

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 3 月 8 日 第 26 卷 第 7 期 (Volume 26 Number 7)



7/2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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.



基础研究

- 411 粪菌移植与5-氨基水杨酸在小鼠实验性结肠炎中的疗效观察
曾翠, 余红璐, 陈正莲, 杨歆睿, 熊枝繁

临床研究

- 418 雷贝拉唑联合曲美布汀辅助治疗胃食管反流性咳嗽的临床效果及对MOT和GAS水平的影响
吴勤英
- 425 血清异常凝血酶原复合物在原发性肝癌诊断中的应用价值
周小莉, 宓余强, 徐亮, 刘勇钢, 钟燕, 苏淑婷
- 434 测定肝动脉血流指数预测血吸虫肝纤维化的临床研究
吴一鸣, 高树兴, 殷新光

文献综述

- 441 TNF- α /NF- κ B/Snail介导上皮间质转化的作用
周竞, 吴焕淦, 施茵

研究快报

- 449 子午流注择时音乐疗法对肝阳上亢型高血压合并功能性消化不良患者的影响作用
朱小兰

临床实践

- 454 参附注射液联合左西孟旦治疗对慢性心力衰竭患者胃肠激素及心室功能的影响
李彦辉, 李巍, 崔泉莅, 苏小娟
- 460 二维斑点追踪显像技术评价肝硬化患者的左心室扭转特征
张玮, 冯泽阳, 王文婷
- 465 胆管结石并积气患者内镜下十二指肠乳头及胆管病变的特点
何泽华, 何宛蓉, 李泉, 肖维, 彭宁福, 莫世发, 韦杨年
- 474 伊托必利联合复方消化酶胶囊治疗慢性心功能不全合并消化不良的临床价值
俞丽, 沈群洁

消 息

- 417 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
433 《世界华人消化杂志》参考文献要求
448 《世界华人消化杂志》栏目设置
453 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
459 《世界华人消化杂志》正文要求
473 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 范辉, 博士, 副教授, 副主任医师, 226002, 江苏省南通市唐闸兴隆街43号, 江苏省南通市第二人民医院消化科. 现任南通市第二人民医院消化科副主任, 南通市肝癌专业委员会委员. 对消化及肿瘤科有深厚的理论知识和实践能力, 熟练掌握消化系危重病、疑难病的救治; 掌握消化内镜的诊断、治疗操作; 选择性肝动脉造影、肝癌栓塞化疗; 胃肠道恶性肿瘤的化疗与综合治疗. 曾主持南通市社会发展科研课题项目2项, 获江苏省、南通市新技术奖共4项. 发表SCI论文1篇, 中华系列期刊3篇, 其他核心期刊20篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-03-08

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: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 7 March 8, 2018

BASIC RESEARCH

- 411 Efficacy of fecal microbiota transplantation and 5-aminosalicylic acid in management of experimental colitis in mice
Zeng C, Yu HL, Chen ZL, Yang XR, Xiong ZF

CLINICAL RESEARCH

- 418 Rabeprazole combined with trimebutine for treatment of patients with gastroesophageal reflux cough: Clinical efficacy and impact on serum levels of motilin and gastrin
Wu QY
- 425 Clinical value of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma
Zhou XL, Mi YQ, Xu L, Liu YG, Zhong Y, Su ST
- 434 Hepatic artery blood flow index for predicting liver fibrosis induced by *Schistosoma japonicum*
Wu YM, Gao SX, Yin XG

REVIEW

- 441 Roles of TNF- α /NF- κ B/Snail pathway in regulating epithelial-mesenchymal transition
Zhou J, Wu HG, Shi Y

RAPID COMMUNICATION

- 449 Effect of meridian passage based music therapy in treatment of patients with hypertension of liver-Yang hyperactivity type and functional dyspepsia
Zhu XL

CLINICAL PRACTICE

- 454 Shenfu injection combined with levosimendan for treatment of patients with chronic heart failure: Impact on gastrointestinal hormones and heart function
Li YH, Li W, Cui QL, Su XJ
- 460 Evaluation of characteristics of left ventricular twist in patients with liver cirrhosis by two-dimensional speckle tracking imaging
Zhang W, Feng ZY, Wang WT
- 465 Endoscopic characteristics of bile duct lesions and duodenal papilla in patients with bile duct stones and pneumatosis
He ZH, He WR, Li Q, Xiao W, Peng NF, Mo SF, Wei YN
- 474 Clinical value of itopride combined with compound digestive enzyme capsules in treating dyspepsia in patients with chronic cardiac insufficiency
Yu L, Shen QJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 7 March 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hui Fan, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nantong Second People's Hospital of Jiangsu Province, Nantong 226002, Jiangsu 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* Electronic Editor: *Jin-Li Yan* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* 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 March 8, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjgd@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

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

粪菌移植与5-氨基水杨酸在小鼠实验性结肠炎中的疗效观察

曾翠, 余红璐, 陈正莲, 杨歆睿, 熊枝繁

曾翠, 余红璐, 熊枝繁, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化内科 湖北省武汉市 430077

陈正莲, 杨歆睿, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院病理科 湖北省武汉市 430077

曾翠, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文由曾翠与熊枝繁共同完成; 余红璐负责整理数据; 陈正莲与杨歆睿负责病理切片评分.

通讯作者: 熊枝繁, 教授, 主任医师, 430077, 湖北省武汉市武昌区沿湖大道39号, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化内科. xiongzhi-fan@126.com

收稿日期: 2017-12-18

修回日期: 2018-01-19

接受日期: 2018-01-29

在线出版日期: 2018-03-08

Efficacy of fecal microbiota transplantation and 5-aminosalicylic acid in management of experimental colitis in mice

Cui Zeng, Hong-Lu Yu, Zheng-Lian Chen, Xin-Rui Yang, Zhi-Fan Xiong

Cui Zeng, Hong-Lu Yu, Zhi-Fan Xiong, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Zheng-Lian Chen, Xin-Rui Yang, Department of Pathology, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Correspondence to: Zhi-Fan Xiong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 39 Yanhu Avenue, Wuchang District, Wuhan 430077,

Hubei Province, China. xiongzhi-fan@126.com

Received: 2017-12-18

Revised: 2018-01-19

Accepted: 2018-01-29

Published online: 2018-03-08

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of fecal microbiota transplantation (FMT) and 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in the treatment of experimental colitis in a mouse model.

METHODS

Forty 6-wk-old male C57BL/6 mice were randomly divided into either a normal group (8 rats) or a model group (32 rats). After 2 wk of feeding, the model group was continuously treated with 3% dextran sulfate sodium (DSS) for 5 d to establish an experimental colitis model. After adaptive feeding for 3 d, the model group was further randomly divided into four groups (8 rats in each group): a model control group, an FMT group, a 5-ASA group, and a combination group (FMT + 5-ASA). The FMT group, 5-ASA group, and combination group were given fecal filtrate, 5-ASA enema solution, and fecal filtrate plus 5-ASA enema solution on the 9th, 11th, and 13th days, respectively. The other two groups were given physiological salt solution enema. Mice were sacrificed on the 14th day, and blood samples were collected for interleukin-10 (IL-10) detection. Colon length was measured, and colon tissues were harvested for hematoxylin and eosin (HE) staining to evaluate histological index (HI).

RESULTS

Compared with the model group, the 5-ASA group and the combination group achieved better curative

effect. The disease activity index (DAI) score and HI score in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), but still higher than those in the normal control group ($P < 0.05$). The DAI score and HI score in the FMT group were improved compared with those before treatment, but there was no significant difference between the FMT group and the model control group ($P > 0.05$). The level of IL-10 in the FMT group was higher than that in the model control group ($P < 0.05$), but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

CONCLUSION

FMT in the mouse colitis model does have a certain effect, but is still not as good as aminosalicylic acid formulations. The combined use of aminosalicylic acid formulations and FMT does not result in better results, which may be related to the treatment mode, treatment cycle and other factors.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Fecal microbiota transplantation; Aminosalicylic acid; Intestinal flora; Immune mechanism

Zeng C, Yu HL, Chen ZL, Yang XR, Xiong ZF. Efficacy of fecal microbiota transplantation and 5-aminosalicylic acid in management of experimental colitis in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(7): 411-417 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/411.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i7.411>

摘要

目的

观察粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)与5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)在小鼠实验性结肠炎模型中的疗效。

方法

将40只6周龄左右的♂C57BL/6小鼠, 随机分为2组, 正常组(8只)和模型组(32只), 适应性喂养2 wk后, 模型组连续自由饮用3%葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)5 d, 建立实验性结肠炎模型, 于第6天更换为纯净水, A组自由饮用纯净水, 适应性喂养3 d后, 将模型组随机分为4组, 每组8只, 分别为: 模型对照组、FMT组、5-ASA组、联合组(FMT+5-ASA), FMT组、5-ASA组及联合组于第9、11、13天粪便给予粪菌滤液、5-ASA灌肠液及粪菌滤液与5-ASA的混合液灌肠, 其余两组给予生理盐水灌肠。每日进行小鼠的疾病活动指数评分(disease active index, DAI), 于第14天处死小鼠, 采集血液标本行IL-10检测, 测量结肠长度, 留取结肠组织行HE染色, 并评估组织损伤指数(histological index, HI)。

结果

与模型组相比, 5-ASA组与联合组均取得较好的疗效, DAI评分、HI评分较治疗前明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但仍高于空白对照组($P < 0.05$), FMT组的DAI评分、HI评分较前有治疗前有所缓解, 但与其与模型对照组差异无统计学意义($P < 0.05$); 5-ASA组与联合组的IL-10水平高于模型对照组($P < 0.05$), 而FMT组的IL-10水平较模型对照组增加, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

FMT在小鼠结肠炎模型中确实有一定疗效, 但仍不如氨基水杨酸制剂, 其与氨基水杨酸制剂的联合使用也并没有取得更好的效果, 可能与治疗方式、治疗周期等因素有关。

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 粪菌移植; 氨基水杨酸; 肠道菌群; 免疫机制

核心提要: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的慢性非特异性炎症, 其治疗价格昂贵且疗效不佳, 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)在UC中的疗效是近几年的研究热点, 而本研究则是观察FMT与传统药物疗效的对比, 并研究其可能的机制。

曾翠, 余红璐, 陈正莲, 杨歆睿, 熊校繁. 粪菌移植与5-氨基水杨酸在小鼠实验性结肠炎中的疗效观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(7): 411-417 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/411.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i7.411>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的慢性非特异性炎症性肠病。UC的具体发病机制仍不明确, 目前认为其发病与遗传因素、环境因素、肠道黏膜屏障功能障碍、感染因素等多种因素有关^[1]。目前治疗UC的传统三大类药物有氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂, 近年来随着UC发病机制的研究, 益生菌、生物制剂等药物也用于UC的治疗, 但目前现有药物治疗效果有限, 仍有部分患者不能达到缓解, 并且上述药物有效的患者, 在高昂的药费和病情反复折磨下, 给他们带来了极大的身心痛苦。

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)将健康人肠道菌群移植到病人肠道内, 进而重建病人肠道菌群^[2]。Scaldaferri等^[3]为了评估临床缓解和粪便移植之间的关系, 进行Meta分析, 结果表明FMT可诱导患者临床缓解, 但其有效性并不显著。本研究通过建立

小鼠实验性结肠炎模型, 分别采取不同的治疗方案, 观察FMT的治疗作用以及5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)与其疗效对比。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 6-7周龄C57BL/6♂ SPF级小鼠40只, 平均体质量17 g左右, 购自湖北省实验动物中心。实验动物许可证号: SCXK(鄂)2015-0018。小鼠饲养于华中科技大学附属梨园医院老年医药学研究所动物房内, 室温维持在18℃-22℃, 相对湿度维持在50%-60%, 自然光照, 每日更换水和饲料, 隔日更换垫料。

1.1.2 试剂: 葡聚糖硫酸钠(DSS, MW: 36000-50000, 美国MP BIO公司); 美沙拉嗪又名5-氨基水杨酸(5-ASA, 玛雅试剂有限公司); 尿粪隐血测试盒(南京建成生物工程研究所); IL-10 ELISA试剂盒(欣博盛生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立: 将40只C57BL/6小鼠随机分为对照组(A组, 8只)和模型组(S组, 32只), 适应性喂养2 wk后, 对照组自由饮用纯净水, 模型组自由饮用3%DSS溶液5 d后, 建立小鼠UC模型, 之后更换为纯净水3 d, 将模型组采用随机数字表法分为4组, 每组8只, 分别为模型对照组(B组)、FMT组(C组)、5-ASA组(D组)、联合组(E组), 分别于实验第9、11、13天分别给予生理盐水、粪菌滤液、5-ASA灌肠液及粪菌滤液与5-ASA的混合液灌肠, 同时空白对照组也给予生理盐水灌肠。

1.2.2 药品的制备: (1)3%DSS(W/V)溶液: 称取3 g DSS粉剂, 溶解于100 mL去离子水中, 使其充分溶解至溶液透明; (2)5-ASA灌肠液的制备: 每只小鼠使用量为100 mg/kg, 小鼠体质量按20 g计算, 每只小鼠需 $100 \times 0.02 = 2$ mg, 小鼠灌肠液体量为0.5 mL, 因此, 将20 mg 5-ASA溶于5 mL生理盐水中; (3)粪菌滤液的制备^[4,5]: 收集正常对照组的C57BL/6小鼠的2-4 h大便若干, 于5倍的生理盐水中, 经过搅拌、过滤获得混悬液, 再经过重复的离心、洗涤, 最后的沉淀即为提纯的粪便微生物, 将沉淀加入3倍的生理盐水, 轻轻的上下混匀即得到; (4)粪菌滤液与5-ASA混合灌肠液的制备: 将60 mg氨基水杨酸制剂溶于按上述(3)所制15 mL的粪菌滤液中。

1.2.3 灌肠: 小鼠取俯卧位, 将直径2 mm硅胶灌肠管末端涂抹液体石蜡油, 向上轻抬小鼠尾巴, 将灌肠管自小鼠肛门轻轻插入, 插入深度4-5 cm, 将小鼠倒立, 缓慢注入各组所用灌肠液体0.5 mL后, 停留10 s后缓慢拔出硅胶管, 棉球按压小鼠肛门, 继续保持小鼠倒立1 min

后, 放回笼中。如小鼠反应剧烈, 可使用4%水合氯醛(10 μ L/g)麻醉。

1.2.4 标本的采集与处理: 于实验第14天时, 腹腔注射20%乌拉坦(0.05 mL/10 g)麻醉小鼠, 摘除小鼠一侧眼球采集动静脉混合血约1.5 mL, 置于无菌干燥3 mL EP管中, 室温静置约2 h自然凝固后, 以2000 r/min离心15 min, 分离血清, -20℃冰箱中保存, 以备IL-10的ELISA检测。采血完成后断颈处死小鼠, 将小鼠固定, 迅速沿腹中线打开腹腔, 取完整的盲肠至直肠肠段, 并拍照记录结肠长度。沿肠系膜纵行剪开肠道, 用生理盐水冲洗肠腔, 清洗干净后, 每只小鼠相同部位留取2部分组织, 保存于40 g/L甲醛溶液中。然后依次修块、脱水、浸蜡、包埋、切片等程序制备石蜡切片, 并行HE染色。

1.2.5 观察指标: 每日观察小鼠的进食、活动、毛发等一般情况, 每日称取小鼠体质量, 并收集小鼠粪便, 观察粪便性状及隐血情况, 进行小鼠疾病活动指数评分(disease active index, DAI)^[6], 小鼠的DAI评分有体质量下降百分比、大便性状和粪便隐血情况三者的总和。光学显微镜观察小鼠结肠组织HE染色切片, 并评估组织损伤指数(histological index, HI)^[7]。自-20℃冰箱中取出小鼠血清, 参照ELISA试剂盒说明书进行IL-10检测。

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件, 数据以mean \pm SD表示, 组间对应指标差异性检验采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠一般情况观察结果 空白对照组小鼠活动度正常, 毛发光泽, 体质量保持每日稳步增长, 大便呈颗粒状。模型组小鼠在饮用DSS溶液后第3天, 逐渐出现懒动、食欲下降、毛发粗糙、体质量减轻、腹泻、肉眼血便等表现。在分别给予不同治疗后, 模型对照组小鼠体质量进一步下降、懒动、腹泻、肉眼血便等, FMT组、5-ASA组、联合组的小鼠逐渐恢复活动, 体质量有不同程度的回升, 大便由稀便变为糊状便, 部分恢复为颗粒状, 肉眼血便消失等表现。

2.2 各组小鼠体质量变化 在造模前各组小鼠体质量差异无统计学意义($P > 0.05$), 在给予DSS诱导后, 模型组小鼠体质量较造模前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 图1)。模型对照组、FMT组、5-ASA组、联合组在治疗前各组小鼠体质量差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗完成后, 与空白对照组相比, 模型对照组体质量逐渐下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 图1), FMT组、5-ASA组及联合组体质量较治疗前明显增加, 与空白对照组的差异无统计学意义($P > 0.05$, 图1,

表 1 各组小鼠终体质量、结肠长度、HI评分和DAI评分

分组	终体质量 (kg)	结肠长度 (cm)	HI评分 (分)	DAI评分 (分)
对照组	22.21 ± 2.16	7.93 ± 0.66	2.25 ± 1.58	0.37 ± 0.52
模型组	14.99 ± 2.32	5.39 ± 0.72	16.63 ± 4.60	7.00 ± 1.51
5-ASA组	19.77 ± 2.11	6.66 ± 0.98	8.87 ± 2.69	5.00 ± 2.20
FMT组	19.32 ± 2.47	5.86 ± 0.65	11.50 ± 5.93	5.87 ± 2.75
联合组	20.37 ± 0.83	6.33 ± 0.82	10.00 ± 4.34	4.37 ± 1.59

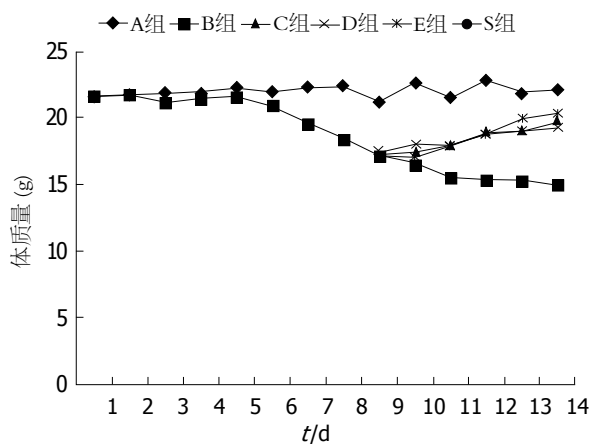


图 1 各组小鼠体质量变化。

表1); 与模型对照组相比, FMT组、5-ASA组及联合组体质量明显增加, 差异有统计学意义($P<0.05$); 3组治疗组之间体质量差异并不显著($P>0.05$).

2.3 小鼠疾病活动度评分 各组小鼠治疗前DAI评分差异无统计学意义($P>0.05$), 经过治疗后, 与正常对照组相比, 其余四组DAI评分均较高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与模型对照组比较, FMT组、5-ASA组及联合组的小鼠减轻程度、大便性状及隐血恢复情况较治疗前明显好转, 其中联合组DAI评分最低, 与模型对照组差异有统计学意义($P<0.05$), 其余两组虽然DAI评分有所下降, 但与模型对照组差异无统计学意义($P>0.05$).

2.4 小鼠结肠长度改变 处死后, 与空白对照组相比, 其余四组的结肠长度明显短于空白对照组($P<0.05$, 表1); 与模型对照组相比, 联合组与5-ASA组结肠长度长于模型对照组($P<0.05$), FMT组与模型对照组长度差异不大($P>0.05$).

2.5 结肠组织损伤评分 通过给予不同治疗方案, 空白对照组小鼠结肠上皮完整, 隐窝结构规则, 可见少量炎症细胞浸润. 模型对照组小鼠黏膜上皮可见明显的溃疡形成, 黏膜上皮隐窝数量及结构改变, 排列紊乱, 杯状细胞明显减少, 固有层可见大量炎症细胞浸润, 黏膜下层可见大量炎症细胞浸润及水肿, 各治疗组HI评

分明显著高于空白对照组($P<0.05$, 图2), 5-ASA组及联合治疗组结肠组织损伤程度较模型对照组明显缓解($P<0.05$), FMT组较模型对照组有所缓解, 但差异无统计学意义($P>0.05$).

2.6 血清IL-10水平比较 与空白对照组相比, 模型对照组IL-10明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 5-ASA组、FMT组、联合组的IL-10与空白对照组差异不显著($P>0.05$); 与模型对照组相比, 5-ASA组与联合治疗组IL-10水平较模型对照组明显增加, 差异有统计学意义($P<0.05$), FMT组较模型对照增加, 但差异无统计学意义($P = 0.54$); 3组治疗之间差异并不显著($P>0.05$).

3 讨论

UC的病因目前仍不明确, 目前认为与遗传易感性、免疫因素、环境因素及肠道菌群紊乱等相关, 其中肠道菌群失调是近几年研究热点. 大量研究显示^[8,9], UC患者肠道菌群多样性减低, 优势菌数量减少, 而致病菌数量增加. FMT正是通过重塑肠道菌群, 可能还参与宿主肠道黏膜免疫反应等途径达到治疗效果. 已有人通过建立抗生素引起的小鼠肠道菌群紊乱以及黏膜受损的模型, 证实FMT能重塑肠道菌群和修复黏膜屏障功能^[10]. 在小鼠实验性结肠炎的模型中, 也有大量研究证实^[11,12], FMT可以抑制促炎因子, 重调淋巴细胞比例, 进而恢复小鼠紊乱的免疫系统. FMT在UC患者中的疗效也褒贬不一, 有报道^[4]其缓解率为0%-63%. 有部分研究^[13-15]证实, FMT可以使患者达到内镜和组织学缓解, 但是也有部分患者治疗后无明显改善. 在本研究中, FMT在小鼠实验性结肠炎中疗效欠佳, 并没有如预期中效果明显, 但由于实验周期较短, 也无法估计后期小鼠的疗效.

细胞因子在UC发病中占据重要角色, 他分为促炎因子和抗炎因子. 常见的促炎因子有IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α , 抗炎因子有IL-4、IL-10. 其中IL-10主要由调节性T细胞(regulatory cell, Treg)分泌, 研究发现^[16], UC患者肠道黏膜IL-10明显增加, 提示肠道黏膜炎症时, Treg细胞趋化至肠黏膜局部, 通过分泌IL-10

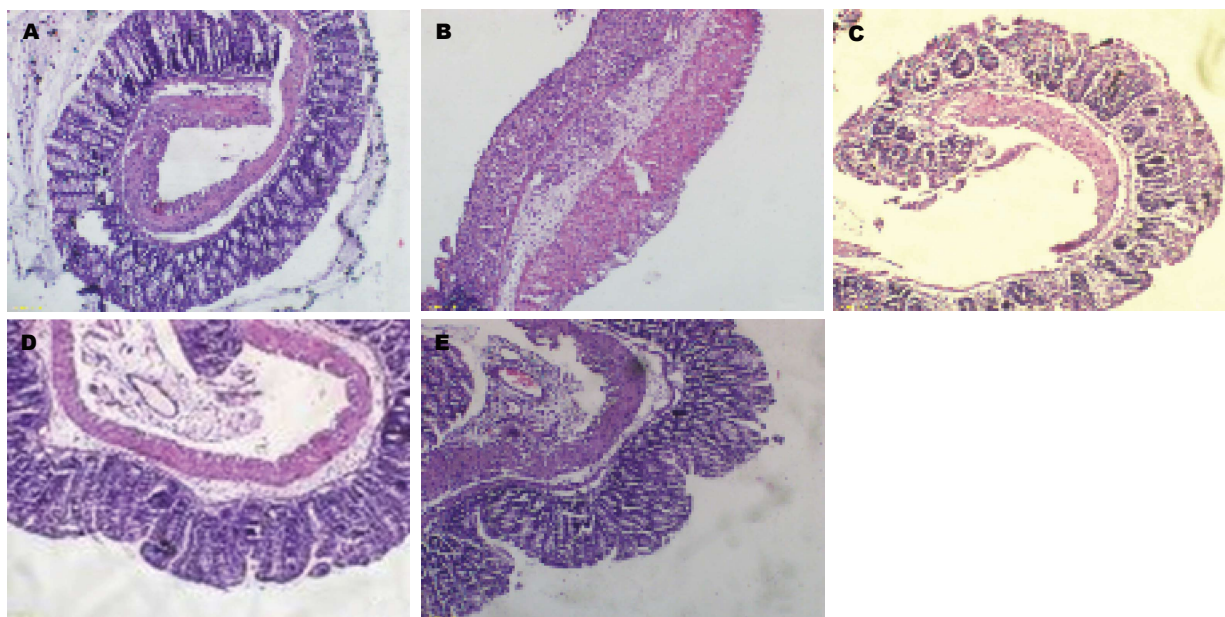


图 2 各组小鼠结肠组织HE染色图($\times 10$). A: 空白对照组; B: 模型组; C: 5-ASA组; D: FMT组; E: 联合治疗组.

发挥抑炎作用. 而在小鼠UC模型中也显示^[17], Treg细胞可能是通过促进IL-10等抗炎因子的分泌来抑制肠道炎症反应, 从而使小鼠腹泻症状改善. 已有相关研究显示^[18,19], UC患者Treg细胞明显低于健康成人, 在动物实验中也证实这一点, 这进一步加重UC患者的肠道炎症. 在一项动物实验中也证实IL-10与小鼠结肠炎的发生有着密切关联^[20]. 已有数据显示^[16], IL-10水平随着疾病活动度加重而减少. 综上所述, 可得出IL-10在小鼠UC的发生和发展中均起到重要作用. 本研究也证实这一点, 在模型组小鼠血清中, IL-10较正常对照组水平明显降低, 而通过不同治疗后均有所升高.

本研究通过3%DSS诱导小鼠急性UC模型, 造模成功后随机分组, 观察不同治疗措施所取得效果. 研究发现在给予不同治疗下, FMT组、5-ASA组及联合治疗组小鼠体质量逐渐上升, 大便性状及潜血情况逐渐好转, 结肠黏膜损伤程度较模型对照组明显好转, 其中联合治疗组与5-ASA组对于缓解症状及结肠黏膜损伤恢复的效果均优于FMT组. 提示三种治疗方案均有一定效果, 但相对其他两种方案, FMT组疗效略差, 这可能与治疗周期、给药方式、给药频率等各方面因素有关, 仍需进一步研究.

总之, FMT对于小鼠实验性结肠炎确实有一定的治疗作用, 其与5-ASA联合治疗也并未取得更好的疗效, 对于FMT在UC患者中的应用仍需进一步研究证实其疗效.

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的慢性非特异性炎症性肠病, 其具体发病机制仍不明确. 目前治疗UC的传统三大类药物有氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂, 近年来随着UC发病机制研究, 益生菌、生物制剂等药物也用于UC的治疗, 但目前现有药物治疗效果有限, 仍有部分患者不能达到缓解, 并且上述药物有效的患者, 在高昂的药费和病情反复折磨下, 给他们带来了极大的身心痛苦. 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)在近几年来比较热门, 有大量研究证实其在UC患者中取得较好的疗效, 但其机制目前仍不清楚, 本研究则是进一步观察其小鼠实验性结肠炎中的疗效及其机制.

实验动机

本研究是观察FMT在小鼠实验性结肠炎中的疗效以及其可能的机制, 还观察FMT是否可以作为一种辅助治疗措施应用于结肠炎的治疗.

实验目标

本研究旨在观察FMT的效果, 并期望与传统药物的联合使用能取得更好的效果, 为临床上UC病人的治疗提供一个新思路.

实验方法

本研究选用C57/BL6小鼠为研究对象, 使用葡聚糖硫酸钠建立小鼠实验性结肠炎模型后, 随机分为空白对照组、模型对照组、5-ASA组、FMT组、联合(5-ASA+FMT)组, 粪便采用对应的灌肠液进行灌肠, 灌肠结束后处死, 通过观察小鼠每日的大便性质及隐血情况、体质量和检测小鼠结肠长度、病变处的组织HE染色观察、血清IL-10检测, 分析各组小鼠采取不同治疗措施的疗效观察。

实验结果

本研究证实FMT在小鼠实验性结肠炎模型中有一定疗效, 但其效果仍不如5-ASA, 并且其与5-ASA联合治疗也没有取得更好的效果, 一方面可能由于样本量过少, 另一方面可能受灌肠剂的制备、治疗周期等因素影响。

实验结论

本研究中发现FMT并不如预期取得更好的效果, 不过影响其治疗的因素较多, 比如治疗周期、供体来源、粪菌滤液的配制、治疗方式等等。

展望前景

本研究的样本量过少, 不能完全反映各小组的实际疗效, 并且未对小鼠灌肠前后肠道菌群进行分析, 不能观察灌肠后是否有肠道菌群的组成改变, 在未来的研究中, FMT与5-ASA制剂的联合可进一步调整, 并进一步分析肠道菌群变化及病变部位肠道黏膜炎症因子改变, 并可额外设立一组小鼠作为供体小鼠。

4 参考文献

- 1 屈冬冬, 金世禄. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展. 实用临床医药 2016; 20: 184-187 [DOI: 10.7619/jcmp.201603070]
- 2 Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-249 [PMID: 23642791 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329]
- 3 Scaldaferri F, Pecere S, Petito V, Zambrano D, Fiore L, Lopetuso LR, Schiavoni E, Bruno G, Gerardi V, Laterza L, Pizzoferrato M, Ianaro G, Stojanovic J, Poscia A, Papa A, Sterbini FP, Sanguinetti M, Masucci L, Cammarota G, Gasbarrini A. Efficacy and Mechanisms of Action of Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Pitfalls and Promises From a First Meta-Analysis. *Transplant Proc* 2016; 48: 402-407 [PMID: 27109966 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.12.040]
- 4 Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 503-516 [PMID: 22827693 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05220.x]
- 5 Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H Jr, Cloney D, Kugathasan S. Safety, tolerability, and

clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 597-601 [PMID: 23542823 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318292fa0d]

- 6 Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, Wu K. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1003-1032 [PMID: 24641570 DOI: 10.1111/apt.12699]
- 7 申凤鸽. 食醋对小鼠溃疡性结肠炎的预防作用及机制研究. 长春: 吉林大学, 2016
- 8 Nishikawa J, Kudo T, Sakata S, Benno Y, Sugiyama T. Diversity of mucosa-associated microbiota in active and inactive ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 180-186 [PMID: 18825588 DOI: 10.1080/00365520802433231]
- 9 Nemoto H, Kataoka K, Ishikawa H, Ikata K, Arimochi H, Iwasaki T, Ohnishi Y, Kuwahara T, Yasutomo K. Reduced diversity and imbalance of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2955-2964 [PMID: 22623042 DOI: 10.1007/s10620-012-2236-y]
- 10 Li M, Liang P, Li Z, Wang Y, Zhang G, Gao H, Wen S, Tang L. Fecal microbiota transplantation and bacterial consortium transplantation have comparable effects on the re-establishment of mucosal barrier function in mice with intestinal dysbiosis. *Front Microbiol* 2015; 6: 692 [PMID: 26217323]
- 11 Tian Z, Liu J, Liao M, Li W, Zou J, Han X, Kuang M, Shen W, Li H. Beneficial Effects of Fecal Microbiota Transplantation on Ulcerative Colitis in Mice. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2262-2271 [PMID: 26846120 DOI: 10.1007/s10620-016-4060-2]
- 12 Dalmaso G, Cottrez F, Imbert V, Lagadec P, Peyron JF, Rampal P, Czerucka D, Groux H, Foussat A, Brun V. *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology* 2006; 131: 1812-1825 [PMID: 17087945 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.001]
- 13 Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 42-47 [PMID: 12811208]
- 14 Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Löwenberg M, van den Brink GR, Mathus-Vliegen EM, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 110-118. e4 [PMID: 25836986 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.045]
- 15 Suskind DL, Singh N, Nielson H, Wahbeh G. Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 27-29 [PMID: 25162366 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000544]
- 16 岳文杰, 刘懿, 徐薇, 董乐, 罗晓婷, 蒋蔚茹, 孙旭, 钟良, 刘杰. 溃疡性结肠炎(UC)肠黏膜中IL-2、IL-4、IL-17和IL-10的表达特点及其与疾病活动度的关系. 复旦学报(医学版) 2012; 39: 454-459, 488
- 17 Xu Z, Wei C, Zhang RU, Yao J, Zhang D, Wang L. Epigallocatechin-3-gallate-induced inhibition of interleukin-6 release and adjustment of the regulatory T/T helper 17 cell balance in the treatment of colitis in mice. *Exp Ther Med* 2015; 10: 2231-2238 [PMID: 26668622 DOI: 10.3892/etm.2015.2824]
- 18 周红光, 陈海彬, 徐肇敏, 于成功. 溃克灵对溃疡性结肠炎模型大鼠外周血和肠系膜淋巴结CD4+CD25+T细胞亚群的影响. 时珍国医国药 2010; 21: 1688-1690
- 19 Chao K, Zhong BH, Zhang SH, Gong XR, Yao JY, Chen

MH. Imbalance of CD4(+) T cell subgroups in ulcerative colitis. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2011; 91: 1605-1608 [PMID: 21914392]

20 Zhang D, Wei C, Yao J, Cai X, Wang L. Interleukin-10 gene-

carrying bifidobacteria ameliorate murine ulcerative colitis by regulating regulatory T cell/T helper 17 cell pathway. *Exp Biol Med* (Maywood) 2015; 240: 1622-1629 [PMID: 25956685 DOI: 10.1177/1535370215584901]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

雷贝拉唑联合曲美布汀辅助治疗胃食管反流性咳嗽的临床效果及对MOT和GAS水平的影响

吴勤英

吴勤英, 湖州市南浔区练市人民医院内科 浙江省湖州市 313013

吴勤英, 副主任医师, 主要从事内科学方向的研究.

作者贡献分布: 本文由吴勤英独立完成课题设计、病理管理、数据收集、数据分析及论文撰写等工作.

通讯作者: 吴勤英, 副主任医师, 313013, 浙江省湖州市南浔区练市镇湖盐中路131号, 湖州市南浔区练市人民医院内科.
wuqingyinghuz@163.com

收稿日期: 2018-01-09

修回日期: 2018-01-31

接受日期: 2018-02-04

在线出版日期: 2018-03-08

Rabeprazole combined with trimebutine for treatment of patients with gastroesophageal reflux cough: Clinical efficacy and impact on serum levels of motilin and gastrin

Qin-Ying Wu

Qin-Ying Wu, Department of Internal Medicine, Lianshi People's Hospital of Nanhu District of Huzhou City, Huzhou 313013, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qin-Ying Wu, Associate Chief Physician, Department of Internal Medicine, Lianshi People's Hospital of Nanhu District of Huzhou City, 131 Huyan Middle Road, Lianshi Town, Nanxun District, Huzhou 313013, Zhejiang Province, China. wuqingyinghuz@163.com

Received: 2018-01-09

Revised: 2018-01-31

Accepted: 2018-02-04

Published online: 2018-03-08

Abstract

AIM

To investigate the clinical effect of rabeprazole combined with trimebutine in the treatment of patients with gastroesophageal reflux cough and the impact on serum levels of motilin (MOT) and gastrin (GAS).

METHODS

Ninety-two patients with gastroesophageal reflux cough treated at our hospital from December 2015 to September 2017 were randomly divided into either a control group or a study group. Both groups were treated with routine treatment and rabeprazole, and the study group was additionally treated with trimebutine. The total effective rate, cough symptom score, gastroesophageal reflux disease questionnaire (GERDQ) score, and adverse effects were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the study group than in the control group (95.7% vs 80.4%, $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in either day cough symptom score (4.14 ± 0.76 vs 4.28 ± 0.69) or night cough symptom score (4.11 ± 0.81 vs 4.07 ± 0.72) between the study group and the control group ($P > 0.05$). After treatment, both day cough symptom score and night cough symptom score were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in GERDQ score between the study group and control group (15.74 ± 3.26 vs 15.81 ± 3.32 , $P > 0.05$). After treatment, the GERDQ score was significantly lower

in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, serum levels of MOT and GAS did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, serum levels of MOT and GAS were significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). There were no adverse effects in either group.

CONCLUSION

Rabeprazole combined with trimebutine can effectively improve clinical symptoms in patients with gastroesophageal reflux cough, without adverse effects.

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

Key Words: Rabeprazole; Trimebutine; Gastroesophageal reflux cough; Cough symptom score

Wu QY. Rabeprazole combined with trimebutine for treatment of patients with gastroesophageal reflux cough: Clinical efficacy and impact on serum levels of motilin and gastrin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(7): 418-424 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/418.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i7.418>

摘要

目的

探讨雷贝拉唑联合曲美布汀对胃食管反流性咳嗽患者咳嗽症状评分及GERDQ评分的影响。

方法

选取2015-12/2017-09潮州市南浔区练市人民医院收治的92例胃食管反流性咳嗽患者,按照随机数字表法分为研究组和对照组,每组46例。两组均进行监测食管压力和pH值,湿咽,立适康等常规治疗,对照组在常规治疗基础上使用雷贝拉唑治疗,研究组在对照组治疗方案基础上加用曲美布汀治疗,两组患者均治疗3 wk。比较两组患者治疗总有效率、治疗前后咳嗽症状评分、GERDQ评分、胃动素(motilin, MOT)、胃泌素(gastrin, GAS)水平及不良反应发生情况的差异。

结果

研究组治疗总有效率高于对照组(95.7% vs 80.4%),组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗前,研究组日间咳嗽、夜间咳嗽症状评分分别为4.14分±0.76分、4.11分±0.81分,对照组日间咳嗽、夜间咳嗽症状评分分别为4.28分±0.69分、4.07分±0.72分,组间比较均无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,研究组日间咳嗽、夜间咳嗽症状评分分别为1.94分±0.46分、2.02分±0.54分,均低于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗前,两组GERDQ

评分分别为15.74分±3.26分、15.81分±3.32分,组间比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,研究组GERDQ评分低于对照组(9.54分±2.76分 vs 11.29分±2.81分),组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗前,研究组MOT、GAS水平分别为240.76 ng/L±29.73 ng/L、102.55 ng/L±14.34 ng/L,与对照组比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,研究组MOT、GAS水平分别为327.54 ng/L±31.45 ng/L、171.64 ng/L±19.86 ng/L,均高于对照组($P < 0.05$);两组患者耐受性好,均无不良反应发生。

结论

雷贝拉唑联合曲美布汀治疗胃食管反流性咳嗽疗效确切,能有效改善症状,安全可靠。

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

关键词: 雷贝拉唑; 曲美布汀; 胃食管反流性咳嗽; 咳嗽症状评分

核心提要: 雷贝拉唑联合曲美布汀能有效改善胃食管反流患者咳嗽症状评分、GERDQ评分和胃动素、胃泌素水平,治疗有效率可达95.7%,且不良反应少。

吴勤英. 雷贝拉唑联合曲美布汀辅助治疗胃食管反流性咳嗽的临床效果及对MOT和GAS水平的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(7): 418-424 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/418.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i7.418>

0 引言

胃食管反流性咳嗽是指因胃酸和其他胃内容物反流进入食管,导致以咳嗽为突出表现的临床综合征,属于胃食管反流病的一种特殊类型,胃食管反流性咳嗽是慢性咳嗽的常见原因^[1,2]。典型反流症状表现为胸骨后烧灼感、反酸、嗝气、胸闷等,也有很多胃食管反流性咳嗽患者无典型反流症状,只有咳嗽表现^[3,4]。在我国胃食管反流性咳嗽的发病率呈现明显的地域区别,其中西安最高,达16%以上,北京为10.2%,广东为6.2%^[5-7]。胃食管反流性咳嗽的发病率正逐年上升,在西方,每年投入诊治胃食管反流性咳嗽的费用高达百亿美元,占消化类疾病的一半以上^[8]。目前,临床治疗胃食管反流性咳嗽的方法包括调整生活方式、制酸药、促胃动力药等方法。雷贝拉唑和曲美布汀用于消化道疾病的常用药物,也常用于治疗胃食管反流性咳嗽。本研究以92例胃食管反流性咳嗽患者作为对象展开,旨在探讨雷贝拉唑联合曲美布汀对胃食管反流性咳嗽患者咳嗽症状评分及GERDQ评分的影响,现报道如下。

表 1 两组患者咳嗽性质比较 [n = 46, n (%)]

分组	干咳	伴咳嗽	REA级	REB级	REC级	NERD	以日间为主	以夜间为主	日夜无差异	与进食有关
研究组	37 (80.4)	9 (19.6)	11 (23.9)	7 (15.2)	1 (2.2)	27 (58.7)	33 (71.7)	12 (26.1)	1 (2.2)	29 (63.0)
对照组	38 (82.6)	8 (17.4)	10 (21.7)	8 (17.4)	3 (6.5)	25 (54.3)	30 (65.2)	14 (30.4)	2 (4.3)	31 (67.4)
χ^2 值	0.0722				0.1654			0.4532	0.1917	
P值	>0.05				>0.05			>0.05	>0.05	

RE: 反流性食管炎; A级: 食管黏膜的损伤局限于黏膜皱襞, 未融合, 且糜烂的长度<5 mm; B级: 食管炎的糜烂长度>5 mm, 未融合; C级: 食管炎食管损伤有融合. NERD: 非糜烂性反流病.

表 2 GERDQ评分标准

项目	0分	1分	2分	3分
1 wk内胃食管反流发生的天数	0 d	1-2 d	3-4 d	5-7 d
1 wk内上腹部中央疼痛发生的天数	0 d	1-2 d	3-4 d	5-7 d
1 wk内除医生告知服用的药物外, 需要额外服药的天数	0 d	1-2 d	3-4 d	5-7 d
1 wk内出现胸骨后烧灼感的天数	0 d	1-2 d	3-4 d	5-7 d
1 wk内感到恶心的天数	0 d	1-2 d	3-4 d	5-7 d
1 wk内因反流而难以获得良好睡眠的天数	0 d	1-2 d	3-4 d	5-7 d

1 材料和方法

1.1 材料 选取浙江省湖州市南浔区练市人民医院2015-12/2017-09收治的92例胃食管反流性咳嗽患者作为研究对象, 将患者根据随机数字表法分为研究组和对照组, 每组46例, 其中研究组男29例, 女17例, 年龄23-56岁, 平均年龄39.2岁±9.3岁, 病程4-7 wk, 平均病程5.1 wk±0.9 wk; 对照组男27例, 女19例, 年龄22-54岁, 平均年龄37.1岁±8.8岁, 病程5-8 wk, 平均病程5.3 wk±1.0 wk. 两组咳嗽性质如表1. 两组性别、年龄、病情等一般资料比较无显著性的差异($P>0.05$), 具有可比性. 使用药物: 雷贝拉唑钠肠溶胶囊: 商品名丽倍乐, 丽珠集团丽珠制药厂生产, 国药准字H20052317, 产品编号B14201464528, 规格: 10 mg/片; 马来酸曲美布汀片: 商品名舒丽启能, 天津田边制药有限公司生产, 国药准字H20030290, 产品编号C14202018344, 规格: 100 mg/片.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)经患者经临床、胃镜、影像学检查确诊; (2)患者年龄不超过60岁. 排除标准: (1)妊娠期和哺乳期妇女; (2)药物禁忌证者; (3)恶性肿瘤患者; (4)严重肝肾功能障碍患者.

1.2.2 治疗: 两组均进行监测食管压力和pH值、湿咽、立适康等常规治疗, 对照组在此基础上使用雷贝拉唑钠肠溶胶囊整粒吞服治疗, 2片/次, 1次/d. 日间咳嗽严重或日夜咳嗽无差异者早餐前10 min服药, 夜间咳

嗽严重者晚餐后30 min服药. 研究组患者在对照组治疗方案的基础上使用马来酸曲美布汀片口服治疗, 2片/次, 3次/d, 均餐前服用. 两组患者均治疗3 wk. 两组分别于治疗前和治疗后采集2 mL空腹静脉血, 进行分离后保存血清, 用放射免疫法检测血清胃动素和胃泌素水平.

1.2.3 观察指标: 比较两组患者治疗总有效率、治疗前后咳嗽症状评分、GERDQ评分、胃动素、胃泌素水平及不良反应发生情况的差异.

1.2.4 评价标准: (1)疗效判定: 显效: 胃食管反流和咳嗽症状完全消失; 有效: 胃食管反流改善, 咳嗽减少50%以上; 无效: 胃食管反流未改善, 咳嗽减少不明显, 不足50%^[10]. 总有效率为显效例数和有效例数占总例数的百分比; (2)咳嗽症状评分^[11]: 无咳嗽计0分; 日间短暂咳嗽次数不超过2次, 夜间近睡前或快入睡咳嗽计1分; 日间短暂咳嗽, 次数超过2次, 夜间因咳嗽惊醒不超过1次计2分; 日间咳嗽频繁, 但不影响正常生活, 夜间频繁咳嗽, 但能保证大部分时间睡眠计3分; 日间咳嗽频繁, 影响正常生活, 夜间大部分时间咳嗽, 不能保证休息计4分; 日间咳嗽无法正常生活, 夜间咳嗽无法入睡计5分. 分别对患者日间和夜间咳嗽症状进行评分; (3)GERDQ评分^[12]: 通过胃食管反流的典型症状、腹痛恶心症状、生活质量、服药等方面的情况进行评价, 评价计分标准如表2, 六项计分之总和为GERDQ评分.

表 3 治疗总有效率比较 ($n = 46, n (\%)$)

分组	显效	有效	无效	治疗总有效率
研究组	27 (58.7)	17 (37.0)	2 (4.3)	44 (95.7)
对照组	25 (54.3)	12 (26.1)	9 (19.6)	37 (80.4)
χ^2 值				5.0595
P 值				<0.05

表 4 治疗前后咳嗽症状评分比较 ($n = 46, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

分组	日间咳嗽评分		夜间咳嗽评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	4.14 \pm 0.76	1.94 \pm 0.46	4.11 \pm 0.81	2.02 \pm 0.54
对照组	4.28 \pm 0.69	3.10 \pm 0.51	4.07 \pm 0.72	2.97 \pm 0.63
t 值	0.9250	11.4552	0.2503	7.7652
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 5 治疗前后GERDQ评分比较 ($n = 46, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

分组	治疗前	治疗后
研究组	15.74 \pm 3.26	9.54 \pm 2.76
对照组	15.81 \pm 3.32	11.29 \pm 2.81
t 值	0.2602	4.5797
P 值	>0.05	<0.05

统计学处理 采用SPSS20.0软件分析数据,所有的计量资料采用mean \pm SD表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较用 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗总有效率比较 研究组治疗总有效率高于对照组(95.7% vs 80.4%),组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$,表3)。

2.2 两组治疗前后咳嗽症状评分比较 治疗前,研究组日间咳嗽、夜间咳嗽症状评分分别为4.14分 \pm 0.76分、4.11分 \pm 0.81分,对照组日间咳嗽、夜间咳嗽症状评分分别为4.28分 \pm 0.69分、4.07分 \pm 0.72分,组间比较均无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,研究组日间咳嗽、夜间咳嗽症状评分分别为1.94分 \pm 0.46分、2.02分 \pm 0.54分,均低于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$,表4)。

2.3 两组治疗前后GERDQ评分比较 治疗前,两组GERDQ评分分别为15.74分 \pm 3.26分、15.81分 \pm 3.32分,组间比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,研究组GERDQ评分低于对照组(9.54分 \pm 2.76分 vs 11.29分 \pm

2.81分),组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$,表5)。治疗后,研究组反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)和非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)患者GERDQ评分均低于对照组($P < 0.05$,表6)。

2.4 两组治疗前后胃动素、胃泌素水平比较 治疗前,研究组胃动素、胃泌素水平分别为240.76 ng/L \pm 29.73 ng/L、102.55 ng/L \pm 14.34 ng/L,与对照组比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,研究组胃动素、胃泌素水平分别为327.54 ng/L \pm 31.45 ng/L、171.64 ng/L \pm 19.86 ng/L,均高于对照组($P < 0.05$,表7)。

2.5 不良反应发生率比较 两组患者耐受性好,均无不良反应发生。

3 讨论

当胃内容物异常反流入食管会对患者造成一系列的不适应症和/或并发症,胃食管反流性咳嗽是其中的一种重要变现形式。胃食管反流性咳嗽与其他的慢性咳嗽没有明显的区别,在临床上较难确诊,容易出现误诊和漏诊的情况。一般临床关于胃食管反流性咳嗽的诊断标准:(1)日间咳嗽胃主的慢性咳嗽;(2)就餐时或者就餐后出现咳嗽;(3)胃镜检查到反流性食管炎的改变;(4)X摄片肺部无明显变化;(5)抗返流治疗后咳嗽症状改善明显^[13-15]。研究证实胃食管反流性咳嗽患者的胃内容物可以刺激耳鼻喉、气道等部位,导致支气管炎和哮喘等并发症^[16]。临床治疗胃食管反流性咳嗽的关键在于缓解反流症状,减少反流胃内容物与食管黏膜接触^[17-19]。治疗方式以药物治疗为主,雷贝拉唑和曲美布汀是临床的常用药物。其中,雷贝拉唑是一种新型的质子泵抑制剂,能够对基础胃酸和由刺激引起的胃

表 6 不同类型疾病治疗前后GERDQ评分比较 (n = 46, mean ± SD, 分)

分组	RE			NERD		
	n	治疗前	治疗后	n	治疗前	治疗后
研究组	19	16.41 ± 3.04	10.43 ± 2.41	27	15.26 ± 3.02	8.91 ± 2.03
对照组	21	16.54 ± 3.10	12.62 ± 2.79	25	15.19 ± 3.11	10.17 ± 2.31
t值		0.1337	2.6431		0.0823	2.0930
P值		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05

RE: 反流性食管炎; NERD: 非糜烂性反流病.

表 7 治疗前后胃动素、胃泌素水平比较 (n = 46, mean ± SD, ng/L)

分组	胃动素		胃泌素	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	240.76 ± 29.73	327.54 ± 31.45	102.55 ± 14.34	171.64 ± 19.86
对照组	238.91 ± 28.69	297.46 ± 29.87	103.24 ± 13.94	139.90 ± 16.49
t值	0.3037	5.5478	0.2340	8.3395
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

酸起到抑制作用. 雷贝拉唑解离常数为5, 比其他类似药物(奥美拉唑、兰索拉唑)具有更强、更快、更持久的抑制胃酸作用. 研究发现, 雷贝拉唑在体内的代谢很少依赖于肝细胞内细胞色素P450同工酶系统, 对其他药物的影响较少, 安全性高^[20]. 叶纪纲^[21]指出, 胃食管反流性疾病患者服用雷贝拉唑1 wk, 可有效缓解反流症状, 缓解率高达80%, 而且持续有效. 曲美布汀是一种胃肠解痉药和胃肠运动功能调节剂, 对胃肠道平滑肌具有较强的松弛作用, 能缓解各种原因引起的痉挛. 研究证明, 在使用雷贝拉唑治疗胃食管反流性咳嗽时, 加用曲美布汀这种肠运动功能调节药物可明显改善疗效^[22-24]. 张强等^[25]研究指出, 曲美布汀通过调节胃肠动力功能, 对食管清除功能下降、食管下括约肌功能失调等因素引起的胃食管反流性咳嗽有积极疗效. 通过减少反流胃内容物与食管黏膜接触, 减轻咳嗽等不适应症状^[26].

咳嗽症状评分和GERDQ评分均是临床对患者咳嗽程度进行评价的常用量表, 其中GERDQ评分主要针对的是胃食管反流症状. 本研究结果表明, 究组治疗总有效率高于对照组(95.7% vs 80.4%), 组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$), 而且治疗后研究组日间咳嗽、夜间咳嗽症状评分均低于对照组, 组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$), 说明雷贝拉唑联合曲美布汀治疗胃食管反流性咳嗽可以改善患者咳嗽症状, 提高临床治疗效果. 分析原因: 雷贝拉唑抑制胃酸分泌, 与曲美布汀共同减少咽喉、气道组织的损伤; 曲美布汀与中枢神经系统鸦片受体结合, 当患者胃肠动

力过低, 可激活 μ 受体, 抑制肾上腺素释放, 增强胃肠运动, 当患者胃肠动力过强, 则激活 κ 受体, 抑制胆碱能神经的释放, 抑制胃肠运动; 曲美布汀通过影响高血糖素、胃动素、活性肠肽的分泌调节胃肠运动, 对RE和NERD患者均有显著疗效. 两组均无药物不良反应发生, 说明两种药物耐受性好, 安全可靠. 治疗前, 两组GERDQ评分比较无统计学差异($P>0.05$); 治疗后, 研究组GERDQ评分低于对照组, 组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 提示雷贝拉唑联合曲美布汀可有效改善胃食管反流性咳嗽反流症状, 雷贝拉唑减少胃酸分泌, 曲美布汀改善胃肠运动, 可以显著减少反流胃内容物与食管黏膜接触的机会, 即使有少数接触其刺激程度也可显著减轻. 研究发现, 胃动素可诱导微纤维收缩, 胃动素升高可减少胃容物反流, 胃泌素可调节肠道蠕动, 排空胃部, 缓解反流症状^[27-30]. 本研究中, 治疗后研究组胃动素、胃泌素水平均高于对照组($P<0.05$), 这与雷贝拉唑和曲美布汀调节肠胃功能, 促进胃食管反流控制有关.

总之, 雷贝拉唑联合曲美布汀治疗胃食管反流性咳嗽疗效确切, 能有效改善症状, 安全可靠.

文章亮点

实验背景

目前临床对于胃食管反流性咳嗽治疗主要包括调整生活方式、制酸药、促胃动力药等方法, 患者治愈后病情容易出现反复. 因此, 一种用于胃食管反流性咳嗽的

安全可靠、疗效突出的方法对临床有重要意义。

实验动机

近年来, 雷贝拉唑联合曲美布汀用于胃容物反流性疾病的治疗。本研究使用雷贝拉唑联合曲美布汀治疗胃食管反流性咳嗽, 拟探究该疗法对患者咳嗽症状评分、GERDQ评分、胃动素、胃泌素水平的影响, 为临床治疗胃食管反流性咳嗽提供合理治疗方案。

实验目标

通过前瞻对照研究方法, 观察雷贝拉唑联合曲美布汀对胃食管反流性咳嗽患者疗效、咳嗽症状评分、GERDQ评分、胃动素、胃泌素水平的影响, 分析该疗法的有效性, 旨在为临床提供一种可靠的治疗方法。

实验方法

潮州市南浔区练市人民医院92例胃食管反流性咳嗽患者, 按照随机数字表法分为研究组和对照组, 每组46例。对照组在常规治疗基础上使用雷贝拉唑治疗, 研究组在常规治疗基础上使用雷贝拉唑联合曲美布汀治疗。比较两组患者治疗总有效率、治疗前后咳嗽症状评分、GERDQ评分、胃动素、胃泌素水平及不良反应发生情况的差异。

实验结果

本研究目的已达到。雷贝拉唑联合曲美布汀有效改善胃食管反流患者咳嗽症状评分、GERDQ评分、胃动素、胃泌素水平, 治疗有效率高, 且不良反应少。雷贝拉唑联合曲美布汀联合疗法为胃食管反流性咳嗽治疗提供了可靠的方法。

实验结论

雷贝拉唑联合曲美布汀治疗胃食管反流性咳嗽疗效突出, 能够有效改善患者咳嗽症状评分、GERDQ评分、胃动素、胃泌素水平, 且不良反应少。为临床治疗胃食管反流性咳嗽提供了一种有效可靠的疗法。

展望前景

本研究得出了雷贝拉唑联合曲美布汀治疗胃食管反流性咳嗽疗效更加突出, 在改善症状等方面优势明显的结论。研究中治疗后的观察时间较短, 后期可以加长治疗后的观察时间, 比较不同疗法之间长期疗效之间的差异。

4 参考文献

- 1 陶丽媛, 吕宾, 范一宏, 张璐. 食管微小病变对胃食管反流病的诊断意义及其临床特点. 中华消化杂志 2015; 35: 315-318 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.05.007]

- 2 周丽雅, 郝建宇, 李兆申, 陈旻湖, 姜泊, 李瑜元, 侯晓华, 唐承薇, 王邦茂. 胃食管反流量表和质子泵抑制剂试验对胃食管反流病的诊断价值的多中心研究. 中华消化杂志 2016; 36: 241-245 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.04.008]
- 3 陈颖, 刘建生, 陈胜良. 质子泵抑制剂治疗对胃食管反流病患者胃黏膜组织学变化的影响. 胃肠病学 2015; 20: 717-721 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2015.12.004]
- 4 Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW; CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018; 153: 196-209 [PMID: 29080708 DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.016]
- 5 闫秀娥, 周丽雅, 王晔, 陆京京, 林琳. 反流性食管炎A级患者的临床特点评估. 中华消化杂志 2015; 35: 309-314 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.05.006]
- 6 彭晓斌, 吴高珏, 胡臻, 谈春晓, 唐栓, 龚镭. 马来酸曲美布汀治疗老年反流性食管炎疗效及对食管动力测试指标的影响分析. 山西医药杂志 2017; 46: 1606-1608 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-926.2017.013.033]
- 7 Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Tsuda S, Imai J, Nakamura J, Tsukune Y, Uchida T, Yuhara H, Igarashi M, Koike J, Mine T. Irsogladine maleate and rabeprazole in non-erosive reflux disease: A double-blind, placebo-controlled study. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5023-5031 [PMID: 25945018 DOI: 10.3748/wjg.v21.i16.5023]
- 8 王敬东, 杨阅楼. 雷贝拉唑肠溶胶囊联合马来酸曲美布汀治疗胃食管反流性咳嗽的疗效观察. 中国现代医学杂志 2016; 26: 137-141 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.20.030]
- 9 郑林福, 王雯. 难治性胃食管反流病的诊断进展. 国际消化病杂志 2013; 33: 109-111 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2013.02.011]
- 10 Herregods TVK, Pauwels A, Jafari J, Sifrim D, Smout AJPM, Bredenoord AJ, Tack J. Ambulatory pH-impedance-pressure monitoring as a diagnostic tool for the reflux-cough syndrome. *Dis Esophagus* 2018; 31: 1-7 [PMID: 29036585 DOI: 10.1093/dote/dox118]
- 11 林琳, 周丽雅, 王晔, 卢世芳, 张耀朋. 以典型反流症状诊断胃食管反流病的临床意义. 中华内科杂志 2014; 53: 517-520 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.07.005]
- 12 Yachimski P, Maqbool S, Bhat YM, Richter JE, Falk GW, Vaezi MF. Control of acid and duodenogastroesophageal reflux (DGER) in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1143-1148 [PMID: 26032153 DOI: 10.1038/ajg.2015.161]
- 13 杨晓斌, 孙涛, 李欣, 高广周, 朱文姬. 埃索美拉唑联合马来酸曲美布汀治疗非糜烂性反流病的临床观察. 中国综合临床 2014; 30: 168-170 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2014.02.017]
- 14 Takeuchi T, Oota K, Harada S, Edogawa S, Kojima Y, Sanomura M, Sakaguchi M, Hayashi K, Hongoh Y, Itabashi T, Kitae H, Hoshimoto M, Takeuchi N, Higuchi K. Characteristics of refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms -is switching proton pump inhibitors based on the patient's CYP2C19 genotype an effective management strategy? *Intern Med* 2015; 54: 97-105 [PMID: 25742999 DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3412]
- 15 刘鹤婷, 尚占民, 黄皖农, 郝建宇, 吕建欣. 马来酸曲美布汀对伴有无效食管动力的胃食管反流病患者食管运动功能的影响. 临床消化病杂志 2016; 28: 170-174 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2016.03.12]
- 16 刘思邈, 唐艳萍. 胃食管反流病的诊断方法进展. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 49-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2014.01.020]
- 17 王思进. 雷贝拉唑与马来酸曲美布汀对胃食管反流患者胃食管动力学的影响. 国际医药卫生导报 2016; 22: 976-980 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2016.07.029]
- 18 赵迎盼, 廖宇, 钟家珮, 卞立群, 陆芳. 胃食管反流病问卷

- (GerdQ)与反流性疾病问卷(RDQ)的比较研究. 胃肠病学和肝病杂志 2015; 24: 572-574 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.05.025]
- 19 杨收平, 李海英, 蒋雷服. 雷贝拉唑钠、枸橼酸莫沙必利联合健胃消炎颗粒治疗胃食管反流性咳嗽40例疗效分析. 淮海医药 2015; 11: 185-186 [DOI: 10.14126/j.cnki.1008-7044.2015.02.049]
 - 20 Kalapala R, Shah H, Nabi Z, Darisetty S, Talukdar R, Nageshwar Reddy D. Treatment of gastroesophageal reflux disease using radiofrequency ablation (Stretta procedure): An interim analysis of a randomized trial. *Indian J Gastroenterol* 2017; 36: 337-342 [PMID: 29030802 DOI: 10.1007/s12664-017-0796-7]
 - 21 叶纪纲. 雷贝拉唑联合曲美布汀治疗慢性浅表性胃炎的临床疗效观察. 海峡药学 2017; 29: 215-216 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2017.02.125]
 - 22 宋晓华, 苟娜, 郑英兰. 雷贝拉唑联合曲美布汀治疗功能性消化不良的疗效观察. 医学信息 2015; 3: 183 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.16.266]
 - 23 De Giorgio A, Loscalzo RM, Ponte M, Padovan AM, Graceffa G, Gulotta F. An innovative mindfulness and educational care approach in an adult patient affected by gastroesophageal reflux: the IARA model. *J Complement Integr Med* 2017; 14 [PMID: 28731313 DOI: 10.1515/jcim-2016-0154]
 - 24 孙世长, 陈广伟. 质子泵抑制剂联合促胃动力药治疗胃底食管反流性咳嗽26例临床观察. 临床医学 2012; 32: 61-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-3548.2012.12.034]
 - 25 张强, 周超, 喻斌. 胃食管反流病Q评分与电子胃镜在胃食管反流病诊断中的应用比较. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 92-93 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2014.02.11]
 - 26 高伟, 马利荣, 陈敏华, 钟巍, 孙庆琴, 李雨, 宋熠林, 李磊, 宿芳. 自拟疏木运土止咳方结合西医常规疗法治疗胃食管反流性咳嗽临床研究. 国际中医中药杂志 2017; 39: 420-423 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2017.05.009]
 - 27 毕晓艳. 马来酸曲美布汀联合雷贝拉唑用于GERD患者TLESR的临床观察. 当代医学 2016; 22: 120-121 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.10.082]
 - 28 王北辰. 半夏泻心汤加减联合质子泵抑制剂治疗胃食管反流性咳嗽的临床观察. 中国现代药物应用 2015; 9: 156-158 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2015.07.113]
 - 29 Sidwa F, Moore AL, Alligood E, Fisichella PM. Surgical Treatment of Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg* 2017; 41: 2566-2571 [PMID: 28508234 DOI: 10.1007/s00268-017-4058-8]
 - 30 石力, 梁昆, 赵昱, 李丹凤, 邓志宏. 雷贝拉唑治疗咽喉反流性咽炎的临床疗效观察. 临床内科杂志 2015; 32: 493-494 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2015.07.020]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



血清异常凝血酶原复合物在原发性肝癌诊断中的应用价值

周小莉, 宓余强, 徐亮, 刘勇钢, 钟燕, 苏淑婷

周小莉, 钟燕, 苏淑婷, 天津医科大学研究生院 天津市 300070

周小莉, 宓余强, 徐亮, 刘勇钢, 钟燕, 苏淑婷, 天津市第二人民医院
天津市肝病医学研究所 天津市 300192

周小莉, 在读硕士, 主要从事各种原因引起的肝脏疾病诊断和治疗.

基金项目: 天津市卫生计生委科技基金资助重点项目, No. 2017070.

作者贡献分布: 课题设计、论文写作与修改由宓余强、刘勇钢及周小莉完成; 数据收集由周小莉、钟燕及苏淑婷完成; 数据分析由周小莉、徐亮及刘勇钢完成; 试剂提供由刘勇钢完成.

通讯作者: 宓余强, 主任医师, 300192, 天津市南开区苏堤南路7号, 天津市第二人民医院; 天津市肝病医学研究所. yuqiangmi68@163.com

收稿日期: 2017-12-11

修回日期: 2018-01-13

接受日期: 2018-01-29

在线出版日期: 2018-03-08

Clinical value of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma

Xiao-Li Zhou, Yu-Qiang Mi, Liang Xu, Yong-Gang Liu, Yan Zhong, Shu-Ting Su

Xiao-Li Zhou, Yan-Zhong, Shu-Ting Su, Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Xiao-Li Zhou, Yu-Qiang Mi, Liang Xu, Yong-Gang Liu, Yan Zhong, Shu-Ting Su, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Institute of Hepatology, Tianjin 300192, China

Supported by: Science and Technology Fund of Tianjin Health and Family Planning Commission, No. 2017070.

Correspondence to: Yu-Qiang Mi, Chief Physician, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Institute of Hepatology, 7 Sudi South Road, Nankai District, Tianjin 300192, China. yuqiangmi68@163.com

Received: 2017-12-11

Revised: 2018-01-13

Accepted: 2018-01-29

Published online: 2018-03-08

Abstract

AIM

To evaluate the clinical value of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) and alpha-fetoprotein (AFP) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS

A total of 285 patients with HCC, 60 patients with liver cirrhosis, 60 patients with chronic viral hepatitis (38 with chronic hepatitis B and 22 with chronic hepatitis C), 30 patients with other chronic hepatopathies (14 with drug hepatitis, 8 with alcoholic hepatitis, and 8 with non-alcoholic steatohepatitis), 25 patients with gastric cancer or colorectal cancer, and 40 healthy controls were enrolled at the Tianjin Second People's Hospital from April 2016 to April 2017. Their serum samples were collected and serum levels of PIVKA-II and AFP were measured by electrochemiluminescence immunoassay (ELICA). The area under the ROC curve (AUC), sensitivity, and specificity of PIVKA-II and AFP, alone or in combination, in the diagnosis of HCC were analyzed. The correlation between PIVKA-II and clinical characteristics (such as tumor size and BCLC stage) was also analyzed.

RESULTS

There were significant differences in serum levels of AFP and PIVKA-II between the HCC group and the other groups ($P < 0.01$). Serum levels of both PIVKA-II and AFP in the HCC group were significantly

higher than those in the other groups ($P < 0.01$). For the diagnosis of HCC, PIVKA-II had a higher sensitivity (84.2% vs 70.9%, $P < 0.001$) and specificity (81.4% vs 65.6%, $P < 0.001$) than AFP. When combining the serum levels of AFP and PIVKA-II, the sensitivity for the diagnosis of HCC was higher than PIVKA-II alone (89.5% vs 84.2%), but there was no statistical significance ($P > 0.05$). PIVKA-II in differentiating HCC cases from controls was also better than AFP (AUC: 0.865 vs 0.768, $P < 0.001$). In the HCC group, serum levels of PIVKA-II were associated with sex, tumor number, and microvascular invasion, but had no association with age, viral infection, tumor diameter, portal vein tumor thrombus, or Child-Pugh classification. Serum levels of PIVKA-II increased with increased BCLC stage ($H = 48.70$, $P < 0.001$).

CONCLUSION

Serum PIVKA-II is more efficient than AFP in the diagnosis of HCC. In the HCC group, PIVKA-II serum levels are associated with sex, tumor number, and microvascular invasion.

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

Key Words: Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II; Hepatocellular carcinoma; Alpha-fetoprotein; Clinical value

Zhou XL, Mi YQ, Xu L, Liu YG, Zhong Y, Su ST. Clinical value of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(7): 425-433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/425.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.425>

摘要

目的

探讨血清肿瘤标志物异常凝血酶原复合物(protein induced by vitamin K antagonist-II, PIVKA-II)和甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)在原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)诊断效能的差异。

方法

采用电化学发光法对2016-04/2017-04天津市第二人民医院住院的初治的285例HCC患者、60例肝硬化患者、60例慢性病毒性肝炎患者(慢性乙型肝炎38例, 慢性丙型肝炎22例)、30例其他慢性肝病患者(药物性肝炎14例, 酒精性肝炎8例, 非酒精性脂肪性肝炎8例)、25例胃、结直肠癌患者、40例健康对照人群进行血清PIVKA-II和AFP测定。采用ROC曲线比较PIVKA-II、AFP单独诊断HCC的效能以及敏感性和特异性; 并探讨PIVKA-II与肿瘤直径、BCLC分期等的相关性。

结果

血清PIVKA-II和AFP在HCC组表达水平平均高于其他病例组(均 $P < 0.01$)。PIVKA-II诊断HCC的敏感性高于AFP(84.2% vs 70.9%, $P < 0.001$); PIVKA-II诊断HCC的特异性高于AFP(81.4% vs 65.6%, $P < 0.001$)。PIVKA-II和AFP联合诊断的敏感性高于PIVKA-II单项检测(89.5% vs 84.2%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。PIVKA-II、AFP诊断HCC的ROC-AUC分别为0.865、0.768, PIVKA-II诊断HCC的ROC-AUC大于AFP(0.865 vs 0.768, $P < 0.001$)。HCC患者血清PIVKA-II水平与性别、肿瘤数目、有无微血管侵袭相关, 与年龄、病毒感染、肿瘤直径、门静脉癌栓、Child-Pugh分级无关。HCC患者血清PIVKA-II水平随着BCLC分期的升高而升高($H = 48.70$, $P < 0.001$)。

结论

血清PIVKA-II对HCC的综合诊断效能略优于AFP, HCC患者血清PIVKA-II水平与性别、肿瘤数目、伴有微血管侵袭相关。

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

关键词: 异常凝血酶原复合物; 原发性肝癌; 甲胎蛋白; 临床价值

核心提要: 本研究提示异常凝血酶原复合物(protein induced by vitamin K antagonist-II, PIVKA-II)诊断原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的ROC曲线下面积、敏感性和特异性均明显高于甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP), PIVKA-II对HCC的综合诊断效能略优于AFP, 两者联合检测可提高HCC诊断敏感性。HCC患者血清PIVKA-II水平与性别、肿瘤数目、伴有微血管侵袭相关。

周小莉, 宓余强, 徐亮, 刘勇钢, 钟燕, 苏淑婷. 血清异常凝血酶原复合物在原发性肝癌诊断中的应用价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(7): 425-433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/425.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.425>

0 引言

原发性肝癌是全球最常见的消化系统肿瘤之一, 全球每年约60万患者死于原发性肝癌, 高居癌症相关性死亡原因第3位^[1]。其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占有原发性肝癌的85%-90%。我国是肝癌的高发地区, 肝癌发病总数占2012年中国癌症发病顺序的第3位^[2]。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)被认为是HCC诊断和预后评价的首选血清学标志物, 但大量的临床实践表明AFP的敏感性和特异性并不理

想. 异常凝血酶原复合物(protein induced by vitamin K antagonist- II, PIVKA- II), 又称脱 γ -羧基凝血酶原是一种高特异性的HCC血清标志物, 近年来引起了临床的广泛关注, 目前国内对化学发光法检测PIVKA- II在HCC的诊断价值的研究较少, 本研究通过比较HCC患者血清PIVKA- II和AFP的表达水平; 系统分析比较了血清PIVKA- II和AFP对HCC诊断的敏感性、特异性; 进而分析血清PIVKA- II与HCC患者临床病理特征的相关性, 旨在评估血清PIVKA- II在HCC诊断和疗效检测方面的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 收集来自天津市第二人民医院2016-04/2017-04住院患者以及健康体检者血清标本500例, 并按照研究目的分为6组: (1)原发性肝癌组: 经本院病理活检或CT/MRI确诊为原发性肝癌且未经治疗的初诊患者285例, 原发性肝癌诊断均符合2017年版《原发性肝癌诊疗规范》, 男225例, 女60例, 平均年龄59.65岁 \pm 9.45岁, 其中196例可按照BCLC分期标准分为: 0期8例, A期66例, B期63例, C期37例, D期22例; (2)非原发性肝癌组: (a)肝硬化组: 经本院肝穿病理确诊肝硬化患者60例(乙肝后肝硬化43例, 酒精性肝硬化10例, 原发性胆汁性肝硬化7例), 且均通过彩超、CT/MRI排除HCC诊断, 其中男39例, 女21例, 平均年龄52.90岁 \pm 12.78岁; (b)慢性病毒性肝炎组: 经本院病理确诊的慢性乙型肝炎38例, 临床确诊的慢性丙型肝炎22例, 其中男40例, 女20例, 平均年龄41.93岁 \pm 10.71岁; (c)其他慢性肝病组: 经本院肝穿病理确诊的其他慢性肝病患者30例, 其中药物性肝炎组14例, 酒精性肝炎组8例, 非酒精性脂肪性肝炎组8例, 其中男18例, 女12例; 平均年龄44.86岁 \pm 12.91岁; (d)其他消化系统肿瘤组: 经病理确诊的25例患者, 其中男20例, 女5例; 其中胃癌8例, 胰腺癌5例, 直肠癌7例, 乙状结肠癌5例; 平均年龄64.8岁 \pm 11.18岁; (e)健康对照组: 本院查体各项指标正常, B超排除腹部及全身其他疾病者的职工40例, 其中男22例, 女18例, 平均年龄36.38岁 \pm 9.85岁. 各组性别、年龄分布均无统计学差异($P>0.05$). 患者及健康体检者确认均未服用华法林、维生素K、维生素K拮抗剂类药物.

1.2 方法

1.2.1 检测: PIVKA- II检测采用日本富士瑞必欧公司产LumipulseGI200化学发光免疫分析仪及其配套PIVKA- II检测试剂盒, AFP检测采用瑞士罗氏公司产Roche Cobas e601电化学发光免疫分析仪及其配套AFP检测试剂盒, 分别以40 mAU/mL和7 ng/mL作为PIVKA- II和AFP诊断HCC的临界值. 所用试剂均为原

装试剂盒, 严格按照试剂说明书操作. 测定过程中所有操作均严格按照实验室室内质量控制文件进行.

1.2.2 标本采集及检测: 采集各组受试者晨空腹静脉血5 mL, 排除明显溶血、微生物污染等标本, 室温静置20-30 min后以3000 r/min离心15 min, 3 h内完成血清AFP浓度测定, 其余血清分装, -80℃冰箱保存待测血清.

统计学处理 所有数据均采用SPSS17.0软件进行统计分析. 各组数据正态性检验采用Kolmogorov-Smirnov(K-S)检验; 经检验, 不同疾病组间的PIVKA- II和AFP数据均呈偏态分布, 因此采用中位数和四分位数描述各组间PIVKA- II和AFP水平; 多组间比较采用非参数Kruskal-Wallis H 检验; 组间两两比较采用Mann-Whitney U 检验; 敏感性、特异性、阳性率的比较采用 χ^2 检验; 同时绘受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线, 选择曲线图中最靠近左上方的点计算各指标的最佳诊断临界值, 同时计算ROC曲线下面积(ROC-AUC), ROC-AUC之间比较用 Z 检验, 统计分析均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组血清PIVKA- II和AFP水平比较 经K-S检验各组血清PIVKA- II和AFP数值均为偏态分布. 经非参数Kruskal-Wallis H 检验, 原发性肝癌组、肝硬化组、病毒性肝炎组、其他慢性肝病组、其他消化系统肿瘤组、健康对照组6组间血清PIVKA- II和AFP水平均有统计学差异(H 值分别为: 132.434、95.713, 均 $P<0.001$). 采用Mann-Whitney U 检验进行组间两两比较, 表1可知, 原发性肝癌组血清PIVKA- II和AFP水平明显高于肝硬化组、病毒性肝炎组、其他慢性肝病组、其他消化系统肿瘤组、健康对照组, 差异均有统计学差异(PIVKA- II的 U 值分别为: 2931、4166、1611、2549.5、2121.5; AFP的 U 值分别为: 3605、5394、1926.5、1189.5、3732.5, 均 $P<0.001$). 此外与健康对照组相比, 肝硬化组和其他腹部恶性肿瘤组的血清PIVKA- II和AFP水平明显增高(PIVKA- II的 U 值分别为914、208.5; AFP的 U 值分别为821、302.5, 均 $P<0.05$), 病毒性肝炎组、其他慢性肝病组血清PIVKA- II和AFP水平与健康对照组相比均无显著性差异(均 $P>0.05$).

2.2 PIVKA- II和AFP诊断HCC的敏感性和特异性比较 AFP、PIVKA- II诊断原发性肝癌的临界值分别为7 ng/mL和40 mAU/mL. 联合诊断1指AFP和PIVKA- II检测结果只要有1项阳性即定义为阳性, 联合诊断2指二者检测结果均为阳性定义为阳性. 为分析2个指标

表 1 各组间血清PIVKA-II和AFP检测结果比较 [中位数(四分位数)]

分组	n	PIVKA-II (mAU/mL)	AFP (ng/mL)
肝癌组	285	389 (102.34–2860.52) ^a	119.64 (6.05–918.25) ^a
非原发性肝癌组	215	24 (19–32)	4.17 (2.74–11.6) ^d
肝硬化组	60	28 (16–53.75) ^d	27.155 (4.27–256.28) ^{ad}
病毒性肝炎组	60	25 (19–35) ^d	3.21 (2.46–4.45) ^d
其他慢性肝病组	30	23 (19–31) ^d	3.51 (2.62–7.34) ^d
其他腹部恶性肿瘤组	25	33 (17–88) ^{ad}	3.22 (2.4–4.65) ^{ad}
健康对照组	40	21 (15–27.75) ^d	3.1 (2.15–4.15) ^d

^a*P*<0.05与健康对照组比较; ^d*P*<0.001与原发性肝癌组比较. PIVKA-II: 异常凝血酶原复合物; AFP: 甲胎蛋白.

表 2 PIVKA-II和AFP单项及联合诊断HCC的敏感性和特异性比较 (%)

项目	敏感性	特异性	正确指数	符合率	阳性预测值	阴性预测值
AFP	70.9 ^a	65.6 ^a	36.5	68.6	73.2	62.9
PIVKA-II	84.2 ^d	81.4 ^d	65.6	83.0	85.7	79.5
联合诊断1	89.5 ^d	57.2	46.7	75.6	73.5	80.4
联合诊断2	59.7	93.0 ^{ad}	52.7	75.2	92.1	62.7

^a*P*<0.05与PIVKA-II组比较; ^d*P*<0.001与AFP组比较. PIVKA-II: 异常凝血酶原复合物; AFP: 甲胎蛋白; HCC: 原发性肝癌.

表 3 PIVKA-II和AFP诊断HCC的ROC-AUC比较

诊断指标	ROC-AUC	<i>P</i> 值	标准误	95%CI
PIVKA-II	0.865	0.000	0.018	0.830–0.900
AFP	0.768	0.000	0.022	0.725–0.810

PIVKA-II: 异常凝血酶原复合物; AFP: 甲胎蛋白; HCC: 原发性肝癌; ROC-AUC: ROC曲线下面积.

单项以及联合诊断HCC价值, 分别计算其敏感性、特异性、正确指数、符合率、阳性预测值、阴性预测值(表2). 以非原发性肝癌组为对照, PIVKA-II诊断HCC的敏感性、特异性均高于AFP, 差异有统计学意义($\chi^2 = 14.59$; $\chi^2 = 13.80$, 均 $P < 0.001$), 联合诊断1诊断HCC的敏感性高于PIVKA-II单项检测, 但差异无统计学意义($\chi^2 = 3.46$, $P = 0.063$), 联合诊断2诊断HCC的特异性高于PIVKA-II单项, 差异有统计学意义($\chi^2 = 13.03$, $P < 0.001$).

2.3 PIVKA-II和AFP诊断HCC的ROC-AUC比较

2.3.1 PIVKA-II、AFP对HCC的诊断效能: 以非原发性肝癌组为对照, 以敏感度为纵坐标、1-特异度为横坐标分别绘制PIVKA-II和AFP单项检测HCC的ROC曲线. 由图1和表3可见, PIVKA-II和AFP的ROC-AUC分别为0.865、0.768(均 $P < 0.001$), PIVKA-II的ROC-AUC大于AFP, 差异有统计学意义($Z = 3.67$, $P < 0.01$).

2.3.2 最佳界定值的确定: 根据ROC曲线, 选择曲线上

最靠近左上方切点作为最佳诊断临界点, 即约登指数(敏感度+特异度-1). 以约登指数确定PIVKA-II的cut off值为40 mAU/mL, 此时对应的敏感度和特异度为84.2%、81.4%; 而AFP的cut off值为7 ng/mL, 此时对应的敏感度和特异度为70.9%、65.6%, 均低于PIVKA-II(表4).

2.4 血清PIVKA-II与HCC患者临床病理特征间的关系

2.4.1 血清PIVKA-II与HCC患者临床病理特征的相关性: 我们探讨了血清PIVKA-II水平与肝癌临床病理特征之间的相关性(表5). 结果显示性别、肿瘤数目以及肿瘤BCLC分期是血清PIVKA-II的影响因素. 男性肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为456(146-3589), 女性肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为207(30.5-477.5), 两组间的差异有统计学意义($P = 0.001$). 单发肿瘤的肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为120(345-1706), 多发肿瘤的肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为435(115.5-3313.5), 两组间的

表 4 PIVKA-II和AFP的最佳诊断界定值

诊断指标	最佳界定值	敏感性(%)	特异性(%)	约登指数	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
PIVKA-II	40 mAU/mL	84.2	81.4	0.66	85.7	79.5
AFP	7 ng/mL	70.9	65.6	0.47	73.2	62.9

PIVKA-II: 异常凝血酶原复合物; AFP: 甲胎蛋白。

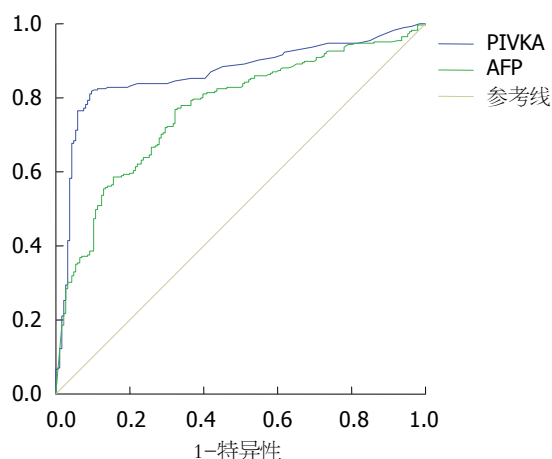


图 1 PIVKA-II和AFP诊断原发性肝癌的ROC曲线. PIVKA-II: 异常凝血酶原复合物; AFP: 甲胎蛋白。

差异有统计学意义($P = 0.012$). 无血管侵袭的HCC患者的血清PIVKA-II水平中位数为336(165.75-1758.29), 伴有血管侵袭的HCC患者的血清PIVKA-II水平中位数为527.25(258-7250.65), 两组间的差异有统计学意义($P = 0.016$). 对于不同BCLC分期的肝癌患者, 0期肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为118(115.25-265.75), A期肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为189(31.5-381), B期肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为428(146-1209), C期肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为3833(699-22479), D期肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为3377(382-33711), 差异具有统计学意义($P < 0.001$). 肝癌患者血清PIVKA-II水平与年龄、病因、肿瘤直径、门静脉癌栓、Child-Pugh分级无相关性。

2.4.2 不同性别、BCLC分期血清PIVKA-II的敏感性: 我们进一步探讨了不同BCLC分期血清PIVKA-II的表达水平和阳性率(表6). HCC患者血清PIVKA-II水平随着BCLC分期的升高而升高($H = 48.70, P < 0.001$), HCC患者血清PIVKA-II阳性率随着BCLC分期的升高而升高, 但仅A期与B期间差异有统计学意义($\chi^2 = 4.94, P = 0.027$), 其余组间的PIVKA-II阳性率差异均无统计学意义。

3 讨论

AFP被认为是HCC诊断和预后评价的首选血清学标志物, 但大量临床实践表明AFP的敏感性和特异性并不理想, 国内有Meta分析^[4]提示其对诊断HCC敏感性约为54%-63%, 特异性为82%-89%, 且有30%-40%的HCC患者呈低浓度或者阴性^[5-7], 以<3 cm的小肝癌尤为常见^[8]. 另外AFP水平在约30%的肝硬化以及急性肝炎、慢性肝脏疾病等非HCC患者中也有不同程度的升高^[9-13], 从而导致HCC的漏诊和误诊. PIVKA-II, 又称脱 γ -羧基凝血酶原, 最早由Liebman通过放射免疫法从HCC患者的血清中测得, 目前PIVKA-II的产生机制目前尚未完全明确. 有研究^[14-18]提示HCC患者肝细胞中非正常型的细胞膜受体、肝细胞中 γ -谷氨酰羧化酶活性降低、维生素K代谢异常等均可导致无法合成正常的维生素K依赖的凝血酶原前体, 从而形成大量的异常凝血酶原即PIVKA-II. 我们的研究结果显示, HCC组的血清PIVKA-II和AFP水平较其余非原发性肝癌组均明显升高, 提示这两种血清标志物在HCC的诊断中均有较好的诊断敏感性. 且除其他腹部恶性肿瘤组以外, 其他各对照组血清PIVKA-II较健康组无明显升高(差异无统计学意义), 但血清AFP水平在肝硬化组明显高于健康对照组($P < 0.05$), 提示在鉴别HCC和肝硬化时, PIVKA-II效能略优于AFP。

本研究结果显示, 以所有非原发性肝癌组为对照人群, PIVKA-II以40 mAU/mL为诊断临界值时, PIVKA-II单独诊断HCC的敏感性、特异性明显优于AFP(84.2% vs 70.9%、81.4% vs 65.6%, 均 $P < 0.001$), 当二者联合时可将敏感性、特异性提高至89.5%、93%, 但仅特异性有统计学差异, 这与席强等^[19]的结论是相近的. De等^[20]的一项纳入5298例HCC患者的Meta分析提示, PIVKA-II诊断HCC的敏感性和特异性分别为66%、88%, 另外多中心评价PIVKA-II、AFP对1099例HCC患者的临床研究显示, PIVKA-II单独诊断HCC敏感性、特异性为77.3%、90.4%, AFP单独诊断HCC的敏感性、特异性分别为76.1%、85.2%, PIVKA-II和AFP联合诊断HCC时, 其敏感性、特异性分别为

表 5 血清PIVKA- II 与肝癌患者临床病理特征的相关性

临床特征	<i>n</i>	PIVKA- II [% (<i>n</i>), mAU/mL]	<i>P</i> 值
年龄(岁)			0.396
≤60	102	356.5 (119.75–2091)	
>60	94	436 (143.75–2657.5)	
性别			<0.001
男	155	456 (146–3589)	
女	41	207 (30.5–477.5)	
病因			0.348
HBV	155	420 (28.5–1655.5)	
HCV	21	252.5 (23.5–1285.5)	
非病毒因素	20	348 (39.5–1312.5)	
直径(单发, <i>n</i> = 81)			0.112
<3 cm	61	435 (168–4083)	
3–5 cm	10	499.5 (172.5–6937.5)	
>5 cm	10	547.35 (190–7458.27)	
数目			0.012
单发	81	120 (345–1706)	
多发	115	435 (115.5–3313.5)	
门静脉癌栓			0.193
无	145	298 (119–1236)	
有	51	435 (144.5–3582.5)	
微血管侵袭			0.016
无	137	336 (165.75–1758.29)	
有	59	527.25 (258–7250.65)	
BCLC分期			<0.001
0	8	118 (115.25–265.75)	
A	66	189 (31.5–381)	
B	63	428 (146–1209)	
C	37	3377 (699–22479)	
D	22	3833 (382–33711)	

PIVKA-II: 异常凝血酶原复合物; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒.

表 6 不同BCLC分期血清PIVKA- II的敏感性

BCLC分期	<i>n</i>	PIVKA- II (mAU/mL)	敏感度 (%)
0	8	118 (115.25–265.75)	75.00 (6/8)
A	66	189 (31.5–381) ^h	75.76 (50/66)
B	63	428 (146–1209) ^{ah}	90.48 (57/63) ^a
C	37	3377 (699–22479) ^{adh}	94.60 (35/37)
D	22	3833 (382–33711) ^{adfh}	100.00 (22/22)

^a*P*<0.05与A组比较; ^d*P*<0.01与B组比较; ⁱ*P*<0.01与C组比较; ^h*P*<0.01与0组比较. PIVKA- II : 异常凝血酶原复合物.

86.1%、83.1%. 本文PIVKA单独和联合检测的敏感性略高于De等^[20]所报道的, 可能是由于本研究为单中心、选取的对照组人群不同所导致. 因此在HCC的诊断中可将PIVKA- II、AFP联合检测以进一步提高敏感性和特异性.

本文绘制PIVKA- II、AFP单独诊断HCC的ROC曲线, 进而比较二者的ROC-AUC, PIVKA- II和AFP的ROC-AUC分别为0.865、0.768, PIVKA- II的ROC-AUC明显大于AFP, 差异有统计学意义(*Z* = 3.67, *P*<0.01), 因此PIVKA- II对HCC的诊断价值优于AFP.

我们进一步分析发现肝癌患者血清PIVKA-II水平与性别、肿瘤数目、血管侵袭、BCLC分期相关,而与年龄、病毒感染、肿瘤直径、门静脉癌栓、Child-Pugh分级无关。男性、多发肿瘤、伴有血管侵袭的HCC患者PIVKA-II水平相对较高。目前多数文献^[21-25]对HCC研究多集中于不同TNM分期,将HCC进行BCLC分期作为研究对象的文献较少,我们的研究发现随着肿瘤BCLC分期的升高,血清PIVKA-II的表达水平显著提高,敏感性也提高,但仅PIVKA-II的表达水平有统计学差异($P<0.05$)。Poté等^[26]一项纳入85例HCC患者和43例肝硬化患者的病例对照研究的多变量分析结果提示PIVKA-II >90 mAU/mL是肝细胞癌微血管浸润的独立预测因子之一,肝组织内PIVKA-II的高表达提示中低分化肝癌存在微血管侵袭的迹象。Xu等^[27]的研究提示PIVKA-II可以通过结合Met,进而激活Met-Janus信号传导通路诱导肝癌细胞的增殖,另外有部分研究^[11,28-30]发现PIVKA-II可以以自分泌或旁分泌方式激活EGFR-MAPK途径,进而刺激血管内皮细胞的有丝分裂和转移,因此也被认为是一种新型的血管内皮生长因子,这与我们的多发肿瘤、伴有血管侵袭的HCC患者PIVKA-II水平相对较高的结论是较为一致的。

总之,PIVKA-II作为一种新型的血清肿瘤标志物,在HCC诊断的临床应用价值明显优于AFP,在临床工作中我们可联合检测PIVKA-II和AFP以进一步提高HCC诊断的敏感性和特异性。

文章亮点

实验背景

随着原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发病率的增加,早期及时的诊断对提高HCC患者生存率以及改善预后十分关键。目前我国HCC主要依靠影像学改变、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)的检测以及相应的临床表现来诊断。但近年的临床实践表明AFP的敏感性较低,AFP水平在约30%的肝硬化、慢性肝炎等非HCC患者中也有不同程度的升高。因此寻找敏感性高、特异性高的早期血清学筛查指标成为当前研究的热点。

实验动机

寻找高效的新型HCC血清标志物以期做到对肝癌的早期诊断是目前研究的热点和重点。本文通过探讨血清肿瘤标志物异常凝血酶原复合物(protein induced by vitamin K antagonist-II, PIVKA-II)和AFP在HCC诊断

效能的差异以及PIVKA-II与HCC临床病理特征的相关性以寻找敏感性和特异性俱佳的HCC诊断的血清标志物、提高HCC的初筛率和诊断率。

实验目标

通过研究PIVKA-II和AFP在HCC中诊断效能的差异以及PIVKA-II与HCC临床病理特征的相关性,探究其对HCC初筛和诊断的预测价值。本研究结果也提示血清PIVKA-II对HCC诊断均有较高的临床价值,PIVKA-II对HCC的综合诊断效能略优于AFP,如果该指标在HCC中的应用价值得到进一步揭示和验证,未来有可能成为有效的HCC常规初筛指标,从而提高HCC的诊断率。

实验方法

本研究应用电化学方法分别测定6种不同疾病组中血清PIVKA-II和AFP的表达水平,多组间比较采用非参数Kruskal-Wallis H 检验、Mann-Whitney U 检验等检验方法;绘制血清PIVKA-II和AFP诊断HCC的ROC曲线并计算ROC-AUC,以期说明PIVKA-II、AFP分别诊断HCC的诊断效能,同时对血清PIVKA-II表达水平与HCC临床病理特征的相关性进行统计分析。

实验结果

本研究结果有效论证了PIVKA-II在HCC中的诊断效能以及和HCC临床病理特征的相关性,达到预期的实验目标。本研究结果提示血清PIVKA-II诊断HCC敏感性高于AFP;诊断HCC的特异性高于AFP;PIVKA-II诊断HCC的ROC-AUC大于AFP。HCC患者血清PIVKA-II水平与性别、肿瘤数目、伴微血管侵袭相关。本研究结果为后续进一步探索新型的HCC血清标志物以及明确PIVKA-II在HCC中的发生发展提供了一种可行性探索。

实验结论

本研究论证了PIVKA-II在HCC中的诊断效能显著优于AFP,提示未来的临床实践中医师可将PIVKA-II作为HCC的常规初筛血清指标。我们进而发现HCC患者血清PIVKA-II水平与性别、肿瘤数目、伴有微血管侵袭相关,进一步提示PIVKA-II可作为一种特异性的血清HCC标志物联合AFP提高HCC诊断效能,从而改善HCC患者的生存率和预后。

展望前景

本研究属于单中心回顾性研究,未来还需要增加样本、联合多中心的临床资料来验证PIVKA-II作为新

型HCC肿瘤标志物的临床效能。另外, HCC患者肝组织中PIVKA-II的表达情况以及诱导肝癌细胞浸润和侵袭的信号传导通路有待进一步的揭示。今后我们可以设计前瞻性的实验性研究阐述其具体的信号传导通路和关键作用靶点, 得出更科学可靠的研究结果, 为HCC的诊断和预后提供高效的血清学检测指标。

4 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2016; 25: 1-8 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A001]
- 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版). *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 1419-1431 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.08.003]
- 王浩, 李家军, 马怀幸, 高仁煮, 孟水平. 甲胎蛋白联合甲胎蛋白异质体L3诊断原发性肝癌的Meta分析. *安徽医学* 2016; 37: 1211-1214 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2016.10.006]
- Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 418-424 [PMID: 20101765 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.418]
- Kim SH, Moon DB, Kim WJ, Kang WH, Kwon JH, Jwa EK, Cho HD, Ha SM, Chung YK, Lee SG. Preoperative prognostic values of α -fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) in patients with hepatocellular carcinoma for living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5: 461-469 [PMID: 28124000 DOI: 10.21037/hbsn.2016.11.05]
- Song P, Tang Q, Feng X, Tang W. Biomarkers: evaluation of clinical utility in surveillance and early diagnosis for hepatocellular carcinoma. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2016; 245: S70-S76 [PMID: 27438343 DOI: 10.1080/00365513.2016.1210328]
- Kim Y, Park YH, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Song GW, Jung DH, Park GC, Lee SG. Diagnostic Role of Blood Tumor Markers in Predicting Hepatocellular Carcinoma in Liver Cirrhosis Patients Undergoing Liver Transplantation. *Ann Transplant* 2016; 21: 660-667 [PMID: 27777395]
- 刘华, 詹东昂, 罗红霞, 刘敏. 甲胎蛋白对重型乙型肝炎患者生存状况的预测效果. *国际病毒学杂志* 2016; 23: 181-183 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2016.03.010]
- Wang T, Zhang KH, Hu PP, Wan QS, Han FL, Zhou JM, Huang DQ, Lv NH. Combination of dual serum fluorescence, AFP and hepatic function tests is valuable to identify HCC in AFP-elevated liver diseases. *Oncotarget* 2017; 8: 97758-97768 [PMID: 29228649 DOI: 10.18632/oncotarget.22050]
- Ette AI, Ndububa DA, Adekanle O, Ekrikpo U. Diagnostic utility of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin in nigerians with hepatocellular carcinoma. *Niger J Clin Pract* 2017; 20: 1267-1272 [PMID: 29192630 DOI: 10.4103/njcp.njcp_398_16]
- Ji J, Wang H, Li Y, Zheng L, Yin Y, Zou Z, Zhou F, Zhou W, Shen F, Gao C. Diagnostic Evaluation of Des-Gamma-Carboxy Prothrombin versus α -Fetoprotein for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma in China: A Large-Scale, Multicentre Study. *PLoS One* 2016; 11: e0153227 [PMID: 27070780 DOI: 10.1371/journal.pone.0153227]
- Zhang YS, Chu JH, Cui SX, Song ZY, Qu XJ. Des- γ -carboxy prothrombin (DCP) as a potential autologous growth factor for the development of hepatocellular carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2014; 34: 903-915 [PMID: 25200250 DOI: 10.1159/000366308]
- Chen H, Chen S, Li S, Chen Z, Zhu X, Dai M, Kong L, Lv X, Huang Z, Qin X. Combining des-gamma-carboxyprothrombin and alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosing: an update meta-analysis and validation study. *Oncotarget* 2017; 8: 90390-90401 [PMID: 29163838 DOI: 10.18632/oncotarget.20153]
- Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des- γ -carboxyprothrombin. *Liver Int* 2011; 31: 22-35 [PMID: 20874725 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02348.x]
- Xing H, Yan C, Cheng L, Wang N, Dai S, Yuan J, Lu W, Wang Z, Han J, Zheng Y, Yang T. Clinical application of protein induced by vitamin K antagonist-II as a biomarker in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2016 Oct 13. [Epub ahead of print] [PMID: 27739028 DOI: 10.1007/s13277-016-5443-x]
- Li B, Li B, Guo T, Sun Z, Li X, Li X, Chen L, Zhao J, Mao Y. Artificial neural network models for early diagnosis of hepatocellular carcinoma using serum levels of α -fetoprotein, α -fetoprotein-L3, des- γ -carboxy prothrombin, and Golgi protein 73. *Oncotarget* 2017; 8: 80521-80530 [PMID: 29113322 DOI: 10.18632/oncotarget.19298]
- Viggiani V, Palombi S, Gennarini G, D'Ettorre G, De Vito C, Angeloni A, Frati L, Anastasi E. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) specifically increased in Italian hepatocellular carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1257-1262 [PMID: 27227515 DOI: 10.1080/00365521.2016.1183705]
- 席强, 孙桂荣, 丛培珊, 刘明军, 宗金宝. 血清异常凝血酶原和甲胎蛋白联合检测对原发性肝癌的临床价值. *中华检验医学杂志* 2014; 37: 928-932 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.12.013]
- De J, Shen Y, Qin J, Feng L, Wang Y, Yang L. A Systematic Review of Des- γ -Carboxy Prothrombin for the Diagnosis of Primary Hepatocellular Carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3448 [PMID: 27124038 DOI: 10.1097/MD.00000000000003448]
- 党存曙, 刘大鹏, 赵孟杰, 刘志春, 杨明. 不同TNM分期肝癌患者微血管密度与肿瘤标志物水平相关性研究. *河北医药* 2017; 39: 2725-2729 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.18.001]
- Wang P, Guo L, Li K, Ning S, Shi W, Liu Z, Chen Y. Serine/arginine rich splicing factor 2 expression and clinic pathological features indicating a prognostic factor in human hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Biomark* 2017 Dec 15. [Epub ahead of print] [PMID: 29278882 DOI: 10.3233/CBM-170770]
- 吴惠珍, 李霄, 吴恩昊, 陶开山. 血清肿瘤标记物变化对预测肝癌术后的生存价值的研究. *中国临床药理学杂志* 2017; 33: 1201-1204 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.13.010]
- 王俊岭, 李萍, 江智龙, 杨秋辉, 李斯, 刘丹. 联合检测甲胎蛋白和高尔基体蛋白73(ELISA法)对原发性肝癌诊断价值的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3604-3613 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i22.3604]
- 徐庆年, 陆云飞, 汤伯宗, 陈晓蓉, 杨宗国. HBV相关肝细胞癌肿瘤组织中热休克蛋白mRNA表达水平与肿瘤分期的相关性分析. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 869-874 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.05.015]
- Poté N, Cauchy F, Albuquerque M, Voitot H, Belghiti J, Castera L, Puy H, Bedossa P, Paradis V. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and

- prediction of microvascular invasion. *J Hepatol* 2015; 62: 848-854 [PMID: 25450201 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.005]
- 27 Xu JF, Liu XY. PIVKA-II is an independent prognostic factor for overall survival of HCC patients and maybe associated with epithelial-mesenchymal transition. *J Hepatol* 2015; 63: 1040-1041 [PMID: 26134184 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.031]
- 28 Wang SB, Cheng YN, Cui SX, Zhong JL, Ward SG, Sun LR, Chen MH, Kokudo N, Tang W, Qu XJ. Des-gamma-carboxy prothrombin stimulates human vascular endothelial cell growth and migration. *Clin Exp Metastasis* 2009; 26: 469-477 [PMID: 19263229 DOI: 10.1007/s10585-009-9246-y]
- 29 郑海伦, 赵睿, 李大鹏, 汪强武, 汪建超, 王启之. 肿瘤标志物DCP和AFP在原发性肝癌中的诊断价值. *中华全科医学* 2016; 14: 29-31 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.01.009]
- 30 Murata K, Saito A, Katagiri S, Ariizumi S, Nakano M, Yamamoto M. Association of des-γ-carboxy prothrombin production and Sonazoid-enhanced ultrasound findings in hepatocellular carcinomas of different histologic grades. *J Med Ultrason* (2001) 2017 Aug 21. [Epub ahead of print] [PMID: 28828695 DOI: 10.1007/s10396-017-0816-3]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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.jsp>)和*World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

测定肝动脉血流指数预测血吸虫肝纤维化的临床研究

吴一鸣, 高树兴, 殷新光

吴一鸣, 高树兴, 殷新光, 嘉兴市第一医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

吴一鸣, 主任医师, 主要研究晚期血吸虫病.

基金项目: 浙江省嘉兴市科技局资助项目, No. 2014AY21030.

作者贡献分布: 课题设计与论文写作由吴一鸣完成; 研究过程由吴一鸣、高树兴及殷新光操作完成; 数据分析由吴一鸣与殷新光完成.

通讯作者: 吴一鸣, 主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市中环南路1882号, 嘉兴市第一医院消化内科. jxyywx@163.com
电话: 0573-82519533

收稿日期: 2017-12-07

修回日期: 2018-02-07

接受日期: 2018-02-10

在线出版日期: 2018-03-08

Hepatic artery blood flow index for predicting liver fibrosis induced by *Schistosoma japonicum*

Yi-Ming Wu, Shu-Xing Gao, Xin-Guang Yin

Yi-Ming Wu, Shu-Xing Gao, Xin-Guang Yin, Department of Gastroenterology, Jiaying First Hospital, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Supported by: Jixing Municipal Bureau of Science and Technology, No. 2014AY21030.

Correspondence to: Yi-Ming Wu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jiaying First Hospital, 1882 Zhonghuan South Road, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. jxyywx@163.com

Received: 2017-12-07

Revised: 2018-02-07

Accepted: 2018-02-10

Published online: 2018-03-08

Abstract

AIM

To measure the hepatic artery blood flow index (HBI)

by first pass radionuclide method and to evaluate its feasibility in predicting the extent of liver fibrosis induced by *Schistosoma japonicum*.

METHODS

Sixty-seven patients with liver fibrosis induced by *Schistosoma japonicum* were recruited. Fibrosis was assessed in liver biopsies using the METAVIR scoring system. The HBI was measured using the intravenously injected nuclear isotope technetium-99-methylene diphosphate. The area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was used as a measure of diagnostic performance.

RESULTS

There was a positive correlation between the HBI and the stage of liver fibrosis ($P < 0.01$). The AUROC of the HBI as a predictor of significant fibrosis was 0.916 ($P = 0.000$); when the cut-off point was set at 32.77, HBI had a sensitivity of 87.5%, a specificity of 62.5%, a positive predictive value (PPV) of 70.0%, a negative predictive value (NPV) of 83.3%, and a 95% confidence interval (CI) of 0.844-0.987. Additionally, the AUROC for the HBI as a diagnostic tool for severe cirrhosis was 0.832 ($P = 0.000$); when the cut-off point was set at 40.70, HBI had a sensitivity of 96.3%, a specificity of 58.8%, a PPV of 70.0%, a NPV of 96.5%, and a 95% CI of 0.729-0.935.

CONCLUSION

Altogether, our results showed that HBI is a novel diagnostic tool for the assessment of liver fibrosis induced by *Schistosoma japonicum*.

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

Key Words: Liver fibrosis; First pass method; Hepatic artery blood flow index; Isotope

Wu YM, Gao SX, Yin XG. Hepatic artery blood flow index for

predicting liver fibrosis induced by *Schistosoma japonicum*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(7): 434-440 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/434.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.434>

摘要

目的

日本血吸虫病肝纤维化, 这种疾病的临床治疗在很大程度上取决于目前有限的诊断工具. 本次研究应用核素首次通过法测定肝动脉血流指数(hepatic artery blood flow index, HBI)进而预测肝纤维化的程度.

方法

选取67例日本血吸虫病患者参与标志物诊断价值评估研究. 使用METAVIR评分系统评估纤维化程度. 静脉注射二磷酸铟⁹⁹后, 即刻采用首次通过法测定HBI. 应用SPSS软件, 测定受试者操作特征曲线下面积(area under the receiver's operating characteristic curve, AUROC)作为衡量HBI预测肝纤维化的价值.

结果

F1级患者与F2级和F3-F4级之间HBI($P < 0.01$)与肝纤维化程度呈正相关. AUROC曲线显示, HBI预测显著肝纤维化的诊断价值是0.916($P = 0.000$), 截止点为32.77时, 敏感性为87.5%, 特异性为62.5%, 阳性预测值(positive predictive value, PPV)为70.0%, 阴性预测值(negative predictive value, NPV)83.3%, 和95%CI为0.844-0.987. 此外, AUROC曲线显示, 血流指数预测严重肝硬化的诊断价值为0.832($P = 0.000$). 截止点为40.70时, 敏感性为96.3%, 特异性为58.8%, PPV为70.0%, NPV为96.5%, 和95%CI为0.729-0.935.

结论

HBI是一种新型评估肝纤维化的诊断工具.

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

关键词: 肝纤维化; 首次通过法; 肝动脉血流指数; 核素

核心提要: 本研究从肝纤维化与肝血流的变化关系入手, 建立肝动脉血流指数与肝纤维化程度的数学模型关系, 作为新的诊断肝纤维化程度和判断预后的方法, 并且低成本与低费用, 有望在临床上推广.

吴一鸣, 高树兴, 殷新光. 测定肝动脉血流指数预测血吸虫肝纤维化的临床研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(7): 434-440 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/434.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.434>

0 引言

日本血吸虫病现在还在中国和菲律宾部分地区肆虐^[1], 可引起明显的肝纤维化^[2], 肝活检作为评估纤维化的“金标准”, 有多种并发症的风险^[3,4]. 肝纤维化血清学指标与实际存在较大差异, 普通B超和CT等影像学方法无法量化. 为了寻找无创又准确的肝纤维化诊断方法, 全球多个研究团队经过不懈努力, 取得一些成果. Fibroscan诊断仪是其中一种, 在慢性丙型肝炎中得到验证^[5]; 在乙型肝炎中也有令人鼓舞的应用研究成果^[3]; 但与日本血吸虫病肝纤维化的以非活动和大结节为特征的病理基础有差异, 不完全适用后者^[6]; 我们利用首次通过法测定肝动脉血流指数(hepatic artery blood flow index, HBI), 应用于日本血吸虫病肝纤维化临床诊断与预测, 建立数学模型, 希望成为新的肝纤维化诊断工具, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取本市南湖区与秀洲区的日本血吸虫病患者, 2011-01/2014-12在嘉兴市第一医院从经皮肝穿刺活检的117例. 纳入和排除标准如下: (1)合并感染乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒和非酒精性脂肪性肝病; (2)酒精肝; (3)合并其他重要器官损伤的患者; (4)B超提示有腹水者, 先利尿降腹水处理, 并记录肝前腹水深度和腹壁脐周2 cm处脂肪最厚值; 肾小球滤过率低于60 mL/min者剔除. 最后纳入67例患者. 经伦理委员会批准研究后, 我们开始进行研究. 向患者提供书面通知, 经同意后参加研究.

1.2 方法

1.2.1 肝纤维化的组织学和定量: 在超声引导下经皮肝穿刺肝组织得到活检(Doctor Japan CO.LTD)后进行HE染色和Masson染色. 根据METAVIR系统进行固定和病理诊断完成肝纤维化分期(F)^[7]. 病理分期由3位高年资病理科医师共同确定, 出现分歧时, 少数服从多数. 我们定义了METAVIR纤维化评分, F1为轻微肝纤维化, F2为显著肝纤维化, F3-F4为严重肝纤维化^[8].

1.2.2 血液和血清生物标记: 使用标准方法进行血液分析. 肝炎病毒标志物包括乙肝表面抗原、乙肝表面抗体、e抗原、抗-Hbe、HBcAb阳性(雅培公司, 上海, 中国), HBV-DNA(深幽生物科技有限责任公司, 上海, 中国的灵敏度, 103 copies/mL), 抗-HCV、HCV RNA (华美生物科技有限公司, 上海, 中国).

1.2.3 核素检测: 设备采用美国GE公司MODEL Millennium VG核素检测仪, 试剂采用上海欣科⁹⁹Tc-MDP, 每人注射试剂计量25 mL居后, 即刻采集60 s, 每秒采集1帧图像, 放大倍数1.0, 矩阵采用256×256. 同

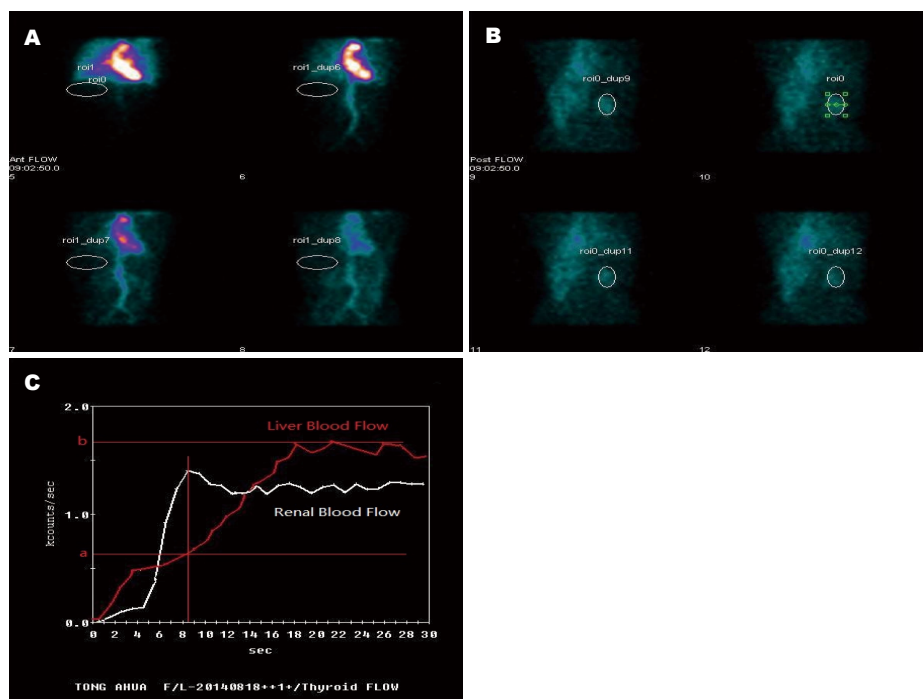


图 1 肝动脉血流指数 = 肝动脉灌注计数/肝总灌注计数. A: 肾区动脉供血期核素计数; B: 肝区门脉供血期核素计数; C: 以肾动脉供血峰值点作为肝区肝动脉供血与门静脉供血的分界点.

表 1 肝纤维化分组与血流指数值关系

分组	例数 (n)	男/女	年龄 (岁)	血流指数(%)			P值	Spearman
				mean ± SD	最小值	最大值		
F0	4	2/2	48.50 ± 7.01	28.33 ± 2.65	22.16	34.56	0.897 ¹	$r = 0.722, P = 0.000$
F1	12	5/7	60.17 ± 2.48	29.39 ± 1.67	22.91	40.19	0.000 ¹	
F2	24	10/14	65.96 ± 1.28	49.97 ± 3.38	23.23	85.20	0.005 ¹	
F3	22	12/10	68.91 ± 5.21	62.02 ± 3.21	38.22	85.15	0.273 ¹	
F4	5	2/3	71.20 ± 5.66	69.74 ± 6.26	52.71	85.20	0.000 ²	

¹组间比较; ²整体比较.

时测出肝区与肾区的时间-核素锝(⁹⁹Tc)计数曲线图. 在肾血流-时间曲线上找到核素计数峰值, 则此峰值对应的时间就是动脉期灌注时间, 因肝肾动脉期灌注时间相同, 以此时间点作为肝血流动脉期与静脉期血流灌注的分期时间^[9]. $HBI = \text{肝动脉灌注计数} / \text{肝总灌注计数}$ (图1).

统计学处理 结果表示为mean ± SD. 组间比较采用单因素方差分析测试或独立样本t检验. 显著性采用单因素变量分析($P < 0.05$). 两个连续变量相关性分析采用Pearson法, 其中一个变量为等级时, 采用Spearman法. 该诊断的效能评估采用ROC曲线下面积的方法(area under the receiver's operating characteristic curve, AUROC). 最佳截止点选择根据Youden指数. 数据分析采用SPSS22.0软件(SPSS公司, 芝加哥, 美国).

2 结果

2.1 患者的特点 67例患者, 男31例, 平均年龄为62.3岁 ± 8.2岁; 女36例, 平均年龄为67.5岁 ± 7.1岁. 病程平均为47.0年 ± 6.9年. 20世纪60年代到20世纪70年代, 所有的67例患者被诊断日本血吸虫感染时, 采取了吡喹酮的治疗. 肝活检的平均长度为17.0 mm ± 2.4 mm, 所有肝脏标本长度超过15 mm. 肝活检纤维化评分谱如下: F0级4例, F1级12例, F2级24例, F3级22例, F4级5例.

2.2 核素锝⁹⁹ HBI与肝纤维化程度的相关性 根据肝纤维化分级进行分组, 共分5组; 组间血流指数值进行单因素方差分析, 作两两比较; 结果显示(表1): F0组与F1组之间血流指数均值没有显著性差异($P = 0.897$), F3组与F4组之间血流指数均值同样没有显著性差异($P = 0.273$). 我们重新进行分组: F0级组与F1级组合并

表 2 肝纤维化程度与血流指数值关系

分组	例数 (n)	男/女	年龄(岁)	血流指数(%)			P值	Spearman
				mean \pm SD	最小值	最大值		
F0-F1	16	7/9	57.25 \pm 7.23	29.12 \pm 1.38	22.16	40.19	0.0001	$r = 0.717, P = 0.000$
F2	24	10/14	65.96 \pm 1.28	49.97 \pm 3.38	23.23	85.20	0.0001	
F3-F4	27	14/13	68.96 \pm 5.35	63.45 \pm 2.87	38.22	85.20	0.0002	

¹组间比较; ²整体比较.

表 3 诊断价值统计分析

检验值	显著纤维化	重度纤维化
AUC值	0.916	0.832
标准误	0.036	0.053
P值	0.000	0.000
95%CI	0.844-0.987	0.729-0.935
诊断截断值	32.800	40.700
敏感度(%)	0.875	0.963
特异度(%)	0.625	0.588
阳性预测值(%)	0.700	0.700
阴性预测值(%)	0.833	0.965

为F0-F1组, F2为F2组, F3级组与F4级组合并为F3-F4组; 各组之间的血流指数均值重新采用单因素方差分析, 测试结果如表2, F0-F1与F2与F3-F4之间均有显著性差异($P < 0.01$), Spearman等级相关系数($r = 0.717, P = 0.000$), 呈正相关.

2.3 预测显著肝纤维化和严重肝纤维化的诊断价值 AUROC均单独标记. F0-F1组和F2组及F3-F4组之间进行了比较, 结果见表3. 血流指数值在预测显著肝纤维化的AUROC为0.916($P = 0.000$, 图2), 当血流指数值以32.8为截止点时, 敏感度为87.5%, 特异度为62.5%, 阳性预测值(positive predictive value, PPV)70.0%, 阴性预测值(negative predictive value, NPV)83.3%, 95%CI为0.844-0.987; 血流指数值在预测严重肝纤维化的AUROC为0.832($P = 0.000$), 当血流指数值以40.7为截止点时, 敏感度为96.3%, 特异度为58.8%, PPV为70.0%, NPV为96.5%, 95%CI为0.729-0.935.

2.4 HBI与相关指标的相关性分析 HBI值分别与年龄, 腹壁脐周脂肪厚度, 近期肝前腹水深度, 白蛋白水平, 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT), 谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST), 总胆红素(total bilirubin, TB), 血红蛋白(hemoglobin, Hb)等指标分别作Pearson相关性统计分析, 结果见表4.

3 讨论

对慢性肝病肝纤维化程度的评估是判断病情、决定治

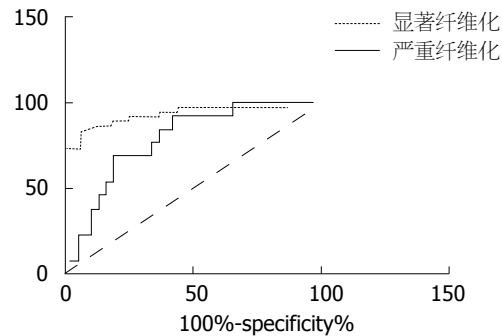


图 2 ROC曲线. 预测显著肝纤维化的敏感度87.5%, 特异度62.5%, AUC为0.916, 具有高准确性; 预测严重肝纤维化(即肝硬化)的敏感度96.3%, 特异度58.8%, AUC为0.832, 具有较高准确性.

疗及随访疗效的关键环节. 肝纤维化是一个动态病理过程^[10]. 迄今为止, 肝穿活体活检仍是判断肝脏纤维化程度的“金标准”, 但是肝穿病理组织学检查具致命并发症以及取样误差和病理科医生诊断误差等缺陷^[11,12].

早期肝纤维化具有可逆性^[12,13], 因此, 预测及早期诊断纤维化对整个疾病的进程和疗效尤为重要. 近年来肝纤维化无创诊断技术逐渐成为人们研究关注的热点, 肝纤维化无创诊断方法主要为影像学检查及血清学检查^[14-16], 国内外肝病学界致力于寻找一种准确简便、安全, 且适用于长期随访的无创性诊断方法和评估肝纤维化的手段. 以往常用的血清学检测指标及多项血清学指标与肝脏病理对比建立的无创模型等对诊断肝纤维化的特异度较低, 难以准确反映肝纤维化程度^[17]. MRI、CT和B超等影像学检查, 通过观察肝脏的形态、肝实质回声、血管走行及血流频谱等为肝硬化的诊断提供参考依据而无定量指标, 其诊断的敏感度不高^[18-21]. 瞬时弹性成像技术比以往的血清学指标、血清模型等无创肝纤维化的诊断手段能更好地反映肝纤维化程度, 预测疾病进程及评估疗效^[22-24], 但瞬时弹性成像仪本身也存在局限性, 如在ALT升高, 肥胖、腹水、肝外胆汁淤积等会影响诊断的准确性^[25-27]. 有学者认为无创肝纤维化诊断仪诊断重度肝纤维化和肝硬化的准确性与年龄和体重指数呈负相关^[28]. 近年也有学者尝试利用瞬时弹性成像仪与门脉血流动力学

表 4 肝动脉血流指数与相关指标的相关性 (n = 67)

指标	Pearson相关系数 (r)	P值
AST (IU/L)	0.224	0.057
ALT (IU/L)	0.022	0.851
TB (μmol/L)	0.168	0.154
Hb (g/L)	-0.289	0.013
腹部脂肪厚度 (cm)	0.129	0.072
肝前腹水深度 (cm)	0.237	0.031
年龄 (岁)	0.385	0.001
白蛋白 (g/L)	-0.365	0.001

肝动脉血流指数与AST, ALT, TB和腹部脂肪厚度等没有相关性($r>0.20$, $P>0.05$); 与Hb和白蛋白水平呈弱负相关($r<0.40$); 与年龄和腹水呈弱正相关($r<0.40$). AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; TB: 总胆红素; Hb: 血红蛋白.

联合应用来评估肝纤维化, 取得优化效果^[22,29]. 开发新的干扰因素较少的检测技术依然是我们继续努力探索的方向.

罗氏等利用超声多普勒技术测定肝门脉血流速及门静脉宽度, 推算门静脉指数, 统计分析发现, 门静脉指数与丙型肝炎后肝纤维化具有相关性^[30]. Iranpour等^[30]研究了大量文献后, 认为观察肝门静脉、肝动脉、肝静脉与肝硬化程度有相关性, 可以帮助诊断肝硬化与分期, 并提供预后信息^[31]. 莫耀溥等利用核素检测门静脉分流指数对肝硬化诊断可以做出预测^[32]. 但是门静脉血流容易受到门脉血栓, 海绵样变, 侧枝循环等影响. 肝脏是唯一接受双重血液供应的器官, 其中10%-30%源于肝动脉, 70%-90%来自于门静脉系统. 两者的供应存在时间差, 这为核素肝脏灌注显像区分灌注成分及计算比例提供了生理学基础. 利用核素作为标记物, 测定肝动脉与门静脉供血比例, 可以推算出肝纤维化程度.

我们研究了本市2个区的日本血吸虫病肝纤维化患者, 以肝穿刺病理结果作为金标准, 确定肝纤维化等级, 然后测定HBI; 统计结果显示, 其与肝纤维化等级呈正相关, 不同等级患者的HBI均值之间有显著性差异($P<0.01$). 为了评价该方法在预测肝纤维化的价值, 我们作AUROC统计, 均单独标记. HBI在预测显著肝纤维化时, 敏感度为87.5%, 特异度为62.5%, PPV为70.0%, NPV为83.3%, 95%CI为0.844-0.987; 在预测严重肝纤维化时, 敏感度为96.3%, 特异度为58.8%, PPV为70.0%, NPV为96.5%, 95%CI为0.729-0.935. 随着肝纤维化加重, 血流指数值增大. HBI<32.8为轻微肝纤维化(F1), $32.8\leq HBI<40.7$ 为显著肝纤维化(F2), $40.7\leq HBI$ 为严重肝纤维化(F3-F4).

最后, 我们把HBI与相关指标作Pearson相关性分析发现, 与AST, ALT, TB和腹部脂肪厚度等没有相关性($r>0.20$, $P>0.05$); 与Hb和白蛋白水平呈弱负相关($r<0.40$); 与年龄和腹水呈弱正相关($r<0.40$). 提示肝脏炎症程度和肥胖程度对新指数可能没有影响; 贫血和白蛋白水平对检测结果有影响, 核素在人体转运途中, 有赖于血细胞和白蛋白的运输, 检测前需要纠正; 由于新指数与肝纤维化程度具有较好的正相关性, 同时肝纤维化又随着年龄增长, 逐步进展加重, 肝脏组织萎缩, 门脉压增高, 腹水增加, 侧枝循环形成并且逐步分流, 因此, 不难理解, 年龄和腹水与HBI呈正相关.

通过本研究显示, 新指数对于肝纤维化具有诊断预测价值, 达到32.8时, 已经存在明显肝纤维化, 需要病因治疗和抗纤维化治疗以免快速发展成肝硬化; 达到40.7时, 我们判定为严重肝纤维化, 既肝硬化, 需要进一步关注患者并发症, 譬如, 腹水, 食管胃底曲张静脉破裂出血, 肝性脑病等, 及时采取预防措施, 降低死亡率. 具有临床应用和预测双价值.

当然, 我们的研究样本量偏小, 观察对象年龄偏大, 对结果可能存在影响. 切脾, 侧枝循环手术后, 肝癌等因素的影响程度还需要进一步深入研究^[32, 33].

同时在其他肝病, 譬如乙型肝炎, 丙型肝炎, 酒精肝等患者的适用性, 需要进一步验证.

文章亮点

实验背景

肝纤维化的诊断依赖于肝活检病理诊断, 这种检查具有创伤性, 医疗费用大, 患者依从性较差、难以反复活检, 且可能出现一些并发症(如局部疼痛、出血等, 严重者甚至可导致死亡). 此外, 尚存在一些影响因素, 如病变在肝脏内不均匀、存在观察者自身和观察者之间的差异. 因此临床上迫切需要寻找一种简单、影响因素较小的非创伤性诊断方法来诊断和评估肝纤维化.

实验动机

近年来, 国外曾有学者进行同位素检测肝纤维化的实验, 初步研究证实同位素^{99m}Tc检测肝脏显像是一种灵敏评价肝血流的无创方法, 也可用于分析肝硬化程度. 但尚没有形成实用的方法. 我们将采用新的设计方法, 将其应用于测定肝纤维化程度.

实验目标

应用核素首次通过法测定肝动脉血流指数(hepatic artery blood flow index, HBI)进而预测肝纤维化的程度, 并分析干扰因素.

实验方法

患者注射试剂计量25 mL居后, 即刻采集60 s, 每秒采集1帧图像, 放大倍数1.0, 矩阵采用 256×256 . 同时测出肝区与肾区的时间-核素锝 ^{99m}Tc 计数曲线图. 在肾血流-时间曲线上找到核素计数峰值, 则此峰值对应的时间就是动脉期灌注时间, 因肝肾动脉期灌注时间相同, 以此时间点作为肝血流动脉期与静脉期血流灌注的分期时间, $\text{HBI} = \text{肝动脉灌注计数} \div \text{肝总灌注计数}$.

实验结果

研究发现HBI与肝纤维化等级呈正相关, 随着肝纤维化加重, 血流指数值增大. $\text{HBI} < 32.8$ 为轻微肝纤维化(F1), $32.8 \leq \text{HBI} < 40.7$ 为显著肝纤维化(F2), $40.7 \leq \text{HBI}$ 为严重肝纤维化(F3-F4). 本次研究首次将核素应用于肝纤维化检测, 并且揭示两者相关性. 具有开创性意义.

实验结论

HBI与AST, ALT, TB和腹部脂肪厚度等没有相关性($P > 0.05$), 与Hb和白蛋白水平呈负相关($P < 0.05$), 其中与白蛋白显著相关($P < 0.01$), 与年龄和腹水呈正相关, 其中与年龄显著相关($P < 0.01$). 提示肝脏炎症程度和肥胖程度对新指数可能没有影响, 贫血和白蛋白水平对检测结果有影响, 核素在人体转运途中, 有赖于血细胞和白蛋白的运输, 检测前需要纠正, 由于新指数与肝纤维化程度具有较好的正相关性, 同时肝纤维化又随着年龄增长, 逐步进展加重, 肝脏组织萎缩, 门脉压增高, 腹水增加, 侧枝循环形成并且逐步分流. 因此, 不难理解, 年龄和腹水与HBI呈正相关. 核素首次通过法测定HBI进而预测肝纤维化的程度. HBI新指数对于肝纤维化具有诊断预测价值. 新指数对于肝纤维化具有诊断预测价值, 达到32.8时, 已经存在明显肝纤维化, 需要病因治疗和抗纤维化治疗以免快速发展成肝硬化, 达到40.7时, 我们判定为严重肝纤维化, 既肝硬化, 需要进一步关注患者并发症, 譬如, 腹水, 食管胃底曲张静脉破裂出血, 肝性脑病等.

展望前景

患者入选标准要统一, 病理诊断要会诊制, 至少三位资深病理专家核准诊断分级. 核素测定由专人负责, 统一操作流程. 将该方法扩展到病毒性肝病, 酒精肝等常见病多发病, 用瞬时弹性超声确定肝纤维化, 再用核素方法测定肝纤维化. 避免有创检查.

致谢

感谢参与研究的患者. 我们也感谢本院核医学科、胃肠病科、血吸虫病科、肝病病房、病理科、超声科的

工作人员对本研究的支持.

4 参考文献

- Ross AG, Bartley PB, Sleight AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, McManus DP. Schistosomiasis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1212-1220 [PMID: 11961151 DOI: 10.1056/NEJMra012396]
- Shiha G, Sarin SK, Ibrahim AE, Omata M, Kumar A, Lesmana LA, Leung N, Tozun N, Hamid S, Jafri W, Maruyama H, Bedossa P, Pinzani M, Chawla Y, Esmat G, Doss W, Elzanaty T, Sakhuja P, Nasr AM, Omar A, Wai CT, Abdallah A, Salama M, Hamed A, Yousry A, Waked I, Elshahr M, Fateen A, Mogawer S, Hamdy H, Elwakil R; Jury of the APASL Consensus Development Meeting 29 January 2008 on Liver Fibrosis With Without Hepatitis B or C. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 323-333 [PMID: 19669358 DOI: 10.1007/s12072-008-9114-x]
- Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombatto P, Romagnoli V, Cherubini B, Bonino F, Brunetto MR. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6154-6162 [PMID: 18985805]
- Li Y, Chen D, Ross AG, Burke ML, Yu X, Li RS, Zhou J, McManus DP. Severe hepatosplenic schistosomiasis: clinicopathologic study of 102 cases undergoing splenectomy. *Hum Pathol* 2011; 42: 111-119 [PMID: 20970162 DOI: 10.1016/j.humpath.2010.05.020]
- Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835-847 [PMID: 18334275 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.008]
- Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006; 44: 1511-1517 [PMID: 17133503 DOI: 10.1002/hep.21420]
- Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20: 15-20 [PMID: 8020885]
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374 [PMID: 19330875 DOI: 10.1002/hep.22759]
- Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology* 1993; 188: 405-411 [PMID: 8327686 DOI: 10.1148/radiology.188.2.8327686]
- Battaller R, Brenner DA. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 437-451 [PMID: 11586471 DOI: 10.1055/s-2001-17558]
- Friedman LS. Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why? *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 30-36 [PMID: 14720451]
- 陆伦根, 蔡晓波. 2009 APASL肝纤维化共识解读. *胃肠病学* 2010; 15: 324-325
- 李亚芳. 肝纤维化药物治疗的研究进展. *国际消化病杂志* 2016; 36: 197-201
- 徐瑞, 常江, 黄华, 计洋洋, 邓振华. 慢性乙型肝炎肝纤维化无创诊断的进展. *胃肠病学* 2016; 21: 372-375
- 张仕华. 肝纤维化无创诊断的研究进展. *国际检验医学杂志* 2017; 38: 667-668
- 贾继东. 肝纤维化无创诊断技术的机会与挑战. *中华肝脏病杂志*

- 志 2014; 22: 641-642
- 17 李萍, 王丽, 胡蓉, 毛创杰, 陈治利. 血清纤维化标志物和肝功能指标在慢性乙型肝炎患者肝纤维化诊断中的价值. 疑难病杂志 2017; 16: 575-583
- 18 徐琳琳, 李洁, 韩绍磊, 熊春梅, 李红宇, 刘晨帆, 李建志. 彩色多普勒超声诊断肝硬化门脉血流改变的临床价值. 中国实用医药 2015; 10: 39-40
- 19 王社芹. 彩色多普勒超声诊断肝硬化门脉血流改变的价值. 中外女性健康研究 2016; (12): 182-183
- 20 陈中将. 超声门静脉血流动力学检测在老年肝硬化门静脉高压诊断中的意义. 中国老年学杂志 2016; 36: 655-657
- 21 杨明磊, 姚定康. 磁共振弹性成像在肝纤维化无创诊断中的应用. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 588-592
- 22 徐晓鸾, 孟繁坤, 孙丽娟. 肝脏瞬时弹性成像和门静脉血流动力学指标检测对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断意义. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 433-435
- 23 王荣琦, 任伟光, 赵素贤, 牛学敏, 谭普芳, 杜慧娟, 南月敏. 瞬时弹性成像技术与多参数模型评估慢性肝病肝纤维化程度的临床研究. 中华肝脏病杂志 2015; 23: 265-269
- 24 刘芳, 李庭红, 韩涛, 张洪生. 瞬时弹性成像在肝硬化门静脉高压中的临床评价. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 840-844
- 25 Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, Sung JJ, Wong VW. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16: 36-44 [PMID: 18673426 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01037.x]
- 26 李林芳, 戴琳, 张琪, 陈永鹏, 冯筱榕, 郭亚兵, 侯金林. 瞬时弹性记录仪检测肝纤维化影响因素及稳定性分析. 南方医科大学学报 2008; 28: 595-597
- 27 Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Zioli M, Beaugrand M, de Ledinghen V. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol* 2007; 46: 628-634 [PMID: 17258346 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.11.010]
- 28 张旭, 王煜, 马娟. 5种无创诊断技术单独及联合应用对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值比较. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 1888-1893
- 29 Rocha HL, Diniz AL, Borges VF, Salomão FC. Assessment of portal venous index as a non-invasive method for diagnosing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 14-18 [PMID: 22481681]
- 30 Iranpour P, Lall C, Houshyar R, Helmy M, Yang A, Choi JI, Ward G, Goodwin SC. Altered Doppler flow patterns in cirrhosis patients: an overview. *Ultrasonography* 2016; 35: 3-12 [PMID: 26169079 DOI: 10.14366/usg.15020]
- 31 Mo YB, Ma WW, Zou DH. Application of portal vein shunt index in the diagnosis of compensated liver cirrhosis. Imaging diagnosis and interventional. *Radiology* 1998; 7: 147-149 [DOI: 10.1155/2012/672986]
- 32 张影. 内镜下套扎治疗食管静脉曲张出血的疗效观察及对门脉血流动力学的影响. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 680-682
- 33 龚江波, 吴利达, 金学林, 赵士宇, 徐继宗, 江建新. 再改良 Sugiura术对肝硬化门静脉高压症患者门静脉血流动力学及肝功能的影响. 中华肝胆外科杂志 2017; 23: 90-94

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



TNF- α /NF- κ B/Snail介导上皮间质转化的作用

周 竞, 吴焕淦, 施 茵

周竞, 上海中医药大学岳阳临床医学院 上海市 201203

吴焕淦, 施茵, 上海中医药大学 上海市针灸经络研究所 上海市 200030

周竞, 在读博士, 主要从事炎症性肠病的相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81473757, 81674069; 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2015CB554500.

作者贡献分布: 本文综述由周竞完成; 吴焕淦与施茵负责审核指导.

通讯作者: 施茵, 主任医师, 200030, 上海市徐汇区宛平南路650号, 上海中医药大学; 上海市针灸经络研究所. flysy0636@163.com
电话: 8621-64383910

收稿日期: 2018-01-08

修回日期: 2018-01-31

接受日期: 2018-02-10

在线出版日期: 2018-03-08

Roles of TNF- α /NF- κ B/Snail pathway in regulating epithelial-mesenchymal transition

Jing Zhou, Huan-Gan Wu, Yin Shi

Jing Zhou, Yueyang Clinical Medical School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Huan-Gan Wu, Yin Shi, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, Shanghai 200030, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473757 and No. 81674069; National Basic Research Program of China (973 program), No. 2015CB554500.

Correspondence to: Yin Shi, Chief Physician, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, 650 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. flysy0636@163.com

Received: 2018-01-08

Revised: 2018-01-31

Accepted: 2018-02-10

Published online: 2018-03-08

Abstract

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a process of transformation of epithelial cells to mesenchymal cells, and it not only plays an important role in the developmental process, but also participates in tissue healing, organ fibrosis, tumorigenesis, and metastasis. In recent years, it has been found that tumor necrosis factor- α (TNF- α) is a major inflammatory factor that can induce snail expression by binding to nuclear factor- κ B (NF- κ B), thus mediating EMT. This article briefly introduces the roles of the TNF- α /NF- κ B/Snail pathway in mediating EMT, aiming to promote a further understanding of the mechanism of TNF- α in regulating EMT.

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

Key Words: Tumor necrosis factor- α ; Nuclear transcription factor; Snail; Epithelial mesenchymal transition

Zhou J, Wu HG, Shi Y. Roles of TNF- α /NF- κ B/Snail pathway in regulating epithelial-mesenchymal transition. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(7): 441-448 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/441.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i7.441>

摘要

上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞向间充质细胞转化的过程, 他不仅在发育过程中具有重要作用, 而且还参与组织愈合、器官纤维化和肿瘤发生与转移等过程. 近年来研究发现, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)作为一种主要炎症因子, 可以通过激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路, 诱导Snail表

达, 从而介导上皮间质转化. 本文旨在对TNF- α /NF- κ B/Snail通路介导EMT的作用作一简要介绍, 以期对TNF- α 参与调控EMT有更进一步的认识.

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

关键词: 肿瘤坏死因子 α ; 核转录因子; Snail; 上皮间质转化

核心提要: 本文主要通过对肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)/核转录因子- κ B/Snail通路介导上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)的研究现状进行简要介绍, 以期对TNF- α 参与调控EMT有更进一步的认识.

周竞, 吴焕淦, 施茵. TNF- α /NF- κ B/Snail介导上皮间质转化的作用. 世界华人消化杂志 2018; 26(7): 441-448 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/441.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.441>

0 引言

上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞失去细胞极性和细胞间黏附特征, 并具有迁移和侵袭特性, 由此成为间充质细胞的过程^[1,2]. EMT对于包括中胚层形成和神经管形成在内的许多发育过程是必不可少的; 同时EMT也可出现在伤口愈合、器官纤维化和肿瘤的发生与转移过程中. 在EMT中, 细胞表型的改变是其最重要的特征. 其中E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达或功能丧失、紧密连接蛋白如闭锁小带蛋白1(zonula occludens protein-1, ZO-1)、咬合蛋白(occludin)以及细胞角蛋白(Cytokeratin)的数量减少, 间质细胞标记物如波形蛋白(Vimentin)、纤维连接蛋白(Fibronectin)、成纤维细胞特异性蛋白-1(fibroblast specific protein 1, FSP-1)、 α -平滑肌肌动蛋白(α smooth muscle actin, α -SMA)以及N-钙黏蛋白(N-cadherin)的增加都标志着EMT的形成^[3]. 研究显示, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)作为炎症性疾病的关键促炎因子, 可以通过调控Snail减少E-cadherin和ZO-1的表达, 增加间充质标志物N-cadherin和Fibronectin的表达, 最终介导EMT^[4]. TNF- α 的生物学特性主要通过激活核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B). 随着对EMT研究的不断深入, 发现TNF- α /NF- κ B可以调控Snail介导EMT^[5]. 本文拟对TNF- α /NF- κ B/Snail通路在介导EMT中的作用作一简要综述, 以期对TNF- α 参与调控EMT有更进一步的认识.

1 上皮间质转化

EMT是通过上皮细胞基底面与基底膜相互作用, 使其呈现间质细胞表型, 表现为迁移能力、侵袭性、抗凋亡的作用显著增加的一种生物学过程^[6]. 在EMT过程中, 上皮细胞失去细胞间黏附, 形成成纤维细胞样特征, 而且上皮细胞失去apical-basal极性, 细胞骨架重组, 细胞形状发生改变以及重新编码基因表达程序. 上述这些变化不仅增加了单个细胞的运动能力, 并且促进了其侵袭性表型的形成, 致使细胞的迁移和侵袭特性增加^[1,2]. EMT分为三种亚型: I型发生在胚胎形成及器官的发育过程中; II型发生在组织修复和器官纤维化, 包括肝、肠等上皮组织或器官纤维化过程中^[7,8]; III型发生在肿瘤如胃癌、胰腺癌等^[9,10]的转移扩散过程中. 这三种类型EMT都有一个共同的结果——细胞间质表型的产生^[2,11].

EMT的形成最先从上皮细胞标志物的缺失开始, 以E-cadherin蛋白表达下降最为显著^[12]. E-cadherin的功能是通过黏附连接维持上皮细胞之间的横向联系以及保持在组织中相对静止的状态^[13,14]. E-cadherin的下调是通过上调Vimentin, 它是一种减少E-cadherin运输到细胞表面的中间丝^[15,16]. 随后这些细胞通过获得间充质标记物和功能而向间充质表型发展. 这种变化涉及到一系列相关蛋白的表达, 包括Fibronectin、Vimentin、整联蛋白(Integrin)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)等等^[2,16,17]. EMT是原发性肿瘤转移的重要过程, 作为关键促炎因子的TNF- α 已被证实可以介导EMT的发生, 促进肿瘤的迁移和侵袭^[18-20].

2 TNF- α 介导EMT发生机制

2.1 TNF- α 生物学特性 TNF- α 是促炎症反应因子, 具有广泛的生物学效应, 在机体的细胞功能调节、肿瘤的形成以及免疫和炎症反应等过程中都具有重要作用^[21]. 人TNF- α 前体是由233个氨基酸组成(26 kDa), 其中包含由76个氨基酸残基组成的信号肽, 在TNF转化酶TACE的作用下, 切除信号肽, 形成成熟的157个氨基酸残基的TNF- α (17 kDa)^[22]. 虽然活化的巨噬细胞是TNF- α 的主要来源, 但他也可由多种其他细胞产生, 如成纤维细胞、星形胶质细胞、平滑肌细胞、角质形成细胞和多种肿瘤细胞, 包括B细胞淋巴瘤、乳腺癌和结肠癌细胞等^[23]. TNF- α 是II型跨膜蛋白(C端在胞外, N端在胞浆内), C端胞外区150个氨基酸残基组成TNF同源区(TNF homology domain, THD), 结构上表现为10个 β 条带构成的 β 凝胶卷, THD常以 β 面用非共价键形式聚集成同源三聚体^[24]. TNF- α 以两种

形式在体内存在: 可溶性TNF- α (sTNF- α)和膜相关的TNF- α (mTNF- α), 通常认为mTNF- α 是sTNF- α 的前体, 在膜金属蛋白酶作用下从膜上裂解, 脱落成为sTNF- α ^[23-26]. mTNF- α 的表达以及其sTNF- α 的产生是不同刺激反应中不可缺少的过程. TNF- α 的生物学效应是通过与TNFR1和TNFR2结合实现的, TNFR1和TNFR2分子量分别为55 kDa和75 kDa, 分别含有455和461个氨基酸, 由信号肽、胞外结构域、跨膜区及胞内结构域4部分组成. 两类受体与不同的蛋白质作用, 激活特异的信号传递途径^[26]. TNFR1作为TNF- α 主要的信号通路受体可以被mTNF和sTNF激活, 并且在大多数组织中广泛表达, 在细胞损伤、成纤维细胞增殖以及细胞程序性死亡等多种生物活性的信号传递方面发挥重要作用; TNFR2则是参与免疫细胞应答以及介导少量生物学效应, 只被mTNF激活, 主要传递胸腺细胞和NK等淋巴细胞的增殖信号^[27,28]. sTNF- α 同TNFR1结合可以激活NF- κ B, 从而诱导细胞的存活和凋亡. TNFR2主要激活NF- κ B通路介导组织再生和免疫调节^[28]. 由此可以看出, TNF- α 同这两个不同受体结合后, 最终都会激活NF- κ B; 但其诱导NF- κ B的信号通路却有很大差异^[29].

2.2 TNF- α /NF- κ B通路 众所周知, TNF- α 需要通过TNFR1和TNFR2这两种不同的细胞表面特异性受体介导其生物学活性. TNFR1和TNFR2胞外域均富含半胱氨酸, 能够与同一TNF配体结合. 然而, 他们的胞内域有很大差异. TNFR1含有“死亡结构域”(death domain, DD), 他是由80个氨基酸组成的序列, 形成一个特有的褶皱^[30,31]. 该死亡域DD包含有一个N末端TRAF结合区域和一个C末端死亡结构域. 当TNFR1同TNF结合后能够招募适配器分子TNFR1相关的死亡域蛋白(TNFR1 associated death domain protein, TRADD)和受体相互作用蛋白激酶1(receptor interacting protein kinase 1, RIPK1); 随后, TNFR1、TRADD以及RIPK1启动膜相关TNFR复合体1-肿瘤坏死因子受体相关因子(TNF receptor associated factor, TRAF)2或5同TRADD N末端TRAF结合区域结合激活I κ B激酶(I κ B kinase, IKK). TRAF2通过与IKK α 和IKK β 的亮氨酸拉链(leucine zipper, LZ)模式相互作用募集IKK复合体到活化的TNFR1^[32,33]. 当细胞处于静息状态时, NF- κ B二聚体与抑制性蛋白I κ B(I κ Bs)结合形成三聚体存在于细胞浆中. I κ B同NF- κ B亚基的RHD偶联覆盖核定位信号, 阻止NF- κ B核易位. 对于I κ Bs, 目前发现有7种蛋白质: I κ B- α 、I κ B- β 、I κ B- γ 、I κ B- ϵ 、Bcl-3、p100和p105. 在经典通路中, 活化的IKK β 导致I κ B- α 的丝氨酸残基Ser32和Ser36及I κ B- β 的Ser19和Ser23发生磷酸化, 再

在赖氨酸Lys21和Lys22残基泛素化, 促使I κ Bs被26S蛋白酶小体快速降解, 从而释放NF- κ B, 转运至胞核内结合 κ B转录位点, 进而激活靶基因的表达^[34]. TNFR2胞内区由于没有死亡结构域, 导致不能募集TRADD, 但TNFR2可以募集TRAF2, 从而激活NF- κ B通路发挥相应生物学作用^[35].

NF- κ B是一种具有多向调节功能、广泛存在于各种细胞中的核转录因子, 可介导广泛的基因转录活动包括细胞存活, 增殖和炎症反应等. 因此, NF- κ B的激活可以阻止细胞死亡. 现已知NF- κ B的家族成员包括p50、p52、c-Rel、RelA和RelB. 这些成员以一定的组合形成不同的二聚体; 不同NF- κ B二聚体同DNA结合的特异性不同, 有的可引起基因转录激活, 有的则可抑制转录, 其中p50/RelA激活转录, 因此NF- κ B常常是指p50/RelA. 在几乎所有的细胞类型中, 当其暴露于TNF- α 时, NF- κ B即可被激活并导致各种炎症相关基因的表达^[36]. 在TNF- α 等细胞因子刺激下, NF- κ B的激活不仅可引起炎症反应, 还可以介导EMT的产生. 有研究显示, 抑制NF- κ B通路可减少细胞的入侵和转移, 降低EMT的发生, 并能增加E-Cadherin表达^[37,38].

2.3 TNF- α /NF- κ B介导EMT TNF- α 作为主要由巨噬细胞产生的一种促炎性细胞因子, 是调节肿瘤炎症过程的关键分子. TNF- α 不仅参与各种肿瘤浸润、侵袭和转移, 在某些肿瘤如口腔鳞癌, 结肠癌等肿瘤中可以促进EMT的发生^[39-44]. 有研究显示, TNF- α 处理肝癌细胞株Hep3B及SMC-7721细胞24 h后, NF- κ B p65活性上调, I κ B α 表达下调; 而用NF- κ B抑制剂BAY11-7082处理细胞后, 则发现TNF- α 诱导人肝癌细胞发生EMT的作用明显被抑制^[43], 提示TNF- α 可以通过NF- κ B信号通路诱导EMT的发生(图1). 在用TNF- α 刺激后口腔鳞癌细胞IKK β 和p65的mRNA和蛋白表达增加, 同时, 口腔鳞癌细胞的侵袭转移能力增强. TNF- α 刺激后, 可以观察到HN4、HN6和CAL 27细胞的IKK β 和p65显著增加. 用10 ng/mL TNF- α 处理0、3、6、12、24、48、72 h后, RT-PCR和Western blot分析显示, IKK β 和p65水平在24、48和72h显著升高. 其结果表明TNF- α 通过激活口腔癌细胞NF- κ B通路促进口腔癌细胞的侵袭和转移^[44]. 在TNF- α 诱导人下咽癌FaDu细胞EMT的研究中, 通过24h暴露于TNF- α , FaDu细胞运动加快, FaDu细胞的侵袭和转移性升高, 并且在用TNF- α 干预后, 其入侵细胞较对照组显著升高, 表明TNF- α 可以增加FaDu细胞的运动力、侵袭和转移力, 此外, TNF- α 通过激活NF- κ B通路破坏了正常的细胞与细胞之间的黏附, 改变细胞的极性, 增加Vimentin和N-cadherin的表达, 同时降低E-cadherin的表达^[45].

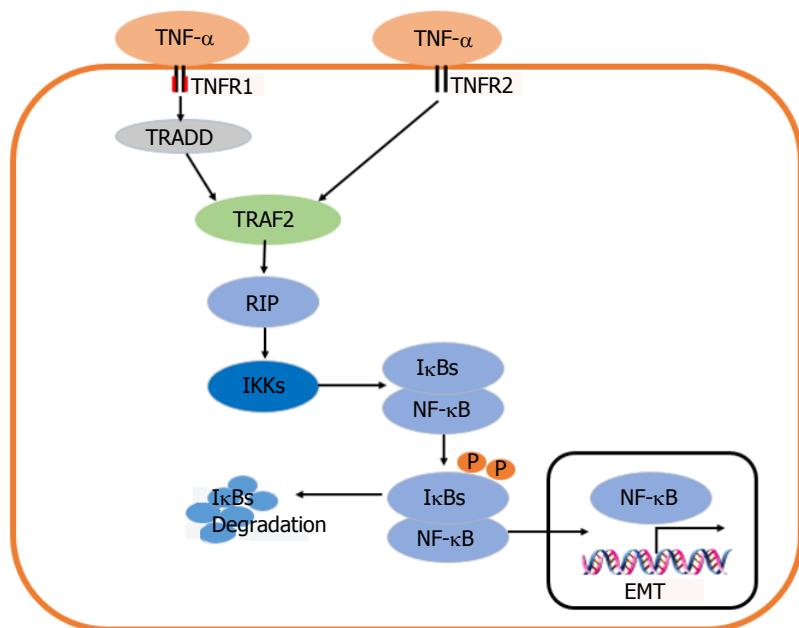


图 1 TNF- α 通过与TNFR1和TNFR2结合, 募集TRAF2从而激活NF- κ B通路介导EMT. TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; NF- κ B: 核因子- κ B; EMT: 上皮间质转化.

在结肠癌细胞的EMT研究中发现, TNF- α 抗体快速抑制由PMA处理的HL-60细胞和TGF- β 共同诱导的EMT, 在TGF- β 单独诱导EMT需要24 h才能出现降解产物, 而当TNF- α 与TGF- β 同时诱导EMT时, E-cadherin表达在8-12 h后就会完全消失. 但是TNF- α 单独使用却不能影响E-cadherin表达水平. 由此表明巨噬细胞分泌的TNF- α 可以与TGF- β 协同加速EMT的产生^[46]. 其机制可能是通过TNF- α 活化ERK, 由此加速TGF- β 通路介导EMT. 研究还发现, TNF- α 同TGF- β 相互协同激活转化生长因子- β 激活激酶1(transforming growth factor-1, TAK1)介导EMT^[47]. 此外, 在一些癌细胞中, TNF- α 通过NF- κ B通路诱导趋化因子受体CXCR4、单核细胞、趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、IL-8和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)增强细胞迁移和转移^[48].

3 TNF- α /NF- κ B通路调控Snail介导EMT

有研究显示, TNF- α 通过调控转录因子Snail表达来介导EMT^[49]. 而转录因子包括Snail、Slug、ZEB1和Twist, 都与EMT发生相关联^[50]. 其中Snail首次是在果蝇中发现, 已被证明是一个关键的EMT调控因子^[51]. 研究表明snail通过与E-cadherin启动子中E-box的结合来抑制E-cadherin的转录^[52], 还可以上调vimentin诱导细胞骨架改变从而介导EMT^[53]. 在脊椎动物的三种Snail蛋白中, Snail1和Snail2(又名SLUG)在EMT发生、组织纤维化以及肿瘤中激活其相关通路; 他们在与E-box的DNA序列结合之后, 通过其羧基末端的锌指结构域抑

制上皮标志物的基因表达; 激活的Snail可以通过结合E-cadherin启动子区的三个E-boxes(5'-CAGGTG-3')抑制E-cadherin的基因表达^[54]. 近年来, Snail在EMT和肿瘤转移中的作用越来越受到人们的关注. Snail高表达于胃癌、结肠癌、乳腺癌中^[4,52,55]. Snail可以与许多靶基因相互作用, E-cadherin已被证实是Snail直接作用的靶基因. 在胃癌细胞中, Snail通过抑制E-cadherin的表达来诱导EMT的发生; 此外, Snail还可以下调上皮黏蛋白(mucin)和细胞角蛋白(cytokeratin, CK)等上皮标志物, 并上调Vimentin和Fibronectin等间充质标志物^[4]. 同样, 在乳腺癌细胞中, Snail除可下调E-cadherin外, 还可下调闭合蛋白(claudin)、occludin和mucin, 同时也可上调Fibronectin、Vimentin、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)等^[52]. 由此可见, Snail主要通过下调细胞的上皮标志物以及上调间充质标志物来介导EMT; 并且能够通过抑制E-cadherin的表达以及改变细胞骨架, 进而促进EMT的转变来增强肿瘤细胞的侵袭能力.

由于EMT发生在伤口愈合期间以及转移性癌浸润之前^[56,57], 这两个过程都是受炎症微环境刺激物的影响. 由于Snail是诱导EMT的主要转录因子^[2,52,58], 在肿瘤发生过程中, 肿瘤细胞在肿瘤和宿主之间的转移和浸润, 是由炎症细胞因子通过Snail诱导EMT引起的. Snail在非转移性乳腺癌细胞系中的表达稳定, 大大提高了这些细胞的侵袭能力, 表明Snail是介导炎症细胞因子侵袭的关键分子. 在研究众多由巨噬细胞分泌的TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IFN- γ 等炎性细胞

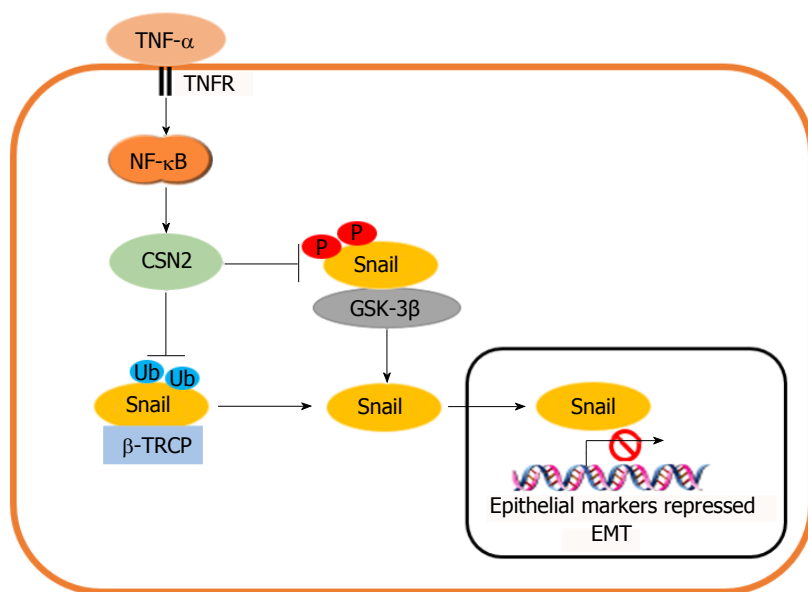


图 2 TNF- α /NF- κ B通路诱导CSN2表达, 抑制Snail与GSK-3 β 和 β -Trcp的结合, 阻断Snail的磷酸化和泛素化, 稳定Snail水平诱导EMT. TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; NF- κ B: 核因子- κ B; CSN2: β -酪蛋白; GSK-3 β : 糖原合成酶激酶3 β ; EMT: 上皮间质转化.

因子是否可以稳定Snail表达时发现, 当Snail/HEK293细胞给予不同细胞因子治疗6 h, TNF- α 和泛素化蛋白酶抑制剂MG-132诱导Snail的表达水平相类似. 另外, 该研究还用其他细胞因子同TNF- α 相结合, 发现TNF- α 与其他细胞因子之间没有协同效应, 表明通过巨噬细胞条件培养基的细胞因子中主要是TNF- α 可以诱导Snail表达^[4]. 有研究发现, Snail启动子对NF- κ B敏感, p65NF- κ B亚基或含有p65DNA结合区的嵌合蛋白Rel-Vp16的共转染与Vp16的激活元件结合, 可以激活Snail启动子片段的活性. 同时, p65的转染也提高了Snail RNA的内源性水平. Snail极小启动子活性的激活促进了细胞的EMT, 表明他包含了在此过程中刺激Snail转录所需的大部分反应元件^[59]. 只有同NF- κ B反应的序列位于其最小启动子(介于-94和-78之间)上游, 说明NF- κ B通路可以通过转录机制调控Snail表达. Snail是一种高度不稳定的蛋白质, 他可以通过糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)磷酸化和E3泛素连接酶SCF β -TRCP介导的泛素化来降解. 有研究显示, TNF- α 是通过稳定Snail水平从而诱导EMT的主要信号^[60]. 其机制可能是通过TNF- α /NF- κ B转录诱导 β -酪蛋白(β -casein, CSN2), 干扰Snail与GSK-3 β 和 β -Trcp的结合, 阻断Snail的磷酸化和泛素化(图2). CSN2是所有真核生物中COP9信号小体第二保守亚基, 8个CSN亚基与26S蛋白酶体的8个亚基具有显著的序列同源性, 并被认为可以同cullin家族蛋白的泛素连接酶相互作用, 是SCF β -TRCP所属的cullin-RING泛素

连接酶家族的主要调节因子. CSN2通过与泛素/蛋白酶体系统协同调控蛋白, 如Snail的稳定性^[61,62]. Wu等^[60]研究发现, 在50个被TNF- α 快速诱导的基因中, 只有一个基因CSN2可以稳定Snail表达. 过度表达的CSN2足以稳定Snail的表达. 当敲除CSN2基因后, TNF- α 无法调控Snail表达水平. 说明CSN2对于TNF- α 稳定Snail水平至关重要. 在Wu等^[60]的研究中发现CSN的主要作用是令Snail远离GSK3 β , 阻断GSK-3 β 磷酸化, 从而稳定Snail水平诱导EMT.

4 结论

TNF- α 是免疫系统中研究最多的细胞因子之一. 大量研究证明, TNF- α 是复杂细胞因子网络中的核心分子, 他不仅调节促炎反应, 而且调节细胞通讯、分化以及凋亡等多种生理病理学过程. 近年来众多研究表明, TNF- α 可通过介导EMT, 在促进肿瘤侵袭、转移和浸润, 以及器官组织的纤维化过程中发挥重要作用. TNF- α 介导EMT的生物学效应主要是通过NF- κ B的结合而发挥作用, 即TNF- α 可通过其受体(TNFR1和TNFR2)活化NF- κ B, 继而调控诱导Snail表达或稳定Snail水平来介导EMT. 此外, TNF- α 还可与TGF- β 协同, 通过活化ERK或TAK1信号通路介导EMT. 本文主要通过TNF- α /NF- κ B/Snail通路介导EMT的研究现状进行了简要介绍, 有关这部分的研究工作较少, 目前仍处于起步阶段, 而且TNF- α /NF- κ B通路对Slug、ZEB1和Twist等其他转录因子介导EMT也是未来的一个研究

方向. 随着今后对TNF- α /NF- κ B调控EMT机制的不断深入研究, 必将会为临床防治EMT以及肿瘤和器官组织纤维化提供新的思路和研究方向.

5 参考文献

- Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
- Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell* 2016; 166: 21-45 [PMID: 27368099 DOI: 10.1016/j.cell.2016.06.028]
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420 [PMID: 19487818 DOI: 10.1172/JCI39104]
- Wang H, Wang HS, Zhou BH, Li CL, Zhang F, Wang XF, Zhang G, Bu XZ, Cai SH, Du J. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced by TNF- α requires AKT/GSK-3 β -mediated stabilization of snail in colorectal cancer. *PLoS One* 2013; 8: e56664 [PMID: 23431386 DOI: 10.1371/journal.pone.0056664]
- Wu TJ, Chang SS, Li CW, Hsu YH, Chen TC, Lee WC, Yeh CT, Hung MC. Severe Hepatitis Promotes Hepatocellular Carcinoma Recurrence via NF- κ B Pathway-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition after Resection. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1800-1812 [PMID: 26655845 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0780]
- Legras A, Pécuchet N, Imbeaud S, Pallier K, Didelot A, Roussel H, Gibault L, Fabre E, Le Pimpec-Barthes F, Laurent-Puig P, Blons H. Epithelial-to-Mesenchymal Transition and MicroRNAs in Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2017; 9: pii E101 [PMID: 28771186 DOI: 10.3390/cancers9080101]
- Kim SM, Choi JE, Hur W, Kim JH, Hong SW, Lee EB, Lee JH, Li TZ, Sung PS, Yoon SK. RAR-Related Orphan Receptor Gamma (ROR- γ) Mediates Epithelial-Mesenchymal Transition Of Hepatocytes During Hepatic Fibrosis. *J Cell Biochem* 2017; 118: 2026-2036 [PMID: 27791279 DOI: 10.1002/jcb.25776]
- Yang J, Zhou CZ, Zhu R, Fan H, Liu XX, Duan XY, Tang Q, Shou ZX, Zuo DM. miR-200b-containing microvesicles attenuate experimental colitis associated intestinal fibrosis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1966-1974 [PMID: 28370348 DOI: 10.1111/jgh.13797]
- Okubo K, Uenosono Y, Arigami T, Yanagita S, Matsushita D, Kijima T, Amatatsu M, Uchikado Y, Kijima Y, Maemura K, Natsugoe S. Clinical significance of altering epithelial-mesenchymal transition in metastatic lymph nodes of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2017; 20: 802-810 [PMID: 28247164 DOI: 10.1007/s10120-017-0705-x]
- Heiler S, Wang Z, Zöller M. Pancreatic cancer stem cell markers and exosomes - the incentive push. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5971-6007 [PMID: 27468191 DOI: 10.3748/wjg.v22.i26.5971]
- Volk SW, Iqbal SA, Bayat A. Interactions of the Extracellular Matrix and Progenitor Cells in Cutaneous Wound Healing. *Adv Wound Care* 2013; 2: 261-272 [PMID: 24527348 DOI: 10.1089/wound.2012.0417]
- Rajić J, Inic-Kanada A, Stein E, Dinić S, Schuerer N, Uskoković A, Ghasemian E, Mihailović M, Vidaković M, Grdović N, Barisani-Asenbauer T. Chlamydia trachomatis Infection Is Associated with E-Cadherin Promoter Methylation, Downregulation of E-Cadherin Expression, and Increased Expression of Fibronectin and α -SMA-Implications for Epithelial-Mesenchymal Transition. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 253 [PMID: 28660176 DOI: 10.3389/fcimb.2017.00253]
- Huang RY, Guilford P, Thiery JP. Early events in cell adhesion and polarity during epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci* 2012; 125: 4417-4422 [PMID: 23165231 DOI: 10.1242/jcs.099697]
- Qin Y, Capaldo C, Gumbiner BM, Macara IG. The mammalian Scribble polarity protein regulates epithelial cell adhesion and migration through E-cadherin. *J Cell Biol* 2005; 171: 1061-1071 [PMID: 16344308 DOI: 10.1083/jcb.200506094]
- Mendez MG, Kojima S, Goldman RD. Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition. *FASEB J* 2010; 24: 1838-1851 [PMID: 20097873 DOI: 10.1096/fj.09-151639]
- Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol* 2006; 172: 973-981 [PMID: 16567498 DOI: 10.1083/jcb.200601018]
- Lee AY, Fan CC, Chen YA, Cheng CW, Sung YJ, Hsu CP, Kao TY. Curcumin Inhibits Invasiveness and Epithelial-Mesenchymal Transition in Oral Squamous Cell Carcinoma Through Reducing Matrix Metalloproteinase 2, 9 and Modulating p53-E-Cadherin Pathway. *Integr Cancer Ther* 2015; 14: 484-490 [PMID: 26036622 DOI: 10.1177/1534735415588930]
- Montesano R, Soulié P, Eble JA, Carrozzino F. Tumour necrosis factor alpha confers an invasive, transformed phenotype on mammary epithelial cells. *J Cell Sci* 2005; 118: 3487-3500 [PMID: 16079290 DOI: 10.1242/jcs.02467]
- Garg M. Epithelial, mesenchymal and hybrid epithelial/mesenchymal phenotypes and their clinical relevance in cancer metastasis. *Expert Rev Mol Med* 2017; 19: e3 [PMID: 28322181 DOI: 10.1017/erm.2017.6]
- Huang L, Wang X, Wen C, Yang X, Song M, Chen J, Wang C, Zhang B, Wang L, Iwamoto A, Wang J, Liu H. Hsa-miR-19a is associated with lymph metastasis and mediates the TNF- α induced epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 13350 [PMID: 26302825 DOI: 10.1038/srep13350]
- Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor and cancer. *J Pathol* 2013; 230: 241-248 [PMID: 23460481 DOI: 10.1002/path.4188]
- Moss ML, Jin SL, Milla ME, Bickett DM, Burkhart W, Carter HL, Chen WJ, Clay WC, Didsbury JR, Hassler D, Hoffman CR, Kost TA, Lambert MH, Leesnitzer MA, McCauley P, McGeehan G, Mitchell J, Moyer M, Pahel G, Rocque W, Overton LK, Schoenen F, Seaton T, Su JL, Becherer JD. Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor-alpha. *Nature* 1997; 385: 733-736 [PMID: 9034191 DOI: 10.1038/385733a0]
- Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214: 149-160 [PMID: 18161752 DOI: 10.1002/path.2287]
- Magis C, van der Sloot AM, Serrano L, Notredame C. An improved understanding of TNFL/TNFR interactions using structure-based classifications. *Trends Biochem Sci* 2012; 37: 353-363 [PMID: 22789664 DOI: 10.1016/j.tibs.2012.06.002]
- Kriegler M, Perez C, DeFay K, Albert I, Lu SD. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell* 1988; 53: 45-53 [PMID: 3349526 DOI: 10.1016/0092-8674(88)90486-2]

- 26 Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, Castner BJ, Stocking KL, Reddy P, Srinivasan S, Nelson N, Boiani N, Schooley KA, Gerhart M, Davis R, Fitzner JN, Johnson RS, Paxton RJ, March CJ, Cerretti DP. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- α from cells. *Nature* 1997; 385: 729-733 [PMID: 9034190 DOI: 10.1038/385729a0]
- 27 Adrain C, Zettl M, Christova Y, Taylor N, Freeman M. Tumor necrosis factor signaling requires iRhom2 to promote trafficking and activation of TACE. *Science* 2012; 335: 225-228 [PMID: 22246777 DOI: 10.1126/science.1214400]
- 28 Croft M, Benedict CA, Ware CF. Clinical targeting of the TNF and TNFR superfamilies. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 147-168 [PMID: 23334208 DOI: 10.1038/nrd3930]
- 29 Faustman D, Davis M. TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 482-493 [PMID: 20489699 DOI: 10.1038/nrd3030]
- 30 Brenner D, Blaser H, Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 362-374 [PMID: 26008591 DOI: 10.1038/nri3834]
- 31 Lavrik I, Golks A, Krammer PH. Death receptor signaling. *J Cell Sci* 2005; 118: 265-267 [PMID: 15654015 DOI: 10.1242/jcs.01610]
- 32 Tartaglia LA, Ayres TM, Wong GH, Goeddel DV. A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death. *Cell* 1993; 74: 845-853 [PMID: 8397073 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90464-2]
- 33 Liu F, Xia Y, Parker AS, Verma IM. IKK biology. *Immunol Rev* 2012; 246: 239-253 [PMID: 22435559 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01107.x]
- 34 Haas TL, Emmerich CH, Gerlach B, Schmukle AC, Cordier SM, Rieser E, Feltham R, Vince J, Warnken U, Wenger T, Koschny R, Komander D, Silke J, Walczak H. Recruitment of the linear ubiquitin chain assembly complex stabilizes the TNF-R1 signaling complex and is required for TNF-mediated gene induction. *Mol Cell* 2009; 36: 831-844 [PMID: 20005846 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.10.013]
- 35 Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev* 2012; 26: 203-234 [PMID: 22302935 DOI: 10.1101/gad.183434.111]
- 36 Legler DF, Micheau O, Doucey MA, Tschoop J, Bron C. Recruitment of TNF receptor 1 to lipid rafts is essential for TNF α -mediated NF- κ B activation. *Immunity* 2003; 18: 655-664 [PMID: 12753742 DOI: 10.1016/S1074-7613(03)00092-X]
- 37 Kuphal S, Poser I, Jobin C, Hellerbrand C, Bosserhoff AK. Loss of E-cadherin leads to upregulation of NF- κ B activity in malignant melanoma. *Oncogene* 2004; 23: 8509-8519 [PMID: 15378016 DOI: 10.1038/sj.onc.1207831]
- 38 Kumar M, Allison DF, Baranova NN, Wamsley JJ, Katz AJ, Bekiranov S, Jones DR, Mayo MW. NF- κ B regulates mesenchymal transition for the induction of non-small cell lung cancer initiating cells. *PLoS One* 2013; 8: e68597 [PMID: 23935876 DOI: 10.1371/journal.pone.0068597]
- 39 Di Caro G, Carvello M, Pesce S, Erreni M, Marchesi F, Todoric J, Sacchi M, Montorsi M, Allavena P, Spinelli A. Correction: Circulating Inflammatory Mediators as Potential Prognostic Markers of Human Colorectal Cancer. *PLoS One* 2016; 11: e0156669 [PMID: 27227770 DOI: 10.1371/journal.pone.0156669]
- 40 Ma Y, Ren Y, Dai ZJ, Wu CJ, Ji YH, Xu J. IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26: 421-426 [PMID: 28791816 DOI: 10.17219/acem/62120]
- 41 Di Minin G, Bellazzo A, Dal Ferro M, Chiaruttini G, Nuzzo S, Bicciato S, Piazza S, Rami D, Bulla R, Sommaggio R, Rosato A, Del Sal G, Collavin L. Mutant p53 reprograms TNF signaling in cancer cells through interaction with the tumor suppressor DAB2IP. *Mol Cell* 2014; 56: 617-629 [PMID: 25454946 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.10.013]
- 42 Li CW, Xia W, Huo L, Lim SO, Wu Y, Hsu JL, Chao CH, Yamaguchi H, Yang NK, Ding Q, Wang Y, Lai YJ, LaBaff AM, Wu TJ, Lin BR, Yang MH, Hortobagyi GN, Hung MC. Epithelial-mesenchymal transition induced by TNF- α requires NF- κ B-mediated transcriptional upregulation of Twist1. *Cancer Res* 2012; 72: 1290-1300 [PMID: 22253230 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3123]
- 43 寇兴瑞, 井莹莹, 喻国锋, 吴孟超, 卫立辛. 肿瘤坏死因子 α 通过核因子 κ B促进肝癌细胞上皮间质转化. 第二军医大学学报 2013; 34: 271-276
- 44 Tang D, Tao D, Fang Y, Deng C, Xu Q, Zhou J. TNF- α Promotes Invasion and Metastasis via NF- κ B Pathway in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci Monit Basic Res* 2017; 23: 141-149 [PMID: 28386055 DOI: 10.12659/MSMBR.903910]
- 45 Yu L, Mu Y, Sa N, Wang H, Xu W. Tumor necrosis factor α induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis via NF- κ B signaling pathway-mediated TWIST expression in hypopharyngeal cancer. *Oncol Rep* 2014; 31: 321-327 [PMID: 24220622 DOI: 10.3892/or.2013.2841]
- 46 Hahn S, Nam MO, Noh JH, Lee DH, Han HW, Kim DH, Hahn KB, Hong SP, Yoo JH, Yoo J. Organoid-based epithelial to mesenchymal transition (OEMT) model: from an intestinal fibrosis perspective. *Sci Rep* 2017; 7: 2435 [PMID: 28550311 DOI: 10.1038/s41598-017-02190-5]
- 47 Roh YS, Song J, Seki E. TAK1 regulates hepatic cell survival and carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 185-194 [PMID: 24443058 DOI: 10.1007/s00535-013-0931-x]
- 48 Kulbe H, Hagemann T, Szlosarek PW, Balkwill FR, Wilson JL. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α regulates chemokine receptor expression on ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 10355-10362 [PMID: 16288025 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0957]
- 49 Techasen A, Namwat N, Loilome W, Bungkanjana P, Khuntikeo N, Puapairoj A, Jearanaikoon P, Saya H, Yongvanit P. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) stimulates the epithelial-mesenchymal transition regulator Snail in cholangiocarcinoma. *Med Oncol* 2012; 29: 3083-3091 [PMID: 22903530 DOI: 10.1007/s12032-012-0305-x]
- 50 Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 415-428 [PMID: 17508028 DOI: 10.1038/nrc2131]
- 51 Nieto MA. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 155-166 [PMID: 11994736 DOI: 10.1038/nrm757]
- 52 Dong C, Wu Y, Yao J, Wang Y, Yu Y, Rychahou PG, Evers BM, Zhou BP. G9a interacts with Snail and is critical for Snail-mediated E-cadherin repression in human breast cancer. *J Clin Invest* 2012; 122: 1469-1486 [PMID: 22406531 DOI: 10.1172/JCI57349]
- 53 Zhao Y, Yan Q, Long X, Chen X, Wang Y. Vimentin affects the mobility and invasiveness of prostate cancer cells. *Cell Biochem Funct* 2008; 26: 571-577 [PMID: 18464297 DOI: 10.1002/cbf.1478]
- 54 Wang Y, Shi J, Chai K, Ying X, Zhou BP. The Role of Snail in EMT and Tumorigenesis. *Curr Cancer Drug Targets* 2013; 13: 963-972 [PMID: 24168186 DOI: 10.2174/15680096113136660102]
- 55 Rosivatz E, Becker I, Specht K, Fricke E, Lubert B, Busch R, Höfler H, Becker KF. Differential expression of the epithelial-

- mesenchymal transition regulators snail, SIP1, and twist in gastric cancer. *Am J Pathol* 2002; 161: 1881-1891 [PMID: 12414534 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64464-1]
- 56 Christofori G. New signals from the invasive front. *Nature* 2006; 441: 444-450 [PMID: 16724056 DOI: 10.1038/nature04872]
- 57 Francí C, Takkunen M, Dave N, Alameda F, Gómez S, Rodríguez R, Escrivà M, Montserrat-Sentís B, Baró T, Garrido M, Bonilla F, Virtanen I, García de Herreros A. Expression of Snail protein in tumor-stroma interface. *Oncogene* 2006; 25: 5134-5144 [PMID: 16568079 DOI: 10.1038/sj.onc.1209519]
- 58 Zhou BP, Hung MC. Wnt, hedgehog and snail: sister pathways that control by GSK-3 β and β -Trcp in the regulation of metastasis. *Cell Cycle* 2005; 4: 772-776 [PMID: 15917668 DOI: 10.4161/cc.4.6.1744]
- 59 Barberà MJ, Puig I, Domínguez D, Julien-Grille S, Guaita-Esteruelas S, Peiró S, Baulida J, Francí C, Dedhar S, Larue L, García de Herreros A. Regulation of Snail transcription during epithelial to mesenchymal transition of tumor cells. *Oncogene* 2004; 23: 7345-7354 [PMID: 15286702 DOI: 10.1038/sj.onc.1207990]
- 60 Wu Y, Deng J, Rychahou PG, Qiu S, Evers BM, Zhou BP. Stabilization of snail by NF- κ B is required for inflammation-induced cell migration and invasion. *Cancer Cell* 2009; 15: 416-428 [PMID: 19411070 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.03.016]
- 61 Wolf DA, Zhou C, Wee S. The COP9 signalosome: an assembly and maintenance platform for cullin ubiquitin ligases? *Nat Cell Biol* 2003; 5: 1029-1033 [PMID: 14647295 DOI: 10.1038/ncb1203-1029]
- 62 Yang CC, Wolf DA. Inflamed snail speeds metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15: 355-357 [PMID: 19411063 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.04.003]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

子午流注择时音乐疗法对肝阳上亢型高血压合并功能性消化不良患者的影响作用

朱小兰

朱小兰, 义乌市中心医院心内科 浙江省义乌市 322000

朱小兰, 护师, 主要从事心血管疾病的临床护理.

作者贡献分布: 本文由朱小兰独立完成.

通讯作者: 朱小兰, 护师, 322000, 浙江省义乌市江东街道江东中路699号, 义乌市中心医院心内科. zhuxiaolanzhejiang@126.com

收稿日期: 2018-01-01

修回日期: 2018-01-26

接受日期: 2018-02-04

在线出版日期: 2018-03-08

Effect of meridian passage based music therapy in treatment of patients with hypertension of liver-Yang hyperactivity type and functional dyspepsia

Xiao-Lan Zhu

Xiao-Lan Zhu, Department of Cardiology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Lan Zhu, Nurse, Department of Cardiology, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Middle Road, Jiangdong Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. zhuxiaolanzhejiang@126.com

Received: 2018-01-01

Revised: 2018-01-26

Accepted: 2018-02-04

Published online: 2018-03-08

Abstract

AIM

To observe the effect of meridian passage based music therapy on the digestive system, blood pressure, and sleep quality in hypertensive patients with functional dyspepsia.

METHODS

Eighty-eight patients with hypertension of liver-Yang hyperactivity type and functional dyspepsia treated at the Yiwu Central Hospital from February 2016 to June 2017 were randomly divided into either a control group or an observation group ($n = 44$). Both groups were given routine care, such as psychological nursing, diet nursing, medication, and rest nursing. The observation group was additionally given meridian passage based music therapy, such as music abdominal relaxation training, muscle relaxation training, and intentional training. The symptoms, blood pressure, and sleep quality were compared between the two groups after 1 wk of care.

RESULTS

After 1 wk of care, the scores of digestive system symptoms such as early satiety, abdominal distention, belching, nausea, and loss of appetite were significantly improved in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group ($P < 0.05$). After care, both systolic and diastolic blood pressure significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the observation group ($P < 0.05$). The rate of improvement of quality of sleep was 95.45% in the observation group and 77.27% in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Meridian passage based music therapy can improve the symptoms of dyspepsia, regulate blood pressure, and improve the quality of sleep in patients with hypertension of liver-Yang hyperactivity type and functional dyspepsia.

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

Key Words: Meridian passage; Music therapy; Functional dyspepsia; High blood pressure; Digestive system; Blood pressure; Quality of sleep

Zhu XL. Effect of meridian passage based music therapy in treatment of patients with hypertension of liver-Yang hyperactivity type and functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(7): 449-453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/449.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.449>

摘要

目的

观察子午流注时音乐疗法对肝阳上亢型高血压合并功能性消化不良患者消化系统、血压和睡眠质量的影响。

方法

选取2016-02/2017-06在义乌市中心医院内科住院的肝阳上亢型高血压合并功能性消化不良患者88例,按照住院顺序编号,采用随机数字表随机分为对照组和观察组各44例。对照组予以常规护理,如心理护理、饮食护理、用药护理、休息护理等。观察组在对照组常规处理基础上给予子午流注时音乐疗法护理,如音乐腹部放松训练、肌肉放松训练和意向性训练。护理1 wk后观察2组患者消化系统症状、血压和睡眠质量情况。

结果

干预后,2组患者消化系统如早饱、腹胀、嗝气、恶心、食欲下降等各症候评分组内比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且观察组明显低于对照组($P<0.05$)。干预后,2组患者收缩压和舒张压均不同程度降低,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组下降程度低于对照组($P<0.05$)。观察组主观感觉睡眠质量好转率明显高于对照组(95.45% vs 77.27%, $P<0.05$)。

结论

子午流注时音乐疗法能改善肝阳上亢型高血压合并功能性消化不良患者的消化不良症状,调节血压和提高睡眠质量,值得临床推广。

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

关键词: 子午流注; 音乐疗法; 功能性消化不良; 高血压; 消化系统; 血压; 睡眠质量

核心提要:子午流注理论是根据中医脏腑经络的气血运行的时间特异性来选择治疗时间,五脏配五音。本研究表明,子午流注时音乐疗法能改善肝阳上亢型高血压

合并功能性消化不良患者的消化不良症状,调节血压和提高睡眠质量。

朱小兰. 子午流注时音乐疗法对肝阳上亢型高血压合并功能性消化不良患者的影响作用. *世界华人消化杂志* 2018; 26(7): 449-453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/449.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.449>

0 引言

近年来,随着工作压力的增加,高血压疾病的发病率逐渐上升,严重者可出现焦虑、烦躁等心理,不但影响消化功能,而且还影响患者睡眠质量^[1,2]。中医认为“胃不和则卧不安”,可见消化不良和高血压均会影响睡眠质量,睡眠质量的下降也会影响消化不良和血压变化,三者之间相互作用,相互影响,对机体产生严重危害^[3]。更为重要的是,高血压还可累及血管、心、肾等多种靶器官,危害较大,因此积极采取治疗尤为必要。目前治疗高血压和功能性消化不良主要以药物为主,除此,寻求新的辅助治疗对消化不良和高血压有积极作用^[4]。研究发现,音乐放松疗法对提高患者的身心健康具有重要意义^[5-7]。而子午流注理论是根据中医脏腑经络的气血运行的时间特异性来选择治疗时间,五脏配五音。因此,本研究通过子午流注时音乐疗法对44例高血压合并功能性消化不良患者进行干预,疗效满意。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-02/2017-06在义乌市中心医院内科住院的功能性消化不良的肝阳上亢型高血压患者88例,按照住院顺序编号,采用随机数字表分为对照组和观察组各44例。对照组男24例,女20例;年龄42-69岁,平均年龄62.4岁±8.1岁;高血压病史5-16年,平均病史8.6年±2.4年;睡眠质量为中者10例,差者34例。观察组男22例,女22例;年龄38-70岁,平均年龄60.5岁±8.6岁;高血压病史3-20年,平均病史10.8年±3.9年;睡眠质量为中者8例,差者36例。2组性别、年龄、高血压病史及睡眠质量等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 诊断、纳入与排除标准: 诊断标准: 功能性消化不良诊断符合罗马III中的标准^[8],且症状持续>3 mo。高血压诊断标准符合《内科学》^[9]中高血压疾病的诊断,辨证分型符合2002年《中药新药临床研究指导原则(试行)》中“肝阳上亢型”。纳入标准: 均符合上述诊断标准者;均知情同意者;依从性好。排除标准: 大动

表 1 2组干预前后消化系统症状评分比较 ($n = 44$, mean \pm SD, 分)

分组		早饱	腹胀	暖气	恶心	食欲下降
对照组	干预前	2.42 \pm 0.28	2.73 \pm 0.33	2.04 \pm 0.19	2.33 \pm 0.26	2.53 \pm 0.29
	干预后	1.98 \pm 0.22 ^a	1.96 \pm 0.23 ^a	1.56 \pm 0.15 ^a	1.67 \pm 0.21 ^a	1.72 \pm 0.24 ^a
观察组	干预前	2.44 \pm 0.31	2.74 \pm 0.34	2.05 \pm 0.18	2.35 \pm 0.28	2.54 \pm 0.31
	干预后	1.72 \pm 0.20 ^{ac}	1.63 \pm 0.18 ^{ac}	1.03 \pm 0.11 ^{ac}	1.32 \pm 0.19 ^{ac}	1.29 \pm 0.23 ^{ac}

^a $P < 0.05$ 与干预前比较; ^c $P < 0.05$ 与对照组干预后比较。

脉炎;原发性醛固酮增多症;有消化系统其他疾病者;严重心肝肾疾病者,视觉、听觉障碍者;失语、严重精神、智力障碍者;睡眠质量良好者;中途退出、或同时参与其他研究者。

1.2.2 分组与护理: 对照组予以常规护理,如饮食护理,要求患者食易消化的食物;药物护理,要求患者按时服用降压药物对症降压治疗;健康宣教护理,护士对患者进行功能性消化不良和高血压疾病相关知识宣传;休息护理,要求患者注意休息,不要做剧烈活动;常规音乐疗法,根据患者喜好自行选取音乐聆听,每日1次,于晚间(19:00-20:00)听取。观察组在对照组基础上给予子午流注择时五音疗法。具体如下: (1)选乐: (a)选乐来源: 采用解放军卫生音像出版社的高天-音乐减压放松音乐; (b)选乐原则: 脏腑辨证: 高血压属于中医学“眩晕”范畴,定位在肝,功能性消化不良定位在脾胃,分别对应角调式和宫调式乐曲;虚实辨证: 每种调式乐曲有阳韵和阴韵之分,阳韵乐曲补益脏虚,阴韵乐曲清泻脏实,肝阳上亢为实证,应选取阴韵乐曲,脾胃气血属于虚证,应选取阳韵乐曲,故选取角调式阴韵和宫调式阳韵乐曲,分别以《胡笳十八拍》和《十面埋伏》为代表; (2)施乐: 在会议室或示教室进行音乐播放,要求环境安静、舒适,且空气流通较好。音量调至约50 dB左右。施乐时辰及时长: 每日遵循子午流注理论将角调式曲目于晚间(19:00-20:00)播放,宫调式乐曲在进餐或餐后1 h播放,分别播放30 min。干预1 wk; (3)操作流程: 聆听前责任护士向患者介绍聆听乐曲的曲目,要求患者在欣赏音乐的时候要随着音乐的节奏调整自己的呼吸节律,可以充分发挥音乐想象力,护士可以认真观察患者在聆听中的反应,聆听结束后可同患者进行交流; (4)操作要点: 责任护士每天必须按时按点的进行音乐播放,及时到病房提醒患者准时去会议室或示教室聆听音乐。

1.2.3 观察指标: 观察2组患者消化系统症状评分,血压变化和睡眠质量情况。 (1)消化系统症状评分^[10]将腹胀、早饱、暖气、恶心、食欲下降5个症状,分别按严重程度计分,0分: 无症状;1分: 症状轻微,需注意才能

感觉到;2分: 症状明显,可耐受,不影响工作、生活;3分: 症状明显,频繁出现或持续存在,影响工作、生活。将每个症状得分加权然后求平均值; (2)血压测量,干预结束最后一天早晨8:00、中午12:00、下午6:00分别测量患者血压,均测量3次,然后求平均值;测量前均要求患者静息30 min后测量; (3)睡眠质量评定参照文献^[11]。分为好、中、差3个等级,好为睡眠>7 h,醒后无不适;中为睡眠4-7 h,醒后稍感头昏、乏力等;差为睡眠<4 h,醒后感觉头昏、乏力等。干预后通过患者主观臆断睡眠时间和醒后状态。好转率 = (好+中)/总人数 \times 100%。

统计学处理 采用SPSS21.0软件处理数据,计量资料以mean \pm SD表示,采用 t 检验,符合正态分布且方差不齐性的数据,采用AVONA进行比较,等级资料以(%)表示,采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者消化系统症状评分比较 干预后,2组患者消化系统如早饱、腹胀、暖气、恶心、食欲下降等各症状评分组内比较,差异均有统计学意义,且观察组明显低于对照组($P < 0.05$,表1)。

2.2 2组患者血压变化情况比较 干预前,2组患者收缩压和舒张压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);干预后,2组患者收缩压和舒张压均不同程度降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组下降程度低于对照组($P < 0.05$,表2)。

2.3 2组患者睡眠质量情况比较 干预后,观察组主观感觉好转率明显高于对照组(95.45% vs 77.27%, $P < 0.05$,表3)。

3 讨论

近年来,随着社会节奏的加快和生活压力的增加,消化系统和心血管系统疾病的发生逐渐升高,已严重影响患者的身心健康。中医认为,音乐疗法^[12]主要是通过音乐声波有规律频率变化,借助经络循行调节脏腑气血和情志,作用于大脑后通过中枢整合,产生心理效应。

表 2 2组患者血压变化情况比较 ($n = 44$, mean \pm SD, mmHg)

分组	收缩压		舒张压	
	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	148.4 \pm 6.8	132.9 \pm 107.3 ^a	104.2 \pm 9.3	98.3 \pm 7.4 ^a
观察组	150.6 \pm 6.4	123.7 \pm 8.5a ^c	106.1 \pm 9.7	82.64 \pm 6.9 ^{ac}

^a $P < 0.05$ 与干预前比较; ^c $P < 0.05$ 与对照组比较.

表 3 2组患者睡眠质量情况比较 ($n = 44$)

分组	好	中	差	好转率 n (%)
对照组	22	12	10	34 (77.27)
观察组	28	14	2	42 (95.45) ^a

^a $P < 0.05$ 与对照组比较.

子午流注理论^[13]是根据中医脏腑经络的气血运行的时间特异性来选择治疗时间, 通过不同时间点的干预对相应脏腑的气血盛衰有调节作用, 五脏配五音, 而施乐时点是影响五音疗法疗效的重要因素. 根据子午流注理论, 人体五脏气血在某特定时间达到旺盛, 在此时间段内通过施乐调节经络对应脏腑的气血, 从而达到治疗的目的.

本研究子午流注择时音乐护理对44例肝阳上亢型高血压合并功能性消化不良患者进行干预. 高血压患者容易产生焦虑不安、担心害怕等负面情绪, 而这些情绪反过来作用于机体, 增加体内去甲肾上腺素和肾上腺素分泌, 激活“肾素-血管紧张素-醛固酮”系统, 进一步导致血压升高^[14,15]. 中医认为高血压多辨证为肝阳上亢型, 所以每天在19:00-20:00点聆听音乐, 这是一天中阴气最重的时间, 一来可以克制旺盛的肝气, 以免过多的肝气演变成火, 另外可以利用这个时间旺盛的阴气来滋养肝, 使之平衡、正常, 能明显调节患者心理情绪, 降低血压($P < 0.05$). 更为重要的是长期血压的升高也会导致睡眠障碍, 睡眠质量的下降又可直接影响血压的升高, 所以通过音乐放松护理后能使患者身心放松, 即可调节血压, 又可促进睡眠质量的提高($P < 0.05$). 功能性消化不良多为中医脾胃气虚症候, 曲目《十面埋伏》运用了比较频促的宫音, 对脾胃具有良性刺激, 使之在乐曲的刺激下, 有节奏地进行对食物的消化、吸收. 所以在进餐时, 以及餐后1 h内欣赏, 效果比较好. 子午流注择时音乐护理后能改善患者早饱、腹胀、嗝气等消化不良症状($P < 0.05$), 可能与子午流注择时音乐放松促进胃肠道平滑肌蠕动有密切关系.

总之, 子午流注择时音乐疗法能改善肝阳上亢型高血压患者合并功能性消化不良的消化不良症状, 调节血压变化和提高睡眠质量, 值得临床推广.

文章亮点

实验背景

高血压是目前常见多发疾病之一, 随着工作压力的增加和社会节奏的加快, 伴随的功能性消化不良疾病的发病率也逐渐升高, 除了药物直接治疗外, 如何寻找有效的干预方法对临床治疗具有重要意义.

实验动机

观察子午流注择时音乐疗法是否能改善肝阳上亢型高血压患者合并功能性消化不良的消化不良症状, 调节血压变化和提高睡眠质量.

实验目标

通过子午流注择时音乐疗法改善肝阳上亢型高血压患者合并功能性消化不良的消化不良症状, 观察音乐变化对人体血压的调节和睡眠质量的改善.

实验方法

采用随机对照研究, 选取2016-02/2017-06在义乌市中心医院心内科住院的功能性消化不良的肝阳上亢型高血压患者88例, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表分为对照组和观察组, 对照组予以常规护理, 观察组在对照组基础上给予子午流注择时五音疗法.

实验结果

干预后, 2组患者消化系统如早饱、腹胀、嗝气、恶

心、食欲下降等各症候评分组内比较, 差异均有统计学意义, 且观察组明显低于对照组。干预后, 2组患者收缩压和舒张压均不同程度降低, 差异有统计学意义; 且观察组下降程度低于对照组。观察组主观感觉睡眠质量好转率明显高于对照组(95.45% vs 77.27%)。

实验结论

子午流注择时音乐疗法能改善肝阳上亢型高血压患者合并功能性消化不良的消化不良症状, 调节血压变化和提高了睡眠质量。

展望前景

子午流注择时音乐疗法可以在临床多种功能性疾病中推广应用。

4 参考文献

- 1 李建平, 卢新政, 霍勇, 李南方, 宋雷, 孙英贤, 施仲伟, 王滨燕, 杨新春, 谢良地, 赵连友, 雷寒, 孙宁玲. H型高血压诊断与治疗专家共识. 中华高血压杂志 2016; 24: 123-127
- 2 关霜霜, 李岩. 中药治疗功能性消化不良伴抑郁的研究现状. 中国中西医结合消化杂志 2016; 24: 241-244
- 3 苏航, 白俊云, 夏涵, 刘冰, 阮志芹. 中老年高血压患者主客观

- 睡眠质量对血压的影响. 中华高血压杂志 2016; 24: 1075-1079
- 4 韦玉娟, 杨连招, 陈玲, 李鹏, 李文. 改善老年高血压病人睡眠质量的非药物干预现状. 全科护理 2017; 15: 784-788
- 5 关莉萍. 芳香疗法联合催眠音乐疗法改善功能性消化不良焦虑性失眠的效果观察. 护理实践与研究 2015; 12: 33-34
- 6 侯宗明, 陈慧, 付肖岩. 放松疗法对功能性消化不良患者睡眠的影响. 福建中医药 2012; 43: 23-24
- 7 迟静, 万梅, 陈晨, 吕娜, 冯亚妮. 音乐放松疗法对糖尿病视网膜病变焦虑抑郁情绪, 应对方式及生活质量的干预效果. 国际精神病学杂志 2017; 44: 332-336
- 8 牛春燕, 罗金燕. 胃肠动力疾病新概念与功能性胃肠病罗马 II 体系. 中国实用内科杂志 2002; 22: 163-166
- 9 叶任高. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 487-493
- 10 林素平. 护理干预对功能性消化不良患者睡眠质量和消化系统症状的影响. 中华护理教育 2013; 10: 552-554
- 11 宋永全, 李坤. 音乐疗法对老年高血压患者焦虑, 血压及睡眠状况的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 1967-1968
- 12 高静, 弋新, 吴晨曦, 柏丁兮, 叶艳. 子午流注择时五行音乐疗法在慢性心力衰竭焦虑患者中的应用效果. 中华护理杂志 2016; 51: 443-448
- 13 董春玲, 徐炜堇, 张雅丽, 孟彩萍, 尚子妹. 子午流注择时五行音乐疗法在改善2型糖尿病患者焦虑和抑郁情绪中的应用. 现代临床护理 2017; 16: 63-66
- 14 宗艳红, 吕玉先, 张彬, 张喆. 心理护理联合音乐疗法改善老年抑郁症的临床研究. 中国实用医药 2014; 9: 211-212
- 15 代雅琪, 裴大军, 刘娟, 陈芳. 五行音乐疗法对心血管疾病后焦虑, 抑郁及血压影响的Meta分析. 中华全科医学 2016; 14: 1359-1362

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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)

参附注射液联合左西孟旦治疗对慢性心力衰竭患者胃肠激素及心室功能的影响

李彦辉, 李巍, 崔泉莅, 苏小娟

李彦辉, 李巍, 西安市兵器工业521医院心血管内科 陕西省西安市 710065

崔泉莅, 西安市工会医院消化科 陕西省西安市 710065

苏小娟, 西安市唐华一印职工医院药剂科 陕西省西安市 710038

李彦辉, 主治医师, 主要从事心力衰竭与心脏电生理方面的研究.

作者贡献分布: 本研究由李彦辉、李巍、苏小娟及崔泉莅四人共同设计; 数据采集分析由李巍、苏小娟及崔泉莅负责; 李彦辉与崔泉莅负责撰写.

通讯作者: 李彦辉, 主治医师, 710065, 陕西省西安市丈八东路38号, 西安市兵器工业521医院心血管内科. lyhxxgn@163.com

收稿日期: 2018-01-04

修回日期: 2018-01-22

接受日期: 2018-01-29

在线出版日期: 2018-03-08

Shenfu injection combined with levosimendan for treatment of patients with chronic heart failure: Impact on gastrointestinal hormones and heart function

Yan-Hui Li, Wei Li, Quan-Li Cui, Xiao-Juan Su

Yan-Hui Li, Wei Li, Department of Cardiovascular Medicine, 521 Hospital of Weapons Industry of Xi'an, Xi'an 710065, Shaanxi Province, China

Quan-Li Cui, Xi'an Trade Union Hospital, Xi'an 710065, Shaanxi Province, China

Xiao-Juan Su, Department of Pharmacy, Xi'an Tanghua Yiyin Staff Hospital, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yan-Hui Li, Attending Physician, Department of Cardiovascular Medicine, 521 Hospital of Weapons Industry of Xi'an, 38 Zhangba East Road, Xi'an 710065, Shaanxi Province, China. lyhxxgn@163.com

Received: 2018-01-04

Revised: 2018-01-22

Accepted: 2018-01-29

Published online: 2018-03-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of Shenfu injection combined with levosimendan on gastrointestinal hormones and heart function in patients with chronic heart failure.

METHODS

One hundred and twenty-four patients with chronic heart failure treated from October 2015 to December 2016 were randomly divided into either an observation group or a control group. The control group was given levosimendan alone, and the observation group was given levosimendan plus Shenfu injection. Two weeks after therapy, gastrointestinal hormones, heart function, adverse reactions, and clinical efficacy were compared between the two groups.

RESULTS

The effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (91.94% vs 79.03%, $\chi^2 = 4.159$, $P < 0.05$). Serum gastrin and motilin levels were significantly higher in the observation group than in the control group (103.12 ng/mL \pm 14.25 ng/mL vs 91.45 ng/mL \pm 12.10 ng/mL, 305.62 ng/mL \pm 41.21 ng/mL vs 262.12 ng/mL \pm 35.46 ng/mL, $t = 4.915$, 6.300, $P < 0.05$). Left ventricular end-diastolic volume and left ventricular end-systolic volume were significantly lower, and left ventricular ejection fraction was significantly higher in the observation group than in the control group (105.45 mL \pm 13.12 mL vs 124.45 mL \pm 16.21 mL, 46.25 mL \pm 7.12 mL vs 57.14 mL \pm 7.65 mL, 52.45% \pm 7.12% vs 45.12% \pm 7.45%, $t =$

7.174, 8.205, 5.601, $P < 0.05$). The rate of complications such as dizziness, low blood pressure, and sinus bradycardia was significantly lower in the observation group than in the control group (4.84% vs 16.13%, $\chi^2 = 4.211$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Shenfu injection combined with levosimendan can help improve heart function in patients with chronic heart failure, enhance the clinical curative effect, and reduce the adverse reactions, which may be related to regulating gastrointestinal hormones.

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

Key Words: Chronic heart failure; Shenfu injection; Levosimendan; Gastrointestinal hormone; Heart function

Li YH, Li W, Cui QL, Su XJ. Shenfu injection combined with levosimendan for treatment of patients with chronic heart failure: Impact on gastrointestinal hormones and heart function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(7): 454-458 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/454.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i7.454>

摘要

目的

探讨参附注射液联合左西孟旦治疗对慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者胃肠激素及心室功能的影响。

方法

选择2015-10/2016-12收治的CHF患者124例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各62例。在常规对症治疗的基础上, 对照组给予左西孟旦治疗, 观察组给予参附注射液联合左西孟旦治疗。治疗2 wk后, 比较两组胃肠激素、心室功能、不良反应、临床疗效等指标。

结果

观察组有效率明显高于对照组(91.94% vs 79.03%, $\chi^2 = 4.159$, $P < 0.05$); 血清胃泌素、胃动素含量明显高于对照组($103.12 \text{ ng/mL} \pm 14.25 \text{ ng/mL}$ vs $91.45 \text{ ng/mL} \pm 12.10 \text{ ng/mL}$, $305.62 \text{ ng/mL} \pm 41.21 \text{ ng/mL}$ vs $262.12 \text{ ng/mL} \pm 35.46 \text{ ng/mL}$, $t = 4.915$ 、 6.300 , $P < 0.05$); 左心室舒张末期容积、左心室收缩末期容积明显低于对照组, 左心室射血分数明显高于对照组($105.45 \text{ mL} \pm 13.12 \text{ mL}$ vs $124.45 \text{ mL} \pm 16.21 \text{ mL}$, $46.25 \text{ mL} \pm 7.12 \text{ mL}$ vs $57.14 \pm 7.65 \text{ mL}$, $52.45\% \pm 7.12\%$ vs $45.12\% \pm 7.45\%$, $t = 7.174$ 、 8.205 , 5.601 , $P < 0.05$); 头晕、血压偏低、窦性心动过缓等并发症明显低于对照组(4.84% vs 16.13%, $\chi^2 = 4.211$, $P < 0.05$).

结论

参附注射液联合左西孟旦治疗有助于改善CHF患者心室功能, 提高临床疗效, 减少不良反应发生率, 可能与调节患者胃肠激素等因素有关。

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

关键词: 慢性心力衰竭; 参附注射液; 左西孟旦; 胃肠激素; 心室功能

核心提要: 慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一种发病率与死亡率都很高的疾病, 西医治疗效果不太理想, 且并发症较多, 中西医结合治疗效果值得肯定, 但具体作用机制尚不十分清楚。参附注射液联合左西孟旦文献报道很多, 不同学者观察侧重点各不相同, 本文主要从胃肠激素角度出发, 探讨参附注射液联合左西孟旦治疗CHF患者的可能作用机制。

李彦辉, 李巍, 崔泉莅, 苏小娟. 参附注射液联合左西孟旦治疗对慢性心力衰竭患者胃肠激素及心室功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(7): 454-458 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/454.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i7.454>

0 引言

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)也称难治性心力衰竭, 是一组常见心血管临床综合征, 发病率约为0.9%, 且呈逐年上升的趋势, 5年生存率约为50%, 严重威胁患者的身心健康与生活质量^[1]。治疗原则是抑制心肌重构、缓解临床症状、改善生活质量。左西孟旦属正性肌力类治疗药物, 可增加肌球蛋白三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)酶活性, 改善心肌缺血, 但药物不良反应较多^[2]。祖国医学认为, CHF属中医“心悸”、“水肿”范畴, 治则当健脾和胃、益气养阴、活血化瘀。参附注射液为纯中药制剂, 联合左西孟旦治疗CHF患者疗效值得肯定^[3], 但具体作用机制尚不十分清楚。本文采取随机对照研究的方法, 探讨参附注射液联合左西孟旦对CHF患者胃肠激素及心室功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-10/2016-12陕西省西安市兵器工业521医院收治的CHF患者124例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各62例。观察组: 男42例, 女20例; 年龄48-72岁, 平均年龄61.24岁 ± 6.45 岁; 病程5-15年, 平均病程10.32年 ± 1.24 年; 基础性疾病: 冠心病35例, 高血压心脏病20例, 扩张型心肌病7例; 美国纽约心脏病协会(New York Heart Disease Association,

表 1 两组慢性心力衰竭患者临床疗效比较 ($n = 62, n(\%)$)

分组	显效	有效	无效	有效率
观察组	35 (56.45)	22 (35.48)	5 (8.06)	57 (91.94)
对照组	26 (41.94)	23 (37.10)	13 (20.97)	49 (79.03)
Z/χ^2 值		4.906		4.159
P 值		0.014		0.018

NYHA)分级: II级20例, III级28例, IV级16例. 对照组: 男44例, 女18例; 年龄48-70岁, 平均年龄60.54岁 \pm 6.21岁; 病程5-14年, 平均病程10.18年 \pm 1.32年; 基础性疾病: 冠心病37例, 高血压心脏病17例, 扩张型心肌病8例; NYHA分级: II级22例, III级30例, IV级10例. 两组患者性别等基线资料比较无统计学意义($P>0.05$). 左西孟旦: 齐鲁制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20100043, 规格5 mL:12.5 mg; 参附注射液: 雅安三九药业有限公司, 批准文号: 国药准字Z51026604, 规格10 mL.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准与排除标准: 纳入标准: (1)西医诊断符合中华医学会心血管病分会等《2012ESC急性和慢性心力衰竭诊断与治疗指南》^[4]相关诊断标准; (2)中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》^[5]、《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[6]心肾阳虚证、阳虚水泛证诊断标准; (3)NYHA分级II级-IV级. 排除标准: (1)伴有严重心肝肾功能障碍者; (2)伴有内分泌与自身免疫系统疾病者; (3)伴有严重原发性瓣膜病变、心包疾病者; (4)体质过敏者.

1.2.2 治疗: 所有患者均给予血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂、利尿剂、洋地黄类正性肌力药物、硝普钠、多巴酚丁胺、氨茶碱等药物治疗. 对照组同时给予左西孟旦静脉滴注: 12.5 mg加45 mL 5%葡萄糖注射液, 首剂量6-12 μ g/kg, 之后持续输注0.1 μ g/(kg \cdot min), 1次/wk. 观察组同时给予参附注射液联合左西孟旦治疗, 左西孟旦同对照组, 参附注射液100 mL加入250 mL 5%葡萄糖注射液静脉滴注, 1次/d. 两组均连续治疗2 wk.

1.2.3 观察指标: (1)胃肠激素: 治疗前, 治疗2 wk, 采集患者空腹静脉血4 mL取血清, 采用酶联免疫法检测血清胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MTL)含量, 试剂均购自北京晶美生物工程有限公司; (2)心室功能: 治疗前, 治疗2 wk, 采用美国HP公司HP5500超声心动仪检测左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期容积(left end-systolic volume, LESV)、左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF); (3)临床疗效: 临床

疗效: 参照《2012ESC急性和慢性心力衰竭诊断与治疗指南》^[4]拟定疗效判断标准. 显效: 治疗后, 患者临床症状与体征基本消失, 心功能改善2级以上; 有效: 治疗后, 临床症状与体征明显改善, 心功能提高1-2级; 无效: 治疗后, 临床症状与体征无改善或加重, 心功能改善不足1级; (4)不良反应: 统计分析治疗过程中头晕、血压偏低、窦性心动过缓等不良反应发生率.

统计学处理 采用SPSS21.0软件进行统计学分析, 胃肠激素等计量资料用mean \pm SD表示, 采用 t 检验, 临床疗效等计数资料用 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效 观察组有效率91.94%(57/62), 对照组有效率79.03%(49/62), 观察组有效率明显高于对照组($\chi^2 = 4.159, P<0.05$, 表1).

2.2 胃肠激素 治疗前, 两组患者血清GAS、MTL含量比较无统计学意义($P>0.05$); 治疗2 wk, 两组血清GAS、MTL含量均明显高于同组治疗前($t = 29.144, 14.001, 26.147, 8.097, P<0.05, P<0.01$), 观察组患者血清GAS、MTL含量明显高于对照组($t = 4.915, 6.300, P<0.05$, 表2).

2.3 心室功能 治疗前, 两组患者LVEDV、LESV、LVEF比较无统计学意义($P>0.05$); 治疗2 wk, 两组患者LVEDV、LESV明显低于同组治疗前, LVEF明显高于同组治疗前($t = 12.389, 26.093, 16.606, 6.120, 18.827, 9.286, P<0.05, P<0.01$), 观察组患者LVEDV、LESV明显低于对照组, LVEF明显高于对照组($t = 7.174, 8.205, 5.601, P<0.05$, 表3).

2.4 不良反应 对照组发生头晕3例, 血压偏低3例, 窦性心动过缓4例; 观察组发生头晕、血压偏低、窦性心动过缓各1例. 观察组并发症4.84%(3/62), 对照组并发症16.13%(10/62), 观察组并发症明显低于对照组($\chi^2 = 4.211, P<0.05$).

3 讨论

CHF患者是一种主要为心肌功能及结构的病理性改变, 多因心肌梗死、心肌病等原因引起的心肌损伤. 体

表 2 两组慢性心力衰竭患者治疗前后胃肠激素水平比较 ($n = 62$, mean \pm SD, ng/mL)

分组	GAS		MTL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45.60 \pm 6.24	103.12 \pm 14.25 ^{bc}	212.45 \pm 32.36	305.62 \pm 41.21 ^{bc}
对照组	46.12 \pm 6.32	91.45 \pm 12.10 ^b	214.24 \pm 33.10	262.12 \pm 35.46 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ 与治疗前比较; ^c $P < 0.05$ 与对照组治疗后比较. GAS: 胃泌素; MTL: 胃动素.

表 3 两组慢性心力衰竭患者治疗前后心室功能比较 ($n = 62$, mean \pm SD)

分组	时间	LVEDV (mL)	LESV (mL)	LVEF (%)
观察组	治疗前	148.65 \pm 24.12	87.58 \pm 10.24	33.54 \pm 5.45
	治疗后	105.45 \pm 13.12 ^{bc}	46.25 \pm 7.12 ^{bd}	52.45 \pm 7.12 ^{bd}
对照组	治疗前	147.74 \pm 25.20	86.64 \pm 9.68	34.20 \pm 5.50
	治疗后	124.45 \pm 16.21 ^a	57.14 \pm 7.65 ^b	45.12 \pm 7.45 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ 与治疗前比较; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ 与对照组治疗后比较. LVEDV: 左心室舒张末期容积; LESV: 左心室收缩末期容积; LVEF: 左心室射血分数.

循环或肺循环障碍导致静脉淤血, 心脏周围组织器官严重灌注不足, 特别是NYHA分级III-IV级患者, 多存在不同程度的低血压、心脏传导阻滞、电解质紊乱、水钠潴留等状况. 西医治疗多采用正性肌力药物、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂等综合治疗, 可有效调节内分泌系统、防止心肌损伤, 但药物不良反应较大, 且药物使用剂量难以把握^[7]. 左西孟旦为一种新型正性肌力药物, 可竞争性结合肌钙蛋白提高心肌收缩力, 降低心脏负荷, 改善心功能, 但易发生头晕、恶心、低血压等不良反应^[8].

祖国中医认为, CHF患者属中医“喘证”、“水肿”、“心悸”范畴. 脾胃为后天之本, “内伤脾胃, 百病由生”; 心气不足、血性不畅、瘀血内生而至血行瘀滞, 治则当健脾和胃、益气养阴、活血化瘀^[9]. 参附注射液为红参、附片提取物, 红参可宁神益智、大补元气、固脱生津, 附子可回阳救逆、散寒止痛^[10]. 现代药理研究证实, 红参主要成分人参苷可增加细胞钙离子含量, 保留正性肌力, 增强心肌收缩力、改善心室重构^[11]; 附子主要成分去甲乌药碱可抗心、抗凝、抑制心肌缺血缺氧. 徐伟俊等^[12]通过对80例老年慢性顽固性心力衰竭患者的随机对照研究, 报道参附注射液联合左西孟旦可增强患者LVEF、心输出量(CO)、改善中西医结合临床症状, 提高临床疗效, 本研究通过心室功能、临床疗效, 所得结论也支持这一观点, 而且不良反应也明显低于对照组.

相关研究表明, CHF发生发展与胃肠道系统密切相关, 胃肠道既是CHF发生过程直接受损的靶器官,

也是加剧CHF进程的始动器官. CHF发生可造成胃肠道持续低灌注, 进而诱发肠道屏障功能障碍^[13]. 胃肠激素在调节胃肠运动中发挥着重要的作用, GAS由胃肠道G细胞分泌产生, 可促进胃酸、胃蛋白酶以及胰酶的分泌, 促进胃肠道黏膜生长; MTL则由小肠M细胞分泌产生, 是调节胃肠兴奋性的主要指标^[14]. 朱林平等^[15]研究认为, CHF患者血清GAS、MTL含量异常偏低, 且与疾病严重程度呈负相关性. 动物实验证明, 附子可降低重症急性胰腺炎模型大鼠血清淀粉酶与内毒素含量, 保护肠道屏障功能^[16]; 临床研究表明, 参附注射液可有助于改善急性胰腺炎患者胃肠动力, 促进患者康复^[17]. 本文研究中, 观察组患者血清GAS、MTL含量, 与心室功能、临床疗效指标有良好的匹配性.

本研究结果表明, 参附注射液联合左西孟旦治疗有助于改善CHF患者心室功能, 提高临床疗效, 减少不良反应发生, 可能与调节患者胃肠激素等有关. 本文研究的局限性在于缺乏联合治疗对胃肠激素影响可能作用机制的深入分析, 也缺乏胃肠激素与心室功能的相关性分析, 这均有待于后续研究中去不断完善.

文章亮点

实验背景

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者也称难治性心力衰竭, 治疗原则是抑制心肌重构、缓解临床症状、改善生活质量. 左西孟旦属正性肌力类治疗药物,

可增加肌球蛋白三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)酶活性, 改善心肌缺血, 提高心功能, 但药物不良反应较多. 参附注射液为纯中药制剂, 联合左西孟旦治疗CHF患者疗效值得肯定, 但具体作用机制尚不十分清楚.

实验动机

本文旨在从胃肠激素角度出发, 探讨参附注射液联合左西孟旦治疗CHF患者可能作用机制, 并分析联合治疗的有效性与安全性.

实验目标

探讨参附注射液联合左西孟旦治疗对CHF患者胃肠激素及心室功能的影响, 为参附注射液联合左西孟旦治疗CHF患者提供参考.

实验方法

124例CHF患者随机分为观察组和对照组各62例, 在常规对症治疗的基础上, 对照组给予左西孟旦治疗, 观察组给予参附注射液联合左西孟旦治疗, 比较胃肠激素、心室功能、不良反应、临床疗效等指标.

实验结果

本文研究目的已经达到, 观察组有效率明显高于对照组($P<0.05$); 血清胃泌素、胃动素含量明显高于对照组($P<0.05$); 左心室舒张末期容积、左心室收缩末期容积明显低于对照组, 左心室射血分数明显高于对照组($P<0.05$); 头晕、血压偏低、窦性心动过缓等并发症明显低于对照组($P<0.05$).

实验结论

参附注射液联合左西孟旦能够调节CHF患者胃肠激素水平, 改善心室功能, 提高临床疗效, 减少不良反应发生.

展望前景

本文研究样本数量相对较少, 对参附注射液联合左西孟旦可能作用机制分析不足, 缺乏对胃肠激素的运动观察. 未来将扩大样本, 展开前瞻性研究方法, 动态观察胃肠激素、心功能变化.

4 参考文献

- 1 Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, Nilsson B, Möller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H, Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular

- function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 69-77 [PMID: 27790809 DOI: 10.1002/ehf.657]
- 2 Fruhwald S, Pollesello P, Fruhwald F. Advanced heart failure: an appraisal of the potential of levosimendan in this end-stage scenario and some related ethical considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; 14: 1335-1347 [PMID: 27778514 DOI: 10.1081/14779072.2016.1247694]
- 3 黄卫. 参附注射液联合左西孟旦治疗急性心力衰竭的临床疗效及其对患者炎症细胞因子和血管内皮细胞功能的影响. *实用心脑血管病杂志* 2016; 24: 80-83 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.12.021]
- 4 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. 《ESC2012急性慢性心力衰竭诊断和治疗指南》解读. *中国医药* 2013; 8: 81-83 [DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2013.S1.044]
- 5 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 112-125
- 6 冠心病中医临床研究联盟. 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中华中医药学会心病分会, 中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专家委员会. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识. *中医杂志* 2014; 55: 1258-1260 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.14.026]
- 7 王欢, 胡元会, 宋庆桥, 邱志凌, 薄荣强. 参附注射液对冠心病慢性心力衰竭肾阳虚证病人免疫功能的影响. *中西医结合心脑血管病杂志* 2016; 14: 1441-1445 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.13.001]
- 8 Mansiroglu AK, Oner E, Erturk M, Karakurt H, Somuncu MU, Birant A, Kalkan AK, Ozturk D, Eksik A. Assessment of sustained effects of levosimendan on right ventricular systolic functions in patients with advanced heart failure. *Acta Cardiol* 2016; 71: 411-415 [PMID: 27594356 DOI: 10.2143/AC.71.4.3159693]
- 9 姚魁武, 陈孟倩, 刘甜甜, 刘张静, 王欣, 郭宇, 姜敏, 王占荣, 冯兴中. 参附注射液辅助治疗对冠心病慢性心力衰竭患者生活质量及生存情况的影响. *中医杂志* 2016; 57: 2117-2120 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.24.012]
- 10 方景云. 左西孟旦联合参附注射液治疗慢性心力衰竭患者的疗效. *医疗装备* 2017; 30: 152-153
- 11 郑显杰, 庞力智, 韩玉潇, 李芳, 寇俊萍, 余伯阳. 注射用益气复脉(冻干)改善小鼠心肌缺血再灌注损伤的作用. *中成药* 2016; 38: 473-480 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1526.2016.03.001]
- 12 徐伟俊, 周长勇, 祝丽萍, 宋业琳, 于涛. 参附注射液联合左西孟旦治疗老年慢性顽固性心力衰竭的临床观察. *中国中医急症* 2016; 25: 1970-1972 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.10.046]
- 13 Jorsal A, Wiggers H, Holmager P, Nilsson B, Nielsen R, Boesgaard TW, Kumme A, Möller JE, Videbaek L, Kistorp C, Gustafsson I, Tarnow L, Flyvbjerg A. A protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the effect of Liraglutide on left VEntricular function in chronic heart failure patients with and without type 2 diabetes (The LIVE Study). *BMJ Open* 2014; 4: e004885 [PMID: 24844271 DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004885]
- 14 吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫. 脾虚大鼠血清及胃组织中胃肠激素GAS、CCK、SS变化及中药干预效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1791-1795 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i11.1791]
- 15 朱林平, 李侠, 冯利民, 曹旭焱, 刘岩, 刘长玉, 杜武勋, 徐宗佩. 保和颗粒对慢性心衰中医证候疗效及胃肠激素分泌影响的临床研究. *世界科学技术-中医药现代化* 2014; 16: 87-92 [DOI: 10.11842/wst.2014.01.016]
- 16 康新, 梁正凯, 路晓光, 杨奇, 宋建博, 王逸, 刘杰, 范治伟,

宋轶, 王鹏. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜上皮细胞及线粒体结构和功能的影响. 中华卫生应急电子杂志 2016; 2: 309-314 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2016.05.011]

17 刘宝清, 余文, 门斯烨, 张少辉, 刘会良, 杨成城, 吴伟. 参附注射液合大承气汤对急性胰腺炎胃肠动力障碍的影响. 陕西中医 2016; 37: 438-440 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2016.04.027]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

二维斑点追踪显像技术评价肝硬化患者的左心室扭转特征

张 玮, 冯泽阳, 王文婷

张玮, 嘉兴市第二医院超声诊断科 浙江省嘉兴市 314000

冯泽阳, 王文婷, 浙江省立同德医院超声科 浙江省杭州市 310012

张玮, 主治医师, 主要从事心脏超声研究工作.

作者贡献分布: 课题设计、数据分析及论文写作由张玮完成; 研究过程由张玮、冯泽阳及王文婷共同完成; 试剂由冯泽阳提供.

通讯作者: 张玮, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市环城北路1518号, 嘉兴市第二医院超声科. fengzheyang1987@163.com

收稿日期: 2017-12-26

修回日期: 2018-01-20

接受日期: 2018-01-29

在线出版日期: 2018-03-08

Evaluation of characteristics of left ventricular twist in patients with liver cirrhosis by two-dimensional speckle tracking imaging

Wei Zhang, Ze-Yang Feng, Wen-Ting Wang

Wei Zhang, Department of Ultrasonography, the Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Ze-Yang Feng, Wen-Ting Wang, Department of Ultrasonography, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei Zhang, Attending Physician, Department of Ultrasonography, the Second Hospital of Jiaxing, 1518 Huancheng North Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. fengzheyang1987@163.com

Received: 2017-12-26

Revised: 2018-01-20

Accepted: 2018-01-29

Published online: 2018-03-08

Abstract

AIM

To evaluate the characteristics of left ventricular twist

in patients with liver cirrhosis by two-dimensional speckle tracking imaging (2D-STI).

METHODS

Thirty-eight patients with liver cirrhosis treated at Tongde Hospital of Zhejiang Province and the Second Hospital of Jiaxing from March 2015 to November 2017 were included. Meanwhile, 40 healthy volunteers were included as normal controls. All the subjects underwent conventional echocardiography and 2D-STI, and the parameters were recorded and compared between the two groups.

RESULTS

There was no significant difference in left ventricular ejection fraction (EF) or fractional shortening (FS) between the two groups ($P > 0.05$). Left ventricular E/A was significantly less in the cirrhosis group than in the control group ($P < 0.05$). The peak of rotation angle at the bottom (PBR), the peak of rotation angle at the apex (PAR), the peak of twisting angle (PTW), and the peak of untwisting velocity (PUTWV) were significantly lower in the liver cirrhosis group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Left ventricular myocardial mechanics has abnormal changes in patients with liver cirrhosis. 2D-STI can sensitively monitor the changes of left ventricular twist in patients with liver cirrhosis.

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

Key Words: Echocardiography; Speckle tracking technique; Liver cirrhosis; Left ventricle; Twist

Zhang W, Feng ZY, Wang WT. Evaluation of characteristics of left ventricular twist in patients with liver cirrhosis by

two-dimensional speckle tracking imaging. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(7): 460-464 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/460.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.460>

张玮, 冯泽阳, 王文婷. 二维斑点追踪显像技术评价肝硬化患者的左心室扭转特征. 世界华人消化杂志 2018; 26(7): 460-464 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/460.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.460>

摘要

目的

探讨二维斑点追踪显像技术(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)评价肝硬化患者左心室心肌扭转运动参数特征及其临床价值。

方法

选取2015-03/2017-11浙江省立同德医院和嘉兴市第二医院住院治疗的38例肝硬化患者作为肝硬化组, 同期选取40例健康志愿者作为对照组。所有研究对象均接受常规超声心动图及2D-STI检查, 测量并记录相关参数作比较分析。

结果

肝硬化组的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, EF)及短轴缩短率(fractional shortening, FS)与对照组比较(63.58 ± 5.20 vs 62.22 ± 5.31 , 31.79 ± 2.60 vs 31.11 ± 2.65), 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 肝硬化组的左心室E/A(ratio between E peak value and A peak value)明显小于对照组(1.13 ± 0.17 vs 1.56 ± 0.18), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肝硬化组的左心室心底旋转角度峰值(peak of rotation angle at the bottom, PBR)、心尖旋转角度峰值(peak of rotation angle at the apex, PAR)、扭转角度峰值(peak of twisting angle, PTW)和解旋速度峰值(peak of untwisting velocity, PUTWV)均明显小于对照组(-5.17 ± 1.14 vs -6.73 ± 1.71 , 8.18 ± 1.69 vs 9.66 ± 2.31 , 13.35 ± 1.73 vs 16.38 ± 2.89 , 84.75 ± 14.69 vs 97.11 ± 16.02), 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

结论

肝硬化患者的左心室心肌力学存在异常改变, 运用2D-STI能早期敏感地反映肝硬化患者左心室心肌扭转运动改变, 为肝硬化的临床治疗及预后判定提供参考。

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

关键词: 超声心动描记术; 斑点追踪技术; 肝硬化; 左心室; 扭转

核心提要: 肝硬化所致的心功能异常称之为肝硬化性心肌病。对肝硬化性心肌病进行早期预防及治疗有着重要临床意义。本研究运用二维斑点追踪显像技术定量分析肝硬化患者左心室心肌扭转运动特征, 可为临床提供参考。

0 引言

肝硬化患者的血液循环系统长期处于特殊的高动力状态, 可对心肌细胞产生潜在性损害, 静息状态下这种心肌损害较为隐匿, 临床表现并不明显, 但应激状态下将突显出来, 表现出明显的临床症状和体征, 甚至导致心力衰竭及死亡, 这被临床称之为肝硬化性心肌病^[1]。对肝硬化性心肌病进行早期预防及治疗已成为整个肝硬化治疗环节中十分重要的组成部分, 越来越受到临床的重视, 同时也是目前临床研究的热点^[2]。但目前关于肝硬化患者左心室心肌扭转运动特征的研究却少有报道^[3]。本研究运用二维斑点追踪显像技术(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)定量分析肝硬化患者左心室心肌扭转运动参数的特征, 旨在探讨2D-STI在评估肝硬化患者左心功能方面的临床价值, 为临床早期预防及治疗肝硬化性心肌病提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-03/2017-11浙江省立同德医院和嘉兴市第二医院住院治疗的38例肝硬化患者作为肝硬化组, 经临床确诊并且经辅助检查均符合肝硬化诊断标准^[4], 排除: (1)冠心病、高血压、肾病、糖尿病、先天性心脏病等引起的左心功能不全者; (2)在3 mo内曾使用过影响心功能药物者; (3)不能配合检查者。年龄31-63岁, 平均年龄 44.89 ± 9.21 岁, 其中男26例, 女12例, 包括2例血吸虫性肝硬化, 4例酒精性肝硬化, 32例肝炎后肝硬化。同期选取40例健康志愿者作为对照组, 年龄29-65岁, 平均年龄 45.50 ± 8.61 岁, 其中男29例, 女11例, 均无心脏疾病及系统性疾病, 且超声心动图检查、实验室检查、胸片检查以及心电图检查均提示正常。两组间年龄($t = 0.300$, $P = 0.765$)、性别($\chi^2 = 0.156$, $P = 0.693$)比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。本研究使用的GE Vivid E9超声诊断仪由GE公司生产, 配有Echo PAC超声工作站及STI成像分析软件, 并配有M5S电子相控阵探头, 频率1.7-3.3 MHz, 帧频: 52帧/s。

1.2 方法 嘱受试者取左侧卧位, 平静呼吸, 连接心电图, 清晰显示胸骨旁左室长轴切面, 启动M型超声心动图, 测量并记录左心室短轴缩短率(fractional shortening, FS)、射血分数(ejection fraction, EF); 清晰显示心尖四腔心切面, 启动脉冲多普勒, 测量并记录舒张期二尖瓣口血流峰值速度E峰、A峰, 计算获得E/A比值。清晰

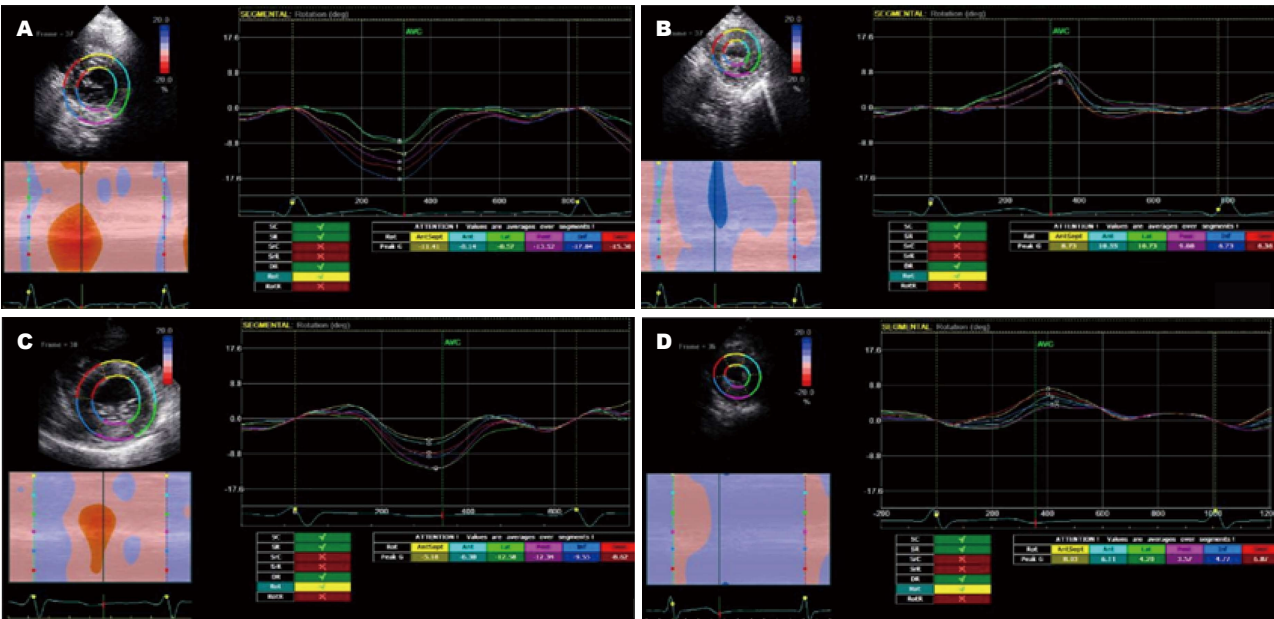


图 1 左心室心肌旋转运动. A: 健康志愿者左心室心底旋转角度-时间曲线, 反映了心底各节段心肌旋转角度随时间的变化情况; B: 健康志愿者左心室心尖旋转角度-时间曲线, 反映了心尖各节段心肌旋转角度随时间的变化情况; C: 肝硬化患者左心室心底旋转角度-时间曲线, 提示患者心底各节段心肌旋转角度下降; D: 肝硬化患者左心室心尖旋转角度-时间曲线, 提示患者心尖各节段心肌旋转角度下降.

表 1 两组间常规超声心动图指标比较 (mean ± SD)

分组	n	EF (%)	FS (%)	E/A
对照组	40	62.22 ± 5.31	31.11 ± 2.65	1.56 ± 0.18
肝硬化组	38	63.58 ± 5.20	31.79 ± 2.60	1.13 ± 0.17 ^a
t值		-1.150	-1.150	10.922
P值		0.254	0.254	0.000

^aP<0.05与对照组比较. EF: 射血分数; FS: 左心室短轴缩短率.

显示胸骨左缘左心室心底和心尖短轴切面, 采集其3个规律心动周期的动态图像并存储, 然后将所获得的图像导入Echo PAC超声工作站进行分析, 手动勾画左心室的心内膜界线后, 系统将自动计算出左心室各相关扭转运动参数: 心底旋转角度峰值(peak of rotation angle at the bottom, PBR)、心尖旋转角度峰值(peak of rotation angle at the apex, PAR)、解旋速度峰值(peak of untwisting velocity, PUTWV)、扭转角度峰值(peak of twisting angle, PTW). 从心尖向心底方向观察, 用正值代表心肌发生逆时针旋转, 用负值代表心肌发生顺时针旋转. 左心室扭转角度 = 心底旋转角度与心尖旋转角度的净差^[5](图1). 所有数据均测量3次, 取平均值.

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行数据处理, 计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 计数资料以(%)表示, 组间比较采用χ²检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组间常规超声心动图指标比较 肝硬化组的左心室EF及FS与对照组比较(63.58±5.20 vs 62.22±5.31, 31.79±2.60 vs 31.11±2.65), 差异均无统计学意义(均P>0.05); 肝硬化组的左心室E/A明显小于对照组(1.13±0.17 vs 1.56±0.18), 差异有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 两组间左心室各相关扭转运动参数比较 肝硬化组的左心室PBR、PAR、PTW、PUTWV均明显小于对照组(-5.17±1.14 vs -6.73±1.71, 8.18±1.69 vs 9.66±2.31, 13.35±1.73 vs 16.38±2.89, 84.75±14.69 vs 97.11±16.02), 差异均有统计学意义(均P<0.05, 表2).

3 讨论

肝硬化在我国具有较高的发病率, 可导致多种严重并发症, 对人们生命健康构成严重威胁. 近年来, 随着临

表 2 两组间左心室扭转运动参数比较

分组	n	PAR (°)	PBR (°)	PTW (°)	PUTWV (°/s)
对照组	40	9.66 ± 2.31	-6.73 ± 1.71	16.38 ± 2.89	97.11 ± 16.02
肝硬化组	38	8.18 ± 1.69 ^a	-5.17 ± 1.14 ^a	13.35 ± 1.73 ^a	84.75 ± 14.69 ^a
t值		3.201	4.710	5.576	3.546
P值		0.002	0.000	0.000	0.001

^aP<0.05与对照组比较. PAR: 心尖旋转角度峰值; PBR: 心底旋转角度峰值; PTW: 扭转角度峰值; PUTWV: 解旋速度峰值.

床对肝硬化研究的不断深入, 人们发现随着疾病的不断恶化, 肝硬化患者在长期的高动力血液循环状态影响下, 其心肌结构功能将受到不同程度的损害, 可引发肝硬化性心肌病^[6-8]. 肝硬化性心肌病属于一种亚临床心脏疾病, 心肌功能损害往往较为隐匿, 在静息状态下临床症状及体征并不明显, 容易被临床所忽略, 但是在应激状态下这种心肌功能损害可明显表现出来, 最终可导致患者因心力衰竭而死亡, 而并非死于疾病本身所致的肝功能衰竭^[9-11]. 因此, 寻找一种可早期发现并准确评估肝硬化患者心肌功能受损状态的有效方法显得尤为重要.

超声心动图因其具有简便、安全可靠、无创等优点, 被临床广泛应用于观察评估心脏形态结构及功能运动变化. 本研究结果中, 肝硬化患者中反映左心室整体收缩功能的常规超声心动图指标EF及FS与对照组比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 而反映心脏整体舒张功能的常规超声心动图指标E/A比值明显小于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 提示肝硬化患者存在着早期左心功能受损, 并以整体舒张功能受损较为显著, 其发生可早于整体收缩功能受损. 这与以往的研究相一致^[12]. 王爱鱼等^[13]对96例肝硬化患者进行尸解并作病理检查, 结果显示有39例患者的心肌细胞存在这不同程度的损害, 主要表现为心肌间质水肿、心肌肥大、心肌点状出血、心肌坏死以及心肌纤维断裂等病理性改变.

正常状态下, 左心室整体运动状态在收缩期呈现“拧毛巾”样扭转运动, 而这种扭转运动在收缩期左心室泵血过程中发挥着十分重要的作用^[14]. 2D-STI是一种基于高频帧二维超声图像, 逐帧追踪特定平面内心肌斑点运动轨迹, 通过计算其空间位移获得心肌运动参数的超声新技术, 其具有无角度依赖、重复性好、准确性高、操作简便等优点, 可用于准确评价左心室心肌的旋转与扭转运动特征, 进而评估左心室整体和局部的舒张功能和收缩功能状态^[15-17]. 本研究结果中, 肝硬化患者的左心室PAR、PBR、PTW、

PUTWV均明显小于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), 提示肝硬化患者不仅存在着早期整体舒张功能受损, 同时可存在着早期、轻微的局部收缩功能受损. 原因可能是肝硬化患者的血流动力学状态发生改变, 临床上主要表现为高动力循环状态, 随着病情进展, 心脏容量负荷将不断加重, 势必导致心肌细胞变性、肥大, 最终损害心脏舒张功能^[18]; 而肝硬化患者存在着不同程度的功能代谢异常、门体分流以及肝细胞低血流灌注, 来自胃肠道吸收的有害成分(如: 肿瘤坏死因子、白细胞介素等)未经肝脏有效灭活即进入体循环, 可激活一氧化氮合酶, 致使心肌生成大量一氧化氮而损害心脏收缩功能^[19]. 结合表1我们发现, 在常规超声心动图指标EF及FS因容易受心率、前后负荷、心肌牵拉运动及入射角度等因素影响, 而难以发现肝硬化患者的这种早期、轻微的局部收缩功能异常改变时, 2D-STI却可以敏感地发现上述异常改变并给出提示. 因此, 我们认为2D-STI能克服常规超声心动图的不足, 可为早期评估肝硬化患者左心功能改变提供一种准确有效的方法.

总之, 肝硬化患者的左心室心肌力学存在异常改变, 运用2D-STI能敏感地反映肝硬化患者左心室心肌扭转运动改变, 有助于早期评估患者的左心功能状态, 为肝硬化的临床治疗及预后判定提供参考.

文章亮点

实验背景

肝硬化所致的心功能异常称之为肝硬化性心肌病, 而目前关于肝硬化性心肌病患者左心室心肌扭转运动特征的研究鲜有报道. 这对评估患者的心功能状态有着重要意义.

实验动机

本研究运用二维斑点追踪显像技术(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)观察肝硬化患者左心室心肌扭转运动特征, 分析患者的心功能变化, 以期为

临床评估肝硬化性心肌病的疾病状态提供依据。

实验目标

本研究的主要目标是运用2D-STI探讨肝硬化患者左心室心肌扭转运动特点, 结果发现患者的心肌运动存在异常改变。2D-STI为临床准确评估肝硬化患者的心功能状态提供了一种全新方法。

实验方法

本文为了达到目标采用了2D-STI观察肝硬化患者左心室心肌扭转运动, 该技术具有无角度依赖、重复性好、准确性高等优点, 可准确评估左心室整体和局部心肌功能。

实验结果

本文的研究达到了实验目标, 研究结果显示肝硬化患者左心室心肌扭转运动存在异常改变, 其左心室心底旋转角度峰值、心尖旋转角度峰值、扭转角度峰值、解旋速度峰值均明显低于正常人。本研究证实了2D-STI能早期评估肝硬化患者的左心功能状态, 可为临床提供参考。

实验结论

本研究发现肝硬化患者的左心室心肌扭转运动存在异常改变, 并提出2D-STI能早期评估肝硬化患者的左心室心肌扭转运动特征并评估其左心功能状态。2D-STI能克服常规超声心动图的不足, 可为早期评估肝硬化患者左心功能改变提供一种有效方法。为临床评估肝硬化患者心功能状态变化提供了一种全新的影像学方法。

展望前景

本研究采集存储的超声图像应尽可能清晰, 必要时可嘱咐患者通过改变体位以获得满意的图像。未来研究的方向运用二维斑点追踪显像技术评估药物对肝硬化患者心功能状态的影响。最佳方法是采用三维斑点追踪成像技术评价肝硬化患者的心功能状态。

4 参考文献

- 1 Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 177-186 [PMID: 24217347 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.210]
- 2 Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int* 2009; 3: 294-304 [PMID: 19669380 DOI: 10.1007/s12072-008-9109-7]
- 3 Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogiannakos

- J. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1141-1151 [PMID: 25404411 DOI: 10.1007/s10620-014-3432-8]
- 4 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志* 2001; 19: 56-62 [DOI: 10.3760/j.issn:1000-6680.2001.05.027]
- 5 李荣, 章蓉, 孙冬梅, 王志斌, 马丽燕, 吴燕, 李文. 斑点追踪成像评价冠状动脉单支病变左室心肌旋转运动的变化. *中国超声医学杂志* 2016; 32: 801-804 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2016.09.011]
- 6 Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11502-11521 [PMID: 26556983 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11502]
- 7 戚华丽. 美托洛尔联合丹参治疗乙型肝炎肝硬化性心肌病的临床效果. *中国实用医药* 2016; 11: 106-107 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.22.078]
- 8 张世荣, 陈东风. 肝性心肌病的研究进展. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 1005-1008 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.05.047]
- 9 王乾, 高伟波, 朱继红. 心源性肝病及肝硬化性心肌病的临床研究进展. *疑难病杂志* 2016; 15: 534-537 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2016.05.028]
- 10 李小鹏, 余珊珊, 李路, 韩东刚, 戴社教, 高亚. 肝硬化患者左心功能变化与终末期肝病模型评分的相关性研究. *南方医科大学学报* 2015; 19: 557-561 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.04.019]
- 11 席东焱, 马桂凤. 肝性心肌病研究进展. *医学信息* 2016; 29: 43-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2016.29.029]
- 12 苗俊旺, 尹立雪. 肝硬化性心肌病的超声心动图研究进展. *中华超声影像学杂志* 2013; 22: 263-265 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2013.03.026]
- 13 王爱鱼, 侯培珍, 高军. 肝硬化所致心脏损害-附96例尸解分析. *中华消化杂志* 1998; 6: 184-184 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.1998.06.003]
- 14 柯茜茜, 黎春雷, 王晨阳, 金丹, 邓又斌. 二维斑点追踪技术评价慢性肾病患者左心室扭转运动. *中华医学超声杂志(电子版)* 2015; 12: 929-933 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2015.12.007]
- 15 Huang J, Yan ZN, Fan L, Rui YF, Song XT. Left ventricular longitudinal function assessment in rabbits after acute occlusion of left anterior descending coronary artery by two-dimensional speckle tracking imaging. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 219 [PMID: 28789617 DOI: 10.1186/s12872-017-0655-6]
- 16 宋光, 商聪, 张晶, 任卫东, 胡金玲, 乔伟. 二维斑点追踪显像技术评价早期心尖肥厚型心肌病的心肌应变. *中国介入影像与治疗学* 2015; 12: 549-553 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.2015.09.008]
- 17 张小花, 姜志荣, 孙安华, 韩素华. 实时三维超声心动图和二维斑点追踪技术对冠心病患者左心室收缩同步性的评价. *中国超声医学杂志* 2016; 32: 901-904 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2016.10.014]
- 18 Naqvi IH, Mahmood K, Naeem M, Vashwani AS, Ziaullah S. The heart matters when the liver shatters! Cirrhotic cardiomyopathy: frequency, comparison, and correlation with severity of disease. *Prz Gastroenterol* 2016; 11: 247-256 [PMID: 28053679 DOI: 10.5114/pg.2016.57962]
- 19 Abbas WA, Kasem Ahmed SM, Abdel Aal AM, Mahmoud AA, Abdelmalek MO, Mekky MA, Abozaid MA, Ibrahim AK. Galactin-3 and brain natriuretic peptide versus conventional echocardiography in the early detection of cirrhotic cardiomyopathy. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 367-374 [PMID: 27458853 DOI: 10.5152/tjg.2016.16100]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



胆管结石并积气患者内镜下十二指肠乳头及胆管病变的特点

何泽华, 何宛蓉, 李 泉, 肖 维, 彭宁福, 莫世发, 韦杨年

何泽华, 李泉, 肖维, 莫世发, 韦杨年, 广西中医药大学附属瑞康医院肝胆外科 广西壮族自治区南宁市 530011

何宛蓉, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

彭宁福, 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科 广西壮族自治区南宁市 530021

何泽华, 主治医师, 主要从事肝胆胰脾外科的研究.

基金项目: 广西自筹基金资助项目, No. Z20170754.

作者贡献分布: 此课题由何泽华设计; 研究过程由何泽华、何宛蓉、李泉、肖维、彭宁福及莫世发收集相关材料; 数据分析由何泽华与何宛蓉完成; 本论文写作由何泽华完成; 韦杨年负责审核及修改论文写作.

通讯作者: 韦杨年, 教授, 主任医师, 530011, 广西壮族自治区南宁市市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院肝胆外科.
420728903@qq.com
电话: 0771-2188192

收稿日期: 2017-12-27

修回日期: 2018-01-24

接受日期: 2018-02-04

在线出版日期: 2018-03-08

Endoscopic characteristics of bile duct lesions and duodenal papilla in patients with bile duct stones and pneumatosis

Ze-Hua He, Wan-Rong He, Quan Li, Wei Xiao, Ning-Fu Peng, Shi-Fa Mo, Yang-Nian Wei

Ze-Hua He, Quan Li, Wei Xiao, Shi-Fa Mo, Yang-Nian Wei, Department of Hepatobiliary Surgery, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Wan-Rong He, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ning-Fu Peng, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Self Financing Foundation of Guangxi, No. Z20170754.

Correspondence to: Yang-Nian Wei, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, 10 Huadong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 420728903@qq.com

Received: 2017-12-27

Revised: 2018-01-24

Accepted: 2018-02-04

Published online: 2018-03-08

Abstract

AIM

To investigate the characteristics of biliary pathogenic bacteria, pathological changes of bile ducts, and changes of duodenal papilla in patients with bile duct stones and pneumatosis.

METHODS

We analyzed biliary pathogenic bacteria, pathological changes of bile ducts, and characteristics of duodenal papilla in 53 patients with bile duct stones and pneumatosis. The incidence of intestinal juice reflux and recurrent biliary infection and bile duct diameter were compared in each subtype of duodenal papilla.

RESULTS

The results of bacterial culture showed that the percentages of Gram positive bacteria, Gram negative bacteria, and fungi were 42.1%, 57.9%, and 1.8%, respectively. The main bacteria were *Enterococcus* (36.6%), *Escherichia coli* (19.3%), and *Klebsiella pneumoniae* (15.8%).

Chronic bile duct inflammation, duodenal papillary inflammation, incomplete closure of duodenal papilla, and Oddi sphincter relaxation were common features in patients with bile duct stones and pneumatosis. Chronic inflammation and abnormal hyperplasia of the bile duct mucosa were found in 16 patients, which manifested as intestinal villous change, mucous pits, and reticular pattern. Seven patients had local mass in the bile duct. There was a significant difference in bile duct diameter among each subtype of papilla ($P < 0.001$). Common bile duct diameter was significantly bigger in IIb and IIc subtypes than in IIa and IId subtypes ($P < 0.05$), but there was no significant difference between IIb and IIc and between IIa and IId ($P > 0.05$). The rate of intestinal juice reflux differed significantly among each subtype of papilla ($P < 0.05$), and the rate of intestinal juice reflux was significantly higher in IIa subtype than in other subtypes. However, the rate of recurrent biliary infection showed no significant difference among each subtype of papilla ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Bacterial infection is the main etiology in patients with bile duct stones and pneumatosis, and the percentage of Gram positive bacteria is higher. Chronic bile duct inflammation, duodenal papillary inflammation, incomplete closure of duodenal papilla, and Oddi sphincter relaxation are common features in patients with bile duct stones and pneumatosis. There is a significant difference in bile duct diameter and the rate of intestinal juice reflux among each subtype of duodenal papilla, while there is no significant difference in the rate of recurrent biliary infection.

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

Key Words: Bile duct stone; Pneumatosis; Oddi sphincter; Inflammation

He ZH, He WR, Li Q, Xiao W, Peng NF, Mo SF, Wei YN. Endoscopic characteristics of bile duct lesions and duodenal papilla in patients with bile duct stones and pneumatosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(7): 465-473 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/465.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.465>

摘要

目的

探讨胆管结石并积气患者的胆汁病原学、胆道镜下胆管改变、乳头特征及临床意义。

方法

分析53例胆管结石并积气患者的胆汁病原学、胆道镜下胆管改变和乳头特征, 并比较各亚型乳头的胆

管直径、肠内容物返流及胆管反复炎症发生率, 应用SPSS22.0进行统计分析。

结果

胆管结石并积气患者胆汁病原菌培养结果显示革兰阳性菌、革兰阴性菌和真菌分别占42.1%、57.9%和1.8%, 其中细菌类以肠球菌属(36.6%)、大肠埃希菌(19.3%)、肺炎克雷伯菌(15.8%)为主。十二指肠乳头黏膜炎症、乳头关闭不全、Oddi括约肌松弛及胆管慢性炎症为其特征。16例患者胆管壁呈肠道绒毛样、黏膜小凹样、网状裂隙样改变, 7例患者胆管局部形成肿物。12例患者胆管内出现十二指肠内容物返流。不同亚型乳头患者其胆总管直径不全相同($P < 0.001$), IIb和IIc组胆总管直径显著大于IIa和IId组($P < 0.05$), 其中IIb、IIc组间差异不显著($P > 0.05$), IIa、IId组间差异不显著($P > 0.05$)。不同亚型乳头组间肠内容物返流发生率存在差异($P < 0.05$), IIa组肠液返流发生率高于IIb、IIc、IId组; 但4个亚型乳头组间胆管反复炎症发生率无显著差异($P > 0.05$)。

结论

胆管结石并积气型患者感染以细菌为主, 其中革兰氏阳性菌比例有所升高。胆道镜下以乳头黏膜炎、乳头关闭不全、Oddi括约肌松弛及胆管慢性炎症为特征。不同亚型乳头间胆总管直径、肠内容物返流发生率存在差异, 但4组间胆管反复炎症发生率无显著差异。

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

关键词: 胆管结石; 积气; Oddi括约肌; 炎症

核心提要: 胆管结石并积气患者感染以细菌为主, 其中革兰氏阳性菌比例明显升高。胆道镜下以乳头黏膜炎、乳头关闭不全及胆管炎症为特征。不同亚型乳头间胆总管直径、肠内容物返流发生率存在差异, 但胆管反复炎症发生率无显著差异。

何泽华, 何宛蓉, 李泉, 肖维, 彭宁福, 莫世发, 韦杨年. 胆管结石并积气患者内镜下十二指肠乳头及胆管病变的特点. *世界华人消化杂志* 2018; 26(7): 465-473 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/465.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.465>

0 引言

随影像技术的进步和发展, 对肝内外胆管解剖分段部位及是否合并狭窄、扩张、解剖变异等并不难辨认。但计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、B超对胆

管炎症变化、乳头Oddi括约肌功能未能准确判断。在精准外科理念时代背景下, 术前区分病例的类别和特点对选择更优的治疗方案显得尤为重要。胆管积气常见于胆肠吻合、胆道支架植入、Oddi括约肌关闭不全的患者^[1-3]。Oddi括约肌收缩功能障碍而失去“阀门”紧闭作用, 胆肠间的压力屏障消失, 胆汁顺压力差流入肠道, 胆管处于排空状态, 失去储胆汁功能。另外, Oddi括约肌“阀门”减弱或消失, 其抗反流能力减弱, 细菌等肠道有害物质反流入胆管, 产气细菌大量繁殖并产气, 且消化道的气体亦可逆行入胆管, 加重胆管气体聚集、胆管壁炎症。在临床上常遇到经影像学诊断为胆管结石并积气的患者, 但其胆汁病原学、十二指肠乳头外观形态、乳头Oddi括约肌功能及胆道镜下胆管改变特征目前国内报道较少。为进一步了解这类型患者的上述特征变化情况, 本文筛选自2012-06/2015-12广西中医药大学附属瑞康医院诊断为胆管结石并积气并行胆总管切开探查、T管引流术后行胆道镜检查、取石的患者53例, 分析其胆汁病原学、胆道镜下胆管改变、乳头特征并讨论其临床意义, 为胆管结石并积气型患者的临床诊疗及科研提供一定依据及数据。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2012-06/2015-12广西中医药大学附属瑞康医院收治肝外胆管结石患者456例, 收集其中胆管结石并积气患者(先行胆总管切开探查、T管引流术, 后行胆道镜检查、取石及胆管肿物组织活检者)共53例。其中男21例, 女32例, 平均年龄48岁±21岁。既往有胆总管切开放置T管史8例、胆囊切除术史5例、内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)史3例, 无手术史37例。仪器: 电子胆道镜(EO-270F、日本)、液电碎石仪器(TCS-S普东光电、广州)、取石网篮(COOK-美国库克)、三腔三通管、斑马导管(F3)。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准与排除标准: 纳入标准: (1)术前CT或磁共振胆道水成像(MR cholangiopancreatography, MRCP)检查确诊胆管结石并肝内或肝外胆管积气患者; (2)开腹或腹腔镜下胆总管切开+T管引流, 术后胆道镜检查; (3)有ERCP+EST病史不排除; (4)有开放或腔镜胆总管切开手术史不排除; (5)有胆囊切除手术史不排除。排除标准: (1)胆肠吻合手术史; (2)合并有胆管恶性肿瘤; (3)胆道支架植入; (4)患有严重心血管疾病和肺部疾病。

1.2.2 测量胆总管直径: 测量纳入病例上腹部CT或MRCP中的胆总管直径。

1.2.3 胆汁病原学检查: 患者行胆总管切开探查术, 胆总管切开时留取胆汁标本并送病原菌培养检查, 后留置T管引流。

1.2.4 十二指肠乳头观察及测压: 行胆总管切开术3-4 wk后行胆道镜检查。检查前准备及操作过程中禁用某些特殊药物(如H₂受体阻滞剂、质子泵抑制剂、胃肠动力药、止痛药和麻醉药等), 检查前至少停药3 d以上, 检查前不做禁食禁饮。经胆道镜将斑马导管(F3)通过操作通道插入至胆总管下端近十二指肠乳头处, 如胆总管无结石直接测量乳头压力, 如发现胆总管结石则予取净结石后次日再行胆道镜检查、测量。测量乳头收缩和舒张时的压力(液体的滴速为30滴/min), 将测压导管沿经乳头插入十二指肠约1-2 cm, 先测胆道内压再测十二指肠内压, 并将十二指肠压力设为零, 至少记录2-3 min压力各项变化情况(乳头2次以上收缩和舒张)。测压后胆道镜下仔细观察乳头形态, 根据日本学者1990年提出的乳头炎及乳头标准^[4], 结合胆道镜下乳头外观形态进行总结并对II型(乳头关闭不全)分为4个亚型进行比较。具体分型如下: IIa型: 乳头关闭不全无伴舒张功能障碍、黏膜脱垂; IIb型: 乳头关闭不全伴舒张功能障碍、脱垂; IIc型: 胆总管下端扭曲、乳头关闭不全; IId型: 乳头严重关闭不全伴舒张功能障碍、变形(Oddi括约肌直接损伤)。判断乳头关闭不全标准: 可轻易通过胆道镜镜身(直径≥0.5 cm), 外形呈一字型或Y字型或开口, 胆肠间压力差下降或消失。

1.2.5 观察胆管病变: 电子胆道镜进入胆管, 观察胆管病变及累及部位。观察发现胆管主要呈炎症改变, 部分病例发现肠内容物反流及局部肿物形成, 对胆管肿物予取活检送病理检查。根据胆管炎症的诊断标准^[5]作出电子胆道镜下的病理诊断。轻度胆管炎: 胆管壁黏膜充血和血管网增加、水肿, 无胆管狭窄; 中度胆管炎: 胆管壁黏膜充血、水肿, 胆管壁肥厚, 胆管开口的边缘变钝, 呈膜状或疤痕性扁圆形轻度狭窄; 重度胆管炎: 胆管壁黏膜充血、水肿, 甚至可见胆管壁瘀斑、糜烂和出血形成。

1.2.6 术后随访: 术后随访至2016-06, 通过随访患者症状、相关辅助检查结果及就诊情况等, 明确其胆管结石、胆道感染及其他并发症复发情况。

统计学处理 应用SPSS22.0软件进行数据统计分析。计量资料采用mean±SD表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用SNK法; 计数资料采用n(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 两两比较通过 χ^2 分割进行(经Bonferroni方法调整检验水准)。P<0.05为差异具有统计学意义。

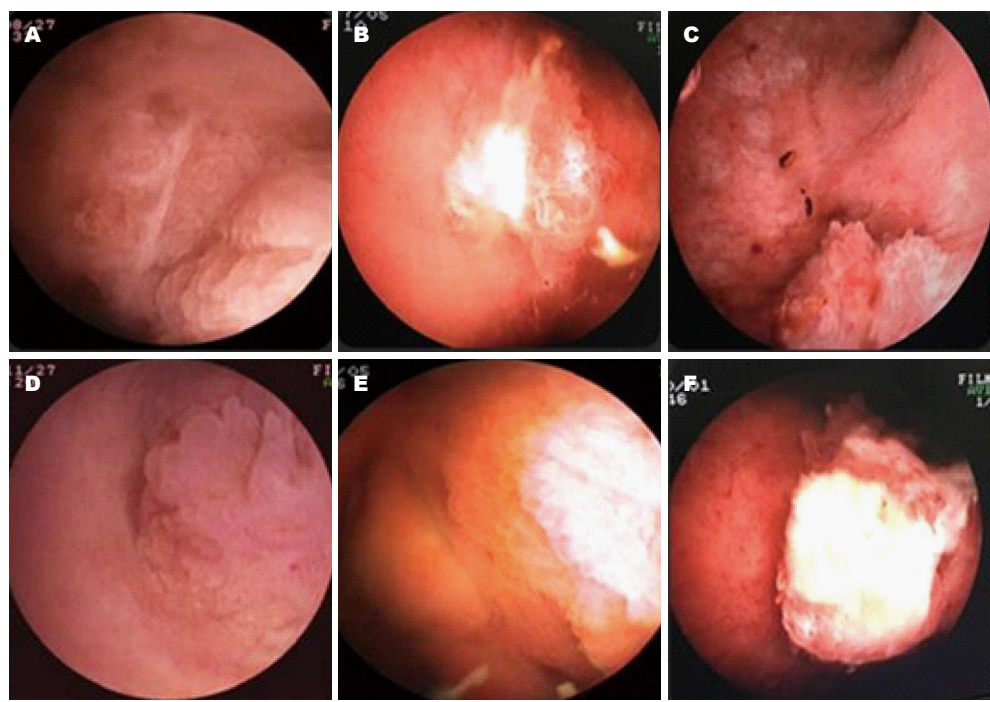


图 1 胆管局部形成肿物. A: 胆总管局部突出黏膜肿物; B: 胆总管菜花样肿物; C: 胆总管肿物; D: 肝内胆管绒毛样肿物; E: 左右肝管分叉处肿物; F: 胆总管肿物.

表 1 胆汁病原菌培养

病原菌	株数	构成比 (%)
革兰阳性菌	24	42.1
肠球菌属	15	36.3
溶血性链球菌	3	5.3
金黄色葡萄球菌	2	3.5
其他	4	7.0
革兰阴性菌	33	57.9
大肠埃希杆菌	11	19.3
肺炎克雷伯菌	9	15.8
鲍氏不动杆菌	2	3.5
铜绿假单胞菌	3	5.3
阴沟肠杆菌	2	3.5
其他	5	8.8
真菌		
隐球菌	1	1.8
合计	57	100.0

2 结果

2.1 胆汁培养病原菌构成 送检胆汁样本49份, 共培养出病原菌57株. 其中, 革兰阳性菌24株, 占42.1%, 革兰阳性菌以肠球菌为主(培养出15株, 占36.6%); 革兰阴性菌33株, 占57.9%, 革兰阴性菌以大肠埃希杆菌(培养出11株, 占19.3%)及肺炎克雷伯菌(培养出9株, 占15.8%); 真菌1株, 占1.8%(表1).

2.2 胆道镜下十二指肠乳头及胆管改变特点 胆管结石

并积气患者胆道镜下以十二指肠乳头黏膜炎症、乳头关闭不全及胆管炎症为特征, 部分伴十二指肠内容物返流. 十二指肠乳头黏膜炎症表现为不同程度的黏膜充血水肿, 甚至上皮细胞变性、坏死脱落, 乳头黏膜绒毛结构消失, 乳头整体观呈一字型、Y字型或开口型, 乳头收缩迟缓且僵硬感. 胆管主要呈慢性炎症改变, 胆管黏膜上皮呈乳头状、黏膜下腺体过度增生, 胆管壁纤维化增生, 管壁增厚. 部分患者管壁呈肠道绒毛样、黏膜小凹样、网状裂隙样改变, 部分患者胆管局部可见肿物形成. 部分患者慢性炎症合并急性发作时, 黏膜充血水肿明显, 出现上皮细胞变性、坏死、脱落及出血. 慢性炎症主要累及胆总管下段或全段, 时有累及至一级胆管和全段胆管. 其中, 16例患者管壁呈肠道绒毛样、黏膜小凹样、网状裂隙样改变(图1), 7例患者胆管局部形成肿物(图2). 12例(22.6%)患者胆管内出现十二指肠肠液、食物残渣返流.

2.3 乳头各亚型的胆总管直径与并发症发生率特点 胆道镜下观察49例(92.5%)十二指肠乳头为Ⅱ型(乳头关闭不全), 根据乳头具体形态及收缩功能划分为4个亚型(图3, 4). 其中, Ⅱa型26例、Ⅱb型 12例、Ⅱc型 8例、Ⅱd型 3例. 使用单因素方差分析, 发现胆总管直径4组总体间差异有统计学意义($F = 14.233, P < 0.001$), 可认为4组之间胆总管直径不全相同. 经SNK法进行两两比较, Ⅱb和Ⅱc组胆总管直径显著大于Ⅱa和Ⅱd组($P < 0.05$), 其中Ⅱb、Ⅱc组间差异不显著($P > 0.05$), Ⅱa、Ⅱd组间

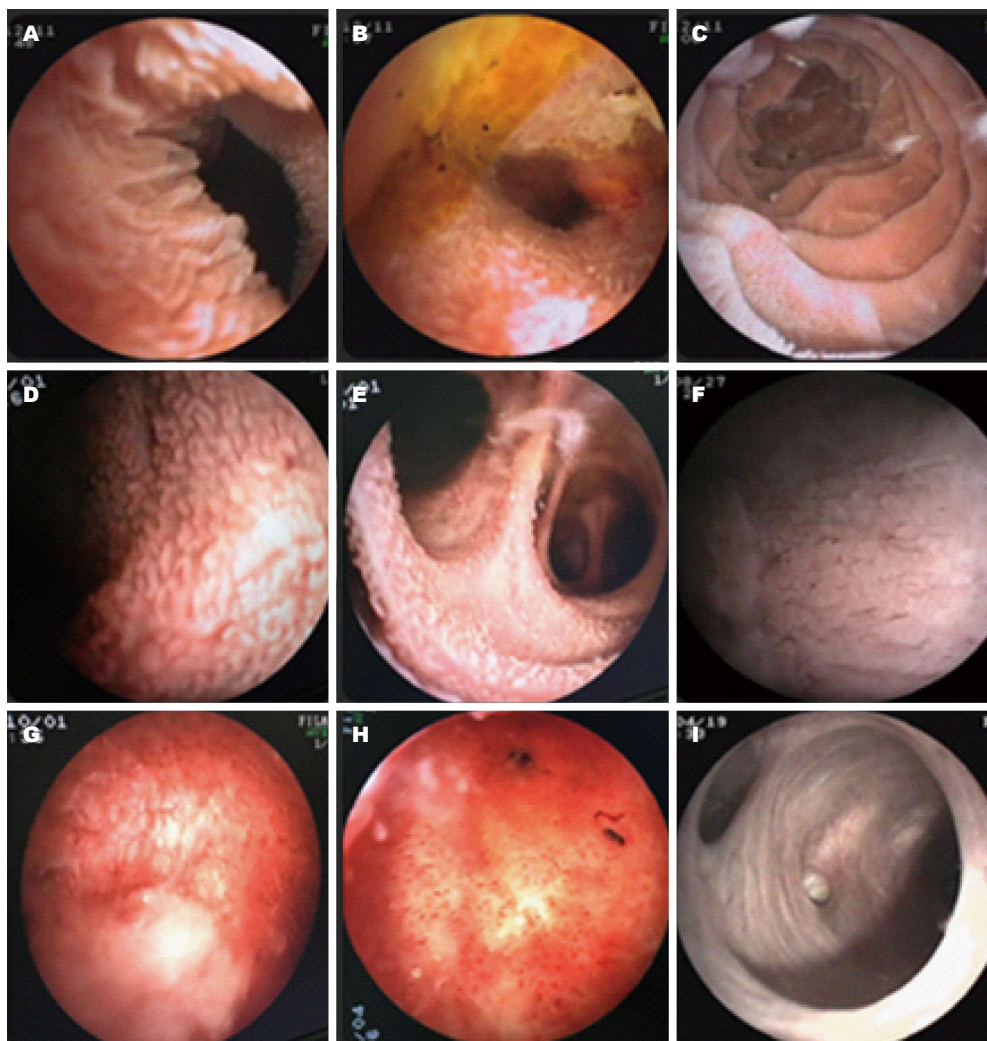


图 2 大管慢性炎症. A, B, C: 同一患者图片. A: 乳头明显松弛; B: 肝内胆管慢性炎症; C: 胆道镜下肠道黏膜; D, E: 胆管壁呈肠道绒毛样; F, G: 网状裂隙样改; H: 黏膜小凹样、上皮细胞变性、坏死脱落、出血; G, H: 急性期黏膜充血水肿; I: 正常胆管图片.

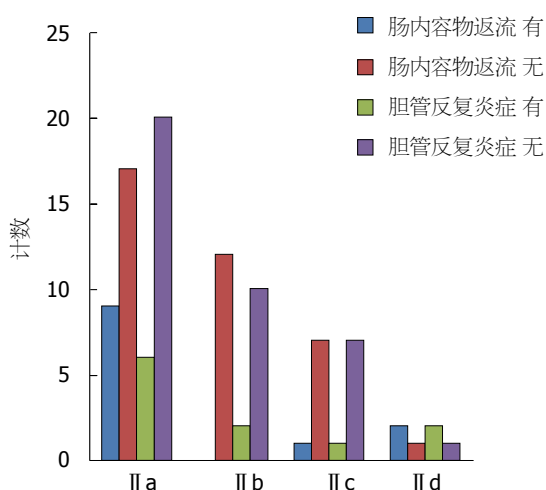


图 3 乳头各亚型肠内容物返流、胆管反复炎症.

差异不显著($P>0.05$). 即 II b、II c 类患者由于乳头相对狭窄, 其胆管扩张直径较 II a 和 II d 型明显(表2).

在4组亚型中, II a型胆管内发现十二指肠肠内容物返流9例、II b型 0例、II c型1例、II d型2例. 经 χ^2 检验, II a、II c、II d 3组间总体肠液返流发生率差异具有统计学($\chi^2 = 8.841, P = 0.031$), 表明3组之间肠液返流发生率不全相等. 进一步两两比较后, 与 II a组相比, II c组差异有统计学意义; 与 II c组相比, II d差异有统计学意义. 说明相对于 II b、II c、II d型, II a型乳头患者发生肠内容物返流率更高(表2).

术后随访中, 胆结石复发者17例(32.1%), 其中结石复发 ≥ 2 次者13例. 反复胆管炎发作者14例(26.4%), 其中2例患者发作胆管炎 ≥ 5 次, 急性重症胆管炎患者7例, 胆道反复感染并形成肝脓肿4例. 反复发作胆管炎患者中, II a型乳头者6例、II b型 2例、II c型1例、II d型2例. χ^2 检验显示, 胆管反复炎症发生率组间差异不显著($\chi^2 = 4.060, P = 0.255$), 故尚不能认为4组间胆管反复炎症发生率不同(表2).

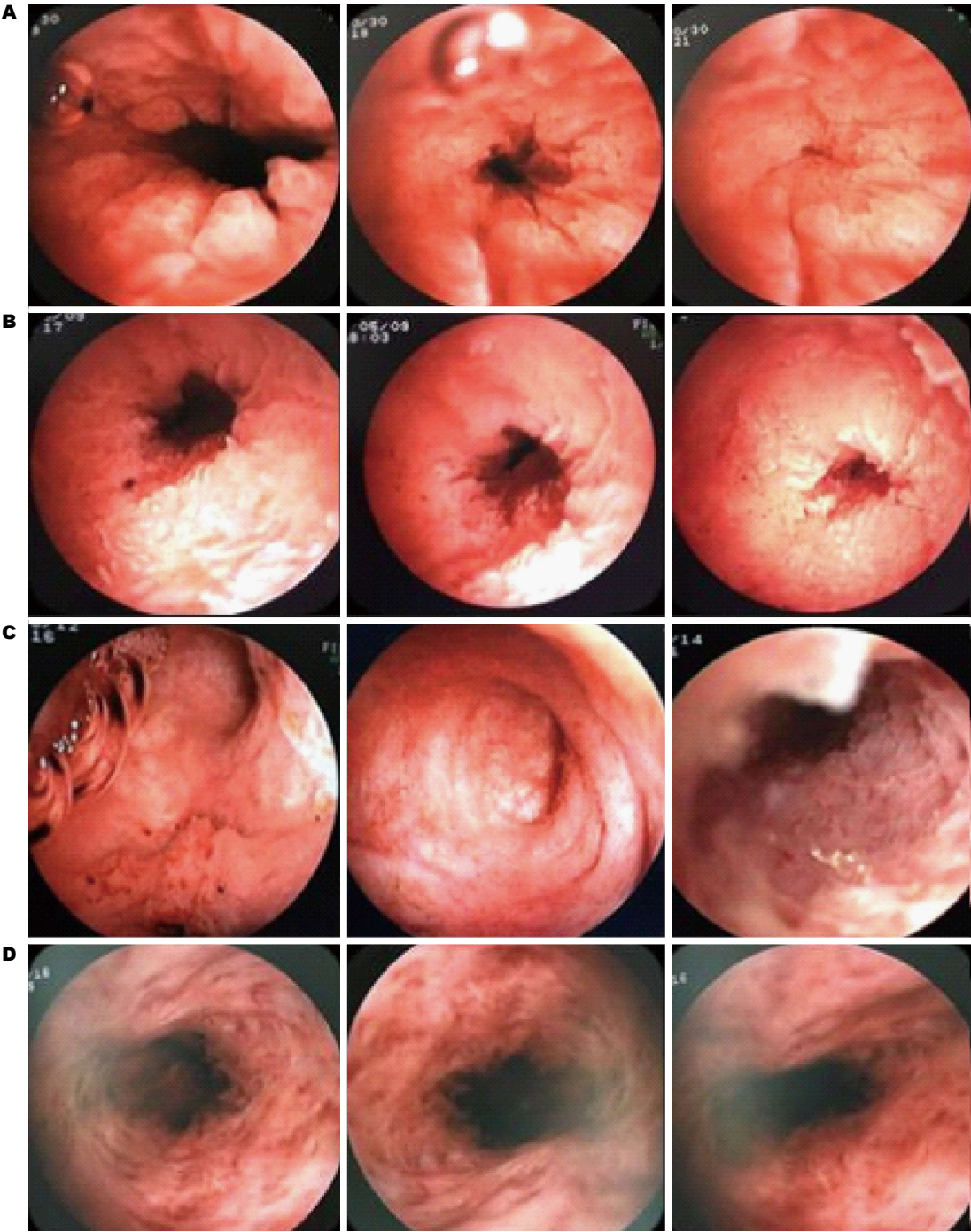


图 4 乳头亚型. A: II a乳头关闭不全伴舒张功能障碍、黏膜脱垂; B: II b乳头关闭不全伴舒张功能障碍、脱垂; C: II c胆总管下端扭曲、乳头关闭不全; D: II d乳头严重关闭不全伴舒张功能障碍、变形(Oddi直接损伤).

表 2 不同乳头亚组间胆管直径与胆管反复炎症发生率比较						
亚型	II a	II b	II c	II d	F值/ χ^2 值	P值
n	26	12	8	3		
胆总管直径 (mean \pm SD)	1.25 \pm 0.31	1.93 \pm 0.5 ^a	2.01 \pm 0.49 ^a	1.07 \pm 0.25 ^{ab}	14.233	<0.001
肠液返流 n (%)	9 (34.6)	0 (0.0)a	1 (12.5)	2 (66.7)c	8.841	0.031
胆管反复炎症发生n (%)	6 (23.1)	2 (16.7)	1 (12.5)	2 (66.7)	4.060	0.255

^aP<0.05与 II a组比较; ^bP<0.05与 II b比较; ^cP<0.05与 II c组比较.

3 讨论

正常情况下胆汁内无细菌生长, 在某些病理情况下, 如胆石症引起胆道梗阻, 导致胆汁淤滞, 胆道内细菌繁殖, 从而引起胆道感染^[6]。此外, 胆道梗阻、胆道内瘘、胆肠吻合、Oddi括约肌切开或松弛等病理情况下, 肠道内菌群发生异位, 经十二指肠乳头逆行、致胆汁潴留伴病原菌感染, 最终导致胆道感染^[7,8]。由于胆道感染常因各种病理情况下肠道内菌群发生异位至胆道所致, 故胆道感染病原菌种类与肠道菌群基本相同^[9]。本研究纳入的病例大部分(92.5%)存在乳头关闭不全, 十二指肠乳头Oddi括约肌抗反流能力减弱, 易出现肠液反流及肠道细菌异位, 故其胆汁病原菌培养主要以肠道菌群(肠球菌占36.6%、大肠埃希菌19.3%、肺炎克雷伯菌15.8%)为主。

本研究的胆汁病原菌培养结果提示, 胆道感染以细菌为主, 其中革兰氏阳性菌以肠球菌为主(36.6%), 革兰氏阴性菌以大肠埃希杆菌(19.3%)及肺炎克雷伯菌(15.8%)为主, 与姜艳梅等^[10]及吴晓春等^[11]研究结果大致一致, 但本研究中革兰氏阳性菌所占比例明显升高, 肠球菌属所占比例显著提高, 这可能与目前临床抗革兰阴性菌抗菌药物的大量应用, 导致细菌谱的变迁有关。故在临床诊疗过程中, 对尚无病原菌培养结果的胆道感染患者经验性使用抗革兰氏阴性菌为主的抗生素治疗时, 如出现治疗效果欠佳, 则应警惕合并革兰氏阳性菌感染可能。为提高疗效、减少耐药, 在治疗过程中需及时留取胆汁做病原学及药敏检查, 为临床医生合理选择抗菌药物提供科学依据。

在某些病理情况下, Oddi括约肌抗反流能力消失或减弱, 肠道细菌可直接逆行入胆道^[12]。胆管上皮在细菌释放的内毒素介导的一系列炎症因子和细胞外基质的作用下, 呈增生性反应^[13,14]。在长期反复致炎因素的作用下, 胆管上皮细胞出现慢性增生性炎症改变, 且其与结石形成互为因果。结石及继发的感染可刺激胆管组织持续过度增生, 发生慢性增生性胆管炎和胆管狭窄。反之, 胆管反复慢性增生性炎症通过产生黏蛋白及造成胆道狭窄、胆汁淤积等病理改变, 促成新的结石形成^[15,16]。本研究在胆道镜下观察亦发现, 胆管主要呈慢性炎症改变, 胆管壁纤维化增生, 管壁增厚, 部分患者胆管局部还可见肿物形成。

Oddi括约肌具有防止肠液反流和细菌逆行等作用, 维持胆道动力和胆管内的物理、化学及生物稳态。如果Oddi括约肌受损, 阀门作用消失或减弱, 十二指肠液反流导致反流性胆管炎, 出现慢性增生性炎症改变^[2,17,18]。有研究报道, 慢性增生性炎症是胆管结石术后复发的

隐患^[19,20], Oddi括约肌结构或功能损害可增加胆管结石复发、胆管炎、胆管癌的发生率^[21-23]。我们对53例胆管结石并积气患者进行研究, 发现该类患者胆道镜下十二指肠乳头呈黏膜炎症改变, 大部分(92.5%)存在十二指肠乳头关闭不全, 十二指肠乳头Oddi括约肌结构或功能有不同程度受损, 各亚型乳头间胆总管直径、肠内容物返流发生率存在差异。IIb和IIc型胆管直径扩张较IIa和IId型明显, IIa型乳头患者发生肠内容物返流率比IIb、IIc、IId型高。本研究亦显示部分患者(32.1%)术后胆结石复发, 部分患者(26.4%)术后反复发生胆管炎, 但可能因各亚组均存在乳头关闭不全, 故各组间胆管反复炎症发生率无显著差异。

积气型胆管结石患者由于胆管慢性增生性炎症的存在, 成为结石复发的成因之一, 而乳头关闭不全、十二指肠乳头Oddi括约肌松弛无法抵制细菌和肠液逆行的损害, 又加重了胆管和乳头的炎症, 形成了恶性循环。由此可见, 临床上不仅需要注重取尽结石, 也应高度重视术后残留慢性胆管炎症及乳头关闭不全的后续治疗。如使用小剂量胃动力药物莫沙必利有收缩Oddi括约肌作用^[24], 乳头关闭不全患者反复多次胆管炎发作可考虑行胆肠Roux-en-Y手术^[17]。一些研究表明, 基因治疗有抗增殖疗效^[25-27], 中医中药对胆管结石术后结石复发治疗有作用^[28,29]。当然, 胆道微创治疗须高度重视Oddi括约肌的保护^[30]。

总之, 胆管结石并积气型患者感染以细菌为主, 其中革兰氏阳性菌比例有所升高。胆道镜下以乳头黏膜炎、乳头关闭不全、Oddi括约肌松弛及胆管炎症为特征。不同亚型乳头间胆总管直径、肠内容物返流发生率存在差异, 其中IIb和IIc型胆管直径扩张较IIa和IId型明显, IIa型乳头发生肠内容物返流率比IIb、IIc、IId型高, 但4组间胆管反复炎症发生率无显著差异。

本研究通过研究发现了胆管结石并积气型患者胆汁病原学及胆道镜下改变特征, 但仍存在不足之处。如样本量不足, 尤其IId亚型可能存在偏差; 实验方法仍有不足, 对乳头功能判断仅从外形上做一些主观判断, 今后研究需科学实验设计方法、客观观察指标, 加大样本量, 实施双盲对照实验以进一步证实。

文章亮点

实验背景

临床上常遇到经影像学诊断为胆管结石并积气型患者, 但其胆汁病原学、十二指肠乳头外观形态、乳头Oddi括约肌功能及胆道镜下胆管改变特征目前国内鲜有报道。

实验动机

本研究收集胆管结石并积气型患者53例, 分析其胆汁病原学、胆道镜下胆管改变、乳头形态及功能改变并讨论其临床意义, 以了解其变化特征, 为胆管结石并积气型患者的临床诊疗及科研提供一定依据及数据。

实验目标

本研究通过分析胆管结石并积气型患者的胆汁病原学、胆道镜下胆管及乳头改变等, 以了解其胆汁病原学特征, 胆道镜下胆管、乳头形态功能变化及不同亚型乳头间胆总管直径、肠内容物返流发生率及胆管反复炎症发生率是否存在差异, 并讨论其临床意义, 为临床诊疗及科研提供一定依据及数据。

实验方法

术前测量纳入病例上腹部CT或磁共振胆道水成像中的胆总管直径, 行胆总管切开探查术时留取胆汁标本送病原菌培养, 术后3-4 wk行胆道镜检查, 胆道镜下予取石、测量乳头收缩和舒张时压力, 仔细观察乳头形态及胆管改变, 对乳头不同亚组进行特征分析。

实验结果

胆管结石并积气型患者感染以细菌为主, 其中革兰氏阳性菌比例有所升高, 故在临床诊疗过程中经验性使用抗革兰氏阴性菌为主的抗生素治疗效果欠佳时, 应警惕合并革兰氏阳性菌感染可能。胆道镜下以乳头黏膜炎、乳头关闭不全、Oddi括约肌松弛及胆管炎症为特征。不同亚型乳头间胆总管直径、肠内容物返流发生率存在差异, 胆管反复炎症发生率无显著差异。患者乳头形态功能、胆管慢性炎症与胆结石形成互为因果, 临床上不仅要注重取尽结石, 也应高度重视术后余留慢性胆管炎症及乳头关闭不全的后续治疗。

实验结论

胆管结石并积气型患者胆道镜下以乳头黏膜炎、乳头关闭不全、Oddi括约肌松弛及胆管炎症为特征, 该类患者的乳头Ⅱb和Ⅱc型胆管直径扩张较Ⅱa和Ⅱd型明显, Ⅱa型乳头发生肠内容物返流率比Ⅱb、Ⅱc、Ⅱd型高。

展望前景

本研究中仍存在不足之处, 如纳入样本量偏小, 尤其Ⅱd亚型, 可能存在偏差; 实验方法仍有欠缺, 对十二指肠乳头功能的判断仅从外观形态上做出主观判断。期待今后开展实验设计方法更科学、评判指标更客观的大样本、随机双盲对照实验以进一步证实。

4 参考文献

- 袁通立, 肖群, 杨毅, 唐华勇, 江细民, 刘培. Oddi括约肌松弛症76例临床分析. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 546-549
- 王炳煌, 朱红, 李立春. Oddi括约肌松弛与复发性胆管炎胆结石. 肝胆外科杂志 2002; 10: 10-12 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2002.01.006]
- 董家鸿, 冷建军. Oddi括约肌功能障碍. 中国现代手术学杂志 2002; 6: 164-166 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-2188.2002.03.003]
- 李哲浩. 十二指肠乳头功能不全. 日本医学介绍 1990; 11: 269-270
- 吴一武. 纤维胆道镜理论与实践. 太原: 山西科学技术出版社, 2000: 69-73
- 吴在德. 外科学. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 623
- 瞿渝佳, 张秀瑜, 王云英. 2012年某医院临床病原菌分布及耐药药监测性分析. 重庆医学 2013; 42: 2514-2516 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.21.027]
- 孙斌, 郭源, 李坤. 胆总管结石伴胆道感染患者胆汁病原菌分布与药敏性分析. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 3529-3531
- 熊国祚, 张俊方, 戴先鹏, 申昕, 邓礼明, 毕国善. 胆道感染患者胆汁培养的菌谱调查及耐药性分析. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 198-199
- 姜艳梅, 刘新元, 王晶, 肖晓光, 王楠, 袁宏. 5年胆道感染患者胆汁中病原菌的分布及耐药性分析. 中华医院感染学杂志 2012; 21: 596-598
- 吴晓春, 侯章梅, 成燕, 杨薇, 颜令. 2011-2013年某院胆道感染病原菌与细菌耐药性分析. 2015; 44: 4027-4209 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.30.011]
- Harada K, Ohba K, Ozaki S, Isse K, Hirayama T, Wada A, Nakanuma Y. Peptide antibiotic human beta-defensin-1 and -2 contribute to antimicrobial defense of the intrahepatic biliary tree. *Hepatology* 2004; 40: 925-932 [PMID: 15382127 DOI: 10.1002/hep.20379]
- Sakamoto T, Liu Z, Murase N, Ezure T, Yokomuro S, Poli V, Demetris AJ. Mitosis and apoptosis in the liver of interleukin-6-deficient mice after partial hepatectomy. *Hepatology* 1999; 29: 403-411 [PMID: 9918916 DOI: 10.1002/hep.510290244]
- Yokomuro S, Tsuji H, Lunz JG 3rd, Sakamoto T, Ezure T, Murase N, Demetris AJ. Growth control of human biliary epithelial cells by interleukin 6, hepatocyte growth factor, transforming growth factor beta1, and activin A: comparison of a cholangiocarcinoma cell line with primary cultures of non-neoplastic biliary epithelial cells. *Hepatology* 2000; 32: 26-35 [PMID: 10869285 DOI: 10.1053/jhep.2000.8535]
- 白亦焄, 李江, 蔡晓蓓, 武芳芳, 刘斌. 胆道流体力学改变对肝内胆管结石成因的影响. 中华消化外科杂志 2014; 13: 398-400 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.05.018]
- 何振平, 刘全达. 肝内胆管结石与外科治疗相关的病因、病理与临床. 临床外科杂志 2005; 13: 402-403 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2005.07.003]
- 袁通立, 肖群. 横断胆管、胆肠Roux-en-Y吻合术治疗Oddi括约肌松弛症39例临床分析. 肝胆外科杂志 2012; 20: 59-60 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2012.01.022]
- 孟翔, 凌高山, 杜云, 张宗耀. 胆道镜及胆道测压对胆道下端疾病的诊断价值. 中国实用外科杂志 1998; 18: 402-405
- Park SM, Choi JW, Kim ST, Cho MC, Sung RH, Jang LC, Park JW, Lee SP, Park YH. Suppression of proliferative cholangitis in a rat model by local delivery of paclitaxel. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 176-182 [PMID: 14505153 DOI: 10.1007/s00534-002-0804-9]
- Terada T, Nakanuma Y. Pathologic observations of intrahepatic peribiliary glands in 1,000 consecutive autopsy livers: IV. Hyperplasia of intramural and extramural glands. *Hum Pathol* 1992; 23: 483-490 [PMID: 1568745 DOI: 10.1016/0046-8177(92)90124-L]

- 21 Doi S, Yasuda I, Mukai T, Iwashita T, Uemura S, Yamauchi T, Nakashima M, Adachi S, Shimizu M, Tomita E, Itoi T, Moriwaki H. Comparison of long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation: a propensity score-based cohort analysis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1090-1096 [PMID: 23142970 DOI: 10.1007/s00535-012-0707-8]
- 22 Lu Y, Wu JC, Liu L, Bie LK, Gong B. Short-term and long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1367-1373 [PMID: 25264985 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000218]
- 23 Tan J, Tan Y, Chen F, Zhu Y, Leng J, Dong J. Endoscopic or laparoscopic approach for hepatolithiasis in the era of endoscopy in China. *Surg Endosc* 2015; 29: 154-162 [PMID: 25027471 DOI: 10.1007/s00464-014-3669-5]
- 24 金华, 张铁军. 枸橼酸莫沙必利-新型胃动力药. *药学进展* 2000; 24: 306-308
- 25 Li FY, Cheng NS, Cheng JQ, Mao H, Jiang LS, Li N, He S. Treatment of chronic proliferative cholangitis with c-myc shRNA. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 95-101 [PMID: 19115473 DOI: 10.3748/wjg.15.95]
- 26 Li FY, Cheng NS, Cheng JQ, Mao H, Zhou Y, Jiang LS, Li N. Proliferating cell nuclear antigen shRNA treatment attenuates chronic proliferative cholangitis in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 920-926 [PMID: 19032457 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05688.x]
- 27 周涌, 李富宇, 王晓东, 蒋力生, 程南生, 李全生, 何生. 反义基因治疗对慢性增生性胆管炎的抗增殖作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 767-772 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2010.08.004]
- 28 李冰, 郭亚民, 赵顺云. 消炎利胆片预防胆总管结石术后结石复发的体会. *甘肃医药* 2014; 33: 843-845 [DOI: 10.15975/j.cnki.gsyy.2014.11.019]
- 29 高文艳, 王长洪, 麻树人, 陈山泉, 陆宇平, 杨卓, 巩阳, 刘杨, 季芳, 李昊燃, 王立新, 林一帆. 内镜下治疗肝内外胆管结石1478例回顾性分析-对中药联合内镜治疗肝内外胆管结石的研究. *中国中医急症* 2011; 20: 35-37 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2011.01.018]
- 30 董家鸿. 胆道微创治疗必须高度重视Oddi括约肌的保护. *中华消化外科杂志* 2012; 11: 405-407 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2012.05.002]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

伊托必利联合复方消化酶胶囊治疗慢性心功能不全合并消化不良的临床价值

俞 丽, 沈群洁

俞丽, 宁波市鄞州区第二医院心血管内科 浙江省宁波市 315100

沈群洁, 宁波市鄞州区第二医院特检科 浙江省宁波市 315100

俞丽, 副主任医师, 主要从事心血管内科方向的研究.

作者贡献分布: 俞丽负责论文的设计与撰写; 沈群洁负责病例的收集与数据分析.

通讯作者: 沈群洁, 住院医师, 315100, 浙江省宁波市鄞州区中山东路351号, 宁波市鄞州区第二医院特检科. nishuohaobuhao121@163.com
电话: 0574-87371223

收稿日期: 2017-12-26
修回日期: 2018-01-31
接受日期: 2018-02-04
在线出版日期: 2018-03-08

Clinical value of itopride combined with compound digestive enzyme capsules in treating dyspepsia in patients with chronic cardiac insufficiency

Li Yu, Qun-Jie Shen

Li Yu, Department of Cardiology, Ningbo Yinzhou Second Hospital, Ningbo 315100, Zhejiang Province, China

Qun-Jie Shen, Department of Special Inspection, Ningbo Yinzhou Second Hospital, Ningbo 315100, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qun-Jie Shen, Resident Physician, Department of Special Inspection, Ningbo Yinzhou Second Hospital, 351 Zhongshan East Road, Yinzhou District, Ningbo 315100, Zhejiang Province, China. nishuohaobuhao121@163.com

Received: 2017-12-26
Revised: 2018-01-31
Accepted: 2018-02-04
Published online: 2018-03-08

Abstract

AIM

To evaluate the clinical value of itopride combined with compound digestive enzyme capsules in treating dyspepsia in patients with chronic cardiac insufficiency.

METHODS

The clinical data of 150 patients with chronic heart failure complicated with dyspepsia treated at our hospital from April 2012 to April 2017 were retrospectively analyzed. Among them, 70 patients were treated with itopride alone (control group) and 80 patients were given itopride combined with digestive enzyme treatment (observation group). Clinical symptom scores and clinical efficacy of the two groups were compared.

RESULTS

Before treatment, there was no significant difference between the two groups in terms of score of loss of appetite, abdominal distension, or postprandial discomfort or the total symptom score ($P > 0.05$). One week after treatment, the scores of appetite, bloating, and postprandial discomfort and the total symptom score were significantly lower in the observation group than in the control group (5.33 ± 1.21 vs 6.76 ± 1.35 , 4.28 ± 1.06 vs 5.22 ± 1.28 , 2.55 ± 0.21 vs 3.39 ± 0.46 , 12.16 ± 1.86 vs 15.37 ± 1.81 , $P < 0.05$). Two weeks after treatment, the scores of appetite, bloating, and postprandial discomfort and the total symptom score were also significantly lower in the observation group than in the control group (3.35 ± 1.22 vs 4.91 ± 0.93 , 3.52 ± 1.01 vs 3.91 ± 1.01 , 1.59 ± 0.89 vs 2.38 ± 0.37 , 8.46 ± 1.51 vs 11.20 ± 1.52 , $P < 0.05$). The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (91.25% vs 74.29%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

The combination of itopride and compound digestive enzymes can significantly improve clinical symptoms and therapeutic efficacy in patients with chronic cardiac insufficiency and dyspepsia.

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

Key Words: Cardiac insufficiency; Dyspepsia; Itopride; Digestive enzymes

Yu L, Shen QJ. Clinical value of itopride combined with compound digestive enzyme capsules in treating dyspepsia in patients with chronic cardiac insufficiency. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(7): 474-478 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/474.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i7.474>

摘要

目的

观察在慢性心功能不全合并消化不良患者中应用伊托必利联合复方消化酶的治疗方案, 对其症状评分及临床疗效的影响。

方法

回顾性分析2012-04/2017-04宁波市鄞州区第二医院收治的150例慢性心功能不全合并消化不良患者的临床资料, 其中70例患者单纯给予伊托必利治疗, 将其作为对照组, 80例患者给予伊托必利联合复方消化酶治疗, 将其作为观察组。然后将两组患者的临床症状评分和临床疗效进行比较。

结果

在治疗前, 两组患者的食欲不振、腹胀、餐后不适及症状总积分无明显差异($P>0.05$); 在治疗后1 wk, 观察组患者的食欲不振、腹胀、餐后不适及症状总积分分别为5.33分 \pm 1.21分、4.28分 \pm 1.06分、2.55分 \pm 0.21分、12.16分 \pm 1.86分, 明显低于对照组的6.76分 \pm 1.35分、5.22分 \pm 1.28分、3.39分 \pm 0.46分、15.37分 \pm 1.81分, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 在治疗后2 wk, 观察组患者的食欲不振、腹胀、餐后不适及症状总积分分别为3.35分 \pm 1.22分、3.52分 \pm 1.01分、1.59分 \pm 0.89分、8.46分 \pm 1.51分, 明显低于对照组的4.91分 \pm 0.93分、3.91分 \pm 1.01分、2.38分 \pm 0.37分、11.20分 \pm 1.52分, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 经过治疗后, 观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组(91.25% vs 74.29%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

在慢性心功能不全合并消化不良患者中给予伊托必利联合复方消化酶的方案, 能够显著改善临床症状,

提高临床疗效, 推荐在临床应用。

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

关键词: 心功能不全; 消化不良; 伊托必利; 消化酶

核心提要: 在慢性心功能不全合并消化不良的治疗上, 多推荐给予促胃肠动力药治疗, 中药制剂治疗该病也有一定的疗效, 但上述方案疗效尚不确切。本研究主要探讨在心功能不全合并消化不良患者中, 给予伊托必利联合复方消化酶治疗价值。

俞丽, 沈群洁. 伊托必利联合复方消化酶胶囊治疗慢性心功能不全合并消化不良的临床价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(7): 474-478 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/474.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i7.474>

0 引言

心功能不全是心内科常见疾病, 是各种心脏器质性或功能性疾病的终末阶段, 治疗困难, 病死率高^[1]。在心功能不全患者中, 常因胃肠静脉回流障碍而引起胃肠黏膜淤血, 影响胃肠功能, 患者常有腹部疼痛、上腹饱胀感、恶性、呕吐、纳差、反酸等消化不良表现, 对患者的生活质量构成严重影响, 影响患者的治疗信心^[2]。在慢性心功能不全合并消化不良的治疗上, 多推荐给予促胃肠动力药治疗, 中药制剂治疗该病也有一定的疗效^[3], 但上述方案疗效尚不确切, 需要寻找更为有效的治疗方案。复方消化酶在胰源性消化不良的治疗中, 应用广泛, 被众多专家推荐应用, 而在慢性心功能不全合并消化不良的患者中疗效还未有报道, 有待明确。本研究主要探讨在心功能不全合并消化不良患者中, 给予伊托必利联合复方消化酶的治疗方案, 对其各症状评分及临床疗效的影响, 以期临床提供参考资料, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2012-04/2017-04宁波市鄞州区第二医院收治的150例慢性心功能不全患者, 均经过心电图、心脏彩超等检查确诊, 心功能分级依据NHYA进行评价, 均在Ⅱ级-Ⅲ级之间, 所选患者均有恶心、餐后饱胀、上腹不适等症状, 符合消化不良的诊断标准^[4]。所选患者均排除以下情况: (1)既往患有消化道疾病及行腹部手术史; (2)心功能Ⅳ级及肝、肾功能不全等疾病; (3)患有肿瘤、严重感染及免疫系统疾病患者; (4)患有糖尿病及精神疾病史。所选患者经胃镜检查均未见明显器质性病变, 均无幽门螺

表 1 两组患者的一般情况比较 (mean ± SD)

分组	n	性别		年龄(岁)	心功能分级	
		男	女		II级	III级
对照组	70	36	34	63.8 ± 7.0	21	49
观察组	80	41	39	62.6 ± 6.9	25	55
P值		>0.05		>0.05	>0.05	

表 2 两组患者治疗前后各症状评分的比较 (mean ± SD, 分)

症状评分	对照组 (n = 70)			观察组 (n = 80)		
	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk
食欲不振	8.31 ± 1.56	6.76 ± 1.35	4.91 ± 0.93	8.37 ± 1.51	5.33 ± 1.21 ^a	3.35 ± 1.22 ^a
腹胀	6.91 ± 2.69	5.22 ± 1.28	3.91 ± 1.01	7.06 ± 2.61	4.28 ± 1.06 ^a	3.52 ± 1.01 ^a
餐后不适	4.36 ± 0.98	3.39 ± 0.46	2.38 ± 0.37	4.32 ± 0.92	2.55 ± 0.21 ^a	1.59 ± 0.89 ^a
症状总积分	19.58 ± 2.01	15.37 ± 1.81	11.20 ± 1.52	19.75 ± 2.21	12.16 ± 1.86 ^a	8.46 ± 1.51 ^a

^aP<0.05与对照组治疗后1 wk比较; ^bP<0.05与对照组治疗后2 wk比较。

杆菌感染。70例患者单纯给予伊托必利(修正药业集团长春高新制药有限公司生产)治疗, 将其作为对照组, 80例患者给予伊托必利联合消化酶(韩国韩林制药株式会社生产)治疗, 将其作为观察组。在对照组患者中, 男36例, 女34例, 年龄56-78岁, 平均年龄63.8岁±7.0岁, 21例患者心功能分级为II级、49例患者心功能分级为III级; 在观察组患者中, 男41例, 女39例, 年龄55-79岁, 平均年龄为62.6岁±6.9岁, 25例患者心功能分级为II级, 55例患者心功能分级为III级。两组患者的性别、年龄、心功能分级等情况无明显差异, 具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予常规治疗, 包括低盐饮食、充分休息、吸入氧气、强心、利尿等治疗。对照组给予伊托必利治疗, 50 mg餐前服用, tid, 1 mo为1个疗程; 观察组除给予伊托必利治疗外, 给予复方消化酶胶囊治疗, 2粒餐前服用, tid, 1 mo为一个疗程。

1.2.2 症状评分: 包括食欲不振、腹胀、餐后不适3个方面。评分标准: 有症状且对日常生活构成影响为3分; 有症状, 未对日常生活构成影响为2分; 经别人提醒方能回忆有症状者为1分; 无症状为0分; 1 wk内出现的症状次数为症状频率; 1 wk积分 = 症状严重积分×症状频率; 1 wk症状总积分 = 各症状积分总和。

1.2.3 疗效评价标准^[5]: 根据治疗前后症状总积分下降情况评价。无效: 症状总积分下降低于50%; 有效: 症状总积分下降在50%-75%之间; 显效: 症状总积分下降超过75%。治疗总有效率 = (显效/总例数+有效/总例数) × 100%。

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验或χ²检验对相关数据进行比较分析, 在本次研究中, P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组组患者的性别、年龄、心功能分级等情况无明显差异, 无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1)。

2.2 两组患者治疗前后各症状评分的比较 在治疗前, 两组患者的食欲不振、腹胀、餐后不适及症状总积分无明显差异(P>0.05); 在治疗后1 wk, 观察组患者的食欲不振、腹胀、餐后不适及症状总积分分别为5.33分±1.21分、4.28分±1.06分、2.55分±0.21分、12.16分±1.86分, 明显低于对照组的6.76分±1.35分、5.22分±1.28分、3.39分±0.46分、15.37分±1.81分, 差异均具有统计学意义(P<0.05); 在治疗后2 wk, 观察组患者的食欲不振、腹胀、餐后不适及症状总积分分别为3.35分±1.22分、3.52分±1.01分、1.59分±0.89分、8.46分±1.51分, 明显低于对照组的4.91分±0.93分、3.91分±1.01分、2.38分±0.37分、11.20分±1.52分, 差异均具有统计学意义(P<0.05, 表2)。

2.3 两组患者治疗后临床疗效的比较 经过治疗后, 观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组(91.25% vs 74.29%), 差异有统计学意义(P<0.05, 表3)。

3 讨论

慢性心功能不全在老年人群中十分常见, 是威胁老年

表 3 两组患者治疗后临床疗效的比较

分组	<i>n</i>	无效	有效	显效	治疗总有效率 (%)
对照组	70	18	19	33	74.29
观察组	80	7	23	50	91.25
<i>t</i> 值		7.736			
<i>P</i> 值		<0.05			

患者生命健康的难治疾病^[5,6]。在慢性心功能不全患者中,消化不良的发生率较高^[7],影响患者对食物、营养的摄取,降低生活质量,不利于原发疾病的治疗。在慢性心功能不全合并消化不良的原因上,一方面和心功能下降,引起胃肠静脉回流障碍,导致胃肠淤血,使胃肠功能下降而发生消化不良^[8];另一方面慢性心功能患者多需要长期口服多种药物,药物的副作用也会引起患者出现纳差、腹部不适等消化不良表现^[9,10]。据饶芳等^[11]报道,慢性心功能不全患者多存在焦虑、紧张、恐惧等不良情绪,会激活脑肠轴通路,对边缘系统和下丘脑间的动态平衡造成破坏,引起交感神经异常兴奋,导致胃肠运动障碍及消化液分泌减少,从而发生消化不良^[12]。

在该病的治疗上,除了给予常规强心、利尿等治疗改善胃肠淤血外,还应给予针对性药物治疗消化不良^[13]。本次研究中我们使用了伊托必利联合复方消化酶的治疗方案。伊托必利为新型的促胃肠动力药,不但能够抑制乙酰胆碱酯酶的活性,还具有多巴胺D2受体抑制的作用,可以刺激内源性乙酰胆碱的释放^[14],增加胃十二指肠排空、运动能力,还能够消除胃肠动力紊乱的作用^[15],因此能够改善患者食欲不振、腹胀、餐后不适等临床症状。而单一的促胃肠动力药往往取得的疗效有限,仍有部分患者得不到有效的治疗,临床症状无法缓解,因而需要通过联合其他药物进行治疗,我们选择了复方消化酶。复方消化酶包含胃蛋白酶、胰酶、胰脂酶、纤维素酶、木瓜蛋白酶、淀粉酶、熊去氧胆酸等各种消化酶,在胃底部、胃窦部和十二指肠等部位崩解发挥作用,胃肠内消化酶含量的增多,会促进蛋白质、脂肪、糖类及纤维素的消化,加速肠内食物的快速吸收^[16],还能够抑制肠腔内细菌分解、发酵,减少肠腔内气体的产生,从而减少腹胀等症状的发生^[17],该药在胰源性消化不良的治疗中已作为专家共识被推荐应用^[18],吴咏冬等^[19]通过多中心随机、双盲双模拟的对照研究发现,复方消化酶治疗消化不良疗效确切,对非胰源性消化不良有较好的治疗效果。本次研究中,我们给予观察组患者伊托必利联合复方消化酶的治疗方案,通过与单用伊托必利的对照组相

比,发现取得了较好的治疗效果。在治疗前,两组患者的食欲不振、腹胀、餐后不适及症状总积分无明显差异($P>0.05$);在治疗后1 wk,观察组患者的食欲不振、腹胀、餐后不适及症状总积分分别为5.33分 \pm 1.21分、4.28分 \pm 1.06分、2.55分 \pm 0.21分、12.16分 \pm 1.86分,明显低于对照组的6.76分 \pm 1.35分、5.22分 \pm 1.28分、3.39分 \pm 0.46分、15.37分 \pm 1.81分,差异均具有统计学意义($P<0.05$);在治疗后2 wk,观察组患者的食欲不振、腹胀、餐后不适及症状总积分分别为3.35分 \pm 1.22分、3.52分 \pm 1.01分、1.59分 \pm 0.89分、8.46分 \pm 1.51分,明显低于对照组的4.91分 \pm 0.93分、3.91分 \pm 1.01分、2.38分 \pm 0.37分、11.20分 \pm 1.52分,差异均具有统计学意义($P<0.05$);表明伊托必利联合复方消化酶能够显著改善患者消化不良的各种不适症状;我们进一步比较了两组患者的治疗总有效率,我们发现经过治疗后,观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组(91.25% vs 74.29%),差异有统计学意义($P<0.05$)。表明伊托必利联合复方消化酶的疗效显著、确切。

总之,在慢性心功能不全合并消化不良患者中给予伊托必利联合复方消化酶的方案,能够显著改善临床症状,提高临床疗效,推荐在临床应用。

文章亮点

实验背景

在心功能不全患者中,常因胃肠静脉回流障碍而引起胃肠黏膜淤血,影响胃肠功能。在慢性心功能不全合并消化不良的治疗上,多推荐给予促胃肠动力药治疗,中药制剂治疗该病也有一定的疗效,但上述方案疗效尚不确切,需要寻找更为有效的治疗方案。

实验动机

本研究主要探讨在心功能不全合并消化不良患者中,给予伊托必利联合复方消化酶的治疗方案,对其各症状评分及临床疗效的影响,以期临床提供参考资料。

实验目标

伊托必利联合复方消化酶的治疗方案,能否改善心功

能不全伴消化不良患者的各症状评分及临床疗效, 进而为临床用药提高参考。

实验方法

本研究通过对150例慢性心功能不全患者的临床资料进行回顾性分析, 对收集数据进行分析、比较、统计, 来证明伊托必利联合复方消化酶的治疗方案的价值。

实验结果

伊托必利联合复方消化酶的治疗方案, 能够改善心功能不全伴消化不良患者的各症状评分及临床疗效, 可以用于心功能不全患者伴消化不良患者的治疗。

实验结论

本研究发现复方消化酶用于心功能不全伴消化不良患者的治疗, 具有较高的临床价值。

展望前景

本研究对患者各临床症状评分可能有所偏倚, 双盲研究更为客观。未来研究的方向是更为合理的设计, 排除心功能改善而导致的消化不良改善, 未来研究的最佳方法是多中心、前瞻性、大样本的研究调查更具有说服力。

4 参考文献

- 1 陈海威, 张津津, 李娜, 王磊, 翟红霞, 夏云峰. 慢性心功能不全患者血浆铜蓝蛋白水平改变及其临床意义. 中华老年多器官疾病杂志 2017; 16: 33-37 [DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.01.008]
- 2 王晋丽. 消化道出血伴慢性心功能不全一例. 中华医学信息导报 2014; 29: 19 [DOI: 10.3760/j.issn.1000-8039.2014.04.017]
- 3 陈勇. 自拟畅中汤治疗老年急性非溃疡消化不良38例临床观察. 贵阳中医学院学报 2014; 36: 47-48 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1108.2014.01.0021]
- 4 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国消化不良的诊治指南(2007, 大连). 中华消化杂志 2007; 27: 832-834 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2007.12.011]
- 5 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. 中国功能性消化不良专家共识意见(2015年, 上海). 中华消化杂志 2016; 36: 217-229 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.04.001]

- 6 王明清. 复方阿嗝米特联合伊托必利治疗慢性心功能不全所致的消化不良. 武警医学 2012; 23: 499-501 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2012.06.014]
- 7 杨春华, 徐雯霞, 龚燕, 庞小芬. 老年多器官衰竭发病危险因素的临床分析. 中华老年多器官疾病杂志 2017; 16: 47-50 [DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.01.011]
- 8 张赞华, 王益斐, 李国法. 中医症状评分在慢性心功能不全急性加重期患者预后评价中的应用价值及死亡概率模型的建立. 中国中西医结合急救杂志 2017; 24: 469-472 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.006]
- 9 闫妍, 于彤彤, 孙兆青, 孙志军. 慢性心功能不全患者长期预后的性别差异. 中国循环杂志 2017; 32: 948-951 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.10.004]
- 10 郑晓人, 吴文昭, 刘南华, 欧阳爱桂, 高镇松, 王增珍. 不同亚型功能性消化不良患者的社会心理特征比较. 中华消化杂志 2017; 37: 607-611 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.09.007]
- 11 饶芳. 抑郁焦虑情绪与慢性心功能不全预后相关性的研究进展. 中西医结合心脑血管病杂志 2017; 15: 1724-1727 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.14.012]
- 12 武彦芳. 功能性消化不良患者焦虑状态的影响因素分析. 山东医药 2016; 56: 64-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.30.021]
- 13 陈锋文, 何宏梅, 吴斌, 卢毅. 功能性消化不良和神经精神心理因素的共病分析. 重庆医学 2016; 45: 3220-3222 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.23.018]
- 14 谭坤, 唐峰波. 伊托必利、兰索拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛治疗功能性消化不良. 泰山医学院学报 2017; 38: 937-938 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2017.08.037]
- 15 中华医学会老年医学分会, 《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人功能性消化不良诊治专家共识. 中华老年医学杂志 2015; 34: 698-705 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.07.002]
- 16 柯美云, 孙晓红, 钱家鸣, 邹多武, 许国铭, 赵卡冰, 程留芳. 复方消化酶治疗消化不良患者的疗效和安全性随机双盲安慰剂对照多中心临床试验. 中华消化杂志 2008; 28: 179-182 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2008.03.010]
- 17 Pace F, Negrini C, Wiklund I, Rossi C, Savarino V; Italian one investigators study group. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 349-356 [PMID: 16098002]
- 18 中华医学会老年医学分会. 老年人功能性消化不良诊治专家共识. 中华老年病研究电子杂志 2015; 2: 1-7 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2015.03.001]
- 19 吴咏冬, 张澍田, 于中麟, 谢鹏雁, 郝建宇, 王邦茂, 董雷, 王吉凌, 冯子坛. 复方消化酶片治疗消化不良的多中心研究. 中华医学杂志 2014; 94: 3326-3328 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.42.011]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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. 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*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 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^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 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>



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

