

# 世界华人消化杂志<sup>®</sup>

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2018 年 4 月 28 日 第 26 卷 第 12 期 (Volume 26 Number 12)**



**12/2018**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被美国《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。

## 述评

693 肠道梭菌在腹泻发生及治疗中的作用机理

郭艳芳, 舒兰, 谭周进

## 临床研究

700 Cys-C、β2-MG、Scr和BUN水平在预测慢加急性肝衰竭患者合并肝肾综合征中的价值

徐晓琳

707 FibroTouch<sup>®</sup>无创肝脏硬度测定值与血清标志物对慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估的相关性分析

冷雪君, 颜学兵

716 兰索拉唑四联疗法对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者的疗效及IFN-γ、IL-2、IL-12等炎症因子的影响

陈建霞, 王金鑫

## 临床实践

724 胃溃疡患者接受循证护理对生活及营养指标影响

罗春红, 章琦君

729 人性化护理模式联合情境体验式健康教育对胃癌根治术患者负性心理、治疗依从性及生活质量的影响

徐兰兰, 萧家芳, 徐萍萍

735 连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗重症急性胰腺炎的应用价值

梁英英, 黄兰芳, 王金英

742 卡培他滨+奥沙利铂同期放化疗在Ⅱ、Ⅲ期直肠癌根治术后的应用效果

俞根华, 张军, 张海兵, 陈永朝, 龚旭峰

748 美常安联合美沙拉嗪在UC患者中的应用效果及其对患者SOD、MDA、白细胞介素和TNF-α的影响

石晓红, 谈丰平, 江文华

<b>消 息</b>	699 《世界华人消化杂志》正文要求
	723 《世界华人消化杂志》外文字符标准
	741 《世界华人消化杂志》参考文献要求
	754 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**封面故事**

毛恩强, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师。现任上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科主任。长期从事内科、外科急危重病的临床与科研工作, 具有丰富临床经验, 倡导以脏器功能保护为核心的“救”与“治”的高度统一。尤其是在休克、重症胰腺炎等领域创立了众多新方法、新技术, 控制性液体复苏策略被国际指南采纳, 提出和建立的“重症胰腺炎强化治疗方案”已被广泛应用, 获得了显著成效。发表医学论著140余篇, 其中SCI收录30余篇。主持国家级、市级课题15余项。曾获得中华医学科技进步一等奖、教育部科学技术进步二等奖、上海科技进步一等奖等奖项。

**本期责任人**

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

**世界华人消化杂志****Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(旬刊)  
创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2018-04-28  
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>

**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: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

**出版**

百世登出版集团有限公司  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoftice@wjgnet.com](mailto:bpgoftice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

**制作**

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: 010-85381892  
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、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.

**EDITORIAL**

- 693 Role of intestinal *Clostridium* in pathogenesis and treatment of diarrhea

*Guo YF, Lan S, Tan ZJ*

**CLINICAL RESEARCH**

- 700 Value of cystatin C,  $\beta$ 2 macroglobulin, serum creatinine, and blood urea nitrogen in predicting hepatorenal syndrome in patients with acute-on-chronic liver failure

*Xu XL*

- 707 Correlation between non-invasive liver stiffness measured by FibroTouch and serum markers in evaluating fibrosis degree in patients with chronic hepatitis B

*Leng XJ, Yan XB*

- 716 Lansoprazole based quadruple therapy for treatment of patients with *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: Efficacy and impact on serum levels of interferon- $\gamma$ , interleukin-2, and interleukin-12

*Chen JX, Wang JX*

**CLINICAL PRACTICE**

- 724 Effect of evidence-based nursing on quality of life and nutritional indicators in patients with gastric ulcer

*Luo CH, Zhang QJ*

- 729 Effect of humanistic nursing combined with situational health education on negative psychology, treatment compliance, and quality of life in patients undergoing radical resection for gastric cancer

*Xu LL, Xiao JF, Xu PP*

- 735 Value of continuous blood purification combined with Qingyi Lidan granules in treatment of severe acute pancreatitis

*Liang YY, Huang LF, Wang JY*

- 742 Efficacy of concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine plus oxaliplatin after treatment of stage II/III rectal cancer

*Yu GH, Zhang J, Zhang HB, Chen YC, Gong XF*

- 748 *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* enteric-coated capsules combined with mesalazine for treatment of patients with ulcerative colitis: Efficacy and impact on serum levels of SOD, MDA, interleukins, and TNF- $\alpha$

*Shi XH, Tan FP, Jiang WH*

## Contents

World Chinese Journal of Digestology

Volume 26 Number 12 April 28, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, En-Qiang Mao, Professor, Chief Physician, Department of Emergency, Affiliated Ruijin Hospital to School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Ruijin 2nd Road, No.197, Shanghai 200025, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** April 28, 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: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

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

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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



# 肠道梭菌在腹泻发生及治疗中的作用机理

郭艳芳, 舒 兰, 谭周进

郭艳芳, 舒兰, 湖南中医药大学第一附属医院 湖南省长沙市 410007

谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生态学的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81173214.

作者贡献分布: 本文由郭艳芳完成写作; 舒兰教授与谭周进教授审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. [tanzhjin@sohu.com](mailto:tanzhjin@sohu.com)  
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2018-03-17

修回日期: 2018-04-06

接受日期: 2018-04-13

在线出版日期: 2018-04-28

## Role of intestinal *Clostridium* in pathogenesis and treatment of diarrhea

Yan-Fang Guo, Lan Shu, Zhou-Jin Tan

Yan-Fang Guo, Lan Shu, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173214.

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. [tanzhjin@sohu.com](mailto:tanzhjin@sohu.com)

Received: 2018-03-17

Revised: 2018-04-06

Accepted: 2018-04-13

Published online: 2018-04-28

## Abstract

*Clostridium* is a group of facultative anaerobic bacteria in the intestinal tract and is closely related to many diseases. By producing toxins and gas, *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* can induce diarrhea. *Clostridium butyricum*, *Faecalibacterium prausnitzii* and other probiotics, *Clostridium* toxin vaccine, antibiotics, fecal bacteria transplantation, and other means are the main methods which are clinically used to inhibit the proliferation of harmful *Clostridium* and restore the balance of intestinal flora. In this paper, we will review the role of intestinal *Clostridium* in the pathogenesis and treatment of diarrhea to promote the exploration of new therapeutic methods for diarrhea caused by intestinal *Clostridium* infection.

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

Key Words: *Clostridium difficile*; *Clostridium perfringens*; *Clostridium butyricum*; *Faecalibacterium prausnitzii*; Diarrhea

Guo YF, Lan S, Tan ZJ. Role of intestinal *Clostridium* in pathogenesis and treatment of diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 693-699 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/693.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.693>

## 摘要

梭菌是肠道一大类兼性厌氧细菌,与许多疾病息息相关. 其中艰难梭菌和产气荚膜梭菌主要通过产生毒素和气体诱发腹泻. 临床主要通过酪酸梭菌、普拉梭菌等益生菌、梭菌疫苗、抗生素以及粪菌移植等手段抑制有害梭菌的增殖,恢复肠道菌群平衡治疗梭菌感染性腹泻. 本文主要阐述肠道梭菌对腹泻机理的影响和治疗作用,为探索肠道梭菌感染性腹泻的治疗提供研究思路.

关键词: 艰难梭菌; 产气荚膜梭菌; 酪酸梭菌; 普拉梭菌; 腹泻

**核心提要:** 肠道梭菌感染性腹泻主要是由于各种病因破坏机体肠道内的菌群平衡, 使得艰难梭菌和产气荚膜梭菌大量繁殖, 产生毒素或气体, 刺激肠道发生腹泻。酪酸梭菌、普拉梭菌等益生菌、梭菌疫苗、抗生素和粪菌移植对该类腹泻有一定疗效。

郭艳芳, 舒兰, 谭周进. 肠道梭菌在腹泻发生及治疗中的作用机理. 世界华人消化杂志 2018; 26(12): 693–699 URL: <http://www.wjnet.com/1009-3079/full/v26/i12/693.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.693>

## 0 引言

腹泻是由多种病因导致的每天大便次数大于3次、粪质清稀或如水样的疾病。正常情况下, 因年龄或饮食差异引起的大便次数增多, 但粪质正常不视为腹泻, 比如, 母乳喂养的婴儿每天排多次黄色软糊便; 粗纤维进食过多的人群每天解多次黄绿色便属于人体正常生理现象。我国根据腹泻病程的时间长短, 可分为急性腹泻(小于2 wk); 迁延性腹泻(2 wk-2 mo); 慢性腹泻(大于2 mo)。国外以2 wk病程为界将腹泻分为急性腹泻和慢性腹泻, 其慢性腹泻相当于我国的迁延性、慢性腹泻。急性腹泻常见的病因包括感染、饮食不慎、药物损害。慢性腹泻的病因主要包括感染、过敏因素、乳糖不耐受以及炎症性肠病等<sup>[1]</sup>。

梭菌(*Clostridium*)是肠道内一大类正常的兼性厌氧细菌, 属于厚壁菌门, 能产生芽孢。根据对人体的作用可分为有益梭菌和有害梭菌两大类。有益梭菌主要包括酪酸梭菌、普拉梭菌等, 它们通过维持肠道厌氧环境, 抑制炎症因子分泌, 保护肠黏膜屏障, 维持肠道菌群平衡防治腹泻。目前除艰难梭菌和产气荚膜梭菌外, 其他有害梭菌与腹泻的相关性研究报道尚未发现, 但有研究者提出其他部位的梭菌感染或能增加肠道有害梭菌的易感性, 引起肠道炎症导致腹泻<sup>[2]</sup>。这种观点有利于将目前研究发现导致腹泻的艰难梭菌和产气荚膜梭菌与其他有害梭菌相联系, 或有助于深层次探索肠道梭菌与腹泻发生的内在机理, 促进梭菌感染性腹泻的药理研究。

## 1 西医对腹泻发生的认识

根据发病机理可将腹泻分为五类: 渗透性腹泻、渗出性腹泻、分泌性腹泻、动力性腹泻、混合性腹泻。渗

透性腹泻的发病机理在于肠腔渗透压大于血浆渗透压。渗出性腹泻主要是由于肠黏膜炎症所致。肠黏膜炎症一方面会增加肠道渗透压, 另一方面会刺激分泌前列腺素, 促进肠动力, 加重腹泻。分泌性腹泻是由于黏膜隐窝细胞的分泌功能超过肠绒毛面上皮细胞的吸收能力, 肠黏膜隐窝细胞中的第二信使如环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)、钙离子等增加是诱导黏膜分泌的重要环节。动力性腹泻是由于肠蠕动过快, 肠道内容物快速通过肠腔, 肠黏膜未能及时消化吸收所致。腹泻发病机制联系紧密, 常相互作用导致腹泻加重, 称之为混合性腹泻。肠道梭菌所致腹泻与肠道黏膜炎症以及肠道黏膜分泌功能密切相关。

## 2 肠道梭菌引起腹泻的机理

2.1 艰难梭菌感染的高危因素 艰难梭菌为革兰氏阳性专性厌氧菌, 是最常见的院内感染, 与20%的抗生素相关性腹泻密切相关<sup>[3-5]</sup>。正常生理情况下肠道菌群处于拮抗状态, 肠道内有益菌能抑制艰难梭菌的过度生长, 并降解其产生的毒素, 从而维持肠道正常生理功能。最初认为克林霉素、头孢菌素和青霉素的使用是导致艰难梭菌感染性腹泻的主要原因, 因艰难梭菌对这三种抗生素具有较强的耐药性, 使用后易导致肠道有益菌减少, 艰难梭菌大量增殖。其后发现灌肠、鼻胃管、胃肠手术和抗蠕动药物是艰难梭菌感染的高风险因素, 研究认为这些高风险因素的共同特征在于干扰肠道正常菌群产生机体屏障保护机制<sup>[6]</sup>。艰难梭菌感染的高危因素发病机制还有望进一步探讨。

2.2 艰难梭菌引起腹泻的机理 艰难梭菌主要通过产生毒素A、毒素B、二元毒素致病, 造成腹泻或伪膜性结肠炎。毒素A是艰难梭菌产生的主要的毒力因子之一, 由tcdA基因编码, 为大分子肠毒素, 能趋化白细胞, 通过与肠黏膜刷状缘细胞上毒素受体结合, 改变细胞肌动蛋白骨架, 激活黏膜上皮细胞的cAMP系统导致水盐分泌增加, 造成分泌性腹泻, 甚至引起黏膜出血, 肠壁炎症渗出。毒素B由tcdB基因编码, 其细胞毒性是毒素A的1000倍, 通过直接损伤肠壁细胞, 造成肠壁细胞凋亡、变性、坏死和脱落, 并引发炎症反应使得纤维素、黏蛋白渗出形成伪膜, 引起渗出性腹泻。既往认为毒素B需在毒素A在损伤肠黏膜后致病, 随着研究发现在毒素A为阴性的患者中, 毒素B为阳性, 证实毒素B也可单独致病。二元毒素(*clostridium difficile* toxin, CDT), 是较毒素A和毒素B毒力更强的毒素, 由CDT基因编码。主要通过破坏细胞骨架以及增强毒素A和毒素B的作用致病。二元毒素为阳性的菌株绝大多数都产生毒素A和毒素

B, 但有2%的菌株只产生二元毒素, 而不产生毒素A和毒素B, 该发现可能提示二元毒素也可单独致病。2003年在欧洲和北美发现的"高毒素"新菌株: 027/BI/NAP1和PCR-078, 可以产生毒力更强的毒素A和毒素B和二元毒素。人和动物肠道中艰难梭菌078型的基因序列高度一致, 也就是说人和动物感染的艰难梭菌078型可能存在种族壁垒, 艰难梭菌078型的传播更为便利, 这使艰难梭菌性腹泻的复发率和病死率明显上升<sup>[7-9]</sup>。艰难梭菌毒素基因致病性决定区包括tcdA、tcdB、tcdC、tcdD及tcdE, 其中tcdC基因的下调或缺陷与tcdA、tcdB及CDT基因的升高呈负相关<sup>[10]</sup>, 从艰难梭菌毒素致病性决定区基因深入探索, 或能为治疗艰难梭菌的药物研究提供新思路。

### 2.3 产气荚膜梭菌引起腹泻的机理

**2.3.1 毒素:** 产气荚膜梭菌是一类革兰氏阳性有芽胞的厌氧性梭菌, 主要分布于土壤、污水、食物、人畜粪便及肠道中。产气荚膜梭菌可产生17种毒素<sup>[11,12]</sup>。主要依据α(CPA)、β(CPB)、Σ(ETX)和ι(ITX)四种毒素将产气荚膜梭菌分为A, B, C, D和E五种类型, 不同类型的产气荚膜梭菌会产生一种或多种毒素导致不同的疾病<sup>[13,14]</sup>。其中, 产气荚膜梭菌肠毒素(CPE)和β毒素与胃肠道疾病密切相关, 是引起胃肠道疾病的主要毒素。CPE主要由A型产气荚膜梭菌产生, 对消化酶不敏感, 但是对热和酸碱度均非常敏感, 60℃加热10min以上即可破坏, 在pH 4.0以下则变性失活, 在胃液中会被充分破坏, 因此一般不会造成食物中毒引起腹泻, 但一次性食入大量的产气荚膜梭菌芽孢, 则能够于小肠中形成繁殖体, 芽孢破坏后释放肠毒素, 从而造成食物中毒引发腹泻<sup>[15]</sup>。同时, CPE具有细胞毒性, 可与真核细胞蛋白结合形成大的复合物导致细胞膜形成小孔, 从而改变了胞膜的通透性, 造成小分子的流失, 引起胶质渗透的平衡破坏和上皮细胞的死亡。CPE在小肠内也诱导大量的上皮细胞脱落和纤毛缩短, 各种组织病理学损伤会造成水电解质失衡改变, 进而引起腹泻的症状。实验研究表明采用CPE特异性抗体能够使A型产气荚膜梭菌引起的食物中毒症状消除, 与大量流行病学研究表明的CPE毒素是A型产气荚膜梭菌引起食物中毒性腹泻和呕吐的重要原因之一相符合<sup>[16]</sup>。β毒素主要由产气荚膜梭菌B型和C型菌株产生, 可分为β1毒素和β2毒素, 具有细胞毒性和致死性, 可引起人和动物的坏死性肠炎, 但具体机制尚未明确。有实验研究表明β1毒素可以在人脐静脉内皮细胞形成多聚复合体, 这是一种形成孔道的毒素特征, 花生四烯酸和肌醇可从中释放引发炎症反应。β2毒素是近年确认的由C型产气荚膜梭菌产生的一种新的毒素。β2毒素细胞毒性较β1毒

素低, 该毒素引起坏死性肠炎的发病机制、受损部位以及临床特征都和β1毒素类似, 但β2毒素与β1毒素没有明显的氨基酸序列的同源性, 免疫相关性也较差。深入研究产气荚膜梭菌的毒素类型, 有利于为产气荚膜梭菌腹泻的预防以及特异性治疗提供依据。

**2.3.2 产气:** 由于肠道是一个相对厌氧的环境, 厌氧菌是肠道的主要组成部分, 兼性厌氧或者好氧菌占少数。一般来说, 厌氧细菌能在肠道内生长并占据优势, 而好氧细菌在肠道内生长需有氧气支持, 在氧气含量降低的环境生长会受到抑制。有研究表明, 在氧气充足情况下, 兼性厌氧的地衣芽孢杆菌和好氧的枯草芽孢杆菌生长旺盛, 严格厌氧的丁酸梭菌几乎不生长, 该研究对肠道细菌的厌氧程度及生长程度的相关性做出了较好的对比<sup>[17]</sup>。产气荚膜梭菌虽属厌氧性细菌, 但对厌氧程度的要求并不太严, 甚至在EH = 200-250 mv的环境内也能生长, 其次产气荚膜梭菌糖发酵能力强, 从而产酸产气。在一定致病条件下, 产气荚膜梭菌发酵产酸产气的特性会破坏肠道厌氧环境, 使得肠道有益菌大量减少, 有害菌增殖发生腹泻。

研究显示, 由于硝酸盐在酸性环境中是呈强氧化性, 肠道致病的肠杆菌科细菌, 比如: 大肠杆菌、沙门氏菌等, 主要通过利用硝酸盐和氧气进行有氧呼吸, 肠道厌氧环境受到严重破坏, 进一步损伤肠道有益菌, 加重肠道炎症。许多肠道厌氧微生物, 比如: 厚壁菌门、拟杆菌门则主要是通过产生丁酸盐来限制硝酸盐和氧气的产生, 从而避免有氧呼吸的肠杆菌科细菌的过度繁殖<sup>[18-20]</sup>。据最近研究报道, 正常生理情况下, 肠道微生物与宿主之间形成共生关系, 共同形成免疫屏障防御病原体的入侵, 帮助胃肠道消化食物, 产生维生素、丁酸盐等有益物质。丁酸盐的产生主要来源于肠道丁酸盐产生菌分解膳食纤维, 并通过丁酸盐关键的过氧化物酶体增殖激活受体-γ(peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPAR-γ)通路<sup>[21]</sup>抑制了肠道细胞中硝酸盐的编码基因诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达, 减少了iNOS和硝酸盐的产生。如果膳食纤维缺乏或摄入不足, 不仅会减少丁酸盐的产生, 肠道微生物也会以宿主的肠道黏液为营养来源, 产生分解肠道黏液的酶侵蚀肠道黏膜屏障, 使得肠道黏膜变薄, 降低黏膜的屏障作用, 增加病原体的易感性<sup>[22]</sup>。产气荚膜梭菌产气的机制尚未明确, 加之抗生素不能区分有益菌和有害菌, 对肠道微生态失衡疾病的治疗并非最佳选择, 若能从产气荚膜梭菌产气产酸的条件和机制出发, 探索肠道有益菌通过何种相应机制有效抑制其产气产酸, 或能有效促进精准微生物的发展, 为精准医学治

疗方案提供思路.

### 3 肠道有益梭菌治疗腹泻的机理

现已发现的肠道有益梭菌主要有: 酪酸梭菌、普拉梭菌、耳蜗形梭菌(*Clostridium cocleatum*)、*Clostridium nexile*、*Clostridium saccharogumia*等, 它们多种方式促进肠道健康. 其中酪酸梭菌和普拉梭菌与腹泻密切相关, 并通过多种方式维持肠道微生态平衡.

**3.1 酪酸梭菌治疗腹泻的机理** 酪酸梭菌治疗腹泻的机制主要包括抑制病原菌、促进有益菌的生长, 保护肠道黏膜, 抑制炎症. Kuroiwa等<sup>[23]</sup>人发现, 酪酸梭菌与致病菌混合培养时, 对霍乱弧菌、嗜水气单胞菌、弗氏志贺菌有明显的抑制作用. 还能促进双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌等益生菌的生长, 抑制产胺和氨的腐败梭菌的生长减少其对肠道的损害. 酪酸梭菌产物包括丁酸盐、乙酸等短链脂肪酸, 丁酸盐不仅能抑制有害菌利用硝酸盐产气产酸, 还能促进肠道粘膜层中的黏蛋白分泌保护肠黏膜. Sakata T等<sup>[24]</sup>人近10年的连续研究发现, 丁酸盐、乙酸等短链脂肪酸既促进小鼠空肠的上皮细胞繁殖, 也刺激其回肠的上皮细胞繁殖; 2002年, 他们用短链脂肪酸滴注法, 进一步证实丁酸不仅促进大肠和小肠上皮细胞繁殖, 而且具有修复肠道黏膜的功能. 核转录因子KB(nuclear factor-kappa B, NF-**kB**)是一种广泛存在于真核细胞内, 能将信息从胞浆传至胞核引起炎症反应的重要转录因子. 静息状态下, 抑制蛋白IkB与NF-**kB**结合在细胞质中, 当细胞受到刺激后, 抑制蛋白IkB与NF-**kB**解离下来, NF-**kB**进入细胞核, 迅速诱导靶基因的转录引发炎症反应. Segain等<sup>[25]</sup>发现丁酸能够通过抑制IkB的降解抑制炎症反应. Hanauer<sup>[26]</sup>认为益生菌抑制NF-**kB**途径抗炎的过程包括多步反应, 关键性反应包括: 抑制IkB降解、阻断多聚遍在蛋白化IkB、抑制NF-**kB**进入细胞核、抑制促炎症因子的基因表达. 我们相信益生菌调节机体免疫, 抑制机体具有复杂网络机制的炎症反应不仅仅是通过NF-**kB**这一信号通道, 益生菌特异性启动机体抑制炎症反应, 维持肠道稳态, 促进宿主健康这一机理值得深入探索.

由于艰难梭菌感染性腹泻发病根源在于肠道乳酸菌、双歧杆菌等有益菌减少, 有害菌增殖, 临幊上常采用补充益生菌的方式治疗轻度艰难梭菌感染性腹泻, 比如酪酸梭菌二联活菌胶囊(常乐康)<sup>[27-29]</sup>. 有研究发现使用益生菌治疗艰难梭菌感染性腹泻有助于改善腹泻症状和降低复发率<sup>[30]</sup>; 益生元则通过胃液屏障后被肠道有益菌利用促进肠道代谢; 合生元由益生菌和益生元共同组成, 一方面能补充肠道有益菌, 另一方面能促进肠

道有益菌的定植<sup>[31]</sup>. 研究表明, 合生元能有效减少促炎细胞因子, 增加自然杀伤细胞, 从而降低艰难梭菌感染性腹泻的发病率<sup>[32]</sup>. 随着益生菌在临幊的广泛应用, 有益梭菌的抗炎、抑菌等研究应用也不断深入, 大量研究表明酪酸梭菌在治疗抗生素相关性和肺炎继发性腹泻、溃疡性结肠炎、肠易激综合症等均有较好的疗效<sup>[33,34]</sup>. 此外部分研究将有益梭菌用于肠易激综合征、结直肠癌、溃疡性结肠炎、克罗恩病的鉴别诊断<sup>[35]</sup>. 有益肠道梭菌不仅能改善机体生理功能, 对维持肠道菌群的平衡, 改善胃肠道疾病意义重大.

**3.2 普拉梭菌治疗腹泻的机理** 普拉梭菌属厚壁菌门, 是人类肠道菌群中重要的厌氧菌, 其减少会导致肠道黏膜屏障作用和抗炎功能等减弱. 研究发现在炎症性肠病、肠易激综合征、克罗恩病等以腹泻为临幊表现的肠道疾病中, 患者的普拉梭菌数量较健康人群明显降低. 目前研究发现普拉梭菌对肠黏膜屏障的保护和抗炎具有重要意义. 肠道紧密连接蛋白(tight junction, TJ)是构成肠道黏膜机械屏障的重要结构之一, 普拉梭菌能上调TJ蛋白有效修复肠道黏膜. 普拉梭菌还能直接抑制Th17细胞的产生, 从而直接抑制Th17 / IL-17通路, 产生抗炎作用<sup>[36]</sup>. 丁酸盐作为普拉梭菌的产物之一, 既可以为肠上皮细胞提供能量, 增加紧密蛋白的合成增强肠道黏膜的保护作用, 也可以通过分泌15 kD蛋白等方式抑制NF-**kB**的降解减轻肠道炎症反应<sup>[37]</sup>. 深入探索普拉梭菌通过何种机制维护肠道正常机能防治腹泻, 能为腹泻的诊疗提供思路, 推进相关药物的研发.

**3.3 其他治疗方法** 肠道有益梭菌治疗肠道梭菌感染性腹泻主要着重于研发益生菌之类药品以调节肠道菌群平衡, 有害梭菌则主要着眼于疫苗的研制. 此外, 抗生素和菌群移植治疗肠道梭菌感染性腹泻都有一定疗效.

近20年肠道梭菌感染性腹泻治疗的研究主要集中 在梭菌疫苗的开发, 接种疫苗也是针对梭菌感染的最佳解决方案之一<sup>[38]</sup>. 尽管研究已经鉴定了许多梭菌疫苗, 比如: 毒素A和毒素B疫苗、S-层蛋白疫苗、细胞壁蛋白Cwp66疫苗、蛋白酶蛋白Cwp84疫苗、鞭毛蛋白FliC和鞭毛帽蛋白FliD疫苗、细胞壁磷脂多糖PS-I 和PS-II疫苗等<sup>[39]</sup>, 但目前疫苗都处于研发阶段, 并没有可直接用于人体的疫苗. 有研究者将梭菌疫苗用于复发性艰难梭菌感染性腹泻的患者中, 发现患者对疫苗具有良好的耐受性和免疫原性, 但由于研究人群样本过少, 该结论还必须在更大规模的随机对照试验中进行验证<sup>[40]</sup>.

目前临幊治疗艰难梭菌感染性腹泻的一线药物是甲硝唑和万古霉素, 但临幊及实验研究都发现, 即使接受甲硝唑或万古霉素抗生素治疗, 仍有20%-40%的复

发率<sup>[41,42]</sup>. 2011年5月27日非达霉素(Fidaxomicin, 商品名Dificid)被美国FDA批准作为艰难梭菌感染性腹泻的治疗新药, 非达霉素为大环内酯类抗生素, 属于窄谱抗菌药物, 对大部分梭菌属菌有明显抑制作用, 药物相互作用少, 粪便排泄率更高, 复发率更低<sup>[43,44]</sup>.

粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)是指将健康人粪便中分离的菌群、病毒等多种微生物及其代谢产物等, 通过鼻胃管、十二指肠管、胃镜和结肠镜等技术注入到患者肠道, 以重建肠道菌群平衡, 修复肠黏膜屏障, 控制炎症反应, 调节机体免疫的方法<sup>[45,46]</sup>. 2013年美国临床医学指南推荐FMT可作为复发性艰难梭菌感染的治疗方案<sup>[47]</sup>. 2015年美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, AGA)指南推荐, 明确制定了FMT应用于复发性艰难梭菌感染的指征:(1)至少3次的轻度或中度艰难梭菌感染发作, 对6~8 wk的万古霉素(无论有无合并使用其他抗生素)减量治疗无反应; (2)至少2次因艰难梭菌感染发作而住院, 并且有着相当的发病率; (3)对于至少1 wk的标准治疗(万古霉素或非达霉素)无反应的中度艰难梭菌感染; (4)对于48 h标准治疗无反应的重度(甚至爆发性)艰难梭菌感染. Cammarota报告的500余例显示FMT起效迅速, 治愈率接近90%, 几乎无重大不良事件发生, 且通过下消化道治疗有效率高于上消化治疗<sup>[48]</sup>. Youngster等<sup>[49,50]</sup>人采用口服粪菌液的方法治疗艰难梭菌感染的有效率约为90%, 但他们发现不同给药途径有效率无明显差异. FMT治疗复发型艰难梭菌感染的高有效率为人类通过改变肠道菌群来治疗疾病的想法提供了证据, 也证实了肠道菌群在多种疾病中的重要性.

#### 4 展望

许多研究者在肠道梭菌对腹泻的影响机制方面已经做了许多工作, 但仍没有较好的防控手段. 目前临幊上, 甲硝唑和万古霉素对艰难梭菌感染性腹泻的治疗有较高的复发率, 易引发新一轮肠道菌群失调. 益生菌或合生元也仅对轻度梭菌感染性腹泻的患者有效. 疫苗的研发成为防治梭菌性腹泻的集中方向, 但研发周期长、成本高、病原菌易扩散、疫苗种类多等是限制梭菌疫苗研发并亟待解决的问题. 虽然FMT短期的不良反应或并发症目前鲜有报道, 但其安全性、远期预后目前还未完全明确. 若从特定菌株或菌群的移植进行精准治疗入手, 或能逐步完善FMT的安全性和规范, 为全粪菌移植提供借鉴, 指导治疗肠道梭菌感染性腹泻药物的研发.

#### 5 参考文献

1 王珺, 刘泉波. 儿童慢性腹泻病因分析. 中国微生态学杂志

- 2011; 23: 1008-1010 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2011.11.030]
- 2 Brook I. Clostridial Infections in Children: Spectrum and Management. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17: 47 [PMID: 26431956 DOI: 10.1007/s11908-015-0503-8]
- 3 Heimann SM, Cruz Aguilar MR, Mellinghof S, Vehreschild MJGT. Economic burden and cost-effective management of Clostridium difficile infections. *Med Mal Infect* 2018; 48: 23-29 [PMID: 29336929 DOI: 10.1016/j.medmal.2017.10.010]
- 4 Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated Clostridium difficile Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 387-390 [PMID: 21460491 DOI: 10.1086/659156]
- 5 Zilberman MD, Shorr AF, Kollef MH. Growth and geographic variation in hospitalizations with resistant infections, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1756-1758 [PMID: 18976563 DOI: 10.3201/eid1411.080337]
- 6 Gerding DN, Muto CA, Owens Jr RC. Treatment of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S32-S42 [DOI: 10.1086/521860]
- 7 O'Donoghue C, Kyne L. Update on Clostridium difficile infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 38-47 [PMID: 21099432 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283411634]
- 8 Bakker D, Corver J, Harmanus C, Goorhuis A, Keessen EC, Fawley WN, Wilcox MH, Kuijper EJ. Relatedness of human and animal Clostridium difficile PCR ribotype 078 isolates determined on the basis of multilocus variable-number tandem-repeat analysis and tetracycline resistance. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3744-3749 [PMID: 20686080 DOI: 10.1128/JCM.01171-10]
- 9 Baldan R, Cavallero P, Tuscano A, Parlato C, Fossati L, Moro M, Serra R, Cirillo DM. First report of hypervirulent strains polymerase chain reaction ribotypes 027 and 078 causing severe Clostridium difficile infection in Italy. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 126-127 [PMID: 20001530 DOI: 10.1086/649011]
- 10 Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, René P, Monczak Y, Dascal A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353: 2442-2449 [PMID: 16322602 DOI: 10.1056/NEJMoa051639]
- 11 Li J, Adams V, Bannam TL, Miyamoto K, Garcia JP, Uzal FA, Rood JI, McClane BA. Toxin plasmids of *Clostridium perfringens*. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013; 77: 208-233 [PMID: 23699255 DOI: 10.1128/MMBR.00062-12]
- 12 Uzal FA, Freedman JC, Shrestha A, Theoret JR, Garcia J, Awad MM, Adams V, Moore RJ, Rood JI, McClane BA. Towards an understanding of the role of *Clostridium perfringens* toxins in human and animal disease. *Future Microbiol* 2014; 9: 361-377 [PMID: 24762309 DOI: 10.2217/fmb.13.168]
- 13 Uzal FA, McClane BA, Cheung JK, Theoret J, Garcia JP, Moore RJ, Rood JI. Animal models to study the pathogenesis of human and animal *Clostridium perfringens* infections. *Vet Microbiol* 2015; 179: 23-33 [PMID: 25770894 DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.02.013]
- 14 Nagahama M, Hayashi S, Morimitsu S, Sakurai J. Biological activities and pore formation of *Clostridium perfringens* beta toxin in HL 60 cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 36934-36941 [PMID: 12851396 DOI: 10.1074/jbc.M306562200]
- 15 Lindström M, Heikinheimo A, Lahti P, Korkeala H. Novel insights into the epidemiology of *Clostridium perfringens* type A food poisoning. *Food Microbiol* 2011; 28: 192-198 [PMID: 21315973 DOI: 10.1016/j.fm.2010.03.020]
- 16 Su WJ, Bourlioux P, Bournaud M, Besnier MO, Fourniat J.

- Evaluation of an experimental animal model allowing the study of the cecal microflora in the hamster, antagonistic to clostridium difficile. *Ann Inst Pasteur Microbiol* (1985) 1986; 137A: 89-96 [PMID: 3674782]
- 吴红照, 范小燕, 周海丽. 不同好氧特性益生菌在有氧和无氧条件下的增殖. 饲料研究 2011; (6): 30-32 [DOI: 10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2011.06.010]
- Spees AM, Wangdi T, Lopez CA, Kingsbury DD, Xavier MN, Winter SE, Tsolis RM, Bäumler AJ. Streptomycin-induced inflammation enhances Escherichia coli gut colonization through nitrate respiration. *MBio* 2013; 4 [PMID: 23820397 DOI: 10.1128/mBio.00430-13]
- Rivera-Chávez F, Zhang LF, Faber F, Lopez CA, Byndloss MX, Olsan EE, Xu G, Velazquez EM, Lebrilla CB, Winter SE, Bäumler AJ. Depletion of Butyrate-Producing Clostridia from the Gut Microbiota Drives an Aerobic Luminal Expansion of Salmonella. *Cell Host Microbe* 2016; 19: 443-454 [PMID: 27078066 DOI: 10.1016/j.chom.2016.03.004]
- Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao Y, Litvak Y, Lopez CA, Xu G, Napoli E, Giulivi C, Tsolis RM, Revzin A, Lebrilla CB, Bäumler AJ. Microbiota-activated PPAR- $\gamma$  signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science* 2017; 357: 570-575 [PMID: 28798125 DOI: 10.1126/science.]
- Alex S, Lange K, Amolo T, Grinstead JS, Haakonsson AK, Szalowska E, Koppen A, Mudde K, Haenen D, Al-Lahham S, Roelofsen H, Houtman R, van der Burg B, Mandrup S, Bonvin AM, Kalkhoven E, Müller M, Hooiveld GJ, Kersten S. Short-chain fatty acids stimulate angiopoietin-like 4 synthesis in human colon adenocarcinoma cells by activating peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Mol Cell Biol* 2013; 33: 1303-1316 [PMID: 23339868 DOI: 10.1128/MCB.00858-12]
- Richards JL, Yap YA, McLeod KH, Mackay CR, Mariño E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunol* 2016; 5: 29 [DOI: 10.1038/cti.2016.29]
- Kuroiwa T, Iwanaga M, Kobari K, Higashionna A, Kinjyo F, Saito A. Preventive effect of Clostridium butyricum M588 against the proliferation of Clostridium difficile during antimicrobial therapy. *Kansenshogaku Zasshi* 1990; 64: 1425-1432 [PMID: 2286785 DOI: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.64.1425]
- Sakata T. Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation of isolated and denervated jejunal segment of the rat. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 886-890 [PMID: 2552569 DOI: 10.3109/00365528909089230]
- Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, Ferrier L, Bonnet C, Blottière HM, Galmiche JP. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 397-403 [PMID: 10940278 DOI: 10.1136/gut.47.3.397]
- Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1: S3-S9 [PMID: 16378007 DOI: 10.1097/01.MIB.0000195385.19268.68]
- Kao FY. A case of Clostridium difficile-Associate Diarrhea post treatment with probiotics. 中国营养学会. 第五届两岸四地营养改善学术会议资料汇编, 2016: 1
- Rueedi G. Cadazolid: A New Antibiotic for the Treatment of Clostridium difficile-Associated Diarrhea. 第十一届国际新药发明科技年会; 2013-11-13/16; 中国医药生物技术协会、海口市人民政府、国家外国专家局国外人才信息研究中心, 2013: 1
- 刘又嘉, 贺璐, 郭艳芳, 谭周进. 肠道梭菌的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2007-2014 [DOI: 10.11569/wcjd.v25. i22.2007]
- Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ. Gram-positive pathogens. *ASM Press, Am Soc Microbiol* 2000; 551-562
- 姜良铎, 赵长琦(主编). 中医药与微生态学. 北京: 化学工业出版社, 2008
- Bäuerl C, Selma-Royo M, Mera-Balseca AG, Collado MC, Perez-Martinez G. Gut Microbiota in Elderly's Health. *Handbook Immuno:Basic Und Clin Implications* 2017; 1-32 [DOI: 10.1007/978-3-319-64597-1\_163-1]
- 王月娥. 酶酸梭菌活菌胶囊治疗小儿腹泻52例疗效观察. 山西医药杂志 2013; 42: 678-679 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2013.06.047]
- Gilbert RM. Dietary caffeine and alcohol consumption by rats. *J Stud Alcohol* 1976; 37: 11-18 [PMID: 2809 DOI: 10.15288/jsa.1976.37.11]
- Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J* 2017; 11: 841-852 [PMID: 28045459 DOI: 10.1038/ismej.2016.176]
- Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, Miquel S, Carlier L, Bermúdez-Humarán LG, Pigneur B, Lequin O, Kharrat P, Thomas G, Rainteau D, Aubry C, Breyner N, Afonso C, Lavielle S, Grill JP, Chassaing G, Chatel JM, Trugnan G, Xavier R, Langella P, Sokol H, Seksik P. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016; 65: 415-425 [PMID: 26045134 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307649]
- Zhang M, Qiu X, Zhang H, Yang X, Hong N, Yang Y, Chen H, Yu C. Faecalibacterium prausnitzii inhibits interleukin-17 to ameliorate colorectal colitis in rats. *PLoS One* 2014; 9: e109146 [PMID: 25275569 DOI: 10.1371/journal.pone.0109146]
- Hussack G, Arbab-Ghahroudi M, van Faassen H, Songer JG, Ng KK, MacKenzie R, Tanha J. Neutralization of Clostridium difficile toxin A with single-domain antibodies targeting the cell receptor binding domain. *J Biol Chem* 2011; 286: 8961-8976 [PMID: 21216961 DOI: 10.1074/jbc.M110.198754]
- Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, Nichol G, Thomas WD Jr, Leney M, Sloan S, Hay CA, Ambrosino DM. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. *N Engl J Med* 2010; 362: 197-205 [PMID: 20089970 DOI: 10.1056/NEJMoa0907635]
- Sougioultsis S, Kyne L, Drudy D, Keates S, Maroo S, Pothoulakis C, Giannasca PJ, Lee CK, Warny M, Monath TP, Kelly CP. Clostridium difficile toxoid vaccine in recurrent C. difficile-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005; 128: 764-770 [PMID: 15765411 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.004]
- Ananthakrishnan AN. Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 17-26 [PMID: 21119612 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.190]
- Pochapin M. The effect of probiotics on Clostridium difficile diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S11-S13 [PMID: 10634221 DOI: 10.1016/S0002-9270(99)00809-6]
- Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S; OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-289 [PMID: 22321770 DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70374-7]
- 肖宇博, 于锋. 艰难梭菌感染的治疗新药—非达霉素. 药学与临床研究 2012; 20: 419-424 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7806.2012.05.009]
- Mattner J, Schmidt F, Siegmund B. Faecal microbiota transplantation-A clinical view. *Int J Med Microbiol* 2016; 306:

- 310-315 [PMID: 26924753 DOI: 10.1016/j.ijmm.2016.02.003]
- 46 Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat R Gastroen Hepatol* 2012; 9: 88 [DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244]
- 47 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-498; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]
- 48 Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693-702 [PMID: 24440934 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000046]
- 49 Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; 312: 1772-1778 [PMID: 25322359 DOI: 10.1001/jama.2014.13875]
- 50 Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, Alm EJ, Gevers D, Russell GH, Hohmann EL. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1515-1522 [PMID: 24762631 DOI: 10.1093/cid/ciu135]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》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, 并有足够的具有自明性的信息, 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: <sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01(P>0.05不注)。如同一表中另有一套P值, 则<sup>c</sup>P<0.05, <sup>d</sup>P<0.01; 第3套为<sup>e</sup>P<0.05, <sup>f</sup>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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/°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 cm × 4.5 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。

# Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平在预测慢加急性肝衰竭患者合并肝肾综合征中的价值

徐晓琳

徐晓琳, 绍兴市中心医院肾内科 浙江省绍兴市 312000

徐晓琳, 主治医师, 主要从事肝肾综合症方面的研究。

作者贡献分布: 本课题由徐晓琳独立完成。

通讯作者: 徐晓琳, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市柯桥区华宇路1号, 绍兴市中心医院肾内科. xxlzheshen@163.com

收稿日期: 2018-03-14

修回日期: 2018-03-28

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

## Value of cystatin C, $\beta$ 2-macroglobulin, serum creatinine, and blood urea nitrogen in predicting hepatorenal syndrome in patients with acute-on-chronic liver failure

Xiao-Lin Xu

Xiao-Lin Xu, Department of Nephrology, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Lin Xu, Attending Physician, Department of Nephrology, Shaoxing Central Hospital, 1 Huayu Road, Keqiao District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. xxlzheshen@163.com

Received: 2018-03-14

Revised: 2018-03-28

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

## Abstract

### AIM

To assess the predictive value of cystatin C (Cys-C),  $\beta$ 2-macroglobulin ( $\beta$ 2-MG), serum creatinine (Scr), and

blood urea nitrogen (BUN) for hepatorenal syndrome (HRS) in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF).

### METHODS

Thirty-six ACLF patients with HRS (HRS group) treated at our hospital from February 2014 to December 2017 were analyzed retrospectively. Thirty-six patients with ACLF without HRS were selected as an ACLF group, and 50 patients with chronic liver disease (CLD) were selected as a CLD group. Cys-C,  $\beta$ 2-MG, Scr, and BUN were compared between the three groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the diagnostic efficacy of Cys-C,  $\beta$ 2-MG, Scr, and BUN, alone or in combination, in predicting HRS in patients with ACLF.

### RESULTS

The levels of Cys-C,  $\beta$ 2-MG, Scr, and BUN in the three groups were statistically different ( $F = 47.330, 23.693, 41.220, 26.715; P = 0.000$  for all). Compared with the CLD and ACLF groups, Cys-C ( $t = 9.386, 4.807, P = 0.000$  for both),  $\beta$ 2-MG ( $t = 30.265, 4.116, P = 0.000$  for both), Scr ( $t = 7.457, 7.415, P = 0.000$  for both), and BUN ( $t = 6.608, 5.014, P = 0.000$  for both) were significantly increased in the HRS group. ROC curve analysis showed that Scr had the highest AUC (0.799), followed by Cys-C (AUC = 0.789),  $\beta$ 2-MG (AUC = 0.741), and BUN (AUC = 0.910). The combination of Cys-C,  $\beta$ 2-MG, and Scr (AUC = 0.910) performed significantly better than any of the four indexes alone. Using the best cutoff point of the ROC curve as the predictive index, the diagnostic accuracy rate of the combination of Cys-C,  $\beta$ 2-MG, and Scr for HRS was 80.33% (sensitivity, 91.67%; specificity, 75.58%; positive predictive value, 61.11%; negative predictive value, 95.59%). The sensitivity of combined indexes was significantly higher than any of the four

indexes alone ( $\chi^2 = 10, 8.692, 7.432, 3.956; P = 0.002, 0.003, 0.006, 0.047$ ).

## CONCLUSION

The levels of Cys-C,  $\beta$ 2-MG, Scr, and BUN in ACLF patients with HRS significantly increase. The combination of Cys-C,  $\beta$ 2-MG, and Scr has higher accuracy for predicting HRS in ACLF patients.

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

**Key Words:** Acute-on-chronic liver failure; Hepatorenal syndrome; Cystatin C;  $\beta$ 2 microglobulin; Serum creatinine; Blood urea nitrogen

Xu XL. Value of cystatin C,  $\beta$ 2 macroglobulin, serum creatinine, and blood urea nitrogen in predicting hepatorenal syndrome in patients with acute-on-chronic liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(12): 700-706 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/700.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.700>

## 摘要

### 目的

探究慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)合并肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)患者的胱抑素C(cystatin C, Cys-C)、 $\beta$ 2微球蛋白(microglobulin,  $\beta$ 2-MG)、血肌酐(serum creatinine, Scr)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平及其临床价值分析。

### 方法

对2014-02/2017-12于绍兴市中心医院就诊的36例ACLF合并HRS患者(HRS组)进行回顾性分析,选择同时间段内36例单纯ACLF患者(ACLF组)和50例慢性肝病患者(CLD组)作为对照组,比较3组的Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平等临床资料间差异,应用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)评价应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平预测ACLF合并HRS的价值,并计算4种指标单独和联合预测的诊断效能。

### 结果

三组患者的Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平等指标间存在统计学差异( $F = 47.330, 23.693, 41.220, 26.715$ ; 均 $P = 0.000$ );与CLD和ACLF组相比, HRS患者的Cys-C( $t = 9.386, 4.807, P = 0.000, 0.000$ )、 $\beta$ 2-MG( $t = 30.265, 4.116, P = 0.000, 0.000$ )、Scr( $t = 7.457, 7.415, P = 0.000, 0.000$ )和BUN( $t = 6.608, 5.014, P = 0.000, 0.000$ )水平均显著升高。ROC曲线显示,应用4种指标单独预测HRS时, Scr的AUC(0.799)和Cys-C(AUC = 0.789)较高,  $\beta$ 2-MG(AUC = 0.741)次

之, BUN(AUC = 0.587)最低;应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr联合诊断后的诊断效能(AUC = 0.910)明显高于单独诊断。以ROC曲线的最佳截点作为预测指标,3种指标联合预测HRS的诊断准确率80.33%,灵敏度91.67%,特异度75.58%,阳性预测值61.11%,阴性预测值95.59%,联合预测的灵敏度显著高于单独诊断( $\chi^2 = 10, 8.692, 7.432, 3.956; P = 0.002, 0.003, 0.006, 0.047$ )。

## 结论

慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征患者Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平显著升高;应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG和Scr等3项指标联合预测慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征的敏感度较高。

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

**关键词:** 慢加急性肝衰竭; 肝肾综合征; 胱抑素C;  $\beta$ 2微球蛋白; 血肌酐; 血尿素氮

**核心提要:** 通过对比不同患者胱抑素C(cystatin c, Cys-C)、 $\beta$ 2微球蛋白( $\beta$ 2-microglobulin,  $\beta$ 2-MG)、血肌酐(serum creatinine, Scr)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平间的差异,应用ROC曲线探究出应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG和Scr等3项指标联合预测慢加急性肝衰竭患者合并肝肾综合征的最佳截点数据,对于早期诊断患者发生肝肾综合征具有较高的敏感度。

徐晓琳. Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平在预测慢加急性肝衰竭患者合并肝肾综合征中的价值. 世界华人消化杂志 2018; 26(12): 700-706 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/700.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.700>

## 0 引言

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是指慢性肝病患者在短时间内(一般为4 wk)出现一系列肝功能失代偿症状的症候群<sup>[1]</sup>,主要的诱发因素有感染(如自发性腹膜炎)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)再激活、合并其他嗜肝或非嗜肝病毒感染、大量饮酒、应用肝毒性药物以及手术治疗等<sup>[2]</sup>。肝肾综合征是ACLF患者常见的并发症(发病率约为40%),主要表现为少尿/无尿,稀释性低钠血症和氮质血症<sup>[3]</sup>,具有较高的近期死亡率<sup>[4]</sup>;由于肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)早期表现并不十分特异,对于ACLF患者早期诊断HRS尚存在一定难度<sup>[5]</sup>。血肌酐(serum creatinine, Scr)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)是临床常用的反应肾功能的指标,但对于HRS的敏感度较低;胱抑素C(cystatin C, Cys-C)与 $\beta$ 2微球蛋白( $\beta$ 2 microglobulin,  $\beta$ 2-

表 1 3组患者的一般资料

一般资料	CLD组 (n = 50)	ACLF组 (n = 36)	HRS组 (n = 36)	F/ $\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	43.62 ± 6.29	44.55 ± 6.13	45.03 ± 6.72	0.548	0.579
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.54 ± 1.89	23.24 ± 1.90	23.04 ± 1.46	0.861	0.425
性别 n (%)					
男	28 (56.00)	20 (55.56)	23 (63.89)	0.682	0.771
女	22 (44.00)	16 (44.44)	13 (36.11)		
肝病类型 n (%)					
乙型肝炎	46 (92.00)	34 (94.44)	32 (88.89)	0.743	0.691
丙型肝炎	4 (8.00)	2 (5.56)	4 (11.11)		
肝病病史 (年)	7.08 ± 3.64	7.32 ± 3.25	8.29 ± 3.66	1.298	0.277
甲胎蛋白 (μg/L)	41.73 ± 7.18	42.73 ± 7.19	45.59 ± 8.86	2.701	0.071
PTA (%)	37.01 ± 17.31	33.65 ± 15.27	29.36 ± 9.31	2.818	0.064
TBil (μmol/L)	169.83 ± 38.89	178.95 ± 37.77	190.95 ± 39.51	2.908	0.058

BMI: 体质质量指数; PTA: 凝血酶原活动度; TBil: 总胆红素; CLD: 慢性肝病; ACLF: 慢加急性肝衰竭; HRS: 肝肾综合征.

MG)与肾功能早期损伤存在一定相关性,但在HRS早期诊断中的价值较低<sup>[6]</sup>.近来,有研究报道了应用多种指标联合用于早期诊断HRS,但具体截点和诊断效能尚不明确.为此,我们对绍兴市中心医院36例ACLF合并HRS患者进行回顾性分析,报告如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 对2014-02/2017-12于绍兴市中心医院就诊的36例ACLF合并HRS患者(HRS组)进行回顾性分析,纳入标准: (1)符合《肝衰竭诊治指南(2012年版)》<sup>[7]</sup>中的慢加急性肝衰竭的诊断标准; (2)肾小球滤过率显著降低: Scr>132.6 mmol/L或24 h肌酐清除率<40 mL/min; (3)停用利尿剂并应用等渗盐水扩容后肾功能无持续改善.排除标准: (1)合并慢性肾病或近期应用肾毒性药物; (2)合并休克、持续细菌感染和各种原因引起的体液大量丢失; (3)24 h尿蛋白定量<500 mg, 尿常规未见镜下血尿, 泌尿系超声检查无尿路梗阻或肾实质病变.并选择同时间段内36例ACLF患者(ACLF组)和50例慢性肝病患者(CLD组)作为对照组, 3组患者的一般资料间不存在统计学差异(表1).

## 1.2 方法

1.2.1 检查方案: 于清晨患者空腹状态下抽取患者静脉血样并进行离心, 血浆样本中的Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平应用AU2700全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特)及其配套试剂测定.

1.2.2 评价指标: 比较3组的Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平等临床资料间差异.以3名副主任医师根据上文诊断做出的临床诊断作为ACLF合并HRS的“金标准”, 应用受试者工作曲线(receiver operating characteristic

curves, ROC曲线)评价应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平预测ACLF合并HRS的价值, 并计算4种指标单独和联合预测的诊断效能(包括诊断准确率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值等).准确率=诊断符合人数/总例数×100%, 敏感性=真阳性人数/(真阳性人数+假阴性人数)×100%, 特异性=真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数)×100%, 阳性预测值=真阳性人数/(真阳性人数+假阳性人数)×100%, 阴性预测值=真阴性人数/(真阴性人数+假阴性人数)×100%.

统计学处理 采用软件SPSS23.0进行数据处理, 计量资料以mean±SD的形式表示, 组间比较采用方差分析(analysis of variance, ANOVA), 组内两两比较采用S-N-K法; 计数资料采用n(%)形式表示,  $\chi^2$ 检验比较组间差异.采用ROC曲线评价预测效能, 绘制ROC曲线图, 并计算曲线下面积(area under curve, AUC)及其95%置信区间、标准误和P值, 并寻找最佳截点.所有检验均为双侧假设检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ .当P<0.05时认为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 3组患者的Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平的对比 3组患者的Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平等指标间存在统计学差异( $F=47.330$ 、 $23.693$ 、 $41.220$ 、 $26.715$ ; 均 $P=0.000$ ); 与CLD和ACLF组相比, HRS患者的Cys-C( $t=9.386$ 、 $4.807$ ,  $P=0.000$ 、 $0.000$ )、 $\beta$ 2-MG( $t=30.265$ 、 $4.116$ ,  $P=0.000$ 、 $0.000$ )、Scr( $t=7.457$ 、 $7.415$ ,  $P=0.000$ 、 $0.000$ )和BUN( $t=6.608$ 、 $5.014$ ,  $P=0.000$ 、 $0.000$ )水平均显著升高(表2).

2.2 应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平预测HRS的

表 2 3组患者的Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平的对比

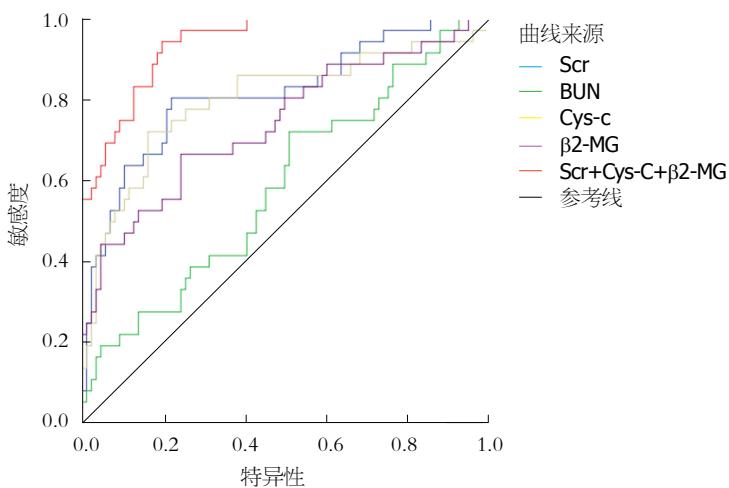
分组	n	Cys-C (mg/L)	$\beta$ 2-MG (mg/L)	Scr ( $\mu$ mol/L)	BUN (mmol/L)
CLD组	50	1.03 ± 0.11	0.18 ± 0.06	86.33 ± 25.12	4.91 ± 1.13
ACLF组	36	1.16 ± 0.15 <sup>a</sup>	0.21 ± 0.06 <sup>a</sup>	92.15 ± 18.01 <sup>a</sup>	5.26 ± 1.04 <sup>a</sup>
HRS组	36	1.38 ± 0.23 <sup>ac</sup>	0.29 ± 0.10 <sup>ac</sup>	128.25 ± 22.51 <sup>ac</sup>	6.89 ± 1.65 <sup>ac</sup>
F值		47.330	23.693	41.220	26.715
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

<sup>a</sup>P<0.05与CLD组比较; <sup>c</sup>P<0.05与ACLF组比较. CLD: 慢性肝病; ACLF: 慢加急性肝衰竭; HRS: 肝肾综合征; Cys-C: 脲抑素C;  $\beta$ 2-MG:  $\beta$ 2微球蛋白; Scr: 血肌酐; BUN: 血尿素氮.

表 3 应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平预测HRS的AUC

检验结果变量	截点	AUC	标准误差	P值	95%CI	
					下限	上限
Scr	114.23 $\mu$ mol/L	0.813	0.046	0.000	0.724	0.903
BUN	6.60 mmol/L	0.587	0.057	0.031	0.475	0.698
Cys	1.31 mg/L	0.799	0.050	0.000	0.701	0.896
$\beta$ 2-MG	0.27 mg/L	0.741	0.053	0.000	0.638	0.844
联合诊断		0.940	0.020	0.000	0.901	0.979

Cys-C: 脲抑素C;  $\beta$ 2-MG:  $\beta$ 2微球蛋白; Scr: 血肌酐; BUN: 血尿素氮.

图 1 应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平预测HRS的ROC曲线. Cys-C: 脲抑素C;  $\beta$ 2-MG:  $\beta$ 2微球蛋白; Scr: 血肌酐; BUN: 血尿素氮.

ROC曲线 ROC曲线显示, 应用4种指标单独预测HRS时, Scr的AUC(0.799)和Cys-C(AUC = 0.789)较高,  $\beta$ 2-MG(AUC = 0.741)次之, BUN(AUC = 0.587)最低; 应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr联合诊断后的诊断效能(AUC = 0.910)明显高于单独诊断(图1, 表3).

2.3 应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平预测HRS的诊断效能 以ROC曲线的最佳截点作为预测指标, 4种指标联合预测HRS的诊断准确率80.33%, 灵敏度91.67%, 特异度75.58%, 阳性预测值61.11%, 阴性预测值95.59%, 联

合预测的灵敏度显著高于单独诊断( $\chi^2 = 10$ 、8.692、7.432、3.956;  $P = 0.002$ 、0.003、0.006、0.047, 表4).

### 3 讨论

我国是一个肝病大国, 近期调查显示, 我国15-29岁人群乙型肝炎表面抗原阳性率接近5%<sup>[8]</sup>, 据估计全国HBV感染者超过9000万, 其中有2000万慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者<sup>[9]</sup>. ACLF是CHB患者病情发展的必然趋势和首要死因, 而随着抗病毒治疗的

表 4 都应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平单独以及联合预测HRS的诊断效能 (%)

诊断方式	准确率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
Scr	84.43	69.44 <sup>a</sup>	90.70	75.76	87.64 <sup>a</sup>
BUN	75.41	72.22 <sup>a</sup>	76.74	56.52	86.84 <sup>a</sup>
$\beta$ 2-MG	79.51	75.00 <sup>a</sup>	81.40	62.79	88.61 <sup>a</sup>
Cys	81.15	83.33 <sup>a</sup>	80.23	63.83	92.00 <sup>a</sup>
联合诊断	80.33	91.67	75.58	61.11	95.59

<sup>a</sup>P<0.05与联合诊断组比较. Cys-C: 脲抑素C;  $\beta$ 2-MG:  $\beta$ 2微球蛋白; Scr: 血肌酐; BUN: 血尿素氮.

广泛应用, 急性肝衰竭和亚急性肝衰竭的发病率明显降低, ACLF的发生率呈明显升高趋势<sup>[10]</sup>. HRS是ACLF患者常见的并发症, 其发生机制尚不十分明确, 但肝脏对血管舒张因子的灭活减少所引起的血流动力学异常时其重要原因<sup>[11]</sup>. 尽管HRS是一种肾脏功能性改变而非器质性改变<sup>[12]</sup>, 但HRS缺乏有效的特异性治疗<sup>[13]</sup>, 患者的近期死亡风险极高<sup>[14]</sup>.

早期预测和诊断HRS的发生, 能够通过采取早期控制和预防感染、纠正贫血、避免肾毒性药物以及维持血容量平衡等措施降低HRS的发生率<sup>[15]</sup>和严重程度<sup>[16]</sup>. 本研究通过对比CLD、ACLF和HRS3组不同类型患者的Scr、Cys-C、 $\beta$ 2-MG和BUN的差异, 结果显示, 3组患者的Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平等指标间存在统计学差异( $P<0.05$ ); 与CLD和ACLF组相比, HRS患者的Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平均显著升高( $P<0.05$ ). Scr和BUN是临床常用的反应肾功能的指标, 其中Scr也是HRS诊断的重要指标之一<sup>[17]</sup>, 但由于肾脏具有较为强大的代偿能力以及水钠储溜造成的循环容量升高, 造成Scr对于HRS早期阶段的敏感度较低<sup>[18]</sup>; BUN的水平则与体内蛋白代谢存在较大相关性, 而ACLF患者的蛋白代谢水平较低, 其在HRS诊断中的特异性也较差<sup>[19]</sup>.  $\beta$ 2-MG是一种小分子蛋白, 其代谢主要经过肾脏(经肾小球滤过后, 绝大部分经肾小管重吸收, 并由小管上皮细胞分解<sup>[20]</sup>), 能够反映肾小球和肾小管的滤过和重吸收功能<sup>[21]</sup>, 在多种肾脏疾病的早期阶段中具有重要意义<sup>[22]</sup>. Cys-C是一种小分子蛋白质, 对半胱氨酸蛋白酶具有抑制作用, 广泛存在于全身组织和体液<sup>[23]</sup>. Cys-C的产生速率较为恒定, 而且只通过肾小球滤过, 并在近曲小管初被重吸收后, 由小管上皮细胞完全分解<sup>[24]</sup>, 因此被用作反映肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的重要内源性血清标志物<sup>[25]</sup>. 大量研究显示, 血清Cys-C的水平与GFR具有较高的线性相关性, 其反映GFR的准确性与Scr类似, 甚至在HRS和慢性肾病中晚期优于Scr<sup>[26-28]</sup>.

本研究应ROC曲线比较4种指标预测HRS的效能, 结果显示, 4种指标单独预测HRS时, Scr和Cys-C的AUC较高,  $\beta$ 2-MG次之, BUN最低, 这与Ariza等<sup>[29]</sup>对Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN等在HRS中的水平变化研究的结论一致. 尽管Scr和Cys-C的AUC较高, 但均未达到0.9, 本研究通过应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr等3种指标联合诊断后, 诊断效能得到了明显提高, 明显高于任一单独诊断. 而以ROC曲线的最佳截点作为预测指标, 3种指标联合预测HRS的诊断准确率80.33%, 灵敏度91.67%, 特异度75.58%, 阳性预测值61.11%, 阴性预测值95.59%, 联合预测的灵敏度和阴性预测值显著高于单独诊断, 这提示联合诊断有助于提升对HRS的筛选, 降低漏诊率, 该结论与Mindikoglu等<sup>[30]</sup>对多项生物标志物与GFR、肾血流量以及肾动脉阻力指数等的相关性和预测价值将为相似.

总之, 慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征患者Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平显著升高; 应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG和Scr等3项指标联合预测慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征的敏感度较高.

## 文章亮点

### 实验背景

慢加急性肝衰竭是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者病情发展的必然趋势和首要死因, 其中, 肝肾综合征是ACLF患者常见的并发症, 早期发现困难, 缺乏有效的治疗手段.

### 实验动机

早期预测和诊断慢加急性肝衰竭患者发生肝肾综合征的风险, 能够通过采取早期控制和预防感染、纠正贫血、避免肾毒性药物以及维持血容量平衡等措施, 有效降低HRS的发生率和严重程度; 而肾脏相关血清标志物(Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN等)被认为在其中具有较好的应用前景.

## 实验目标

分析发生和未发生肝肾综合征的慢加急性肝衰竭患者Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平间的差异, 探究上述指标是否与肝肾综合征的发生存在相关性, 并寻找较好的预测指标及其最佳截点数据, 对于早期诊断患者发生肝肾综合征具有较高的敏感度。

## 实验方法

通过对比发生和未发生肝肾综合征的慢加急性肝衰竭患者Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平间的差异, 应用回归分析评价上述指标与肝肾综合征的相关性, 并应用ROC曲线对上述指标的诊断价值进行比较, 计算最佳截点数据和诊断效能。

## 实验结果

慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征患者Cys-C、 $\beta$ 2-MG、Scr和BUN水平显著升高; 应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG和Scr等3项指标联合预测慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征的敏感度较高。

## 实验结论

肾脏功能相关血清学指标的水平与慢加急性肝衰竭患者发生肝肾综合征的风险有关, 其中, 血清Cys-C、 $\beta$ 2-MG和Scr水平与慢加急性肝衰竭患者发生肝肾综合征高度相关。应用Cys-C、 $\beta$ 2-MG和Scr等3项指标联合预测慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征的敏感度较高, 有效地提高了对于慢加急性肝衰竭患者发生肝肾综合征的早期预测能力, 为临床早期诊断和治疗慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征提供了新的方向。

## 展望前景

通过对现有血清学指标进行归纳分析, 或寻找新的肾损伤标志物, 通过大样本、多中心对照研究探究指标与慢加急性肝衰竭患者发生肝肾综合征的相关性, 寻找最佳的诊断模式和截点数据, 进一步提高对于慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征的早期预测能力。

## 4 参考文献

- 1 Durand F, Nadim MK. Management of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis* 2016; 36: 141-152 [PMID: 27172356 DOI: 10.1055/s-0036-1583198]
- 2 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishta C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O; APASL ACLF Working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]
- 3 Wang X, Sarin SK, Ning Q. Definition of ACLF and inclusion criteria for extra-hepatic organ failure. *Hepatol Int* 2015; 9: 360-365 [PMID: 26016465 DOI: 10.1007/s12072-015-9637-x]
- 4 Egerod Israelsen M, Gluud LL, Krag A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 236-243 [PMID: 25160511 DOI: 10.1111/jgh.12709]
- 5 熊号峰, 刘景院. 肝肾综合征研究进展. 中国肝脏病杂志(电子版) 2017; 9: 1-6 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.01.001]
- 6 Yap DY, Seto WK, Fung J, Chok SH, Chan SC, Chan GC, Yuen MF, Chan TM. Serum and urinary biomarkers that predict hepatorenal syndrome in patients with advanced cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 202-206 [PMID: 27876501 DOI: 10.1016/j.dld.2016.11.001]
- 7 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). 中华肝脏病杂志 2013; 21: 177-183 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.006]
- 8 Cui Y, Jia J. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 7-10 [PMID: 23855289 DOI: 10.1111/jgh.12220]
- 9 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002]
- 10 邢同京. 肝功能衰竭的诊断和分型: 共识、分歧与建议. 中华传染病杂志 2014; 32: 565-568 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.09.016]
- 11 崔瑞冰, 阎明. 肝肾综合征的病理生理学及诊疗进展. 中华肝脏病杂志 2017; 25: 246-248 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.04.002]
- 12 Jindal A, Bhadaria AS, Maiwall R, Sarin SK. Evaluation of acute kidney injury and its response to terlipressin in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2016; 36: 59-67 [PMID: 26081914 DOI: 10.1111/liv.12895]
- 13 Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol* 2017; 9: 293-299 [PMID: 28293378 DOI: 10.4254/wjh.v9.i6.293]
- 14 Huang K, Hu JH, Wang HF, He WP, Chen J, Duan XZ, Zhang AM, Liu XY. Survival and prognostic factors in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3448-3452 [PMID: 21876637 DOI: 10.3748/wjg.v17.i29.3448]
- 15 Gifford FJ, Morling JR, Fallowfield JA. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 593-603 [PMID: 28052382 DOI: 10.1111/apt.13912]
- 16 Hung TH, Lay CJ, Tseng CW, Tsai CC, Tsai CC. The Effect of Renal Function Impairment on the Mortality of Cirrhotic Patients: A Nationwide Population-Based 3-Year Follow-up Study. *PLoS One* 2016; 11: e0162987 [PMID: 27631098 DOI: 10.1371/journal.pone.0162987]
- 17 Wang F, Li J, Xing T, Xie Y, Wang N. Serum renalase is related to catecholamine levels and renal function. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19: 92-98 [PMID: 24590362 DOI: 10.1007/s10157-014-0951-8]
- 18 Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014; 60: 622-632 [PMID: 24375576 DOI: 10.1002/hep.26980]
- 19 Ariza X, Graupera I, Coll M, Solà E, Barreto R, García E, Moreira R, Elia C, Morales-Ruiz M, Llopis M, Huelin P, Solé C, Fabrellas N, Weiss E, Nevens F, Gerbes A, Trebicka J, Saliba

- F, Fondevila C, Hernández-Gea V, Fernández J, Bernardi M, Arroyo V, Jiménez W, Deulofeu C, Pavesi M, Angeli P, Jalan R, Moreau R, Sancho-Bru P, Ginès P; CANONIC Investigators, EASL CLIF Consortium. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 65: 57-65 [PMID: 26988732 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.002]
- 20 Loria AS, Brands MW, Pollock DM, Pollock JS. Early life stress sensitizes the renal and systemic sympathetic system in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: F390-F395 [PMID: 23678041 DOI: 10.1152/ajprenal.00008.2013]
- 21 Angeli P, Rodríguez E, Piano S, Ariza X, Morando F, Solà E, Romano A, García E, Pavesi M, Risso A, Gerbes A, Willars C, Bernardi M, Arroyo V, Ginès P; CANONIC Study Investigators of EASL-CLIF Consortium. Acute kidney injury and acute-on-chronic liver failure classifications in prognosis assessment of patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gut* 2015; 64: 1616-1622 [PMID: 25311034 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307526]
- 22 Bucsics T, Schwabl P, Mandorfer M, Bota S, Sieghart W, Ferlitsch A, Trauner M, Reiberger T, Peck-Radosavljevic M. The trigger matters - outcome of hepatorenal syndrome vs. specifically triggered acute kidney injury in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2016; 36: 1649-1656 [PMID: 27169985 DOI: 10.1111/liv.13160]
- 23 Xue W, Xie Y, Wang Q, Xu W, Mou S, Ni Z. Diagnostic performance of urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in an obstructive nephropathy patient. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19: 186-194 [PMID: 24165570 DOI: 10.1111/nep.12173]
- 24 Ermetici F, Filopanti M, Verga U, Passeri E, Dito G, Malavazos AE, Mapelli C, Raggi ME, Spada A, Corbetta S. Estimated glomerular filtration rate by serum cystatin C correlates with cardiometabolic parameters in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 441-446
- [PMID: 26194503 DOI: 10.1530/EJE-15-0341]
- 25 National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 884-930 [PMID: 26498416 DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015]
- 26 Markwardt D, Holdt L, Steib C, Benesic A, Bendtsen F, Bernardi M, Moreau R, Teupser D, Wendon J, Nevens F, Trebicka J, Garcia E, Pavesi M, Arroyo V, Gerbes AL. Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2017; 66: 1232-1241 [PMID: 28545169 DOI: 10.1002/hep.29290]
- 27 Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre JV, Murray PT. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2154-2165 [PMID: 20798258 DOI: 10.2215/CJN.00740110]
- 28 Liu J. Evaluation of serum cystatin C for diagnosis of acute rejection after renal transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 1250-1253 [PMID: 22663994 DOI: 10.1016/j.transproced.2012.01.138]
- 29 Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, Graupera I, Rodríguez E, Huelin P, Solé C, Fernández J, Jiménez W, Arroyo V, Ginès P. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015; 10: e0128145 [PMID: 26042740 DOI: 10.1371/journal.pone.0128145]
- 30 Mindikoglu AL, Dowling TC, Wong-You-Cheong JJ, Christenson RH, Magder LS, Hutson WR, Seliger SL, Weir MR. A pilot study to evaluate renal hemodynamics in cirrhosis by simultaneous glomerular filtration rate, renal plasma flow, renal resistive indices and biomarkers measurements. *Am J Nephrol* 2014; 39: 543-552 [PMID: 24943131 DOI: 10.1159/000363584]

编辑: 吴晋利 电编: 张砚梁



# FibroTouch®无创肝脏硬度测定值与血清标志物对慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估的相关性分析

冷雪君, 颜学兵

冷雪君, 颜学兵, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

冷雪君, 住院医师, 主要从事病毒性肝炎诊断及治疗方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371867; 江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关基金资助项目, No. BL2014033; 江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金资助项目, No. RC2011117; 江苏省“六大人才高峰”基金资助项目, No. 2011-WS-068.

作者贡献分布: 冷雪君负责综述; 颜学兵负责审校.

通讯作者: 颜学兵, 教授, 主任医师, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科. yxbxuzhou@126.com

收稿日期: 2018-03-16

修回日期: 2018-04-01

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

Received: 2018-03-16

Revised: 2018-04-01

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

## Abstract

### AIM

To assess the correlation between non-invasive liver stiffness measured by FibroTouch and serum markers in evaluating fibrosis degree in patients with chronic hepatitis B.

### METHODS

One hundred and five patients with chronic hepatitis B who underwent liver biopsy were enrolled in this study, including 44 patients with no fibrosis (S0), 26 with early fibrosis (S1-2), and 35 with advanced fibrosis (S3-4). Within one week after liver biopsy, FibroTouch was conducted to obtain liver stiffness measurement (LSM) in all patients. Blood tests, like liver function, serum lipids, glucose, routine blood test, and four indexes of hepatic fibrosis, were carried out on the same day to calculate the diagnostic models such as Hui score, Forns index, fibrosis index based on the four factors (FIB-4), and non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) fibrosis score (NFS). The height and weight were measured to calculate body mass index (BMI). Spearman rank correlation was applied to analyze the correlation between LSM and serum markers, and the areas under the receiver operating characteristic (ROC) curves (AUCs) of LSM and serum markers as well as the cut-off value, sensitivity, and specificity were calculated.

### RESULTS

The LSM were 8.48 (7.00-9.85) kPa, 9.4 (6.4-11.30) kPa, and 12.75 (9.80-20.75) kPa in patients with no fibrosis, early

## Correlation between non-invasive liver stiffness measured by FibroTouch and serum markers in evaluating fibrosis degree in patients with chronic hepatitis B

Xue-Jun Leng, Xue-Bing Yan

Xue-Jun Leng, Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371867; Jiangsu Provincial Special Medical Program, No. BL2014033; Jiangsu Provincial Outstanding Medical Academic Leader and Innovation Team Program, No. RC2011117; Jiangsu Provincial Six Talent Peaks Project, No. 2011-WS-068.

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

fibrosis, and advanced fibrosis, respectively ( $P < 0.01$ ). LSM was well correlated to all serum markers ( $P < 0.05$ ) except laminin (LN); Forns index was positively correlated with Hui score and FIB-4 ( $r = 0.810, r = 0.898, P < 0.01$ ), while NFS was positively correlated with Hui score, Forns index, and FIB-4 ( $r = 0.844, 0.893, 0.893, P < 0.01$ ). ROC curve analysis indicated that the efficiency of LSM was the highest in diagnosis of advanced fibrosis. With the optimal cut-off value of 11.65 kPa, the AUC of LSM in diagnosis of advanced fibrosis was 0.764 with a coincidence rate of 82%, while the specificity and sensitivity were 91% and 60%, respectively. With the optimal cut-off value of -1.25, the specificity and sensitivity of NFS in diagnosis of advanced fibrosis were 89% and 54%, respectively, with a coincidence rate of 78%.

## CONCLUSION

The non-invasive LSM using Fibrotouch correlates well with blood fibrosis tests and has a favorable value in the diagnosis of fibrosis in patients with chronic hepatitis B.

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

Key Words: Hepatitis B virus; Fibrosis; FibroTouch; Serum markers

Leng XJ, Yan XB. Correlation between non-invasive liver stiffness measured by FibroTouch and serum markers in evaluating fibrosis degree in patients with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(12): 707-715 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/707.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.707>

## 摘要

### 目的

探讨FibroTouch®无创肝脏硬度测定值与血清学标志物对慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者肝纤维化程度评估的临床应用价值及其与各评估指标间的相关性。

### 方法

纳入105例于我院感染科病房就诊且进行肝穿刺活检的慢性乙型肝炎患者, 依据肝穿结果进行分组: 无纤维化组44例(S0)、早期肝纤维化组26例(S1-2)和进展性肝纤维化组35例(S3-4)。在肝穿后1 wk内进行FibroTouch®检测获得肝脏硬度测定(liver stiffness measurement, LSM)值, 并于TE检测当日空腹行血样采集, 进行肝功能、血脂、空腹血糖、血常规及肝纤四项检测, 应用计算公式获得各肝纤维化诊断模型如Hui氏评分、Forns指数、基于4因子的纤维化指数(fibrosis index based on the 4 factor, FIB-4)及非酒精性脂肪肝纤维化积分(NAFLD fibrosis score, NFS), 同

时测量身高(cm)、体重(kg), 计算体质质量指数水平。应用Spearman秩检验分析LSM值与各血清学肝纤维化标志物的相关性, 比较LSM值及各血清学标志物的受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC), 并比较相应的截断点值及其灵敏度和特异度。

## 结果

无纤维化组、早期肝纤维化组及进展期纤维化组患者的LSM值分别为8.48(7.00-9.85)kPa、9.4(6.4-11.30)kPa、12.75(9.80-20.75)kPa, 差别有统计学意义( $P < 0.01$ ); 除血清LN外, LSM值与肝纤四项余指标及Hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS均有较好的相关性( $P < 0.05$ ); Forns指数与hui氏评分、FIB-4呈正相关( $r = 0.810, r = 0.898, P < 0.01$ ), NFS与hui氏评分、Forns指数、FIB-4呈正相关( $r = 0.844, r = 0.893, r = 0.899, P < 0.01$ ); LSM值诊断进展性肝纤维化的临床效用价值最高, 在cut-off值为11.65 kPa时, LSM值诊断进展性肝纤维化的AUC = 0.764, 特异度和灵敏度分别是91%和60%, 符合度为82%; 其次为NFS, 在截断点为-1.25时, 诊断进展性肝纤维化的灵敏度和特异度分别为54%和89%, 符合率为78%。

## 结论

FibroTouch®无创肝脏硬度测定在慢性HBV感染患者肝纤维化程度具有良好的应用价值, 与各肝纤维化血清学指标具有较好的相关性, 值得临床进一步推广应用。

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

关键词: 乙型肝炎病毒; 肝纤维化; FibroTouch®; 血清学指标

**核心提要:** 在慢性乙型肝炎病毒感染者中, 利用FibroTouch检测仪获得的肝硬度值随着肝纤维化程度进展而增高, 与肝穿刺活检结果一致性良好。且肝硬度值与血清肝纤维化指标、hui氏评分、Forns指数、基于4因子的纤维化指数(fibrosis index based on the 4 factor, FIB-4)和非酒精性脂肪肝纤维化积分等的相关性良好, 同时无创纤维化诊断指标联合应用于肝脏纤维化诊断的临床效能要明显高于单项指标。

冷雪君, 颜学兵. FibroTouch®无创肝脏硬度测定值与血清标志物对慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估的相关性分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(12): 707-715 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/707.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.707>

## 0 引言

目前, 全球有超过2亿的慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者。HBV感染可导致肝纤维化、肝硬

化及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[1]</sup>. 在我国, HBV感染是导致肝炎慢性化、肝硬化及HCC发生的重要因素<sup>[2-5]</sup>. 肝纤维化程度与肝硬化和肝脏相关并发症的进展风险相关, 早期诊断肝纤维化对及时干预和逆转慢性HBV感染者的病情发展具有重要临床意义<sup>[6]</sup>. 近年来, 以瞬时弹性成像(transient elastography, TE)和血清学标志物为主的无创诊断模型成为肝纤维化诊断研究的热点. TE是慢性肝病患者诊断肝硬化的一种可靠手段, 有许多研究证实<sup>[7]</sup>, 瞬时弹性成像测定的肝纤维化值和肝脏组织纤维化程度的METIVIA分期相关. 同时包括肝纤维化指标、hui氏评分、Forns指数、基于4因子的纤维化指数(fibrosis index based on the 4 factor, FIB-4)及非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD)肝纤维化积分(NAFLD fibrosis score, NFS)等在内的肝纤维化血清标志物也在临床中广泛应用<sup>[8]</sup>. 然而, 多数血清学指标不能单独用于肝纤维化程度的预测, 往往需要联合临床表现及其他辅助检查<sup>[9]</sup>. 本研究应用中国海斯凯尔公司研发的新型瞬时弹性检测仪FibroTouch<sup>®</sup>进行肝脏硬度测定(liver stiffness measurement, LSM), 旨在评价TE与血清学标志物等无创诊断模型对慢性HBV感染者肝纤维化程度评估的相关性分析.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-09/2017-03在徐州医科大学附属医院感染性疾病科住院诊治的乙型肝炎病毒感染患者105例, 男70例, 女35例, 年龄16-72(41.30岁±12.75岁). 诊断依据参考2015年中华医学会肝脏病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》标准<sup>[10]</sup>. 所有患者血清谷氨酰氨基转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)及总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平均低于2倍正常上限(upper limit of normal, ULN), 并均排除合并其他病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病及遗传代谢性肝病患者, 并排除肝硬化失代偿、肝外梗阻性黄疸患者.

### 1.2 方法

1.2.1 血清学标志物: 所有患者均在TE检查当天行肝功能、血脂、空腹血糖、血常规及肝纤维化四项包括透明质酸(hyaluronan, HA)、黏连蛋白(laminin, LN)、IV型胶原(Type IV collagen, CIV)和III型前胶原(Type III procollagen, PCIII)检查, 并测量身高(cm)、体质量(kg), 计算体质量指数(body mass index, BMI)(kg/m<sup>2</sup>).

1.2.2 FibroTouch检测及结果判定: 患者取仰卧位, 保持呼吸平稳, 右臂抬起放在脑后, 充分暴露肋间隙, 选择右

腋中线与右腋前线间的7-9肋间隙进行检测, 检测时结合超声影像避开非肝组织, 探头保持与患者皮肤表面垂直, 每位患者至少进行10次有效测量, 最终LSM值取中位数(单位为kPa), 操作成功率<60%或相对偏差>33%时认为无效结果.

1.2.3 病理结果判读: 受检者在B超定位下采用活检枪和一次性18G肝穿针获取不少于2.0 cm的肝组织. 肝组织常规甲醛固定, 石蜡包埋, 切片, HE染色. 病理诊断由一名高年资病理专业医师独立读片, 并依据文献<sup>[10]</sup>标准进行慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)纤维化分级(Stage, S)分为S0-S4五期.

1.2.4 各肝纤维化评分计算公式: FIB-4指数 = [年龄×AST (U/L)] / [PLT (10<sup>9</sup>/L)×ALT (U/L)<sup>1/2</sup>]; Hui氏评分 = 3.148+0.167×BMI+0.088×总胆红素 (TBIL)-0.151×血白蛋白 (ALB)-0.019×PLT; Forns指数 = 7.811-3.131×ln PLT (10<sup>9</sup>/L)+0.781×ln γ-GT (U/L)+3.467×ln (年龄)-0.014×总胆固醇 (TCH) (mg/dL); NFS = -1.675+0.037×年龄+0.094×BMI+1.13×空腹血糖升高(IFG)/ 糖尿病 (是=1, 否=0)+0.99×(AST/ALT)-0.013×PLT (10<sup>9</sup>/L)-0.66×ALB (g/dL)<sup>[8]</sup>.

**统计学处理** 应用SPSS22.0软件对数据进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以(mean±SD表示, 不同程度肝纤维化HBV患者间各项指标的差异采用单因素方差分析及SNK法检验; 非正态分布资料采用中位数(四分位数间距)Median(IQR)表示, 多个独立样本间比较采用Kruskal-Wallis H检验. LSM值与血清学标志物等数据相关性采用Spearman秩检验分析. 同时构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)、特异度(specificity, Sp)、灵敏度(sensitivity, Se)、截断值(cut-off值)、阳性预测值(positive predictive value, PPV)、阴性预测值(negative predictive value, NPV)和符合率,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 一般资料比较 依据肝穿结果, 将105例受试者分为三组: 无纤维化组44例(S0)、早期肝纤维化组26例(S1-2)和进展性肝纤维化组35例(S3-4). 三组患者的年龄、BMI、血清HA、LN、CIV和PCIII水平差别无统计意义; 三组LSM值、hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS比较均有统计学意义( $P<0.05$ , 表1). 随着纤维化程度加重, LSM值和纤维化诊断模型数值也随之增加( $P<0.05$ ).

2.2 各纤维化评估模型的相关性分析 在所有评估模型中, LSM值与血清LN水平无相关性; 血清HA与LN、

表 1 3组一般资料[(mean ± SD)或Median (IQR)]比较

	无肝纤维化 (n = 44)	早期肝纤维化 (n = 26)	进展期肝纤维化 (n = 35)	统计量	P值
年龄(岁)	40.05 ± 11.13	38.60 ± 13.92	44.69 ± 13.39	0.838	0.436
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.96 (21.43–26.05)	23.23 (20.31–24.84)	23.45 (21.62–25.93)	0.304	0.859
LSM (kPa)	8.48 (7.00–9.85)	9.4 (6.4–11.30)	12.75 (9.80–20.75)	20.499	0.000
HA (ng/mL)	60.72 (28.45–107.52)	98.19 (28.82–232.79)	60.10 (29.61–165.84)	1.424	0.491
LN (ng/mL)	113.37 (75.55–172.73)	99.61 (78.53–192.88)	127.67 (99.30–158.48)	1.320	0.517
CIV (ng/mL)	55.84 (31.99–83.82)	55.81 (27.36–89.09)	69.11 (43.06–123.28)	2.913	0.233
PCIII (ng/mL)	80.11 (54.34–111.65)	70.01 (44.30–104.00)	103.87 (73.69–143.70)	2.250	0.325
hui氏评分	0.09 (0.04–0.21)	0.15 (0.05–0.37)	0.46 (0.23–0.85)	20.084	0.000
Forns指数	7.04 (5.80–7.97)	6.74 (5.59–8.44)	8.80 (7.62–11.15)	14.370	0.001
FIB-4	1.22 (0.82–1.62)	1.11 (0.80–1.59)	2.42 (1.43–4.97)	12.451	0.002
NFS	-2.67 (-3.33–2.14)	-2.57 (-3.28–1.70)	-1.12 (-2.48–0.08)	12.420	0.002

三组间年龄值以mean ± SD表示, 应用单因素方差分析计算F值; 余指标以Median (IQR)表示, 应用Kruskal-Wallis法计算H值。BMI: 体质量指数; LSM: 肝脏硬度测定; HA: 透明质酸; LN: 黏连蛋白; CIV: IV型胶原; PCIII: III型前胶原; FIB-4: 基于4因子的纤维化指数; NFS: 非酒精性脂肪肝纤维化积分。

表 2 各纤维化评估模型间的相关性分析

	HA	LN	CIV	PCIII	hui氏评分	Forns指数	FIB-4	NFS
LSM	r P	0.194 0.048	0.134 0.008	0.256 0.019	0.229 0.000	0.456 0.000	0.429 0.000	0.361 0.000
HA	r P		0.035 0.723	0.238 0.014	0.159 0.105	0.275 0.005	0.289 0.003	0.306 0.001
								0.288 0.003
LN	r P			0.514 0.000	0.432 0.000	0.124 0.207	0.063 0.521	0.179 0.068
								0.111 0.258
CIV	r P				0.704 0.000	0.391 0.000	0.352 0.000	0.356 0.004
PCIII	r P					0.400 0.000	0.373 0.000	0.362 0.002
hui氏评分	r P						0.810 0.000	0.716 0.000
								0.844 0.000
Forns指数	r P							0.898 0.000
FIB-4	r P							0.899 0.000

HA: 透明质酸; LN: 黏连蛋白; CIV: IV型胶原; PCIII: III型前胶原; FIB-4: 基于4因子的纤维化指数; NFS: 非酒精性脂肪肝纤维化积分; LSM: 肝脏硬度测定。

PCIII水平无相关性; 血清LN除与CIV、PCIII水平具相关性外, 与其余6种评估模型均无相关性; 余各评估模型间均具有相关性( $P<0.05$ ), 其中血清CIV水平与其余8种评估模型均具有相关性; hui氏评分与Forns指教呈正相关, Forns指教与FIB-4呈正相关, NFS与hui氏评分、Forns指教、FIB-4呈正相关(表2), 而FIB-4与NFS相关系数最高( $r=0.899$ , 图1)。

2.3 无创纤维化评估模型的诊断价值评估 以LSM值、HA、CIV、PCIII、hui氏评分、Forns指教、FIB-4及

NFS为检验变量, 诊断结果为状态变量, 做ROC曲线(图2)。结果显示, 在本研究纳入的无创纤维化评估模型中, LSM值、hui氏评分、Forns指教、FIB-4及NFS的诊断价值较高, 其中LSM值诊断进展性肝纤维化的临床效用价值最高, 在cut-off值为11.65 kPa时, LSM值诊断进展性肝纤维化的AUC = 0.764, 明显高于其他诊断模型, 其特异度较高而灵敏度较低(分别为Sp = 91%和Se = 60%), PPV和NPV分别为78%和83%, 符合率为82%; 其次为NFS, 在截断点为-1.25时, 诊断进展性肝纤维化的

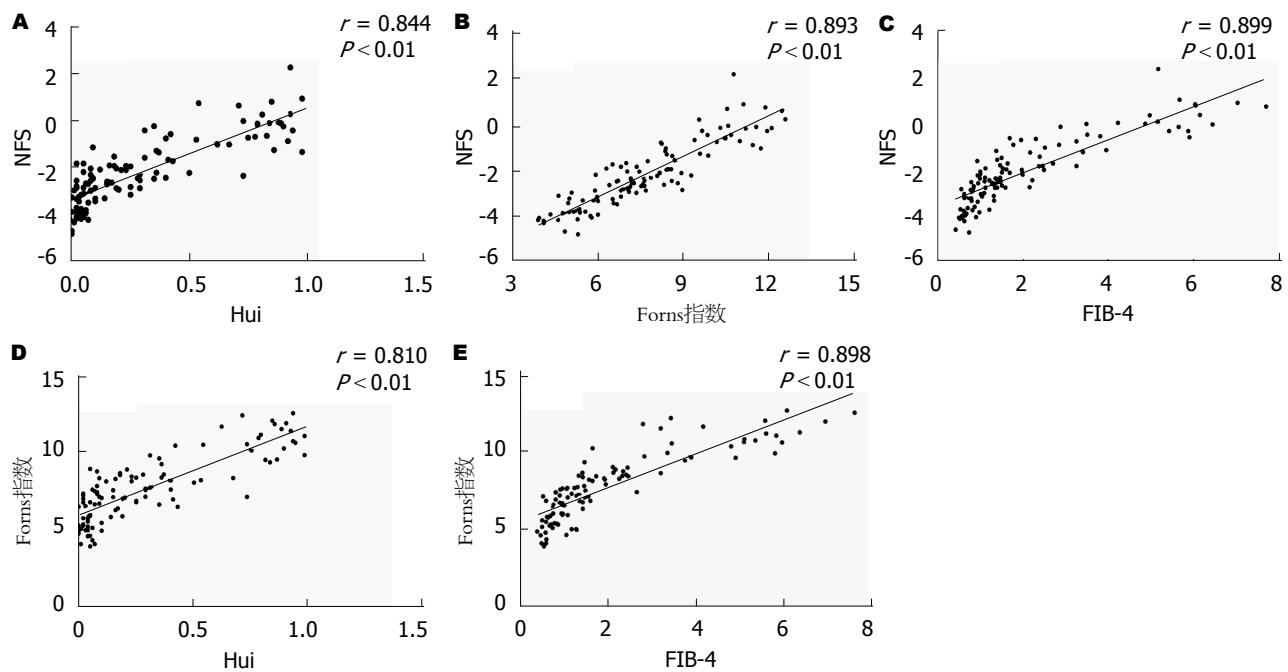


图 1 各诊断模型两两相关性散点图. A: NFS与hui氏评分相关性; B: NFS与Forns指数相关性; C: NFS与FIB-4相关性; D: Forns指数与hui氏评分相关性; E: Forns指数与FIB-4相关性. NFS: 非酒精性脂肪肝纤维化积分; FIB-4: 基于4因子的纤维化指数.

表 3 无创纤维化评估模型对慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化的效能评估

	AUC	Cut-off值	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	符合率 (%)
LSM	0.764	11.65	0.60	0.91	0.78	0.83	0.82
HA	0.554	26.60	0.91	0.24	0.36	0.81	0.45
CIV (ng/mL)	0.600	37.90	0.83	0.33	0.36	0.77	0.48
PCIII (ng/mL)	0.590	112.71	0.43	0.76	0.47	0.74	0.66
hui氏评分	0.753	0.22	0.74	0.70	0.52	0.83	0.70
Forns指数	0.724	8.00	0.71	0.74	0.56	0.84	0.72
FIB-4	0.711	1.66	0.69	0.77	0.58	0.83	0.73
NFS	0.704	-1.25	0.54	0.89	0.70	0.81	0.78

LSM: 肝脏硬度测定; HA: 透明质酸; CIV: IV型胶原; PCIII: III型前胶原; FIB-4: 基于4因子的纤维化指数; NFS: 非酒精性脂肪肝纤维化积分.

Se为54%, Sp为89%, PPV和NPV分别为70%和81%, 符合率为78%(表3). 本研究纳入的四项无创肝纤维化诊断模型的NPV均较高(74%-84%), 其中Forns指数NPV最高为84%, LSM值、Hui氏评分及NFS的NPV为83%; 而除LSM值的PPV为78%, 余七项指标的PPV均≤70%. 通过研究结果表明, 上述肝纤维化评估模型预测患者无进展性肝纤维化效能优于确诊进展性肝纤维化.

### 3 讨论

肝硬化是一个长期慢性疾病, 是肝脏细胞长期反复损伤造成的一种进行性、弥漫性纤维性病变<sup>[11,12]</sup>. 而肝纤维化程度与肝硬化和肝脏相关并发症的进展风险相关, 早期对肝纤维化进行准确诊断和评估对治疗方案的制定

和预后评估具有重要意义<sup>[13,14]</sup>. TE通过测量低频弹性剪切波经由肝脏传播的速度从而检测肝硬度, 操作时采集的肝脏组织体积比肝脏穿刺活检样本大100倍, 同时由于其具有无创性、便捷性及可重复性等优点, 目前在临幊上已广泛应用. Fibrotouch®为我国自主研发的一种新型TE检测仪, 与已上市的Fibroscan®具有较高的相关性和一致性, 现作为一种较为成熟的无创性肝脏硬度测定检查, TE已在2015版《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[10]</sup>和《丙型肝炎防治指南》<sup>[15]</sup>中被推荐应用.

本研究显示, 在纳入的无创性肝纤维化评估模型中, LSM值的评价效能最高, 其诊断符合率达82%; 同时研究结果提示, 在慢性HBV感染者中, 早期纤维化和进展性肝纤维化之间的LSM值具有明显差异. 随着肝纤维

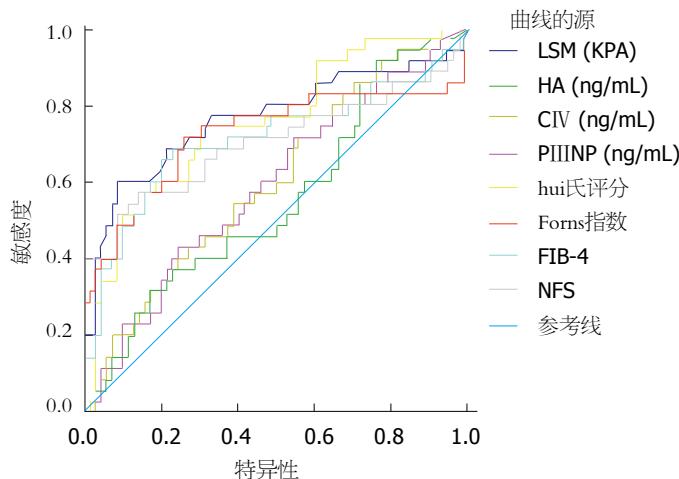


图 2 各评估模型诊断肝硬化的ROC曲线. LSM: 肝脏硬度测定; HA: 透明质酸; CIV: IV型胶原; PCIII: III型前胶原; FIB-4: 基于4因子的纤维化指数; NFS: 非酒精性脂肪肝纤维化积分.

化程度加重, TE检测获得的LSM值随之增大. 国内新版指南<sup>[10]</sup>中建议, 在ALT <2×ULN时, LSM≥10.6 kPa可诊断进展性肝纤维化, 而本研究结果获得的诊断进展性肝纤维化的截断点水平较指南推荐水平稍高(11.65 kPa vs 10.6 kPa). 由于胆红素异常对TE诊断效能的显著影响, 指南推荐在TBIL正常情况下进行TE检查, 而本研究纳入受试者的TBIL<2×ULN而非正常水平, 因此应用TE检测得到LSM值的诊断截断点水平稍高. CHB患者可由于长期肝脏损伤影响胆红素代谢, 表现为胆红素水平异常, 临幊上在应用TE诊断此类患者的肝脏纤维化程度时, 建议适当提高诊断界值, 但目前尚无诊断高胆红素水平的CHB患者肝纤维化程度的LSM诊断界值, 因此还需大量临床研究以明确, 以丰富和完善TE检测对肝纤维化程度诊断的标准界值和适用范围.

本研究显示, 在肝纤四项中, HA诊断进展性肝纤维化的灵敏度最高( $Se = 91\%$ ), 其次是CIV( $Se = 83\%$ ), 诊断灵敏度明显高于其他诊断模型, 但二者的Sp较低(分别为24%和33%), 误诊率较高. 考虑由于肝纤维化时HA产生增加, 同时内皮细胞受体减少而降解减少, 加上通过侧支分流进入体循环, 因此肝纤维化时 HA 变化最大, 明显升高, 故而为反映慢性肝病的纤维化性和炎症性改变最敏感的指标<sup>[16-18]</sup>. 由于肝纤四项指标均反映血清细胞外基质的变化, 受肝脏炎症活动指数的影响, 不具有明显的肝脏特异性, 易受到新陈代谢、清除、排泄等变化的影响, 故其对纤维化评估的效果整体欠佳, 越来越多的学者旨在发现新型的评估标志. 近期有研究显示, 自毒素(autotaxin, ATX), 一种与肝脏损伤及纤维化相关的分泌酶, 可能成为一种无创性慢性HBV感染者肝纤维化评估的血清学新指标<sup>[19]</sup>.

Hui氏评分是香港学者提出的一种用于评估慢性

HBV感染患者肝纤维化的方法<sup>[20]</sup>; Forns指数是西班牙学者提出的一种利用GGT、PLT和TCH等指标计算的无创性肝纤维化诊断模型, 主要用于评估慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染患者<sup>[21]</sup>; FIB-4是2006年由Sterling等学者提出的用于HIV/HCV重叠感染患者的肝纤维化程度的评估<sup>[22]</sup>; NFS用于诊断NAFLD进展性肝纤维化的准确性较高<sup>[23]</sup>. 本研究结果显示, 上述四项指标评估HBV感染者进展性肝纤维化的临床效能良好, 且相互间相关系数高, 诊断符合率均≥70%, 其中原用于评估NAFLD患者的NFS指标的诊断符合率最高, 而用于评估HBV患者的hui氏评分诊断符合率最低( $78\% vs 70\%$ ). 相较hui氏评分, 除了BMI、PLT和ALB水平, NFS还考虑到受试者的年龄及有无糖耐量异常等因素; 此外, 计算公式中应用AST/ALT, 可排除由于肝炎活动引起的转氨酶水平异常升高而引起的结果较大波动. 研究结果也表明, 临幊医师在临幊实践中, 可采用多种评估计算来预测肝纤维化程度, 而非局限性应用针对HBV感染的评估方法.

本研究结果表明, 应用Fibrotouch®进行肝脏硬度检测作为一种新型诊断肝纤维化程度的方法, 因其无创、快速、简便及操作可重复性等优点, 获得了临幊医师和患者的认可与青睐, 本研究也证实了TE对慢性HBV感染患者进展性肝纤维化诊断的良好临幊评估效能. 但综合既往研究证实, TE检测受到肥胖(主要是皮肤至肝包膜距离>2.5 cm者)、肝脏炎症程度和肋间隙狭窄等多因素影响. 当肝脏炎症较重时, 测得的LSM值与无炎症活动时的LSM值明显升高, 而脂肪变程度和BMI水平主要影响皮肤至肝包膜距离, 同时对于肋间隙过窄的患者而言, 可能导致TE检测有效操作次数少, 这些因素都可能导致肝脏硬度测定操作的失败或结果误差. 而血清学指标

也可能受肝外疾病的影响, 从而降低评估肝纤维化程度的准确性<sup>[24,25]</sup>. 因此, 建议在临床应用时综合多项指标进行肝纤维化程度的评估及诊断, 以提供诊断准确性及稳定性<sup>[26]</sup>. 此外, 考虑本研究样本量较小, 需进一步通过大样本、多中心的临床研究以更加全面地评估TE诊断肝纤维化程度的临床价值.

## 文章亮点

### 实验背景

目前, 全球有超过2亿的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者. 肝纤维化程度与肝硬化和肝脏相关并发症的进展风险相关, 早期诊断肝纤维化对及时干预和逆转慢性HBV感染者的病情发展具有重要临床意义. 目前肝脏穿刺活检是明确诊断、衡量肝脏炎症活动度与纤维化程度的金标准, 但肝脏穿刺是一种有创操作过程, 操作可重复性差, 同时存在潜在危及生命的并发症. 血清生物标志物衡量纤维化程度的适用性、内部再现性良好, 但多数血清学指标不能单独用于肝纤维化程度的预测, 往往需要联合临床表现及其他辅助检查, 且应用于早期纤维化诊断的灵敏性欠佳. 瞬时弹性成像测定(transient elastography, TE)是慢性肝病患者诊断肝硬化的一种可靠手段, 有许多研究证实, TE检测得到的肝纤维化值和肝脏组织纤维化程度的METIVIA分期相关, 但由于TE为近年来新型技术, 仍需要大量的样本来研究证实.

### 实验动机

目前临床上有较多针对肝脏硬度测定(liver stiffness measurement, LSM)值诊断肝纤维化评估的研究, 但多数应用法国EchoSens公司研发的Fibroscan®瞬时弹性成像仪进行TE检测, 而评估Fibrotouch®用于慢性肝病纤维化程度临床价值的研究较少. 本研究旨在评价中国海斯凯尔公司研发的新型瞬时弹性检测仪FibroTouch®无创肝脏硬度测定值对(chronic hepatitis B, CHB)患者肝纤维化程度的诊断临床价值, 并将其与肝纤四项、Hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS等血清标志物进行相关性分析, 探讨它们之间的关系, 指导临床医师在肝纤维化程度评估的方法选择, 尽可能减少临床中行肝穿刺活检需求, 减轻患者痛苦, 以便更好地开展临床实践工作.

### 实验目标

本研究主要为了探讨FibroTouch®无创肝脏硬度测定值与血清学标志物对HBV感染者肝纤维化程度评估的价值及各评估指标间的相关性. 在研究中发现, 随着肝纤维化程度的进展, 测得的LSM值也不断增加, 且LSM值

与纳入的血清标志物间具有良好的相关性. 研究表明, LSM值可在一定程度上替代肝脏穿刺, 同时建议在临幊上联合多指标对肝纤维化程度进行评估以提高准确性, 减少临幊上肝脏穿刺需求.

### 实验方法

本研究纳入105例同时行肝脏穿刺活检的CHB患者, 并依据肝穿结果进行分组: S0、S1-2和S3-4, 并进行FibroTouch®检测获得LSM值, 分析其与肝纤四项、Hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS等血清学肝纤维化指标的相关性, 构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)评价其诊断价值. 研究纳入的纤维化诊断指标涵盖了临幊上对多种慢性肝病纤维化评估程度的诊断模型, 覆盖范围广, 指标多样性, 为临床医师的实践工作提供多种选择方法, 能够更好的指导临幊工作.

### 实验结果

无纤维化组、早期肝纤维化组和进展性肝纤维化组间患者的LSM值、hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS的指标差异均有统计学意义( $P<0.05$ ). 在所有肝纤维化诊断指标中, 除血清LN水平外, LSM值与余血清标志物间的相关性较好. 本研究纳入的四项无创肝纤维化诊断模型间均呈现出明显的正相关性, 其中FIB-4与NFS相关系数最高( $r = 0.899$ ). 以LSM值、HA、CIV、PCIII、hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS为检验变量, 诊断结果为状态变量, 做ROC曲线. 结果显示, LSM值与四项无创诊断模型对HBV相关性进展性肝纤维化的价值较高, 其中LSM值临床效用价值最高, Cut-off为11.65 kPa, 且特异度较高而灵敏度较低, 诊断符合率高达82%; 其次为NFS, 诊断符合率为78%. 同时, 本研究纳入的四项无创肝纤维化诊断模型的NPV均较高.

### 实验结论

通过研究, 实验结果与预计目标相一致. 随着肝纤维化程度的进展, 测得的LSM值也不断增加, 与肝脏活检病理结果的一致性较好, 且LSM值与纳入的血清标志物间具有良好的相关性. 尤其在对诊断HBV相关性进展性肝纤维化时, LSM值的临床诊断效能最高, 且原用于非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD)的指标-NFS的诊断准确性高于针对CHB的Hui评分. 通过研究结果表明, 肝纤维化评估指标预测CHB患者无进展性肝纤维化效能优于确诊进展性肝纤维化. 本研究证实了TE对慢性HBV感染患者肝纤维化程度的良好临床评估效能. 同时建议临床医师在临幊实践中, 可采用多种评估计算来预测肝纤维化程度, 而非局限性

应用针对HBV感染的评估方法.

## 展望前景

考虑本研究样本量较小, 需进一步通过大样本、多中心的临床研究以更加全面地评估TE诊断肝纤维化程度的临床价值. 此外TE检测受到肥胖(主要是皮肤至肝包膜距离>2.5 cm者)、肝脏炎症程度和肋间隙狭窄等多因素影响, 这些因素都可导致肝脏硬度测定操作的失败或结果误差. 建议日后可通过更多的研究, 针对不同体型患者制定特异性诊断界值, 以提高诊断准确性.

## 4 参考文献

- 1 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu.; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398 [PMID: 28427875 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021]
- 2 Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- 3 赵治凤, 樊晋宇, 张光谋. 1400例肝硬化患者流行病学分析. 中国卫生检验杂志 2016; 3: 414-415
- 4 张文忠. 155例肝硬化患者流行病学特征分析. 实用肝脏病杂志 2012; 55-56 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2012.01.022]
- 5 Xiao J, Lin H, Liu T, Zeng W, Li X, Shao X, Tan Q, Xu Y, Xu X, Zheng H, Ma W. Disease Burden from Hepatitis B Virus Infection in Guangdong Province, China. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 14055-14067 [PMID: 26540065 DOI: 10.3390/]
- 6 Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, Michalak S, Chermak F, Bertrand S, Foucher J, Oberti F, Charbonnier M, Fouchard-Hubert I, Rousselet MC, Calès P, de Lédinghen V. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 65: 570-578 [PMID: 27151181 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.023]
- 7 Obara N, Ueno Y, Fukushima K, Nakagome Y, Kakazu E, Kimura O, Wakui Y, Kido O, Ninomiya M, Kogure T, Inoue J, Kondo Y, Shiina M, Iwasaki T, Yamamoto T, Shimosegawa T. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J Gastroenterol* 2008; 43: 720-728 [PMID: 18807134 DOI: 10.1007/s00535-008-2225-2]
- 8 European Association for Study of Liver. Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-264 [PMID: 25911335 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006]
- 9 Bedossa P, Patel K. Biopsy and Noninvasive Methods to Assess Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1811-1822.e4 [PMID: 27003601 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.008]
- 10 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学会分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1941-1960 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.002]
- 11 Wong GL. Transient elastography: Kill two birds with one stone? *World J Hepatol* 2013; 5: 264-274 [PMID: 23717737 DOI: 10.4254/wjh.v5.i5.264]
- 12 刘艳, 赵卫峰, 甘建和, 浦永兰, 王杰, 范斌, 李仲华. Fibrotouch联合FIB-4指数对肝硬化患者发生并发症的预测价值. 实用肝脏病杂志 2017; 20: 175-178 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.012]
- 13 联合FIB-4指数对肝硬化患者发生并发症的预测价值. 实用肝脏病杂志 2017; 20: 175-178 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.012]
- 14 Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afshar NH, Lai M. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 677-684 [PMID: 26977758 DOI: 10.1038/ajg.2016.49]
- 15 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学会分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1961-1979 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.003]
- 16 Gudowska M, Cylwik B, Chrostek L. The role of serum hyaluronic acid determination in the diagnosis of liver fibrosis. *Acta Biochim Pol* 2017; 64: 451-457 [PMID: 28734086 DOI: 10.18388/abp.2016\_1443]
- 17 Viganò M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G, Rigamonti C, Conte D, Colombo M. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 353-362 [PMID: 21631559 DOI: 10.1111/j.1365-2788.2011.09981.x]
- 18 Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuly N, Ripault MP, Asselah T, Boyer N, Lada O, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Valla DC, Bedossa P, Marcellin P. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012; 32: 612-621 [PMID: 22103765 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02660.x]
- 19 Joshi S, Ichikawa Y, Umemura T, Usami Y, Sugiura A, Shibata S, Yamazaki T, Fujimori N, Komatsu M, Matsumoto A, Igarashi K, Ota M, Tanaka E. Serum autotaxin is a useful liver fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2018; 48: 275-285 [PMID: 29114991 DOI: 10.1111/hepr.12997]
- 20 Hui AY, Liew CT, Go MY, Chim AM, Chan HL, Leung NW, Sung JJ. Quantitative assessment of fibrosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2004; 24: 611-618 [PMID: 15566512 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2004.0957.x]
- 21 Bruguera M, Barrera JM, Ampurdanés S, Forns X, Sánchez Tapias JM. Use of complementary and alternative medicine in patients with chronic hepatitis C. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 334-335 [PMID: 15033052]
- 22 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325 [PMID: 16729309 DOI: 10.1002/hep.21178]
- 23 Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-854 [PMID: 17393509 DOI: 10.1002/hep.21496]
- 24 Lim JK, Flamm SL, Singh S, Falck-Ytter YT; Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1536-1543 [PMID: 28442119 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.017]
- 25 Karlas T, Dietrich A, Peter V, Wittekind C, Lichtenhagen R, Garnov N, Linder N, Schaudinn A, Busse H, Prettmann C, Keim V, Tröltzsch M, Schütz T, Wiegand J. Evaluation of

- 26  
Transient Elastography, Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI), and Enhanced Liver Function (ELF) Score for Detection of Fibrosis in Morbidly Obese Patients. *PLoS One* 2015; 10: e0141649 [PMID: 26528818 DOI: 10.1371/journal.pone.0141649]  
Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK, Omata M, Kumar A, Bernstien D, Maruyama H, Saraswat V, Chawla Y, Hamid S, Abbas Z, Bedossa P, Sakhuja P, Elmahatab M, Lim SG,

Lesmana L, Sollano J, Jia JD, Abbas B, Omar A, Sharma B, Payawal D, Abdallah A, Serwah A, Hamed A, Elsayed A, AbdelMaqsod A, Hassanein T, Ilhab A, GHaziuan H, Zein N, Kumar M. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol Int* 2017; 11: 1-30 [PMID: 27714681 DOI: 10.1007/s12072-016-9760-3]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



# 兰索拉唑四联疗法对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者的疗效及IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-12等炎症因子的影响

陈建霞, 王金鑫

陈建霞, 浙江省医疗健康集团杭州医院药剂科 浙江省杭州市 31000

王金鑫, 浙江省医疗健康集团杭州医院消化内科 浙江省杭州市 31000

陈建霞, 药剂师, 主要从事药物调剂研究.

**作者贡献分布:** 本课题由陈建霞与王金鑫共同设计; 临床病例的管理及数据收集由陈建霞与王金鑫共同完成; 数据分析、论文撰写由陈建霞完成.

**通讯作者:** 陈建霞, 药剂师, 31000, 浙江省杭州市拱墅区半山街道, 浙江省医疗健康集团杭州医院药剂科. zhousxi06895002143@163.com

收稿日期: 2018-03-22

修回日期: 2018-04-01

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the clinical effects of lansoprazole based quadruple therapy in patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) associated gastric ulcer and the impact on serum levels of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin (IL)-2, and IL-12.

### METHODS

One hundred and twenty cases treated from June 2016 to June 2017 at Hangzhou Hospital were randomly divided into a control group ( $n = 60$ ) and an observation group ( $n = 60$ ). The control group was given omeprazole based quadruple therapy, while the observation group was given lansoprazole based quadruple therapy. After treatment for 1 month, the total effective rate, *H. pylori* eradication rate, time to relief of symptoms, serum levels of IFN- $\gamma$ , IL-2, and IL-12, levels of superoxide dismutase (SOD), vascular endothelial growth factor (VEGF), and epidermal growth factor (EGF), and adverse reactions in the two groups were observed. After follow-up for 6 mo, the rates of relapse in patients with *H. pylori* eradication and those with response to therapy were observed.

### RESULTS

The total effective rate and *H. pylori* eradication rate were significantly better in the observation group than in the control group (100% vs 88.3%, 85.0% vs 96.7%  $P < 0.05$  for both). The time to relief of abdominal pain, bloating, belching, and bleeding was significantly shorter in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, serum levels of IFN- $\gamma$ , IL-2,

## Lansoprazole based quadruple therapy for treatment of patients with *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: Efficacy and impact on serum levels of interferon- $\gamma$ , interleukin-2, and interleukin-12

Jian-Xia Chen, Jin-Xin Wang

Jian-Xia Chen, Department of Pharmacy, Medical Health Group in Hangzhou Hospital, Hangzhou 31000, Zhejiang Province, China

Jin-Xin Wang, Department of Gastroenterology, Medical Health Group in Hangzhou Hospital, Hangzhou 31000, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Jian-Xia Chen, Pharmacist, Department of Pharmacy, Medical Health Group in Hangzhou Hospital, Banshan Street, Gongshu District, Hangzhou 31000, Zhejiang Province, China. zhousxi06895002143@163.com

Received: 2018-03-22

Revised: 2018-04-01

and IL-12 in both groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the observation group had significantly lower levels than the control group ( $P < 0.05$ ); the levels of SOD, VEGF, and EGF were significantly improved in both groups compared with the values before treatment ( $P < 0.05$ ), and the observation group had significantly better levels than the control group ( $P < 0.05$ ). After follow-up for 6 mo, the relapse rates in patients with *H. pylori* eradication of the two groups were 17.65% and 3.44%, and the relapse rates in those with response to therapy were 15.09% and 3.33%; the observation group was significantly better than the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

Lansoprazole based quadruple therapy for treatment of patients with *H. pylori* associated gastric ulcer is significantly effective and can reduce the levels of inflammatory factors, promote gastric mucosal repair, and reduce relapse.

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

**Key Words:** Gastric ulcer; Lansoprazole; Quadruple therapy; *Helicobacter pylori*; Clinical efficacy; Inflammatory cytokines; Recurrence rate

Chen JX, Wang JX. Lansoprazole based quadruple therapy for treatment of patients with *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: Efficacy and impact on serum levels of interferon- $\gamma$ , interleukin-2, and interleukin-12. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(12): 716-723 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/716.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.716>

## 摘要

### 目的

探讨兰索拉唑四联疗法对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性胃溃疡的患者临床疗效及干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白介素(interleukin, IL)-2、IL-12等炎症因子的影响, 为*H. pylori*阳性的胃溃疡患者提供有效的治疗方案。

## 方法

选取杭州医院从2016-06/2017-06收治的120例*H. pylori*阳性胃溃疡患者, 按照随机数字表法将其分为两组: 对照组60例, 给予奥美拉唑联合枸橼酸铋钾、克拉霉素和阿莫西林治疗(奥美拉唑四联疗法); 观察组60例, 给予兰索拉唑联合枸橼酸铋钾、克拉霉素和阿莫西林治疗(兰索拉唑四联疗法)。两组治疗14 d后, 观察比较两组总有效率, *H. pylori*根除率, 症状及体征缓解时间, IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-12, 超氧化

物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)水平以及药物不良反应等; 随访6 mo后, 观察两组*H. pylori*根治患者复燃率, 总有效患者复发率。

## 结果

治疗1 mo后, 两组总有效率分别为88.3%和100%, 观察组疗效明显优于对照组( $P < 0.05$ ); 两组*H. pylori*根除率分别为85.0%和96.7%, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者腹痛、腹胀、嗳气及便血等症状体征改善时间明显短于对照组( $P < 0.05$ ); 两组患者IFN- $\gamma$ 、IL-2及IL-12等炎症因子较治疗前均明显降低( $P < 0.05$ ), 且观察组比对照组降低更加显著( $P < 0.05$ ); 两组患者SOD、VEGF及EGF水平较治疗前均明显升高( $P < 0.05$ ), 且观察组比对照组升高更加显著( $P < 0.05$ ); 随访6 mo后, 两组*H. pylori*根治患者复燃率分别为17.65%和3.44%, 两组总有效患者复发率分别为15.09%和3.33%, 观察组均明显优于对照组( $P < 0.05$ ); 两组药物不良反应差异无统计学意义。

## 结论

兰索拉唑四联疗法治疗*H. pylori*阳性胃溃疡患者的临床疗效显著, 同时还能降低炎症因子水平、促进胃黏膜修复。此外, 还能降低复发, 且安全可靠, 值得在临床推广应用。

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

**关键词:** 胃溃疡; 兰索拉唑; 四联疗法; 幽门螺杆菌; 临床疗效; 炎症因子; 复发率

**核心提要:** 兰索拉唑是新一代质子泵抑制剂, 可特异性的抑制胃壁细胞H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶系统, 其生物利用度明显高于奥美拉唑, 且作用疗效持续时间更长, 抑酸作用较强。本研究主要研究该药对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者的疗效进行研究。

陈建霞, 王金鑫. 兰索拉唑四联疗法对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者的疗效及IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-12等炎症因子的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(12): 716-723 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/716.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.716>

## 0 引言

胃溃疡是消化科十分常见的疾病之一, 随着当前不良生活习惯的改变以及社会压力的增大, 胃溃疡的发病率呈上升的趋势。临床主要表现为规律性上腹痛、餐后较明显, 此外还可有腹胀、嗳气等症状, 部分患者可出现

表 1 两组一般资料比较 ( $n = 60$ )

一般资料	对照组	观察组	$\chi^2/t$	P
年龄(岁)	43.6 ± 9.5	44.3 ± 10.8	-0.377	0.707
男性 $n$ (%)	32 (53.3)	36 (60.0)	0.543	0.461
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.3 ± 2.2	24.6 ± 2.6	-0.672	0.496
病程(年)	4.0 ± 1.2	4.1 ± 1.5	-0.403	0.688
溃疡直径(mm)	10.8 ± 3.5	11.3 ± 3.9	-0.739	0.461

BMI: 体质指数.

胃出血, 甚至胃穿孔<sup>[1-3]</sup>. 该疾病发生主要与胃酸/胃蛋白酶自身消化有关, 此外还与药物、饮食以及应激精神因素等有关. 研究表明, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃溃疡发生的主要原因<sup>[4-6]</sup>, Marshall和Warren因这一发现获得了2005年度诺贝尔医学奖. 因此, 如何有效的根除*H. pylori*成为了胃溃疡治疗的关键所在. 临幊上常采用奥美拉唑的四联疗法进行治疗, 但其起效较慢且持续作用的时间较短.

兰索拉唑是近年研制的新一代质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI), 可以特异性的抑制胃壁细胞H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶系统, 从而阻断胃壁细胞分泌胃酸, 减轻胃酸对胃的损伤和刺激<sup>[7]</sup>. 有研究表明, 该药可以有效提高其临床疗效, 降低胃炎症因子水平, 而*H. pylori*四联疗法可以有效杀灭幽门螺旋杆菌, 促进患者胃黏膜炎症消退<sup>[8,9]</sup>. 因此, 本研究主要在于探讨兰索拉唑四联疗法对*H. pylori*阳性胃溃疡的临床疗效、*H. pylori*根除率及IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-12等炎症因子的影响, 现报道如下.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取杭州医院从2016-06/2017-06收治的120例*H. pylori*阳性胃溃疡患者, 按照随机数字表法将其分为两组, 每组60例. 两组患者在年龄、性别、病程及溃疡直径等资料方面差异无统计学意义, 具有可比性(表1).

1.1.2 入选及排除标准: 入选标准: 符合《内科学(第八版)》<sup>[10]</sup>诊断标准; 经胃镜检查确诊为活动性溃疡; 年龄大于18岁; 经<sup>14</sup>C呼气试验确诊为*H. pylori*阳性; 近1个星期未接受PPI、抗*H. pylori*药物治疗; ; 无其他严重慢性疾病及精神疾病; 知情同意; 通过我院伦理委员会. 排除标准: 有胃手术病史; 患有胃癌、胃穿孔等胃部疾病; 对兰索拉唑、克拉霉素以及阿莫西林等药物过敏者; 患有其他严重慢性疾病; 妊娠或哺乳期妇女.

1.2 方法 对照组患者均给予奥美拉唑肠溶胶囊(商品名:

洛赛克, 生产厂家: 阿斯利康制药有限公司, 国药准字H20030412, 20 mg/片), 20 mg/晚; 同时给与枸橼酸铋钾片(商品名: 丽珠得乐, 生产厂家: 丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字H10900084, 0.3 g/片), 口服, 1片/次, 3次/d; 以及克拉霉素(商品名: 克拉仙, 生产厂家: 上海雅培制药有限公司, 国药准字H20033044, 0.25 g/片), 0.5g/次, 2次/d; 此外, 还有阿莫西林胶囊(生产厂家: 广州白云山制药股份有限公司广州白云山制药总厂, 国药准字H44021518, 0.25 g/粒), 1.0 g/次, 2次/d, 连续服用14 d. 观察组患者采用兰索拉唑四联疗法, 即在枸橼酸铋钾、克拉霉素和阿莫西林的基础上, 再给予兰索拉唑肠溶片(商品名: 兰悉多, 生产厂家: 汕头经济特区鮀滨制药厂, 国药准字H10980136, 15 mg/片), 30 mg/晚, 连续服用14 d.

1.3 观察指标 两组治疗14 d后, 观察比较: (1)两组总有效率, 症状及体征缓解时间; (2)*H. pylori*根除率, *H. pylori*根除率计算方法是在所有患者停药后1 mo, 进行<sup>14</sup>C呼气试验, 结果为阴性提示根治*H. pylori*有效, *H. pylori*根除率 = *H. pylori*阴性人数/总人数 × 100%; (3)干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白介素-2(IL-2)及IL-12, 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)水平, IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-12、SOD、VEGF、EGF等因子的水平使用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒由上海吉泰依科赛生物科技有限公司提供, 操作按照说明书进行; (4)治疗期间, 两组药物不良反应; (5)密切电话及门诊随访, 6 mo后, 所有患者再次行无痛胃镜及<sup>14</sup>C呼气试验, 观察两组*H. pylori*根治患者复发率及总有效患者复发率.

1.4 疗效评价 根据患者溃疡愈合情况, 将疗效分为四级. 治愈: 临床症状体征基本消失, 胃镜下见溃疡创面完全愈合; 显效: 临床症状体征明显改善, 胃镜下见溃疡创面基本愈合, 创口面积减小75%以上; 有效: 临床症状体征有所改善, 胃镜下见溃疡创面减小50%以上; 无效: 临床症状体征改善不明显或加重, 胃镜下见溃疡创面减小不足50%. 总有效率 = (治愈数+显效数+有效

表 2 两组患者总有效率及幽门螺杆菌根除率比较 ( $n = 60, n (\%)$ )

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效率	幽门螺杆菌根除率
对照组	21 (35.0)	19 (31.7)	13 (21.6)	7 (11.7)	53 (88.3)	51 (85.0)
观察组	26 (43.3)	17 (28.3)	7 (11.6)	0 (0.0)	60 (100.0)	58 (96.7)
$\chi^2$					7.434	4.904
P					0.006	0.027

表 3 两组患者临床症状及体征明显缓解的时间比较 ( $n = 60, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{d}$ )

分组	腹痛	腹胀	嗳气	便血
对照组	5.25 $\pm$ 1.69	6.82 $\pm$ 1.66	5.13 $\pm$ 1.08	3.46 $\pm$ 0.97
观察组	4.31 $\pm$ 1.34 <sup>a</sup>	5.89 $\pm$ 1.27 <sup>a</sup>	3.98 $\pm$ 0.86 <sup>a</sup>	2.95 $\pm$ 0.75 <sup>a</sup>
t	3.376	3.447	6.452	3.222
P	0.001	0.001	<0.01	0.002

<sup>a</sup>P<0.05, 与对照组相比较.

数)/总人数×100%<sup>[11,12]</sup>. *H. pylori*根治患者复燃率=复燃数/*H. pylori*根治总数×100%, 总有效患者复发率=复发数/总有效患者数×100%.

统计学处理 采用SPSS18.0软件, 所有计量资料均采用(mean±SD)表示, 计量资料采用t检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, P<0.05, 差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组患者总有效率及*H. pylori*根除率比较 两组患者治疗14 d后, 两组总有效率分别为88.3%和100%和, 差异具有统计学意义(P<0.05); 两组*H. pylori*根除率分别为85.0%和96.7%, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.2 两组患者临床症状及体征明显缓解的时间比较 治疗后, 观察组患者腹痛、腹胀、嗳气及便血等症狀体征改善时间明显短于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.3 两组患者治疗前后IFN- $\gamma$ 、IL-2及IL-12等炎症因子比较 两组患者治疗前IFN- $\gamma$ 、IL-2及IL-12差异无统计学意义; 治疗1 mo后, 两组患者IFN- $\gamma$ 、IL-2及IL-12较治疗前均明显降低(P<0.05), 且观察组比对照组降低更加显著(P<0.05, 表4).

2.4 两组患者治疗前后SOD、VEGF、EGF水平的比较 两组患者治疗前SOD、VEGF、EGF水平差异无统计学意义; 治疗1 mo后, 两组患者SOD、VEGF及EGF水平较治疗前均明显升高(P<0.05), 且观察组比对照组升高更加显著(P<0.05, 表5).

2.5 两组*H. pylori*根治患者复燃率及总有效患者复发率比较 两组患者随访6 mo, 随访率100%. 两组*H. pylori*

根治患者复燃率分别为17.65%和3.44%, 差异具有统计学意义(P<0.05). 两组总有效患者复发率分别为15.09%和3.33%, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表6).

2.6 两组患者治疗期间药物不良反应比较 两组患者在治疗期间均未发生严重不良反应, 对照组出现恶心3例, 腹泻1例, 低血钙1例, 头痛1例, 不良反应总发生率为6/60(10.0%); 观察组出现恶心2例, 腹泻2例, 肝功能异常1例, 不良反应总发生率为5/60(8.3%), 两组差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.000, P = 0.752$ ).

## 3 讨论

胃溃疡是消化科十分常见的疾病之一, 随着当前不良生活习惯的改变以及社会压力的增大, 胃溃疡的发病率呈上升的趋势. 大量研究表明, 该疾病发生主要与*H. pylori*的感染密切相关, 约90%的胃溃疡患者均*H. pylori*均为阳性, 而将*H. pylori*进行根除治疗之后, 胃溃疡的疗效显著且复发率明显降低<sup>[13-15]</sup>. 因此, 如何有效的根除*H. pylori*成为了胃溃疡治疗的关键所在. 目前临幊上常应用PPI+铋剂+两种抗生素组成的“四联疗法”, 临幊上PPI有很多种, 如何选择才能更好提高临床疗效是当前的热点问题<sup>[16-18]</sup>.

兰索拉唑是近年研制的第二代PPI, 可以特异性的抑制胃壁细胞H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶系统, 从而阻断胃壁细胞分泌胃酸, 减轻胃酸对胃的损伤和刺激. 有研究表明, 该药可以有效提高其临床疗效, 降低胃炎因子水平, 促进患者胃黏膜炎症消退和粘膜修复<sup>[19,20]</sup>. 除此之外, 有研究表明, 兰索拉唑是一种苯并咪唑衍生物, 该药在机体的生物利用度明显高于奥美拉唑, 且同时起效作用时

表 4 两组患者治疗前后IFN- $\gamma$ 、IL-2及IL-12等炎症因子比较( $n = 60$ , mean  $\pm$  SD)

分组	IFN- $\gamma$ (ng/L)		IL-2 (ng/L)		IL-12 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	179.3 $\pm$ 13.6	109.6 $\pm$ 11.5 <sup>a</sup>	144.6 $\pm$ 16.8	88.3 $\pm$ 11.6 <sup>a</sup>	72.2 $\pm$ 10.8	35.4 $\pm$ 7.6 <sup>a</sup>
观察组	181.6 $\pm$ 13.2	98.4 $\pm$ 10.1 <sup>ac</sup>	146.8 $\pm$ 17.3	80.9 $\pm$ 10.2 <sup>ac</sup>	73.4 $\pm$ 11.3	32.0 $\pm$ 6.6 <sup>ac</sup>
<i>t</i>	0.940	5.668	0.707	3.711	0.595	2.616
<i>P</i>	0.349	<0.01	0.481	0.001	0.553	0.010

<sup>a</sup>*P*<0.05, 与治疗前相比较; <sup>ac</sup>*P*<0.05, 与对照组相比较. IFN- $\gamma$ : 干扰素- $\gamma$ ; IL: 白介素.表 5 两组患者治疗前后SOD、VEGF及EGF水平的比较( $n = 60$ , mean  $\pm$  SD)

分组	SOD (U/mL)		VEGF (pg/L)		EGF (pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	26.5 $\pm$ 2.1	31.6 $\pm$ 3.1 <sup>a</sup>	66.5 $\pm$ 7.8	86.4 $\pm$ 9.7 <sup>a</sup>	134.6 $\pm$ 11.5	276.1 $\pm$ 18.9 <sup>a</sup>
观察组	26.0 $\pm$ 2.0	35.5 $\pm$ 3.8 <sup>ac</sup>	67.9 $\pm$ 8.3	98.9 $\pm$ 11.6 <sup>ac</sup>	135.7 $\pm$ 11.8	315.9 $\pm$ 22.8 <sup>ac</sup>
<i>t</i>	1.336	-6.160	-0.9529	-6.403	-0.517	-10.409
<i>P</i>	0.184	<0.01	0.343	<0.01	0.606	<0.01

<sup>a</sup>*P*<0.05, 与治疗前相比较; <sup>ac</sup>*P*<0.05, 与对照组相比较. SOD: 超氧化物歧化酶; VEGF: 血管内皮生长因子; EGF: 表皮细胞生长因子.

表 6 两组幽门螺杆菌根治患者复燃率及总有效患者复发率比较

分组	<i>H. pylori</i> 根治患者复燃率			总有效患者复发率		
	例数 ( <i>n</i> )	复燃人数 ( <i>n</i> )	复燃率 (%)	例数 ( <i>n</i> )	复发人数	复发率
对照组	51	9	17.65	53	8	15.09
观察组	58	2	3.44 <sup>a</sup>	60	2	3.33 <sup>a</sup>
$\chi^2$			6.029			4.826
<i>P</i>			0.014			0.028

<sup>a</sup>*P*<0.05, 与对照组相比较.

间长, 可以起到强效抑酸的作用<sup>[21]</sup>. 枸橼酸铋钾是临床常用的胃黏膜保护剂, 可以在胃溃疡表面形成胶体沉淀, 通过隔绝溃疡与胃酸和食物的接触来保护和修复黏膜; 此外, 还可以使胃胰蛋白酶失活, 减轻对胃损伤. 克拉霉素是临床常用的大环内酯抗生素, 抗菌谱主要是肺炎链球菌、葡萄球菌等革兰氏阳性菌, 该药主要是阻碍细胞核蛋白50S亚基的结合, 通过抑制细菌蛋白质的合成从而达到抑制细菌的作用. 阿莫西林为半合成广谱青霉素类药, 属于 $\beta$ -内酰胺类抗生素, 对大多数革兰氏阳性和阴性菌都有较好的杀菌作用, 概要主要是通过水解细胞壁转肽酶, 从而使细菌细胞壁破坏、胀裂而死<sup>[22,23]</sup>. 本研究主要在于探讨兰索拉唑四联疗法对*H. pylori*阳性胃溃疡的临床疗效、*H. pylori*根除率及IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-12等炎症因子的影响.

本研究表明: 治疗1 mo后, 兰索拉唑四联疗法组的

总有效率和*H. pylori*根除率均明显优于奥美拉唑组; 此外, 兰索拉唑四联疗法组的患者腹痛、腹胀、嗳气及便血等症状体征改善时间明显短于奥美拉唑组. 同时, 随访6 mo后, 兰索拉唑四联疗法组*H. pylori*根治患者复燃率和总有效患者复发率分均明显低于奥美拉唑组. 提示: 兰索拉唑四联疗法不仅可以有效提高临床疗效和*H. pylori*根除率, 同时还可以有效缩短患者临床症状体征情况, 而且还能有效防止患者复发和*H. pylori*复燃, 长期改善患者预后. 兰索拉唑具有很好的抑制胃壁细胞分泌胃酸的作用, 可以明显减轻胃酸对胃部的刺激和损伤, 其生物利用度明显高于奥美拉唑, 且起效维持作用时间更长, 可以起到强效抑酸的作用. 此外, *H. pylori*根除之后, 细菌对胃黏膜的感染减轻, 便可有效改善患者的长期预后, 降低患者复发和*H. pylori*复燃.

炎症在胃溃疡中起着重要的作用, *H. pylori*感染胃

黏膜时, 机体免疫细胞被激活, IFN- $\gamma$ 、IL-2及IL-12等炎症因子分泌增多, 从而造成胃黏膜的损伤加重。而这些细胞因子主要由Th1型细胞分泌, 这些细胞因子分泌增加会打破Th1和Th2细胞的平衡状态, 进一步加重溃疡的损伤, 胃黏膜局部的B细胞无法清除*H. pylori*<sup>[24-26]</sup>。因此, 有效的抑制IFN- $\gamma$ 、IL-2及IL-12等细胞因子对治疗溃疡显得十分重要。本研究表明: 治疗1 mo后, 两组患者IFN- $\gamma$ 、IL-2及IL-12较治疗前均明显降低, 但兰索拉唑四联疗法组比奥美拉唑组降低更加明显。提示: 兰索拉唑四联疗法可有效的减轻胃黏膜局部炎症因子的释放, 维持局部免疫细胞平衡。*H. pylori*感染胃黏膜时, 患者胃黏膜局部炎症因子分泌失衡, 加重胃溃疡损伤。兰索拉唑是第二代强效的H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶抑制剂, 可以有效抑制胃壁细胞分泌胃酸, 从而明显减轻胃酸对胃部的刺激和损伤, 损伤刺激减小后, 炎症反应可以得到减轻。与此同时, 克拉霉素作为大环内酯抗生素以及 $\beta$ -内酰胺类阿莫西林, 是灭革兰氏阳性菌的抗菌药, 可以有效的杀灭*H. pylori*, 减轻*H. pylori*对胃黏膜的感染, 从而维持局部免疫细胞稳定和平衡, 因此, IFN- $\gamma$ 、IL-2及IL-12等炎症因子分泌明显减少。这与相关研究的结果较为一致<sup>[27,28]</sup>。

胃黏膜损伤时, 会产生一些防御保护因子, 比如SOD、VEGF及EGF等。SOD是一种抗氧化酶, 可以清除胃溃疡患者产生的自由基, 从而起到保护胃黏膜的作用。VEGF是一种高度特异的促血管内皮生长的细胞因子, 可以有效促进血管修复、增加血管通透性并促进细胞外基质细胞增殖, 有效的修复止血和修复溃疡创面<sup>[29]</sup>。EGF可明显的促进上皮细胞增殖, 加速肉芽组织形成, 同时还有一定的消炎作用, 故具有修复胃黏膜的溃疡创面的作用<sup>[30]</sup>。本研究表明: 治疗1 mo后, 两组患者SOD、VEGF及EGF水平较治疗前均明显升高, 且兰索拉唑四联疗法组比奥美拉唑组升高更加显著。提示: 兰索拉唑四联疗法可以有效的提高胃黏膜保护因子, 促进胃黏膜修复。兰索拉唑在机体的生物利用度明显高于奥美拉唑, 且同时起效作用时间长, 可强效的抑制胃酸的分泌, 减轻了胃酸对胃黏膜的损伤。克拉霉素和阿莫西林, 是可以有效的杀灭*H. pylori*, 减轻*H. pylori*对胃黏膜的感染, 从而维持局部免疫细胞稳定和平衡, 炎症反应可以得到减轻。胃黏膜损伤和炎症反应均明显改善, 因此机体产生更多的SOD、VEGF和EGF, 以促进对氧自由基的清除和肉芽组织增生, 促进创面的修复。此外, 两组治疗过程中, 药物不良反应差异不明显, 安全可靠。

本研究的创新点在于应用第二代PPI兰索拉唑联合克拉霉素和阿莫西林的四联疗效治疗*H. pylori*阳性的胃溃疡患者, 取得了较为满意的效果。尽管如此, 本研究也存在不足之处, 比如, 样本量较小, 未进行多中

心研究以及观察时间不够长等, 在下一步研究中可以继续改进。

总之, 兰索拉唑四联疗法治疗*H. pylori*阳性胃溃疡患者的临床疗效显著、提高*H. pylori*根除率、缩短症状体征缓解时间, 同时可降低炎症因子水平、促进胃黏膜修复。此外, 还能降低复发, 且安全可靠, 值得在临床推广应用。

## 文章亮点

### 实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃溃疡发生的主要原因之一, 如何有效的根除*H. pylori*成为了胃溃疡治疗的关键所在。目前临床常用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)来特异性的抑制胃壁细胞H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶系统, 从而阻断胃壁细胞分泌胃酸, 减轻胃酸对胃的损伤和刺激, 但是临床上的PPI有很多, 兰索拉唑是新一代PPI, 其生物利用度明显高于奥美拉唑, 持续时间较长。目前, 有部分兰索拉唑四联疗法对*H. pylori*阳性的胃溃疡的相关研究, 但对患者炎症因子及长期复发情况的研究较少, 故本研究对此进行了探讨。

### 实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式探讨兰索拉唑四联疗法和奥美拉唑四联疗法对*H. pylori*阳性胃溃疡患者的疗效及对炎症因子的影响, 旨在为临床治疗提供客观参考和治疗依据。

### 实验目标

本研究通过前瞻性对照研究方式, 探讨兰索拉唑四联疗法和奥美拉唑四联疗法对*H. pylori*阳性胃溃疡患者的疗效、复发情况及对炎症因子的影响, 分析两种方法的临床疗效、复发、复燃及对患者炎症因子水平的变化差异, 旨在选取一种对*H. pylori*阳性胃溃疡患者治疗效果更佳的治疗方法。

### 实验方法

将120例*H. pylori*阳性胃溃疡患者按随机数字表法均分为对照组和观察组, 对照组60例, 给予奥美拉唑联合枸橼酸铋钾、克拉霉素和阿莫西林治疗(奥美拉唑四联疗法); 观察组60例, 给予兰索拉唑联合枸橼酸铋钾、克拉霉素和阿莫西林治疗(兰索拉唑四联疗法)。两组疗程为14 d。观察比较两组总有效率, *H. pylori*根除率, 症状及体征缓解时间, 干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白介素-2(IL-2)及IL-12, 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor, VEGF)、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)水平以及药物不良反应等; 随访6 mo后, 观察两组*H. pylori*根治患者复燃率, 总有效患者复发率。

## 实验结果

本研究的目的基本达到: 治疗1 mo后, 观察组疗效和*H. pylori*根除率均明显优于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 观察组患者腹痛、腹胀、嗳气及便血等症状体征改善时间明显短于对照组( $P<0.05$ ); 两组患者IFN- $\gamma$ 、IL-2及IL-12等炎症因子较治疗前均明显降低( $P<0.05$ ), 且观察组比对照组降低更加显著( $P<0.05$ ); 两组患者SOD、VEGF及EGF水平较治疗前均明显升高( $P<0.05$ ), 且观察组比对照组升高更加显著( $P<0.05$ ); 随访6 mo后, 观察组*H. pylori*根治患者复燃率和总有效患者复发率均明显优于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组药物不良反应差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 实验结论

本研究对比分析了兰索拉唑四联疗法和奥美拉唑四联疗法对*H. pylori*阳性胃溃疡患者的疗效, 得出了兰索拉唑四联疗法的临床疗效更为显著, 对患者炎症因子改善更明显, 尤其是在长期预后及复发情况明显优于奥美拉唑四联疗法, 且安全性好的结果, 为今后临床治疗提供了一个可靠的治疗方法, 值得推广应用。

## 展望前景

本研究表明了兰索拉唑四联疗法治疗*H. pylori*阳性胃溃疡患者的临床疗效显著, 同时还能降低炎症因子水平、促进胃黏膜修复。此外, 还能降低复发, 且安全可靠。但本研究也存在一些不足, 比如研究病例样本数量较少, 同时由于条件限制没有进行临床多中心研究。总之, 可进一步完善和改进研究方案。

## 4 参考文献

- 1 曹春宇, 刘祖炳, 李松财, 金海, 周静. 幽门螺杆菌感染及相关胃溃疡中基质金属蛋白酶的水平研究. 中华医院感染学杂志 2015; (20): 4650-4652 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-151275]
- 2 王颂歌, 余会丽, 马明, 陶素灵, 刘冰. 抗菌药物对幽门螺杆菌感染胃溃疡患者血清炎症因子及胃泌素指标的影响. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 2470-2472 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-160115]
- 3 欧阳文波, 黄江山, 徐勇军, 刘伟民, 涂育臻. 抗菌药物对Hp感染胃溃疡患者血清胃蛋白酶原水平的影响. 慢性病学杂志 2017; (8): 861-863 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2017.08.006]
- 4 陶丽媛, 冀子中, 王玲珑, 钟莉, 章燕红, 陈钰. 幽门螺杆菌感染对血清胃蛋白酶原诊断价值的影响. 胃肠病学 2017; (22): 728-732 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.12.005]
- 5 齐雪阳, 张勤生, 余金钟, 聂山文, 李严生. 消化性溃疡出血患者幽门螺杆菌感染的调查. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 2733-2734 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-153589]
- 6 张琪, 杨建锋, 张筱凤. 消化性溃疡患者幽门螺杆菌感染及其耐药率分析. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 751-753 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.11.009]
- 7 韩丰, 冀子中, 金夏, 万里, 蔡陈效, 陈一鹏, 陈红亚, 陈敏芳, 杨宁敏. 依据药物敏感试验根除幽门螺杆菌的临床疗效随访. 世界华人消化杂志 2016; 24: 808-814 [DOI: 10.11569/wcj.v24.i5.808]
- 8 李应杰, 曹桂芳. 磷酸铝凝胶联合兰索拉唑治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的临床研究. 现代药物与临床 2017; 32: 67-70 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.01.016]
- 9 李桂水, 杨敏京, 边连朵, 张永辉. 四联疗法联合口腔洁治对胃溃疡患者胃幽门螺杆菌根除的临床疗效观察. 中国现代医学杂志 2016; 26: 140-142 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.05.032]
- 10 葛均波, 徐永健. 内科学(第8版). 人民卫生出版社, 2013: 1-944
- 11 刘建强, 王雯, 王蓉, 李达周, 张志坚, 林克荣, 江传燊, 李海涛, 叶舟. 四联疗法根除幽门螺杆菌对胃黏膜剥离术后溃疡愈合的作用. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 747-750 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.11.008]
- 12 崔海梦, 罗庆锋, 许乐. 幽门螺旋杆菌与胃外疾病相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2221-2227 [DOI: 10.11569/wcj.v23.i14.2221]
- 13 陈承飚.泮托拉唑与兰索拉唑治疗Hp感染活动性胃溃疡的成本-效果分析. 川北医学院学报 2015; 30: 530-533 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2015.04.29]
- 14 曾毅, 叶雨彤, 梁德森, 郭超. 兰索拉唑与奥美拉唑治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的Meta分析. 广西医学 2015; (7): 1013-1015 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2015.07.43]
- 15 卢雪晖, 陈兵. 两种质子泵抑制剂治疗幽门螺杆菌阴性胃溃疡的药物经济学评价. 河北医学 2015; (8): 1400-1402 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2015.08.010]
- 16 Takahashi K, Sato Y, Kohisa J, Watanabe J, Sato H, Mizuno K, Hashimoto S, Terai S. Vonoprazan 20 mg vs lansoprazole 30 mg for endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 716-722 [PMID: 27909552 DOI: 10.4253/wjge.v8.i19.716]
- 17 王建业, 赵书章, 陈卿奇, 洪莉. 雷贝拉唑四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性胃溃疡的疗效分析. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 89-91 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.01.031]
- 18 曲恒怡, 王雪萍, 孙华波. 幽门螺杆菌感染对胃溃疡患者胃蛋白酶原及胃肠动力状态的影响研究. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 2183-2185 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-163608]
- 19 张丽, 董鑫. 消化内镜联合四联疗法治疗胃溃疡出血的临床疗效及再出血影响的因素. 河北医学 2017; 23: 1180-1183 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.07.036]
- 20 徐露, 朱瑞华, 朱佳玲. 四联疗法对幽门螺杆菌相关性胃溃疡的疗效及对胃黏膜形态学的影响. 临床消化病杂志 2017; 29: 136-139 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.03.03]
- 21 Adamsson J, Ottsjö LS, Lundin SB, Svennerholm AM, Raghavan S. Gastric expression of IL-17A and IFN $\gamma$  in Helicobacter pylori infected individuals is related to symptoms. *Cytokine* 2017; 99: 30-34 [PMID: 28683359 DOI: 10.1016/j.cyto.2017.06.013]
- 22 杜志娜, 尉迟敏, 曲韬. 泮托拉唑四联疗法加用胃黏膜保护剂对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者愈合质量的影响. 实用医院临床杂志 2017; 14: 112-114 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2017.03.039]
- 23 汪浩, 邹文静. 胃幽门螺杆菌采用不同方法检测结果比较. 世界华人消化杂志 2015; 23: 525-529 [DOI: 10.11569/wcj.v23.i3.525]
- 24 毕研贞, 乐亚明, 李锦, 方萧, 左赛, 孔令斌.幽门螺杆菌根除治疗对幽门螺杆菌阳性的糖尿病胃轻瘫患者疗效及安全性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24: 487-492 [DOI: 10.11569/wcj.v24.i3.487]
- 25 Rivas-Serna IM, Mazurak VC, Keelan M, Clandinin MT.

- Modification of Ganglioside Content of Human Gastric Epithelial Cell Membrane Decreases Helicobacter pylori Adhesion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 456-461 [PMID: 28945209 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001612]
- 26 王炳英. 埃索美拉唑、奥美拉唑为主的三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡效果比较. 山东医药 2015; (38): 77-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.38.032]
- 27 陈炼, 黄智铭, 张益光, 贾杰, 陈怡, 郑娟红. 非甾体类消炎药物与幽门螺杆菌感染对上消化道溃疡协同致病作用研究. 中华医院感染学杂志 2015; (23): 5385-5387 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-151986]
- 28 谢代彬, 王梅, 贾雁平, 胡洋英, 郑肖瑾. 消化性溃疡合并幽门螺杆菌感染患儿奥美拉唑四联疗法治疗效果分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 1146-1148 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152738]
- 29 骆丹东, 傅小玲, 吴警伟. 消化性溃疡出血患者血清及胃液中白细胞介素的表达与幽门螺杆菌感染关系. 中华医院感染学杂志 2015; (6): 1242-1244 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-144729]
- 30 陈周利. CagA和IL-9在幽门螺杆菌感染伴消化性溃疡和胃息肉患者中的表达及其作用研究. 胃肠病学 2015; 20: 81-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2015.02.004]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

# 胃溃疡患者接受循证护理对生活及营养指标影响

罗春红, 章琦君

罗春红, 诸暨市岭北镇卫生院妇幼保健科 浙江省诸暨市 311800

章琦君, 诸暨市人民医院消化内科 浙江省诸暨市 311800

罗春红, 主管护师, 主要从事胃溃疡的护理工作。

**作者贡献分布:** 罗春红与章琦君对此文所作贡献均等; 研究设计与研究过程由罗春红与章琦君共同完成; 数据分析由罗春红完成; 本论文写作由罗春红完成。

**通讯作者:** 罗春红, 主管护师, 311800, 浙江省诸暨市岭北镇竹园坊110号, 诸暨市岭北镇卫生院妇幼保健科. jack200148@163.com

收稿日期: 2018-02-24

修回日期: 2018-03-26

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

## Effect of evidence-based nursing on quality of life and nutritional indicators in patients with gastric ulcer

Chun-Hong Luo, Qi-Jun Zhang

Chun-Hong Luo, Department of Maternal and Child Health Care, Lingbei Town Health Hospital of Zhuji City, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

Qi-Jun Zhang, Department of Gastroenterology, Zhuji People's Hospital, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Chun-Hong Luo, Nurse-in-Charge, Department of Maternal and Child Health Care, Lingbei Town Health Hospital of Zhuji City, 110 Zhuyuan Fang, Lingbei Town, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China. jack200148@163.com

Received: 2018-02-24

Revised: 2018-03-26

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

## Abstract

### AIM

To investigate the influence of evidence-based nursing on the quality of life and nutritional status in patients with gastric ulcer.

### METHODS

From May 2015 to May 2017, 70 patients diagnosed with gastric ulcer by gastroscopy were randomly divided into a control group (35 cases) and an observation group (35 cases). The two groups of patients were treated with the same drugs. Patients in the control group underwent traditional care and those in the observation group underwent evidence-based care. After nursing care, the quality of life, nutritional indicators, satisfaction with nursing care, and therapeutic effect were compared between the two groups.

### RESULTS

After treatment, the score of the quality of life scale (including seven dimensions) was significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ), and the levels of serum albumin and prealbumin increased significantly ( $P < 0.05$ ). The rate of satisfaction with nursing care was significantly higher in the observation group than in the control group (94% vs 86%,  $P < 0.05$ ). The effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (97.14% vs 86.71%,  $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

Evidence-based nursing care can increase patients' satisfaction with nursing and effectively improve the quality of life and nutritional status in patients with gastric ulcer.

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

Key Words: Gastric ulcer; Clinical nursing; Evidence-based nursing; Quality of life; Nutritional indexes

Luo CH, Zhang QJ. Effect of evidence-based nursing on quality of life and nutritional indicators in patients with gastric ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(12): 724-728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/724.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.724>

## 摘要

### 目的

探讨循证护理对胃溃疡患者生活质量及营养指标的影响。

### 方法

回顾性分析2015-05/2017-05来诸暨市岭北镇卫生院和诸暨市人民医院就诊的70例经胃镜检查确诊为胃溃疡的患者, 将患者分为对照组(35例)和观察组(35例)。两组患者采用相同的药物治疗, 对照组患者实施传统的护理方法, 观察组患者采用循证护理。护理后, 观察两组患者的生活质量、营养指标、护理满意度和治疗效果。

### 结果

治疗后, 观察组患者的生活质量明显优于对照组, 观察组生活质量量表包含的7个方面评分均高于对照组, 比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后观察组的血清白蛋白和血清前白蛋白水平明显高于对照组, 比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者的护理满意度为94%, 对照组为86%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。经过治疗, 观察组患者的有效率明显高于对照组(97.14% vs 86.71%), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

胃溃疡患者在临床护理中实施循证护理, 护理满意度高且效果显著, 可有效的提高患者的生活质量和营养指标, 值得临床推广。

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

关键词: 胃溃疡; 临床护理; 循证护理; 生活质量; 营养指标

**核心提要:** 对胃溃疡患者实施循证护理, 可以让患者建立自我调理的意识, 养成预防胃溃疡复发的自我护理习惯。从本文的实验结果可以得出, 循证护理可以改善患者的生活质量, 提高疗效, 并让患者建立自我护理和预防意识, 降低复发。

罗春红, 章琦君. 胃溃疡患者接受循证护理对生活及营养指标影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(12): 724-728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/724.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.724>

## 0 引言

胃溃疡是消化性溃疡的一种, 是临幊上常见的消化系统疾病, 可发生于食管、胃或十二指肠。随着人们生活条件的提高和生活方式的改变, 胃溃疡的发病率逐年上升且发病年龄呈年轻化<sup>[1,2]</sup>。主要症状是上腹部疼痛、饭后胀满、恶心和呕吐等, 严重时会出现出血、穿孔等并发症, 并且对内科治疗反应不好, 时常复发, 对患者的生活质量和身体健康带来了严重影响。随着循证医学的发展, 循证护理在临幊上被广泛应用。循证护理是护理人员以科学理论为基础, 以患者为中心的一种人性化的护理模式。有研究<sup>[3,4]</sup>表明, 对胃溃疡患者进行循证护理可有效的提高临床疗效和生活质量。在本文中, 70例胃溃疡患者接受循证护理, 分析其对患者生活质量和营养指标的影响, 报告如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2015-05/2017-05来诸暨市岭北镇卫生院和诸暨市人民医院就诊的70例胃溃疡患者, 将70例患者分为对照组(35例)和观察组(35例), 观察组男19例, 女16例, 平均年龄42.53岁±6.47岁, 平均病程6.62 mo±5.31 mo; 对照组男17例, 女18例, 平均年龄42.03岁±6.51岁, 平均病程6.58 mo±5.44 mo。两组患者在年龄、性别、病程等方面对比, 差异无统计学意义, 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)经胃镜检查确诊为胃溃疡; (2)患者及家属知情并签署同意书。排除标准: (1)同时患有其它消化系统疾病; (2)心、肺等主要器官功能不全者; (3)胃肠1 mo内做过手术; (4)哺乳及妊娠期女性。

1.2.2 护理: 两组患者采用相同的药物治疗。对照组患者实施传统的护理方法, 包括指导用药、测量体温、注意事项等。观察组患者采用循证护理。具体方法是: (1)建立循证护理小组。由消化内科护士长任组长, 经验丰富、业务能力强的护士任组员。先进行相关护理知识的培训, 然后了解患者的一般资料, 结合临床经验, 总结出患者可能发生的心理、饮食、并发症等相关问题, 并找到解决问题的方法; (2)心理护理。护理人员要时刻关注患者的心理状态, 出现焦躁、抑郁等不

表 1 治疗后两组患者生活质量改善情况 ( $n = 35$ )

分组	生理职能	生理机能	躯体疼痛	精力	社会功能	精神健康	情感职能
对照组	26.15 ± 1.62	67.33 ± 6.59	51.24 ± 3.66	41.22 ± 3.66	53.54 ± 6.11	48.62 ± 4.59	51.73 ± 6.85
观察组	55.37 ± 1.49	84.72 ± 5.18	63.39 ± 3.54	62.75 ± 2.78	62.71 ± 6.24	59.03 ± 4.17	63.22 ± 7.01
t值	3.51	4.22	3.54	5.37	4.66	3.43	5.21
P值	0.03	0.04	0.01	0.02	0.01	0.03	0.04

表 2 两组患者治疗前后营养指标的变化情况 ( $n = 35$ )

分组	血清白蛋白		血清前白蛋白	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30.93 ± 5.24	33.52 ± 4.37	153.59 ± 22.07	170.46 ± 21.58
观察组	30.83 ± 5.19	39.56 ± 4.27	154.27 ± 21.64	194.59 ± 23.38
t值	3.29	4.21	5.22	3.54
P值	0.24	0.03	0.31	0.01

良情绪时,要及时进行沟通疏导,并告知家属多与患者接触,鼓励患者参与文体活动,使其不良情绪得到舒缓,进而提高治疗效果;(3)健康教育.在患者入院时循证护理小组成员就向患者介绍胃溃疡的基本知识,并说明在检查治疗过程中的注意事项,让患者知道治疗中的各个阶段,并对各个阶段进行详细的知识宣教.在治疗过程中出现新问题要适当调整,使患者能够及时了解自己的病情,自我调节.同时也要与患者家属保持沟通,让患者家属多参与,陪同患者度过治疗期,密切关注患者的心理变化,给予正确引导;(4)饮食护理.胃溃疡患者的消化能力减弱,护理人员要指导患者多食用有营养且易消化的食物.以流质食物为主,并遵守少食多餐的原则,保证每天摄入充足的蛋白质和维生素,禁烟酒、辛辣、冰冷、酸性食物,避免刺激胃部和造成消化不良.对一些出现腹疼、呕吐不能正常进食的患者必要时选择鼻胃肠管,插管长度约80-90 cm,每天给予肠内营养1300 mL左右,每3 d 1次,治疗8次;(5)用药护理.护理人员监督患者按医嘱服药,关注服药后的不良反应及时告知医生调整用药,并告诉患者坚持服药的作用和意义,提高患者对药物的认知程度从而提高药物依从性,最终提高治疗效果;(6)并发症护理.在治疗过程中,护理人员应密切观察患者的病情,定时检测患者的心率、血压、脉搏等指标的变化.出现并发症时要及时告知医生,并按医嘱及时给予药物治疗.

1.2.3 观察指标:(1)采用SF-36生活质量量表对两组患者治疗后的生活质量进行评分;(2)营养指标:两组患者在治疗前后分别抽取静脉血,检测血清前白蛋白和血清白蛋白的含量;(3)采用诸暨市岭北镇卫生院和诸暨市人民医院自制的护理满意度调查表,进行护理满

意度调查.90分以上为满意,60-90分为满意,60分以下不满意.护理满意度=(满意+一般满意)/总例数×100%. (4)疗效判定:胃镜下显示溃疡愈合,临床症状消失即为痊愈;胃镜下溃疡愈合50%以上,临床症状明显改善即为有效;胃镜下溃疡愈合不足50%,临床症状无好转甚至加重即为无效.

统计学处理 采用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析,计量资料用mean±SD表示,组间比较采用t检验,计数资料以(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 治疗后两组患者生活质量改善情况 治疗后,观察组患者的生活质量明显优于对照组,观察组生活质量量表包含的7个方面评分均高于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表1).

2.2 两组患者治疗前后营养指标的变化情况 治疗前两组患者的血清白蛋白和血清前白蛋白水平没有明显差异,无统计学意义.治疗后观察组的血清白蛋白和血清前白蛋白水平明显高于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表2).

2.3 两组患者的护理满意度情况 观察组患者护理满意度较高,比较有差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表3).

2.4 两组患者的治疗效果情况 经过治疗,观察组患者的有效率明显高于对照组(97.14% vs 86.71%),比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表4).

## 3 讨论

胃溃疡是临幊上常见的消化系统疾病,发病率高且每

表 3 两组患者的护理满意度情况对比 ( $n = 35$ )

分组	满意	一般满意	不满意	总满意度(%)
对照组	14	16	5	86
观察组	21	12	2	94
$\chi^2$ 值				5.36
P值				0.01

表 4 两组患者的治疗效果情况对比 ( $n = 35$ )

分组	痊愈	有效	无效	有效率(%)
对照组	13	17	5	86.71
观察组	21	13	1	97.14
$\chi^2$ 值	4.56	3.71	4.21	5.11
P值	0.03	0.04	0.01	0.03

个年龄段都可能发生。随着饮食结构和生活习惯的改变加之生活压力加大, 饮食不规律, 胃溃疡的发病率日益增多。该病病程长又易反复, 如果在临床中没有得到及时有效的治疗, 严重时会发生癌变<sup>[5-8]</sup>。有研究<sup>[9,10]</sup>表明, 良好的饮食方式、生活习惯可以缩短胃溃疡的治疗周期, 还可以预防复发。循证护理是一种新型的护理模式, 是以病人为中心, 根据患者的实际情况, 从心理、饮食、药物等方面给予科学合理的护理, 从而提高患者的临床疗效和生活质量<sup>[10-12]</sup>。

在本文中, 观察组患者通过实施循证护理, 生活质量、血清白蛋白和血清前白蛋白水平、护理满意度、临床疗效均优于对照组, 比较差异均有统计学意义。循证护理是护理人员在护理活动过程中, 制定出科学的、人性化的护理方案。经过治疗, 观察组患者的有效率明显高于对照组(97.14% vs 86.71%), 由此可见, 通过循证护理对患者给予健康教育, 使患者充分认识自己的病情, 并养成良好的自我护理能力, 预防胃溃疡的复发, 同时注重患者的心理状态, 及时沟通疏导, 给予患者贴心、温暖的照顾, 消除患者的不良情绪, 保持良好心态, 提高治疗效果<sup>[13-15]</sup>。治疗后观察组的血清白蛋白和血清前白蛋白水平明显高于对照组, 这是因为胃溃疡患者的消化能力、肠道免疫功能都有所降低, 易导致营养不良, 而循证护理从饮食方面给予指导, 从饮食方面摄入足够的营养, 促进蛋白的合成。合理饮食还可以促进肠胃蠕动, 刺激肠黏膜细胞的增殖, 加快清除肠内毒素和自由基, 从而促进受损黏膜的修复<sup>[16-19]</sup>。护理人员在治疗过程中指导患者按医嘱、按时、按量、按疗程服药, 并告知患者服药的作用和可能发生的不良反应, 提高患者的药物依从性从而提高疗效, 预防和降低复发<sup>[20,21]</sup>。

总之, 胃溃疡患者在临床护理中接受循证护理, 临床效果显著, 可提高患者的生活治疗和营养指标, 值得临床推广应用。

## 文章亮点

### 实验背景

胃溃疡是临幊上常见的消化系统疾病, 可发生于食管、胃或十二指肠。随着人们生活条件的提高和生活方式的改变, 胃溃疡的发病率逐年上升且发病年龄呈年轻化。主要症状是上腹部疼痛、饭后胀满、恶心和呕吐等, 严重时会出现出血、穿孔等并发症, 并且对内科治疗反应不好, 时常复发, 对患者的生活质量和身体健康带来了严重影响。

### 实验动机

有研究表明, 对胃溃疡患者进行循证护理可有效的提高临床疗效和生活质量。在本文中, 通过对70例胃溃疡患者接受循证护理, 分析其对患者生活质量和营养指标的影响。

### 实验目标

胃溃疡患者临幊护理中接受循证护理服务对生活质量及营养指标的影响。

### 实验方法

对照组患者实施传统的护理方法, 包括指导用药、测量体温、注意事项等。观察组患者采用循证护理。具体方法是: 首先建立循证护理小组, 然后对患者实行心理护理、健康教育、饮食护理、用药护理和并发症护理。

### 实验结果

治疗后, 观察组患者的生活质量明显优于对照组, 观察组生活质量量表包含的7个方面评分均高于对照组, 比较差异有统计学意义。治疗后观察组的血清白蛋白和血清前白蛋白水平明显高于对照组, 比较差异有统计学意义。观察组患者的护理满意度与对照组比较, 差异有统计学意义。治疗后观察组患者的有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义。

### 实验结论

胃溃疡患者在临幊护理中接受循证护理, 临床效果显著, 可提高患者的生活治疗和营养指标, 值得临幊推广。

应用.

### 展望前景

由于时间与人力等资源有限, 本文研究中一些实验数据难免出现偏颇, 在今后还需进行更多相关理论知识学习与临床实践, 进行样本量更大、观察时间更长、观察指标更多的研究.

### 4 参考文献

- 1 李连红, 苏丽萍, 孙翠芳, 尹安春. 循证护理在消化性溃疡中的应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 5269-5274 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5269]
- 2 Kim EJ, Yoon SJ, Jo MW, Kim HJ. Measuring the burden of chronic diseases in Korea in 2007. *Public Health* 2013; 127: 806-813 [PMID: 23434039 DOI: 10.1016/j.puhe.2012.12.024]
- 3 曾昌平, 谢静勋, 陈青霞. 循证护理对胃溃疡合并心血管疾病患者的生活质量的影响. 国际心血管病杂志 2017; 44: 267-268
- 4 Lawrence P, Fulbrook P. Effect of feedback on ventilator care bundle compliance: before and after study. *Nurs Crit Care* 2012; 17: 293-301 [PMID: 23061619 DOI: 10.1111/j.1478-5153.2012.00519.x]
- 5 张春燕. 针对性护理提升慢性胃溃疡患者临床有效率及生活质量效果评价. 西部中医药 2015; 28: 130-132
- 6 郭丽芸. 分析循证护理在胃溃疡患者临床护理中的应用价值. 基层医学论坛 2017; 21: 521-525
- 7 苏学会, 杨蕾. 循证护理在原发性肝癌晚期患者临终关怀中的应用效果. 中国肿瘤临床与康复 2016; 23: 1261-1264
- 8 李红. 循证护理对胃溃疡患者的临床疗效及生活质量的影响分析. 临床医学工程 2017; 24: 1009-1010
- 9 Schallom M, Dykeman B, Metheny N, Kirby J, Pierce J. Head-of-bed elevation and early outcomes of gastric reflux, aspiration and pressure ulcers: a feasibility study. *Am J Crit Care* 2015; 24: 57-66 [PMID: 25554555 DOI: 10.4037/ajcc2015781]
- 10 刘华. 循证护理在原发性肝癌TACE术后并发症预防中的应用. 齐齐哈尔医学院学报 2016; 37: 811-813
- 11 白彩玲. 针对性护理提高慢性胃溃疡患者临床疗效及生活质量效果分析. 临床心身疾病杂志 2016; 22: 239-240
- 12 王开兰. 循证护理对胃溃疡患者的生活质量和护理质量的影响. 国际护理学杂志 2015; 34: 315-317
- 13 Holubiuik Ł, Imiela J. Diet and Helicobacter pylori infection. *Prz Gastroenterol* 2016; 11: 150-154 [PMID: 27713775 DOI: 10.5114/pg.2016.61487]
- 14 刘淑秀. 循证护理在消化性溃疡患者中的应用及临床效果分析. 中国现代医生 2016; 54: 141-143
- 15 黄亚辉. 饮食护理对胃溃疡患者饮食保健知识及疗效的影响. 实用临床医药杂志 2016; 20: 23-25
- 16 周洪, 刘阳. 循证护理模式与传统护理模式在老年消化性溃疡合并糖尿病患者中的对比研究. 检验医学与临床 2017; 14: 1026-1028
- 17 杨艳, 张学恒. 健康教育和心理护理在胃溃疡穿孔治疗中的应用效果. 临床合理用药杂志 2015; 42: 133-134
- 18 He MR, Lin JQ, Song YG. Selective COX-2 inhibitor delays experimental gastric ulcer healing by stimulating gastric acid secretion in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27: 1015-1017 [PMID: 17666341]
- 19 Cappell MS, Inglis B, Levy A. Two case reports of gastric ulcer from pressure necrosis related to a rigid and taut percutaneous endoscopic gastrostomy bumper. *Gastroenterol Nurs* 2009; 32: 259-263 [PMID: 19696602 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181b0a1af]
- 20 王慧. 循证护理在消化性溃疡患者中的应用及临床效果探讨. 中国卫生标准管理 2015; 13: 317-322

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



# 人性化护理模式联合情境体验式健康教育对胃癌根治术患者负性心理、治疗依从性及生活质量的影响

徐兰兰, 萧家芳, 徐萍萍

徐兰兰, 湖北医药学院护理人文教研室 湖北省十堰市 442000

萧家芳, 徐萍萍, 湖北医药学院 湖北省十堰市 442000

徐兰兰, 主管护师, 研究方向为护理管理, 护理教育, 临床护理.

作者贡献分布: 徐兰兰负责课题研究全过程和论文写作; 萧家芳收集资料; 徐萍萍分析数据.

通讯作者: 徐兰兰, 主管护师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区人民南路30号, 湖北医药学院护理人文教研室. jejeair466@163.com

收稿日期: 2018-01-25

修回日期: 2018-03-24

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-28

## Effect of humanistic nursing combined with situational health education on negative psychology, treatment compliance, and quality of life in patients undergoing radical resection for gastric cancer

Lan-Lan Xu, Jia-Fang Xiao, Ping-Ping Xu

Lan-Lan Xu, Department of Nursing and Human Sciences, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Jia-Fang Xiao, Ping-Ping Xu, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Correspondence to: Lan-Lan Xu, Nurse-in-Charge, Department of Nursing and Human Sciences, Hubei University of Medicine, 30 South Renmin Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province, China. jejeair466@163.com

Received: 2018-01-25

Revised: 2018-03-24

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-28

## Abstract

### AIM

To observe the influence of humanistic nursing combined with situational health education on negative psychology, treatment compliance, and quality of life in patients undergoing radical resection for gastric cancer.

### METHODS

A total of 100 patients with gastric cancer undergoing radical resection were randomly divided into a control group and an observation group, with 50 cases in each group. Both groups were given routine nursing, and the observation group was additionally given humanistic nursing combined with situational health education. Scores of the self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS), treatment compliance, and quality of life questionnaire-core 30 (QLQ-C30) score were compared between the two groups.

### RESULTS

The SAS and SDS scores of the observation group after intervention were significantly lower than those of the control group ( $50.67 \pm 4.84$  vs  $54.69 \pm 4.77$ ,  $52.36 \pm 4.13$  vs  $55.89 \pm 4.69$ ,  $P < 0.05$ ). The rates of complete compliance in terms of regular examination, persisting chemotherapy, taking medicine on time, reasonable diet, and rehabilitation exercise at 3 mo after discharge were significantly higher in the observation group than in the control group (82.00% vs 54.00%, 84.00% vs 56.00%, 86.00% vs 58.00%, 84.00% vs 56.00%, 70.00% vs 52.00%,  $P < 0.05$ ). The scores of physical function, emotional function, role function, social function, cognitive function and general health in the QLQ-C30 scale at 3 mo after discharge were significantly higher in the observation group than in the control group ( $88.36 \pm 6.74$  vs  $82.54 \pm 6.13$ ,  $85.25 \pm 5.14$  vs  $76.43 \pm 4.58$ ,  $84.12 \pm 4.36$  vs  $76.35 \pm 4.21$ ,

$63.58 \pm 3.96$  vs  $57.54 \pm 3.46$ ,  $90.12 \pm 7.48$  vs  $84.56 \pm 6.92$ ,  $78.21 \pm 4.62$  vs  $69.58 \pm 4.35$ ,  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Humanistic nursing combined with situational health education can relieve anxiety and depression and improve treatment compliance and quality of life in patients undergoing radical resection for gastric cancer.

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

**Key Words:** Radical gastrectomy; Humanistic nursing; Situational health education; Negative emotion; Treatment compliance; Quality of life

Xu LL, Xiao JF, Xu PP. Effect of humanistic nursing combined with situational health education on negative psychology, treatment compliance, and quality of life in patients undergoing radical resection for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 729-734 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/729.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.729>

## 摘要

### 目的

观察人性化护理模式联合情境体验式健康教育对胃癌根治术患者负性心理、治疗依从性及生活质量的影响。

### 方法

采用简单随机抽样法将100例胃癌根治术患者随机分为对照组和观察组, 每组50例; 对照组给予常规护理, 观察组在对照组基础上, 实施人性化护理模式联合情境体验式健康教育; 比较两组干预前后焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分、出院3 mo后治疗依从性及癌症病人测定量表核心量表评分。

### 结果

干预后, 观察组SAS评分、SDS评分分别为 $50.67 \pm 4.84$ 分、 $52.36 \pm 4.13$ 分, 明显低于 $54.69 \pm 4.77$ 分、 $55.89 \pm 4.69$ 分( $P < 0.05$ ); 出院3 mo后, 观察组定期检查、坚持化疗、按时服药、合理饮食、康复锻炼等方面完全依从率分别为82.00%、84.00%、86.00%, 明显高于对照组54.00%、56.00%、58.00%( $P < 0.05$ ); 出院3 mo后, 躯体功能、情绪功能、角色功能、社会功能、认知功能 $88.36 \pm 6.74$ 分、 $85.25 \pm 5.14$ 分、 $84.12 \pm 4.36$ 分、 $63.58 \pm 3.96$ 分、 $90.12 \pm 7.48$ 分、 $78.21 \pm 4.62$ 分, 均明显高于 $82.54 \pm 6.13$ 分、 $76.43 \pm 4.58$ 分、 $76.35 \pm 4.21$ 分、 $57.54 \pm 3.46$ 分、 $84.56 \pm 6.92$ 分、 $69.58 \pm 4.35$ 分, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

人性化护理模式联合情境体验式健康教育能够减轻患者焦虑、抑郁情绪, 提高患者治疗依从性, 改善患者生活质量。

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

**关键词:** 胃癌根治术; 人性化护理模式; 情境体验式健康教育; 负性情绪; 治疗依从性; 生活质量

**核心提要:** 胃癌根治术患者普遍存在负性情绪及疾病认知不足等问题, 而不利于患者配合治疗, 影响预后。本研究采用人性化护理模式联合情境体验式健康教育对胃癌根治术患者进行护理, 并与常规护理效果进行比较。

徐兰兰, 萧家芳, 徐萍萍. 人性化护理模式联合情境体验式健康教育对胃癌根治术患者负性心理、治疗依从性及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(12): 729-734 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/729.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.729>

## 0 引言

胃癌是临床常见的消化道恶性肿瘤之一, 发病率及死亡率均较高, 且日益趋于年轻化, 严重威胁人类生命健康<sup>[1-3]</sup>。目前, 根治性手术仍是胃癌最有效的治疗手段, 但其创伤大、术后恢复时间长, 术后并发症发生率高, 患者易产生不同程度的负性情绪, 不能积极配合治疗。而术后康复效果与生活质量与患者良好生活方式和治疗依从性密切相关<sup>[4,5]</sup>。如何减轻患者负性情绪、提高患者治疗依从性、改善患者生活质量已成为临床护理工作的重点与难点。人性化护理是一种基于患者感受、需求的护理模式, 已被广泛运用于不同疾病护理中<sup>[6-11]</sup>。情境体验式健康教育作为新型健康教育模式, 被认为对提高患者疾病认知及治疗依从性有着重要意义<sup>[12,13]</sup>。本研究采用对胃癌根治术患者予以人性化护理模式联合情境体验式健康教育, 取得良好效果, 现报告如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 病例来源于2015-03/2017-03湖北医药学院收治的胃癌根治术患者。纳入标准: (1)经影像学检查、病理组织检查证实为胃癌; (2)符合胃癌根治术适应证; (3)预计生存期超过6 mo; (4)认知正常, 具备基本沟通、理解能力; (5)签署研究知情同意书。排除标准: (1)合并严重心、肝、肾功能异常者; (2)合并严重精神疾病者; (3)伴有严重躯体障碍者; (4)不愿配合相关评估者。本研究取得我院医学伦理委员会批准, 共纳入100例, 采用简单随机抽样法将分为对照组( $n = 50$ )和观察组( $n = 50$ )。两

表 1 两组一般资料比较

指标	观察组( <i>n</i> = 50)	对照组( <i>n</i> = 50)	<i>t/χ<sup>2</sup></i>	<i>P</i>
性别			0.164	0.685
男	30	28		
女	20	22		
年龄(mean ± SD, 岁)	56.19 ± 13.42	55.61 ± 12.58	0.223	0.824
文化水平			0.166	0.683
初中及以下	16	17		
高中及中专	25	23		
大专及以上	9	10		
病变部位			0.167	0.682
胃窦部	26	28		
胃体部	15	14		
胃底贲门部	9	8		
TNM分期			0.185	0.667
II期	34	32		
IIIa期	10	11		
IIIb期	6	7		

组一般资料比较差异无统计学意义, 见表1.

1.2 方法 对照组给予常规护理, 包括入院接待、清洁病房、用药指导、心理辅导及一般口头健康教育等。观察组在对照组基础上, 实施人性化护理模式联合情境体验式健康教育。(1)人性化护理①入院时护理: 收集患者基本资料, 了解患者家庭关系、社会环境、生活环境等, 结合患者具体情况, 为其制定人性化护理方案; ②环境护理: 做好环境卫生工作, 定期通风, 维持病房适宜温度及湿度, 并保证病房具有一定空间独立性与隐私性, 营造安静、舒适的就医环境; ③心理护理: 多数患者术后存在焦虑、抑郁等负面情绪, 对术后恢复不利; 护理人员应主动与患者沟通, 了解患者内心想法, 给予安慰、劝导, 鼓励其勇敢面对, 增强其战胜疾病信心, 使其积极配合治疗与护理; 同时告知家属亲情关怀的重要性, 指导家属采取适当方式给予患者心理支持; ④术后护理: 由于手术创伤大, 患者术后存在明显疼痛, 护理人员应对患者生命体征进行密切监测, 做好管道维护工作, 发现胃管不畅时, 及时纠正; 定期帮助患者翻身, 采取正确体位, 指导患者采取深呼吸、转移注意力等方式来自我放松, 以减轻疼痛感; 并指导患者早期下床活动, 行翻身、四肢活动等练习; ⑤饮食护理: 嘱家属帮助患者建立良好饮食习惯, 遵循少食多餐的原则, 摄入易消化、清淡、易消化的食物, 以流食、半流食为主, 以减轻肠胃不适感, 为患者制定合理饮食方案, 促进患者康复。(2)情境体验式健康教育: 以5人一组对患者进行分组, 任1名责任护士为小组组长, 负责开展情境体验式健康教育, 具体如下: ①理论部分: 由小组组长将胃癌疾病知识

做成配有图片、音乐、视频等丰富内容的PPT课件, 尽可能生动形象地向患者讲解胃癌疾病知识、治疗方法(手术联合辅助化疗)、护理要点等, 并邀请治疗成功患者分享经验, 增强患者康复信心; ②体验式教学: 小组组长于活动前预先制备好附有胃癌疾病知识的小卡片, 活动时, 1名患者充当医生, 1名患者充当护士, 1名患者充当被考察病人, 1人任评委, 1人为旁观者, 由病人向医生、护士反应疾病临床症状, 由医生针对症状予以解答并告知治疗方案, 由护士给予用药、饮食、自我护理、定期复查、规律治疗等详细指导, 由评委与旁观者共同评价医生与护士表现。于患者入院后即开始, 前4 wk, 每周1次, 之后于患者每月入院复查时, 进行一次, 持续4 mo, 共8次, 每次均行角色调整; ③知识竞赛: 开展知识竞赛, 由小组组长组织, 预先准备好胃癌疾病知识, 向患者提问, 让患者进行抢答, 得分最高者, 可获得小礼物。与体验式教学同期开展。

1.3 观察指标 (1)负性情绪: 分别于干预前后采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)<sup>[14]</sup>、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)<sup>[15]</sup>评价患者负面情绪严重程度; SAS、SDS量表均含有20个条目, 行四级评分, 评价标准: SAS评分50-59分表示轻度焦虑, 60-69分表示中度焦虑, 70分及以上表示重度焦虑; SDS评分53-62分表示轻度抑郁, 63-72分表示中度抑郁, 73分及以上表示重度抑郁; (2)治疗依从性: 出院3 mo后, 采用化疗患者依从性调查问卷评估患者根治术后治疗依从性, 包括坚持化疗、按时服药、合理饮食、定期复查、康复锻炼等五个方面, 由患者按完全依从、部分依从、不依从等

表 2 两组干预前后SAS、SDS评分比较(mean ± SD, 分)

分组	SAS评分		SDS评分	
	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	58.68 ± 5.69	50.67 ± 4.84 <sup>a</sup>	61.36 ± 4.72	52.36 ± 4.13 <sup>a</sup>
对照组	59.12 ± 5.23	54.69 ± 4.77 <sup>a</sup>	61.02 ± 5.13	55.89 ± 4.69 <sup>a</sup>
t	0.403	4.183	0.345	3.994
P	0.688	0.000	0.731	0.000

<sup>a</sup>P<0.05, 与同组干预前比较.

表 3 两组出院3 mo后治疗依从性比较 n (%)

分组	定期检查	坚持化疗	按时服药	合理饮食	康复锻炼
观察组	41 (82.00)	42 (84.00)	43 (86.00)	42 (84.00)	35 (70.00)
对照组	27 (54.00)	28 (56.00)	29 (58.00)	28 (56.00)	23 (52.00)
$\chi^2$	9.007	9.333	9.722	9.333	5.911
P	0.003	0.002	0.002	0.002	0.015

3个等级进行评价, 统计完全依从率; (3)生活质量 出院3 mo后, 采用癌症病人测定量表核心量表(the quality of life questionnaire-core 30, QLQ-C30)<sup>[16]</sup>评价患者生活质量, 包括躯体功能、情绪功能、角色功能、社会功能、认知功能及总体健康等6个项目, 评分越高表示生活质量越好.

**统计学处理** 应用SPSS20.0软件处理研究数据, SAS评分、SDS评分、QLQ-C30量表评分等均采用mean±SD表示, 比较采用t检验; 治疗依从性采用例和百分率表示, 比较采用 $\chi^2$ 检验; 以P<0.05为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 两组干预前后SAS评分、SDS评分比较** 干预前, 两组SAS评分、SDS评分比较差异无统计学意义. 干预后, 两组SAS评分、SDS评分较干预前均明显降低(P<0.05), 且观察组显著低于对照组(P<0.05, 表2).

**2.2 两组出院3 mo后治疗依从性比较** 出院3 mo后, 观察组在认识疾病、坚持化疗、按时服药、合理饮食、定期检查等方面完全依从率均明显高于对照组(P<0.05, 表3).

**2.3 两组出院3 mo后生活质量评分比较** 出院3 mo后, 观察组QLQ-C30量表多项评分均明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表4).

## 3 讨论

胃癌是发病率与死亡率最高的恶性肿瘤之一, 调查显示, 我国每年约有30万胃癌新增病例, 其中死亡病例近

17万<sup>[17]</sup>. 根治性手术是胃癌治疗基本手段, 理论上越早进行, 越有利于术后康复. 根治性手术可有效切除病灶, 延缓病情进展, 提高患者生存期, 但其创伤大, 术后恢复缓慢, 并发症多, 给患者心理状态及生活质量造成严重影响. 报道显示, 超过90%的胃癌患者会产生焦虑、抑郁等负性情绪, 这些不良情绪会影响术后恢复及术后进一步治疗的依从性, 降低患者生活质量, 不利于预后<sup>[18,19]</sup>. 因此, 有效的护理干预对胃癌根治术患者术后康复尤为关键.

随着医学护理模式的转变, 人性化护理模式逐渐引起临床重视. 人性化护理是一种基于人文关怀的新型护理模式, 其遵循“以患者为中心”的医疗服务理念, 以患者感受、需求为护理方向, 尊重、理解、关怀患者, 以减轻患者负性情绪, 提高患者舒适度, 促使患者积极接受治疗<sup>[20]</sup>. 目前, 人性化护理已在产科、心血管内科、骨科、儿科等多个领域有着较好应用, 对改善患者心理状态及生活质量均有显著作用<sup>[21,22]</sup>. 胃癌术后常存在心理障碍、疼痛症状等多方面问题, 较其他科室对人文关怀有着更高要求. 本研究对胃癌根治术患者予以人性化护理, 入院时根据患者特点制定个性化护理方案, 为患者营造舒适就医环境, 给予患者心理支持, 术后密切监测患者生命体征并予以疼痛护理等, 与家属一同帮助患者建立良好饮食习惯, 旨在减轻患者负性情绪, 提高患者生活质量.

治疗依从性与患者术后康复效果密切相关. 调查显示, 胃癌根治术患者术后治疗完全依从率仅为31.25%, 对患者术后康复极为不利<sup>[23]</sup>. 相关研究表明, 大部分胃癌根治术患者缺乏疾病知识, 对术后恢复相

表 4 两组出院3 mo后生活质量评分比较 (mean ± SD, 分)

分组	躯体功能	情绪功能	角色功能	社会功能	认知功能	总体健康
观察组	88.36 ± 6.74	85.25 ± 5.14	84.12 ± 4.36	63.58 ± 3.96	90.12 ± 7.48	78.21 ± 4.62
对照组	82.54 ± 6.13	76.43 ± 4.58	76.35 ± 4.21	57.54 ± 3.46	84.56 ± 6.92	69.58 ± 4.35
t	4.517	9.059	9.065	8.122	3.858	9.617
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注意事项不够了解, 是造成患者治疗依从性差的重要原因, 进而影响术后恢复效果<sup>[24]</sup>。常规说教方式的健康宣教, 仅为一般知识灌注, 过于机械化, 缺乏针对性、互动性、体验性, 因而教育效果不理想。情境体验式健康教育是一种注重体验、以学员为主体的开放式教育模式, 已在临床多个领域得到应用, 并取得了预期效果<sup>[25]</sup>。采取情境式宣讲方式, 借助图片、音频、视频等宣传材料, 有利于患者更好地理解、接受知识。邀请成功治疗患者现身说法, 有助于增强患者康复信心<sup>[26]</sup>。开展体验式教学, 通过角色扮演及情景模拟, 让患者身临其境般地参与胃癌护理之中。经过角色咨询、解答的对话模拟, 能够促使患者把握护理要点, 使治疗细节烙入患者脑海, 从而有助于提高患者疾病认知水平及治疗依从性<sup>[27]</sup>。

人性化护理联合情境体验式健康教育, 既关注患者心理状态调整, 又注重患者主观能动性在疾病康复中的重要性。人性化护理要求以患者感受为护理基本, 针对患者需求制定护理方案<sup>[28]</sup>。患者主体地位得以发挥, 既能够增强患者自信心, 又可提高患者治疗积极性, 从而有助于改善患者生活质量<sup>[29]</sup>。本研究结果显示, 干预后, 观察组SAS评分、SDS评分均明显降低; 出院3 mo后, 观察组在认识疾病、坚持化疗、按时服药、合理饮食、定期检查等方面完全依从率均明显高于对照组, QLQ-C30量表中躯体功能、情绪功能、角色功能、社会功能、认知功能及总体健康等评分均明显低于对照组, 表明人性化护理联合情境体验式健康教育可明显减轻患者负性情绪, 提高患者治疗依从性, 并改善患者生活质量。

总之, 对胃癌根治术患者实施人性化护理联合情境体验式健康教育, 有助于减轻患者焦虑、抑郁情绪, 提高患者治疗依从性及生活质量。

## 文章亮点

### 实验背景

临床实践发现, 多数胃癌根治术患者常存在负性情绪及疾病认知不足等问题, 而不利于患者配合治疗, 影响预后。因此加强对该类患者护理有着重要意义。

### 实验动机

本研究旨在探讨在对胃癌根治术患者护理中, 采取人性化护理模式联合情境体验式健康教育, 与常规护理在抑郁焦虑评分、治疗依从性、生活质量评分等上进行比较, 以期为临床提供指导。

### 实验目标

探讨人性化护理模式联合情境体验式健康教育在改善患者不良情绪、治疗依从性、生活质量上是否优于常规护理。

### 实验方法

前瞻性选取100例患者为研究对象, 采用简单随机抽签法分为对照组与观察组, 对照组给予常规护理, 观察组给予人性化护理模式联合情境体验式健康教育, 比较两组抑郁焦虑评分、治疗依从性、生活质量评分。

### 实验结果

本研究结果显示, 人性化护理模式联合情境体验式健康教育能够在改善胃癌根治术患者抑郁焦虑评分、治疗依从性、生活质量等上优于常规护理。

### 实验结论

本研究发现, 人性化护理模式联合情境体验式健康教育能够减轻胃癌根治术患者负面情绪, 促使患者配合治疗, 改善患者生活质量, 为临床护理干预方案制定提供了有价值参考。

### 展望前景

纳入病例较少, 尚需要多中心、大样本的临床研究。将来可扩大研究样本, 增加观察指标, 并对护理方案进一步进行完善。根据评估结果, 选取焦虑、抑郁阳性患者为研究对象, 使护理研究更具针对性, 得出更为直观结果。

### 4 参考文献

- 郭康, 周脉耕, 潘晓平. 中国居民2006—2012年胃癌死亡趋势分析. 中国公共卫生 2015; 31: 341-343 [DOI: 10.11847/zggws2015-31-03-26]
- 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现

- 状. 中国肿瘤临床 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
- 3 朱婷, 王琦, 武希润, 刘春亮, 申慧琴. 胃癌肝转移手术治疗远期疗效及预后因素的Meta分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 257-265 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.03.010]
- 4 李雪梅, 汪道伟, 付凤侠. 肺结核患者治疗依从性与治疗效果及生活质量关系研究. 中华实用诊断与治疗杂志 2016; 30: 829-830 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2016.08.036]
- 5 陈江霞, 顾建芬, 徐关根, 叶民峰, 周秋利. 护理干预措施在胃癌根治术中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 638-641 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i4.638]
- 6 杜培花, 赵文凤, 胡祥梅. 人性化护理在急诊患者中的应用研究. 检验医学与临床 2016; 13: 1720-1721 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.053]
- 7 林红. 人性化护理模式在手术室护理中的应用价值分析. 中国煤炭工业医学杂志 2016; 19: 126-129 [DOI: 10.11723/mtggyx1007-9564 201601036]
- 8 于洪博, 朴顺梅, 陈丽红, 王盛楠, 刘文君, 闫文亭, 王晏, 于雷. 人性化护理干预在慢性乙型病毒性肝炎病人中的应用. 护理研究 2016; 30: 609-612 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.05.032]
- 9 王萍, 刘俊. 人性化护理干预结合湿性愈合疗法在预防乳腺癌住院患者压疮中的应用. 中国煤炭工业医学杂志 2016; 19: 428-431 [DOI: 10.11723/mtggyx1007-9564201603025]
- 10 宋兰昌. 高龄人工全髋关节置换术后病人人性化护理效果观察. 护理研究 2016, 30: 2676-2677 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.21.041]
- 11 钟雅, 符明君, 覃颖鲜, 郑碧汝. 人性化护理在小儿麻醉诱导中的探讨. 重庆医学 2016; 45: 5032-5033 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.35.045]
- 12 余黎君, 龚竹云, 赵婷. 体验式健康教育模式在老年胸、腹部手术患者中的应用效果. 解放军护理杂志 2017; 34: 67-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2017.18.017]
- 13 骆善良, 胡岗, 李薇. 情境体验式健康教育联合心理辅导在维持性血液透析患者中的应用. 中华现代护理杂志 2015; 21: 1408-1411 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2015.12.013]
- 14 王征宇, 迟玉芬. 焦虑自评量表(SAS). 上海精神医学 1984; 6: 73-74
- 15 王征宇, 迟玉芬. 抑郁自评量表(SDS). 上海精神医学 1984; 6: 71-72
- 16 罗赛美, 孟琼, 李瑞乾, 雷永虹, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表体系之前列腺癌量表QLICP-PR的条目筛选. 昆明医科大学学报 2015; 36: 39-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2015.11.010]
- 17 郑振东, 韩涛. 胃癌诊疗研究进展. 临床军医杂志 2017; 45: 1-4 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2017.01.01]
- 18 Chambers SK, Gergis A, Occhipinti S, Hutchison S, Turner J, McDowell M, Mihalopoulos C, Carter R, Dunn JC. A randomized trial comparing two low-intensity psychological interventions for distressed patients with cancer and their caregivers. *Oncol Nurs Forum* 2014; 41: E256-E266 [PMID: 24969260 DOI: 10.1188/14.ONF.E256-E266]
- 19 李建, 胥润, 吴雪莲, 龚士平, 刘林波. 心理社会治疗对胃癌患者焦虑抑郁情绪及术后恢复的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 1253-1257 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.11.012]
- 20 牛田霞. 人性化护理在普外科护理中的效果评价. 中国药物与临床 2017; 17: 1242-1243 [DOI: 10.11655/zgywylc2017.08.064]
- 21 龚润萍, 刘秀林, 洪燕. 人性化护理干预对喉癌术后患者生活质量的影响. 广东医学 2015; 36: 1464-1466 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2015.09.045]
- 22 黄武多, 王雅丽. 人性化护理服务模式在门诊护理管理中的应用. 实用临床医药杂志 2015; 19: 192-194 [DOI: 10.7619/jcmp.201520072]
- 23 朱雅芳, 姚燕. 全程分期健康教育在胃癌根治术患者中的应用效果. 中华现代护理杂志 2015; 21: 1920-1923 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2015.16.018]
- 24 李金英, 孙艳, 于晓曼, 钟敏. 综合护理干预对胃癌患者化疗依从性与营养状态的影响. 中国肿瘤临床与康复 2017; 24: 1251-1254 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2017.10.27]
- 25 陈向军, 周雪艳, 崔学武, 张焱. 情境体验式健康教育联合心理辅导在肝癌患者中的效果研究. 国际精神病学杂志 2016; 43: 513-515 [DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2016.03.041]
- 26 杜雪萍, 黄婉琴, 林可珊. 情境体验式健康教育对初产妇母乳喂养和育儿自我效能的影响. 现代临床护理 2015; 14: 16-20 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2015.12.004]
- 27 王小玲, 游泳, 张群, 胡雷. 情境体验式健康教育联合心理辅导在肝癌保守治疗患者中的应用. 中国肿瘤临床与康复 2017; 24: 481-483 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2017.04.28]
- 28 聂芹. 产科分娩室人性化护理服务对护理质量和患者满意度的影响. 中医药管理杂志 2015; 19: 92-94 [DOI: 10.7619/jcmp.201510023]
- 29 郭雅楠, 张婷雅, 刘云凤. 三主体双轨道交互式护理对老年慢性阻塞性肺疾病患者应用及效果评价. 中华全科医学 2017; 15: 1079-1082 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.06.050]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



# 连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗重症急性胰腺炎的应用价值

梁英英, 黄兰芳, 王金英

梁英英, 黄兰芳, 王金英, 浙江绍兴第二医院ICU护理 浙江省绍兴市312000

梁英英, 副主任护师, 主要从事ICU重症患者护理以及重症患者营养管理的研究。

作者贡献分布: 梁英英负责课题的设计与论文的写作; 黄兰芳与王金英负责资料的收集与数据分析。

通讯作者: 梁英英, 副主任护师, 312000, 浙江省绍兴市越城区延安路123号, 浙江绍兴第二医院ICU护理. jeaguapenye@163.com

收稿日期: 2018-02-09  
修回日期: 2018-03-07  
接受日期: 2018-04-04  
在线出版日期: 2018-04-28

## Value of continuous blood purification combined with Qingyi Lidan granules in treatment of severe acute pancreatitis

Ying-Ying Liang, Lan-Fang Huang, Jin-Ying Wang

Ying-Ying Liang, Lan-Fang Huang, Jin-Ying Wang, Department of ICU Nursing, Shaoxing Second Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ying-Ying Liang, Associate Chief Nurse, Department of ICU Nursing, Shaoxing Second Hospital, 123 Yan'an Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. jeaguapenye@163.com

Received: 2018-02-09  
Revised: 2018-03-07  
Accepted: 2018-04-04  
Published online: 2018-04-28

## Abstract

### AIM

To observe the effect of continuous blood purification

combined with Qingyi Lidan granules in patients with severe acute pancreatitis with regard to biochemical indexes, inflammatory indexes, and therapeutic effects.

### METHODS

The clinical data of 150 patients with severe acute pancreatitis treated at Shaoxing Second Hospital from April 2012 to April 2017 were retrospectively analyzed. Among them, 70 patients were given continuous blood purification therapy as a control group, and the other 80 patients were given continuous blood purification combined with Qingyi Lidan granules based on conventional therapy, as an observation group. Biochemical indicators, inflammatory indicators, APACHE II score, CTSI score, and therapeutic effects were compared between the two groups.

### RESULTS

After treatment, APACHE II score was significantly lower in the observation group than in the control group ( $10.22 \pm 2.58$  vs  $14.03 \pm 2.91$ ,  $P < 0.05$ ). The time to disappearance of abdominal distension and abdominal pain and hospital stay were significantly shorter in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). AMS, LPS, Cr, AST, ALT, and PCT in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$ , HSP70, HSP72, and HMGB1 in the observation group were also significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.75% vs 71.43%,  $P < 0.05$ ). The mortality rate did not differ significantly between the control group and observation group (8.57% vs 6.25%). The incidence of complications in the control group was significantly higher than that of the observation group (28.57% vs 12.5%,  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Continuous blood purification combined with Qingyi Lidan granules in patients with severe acute pancreatitis can significantly reduce the inflammatory response and improve biochemical indexes and therapeutic effects.

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

**Key Words:** Pancreatitis; Severe; Continuous blood purification; Qingyi Lidan granules

Liang YY, Huang LF, Wang JY. Value of continuous blood purification combined with Qingyi Lidan granules in treatment of severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(12): 735-741 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/735.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.735>

## 摘要

### 目的

观察在重症急性胰腺炎患者中应用连续性血液净化联合清胰利胆颗粒方案, 对其生化指标、炎性指标及治疗效果的影响。

### 方法

回顾性分析2012-04/2017-04浙江绍兴第二医院收治的150例重症急性胰腺炎患者的临床资料, 其中70例患者给予在常规治疗基础上给予连续性血液净化方案, 将其作为对照组, 80例患者在常规治疗基础上给予连续性血液净化联合清胰利胆颗粒方案, 将其作为观察组。然后将两组患者的生化指标、炎性指标、APACHE II评分、CTSI评分及治疗效果等进行比较。

### 结果

在治疗后, 观察组患者的APACHE II评分明显低于对照组( $10.22 \pm 2.58$ 分 vs  $14.03 \pm 2.91$ 分), 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在治疗后, 观察组患者的腹胀消失时间、腹痛消失时间、住院时间明显低于对照组, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在治疗后, 观察组患者的血清淀粉酶、血清脂肪酶、肌酐、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、降钙素原明显低于对照组, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在治疗后, 观察组患者的白介素(interleukin, IL)-8、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、热休克蛋白70、HSP72、高迁移率族蛋白1值明显低于对照组, 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( $93.75\% \text{ vs } 71.43\%$ ), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 对照组患者的死亡率为8.57%, 观察组患者的死亡率为6.25%, 差异无统计学意义; 对照组患者的并发症发生率明显高于对照组( $28.57\% \text{ vs } 12.5\%$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

在重症急性胰腺炎患者中应用连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 能够显著减轻患者的炎性反应, 改善患者的生化指标, 提高治疗效果。

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

**关键词:** 胰腺炎; 重症; 连续性血液净化; 清胰利胆颗粒

**核心提要:** 全身炎性反应综合征是发生多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的病理基础, 也是促进胰腺炎发生感染坏死的重要影响因素, 通过减轻重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者的炎性反应不仅能够有效预防MODS的发生。本研究主要探讨在SAP患者中, 给予连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 对其临床疗效等的影响。

梁英英, 黄兰芳, 王金英. 连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗重症急性胰腺炎的应用价值. 世界华人消化杂志 2018; 26(12): 735-741 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/735.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.735>

## 0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)为临床常见急腹症, 可因胆道疾病、过度饮酒、不良饮食习惯等因素导致, 该病具有发病急、病情进展快的特点, 虽然随着以生长抑素、加贝酯为代表的胰酶、胰蛋白酶抑制剂在临床中的广泛应用, 使得SAP的死亡率有所下降, 但仍高达20%左右<sup>[1]</sup>。SAP患者多合并全身炎性反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 若病情恶化可进展为多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 预后十分凶险<sup>[2]</sup>。据王俊等<sup>[3]</sup>报道, 发生MODS是SAP患者延长住院时间及死亡的重要原因。曾雪云等<sup>[4]</sup>报道, SAP患者一旦并发MODS或者感染坏死, 患者的死亡率则升高至30%以上。SIRS是发生MODS的病理基础, 也是促进胰腺炎发生感染坏死的重要影响因素, 通过减轻SAP患者的炎性反应不仅能够有效预防MODS的发生, 也是避免出现胰腺组织坏死进而发生继发性感染的重要手段。连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)能够非选择性的将机体内过度释放的炎性因子清除、维持免疫稳态的作用, 是临幊上治疗SAP行之有效的重要手段。研究发现中医药在治疗SAP上也有着积极的作用<sup>[5]</sup>, 通过与CBP等方法联合应用能够提高疗效。本研究主要探讨在SAP患者中, 给予连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 对其生化指标、炎性反应指标、临床疗效等的影

表 1 两组患者的一般情况比较

分组	性别		年龄(岁)	病程(d)	发病诱因				并发症				
	男	女			酒精性	暴饮暴食	高脂血症	原因不明	急性肾衰	急性心衰	急性肺损伤	休克	DIC
对照组(n=70)	45	25	51.8 ± 7.0	2.2 ± 0.2	37	27	2	4	14	13	10	6	4
观察组(n=80)	50	30	52.1 ± 7.6	2.3 ± 0.3	41	31	3	5	16	15	11	7	6
t/ $\chi^2$ 值	1.643	0.251	0.311				0.125				0.175		
P值	0.209	0.802	0.756				0.918				0.996		

DIC: 弥散性血管内凝血.

响, 以期为临床提供参考资料, 现报道如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2012-04/2017-04浙江绍兴第二医院收治的150例重症急性胰腺炎患者的临床资料, 根据治疗方式的不同分为两组: 70例患者除给予常规治疗外, 行连续性血液净化治疗, 将其作为对照组, 80例患者除给予常规治疗外, 行连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗, 将其作为观察组. 所选患者均经影像学检查, 符合重症急性胰腺炎的诊断标准<sup>[6]</sup>, 均经我院伦理委员会批准, 所选患者均签署知情同意书. 排除以下情况: (1)伴有胆道梗阻、自身免疫系统疾病者; (2)胰腺癌、胰腺假性囊肿患者; (3)哺乳期、妊娠期女性; (4)胆源性胰腺炎患者; (5)需要行手术治疗者. 两组患者的性别、年龄、病程、发病诱因、并发症等情况无明显差异, 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, 包括早期禁食水、吸氧、胃肠减压、置空肠营养管进行肠内营养、生长抑素抑制胰酶分泌、抑酸、解痉止痛、早期积极抗生素应用预防感染, 积极维持水电解质、酸碱平衡, 根据并发症进行积极治疗; 对照组给予连续性血液净化治疗: 血滤机购自德国爱德华生命科学公司, 型号为AQUARIUS, 血流量设置在200-300 mL/min之间, 置换液流速设置在1-4 L/h之间, 根据生化指标调整电解质含量. 在首次进行连续性血液净化2 d后, 待患者病情平稳, 给予日间透析, 每次12 h, 连续进行3 d, 根据患者有无出血倾向选择相应的抗凝治疗. 观察组患者给予连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗, 连续性血液净化方案同对照组, 清胰利胆颗粒(北京健都制药有限公司生产), 每次1袋, 3次/d, 保留灌肠给药, 5 d为1个疗程.

1.2.2 观察、检测标准: 在治疗前后, 观察记录两组患者的急性生理与慢性健康评分(APACHE II评分), 记录两组患者的腹胀、腹痛消失时间和住院时间; 记录两组患者的死亡率及假性囊肿、坏死、感染等并

发症发生率; 使用全自动生化分析仪测定治疗前后两组患者的血清淀粉酶(serum amylase, AMS)、血清脂肪酶(lipase, LPS)、肌酐(creatinine, Cr)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等指标; 使用酶联免疫吸附法测定两组患者白介素(interleukin, IL)8、IL-6、肿瘤坏死因子α(tumour necrosis factor-α, TNF-α)、热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)70、HSP72、高迁移率族蛋白1(high mobility group protein-1, HMGB1)等指标.

1.2.3 疗效评价标准<sup>[6]</sup>: 痊愈: 经治疗5 d后, 患者临床表现消失, CT检查及实验室指标皆正常; 显效: 经治疗5 d后, 患者临床表现较前明显缓解, CT检查及实验室指标皆正常; 有效: 经治疗5 d后, 患者临床表现较前明显缓解, CT检查炎性反应面积较前消失大于50%以上; 无效: 经治疗后, 患者临床表现无减轻甚至加重; 总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数.

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean±SD, 采用t检验或 $\chi^2$ 检验对相关数据进行比较分析,  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者的性别、年龄、病程、发病诱因、并发症等情况无明显差异, 具有可比性(表1).

2.2 两组患者治疗前后APACHE II评分及腹胀、腹痛消失时间、住院时间的对比 在治疗前, 两组患者的APACHE II评分无明显差异, 无统计学意义; 在治疗后, 观察组患者的APACHE II评分为10.22分±2.58分, 明显低于对照组的14.03分±2.91分, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ); 在治疗后, 观察组患者的腹胀消失时间、腹痛消失时间、住院时间分别为21.32 h±6.41 h、10.86 h±3.67 h、7.23 h±2.61 h, 明显低于对照组的47.12 h±13.87 h、19.36 h±5.26 h、13.28 h±5.39 h, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ , 表2).

表 2 两组患者治疗前后APACHE II 评分及腹胀、腹痛消失时间、住院时间的对比 (mean ± SD)

检测指标	APACHE II 评分		腹胀消失时间 (h)	腹痛消失时间 (h)	住院时间 (d)
	治疗前	治疗后5d			
对照组 (n = 70)	21.31 ± 5.18	14.03 ± 2.91	47.12 ± 13.87	19.36 ± 5.26	55.28 ± 15.39
观察组 (n = 80)	20.91 ± 5.69	10.22 ± 2.58	21.32 ± 6.41	10.86 ± 3.67	37.23 ± 12.61
t值	0.447	8.499	14.921	11.587	8.918
P值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者治疗前后AMS、LPS、Cr、AST、ALT、PCT等生化指标的比较 (mean ± SD)

检测指标	对照组 (n = 70)		观察组 (n = 80)	
	治疗前	治疗后5d	治疗前	治疗后5d
AMS (U/L)	613.31 ± 81.56	453.76 ± 72.35	621.87 ± 86.91	236.35 ± 67.32 <sup>a</sup>
LPS (U/L)	184.91 ± 32.69	106.22 ± 23.58	185.33 ± 33.61	89.06 ± 20.61 <sup>a</sup>
Cr (μmol/L)	263.06 ± 60.58	182.39 ± 29.46	264.12 ± 61.52	117.09 ± 20.19 <sup>a</sup>
AST (μmol/L)	310.91 ± 78.93	152.28 ± 30.37	312.33 ± 79.61	109.25 ± 21.21 <sup>a</sup>
ALT (μmol/L)	263.31 ± 71.61	131.08 ± 21.22	265.28 ± 72.06	89.25 ± 17.21 <sup>a</sup>
PCT值(ng/L)	22.88 ± 4.01	15.12 ± 2.01	23.12 ± 5.21	12.05 ± 1.71 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05与对照组治疗后比较. AMS: 血清淀粉酶; LPS: 血清脂肪酶; Cr: 肌酐; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; PCT: 降钙素原.

表 4 两组患者治疗前后IL-8、IL-6、TNF-α、HSP70、HSP72、HMGB1的比较 (mean ± SD, ng/L)

检测指标	对照组 (n = 70)		观察组 (n = 80)	
	治疗前	治疗后5d	治疗前	治疗后5d
IL-8	26.46 ± 7.63	19.35 ± 5.76	25.98 ± 8.01	14.63 ± 4.11 <sup>a</sup>
IL-6	21.76 ± 6.61	16.37 ± 5.51	22.33 ± 6.62	11.98 ± 4.98 <sup>a</sup>
TNF-α	2.56 ± 0.41	1.39 ± 0.31	2.61 ± 0.44	0.89 ± 0.27 <sup>a</sup>
HSP70	6.88 ± 0.71	3.78 ± 0.31	6.79 ± 0.69	2.05 ± 0.31 <sup>a</sup>
HSP72	7.31 ± 0.69	4.61 ± 0.42	7.28 ± 0.72	2.29 ± 0.23 <sup>a</sup>
HMGB1	10.06 ± 1.28	5.57 ± 0.62	10.12 ± 1.22	2.39 ± 0.35 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05与对照组治疗后比较. IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; HMGB1: 高迁移率族蛋白1.

2.3 两组患者治疗前后AMS、LPS、Cr、AST、ALT、PCT等生化指标的比较 在治疗前, 两组患者的AMS、LPS、Cr、AST、ALT、PCT值无明显差异 ( $P>0.05$ ); 在治疗后, 观察组患者的AMS、LPS、Cr、AST、ALT、PCT分别为236.35 U/L±67.32 U/L、89.06 U/L±20.61 U/L、117.09 μmol/L±20.19 μmol/L、109.25 μmol/L±21.21 μmol/L、89.25 μmol/L±17.21 μmol/L、12.05 ng/L±1.71 ng/L, 明显低于对照组的453.76 U/L±72.35 U/L、106.22 U/L±23.58 U/L、182.39 μmol/L±29.46 μmol/L、152.28 μmol/L±30.37 μmol/L、131.08 μmol/L±21.22 μmol/L、15.12 ng/L±2.01 ng/L, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ , 表3).

2.4 两组患者治疗前后IL-8、IL-6、TNF-α、HSP70、

HSP72、HMGB1的比较 在治疗前, 两组患者的IL-8、IL-6、TNF-α、HSP70、HSP72、HMGB1值无明显差异( $P>0.05$ ); 在治疗后, 观察组患者的IL-8、IL-6、TNF-α、HSP70、HSP72、HMGB1值分别为14.63 ng/L±4.11 ng/L、11.98 ng/L±4.98 ng/L、0.89 ng/L±0.27 ng/L、2.05 ng/L±0.31 ng/L、2.29 ng/L±0.23 ng/L、2.39 ng/L±0.35 ng/L, 明显低于对照组的19.35 ng/L±5.76 ng/L、16.37 ng/L±5.51 ng/L、1.39 ng/L±0.31 ng/L、3.78 ng/L±0.31 ng/L、4.61 ng/L±0.42 ng/L、5.57 ng/L±0.62 ng/L, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ , 表4).

2.5 两组患者临床疗效的比较 经过治疗后, 观察组患者的治疗总有效率为93.75%, 明显高于对照组的71.43%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表5).

表 5 两组患者临床疗效的比较

组别	痊愈	显效	有效	无效	治疗总有效率
对照组 (n = 70)	19	3	28	20	71.43%
观察组 (n = 80)	43	29	13	5	93.75
$\chi^2$ 值		13.392			
P值		<0.05			

表 6 两组患者死亡率及并发症发生率的比较 n (%)

分组	死亡	并发症			并发症发生率
		假性囊肿	胰腺坏死	感染	
对照组 (n = 70)	6 (8.57)	4	6	10	20 (28.57)
观察组 (n = 80)	5 (6.25)	3	3	4	10 (12.5)
$\chi^2$ 值		0.296			6.026
P值		>0.05			<0.05

2.6 两组患者死亡率及并发症发生率的比较 对照组患者的死亡率为8.57%, 观察组患者的死亡率为6.25%, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 对照组患者的并发症发生率为28.57%, 明显高于对照组的12.5%, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ , 表6).

### 3 讨论

SAP是临床常见危重病, 该病病因复杂, 发病机制尚未完全明确。众多学者认为“自身消化学说”是SAP发生、进展的主要因素<sup>[7]</sup>, 而随着对SAP研究的不断深入, 越来越多的研究发现炎性因子介导的“瀑布级联反应”也是SAP进展的重要机制<sup>[8]</sup>; 在SAP患者中常伴有SIRS, 炎性因子水平的升高不仅能够对机体造成损伤, 还会降低机体对外界打击的耐受性, 许多炎性因子水平的高低能够反应SAP的病情严重程度<sup>[9]</sup>。梁新文等<sup>[10]</sup>报道, 发生SAP时, 腹水中血管活性物质、毒性物质水平升高, 经腹膜吸收入血后, 作为促炎因子会激活炎性因子, 释放大量炎性介质和细胞因子, 导致间质炎性细胞浸润、组织充血水肿等改变。随着SAP病情的恶化, 会使肠粘膜屏障受损、肠壁通透性增高, 引起肠道细菌易位, 导致感染的发生, 所生产的内毒素刺激单核细胞释放炎性介质, 造成二次打击, 引起恶性循环<sup>[11]</sup>。可见, 过度释放的炎性因子所带来的级联效应是SAP病情进展、恶化的重要因素, 清除炎性因子能够减轻炎性反应, 降低对组织的损伤, 因而能够提高SAP患者的疗效、改善预后<sup>[12]</sup>。因而, 寻找清除炎性因子的有效方案, 也是SAP治疗研究的热点。

CBP通过模拟肾脏的过滤方式, 以透析为基础, 可以最大限度的将机体内代谢废物和多余水平清除, 且能

够保持机体血流动力学的稳定, 维护机体酸碱、水电解质平衡<sup>[13]</sup>, CBP具有缓慢、持续、稳定、安全的特点, 能够清除炎性因子, 改善各脏器功能, 进而改善SAP患者的预后<sup>[14]</sup>。朱艳等<sup>[15]</sup>报道, 通过对SAP患者进行CBP治疗, 能够显著降低患者炎性因子水平, 提高患者的疗效。但临床中, 也常有部分SAP患者经过包括CBP在内的西医治疗后, 炎性因子水平未得到改善, 临床疗效较差<sup>[16]</sup>, 需要应用其他药物方案进行治疗。清胰利胆颗粒包含金银花、牡丹皮、牡蛎、姜黄、延胡索、大黄、柴胡、赤芍等中药材成分; 中医认为, 该药具有疏肝利胆、行气解郁、解毒通便、活血止痛之功效<sup>[17]</sup>。在胰腺炎大鼠中的研究中发现, 清胰利胆颗粒能够降低其TNF- $\alpha$ 浓度、降低AMS水平, 对胰腺炎具有治疗效果<sup>[18,19]</sup>。清胰利胆颗粒也越来越多的应用于SAP患者的治疗中, 能够提高治疗效果, 改善患者预后<sup>[20]</sup>, 但具体的相关机制研究尚不足。

本次研究中, 我们给予观察组患者连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 发现观察组患者的APACHE II明显低于对照组, 表明清胰利胆颗粒能够改善患者的预后。我们进一步比较了两组患者相关临床表现改善及住院时间情况, 发现在治疗后, 清胰利胆颗粒能够改善患者的临床表现, 促进患者恢复。我们比较了两组患者的生化指标, 发现清胰利胆颗粒能够改善患者的肝肾功能, 且能降低血清淀粉酶、脂肪酶含量, 因此推测能够降低肝肾相关并发症的发生, 降低MODS的发生。我们比较了两组患者的相关炎性指标, 发现清胰利胆颗粒能够降低患者的炎性因子水平, 降低患者的SIRS水平。我们通过比较两组患者的治疗效果发现, 观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组, 表明清胰利胆颗

粒能够提高SAP患者的治疗效果, 治疗效果的取得与清胰利胆颗粒降低患者炎性因子水平、改善患者肝肾功能、降低血清淀粉酶、脂肪酶等相关; 在并发症发生率上, 观察组患者明显低于对照组, 可见清胰利胆颗粒能够显著降低患者住院期间胰腺假性囊肿、坏死、感染等并发症的发生率, 进而改善患者预后。

总之, 在重症急性胰腺炎患者中应用连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 能够显著减轻患者的炎性反应, 改善患者的生化指标, 提高治疗效果。

## 文章亮点

### 实验背景

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)为临床常见急腹症, 可因胆道疾病、过度饮酒、不良饮食习惯等因素导致, 该病具有发病急、病情进展快的特点, 虽然随着以生长抑素、加贝酯为代表的胰酶、胰蛋白酶抑制剂在临床中的广泛应用, 使得SAP的死亡率有所下降, 但仍高达20%左右, 临幊上急需有效的治疗方案来提高治疗有效率。

### 实验动机

全身炎性反应综合征是发生多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的病理基础, 也是促进胰腺炎发生感染坏死的重要影响因素, 通过减轻SAP患者的炎性反应不仅能够有效预防MODS的发生, 也是避免出现胰腺组织坏死进而发生继发性感染的重要手段。研究发现中医药在治疗SAP上也有着积极的作用, 通过与连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)等方法联合应用能够提高疗效, 进而改善患者的预后。

### 实验目标

本研究主要探讨在SAP患者中, 给予连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 对其生化指标、炎性反应指标、临床疗效等的影响, 以期为临幊提供参考资料。

### 实验方法

回顾性分析150例重症急性胰腺炎患者的临床资料, 根据治疗方式的不同分为行连续性血液净化治疗的对照组, 和连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗的观察组。

### 实验结果

本文的研究达到实验目标, 连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 能够改善生化指标、炎性反

指标, 提高临床疗效, 改善患者预后。

### 实验结论

本研究新发现连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 能够通过改善生化指标、炎性反应指标来提高临床疗效, 改善患者预后, 推荐将其进行临床应用。

### 展望前景

本研究研究资料较少, 尚需要大样本的临床研究来进一步反应连续性血液净化联合清胰利胆颗粒方案的临床疗效。未来将连续性血液净化联合清胰利胆颗粒方案降低炎性反应指标的具体机制。最佳方法是前瞻性、多中心、大样本的随机对照研究。

### 4 参考文献

- 王瑞, 黄志寅, 王默进, 唐承薇. 防治重症急性胰腺炎临床研究进展. 中华内科杂志 2016; 55: 490-493 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.06.020]
- 孙备, 冀亮. 重症急性胰腺炎外科干预应重视的问题. 中华消化外科杂志 2017; 16: 987-990 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.10.003]
- 王俊, 金钩, 黄坚, 李东蓉, 郝艳, 孔金丹, 储珍玉, 付建红, 黄芳. 早期使用乌司他丁对中重症/重症急性胰腺炎患者疗效的影响. 中华医学杂志 2017; 97: 1252-1255 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.16.015]
- 曾雪云, 毛兴龙, 钱军, 余春, 朱郎萍. 重症急性胰腺炎伴腹腔感染患者易感因素分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4173-4175 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-161644]
- 马莉, 韩宝艳, 鹿梦溪. 连续性血液净化联合大承气汤治疗重症急性胰腺炎对患者炎性因子、免疫功能和生化指标的影响. 河北医药 2017; 39: 1457-1460 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.10.004]
- 王春友, 赵玉沛. 重症急性胰腺炎诊治进展及国内外指南解读. 中华外科杂志 2013; 51: 198-200 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2013.03.002]
- 陈先强, 姚义, 黄鹤光. 白细胞介素-10对大鼠重症急性胰腺炎血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及胰腺组织的影响. 中华肝胆外科杂志 2016; 22: 562-565 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.08.016]
- 郝一鸣, 王士琪, 冯全新, 冯向英, 余鹏飞, 白槟, 邱兆岩, 王谦, 赵青川. 脂肪肝诊断联合APACHE-II评分提高预测重症急性胰腺炎的能力. 中华普通外科杂志 2016; 31: 23-26 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.01.008]
- 符宜龙, 舒艾娅, 罗艳, 王金龙, 曹家军, 孙兵, 简万均, 唐中建. 限制性液体复苏联合连续性肾脏替代治疗在重症急性胰腺炎并发腹腔间隔室综合征治疗中的应用价值. 中华消化外科杂志 2017; 16: 1042-1047 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.10.012]
- 梁新文, 徐星莉, 徐星榕. 重症急性胰腺炎患者继发胰腺感染的危险因素研究. 中华医院感染学杂志 2015; 10: 2080-2082 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-141587]
- 钟朝辉, 周迈, 王达庆, 焦岗军, 邓五一, 冷希圣. 生长激素对重症急性胰腺炎肝脏损伤的保护作用. 中华普通外科杂志 2016; 31: 121-125 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.02.011]
- 李梦秋, 余红菊, 李良海. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统及炎性因子的影响. 中国老年学杂志 2015; 10: 630-632 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.03.026]
- 程汝兰, 张洪福. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者血清疾病相关指标的影响. 西部医学 2015; 27: 221-223 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2015.02.019]

- 14 张勇, 曾维政, 王云侠, 翁敏, 郑淑梅, 蒋明德. 连续性血液净化治疗重症急性胰腺炎合并多器官功能障碍综合征的效果观察. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 320-323 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.025]
- 15 朱艳, 崔云, 张育才, 缪惠洁, 王斐, 陈容欣, 戎群芳. 连续性血液净化辅助救治儿童重症急性胰腺炎. 中华儿科杂志 2017; 55: 338-342 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.05.006]
- 16 谢锋伟, 洗倩, 庞浩文, 吴旭. 连续性血液净化联合腹腔镜腹腔置管灌洗引流术治疗重症急性胰腺炎的临床疗效. 齐齐哈尔医学院学报 2017; 38: 394-396 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2017.04.009]
- 17 贾楠, 何茵, 赵海颖, 张清叶, 金晔. 清胰利胆颗粒对重症急性胰腺炎患者血清HMGB1, HSP70, HSP27, IL-8水平的影响. 现代生物医学进展 2017; 17: 4650-4652, 4675 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.24.011]
- 18 程开, 王为光, 遇常虹. 清胰利胆颗粒对胰腺炎大鼠TNF- $\alpha$ 的影响. 黑龙江医药科学 2011; 34: 10-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2011.02.005]
- 19 程开, 王卓, 吴文婷, 卓越. 清胰利胆颗粒对胰腺炎大鼠AMS的影响. 中国民康医学 2011; 23: 1070-1071 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2011.09.010]
- 20 王军. 清胰利胆颗粒联合乌司他丁和生长抑素治疗急性重症胰腺炎的临床研究. 现代药物与临床 2016; 31: 1477-1481 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.037]
- 21 林洋. 清胰利胆颗粒联合五水头孢唑林钠用于ERCP术后并发胰腺炎的疗效观察. 河北医药 2017; 39: 2903-2905, 2909 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.19.005]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。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。

# 卡培他滨 + 奥沙利铂同期放化疗在 II 、 III 期直肠癌根治术后的应用效果

俞根华, 张军, 张海兵, 陈永朝, 龚旭锋

俞根华, 湖州浙北明州医院肿瘤放疗科 313000

张军, 湖州市中心医院消化内科 浙江省湖州市 313000

张海兵, 陈永朝, 龚旭锋, 湖州市中心医院介入放疗科 浙江省湖州市 313000

俞根华, 在读硕士, 主要从事肿瘤放射治疗学方向的研究。

**作者贡献分布:** 俞根华与张海兵对本文所作贡献均等; 此课题由张军、张海兵、陈永朝及龚旭锋等设计; 研究过程由张军、张海兵、陈永朝及龚旭锋操作完成; 数据分析由俞根华与张海兵完成; 本论文写作由俞根华完成。

**通讯作者:** 张海兵, 主任医师, 313000, 浙江省湖州市红旗路198号, 湖州市中心医院介入放疗科. zhouxunchu4051735@163.com

收稿日期: 2018-03-01

修回日期: 2018-03-21

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. zhouxunchu4051735@163.com

Received: 2018-03-01

Revised: 2018-03-21

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the clinical effects of concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine plus oxaliplatin in patients after radical resection for stage II /III rectal cancer to provide evidence-based evidence.

### METHODS

Ninety-eight patients who had undergone radical resection for stage II /III rectal cancer at our hospital from September 2015 to September 2016 were randomly divided into a control group ( $n = 48$ ) and an observation group ( $n = 50$ ). The control group received concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine alone, and the observation group received concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine plus oxaliplatin. The effect of chemotherapy, survival indexes, and adverse reactions were compared between the two groups.

### RESULTS

The effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (98.0% vs 87.0%,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in overall survival (OS) rate (79.2% vs 78.0%,  $P = 0.889$ ), local recurrence-free survival (LRFS) rate (91.7% vs 84.0%,  $P = 0.247$ ), or distant metastasis-free survival (DMFS) rate (75.0% vs 76.0%,  $P = 0.908$ ) between the control group and observation group. The incidence

## Efficacy of concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine plus oxaliplatin after treatment of stage II/III rectal cancer

Gen-Hua Yu, Jun Zhang, Hai-Bing Zhang, Yong-Chao Chen, Xu-Feng Gong

Gen-Hua Yu, Department of Tumor Radiotherapy, Zhebei Mingzhou Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Jun Zhang, Department of Gastroenterology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Hai-Bing Zhang, Yong-Chao Chen, Xu-Feng Gong, Department of Interventional Radiology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Bing Zhang, Chief Physician, Department of Interventional Radiology, Huzhou Central Hospital, 198 Hongqi

of grade I -IV acute toxicities such as appetite loss, nausea, vomiting, and radiation enteritis/diarrhea was significantly higher in the observation group than in the control group. The incidence of neurotoxicity and hand foot syndrome in the observation group was also higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). With regard to grade III/IV acute toxic reactions, the incidence of vomiting and radioactive dermatitis in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

In patients after radical resection for stage II/III rectal cancer, although capecitabine plus oxaliplatin chemotherapy has a good effect, it does not improve OS, LR-FS, and FDM rates and is associated with increased incidence of acute digestive and nervous system toxicities.

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

**Key Words:** Capecitabine; Oxaliplatin; Rectal cancer; Chemoradiotherapy

Yu GH, Zhang J, Zhang HB, Chen YC, Gong XF. Efficacy of concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine plus oxaliplatin after treatment of stage II/III rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(12): 742-747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/742.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.742>

### 摘要

### 目的

探究卡培他滨联合奥沙利铂同期放化疗在Ⅱ、Ⅲ期直肠癌根治术中的应用效果,为直肠癌根治术后放化疗提供循证依据。

### 方法

选取湖州市中心医院2014-09/2015-09收治的Ⅱ、Ⅲ期直肠癌根治术患者共98例,按照随机数表法分为对照组( $n = 48$ )与观察组( $n = 50$ ),对照组接受卡培他滨单药物同期放化疗,观察组接受卡培他滨联合奥沙利铂同期放化疗。比较两组患者放化疗效果、生存指标及不良反应情况。

### 结果

观察组放化疗有效率明显高于对照组放化疗有效率(98.0% vs 87.0%,  $P < 0.05$ )。对照组与观察组患者总生存率为(79.2% vs 78.0%,  $P = 0.889$ ),无局部区域复发生存率LR-FS为(91.7% vs 84.0%,  $P = 0.247$ ),无远处转移生存率FDM为(75.0% vs 76.0%,  $P = 0.908$ ),均无显著性差异。在急性毒性反应I-IV级中,观察组食欲下降、恶心、呕吐、放射性肠炎/腹泻的发生率均高于

对照组( $P < 0.05$ ),神经毒性与手足综合征的发生率也高于对照组( $P < 0.05$ )。在急性毒性反应III-IV级中,观察组呕吐、放射性皮炎发生率高于对照组( $P < 0.05$ )。

### 结论

Ⅱ、Ⅲ期直肠癌根治术后患者使用卡培他滨联合奥沙利铂同期放化疗有较好的效果,但未增加患者的总生存率OS,无局部区域复发生存率LR-FS,无远处转移生存率FDM等生存获益指标,其急性毒性反应发生率较高。

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

**关键词:** 卡培他滨; 奥沙利铂; 直肠癌; 放化疗

**核心提要:** 通过对98例Ⅱ、Ⅲ期直肠癌根治术患者分组进行放化疗,得出卡培他滨联合奥沙利铂同期放化疗有较好的效果,但未增加患者的总生存率OS,无局部区域复发生存率LR-FS,无远处转移生存率FDM等生存获益指标,其急性毒性反应发生率较高。

俞根华, 张军, 张海兵, 陈永朝, 龚旭锋, 卡培他滨+奥沙利铂同期放化疗在Ⅱ、Ⅲ期直肠癌根治术后的应用效果. 世界华人消化杂志 2018; 26(12): 742-747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/742.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.742>

### 0 引言

直肠癌作为全球范围内发病率第三的恶性肿瘤,具有确诊时间晚、治疗效果差及复发率高等特点<sup>[1]</sup>。Ⅱ期、Ⅲ期直肠癌标准治疗方案为2004年德国CAO/ARO-94研究后<sup>[2]</sup>确立为术前同步放化疗,随着该项研究2012年长期随访结果显示<sup>[3]</sup>,术前同步放化疗较术后同步放化疗并未提高患者的生存率。卡培他滨作为口服氟尿嘧啶甲氨蝶呤酯剂,可以降解为5-氟尿嘧啶,而5-氟尿嘧啶与其衍生物是治疗直肠癌的较好的化疗药物,研究表明<sup>[3]</sup>,奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶治疗直肠癌可提高患者生存率,改善患者的生存质量。而现阶段关于Ⅱ期、Ⅲ期直肠癌根治术的放化疗方案多处于术前或复发性直肠癌,本研究主要观察Ⅱ期、Ⅲ期直肠癌根治术后联合利用卡培他滨与奥沙利铂同期放化疗的效果,现报道如下。

### 1 材料和方法

1.1 材料 选取湖州市中心医院2014-09/2015-09收治的Ⅱ、Ⅲ期直肠癌根治术患者共98例,纳入与排除标准:(1)患者直肠癌确诊均依据根治术后病理结果<sup>[4]</sup>;(2)年龄18-75周岁;(3)放疗剂量:真骨盆DT45-50.4 Gy;(4)排除直肠癌为继发性肿瘤或合并有其他恶性肿瘤的患

表1 放化疗效果比较n(%)

分组	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	有效率
对照组(n=46)	23(50.0)	12(26.1)	5(10.9)	6(13.0)	87.0%
观察组(n=49)	24(49.0)	18(36.8)	6(12.2)	1(2.0)	98.0%
$\chi^2$ 值					4.208
P值					$P<0.05$

者; (5)排除手术前接受过同期放化疗的患者; (6)排除不愿意接受直肠癌根治术后放化疗方案的患者; (7)排除随访时间少于1年的患者。本研究所有患者均签署知情同意书, 研究获得医院伦理委员会批准。按照随机数表法将患者分为对照组与观察组, 对照组48例, 男31例, 女17例, 平均年龄54.21岁±10.32岁, 平均身体质量指数(body mass index, BMI)为22.56 kg/m<sup>2</sup>±2.01 kg/m<sup>2</sup>, 美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期: II期27例, III期21例。观察组50例, 男35例, 女15例, 平均年龄56.81岁±10.56岁, 平均BMI为22.78 kg/m<sup>2</sup>±1.96 kg/m<sup>2</sup>, AJCC分期: II期26例, III期24例。两组患者性别、年龄及BMI等基线资料差异无统计学意义, 具有可比性。

## 1.2 方法

1.2.1 放疗方案: 两组患者均接受直肠癌术后标准盆腔放疗方案<sup>[5]</sup>, 使用6MV-X线照射5 wk, 5次/wk, 共25次, 接受放疗总剂量为45-50.4 Gy, 采用3D-CRT或IMRT照射技术。

1.2.2 同步化疗方案: 对照组患者接受放疗后同步化疗, 具体方法为: 卡培他滨(上海罗氏制药有限公司, 国药准字H20073024)总量为1500-1800 mg/(m<sup>2</sup>·d), 2次/d, 口服。观察组患者为卡培他滨联合奥沙利铂同步化疗, 具体方法为: 卡培他滨总量为1300-1650 mg/(m<sup>2</sup>·d), 2次/d, 口服, 奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20000337)55-80 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 1次/wk, 观察组化疗方案于放疗第1、2、4及5 wk进行, 第3 wk停药。

1.2.3 观察指标: 比较两组患者治疗4个周期后放化疗效果, 效果采用等级制<sup>[6]</sup>, 具体分为: (1)完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)与疾病进展(progressive disease, PD), 有效率=(完全缓解人数+部分缓解人数+疾病稳定人数)/总人数×100%。比较两组患者总生存率、无局部区域复发生存率(local regional recurrence-free survival, LR-FS)、无远处转移生存率(free from distant metastasis survival rate, FDM), 时间起点为2014-11, 终点为2017-11或随访对象失访、死亡。总生存: 从随机化分组开始, 至

因任何原因引起死亡的时间。对于死亡之前就已经失访的受试者, 通常将最后一次随访时间计算为死亡时间, 总生存率=总生存人数/总人数×100%。无局部区域复发生存率: 是指患者存活且局部肿瘤无复发的生存率。无远处转移生存率: 是指患者存活且肿瘤无远处转移的生存率。急性毒性反应依据美国不良反应3.0标准系统进行评价<sup>[7]</sup>。

**统计学处理** 本研究所有数据均通过SPSS23.0进行分析, 计量资料采用mean±SD表示, 采用独立资料t检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验, 生存分析采用Kaplan-Meier法进行分析, 当检验学标准 $P<0.05$ 时认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组随访情况 本研究对照组中位随访时间为12.4 mo(2.0-24.1 mo), 其中对照组随访率为46/48(95.8%)。观察组中位随访时间为12.7 mo(2.1-23.8 mo), 观察组随访率为49/50(98.0%)。两组患者中位随访时间及随访率差异无统计学意义。

2.2 放化疗效果比较 两组患者放化疗效果比较见表1, 由表1可知, 观察组放化疗有效率为98.0%, 明显高于对照组放化疗有效率87.0%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.3 生存情况分析 对照组与观察组患者总生存率为(79.2% vs 78.0%,  $P=0.889$ ), 无局部区域复发生存率LR-FS为(91.7% vs 84.0%,  $P=0.247$ ), 无远处转移生存率FDM为(75.0% vs 76.0%,  $P=0.908$ ), 均无显著性差异。

2.4 急性毒性反应情况 由表2可知, 在急性毒性反应I-IV级中, 观察组食欲下降、恶心、呕吐、放射性肠炎/腹泻的发生率均高于对照组( $P<0.05$ ), 神经毒性与手足综合征的发生率也高于对照组( $P<0.05$ )。在急性毒性反应III-IV级中, 观察组呕吐、放射性皮炎发生率高于对照组( $P<0.05$ )。两组患者在I-IV级毒性反应中, 白细胞减少、血小板减少、转氨酶/胆红素升高及放射性皮炎发生率无统计学差异。在III-IV级毒性反应中, 食欲下降、恶心、放射性肠炎/腹泻、白细胞减少、血小板减少、转氨酶/胆红素升高、神经毒性及手足综

表 2 急性毒性反应发生情况比较 n (%)

急性毒性反应	I - IV 级			III - IV 级		
	对照组 (n = 48)	观察组 (n = 50)	P值	对照组 (n = 48)	观察组 (n = 50)	P值
食欲下降	14 (29.20)	28 (56.0)	0.007	0 (0.0)	1 (2.0)	0.325
恶心	9 (18.80)	30 (60.0)	0.000	1 (2.1)	3 (6.0)	0.224
呕吐	3 (6.25)	12 (24.0)	0.014	0 (0.0)	5 (10.0)	0.025
放射性肠炎/腹泻	26 (54.20)	37 (74.0)	0.041	10 (20.8)	15 (30.0)	0.298
白细胞减少	32 (66.70)	33 (66.0)	0.944	5 (10.4)	6 (12.0)	0.804
血小板减少	3 (6.25)	8 (16.0)	0.126	1 (2.1)	4 (8.0)	0.183
转氨酶/胆红素升高	3 (6.25)	8 (16.0)	0.126	0 (0.0)	1 (2.0)	0.325
放射性皮炎	27 (56.25)	28 (56.0)	0.980	2 (4.2)	10 (20.0)	0.017
神经毒性	1 (2.08)	10 (20.0)	0.005	0 (0.0)	1 (2.0)	0.325
手足综合征	192.08	9 (18.0)	0.009	0 (0.0)	1 (2.0)	0.325

合征发生率无统计学差异。

### 3 讨论

结直肠癌是消化道恶性肿瘤最常见的类型之一, 每年新发患者数约有120万, 其肿瘤发病率排恶性肿瘤的第3位, 排恶性肿瘤死亡率的第4位<sup>[1]</sup>。随着现代医学筛查技术的不断发展, 近十年来西方国家结直肠癌发病率每年递减约3%, 结直肠癌患者术后5年总生存率达到66.5%<sup>[8]</sup>, 但我国情况不容乐观, 我国直肠癌发病率较结肠癌高约60%, 低位直肠癌发病率所占比例又较高, 我国直肠筛查普及率较低, 大部分患者发现时直肠癌即已进入晚期, 不仅治疗困难, 预后也较差, 5年生存率仅为12%左右<sup>[9]</sup>。直肠癌治疗除外科手术外, 术前或术后同步放化疗也成为了主流辅助治疗方法, 研究<sup>[10]</sup>表明, 同步放化疗可使局部低位直肠癌局部复发率由40%降低至10%, 而5年总生存率从50%提高至75%。目前对于Ⅱ期、Ⅲ期直肠癌根治术后化疗主要采取以5-氟尿嘧啶为基础的化疗方案<sup>[11]</sup>, 化疗方案多处于术前或复发性直肠癌, 缺乏术后同步放化疗的循证依据, 本院长期进行奥沙利铂单药物术后化疗, 为进一步提高化疗效果, 采取联合利用卡培他滨作为治疗方案。

卡培他滨作为抗代谢氟尿嘧啶脱氧核苷酸氨基甲酸酯类物质, 通过口服在人体内转化为5-氟尿嘧啶, 相关研究<sup>[12]</sup>证实, 卡培他滨在直肠癌辅助化疗中的效果与5-氟尿嘧啶无显著性差异, 5年生存率分别为(卡培他滨76.0% vs 5-氟尿嘧啶67%, P = 0.053)。此外, 卡培他滨给药途径为口服, 患者用药更方便, 较容易管理, 依从性更高。奥沙利铂作为新型铂类抗肿瘤药物, 属于第三代铂类衍生物, 通过作用于癌细胞的DNA从而抑制DNA合成, 并使靶细胞产生细胞毒性与抗肿瘤活性。此外, 还有研究表明, 奥沙利铂在结直肠癌放疗过程中可通过上调肿瘤细胞中胸腺磷酸酶活性, 而对正常组织无此作用,

起到放疗增敏作用。

本研究通过随访2年发现, 观察组直肠癌根治术后放化疗有效率为98.0%, 明显高于对照组单药物化疗有效率87.0%(P<0.05)。而本研究化疗有效率是通过病理学检查确定, 卡培他滨作为新一代氟尿嘧啶类药物, 具有口服给药方便, 安全毒性低的特点, 研究<sup>[12]</sup>表明, 卡培他滨同期放化疗的五年生存期与氟尿嘧啶并无差异, 但其远处转移率更低。随着放化疗的介入, 直肠癌根治术后患者5年局部复发率下降至5%-13%, 但远处转移率仍然较高, 联合用药已成为化疗的趋势, 并且奥沙利铂联合氟尿嘧啶辅助治疗直肠癌效果由于单纯氟尿嘧啶<sup>[12]</sup>, 为本研究联合用药提供了循证依据。本研究还发现对照组与观察组患者总生存率为(79.2% vs 78.0%, P = 0.889), 无局部区域复发生存率LR-FS为(91.7% vs 84.0%, P = 0.247), 无远处转移生存率FDM为(75.0% vs 76.0%, P = 0.908), 均无显著性差异。冯艳茹团队<sup>[13]</sup>通过在北京协和医学院展开的长达5年的随访发现, 联合卡培他滨与奥沙利铂并不能提高患者的生存率OS(78.1% vs 74.9%, P = 0.547)、DFS(74.4% vs 67.9%, P = 0.292)、LR-FS(94.5% vs 92.8%, P = 0.484)等指标, 与本研究结论基本一致。何怡江<sup>[14]</sup>通过一项联合卡培他滨与奥沙利铂在Ⅱ期、Ⅲ期直肠癌根治术后同步放化疗的前瞻性研究显示, 联合用药组与单药组术后3年内局部区域复发率并无显著性差异(3.1% vs 9.5%, P = 0.204)。本研究实验设计中奥沙利铂的用量为55-80 mg/m<sup>2</sup>, 参照国内北京中科院肿瘤医院确立的奥沙利铂80 mg/m<sup>2</sup>为联合卡培他滨用药的最大剂量, 而卡培他滨使用量参照北京协和医学院化疗剂量<sup>[13]</sup>。

对于急性毒性反应, 急性毒性反应 I - IV 级中, 观察组食欲下降、恶心、呕吐、放射性肠炎/腹泻的发生率均高于对照组(P<0.05), 神经毒性与手足综合征的发生

率也高于对照组( $P<0.05$ ). 在急性毒性反应III-IV级中, 观察组呕吐、放射性皮炎发生率高于对照组( $P<0.05$ ), 说明联合用药会增加消化道、神经系统的毒性反应, 与何怡江<sup>[14]</sup>研究结果不一致, 该研究发现联合卡培他滨与奥沙利铂并未增加I-IV级毒性反应发生率, 但增加了III-IV级毒性反应发生率(36.7% vs 15.1%), 结果偏差可能与本研究选取例数较少、放疗剂量选取不同有关. 蔡鹏<sup>[15]</sup>研究发现, 联合用药可增加消化道反应包括食欲下降、恶心、呕吐、腹泻及神经系统毒性的发生率, 与本研究结果基本一致. 刘俊等<sup>[16]</sup>研究发现, 影响中晚期直肠癌放疗效果的因素主要有直肠癌病理分期、淋巴结转移情况, 而术前同步放化疗对术后生存率影响并不大.

总之, 联合卡培他滨与奥沙利铂在II期、III期直肠癌根治术同步放化疗有较好的化疗效果, 化疗有效率高, 但并未增加患者的总生存率, 无局部区域复发生存率, 无远处转移生存率FDM等生存获益指标, 而且增加了急性毒性反应发生率. 故II、III期直肠癌根治术患者可依据术后不同情况, 选择合适的放化疗方案.

## 文章亮点

### 实验背景

直肠癌作为全球范围内发病率第三的恶性肿瘤, 具有确诊时间晚、治疗效果差及复发率高等特点. 卡培他滨作为口服氟尿嘧啶甲氨酸酯剂, 可以降解为5-氟尿嘧啶, 而5-氟尿嘧啶与其衍生物是治疗直肠癌的较好的化疗药物. 研究表明, 奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶治疗直肠癌可提高患者生存率, 改善患者的生存质量.

### 实验动机

本研究采用前瞻性对照研究卡培他滨联合奥沙利铂与单纯使用卡培他滨治疗II期、III期直肠癌根治术, 通过观察放化疗效果, 生存收益指标及急性毒性反应等评价两种放化疗方法的优劣, 可为临床放化疗提供循证依据.

### 实验目标

主要实验目标是观察两种放化疗方法对II期、III期直肠癌根治术后的放化疗有效率、生存指标包括总生存率、无局部区域复发生存率、无远处转移生存, 观察放化疗期间发生的急性毒性反应, 进一步综合评价两种放化疗方法的价值.

### 实验方法

选取湖州市中心医院2014-09/2015-09收治的II、III期

直肠癌根治术患者共98例, 按照随机数表法分为对照组与观察组, 对照组接受卡培他滨单药物同期放化疗, 观察组接受卡培他滨联合奥沙利铂同期放化疗. 比较两组患者放化疗效果、生存指标及不良反应情况.

### 实验结果

观察组放化疗有效率明显高于对照组放化疗有效率. 对照组与观察组患者总生存率、无局部区域复发生存率、无远处转移生存率、均无显著性差异. 在急性毒性反应I-IV级中, 观察组食欲下降、恶心、呕吐、放射性肠炎/腹泻的发生率均高于对照组, 神经毒性与手足综合征的发生率也高于对照组. 在急性毒性反应III-IV级中, 观察组呕吐、放射性皮炎发生率高于对照组.

### 实验结论

联合卡培他滨与奥沙利铂在II期、III期直肠癌根治术同步放化疗有较好的化疗效果, 化疗有效率高, 但并未增加患者的总生存率, 无局部区域复发生存率, 无远处转移生存率FDM等生存获益指标, 而且增加了急性毒性反应发生率.

### 展望前景

本研究虽然得出联合卡培他滨与奥沙利铂治疗II期、III期直肠癌根治术同步放化疗有较好的化疗效果, 化疗有效率高, 但其生存收益指标并未增加, 此结论可能受本研究随访时间过短、样本量较小影响, 并且本研究发现联合卡培他滨与奥沙利铂急性毒性反应发生率较高, 所以临床实践中应根据患者个人不同情况选择合适的放化疗方案.

### 4 参考文献

- Topdagı O, Timuroglu A. Eighteen Years' Retrospective Review of Colorectal Cancer Cases in Eastern Population. *Eurasian J Med* 2018; 50: 19-22 [PMID: 29531486 DOI: 10.5152/eurasianjmed.2018.17092]
- Song JH, Jeong JU, Lee JH, Kim SH, Cho HM, Um JW, Jang HS; Korean Clinical Practice Guideline for Colon and Rectal Cancer Committee. Preoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemoradiotherapy for stage II-III resectable rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiat Oncol J* 2017; 35: 198-207 [PMID: 29037017 DOI: 10.3857/roj.2017.00059]
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926-1933 [PMID: 22529255 DOI: 10.1200/jco.2011.40.1836]
- 王林, 顾晋. 结直肠癌的规范化病理诊断要点. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 1088-1091 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.10.030]

- 5 蔡勇, 何玉香, 韩树奎, 吴昊, 弓健, 徐博. 直肠癌盆腔常规放疗与三维适形放疗的剂量学研究. 中华放射肿瘤学杂志 2007; 16: 201-205 [DOI: 10.3760/j.issn:1004-4221.2007.03.009]
- 6 阎谦, 吴骋, 童林军, 施一平, 唐德伟, 沈淳风, 万良荣, 徐波, 黄钢, 刘建军. RECIST1.1、PERCIST1.0、WHO及EORTC用于评价结直肠癌肝脏转移化疗后疗效的对比. 中华核医学与分子影像杂志 2017; 37: 559-563 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.008]
- 7 翟文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统—通用不良反应术语标准4.0版. 肿瘤 2012; 32: 142-144 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2012.02.013]
- 8 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015版). 中华消化外科杂志 2015; 14: 783-799 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.10.001]
- 9 代珍, 郑荣寿, 邹小农, 张思维, 曾红梅, 李霓, 陈万青. 中国结直肠癌发病趋势分析和预测. 中华预防医学杂志 2012; 46: 598-603 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2012.07.005]
- 10 黄新成, 王斌, 徐臣光, 余新国, 叶光. 卡培他滨单药或联合奥沙利铂同步放化疗对晚期直肠癌的临床疗效研究. 中国临床药理学杂志 2016; 34: 129-131 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-821.2016.02.011]
- 11 任骅, 金晶, 王鑫, 余新国, 叶光. 术前同步放化疗是直肠癌标准治疗模式. 实用肿瘤杂志 2013; 28: 20-23 [DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2013.01.011]
- 12 O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, Pitot HC, Shields AF, Landry JC, Ryan DP, Parda DS, Mohiuddin M, Arora A, Evans LS, Bahary N, Soori GS, Eakle J, Robertson JM, Moore DF Jr, Mullane MR, Marchello BT, Ward PJ, Wozniak TF, Roh MS, Yothers G, Wolmark N. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1927-1934 [PMID: 24799484 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7753]
- 13 冯燕茹, 金晶, 王鑫, 肖琴, 王维虎, 王淑莲, 刘跃平, 宋永文, 任骅. II + III 期直肠癌根治术后卡培他滨单药±奥沙利铂同期放化疗疗效对比. 中华放射肿瘤学杂志 2014; 23: 199-204 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.03.006]
- 14 何怡江. II / III 期直肠癌根治术后卡培他滨vs卡培他滨+奥沙利铂同步放化疗的前瞻性随机对照研究. 大连: 大连医科大学, 2017
- 15 蔡鹏. II + III 期直肠癌根治术后卡培他滨单药或联合奥沙利铂同期放化疗效果比较. 实用癌症杂志 2015; 30: 714-716 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2015.05.026]
- 16 刘俊, 张开军, 翟志刚, 游涛, 戴东方. 术前同步放化疗治疗局部中晚期直肠癌的疗效及预后影响因素. 实用临床医药杂志 2014; 18: 148-149 [DOI: 10.7619/jcmp.201423059]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



# 美常安联合美沙拉嗪在UC患者中的应用效果及其对患者SOD、MDA、白细胞介素和TNF- $\alpha$ 的影响

石晓红, 谈丰平, 江文华

石晓红, 谈丰平, 江文华, 湖州市安吉县人民医院消化内科 浙江省安吉县 313300

石晓红, 副主任医师, 主要从事胃肠疾病方向的研究.

**作者贡献分布:** 本课题由石晓红独立设计; 临床病例的管理及数据收集由石晓红、谈丰平和江文华共同完成; 数据分析与论文撰写由石晓红完成.

**通讯作者:** 石晓红, 副主任医师, 313300, 浙江省安吉县递铺镇天目路701号, 湖州市安吉县人民医院消化内科.  
zhouyu94779513684@163.com

收稿日期: 2018-03-08

修回日期: 2018-04-01

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

## ***Bacillus subtilis and Enterococcus faecium enteric-coated capsules combined with mesalazine for treatment of patients with ulcerative colitis: Efficacy and impact on serum levels of SOD, MDA, interleukins, and TNF- $\alpha$***

Xiao-Hong Shi, Feng-Ping Tan, Wen-Hua Jiang

Xiao-Hong Shi, Feng-Ping Tan, Wen-Hua Jiang, Department of Gastroenterology, Anji County People's Hospital of Huzhou City, Anji 313300, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Xiao-Hong Shi, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Anji County People's Hospital of Huzhou City, 701 Tianmu Road, Dipu Town, Anji County, Anji 313300, Zhejiang Province, China. zhouyu94779513684@163.com

Received: 2018-03-08

Revised: 2018-04-01

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

## **Abstract**

### **AIM**

To observe the curative effect of *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* enteric-coated capsules and mesalazine in patients with ulcerative colitis and their impact on serum levels of interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), cyclooxygenase-2 (COX-2), and nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B).

### **METHODS**

Eighty-six patients with ulcerative colitis admitted to our hospital from August 2014 to November 2016 were selected and randomly divided into an observation group and a control group, with 43 cases in each group. Both groups were given mesalazine enteric-coated tablets, and the observation group was additionally given *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* enteric-coated capsules. After continuous treatment for 2 months, the clinical curative effect, time to symptom relief, Rachmitewitz score, and Sutherland score were recorded. Serum levels of IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , MDA, SOD, COX-2, and NF- $\kappa$ B were measured. The patients were followed for 6 mo to record the recurrence.

### **RESULTS**

The total effective rate in the observation group was 93.02%, which was significantly higher than that in the control group (76.74%;  $Z = 4.440$ ,  $P = 0.035$ ). The time to relief of symptoms such as diarrhea, abdominal pain, and mucus and blood in stool was significantly shorter in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, Rachmitewitz and Sutherland scores of both groups decreased significantly compared with those before treatment, and the scores of the observation group were significantly lower than those of the control

group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  in the observation group were significantly lower and that of IL-10 was significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Moreover, the levels of MDA, COX-2, and NF- $\kappa$ B were significantly lower and that of SOD was significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). During a follow-up period of 6 months, the recurrence rate was lower in the observation group than in the control group (11.63% vs 16.28%).

## CONCLUSION

*Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* enteric-coated capsules combined with mesalazine is better than mesalazine alone in reducing clinical symptoms and improving serum levels of inflammatory cytokines and oxidative stress in patients with ulcerative colitis, with no significant effect on long-term recurrence.

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

**Key Words:** *Bacillus subtilis*; Enteric-coated capsules; Mesalazine; Ulcerative colitis; Inflammatory factor; Oxidative stress

Shi XH, Tan FP, Jiang WH. *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* enteric-coated capsules combined with mesalazine for treatment of patients with ulcerative colitis: Efficacy and impact on serum levels of SOD, MDA, interleukins, and TNF- $\alpha$ . *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 748-754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.748>

## 摘要

### 目的

观察枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清相关因子的影响。

### 方法

选取湖州市安吉县人民医院消化内科在2014-08/2016-11收治的溃疡性结肠炎患者86例, 按照随机数字表法分为观察组和对照组, 各43例, 对照组患者给予美沙拉嗪肠溶片口服治疗; 观察组在对照组基础上联用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊口服治疗; 连续治疗2 mo。观察两组患者临床疗效、症状缓解时间、Rachmitewitz评分、Sutherland评分; 检测血清白介素-6(interleukin 6, IL-6)、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )炎症因子水平和丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)水平, 随访6 mo, 记录两组患者复发情况。

## 结果

观察组临床总有效率高于对照组(93.02% vs 76.74%), 差异具有统计学意义( $Z = 4.440, P = 0.035$ ); 观察组腹泻缓解时间、腹痛缓解时间、黏液脓血便缓解时间短于对照组, 差异显著( $P < 0.05$ ); 治疗后两组患者Rachmitewitz、Sutherland评分与治疗前比较明显下降, 观察组评分低于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗后, 观察组IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平低于对照组, IL-10水平高于对照组, 差异显著( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组MDA、COX-2、NF- $\kappa$ B水平低于对照组, SOD水平高于对照组, 差异显著( $P < 0.05$ ); 随访6 mo, 观察组复发率为11.63%, 对照组复发率为16.28%, 比较无统计学差异。

## 结论

枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊与美沙拉嗪联合治疗溃疡性结肠炎效果优于单一采用美沙拉嗪治疗, 能够促进患者临床症状缓解, 降低血清炎症因子水平, 改善机体氧化应激状态, 但对远期复发无明显影响。

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

**关键词:** 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊; 美沙拉嗪; 溃疡性结肠炎; 炎症因子; 氧化应激

**核心提要:** 肠道菌群紊乱在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生发展中发挥着重要作用, 采用益生菌调节肠道菌群平衡在UC的治疗中得到了业内的广泛认可。枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊是一种含有枯草杆菌的生物制剂, 本研究旨在观察美常安联合美沙拉嗪治疗UC的临床效果, 为临床提供客观参考。

石晓红, 谈丰平, 江文华. 美常安联合美沙拉嗪在UC患者中的应用效果及其对患者SOD、MDA、白细胞介素和TNF- $\alpha$ 的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(12): 748-754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.748>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种多发于乙状结肠和直肠的非特异慢性炎症性疾病。近年来随着人们生活节奏的加快和生活方式的改变, UC的发病率逐年升高, 临幊上多表现为黏液脓血便、腹痛、里急后重等, 严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。目前UC的发病机制尚不明确, 遗传因素、免疫调节、肠道菌群紊乱、感染等因素均与UC的发病有关<sup>[2]</sup>。临幊上多采用生物免疫抑制剂、糖皮质激素等抗炎治疗。近年来研究显示<sup>[3]</sup>, 肠道菌群紊乱在UC的发生发展中发挥着重要作用, 采用益生菌调节肠道菌群平衡在UC的治疗中得到了业内的

表 1 两组患者基线资料比较 ( $n = 43$ )

分组	性别(男/女)	平均年龄(岁)	平均病程(年)
观察组	14/27	47.1 ± 4.9	1.3 ± 0.8
对照组	17/24	47.3 ± 6.2	1.4 ± 0.9
$\chi^2/t$	0.467	0.166	0.545
P值	0.494	0.869	0.587

广泛认可。美沙拉嗪作为治疗UC的首选抗炎药物, 对肠壁的炎症具有很好的疗效; 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(商品名: 美常安)是一种含有枯草杆菌的生物制剂, 在肠道内科补充正常的生理菌群, 抑制肠道有害菌群的繁殖, 起到调节肠道菌群平衡的作用<sup>[4]</sup>。本研究旨在观察美常安联合美沙拉嗪治疗UC的临床效果, 为临床提供客观参考, 报告如下:

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取我院消化内科在2014-08/2016-11收治的溃疡性结肠炎患者86例, 男31例, 女55例, 年龄30-63岁, 平均年龄47.2岁±5.8岁, 病程1-3年, 平均病程1.4年±0.7年; 纳入标准: 均符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制定的《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》中关于溃疡性结肠炎的诊断标准<sup>[5]</sup>, 具有典型的临床表现(腹泻、黏液脓血便、里急后重等)和结肠镜表现(溃疡面呈连续、弥漫性分布); 患者同意本研究并签署知情同意书; 排除标准: 存在本研究使用药物禁忌症者; 治疗期间依从性差者; 其他原因不适合纳入本研究者。本研究报批医院伦理委员会并获得批准。按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 各43例, 两组患者在性别、年龄、病程等基线资料方面比较差异无统计学意义, 具有可比性(表1)。

1.2 方法 两组患者均给予一般对症治疗, 嘱患者多卧床休息, 避免摄入乳制品, 纠正患者水、电解质失衡状态。对照组患者给予美沙拉嗪肠溶片(葵花药业, 国药准字: H19980148, 规格: 0.25g/片), 口服, 1 g/次, 6 h/次; 观察组在对照组基础上联用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(商品名: 美常安, 北京韩美药品有限公司, 国药准字: S20030087, 规格: 250 mg/粒), 500 mg, 口服, 3次/d; 两组患者连续用药2 mo。

1.3 观察指标 (1)记录两组患者腹泻缓解时间、腹痛缓解时间、黏液脓血便缓解时间; (2)分别于治疗前、治疗结束后抽取患者静脉血5 mL, 离心静置后取上层血清, 采用ELISA法测定患者血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平; 检测患者血清丙二醛(malonaldehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide

表 2 两组患者临床疗效比较 ( $n = 43, n(\%)$ )

分组	完全缓解	部分缓解	不缓解	总有效率
观察组	15 (34.88)	25 (58.14)	3 (6.98)	93.02
对照组	11 (25.58)	22 (51.16)	10 (23.26)	76.74
Z值				4.440
P值				0.035

表 3 两组患者临床症状缓解时间比较( $n = 43, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{d}$ )

分组	腹泻缓解时间	腹痛缓解时间	黏液脓血便缓解时间
观察组	2.32 ± 1.23	1.50 ± 0.48	2.57 ± 1.51
对照组	3.54 ± 2.10	2.24 ± 0.66	3.69 ± 1.14
t值	3.287	5.946	3.882
P值	0.001	0.000	0.000

dismutase, SOD)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)及核转录因子- $\kappa$ B(nuclear transcription factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)水平; (3)采用Rachmitewitz与Sutherland评分系统分别对治疗前后患者的结肠镜检查情况、临床症状缓解情况进行评分; Rachmitewitz结肠镜评分标准为: 肠黏膜损伤(溃疡、渗出、糜烂等): 严重4分, 轻度2分, 无0分; 肠黏膜自发性出血倾向: 严重4分, 轻度2分, 无0分; 肠镜示颗粒状: 有2分, 无0分; 血管分布: 完全消失2分, 紊乱1分, 正常0分。Sutherland评分标准参照《亚太地区炎症性肠病处理共识意见》<sup>[6]</sup>进行。

1.4 疗效判定 根据中华中医药学会脾胃病分会制定的溃疡性结肠炎诊疗专家共识意见(2017)中关于疗效判定的标准<sup>[7]</sup>, 分为三级评定制, 完全缓解: 腹痛、腹泻、黏液脓血便消失, 大便次数≤2次/d; 部分缓解: 腹痛、腹泻、黏液脓血便症状基本消失, 大便次数3-4次/d; 不缓解: 临床症状改善不明显, 仍具有明显的腹痛、腹泻、黏液脓血便症状, 大便次数>4次/d。临床总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

1.5 随访 治疗结束后随访6 mo, 期间每隔3 mo行结肠镜检查1次, 观察两组患者复发情况。

统计学处理 采用SPSS21.0软件进行数据处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用独立样本t检验; 计数资料以例/百分比表示, 采用卡方检验; 等级资料采用秩和检验; 检验水准设为0.05, P<0.05时差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床总有效率为93.02%高于对照组76.74%, 差异具有统计学意义( $Z = 4.440, P = 0.035$ ), 见表2。

2.2 两组患者临床症状缓解时间比较 观察组腹泻缓解时

表 4 两组患者Rachmitewitz与Sutherland评分比较 ( $n = 43$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	Rachmitewitz		Sutherland	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.32 $\pm$ 2.10	2.25 $\pm$ 1.04 <sup>a</sup>	7.58 $\pm$ 2.11	2.50 $\pm$ 1.13 <sup>a</sup>
对照组	7.28 $\pm$ 2.09	3.76 $\pm$ 1.19 <sup>a</sup>	7.61 $\pm$ 2.04	5.39 $\pm$ 1.32 <sup>a</sup>
t值	0.089	6.265	0.067	10.906
P值	0.929	0.000	0.947	0.000

<sup>a</sup>P<0.05与治疗前比较.表 5 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 (mean  $\pm$  SD)

时间点	分组	IL-6 (ng/mL)	IL-8 (ng/mL)	IL-10 (ng/mL)	TNF- $\alpha$ (ng/mL)
治疗前	观察组	185.48 $\pm$ 25.37	293.16 $\pm$ 25.12	21.76 $\pm$ 8.45	32.81 $\pm$ 5.43
	对照组	184.42 $\pm$ 30.10	292.47 $\pm$ 27.91	22.17 $\pm$ 7.52	33.48 $\pm$ 5.19
	t	0.177	0.120	0.238	0.585
治疗后	P	0.860	0.904	0.813	0.560
	观察组	93.70 $\pm$ 13.25 <sup>a</sup>	154.94 $\pm$ 31.83 <sup>a</sup>	67.64 $\pm$ 6.46 <sup>a</sup>	1.22 $\pm$ 0.20 <sup>a</sup>
	对照组	141.44 $\pm$ 18.62 <sup>a</sup>	210.42 $\pm$ 35.27 <sup>a</sup>	45.81 $\pm$ 4.34 <sup>a</sup>	1.59 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>
t		13.698	18.481	18.394	9.017
	P	0.000	0.000	0.000	0.000

<sup>a</sup>P<0.05与治疗前比较.表 6 两组患者治疗前后氧化应激反应指标比较 (mean  $\pm$  SD)

时间点	分组	MDA (nmol/mL)	SOD (U/mL)	NF- $\kappa$ B (nmol/mL)	COX-2 (nmol/mL)
治疗前	观察组	8.41 $\pm$ 1.37	1.13 $\pm$ 0.16	0.37 $\pm$ 0.09	0.42 $\pm$ 0.07
	对照组	8.33 $\pm$ 1.46	1.14 $\pm$ 0.17	0.39 $\pm$ 0.10	0.43 $\pm$ 0.06
	t	0.262	0.281	0.945	0.711
治疗后	P	0.794	0.779	0.332	0.479
	观察组	6.06 $\pm$ 0.84 <sup>a</sup>	1.78 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	0.19 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	0.19 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>
	对照组	6.98 $\pm$ 0.78 <sup>a</sup>	1.39 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	0.25 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	0.23 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>
t		5.263	14.865	5.456	3.358
	P	0.000	0.000	0.000	0.001

<sup>a</sup>P<0.05与治疗前比较.

间、腹痛缓解时间、黏液脓血便缓解时间短于对照组, 差异显著( $P<0.05$ ), 见表3.

### 2.3 两组患者Rachmitewitz与Sutherland评分比较 治疗后

两组患者Rachmitewitz、Sutherland评分与治疗前比较明显下降, 观察组评分低于对照组( $P<0.05$ ), 见表4.

**2.4 两组患者治疗前后血清炎症因子和氧化应激指标水平比较** 治疗后, 观察组IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平低于对照组, IL-10水平高于对照组, 差异显著( $P<0.05$ ), 见表5; 治疗后观察组MDA、COX-2、NF- $\kappa$ B水平低于对照组, SOD水平高于对照组, 差异显著( $P<0.05$ ), 见表6.

**2.5 两组患者随访情况比较** 随访6 mo, 观察组复发率为11.63%(5/43), 对照组复发率为16.28%(7/43), 比较无统计学差异.

### 3 讨论

引起UC的因素众多, 其中黏膜免疫受损是主要因素. 研究认为<sup>[8,9]</sup>, UC发病人群不合理的生活方式导致肠道菌群失调, 降低了肠道微生物种类的复杂性, 一些非肠道菌群的细菌在肠道内定植, 诱发宿主肠道黏膜发生免疫反应, 导致炎症细胞聚集、炎症介质释放, 最终引

发黏膜免疫损伤。因此业内医生在治疗UC时主张在抗炎治疗的同时,通过微生态制剂恢复肠道微生物生态平衡系统,提高对外来病菌的抵抗力,进而降低肠道黏膜的免疫损伤作用<sup>[10]</sup>。

枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(商品名: 美常安)是近年来新研制的一种微生物制剂,其主要成分为两种枯草杆菌活菌+屎肠球菌,这两种细菌均为人体肠道内的正常菌群,口服进入人体后可弥补肠道内正常菌群的不足,对致病菌的大量繁殖起到抑制作用<sup>[11]</sup>。美沙拉嗪作为治疗UC的首选药物,其在体内经代谢产生的乙酰水杨酸可直达结肠,抑制结肠黏膜产生前列腺素和白三烯,阻断炎症进程,特别是对于正处于活动期的UC效果更佳<sup>[12,13]</sup>。本研究结果显示,观察组临床总有效率明显高于对照组,且临床症状缓解时间明显短于对照组( $P<0.05$ );分析认为:枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊与美沙拉嗪胶囊联合应用,能够标本兼治。枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊通过降低肠道局部氧浓度和氧还原电位促进了肠道厌氧正常菌群繁殖,抑制有害细菌,抑制肠道黏膜细胞继续受到免疫损伤,阻止肠道黏膜细胞分泌大量炎性液体;美沙拉嗪可对已经形成的溃疡面的炎症起到很好的促恢复作用,进而在最短时间内缓解患者临床症状。

Rachmitewitz与Sutherland两个评分系统是临幊上评价结肠炎症最为常用的两项评分系统,其中Rachmitewitz评分能够客观的反应肠道内结肠镜检查情况,Sutherland评分是对患者各项临床症状进行一个综合性的评价<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,治疗后两组患者Rachmitewitz、Sutherland评分与治疗前比较明显下降,观察组评分低于对照组( $P<0.05$ ),说明二者联合应用效果更佳。枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊是益生菌,在肠道内能够降低局部氧浓度,抑制需氧菌生长,而且还有较高的耐酸性和耐胆盐,增强了枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊在消化系统的存活率,并使生物学效应得到充分发挥。

治疗UC的关键在于调节肠道正常菌群,抑制异常的黏膜免疫反应,尽快降低肠道黏膜因炎症损伤产生的炎症因子水平和氧化应激反应<sup>[15]</sup>。研究显示<sup>[12]</sup>,细胞因子失衡是UC患者产生非特异性炎症的核心环节,表现为抑炎因子分泌不足,促炎因子水平升高;人体内IL-10作为多功能的负性调节因子,能够明显抑制巨噬细胞、中性粒细胞趋化作用,被公认为抑炎因子;有报道指出<sup>[16]</sup>,活动期UC患者体内IL-10水平较正常人群明显降低,静置其IL-10可恢复至正常水平。IL-6是启动机体炎症反应的关键因子,具有强烈的致炎作用,肠道受

到外来细菌感染时,IL-6可过度表达,引起肠道内环境紊乱;IL-8在中性粒细胞介导的炎症反应中发挥决定性作用,能够诱导中性粒细胞释放蛋白水解酶,抑制细胞凋亡,加重炎症反应;TNF- $\alpha$ 也是一种常见的炎症细胞因子,其在机体出现炎症反应和氧化应激反应时表达水平增高。另外,结肠黏膜的氧化应激反应也是导致黏膜损伤的一个重要因素,MDA、环氧合酶-2是重要的氧化应激因子;超氧化物歧化酶则能够抑制机体氧化应激反应,还原体内多余的氧自由基,避免肠道黏膜受到氧自由基的攻击<sup>[17]</sup>。国外研究表明<sup>[15]</sup>,溃疡性结肠炎患者结肠黏膜NF- $\kappa$ B水平与疾病严重程度呈正相关,美常安与美沙拉嗪联合应用组NF- $\kappa$ B浓度下降更明显,证实了结肠黏膜NF- $\kappa$ B在溃疡性结肠炎发病中的作用。本研究结果显示,治疗后,观察组IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平低于对照组,IL-10水平高于对照组;观察组MDA、COX-2、NF- $\kappa$ B水平低于对照组,SOD水平高于对照组,差异显著( $P<0.05$ );国内有报道<sup>[18]</sup>,COX-2通过在上皮细胞、炎症细胞中的表达,与TNF- $\alpha$ 一起共同促进UC的进展。患者服用美沙拉嗪后能够快速进入血液,通过肠系膜作用与炎症肠道黏膜,抑制肥大细胞释放炎症因子,抑制激活的白细胞产生炎症递质,进而减轻炎症反应;还可有效抑制细胞体内过氧化物酶的活性,拮抗活性氧的生存。枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊能够降低局部氧浓度,减少氧自由基产生,降低氧还原电位。

从随访情况看,二者联合应用对于UC的复发并无明显影响,但国外有研究指出<sup>[19]</sup>,肠道正常菌群的建立能够有效减少UC的复发,缓解患者临床症状。分析可能与本研究例数较少,随访时间较短所致。

总之,枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊与美沙拉嗪联合治疗溃疡性结肠炎效果优于单一采用美沙拉嗪治疗,能够促进患者临床症状缓解,降低血清炎症因子水平,改善机体氧化应激状态,但对远期复发无明显影响。

## 文章亮点

### 实验背景

引起溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的因素众多,其中黏膜免疫受损是主要因素。研究认为,UC发病人群不合理的生活方式导致肠道菌群失调,降低了肠道微生物种类的复杂性,一些非肠道菌群的细菌在肠道内定植,诱发宿主肠道黏膜发生免疫反应,导致炎症细胞聚集、炎症介质释放,最终引发黏膜免疫损伤。因此业内医生在治疗UC时主张在抗炎治疗的同时,通过微生态制剂恢复肠道微生物生态平衡系统,提高对外来

病菌的抵抗力, 进而降低肠道黏膜的免疫损伤作用.

## 实验动机

肠道菌群紊乱在UC的发生发展中发挥着重要作用, 采用益生菌调节肠道菌群平衡在UC的治疗中得到了业内的广泛认可. 美沙拉嗪作为治疗UC的首选抗炎药物, 对肠壁的炎症具有很好的疗效; 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊是一种含有枯草杆菌的生物制剂, 在肠道内科补充正常的生理菌群, 抑制肠道有害菌群的繁殖, 起到调节肠道菌群平衡的作用. 本研究旨在观察美常安联合美沙拉嗪治疗UC的临床效果,

## 实验目标

本研究通过观察美常安联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者的治疗效果及对氧化应激反应和炎症因子的影响, 为临床治疗提供参考.

## 实验方法

选取溃疡性结肠炎患者86例, 平均分为观察组和对照组, 对照组患者给予美沙拉嗪肠溶片口服治疗; 观察组在对照组基础上联用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊口服治疗; 连续治疗2 mo. 观察两组患者临床疗效、症状缓解时间、Rachmitewitz评分、Sutherland评分; 检测血清白介素-6、白介素-8、白介素-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 炎症因子水平和丙二醛、超氧化物歧化酶、环氧合酶-2、核转录因子-kB水平; 随访6 mo, 记录两组患者复发情况.

## 实验结果

观察组总有效率高于对照组, 且临床症状缓解时间短于对照组, 症状和结肠镜评分明显高于对照组, 炎症因子水平和氧化应激反应明显高于对照组. 两者复发率比较无差异.

## 实验结论

本研究对比研究了美常安联合美沙拉嗪与单纯应用美沙拉嗪治疗UC的疗效, 且重点研究了对炎症因子和机体氧化应激反应的影响, 得出了联合用药效果优于单一用药, 能够促进肠道正常菌群的建立, 且患者主观症状感受较佳.

## 展望前景

本研究对比研究了美常安联合美沙拉嗪与单纯应用美沙拉嗪治疗UC的疗效, 得出了一定的结论, 但本研究样本量较小, 科学性有限, 且随访时间短, 后期仍需要大样本前瞻性随机对照研究进一步论证此结论.

## 4 参考文献

- 1 郑小娟, 郑海燕, 罗灵和. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片对溃疡性结肠炎患者的临床研究. 中国临床药理学杂志 2016; 32: 212-214 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.03.006]
- 2 赵嘉莉, 张慧敏. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎疗效观察. 新乡医学院学报 2016; 33: 983-986 [DOI: 10.7683/xxxyxb.2016.11.013]
- 3 Zhang HL, Li WS, Xu DN, Zheng WW, Liu Y, Chen J, Qiu ZB, Dorfman RG, Zhang J, Liu J. Mucosa-repairing and microbiota-balancing therapeutic effect of *Bacillus subtilis* alleviates dextrate sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Exp Ther Med* 2016; 12: 2554-2562 [PMID: 27698758 DOI: 10.3892/etm.2016.3686]
- 4 高月秋, 刘红, 张运忠. 枯草杆菌二联活菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎患者的临床研究. 中国实用医药 2017; 12: 106-107 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2017.35.059]
- 5 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 中华内科杂志 2008; 47: 73-78 [DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.01.035]
- 6 欧阳钦. 亚太地区炎症性肠病处理共识意见(一). 胃肠病学 2006; 11: 233-238 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2006.04.012]
- 7 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017). 中华中医药杂志 2017; 32: 3585-3589
- 8 Zhu Z, Shu X, Long S, Jiang X, Lu N, Zhu X, Liao W. Ulcerative colitis followed by the development of typical intestinal Behcet disease: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e9882 [PMID: 29443756 DOI: 10.1097/MD.0000000000009882]
- 9 张桥东. 美沙拉嗪颗粒与枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合治疗溃疡性结肠炎的临床疗效分析. 齐齐哈尔医学院学报 2015; 36: 1427-1429 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X2014.04.054]
- 10 胡海平, 陈喜丽, 张磊. 美沙拉嗪联合枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎临床研究. 海南医学院学报 2016; 22: 1800-1802 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160513.020]
- 11 Dignass A, Schnabel R, Romatowski J, Pavlenko V, Dorofeyev A, Derova J, Jonaitis L, Dilger K, Nacak T, Greinwald R; International SAT-25 Study Group. Efficacy and safety of a novel high-dose mesalazine tablet in mild to moderate active ulcerative colitis: a double-blind, multicentre, randomised trial. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 138-147 [PMID: 29435324 DOI: 10.1177/2050640617703842.]
- 12 Seo HI, Lee HJ, Han KH. Hyperbaric oxygen therapy for pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. *Intest Res* 2018; 16: 155-157 [PMID: 29422812 DOI: 10.5217/ir.2018.16.1.155]
- 13 孟玉此. 美沙拉嗪颗粒联合枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎临床分析. 临床医学 2017; 37: 70-71 [DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2017.03.030]
- 14 张功晶, 张焕乐. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片治疗溃疡性结肠炎的临床疗效. 临床合理用药杂志 2017; 10: 65-66 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.12.032]
- 15 Park SW, Jee SR, Kim JH, Lee SH, Hwang JW, Jang JG, Lee DW, Seol SY. Duodenal amyloidosis secondary to ulcerative colitis. *Intest Res* 2018; 16: 151-154 [PMID: 29422811 DOI: 10.5217/ir.2018.16.1.151]
- 16 孙丽新. 肠道微生态制剂—枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊临床使用的研究进展. 抗感染药学 2015; 12: 810-812, 823
- 17 黄素娴, 林建姣, 袁小刚. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的效果观察. 河南医学研究 2016; 25: 1219-1220 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-8413.2016.12.001]

- 437X.2016.07.034]  
18 刘少聪. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察. 现代诊断与治疗 2016; 27: 3862-3863 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-8174.2016.20.057]  
19 Yarlas A, D'Haens G, Willian MK, Teynor M. Health-Related Quality of Life and Work-Related Outcomes for

Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis and Remission Status Following Short-Term and Long-Term Treatment With Multimatrix Mesalamine: A Prospective, Open-Label Study. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 450-463 [PMID: 29361097 DOI: 10.1093/ibd/izx041]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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。

## 《世界华人消化杂志》投稿指南

**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学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘》 (Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》和Scopus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](mailto: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](mailto: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](mailto:y.j.ma@wjgnet.com)

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

## 2 手稿要求

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

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

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

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, et al, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *Tmax*, *Cmax*, *Vd*, *T1/2 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*Ar* (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 $1\times 10^{12}/L$ , WBC数用 $1\times 10^9/L$ , 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、CO<sub>2</sub>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 $1\times 10^3$  g与 $5\times 10^7$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量g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、复数的区别, 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% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45\times 10^{-6}$ ; 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<sup>2</sup>; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写v; (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<sup>a</sup>P<0.05或<sup>b</sup>P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则用<sup>c</sup>P<0.05和<sup>d</sup>P<0.01; 第三套为<sup>e</sup>P<0.05和<sup>f</sup>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: 陈湘川与庞丽娟对本文所

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](mailto: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<sup>a</sup> $P<0.05$ 或<sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P<0.05$ 和<sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ 和<sup>f</sup> $P<0.01$ .  $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/\text{°C}$ 表达. 志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

## 4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生[1]报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

12>

A standard linear barcode representing the ISSN number 1009-3079. To the left of the barcode is the number '9' and to the right is the number '771009 307056'.