

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 12 月 8 日 第 25 卷 第 34 期 (Volume 25 Number 34)



34/2017

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

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

主编

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

编委

消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授

陈源副教授

程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
董卫教授
杜雅菊教授
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰教授
傅春彬副教授
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微教授
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授
黄志刚副教授
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授

罗素霞主任医师

马超副教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉主任医师
沈琳副教授
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
唐必光教授
宛新建教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师

王承党教授

王江滨教授
王良静主任医师
王蓉主任医师
王魁副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣副教授
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟教授
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师

张伟副主任医师	范应方主任医师	李宗芳教授	孙学英教授	许建新副主任医师
张炜副教授	范跃祖教授	梁道明副教授	孙勇副主任医师	许剑民教授
张小晋主任医师	方哲平主任医师	梁力建教授	孙勇伟主任医师	许庆文主任医师
张雅丽主任医师	房学东教授	梁廷波主任医师	孙昀副主任医师	薛东波教授
张艳丽副主任医师	傅红副教授	刘宝林教授	谭晓冬副教授	薛英威教授
张燕主任医师	傅廷亮教授	刘超教授	汤朝晖主任医师	闫峰副教授
张志宏副主任医师	傅小云副主任医师	刘飞德副主任医师	汤绍涛教授	杨柏霖副主任医师
郑家驹主任医师	傅晓辉副教授	刘刚主任医师	唐南洪教授	杨家和教授
郑培永研究员	高军副主任医师	刘宏斌主任医师	唐哲教授	杨晓军副主任医师
郑鹏远教授	高毅教授	刘宏鸣副教授	陶凯雄教授	姚英民教授
郑盛副教授	葛海燕教授	刘厚宝主任医师	田虎主任医师	殷佩浩副主任医师
郑素军教授	耿庆教授	刘江文主任医师	佟立权教授	殷正丰教授
邵敏副教授	耿智敏主任医师	刘金钢教授	万赤丹教授	于则利教授
钟碧慧教授	宫轲教授	刘金华副主任医师	汪波主任医师	俞富祥副教授
钟捷教授	龚建平主任医师	刘亮副主任医师	汪昱主任医师	禹正杨副教授
钟卫一副主任医师	顾国利副主任医师	刘权焰教授	王长森教授	喻春钊教授
钟英强教授	顾晋教授	刘三光副教授	王从俊副教授	元海成主治医师
周国雄主任医师	顾岩教授	刘尚国副教授	王道荣教授	袁周副主任医师
周力主任医师	管小青教授	刘逸副主任医师	王德盛教授	臧璐副主任医师
周新民教授	韩天权教授	刘作金教授	王凤山教授	翟博副主任医师
周莹群副主任医师	郝纯毅主任医师	卢实春教授	王刚副研究员	张安平副教授
朱强教授	何向辉主任医师	陆才德主任医师	王宏副主任医师	张丰深主任医师
朱小三主治医师	何裕隆教授	禄韶英副教授	王坚教授	张宏教授
朱元民主任医师	侯纯升主任医师	骆成玉教授	王健生副教授	张建文主任医师
左秀丽教授	胡安斌副教授	吕云福教授	王蒙副教授	张进祥主任医师
	黄成副主任医师	麻勇副主任医师	王巍主任医师	张俊副教授
消化外科学	黄耿文副主任医师	孟繁杰教授	王卫东主任医师	张力为教授
白日星主任医师	黄恺主任医师	孟庆成副教授	王小明教授	张连阳教授
白松主任医师	计勇教授	牟一平教授	王晓锋副主任医师	张鹏副研究员
白雪副主任医师	英卫东教授	倪俊副主任医师	王晓鹏副主任医师	张万广副教授
白雪巍副主任医师	贾云鹤教授	牛伟新教授	王雪峰主任医师	张西波副教授
白玉作教授	江艺主任医师	潘光栋主任医师	王毅军教授	张新晨教授
白月至主任医师	姜波健教授	潘明新主任医师	王永兵教授	张振海副主任医师
卜献民教授	姜洪伟主任医师	彭利教授	王悦华副主任医师	赵宝生主任医师
蔡建春教授	蒋小华副教授	彭南海教授	王振军教授	赵礼金主任医师
蔡建辉教授	焦作义教授	彭松林副教授	王征副主任医师	赵青川教授
蔡金贞教授	金黑鹰教授	齐清会教授	王铮副研究员	郑建勇副教授
柴新群主任医师	金山主任医师	乔世峰主任医师	王志明教授	郑民华教授
陈炳官教授	靖昌庆主任医师	秦华东教授	王忠裕教授	支巧明主治医师
陈大伟主任医师	鞠少卿教授	秦建民主任医师	尉继伟教授	智绪亭教授
陈光教授	康春博主任医师	秦仁义教授	魏东主任医师	周进学副教授
陈海龙教授	孔静副教授	邱成志教授	魏益平副主任医师	周平红教授
陈积圣教授	兰平主任医师	邱江锋主任医师	邬林泉教授	周彤教授
陈进宏主任医师	李德宇主任医师	邱伟华主任医师	吴德全教授	周伟平教授
陈凇教授	李富宇教授	邱云峰主任医师	吴帆副主任医师	周翔宇副主任医师
陈龙奇主任医师	李革副教授	曲兴龙副主任医师	吴立胜副主任医师	周志祥教授
陈平教授	李海民教授	任宁主任医师	吴硕东主任医师	朱海宏副主任医师
陈汝福教授	李华副教授	阮翊主任医师	吴伟顶副主任医师	朱继业教授
陈思曾教授	李华山教授	尚东主任医师	吴文川副主任医师	朱建平主任医师
陈晓鹏教授	李江涛主任医师	邵万金主任医师	吴文溪教授	朱建伟教授
陈钟教授	李靖教授	申占龙副教授	吴晓峰副主任医师	朱世凯副教授
程树群副教授	李宁主任医师	沈世强教授	吴学东教授	朱小朝副主任医师
迟天毅副教授	李胜研究员	沈志勇主任医师	伍晓汀主任医师	朱正纲教授
仇毓东教授	李涛主任医师	施宝民教授	向国安主任医师	朱志军教授
褚海波主任医师	李文岗教授	施诚仁教授	向进见副主任医师	邹小明教授
崔清波副教授	李小荣教授	石毓君副研究员	肖江卫主任医师	
崔彦主任医师	李晓武教授	帅晓明副教授	肖卫东副教授	消化感染病学
崔云甫教授	李徐奇副教授	宋京海主任医师	谢斌辉主任医师	白浪副教授
戴朝六教授	李旭副教授	宋武教授	谢敏主任医师	陈国凤主任医师
戴冬秋教授	李训教授	宋新明教授	谢义民副主任医师	陈红松研究员
单云峰主任医师	李勇教授	宋振顺教授	谢于副主任医师	陈建杰教授
丁健华主任医师	李幼生教授	苏松副教授	徐阿曼教授	陈良主任医师
丁义涛教授	李玉民教授	孙诚谊教授	徐锋副教授	陈茂伟教授
丁永斌主任医师	李元新教授	孙光副主任医师	徐进副教授	程明亮教授
杜国盛主任医师	李云龙副教授	孙文兵教授	徐迅迪教授	程书权教授
杜顺达副教授	李哲夫主任医师	孙象军副主任医师	徐泱副主任医师	戴二黑教授
杜潇副教授	李正荣副教授	孙星副主任医师	许洪卫主任医师	丁惠国教授

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

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

消化肿瘤学
曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯风刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员

胡国清教授
华东教授
江海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘国彦教授
刘小鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂颢副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阎教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静姝研究员
张佃主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端教授
周福有教授
周建教教授

朱永良副研究员

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

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

消化中西医结合学
陈泽雄主任医师

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

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

陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红副教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福教授
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授

胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赫宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学
陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副教授
刘丽江教授

陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学
安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师

金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琰主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣教授
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师

陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师



述评

3005 重视非病理因素对ALT测值的影响

程书权

3021 腹腔镜脾部分切除术的方法和技巧

王卫东

3025 神经递质调节剂在肠易激综合征治疗中的应用

高广周, 郝英霞

3032 肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的作用

黄艳, 高凌

3038 快速康复外科研究进展

朱颖, 安利杰, 侯婧悦

基础研究

3046 Th17、Treg及其平衡与大鼠肝移植术后免疫耐受的研究

李瑞东, 陶一峰, 沈从欢, 马震宇, 张晓飞, 张全保, 王正昕

临床研究

3053 水化疗法在强化CT造影剂排泄中的应用

齐茸茸, 田丽, 韩宇欣

文献综述

3060 自噬在肝缺血再灌注损伤中的研究进展

谷健, 王继亮

3067 腺泡细胞死亡方式对急性胰腺炎病情影响的研究现状

张美凤, 金相任

临床实践

3072 轻度慢性乙型肝炎合并肺结核患者抗病毒治疗82病例对照研究

蒋福明, 程书权, 黄成军, 刘平香, 曹亚昭, 林君, 杨景毅

3080 早期母乳微量喂养联合辅助措施对低体质量早产儿喂养不耐受的改善作用

楼瑞英

3084 腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻应用肠系膜上动脉灌注化疗的临床观察

赵阳

附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 3020 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3024 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3031 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3045 《世界华人消化杂志》正文要求
3052 《世界华人消化杂志》栏目设置
3059 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3066 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3079 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王卫东, 教授, 主任医师, 528300, 广东省佛山市顺德区大良街道蓬莱路1号, 南方医科大学顺德医院(佛山市顺德区第一人民医院)肝胆外科. 主要从事肝胆胰脾疾病的诊断和治疗的研究. 现任中国医师协会微无创医学专业委员会肝胆外科专业与胰腺专业委员会学组委员、中国肿瘤防治联盟肝癌专业委员会委员、广东省健康管理学会肝胆病学专业委员会副主任委员、广东省医疗行业协会门静脉高压症管理分会副主任委员、广东省医师协会肝胆外科分会常委等.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

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 2017-12-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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: wjcd@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

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<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

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 3005 Influence of non-pathological factors on ALT measurements

Cheng SQ

- 3021 Methods and techniques of laparoscopic partial splenectomy

Wang WD

- 3025 Treatment of irritable bowel syndrome with neurotransmitter mediators

Gao GZ, Hao YX

- 3032 Role of intestinal microorganisms in brain-gut axis and related diseases

Huang Y, Gao L

- 3038 Research progress of fast track surgery

Zhu Y, An LJ, Hou JY

BASIC RESEARCH

- 3046 Role of Th17 and Treg cells and Th17/Treg imbalance in immune tolerance in rats after liver transplantation

Li RD, Tao YF, Shen CH, Ma ZY, Zhang XF, Zhang QB, Wang ZX

CLINICAL RESEARCH

- 3053 Application of hydration therapy in promoting excretion of CT contrast agent

Qi RR, Tian L, Han YX

REVIEW

- 3060 Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury

Gu J, Wang JL

3067 Effect of mode of acinar cell death on acute pancreatitis

Zhang MF, Jin XR

CLINICAL PRACTICE

3072 Antiviral treatment of mild chronic hepatitis B patients with tuberculosis: A controlled study

Jiang FM, Cheng SQ, Huang CJ, Liu PX, Cao YZ, Lin J, Yang JY

3080 Early minimal breastfeeding combined with assisted intervention to improve feeding intolerance in

low-birth-weight preterm infants

Lou RY

3084 Superior mesenteric artery perfusion chemotherapy for treatment of intestinal obstruction caused by peritoneal

lymph node metastasis

Zhao Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 34 December 8, 2017

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei-Dong Wang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Shunde Hospital of Southern Medical University (The First People's Hospital of Shunde District), 1 Penglai Road, Daliang Street, Shunde District, Foshan 528300, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 8, 2017

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
<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
<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

© 2017 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.

重视非病理因素对ALT测值的影响

程书权

程书权, 桂林市第三人民医院肝病科 广西壮族自治区桂林市 541002

程书权, 教授, 主任医师, 主要从事传染性疾病的临床诊断与治疗, 传染病临床研究与教学工作。

作者贡献分布: 本文由程书权独立完成。

通讯作者: 程书权, 教授, 主任医师, 541002, 广西壮族自治区桂林市秀峰区中隐路38号, 桂林市第三人民医院肝病科. csq126@sina.com
电话: 0773-2550180

收稿日期: 2017-09-07

修回日期: 2017-09-15

接受日期: 2017-09-24

在线出版日期: 2017-12-08

Influence of non-pathological factors on ALT measurements

Shu-Quan Cheng

Shu-Quan Cheng, Department of Hepatology, the Third People's Hospital of Guilin, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Shu-Quan Cheng, Professor, Chief Physician, the Third People's Hospital of Guilin, 38 Zhongyin Road, Xiufeng District, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. csq126@sina.com

Received: 2017-09-07

Revised: 2017-09-15

Accepted: 2017-09-24

Published online: 2017-12-08

Abstract

Alanine transaminase (ALT) is still the most sensitive marker for evaluating the damage of liver cells. ALT measurements may be affected by common non-pathological factors such as gender, age, pregnancy, different physiological conditions, circadian rhythm, diet, drinking, smoking, strenuous exercise, metabolic

factors, drugs, blood collection methods, and specimen collection, transmission, and preservation. It is important to emphasize the definition of limits of normal ALT and the influence of the above-mentioned non-pathological factors on its test results.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver function tests; Enzyme activity; Alanine transaminase; Aspartate transaminase; Non-pathological factors

Cheng SQ. Influence of non-pathological factors on ALT measurements. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3005-3020 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3005.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3005>

摘要

谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)目前仍是评价肝细胞损伤的最灵敏标志物, 但许多非病理因素如不同性别、年龄、妊娠、生活条件、运动、昼夜节律变化、饮食、饮酒、吸烟甚至采血方式、标本采集、传送与保存等, 亦直接或间接影响血清ALT等肝酶活性的检测值。临床上应该重视ALT正常值的界定以及某些非病理因素对其检测结果的影响。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝功能测定; 酶活性; 谷丙转氨酶; 谷草转氨酶; 非病理影响因素

核心提要: 日常生活中影响谷丙转氨酶测值的因素众多, 临床解读其测值时需详细了解检测者的相关生活状况, 注意排除常见的非病理情况对测值的干扰。

程书权. 重视非病理因素对ALT测值的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(34): 3005-3020 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3005.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3005>

0 引言

肝功能检查是临床各科和健康体检中最为普遍而常用的血液生化学检查项目之一, 尤其其中的谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)等酶学水平的测定, 由于其灵敏度高、价廉易得、重复性好而备受医患双方的共同青睐. 目前其活性测值不仅用于筛查与评价肝脏疾病, 还被作为监测总体健康状况的客观指标之一^[1]. 异常的ALT等肝功能测值, 常引起无症状患者或体检者的极大焦虑与担忧. 即便是这些指标的轻微超标, 亦可能导致被检测者就医兴趣与频度的大幅度增加和进一步追加补做各种深层次检查的几率, 以确定自己是否患有某种潜在的肝脏疾病^[2], 使体检者的就医负担(包括时间、经济、心身等)大为增加. ALT的使用频率一般在普通门诊为20%-40%, 内科住院患者为50%-80%, 手术患者则达90%以上, 而在体检菜单中则几乎100%会出现. 业已发现, ALT等转氨酶升高至少有上百种常见原因, 其中最常见的除各型病毒性肝炎、服用药物、酒精过量、各种感染、某些系统性疾病如胆道疾病、心肾等重要脏器疾病外^[1-3], 近年发现某些代谢紊乱, 如体质质量指数(body mass index, BMI)超标、脂类和糖代谢异常、胰岛素抵抗以及肥胖、高脂血症、糖尿病(diabetes mellitus, DM)等亦可出现轻至中度的ALT升高^[1]. 许多非病理因素如不同性别、年龄、妊娠、生活条件、运动、昼夜节律变化、饮食、饮酒、吸烟甚至采血方式、标本采集、传送与保存等^[2], 亦直接或间接影响血清ALT等肝酶活性的检测值. 目前, ALT检测不仅广泛用于鉴别具有明显临床症状的肝病的发生、发展和预后, 还为潜隐性肝病的筛查、健康体检以及整体健康状况的评估提供参考^[1,3]. 因此, 恰当评价ALT的测值, 认识与了解某些非病理因素对其准确性的影响十分必要. 本文拟就近年国内外有关ALT正常值的界定以及某些非病理因素对其检测结果的影响情况加以总结.

1 ALT的来源与分布

转氨酶或称氨基移换酶, 是细胞内一组催化氨基(-NH₄⁺)在氨基酸与 α -酮酸间相互转移的酶类, 能够将氨基从一个氨基酸供体分子转移至另一个受体分子, 参与生物有机体内的多种非必需氨基酸的代谢与合

成, ALT和AST是其中最重要的两种. 二者主要分布于肝细胞内, 仅有一小部分存在于肌肉细胞中. ALT作为一种非特异性细胞内功能酶, 在机体组织细胞内广泛存, 以肝细胞含量最多, 其次为心肌、脑和肾脏组织, 脂肪组织、肠道、前列腺亦有少量^[1]. 在肝细胞中, ALT主要存在于细胞质, 少量存在于线粒体内, 其活性较血清高100倍^[1]. AST广泛存在多种器官中, 按含量多少顺序分布于心、肝、骨骼肌和肾等, 肝中70%存在于肝细胞线粒体中. 由于肝内ALT和AST浓度活性分别为血清的3000和7000倍, 在肝细胞膜通透性增加时, 即使无明显的肝细胞坏死, 细胞内的转氨酶也会因巨大的浓度梯度而渗透入血液中, 呈现不同程度的测值异常, 因此血清转氨酶水平被临床作为反映肝细胞损害的敏感指标^[1]. 转氨酶在健康人体血清内含量较低, 当肝细胞受到损伤时方释放入血液, 显示测值的升高, 成为肝脏可能存在某一疾病的信号. 其中ALT最为敏感, 1%肝细胞的坏死, 足以使血清中酶活性测值增高1倍. 大多数情况下, ALT和AST升高程度与肝细胞受损程度相一致, 但测值高于正常水平并不一定等同于肝脏存在疾病^[2]. 即使确有肝脏疾病的存在, 其测值与肝病的急缓、轻重程度并非总是呈现良好的线性关系^[1]. 如5%-10%的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)、15%的慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)患者ALT水平可能保持在正常值范围; 而甲型肝炎病毒感染造成的急性肝损害, 血清ALT和AST水平可于短期内急剧升高达数百倍, 但大多可完全康复, 几无慢性迁延不愈的情况存在. 相反, 通常CHC患者虽然肝细胞出现了持续性的炎症损伤, 有的甚至渐进为肝硬化、已经出现了腹水或癌变, 但ALT和AST水平可能仅仅只是稍微升高或不显示升高. 由于取样界定正常值范围的误差和局限性, 少数健康人(约2.5%)会有ALT的轻度增高. 其他多种疾病, 如心肌梗死^[4]、肝脏外因性钝性损伤^[5]等亦会导致肝酶水平的测值异常.

2 现有ALT正常值标准的界定与争论

欲判断ALT水平高低及其临床意义, 首先需要了解ALT正常值的界定. 迄今国内外多数医院长期沿用的ALT正常参考范围为5-40 IU/L^[6,7]. 这一标准制订于20世纪80年代, 囿于当时的医学认知水平, 对CHC和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)等还未被发现或充分了解, 因此在设定ALT正常上限的参考人群中可能包含有少部分CHC和NAFLD患者, 并非真正意义上的“健康人群”. 由于在不同取样群体、医院、试剂、参考标准、生化检测仪器与方法等进行检

测所获数据有很大的差异,故所谓的“正常值”仅仅是一个相对的概念.按照当前ALT<40 IU/L为正常的标准,多项研究^[8,9]显示ALT正常的乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性和阴性的CHB患者中有30%-50%存在明显肝脏坏死炎症和纤维化等肝脏组织学异常;Mofrad等^[10]发现ALT正常的NAFLD患者中,35.3%存在有明显肝纤维化、早期肝硬化等组织学异常;另据Fracanzani等^[11]报告,ALT正常的NAFLD患者中,有59%的病例存在NASH.从死亡风险看也有同样的结果, Kim等^[12]发现,ALT处于正常范围内的患者的慢性肝病死亡风险也随ALT水平不同而有差异:与<20 IU/L的男性相比,ALT水平为30-39 IU/L者的死亡风险显著增加.2016年韩国的一项研究^[13]还显示,ALT水平与死亡风险呈正相关,即使ALT仅有1-2倍轻度升高,其心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)死亡风险、肝脏相关死亡风险及全因死亡率都有不同程度的升高.以上资料说明恰当判断与解读ALT的测值水平对被检查者健康状况和疾病与生存有着十分重要的意义,而按照<40 IU/L的标准有可能漏检少部分有风险的潜在患病人群.2006年,美国Keeffe等^[14]8名资深专家拟定的《美国慢性乙型肝炎病毒感染处理流程》中,建议将ALT正常值上限下调为男性30 IU/L,女性19 IU/L.此后国外专家反复推荐这一观点,甚至是更低的正常值范围,并被不少研究者与医院所接受^[6].对于这一问题国内外至今一直有不同的声音发出.按照我国2015年更新的《CHB防治指南》推荐,CHB患者抗病毒治疗人群需同时满足以下条件:乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA $\geq 10^5$ 拷贝/mL(HBeAg阳性)或 10^4 拷贝/mL(HBeAg阴性),ALT持续升高 $\geq 2 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN).依Keeffe等的上述新“标准”而论,国内临床医师会不可避免的产生困惑,即CHB患者如果ALT水平恰好处于男 ≥ 60 IU/L和女 ≥ 38 IU/L,是否需要给予规范的核苷(酸)类似物抗病毒治疗?陈成伟等^[6]国内知名肝病和检验专家亦非常关注.在2016-12-11的上海肝病论坛上,来自国内多家的医院肝病和检验方面的专家学者就此问题的正反观点还进行了精彩的辩论与点评.

目前的主要观点如下:(1)下调ALT正常值:多项研究显示,下调ALT正常值,可以提高病毒性肝炎等慢性肝脏疾病诊断的敏感性.如Choi等^[15]发现,下调ALT正常值标准至男34 IU/L、女25 IU/L,可使诊断常见慢性肝脏疾病的敏感性从18%提高至33%,利于早期发现肝脏疾病患者.在代谢综合征方面也有相关研究, Yadav等^[16]发现,与当前界定的ALT正常值水平相比,当ALT正常值下调为男性 ≤ 31 IU/L、女性 ≤ 23 IU/L后,试验组的代谢综合征发生率有明显差异($P<0.01$).研究^[17]还

显示,降低ALT正常值,可提高对病毒性肝炎显著肝脏病理改变的检出率.另外的一些研究^[6]亦发现,与ALT正常范围低值组相比,处于正常范围高值组的患者中显著肝脏病理改变的发生率高,与低值组之间存在有显著差别;下调ALT正常值上限到25 IU/L后,肝纤维化的发现率可从5%增加到25%,存在肝脏炎症情况的发现率从20%增加到41%;降低上限值可以除外显著肝脏病理改变的病例,阴性预测值优于传统的上限值;下调ALT正常上限值有利于对慢性肝病预后的评估等等;(2)ALT正常值下调依据不充分,应维持原状:前述Keeffe等的研究是基于韩国医疗保险公司的数据,其观察对象为政府和私立学校雇员及家属(男性94533人、女性47522人),采用1990年和1992年的单次健康检查结果和1992年的自我调查表,分析1993年以后人群死于肝病的情况.结果表明,与最低水平(<20 IU/L)相比,男性AST和ALT水平分别为20-29 IU/L和30-39 IU/L时,因肝病死亡风险显著增加.故而在男性判断肝病死亡风险的AST和ALT临床值分别为31 IU/L和30 IU/L.但该研究存在很多局限:(1)研究入组前未作严格的健康(未排除CVD风险)或肝病筛查(肝硬化、酒精性肝病、NASH和可能潜在的遗传和代谢性肝病等),仅做了一次基线ALT和AST检查,部分还是来自于自我调查;(2)ALT和AST检测方法未标准化,20世纪90年代初自动生化分析仪未普及,各实验室标准有很大差异;(3)研究对象未作区分,如慢性HBV和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)携带者、慢性肝炎组和肝硬化组的肝病死亡相对危险有本质的差异等.因此这一研究结果受到诸多质疑.而且下调ALT正常值上限可能带来的以下后果时下亦难以被人们广泛接受:(a)可能高估肝脏实际存在的炎症程度,造成临床生化检测指标和肝脏病理结果之间的更大脱节,很多治疗对象因此被人为扩大,如年轻非激活状态的HBV携带者和免疫耐受期乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性者;(b)由此带来的过度治疗势必加速诱导HBV核苷类耐药株和多重耐药株的出现,增加未来的治疗难度;(c)增加社会恐慌和患者心理负担,并可能因之造成很大的社会压力;(d)给临床医师制定治疗决策带来新的困惑;(e)医保费用将因此激增^[18],患者和社会的经济负担将因此增加,如每增加1000万例非活动状态的HBV携带者为CHB,以每年每人1万元的治疗费用计算,总体医疗费用会增加1000亿人民币,这显然有悖于中国国情,更有可能在很大程度上潜在的对国家医疗体制的改革造成不利影响和制约.因此,反对降低正常值亦非无据;(3)不同视角看待ALT的正常值得出不同结论:原ALT正常值上限40 IU/L是在20世纪70年代由临床肝脏病医

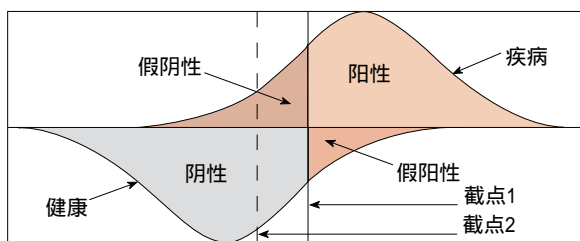


图1 正常值区间为两截点之间检测值。

师、临床检验人员和卫生统计专家共同合作, 根据传统的手工赖氏法测定所得, 该数值为当时参考人群测定值的第99百分位值。目前ALT均已改为自动生化分析仪检测。为校正手工法与自动生化仪的差异, 复旦大学附属中山医院和上海市临检中心组织了32家医院检验科先后进行了9次实验^[6], 每次实验前将校正品中含有的根据国际临床化学联合会(International Federation of Clinical Chemistry, IFCC)推荐方法要求测得的ALT值传递到1份新鲜人混合血清, 以此校准各参加医院检验科的ALT检测系统, 并在检测结果基本一致后分别进行了7598例和21970例年龄为17-78岁的表面健康人员ALT测定值调查。结果表明, 校准前各参加医院检验科之间的ALT检测值变异系数(coefficient of variation, CV)为17.1%-20.5%。校准后各医院之间检测值具有良好的一致性, CV降至1.42%-5.97%。2次ALT参考范围调查中男性和女性的第95百分位值分别为58 IU/L和45 IU/L, 约相当于30或23赖氏法单位; 第97.5百分位分别为67 IU/L和55 IU/L, 约相当于35或29赖氏法单位, 第99百分位值分别为75 IU/L和67 IU/L, 约相当于39或35赖氏法单位。据此, 建议参考范围上限值改为60-65 IU/L, 但这一“正常值”意见目前未被重视和推荐。尽管如此, 从中也可以看到不同设计和研究方法会得出不同的结果。

当前对ALT正常值上限的新定义: 当前对健康参考人群的新定义为Parti标准^[19], 即罹患肝病风险低的人群, HBsAg、抗-HCV、抗-人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)及梅毒抗体均(-), 无代谢综合征等高危因素, BMI<25 kg/m², 甘油三酯(triglyceride, TG), 总胆固醇(total cholesterol, TC)和空腹血糖正常, 不饮酒或乙醇摄入量<60 g/d、无合并用药。这一严格的标准出台后为多项研究所采纳。目前研究的总趋势是应该降低ALT正常值上限, 但是降低的幅度和范围尚无一致意见, 建议男性的正常值上限波动值为21-35 IU/L, 女性17-26 IU/L^[17,19,20], 但研究样本在2054-13637例, 尚缺乏足够大的样本数据库。有鉴于此, 目前ALT正常值上限的界定尚未能完全统一, 我国人群的ALT正常值范围仍需更多的临床研究, 需要更多的检验和临床医师共同探索, 在国家主管机构

发布新的修订标准之前, 临床仍沿用目前标准, 以免引起混乱。国外报道的上限参考范围也各有不同, 如Schumann等^[21]认为第97.5百分位点男性为45 IU/L, 女性为34 IU/L, Bock等^[22]对438180例受试者的调查结果提出ALT的上限值分别为69 IU/L(男)和39 IU/L(女), 以色列的调查则显示, 男性和女性ALT正常值上限分别为44.9 IU/L和31.8 IU/L。IFCC认为, 献血员筛查ALT决定水平可取正常值参考范围的2倍, 即男、女性分别为132 IU/L和86 IU/L。

总之, 一个广被接受的ALT正常值的修定或改变, 如何选取恰如其分的截点, 最大限度地减少假阳性和假阴性的情况出现, 准确甄别出健康人和肝脏患者(下图), 需要未来通过更为科学严密的大数据程序设计、涵盖我国不同地区民族人群足够量大的样本、更加严谨的实验和精确的统计方法来实施完成。在目前情况下不主张把ALT正常值上限下调, 更不希望这种下调倾向是出于专业和学术以外的其他利益背景(图1)。

3 影响转氨酶检测的常见因素

3.1 生理因素

3.1.1 性别与年龄因素: 目前认为, 不同的年龄和性别对ALT水平影响明显。为了解性别因素对ALT的影响, Mera等^[23]对3618例未经选择的健康受试者检测ALT、AST、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)和总胆红素(total bilirubin, TBil)水平。结果显示, ALT和AST浓度女性比男性显著为低, 在不同的年龄群体二者水平亦存在性别差异, AST/ALT比值女性高于男性。建议通过ALT、AST结果评估患者的肝脏疾病状态时, 应考虑性别因素。Danielsson等^[24]通过6269例健康人群进行测量, 探讨性别、年龄及生活方式对血清肝酶的影响, 发现年龄对男性ALT有显著影响($P<0.001$), γ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyltransferase, GGT)亦同时超标, 而女性则无。可能与男性饮酒者较多有关。高BMI与年龄之间也存在显著的交互作用($P<0.005$)。相比之下, 女性表现出与BMI、酒精有显著的交互作用(GGT: $P<0.05$), 吸烟(GGT: $P<0.001$)和咖啡消费(GGT: $P<0.001$)亦然。目前公认男性血清ALT水平普遍高于女性, 但随着年龄的增加, 血清ALT水平呈下降趋势, 而女性随着年龄的增加, 血清ALT水平呈波浪状变化。健康人群中不同性别、相同年龄组血清ALT水平存在差异。在相同条件下男性ALT增高大于女性, 可能与男性生活相对不规律, 如饮酒者相对较多有关^[25]。但一项来自伦敦^[1]生活条件完全一致的家庭成年人, 已排除各种肝炎和饮酒、服用药物等情况的无偿献血者中的观察发现, 男性ALT水平依然高于女性, 且差异明

显. 认为可能与两性之间的性激素水平差异有关, 并非饮酒这则单一因素. 李春芸等^[26]按性别分组对ALT测定结果进行正态性检验发现, 两组测值呈偏态分布, 以Wilcoxon秩和检验, 男性ALT活性略高于女性, 组间差异具有统计学意义($P < 0.05$), 如男性的血清ALT活性参考上限(95%可信区间)确定为42 IU/L, 女性则为30 IU/L. 目前认为, 血浆ALT和AST水平主要受遗传因素的影响, 而GGT则受环境因素(如饮酒)的影响更为明显.

Ruhl等^[27]曾经报道, ALT活性随年龄增长而降低. Elinav等^[28]通过对以色列207例无肝脏疾病的成人受试者, 按照不同年龄分组, 进一步横向评价年龄和ALT活性之间的关系发现, ALT活性随年龄增长呈现线性下降. 40岁之前ALT水平为19 IU/L \pm 13 IU/L, 40-55岁为25 IU/L \pm 19 IU/L, 56-72岁为22 IU/L \pm 10 IU/L, 73-83岁为17 IU/L \pm 9 IU/L, 83-100岁为13 IU/L \pm 5 IU/L. 形成一个倒U字曲线, 正常ALT水平在40-55岁达高峰, 此后开始递减. 同时发现, 性别也与ALT水平相关, 男性平均水平为22 IU/L \pm 15 IU/L, 女性为17 IU/L \pm 11 IU/L. 对年龄、性别、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、BMI等因素纳入多元回归分析, 显示年龄、性别与ALT活性水平相关, 而AST水平无此关联. 认为评价ALT与肝脏疾病关系时应考虑此种年龄关系. 但对此亦有不同意见, 如Helmersson-Karlqvist等^[29]观察了一组531例80岁无CVD的男女性老年人群, 其中男性265例, 女性266例. 包括ALT、AST、TBil、GGT、AKP、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、白蛋白、淀粉酶、血脂、电解质、肌酐(creatinine, Cr)、GFR、C-反应蛋白、胱抑素-C、血红蛋白、血小板、白细胞计数等34项常用的实验室指标, 结果发现, 老年组除Cr和尿素参考上限明显增加, 铁和白蛋白的下限降低外, ALT等其他指标与年龄20-50岁组具有很好的一致性.

年龄对ALT水平的影响不仅是数量的差别, 重要的还在于对许多疾病病因和死亡率的预测价值^[1]. 儿童的ALT水平普遍低于成年人, Lai等^[30]甚至认为儿童的ALT正常值可界定至8 IU/L. Kliethermes等^[31]建议对儿童ALT上限建议为男28 IU/L、女21 IU/L, 可很好甄别儿童肥胖这一NAFLD对儿童健康的影响因素. 囿于不断增长的年龄和身体对测值的影响, 定义儿童ALT测值的正常值参考区间(reference intervals, RIS)颇为困难. 韩国Cho等^[32]于2010-2012年对2474例2-16岁儿童观察ALT等13项血清生化指标, 均采用日立7600分析仪测量. 结果发现除钙离子和白蛋白外, 大多分析指标均需通过性别、年龄来划分RIS. 其中AKP、Cr和TBil区间受年龄因素影响最大, ALT在性别、年龄方面均有影响, 而血清总蛋白、无机磷、TC、尿素

氮、尿酸、葡萄糖等指标主要受性别影响. 此外, 不同的民族和家庭生活行为差异也可影响ALT的变化. 如Elizondo-Montemayor等^[33]报告, 一组在墨西哥儿童中开展的ALT和代谢综合征的关系研究发现, 西班牙裔儿童ALT水平较其他种族儿童更容易受到NAFLD的影响使测值偏高.

3.1.2 妊娠与遗传因素: 妊娠作为女性重要而特殊的生理历程, ALT的检测与评价不可或缺. 由于妊娠期间胎盘能分泌某些酶类, 如ALT、AKP、LDH等, 使之在血清中活性增高, 尤以妊娠后期更为明显^[8,34], 多数呈短期波动性轻微异常, 30%以上可自然恢复于妊娠过程中或生育之后, 但不同研究者报道的结果有较大差异. 据一项观察155例排除常见感染与系统疾病等情况的女性妊娠期ALT水平升高者^[1], 并与221例ALT水平正常的对照组比较, 分析其原因和妊娠结局. 结果发现两组在基线特征上无差异, 29%的ALT异常发生在妊娠10-20 wk, 39.4%发生在30-40 wk, 常见的原因因为妊娠剧吐和先兆子痫. 多为1 ULN之内的轻度升高. Bacq等^[35]进一步研究认为, 有症状的妊娠呕吐患者血清ALT水平可达103.5 IU/L, 但先兆子痫者仅为115 IU/L, 溶血性血小板减少症患者为149 IU/L. 三者于产后3 d内ALT可迅速下降, 幅度超过50%, 表明此种升高为良性经过, 对妊娠过程及生育无重大影响. Wong等^[36]甚至认为ALT水平的这种无症状升高在通常妊娠期间尤其妊娠早、中期十分常见, 其一项103例孕妇和103例健康对照女性的前瞻性观察, 于健康孕妇分孕初、孕中和孕末3个月采血送检肝功能, 结果发现, 孕妇和非孕妇AST、TBA水平无差异. 孕中期ALT活性略高于对照组, 但均未超出正常范围. DM患者妊娠期ALT水平不受血糖干扰^[37].

另外, 血清ALT和AST水平还可能受遗传因素的影响, 据Whitfield等^[38]对206例成人双胞胎的调查发现, 在雌雄异卵双生的双胞胎中, 男性ALT水平略高于女性, 认为可能与男性中相对于女性, 酒精摄入人群普遍较多饮酒量有一个显著梯度差异有关, 但两性GGT水平无统计学差异却又高于同龄同性别的非双胞胎者. 已知人类对酒精的嗜好是高度遗传的, 这一性别差异似乎可作为遗传对ALT活性影响的佐证. Bathum等^[39]在丹麦双胞胎中进行的一项调查显示, 2749例年龄在73-102岁的老年人群中, 经丹麦双胞胎登记确认中心确定. 290对同性双胞胎共580例血液样本被收集, 在6 mo内分析ALT、GGT、TBil、白蛋白等指标. 记录饮酒量和BMI. 建立结构方程分析遗传率, 发现男、女性别的遗传力相等, 在控制酒精消费和BMI后对ALT测值无影响.

3.1.3 昼夜节律: 昼夜节律对ALT检测水平的影响亦较多被临床关注, 一般认为其测值在24 h之内可呈现

10%-30%左右的生理波动, 下午高于清晨^[40], 但研究数据较少. 据Córdoba等^[41]的一项在慢性肝病ALT活动的研究, 包括12例有各种病因的肝硬化患者接受了24 h的动态观察, 每小时的血液抽样发现白天ALT等肝酶活性测值高于晚上, 下午高于上午, ALT的最低值(谷值)出现在凌晨4点, 而峰值为下午4点. Ruhl等^[42]于1999-2008年对9361例青少年和22970例成年参加美国国家健康和营养调查者进行研究, 其中4474例青少年、11235例成年被随机分配到早晨抽血, 另4887例青少年和11735例成人下午/晚上抽血. 对ALT测值进行分析, 青年男女和成年男女阈值分别定义为 ≤ 31 IU/L、 ≤ 24 IU/L、 ≤ 43 IU/L和 ≤ 30 IU/L. 结果无肝病者的4组ALT测值相似, 在女性平均ALT值在统计学中下午组略高于上午组(19.6 IU/L vs 19.1 IU/L). 在患有慢性肝炎的成年女性亚组中, 下午ALT测值有较高的异常, 明显高于上午的测值. 调整肝损伤风险因素后, 早、晚两个不同时间段检测的平均ALT测值几乎无差异. 认为在美国人群中, ALT活动的昼夜变化无临床意义. 为探讨昼夜轮班工作对ALT的影响, Lin等^[43]通过分析1196名男性半导体制造公司工人持续昼夜轮班工作超过5年者的肝功能情况, 分为持续白班、白、夜班交替和持续夜班3组. 通过多变量逻辑回归分析, 并控制年龄、职业因素、教育水平、生活方式因素、代谢综合征、病毒感染和脂肪肝等混杂变量后, 与持续白天工作比较, 5年期间54%的昼夜轮班工作者ALT水平升高, 明显多于持续白班和夜班者, 持续夜班者ALT变化水平亦明显高于持续白班者. Nakamura等^[44]亦有类似研究结论.

3.2 生活因素

3.2.1 饮食与营养因素: 饮食作为人类生存与生活的主要要件之一, 三餐不可一日或缺. 中国人的早餐食谱远较西方复杂, 且因南、北地域和不同民族与生活习俗的不同差异颇大. 早餐种类及所含的碳水化合物、蛋白质、脂肪、矿物质等亦因之而有很大不同. 临床发现, 不同食物或食谱对人体诸多生化指标的检验测有重要影响, 这种波动还和餐后采血时间间隔而异. 曾有研究发现, 标准餐后, 血中三酰甘油将上升50%, ALT活力增加20%, TBil、无机磷、血糖水平增加15%, ALT及血钾水平上升15%, 总蛋白、白蛋白、尿素、尿酸等增加5%. 因此, 医学教科书规定检测肝、肾功能, 血糖, 血脂等指标均要求采集空腹血(采血前禁食12 h). 但在当今人类生活日趋追求时间成本和个性与多元化的时代, 一味强求空腹采血检测ALT等简单酶学指标, 许多地处偏远山区和患有DM等特殊状况的人群势必延长候诊时间, 为疾病诊疗时限带来极大不便. 鉴

于国人的晨间早餐相对于中、晚餐内容和结构均较为简单, 程书权等^[45]曾通过以模拟北方人早餐模式的标准餐与自由进食者进行分组比较, 发现进餐前后仅对血糖、白蛋白、血脂、电解质等指标有较大影响, 对ALT波及甚小或几无影响. 因此建议对ALT、AST等酶学指标检测可不受是否进食的限制随机抽血化验. 当然, 若禁食时间过长或处于过度饥饿状态, 体内趋于分解代谢的时间过久, 势必亦引起蛋白、脂肪、糖、尿素等测定结果偏低; 而进食过多或暴饮暴食后采血亦会对检测结果的准确性带来弊端. 大量服用补品、营养品亦会加重肝脏负担, 使ALT测值增高, 需化验者宜于停用2 wk后采血. 为了解肝酶标志物和饮食习惯的内在关系, Iwata等^[46]报告了1809例19-59岁男性参与的研究. 结果显示, ALT、AST、GGT三种酶学水平除与年龄和BMI呈正相关外, 午餐饮酒、过多进食方便面(≥ 3 次/wk), 均会导致ALT升高. 由于方便面是饱和脂肪酸平均含量较高的谷物食品, 改善这种习惯后ALT水平可恢复常态. 习惯性乙醇摄入与肝细胞损伤显著相关, 但每日饮酒量与ALT的升高阈值因人而异.

另外, 进食速度对ALT测值的影响近来亦受到关注. 据日本Mochizuki等^[47]的一项旨在探讨ALT水平和生活方式的相关性研究, 包括900例40-64岁健康女性的横断面数据, 通过自我报告的进食速度与肝损伤之间的关联分析表明, 进食速度很快者较细嚼慢咽者ALT水平为高. 调整年龄、饮酒、能量摄入、吸烟和体育活动等因素后依然相关. 认为ALT水平与吃饭速度过快有内在关联, 这可能与能量摄入过多、过快使肝脏负担加重有关^[48], 中年以上健康女性进食过快者更宜注意. 暴饮暴食和神经性贪食症及神经性厌食症等进食行为异常者亦会影响ALT的水平, 导致酶活性的异常升高. Rosen等^[49]对181例严重神经性厌食症患者的肝功能评估, 多数表现为AST、ALT的轻度升高, 但BMI较低($11.9 \text{ kg/m}^2 \pm 1.8 \text{ kg/m}^2$), 较正常的体质质量($56.5\% \pm 7.7\%$)比例低者和伴有较低的前白蛋白水平者, 可呈现较显著的肝酶升高. 此类患者易于发生低血糖、低血磷等, 临床宜加注意^[50].

当今, 营养过度或肥胖正在逐渐成为新的社会问题, 尤其处于亚临床状态的潜在代谢综合征的广泛存在, 尚未引起人们的注意. 嗜食肥甘厚腻而运动过少, 大量脂肪成分蓄积体内尤其肝脏, 引起高脂血症和脂肪肝甚至出现代谢综合征及NAFLD, 势必导致ALT等血清生化指标的测值升高^[51]. 据Tynjälä等^[52]在伊朗通过横断面调查, 对1172例6-18岁的正常体重和超重青少年学生进行ALT水平研究, 评估ALT水平与代谢疾病危险因素的关系, 按照男30 IU/L、女19 IU/L以下为正常

(其中56.2%为女性). 结果显示, 超重或肥胖学生ALT明显升高. 进一步的逻辑回归分析表明, ALT与TG、TC和舒张压水平有线性关系, 年龄和BMI调整后, 这些影响仍然存在. 认为腰围和BMI增加提示代谢综合征的存在, 此类儿童ALT水平往往异于平常. Lee等^[53]报道, 韩国1105例经活检证实肝细胞功能正常、准备做移植肝捐赠的标准健康者, 男643例, 女462例, 年龄25-30岁, 平均BMI男性22.3 kg/m², 女性21.4 kg/m². 做ALT健康上限估算, 得出的阈值为男35 IU/L, 女26 IU/L. 分析测值发现年龄和BMI均与男、女两性的ALT水平独立相关, 男性还和血清TC浓度、女性和血糖水平相关. 选择其中的665例调整至BMI<23 kg/m², 健康的ALT值分别为33 IU/L和25 IU/L; 若男性BMI为16.7 kg/m²则ALT的健康水平为19.5 IU/L, 女性BMI为12.8 kg/m²则ALT为14.9 IU/L. 认为肝活检证实的健康ALT上限明显低于以前公认的阈值, 随着年龄、BMI、血脂、血糖等代谢参数的增加显著影响ALT水平的相应递增. Chen等^[54]2012-2013年在中国东北农村进行的一项多中心横断面研究, 共纳入11573名健康成人数据, 上限ALT和AST水平均定义为<40 IU/L. 结果共有7.4%和3.5%的参与者ALT和AST水平升高, 其中男性37.3%, 女性45.8%, 调整潜在的混杂因素后, ALT水平升高主要与代谢综合征相关, 尤其无症状的亚临床型患者, 除ALT等酶学指标升高外常无自觉主诉. 与肥胖的日益流行类似, NAFLD近年在健康人群的全球发病率高达10%-24%, 已成为迄今做健康体检者原因不明的轻度ALT升高的常见病因之一^[1,54], 由于多数患者无明显不适表现, 仅仅为酶活性的改变而在常规健康检查时被偶然确诊. 虽然ALT升高的程度与NAFLD的组织学严重程度无明显相关性, 但NAFLD导致的肥胖、DM和CVD等通常与过早死亡有关. 据Unalp-Arida等^[55]近年对美国14527例无病毒性肝炎、酒精性肝病及其他明确肝病的貌似健康成年人23年相关的死亡数据进行分析, 观察肝酶活性及肝脏超声, 判定是否有脂肪肝. 结果显示, 患有NAFLD者全因累积死亡率为36.2%, 其中CVD 16.3%、恶性肿瘤10.8%、DM 5.4%、肝病1.1%. 认为前三者伴NAFLD和ALT升高者会增加相关死亡率. 有学者甚至将ALT、AST及AST/ALT比值的常规健康检查作为预测CVD死亡标记的简单而重要的指标之一^[13,56]. 这些研究结果表明, 升高的AST/ALT比值可能更多地体现系统紊乱不单纯局限于肝损伤^[57], 亦与冠状动脉钙化的发生风险相关^[58]. Kotronen等^[59]还发现, 与同样肥胖的非DM患者相比, 无DM的脂肪肝患者和脂肪肝合并DM患者ALT均升高. 目前ALT和AST水平检测已被推荐为发现与筛查代谢综合征的早期生化

学标志物^[60], 甚至超重或轻微-中度体质量增加即引起ALT的测值升高^[61,62]. 据Robinson等^[63]报告, 体质量因素是影响血清ALT等酶学水平的重要因素之一, 在一项约21000例男性参加的常规健康检查研究中, 排除相关的行为因素如饮酒、吸烟、运动水平和肥胖后, BMI超标者ALT、AST、GGT三种酶的平均水平均显著增加, 尤肥胖者ALT的影响特别明显, BMI≥31 kg/m²者ALT值较BMI≤25 kg/m²者高8倍以上, 即使排除共同存在的酒精混杂等因素的影响之后差异依然明显.

值得注意的是, 相对于营养过剩, 营养不良者亦增加ALT等肝酶升高几率. Singla等^[64]通过175例肺结核患者前瞻性评估抗结核治疗引起肝毒性的风险因素发现, 基线营养状态不良, 尤其血清白蛋白水平<35 g/L者, 易于罹发肝功能异常, 导致ALT水平的升高, 可成为独立的肝毒性的危险因素存在. 认为营养不良是抗痨过程中发生ALT升高的独立预测指标, 临床可据此筛选肝毒性的高危人群并提前加以干预. Wright等^[65]还发现, 肌营养不良症患者ALT水平可出现升高, 在儿童的健康体检中, 异常ALT、AST的偶然发现, 可能是发现肌肉疾病的一个早期诊断线索.

某些食物或果蔬如紫甘薯、蓝莓、黑莓、紫甘蓝、紫色茄子、紫苏、黑(红)米、黑枸杞、黑加仑、桑葚、蓝靛果、红枸杞、蔓越莓、红树莓、紫皮葡萄、紫色火龙果、血橙、红球甘蓝、樱桃、红橙、草莓、山楂皮、牵牛花等深色果蔬或食品添加剂富含花青素, 具有抗氧化消除体内有害自由基的功效, 并能改善视力、增强免疫力、预防肿瘤及辐射等, 广受人们青睐. 如蓝莓等紫色果蔬在欧洲被誉为“口服的皮肤化妆品”, 不但能防止皮肤皱纹的提早生成, 更能补充营养. 有研究^[66]发现, 喜好或长期大量进食此类含丰富花青素的食物者, 血清ALT水平低于常人, 可能与肝脏的抗氧化与解毒功能增强有关, 体检时宜注意了解此类饮食习惯, 以免引起不必要的恐慌. 另外, Carrieri等^[67]使用纵向数据通过HIV-HCV双重感染者队列研究发现, 咖啡和巧克力等富含多酚的食物摄入对肝酶水平亦有一定影响. 990例患者饮用咖啡每天≥3杯或每日摄入巧克力, 40%的患者肝酶水平降低, ALT等肝功能异常的出现几率较无上述嗜好者明显为低. 认为咖啡和巧克力的适当摄入或补充具有护肝作用, 尤其对肝损伤患者有益. 咖啡消费对健康人群ALT等肝酶的裨益亦为日本研究者^[68]证实.

中、西方许多人均喜好应用所谓“膳食补充剂”, 即在日常膳食如饮品、粥、蔬菜、肉类中加入具有一定药物性能的中草药成分, 药膳、药酒、补酒、补品等亦在此列. 近年发现, 长期应用此类添加剂制作的饮食, 是许多原因不明性ALT升高甚至肝损害

的重要诱因^[69]。囿于中草药植物的广泛性和临床对不同组方与炮制条件、采挖季节、入药部位、熬制时间与配比的未知性存在的巨大差异,目前尚乏妥善技术加以甄别。西方对此已经有专门的诊断和管理机构及相应指南,我国目前尚未引起足够重视。

3.2.2 饮酒对检测结果的影响: 酒精摄入后由门静脉进入肝脏,90%经过肝脏内的葡萄糖6-磷酸酶脱氢、脱羟等一系列酶促反应,变成水、CO₂和热量供人体利用^[1]。此过程短期少量时仅一过性加重肝脏的代谢负担,长期、大量的酒精摄入势必使肝细胞的正常酶系统受到干扰破坏,甚至直接损害肝细胞,引起炎症和变性坏死,从而导致体内多种指标产生不同程度的影响。饮酒后2-4 h,由于肝内糖异生受抑制,致血糖下降,长期饮酒者由于酒精对肝脏造成的长期不良刺激和毒理作用,血中ALT、AST将升高^[1]。Joanna等^[24]通过6269例年龄25-74岁的健康个体进行横断面调查,探讨影响性别、年龄和生活方式因素(酒精、超重、咖啡和吸烟)对血清ALT的影响发现,酗酒在普通人群的出现频率日趋增多,半数以上体检者超重,对健康造成的不良影响隐袭而持续,正在成为新的社会问题。其ALT和GGT水平与饮酒($P<0.001$)和BMI($P<0.001$)密切相关。男性、中年以上、吸烟、BMI偏高、长期饮酒,尤其50 g/d以上的高度白酒者ALT异常率明显增多,而女性仅与BMI、吸烟、和咖啡消费相关。脂肪在肝组织中的积累在早期可能仅仅为血清肝酶学指标的轻度升高,但由于饮酒或多余的体质质量诱发的一系列CVD和脑血管疾病的严重事件已引起临床的广泛注意^[70]。Liu等^[1]认为,酒精摄入尤其过量摄入为普通健康人群中ALT升高的重要原因之一。在意大利接受健康体检的人群中,45.6%的ALT改变是因为酒精摄入过多(≥ 50 g/d),而在美国国家人口调查中,过量饮酒(>1 次/d)亦为导致ALT升高的重要原因,频度仅次于HCV感染。其引起ALT活性改变与饮酒持续的时间和每次的饮用数量有一定相关性,但存在着种族差异。英国一项基于来自世界各地不同地区的酒精滥用者的研究中,来自南亚的成年人更容易受到与酒精有关的肝脏损害,ALT水平高于欧洲的酒精滥用群体。短期和少量酒精摄入并不立即引起显著的ALT升高。偶尔的少量饮酒对ALT活性的影响有别于酗酒,尤其在正常体重人群中,由于其对改善胰岛素敏感性的潜在影响,适量饮酒不会导致显著的ALT升高。Stranges等^[71]的研究亦发现,每日饮酒者ALT、GGT等酶学指标改变超过间断饮酒者,长期戒酒者、新近戒酒者的酶平均水平明显低于继续饮酒者。女性在周末饮酒GGT等酶水平亦明显升高。空腹饮酒没有食物缓冲者较进食后饮用同等数量的酒精饮料者升高明显,饮用低度酒较高度者明显,同等

条件下女性较男性、中国人较白种人饮酒后ALT波动为小,可能与国人大多在饮酒过程中有食物或菜肴的佐餐有关。为探讨饮酒后肝功能的动态变化情况,评价酒精对人体的损害程度,Yue等^[72]曾经对15例健康志愿者进行研究,统一一次性摄入80 g酒精饮料后,间隔0.5 h分别采集血液样本,检测肝酶水平。发现饮酒后受试者很快出现各种症状,血酒精浓度在酒后1 h达高峰,24 h内正常化。当静脉酒精浓度从0 g/L提高到1.2 g/L,GGT、AKP水平逐渐升高,酒精浓度达到0.4 g/L时,ALT、AST开始升高,但ALT升高水平和速度比AST明显为快,24 h后随着血酒精浓度的恢复而趋于正常。酒的饮用种类亦对ALT水平有一定影响,据Pinzani等^[73]通过对一组健康百岁老人的红酒摄入对肝功能影响的观察发现,长期温和(<500 mL/d)饮用红酒者,ALT和AST相对于少量饮酒和不饮酒者仅轻度升高(高6.2-8.2 IU/L),但这种差异无统计学意义。TBil、GGT、AKP、胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)水平均在正常范围内,认为饮用红酒对百岁老人血清肝酶的水平没有负面影响。由于长期饮酒者潜在的酒精性肝病引起肝线粒体损伤和吡哆醇缺乏,AST水平升高幅度多于ALT,计算血清AST/ALT比值常 >2 ,GGT和AKP水平亦明显升高,临床依此三点来区别非酒精性肝病和病毒性肝炎^[74]。

3.2.3 吸烟对检测结果的影响: 业已发现,烟草中含有的多种有毒物质可损害肝脏功能,抑制肝细胞再生和修复,从而会加速肝纤维化、肝硬化乃至肝癌的发生,早期可能仅表现为转氨酶等肝功能测值的轻微升高^[75]。研究^[75,76]发现,吸烟超过20支/d,甚至每年超过20包,尼古丁的酶的诱导作用即能够引起ALT水平的上升。据Breitling等^[77]在德国对22014名建筑工人做常规职业健康检查研究发现,长期吸烟者ALT、AST、GGT三个肝酶标记均升高,并且与饮酒之间呈现有害的相互作用。Park等^[78]统计2007-2012年韩国27534例年龄 ≥ 20 岁参加全国健康与营养调查的不同性别人群,发现在吸烟者中ALT水平普遍高于不吸烟者。Zubairy等^[79]甚至发现,在形成吸烟习惯的ALT、AST升高烟民中,口腔癌患病率亦明显增高。吸烟者多数饮酒^[75,76],据一项来自伦敦的共46775人参加的健康筛查研究^[76]显示,吸烟与酒精消费呈显著正相关。同时吸烟和饮酒者ALT、AST、GGT活性高于单独吸烟或饮酒者,尤其吸烟超过20支/d,饮酒酒精量 >25 g/d者。认为酒精和烟草对ALT等肝酶活性有联合作用,在评估健康体检者个体的肝酶活性的临床价值时,应考虑吸烟和饮酒习惯。日本Mochizuki等^[48]还发现,能量摄入过多和吸烟者的ALT升高有关,吸烟与饮酒或BMI的交互作用在ALT、GGT等血清酶学改变方面的作用正日益受到更多关注^[78]。

3.2.4 运动对检测结果的影响: 已经发现, 体力运动、过量活动和疲劳时可能短暂升高ALT、AST. 运动后一方面体内中间代谢产物增多, 肝脏解毒等负担加剧, 衰老肝细胞破坏与更新加快, ALT释放入血增多; 另一方面出汗增多、血液浓缩, 血浆总蛋白、TC、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、ALT、AST、红细胞数、血红蛋白等测值相对增加, 白细胞、中性粒细胞数量增高, 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞减少^[80]. 但ALT等酶学指标的改变幅度与运动量的关联研究尚少. 据Koury等^[81]选取的87例男性、年龄20岁±2岁的陆军学员, 了解有氧条件对预防短期军事训练引起的肝脏和肌肉损伤的效果研究, 进行30公里行军训练, 比较训练开始前、12 h和48 h后血清ALT、AST、肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CK)三种酶水平的变化. 结果所有酶的平均血清浓度在行军后12、48 h的升高幅度分别为59%、336%、675%和256%、418%、878%. 且训练时的最大耗氧量与三种酶学的血清水平呈负相关. 表明强烈的军事训练可导致肝脏和肌肉损伤, 有氧调理可作为这些损伤的保护因素. 但亦有不同看法, 如Villegas等^[82]通过3978例中国城市男性40-74岁人群的上海男性健康人群基础队列研究发现, 受试者中11.1%血清ALT升高, BMI和腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)与ALT和AST升高呈正相关, 与代谢综合症的患病率和Ⅱ型DM密切相关. 但发现体力活动反可降低ALT和AST水平, 可能因此组人群体力活动幅度较小, 过程较缓有关. 极大的体力消耗诱发ALT的短时可逆升高亦为泰国的研究所证实, 在一项针对泰国拳手的研究中, 20名25岁泰国青少年拳击运动员, 比赛后ALT水平平均高出基线值. 此外观察到9名参加长途马拉松比赛运动员ALT水平的升高, 在跑步的第4天与基线值相比ALT测值增加了4倍. 一般将物理运动后的ALT升高归因于肌肉损伤, 但相反的资料也证实适度的体力活动有助ALT水平的正常化. 另外, Yoo等^[83]通过韩国国家健康和营养检查数据进行研究, 共有13431名受试者参与, 发现肌肉减少症者的ALT升高率显著高于正常ALT组(男性: 26.5%: 16.9%; 女性: 38.3%: 22.1%). 男性者在调整潜在的混杂因素包括年龄、BMI、空腹血糖水平、饮食和锻炼习惯后差异依然明显. 认为肌肉减少症是男性转氨酶升高的一个危险因素. 但亦有不同看法^[27].

3.2.5 职业: 为了解ALT在不同专业领域运动员之间的水平差异, Banfi等^[84]比较了从事7个不同体育学科的116名男性职业运动员的ALT水平, 包括游泳、公路自行车、公路长跑的铁人三项运动员和橄榄球、足球、帆船、自行车、篮球、高山滑雪等运动者, 于训练开始前和比赛

期间抽血送检. 100例普通健康的不爱运动的相似年龄组男性作为对照. 结果显示, 所有运动员的AST、ALT的平均浓度为24.4 IU/L±10.5 IU/L和23.6 IU/L±6.5 IU/L. 与久坐不动者无统计学差异. 但BMI和ALT之间存在正相关, BMI和AST之间有较弱的负相关. 另外, 从事不同职业的工人ALT水平亦存在差异, 如Arndt等^[85]发现, 建筑工人肝酶活性较其他工种者RIS为高. 国内研究者^[86]亦注意到, 不同职业之间ALT的正常值水平差异有统计学意义, 其中干部、军人、医务人员的ALT、AST水平变化差异度相对较低, 工人、学生、专业技术人员则相对较高. Rojas-García等^[87]调查发现, 农药零售商平均ALT、GGT水平高与其他职业的从业人员包括药品零售商. 可能与长期接触或呼吸气体中残余农药对身体积存的慢性伤害有关.

3.2.6 其他因素: (1)季节因素: Miyake等^[88]为确定季节性变化对肝功能检测结果的影响, 自门诊患者的数据库中提取7年资料进行统计, 共有1270000例年龄20-79岁患者的测试结果纳入研究, 观察不同季节ALT、AST、GGT、AKP、ChE和TBil变化情况. 时间序列数据分为趋势和季节性组件, 利用余弦函数模型计算每月对每个变量的变化和周期性和波动幅度. 结果发现冬季血清生化测值呈上升趋势, 在男性和女性中, AST、ALT的增幅均分别达6%, AKP、ChE、GGT在两性中冬季亦高于夏季, 而TBil测值在夏天男性有3.6%、女性有5.0%的升高几率, 总蛋白、白蛋白含量无显著变化. 建议对这些有季节性变化的指标应建立相应RIS, 尤其ALT、AST两项酶学指标; (2)生化参数之间的相互干扰: Zelber-Sagi等^[89]观察到血清尿酸水平与ALT升高独立相关, 判读时宜加注意; (3)地域因素: 为定义ALT的RIS, Ceriotti等^[90]观察在意大利和在中国三个中心的新鲜血液标本, 一个中心还测量了来自北欧国家的国际项目和从土耳其中心的冷冻标本. 共765例(女411例, 男354例)18-85岁健康者参与研究, 结果ALT的地区间差异无统计学意义, 但性别差异显著. AST结果四个地区(米兰、北京、土耳其和北欧)有微小差异, 但无临床价值. 因此认为制定全球适用的共同RIS似乎是可能的; (4)地方性: Shashi等^[91]观察到印度高海拔的旁遮普地区健康人群血清ALT水平普遍增高, 最后确定为当地居民饮用水中的氟化物的浓度过高(达5.9-24.5 mg/L), 与长期氟暴露导致慢性氟中毒有关; (5)罹患处于亚健康状态的隐性疾病: Doi等^[92]通过对日本1804例40-79岁非DM患者的健康人群进行9年前瞻性随访显示, 随访期间135例受试者发生DM. 在两性中, 年龄增长与GGT、ALT水平升高被确定为患DM的风险因素. 认为血清GGT、ALT浓度在中年以上

的普通健康人群中, 是DM的较强预测因子, 可独立于已知的危险因素如空腹胰岛素、BMI、WHR、超敏C反应蛋白和饮酒等而存在。Karim等^[93]亦发现, 隐性地中海贫血者, ALT测值可明显升高, 同时化验血常规可发现贫血状况, 认为体检ALT利于隐性地中海贫血的早期确诊; (6)原因不明性单项ALT升高: Björnsson等^[94]在160000例成年健康居民的一项前瞻性研究发现, 6%的病例ALT水平呈现病因不明性升高, 均为一过性良性轻度上升, 观察12 mo未发现肝炎或其他病变; (7)其他: 亦有个别研究认为海拔、气候等^[95]因素对ALT测值的影响, 值得临床进一步关注。

4 药物对检测结果的影响

药物对肝功能的影响临床报道较多, 非疾病状态下日常生活无意或不慎接触某些药物引起的ALT改变近年亦日趋受到临床关注。如Harrill等^[96]发现肝素可引起ALT和AST的良性升高, 但临床无显著肝损伤的表现, 其机制未明。通过对408例健康男性随机接受皮下注射普通肝素150 IU/kg, 每12 h 1次观察4-5 d, >90%的受试者观察到血清ALT或AST无症状性升高。长期乙酰氨基酚的摄入者, ALT水平的升高为亚临床肝病出现的最早期改变, 因此国外已将ALT等肝酶指标上升作为止痛剂或嗜好品性肝病的重要风险评估指标^[97]。接受美沙酮者^[98]和免疫性血小板减少性紫癜治疗药埃曲波帕胺亦受到警示^[99]。尤为值得注意的是中草药、中成药及其辅助添加剂对肝功能测值的影响, 已经渗透到人们日常生活的方方面面^[100,101]。因此, 2016年新版美国胃肠病学院指南强调, 对原因不明ALT异常者应注意查找处方和非处方药品的应用历史, 尤其一些华人居住地区者受传统生活习惯的影响, 会常规应用中草药或一些未知的草本植物加工、发酵、熏制肉类、豆制品等等食物而不自知, 需要熟悉与依据不同种族、民族的习俗仔细问诊^[2]。

5 标本采集、传送与保存对检测结果的影响

目前国内外通用的真空采血方法具有缩短采血时间、提高检验效率、减少患者痛苦和使护士在操作过程中减少与血样的过多接触, 保证采血的安全、避免交叉感染等优点^[102]。但是, 由于护士等采血人员并非直接参与检验设备的操作者, 对检验要求把控并无了解, 因此有时采集的血液标本质量不符合检验要求, 送检后势必会影响检验结果的准确性。如新鲜标本经过短暂运送或短期存放后, ALT活性可能会有部分丧失^[27]; Kocijancic等^[103]对真空采血管和血液化学分析的收集管评估后亦发现存在影响ALT测值稳定性的因素; 标本溶血对检验结果的影响已人所共知^[104-106]; 如果体检

者有高血红蛋白或异种血红蛋白存在(如血红蛋白高于3.4 g/L), 即可使ALT、AST、LDH等指标测值被错误高估^[107]。甚至于静脉采血时患者由于恐惧或痛苦而紧握拳头, 由于肌肉收缩或溶血, 可引起ALT、CK等测值的2.0%-2.3%增加, 而血红蛋白可能有28.2%的显著增加, 故静脉穿刺成功后采集血样时切记叮嘱患者放松拳头, 手掌保持于舒展状态^[108]。另外需要注意的是, 卧位采血与坐、立位采血的结果亦有区别, 过久坐、立后, 静脉渗透压增加, 一部分水分从心血管系统转移到间质组织之中, 血液相对浓缩, ALT测值可因此偏高。

6 检验设备与检验操作因素

目前我国采用的是IFCC 1985-06通过并向全球推荐的ALT测定方法。测定方法的选择和评价是另一类极其复杂的问题, 测值亦受诸多环节因素的影响。其中起主要作用的还是仪器和试剂性能, 应用自动分析仪最好选用原装配套试剂。虽然各试剂公司生产的ALT试剂盒者均列出各自详尽的操作说明与正常值参考范围, 但每个实验都应自行测定所用仪器和试剂及面对地区人群的个性化参考范围。因检测操作方法的不规范, 在动物和人类的血清实验中有人证实ALT的活性存在10%-20%的平均差异^[109]。为确定生化测值在不同国家和地区间的区域差异, 以确定国际通用的参考区间, IFCC曾在东京、首尔、吉隆坡、香港、台北和上海六地启动了一项亚洲项目^[110], 对415名相同性别、年龄比例的健康人群血清样本, 统一分析设备试剂, 测量ALT、AST、GGT、血脂等7种化学分析物。结果显示, 上海、台北、汉城的ALT和GGT测值较其他三地为高, 上海GGT和TG较高、东京HDL-C较其他五地为高。认为检验的环境因素似对ALT等生化测量分析物有较大影响。Green等^[111]为观察不同检验单位ALT测试对检验结果的影响, 将同一血清样本分两批发送到两个独立的临床实验室进行检验, 每个实验室使用不同的仪器和试剂, 统一采用标准化的参考范围后比对所获得结果, ALT在A实验室测得的平均值为33.6 IU/L, B实验室为47.92 IU/L, 按照性别区分则男性在A实验室为63 IU/L, 女性54 IU/L, 两性在B实验室均为31 IU/L。认为不同检验条件对ALT测值有较大影响。

7 结论

肝细胞中富含的ALT和AST等酶系统, 每于受到生物性或非生物性因素影响而出现炎症反应时, 可很快引起血清ALT和AST测值的显著升高, 因此其检测一直被认为是反映肝细胞损害的标准试验。由于ALT变化灵敏, 仅有极少数肝细胞受到波及即可引起血清中的明显升高,

但其特异性较差, 常常ALT水平早已明显异常, 临床却迟迟难以做出病因诊断。此时恰当、中肯地评价ALT改变包含的确切临床意义变得十分重要。除众所周知的教科书与文献报道的引发ALT等肝功能指标异常的常见病理情况外, 临床还有诸多非病理因素影响着ALT测值的判读。其中许多因素是人们较为生疏或远未引起重视的, 其中一些误区平时稍加戒备即可完全避免。本文回顾的多种非病理因素对ALT测值影响的观察研究, 希冀对临床工作者判读解读常见肝功能指标时有所裨益与汲取。值得注意的是, ALT在机体细胞内的活动是一个复杂、迅疾而持续的动态过程, 测值所得的数据仅仅反映静脉采血时的某一瞬时状况, 非能涵盖人体病理生理的全貌。其昼、夜时段, 运动与否等不同情况下取血测值亦非静止不变。其次, 人类的衰老、任何疾病的发生发展与显化均为一渐进过程。本文所言非病理状态亦仅相对而言, 其间尚有一大片居中的未知“灰色地带”, 由于人体对早期疾病信号的感受和对痛苦阈限的差异, 许多处于早期的隐性疾病状态或亚临床、亚健康情况者并无相应躯体症状, 因缺乏先进手段加以甄别, 往往被误判为健康。如许多隐性DM、潜隐性高血压病、肥胖早期等处于渐变或渐进过程中者, 一时难以应用健康或亚健康、非健康等恰当名词表述, 因此不易完全区分。当今虽然随着医疗技术的不断进步, 相继深化了对许多疾病的认识, 也使得一些比亚临床状态更早者的风险被发现并得以妥善处理, 但欲窥其全貌依然前路漫漫。包括过量的体力活动、嗜好烟酒、咖啡等嗜好品应用期间, ALT水平的动态改变, 亦难以病理与非病理情况加以评判, 除非超过正常值上限过多, 否则对测值临床宜灵活把握、慎重评价。有前述特殊生活状态者可嘱其安静休息1-2 wk后再抽血复查, 对休息后ALT可自然恢复到正常水平的轻度异常(<2 ULN)体检结果, 不可轻易下“肝炎”或“肝病”之诊断。关于“正常”ALT患者疾病进展的研究数据并不一致。由于CHB、CHC等肝病患者可能存在较长的生化缓解期, ALT水平可以波动, 所以, 一般要求超过6 mo, 连续3次检测ALT, 均处于正常范围内, 才能定义为“正常”。ALT等酶学测值虽然被视为目前最常应用的反映肝损伤的指标, 但在各种类型肝损伤的鉴别方面并无特异性, 如不能区别药物性肝病抑或病毒性肝炎和其他形式的肝损伤, 且与肝病的进展情况不完全一致。因此, 迄今临床依然迫切需要更加灵敏、特异和稳定的肝损伤生物学指标。

文章亮点

背景资料

为指导与规范临床医师在日常工作中恰当评估异常的

肝功能检测结果, 2016-12, 美国胃肠病学院(American College of Gastroenterology, ACG)发布了新的肝脏生化学异常评估指南。其中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)检测被列为首条, 其次包括谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶和胆红素。ACG提出的19条推荐意见中, 第一条强烈推荐启动异常肝脏生化学评估之前, 应重复实验室检测或进行澄清测试以确认肝脏生化学确实存在异常。提示对ALT测值的正确评判与恰当运用十分重要。

2006年以Keeffe等为首的8位美国学者曾发表《美国慢性乙型肝炎处理流程》, 该流程依据韩国参加医疗保险和健康体检的人群基线ALT、AST水平与其后发生的与肝病致死率的相关性队列研究资料, 建议将目前通用的ALT正常值(<40 IU/L)向下调整为男性上限30 IU/L, 女性19 IU/L。此后, 这一观点被国外学者反复推荐, 甚至有人主张将ALT的水平降的更低。而我国2015版《慢性乙型肝炎防治指南》中推荐慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)抗病毒治疗的适应人群为ALT持续升高 ≥ 2 正常值上限。两相对比, 引起临床医师对CHB抗病毒治疗适应证的把控出现困惑与混乱: 依据Keeffe推荐的标准, CHB患者乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)载量(HBV DNA)超标者, 是否男ALT>60 IU/L、女>38 IU/L就应该抗HBV治疗? 此后关于ALT正常值之争持续不断。

ALT的检测由于灵敏度高, 价廉易得, 重复性好而在临床各科和健康体检时被广为应用, 但其特异性差、影响因素众多亦为不争的事实。国内外临床研究一致发现, ALT水平本身迄今已远非仅仅反映肝脏炎症病变, 其水平异常与许多重要的肝外疾病的发生、发展及预后的评估有关; ALT水平的变化还受许多非病理因素如性别、年龄、生活饮食习惯、嗜好、运动、检测技术等情况的影响, 大大增加了评价难度, 临床对此充分了解与注意是十分必要的。

研发前沿

ALT等肝功能指标的检测目前在临床和健康体检中心已经得到广泛普及, 但其测值所反映的真实病理情况的评估除专科医师外, 尚未引起基层医务人员的广泛注意。尤其Keeffe等出台了新的正常值判断标准之后, 对处于测值在临界状态者的临床意义评价在不同国家和地域之间引起了一定混乱。鉴于国内大多非专科的基层医师对ALT测值的非病理情况尚缺乏全面了解与足够重视, 本文结合国内外最新研究与应用方面的文献就ALT正常值的设定与现代争议和能够影响ALT检测结果的非病理因素从生理、生活、季节、地域、药

物、标本采集过程、检验设备与检查操作等诸多过程或环节入手进行了系统梳理。

创新盘点

本文结合国内外最新研究文献,对可能影响ALT等肝功能检测正常值的常见非病理因素进行了总结。

应用要点

不同性别、年龄、妊娠、遗传、昼夜节律变化、营养、饮食与食物、饮酒、吸烟、运动、职业等诸多因素可能对ALT的测值产生影响,临床医师判读肝功能化验单时宜首先甄别与排除上述非病理情况。

同行评价

本文综述了非病理因素对血清ALT的影响,国内外的文献综述详细而且全面,有一定新颖性,是作者花费了较多时间写出来的,既有专业性又具有科普作品的价值。

同行评议者

向晓星,主任医师,苏北人民医院消化科,扬州大学临床医学院消化内科(肝胆胰);姚登福,教授,南通大学附属医院临床医学

8 参考文献

- Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *Int J Med Sci* 2014; 11: 925-935 [PMID: 25013373 DOI: 10.7150/ijms.8951]
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 18-35 [PMID: 27995906 DOI: 10.1038/ajg.2016.517]
- Kunutsor SK, Apekey TA, Khan H. Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis* 2014; 236: 7-17 [PMID: 24998934 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.006]
- Lazzeri C, Valente S, Boddi M, Mecarocci V, Chiostri M, Gensini GF. Clinical and prognostic significance of increased liver enzymes in ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2014; 177: 543-544 [PMID: 25189492 DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.103]
- Koyama T, Hamada H, Nishida M, Naess PA, Gaarder C, Sakamoto T. Defining the optimal cut-off values for liver enzymes in diagnosing blunt liver injury. *BMC Res Notes* 2016; 9: 41 [PMID: 26809874 DOI: 10.1186/s13104-016-1863-3]
- 陈成伟,潘柏申,程明亮. ALT正常值应下调吗? 第十次全国感染病学术会议暨第二届全国感染科医师大会, 2008: 13-15
- Barbosa-Júnior FV, Sanchez-Lermen Rde L, Vieira Kde A, Oliveira RV, Souto FJ. Detection of hepatitis B activity in HBeAg-negative carriers with normal aminotransferase levels in central Brazil. *Ann Hepatol* 2015; 14: 470-476 [PMID: 26019033]
- Charatcharoenwitthaya P, Phisalprapa P, Pausawasdi N, Rungkaew P, Kajornvuthidej S, Bandidniyamanon W, Chotiyaputta W, Chainuvati S, Tanwandee T. Alanine aminotransferase course, serum hepatitis B virus DNA, and liver stiffness measurement for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2016; 46: 1347-1357 [PMID: 26946348 DOI: 10.1111/hepr.12693]
- Wang H, Ru GQ, Yan R, Zhou Y, Wang MS, Cheng MJ. Histologic Disease in Chinese Chronic Hepatitis B Patients With Low Viral Loads and Persistently Normal Alanine Aminotransferase Levels. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 790-796 [PMID: 27182648 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000544]
- Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286-1292 [PMID: 12774006 DOI: 10.1053/jhep.2003.50229]
- Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, Valenti L, Maraschi A, Catapano A, Fargion S. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008; 121: 72-78 [PMID: 18187076 DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.08.041]
- Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 983 [PMID: 15028636 DOI: 10.1136/bmj.38050.593634.63]
- Lee H, Shin DW, Lee TH, Yang HK, Ahn E, Yoon JM, Lee HK, Suh B, Son KY, Kim JS, Cho B. Association Between Change in Serum Aminotransferase and Mortality: A Nationwide Cohort Study in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3158 [PMID: 27015199 DOI: 10.1097/MD.0000000000003158]
- Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 936-962 [PMID: 16844425 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.016]
- Choi MS, Sinn DH, Kim SA, Lee YS, Choi W, Paik SW. The clinical and laboratory characteristics of patients with chronic hepatitis B using current or past antiviral therapy in Korea: a multi-center, nation-wide, cross-sectional epidemiologic study. *Gut Liver* 2012; 6: 241-248 [PMID: 22570755 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.2.241]
- Yadav D, Choi E, Ahn SV, Baik SK, Cho YZ, Koh SB, Huh JH, Chang Y, Sung KC, Kim JY. Incremental Predictive Value of Serum AST-to-ALT Ratio for Incident Metabolic Syndrome: The ARIRANG Study. *PLoS One* 2016; 11: e0161304 [PMID: 27560931 DOI: 10.1371/journal.pone.0161304]
- Zheng MH, Shi KQ, Fan YC, Liu WY, Lin XF, Li LF, Chen YP. Upper limits of normal for serum alanine aminotransferase levels in Chinese Han population. *PLoS One* 2012; 7: e43736 [PMID: 22962588 DOI: 10.1371/journal.pone.0043736]
- Tapper EB, Saini SD, Sengupta N. Extensive testing or focused testing of patients with elevated liver enzymes. *J Hepatol* 2017; 66: 313-319 [PMID: 27717864 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.017]
- Park SH, Heo NY, Kim CH, Suk KT, Kim DJ, Lee HY. Upper reference limits for aminotransferase activities and the prevalence of elevated aminotransferase activities in a Korean population. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 76-82 [PMID: 22739218 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31825752a4]
- Kowdley KV. Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014; 10: 184-186 [PMID: 24829546]
- Schumann G, Klauke R. New IFCC reference procedures

- for the determination of catalytic activity concentrations of five enzymes in serum: preliminary upper reference limits obtained in hospitalized subjects. *Clin Chim Acta* 2003; 327: 69-79 [PMID: 12482620 DOI: 10.1016/S0009-8981(02)00341-8]
- 22 Bock BJ, Dolan CT, Miller GC, Fitter WF, Hartsell BD, Crowson AN, Sheehan WW, Williams JD. The data warehouse as a foundation for population-based reference intervals. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 662-670 [PMID: 14608890 DOI: 10.1309/W8J8-5AG4-WDG6-JGJ9]
 - 23 Mera JR, Dickson B, Feldman M. Influence of gender on the ratio of serum aspartate aminotransferase (AST) to alanine aminotransferase (ALT) in patients with and without hyperbilirubinemia. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 799-802 [PMID: 17717745 DOI: 10.1007/s10620-007-9924-z]
 - 24 Danielsson J, Kangastupa P, Laatikainen T, Aalto M, Niemelä O. Impacts of common factors of life style on serum liver enzymes. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11743-11752 [PMID: 25206278 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11743]
 - 25 Sull JW, Yun JE, Lee SY, Ohrr H, Jee SH, Guallar E, Samet JM. Body mass index and serum aminotransferase levels in Korean men and women. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 869-875 [PMID: 19398926 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181945956]
 - 26 李春芸, 唐爱国, 姚敏. 海口地区健康成年人血清ALT正常值参考区间调查. *海南医学* 2013; 24: 1478-1479
 - 27 Ruhl CE, Everhart JE. The association of low serum alanine aminotransferase activity with mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1702-1711 [PMID: 24071009 DOI: 10.1093/aje/kwt209]
 - 28 Elinav E, Ben-Dov IZ, Ackerman E, Kiderman A, Glikberg F, Shapira Y, Ackerman Z. Correlation between serum alanine aminotransferase activity and age: an inverted U curve pattern. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2201-2204 [PMID: 16181369 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41822.x]
 - 29 Helmersson-Karlqvist J, Ridefelt P, Lind L, Larsson A. Reference values for 34 frequently used laboratory tests in 80-year-old men and women. *Maturitas* 2016; 92: 97-101 [PMID: 27621245 DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.07.015]
 - 30 Lai DS, Chen SC, Chang YH, Chen CY, Lin JB, Lin YJ, Yang SF, Yang CC, Chen WK, Lin DB. Pediatric reference intervals for several biochemical analytes in school children in Central Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 957-963 [PMID: 20040461 DOI: 10.1016/S0929-6646(10)60009-5]
 - 31 Kliethermes S, Ma M, Purtell C, Balasubramanian N, Gonzalez B, Layden TJ, Cotler SJ. An assessment of racial differences in the upper limits of normal ALT levels in children and the effect of obesity on elevated values. *Pediatr Obes* 2017; 12: 363-372 [PMID: 27237782 DOI: 10.1111/ijpo.12152]
 - 32 Cho SM, Lee SG, Kim HS, Kim JH. Establishing pediatric reference intervals for 13 biochemical analytes derived from normal subjects in a pediatric endocrinology clinic in Korea. *Clin Biochem* 2014; 47: 268-271 [PMID: 25241678 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.010]
 - 33 Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Lam-Franco L, Bustamante-Careaga H, Serrano-González M, Gutiérrez NG, Martínez U. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8: e79-e87 [PMID: 24548580 DOI: 10.1016/j.orcp.2012.08.191]
 - 34 Holstege A. Elevated liver enzymes. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 1640-1646 [PMID: 27824421 DOI: 10.1055/s-0042-100041]
 - 35 Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, Weill J. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996; 23: 1030-1034 [PMID: 8621129 DOI: 10.1002/hep.510230514]
 - 36 Wong HY, Tan JY, Lim CC. Abnormal liver function tests in the symptomatic pregnant patient: the local experience in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 204-208 [PMID: 15098635]
 - 37 Khan R, Khan Z, Javed K, Ali K. Effect of gestational diabetes on blood sugar, liver and renal function tests. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2012; 24: 95-98 [PMID: 24397064]
 - 38 Whitfield JB, Martin NG. Individual differences in plasma ALT, AST and GGT: contributions of genetic and environmental factors, including alcohol consumption. *Enzyme* 1985; 33: 61-69 [PMID: 2861087 DOI: 10.1159/000469408]
 - 39 Bathum L, Petersen HC, Rosholm JU, Hyltoft Petersen P, Vaupel J, Christensen K. Evidence for a substantial genetic influence on biochemical liver function tests: results from a population-based Danish twin study. *Clin Chem* 2001; 47: 81-87 [PMID: 11148181]
 - 40 蔡卫民. 血清丙氨酸转氨酶水平正常与健康. *健康研究* 2010; 30: 241-247
 - 41 Córdoba J, O'Riordan K, Dupuis J, Borensztajn J, Blei AT. Diurnal variation of serum alanine transaminase activity in chronic liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 1724-1725 [PMID: 9890798 DOI: 10.1002/hep.510280640]
 - 42 Ruhl CE, Everhart JE. Diurnal variation in serum alanine aminotransferase activity in the US population. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 165-173 [PMID: 23164687 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826df40a]
 - 43 Lin YC, Hsieh IC, Chen PC. Long-term day-and-night rotating shift work poses a barrier to the normalization of alanine transaminase. *Chronobiol Int* 2014; 31: 487-495 [PMID: 24354767 DOI: 10.3109/07420528.2013.872120]
 - 44 Nakamura K, Motohashi Y, Kikuchi S, Tanaka M, Nakano S. Liver transferase activity in healthy Japanese employees aged 18-39 years. *Ind Health* 1998; 36: 218-222 [PMID: 9701899 DOI: 10.2486/indhealth.36.218]
 - 45 程书权, 侯淑君. 蛋白、脂肪类饮食对肝功能检测结果的影响研究. *中国全科医学* 2001; 4: 360-362
 - 46 Iwata T, Arai K, Saito N, Murata K. The association between dietary lifestyles and hepatocellular injury in Japanese workers. *Tohoku J Exp Med* 2013; 231: 257-263 [PMID: 24284330 DOI: 10.1620/tjem.231.257]
 - 47 Mochizuki K, Hariya N, Miyauchi R, Misaki Y, Ichikawa Y, Goda T. Self-reported faster eating associated with higher ALT activity in middle-aged, apparently healthy Japanese women. *Nutrition* 2014; 30: 69-74 [PMID: 24290601 DOI: 10.1016/j.nut.2013.07.016]
 - 48 Mochizuki K, Miyauchi R, Hariya N, Misaki Y, Kasezawa N, Tohyama K, Goda T. Self-reported rate of eating is associated with higher circulating ALT activity in middle-aged apparently healthy Japanese men. *Eur J Nutr* 2013; 52: 985-990 [PMID: 22752313 DOI: 10.1007/s00394-012-0405-6]
 - 49 Rosen E, Sabel AL, Brinton JT, Catanach B, Gaudiani JL, Mehler PS. Liver dysfunction in patients with severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2016; 49: 151-158 [PMID: 26346046 DOI: 10.1002/eat.22436]
 - 50 Lelli L, Castellini G, Gabbani T, Godini L, Rotella F, Ricca V. Associations between liver enzymes, psychopathological and clinical features in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2014; 22: 443-447 [PMID: 25139759 DOI: 10.1002/erv.2317]
 - 51 Fontana L, Zhao E, Amir M, Dong H, Tanaka K, Czaja MJ. Aging promotes the development of diet-induced murine steatohepatitis but not steatosis. *Hepatology* 2013; 57: 995-1004 [PMID: 23081825 DOI: 10.1002/HEP.26099]
 - 52 Tynjälä J, Kangastupa P, Laatikainen T, Aalto M, Niemelä

- O. Effect of age and gender on the relationship between alcohol consumption and serum GGT: time to recalibrate goals for normal ranges. *Alcohol Alcohol* 2012; 47: 558-562 [PMID: 22753786 DOI: 10.1093/alcac/ags072]
- 53 Lee JK, Shim JH, Lee HC, Lee SH, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology* 2010; 51: 1577-1583 [PMID: 20162730 DOI: 10.1002/hep.23505]
 - 54 Chen S, Guo X, Yu S, Zhou Y, Li Z, Sun Y. Metabolic Syndrome and Serum Liver Enzymes in the General Chinese Population. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13: 223 [PMID: 26901209 DOI: 10.3390/ijerph13020223]
 - 55 Unalp-Arida A, Ruhl CE. Noninvasive fatty liver markers predict liver disease mortality in the U.S. population. *Hepatology* 2016; 63: 1170-1183 [PMID: 26663021 DOI: 10.1002/hep.28390]
 - 56 Yokoyama M, Watanabe T, Otaki Y, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Konta T, Shibata Y, Daimon M, Ueno Y, Kato T, Kayama T, Kubota I. Association of the Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase Ratio with BNP Level and Cardiovascular Mortality in the General Population: The Yamagata Study 10-Year Follow-Up. *Dis Markers* 2016; 2016: 4857917 [PMID: 27872510]
 - 57 Zoppini G, Cacciatori V, Negri C, Stoico V, Lippi G, Targher G, Bonora E. The aspartate aminotransferase-to-alanine aminotransferase ratio predicts all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4821 [PMID: 27787357 DOI: 10.1097/MD.00000000000004821]
 - 58 Jung DH, Lee YJ, Ahn HY, Shim JY, Lee HR. Relationship of hepatic steatosis and alanine aminotransferase with coronary calcification. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1829-1834 [PMID: 20961204 DOI: 10.1515/CCLM.2010.349]
 - 59 Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, Westerbacka J, Cornér A, Bergholm R, Yki-Järvinen H. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008; 31: 165-169 [PMID: 17934148 DOI: 10.2337/dc07-1463]
 - 60 Chen QC, Xiao J, Zhang PP, Chen LL, Chen XX, Wang SM. Longitudinal Changes in Liver Aminotransferases Predict Metabolic Syndrome in Chinese Patients with Nonviral Hepatitis. *Biomed Environ Sci* 2016; 29: 254-266 [PMID: 27241736 DOI: 10.3967/bes2016.033]
 - 61 Niemelä O, Alatalo P. Biomarkers of alcohol consumption and related liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70: 305-312 [PMID: 20470213 DOI: 10.3109/00365513.2010.486442]
 - 62 Lee DH, Ha MH, Christiani DC. Body weight, alcohol consumption and liver enzyme activity--a 4-year follow-up study. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 766-770 [PMID: 11511600 DOI: 10.1093/ije/30.4.766]
 - 63 Robinson D, Whitehead TP. Effect of body mass and other factors on serum liver enzyme levels in men attending for well population screening. *Ann Clin Biochem* 1989; 26(Pt 5): 393-400 [PMID: 2573311 DOI: 10.1177/000456328902600503]
 - 64 Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B, Kumar S, Sarda P, Singh S. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res* 2010; 132: 81-86 [PMID: 20693595]
 - 65 Wright MA, Yang ML, Parsons JA, Westfall JM, Yee AS. Consider muscle disease in children with elevated transaminase. *J Am Board Fam Med* 2012; 25: 536-540 [PMID: 22773723 DOI: 10.3122/jabfm.2012.04.110183]
 - 66 Suda I, Ishikawa F, Hatakeyama M, Miyawaki M, Kudo T, Hirano K, Ito A, Yamakawa O, Horiuchi S. Intake of purple sweet potato beverage affects on serum hepatic biomarker levels of healthy adult men with borderline hepatitis. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 60-67 [PMID: 17299464 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602674]
 - 67 Carrieri MP, Lions C, Sogni P, Winnock M, Roux P, Mora M, Bonnard P, Salmon D, Dabis F, Spire B; ANRS CO13 HEPAVIH Study Group. Association between elevated coffee consumption and daily chocolate intake with normal liver enzymes in HIV-HCV infected individuals: results from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort study. *J Hepatol* 2014; 60: 46-53 [PMID: 23978720 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.014]
 - 68 Jordan SA, McWilliam P, O'Briain DS, Humphries P. Dinucleotide repeat polymorphism at the D14S42 locus. *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 1171 [PMID: 2020561 DOI: 10.3109/00365511003650165]
 - 69 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950-966; quiz 967 [PMID: 24935270 DOI: 10.1038/ajg.2014.131]
 - 70 Weikert C, Drogan D, di Giuseppe R, Fritsche A, Buijsse B, Nöthlings U, Willich SN, Berger K, Boeing H. Liver enzymes and stroke risk in middle-aged German adults. *Atherosclerosis* 2013; 228: 508-514 [PMID: 23608248 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.026]
 - 71 Stranges S, Freudenheim JL, Muti P, Farinaro E, Russell M, Nochajski TH, Trevisan M. Differential effects of alcohol drinking pattern on liver enzymes in men and women. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 949-956 [PMID: 15201638 DOI: 10.1097/01.ALC.0000128229.23396.42]
 - 72 Yue M, Ni Q, Yu CH, Ren KM, Chen WX, Li YM. Transient elevation of hepatic enzymes in volunteers after intake of alcohol. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 52-55 [PMID: 16481283]
 - 73 Pinzani P, Petruzzi E, Orlando C, Malentacchi F, Petruzzi I, Pazzagli M, Masotti G. Healthy centenarian subjects: the effect of red wine consumption on liver function tests. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 120-122 [PMID: 16760640]
 - 74 Torkadi PP, Apte IC, Bhute AK. Biochemical Evaluation of Patients of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Liver Disease. *Indian J Clin Biochem* 2014; 29: 79-83 [PMID: 24478554 DOI: 10.1007/s12291-013-0310-7]
 - 75 Park EY, Lim MK, Oh JK, Cho H, Bae MJ, Yun EH, Kim DI, Shin HR. Independent and supra-additive effects of alcohol consumption, cigarette smoking, and metabolic syndrome on the elevation of serum liver enzyme levels. *PLoS One* 2013; 8: e63439 [PMID: 23667618 DOI: 10.1371/journal.pone.0063439]
 - 76 Whitehead TP, Robinson D, Allaway SL. The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on serum liver enzyme activities: a dose-related study in men. *Ann Clin Biochem* 1996; 33(Pt 6): 530-535 [PMID: 8937584 DOI: 10.1177/0004563296033006007]
 - 77 Breitling LP, Arndt V, Drath C, Brenner H. Liver enzymes: interaction analysis of smoking with alcohol consumption or BMI, comparing AST and ALT to γ -GT. *PLoS One* 2011; 6: e27951 [PMID: 22132177 DOI: 10.1371/journal.pone.0027951]
 - 78 Park S, Ahn J, Lee BK. Self-rated Subjective Health Status Is Strongly Associated with Sociodemographic Factors, Lifestyle, Nutrient Intakes, and Biochemical Indices, but Not Smoking Status: KNHANES 2007-2012. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 1279-1287 [PMID: 26339168 DOI: 10.3346/

- jkms.2015.30.9.1279]
- 79 Zubairy YF, Patil VW, Benjamin T, Jangam D, Bijle MN, Patil S. Effect of methylxanthines (coffee/tea consumers) on oral precancer and oral cancer patients with smoking and smokeless tobacco habits. *J Contemp Dent Pract* 2012; 13: 745-758 [PMID: 23403995 DOI: 10.5005/jp-journals-10024-1221]
 - 80 丛玉隆. 检验与临床诊断、质量管理和常规检验手册. 北京: 人民军医出版社, 2006: 76-77
 - 81 Koury JC, Daleprane JB, Pitaluga-Filho MV, de Oliveira CF, Gonçalves MC, Passos MC. Aerobic Conditioning Might Protect Against Liver and Muscle Injury Caused by Short-Term Military Training. *J Strength Cond Res* 2016; 30: 454-460 [PMID: 26813633 DOI: 10.1519/JSC.0000000000001102]
 - 82 Villegas R, Xiang YB, Elasy T, Cai Q, Xu W, Li H, Fazio S, Linton MF, Raiford D, Zheng W, Shu XO. Liver enzymes, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in middle-aged, urban Chinese men. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9: 305-311 [PMID: 21495862 DOI: 10.1089/met.2011.0016]
 - 83 Yoo KD, Jun DW, Lee KN, Lee HL, Lee OY, Yoon BC, Choi HS. Sarcopenia is a risk factor for elevated aminotransferase in men independently of body mass index, dietary habits, and physical activity. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 303-308 [PMID: 25618554 DOI: 10.1016/j.dld.2014.12.014]
 - 84 Banfi G, Morelli P. Relation between body mass index and serum aminotransferases concentrations in professional athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 2008; 48: 197-200 [PMID: 18427415]
 - 85 Arndt V, Brenner H, Rothenbacher D, Zschenderlein B, Fraisse E, Fliedner TM. Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 405-412 [PMID: 9766914 DOI: 10.1007/s004200050299]
 - 86 孙旭东, 高岩, 冯国强. 太原市无偿献血初筛丙氨酸转氨酶调查分析. *实用医技杂志* 2016; 23: 32-34
 - 87 Rojas-García AE, Medina-Díaz IM, Robledo-Marengo Mde L, Barrón-Vivanco BS, Girón-Pérez MI, Velázquez-Fernández JB, González-Arias CA, Albores-Medina A, Quintanilla-Vega B, Ostrosky-Wegman P, Rojas-García MC, Pérez-Herrera NE, López-Flores JF. Hematological, biochemical effects, and self-reported symptoms in pesticide retailers. *J Occup Environ Med* 2011; 53: 517-521 [PMID: 21483269 DOI: 10.1097/JOM.0b013e318215fbf2]
 - 88 Miyake K, Miyake N, Kondo S, Tabe Y, Ohsaka A, Miida T. Seasonal variation in liver function tests: a time-series analysis of outpatient data. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 377-384 [PMID: 19641005 DOI: 10.1258/acb.2009.008203]
 - 89 Zelber-Sagi S, Ben-Assuli O, Rabinowich L, Goldstein A, Magid A, Shalev V, Shibolet O, Chodick G. The association between the serum levels of uric acid and alanine aminotransferase in a population-based cohort. *Liver Int* 2015; 35: 2408-2415 [PMID: 25845417 DOI: 10.1111/liv.12842]
 - 90 Ceriotti F, Henny J, Queralto J, Ziyu S, Özarda Y, Chen B, Boyd JC, Panteghini M; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL); Committee on Reference Systems for Enzymes (C-RSE). Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and γ -glutamyl transferase (GGT) in serum: results from an IFCC multicenter study. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1593-1601 [PMID: 21034260 DOI: 10.1515/CCLM.2010.315]
 - 91 Shashi A, Bhardwaj M. Study on blood biochemical diagnostic indices for hepatic function biomarkers in endemic skeletal fluorosis. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143: 803-814 [PMID: 21243442 DOI: 10.1007/s12011-010-8944-2]
 - 92 Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Tanizaki Y, Shikata K, Iida M, Kiyohara Y. Liver enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population: the Hisayama study. *Obesity* (Silver Spring) 2007; 15: 1841-1850 [PMID: 17636103 DOI: 10.1038/oby.2007.218]
 - 93 Karim MF, Ismail M, Hasan AM, Shekhar HU. Hematological and biochemical status of Beta-thalassemia major patients in Bangladesh: A comparative analysis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2016; 10: 7-12 [PMID: 27047645]
 - 94 Björnsson HK, Olafsson S, Bergmann OM, Björnsson ES. A prospective study on the causes of notably raised alanine aminotransferase (ALT). *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 594-600 [PMID: 26653080 DOI: 10.3109/00365521.2015.1121516]
 - 95 Guo S, Jin D, Wang H, Zhang C. Reference intervals of several renal and hepatic function parameters for apparently healthy adults from Eastern China. *J Clin Lab Anal* 2015; 29: 235-241 [PMID: 24799293 DOI: 10.1002/jcla.21756]
 - 96 Harrill AH, Roach J, Fier I, Eaddy JS, Kurtz CL, Antoine DJ, Spencer DM, Kishimoto TK, Pisetsky DS, Park BK, Watkins PB. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 214-220 [PMID: 22739141 DOI: 10.1038/clpt.2012.40]
 - 97 Curtis RM, Sivilotti ML. A descriptive analysis of aspartate and alanine aminotransferase rise and fall following acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53: 849-855 [PMID: 26294195 DOI: 10.3109/15563650.2015.1077968]
 - 98 Eslami-Shahrbabaki M, Haghdoust AA, Mashaieki A, Khalili N, Amini-Ranjbar Z, Ghayomi A. Effects of methadone on liver enzymes in patients undergoing methadone maintenance treatment. *Addict Health* 2012; 4: 111-116 [PMID: 24494144]
 - 99 Gounden V, Zhao Z. Eltrombopag interference in routine chemistry testing. *Ann Clin Biochem* 2016; 53: 611-614 [PMID: 26491115 DOI: 10.1177/0004563215609372]
 - 100 Lee AR, Yim JM, Kim WI. Influence of prescribed herbal and Western medicine on patients with abnormal liver function tests: a retrospective quasi-experimental study. *J Pharmacopuncture* 2012; 15: 34-39 [PMID: 25780634 DOI: 10.3831/KPI.2012.15.1.034]
 - 101 Dasgupta A, Bernard DW. Herbal remedies: effects on clinical laboratory tests. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 521-528 [PMID: 16594744]
 - 102 韩军, 杨薇. 真空采血技术临床应用的体会. *中国医学理论与实践* 2005; 15: 949
 - 103 Kocijancic M, Cargonja J, Delic-Knezevic A. Evaluation of the BD Vacutainer® RST blood collection tube for routine chemistry analytes: clinical significance of differences and stability study. *Biochem Med (Zagreb)* 2014; 24: 368-375 [PMID: 25351355 DOI: 10.11613/BM.2014.039]
 - 104 Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Brocco G, Guidi GC. Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 311-316 [PMID: 16519604 DOI: 10.1515/CCLM.2006.054]
 - 105 Monneret D, Mestari F, Atlan G, Corlouer C, Ramani Z, Jaffre J, Dever S, Fressart V, Alkouri R, Lamari F, Devilliers C, Imbert-Bismut F, Bonnefont-Rousselot D. Hemolysis indexes for biochemical tests and immunoassays on Roche analyzers: determination of allowable interference limits according to different calculation methods. *Scand J Clin Lab Invest* 2015; 75: 162-169 [PMID: 25608598 DOI: 10.3109/00365513.2014.993691]
 - 106 Koseoglu M, Hur A, Atay A, Cuhadar S. Effects of hemolysis interferences on routine biochemistry parameters. *Biochem*

- Med (Zagreb) 2011; 21: 79-85 [PMID: 22141211 DOI: 10.11613/BM.2011.015]
- 107 Guder WG. Haemolysis as an influence and interference factor in clinical chemistry. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24: 125-126 [PMID: 3711796]
- 108 Lima-Oliveira G, Guidi GC, Salvagno GL, Brocco G, Danese E, Lippi G. Estimation of the imprecision on clinical chemistry testing due to fist clenching and maintenance during venipuncture. *Clin Biochem* 2016; 49: 1364-1367 [PMID: 27444804 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.07.007]
- 109 Tarrant J, Meyer D, Katavolos P. Use of optimized aminotransferase methods in regulated preclinical studies. *Vet Clin Pathol* 2013; 42: 535-538 [PMID: 24117473 DOI: 10.1111/vcp.12082]
- 110 Ichihara K, Itoh Y, Min WK, Yap SF, Lam CW, Kong XT, Chou CT, Nakamura H; Committee on Plasma Proteins, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Diagnostic and epidemiological implications of regional differences in serum concentrations of proteins observed in six Asian cities. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 800-809 [PMID: 15327016 DOI: 10.1515/CCLM.2004.133]
- 111 Green JL, Campagna E, Bogdan GM, Dart RC, Heard K. Effects of clinical laboratory choice on study outcome: an interlaboratory evaluation of aminotransferase levels. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 453-457 [PMID: 18363529 DOI: 10.1592/phco.28.4.453]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

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

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

腹腔镜脾部分切除术的方法和技巧

王卫东

王卫东, 南方医科大学顺德医院(佛山市顺德区第一人民医院)肝胆外科 广东省佛山市 528300

王卫东, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆胰脾疾病的诊断与治疗.

作者贡献分布: 本文由王卫东独立完成.

通讯作者: 王卫东, 教授, 主任医师, 528300, 广东省佛山市顺德区大良街道蓬菜路1号, 南方医科大学顺德医院(佛山市顺德区第一人民医院)肝胆外科. wangweidong1968@126.com
电话: 0757-22318705

收稿日期: 2017-08-30

修回日期: 2017-09-18

接受日期: 2017-09-24

在线出版日期: 2017-12-08

Methods and techniques of laparoscopic partial splenectomy

Wei-Dong Wang

Wei-Dong Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Shunde Hospital of Southern Medical University (the First People's Hospital of Shunde District), Foshan 528300, Guangdong Province, China

Correspondence to: Wei-Dong Wang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Shunde Hospital of Southern Medical University (the First People's Hospital of Shunde District), 1 Penglai Road, Daliang Street, Shunde District, Foshan 528300, Guangdong Province, China. wangweidong1968@126.com

Received: 2017-08-30

Revised: 2017-09-18

Accepted: 2017-09-24

Published online: 2017-12-08

Abstract

The spleen is the most important immune organ of the human body, playing an important role in maintaining the immune balance of the body. More and more studies have shown that the body's specific and non-specific immune function decreases after splenectomy,

and as a result, infection and tumor susceptibility increases. Laparoscopic partial splenectomy, a new surgical method of spleen preservation, has gotten increasing clinical application. Laparoscopic partial splenectomy is minimally invasive and is associated with quick recovery; however, this operation is difficult to perform and often causes bleeding. In recent years, our department has used bipolar radiofrequency Habib 4X in laparoscopic partial splenectomy to achieve good results. This article focuses on the methods and techniques of laparoscopic partial splenectomy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Partial splenectomy; Habib 4X

Wang WD. Methods and techniques of laparoscopic partial splenectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3021-3024 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3021.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3021>

摘要

脾脏作为人体最重要的免疫器官, 对维持机体的免疫平衡状态有着重要的作用, 越来越多的研究表明脾切除术后机体特异性免疫和非特异性免疫功能下降, 对感染、肿瘤易感性增高. 部分脾切除术作为一种主要的保脾手术方式, 在临床上得到了广泛的重视, 腹腔镜脾部分切除术由于创伤小、恢复快的优点, 临床应用也越来越多. 但腹腔镜脾部分切除术也有操作难度大、易出血等特点, 广东省佛山市顺德区第一人民医院肝胆外科近几年来使用双极射频Habib 4X在腹腔镜脾部分切除术中取得了较理想的效果, 本文着重介绍腹腔镜脾部分切除术的方法和技巧.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔镜; 脾部分切除; Habib 4X

核心提要: 脾脏作为人体最重要的免疫器官, 对维持机体的免疫平衡状态有着重要的作用, 脾切除术后机体免疫功能下降, 腹腔镜脾部分切除术作为一种主要的保脾手术方式, 在临床上得到了广泛应用。

王卫东. 腹腔镜脾部分切除术的方法和技巧. 世界华人消化杂志 2017; 25(34): 3021-3024 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3021.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3021>

0 引言

脾脏作为人体最重要的免疫器官, 对维持机体的免疫平衡状态有着重要的作用, 人们对其功能的认识经历了一个复杂而又曲折的过程. 脾切除术后机体特异性免疫和非特异性免疫功能下降, 对感染、肿瘤易感性增高. 陈劲松等^[1]的研究表明, 附带脾切除的结直肠癌5年生存率明显下降, 另外, 文献报道^[2-4]显示脾切除术后75%-100%的患者可出现血小板增多症, 其中1.6%-55%的患者发生血栓, 血栓形成部位以门静脉系统为主. 因此, 脾脏的手术观念及手术方式也在不断地发生变化. 脾部分切除术作为一种主要的保脾手术方式, 在临床上得到了广泛的重视, 脾部分切除术在将病变的脾组织切除的同时保留了部分健康脾组织, 从而保存了脾脏正常的免疫功能, 而腹腔镜技术在脾部分切除术中的应用也越来越多. 广东省佛山市顺德区第一人民医院肝胆外科近几年来使用双极射频Habib 4X在腹腔镜脾部分切除术中取得了较理想的效果^[5,6], 也积累了一些方法和技巧.

1 手术方法和技术要点

1.1 手术体位 均采用气管插管全麻, 术前常规留置尿管、胃管, 避免胃膨胀妨碍手术显露或在处理胃短血管时损伤胃壁. 体位: 左侧腰背部垫高10°-30°、头高脚低10°-30°的右侧斜卧位, 强调根据术中需要随时调节体位. 显示器放于患者左肩侧, 术者站在患者右上方, 扶镜助手位于右侧下方, 二助位于左侧. 采用四孔法: 取脐下(A)、剑突下与脐的中点(B)、左侧锁骨中线(C)、左侧腋前线(D)两点根据脾脏大小定于脐或脐下水平戳孔, (B)和(D)两孔为10 mm的主操作孔, (A)孔10 mm放30°腹腔镜, (C)孔为5 mm的辅助操作孔. 气腹压力维持在12-14 mmHg.

1.2 技术要点 先用LigaSure离断左侧胃结肠韧带及胃脾韧带, 胰腺上缘找到并分离出脾动脉主干, 用7号丝线提起备阻断. 根据肿物位置分离出向脾上极或下极分布的脾蒂血管支, 结扎并切断. 此时, 脾部分缺血、

变黑, 出现一条明显的分界线, 用超声刀、LigaSure分离脾上极或下极周围韧带, 使已缺血的脾上极或下极部分充分游离. 用腹腔镜下B超探头检查脾脏, 确认脾占位位于已缺血的预定脾切除部分. 先用Habib 4X沿着缺血线对脾组织进行消融凝固, 再用超声刀离断脾组织, 断面管道用Hem-o-lok血管夹结扎后离断, 直至完成脾部分切除, 这样离断脾组织时可以做到基本无活动性出血. 将切除的脾脏装入标本袋中, 用海绵钳伸入标本袋中将脾脏钳碎后取出, 冲洗断面, 止血后常规放置引流管.

2 讨论

1991年Delaitre等^[7]在世界上进行第1例腹腔镜脾切除术以来, 腹腔镜脾切除已作为某些血液病脾切除的“金标准”. 随着人们对脾脏结构及功能研究的不断深入, 特别是重视脾脏在抗感染及抗肿瘤免疫方面的作用后, 腹腔镜脾部分切除术逐渐得到了广泛开展, 目前应用范围已经扩展到囊肿、外伤、血液系统疾病以及脾良性占位等, 均取得了令人满意的治疗效果^[8-11].

脾脏是一个蕴血极丰富的器官, 腹腔镜下行脾部分切除技术难度较大, 切除过程中由于需处理大量的脾实质中的血管, 手术时间长, 出血量多, 风险大.

脾脏血管的特殊解剖结构使外科医生能够行脾脏部分切除术. 脾动脉在脾门处分出脾叶血管, 可分为四种类型: 一支型、二支型、三支型及多支型. 其中二支型和三支型占95%以上, 即脾动脉主干分出2支或3支脾叶进入脾脏, 而脾叶血管又可分出1-3支脾段血管. 相邻脾叶段之间形成“相对无血管区”, 这一血管解剖特点为脾解剖性部分切除提供了理论依据, 即沿着此少血管区进行分离可避免或减少出血^[12]. 姜洪池等^[13]总结了脾部分切除的患者需要具备如下条件: (1)肿瘤部位在脾上极或下极处, 并远离脾门; (2)肿瘤与周围组织不存在黏连现象; (3)肿瘤大小不能大于脾脏的1/2; (4)没有发生凝血机制障碍.

现代医学科技的进步对脾部分切除术的关键问题—脾实质横断面止血, 起到了很大帮助. 目前腹腔镜术中有较多的止血工具, 莫锋等^[14]使用超声刀联合双极电凝离断脾实质, Godiris-Petit等^[15]使用氩离子凝固刀和超吸刀离断脾实质, Itamoto等^[16]在脾部分切除术中应用射频消融设备止血, 吴宝强等^[19]使用LigaSure离断脾实质. 我们使用腹腔镜型双极射频电极--Habib 4X进行脾实质的消融凝固, 其原理为通过离子运动摩擦发热, 使组织发生凝固性坏死, 可以封闭血管, 使分离组织过程达到无血切割的效果^[17,18]. 使用双极射频Habib 4X行腹腔镜脾部分切除同样可沿预定切割线进

行凝闭,使脾组织凝固、封闭血管、减少脾断面出血,再用超声刀离断脾组织,断面管道用Hem-o-lok血管夹结扎后离断,获得理想的“无血”脾部分切除效果。

腹腔镜脾部分切除能否成功的重要步骤是对脾蒂血管的分支动脉在脾脏外围进行解剖,再于脾门处根据需要行相关动脉阻断或结扎。术前常规行脾动脉计算机断层扫描血管造影等影像学检查,充分明确脾动脉及其分支解剖类型与走行,同时显示脾动脉与胰尾关系,制定个性化方案^[19]。术中腹腔镜用超声探头可进一步确定脾部分切除的范围。

脾脏的游离及术中止血对于腹腔镜脾部分切除的顺利施行尤为重要。胃短血管和胃网膜左血管构成了脾脏第二血液运输系统,一般脾蒂切断结扎后,脾上极可由胃短动脉、脾上极血管供血;脾下极可由胃网膜左动脉、脾结肠韧带内侧支血管供血。术中精细的操作是精准脾部分切除术的关键。首先,对于脾脏的游离应适度,术中还需注意保护脾脏的第二血供系统,保留脾上极时,应注意不能切断脾胃韧带上部,避免破坏胃短血管和脾上极血供;保留脾下极时,应注意保护脾胃韧带下部,避免破坏胃网膜左血管和脾下极血供。其次,控制术中出血是部分脾切除的关键。首先可于胰腺上缘解剖出脾动脉主干,以备术中发生意外出血时阻断用。然后精细解剖脾门部血管,应注意要紧靠脾门,打开脾门部包膜,于脾门处解剖出拟切除脾极的相应脾叶动脉,避免大块结扎,腹腔镜的术中放大作用使得术者可更清晰地分辨脾门的血管分支,给手术的成功提供了保障。需要强调的是,部分患者脾动脉及分支在脾门处走行迂曲,需仔细解剖辨认;如果结扎了病变相应的脾叶血管,相应脾脏颜色仍有部分未变化,则证明仍存在血管供血,应继续解剖、寻找其他血管。由于脾脏质地脆、钳夹易出血,术中牵拉脾脏易致脾脏撕裂,脾门血管的不当处理均是术中出血的主要原因,脾下极的变异动脉、上极的胃短血管以及胰尾附着处的小血管也是常见出血区域^[20]。因此,术中需小心、仔细解剖,避免出血及胰腺损伤。

我们认为,腹腔镜脾部分切除术较全脾切除术难度大,对外科医师的手术技巧要求较高。因此,我们建议由具有丰富开放及腹腔镜全脾切除手术经验,并且具有熟练的腹腔镜操作技巧的较高年资医师施行此手术,以保证手术的安全性。

3 结论

腹腔镜脾部分切除术在去除病灶的同时保留了脾脏正常的免疫功能,并且术后疼痛轻、恢复快、美容效果

好。随着双极射频Habib 4X等先进设备的出现和技术的进步,腹腔镜脾部分切除术在临床上已得到越来越广泛的应用。

文章亮点

背景资料

部分脾切除术作为一种主要的保脾手术方式,在临床上得到了广泛的重视,腹腔镜脾部分切除术由于创伤小、恢复快的优点,临床应用也越来越多。但腹腔镜脾部分切除术也有操作难度大、易出血等特点。

研发前沿

脾脏是一个蕴血极丰富的器官,腹腔镜下行脾部分切除技术难度较大,切除过程中由于需处理大量的脾实质中的血管,手术时间长,出血量多,风险大。如何在手术过程中控制和减少出血是亟待解决的问题。

相关报道

目前腹腔镜术中有较多的止血工具,莫锋等使用超声刀联合双极电凝离断脾实质,Godiris-Petit等使用氩离子凝固刀和超吸刀离断脾实质,Itamoto等在脾部分切除术中应用射频消融设备止血,吴宝强等使用LigaSure离断脾实质。

创新盘点

广东省佛山市顺德区第一人民医院肝胆外科近几年来使用双极射频Habib 4X在腹腔镜脾部分切除术中取得了较理想的效果,本文着重介绍腹腔镜脾部分切除术的方法和技巧。

应用要点

作者使用腹腔镜型双极射频电极--Habib 4X进行脾实质的消融凝固,其原理为通过离子运动摩擦发热,使组织发生凝固性坏死,可以封闭血管,使分离组织过程达到无血切割的效果。

同行评价

本文使用双极射频Habib 4X行腹腔镜脾部分切除术的确是不错的方法,方法比较新颖,取得了较理想的效果。

同行评议者

曹峻,副主任医师,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐新疆医科大学第一附属医院肝腔镜外科;刘亚辉,教授,吉林大学第一医院肝胆胰外科;汤朝晖,主任医师,上海交大医学院附属新华医院肝胆外科及微创外科

4 参考文献

- 1 陈劲松, 汪谦. 脾切除对结直肠癌切除术后的影响: 一项多中心、嵌入式、配对队列研究. 中华普通外科学文献(电子版) 2008; 2: 498-501
- 2 Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Kubota M, Ikenaga M, Yamamoto H, Fujiwara Y, Ohue M, Yasuda T, Imamura H, Tatsuta M, Yano M, Furukawa H, Monden M. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy: a prospective study with contrast-enhanced CT scan. *Ann Surg* 2005; 241: 208-216 [PMID: 15650628 DOI: 10.1097/01.sla.0000151794.28392.a6]
- 3 Fujita F, Lyass S, Otsuka K, Giordano L, Rosenbaum DL, Khalili TM, Phillips EH. Portal vein thrombosis following splenectomy: identification of risk factors. *Am Surg* 2003; 69: 951-956 [PMID: 14627254]
- 4 de Cleve R, Herman P, Saad WA, Pugliese V, Zilberstein B, Rodrigues JJ, Laudanna AA. Postoperative portal vein thrombosis in patients with hepatosplenic mansonic schistosomiasis: relationship with intraoperative portal pressure and flow. A prospective study. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1529-1533 [PMID: 16201112]
- 5 王卫东, 陈小伍, 马靖, 刘清波, 林杰. 应用HabibTM 4X腹腔镜脾部分切除治疗脾淋巴瘤. 中华外科杂志 2014; 52: 639-640
- 6 Wang WD, Lin J, Wu ZQ, Liu QB, Ma J, Chen XW. Partial splenectomy using a laparoscopic bipolar radiofrequency device: a case report. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3420-3424 [PMID: 25805954 DOI: 10.3748/wjg.v21.i11.3420]
- 7 Delaitre B, Maignien B, Icard P. Laparoscopic splenectomy. *Br J Surg* 1992; 79: 1334 [PMID: 1486432 DOI: 10.1002/bjs.1800791230]
- 8 李智飞, 修典荣, 蒋斌, 马朝来, 李磊, 原春辉, 张志鹏, 张玲福. 腹腔镜脾脏部分切除术(附6例报告). 中国微创外科杂志 2013; 13: 224-227
- 9 吴宝强, 孙冬林, 江勇, 陈学敏. 腹腔镜脾部分切除术治疗脾脏良性肿瘤的临床疗效. 中华消化外科杂志 2014; 13: 977-978
- 10 Corcione F, Esposito C, Cuccurullo D, Settembre A, Miranda L, Capasso P, Piccolboni D. Technical standardization of laparoscopic splenectomy: experience with 105 cases. *Surg Endosc* 2002; 16: 972-974 [PMID: 12163966 DOI: 10.1007/s00464-001-9007-8]
- 11 王卫东, 陈小伍, 吴志强, 梁智强, 马靖, 冯剑平, 刘清波, 何威, 陈坚平, 林杰. 腹腔镜手术治疗脾良性病变19例. 中国微创外科杂志 2015; 15: 717-719
- 12 贾守洪, 鲁旭, 彭彬. 脾部分切除术治疗成人脾脏良性肿瘤(附8例报告). 吉林医学 2014; 35: 1032-1033
- 13 姜洪池, 乔海泉. 脾脏外科学. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2007: 22-31
- 14 莫锋, 蔡辉华, 陈学敏, 孙冬林. 超声刀联合双极电凝在腹腔镜脾脏部分切除术中的应用. 中华肝胆外科杂志 2014; 20: 756-757
- 15 Godiris-Petit G, Goasguen N, Munoz-Bongrand N, Cattani P, Sarfati E. Laparoscopic partial splenectomy using the Harmonic Scalpel. Two case reports. *J Chir (Paris)* 2007; 144: 339-341 [PMID: 17925743 DOI: 10.1016/S0021-7697(07)91966-3]
- 16 Itamoto T, Fukuda S, Tashiro H, Ohdan H, Asahara T. Radiofrequency-assisted partial splenectomy with a new and simple device. *Am J Surg* 2006; 192: 252-254 [PMID: 16860640 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.12.003]
- 17 余南荣, 鲁伟群, 杨国华, 徐厚巍, 李昌宾, 刘海鹰. 射频凝固电极在肝癌切除或消融治疗中的应用. 中国肿瘤外科杂志 2013; 5: 30-32
- 18 王卫东, 陈小伍, 林杰, 梁智强, 吴志强, 冯剑平, 刘清波, 何威, 陈坚平. HabibTM 4X在腹腔镜肝切除中的应用体会(附38例报告). 腹腔镜外科杂志 2013; 18: 168-172
- 19 徐鹏, 孙鸣, 刘凤先, 张武, 许传斌. 脾动脉CTA对脾动脉解剖的研究在腹腔镜手术中的应用价值. 黑龙江医药科学 2012; 35: 66
- 20 Watanabe Y, Horiuchi A, Yoshida M, Yamamoto Y, Sugishita H, Kumagi T, Hiasa Y, Kawachi K. Significance of laparoscopic splenectomy in patients with hypersplenism. *World J Surg* 2007; 31: 549-555 [PMID: 17308852 DOI: 10.1007/s00268-006-0504-8]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

神经递质调节剂在肠易激综合征治疗中的应用

高广周, 郝英霞

高广周, 郝英霞, 保定市第一中心医院消化二科 河北省保定市 071000

郝英霞, 主任医师, 主要从事消化身心疾病的研究.

作者贡献分布: 本文主要由郝英霞指导; 高广周撰写完成.

通讯作者: 郝英霞, 主任医师, 071000, 河北省保定市莲池区长城北大街320号, 保定市第一中心医院消化二科. haoyingxia3125@qq.com
电话: 0312-5976907

收稿日期: 2017-08-31

修回日期: 2017-09-20

接受日期: 2017-10-08

在线出版日期: 2017-12-08

Treatment of irritable bowel syndrome with neurotransmitter mediators

Guang-Zhou Gao, Ying-Xia Hao

Guang-Zhou Gao, Ying-Xia Hao, Department of Gastroenterology II, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

Correspondence to: Ying-Xia Hao, Chief Physician, Department of Gastroenterology II, Baoding First Central Hospital, 320 Changcheng North Street, Lianchi District, Baoding 071000, Hebei Province, China. haoyingxia3125@qq.com

Received: 2017-08-31

Revised: 2017-09-20

Accepted: 2017-10-08

Published online: 2017-12-08

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS), characterized by chronically recurring abdominal pain or discomfort and altered bowel habits and/or stool characters, is a chronic functional gastrointestinal disorder. Patients

with IBS are more likely to suffer from coexistent mood disorder, depression, anxiety, and neuroticism. The mechanism of IBS may be related to such factors as abnormal intestinal motility, visceral hypersensitivity, disorder of brain-gut interactions, psychological disturbance and so on. General measures, such as antispasmodics, prokinetic agents, antidiarrheal agents, cathartic agent, and antidepressants are essential for effective IBS management. Anticholinergic agents and monoamine neurotransmitters, including their receptor agonists and antagonists, are all effective treatments for IBS; low-dose therapy can not only mitigate gastrointestinal motility, spasmolysis, and analgesia but also reduce psychological symptoms including anxiety and depression and improve the quality of life. Further larger-scale, long-term, randomized controlled clinical trials are warranted to confirm therapeutic effect and safety of neurotransmitter mediators for treatment of IBS.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Neurotransmitter; Anticholinergic; 5-hydroxytryptamine; Irritable bowel syndrome

Gao GZ, Hao YX. Treatment of irritable bowel syndrome with neurotransmitter mediators. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3025-3031 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3025.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3025>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以反复发作的腹痛、腹部不适伴排便习惯和/或性状改变为主要症状的功能性胃肠病, 多数患者合并精神心理障碍、焦虑、抑郁和神经过敏等症状. IBS发病机制包括肠动力异常、内脏高敏感、脑-肠轴互动

异常、精神心理障碍等。目前常规治疗药物包括解痉药、促动力药、止泻剂、通便药、益生菌和抗生素等。小剂量抗胆碱能和单胺类神经递质及其受体激动剂或拮抗剂能有效治疗IBS, 不仅能够调节胃肠道动力, 降低内脏高敏感性, 还能改善焦虑、抑郁症状, 提高生活质量。神经递质调节药物治疗IBS的有效性和安全性仍需要更多随机对照、长期随访的临床研究证据。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 神经递质; 抗胆碱能; 5-羟色胺; 肠易激综合征

核心提要: 肠易激综合征与肠动力异常、内脏高敏感、脑-肠轴互动异常和精神心理障碍等因素有关, 多数患者合并焦虑、抑郁症状, 神经递质调节剂不仅能够调节胃肠道动力, 降低内脏高敏感性, 还能改善焦虑、抑郁症状, 提高生活质量。

高广周, 郝英霞. 神经递质调节剂在肠易激综合征治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(34): 3025-3031 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3025.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3025>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛、腹胀、腹部不适伴排便习惯和/或性状改变为主要症状的临床综合征。IBS的病因和发病机制尚未完全阐明, 目前认为是多种因素共同作用的结果, 包括肠道动力异常、内脏高敏感性、肠道菌群失调和脑-肠轴互动异常等多种改变^[1]。随着神经胃肠病学的发展和进步, 人们认识到中枢神经系统(central nervous system, CNS)和肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)的交互作用即“脑-肠轴互动”在IBS发病中扮演重要角色。CNS和ENS通过多种神经递质的释放和传递组成神经内分泌网络, 构成脑-肠轴, 一方面外源性异常的精神刺激、情绪波动以及大脑功能状态异常会通过自主神经-ENS影响胃肠道感觉和运动功能, 另一方面胃肠道不适症状也可通过ENS反作用于CNS, 影响人的精神心理和行为。在CNS与ENS以及胃肠道效应细胞之间起着搭建桥梁和调控作用的神经递质包括5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素、多巴胺等, 调节这些神经递质的浓度或是作用于这些神经递质相应受体的药物有望改善IBS临床症状, 提高患者生活质量。现就神经递质调节药物在IBS应用策略、措施以及临床面临的挑战简述如下。

1 神经递质的定义和分类

神经递质是指神经末梢合成和释放的特殊化学物质, 该物质能识别和结合于相应的受体, 随后通过一系列的信号转导途径, 最终产生生物学效应。根据其化学结构可以分为若干大类^[2](表1)。根据神经递质产生的部位不同, 又可以分为外周神经递质和中枢神经递质, 前者包括自主神经和躯体运动神经末梢释放的乙酰胆碱、去甲肾上腺素和肽类, 后者包括乙酰胆碱、单胺类、氨基酸类和肽类。在IBS治疗中, 针对胆碱能类和单胺类神经递质及其受体调节药物的研究最多。

2 胆碱能受体药物治疗IBS

IBS腹痛症状与肠平滑肌痉挛有关, 解痉药物可直接作用于胆碱能和平滑肌受体, 有效缓解IBS患者的腹痛和腹部不适, 并改善IBS总体症状, 是治疗IBS的常用的一类药物^[3]。以乙酰胆碱为配体的受体称为胆碱能受体, 胆碱能受体包括毒蕈碱受体(muscarine, M受体)和烟碱受体。乙酰胆碱和M受体结合后, 可产生胆碱能纤维兴奋效应, 引起消化道平滑肌和支气管平滑肌收缩, 消化腺和汗腺分泌增加等。抗胆碱药通过竞争性结合M型胆碱能受体而拮抗乙酰胆碱的作用, 松弛胃肠道和胆道平滑肌, 能有效缓解腹痛^[4]。研究^[5]发现部分IBS患者可能存在胃结肠反射亢进, 出现餐后腹部疼痛, 这些反射部分由胆碱能神经所介导, 目前临床常用的解痉药物包括匹维溴铵、曲美布汀、山莨菪碱等。其中曲美布汀具有双向调节作用, 在低运动状态下, 作用于肾上腺受体, 抑制肾上腺素释放, 增加运动节律, 在运动亢进时, 作用于胆碱能及阿片受体, 抑制乙酰胆碱释放, 从而抑制平滑肌运动^[6]。国外一项针对118例腹泻型IBS研究^[7]发现, 丁溴山莨菪碱片和栓剂均能明显提高患者直肠疼痛阈值, 降低内脏高敏感性, 有效缓解患者的腹痛症状。2012年发表的一项Meta分析^[8]显示: 解痉药物(曲美布汀、匹维溴铵)能短期内缓解IBS腹痛和/或腹部不适, 降低腹泻频率和粪便硬度, 且安全性较高。

IBS患者常伴随着不同程度的精神心理障碍, 包括焦虑、抑郁、紧张、失眠和神经过敏等^[9,10]。三环类抗抑郁药可以抑制M受体和组胺受体, 发挥抗胆碱能作用, 减缓肠道内传输, 抑制肠道分泌和缓解腹痛, 多用于治疗腹泻型IBS^[11,12], 对于中-重度IBS效果更佳^[13]。常用药物包括阿米替林、丙咪嗪等。两项Meta分析^[14,15]结果均提示: 小剂量三环类抗抑郁药可缓解IBS患者的腹痛、腹泻及焦虑抑郁等症状, 且不良反应发生率较低, 安全性良好。需要指出的是: 抗胆碱能药物存在不

表 1 主要的神经递质分类

分类	主要成员
胆碱类	乙酰胆碱
单胺类	肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、5-HT
肽类	阿片肽、脑肠肽、血管活性肠肽
氨基酸类	谷氨酸、甘氨酸、 γ -GABA
嘌呤类	腺苷、ATP
脂类	前列腺素、神经类固醇
气体类	NO、CO

5-HT: 5-羟色胺; GABA: γ -氨基丁酸; ATP: 腺嘌呤核苷三磷酸; NO: 一氧化氮; CO: 一氧化碳。

表 2 单胺类神经递质调节药物分类

分类	主要成员
5-HT受体激动/拮抗剂	
5-HT ₃ 受体拮抗剂	阿洛司琼、雷莫司琼
5-HT ₄ 受体激动剂	莫沙比利、普芦卡必利
5-HT ₄ 受体部分激动剂	替加色罗
5-HT _{1A} 受体部分激动剂	坦度螺酮
SSRI	氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰
多靶点调节药物	
SNRI	文拉法辛、度洛西汀
NaSSA	米氮平
其他	氟哌噻吨美利曲辛

5-HT: 5-羟色胺; SSRI: 选择性5-HT再摄取抑制剂; SNRI: 选择性5-HT及去甲肾上腺素再摄取抑制剂; NaSSA: 去甲肾上腺素及特异性5-HT能抗抑郁药。

同程度的不良反应, 如口干、面红、心率增快、视近物模糊等, 故只适合短期内缓解症状, 对提高患者生活质量、减少症状复发无明显帮助。

3 单胺类及其受体调节药物治疗IBS

在功能性胃肠病罗马IV标准中IBS被定义为脑-肠互动异常, 强调其症状产生与CNS处理功能异常有关^[1], 机体存在单胺类神经递质(如5-HT和去甲肾上腺素)水平异常。目前认为抑郁的发生也与大脑中枢神经突触间的单胺类神经递质水平低下或相应受体数量不足或功能减低有关, 故对于常规药物治疗效果不佳的IBS患者, 当其出现明显的精神心理障碍, 通过服用抗抑郁药物来调节单胺类神经递质的含量, 即可同步改善消化道和焦虑抑郁症状, 其中研究较多的为5-HT及其受体激动剂或拮抗剂。5-HT是一种重要的脑-肠轴神经递质, 主要由胃肠道嗜铬细胞和肠神经元合成, 对胃肠道的吸收、分泌、感觉和运动起重要作用^[16]。多数IBS患者体内的5-HT系统存在异常^[17], 因而调节5-HT及其受体的药物应用最为广泛。5-HT拥有7个受体亚

家族和13种亚型, 其作用于不同受体亚型后产生的生理效应不尽相同。根据作用的靶点和机制不同, 可以分为5-HT受体激动/拮抗剂、选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)和多靶点调节剂, 后者包括选择性5-HT及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)、去甲肾上腺素能及特异性5-HT能抗抑郁药(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA)^[18]。各自代表性药物如表2。

3.1 5-HT受体激动/拮抗剂 5-HT₃在内脏疼痛的发生过程扮演重要角色, 5-HT₃受体拮抗剂与之结合后可发挥减轻疼痛、减慢肠道传输的作用。阿洛司琼(alosetron)是选择性5-HT₃受体拮抗剂, 能有效缓解腹泻型IBS总体症状以及腹痛、腹泻、排便窘迫感等症^[19,20], 其主要不良反应是便秘和结肠缺血的风险。目前美国食品和药物管理局仅批准alosetron用于严重腹泻型的女性IBS患者。同类新药雷莫司琼(ramosetron)治疗腹泻型IBS时亦能缓解腹部疼痛或不适, 显著改善大便性状, 对男女均有效, 且发生便秘及其他不良反应

的几率低^[21,22].

5-HT₄受体是慢性便秘和便秘型IBS的重要治疗靶点. 经典药物莫沙必利(mosapride)属于5-HT₄受体激动剂, 能够促进肠蠕动, 减少胃肠道产气, 增加排便频次, 有效缓解便秘型IBS的腹痛和腹胀症状^[20], 在亚洲国家是广泛应用胃肠动力药物. 普芦卡必利(prucalopride)是新型的高选择性和高亲和力的5-HT₄受体激动剂, 能兴奋肠肌间神经元的5-HT₄受体释放乙酰胆碱, 显著促进小肠和结肠传输, 改善肠道动力和传输, 主要用于治疗慢性便秘患者^[23,24], 亦可改善便秘型IBS患者的便秘及腹痛和/或腹部不适等症状^[25,26].

5-HT₄受体部分激动剂替加色罗(tegaserod)可以促进结肠运动, 增加肠液分泌, 有利于大便排出, 并且能改善内脏敏感性, 有助于减轻腹痛^[27]. 多项随机双盲、安慰剂对照研究^[28,29]提示替加色罗明显增加患者结肠运动频率, 改善便秘型IBS的总体症状. tegaserod主要不良反应是腹泻和头痛, 由于其严重心血管事件发生率远高于安慰剂组(0.10% vs 0.01%), 该药于2007-03从美国退市^[30,31].

5-HT_{1A}受体位于胆碱能神经末梢和神经肌肉接头突触前, 激活后可使平滑肌松弛. 坦度螺酮属于第三代的非苯二氮卓类抗焦虑药, 与5-HT_{1A}具有较强的亲和力. 坦度螺酮不仅能改善焦虑、抑郁等精神症状, 还能缓解脑-肠互动异常导致的常见的躯体症状^[32], 适合伴有焦虑的腹泻型IBS患者, 且不良反应少, 耐受性良好^[33].

3.2 SSRI 这类药物的作用机制是通过抑制突触前神经元对5-HT的再摄取, 使得突触间隙5-HT浓度升高, 发挥抗焦虑和抑郁的双重作用. 便秘型IBS患者服用SSRI, 能降低患者的内脏敏感性, 缓解腹痛、腹胀等症状, 改善大便硬度, 并且其疗效的发挥不依赖于其抗焦虑、抗抑郁和对结肠感觉运动功能的影响^[34,35]. 在循证医学方面, 以SSRI为代表的抗抑郁药在治疗IBS的有效性方面存在争议, 早些年国内一项Meta分析^[36]纳入5项随机对照临床试验, 包含西酞普兰、氟西汀和帕罗西汀等药物, 结果显示SSRI对缓解IBS患者的总体症状与安慰剂相比并无明显差别. 而新近国外一项系统回顾和Meta分析^[15]纳入了7项随机对照临床试验, 证实SSRI对IBS症状改善情况均优于安慰剂组. 期待进行更大规模的随机对照临床试验, 对SSIRs在治疗IBS的疗效及安全性进行再评价.

3.3 SNRI 该类药物同时具有双重抑制5-HT和去甲肾上腺素再摄取的作用, 在高剂量时还产生对多巴胺摄取抑制作用, 相对于SSRI类药物, SNRI作用谱广, 有效率更高. 文拉法辛(venlafaxine)与匹维溴铵联用治疗

腹泻型IBS可有效改善腹痛和腹泻症状, 但不良反应较多^[37]. 多项小样本的病例对照研究^[38,39]均证实度洛西汀(duloxetine)能有效提高合并抑郁或焦虑障碍IBS患者的生活质量(quality of life, QOL)和症状严重评分(symptom severity scale, SSS), 但SNRI类药物用于治疗IBS尚缺少随机、安慰剂对照的大样本临床研究支持.

3.4 NaSSA 代表药物为米氮平(mirtazapine), 其作用机制为拮抗中枢突触前膜 α_2 肾上腺素能受体, 特异性阻滞突触后膜5-HT₂和5-HT₃受体, 增加去甲肾上腺素和5-HT的释放和神经传递, 用于治疗各种抑郁障碍, 能改善睡眠, 且抗胆碱能作用轻微. mirtazapine单药治疗IBS的研究多数为个案报道^[40,41], 国内研究^[42]发现mirtazapine治疗中-重度腹泻型IBS, 不仅能够改善患者焦虑抑郁症状, 并且明显提高QOL和SSS评分. mirtazapine与匹维溴铵联合治疗IBS, 患者腹痛、排便等单项症状改善和总体症状改善情况均优于单用匹维溴铵^[43]. 目前NaSSA治疗IBS的研究较少, 临床数据有限.

4 其他抗抑郁复合制剂治疗IBS

氟哌噻吨美利曲辛(flupenthixol meditracen)是目前国内使用最广泛的治疗轻-中度焦虑抑郁药物, 是由小剂量氟哌噻吨和美利曲辛组成的复合制剂, 其中氟哌噻吨主要作用于突触前膜的多巴胺受体, 促进多巴胺的合成和释放, 增加突触间隙中多巴胺含量. 小剂量美利曲辛可抑制突触前膜对去甲肾上腺素和5-HT的再摄取作用, 提高突触间隙中单胺类神经递质的含量, 且氟哌噻吨可拮抗美利曲辛的抗胆碱作用, 美利曲辛可拮抗氟哌噻吨的锥体外系症状. 两类成分在治疗上起协同作用, 提高突触间隙多巴胺、去甲肾上腺素和5-HT的含量, 缓解抑郁焦虑状态. 国内一项荟萃分析^[44]显示: 氟哌噻吨美利曲辛联合解痉类药物治疗IBS的效果优于单用解痉类药物, 推测氟哌噻吨美利曲辛能够降低内脏敏感性, 改善腹痛、腹胀、排便异常等症状. 即使无明显焦虑抑郁的腹泻型IBS患者在服用氟哌噻吨美利曲辛后, 也可明显缓解腹部症状, 且安全性良好^[45].

5 结论

IBS的发病受生物、心理、社会等多方面因素影响, 肠道动力异常和内脏高敏感是IBS的重要发病因素, 抑郁和焦虑等精神心理因素也与IBS患者症状的产生和加重存在密切关联. 由于不同患者的病因存在差异, 同一患者亦可存在多种病理生理异常, 导致患者临床症状的个体差异很大, 单一药物常难以改善患者的所有症状. 在功能性胃肠病罗马IV指南中强调需要结合患者

个人情况, 如疾病诱因、临床表现, 伴随心理疾病和菌群变化特点等, 给予个体化治疗. IBS的治疗既要注重消化道症状的改善, 对症应用解痉药、促动力药、缓泻剂和止泻药等. 同时也要重视对IBS患者精神心理因素的干预, 作用于5-HT及其受体的神经递质调节药物以及抗抑郁药物不仅可缓解患者的胃肠道症状, 而且还能改善患者的焦虑抑郁情绪, 从而进一步提高患者的生活质量, 推荐短期应用于有显著焦虑情绪或行为的患者. 需要强调的是, 神经递质调节药物治疗IBS的研究存在样本量偏少、缺少安慰剂对照、入选标准和疗效评价标准存在差异等不足, 未来临床应用需要更多的循证医学证据支持.

文章亮点

背景资料

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以反复发作的腹痛、腹部不适伴排便习惯和/或性状改变为主要症状的功能性胃肠病, 多数患者合并焦虑、抑郁和神经过敏等症状. IBS治疗的目的是改善或缓解症状, 适时进行精神心理干预, 以患者提高生活质量.

研发前沿

IBS常规治疗药物包括解痉药、促动力药、缓泻剂和止泻药等. 由于IBS患者常伴随不同程度焦虑-抑郁状态, 作用于神经递质及其受体的解痉类和抗焦虑抑郁药物有助于降低患者内脏高敏感性、改善腹部症状.

相关报道

在功能性胃肠病罗马IV标准中, 功能性胃肠病又被称为肠-脑互动异常, IBS症状的产生与胃肠动力紊乱、内脏高敏感性、黏膜和免疫功能的改变、肠道菌群的变化, 以及中枢神经系统和肠道神经系统的交互作用处理功能异常有关.

创新盘点

本文对目前临床常用的调节神经递质及其受体的药物进行系统的梳理, 分门别类阐述, 对于已退市和新上市的药物亦进行了评价和展望. 文章最后指出治疗IBS药物的疗效和安全性仍需要更多循证医学的证据.

应用要点

本文结合大量最新国外文献, 阐述了神经递质及其受体调节药物治疗IBS最新研究进展, 对于临床工作具有指导意义.

名词解释

神经递质: 指神经末梢合成和释放的特殊化学物质, 该物质能识别和结合于相应的受体, 随后通过一系列的信号转导途径, 最终产生生物学效应.

同行评价

本文介绍了神经递质分类, 分别就胆碱能受体药物、单胺类受体及其受体调节药物以及抗抑郁复合剂在IBS治疗中的应用进行了总结评价. 文章内容切题、思路较清晰, 条理分明, 本文对IBS的临床诊治有参考意义.

同行评议者

刘春斌, 教授, 南宁市第一人民医院(广西医科大学第五附属医院); 罗和生, 教授, 武汉大学人民医院消化内科; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

6 参考文献

- Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016 Feb 18. [Epub ahead of print] [PMID: 27144627]
- 孙凤艳. 医学神经生物学. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 3-4
- Mayer EA. Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 1692-1699 [PMID: 18420501 DOI: 10.1056/NEJMcp0801447]
- 袁耀宗, 林三仁, 侯晓华, 李延青, 戴宁, 林琳. 抗胆碱药在消化系统中的应用专家研讨会. *中华消化杂志* 2012; 32: 563-564
- Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1499-1506 [PMID: 11374689 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03804.x]
- Taniyama K, Sano I, Nakayama S, Matsuyama S, Takeda K, Yoshihara C, Tanaka C. Dual effect of trimebutine on contractility of the guinea pig ileum via the opioid receptors. *Gastroenterology* 1991; 101: 1579-1587 [PMID: 1659547 DOI: 10.1016/0016-5085(91)90395-2]
- Khalif IL, Quigley EM, Makarchuk PA, Golovenko OV, Podmarenkova LF, Dzhanayev YA. Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics). *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18: 17-22 [PMID: 19337628]
- Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, Gutiérrez-Udave R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex* 2012; 77: 82-90 [PMID: 22672854 DOI: 10.1016/j.rgmx.2012.04.002]
- 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海). *中华消化杂志* 2016; 36: 299-312
- 左秀丽. 肠易激综合征病因及发病机制. *中华消化杂志* 2015; 35: 434-438

- 11 戴宁, 邹多武. 从罗马 标准角度分析肠易激综合征的药物治疗现状. *中华消化杂志* 2016; 36: 855-857
- 12 王翰瑜, 陈胜良. 肠易激综合征的非常规药物治疗. *中华消化杂志* 2015; 35: 443-446
- 13 Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003460 [PMID: 21833945 DOI: 10.1002/14651858.CD003460.pub3]
- 14 王西艳, 冯玉光, 张红梅, 鞠丽英, 白红霞, 高桂鹏, 张金花. 小剂量三环类抗抑郁药治疗肠易激综合征疗效及安全性的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3458-3463 [DOI: 10.11569/wjcd.v19.i33.3458]
- 15 Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Moayyedi P. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1350-1365; quiz 1366 [PMID: 24935275 DOI: 10.1038/ajg.2014.148]
- 16 Camilleri M, Katzka DA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1075-G1084 [PMID: 22403795 DOI: 10.1152/ajpgi.00537.2011]
- 17 Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19 Suppl 2: 25-31 [PMID: 17620085 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00965.x]
- 18 吴文源, 魏镜, 陶明. 综合医院焦虑抑郁诊断和治疗的专家共识. *中华医学杂志* 2012; 92: 2174-2181
- 19 Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1831-1843; quiz 1844 [PMID: 19471254]
- 20 Fukudo S, Kaneko H, Akiho H, Inamori M, Endo Y, Okumura T, Kanazawa M, Kamiya T, Sato K, Chiba T, Furuta K, Yamato S, Arakawa T, Fujiyama Y, Azuma T, Fujimoto K, Mine T, Miura S, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2015; 50: 11-30 [PMID: 25500976 DOI: 10.1007/s00535-014-1017-0]
- 21 Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, Ida M, Akiho H, Nakashima Y, Nishida A, Haruma K. Ramosetron Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea and Improves Quality of Life in Women. *Gastroenterology* 2016; 150: 358-366.e8 [PMID: 26551550 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.047]
- 22 Min YW, Rhee PL. The clinical potential of ramosetron in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D). *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 136-142 [PMID: 25949526 DOI: 10.1177/1756283X15572580]
- 23 侯毅, 谷云飞, 朱秉宜. 普芦卡必利治疗慢性便秘的系统评价. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 588-595 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i4.588]
- 24 刘劲松. 从循证医学证据看肠易激综合征的常规药物治疗. *中华消化杂志* 2015; 35: 441-442, 443
- 25 李兆申, 詹丽杏, 邹多武, 许国铭, 满晓华, 叶熙亭. 肠易激综合征患者分泌5-羟色胺的肠嗜铬细胞形态及功能的改变. *中华消化杂志* 2004; 24: 94-97
- 26 Quigley EM. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 23-30 [PMID: 22282705 DOI: 10.1177/1756283X11423706]
- 27 Kale-Pradhan PB, Wilhelm SM. Tegaserod for constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 267-277 [PMID: 17253916 DOI: 10.1592/phco.27.2.267]
- 28 Cash BD, Chang E, Talley NJ, Wald A. Fresh perspectives in chronic constipation and other functional bowel disorders. *Rev Gastroenterol Disord* 2007; 7: 116-133 [PMID: 17928791]
- 29 Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P; Clinical Services Committee of The British Society of Gastroenterology. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56: 1770-1798 [PMID: 17488783 DOI: 10.1136/gut.2007.119446]
- 30 Al-Judaibi B, Chande N, Gregor J. Safety and efficacy of tegaserod therapy in patients with irritable bowel syndrome or chronic constipation. *Can J Clin Pharmacol* 2010; 17: e194-e200 [PMID: 20410554]
- 31 Wood P. Tegaserod in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. Do the risks outweigh the benefits? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2012; 385: 1-3 [PMID: 21969099 DOI: 10.1007/s00210-011-0694-y]
- 32 Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, Yokoyama T, Sawada Y, Inoue K, Ashida K, Fukuchi T, Hojo M, Yamashita H, Tomita T, Hori K, Oshima T. Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2779-2787 [PMID: 19638966 DOI: 10.1038/ajg.2009.427]
- 33 Lan L, Chen YL, Zhang H, Jia BL, Chu YJ, Wang J, Tang SX, Xia GD. Efficacy of tandospirone in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea and anxiety. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11422-11428 [PMID: 25170231 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11422]
- 34 Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006; 55: 1095-1103 [PMID: 16401691 DOI: 10.1136/gut.2005.077503]
- 35 Creed F. How do SSRIs help patients with irritable bowel syndrome? *Gut* 2006; 55: 1065-1067 [PMID: 16849340 DOI: 10.1136/gut.2005.086348]
- 36 赖瑞敏, 曹立颖, 乔丽娜, 胡东平, 周永宁. 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗肠易激综合征疗效的系统评价. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2106-2110 [DOI: 10.11569/wjcd.v20.i22.2106]
- 37 文拉法辛缓释片治疗肠易激综合征临床研究协作组. 文拉法辛缓释片加匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征的多中心随机对照研究. *中华消化杂志* 2013; 33: 307-311
- 38 Lewis-Fernández R, Lam P, Lucak S, Galfalvy H, Jackson E, Fried J, Rosario M, de la Cruz AA, Sánchez-Lacay A, Díaz S, Schneier F. An Open-Label Pilot Study of Duloxetine in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Comorbid Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 710-715 [PMID: 27755218 DOI: 10.1097/JCP.0000000000000599]
- 39 Kaplan A, Franzen MD, Nickell PV, Ransom D, Lebovitz PJ. An open-label trial of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid generalized anxiety disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014; 18: 11-15 [PMID: 23980534 DOI: 10.3109/13651501.2013.838632]
- 40 Spiegel DR, Kolb R. Treatment of irritable bowel syndrome with comorbid anxiety symptoms with mirtazapine. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 36-38 [PMID: 21242743 DOI: 10.1097/WNF.0b013e318209cef2]

- 41 Thomas SG. Irritable bowel syndrome and mirtazapine. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1341-1342 [PMID: 10910804 DOI: 10.1176/appi.ajp.157.8.1341-a]
- 42 宋军民, 何强, 郝庆, 李岩. 米氮平治疗中-重度腹泻型肠易激综合征40例疗效评价. *医学临床研究* 2014; 31: 1754-1757
- 43 李乾, 李新华, 吴娟. 米氮平联合匹维溴胺治疗肠易激综合征的效果及其对神经肽Y水平的影响. *中国全科医学* 2009; 12: 445-447
- 44 田徐露, 曹芝君, 陈胜良. 氟哌噻吨美利曲辛联合其他药物治疗肠易激综合征疗效的Meta分析. *中华消化杂志* 2012; 32: 469-472
- 45 陈浩, 林李森, 郑君杰. 黛力新治疗无明显精神症状的腹泻型感染后肠易激综合征30例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 733-736 [DOI: 10.11569/wcjd.v17.i7.733]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的作用

黄艳, 高凌

黄艳, 高凌, 武汉大学人民医院内分泌科 湖北省武汉市 430060

高凌, 副教授, 主任医师, 主要从事内分泌及心血管系统疾病相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81170767, 81571376.

作者贡献分布: 本文构思与修改由高凌完成; 文献查询与稿件撰写由黄艳完成.

通讯作者: 高凌, 副教授, 主任医师, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院内分泌科. ling.gao@whu.edu.cn
电话: 027-88041911

收稿日期: 2017-07-03

修回日期: 2017-08-27

接受日期: 2017-09-24

在线出版日期: 2017-12-08

Role of intestinal microorganisms in brain-gut axis and related diseases

Yan Huang, Ling Gao

Yan Huang, Ling Gao, Department of Endocrinology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170767 and No. 81571376.

Correspondence to: Ling Gao, Associate Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, People's Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. ling.gao@whu.edu.cn

Received: 2017-07-03

Revised: 2017-08-27

Accepted: 2017-09-24

Published online: 2017-12-08

Abstract

There is a bidirectional communication system between the gut and brain, which is called the brain-gut axis. The influence of gut flora is not only limited to the gut

but also expanded to the whole body including the cardiovascular system and metabolism *via* inflammation and immune reaction. On the other hand, the brain and gut influence each other, and the central system has an impact on the digestive system *via* the brain-gut axis. In this paper, we discuss the mechanism of interactions between the brain-gut axis and gut microbes, with an aim to provide ideas and clues for the treatment of related diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbe; Brain-gut axis; Pathological mechanism

Huang Y, Gao L. Role of intestinal microorganisms in brain-gut axis and related diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3032-3037 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3032.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3032>

摘要

中枢神经和肠道神经之间的双向通信系统即脑肠轴. 肠道微生物的影响不仅仅局限于肠道, 还可以通过炎症反应、免疫反应等影响全身的代谢、心血管功能甚至人类行为. 更为重要的是, 肠道微生物通过脑肠轴的这种双向系统作用于中枢神经系统, 从而对全身的代谢和行为产生影响. 另外, 反过来神经系统也通过脑肠轴改变肠道功能, 因此肠道和中枢两者交互作用, 互相影响. 本文对肠道微生物及脑肠轴之间的相互作用机制作一综述, 期望能对相关疾病治疗提供线索及思路.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道微生物; 脑肠轴; 病理机制

核心提要: 本文梳理了近年来关于肠道菌群与中枢神经系统和肠道神经系统双向交互影响(脑肠轴)之间相关关系的研究, 并从疾病发生发展角度进一步分析了肠道菌群在其中的作用及可能的治疗效果。

黄艳, 高凌. 肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(34): 3032-3037 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3032.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3032>

0 引言

脑肠轴的概念于20世纪80年代在关于蛙皮素对胆囊收缩素调节作用的研究中首次提出^[1]. 此后用于描述胃肠道和中枢神经系统之间的交互作用。“脑肠轴”或“肠脑轴”, 不同的名称只是强调在该交互系统中不同的作用方向. 两者指的都是中枢神经和肠道神经之间的双向通信系统. 随着2008年人类微生物组计划的开展, 人们对肠道微生物有了更多的认识^[2]. 此后越来越多的证据均表明微生物群通过与脑肠轴的相互作用, 在人类健康和疾病中起到了重要作用, 参与影响生理病理等多个方面^[3]. 本文对近年来肠道微生物和脑肠轴之间的关系作一综述.

1 肠道菌群和稳态

肠道菌群是指寄居机体胃肠道中的各种微生物的总称. 一直以来人们认为胎儿的肠道是无菌的, 婴儿肠道菌群的出现是在出生后瞬时获得. 而新的证据表明, 母体和胎儿之间可能就存在通过羊水和脐带血进行的细菌传播^[4-7]. 但人体真正的肠道菌群定植是在分娩后接触到有菌环境时发生的. 分娩方式及母体健康状况都是细菌首次定植的影响因素. 婴儿期影响肠道菌群的因素包括: 早产、母乳喂养、饮食、抗生素使用等^[8,9]. 直到儿童期人体肠道微生物群基本成熟稳定.

人类肠道有多达400-1000种不同的微生物^[10], 每克结肠组织上可检出 10^{11} 个细菌细胞^[11]. 肠道细菌的多样性是历经了数百万年的进化, 才形成了现在与人体之间的复杂共生关系. 有研究者提出可将肠道微生物群看作是人体后天获得的一种器官, 可以帮助人体实现多种功能. 肠道菌群按定植时间长短可分为长期定植菌, 这类菌持续存在贯穿终身; 另一类为短期存在, 例如益生菌就是随着进食摄入, 短暂存在于肠道. 目前认为每个个体的肠道菌群都是独一无二的, 并且相对稳定. 通过对人群粪便样本的研究^[12]发现人类肠道微生物群有3类主要的细菌菌群: 拟杆菌属、普氏菌属和瘤胃球菌属. 不同菌群定植与长期饮食结构密切相关:

摄入蛋白质和动物脂肪多的人群, 肠道拟杆菌居多; 而食物结构以碳水化合物为主的人群, 肠道中普氏杆菌占优^[13]. 这表明尽管肠道存在大量的细菌菌株, 但饮食或药物只对其中有限种类的细菌产生影响.

人体的菌群无论数量或是种类都维持着适当的平衡, 称之为稳态. 这对于人体至关重要. 稳定的微生物群是健康的标志, 而菌群失调已发现和多种急性和慢性疾病有关例如炎症性肠炎、肥胖等^[14,15]. 许多因素可以改变菌群的稳态. 一项为期1年的观察^[16]发现环境因素可以明显改变乳酸菌的数量. 抗生素对于稳定菌群的破坏作用是目前研究证实较为明确的. 研究显示短疗程的阿莫西林服用, 对肠道微生物稳态的破坏可持续6 mo. 另一研究^[17-19]也发现服用1 wk的克林霉素会持续导致拟杆菌的定植变化长达2年. 饮食一直以来都被认为是肠道菌群结构形成的重要因素. 一项短期对健康志愿者食用高脂高碳水化合物的研究并没有发现明显的菌群变化. 这提示饮食对肠菌的影响可能需要漫长的时间. 另外有研究发现抗性淀粉能增加胰岛素敏感性, 可能就是通过增加膳食纤维的发酵, 但是抗性淀粉对肠道菌群的作用因人而异, 说明膳食对肠道菌群的作用也是有个体化差异的.

2 微生物与脑肠轴的相互影响

脑肠轴指中枢神经和肠神经之间的双向信息交互系统. 其中枢神经系统包括大脑及脊髓. 肠神经系统是外周自主神经系统的一部分, 被称为“第二大脑”. 该系统嵌入从食道到肛门的消化道壁, 包含成千上万个神经节和大约4亿个神经元. 该系统除了可自主调控消化系统生理功能外, 还参与控制胃肠蠕动、调节体液交换、局部血流状态、胃和胰腺分泌、胃肠内分泌功能等功能.

2.1 微生物对肠神经系统的影响 肠神经嵌入在肠道壁内, 肠道上皮起到屏障作用将其与肠道内的有害物质隔离开, 从而实现其功能正常. 起到屏障作用的肠上皮屏障由肠道上皮细胞层和黏液层组成^[20]. 定植于肠道上皮层的细菌群可通过调节紧密连接蛋白, 例如: 闭合蛋白、扣带蛋白等的表达^[21], 而改变肠上皮细胞层的通透性, 调整对肠道固有层的刺激程度. 另有研究^[22]表明 肠道微生物还可以调节免疫球蛋白A的产生、黏蛋白的表达及预防肠上皮细胞的凋亡, 抑制肠道病原体的入侵及免疫应答, 维持肠上皮屏障的稳固. 此外, 肠道菌也有助于黏液层的形成. 有研究发现无菌鼠的黏液层减少, 而恢复到有菌环境后, 黏液层可恢复.

微生物还可影响肠道的感觉神经. 例如霍乱杆菌可以从黏膜层释放5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,

5-HT), 作用于肠道感觉神经上的5-HT受体^[23]. 而一些益生菌可以降低小鼠结肠扩张引起的疼痛^[24]. 肠道微生物还可以调节肠道蠕动, 例如双歧杆菌可促进肠道动力^[10]; 肠道细菌的代谢产物如短链脂肪酸等可刺激肠神经系统影响肠道蠕动速度^[25,26].

众所周知进入机体的微生物都有免疫原性, 会被人体免疫系统识别进而诱发各种免疫反应. 但对于肠道微生物群, 机体免疫系统经过数千万年的进化已达到一种平衡, 即和肠道微生物群共存, 又可识别病原菌产生免疫反应. 这种平衡的机制尚不清楚. 许多实验观察到肠道菌群多样性越高, 免疫水平越稳定; 肠道菌群多样性越低, 免疫水平越不稳定. 共生的细菌可以改变系统免疫反应^[27]. 可能的机制之一是共生菌可促进T细胞成熟, 包括TH17细胞, 通过产生白介素(interleukin, IL)-17从而控制炎症反应抵抗病原体^[28].

2.2 微生物对中枢神经系统的影响 临床医生给肝性脑病患者常规治疗药物基础上使用泻药和口服抗生素治疗可改变其精神状态, 使人们对微生物可影响大脑功能有了初步认识^[29,30]. 近来的研究表明肠道微生物对中枢神经系统的影响途径包括迷走神经传入、免疫和HPA轴的调控.

迷走神经由大约80%的传入神经构成, 主要收集从食道到结肠的感觉信号, 将之传入到中枢. Lyte等^[31]的研究发现, 将空肠弯曲杆菌引入小鼠胃肠道的几个小时内, 小鼠表现出了明显的焦虑行为. 而在这个阶段机体主要的免疫反应未启动. 从而证明该现象不是由细胞因子介导的. 此后进一步的研究^[31-33]发现, 枸橼酸杆菌可触发迷走神经通路活性, 介导快速激活内脏感觉和焦虑的大脑区域包括孤束核和外侧旁核及杏仁核等. 这也说明, 神经系统可以感知肠道的急性变化和识别病原体的存在. 有研究人员发现只有在完整的迷走神经系统存在的前提下, 乳酸杆菌才可对小鼠的神经生物学和行为产生影响, 进一步证实了迷走神经系统在肠道菌-肠-脑轴中的重要性.

肠道菌介导的免疫反应可以刺激产生细胞因子, 进而影响大脑功能. 例如肠菌诱发厌食症、降低疼痛阈值. 另外, 肠菌还可以通过改变免疫应答导致肠上皮屏障的改变, 激活肠神经系统, 放大感受器的信号从而导致疼痛和焦虑.

关于慢性细菌感染的实验中, 研究者使用幽门螺杆菌慢性感染小鼠, 发现可导致胃排空延迟及内脏敏感性下降, 摄食行为异常表现为进食次数增多而进食量少, 类似功能性消化不良患者的进食模式. 该进食模式的可能机制和弓状核POMC的下调和下丘脑正中突起的前炎症因子的表达增多有关^[17].

HPA轴也是微生物影响中枢的重要途径. 但具体机制不明. 动物实验中发现无菌动物面对压力时HPA轴的反应被放大, 皮质醇水平增高^[34]. 而在人体试验中, 健康成年人服用益生菌后其情绪可获得改善, 同时尿皮质醇水平减低^[16].

另外, 一些特定的肠道菌被发现可以分泌神经递质, 比如生物活性物质γ-氨基丁酸(gamma amino butyric acid, GABA)、5-HT, 儿茶酚胺和组胺. 细菌分泌这些神经递质通过肠嗜铬细胞瘤、迷走神经逐步传递到中枢神经系统. 在肝性脑病状态时, 肠道微生物可产生氨和其他神经毒素, 进入中枢神经系统, 从而导致认知障碍、情绪异常. 在正常人群的研究发现, 微生物可产生短链脂肪酸, 进一步进入体循环, 使机体产生饱腹感, 影响5-HT水平及影响情绪.

3 脑肠轴对微生物的影响

微生物可以自下而上的影响中枢神经的功能. 同样的, 大脑状态也可以影响肠道微生物群. 其作用途径包括: 间接途径: 通过胃肠蠕动和分泌的变化或肠道通透性; 直接途径包括通过信号分子释放到肠道细胞的腔固有层(肠嗜铬细胞的细胞、神经细胞、免疫细胞).

3.1 中枢神经系统对肠道菌群的影响 不同的情绪可以影响肠道微生物的种类和数量. 通过对猕猴的观察发现, 产前和产后肠道微生物均有短暂的下降. 出生后与母亲分离的子代动物表现出焦虑的同时伴随乳酸菌水平的下降, 机体抵抗力也弱于正常对照组. 这种现象的机理可能是应急导致肠蠕动加快, 使乳酸杆菌排除增多导致^[35].

交感神经和副交感神经、HPA轴及调节疼痛不适的内源性通路组成一个系统. 该系统可以介导情绪状态对躯体的影响, 其中就包括胃肠道功能. 无论是单独或是组合激活该系统组份, 都可改变肠道环境, 进而影响肠道寄生微生物群. 例如肠黏液层是肠道菌群寄生的重要环境. 而上述系统对黏液层的形成至关重要. 并且也可影响肠道上皮的免疫反应, 从而直接或间接的改变肠道菌群的定植. 一些研究表明压力刺激下, 可激活肠道的胶质细胞和肥大细胞, 产生过量的干扰素-γ, 降低紧密连接蛋白从而使肠上皮细胞的屏障作用减弱^[36], 肠道上皮细胞渗透性增加, 使细菌进入肠道上皮和触发肠道黏膜层的免疫反应.

3.2 肠道神经系统对肠道微生物的影响 控肠道神经系统的神经元、免疫细胞、肠嗜铬细胞等分泌儿茶酚胺、5-HT、强啡肽等物质在中枢调控下进入肠腔, 进而影响肠道微生物的稳态. 有证据显示外科手术创伤引起去甲肾上腺素进入肠腔后可引起铜绿假单胞菌的

增殖导致脓毒血症^[37]。体外实验也证实去甲肾上腺素可刺激弯曲杆菌的生长及毒性。

4 肠道微生物菌群失调及其相关疾病

消化道疾病治疗: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)和肠道菌的关系是现在研究热点。Agrawal等^[38]发现给予4 wk的双歧杆菌可显著减少患者的腹胀感。另一随机对照研究发现不同排便习惯的IBS患者给予8 wk的双歧杆菌后其症状均可获得改善, 同时血液中IL-10: IL-12的比率趋于正常。虽然很多证据显示通过给予抗生素或益生菌调整肠道菌群可以改善部分IBS患者的症状, 但该治疗方法的效果差异较大, 主要和患者的性别、症状、排便习惯相关。抗生素相关性腹泻的治疗观察中证实益生菌的治疗作用, 但其预防效果不佳^[39,40]。服用益生菌还可对非酒精性脂肪肝有所缓解并且可改善胰岛素敏感性^[25,41]。

中枢神经系统疾病治疗: 由于肠道微生物对于情绪的影响是公认的, 因此未来通过调整肠道菌群来治疗精神类疾病值得期待。已有研究^[42]发现使用乳酸杆菌可以改善小鼠由于压力导致的焦虑或抑郁行为。其机制是改变了脑部如杏仁核、蓝斑核等情绪管理区域的GABA受体的表达。类似的治疗作用也被另一研究证实。该研究发现使用含有乳酸菌的益生菌和安定想比较有类似的抗焦虑作用。Hsiao等^[43]发现对自闭症大鼠给予人类共生脆弱拟杆菌, 可以观察到羟乙酸、咪唑丙酸等代谢物含量的下降伴随肠道通透性和肠道菌群的重构, 同时改善了自闭症症状。

加拿大研究者发现对围产期到断奶期及6 wk大的小鼠使用低剂量的青霉素后, 小鼠的肠道菌群发生改变、血脑屏障完整性增强和脑细胞因子增加。并且使用青霉素可导致成年小鼠的社会行为减少, 攻击性增加。而使用益生菌鼠李糖乳杆菌JB-1后可在一定程度上预防一些改变。

越来越多的研究证据均表明, 肠道微生物群和宿主之间关系密切, 在肠道和神经系统之间的双向交互中起到重要作用。为未来疾病治疗提供了新的思路。但目前肠道菌群的临床研究不多。因此脑-肠-肠道微生物轴的具体通路还有待进一步研究, 其相关的治疗方案仍待探索。

文章亮点

背景资料

肠道微生物菌群与中枢神经系统的生理功能和疾病密切相关。肠道微生物菌群可以通过自身或代谢产物影响机体, 机体也可以通过神经、免疫和内分泌等途径

监控、调节肠道微生物菌群的变化, 使其顺应环境变化, 保持微生态的平衡。

研发前沿

中枢神经系统-肠道神经系统-肠道菌群, 三者之间相互影响, 导致了多种疾病的发生发展。目前多项针对糖尿病、帕金森病等疾病肠道菌群的研究进一步拓展了对疾病的认识。未来若能有肠道菌群调节治病的突破成果, 则可能为疾病治疗带来新的契机。

创新盘点

本文较系统地总结了肠道菌群-肠道神经系统-中枢神经系统之间的相互影响具体机制。

应用要点

本文从疾病的角度阐述了肠道菌群在不同疾病中的重用, 并总结了针对肠道菌群的治疗目前的有效性。

同行评价

本文综述了肠道微生物菌群及脑肠轴之间的相互作用机制的相关进展, 将有助于进一步了解肠道微生物菌群在生理功能和疾病发生中的作用, 通过改善肠道微生物菌群的微生态疗法有望成为治疗和预防一些神经系统疾病的有效措施, 前景可期。

同行评议者

黎观红, 教授, 江西农业大学动物科技学院; 王友亮, 副研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所分子肿瘤学

5 参考文献

- 1 Banks WA. Evidence for a cholecystokinin gut-brain axis with modulation by bombesin. *Peptides* 1980; 1: 347-351 [PMID: 7301638 DOI: 10.1016/0196-9781(80)90013-3]
- 2 Branton WG, Ellestad KK, Maingat F, Wheatley BM, Rud E, Warren RL, Holt RA, Surette MG, Power C. Brain microbial populations in HIV/AIDS: α -proteobacteria predominate independent of host immune status. *PLoS One* 2013; 8: e54673 [PMID: 23355888 DOI: 10.1371/journal.pone.0054673]
- 3 Collins SM, Bercik P. Gut microbiota: Intestinal bacteria influence brain activity in healthy humans. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 326-327 [PMID: 23648940 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.76]
- 4 Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, Narbad A, Olivares M, Xaus J, Rodríguez JM. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005; 51: 270-274 [PMID: 16187156 DOI: 10.1007/s00284-005-0020-3]
- 5 Wagner CL, Taylor SN, Johnson D. Host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 191-204 [PMID: 18330727 DOI: 10.1007/s12016-007-8032-3]

- 6 Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol* 2009; 48: 8-12 [PMID: 19018955 DOI: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x]
- 7 Al-Asmakh M, Anuar F, Zadjali F, Rafter J, Pettersson S. Gut microbial communities modulating brain development and function. *Gut Microbes* 2012; 3: 366-373 [PMID: 22743758 DOI: 10.4161/gmic.21287]
- 8 Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-521 [PMID: 16882802 DOI: 10.1542/peds.2005-2824]
- 9 Butel MJ, Suau A, Campeotto F, Magne F, Aires J, Ferraris L, Kalach N, Leroux B, Dupont C. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 577-582 [PMID: 17460489 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3180406b20]
- 10 Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008; 453: 620-625 [PMID: 18509436 DOI: 10.1038/nature07008]
- 11 Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-519 [PMID: 12583961 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0]
- 12 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rimini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]
- 13 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108 [PMID: 21885731 DOI: 10.1126/science.1208344]
- 14 Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701-712 [PMID: 22968153 DOI: 10.1038/nrn3346]
- 15 De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol* 2014; 592: 2989-2997 [PMID: 24756641 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.273995]
- 16 Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, Bisson JF, Rougeot C, Pichelin M, Cazaubiel M, Cazaubiel JM. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105: 755-764 [PMID: 20974015 DOI: 10.1017/S0007114510004319]
- 17 Bercik P, Verdú EF, Foster JA, Lu J, Scharringa A, Kean I, Wang L, Blennerhassett P, Collins SM. Role of gut-brain axis in persistent abnormal feeding behavior in mice following eradication of Helicobacter pylori infection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: R587-R594 [PMID: 19129375 DOI: 10.1152/ajpregu.90752.2008]
- 18 Löfmark S, Jernberg C, Jansson JK, Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant Bacteroides spp. and resistance genes. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1160-1167 [PMID: 17046967 DOI: 10.1093/jac/dkl420]
- 19 Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007; 1: 56-66 [PMID: 18043614 DOI: 10.1038/ismej.2007.3]
- 20 Goto Y, Ivanov II. Intestinal epithelial cells as mediators of the commensal-host immune crosstalk. *Immunol Cell Biol* 2013; 91: 204-214 [PMID: 23318659 DOI: 10.1038/icb.2012.80]
- 21 Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, Utech M, Loeffler B, Senninger N, Bruewer M. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1140-G1149 [PMID: 19221015 DOI: 10.1152/ajpgi.90534.2008]
- 22 Yan F, Cao H, Cover TL, Washington MK, Shi Y, Liu L, Chaturvedi R, Peek RM Jr, Wilson KT, Polk DB. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2011; 121: 2242-2253 [PMID: 21606592 DOI: 10.1172/JCI44031]
- 23 Fung C, Ellis M, Bornstein JC. Luminal Cholera Toxin Alters Motility in Isolated Guinea-Pig Jejunum via a Pathway Independent of 5-HT(3) Receptors. *Front Neurosci* 2010; 4: 162 [PMID: 21048896 DOI: 10.3389/fnins.2010.00162]
- 24 Kamiya T, Wang L, Forsythe P, Goettsche G, Mao Y, Wang Y, Tougas G, Bienenstock J. Inhibitory effects of Lactobacillus reuteri on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut* 2006; 55: 191-196 [PMID: 16361309 DOI: 10.1136/gut.2005.070987]
- 25 Bhathena J, Martoni C, Kulamarva A, Tomaro-Duchesneau C, Malhotra M, Paul A, Urbanska AM, Prakash S. Oral probiotic microcapsule formulation ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in Bio F1B Golden Syrian hamsters. *PLoS One* 2013; 8: e58394 [PMID: 23554890 DOI: 10.1371/journal.pone.0058394]
- 26 Dass NB, John AK, Bassil AK, Crumbley CW, Shehee WR, Maurio FP, Moore GB, Taylor CM, Sanger GJ. The relationship between the effects of short-chain fatty acids on intestinal motility in vitro and GPR43 receptor activation. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 66-74 [PMID: 17187590 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00853.x]
- 27 Kuhn KA, Stappenbeck TS. Peripheral education of the immune system by the colonic microbiota. *Semin Immunol* 2013; 25: 364-369 [PMID: 24169518 DOI: 10.1016/j.smim.2013.10.002]
- 28 Falk PG, Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62: 1157-1170 [PMID: 9841668]
- 29 Bass NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 Suppl 1: 23-31 [PMID: 17295849 DOI: 10.1111/j.1746-6342.2006.03218.x]
- 30 Mehdi S. Antibiotic-induced psychosis: a link to D-alanine? *Med Hypotheses* 2010; 75: 676-677 [PMID: 20691544 DOI: 10.1016/j.mehy.2010.07.021]

- 31 Lyte M, Li W, Opitz N, Gaykema RP, Goehler LE. Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*. *Physiol Behav* 2006; 89: 350-357 [PMID: 16887154 DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.06.019]
- 32 Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 334-344 [PMID: 15944073 DOI: 10.1016/j.bbi.2004.09.002]
- 33 Goehler LE, Park SM, Opitz N, Lyte M, Gaykema RP. *Campylobacter jejuni* infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 354-366 [PMID: 17920243 DOI: 10.1016/j.bbi.2007.08.009]
- 34 Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558: 263-275 [PMID: 15133062 DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388]
- 35 Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol* 1999; 35: 146-155 [PMID: 10461128 DOI: 10.1002/(SICI)1098-2302(199909)35:2<146::AID-DEV7>3.0.CO;2-G]
- 36 Demaude J, Salvador-Cartier C, Fioramonti J, Ferrier L, Bueno L. Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction. *Gut* 2006; 55: 655-661 [PMID: 16299034 DOI: 10.1136/gut.2005.078675]
- 37 Alverdy J, Holbrook C, Rocha F, Seiden L, Wu RL, Musch M, Chang E, Ohman D, Suh S. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets the right host: evidence for in vivo virulence expression in *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Surg* 2000; 232: 480-489 [PMID: 10998646 DOI: 10.1097/00000658-200010000-00003]
- 38 Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, Schlumberger A, Jakob S, Whorwell PJ. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 104-114 [PMID: 18801055 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x]
- 39 Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1959-1969 [PMID: 22570464 DOI: 10.1001/jama.2012.3507]
- 40 Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, Dhar A, Brown H, Foden A, Gravenor MB, Mack D. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013; 382: 1249-1257 [PMID: 23932219 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61218-0]
- 41 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Strees ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916.e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]
- 42 Jänig W, Khasar SG, Levine JD, Miao FJ. The role of vagal visceral afferents in the control of nociception. *Prog Brain Res* 2000; 122: 273-287 [PMID: 10737065 DOI: 10.1016/S0079-6123(08)62145-7]
- 43 Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155: 1451-1463 [PMID: 24315484 DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



快速康复外科研究进展

朱颖, 安利杰, 侯婧悦

朱颖, 安利杰, 侯婧悦, 开滦总医院 河北省唐山市 063000

朱颖, 副主任护师, 主要从事外科护理与护理管理研究.

作者贡献分布: 此课题由朱颖设计; 研究过程与论文写作由朱颖、安利杰及侯婧悦完成.

通讯作者: 朱颖, 副主任护师, 063000, 河北省唐山市路北区新华东道57号, 开滦总医院. anlijie@kailuan.com.cn
电话: 0315-3025683

收稿日期: 2017-08-15

修回日期: 2017-09-05

接受日期: 2017-09-24

在线出版日期: 2017-12-08

Research progress of fast track surgery

Ying Zhu, Li-Jie An, Jing-Yue Hou

Ying Zhu, Li-Jie An, Jing-Yue Hou, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Ying Zhu, Associate Chief Nurse, Kailuan General Hospital, 57 Xinhua East Road, Lubei District, Tangshan 063000, Hebei Province, China. anlijie@kailuan.com.cn

Received: 2017-08-15

Revised: 2017-09-05

Accepted: 2017-09-24

Published online: 2017-12-08

Abstract

The purpose of surgical treatment is to remove the lesions, repair tissue, and reconstruct organ function, but the process will inevitably cause certain degrees of trauma and stress. As a traumatic treatment, surgical treatment can produce a series of pathophysiological changes while achieving the therapeutic effect. Surgical

complications are significantly associated with perioperative stress. Therefore, controlling operation-related stress can effectively improve prognosis. In order to reduce the incidence of surgical stress and postoperative complications and promote the rehabilitation of patients as soon as possible, the concept of fast track surgery has been put forward in recent years. It is supported by evidence-based medicine and subverts the traditional concept of surgery, optimizing the multidisciplinary cooperation in the perioperative treatment and rehabilitation process. Moreover, it accelerates the recovery of postoperative patients. Since the concept was put forward, it has been widely applied in European and American countries in the fields of gastroenterology, cardiothoracic surgery, orthopedics, urology, and gynecology. This paper briefly reviews the advances of fast track surgery in recent years.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fast track surgery; Perioperative period; Stress; Evidence-based medicine

Zhu Y, An LJ, Hou JY. Research progress of fast track surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3038-3045 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3038.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3038>

摘要

外科手术的目的在于去除病灶、修复组织和重建功能, 但这一过程也会不可避免的对机体造成一定程度的创伤应激. 创伤性的治疗手段, 在达到治疗效果的同时, 也会使机体产生一系列的病理生理变化. 外科手术术后并发症很大程度与围术期应激有关. 因此, 有效地控制与手术相关的应激有助于改善预后.

近年来, 为了降低手术应激和术后并发症发生率, 促进患者尽快康复而提出的快速康复外科(fast track surgery, FTS)理念, 是在一系列循证医学证据的发展和推动下, 颠覆于传统外科观念, 采取多学科合作模式下的优化围术期处理措施与流程, 加速术后患者康复. 此概念一经提出, 即在欧美国家得到广泛的推广, 并在胃肠外科、心胸外科、骨科、泌尿外科、妇科等诸外科专业领域得以成功应用. 本文就近年来人们对FTS的研究进展进行简要综述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 快速康复外科; 围术期; 应激; 询证医学

核心提要: 快速康复外科是颠覆于传统外科观念, 采取一系列有询证医学证据的围术期处理措施, 促进手术患者的康复.

朱颖, 安利杰, 侯婧悦. 快速康复外科研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(34): 3038-3045 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3038.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3038>

0 引言

快速康复外科(fast track surgery, FTS)是颠覆于传统外科观念, 采取一系列有询证医学证据的围术期处理措施, 促进手术患者的康复, 其核心环节是减少手术患者的应激损害, 加速其恢复^[1]. 是由丹麦外科医师Kehlet于2001年率先提出的概念.

随着询证医学的应用与发展, 越来越多的科学化理念应用于疾病治疗中, 人们对围术期各类创伤所引起的病理生理改变及发生机制的深入认识, 使传统的围术期处理方式受到严峻地挑战. FTS理念越来越受到人们的重视, 在外科领域应用一些基于询证医学的新措施, 能有效降低术后死亡率及术后并发症的发生率、减少患者住院时间、降低住院费用、加速术后患者的康复.

1 FTS概念的起源与发展

循证医学观念地广泛传播导致对部分传统医疗方法产生的质疑是FTS出现的前提. FTS由“Fast track”一词衍生而来, “Fast track”最初于20世纪70年代初用于急救患者的救治, 通过专门设置的一系列特殊的措施使急症患者得到快速的入院与治疗^[2], 即国内广泛应用的“绿色通道”. 20世纪90年代应用于心脏手术后

患者清醒及早拔除气管插管, 加速康复的措施^[3]. 2001年由Wilmore和Kehlet将这一理念推广应用到其他类手术, 并将其命名为“Fast track surgery”^[4]. 而FTS的最早表述见于Kehlet等在1999年美国外科年会上的报告, 很快在欧美许多国家FTS作为一种新的围手术期临床管理模式应用于临床. 尤其在结直肠外科领域的研究较为广泛, 2006年Wind等^[5]提出的快速康复结肠外科方案也成了当前FTS的基本要点, 并逐步拓展应用到几乎所有外科专业领域. 国内对FTS的研究开始较晚, 目前尚处于起步阶段, 最早的报道见于2006年^[6]. FTS是指在围术期(术前、术中及术后)采用有效方法降低手术应激和术后并发症发生率、促进患者尽快康复、减少住院时间、降低费用的一系列综合措施. 其并非仅适用于某些特定疾病的治疗, 任何外科疾病在条件允许的情况下都可采用适当的FTS措施. FTS的概念不是单单强调手术时间的缩短, 而是合理应用围手术期一系列康复措施, 如麻醉方法、止痛技术、微创外科等一系列有效措施的组合产生的协同作用^[7]. 他将麻醉学、疼痛控制及外科手术方式等方面的新技术与传统术后护理方法改进相结合, 降低了术后应激反应、并发症的发生率及病死率, 缩短了住院时间并且减少了住院费用^[8].

2 FTS理念在围术期的具体应用

2.1 手术前

2.1.1 术前宣教: 手术作为一种压力源, 对患者及其家属而言是一次与生命和健康息息相关的重大事件, 手术创伤是对个人完整性的一种现存或潜在的威胁, 手术必然会引起患者围手术期心理和生理的反应, 产生焦虑和紧张情绪. 研究^[9]报道, 80.7%的手术患者产生焦虑, 68.0%的手术患者产生抑郁. 因此, 入院后对患者进行全面系统的评估, 针对患者的身体和心理特点, 制定个性化宣教方案是FTS的重要措施之一. 详细告知患者、家属及其陪护人员FTS治疗具体过程, 使其了解FTS的意义及整个流程, 以取得充分的配合. 根据患者不同的心理需求进行心理护理, 通过耐心细致的讲解分析, 树立患者对疾病的正确认识, 减轻患者焦虑情绪, 增加对疾病恢复的信心, 提高患者遵医主动性与依从性. 理想的情况是, 术前医生、麻醉师、护士应和患者面对面的交流沟通^[10]. 研究^[11]表明, 获得全面心理指导组的患者术中血压、心率及呼吸的波动较传统对照组小, 且心理状态更佳.

2.1.2 术前准备: (1)减少术前禁食禁饮时间. 由传统

的术前禁食12 h、禁饮6 h缩短为术前禁食6 h、禁饮2 h、术日晨口服10%葡萄糖500 mL(糖尿病患者口服矿泉水500 mL)。术前禁食禁饮的主要目的是为了预防术中误吸, 但过早的禁食禁饮易引起口渴、饥饿、烦躁、脱水、血容量减少、低血糖等不良反应, 消耗体内肝糖原储备, 加重术后胰岛素抵抗, 增加心理及代谢的应激, 影响组织修复和伤口愈合^[12]。实际上, 胃功能正常情况下, 进固体食物6 h后胃可排空, 液体2 h内即可排空。择期手术术前禁食固体食物6 h, 液体2 h是安全可行的^[13]。Rawlinson等^[14]从诸多研究内容中筛选出对胃肠外科FTS有影响的A级推荐标准措施就包括术前6 h口服固体食物, 2 h液体食物; 术前给予患者一定量的碳水化合物。Awad等^[15]研究也发现, 术前口服碳水化合物可以增加术中肝糖原的储备, 并使细胞内丙酮酸脱氢酶的mRNA和蛋白水平表达下降。从而增加葡萄糖的利用, 改善术后高血糖状态, 减少术后胰岛素抵抗的发生; (2)术前不行机械性肠道准备。系统回顾证实, 机械性肠道准备与不行肠道准备吻合口瘘发生率分别为4.4%、4.5%, 腹膜炎发生率分别为2.2%、3.0%, 再手术率分别为6.1%、5.8%, 切口感染发生率分别为9.6%、8.5%, 腹腔外感染发生率分别为11.4%、11.1%, 腹腔外非感染并发症发生率分别为6.4%、6.5%, 病死率分别为1.6%、1.8%^[16]。Kehlet^[17]的研究也表明术前肠道准备不但不能降低术后感染和吻合口瘘的发生率, 而且还会导致机体脱水、电解质紊乱、肠管水肿, 增加术后肠麻痹发生率。国内的一项临床研究^[18]报道, 术前不常规行机械性肠道准备, 消除了机械灌肠引起的肠黏膜水肿及菌群易位, 减少了手术期应激反应; (3)术前不常规留置胃管。按照胃肠外科得出的数据, 术后仅有15%的患者需要放置胃管, 因术中需要排出胃内气体放置的胃管, 应在麻醉复苏后拔出^[13]; (4)术前不常规留置尿管, 如确实需要可于麻醉后留置, 苏醒后拔除。留置尿管使患者感觉不舒适, 影响其活动, 并能引起逆行尿路感染。研究^[19]发现, 早期去除导尿管后, 泌尿系感染率由24%下降至4%。

2.2 手术中

2.2.1 采取积极的保温措施, 避免术中低体温: 手术过程中, 由于环境温度过低、保温措施不当、内脏或伤口暴露、大量输入低温液体或血液、失血和休克导致组织灌注不足和产热不足等原因, 常造成低体温, 手术时间>2 h, 体温降低便十分常见^[20]。术中肢体暴露和麻醉药物的使用也会造成体温降低。低温导致在复温过程中产生应激, 有损害凝血机制以及白细胞功能、增

加心血管负担等不良作用^[21]。因此, 术中保持正常体温是FTS的一项重要措施。术中正常体温是指机体的中心温度>35℃, 为了达到该目标应及时评估患者肢体温度, 使用输液加温装置对输入的液体加温处理; 盖棉被保暖; 中央空调调节手术间适宜的温度; 冲洗盐水预先加温成温盐水再予以术中冲洗使用; 有条件的医院使用加温床垫或体位垫, 均能起到良好的保温作用。

2.2.2 优化麻醉方法, 减轻患者术中应激反应: Borendal Wodlin等^[22]对162例(82例硬膜外麻醉, 80例全麻)接受开腹子宫全切手术的患者进行研究, 结果显示硬膜外麻醉组术后所用止痛药的剂量明显减少, 且术后胃肠功能恢复明显加快。Rawlinson等^[14]筛选出对胃肠外科FTS有影响的A级推荐标准麻醉方案为避免使用长效阿片类药物, 术前中段硬膜外镇痛、局部麻醉剂与低剂量的阿片类联合使用。推荐胸段硬膜外的主要目的在阻断交感神经对应激的反应, 但麻醉方法要根据手术部位与手术方式及患者情况优化选择。局麻技术如外周神经阻滞、脊神经阻滞等不仅可以止痛, 而且还有利于保护肺功能, 减轻心血管负担, 减少术后肠麻痹。神经阻滞是术后最有效的止痛方法, 同时他可以减少由于手术引起的神经及内分泌代谢应激反应^[21]。

2.2.3 腔镜等微创技术的开展: FTS的核心理念就是减少手术应激。微创外科尤其是腔镜技术的发展, 减小了手术创伤, 缩短了手术时间, 最大限度地降低了手术刺激所造成的机体应激反应, 促进了患者术后康复。因此, 腔镜等微创技术与FTS的联合应用, 必将促进患者快速康复利益的最大化。乔坤等^[23]研究报道, 将FTS理念联合胸腔镜技术作为常规应用于肺癌手术中, 结果显示, 术后住院天数缩短至2-5 d, 平均4.2 d, 且术后并发症发生率明显降低。Magheli等^[24]对50例行腹腔镜前列腺癌根治术的患者分别予以FTS处理和常规处理, 结果FTS组肠功能恢复时间、排便时间较常规组明显提前, 而术后住院时间明显减少, FTS组整体满意率较常规组明显提高。FTS联合腔镜技术对减轻手术创伤, 促进术后康复起到协同作用。

2.3 手术后

2.3.1 选择性留置引流管及术后早期拔除: 术后留置引流管, 会因疼痛影响患者活动, 长期留置还会引起感染等并发症发生, 增加患者恢复的心理障碍。大量FTS研究^[25]报道, 不提倡常规留置引流管, 如确实需要留置引流, 应尽量早期拔除。腹腔引流并不能替代完美的手术和对病灶的满意处理, 应争取将手术做到完美, 达到不需要放置引流管的程度。许戈良等^[26]研究报道, 精肝

切除术后不常规放置腹腔引流管, 如术中出血较多或肝断面处理欠满意时才考虑放置双套管引流, 并予以负压吸引+持续冲洗, 保持引流通畅, 术后24-48 h予以拔除, 可明显减少术后出血和胆漏的发生。

2.3.2 早期经肠进食: 传统的术后进食标准是胃肠道功能恢复, 有肛门排气才可以进食。实际上, 多数患者在肠道恢复运动之前就已经可以耐受经口饮食。2009年美国肠外肠内营养学会/美国重症医学学会营养支持指南建议指出, 肛门未排气排便及未闻及肠鸣音不能成为不进行肠内营养治疗的理由^[27]。研究^[28]表明, 术后6 h小肠即可恢复正常蠕动, 术后早期小肠内液体就开始被重吸收, 术后24 h胃蠕动恢复正常。禁食时胃和小肠的蠕动为缓慢、不规律的收缩波, 而进食状态时是有力、频繁和有规律的收缩波。进食可以促进胃肠蠕动的恢复, 胃、小肠及胆管结石术后早期恢复经口进食, 能够加速胃肠道功能的恢复, 肛门排气时间明显提前, 并可降低吻合口瘘、切口及其他感染、肺炎的发生率, 对肠黏膜屏障具有一定的保护作用, 增强了患者的免疫功能, 提高了患者的生活质量, 减少了患者的住院费用并缩短住院时间^[29-31]。术后从少量饮水、流质饮食逐步过渡到正常饮食的阶梯饮食法应根据患者自身耐受情况予以调整较为安全。

2.3.3 非鸦片类止痛剂联合应用控制疼痛: 疼痛是术后最常见的症状, 是患者最大的应激源。应激反应可以影响多个脏器和系统, 包括促进分解代谢、降低免疫功能、抑制胃肠道功能、加重心血管和呼吸系统负担, 甚至诱发各脏器功能不全等, 会对患者康复产生诸多不良影响。充分的止痛也是早期下床活动和早期经口进食的必要前提。吗啡等传统阿片类止痛药物会致患者呼吸、咳嗽反射受到抑制。术后持续硬膜外止痛或自控止痛以及非阿片类止痛药的运用, 能够缓解疼痛甚至消除疼痛, 减轻肠麻痹^[32]。应激通过自主神经系统使儿茶酚胺水平发生改变, 可导致交感神经兴奋。硬膜外麻醉及止痛可以阻滞交感神经, 从而降低交感神经的兴奋性, 加速患者术后的康复^[4]。

2.3.4 术后液体控制: 以往的观点^[33]认为术后需要补充大量液体以补充禁食后及术中丢失的液体。一个腹部外科择期手术在手术日, 通常需补充3000-4000 mL液体。但是近来的研究^[34]显示输入过多的液体可能会加重心脏的负荷, 细血管的渗透性增加, 引起组织水肿, 导致术后脏器功能障碍, 尤其是可能加重肠麻痹的发生。外科手术后, 由于创伤导致的抗利尿激素分泌, 机体容易出现水钠潴留, 导致组织水肿, 在此情况下, 过

多补液将加剧组织水肿, 延缓胃肠道功能的恢复, 甚至增加并发症的发生率^[35]。研究^[36-38]显示, 开放性的液体治疗带来的不仅仅是术后患者体质量的增加, 还可能是导致切口包括吻合口愈合不良、术后肺部感染发生率高、肠道水肿加重而导致胃肠道蠕动功能延迟的主要原因, 采用限制性补液治疗策略, 可减少或避免上述并发症的发生, 加速患者术后康复。

2.3.5 术后早期活动: 术后长时间卧床不但加剧病人骨骼肌的丧失、降低肌力、削弱肺功能及氧合, 而且由于下肢静脉回流缓慢, 容易诱发静脉血栓及栓塞, 不利于患者康复^[39]。积极鼓励患者术后早期下床活动, 有利于改善血液循环、增加肺活量、减少血栓形成和肌肉废用性萎缩^[40]。术后6 h在床上更换体位活动, 当晚开始下床活动, 术后第1天下床活动>5次, 第2天开始正常活动, 术后3-5 d出院^[41]。杨万玲^[42]根据临床经验报道, 制定术后康复运动计划, 实行起床三部曲, 术后麻醉清醒后可以在床上做四肢伸缩、翻身运动, 术后12 h可以坐在床沿, 术后24 h可以绕床行走, 术后48 h可以正常活动, 起床三部曲可有效防止患者因长期卧床下床时的跌倒。FTS强调术后患者早期下床活动是在不影响患者病情的情况下越早越好, 活动量、锻炼强度及时间应根据患者的耐受力及耐受程度而定。周丽平等^[43]对肝脏肿瘤手术患者的随机对照研究结果显示, FTS组术后早期活动能增强患者体质, 提高食欲, 还能显著提高患者睡眠质量, 有效促进患者康复。

3 FTS的现状与展望

FTS的终极目标是达到“无痛无风险手术”^[17], 通过对围术期多项处理方法的改良、优化及重新选择, 达到缩短住院时间、降低手术应激反应, 从根本上维护脏器功能, 减少手术并发症, 促进患者快速康复的最终目标。因此自其问世以来, 在世界各地引起了广泛的关注。Ansari等^[44]强调快速康复外科有着美好的未来, 由最初只应用于结直肠手术逐步推广到临床各外科领域, 取得了良好的效果。众多循证医学证据证实了快速康复措施的可行性^[13,17,45]。FTS的良好效果得益于一种全新的全局性围术期理念的更新, 是一个多学科协作的过程, 不仅包括外科医生、麻醉师、康复治疗师、护士, 也包括患者及家属的积极参与。但FTS作为一种新生事物与目前的许多常规方法不相同, 甚至相悖。尽管实践证明快速康复外科疗效显著, 但在许多国家, 包括欧美国家, 目前尚未得到普遍开展和应用^[46]。在其研究、推广过程中尚面临许多问题与困惑。

FTS与腹腔镜联合应用的协同效应尚存在争议。Basse等^[47]研究报道, 腹腔镜结直肠手术同其开腹手术相比, 应用FTS措施与应用传统方式相比, 在术后脏器功能恢复、住院时间等指标上并无显著差异。而King等^[48]研究发现, 腹腔镜手术与开腹手术均采用FTS时, 腹腔镜手术可使住院时间缩短32%, 术后远期恢复效果也更佳。Larson等^[49]对过去十年间的334例腹腔镜结直肠手术的回顾性研究表明FTS组同常规组相比, 在术后脏器功能恢复、住院时间、并发症率及再入院率方面均有明显优势。但Campagnacci等^[50]将75例腹腔镜结直肠手术随机分为全部、部分、仅术后应用FTS 3组, 结果显示FTS并不改善术后脏器功能恢复或缩短住院时间。FTS联合腹腔镜技术治疗结直肠肿瘤是否具有累加优势也存在一定争议^[51,52]。从现有的资料来看, 腹腔镜技术在FTS中的作用尚不能肯定。但腹腔镜技术作为微创手术具有切口小和出血少等优势, 能够显著降低手术刺激造成的机体应激反应, 与FTS核心理念一致。FTS在胃肠外科开腹手术中的优势已得到公认^[53]。腹腔镜结直肠癌手术在减少并发症、缩短住院时间及促进患者康复中的作用也得到了证实^[54,55]。因此, 两者在临床上的结合运用应能发挥更好的作用, 必定会越来越受到重视, 也期待多中心、大样本的随机对照研究进一步的证实, 在多层面上研究和整合FTS与腹腔镜技术的优势, 促进患者康复。

不是所有的患者都适合应用FTS。FTS倡导的不常规留置胃管、引流管等措施可能增加术后吻合口瘘、出血等并发症诊断治疗的难度。Stottmeier等^[56]报道实施FTS的腹腔镜直肠切除的患者术后30 d, 有25%患者出现了并发症, 外科并发症发生率19%, 再手术率15%, 主要是外科并发症如吻合口瘘、结肠坏死、腹腔感染、机械性肠梗阻, 病死率为3%, 术后平均住院时间5 d。Hübner等^[57]研究证实营养不良的结直肠手术患者(NRS \geq 3)即使应用FTS也不能降低术后并发症发生率与住院时间。不符合实施FTS的患者包括ASA IV级、急诊手术、腹腔广泛黏连需要分离的患者, 其他影响患者术后快速康复的因素包括年龄太小或太大、术前需要入院康复治疗、社会经济状况差、营养不良等^[14]。不能盲目追求FTS缩短住院时间而伴随较高的再住院率。Nygren等^[58]进行的一项多国多中心的研究显示, FTS再次住院率为22%, 传统对照组为2%-16%($P<0.05$)。一项哥本哈根的研究报道把原定出院的时间延长1 d, 再次住院率显著下降, 从20.1%降至11.3%($P<0.02$)。因此, 临床应用需要谨慎。

其他制约FTS发展的因素。传统观念根深蒂固, 外

科医生对FTS的接受程度不平衡。多学科协作模式不能有效建立, 也制约了FTS在临床的有效开展。近年来, 国内医患关系比较紧张, 医疗纠纷也不时出现, 在这种背景下, 不管是医院管理部门还是临床工作者, 基本还是着重于“医疗安全第一”的理念, 从而也限制了FTS作为一种常规在临床的广泛应用^[59]。随着指南的更新和法制的健全可能有助于免除这些后顾之忧。一些地区的医保政策也不利于FTS的全面推广, 建议进一步完善相关医保政策制度, 从节约社会医疗资源、提高医疗服务效率、降低医疗成本角度, 按照疾病分类项目, 整体考虑患者门诊诊疗费用和住院诊疗费用的结算方法, 适时将患者门诊术前检查纳入医保报销范围^[60]。

4 结论

随着医学模式的转变和以患者为中心的医疗体系的建立, FTS模式下产生的缩短住院日、减少并发症, 而又不影响安全性的快速康复效应, 节约了社会医疗资源, 有效降低医疗运行成本, 使医疗资源发挥最大化作用, 必将具有广阔的发展空间。

文章亮点

背景资料

外科手术的目的在于去除病灶、修复组织和重建功能, 但这一过程也会不可避免的对机体造成一定程度的创伤应激。外科手术术后并发症很大程度与围术期应激有关。传统的围术期处理方式因为人们对围术期所致的各种创伤发生机制及其病、生理改变的深入了解, 而受到严峻地挑战。2001年, 丹麦外科医师Kehlet首次提出快速康复外科理念, 颠覆传统观念, 采取一系列有循证医学证据的围术期处理措施, 减少手术患者的应激损害, 加速其恢复。此概念一经推出, 即在外科诸多领域得以试用推广, 可能成为外科围术期处理的新理念。

研发前沿

术前各项准备、术中麻醉和处理、精细的外科技术、禁食禁饮时间、术后止痛、早期活动时间等, 是该领域亟待研究的问题。

创新盘点

本文系统阐述了快速康复外科在术前、术中、术后患者管理、液体治疗、早期活动、健康宣教等不同于传统围术期处理措施与患者加快康复的关系以及快速康

复外科一系列措施的询证进展。

应用要点

围术期应用快速康复外科理念有效降低术后死亡率及术后并发症的发生率、减少患者住院时间、降低住院费用, 加速术后患者的康复具有极大的应用前景。

同行评价

本文立足于快速康复外科的研究进展, 观点鲜明, 内容较为丰满, 对外科工作者有一定的参考价值, 对临床实践有较强的指导意义。

同行评议者

卢云, 教授, 主任医师, 博士生导师, 青岛大学医学院附属医院普外二科; 俞静娴, 副主任护师, 复旦大学附属中山医院护理学

5 参考文献

- Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 189-198 [PMID: 18650627 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a]
- Price DL. "Fast track" and new methodology in hospital planning and construction. *Hosp Prog* 1972; 53: 50-57 passim [PMID: 5024013]
- Engelman RM, Rousou JA, Flack JE 3rd, Deaton DW, Humphrey CB, Ellison LH, Allmendinger PD, Owen SG, Pekow PS. Fast-track recovery of the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1742-1746 [PMID: 7979747 DOI: 10.1016/0003-4975(94)91674-8]
- Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ* 2001; 322: 473-476 [PMID: 11222424 DOI: 10.1136/bmj.322.7284.473]
- Wind J, Maessen J, Polle SW, Bemelman WA, von Meyenfeldt MF, Dejong CH. Elective colon surgery according to a 'fast-track' programme. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 299-304 [PMID: 16503020]
- Zhou T, Wu XT, Zhou YJ, Huang X, Fan W, Li YC. Early removing gastrointestinal decompression and early oral feeding improve patients' rehabilitation after colectomy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2459-2463 [PMID: 16688845 DOI: 10.3748/wjg.v12.i15.2459]
- Feo CV, Lanzara S, Sortini D, Ragazzi R, De Pinto M, Pansini GC, Liboni A. Fast track postoperative management after elective colorectal surgery: a controlled trial. *Am Surg* 2009; 75: 1247-1251 [PMID: 19999921]
- Kehlet H. Fast-track colonic surgery: status and perspectives. *Recent Results Cancer Res* 2005; 165: 8-13 [PMID: 15865015 DOI: 10.1007/3-540-27449-9_2]
- 朱桂玲, 孙丽波, 王江滨, 王洪斌. 快速康复外科理念与围手术期护理. *中华护理杂志* 2008; 43: 264-265
- 刘振生(翻译), 耿小平(审校). 2012年欧洲关于胰十二指肠切除术后快速康复指南. *肝胆胰外科杂志* 2013; 21: 317-320
- 李会芳. 围手术期患者的心理护理探讨. *中外医学研究* 2011; 9: 93-94
- Wang ZG, Wang Q, Wang WJ, Qin HL. Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery. *Br J Surg* 2010; 97: 317-327 [PMID: 20101593 DOI: 10.1002/bjs.6963]
- Itou K, Fukuyama T, Sasabuchi Y, Yasuda H, Suzuki N, Hinenoya H, Kim C, Sanui M, Taniguchi H, Miyao H, Seo N, Takeuchi M, Iwao Y, Sakamoto A, Fujita Y, Suzuki T. Safety and efficacy of oral rehydration therapy until 2 h before surgery: a multicenter randomized controlled trial. *J Anesth* 2012; 26: 20-27 [PMID: 22041970 DOI: 10.1007/s00540-011-1261-x]
- Rawlinson A, Kitchingham N, Hart C, McMahon G, Ong SL, Khanna A. Mechanisms of reducing postoperative pain, nausea and vomiting: a systematic review of current techniques. *Evid Based Med* 2012; 17: 75-80 [PMID: 22419772 DOI: 10.1136/ebmed-2011-100265]
- Awad S, Constantin-Teodosiu D, Constantin D, Rowlands BJ, Fearon KC, Macdonald IA, Lobo DN. Cellular mechanisms underlying the protective effects of preoperative feeding: a randomized study investigating muscle and liver glycogen content, mitochondrial function, gene and protein expression. *Ann Surg* 2010; 252: 247-253 [PMID: 20622656 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e8f6e6]
- Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD001544 [PMID: 21901677 DOI: 10.1002/14651858.CD001544.pub4]
- Kehlet H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 585-590 [PMID: 21468643 DOI: 10.1007/s00423-011-0790-y]
- 康安定, 蒋嘉睿, 江勃年, 李年丰, 白飞, 曾亮, 刘维. 快速康复外科理念联合腹腔镜治疗结直肠癌的临床研究. *中国内镜杂志* 2013; 19: 797-800
- Zargar-Shoshtari K, Connolly AB, Israel LH, Hill AG. Fast-track surgery may reduce complications following major colonic surgery. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1633-1640 [PMID: 18536962 DOI: 10.1007/s10350-008-9386-1]
- 朱维铭, 李宁, 黎介寿. 加速康复外科治疗. *中国实用外科杂志* 2007; 27: 24-27
- 江志伟, 李宁, 黎介寿. 快速康复外科的概念及临床意义. *中国实用外科杂志* 2007; 27: 131-133
- Borendal Wodlin N, Nilsson L, Kjølhed P, GASPI study group. The impact of mode of anaesthesia on postoperative recovery from fast-track abdominal hysterectomy: a randomised clinical trial. *BJOG* 2011; 118: 299-308 [PMID: 20840529 DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02697.x]
- 乔坤, 曾绮桥, 林少霖, 王正, 洪英才, 任康奇. 胸腔镜联合加速康复外科流程在肺癌手术中应用的临床研究. *中华腔镜外科杂志* 2013; 6: 29-33
- Magheli A, Knoll N, Lein M, Hinz S, Kempkensteffen C, Gralla O. Impact of fast-track postoperative care on intestinal function, pain, and length of hospital stay after laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol* 2011; 25: 1143-1147 [PMID: 21740262 DOI: 10.1089/end.2011.0020]
- 朱维铭. 腹部手术引流的正确置放和引流物判断. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 66-68
- 许戈良, 英卫东. 精细肝脏外科联合快速康复外科理念在肝癌围手术期中的应用. *肝胆外科杂志* 2012; 20: 9-11
- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 277-316 [PMID: 19398613 DOI: 10.1177/0148607109335234]

- 28 Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. *Br J Surg* 2005; 92: 673-680 [PMID: 15912492 DOI: 10.1002/bjs.5090]
- 29 Counihan TC, Favuzza J. Fast track colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 60-72 [PMID: 20119558 DOI: 10.1055/s-0029-1202888]
- 30 王丽, 安旭娜, 赵伟. 不留置胃管早期进食在胆总管结石手术中的应用研究. *河北医药* 2013; 1: 313-314
- 31 Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2010; 19: 261-268 [PMID: 20436064 DOI: 10.4037/ajcc2010197]
- 32 Kehlet H. Surgery: Fast-track colonic surgery and the 'knowing-doing' gap. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 539-540 [PMID: 21894195 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.153]
- 33 Zausig YA, Weigand MA, Graf BM. Perioperative fluid management: an analysis of the present situation. *Anaesthesist* 2006; 55: 371-390 [PMID: 16508741 DOI: 10.1007/s00101-006-0988-5]
- 34 Lobo DN, Macafee DA, Allison SP. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 439-455 [PMID: 17080695 DOI: 10.1016/j.bpa.2006.03.004]
- 35 Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1812-1818 [PMID: 12044376 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08711-1]
- 36 Barlow R, Price P, Reid TD, Hunt S, Clark GW, Havard TJ, Puntis MC, Lewis WG. Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection. *Clin Nutr* 2011; 30: 560-566 [PMID: 21601319 DOI: 10.1016/j.clnu.2011.02.006]
- 37 Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg* 2009; 96: 331-341 [PMID: 19283742 DOI: 10.1002/bjs.6552]
- 38 Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon MA. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 473-487 [PMID: 21628607 DOI: 10.1177/0148607110385698]
- 39 Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641 [PMID: 12095591 DOI: 10.1016/S0002-9610(02)00866-8]
- 40 Zonca P, Stigler J, Maly T, Neoral C, Hajek M, Stiglerova S. Do we really apply fast-track surgery? *Bratisl Lek Listy* 2008; 109: 61-65 [PMID: 18457311]
- 41 黄祝娟, 覃红萍. 快速康复外科理念对妇科手术患者术后康复的影响. *广西医学杂志* 2012; 34: 242-243
- 42 杨万玲. 快速康复外科护理临床应用现状及启示. *安徽医学* 2013; 34: 1581-1583
- 43 周丽平, 胡秀丽, 王志红, 陆丽华, 邵雪晴. 早期拔除各类置管对肝脏手术患者康复影响的研究. *护士进修杂志* 2012; 27: 1777-1778
- 44 Ansari D, Gianotti L, Schröder J, Andersson R. Fast-track surgery: procedure-specific aspects and future direction. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 29-37 [PMID: 23014834 DOI: 10.1007/s00423-012-1006-9]
- 45 Teeuwen PH, Bleichrodt RP, Strik C, Groenewoud JJ, Brinkert W, van Laarhoven CJ, van Goor H, Bremers AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus conventional postoperative care in colorectal surgery. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 88-95 [PMID: 19779947 DOI: 10.1007/s11605-009-1037-x]
- 46 Hasenberg T, Längle F, Reibenwein B, Schindler K, Post S, Spies C, Schwenk W, Shang E. Current perioperative practice in rectal surgery in Austria and Germany. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 855-863 [PMID: 20174809 DOI: 10.1007/s00384-010-0900-2]
- 47 Basse L, Jakobsen DH, Bardram L, Billesbølle P, Lund C, Mogensen T, Rosenberg J, Kehlet H. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann Surg* 2005; 241: 416-423 [PMID: 15729063 DOI: 10.1097/01.sla.0000154149.85506.36]
- 48 King PM, Blazeby JM, Ewings P, Kennedy RH. Detailed evaluation of functional recovery following laparoscopic or open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 795-800 [PMID: 18465136 DOI: 10.1007/s00384-008-0478-0]
- 49 Larson DW, Batdorf NJ, Touzios JG, Cima RR, Chua HK, Pemberton JH, Dozois EJ. A fast-track recovery protocol improves outcomes in elective laparoscopic colectomy for diverticulitis. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 485-489 [PMID: 20822739 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.05.007]
- 50 Campagnacci R, Patrizi A, Piangatelli C, Rimini M, Guerrieri M. A flexible concept of fast track surgery for laparoscopic colorectal resections. *Minerva Chir* 2010; 65: 609-617 [PMID: 21224795]
- 51 Feroci F, Kröning KC, Lenzi E, Moraldi L, Cantafio S, Scatizzi M. Laparoscopy within a fast-track program enhances the short-term results after elective surgery for resectable colorectal cancer. *Surg Endosc* 2011; 25: 2919-2925 [PMID: 21789649 DOI: 10.1007/s00464-011-1643-z]
- 52 Faucheron JL. Laparoscopy in combination with fast-track management is probably the best perioperative strategy in patients undergoing colonic resection for cancer. *Ann Surg* 2013; 257: e5 [PMID: 23407299 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182891a3a]
- 53 Christensen HK, Thaysen HV, Rodt SÅ, Carlsson P, Laurberg S. Short hospital stay and low complication rate are possible with a fully implemented fast-track model after elective colonic surgery. *Eur Surg Res* 2011; 46: 156-161 [PMID: 21430385 DOI: 10.1159/000324406]
- 54 Baik SH, Gincherman M, Mutch MG, Birnbaum EH, Fleshman JW. Laparoscopic vs open resection for patients with rectal cancer: comparison of perioperative outcomes and long-term survival. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 6-14 [PMID: 21160307 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181fd19d0]
- 55 Fujii S, Ota M, Ichikawa Y, Yamagishi S, Watanabe K, Tatsumi K, Watanabe J, Suwa H, Oshima T, Kunisaki C, Ohki S, Endo I, Shimada H. Comparison of short, long-term surgical outcomes and mid-term health-related quality of life after laparoscopic and open resection for colorectal cancer: a case-matched control study. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1311-1323 [PMID: 20533052 DOI: 10.1007/s00384-010-0981-y]
- 56 Stottmeier S, Harling H, Wille-Jørgensen P, Balleby L, Kehlet H. Postoperative morbidity after fast-track laparoscopic resection of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2012; 14: 769-775 [PMID: 21848895 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02767.x]
- 57 Hübner M, Müller S, Schäfer M, Clavien PA, Demartines N. Impact of the nutritional risk score in fast-track colon surgery. *Dig Surg* 2010; 27: 436-439 [PMID: 21051894 DOI: 10.1159/000313692]
- 58 Nygren J, Hausel J, Kehlet H, Revhaug A, Lassen K,

Dejong C, Andersen J, von Meyenfeldt M, Ljungqvist O, Fearon KC. A comparison in five European Centres of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or fast-track perioperative care in colorectal surgery. *Clin Nutr* 2005; 24: 455-461 [PMID: 15896433 DOI: 10.1016/j.clnu.2005.02.003]

- 59 江志伟, 易学明, 黎介寿, 杨国斌, 王与荣. 快速康复外科应受到医院管理部门的重视和推广. *实用医学杂志* 2012; 28: 5-7
- 60 钱永峰, 钱毅. 从管理视角透析快速康复外科模式实践. *现代医院管理* 2013; 11: 75-77

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

Th17、Treg及其平衡与大鼠肝移植术后免疫耐受的研究

李瑞东, 陶一峰, 沈从欢, 马震宇, 张晓飞, 张全保, 王正昕

李瑞东, 陶一峰, 沈从欢, 马震宇, 张晓飞, 张全保, 王正昕, 复旦大学附属华山医院外科 上海市 200040

李瑞东, 主治医师, 主要从事个体化免疫调控与免疫监测的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81270551; 上海市科委资助项目, Nos. 11410708700, 15DZ2343000.

作者贡献分布: 此课题由李瑞东与王正昕共同设计; 研究过程由陶一峰与沈从欢操作完成; 数据分析与本文写作由马震宇、张晓飞及张全保完成; 李瑞东与王正昕审定.

通讯作者: 王正昕, 教授, 200040, 上海市静安区乌鲁木齐中路12号, 复旦大学附属华山医院外科. wangzhengxin68@sina.com
电话: 021-52887168

收稿日期: 2017-09-25

修回日期: 2017-11-02

接受日期: 2017-11-04

在线出版日期: 2017-12-08

Role of Th17 and Treg cells and Th17/Treg imbalance in immune tolerance in rats after liver transplantation

Rui-Dong Li, Yi-Feng Tao, Cong-Huan Shen, Zhen-Yu Ma, Xiao-Fei Zhang, Quan-Bao Zhang, Zheng-Xin Wang

Rui-Dong Li, Yi-Feng Tao, Cong-Huan Shen, Zhen-Yu Ma, Xiao-Fei Zhang, Quan-Bao Zhang, Zheng-Xin Wang, Department of Surgery, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81270551; and Shanghai Committee of Science and Technology, No. 11410708700 and No. 15DZ2343000.

Correspondence to: Zheng-Xin Wang, Professor, Department of Surgery, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, 12 Urumqi Middle Road, Jing'an District, Shanghai 200040, China. wangzhengxin68@sina.com

Received: 2017-09-25

Revised: 2017-11-02

Accepted: 2017-11-04

Published online: 2017-12-08

Abstract

AIM

To investigate the relationship between Th17/Treg expression in liver tissue and immune tolerance after liver transplantation.

METHODS

A rat model of orthotopic liver transplantation from Lewis rats to Brown Norway (BN) rats (LEWIS→BN) was developed using Kamada's two-cuff technique. Control rats underwent orthotopic BN→BN liver transplantation. After operation, the general condition of rats was observed. Rats were sacrificed on days 1, 3, 5, and 7 after modeling to collect liver tissues for HE staining. The levels of serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), interleukin (IL)-17, IL-23, IL-10, and transforming growth factor (TGF)- β 1 were measured by ELISA.

RESULTS

Compared with the control group, serum levels of ALT and AST were increased obviously in the LEWIS→BN group at all the three time points ($P < 0.05$, on the 7th day, ALT in the control group: 819.29 IU/L \pm 79.33 IU/L; in the LEWIS→BN group: 1305.62 IU/L \pm 94.82 IU/L, AST in the control group: 337.82 IU/L \pm 32.17 IU/L; AST in the LEWIS→BN group: 867.75 IU/L \pm 73.97 IU/L); the levels of Th17 related factors IL-17 (the control group: 28.67 pg/mL \pm 2.55 pg/mL, the LEWIS→BN group: 92.36 pg/mL \pm 9.00 pg/mL) and IL-23 (the control group: 26.82 pg/mL \pm 8.17 pg/mL, the LEWIS→BN group: 62.98 pg/mL \pm 12.96 pg/mL) in the peripheral blood were increased dramatically, while the levels of Treg related factor IL-10 (the control group: 76.92 pg/mL \pm 12.87 pg/mL, the LEWIS→BN group: 47.92 pg/mL \pm 7.00 pg/mL) and TGF- β 1

(the control group: $129.47 \text{ pg/mL} \pm 18.37 \text{ pg/mL}$, the LEWIS→BN group: $82.48 \text{ pg/mL} \pm 11.83 \text{ pg/mL}$) were decreased dramatically in the LEWIS→BN group, suggesting the presence of Th17/Treg imbalance in acute rejection. The downregulation of Smad2/3 protein levels had the same trend as TGF- β 1, and the difference between the Lewis→BN acute rejection group and the BN→BN immune tolerance group was statistically significant ($P < 0.05$).

CONCLUSION

IL-17, IL-23, IL-10, and TGF- β 1 take part in acute rejection after orthotopic liver transplantation, causing Treg to Th17 immune deviation, which may be used as a target index in immune tolerance of liver transplantation.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver transplantation; Immune tolerance; Acute rejection; Th17/Treg imbalance

Li RD, Tao YF, Shen CH, Ma ZY, Zhang XF, Zhang QB, Wang ZX. Role of Th17 and Treg cells and Th17/Treg imbalance in immune tolerance in rats after liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3046-3052 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3046.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3046>

摘要

目的

探讨肝移植术后肝组织T淋巴细胞Th17/Treg表达变化和肝移植免疫耐受之间的关系。

方法

以采用改良Kamada二袖套法建立LEWIS→BN原位肝移植大鼠急性排斥反应模型: LEWIS大鼠为供体, BN大鼠为受体, 行原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)。对照组为: BN→BN原位肝移植大鼠耐受模型: BN大鼠为供体, BN大鼠为受体, 行OLT。术后观察大鼠一般情况, 并于第1、3、5及7天分别处死大鼠取肝组织, HE染色观察肝组织结构。检测血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、白介素(interleukin, IL)-17、IL-23、IL-10和转化生长因子- β 1(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)的表达水平。

结果

与对照组比较, LEWIS→BN组各时间点肝功能指标ALT、AST明显上调($P < 0.05$)。对照组第7天ALT: $819.29 \text{ IU/L} \pm 79.33 \text{ IU/L}$; OLT组第7天ALT: $1305.62 \text{ IU/L} \pm 94.82 \text{ IU/L}$; 对照组第7天

AST: $337.82 \text{ IU/L} \pm 32.17 \text{ IU/L}$; OLT组第7天AST: $867.75 \text{ IU/L} \pm 73.97 \text{ IU/L}$; 大鼠第7天外周血Th17相关因子IL-17(对照组: $28.67 \text{ pg/mL} \pm 2.55 \text{ pg/mL}$, OLT组: $92.36 \text{ pg/mL} \pm 9.00 \text{ pg/mL}$)、IL-23(对照组: $26.82 \text{ pg/mL} \pm 8.17 \text{ pg/mL}$, OLT组: $62.98 \text{ pg/mL} \pm 12.96 \text{ pg/mL}$)明显上升, 而Treg相关因子IL-10(对照组: $76.92 \text{ pg/mL} \pm 12.87 \text{ pg/mL}$, OLT组: $47.92 \text{ pg/mL} \pm 7.00 \text{ pg/mL}$)、TGF- β 1(对照组: $129.47 \text{ pg/mL} \pm 18.37 \text{ pg/mL}$, OLT组: $82.48 \text{ pg/mL} \pm 11.83 \text{ pg/mL}$)明显下降, Th17/Treg表达失去平衡。同时, TGF- β 下游Smad2/3蛋白具有跟TGF- β 1相同变化趋势, LEWIS→BN急性排斥组与BN→BN免疫耐受组相比, 差异具有统计意义($P < 0.05$)。

结论

IL-17、IL-23、IL-10、TGF- β 1、Smad2/3参与了同种异体大鼠肝移植急性排斥反应, 引起Treg向Th17的免疫偏移, 可作为治疗大鼠肝移植免疫耐受的靶向指标。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝移植; 免疫耐受; 急性排斥反应; Th17/Treg淋巴细胞

核心提要: 本研究利用近交系大鼠急性肝移植排斥模型(LEWIS→BN), 观察淋巴细胞中Th17/Treg的平衡改变的机理, 研究发现: 与BN→BN组比较, LEWIS→BN组大鼠外周血Th17相关因子[白介素(interleukin, IL)-17, IL-23]明显上升, 而Treg相关因子[IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)]明显下降, 与TGF- β 相关的Smad2和Smad3蛋白也表现下调的趋势, Th17/Treg的平衡向Th17迁移。

李瑞东, 陶一峰, 沈从欢, 马震宇, 张晓飞, 张全保, 王正昕. Th17、Treg及其平衡与大鼠肝移植术后免疫耐受的研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25(34): 3046-3052 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3046.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3046>

0 引言

自美国科学家Starzl在20世纪中期实施了第1例人体原位肝移植以来, 历经几十年的研究和发展, 肝移植技术已经成为治疗各种终末期肝病最有效的方法^[1,2]。尽管肝脏是一个免疫特惠器官, 与其他实质器官相比, 肝移植术后排斥反应的发生率及程度较低。但是肝移植术后的急、慢性排斥反应仍是移植肝脏长期存活的主要障碍^[3,4]。因此, 缓解肝移植术后排斥反应的最好方法

是诱导一种供者特异性的免疫抑制状态, 使移植植物为宿主所接受, 且不影响宿主的其他免疫功能, 即移植免疫耐受^[5]。目前, 随着“外来”免疫抑制剂应用的失败, 人们意识到对排斥反应的最佳治疗方式是诱导性的自发免疫耐受^[6]。

在肝移植术后, 淋巴细胞活化, CD4⁺T细胞进一步分化为1型辅助性T细胞(T helper cells 1, Th1)、2型辅助性T细胞(T helper cells 2, Th2)、Th17和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg细胞)等亚型, 各亚型的T淋巴细胞具有分泌不同细胞因子、调节机体免疫应答和维持机体稳态等多种功能, 在移植免疫中发挥重要作用^[7]。已有研究^[8]证实, Th1向Th2细胞发生免疫偏离是移植耐受的机制之一。而Th17和Treg的关系, 正如Th1和Th2一样, 既可相互对抗, 还可相互转化, 在复杂的细胞因子网络中, 表现出极大的可塑性。此外, 转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)/Smad信号通路调节的Th17/Treg平衡已经成为防治慢性移植性肝病的新途径。近年来Th17/Treg轴在移植免疫调控中的作用倍受关注^[9,10], 但是具体的调控机制尚不明确。本研究利用近交系大鼠急性肝移植排斥模型(Lewis-BN), 观察Th17/Treg的平衡的改变, 研究失衡机制的内在原因, 为肝移植术后的免疫治疗提供新的策略和思路。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 健康♂ 10-12 wk龄LEWIS大鼠24只, 体重220-260 g, 健康♂ 10-12 wk Brown Norway(BN)大鼠72只, 体重200-260 g, 均购自于上海斯莱克实验动物有限责任公司。实验动物合格证号: SCXK(沪)2012-0002大鼠饲养于恒温、非特殊病原菌(SPF)级实验室。给予标准鼠料喂养, 给予12 h昼夜节律, 正常饮水。术前8-12 h禁食。所有操作遵守复旦大学伦理委员会发布的伦理及管理指南。

1.1.2 主要试剂: 5804台式微量高速离心机(德国Eppendorf公司, 编号: 00958); COBAS INTEGRA 400 Plus AU5800系统全自动生化分析仪(瑞士Roche公司); ELISA试剂盒购自美国Active motif公司; 乳酸钠林格液, 肝素钠注射液, 3.5%水合氯醛等试剂均由复旦大学附属华山医院外科提供; 单克隆抗体Smad2、Smad3和内参 β -actin均购自美国CST公司。

1.2 方法

1.2.1 大鼠原位肝移植模型建立及分组: 采用改良的Kamada“二袖套管”法^[11]建立LEWIS→BN大鼠大鼠配对组合的原位肝移植(orthotopic liver transplantation, ROLT)急性排斥反应模型, 以及BN→BN大鼠大鼠配对组合的原位肝移植, 每组6只。手术主要方式分为: (1)从

供鼠(ROLT组是LEWIS大鼠; 耐受组是BN大鼠)获取肝脏; (2)采用套袖管调整取出的肝脏, 作为供肝; (3)对受体大鼠进行开腔手术, 并将供体肝脏植入受体大鼠腹腔内。术后记录受体大鼠的精神情况、活动情况、对外界刺激源反应情况。并于术后第1、3、5、7天, 各取6只处死, 切取脾脏、肝左外叶组织一部分保存于-80℃冰箱, 另一部分以40 g/L甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μ m厚连续切片。抽取下腔静脉血10 mL分两份, 5 mL以Na₂EDTA抗凝后备外周血单核细胞分离, 另5 mL采用不抗凝血静置离心后置于-80℃冻存, 用于后续细胞因子的检测。

1.2.2 大鼠肝组织病理切片: 将40 g/L甲醛固定肝左外叶组织切片。用苏木精-伊红(HE)染色。常规封片、镜检。结果判定以是否具有浸润的T淋巴细胞以及浸润程度和面积计算。

1.2.3 Western blot检测2组大鼠肝组织Smad2、Smad3蛋白表达情况: 组织采用研磨的方法, 加入预冷的含抑制剂的蛋白质抽提试剂, 将获得蛋白在冰上冰浴30 min进行裂解。裂解液于预冷的离心机中14 000 g离心15 min, 弃上清; BCA分析试剂测定蛋白质浓度。50 μ g总蛋白质在SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后, 电转移至PVDF膜, 膜在5% BSA溶液中室温孵育1 h以封闭膜上的非特异结合。封闭过的膜加入一级抗体4℃过夜, 抗原抗体结合。三羟甲基氨基甲烷缓冲盐水(tris buffered saline, TBS)/T洗膜3次, 5 min/次, 再加入辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的二级抗体以结合一级抗体及HRP标记的抗生物素抗体以结合分子量标准, 室温孵育膜1 h, TBS/T洗膜3次, 5 min/次; 同样方法标记鼠单克隆抗 β -actin作对照。洗完膜稍干后, 按1:1加入AB显影液(与二抗HRP结合), 在Bio-Rad的化学发光成像仪上显影。然后分析灰度值, 再进行计算灰度系数比。

1.2.4 血清肝功能检测: 使用全自动生化分析仪分析各时段大鼠血清中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)活性水平。

1.2.5 细胞因子测定: 术后第1、3、5、7天获取肝组织及外周血, 根据ELISA试剂盒说明, 检测各时段外周血中白介素(interleukin, IL)-17、IL-23、IL-10和TGF- β 1的表达水平。每组实验重复3次。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件包处理数据。各组数据采用mean \pm SD表示, 两独立样本均数比较, 采用Independent-Samples *t* test, 不同时点比较采用重复测量方差分析。P<0.05为差异有统计学意义, P<0.01为差异有显著统计学意义。

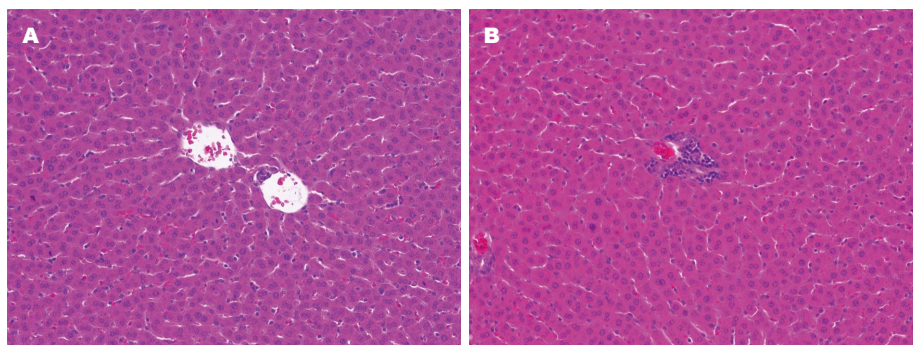
2 结果

2.1 两组大鼠肝组织光学显微镜下T淋巴细胞的浸润情况 BN→BN组大鼠精神尚可, 进食正常, 体重无明显

表 1 肝移植术后血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶变化 ($n = 6$, IU/L)

分组	ALT				AST			
	D1	D3	D5	D7	D1	D3	D5	D7
BN BN	662.45 ± 52.83	700.72 ± 64.48	752.89 ± 70.22	819.29 ± 79.33	334.21 ± 18.23	400.27 ± 35.19	320.86 ± 28.15	337.82 ± 32.17
LEW BN	810.33 ± 27.82	940.28 ± 80.21	1086.52 ± 96.55	1305.62 ± 94.82	372.33 ± 21.38	511.92 ± 50.00	755.64 ± 60.22	867.75 ± 73.97

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

图 1 大鼠肝组织样本在普通光学显微镜下的淋巴细胞浸润情况(HE, $\times 200$). A: BN → BN组大鼠肝组织; B: LEWIS → BN组大鼠肝组织.

变化, 尿色清澈; LEWIS→BN组大鼠精神不振, 体重下降, 尿量减少, 色浑浊. 经HE染色, BN→BN组大鼠肝细胞间仅见少量散在T淋巴细胞浸润, 汇管区有少量T淋巴细胞浸润; LEWIS→BN组大鼠肝组织可见中到重度T淋巴细胞浸润, 病理结果提示为肝实质见明显坏死, 可见中、重度免疫排斥反应(图1).

2.2 术后不同时间点大鼠血清ALT、AST表达情况 术后检测各组大鼠肝功能情况结果显示: BN→BN组大鼠术后各时间点血清ALT、AST水平明显低于LEW→BN组大鼠, 术后第1天, 两组的肝功能无明显差异($P>0.05$); 术后第3天起, LEW→BN组的肝功能出现明显改变, 血清ALT、AST随时间延长而增高, 于第7天达峰值; 而BN→BN组肝功能变化不明显, 两组相比较, 具其显著的统计学差异($P<0.05$, 表1).

2.3 血清IL-17、IL-23、IL-10、TGF- β 1含量变化 将术后第1、3、5和7天收集的外周血标本以ELISA检测两组血清中Th17相关因子(IL-17、IL-23)及Treg相关因子(IL-10、TGF- β 1)浓度的变化. 结果显示术后第1天两组Th17相关因子及Treg相关因子浓度无显著差异($P>0.05$); 但在术后3、5和7 d, LEW→BN组血清中IL-17和IL-23浓度显著高于耐受(BN→BN)组($P<0.05$), 而IL-10、TGF- β 1却相反(图2).

2.4 术后不同时间点两组大鼠肝组织Smad2、Smad3蛋白表达情况 Western blot结果发现: 与BN→BN组比较, LEWIS→BN组大鼠肝组织Smad2、Smad3蛋白术明显

下降. 以内参 β -actin条带的灰密度值为1, Image J图象处理系统分析, 结果显示(图3): 第3、5、7天, Smad2在LEWIS→BN组急性排斥大鼠肝组织的相对灰密度值(0.74 ± 0.07)、(0.72 ± 0.06)、(0.63 ± 0.07)均明显低于BN→BN免疫耐受组(1.15 ± 0.14)、(1.06 ± 0.18)、(1.11 ± 0.17)($P<0.05$, $P<0.01$). 而在第5、7天时, Smad2在LEWIS→BN组急性排斥大鼠肝组织的相对灰密度值(0.63 ± 0.08)、(0.70 ± 0.09)均明显低于BN→BN免疫耐受组(1.10 ± 0.18)、(1.00 ± 0.18)($P<0.05$). 提示Smad2/3蛋白与TGF- β 1保持同向调节作用.

3 讨论

尽管与其他器官移植相比, 移植肝具有一定的免疫特惠性^[12]. 但是肝脏为人体内最大的实质性器官, 含有的免疫细胞和抗原量亦是最多. 其中T淋巴细胞是一种重要的免疫细胞亚群, 能分泌多种细胞因子, 调节机体的免疫应答, 在移植免疫中发挥重要作用^[13,14]. T淋巴细胞按其功能可分为CD4⁺辅助性T细胞(Th), 抑制性T细胞以及CD8⁺杀伤性T细胞(细胞毒性T细胞). 每一亚群的T淋巴细胞能够分泌许多种细胞因子, 这些分泌的细胞因子在信号传递的调控作用下, 导致细胞的活化、增殖和分化^[15]. Th17作为近年发现一种新的CD4⁺T淋巴细胞亚群, 以特异性分泌IL-17A-IL-17F等促炎因子为主要特点^[16]. 通常, IL-17、IL-23的表达水平可作为Th17的风向标; 而Treg细胞发挥免疫调节作用的方式之一

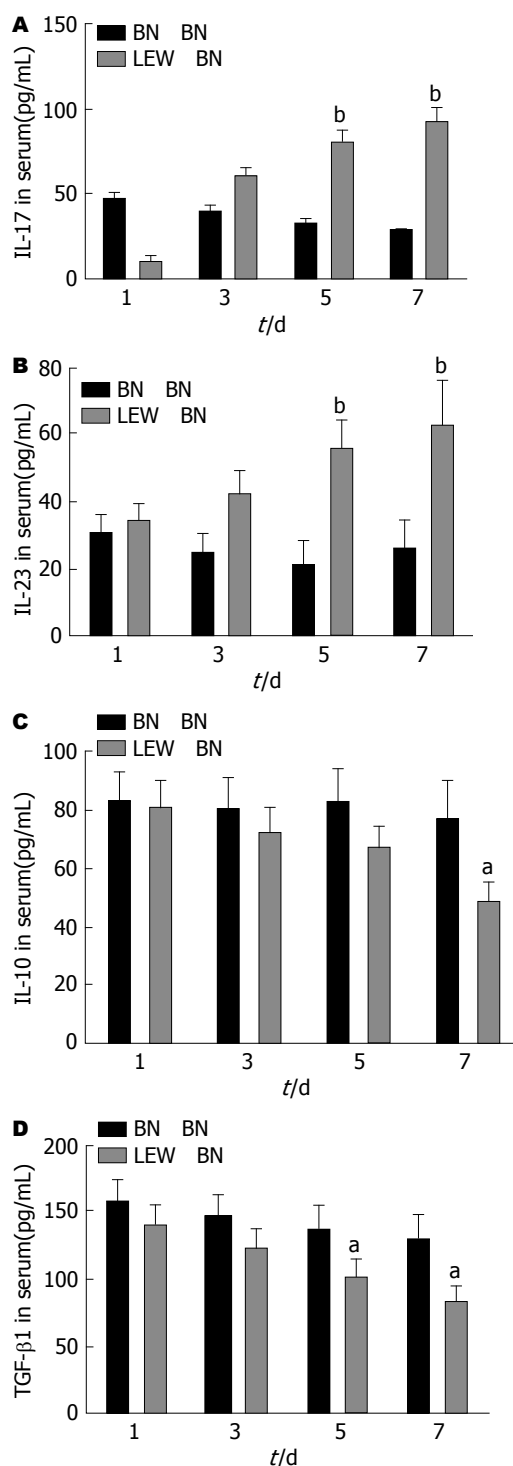


图2 两组大鼠血清IL-17(A)、IL-23(B)、IL-10(C)和TGF-β1(D)动态变化。^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 同期BN BN组; IL: 白介素; TGF-β: 转化生长因子-β。

就是通过分泌IL-10和TGF-β来实现的。在特定条件下, IL-10可诱导CD4⁺CD25⁺Treg细胞的分化, 增强Treg的抑制作用。而TGF-β对免疫功能的抑制作用主要通过以下途径: 抑制免疫效应细胞的增殖、分化和活性以及抑制细胞因子的产生和调节作用^[17]。有研究证实, 通过采

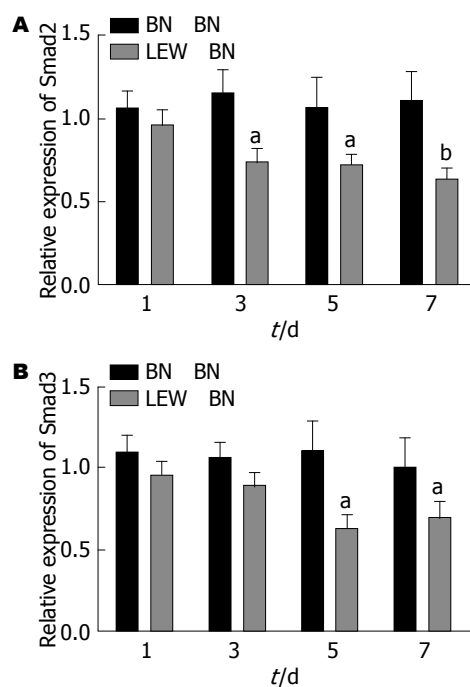


图3 两组大鼠肝组织Smad2(A)、Smad3(B)表达情况。^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 同期BN BN组。

用体外诱导、扩增并分选出CD4⁺CD25⁺Treg回输入受体大鼠, 建立大鼠肝移植免疫耐受的模型的试验中, 耐受组血浆中细胞因子IL-10和TGF-β的表达明显高于排斥组, 提示CD4⁺CD25⁺Treg细胞的免疫抑制作用离不开细胞因子IL-10和TGF-β的参与^[18]。

此外, 与TGF-β关系最为密切的信号通路, 其中最重要就是TGF-β/Smad信号途径。Smad家族包括Smad1-8共8种蛋白, 其中Smad1、2、3、5、8为受体激活型, Smad4是共同伴侣型。Smad6和7为抑制型, 具有抑制受体激活型信号转导的作用。通常, TGF-β与细胞膜表面的II型受体结合, 形成二元复合物, 再与I型受体结合, 形成三元复合物。随后II型受体胞浆区的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶磷酸化的I型受体, 进一步磷酸化下游分子Smad2和Smad3^[19], 激活TGF-β/Smad信号通路。本研究中发现, 与免疫耐受组比较, 急性排斥组大鼠肝组织Smad2、Smad3蛋白术明显下降, 与Th17细胞的分化方向一致。提示Smad2和Smad3在肝移植免疫耐受的过程中与Th17细胞起正调控作用。

与Th1/Th2平衡偏移相似, Th1/Th2/Th17/Treg之间动态平衡偏移也是决定急性排斥反应(acute rejection, AcR)发生与否的重要环节。Th1与Th17细胞主要促进AcR的发生发展, 而Th2/Treg则有利于抑制局部免疫反应^[20]。Th17细胞与Treg细胞都是由CD4⁺T细胞分化而来, 在生理状态下, 两者的分化发育相互制约, 处于

动态平衡. 初始T细胞在TGF- β 诱导下向Treg细胞分化, 而在TGF- β 与IL-6联合作用下, CD4⁺T细胞分化为Th17细胞^[21,22], 说明Th17细胞与Treg细胞相互联系, 且IL-6是CD4⁺T细胞向两者分化方向的关键细胞因子.

有学者^[23]发现肝癌患者较健康者外周血中Treg显著升高, Th17明显减少, 提示Th17细胞与Treg细胞参与了肝癌的发生和发展. 进一步研究发现, Th17/Treg比例在肝癌浸润淋巴细胞中高于非肿瘤浸润淋巴细胞, 且Th17和Treg百分比与肝癌的TNM分期呈直线关系, 说明Th17/Treg与肝癌的发展密切相关, 比例越高, 肝癌分期越晚. 然而Th17/Treg在自体免疫性疾病、炎性疾病及肿瘤发生发展等方面的报道较多^[24-26], 而在肝移植方面较少且缺乏对其机制的深入研究. 因此, 阐明肝移植急性排斥中Th17/Treg何时失衡、如何失衡等均具有重要意义.

本研究证实, 与BN \rightarrow BN免疫耐受模型相比, LEWIS \rightarrow BN肝移植急性排斥反应模型在肝移植后1、3、5、7 d肝功能变化明显, 肝组织出现明显T细胞浸润现象. 与BN \rightarrow BN组比较, LEWIS \rightarrow BN组大鼠外周血Th17相关因子(IL-17、IL-23)明显上升, 而Treg相关因子(IL-10、TGF- β 1)明显下降, 与TGF- β 相关的Smad2和Smad3蛋白也表现下调的趋势. 提示TGF- β /Smad信号通路参与了促进Th17/Treg平衡向Th17偏移的过程. 且肝功能指标AST、ALT随着时间变化明显, 提示肝移植术后急性排斥反应与Th17/Treg平衡密切相关.

总之, 调节IL-17、IL-23、IL-10、TGF- β 1和Smad2/3的表达, 诱导Th17/Treg免疫平衡, 延长受体存活率, 抑制AcR对移植肝的破坏、保护肝功能, 为器官移植诱导免疫耐受的临床治疗, 提供新的思路和途径.

文章亮点

背景资料

目前, 肝移植已经成为治疗终末期肝病的惟一有效方法. 但是移植后的排斥反应是影响移植术后生存率的最主要因素. 因此, 诱导一种持久稳定且无需药物的免疫耐受是迫切需要解决的问题.

研发前沿

肝移植术后, CD4⁺T细胞进一步分化调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和辅助性T细胞(T helper cells, Th)17淋巴细胞亚群, 而Th17/Treg轴在移植免疫调控中的作用倍受关注. 研究Th17/Treg平衡转变可以为防治慢性移植性肝病提供新思路和新途径.

相关报道

张增光等报道, 肝癌患者外周血中Th17/Treg比例在肝癌浸润淋巴细胞中高于非肿瘤浸润淋巴细胞, 提示Th17/Treg平衡的偏移与肝癌的发展密切相关. 但是Th17/Treg平衡的改变在肝移植后急性排斥反应中的报道较少, 而且与转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)/Smad信号通路的相关性及作用机制尚未见报道. 本研究从大鼠肝移植急性排斥反应的模型中研究Th17/Treg与TGF- β 和Smad蛋白的表达情况, 为有进一步明确Th17/Treg平衡偏移的调节机制打下基础.

创新盘点

本研究首次证实TGF- β /Smad信号通路在影响器官移植免疫耐受的过程中对Th17/Treg平衡的影响.

应用要点

现用的免疫抑制药物为非特异免疫抑制, 往往具有毒性和不良反应. 因此, 诱导一种持久稳定且无需药物的免疫耐受是迫切需要解决的问题. 本研究通过Th17/Treg轴偏移机制, 明确“免疫偏离”平衡调节肝移植后各种反应有着重要的科学意义, 并为寻找免疫治疗的靶点提供科学依据.

名词解释

免疫耐受: 机体免疫系统接受某种抗原后产生的特异性免疫无反应状态, 可天然形成, 亦可后天获得;

移植免疫耐受: 免疫系统成熟的受者在没有免疫抑制剂作用下(停用免疫抑制剂1年以上)接受MHC不匹配供者器官移植物的状态, 或称为操作性免疫耐受.

同行评价

本文采用改良Kamada二袖套法建立LEWIS \rightarrow BN原位肝移植大鼠急性排斥反应模型, 从体内水平探讨肝移植术后肝组织T淋巴细胞Th17/Treg表达变化和肝移植免疫耐受之间的关系. 具有一定的新颖性与参考价值.

同行评议者

朱世凯, 副教授, 副主任医师, 电子科技大学附属医院四川省人民医院肝胆胰外科•器官移植中心

4 参考文献

- 1 Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K, Nastou D, Smyrniotis V, Arkadopoulos N. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 906965 [PMID: 24799983 DOI: 10.1155/2014/906965]
- 2 蔡秋程. T淋巴细胞与肝移植免疫耐受. 中国组织工程研究

- 2014; 18: 791-796
- 3 Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 125-137 [PMID: 24686540 DOI: 10.1016/S1499-3872(14)60023-0]
- 4 Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation—from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 79-89 [PMID: 23229329 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.225]
- 5 石炳毅, 许晓光. 器官移植免疫耐受的研究热点追踪. *临床泌尿外科杂志* 2016; 31: 863-867
- 6 Oo YH, Sakaguchi S. Regulatory T-cell directed therapies in liver diseases. *J Hepatol* 2013; 59: 1127-1134 [PMID: 23727305 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.034]
- 7 朱杰昌, 朱理玮. 移植免疫耐受诱导途径的研究进展. *山东医药* 2013; 53: 92-94
- 8 Hu A, Li Q, Shi H, Tai Q, Wu L, Xiong J, Fu B, He X. Donor-derived bone marrow transfusion produces mixed chimerism and promotes a Th2 shift in Th1/Th2 balance in rat heterotopic small bowel transplantation. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 988-994 [PMID: 22954489 DOI: 10.1016/j.dld.2012.08.002]
- 9 吴涯昆, 龚建平. Kupffer细胞在肝移植术后免疫耐受调控过程中的作用. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 2035-2038
- 10 Tian Y, Wang J, Wang W, Ding Y, Sun Z, Zhang Q, Wang Y, Xie H, Yan S, Zheng S. Mesenchymal stem cells improve mouse non-heart-beating liver graft survival by inhibiting Kupffer cell apoptosis via TLR4-ERK1/2-Fas/FasL-caspase3 pathway regulation. *Stem Cell Res Ther* 2016; 7: 157 [PMID: 27788674 DOI: 27788674/10.1186/s13287-016-0416-y]
- 11 张莹, 别平, 石承先, 张玉君, 吴乔, 李昆. "二袖套法"制备大鼠原位肝移植模型的方法改进. *消化外科* 2005; 4: 444-446.
- 12 时军, 吴勤荣, 罗文峰, 王永刚. 大鼠原位肝移植模型的建立. *中国组织工程研究* 2012; 16: 761-765
- 13 王琳, 窦科峰. T淋巴细胞与肝移植免疫. *国外医学: 外科学分册* 2005; 32: 339-342
- 14 Qi H, Chen G, Huang Y, Si Z, Li J. Foxp3-modified bone marrow mesenchymal stem cells promotes liver allograft tolerance through the generation of regulatory T cells in rats. *J Transl Med* 2015; 13: 274 [PMID: 26293578 DOI: 10.1186/s12967-015-0638-2]
- 15 Dong JY, Yin H, Li RD, Ding GS, Fu ZR, Wu YM, Wang ZX. The relationship between adenosine triphosphate within CD4(+) T lymphocytes and acute rejection after liver transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25: E292-E296 [PMID: 21470308 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01429.x]
- 16 孔剑, 向晓星. Th17、Treg及其平衡在肝癌治疗中的意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 4151-4155 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4151]
- 17 Chen L, Zheng L, He W, Qiu M, Gao L, Liu J, Huang A. Cotransfection with IL-10 and TGF- β 1 into immature dendritic cells enhances immune tolerance in a rat liver transplantation model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G575-G581 [PMID: 24503768 DOI: 10.1152/ajpgi.00283.2013]
- 18 肖江卫, 刘紫麟, 叶鹏程, 罗雅军, 符致明, 魏寿江. 低剂量西罗莫司协同CD4+CD25+T-reg诱导大鼠肝移植免疫耐受的实验研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2015; 9: 2708-2712
- 19 陈细明, 廖贤平. TGF- β /Smad信号通路与慢性移植性肾病的研究进展. *医学综述* 2017; 13: 46-48
- 20 Böttcher JP, Knolle PA, Stabenow D. Mechanisms balancing tolerance and immunity in the liver. *Dig Dis* 2011; 29: 384-390 [PMID: 21894009 DOI: 10.1159/000329801]
- 21 Li P, Spolski R, Liao W, Leonard WJ. Complex interactions of transcription factors in mediating cytokine biology in T cells. *Immunol Rev* 2014; 261: 141-156 [PMID: 25123282 DOI: 10.1111/imr.12199]
- 22 Martin F, Apetoh L, Ghiringhelli F. Controversies on the role of Th17 in cancer: a TGF- β -dependent immunosuppressive activity? *Trends Mol Med* 2012; 18: 742-749 [PMID: 23083809 DOI: 10.1016/j.molmed.2012.09.007]
- 23 张增光, 秦鸣放. 肝癌患者外周血Treg、Th17百分比及IL-17水平观察. *山东医药* 2015; 55: 37-38
- 24 Fasching P, Stradner M, Graninger W, Dejaco C, Fessler J. Therapeutic Potential of Targeting the Th17/Treg Axis in Autoimmune Disorders. *Molecules* 2017; 22: pii E134 [PMID: 28098832 DOI: 10.3390/molecules22010134]
- 25 Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 668-677 [PMID: 24418308 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.12.004]
- 26 Wang X, Wang L, Mo Q, Dong Y, Wang G, Ji A. Changes of Th17/Treg cell and related cytokines in pancreatic cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 5702-5708 [PMID: 26191284]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具有科学性、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.

水化疗法在强化CT造影剂排泄中的应用

齐茸茸, 田 丽, 韩宇欣

齐茸茸, 天津医科大学第三中心临床学院 天津市 330071

田丽, 天津市第三中心医院护理部 天津市 330071

韩宇欣, 天津市第三中心医院CT室 天津市 330071

齐茸茸, 主管护师, 主要从事肝胆外科专科护理的研究。

作者贡献分布: 课题设计由田丽完成; 研究过程与试剂的提供由齐茸茸与韩宇欣共同完成; 数据分析与论文写作由齐茸茸与田丽共同完成。

通讯作者: 田丽, 主任护师, 硕士生导师, 330071, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院护理部. szxhlb@126.com
电话: 022-84112219

收稿日期: 2017-09-26

修回日期: 2017-11-06

接受日期: 2017-11-10

在线出版日期: 2017-12-08

Application of hydration therapy in promoting excretion of CT contrast agent

Rong-Rong Qi, Li Tian, Yu-Xin Han

Rong-Rong Qi, Third Center Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 330071, China

Li Tian, Department of Nursing, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 330071, China

Yu-Xin Han, CT Room, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 330071, China

Correspondence to: Li Tian, Chief Nurse, Department of Nursing, Tianjin Third Central Hospital, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 330071, China. szxhlb@126.com

Received: 2017-09-26

Revised: 2017-11-06

Accepted: 2017-11-10

Published online: 2017-12-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of different drinking water volume on the excretion of contrast media after computed tomography (CT), so as to find suitable hydration dose, accelerate the excretion of contrast agent in the body, reduce the risk of contrast agent to human body, and ensure the clinical safety of patients.

METHODS

A self-controlled study was conducted on 200 pancreatic cancer patients after contrast enhanced CT. They were divided into four groups ($n = 50$ each) and given 1000, 1500, 2000, and 2500 mL of drinking water within 3 h, respectively (groups 1, 2, 3, and 4). The urine specimens were collected before enhanced CT and at 2, 4, 6, 8, 10, 12, and 14 h after enhanced CT. The urine specimens were scanned by CT, and CT values were compared to observe the elimination of contrast agent from the body.

RESULTS

The excretory rates of the four groups of patients after hydration therapy were significantly different ($\chi^2 = 29.14$, $P < 0.01$), and there was a significant difference between groups 2 and 3 ($\chi^2 = 8.58$, $P < 0.01$), but not between groups 1 and 2 ($\chi^2 = 1.6$, $P > 0.01$) or between groups 3 and 4 ($\chi^2 = 0.21$, $P > 0.01$). With regard to the comfort level of the stomach, there was a significant difference only between groups 3 and 4 ($\chi^2 = 5.01$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Drinking 2000 mL of water within 3 h after enhanced CT can accelerate the excretion of contrast medium from the body, thereby reducing the risk of accumulation of contrast media in the human body, guaranteeing the medical safety, and increasing patient satisfaction.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hydration therapy; Enhanced CT; Elimination of contrast agent; Correlation study

Qi RR, Tian L, Han YX. Application of hydration therapy in promoting excretion of CT contrast agent. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3053-3059 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3053.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3053>

摘要

目的

探讨水化疗法中不同饮水量对强化计算机断层扫描(computed tomography, CT)后造影剂排泄的影响, 寻求适宜的水化剂量, 加速造影剂在体内的排泄, 降低造影剂对人体产生风险, 保证患者临床安全。

方法

选择符合条件的200例患者, 按随机数字表分为4组, 每组50例, 实施规范化的口服水化护理方案: 强化CT后3 h定时、定量饮水, 即在3 h内分别饮水1000、1500、2000、2500 mL, 然后留取: 强化CT前、强化CT后2、4、6、8、10、12、14 h共8个时间点的尿标本, 用CT进行扫描, 通过对比CT值, 观察造影剂排泄情况。

结果

4组胰腺癌的患者水化疗法后对造影剂的排泄率有显著差异($\chi^2 = 29.14, P < 0.01$), 第2组与第3组比较($\chi^2 = 8.58, P < 0.01$), 差异具有统计学意义, 第1组与第2组比较($\chi^2 = 1.6, P > 0.01$), 第3组与第4组比较($\chi^2 = 0.21, P > 0.01$)均没有统计学意义。从胃部舒适度来看, 仅第3组与第4组($\chi^2 = 5.01, P < 0.05$)具有统计学意义, 水化剂量2000 mL比2500 mL组引起胃部不适率较低。故3 h内的水化剂量2000 mL使造影剂的排泄率显著优于其他组, 而胃部舒适度较好。

结论

在强化CT后3 h内口服水化剂量2000 mL可以加速造影剂在体内的排泄, 从而减低造影剂对人体产生的风险, 保障患者安全。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 水化疗法; 强化CT; 造影剂排泄; 应用性研究

核心提要: 口服水化治疗是临床最常用的减少造影剂不良反应的方法, 但水化剂量、时间等尚缺乏明确的规范。本研究对200例胰腺癌患者3 h内4种不同口服水化剂量进行观察, 得出: 强化计算机断层扫描后3 h内口服水化剂量2000 mL可在造影后14 h将造影剂的排泄率提高到94%。

齐茸茸, 田丽, 韩宇欣. 水化疗法在强化CT造影剂排泄中的应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(34): 3053-3059 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3053.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3053>

0 引言

随着医学影像学的发展, 放射诊断技术的广泛应用, 介入治疗的不断深入, 造影剂的使用也越来越广泛。由于造影剂的高渗性、化学毒性和电荷等因素, 再加上给药方式、注射剂量、注射速度以及患者存在着的个体差异, 在应用过程中及用后会出现不良反应, 特别是导致的肾功能损害及过敏性休克, 甚至有患者死亡的报道。在临床药物所致的急性肾功能衰竭的因素中, 造影剂仅次于抗生素, 位居第2^[1]。近年来, 国内外不断报道碘海醇所导致的不良反应: 过敏反应、造影剂肾病等^[2]。造影剂在机体的停留时间越长, 发生不良反应的几率越大。因此减低造影剂在体内存留时间尤为重要。目前被广泛接受的有效减少造影剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN)发生率的方法: 水化治疗^[3]。水化疗法主要包括口服饮水法、碳酸氢钠水化、0.9%氯化钠注射液水化以及碳酸氢钠联合0.9%氯化钠注射液水化等^[4]。目前, 预防CIN药物方面研究较少, 已知药物预防CIN主要机制^[5]有两点: (1)扩张血管类(如茶碱类、前列地尔、钙通道阻滞剂等); (2)抗氧化类(如维生素C、他汀类、N-乙酰半胱氨酸等)。其中经口水化治疗(即饮水)因其简便、有效和不良反应小逐渐成为临床最常用的水化治疗方法^[6]。通过口服水化治疗来促进造影剂的排泄在临床应用上越来越广泛, 但水化剂量、时间等尚缺乏统一标准, 缺乏明确的规范。本研究对消化系统疾病(胰腺癌)的患者3 h内4种不同口服水化剂量进行观察, 以寻找适宜的口服水化疗法来加速体内造影剂的排泄, 减低造影剂对人体产生不良反应, 利于开展护理工作, 保证患者临床安全。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象: 2016-03/2016-12在天津医科大学三中心肝胆外科住院并应用造影剂行强化计算机断层扫描(computed tomography, CT)的胰腺癌患者200例, 其中男108例, 女92例, 平均年龄57.58岁±9.28岁。入选标准: (1)肝、肾功能均在正常范围内; (2)排除糖尿病、高血压患者; (3)知情同意; (4)造影剂选用: 全部选用上海博莱科信谊药业有限责任公司生产的统一规格: 50 mL/瓶的碘帕醇; (5)1 wk内无重复使用造影剂的记录。排除标准: (1)精神障碍无法配合研究; (2)心、肝、肾功能异常; (3)孕妇。沟通、理解障碍, 无法配合完成口服水化的患者。资料收集: 参与本研究的人员: CT室的医技人员、

表 1 4组患者的一般资料的比较 ($n = 200$)

分组	第1组	第2组	第3组	第4组	χ^2 值	P值
<i>n</i>	50	50	50	50		
年龄(岁)					9.471	>0.05
30-39	1	0	1	1		
40-49	3	2	5	2		
50-59	6	3	7	3		
60-69	34	35	32	28		
70-80	6	10	5	11		
性别					3.704	>0.05
男	25	23	28	32		
女	25	27	22	18		
文化程度					4.587	>0.05
文盲	5	3	6	1		
小学	40	41	39	43		
初中	5	6	5	7		
诊断					8.605	>0.05
胰 I	5	6	1	3		
腺 II	41	42	45	39		
癌 III	4	2	4	8		

病房的医生、护士. 研究小组人员在实验前向患者讲解本研究的意义、内容、方法并签订了知情同意书. 在阅读相关文献及专家指导的基础上, 根据临床工作经验及本研究特点自行设计出一般资料收集表, 其中包括患者姓名、性别、年龄、文化程度, 疾病分型共200份(表1).

1.2 方法

1.2.1 分组及不同水化量: 按随机数字表法分为4组, 每组50例. 有研究^[7-9]表明, 护士要通过与患者及家属的主动交流、健康教育宣传册的发放或是采取集中授课和阶段式个别强化教育方式相结合等多种方式, 这样能舒缓患者的心理压力, 减轻其疑虑, 取得患者及家属的配合, 增强患者的依从性. 因此每组均于检查前实施心理护理: (1)详细了解患者的情况, 认真询问用药史、过敏史、家族史; (2)通过多种方式与患者及家属的主动交流、让患者理解使用造影剂的目的、意义、可能出现的并发症, 消除对其紧张、焦虑、恐惧心理; (3)指导患者配合技术人员, 保持体位不动、平静呼吸、屏气等. 以取得患者的信任, 稳定其情绪. 患者检查后立即开始口服水化疗法, 3 h内第1组口服水化剂量1000 mL, 具体操作为: 每1.5 h饮用1次, 500 mL/次; 第2组口服水化剂量1500 mL, 具体操作为: 每1 h饮用1次, 500 mL/次; 第3组口服水化剂量2000 mL, 具体操作为: 每1 h饮用1次, 667 mL/次; 第4组口服水化剂量2500 mL, 具体操作为: 每1 h饮用1次, 833 mL/次; 记录患者喝水量及时间.

1.2.2 仪器和造影剂的使用: 在增强CT检查中所使用的仪器是西门子第二代双源CT. 使用统一厂家生产的规

格50 mL的非离子型造影剂: 碘帕醇, 平均剂量为100 mL (1.5 mL/kg计算造影剂的剂量). 利用高压注射器静脉推注, 注射速度为3.0 mL/s.

1.2.3 标本采集: 在采集前1 d医生开具尿标本化验单, 护士提供收集的容器和书面说明, 如外阴或生殖器的清洁方法、留中段尿等, 并在试管做好标记. 注意有无尿道邻近器官或组织出血, 如有无痔疮、肛裂出血, 女性有无月经或阴道出血, 同时避免白带污染. 为避免部分结晶(草酸结晶、非晶形尿磷酸盐结晶、尿酸结晶等)对检查结果的影响, 建议前一晚饮食以清淡为主.

1.2.4 操作方法: 本研究造影后的14 h造影剂的排泄情况. 故在造影前、造影后2、4、6、8、10、12、14 h一共8个时间点, 每个时间点均让患者去卫生间留取尿标本, 把尿标本分别标记成1、2、3、4、5、6、7、8号, 然后把标记好的尿标本进行CT扫描, 确定CT值. 这是因为本研究应用造影剂碘帕醇, 是一种单纯的渗透性利尿剂, 具有高度水溶性, 低血浆蛋白结合等特点, 进入血液后, 剂量的98%以上经由肾小球滤过排出^[10]. 碘帕醇清除半衰期约为20-100 min, 注射后3 h内清除约60%的剂量, 24 h内以原状在尿液中排出的近乎百分之百^[11], 故通过尿中造影剂的含量判断体内造影剂残存情况. CT增强扫描是指经静脉注入非离子型造影剂后再进行扫描, 增强后血管和血管丰富的器官或病变组织密度增高, 以致病变显示更为清楚. CT值系CT扫描中X线衰减系数的单位, 用于表示图像中物质组织线性衰减系数(吸收系数)的相对值. 如果与强化CT造影前尿标本的CT值相同, 即为基本排泄干净.

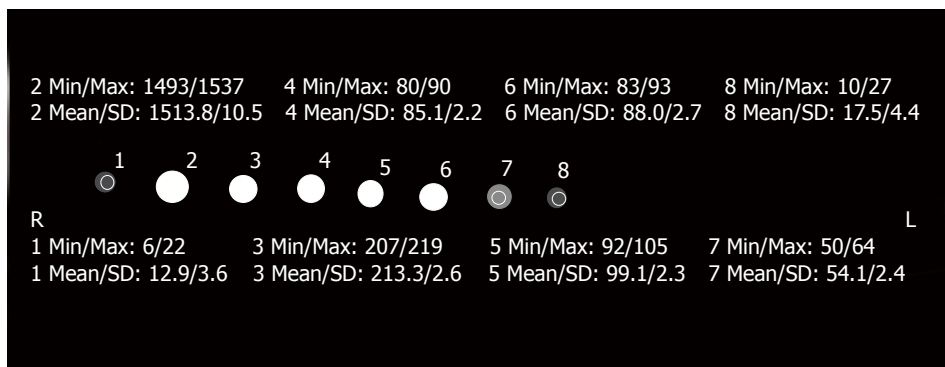


图 1 尿标本CT切面图. 图为患者造影前、造影剂后2、4、6、8、10、12、14 h共8个时间点的尿标本CT切面图. 亮度不同造影剂的含量不同, 根据CT值来判断造影剂的排泄情况.

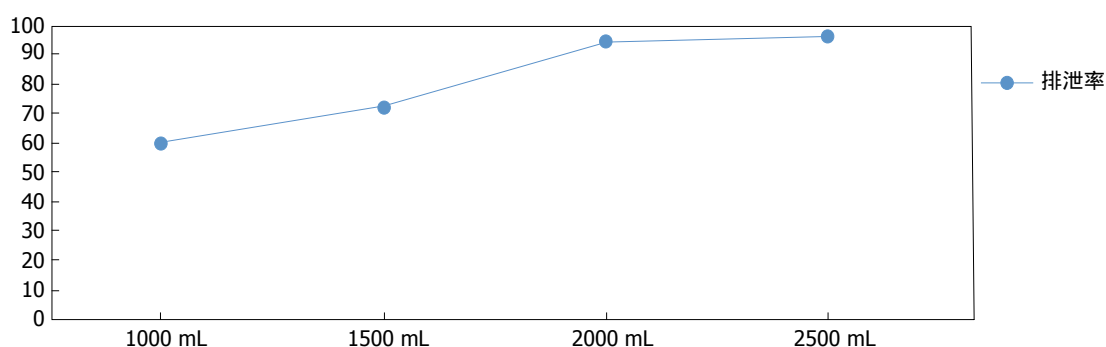


图 2 与造影剂排泄率的关系(直观图).

1.2.5 观察指标: (1)排泄率; (2)通过尿液横截面的亮度, 确定尿液的CT值, 来判断造影剂排泄的情况; (3)胃肠道症状: 记录患者检查后3 h内出现腹胀、恶心、呕吐等胃肠道不适症状的例数.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行数据分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 强化CT后造影剂在体内的排泄情况 CT值越大表示密度越大. 从图1可知1、2、3、4、5、6、7号尿标本CT值分别为12.9、1513.8、213.3、85.1、99.1、88.0、54.1. 8号标本的CT值降至17.5与1号12.9的CT值接近. 按照此研究方法第1组患者基本排泄完的时间为 $19.0 \text{ h} \pm 4.5 \text{ h}$, 第2组为 $17.0 \text{ h} \pm 3.8 \text{ h}$, 第3组为 $14.0 \text{ h} \pm 3.1 \text{ h}$, 第4组为 $14.0 \text{ h} \pm 1.5 \text{ h}$ (图1).

2.2 强化CT后不同的水化剂量与造影剂排泄率的关系 由表1可知, 4组患者的性别、年龄、文化程度等没有统计学差异. 由表2可知, 4组造影剂的排泄率有显著差异($\chi^2 = 29.14, P<0.01$), 第2组与第3组比较($\chi^2 = 8.58, P<0.01$), 差异具有统计学意义, 其他组均没有统计学意义, 说明适宜的口服水化剂量, 有利于造影剂排泄. 由图2可看出随着患者口服水化剂量的增加, 造影剂的

排泄率呈逐渐上升的趋势, 且在2000 mL时上升最为明显, 2000 mL之后趋于平稳.

2.3 强化CT后不同的饮水量胃部舒适度也不同 从胃部舒适度来看, 仅第3组与第4组差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.01, P<0.05$), 而其他相邻各组之间, 均 $P>0.05$, 差异没有统计学意义, 可见患者饮水2500 mL引起胃部不适率最高(表3).

3 讨论

强化CT造影剂增强扫描, 可将患者病变部位予以清晰显示, 医护人员从而能够正确掌握患者病情, 在临床治疗中极有价值, 但使用造影剂常常会出现过敏反应, CIN等不良反应, 对于以上不良反应, 目前尚无较理想的治疗药物, 临床上常常采用水化疗法来预防, 因水化方式中饮水疗法有以下几个优点: (1)安全、实用; (2)简便、有效; (3)在护理工作上具有可操作性; (4)患者的依从性高. 故选择通过口服补液的方式对应用造影剂后的患者进行水化治疗. 邹丽娟等^[12]认为, 预防造影剂不良反应检查后应叮嘱患者多饮水, 这也与目前水化疗法的可促进造影剂的排泄相一致. 本研究比较4组胰腺癌的患者接受强化CT后使用4种不同饮水量对造影剂排泄影响结果显示: 饮水量2000 mL组的

表 2 3 h内的饮水量与造影剂的排泄率之间的关系 ($n = 200$)

分组	饮水(mL)	总例数(次)	排泄干净(次)	排泄(%)	χ^2 值	P值
第1组	1000	50	30	60	29.14	<0.01
第2组	1500	50	36	72		
第3组	2000	50	47	94		
第4组	2500	50	48	96		

表 3 4组引起胃部不适的比较

分组	饮水(mL)	总数(次)	不适(次)	不适(%)	χ^2 值	P值
第1组	1000	50	0	0	5.01	<0.05
第2组	1500	50	1	2		
第3组	2000	50	2	4		
第4组	2500	50	9	18		

排泄率高于其他组, 这表明患者强化CT后3 h内采用饮水2000 mL可有效提高造影剂的排泄率, 降低在体内存留的时间, 减少不良发应的发生, 保证患者临床安全, 构建和谐医患关系。

3.1 造影剂在体内随时间不同排泄速度不同 造影剂在3 h内排出大部分代谢产物, 理论上认为3 h内保证足够的饮水量和尿量非常重要。注射造影剂后立即水化治疗, 保证患者排尿时间与造影剂排泄时间相一致, 及时降低造影剂在体内停留, 减少对肾小管细胞造成的不良反应, 故研究3 h内的强化饮水。从图1可知, 可以看出造影剂的排泄速度随时间的不同而不同。2号尿标本的CT值为1513.8, 以后逐渐降低, 8号CT值与1号CT值接近, 此时造影剂基本排泄完毕。可见造影后2 h造影剂排泄速度最快, 在4-12 h排泄速度然后逐渐减慢, 14 h基本排泄完毕。

3.2 适宜的饮水量有利于造影剂的排泄率 随着介入治疗和造影检查的普及, 造影剂的广泛应用, CIN的发病率也有所增高。目前CIN发病机制尚未完全明确, 并无肯定有效的治疗方法, 重点在于预防。其中水化治疗是目前公认的有效预防CIN的基本措施。其作用在于对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 减轻球管反馈, 降低肾小管中的造影剂浓度, 减缓肾脏血管的收缩, 利用短时间内大量饮水会形成低渗稀释尿的作用, 增加尿量^[13], 防止肾小管内结晶形成, 从而促进造影剂的排泄, 减少造影剂毒性。薛鸿群等^[14]观察水化治疗降低老年人冠状动脉介入治疗后CIN的疗效显著。高瑞雪等^[15]研究中指出了冠状动脉介入术后3 h内强化饮水可减少造影剂相关肾损伤。倪钧等^[16]研究也指出, 造影剂在机体的停留时间延长, 可进一步增加造影剂的肾毒性, 因此通过水化疗法降低造影剂在体内的存留的时间十分必要。

表2中第2组与第3组比较($\chi^2 = 8.58, P < 0.01$), 该结果表明造影剂的排泄率与饮水量有关, 随着水化疗法剂量的增加, 造影剂排泄率越高。即在14 h时排泄干净的人数越来越多, 即排泄率随饮水量的增加而提高。这是因为强化CT造影后大量补液可以减轻造影剂引起的一过性渗透性利尿, 从而减轻造影剂对肾小管的损伤。本研究的结果与国内文献报道3 h内强化饮水可以很好的预防CIN, 降低造影剂发生不良反应的风险相一致。图2表明2000 mL组的排泄率高达94%, 以后的排泄率趋于平稳。这与冷敏等^[17]的研究结果: 术后鼓励患者饮水, 24 h饮水应超过1500 mL相一致。这也与王书彩等^[18]研究中的结论“造影剂对老年患者肾功能有一定损害, 防止CIN的发生, 检查后强化3 h内饮水方便可行值得推广”相一致。由图2可看出随着口服水化剂量的增加, 造影剂的排泄率在2000 mL时上升最为明显, 2000 mL之后趋于平稳。本研究表明强化CT后患者在3 h内饮水量2000 mL, 使造影剂排泄率最高。

3.3 不同的口服水化方案胃肠道反应也不同 2006-2010年胰腺癌连续位居我国恶性肿瘤死亡前10位^[19-23], 成为中国居民恶性肿瘤死亡率较高的癌种之一。胰腺癌病因较为复杂, 除了遗传因素外, 其发病因素还与吸烟、肥胖、饮食、慢性胰腺炎等均有相关性^[24-27]。因此胰腺癌患者在水化剂量上需求较大。由于患者饮水习惯不同, 患者对“适量多饮水”的理解也不同, 部分患者短时间大量饮水, 引起胃部胀满、恶心甚至呕吐^[7,28]。因此合理水化方案十分重要^[29]。从表3可以看出第3组与第4组比较($\chi^2 = 5.01, P < 0.05$), 第3组的胃肠道反应情况比第4组少。这是因为第4组饮水量比较大, 部分患者短时间大量饮水, 引起胃部胀满、恶心甚至呕吐等胃肠道反应比较多, 而一些肥胖的胰腺癌患者则胃肠道反应较少。

本研究发现, 强化CT后患者在3 h内不同饮水量在造影后14 h的排泄率上有统计学差异, 其中以2000 mL组差异最为显著. 根据研究结果, 我们认为对于强化CT检查后患者, 应指导患者在3 h内增加饮水量达到2000 mL, 可有效的加速造影剂在体内的排泄^[30], 又引起的胃肠道反应较少, 从而减少造影剂在体内存在的时间, 减低对人体产生的风险, 保障患者安全, 促进医患和谐, 进而提高护理水平, 值得临床大力推广.

文章亮点

背景资料

随着胰腺癌患者的发病率越来越高, 造影剂的使用越来越广泛. 而造影剂应用过程中的不良反应已有很多报道, 特别是使用后导致的肾功能损害及过敏性休克. 目前被广泛接受的有效减少造影剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN)发生率的方法是经口水化治疗, 因其简便、有效和不良反应小逐渐成为临床最常用方法, 但是口服水化的剂量、时间等尚缺乏统一标准和明确的规范. 本研究对200例消化系统疾病(胰腺癌)的患者3 h内4种不同饮水量进行观察, 以寻找适宜的水化剂量加速体内造影剂的排泄, 减低造影剂对人体产生不良反应, 利于开展护理工作, 保证患者临床安全.

研发前沿

受研究条件的限制, 造影剂是否在体内存在, 最准确指标是血化验, 但是目前没有相应的化验仪器和试剂, 尿碘化剂没有开展. 本研究通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)扫描尿标本后的CT值验证造影剂是否存在, 只能说明在影像学中不存在. 如何准确、及时的诊断和评估体内造影剂的存在, 仍需进一步探索、证实.

相关报道

祁丽丽认为水化疗法对冠状动脉介入手术并发CIN的护理预防中, 其作用在于对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 减轻球管反馈, 降低肾小管中的造影剂浓度, 减缓肾脏血管的收缩, 利用短时间内大量饮水会形成低渗稀释尿的作用, 增加尿量, 防止肾小管内结晶形成, 从而促进造影剂的排泄, 减少造影剂毒性.

创新盘点

多项研究报道尚未对水化时机、速度、途径等作出明确界定. 本研究在强化CT后3 h内使用口服水化疗法, 给予定量2000 mL, 可以加速造影剂在体内的排泄, 从而减低造影剂对人体产生的风险, 保障患者安全. 通过对造影剂及口服水化疗法发病机制认识的提高, 提出

新途径、新见解.

名词解释

CT增强扫描: 指经静脉注入非离子型造影剂后再进行扫描, 增强后血管和血管丰富的器官或病变组织密度增高, 以致病变显示更为清楚; CT值: CT扫描中X线衰减系数的单位, 用于表示图像中物质组织线性衰减系数(吸收系数)的相对值, CT值越大表示密度越大; 排泄率: 指排泄造影剂干净的人数除以总例数.

同行评价

本文研究水化疗法在强化CT造影剂排泄中的应用, 有一定的实用性, 研究方法较科学, 研究结果对临床实践有一定的指导意义.

同行评议者

马燕兰, 主任护师, 解放军总医院护理部兼第一附属医院护理部; 俞静娴, 副主任护师, 复旦大学附属中山医院肝外科

4 参考文献

- 1 Syed MH, Khandelwal PN, Thawani VR, Katare SS. Efficacy of Atorvastatin in Prevention of Contrast-induced Nephropathy in High-risk Patients Undergoing Angiography: A Double-blind Randomized Controlled Trial. *J Pharmacol Pharmacother* 2017; 8: 50-53 [PMID: 28706398 DOI: 10.4103/jpp.JPP_156_16]
- 2 余能伟, 郭富强, 吴文斌, 杨友松, 谢彦, 陈凯, 孙红斌. 脑血管造影(DSA)术后碘海醇脑病的临床及2年随访. *成都医学院学报* 2012; 7: 192-194
- 3 邹古明, 颜红兵. 造影剂肾病的诊断与治疗现状. *中国介入心脏病学杂志* 2005; 13: 194-196
- 4 殷睿宏. 水化治疗预防造影剂肾病的现状及护理进展. *中华护理杂志* 2013; 48: 1133-1135
- 5 Nieto-Ríos JF, Salazar WA, Sánchez OM, Ortega JL, Caro JI, Aristizabal JM, Higuera LM, García AG, Barragán FA. Prevention of contrast induced nephropathy with sodium bicarbonate (the PROMEC study). *J Bras Nefrol* 2014; 36: 360-366 [PMID: 25317619 DOI: 10.5935/0101-2800.20140051]
- 6 高瑞雪. 不同年龄冠状动脉介入术后患者水化治疗预防造影剂肾病效果观察. *护理学杂志* 2009; 24: 25-27
- 7 Nough H, Eghbal F, Soltani M, Nejafi F, Falahzadeh H, Fazl H, Sheikhvatan M. Incidence and Main Determinants of Contrast-Induced Nephropathy following Coronary Angiography or Subsequent Balloon Angioplasty. *Cardiorenal Med* 2013; 3: 128-135 [PMID: 23922553 DOI: 10.1159/000351981]
- 8 陈霞. 冠脉介入诊疗并发造影剂肾病的预防护理. *天津护理* 2010; 18: 88-89
- 9 金丽英, 黄丽华, 刘瑶. 阶段式强化教育对造影剂相关性肾损伤水疗依从性的影响. *吉林医学* 2010; 31: 1088-1089
- 10 吴恩惠, 贺能树. 经肾肝排泄的水溶性碘造影剂. *国外医学临床放射学分册* 1982; 3: 130-131
- 11 刘琼. 非离子型造影剂在CT增强扫描中不良反应的防治与护理研究. *世界最新医学信息文摘* 2015; 15: 199-200
- 12 邹丽娟, 花焱. CT增强扫描中造影剂过敏反应及防治体会. *海军总医院学报* 2011; 24: 121-122
- 13 祁丽丽. 水化疗法对冠状动脉介入手术并发造影剂肾病的护理预防. *护理园地* 2014; 8: 287-288

- 14 薛鸿群, 陈亚君, 侯爱琴. 水化治疗对老年人冠状动脉介入治疗后造影剂肾病的防治. 中国实用医刊 2011; 38: 107-108
- 15 高瑞雪, 李明子. 术后不同饮水方法对冠状动脉介入术后造影剂相关肾损伤的效果及护理. 中华护理杂志 2009; 44: 293-296
- 16 倪钧, 沈卫峰, 张瑞岩, 张奇, 张宪, 郑爱芳. 非离子型造影剂在肾动脉介入治疗中安全性研究. 介入放射学杂志 2004; 13: 137-138
- 17 冷敏, 龚超. 加强水化预防介入治疗并发造影剂肾病的护理. 实用全科医学 2007; 5: 90-91
- 18 王书彩, 王亚芹, 孙芳毅, 朱希燕, 郝巧. 水化治疗对增强CT检查高龄老年患者肾功能的影响及护理. 护理实践与研究 2010; 7: 9-10
- 19 Fietz T, Zahn MO, Köhler A, Engel E, Frank M, Kruggel L, Jänicke M, Marschner N; TMK-Group (Tumour Registry Breast Cancer). Routine treatment and outcome of breast cancer in younger versus elderly patients: results from the SENORA project of the prospective German TMK cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2017; Oct 13. [Epub ahead of print] [PMID: 29030786 DOI: 10.1007/s10549-017-4534-8]
- 20 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 雷正龙, 李光琳, 邹小农, 赵平. 中国肿瘤登记地区2007年肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2011; 20: 162-169
- 21 郑荣寿, 张思维, 吴良友, 李光琳, 赵平, 赫捷, 陈万春. 中国肿瘤登记地区2008年恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 1-12
- 22 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 赵平, 吴良友, 李光琳, 赫捷. 中国2009年恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2013; 22: 2-12
- 23 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Zeng H, Zou X, He J. Annual report on status of cancer in China, 2010. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 48-58 [PMID: 24653626 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.01.08]
- 24 Silverman DT. Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Teratog Carcinog Mutagen* 2001; 21: 7-25 [PMID: 11135318 DOI: 10.1002/1520-6866(2001)21:1<7::AID-TCM3>3.0.CO;2-A]
- 25 Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ohno Y. Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan. *J Gastroenterol* 2005; 40: 297-301 [PMID: 15830290 DOI: 10.1007/s00535-004-1537-0]
- 26 Patel R, Ede J, Collins J, Willens D. Pancreatic cancer presenting as new-onset diabetes. *Case Rep Oncol* 2014; 7: 171-174 [PMID: 24748867 DOI: 10.1159/000360812]
- 27 Tong GX, Geng QQ, Chai J, Cheng J, Chen PL, Liang H, Shen XR, Wang DB. Association between pancreatitis and subsequent risk of pancreatic cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 5029-5034 [PMID: 24998582 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.12.5029]
- 28 陈建红, 朱春梅, 邓瑞珍. 不同饮水法对心脏介入治疗患者造影剂相关性肾损伤的影响. 护理学报 2010; 17: 35-37
- 29 屠燕, 张秀华. 冠状动脉介入治疗并发造影剂肾病患者的护理. 中华护理杂志 2006; 41: 1134-1135
- 30 孟祥娟. 冠心病介入治疗围手术期中护理的临床应用效果观察. 世界最新医学 2015; 15: 11-12

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

自噬在肝缺血再灌注损伤中的研究进展

谷 健, 王继亮

谷健, 王继亮, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科
湖北省武汉市 430022

谷健, 在读硕士, 主要从事肝缺血再灌注损伤的基础和靶向治疗方向的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81570568.

作者贡献分布: 本文综述由谷健完成; 王继亮审校.

通讯作者: 王继亮, 教授, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科.
jiliang_wang@hust.edu.cn
电话: 027-85351619

收稿日期: 2017-10-24

修回日期: 2017-11-13

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-08

Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury

Jian Gu, Ji-Liang Wang

Jian Gu, Ji-Liang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81570568.

Correspondence to: Ji-Liang Wang, Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. jiliang_wang@hust.edu.cn

Received: 2017-10-24

Revised: 2017-11-13

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-08

Abstract

Hepatic ischemia-reperfusion injury (IRI) is a crucial cause of liver damage occurring in some surgical procedures including hepatic resection and liver transplantation, and it remains the key potential cause of hepatic failure after liver transplantation. The mechanism of hepatic IRI is diverse and complicated, and involves various stages. Autophagy, an evolutionarily conserved process responsible for the degradation of damaged and dysfunctional cytoplasmic contents such as mitochondrion and lipids, regulates cellular homeostasis and survival during hepatic IRI. This review summarizes the molecular mechanisms underlying hepatic IRI, epitomizes the functions of autophagy, and describes the prospects of using autophagy as a therapeutic target for hepatic IRI.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver; Ischemia-reperfusion injury; Autophagy; Mitochondria; Lipid

Gu J, Wang JL. Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3060-3068
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3060.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3060>

摘要

肝缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)是包括肝叶切除术和肝移植术在内的外科手术过程中引起肝脏损伤的重要原因,也是导致移植术后肝功能衰竭的主要潜在因素.肝IRI的发生机制复杂而多样,涉及众多环节.自噬是一个进化上高度保守的过程,可降解受损和功能障碍的细胞成分如线粒体与脂质等,调节肝IRI时细胞的稳态和存活能力.本

文系统性介绍肝IRI的分子机制、自噬的功能以及以自噬作为靶点治疗肝IRI的前景。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝; 缺血再灌注损伤; 自噬; 线粒体; 脂质

核心提要: 肝缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)中自噬活性发生改变, 自噬通过清除受损线粒体和脂质, 减少活性氧自由基生成, 维持细胞膜系统稳定, 调节细胞抵抗应激的能力, 进而影响IRI的发生发展. 探究自噬在IRI中的作用有利于更加深入的理解IRI.

谷健, 王继亮. 自噬在肝缺血再灌注损伤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(34): 3060-3068 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3060.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3060>

0 引言

缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)是指各种原因造成的组织血液灌注不足, 在恢复血供后, 组织损伤反而加重的现象^[1]. IRI现象已在心、脑、肺、肠、肝、肾等多个器官中证实存在^[2-5]. 目前其发生机制虽尚未完全阐明, 但普遍认为是活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)生成过多、钙超载、内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激、炎症反应、线粒体损伤、脂质过氧化(lipid peroxidation, LP)、细胞凋亡和坏死等环节共同作用的结果^[6]. 其中线粒体损伤和LP与IRI的各个环节都具有紧密的联系, 是IRI发生发展的中心环节. 最新研究^[7-9]发现, 在肝IRI过程中, 由于缺氧、钙超载等刺激因素作用, 作为细胞重要自稳机制的自噬水平发生明显改变. 自噬水平的动态改变与肝IRI具有十分密切的联系. 自噬通过降解细胞成分如蛋白质、脂质、细胞器等, 转化细胞内损伤或过多成分, 调节细胞的物质平衡与能量代谢, 从而影响着细胞的存活能力和肝脏恢复能力等, 对肝脏起到了保护作用 and 损伤作用两种相互矛盾的结果^[10]. 本文主要探讨肝IRI与自噬的关系, 为治疗肝IRI寻找有效的途径.

1 IRI

目前, 外科手术仍是治疗肝脏肿瘤、终末期肝病等肝脏疾病的主要手段. 肝叶切除术或者肝移植术需要暂时阻断组织血供, 在组织恢复灌注后, 损伤没有缓解, 而进一步加重的现象叫做肝IRI. 肝IRI是我们亟待解决的关键问题, 因其一旦发生, 可能严重影响患者的术后恢复, 肝脏的正常功能, 甚至导致患者死亡. 肝IRI发

生机制涉及多个环节, 包括ROS生成过多、线粒体损伤、钙超载、ER应激、炎症反应、凋亡、坏死等.

1.1 IRI的发生机制

1.1.1 ROS生成过多: ROS是细胞在代谢过程中产生一系列自由基, 在肝IRI中发挥着重要的作用^[11]. 肝缺血再灌注时, 由于黄嘌呤氧化酶生成过多, 中性粒细胞聚集及激活、线粒体膜损伤等因素, 导致ROS大量生成^[12-14]. 其中, 线粒体是ROS产生的主要来源. ROS与细胞内各个组分如蛋白质、脂质、核酸和细胞器相互作用, 导致蛋白质功能抑制、LP、核酸及染色体破坏、线粒体损伤和ER损伤等^[15]. ROS与细胞基质反应后, 可经其中间代谢产物持续不断生成新的自由基, 形成连锁反应, 进一步加重肝IRI^[4].

1.1.2 钙超载: Ca^{2+} 对于调节细胞的增殖、分裂、能量代谢等起到重要的作用^[16]. 细胞外游离 Ca^{2+} 浓度是细胞内游离 Ca^{2+} 浓度的数万倍, 细胞内 Ca^{2+} 的轻微升高都可能引起细胞功能的变化. 肝缺血再灌注时, 由于钠泵、钠-钙交换泵等功能失常, 细胞膜受损等因素, 导致胞内 Ca^{2+} 浓度升高, 细胞钙超载^[15]. 胞质内的 Ca^{2+} 进入线粒体后与含磷酸根的化合物结合, 形成不溶性磷酸钙盐, 抑制线粒体功能, 损伤线粒体. 钙超载可激活磷脂酶类, 促使膜磷脂降解. 钙超载可增强钙依赖性蛋白的活性, 如激活蛋白酶, 导致蛋白质的分解; 激活核酸酶, 导致染色体损伤等^[6].

1.1.3 ER应激: ER是细胞内一个精细的膜细胞器, 与 Ca^{2+} 稳态, 蛋白质的折叠, 糖类脂质的代谢等有密切的关系. 肝缺血再灌注时, 由于ROS和缺血等大量的刺激因素的作用, 导致ER功能障碍. ROS可以直接攻击ER内折叠酶等, 进而导致ER折叠酶或分子伴侣的功能异常, 引起未折叠蛋白堆积, 滞留于ER腔内, 触发了ER应激^[17]. 随着ER应激的加剧, ER的 Ca^{2+} 调节功能和蛋白质加工运输功能障碍, 导致ER内促凋亡转录因子C/EBP同源蛋白激活, 进而抑制蛋白激酶B的活性, 诱导细胞凋亡.

1.1.4 炎症反应: 肝缺血再灌注时, 中性粒细胞和Kupffer细胞数量明显增加^[11]. 激活的中性粒细胞释放ROS和溶酶体酶, 不仅改变自身结构和功能, 而且引起周围细胞的损伤. Kupffer细胞产生大量细胞因子, 如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、转化生长因子等^[18]. TNF引起细胞凋亡和坏死. IL-8聚集和激活中性粒细胞, 从而引起细胞损伤^[4,6,19].

1.2 IRI与线粒体 线粒体是细胞内重要的双层膜细胞器, 与细胞的能量代谢, 存活关系密切^[20]. 肝缺血再灌注时, 由于缺氧、ROS、 Ca^{2+} 等因素的作用, 导致线粒体肿

胀、变形、破裂、跨膜电位下降、功能障碍, 而线粒体损伤进一步诱导ROS生成, 凋亡等多个肝IRI环节^[6].

肝缺血再灌注时, ROS主要来源于线粒体^[12]. 缺血期, 由于氧气等物质的供应不足, 导致细胞转为无氧代谢, 产生腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)不足, 大量ATP依赖的代谢活动停止, 线粒体稳态发生改变, 线粒体内 Ca^{2+} 、 Na^{+} 、 H^{+} 等浓度紊乱. 再灌注期, 由于线粒体内 Ca^{2+} 浓度升高等因素, 线粒体氧化磷酸化水平下调, 呼吸链上的电子传递被阻断, 细胞色素氧化酶系统功能障碍, 进入细胞的氧气经单电子还原形成ROS.

肝缺血再灌注时, 线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放是诱导细胞凋亡或者坏死的中心环节^[20,21]. 缺血期, 由于细胞pH降低等影响, mPTP持续保持关闭状态. 再灌注期, 细胞pH恢复正常, Ca^{2+} 和ROS激活mPTP开放^[15]. mPTP开放后, 小于1500 kDa的可溶性小分子如细胞色素C从线粒体内释放到胞质中, 诱导细胞凋亡^[20].

1.3 IRI与LP LP是自由基引发的脂质链式氧化反应^[15,22]. 其过程为ROS与生物膜磷脂、多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)等分子发生氧化反应, 形成多种LP产物^[22]. LP破坏脂质分子的结构和功能, 改变细胞膜的流动性和通透性, 形成的中间代谢产物还可与其他分子反应, 再次形成ROS, 进一步破坏脂质稳态. 尤其作为质膜系统重要组成成分的PUFAs, 其长碳链, 多不饱和和碳-碳键结构使其对ROS更为敏感, 更易受到ROS攻击, 引发LP^[23].

在肝IRI中普遍存在LP现象. 肝缺血再灌注时, LP发生于任何生物膜, 包括细胞膜、线粒体膜、ER系统、过氧化物酶体、溶酶体膜甚至核膜中. ROS与细胞膜、细胞器膜上的脂质反应, 增加膜通透性, 降低膜稳定性, 从而影响细胞的功能和结构, 引起一系列的细胞损伤.

2 自噬

自噬是细胞内物质循环利用的动态过程^[10]. 在生理和病理情况下, 自噬降解细胞内成分如蛋白质、脂质、受损细胞器等, 降解后的基质如氨基酸、核酸、脂肪酸等可用于合成新的细胞成分, 维持细胞内物质与能量平衡^[10,24,25]. 其对于细胞的发育、分化、存活都发挥着重要的作用^[24,26].

2.1 自噬的主要过程 自噬主要为大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬3种, 他们的不同点主要在于所降解的物质和降解的过程, 本文主要介绍大自噬^[27-30].

自噬的过程大致分为4个阶段: (1)起始阶段: 在生

理或病理因素刺激下, 双层隔膜结构在需降解的细胞成分周围形成; (2)延长阶段: 双层膜结构延伸、弯曲、变长, 将目的细胞组分完全隔离, 形成自噬体; (3)自噬体加工、修饰、成熟阶段; (4)降解阶段: 自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 降解所包裹细胞成分. 现将参与自噬的基因和相关基因命名为自噬相关基因 (autophagy-related genes, *Atg*). *Atg*基因通过控制Atg12-Atg5和LC3-II等复合体的形成进而调节自噬过程^[10].

丝氨酸/苏氨酸激酶UNC-51-激酶(ULK)与Atg13以及骨架蛋白FIP200共同形成一个复合体, 主要在自噬形成起始阶段发挥作用^[31,32].

Beclin 1与3型磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K Class III)、Atg14形成复合体, 主要负责参与双层膜的延伸并招募其他自噬相关蛋白^[33].

在Atg7和Atg10的作用下, Atg12通过类泛素化途径与Atg5相结合. Atg12-Atg5再与Atg16通过非共价作用形成一个大的复合体, 主要参与隔离膜的延伸和自噬体的成熟^[34,35].

LC3/Atg8在Atg4蛋白酶的作用下羧基端被切断, 形成LC3-I. 在Atg7和Atg3的作用下, LC3-I通过类泛素化途径与磷脂酰乙醇胺相结合, 形成LC3-II复合体, 主要参与隔离膜的延伸和自噬体的成熟. 目前LC3-II/LC3-I比值是检测细胞自噬水平较为可靠的生物学指标^[36].

2.2 线粒体自噬 2005年Lemasters^[37]首次提出线粒体自噬概念. 在饥饿、缺氧、营养不足、外源性感染等情况下, 自噬体识别并特异性包裹细胞内损伤或功能障碍线粒体, 并与溶酶体融合降解受损线粒体, 减少ROS的生成和线粒体内促凋亡因子的释放, 防止细胞进一步损伤, 促进细胞存活. 同其他形式的自噬一样, 线粒体自噬与自噬的形成过程大致相同, 调节因子也大致相同, 但存在一些特异性调节蛋白如第10号染色体同源丢失磷酸酶张力蛋白诱导激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)^[38].

2.3 脂质自噬 线粒体自噬可以选择性降解受损或功能障碍的线粒体, 相应地, 脂质自噬可以选择性降解细胞内过多的脂质. 自噬小体可包裹隔离小脂滴或者大脂滴的一部分, 将其降解为脂肪酸^[39,40]. 尽管脂质自噬如何选择性识别和降解脂质的具体机制尚未阐明, 但是目前普遍认为在脂滴表面泛素相关蛋白的相互作用诱导脂质自噬的开始^[25].

3 IRI与自噬

肝缺血再灌注时, 由于缺氧、ROS、 Ca^{2+} 等因素的作用, 导致线粒体损伤、LP. 自噬选择性清除受损线粒体

和脂质, 减少ROS的产生, 抑制线粒体内促凋亡因子的释放, 回收再利用所降解细胞组分, 维持细胞各种膜结构的稳定性, 维持细胞的能量和物质平衡, 与肝IRI的各个发生环节关系密切^[10,24,41].

目前主要有两种实验模型用于模拟临床肝IRI情况: (1)肝部分阻断血流或全部阻断血流30 min到90 min, 后恢复血流灌注30 min到3 h^[42-44]; (2)肝取出后冷缺血24 h, 随后复流^[45-47].

有研究^[48-51]表明, 肝缺血再灌注时, ROS大量生成, LP促进LC3- I 向LC3- II 转化, 缺氧应激等因素增加Beclin-1水平, 细胞内Atg3、Atg7、PINK1、自噬小体等都有所增加, 自噬水平上调. 但也有研究^[44,51,52]发现与前者恰恰相反的结果, 肝缺血再灌注时, Atg3、Atg7、PINK1、自噬小体、LC3- II 等数量下降, 自噬水平下降. 有研究^[51-54]表明, 在诱导自噬水平升高后, 缺血再灌注损伤得到缓解, 自噬调节细胞内紊乱的物质能力代谢, 提高细胞的存活能力, 对缺血再灌注状态下器官起到了保护作用; 但也有研究^[49,50,55]证实, 在诱导自噬水平降低后, 缺血再灌注损伤得到缓解, 自噬对缺血再灌注状态下器官起到了损伤作用.

尽管实验模型大致相同, 但是由于各种因素如实验模型种属、生长环境、实验处理时间的不同, 自噬水平表现出升高或降低两种截然相反的情况, 同时通过诱导自噬水平改变得到了减轻肝IRI程度和加重肝IRI程度具有双重性的结果.

虽然自噬是决定细胞继续存活还是凋亡的重要因素之一, 但其在组织脏器IRI处理过程中起到的具体作用尚未阐明. 其双重性作用可能由多种因素所致. 缺血时间的不同与自噬水平的变化关系密切, 短时间缺血如30 min时, 细胞自噬水平普遍上调, 而长时间缺血如90 min以上则导致细胞自噬水平下调, 体现了自噬水平动态变化的特性. 同时, 人为处理调节自噬水平变化程度不同也影响自噬最终所发挥的作用. 在肝IRI时, 适度上调自噬水平, 可以通过自噬途径清除细胞内结构异常脂质、损伤线粒体, 减少线粒体促凋亡因子的释放, 减少ROS产生, 维持细胞内脂质稳态、正常的能量代谢和细胞膜稳定性, 促进细胞存活; 但是超过细胞承受范围的刺激, 导致自噬水平过高, 过度清除细胞内脂质以及正常细胞器, 导致细胞膜、细胞器膜流动性变化, 通透性增高, 线粒体损伤, 引发自噬性细胞损伤, 甚至导致细胞死亡, 此时使用自噬抑制剂降低肝细胞的自噬水平, 可促进细胞的存活. 体外模型与体内模型也存在差异. 在体外模型中, 细胞仅接受单纯的缺氧-复氧处理或氧化剂处理, 缺少体内模型中的一些其他相关因素的综合作用, 如营养物质的缺乏、血流的供应缺失、多器官相互作用等.

4 结论

自噬是决定细胞存活与死亡的核心因素之一, 在肝IRI中发挥着重要的作用. 自噬通过降解再利用受损或功能障碍的细胞成分, 影响IRI时细胞内物质、能量平衡. 其中脂质自噬可选择性降解脂质, 调节脂质代谢, 改变LP水平; 线粒体自噬可选择性降解受损线粒体, 减少线粒体损伤对肝IRI产生的影响. 现自噬与肝IRI的相互作用关系仍存在着矛盾与争议. 自噬与肝IRI关系的二重性突出体现了自噬调节过程的复杂与多样、自噬作用的特异性以及研究工作努力的方向. 今后需更加强调研究的严谨性, 动态分析自噬过程与肝IRI的相互作用, 以更好的理解自噬在肝IRI中的具体作用, 探索通过调节自噬水平减轻肝IRI的可能性, 为肝IRI提供一个新的有效治疗策略.

文章亮点

背景资料

目前, 肝缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)是影响肝脏手术患者术后恢复的一个重要因素, 而且缺乏有效的治疗措施. 自噬通过其循环利用细胞基质的功能, 在多种疾病中发挥着重要的作用. 最新研究表明, 自噬与IRI关系密切, 可能为治疗IRI一个潜在的靶点.

研发前沿

自噬在IRI中既表现了保护的作用, 也表现了损伤的作用. 最新研究从缺血时间、药物剂量、自噬的动态过程等方面探讨自噬作用的双面性、特异性、复杂性, 从而寻求恰当的处理模式.

相关报道

越来越多的研究表明自噬在多种疾病中发挥着重要的作用, 如癌症、神经退行性疾病、IRI、炎症等, 自噬缺陷的动物模型在胚胎期即死亡. 现最新研究发现自噬在肝IRI中表现保护性与损伤性双重特性.

创新盘点

本文综述了自噬与IRI的关系, 其中自噬通过清除受损的细胞器和大分子物质, 减少活性氧生成, 维持脂质稳态, 产生促凋亡蛋白, 调节细胞的活性, 产生保护肝脏和损伤肝脏的双重性, 为肝IRI的相关研究提供新的思路.

应用要点

自噬是决定细胞存活与死亡的核心因素之一, 在肝脏IRI中发挥着重要的作用. 根据自噬与肝IRI的相互

作用关系, 探究以自噬为靶点, 治疗肝IRI的前景与挑战。

名词解释

自噬: 自噬小体包裹、隔离细胞成分, 与溶酶体融合后将其降解, 所降解基质可用于合成新的细胞成分。自噬在细胞的增殖、发育、分化等方面都发挥着重要的作用, 自噬功能的紊乱导致许多疾病, 如神经退行性疾病、癌症和IRI等。

同行评价

文章从肝脏IRI谈起, 进而简述自噬, 最后讨论自噬在IRI中功能与研究前景, 条理分明, 有系统的理论分析和有价值的科学结论, 为治疗IRI提供一个新策略。

同行评议者

李树德, 副教授, 昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系; 刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所

5 参考文献

- Lee SH, Culbertson C, Korneszczyk K, Clemens MG. Differential mechanisms of hepatic vascular dysregulation with mild vs. moderate ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1219-G1226 [PMID: 18325981 DOI: 10.1152/ajpgi.00527.2007]
- Jung JE, Kim GS, Chen H, Maier CM, Narasimhan P, Song YS, Niizuma K, Katsu M, Okami N, Yoshioka H, Sakata H, Goeders CE, Chan PH. Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke: from basic mechanisms to potential strategies for neuroprotection. *Mol Neurobiol* 2010; 41: 172-179 [PMID: 20157789 DOI: 10.1007/s12035-010-8102-z]
- Weyker PD, Webb CA, Kiamanesh D, Flynn BC. Lung ischemia reperfusion injury: a bench-to bedside review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 17: 28-43 [PMID: 23042205 DOI: 10.1177/1089253212458329]
- Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A, Gallelli G, Serafini S, Maria M, Naso A, Grande R, Serra R, Nardo B. Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers. *Int J Surg* 2016; 33 Suppl 1: S57-S70 [PMID: 27255130 DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.05.050]
- Heusch G. Critical Issues for the Translation of Cardioprotection. *Circ Res* 2017; 120: 1477-1486 [PMID: 28450365 DOI: 10.1161/circresaha.117.310820]
- Lejay A, Fang F, John R, Van JA, Barr M, Thaveau F, Chakfe N, Geny B, Scholey JW. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 91: 11-22 [PMID: 26718721 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.020]
- Wang JH, Ahn IS, Fischer TD, Byeon JI, Dunn WA Jr, Behrns KE, Leeuwenburgh C, Kim JS. Autophagy suppresses age-dependent ischemia and reperfusion injury in livers of mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 2188-2199.e6 [PMID: 21854730 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.005]
- Zaouali MA, Boncompagni E, Reiter RJ, Bejaoui M, Freitas

- I, Pantazi E, Folch-Puy E, Abdennebi HB, Garcia-Gil FA, Roselló-Catafau J. AMPK involvement in endoplasmic reticulum stress and autophagy modulation after fatty liver graft preservation: a role for melatonin and trimetazidine cocktail. *J Pineal Res* 2013; 55: 65-78 [PMID: 23551302 DOI: 10.1111/jpi.12051]
- Domart MC, Esposti DD, Sebah M, Olaya N, Harper F, Pierron G, Franc B, Tanabe KK, Debuire B, Azoulay D, Brenner C, Lemoine A. Concurrent induction of necrosis, apoptosis, and autophagy in ischemic preconditioned human livers formerly treated by chemotherapy. *J Hepatol* 2009; 51: 881-889 [PMID: 19765849]
- Yin XM, Ding WX, Gao W. Autophagy in the liver. *Hepatology* 2008; 47: 1773-1785 [PMID: 18393362 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.06.028]
- Papadopoulos D, Siempis T, Theodorakou E, Tsoulfas G. Hepatic ischemia and reperfusion injury and trauma: current concepts. *Arch Trauma Res* 2013; 2: 63-70 [PMID: 24396796 DOI: 10.5812/at.12501]
- Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol* 2015; 6: 524-551 [PMID: 26484802 DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.020]
- Khalid MA, Ashraf M. Direct detection of endogenous hydroxyl radical production in cultured adult cardiomyocytes during anoxia and reoxygenation. Is the hydroxyl radical really the most damaging radical species? *Circ Res* 1993; 72: 725-736 [PMID: 8383013 DOI: 10.1161/01.RES.72.4.725]
- Quesnelle KM, Bystrom PV, Toledo-Pereyra LH. Molecular responses to ischemia and reperfusion in the liver. *Arch Toxicol* 2015; 89: 651-657 [PMID: 25566829 DOI: 10.1007/s00204-014-1437-x]
- Anderson EJ, Katunga LA, Willis MS. Mitochondria as a source and target of lipid peroxidation products in healthy and diseased heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39: 179-193 [PMID: 22066679 DOI: 10.1111/j.1440-]
- He X, Bi XY, Wang H, Yu XJ, Zang WJ. [Progress in calcium regulation in myocardial and vascular ischemia-reperfusion injury]. *Shengli Xuebao* 2012; 64: 321-326 [PMID: 22717637 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05641.x]
- Zhou YT, Xiao HB, Bi MG. ROS and endoplasmic reticulum stress. *Zhongguo Yaolixue Tongbao* 2011; 27: 597-600 [PMID: 201100500642 DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2011.05.002]
- Peralta C, Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J Hepatol* 2013; 59: 1094-1106 [PMID: 23811302 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.017]
- Jaeschke H, Woolbright BL. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26: 103-114 [PMID: 22459037 DOI: 10.1016/j.tre.2011.10.006]
- Ong SB, Samangouei P, Kalkhoran SB, Hausenloy DJ. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 78: 23-34 [PMID: 25446182 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.11.005]
- Nakagawa T, Shimizu S, Watanabe T, Yamaguchi O, Otsu K, Yamagata H, Inohara H, Kubo T, Tsujimoto Y. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature* 2005; 434: 652-658 [PMID: 15800626 DOI: 10.1038/nature03317]
- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 360438 [PMID: 24999379 DOI:

- 10.1155/2014/360438]
- 23 Bhattacharjee S. Membrane lipid peroxidation and its conflict of interest: the two faces of oxidative stress. *Current Science* 2014; 107: 1811-1823 [PMID: 000346691100015]
 - 24 Rautou PE, Mansouri A, Lebre C, Durand F, Valla D, Moreau R. Autophagy in liver diseases. *J Hepatol* 2010; 53: 1123-1134 [PMID: 20810185 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.006]
 - 25 Singh R, Cuervo AM. Lipophagy: connecting autophagy and lipid metabolism. *Int J Cell Biol* 2012; 2012: 282041 [PMID: 22536247 DOI: 10.1155/2012/282041]
 - 26 Chun SK, Lee S, Yang MJ, Leeuwenburgh C, Kim JS. Exercise-Induced Autophagy in Fatty Liver Disease. *Exerc Sport Sci Rev* 2017; 45: 181-186 [PMID: 28419000 DOI: 10.1249/jes.0000000000000116]
 - 27 He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet* 2009; 43: 67-93 [PMID: 19653858 DOI: 10.1146/annurev-genet-102808-114910]
 - 28 Sahu R, Kaushik S, Clement CC, Cannizzo ES, Scharf B, Follenzi A, Potolicchio I, Nieves E, Cuervo AM, Santambrogio L. Microautophagy of cytosolic proteins by late endosomes. *Dev Cell* 2011; 20: 131-139 [PMID: 21238931 DOI: 10.1016/j.devcel.2010.12.003]
 - 29 Santambrogio L, Cuervo AM. Chasing the elusive mammalian microautophagy. *Autophagy* 2011; 7: 652-654 [PMID: 21460618 DOI: 10.4161/auto.7.6.15287]
 - 30 Cuervo AM, Wong E. Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging. *Cell Res* 2014; 24: 92-104 [PMID: 24281265 DOI: 10.1038/cr.2013.153]
 - 31 Kabeya Y, Kamada Y, Baba M, Takikawa H, Sasaki M, Ohsumi Y. Atg17 functions in cooperation with Atg1 and Atg13 in yeast autophagy. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 2544-2553 [PMID: 15743910 DOI: 10.1091/mbc.E04-08-0669]
 - 32 Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, Kishi C, Takamura A, Miura Y, Iemura S, Natsume T, Takehana K, Yamada N, Guan JL, Oshiro N, Mizushima N. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol Biol Cell* 2009; 20: 1981-1991 [PMID: 19211835 DOI: 10.1091/mbc.E08-12-1248]
 - 33 Kihara A, Noda T, Ishihara N, Ohsumi Y. Two distinct Vps34 phosphatidylinositol 3-kinase complexes function in autophagy and carboxypeptidase Y sorting in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Cell Biol* 2001; 152: 519-530 [PMID: 11157979 DOI: 10.1083/jcb.152.3.519]
 - 34 Geng J, Klionsky DJ. The Atg8 and Atg12 ubiquitin-like conjugation systems in macroautophagy. 'Protein modifications: beyond the usual suspects' review series. *EMBO Rep* 2008; 9: 859-864 [PMID: 18704115 DOI: 10.1038/embor.2008.163]
 - 35 Romanov J, Walczak M, Ibricu I, Schüchner S, Ogris E, Kraft C, Martens S. Mechanism and functions of membrane binding by the Atg5-Atg12/Atg16 complex during autophagosome formation. *EMBO J* 2012; 31: 4304-4317 [PMID: 23064152 DOI: 10.1038/emboj.2012.278]
 - 36 Slobodkin MR, Elazar Z. The Atg8 family: multifunctional ubiquitin-like key regulators of autophagy. *Essays Biochem* 2013; 55: 51-64 [PMID: 24070471 DOI: 10.1042/bse0550051]
 - 37 Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Rejuvenation Res* 2005; 8: 3-5 [PMID: 15798367 DOI: 10.1089/rej.2005.8.3]
 - 38 Ding WX, Yin XM. Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. *Biol Chem* 2012; 393: 547-564 [PMID: 22944659 DOI: 10.1515/hsz-2012-0119]
 - 39 Dall'Armi C, Devereaux KA, Di Paolo G. The role of lipids in the control of autophagy. *Curr Biol* 2013; 23: R33-R45 [PMID: 23305670 DOI: 10.1016/j.cub.2012.10.041]
 - 40 Christian P, Sacco J, Adeli K. Autophagy: Emerging roles in lipid homeostasis and metabolic control. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 819-824 [PMID: 23274236 DOI: 10.1016/j.bbali.2012.12.009]
 - 41 Go KL, Lee S, Zendejas I, Behrns KE, Kim JS. Mitochondrial Dysfunction and Autophagy in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 183469 [PMID: 26770970 DOI: 10.1155/2015/183469]
 - 42 Shin T, Kuboki S, Huber N, Eismann T, Galloway E, Schuster R, Blanchard J, Pritts TA, Lentsch AB. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma during hepatic ischemia is age-dependent. *J Surg Res* 2008; 147: 200-205 [PMID: 18498870 DOI: 10.1016/j.jss.2008.02.004]
 - 43 Cardinal J, Pan P, Dhupar R, Ross M, Nakao A, Lotze M, Billiar T, Geller D, Tsung A. Cisplatin prevents high mobility group box 1 release and is protective in a murine model of hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology* 2009; 50: 565-574 [PMID: 19492424 DOI: 10.1002/hep.23021]
 - 44 Kim JS, Nitta T, Mohuczy D, O'Malley KA, Moldawer LL, Dunn WA Jr, Behrns KE. Impaired autophagy: A mechanism of mitochondrial dysfunction in anoxic rat hepatocytes. *Hepatology* 2008; 47: 1725-1736 [PMID: 18311843 DOI: 10.1002/hep.22187]
 - 45 Gotoh K, Lu Z, Morita M, Shibata M, Koike M, Waguri S, Dono K, Doki Y, Kominami E, Sugioka A, Monden M, Uchiyama Y. Participation of autophagy in the initiation of graft dysfunction after rat liver transplantation. *Autophagy* 2009; 5: 351-360 [PMID: 19158494 DOI: 10.4161/auto.5.3.7650]
 - 46 Lu Z, Dono K, Gotoh K, Shibata M, Koike M, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Nagano H, Umeshita K, Uchiyama Y, Monden M. Participation of autophagy in the degeneration process of rat hepatocytes after transplantation following prolonged cold preservation. *Arch Histol Cytol* 2005; 68: 71-80 [PMID: 15827380 DOI: 10.1679/aohc.68.71]
 - 47 Minor T, Stegemann J, Hirner A, Koetting M. Impaired autophagic clearance after cold preservation of fatty livers correlates with tissue necrosis upon reperfusion and is reversed by hypothermic reconditioning. *Liver Transpl* 2009; 15: 798-805 [PMID: 19562717 DOI: 10.1002/lt.21751]
 - 48 Przyklenk K, Dong Y, Undyala VV, Whittaker P. Autophagy as a therapeutic target for ischaemia /reperfusion injury? Concepts, controversies, and challenges. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 197-205 [PMID: 22215722 DOI: 10.1093/cvr/cvr358]
 - 49 Li S, Zhang J, Wang Z, Wang T, Yu Y, He J, Zhang H, Yang T, Shen Z. MicroRNA-17 regulates autophagy to promote hepatic ischemia/reperfusion injury via suppression of signal transductions and activation of transcription-3 expression. *Liver Transpl* 2016; 22: 1697-1709 [PMID: 27541946 DOI: 10.1002/lt.24606]
 - 50 Hong JM, Kim SJ, Lee SM. Role of necroptosis in autophagy signaling during hepatic ischemia and reperfusion. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 308: 1-10 [PMID: 27521978 DOI: 10.1016/j.taap.2016.08.010]
 - 51 Zhou H, Zhu J, Yue S, Lu L, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW, Wang X, Zhai Y. The Dichotomy of Endoplasmic Reticulum Stress Response in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Transplantation* 2016; 100: 365-372 [PMID: 26683513 DOI: 10.1097/tp.0000000000001032]
 - 52 Zhao Q, Guo Z, Deng W, Fu S, Zhang C, Chen M, Ju W, Wang D, He X. Calpain 2-mediated autophagy defect increases susceptibility of fatty livers to ischemia-reperfusion injury. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2186 [PMID: 27077802 DOI: 10.1038/cddis.2016.66]
 - 53 Kan C, Liu A, Fang H, Dirsch O, Dahmen U, Boettcher M. Induction of autophagy reduces ischemia/reperfusion injury in steatotic rat livers. *J Surg Res* 2017; 216: 207-218

- [PMID: 28807209 DOI: 10.1016/j.jss.2017.04.012]
- 54 Biel TG, Lee S, Flores-Toro JA, Dean JW, Go KL, Lee MH, Law BK, Law ME, Dunn WA Jr, Zendejas I, Behrns KE, Kim JS. Sirtuin 1 suppresses mitochondrial dysfunction of ischemic mouse livers in a mitofusin 2-dependent manner. *Cell Death Differ* 2016; 23: 279-290 [PMID: 26184910 DOI: 10.1038/cdd.2015.96]
- 55 Ma H, Guo R, Yu L, Zhang Y, Ren J. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rescues myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of autophagy paradox and toxic aldehyde. *Eur Heart J* 2011; 32: 1025-1038 [PMID: 20705694 DOI: 10.1093/eurheartj/ehq253]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿件件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

腺泡细胞死亡方式对急性胰腺炎病情影响的研究现状

张美凤, 金相任

张美凤, 哈尔滨医科大学附属第一医院干部病房 黑龙江省哈尔滨市 150001

金相任, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科 黑龙江省哈尔滨市 150001

张美凤, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文由张美凤写作; 金相任审校.

通讯作者: 金相任, 助理研究员, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街 33号, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科. jinxiangren78@163.com

收稿日期: 2017-11-05

修回日期: 2017-11-16

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-08

Effect of mode of acinar cell death on acute pancreatitis

Mei-Feng Zhang, Xiang-Ren Jin

Mei-Feng Zhang, Department of Cadre Ward, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Xiang-Ren Jin, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Xiang-Ren Jin, Assistant Researcher, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 33 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. jinxiangren78@163.com

Received: 2017-11-05

Revised: 2017-11-16

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-08

Abstract

Acinar cell death is the most important pathophysiological change in the early stage of acute pancreatitis, and it has

been the emphasis of the research. The mode of acinar cell death includes apoptosis, necrosis, necroptosis, autophagy, and pyroptosis. Some scholars have shown that acinar cell death affects the outcome of acute pancreatitis. Therefore, studying the mode of acinar cell death has great value in the assessment of the severity of acute pancreatitis. Apoptosis can reduce inflammatory response, and necrosis aggravates inflammatory response. In recent years, research on the effect of necroptosis and pyroptosis on acute pancreatitis has been carried out. This article will review the effect of apoptosis, necrosis, necroptosis, and pyroptosis on acute pancreatitis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acinar cell; Death modality; Acute pancreatitis

Zhang MF, Jin XR. Effect of mode of acinar cell death on acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3067-3071 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3067.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3067>

摘要

腺泡细胞死亡方式是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病程早期最主要的病理生理学变化, 也一直是AP的研究重点, 主要包括凋亡、坏死、程序性凋亡、自噬和焦亡等. 部分学者已经证明腺泡细胞死亡方式影响AP病情转归, 因此研究腺泡细胞死亡方式对AP病情具有重要价值. 凋亡能减轻炎症反应, 而坏死加重炎症反应, 近年对于坏死性凋亡和焦亡对于AP影响的相关研究也逐渐开展. 本文将对凋亡、坏死、坏死性凋亡和焦亡对AP病情的影响作一综述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腺泡细胞; 死亡方式; 急性胰腺炎

核心提要: 腺泡细胞死亡方式是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)研究的重点, 凋亡能减轻炎症反应, 坏死会加重炎症反应, 而坏死性凋亡和焦亡对于AP的研究较少. 本篇综述概括了凋亡、坏死、坏死性凋亡和焦亡对AP的影响, 并对AP死亡方式的研究提出了个人见解.

张美凤, 金相任. 腺泡细胞死亡方式对急性胰腺炎病情影响的研究现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(34): 3067-3071 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3067.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3067>

0 引言

20世纪末, 众多学者对细胞死亡的认识仅限于形态学变化, 认为细胞死亡只有两种方式, 即坏死和凋亡. 随着生物分子技术的发展, 细胞死亡的分子机制逐渐被发现, 对于细胞死亡方式的理解由两种方式变为两种形式: 程序性死亡和非程序性死亡. 坏死被认为是非程序性死亡, 凋亡、自噬、坏死性凋亡和焦亡为程序性死亡^[1-9]. 随着生活水平不断提高, 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病率持续增长^[10-13]. AP发病急、病情进展快, 可进展为死亡率极高的重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). 众所周知, 胰腺腺泡细胞具有分泌多种消化酶的能力, 如胰蛋白酶、胰脂肪酶等. 在胰腺受损伤后会引发胰酶异常激活等病理生理学改变. AP发病初期, 激活的胰酶、过量的氧自由基和促炎细胞因子使腺泡细胞发生损伤, 部分损伤的腺泡细胞的胞膜在炎症介质及促炎细胞的作用下发生破裂, 胞内容物及炎症因子释放, 导致腺泡细胞坏死; 部分细胞经线粒体途径或死亡受体途径发生凋亡. 腺泡细胞的死亡方式一直是AP研究的重点. AP病程早期腺泡细胞死亡方式大致决定了AP的转归情况. 研究^[14-16]证明AP患者的病情与腺泡细胞凋亡比例呈负相关, 而与坏死比例呈正相关. 轻型AP腺泡细胞死亡方式主要以凋亡为主, 而SAP则常伴大量腺泡细胞坏死, 导致局部及全身一系列炎症反应, 甚至发生全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS). 坏死性凋亡具有坏死和凋亡的共同特征, 部分学者^[17]针对其与AP的关系进行了初步研究, 但其对于AP功能学改变和作用机制仍需探讨. 焦亡与凋亡都具有核固缩、TUNEL染色阳性的特点, 但目前关于焦亡的研究发现焦亡有促进炎症反应的作用, 这就与凋亡有着本质的区别. 近年关于焦亡与AP的研究较少, 需进一步的实验探究. 本文将从凋亡、坏死、坏死性凋亡以及焦亡对AP的影响进行综述.

1 腺泡细胞死亡方式对AP的影响

AP病程中存在胰酶异常激活、钙离子超载、腺泡细胞能量供应减少等现象. 腺泡细胞早期受损导致胰酶异常激活以及释放, 引起胰腺局部炎症, 部分病例会引起一系列全身炎症反应, 导致胰腺腺泡细胞大量坏死, 即SAP. AP是涉及到局部及全身各系统的炎症反应性疾病, 如何从源头上控制AP的炎症反应的启动和扩散是控制AP病情的关键因素. 腺泡细胞死亡和胰酶异常激活是各型胰腺炎共同特征. 但三者病情程度和转归截然不同. 因此腺泡细胞的死亡方式在很大程度上决定了AP炎症轻重. 凋亡是内源性基因调控下的一种主动的细胞程序性死亡方式, 不会引起强烈的炎症反应, 对周围组织损伤极小. 坏死是腺泡细胞被动的死亡方式, 信号传导通路不确定, 坏死细胞会释放大量炎症因子导致强烈的炎症反应, 坏死性凋亡具有坏死和凋亡共同的特征, 而与坏死不同的是其有着固定的信号传导通路, 可以对其进行研究和调控^[18,19]. 焦亡与凋亡有类似的形态学变化, 部分学者^[20,21]已经证明焦亡有促进炎症反应的作用. AP腺泡细胞发生损伤, 胰酶激活, 对周围胰腺组织造成损伤, 从而引发胰腺局部的炎症反应. 如局部炎症反应轻, 可能进展为轻型AP, 若局部炎症反应重, 可进一步大量激活单核巨噬细胞, 上调细胞黏附分子和各种趋化因子, 并触发更多的细胞因子和炎症因子, 产生“瀑布样”连锁反应, 导致机体免疫系统失衡, 进展为SAP, 引起SIRS和MODS^[22]. 因此在AP发病早期若有效的遏制促进炎症反应的死亡方式, 或有效的诱导其转变为抑制炎症反应的死亡方式, 即可抑制炎症反应, 控制病情.

2 凋亡、坏死与AP

凋亡是一种经典的程序性细胞死亡方式, 形态学特征为细胞核固缩、DNA片段降解、凋亡小体形成以及不伴有细胞膜与溶酶体破裂. 因此通常不引起炎症反应及继发性组织损伤^[23]. 细胞凋亡的启动和进展均受到精确的基因调控, 其调控通路主要包括线粒体通路、死亡受体通路和内质网通路, 三条通路可相互作用、相互影响^[23,24]. 三条通路最终都激活caspase, 因此caspase也常被视为凋亡通路的核心. 目前发现的与凋亡相关的caspase主要包括caspase-2、caspase-3、caspase-6、caspase-8及caspase-9等^[25]. 值得注意的是, 敲除caspase基因后细胞还存在凋亡代偿通路, 其中机制有待于进一步实验研究^[26,27].

坏死的形态学特征为细胞核固缩、溶酶体破裂、各种细胞器损坏、细胞膜破坏、细胞丧失原有结构以及大量炎症细胞浸润组织. Kaiser等^[28]的实验发现SAP

大鼠模型中存在大量坏死的腺泡细胞, 轻型AP则有大量凋亡的腺泡细胞, 即认为轻型AP时腺泡细胞死亡方式以凋亡为主, SAP时坏死的腺泡细胞以坏死为主, 坏死比例越高AP病情越重. 长期以来, 坏死被认为是细胞受刺激产生的不可调控的被动型死亡过程, 调节坏死的细胞传导通路不固定, 并且机制不明, 很难对其进行干预^[29,30].

Zhang等^[22]认为凋亡几乎不引起AP炎症反应. 研究人员发现凋亡腺泡细胞比例高于坏死比例时, 则AP炎症相对较轻, 病情较轻, 而腺泡细胞坏死比例相对较高时, AP炎症反应则较重, 病情较重. 一些专家持有相似观点: AP病程早期如果大部分受损伤的腺泡细胞死亡方式都趋向凋亡, 那么AP病情将减轻很多^[31-36]. Bhatia等^[37]用肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)处理AP小鼠, 发现小鼠腺泡细胞凋亡比例多于坏死比例, 胰腺组织病理学评分降低, 病情减轻. Zang等^[38]认为小剂量的TNF- α 可诱导AP腺泡细胞的死亡方式趋向凋亡, 减轻AP病情. Kaneto等^[39]用一氧化氮(nitric oxide, NO)处理大鼠胰腺腺泡细胞, 发现NO会引发凋亡, 血清NO浓度增加会使AP炎症反应减轻.

3 坏死性凋亡与AP

细胞坏死广泛参与了多种疾病的病理生理过程, 但其不可调控的特点使相关性研究未受到学者足够的重视. 近年在研究缺血性脑损伤的机制时发现了可被调控的特殊类型的坏死, Degterev等^[40]将其命名为坏死性凋亡. 坏死性凋亡是受特殊死亡受体-配体介导的程序性细胞坏死方式, 具有独特的信号传导途径, 还具备典型坏死细胞的形态学表现: 细胞膜破裂、细胞器肿胀、细胞器损坏和细胞结构破坏^[41]. He等^[42]发现RIPK3基因敲除小鼠的胰腺病理学评分明显低于未敲除组. 提示RIPK3可以介导AP腺泡细胞坏死性凋亡的发生. Wu等^[43]的研究发现MLKL基因敲除的AP消除坏死的腺泡细胞数量少于普通AP小鼠. 表明MLKL也可引发胰腺腺泡细胞坏死性凋亡. Ma等^[44]的研究表明AP小鼠中存在RIPK3介导的腺泡细胞坏死性凋亡, 并且miR-21表达明显上调. 抑制miR-21表达即可阻断RIPK3介导的坏死性凋亡, 减轻AP炎症反应. 目前关于AP坏死性凋亡的研究仅仅从初步探讨了关键基因对于胰腺组织学改变的影响, 而引发形态学功能学变化以及具体的分子机制尚不明确. 有待于众多学者的进一步探究.

4 焦亡与AP

焦亡是近年发现的一种新的细胞程序性死亡方式, 目前大部分学者^[45-47]认为焦亡是由Caspase-1与Caspase-11介导的. 焦亡在1992年被Zychlinsky等^[48]发现, 2001年

Cookson等^[49]对其命名. 近年来有关Gasdermin D蛋白的研究^[50]使关于焦亡机制的研究更进一步, 研究认为凋亡减轻炎症反应而焦亡促进炎症反应, 对疾病的转归影响截然不同, 因此区分炎症反应中细胞的死亡方式是焦亡还是凋亡, 关系到是抑炎或促炎, 是维持机体免疫平衡、改善预后的重要环节. 焦亡广泛发生于单核巨噬细胞和树突状细胞等其他细胞中, 细胞焦亡早期, 细胞膜上形成许多直径为1-2 nm的微孔, 其完整性丧失, 随后水分内流、细胞膜内外离子梯度消失, 细胞发生肿胀、渗透性溶解最终导致细胞破裂死亡^[51,52]. 此外, 焦亡过程还伴有细胞核浓缩及染色体DNA的断裂、降解^[53,54]. 与凋亡不同的是: 虽然焦亡细胞发生核固缩, 但细胞核保持完整, 不发生核裂解. 目前认为焦亡存在caspase-1介导的需炎症小体参与和caspase-11介导的不需炎症小体参与两种通路^[45-47]. 目前研究较多的是前者.

大部分学者认为焦亡会加重炎症反应. Mazzolini等^[19]关于肝脏炎症的研究发现焦亡会加重炎症反应, Labbé等^[20]也认为焦亡会加重炎症反应. Shao等^[54]研究发现AP病程中存在腺泡细胞焦亡现象. 目前关于焦亡对AP炎症反应的作用尚不清楚. 有待于进一步研究发现和证明.

5 结论

腺泡细胞死亡方式对于AP病情以及炎症反应有重要作用, 面对AP可调控的死亡方式带给研究者希望的同时, 也引起了诸多思考: (1)AP病程中存在氧化应激、钙离子超载、炎症介质过度生成等因素. 那么这些因素对于AP腺泡细胞坏死性凋亡和焦亡的作用如何, 目前仍不清楚; (2)内质网和线粒体在腺泡细胞死亡方式中也起到了关键作用. 其对于坏死性凋亡和焦亡的作用和机制也需要进一步研究; (3)除以上提到的细胞死亡方式外, 铁死亡、Parthanatos(又称PARP-1 dependent cell death, 是基于DNA损伤, PARP-1激活的一种新的程序性细胞坏死形式)^[55]等分别通过不同的细胞通路和靶点对于细胞死亡起到重要作用. AP时是否存在这些死亡方式, 这些死亡方式与凋亡、坏死、坏死性凋亡和焦亡的关系以及是否存在相互作用值得进一步深入研究.

6 参考文献

- Ji L, Li L, Qu F, Zhang G, Wang Y, Bai X, Pan S, Xue D, Wang G, Sun B. Hydrogen sulphide exacerbates acute pancreatitis by over-activating autophagy via AMPK/mTOR pathway. *J Cell Mol Med* 2016; 20: 2349-2361 [PMID: 27419805 DOI: 10.1111/jcmm.12928]
- Bai X, Song Z, Zhou Y, Pan S, Wang F, Guo Z, Jiang M, Wang G, Kong R, Sun B. The apoptosis of peripheral blood lymphocytes promoted by hyperbaric oxygen treatment

- contributes to attenuate the severity of early stage acute pancreatitis in rats. *Apoptosis* 2014; 19: 58-75 [PMID: 24101212 DOI: 10.1007/s10495-013-0911-x]
- 3 Jorgensen I, Rayamajhi M, Miao EA. Programmed cell death as a defence against infection. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 151-164 [PMID: 28138137 DOI: 10.1038/nri.2016.147]
- 4 Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell* 2011; 147: 742-758 [PMID: 22078876 DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.033]
- 5 Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 231-241 [PMID: 18073771 DOI: 10.1038/nrm2312]
- 6 Vanden Berghe T, Hassannia B, Vandenabeele P. An outline of necrosome triggers. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2137-2152 [PMID: 27052312 DOI: 10.1007/s00018-016-2189-y]
- 7 Dillon CP, Tummers B, Baran K, Green DR. Developmental checkpoints guarded by regulated necrosis. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2125-2136 [PMID: 27056574 DOI: 10.1007/s00018-016-2188-z]
- 8 Dondelinger Y, Darding M, Bertrand MJ, Walczak H. Polyubiquitination in TNFR1-mediated necroptosis. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2165-2176 [PMID: 27066894 DOI: 10.1007/s0001801621914]
- 9 Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol Rev* 2015; 265: 130-142 [PMID: 25879289 DOI: 10.1111/imr.12287]
- 10 Liu Y, Chen XD, Yu J, Chi JL, Long FW, Yang HW, Chen KL, Lv ZY, Zhou B, Peng ZH, Sun XF, Li Y, Zhou ZG. Deletion of XIAP reduces the severity of acute pancreatitis via regulation of cell death and nuclear factor- κ B activity. *Cell Death Dis* 2017; 8: e2685 [PMID: 28300832 DOI: 10.1038/cddis.2017.70]
- 11 Thrower EC, Gorelick FS, Husain SZ. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 484-489 [PMID: 20651589 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32833d119e]
- 12 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南 (2014版). *全科医学临床与教育* 2015; 14: 1-5
- 13 Wang G, Iv JC, Wu LF, Li L, Dong DL, Sun B. From nitric oxide to hyperbaric oxygen: invisible and subtle but nonnegligible gaseous signaling molecules in acute pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43: 511-517 [PMID: 24713669 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000062]
- 14 Kang R, Lotze MT, Zeh HJ, Billiar TR, Tang D. Cell death and DAMPs in acute pancreatitis. *Mol Med* 2014; 20: 466-477 [PMID: 25105302 DOI: 10.2119/molmed.2014.00117]
- 15 Wang G, Han B, Zhou H, Wu L, Wang Y, Jia G, Lv J, Cheng Z, Pan S, Liu J, Zhou Y, Sun B. Inhibition of hydrogen sulfide synthesis provides protection for severe acute pancreatitis rats via apoptosis pathway. *Apoptosis* 2013; 18: 28-42 [PMID: 23054084 DOI: 10.1007/s10495-012-0770-x]
- 16 Moriawaki K, Balaji S, McQuade T, Malhotra N, Kang J, Chan FK. The necroptosis adaptor RIPK3 promotes injury-induced cytokine expression and tissue repair. *Immunity* 2014; 41: 567-578 [PMID: 25367573 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.016]
- 17 Chan FK, Shisler J, Bixby JG, Felices M, Zheng L, Appel M, Orenstein J, Moss B, Lenardo MJ. A role for tumor necrosis factor receptor-2 and receptor-interacting protein in programmed necrosis and antiviral responses. *J Biol Chem* 2003; 278: 51613-51621 [PMID: 14532286 DOI: 10.1074/jbc.M305633200]
- 18 Holler N, Zaru R, Micheau O, Thome M, Attinger A, Valitutti S, Bodmer JL, Schneider P, Seed B, Tschopp J. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nat Immunol* 2000; 1: 489-495 [PMID: 11101870 DOI: 10.1038/82732]
- 19 Mazzolini G, Sowa JP, Canbay A. Cell death mechanisms in human chronic liver diseases: a far cry from clinical applicability. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 2121-2138 [PMID: 27798227 DOI: 10.1042/CS20160035]
- 20 Labbé K, Saleh M. Cell death in the host response to infection. *Cell Death Differ* 2008; 15: 1339-1349 [PMID: 18566602 DOI: 10.1038/cdd.2008.91]
- 21 Mareninova OA, Sung KF, Hong P, Lugea A, Pandol SJ, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis. *J Biol Chem* 2006; 281: 3370-3381 [PMID: 16339139 DOI: 10.1074/jbc.M511276200]
- 22 Zhang XP, Lin Q, Zhou YF. Progress of study on the relationship between mediators of inflammation and apoptosis in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1199-1205 [PMID: 17372825 DOI: 10.1007/s10620-006-9388-6]
- 23 Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776 [PMID: 11048727 DOI: 10.1038/35037710]
- 24 Croker BA, O'Donnell JA, Gerlic M. Pyroptotic death storms and cytopenia. *Curr Opin Immunol* 2014; 26: 128-137 [PMID: 24556409 DOI: 10.1016/j.coi.2013.12.002]
- 25 Zheng TS, Hunot S, Kuida K, Momoi T, Srinivasan A, Nicholson DW, Lazebnik Y, Flavell RA. Deficiency in caspase-9 or caspase-3 induces compensatory caspase activation. *Nat Med* 2000; 6: 1241-1247 [PMID: 11062535 DOI: 10.1038/81343]
- 26 Troy CM, Rabacchi SA, Hohl JB, Angelastro JM, Greene LA, Shelanski ML. Death in the balance: alternative participation of the caspase-2 and -9 pathways in neuronal death induced by nerve growth factor deprivation. *J Neurosci* 2001; 21: 5007-5016 [PMID: 11438576]
- 27 Singh R, Czaja MJ. Compensatory mechanisms and the type of injury determine the fate of cells with impaired macroautophagy. *Autophagy* 2008; 4: 516-518 [PMID: 18319638 DOI: 10.4161/auto.5800]
- 28 Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, Saluja M, Steer ML. Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1995; 269: C1295-C1304 [PMID: 7491921]
- 29 Wang Z, Jiang H, Chen S, Du F, Wang X. The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways. *Cell* 2012; 148: 228-243 [PMID: 22265414 DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.030]
- 30 Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity* 2013; 38: 209-223 [PMID: 23438821 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.003]
- 31 Gukovskaya AS, Perkins P, Zaninovic V, Sandoval D, Rutherford R, Fitzsimmons T, Pandol SJ, Poucell-Hatton S. Mechanisms of cell death after pancreatic duct obstruction in the opossum and the rat. *Gastroenterology* 1996; 110: 875-884 [PMID: 8608898 DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8608898]
- 32 Gong Z, Yuan Y, Lou K, Tu S, Zhai Z, Xu J. Mechanisms of Chinese herb emodin and somatostatin analogs on pancreatic regeneration in acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 2002; 25: 154-160 [PMID: 12142738]
- 33 吴泽建, 张阳德, 雷正明, 余少鸿. 细胞凋亡在大鼠急性胰腺炎发病机制的探讨. *中国现代医学杂志* 2003; 13: 13-15
- 34 Fujimoto K, Hosotani R, Doi R, Wada M, Lee JU, Koshiba T, Miyamoto Y, Imamura M. Role of neutrophils in cerulein-induced pancreatitis in rats: possible involvement of apoptosis. *Digestion* 1997; 58: 421-430 [PMID: 9383632 DOI: 10.1159/000201478]

- 35 Kimura K, Shimosegawa T, Abe R, Masamune A, Satoh A, Takasu A, Koizumi M, Toyota T. Low doses of lipopolysaccharide upregulate acinar cell apoptosis in cerulein pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17: 120-126 [PMID: 9700941 DOI: 10.1097/00006676-199808000-00002]
- 36 Wang G, Han B, Zhou H, Wu L, Wang Y, Jia G, Lv J, Cheng Z, Pan S, Liu J, Zhou Y, Sun B. Inhibition of hydrogen sulfide synthesis provides protection for severe acute pancreatitis rats via apoptosis pathway. *Apoptosis* 2013; 18: 28-42 [PMID: 23054084 DOI: 10.1007/s10495-012-0770-x]
- 37 Bhatia M, Wallig MA, Hofbauer B, Lee HS, Frossard JL, Steer ML, Saluja AK. Induction of apoptosis in pancreatic acinar cells reduces the severity of acute pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246: 476-483 [PMID: 9610387 DOI: 10.1006/bbrc.1998.8519]
- 38 Zang GQ, Zhou XQ, Yu H, Xie Q, Zhao GM, Wang B, Guo Q, Xiang YQ, Liao D. Effect of hepatocyte apoptosis induced by TNF-alpha on acute severe hepatitis in mouse models. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 688-692 [PMID: 11819675 DOI: 10.3748/wjg.v6.i5.688]
- 39 Kaneto H, Fujii J, Seo HG, Suzuki K, Matsuoka T, Nakamura M, Tatsumi H, Yamasaki Y, Kamada T, Taniguchi N. Apoptotic cell death triggered by nitric oxide in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 1995; 44: 733-738 [PMID: 7540572 DOI: 10.2337/diab.44.7.733]
- 40 Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, Cuny GD, Mitchison TJ, Moskowitz MA, Yuan J. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol* 2005; 1: 112-119 [PMID: 16408008 DOI: 10.1038/nchembio711]
- 41 Duprez L, Takahashi N, Van Hauwermeiren F, Vandendriessche B, Goossens V, Vanden Berghe T, Declercq W, Libert C, Cauwels A, Vandenabeele P. RIP kinase-dependent necrosis drives lethal systemic inflammatory response syndrome. *Immunity* 2011; 35: 908-918 [PMID: 22195746 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.09.020]
- 42 He S, Wang L, Miao L, Wang T, Du F, Zhao L, Wang X. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. *Cell* 2009; 137: 1100-1111 [PMID: 19524512 DOI: 10.1016/j.cell.2009.05.021]
- 43 Wu J, Huang Z, Ren J, Zhang Z, He P, Li Y, Ma J, Chen W, Zhang Y, Zhou X, Yang Z, Wu SQ, Chen L, Han J. Mkl1 knockout mice demonstrate the indispensable role of Mkl1 in necroptosis. *Cell Res* 2013; 23: 994-1006 [PMID: 23835476 DOI: 10.1038/cr.2013.91]
- 44 Ma X, Conklin DJ, Li F, Dai Z, Hua X, Li Y, Xu-Monette ZY, Young KH, Xiong W, Wysoczynski M, Sithu SD, Srivastava S, Bhatnagar A, Li Y. The oncogenic microRNA miR-21 promotes regulated necrosis in mice. *Nat Commun* 2015; 6: 7151 [PMID: 25990308 DOI: 10.1038/ncomms8151]
- 45 Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, Vande Walle L, Louie S, Dong J, Newton K, Qu Y, Liu J, Heldens S, Zhang J, Lee WP, Roose-Girma M, Dixit VM. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature* 2011; 479: 117-121 [PMID: 22002608 DOI: 10.1038/nature10558]
- 46 Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002; 10: 417-426 [PMID: 12191486 DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00599-3]
- 47 Man SM, Kanneganti TD. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 7-21 [PMID: 26655628 DOI: 10.1038/nri.2015.7]
- 48 Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages. *Nature* 1992; 358: 167-169 [PMID: 1614548 DOI: 10.1038/358167a0]
- 49 Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol* 2001; 9: 113-114 [PMID: 11303500 DOI: 10.1016/S0966-842X(00)01936-3]
- 50 Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H, Zhuang Y, Cai T, Wang F, Shao F. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature* 2015; 526: 660-665 [PMID: 26375003 DOI: 10.1038/nature15514]
- 51 Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821-832 [PMID: 20303873 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040]
- 52 Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol* 2006; 8: 1812-1825 [PMID: 16824040 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00751.x]
- 53 Fink SL, Bergsbaken T, Cookson BT. Anthrax lethal toxin and Salmonella elicit the common cell death pathway of caspase-1-dependent pyroptosis via distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 4312-4317 [PMID: 18337499 DOI: 10.1073/pnas.0707370105]
- 54 Shao G, Zhou Y, Song Z, Jiang M, Wang X, Jin X, Sun B, Bai X. The diffuse reduction in spleen density: an indicator of severe acute pancreatitis? *Biosci Rep* 2017; 37: pii: BSR20160418 [PMID: 27920277 DOI: 10.1042/BSR20160418]
- 55 Jonas E. The MIFstep in parthanatos. *Science* 2016; 354: 36-37 [PMID: 27846484 DOI: 10.1126/science.aai8756]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



轻度慢性乙型肝炎合并肺结核患者抗病毒治疗82病例对照研究

蒋福明, 程书权, 黄成军, 刘平香, 曹亚昭, 林君, 杨景毅

蒋福明, 程书权, 黄成军, 杨景毅, 桂林市第三人民医院肝病科 广西壮族自治区桂林市 541002

刘平香, 萍乡市人民医院 江西省萍乡市 337000

曹亚昭, 林君, 桂林医学院研究生学院 广西壮族自治区桂林市 541002

蒋福明, 副主任医师, 主要从事传染性疾病的临床诊断与治疗.

基金项目: 桂林市科技局立项课题资助项目, No. 2011019-6.

作者贡献分布: 蒋福明与程书权对此文所做贡献均等; 此课题由蒋福明、程书权及黄成军设计; 研究过程由蒋福明、程书权、黄成军、刘平香、曹亚昭及杨景毅操作完成; 数据分析由黄成军、刘平香、曹亚昭及林君完成; 本论文写作由蒋福明、程书权及黄成军完成.

通讯作者: 程书权, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 541002, 广西壮族自治区桂林市临江路38号, 桂林市第三人民医院肝病科. csq126@sina.com 电话: 0773-2550180

收稿日期: 2017-09-18

修回日期: 2017-10-17

接受日期: 2017-10-28

在线出版日期: 2017-12-08

Antiviral treatment of mild chronic hepatitis B patients with tuberculosis: A controlled study

Fu-Ming Jiang, Shu-Quan Cheng, Cheng-Jun Huang, Ping-Xiang Liu, Ya-Zhao Cao, Jun Lin, Jing-Yi Yang

Fu-Ming Jiang, Shu-Quan Cheng, Cheng-Jun Huang, Jing-Yi Yang, Department of Hepatology, the Third People's Hospital of Guilin, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ping-Xiang Liu, the People's Hospital of Pingxiang, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China

Ya-Zhao Cao, Jun Lin, Graduate School, Guilin Medical College, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guilin Science and Technology Bureau, No.

20110119-6.

Correspondence to: Shu-Quan Cheng, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, the Third People's Hospital of Guilin, 38 Zhongyuan Road, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. csq126@sina.com

Received: 2017-09-18

Revised: 2017-10-17

Accepted: 2017-10-28

Published online: 2017-12-08

Abstract

AIM

To observe the clinical efficacy of entecavir against hepatitis B virus (HBV) in patients with mild chronic hepatitis B (CHB) and pulmonary tuberculosis (PTB).

METHODS

Eighty-two cases mild CHB patients with PTB were chosen between January 2010 and December 2016. After liver biopsy, they were randomly divided into an antiviral treatment group (41 cases) and an antituberculosis therapy group (41 cases). The antiviral treatment group was treated with entecavir, and after 2 wk, it was combined with 2HREZ/4HR for antituberculosis treatment. The antituberculosis therapy group was treated with 2HREZ/4HR only. The course of treatment in both groups was 6 mo. Oral silybin and compound glycyrrhizin were given in both groups. After treatment, therapeutic efficacy and safety were compared between the two groups.

RESULTS

All the 82 cases underwent liver biopsy, which showed that 22 (26.8%) cases had G1 grade inflammation and 49 (59.8%) cases had a fibrosis level $\geq S_2$. The levels of ALT and Tbil were comparable between after and

before treatment in the two groups. However, the HBV DNA significantly declined at 4, 12, and 24 wk after antiviral treatment ($P < 0.05$), and HBV DNA in the antiviral treatment group was significantly lower than that in the antituberculosis therapy group. After treatment, HBV DNA negative conversion rate (95.1% vs 0%), liver damage (14.6% vs 46.3%), and the rate of discontinuing antituberculosis treatment due to adverse reactions (9.8% vs 34.2%) were significantly better in the antiviral treatment group than in the antituberculosis therapy group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

For mild chronic hepatitis B patients with tuberculosis, entecavir treatment can reduce the incidence of liver adverse reactions to antituberculosis treatment, decrease HBV DNA level, reduce the discontinuation of antituberculosis therapy, and improve the clinical compliance to antituberculosis treatment.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mild chronic hepatitis B; Tuberculosis; Complicated infection; Liver pathology; Antiviral treatment;

Jiang FM, Cheng SQ, Huang CJ, Liu PX, Cao YZ, Lin J, Yang JY. Antiviral treatment of mild chronic hepatitis B patients with tuberculosis: A controlled study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3072-3079 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3072.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3072>

摘要

目的

观察轻度慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)合并肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)患者的应用恩替卡韦抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的临床治疗效果。

方法

选取2010-01/2016-12收治的临床诊断为轻度CHB[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)≤80 IU/L, HBV DNA升高超过检测下限]同时合并PTB的患者82例, 做肝活检后随机分为“抗病毒+抗痨组”和单独“抗痨组”各41例。前者应用恩替卡韦抗HBV, 2 wk后联合2HREZ/4HR抗痨方案; 后者直接单独应用2HREZ/4HR, 疗程均为6 mo。两组疗程中常规预防性口服水飞蓟宾、复方甘草酸苷等护肝药物。

结果

82例肝活检显示, 炎症程度G1级22例, 占26.8%, G2-3级73.2%, 纤维化程度≥S₂ 49例, 占59.8%; 抗病毒组患者治疗前及治疗后4、12、24 wk ALT、总胆

红素水平稳定, 其参数变化无统计学意义, 但治疗后HBV DNA下降明显, 与治疗前相比, 治疗后4、12、24 wk均有统计学差异($P < 0.05$), 与未抗病毒组HBV DNA水平比较, 治疗后4、12、24 wk亦有明显差异($P < 0.05$); 两组患者于抗痨治疗6 mo疗程结束时比较, 在HBV DNA阴转率(95.1% vs 0.0%)、肝损害发生率(14.6% vs 46.3%)、因不良反应未按时完成抗痨疗程, 中途被迫中断抗痨比例(9.8% vs 34.2%)等方面, 均有显著差别($P < 0.05$), 抗病毒组优于单纯抗痨组。

结论

临床诊断的轻度CHB合并PTB患者, ALT等血清生化学指标难以如实体现合并感染后的肝脏炎症情况; 即使ALT水平和肝活检结果未达到《慢性乙型肝炎防治指南》要求, 预先应用恩替卡韦等强效抗HBV药物干预, 对降低患者应用抗痨药物的肝脏不良反应发生几率、抑制HBV DNA的复制、减少抗痨中断、提高患者的抗痨依从性和治疗效果亦有良好作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 轻度慢性乙型肝炎; 肺结核病; 合并感染; 肝脏病理; 抗病毒治疗

核心提要: 将82例临床诊断为初治轻度(chronic hepatitis B, CHB)合并肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)患者, 经肝穿活检后随机分为抗病毒治疗组和单独抗结核治疗组各41例, 前者应用抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)联合抗结核治疗; 后者直接单独进行抗结核治疗, 两组疗程中常规预防性口服水飞蓟宾、复方甘草酸苷等护肝药物。结果显示轻度CHB合并PTB病患者, 抗结核治疗前予抗HBV治疗能有效降低患者应用抗痨药物的肝脏不良反应发生几率、抑制HBV DNA的复制、减少抗痨中断、提高患者的抗痨依从性和治疗效果。

蒋福明, 程书权, 黄成军, 刘平香, 曹亚昭, 林君, 杨景毅. 轻度慢性乙型肝炎合并肺结核患者抗病毒治疗82病例对照研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25(34): 3072-3079 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3072.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3072>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和肺结核病(pulmonary tuberculosis, PTB)作为我国病毒性传染病和细菌性传染病的两大主要疾患, 其高发病与高流行形势迄今依然严峻^[1,2], 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)与结核杆菌(myco bacterium tuberculosis, MTB)的合并感染已成为传染病防控和临床治疗的一个新的棘

手问题^[3-6]. 对于此类患者, 若初始出现明显的肝功能异常如谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) >80 IU/L[>2 正常值上限(upper limits of normal, ULN)], 达到我国《慢性乙型肝炎防治指南》的CHB抗病毒治疗指征^[7], 应于抗痨前进行抗HBV治疗, 这已成为多数医师的临床共识^[6]. 但对于抗痨治疗前肝功能正常或ALT轻微升高(ALT ≤ 2 ULN)的轻度CHB患者, 在未做肝活检确定肝脏炎症和纤维化程度时, 是否应予以先行抗HBV治疗, 至今仍有争论^[8]. 本文总结我们收治的82例临床诊断为轻度CHB的合并PTB患者, 分组进行抗HBV联合抗痨和单独抗痨的比对研究, 现总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2010-01/2016-12桂林市第三人民医院肝病科共收治CHB合并PTB患者共165例, 选取其中的82例作为研究对象, 所有入选对象均符合以下条件: (1)两种感染均为初治, 入院前未应用过任何抗痨和抗HBV药物; (2)ALT ≤ 80 IU/L, HBV DNA升高超过检测下限(>100 IU/mL); (3)未合并慢性支气管炎、肺气肿、支气管扩张、肺癌、肝硬化、肝癌、糖尿病、高血压及其他心脑血管疾病和基础疾病, 无长期应用免疫抑制剂和精神药物, 无人免疫缺陷病毒、丙型肝炎及其他嗜肝病毒感染或肝吸虫混合或重叠感染者; (4)无潜在自身免疫性肝病、药物性肝炎、胆汁淤积性肝病、遗传代谢性肝病、酒精性肝病等可能影响肝功能指标的疾病. 82例入院后均行1 s快速肝穿刺活检术, 尔后随机分为“抗病毒+抗痨”组(抗HBV+抗痨联合治疗)和“抗痨”组(单独抗痨), 2组各41例. 前者中男性26例, 女性15例, 平均年龄为39.80岁 ± 14.20岁, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性32例, 抗-HBe阳性9例; 后者中男性25例, 女性16例, 平均年龄为42.11岁 ± 15.02岁, HBsAg阳性31例, 抗-HBe阳性10例. 两组患者性别、年龄、HBV和MTB感染时间等基本因素的基线资料无统计学差异($P > 0.05$, 表1), 具可比性. 囿于CHB和PTB治疗的迫切性、时效性和伦理学约束, 本研究未设立应用安慰剂的对照组. 入院时统一检测血常规、血糖、血凝四项、肝肾功能、HBV血清标记物(HBV serum markers, HBV-M)、HBV DNA、腹部B超和计算机断层扫描(computed tomography, CT)等影像学检查并常规做痰涂片及MTB培养、胸部X线与CT扫描等筛选适合病例. 82例中病灶位于单侧肺部44例, 双肺38例, 合并空洞23例, 合并胸腔积液15例, 通过肝活检发现肝脏不同程度炎症和纤维化(图1A, B), 其中4例存在肺结核(图1C, D). 痰菌阳性10例, 阴性72例, 两组患者在胸部表现方面亦无统计学差异. 所有患

者在肝穿活检前1 mo内均未进行过相关的血液治疗, 包括血液透析、输血或血制品、腹膜透析、服用影响凝血机制的药物, 如华法林、肝素、维生素K等.

1.2 方法

1.2.1 实验室检查: 肝功能由全自动生化分析仪检测; 凝血酶原时间检测采用法国STA-Compact全自动血凝仪, 试剂及质控液均由DIAGNOSTICA STAGO公司原装配套提供; HBV DNA和HBV基因型诊断仪器为中山大学达安DA-7600型荧光定量PCR仪及其配套设备, HBV-DNA试剂盒由广州达安基因公司提供, 以上检测均严格按照说明书要求规范操作.

1.2.2 病理检查: 肝活检在患者签署知情同意后, 通过B超定位进行. 用美国产Bard MAGNUM型穿刺枪、16 G穿刺针, 实施1 s负压法于呼气末快速肝组织穿刺活检. 获取肝组织10-20 mm, 包含4个以上可供评价的汇管区, 即刻固定于4%甲醛溶液中, 进行石蜡包埋, 连续切片, HE染色、Masson染色、Vimentin染色. 由高年资病理医师在未知患者疾病状态的情况下进行炎症活动、纤维化程度进行分级和分期诊断, 严格参照2000年《病毒性肝炎防治方案》中的慢性肝炎分级、分期标准执行^[9]. 每份病理标本均经2位医师复核, 以减少诊断误差(典型病变如图1A).

1.2.3 治疗: 2组患者抗痨方案均统一为2HREZ/4HR, 即开始2 mo应用异烟肼(isoniazid, INH)0.3 g/d+利福平(rifampicin, RFP)0.45 g/d+乙胺丁醇0.75 g/d每天1次顿服, 吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)1.5 g/d, 分3次口服, 2 mo后改为INH、RFP继续口服4 mo; 疗程中常规预防性口服水飞蓟宾、复方甘草酸苷等护肝药物. 其中“抗病毒+抗痨”组于抗痨前2 wk先予恩替卡韦(entecavir, ETV)分散片0.5 mg/d(正大天晴公司生产)空腹口服, 直至抗痨疗程结束, G2(或S2)以上患者建议继续服用恩替卡韦, 达到最新指南停药标准后停药; G1(或S1)以上患者建议经充分沟通后, 同意服药者继续服药, 达停药标准后停药, 不同意者继续服恩替卡韦直至抗痨药后3 mo停抗病毒药. 抗HBV治疗2 wk后联合上述抗痨药物; 未抗病毒组直接应用上述抗痨药物组合.

1.2.4 观察指标: 开始病原治疗前复查2组患者的血常规、肝肾功能等生化指标、HBV DNA变化情况, 治疗开始后2-4 wk复查1次, 持续稳定者酌情延长复查时间至8-12 wk 1次, 直至疗程结束, 着重观察抗痨治疗后4、12、24 wk时的肝功能和HBV DNA结果. 对2组患者的疗程、症状演变、肝功能改变及其他不良反应出现情况及处理等列表记录. 抗痨疗程结束后随访24 wk.

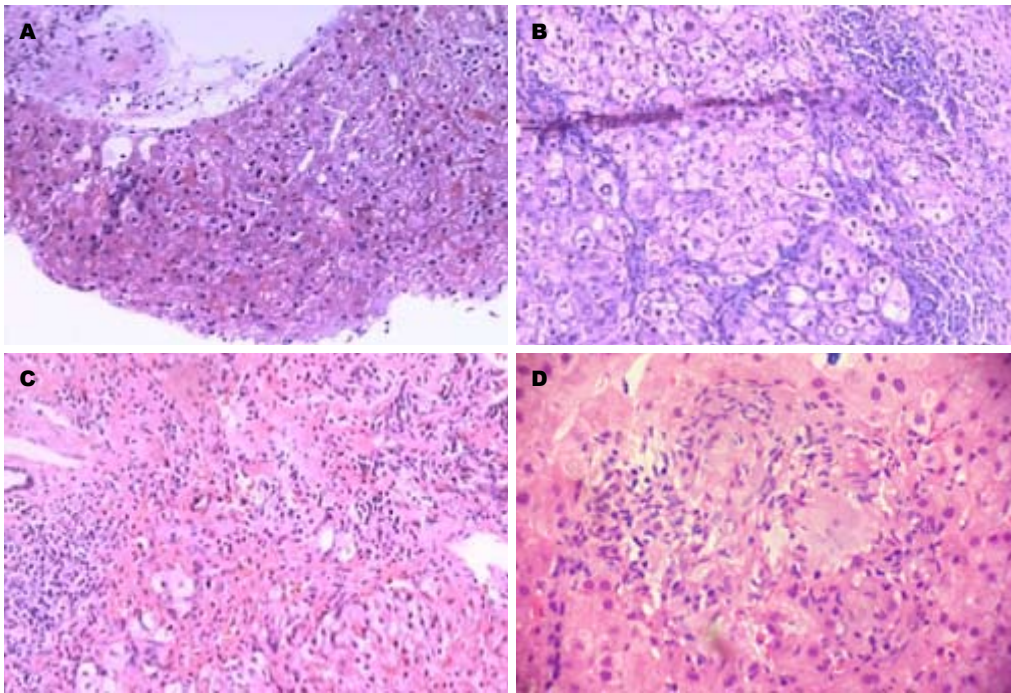


图 1 肝脏不同程度炎症和纤维化(10 × 10 HE). A: 肝组织见少数点状坏死, 个别轻度碎片状坏死, 汇管区慢性炎细胞浸润伴少量纤维组织增生(G1S1); B: 肝组织见轻-中度碎片状坏死, 偶见桥接坏死, 汇管区慢性炎细胞浸润伴少量纤维组织增生(G2S2); C: 肝细胞水肿、气球样变, 可见桥接坏死, 坏死区和汇管区较多炎细胞浸润, 纤维组织增生分割肝小叶(G3S3); D: 肝细胞见少数点状坏死, 偶见碎片状坏死, 汇管区慢性炎细胞浸润伴少量纤维组织增生, 切片内可见小的结核结节形成(肝结核).

表 1 两组患者的一般资料比较 [$n = 41, n (\%)$]

分组	性别		平均年龄(岁)	疾病类型			
	男性	女性		单肺	双肺	痰菌阳性	合并胸膜炎
“抗病毒+抗痨”组	26 (63.4)	15 (36.6)	40.15 ± 14.21	24 (58.5)	17 (41.5)	6 (14.6)	8 (19.5)
抗痨组	25 (61.0)	16 (39.0)	42.17 ± 14.97	20 (48.8)	21 (51.2)	4 (9.8)	7 (17.1)

1.2.5 肝损害的诊断标准与判断处理: 疗程中若患者ALT或总胆红素(total bilirubin, TBil)在2×ULN以上, 或谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、ALT及TBil同时升高, 且≥1项在2 ULN以上, 则评定为肝损害^[2]. 肝损害的诊断按照世界卫生组织肝损害分级(表2)进行^[10].

出现肝功能异常者运用以下分层与处理^[11]: (1)仅ALT在2 ULN范围内波动, TBil正常者为肝功能轻微异常, 可仅用上述口服护肝药物, 消化道症状明显者酌情使用针剂护肝治疗, 原则上稳定肝细胞膜药物≤1种, 降酶药物≤2种, 肝病辅助用药≤2种. 若肝功能好转, 原抗痨方案不变, 若肝功能反复异常, 酌情停用肝损伤发生频率较高的药物如PZA; (2)2 ULN≤ALT(或AST)≤5 ULN, TBil正常者, 口服上述护肝药物无好转或消化道症状持续, 可静脉使用2种护肝药物, 更改抗痨方案中的PZA、RFP为链霉素, INH亦可改为左氧氟沙星或暂停抗痨药物加强护肝处理(更改抗痨方案者需酌情延长疗程); (3)ALT(或AST)>5 ULN, 无论消化道症

状轻重、TBil是否正常, 均应立即停用所有抗痨药物, 积极保肝治疗, 待肝功能恢复后再酌情调整为二、三线抗痨药物治疗.

统计学处理 用SPSS19.0统计软件, 计量数据以mean±SD表示, 方差齐时两组均数比较采用 t 检验, 方差不齐时采用Mann-Whitney U 检验, 两样本率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较 两组患者各基线资料比较, 无显著性差异($P > 0.05$, 表1).

2.2 82例入组患者的病理结果 由表3可见, 本组患者肝脏病理损害较为明显, 虽然ALT水平均为轻度改变, 但肝细胞病理学改变均在G₀S₀以上. 其中G₁S₁、G₁S₂各11例, G₂S₂ 22例, G₂S₃ 24例, G₃S₂ 6例, G₃S₃ 5例. 炎症程度≥G₂ 60例, 占73.2%. 纤维化程度≥S₂ 49例, 占59.8%.

2.3 两组患者治疗前后肝功能及HBV DNA变化比较

表 2 世界卫生组织肝损害定义和分级

世界卫生组织肝损害分级	肝功能指标
轻度(1级)	<2.5 × ULN(ALT 51 - 125 U/L)
轻度(2级)	2.5 - 5.0 × ULN(ALT 126 - 250 U/L)
中度(3级)	5.0 - 10.0 × ULN(ALT 251 - 500 U/L)
重度(4级)	>10.0 × ULN(ALT>500 U/L)

ALT: 丙氨酸转氨酶; ULN: 正常值上限.

表4结果显示,“抗病毒+抗癆”组患者治疗前及治疗后4、12、24 wk ALT、TBil水平稳定,其参数变化无统计学意义.但治疗后HBV DNA水平下降明显,与治疗前相比,治疗后4、12、24 wk下降幅度均有统计学差异($P<0.05$).与抗癆组HBV DNA水平比较,治疗后4、12、24 wk亦有明显差异($P<0.05$).抗癆组治疗前及治疗后4 wk ALT、TBil变化无统计学意义,治疗后12、24 wk与治疗前相比,ALT、TBil似有升高趋势,但无统计学意义. HBV DNA治疗前与治疗4、12、24 wk两两比较有统计学差异,治疗后12、24 wk较治疗前升高($P<0.05$).

2.4 两组患者治疗6 mo(抗癆疗程结束时)死亡率、未按时完成抗癆、出现肝损害、HBV DNA转阴率比较由表5结果显示,两组患者于抗癆治疗6 mo疗程结束时比较,在HBV DNA阴转率(95.1% vs 0.0%)、肝损害发生率(14.6% vs 46.3%)、因不良反应未按时完成抗癆疗程,中途被迫中断抗癆比例(9.8% vs 34.2%)等方面,均有显著差别($P<0.05$),“抗病毒+抗癆”组优于抗癆组.

3 讨论

轻度CHB是HBV感染后一种最为常见的临床状态,由于肝细胞炎症程度较轻,多数患者缺乏典型症状,肝功能仅1-2项轻度异常,常常仅于体检时做HBV-M而被发现.我们曾对其中的94例患者进一步做肝活检,结果发现44.7%患者肝脏炎症程度 ≥ 2 级^[8].由于此类患者潜存一定程度的免疫功能异常,易于合并MTB感染^[12].MTB感染的缓慢、持续、复发率高等特征和抗癆治疗疗程长、需多药联合、易于出现明显的肝脏毒性等因素,使得二者合并出现后临床经过复杂,治疗难度倍增.在抗癆过程中更容易出现肝损害致使抗癆方案的中断、结核病不易治愈、MTB耐药率增加或提早出现,甚至因严重肝损害诱发重型肝炎、肝衰竭而致命,故已成为当今临床的棘手难题之一^[4,13].CHB合并PTB抗癆后易于出现肝损害的主要因素有:(1)CHB患者存在T淋巴细胞亚群介导的细胞免疫功能紊乱,机体

表 3 82例慢性乙型肝炎合并合并肺结核患者的肝组织炎症活动度与纤维化程度情况 (n)

纤维化程度	炎症活动度					合计
	G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	
S ₀	0	0	0	0	0	0
S ₁	0	11	22	0	0	33
S ₂	0	11	24	6	0	41
S ₃	0	0	3	5	0	8
S ₄	0	0	0	0	0	0
合计	0	22	49	11	0	82

防御功能下降,导致药物对肝脏损伤的易感性增加^[14];(2)CHB预存一定程度的肝脏炎症,使得肝脏生物转化功能减弱,药物在肝脏的代谢变慢,容易发生蓄积导致中毒性损伤^[15];(3)CHB的纤维化可使肝小叶结构紊乱,肝组织血流供应减少、分布异常,药物清除能力下降,进而加剧药物的肝毒性^[15];(4)HBV感染使网状内皮细胞功能下降、数量减少,肝脏清除炎症因子及抗癆药物体内代谢的中间产物等毒素的能力下降;(5)MTB本身具有的肝脏侵袭风险和毒性作用^[16],如本组82例肝活检发现肝结核4例,占4.9%;(6)抗癆药物大多以明显或潜在肝毒性为主要不良反应,三种或三种以上的药物长程、足量使用,与HBV形成对肝细胞“里应外合”的叠加作用^[17].因此,对CHB合并PTB提前进行评估和恰当干预,已渐为临床医师所关注^[6,12,17,18].

依据我国《慢性乙型肝炎防治指南》的推荐意见,患者抗癆前有明显肝损害,ALT ≥ 2 ULN便达到抗HBV的治疗指征,可先予抗病毒治疗的干预.但轻度CHB因多处于免疫耐受期,肝功能正常或ALT未达 ≥ 2 ULN,不主张应用抗HBV药物^[7].对合并感染者单纯抗癆易出现较高的肝毒性,使治疗失败,是否能够控制CHB的病毒活动,于抗癆前先行抗HBV治疗,至今尚无一致意见^[15,17].支持者认为抗HBV可减少肝脏损伤及抗癆风险,增加肝脏对抗癆药物的毒性抵御能力和患者的治疗依从性和治愈率^[6,12];反对者认为未达抗HBV生化指征时予抗HBV可能影响疗效甚或诱发抗HBV药物的耐药株提早出现的风险,有过度治疗之虞^[15].本组82例肝活检结果提示,73.2%肝脏炎症程度 $\geq G_2$,与我们之前报道的单纯CHB患者肝活检结果($\geq G_2$ 者44.7%)明显为高^[8],提示合并感染患者肝脏病理损害程度重于单纯CHB,且多数呈潜隐性经过,ALT水平并无相应升高.由此可见,合并感染者的血清ALT水平与肝脏炎症程度及纤维化程度并非线性关系,若抗癆前单凭ALT指标决定是否抗病毒治疗,将ALT作为抗HBV的主要依据,会导致较大比例的患者失去最佳的抗病毒治疗时

表 4 两组患者治疗前后的肝功能指标变化情况比较 ($n = 41$, mean \pm SD)

分组	ALT(U/L)	TBil(μ mol/L)	HBV DNA水平(log值)
“抗病毒+抗癆”组			
治疗前	38.32 \pm 17.15	10.86 \pm 3.38	6.77 \pm 0.91
治疗4 wk	38.56 \pm 35.32	10.16 \pm 3.80 ^c	3.84 \pm 1.89
治疗12 wk	32.95 \pm 24.42	10.23 \pm 4.03	1.09 \pm 1.74
治疗24 wk	23.73 \pm 7.03	9.28 \pm 4.32	0.18 \pm 0.79 ^a
抗癆组			
治疗前	35.66 \pm 16.90	10.42 \pm 3.23	6.25 \pm 1.03
治疗4 wk	39.95 \pm 40.33	9.36 \pm 5.89	6.56 \pm 0.79 ^c
治疗12 wk	51.07 \pm 58.67	19.15 \pm 58.03	6.75 \pm 0.84 ^c
治疗24 wk	44.68 \pm 89.78	17.29 \pm 46.34	6.84 \pm 0.81 ^c

^a $P < 0.05$ vs HBV DNA治疗前与治疗4、12、24 wk; ^c $P < 0.05$ vs “抗病毒+抗癆”组与抗癆组同期; ALT: 丙氨酸转氨酶; TBil: 总胆红素; HBV: 乙型肝炎病毒。

表 5 两组患者6 mo时死亡率、未按时完成抗癆、出现肝损害、HBV DNA转阴率比较 ($n = 41$, n (%))

分组	DNA阴转	肝损害	中断抗癆	死亡
“抗病毒+抗癆”组	39 (95.1)	6 (14.6)	4 (9.8)	0 (0)
抗癆组	0 (0)	19 (46.3)	14 (34.2)	2 (4.9)
χ^2 值	74.372	9.725	7.118	2.05
P 值	0.00	0.002	0.008	0.152

机, 亦对后续的抗癆治疗产生不利影响。对此, 肝活检的重要价值不可取代^[18]。本组另22例肝活检在G1水平者予ETV治疗期间, HBV DNA水平亦得到显著下降, 抗癆疗程中未出现1例HBV耐药, 是否与ETV对HBV抑制作用较强且耐药屏障较高或抗癆用药疗程较短等因素有关, 值得进一步观察。

由表5可见, 抗癆前预先进行抗HBV治疗干预者出现肝损害的比例远低于未抗HBV治疗者(14.6% vs 46.3%), 中断抗癆治疗的比例“抗病毒+抗癆”组亦较抗癆组明显为少(9.8% vs 34.2%)。这从临床角度提示, 对合并感染者若HBV DNA阳性, 即使ALT升高不明显, 亦建议抗癆前先行抗HBV治疗, 以减少肝细胞HBV DNA载量及其在肝细胞表面的表达, 减轻肝细胞的免疫损伤, 改善肝组织炎症状态, 提高肝脏的解毒功能, 增加肝脏对抗癆药物的耐受性, 从而减少药物性肝炎出现几率, 提高PTB的治愈率。值得注意的是, 抗癆组2例发生重型肝炎, 分别出现于抗癆12 wk和23 wk抗癆疗程即将结束时, 虽经人工肝等措施积极救治亦未能挽救患者生命, 而“抗病毒+抗癆”组中无类似病例出现。亦提示抗癆前的HBV抑制或许是减少罹发药物性肝损害的有效手段之一, 值得临床进一步关注。

迄今, 可用于CHB临床的核苷类似物(nucleoside

analogues, NAs)包括拉米夫定(lamivudine, LAM)、阿德福韦酯、替比夫定、ETV及替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)5种。NAs具有抑制病毒作用快而强、使用方便、不良反应少而轻微、可用于肝功能失代偿期等优点。我国早期的研究应用LAM治疗合并感染者发现, 干预后可使患者肝损害的发生风险降低9.3倍^[19]。但由于LAM的高耐药率, 目前主张ETV及TDF作为治疗的首选。据白艳红^[20]对比研究使用ETV和LAM对80例合并感染患者的经验, ETV组的肝功能改善率及HBV DNA下降水平均优于LAM组。但目前国内的研究报道均未提及合并感染者的抗病毒适应证相关情况, 由本研究“抗病毒+抗癆”组预先使用ETV干预的结果显示, 治疗后4 wk HBV DNA水平即开始明显下降, 呈现出有意义的统计学差别, 治疗至24 wk使HBV DNA转阴达95.1%, 已获得满意的抗HBV治疗效果。而抗癆组抗癆12 wk后的HBV DNA较治疗前反见升高($P < 0.05$), 提示抗癆药的使用可能会导致HBV DNA的活跃程度增加, 由此可能加大CHB重症化的风险, 对PTB的后续治疗和肝脏本身都形成隐患。“抗病毒+抗癆”组治疗前及治疗过程中肝功能持续稳定, 未出现有统计学意义的变化, 抗癆组虽然出现肝损害的比例较“抗病毒+抗癆”组明显增多, 但抗癆

治疗前后ALT及TBil对比无统计学意义, 则与本组研究者对肝损害的出现高度关注, 发生轻微改变即予及时处理有关。

由本研究数据可见, 对初治的CHB合并PTB无明显肝、肾功能损害者, 在先期强效抗病毒药物应用的前提下, 2HREZ/4HR亦可作为主要的抗癆方案使用。尤其PZA, 对处于酸性环境中缓慢生长的吞噬细胞内的MTB具有最佳的杀灭作用, 抑制细胞内MTB的浓度比细胞外低10倍, 通过渗透入吞噬细胞后进入MTB菌体内, 转化为吡嗪酸而发挥抗菌作用。尤对于痰菌阳性的患者, 作用更为重要, 成为短程化疗的坚实保障。囿于H、R、Z均有一定的肝毒性, 联合尤然, 对轻度CHB合并PTB患者, 我们认为, 在常规应用口服护肝药物的前提下, 为降低抗癆后肝损害的出现几率, 先期抗HBV治疗不失为最好的选择方法之一。

文章亮点

背景资料

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)均为我国发病率居高不下的传染性疾病, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)及结核分枝杆菌合并感染已经不容忽视; 目前对此类患者于抗结核治疗前的基线肝功能正常或ALT轻微升高(≤ 2 正常值上限)的轻度CHB, 是否应予以先行抗HBV治疗, 以及抗结核治疗前行抗HBV治疗是否可减轻抗结核药物的肝损害, 至今未得到一致意见, 亟待进一步研究探索。

研发前沿

近年来, 尽管国内外对于CHB合并肺结核的治疗方案渐渐成为研究热点, 但迄今仍未完全阐明CHB和PTB的相互作用及其机制, 国内未形成完整的相关治疗指南。因此, 如何高效地抗HBV并减少合并感染患者对核苷类似物和抗结核化疗方案的耐药、如何遴选适合合并感染患者的高效低肝毒性抗癆组合、如何把控抗HBV药物的切入及停药时机、如何最大限度降低抗结核药物的肝毒性等问题, 是目前及今后一个相当长时段需要临床正视的重要问题。需要结防、疾控、呼吸、传染、药学等不同专业人员整合相应资源, 打破条块约束, 改变传统理念, 积极创新, 联合攻关。以谋求最适合的抗病毒、抗结核顺序及治疗方案, 提高治疗效果, 改善患者预后。

创新盘点

文章在展望国内外研究前沿的基础上, 针对临床诊断

为轻度CHB合并肺结核这一特定人群, 分组对临床病例进行不同治疗方案的比较, 通过缜密的临床实验设计及可靠的统计学方法, 得出了具有临床指导价值的结论, 本文条理清晰, 实验数据可靠, 临床效果较好, 值得临床进一步探讨验证。

应用要点

在目前相对成熟的抗HBV及抗结核治疗的基础上, 从合并感染这一特殊切入点着手, 在临床治疗中, 前期先行予以抗HBV治疗, 辅以口服护肝药物, 再行经典抗结核治疗, 有效地减少了传统抗结核疗程中容易出现严重肝损害风险, 具有较好的临床应用价值。

同行评价

本文对轻度CHB合并肺结核的患者应用恩替卡韦抗HBV治疗的临床效果进行了观察分析, 发现: 轻度CHB合并PTB患者, 肝组织炎症程度明显重于单纯CHB; ALT等血清生化学指标难以区别患者的肝脏炎症程度; 预先应用恩替卡韦抗HBV干预, 对降低患者应用抗癆药物的肝脏不良反应发生几率、抑制HBV DNA的复制、减少抗癆中断、提高患者的抗癆依从性和治疗效果亦有良好作用。对临床工作具有重要的价值。

同行评议者

党双锁, 教授, 研究员, 主任医师, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科; 丁向春, 副教授, 主任医师, 宁夏医科大学总医院感染性疾病科; 杨江华, 副教授, 主任医师, 安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

4 参考文献

- Goyal A, Murray JM. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *PLoS One* 2014; 9: e110143 [PMID: 25313681 DOI: 10.1371/journal.pone.0110143]
- Mijiti P, Yuehua L, Feng X, Milligan PJ, Merle C, Gang W, Nianqiang L, Upur H. Prevalence of pulmonary tuberculosis in western China in 2010-11: a population-based, cross-sectional survey. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e485-e494 [PMID: 27283762 DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30074-2]
- Bushnell G, Stennis NL, Drobnik AM, Proops DC, Ahuja SD, Bornschlegel K, Fuld J. Characteristics and TB treatment outcomes in TB patients with viral hepatitis, New York City, 2000-2010. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 1972-1981 [PMID: 25387450 DOI: 10.1017/S0950268814002970]
- Liu YM, Cheng YJ, Li YL, Liu CE, Hsu WH. Antituberculosis treatment and hepatotoxicity in patients with chronic viral hepatitis. *Lung* 2014; 192: 205-210 [PMID: 24292367 DOI: 10.1007/s00408-013-9535-8]
- Nooredinvand HA, Connell DW, Asgheddi M, Abdullah M, O'Donoghue M, Campbell L, Wickremasinghe MI, Lalvani A, Kon OM, Khan SA. Viral hepatitis prevalence in patients with active and latent tuberculosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8920-8926 [PMID: 26269682 DOI: 10.3748/wjg.v21.

- i29.8920]
- 6 蒋福明, 李秀芬, 程书权, 刘平香, 黄成军, 洗永超. 83例轻度慢性乙型肝炎合并肺结核患者肝组织病理学与血清生化学及T细胞亚群相关性分析. 重庆医科大学学报 2018; 43: 180-186
 - 7 程书权. 对《中国慢性乙型肝炎防治指南》(2015版推荐意见的理解及分析). 中国社区医师 2016; 32: 14-15
 - 8 胡金华, 程书权, 唐振祥, 洗永超, 黄成军, 蔡毅峰, 张磊. 不同基因型HBV感染的慢性乙型肝炎患者临床与病理改变研究. 重庆医科大学学报 2012; 37: 355-359
 - 9 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治方案(2000年西安会议修订). 中华传染病杂志 2001; 19: 56-62
 - 10 程书权. 因“人”因“情”选用护肝药. 中国社区医师 2013; 29: 7-8
 - 11 程书权. 保肝药物应用的基本原则及选用技巧. 中国社区医师 2016; 32: 17-18
 - 12 刘平香, 程书权. 乙型肝炎合并肺结核的若干研究进展. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 30-36
 - 13 Saitou Y, Hatazi O, Aonuma H, Ogura S, Yamamoto N, Kobayashi T. Pulmonary tuberculoma in a patient with chronic hepatitis C: a clinical pitfall in the treatment strategy. *Intern Med* 2014; 53: 1669-1674 [PMID: 25088884 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1992]
 - 14 易丹, 程书权. Toll样受体在慢性乙型肝炎中的表达及作用. 华夏医学 2015; 28: 171-174
 - 15 程书权. 应重视乙型肝炎合并肺结核的临床诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2785-2798 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i18.2785]
 - 16 Kharrasse G, Soufi M, Berekhli H, Intissar H, Bouziane M, Ismaili Z. Primary tuberculoma of the liver: a case report and literature review. *Pan Afr Med J* 2014; 19: 321 [PMID: 25918561 DOI: 10.11604/pamj.2014.19.321.5107]
 - 17 刘平香, 程书权, 黄成军, 洗永超. 慢性乙型肝炎合并肺结核患者的肝组织病理学分析. 中华传染病杂志 2016; 34: 12-14
 - 18 伍林柏, 唐振祥, 程书权. 300例快速肝穿刺活检术并发症临床分析. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1081-1083
 - 19 惠石生, 陈立章, 李战战. 拉米夫定对肺结核合并慢性乙型肝炎患者抗结核治疗肝损害干预作用的Meta分析. 中南大学学报(医学版) 2015; 40: 912-920
 - 20 白艳红. 恩替卡韦对肺结核合并慢性乙型肝炎患者肝功能的影响. 中国药业 2015; 27: 57-58

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

早期母乳微量喂养联合辅助措施对低体质量早产儿喂养不耐受的改善作用

楼瑞英

楼瑞英, 义乌市中心医院新生儿科 浙江省义乌市 322000

楼瑞英, 主管护师, 主要从事新生儿的护理方向的研究.

作者贡献分布: 本文写作、数据统计、实施过程主要由楼瑞英独立完成.

通讯作者: 楼瑞英, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院新生儿科. 7330493@qq.com

收稿日期: 2017-11-01

修回日期: 2017-11-10

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-08

Early minimal breastfeeding combined with assisted intervention to improve feeding intolerance in low-birth-weight preterm infants

Rui-Ying Lou

Rui-Ying Lou, Department of Newborns, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Rui-Ying Lou, Nurse-in-Charge, Department of Newborns, Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 7330493@qq.com

Received: 2017-11-01

Revised: 2017-11-10

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-08

Abstract

AIM

To observe whether early minimal breastfeeding combined with assisted intervention improves feeding intolerance in low-birth-weight preterm infants.

METHODS

Eighty-four low-birth-weight premature infants hospitalized at our hospital from October 2015 to July 2017 were randomly and equally divided into a control group and an observation group. Both groups were given intravenous nutrition treatment and routine care, and the observation group was additionally given early minimal breastfeeding combined with assisted intervention. The improvement of feeding intolerance, evaluated by times to disappearance of abdominal distension, vomiting and gastric retention, and feeding-related situations, such as times to full enteral nutrition and recovery of birth weight and length of hospital stay, were compared between the two groups.

RESULTS

After intervention, the amount of feeding, weight gain, and sleep time in the observation group were 6.4 ± 0.8 d, 426.5 ± 28.2 d, and 22.3 ± 0.8 d, respectively, all of which were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). The times to total enteral nutrition and recovery of birth weight and length of hospitalization were 11.2 ± 5.1 d, 7.3 ± 3.2 d, and 52.5 ± 4.3 d, respectively, all of which were significantly earlier than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Early minimal breastfeeding combined with assisted intervention can improve gastrointestinal function and feeding intolerance in low-birth-weight premature infants.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early minimal breastfeeding; Auxiliary interventions; Low birth weight; Premature infants; Feeding intolerance

Lou RY. Early minimal breastfeeding combined with assisted intervention to improve feeding intolerance in low-birth-weight preterm infants. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3080-3083 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3080.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3080>

摘要

目的

观察早期母乳微量喂养联合辅助干预措施对低体质量早产儿喂养不耐受的影响分析。

方法

选取2015-10/2017-07在义乌市中心医院新生儿科住院的低体质量早产儿84例为研究对象,按照住院顺序编号,随机分为对照组和观察组各42例。对照组予静脉营养治疗和常规护理,观察组在对照组基础上给予早期微量喂养联合辅助干预。观察2组患儿喂养不耐受发生情况,如腹胀消失时间、胃潴留消失时间及呕吐消失时间和喂养相关情况,如完全肠内营养时间、患儿恢复出生体质量所需时间及住院时间等变化情况。

结果

干预后,观察组喂奶增加量、体质量增加量及睡眠时间分别为 $6.4 \text{ d} \pm 0.8 \text{ d}$ 、 $426.5 \text{ d} \pm 28.2 \text{ d}$ 、 $22.3 \text{ d} \pm 0.8 \text{ d}$,均明显优于对照组($P < 0.05$);观察组完全肠内营养时间、恢复出生体质量所需时间和住院时间分别为 $11.2 \text{ d} \pm 5.1 \text{ d}$ 、 $7.3 \text{ d} \pm 3.2 \text{ d}$ 、 $52.5 \text{ d} \pm 4.3 \text{ d}$,均明显早于对照组($P < 0.05$)。

结论

早期微量喂养联合辅助干预措施能改善低体质量早产儿胃肠动力,提高早产儿胃肠道喂养的耐受性,值得推广。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 早期微量喂养; 辅助干预措施; 低体质量; 早产儿; 喂养不耐受

核心提要: 本文通过早期微量喂养联合辅助干预措施能有效改善低体质量早产儿胃肠动力和提高早产儿胃肠道喂养的耐受性,对促进早产儿发育、改善预后有积极意义,值得推广。

楼瑞英. 早期母乳微量喂养联合辅助措施对低体质量早产儿喂养不耐受的改善作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(34): 3080-3083 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3080.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3080>

0 引言

低体质量早产儿是指胎龄小于37 wk,体质量低于2500 g的新生儿。早产儿由于各系统器官发育未成熟,功能不健全、免疫功能低下等原因导致并发症的发生。其中喂养不耐受(feeding intolerance, FI)是最为常见并发症,主要是由于新生儿胃肠动力发育滞后于胃肠道消化、吸收功能的发育,引起胃肠功能紊乱,从而导致喂养不耐受发生^[1,2],主要表现为呕吐、腹胀、胃残留物增多,同时还可出现加奶困难,胃食道返流和胃十二指肠返流等,影响肠道热量摄取,导致蛋白摄入不足和发育异常^[3,4]。因此,早期采取合理的营养支持对提高低体质量早产儿的喂养耐受具有重要意义,也是保证生命质量的重要环节。我们对2015-10/2017-07住院的低体质量早产儿采取早期微量喂养联合辅助干预措施,取得满意效果。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-10/2017-07在浙江省义乌市中心医院新生儿科住院的84例低体质量早产儿作为研究对象,按照住院顺序编号,随机分为对照组和观察组各42例。对照组男23例,女19例,出生体质量 $2124.8 \text{ g} \pm 446.2 \text{ g}$,胎龄 $33.8 \text{ wk} \pm 1.9 \text{ wk}$;其中顺产14例,剖宫产28例;Apgar评分1 min为 $8.1 \text{ 分} \pm 1.8 \text{ 分}$ 、5 min为 $8.8 \text{ 分} \pm 1.4 \text{ 分}$;观察组男21例,女21例;出生体质量 $2015.7 \text{ g} \pm 452.8 \text{ g}$,胎龄 $33.2 \text{ wk} \pm 1.7 \text{ wk}$;其中顺产12例,剖宫产30例;Apgar评分1 min为 $8.1 \text{ 分} \pm 1.9 \text{ 分}$ 、5 min为 $8.6 \text{ 分} \pm 1.3 \text{ 分}$ 。2组性别、体质量、胎龄、分娩方式及Apgar评分等资料比较,差异无显著性($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 诊断、纳入与排除标准: 诊断标准参照文献^[5],出现以下情况之一即可诊断: (1)多次出现喂养后呕吐; (2)腹胀; (3)胃残余量>前次喂入量的30%; (4)胃内回抽有咖啡样液体; (5)被禁食>2次; (6)第2周末每次喂入量<8 mL/kg。纳入标准: (1)胎龄<37 wk; (2)体质量<2500 g; (3)出生后12 h内入院者; (4)经过医院伦理委员会同意者。排除标准: (1)有先天性遗传疾病者; (2)有先天性消化道畸形者; (3)严重感染者。

1.2.2 分组与护理: 对照组予以静脉营养治疗和常规护理,如清洗护理等,观察组在对照组基础上给予早期微量喂养联合辅助干预措施。具体内容包括: (1)早期母乳微量喂养。早产儿出生12 h起给予母乳12 mL/(kg·d)的喂奶量,并逐渐增加母乳量,责任护士每天用20 mL注射器将喂养的母乳进行测量,次日的喂养量可根据前1 d的喂养情况进行调整,如早产儿哭闹躁动不安时,

表 1 2组患儿喂养不耐受指标比较 ($n = 42$, mean \pm SD)

分组	喂奶增加量/(mL)	体质量增加量(g)	睡眠时间(d)
对照组	4.8 \pm 1.4	264.8 \pm 36.2	18.5 \pm 0.9
观察组	6.4 \pm 0.8 ^a	426.5 \pm 28.2 ^a	22.3 \pm 0.8 ^a
<i>t</i> 值	3.451	5.769	2.566
<i>P</i> 值	0.0000	0.0003	0.0014

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 2 2组患儿喂养相关情况比较 ($n = 42$, mean \pm SD, d)

分组	完全肠内营养时间	恢复出生体质量所需时间	住院时间
对照组	20.8 \pm 6.3	12.7 \pm 4.1	66.4 \pm 5.6
观察组	11.2 \pm 5.1 ^a	7.3 \pm 3.2 ^a	52.5 \pm 4.3 ^a
<i>t</i> 值	5.892	3.114	4.336
<i>P</i> 值	0.0000	0.0026	0.0000

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

可酌情增加母乳喂养量. 喂养时将早产儿头部稍抬高与脚约20°, 喂养后抱起10 min, 以促进胃内排空; (2)体位干预措施. 喂养结束后将低体重早产儿俯卧或仰卧卧置于专用卧垫小枕上, 不但可以促进胃排空, 增强吸收功能, 还可以延长睡眠时间; (3)非营养性吸吮干预. 选用适合早产儿吸吮的无孔小橡皮安慰奶嘴给予吸吮, 以促进吸吮的协调性发育, 同时还可以增强肠道蠕动功能, 促进肠内营养物质的消化和吸收, 增加体质量和器官发育功能, 5-10 min/次, 2-3 h/次; (4)早产儿抚触干预. 在喂养前由责任护士对早产儿进行腹部轻按摩, 按摩时以脐为中心, 由外向内进行按摩, 手法要轻柔缓和, 不可用力过重, 主要促进胃肠运动功能, 有利于早产儿消化吸收. 同时注意观察早产儿的生命体征和一般情况, 5-10 min/次, 3次/d; (5)环境干预. 责任护士不但要求家长尽可能减少探望时间和次数, 而且要求科室工作人员也要尽可能保持安静, 走路要轻, 说话要轻, 操作要轻, 从而完全保证早产儿所处环境安静, 可延长早产儿睡眠时间, 降低哭闹躁动.

1.2.3 观察指标: 观察两组患儿喂养不耐受发生情况, 如喂奶增加量、体质量增加量及睡眠时间和喂养相关情况, 如完全肠内营养时间、患儿恢复出生体质量所需时间及住院时间等变化情况.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计量资料采用 t 检验, 以mean \pm SD表示, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA比较. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患儿喂养不耐受指标比较 干预后, 观察组喂奶增加量、体质量增加量及睡眠时间分别为6.4 d \pm 0.8 d、426.5 d \pm 28.2 d、22.3 d \pm 0.8 d, 均明显优于对照组($P < 0.05$, 表1).

2.2 2组患儿喂养相关情况比较 干预后, 观察组完全肠内营养时间、恢复出生体质量所需时间及住院时间分别为11.2 d \pm 5.1 d、7.3 d \pm 3.2 d、52.5 d \pm 4.3 d, 均明显早于对照组($P < 0.05$, 表2).

3 讨论

喂养不耐受是早产儿临床最常见的并发症之一, 尤其对于低体重早产儿其发生率明显增加, 这可能与胎龄小、体质量低、各系统器官发育不成熟关系密切. 早产儿胃肠道功能尚不健全, 加上吸吮功能差, 容易出现喂养不耐受, 严重者会危及早产儿的生存率, 增加家属的经济负担和心理负担. 因此, 如何改善低体重早产儿喂养不耐受和促进早产儿发育是新生儿科医护人员乃至家属所关心的重要问题^[6-8].

本研究通过对42例低体重早产儿采用早期微量喂养联合辅助干预措施, 主要包括早期母乳微量喂养、体位干预、非营养性吸吮和早产儿抚触等措施. 结果表明, 观察组喂奶增加量、体质量增加量及睡眠时间均明显优于对照组($P < 0.05$); 观察组完全肠内营养时间、恢复出生体质量所需时间和住院时间分别早于对照组($P < 0.05$). 由于母乳中含有丰富的抗炎因子、免疫因子、有益菌、消化酶、生长因子和激素等, 可以促进早产儿消化系统的成熟^[9,10]. 通过微量喂养, 一方面对早产儿提供必须的营养支持, 另一方面给予早产儿肠道足够的过渡时间, 以降低喂养不耐受发生和坏死性小肠结肠炎^[11]. 通过体位干预可降低早产儿的呕吐和返流情况等, 主要是早产儿胃呈水平位, 加上容量小和食管贲门括约肌松弛, 所以体位对其影响较大^[12]. 有研究^[13]表明, 俯卧位有利于早产儿胃排空, 降低腹胀及胃潴留的发生. 通过非营养性吸吮主要是通过刺激早产儿口咽部迷走神经兴奋和成熟的吸吮行为, 激发酶和激素类分泌, 如脂肪酶、胃泌素、胰岛素等^[14]. 通过对早产儿腹部抚触能有效促进患儿胃内食物消化, 从而减少胃内潴留量; 通过抚触干预能缩短喂养不耐受呕吐、腹胀、胃潴留的发生时间^[15]. 当然, 安静的环境也是改善早产儿喂养不耐受的前提条件.

总之, 早期微量喂养联合辅助干预措施能有效改善低体重早产儿胃肠动力和提高早产儿胃肠道喂养的耐受性, 对促进早产儿发育、改善预后积极意义,

值得推广。

文章亮点

背景资料

喂养不耐受是早产儿最常见并发症,主要表现为呕吐、腹胀、胃残留物增多,同时还可出现加奶困难,胃食道返流和胃十二指肠返流等,影响肠道热量摄取,导致蛋白摄入不足和发育异常。因此,早期采取合理的营养支持对提高低体质量早产儿的喂养耐受具有重要意义。

研发前沿

本研究主要从喂奶增加量、体质量增加量及睡眠时间等方面观察早期微量喂养联合辅助干预改善早产儿喂养不耐受。

相关报道

刘经飘等通过微量喂养,一方面对早产儿提供必需的营养支持,另一方面给予早产儿肠道足够的过渡时间,以降低喂养不耐受发生和坏死性小肠结肠炎。

创新盘点

通过早期微量喂养联合辅助干预改善早产儿胃肠道喂养的耐受性,提高护理效果,对临床护理深入研究有一定的使用价值。

应用要点

通过早期微量喂养联合辅助干预改善早产儿胃肠道喂养的耐受性,有一定使用价值。

名词解释

喂养不耐受:由于新生儿胃肠动力发育滞后于胃肠道消化、吸收功能的发育,引起胃肠功能紊乱,从而导致喂养不耐受发生。

同行评价

文章思路清晰,语言表述清楚,实用性强。

同行评议者

郭会敏,主管护师,首都医科大学附属北京佑安医院住院部人工肝病房;江丽萍,副主任护师,浙江省中医院护理部

4 参考文献

- Amendolia B, Fisher K, Wittmann-Price RA, Bloch JR, Gardner M, Basit M, Aghai ZH. Feeding tolerance in preterm infants on noninvasive respiratory support. *J Perinat Neonatal Nurs* 2014; 28: 300-304 [PMID: 25347108 DOI: 10.1097/JPN.000000000000063]
- 谭举方,朱晓芳,周艳玲,毛利平.早产儿喂养不耐受的相关因素分析与治疗进展. *中国妇幼保健* 2014; 29: 320-322
- 马彩媛.早产儿喂养不耐受的临床特征及影响因素研究. *临床合理用药杂志* 2013; 6: 6-7
- 陈汝信.早产儿喂养不耐受发病机制研究进展. *现代诊断与治疗* 2015; 26: 1943-1945
- 夏红萍,朱建幸.早产儿喂养不耐受. *中国实用儿科杂志* 2015; 30: 95-99
- 徐小平,詹建华,俞钱华.喂养不耐受早产儿的护理. *护理与康复* 2013; 12: 43-44
- 曹云.早产儿喂养不耐受及处理策略. *中国新生儿科杂志* 2015; 30: 169-171
- 钱敏,刘艳林,张玲,顾娟,周伟,孙雪.实施喂养管理对晚期早产儿喂养效果的研究. *护理管理杂志* 2015; 15: 123-124
- Neu M. An innovative investigation into the etiology of feeding intolerance in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 4-5 [PMID: 24121141 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000188]
- Carter BM, Howard C. A 6th Vital Sign--Potential Use of Nasogastric Tube for Intra-abdominal Pressure Monitoring Method to Detect Feeding Intolerance in Very Low Birth-Weight Preterm Infants (<1500 g). *Adv Neonatal Care* 2015; 15: 176-181 [PMID: 26002859 DOI: 10.1097/ANC.0000000000000175]
- Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, Shahid S, Gardner VA, Hjartarson A, Purcha M, Watson J, de Boer C, Gaal B, Fusch C. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients* 2015; 7: 423-442 [PMID: 25580815 DOI: 10.3390/nu7010423]
- 刘经飘,曾秋月,梁腊梅.重力喂养与常规鼻饲在早产儿喂养中的应用. *护理实践与研究* 2014; 11: 3-4
- Shinde S, Kabra NS, Sharma SR, Avasthi BS, Ahmed J. Glycerin suppository for promoting feeding tolerance in preterm very low birthweight neonates: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2014; 51: 367-370 [PMID: 24953576 DOI: 10.1007/s13312-014-0418-8]
- 刘树艳.非营养性吸吮联合早期微量喂养降低早产儿喂养不耐受及NEC发生的临床研究. *中国妇幼保健* 2013; 28: 636-637
- 王丹静,杨丽琛.综合舒适护理预防早产儿喂养不耐受的临床观察. *中国现代医生* 2013; 51: 99-101

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻应用肠系膜上动脉灌注化疗的临床观察

赵 阳

赵阳, 天津市第四中心医院血管介入科 天津市 300140

赵阳, 主治医师, 主要从事血管介入治疗的研究.

作者贡献分布: 赵阳独立完成此篇稿件.

通讯作者: 赵阳, 主治医师, 300140, 天津市河北区中山路1号, 天津市第四中心医院血管介入科. roopheyog@163.com

收稿日期: 2017-10-16

修回日期: 2017-11-11

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-08

Superior mesenteric artery perfusion chemotherapy for treatment of intestinal obstruction caused by peritoneal lymph node metastasis

Yang Zhao

Yang Zhao, Department of Vascular Intervention, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China

Correspondence to: Yang Zhao, Attending Physician, Department of Vascular Intervention, Tianjin Fourth Central Hospital, 1 Zhongshan Road, Hebei District, Tianjin 300140, China. roopheyog@163.com

Received: 2017-10-16

Revised: 2017-11-11

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-08

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of superior mesenteric artery (SMA) perfusion chemotherapy in management of peritoneal obstruction caused by lymph node metastasis.

METHODS

Ninety-four patients with intestinal obstruction caused by peritoneal lymph node metastasis treated at our hospital from January 1, 2013 to December 1, 2016 were randomly divided into either a control group or an observation group, with 47 cases in each group. The control group was given routine treatment for intestinal obstruction, while the observation group was given SMA perfusion chemotherapy. Clinical efficacy, time to clinical symptom remission, adverse reaction rate, and survival time were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (91.49% vs 76.60%, $P < 0.05$). The times to anal exhaust, defecation, and relief of abdominal distension and abdominal pain were significantly shorter in the observation group than in the control group ($4.54 \text{ d} \pm 1.26 \text{ d}$ vs $8.27 \text{ d} \pm 2.39 \text{ d}$, $2.67 \text{ d} \pm 0.61 \text{ d}$ vs $5.24 \text{ d} \pm 1.05 \text{ d}$, $4.61 \text{ d} \pm 1.26 \text{ d}$ vs $8.27 \text{ d} \pm 2.35 \text{ d}$, $P < 0.05$), while the duration of relief of intestinal obstruction was significantly longer in the observation group ($111.25 \text{ d} \pm 32.58 \text{ d}$ vs $28.35 \text{ d} \pm 6.41 \text{ d}$, $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group (8.51% vs 23.40%, $P < 0.05$), but the survival time of the observation group after treatment was significantly longer than that of the control group ($5.28 \text{ mo} \pm 1.16 \text{ mo}$ vs $2.15 \text{ mo} \pm 0.86 \text{ mo}$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

SMA perfusion chemotherapy can effectively reduce the incidence of adverse reactions, improve clinical symptoms, and promote the recovery of patients in the management of intestinal obstruction caused by

peritoneal lymph node metastasis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peritoneal lymph node metastasis; Intestinal obstruction; Mesenteric artery; Perfusion chemotherapy

Zhao Y. Superior mesenteric artery perfusion chemotherapy for treatment of intestinal obstruction caused by peritoneal lymph node metastasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3084-3088 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3084.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3084>

摘要

目的

研究腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻应用肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)灌注化疗的临床疗效。

方法

本文选取天津市第四中心医院2013-01-01/2016-12-01收治的腹膜淋巴结转移癌诱发肠梗阻患者94例进行研究, 采用随机数表法将患者分为观察组和对照组各47例, 对照组患者给予肠梗阻常规治疗, 观察组患者给予SMA灌注化疗, 比较两组患者治疗后临床疗效, 临床症状缓解时间、不良反应发生率以及生存时间。

结果

观察组患者治疗后总有效率明显高于对照组(91.49% vs 76.60%), 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者恢复排气时间($4.54 \text{ d} \pm 1.26 \text{ d}$ vs $8.27 \text{ d} \pm 2.39 \text{ d}$)、恢复排便时间($2.67 \text{ d} \pm 0.61 \text{ d}$ vs $5.24 \text{ d} \pm 1.05 \text{ d}$)以及腹胀、腹痛缓解时间($4.61 \text{ d} \pm 1.26 \text{ d}$ vs $8.27 \text{ d} \pm 2.35 \text{ d}$)均明显短于对照组, 观察组患者肠道通畅维持时间明显长于对照组($111.25 \text{ d} \pm 32.58 \text{ d}$ vs $28.35 \text{ d} \pm 6.41 \text{ d}$), 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者不良反应发生率明显低于对照组(8.51% vs 23.40%), 两组对比差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者治疗后生存时间为明显长于对照组($5.28 \text{ mo} \pm 1.16 \text{ mo}$ vs $2.15 \text{ mo} \pm 0.86 \text{ mo}$), 对比差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻应用SMA灌注化疗临床疗效显著, 可降低不良反应的发生率, 改善患者临床症状恢复时间, 促进患者的恢复, 值得临床推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹膜淋巴结转移癌; 肠梗阻; 肠系膜上动脉; 灌注化疗

核心提要: 腹膜淋巴结转移癌多由结直肠癌、肝癌、胃癌及食管癌等消化系统的原发癌转移而来, 对于腹膜淋巴结转移癌所致肠梗阻, 外科姑息手术治疗和内科治疗的效果均不理想。动脉灌注化疗是将抗癌药物通过肿瘤的供养动脉直接注入肿瘤组织的疗法, 其具有疗效确切, 不良反应少等特点。

赵阳. 腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻应用肠系膜上动脉灌注化疗的临床观察. *世界华人消化杂志* 2017; 25(34): 3084-3088 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3084.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3084>

0 引言

腹膜淋巴结转移癌是临床上常见的疾病, 多由结直肠癌、肝癌、胃癌及食管癌等消化系统的原发癌转移而来, 常会导致患者出现贫血、腹痛、腹胀、腹水和体质量减轻等状况^[1,2], 给患者的生活水平造成了较大的影响, 肠梗阻指的是由于转移性恶性肿瘤或原发性恶性肿瘤所导致的患者肠胃中肠内容物通过受阻, 是处于晚期癌症患者中较为多见的并发症^[3]。相关文献^[4]显示, 晚期转移性或者原发性肿瘤诱发肠梗阻的发生率在5%-43%之间, 对于腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻, 临床上一一般给予常规治疗, 但效果不太理想, 有研究^[5]表示, 给予腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻患者经肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)灌注化疗效果显著, 可改善不良反应的发生情况, 明显缩短患者相关临床症状的恢复时间, 促进患者的恢复, SMA灌注化疗是将药物直接灌注入患者的SMA, 通过导管, 根据患者肿瘤供血范围选择灌注区域选择性地化疗药物注入到肿瘤的供血动脉中, 使肿瘤内的药物浓度较之于静脉化疗的药物浓度更高, 有显著的抗肿瘤效果, 同时降低不良反应发生率, 减少患者全身不良反应的发生^[6,7]。本次研究经过对天津市第四中心医院94例腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻患者给予不同治疗手段进行对比, 旨在研究腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻应用SMA灌注化疗的临床疗效, 现将报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本次研究选取天津市第四中心医院2013-01-01/2016-12-01接受治疗的腹膜淋巴结转移癌诱发的不完全性肠梗阻患者94例, 将所有患者随机分为两组, 对照组($n=47$), 年龄29-75岁, 平均年龄 $51.69 \text{ 岁} \pm 5.94 \text{ 岁}$, 女性21例, 男性26例, 梗阻部位为: 大、小肠13例, 小肠16例, 大肠18

例,原发病灶为:结直肠癌9例,肝癌11例,胃癌12例,食管癌10例,其他5例,肿瘤直径4.58 cm±1.63 cm;观察组($n=47$)年龄31-74岁,平均年龄52.25岁±5.81岁,女性23例,男性24例,梗阻部位为:大、小肠14例,小肠17例,大肠16例,原发病灶为:结直肠癌11例,肝癌10例,胃癌11例,食管癌9例,其他6例肿瘤直径4.84 cm±1.51 cm,本次研究经过天津市第四中心医院伦理委员会批准,且两组患者一般资料(原发病灶、梗阻部位、肿瘤致密、年龄以及性别等)比较无差异($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准: (1)经相关检查符合腹膜淋巴结转移癌诱发的不完全性肠梗阻的诊断标准^[8](肠梗阻诊断标准为: 计算机断层扫描或腹部立位片或可见气胀肠祥和气液平等,有肛门停止排气排便、腹胀、腹痛、呕吐等临床症状); (2)所有患者均签署知情同意书。

排除标准: (1)不耐受或不接受本次采取化疗手段患者予以排除; (2)有合并严重肝硬化以及心肺器质性疾病的患者予以排除; (3)完全性肠梗阻患者。

1.2 方法 对照组: 给予患者常规治疗,完善患者以往的病历资料,并对患者进行肠镜、腹部立卧位平片等检查,给予患者静脉营养,禁食、胃肠减压以及其他对症止痛抗焦虑治疗等,维持酸碱平衡和水电解质紊乱。

观察组: 依据不同种类的原发癌选用适宜的化疗方案,给予患者SMA灌注化疗,通过Seldinger法^[9]将RH导管、动脉鞘以及5F黑泥鳅导丝经右侧股动脉插入,RH导管于SMA置入,根据患者原发癌的不同给予不同的药物化疗,通过患者体表面积来决定所选药物的种类和使用分量(顺铂60-80 mg、紫杉醇150-180 mg; 氟尿嘧啶1 g、奥沙利铂100 mg、表柔比星60 mg; 氟尿嘧啶1.5 g、亚叶酸钙0.2 g、奥沙利铂100 mg; 奥沙利铂100 mg、多西他赛60-80 mg),根据供血范围选择灌注区域,经抗过敏治疗之后,用5%葡萄糖注射液以及生理盐水将药品稀释,然后依次徐徐注入SMA,经过灌注化疗之后将动脉鞘拔除,棉球将穿刺点压迫5 min后局部包扎,术后1 wk后复查腹部X线平片、血常规及肝肾功能。

1.3 观察指标 比较两组患者治疗后临床疗效,临床症状缓解时间、不良反应发生率以及生存时间。

1.4 疗效评定 显效: 患者腹部立位X线平片见胀气的肠祥明显减少,气液平面消失,呕吐、腹胀及腹痛等临床症状消失,患者腹部肠型、蠕动波以及气过水声、金属音消失; 有效: 患者胀气肠祥及气液平面有部分缓解,呕吐、腹胀及腹痛等临床症状减轻效果明显,患者腹部肠型、蠕动波、气过水声、金属音消失; 无效: 患者临床症状及体征与治疗前相比无改善,甚至恶化; 总有效率 = (显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%^[10]。

表 1 两组患者治疗后临床疗效比较 ($n=47, n(\%)$)

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	28 (59.57)	15 (31.91)	4 (8.51)	43 (91.49)
对照组	16 (34.04)	10 (21.28)	11 (23.40)	36 (76.60)
U/χ^2 值	$U=2.0294$		$\chi^2=3.8869$	
P 值	0.0424		0.0487	

统计学处理 所有数据都使用SPSS19.0进行分析处理,两组患者间的计量资料比较采用mean±SD表示,使用 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,使用 χ^2 检验,等级资料的比较使用秩和检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效比较 经过治疗后观察组临床总有效率为91.49%,明显高于对照组76.60%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$,表1)。

2.2 两组患者临床症状缓解时间比较情况 对照组患者恢复排气时间、腹胀、腹痛缓解时间、恢复排便时间均明显长于观察组,对照组患者肠道通畅维持时间明显短于观察组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.3 两组患者治疗后不良反应发生率比较 观察组患者的总不良反应发生率为8.51%,明显低于对照组23.40%,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$,表3)。

2.4 两组患者治疗后生存时间比较情况 在两组患者治疗后,进行随访12 mo,观察组患者治疗后生存时间为5.28 mo±1.16 mo; 对照组患者治疗后生存时间为2.15 mo±0.86 mo,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

腹膜淋巴结转移癌是临床上常见的疾病,多由结直肠癌、肝癌、胃癌及食管癌等消化系统的原发癌转移而来,常会导致患者出现贫血、腹痛、腹胀、腹水以及体质量减轻等状况,对患者的生活水平造成了严重的影响,肠梗阻是处于晚期癌症患者中较为多见的并发症,相关文献^[11]显示,晚期转移性或者原发性肿瘤诱发肠梗阻的发生率较高。肠梗阻是指由于转移性恶性肿瘤或原发性恶性肿瘤所导致的患者肠胃中肠内容物通过受阻,在产生肠梗阻之后,患者肠腔内的液体全部在梗阻位置聚集,造成梗阻附近的肠壁变薄,肠腔扩张,降低了肠道吸收水电解质的功能,而聚集的胆道分泌物、胰液及胃液会刺激肠液分泌,导致患者的肠壁表面积扩大,促使患者肠腔里面的液体分泌量增多,形成一个恶性循环,最终造成发生腹胀、腹水,腹水是腹腔转移性肿瘤中比较常见,而且出现较早的症状^[12,13]。

表 2 两组患者临床症状缓解时间比较 ($n = 47$, mean \pm SD, d)

分组	恢复排气时间	恢复排便时间	腹胀、腹痛缓解时间	肠道通畅维持时间
观察组	4.54 \pm 1.26	2.67 \pm 0.61	4.61 \pm 1.26	111.25 \pm 32.58
对照组	8.27 \pm 2.39	5.24 \pm 1.05	8.27 \pm 2.35	28.35 \pm 6.41
t 值	9.4647	14.5092	9.4101	17.1161
P 值	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

表 3 两组患者治疗后不良反应发生率比较 ($n = 47$, n (%))

分组	恶心呕吐	腹痛腹胀	肝肾功能损害	血小板下降	血红蛋白下降	总不良反应发生率
观察组	1 (2.13)	0 (0.00)	1 (2.13)	1 (2.13)	1 (2.13)	4 (8.51)
对照组	3 (6.38)	2 (4.26)	2 (4.26)	2 (4.26)	2 (4.26)	11 (23.40)
χ^2 值						3.8869
P 值						0.0487

对于腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻,临床上多给予常规治疗,但患者临床症状的改善效果不太理想且容易出现腹胀腹痛、恶心呕吐等反应,对患者的血液功能、肝肾功能有一定损害,有研究表明,给予腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻患者经SMA灌注化疗疗效显著,可改善不良反应的发生情况,有效缩短患者临床症状的改善时间,促进患者的恢复。SMA灌注化疗是将药物直接灌注入患者的SMA,通过导管,根据患者肿瘤供血范围区别选择性地将化疗药物注入到肿瘤的供血动脉中,使肿瘤内的药物浓度较之于静脉化疗的药物浓度更高,有显著的抗肿瘤效果,由于SMA灌注化疗药物不会直接接触到腹膜和肠管,不容易产生肠穿孔和肠坏死,也不会造成腹膜黏连,从而造成患者产生包裹性腹腔积液以及饼状腹^[14,15]。

本次研究通过对天津市第四中心医院94例由于腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻患者给予SMA灌注化疗和常规治疗进行对比,其结果表明,使用SMA灌注化疗的总有效率明显高于常规治疗的患者,表明SMA灌注化疗可以帮助患者及时缓解临床症状,可促进患者胀气肠袢明显减少和气液平面的消失,有助于帮助患者早日恢复正常进食,提高患者的生活质量。

研究表明,采用SMA灌注化疗患者恢复排气时间、腹胀、腹痛缓解时间、恢复排便时间均明显短于使用常规治疗的肠梗阻患者,肠道通畅维持时间明显长于使用常规治疗的患者,因为动脉灌注化疗可对患者肠道的消化、吸收进行刺激,从而对患者排气、排便的恢复有积极的促进作用,进而促进对患者的腹胀腹痛缓解效果,维持肠道通畅。

此外,采用SMA灌注化疗患者的不良反应发生率

明显低于使用常规治疗的患者,由于采用SMA灌注化疗药物不会与肠管及腹膜进行直接接触,所以不会引发由于腹膜黏连而造成包裹性腹腔积液以及肠穿孔、肠坏死,减少全身不良反应的发生,降低患者治疗后不良反应发生率。

经过本次研究还可发现,采用SMA灌注化疗不仅使患者的临床缓解时间及并发症发生率得到较好的疗效,对患者延长生存期有显著的效果,采用SMA灌注化疗的患者治疗后生存时间为5.28 mo \pm 1.16 mo,较之于常规治疗患者的2.15 mo \pm 0.86 mo显著延长,主要因为通过SMA灌注化疗,药物可直接作用于患者肿瘤的供血动脉中,患者肠梗阻的临床症状改善效果明显且并发症发生率降低,患者可早日进行正常的进食,生活质量得以改善,生存时间自然得以延长。

总之,给予腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻患者SMA灌注化疗可有效提高其临床疗效,改善不良反应的发生情况,改善患者临床症状恢复时间,促进患者的恢复,延长其生存期,值得临床推广应用。

文章亮点

背景资料

腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻常规治疗效果欠佳,且会对患者的血液功能、肝肾功能等产生一定损害,不良反应发生率较高。肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)灌注化疗可使得肿瘤内的药物浓度高于常规治疗,抗肿瘤效果确切,且药物不会直接接触到腹膜和肠管,不良反应发生率减少。在治疗转移癌诱发的肠梗阻方面得到广泛关注,本研究以此为出发点,旨在为转移癌诱发的肠梗阻提供更多治疗参考依据。

相关报道

方世明等报道, SMA灌注化疗使肿瘤内的药物浓度较之于静脉化疗的药物浓度更高, 抗肿瘤效果显著, 且SMA灌注化疗药物不会直接接触到腹膜和肠管, 不容易产生肠穿孔和肠坏死, 也不会像腹腔内局部直接进行化疗那样造成腹膜黏连, 而造成患者产生包裹性腹腔积液以及饼状腹, 为明显增加药物用量及患者不良反应。

创新盘点

动脉灌注化疗是将抗癌药物通过肿瘤的供养动脉直接注入肿瘤组织的疗法, 其具有微创(创口仅为2 mm左右)、手术时间短(30 min)内、不良反应小、靶向性强、疗效确切及康复快等特点, 可弥补常规治疗的不足。

应用要点

本研究探讨SMA灌注化疗对腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻的临床疗效, 为SMA的临床应用提供理论参考。

名词解释

腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻: 由结直肠癌、肝癌、胃癌及食管癌等消化系统的原发癌转移导致的在患者肠胃中肠内容物通过受阻。

同行评价

本研究探讨SMA灌注化疗对腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻的临床疗效, 发现腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻应用SMA灌注化疗临床疗效显著, 可有效改善不良反应的发生情况, 改善患者临床症状恢复时间, 促进患者的恢复。该文具有较好的临床实用性。

同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外科; 黄雄, 贵州省遵义医学院研究生学院; 卢宁, 主任医师, 新疆军区总医院肿瘤科; 朱永良, 副研究员, 浙江大学医

学院附属第二医院消化病学

4 参考文献

- 1 张玉锋. 肠系膜上动脉灌注化疗治疗大网膜转移癌所致肠梗阻的疗效观察. 介入放射学杂志 2015; 24: 130-133
- 2 Kato S, Osada H, Yakabi K. Rare case of temporary intestinal obstruction induced by novel tag-less Agile patency capsule in a patient with Crohn's disease. *Dig Endosc* 2016; 28: 481 [PMID: 26768720 DOI: 10.1111/den.12605]
- 3 杨维良, 张新晨, 孙东升, 王书, 李胜龙, 王夫景. 十二指肠空肠吻合术治疗肠系膜上动脉综合征的评价. 中国现代普通外科进展 2014; 17: 673-677
- 4 张玉锋. 肠系膜上动脉灌注化疗治疗大网膜转移癌所致肠梗阻的疗效观察. 介入放射学杂志 2015; 24: 130-133
- 5 张亮, 龚剑峰, 倪玲, 陈启仪, 郭振, 朱维铭, 李宁, 黎介寿. 放射性肠炎合并肠梗阻行病变肠管切除术后远期随访分析. 中华外科杂志 2014; 52: 94-98
- 6 王勇, 张冬生, 封益飞, 傅赞, 胥子玮, 孙跃明. 以肠系膜上动脉为导向的腹腔镜完整结肠系膜切除术治疗右半结肠癌. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 896-899
- 7 Parthasarathy G, Ravi K, Camilleri M, Andrews C, Szarka LA, Low PA, Zinsmeister AR, Bharucha AE. Effect of neostigmine on gastroduodenal motility in patients with suspected gastrointestinal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1736-1746 [PMID: 26387781 DOI: 10.1111/nmo.12669]
- 8 张书峰. 小儿肠系膜上动脉压迫综合征的研究进展. 中华实用诊断与治疗杂志 2017; 31: 625-627
- 9 李海飞, 衣高峰. 64层螺旋CT血管重建诊断肠系膜上动脉及相关病变. 医学影像学杂志 2016; 26: 1048-1051
- 10 陈鑫, 邵旦兵, 聂时南. 肾病综合征合并肠系膜上动脉血栓形成1例. 医学综述 2014; 20: 2879-2880
- 11 石林平, 黎雪琴, 胡冬冬, 李忠, 罗红亮, 王培君. 64排螺旋CT三维重组技术在中肠旋转不良诊断中的价值. 实用放射学杂志 2017; 33: 795-796
- 12 夏花. 多层螺旋CT在慢性肠梗阻诊断中的应用价值. 中国慢性病预防与控制 2015; 23: 618-619
- 13 van Halsema EE, Rauws EA, Fockens P, van Hooft JE. Self-expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: A pooled analysis of prospective literature. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12468-12481 [PMID: 26604654 DOI: 10.3748/wjg.v21.i43.12468]
- 14 方世明, 刘玉金, 高峰. 区域性动脉灌注化疗并栓塞对不能手术的恶性肠梗阻的临床应用. 介入放射学杂志 2016; 25: 120-124
- 15 叶涛, 梁宗辉, 李克, 张士玉, 何正颖. MDCT小肠造影技术在小肠疾病中的临床应用研究. 中国医学计算机成像杂志 2016; 22: 531-536

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区和美国.

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

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

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

1.5 收录 《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus和知网《中国期刊全文数据库》收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版版权归Baishideng

Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽

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

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

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

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

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

应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药

大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的; 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

2017年国内国际会议预告

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasy.com/>

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

白雪 副主任医师

解放军北京军区总医院普通外科

蔡建春 教授

厦门大学附属中山医院胃肠外科

陈洪 副教授

东南大学附属中大医院消化科

成杰 副主任护师

华北理工大学附属医院神经外科

程书权 教授

桂林医学院第三附属医院肝病科

范一宏 教授

浙江省中医院消化科

冯全生 教授

成都中医药大学温病教研室中医温病学

高薇 副主任护师

哈尔滨医科大学附属第一医院护理

耿智敏 主任医师

西安交通大学第一附属医院肝胆外科

顾生旺 主任医师

解放军第八二医院感染内科

管樑 主任医师

上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学

郭巧珍 主管护师

华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内镜中心

郭顺林 教授

兰州大学第一医院放射科

胡兵 教授

上海中医药大学附属龙华医院肿瘤研究所肿瘤科

黄培 副主任医师

第二人民医院中医科

靖大道 教授

上海交通大学附属第一人民医院消化科

卡世全 副主任医师

第一人民医院消化科

李杰 教授

中国中医科学院广安门医院肿瘤科

李焱 副研究员

中山大学肿瘤防治中心

李正荣 副教授

南昌大学附属第一医院胃肠外科

林香春 副教授

北京大学国际医院消化内科

刘纯杰 研究员

军事医学科学院生物工程研究所

刘德良 教授

中南大学湘雅二医院消化内科

芦永福 教授

青海大学附属医院消化科

陆伦根 主任医师

上海交通大学附属第一人民医院消化内科

罗和生 教授

武汉大学人民医院消化内科

沈美龙 副教授

泰州市人民医院肝病科

沈薇 教授

重庆医科大学附属第二医院消化内科

石定 主任医师

浙江省杭州市余杭区第一人民医院消化内科

石振东 副主任医师

沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科

志谢

孙维会 主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

孙文兵 教授
首都医科大学附属北京朝阳医院普通肝胆外科

田艳涛 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院胰胃外科

涂相林 主任医师
南昌市第九医院感染一科

汪余勤 主任医师
上海交通大学医学院附属新华医院内科

王庆华 副教授
滨州医学院护理学人文教研室

王雅棣 教授
北京军区总医院放疗科

王长森 教授
大连医科大学附属第一医院普外科

文彬 研究员
中医药大学脾胃研究所

吴巧凤 研究员
成都中医药大学针灸推拿学院

夏金荣 主任医师
东南大学附属中大医院消化内科

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院放射教研室

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤学

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室药理

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院肝癌研究所

严兴科 教授
甘肃中医药大学针灸推拿学院

杨柏霖 教授
南京中医药大学附属医院肛肠科

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院中医内科学

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院普外科肝胆胰专业

张永生 副研究员
浙江中医药大学



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

