

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

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 9 月 18 日      第 26 卷      第 26 期      (Volume 26 Number 26)



## 26 / 2018

ISSN 1009-3079



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



### 述评

1529 肝癌的肝再生微环境的研究进展及展望

李瀚旻

1537 肠神经胶质细胞与胃肠道运动功能研究进展

许英, 谢明征, 梁国刚

### 基础研究

1545 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜病变保护影响

金志元, 汪凯

### 临床研究

1551 超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响

张亚娟, 孟凡涛, 姜飒, 郑瑞精

1556 急性下消化道出血的临床特征及急诊肠镜诊断策略研究

何银云, 陆烨, 刘奇

### 文献综述

1562 食管胃底静脉曲张破裂出血内镜下治疗进展

孙鑫, 宋明全

### 学术活动报告

1567 甘肃省第八届胆道肿瘤学术研讨会报告

高鹏, 杨晓军

### 临床实践

1569 基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预对预防消化内科晚期癌症患者压疮的影响

邵桃艳, 李永红

## 消 息

- 1536 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1544 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1566 《世界华人消化杂志》正文要求  
1574 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

## 封面故事

金黑鹰, 医学博士、中西医结合专业博士后, 南京中医药大学第二附属医院(江苏省第二中医院)肛肠中心主任、主任医师、教授、博士生导师, 对复杂疑难肛肠疾病、结直肠肿瘤、炎症性肠病和盆底疾病诊治有较高造诣, 提出了肛周脓肿的三间隙引流手术、骶尾部藏毛窦对口Y皮瓣手术, 主要研究方向为结直肠疾病的早期诊断和中医药防治研究. 获得国家自然科学基金资助课题3项、江苏省自然科学基金资助课题2项, 发表论文130余篇, 其中SCI收录杂志31篇, 主编专著6部、参编6部. 获2010江苏省有突出贡献中青年专家、江苏省优秀医学人才、江苏省医学拔尖人才、江苏省中医领军人才等荣誉称号, 担任《中华胃肠外科杂志》、《中华消化外科杂志》、《世界华人消化杂志》编委.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-09-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/  
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 26 Sept 18, 2018

### EDITORIAL

- 1529 Liver regeneration microenvironment in liver cancer: Research progress and prospect

*Li HM*

- 1537 Enteric glial cells and gastrointestinal motility

*Xu Y, Xie MZ, Liang GG*

### BASIC RESEARCH

- 1545 Protective effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist against gastric mucosal lesions in rats with cerebral hemorrhage complicated and acute stress gastric mucosal injury

*Jin ZY, Wang K*

### CLINICAL RESEARCH

- 1551 Effect of ultra-early and early gastroscopy on hemostasis in patients with upper gastrointestinal bleeding

*Zhang YJ, Meng FT, Jiang Y, Zheng RJ*

- 1556 Clinical features of acute lower gastrointestinal bleeding and its diagnostic strategy with emergency enteroscopy

*He YY, Lu Y, Liu Q*

### REVIEW

- 1562 Endoscopic treatments for esophageal gastric varices bleeding

*Sun X, Song MQ*

### ACADEMIC ACTIVITIES

- 1567 Report of the eighth international conference on biliary tumors in Gansu province

*Gao P, Yang XJ*

### CLINICAL PRACTICE

- 1569 Effect of stratified nursing intervention in preventing pressure ulcers in patients with advanced cancer in department of gastroenterology

*Shao TY, Li YH*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 26 Sept 18, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hei-Ying Jin, Professor and Chief of Colorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 23 Nanhu Road, Nanjing 210017, Jiangsu Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** September 18, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

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

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

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

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

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

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

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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



## 肝癌的肝再生微环境的研究进展及展望

李瀚旻

李瀚旻, 湖北省中医院 (湖北中医药大学附属医院, 湖北省中医药研究院) 肝病研究所, 中医基础理论研究所 湖北省武汉市 430061

李瀚旻, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中医药调控肝再生防治肝脏病的基础与临床应用研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81373513, 81102531, 90709041, 30672590, 30271562; 国家中医临床研究基地(湖北)重点病种研究基金资助项目, Nos. JDZX2012054, JDZX2015172; 湖北省自然科学基金重点资助项目, No. 2011CDB463; 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20124230110001; 武汉市科技局科技攻关武汉市重大科技产业化专项基金资助项目, No. 201260523199.

作者贡献分布: 本文由李瀚旻独立完成。

通讯作者: 李瀚旻, 教授, 主任医师, 430061, 湖北省武汉市武昌区胭脂路花园山4号, 湖北省中医院 (湖北中医药大学附属医院, 湖北省中医药研究院) 肝病研究所, 中医基础理论研究所. lihanmin69@126.com  
电话: 027-88929180

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-06-21

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-09-18

### Liver regeneration microenvironment in liver cancer: Research progress and prospect

Han-Min Li

Han-Min Li, Institute of Liver Diseases and Institute of Traditional Chinese Medicine Basic Theory, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine), Wuhan 430061, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373513, No. 81102531, No. 90709041, No. 30672590, and No. 30271562; Research Projects of Key Disease of National Traditional Chinese Medicine (Hepatopathy) Clinical Research Center (Hubei Province), No. JDZX2012054; Key Projects of Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2011CDB463; Specialized Research Fund for the Doctoral Programs in Institution of Higher Education, No. 20124230110001; Key Subjects of Department of Science and Technology of Wuhan City, No. 201260523199.

Correspondence to: Han-Min Li, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Diseases and Institute of Traditional Chinese Medicine Basic Theory, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine), 4 Huayuanshan Yanzhi Road, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. lihanmin69@126.com

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-06-21

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-09-18

### Abstract

The proposal of the new concept of liver regeneration microenvironment in liver cancer (LC) contributes to the overall understanding of how LC microenvironment influences the occurrence and development of LC through liver regeneration microenvironment, inflammatory microenvironment, immune microenvironment, and angiogenesis microenvironment, and helps explore more comprehensive and effective preventive and therapeutic measures for LC to improve the capability of LC prevention and cure. On the basis of eliminating hepatocellular carcinoma cells or tissues, the maintenance of normal liver regeneration and improvement of liver regeneration microenvironment in LC is an important strategy for LC prevention and treatment. Improving liver regeneration microenvironment to prevent or reverse the occurrence, development, and metastasis of LC should be an important research direction of LC prevention and treatment research. In recent years, traditional Chinese medicine research and application have made some progress in improving liver regeneration microenvironment to prevent or reverse the occurrence, development, recurrence, and metastasis of LC. However, it remains to be solved on how to accurately reveal the comprehensive network mechanism and how to provide advanced evidence-based medical evidence, which needs further extensive research.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Liver regeneration; Microenvironment

Li HM. Liver regeneration microenvironment in liver cancer: Research progress and prospect. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(26): 1529-1536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1529.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i26.1529>

## 摘要

提出肝癌(liver cancer, LC)的肝再生微环境的新概念有助于从整体上认识和把握肝再生微环境与炎症损伤微环境、免疫调控微环境及血管新生微环境等LC微环境对LC发生发展、复发转移影响的相关机制,探讨更为全面更加有效地通过改善LC的肝再生微环境防治LC发生发展、复发转移的措施与方案,提高LC防治能力和水平。LC的肝再生微环境影响LC的发生发展、复发转移,在消灭LC细胞或组织的基础上,结合维护正常的肝再生机制和改善LC的肝再生微环境是防治LC的重要策略之一,研究多成分、多靶点、多层次、多途径、多时限地改善肝再生微环境而延缓、阻止、甚至逆转LC的发生、发展和转移的网络式作用机制是防治LC的重要研究方向之一。近些年来,中医药改善肝再生微环境防治LC的发生发展及复发转移方面的研究与应用虽取得若干进展,但如何全面准确地揭示网络式的作用机制和如何提供高级别的循证医学证据两大关键科学问题亟待通过更加全面深入地研究,重点推进,加以解决。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 肝再生; 微环境

**核心提要:** 肝癌(liver cancer, LC)的肝再生微环境影响LC的发生发展、复发转移,在消灭LC细胞或组织的基础上,结合维护正常的肝再生机制和改善LC的肝再生微环境是防治LC的重要策略之一,基于“补肾生髓成肝”的LC三级预防方案是该领域重要研究成果之一。全面准确地揭示其网络式的作用机制和提供高级别的循证医学证据是其重点推进的研究方向。

李瀚旻. 肝癌的肝再生微环境的研究进展及展望. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1529-1536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1529.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i26.1529>

## 0 引言

肝癌(liver cancer, LC)由于其发病隐匿、高发病率、高

死亡率、高复发率、高转移率而被公认为重大疑难疾病<sup>[1-5]</sup>。由于其确切发病机制还不十分清楚,目前缺乏可靠的防治措施。以前防治LC的努力主要着眼于LC细胞本身,但当近些年来认识到LC微环境在LC发生发展过程中的重要作用后,防治LC的理念正在发生重大转变。在深入了解整个微环境对LC发生、发展、转移的各种影响方式后,着手于通过影响LC微环境防治LC是日益兴起的新策略<sup>[6-8]</sup>。近些年来,随着医学科技的迅速发展,有关LC的发病机制与LC微环境的相互关系有诸多新的发现。其中,LC的肝再生微环境的机制研究提高了LC的防治能力和水平<sup>[9-12]</sup>,现简要评述近些年的若干相关进展。

## 1 提出LC的肝再生微环境新概念的科

原发性LC多呈隐匿性发生发展,早期很难发现,一旦发现绝大多数(超过80%)已属中晚期,且病情进展较快,中位生存期低。全球每年LC死亡69.59万人,据全国肿瘤登记中心2000/2011年肿瘤登记数据中的LC数据,我国2011年LC发病人数35.6万,发病率为26.39/10万人,2000/2011LC发病率平均每年升高1.0%<sup>[5]</sup>。2018-01-30,柳叶刀在线发表了CONCORD-3研究结果:2000年到2014年,全球71个国家(含中国)3750万患者中,18种癌症生存趋势分析。2000/2004年,年龄标化的LC患者5年净生存率在18种癌症中最低(11.7%);2005/2009年(11.6%),2010/2014年(14.1%),仅比末位的胰腺癌2005/2009年(10.2%),2010/2014年(9.9%)略高<sup>[13]</sup>。这可能与LC所处恶化的肝再生微环境密切相关。

近些年来,有关LC微环境研究较多的是炎症损伤微环境、免疫调控微环境和血管新生微环境,而肝再生微环境与此三大微环境密切相关。炎症损伤是肝再生修复的启动促发因素,炎症损伤越重肝再生修复机制越活跃,反复的炎症损伤必然导致反复的再生修复,过多的再生修复过程增加了再生修复机制紊乱的机率,使之成为LC发生发展、复发转移的重要因素之一。另一方面,在紊乱的肝再生修复过程中所产生的调控肝再生的细胞因子的异常表达又会成为加重炎症损伤的炎症介质:主要包括白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ -干扰素(interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等,炎症损伤微环境与肝再生微环境二者之间会形成恶性循环促进LC的发生发展。

免疫调控微环境是监控和抑制LC发生发展的重要因素,但免疫细胞受损与修复及免疫功能的重建离不开再生修复机制。骨髓干细胞转化肝脏细胞是肝再生修复的重要途径和机制之一,而免疫细胞的再生修复同样需

要这一途径和机制. 有研究发现骨髓是肝硬化患者肝再生修复和免疫功能重建的重要治疗靶点之一<sup>[14]</sup>. 肝硬化患者是LC极高风险人群, 其紊乱的肝再生微环境是LC发生发展、复发转移的重要因素.

目前已认识到恶化的肝再生微环境中异常表达的肝再生相关的细胞因子及其相关受体在发挥调控肝再生过程的同时, 影响着LC的血管新生以形成LC微循环系统, 满足LC增殖与转移的需求. 迄今为止, 研究发现作用最强及特异性最高的促血管生成因子是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 能促进LC血管生成并在促进LC生长、转移<sup>[15-17]</sup>. 同一细胞因子会因不同的浓度、不同的时限对LC血管新生产生不同的调控作用. 某些细胞因子对血管新生具有双向调节作用, 如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)一方面通过水解细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 促进内皮细胞侵入间质细胞有利于LC血管新生, 另一方面其又可以通过水解细胞外基质释放出内皮细胞抑制因子来阻碍病理性的血管新生, 基质金属蛋白酶9(MMP9)表达的上调可减缓LC的生长和其微循环系统的形成<sup>[18]</sup>. 低剂量转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )可以上调血管生成因子和ECM降解酶, 高剂量的TGF- $\beta$ 则可以抑制血管内皮细胞的生长<sup>[19]</sup>. 新近发现, LC微循环构建过程中存在VEGF/Notch失衡机制, VEGF可启动和促进血管生成, 而Notch信号通路则防止血管过度生成<sup>[20]</sup>.

目前认识到, 在慢性肝病病程进展中存在的上皮细胞-间质转型(epithelial-mesenchymal transition, EMT)间质细胞-上皮转型(mesenchymal-epithelial transition, MET)失衡是形成异常肝再生微环境的重要机制之一<sup>[21-24]</sup>. EMT/MET失衡除可能通过肿瘤干细胞途径直接参与LC的发生<sup>[25,26]</sup>, 还通过形成肝纤维化的异常肝再生微环境影响LC的发生发展<sup>[27-29]</sup>. EMT已成为通过影响肝再生微环境防治LC的重要防治靶点之一<sup>[22,30,31]</sup>. 此外, 肝再生微环境的恶化又是卵圆细胞转化为LC干细胞的重要条件之一, 可能是LC发生发展的重要途径之一<sup>[32]</sup>.

手术切除一直是治疗早期LC的首选有效方法, 但手术切除后复发转移率高, 5年复发转移率多数报道38%-65%<sup>[2]</sup>. 甚至有学者发现, 手术切除后有促进LC复发和转移的作用, 推测与外科切除后形成的恶化肝再生微环境有关<sup>[33-35]</sup>. 其中大量生成的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)促进cMet(HGF受体)表达, 增强残余LC增殖, 上调VEGF促进肿瘤血管生成, 使术后LC发生机率显著增加. HGF/cMet过表达又可通过调节转录因子Ets1诱导基质金属蛋白酶1、基质金属蛋白

酶3、基质金属蛋白酶7(MMP1、MMP3、MMP7)增加LC侵袭性, 还可增加基质金属蛋白酶2(MMP2)、MMP9分泌, 基底膜降解加快, 促进LC侵袭转移<sup>[36-42]</sup>.

慢性肝病在其病程进展中所形成异常肝再生微环境为LC的发生发展或复发转移提供了必要条件. 业已证明, 某些慢性肝病患者体内紊乱的肝再生过程产生大量TGF- $\beta$ 1. TGF- $\beta$ 1的免疫抑制作用和促进体内血管新生的作用形成有利于LC产生的组织微环境, 当TGF- $\beta$ /Smads信号传导通路发生障碍, 细胞生长周期紊乱, 肝细胞癌变. TGF- $\beta$ 的受体在LC细胞表达降低, 失去对残留LC细胞增殖的抑制作用, 从而诱导LC的发生发展或复发转移<sup>[43]</sup>.

提出LC的肝再生微环境的新概念有助于从整体上认识和把握肝再生微环境与炎症损伤微环境、免疫调控微环境及血管新生微环境等LC微环境对LC发生发展、复发转移影响的相关机制, 探讨更为全面更加有效地通过改善肝再生微环境防治LC发生发展、复发转移的措施与方案, 提高LC防治能力和水平.

## 2 基于LC的肝再生微环境的LC防治策略

LC的肝再生微环境有别于正常的肝再生微环境, 主要表现为异常表达的肝再生调控因子及其相关受体, 紊乱激活或失活的信号通路, 失序的组织结构改变等, 统称异常的或恶化的肝再生微环境. 正常的肝再生微环境延缓、阻止、甚或逆转LC的发生发展或复发转移, 而异常的或恶化的肝再生微环境则启动、促进、甚或加速LC的发生发展或复发转移. 基于LC的肝再生微环境的LC防治策略总体原则是维持或促进正常肝再生机制, 避免或改善恶化的肝再生微环境. 通过调控肝再生改善肝再生微环境防治LC的具体策略至少包括三大方面<sup>[44]</sup>.

一是减少或减轻肝损伤, 避免形成恶化的肝再生微环境. 如一直以来强调手术切除LC的疗效, 但一度忽视了手术切除所形成的肝再生微环境促进了LC的复发和转移的负面效应, 故有学者提倡在切除LC的时候尽量减少正常组织的损伤<sup>[33-35]</sup>. 已有循证医学证据表明, 采用损伤较小的各种介入治疗杀灭LC细胞与采用手术切除LC的疗效相当<sup>[45]</sup>. 目前除对于理想切除患者优先考虑“根治性”手术方案外<sup>[46]</sup>, 而对于非理想切除患者, 若需采用手术、放化疗及介入或微创治疗清除LC组织, 应尽量减少或减轻正常肝组织的损伤, 以避免形成异常肝再生微环境对LC复发与转移的不利影响, 这已渐趋成为共识和更加努力的方向.

二是在形成异常肝再生微环境不可避免的情况下, 调控正常肝再生与异常肝再生失衡, 促进正常肝再生完成结构和功能恢复, 改善恶化的肝再生微环境减少



或减轻对LC发生发展、复发转移的不良影响. 对于一些已经存在恶化的肝再生微环境(如肝炎肝硬化基础上的LC)的患者, 可通过采用先改善肝再生微环境再行手术、放化疗或介入等治疗, 手术、放化疗或介入等治疗后及时改善肝再生微环境, 治疗过程中须时时注重配合维护和改善肝再生微环境的措施与方法.

三是注重整体动态微调. “整体”强调的是“全面”, 尽量避免片面针对单一或少数靶点或环节. 单靶点的药物或手段难以兼顾LC及其肝再生微环境的信号之间的复杂联系, 不仅难以获得理想的疗效, 而且存在可能的毒副作用. “动态”主张全程监控, 因时(不同病程演变)、因地(不同环境影响)、因人(不同宿主因素)和因证(不同病理状态)制定相应连续的防治措施与方案. “微调”提倡的是避免“矫枉过正”对肝再生微环境和LC微循环系统所造成的不良影响, “过调”不仅“过犹不及”, 并且“过而有害”. 最近, 某些强力单靶点抑制剂的严重并发症引起学界高度关注<sup>[47]</sup>.

### 3 改善肝再生微环境防治LC的研究进展

LC的发病机制及其与之相关的肝再生微环境极其复杂, 期望通过单靶点的药物或手段获得满意的肝再生调控、进而防治LC的效果, 至今未能实现, 今后亦很困难. 研究通过网络式的作用方式改善LC的肝再生微环境是防治LC的有效途径之一.

近些年来, 中医药通过改善肝再生微环境防治LC的发生发展及复发转移方面的研究与应用有若干新进展<sup>[44]</sup>. 有多篇Meta分析或系统临床评价结果显示, 扶正化瘀胶囊抗肝纤维化与抑制乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)复制药物的联合应用改善异常肝再生微环境(肝纤维化)的作用显著优于单用核苷类抗病毒药物治疗<sup>[48]</sup>, 具有降低LC发生风险的作用及其机制<sup>[49,50]</sup>. 十二五传染病重大专项慢性乙型肝炎治疗课题的研究结果显示, 安络化纤丸治疗组的组织学改善显著优于单纯抗病毒治疗(24% vs 17%), 具有改善肝再生微环境的作用, 其作用机制之一可能是安络化纤丸下调TGFβ1 mRNA的表达<sup>[51]</sup>. 复方鳖甲软肝片的多中心大样本随机对照双盲的临床试验结果显示<sup>[52]</sup>, 治疗72 wk后, 702例(70.02%)患者接受前后二次肝活组织检查, 肝组织病理改变结果证实复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦(entecavir, ETV)逆转肝纤维化达59.6%, 显著高于单纯ETV治疗(46.4%,  $P = 0.0147$ ), 并有23.18%明显肝纤维化患者完全逆转为无或轻微肝纤维化; 联合治疗代偿期肝硬化患者逆转肝纤维化明显高于单纯ETV(54.7% vs 42.4%,  $P = 0.0182$ ), 有36.9%的肝硬化患者肝纤维组织逆转显著, 假小叶消失. 联合治疗使肝硬化肝组织学逆转时间由

国际报道单纯ETV治疗的144 wk<sup>[53]</sup>, 缩短至72 wk. 研究还发现该治疗方案对肝细胞老化具有改善作用<sup>[54]</sup>. 首都医科大学中医药学院钱英教授有效验方——槲蕈散, 在改善异常肝再生微环境(肝纤维化), 阻断/逆转LC前病变方面的疗效已被证实<sup>[55-58]</sup>. 采用“补肾生髓成肝”改善肝再生微环境防治LC的发生发展及复发转移方面的研究与应用是中医药调控肝再生的重要成果之一, 基于“补肾生髓成肝”的LC三级预防方案在疗效机制研究和临床应用方面均取得若干进展<sup>[59-68]</sup>.

肝纤维化是肝再生紊乱的一种形式或状态, 是常见的恶化肝再生微环境. 从调控肝再生的新视角探讨抗肝纤维化(改善肝再生微环境)防治LC的发生发展及复发转移, 可以提出新的防治策略与方法<sup>[69]</sup>. 从调控肝再生制定抗肝纤维化的策略与方法不必仅仅强调抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖与活化, 更重要的是在控制EMT机制以反向抑制肝纤维化发生发展的同时, 促进MET机制以正向诱导肝再生修复, 可以更全面、更有效的抗纤维化. 研究发现, 地五养肝胶囊通过下调四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化模型肝组织中的Vimentin、TGF-β1的表达以抑制EMT, 上调E-钙黏附蛋白(E-cadherin)、骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein 7, BMP-7)的表达以促进MET, 通过适当抑制Hh(Hedgehog)信号通路在促进MET的同时抑制EMT, 其结果是延缓或减轻了肝纤维化的异常肝再生过程, 促进了肝再生修复. 提示地五养肝胶囊能延缓或减轻肝纤维化的发生发展, 调节EMT/MET失衡(抑制EMT而促进MET)、改善肝再生微环境可能是其作用机制之一<sup>[70]</sup>. 进一步研究发现, 地五养肝胶囊能抑制大鼠LC前病变, 其机制可能是通过抑制Wnt/β-catenin通路的过度激活, 调控多个肝再生相关细胞因子: TNF-α、IL-1、趋化因子(GRO/KC)、VEGF、IFN-γ的表达, 抑制卵圆细胞过度增殖、异常分化, 改善肝再生微环境, 防治LC前病变的发生发展<sup>[71]</sup>. 地五养肝胶囊能抑制大鼠原发性LC的发生发展, 其作用机制可能是下调TGF-β1表达, 调控EMT/MET失衡(抑制EMT、促进MET), 影响JAK/STAT、Ras/Raf/Mek/Erk信号通路相关蛋白的表达, 抑制卵圆细胞过度增殖及骨髓干细胞转化LC干细胞, 促进肝细胞再生修复, 改善肝再生微环境而抑制LC发生发展<sup>[44]</sup>. 一项随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)结果表明, 单用地五养肝胶囊或联合ETV能提高治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者的肝组织学应答率, 特别是远期疗效较稳定, 显著降低其肝硬化发生率, 改善了肝再生微环境, 进而降低LC发生率和LC发生风险<sup>[72]</sup>.

通过抑制血管新生防治LC已成为研究重点和热点,

一些具有血管抑制剂作用的药物治疗LC已在临床应用,遗憾的是并未出现人们期望的奇迹般的临床效果.究其主要原因可能是血管新生的机制极其复杂多变,单一或少数靶点作用的药物很难发挥理想的疗效.肝再生微环境对LC血管新生的影响机制更为复杂,发挥中医药多靶点、多途径、多层次、多时限整体动态微调的特色优势已成为重要的有前途的研究方向之一.近些年来,发现多种中药有效成分或复方具有抑制LC血管新生,降低LC微血管密度,延缓甚至阻止LC的发生发展的作用及其机制<sup>[73]</sup>.一项RCT临床试验结果表明,养正消积胶囊配合介入化疗治疗原发性LC显著提高了临床疗效<sup>[74]</sup>,这是“络病理论”指导LC治疗临床应用的成功范例之一,通过养正消积胶囊延缓、阻止、逆转血管系统的异常通路可能是其作用机制之一<sup>[75]</sup>.

目前,LC介入疗法的基本思路是采用“毒性”或“损伤性”抗癌药物或手段(放疗、化疗药物及栓塞剂)引起LC细胞或组织坏死,介入治疗后毒副反应较大,如常见的肝损伤、骨髓抑制、免疫功能受损、癌组织坏死引起的发热等术后综合征等.更由于许多LC患者是在慢性肝病肝硬化的基础上发病,肝脏储备功能较低,“毒性”药物LC介入疗法会进一步损伤肝脏储备功能,肝衰竭发生率较高,部分患者虽获得暂时LC肿块缩小的疗效,但生存率及生存时间不仅未获提高,反而有所下降<sup>[76,77]</sup>.近些年来,国内外大量临床与实验研究发现,姜黄素对多种肿瘤(包括LC)有抑制作用,具有抑制癌基因表达、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管形成、增加肿瘤细胞对化疗的敏感性以及抗氧化损伤等多种作用机制<sup>[78]</sup>.有研究发现,姜黄素可抑制NF- $\kappa$ B信号通路、抑制两种可使肿瘤细胞永不死亡的蛋白质,诱导癌细胞程序性凋亡而具有抗多种癌症(包括LC)作用<sup>[79]</sup>.另有研究发现,脂质体-姜黄素在解决姜黄素不溶于水和水溶剂不稳定“瓶颈问题”的同时,能提高姜黄素抑制LC的治疗指数<sup>[80,81]</sup>.采用无毒的姜黄素抑制LC细胞增殖和血管新生.由于姜黄素不仅不会造成新的损伤,更重要的是具有抗炎保肝作用,有利于改善肝再生微环境,进而影响LC微循环,防治LC复发与转移.研究发现,姜黄素联合索拉非尼,或姜黄素联合甘草次酸能增强抑制LCHepG-2细胞增殖和诱导其凋亡的作用,其作用机制之一可能是下调PTEN/PI3K/AKT信号通路的活性<sup>[82-84]</sup>.

#### 4 问题与对策

深入研究通过改善肝再生微环境防治LC发生发展及复发转移的疗效机制及其临床推广应用至少必须解决

两大关键科学问题,一是如何全面准确地揭示网络式的作用机制,二是如何提供高级别的循证医学证据.多靶点、多途径、多层次、多时限整体动态微调的网络式作用方式虽有其潜在的优势,但进行深入研究做到全面准确地揭示网络式的作用机制又存在现实的困难.利用日益兴起和不断成熟的解决复杂科学问题的方法和技术是解决这一困难的必然对策,如运用“馄饨理论”的思想与方法指导网络式作用机制的研究,探索平衡与不平衡、确定与不确定<sup>[85]</sup>、正常与异常、局部与整体的统一.采用系统生物信息学、网络药理学等先进技术与方法为全面准确地揭示通过改善肝再生微环境防治LC发生发展的网络式的作用机制提供了可能.将还原性研究成果与系统整合的研究方法结合起来,通过全面深入地研究,整合“精准治疗”与“网络作用”的知识体系,必将推进通过改善肝再生微环境防治LC发生发展及复发转移的深入研究,提高LC防治的能力和水平.整体动态微调的作用特点给采用随机对照双盲临床试验方法带来困难,难以保证相关临床试验的实施和质量,高级别的循证医学证据有限.美国国会在官方网站上公布了《21世纪治愈法案》,批准关于利用“真实世界证据”进行临床试验以提供循证医学证据.该临床研究可采用非随机的方式分配治疗,可以纳入复杂的、患有多种疾病的患者进行长期的临床观察,允许临床医师根据病情和患者的全身状况确定治疗方案更能反映诊疗过程和患者治疗结果的真实性,可作为RCT临床试验提供循证医学证据的补充<sup>[86]</sup>.将基于“真实世界数据”的临床试验方法与RCT临床试验方法结合起来,有利于进行符合通过改善肝再生微环境防治LC的整体动态微调作用特点的临床试验,提供更多高级别的循证医学证据,推动相关成果的临床推广应用.

#### 5 结论

LC的肝再生微环境影响LC的发生发展及复发转移,在消灭LC细胞或组织的基础上,结合维护正常的肝再生机制和改善LC的肝再生微环境是防治LC的重要策略之一,研究多成分、多靶点、多层次、多途径、多时限地改善肝再生微环境而延缓、阻止、甚或逆转LC的发生发展及复发转移的网络式作用机制是防治LC的重要研究方向之一.近些年来,中医药改善肝再生微环境防治LC的发生发展或复发转移虽取得若干进展,但如何全面准确地揭示网络式的作用机制和如何提供高级别的循证医学证据两大关键科学问题亟待通过更加全面深入地研究,重点推进,加以解决.

## 6 参考文献

- Ma L, Wang B, Long Y, Li H. Effect of traditional Chinese medicine combined with Western therapy on primary hepatic carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Front Med* 2017; 11: 191-202 [PMID: 28349301 DOI: 10.1007/s11684-017-0512-0]
- Suh SW, Lee KW, Lee JM, You T, Choi Y, Kim H, Lee HW, Lee JM, Yi NJ, Suh KS. Prediction of aggressiveness in early-stage hepatocellular carcinoma for selection of surgical resection. *J Hepatol* 2014; 60: 1219-1224 [PMID: 24548529 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.027]
- Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past, present and future. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 59-69 [PMID: 21144900 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.11.002]
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国肝癌发病状况与趋势分析. *中华肿瘤杂志* 2015; 37: 691-696 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.09.013]
- Li H, Zhang L. Liver regeneration microenvironment of hepatocellular carcinoma for prevention and therapy. *Oncotarget* 2017; 8: 1805-1813 [PMID: 27655683 DOI: 10.18632/oncotarget.12101]
- Tahmasebi Birgani M, Carloni V. Tumor Microenvironment, a Paradigm in Hepatocellular Carcinoma Progression and Therapy. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 405 [PMID: 28216578 DOI: 10.3390/ijms18020405]
- Wang H, Chen L. Tumor microenvironment and hepatocellular carcinoma metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 43-48 [PMID: 23855295 DOI: 10.1111/jgh.12091]
- 冯琴, 王晓柠. 第二十四次全国中西医结合肝病学术会议纪要. *中西医结合肝病杂志* 2015; 25
- Li HM, Ye ZH. Microenvironment of liver regeneration in liver cancer. *Chin J Integr Med* 2017; 23: 555-560 [PMID: 28523536 DOI: 10.1007/s11655-017-2806-0]
- 李瀚旻. 中医药调控肝再生的研究进展与展望. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1338-1344 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i15.1338]
- Li HM. Microcirculation of liver cancer, microenvironment of liver regeneration, and the strategy of Chinese medicine. *Chin J Integr Med* 2016; 22: 163-167 [PMID: 26919996 DOI: 10.1007/s11655-016-2460-y]
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-1075 [PMID: 29395269 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3]
- Bihari C, Anand L, Rooge S, Kumar D, Saxena P, Shubham S, Sukriti, Trehanpati N, Kumar G, Pamecha V, Sharma S, Rastogi A, Kumar A, Sarin SK. Bone marrow stem cells and their niche components are adversely affected in advanced cirrhosis of the liver. *Hepatology* 2016; 64: 1273-1288 [PMID: 27486864 DOI: 10.1002/hep.28754]
- 李惠, 叶庆, 殷晓进, 李运曼. 肝细胞肝癌血管新生的研究进展. *临床肿瘤学杂志* 2009; 14: 369-372 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2009.04.022]
- 黑振宇, 王鲁, 金惠铭. VEGF与原发性肝癌血管新生关系的研究进展. *中国微循环* 2005; 9: 292-294
- Scavelli C, Vacca A, Di Pietro G, Dammacco F, Ribatti D. Crosstalk between angiogenesis and lymphangiogenesis in tumor progression. *Leukemia* 2004; 18: 1054-1058 [PMID: 15057248 DOI: 10.1038/sj.leu.2403355]
- Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 2002; 295: 2387-2392 [PMID: 11923519 DOI: 10.1126/science.1067100]
- Otrock ZK, Mahfouz RA, Makarem JA, Shamseddine AI. Understanding the biology of angiogenesis: review of the most important molecular mechanisms. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 39: 212-220 [PMID: 17553709 DOI: 10.1016/j.bcmd.2007.04.001]
- 张映林, 周世骥, 李生伟. VEGF和Notch通路在肝癌血管形成中的作用. *生理科学进展* 2014; 45: 205-208
- 陆虹旻, 马俐君. 上皮间质细胞转化的分子机制及其在肿瘤转移中的作用. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2009; 16: 541-545 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.05.025]
- Nieto MA. Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells. *Science* 2013; 342: 1234850 [PMID: 24202173 DOI: 10.1126/science.1234850]
- Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R. TGF- $\beta$  signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 76-84 [PMID: 23197193 DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835b6371]
- 李瀚旻. EMT/MET失衡与“髓失生肝”. *中西医结合肝病杂志* 2012; 21: 385-389 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2012.01.001]
- Okamoto K, Tajima H, Nakanuma S, Sakai S, Makino I, Kinoshita J, Hayashi H, Nakamura K, Oyama K, Nakagawara H, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Kitagawa H, Fushida S, Fujimura T, Harada S, Wakayama T, Iseki S, Ohta T. Angiotensin II enhances epithelial-to-mesenchymal transition through the interaction between activated hepatic stellate cells and the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Oncol* 2012; 41: 573-582 [PMID: 22664794 DOI: 10.3892/ijo.2012.1499]
- Dooley S, ten Dijke P. TGF- $\beta$  in progression of liver disease. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 245-256 [PMID: 22006249 DOI: 10.1007/s00441-011-1246-y]
- Wang YP, Yu GR, Lee MJ, Lee SY, Chu IS, Leem SH, Kim DG. Lipocalin-2 negatively modulates the epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma through the epidermal growth factor (TGF- $\beta$ 1)/Lcn2/Twist1 pathway. *Hepatology* 2013; 58: 1349-1361 [PMID: 23696034 DOI: 10.1002/hep.26467]
- Xie G, Diehl AM. Evidence for and against epithelial-to-mesenchymal transition in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G881-G890 [PMID: 24157970 DOI: 10.1152/ajpgi.00289.2013]
- Van Zijl F, Zulehner G, Petz M, Schneller D, Kornauth C, Hau M, Machat G, Grubinger M, Huber H, Mikulits W. Epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2009; 5: 1169-1179 [PMID: 19852728 DOI: 10.2217/fon.09.91]
- Lu H, Liu J, Liu S, Zeng J, Ding D, Carstens RP, Cong Y, Xu X, Guo W. Exo70 isoform switching upon epithelial-mesenchymal transition mediates cancer cell invasion. *Dev Cell* 2013; 27: 560-573 [PMID: 24331928 DOI: 10.1016/j.devcel.2013.10.020]
- Tam WL, Weinberg RA. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. *Nat Med* 2013; 19: 1438-1449 [PMID: 24202396 DOI: 10.1038/nm.3336]
- Zhang W, Chen XP, Zhang WG, Zhang F, Xiang S, Dong HH, Zhang L. Hepatic non-parenchymal cells and extracellular matrix participate in oval cell-mediated liver regeneration. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 552-560 [PMID: 19195056]



- 33 Ding T, Xu J, Zhang Y, Guo RP, Wu WC, Zhang SD, Qian CN, Zheng L. Endothelium-coated tumor clusters are associated with poor prognosis and micrometastasis of hepatocellular carcinoma after resection. *Cancer* 2011; 117: 4878-4889 [PMID: 21480209 DOI: 10.1002/cncr.26137]
- 34 Zhong C, Wei W, Su XK, Li HD, Xu FB, Guo RP. Serum and tissue vascular endothelial growth factor predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients after partial liver resection. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 93-97 [PMID: 22251524 DOI: 10.5754/hge10638]
- 35 Shi JH, Liu SZ, Wierød L, Scholz H, Anmarkrud JA, Huitfeldt HS, Zhang SJ, Line PD. RAF-targeted therapy for hepatocellular carcinoma in the regenerating liver. *J Surg Oncol* 2013; 107: 393-401 [PMID: 22927239 DOI: 10.1002/jso.23224]
- 36 Huh CG, Factor VM, Sánchez A, Uchida K, Conner EA, Thorgerisson SS. Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4477-4482 [PMID: 15070743 DOI: 10.1073/pnas.0306068101]
- 37 Scarpino S, D'Alena FC, Di Napoli A, Ballarini F, Prat M, Ruco LP. Papillary carcinoma of the thyroid: evidence for a role for hepatocyte growth factor (HGF) in promoting tumour angiogenesis. *J Pathol* 2003; 199: 243-250 [PMID: 12533838 DOI: 10.1002/path.1278]
- 38 Takeda S, Liu H, Sasagawa S, Dong Y, Trainor PA, Cheng EH, Hsieh JJ. HGF-MET signals via the MLL-ETS2 complex in hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 2013; 123: 3154-3165 [PMID: 23934123 DOI: 10.1172/JCI65566]
- 39 Schoedel KE, Tyner VZ, Kim TH, Michalopoulos GK, Mars WM. HGF, MET, and matrix-related proteases in hepatocellular carcinoma, fibrolamellar variant, cirrhotic and normal liver. *Mod Pathol* 2003; 16: 14-21 [PMID: 12527708 DOI: 10.1097/01.MP.0000043521.96995.DB]
- 40 Giordano S, Columbano A. Met as a therapeutic target in HCC: facts and hopes. *J Hepatol* 2014; 60: 442-452 [PMID: 24045150 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.009]
- 41 Ozaki I, Mizuta T, Zhao G, Zhang H, Yoshimura T, Kawazoe S, Eguchi Y, Yasutake T, Hisatomi A, Sakai T, Yamamoto K. Induction of multiple matrix metalloproteinase genes in human hepatocellular carcinoma by hepatocyte growth factor via a transcription factor Ets-1. *Hepatol Res* 2003; 27: 289-301 [PMID: 14662117]
- 42 Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA. Liver regeneration. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 634-659 [PMID: 14522336 DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00374-0]
- 43 李瀚旻. 调控肝再生的研究进展及展望. 世界华人消化杂志 2015; 21: 3337-3343 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i23.3337]
- 44 李瀚旻. 中医药调控肝再生基础与临床. 华中科技大学出版社 2016; 1: 1-644
- 45 王滨, 曹贵文. 介入护理学. 人民卫生出版社 2006; 2006: 173-174
- 46 Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, Schwartz M, Han G, Izzo F, Chen M, Blanc JF, Johnson P, Kudo M, Roberts LR, Sherman M. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015; 62: 440-451 [PMID: 25678263 DOI: 10.1002/hep.27745]
- 47 Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018; 391: 933 [PMID: 29536852 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6]
- 48 刘平. 汇聚中西医优势互补的临床证据, 提高肝胆胰疾病结合医学诊疗水平. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 805-807 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.05.001]
- 49 俞映倩, 管斌. 扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎患者血清TGF-β1的影响. 陕西中医 2015; 36: 1592-1594 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2015.12.011]
- 50 薛冬英, 叶军, 陈蓓. 扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎血清细胞因子和炎症纤维化指标的影响. 药品评价 2008; 5: 216-218 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2008.05.008]
- 51 王融冰, 孙凤霞. 中西医结合治疗常见肝胆胰疾病的现状与展望. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 683-688
- 52 Qu J, Yu Z, Li Q, Chen Y, Xiang D, Tan L, Lei C, Bai W, Li H, Shang Q, Chen L, Hu X, Lu W, Li Z, Chen D, Wang X, Zhang C, Xiao G, Qi X, Chen J, Zhou L, Chen G, Li Y, Zeng Z, Rong G, Dong Z, Chen Y, Lou M, Wang C, Lu Y, Zhang C, Yang Y. Blocking and reversing hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B treated by traditional Chinese medicine (tablets of biejia ruangan or RGT): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 438 [PMID: 25381721 DOI: 10.1186/1745-6215-15-438]
- 53 Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886-893 [PMID: 20683932 DOI: 10.1002/hep.23785]
- 54 陈艳, 杨永平. 中医药阻断逆转肝纤维化的现状、希望与挑战. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 689-693
- 55 李向利, 丰平, 钱英, 董坤, 刘树红, 王学江. 榭芪散及其君药榭寄生对大鼠肝癌前病变组织中促凋亡因子Oni/HtrA2表达的影响. 中西医结合肝病杂志 2008; 18: 229-231
- 56 文朝阳, 丰平, 李霞, 朱生, 韩玉英, 钱英, 王学江. 榭芪散阻断肝癌前病变的机制研究. 中西医结合肝病杂志 2006; 16: 221-223
- 57 Li X, Shi ZM, Feng P, Wen ZY, Wang XJ. Effect of Qi-protecting powder (Huqi San) on expression of c-jun, c-fos and c-myc in diethylnitrosamine-mediated hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4192-4198 [PMID: 17696247]
- 58 李霞, 丰平, 文朝阳, 朱森, 刘树红, 王学江. 方剂榭芪散及君药榭寄生提取物对人肝癌细胞生长的抑制作用. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1963-1969 [DOI: 10.11569/wjcd.v14.i20.1963]
- 59 李瀚旻. 基于“补肾生髓成肝”的肝癌三级预防方案的构建与应用. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 369-372 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2015.05.019]
- 60 李瀚旻. 论“补肾生髓成肝”治疗法则. 中华中医药学刊 2012; 30: 937-940 [DOI: 10.13193/j.archctm.2012.05.11.lihm.029]
- 61 李瀚旻. “补肾生髓成肝”治疗肝脏病的基础及临床应用. 世界科学技术. 中医药现代化 2013; 15: 1425-1428 [DOI: 10.11842/wst.2013.06.032]
- 62 李瀚旻. “补肾生髓成肝”治疗肝脏病的基础与临床应用. 中国科技成果 2017; 23: 57; 64 [DOI: 10.3772/j.issn.1009-5659.2017.23.026]
- 63 李瀚旻. 髓本质研究进展. 湖北中医药大学学报 2015; 17: 100-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-987X.2015.06.37]
- 64 Raven A, Lu WY, Man TY, Ferreira-Gonzalez S, O'Duibhir E, Dwyer BJ, Thomson JP, Meehan RR, Bogorad R, Koteliensky V, Kotelevtsev Y, Ffrench-Constant C, Boulter L, Forbes SJ. Cholangiocytes act as facultative liver stem cells during impaired hepatocyte regeneration. *Nature* 2017; 547: 350-354 [PMID: 28700576 DOI: 10.1038/nature23015]
- 65 Lin S, Nascimento EM, Gajera CR, Chen L, Neuhöfer P, Garbuzov A, Wang S, Artandi SE. Distributed hepatocytes expressing telomerase repopulate the liver in homeostasis and injury. *Nature* 2018; 556: 244-248 [PMID: 29618815 DOI: 10.1038/s41586-018-0004-7]
- 66 李瀚旻. 中医药调控肝再生的基础与临床研究. 中华中医药学刊 2017; 35: 1927-1931 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2017.08.001]
- 67 李瀚旻, 赵宾宾, 高翔, 沈昕, 吴雨, 张金荣, 宋红丽, 叶之华, 程思思. “补肾生髓成肝”改善肝再生微环境防治肝癌的作用及机制. 湖北中医药大学学报 2015; 17: 5-8 [DOI: 10.3969/



- j.issn.1008-987x.2015.01.01]
- 68 李瀚旻. 神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 193-196 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2014.04.001]
  - 69 李瀚旻. 从调控肝再生探讨肝纤维化的防治. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 992-994 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.06.041]
  - 70 Shen X, Cheng S, Peng Y, Song H, Li H. Attenuation of early liver fibrosis by herbal compound "Diwu Yanggan" through modulating the balance between epithelial-to-mesenchymal transition and mesenchymal-to-epithelial transition. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 418 [PMID: 25345787 DOI: 10.1186/1472-6882-14-418]
  - 71 Zhao BB, Li HM, Gao X, Ye ZH, Cheng SS. The herbal compound "diwu yanggan" modulates liver regeneration by affecting the hepatic stem cell microenvironment in 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 468303 [PMID: 25628749 DOI: 10.1155/2015/468303]
  - 72 Li H, Ye Z, Gao X, Zhang L, Yao X, Gu J, Lu D, Wan M, Xiao L, Cai W, Yan X, Zhao B, Wu Y, Zhang J. Diwu Yanggan capsule improving liver histological response for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomized controlled clinical trial. *Am J Transl Res* 2018; 10: 1511-1521 [PMID: 29887964]
  - 73 盛庆寿, 王武. 中药抗肝癌血管生成作用研究进展. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 61-64 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2014.01.019]
  - 74 张水艳, 谷春华, 高学东, 吴以岭. 养正消积胶囊辅助介入化疗治疗原发性肝癌的随机对照双盲多中心临床研究. 疑难病杂志 2009; 8: 461-463 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2009.08.006]
  - 75 贾永宁, 季科, 叶林, Sanders AJ, 季加孚, 高勇, 魏聪, 吴以岭, 姜文国. 养正消积抗肿瘤作用的机制. 肿瘤药学 2013; 3: 322-325 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2013.080]
  - 76 张蓓, 黄国贤, 张亚奇, 陈徐贤, 胡丕丽, 徐伯平. 加味四君子汤防治肝癌介入治疗后肝储备功能损伤的临床研究. 中药材 2004; 27: 387-389 [DOI: 10.3321/j.issn.1001-4454.2004.05.036]
  - 77 崔艳峰, 祖茂衡, 徐浩, 顾玉明, 李国均, 张庆桥. 肝细胞癌TACE术后严重并发症分析. 中国介入影像与治疗学 2005; 1: 31-33 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.2005.01.009]
  - 78 黄果, 王佑权, 谭米多, 谢海辉, 李伟, 刘国文. 姜黄素抗肿瘤作用机制的研究进展. 肿瘤药学 2014; 4: 328-331 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2014.067]
  - 79 Shakibaei M, Mobasheri A, Lueders C, Busch F, Shayan P, Goel A. Curcumin enhances the effect of chemotherapy against colorectal cancer cells by inhibition of NF- $\kappa$ B and Src protein kinase signaling pathways. *PLoS One* 2013; 8: e57218 [PMID: 23451189 DOI: 10.1371/journal.pone.0057218]
  - 80 李瀚旻, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴. 脂质体介导姜黄素抑制Bel-7402细胞增殖和诱导其凋亡的作用. 中西医结合肝病杂志 2005; 15: 214-217 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2005.04.009]
  - 81 李瀚旻, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴, 桂文甲. 脂质体-姜黄素水溶制剂抗肝癌效应的稳定性研究. 中草药 2006; 37: 561-565 [DOI: 10.3321/j.issn.0253-2670.2006.04.031]
  - 82 常明向, 吴梅梅, 李瀚旻. 姜黄素联合索拉非尼增强抑制肝癌细胞"HepG-2"的作用及其机制. 中西医结合肝病杂志 2016; 26: 277-280 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2016.05.008]
  - 83 常明向, 吴梅梅, 李瀚旻. 姜黄素与甘草次酸联用对肝癌HepG-2细胞增殖的抑制作用. 药物评价研究 2017; 4: 42-47 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.01.007]
  - 84 Chang M, Wu M, Li H. Curcumin combined with glycyrrhetic acid inhibits the development of hepatocellular carcinoma cells by down-regulating the PTEN/PI3K/AKT signalling pathway. *Am J Transl Res* 2017; 9: 5567-5575 [PMID: 29312508]
  - 85 刘国利, 张锦英. 医学中的混沌与混沌中的医学. 医学与哲学 2016; 37: 21-24 [DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2016.09a.06]
  - 86 Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, LaVange L, Marinac-Dabic D, Marks PW, Robb MA, Shuren J, Temple R, Woodcock J, Yue LQ, Califf RM. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med* 2016; 375: 2293-2297 [PMID: 27959688 DOI: 10.1056/NEJMsbl609216]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

