

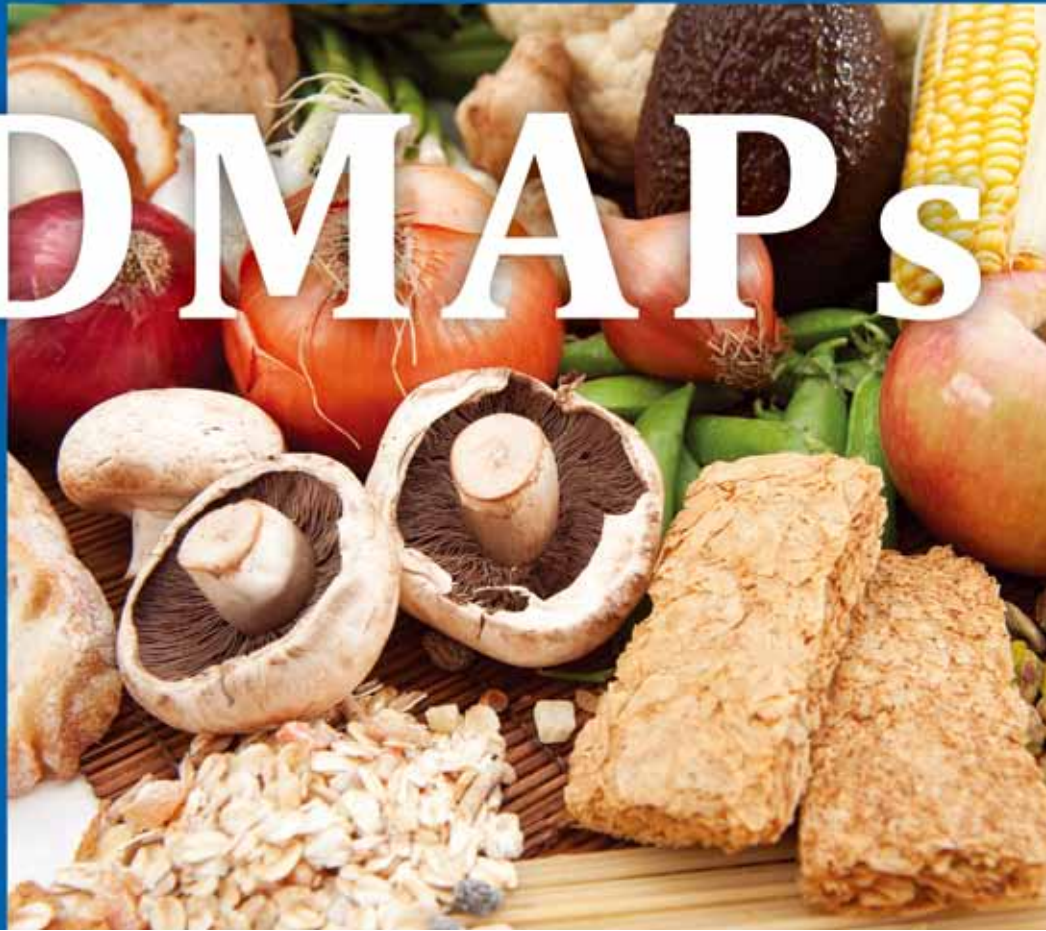
Gastroenterology

第2卷 第2期 2014年 9月

胃肠病学杂志 (中文版)

FODMAPs

Fermentable
Oligosaccharides
Disaccharides
Monosaccharides
And
Polyols



- 1** 针对消化科医生的肛门直肠疾病知识更新
- 10** 食管粘膜腺癌患者行内镜下切除的长期疗效和安全性
- 18** 结肠镜筛查、定期监测及诊断性检查可降低 10 年内结直肠癌的发病风险
- 28** 低 FODMAPs 饮食可以减少肠易激综合征的症状



2014年9月
第2卷第2期

Gastroenterology
胃肠病学杂志(中文版)

顾问

潘国宗 萧树东

许国铭

名誉主编

樊代明 林三仁

游苏宁 李兆申

张齐联

主编

杨云生

副主编

袁耀宗 钱家鸣

魏来 韩英

刘玉兰 周丽雅

郭明洲

秘书

孙刚

编委(按笔画排序)

王邦茂 王吉耀 王学红

王贵齐 戈之铮 令狐恩强

吕宾 朱峰 任旭

任建林 刘杰 许乐

孙丽莹 孙思予 李建生

杨幼林 吴本俨 邹多武

邹晓平 张军 陆伟

陈世耀 陈东风 陈其奎

倪健敏 林琳 罗和生

房殿春 房静远 郑鹏远

赵洪川 郝建宇 胡冰

胡品津 柯美云 侯晓华

施瑞华 姜泊 姜慧卿

徐有青 徐红 徐肇敏

郭晓钟 郭强 唐旭东

唐国都 崔立红 谢渭芬

蓝宇

Gastroenterology

胃肠病学杂志(中文版)

© 2013 by The AGA Institute. All rights reserved. *Gastroenterology* is published by Elsevier Inc and is an official journal of the American Gastroenterological Association (AGA) Institute.

This edition of *Gastroenterology* is published by arrangement with Elsevier Inc. and the AGA Institute. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form without written permission of the publisher. The local editorial board selected and approved the content. No responsibility is assumed by the AGA Institute or Elsevier Inc, its licensors or associates, for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. Although advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer. The AGA Institute did not participate in the translation of these materials and does not assume responsibility for the accuracy of the translation or any advertising contained herein.

本刊物版权所有。*Gastroenterology* 由 Elsevier 出版, 是美国胃肠病协会 (AGA) 的官方期刊。美国胃肠病协会 (AGA) 授权 Elsevier Inc. 制作 *Gastroenterology* 中文版。未经书面许可, 严禁以任何形式复制、传播本刊内容或将其储存于任何检索系统中。中文版编委会挑选并批准中文版内容。因产品责任、疏忽或使用文章中介绍的方法、产品或观点等对人身或财产所造成的伤害或损失, Elsevier 及其授权人、合作伙伴毋须承担任何责任。由于医学发展迅速, 读者必须对诊断和药物剂量做出独立判断。所有刊登在本刊的广告均应符合伦理 (医学) 标准, 在此刊登并不保证相关产品的质量、价值或厂商的主张。美国胃肠病协会 (AGA) 未参与文章的翻译, 不保证文章翻译及所刊登广告的准确性。

These selected articles are translated by *Gastroenterology* Chinese Edition editorial board members and distributed with support of Takeda (China) Holdings Co., LTD.

如有印装问题, 请联系本刊编辑部调换。电话: 010-85208869

14RE0751

Gastroenterology

Editor

M. Bishr Omary
University of Michigan Medical School

Senior Associate Editors

John M. Carethers
University of Michigan Medical School

Chung Owyang
University of Michigan Medical School

Associate Editors

Jonathan Braun
University of California, Los Angeles

Naga P. Chalasani
Indiana University School of Medicine

Douglas A. Corley
Kaiser Permanente, Division of Research

William L. Hasler
University of Michigan Medical School

Malcolm J. Low
University of Michigan Medical School

Asma Nusrat
Emory University School of Medicine

Jean-Michel Pawlotsky
University of Paris-Est

Douglas J. Robertson
Dartmouth Medical School

Linda C. Samuelson
University of Michigan Medical School

Bruce E. Sands
Mount Sinai School of Medicine

Detlef Schuppan
Johannes Gutenberg, University of Mainz

Diane M. Simeone
University of Michigan Medical School

John A. Williams
University of Michigan Medical School

Online Editor

John F. Kuemmerle
Medical College of Virginia Campus Virginia Commonwealth University

Special Section Editors

COVERING THE COVER

Anson W. Lowe
Stanford University

Richard H. Moseley
University of Michigan Medical School

PRESS HIGHLIGHTS

Grace L. Su
University of Michigan Medical School

MENTORING, EDUCATION, AND TRAINING CORNER

John Del Valle
University of Michigan Medical School

CLINICAL CHALLENGES AND IMAGES IN GI

Grace Elta
University of Michigan Medical School

Robert J. Fontana
University of Michigan Medical School

GASTROENTEROLOGY IN MOTION

Ralf Kiesslich
Johannes Gutenberg, University of Mainz

Thomas D. Wang
University of Michigan Medical School

SELECTED SUMMARIES

Philip S. Schoenfeld
University of Michigan Medical School

John Y. Kao
University of Michigan Medical School

PRINT AND DIGITAL MEDIA REVIEWS

Joel H. Rubenstein
University of Michigan Medical School

REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Robert F. Schwabe
Columbia University

John W. Wiley
University of Michigan Medical School

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME) ACTIVITIES

Philip S. Schoenfeld
University of Michigan Medical School

Biostatistical Editors

Julie A. Douglas
University of Michigan Medical School

Cathie Spino
University of Michigan School of Public Health

Advisory Committee

Juanita L. Merchant
University of Michigan Medical School

Daniel K. Podolsky
University of Texas Southwestern

Robert S. Sandler
University of North Carolina

International Consultants

Minoti Apte
Sydney, Australia

Ding-Shinn Chen
Taipei, Taiwan

Toshifumi Hibi
Tokyo, Japan

Jesús Prieto
Pamplona, Spain

Jiaming Qian
Beijing, China

Editors Emeriti

Anil K. Rustgi 2006–2011

David A. Brenner 2001–2006

Daniel K. Podolsky 1996–2001

Nicholas F. LaRusso 1991–1996

Raj K. Goyal 1986–1991

Robert K. Ockner 1981–1986

John S. Fordtran 1977–1981

Robert M. Donaldson 1970–1977

Marvin H. Sleisenger 1965–1970

Morton I. Grossman 1959–1965

Abraham H. Aaron 1953–1959

Andrew C. Ivy 1950–1952

Walter C. Alvarez 1943–1950

AGA Institute Staff

Erin C. Dubnansky
Vice President of Publications

Christopher Lowe
Managing Editor

Sarah Williamson
Senior Medical Illustrator

Kristine Novak
Science Editor

Thoba Khumalo Petrovic
Special Content Editor

Brook A. Simpson
Journals Social Media Manager

Laura Flecha
Publications and Graphics Manager

Lindsey M. Brounstein
Graphics Support

Jillian L. Schweitzer
Publications Coordinator

Jessica Abell
Editorial Assistant

Gail Kelsey
Editorial Assistant

Elsevier Staff

Theresa Monturano
Publisher

Jason S. Woodson
Journal Manager

Officers of the AGA Institute

PRESIDENT

John I. Allen *New Haven, CT*

PRESIDENT-ELECT

Michael Camilleri *Rochester, MN*

VICE PRESIDENT

Timothy C. Wang *New York, NY*

SECRETARY/TREASURER

Francis M. Giardiello *Baltimore, MD*

AGA RESEARCH FOUNDATION CHAIR

Martin Brotman *San Francisco, CA*

PAST PRESIDENT

Anil K. Rustgi *Philadelphia, PA*

Gastroenterology

Editorial Board Chair

Anil Rustgi
Philadelphia, PA

Editorial Board

Maria T. Abreu
Miami, FL

David H. Adams
Birmingham, United Kingdom

Hana Algül
Munich, Germany

Shrikant Anant
Kansas City, KS

Ashwin Ananthakrishnan
Boston, MA

Paul Angulo
Lexington, KY

Olivier Barbier
Québec, Canada

Kim E. Barrett
San Diego, CA

Terrence A. Barrett
Chicago, IL

Ralf Bartenschlager
Heidelberg, Germany

Charles N. Bernstein
Winnipeg, Manitoba

Richard S. Blumberg
Boston, MA

James L. Boyer
New Haven, CT

William R. Brugge
Boston, MA

Markus W. Büchler
Heidelberg, Germany

Michael Camilleri
Rochester, MN

Marcia Irene Canto
Baltimore, MD

Elke Cario
Essen, Germany

Andrew T. Chan
Boston, MA

Lin Chang
Los Angeles, CA

Tsutomu Chiba
Kyoto, Japan

Judy H. Cho
New Haven, CT

Daniel C. Chung
Boston, MA

Pierre Clavien
Zurich, Switzerland

Hans Clevers
Utrecht, The Netherlands

Nicholas O. Davidson
St. Louis, MO

Lee A. Denson
Cincinnati, OH

Mark Donowitz
Baltimore, MD

Pradeep K. Dudeja
Chicago, IL

Emad M. El-Omar
Aberdeen, Scotland

Wael M. El-Rifai
Nashville, TN

Mary K. Estes
Houston, TX

James E. Everhart
Bethesda, MD

Brian G. Feagan
London, Ontario

Eric R. Fearon
Ann Arbor, MI

Scott L. Friedman
New York, NY

Bin Gao
Rockville, MD

Guadalupe Garcia-Tsao
New Haven, CT

Michael D. Gershon
New York, NY

M. Eric Gershwin
Davis, CA

Fayez Ghishan
Tucson, AZ

Jeffrey S. Glenn
Los Angeles, CA

Ajay Goel
Dallas, TX

James R. Goldenring
Nashville, TN

Frank J. Gonzalez
Bethesda, MD

Fred Gorelick
West Haven, CT

Thomas Gress
Marburg, Germany

Anna S. Gukovskaya
Los Angeles, CA

Aida Habtezion
Stanford, CA

Steven-Huy Han
Los Angeles, CA

Matthias Hebrok
San Francisco, CA

Courtney W. Houchen
Oklahoma City, OK

JeanMarie Houghton
Worcester, MA

Kenneth E. Hung
Boston, MA

Kenichi Ikejima
Tokyo, Japan

John M. Inadomi
Seattle, WA

Barbara Jung
Chicago, IL

Peter J. Kahrilas
Chicago, IL

Fasiha Kanwal
St. Louis, MO

Michael Karin
San Diego, CA

Jonathan P. Katz
Philadelphia, PA

Jonathan D. Kaunitz
Los Angeles, CA

Kenneth W. Kinzler
Baltimore, MD

Ernst J. Kuipers
Rotterdam, The Netherlands

Andrew B. Leiter
Worcester, MA

Frederic Lemaigre
Brussels, Belgium

Wayne I. Lencer
Boston, MA

Markus M. Lerch
Greifswald, Germany

T. Jake Liang
Bethesda, MD

Shelly C. Lu
Los Angeles, CA

Patrick Lynch
Houston, TX

Fabio Marra
Florence, Italy

Beth McCormick
Worcester, MA

Kenneth R. McQuaid
San Francisco, CA

Didier Merlin
Atlanta, GA

Jason C. Mills
St. Louis, MO

Atsushi Mizoguchi
Boston, MA

Satdarshan (Paul) Monga
Pittsburgh, PA

Marshall H. Montrose
Cincinnati, OH

Timothy R. Morgan
Long Beach, CA

Steven F. Moss
Providence, RI

Mark W. Musch
Chicago, IL

Geoffrey C. Nguyen
Toronto, Ontario

Mindie H. Nguyen
Stanford, CA

Oliver G. Opitz
Freiburg, Germany

Ronald P.J. Oude Elferink
Amsterdam, The Netherlands

Stephen J. Pandol
Los Angeles, CA

John Pandolfino
Chicago, IL

Tushar C. Patel
Jacksonville, FL

Richard M. Peek
Nashville, TN

Scott E. Plevy
Chapel Hill, NC

Fiona Powrie
Oxford, United Kingdom

Douglas K. Rex
Indianapolis, IN

Charles M. Rice
New York, NY

K. Lenhard Rudolph
Ulm, Germany

Hamid M. Said
Long Beach, CA

Pedro J. Salas
Miami, FL

Ashok Saluja
Minneapolis, MN

Sushil K. Sarna
Galveston, TX

Günter Schneider
München, Germany

Thomas Seufferlein
Halle (Saale), Germany

Yatrik Shah
Ann Arbor, MI

Stuart Sherman
Indianapolis, IN

Ramesh A. Shivdasani
Boston, MA

Noah F. Shroyer
Cincinnati, OH

Eric Sibley
Stanford, CA

Jens T. Siveke
Munich, Germany

Scott Snapper
Boston, MA

Ludvig Sollid
Oslo, Norway

Rhonda F. Souza
Dallas, TX

Ben Z. Stanger
Philadelphia, PA

Pavel Strnad
Ulm, Germany

Jan F. Tack
Leuven, Belgium

Robert Thimme
Freiburg, Germany

David Thomas
Baltimore, MD

Nikolai A. Timchenko
Houston, TX

Michael Trauner
Graz, Austria

Christian Trautwein
Aachen, Germany

Hide Tsukamoto
Los Angeles, CA

Fernando S. Velayos
San Francisco, CA

Arnold Wald
Madison, WI

David C. Whitcomb
Pittsburgh, PA

C. Mel Wilcox
Birmingham, AL

Allan W. Wolkoff
Bronx, NY

Howard J. Worman
New York, NY

Nicholas A. Wright
London, United Kingdom

胃肠病学杂志 (中文版)

全文

- 1 针对消化科医生的肛门直肠疾病知识更新
Adil E. Bharucha and Satish S. C. Rao
- 10 食管粘膜腺癌患者行内镜下切除的长期疗效和安全性
Oliver Pech, Andrea May, Hendrik Manner, et al.
- 18 结肠镜筛查、定期监测及诊断性检查可降低 10 年内结直肠癌的发病风险
Hermann Brenner, Jenny Chang-Claude, Lina Jansen, et al.

摘要

- 27 应用代谢表型和系统生物学方法理解代谢综合征和脂肪性肝病
Marc-Emmanuel Dumas, James Kinross and Jeremy K. Nicholson
- 27 最小长度的合成小发夹 RNA 制剂可强效抑制人源化肝脏小鼠体内的丙型肝炎病毒
Han Ma, Anne Dallas, Heini Ilves, et al.
- 28 低 FODMAPs 饮食可以减少肠易激综合征的症状
Emma P. Halmos, Victoria A. Power, Susan J. Shepherd, et al.
- 28 炎症性肠病妇女妊娠期的药物治疗与子女严重先天性异常的风险分析
Lu Ban, Laila Jal Tata, Linda Fiaschi, et al.
- 29 皮下注射戈利木单抗诱导中至重度溃疡性结肠炎患者临床应答和缓解的评价
William J. Sandborn, Brian G. Feagan, Colleen Marano, et al.
- 30 化脓性肝脓肿患者胃肠道肿瘤发病率升高：一项基于人群的队列研究
Hsueh-Chou Lai, Che-Chen Lin, Ken-Sheng Cheng, et al.

- 30 肝硬化患者合并症评分系统的开发和验证
Peter Jepsen, Hendrik Vilstrup and Timothy L. Lash
- 31 胰腺肿瘤中胆管化生的证实及其调控
Kathleen E. DeGiorno, Jason C. Hall, Kenneth K. Takeuchi, et al.
- 31 肥胖所致胃肠道肿瘤的发病机制
José O. Alemán, Leonardo H. Eusebi, Luigi Ricciardiello, et al.
- 31 英夫利昔单抗和硫唑嘌呤联合治疗溃疡性结肠炎优于单药治疗
Remo Panaccione, Subrata Ghosh, Stephen Middleton, et al.
- 32 MELD 模型用于预测静脉曲张性急性消化道出血患者的死亡风险
Enric Reverter, Puneeta Tandon, Salvador Augustin, et al.
- 33 自分泌血管内皮生长因子信号通过 PLC 依赖的途径可促进肿瘤性 Barrett 上皮细胞的增殖
Qiuyang Zhang, Chunhua Yu, Sui Peng, et al.
- 34 利福昔明可改变大鼠肠道菌群并防止应激引起的肠道炎症和内脏痛觉过敏
Dabo Xu, Jun Gao, Merritt Gilliland III, et al.
- 34 新成像技术在 Barrett 食管诊治中的意义
David F. Boerwinkel, Anne-Fré Swager, Wouter L. Curvers, et al.
- 35 抑制素的应用可降低不同组织学类型食管癌的风险：巢式病例对照分析
Leo Alexandre, Allan B. Clark, Hina Y. Bhutta, et al.
- 35 膳食纤维摄入降低结直肠癌风险：Meta 分析
Qiwen Ben, Yunwei Sun, Rui Chai, et al.
- 36 确诊为结直肠癌后使用小剂量阿司匹林未增加生存时间：一项基于大样本人群的临床病例研究
Chris R. Cardwell, Andrew T. Kunzmann, Marie M. Cantwell, et al.

- 36 特异质药物性肝损伤的发生机制及临床展望
Robert J. Fontana
- 37 在二级医疗中应用罗马Ⅲ标准诊断功能性消化不良
并未较先前的定义更具优势
Alexander C. Ford, PremyslBercik, David G. Morgan, et al.
- 38 漏诊或间期结直肠癌的特征和患者生存：
一项基于人群的队列研究
*N. Jewel Samadder, Karen Curtin,
Thérèse M.F. Tuohy, et al.*
- 39 慢性胰腺炎相关的死亡、癌症和合并症：
一项来自丹麦的全国性配对队列研究
*Ulrich Christian Bang, Thomas Benfield,
Lars Hyldstrup, et al.
Marie M. Cantwell, et al.*

针对消化科医生的肛门直肠疾病知识更新

An Update on Anorectal Disorders for Gastroenterologists

Adil E. Bharucha¹ and Satish S. C. Rao²

¹Clinical Enteric Neuroscience Translational and Epidemiological Research Program, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minnesota; and ²Section of Gastroenterology/Hepatology, Department of Internal Medicine, Medical College of Georgia, Georgia Regents University, Augusta, Georgia

盆底疾病是消化科的常见病，约累及 10%~15% 的人群。肛门直肠是一个复杂的器官，通过与盆底肌群协调运动来控制排便动作。对排便相关性疾病和大便失禁的诊断和治疗进行细致的临床评估十分重要。高分辨测压、磁共振排粪造影等新型诊断工具可以更精确地发现肛门直肠功能障碍，并将排便相关性疾病和大便失禁进行分型。保守治疗方法，如生物反馈治疗等，是治疗这些疾病的主要手段。新的微创治疗方法对部分大便失禁患者有效，但还缺乏足够的对照性研究证实其疗效。这篇小型综述重点阐述该领域的进展、目前的理念以及存在的争议。

关键词：肛门直肠测压；排便协同失调；大便失禁；生物反馈治疗。

骨盆底疾病累及 10%~15% 的人群^[1,2]。本篇小型综述重点阐述消化科医生日常工作中常见的基础科学及临床研究的最新进展，但本文并非这一主题的全面综述^[3,4]。

基础科学的进展

肛门括约肌的解剖和生理学

尽管肛门括约肌对抑制和促进排便至关重要^[5]，除了肠神经系统外，我们对其他神经生理学的认识相对滞后。近期研究对肛门内括约肌（internal anal sphincter, IAS）的结构、压力调控以及神经支配进行了新的阐述。在猴体内的研究发现，IAS 厚度大于直肠，并含有神经和独特星形 Cajal 肠间质细胞（interstitial cells of Cajal, ICC）小束^[6]，神经和 ICC 相互间并没有紧密相连，这些形态学特征提示 IAS 肌内的 ICC 可能作为起搏细胞，而不是神经-肌肉间传导的间质细胞。

与括约肌身份相符，IAS 较直肠有更高的静息压力。人 IAS 基础压力由 L 型钙离子通道介导，钙离子通过该

离子通道流入^[7-9]，通过 RhoA-RhoA 激酶（RhoA-RhoA kinase, ROCK）增强肌丝对钙的敏感性，维持人 IAS 基础压力^[10]。更新研究发现微小 RNA 139-5b（微小核糖核酸）通过抑制 RhoA/ROCK 通路进一步降低鼠 IAS 张力，而相应的抗微小 RNA 有相反的效果，提示微小 RNA 可调控 RhoA/ROCK 通路，进而调节鼠 IAS 张力^[11]。人体微小 RNA 能否改变肛门括约肌功能目前还不清楚。

猴和人类肛门括约肌主要由交感神经系统支配兴奋性传入信号，在鼠或兔中则不是^[8]。这种兴奋性交感神经支配的种属差异可能是某些物种（如鼠、兔）排便次数多，而某些物种（如猴）排便次数少的原因。

对括约肌损伤的患者恢复其肛门括约肌功能的治疗手段有限。外科修补括约肌缺陷能短期内恢复排便控制，但不能长期维持^[12]。最近，通过人 IAS 环形肌条与胎鼠肠神经元共培养的方法制备生物工程化的 IAS 肌条，将这些肌条移植至鼠后能保持它们的完整性和功能特征^[13,14]。将这些研究成果应用于括约肌损伤的患者体内还需要进行分离和培养自体的人肠神经元前体细胞群的步骤，从而使免疫反应减到最小，同时在移植时不能破坏其他肌群。

排便障碍

对轻泻药无反应的慢性便秘患者，必需用肛门直肠检查来证实排便障碍（defecatory disorder, DD）^[2,15]。正如下文中详述的一样，DD 可能来自于功能紊乱（如肛门直肠协同障碍）和（或）直肠结构失调。在社区医院中 DD 十分常见，其患病率为 22/100 000 人·年（克罗恩为 5.8/100 000 人·年）^[16]。

本文缩略词：DD：排便障碍；DRE，数字化直肠检查；FI，大便失禁；IAS，肛门内括约肌；ICC，Cajal 间质细胞；MRI，磁共振成像；ROCK，RhoA-RhoA 激酶；SNS，骶丛神经刺激。

尽管 DD 多报道于无潜在结直肠疾病的患者中，最近也有先天解剖异常、肛肠吻合术后、有回肠隐窝炎的伴有炎症性结肠病的便秘患者出现 DD 的报道^[17,18]。

临床特点

通常临床医生认为某些症状（如过度用力或者肛门指状突起）提示存在排便障碍。但是，问卷调查评估不能区分 DD 和其他原因导致的慢性便秘^[19,20]。是否在就诊时有机会问及下面问题以区分 DD 和其他原因导致的慢性便秘尚不清楚。意大利的一项摘要报道，当询问患者是否大多数情况下挤压肛门排便时，如果患者回答为“是”，诊断为 DD 的敏感性为 82%，特异性为 86%^[21]。

目前很少有医生对慢性便秘患者采用数字化直肠检查（digital rectal examination, DRE）细致地评价肛门直肠括约肌张力和盆底肌运动^[22]，这显然是不对的，因为理论上 DRE 在评价肛门静息张力、挤压功能以及证实协同障碍方面与测压相比更准确^[23,24]。DRE 与经测压^[18]证实的协同障碍相比敏感性为 75%，特异性为 87%，而与直肠球囊逼出试验相比敏感性为 80%，特异性为 56%。

与球囊逼出试验相比 DRE 特异性低这一现象提示，部分盆底功能正常的患者在 DRE 检查时无力刺激排便过程。因此，慢性便秘患者 DRE 结果正常较测压检查时某一个指标异常可能更有意义，今后有必要开展更多的对照研究来评价单独 DRE 及其与症状结合对鉴别 DD 的效果。

病理生理学

肛门直肠测压描记的外部检查提示受损的直肠排空可能是由于直肠推进力不足或者肛门出口阻力增加 [如不完全的松弛和（或）肛门括约肌的反常收缩] 所致^[25]。有研究对 295 例便秘患者和 62 例对照者中行肛门直肠测压的主要构成进行分析，结果表明患者单纯存在上述两种异常或混合异常三种模式，其特征为在排空过程中直肠压力过低、肛门压力过高^[19]（图 1）。既往的观点认为这些完全不同的病理生理机制可能是由于括约肌收缩“不适应性”引起的协同障碍，可能是由于儿童时期忽视了教其排便所致，例如，在孩童时代有便秘的患儿在青春期后约 1/3 仍持续存在严重症状^[26]。但是这种观点只是单纯强调了“注意力失调”而没有考虑内脏功能障碍，（如

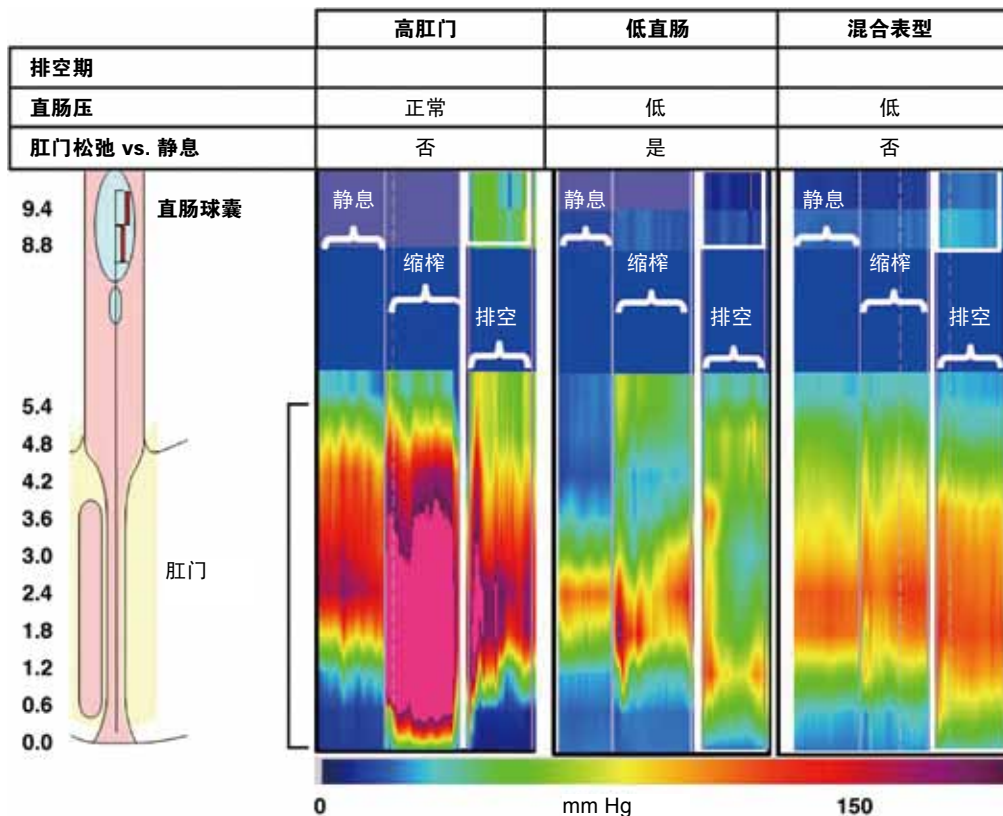


图 1 DD 中通过高分辨测压证实的典型肛门直肠压表型。通过 12 个感受器（2 个在直肠，10 个在肛管）记录静息、缩榨和排空时压力，并通过不同的颜色来描述。数值反映的是感应器距离肛门边缘的距离。高肛门，低直肠以及混合表型分别定义为肛门、直肠和直肠肛门联合功能失调。在排便过程中，①直肠表型中肛门松弛正常但缺乏高肛门和混合模式，在肛门表型中肛门静息压也增高；②直肠（球囊）压增加，在直肠球囊中颜色的改变（从蓝色变成绿色）证实这一点，仅在高肛门表型中出现。

直肠低敏感性^[27]、肛门静息压增高即肛门高压，会阴松弛所致的过度会阴部下垂^[28]，以及结肠传输延迟^[29]。直肠低敏感性和延迟的传输等特征在生物反馈治疗后得以改善，提示它们是梗阻性便秘的结果而不是原因^[30]。高分辨测压研究则证实耻骨直肠肌关闭了肛管的头部，从而避免大便失禁保持了大便节制^[31]。

直肠扩张可诱发 IAS 无意识地松弛，给予更高容量刺激后，直肠扩张被感知，进而引起外括约肌收缩。同样地，压力检测发现，扩张诱发的感觉运动反应是由耻骨直肠肌收缩引起，并且与排便意愿一致^[32]。这些观察性研究以及既往的研究提示，排便意愿不是由直肠扩张介导，而是由对扩张引起的直肠收缩反应所介导^[33]，但还需要进一步研究来明确感觉运动反应究竟是排便意愿的原因还是结果。

诊断检查

当饮食、生活方式调整和经验性缓泻药治疗失败时，推荐对慢性便秘患者行肛门直肠测压和直肠球囊逼出试验，必要时进一步行钡剂或者磁共振排粪造影检查(图 2)^[2,15](补充材料表 1)。对有典型的症状、明确的 DRE 以及异常球囊逼出试验结果的患者，临床医生应该有信心地合理做出 DD 的诊断。

5 年前高分辨测压导管未问世时，肛门测压由水灌注或者固体状态传感器来完成。高分辨测压导管使用

256 个环周分布的压力感受器检测括约肌结构和缺陷，具有更高的分辨力^[35]，可以提供单个点压力以及全肛管长度的 6 mm 间隔和骑跨环周的平均压，避免了需要拖出操作手法^[34]。因为它们有更多的感受器，这些新系统与传统系统(如水灌注或者固体状态)相比有更好的分辨率，不过由于每个位置上只有被导管记录的最高压力被用于计算平均或者最大的静息或者缩榨压，因此高分辨测压比传统测压系统正常值要高^[34]，同时还可以通过高分辨测压的所有感受器得到的数据来评价括约肌的对称性。

最近的研究突显了诊断 DD 时面临的两大挑战。首先，基于物理原理，在没有协同障碍的个体中，排便时直肠肛门梯度(如直肠肛门压力之间比率或者差值)通常为正值^[34]。与该原理相一致，在协同障碍时这个梯度降低，而在生物反馈治疗后增加^[36]，这反映肛门直肠协调性改善。然而，这个梯度在无症状的人群、协同障碍的患者以及无便秘的慢性盆腔痛患者中有很多重叠^[31,36]。事实上，高分辨测压发现，在许多无症状女性中，这一梯度为负值(肛门压力 > 直肠压力)^[19,34]。左侧卧位下排空直肠的模拟排便过程面临的挑战或许可部分解释这些发现，训练患者可解决该问题。一项研究发现，患者测压前接受训练后诊断改变，31 例大便失禁患者中 14 例由“异常值”变成了“正常值”，而 39 例 DD 患者中 12 例由“异常值”变成了“正常值”^[37]。

其次，在诊断 DD 时，不同检查手段的一致性有限，

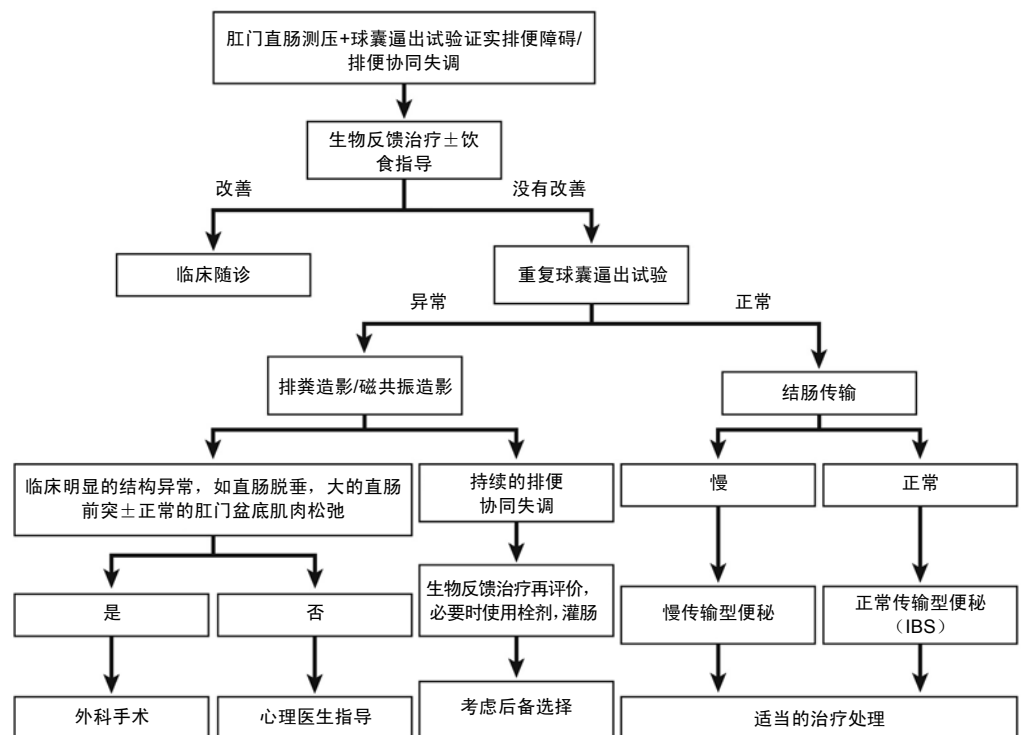


图 2 排便障碍治疗流程图。IBS，肠易激综合征。已获得 Bharucha 等的许可使用^[15]。

而且在诊断协同障碍时没有单一的标准。例如, 125 例慢性便秘患者中通过排粪造影发现 51% 的患者有协同障碍^[38], 但在这些有协同障碍的患者中, 仅有大约 50% 的患者有异常球囊逼出试验结果, 而体表肌电描记显示只有 50% 的患者有异常的盆底肌松弛。一项纳入 7591 例慢性便秘患者共 79 项研究的 Meta 分析报道提示, 排便检查异常的比例分别为: 排粪造影检查见 14.9% 患者缺乏肛门直肠张角 [95% 可信区间 (confidence interval, CI), 7.9~26.3], 47.7% 患者测压显示协同失调模式 (95% CI, 39.5~56.1), 52.9% 患者超声检查显示协同失调模式 (95% CI, 44.3~61.3)^[39]。总之, 这些观察性研究只是发现了 DD 的表型异质性^[28], 没有分析协同障碍的本质、直肠内容物成分的影响以及排便时直肠扩张引起的感觉变化^[40], 因此诊断 DD 时肛门直肠功能检测还有很多事项需要改善。目前, 高分辨测压主要用于将患者进一步分层为不同的亚群, 而在治疗 DD 时高分辨测压与标准的肛门直肠技术相比没有更多优势。

治疗

排便协同失调患者应该接受生物反馈治疗 (图 2)^[41]。正确方案为: 5 至 6 个训练阶段, 每次持续 30~60 分钟, 间隔 2 周。治疗的目标包括: ①对患者进行排便障碍教育; ②排空时协调盆底肌松弛的同时增加腹内压; ③在治疗师辅助下用球囊练习刺激排便。一些中心也提供感觉再训练以恢复直肠充盈感觉。

尽管有研究显示在三级医疗中心做生物反馈治疗有效, 但是在临床实践中还需要更多有效性的研究。治疗师的技巧和经验是影响生物反馈治疗疗效至关重要的因素, 但往往缺乏有经验的治疗师。在一项随机对照研究中, 家庭生物反馈治疗与办公室基础的生物反馈治疗疗效相似, 且价格相对便宜^[42]。生物反馈治疗改善症状和协同障碍的病理生理机制目前仍不清楚, 排便协同失调患者对直肠或肛门刺激反应诱发的皮质电位潜伏期延长, 而生物反馈治疗后潜伏期则缩短, 提示生物反馈治疗能改善皮质肛门功能^[43]。生物反馈治疗对大约 60% 伴 DD 的炎症性肠病患者也有效^[17,18]。

其他治疗方法

尽管骶丛神经刺激 (sacral nerve stimulation, SNS) 已经被用于治疗慢性便秘, 但所获得的资料大多数是非对照研究, 并且治疗效果也不一致^[44]。2 项含 24 例 DD 患者的非对照研究报道对便秘患者行 SNS 后结局改善^[45,46]。通过 SNS 可能改善 DD 症状的机制尚不明确, 一项针对 DD 和直肠低敏感性患者的小型研究报道, SNS 开放时的

患者直肠感觉阈值低于关闭状态时, 这提示 SNS 能改善感觉^[46]。SNS 也可调节结肠动力, 在超感觉而不是低感觉的刺激下增加结肠的传输频率^[47]。今后需要用含有评价主观和客观指标的长期对照研究来阐明 DD 中 SNS 的作用, 尤其是对生物反馈治疗失败的患者。

最近美国胃肠病协会关于便秘的综述得出以下结论: 没有足够的证据推荐跨肛门切除方法或盆底肌注射肉毒毒素用于治疗慢性便秘^[2]。同样, 一项随机对照研究观察到肉毒毒素对肛提肌综合征无效, 而生物反馈治疗对此有效^[31,48]。

大便失禁

大便失禁 (fecal incontinence, FI) 是指与暂时性腹泻疾病 (如急性胃肠炎) 无关的、反复发生且不受控制的大便排出, 在非住院成人中发病率为 2.2%~15.3%。FI 严重影响患者的生活质量^[1,49,50]。风险因素包括年龄、腹泻、排便急迫感、产科损伤及其他疾病情况^[23-26]。

病因和病理生理学

肛管内超声检查的初步研究显示 FI 女性患者产后肛门括约肌损伤的发生率较高 (多达 30%), 提示女性产科损伤是 FI 主要危险因素这一理念^[51]。在兔模型中行肛门外括约肌切开后, 切开部位出现进行性纤维化、肌长度-张力关系受损、肌纤维分布失序, 损伤持续至术后 12 周^[52]。这些研究结果表明括约肌损伤后, 即使伤口愈合, 也不能恢复其功能。

通常来讲, FI 起病多见于 50~70 岁之间^[21,50], 提示除了产科肛门损伤外还有其他因素。一组来自社区医院的资料研究显示, 除外复杂的分娩手术史 (如使用产钳), 腹泻和一些其他因素如胆囊切除术、吸烟以及体重指数增加等也是社区女性迟发 FI 的危险因素^[53-56], 有趣的是, 研究发现当前吸烟者的 FI 风险与肠易激综合征或者胆囊切除术患者的 FI 风险相似^[55]。此外, 吸烟是外括约肌萎缩 [通过磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查发现] 的唯一危险因素^[56]。

神经损伤也促进 FI 的发生。不推荐行阴部神经末梢运动潜伏期电位检测鉴别阴部神经损伤^[57], 因此, 细针肌电描记术是目前唯一公认的证实肛门神经源性损伤的技术。最近一项 20 例 FI 女性患者选择对照性队列研究发现, 55% 的患者存在神经源性或者肌源性损伤, 与早期的报道相似^[58]。此外, 即使是无症状的未生育女性, 年龄增加也可有神经源性损伤, 可能是一些患者的缩榨压减弱所致。

目前用于评估躯体通路的技术包括外周、中枢、电或磁场刺激诱发唤醒电位的方法，可被用来评价调节直肠肛门功能的神经通路。通过不同刺激和记录位置，可以评估传入和传出通路^[59,60]，目前已证实在有脊髓损伤、肠道功能失调^[61]以及FI的患者肛门直肠刺激后诱发运动电位延长^[62]，这些技术可以增加我们对肛门直肠功能失调机制的理解，如DD中随意性松弛功能受损或FI中不能解释的肛门无力机制，但这些检测还存在不足，如经颅磁场刺激无法精确定位皮质靶点^[63]，脊髓磁场刺激只能活化神经孔部位的脊神经，但对椎管内神经（如马尾神经）无作用^[64]，只有使用新线圈行超强刺激，增强磁场刺激马尾，才能活化多数马尾近端的神经，检测马尾和皮质圆锥运动传导时间，这些检测方法还需要进一步完善。

除了肛门无力，部分FI女性患者通过恒压器行直肠扩张发现直肠僵硬增加和直肠容量下降，这可能与直肠急迫感和直肠敏感性增加等症状有关^[65]（补充材料表1）。需要指出的是恒压器检测的是直肠容积和压力而不是直径，通过MRI检测，结合直肠球囊扩张可直接检测直肠直径，该指标反映直肠应力应变关系（或僵硬程度），研究证实FI患者直肠僵硬增加^[66]。

诊断手段

当结肠活检显微镜下发现结肠炎症时，应该考虑内镜检查^[67]。对老年患者以及那些有轻度症状和有肠道紊乱的患者，应进行严格的保守措施以及诊断性检测后做出FI诊断^[67]。肛门直肠测压、直肠感觉和球囊逼出试验用于初步检测，肛门成像和（或）肛门括约肌肌电图描记术用于选择性肛门压下降的患者中（补充材料表1）。

治疗

保守治疗 目前有3项重要研究报道了保守治疗和安慰剂效应在FI中的作用。Norton等报道了对FI患者给予饮食指导、补充液体、提高排便技巧、肠道训练，必要时给予止泻药物以及专业护士指导，3~6个月内行9个40~60分钟的行为学治疗，54%的患者症状得到改善^[68]。另一项纳入108例患者的随机对照试验中，22%的患者对4周保守治疗有反应^[69]。对保守治疗无效的患者中，肌电图辅助下的生物反馈治疗优于单独盆底肌训练。最近对接受单独安慰剂治疗4周的女性FI患者发现，如果以发作天数或事件数量下降超过50%为有效指标，其有效率分别为36%和32%^[70]。研究认为保守治疗方法应由专业治疗师完成而非忙碌的临床医生。因保守治疗使大

约25%的患者获益，提倡首先尝试保守治疗手段。这些保守治疗的手段包括减少导致或者加重腹泻和（或）直肠急迫感的食物摄入（如不易吸收的碳水化合物如果糖、山梨醇和其他，咖啡因）、冲动抑制技术和止泻药物（如洛哌丁胺）。

可乐定能增加直肠顺应性，减少直肠感觉，改善腹泻型肠易激综合征患者症状^[71,72]。在一项非对照研究中，可乐定能改善大便节制^[73]。在一项对照研究中，可乐定减少腹泻并且倾向减少FI发作天数，但总的效果并不明显^[70]。

生物反馈治疗 对那些药物治疗失败患者，生物反馈治疗旨在改善肛门括约肌和耻骨直肠肌张力、收缩力量、耐受性和肛门直肠协调性，目前仍是主要手段。随机对照试验显示生物反馈治疗优于Kegel训练^[69]。一项小型研究证实标准方法的持续缩窄训练与快速和持续相结合的缩窄训练没有明显区别^[74]。

微创性 / 外科选择 随着术后时间推移成功率有所下降，这一事实目前已被广泛接受，因此肛门括约肌成形术主要用于产后FI女性患者，例如，在一项研究中只有21%的患者在40个月后能自我节制^[12]。SNS和肛门黏膜下注射“膨松剂”[稳定透明质酸中的聚糖酐(Dextranomer in Stabilized Sodium Hyaluronate, NASHA/Dx)]目前已经被食品和药品监督管理局获批用于FI的治疗。

SNS和NASHA研究中，成功定义为每周FI事件发作次数减少 $\geq 50\%$ 。SNS是一个阶段性操作程序，也就是说当症状对3周短暂性刺激有反应时，刺激装置就置入皮下（永久性刺激）。美国一项重要的多中心研究中，120例患者中有90%的患者从短暂性刺激过渡到了永久性刺激^[75]。120例患者中有76例（63%）进行了5年随访，36%报道患者可自我控制大便，并且89%患者被认为治疗成功^[76]。

然而，大多数SNS研究是非对照研究。在一项34例患者的交叉研究中，FI事件发作次数在刺激期间下降了90%，而在非刺激期间则下降了76%^[77]。有研究报道患者症状得到改善，但肛门直肠功能改善不佳，其原因不明^[78]。最近资料显示SNS可增加结肠的反向传播速率，假性刺激没有作用，其效果与止泻药物相似，可能有延迟结肠传输的作用^[78]。与之相反，也有研究报道SNS增加便秘患者的结肠传播速率^[47]。推测SNS对便秘和FI有不同的效果的原因可能是因为在不同疾病状态下结肠运动差异所致，但需要更多的研究来证明。

在前述含206例患者的重要研究中，NASHA/Dx注射6个月有效性为52%，明显高于假注射（31%）^[79]，需

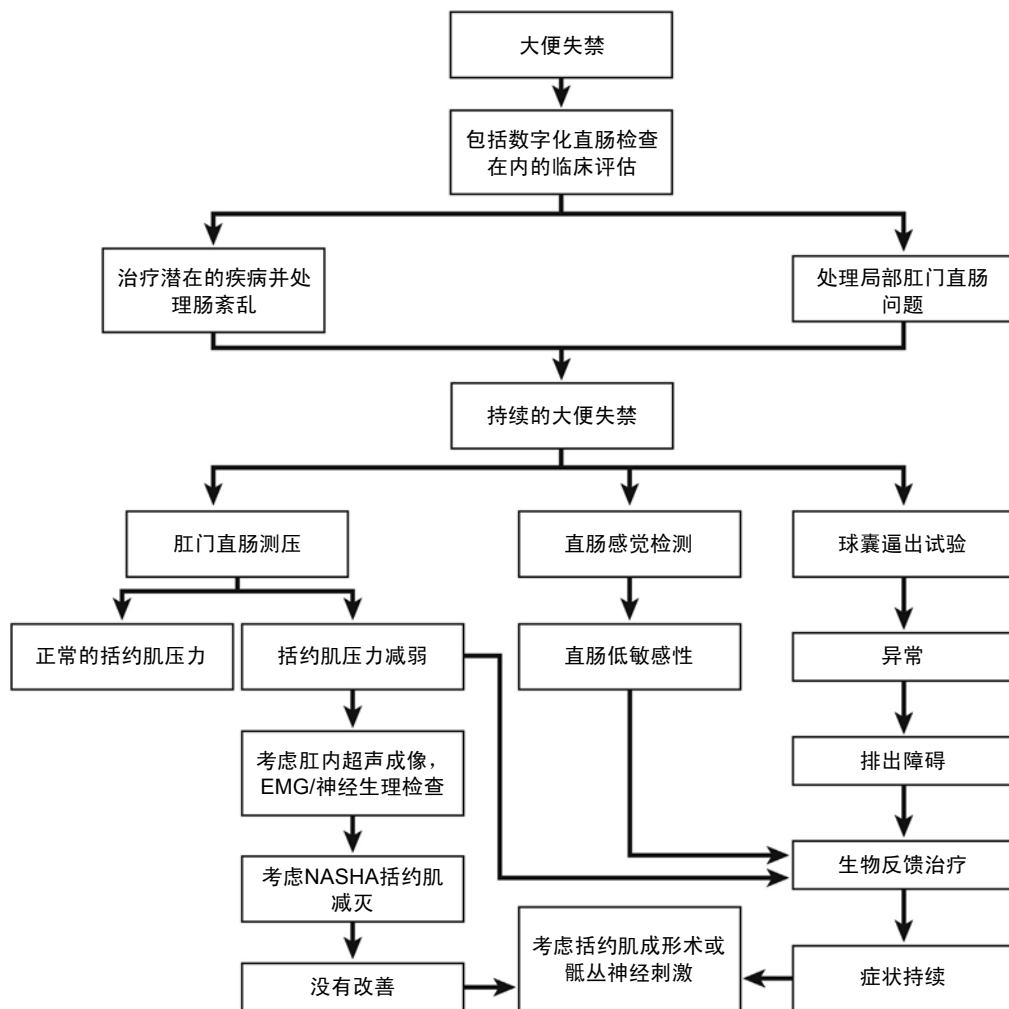


图3 大便失禁的治疗流程图。EMG：肌电图。

要的治疗注射次数为4.4。在治疗组，80%的患者需要在初始治疗1个月后进行第二次注射。2个主要副作用包括直肠脓肿和前列腺脓肿，大多数不良事件都较轻，但该研究发现治疗不能明显改善FI患者生活质量，也未提供自我控制排便和肛门直肠生理学或影像学的数据^[80,81]。另一项对照研究报道126例患者在随机进行盆底肌生物反馈治疗和单独NASHA/Dx处理时，FI患者的症状严重程度和生活质量得到明显改善^[82]，两种方法的效果没有差别。生物反馈治疗增加肛门缩榨压，但NASHA/Dx没有增加肛门静息压或缩榨压。因此，有关治疗疗效的最大获益、作用机制、长期效果以及疗效预测因素还需要进一步研究。

小结

基础科学研究的进步和人体新型诊断技术的发展促进了我们对各种盆底疾病功能失调的多方位理解。

DD是慢性便秘的常见病因之一，尽管症状和细致的

DRE检查对鉴别诊断DD非常有效，但仍有必要行肛门直肠检查以明确诊断。对大多数患者，根据肛门直肠测压和直肠球囊逼出试验结果能够做出诊断。但在某些患者中，钡剂成像或MRI排粪造影对确定或排除诊断是必需的。通过生物反馈治疗行盆底肌再训练是治疗DD的主要手段。

FI是一种常见的也令人苦恼的症状，肠道功能失调和肛门直肠感觉运动障碍是该病主要的病理生理机制，治疗主要采用保守措施，对保守治疗无效的患者可采用生物反馈治疗下盆底肌再训练，对内科药物治疗无效的难治性患者可行SNS或其他外科手段。

对于DD患者，基础和临床的重点在于改进诊断手段，对这些疾病表型的理解以及这些表型对治疗的影响。此外，迫切需要增加生物反馈治疗下盆底肌训练的可行性和覆盖面，同时发展针对这些疾病的其他替代治疗方法。对于FI患者，重点在于确定与症状相关的病因，然后针对病因进行定向治疗。未来的研究也应该将基础科学的进展应用到人身上，细化我们对这些疾病表型的理解。基于我们对其

潜在发病机制的理解上开发新的治疗方法，同时通过严格的对照临床试验比较不同治疗手段的有效性。

补充材料

提示：如要获取本篇文章的补充材料，请查阅 *Gastroenterology* 在线版本 www.gastrojournal.org 和 <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.062>。

(武汉协和医院消化内科 宋军 翻译 侯晓华 审校)

参考文献

- Bharucha AE, Zinsmeister AR, Locke GR, et al. Prevalence and burden of fecal incontinence: a population based study in women. *Gastroenterology* 2005;129:42–49.
- Bharucha AE, Locke GR, Pemberton JH. AGA practice guideline on constipation: technical review. *Gastroenterology* 2013;144:218–238.
- Rao SSC. Advances in diagnostic assessment of fecal incontinence and dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:910–919.
- Whitehead WE, Bharucha AE. Diagnosis and treatment of pelvic floor disorders: what's new and what to do. *Gastroenterology* 2010;138:1231–1235.
- Bharucha AE. Pelvic floor: anatomy and function. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:507–519.
- Cobine CA, Hennig GW, Bayguinov YR, et al. Interstitial cells of Cajal in the cynomolgus monkey rectoanal region and their relationship to sympathetic and nitrergic nerves. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298:G643–G656.
- Cook TA, Brading AF, Mortensen NJ. Effects of nifedipine on anorectal smooth muscle in vitro. *Dis Colon Rectum* 1999;42:782–787.
- Cobine CA, Fong M, Hamilton R, et al. Species dependent differences in the actions of sympathetic nerves and noradrenaline in the internal anal sphincter. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:937–945.
- Bharucha AE, Edge J, Zinsmeister AR. Effect of nifedipine on anorectal sensorimotor functions in health and fecal incontinence. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;301:G175–G180.
- Rattan S, Singh J. RhoA/ROCK pathway is the major molecular determinant of basal tone in intact human internal anal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G664–G675.
- Singh J, Addya S, Fortina P, et al. Role of microRNA-139-5p (Mir-139-5p) in the myogenic basal tone of internal anal sphincter (IAS) vs. the phasic rectal smooth muscle (RSM): studies in purified smooth muscle cells (SMCS) (abstr). *Gastroenterology* 2013;144:S-364.
- Wald A. Clinical practice. Fecal incontinence in adults. *N Engl J Med* 2007;356:1648–1655.
- Raghavan S, Gilmont RR, Miyasaka EA, et al. Successful implantation of bioengineered, intrinsically innervated, human internal anal sphincter. *Gastroenterology* 2011;141:310–319.
- Bitar KN, Raghavan S. Intestinal tissue engineering: current concepts and future vision of regenerative medicine in the gut. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:7–19.
- Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:211–217.
- Noelting N, Eaton J, Thapa P, et al. Incidence rate and characteristics of clinically diagnosed defecatory disorders in the community. *Gastroenterology* 2013;144:S365–366.
- Perera LP, Ananthakrishnan AN, Zadvornova Y, et al. High prevalence of obstructive defecation in inflammatory bowel disease patients in remission (abstr). *Gastroenterology* 2010;138:S-544.
- Tremaine WJ, Raffals LH, Bharucha AE, et al. Inflammatory bowel disease and non-relaxing pelvic floor dysfunction (abstr). *Gastroenterology* 2013;144:S-104.
- Ratuapli S, Bharucha AE, Noelting J, et al. Phenotypic identification and classification of functional defecatory disorders using high resolution anorectal manometry. *Gastroenterology* 2013;144:314–322.
- Rai J, Chey WD, Maneerattanaporn M, et al. Do constipation symptoms identify patients with dyssynergic defecation? (abstr). *Gastroenterology* 2012;142:S-901.
- Chiarioni G, Kim SM, Whitehead WE. Dyssynergic defecation can be diagnosed by questionnaire and physical examination (abstr). *Gastroenterology* 2013;144:S-366.
- Wong RK, Drossman DA, Bharucha AE, et al. The digital rectal examination: a multicenter survey of physicians' and students' perceptions and practice patterns. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1157–1163.
- Orkin BA, Sinykin SB, Lloyd PC. The digital rectal examination scoring system (DRESS). *Dis Colon Rectum* 2010;53:1656–1660.
- Tantiplachiva K, Rao P, Attaluri A, et al. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:955–960.
- Rao SS, Mudipalli RS, Stessman M, et al. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (anismus). *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:589–596.
- van Ginkel R, Reitsma JB, Buller HA, et al. Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology* 2003;125:357–363.
- Gladman MA, Lunniss PJ, Scott SM, et al. Rectal hypo-sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1140–1151.
- Bharucha AE, Fletcher JG, Seide B, et al. Phenotypic variation in functional disorders of defecation. *Gastroenterology* 2005;128:1199–1210.
- Ravi K, Bharucha AE, Camilleri M, et al. Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. *Gastroenterology* 2009;138:89–97.
- Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not pa-

- tients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology* 2005;129:86–97.
31. Chiarioni G, Nardo A, Vantini I, et al. Biofeedback is superior to electrogalvanic stimulation and massage for treatment of levator ani syndrome. *Gastroenterology* 2010;138:1321–1329.
 32. Cheeney G, Remes-Troche JM, Attaluri A, et al. Investigation of anal motor characteristics of the sensorimotor response (SMR) using 3-D anorectal pressure topography. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;300:G236–G240.
 33. Corsetti M, Cesana B, Bhoori S, et al. Rectal hypersensitivity to distention in patients with irritable bowel syndrome: role of distention rate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:49–56.
 34. Noelting J, Ratuapli SK, Bharucha AE, et al. Normal values for high-resolution anorectal manometry in healthy women: effects of age and significance of rectoanal gradient. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1530–1536.
 35. Nguyen M, Cheeney G, Tantiplachiva K, et al. Investigation of high-definition anorectal pressure topography (HDM) in patients with constipation and fecal incontinence (abstr). *Gastroenterology* 2010;138:S-30–S-31.
 36. Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1042–1050.
 37. Heinrich H, Fruehauf H, Sauter M, et al. The effect of standard compared to enhanced instruction and verbal feedback on anorectal manometry measurements. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:e163.
 38. Bordeianou L, Savitt L, Dursun A. Measurements of pelvic floor dyssynergia: which test result matters? *Dis Colon Rectum* 2011;54:60–65.
 39. Videlock EJ, Lembo A, Cremonini F. Diagnostic testing for dyssynergic defecation in chronic constipation: meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:509–520.
 40. Rao SSC, Kavlock R, Rao S. Influence of body position and stool characteristics on defecation in humans. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2790–2796.
 41. Rao SSC, Seaton K, Miller M, et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:331–338.
 42. Rao SS, Valestin J, Brown CK, et al. Home or office biofeedback therapy for dyssynergic defecation—randomized controlled trial (abstr). *Gastroenterology* 2011;140:S-160.
 43. Rao SS, Tantiplachiva K, Remes-Troche J, et al. Does biofeedback therapy modulate anorectal (gut)-brain axis in patients with dyssynergic defecation? (abstr). *Gastroenterology* 2011;140:S-367.
 44. Thomas GP, Dudding TC, Rahbour G, et al. Sacral nerve stimulation for constipation. *Br J Surg* 2013;100:174–181.
 45. Holzer B, Rosen HR, Novi G, et al. Sacral nerve stimulation in patients with severe constipation [see comment]. *Dis Colon Rectum* 2008;51:524–529; discussion 529–530.
 46. Knowles CH, Thin N, Gill K, et al. Prospective randomized double-blind study of temporary sacral nerve stimulation in patients with rectal evacuatory dysfunction and rectal hyposensitivity. *Ann Surg* 2012;255:643–649.
 47. Dinning PG, Hunt LM, Arkwright JW, et al. Pancolonic motor response to subsensory and suprasensory sacral nerve stimulation in patients with slow-transit constipation. *Br J Surg* 2012;99:1002–1010.
 48. Rao SSC, Paulson J, Mata M, et al. Clinical trial: effects of botulinum toxin on Levator ani syndrome—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:985–991.
 49. Bharucha AE, Zinsmeister AR, Locke GR, et al. Symptoms and quality of life in community women with fecal incontinence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1004–1009.
 50. Whitehead WE, Borrud L, Goode PS, et al. Fecal incontinence in US adults: epidemiology and risk factors. *Gastroenterology* 2009;137:512–517.
 51. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, et al. Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *N Engl J Med* 1993;329:1905–1911.
 52. Rajasekaran MR, Seo Y, Salehi M, et al. Myoarchitectural and functional alteration in the external anal sphincter muscle following experimental surgical myotomy (abstr). *Gastroenterology* 2013;144:S-83.
 53. Bharucha AE, Zinsmeister AR, Locke GR, et al. Risk factors for fecal incontinence: a population based study in women. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1305–1312.
 54. Bharucha AE, Seide B, Zinsmeister AR, et al. Relation of bowel habits to fecal incontinence in women. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1470–1475.
 55. Bharucha AE, Zinsmeister AR, Schleck CD, et al. Bowel disturbances are the most important risk factors for late onset fecal incontinence: a population-based case-control study in women. *Gastroenterology* 2010;139:1559–1566.
 56. Bharucha AE, Fletcher JG, Melton LJ III, et al. Obstetric trauma, pelvic floor injury and fecal incontinence: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:902–911.
 57. Diamant NE, Kamm MA, Wald A, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999;116:732–760.
 58. Bharucha AE, Daube J, Litchy W, et al. Anal sphincteric neurogenic injury in asymptomatic nulliparous women and fecal incontinence. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303:G256–G262.
 59. Harris ML, Hobson AR, Hamdy S, et al. Neurophysiological evaluation of healthy human anorectal sensation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G950–G958.
 60. Remes-Troche JM, Tantiplachiva K, Attaluri A, et al. A bidirectional assessment of the human brain-anorectal axis. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:240–248, e117–118.
 61. Tantiplachiva K, Attaluri A, Valestin J, et al. Translumbar and transsacral motor-evoked potentials: a novel test for spino-anorectal neuropathy in spinal cord injury. *Am J Gastroenterol* 2011;106:907–914.
 62. Rao SS, Tantiplachiva K, Attaluri A, et al. Translumbar and transsacral magnetic stimulation—a novel test of

- assessing anorectal neuropathy in fecal incontinence (abstr). *Gastroenterology* 2008;134:A-278.
63. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115:255–266.
 64. Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, et al. Magnetic-motor-root stimulation: review. *Clin Neurophysiol* 2013; 124:1055–1067.
 65. Bharucha AE, Fletcher JG, Harper CM, et al. Relationship between symptoms and disordered continence mechanisms in women with idiopathic fecal incontinence. *Gut* 2005;54:546–555.
 66. Bharucha AE, Holmes D, Haider C, et al. Increased rectal stiffness in women with urge-predominant fecal incontinence (abstr). *Gastroenterology* 2013;144:S-82.
 67. Bharucha AE, Wald AM. Anorectal disorders. *Am J Gastroenterol* 2010;105:786–794.
 68. Norton C, Chelvanayagam S, Wilson-Barnett J, et al. Randomized controlled trial of biofeedback for fecal incontinence. *Gastroenterology* 2003;125:1320–1329.
 69. Heymen S, Scarlett Y, Jones K, et al. Randomized controlled trial shows biofeedback to be superior to alternative treatments for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1730–1737.
 70. Bharucha AE, Fletcher JG, Camilleri M, et al. A placebo-controlled study of clonidine on symptoms in women with fecal incontinence. *Clin Gastroenterol Hepatol* (in press).
 71. Malcolm A, Camilleri M, Kellow J. Clonidine alters rectal motor and sensory function in irritable bowel syndrome (abstr). *Gastroenterology* 1999;116:A1035.
 72. Camilleri M, Kim D-Y, McKinzie S, et al. A randomized, controlled exploratory study of clonidine in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:111–121.
 73. Bharucha AE, Seide BM, Zinsmeister AR. The effects of clonidine on symptoms and anorectal sensorimotor function in women with faecal incontinence. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:681–688.
 74. Bartlett L, Sloots K, Nowak M, et al. Biofeedback for fecal incontinence: a randomized study comparing exercise regimens. *Dis Colon Rectum* 2011;54:846–856.
 75. Wexner SD, Coller JA, Devroede G, et al. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a 120-patient prospective multicenter study. *Ann Surg* 2010;251:441–449.
 76. Hull T, Giese C, Wexner SD, et al. Long-term durability of sacral nerve stimulation therapy for chronic fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2013;56:234–245.
 77. Leroi A-M, Parc Y, Lehur P-A, et al. Efficacy of sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a multicenter double-blind crossover study. *Ann Surg* 2005;242:662–669.
 78. Patton V, Wiklendt L, Arkwright JW, et al. The effect of sacral nerve stimulation on distal colonic motility in patients with faecal incontinence. *Br J Surg* 2013; 100:959–968.
 79. Graf W, Mellgren A, Matzel KE, et al. Efficacy of dextranomer in stabilised hyaluronic acid for treatment of faecal incontinence: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2011;377:997–1003.
 80. Norton C. Treating faecal incontinence with bulking-agent injections. *Lancet* 2011;377:971–972.
 81. Maeda Y, Laurberg S, Norton C. Perianal injectable bulking agents as treatment for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD007959.
 82. Dehli T, Stordahl A, Vatten LJ, et al. Sphincter training or anal injections of dextranomer for treatment of anal incontinence: a randomized trial. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:302–310.
 83. Bharucha AE. Update of tests of colon and rectal structure and function. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:96–103.
 84. Weinstein MM, Pretorius DH, Jung SA, et al. Transperineal three-dimensional ultrasound imaging for detection of anatomic defects in the anal sphincter complex muscles. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:205–211.
 85. Raizada V, Bhargava V, Karsten A, et al. Functional morphology of anal sphincter complex unveiled by high definition anal manometry and three dimensional ultrasound imaging. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:1013–1019.
 86. Minguez M, Herreros B, Sanchiz V, et al. Predictive value of the balloon expulsion test for excluding the diagnosis of pelvic floor dyssynergia in constipation. *Gastroenterology* 2004;126:57–62.
 87. Remes-Troche JM, De-Ocampo S, Valestin J, et al. Rectoanal reflexes and sensorimotor response in rectal hyposensitivity. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1047–1054.

Received July 26, 2013. Accepted October 22, 2013.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Satish S. C. Rao, MD, PhD, Section of Gastroenterology/Hepatology, Department of Internal Medicine, Medical College of Georgia, Georgia Regents University, 1120 15th Street, Augusta, Georgia 30912. e-mail: srao@gru.edu; fax: (706) 721-0331.

Conflicts of interest

The authors disclose no conflicts.

Funding

Supported in part by US Public Health Service/National Institutes of Health grants R01 DK78924 and R01 DK57100-07.

食管粘膜腺癌患者行内镜下切除的长期疗效和安全性

Long-term Efficacy and Safety of Endoscopic Resection for Patients With Mucosal Adenocarcinoma of the Esophagus

Oliver Pech,¹ Andrea May,² Hendrik Manner,² Angelika Behrens,² Jürgen Pohl,² Maren Weferling,² Urs Hartmann,² Nicola Manner,² Josephus Huijsmans,² Liebwijn Gossner,³ Thomas Rabenstein,⁴ Michael Vieth,⁵ Manfred Stolte,⁶ and Christian Ell²

¹Department of Gastroenterology and Interventional Endoscopy, St John of God Hospital, University of Regensburg, Regensburg; ²Department of Internal Medicine II, HSK Wiesbaden, University of Mainz, Wiesbaden; ³Department of Internal Medicine II, Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe; ⁴Department of Gastroenterology, Diakonissen Krankenhaus, Speyer; ⁵Institute of Pathology, Bayreuth Hospital, University of Erlangen-Nuremberg, Bayreuth; ⁶Department of Pathology, Klinikum Kulmbach, Kulmbach, Germany

背景和目的： Barrett 食管相关的高级别不典型增生通常予以内镜治疗。但是，绝大多数指南并未给出食管粘膜腺癌（mucosal adenocarcinoma, mAC）的内镜治疗推荐。本文探讨了大样本食管 mAC 患者行内镜下切除的疗效和安全性。**方法：** 1996 年 10 月至 2010 年 9 月在三级医院收治的共计 1000 例（481 例短节段 Barrett 食管和 519 例长节段 Barrett 食管）mAc 连续患者（平均年龄 69.1 ± 10.7 岁，其中男性 861 例）。低级别和高级别不典型增生、粘膜下或更晚期的癌均被剔除。所有患者均接受了内镜下 mAc 切除术。第一次内镜检查发现粘膜下癌的患者也被剔除，未予分析。**结果：** 平均随访 56.6 ± 33.4 个月，963 例（96.3%）患者达到完全缓解；12 例（13.7%）内镜治疗失败后行外科手术。140 例（14.5%）患者在随访期间发生了异时性病变或癌症复发，其中 115 例成功实施再次内镜治疗，长期完全缓解率达到 93.8%；111 例死于伴发疾病，2 例为 Barrett 食管相关癌。接受内镜下 mAC 切除术患者预计的 10 年生存率为 75%。15 例（1.5%）出现并发症，但经保守治疗后得到控制。**结论：** mAC 患者行内镜治疗是一种安全、高效的治疗手段，长期预后极好。1000 例内镜治疗患者中绝大多数都随访了 5 年之久，无死亡病例，主要并发症仅发生在不足 2% 的患者中。内镜治疗应作为 mAC 患者的标准治疗。

关键词： Barrett 食管；食管癌；内镜下粘膜切除术。

建立了 Barrett 食管患者的监护计划，但是由于腺癌诊断时通常已为晚期，故腺癌预后仍较差。如果腺癌诊断时为疾病早期，大多数病例可治愈^[2-7]。

近 15 年来，内镜治疗已经成为 Barrett 食管患者早期肿瘤的重要治疗手段。目前由不同专家协会发表的国际指南均推荐内镜治疗伴高级别不典型增生的 Barrett 食管患者^[8-12]。但并非所有指南都给出了早期腺癌（T1 期）患者的治疗推荐。虽然已有多项由不同中心开展的关于内镜治疗 Barrett 食管相关的粘膜腺癌的研究，但美国专家协会制订的现行指南并未对粘膜腺癌（mucosal adenocarcinoma, mAC）患者提供任何推荐^[8,13]。现有的关于内镜治疗的报道均有很好的疗效，但大多数研究中的病例数较少，随访时间较短。此外，很多研究还未区分高级别不典型增生（high-grade dysplasia, HGD）和 Barrett 食管相关的粘膜癌，因此无法正确评判内镜治疗 Barrett 食管相关的粘膜癌的有效性。

本研究旨在探讨 Barrett 食管相关的粘膜癌内镜治疗的安全性和有效性，并提供了基于大样本队列患者的治疗结果的长期随访数据。

患者和方法

1996 年 10 月至 2010 年 10 月长达 15 年时间内，在我

近几十年来，食管腺癌发病率呈上升趋势，腺癌是近 20 年来发病率增长相对最高的癌症^[1]。虽然大多数国家已

本文缩略词： APC，氩离子束凝固术；ER，内镜下切除；HGD，高级别不典型增生；LSBE，长节段 Barrett 食管；mAC，粘膜腺癌；PPI，质子泵抑制剂；RFA，射频消融。

院就诊，疑诊为上皮内肿瘤或 Barrett 食管相关的早期腺癌的 2026 例患者入选研究（图 1）。

数据收集

从 1996 年 10 月至 2000 年 10 月通过专用的数据表收集相关数据。从 2000 年 10 月开始，由医学信息专家(J.H.)专职负责将相关数据录入专用数据库（dedicated database, dBase）。医学信息专家还负责检查所有患者的随访情况，若患者未按时复诊，将联系临床医师。

检查和分期

所有患者均接受了超声内镜、腹部超声、胸部计算机断层扫描（computed tomography, CT）和上腹部 CT。

所用的高分辨内镜和色素内镜型号（早期用亚甲蓝染色，2002 年起改用 1.5% 醋酸染色，后期用虚拟的色素内镜）为富士能公司的 EG-450HR、EG-450WR5、EG-530 和 EG-590（Fujinon Europe, Inc, Willich, Germany）。对所有可见的病变部位进行活检，Barrett 食管病变部位每隔 1~2 cm 进行 4 个象限活检。活检标本的评估由至少两名不同的病理学专家完成。组织学评判标准、分类和分化程度参照世界卫生组织的分类标准^[14]。

治疗方案

在整个研究阶段内，本中心对 Barrett 食管相关的早期肿瘤的治疗方法亦进行不断革新。在最初 5 年，内镜下切除（endoscopic resection, ER）和消融术 [如光动力疗法、氩离子束凝固术（argon plasma coagulation, APC）或激光治疗] 均被用于治疗肿瘤病变。所有接受消融术治疗肿瘤的病例均被剔除本研究。在研究早期，在成功切除肿瘤病变部位后未对残余的 Barrett 食管进行消融治疗^[3]。

2001 年以后，所有肿瘤病变（包括 HGD 和腺癌）仅通过 ER 方法治疗，以获得精确的组织学诊断和分期。所有可见的肿瘤病变部位被切除后，对残余 Barrett 食管粘膜通过 APC 逐次消融治疗。患者的内镜治疗多在镇静和镇痛 [咪达唑仑和（或）哌替啶] 条件下完成，个别患者未予麻醉前用药。

纳入和排除标准

纳入标准为活检或 ER 切除标本病理证实的 Barrett 食管相关的粘膜癌。一旦任一名有经验的内镜医师判定病变可被切除，所有病例都接受了诊断性 ER，以获得组织病理学分期，即使大体标本表现已提示有 Barrett 食管相关的粘膜下癌。

排除标准为肿瘤分期或首次诊断性 ER 诊断为低级别不典型增生、HGD、粘膜下或更晚期的癌（> T1 期）。虽有粘膜下层浸润（< 500 μm），但无其他危险因素（淋巴管和血管侵犯，低分化，病灶大小 > 2 cm）患者亦可内镜治疗。粘膜下癌适合外科手术的其他患者也已行食管切除术^[15]。其他排除标准包括，在初次肿瘤分期过程中发现淋巴结转移或远处转移。若在首次诊断性 ER（如前所述）时最终诊断为粘膜下病变的患者亦被排除研究。以消融术治疗癌症的患者也不予纳入。如在治疗过程中发现为粘膜下或更晚期的癌，则认为内镜治疗失败。内镜治疗失败会被标注，因无论何时进展为更晚期的肿瘤（≥ T1sm

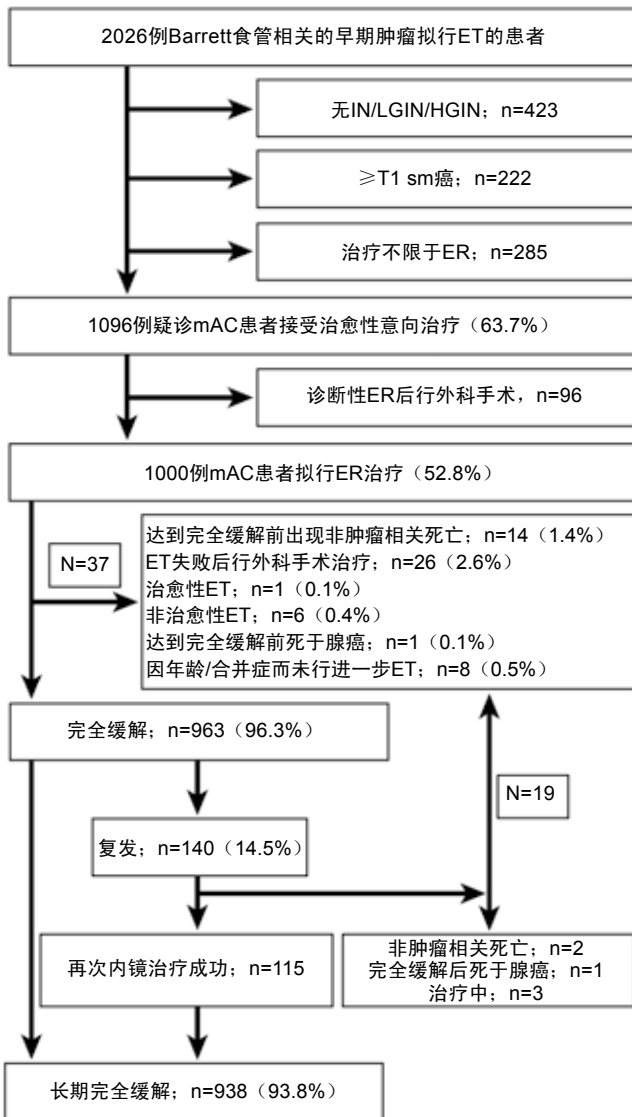


图 1 研究患者流程图。ER，内镜下切除；ET，内镜治疗；IN，上皮内瘤变；LGIN，低级别上皮内瘤变；HGIN，高级别上皮内瘤变。

期), 内镜治疗都无法达到完全缓解。

1000 例患者的临床资料参见表 1。有 238 例患者的内镜治疗结果和随访情况已在之前报道过^[3]。

ER 过程

ER 在套扎设备或辅以透明帽情况下完成。操作的具体细节和组织病理学评估参见之前报道^[3,16-18]。一旦切除标本的基底、边缘有肿瘤残留 (R1 情况) 或病理学家因人为原因无法对肿瘤的情况正确判断时 (Rx 情况), 则认定该患者的治疗失败, 可行手术的患者择期进行食管癌根治切除术。

所有活检标本和切除标本由至少两名病理学家进行评估。用于区分低级别不典型增生、HGD 和腺癌的诊断标准, 在整个研究过程中始终保持一致。

残余非不典型增生的 Barrett 食管粘膜的消融治疗

应用前喷式 APC 探头 (Erbe VIO APC 300; Erbe Elektromedizin, Tübingen, Germany; power, 50 W; effect, 2, argon flow, 1.5~2.0 L/min) 进行消融治疗。避免同一部位进行环形消融, 以降低狭窄发生率。2009 年起, 19 例患者接受了射频消融治疗 (radiofrequency ablation, RFA) (Halo 360 和 Halo 90; BARRx Medical, Sunnyvale, CA)。所有患者按照 Euro- II 试验方案进行治疗, 从 2002 年起, 匹配相应患者予以两步治疗方案 (ER 加消融)。本系列研究中未采用光动力治疗。

所有患者在接受内镜治疗之前, 予以 40 mg 奥美拉唑或同等剂量的其他质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 口服。治疗后前两天, 所有患者给予静脉注射 PPI。第 3 天改为 40 mg PPI 口服, 每天 3 次, 至少服用 3 周, 直至 PPI 剂量降至每天 40 mg。

表 1 患者特征和肿瘤特征

患者 (N)	1000例
男性/女性	861/139
平均年龄±SD, 岁	69.1±10.75
短节段 Barrett 食管	481
LSBE	519
分化程度	
高分化 (G1)	691
中分化 (G2)	255
低分化 (G3)	54
第一次 ER 后局部肿瘤分期	
T1m1	493
T1m2	240
T1m3	124
T1m4	143

T1m1, 上皮内腺癌; T1m2, 腺癌侵犯到固有层; T1m3, 腺癌侵犯到粘膜肌层第一层; T1m4, 腺癌侵犯到粘膜肌层第二层。

研究终点

主要研究终点在治疗结束和最后一次随访结束的时间进行评估。主要研究终点包括:

1. 高级别上皮内瘤变和癌症完全缓解, 即 R0 缓解加一次内镜随访正常。若切除标本的边缘判定为 R1 或 Rx (Rx 指因凝血等人为原因无法正确评估标本边缘情况), 则需连续两次内镜检查均判定为无残余肿瘤, 才认定为完全缓解。
2. 肿瘤相关死亡是指由食管腺癌转移或不明原发灶的转移性腺癌所致的死亡。

次要研究终点包括:

1. 高级别上皮内瘤变或腺癌复发。
2. 长期完全缓解率定义为截至撰稿时的完全缓解情况, 无论之前有无复发。
3. 治疗失败的例数。
4. 治疗期间及随访过程中的并发症。主要并发症为穿孔、出血 (血红蛋白下降 ≥ 2 g/dl)。少见的并发症为需扩张或探条扩张治疗的有症状的食管狭窄。

随访计划

所有患者都遵循严格的随访监测计划, 需与非消化科医师共同协作完成。治疗后每 1、2、3、6、9 和 12 个月各随访一次, 随后每半年随访一次, 直至治疗后 5 年。内镜随访时间为 6、12、14、36、48 和 60 个月, 其后每 2 年随访一次。内镜随访由指定的消化科医师完成。每年定期统计资料及审计。若患者治疗 5 年后未按时进行内镜随访, 则视为失访。每年要审查高分辨率内镜图片和任何可疑部位活检及 4 个不同象限活检标本的病理和 (或) 色素内镜检查残余 Barrett 食管粘膜。在研究阶段的前 8 年内, 还要进行超声内镜、CT 和腹部超声检查以评估有无淋巴结转移。随着经验的不断增长和相关知识的更新, 已知 Barret 食管相关的粘膜癌不会发生转移, 我们在其后的随访过程中不再对 HGD 和 mAC 患者进行超声内镜、腹部超声或 CT 检查。

若在随访中发现残余肿瘤组织或存在异时性肿瘤病变时再次施行 ER。异时性病变指达到完全缓解的患者在随访期间中发现 HGD 或早期癌症^[3]。

统计

所有作者都已审阅研究数据, 并已阅读、审校最终文稿。最后统计分析时, 失访的患者或接受后续治疗的

患者均被剔除。随访期结束时，失访但未次随访存在肿瘤复发的患者以及完全缓解中断随访的患者被剔除。最后一次内镜随访时患者的状态记录在案，并作为此例患者研究结束的时间。由于各种原因接受食管切除术的患者，进展期肿瘤（ $\geq T1sm$ 期）不适合手术的患者，以及 HGD 或早期食管癌治疗后未达到完全缓解的患者，均被认定为治疗失败。

患者数据的统计分析以及临床参数的正态分布数据以平均值 \pm 标准差表示。偏态分布数据以中位数和四分位数间距表示。生存曲线通过 Kaplan-Meier 法计算。

伦理

所有患者均已签署有关局部治疗诸多信息的知情同意书。所有患者均被告知亦可以选择外科手术，若患者有意向选择手术治疗，外科医师会进行评估并进行再次沟通。

该研究通过黑森州国家医疗委员会的伦理委员会的批准 (no. 48/99)，并严格按照药物临床试验管理规范执行。

结果

共计 1096 例 Barrett 食管相关粘膜癌连续患者接受 ER 治疗。96 例患者因首次诊断性 ER 时发现病灶已侵犯粘膜下层而被剔除。剩余的 1000 例患者（69.1 \pm 10.7 岁；其中 861 例男性）被纳入分析。481 例为短节段 Barrett 食管 (short-segment Barrett's esophagus, SSBE)，519 例为长节段 Barrett 食管 (long-segment Barrett's esophagus, LSBE)。

共计进行了 2687 次 ER 操作 (中位数为每例患者 1 次，四分位数间距为 1~3) (表 2)。911 例患者应用套扎器，89 例应用透明帽。508 例为完整性一次性切除，其余 492 例为分次切除。病灶直径大小 ≤ 2 cm 的共计 552 例，其余患者的病灶较大。平均随访时间为 56.6 \pm 33.4 个月。22 例在平均随访 25.6 \pm 22.9 个月后失访，其中 10 例是因年龄过大或有严重的合并症而中断随访。

主要研究终点

1. **完全缓解** 96.3% (963/1000) 的患者达到完全缓解。37 例患者未达到完全缓解；1 例仍在继续接受治疗，14 例在治疗过程中出现非肿瘤相关死亡，12 例因内镜治疗未达到完全缓解而接受食管切除术，4 例因年龄过大和合并症而继续接受非治愈性内镜治疗。此外，5 例因显著合并症 (1 例有严重的肺部疾病，2 例因发现其他癌肿，2 例

表 2 近期及远期结果

ERs (n)	2687 次
每例患者接受 ER 的次数：中位数 (四分位数间距)	1 (1~3)
主要并发症，n (%)	15 (1.5%)
出血	14
穿孔	1
局部完全缓解，n (%)	963/1000 (96.3%)
达到局部完全缓解的时间 (月)，中位数 (四分位数间距)	1 (1~3)
随访时间 (月)，均值 \pm 标准差	56.6 \pm 33.4
异时性病变，n (%)	140/963 (14.5)
再次 ER 后局部长长期缓解率，n (%)	938/1000 (93.8)

有失代偿期肝硬化) 而未继续内镜治疗，1 例死于腺癌广泛转移。在主要研究终点时，若患者未达到完全缓解，或改行外科手术的，被认定为治疗失败。经分析，与完全缓解呈负相关的唯一因素为 LSBE ($P < 0.0001$)。

2. **肿瘤相关死亡** 在随访过程中，发现 2 例 (2/1000, 0.2%) 因腺癌广泛转移而死亡，111 例非肿瘤相关死亡患者。5 年总生存率为 91.5%。1 例患者始终未达到完全缓解，并死于 Barrett 食管相关癌转移。另 1 例患者因未按时进行内镜随访，出现 Barrett 食管癌复发且检出时已为晚期。

次要研究终点

1. **肿瘤复发** 14.5% (140/963) 的患者在中位 26.5 个月 (四分位数间距, 17.25~44.75) 时检出肿瘤 (HGD 或腺癌) 复发 (图 2)。5 年无病生存期为 87.1%。82.1% (115/140) 的患者再次内镜治疗成功。有 25 例因发现异时性肿瘤未达到完全缓解，其中 2 例继续接受治疗，2 例在再次治疗过程中因其他原因 (与肿瘤无关) 死亡。21 例因肿瘤复发患者被认定为内镜治疗失败；其中，1 例死于腺癌广泛转移 (在主要研究终点时已计为治疗失败)，1 例因居住地与医院较远而自行拒绝再次治疗，其后失访。14 例转为外科手术，6 例接受非治愈性内镜治疗。LSBE 患者的复发风险显著高于 SSBE 患者 (图 3)。

2. **长期完全缓解率** 截至撰稿时，93.8% 的患者在平均随访 56.6 \pm 33.4 个月时无肿瘤复发。肿瘤复发后，140 例患者中 115 例再次内镜治疗成功。12.25 年后预计的生存率为 75%。

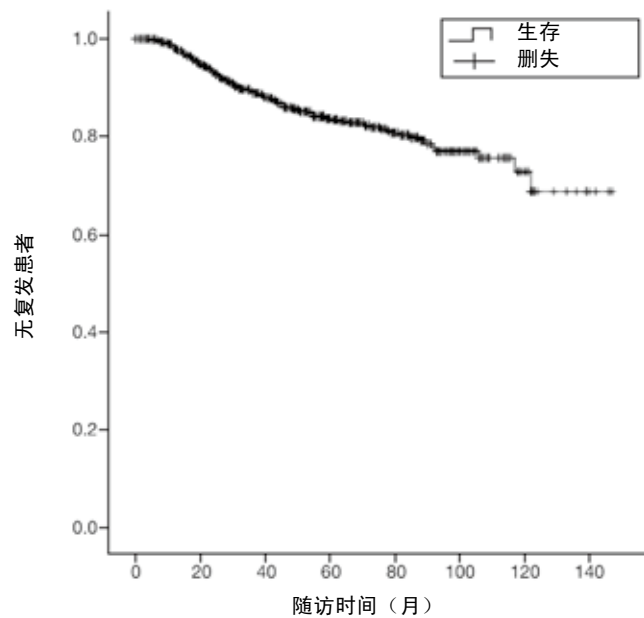
3. **内镜治疗失败** 1000 例患者中 42 例需行食管切除术。其中，26 例选择外科手术，14 例因年纪过大和合并症无法耐受手术，2 例死于腺癌转移。尽管在术后予

以高剂量 PPI 并联合考来烯胺，仍有 12 例因内镜治疗后创面愈合不佳而治疗失败。2 例在治疗或随访过程中发现第二种肿瘤而治疗失败。6 例因疤痕形成而无法实施 ER。因首次 ER 后肿瘤未完全切除而形成疤痕（表 3）。创面愈合不良是指再生长的鳞状上皮未能成功覆盖 ER 创面。22 例 Barrett 食管相关癌在初次评估时分期错误，在内镜治疗时才发现无法切除全部病变。LSBE 和低分化 mAC 患者内镜治疗失败的发生风险明显更高 (P 值均 < 0.0001)。

4. 治疗期间和随访过程中的主要并发症 治疗期间和随访过程中的主要并发症发生率为 1.5% (15/1000)。主要并发症包括 14 例出血 (血红蛋白下降 ≥ 2 g/dl)、1 例穿孔。13 例出现少见并发症 (需扩张治疗的食管狭窄)。3 例患者出现不止一种并发症。所有并发症均可通过内镜治疗得到控制。

淋巴浸润患者

12 例 (1.2%) 粘膜腺癌在 ER 的标本中发现淋巴浸润 (L1)。其中 8 例行外科手术, 4 例不能彻底切除或拒绝手术。8 例中仅 2 例在食管切除术后的病理检查中发现有淋巴结转移。4 例保守治疗的患者在随访中未检出淋巴结转移。



时间 (月)	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
风险患者	951	818	668	547	429	308	212	132	75	39

图 2 Kaplan-Meier 曲线图显示预计的无肿瘤情况。

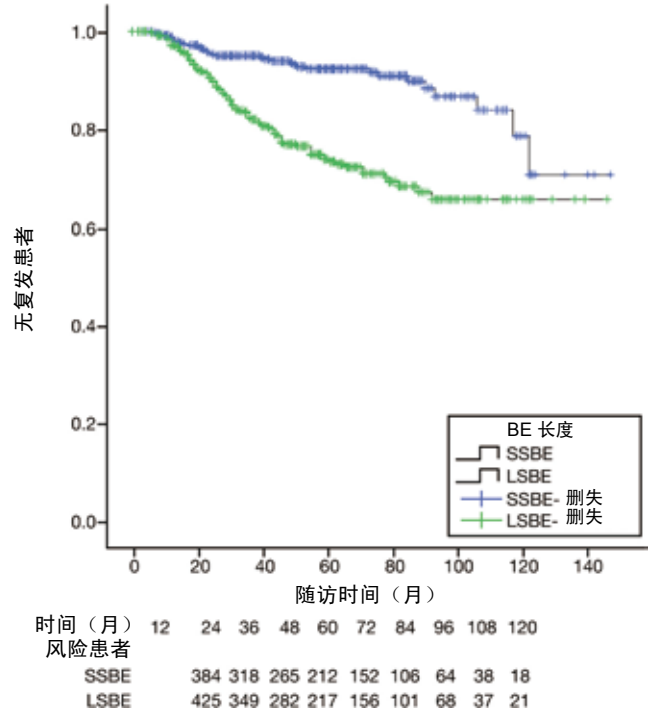


图 3 Kaplan-Meier 曲线图显示 SSBE 患者 (蓝线) 与 LSBE 患者 (绿线) 两者在局部完全缓解后肿瘤复发情况的比较 ($P < 0.001$)。

低分化 mAC 患者

54 例 (5.4%) 诊断为低分化 mAC。与高分化、中分化 mAC (G1, G2) 相比, 低分化 mAC (G3) 内镜治疗失败和复发风险均明显增高 ($P=0.03$) (图 4)。

粘膜肌层浸润患者

共有 267 例患者有粘膜肌层浸润, 其中第一层浸润的 (T1m3) 为 124 例, 第二层浸润的 (T1m4) 有 143 例。与无粘膜肌层浸润的患者相比, 有粘膜肌层浸润患者的内镜治疗失败和肿瘤复发方面均无显著差异。

表 3 1000 例患者中 42 例内镜治疗失败的原因分析

内镜治疗失败的原因	n	%
ER术后创面愈合不良	12	28.6
因之前的内镜治疗导致此次ER治疗操作困难	6	14.3
初次评估错误	22	52.4
因发生第二种肿瘤未进行进一步内镜治疗	2	4.7
总计	42	100.0

讨论

针对 ER 用于治疗 Barrett 食管早期肿瘤患者的较大规模病例报道是本研究组在 2000 年首次报道的，研究显示内镜治疗是一种安全、有效的方法^[16]。但病例数仍不够多，随访时间不长。本次报道了 1000 例 mAC 患者内镜治疗的效果，证实 ER 的安全性好，治疗相关的死亡率仅为 0.2%，主要并发症发生率仅为 1.5%。且所发生的并发症均可通过内镜治疗得到控制，无需外科手术干预。而即使是在有经验的高床位数医学中心，食管切除术的并发症发生率为 30%~50%，死亡率为 2%~5%^[19-23]。

与我们之前的报道相比^[3]，本研究有以下几个重要的创新点。第一，粘膜癌行 ER 治疗的患者队列约为之前的 5 倍多。第二，本队列研究仅对粘膜癌 ER 治疗进行了分析，HGD 和粘膜下癌患者被剔除。此外，与先前的系列研究不同，本研究仅纳入只接受 ER 一种治疗的患者，对同时接受光动力或 APC 治疗的患者予以剔除，未予分析。第三，本研究首次分析了内镜治疗失败的原因，并重点分析了低

分化粘膜腺癌和淋巴管浸润患者的内镜治疗的疗效。

随访时间长达 5 年，提示内镜治疗有较好的长期疗效。长期完全缓解率极好，高达 93.8%。26 例患者内镜治疗不成功改行外科手术，这些患者被认为内镜治疗失败，尽管这些患者经内镜治疗失败，但治愈性治疗仍可能实现。本研究中因 Barrett 食管癌转移而死亡的病例仅有 2 例，即肿瘤相关的死亡率仅为 0.2% (2/1000)，远远低于食管切除术相关死亡率。HGD 和 mAC 行食管切除术的死亡率，即使在经验丰富的专科中心亦高达 1%~5%，若和本研究纳入的病例数相同，则有 10~50 例死亡^[19,22,23]。上述疗效是在内镜治疗经验非常丰富的中心达到的，但所报道的食管切除术的疗效亦是在经验丰富的中心完成的。据报道，在一些经验较少的中心，食管切除术的死亡率可达 20% 以上^[24,25]。内镜治疗的另一优点为创伤小，本研究中无因内镜治疗而死亡的病例。

ER 治疗多年后，异时性病变和肿瘤复发的高发生率仍是目前的难题。21 世纪初报道的异时性肿瘤的发生率为 35%。近年来报道的内镜治疗后复发率明显下降^[3,16,26]。在之前 2008 年的报道中，有 349 例在 ER 治疗成功后未对残留的非肿瘤性 Barrett 食管粘膜进行消融治疗，结果在随访过程中，这些患者的肿瘤再发风险显著增高^[3]。为此，我们进行了一项前瞻性研究，将 ER 治疗成功的 Barrett 食管相关的早期癌的患者随机分为两组，一组予以 APC 治疗（消融组），一组不予干预仅严密观察（观察组）。结果，观察组中异时性肿瘤的发生率显著高于 APC 组（38% vs. 2.6%）^[27]。大约 10 年前我们就认识到 ER 术后对残留的 Barrett 食管粘膜进行消融治疗可降低复发率。为此，在研究中，计划性随访检查时，对所有残留 Barrett 食管粘膜的患者均予以 APC 治疗^[28]。本研究中 14.9% 的低复发率和异时性肿瘤的发生率，显而易见此方法的优势。然而，由于我们仅对本中心内镜随访时残留 Barrett 食管粘膜的患者予以消融治疗，基于现有的资料不足以分析消融治疗的疗效。RFA 治疗似乎优于 APC，尤其是针对 LSBE 患者。因为 LSBE 是肿瘤复发和治疗失败的危险因素，所以使用 RFA 可提高疗效^[29-31]。

本研究的随访问隔较短。依据我们现有的经验，可将内镜随访时间改为 3、6、12、18 和 24 个月，其后每年随访 1 次，5 年后每 2 年随访 1 次。SSBE 和单一病灶的高分化 mAC 的复发率低，还可将随访问隔延长些。5 年后应继续随访，因 5 年后有 12% 的复发率。

本研究中治疗失败率为 4.2%。治疗失败的决定性因

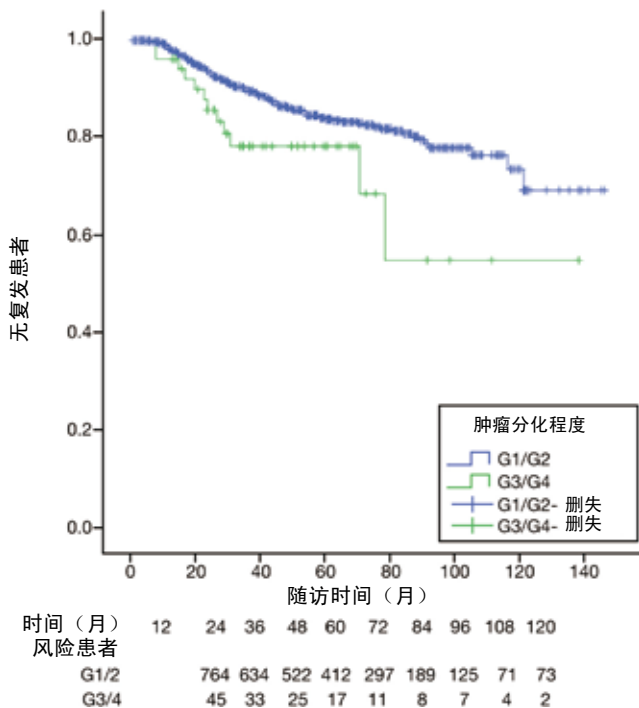


图 4 Kaplan-Meier 曲线图显示低分化（实线）与高分化和中分化 mAC 患者（虚线）两者在局部完全缓解后肿瘤复发情况的比较 ($P < 0.03$)。

素值得关注。一个主要原因是，多半患者治疗失败是由于 mAC 的内镜治疗初次评估错误。在治疗过程中才发现内镜治疗无法完全切除病灶。治疗失败的另一重要原因是 ER 术后创面愈合不良。治疗失败的患者中有三分之一在高剂量 PPI 维持情况下创面仍无法愈合。有 6 例患者因先前内镜治疗后疤痕形成，无法再次行 ER。因此，一次性完整切除肿瘤病变应为降低治疗失败风险的目标。治疗失败的危险因素为低分化 mAC 和 LSBE。LSBE 和低分化 mAC 患者虽可行内镜治疗，但手术成功率相对低，术后复发率高。因此，术后需严密随访。但低分化与淋巴结转移发生率增加无相关性。此外，影响术后复发率和异时性肿瘤的因素还包括多部位肿瘤、分次切除、治疗时间的长短和 Barrett 食管粘膜消融的处理方式等^[3]。

本研究尚有许多不足之处。首先，转诊偏倚不能除外。仅涉及内镜能够很好治疗的 Barrett 食管相关的早期癌的患者。在 2026 例疑诊为 Barrett 食管相关早期癌的患者中，最终仅 58% 的患者接受了治愈性内镜治疗，转诊偏倚与隐约可见的本组患者符合 Barrett 食管相关早期癌的常态分布成为反证。较长的研究期限既有利又有弊。治疗方案在整个研究期间发生了变动，从 Barrett 食管相关早期癌的多模式治疗（ER 联合光动力、APC、激光）向更严格的单一的切除治疗模式（HGD 和 mAC 仅接受 ER 治疗）的转变。这种专一的 ER 治疗模式的转变是基于切除标本的组织学检查结果可作为诊断金标准，而不能仅仅依据活检标本的诊断行消融治疗^[32]。本研究的另一不足是在研究初期未对成功切除后残余的 Barrett 食管粘膜进行消融治疗^[3]。这种治疗方式的改变体现了 Barrett 食管相关肿瘤内镜治疗的整体进展。但其导致研究早期治疗后复发率相对较高，亦影响整个研究的术后复发率。布拉格分类法（Prague C & M classification）在 2008 年才被报道，因此，无法对本研究所有病例依据该分类法进行分类^[33]。此外，因巴黎分类法在 2003 年被引进，我们亦未对病变的大体分型进行介绍。直到 2013 年，德国才将 RFA 纳入医保范围，所以本研究中几乎所有患者均为接受 APC 治疗非不典型增生的 Barrett 食管粘膜。另一个可能的不足之处是组织病理学诊断可能存在观察者间变异。我们剔除了 HGD 患者，但可能有些 T1m1 期的腺癌被其他病理学家诊断为 HGD（参见补充材料中的表 1 和图 1A、图 1B）。但是，本研究未对不同浸润深度的 mAC（T1m1~4）的临床相关性进行分析比较，可能这一临床相关性微乎其微。

综上所述，内镜治疗 Barrett 食管相关粘膜癌是一种极好的安全有效的方法。采用两步治疗法（ER 联合术后对残余的非肿瘤性 Barrett 粘膜进行消融治疗）可在 1000 例患者中获得 96% 的完全缓解率，且在长达 5 年随访过程中维持稳定的缓解率。Barrett 食管相关粘膜癌的内镜治疗可作为国际治疗金标准。食管切除术的并发症发生率和死亡率均较高，因此仅在内镜治疗失败时作为粘膜腺癌患者的备选方案。

补充材料

提示：如要获取本文的相关补充材料，请访问 *Gastroenterology* 在线版本 www.gastrojournal.org 和 <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.006>。

（第二军医大学长海医院消化内科 张玲 翻译
邹多武 审校）

参考文献

1. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:142–146.
2. Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007;65:3–10.
3. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1200–1206.
4. Chennat J, Konda VJA, Ross AS, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR): an effective treatment modality for high grade dysplasia (HGD) and intramucosal carcinoma (IMC)—an American single center experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2684–2692.
5. Moss A, Bourke MJ, Hourigan LF, et al. Endoscopic resection for Barrett's high-grade dysplasia and early esophageal adenocarcinoma: an essential staging procedure with long-term therapeutic benefit. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1276–1283.
6. Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, et al. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut* 2010;59:1169–1177.
7. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375–1383.

8. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:1084–1091.
9. Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S, et al. Consensus conference of the DGVS on gastroesophageal reflux. *Z Gastroenterol* 2005;43:163–164.
10. Fernando HC, Murthy SC, Hofstetter W, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: guidelines for the management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1993–2002.
11. Wang KK, Sampliner RE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:788–797.
12. National Institute for Clinical Health and Excellence (NICE) [UK]. Barrett's oesophagus — ablative therapy (CG 106). London, England: National Institute for Clinical Health and Excellence, 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG106>.
13. Behrens A, Pech O. Barrett esophagus: Treatment without histology—a dangerous affair. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:364–366.
14. Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyons, France: International Agency for Research on Cancer Press, 2000.
15. Manner H, Pech O, Heldmann Y, et al. Efficacy, safety and long-term results of endoscopic treatment for early-stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:630–635.
16. Ell C, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670–677.
17. Ell C, May A, Wurster H. The first reusable multiple-band ligator for endoscopic hemostasis of variceal bleeding, nonvariceal bleeding and mucosal resection. *Endoscopy* 1999;31:738–740.
18. May A, Gossner L, Behrens A, et al. A prospective randomized trial of two different endoscopic resection techniques in 100 consecutive resections in patients with early cancer of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2003;58:167–175.
19. Stein HJ, Feith M, Bruecher BLD, et al. Early esophageal squamous cell and adenocarcinoma: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long term survival after surgical resection. *Ann Surg* 2005;242:566–573.
20. Hölscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, et al. Early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1997;84:1470–1473.
21. Thomas P, Doddoli C, Neville P, et al. Esophageal cancer resection in the elderly. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:941–946.
22. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, et al. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011;254:67–72.
23. Griffin SM, Burt AD, Jennings NA. Lymph node metastasis in early esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2011;254:731–736.
24. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128–1137.
25. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:2117–2127.
26. May A, Gossner L, Pech O, et al. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1085–1091.
27. Heuberger D, Manner H, Ell C, et al. How is early Barrett's cancer currently diagnosed and treated in western Europe? Results of a survey at 52 university hospitals in eight western European countries. *Z Gastroenterol* 2012;50:670–676.
28. Manner H, Rabenstein T, Braun K, et al. What should we do with the remainder of the Barrett's segment after endoscopic resection of early Barrett's cancer? Intermediate results of the first prospective-randomized trial on the APC ablation of residual Barrett's mucosa with concomitant esomeprazole therapy versus surveillance without ablation after ER of early Barrett's cancer. *Endoscopy* 2014;46:6–12.
29. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:23–29.
30. Herrero LA, van Vilsteren FG, Pouw RE, et al. Endoscopic radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for early neoplasia in Barrett's esophagus longer than 10 cm. *Gastrointest Endosc* 2011;73:682–690.
31. Pouw RE, Gondrie JJ, Rygiel AM, et al. Properties of the neosquamous epithelium after radiofrequency ablation of Barrett's esophagus containing neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1366–1373.
32. Konda VJ, Ross AS, Ferguson MK, et al. Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:159–164.
33. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392–1399.

Received May 3, 2013. Accepted November 8, 2013.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Christian Ell, MD, PhD, Department of Internal Medicine II, HSK Wiesbaden, University of Mainz, Ludwig-Erhard-Strasse 100, 65199 Wiesbaden, Germany. e-mail: christian.ell@medizin-first.de; fax: (49) 611/43-2418.

Conflicts of interest

The authors disclose no conflicts.

结肠镜筛查、定期监测及诊断性检查可降低 10 年内结直肠癌的发病风险

Reduced Risk of Colorectal Cancer Up to 10 Years After Screening, Surveillance, or Diagnostic Colonoscopy

Hermann Brenner,^{1,2} Jenny Chang-Claude,³ Lina Jansen,¹ Phillip Knebel,⁴ Christian Stock,¹ and Michael Hoffmeister¹

¹Division of Clinical Epidemiology and Aging Research and ³Unit of Genetic Epidemiology, German Cancer Research Center, Heidelberg; ²German Cancer Consortium, Heidelberg; and ⁴Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

背景和目的：数项观察性研究的结果显示，结肠镜检查可显著降低结直肠癌（colorectal cancer, CRC）的发病风险，但目前有关结肠镜筛查与结直肠癌发病率、死亡率关系的报道很少，且暂无随机对照试验涉及此点。**方法：**我们进行了一项以人群为基础的病例对照研究，选择 2003~2010 年间德国莱茵河 - 内卡河地区 3148 例初诊为 CRC 的患者（病例组）及 3274 例无 CRC 的当地居民（对照组）为试验对象。通过标准化访谈法收集试验对象的既往结肠镜检查结果及潜在混杂因素，患者自述的临床症状及既往结肠镜检查结果则通过记载在案的病历得到验证。使用多元 logistic 回归分析来评估适应证下行结肠镜检查后 10 年内与 CRC 发病风险之间的联系。**结果：**无论何种适应证，行结肠镜检查均能降低后续的 CRC 发病风险。但试验表明，行结肠镜筛查的适应证 [调整后比值比 (odds ratio, OR) 为 0.09, 95% 可信区间 (confidence interval, CI): 0.07~0.13] 较其他诊断性适应证与 CRC 发病风险的相关性更强，如粪便潜血试验阳性 (OR 值 0.33, 95% CI: 0.19~0.57)、定期结肠镜监测 (OR 值 0.33, 95% CI: 0.24~0.45)、直肠出血 (OR 值 0.28, 95% CI: 0.20~0.40)、腹部症状 (OR 值 0.15, 95% CI: 0.10~0.21) 或其他 (OR 值 0.21, 95% CI: 0.14~0.30)。无论有无适应证，行结肠镜检查可降低右半结肠的癌症发病风险，然而右半结肠癌的降低程度 (筛查性结肠镜检查: OR 值 0.22; 95% CI: 0.14~0.33) 不如其他部位显著。**结论：**在这项以人群为基础的病例对照研究中，无论何种适应证下行结肠镜检查，10 年内结直肠癌的发病风险显著下降。结肠镜筛查后的癌症风险很低，即使是右半结肠的癌也不例外。

关键词：早期检测；预防；结肠镜；结直肠癌。

纤维乙状结肠镜 (flexible sigmoidoscopy, FS) 和结肠镜下对腺瘤的监测及切除，对结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 的发生有重要的预防作用。迄今为止，来自随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的证据仅限于有关筛查性 FS 的研究^[1-4]，而现有的观察性研究已发现，FS 和结肠镜均能降低 CRC 的发病风险^[5-23]。然而，在大部分有关结肠镜的研究中，包括我们研究组之前发表过的一篇报导^[9]，未对内镜检查的不同适应证进行区分。然而区分行各个适应证并分别分析它们对 CRC 发病风险的影响是十分必要的，原因如下：①随着社会对结肠镜筛查的关注增加，对各适应证进行分类分析有助于衡量筛查对 CRC 发病风险的影响；②以定期监测及明确诊断为目的行结肠镜检查的对象，通常包括息肉切除术后复查、粪便潜血试验 (fecal occult blood test, FOBT) 阳性或出现 CRC 相关腹部症状的，他们患 CRC 的风险较常人高，因此可能增加了混杂因素；③若不对行结肠镜检查的各适应证加以区分，将对 FS 或结肠镜检查相关的 RCT 分析产生相对较大的干扰。例如，在美国一项 RCT 研究当中，对照组中几乎半数 (46.5%) 的受试对象在 5 年的筛查期曾因各种适应证行 FS 或结肠镜检查，另外半数则在 5 年筛查期之后进行了 FS 或结肠镜检查^[4]。因此，我们比较关注单独以定期筛查或明确诊断为适应证时，行结肠镜检查对 CRC 发病风险降低

本文缩略词：CI, 可信区间; CRC, 结直肠癌; FOBT, 粪便潜血试验; FS, 纤维乙状结肠镜; HRT, 激素替代治疗; NSAID, 非甾体抗炎药物; OR, 比值比; RCT, 随机对照试验; UICC, 国际抗癌联盟。

的影响，并评估不将各适应证加以区分而进行分析的情况下，对分析结肠镜筛查效果所产生的影响。

在此试验中，我们将结肠镜检查的各适应证进行区分，分为下列几种主要类别：筛查；据前次结肠镜检查结果后的定期监测（下文简述为“定期监测”）；粪便潜血试验（fecal occult blood test, FOBT）阳性结果的随访；腹部症状。将各适应证细分后，我们对样本量的需求明显增大，在德国进行的这项以人群为基础的大样本病例对照研究为我们提供了大量研究对象，保证了试验数据的可靠性^[19]。

对象及方法

研究设计及研究对象

我们的分析来自于 DACHS 研究（Darmkrebs : Chancen der Verhütung durch Screening）。DACHS 研究是一项从 2003 年起在德国莱茵河 - 内卡河地区开展的以人群为基础的病例对照研究。在德国，FOBT（连续 3 天取粪便标本）及结肠镜检查曾一度是结直肠癌筛查的主要方法。在 1977 年至 2002 年间，政府每年对 ≥ 45 岁的人群行 FOBT 筛查。自 2002 年 10 月以来，政府对 50~54 岁人群行 FOBT 检查，而对 ≥ 55 岁的人群给予两种筛查选择：每 10 年至少行 2 次结肠镜筛查或每 2 年行 1 次 FOBT 筛查。

关于 DACHS 研究的详细试验设计及数据收集在以往的报告中已详细说明^[19,24]，在此不再赘述。概括来说，在当地 22 所可进行 CRC 手术的医院中，选出年龄 ≥ 30 岁、初诊为 CRC 的患者 [诊断依据国际疾病分类第十次修订版（International Classification of Diseases-Tenth Revision, ICD-10），编码为 C18-C20] 纳入研究组。从当地居民中按年龄、性别和居住地匹配分层，再以一定比例行分层抽样随机选出对象组成对照组。所有对象都被告知了研究详情，并以邮件及电话的方式邀请他们加入试验中。该研究通过了海德堡大学医学院伦理委员会及巴登 - 符腾堡州和莱茵兰 - 普法尔茨州医学部的审查，并征得所有参与者的书面同意。目前参与者的招募还在继续进行中。本试验将 2003~2010 年间共 3148 例患者纳入病例组，3274 例志愿者纳入对照组。根据医院数据统计，符合要求的患者参与率是 50%，对照组中符合要求的对象参与率是 51%。

数据收集

通过对病例组和对照组对象进行访谈获得试验数据，访谈工作者皆受过专业培训，并使用标准化访谈问卷。病例组的访谈大多在患者住院期间进行，通常是选择手术后的几天内进行，同时从医院获取该患者的相关医疗信息。对照组的访谈在受试对象家中进行。访谈通常持续大约 1 小时，并向受试对象详细讲述 CRC 的危险因素及保护因

素。特别指出，受试对象的详细信息从他们既往的大肠内镜检查中获得（在病例组中，作为当前诊断 CRC 证据的结肠镜检查结果不包含“既往内镜检查”）。为了保证数据的真实性及标准化，我们尽可能从受试对象的接诊医师处获取他们的病历资料及内镜检查报告。内镜检查自我报告法经验证是高度可靠的，且 91% 的自我报告内镜结果（n=293）可以从既往医疗相关资料中得到证实。针对那些未能从既往医疗资料中查找到相关报告的受试者，我们对其进行了二次抽样，选出了 84 例受试者，并全部向他们的接诊医师确认了既往内镜结果的真实性^[25]。

从既往内镜报告及组织学记录中提取的数据包括下述几项：

- 内镜的类型（结肠镜、FS 和直肠镜），内镜检查的适应证（预设类别：筛查；FOBT 阳性结果；结肠镜检查后定期监测；直肠出血；腹部症状，如腹痛、腹泻或便秘；其他，包括 CRC 家族史）
- 结肠镜检查的完成程度（需达到回盲部）
- 结肠镜检查发现的进展期表现（进展期腺瘤，其他腺瘤，或无肿瘤）；进展期腺瘤分为下列 3 个类别：至少有 1 个腺瘤 ≥ 1 cm，至少有 1 个腺瘤覆有绒毛组织或高级别不典型增生）

招募人数：

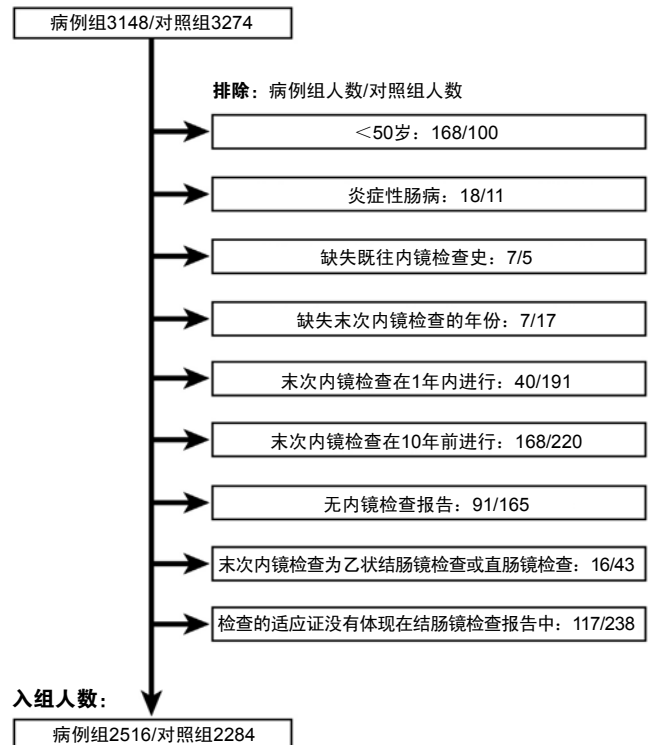


图 1 病例组及对照组的入选和排除情况流程图。

试验数据由2例受过培训的医学资料收集人员进行收集,数据收集时产生的差异经复审后达成一致。

统计学分析

为了统计学分析方便,我们对具有下列情况的受试者进行了排除(理由在下述括号中给出,具体排除人数详见图1):年龄小于50岁(不建议行常规结肠镜筛查);有炎症性肠病病史(此类患者因CRC风险较高,结肠镜监测较频繁);缺少既往内镜检查结果,或遗忘末次内镜检查的年份,或末次内镜检查在1年内进行(为了排除该末次内镜检查作为当前诊断CRC证据的情况;行额外的敏感性分析时不行此项排除)或在10年前进行(超出了建议的结肠镜筛查时间间隔)^[26,27];缺乏内镜检查报告;末次内镜检查为FS检查或直肠镜检查而非结肠镜检查;结肠镜检查的适应证没有体现在结肠镜检查报告中。进行了上述排除后,最终病例组人数为2516例,对照组为2284例。

我们首先以年龄和性别对病例组和对照组分别进行分层,并根据疾病的阶段[根据国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)分类法]和病变部位(右半结肠、盲肠至横结肠;左半结肠、结肠脾曲至乙状结肠;直肠)对病例组进行分层。接下来我们依据年龄、性别、受教育程度和家族史对结肠镜检查的适应证进行分层,并分析结肠镜检查的频率。同时我们在对照组中也进行上述分层分析,以评估出在基础人群中因不同适应证行结肠镜检查的潜在决定因素。用 χ^2 检验验证不同性别、年龄(50~59、60~69岁、70~79岁、 ≥ 80 岁)、受教育程度(≤ 9 年、10~11年、 ≥ 12 年)及一级亲属CRC家族史的这些层次间,病例组和对照组间的差异是否存在统计学意义。

由于各研究对象行结肠镜检查的适应证并不统一,且内镜报告的适应证又不只一个,因此在统计学分析中将适应证分为下列几个级别(级别从高到低排列):监测;出血;腹部症状;其他原因;FOBT阳性和筛查。当研究对象同时存在多个适应证的情况下,选取最高级别的作为该对象的适应证。例如,对于存在多个适应证的病例,最高级别的适应证将作为入选分层,例如,当结肠镜报告指出基于前次结肠镜结果的后续定期监测检查,无论其他适应证是什么,该对象在本试验中的适应证总是定为定期监测。另一方面,如果某对象的结肠镜报告中无其他特殊适应证,才将其适应证定为结肠镜筛查。以上对适应证的规定是为了保证“结肠镜筛查”适应证的准确性,避免将含有其他适应证的对象纳入到“结肠镜筛查”中。

最后,我们根据1~10年内的病历资料及结肠镜适应证来评估CRC的风险,以未行既往内镜检查的对象作为参照组。根据病例组的诊断时间和对照组的访谈时间分别制定了时间间隔。用多元回归分析法计算比值比(odds

ratio, OR)及95%可信区间(confidence interval, CI),本试验调整了年龄、性别和初始居住地的匹配因素以及下列潜在的混杂因素^[28-31]:受教育程度(≤ 9 年、10~11年、 ≥ 12 年);一级亲属的CRC家族史;吸烟史(从不吸烟、现在吸烟、曾经吸烟);体重指数(body mass index, BMI);非甾体类抗炎药物(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)规律服用史(至少每周2次, ≥ 1 年);激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)使用史及是否参与常规体检。在进行敏感性分析时,我们还加入了可控的年份因素(病例组对象的诊断年份及对照组对象的入选年份)。当某一对象包含多次结肠镜检查,针对单次检查(末次)结果的作用是不确定的,我们在进行进一步敏感性分析时,对那些有多次检查结果的对象进行了排除。

除了对总研究人群进行分析,我们还将总样本细分为下列各组,以进一步分析先前结肠镜检查的各种适应证与CRC发病风险之间的关系:女性组;男性组;较年轻受试者组(< 70 岁组);较年老的受试者组(≥ 70 岁组)。此外,通过对肿瘤分期(UICC I、II、III和IV)及肿瘤位置(右半结肠、左半结肠、直肠)进行分析,来评估结肠镜检查对CRC发病风险的影响。

所有统计学分析使用9.2版SAS统计学软件(SAS

表1 研究人群的特征

特征 ^a	分组	病例组 (n = 2516)	对照组 (n = 2284)
性别	女	1031 (41.0)	945 (41.4)
	男	1485 (59.0)	1339 (58.6)
年龄(岁)	50~59	395 (15.7)	344 (15.1)
	60~69	851 (33.8)	688 (30.1)
	70~79	858 (34.1)	811 (35.5)
	80+	412 (16.4)	441 (19.3)
受教育程度(年)	≤ 9	1750 (69.7)	1378 (60.8)
	10~11	400 (15.9)	441 (19.5)
	≥ 12	362 (14.4)	446 (19.7)
CRC家族史 ^b		362 (14.7)	246 (11.0)
吸烟	从不吸烟	1,158 (46.2)	1,209 (53.1)
	曾经吸烟	970 (38.7)	817 (35.9)
	目前吸烟	379 (15.1)	251 (11.0)
规律服用阿司匹林或NSAID ^c		616 (25.0)	694 (31.0)
规律服用HRT(限女性对象)		319 (30.9)	391 (41.3)
肿瘤分期	I	581 (23.2)	
	II	808 (32.2)	
	III	770 (30.7)	
	IV	349 (13.9)	
肿瘤位置 ^d	右半结肠	783 (31.2)	
	左半结肠	673 (26.8)	
	直肠	1055 (42.0)	

注释:数值以n(%)表示。

^a 缺失的受试者特征数据:受教育程度, n=23 (0.5%);CRC家族史, n=99 (2.1%);吸烟情况, n=16 (0.3%);阿司匹林及NSAID规律服用情况, n=97 (2.0%);HRT规律服用情况, n=15 (0.8%);肿瘤分期, n=8 (0.3%);肿瘤位置, n=5 (0.2%)。

^b 一级亲属的CRC家族史情况。

^c 至少每周2次,持续1年。

^d 肿瘤位置累及多段结肠(n=18, 0.7%),多见于最近端。

表 2 对照组中根据人群分布特征及不同适应证下患者的既往结肠镜检查结果

分布特征 ^a	分组	既往结肠镜检查的总体情况和不同适应证下的情况								P值
		n	合计	筛查	FOBT阳性	定期监测	直肠出血	腹部症状	其他	
性别	女	945	346 (36.6)	89 (9.4)	17 (1.8)	31 (3.3)	41 (4.3)	110 (11.6)	58 (6.1)	<0.0001
	男	1339	529 (39.5)	186 (13.9)	25 (1.9)	81 (6.1)	81 (6.0)	97 (7.2)	67 (5.0)	
年龄	50-59	344	74 (21.5)	15 (4.4)	3 (0.9)	13 (3.8)	18 (5.2)	16 (4.7)	9 (2.6)	<0.0001
	60-69	688	274 (39.8)	108 (15.7)	14 (2.0)	32 (4.7)	32 (4.7)	57 (8.3)	31 (4.5)	
	70-79	811	379 (46.7)	123 (15.2)	14 (1.7)	50 (6.2)	42 (5.2)	95 (11.7)	55 (6.8)	
	80+	441	148 (33.6)	29 (6.6)	11 (2.5)	17 (3.9)	22 (5.0)	39 (8.8)	30 (6.8)	
受教育程度 (年)	≤9	1378	515 (37.4)	162 (11.8)	25 (1.8)	66 (4.8)	61 (4.4)	130 (9.4)	71 (5.2)	<0.0001
	10-11	441	183 (41.5)	52 (11.8)	13 (3.0)	24 (5.4)	25 (5.7)	38 (8.6)	31 (7.0)	
	12+	446	172 (38.6)	60 (13.5)	4 (0.9)	21 (4.7)	26 (5.8)	38 (8.5)	23 (5.2)	
CRC家族史 ^b	无	1989	726 (36.5)	243 (12.2)	34 (1.7)	91 (4.6)	93 (4.7)	174 (8.8)	91 (4.6)	<0.0001
	有	246	134 (54.5)	32 (13.0)	6 (2.4)	21 (8.5)	15 (6.1)	27 (11.0)	33 (13.4)	
吸烟	从不	1209	449 (37.1)	131 (10.8)	25 (2.1)	47 (3.9)	62 (5.1)	122 (10.1)	62 (5.1)	<0.0001
	曾经	817	359 (43.9)	120 (14.7)	16 (2.0)	58 (7.1)	43 (5.3)	68 (8.3)	54 (6.6)	
	现在	251	65 (25.9)	24 (9.6)	1 (0.4)	7 (2.8)	9 (3.6)	15 (6.0)	9 (3.6)	
规律服用阿司匹林或NSAID ^c	无	1542	573 (37.2)	188 (12.2)	30 (2.0)	80 (5.2)	72 (4.7)	126 (8.2)	77 (5.0)	0.18
	有	694	286 (41.2)	83 (12.0)	12 (1.7)	31 (4.5)	39 (5.6)	77 (11.1)	44 (6.3)	
规律服用HRT ^d	无	546	150 (27.5)	31 (5.7)	5 (0.9)	13 (2.4)	20 (3.7)	54 (9.9)	27 (5.0)	<0.0001
	有	391	193 (49.4)	57 (14.6)	12 (3.1)	18 (4.6)	21 (5.4)	54 (13.8)	31 (7.9)	
合计		2284	875 (38.3)	275 (12.0)	42 (1.8)	112 (4.9)	114 (5.0)	207 (9.1)	125 (5.5)	

注：数值以n (%)表示。

^a缺失的受试者特征数据：受教育程度，n=19 (0.8%)；CRC家族史：n=49 (2.1%)；吸烟情况，n=7 (0.3%)；阿司匹林及NSAID规律服用情况，n=48 (2.1%)；HRT规律服用情况，n=8 (0.8%)。

^b至少一位一级亲属患CRC。

^c至少每周2次，持续1年。

^d仅限女性。

Institut Inc, Cary, NC) 完成，规定该试验的一类错误概率 $\alpha=0.05$ 。

结果

病例组及对照组的主要特征见表 1。病例组和对照组的 59% 为男性，两组的年龄的中位数都是 70 岁。病例组中有 CRC 家族史及吸烟史的对象多于对照组，而对照组受教育程度更高，规律服用 NSAID、阿司匹林及 HRT 史的对象多于病例组。在病例组中，虽然诊断为 II 期和 III 期的患者占大多数，但 4 类分期的患者分别都过百例。肿瘤患者中约五分之二病变部位位于直肠，而病变部位位于左半结肠及右半结肠的患者数基本相等。

我们就对照组中的既往结肠镜检查情况进行了分析

(表 2)，既往有行结肠镜检查的对象占 38.3%，最常见的检查适应证是筛查 (12.0%)，其次是腹部症状 (9.1%)。男性多因筛查或定期监测行结肠镜检查，而女性则多以腹部症状行结肠镜检查。通过对比不同年龄组间行结肠镜检查的情况得知，60~79 岁年龄段对象既往行结肠镜检查的较多，且适应证多为筛查。无论对于哪种适应证来说，有 CRC 家族史者行既往结肠镜检查都较无家族史者多，且以“其他”适应证的差异最为明显，其中有 24 例明确表示他们当时是因家族史而行结肠镜检查的。吸烟对象较不吸烟、已戒烟对象行既往结肠镜检查少。行 HRT 规律治疗的女性较无 HRT 治疗史的女性行既往结肠镜检查多。这些差异更支持结肠镜筛查史。受教育程度及阿司匹林或 NSAID 类药物服用史对既往结肠镜检查的适应证和频率的影响无明显差异。

表 3 不同时期行结肠镜检查的适应证

结肠镜检查年份 ^a	结肠镜检查适应证							P值
	n	筛查	FOBT阳性	定期监测	直肠出血	腹部症状	其他	
1993-2002	216	4 (1.9)	22 (10.2)	23 (10.7)	50 (23.2)	77 (35.7)	40 (18.5)	<0.0001
2003-2010	933	314 (33.7)	41 (4.4)	157 (16.8)	114 (12.2)	179 (19.2)	128 (13.7)	

注：数值以n (%)表示。

^a年份划分依据2002年末德国开始推行结肠镜筛查。

表 4 不同适应证下行结肠镜检查 10 年内的 CRC 发病风险

分组	结肠镜检查的适应证	病例组, n (%)	对照组, n (%)	OR (95% CI)	
				调整年龄、性别、居住地	调整多元协变量 ^{a,b,c}
合计	未行检查	2242 (89.1)	1409 (61.7)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
	筛查	43 (1.7)	275 (12.0)	0.10 (0.07–0.14)	0.09 (0.07–0.13)
	FOBT阳性	21 (0.8)	42 (1.8)	0.31 (0.19–0.53)	0.33 (0.19–0.57)
	定期监测	68 (2.7)	112 (4.9)	0.38 (0.28–0.52)	0.33 (0.24–0.45)
	直肠出血	50 (2.0)	114 (5.0)	0.27 (0.20–0.39)	0.28 (0.20–0.40)
	腹部症状	49 (2.0)	207 (9.1)	0.15 (0.11–0.20)	0.15 (0.10–0.21)
	其他	43 (1.7)	125 (5.5)	0.22 (0.15–0.31)	0.21 (0.14–0.30)
女性	未行检查	903 (87.6)	599 (63.4)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
	筛查	21 (2.0)	89 (9.4)	0.15 (0.09–0.24)	0.14 (0.08–0.23)
	FOBT阳性	5 (0.5)	17 (1.8)	0.20 (0.07–0.55)	0.21 (0.07–0.58)
	定期监测	26 (2.5)	31 (3.3)	0.55 (0.32–0.94)	0.45 (0.25–0.80)
	直肠出血	22 (2.1)	41 (4.3)	0.36 (0.21–0.61)	0.32 (0.18–0.57)
	腹部症状	32 (3.1)	110 (11.6)	0.19 (0.13–0.29)	0.20 (0.13–0.31)
	其他	22 (2.1)	58 (6.1)	0.26 (0.16–0.43)	0.27 (0.16–0.46)
男性	未行检查	1339 (90.2)	810 (60.5)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
	筛查	22 (1.5)	186 (13.9)	0.07 (0.05–0.12)	0.07 (0.05–0.12)
	FOBT阳性	16 (1.1)	25 (1.9)	0.38 (0.20–0.72)	0.43 (0.22–0.82)
	定期监测	42 (2.8)	81 (6.1)	0.32 (0.22–0.47)	0.28 (0.19–0.42)
	直肠出血	28 (1.9)	73 (5.5)	0.23 (0.15–0.37)	0.27 (0.17–0.42)
	腹部症状	17 (1.1)	97 (7.2)	0.10 (0.06–0.17)	0.09 (0.05–0.16)
	其他	21 (1.4)	67 (5.0)	0.19 (0.12–0.32)	0.18 (0.11–0.30)
<70岁	未行检查	1129 (90.6)	684 (66.3)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
	筛查	22 (1.8)	123 (11.9)	0.11 (0.07–0.18)	0.11 (0.07–0.18)
	FOBT阳性	6 (0.5)	17 (1.7)	0.22 (0.09–0.57)	0.25 (0.10–0.65)
	定期监测	29 (2.3)	45 (4.4)	0.39 (0.24–0.64)	0.31 (0.18–0.51)
	直肠出血	19 (1.5)	50 (4.8)	0.23 (0.13–0.39)	0.26 (0.15–0.46)
	腹部症状	21 (1.7)	73 (7.1)	0.18 (0.11–0.29)	0.15 (0.09–0.27)
	其他	20 (1.6)	40 (3.9)	0.31 (0.18–0.53)	0.29 (0.16–0.51)
≥70岁	未行检查	1113 (87.6)	725 (57.9)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
	筛查	21 (1.7)	152 (12.1)	0.09 (0.06–0.15)	0.08 (0.05–0.13)
	FOBT阳性	15 (1.2)	25 (2.0)	0.38 (0.20–0.73)	0.38 (0.20–0.74)
	定期监测	39 (3.1)	67 (5.4)	0.38 (0.26–0.58)	0.35 (0.23–0.54)
	直肠出血	31 (2.4)	64 (5.1)	0.31 (0.20–0.49)	0.30 (0.19–0.48)
	腹部症状	28 (2.2)	134 (10.7)	0.13 (0.09–0.20)	0.14 (0.09–0.21)
	其他	23 (1.8)	85 (6.8)	0.18 (0.11–0.28)	0.17 (0.10–0.28)

^a根据年龄、性别、居住地、受教育程度、一级亲属CRC家族史、吸烟史、体重指数、NSAID服用史、HRT服用史及体检史进行调整。

^b不同性别组之间关系的P值(调整后模型): 筛查, 0.13; FOBT阳性, 0.37; 定期监测, 0.89; 直肠出血, 0.71; 腹部症状, 0.01; 其他, 0.34。

^c年龄组之间关系的P值(调整后模型): 筛查, 0.51; FOBT阳性, 0.82; 定期监测, 0.09; 直肠出血, 0.12; 腹部症状, 0.40; 其他, 0.39。

表 3 分析了病例组和对照组在不同年份既往结肠镜检查的适应证情况。2002 年以前, 仅 1.9% (4/216) 的研究对象因筛查行结肠镜检查, 但 2003 年以后, 筛查(33.7%)是结肠镜检查最常见的适应证。

表 4 显示了因不同适应证既往行结肠镜检查与 CRC 发病风险的关系。数据显示, 对于表中 6 种适应证, 病例组的既往结肠镜检查率皆小于对照组, 其中差异最显著的适应证是筛查(病例组 1.7%, 对照组 12.0%)。调整年龄、性别及居住地因素后, 总样本各适应证与 CRC 发病风险的 OR 值(95% CI) 范围如下, 最小值是 0.10 (0.07–0.14), 最大值是 0.38 (0.28–0.52), 分别是筛查和定期监测。经过多重校正, 定期监测与 CRC 发病风险之间的关系有所加强, 而其他适应证的 OR 值无明显差异。以年份为附加因素进行敏感度分析后, 结果没有明显相关的改变(数

据未提供)。在这些有既往结肠镜检查史的研究对象中, 42% 表示曾多次行结肠镜检查。由于缺乏可靠的评价方法, 除“定期监测”外, 其他适应证均在排除上述多次检查的对象后, 分别行敏感性分析, 结果与不排除时无明显差异(补充材料表 1)。

试验结果表明, 除了因 FOBT 阳性这个因素外, 男性因结肠镜筛查而减少的 CRC 风险较女性明显, 但它们 OR 值的 95% CI 有重叠, 且每一个亚组的 CRC 风险显著降低的 OR 值小于等于 0.45。与之类似, 小于 70 岁组和大于等于 70 岁组中, 有既往结肠镜检查史的对象在各适应证因素下都表现出可使 CRC 发病风险降低, 调整后它们的 OR 值都小于 0.15。

病例组按肿瘤分期分为早期(I 或 II 期)和晚期(III 或 IV 期)组后进行上述 OR 值的计算, 可以得到类似的结

表 5 根据适应证肿瘤分期及位置对病例组对象行结肠镜检查后 10 年内的 CRC 发病风险

肿瘤特征	分组	结肠镜检查适应证	病例组	OR (95% CI)	
				调整年龄、性别、居住地	调整多元协变量 ^a
分期	I 或 II 期	未行检查	1227 (88.3)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
		筛查	24 (1.7)	0.10 (0.07–0.15)	0.10 (0.07–0.16)
		FOBT阳性	14 (1.0)	0.38 (0.20–0.69)	0.39 (0.21–0.73)
		定期监测	41 (3.0)	0.42 (0.29–0.60)	0.33 (0.22–0.49)
		直肠出血	28 (2.0)	0.28 (0.18–0.43)	0.29 (0.19–0.46)
		腹部症状	30 (2.2)	0.16 (0.11–0.24)	0.17 (0.11–0.25)
		其他	25 (1.8)	0.23 (0.15–0.36)	0.22 (0.14–0.35)
	III 或 IV 期	未行检查	1008 (90.1)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
		筛查	19 (1.7)	0.10 (0.06–0.16)	0.08 (0.05–0.14)
		FOBT阳性	7 (0.6)	0.23 (0.10–0.52)	0.23 (0.10–0.53)
		定期监测	27 (2.4)	0.34 (0.22–0.52)	0.32 (0.20–0.50)
		直肠出血	21 (1.9)	0.26 (0.16–0.41)	0.25 (0.15–0.41)
		腹部症状	19 (1.7)	0.13 (0.08–0.21)	0.12 (0.07–0.20)
		其他	18 (1.6)	0.21 (0.13–0.34)	0.19 (0.11–0.32)
肿瘤位置		右半结肠	未行检查	625 (79.8)	1.00 (Ref)
	筛查		26 (3.3)	0.21 (0.14–0.32)	0.22 (0.14–0.33)
	FOBT阳性		13 (1.7)	0.69 (0.37–1.31)	0.71 (0.37–1.36)
	定期监测		41 (5.2)	0.84 (0.58–1.22)	0.70 (0.47–1.05)
	直肠出血		28 (3.6)	0.54 (0.35–0.83)	0.52 (0.33–0.83)
	腹部症状		22 (2.8)	0.22 (0.14–0.35)	0.22 (0.14–0.36)
		其他	28 (3.6)	0.48 (0.32–0.74)	0.45 (0.29–0.71)
	左半结肠	未行检查	616 (91.5)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
		筛查	9 (1.3)	0.08 (0.04–0.15)	0.07 (0.03–0.14)
		FOBT阳性	1 (0.2)	0.05 (0.01–0.40)	0.05 (0.01–0.39)
		定期监测	15 (2.2)	0.31 (0.18–0.53)	0.25 (0.14–0.44)
		直肠出血	10 (1.5)	0.20 (0.11–0.39)	0.21 (0.11–0.41)
		腹部症状	13 (1.9)	0.14 (0.08–0.25)	0.13 (0.07–0.24)
		其他	9 (1.3)	0.17 (0.08–0.33)	0.15 (0.08–0.31)
	直肠	未行检查	998 (94.6)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
		筛查	8 (0.8)	0.04 (0.02–0.09)	0.04 (0.02–0.08)
		FOBT阳性	7 (0.7)	0.23 (0.10–0.52)	0.24 (0.10–0.54)
		定期监测	12 (1.1)	0.15 (0.08–0.28)	0.14 (0.08–0.26)
直肠出血		12 (1.1)	0.15 (0.08–0.27)	0.17 (0.09–0.31)	
腹部症状		12 (1.1)	0.09 (0.05–0.15)	0.09 (0.05–0.16)	
	其他	6 (0.6)	0.07 (0.03–0.17)	0.07 (0.03–0.16)	

^a根据年龄、性别、居住地、受教育程度、一级亲属CRC家族史、吸烟史、体重指数、NSAIDs服用史、HRT服用史及体检史进行调整。Ref, 参考值。

果 (表 5)。相反, 右半结肠组中 CRC 发病风险降低的程度 (有的因素下结果甚至无统计学意义) 显著低于左半结肠组及直肠组。而且, 右半结肠组、左半结肠组和直肠组行结肠镜筛查的 CRC 发病风险均降低, 调整后的 OR 值 (95% CI) 分别是 0.22 (0.14~0.33)、0.07 (0.03~0.14) 和 0.04 (0.02~0.08)。

上文曾提到, 我们在行统计学分析时, 对末次结肠镜检查发生在 1 年以内的对象进行了排除, 随后我们在不排除此类对象的情况下进行了额外的敏感度分析, 结果基本同前 (数据未提供)。

讨论

在这项以人群为基础的大样本病例对照研究中, 我们发现经结肠镜筛查后 10 年内 CRC 的发病风险较小。与那

些从未行结肠镜检查者相比, 控制混杂因素后, 有既往结肠镜筛查史患者患 CRC 的风险降低了大约 90%, 即使是对于右半结肠癌来说, 发病风险也降低了几乎 80%。而对于其他非筛查性适应证来说, CRC 发病风险也有所下降 (CRC 发病风险下降 67%~85%, 右半结肠癌发病风险下降 29%~78%)。

本研究结果是由 DACHS 研究中的一项较小规模的研究延伸而来, 这项小规模研究包含了 2003~2007 年间的病例组和对照组, 且没有对经直肠镜检查的适应证和具体的 CRC 风险项进行分层分析^[19]。据我们所知, 目前只有美国和加拿大的 2 个病例对照研究曾经在分析 CRC 风险时对结肠镜检查分为筛查性和诊断性两类^[15,23]。与本研究结果一致, 筛查性和诊断性结肠镜检查均能降低 CRC 发病风险, 且结肠镜筛查的风险下降更为显著。但是加拿大的研究中, 两类适应证的 OR 值分别是 0.69 和 0.81, 比起

美国的研究和我们的试验来说,发病风险降低不明显,且两类适应证的CI都较宽,其中行筛查者可使发病风险降低50%,而诊断性结肠镜检查的分析结果甚至不能降低风险。排除了偶然性的可能,我们分析加拿大的研究之所以会得出上述结果,是因为他们选择对象时,把10年前曾行结肠镜检查的对象也包括在内,并且病例组和对照组的入组年份为1997~2000年间,意味着研究对象行结肠镜检查基本都是发生在80~90年代间。而本研究中,大多数结肠镜筛查是在2002年的筛查计划实施后进行的。相比之下,近年来结肠镜技术的发展,使结肠镜检查的结果更加准确^[32],对于CRC发病的预防效果也相应得到了提高。本研究得出结肠镜筛查后CRC风险下降的结论与美国^[23]和瑞士研究^[21]的结论相一致,Newcomb等^[5,14]既往的研究也曾有过类似的结论,乙状结肠镜筛查后可显著降低末端CRC的发病率和死亡率。

结肠镜筛查相对于其他适应证下检查的CRC发病风险较低,并不意味着其他适应证下行结肠镜检查的预防效果较差,因为以定期监测、FOBT阳性结果或症状的明确诊断、或有CRC家族史等其他适应证行结肠镜检查的对象,本身患CRC风险就相对较高。

然而,来自欧洲和美国的有关FS的RCT报道结肠镜检查使CRC风险降低的程度不太明显^[1-4]。除了因观察性研究而产生的偏倚外(将在下文详细分析),下列各因素也许能解释本试验与其他试验结论产生差异的原因:①FS检查的范围较小,不能有效检测到近端CRC的病变情况,而从我们的数据可知,行既往结肠镜检查对远端CRC风险下降程度明显强于总的CRC发病风险;②RCT属于一种“意向性筛查”分析,它对比的是被要求做筛查和不被要求做筛查的对象的CRC发病风险。与之相反,我们的病例对照研究中的对象,是在被纳入试验前已因各自的原因进行了结肠镜筛查的。虽然一些针对乙状结肠镜检查的试验进行了“符合计划方案”的分析(按试验参与者与不参与者的特征调整了潜在的差异),得到的风险较“意向性筛查”低,但上述两种试验均没有对干扰(比如,规定行筛查的对象也许同时进行了消化道其他内镜检查)进行调整。美国的FS RCT研究报导了真实性受损的程度,对照组中46.5%的对象在筛查期间内行了乙状结肠镜检查或结肠镜检查,48%的对象在筛查期后行结肠镜检查。我们已经讨论过,这种较高的真实性受损程度,连同依从性差的因素,将会导致结肠镜筛查的作用被削弱^[33]。这样也许可以解释为什么RCT得出的结果和观察性试验研究得出的结果不符,是因为观察性试验研究是将真正已经行乙状结肠镜/结肠镜检查的对象与实际未行检查的对象进行比较的。

本研究有独特的优势,但也有局限性。研究优势在于样本量大,能较精确地分析暴露因素与结果之间的联系。同时关于详细的适应证及检查结果能通过结肠镜检查报告

获得,可信度较高。局限性在于这是一项观察性研究设计,我们不能排除潜在的选择偏倚,因为符合要求的研究对象仅恰好超过了所选出患者和志愿者的50%。虽然入选率看似偏低,但也尽可能接近了没有年龄限制且年龄中位数为70以上的人群为基础的研究所需的人数最大值。试验中最主要的对病例组患者纳入的限制因素,在于这22所能提供CRC手术的医院中,医师工作超负荷,这似乎与有无既往结肠镜史关系不大。其他未入选因素包括在试验地区外行手术治疗的失访病例(不太可能与结肠镜检查史相关),或未行手术治疗(比如那些尚未经病理确诊去世的大龄患者)。上述原因中后者相对少见,比如在德国近期的一项基于肿瘤登记的研究中,98%的患者都获得了切除组织标本的病理诊断^[34]。然而,因无法保证患者的全部纳入,我们的试验存在选择偏倚将无法避免。

在对照组中,老年女性的参与率最低。尽管如此,不同性别年龄组分析后得出的结论基本一致,这说明选择偏倚对本试验的影响也许并不大。然而,结肠镜检查对CRC发病风险的降低效果,也许会因为对照组较高的参与率而被过高估计。

关于本研究中主要暴露变量的信息,既往结肠镜检查情况及其适应证,是基于自我访谈报告和结肠镜检查报告的收集。大部分受试对象自我报告的内镜适应证可以根据他们的检查报告成功得到证实,但对于那些无法得到检查报告的对象,我们并没有对所有对象的适应证进行确认,因为在此前我们的一项关于适应证的研究当中,我们抽取了84例缺乏检查报告的对象,经过证实,全部84例对象的访谈结果都是真实的,因此我们可以认为访谈的结果是相对可靠的^[25]。试验中各对象的结肠镜检查适应证取自回顾性收集的结肠镜检查报告,而各检查报告的细节和质量良莠不齐,并非应用标准化报表,因此我们不能排除某些适应证的误分类可能性。虽然如此,观察到的时间模式(结肠镜筛查在德国刚被推行时使用极少)和结果分布(因监测或显性和隐性直肠出血行结肠镜检查检出腺瘤的患病率较大)支持结肠镜报告中适应证的可靠性。

既往结肠镜检查 and CRC 危险相关的混杂因素是本研究的另一潜在局限性。虽然我们已经尽最大努力对上述各种因素进行了多变量分析,在某种程度上分析结果也与我们的预想结果无异,但我们还是无法完全排除因分层不全面而导致的混杂,如我们尚未考虑到饮食、体力活动等对试验的影响,甚至说对已经考虑到的可控因素的测量有待提高。

另外,我们无法证实对照组出现的CRC漏诊(如:结肠镜检查)。但我们认为因此引起的潜在偏倚非常小,因为在德国的一项肿瘤登记研究表明,老年人群中CRC的漏诊情况不到1%^[32]。尽管如此,严格来说我们此次试验主要针对结肠镜检查与临床确诊的CRC风险(潜在的

甚至更相关的结局)的关系,而非所有的CRC风险。

综上所述,我们的研究虽然存在一定局限性,但试验结果提示行结肠镜筛查后,10年内的CRC发病风险,尤其是远端结肠癌的风险,将会得到明显降低。此结果与近期发表的关于行FS筛查能使10年内远端部位CRC发病风险降低的RCT结果一致^[1-4]。与后者大不相同,我们发现右半结肠癌的发病风险也非常低。此外,我们也证实了除筛查之外,其他适应证下行结肠镜检查,同样也能使10年内CRC的发病风险明显降低。鉴于目前诊断性结肠镜检查在多个国家的广泛应用^[35,36],提示我们在对内镜筛查行RCT分析时,应重视诊断性结肠镜检查带来的干扰。

补充材料

提示:如要获取本文的相关补充材料,请访问 *Gastroenterology* 在线版本 www.gastrojournal.org 和 <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.001>。

(广州南方医院内科学消化系病 姜泊 译校)

参考文献

- Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, et al, for the Norwegian Colorectal Cancer Prevention Study Group. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338:b1846.
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1624–1633.
- Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: Follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial – SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1310–1322.
- Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366:2345–2357.
- Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, et al. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1572–1575.
- Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653–657.
- Winawer SJ, Zauber A, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977–1981.
- Müller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995;155:1741–1748.
- Müller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. *Ann Intern Med* 1995;123:904–910.
- Kavanagh AM, Giovannucci EL, Fuchs CS, et al. Screening endoscopy and risk of colorectal cancer in United States men. *Cancer Causes Control* 1998;9:455–462.
- Slattery ML, Edwards SL, Ma KN, et al. Colon cancer screening, lifestyle, and risk of colon cancer. *Cancer Causes Control* 2000;11:555–563.
- Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48:812–815.
- Brenner H, Arndt V, Stürmer T, et al. Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. *Br J Cancer* 2001;85:972–976.
- Newcomb P, Storer BE, Morimoto LM, et al. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:622–625.
- Cotterchio M, Manno M, Klar N, et al. Colorectal screening is associated with reduced colorectal cancer risk: a case-control study within the population-based Ontario Familial Colorectal Cancer Registry. *Cancer Causes Control* 2005;16:865–875.
- Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer: a population-based case-control study. *Ann Intern Med* 2009;150:1–8.
- Mulder SA, van Soest EM, Dieleman JP, et al. Exposure to colorectal examinations before a colorectal cancer diagnosis: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:437–443.
- Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, et al. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:89–95.
- Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al. Protection from colorectal cancer after colonoscopy. A population-based case-control study. *Ann Intern Med* 2011; 154:22–30.
- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366:687–696.
- Manser CN, Bachmann LM, Brunner J, et al. Colonoscopy screening and carcinoma-related death: a closed cohort study. *Gastrointest Endosc* 2012;76:110–117.
- Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, et al. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol* 2012;30:2664–2669.
- Doubeni CA, Weinmann S, Adams K, et al. Screening colonoscopy and risk for incident late-stage colorectal cancer diagnosis in average-risk adults: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2013;158:312–320.
- Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al. Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy. *J Clin Oncol* 2011;29:3761–3767.
- Hoffmeister M, Chang-Claude J, Brenner H. Validity of self-reported endoscopies of the large bowel and implications for estimates of colorectal cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007;166:130–136.
- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps,

- 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008;58:130–160.
27. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. Update S3 guidelines colorectal cancer 2008 [in German]. *Z Gastroenterol* 2008;46:799–840.
 28. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, et al. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology* 2010;138:877–885.
 29. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2765–2778.
 30. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev* 2010;11:19–30.
 31. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2029–2043.
 32. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, et al. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012;142:1460–1467.
 33. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. In the era of widespread endoscopy use randomized trials may strongly underestimate effects of colorectal cancer screening. *J Clin Epidemiol* 2013;66:1144–1150.
 34. Majek O, Gondos A, Jansen L, et al. Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Br J Cancer* 2012;106:1875–1880.
 35. Stock C, Haug U, Brenner H. Population-based prevalence estimates of history of colonoscopy or sigmoidoscopy: review and analysis of recent trends. *Gastrointest Endosc* 2010;71:366–381.

36. Stock C, Brenner H. Utilization of lower gastrointestinal endoscopy and fecal occult blood test in 11 European countries. *Endoscopy* 2010;42:546–556.

Received May 5, 2013. Accepted September 1, 2013.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Hermann Brenner, MD, MPH, Division of Clinical Epidemiology and Aging Research, German Cancer Research Center, Im Neuenheimer Feld 581, D-69120 Heidelberg, Germany. e-mail: h.brenner@dkfz.de; fax: (49) 6221-421302.

Acknowledgments

The authors thank the study participants and the interviewers who collected the data, the hospitals and cooperating institutions that recruited patients for this study (Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg, Klinik am Gesundbrunnen Heilbronn, Sankt Vincentiuskrankenhaus Speyer, Sankt Josefskrankenhaus Heidelberg, Chirurgische Universitätsklinik Mannheim, Diakonissenkrankenhaus Speyer, Krankenhaus Salem Heidelberg, Kreiskrankenhaus Schwetzingen, Sankt Marien und Sankt Anastiftkrankenhaus Ludwigshafen, Klinikum Ludwigshafen, Stadtklinik Frankenthal, Diakoniekrankenhaus Mannheim, Kreiskrankenhaus Sinsheim, Klinikum am Plattenwald Bad Friedrichshall, Kreiskrankenhaus Weinheim, Kreiskrankenhaus Eberbach, Kreiskrankenhaus Buchen, Kreiskrankenhaus Mosbach, Enddarmzentrum Mannheim, Kreiskrankenhaus Brackenheim, and Cancer Registry of Rhineland-Palatinate, Mainz), and Ute Handte-Daub, Renate Hettler-Jensen, Petra Bächer, and Utz Benschied for excellent technical assistance.

Conflicts of interest

The authors disclose no conflicts.

Funding

Supported by grants from the German Research Council (Deutsche Forschungsgemeinschaft, grants BR 1704/6-1, BR 1704/6-3, BR 1704/6-4, and CH 117/1-1) and the German Federal Ministry of Education and Research (grants 01KH0404 and 01ER0814). The sponsors had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript.

摘要

Gastroenterology 2014;146:46-62

应用代谢表型和系统生物学方法理解代谢综合征和脂肪性肝病

Metabolic Phenotyping and Systems Biology Approaches to Understanding Metabolic Syndrome and Fatty Liver Disease

Marc-Emmanuel Dumas, James Kinross and Jeremy K. Nicholson

代谢综合征包含了一组 2 型糖尿病和心血管疾病的风险因素，正日益成为全球性的健康问题。胰岛素抵抗通常与代谢综合征相关，与非酒精性脂肪性肝病等典型临床表现的肝脏疾病也相关。代谢产物分析（代谢表型或代谢分型）为代谢综合征和非酒精性脂肪性肝病研究提供了新的视角。核磁共振光谱和质谱分析结合统计建模和自上而下的系统生物学使我们可以依据代谢通路和蛋白互作网络来分析和解释代谢标签，从而鉴别基因组和宏基因组中代谢的决定因素。例如，代谢表型研究已经显示，宿主细胞和微生物间的关系可影响代谢综合征和脂肪性肝病的发展。本文综述了近期代谢表型和系统生物学技术的进展，以及这些方法学如何为代谢综合征和非酒精性脂肪性肝病的机制研究提供视角。我们还讨论了该领域的新兴研究方向，并就代谢表型如何用于研究代谢综合征和脂肪性肝病概述了我们的观点。

（复旦大学附属华山医院消化科 刘杰 译校）

Gastroenterology 2014;146:63-66

最小长度的合成小发夹 RNA 制剂可强效抑制人源化肝脏小鼠体内的丙型肝炎病毒

Formulated Minimal-Length Synthetic Small Hairpin RNAs Are Potent Inhibitors of Hepatitis C Virus in Mice With Humanized Livers

Han Ma, Anne Dallas, Heini Ilves, et al.

将靶向丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）内部核糖体进入位点的短合成发夹 RNA（short synthetic hairpin RNA, sshRNA）（SG220 和 SG273）装入脂质纳米颗粒，静脉注射给携带感染 HCV 的尿激酶型纤溶酶原激活剂基因的严重联合免疫缺陷小鼠，这种小鼠的肝脏是人肝细胞植入扩增形成的（人源化肝）。每种 sshRNA 每周给药 2.5 mg/kg，共 2 周，最高可使病毒载量自基线平均下降 2.5 个对数值（ $2.5 \log_{10}$ ）。末次给药后 14 天时，病毒载量持续降低超过 90%。sshRNA 耐受性良好，肝酶水平无显著升高。上述结果证实了 HCV 基因组的合成 RNA 抑制剂可有效降低体内的 HCV 感染。

（复旦大学附属华山医院消化科 刘杰 译校）

低 FODMAPs 饮食可以减少肠易激综合征的症状

A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome

Emma P. Halmos, Victoria A. Power, Susan J. Shepherd, et al.

背景和目的：低的可发酵的寡糖、双糖、单糖和多元醇（fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols, FODMAPs）饮食常被用于治疗肠易激综合征（irritable bowel syndrome, IBS）患者功能性胃肠道症状，但低 FODMAPs 饮食与常规西方饮食的疗效比较的证据有限。我们通过随机、对照、单盲、交叉试验比较低 FODMAPs 饮食与澳大利亚饮食对 IBS 患者的疗效。

方法：研究包含 30 例 IBS 患者和 8 例健康受试者（对照组，按人口统计学资料和饮食进行匹配），收集 1 周中受试者的日常饮食谱日记。之后受试者被随机分为两组，分别接受 21 天的低 FODMAPs 饮食或典型澳大利亚饮食，接下来经历至少 21 天的洗脱期，两组再交换饮食方式。采用 0~100 mm 视觉模拟量表对所有受试者的每日症状进行评分。饮食干预期间提供给低 FODMAPs 饮食组的食物必须达到饮食要求，即每餐 FODMAPs 摄入量低于 0.5 g。收集 17~21 天的所有粪便，并且记录排便次数、大便重量、含水量和 King's 大便图表（King's Stool Chart, KSC）评分。

结果：IBS 患者在低 FODMAPs 饮食期间胃肠道症状总评分（22.8；95% 可信区间，16.7~28.8 mm）低于澳大利亚饮食（44.9；95% 可信区间，36.6~53.1 mm； $P < 0.001$ ）和日常饮食。IBS 患者在低 FODMAPs 饮食时腹胀、腹痛、排气症状明显减轻。对照组中低 FODMAPs 饮食和澳大利亚饮食期间的症状改变轻微或无变化。IBS 所有亚型患者在低 FODMAPs 饮食期间粪便性状改善最明显，但只有腹泻型 IBS 患者排便次数和 KSC 评分有改变。

结论：这项针对 IBS 患者的对照、交叉设计的研究表明低 FODMAPs 饮食能有效减低功能性胃肠道症状。这项高质量证据支持低 FODMAPs 饮食可以作为 IBS 的一线治疗。临床试验注册号：ACTRN12612001185853。

（武汉协和医院消化内科 宋军 翻译 侯晓华 审校）

炎症性肠病妇女妊娠期的药物治疗与子女严重先天性异常的风险分析

Limited Risks of Major Congenital Anomalies in Children of Mothers With IBD and Effects of Medications

Lu Ban, Laila Jal Tata, Linda Fiaschi, et al.

背景和目的：罹患炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）的妇女其子女出现严重先天性异常的风险，以及治疗药物的使用是否会影响这一风险持续受到大家的关注。本研究调查并评估了该风险，并且分析了应用不同治疗药物的育龄期妇女在妊娠前、中、后的相关风险。

方法：通过从全英初级保健记录的电子数据库调取出生记录，收集了 1990~2010 年出生的、母亲年龄为 15~45 岁范围的儿童资料，内容有医疗诊断、疾病事件、药物史等。对于确认患有 IBD 的妊娠妇女，从初级保健记录调取 5-氨基水杨酸、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤以及皮质类固醇的使用记录。并计算有或没有罹患 IBD 的母亲，以及在

胎儿发育前3个月有或没有使用5-氨基水杨酸、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤以及皮质类固醇等药物的母亲，其子女患有严重先天性异常的风险。通过logistic回归分析建立的广义估算方程提供校正混杂因子后的风险预测。计算妇女在妊娠前、中、后的用药比例，并评估了停止用药是否与随后的疾病发作相关。

结果：有无罹患IBD母亲的子女（罹患IBD的母亲子女数：1703例，未罹患IBD疾病的母亲的子女数量：384 811例）出现严重先天性异常的风险分别为2.7%和2.8%。相应的校正后比值比为0.98（95%可信区间，0.73~1.31）。对于罹患IBD母亲的子女，药物所致严重先天性异常的校正后比值比如下：5-氨基水杨酸为0.82（95%可信区间，0.42~1.61），皮质类固醇为0.48（95%可信区间，0.15~1.5），硫唑嘌呤/6-巯基嘌呤为1.27（95%可信区间，0.48~3.39）。罹患IBD母亲的子女未发现心脏、肢体或生殖器的异常。在妊娠早期，31.2%的孕妇停用5-氨基水杨酸，24.6%的孕妇停用硫唑嘌呤/6-巯基嘌呤，而妊娠后期，疾病发作风险与停药无明显相关。

结论：研究调查结果显示，尚无证据表明罹患IBD的妇女在妊娠期以及妊娠期接受的药物治疗会导致子女严重先天性异常风险的增加。患者在妊娠前和妊娠中需要接受恰当的药物使用指导。

（中山大学附属第六医院消化内科 鄧敏 翻译 胡品津 审校）

Gastroenterology 2014;146:85-95

皮下注射戈利木单抗诱导中至重度溃疡性结肠炎患者临床应答和缓解的评价

Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis

William J. Sandborn, Brian G. Feagan, Colleen Marano, et al.

背景和目的：戈利木单抗，一种用于治疗溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）的完全人源化的抗肿瘤坏死性因子 α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）单克隆抗体，其疗效鲜为人知。本研究评估了皮下注射戈利木单抗诱导治疗在TNF- α 拮抗剂初治的中至重度UC患者中的疗效，无论该患者是否接受传统治疗。

方法：共纳入1064例成年UC患者（其中三期试验纳入774例患者，Mayo评分6~12分；内镜评分 ≥ 2 分）进行以剂量调查为目的的二期，和剂量确定的三期双盲试验随机分配患者至戈利木单抗不同剂量组：以2周为间隔，先接受100 mg后接受50 mg组（仅在二期试验中），先200 mg后100 mg组以及先400 mg后200 mg组。三期试验的主要研究终点为第6周临床应答，次要终点为第6周临床缓解，粘膜愈合以及炎症性肠病调查问卷（Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ）评分改变。

结果：在二期试验中，Mayo评分自基线中位改变值，在安慰剂组、100/50 mg组、200/100 mg组和400/200 mg组中分别为-1.0、-3.0、-2.0和-3.0。在三期试验中，患者第6周临床应答率在200/100 mg组和400/200 mg组分别为51.0%和54.9%，在安慰剂组为30.3%（ P 值均 ≤ 0.0001 ）。戈利木单抗不同剂量组与安慰剂组相比，在临床缓解率、粘膜愈合以及IBDQ评分平均变化上均有显著差异（ P 值均 ≤ 0.0014 ）。安慰剂组与戈利木单抗组的严重不良事件的发生率分别为6.1%与3.0%，严重感染的发生率分别为1.8%与0.5%。戈利木单抗400/200 mg剂量组中有1例患者因为骶骨直肠脓肿手术并发症而死亡。

结论：与安慰剂相比，皮下注射戈利木单抗疗法可以诱导大部分活动性UC患者的临床应答、临床缓解、粘膜愈合，提高生活质量。ClinicalTrials.gov Number: NCT00487539.

（中山大学附属第六医院消化内科 鄧敏 翻译 胡品津 审校）

化脓性肝脓肿患者胃肠道肿瘤发病率升高： 一项基于人群的队列研究

Increased Incidence of Gastrointestinal Cancers Among Patients With Pyogenic Liver Abscess: A Population-Based Cohort Study

Hsueh-Chou Lai, Che-Chen Lin, Ken-Sheng Cheng, et al.

背景和目的：有关化脓性肝脓肿与胃肠道肿瘤间关系的初次报道至今已超过 20 年，然而对该关系的研究甚少。本研究采用基于人群的回顾性队列研究进一步探讨化脓性肝脓肿与胃肠道肿瘤间的关系。

方法：利用台湾健康保险数据收集 2000~2007 年 14 690 例诊断为化脓性肝脓肿的患者资料，对照人群选用同一数据库的 58 760 例非化脓性肝脓肿患者，并匹配年龄、性别和诊断年份。两组患者均被随访至 2009 年底，统计胃肠道肿瘤的发病率。

结果：化脓性肝脓肿患者胃肠道肿瘤发病率是对照组的 4.30 倍（10.8 vs. 2.51 每 1000 人 - 年）。定点分析显示合并化脓性肝脓肿和糖尿病的患者结直肠癌发病率最高，其次是无糖尿病的化脓性肝脓肿患者和糖尿病患者（分别为 9.58、5.76 和 1.49 每 10 000 人 - 年）。化脓性肝脓肿人群还有患小肠癌的高风险（调整危险比，12.7；95% 可信区间：5.79~27.7）和胆管癌的高风险（调整危险比，9.56；95% 可信区间：6.68~13.7），此外还有患胰腺癌的风险（调整危险比，2.51；95% 可信区间：1.68~3.76），但胃癌风险相对于对照组并未显著升高。

结论：通过这项基于人群的研究，我们发现化脓性肝脓肿患者胃肠道肿瘤的发病率较对照组升高，是对照组的 4 倍多，因此化脓性肝脓肿可能提示胃肠道肿瘤。化脓性肝脓肿患者结直肠癌发病率最高，其次为胆管癌、胰腺癌和小肠癌。

（第二军医大学长征医院消化内科 施健 翻译 谢渭芬 审校）

肝硬化患者合并症评分系统的开发和验证

Development and Validation of a Comorbidity Scoring System for Patients With Cirrhosis

Peter Jepsen, Hendrik Vilstrup and Timothy L. Lash

背景和目的：至少 40% 的肝硬化患者存在可增加死亡率的合并症。我们提出了一个针对肝硬化合并症的评分系统（CirCom 评分）以评估这些合并症对死亡率的影响，并且和通用的 Charlson 合并症指数进行比较。

方法：我们利用丹麦卫生保健登记数据库检索 1999~2008 年间 12 976 例肝硬化患者，随访 2010 年全年的 34 种合并症。采用 Cox 回归分析得出调整死亡风险比 ≥ 1.20 的合并症的权重，每例患者的 CirCom 评分最多基于 2 种合并症。分析采用 Harrell's C 统计量和净重新分类指数（Net Reclassification Index, NRI），并进一步和 Charlson 指数（基于 17 项合并症）比较。结果在 2 个酒精性肝硬化或慢性丙型肝炎患者的独立人群中进行进一步验证。

结果：CirCom 评分包括慢性阻塞性肺疾病、急性心肌梗死、外周动脉疾病、癫痫、药物滥用、心脏衰竭、非转移性癌、转移性癌和慢性肾病。24.2% 的患者有 1 种或 1 种以上合并症。研究发现死亡率与 CirCom 评分相关，患者的 CirCom 评分也和 Charlson 合并症指数相关（Kendall's $\tau=0.57$, $P < 0.0001$ ）。与 Charlson 指数相比，CirCom

评分将 Harrell's C 统计量提高了 0.6% (95% 可信区间: 0.3%~0.8%)。CirCom 评分的 NRI 是 5.2% (95% 可信区间: 3.7%~6.9%)，Charlson 指数的 NRI 是 3.6% (95% 可信区间: 2.3%~5.0%)。在验证人群中也获得了类似结果。

结论：我们为预测肝硬化患者的死亡率提出了一种新的基于 9 种合并症的评分系统。这个评分系统比 Charlson 合并症指数有更高的 Harrell's C 统计量和 NRI 值，并且使用更为简易。在流行病学研究中这个评分系统可能是一种较好的预测死亡或者生存期的方法。

(第二军医大学长征医院消化内科 施健 翻译 谢渭芬 审校)

Gastroenterology 2014;146:233-244

胰腺肿瘤中胆管化生的证实及其调控

Identification and Manipulation of Biliary Metaplasia in Pancreatic Tumors

Kathleen E. DelGiorno, Jason C. Hall, Kenneth K. Takeuchi, et al.

背景和目的：化生通常具备其发育学相关组织的特征。胰腺化生导管与胰腺炎和胰腺导管腺癌关系密切。丛细胞是一种通过效应分子对细胞外信号起反应的化学感受细胞，其通常存在于胆管系统，但在正常鼠类胰腺组织中缺如。利用丛细胞这一异常表达特性，我们试图验证胰腺化生是否代表向胆管表型分化及其对胰腺肿瘤形成的影响。

方法：分析表达活化 Kras 基因 ($Kras^{LSL-G12D/+}$; $Ptfla^{Cre/+}$) 小鼠的胰腺及胰腺肿瘤组织。研究来自小鼠正常胆管、胰管以及肿瘤相关化生组织中丛细胞和胆系祖细胞标志物，包括调节胆管发育的转录因子 SOX17。同时我们还分析了单独表达转基因的 SOX17 ($ROSA^{Tta/+}$; $Ptfl1^{CreERTM/+}$; $tetO-SOX17$) 及同时表达活化 Kras 基因 ($ROSA^{Tta/+}$; $Ptfla^{CreERTM/+}$; $tetO-SOX17$; $Kras^{LSL-G12D/+}$) 的小鼠胰腺组织。

结果：丛细胞在胰腺化生组织中最多见，在肿瘤进展过程中减少，在侵袭性肿瘤组织中缺如。分析小鼠胰胆管系统，仅在胆管中发现丛细胞，而正常胰管中无从细胞。胆管标志物 SOX17 在胰腺化生组织及肿瘤组织中表达。SOX17 胰腺特异性的高表达引起导管化生及炎症和胶原沉积。与仅表达 $Kras^{G12D}$ 的小鼠相比，同时高表达 SOX17 与 $Kras^{G12D}$ 的小鼠其组织转化程度更高。人胰腺组织芯片的免疫荧光分析显示，丛细胞存在于化生组织及早期肿瘤中，同时伴有 SOX17 表达，与胆管表型一致。

结论：小鼠表达 $Kras^{G12D}$ 和 SOX17 导致向表达丛细胞的胆管表型的化生。丛细胞表达可以改变微环境的多种肿瘤促进因子。表达 SOX17 可在小鼠模型上引起胰腺炎及促进 $Kras^{G12D}$ 诱导的肿瘤发生。

(郑州大学第一附属医院消化内科 张金平 翻译 李建生 审校)

Gastroenterology 2014;146: 357-373

肥胖所致胃肠道肿瘤的发病机制

Mechanisms of Obesity-Induced Gastrointestinal Neoplasia

José O. Alemán, Leonardo H. Eusebi, Luigi Ricciardiello, et al.

肥胖是全球增长速度最快的疾病之一，而对于肥胖的治疗还远远不够。与肥胖相关的疾病（包括胃肠道肿瘤）具有很高的发病率和死亡率。为了找到预防或治疗这些肿瘤的方法，我们必须对肥胖诱导癌变的机制有更进一步的了解。在这篇报道中，我们回顾性阐述了肥胖相关的大肠、食管、胃和胰腺的肿瘤发病机制以及可能的治疗策略。

(上海仁济医院 高琴琰 翻译 房静远 审校)

英夫利昔单抗和硫唑嘌呤联合治疗溃疡性结肠炎 优于单药治疗

Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis

Remo Panaccione, Subrata Ghosh, Stephen Middleton, et al.

背景和目的：英夫利昔单抗和硫唑嘌呤单药或联合治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性比较研究迄今为止尚未被评估。

方法：这项随机双盲试验是针对未经抗肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 药物治疗的中至重度溃疡性结肠炎患者，在进行为期 16 周的英夫利昔单抗单药治疗、硫唑嘌呤单药或这两种抗 TNF- α 药物联合治疗后，评估其安全性和疗效。患者被随机分配到英夫利昔单抗组 (5 mg/kg)，在第 0、2、6 和 14 周静脉注射药物，同时每天口服安慰剂；另一组患者为硫唑嘌呤组，每天口服硫唑嘌呤 (2.5 mg/kg)，同时按照英夫利昔单抗组给药时间静脉注射安慰剂；或者这两种药物联合治疗 (联合治疗组)。在第 8 周和第 16 周评估这种非激素诱导的临床缓解率 (主要终点，第 16 周)，入组目标完成后研究即终止。

结果：共有 239 例患者纳入疗效分析，治疗组之间的基线特征相似。在第 16 周时，非激素诱导的英夫利昔单抗、硫唑嘌呤联合治疗组的缓解率达 39.7% (31/78 例)，英夫利昔单抗组的缓解率为 22.1% (17/77 例) ($P = 0.017$)，硫唑嘌呤组的缓解率为 23.7% (18/76 例) ($P = 0.032$)。第 16 周时，联合治疗组的粘膜愈合率为 62.8% (49/78 例)，英夫利昔单抗组为 54.6% (42/77 例) ($P = 0.295$)，硫唑嘌呤组为 36.8% (28/76 例) ($P = 0.001$)。2 例患者发生严重感染 (1 例接受英夫利昔单抗治疗，1 例接受硫唑嘌呤治疗)。

结论：未经抗 TNF- α 药物治疗的中至重度溃疡性结肠炎患者，在接受英夫利昔单抗和硫唑嘌呤单药或联合治疗后，第 16 周时两种药物联合治疗比其单药治疗更易达到非激素诱导的缓解。联合治疗达粘膜愈合的效果显著优于硫唑嘌呤单药治疗。ClinicalTrials.gov number, NCT00537316。

(厦门大学附属中山医院消化内科 胡益群 翻译 任建林 审校)

MELD 模型用于预测静脉曲张性急性消化道出血患者的死亡风险

A MELD-Based Model to Determine Risk of Mortality Among Patients With Acute Variceal Bleeding

Enric Reverter, Puneeta Tandon, Salvador Augustin, et al.

背景和目的：合并静脉曲张性急性消化道出血 (acute variceal bleeding, AVB) 的肝硬化患者死亡率高达 15%~20%。之前的评估模型对该类患者的应用十分有限，或是因为评估体系未被外部证实；或是由于受到主观因素的影响，诸如 Child-Pugh 评分和内镜术中出血的评价标准不一致。本研究旨在通过改进评估模型以提高对 AVB 患者死亡风险的预测。

方法：本研究纳入 2007 年至 2010 年共 178 例肝硬化合并 AVB 患者 (Child-Pugh 分级 A、B 和 C，分别为 15%、

57%、28%)，以上患者均接受标准治疗。我们通过测试包括终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 在内的多个已知模型的辨识度和分层标准，改进了 MELD 模型分层刻度，用于预测 AVB 后 6 周内的死亡率，并在 240 例加拿大患者和 221 例西班牙患者的队列研究中进行验证。

结果：所纳入患者的 6 周死亡率为 16%。MELD 评分是辨识度最高的模型，通过 logistic 回归 (logit, $-5.312+0.207 \cdot \text{MELD}$, bootstrapped R^2 , 0.3295) 修正 MELD 预测值后，当评分大于 19 时，6 周死亡率超过 20%；评分小于 11 分时，死亡率小于 5%。改进后的预测模型在加拿大患者中表现出良好的危险分层能力。尽管在西班牙验证组中所有患者均接受了套扎治疗，但该预测模型仅能准确预测死亡率超过 20% 的患者。

结论：基于 MELD 评分的改良模型，通过收集客观数据，能够准确预测 AVB 患者的死亡风险。该模型可被应用于评价新治疗手段的疗效，也可用于随机研究中对患者进行危险分层。

(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科, 上海市消化疾病研究所 冯楠 翻译 戈之铮 审校)

Gastroenterology 2014;146:461-472

自分泌血管内皮生长因子信号通过 PLC 依赖的途径 可促进肿瘤性 Barrett 上皮细胞的增殖

Autocrine VEGF Signaling Promotes Proliferation of Neoplastic Barrett's Epithelial Cells
Through a PLC-Dependent Pathway

Qiuyang Zhang, Chunhua Yu, Sui Peng, et al.

背景和目的：肿瘤细胞表达的血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可促进血管生成。VEGF 也通过激活位于肿瘤细胞内或表面的 VEGF 受体，以自分泌形式促进肿瘤细胞增殖。本研究将探讨 Barrett 食管 (Barrett's esophagus, BE) 上皮细胞中自分泌 VEGF 信号的作用机制。

方法：通过检测 BE 上皮细胞内 VEGF 和 VEGF 受体的信使 RNA 和蛋白水平，了解 VEGF 信号通路在细胞增殖和 VEGF 分泌中所起的作用。研究观察抑制因子在这一信号通路中对磷脂酶 C- γ 1 (phospholipase C γ 1, PLCG1)、蛋白激酶 C 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK) 1/2 磷酸化水平的影响。采用免疫组化分析食管腺癌组织中磷酸化的 VEGF 受体 2 的表达。分析 VEGF 受体 2 抑制剂舒尼替尼对肿瘤细胞增殖及小鼠移植瘤生长的影响。

结果：肿瘤性和非肿瘤性 BE 细胞中均表达 VEGF 和 VEGF 受体 2 的信使 RNA 和蛋白，但在肿瘤细胞中的表达水平更高。重组人 VEGF 可以大大增加 VEGF 蛋白的分泌和细胞数量。敲除 PLCG1 后大幅减少受刺激的重组人 VEGF 以上调肿瘤细胞内 PLCG1 和 ERK1/2 的磷酸化水平。免疫组化分析发现食管腺癌组织中存在磷酸化的 VEGF 受体 2 免疫染色现象。舒尼替尼可以抑制肿瘤细胞中 VEGF 信号通路，同时还使小鼠移植瘤的重量减轻和体积缩小。

结论：肿瘤和非肿瘤性 BE 上皮细胞内存在自分泌 VEGF 信号。在 Barrett 肿瘤细胞内，VEGF 通过与相应受体结合后来激活 PLCG1-蛋白激酶 C-ERK 通路进而促进肿瘤细胞的增殖和自我维持状态 (生成更多的 VEGF 产物)。通过抑制自分泌 VEGF 信号通路 (如舒尼替尼)，或许可以预防 BE 患者的癌变或治疗癌变的肿瘤。

(西安交通大学医学院第二附属医院消化科 冯诚 翻译 张军 审校)

利福昔明可改变大鼠肠道菌群并防止应激引起的肠道炎症和内脏痛觉过敏

Rifaximin Alters Intestinal Bacteria and Prevents Stress-Induced Gut Inflammation and Visceral Hyperalgesia in Rats

Dabo Xu, Jun Gao, Merritt Gilliland III, et al.

背景和目的：利福昔明一直被用于治疗功能性胃肠病，但是人们对其治疗作用机制知之甚少。我们认为，利福昔明可以调节回肠肠道菌群，降低肠粘膜的亚临床炎症，改善肠道屏障功能，从而降低内脏高敏感性。

方法：我们首先通过慢性水障或重复束缚应激实验诱导产生大鼠的内脏痛觉高敏感状态，来研究利福昔明是否能够改变肠道菌群，防止肠道炎症，改善肠道屏障功能。实验通过定量聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）和 454 焦磷酸测序分析大鼠回肠内容物中细菌 16S 核糖体 RNA，通过逆转录，免疫印迹和组织学分析来评估细胞因子水平，紧密连接蛋白和粘膜炎症，同时测定肠道通透性和直肠敏感性。

结果：水障和重复束缚应激都可以导致内脏痛觉过敏，引起粘膜炎症，损伤粘膜屏障功能。口服利福昔明改变了回肠菌群构成（乳酸杆菌为数量最丰富菌群），防止粘膜炎症和对肠道屏障功能的损害，并降低慢性应激下内脏痛觉过敏。虽然新霉素也可以改变回肠菌群构成（变形菌为数量最丰富的菌群），但新霉素不能防止肠道炎症和水障应激诱导的内脏痛觉过敏。

结论：利福昔明可以改变大鼠回肠菌群的构成，导致乳酸杆菌相对增多。这些变化可以防止肠内异常变化，抑制慢性心理应激引发的内脏痛觉过敏。

（厦门大学附属中山医院消化内科 胡益群 翻译 任建林 审校）

新成像技术在 Barrett 食管诊治中的意义

The Clinical Consequences of Advanced Imaging Techniques in Barrett's Esophagus

David F. Boerwinkel, Anne-Fré Swager, Wouter L. Curvers, et al.

与高分辨率普通白光内镜（high-definition white light endoscopy, HD-WLE）随机活组织检查相比，化学染色内镜、光学染色内镜、自动荧光成像或激光共聚焦显微内镜并不能显著提高 Barrett 食管（Barrett's esophagus, BE）患者早期肿瘤的诊断数量。鉴于早期肿瘤发生率低，而且 HD-WLE 随机活组织检查检出大部分肿瘤病例，上述较新的成像技术在 BE 标准化监测中并无优势。对于 BE 和早期肿瘤患者的评估和治疗，应该集中在三级转诊中心由有经验的内镜专家在最优化的条件下完成。需要手术切除的病灶几乎均由 HD-WLE 检出，但是先进的成像技术可检出其他平坦病灶。由于这些病灶可以通过消融治疗而得到有效清除，因此这些新成像技术的临床意义非常有限。没有任何一种内镜成像技术能够可靠地评估粘膜下或淋巴血管浸润。BE 患者早期肿瘤的内镜下切除，对于肿瘤的分期和治疗十分重要。光学染色内镜也可以用于内镜下切除术前评估和病灶切除后患者的随访。

（第三军医大学西南医院消化内科 张昊翔 翻译 房殿春 审校）

Gastroenterology 2014;146:661-668

抑制素的应用可降低不同组织学类型食管癌的风险： 巢式病例对照分析

Statin Use Is Associated With Reduced Risk of Histologic Subtypes of Esophageal Cancer: A Nested Case-Control Analysis

Leo Alexandre, Allan B. Clark, Hina Y. Bhutta, et al.

背景和目的：大多数食管腺癌和鳞癌患者都是晚期病例，预后不良。有研究报道抑制素具有抗癌效果，并可能具有化学预防作用。为此我们研究了英国普通人群中，常规使用抑制素与不同组织学类型食管恶性肿瘤（食管腺癌/食管胃交界处腺癌，食管鳞癌）发生的相关性。

方法：我们研究了2000年至2009年英国临床研究总数据库诊断为食管癌的所有病例，患者资料链接到国家癌症注册中心确定组织学亚型。每组患者和4个对照组病例在年龄、性别、生活习惯上进行匹配。我们采用条件回归统计法进行巢式病例对照研究，评估常规应用抑制素者食管不同组织学亚型肿瘤的风险，并校正了体重指数、吸烟、饮酒摄入和伴随用药情况。

结果：共研究了581例食管腺癌、213例食管胃交界处腺癌和332例食管鳞癌，并分别设置2167例、783例和1242例相匹配的对照组病例。常规应用抑制素与食管腺癌的发生呈负相关（比值比，0.58；95%可信区间：0.39~0.87）且有明显的剂量和时间依赖性，与食管胃交界处腺癌的发生仅在高剂量应用时呈负相关（比值比，0.29；95%可信区间：0.09~0.92）。应用抑制素1~4年与食管鳞癌的发生呈负相关（比值比，0.51；95%可信区间：0.27~0.98）。

结论：在英国人群的巢式病例对照研究分析中，抑制素的应用与不同组织亚型食管癌的发生呈负相关。要明确抑制素是否对高风险人群具有化学预防作用，仍需进一步的随机对照试验来证明。

（第三军医大学西南医院消化内科 张昊翔 翻译 房殿春 审校）

Gastroenterology 2014;146:689-699

膳食纤维摄入降低结直肠腺瘤风险：Meta 分析

Dietary Fiber Intake Reduces Risk for Colorectal Adenoma: A Meta-analysis

Qiwen Ben, Yunwei Sun, Rui Chai, et al.

背景和目的：目前关于膳食纤维摄入和结直肠腺瘤（colorectal adenoma, CRA）（即结直肠癌的癌前病变）风险相关性的文献报道不一致。为此，我们进行了病例-对照及队列研究的Meta分析来分析其关联性。

方法：我们检索了截止到2013年7月MEDLINE和EMBASE数据库中发表的相关研究。采用随机效应模型估计汇总相对风险（summary relative risk, SRR）和95%可信区间（confidence interval, CI），分析纤维摄入和CRA风险的相关性。应用Cochran Q和I²统计学评估各项研究的异质性。

结果：本项Meta分析纳入了20项研究，包括10948例CRA患者。CRA的SRR在高摄入对低摄入分析中，总膳食纤维摄入是0.72（95% CI, 0.63~0.83），在剂量效应模式分析中，每天增加10g纤维摄入是0.91（95% CI, 0.87~0.95）。亚组分析显示，在病例对照研究中，总纤维摄入和CRA风险呈负相关（SRR, 0.66；95% CI, 0.56~0.77）；而在队列研究中却无此结论（SRR, 0.92；95% CI, 0.76~1.10）。在高摄入对低摄入分析中，CRA的SRR在水

果纤维是 0.84 (95% CI, 0.76~0.94; 6 项研究), 在蔬菜纤维是 0.93 (95% CI, 0.84~1.04; 6 项研究), 在谷物纤维是 0.76 (95% CI, 0.62~0.92; 9 项研究)。

结论: 本研究发现支持高膳食纤维摄入和 CRA 风险呈负相关的假设, 但仍需进一步的采用有效问卷并控制重要干扰因素的前瞻性研究。

(郑州大学第一附属医院消化内科 张金平 翻译 李建生 审校)

Gastroenterology 2014;146:700-708

确诊为结直肠癌后使用小剂量阿司匹林未增加生存时间： 一项基于大样本人群的临床病例研究

Low-Dose Aspirin Use After Diagnosis of Colorectal Cancer Does Not Increase Survival:
A Case-Control Analysis of a Population-Based Cohort

Chris R. Cardwell, Andrew T. Kunzmann, Marie M. Cantwell, et al.

背景和目的: 据报道, 在被确诊为结直肠癌之前服用小剂量阿司匹林较未服用该药的患者可获得较长的生存时间。对此, 我们选取了被确诊为结直肠癌后服用小剂量阿司匹林的大样本患者, 并对其生存时间进行了临床研究。

方法: 我们选取了 1998~2007 年间由英国临床实践研究数据库和肿瘤登记系统确诊为结直肠癌的 4794 例患者进行巢式病例对照研究, 其中由英国国家统计局登记的 1559 例患者为结直肠癌相关死亡, 与我们设定的最多 5 个危险因素匹配。基于执业医师记录在案的阿司匹林使用情况, 我们采用条件 logistic 回归分析计算其比值比和 95% 的可信区间。

结果: 总体来讲, 确诊为结直肠癌后使用小剂量阿司匹林与结直肠癌相关死亡率(调整比值比 =1.06; 95% 可信区间: 0.92~1.24) 或全因死亡率(调整比值比 =1.06; 95% 可信区间: 0.94~1.19) 无关。此外, 剂量反应关联性并不明显, 如, 确诊为结直肠癌后使用小剂量的阿司匹林 1 年多与结直肠癌相关死亡率无关(调整比值比 =0.98; 95% 可信区间: 0.82~1.19)。同时, 小剂量阿司匹林的使用分析显示与结肠癌相关死亡率(调整比值比 =1.02; 95% 可信区间: 0.83~1.25) 或者直肠癌相关死亡率(调整比值比 =1.10; 95% 可信区间: 0.88~1.38) 均无关。

结论: 这项大规模的人群队列研究显示, 确诊为结直肠癌后使用小剂量的阿司匹林并未增加患者的生存时间。

(重庆市大坪医院消化内科 陈东风 译校)

Gastroenterology 2014;146:914-928

特异质药物性肝损伤的发生机制及临床展望

Pathogenesis of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Clinical Perspectives

Robert J. Fontana

特异质药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是一种与用药剂量、用药途径或给药时间无相关性的少见疾病。进一步说, 特异质 DILI 并不是单一疾病, 而是有着不同的临床、组织病理和实验室特征的少见疾

病。DILI 的发病机制尚不完全清楚。DILI 标准化命名、评估因果关系的方法、以及由肝毒物网站提供的信息的标准化，将协调和加快 DILI 研究。新的血清学标志如谷氨酸脱氢酶、高迁移率族蛋白 1 和微小 RNA 122 的研究可以提供用于诊断和预后方面的信息，并对 DILI 的发病机制提供重要的见解。HLA 区域的单核苷酸多态性已经被证实与氟氯西林、希美加群、拉帕替尼、阿莫西林 - 克拉维酸导致的特异性肝毒性有关。然而，汇总病例的基因组相关研究并未显示与特异质 DILI 有任何遗传因素关联。全基因组和全外显子组测序分析是研究单一药物造成 DILI 病例的一种方式。血清蛋白质组、转录组和代谢组以及肠道微生物组分析将加深我们对其机制的理解。对体外和体内测试系统的进一步改进将促进我们对特异质 DILI 病因、危险因素和机制的深入了解。

(天津市第二人民医院, 天津市肝病医学研究所 陆伟 译校)

Gastroenterology 2014;146:932-940

在二级医疗中应用罗马III标准诊断功能性消化不良 并未较先前的定义更具优势

The Rome III Criteria for the Diagnosis of Functional Dyspepsia in Secondary Care Are Not Superior to Previous Definitions

Alexander C. Ford, PremyslBercik, David G. Morgan, et al.

背景和目的：早在 7 年前就已经制定了功能性消化不良的罗马III诊断标准，但尚无严格的研究加以证实。本研究旨在重点探讨其在二级医疗服务人群中的价值。

方法：在加拿大安大略省哈密尔顿的两家医院中开展调查，共对 1452 例具有消化道症状的成年患者进行了研究，分析患者的全部症状、上消化道内镜检查及其组织病理学资料。内镜结果评估者并不了解患者的症状。上消化道内镜检查和组织病理学结果正常的患者被分到无消化道器质性病变组。用于评估功能性消化不良的诊断标准为上腹痛、早饱或餐后饱胀感，且无消化道器质性病变。评价了该诊断方法的敏感性、特异性、阳性似然比和阴性似然比、95% 可信区间。

结果：1452 例患者中符合罗马III功能性消化不良诊断标准的有 722 例 (49.7%)。170 例 (23.5%) 患者符合罗马III诊断标准但内镜检查有器质性病变。应用罗马III诊断标准诊断功能性消化不良的敏感性为 60.7%，特异性为 55.6%，阳性似然比为 1.61 (95% 可信区间, 1.45~1.78)，阴性似然比为 0.51 (95% 可信区间, 0.45~0.58)。受试者工作特征曲线下面积与其他功能性消化不良诊断标准并无统计学差异。

结论：在对 1452 例有消化道症状的患者进行的本校验研究中，应用罗马III诊断标准诊断功能性消化不良并未较先前的定义更具优势。

(第二军医大学消化内科 张玲 翻译 邹多武 审校)

漏诊或间期结直肠癌的特征和患者生存： 一项基于人群的队列研究

Characteristics of Missed or Interval Colorectal Cancer and Patient Survival: A Population-Based Study

N. Jewel Samadder, Karen Curtin, Thérèse M.F. Tuohy, et al.

背景和目的：在结肠镜检查之后数年内诊断的结直肠癌（colorectal cancers, CRC）可能是由镜检时遗漏的病变发展而来或者是一种新生的肿瘤。我们调查了在接受结肠镜检查后 6~60 个月内发生间期 CRC 患者的比例、特点和危险因素。

方法：我们进行了一项基于人群的队列研究，研究对象是从 1995~2009 年间在美国山间医疗保健公司或犹他大学的卫生医疗系统（这些医疗系统为超过 85% 的该州居民提供医疗保健）中接受过结肠镜检查的犹他州居民。从犹他州人口数据库中筛选出在结肠镜检查之后 6~60 个月被诊断为 CRC（间期癌）的患者，收集结肠镜资料和肿瘤病史。采用 logistic 回归方法来分析间期癌发生的相关危险因素。

结果：126 851 例接受结肠镜检查的患者中有 2659 例被诊断为 CRC；而这些 CRC 患者中有 6%（159/2659 例）的诊断发生在结肠镜检查后 6~60 个月内。性别和年龄与间期 CRC 的发生没有关联。间期 CRC 患者在结肠镜检查中发现腺瘤的比率很高（57.2%），与镜检时即诊断为 CRC 的患者（36%）和没有罹患癌症的患者（26%）相比较有显著差别（ $P < 0.001$ ）。与镜检时即诊断为 CRC 的患者相比，间期 CRC 患者往往是位于近端结肠的较早期肿瘤（比值比：2.24； $P < 0.001$ ）。间期 CRC 患者往往有 CRC 家族史（比值比：2.27； $P=0.008$ ），而且与镜检时即诊断为 CRC 的患者相比，间期癌患者的死亡风险相对较低（危险比：0.63； $P < 0.001$ ）。

结论：在犹他州这项基于人群的研究中，6% 的 CRC 患者为间期癌（在结肠镜检查之后 6~60 个月内发生的肿瘤）。而间期 CRC 易发生于近端结肠、肿瘤相对早期、其死亡风险较低、易伴随较高的腺瘤发生率，同时与 CRC 家族史有关。这些研究结果表明间期 CRC 的发生可能与其独特的生物特性和（或）对镜检发现息肉时的处理方法欠佳有关。

（上海仁济医院 高琴琰 翻译 房静远 审校）

慢性胰腺炎相关的死亡、癌症和合并症： 一项来自丹麦的全国性配对队列研究

Mortality, Cancer, and Comorbidities Associated With Chronic Pancreatitis: A Danish Nationwide Matched-Cohort Study

Ulrich Christian Bang, Thomas Benfield, Lars Hyldstrup, et al.

背景和目的：评估患有酒精性或非酒精性慢性胰腺炎患者的死亡、癌症和合并症的发生风险。

方法：收集从 1995~2010 年丹麦登记的数据，进行全国性的回顾性队列研究。通过与同年龄、同性别的个体对照，评估慢性胰腺炎的流行病学以及相关的死亡、癌症及合并症的发生率。本研究总计涉及 11 972 例病例（71 814 人

年数)及119 720例对照者(917 436人年数)。应用Cox比例风险回归模型计算风险比。

结果:46%的病例在随访期间死亡,对照组仅为13.0%(平均年龄为63.7 vs. 72.1岁; $P<0.0001$),相当于患慢性胰腺炎者的风险比为5.0[95%可信区间(confidence interval, CI):4.8~5.2]。癌症是最常见的死亡原因,在病例组中占10.2%,对照组占3.3%。癌症(特别是胰腺癌)是患者死亡病例的最常见原因;风险比为6.9(95% CI, 7.5~11.8)。酒精性慢性胰腺炎与非酒精性慢性胰腺炎在癌症和死亡发生风险方面没有明显差别。慢性胰腺炎患者发生脑血管疾病(风险比,1.3;95% CI, 1.2~1.4)、慢性肺疾病(风险比,1.9;95% CI, 1.8~2.1)、溃疡性疾病(风险比,3.6;95% CI, 3.3~3.9)、糖尿病(风险比,5.2;95% CI, 5.0~5.6)以及慢性肾脏疾病(风险比,1.7;95% CI, 1.5~1.9)更多见,但心肌梗死发病率低于对照组(风险比,0.9;95% CI, 0.8~1.0)。

结论:本项丹麦全国队列研究结果表明,患有慢性胰腺炎的个体有更高的癌症(特别是胰腺癌)死亡风险,且与未患慢性胰腺炎者相比有较高的合并症发生率。

(沈阳军区总医院消化内科 郭晓钟 译校)



安全可靠 持久强效

潘妥洛克®注射液 治疗急性上消化道出血的优选质子泵抑制剂

武田中国

上海办公室地址：上海市静安区南京西路1717号会德丰国际广场29楼
北京办公室地址：北京市朝阳区新源南路3号平安国际金融中心B座23层

电话：021-22306888
电话：010-84687000

邮编：200040
邮编：100027

