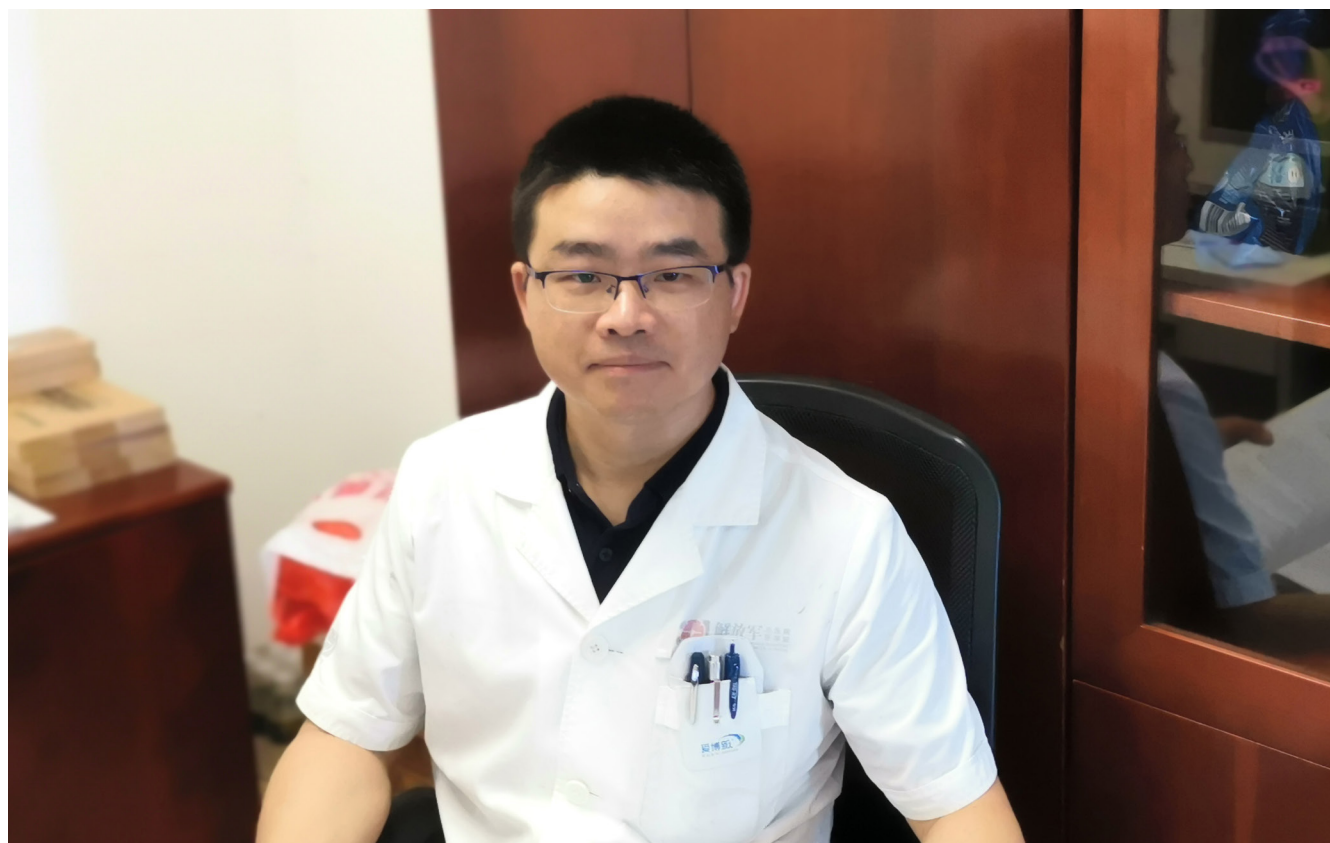


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 12 月 8 日 第 28 卷 第 23 期 (Volume 28 Number 23)



23 / 2020

ISSN 1009-3079



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



述评

- 1167 意外胆囊癌误漏诊原因与临床防治策略

秦建民

临床研究

- 1177 经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病的疗效分析

王珏磊, 南寿山, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌

文献综述

- 1183 简述胃肠动力调节机制的研究进展

于红珍, 付明海, 吉小平, 额尼荣贵

- 1192 代谢性疾病的肠道菌群相关研究进展

李玉丽, 肖嫩群, 谭周进

临床实践

- 1200 经颈静脉肝组织活检术的临床应用

朱义江, 成德雷, 周春泽, 吕维富

- 1206 疑似恶性肿瘤的IgG4相关硬化性胆管炎5例临床分析

雷莉, 李丽, 宋文艳, 刘晖

- 1212 超声内镜与增强MRI术前联合判定直肠癌TN分期的应用价值

徐珊珊, 黄海涛, 徐建磊, 周华玲, 李阳

研究快报

- 1218 老年慢性功能性便秘患者认知性情绪调节策略和忧郁型人格行为分析

宋昌群, 张雨轶, 吴珍

消 息

- 1182 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1205 《世界华人消化杂志》正文要求
1211 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1217 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

颜兵, 主治医师, 初级药师, 医学博士, 解放军总医院海南医院肿瘤科. 从事临床工作6年, 曾获国家留学基金委资助前往西班牙庞培·法布拉大学IMIM研究所进行结肠癌的分子机制研究, 对胃肠道恶性肿瘤发生发展的分子机制、肿瘤干细胞生物学特性及临床胃肠道恶性肿瘤患者的预后关键生物标记物有较深入的研究. 擅长胃癌、结直肠癌、肺癌、乳腺癌等实体肿瘤的临床诊治, 开展手臂港、胸壁港植入术150例次. 曾兼任北京肿瘤防治研究会消化肿瘤分会常务委员及乳腺癌分会、缓和医疗分会、药物不良反应管理分会委员等职. 主持国家自然科学基金、海南省自然科学基金、三亚市医疗卫生科技创新项目等4项课题, 发表学术论文40余篇, 获国家新型实用专利授权1项. 担任《世界华人消化杂志》期刊编委, 为World Journal of Gastroenterology等期刊审稿定稿累计140余次.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-12-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

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

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 23 December 8, 2020

EDITORIAL

- 1167 Causes of misdiagnosis and missed diagnosis and therapeutic and preventive strategies for unexpected gallbladder carcinoma
Qin JM

CLINICAL RESEARCH

- 1177 Efficacy of peroral endoscopic cardiac constriction for gastroesophageal reflux disease
Wang JL, Nan SS, Wang C, Li ZX, Dou GX, Sun GB

REVIEW

- 1183 Progress in research of gastrointestinal motility regulation
Yu HZ, Fu MH, Ji XP, E-Ni RG
- 1192 Intestinal microflora in metabolic diseases
Li YL, Xiao NQ, Tan ZJ

CLINICAL PRACTICE

- 1200 Clinical application of transjugular liver biopsy
Zhu YJ, Cheng DL, Zhou CZ, Lv WF
- 1206 IgG4-related sclerosing cholangitis suspected of being malignant tumors: A case series
Lei L, Li L, Song WY, Liu H
- 1212 Application value of endoscopic ultrasonography combined with enhanced MRI in preoperative staging of rectal cancer
Xu SS, Huang HT, Xu JL, Zhou HL, Li Y

RAPID COMMUNICATION

- 1218 Cognitive emotional regulation strategy and melancholic personality behavior in elderly patients with chronic functional constipation
Song CQ, Zhang YY, Wu Z

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 23 December 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bing Yan, Attending Doctor, Primary Pharmacists, Department of Oncology, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Haitang District, Sanya 572000, Hainan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

意外胆囊癌误漏诊原因与临床防治策略

秦建民

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

秦建民, 教授, 主任医师, 研究方向为肝癌复发、转移机制与纳米靶向药物治疗。

作者贡献分布: 本文由秦建民独立完成。

通讯作者: 秦建民, 博士, 教授, 主任医师, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科, jianminqin@yahoo.com

收稿日期: 2020-01-04

修回日期: 2020-09-21

接受日期: 2020-10-16

在线出版日期: 2020-12-08

Causes of misdiagnosis and missed diagnosis and therapeutic and preventive strategies for unexpected gallbladder carcinoma

Jian-Min Qin

Jian-Min Qin, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 201805, China

Corresponding author: Jian-Min Qin, PhD, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, No. 700 North Moyu Road, Shanghai 201805, China. jianminqin@yahoo.com

Received: 2020-01-04

Revised: 2020-09-21

Accepted: 2020-10-16

Published online: 2020-12-08

Abstract

Laparoscopic cholecystectomy (LC) has been widely used in the treatment of gallbladder diseases. Since the indications for operation are constantly expanding, the intraoperative or postoperative incidence of unexpected gallbladder carcinoma (UGC) is gradually increasing.

The incidence of UGC in LC and open cholecystectomy is 2.09% and 0.91%, respectively. Because gallbladder carcinoma is often accompanied by gallstones or inflammation and lacks specific clinical manifestations, imaging features, and specific serum tumor markers, the preoperative diagnostic rate of gallbladder carcinoma is only 30%, and 30% of cases of gallbladder carcinoma are diagnosed intraoperatively or postoperatively. Pathological T stage, lymph node metastasis, and gallbladder rupture are independent risk factors for the prognosis of patients with UGC. Preoperative imaging combined with serological tumor markers, intraoperative careful exploration, and rapid pathological examination are important measures to reduce the misdiagnosis and missed diagnosis of UGC. For patients with benign gallbladder diseases with a high potential of canceration, performing cholecystectomy in time and strictly grasping the indications for preserving gallbladder for benign gallbladder diseases are important preventive measures to reduce the incidence of UGC.

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

Key Words: Unexpected gallbladder carcinoma; Misdiagnosis and missed diagnosis; Causes; Treatment; Strategy; Prevention

Citation: Qin JM. Causes of misdiagnosis and missed diagnosis and therapeutic and preventive strategies for unexpected gallbladder carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1167-1176
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1167.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i23.1167>

摘要

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)已广泛应用于胆囊疾病治疗, 术中或术后意外发现胆囊癌逐渐增加, LC和开腹胆囊切除术意外胆囊癌

(unexpected gallbladder carcinoma, UGC)发生率分别为2.09%和0.91%。由于胆囊癌多伴有胆囊结石或炎症,早期缺乏特异性临床表现、影像学特征和特异性血清肿瘤标志物,术前胆囊癌确诊率仅30%,30%胆囊癌在术中或术后诊断。病理T分期、有无淋巴结转移、术中是否有胆囊破裂是影响UGC患者预后的独立危险因素。术前影像学联合血清学肿瘤标志物检查,术中仔细探查和快速病理检查,是降低UGC误漏诊的重要措施。对于存在高危因素的胆囊良性疾病患者,及时选择胆囊切除,严格掌握保胆指征,是降低UGC发生率的重要预防措施。

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

关键词: 意外胆囊癌; 误漏诊; 原因; 治疗; 策略; 预防

核心提要: 术前影像学联合血清学肿瘤标志物检查, 术中仔细探查和快速病理检查, 是降低意外胆囊癌(unexpected gallbladder carcinoma, UGC)误漏诊的重要措施。对于存在高危因素的胆囊良性疾病患者, 适时选择胆囊切除, 是降低UGC发生率的重要预防措施。

文献来源: 秦建民. 意外胆囊癌误漏诊原因与临床防治策略. 世界华人消化杂志 2020; 28(23): 1167-1176

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1167.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1167>

0 引言

随着生活水平的不断改善以及诊断技术的提高, 胆囊结石、息肉等疾病发病率逐渐增加, 因胆囊良性疾病行胆囊切除手术亦随之增加。腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)具有微创、术后恢复快等优点, 目前已经成为胆囊良性疾病手术切除的首选方法, 近年来LC技术已广泛应用临床, 术中或术后意外发现胆囊癌发生率逐渐增加。意外胆囊癌(unexpected gallbladder carcinoma, UGC)是指临床上因胆囊良性疾病行胆囊切除, 术中或术后偶然发现的胆囊癌。LC UGC的发生率为0.2%-2%, 占胆囊癌总数50%^[1,2]。国内LC术中和术后UGC发生率为0.17%-0.34%^[3], 低于国外0.22%-0.84%^[4,5]。70%胆囊癌发生与胆囊结石有关, 胆囊结石患者胆囊癌危险度是无结石患者的13.7倍, 由于胆囊癌多伴有胆囊结石或炎症, 缺乏特异性临床表现和血清肿瘤标志物, 导致30%胆囊癌在术中或术后诊断^[6,7], 术前胆囊癌确诊率仅30%, 胆囊癌恶性程度高, 较早出现淋巴结转移和侵犯邻近脏器, 手术切除率低, 5年生存率不足5%^[8-10]。由于UGC手术仅按胆囊良性疾病切除胆囊, 未按恶性肿瘤原则处理, 术后容易导致肿瘤种植、转移淋

巴结肿瘤残留等问题, 严重影响预后。因此早期发现胆囊癌, 减少误漏诊发生, 对UGC选择合理的治疗方法, 是提高胆囊癌疗效和改善预后的关键。

1 UGC的临床特点与早期诊断

1.1 UGC误漏诊原因 胆囊癌发病隐匿, 70%以上合并胆石症, 而胆石症患者胆囊癌发生率为4.5%-14%, 27%-41%胆囊癌患者是以UGC形式被发现^[11,12]。超过1%急性胆囊炎患者并发胆囊癌, 非急性胆囊炎中胆囊癌发生率为0.4%, 以急性胆囊炎为临床表现患者中UGC的发生率高于非急性胆囊炎患者, 急性炎症临床表现极易掩盖胆囊癌的临床表现和影像学表现, 导致术前UGC误漏诊^[13,14]。术前准备时间短、检查不够充分, 是UGC发生误漏诊的主要原因之一。胆囊结石或息肉合并胆囊炎症时B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和/或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对胆囊壁内微小病灶、胆囊壁厚度、胆囊壁与周围组织的界限显示欠清晰, 易掩盖胆囊癌早期的影像学特征。胆囊息肉样病变分为肿瘤性(腺癌和腺瘤)和非肿瘤性(炎性息肉、胆固醇息肉、腺肌增生等), 胆囊腺瘤癌变率为10%-19.3%^[15]。目前影像学 and 血液肿瘤标志物等尚不能判断胆囊息肉样病变是否恶变, 而且腹腔镜手术中医生对胆囊病变无触觉感, 尤其胆囊癌早期病变未侵犯浆膜层时, 术中更难以发现异常。若存在急性炎症、充血、水肿、粘连等病理变化时, 术前、术中诊断更加困难、容易误漏诊。

1.2 重视术前影像学 and 肿瘤标志物检查在早期胆囊癌诊断中的作用 超声简便易行、敏感性高, 是诊断胆囊疾病的首选检查方法, 准确率与检查设备、操作医生技术和临床经验密切相关。增强CT与MRI、磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查能客观反映胆囊与胆管影像全貌和邻近脏器关系, 对临床治疗方案的制定具有重要参考价值。胆囊癌早期检出率仅为8.3%, 超声、CT、MRI诊断准确率分别为63.8%、58.3%、72.2%, 超声、CT和MRI联合诊断准确率为86.1%。超声及MRI对胆囊腔内病变显示优于CT。CT、MRI对合并周围脏器浸润的显示较超声清晰, MRI能够更加敏感分辨血管及肿大淋巴结^[16]。早期胆囊癌尤其合并结石者, B超诊断的敏感性下降, 仅为53%, 彩色多普勒超声对小结节型胆囊癌, 以最大血流速度 $V_{max} \geq 0.2$ m/s作为判断恶性病变的指标, 敏感性为81.8%, 特异性为98.5%, 准确性为96%; 若以阻力指数 $RI > 0.6$ 作为判断恶性病变的指标, 其敏感性为72.7%, 特异性为98.5%, 准确性为94.7%^[17,18]。超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)诊断胆囊癌符

合率为92.31%, 优于彩色多普勒超声, CEUS对于肿瘤性壁增厚的胆囊癌诊断敏感性、特异性、准确率分别为84.6%、100%、98.4%^[19,20]。谐波对比增强超声内镜(contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography, CEH-EUS)对壁厚型胆囊癌诊断的敏感性、特异性、准确率分别为89.6%、98%和94.4%, 敏感性高于超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS); CEH-EUS对胆囊恶性结节样病变诊断的敏感性、特异性、准确率分别为100.0%、94.4%和95.8%, 表明CEH-EUS对于区分胆囊良恶性病变具有重要的临床应用价值^[21,22]。CEH-EUS对直径大于1 cm息肉样胆囊癌诊断的敏感性和特异性分别为93.5%和93.2%优于EUS(90%、91.1%)^[23]。增强CT对胆囊癌诊断符合率为84.35%, 与超声相比, CT在胆囊癌和慢性胆囊炎、胆囊息肉的鉴别诊断以及临床分期和可切除性判断等方面具有更强的优势, 对胆囊癌的总确诊率高于超声^[24]。MRI对胆囊癌术前诊断符合率为91.57%, 肝脏直接浸润诊断符合率为70.45%, 淋巴结转移敏感性为64.51%, MRI弥散加权胆囊癌的诊断敏感性和特异性分别为83.3%和100%^[25,26]。MRI结合MRCP更能敏感地显示胆囊癌及其与邻近脏器受累情况, 清晰地显示肝内外胆管受累所致胆道梗阻征象, 有利于准确评估肿瘤局部浸润范围。MRI在区分胆囊癌T1期(肿瘤局限于黏膜层)和T2期(肿瘤局限于黏膜肌层)敏感性(84.9%)优于CT(83.9%)和EUS(79.5%)^[27,28]。正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT作为一种功能及解剖显像, 胆囊癌诊断准确率为95.9%, 淋巴结转移为85.7%, 远处转移为95.9%, 术后局部残余癌诊断敏感性和特异性分别为78%和80%, 表明PET-CT对胆囊癌诊断、淋巴结、远处转移和疗效评估具有重要价值^[29,30]。浸润型胆囊癌误漏诊率最多, 为63.16%, 与病灶较小、侵及肌层, 影像学检查早期难以清晰发现有关; 结节型胆囊癌易将病灶误认为是结石、息肉, 肿块型胆囊癌易误诊为胆汁分层改变^[31]。

目前胆囊癌缺乏一种特异性公认的血清学肿瘤标志物, 虽然现有的一些血清学肿瘤标志物对胆囊癌早期诊断缺乏特异性, 但这些肿瘤标志物表达水平的异常对早期胆囊癌的诊断具有一定参考价值。CA242对胆道恶性肿瘤的敏感性优于CA19-9、CEA, 其敏感性、特异性分别为84%、98.7%, 是目前已知的胆道肿瘤最敏感肿瘤标志物^[32,33]。CA19-9对胆囊癌诊断阳性率为32%, CEA对胆囊癌诊断阳性率为26%, 二者联合检测阳性率为64%^[34]。术前CEA、CA19-9双阴性组、单独CA19-9阳性组、单独CEA阳性组和CEA、CA19-9双阳性组的胆囊癌患者R0切除率分别为86.1%、73.1%、71.4%、45.1%, 术后5年生存率分别为36.7%、5.6%、9.5%、0,

其中CEA、CA19-9双阴性组患者R0切除率较高、预后最好, 建议积极行根治性手术治疗, 而CEA、CA19-9双阳性组患者R0切除率偏低、预后较差, 且常合并有临近脏器和淋巴结转移, 是否需要行扩大性手术切除范围需要综合评估, 谨慎选择^[35]。四个标志物联合检测有助于胆囊癌早期诊断、治疗效果和预后评估^[36]。超声联合血清CA19-9、CEA诊断胆囊癌敏感性为90%, 特异性92%, 高于单纯B超或血清CA19-9、CEA检查^[37]。术前血清CA125和CA19-9水平高的胆囊癌患者中位生存时间明显短于低水平者($P<0.05$), 但术前血清CEA水平与总体生存时间无关($P>0.05$), 术前血清CA19-9及CA125可以作为胆囊癌诊断及预后判断指标^[33,38]。影像学联合血清学肿瘤标志物检查, 对于提高胆囊癌早期检出率, 降低UGC发生率, 具有重要的临床应用价值。

2 术中仔细探查和快速病理检查是降低UGC误漏诊的重要措施

对于高危的胆囊癌患者, 尤其术前影像学或/或血清肿瘤标志物异常, 高度怀疑胆囊癌的患者实施胆囊切除术, 应仔细操作, 尽可能避免术中胆囊破裂、胆汁外溢情况发生, 如果局部炎症粘连严重, LC操作切除困难, 及时中转开腹, 保证胆囊切除的完整性, 术中对肝脏结节或肿大淋巴结获取组织病理检查。UGC的诊断主要依赖于手术中病理检查。术中发现胆囊内有肿块或胆囊壁有浸润性或增厚性改变时应快速冰冻病理检查, 术中快速病理检查诊断胆囊癌的特异度和灵敏度分别为100%和65%, 对于胆囊原位癌诊断率为42%^[39,40]。因此术中发现胆囊异常, 胆囊切除后标本均应常规剖开检查, 仔细观察和触摸胆囊壁有无异常肿块、硬结以及局限增厚情况, 胆囊黏膜是否规则、完整, 有无溃疡、中断、增厚突起、皱缩变硬, 胆囊黏膜有无灰白色颜色改变, 和乳头状物附着等。病变处或可疑病变处组织多点全层取材, 尤其病变与胆囊粘膜交汇处组织, 减少漏诊率, 提高快速病理准确率。

3 UGC治疗方法的选择

3.1 术中或术后病理分期是选择UGC治疗方法的重要依据 由于胆囊壁生理解剖结构特殊, 仅有黏膜层与肌层直接相连, 而无黏膜下组织, 且肌层薄弱, 使胆囊癌易侵犯肌层而突出浆膜外, 造成周围局部组织器官受^[41,42]。15%-20%胆囊癌是在术中探查或术后病理检查发现, 而在胆囊癌得到确诊时, 仅有20%患者病变局限于胆囊壁内, 80%已侵犯临近组织或出现远处转移^[43]。胆囊癌患者预后与肿瘤是否R0切除、淋巴结转移、病理T分期、血管侵犯等因素密切相关, 由于初次手术仅行单纯

胆囊切除缺乏淋巴结、临近脏器是否有转移等资料, 无法完成TNM分期准确评估, 因此将病理T分期作为UGC危险因素评估和治疗方法选择的重要依据^[44-46]. TNM分期中原发肿瘤T分期^[47]: (1)Tis为黏膜原位癌; (2)T1为肿瘤侵犯黏膜固有层(T1a)或肌层(T1b); (3)T2为肿瘤穿透肌层, 但未侵犯浆膜或肝脏; (4)T3为肿瘤穿透浆膜层, 或直接侵犯肝脏和(或)一个邻近器官; (5)T4为肿瘤侵犯门静脉主干或肝动脉, 或直接侵犯两个或以上肝外器官. UGC中T2期肿瘤最常见, 占47%, T3期与T1期分别位25.1%、23%, T4期与Tis期较少见, 分别为4.2%、2.4%^[47]. 由于术中冰冻病理检查取材范围局限性, 不可能涉及整个胆囊壁, 而且冰冻病理检查难以区分黏膜不典型增生与胆囊局灶癌变, 导致术中冰冻病理检出癌细胞灵敏度为64%-84.2%, 灵敏度随肿瘤浸润深度增加而增加. 术中冰冻病理检查评估Tis期灵敏度为40%, T2及T3期肿瘤灵敏度为83%, 术中冰冻病理检查对癌细胞侵犯深度的评估准确性为70%-85.7%, 对胆管切缘阳性诊断误差率为25%^[48-50]. 胆囊癌淋巴结转移与肿瘤浸润深度(T分期)密切相关, 淋巴结转移和淋巴管侵犯在T1b期中分别为15.7%、18.4%, T2、T3、T4期淋巴结转移阳性率随T分期逐渐增加, 分别为46%-48%、72%和80%, 淋巴结转移程度与患者预后明显相关, pN0、pN1、pN2及pN3期胆囊癌患者5年生存率分别为60.3%、30%、16.8%及5.9%; T1a期、T1b期、T2期、T3期患者5年累积生存率分别为95.7%、90%、75%、40%, 随T分期和淋巴结转移增加胆囊癌生存率逐渐降低^[51,52]. UGC行LC后肿瘤复发和腹膜种植发生率为10%-29%, 胆漏发生率为22%, 癌细胞可能会通过漏出的胆汁种植于腹膜、大网膜、皮肤切口或其他器官表面, 造成腹腔种植转移或切口转移, 胆囊破溃胆汁漏出是切口及腹膜转移的主要原因, 是影响Tis及T1期UGC预后的重要因素^[53-57]. 病理T分期、有无淋巴结转移、术中胆囊破裂是影响UGC患者预后的独立危险因素^[52], 因此术中或术后病理分期是评估UGC严重程度和制定治疗方案的客观依据.

3.2 坚持循证医学原则, 合理选择UGC治疗方法 术中或术后发现UGC, 依据术中探查情况、淋巴结和肿瘤组织病理检查结果, 需要术中及时中转开腹或腹腔镜胆囊癌根治切除术, 以及术后再次行胆囊癌根治性手术. Tis期、T1a期胆囊癌肿瘤未侵及肌层, 淋巴结转移率为2.5%, 84%UGC患者行单纯胆囊切除术, 其中46%采用LC, 单纯胆囊切除术后肿瘤复发率为1.1%-3.7%, 5年生存率为90%-100%^[57,58-60]. 术中胆囊完整切除, 无破溃及胆汁溢出, 单纯切除胆囊即达到根治效果, 无需常规行胆囊床肝脏楔形切除和肝十二指肠韧带淋巴结清扫, 术后1、3、5年累计生存率分别为100%、96.2%、

96.2%^[61-63]. T1b期UGC侵及胆囊肌层, 胆囊床侧胆囊没有浆膜层, 癌细胞通过胆囊静脉回流入肝脏致肝床微转移, 肿瘤肝床微转移距离不超过1.6 cm, 需行距胆囊床2 cm以上肝组织切除, 获得肿瘤根治性切除. 淋巴结转移首先累及胆囊三角淋巴结及沿胆总管分布的淋巴结, 淋巴结转移率15.7%, 淋巴管浸润率为18%. 术中常规行13a淋巴结活检, 若13a淋巴结活检阴性, 行12组和8组淋巴结清扫; 若13a淋巴结活检阳性, 则行扩大淋巴结清扫, 包括12组、8组、13组和9组淋巴结^[64,65]. T1b期UGC患者术后1、3、5年累积生存率分别为100%、89.7%和82.8%. T1b期胆囊癌根治术后淋巴结转移率仅为1.4%, 扩大切除并未增加T1b期胆囊癌的长期生存率, 根治切除术后5年生存率为83.3%, 与开腹胆囊切除、LC术后5年生存率84.4%、68.8%相比, 无显著性差异($P>0.05$)^[59,66-69]. 但多数研究发现T1b期UGC出现淋巴管、神经侵犯发生率分别为12%、2.5%, 远高于T1a期的2.5%、0.4%. T1b期UGC行单纯胆囊切除术后肿瘤残留发生率为10%, 胆囊癌根治手术使T1b期胆囊癌5年生存率由42%增加为79%, 肿瘤复发率由24.5%降低为8.6%, 差异具有显著性($P<0.05$)^[59,67]. 因此基于T1b期UGC病理和生物学行为特点, 笔者认为对于T1b期UGC行胆囊癌根治性切除术是合理的选择.

T2期UGC侵犯胆囊肌层及周围结缔组织, 但未突破浆膜层或未侵及肝脏, 胆囊癌细胞经胆囊静脉回流入肝脏, 回流肝脏范围距胆囊床2-5 cm, 且至少有1个方向范围 >4 cm. 31% T2期胆囊癌患者合并肝转移, 因此对于T2期UGC患者常规行肝脏IVb和V段切除^[65,70]. T2期UGC中将胆囊腹腔游离侧肿瘤分为T2a期, 肝脏侧分为T2b期, T2a期淋巴结转移、神经侵犯和血管侵犯概率远低于T2b期胆囊癌. T2a期UGC患者接受根治性切除术5年生存率(70.5%), 与未行肝切除的患者(54.8%)无显著性差异, 而T2b期UGC患者行根治性切除术后5年生存率为80.3%, 明显高于未行肝切除30%; T2a期胆囊癌术后3年、5年存活率(73.7%、64.7%)显著高于T2b期(52.1%、42.6%), T2a期胆囊癌预后优于T2b期胆囊癌^[71,72]. T2期胆囊癌中神经浸润发生率为25%-35%, 淋巴结转移率为19%-62%, 术中先行16组淋巴结病理检查, 若为阳性表明已有远处转移, 仅行姑息治疗; 若16组淋巴结阴性, 再行13a组淋巴结活检, 13a组淋巴结活检阳性者, 则行8组、12组、13a组、9组淋巴结和神经纤维组织清扫; 13a组淋巴结活检阴性者, 需要清扫8组、12组淋巴结和神经纤维组织; T2期胆囊癌患者术中行淋巴结清扫和未清扫术后5年生存率分别为50%、10%, 有显著性差异($P<0.05$)^[65,73,74]. 由于T2期UGC行单纯胆囊切除术后肿瘤残留率为40%, 单纯胆囊切除术后5年生

存率显著低于胆囊癌根治术(38% vs 78%), 胆囊癌根治性切除术显著提高T2期UGC患者生存率^[75-77], T3期UGC神经浸润发生率为25%-35%, 36.4%患者出现肝脏转移, 淋巴结转移发生率为45%-70%, 肿瘤残留发生率为36%, 单纯胆囊切除术后5年存活率(8%-19%)显著低于胆囊癌根治术(34%-40%)^[74,78,79], 因此T3期胆囊癌需行胆囊癌扩大根治术, 包括胆囊肿瘤切除、受累部分肝脏切除、临近脏器组织联合切除及淋巴结清扫, 达到R0切除的T3期胆囊癌患者术后5年生存率可达到60.6%^[80,81]。由于T4期胆囊癌肿瘤累及临近或远处多个脏器组织, 淋巴结转移率高达67%-80%, 预后差, 但对于部分患者可行扩大性根治性手术, 包括受累肝脏的半肝以上切除、联合临近受累脏器、动脉或静脉切除、扩大淋巴结范围清扫, 可改善其预后^[80,82]。对于UGC是否需要肝外胆管切除, 与肿瘤部位、胆囊管切缘是否受侵有关, 如果术中发现肿瘤累及胆囊管或病理检查胆囊管残端肿瘤残留, 则需要肝外胆管切除。对于胆囊颈部或胆囊管癌患者, 胆囊管易经肝十二指肠韧带侵犯至胰头、主动脉旁淋巴组织及肝脏Glisson鞘, 胆囊管癌对周围神经、淋巴结/管、血管的侵犯比例明显高于胆囊底、体部癌, 胆囊管癌3、5年生存率明显低于胆囊底、体部癌, 胆囊管癌要比同期的其它部位胆囊癌手术范围更大, 无论任何分期均需要行联合肝外胆管切除的胆囊癌根治术, 降低术后复发率, 改善预后^[83,84]。

术后发现UGC需要再次手术的胆囊癌患者, 再次手术的时机一直是临床医生关注的问题。肿瘤的转移发生在第1次手术后30 d内, 建议再次手术间隔时间为第1次手术后6 wk内^[64,85]。虽然Butte等^[86]研究发现UGC首次行胆囊切除术与二次切除的时间间隔长短对预后无明显影响, 首次手术方式(LC、开腹胆囊切除、LC+中转开腹、剖腹探查等)对再次根治性切除患者生存率无显著影响, 但大多数研究认为再次手术应在初次手术后1-4 wk内实施为宜^[87,88]。Du等^[89]分析UGC术后2 wk内、2 wk-1 mo和超过1 mo再次行根治性手术, 结果发现2 wk内再次手术术后1、3、5年累积生存率分别为94.6%、69.6%和41.4%($P<0.01$), 但2 wk-1 mo和超过1 mo再次行根治性手术后生存期之间无显著性差异($P>0.01$), 2 wk内再次手术术后生存期优于2 wk后手术, 建议UGC再次手术时间宜在2 wk内进行, 延迟手术可使肿瘤播散, 失去根治性手术机会。孟强芳等^[90]研究发现UGC术后生存期与初次手术T分期、病理分化程度、有无病灶残留、二次术后N分期及切缘有关, 而与性别、年龄及二次手术时间无关, 初次手术有无病灶残留和二次术后手术切缘是影响UGC预后重要因素。无病灶残留UGC患者预后与二次手术时间无关, 但对有病灶残留的UGC

患者, 手术时间越早, 患者预后越好, 二次手术力求达到R0切除。术后依据病理分期决定是否需要化疗和/或局部放疗, 对于无法根治性切除的患者术后依据肿瘤生物学行为和基因检测结果, 针对高肿瘤负荷、高微卫星不稳定性、DNA错配修复的UGC患者, 联合化疗、分子靶向药物、pembrolizumab单抗、放疗等综合性治疗, 延长患者生存期。

4 心理支持在UGC患者康复中具有不可忽视的重要作用

LC或开腹胆囊切除术后发现UGC, 患者在术后短期内需要接受第二次手术, 短期内再次手术作为一种强烈的心理应激源, 导致患者紧张、恐惧、焦虑和悲观等不良心理反应, 严重者出现失眠、食欲减退、失去生活信心等负面情绪, 这种心理状态直接影响患者术后康复和疗效, 因此根据患者心理状态评估, 制定针对性心理干预计划, 通过耐心、细致的心理疏导, 解答患者提出的各种问题, 消除内心疑虑、恐惧和悲观情绪, 提高患者对疾病以及再次治疗手术方式的了解, 建立良好的支持性家庭社会关系, 消除紧张、焦虑的负面情绪^[91]。有效的心理支持可消除患者的心理问题, 通过音乐疗法、心理暗示法、转移注意力法等缓解患者负性情绪, 必要时让手术成功UGC患者面对面分享经验, 帮助患者树立治疗信心, 增强患者对抗疾病的信心^[92]。

5 重视胆囊癌的早期预防, 降低UGC发生率

国内胆囊癌伴发胆囊结石为20%-82.6%, 国外胆囊癌伴发胆囊结石为54.3%-100%, 胆囊结石患者发生胆囊癌危险度是无胆囊结石的13.7倍, 结石<1 cm患癌概率为1%, 结石2-2.2 cm为2.4%, 结石>3 cm为10%, 胆囊结石反复机械刺激、合并细菌感染、胆汁中毒素刺激诱发胆囊癌发生^[93-95]。胆囊腺癌占胆囊息肉样病变8.4%-16.4%, 胆囊腺瘤的癌变率为19.3%-58.8%^[96,97]。胆囊息肉病变直径>14.5 mm应高度怀疑癌变, T1期胆囊癌病变平均直径为20.5 mm±5.8 mm, 超过27 mm则可能在T2期及以上, 表明胆囊息肉样病变大小与胆囊癌发生有一定的相关性^[98]。胆囊腺瘤直径>1 cm腺瘤恶变几率更高, 胆囊腺肌病为癌前病变, 具有癌变倾向^[99,100]。

胆囊癌发生的高危因素^[101,102]: (1)年龄≥60岁, 慢性胆囊炎、胆囊结石病史≥10年, 疼痛反复发作; (2)胆囊充满型结石或结石占据胆囊腔50%以上, 结石直径≥2 cm; (3)长期胆囊结石伴胆囊萎缩, 或伴胆囊壁增厚、钙化, 尤其瓷化胆囊; (4)单个广基、无蒂的息肉, 直径>1 cm, 近期明显增大; (5)胆囊结石合并胆囊息肉; (6)糖尿病合并胆囊结石, 反复发作; (7)胆囊腺肌症、胆囊黄色肉芽肿性胆囊炎、胆囊腺瘤。对于胆囊结石或/和胆囊

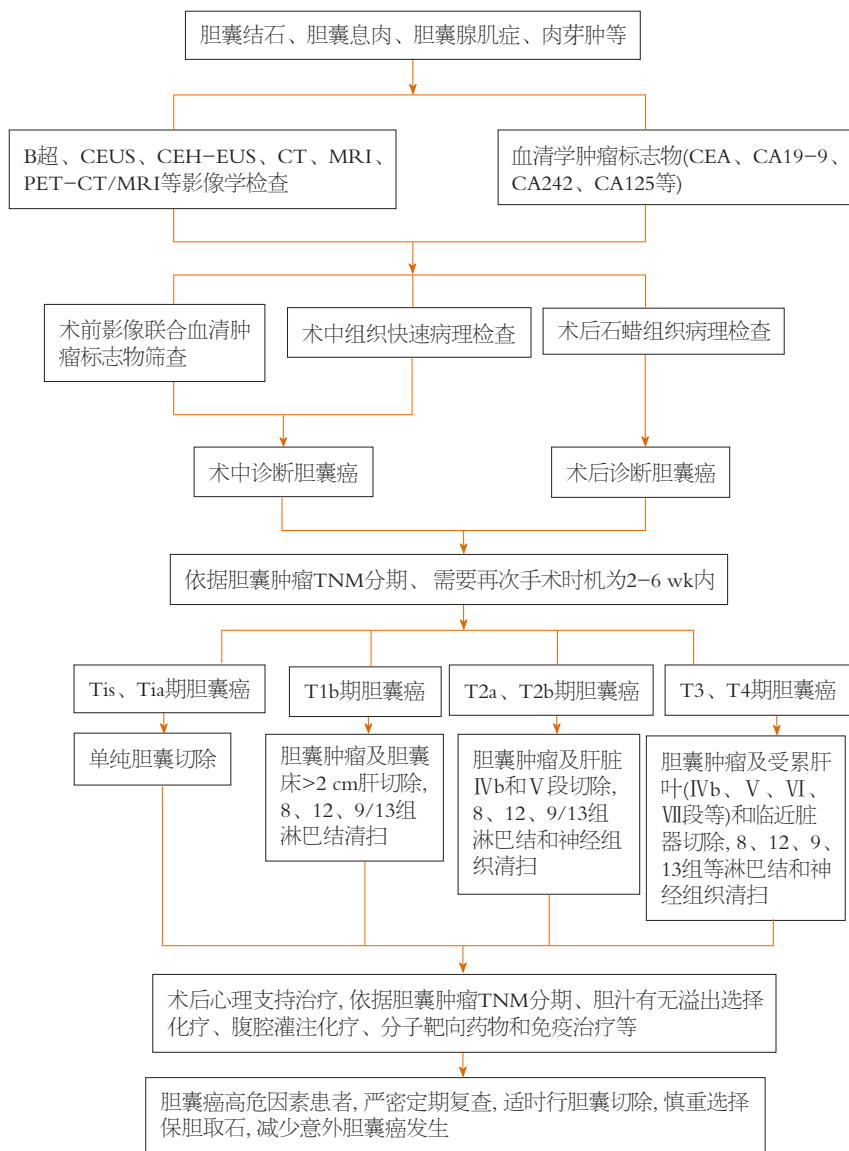


图1 意外胆囊癌临床诊治流程. CEUS: 超声造影; CEH-EUS: 谐波对比增强超声内镜; CT: 计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像; PET: 正电子发射断层扫描.

息肉患者腹痛失去原有的诱因与规律性, 疼痛时间明显延长; 无症状的胆囊息肉、萎缩性胆囊炎近期出现明显持续性疼痛; 明显的饮食减少、乏力、体重下降而又排除胃肠道疾病等情况时, 应警惕胆囊癌变发生^[103]. 对高危因素的胆囊良性疾病患者, 应做到术前结合B超、CEUS、CA19-9、CA125、CEA等进行初步筛选, 必要时行CT、MRI、CEH-EUS、PET-CT等影像学检查进行定位诊断, 以实现早期诊断胆囊癌. 对于结石性萎缩胆囊炎、瓷化胆囊或直径1 cm以上的胆囊息肉、腺瘤、腺肌症, 以及胆囊结石合并胆囊息肉者, 不管息肉大小或有无症状, 因为胆囊结石反复刺激胆囊黏膜和息肉, 双重危险因素会增加胆囊癌发生, 均应积极行预防性胆囊切除, 降低胆囊癌的发生率.

胆囊具有储存、浓缩胆汁和收缩功能, 以及复杂的

化学和免疫功能, 胆汁进入胆囊进行存储和浓缩(浓缩后的胆汁比肝胆汁浓缩30倍), 胆囊具有重要的调节消化功能, 胆囊切除术后胆汁持续排入肠道, 因此胆汁返流性胃炎的机会增加, 进食时无足够的胆汁, 影响肠道消化降解及细菌调节功能, 从而引起消化不良、腹胀、腹泻等症状^[104]. 另外胆囊切除术后胆盐代谢异常和自主神经功能紊乱, 胆道压力改变使胆管内流体压力失去了缓冲作用, 导致胆总管内压力增高, 引起胆总管代偿性扩张, 胆汁容易在胆管内形成涡流产生结石. 胆汁压力改变、涡流形成及胆汁返流引起胆管下端局部慢性炎症水肿, 导致Oddi括约肌狭窄和缩窄性 Vater乳头炎, 引起腹痛等症状^[105]. 胆囊切除术后胆管损伤发生率为0.6%-1.5%, 因胆管损伤所致病死率为6%^[106,107]. 胆囊切除术后结肠癌发生危险性增加1.34倍, 尤其右半结肠癌

增加1.88倍,多发生于胆囊切除术后10-15年^[108]。由于胆囊切除术后这些因素的影响,近年来腹腔镜保留胆囊取石、息肉摘除术作为治疗胆囊结石、息肉等胆囊良性疾病的治疗方法之一,具有创伤小、恢复快、并发症少等特点,在临床上应用逐渐增多,但UGC与结石、息肉术后再复发逐渐成为胆囊保留取石或息肉摘除手术后不可避免的问题,成为制约胆囊保留性手术发展的重要因素,保留胆囊息肉摘除后息肉复发率0.1%,胆囊结石复发率为3.9%,UGC发生率为0.53%^[109]。由于保胆手术中的胆囊切开、术中反复冲洗和挤压胆囊、术中胆道镜、腔内超声检查等方法的运用,将难以避免造成胆汁外溢,如果存在恶性肿瘤时有促进肿瘤腹腔转移的可能,恶变的胆囊息肉摘除术后可能存在基底部肿瘤残留。

因此,对于有胆囊结石或/和息肉的患者有强烈保胆治疗愿望时,应严格掌握保胆手术的指征,对于存在胆囊癌高危因素的胆囊良性疾病不宜采用保胆手术治疗,不应将患者主观保胆愿望作为保胆治疗的附加条件,严格掌握保胆手术的技术规范和适应证,术前需要影像学和血肿瘤标记物等严格筛查,加强术中对可疑胆囊壁病变或息肉快速病理检查,降低UGC发生率。

6 结论

UGC是在胆囊切除术中或术后意外发现的,由于UGC临床上常以胆囊结石、慢性胆囊炎表现为主,早期缺乏特异性临床表现、影像学特征和特异性血清肿瘤标志物,导致早期确诊困难,易误诊或漏诊。随着LC临床应用和手术指征不断扩大,UGC发生率逐渐增加,如何降低UGC发生率和处理好不同分期的UGC,是目前临床医生面临的主要问题,只有加强规范化的临床诊治流程,才能有效降低UGC发生率,提高临床疗效(图1)。虽然现在的影像学检查和血清肿瘤标志物虽然缺乏特异性,但这些辅助检查的异常表现能够为临床胆囊癌早期诊断提供重要的参考价值,尤其对于存在胆囊癌高危因素的患者,临床医生要引起足够的重视。与术前已确诊的胆囊癌相比,因为UGC仅行单纯胆囊切除,未按恶性肿瘤原则实施手术,而且不同病理分期临床处理具有相对特殊性,因此需要采用个体化的治疗方案,选择合适的治疗时机和方法,术后加强患者心理支持和其它辅助治疗,才能提高UGC疗效。

7 参考文献

- 1 Konstantinidis IT, Deshpande V, Genevay M, Berger D, Fernandez-del Castillo C, Tanabe KK, Zheng H, Lauwers GY, Ferrone CR. Trends in presentation and survival for gallbladder cancer during a period of more than 4 decades: a single-institution experience. *Arch Surg* 2009; 144: 441-7; discussion

- 447 [PMID: 19451486 DOI: 10.1001/archsurg.2009.46]
- 2 Tania O, Jain M, Khanna S, Sen B. Incidental carcinoma gall bladder during laparoscopic cholecystectomy for symptomatic gall stone disease. *Surg Endosc* 2009; 23: 2041-2046 [PMID: 18443860 DOI: 10.1007/s00464-008-9950-8]
- 3 孙谷, 赵翰林, 陆文熊, 孙耀明, 白剑锋, 付赞. 重视腹腔镜胆囊切除术中胆道隐性疾病的发现与处理. *肝胆外科杂志* 2001; 9: 112-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2001.02.016]
- 4 Suzuki K, Kimura T, Ogawa H. Long-term prognosis of gallbladder cancer diagnosed after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000; 14: 712-716 [PMID: 10954815 DOI: 10.1007/s004640000145]
- 5 Frauenschuh D, Greim R, Kraas E. How to proceed in patients with carcinoma detected after laparoscopic cholecystectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 495-500 [PMID: 11201004 DOI: 10.1007/s004230000177]
- 6 张林, 邹声泉. 胆囊癌和胆囊结石相关危险性的分析. *临床外科杂志* 2003; 11: 214-215 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2003.04.011]
- 7 毕旭东, 付晓光, 白光. 原发性胆囊癌的手术治疗. *中国普通外科杂志* 2005; 14: 112-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6947.2005.01.023]
- 8 Lilic N, Addison B, Hammodat H. Gallbladder carcinoma: a New Zealand centre's 10-year experience with presentation, ethnic diversity and survival rate. *ANZ J Surg* 2015; 85: 260-263 [PMID: 24438645 DOI: 10.1111/ans.12503]
- 9 Gourgoutis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 252-264 [PMID: 18466866 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.11.011]
- 10 Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Viganò L. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Biliary Lithiasis* 2008; 249-253 [DOI: 10.1007/978-88-470-0763-5-20]
- 11 Alexander S, Lemmens VE, Houterman S, Nollen L, Roumen R, Slooter GD. Gallbladder cancer, a vanishing disease? *Cancer Causes Control* 2012; 23: 1705-1709 [PMID: 22926299 DOI: 10.1007/s10552-012-0049-0]
- 12 董臣. 意外胆囊癌治疗的研究进展. *中国普通外科杂志* 2014; 23: 236-239 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.019]
- 13 Kim SH, Jung D, Ahn JH, Kim KS. Differentiation between gallbladder cancer with acute cholecystitis: Considerations for surgeons during emergency cholecystectomy, a cohort study. *Int J Surg* 2017; 45: 1-7 [PMID: 28716660 DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.07.046]
- 14 Park TJ, Ahn KS, Kim YH, Kim TS, Hong JH, Kang KJ. The optimal surgical resection approach for T2 gallbladder carcinoma: evaluating the role of surgical extent according to the tumor location. *Ann Surg Treat Res* 2018; 94: 135-141 [PMID: 29520347 DOI: 10.4174/astr.2018.94.3.135]
- 15 徐舰. 原发性胆囊癌影像学误诊分析. *中国药物经济学杂志* 2014; 99-100
- 16 陈杨, 刘璐. 胆囊癌的影像诊断与临床病理对照研究. *中国CT和MRI杂志* 2018; 16: 11-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.02.004]
- 17 Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Ben-Porat L, Blumgart LH, Fong Y. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 310-315 [PMID: 14993027 DOI: 10.1245/aso.2004.03.011]
- 18 程怡, 岳梅, 孟洋. 彩色多普勒超声对胆囊息肉样病变的鉴别诊断价值. *中国全科医学杂志* 2008; 11: 699-701 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2008.08.026]
- 19 伍瑛, 杜联芳, 李凡, 何颖倩, 张会萍. 超声造影鉴别诊断胆囊良恶性病变的价值. *临床超声医学杂志* 2010; 12: 238-240 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2010.04.007]
- 20 Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Choi SH. Clinical usefulness of endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of gallbladder wall thickening. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 508-515 [PMID: 21879282 DOI: 10.1007/s10620-011-1870-0]

- 21 Imazu H, Mori N, Kanazawa K, Chiba M, Toyozumi H, Torisu Y, Koyama S, Hino S, Ang TL, Tajiri H. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of gallbladder wall thickening. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1909-1916 [PMID: 24664415 DOI: 10.1007/s10620-014-3115-5]
- 22 Sugimoto M, Takagi T, Konno N, Suzuki R, Asama H, Hikichi T, Watanabe K, Waragai Y, Kikuchi H, Takasumi M, Ohira H. The efficacy of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in diagnosing gallbladder cancer. *Sci Rep* 2016; 6: 25848 [PMID: 27162097 DOI: 10.1038/srep25848]
- 23 Choi JH, Seo DW, Choi JH, Park DH, Lee SS, Lee SK, Kim MH. Utility of contrast-enhanced harmonic EUS in the diagnosis of malignant gallbladder polyps (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 484-493 [PMID: 23642490 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1328]
- 24 朱铨, 周海伟, 王红梅, 郝笑娟, 王昊. 超声造影与增强CT在胆囊疾病诊断中的对比分析. *医学影像学杂志* 2011; 21: 65-68 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9011.2011.01.023]
- 25 杨新焕, 袁曙光, 闫东, 郝建成, 郝金刚. 原发性胆囊癌的MRI诊断. *放射学实践杂志* 2010; 25: 174-177 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0313.2010.02.016]
- 26 Sugita R, Yamazaki T, Furuta A, Itoh K, Fujita N, Takahashi S. High b-value diffusion-weighted MRI for detecting gallbladder carcinoma: preliminary study and results. *Eur Radiol* 2009; 19: 1794-1798 [PMID: 19190910 DOI: 10.1007/s00330-009-1322-9]
- 27 杨新焕, 闫东, 袁曙光, 杨有. 原发性胆囊癌的MRI、MRCP. *实用放射学杂志* 2010; 26: 36-39 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2010.01.010]
- 28 Kim SJ, Lee JM, Lee ES, Han JK, Choi BI. Preoperative staging of gallbladder carcinoma using biliary MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 314-321 [PMID: 24470425 DOI: 10.1002/jmri.24537]
- 29 Ramos-Font C, Gómez-Río M, Rodríguez-Fernández A, Jiménez-Heffernan A, Sánchez Sánchez R, Llamas-Elvira JM. Ability of FDG-PET/CT in the detection of gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2014; 109: 218-224 [PMID: 24165875 DOI: 10.1002/jso.23476]
- 30 Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 90-97 [PMID: 14746840 DOI: 10.1016/j.gassur.2003.10.003]
- 31 侯梅华, 田广磊, 黄建国. 38 例意外胆囊癌的CT 和MRI 影像分析. *影像研究与医学应用杂志* 2018; 2: 120-121
- 32 Rana S, Dutta U, Kochhar R, Rana SV, Gupta R, Pal R, Jain K, Srinivasan R, Nagi B, Nain CK, Singh K. Evaluation of CA 242 as a tumor marker in gallbladder cancer. *J Gastrointest Cancer* 2012; 43: 267-271 [PMID: 21573879 DOI: 10.1007/s12029-011-9288-7]
- 33 Wang YH, Feng FL, Zhao XH, Ye ZX, Zeng HP, Li Z, Jiang XQ, Peng ZH. Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4085-4092 [PMID: 24744600 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.4085]
- 34 王强, 祁晶晶, 胡兰英. 血清肿瘤标志物联合检测在胆囊癌诊断中的临床意义. *国际检验医学杂志* 2016; 37: 106-107 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.01.050]
- 35 温志坚, 张宝华, 黄军利, 夏晓刚, 曾建军, 王志斌, 李文岗. 联合应用癌胚抗原和糖类抗原19-9提高胆囊癌预后判断的临床意义. *国际外科杂志* 2017; 44: 661-667 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2017.10.005]
- 36 何丽琳, 沈永祥. 四项肿瘤标志物联合测定对胆囊癌患者预后的影响. *检验医学与临床杂志* 2018; 15: 1014-1017 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.041]
- 37 高磊, 湛松霖, 王光霞. 超声联合CA19-9及CEA检测对胆囊癌早期诊断准确性的影响. *中国中西医结合外科杂志* 2017; 23: 239-242 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2017.03.005]
- 38 汪功理, 安丹, 仵正. 术前血清CA19-9、CA125及CEA水平与胆囊癌手术预后的相关性研究. *临床医学研究与实践杂志* 2017; 2: 7-11 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.2017131003]
- 39 Aoki T, Tsuchida A, Kasuya K, Inoue K, Saito H, Koyanagi Y. Is frozen section effective for diagnosis of unsuspected gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy? *Surg Endosc* 2002; 16: 197-200 [PMID: 11961639 DOI: 10.1007/s004640080207]
- 40 刘俊, 刘菊元, 晏俊, 田启维. 腹腔镜胆囊切除术意外胆囊癌的诊治与疗效. *中国普通外科杂志* 2012; 21: 985-988
- 41 陈杨, 刘璐. 胆囊癌的影像诊断与临床病理对照研究. *中国CT和MRI杂志* 2018; 16: 11-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.02.004]
- 42 龚志高. CT和MRI对中晚期胆囊癌周围脏器侵袭和转移的诊断价值. *中国医药指南杂志* 2016; 14: 163-164
- 43 Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4: 167-176 [PMID: 12623362 DOI: 10.1016/s1470-2045(03)01021-0]
- 44 Hueman MT, Vollmer CM Jr, Pawlik TM. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2101-2115 [PMID: 19495882 DOI: 10.1245/s10434-009-0538-x]
- 45 Cucinotta E, Lorenzini C, Melita G, Iapichino G, Currò G. Incidental gall bladder carcinoma: does the surgical approach influence the outcome? *ANZ J Surg* 2005; 75: 795-798 [PMID: 16173995 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03528.x]
- 46 Mekeel KL, Hemming AW. Surgical management of gallbladder carcinoma: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1188-1193 [PMID: 17712596 DOI: 10.1007/s11605-007-0115-1]
- 47 Choi KS, Choi SB, Park P, Kim WB, Choi SY. Clinical characteristics of incidental or unsuspected gallbladder cancers diagnosed during or after cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1315-1323 [PMID: 25632207 DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1315]
- 48 Yi X, Long X, Zai H, Xiao D, Li W, Li Y. Unsuspected gallbladder carcinoma discovered during or after cholecystectomy: focus on appropriate radical re-resection according to the T-stage. *Clin Transl Oncol* 2013; 15: 652-658 [PMID: 23359177 DOI: 10.1007/s12094-012-0988-7]
- 49 Azuma T, Yoshikawa T, Araidai T, Takasaki K. Intraoperative evaluation of the depth of invasion of gallbladder cancer. *Am J Surg* 1999; 178: 381-384 [PMID: 10612532 DOI: 10.1016/s0002-9610(99)00210-x]
- 50 Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Shimizu S, Tsuneyoshi M, Tanaka M. Reliability of frozen section diagnosis of gallbladder tumor for detecting carcinoma and depth of its invasion. *J Surg Oncol* 1997; 65: 132-136 [PMID: 9209526 DOI: 10.1002/(sici)1096-9098(199706)65:2<132::aid-jso11>3.0.co;2-7]
- 51 Kinoshita H, Hashino K, Hashimoto M, Kodama T, Nishimura K, Kawabata M, Furukawa S, Tamae T, Nagashima J, Hara M, Imayama H, Aoyagi S. Clinicopathological evaluation of surgical treatment for early gallbladder cancer. *Kurume Med J* 2001; 48: 267-271 [PMID: 11830926 DOI: 10.2739/curumemedj.48.267]
- 52 田远虎, 杨广运, 刘博, 夏红天, 王敬, 张爱群, 黄志强, 董家鸿. 腹腔镜胆囊切除术中或术后发现意外胆囊癌的外科治疗. *中华外科杂志* 2015; 53: 135-139 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.02.012]
- 53 Jin K, Lan H, Zhu T, He K, Teng L. Gallbladder carcinoma incidentally encountered during laparoscopic cholecystectomy: how to deal with it. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 25-33 [PMID: 21239352 DOI: 10.1007/s12094-011-0613-1]
- 54 Yamamoto H, Hayakawa N, Kitagawa Y, Katohno Y, Sasaya T, Takara D, Nagino M, Nimura Y. Unsuspected gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 391-398 [PMID: 16258808 DOI: 10.1007/s00534-005-0996-x]
- 55 Sarli L, Contini S, Sansebastiano G, Gobbi S, Costi R, Roncoroni

- L. Does laparoscopic cholecystectomy worsen the prognosis of unsuspected gallbladder cancer? *Arch Surg* 2000; 135: 1340-1344 [PMID: 11074893 DOI: 10.1001/archsurg.135.11.1340]
- 56 Wullstein C, Woeste G, Barkhausen S, Gross E, Hopt UT. Do complications related to laparoscopic cholecystectomy influence the prognosis of gallbladder cancer? *Surg Endosc* 2002; 16: 828-832 [PMID: 11997831 DOI: 10.1007/s00464-001-9085-7]
- 57 Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Radical second resection provides survival benefit for patients with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2002; 26: 867-871 [PMID: 11960212 DOI: 10.1007/s00268-002-6274-z]
- 58 You DD, Lee HG, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg* 2008; 247: 835-838 [PMID: 18438121 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181675842]
- 59 Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 174-180 [PMID: 21245989 DOI: 10.3748/wjg.v17.i2.174]
- 60 Kwon AH, Imamura A, Kitade H, Kamiyama Y. Unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *J Surg Oncol* 2008; 97: 241-245 [PMID: 18095299 DOI: 10.1002/jso.20944]
- 61 Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, Matsuda S, Tabata M. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg* 1991; 15: 337-343 [PMID: 1853612 DOI: 10.1007/bf01658725]
- 62 刘文龙, 田远虎, 梁斌, 刘洋, 杨滔, 辛宪磊, 石怀银, 刘博. T1a期意外胆囊癌29例行腹腔镜胆囊切除术的临床效果及预后. *中华肝胆外科杂志* 2016; 22: 176-179 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.03.009]
- 63 Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V, Lo Menzo E, Berretta M, Zanghi A, Di Vita M, Cappellani A. Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4019-4027 [PMID: 22912553 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4019]
- 64 Isambert M, Leux C, Métairie S, Paineau J. Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation? *J Visc Surg* 2011; 148: e77-e84 [PMID: 21478068 DOI: 10.1016/j.jvisc.2011.02.005]
- 65 Goetze TO, Paolucci V. The prognostic impact of positive lymph nodes in stages T1 to T3 incidental gallbladder carcinoma: results of the German Registry. *Surg Endosc* 2012; 26: 1382-1389 [PMID: 22089259 DOI: 10.1007/s00464-011-2044-z]
- 66 刘文龙, 梁斌, 田远虎. 单纯腹腔镜胆囊切除术与胆囊癌根治术治疗T1b期意外胆囊癌患者的预后比较. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 754-757 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.04.031]
- 67 Yoon JH, Lee YJ, Kim SC, Lee JH, Song KB, Hwang JW, Lee JW, Lee DJ, Park KM. What is the better choice for T1b gallbladder cancer: simple versus extended cholecystectomy. *World J Surg* 2014; 38: 3222-3227 [PMID: 25135174 DOI: 10.1007/s00268-014-2713-x]
- 68 Goetze TO, Paolucci V. Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry. *Surg Endosc* 2008; 22: 2462-2465 [PMID: 18247090 DOI: 10.1007/s00464-008-9747-9]
- 69 Ha TY, Yoon YI, Hwang S, Park YJ, Kang SH, Jung BH, Kim WJ, Sin MH, Ahn CS, Moon DB, Song GW, Jung DH, Lee YJ, Park KM, Kim KH, Lee SG. Effect of reoperation on long-term outcome of pT1b/T2 gallbladder carcinoma after initial laparoscopic cholecystectomy. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 298-305 [PMID: 25373705 DOI: 10.1007/s11605-014-2692-0]
- 70 Ito H, Ito K, D'Angelica M, Gonen M, Klimstra D, Allen P, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Accurate staging for gallbladder cancer: implications for surgical therapy and pathological assessment. *Ann Surg* 2011; 254: 320-325 [PMID: 21617582 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31822238d8]
- 71 Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, Roa JC, Roa I, Zimmitti G, Javle M, Conrad C, Maru DM, Aoki T, Vigano L, Ribero D, Kokudo N, Capussotti L, Vauthey JN. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Ann Surg* 2015; 261: 733-739 [PMID: 24854451 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000728]
- 72 Lee W, Jeong CY, Jang JY, Kim YH, Roh YH, Kim KW, Kang SH, Yoon MH, Seo HI, Yun SP, Park JI, Jung BH, Shin DH, Choi YI, Moon HH, Chu CW, Ryu JH, Yang K, Park YM, Hong SC. Do hepatic-sided tumors require more extensive resection than peritoneal-sided tumors in patients with T2 gallbladder cancer? Results of a retrospective multicenter study. *Surgery* 2017; 162: 515-524 [PMID: 28629653 DOI: 10.1016/j.surg.2017.05.004]
- 73 Mekeel KL, Hemming AW. Surgical management of gallbladder carcinoma: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1188-1193 [PMID: 17712596 DOI: 10.1007/s11605-007-0115-1]
- 74 Yamaguchi R, Nagino M, Oda K, Kamiya J, Uesaka K, Nimura Y. Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2002; 89: 1130-1136 [PMID: 12190678 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02184.x]
- 75 Rakić M, Patrlj L, Kopljarić M, Kliček R, Kolovrat M, Loncar B, Busić Z. Gallbladder cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 221-226 [PMID: 25392833 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.03]
- 76 Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000; 232: 557-569 [PMID: 10998654 DOI: 10.1097/0000658-200010000-00011]
- 77 Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, Bachellier P, Raventos A, Pruvot FR, Chiche L, Farges O. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011; 35: 1887-1897 [PMID: 21547420 DOI: 10.1007/s00268-011-1134-3]
- 78 Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, Kooby DA, Bauer TW, Frilling A, Adams RB, Staley CA, Trindade EN, Schulick RD, Choti MA, Capussotti L. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1478-86; discussion 1486-7 [PMID: 17846848 DOI: 10.1007/s11605-007-0309-6]
- 79 Goetze TO, Paolucci V. Prognosis of incidental gallbladder carcinoma is not influenced by the primary access technique: analysis of 837 incidental gallbladder carcinomas in the German Registry. *Surg Endosc* 2013; 27: 2821-2828 [PMID: 23404149 DOI: 10.1007/s00464-013-2819-5]
- 80 D'Hondt M, Lapointe R, Benamira Z, Pottel H, Plasse M, Letourneau R, Roy A, Dagenais M, Vandenbroucke-Menu F. Carcinoma of the gallbladder: patterns of presentation, prognostic factors and survival rate. An 11-year single centre experience. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 548-553 [PMID: 23522952 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.02.010]
- 81 Hwang KY, Yoon YI, Hwang S, Ha TY, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Song GW, Jung DH, Lee YJ, Park KM, Lee SG. Survival analysis following resection of AJCC stage III gallbladder carcinoma based on different combinations of T and N stages. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2015; 19: 11-16 [PMID: 26155271 DOI: 10.14701/kjhbps.2015.19.1.11]
- 82 Lee SE, Kim KS, Kim WB, Kim IG, Nah YW, Ryu DH, Park JS, Yoon MH, Cho JY, Hong TH, Hwang DW, Choi DW; Korean Association of Hepato-Biliary and Pancreas Surgery. Practical guidelines for the surgical treatment of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1333-1340 [PMID: 25368485 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.10.1333]
- 83 Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, Sakoda M, Iino S, Kawasaki Y, Mori S, Arigami T, Kijima Y, Shintchi H, Natsugoe S. Indication of extrahepatic bile duct resection for gallbladder

- cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403: 45-51 [PMID: 28875312 DOI: 10.1007/s00423-017-1620-7]
- 84 Nakata T, Kobayashi A, Miwa S, Soeda J, Miyagawa S. Impact of tumor spread to the cystic duct on the prognosis of patients with gallbladder carcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 155-61; discussion 162-3 [PMID: 17180477 DOI: 10.1007/s00268-006-0118-1]
 - 85 Goetze TO, Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German registry. *Ann Surg* 2008; 247: 104-108 [PMID: 18156929 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318154bf5d]
 - 86 Butte JM, Kingham TP, Gönen M, D'Angelica MI, Allen PJ, Fong Y, DeMatteo RP, Jarnagin WR. Residual disease predicts outcomes after definitive resection for incidental gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 416-429 [PMID: 25087941 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.069]
 - 87 姜小清, 邱应和. 意外胆囊癌的诊治与治疗. *中华消化外科杂志* 2011; 2: 91-92 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2011.02.004]
 - 88 Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000; 232: 557-569 [PMID: 10998654 DOI: 10.1097/0000658-200010000-00011]
 - 89 Du J, Yang XW, Wen ZJ, Xue C, Wu YM, Wu MC, Zhang LL. Relationship between Prognosis and Time Interval from Cholecystectomy to Reoperation in Postoperative Incidental Gallbladder Carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131: 2503-2505 [PMID: 30334540 DOI: 10.4103/0366-6999.243565]
 - 90 孟强芳, 王林, 张瑞, 蔡慧强, 李起, 陈晨, 耿智敏. 胆囊术后意外胆囊癌的诊治分析. *西部医学杂志* 2018; 30: 966-970 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2018.07.007]
 - 91 励婷瑶, 许海荣, 王晓慧, 赵洁. 心理支持对LC术后短期内发现意外胆囊癌患者再次行根治性手术的影响. *国际护理学杂志* 2018; 37: 2546-2549 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2018.18.031]
 - 92 路燕, 段艳霞, 杨荔, 孙云, 田亚亚. 心理认知疗法对腹腔镜胆囊癌手术患者的影响. *国际护理学杂志* 2016; 35: 1784-1787 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2016.13.019]
 - 93 王晓波, 董玉莲. 多层螺旋CT对慢性胆囊炎与浸润型胆囊癌的诊断价值. *山西医药杂志* 2010; 39: 724-725
 - 94 陈琳, 杨涛, 周玲, 郭晓枫, 马玉革, 李桂芳. 意外胆囊癌129例临床病理分析. *武警医学杂志* 2013; 24: 860-865
 - 95 邹声泉, 张林. 全国胆囊癌临床流行病学调查报告. *中国实用外科杂志* 2000; 20: 43-46 [DOI: 10.3321/j.issn:1005-2208.2000.01.021]
 - 96 高勇, 李治国. 原发性胆囊癌41例误诊分析. *山东医药杂志* 2007; 47: 61-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2007.24.031]
 - 97 李轲宇, 刘连新. 胆囊腺瘤癌变诊治进展. *中国实用外科杂志* 2015; 35: 794-796 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.07.28]
 - 98 Sung JE, Nam CW, Nah YW, Kim BS. Analysis of gallbladder polypoid lesion size as an indication of the risk of gallbladder cancer. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2014; 18: 9-13 [PMID: 26155240 DOI: 10.14701/kjhbps.2014.18.1.9]
 - 99 李国才. 原发性胆囊癌的高危因素. *中华肝胆外科杂志* 1999; 5: 349-351
 - 100 Wistuba II, Miquel JF, Gazdar AF, Albores-Saavedra J. Gallbladder adenomas have molecular abnormalities different from those present in gallbladder carcinomas. *Hum Pathol* 1999; 30: 21-25 [PMID: 9923922 DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90295-2]
 - 101 全志伟. 胆囊癌诊治中几个值得关注的问题. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 189-191
 - 102 刘泽良, 凌凯. 腹腔镜胆囊切除术意外胆囊癌的处理体会. *腹腔镜外科杂志* 2011; 16: 685-687
 - 103 徐红军, 郝小军, 王完成, 郭本丰, 陈灿林. 腹腔镜胆囊切除术意外胆囊癌的诊治体会. *腹腔镜外科杂志* 2018; 23: 474-476 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2018.06.474]
 - 104 Navaneethan U, Choure A, Venkatesh PG, Hammel J, Lin J, Goldblum JR, Manilich E, Kiran RP, Remzi FH, Shen B. Presence of concomitant inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of postcholecystectomy complications. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1682-1688 [PMID: 22069246 DOI: 10.1002/ibd.21917]
 - 105 Ahmad J, McElvanna K, McKie L, Taylor M, Diamond T. Biliary complications during a decade of increased cholecystectomy rate. *Ulster Med J* 2012; 81: 79-82 [PMID: 23526693]
 - 106 王秋生. LC胆管损伤的发生与防范. *中华消化外科杂志* 2008; 7: 78-80 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2008.01.033]
 - 107 黄志强. 医源性胆管狭窄: 胆道外科之痛. *中华消化外科杂志* 2008; 7: 1-5
 - 108 Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105: 130-141 [PMID: 8514030 DOI: 10.1016/0016-5085(93)90018-8]
 - 109 荣万水, 刘京山, 雷福明, 吴建华. 胆囊保留性手术与意外胆囊癌. *中国内镜杂志* 2010; 16: 602-605

科学编辑: 张晗 制作编辑: 张砚梁



经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病的疗效分析

王珏磊, 南寿山, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌

王珏磊, 南寿山, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌, 天津市第五中心医院
消化内科 天津市 300450

王珏磊, 医师, 2013年解放军总医院硕士, 主要从事胃食管反流病的诊断
与治疗方面的工作。

基金项目: 天津市滨海新区卫生和计划生育委员会科技项目, No.
2018BWKY025.

作者贡献分布: 本课题由王珏磊与孙光斌设计; 操作过程由王珏磊、王超
及李朝霞操作完成; 课题所用试剂由窦广仙提供; 数据分析由王珏磊与南
寿山完成; 本论文写作由王珏磊完成。

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 300450, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市
第五中心医院消化内科. sun19660901@sina.com

收稿日期: 2020-08-07

修回日期: 2020-09-21

接受日期: 2020-11-05

在线出版日期: 2020-12-08

Efficacy of peroral endoscopic cardial constriction for gastroesophageal reflux disease

Jue-Lei Wang, Shou-Shan Nan, Chao Wang, Zhao-Xia Li, Guang-
Xian Dou, Guang-Bin Sun

Jue-Lei Wang, Shou-Shan Nan, Chao Wang, Zhao-
Xia Li, Guang-Xian Dou, Guang-Bin Sun, Department of
Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450,
China

Supported by: Science and Technology Project of Tianjin
Binhai New Area Health and Family Planning Commission, No.
2018BWKY025.

Corresponding author: Guang-Bin Sun, Chief Physician,
Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin,
No. 41 Zhejiang Road, Binhai New Area, Tianjin 300450,
China. sun19660901@sina.com

Received: 2020-08-07

Revised: 2020-09-21

Accepted: 2020-11-05

Published online: 2020-12-08

Abstract

BACKGROUND

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic progressive
condition, and its prevalence is increasing worldwide. Proton
pump inhibitor treatment has the risk of recurrence after
drug withdrawal and side effects. Peroral endoscopic
cardial constriction (PECC) is a new endoscopic treatment
for GERD. It is easy to perform, can achieve satisfactory
curative effect, and has a low incidence of complications.

AIM

To analyze the efficacy of PECC in the treatment of GERD
by selecting 15 patients who received PECC after 24-h
esophageal pH-resistance monitoring and gastroscopy in
this study.

METHODS

Fifteen patients with GERD who received PECC from
June 2018 to July 2020 at Tianjin Fifth Central Hospital
were selected for this retrospective study. The endoscopic
characteristics, 24-h esophageal pH-resistance monitoring
scores, GERD-questionnaire (GerdQ) symptom scores, and
patient-satisfaction scores before and after operation were
compared.

RESULTS

The reflux related symptoms of 15 GERD patients after
PECC treatment were relieved to varying degrees, and no
serious treatment-related complications were reported.
DeMeester score, the percentage of time with pH < 4, reflux
times, long reflux times, and long reflux duration decreased
after PECC treatment. GERD Q score significantly decreased
and patient-satisfaction score significantly increased
compared with the values before PECC.

CONCLUSION

PECC is safe and effective for GERD, and the postoperative
recovery is quick. PECC can be widely used in clinical practice.

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

Key Words: Peroral endoscopic cardiac constriction; Gastroesophageal reflux disease; Endoscopy

Citation: Wang JL, Nan SS, Wang C, Li ZX, Dou GX, Sun GB. Efficacy of peroral endoscopic cardiac constriction for gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1177-1182
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1177.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1177>

摘要

背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种慢性疾病,其发病率近年在世界范围内呈上升趋势。传统的质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)治疗具有停药后易复发,副作用等风险。经口内镜下贲门缩窄术(peroral endoscopic cardiac constriction, PECC)是一种新型治疗GERD的内镜下微创手术,其操作简单,疗效显著,创伤少,国内外鲜有报道。

目的

本研究选取15例经食管24 h pH-阻抗监测、胃镜检查后接受PECC治疗的患者临床资料,对PECC治疗胃食管反流病的疗效进行分析。

方法

选取天津市第五中心医院2018-06/2020-07期间15例接受PECC治疗的GERD患者进行回顾性研究,比较手术前后胃镜、食管24 h pH-阻抗监测、GerdQ量表评分、患者症状满意度评分,随访观察其疗效。

结果

15例接受PECC治疗后的GERD患者术后反流相关症状均呈不同程度缓解,无严重术后并发症。术后2 mo复查DeMeester评分、pH<4时间百分比、反流次数、长反流次数及长反流持续时间、GerdQ评分均明显下降,患者满意度评分明显升高。

结论

经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病临床疗效显著,术后恢复快,安全有效,可广泛应用于临床。

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

关键词: 经口内镜下贲门缩窄术; 胃食管反流病; 内窥镜检查

核心提要: 经口内镜下贲门缩窄术是一种新型治疗胃食管反流病的内镜下微创手术,该手术简单易行,短期疗效显著,并发症低,住院时间短,极大地增强了胃镜下微创抗反流治疗的能力。

文献来源: 王珏磊, 南寿山, 王超, 李朝霞, 奚广仙, 孙光斌. 经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病的疗效分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(23): 1177-1182
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1177.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1177>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流入食管、口腔、肺部等,引起不适症状和并发症的一种疾病^[1],其发病机制主要是抗反流防御机制的减弱及反流物对食管黏膜攻击作用增强,从而导致食管下段括约肌功能障碍。该病长期以来是消化科门诊常见的良性、慢性疾病,发病高峰年龄为40-60岁,西方国家患病率约占人口的10%-20%^[1],我国因上消化道症状就诊的GERD患者占13%^[2],并且随着经济迅速发展、人们饮食结构及生活方式的改变,GERD的发病率呈逐年升高趋势,极大地影响患者的生活质量,给患者和社会带来巨大压力及经济负担。

GERD典型症状为反酸、烧心,常伴有暖气、食管异物感、吞咽困难等,亦可伴有食管外症状如胸骨后疼痛、咳嗽、憋气、喉炎、牙蚀症等,常见的并发症有反流性食管炎、Barrett食管和腺癌、消化道出血及食管狭窄等^[1]。GERD的常见治疗方法为生活方式指导、内科药物治疗、内镜下微创手术及外科胃底折叠术治疗,最终达到缓解症状、治愈食管炎从而提高生活质量,以及防止并发症出现^[3]。目前,GERD的内科治疗方法主要为口服质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs),但长期口服可能出现诸多副作用,且停药后反流症状易复发,同时对于难治性GERD治疗效果欠佳^[3]。目前,GERD的治疗除传统的药物治疗及胃底折叠术外,逐渐出现了多种替代传统治疗方法的内镜新技术,如内镜下食管射频消融、腔内折叠及缝合术、填充剂注射及植入治疗等,但因并发症多、安全性差、费用高、术后疗效有限等均具有不同弊端。经口内镜下贲门缩窄术(peroral endoscopic cardiac constriction, PECC)是一种新型治疗GERD的内镜下微创手术,由令狐恩强教授于2013年首次创造^[4]。目前国内外对于该微创手术的文献报道较少,故本研究将从患者术后疗效、患者满意度评价等方面进一步研究讨论,以期对GERD的临床诊治提供帮助。

1 材料和方法

1.1 材料 对2018-06/2020-07就诊于天津市第五中心医院的48例GERD临床资料进行分析,选取接受PECC治疗的15例患者临床资料进行回顾性研究。其中男13例(86.7%),女2例(13.3%),男女比例1.00:0.15,年龄33-68(50.89±13.69)岁;病程0.2-30(9.46±11.99)年。纳入标准:

(1)具有典型的反酸、烧心、嗝气、咽痒、咳嗽、胸骨后疼痛、食管异物感等症状, GerdQ量表 ≥ 8 分^[5]; (2)胃镜检查显示贲门口松弛或食管裂孔直径 < 3 cm, 食管24 h pH-阻抗监测符合胃食管病理性酸反流, 症状与反流具有相关性; (3)以质子泵抑制剂为主规律治疗2 mo以上, 症状缓解程度不明显或者缓解后复发; (4)医院医学伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。排除标准^[3]: (1)病理活检证实为Barrett食管或食管癌患者; (2)食管及胃正常生理解剖结构已被破坏的患者; (3)巨大食管裂孔疝, 且疝囊直径 > 3 cm; (4)心肺功能较差或精神疾病不能合作患者^[3]。

手术器械: GIF-H290胃镜及主机(日本Olympus公司)、单环套扎器(常州贺氏微创医疗器械有限公司)、钛夹(杭州安杰思医学科技有限公司)、食管24 h pH-阻抗联合监测检查系统(重庆金山科技集团有限公司)等。

1.2 方法 手术均由具有专业资质的医师操作, 具体步骤: (1)术前禁食水至少8 h, 术前30 min给予患者镇静、解痉治疗; (2)常规胃镜检查: 明确食管、贲门、胃底的情况; 食管24 h pH-阻抗监测: 评估患者24 h食管pH变化及反流情况; (3)手术过程(图1): 于胃镜前端安装好单环套扎器, 进镜至食管下段胃食管连接处, 于食管侧充分吸引黏膜层及部分肌层, 释放套扎环在同一水平段均分三等份行3处套扎, 并于套扎环根部以钛夹固定; (4)术后给予禁食水1-3 d, 予抑酸、保护食管胃黏膜等对症治疗, 部分患者术后给予头孢呋辛预防感染24-48 h; 术后口服PPIs治疗2 wk-1 mo; (5)术后随访2-3 mo, 复查胃镜及食管24 h pH-阻抗监测。

1.3 疗效评价 通过手术前后胃镜、食管24 h pH-阻抗监测、GerdQ量表评分、患者症状满意度评价(为本科室自编的患者症状满意度调查表, 总评分为10分, 9-10分为特别满意, 7-8分为满意, 7分以下为不满意)综合评价患者治疗效果。

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件处理所有数据。计量数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数数据以百分率表示; 计数资料比较采用 χ^2 检验, 定量资料采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 本研究入组的经PECC术治疗的15例胃食管反流病患者均以反酸、烧心为主要症状, 其中10例有嗝气, 6例有胸骨后疼痛, 4例有食管异物感, 1例有咽痒症状, 1例有咳嗽症状。按洛杉矶分级(LA)对反流性食管炎进行分级^[6]: A级7例, B级5例, C级2例, D级0例, 食管黏膜正常1例。按Hill分类法^[7]对胃食管阀瓣进行GEFV分级: I级0例, II级4例, III级10例, IV级1例。

2.2 PECC治疗GERD的有效性 所有患者PECC术后2 mo反流症状明显缓解, 复查DeMeester评分、 $\text{pH} < 4$ 时间百分比、反流及长反流次数、长反流持续时间, GerdQ评分均明显下降, 差异有统计学意义(表1)。术后复查胃镜见食管下段条形红斑消失, 糜烂愈合, 贲门较前缩小, 反转胃底镜身周围裂隙减小(图2)。其中14例患者PECC治疗1 mo停用PPIs, 1例减量或间断口服PPIs。对本研究8例患者进行术后半年随访, 反流症状较术前均有明显缓解。

2.3 术后患者满意度评价 PECC治疗后GERD患者反酸烧心、嗝气等症状明显缓解, 治疗前后患者效果满意度明显上升, 与治疗前比, 差异有统计学意义(表2)。

2.4 术后治疗 术后禁食水1-3 d, 并给予PPIs抑酸、保护食管胃黏膜及营养支持等治疗, 2例患者术中手术创面略渗血, 术后给予头孢呋辛预防感染治疗。6例患者术后出现胸部轻微疼痛、紧缩感及进食梗噎感, 未使用止痛药物2-3 d后症状消失, 没有出现术后严重并发症。术后当天, 1例恢复流食, 9例术后第1 d恢复恢复流食或半流食, 5例术后第2-3 d恢复流食或半流食。出院后患者继续口服PPIs 2 wk或以上。术后患者住院时间2-5 d, 平均 3.22 ± 0.97 d。

3 讨论

胃食管反流病主要是胃内容物或胆汁反流至食管、口腔(包括咽喉)、和气管(肺), 导致的一系列症状和并发症的一种疾病。GERD是一种消化道动力障碍性疾病, 主要作用机制是下食管括约肌松弛或抗反流瓣机制被破坏^[8]。目前, GERD已成为一种常见的, 甚至危害极大的慢性疾病^[9], 尤其难治性GERD因治疗效果差、病情反复, 给患者及社会带来很大的经济负担^[10]。近20年来, 随着人们逐渐对GERD的普遍性和危害性的认识, 其检查水平及治疗手段逐步得到提高, 越来越多的医生开始关注和重视GERD的诊疗。一些科室如呼吸科、心血管科、耳鼻喉科、外科的加入, 甚至胃食管反流病专科的成立, 极大地完善和普及了专科检查以及形成治疗手段多样化, 有效推动了胃食管反流病学科的临床进展^[11]。

传统的PPIs按需治疗可以有效地缓解多数GERD患者的反酸烧心等临床症状, 但是存在停药后复发、副作用等风险。有研究^[12]表明, 长期使用质子泵抑制剂可导致胃酸屏障功能下降, 进而引起胃内细菌定植、肠道生物屏障受损, 增加了肠源性感染风险。对于合并食管裂孔疝的GERD患者以及重度食管炎患者, PPIs剂量通常需要加倍或延长疗程, 或仅有部分疗效^[13]。由于胃食管交界区(gastroesophageal junction, GEJ)松弛和食管裂孔疝的解剖结构形成, 部分GERD患者症状长期迁延, 药

表 1 治疗前后24 h食管pH-阻抗监测结果及GerdQ评分的比较(mean ± SD)

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i> 值
DeMeester (分)	48.49 ± 27.72	9.70 ± 8.01	5.66	<0.001
反流时长(pH≤4) (%)	25.74 ± 23.83	5.40 ± 8.86	3.84	0.005
反流次数	118.42 ± 49.33	41.03 ± 18.37	6.29	<0.001
长反流次数(>5 min)	6.29 ± 5.11	2.28 ± 2.13	3.71	0.006
长反流持续时间(min)	37.00 ± 45.04	1.80 ± 1.17	2.40	0.044
Gerd Q评分(分)	10.11 ± 1.76	3.00 ± 2.55	8.81	<0.001

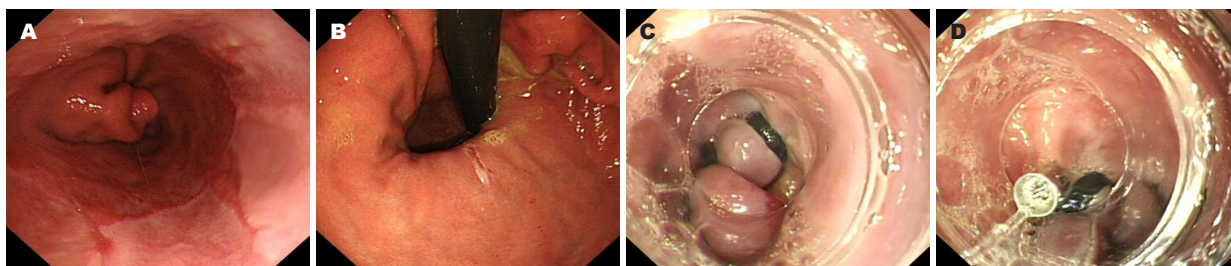


图 1 经口内镜下贲门缩窄术操作过程. A: 食管下段可见多发条形红斑; B: 反转内镜可见贲门口松弛, 大于2个镜身; C: 充分吸引黏膜层及部分肌层后于齿状线上方分别套扎; D: 套扎环根部以钛夹固定.

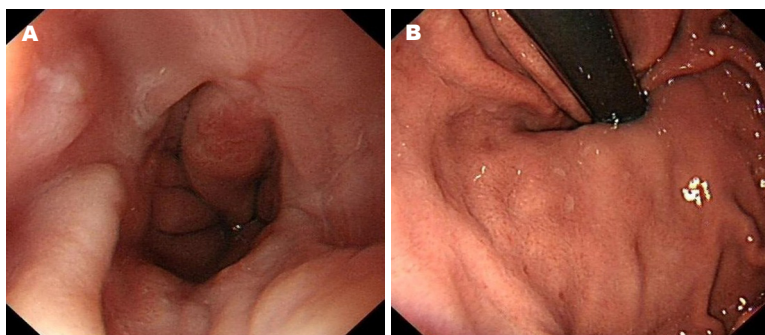


图 2 经口内镜下贲门缩窄术后2 mo复查内镜表现. A: 食管下段红斑及糜烂愈合, 可见白色瘢痕形成, 贲门口黏膜收紧聚集; B: 反转镜身可见抗反流阀瓣形成, 镜身周围裂隙减小.

物治疗效果不佳, 该类患者有内镜下微创治疗或腹腔镜下胃底折叠术抗反流治疗指征^[14]. 而外科手术创伤大, 住院时间长, 费用高, 术后并发症多, 近年来, GERD的内镜下微创手术逐渐成为研究新热点.

PECC是一种治疗GERD的新型内镜下微创手术, 其机制是通过内镜下套扎加固定的方法使套扎局部及黏膜下形成瘢痕, 缩小贲门直径, 增加食管下段括约肌压力, 从而减少胃内容物反流^[4]. 该手术操作简单, 类似于食管静脉曲张套扎术, 具有创伤小、费用低、住院时间短、效果良好等特点, 显著优于外科手术. 本研究中15例GERD患者接受PECC治疗后反酸、烧心症状明显缓解, 术后2 mo随访DeMeester评分、pH<4时间百分比、反流及长反流次数、长反流持续时间较术前均明显下降, 与既往报道“PECC治疗能改变GERD患者胃酸分泌

状况和食管酸性环境”^[15]结果一致, 临床疗效稳定.

胃食管阀瓣(gastroesophageal flap valve, GEFV)是位于胃食管交界处的屏障结构, 有着重要的抗反流作用, 其分级可准确反映胃食管连接处抗反流屏障的功能. 随着GEFV分级的增加, 食管下括约肌压力随之减低, 机体抗反流屏障功能逐渐减弱, 反流性食管炎及Barrett食管的发生率均增加, 需手术干预的必要性也逐渐增加^[11]. PECC通过内镜下套扎的方法使食管贲门重新收紧或形成抗反流阀瓣结构就可以达到抗反流治疗的作用. 本研究所有GERD患者术前均进行严格的GEFV分级评估, 术后患者症状明显缓解, 术后2 mo复查胃镜贲门口较前明显缩窄, GEFV分级较前下降, 术后1 mo随访14例患者可以完全停用PPIs, 1例减量. 所有患者随访治疗满意度均较前增加, 无明显不良反应, 提示治疗效果显著, 短期

表 2 治疗前后患者效果满意度比较(n)

	特别满意	满意	不满意	满意率
术前	0	4	11	26.67%
术后	12	3	0	100%

手术前后比较Pearson $\chi^2 = 15.33$, $P < 0.001$.

疗效肯定. 本研究仅对8例患者进行术后半年随访, 反流症状较术前均有明显缓解, 还需增加病例数及延长随访时间进一步评估PECC术远期疗效. 也有研究报道^[16]称, 在齿状线上方和下方的黏膜及部分肌层分别进行食管长节段套扎可以更加增加下食管括约肌及贲门附近的压力, 治疗效果显著高于既往报道^[17], 该方法还需进一步扩大临床样本量进行验证. 此外, 手术过程需注意套扎位置、深度的控制及详细观察钛夹和套扎环脱落的时间对疗效的影响.

4 结论

综上, 根据本研究初步显示, 经口内镜下贲门缩窄术作为治疗GERD的新型内镜手术, 简单易行, 短期疗效显著, 并发症低, 住院时间短, 极大地增强了内镜下微创抗反流治疗的能力, 降低患者心理压力及经济负担, 值得临床推广.

文章亮点

实验背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的主要治疗方法为口服质子泵抑制剂, 但可能出现副作用、停药后易复发, 且对难治性GERD疗效欠佳. 胃食管反流病除传统的药物治疗及胃底折叠术外, 逐渐出现了多种替代传统治疗方法的内镜新技术, 如内镜下射频消融、腔内折叠及缝合术、填充剂注射及植入治疗等, 但因并发症多、费用高、安全性差、术后疗效有限等均具有不同弊端.

实验动机

目前国内外对于经口内镜下贲门缩窄术(peroral endoscopic cardiac constriction, PECC)术的文献报道较少, 本研究将从患者术后疗效、患者满意度评价等方面进一步研究讨论, 以期GERD的临床诊治提供帮助.

实验目标

本研究的主要目标是探讨PECC术在GERD患者临床治疗中的效果及患者满意度评价, 为临床治疗GERD提供新的内镜手术途径.

实验方法

通过纳入排除标准收集15例接受PECC术患者临床数据及进行术后随访, 比较手术前后胃镜表现、食管24 h pH-阻抗监测、GerdQ量表评分、患者症状满意度评分, 通过采用 χ^2 检验及配对t检验等统计学方法, 验证了PECC对GERD的诊疗价值.

实验结果

本研究发现PECC对GERD患者治疗效果显著, 术后2 mo复查DeMeester评分、pH<4时间百分比、反流次数、长反流次数及长反流持续时间、GerdQ评分均明显下降, 患者满意度评分明显升高. 复查内镜发现食管下段红斑及糜烂愈合, 贲门口黏膜收紧聚集缓解患者反流症状.

实验结论

PECC对缓解GERD患者的反流症状安全且有效, 具有良好的临床意义和应用价值.

展望前景

本研究尚存在样本量较小以及术后随访时长有限等不足, 未来还需进一步扩大样本量并通过延长随访时间进一步对PECC术治疗胃食管反流病的远期疗效进一步补充研究.

5 参考文献

- 林果为, 王吉耀, 葛俊波. 实用内科学(15版). 人民卫生出版社, 2017; 1494
- 周丽雅, 郝建宇, 李兆申, 陈旻湖, 姜泊, 李瑜元, 侯晓华, 唐承薇, 王邦茂. 胃食管反流病量表和质子泵抑制剂试验对胃食管反流病的诊断价值的多中心研究. 中华消化杂志 2016; 36: 241-245 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.04.008]
- 胡海清, 柴宁莉, 令狐恩强, 李惠凯, 熊英, 张彬彬, 支俊丽, 王潇潇, 艾洁. 经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病的临床研究. 中华胃肠内镜电子杂志 2016; 3: 65-67 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2016.02.004]
- 令狐恩强, 王宇菲, 王潇潇. 内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病的报道一例. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2013; 6: 64-64 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2013.06.018]
- Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, Lind T. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 1030-1038 [PMID: 19737151 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x]
- Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, Lundell L, Margulies M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. Gastroenterology 1996; 111: 85-92 [PMID: 8698230 DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8698230]
- Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, Aye RW, Mercer CD, Low DE, Pope CE 2nd. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. Gastrointest Endosc 1996; 44: 541-547 [PMID: 8934159 DOI: 10.1016/s0016-5107(96)70006-8]
- 田文, 马冰. 胃食管反流病的外科治疗策略. 中华消

- 化外科杂志 2016, 15: 1052-1054 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.11.004]
- 9 Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018; 67: 1351-1362 [PMID: 29437910 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722]
- 10 牛海静, 胡海清, 苏秉忠. 难治性胃食管反流病研究进展. 中华胃肠内镜电子杂志 2014; 000: 15-18 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2014.01.000]
- 11 中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流多学科分会. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识. 中国医学前沿杂志(电子版) 2019; 11: 30-56 [DOI: 10.12037/YXQY.2019.09-06]
- 12 何海涛, 丁西平, 王金平, 李辉. 长期使用质子泵抑制剂对老年胃食管反流病患者肠道菌群的影响. 山东医药 2018; 058: 47-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.18.014]
- 13 胡志伟, 吴继敏, 汪忠镐. 胃食管反流病的现状诊治难点及对策. 中华医学杂志 2016; 96: 988-992 [DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.12.021]
- 14 胡志伟, 许辉, 湛莹, 辛荣华, 孙潮涌, 田书瑞, 战秀岚, 陈冬, 汪忠镐, 吴继敏. 胃食管反流病的酸反流程度与食管动力、食管炎及贲门形态的相互关系. 中华医学杂志 2019; 99: 3494-3499 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.009]
- 15 Hu HQ, Li HK, Xiong Y, Zhang XB, Zhi JL, Wang XX, Ling-Hu EQ. Peroral endoscopic cardiac constriction in gastroesophageal reflux disease. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0169 [PMID: 29642142 DOI: 10.1097/MD.00000000000010169]
- 16 李治全, 季锋, 韩新巍, 陈立东, 吴刚, 袁莉莉, 汪忠镐, 彭德禄, 李鹏. 经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病食管外症状的效果观察. 中华消化杂志 2019; 39: 405-406 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.06.012]
- 17 Li X, Zhang XB, Hu HQ, Li HK, Wang XX, Linghu EQ. Effect and Safety of Peroral Endoscopic Cardiac Constriction for Gastroesophageal Reflux Disease. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130: 1749-1750 [PMID: 28685732 DOI: 10.4103/0366-6999.209898]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

简述胃肠动力调节机制的研究进展

于红珍, 付明海, 吉小平, 额尼荣贵

于红珍, 付明海, 吉小平, 额尼荣贵, 内蒙古民族大学蒙医药学院, 内蒙古自治区通辽市 028000

于红珍, 在读硕士研究生, 主要从事蒙药苦味药性调节胃肠功能研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81803845; 内蒙古自治区蒙药食药源保护与利用创新团队建设项目, No. 190301; 内蒙古自治区高等学校科学技术研究项目重点项目, No. NJZZ18153.

作者贡献分布: 本文综述由于红珍、吉小平及额尼荣贵共同完成; 付明海审校.

通讯作者: 付明海, 博士, 副教授, 028000, 内蒙古自治区通辽市科尔沁区西拉木伦大街996号, 内蒙古民族大学蒙医药学院. mfu@imn.edu.cn

收稿日期: 2020-08-20

修回日期: 2020-09-29

接受日期: 2020-11-10

在线出版日期: 2020-12-08

Progress in research of gastrointestinal motility regulation

Hong-Zhen Yu, Ming-Hai Fu, Xiao-Ping Ji, Rong-Gui E-Ni

Hong-Zhen Yu, Ming-Hai Fu, Xiao-Ping Ji, Rong-Gui E-Ni, School of Mongolian Medicine, Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81803845; "Mongolian Medicine Food and Drug Source Protection and Utilization Innovation Team" Construction Project, No. 190301; Higher Educational Scientific Research Projects of Inner Mongolia Autonomous Region, No. NJZZ18153.

Corresponding author: Ming-Hai Fu, PhD, Associate Professor, School of Mongolian Medicine, Inner Mongolia University for Nationalities, No. 996 Xilamulun Street, Keerqin District, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China. mfu@imn.edu.cn

Received: 2020-08-20

Revised: 2020-09-29

Accepted: 2020-11-10

Published online: 2020-12-08

Abstract

Gastrointestinal motility is an important part of the physiological function of the digestive tract, and its dysfunction is one of the key factors that cause different gastrointestinal motility disorders. These diseases seriously affect patients' normal life. With the development of scientific research and technology, well-designed research studies have been conducted on the regulatory mechanisms of gastrointestinal motility, which mainly include the regulation of gastrointestinal hormones, intestinal microflora, neurotransmitters, brain-gut peptides, interstitial cells of Cajal, and gastrointestinal electrical activities. In addition, current studies have proved that bitter taste receptors have certain regulatory effects on gastrointestinal motility. This paper primarily discusses the relevant pathways controlling gastrointestinal motility.

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

Key Words: Gastrointestinal motility; Brain-gut peptide; Intestinal microflora; Interstitial cells of Cajal; Bitter taste receptor

Citation: Yu HZ, Fu MH, Ji XP, E-Ni RG. Progress in research of gastrointestinal motility regulation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1183-1191

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1183.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i23.1183>

摘要

胃肠动力是消化道生理功能的重要组成部分, 其功能紊乱是引起多种胃肠动力障碍疾病的关键因素之一. 这些疾病严重影响人们的正常生活. 随着科技技术的发展, 人们对胃肠动力调节机制方面的研究越来越多, 其作用机制主要涉及对胃肠激素、肠道菌

群、胃肠道神经递质、脑-肠肽、Cajal间质细胞和胃肠电活动的调节等。除此之外, 很多研究发现苦味及其受体对胃肠运动有一定的调节作用。该文章主要简述了几种调节胃肠动力的机制研究进展。

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

关键词: 胃肠动力; 脑肠肽; 肠道菌群; Cajal间质细胞; 苦味受体

核心提要: 胃肠动力障碍是临床上常见的高发病症。任何影响胃肠道节律性运动的因素都可能引发该疾病。目前, 人们对胃肠动力调节机制的研究主要集中在中枢神经、肠神经、自主神经、Cajal间质细胞、脑肠肽及离子通道等方面。近年来, 苦味受体在胃肠道中的功能性表达受到广泛关注。激活苦味受体可直接或间接调控肠道平滑肌收缩, 进而影响胃肠动力。

文献来源: 于红珍, 付明海, 吉小平, 额尼荣贵. 简述胃肠动力调节机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(23):1183-1191

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1183.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1183>

0 引言

胃肠动力障碍疾病(disorder of gastrointestinal motility, DGIM)严重影响人类的生活质量, 是世界各地常见的公共健康问题, 其发病机制与胃肠动力紊乱和肠内分泌细胞分泌的胃肠激素水平失衡密切相关^[1,2]。众所周知, 便秘和消化不良是临床最常见的胃肠动力障碍疾病。大量调查显示, 消化不良影响5%-10%的人, 而我国的功能性便秘的患病率约为3.1%-25.92%^[3,4]。胃肠动力是指胃肠道肌肉的收缩和蠕动能力, 包括胃肠道肌肉收缩的频率和力量, 是维持胃肠道正常生理功能的关键组成部分。胃肠动力功能紊乱是导致DGIM的主要因素之一, 在胃肠病门诊患者中胃肠动力障碍患者占40%以上, 且影响了总人口的20%以上^[5]。目前, 在我国胃肠动力障碍性疾病的发病率非常高, 并且已成为消化内科的重点研究对象。随着现代医学对DGIM的深入研究, 发现胃肠动力调节机制的复杂性(图1), 它是在中枢神经系统(central nervous system, CNS)的调节和控制下, 由自主神经系统、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和平滑肌细胞等相互调控来完成胃肠道的正常节律性运动^[6]。ENS主要由肌间神经丛和黏膜下神经丛组成, 位于纵向平滑肌和横向平滑肌层之间的肌间神经丛, 并参与平滑肌收缩的启动和控制, 对胃肠运动的调节起着至关重要的作用^[7]。近年来许多研究表明, ENS、Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)、平滑肌细胞(smooth

muscle cells, SMCs)构成一个网络体系, 参与胃肠动力的调节^[8,9]。本文主要综述了近年来调节胃肠动力的几种因素。

1 胃肠激素对胃肠动力的调节

胃肠黏膜层内分布着40多种内分泌细胞, 约占胃肠道上皮细胞总数的1%, 它们分别以单个细胞的形式分布于整个肠道上皮^[10]。这些肠内分泌细胞主要分泌一些特殊化学物质, 如胃肠激素, 胃肠激素是肠内分泌细胞的主要产物。目前已发现并鉴定的胃肠激素有20多种, 这些激素在感知肠内容物、调节胃肠运动、系统代谢、食物摄入、营养物质的消化和吸收等方面发挥重要作用^[11]。胃肠道激素不仅存在于胃肠道中, 而且又存在于脑组织中, 因此又被称为脑肠肽, 在消化系统疾病中扮演着非常重要的角色。其主要功能包括兴奋或抑制胃肠道动力。

1.1 胃动素 胃动素(motilin, MTL)是一种活性肽, 由22个氨基酸组成, 能兴奋胃肠平滑肌。1966年被Brown^[12]从狗十二指肠内发现的。MTL主要通过胃动素受体发挥作用。此外, 它还能与中枢神经系统中G蛋白耦连受体结合, 促进磷酸肌醇酯生成, 增加细胞内Ca²⁺水平, 加强胃肠蠕动^[13]; 还能促进胃蛋白酶的分泌, 加快平滑肌收缩, 提高胃排空率, 缩短食物在小肠内的时间^[14,15]; 还能与迷走神经结合促进乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)释放, 加快胃肠运动。MTL主要由Mo细胞分泌, 广泛分布在十二指肠、空肠、胃窦部等, 除胃肠黏膜外, 也存在于神经系统, 如大脑、外周神经和肠壁内神经。此外, MTL的分泌与移行性复合运动(migrating motor complex, MMC)密切相关, 在MMCIII相时分泌可达到高峰值^[16]。MTL在体内含量的高低直接影响患者的临床症状, MTL含量升高会使患者腹泻; 含量降低则有便秘的症状^[17]。目前研究表明, MTL与胃肠动力紊乱有关, 且有大量研究显示, 中药可以通过增加MTL表达, 促进胃排空率^[18,19]。综上所述, MTL与胃肠动力密切相关, 它是调节胃肠动力的重要机制之一。

1.2 胃饥饿素 胃饥饿素(Ghrelin)是由28个氨基酸组成的一种多功能胃肠激素, 1999年被Kojima等^[20]首次从大鼠胃中提纯出来的一种兴奋性脑-肠肽。由胃内分泌的X/A样细胞分泌^[21], 分布在整个胃肠道中, 在胃底的含量最高。能促进生长激素的释放, 是一种生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)的内源性配体。可以促进胃肠动力, 调节小肠平滑肌收缩, 增加进食量, 调节能量代谢和胃酸分泌^[22,23]。潘小丽等^[24]研究发现, 电针治疗可以提高体内ghrelin和GHSR-1a的表达, 从而调节胃肠动力, 促进胃排空, 加快消化达到改善

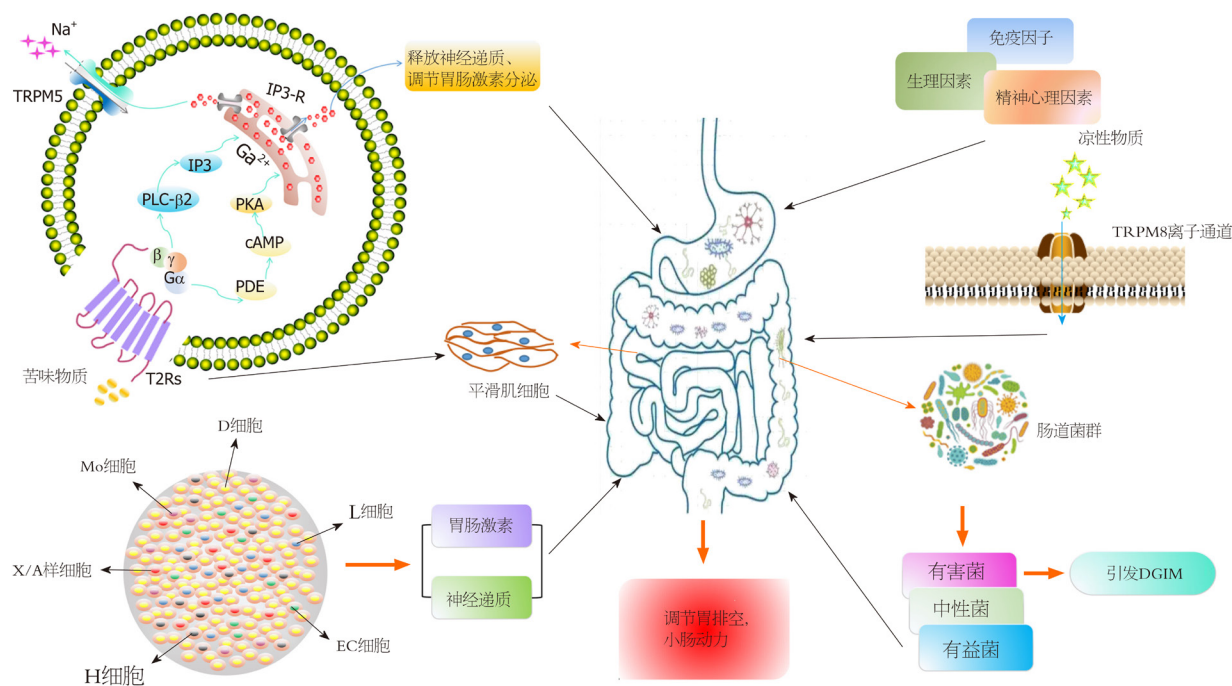


图1 胃肠动力调节机制示意图。TRPM5: 瞬时受体电位通道M5; T2Rs: 苦味受体; PLC-β2: 磷脂酶C β2; IP3: 肌醇1,4,5-三磷酸; IP3-R: 肌醇1,4,5-三磷酸受体; PKA: 蛋白激酶A; cAMP: 环磷酸腺苷; PDE: 磷酸二酯酶; TRPM8: 瞬时受体电位通道M8; DGIM: 胃肠动力障碍疾病。

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的作用。詹程膈等^[25]利用半夏汤治疗腹泻型肠易激综合征(Diarrheal irritable bowel syndrome, D-IBS)发现, 半夏汤可能是通过调节ghrelin的释放, 改善胃肠动力紊乱, 从而缓解D-IBS的症状。

1.3 胃泌素 胃泌素(gastrin, GAS)是最早发现的多肽类激素之一, 又称促胃液素。由十二指肠黏膜G细胞和胃窦分泌, 在胃底、十二指肠和空肠等部位分布广泛, 具有调节胃肠运动, 促进胃排空和刺激胃酸分泌的功能, 还可直接刺激胃肠平滑肌发生收缩作用^[26,27]。研究表明, GAS与MTL类似, 都能减少胃残留率, 也可直接作用于平滑肌细胞的特异性受体, 激发胃窦平滑肌的收缩反应, 二者分泌紊乱均可导致胃动力障碍疾病。徐萌等^[28]研究显示, 患有胃肠动力障碍小鼠血液中MTL和GAS表达水平明显低于正常对照组, 且GAS表达的变化比MTL更为显著, 提高MTL和GAS表达水平, 可改善胃肠动力障碍疾病的症状。

1.4 胰高血糖素样肽-1 胰高血糖素样肽-1 (Glucagon like peptide, GLP-1)又称肠促胰岛素, 它是由29个氨基酸残基构成的一种胰高血糖素原的产物, 由胰腺α细胞, 小肠下层和结肠内分泌细胞L细胞分泌。GLP-1主要与GLP-1受体结合而发挥各项生理作用, 包括降血糖、改善胰岛素敏感性、调节脂代谢和肥胖、心血管保护、肾脏保护及胃肠运动调节等功能^[29]。研究表明, GLP-1对胃肠动力和胃排空率有一定的抑制作用^[30], 并且与激

活迷走神经有关, 认为GLP-1通过激活迷走神经传入的GLP-1受体发挥作用^[31]。另有研究发现, GLP-1与兴奋性胆碱能神经突触前GLP-1受体结合, 调节一氧化氮(nitric oxide, NO)释放而发挥作用^[32]。

1.5 胆囊收缩素 胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是由33个氨基酸组成的多肽激素, 是首个能给人产生厌食感觉的胃肠激素, 它的分泌是由消耗蛋白质、脂肪和碳水化合物等营养物质引起的, 主要由小肠黏膜L细胞分泌^[33]。研究发现, CCK及其受体广泛存在于胃肠道和中枢神经系统中, 主要受体是CKK1和CKK2受体, 并且每个受体的分布和功能都是不同的^[34]。CCK1受体主要分布在胃肠道系统中, 而CCK2受体主要表达在中枢神经系统中。CCK作为胃肠激素和神经肽, 具有调节胃肠蠕动、促进胆囊和胃肠平滑肌收缩、抑制胃酸分泌、抑制餐后胃排空和抑制结肠转运的作用, 这些作用主要是通过CCK1受体完成^[35]。有研究报道, 内源性和外源性CCK均可抑制大鼠胃排空和肠转运^[36]。

除此之外, 生长抑素(somatostatin, SS)、瘦素(leptin, LEP)、胃肠激素肽(peptide YY, PYY)、神经降压素(neurotensin, NT)、降钙素基因相关肽(calcitonin generelated peptide, CGRP)、促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)等多种胃肠激素均有调节胃肠道功能的作用。LEP广泛分布与胃肠道, 由脂肪细胞分泌, 具有抑制胃排空和食欲, 影响其他胃肠激素分泌的作用^[37]。CRH由垂体分泌, 也是抑制性胃

肠激素, 能抑制胃排空^[38]. CGRP作为重要的脑肠肽, 能调节胃肠道平滑肌收缩, 在FD患者的胃肠道中表达量高, 推测可能参与FD的发病过程^[39]. NT能减少胃肠蠕动, 保护胃肠黏膜, 在消化不良疾病中起到一定的作用^[40]. 这些激素不同程度的影响胃肠运动, 并且与DGIM的发生有着密切的关系.

2 神经递质对胃肠动力调节的影响

ENS是由大量神经元和神经胶质细胞组成, 能独立调节和控制胃肠道功能, 是机体的第二大脑, 又称肠脑. ENS富含兴奋和抑制性神经递质, 可直接作用于胃肠道平滑肌细胞^[41], 以调节肠道的正常蠕动功能. Ach是兴奋胃肠动力最重要的神经递质之一, 由胆碱能神经释放, 在体内与胃肠平滑肌细胞上的M受体特异性结合, 使胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)下降, 细胞膜去极化, 导致 Ga^{2+} 通道开放, 细胞内 Ga^{2+} 浓度增加, 从而调节胃肠蠕动, 促进胃肠道平滑肌收缩^[42-44]. P物质(substance P, SP)是由11个氨基酸组成的兴奋性神经递质, 广泛存在于整个胃肠道, 能直接与肠道平滑肌细胞上相应的离子通道结合后收缩肠管^[45,46]. 5-HT也是一种兴奋性神经递质, 由肠道EC细胞合成和分泌, 是调节胃肠道的必要因子, 可以调节胃肠动力, 收缩肠管, 促进胃肠蠕动^[47,48]. 肠道内的5-HT受体是药物治疗胃肠动力障碍的重要靶点^[49]. 血管活性肠肽和NO是由抑制性神经元释放的抑制性神经递质, 能抑制肌肉收缩, 舒张平滑肌^[50,51]. NO由一氧化氮合成酶生成, 改变NO的生成会破坏正常的胃肠运动. 据报道, NO通过激活可溶性鸟苷酸环化酶产生cAMP, 使细胞内cAMP浓度升高, cAMP激活蛋白激酶G, 促进平滑肌舒张^[52,53]. 此外, 还有很多调节胃肠道功能的神经递质, 这些神经元共同维持胃肠道的正常生理功能.

3 肠道菌群对胃肠动力的调节

胃肠道内有大量的微生物群, 包括细菌、真菌、原虫、病毒, 其中细菌被称为人体第二大基因组—肠道菌群. 其数量繁多, 种类丰富, 不同菌群的微生物数量比人体内细胞数多100倍^[43]. 一般将细菌分为3类, 有益菌, 中性菌和有害菌. 这些生活在胃肠道的菌群与人体内细胞相互作用一起调控机体的生理功能, 正常的肠道菌群能维持肠道内健康稳定的微生态环境. 肠道菌群对人体消化系统的功能至关重要, 它能促进消化系统对营养物质的消化和吸收, 同时调节胃肠动力、调节免疫系统的活性和促进大脑发育^[54,55]. 高热量饮食是菌群失调的主要因素. Sheng等^[56]对高热量饮食大鼠的菌群结构进行分析, 发现拟杆菌门和厚壁菌门比例明显下降, 导致肠道

代谢紊乱. 越来越多的证据表明, 肠道菌群结构的变化与饮食结构的改变密切相关^[57]. 近年来研究发现, 昼夜节律也调节肠道菌群^[58]. 一旦肠道内环境改变, 菌群失衡, 则会导致一系列疾病的发生, 其中胃肠道疾病与其关系最为密切^[59]. 研究发现, FD患者的胃液存在菌群失调的状况, 认为小肠内容物回流到胃内引起细菌改变, 并参与FD的病理生理过程, 然而用含有益生菌乳酸杆菌LG21酸奶干预后恢复胃液菌群平衡, 改善胃排空和FD症状^[60]. 此外, 赵军海等^[61]利用肠易激综合征患儿的粪便制成粪菌液灌胃小鼠后发现, 小鼠小肠推进率和MTL, GAS明显降低, 并且小肠和结肠中的酸敏感离子通道(acid sensitive ion channels, ASICs)表达显著增加, 认为肠道菌群调节胃肠动力可能与激活ASICs有关.

4 Cajal间质细胞对胃肠动力的调节

胃肠道的运动取决于肌电活动, 而肌电活动的起步电位是慢波, 它对平滑肌收缩非常关键, 也是胃肠动力的基础^[62]. ICCs具有产生慢波并转导电活动的功能, 是胃肠道慢波活动的起搏和调节细胞^[63,64]. 除此以外, 还能介导神经递质与SMCs之间的信号传递^[65]. 1893年西班牙神经解剖学家Cajal首次在胃肠道中发现ICCs^[66]. 后来发现它广泛分布在消化道的各个肌层, 如食管括约肌、胃、小肠、结肠等部位^[67]. 其主要功能包括, 参与胃肠慢波活动的起搏和调节; 传播肌电活动, ICCs产生的慢波将肌电活动传递给胃肠平滑肌细胞, 从而调节胃肠道平滑肌的收缩, 舒张和蠕动; 介导胃肠道神经递质的作用; 调节胃肠激素分泌等^[67,68]. 众所周知, 节律性蠕动对于消化系统功能至关重要, 而节律性运动离不开ICCs的参与和调控, 通过调节ICCs的表达可以改善胃肠动力^[69,70]. 研究表明, 分布在食管中的ICCs能调节食管括约肌的张力, 并影响吞咽功能, 其机制是通过鸟苷酸环化酶介导的^[71]. 在胃肠道中, ICCs作为慢波电活动的发起者和传播者, 在胃肠道平滑肌的收缩, 节律性运动等方面发挥重要的作用^[72]. ICCs数目的减少、分布异常或网络结构的缺失都会直接导致一系列胃肠动力障碍疾病的发生. 研究显示, 超极化环核苷酸门控阳离子通道(hyperpolarized cyclic nucleotide, HCN1)是分布在ICCs上的离子通道蛋白, 是ICCs产生节律电活动的始发离子通道^[73]. 林强等研究表明, 增加ICCs数目和上调HCN1离子蛋白能改善慢传输型便秘的症状^[74]. 此外, 酪氨酸激酶膜受体蛋白(c-kit)、Anoamin1蛋白(Ano1)、重组干细胞因子(stem cell factor, SCF)、钠钾氯共同转运蛋白等因素都会影响ICCs数目、分布和功能导致胃肠动力功能异常^[75]. 其中c-kit作为ICCs的特异性标志物, 与SCF结合构成c-kit/SCF信号通路, 调节ICCs的数目和功能, ICCs

表 1 胃肠道相关调节因素及其作用

调节形式	调节因素	细胞名称	分布	对胃肠道的作用	Ref.
胃肠激素	MTL	Mo细胞	十二指肠, 空肠, 胃窦等	增加平滑肌收缩、促进胃排空、增加胃蛋白酶的分泌、促进消化等	[14,15]
	GAS	小肠G细胞、胃窦	胃底, 十二指肠, 空肠等	促进胃排空、刺激胃酸分泌、高浓度抑制胃的运动等	[26,27]
	Ghrelin	X/A样细胞	十二指肠, 空肠, 直肠, 结肠等	调节小肠平滑肌收缩、增强食欲、促进食物摄取、促进生长素分泌、舒张血管等	[22,23]
	GLP-1	胰腺α细胞、L细胞	回肠、结肠等	延缓胃排空、减少肠蠕动、调节脂代谢等	[30]
	CCK	L细胞	十二指肠、空肠等	促进胃肠平滑肌收缩、调节胃肠蠕动、抑制胃酸分泌、抑制餐后胃排空等	[35]
	SS	D细胞	胃窦、胃黏膜、胰岛内、肠神经系统	抑制胃肠运动、抑制胃肠激素分泌、胃粘膜保护作用等	[15]
神经递质	NO	突触小泡	胃肠道	舒张消化道平滑肌, 减弱胃肠蠕动等	[52]
	VIP	D1、H细胞	结肠神经丛和平滑肌层	松弛胃肠平滑肌、延缓胃排空、抑制小肠运动等	[51]
	5-HT	EC细胞	胃肠道	兴奋胃肠平滑肌、促进胃肠运动和肠液分泌等	[48]
	ACh	胆碱能神经	中枢神经系统、胃肠道	收缩胃肠道平滑肌、促进胃排空, 加快小肠运动等	[44]
	SP	EC1	整个胃肠道和肠神经系统	收缩胃肠平滑肌和括约肌、增加胃肠蠕动等	[46]
肠道菌群	-	-	整个胃肠道组织	降解食物、调节胃肠运动等	[54]
Cajal细胞	-	-	胃肠道肌层(食管括约肌、胃、小肠、结肠)	胃肠慢波活动的起搏和调节细胞、传播肌电活动, 调节胃肠道蠕动、介导胃肠道神经递质、调节胃肠激素分泌	[67,68]
Cx43蛋白	-	-	ICCs之间、ICCs和SMCs之间以及SMCs之间	转导慢波电位, 调节平滑肌收缩, 影响胃肠动力	[80]
苦味	CCK、GLP-1等	内分泌细胞、平滑肌细胞	整个胃肠道组织	提高小肠推进, 延缓胃排空、抑制离体空肠回肠的自发收缩、双向调节作用, 低浓度兴奋肠管, 高浓度抑制肠管收缩	[94]
其他	免疫因子, 年龄, 饮食, 焦虑, 抑郁	-	-	影响胃肠动力	[76,105]

MTL: 胃动素; GAS: 胃泌素; Ghrelin: 胃饥饿素; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; CCK: 胆囊收缩素; SS: 长抑素; NO: 一氧化氮; VIP: 血管活性肠肽; SP: P物质; SMCs: 平滑肌细胞; 5-HT: 5-羟色胺; ACh: 乙酰胆碱; ICCs: Cajal间质细胞。

的数量随c-kit和SCF在细胞内的表达下降而减少^[76]。故可以通过改变影响ICCs表达的相关通道蛋白或细胞因子来改善胃肠运动功能。

5 Cx43蛋白对胃肠动力的调节

除了ICCs和肠神经元调节胃肠动力外, 缝隙连接蛋白43 (Connexin 43, Cx43)作为缝隙连接的基本结构和功能单位, 在胃肠动力的形成和调节中发挥重要作用^[77]。Cx43广泛存在于ICCs之间、ICCs和SMCs之间以及SMCs之间, 它是介导SMCs和ICCs舒缩功能的最重要的缝隙连接蛋白^[78,79], 因此在胃肠运动的慢波电位转导和SMCs的收缩中起着连接作用^[80]。研究显示, Cx43与DGIM的发生有密切关系, 其表达下降, 缺失或结构受到破坏会直接抑制电信号的转导, 从而影响胃肠道的舒张或收缩功能, 导致一些DGIM^[81,82]。如先天性巨结肠大鼠的结

肠狭窄段和移行段及糖尿病胃轻瘫大鼠的胃窦肌层的Cx43表达明显下降^[81,82]。此外, 张国山等^[83]研究表明, FD大鼠胃肠组织中的Cx43蛋白的表达明显低于正常组。故增加胃肠道肌层Cx43蛋白表达, 抑制Cx43蛋白表达的减少而调解慢波电位在SMCs间的转导, 将有效的治疗胃肠道舒缩障碍疾病, 可为现代医学治疗胃肠动力障碍提供新方向。

6 苦味对胃肠动力的调节

苦味感受作为一种防御机制, 是用来防止摄入食物中的有毒物质。它是由G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCR)家族中的第二类味觉受体家族, 苦味受体(bitter taste receptors, T2Rs)调节。人们对T2Rs最早期的认知便是它能够识别苦味物质, 它和其他的GPCR一样都具有七次跨膜片段结构^[84], 激活GPCR可将细胞外

的刺激转化为细胞内的信号, 从而调控生物体的多种生理功能, 因此GPCR家族是非常重要的药物靶点^[85]. 在味觉系统中, 苦味物质与T2Rs结合, 介导G_α和G_{βγ}两种通道, 第一种是G_α激活磷酸二酯酶, 导致细胞内cAMP的水平降低, 蛋白激酶A的活性减弱, 使Ca²⁺通道开放, Ca²⁺内流, 导致细胞膜去极化和神经递质释放^[86]. 另一种是由G_{βγ}介导的通路, G_{βγ}激活磷脂酶Cβ2, 增加肌醇1,4,5-三磷酸的含量, 导致Ca²⁺通道开放, 释放胞内储存的Ca²⁺, 导致细胞内Ca²⁺浓度增加, 快速升高的Ca²⁺水平, 使TRPM5通道激活, 引起钠离子内流, 最终导致细胞膜去极化和神经递质释放^[87]. 研究表明, 苦味化合物可通过位于舌头上的味蕾和肠内分泌细胞中的T2Rs来调节肠道激素的分泌和胃肠运动^[88,89]. Kim等^[90]通过细胞实验证实, 苦味物质苯甲地那铵激活T2Rs, 从而诱导肠内分泌细胞分泌GLP-1; 在动物实验中也发现DB增加了GLP-1的分泌, 抑制小鼠的胃排空率^[91,92]. 苯甲地那铵对胃肠道的调节作用是通过调节GLP-1释放介导的, 也可能与调节胃动素的分泌有关, 或者直接刺激肠道平滑肌发挥作用^[93]. 陈雪丽等^[94]研究证实, 苦味成分能提高小鼠的小肠推进率, 同时也延缓胃排空, 能抑制离体空肠和回肠的自发性收缩, 但对十二指肠有双向调节作用, 低浓度时兴奋肠管, 而在高浓度下抑制肠管收缩^[95].

7 离子通道对胃肠动力的调节

瞬时受体电位通道(transient receptor potential, TRP)是位于细胞膜上的一种重要的阳离子通道家族, 对Ca²⁺, Mg²⁺或其他阳离子的通透性特别强, 主要通过影响阳离子对机体发挥各种生理功能. TRP有6个亚家族, 分别是TRPC、TRPM、TRPA、TRPP、TRPN和TRPV等. 它们在消化道、呼吸道、内脏等均有表达, 并在味觉、化学合成、机械感觉、疼痛感觉中起关键作用, 在胃肠道中调节胃肠动力, 胃肠吸收和分泌等^[96]. 其中TRPM7与Cajal间质细胞一样参与肠道起搏活动, TRPC4能转导M胆碱受体激活平滑肌收缩^[97]. TRPM8是一种温度感受器, 能被多种因素激活, 如冷环境、薄荷醇、冰片等凉性物质^[98]. 研究表明, 薄荷醇激活TRPM8离子通道, 引起细胞内Ca²⁺浓度增加, 直接抑制了胃肠道平滑肌收缩的能力^[99]. 此外, 一些离子通道, 如L型钙通道和超极化环核苷酸门控阳离子通道等在调节胃肠动力方面也有非常重要的作用^[100,101].

8 其他影响胃肠动力调节的因素

胃肠道的正常蠕动功能主要受外周交感神经和副交感神经的支配和内在自主肠神经系统以及平滑肌收缩的影响^[95]. 这些功能受神经递质, 胃肠激素和肠道菌群

调控. 此外, 一些免疫因子, 如白介素-2、白介素-4、白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子等也能调节胃肠动力^[102]. 张亚鹤等^[103]临床研究表明, 降低炎症因子的表达水平, 可增强免疫功能, 并能改善腹泻型胃肠动力紊乱患者的症状. 王颖等^[104]用香砂六君子汤治疗FD小鼠发现, 小鼠体内白介素-2、白介素-4、白介素-6等相关因子水平明显减少, 胃肠动力功能恢复明显. 除此之外, 一些生理因素, 如饮食和药物的食用不当, 精神心理因素或社会因素, 如焦虑、抑郁、失业等都会引起胃肠动力紊乱^[105](表1).

9 结论

胃肠动力功能障碍疾病是临床上常见的疾病, 它的发病率高, 严重影响患者的生活质量. 治疗此类疾病的关键在于恢复正常的胃肠动力功能. 胃肠动力是一种非常复杂的神经肌肉活动, 它能维持人体正常消化功能, 任何影响胃肠道节律性运动的因素都会引起各种DGIM. 目前, 对胃肠动力调节机制方面的实验研究已经广泛开展. 肠神经系统作为机体的第二大脑, 在胃肠动力调节中起着重要的作用. 它能与中枢神经系统双向联系, 调控胃肠动力. 肠神经系统与肠内大部分细胞都有关系, 它能释放神经递质或胃肠激素调节Cajal间质细胞和平滑肌细胞的活性. 目前, 对于胃肠动力调节机制的研究大部分集中在CNS、ENS、自主神经、Cajal间质细胞及脑肠肽还有一些离子通道等方面. 近年来, 对苦味及其受体在消化道系统的研究也越来越多, 并且发现苦味能调节胃肠蠕动, 其机制可能是直接通过苦味受体发挥作用, 或通过调节胃肠激素和神经递质来影响胃肠动力. 这可能是一种新的治疗胃肠动力障碍疾病的靶点. 深入研究胃肠动力及其调节机制, 为治疗胃肠动力障碍疾病提供更有效的药物和方法, 这对促进人类健康有着重要的意义.

10 参考文献

- 1 Russo F, Chimienti G, Clemente C, Riezzo G, D'Attoma B, Martulli M. Gastric Activity and Gut Peptides in Patients With Functional Dyspepsia: Postprandial Distress Syndrome Versus Epigastric Pain Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 136-144 [PMID: 27092429 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000531]
- 2 Vanheel H, Carbone F, Valckens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Tack J. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 132-140 [PMID: 27958284 DOI: 10.1038/ajg.2016.499]
- 3 Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, Yuan Y, Veettil SK, Mahadeva S, Kengkla K, Chaiyakunapruk N, Lee YY. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 [PMID: 32936964 DOI: 10.1111/apt.16072]
- 4 杨春松, 张伶俐, 任燕, 许群芬. 国内儿童功能性便秘患病率

- 和纤维素治疗有效性的文献评价. 中国药事 2017; 31: 579-583 [DOI: 10.16153/j.1002-7777.2017.05.021]
- 5 Chen JD, Yin J, Wei W. Electrical therapies for gastrointestinal motility disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 407-418 [PMID: 28277856 DOI: 10.1080/17474124.2017.1298441]
 - 6 曾凯洋, 宋驰, 曲妍霏, 张静泽. 胃肠运动调节中药研究进展. 现代中西医结合杂志 2019; 28: 225-228
 - 7 Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 517-528 [PMID: 27435372 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.107]
 - 8 Huang ZP, Qiu H, Yang Y, Zhang L, Yang B, Lin MJ, Yu BP. The Role of Interstitial Cells of Cajal in Acute Cholecystitis in Guinea Pig Gallbladder. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38: 1775-1784 [PMID: 27161344 DOI: 10.1159/000443116]
 - 9 文钱, 曹洋, 孙冰, 姜鹏, 姜必丹, 钟峰. 针刺对功能性便秘肠神经-Cajal间质细胞-平滑肌细胞网络影响的实验研究探讨. 针灸临床杂志 2019; 35: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2019.05.002]
 - 10 Worthington JJ, Reimann F, Gribble FM. Enteroendocrine cells-sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 3-20 [PMID: 28853441 DOI: 10.1038/mi.2017.73]
 - 11 Prodam F, Bellone S, Ricotti R, Monzani A, Genoni G, Giglione E, Bona G. Hormones and Gastrointestinal Function of Newborns. In: Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases. Cham: Springer International Publishing 2017; 1-20 [DOI: 10.1007/978-3-319-18159-2_184-1]
 - 12 Brown JC. Presence of a gastric motor-stimulating property in duodenal extracts. *Gastroenterology* 1967; 52: 225-229 [DOI: 10.1016/S0016-5085(67)80011-8]
 - 13 Fang P, Dong L, Luo JY. Effects of motilin on intracellular free calcium in cultured smooth muscle cells from the antrum of neonatal rats. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 199: 53-61 [PMID: 20082607 DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02079.x]
 - 14 谭康联, 陈志强. 胃动素用于胃肠功能评价的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 156-160 [DOI: 10.11569/wcjd.v19.i2.156]
 - 15 李生财, 李艳, 王凤仪. MTL、SS与肝胃不和型消化系统疾病关系的研究进展. 中医临床研究 2015; 7: 143-145+148
 - 16 Miyano Y, Sakata I, Kuroda K, Aizawa S, Tanaka T, Jogahara T, Kurotani R, Sakai T. The role of the vagus nerve in the migrating motor complex and ghrelin- and motilin-induced gastric contraction in suncus. *PLoS One* 2013; 8: e64777 [PMID: 23724093 DOI: 10.1371/journal.pone.0064777]
 - 17 申利敏, 马用江. 肠易激综合征治疗前后氢呼气试验参数及胃肠激素分泌水平的变化研究. 国际医药卫生导报 2017; 23: 1522-1524 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017.10.016]
 - 18 胡绍山. 香砂六君子汤加减方联合多潘立酮治疗功能性消化不良的疗效及对血清胃动素、生长抑素水平的影响. 医学理论与实践 2019; 32: 2387-2389
 - 19 禄保平, 陈晓乐, 刘湘花. 胃香乐方对功能性消化不良大鼠胃动素及胃窦Cajal间质细胞超微结构的影响. 中国中医药现代远程教育 2020; 18: 118-120 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2020.01.049]
 - 20 Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660 [PMID: 10604470 DOI: 10.1038/45230]
 - 21 Stengel A, Taché Y. Ghrelin - a pleiotropic hormone secreted from endocrine x/a-like cells of the stomach. *Front Neurosci* 2012; 6: 24 [PMID: 22355282 DOI: 10.3389/fnins.2012.00024]
 - 22 Charoenthongtrakul S, Giuliana D, Longo KA, Govek EK, Nolan A, Gagne S, Morgan K, Hixon J, Flynn N, Murphy BJ, Hernández AS, Li J, Tino JA, Gordon DA, DiStefano PS, Geddes BJ. Enhanced gastrointestinal motility with orally active ghrelin receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 1178-1186 [PMID: 19252061 DOI: 10.1124/jpet.108.150193]
 - 23 张宁, 李子涵, 李修阳. 胃肠激素及其与PCOS关系的研究进展. 山东医药 2018; 58: 103-106
 - 24 潘小丽, 文彩玉珠, 徐派的. 电针对功能性消化不良大鼠中枢及外周胃动素相关肽及其受体GHSR-1a的影响. 湖北中医药大学学报 2019; 21: 5-8
 - 25 詹程鹏, 潘锋, 张涛. 基于血浆及结肠黏膜Ghrelin变化探讨半夏泻心汤干预腹泄型肠易激综合征临床研究. 中华中医药学刊 2011; 29: 2588-2591
 - 26 肖政华, 谭芊任, 崔峻松, 杨辉, 陈贵赏, 邹艳. 慢性应激对小鼠胃肠运动及血清GAS、MTL的影响. 贵阳中医学院学报 2018; 40: 23-26+54
 - 27 马刚, 戴伟杰, 严伟, 张红. 盐酸依托必利联合 α -硫辛酸对糖尿病胃轻瘫患者的疗效及对胃泌素、胃动素影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 782-787 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i5.782]
 - 28 徐萌, 王吉娥, 张慧慧, 黄秀深, 陈继兰. 川藿香对胃肠动力障碍模型小鼠胃肠动力吸收及有氧代谢影响的相关性研究. 中药药理与临床 2014; 30: 81-84.
 - 29 Cheang JY, Moyle PM. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-Based Therapeutics: Current Status and Future Opportunities beyond Type 2 Diabetes. *ChemMedChem* 2018; 13: 662-671 [PMID: 29430842 DOI: 10.1002/cmdc.201700781]
 - 30 徐昕, 王邦茂. 胰高血糖素样肽-1与胃肠动力研究进展. 中国处方药 2020; 18: 22-24 [DOI: 10.1055/a-1137-8551]
 - 31 Ronveaux CC, de Lartigue G, Raybould HE. Ability of GLP-1 to decrease food intake is dependent on nutritional status. *Physiol Behav* 2014; 135: 222-229 [PMID: 24955496 DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.06.015]
 - 32 Amato A, Cinci L, Rotondo A, Serio R, Faussone-Pellegrini MS, Vannucchi MG, Mulè F. Peripheral motor action of glucagon-like peptide-1 through enteric neuronal receptors. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 664-e203 [PMID: 20158614 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01476.x]
 - 33 Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985; 75: 1144-1152 [PMID: 2580857 DOI: 10.1172/JCI111809]
 - 34 Wank SA, Harkins R, Jensen RT, Shapira H, de Weerth A, Slattey T. Purification, molecular cloning, and functional expression of the cholecystokinin receptor from rat pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3125-3129 [PMID: 1313582 DOI: 10.1073/pnas.89.7.3125]
 - 35 臧希, 窦志芳. 脑肠肽与肠易激综合征相关性研究进展. 辽宁中医药大学学报 2019; 21: 110-115
 - 36 Doong ML, Lu CC, Kau MM, Tsai SC, Chiao YC, Chen JJ, Yeh JY, Lin H, Huang SW, Chen TS, Chang FY, Wang PS. Inhibition of gastric emptying and intestinal transit by amphetamine through a mechanism involving an increased secretion of CCK in male rats. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 1123-1130 [PMID: 9720782 DOI: 10.1038/sj.bjp.0701937]
 - 37 王韶轩. 脑肠肽与消化及神经系统基础与临床. 济南: 山东大学出版社 2010: 105-107
 - 38 郭令飞, 徐明兴, 葛华, 王灿. 香砂六君子汤合半夏泻心汤对老年功能性消化不良(脾虚气滞型)患者胃肠动力及血清IL-6、CGRP、NPSR1水平的影响. 中药材 2019; 42: 2440-2444
 - 39 Schou WS, Ashina S, Amin FM, Goadsby PJ, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. *J Headache Pain* 2017; 18: 34 [PMID: 28303458 DOI: 10.1186/s10194-017-0741-2]
 - 40 朱建森, 成志锋, 李雨泽, 李华峰, 王文静. Ghrelin, CGRP, NT对胃肠作用的研究进展. 现代生物医学进展 2014; 14: 3191-3193+3197
 - 41 Mazzone A, Farrugia G. Evolving concepts in the cellular control of gastrointestinal motility: neurogastroenterology and enteric sciences. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 499-513, vii [PMID: 17950435 DOI: 10.1016/j.gtc.2007.07.003]

- 42 Fagundes DS, Grasa L, Arruebo MP, Plaza MA, Murillo MD. Ca²⁺-activated K⁺ channels involved in duodenal distmotility induced by ethanol. *Alcohol Alcohol* 2007; 42: 291-295 [PMID: 17533163 DOI: 10.1093/alcalc/agn037]
- 43 李琼, 刘同慎, 刘孟安. 胃肠舒片对胃肠功能障碍大鼠胃肠道乙酰胆碱及P物质的影响. *中国中医急症* 2010; 19: 96-98
- 44 周媛媛, 李超彦, 侯一平. A型肉毒素抑制电场刺激及乙酰胆碱引发的大鼠胃体胃底离体平滑肌收缩. *中国实验方剂学杂志* 2012; 18: 240-243
- 45 孙祥珍, 马臻棋, 马雪芹. 初探VIP、P物质与便秘的关系. *世界最新医学信息文摘* 2019; 19: 113-114
- 46 李冬华, 朱飞鹏, 李珊珊, 王帅, 马丛, 黄亚娜. 疏肝健脾法调控肠易激综合征动物模型胃肠激素水平的研究. *中国实验方剂学杂志* 2008; 14: 20
- 47 Layunta E, Latorre E, Forcén R, Grasa L, Plaza MA, Arias M, Alcalde AI, Mesonero JE. NOD1 downregulates intestinal serotonin transporter and interacts with other pattern recognition receptors. *J Cell Physiol* 2018; 233: 4183-4193 [PMID: 29030987 DOI: 10.1002/jcp.26229]
- 48 郭小丽, 曹煥珍, 闫建华. 赖氨酸肌醇B12口服溶液联合促胃肠动力药对功能性消化不良患儿症状改善及血清5-HT、SS水平的影响. *云南医药* 2020; 41: 186-188
- 49 Swami T, Weber HC. Updates on the biology of serotonin and tryptophan hydroxylase. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018; 25: 12-21 [PMID: 29194046 DOI: 10.1097/MED.0000000000000383]
- 50 陆之辉, 张小平, 程爱国. 肠神经系统概述. *中国煤炭工业医学杂志* 2008; 1292-1294
- 51 刘芳, 姚树坤, 王慧芬, 张艳丽, 杜时雨, 王森, 吴晓敏. 急性胰腺炎患者胃肠动力紊乱与胃肠激素的关系分析. *现代消化及介入诊疗* 2016; 21: 426-428 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.03.019]
- 52 Ignarro LJ. Nitric oxide is not just blowing in the wind. *Br J Pharmacol* 2019; 176: 131-134 [PMID: 30556130 DOI: 10.1111/bph.14540]
- 53 Guerra DD, Hurt KJ. Gasotransmitters in pregnancy: from conception to uterine involution. *Biol Reprod* 2019; 101: 4-25 [PMID: 30848786 DOI: 10.1093/biolre/iox038]
- 54 Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 2016; 164: 337-340 [PMID: 26824647 DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013]
- 55 Hansen NW, Sams A. The Microbiotic Highway to Health-New Perspective on Food Structure, Gut Microbiota, and Host Inflammation. *Nutrients* 2018; 10: [PMID: 30380701 DOI: 10.3390/nu10111590]
- 56 Sheng Y, Zheng SJ, Zhang CH, Zhao CH, He XY, Xu WT, Huang KL. Mulberry leaf tea alleviates diabetic nephropathy by inhibiting PKC signaling and modulating intestinal flora. *J Funct Foods* 2018; 46: 118-127 [DOI: 10.1016/j.jff.2018.04.040]
- 57 徐肆昭, 汤梦琪, 徐境含. 焦谷氨酸对高盐饮食小鼠肠道健康及肠道菌群的作用. *食品与发酵工业* 2020
- 58 Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, Abramson L, Katz MN, Korem T, Zmora N, Kuperman Y, Biton I, Gilad S, Harmelin A, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell* 2014; 159: 514-529 [PMID: 25417104 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.048]
- 59 周联菲, 戴高中. 基于肠道菌群中药治疗胃肠道疾病的研究进展. *智慧健康* 2020; 6: 39-42 [DOI: 10.7222/marketing.2020.020]
- 60 Igarashi M, Nakae H, Matsuoaka T, Takahashi S, Hisada T, Tomita J, Koga Y. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000144 [PMID: 28761692 DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000144]
- 61 赵军梅, 袁丽萍, 蔡洁. 肠易激综合征患儿肠道菌群可促进小鼠肠道酸敏感离子通道蛋白的表达. *基础医学与临床* 2020; 40: 173-177 [DOI: 10.1055/a-1166-1253]
- 62 关永俊, 郑阳, 王长友, 张国志, 曹文斌, 单雨静, 胥平湘. Cajal间质细胞自噬与STC关系的研究进展. *山东医药* 2016; 56: 104-106
- 63 Wang XY, Chen JH, Li K, Zhu YF, Wright GW, Huizinga JD. Discrepancies between c-Kit positive and AnO1 positive ICC-SMP in the W/W^v and wild-type mouse colon; relationships with motor patterns and calcium transients. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1298-1310 [PMID: 25039457 DOI: 10.1111/nmo.12395]
- 64 陆春霞, 余芝, 徐斌. 针刺治疗慢传输型便秘的研究进展. *中国老年学杂志* 2016; 36: 208-210
- 65 刘丽兵, 邓秋林, 汤国辉, 邢俊涛, 范超, 阳瑞. 补气增液汤对慢传输型便秘大鼠肠道功能、肠神经递质及Cajal间质细胞的影响. *东南大学学报(医学版)* 2019; 3: 433-438
- 66 Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. *J Physiol* 2006; 576: 721-726 [PMID: 16873406 DOI: 10.1113/jphysiol.2006.115279]
- 67 王婷, 涂琴琴, 刘富林, 夏旭婷. Cajal间质细胞与消化系统疾病相关性研究进展. *湖南中医杂志* 2019; 35: 160-162
- 68 Huizinga JD, Chen JH. Interstitial cells of Cajal: update on basic and clinical science. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 363 [PMID: 24408748 DOI: 10.1007/s11894-013-0363-z]
- 69 Haki Yuksel O, Urkmez A, Verit A. The role of Cajal cells in chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2016; 88: 133-135 [PMID: 27377090 DOI: 10.4081/aiua.2016.2.133]
- 70 陈峭, 谢胜, 周晓玲, 韦金秀. “以俞调枢”法对胃肠动力障碍模型大鼠消化道内Cajal间质细胞超微结构表达的影响. *中华中医药学刊* 2019; 37: 2959-2962+3113-3114
- 71 Groneberg D, Zizer E, Lies B, Seidler B, Saur D, Wagner M, Friebe A. Dominant role of interstitial cells of Cajal in nitrenergic relaxation of murine lower oesophageal sphincter. *J Physiol* 2015; 593: 403-414 [PMID: 25630261 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.273540]
- 72 Sanders KM. Spontaneous Electrical Activity and Rhythmicity in Gastrointestinal Smooth Muscles. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1124: 3-46 [PMID: 31183821 DOI: 10.1007/978-981-13-5895-1_1]
- 73 张蓉, 卢王, 张静瑜, 秦明, 王景杰. Cajal间质细胞对肠易激综合征大鼠内脏敏化的作用及机制. *解放军医学杂志* 2018; 43: 657-661
- 74 林强, 张静瑜, 秦小金, 王景杰, 李冀. Cajal间质细胞在慢传输型便秘中的作用及番泻苷A的治疗作用. *山西医科大学学报* 2020; 51: 552-559
- 75 张春兰, 郭文俊. Cajal间质细胞相关蛋白与胃肠运动功能恢复相关性研究进展. *齐齐哈尔医学院学报* 2018; 39: 1169-1171
- 76 鲍显含, 王垂杰, 姜巍. 中药治疗功能性消化不良靶点作用机制研究现状. *辽宁中医药大学学报* 2020; 22: 194-197
- 77 刘佳丽, 陈萌, 张冬梅, 郭鑫, 李亚欢, 陈健. Cx43在调节胃肠运动障碍机制中的研究进展. *现代生物医学进展* 2016; 16: 4577-4581
- 78 Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility--insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 633-645 [PMID: 22965426 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.168]
- 79 Maes M, Cogliati B, Crespo Yanguas S, Willebrords J, Vinken M. Roles of connexins and pannexins in digestive homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 2809-2821 [PMID: 26084872 DOI: 10.1007/s00018-015-1961-8]
- 80 郭璇, 谭华梁, 王小娟, 周恒, 徐寅, 刘芸, 颜丽花, 李田田. 舒胃汤对功能性消化不良大鼠Cx43蛋白的分布及Cajal间质细胞的修复与再生的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 652-660
- 81 但昭葵, 齐清会. 胃肠ICC网络中连接蛋白Cx43的研究进展. *国际消化病杂志* 2010; 30: 139-141 [DOI: 10.1111/j.1745-6592.2010.01316.x]
- 82 Sun T, Li D, Hu S, Huang L, Sun H, Yang S, Wu B, Ji F, Zhou D. Aging-dependent decrease in the numbers of enteric neurons, interstitial cells of Cajal and expression of connexin43 in various regions of gastrointestinal tract. *Aging (Albany NY)* 2018; 10: 3851-3865 [PMID: 30530917 DOI: 10.18632/

- aging.101677]
- 83 张国山. 从ICC超微结构及其细胞内、外Ca²⁺的变化研究电针足三里对FD大鼠胃肠动力障碍的调节机制. 湖南省: 湖南中医药大学, 2015
 - 84 陈倩, 王婷. 苦味受体结构和信号转导通路的研究进展. 世界最新医学信息文摘 2018; 18: 38-39
 - 85 Siryk-Bathgate A, Dabul S, Lymperopoulos A. Current and future G protein-coupled receptor signaling targets for heart failure therapy. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 1209-1222 [PMID: 24143078 DOI: 10.2147/DDDT.S35905]
 - 86 Roper SD. Signal transduction and information processing in mammalian taste buds. *Pflugers Arch* 2007; 454: 759-776 [PMID: 17468883 DOI: 10.1007/s00424-007-0247-x]
 - 87 Cygankiewicz AI, Maslowska A, Krajewska WM. Molecular basis of taste sense: involvement of GPCR receptors. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014; 54: 771-780 [PMID: 24345047 DOI: 10.1080/10408398.2011.606929]
 - 88 Janssen S, Laermans J, Verhulst PJ, Thijs T, Tack J, Depoortere I. Bitter taste receptors and α -gustducin regulate the secretion of ghrelin with functional effects on food intake and gastric emptying. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 2094-2099 [PMID: 21245306 DOI: 10.1073/pnas.1011508108]
 - 89 Daly K, Al-Rammahi M, Moran A, Marcello M, Ninomiya Y, Shirazi-Beechey SP. Sensing of amino acids by the gut-expressed taste receptor T1R1-T1R3 stimulates CCK secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G271-G282 [PMID: 23203156 DOI: 10.1152/ajpgi.00074.2012]
 - 90 Kim KS, Egan JM, Jang HJ. Denatonium induces secretion of glucagon-like peptide-1 through activation of bitter taste receptor pathways. *Diabetologia* 2014; 57: 2117-2125 [PMID: 25016595 DOI: 10.1007/s00125-014-3326-5]
 - 91 van Avesaat M, Troost FJ, Ripken D, Peters J, Hendriks HF, Masclee AA. Intraduodenal infusion of a combination of tastants decreases food intake in humans. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 729-735 [PMID: 26289437 DOI: 10.3945/ajcn.115.113266]
 - 92 Avau B, Rotondo A, Thijs T, Andrews CN, Janssen P, Tack J, Depoortere I. Targeting extra-oral bitter taste receptors modulates gastrointestinal motility with effects on satiation. *Sci Rep* 2015; 5: 15985 [PMID: 26541810 DOI: 10.1038/srep15985]
 - 93 Harada Y, Koseki J, Sekine H, Fujitsuka N, Kobayashi H. Role of Bitter Taste Receptors in Regulating Gastric Accommodation in Guinea Pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 369: 466-472 [PMID: 30967403 DOI: 10.1124/jpet.118.256008]
 - 94 陈雪丽, 邓敏芝, 熊英, 邓可众, 祝及宝. 枳实气味成分对小鼠胃肠运动作用研究. 江西中医药 2019; 50: 67-70
 - 95 Yu HZ, A LS, Ji XP, Cho SB, Ba GN, Han PF, Fu MH. Bitter components related to alleviating intestinal obstruction in traditional Mongolian medicine. *TMR Theory and Hypothesis* 2020; 3: 337-347 [DOI: 10.12032/TMRTH202002003]
 - 96 Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacol Ther* 2011; 131: 142-170 [PMID: 21420431 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.006]
 - 97 Boesmans W, Owsianik G, Tack J, Voets T, Vanden Berghe P. TRP channels in neurogastroenterology: opportunities for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 18-37 [PMID: 20804496 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01009.x]
 - 98 熊成成, 陈艳芬. 瞬时受体电位通道TRPM8的研究进展. 今日药 2017; 27: 209-213 [DOI: 10.1016/S1547-4127(17)30023-3]
 - 99 Amato A, Liotta R, Mulè F. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: analysis of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol* 2014; 740: 295-301 [PMID: 25046841 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.018]
 - 100 张家瑞, 孙达亮, 毛富强, 李申, 赵钧铭. 利培酮通过提高IL-1 β 介导L型钙通道电流增加致大鼠结肠动力紊乱. 中国新药杂志 2018; 27: 2173-2179
 - 101 章鹏宇. HCN1在调控胃肠运动机制中的作用. 陕西省: 第四军医大学, 2012
 - 102 Valentin N, Acosta A, Camilleri M. Early investigational therapeutics for gastrointestinal motility disorders: from animal studies to Phase II trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24: 769-779 [PMID: 25971881 DOI: 10.1517/13543784.2015.1025132]
 - 103 张艳鹤, 郑亚云, 靳菲菲. 理中汤联合双歧杆菌三联活菌片治疗腹泻型胃肠功能紊乱患者的临床效果以及对炎症因子与免疫功能的影响. 内科 2019; 14: 33-35+96
 - 104 王颖, 张宝文, 苑讯. 加减香砂六君子汤对功能性消化不良小鼠血清白细胞介素的影响. 蚌埠医学院学报 2017; 42: 710-712
 - 105 宫彩霞, 张勤. 中药对胃肠动力紊乱治疗作用的研究进展. 中国中西医结合学会第八届虚证与老年医学专业委员会、中国中西医结合学会第八届虚证与老年医学专业委员会、中国老年学和老年医学学会中西医结合分会、江苏省中医药学会老年医学专业委员会2019年学术年会论文集. 中国中西医结合学会第八届虚证与老年医学专业委员会: 中国中西医结合学会, 2019: 283-288

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



代谢性疾病的肠道菌群相关研究进展

李玉丽, 肖嫩群, 谭周进

李玉丽, 肖嫩群, 谭周进, 湖南中医药大学药学院, 湖南中医药大学医学院 湖南省长沙市 410208

李玉丽, 博士研究生, 主要从事方剂配伍的微生物生态学机理探究。

基金项目: 湖南省自然科学基金, No. 2020JJ4468.

作者贡献分布: 本文综述由李玉丽完成; 谭周进与肖嫩群审核。

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区象鼻路, 湖南中医药大学医学院, tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2020-10-21

修回日期: 2020-11-06

接受日期: 2020-11-17

在线出版日期: 2020-12-08

Intestinal microflora in metabolic diseases

Yu-Li Li, Nen-Qun Xiao, Zhou-Jin Tan

Yu-Li LI, Nen-Qun Xiao, Zhou-Jin Tan, School of Medicine, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Hunan Natural Science Foundation, No. 2020JJ4468.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Xiangzui Road, Hanpu Kejiao Zone, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2020-10-21

Revised: 2020-11-06

Accepted: 2020-11-17

Published online: 2020-12-08

Abstract

Metabolic diseases are a class of diseases caused by abnormal metabolism of glucose, protein, and lipids in the body. Accumulating evidence supports the important relevance of intestinal dysbacteriosis to metabolic

diseases. Specifically, intestinal dysbacteriosis may disrupt intestinal barrier function, thereby inducing endotoxemia, bile acid metabolism disorders, and systemic chronic low-grade inflammation, which promote metabolic disease progression and complications. With the progression of the disease, the change in intestinal environment and the influence of drugs and diet in turn aggravate the imbalance of intestinal flora, which eventually leads to poor prognosis. This highlights the potential for developing therapies to prevent and treat metabolic diseases by changing the intestinal bacterial structure. Probiotics, prebiotics, synbiotic therapy, fecal bacteria transplantation, and traditional Chinese medicine can be used to treat metabolic diseases by maintaining the balance of intestinal bacteria and counteracting harmful bacterial products. This article reviews the changes of intestinal bacteria in metabolic diseases, the possible mechanism of intestinal bacteria affecting metabolic diseases, and the application of intestinal bacteria in the treatment of metabolic diseases, with an aim to provide a reference for the diagnosis and prevention of metabolic diseases by targeting intestinal flora.

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

Key Words: Metabolic diseases; Intestinal flora; Obesity; Diabetes; Nonalcoholic fatty liver

Citation: Li YL, Xiao NQ, Tan ZJ. Intestinal microflora in metabolic diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1192-1199
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1192.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i23.1192>

摘要

代谢性疾病是指葡萄糖、蛋白质及脂质在体内代谢异常引起的一类疾病。越来越多的证据支持肠道菌群失调与代谢性疾病具有重要的相关性。具体而

言, 肠道菌群失调可能破坏肠道屏障功能, 诱发内毒素血症、胆汁酸代谢紊乱和全身慢性低度炎症, 促进代谢性疾病进展及并发症发生。随着代谢性疾病病情进展, 肠道内环境改变以及药物、饮食等影响又反过来加重肠道菌群失调, 最终引起预后不良。这凸显了通过调节肠道菌群结构来开发防治代谢性疾病治疗策略的可能性。益生菌、益生元和合生元疗法、粪菌移植、中医药等可通过维持肠道菌群平衡、对抗有害菌群产物, 从而治疗代谢性疾病。本文从代谢性疾病肠道菌群变化、肠道菌群影响代谢性疾病的可能机制、肠道菌群在代谢性疾病治疗中的应用等方面进行综述, 以期能为以肠道菌群为靶点的代谢性疾病的诊断防治研究提供借鉴。

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

关键词: 代谢性疾病; 肠道菌群; 肥胖; 糖尿病; 非酒精性脂肪肝

核心提要: 肠道疾病主要通过内毒素机制、短链脂肪酸机制、胆汁酸机制影响代谢性疾病的发生发展。因此, 调节肠道菌群未来可能成为防治代谢性疾病的潜在新靶点。

文献来源: 李玉丽, 肖嫩群, 谭周进. 代谢性疾病的肠道菌群相关研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(23): 1192–1199

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1192.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1192>

0 引言

随着现代社会经济的繁荣发展, 人们的饮食习惯已发生了巨大变化, 长期的“三高”(高盐、高糖、高脂)饮食导致肥胖、糖尿病等代谢性疾病的发病率呈现井喷式发展。研究表明, 代谢性疾病病因杂糅了先天遗传和后天环境因素, 其中肠道微生态是重要的环境因素之一^[1], 人体肠道内存在处于动态的复杂微生物群体, 各种微生物相互作用和影响, 共同参与肠道消化吸收、免疫过程的调节^[2]。现代研究表明肥胖^[3]、糖尿病^[4]、非酒精性脂肪肝^[5]等典型代谢性疾病与肠道微生态的动态变化具有关联性。肠道菌群在代谢性疾病发生、发展中扮演着重要角色。本文就肠道菌群与代谢性疾病的相关研究作一综述, 为代谢性疾病的临床诊断和防治提供借鉴与参考。

1 典型代谢性疾病肠道菌群变化

肠道微生物群是以细菌为主的生态系统, 主要由拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门及少部分变形杆菌门组成, 其可分泌影响宿主代谢和能量贮存的分子, 与肥胖、糖尿

病、非酒精性脂肪肝等典型代谢性疾病紧密相关。常见代谢性疾病特征肠道菌群见表1。

1.1 肥胖 肥胖是一种由多因素引起的慢性能量代谢异常疾病。研究者已指出肠道菌群是调节脂肪能量储存的环境因素^[6]。2005年, Ley等^[3]首次运用DNA测序方法分析发现, 与消瘦型小鼠相比, 遗传性肥胖小鼠拟杆菌门丰度降低了50%, 而厚壁菌门丰度则成比例增加。其后Turnbaugh等^[7]使用高通量基因测序方法再次验证了肥胖小鼠体内厚壁菌门与拟杆菌门的比例相对于消瘦型小鼠而言有所增加, 同时还发现肥胖小鼠肠道古细菌比例高于消瘦型小鼠。人类肥胖者的肠道菌群结构也存在差异。Furet等^[8]研究观察到肥胖者的拟杆菌属(*Bacteroides*)/普雷沃菌属(*Prevotella*)比值低于非肥胖者, 而经过胃旁路减重手术后肠道菌群结构会相应地发现变化, 如拟杆菌属/普雷沃菌属比值、大肠埃希菌(*Escherichia coli*)数量上升, 乳酸菌(*Lactic acid bacteria*)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)则相对减少。这些肠道微生物种属的差异与不同代谢层面相关, 拟杆菌属/普雷沃菌属比值高度依赖于热量摄入, 大肠埃希菌与脂肪量及瘦素水平成反比。且糖尿病患者肠道普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)水平与炎症标记物呈负相关。Mayalucas等^[9]发现肥胖儿童的肠道菌群聚集成了三种不同肠型(Enterotype), 正常体重儿童肠道菌群群落以胃瘤球菌属(*Ruminococcus*)为主, 即为肠型3; 而在肥胖儿童肠道中普雷沃菌属占主导, 此为肠型2。且肥胖患儿的高丰度巨单胞菌属(*Megamonas*)和低丰度颤螺旋菌科(*Oscillospiraceae*)与血清胆固醇水平呈负相关。因此, 肥胖影响肠道菌群结构和代谢能力, 肠道菌群分布差异可能是肥胖发生的重要机制之一, 调节肠道菌群结构有助于改善肥胖个体的能量代谢平衡。

1.2 糖尿病 II型糖尿病是一类与肥胖密切相关的糖脂代谢异常疾病。Zhang等^[10]基于16S rDNA高通量测序技术探讨了中国汉族人群肠道菌群与不同糖耐量状态之间的关系, 发现肠道菌群比例和多样性在糖尿病前期就已发生了变化, 其中疣状菌纲(*Verrucomicrobiae*)可能是II型糖尿病的潜在标志物, 因为其在糖尿病前期组和II型糖尿病组中的丰度都显著降低。Larsen等^[4]发现II型糖尿病患者血糖浓度与粪便中的拟杆菌门/厚壁菌门、拟杆菌属-普雷沃菌属/*C. coccoides*-*E. rectale*(*Bacteroides-Prevotella/C. coccoides-E. rectale*)、β变形菌纲(*Betaproteobacteria*)呈正相关, 提示糖尿病与不同肠道微生物群有关。Qin等^[11]观察到中国II型糖尿病患者肠道中的产丁酸盐细菌(如直链真杆菌、普拉梭菌、罗斯拜瑞氏菌)丰度降低, 但是机会致病菌(*Hathewayi*梭菌、粪拟杆菌、大肠埃希菌)数量却增多, 此外, 其

表 1 常见代谢性疾病特征肠道菌群

病名	肠道菌群变化	Ref.
糖尿病	拟杆菌门/厚壁菌门、 β 变形菌纲、拟杆菌属-普雷沃菌属(<i>C. coccoides</i> - <i>E. rectale</i> 、粘蛋白降解菌、硫酸盐还原菌、机会致病菌(如 <i>Hattheway</i>)梭菌、粪拟杆菌、大肠埃希菌)↑	[4,11,12]
肥胖	疣状菌纲、产丁酸盐细菌(如直链真杆菌、普拉梭菌、罗斯拜瑞氏菌)、粪杆菌属、普拉梭菌↓ 厚壁菌门、古细菌、普雷沃菌属、肠杆菌属、巨单胞菌属↑	[3,7-9]
NAFLD	拟杆菌门、拟杆菌属/普雷沃菌属、大肠埃希菌、普拉梭菌、颤螺旋菌科、多形拟杆菌↓ 变形菌门、梭杆菌门、放线菌门↑ 普雷沃菌属、拟杆菌门↓	[13,14]

“↑”代表菌群丰度上升,“↓”代表菌群丰度下降。

他微生物功能也有强化,如粘蛋白降解菌(*Akkermansia muciniphila*)和硫酸盐还原菌(*Desulfovibrio*),会引起胰岛素抵抗和血糖升高。I型糖尿病是因胰岛 β 细胞破坏或功能衰竭导致胰岛素分泌不足的自身免疫疾病。Huang等^[12]发现肠道粪杆菌属(*Faecalibacterium*)丰度与I型糖尿病患者糖化血红蛋白量呈负相关,拟杆菌属丰度则与抗胰岛素自身抗体量呈正相关。人体肠道菌群受种族、地域、生活习惯等多方面因素的影响,不同研究得出的菌种有一定的区别,但总体表现为有益菌减少,而各种病原菌定植增加。

1.3 非酒精性脂肪肝 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,由于肠道菌群对宿主能量代谢有重要影响,因此肠道菌群改变在NAFLD发病过程中发挥了重要作用。Le Roy等^[5]将高脂饮食诱导的NAFLD小鼠肠道菌群移植入无菌小鼠体内,发现无菌小鼠同样发生了NAFLD,同时伴随着高血糖症、血浆中促炎细胞因子浓度升高。此外,部分临床试验也在积极探索NAFLD与肠道菌群失调的因果关系,如有研究^[13,14]发现与健康人相比,NAFLD患者的变形菌门(*Proteobacteria*)、梭杆菌门(*Fusobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteria*)丰度升高,然而普雷沃菌属(*Prevotella*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)丰度却较低。

1.4 并发症 肥胖、糖尿病等还是许多疾病的危险因素。一项大规模流行病学调查研究发现腹型肥胖是早期和晚期老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)的独立危险因素^[15]。脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成是引起AMD患者视力丧失的主要原因。Zinkernagel等^[16]研究表明CNV形成阶段的AMD患者厌氧棍状菌属(*Anaerotruncus*)、颤杆菌(*Oscillibacter*)、扭链瘤胃球菌(*Ruminococcus torques*)及凸腹真杆菌(*Eubacterium ventriosum*)等菌属相对丰度高于对照组,而埃氏拟杆菌(*Bacteroides eggerthii*)则

为对照组的优势菌。其中厌氧棍状菌属(*Anaerotruncus*)丰度与炎症及促炎趋化因子升高有关,凸腹真杆菌(*Eubacterium ventriosum*)则与IL-6和IL-8细胞因子水平升高有关,颤杆菌(*Oscillibacter*)则会导致肠道通透性增加。因此,组间微生物种属的差异直接产生功能基因和代谢层面的不同,AMD组肠道微生物群富含L-丙氨酸发酵、谷氨酸降解和精氨酸生物合成途径的基因,而脂肪酸延长代谢途径的基因减少。这些代谢层面的不同是微生物种属差异发挥作用的重要机制。糖尿病进展会引起眼组织、神经及血管微循环改变,造成眼的营养和视功能的损坏,并发糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)。如Beli等^[17]设想间歇禁食引起的肠道微生物变化会产生有益代谢物以阻止DR进展,其通过实验验证了这个设想,发现间歇禁食的糖尿病小鼠中增加的厚壁菌门会将更多的初级胆汁酸代谢成次级胆汁酸牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA),TUDCA可与G蛋白偶联受体结合以阻止视网膜神经病变和炎症。因此,肠道菌群为AMD、DR的诊断和治疗开辟了新方向。

2 肠道菌群作用机制

2.1 内毒素机制 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)又称内毒素,是肠道革兰阴性细菌细胞壁的成分之一。肠道菌群失调时,宿主肠道上皮细胞之间的紧密连接蛋白和闭合蛋白表达下降,导致肠黏膜通透性增加,菌群代谢性内毒素进入血液与脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)结合,激活免疫细胞表面的受体CD14,CD14协助LPS识别并激活CD14/Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4),然后进一步激活Myd88/NF- κ B信号通路,促进炎症反应因子(如IL-1、IL-6、TNF- α 等)的释放,引起体内炎症级联反应,使得机体进入低度炎症状态,从而产生代谢异常^[18,19]。Fei等^[20]发现从肥胖患者中分离出的产LPS病原菌肠杆菌属(*Enterobacter*)会诱导

无菌小鼠肥胖和胰岛素抵抗的发生。Balakumar等^[21]通过临床研究证明了益生菌疗法可明显降低糖尿病患者血清LPS水平, 抑制炎症因子, 显著改善胰岛素抵抗而延缓疾病进展。因此, LPS水平升高会引起肠道病原菌大量生长繁殖, 益生菌活性被抑制。这些研究结果说明有效降低LPS水平对于防治代谢性疾病至关重要。

2.2 短链脂肪酸机制 短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)是由盲肠和远端结肠中的菌群发酵未消化食物而生成的代谢终产物, 主要包括乙酸、丙酸和正丁酸等。有研究^[22]观察到SCFAs与身体的脂肪分布和新生脂肪生成有关, 肥胖患者有更强的发酵碳水化合物的能力。Turnbaugh等^[23]研究发现SCFAs被吸收进入血液循环后, 通过乙酰辅酶A进入Kreb's循环, 增加了机体的能量摄入, 诱导肥胖症发生。Perry等^[24]研究表明, 高脂饮食导致的啮齿类动物肠道菌群改变会使乙酸产生增加, 其机制涉及激活副交感神经系统, 促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌增多, 生长素分泌增加, 摄食过度, 从而产生肥胖和相关后遗症。然而又有研究^[25]发现, 乙酸、丙酸、丁酸或其混合物的膳食补充剂却可以显著抑制高脂饮食引起的体质量增加, 因为SCFAs补充剂能增加G蛋白耦联受体43(G-protein coupled receptor 43, GPR43)和G蛋白耦联受体41(G-protein coupled receptor 41, GPR41)在脂肪组织中的表达, 增加脂肪组织中甘油三酯的水解和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的氧化, 促进米色脂肪细胞和线粒体的生物合成, 抑制慢性炎症反应, 从而进一步减轻体重。SCFAs还可通过与GPCR41或GPCR43结合促进胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)、酪酪肽(peptide YY, PYY)、瘦素等的分泌, 进一步抑制胃液分泌和胃肠蠕动, 延缓胃内容物排空, 同时作用于下丘脑中枢神经系统, 使人体产生饱胀感和食欲下降来改善肥胖。同时还可改善胰岛素抵抗^[26]。

2.3 胆汁酸机制 胆汁酸(bile acids, BAs)是胆固醇在肝脏分解代谢的一组产物, 分为初级胆汁酸和次级胆汁酸。肝细胞将胆固醇转变为初级胆汁酸, 储存在胆囊, 经释放进入小肠, 肠道菌群再将初级胆汁酸转化次级胆汁酸。当肠道微生物结构改变时, 会阻碍这种转化, 导致次级胆汁酸水平降低, 影响肠道、肝脏、胰腺等组织中法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联胆汁酸受体1(G-protein coupled bile acid receptor 1, GPBAR1)的表达。胆汁酸代谢产物与GPBAR1结合后会促进Ⅱ型脱碘酶释放, 增加体内甲状腺激素水平, 提升脂肪代谢和能量消耗, 改善并预防肥胖及胰岛素抵抗等疾病发生。研究^[27]发现高脂饮食喂养的肠道FXR敲除的小鼠表现出较低的饮食诱导肥胖, 且通过肠肝循环到达肝脏的小异二聚体伴侣(small heterodimeric protein, SHP)和成

纤维细胞生长因子15(fibroblast growth factor 15, FGF15)减少, 胆固醇7-羟化酶(cholesterol 7- α hydroxy-lase, CYP7A1)表达增加。同时小鼠血浆神经酰胺水平降低, 可抵抗高脂饮食诱导的代谢性疾病^[28]。综上, 胆汁酸作为信号分子介导的调控机制在代谢性疾病中扮演着十分重要的角色。肠道菌群与代谢性疾病的作用机制如图1。

2.4 其他 2018年Koh等^[29]介绍了肠道菌群影响糖代谢的新机制-丙酸咪唑影响(mammalian target of rapamycin, mTORC1)信号通路, 减少胰岛受体底物(islet receptor substrate, IRS)的产生, 阻断胰岛素信号, 从而加速着糖尿病的发生发展。这就为肠道菌群与代谢性疾病关系的研究提供了新的思路。

代谢性疾病患者肠道菌群结构及代谢产物的紊乱, 损坏肠道屏障功能, 诱发系统慢性低度炎症及生理功能紊乱。肠道产生SCFA、BAs的有益菌丰度降低, 减弱了肠道菌群对机体的有益作用, 促进了胰岛素抵抗和糖尿病发生的进程, 有针对性地恢复有益菌的丰度和多样性, 降低产LPS的菌群丰度可能为防治代谢性疾病提供一种新的生态学方法。

2.5 基因表达机制 研究发现肠道菌群基因丰度低的人群较丰度高的人群更易发生全身性肥胖、脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗等代谢异常。Le Chatelier等^[30]报告了123名非肥胖和169名肥胖丹麦个体的人群肠道微生物组成, 发现两组个体的肠道微生物基因数量不同, 即基因丰度不同。与高细菌基因丰度的个体相比, 低细菌基因丰度的个体表现更为显著的总体肥胖、胰岛素抵抗和血脂异常, 且炎症表型也更明显, 这些个体可能有更高的发展为肥胖症及相关并发症的风险。

除了肠道细菌基因丰度, 不同代谢性疾病的基因种类也存在差异, 比如肠道菌群可以调节宿主脂肪存储基因的表达活性, 促进宿主脂肪的积累。禁食诱导脂肪细胞因子(fasting-induced adipocyte factor, Fiaf)基因主要负责编码脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)抑制因子, 其通过抑制LPL而抑制甘油三酯循环。李冰^[31]进行了NAFLD患者肠道菌群变化与Fiaf、胰岛素抵抗的相关性研究, 发现变形杆菌数量与Fiaf的表达水平呈显著性负相关, 与胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)呈正相关。Jacouton等^[32]研究了几种乳酸杆菌菌株对人肠上皮Fiaf基因表达的影响, 发现鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*) CNCM1-4317能够诱导人肠上皮Fiaf的表达。

3 肠道菌群在代谢性疾病治疗中的应用

3.1 益生菌、益生元和合生元 益生菌是指能通过改善宿主微生态平衡有效促进人体健康的特定菌株。复合益

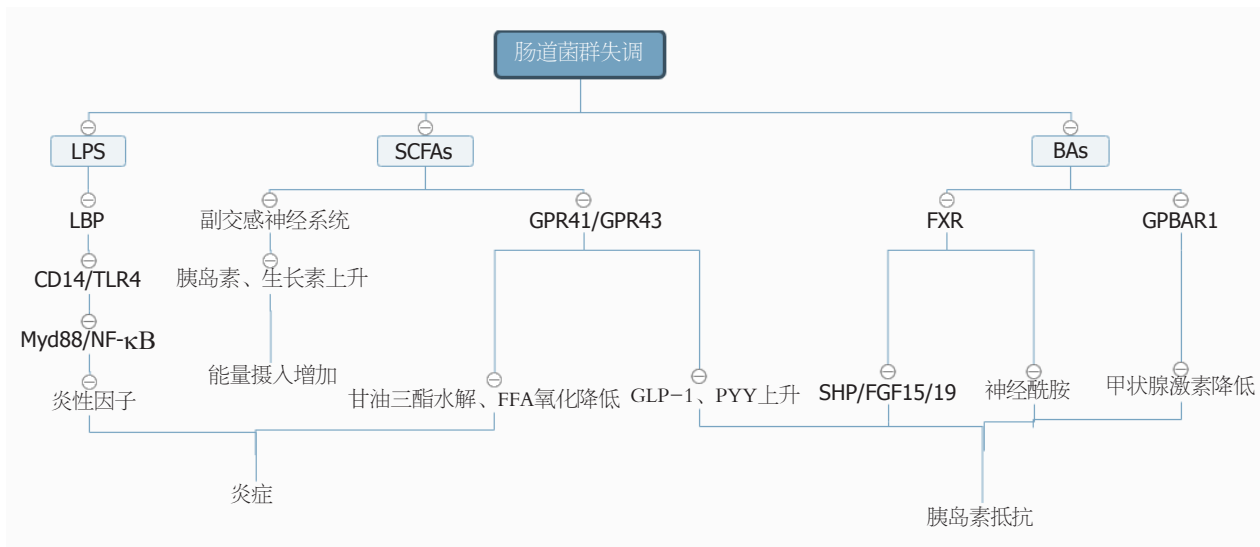


图1 肠道菌群与代谢性疾病的作用机制。LPS: 脂多糖; LBP: 脂多糖结合蛋白; TLR4: Toll样受体4; SCFAs: 短链脂肪酸; GPR41: G蛋白耦联受体41; GPR43: G蛋白耦联受体43; FFA: 游离脂肪酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽1; PYY: 酪酪肽; Bas: 胆汁酸; FXR: 法尼醇X受体; GPBAR1: G蛋白耦联胆汁酸受体1; SHP: 小异二聚体伴侣; FGF15/19: 成纤维细胞生长因子15/19; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病。

生菌可明显增加Ⅱ型糖尿病大鼠血清和结肠中GLP-1的水平而降低空腹血糖水平,其机制与激活GPR43、GPR41相关^[33]。益生菌大肠埃希菌Nissle 1917可通过增加紧密连接蛋白的表达以及重建紧密连接复合体,阻止致病菌对黏膜屏障的破坏,恢复封闭带紧密连接蛋白的定位^[34]。益生菌VSL#3可引起小鼠肠道内的菌群改变而引起SCFAs水平增加,促进GLP-1释放,从而减少食物摄入量,改善葡萄糖耐量,防止肥胖、糖尿病和肝脂肪变性^[35]。益生元是宿主摄入的非消化性物质,主要是食物的膳食成分(主要为非淀粉多糖和低聚糖)。低聚果糖可使高脂饮食诱导的肥胖组和非肥胖组小鼠体重降低35%,提高GLP-1和PYY水平,增加肠道中乳酸菌和产丁酸菌的数量^[36],降低肠道炎症水平^[37]。合生元为益生菌和益生元的混合物。Ahn等^[38]发现合生菌可使肥胖患者的体重指数和内脏脂肪面积明显减少,甘油三酯水平、肝内脂肪含量降低。但是有研究显示,短期(≤ 12 wk)补充益生菌可降低体质指数,但效果欠佳。益生菌对抗生素所致肠道菌群失调的恢复可能无效,甚至延迟菌群稳态的恢复。系统回顾研究也未发现益生菌在肠道持续定植的证据^[39]。因此,益生菌、益生元和合生元对代谢性疾病的作用有待进一步探究。

3.2 粪菌移植 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将粪便中的微生物从健康人移植到患者体内,重建正常肠道菌群,其可以看作是一种特殊的“益生菌”。目前上市的益生菌制剂种类繁多,但每种制剂所含菌群种类比较局限,而FMT几乎能包含受体全部的肠道菌群,能够快速恢复正常肠道菌群结构,从而达到治疗疾病的目的。李月芹等^[40]观察发现FMT可显著改善

NAFLD大鼠肝脏脂肪变性程度,降低肠道通透性,改善肠道黏膜屏障功能。同时FMT可降低肥胖大鼠的血内毒素和TNF- α 水平。因此FMT能够纠正肠道微生态失衡,增强肠道屏障功能,降低血内毒素及炎症因子水平。Vrieze等^[41]对18例接受瘦者FMT肥胖者的研究发现,FMT肥胖者肝脏和外周组织胰岛素敏感性和产丁酸盐菌的丰度均明显增加,丁酸盐被证明可促进肠道屏障功能修复及抑制炎症因子^[42]。目前以FMT治疗代谢性疾病的研究较少,且FMT本身也存在一些安全隐患,未来需要开展多中心大规模的临床验证,对粪菌移植后供受体菌群间交流机制进行深入研究。

3.3 中医药疗法 中药成分能被肠道菌群分解成多酚类物质、生物碱、皂苷和多糖等可发挥药理作用的生物活性成分改善疾病症状。Etxeberria等^[43]研究发现同时服用反式白藜芦醇和槲皮素两种多酚可以防止高脂高糖饮食大鼠体重增加和降低血清胰岛素水平。此外,单独补充反式白藜芦醇和槲皮素也能有效降低血清胰岛素水平和胰岛素抵抗。其中添加槲皮素降低了厚壁菌门/拟杆菌门的比例,并抑制了与饮食诱导肥胖相关的细菌的生长。单独补充反式白藜芦醇或与槲皮素联合使用会在肠道水平起作用,改变了紧密连接蛋白和炎症相关基因的mRNA表达。从中药黄连中提取的单体成分小檗碱可升高Ⅱ型糖尿病患者双歧杆菌、乳酸杆菌数而进一步促进肠道 β 半乳糖苷酶、葡萄糖苷水解酶活性升高,以及外周组织对糖类物质有效吸收和利用,而减少了可以加剧糖脂代谢紊乱程度的拟杆菌、肠杆菌、肠球菌数量^[44]。张磊等^[45]研究表明,银杏叶提取物可能通过升高糖尿病大鼠肠道内肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌等,

从而发挥调节脂质代谢的作用. 体现中医辨证论治应用特色的方剂同样对肠道菌群失调起着明显的改善作用. Wei等^[46]研究发现泻心汤(由大黄、黄连、黄芩组成)通过影响一些与SCFAs产生和抗炎相关的菌群而有效改善糖尿病大鼠的高血糖、胰岛素抵抗、炎症和脂质代谢紊乱等情况. Hussain等^[47]研究团队发现大柴胡汤可显著增加益生菌如双歧杆菌、乳酸杆菌等的数量, 降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠的血糖、甘油三酯和胆固醇水平, 升高高密度脂蛋白, 以及脂肪组织中脂联素基因和瘦素的表达, 调节糖脂代谢, 减少肝脏脂肪沉积, 发挥抗糖尿病作用. 吴帆等^[48]研究发现乌梅丸可降低大鼠肠道内革兰氏阴性菌数量, 减少LPS释放入血, 调控TLR-4/NF- κ B信号通路, 促进抗炎因子生成, 减轻炎症状态, 从而改善胰岛功能, 下调血糖水平.

中医特色疗法针灸通过刺激人体穴位改善肠道菌群种类, 提高菌群丰度, 如针刺特定穴位可提高肥胖女性的血浆胃饥饿素和胆囊收缩素水平, 降低胰岛素和瘦素水平, 从而使体重指数下降^[49]. 温和灸关元穴能够使双歧杆菌、乳酸杆菌数量显著增加; 温和灸天枢穴则能使肠杆菌、肠球菌数量显著增加, 表明温和灸不同募穴能够选择性调节肠道益生菌群^[50]. 综上可知, 肠道菌群是中医药治疗代谢性疾病的桥梁, 这可能也是中医药治疗代谢性疾病的机制之一. 总体而言, 中医药疗法可通过增加肠道有益菌群, 降低致病菌的数量, 恢复肠道屏障功能, 改善机体炎症和胰岛素抵抗等以治疗代谢性疾病.

4 结论

肠道菌群通过影响葡萄糖、蛋白质及脂质等代谢, 产生SCFAs、LPS等多种代谢产物, 或在代谢过程中影响宿主正常物质的代谢, 从而在代谢性疾病的发生与发展中发挥重要作用. 因此, 肠道菌群可能是代谢性疾病防治中有研究前景的新靶点. 益生菌、益生元和合生元、FMT及中医药等通过调节肠道菌群失调结构, 改善全身微炎症和胰岛素抵抗等来延缓代谢性疾病进展, 改善疾病预后. 尽管目前开展了不少肠道菌群与代谢性疾病的相关研究, 但大部分研究具有一定局限性, 如缺乏可重复性、未能阐明肠道菌群失调影响代谢性疾病的机制以及二者间的因果关系等, 未来尚需进一步的深入研究. 大部分报道是基于动物水平的研究, 其结论需要临床实验进一步验证. 此外, 多数研究的微生物组是从粪便中取样, 但粪便的细菌组成与肠道菌群并不完全相同. 未来深入揭示肠道微生物群如何影响机体代谢表型, 解决研究工具上的根本问题, 有利于开发基于肠道菌群的代谢性疾病诊断、防治和预后判断的生物标志

物, 实现基础研究与临床应用的转化.

5 参考文献

- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99-103 [PMID:23719380 DOI: 10.1038/nature12198]
- Zhang M, Sun K, Wu Y, Yang Y, Tso P, Wu Z. Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* 2017; 8: 942 [PMID: 28855901 DOI: 10.3389/fimmu.2017.00942]
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-11075 [PMID: 16033867 DOI: 10.1073/pnas.0504978102]
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreassen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5: e9085 [PMID: 20140211 DOI: 10.1371/journal.pone.0009085]
- Le Roy T, Llopis M, Lepage P, Bruneau A, Rabot S, Bevilacqua C, Martin P, Philippe C, Walker F, Bado A, Perlemuter G, Cassard-Doulcier AM, Gérard P. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut* 2013; 62: 1787-1794 [PMID: 23197411 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303816]
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Mariat D, Corthier G, Doré J, Henegar C, Rizkalla S, Clément K. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010; 59: 3049-3057 [PMID: 20876719 DOI: 10.2337/db10-0253]
- Maya-Lucas O, Murugesan S, Nirmalkar K, Alcaraz LD, Hoyo-Vadillo C, Pizano-Zárate ML, García-Mena J. The gut microbiome of Mexican children affected by obesity. *Anaerobe* 2019; 55: 11-23 [PMID: 30366118 DOI: 10.1016/j anaerobe.2018.10.009]
- Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, Chen Y, Ji L. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One* 2013; 8: e71108 [PMID: 24013136 DOI:10.1371/journal.pone.0071108]
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60 [PMID: 23023125 DOI: 10.1038/nature11450]
- Huang Y, Li SC, Hu J, Ruan HB, Guo HM, Zhang HH, Wang X, Pei YF, Pan Y, Fang C. Gut microbiota profiling in Han Chinese with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 141:

- 256-263 [PMID: 29733871 DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.032]
- 13 Shen F, Zheng RD, Sun XQ, Ding WJ, Wang XY, Fan JG. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 375-381 [PMID: 28823367 DOI: 10.1016/s1499-3872(17)60019-5]
- 14 Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, Russo A, De Stefanis C, Gnani D, Furlanello C, Zandonà A, Paci P, Capuani G, Dallapiccola B, Miccheli A, Alisi A, Putignani L. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology* 2017; 65: 451-464 [PMID: 27028797 DOI: 10.1002/hep.28572]
- 15 Adams MK, Simpson JA, Aung KZ, Makeyeva GA, Giles GG, English DR, Hopper J, Guymer RH, Baird PN, Robman LD. Abdominal obesity and age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 1246-1255 [PMID: 21422060 DOI: 10.1093/aje/kwr005]
- 16 Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC, Keller I, Berger LE, Leichtle AB, Largiadèr CR, Fiedler GM, Wolf S. Association of the Intestinal Microbiome with the Development of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Sci Rep* 2017; 7: 40826 [PMID: 28094305 DOI: 10.1038/srep40826]
- 17 Beli E, Yan Y, Moldovan L, Vieira CP, Gao R, Duan Y, Prasad R, Bhatwadekar A, White FA, Townsend SD, Chan L, Ryan CN, Morton D, Moldovan EG, Chu FI, Oudit GY, Derendorf H, Adorini L, Wang XX, Evans-Molina C, Mirmira RG, Boulton ME, Yoder MC, Li Q, Levi M, Busik JV, Grant MB. Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes* 2018; 67: 1867-1879 [PMID: 29712667 DOI: 10.2337/db18-0158]
- 18 方圓圓, 吳亞, 陳彥輝, 王建青, 楊琍琦. 不同益生菌干預對高脂飲食誘導肥胖小鼠脂代謝及脂多糖影響的研究. *中國實驗診斷學* 2019; 23: 692-695 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2019.04.040]
- 19 Ryu JK, Kim SJ, Rah SH, Kang JI, Jung HE, Lee D, Lee HK, Lee JO, Park BS, Yoon TY, Kim HM. Reconstruction of LPS Transfer Cascade Reveals Structural Determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for Efficient LPS Recognition and Transfer. *Immunity* 2017; 46: 38-50 [PMID: 27986454 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.11.007]
- 20 Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J* 2013; 7: 880-884 [PMID: 23235292 DOI: 10.1038/ismej.2012.153]
- 21 Balakumar M, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, Rokana N, Kumar R, Raghavan S, Soundarajan A, Grover S, Batish VK, Mohan V, Balasubramanyam M. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Eur J Nutr* 2018; 57: 279-295 [PMID: 27757592 DOI: 10.1007/s00394-016-1317-7]
- 22 Goffredo M, Mass K, Parks EJ, Wagner DA, McClure EA, Graf J, Savoye M, Pierport B, Cline G, Santoro N. Role of Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Modulating Energy Harvest and Fat Partitioning in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4367-4376 [PMID: 27648960 DOI: 10.1210/jc.2016-1797]
- 23 Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JL. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-484 [PMID: 19043404 DOI: 10.1038/nature07540]
- 24 Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, Petersen KF, Kibbey RG, Goodman AL, Shulman GI. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 2016; 534: 213-217 [PMID: 27279214 DOI: 10.1038/nature18309]
- 25 Lu Y, Fan C, Li P, Lu Y, Chang X, Qi K. Short Chain Fatty Acids Prevent High-fat-diet-induced Obesity in Mice by Regulating G Protein-coupled Receptors and Gut Microbiota. *Sci Rep* 2016; 6: 37589 [PMID: 27892486 DOI: 10.1038/srep37589]
- 26 Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A, Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M, Woods SC, DiMarchi RD, Tschöp MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019; 30: 72-130 [PMID: 31767182 DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010]
- 27 Li F, Jiang C, Krausz KW, Li Y, Albert I, Hao H, Fabre KM, Mitchell JB, Patterson AD, Gonzalez FJ. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity. *Nat Commun* 2013; 4: 2384 [PMID: 24064762 DOI: 10.1038/ncomms3384]
- 28 Gonzalez FJ, Jiang C, Patterson AD. An Intestinal Microbiota-Farnesoid X Receptor Axis Modulates Metabolic Disease. *Gastroenterology* 2016; 151: 845-859 [PMID: 27639801 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.057]
- 29 Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, Khan MT, Schmidt C, Mannerås-Holm L, Wu H, Carreras A, Jeong H, Olofsson LE, Bergh PO, Gerdes V, Hartstra A, de Brauw M, Perkins R, Nieuwdorp M, Bergström G, Bäckhed F. Microbially Produced Imidazole Propionate Impairs Insulin Signaling through mTORC1. *Cell* 2018; 175: 947-961.e17 [PMID: 30401435 DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.055]
- 30 Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Garup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T; MetaHIT consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541-546 [PMID: 23985870 DOI: 10.1038/nature12506]
- 31 李冰. 非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群变化及其与禁食诱导脂肪因子、胰岛素抵抗的相关性研究. 河北省: 河北医科大学, 2014
- 32 Jacouton E, Mach N, Cadiou J, Lapaque N, Clément K, Doré J, van Hylckama Vlieg JE, Smokvina T, Blottière HM. *Lactobacillus rhamnosus* CNCMI-4317 Modulates Fiaf/Angptl4 in Intestinal Epithelial Cells and Circulating Level in Mice. *PLoS One* 2015; 10: e0138880 [PMID: 26439630 DOI: 10.1371/journal.pone.0138880]
- 33 孙昕, 加勒哈斯别克·塞力克, 王艳明, 吴禹澈, 新华·那比. 乳源性复合益生菌对2型糖尿病大鼠GLP-1的影响及调控机制. *中国微生态学杂志* 2020; 32: 384-391 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202004003]
- 34 Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKC ζ redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol* 2007; 9: 804-816 [PMID: 17087734 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00836.x]
- 35 Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem* 2013; 288: 25088-25097 [PMID: 23836895 DOI: 10.1074/jbc.M113.452516]
- 36 Armani RG, Ramezani A, Yasir A, Sharama S, Canziani MEF, Raj DS. Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19: 29 [PMID: 28343357 DOI: 10.1007/s11906-017-0727-0]
- 37 Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, Wu TR, Lai WF, Lu CC, Lai HC. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed*

- Sci* 2019; 26: 3 [PMID: 30609922 DOI: 10.1186/s12929-018-0493-6]
- 38 Ahn SB, Jun DW, Kang BK, Lim JH, Lim S, Chung MJ. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* 2019; 9: 5688 [PMID: 30952918 DOI: 10.1038/s41598-019-42059-3]
 - 39 Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, Zur M, Regev-Lehavi D, Ben-Zeev Brik R, Federici S, Horn M, Cohen Y, Moor AE, Zeevi D, Korem T, Kotler E, Harmelin A, Itzkovitz S, Maharshak N, Shibolet O, Pevsner-Fischer M, Shapiro H, Sharon I, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell* 2018; 174: 1406-1423.e16 [PMID: 30193113 DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.047]
 - 40 李月芹, 赵红伟, 郑吉敏, 王玉珍. 粪菌移植对非酒精性脂肪肝大鼠肠黏膜的保护作用. *中国微生态学杂志* 2020; 32: 893-896 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202008006]
 - 41 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stroes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-6.e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]
 - 42 Doumatey AP, Adeyemo A, Zhou J, Lei L, Adebamowo SN, Adebamowo C, Rotimi CN. Gut Microbiome Profiles Are Associated With Type 2 Diabetes in Urban Africans. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 63 [PMID: 32158702 DOI: 10.3389/fcimb.2020.00063]
 - 43 Etxeberria U, Arias N, Boqué N, Macarulla MT, Portillo MP, Martínez JA, Milagro FI. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats. *J Nutr Biochem* 2015; 26: 651-660 [PMID: 25762527 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.01.002]
 - 44 朱英倩, 江华, 沙雯君, 雷涛. 盐酸小檗碱对初发2型糖尿病患者降糖疗效及肠道菌群的影响. *同济大学学报(医学版)* 2020; 41: 467-472 [DOI: 10.16118/j.1008-0392.2020.04.011]
 - 45 张磊艺, 杨景云, 王立波. 银杏叶提取物对糖尿病大鼠脂质代谢及肠道正常菌群的影响. *中国微生态学杂志* 2004; 16: 22-23 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2004.03.009]
 - 46 Wei X, Tao J, Xiao S, Jiang S, Shang E, Zhu Z, Qian D, Duan J. Xiexin Tang improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gut microbiota. *Sci Rep* 2018; 8: 3685 [PMID: 29487347 DOI: 10.1038/s41598-018-22094-2]
 - 47 Hussain A, Yadav MK, Bose S, Wang JH, Lim D, Song YK, Ko SG, Kim H. Daesih-Tang Is an Effective Herbal Formulation in Attenuation of Obesity in Mice through Alteration of Gene Expression and Modulation of Intestinal Microbiota. *PLoS One* 2016; 11: e0165483 [PMID: 27812119 DOI: 10.1371/journal.pone.0165483]
 - 48 吴帆. 乌梅丸调节肠道菌群对2型糖尿病的干预作用及机制研究. 江西省: 江西中医药大学, 2019
 - 49 Güçel F, Bahar B, Demirtas C, Mit S, Cevik C. Influence of acupuncture on leptin, ghrelin, insulin and cholecystokinin in obese women: a randomised, sham-controlled preliminary trial. *Acupunct Med* 2012; 30: 203-207 [PMID: 22729015 DOI: 10.1136/acupmed-2012-010127]
 - 50 王树东, 成泽东, 金迪, 陈以国. 温和灸腹部募穴对实验性大鼠肠道菌群失调的影响. *上海针灸杂志* 2010; 29: 546-548 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0957.2010.08.546]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



经颈静脉肝组织活检术的临床应用

朱义江, 成德雷, 周春泽, 吕维富

朱义江, 成德雷, 周春泽, 吕维富, 中国科学技术大学附属第一医院介入放射科 安徽省合肥市 230001

朱义江, 住院医师, 研究方向为肿瘤及血管介入方向, 擅长门静脉高压性消化道出血、布加综合征、肝小静脉闭塞、下肢硬化闭塞等介入治疗。

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目, No. 202004J07020015.

作者贡献分布: 本文由朱义江完成文献查阅及论文书写; 成德雷完成病人基本资料收集; 周春泽完善论文设计及写作指导; 吕维富审核。

通讯作者: 周春泽, 博士, 副主任医师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号中国科学技术大学附属第一医院, 安徽省立介入放射科。 czzhou0207@163.com

收稿日期: 2020-08-27

修回日期: 2020-09-30

接受日期: 2020-11-05

在线出版日期: 2020-12-08

Clinical application of transjugular liver biopsy

Yi-Jiang Zhu, De-Lei Cheng, Chun-Ze Zhou, Wei-Fu Lv

Yi-Jiang Zhu, De-Lei Cheng, Chun-Ze Zhou, Wei-Fu Lv, Department of Interventional Radiology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, Anhui Province, China

Supported by: Key Research and Development Plan Project of Anhui Province, No. 202004J07020015.

Corresponding author: Chun-Ze Zhou, PhD, Associate Chief Physician, Department of Interventional Radiology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, No. 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. czzhou0207@163.com

Received: 2020-08-27

Revised: 2020-09-30

Accepted: 2020-11-05

Published online: 2020-12-08

Abstract

BACKGROUND

With the increasing incidence of liver diseases, liver biopsy plays an increasingly important role in the diagnosis and treatment of acute or chronic liver diseases. Although percutaneous liver biopsy has been widely used in clinical practice, transjugular liver biopsy (TJLB) is a safe and effective alternative for patients with contraindications to percutaneous liver biopsy, especially for patients with diffuse liver disease. Although TJLB has been widely carried out abroad, there are only a few related reports in domestic hospitals due to equipment reasons.

AIM

To discuss the safety and feasibility of using LABS 100 intrahepatic biopsy needle set produced by COOK company for TJLB in patients with contraindications to or high risk factors for percutaneous liver biopsy.

METHODS

The clinical data of ten patients who underwent TJLB at our hospital from November 2019 to March 2020 were analyzed retrospectively, including indications, success rate of operation, complications, and sampling results.

RESULTS

The success rate of operation was 100% and the complication rate was 10%, and all patients got enough liver tissue and pathological diagnosis.

CONCLUSION

TJLB is a safe and effective method for patients who are not suitable for percutaneous liver biopsy. Although TJLB has been widely carried out abroad, it is rarely carried out in China.

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

Key Words: Transjugular liver biopsy; Liver injury; Liver cirrhosis; Liver disease; Percutaneous liver biopsy

Citation: Zhu YJ, Cheng DL, Zhou CZ, Lv WF. Clinical application of transjugular liver biopsy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(23): 1200-1205

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1200.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1200>

摘要

背景

肝组织活检在急性或慢性肝病的诊断与治疗中仍然扮演着非常重要的角色。虽然经皮肝穿刺活检已经广泛应用于临床,但对于经皮肝脏穿刺活检存在禁忌的患者,经颈静脉肝组织活检术(transjugular liver biopsy, TJLB)更是一种安全有效的替代手段。TJLB虽然在国外早已普遍开展,但在国内由于器械的原因,仅可见少数几家医院有相关报道。

目的

对行经皮肝穿刺活检术存在禁忌或高危危险因素的患者,使用COOK公司生产的LABS 100肝内穿刺活检针行经颈静脉肝组织穿刺活检术的安全性及可行性。

方法

回顾性分析2019-11/2020-03于我院行TJLB的15例患者的临床资料,包括适应症、手术成功率、并发症及取样结果等,并对其归纳总结。

结果

15例患者手术成功率为100%,并发症发生率6.7%,且全部患者均取得足够肝组织并获得病理学诊断。

结论

对于不宜行经皮肝穿刺活检患者,TJLB术是可行且安全有效的手段,虽然目前TJLB在国外已广泛开展,但国内开展甚少。

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

关键词: 经颈静脉肝活检术; 肝损伤; 肝硬化; 肝病; 经皮肝穿刺活检

核心提要: 对于经皮肝脏穿刺活检存在禁忌的患者,经颈静脉肝组织活检术更是一种安全有效的替代手段。

文献来源: 朱义江, 成德雷, 周春泽, 吕维富. 经颈静脉肝组织活检术的临床应用. 世界华人消化杂志 2020; 28(23): 1200-1205

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1200.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1200>

0 引言

肝脏组织活检在肝病的诊断和治疗中扮演着非常重要的角色^[1],目前开展的肝活检术主要有三种方式,即经皮经肝活检(percutaneous liver biopsy, PLB),腹腔镜或手术活检以及经颈静脉肝组织活检术(transjugular liver biopsy, TJLB)。因腹腔镜或手术活检创伤较大,故只在穿刺活检无法进行时偶尔使用。CT或超声引导下PLB因其操作简便,准确性及安全性高的特点,已广泛用于临床。但是对于有严重肝硬化、大量腹腔积液及严重凝血功能异常的患者,PLB有发生腹腔内出血等严重并发症的风险很高。但与PLB相比,TJLB因其完全肝内穿刺的操作而具有更加安全性优势,尤其适用于合并凝血功能障碍、血小板减少、大量腹水或不能停用抗凝及抗血小板药物等存在PLB禁忌的患者,能够明显减少出血风险,且并不增加相关穿刺并发症的发生率。更有国外研究显示TJLB的并发症发生率明显低于PLB^[1]。本研究现将我院开展TJLB的患者做回顾性分析。

1 材料和方法

1.1 材料 回归性分析2019-09/2020-07,于我科行TJLB术的15例患者资料,男性8例、女性7例;年龄26-75岁(平均年龄50.8岁±16.9岁);其中肝硬化患者11例、肝损害患者3例、门静脉高压患者1例,合并腹水9例、凝血功能障碍1例(表1)。所有患者均有TJLB适应症(表2),且无禁忌证(表3),并充分告知风险及签知情同意书。

手术器械: 本次研究均使用COOK公司生产的LABS-100穿刺套装,其内主要包括一个扩张器、一个18G Quick-Core活检针和一个预装的肝脏穿刺套装,后者由一个7F导引鞘、一个Check Flo止血阀转换接头和一个加强套管组成。此外,此套装还包括一条5F直型导管(图1A、B)。

1.2 方法 患者取仰卧位,头偏向左侧,常规心电监护,右侧颈部消毒消毒巾后,于颈后三角区,以2%利多卡因5 mL局部麻醉后,以Seldinger法沿右侧乳头方向穿刺右侧颈静脉(部分穿刺困难者,超声引导下穿刺),并成功置入6F血管鞘;后置入导丝通过心房进入下腔静脉,并交换置入LABS100导管鞘,经导丝配合再将导管鞘置入肝静脉(首选肝右静脉),后再注入适量造影剂明确肝静

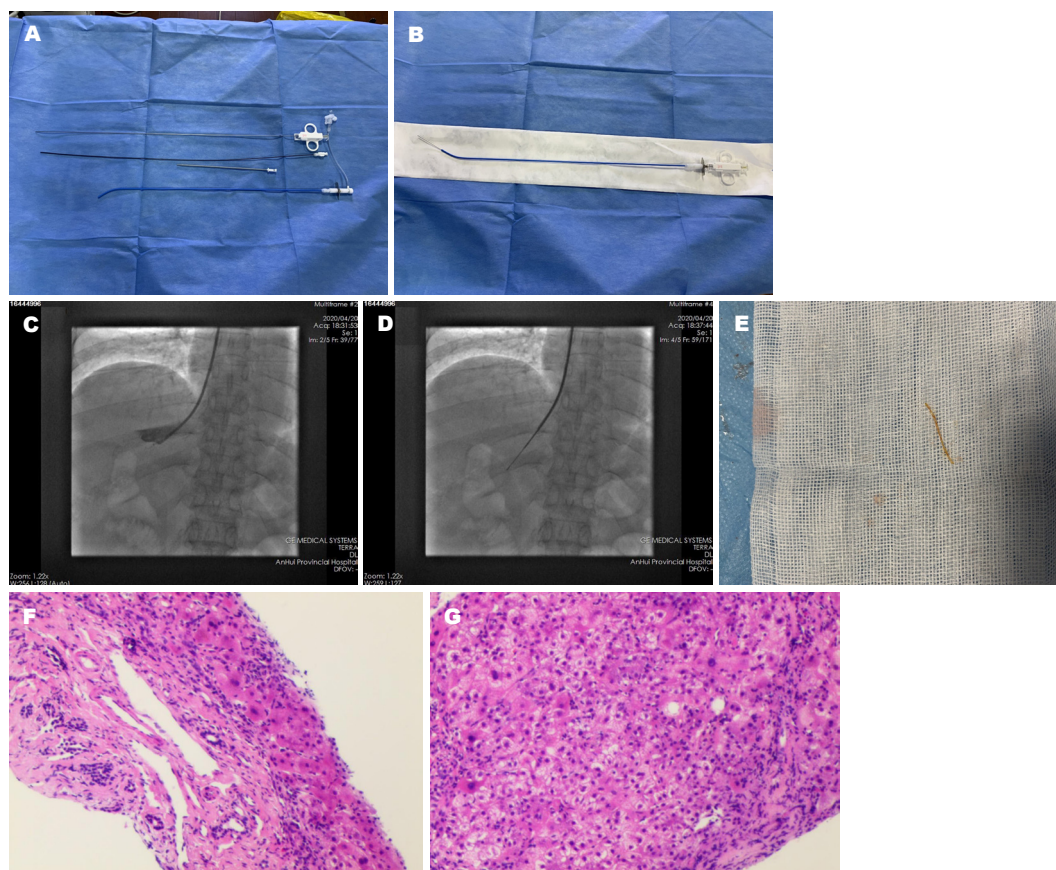


图 1 TJLB器械、穿刺过程及组织病理: A: 所示为穿刺套装内所有组件; B: 为组合后的穿刺套装; C: 为导管鞘选入肝右静脉, 并注入造影剂明确位置; D: 为穿刺针透过肝静脉壁穿刺肝脏组织; E: 为所取组织标本, 长约2 cm; F、G: 为术后病理: 肝细胞浊肿变性, 少数肝细胞淤胆, 肝实质及汇管区淋巴细胞、浆细胞及少量嗜酸性粒细胞浸润, 可见界面性炎。

脉位置及结构, 经导管鞘置入肝穿刺活检针, 旋转导管鞘尾部以调整穿刺方向, 然后活检针穿透肝静脉壁进入肝实质, 开启活检枪完成肝穿刺, 后退出活检针, 观察组织条长度, 以决定是否再次穿刺(图1C-F)。

1.3 术后随访 术后随访至患者出院, 观察患者有无发热、腹痛、腹腔出血、肝内血肿等并发症, 并收集患者组织病理学结果(图1F、G)。

统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析。计量资料进行正态性检验, 正态资料采用以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。

2 结果

所有患者均成功实施TJLB术, 技术成功率为100%, 平均穿刺次数3.5次, 平均穿刺标本长度1.8 mm; 所有患者在过程中仅诉轻度腹部不适, 其中仅1例患者术后出现腹腔出血, 后经对症处理后好转, 并发症发生率6.7%, 与目前国外报道的TJLB总体并发症发生率相当, 余患者均无明显并发症。所有患者所取组织均满足病理学诊断要求。

3 讨论

在过去十多年中, 随着无创检查手段的发展, 影像学及

血清学检查已经成为评估肝病的重要工具, 在许多情况下这些方法已经取代了肝活检和组织学检查的使用, 然而这些方法的准确性和诊断价值可能并不总是准确的, 肝组织学检查目前仍然是肝病诊断的金标准^[2]。随着国内外肝病发病率的日益增高, 肝组织活检在急性或慢性肝病的诊断与治疗中仍然扮演着非常重要的角色^[3]。尤其对于存在经皮肝脏穿刺活检存在禁忌的患者, TJLB更是一种安全有效的替代手段^[4,5]。虽然TJLB在国外早已普遍开展, 但在国内由于器械或者其他的原因, 仅可见少数几家医院有相关报道。

TJLB于1964年首次在狗身上成功试验, 并于1967首次被运用于临床^[6,7]。虽然TJLB曾经因其取样误差大而受到质疑, 但近年来随着器械的改进, 通过使用18 g或更大的Tru-cut活检针已经克服该弊端。TJLB是获得终末期肝病患者肝组织的一种有效和安全的新技术, 其出血并发症的发生率比PLB低, 因此, TJLB传统上被用于出血风险高的患者。TJLB的其他常见指征是病态肥胖、肝脏体积小、大量腹水、需要同时测量肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)的患者以及肝移植术后患者等^[3]。需要强调的是, 部分行TJLB

表 1 入组患者相关临床资料

项目	数据(mean ± SD)
年龄(岁)	50.8 ± 16.9
性别(男/女)	8/7
主要实验室检查指标	
PLT (× 10 ⁹ /L)	139.2 ± 144
PT(s)	15.0 ± 2.4
APTT(s)	39.8 ± 5.8
PT-INR	1.27 ± 0.21
Child-Bugh评分	8 ± 1.15
腹水(占比%)	9 (60)
肝组织活检原因	
肝硬化(占比%)	11 (73)
肝损害(占比%)	3 (20)
其他(占比%)	1 (7)
手术持续时间(min)	27.8 ± 6.1
平均穿刺次数	3.5

表 2 经颈静脉肝组织活检术的适应证

绝对适应证:
腹水
严重凝血功能障碍
需要行肝静脉压力梯度测定
相对适应证:
严重肥胖
肝硬化肝脏体积较小者
右侧胸腔积液或感染
怀疑肝萎缩者
肝血管瘤
PLB失败者
以下几种情况TJLB可作为提供组织学评估及诊断的首选方式:
急性酒精性肝炎
重型肝炎
病因不明的急性肝衰竭
骨髓移植患者的肝脏疾病检查
怀疑门静脉高压性肝硬化患者
怀疑特发性门静脉高压合并HIV患者

PLB: 经皮经肝活检; TJLB: 经颈静脉肝组织活检术。

的患者, 同时还可以行肝静脉造影及HVPG测定, 这对于疾病的诊断、疾病风险的评估及预测、制定个体化治疗方案以及疗效评价等方面均具有重要的临床价值。同时, 对于肝内局部病灶的活检, TJLB也并非绝对不适用, 当PLB存在禁忌而患者又同时具有强烈的穿刺活检指证时, 亦可在体外超声引导下TJLB术^[8]。但当患者合并肝静脉阻塞、下腔静脉阻塞、肝包虫病、急性胆管炎、败血症及造影剂过敏等情况时, 则是TJLB的禁忌证。

表 3 经颈静脉肝组织活检术的禁忌证

缺少中心静脉通路(下腔静脉阻塞、肝静脉阻塞)
格伦分流术后、Fontan术后
多囊肝
肝棘球幼病
肝包虫病
急性胆管炎
不可控制的脓毒血症
造影剂过敏
无法配合的病人

相关文献报道TJLB技术成功率为97.7%^[9], 大多数TJLB失败的患者是由于不能顺利进入颈静脉或肝静脉等原因导致, 虽本研究技术成功率100%, 但其中1例患者因术中未发现右侧颈静脉闭塞, 最终超声引导下左侧颈静脉入路才得以顺利完成手术。同时行TJLB时应首选肝右静脉作为穿刺点, 这样可以更好的通过调整出针方向控制针尖与肝包膜的距离, 以减少腹腔出血的发生率。另外, 有研究推荐至少进行2-3次肝活检^[10], 而且为获得最佳的组织学诊断, 要求标本长度至少为15 mm^[3], 否则应再次穿刺。本研究所有患者均选取右肝静脉为穿刺点, 平均穿刺次数3.5次, 平均穿刺标本长度1.8 mm, 均满足病理诊断要求。

TJLB的并发症发生率不同文献报道略有差异, 总体并发症发生率约6.3%-10.5%, 其中轻度并发症发生率约5.6%-10.1%, 最主要的轻度并发症为腹痛, 其余包括发热、肝内血肿、肝包膜穿孔等; 严重并发症发生率仅为0.5%-1.0%, 包括腹腔出血、腹腔感染、误穿刺肾、严重心律失常及颈静脉大出血等^[11,12]。TJLB手术死亡率为0.1%, 死亡原因为腹腔出血和室性心律失常^[4,13,14]。本研究无死亡病例, 仅1例患者术后出现腹腔出血, 经腹腔引流、输血、补液等处理后好转。腹腔出血患者推测可能与穿刺针刺破血管及肝包膜所致, 所以笔者认为为了避免类似并发症的发生, 术前应仔细阅读患者腹部增强CT, 了解肝内血管走行及肝脏体积大小, 适时调整穿刺方向及出针深度, 才能最大限度避免类似并发症的发生。

但是, TJLB依然有其自身的局限性, 比如操作较复杂, 需要有一定经验的医师进行操作, 另外费用较高昂。最限制其在肝活检中广泛应用的是TJLB在DSA引导下无法对肝内局部病灶进行精准穿刺, 如能联合超声引导或许能克服次缺陷, 目前也仅国外有个别报道。

4 结论

总之, TJLB应用于存在PLB禁忌的患者中, 尤其在对终

末期肝病患者有其独特的优势, 其高成功率、高诊断效率、高安全性及低风险等满足了临床的需求, 为患者提供了安全有效的医疗服务。

文章亮点

实验背景

虽然经皮肝穿刺活检已经广泛应用于临床, 但对于经皮肝脏穿刺活检存在禁忌的患者, TJLB是一种安全有效的替代手段。TJLB虽然在国外早已普遍开展, 但在国内由于器械的原因, 仅可见少数几家医院有相关报道。

实验动机

虽然目前很对无创检查手段在肝病诊断过程中占有重要地位, 但肝组织学检查目前仍然是肝病诊断的金标准。所以, 对于一些存在经皮肝穿刺活检禁忌的患者, 急需一种安全有效的方法来满足临床诊断需求。TJLB因其完全肝内穿刺的操作而具有更加安全性优势, 尤其适用于合并凝血功能障碍、血小板减少、大量腹水或不能停用抗凝及抗血小板药物等存在PLB禁忌的患者, 能够明显减少出血风险, 且并不增加相关穿刺并发症的发生率。

实验目标

通过临床实践, 对行经皮肝穿刺活检术存在禁忌或高危危险因素的患者, 使用COOK公司生产的LABS 100肝内穿刺活检针套装行经颈静脉肝组织穿刺活检术的安全性及可行性。

实验方法

回顾性分析2019-11/2020-03于我院行TJLB的15例患者的临床资料, 包括适应症、手术成功率、并发症及取样结果等, 并对其归纳总结。

实验结果

15例患者手术成功率为100%, 并发症发生率6.7%, 且全部患者均取得足够肝组织并获得病理学诊断, 为后续患者的治疗提供了病理学依据。

实验结论

对于不宜行经皮肝穿刺活检患者, TJLB术是可行且安全有效的手段, 虽然目前TJLB在国外已广泛开展, 但国内开展甚少。

展望前景

随着目前国内医学的快速发展及医疗器械的引进,

TLJB技术终将被越来越多的临床医生所了解, 其在国内的开展也将越来越广泛, 其在临床工作的重要角色必将得到充分体现, 使更多肝病患者受益。

参考文献

- Kim KR, Ko GY, Sung KB, Yoon HK, Shin JH, Song HY, Ryu JH, Hwang S, Lee SG, Yu E. Transjugular liver biopsy in patients with living donor liver transplantation: comparison with percutaneous biopsy. *Liver Transpl* 2008; 14: 971-979 [PMID: 18581512 DOI: 10.1002/lt.21448]
- Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36: 184-191 [PMID: 32097176 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000621]
- Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, Marelli L, Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Burroughs AK. Transjugular liver biopsy--indications, adequacy, quality of specimens, and complications--a systematic review. *J Hepatol* 2007; 47: 284-294 [PMID: 17561303 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.05.001]
- Kis B, Pamarthi V, Fan CM, Rabkin D, Baum RA. Safety and utility of transjugular liver biopsy in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 85-89 [PMID: 23200125 DOI: 10.1016/j.jvir.2012.09.011]
- Pathak K, Gopinath M, Salgotra KR. Transjugular liver biopsy. *Med J Armed Forces India* 2013; 69: 384-387 [PMID: 24600148 DOI: 10.1016/j.mjafi.2013.04.003]
- DOTTER CT. Catheter biopsy. experimental technic for transvenous liver biopsy. *Radiology* 1964; 82: 312-314 [PMID: 14115317 DOI: 10.1148/82.2.312]
- Hanafee W, Weiner M. Transjugular percutaneous cholangiography. *Radiology* 1967; 88: 35-39 [PMID: 6015615 DOI: 10.1148/88.1.35]
- Ble M, Procopet B, Miquel R, Hernandez-Gea V, García-Pagán JC. Transjugular liver biopsy. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 767-778 [PMID: 25438282 DOI: 10.1016/j.cld.2014.07.001]
- Sue M, Lee EW, Saab S, McWilliams JP, Busuttill R, Kee S. Abstract No. 525 Comparing the diagnostic efficacy and complication rate between two different biopsy devices in transjugular liver biopsy. *JVIR* 2020; 31: S230 [DOI: 10.1016/j.jvir.2019.12.586]
- Miraglia R, Maruzzelli L, Minervini MI, Volpes R, Vizzini G, Gruttadauria S, Caruso S, Luca A, Gridelli B. Transjugular liver biopsy in liver transplant patients using an 18-gauge automated core biopsy needle. *Eur J Radiol* 2011; 80: e269-e272 [PMID: 21211922 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.12.016]
- Sue MJ, Lee EW, Saab S, McWilliams JP, Durazo F, El-Kabany M, Kaldas F, Busuttill RW, Kee ST. Transjugular Liver Biopsy: Safe Even in Patients With Severe Coagulopathies and Multiple Biopsies. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00063 [PMID: 31259750 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000063]
- Stift J, Semmler G, Walzel C, Mandorfer M, Schwarzer R, Schwabl P, Paternostro R, Scheiner B, Wöran K, Pinter M, Stättermayer AF, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Ferlitsch A, Reiberger T. Transjugular aspiration liver biopsy performed by hepatologists trained in HVPG measurements is safe and provides important diagnostic information. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1144-1151 [PMID: 30862438 DOI: 10.1016/j.dld.2019.01.020]
- Patel A, Gogna A, Irani FG, Teo TK, Yeow TN, Jain D, Lo RH, Tay KH, Tan BS, Azhar R, Chang JP, Taneja M. Single centre experience of transjugular liver biopsy in 152 patients. *Ann Acad Med Singap* 2014; 43: 160-165 [PMID: 24714710]

14 Hardman RL, Perrich KD, Silas AM. Single-institution results of image-guided nonplugged percutaneous versus

transjugular liver biopsy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 369-375 [PMID: 20963589 DOI: 10.1007/s00270-010-9924-9]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

疑似恶性肿瘤的IgG4相关硬化性胆管炎5例临床分析

雷莉, 李丽, 宋文艳, 刘晖

雷莉, 中国人民解放军总医院第二医学中心保健七科 北京市 100700

李丽, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合治疗中心 北京市 100069

宋文艳, 首都医科大学附属北京佑安医院放射科 北京市 100069

刘晖, 首都医科大学附属北京佑安医院病理科 北京市 100069

雷莉, 肝病及疑难肝病的诊治。

作者贡献分布: 雷莉资料收集及文章撰写; 李丽设计文章思路及构架; 宋文艳影像学资料分析; 刘晖病理资料分析。

通讯作者: 李丽, 博士, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心. bjfhlc@126.com

收稿日期: 2020-07-29

修回日期: 2020-09-05

接受日期: 2020-11-05

在线出版日期: 2020-12-08

IgG4-related sclerosing cholangitis suspected of being malignant tumors: A case series

Li Lei, Li Li, Wen-Yan Song, Hui Liu

Li Lei, Seventh Department of Health Care, the Second Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China

Li Li, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Wen-Yan Song, Department of Radiology, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hui Liu, Department of Pathology, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Li Li, Doctor, Chief Physician, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, No. 8 Xitou Road, Youanmen Wai, Fengtai District, Beijing 100069, China. bjfhlc@126.com

Received: 2020-07-29

Revised: 2020-09-05

Accepted: 2020-11-05

Published online: 2020-12-08

Abstract BACKGROUND

IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) is the biliary manifestation of IgG4-related disease (IRD). IgG4-SC often has the characteristics of localized thickening of the bile duct wall, dilation of the bile duct, and obstructive jaundice, which are similar to those of biliary and pancreatic malignancies and often lead to delayed diagnosis or even misdiagnosis clinically.

AIM

To improve the clinicians' understanding of IgG4-SC and avoid its misdiagnosis by analyzing the clinical characteristics, diagnosis, and treatment of five cases of IgG4-SC.

METHODS

A retrospective analysis was performed on five cases of IgG4-SC suspected of being space-occupying lesions of the porta hepatis, ampulla, and pancreas at admission. Patient information, including age, gender, symptoms, signs, past medical history, and the process of diagnosis and treatment, was collected.

RESULTS

Four cases showed obstructive jaundice and imaging identified one case of high level biliary obstruction and three cases of low level obstruction, which suggested the possibility of malignancy. The obstruction sites were located in the porta hepatis, pancreatic head, or ampulla. One case was found to have a mass at the neck of the pancreas by physical examination. All five patients had bile duct inflammation, swelling of the

pancreas, or space-occupying lesions in the imaging examination. Laboratory examinations revealed elevated bilirubin, mainly direct bilirubin, accompanied by liver dysfunction. Serum IgG4 levels were significantly increased and tumor markers were normal or slightly elevated. Four patients were diagnosed with IgG4-SC by multidisciplinary consultation, and one patient was diagnosed by pathological examination after surgery.

CONCLUSION

Multidisciplinary consultation is an important strategy in diagnosing IgG4-SC and avoiding misdiagnosis.

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

Key Words: IgG4-related sclerosing cholangitis; Autoimmune pancreatitis; Obstructive jaundice; Malignant tumor

Citation: Lei L, Li L, Song WY, Liu H. IgG4-related sclerosing cholangitis suspected of being malignant tumors: A case series. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1206-1211

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1206.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1206>

摘要

背景

IgG4相关性硬化性胆管炎(IgG4 related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)是IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IRD)的胆道表现。IgG4-SC常有胆管壁局限性增厚、胆管扩张以及梗阻性黄疸等特点,其表现与胆胰恶性肿瘤类似,临床上容易延迟诊断甚至误诊。

目的

总结IgG4-SC的患者临床特征和诊治过程,提高临床医师对该病的认识,避免误诊。

方法

回顾性分析了2012年至2020年间入院影像学检查发现胆管炎同时伴有肝门、壶腹、胰腺疑似占位病变的5例IgG4-SC。采集患者基本信息,包括年龄、性别、症状、体征、既往病史、诊疗过程。

结果

4例表现为梗阻性黄疸,影像学提示胆道高位梗阻1例,低位梗阻3例,梗阻部位位于肝门、胰头部或壶腹部,疑似恶性占位;1例为体检发现胰颈部占位,恶性不排除。实验室检查可见胆红素升高、以直接胆红素为主,伴肝功能损伤,血清IgG4水平明显升高;肿瘤标志物正常或轻度升高。4例患者经多学科会诊确诊为IgG4-SC,1例手术后病理确诊。

结论

多学科会诊是认识IgG4-SC、避免误诊的重要经验。

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

关键词: IgG4相关性硬化性胆管炎; 自身免疫性胰腺炎; 梗阻性黄疸; 恶性肿瘤

核心提要: IgG4相关性硬化性胆管炎(IgG4 related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)是常常与自身免疫性胰腺炎相伴的一种胆管炎类型,近年来被认为是IgG4相关性疾病的胆道表现。IgG4-SC常有胆管壁局限性增厚、胆管扩张以及梗阻性黄疸等特点,其表现与胆胰恶性肿瘤类似,临床上容易延迟诊断甚至误诊。本文总结了近年来我院5例疑似恶性肿瘤,最终确诊为IgG4-SC的患者临床特征和诊治过程,提高临床医师对该病的认识,避免误诊。

文献来源: 雷莉, 李丽, 宋文艳, 刘晖. 疑似恶性肿瘤的IgG4相关硬化性胆管炎5例临床分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(23): 1206-1211

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1206.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1206>

0 引言

IgG4相关性硬化性胆管炎(IgG4 related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)是常常与自身免疫性胰腺炎相伴的一种胆管炎类型,近年来被认为是IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IRD)的胆道表现。IgG4-SC常有胆管壁局限性增厚、胆管扩张以及梗阻性黄疸等特点,其表现与胆胰恶性肿瘤类似^[1],临床上容易延迟诊断甚至误诊。本文总结了近年来我院5例疑似恶性肿瘤,最终确诊为IgG4-SC的患者临床特征和诊治过程,提高临床医师对该病的认识,避免误诊。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究回顾性分析了2012-2020年间入院影像学检查疑似肝门、胰头或胰颈部、壶腹恶性占位的5例IgG4-SC。

1.2 方法 通过电子病例系统采集患者基本信息,包括年龄、性别、症状、体征、既往病史、诊疗过程。记录患者住院期间及门诊随诊的实验室检查资料,包括生化检查、肿瘤标志物、IgG4水平、免疫学指标等;影像科医师对患者的CT、MRI、MRCP特点进行总结分析;对其1例患者的病理结果进行了记录。

2 结果

2.1 一般资料 5例患者中男性2例,女性3例,平均年龄54.2岁±15.61岁。4例患者以皮肤黄染或尿黄为首发症状,至入院的病程为5 d-2 wk,表现为梗阻性黄疸;其中3例患者有II型糖尿病(diabetes mellitus, DM)病史。另1例患者无自觉症状,体检发现胰腺颈部占位,1 mo后来我

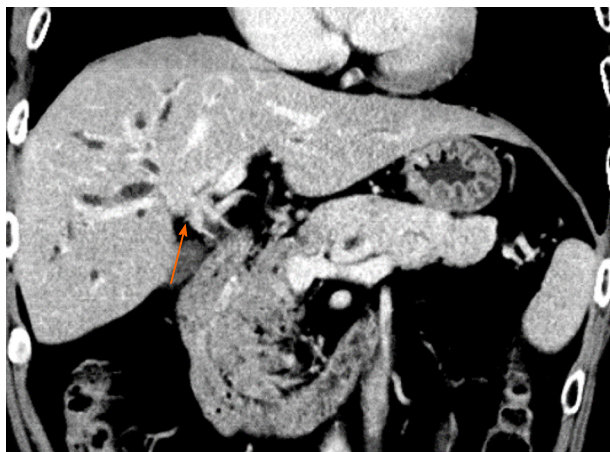


图 1 增强CT延迟期冠状位显示肝内胆管扩张, 肝门部胆管壁增厚, 管腔狭窄, 疑似肝门胆管占位病变(橙色箭头).

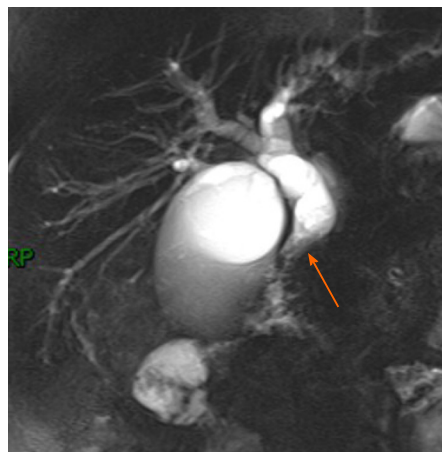


图 2 MRCP显示肝内外胆管明显扩张, 肝外胆管最宽约16 mm, 梗阻部位位于胰头水平(橙色箭头), 疑似胰头或壶腹部占位.

院就诊, 既往曾于入院前8年行胆囊切除术、7年前因肝门部占位导致梗阻性黄疸行剖腹探查, 术中提示炎症改变, 仍不排除肝门胆管癌, 但无法根治切除. 后行内镜下狭窄部位置入支架并于1年后取出支架(表1).

2.2 实验室检查结果 4例表现为梗阻性黄疸的患者, 实验室表现为不同程度的总胆红素(total bilirubin, TBIL)升高且以直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)升高为主, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)均明显升高, 伴丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)升高(表2).

肿瘤标志物: 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA19-9均升高1例, CEA升高1例, CA19-9升高1例. 自身抗体: 抗核抗体、抗线粒体抗体、可溶性肝抗原谱、中性粒细胞胞浆抗体均为阴性. IgG4均明显升高, 均数为5.87 g/L (2.32-13 g/L).

3.3 影像学表现 5例均行CT动态增强检查, 3例行MR动态增强检查, 3例行MRCP检查, 影像学特征如下: (1)胆道高位梗阻1例, 梗阻部位位于肝门, 肝内胆管明显扩张(图1); 低位梗阻3例, 梗阻部位位于胰头部或壶腹部, 肝内外胆管均明显扩张(图2), 肝外胆管管径12-16 mm; 1例以肝外胆管扩张为主, 管径最宽处约14 mm, 肝内胆管轻度扩张. 延迟期增厚的胆管壁强化明显; (2)胆囊受累: 胆囊增大, 壁均匀增厚2例, 延迟期明显强化; (3)胰腺受累: 胰腺均匀性肿胀1例, 胰头明显增大3例(图3), 最大径约48 mm × 43 mm, 胰头并胰尾肿大1例, 胰颈部肿块1例(图4). 强化模式呈渐进性强化, 动脉期胰腺强化不明显, 静脉期轻度强化, 延迟期进一步强化, 胰腺周围可见荚膜征1例; (4)肾脏受累: 肾脏受累1例, 增强扫描右侧肾脏见楔形强化减低区, 增强三期呈轻度渐进性强化.

3.4 病理结果 1例患者行手术剖腹探查取胰颈部活组织检查, 镜下可见纤维组织增生显著, 呈席纹状, 并见大量

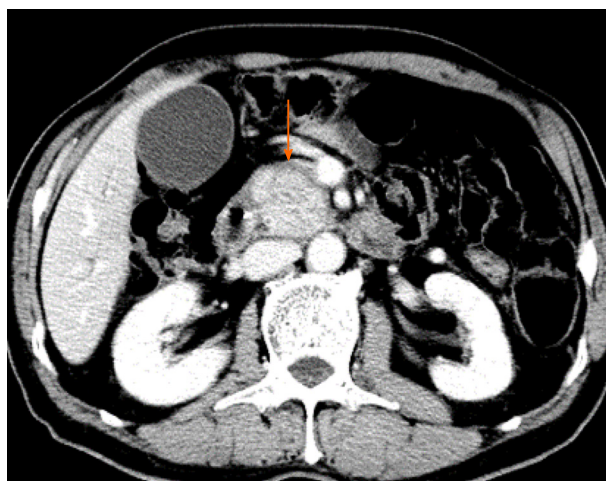


图 3 CT动态增强, 胰头增大, 大小约32 mm × 29 mm, 动脉期强化不明显, 延迟期强化显著, 边缘可见荚膜征(橙色箭头).

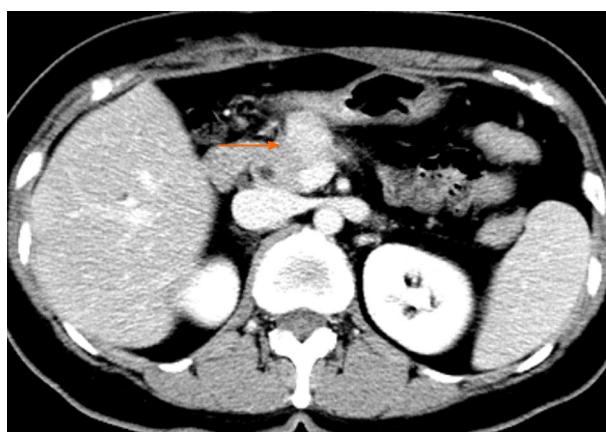


图 4 CT动态增强, 胰颈部见大小约22 mm × 20 mm肿块, 动脉期强化不明显, 延迟期强化明显(橙色箭头).

淋巴细胞和浆细胞浸润, 局部见闭塞性静脉炎, 免疫组化可见IgG4阳性细胞数大于50个/HPF, 符合自身免疫性胰腺炎(图5).

表 1 5例IgG4-SC的一般资料

序号	性别	年龄	首发症状	病程	既往史	鉴别诊断	住院至确诊时间	治疗	转归
1	男	59	尿黄	2 wk	DM、HP	肝门部占位	7 d	激素	好转
2	女	54	无症状	1 mo	胆囊切除术后, 肝门部炎症性狭窄 支架置入1年取出术后6年	胰颈部占位	2 wk	手术	好转
3	女	61	乏力尿黄	5 d	DM, PBC	胰头部占位	3 wk	激素	好转
4	女	28	食欲减退, 皮肤巩膜黄染	2 wk	无	胰头部占位	7 d	激素	好转
5	男	69	皮肤巩膜黄染	2 wk	DM	胆总管壶腹部占位	10 d	激素	好转

DM: II型糖尿病; HP: 高血压; PBC 原发性胆汁性肝硬化.

表 2 实验室检查结果

序号	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBL (μmol/L)	DBIL (μmol/L)	D/T	GGT (U/L)	ALP (U/L)	TBA (≤10 μmol/L)	IgG4 (0.03–2.01 g/L)	CEA (0–4.7 ng/mL)	CA199 (0–27 U/mL)
1	264	192	373.7	273.6	0.73	998	709	182.7	3.52	11.05	226.9
2	358	225	191.8	111.3	0.58	453	432	192	2.32	1.51	15.59
3	183	108	122.9	79.3	0.65	325	199	34.6	13	1.49	53.18
4	402	198	90	71	0.79	390	182	165.2	8.12	2.28	7.82
5	361	156	188.7	77.1	0.41	313	284	88.2	2.39	5.52	≤0.6

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; TBL: 总胆红素; GGT: 谷氨酰氨基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBA: 总胆汁酸; CEA: 癌胚抗原.

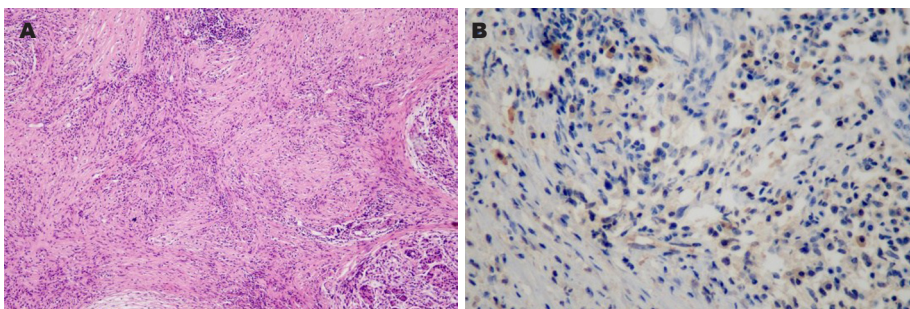


图 5 胰颈部活组织检查. A: 镜下可见纤维组织增生呈席纹状, 大量淋巴细胞和浆细胞浸润(HE × 100); B: 免疫组化可见IgG4阳性细胞数大于50个/HPF(IgG4 × 400).

3.5 诊治过程 5例患者最终诊断为IgG4-SC. 4例入院科室为肝病内科, 入院诊断为黄疸原因待查, 根据其实验室检查、影像学检查提示梗阻性黄疸的特点, 采取多学科会诊(影像科、免疫科、外科、肿瘤介入科)模式, 充分考虑到导致梗阻性黄疸的良恶性疾病鉴别, 完善相关免疫学检查. 诊断的主要依据: (1)肝内外胆管扩张、管壁增厚; (2)除胆管扩张外, 胰腺受累, 影像学胰腺呈不均匀渐进性强化, 胰腺周围可见荚膜征; (3)血清IgG4水平升高; (4)肿瘤标志物(CEA、CA19-9)正常或轻度升高; (5)对糖皮质激素诊断性治疗应答良好.

体检发现胰颈部占位的患者收入外科行剖腹探查, 组织病理学提示为IgG4相关自身免疫性胰腺炎, 结合患者既往曾有肝门部占位疑诊为肝门部胆管癌并行支架

置入治疗、影像学表现可见肝内外胆管扩张、胆管欠光滑等胆管炎特征, 最终确诊为IgG4-SC.

3.6 转归与随访 4例经内科激素治疗后1-10 mo复查CT. 6 mo内复查发现, 肝内外胆管扩张明显减轻, 胆管壁及胆囊壁不厚, 胰腺肿胀消退, 但强化模式仍为渐进性强化. 2例分别于6 mo、10 mo后复查, 肝内外胆管扩张消失, 胰腺形态恢复正常, 动脉期明显强化, 延迟期消退.

3 讨论

IgG4-SC是近年来逐渐被认识并越来越重视的自身免疫性疾病, 自2012年临床诊断标准发布以来, 临床诊断、文献报道越来越多^[2]. IgG4-SC常常表现为胆管狭窄, 根据胆道影像学表现分为4型: I型为远端胆管狭窄; II型

为肝内、肝外胆管弥漫性狭窄; III型为肝门胆管狭窄合并远端胆管狭窄; IV型为单纯肝门胆管狭窄。目前我国仍缺乏大样本流行病学资料, 有病例系列报道表明我国IgG4-SC临床分型以I型为主^[3,4], II型、III型次之, IV型最少见, 各型分布与日本一项多中心研究一致^[5]。胆管狭窄常常导致梗阻性黄疸, 同时伴有管壁增厚类似于占位, 常被误诊为恶性肿瘤, 如I型出现胆道低位梗阻需与胰腺癌、壶腹部癌或胆总管下段胆管癌相鉴别, IV型肝门部狭窄需要与肝门部胆管癌鉴别。

由于其临床及影像学表现与胆管系统、胰腺恶性肿瘤相似, 近年来国内外常见到误诊为肿瘤行外科手术甚至行根治手术的报道^[6-12], 本研究中有1例患者在8年间先后因肝门部占位、胰腺占位行2次剖腹探查, 结果均提示炎性组织, 并最终确诊为IgG4-SC。多数IgG4相关疾病导致的梗阻性黄疸对糖皮质激素治疗反应良好, 总体预后较好^[13], 因此, 提高对IgG4-SC的认识、与恶性肿瘤进行细致鉴别对于减少不必要的手术至关重要^[14]。

IgG4-SC的临床诊断参照2012年日本学者提出的诊断标准^[1]: (1)胆管成像显示弥漫性或节段性肝内和/或肝外胆管狭窄、胆管壁增厚; (2)血液检查示血清IgG4浓度为1.35 g/L; (3)合并自身免疫性胰腺炎、Ig4相关泪腺炎或与IgG4相关的腹膜后纤维化; (4)组织病理学检查显示: ①显著淋巴细胞和浆细胞浸润及纤维化; ②IgG4阳性浆细胞浸润, IgG4阳性浆细胞 ≥ 10 /HPF; ③轮辐状纤维化; ④闭塞性静脉炎。符合(1)+(3); (1)+(2)+(4)中①、②; (4)中①、②、③; (4)中①、②、④可确定诊断; (1)+(2)为疑似诊断。由于病理组织获得相对困难, 对于疑似患者可采用诊断性激素治疗, 治疗有效有助于确诊。IgG4-SC避免误诊的前提, 是对于影像表现肝内外胆管狭窄的患者, 临床医生要考虑到IgG4-SC的可能性, 并进行血清IgG4水平的检测。I型IgG4-SC以低位胆道梗阻为主, 临床更为常见, 且I型IgG4-SC更容易合并自身免疫性胰腺炎^[15], 因此, 对于胆管系统出现狭窄、胆道壁增厚、同时合并胰腺损伤的患者, 更需要考虑IgG4-SC的可能。未合并自身免疫性胰腺炎的患者, 也被称为“孤立性IgG4-SC”, 更容易出现误诊, 病理检测尤其重要^[16]。

4 结论

IgG4-SC是近10年来才逐渐被临床医师认识的疾病, 多学科会诊是诊断IgG4-SC、避免误诊的重要经验, 成员可包括免疫科、肿瘤内科、肝胆外科、肿瘤介入科、影像科、病理科专业医师。影像学特征的识别对于确定诊断、提出可能的诊断方向至关重要, 影像科医师对于

该病的认识、特征把握对临床具有重要的指导意义。多学科会诊模式可避免专业及个人经验的局限性, 充分讨论、认识疾病, 谨慎与恶性肿瘤进行鉴别, 减少误诊, 避免不必要的手术。

文章亮点

实验背景

IgG4-SC是少见病变, 临床表现没有特异性, 影像表现容易误诊为恶性肿瘤。

实验动机

探索IgG4-SC在临床、影像及病理上的特点。

实验目标

提高临床大夫对IgG4-SC的认识, 避免误诊。

实验方法

回顾性分析经临床确诊的IgG4-SC的临床、实验室检查、影像及病理资料。

实验结果

IgG4-SC的临床表现没有特异性, 血清IgG4水平升高, 影像表现胆管局部管壁增厚, 管腔狭窄, 常合并AIP(胰腺弥漫性或局限性肿胀, 延迟强化); 病理呈大量IgG4阳性浆细胞浸润、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎。

实验结论

IgG4-SC临床及影像表现类似恶性肿瘤, 增强CT或MRI有助于鉴别诊断, 病理是金标准。

展望前景

IgG4-SC是内外科大夫都需要重视及认知的一个免疫性疾病, 激素治疗效果显著。

5 参考文献

- 1 Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno M, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26: 9-42 [PMID: 30575336 DOI: 10.1002/jhbp.596]
- 2 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; Research Committee of IgG4-related Diseases; Research Committee of Intractable Diseases of Liver and Biliary Tract; Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; Japan Biliary Association. 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]
- 3 冯云路, 杨爱明, 姚方, 吴晰, 伍东升, 舒慧君, 钱家鸣. 36例IgG4相关硬化性胆管炎临床特点. *协和医学杂志* 2015; 2: 102-105 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2015.02.005]
 - 4 王鹏辉, 何小东, 曹建中, 刘卫, 张太平, 洪涛, 曲强. 原发性硬化性胆管炎与IgG4相关硬化性胆管炎临床特征比较. *中华肝胆外科杂志* 2016; 22: 315-319 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.05.009]
 - 5 Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 920-926 [DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.038]
 - 6 周金宝, 王黎明, 张杨, 朱峰. IgG4相关性胆管炎误诊为肝门部胆管癌分析. *临床误诊误治* 2017; 30: 15-17 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2017.12.007]
 - 7 孙江阳, 孔晓宇, 肖朝文, 蔡常春, 郑小林. IgG4相关性硬化性胆管炎误诊为胆管癌2例病例分析及文献复习. *肝胆胰外科杂志* 2019; 31: 168-171 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.03.012]
 - 8 谢乾坤, 石小举, 胡雷, 柴文刚, 吕国悦. IgG4相关性硬化性胆管炎误诊为肝门部胆管癌1例报告. *临床肝胆病杂志* 2018; 34: 1094-1095 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.035]
 - 9 易廷庄, 汤绍辉. IgG4相关硬化性胆管炎误诊为肝门部胆管癌1例. *右江民族医学院学报* 2017; 39: 63-64 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2017.01.021]
 - 10 易勇, 宋保东, 罗荣奎, 邱双健. IgG4相关性硬化性胆管炎误诊为肝门部胆管癌1例报告. *中国临床医学* 2019; 26: 154-156 [DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180165]
 - 11 王钱, 吉英杰, 蔡少平, 张文瑾, 范振平. IgG4相关硬化性胆管炎误诊为胆管肿瘤1例. *肝脏* 2018; 23: 189-190 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.02.029]
 - 12 Miki A, Sakuma Y, Ohzawa H, Sanada Y, Sasanuma H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis mimicking hilar cholangiocarcinoma diagnosed with following bile duct resection: report of a case. *Int Surg* 2015; 100: 480-485 [PMID: 25785331 DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00230.1]
 - 13 Bi Y, Hart PA, Law R, Clain JE, Farnell MB, Gleeson FC, Kendrick ML, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Pisney LD, Smyrk TC, Takahashi N, Topazian MD, Vege SS, Chari ST. Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting. *Pancreatol* 2016; 16: 391-396 [PMID: 27107633 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.017]
 - 14 刘乔飞, 刘卫, 洪涛, 张宁, 曲强, 何小东. IgG4相关性硬化性胆管炎: 肝胆胰外科医生应该重视的内科疾病. *协和医学杂志* 2019; 10: 201-205
 - 15 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]
 - 16 刘笑雷, 杨志英, 谭海东, 刘立国, 孙永亮, 司爽, 徐力, 周文颖, 黄茹. 单纯胆管受累IgG4相关性硬化性胆管炎五例临床分析. *中华医学杂志* 2016; 96: 772-775 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.10.005]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

超声内镜与增强MRI术前联合判定直肠癌TN分期的应用价值

徐珊珊, 黄海涛, 徐建磊, 周华玲, 李 阳

徐珊珊, 杭州市妇产科医院超声科 浙江省杭州市 310008

黄海涛, 杭州市一医院消化内科 浙江省杭州市 310006

徐建磊, 杭州市一医院放射科 浙江省杭州市 310006

周华玲, 李阳, 嘉兴市第二医院超声科 浙江省嘉兴市 314000

徐珊珊, 住院医师, 主要从事超声诊断研究方向.

作者贡献分布: 此课题由徐珊珊设计; 研究过程由徐珊珊、黄海涛、徐建磊、周华玲及李阳共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由黄海涛、徐建磊及周华玲提供; 数据分析及论文写作由徐珊珊完成.

通讯作者: 周华玲, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市环城北路1518号, 嘉兴市第二医院超声科. a2018tomato@163.com

收稿日期: 2020-09-16

修回日期: 2020-11-14

接受日期: 2020-11-26

在线出版日期: 2020-12-08

Application value of endoscopic ultrasonography combined with enhanced MRI in preoperative staging of rectal cancer

Shan-Shan Xu, Hai-Tao Huang, Jian-Lei Xu, Hua-Ling Zhou, Yang Li

Shan-Shan Xu, Department of Ultrasonography, Hangzhou Women's Hospital, Hangzhou 310008, Zhejiang Province, China

Hai-Tao Huang, Department of Gastroenterology, Hangzhou First Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Jian-Lei Xu, Department of Radiology, Hangzhou First Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Hua-Ling Zhou, Yang Li, Department of Ultrasonography, The Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hua-Ling Zhou, Chief Physician,

Department of Ultrasonography, The Second Hospital of Jiaxing, No. 1518 Huanchengbei Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. a2018tomato@163.com

Received: 2020-09-16

Revised: 2020-11-14

Accepted: 2020-11-26

Published online: 2020-12-08

Abstract BACKGROUND

Endoscopic ultrasonography (EUS) has the advantages of ultrasound and endoscopy. The inner surface of the digestive tract can be directly observed by endoscopy. At the same time, real-time ultrasound scanning can be performed to clearly show the structure of the gastrointestinal tract and surrounding tissues. EUS has become an important method for preoperative staging of rectal cancer.

AIM

To evaluate the value of EUS combined with enhanced magnetic resonance imaging (MRI) in preoperative tumor-node (TN) staging of rectal cancer.

METHODS

Forty-five patients with rectal cancer confirmed by pathology at our hospital were selected as research subjects. Rectal EUS and enhanced MRI were performed within 3 d before operation, and TN staging was performed and compared with postoperative pathological staging.

RESULTS

The coincidence rates of EUS staging with pathology for T1/T2 and N0/N1 rectal cancer were significantly higher than those of enhanced MRI ($P < 0.05$). The coincidence rates of enhanced MRI with pathology for T4 and N2

rectal cancer were significantly higher than those of EUS ($P < 0.05$). The coincidence rates of EUS combined with enhanced MRI for TN staging were 91.11% and 86.67%, respectively, which were higher than those of either of them.

CONCLUSION

EUS can accurately determine the preoperative TN staging of rectal cancer. If combined with enhanced MRI, EUS can play a good complementary role to improve the accuracy of preoperative TN staging, and has high application value.

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

Key Words: Endoscopic ultrasonography; Magnetic resonance imaging; Rectal cancer; Preoperative; TN staging

Citation: Xu SS, Huang HT, Xu JL, Zhou HL, Li Y. Application value of endoscopic ultrasonography combined with enhanced MRI in preoperative staging of rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1212-1217

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1212.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1212>

摘要

背景

超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)结合了超声和内镜的双重优势,通过内镜可直接观察消化道腔内表面,同时能行超声实时扫描,清晰显示胃肠道壁各层次结构和周围组织器官。EUS已成为临床评估直肠癌术前分期的一种重要手段。

目的

探讨EUS与增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)术前联合判定直肠癌TN分期的应用价值。

方法

选取在我院经病理确诊的45例直肠癌患者作为研究对象,术前3 d内行直肠EUS、增强MRI检查,分别记录TN分期,并与术后病理分期比较。

结果

EUS判定直肠癌T1、T2及N0、N1的符合率明显高于增强MRI,差异有统计学意义($P < 0.05$);增强MRI判定直肠癌T4及N2的符合率明显高于EUS,差异有统计学意义($P < 0.05$);EUS与增强MRI联合判定直肠癌T、N分期的总符合率分别为91.11%, 86.67%,均高于单一方法。

结论

EUS能有效判定直肠癌TN分期,若联合增强MRI,能

起到很好互补作用,有助于提高术前TN分期准确性,具有较高应用价值。

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

关键词: 超声内镜; 磁共振成像; 直肠癌; 术前; TN分期

核心提要: 磁共振成像可在直肠癌大小、浸润深度及远处转移方面提供有效信息,为准确有效的术前分期提供有力证据。而超声内镜作为一种能准确定位直肠癌浸润深度的检查方法已被广泛应用于临床。

文献来源: 徐珊珊, 黄海涛, 徐建磊, 周华玲, 李阳. 超声内镜与增强MRI术前联合判定直肠癌TN分期的应用价值. *世界华人消化杂志* 2020; 28(23): 1212-1217

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1212.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1212>

0 引言

直肠癌是一种严重威胁人们生命健康的常见恶性肿瘤。准确分期是临床规范治疗的前提,有助于临床合理制定治疗方案、准确判断预后以及实施个体化治疗^[1]。超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)能清晰分辨直肠癌侵犯肠壁的深度及范围,在直肠癌术前诊断及分期中具有独特应用价值^[2,3]。增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)作为一种成熟的影像学技术,能准确评估直肠癌对肠壁的侵犯及远处转移情况,已被临床广泛应用^[4]。本研究以术后病理分期作为“金标准”,运用EUS与增强MRI术前联合判定直肠癌TN分期,探讨两者联合应用的临床价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-03/2020-07期间,在我院经病理确诊的45例直肠癌患者作为研究对象,其中男33例,女12例,年龄32-71岁,平均61.54岁±11.36岁。所有患者均于术前3 d内行直肠EUS检查和增强MRI检查。本研究获得医院伦理委员会通过,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 EUS检查: 采用Fujinon SU-7000型超声系统, EG-530UR环扫型电子EUS, 频率为5、7.5、10、12 MHz。检查前,患者常规肠道准备,取左侧卧位,肠内置入EUS。先行全直肠检查,观察肠内一般情况,抽吸空气,吸净肠内液体及残渣,将EUS送至病灶部位,采用直接接触法、水囊法、水充盈法等方法,同时调节肠镜位置,使肿瘤的超声图像清晰呈现,作反复进退镜观察,全面观察肿瘤部位、大小、形状及浸润肠壁情况,记录TN分期。检查均由同一名经验丰富的高年资EUS医生操作完

成. 见图1.

1.2.2 增强MRI检查: 采用GE 3.0T磁共振扫描仪, 八通道相控阵线圈成像. 扫描层厚: 5 mm, 层间距: 1 mm; T1WI与T2WI扫描在横断面平扫时进行. 造影剂采用碘海醇, 经肘部浅静脉注射, 流速为2 mL/s, 剂量为0.1 mmol/kg. 在第30秒、70秒、240秒采取快速梯度回波脂肪抑制序列行横断面3期增强扫描. 后期分析并记录TN分期. 由同一名经验丰富的高年资放射科医生阅片判定. 见图2.

1.2.3 直肠癌TN分期标准: 根据UICC的分期标准(第7版)^[5]进行分期. T分期: T1, 病灶局限于黏膜、黏膜下层; T2, 病灶侵犯固有肌层但浆膜层完整; T3, 病灶侵犯浆膜层或肠旁组织; T4, 病灶侵犯邻近器官. N分期: N0, 淋巴结无转移; N1, 肠外淋巴结转移1-3枚; N2, 肠外淋巴结转移 ≥ 4 枚.

以术后病理分期作为直肠癌分期“金标准”.

统计学处理 采用 SPSS 20.0统计学软件处理数据, 计数资料以(%)表示, 数据比较采用 χ^2 检验. 以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 术后病理分期情况 45例直肠癌患者术后组织病理显示, T1(13例), T2(9例), T3(7例), T4(16例); N0(18例), N1(14例), N2(13例).

2.2 直肠癌T分期情况 增强MRI评估直肠癌T分期的总符合率为71.11%(32/45), 其中T1、T2、T3、T4期的符合率为53.85%、44.44%、85.71%、93.75%. EUS评估直肠癌T分期的总符合率为77.78%(35/45), 其中T1、T2、T3、T4期的符合率分别为92.31%、88.89%、71.43%、62.50%. EUS判定直肠癌T1、T2的符合率高于增强MRI, 差异有统计学意义($P<0.05$); 增强MRI判定直肠癌T4的符合率高于EUS, 差异有统计学意义($P<0.05$); 增强MRI判定直肠癌T3的符合率高于EUS, 但差异无统计学意义; T1、T2以EUS为准, T3、T4以增强MRI为准, 两者联合评估直肠癌T分期的总符合率为91.11%(41/45), 高于单一方法, 但差异无统计学意义, 见表1, 表2.

2.3 直肠癌N分期情况 增强MRI评估直肠癌N分期的总符合率为62.22%(28/45), 其中N0、N1、N2期的符合率分别为55.56%、50.00%、84.62%. EUS评估直肠癌N分期总符合率为75.56%(34/45), 其中N0、N1、N2期的符合率为88.89%、85.71%、46.15%. N0、N1以EUS为准, N2以增强MRI为准, 两者联合评估直肠癌N分期的总符合率为86.67%(39/45), 高于单一方法, 但差异无统计学意义, 见表3, 表4.

3 讨论

手术切除是直肠癌的主要治疗手段, 而术前准确分期



图1 超声内镜检查, 见病灶局部肠壁增厚, 侵犯浆膜层, 局部向外突出, 判定为T3N0期.

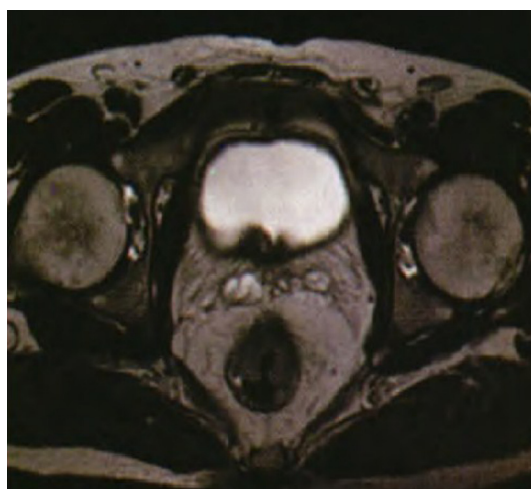


图2 磁共振成像显示, 肿瘤肠壁明显增厚, 浆膜层见结节状突出, 判定为T3N0期.

是术式选择的关键. 目前, 直肠癌的术前分期主要依赖于各种影像学手段. EUS作为一种全新的超声影像学技术, 能清晰显示肠壁5层结构, 在直肠癌术前分期、治疗方案制定以及预后评估中发挥着重要作用^[6]. 本研究结果显示, EUS术前判定直肠癌T1、T2以及N0、N1的符合率均高于增强MRI($P<0.05$), 提示EUS能有效判定直肠癌TN分期, 并在上述分期中优于增强MRI. 然而结缔组织增生、瘢痕纤维化、周围组织炎症, 均易被误认为病灶浸润而使EUS过度分期; 肿瘤过大、位置较远、超声波衰减, 均可导致探头不能全面探查, 易发生漏诊而使EUS过低分期. EUS作为一种局部影像学评估方法, 在判定淋巴结是否转移、邻近脏器有无转移以及全身状态方面存在局限性, 尤其在直肠癌晚期发生梗阻时, EUS难以进行全面检查并作准确分期^[7]. 因此, EUS有必要辅以其它检查手段以获得更好的分期效果.

增强MRI检查无辐射性损伤, 对软组织具有极高空间分辨率, 可行多方位、多角度成像, 能全面观察直

表 1 直肠癌T分期情况(n)

术后病理	超声内镜				准确率(%)	增强MRI				准确率(%)	P值/ χ^2 值
	T1	T2	T3	T4		T1	T2	T3	T4		
T1(13)	12	1			92.31	7	6			53.85	4.887/0.027
T2(9)		8	1		88.89	3	4	2		44.44	4.000/0.046
T3(7)		1	5	1	71.43		1	6		85.71	0.424/0.515
T4(16)			6	10	62.50			1	15	93.75	4.571/0.033

MRI: 磁共振成像。

表 2 两者联合诊断直肠癌T分期情况(n)

术后病理	两者联合				准确率(%)
	T1	T2	T3	T4	
T1(13)	12	1			92.31
T2(9)		8	1		88.89
T3(7)		1	6		85.71
T4(16)			1	15	93.75

表 3 直肠癌N分期情况(n)

术后病理	超声内镜			准确率(%)	增强MRI			准确率(%)	P值/ χ^2 值
	N0	N1	N2		N0	N1	N2		
N0(18)	16	2		88.89	10	8		55.56	4.985/0.026
N1(14)	1	12	1	85.71	4	7	3	50.00	4.094/0.043
N2(13)		7	6	46.15		2	11	84.62	4.248/0.039

MRI: 磁共振成像。

表 4 两者联合诊断直肠癌N分期情况(n)

术后病理	两者联合			准确率(%)
	N0	N1	N2	
N0(18)	16	2		88.89
N1(14)	1	12	1	85.71
N2(13)		2	11	84.62

肠壁及邻近组织器官的累及情况, 能为直肠癌的术前诊断、评估及分期提供完整信息^[8]。本研究结果中, 增强MRI评估直肠癌T4以及N2的符合率明显高于EUS ($P<0.05$), 提示增强MRI能有效评估直肠癌TN分期, 其对T4及N2的诊断能力尤为突出, 明显优于EUS。然而增强MRI判定直肠癌TN分期有其局限性: 增强MRI难以清晰显示肠壁5层结构, 容易受周围炎症及组织纤维化影响; 增强MRI容易检出直径>1 cm的淋巴结, 对于小淋巴结即容易漏诊, 而小淋巴结常可发生转移, 导致分期过

低; 炎症所致反应性淋巴结肿大, 其直径常常超过1 cm, 可导致分期过高。

本研究结果中, EUS与增强MRI联合判定直肠癌T、N分期的总符合率分别为91.11%, 86.67%, 均高于单一方法。提示EUS与增强MRI联合判定直肠癌TN分期可能有助于进一步提高分期的准确性。两种方法的成像方式及特点, 使其在直肠癌TN分期中呈现出各自的优点及局限性。若将两者有机联合应用, 充分发挥彼此优势, 有望能进一步提高直肠癌术前TN分期的准确性。

国内外研究报道EUS判定直肠癌TN分期的准确率可达80%-95%, 而MRI判定直肠癌TN分期的准确率为75%-85%^[9,10], 略高于本研究结果. 原因可能是本研究样本量没有足够大所致. EUS可清楚显现肠道壁结构, 层面构建成像与真实组织层面非常接近, 对粘膜和粘膜下病变诊断和分期具有明显优势^[11,12]. 与EUS相比, 直肠腔内超声的三维重建功能可从病变的多个角度采集图像, 回放图像, 重建病变三维立体结构^[13,14], 与直肠腔内超声的平扫结合使用, 可明显提高肿瘤T分期的准确率^[15].

4 结论

综上所述, EUS能准确判定直肠癌TN分期, 若联合增强MRI, 可起到很好的互补作用, 有助于提高术前TN分期准确性, 进而指导临床选择最佳治疗方案, 具有较高应用价值.

文章亮点

实验背景

术前准确分期是直肠癌术式选择的关键, 有助于指导临床治疗及评估患者预后.

实验动机

超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)与增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)联合判定直肠癌TN分期状态, 以期进一步提高术前TN分期准确性, 指导临床选择最佳治疗方案.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨EUS与增强MRI联合判定直肠癌TN分期的应用价值. 结果表明两者联合可发挥很好的互补作用, 能进一步提高术前TN分期的准确性, 具有较高应用价值.

实验方法

本篇论文采用EUS与增强MRI进行直肠癌TN分期. EUS能清晰显示肠壁5层结构, 而增强MRI能全面观察直肠壁及周围组织器官情况.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示EUS判定直肠癌T1、T2及N0、N1的符合率明显高于增强MRI, 而增强MRI判定直肠癌T4及N2的符合率明显高于EUS; 两者联合判定直肠癌TN分期的总符合率分别为91.11%, 86.67%, 均高于单一方法. 本研究结果说明两者联合能发挥互补作用, 有助于提高诊断准确率.

实验结论

EUS、增强MRI在判定直肠癌TN分期中各具优势. EUS在直肠癌T1、T2及N0、N1分期中优势明显, 而增强MRI在直肠癌T4及N2分期中优势突出. 单一检查方法难以满足临床术前评估直肠癌TN分期的要求, 若采用联合诊断的方法, 将EUS、增强MRI共同运用于术前直肠癌TN分期中, 能相互补充, 有助于提高临床分期准确性, 可为临床评估直肠癌TN分期提供一种新方法.

展望前景

EUS对胃肠道准备的要求较高, 观察结果容易受肿瘤过大、位置较远等因素影响. 本研究未来研究的方向是EUS在直肠癌早期诊断及术前分期中的应用价值. 而最佳研究方法是EUS联合超声造影评估直肠癌分期.

5 参考文献

- 刘荫华, 姚宏伟. 再论中低位直肠癌TNM分期的临床意义. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 530-533 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.06.003]
- 魏珏, 沈杰, 胡志前, 阮灿平, 曾欣, 谢渭芬. 经肠超声内镜检查对直肠癌分期的诊断价值. 中华消化杂志 2018; 38: 177-181 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.03.008]
- Tsuruta O, Kawano H, Fujita M, Tsuji Y, Miyazaki S, Fujisaki K, Watanabe M, Nakahara K, Tateishi H, Ban S, Ikeda H, Takeda T, Sata M, Toyonaga A. Usefulness of the high-frequency ultrasound probe in pretherapeutic staging of superficial-type colorectal tumors. *Int J Oncol* 1998; 13: 677-684 [PMID: 9735395 DOI: 10.3892/ijo.13.4.677]
- 冒晋宇, 尹所, 施新艳. MRI及MDCT在直肠癌术前分期中的应用价值. 吉林医学 2019; 40: 1702-1704 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-2252.2019.40.005]
- 薛卫成, 顾晋. 第7版结直肠癌TNM分期(2010)的变化及意义. 中华外科杂志 2010; 48: 1605-1606 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2010.21.003]
- 张家璐, 王贵齐. 超声内镜联合放大内镜窄带成像对早期结直肠癌的诊断价值. 肿瘤研究与临床 2018; 30: 456-459 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2018.07.006]
- Castro-Poças FM, Araújo TP, Silva JD, Gonçalves VS. Endoscopic ultrasonography and rectal duplication cyst in an adult. *Endosc Ultrasound* 2017; 6: 336-339 [PMID: 28663525 DOI: 10.4103/2303-9027.190918]
- 韩桂鸿. 高分辨力磁共振成像在直肠癌诊断及术前分期中的应用. 医疗装备 2020; 33: 37-38
- 金捷, 季峰, 朱丽明, 潘杰. 超声内镜微探头对大肠隆起性病变的诊断价值. 浙江医学 2007; 29: 621-623 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2007.06.052]
- 李泮员, 徐皓, 杨小冬, 汪未知, 王锋, 黄平, 徐泽宽. 超声内镜对直肠癌术前TN分期准确性的Meta分析. 南京医科大学学报(自然科学版) 2014; 34: 528-533 [DOI: 10.7655/NYDXBNS20140428]
- 何星霏. 高频超声内镜检查在结直肠癌患者术前分期诊断中的应用价值分析. 四川解剖学杂志 2020; 28: 1-2 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1457.2020.02.001]
- 刘轲, 李宝龙, 计鹏飞, 董正, 夏侨, 王海松. 超声内镜应用于进展期直肠癌术前精准分期中的意义. 中华医学超声杂志(电子版) 2019; 16: 868-871 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2019.11.015]
- 张闻平, 吴静, 任彦军, 常莹, 张雪娟, 马佳, 杜岚, 杨敬春. 直肠腔内超声与磁共振诊断直肠肿瘤的比较研究. 首都医科大学学报

- 2020; 41: 641-646 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2020.04.025]
- 14 门杰, 曾宁, 关颖瑜, 梁建芬. 360度直肠腔内超声与多层螺旋CT对直肠癌TN分期的对比研究. 中国CT和MRI杂志 2020; 127: 60-62
- 15 Gleeson FC, Clain JE, Papachristou GI, Rajan E, Topazian

MD, Wang KK, Levy MJ. Prospective assessment of EUS criteria for lymphadenopathy associated with rectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 896-903 [PMID: 18718586 DOI: 10.1016/j.gie.2008.04.051]

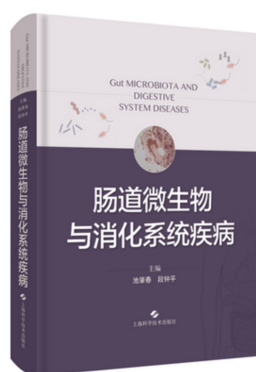
科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展。此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字。可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买。定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6。网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>。

老年慢性功能性便秘患者认知性情绪调节策略和忧郁型人格行为分析

宋昌群, 张雨轶, 吴珍

宋昌群, 张雨轶, 吴珍, 浙江省金华市第二医院睡眠中心 浙江省金华市 321016

宋昌群, 主管护师, 主要从事老年病临床护理工作.

作者贡献分布: 本文写作由宋昌群完成; 研究过程由宋昌群、张雨轶及吴珍操作完成.

通讯作者: 宋昌群, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院睡眠中心. songchangqunjinhu@126.com

收稿日期: 2020-10-26

修回日期: 2020-11-07

接受日期: 2020-11-17

在线出版日期: 2020-12-08

Cognitive emotional regulation strategy and melancholic personality behavior in elderly patients with chronic functional constipation

Chang-Qun Song, Yu-Yi Zhang, Zhen Wu

Chang-Qun Song, Yu-Yi Zhang, Zhen Wu, Sleep Centre, The Second Hospital of Jinhua, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Chang-Qun Song, Supervisor Nurse, Sleep Centre, The Second Hospital of Jinhua, No. 158 Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. songchangqunjinhu@126.com

Received: 2020-10-26

Revised: 2020-11-07

Accepted: 2020-11-17

Published online: 2020-12-08

Abstract

BACKGROUND

The pathogenesis of chronic functional constipation (FC)

in the elderly is associated with anxiety, depression, negative emotions, and poor social support. Therefore, psychological factors and social support are particularly important issues in disease recovery among elderly FC patients.

AIM

To explore the characteristics of cognitive emotional regulation strategy and its relationship with melancholic personality behavior in elderly patients with chronic FC.

METHODS

A total of 192 elderly patients with chronic FC who visited the Second Hospital of Jinhua City, Zhejiang Province from February 2019 to May 2020 were selected as the research subjects, and the cognitive mood regulation questionnaire and melancholic personality scale were used for investigation and analysis.

RESULTS

The total score of maladaptive emotional regulation subscale and the scores of self-censure, longing for acceptance, meditation, and catastrophizing in elderly FC patients were all significantly higher than the domestic norms ($P < 0.05$), while the score of self-censure dimension was significantly lower than the domestic norm ($P < 0.05$). The total score of adaptive emotion regulation subscale and the scores of refocusing plan, positive reevaluation, and rational analysis were all significantly lower than the domestic norms ($P < 0.05$), while the score of positive refocus dimension was significantly higher than the domestic norm ($P < 0.05$). The total scores of depressive personality scale and negative emotion and social inhibition scale were significantly higher than the national norms ($P < 0.05$). There were 120 (62.5%) patients with melancholic type

personality and 72 (37.5%) patients with non-melancholic type personality, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The score of melancholy-type personality behavior of elderly FC patients was significantly higher than that of non-melancholy-type personality behavior ($P < 0.05$). However, there were no statistically significant differences in the dimension scores of desire for acceptance and active reattention ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that melancholic personality behavior, desire for acceptance, meditation, and catastrophization were positively correlated with FC in the elderly ($P < 0.05$), while refocusing plan and rational analysis were negatively correlated with FC ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Cognitive emotional regulation in elderly patients with chronic FC may be related to melancholic personality behavior. In clinical work, medical staff should pay attention to strengthening the adaptive emotions of melancholic personality behavior of patients.

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

Key Words: Old age; Chronic functional constipation; Cognitive emotion regulation strategy; Melancholic personality behavior

Citation: Song CQ, Zhang YY, Wu Z. Cognitive emotional regulation strategy and melancholic personality behavior in elderly patients with chronic functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1218-1222
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1218.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1218>

摘要

背景

老年慢性功能性便秘(functional constipation, FC)的发病过程与焦虑、抑郁负面情绪和较差的社会支持有一定关系。因此,心理因素和社会支持是老年FC患者疾病恢复中尤为重视和关注的问题。

目的

探究老年慢性FC患者的认知情绪调节策略特征及与忧郁型人格行为的关系。

方法

选择2019-02/2020-05在浙江省金华市第二医院就诊的老年慢性FC患者192例为研究对象,采用认知情绪调节问卷、忧郁型人格量表进行调查分析。

结果

老年FC患者非适应性情绪调节分量表总分及责难自己、渴望接纳、沉思、灾难化维度得分均高于国内常模($P < 0.05$),责难自己维度评分低于国内常模

($P < 0.05$);而适应性情绪调节分量表总分及重新关注计划、积极重新评价、理性分析各维度得分均低于国内常模($P < 0.05$),积极重新关注维度评分高于国内常模($P < 0.05$);忧郁型人格量表总分及负性情感和社交抑制量表评分高于国内常模($P < 0.05$)。老年FC患者忧郁型人格行为120例(62.5%),非忧郁型人格行为72例(37.5%),差异有统计学意义($P < 0.001$)。老年FC患者忧郁型人格行为责难自己、沉思、灾难化、责难他人、重新关注计划、积极重新评价、理性分析评分均高于非忧郁型人格行为($P < 0.05$);而渴望接纳、积极重新关注维度评分无统计学差异。通过Logistic回归分析表明,忧郁型人格行为、渴望接纳、沉思、灾难化与老年FC呈正相关($P < 0.05$),重新关注计划、理性分析与老年FC呈负相关($P < 0.05$)。

结论

老年慢性FC患者的认知情绪调节可能与忧郁型人格行为有关,在临床工作中,医护人员要注重加强患者忧郁型人格行为的适应性情绪。

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

关键词: 老年;慢性功能性便秘;认知情绪调节策略;忧郁型人格行为

核心提要: 影响老年功能性便秘(functional constipation, FC)患者发病因素较多,探讨其认知情绪调节策略与忧郁型人格行为的关系,为今后改善FC患者身心健康问题提供客观数据。

文献来源: 宋昌群, 张雨铁, 吴珍. 老年慢性功能性便秘患者认知情绪调节策略和忧郁型人格行为分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(23): 1218-1222

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1218.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1218>

0 引言

老年慢性功能性便秘(functional constipation, FC)的发病过程与焦虑、抑郁负面情绪和较差的社会支持有一定关系^[1]。因此,心理因素和社会支持是老年FC患者疾病恢复中尤为重视和关注的问题。忧郁型人格是指具有高水平的消极情感和社交抑制的行为模式^[2]。有研究表明,30%的老年FC患者存在忧郁型人格行为,忧郁型人格可通过社会心理因素影响老年FC患者的临床疗效^[3,4]。认知情绪调节策略是指个体为适应环境压力及情绪困扰而努力做出的认知调整^[5]。研究表明,适应性情绪调节能有效帮助患者采取积极措施去应对应激事件,减轻负面情绪的产生。目前国内对老年FC患者的认知情绪调节策略特征及与忧郁型人格行为的关系报道较少。

因此, 本研究以老年FC患者为研究对象, 探讨其认知情绪调节策略与忧郁型人格行为的关系, 从而为临床医护人员对老年FC患者身心健康治疗提供参考价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2019-02/2020-05期间在浙江省金华市第二医院就诊的老年慢性FC患者192例为研究对象, 其中门诊120例, 住院72例; 年龄61-77岁, 平均年龄68.7岁±9.6岁; 病程2-12年, 平均病程6.9年±3.32年; 合并并发症: 冠心病46例, 高血压病95例, 糖尿病18例, 高脂血症33例; 文化程度: 初中及以下14例, 高中及中专102例, 大专及以上76例; 职业: 工人56例, 农民30例, 干部92例, 个体14例; 居住环境: 农村46例, 城镇56例, 城市92例; 配偶情况: 已婚180例, 丧偶10例, 离异2例。

纳入标准: (1)均符合老年慢性FC诊断标准者; (2)能正常沟通交流, 并独立完成问卷调查者; (3)经患者及家属知情同意; (4)经医院伦理委员会批准同意。

排除标准: (1)严重消化系统器质性疾病者; (2)肠道手术史者; (3)严重脏器功能不全者; (4)严重精神、神经系统疾病者; (5)恶性肿瘤疾病者; (6)有认知障碍、意识不清醒者; (7)合并严重躯体功能障碍者; (8)长期服用大量促排便药物者。

1.2 方法 问卷调查前, 向患者详细讲解研究的目的、意义和注意事项, 填写问卷时, 对于不理解的给予指导和解释, 问卷当场回收。具体问卷如下: (1)认知情绪调节问卷(cognitive emotion regulation questionnaire, CERQ)^[6], 包括非适应性和适应性情绪调节2个量表共36个条目, 每个条目采用5级评分, 维度得分越高表明在面临负性事件时越倾向于使用该认知策略。本研究中Cronbach α系数 = 0.81; (2)忧郁型人格量表^[7], 包括负性情感和社交抑制2个量表, 各包括7个条目。每个条目采用5级评分, 两个分量表得分均≥10分被定义为忧郁型人格行为者。本研究Cronbach α系数 = 0.928。本研究共发放问卷192份, 回收问卷192份, 有效回收率为100.0%。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据。计数资料用(%)表示, 采用χ²检验; 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验。采用多因素Logistic回归分析认知情绪调节策略、忧郁型人格行为与老年慢性FC的关系。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年FC患者CERQ和忧郁型人格量表评分情况 老年FC患者非适应性情绪调节分量表总分及责难自己、渴望接纳、沉思、灾难化维度得分均高于

表 1 老年功能性便秘患者认知情绪调节问卷和忧郁型人格量表评分情况(mean±SD)

变量	条目数	评分情况
非适应性情绪调节	20	55.8±9.6
责难自己	4	11.2±2.5
渴望接纳	4	12.9±2.8
沉思	4	11.7±3.1
灾难化	4	9.7±2.9
责难他人	4	9.7±3.1
适应性情绪调节	16	50.2±7.4
积极重新关注	4	13.1±2.6
重新关注计划	4	12.5±3.1
积极重新评价	4	12.7±2.8
理性分析	4	10.8±2.7
忧郁型人格量表总分	14	22.5±8.7
负性情感	7	12.3±6.5
社交抑制	7	10.1±4.4

国内常模(P<0.05), 责难自己维度评分低于国内常模(P<0.05); 而适应性情绪调节分量表总分及重新关注计划、积极重新评价、理性分析各维度得分均低于国内常模(P<0.05), 积极重新关注维度评分高于国内常模(P<0.05); 忧郁型人格量表总分及负性情感和社交抑制量表评分高于国内常模(P<0.05), 见表1。

2.2 老年FC患者忧郁型人格行为与非忧郁型人格行为者CERQ得分比较 老年FC患者忧郁型人格行为120例(62.5%), 非忧郁型人格行为72例(37.5%), 差异有统计学意义(P<0.001)。老年FC患者忧郁型人格行为为责难自己、沉思、灾难化、责难他人、重新关注计划、积极重新评价、理性分析评分均高于非忧郁型人格行为(P<0.05); 而渴望接纳、积极重新关注维度评分无统计学差异(表2)。

2.3 老年FC相关因素的Logistic回归分析 以是否发生老年FC为因变量, 以性别、年龄、受教育程度、居住环境、病程、婚姻、是否是忧郁型人格行为及CERQ的9个维度得分为自变量进行Logistic回归分析。结果表明, 忧郁型人格行为、渴望接纳、沉思、灾难化与老年FC呈正相关(P<0.05), 重新关注计划、理性分析与老年FC呈负相关(P<0.05)(表3)。

3 讨论

慢性FC是老年患者临床常见疾病之一, 便秘严重者将增加患者焦虑、抑郁负面心理情绪, 进而影响生活质量^[8]。本研究结果表明, 老年FC患者更容易出现沉思、灾难化等非适应性情绪, 很少出现积极重新评价等适应性情绪, 这与既往研究报道一致^[9]。在非适应性情绪调

表 2 老年功能性便秘患者忧郁型人格行为与非忧郁型人格行为者认知情绪调节问卷得分比较(mean $\pm$ SD)

变量	忧郁型($n = 120$)	非忧郁型($n = 72$)	t 值	P 值
责难自己	11.8 $\pm$ 2.3	10.6 $\pm$ 2.4	2.28	<0.05
渴望接纳	13.5 $\pm$ 2.6	13.1 $\pm$ 2.5	1.22	0.241
沉思	13.2 $\pm$ 2.8	11.0 $\pm$ 2.7	4.93	<0.01
灾难化	10.2 $\pm$ 2.7	9.2 $\pm$ 2.8	3.18	<0.01
责难他人	10.5 $\pm$ 2.6	9.3 $\pm$ 2.9	3.12	<0.01
积极重新关注	11.8 $\pm$ 2.5	13.7 $\pm$ 2.6	-1.89	<0.05
重新关注计划	12.5 $\pm$ 2.7	12.6 $\pm$ 3.1	-0.49	0.612
积极重新评价	12.2 $\pm$ 2.7	13.4 $\pm$ 2.8	-2.28	<0.05
理性分析	11.3 $\pm$ 2.8	10.2 $\pm$ 2.4	2.81	<0.01

表 3 老年功能性便秘相关因素的Logistic回归分析结果($n = 192$)

自变量	β	SE	χ^2	P 值	OR(95%CI)
忧郁型人格行为	0.62	0.21	7.74	<0.05	1.86 (1.19–2.87)
渴望接纳	0.10	0.05	5.38	<0.05	1.09 (1.02–1.16)
沉思	0.12	0.05	8.64	<0.05	1.13 (1.03–1.19)
灾难化	0.09	0.05	4.79	<0.05	1.08 (1.02–1.18)
重新关注计划	-0.17	0.04	23.56	<0.05	0.82 (0.76–0.89)
理性分析	-0.18	0.05	18.43	<0.05	0.81 (0.73–0.92)

节中, 渴望接纳得分最高, 说明老年FC患者仍然无法接受长期便秘给身体带来的痛苦这一事实. 有学者表明^[10], 接纳和承诺疗法能积极帮助患者恢复健康. 接纳是一种积极、开放的态度, 能帮助患者正确认识疾病, 减轻内心负面情绪, 树立战胜疾病的信心, 从而提高生活质量. 其次是沉思, 长期便秘患者由于症状的反复困扰使患者处于孤独和沉思中. 有研究表明^[11,12], 持续的沉思和负性应激事件将进一步加重患者心理困扰, 不利于疾病的身心恢复. 所以, 不良的情绪调节策略严重影响老年FC患者的身心健康, 使患者丧失对疾病治愈的信心.

本研究结果表明, 老年FC患者忧郁型人格行为120例(62.5%), 略高于其他学者(52.74%)等的研究结果^[13]. 老年FC患者忧郁型人格行为为责难自己、沉思、灾难化、责难他人、重新关注计划、积极重新评价、理性分析评分均高于非忧郁型人格行为($P < 0.05$), 说明越倾向于忧郁型人格行为的老年FC患者越习惯于运用非适应性情绪调节策略. 老年FC患者长期便秘时内心更容易出现焦虑、抑郁等负面情绪, 将进一步阻碍适应性情绪调节策略的发挥. 此外, 忧郁型人格行为对压力的感知能力较低, 容易产生更多负面情绪, 如愤怒、焦虑等^[14]; 除此, 忧郁型人格在面对负性应激事件时更愿意采取回避、自责等方式应对, 从而增加不良情绪, 加重病情. 所以, 忧郁型人格行为的老年FC患者更倾向于采取消极方式进行自我情绪调节.

本研究通过Logistic回归分析表明, 忧郁型人格行为、渴望接纳、沉思、灾难化与老年FC呈正相关($P < 0.05$), 重新关注计划、理性分析与老年FC呈负相关($P < 0.05$). 长期症状困扰将加重患者负面社会心理因素, 从而导致老年FC的发生. 由此可见, 消极情绪和社交抑制是影响老年FC患者是否采用情绪调节方式的重要因素^[15]. 不良的情绪调节策略将加重患者负面心理, 进而加重疾病病情, 形成恶性循环. 所以, 帮助老年FC患者有效减轻忧郁型人格行为方式、沉思、灾难化等非适应性情绪调节的使用, 充分发挥适应性情绪调节的积极作用能有效的减少老年慢性FC的症状.

本研究存在不足之处: (1)样本量较少, 且为单中心临床研究, 通过调查表进行分析, 存在一定人为主观因素, 在今后的研究中将进一步增加样本量, 尽可能进行多中心研究以减少统计偏倚; (2)为横断面研究, 在今后的研究中可进行纵向研究, 以进一步了解老年FC患者的真实情况及心理背景差异性; (3)本研究老年FC患者一般资料收集不完全, 如病情严重程度, 服药时间等因素可能影响研究结果.

4 结论

总之, 老年慢性FC患者的认知情绪调节可能与忧郁型人格行为有关, 在临床工作中, 医护人员要注重加强患者忧郁型人格行为的适应性.

文章亮点

实验背景

目前国内对老年慢性功能性便秘(functional constipation, FC)患者的认知情绪调节策略特征及与忧郁型人格行为的关系报道较少。本研究以老年FC患者为研究对象, 探讨其认知情绪调节策略与忧郁型人格行为的关系, 从而为临床医护人员对老年FC患者身心健康治疗提供参考价值。

实验动机

对老年慢性FC患者的认知情绪调节策略特征及与忧郁型人格行为进行分析, 旨在为今后临床开展促进老年FC患者健康水平工作提供客观依据。

实验目标

旨在探讨老年慢性FC患者的认知情绪调节策略特征及与忧郁型人格行为的关系。

实验方法

采用调查分析对老年FC患者认知情绪调节问卷、忧郁型人格量表进行调查分析。

实验结果

通过Logistic回归分析表明, 忧郁型人格行为、渴望接纳、沉思、灾难化与老年FC呈正相关($P<0.05$), 重新关注计划、理性分析与老年FC呈负相关($P<0.05$)。

实验结论

老年慢性FC患者的认知情绪调节可能与忧郁型人格行为有关。

展望前景

在临床工作中医护人员要加强老年FC患者忧郁型人格行为的适应性情绪, 改善患者健康情况。

5 参考文献

- 1 章肖平. 某三级医院老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析. 世界华人消化杂志 2019; 21: 1344-1348 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i21.1339]
- 2 叶雅玲, 钱希, 吕璨. 睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑

抑郁情绪和生活质量的影响分析. 世界华人消化杂志2020; 11: 443-447 [DOI: 10.11569/wjcd.v28.i11.443]

- 3 Allen SF, Wetherell MA, Smith MA. A one-year prospective investigation of Type D personality and self-reported physical health. *Psychol Health* 2019; 34: 773-795 [PMID: 30698027 DOI: 10.1080/08870446.2019.1568431]
- 4 Allen MT, Handy JD, Blankenship MR, Servatius RJ. The distressed (Type D) personality factor of social inhibition, but not negative affectivity, enhances eyeblink conditioning. *Behav Brain Res* 2018; 345: 93-103 [PMID: 29486267 DOI: 10.1016/j.bbr.2018.02.035]
- 5 Bundgaard JS, Østergaard L, Gislason G, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Olesen LL, Thøgersen AM, Torp-Pedersen C, Pedersen SS, Køber L, Mogensen UM. Association between Type D personality and outcomes in patients with non-ischemic heart failure. *Qual Life Res* 2019; 28: 2901-2908 [PMID: 31292822 DOI: 10.1007/s11136-019-02241-6]
- 6 Duan S, Liu YQ, Xiao J, Zhao SP, Zhu XZ. Cognitive Emotion Regulation Questionnaire in hypertensive patients. *J Cent South Univ (Med Sci)* 2011; 36: 532-538 [PMID: 21743145 DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2011.06.010]
- 7 于肖楠, 张建新. D型人格量表(DS14)在中国两所大学生样本中的试用. 中国心理卫生杂志 2006; 20: 313-316 [DOI: 10.3321/j.issn:1000-6729.2006.05.011]
- 8 Husson O, Vissers PA, Denollet J, Mols F. The role of personality in the course of health-related quality of life and disease-specific health status among colorectal cancer survivors: A prospective population-based study from the PROFILES registry. *Acta Oncol* 2015; 54: 669-677 [PMID: 25752968 DOI: 10.3109/0284186X.2014.996663]
- 9 Fernandes WVB, Blanco CR, Politti F, de Cordoba Lanza F, Lucareli PRG, Corrêa JCF. The effect of a six-week osteopathic visceral manipulation in patients with non-specific chronic low back pain and functional constipation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19: 151 [PMID: 29499728 DOI: 10.1186/s13063-018-2532-8]
- 10 Garland EL, Hanley AW, Riquino MR, Reese SE, Baker AK, Salas K, Yack BP, Bedford CE, Bryan MA, Atchley R, Nakamura Y, Froeliger B, Howard MO. Mindfulness-oriented recovery enhancement reduces opioid misuse risk via analgesic and positive psychological mechanisms: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2019; 87: 927-940 [PMID: 31556669 DOI: 10.1037/ccp0000390]
- 11 王海燕, 李凤, 王爱华, 李丽, 陈凌华, 林凤英. 慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性研究. 中华现代护理杂志 2012; 30: 3651-3653 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2012.30.019]
- 12 黄钢丁, 叶进. 慢性便秘与精神心理因素关系的研究进展. 临床消化病杂志 2019; 3: 187-189 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2019.03.16]
- 13 尚星辰, 王美峰, 林征, 林琳, 卞秋桂, 汤玉蓉. 功能性便秘患者的心理韧性与社会支持应对方式的相关性研究. 护士进修杂志 2020; 1: 11-14
- 14 洪飞, 袁媛, 周红娣, 潘利平. 慢性便秘患者症状体验及应对方式的质性研究. 中国乡村医药 2020; 13: 65-66
- 15 俞月笑, 杨群英. 肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的相关性研究. 世界华人消化杂志 2020; 11: 448-452 [DOI: 10.11569/wjcd.v28.i11.448]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

