

# 世界华人消化杂志<sup>®</sup>

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2018年8月8日 第26卷 第22期 (Volume 26 Number 22)**



**22/2018**

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

ISSN 1009-3079



**述评**

1329 胆胰肠结合部疾病的诊治策略

王坚, 王伟

1334 PPIs使用与NSAIDs相关小肠损伤: 如何平衡风险和获益

朱兰平, 赵经文, 陈鑫, 王邦茂

1340 直肠癌新辅助药物治疗进展

林晓琳, 肖秀英

**临床研究**

1348 双歧杆菌四联活菌辅助治疗对溃疡性结肠炎患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响

张燕, 吴绵勇, 陈叶琴

**文献综述**

1355 肝硬化伴胃静脉曲张内镜下治疗进展

刘霞, 汪安江, 李弼民

1360 左右半结直肠癌差异的研究进展

孙燕滨, 董俊成, 夏会, 袁学敏, 姜开通

**临床实践**

1364 动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的价值

李淑琴, 朱贤勇, 章剑坚

1371 培菲康联合兰索拉唑对消化道溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响

赵紫烟

## 消息

- 1333 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 1339 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1347 《世界华人消化杂志》正文要求
- 1354 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 1370 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

## 封面故事

刘德良,博士,教授,主任医师,博士生导师,410011,湖南省长沙市芙蓉区人民中路139号,中南大学湘雅二医院消化内科,主攻消化内镜诊疗技术与临床应用研究,在消化道早期癌症及癌前病变、胃肠道黏膜下肿瘤、消化道出血、消化道狭窄、消化道瘘管及异物等的内镜诊治方面积累了丰富的经验。现任中华医学会消化内镜学分会委员,中国医师协会介入医师分会常委、湖南省消化内镜学专业委员会主任委员,湖南省消化病专业委员会副主任委员,担任*Gastrointestinal Endoscopy*等10余个SCI杂志编委或审稿人,在*Gastroenterology*、*Gastrointestinal Endoscopy*、*Endoscopy*等杂志发表SCI论文50余篇。

## 本期责任人

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

# 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(旬刊)  
创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2018-08-08  
原刊名 新消化病学杂志

## 期刊名称

世界华人消化杂志

## 国际标准连续出版物号

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

## 主编

程英升,教授,200233,上海市,上海交通大学附属第六人民医院放射科  
党双锁,教授,710004,陕西省西安市,西安交通大学医学院第二附属医院感染科  
江学良,教授,250031,山东省济南市,中国人民解放军济南军区总医院消化科  
刘连新,教授,150001,黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科  
刘占举,教授,200072,上海市,同济大学附属第十人民医院消化内科  
吕宾,教授,310006,浙江省杭州市,浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈,教授,200433,上海市,中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平,教授,030001,山西省太原市,山西人民医院消化科  
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: wjc@wjgnet.com  
<http://www.wjgnet.com>

## 出版

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

## 制作

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

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

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

## 特别声明

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

## 定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**EDITORIAL**

- 1329 Diagnosis and treatment of diseases in biliary-pancreatic-duodenal junction

*Wang J, Wang W*

- 1334 Proton pump inhibitor usage and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated small intestinal injury: How to balance risks and benefits

*Zhu LP, Zhao JW, Chen X, Wang BM*

- 1340 Progress in neoadjuvant drug therapy of rectal cancer

*Lin XL, Xiao XY*

**CLINICAL RESEARCH**

- 1348 Effect of adjuvant therapy with *Bifidobacterium quadruple bacteria tablets* on lipid peroxidation injury markers, inflammatory factors, and immune function in ulcerative colitis patients

*Zhang Y, Wu MY, Chen YQ*

**REVIEW**

- 1355 Progress in endoscopic treatment of gastric varices in patients with liver cirrhosis

*Liu X, Wang AJ, Li BM*

- 1360 Difference between right and left colorectal cancer

*Sun YB, Dong JC, Xia H, Yuan XM, Jiang KT*

**CLINICAL PRACTICE**

- 1364 Value of dynamic monitoring of biochemical and coagulant indexes in disease evaluation and prognosis judgment of liver cancer with liver cirrhosis

*Li SQ, Zhu XY, Zhang JJ*

- 1371 Effect of live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder plus lansoprazole on clinical symptoms and mental health in patients with peptic ulcer

*Zhao ZY*

## Contents

World Chinese Journal of Digestology  
Volume 26 Number 22 Aug 8, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, De liang Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, No.139 Renmin Middle Road, Furong District, Changsha 410011, Hunan Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** August 8, 2018

### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

### ISSN

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

### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Shanghai 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.



## 胆胰肠结合部疾病的诊治策略

王坚, 王伟

王坚, 王伟, 上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科 上海市200127

王坚, 主任医师, 教授, 研究方向为胆胰腺肿瘤的发病机制与治疗.

基金项目: 上海市科委课题资助项目, No. 16411952700; 2016上海领军人才培养计划; 上海申康促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划, No. 16CR2002A.

作者贡献分布: 本文由王坚进行思路布局, 王坚与王伟共同执笔完成.

通讯作者: 王坚, 主任医师, 教授, 上海市浦东新区浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科. dr\_wangjian@126.com

收稿日期: 2018-05-17

修回日期: 2018-06-10

接受日期: 2018-06-14

在线出版日期: 2018-08-08

### Diagnosis and treatment of diseases in biliary-pancreatic-duodenal junction

Jian Wang, Wei Wang

Jian Wang, Wei Wang, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Supported by: Project of Shanghai Science and Technology Committee, No. 16411952700; 2016 Shanghai Leadership Training Program; Shanghai Shenhong Three-year Action Plan for Promoting Clinical Skills and Clinical Innovation in Municipal Hospitals, No. 16CR2002A.

Correspondence to: Jian Wang, Chief Physician, Professor, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, 160S Pujian Road, Shanghai 200127, China. dr\_wangjian@126.com

Received: 2018-05-17

Revised: 2018-06-10

Accepted: 2018-06-14

Published online: 2018-08-08

### Abstract

The diseases originating from the biliary-pancreatic-duodenal junction have similar clinical features, such as common clinical manifestations, difficulty in early diagnosis and selection of proper surgical procedure due to right qualitative diagnosis pre- and post-operatively, the complexity and big trauma of operation, and difficulty in preserving the function of organs. The diagnostic principles including "tracking symptoms, sequential examination, follow-up with classification, and timely exploration" should be abided. The treatment strategy should be "reasonable and radical". The surgical procedures for benign lesions should preserve the function of organs as much as possible. Reasonable surgical selection is the core of minimally invasive treatment. Damage control operation is the key point to successfully treat iatrogenic injury discovered with delay. The treatment of sphincter of Oddi dysfunction should follow the principle of noninvasive procedure prior to invasive procedure on the basis of sphincter of Oddi manometry.

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

Key Words: Biliary-pancreatic-duodenal junction; Sphincter of Oddi dysfunction; Duodenum-preserving resection of pancreatic head; Transduodenal surgical ampullectomy

Wang J, Wang W. Diagnosis and treatment of diseases in biliary-pancreatic-duodenal junction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(22): 1329-1333 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1329>

### 摘要

胆胰肠结合部疾病具有疾病谱广、临床表现相似、

早期诊断困难、术前与术中定性诊断困难导致术式选择困难、手术难度与创伤大和保留脏器功能难等特点。其诊断应坚持“追踪症状、顺序检查、分类随访、适时探查”的原则，治疗应坚持“合理、彻底”的原则。良性病变应采用尽量保留胆胰肠结合部结构与功能的术式。术式合理是微创的核心。控制性手术是治疗延迟发现的胆胰肠结合部损伤的关键。Oddi氏括约肌功能障碍的治疗应遵循“以测压为基础，先无创再有创”的原则。

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

关键词：胆胰肠结合部；Oddi氏括约肌功能障碍；保留十二指肠的胰头切除术；十二指肠乳头局部切除术

**核心提要：**胆胰肠结合部疾病具有疾病谱广、临床表现相似、早期诊断困难、定性诊断困难致术式选择困难、手术难度与创伤大和保留脏器功能难等特点。其诊断应坚持“追踪症状、顺序检查、分类随访、适时探查”的原则，治疗应坚持“合理、彻底”的原则。

王坚, 王伟. 胆胰肠结合部疾病的诊治策略. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1329–1333 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1329>

## 0 引言

胆胰肠结合部又称为胆胰结合部、胆肠结合部以及乳头壶腹区等，是消化道中结构最精细、功能最复杂、调控机制尚未完全阐明的区域，被黄志强院士喻为胆道流域与胰管流域结合的“枢纽工程”，是一个无法替代的奇妙结构<sup>[1]</sup>。其如同人体内的三峡大坝，丧失或破坏这个人类的先天结构，将会严重影响人类的健康。

## 1 胆胰肠结合部的范畴与重要性

狭义的胆胰肠结合部就是十二指肠乳头或Vater's壶腹区，也即胆管与胰管共同开口的，位于十二指肠降段有括约肌控制，受神经体液调控，有自主电生理活动，有节律性舒缩的肌性结构。包括十二指肠壁内的胆管括约肌、主胰管括约肌和Oddi氏括约肌。其如同一个水闸，调节胆汁与胰液进入肠道，因此也可将胆胰肠结合部比作三江汇合之处<sup>[2]</sup>。广义的胆胰肠结合部应包括胆总管第三、第四段，胰头及主副胰管，十二指肠第二、三、四段。王钦尧教授将之称为“胆胰十二指肠区域”，我觉得此概念能更好地诠释结合部的解剖、生理和病理机制<sup>[3]</sup>。胆胰肠结合部不单纯是胆汁和胰液的排泄通道，而且是肝、胆、胰、肠四个脏器功能调节的总枢纽；它不仅是消化液分泌的集散地，而且是多种内分泌激素产

生与作用的靶点。

## 2 胆胰肠结合部疾病的特点

2.1 疾病谱广 胆胰肠结合部疾病涵盖了器质性疾病与功能性疾病两大类。前者包括炎症、肿瘤、结石、损伤和先天性畸形等。疾病位置可位于胆、胰和十二指肠三个脏器，跨越胆道外科、胰腺外科和胃肠外科三个亚学科，并且一个脏器的疾病可迅速波及蔓延至另外两个器官。后者主要包括Oddi氏括约肌功能障碍(sphincter of Oddi dysfunction, SOD)，涵盖运动功能障碍和结构改变。病变可单独累及胆管括约肌或胰管括约肌，也可同时累及两者。运动功能障碍大多引起括约肌张力增高，结构改变主要是指局部组织炎性纤维增生引起的括约肌狭窄，在临床中两者很难被区分。

2.2 临床表现相似，早期诊断困难 由于是“三江汇流”之处，由梗阻引起的临床表现是其共同的特征。最常见是胆道梗阻引起阻塞性黄疸和急性胆管炎；其次是胰管梗阻，引起急性、慢性胰腺炎；再次是十二指肠梗阻，引起胃排空障碍。三种梗阻可同时或先后出现。早期病灶较小、胆道与胰管未完全梗阻时，影像学可仅表现为不明原因的胆胰管扩张，而此时患者往往没有明显的症状，极易漏诊。肿瘤性病变引起的梗阻又具有极强的侵袭性，常进展迅速，一旦出现完全梗阻，也常伴随肝动脉、肠系膜上静脉、肠系膜上动脉等重要血管受到侵犯而导致无法手术切除的严重后果。

2.3 手术难度与创伤大，保留脏器功能难 胰十二指肠切除是胆胰肠结合部疾病最常用的手术方式，对于恶性疾病如十二指肠乳头癌和胰头癌等行Whipple手术无可厚非，但对于良性疾病，如十二指肠乳头腺瘤、胰头肿块型胰腺炎等，Whipple手术完全破坏了胆胰肠结合部的先天结构，也无法保留Oddi括约肌的功能。虽然Whipple手术的围手术期死亡率已不足5%，但围手术期并发症率仍高达60%左右，最常见的有胰漏(17.9%-21.9%)、胃瘫(15.7%-18%)、出血(14.2%-20.5%)<sup>[4]</sup>。因此，以一个创伤较大的术式来治疗该区域的良性疾病应当慎之又慎。

2.4 术前与术中定性诊断困难导致术式选择困难 对于胆总管末端和十二指肠乳头占位性病变，由于术前与术中活检取材的局限性，常不能完全反映病灶的真实病理性质，往往存在术前活检、术中冰冻病理与术后石蜡病理不符合的现象，这给手术方案的决策带来巨大不确定性。如十二指肠乳头占位性病变，若术前和术中活检病理为腺瘤，可行十二指肠乳头局部切除，这样可避免Whipple手术导致的过多脏器切除，同时保留了胆、胰和十二指肠的正常生理通路。但笔者遇见多例术中病理为腺瘤伴不典型增生，而术后石蜡病理为

腺癌的病人。对于此类病人, 显然行Whipple手术更彻底。反之若真是良性病变行Whipple手术创伤又过大, 对于胰头来源性质不明的肿块也是如此。内镜超声穿刺活检是目前最好的术前穿刺活检方法, 特异性可达97%-100%, 但其敏感性却差异较大, 波动在75%-95%之间<sup>[5]</sup>。随着术前穿刺活检技术的不断进步, 近10年术中穿刺活检的应用越来越少, 并且仍然存在一定的假阴性率。由于胰腺肿块常位于胰腺实质内, 使术中切取肿块活检困难。Berger术可以取大部分胰头组织送病理检查, 但仍然无法完全避免遗漏恶性病灶, 并且对于恶性肿瘤, 还会破坏肿瘤的完整性。

### 3 胆胰肠结合部疾病的诊断策略

鉴于胆胰肠结合部解剖位置的特殊性和生理功能的不可替代性, 明确诊断是正确治疗决策的前提。胆胰肠结合部疾病首先要根据症状、体征和已有的影像学检查, 做出是器质性疾病还是功能性疾病的诊断, 对于功能性疾病的诊断要慎之又慎, 必须完全排除一切器质性疾病。不明原因的胆胰管扩张常是胆胰肠结合部疾病先于症状的影像学表现, 应引起高度重视, 既不漏诊漏治, 也不过度治疗<sup>[6]</sup>。胆胰肠结合部疾病的难点在于: (1)对于那些只以胆胰管扩张为主要影像表现的患者, 如何确诊是否有病变; (2)对于病灶较小、影像学表现不典型的患者, 如何定性诊断; (3)对于功能性疾病的诊断, 如何通过Oddi括约肌测压以明确诊断。

胆胰肠结合部疾病的诊断应坚持“追踪症状、顺序检查、分类随访、适时探查”的原则, 鉴于手术探查本身技术要求高, 创伤大, 有一定的并发症率, 建议术前力争阐明病灶性质, 而不盲目手术探查。阻塞性黄疸与胆管炎是胆胰肠结合部存在病变的明确症状, 应结合肿瘤标志物和IgG4等自身免疫指标予以分析, 如黄疸呈间歇性、波动性, 则良性病变或功能性病变可能性大; 而黄疸持续性加重, 则恶性病变可能性大。影像学检查应坚持“无创到有创, 简便到复杂, 低廉到昂贵”的原则。B超可作为初步筛选, 明确有无胆胰管扩张。增强CT与增强MRI+MRCP必须同时应用以明确有无病灶并根据不同时相的病灶的影像学特征来判断病灶的性质, 同时判断胆胰十二指肠区域有无解剖变异, 为手术决策提供依据。对于CT、MRI已发现病灶, 而无法定性时, 可考虑PET-CT检查。在所有无创检查无法明确诊断时可采用ERCP和EUS。ERCP主要用于观察乳头病变并可活检。经口胆道子镜光纤直视系统(SpyGlass)可在光纤镜直视下观察胰胆管内的结构, 可进行直视下活检, 填补了ERCP直视检查胆胰管上的空白。共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)是一种将共聚焦激

光显微镜整合于传统内镜的新型内镜下显微成像技术, 可在内镜检查的同时进行实时组织学诊断, 实现内镜下的“光学活检”。EUS对胆胰肠结合部肿瘤诊断的敏感性可达90%<sup>[7]</sup>, 能对病灶浸润深度及其与周围肝动脉、门静脉、肠系膜上静脉和肠系膜上动脉的关系做出判断, 并可穿刺活检, 但要注意EUS下活检的假阴性率。胰胆管内镜超声较EUS对腔内黏膜病变的判断有更高的敏感性, 可达95%以上<sup>[8]</sup>。

穷尽一切检查手段如果仍无法明确诊断, 应根据患者是否有黄疸等症状, 决定是随访还是及时手术探查。对于无黄疸, 但有实验室检查轻度异常(如AKP、GGT和CA199轻度升高), 或影像学检查存在可疑者, 应密切随访, 每个月复查肝功能、肿瘤指标和B超, 每三个月复查CT、MRI等, 必要时转入手术探查。对于无症状、无实验室检查异常、无影像学可疑征像的患者, 经过1年(每3 mo随访1次)密切随访后, 可转入定期随访组(随访间隔从每半年1次逐渐延长至每年1次)。对于伴有黄疸等症状的不明原因的胆胰管扩张, 应及时果断手术探查。切忌在诊断未明时, 盲目经ERCP放入胆道支架, 尤其金属支架; 通过术中探查若仍无法明确诊断, 也不应草率做胆肠吻合, 因为这会因阻止黄疸这一报警体征的出现而导致漏诊。手术探查应首先做大的Kocher切口, 向左翻起胰头十二指肠框部, 用手触摸胆胰十二指肠结合部有无肿块, 必要时结合术中超声与穿刺检查。然后, 打开胆管置入胆道镜检查, 此时如仍不能明确诊断, 应切开十二指肠降段外侧壁, 探查乳头, 必要时切取整个乳头送冰冻活检。SOD诊断主要依据罗马IV标准, 该标准提出了详细分型, 同样推荐“无创到有创”的检查顺序<sup>[9]</sup>。迄今为止, 只有Oddi氏括约肌流体压力测量法(sphincter of Oddi manometry, SOM)是唯一可直接测量运动功能的方法, 尽管存在操作困难、有创性、所需仪器特殊以及相关并发症发生率高等原因使之不能普遍应用, 但仍被作为诊断的金标准。

总之, 对于胆胰肠结合部疾病的诊断应以病史为线索, 以影像学检查为手段, 对于影像学结果要客观分析, 要结合多个检查, 综合判断, 不要盲目采信与排斥。

### 4 胆胰肠结合部疾病的治疗策略

鉴于胆胰肠结合部疾病的临床特点, 术前定性诊断的困难性和结合部结构的重要性, 在治疗策略的选择上应坚持“合理、彻底”的原则, 要在精确评估患者疾病特点的基础上, 设计个性化的手术方案, 在达到同等治疗效果下, 力争选择微创与保留胆胰肠结合部解剖与生理功能的手术方式。

**4.1 良性病变应坚持尽量保留胆胰肠结合部结构与功**

能的术式。对于明确诊断为良性疾病的应尽量保留Oddi氏括约肌功能与胆胰正常生理通路, 其中Berger手术与十二指肠乳头局部切除术在此类疾病的治疗中价值很大, 不但保留了胆、胰和十二指肠的正常生理通路, 还保留了此区域的激素分泌功能, 如十二指肠黏膜内的内分泌细胞能够分泌胃泌素、抑胃肽、胆囊收缩素、胰泌素等发挥消化调控作用。

胰头结石、胰头良性囊性病变、肿块性胰腺炎可行Berger手术。一项前瞻性随机对照研究比较了保留十二指肠的胰头切除术(Berger术)和胰十二指肠切除术治疗慢性胰腺炎的近远期疗效, 显示两者的术中输血率(76% vs 79%)、住院时间(13 d vs 14 d)、总并发症率(33% vs 30%)、手术并发症率(21% vs 23%)、胰漏率(10% vs 5%)、再手术率(2% vs 2%)和死亡率(0% vs 0%)以及平均5年以上的疼痛控制率(67% vs 67%)、内分泌不足(45% vs 44%)和外分泌不足(76% vs 61%)均无明显差异<sup>[10]</sup>。综上, 在相同疗效的基础上, Berger手术显然创伤更小, 保留了胆道的生理通路, 也保留了Oddi氏括约肌功能。慢性胰腺炎患者胰颈后隧道黏连封闭, 离断胰颈困难, 笔者采用肠系膜上静脉右侧间隙这一解剖路径降低了手术难度, 进一步提高了手术安全性。

十二指肠乳头腺瘤、胰管开口处腺瘤等可行十二指肠乳头局部切除。经十二指肠的壶腹部切除术(transduodenal surgical ampullectomy, TSA)于1899年由Halsted首次报道, 随后因其手术复杂、术后并发症率和死亡率高而未得到广泛应用<sup>[11]</sup>。近年来随着外科学技术、手术缝线和手术器械的发展, 其手术安全性明显提高, 一项回顾性研究分析了83例TSA患者, 发现其术后并发症率和死亡率分别下降至24%和1.2%<sup>[12]</sup>, 而目前Whipple手术的围手术期并发症率和死亡率分别为60%和1.8%-2.8%<sup>[4]</sup>, 前者的安全性更高。我院亦回顾性分析了该术式的安全性, 显示术后并发症率为43%, 主要包括胃瘫(21%)和生化漏(14%), 均经保守治疗痊愈, 且无围手术期死亡。文献显示44例十二指肠乳头腺瘤经TSA治疗后随访54 mo复发率为4.5%<sup>[12]</sup>。对于良性病变, 其不仅是保留胆胰生理通路的确定性治疗方法, 而且由于完整切除乳头, 使得术中病理检查更准确, 避免因只切除部分乳头组织而导致病理假阴性的结果。

**4.2 术式合理是微创的核心** 随着微创理念的兴起, 尤其是腹腔镜下Whipple手术的广泛开展, 很多学者认为腹腔镜手术是治疗胆胰肠结合部的理想术式。最近一项荟萃分析比较了1064例微创Whipple手术(包括机器人和腹腔镜手术)和2338例开腹手术, 显示微创Whipple手术的中转开腹率为0%-40%, 手术时间为276-657 min, 最常见的手术并发症为胰漏(37.1%)、胃瘫(25.4%)和出血

(14.1%), 微创Whipple手术仅体现出术中出血少和住院时间短的优点, 但在进食时间、再手术率、再入院率、并发症率和死亡率其与开腹Whipple手术无明显差异<sup>[13]</sup>。另外, 学习曲线内的并发症率也是值得重视的问题。笔者认为术式合理才是微创的基石与核心。如胆总管下端结石, 是行LCBDE还是ERCP更能反映这一观点。ERCP取石腹部无切口, 应属最微创, 但其破坏了Oddi氏括约肌的功能, 而LCBDE保护了Oddi氏括约肌功能, 因此从功能保护来讲LCBDE更符合微创的理念, 因为切口的微创是暂时的, 而器官功能的保留带来的效益是终身的。微创不能以破坏与牺牲脏器结构与功能为代价。同理, 如果在开腹下能做Berger手术要比腹腔镜下Whipple手术要更微创。因此胆胰肠结合部疾病的治疗应以疗效与手术安全性为前提, 尽量保存脏器功能为原则, 微创与手术安全性相比, 以手术安全性为先, 微创与手术疗效相比, 以手术疗效为先。只有在疗效和安全性上微创与开腹达到同质或优质时才能体现微创优势。在具体选择手术方式时更要考虑本单位和术者的技术成熟度, 不能为微创而牺牲手术安全性与长期疗效。

**4.3 控制性手术是治疗胆胰肠结合部损伤的关键** 医源性胆胰肠结合部损伤是一类特殊的疾病, 术中即时诊断困难, 以后腹膜感染和脓毒血症为主要临床表现, 临床进程凶险, 类似坏死性胰腺炎, 死亡率极高。文献报道延迟发现的死亡率高达50%-100%<sup>[14]</sup>。对于延迟发现的胆胰肠结合部损伤, 因机体处于脓毒血症期, 局部组织炎性水肿与坏死, 此时应行控制性手术, 采取彻底的胆胰分流、十二指肠憩室化、空肠营养支持和局部腹腔引流等措施, 以达到稳定内环境、控制感染性休克和改善机体营养状况的目的, 待3-6 mo后再行重建胆胰通路的确定性手术, 唯有如此才有治愈的可能。在急性期做任何确定性手术或过大的旁路手术, 只能产生吻合漏, 加重患者的感染, 导致患者死亡<sup>[15-17]</sup>。

**4.4 功能性疾病的治疗应以测压为基础** SOD的治疗应遵循“以测压为基础, 先无创再有创”的原则。治疗前应尽量行SOM明确诊断, 先行药物治疗结合心理疏导。若药物治疗无效, 再考虑内镜下乳头球囊扩张、肉毒杆菌毒素注射或导管支撑等最大限度保护Oddi氏括约肌的方法, 即使长期效果不佳也可以预测括约肌切开的效果。虽然内镜下括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)是目前治疗SOD最常用的方法, 但其毕竟以永久丧失Oddi氏括约肌功能为代价, 应严格掌握。开腹经十二指肠Oddi氏括约肌成形术是传统的治疗方法, 现在几乎被EST所取代, 只在EST术后Oddi氏括约肌再狭窄、内镜技术不成功或条件不允许时采用。

总之, 胆胰肠结合部疾病是胆胰外科诊治的难点

领域, 术前精准评估和准确的定性诊断是手术决策的前提, 对于良性疾病应在确保手术安全性与疗效的前提下, 尽量采用微创与保留胆胰肠结合部结构与功能的术式, 在诊断未明时, 密切随访是正确的选择, 不要随意放置胆道支架, 以阻滞黄疸这一报警体征的出现.

## 5 参考文献

- 1 黄志强. 胆胰结合部—外科“遗忘”的角落. 中国实用外科杂志 2010; 30: 329-331
- 2 王坚. 提高对胆胰肠结合部疾病诊断和治疗特殊性的认识. 中华消化外科杂志 2012; 11: 419-421 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2012.05.006]
- 3 王钦尧. 胆胰十二指肠区域临床外科学. 上海科技教学出版社 2007
- 4 Zimmerman AM, Roye DG, Charpentier KP. A comparison of outcomes between open, laparoscopic and robotic pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 364-369 [PMID: 29183703 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.10.008]
- 5 张太平, 李建, 赵玉沛. 胰头肿块组织活检阴性的处理对策. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 809-812 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2012.11.001]
- 6 何敏, 王坚. 不明原因胆胰管扩张的诊断策略. 肝胆胰外科杂志 2017; 29: 177-180 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2017.03.001]
- 7 Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Ito K. Endoscopic approach to early diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 2004; 28: 279-281 [PMID: 15084971]
- 8 赵莉, 张澍田, 冀明, 陈炳琪等. 管腔内超声检查对胰胆管疑难疾病的诊断价值. 中华内科杂志 2009; 48: 625-628 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.08.004]
- 9 Grossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016 [PMID: 27144617 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032]
- 10 Keck T, Adam U, Makowiec F, Riediger H, Wellner U, Tittelbach-Helmrich D, Hopf UT. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study. *Surgery* 2012; 152: S95-S102 [PMID: 22906892 DOI: 10.1016/j.surg.2012.05.016]
- 11 Halsted, W. S. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. *Boston Med Surg J* 1899; 141: 645-654
- 12 Schneider L, Contin P, Fritz S, Strobel O, Büchler MW, Hackert T. Surgical ampullectomy: an underestimated operation in the era of endoscopy. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 65-71 [PMID: 26776853 DOI: 10.1016/j.hpb.2015.07.004]
- 13 Chen K, Pan Y, Liu XL, Jiang GY, Wu D, Maher H, Cai XJ. Minimally invasive pancreaticoduodenectomy for periampullary disease: a comprehensive review of literature and meta-analysis of outcomes compared with open surgery. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 120 [PMID: 29169337 DOI: 10.1186/s12876-017-0691-9]
- 14 王坚. 胆胰肠结合部损伤延迟发现的处理. 中华消化外科杂志 2009; 8: 179-180 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2009.03.007]
- 15 王坚, 吴志勇, 施维锦. 医源性胆胰肠结合部损伤的诊断与处理. 外科理论与实践 2009; 14: 147-149
- 16 王坚, 吴志勇, 何敏, 王钦尧, 施维锦, 陈涛. 医源性胆胰肠结合部损伤的诊治. 中华消化外科杂志 2008; 7: 16-18 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2008.01.005]
- 17 王坚, 何敏. 胆胰肠结合部损伤致腹腔严重感染的外科治疗. 中国实用外科杂志 2009; 29: 1061-1062

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》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, 出版社, 年, 起页-止页。

# PPIs使用与NSAIDs相关小肠损伤: 如何平衡风险和获益

朱兰平, 赵经文, 陈鑫, 王邦茂

朱兰平, 赵经文, 陈鑫, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化内科 天津市300052

陈鑫, 副主任医师, 主要从事消化系早癌诊治与基础相关研究.

作者贡献分布: 本述评由朱兰平与赵经文撰写; 陈鑫与王邦茂审校.

通讯作者: 陈鑫, 副教授, 副主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. xchen03@tmu.edu.cn  
电话: 022-60363800

收稿日期: 2018-05-29

修回日期: 2018-06-15

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-08

prevent upper gastrointestinal damage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, recent studies have shown that PPIs cannot protect from NSAIDs-associated small bowel injury, and may even aggravate intestinal injury by altering the intestinal flora. This article will discuss the risks associated with the combined use of NSAIDs and PPIs, as well as how to balance risks and benefits of PPIs treatment, and provide a brief review of strategies for the prevention of NSAIDs-associated small bowel injury.

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

Key Words: Proton pump inhibitors; Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; Small intestinal injury; Risks and benefits

Zhu LP, Zhao JW, Chen X, Wang BM. Proton pump inhibitor usage and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated small intestinal injury: How to balance risks and benefits. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(22): 1334-1339 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1334.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1334>

## 摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)被广泛应用于酸相关疾病的治疗, 能有效防治非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)相关的上消化道损伤. 但是, 最新的研究表明, PPIs无法防治NSAIDs相关小肠损伤, 甚至可能通过改变肠道菌群加重小肠损伤. 本文将讨论NSAIDs和PPIs联合用药的风险, 以及如何平衡PPIs使用的风险和获益, 并对NSAIDs相关小肠损伤的防治策略做一简单综述.

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

## Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used in the treatment of acid-related diseases and can effectively

**关键词:** 质子泵抑制剂; 非甾体抗炎药; 小肠损伤; 风险和获益

**核心提要:** 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)可降低上消化道损伤风险, 却通过改变肠道菌群加重非甾体抗炎药相关小肠损伤。未来的研究需充分评估风险和获益, 减少不当的PPIs使用, 以及进一步评估可能的药物干预效果, 以降低消化道损伤的风险。

朱兰平, 赵经文, 陈鑫, 王邦茂. PPIs使用与NSAIDs相关小肠损伤: 如何平衡风险和获益. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1334–1339 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1334.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1334>

## 0 引言

非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是临幊上广泛使用的解热、镇痛和抗炎药物。近年来, 由于阿司匹林广泛应用于心脑血管疾病的预防, 并已初步证实可降低结直肠癌的发病率<sup>[1,2]</sup>, 因而NSAIDs的应用呈现上升趋势。但NSAIDs长期使用时副作用较多, 其中最常见的是胃肠黏膜损伤。既往我们只注意到胃、十二指肠黏膜的损伤, 但近年来随着胶囊内镜和小肠镜的开展, 发现NSAIDs还可引起小肠黏膜损伤, 包括红斑、糜烂、溃疡、出血和隔膜样狭窄等<sup>[3,4]</sup>。Graham等<sup>[5]</sup>对NSAIDs长期服用者行胶囊内镜检查, 发现71%的患者发生了小肠损伤; Endo等<sup>[6]</sup>发现健康受试者在使用低剂量NSAIDs 2 wk后, 小肠损伤的发生率为80%。由此可见NSAIDs相关小肠损伤的发生率很高, 甚至高于上消化道损伤的发生率<sup>[7,8]</sup>。

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)自面世以来, 因其良好的抑酸功能, 被广泛应用于胃食管反流病、消化性溃疡和消化道出血等酸相关疾病的治疗。PPIs能有效防治NSAIDs相关的上消化道损伤, 因此, 在临床实践中NSAIDs和PPIs联用一直被认为是安全有效的<sup>[9]</sup>。然而, 最近更多的证据表明, PPIs的抑酸作用不但不能对位于更远端的小肠有任何保护作用, 甚至加重NSAIDs相关小肠损伤<sup>[10]</sup>。本文对NSAIDs和PPIs联合用药的风险及如何平衡PPIs使用的风险和获益做一述评。

## 1 PPIs使用与NSAIDs相关小肠损伤的风险

一项病例对照研究纳入了978例因消化道出血而住院的患者, 服用NSAIDs、抗血小板药或抗凝药增加了上、下消化道出血的风险, 而PPIs的使用只降低了上消化道出血的风险<sup>[11]</sup>。Arroyo等<sup>[12]</sup>发现, 在联合使用PPIs和双重抗血小板药物的患者中, 下消化道出血的发生率较上消化道更高(74% vs 26%)。一项多中心横断面研究收集了

205例患者的胶囊内镜检查数据, 发现57.6%的患者在服用低剂量阿司匹林3 mo后出现了小肠黏膜损伤。多元分析结果显示, 合用PPIs(OR = 2.04; 95%CI: 1.05-3.97)是小肠黏膜损伤的独立危险因素<sup>[13]</sup>。在最近的一项随机安慰剂对照试验中, 57名健康志愿者被随机分成两组, 2 wk后塞来昔布+雷贝拉唑组小肠黏膜损伤的发生率明显高于塞来昔布+安慰剂组(44.7% vs 16.7%,  $P = 0.04$ )<sup>[14]</sup>。以上研究表明, PPIs不仅不能保护使用NSAIDs患者的小肠黏膜, 而且可能加重黏膜损伤。

PPIs加重NSAIDs相关小肠损伤或与肠道菌群失调有关。PPIs抑酸作用强, 胃液pH值上升, 对细菌的杀灭作用减弱, 可使上消化道内细菌异位, 引起小肠菌群失调。Wallace等<sup>[15]</sup>通过动物实验发现: PPIs与NSAIDs合用后明显加重了大鼠小肠黏膜损伤; 单独给PPIs使空肠内放线菌门和双歧杆菌减少, 而重新定植富含双歧杆菌的共生菌可减轻PPIs与NSAIDs联用所致的小肠损伤; 另外, 无菌小鼠移植PPIs处理的大鼠肠内容物后加重了NSAIDs相关小肠损伤。亦有证据显示, 联用PPIs加重小肠损伤可能与肠道菌群及胆汁酸的共同作用有关。动物实验发现, 长期使用PPIs增加了胆汁酸的细胞毒性, 加重了NSAIDs相关小肠损伤。由于PPIs改变肠道菌群, 增加了能将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸的细菌数量, 使肠道内的次级胆汁酸浓度升高, 而次级胆汁酸的细胞毒性更强, 从而加重了小肠损伤<sup>[16]</sup>。

近年来, 因下消化道出血的患者住院率显著增加<sup>[17,18]</sup>。老年人群通常合并其他疾病, 所以更容易发生下消化道出血, 往往住院时间更长, 死亡率更高<sup>[17]</sup>。由于缺乏统一的管理规范, 部分患者出院后停用阿司匹林或抗凝药物, 增加了严重心血管事件发生的风险<sup>[19]</sup>。近期一项回顾性研究纳入了295例被诊断过下消化道出血的患者, 发现停用低剂量阿司匹林后, 下消化道出血的再发风险(6.9% vs 18.9%,  $P = 0.007$ )降低, 但是死亡率(26.7% vs 8.2%,  $P = 0.001$ )和心血管事件发生率(36.5% vs 22.8%,  $P = 0.017$ )增加<sup>[20]</sup>。因此, 对于需长期服用NSAIDs患者, 平衡风险和获益是难点也是重点。

## 2 平衡PPIs使用的风险和获益

PPIs能有效防治NSAIDs相关的上消化道损伤, 却可能加重NSAIDs相关小肠损伤。面对这一临床困境, 我们需充分平衡风险和获益。一方面, 遵循适应证, 合理应用PPI; 另一方面, 必要时选择对消化道损伤相对较小的选择性环氧合酶2(COX-2)抑制剂; 此外, 积极寻求NSAIDs相关小肠损伤的药物防治新策略。

2.1 合理使用PPIs 在日常的临床实践中, PPIs常被过度使用, 至少50%的处方是没有合理适应症的<sup>[21]</sup>。针对

NSAIDs使用者的PPIs应用, 应充分评估胃肠道损伤风险。对于低风险患者, 应避免使用PPIs, 因为使用PPIs不但起不到保护作用, 反而加重NSAIDs相关小肠损伤。但是对于长期使用NSAIDs、有较高出血风险的患者, 不应停用PPIs。消化道出血患者出院后, 我们应长期监测、评估患者病情, 以便及时调整PPIs剂量和持续用药时间<sup>[22]</sup>。在欧洲的一项对初级保健医师的调查中发现, 仅一半医生常规检测骨关节炎患者的血红蛋白浓度<sup>[23]</sup>。虽然预防消化道损伤很重要, 但定期监测仍然有必要, 有利于尽早发现损伤并进行治疗, 也可防止并发症的发生<sup>[24]</sup>。此外, 我们必须重新考虑目前指南的可靠性。PPIs防治NSAIDs相关胃肠损伤的指征是基于长期NSAIDs使用者的临床试验数据确定的<sup>[25]</sup>。然而, 观察性研究表明, 消化道出血的风险可能在NSAIDs短期使用者中更高, 而且大多数患者短期服用这些药物<sup>[26]</sup>。

### 2.2 改用选择性COX-2抑制剂

对于长期使用NSAIDs患者, 最新共识建议低出血风险患者使用非选择性NSAIDs, 而高出血风险患者使用选择性COX-2抑制剂<sup>[27]</sup>。因此, 如果患者在长期服用非选择性NSAIDs过程中出现了消化道损伤, 可以改用选择性COX-2抑制剂, 并积极治疗损伤<sup>[3]</sup>。一项Meta分析发现, 与非选择性NSAIDs相比, 选择性COX-2抑制剂和PPIs联用可显著降低消化道穿孔、梗阻和出血风险<sup>[28]</sup>。此外, 非选择性NSAIDs是亲脂弱酸, 能破坏疏水屏障, 直接损伤磷脂细胞膜, 导致小肠黏膜通透性增加<sup>[29]</sup>。使用酸性更弱的选择性COX-2抑制剂可能降低小肠损伤的风险<sup>[24]</sup>。

### 2.3 防治NSAIDs相关小肠损伤

目前尚无明确有效的药物防治NSAIDs相关小肠损伤。一些研究评估了黏膜保护剂、益生菌等药物的防治效果。

#### 2.3.1 黏膜保护剂

米索前列醇是一种前列腺素类似物, 能通过刺激黏液/碳酸氢盐分泌和增强肠屏障功能, 发挥黏膜保护作用。研究显示, 米索前列醇可改善NSAIDs破坏的肠道通透性, 有效治疗低剂量肠溶阿司匹林和双氯芬酸所致的肠病<sup>[30,31]</sup>。但其副作用如腹泻和腹痛发生率高, 患者的耐受性差, 所以在临幊上使用受限<sup>[32]</sup>。

瑞巴派特和替普瑞酮能促进黏液分泌, 刺激内源性前列腺素生成, 清除氧自由基, 是临幊上常用的胃黏膜保护剂。Niwa等<sup>[33]</sup>进行了一项前瞻性双盲安慰剂对照研究, 让健康受试者服用瑞巴派特/安慰剂和双氯芬酸7 d, 发现瑞巴派特能明显减轻NSAIDs相关小肠损伤(20% vs 80%,  $P < 0.05$ )。另一项前瞻性双盲研究表明, 替普瑞酮能保护双氯芬酸引起的胃和小肠损伤<sup>[34]</sup>。Iwai等<sup>[35]</sup>通过动物实验发现, 替普瑞酮可能通过增强小肠黏膜屏障、抑制细菌入侵来防治NSAIDs相关小肠损伤。

#### 2.3.2 抗生素

菌群失衡参与了NSAIDs相关小肠损伤的发生, 无菌鼠或多种抗生素处理的小鼠服用NSAIDs不会出现小肠损伤<sup>[36-38]</sup>, 所以抗生素对NSAIDs相关小肠损伤有防治作用<sup>[39]</sup>。Davies等<sup>[40]</sup>给9位使用NSAIDs的健康受试者服用甲硝唑后, 明显改善了小肠黏膜的通透性。另一项安慰剂对照研究中, 健康受试者同时服用利福昔明和双氯芬酸2 wk后, 小肠黏膜损伤的发生率明显低于对照组(20% vs 43%), 且对照组有9人出现了较大的黏膜损伤, 而利福昔明组未出现<sup>[41]</sup>。尽管多项研究证实抗生素有效, 但考虑到其潜在的副作用和细菌的耐药, 抗生素的长期联合使用在临幊上并不现实。

#### 2.3.3 益生菌

动物实验发现, 某些益生菌(干酪乳杆菌、双歧杆菌等)能明显减轻大鼠NSAIDs相关小肠损伤<sup>[42,43]</sup>。Montalto等<sup>[44]</sup>进行了一项随机双盲安慰剂对照实验, 所有健康受试者服用吲哚美辛4 d, 实验组同时服用益生菌制剂VSL#3(含8种不同活菌), 粪便钙卫蛋白的检测水平作为评价小肠损伤的指标。服药期间安慰剂对照组粪便钙卫蛋白水平明显升高, 而益生菌组始终维持在正常水平。另一项临床研究中, 25例联用低剂量肠溶阿司匹林和奥美拉唑超过3 mo出现不明原因缺铁性贫血的患者, 服用干酪乳杆菌或安慰剂治疗3 mo后, 胶囊内镜检查发现服用益生菌组患者小肠黏膜损伤评分明显低于安慰剂组<sup>[45]</sup>。近期的一项随机安慰剂对照交叉试验发现, NSAID降低了健康受试者血中CD4+/Foxp3 Treg细胞数量, 但可被植物乳杆菌菌株TIFN101抑制; 另外此菌株可上调小肠黏膜中维持T、B细胞功能及抗原呈递相关基因的表达, 表明益生菌可提高人体黏膜和全身的免疫功能, 抑制NSAID引起的Treg细胞减少<sup>[46]</sup>。

#### 2.3.4 NSAIDs衍生物

内源性NO和H<sub>2</sub>S能扩张血管、修复肠黏膜及抑制白细胞黏附, 对维持胃肠道黏膜完整性具有重要作用<sup>[47,48]</sup>。开发可释放NO或H<sub>2</sub>S的NSAIDs衍生物能保护NSAIDs对小肠黏膜的损伤。研究显示, NO-NSAID明显减轻小肠黏膜损伤, 实验动物亦有较好的耐受性<sup>[49,50]</sup>。在一项小样本的短期临床试验中, NO-NSAID对小肠通透性的影响明显小于NSAID本身<sup>[51]</sup>。亦有研究证实, H<sub>2</sub>S-NSAID可通过降低胆汁的细胞毒性和调节肠道菌群减轻小肠黏膜损伤<sup>[16,52]</sup>。

#### 2.3.5 新型组胺H2受体拮抗剂

拉呋替丁是一种具有抑酸和消化道黏膜保护作用的特殊组胺H2受体拮抗药, 抑酸作用强而持久, 可激活辣椒素敏感传入神经, 介导降钙素基因相关肽、生长抑素和一氧化氮释放, 增加胃黏膜血流量, 促进黏膜上皮再生, 刺激黏液分泌, 进而保护消化道黏膜(胃黏膜, 肠黏膜, 食管黏膜), 抵御攻击因子(胃酸、胆汁、酒精、NSAIDs、化疗药物等)对黏膜的损伤, 并促进溃疡愈合, 防止溃疡复发<sup>[53-57]</sup>。拉呋替丁

既能抑制胃酸分泌保护胃黏膜, 又可通过激活辣椒素敏感传入神经, 防治NSAIDs相关小肠损伤, 有望成为理想的“NSAIDs伴侣”, 但仍需进一步的临床实验验证.

### 3 结论

PPIs可有效防治NSAIDs相关上消化道损伤, 却加重NSAIDs相关小肠损伤. 因此在临床实践中需充分评估风险和获益, 合理应用PPIs来防治NSAIDs相关胃肠黏膜损伤. 此外, 对于高出血风险患者, 改用选择性COX-2抑制剂, 可降低小肠损伤的风险. 未来的研究需进一步评估黏膜保护剂、益生菌、NSAIDs衍生物和新型组胺H2受体拮抗剂等防治NSAIDs相关小肠损伤药物的效果.

### 4 参考文献

- 1 Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol* 2012; 23: 1403-1415 [PMID: 22517822 DOI: 10.1093/annonc/mds113]
- 2 Fletcher RH. Review: Aspirin reduces colorectal cancer incidence and mortality in patients at average risk. *Ann Intern Med* 2016; 165: JC16 [PMID: 27538177 DOI: 10.7326/ACPJC-2016-165-4-016]
- 3 Tachecí I, Bradna P, Douda T, Baštecká D, Kopáčová M, Rejchrt S, Bureš J. NSAID-Induced Enteropathy in Rheumatoid Arthritis Patients with Chronic Occult Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Capsule Endoscopy Study. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 268382 [PMID: 24382953 DOI: 10.1155/2013/268382]
- 4 Ullah S, Ajab S, Rao R, Raghunathan G, DaCosta P. Diaphragm disease of the small intestine: an interesting case report. *Int J Surg Pathol* 2015; 23: 322-324 [PMID: 25525150 DOI: 10.1177/1066896914563392]
- 5 Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55-59 [PMID: 15645405]
- 6 Endo H, Hosono K, Inamori M, Kato S, Nozaki Y, Yoneda K, Akiyama T, Fujita K, Takahashi H, Yoneda M, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Matsuhashi N, Nakajima A. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers. *Digestion* 2009; 79: 44-51 [PMID: 19246922 DOI: 10.1159/000204465]
- 7 Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J* 2006; 82: 186-191 [PMID: 16517800 DOI: 10.1136/pgmj.2005.039586]
- 8 McCarthy DM. GI bleeding: problems that persist. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 225-228 [PMID: 19631801 DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.247]
- 9 Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013; 381: 2033-2043 [PMID: 23746903 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60596-6]
- 10 Daniell HW. NSAID-PPI enteropathy in humans. *Gastroenterology* 2012; 142: e20; author reply e20-e20; author reply e21 [PMID: 22374457 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.004]
- 11 Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, Ponce J, Perez-Aisa Á, Castro M, Muñoz M, Sostres C, García-Rodríguez LA. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 906-912 [PMID: 25460554 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.007]
- 12 Casado Arroyo R, Polo-Tomas M, Roncalés MP, Scheiman J, Lanas A. Lower GI bleeding is more common than upper among patients on dual antiplatelet therapy: long-term follow-up of a cohort of patients commonly using PPI co-therapy. *Heart* 2012; 98: 718-723 [PMID: 22523056 DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301632]
- 13 Endo H, Sakai E, Taniguchi L, Kessoku T, Komiya Y, Ezuka A, Kawamura H, Taguri M, Higurashi T, Ohkubo H, Yamada E, Takahashi H, Inamori M, Maeda S, Sakaguchi T, Hata Y, Nagase H, Nakajima A. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 826-834 [PMID: 24830581 DOI: 10.1016/j.gie.2014.03.024]
- 14 Washio E, Esaki M, Maehata Y, Miyazaki M, Kobayashi H, Ishikawa H, Kitazono T, Matsumoto T. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 809-815.e1 [PMID: 26538205 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.022]
- 15 Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, Verdu E, Ongini E. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314-1322, 1322.e1-1322.e5 [PMID: 21745447 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075]
- 16 Blackler RW, De Palma G, Manko A, Da Silva GJ, Flannigan KL, Bercik P, Surette MG, Buret AG, Wallace JL. Deciphering the pathogenesis of NSAID enteropathy using proton pump inhibitors and a hydrogen sulfide-releasing NSAID. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G994-1003 [PMID: 25882612 DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2015]
- 17 Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, Garcia S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1633-1641 [PMID: 19574968 DOI: 10.1038/ajg.2009.164]
- 18 Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Quintero E, Perez-Aisa MA, Gisbert JP, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Del-Pino MD, Garcia S, Calvet X. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 585-591 [PMID: 21205256 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04563.x]
- 19 Sostres C, Lanas A. Epidemiology of Low Dose Aspirin Damage in the Lower Gastrointestinal Tract. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 5094-5100 [PMID: 26369682]
- 20 Chan FK, Leung Ki EL, Wong GL, Ching JY, Tse YK, Au KW, Wu JC, Ng SC. Risks of Bleeding Recurrence and Cardiovascular Events With Continued Aspirin Use After Lower Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology* 2016; 151: 271-277 [PMID: 27130815 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.013]
- 21 Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1085-1086 [PMID: 27166129 DOI: 10.1038/ajg.2016.166]
- 22 Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med* 2017; 37: 19-24 [PMID: 28434111 DOI: 10.1016/j.ejim.2016.11.016]

- 27784575 DOI: 10.1016/j.ejim.2016.10.007]
- 23 Walker C, Faustino A, Lanas A. Monitoring complete blood counts and haemoglobin levels in osteoarthritis patients: results from a European survey investigating primary care physician behaviours and understanding. *Open Rheumatol J* 2014; 8: 110-115 [PMID: 25598854 DOI: 10.2174/187431290]
- 24 Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res* 2018; 11: 361-374 [PMID: 29491719 DOI: 10.2147/JPR.S156938]
- 25 Lué A, Lanas A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10477-10481 [PMID: 28082800 DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10477]
- 26 Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Piqué JM; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-1738 [PMID: 16687434 DOI: 10.1136/gut.2005.080754]
- 27 Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015; 13: 55 [PMID: 25857826 DOI: 10.1186/s12916-015-0285-8]
- 28 Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 830-838 [PMID: 23208017 DOI: 10.1007/s00535-012-0717-6]
- 29 Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19: 23-29 [PMID: 19148789 DOI: 10.1007/s00535-008-2226-6]
- 30 Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Arakawa T. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1279-1282 [PMID: 18995219 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.021]
- 31 Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1339-1346 [PMID: 19243767 DOI: 10.1016/j.gie.2008.08.017]
- 32 Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, Tokioka S, Arakawa T. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009; 44: 879-888 [PMID: 19568687 DOI: 10.1007/s00535-009-0102-2]
- 33 Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, Maeda O, Ando T, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol* 2008; 43: 270-276 [PMID: 18458842 DOI: 10.1007/s00535-007-2155-4]
- 34 Niwa Y, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Watanabe O, Ando T, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Geranylgeranylacetone protects against diclofenac-induced gastric and small intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective randomized placebo-controlled double-blind cross-over study. *Digestion* 2009; 80: 260-266 [PMID: 19844108 DOI: 10.1159/000236032]
- 35 Iwai T, Ichikawa T, Kida M, Goso Y, Kurihara M, Koizumi W, Ishihara K. Protective effect of geranylgeranylacetone against loxoprofen sodium-induced small intestinal lesions in rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 652: 121-125 [PMID: 21130762 DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.11.020]
- 36 Dalby AB, Frank DN, St Amand AL, Bendele AM, Pace NR. Culture-independent analysis of indomethacin-induced alterations in the rat gastrointestinal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 6707-6715 [PMID: 17021222 DOI: 10.1128/AEM.00378-06]
- 37 Hagiwara M, Kataoka K, Arimochi H, Kuwahara T, Ohnishi Y. Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J Med Invest* 2004; 51: 43-51 [PMID: 15000255 DOI: 10.2152/jmi.51.43]
- 38 Watanabe T, Higuchi K, Kobata A, Nishio H, Tanigawa T, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Asahara T, Nomoto K, Takeuchi K, Arakawa T. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut* 2008; 57: 181-187 [PMID: 17639086 DOI: 10.1136/gut.2007.125963]
- 39 Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion* 2006; 73 Suppl 1: 136-150 [PMID: 16498262 DOI: 10.1159/000089789]
- 40 Davies GR, Wilkie ME, Rampton DS. Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 417-425 [PMID: 8444070]
- 41 Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, Matzneller P, Renzulli C, Grimaldi M, Zeitlinger M, Bjarnason I. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology* 2017; 152: 980-982.e3 [PMID: 28007576 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.007]
- 42 Watanabe T, Nishio H, Tanigawa T, Yamagami H, Okazaki H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Asahara T, Nomoto K, Higuchi K, Takeuchi K, Arakawa T. Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G506-G513 [PMID: 19589943 DOI: 10.1152/ajpgi.90553.2008]
- 43 Syer SD, McKnight W, Aucouturier A, Martin R, Langella P, Wallace JL. Su1724 Bifidobacteria exert a protective effect against NSAID-induced enteropathy that is dependent on lactate production. *Gastroenterology* 2012; 142: S-489 [DOI: 10.1016/S0016-5085(12)61867-8]
- 44 Montalto M, Gallo A, Curigliano V, D'Onofrio F, Santoro L, Covino M, Dalvai S, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy - a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 209-214 [PMID: 20384610 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04324.x]
- 45 Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Tokoro C, Inamori M, Abe Y, Nakajima A. Efficacy of Lactobacillus casei treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2011; 46: 894-905 [PMID: 21556830 DOI: 10.1007/s00535-011-0410-1]
- 46 De Vos P, Mujagic Z, de Haan BJ, Siezen RJ, Bron PA, Meijerink M, Wells JM, Masclee AAM, Boekschooten MV, Faas

- MM, Troost FJ. Lactobacillus plantarum Strains Can Enhance Human Mucosal and Systemic Immunity and Prevent Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Induced Reduction in T Regulatory Cells. *Front Immunol* 2017; 8: 1000 [PMID: 28878772 DOI: 10.3389/fimmu.2017.01000]
- 47 Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, Rizzo G, Mencarelli A, Orlandi S, Zanardo R, Renga B, Di Sante M, Morelli A, Cirino G, Wallace JL. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. *Gastroenterology* 2005; 129: 1210-1224 [PMID: 16230075 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.07.060]
- 48 Wallace JL, Ferraz JG, Muscara MN. Hydrogen sulfide: an endogenous mediator of resolution of inflammation and injury. *Antioxid Redox Signal* 2012; 17: 58-67 [PMID: 22017247 DOI: 10.1089/ars.2011.4351]
- 49 Blackler R, Syer S, Bolla M, Ongini E, Wallace JL. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. *PLoS One* 2012; 7: e35196 [PMID: 22496907 DOI: 10.1371/journal.pone.0035196]
- 50 Davies NM, Røseth AG, Appleyard CB, McKnight W, Del Soldato P, Calignano A, Cirino G, Wallace JL. NO-naproxen vs. naproxen: ulcerogenic, analgesic and anti-inflammatory effects. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 69-79 [PMID: 9042976]
- 51 Hawkey CJ, Jones JI, Atherton CT, Skelly MM, Bebb JR, Fagerholm U, Jonzon B, Karlsson P, Bjarnason IT. Gastrointestinal safety of AZD3582, a cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donor: proof of concept study in humans. *Gut* 2003; 52: 1537-1542 [PMID: 14570719]
- 52 Blackler RW, Motta JP, Manko A, Workentine M, Bercik P, Surette MG, Wallace JL. Hydrogen sulphide protects against NSAID-enteropathy through modulation of bile and the microbiota. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 992-1004 [PMID: 25297699 DOI: 10.1111/bph.12961]
- 53 Ichikawa T, Ota H, Sugiyama A, Maruta F, Ikezawa T, Hotta K, Ishihara K. Effects of a novel histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, lafutidine, on the mucus barrier of human gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1800-1805 [PMID: 17914953 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04721.x]
- 54 Kato M, Kamada G, Yamamoto K, Nishida U, Imai A, Yoshida T, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Asaka M. Lafutidine prevents low-dose aspirin and loxoprofen induced gastric injury: a randomized, double-blinded, placebo controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1631-1635 [PMID: 20880171 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06375.x]
- 55 Amagase K, Ochi A, Sugihara T, Kato S, Takeuchi K. Protective effect of lafutidine, a histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist, against loxoprofen-induced small intestinal lesions in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: S111-S118 [PMID: 20586851 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06223.x]
- 56 Sano T, Utsumi D, Amagase K, Matsumoto K, Tominaga M, Higuchi K, Takeuchi T, Kato S. Lafutidine, a histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist with mucosal protective properties, attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice through activation of extrinsic primary afferent neurons. *J Physiol Pharmacol* 2017; 68: 79-90 [PMID: 28456772]
- 57 Kim EH, Lee YC, Chang YW, Park JJ, Chun HJ, Jung HY, Kim HS, Jeong HY, Seol SY, Han SW, Choi MG, Park SH, Lee OJ, Jung JT, Lee DH, Jung HC, Lee ST, Kim JG, Youn SJ, Kim HY, Lee SW. Efficacy of Lafutidine Versus Famotidine in Patients with Reflux Esophagitis: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Non-inferiority Phase III Trial. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1724-1732 [PMID: 25532503 DOI: 10.1007/s10620-014-3489-4]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》栏目设置

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

## 直肠癌新辅助药物治疗进展

林晓琳, 肖秀英

林晓琳, 肖秀英, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科 上海市200127

林晓琳, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的基础和临床研究.

基金项目: 上海高校青年教师培养资助计划基金资助项目, No. ZZJdyx13063; 北京市希思科临床肿瘤学研究基金会项目, No. Y-MX2016-002.

作者贡献分布: 本文由林晓琳与肖秀英写作完成; 肖秀英审校.

通讯作者: 肖秀英, 副主任医师, 200127, 上海市浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科. [xiaoxiuying2002@163.com](mailto:xiaoxiuying2002@163.com)  
电话: 021-68385559

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-06-16

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-08

### Progress in neoadjuvant drug therapy of rectal cancer

Xiao-Lin Lin, Xiu-Ying Xiao

Xiao-Lin Lin, Xiu-Ying Xiao, Department of Oncology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Supported by: Fund for Young Teachers in Colleges and Universities of Shanghai City, No. ZZJdyx13063; Beijing Chinese Society of Clinical Oncology Research Foundation, No. Y-MX2016-002.

Correspondence to: Xiu-Ying Xiao, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, 160 Pujian Road, Shanghai 200127, China. [xiaoxiuying2002@163.com](mailto:xiaoxiuying2002@163.com)

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-06-16

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-08

### Abstract

Rectal cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system. A portion of patients have had locally advanced disease at the time of diagnosis and have lost the chance of radical surgery. How to increase the R0 resection rate has always been a major difficulty in clinical practice. Some studies have shown that for some patients, neoadjuvant drug therapy can achieve reduction of clinical stage, increase the R0 resection rate and anus-preserving rate, reduce the local recurrence and micrometastasis, and prolong the survival time of patients. This article mainly reviews the progress in neoadjuvant drug therapy of rectal cancer.

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

Key Words: Rectal cancer; Neoadjuvant therapy; Drug therapy

Lin XL, Xiao XY. Progress in neoadjuvant drug therapy of rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(22): 1340-1347  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1340.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1340>

### 摘要

直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 部分患者在就诊时已处于局部晚期, 失去根治性手术机会。如何通过术前治疗提高R0切除率, 一直是临床上的重点和难点。已有一些研究表明: 通过新辅助药物治疗, 部分患者可实现降期、增加R0切缘率、提高保肛率、降低肿瘤局部复发率、控制和消除微小转移灶, 从而延长患者生存时间, 本文主要就新辅助药物治疗在直肠癌中的意义、可能适应人群及研究进展作相关介绍。

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

关键词: 直肠癌; 新辅助治疗; 药物治疗

**核心提要:** 新辅助化放疗是局部晚期直肠癌术前推荐的治疗模式, 但远处转移和总生存并未改善, 单一模式可能不是最佳选择, 对部分化疗敏感的患者行新辅助化疗可能成为一种趋势, 靶向药物在新辅助治疗中的应用目前尚未达成统一共识, 本文就目前研究进展做一介绍。

林晓琳, 肖秀英. 直肠癌新辅助药物治疗进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1340-1347 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1340.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1340>

## 0 引言

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 且发病率呈逐年上升趋势, 据2018年美国癌症数据显示其发病率占所有恶性肿瘤的第3位, 死亡率占第3位<sup>[1]</sup>, 我国2018年最新癌症报告显示, 结直肠癌发病率居第三位, 死亡率居第五位, 且直肠癌发病率略高于结肠癌。直肠癌治疗较结肠癌更为复杂, 肿瘤病灶根治性切除仍是直肠癌唯一根治性治疗手段, 也是决定患者预后的最重要因素。但直肠癌确诊时一般分期较晚, 部分患者就诊时已经失去手术机会, 随着新辅助药物治疗的应用, 部分患者可实现降期、降低局部复发率、提高保肛率和术后长期生存。本文主要就新辅助药物治疗在直肠癌中的意义、适应人群及研究进展作相关介绍。

## 1 直肠癌新辅助药物治疗理论依据和临床价值

直肠由于其特殊的解剖结构和位置, 无腹膜包裹、与盆腔组织脏器间的空间较小以致实施手术切除时技术难度较大, 目前手术效果仍不满意, 其复发率明显高于结肠癌, 术后5年生存率仍波动于50%左右<sup>[2]</sup>。新辅助治疗是指在手术前采用的一些治疗方法, 对于局部晚期直肠癌目前采取的手段主要是新辅助放疗和化疗。2004年德国AIO-94研究<sup>[3]</sup>结果表明: 术前同步放化疗能提高直肠癌患者保肛率和降低局部复发率。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南于2007年首次推荐, 在直肠癌全系膜切除手术(total mesorectal excision, TME)前给予新辅助放化疗已成为T3-4AnyNM0和AnyTN1-2M0直肠癌患者的标准治疗方案, 推荐联合氟尿嘧啶化疗为基础的同期放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CRT)。但与单纯TME比较, 术前CRT显著增加了肠道功能障碍和男性性功能障碍的发生, 多为放疗引起的并发症, 且多为不可逆性, 而放

疗后手术等待时间较长, 患者依从性较差, 加上对于低位保肛的患者, 放疗后吻合口瘘的发生率明显增高。虽然“术前CRT-TME-术后辅助化疗”模式显著降低了结直肠癌的局部复发率, 但仍具有局限性, 不能改善患者总生存, 主要原因之一是由于同步化放疗的毒性和患者依从性使全身化疗不足, 约一半的患者不能按计划完成6 mo围手术期辅助治疗, 约20%-30%患者发生远处转移<sup>[4]</sup>。可见目前单一术前同步放化疗治疗模式并非是所有患者的最佳选择, 如何减少直肠癌患者远处转移是目前临床研究的热点、难点之一。因此, 临床研究中关于直肠癌新辅助化疗越来越受到重视。

**1.1 缩小肿瘤, 降低分期, 提高保肛率, 降低局部复发和远处转移率** 直肠癌术前及术后放疗可以达到使肿瘤降期、降低术后局部复发的作用, 但是对于提高患者的总生存无明显获益。化疗是一种全身治疗, 术前新辅助化疗可以不同程度的降低肿瘤负荷, 使肿瘤与周围组织的黏连度减小, 降低临床分期, 有利于手术切除肿瘤, 提高R0切除率和保肛率, 降低局部复发率, 同时术前为直肠癌患者提供全身系统性治疗, 可以控制和消除微转移灶, 有助于减少肿瘤播散, 继而降低远处转移率。如果行同步放化疗, 部分化疗药物与放疗还有协同作用, 能进一步提高放疗疗效。EORTC 22921研究<sup>[5]</sup>和FFCD 9203研究<sup>[6]</sup>结果均显示术前放化疗较之术前放疗能有效提高局部控制率(pCR 13.7% vs 5.3%, 11.4% vs 3.6%,  $P<0.05$ )。因此, 新辅助化疗理论依据充分, 具有一定的临床应用价值, 虽然在直肠癌的相关研究仍在探索阶段, 但已有的研究数据初步表明将辅助化疗前移或将术前同步放化疗变为新辅助化疗, 可提高部分患者全身化疗的依从性, 减少放疗毒性, 降低远处转移率, 有利于进一步改善患者总生存。

**1.2 明确肿瘤对化疗药物的敏感性, 了解肿瘤生物学特征** 判断新辅助化疗方案对患者是否有效可以通过观察化疗前后肿瘤病灶的大小、肿瘤标记物变化、术后病理学改变等指标, 对于化疗敏感的患者, 能够避免放疗的不良反应, 增加患者的依从性, 减少治疗费用, 而对于化疗敏感性较差的患者, 再进一步给予放疗, 以期在最大程度减少放疗带来不良反应的同时, 达到降期的目的。如果对化疗不敏感的患者, 亦有助于及时调整治疗方案, 以期最大限度提高患者生活质量, 达到总生存获益。对新辅助化疗的疗效进行及时评价, 可以进一步了解肿瘤的生物学行为, 对于临床后续治疗决策的选择及预后评价至关重要。

## 2 直肠癌新辅助治疗的适应症

目前对直肠癌而言, NCCN和中国结直肠癌诊疗指南均

推荐: 术前新辅助治疗适用于在术前临床分期为T3、淋巴结N1或N2的患者; T4或局部晚期不可切除的患者。首先, 必须明确局部进展期直肠癌的定义: 影像学或病理检查表现为原发肿瘤侵出肠壁肌层直至周围组织结构(c/pT3-4b)或系膜内及真骨盆范围内出现淋巴结转移(c/pN1-2)而无远处转移(M0)的距肛12 cm以内的直肠癌患者。因此, 局部进展期直肠癌的影像学评估尤为重要。目前判断方法主要集中在术前影像学评估, 如盆腔直肠MRI、腔内超声等检查有助于了解直肠癌原发病灶范围、浸润深度、软组织浸润情况、淋巴结受累状况, 胸腹部CT检查有助于全面评估有无远处转移, 必要时行全身PET-CT检查。只有通过术前充分评估才能进一步决定后续治疗策略。虽然“术前CRT-TME-术后辅助化疗”模式已经被推荐应用于符合适应症的局部进展期直肠癌, 但并非所有患者均能从同一治疗模式中获益, 根据个体差异的不同, 新辅助治疗方案的选择应从肿瘤特征(临床表现、肿瘤负担、肿瘤部位、肿瘤生物学、RAS、BRAF突变状态)、患者特征(年龄、PS评分、器官功能、合并症)、患者偏好(毒性、社会经济因素、生活质量、患者预期)等方面加以全面衡量考虑, 制定个体化的新辅助治疗方案, 使患者得到最大获益。

### 3 直肠癌新辅助药物治疗方案研究进展

新辅助治疗方案选择时要根据患者的具体病情进行个体化综合分析, 结合药物不良反应、治疗目标、患者意愿等选择最适合患者的药物或方案。目前氟尿嘧啶类作为直肠癌新辅助化疗的基础药物, 用于肠癌新辅助治疗或同步放化疗增敏已成为标准方案<sup>[7]</sup>, 对于联合化疗方案或联合靶向治疗方案目前仍存在争议。

**3.1 FOLFOX或Capox方案用于联合放化疗前后新辅助化疗的研究** 按照局部进展期直肠癌目前治疗模式“CRT-TME-术后辅助化疗”, 如为长程放化疗, 45-50Gy/25-28Fx, 放疗同期联合氟尿嘧啶类药物增敏, 放疗结束后6-10 wk接受手术治疗, 接受全身辅助化疗的时间一般较晚, 要在确诊后15 wk左右, 部分患者因术后并发症、CRT后的毒性反应、耐受性、依从性等原因未能及时接受辅助化疗或未能完成足疗程的辅助化疗, 容易造成肿瘤的复发转移<sup>[8]</sup>。如把术后辅助化疗提前, 让患者尽早接受全身系统治疗, 可能有利于减少毒副反应并控制远处转移, 因此有学者进行了将全身化疗前移到新辅助化疗的研究, 如西班牙的学者进行的一项II期研究: 在放化疗前加全量的全身化疗, 比较标准治疗卡培他滨联合放疗, 后TME手术后接受辅助化疗, 与4个疗程Capox方案诱导化疗, 再进行同步放化疗及TME手术, pCR率两组分别为13% vs 14%, 5年的DFS分

别为64% vs 62%, 5年的OS分别为78% vs 75%, 是一个阴性的结果<sup>[9]</sup>。最新发表在JAMA Oncol上的一项回顾性研究发现: 完全新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)可能作为一种有助于保留器官的非手术治疗策略<sup>[10]</sup>, 该研究纳入2009-2015年纪念斯隆-凯特林癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)的811例局部进展期直肠癌患者, 最终纳入分析的628例局部进展期直肠癌患者中320例接受术前放化疗联合术后辅助化疗(联合治疗组), 308例接受完全新辅助治疗(以氟尿嘧啶和奥沙利铂为基础的诱导化疗, 后行放化疗), 结果显示: 与联合治疗组相比, 完全新辅助治疗组患者接受了更高比例的奥沙利铂和氟尿嘧啶处方剂量。完全新辅助治疗组和联合治疗组患者的完全缓解(complete response, CR)率为36%对21%, CR率包括手术患者的病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率和未行手术患者治疗后至少12 mo的持续临床完全缓解(clinical complete response, cCR)率, 但能否转化为生存获益仍有待于长期随访。NCCN指南已将完全新辅助治疗列为直肠癌的一种可选的治疗策略, 但如何选择获益患者, 降低治疗风险仍需进一步研究<sup>[11]</sup>。FOWARC研究的B组<sup>[12]</sup>, 是在放疗期间同时加上全量的5程FOLFOX方案化疗, 结果显示聚合酶链式反应pCR率显著提高(28% vs 14%)。韩国目前正在开展的KONCLUE<sup>[13]</sup>研究在局部进展期直肠癌患者中分析比较了CRT后强化术前FOLFOX方案化疗与否能否改善pCR和3年DFS, 期待相关结果的发布。目前关于辅助化疗前移的研究有限, 虽然增加了毒性, 但是可耐受, 亦没有降低患者的依从性, 取得一定疗效, 相关研究的后续报道能为部分直肠癌患者提供一种有效的治疗模式。

**3.2 单纯新辅助化疗FOLFOX或FOLFOXIRI的研究** 直肠癌患者行TME手术, 加上局部放疗能提高局部控制率, 局部复发率由既往的20%-30%下降至5%-10%<sup>[14]</sup>, 但并不能增加总生存率, 术前放疗容易增加术后肠道功能障碍的发生率, 且增加了直肠癌手术的难度, 有研究发现对于某些化疗敏感的患者单纯新辅助化疗亦可以达到肿瘤降期, 后续根治性切除的效果。FOWARC研究<sup>[12]</sup>的C组便进行术前单纯化疗能否取代放化疗的研究探索, 单纯4-6个疗程FOLFOX方案化疗后, 退缩不理想或者术后有CRM阳性, 淋巴结转移超过4枚以上的患者才接受放疗, RO切除率达91.2%, 获得了6.1%的完全缓解率, 降期率35.8%, 治疗相关毒性最轻, 手术并发症最少, 其中吻合口瘘的发生率为7.9%, 术后感染发生率为7.2%, 较另外两组明显降低, 可见术前单纯化疗部分患者亦可获得良好的手术切除条件, 取得相当的疗效, 后续将对局部复发率和远期总体生存率进行随

表 1 奥沙利铂作为增敏剂用于直肠癌的新辅助化疗方案汇总

分组	STAR-01 <sup>[23]</sup>	0405 <sup>[24]</sup>	AIO-04 <sup>[25]</sup>	NSABP R-04 <sup>[26]</sup>	PETACC-6 <sup>[27]</sup>
pCR	两组均为16%	未显著改善pCR (13.9% vs 19.2%)	(13% vs 17%) $P = 0.031$	未显著改善pCR (19% vs 21%)	未显著改善pCR (11% vs 13%)
病理完全缓解		7% vs 4%	13% vs 8%	6% vs 5%	2% vs 2%
CRM≤1 mm (%)				未描述	
3年局部复发率	未报道	6.1% vs 4.4%	7.6% vs 4.6%	12.1% vs 11.2%	7.6% vs 4.6%
3年DFS	未报道	67.9% vs 72.7%	71.2% vs 75.9%	64.2% vs 69.2%(5 yr)	74.5% vs 73.9%
3年OS	未报道	87.6% vs 88.3%	88.0% vs 88.7%	79.0% vs 81.3%(5 yr)	89.5% vs 87.4%

pCR: 病理完全缓解; CRM: 环周切缘; DFS: 无病生存率; OS: 总体生存率.

访, 期待后续相关的研究报道结果. 美国的PROSPECT研究, 亦是一项关于单纯术前新辅助化疗的大规模、多中心II/III期随机前瞻性试验, 纳入1060例研究, 旨在比较新辅助FOLFOX化疗联合或不联合放化疗的疗效, 明确是否新辅助FOLFOX化疗基础上选择性适用放化疗是否可以安全替代标准放化疗方案, 而不影响手术完全切除、达到局部控制、延长无疾病总生存期. 此外, 英国的多中心(BACCHUS)的研究: 贝伐单抗联合化疗(FOLFOX+Bev vs FOLFOXIRI+Bev)用于直肠癌术前新辅助治疗<sup>[15]</sup>, 评估全直肠系膜切除术前采取加强性全身化疗的疗效和安全性, 期待这些III期研究最终结果. 这些研究结果将回答是否可以改变目前的标准治疗, 即新辅助化疗代替放化疗对部分局部进展期直肠癌是可行的, 但如何筛选出哪些患者单纯化疗足够? 具体的判断依据为肿瘤部位、分期或是化疗反应? 何种药物方案更优? 这些都是直肠癌新辅助化疗亟待解决的问题. 2008年在Lancet上发表的EPOC(EORTC 40983)<sup>[16]</sup>研究中在初始可切除结直肠癌肝转移患者围手术期予以FOLFOX4方案先进行新辅助化疗后手术对比直接手术, 结果发现围手术期予以FOLFOX4方案化疗组3年的无进展生存率提高8.1%( $P = 0.041$ ), 因此相关的指南均推荐对于具有预后不良因素的初始可切除的mCRC患者可采取新辅助化疗<sup>[17]</sup>. 2013年Lancet Oncol<sup>[18]</sup>报告其长期随访结果, 围手术期FOLFOX方案化疗组对比直接手术组, 中位OS为61.3 mo vs 54.3 mo, 5年生存率为51.2%对比47.8%, 可见对于初始可切除的结直肠癌肝转移患者, FOLFOX方案围手术期化疗较之直接手术总生存率没有获益, 然而前期的PFS获益意味着新辅助FOLFOX方案化疗仍然是初始可切除的mCRC的可选择的治疗策略, 但关于治疗获益人群的筛选仍需进一步研究.

**3.3 新辅助放化疗中奥沙利铂、氟尿嘧啶类增敏研究**  
目前结直肠癌常见的化疗药物主要是氟尿嘧啶类、奥沙利铂、依立替康, 5氟尿嘧啶、卡培他滨已被广泛应用于新辅助化疗, 替吉奥亦被推荐用于直肠癌的新辅

助化疗<sup>[19]</sup>, 但相关报道多为日韩的小样本研究. 雷替曲塞属于抗代谢类喹唑啉叶酸盐类似物, 是一种胸苷酸合成酶抑制剂, 与5氟尿嘧啶相比具有更强的抗肿瘤活性, 能与胸苷酸合成酶上叶酸结合位点特异性结合, 因两者结合位点和作用机制不同, 不会产生交叉耐药, 2017年CSCO结直肠癌指南推荐其作为姑息治疗患者的二线及以上治疗选择, 特别在氟尿嘧啶不耐受患者中. 关于雷替曲塞在新辅助治疗中的作用, 国内外亦进行了相关的探索性研究<sup>[20-22]</sup>, 初步数据显示其与局部放疗联合能够提高治疗效果, 其与奥沙利铂联合行新辅助化疗可获得较好的术后疗效和远期效果, 有较高的安全性和耐受性, 具有一定的应用前景, 但是相关研究证据级别低, 样本量较少, 尚需大样本临床数据支持其确切有效性. 奥沙利铂在结直肠癌晚期和辅助化疗中均取得肯定疗效, 在新辅助化疗中亦被广泛研究, 探讨奥沙利铂在局部进展期直肠癌围手术期应用的III期研究有: 意大利的STAR-01<sup>[23]</sup>、法国的ACCORD-12/0405<sup>[24]</sup>, 德国的CAO/ARO/AIO-04<sup>[25]</sup>, 美国的NSABP R-04<sup>[26]</sup>以及欧洲的PETTAC-6<sup>[27]</sup>, 这几个研究都是在标准5-氟尿嘧啶(5-FU)/卡培他滨的基础上加上奥沙利铂作为增敏剂用于直肠癌的新辅助化疗(见表1). 从短期疗效看只有AIO-04研究<sup>[25]</sup>显示了pCR的提高(13% vs 17%), 试验组和对照组的3年DFS分别为75.9%和71.2%(HR = 0.79, 95%CI: 0.64-0.98,  $P = 0.030$ ), 3-4级不良反应发生率两者间无统计学差异, 研究结果表明基于氟尿嘧啶的新辅助放化疗和辅助化疗中加用奥沙利铂显著改善了临床分期cT3-4或cN1-2直肠癌的患者的DFS. 但另外四个研究均为阴性结果, pCR增加不明显, 加入奥沙利铂只增加毒性而不增加疗效, 尤其是腹泻发生率, 而局部复发和DFS似乎获益, OS获益不明显. 根据目前研究成果, 奥沙利铂增敏只在CAO/ARO/AIO-04研究中获得阳性结果, 而另外四个试验均为阴性结果, 因此目前在直肠癌术前新辅助放化疗中, 仍然不推荐在5-Fu/卡培他滨基础上常规使用奥沙利铂, 奥沙利铂在新辅助治疗中的地位也

需要进一步确认<sup>[28]</sup>.

**3.4 靶向药物用于新辅助治疗研究** 目前西妥昔单抗和贝伐单抗已广泛应用于晚期结直肠癌患者的治疗中, 其在新辅助治疗中的作用亦受到广泛关注.

在局部晚期直肠癌中, 关于西妥昔单抗新辅助治疗的研究有EXPERT-C多中心II期临床研究<sup>[29]</sup>, 在CAPOX 4个疗程后同步放化疗基础上加或不加西妥昔单抗, 结果显示加用西妥昔单抗组RR和OS均有所提高, 但并不能增加主要研究终点pCR率. SWOG 0713研究<sup>[30]</sup>则是在每周CAPOX方案化疗的基础上联合西妥昔单抗靶向治疗, pCR率为27%, 3年DFS为73%, 毒性可控, 但没有达到主要研究终点预期pCR 35%的目标. 头颈部肿瘤中应用西妥昔单抗能增加放疗敏感性<sup>[31]</sup>, 而EXPERT-C和SWOG 0713研究均未达到主要研究终点, 提示西妥昔单抗在新辅助治疗或者放化疗增敏上无获益, 其中的机制值得进一步深入探讨. 西妥昔单抗在可切除肝转移结直肠患者中的研究主要是NEW EPOC研究, 术前3 mo的FOLFOX+西妥昔单抗对比FOLFOX新辅助化疗, 然后手术, 术后继续3 mo与术前治疗相同的化疗, 结合西妥昔单抗在晚期直肠癌中的优异表现, 以期西妥昔单抗能更进一步提高疗效, 然而西妥昔单抗组没带来生存获益, 在整体中位随访20.7 mo时, 西妥昔单抗组的PFS已经呈现出显著缩短(14.1 mo vs 20.5 mo; HR = 1.48, 95%CI: 1.04-2012; P = 0.030)<sup>[32]</sup>, 因此, 对于在潜在可切除的患者中使用FOLFOX+西妥昔单抗作为新辅助治疗仍存在争议.

贝伐单抗在新辅助治疗中地位亦处于探索阶段, 西班牙学者的GRMCAD 0801 II期研究<sup>[33]</sup>报道: 入组46例经MRI确诊为T3, 术前评估可行R0切除的直肠癌患者, TME前接受XELOX联合贝伐单抗治疗, 发现ORR 78%, ypCR 9例, 44例接受了TME且全部为R0, 但因为毒性反应限制了进一步的研究. 2014年JCO报道的一项单中心单臂II期研究, 在32例中危直肠癌患者中应用FOLFOX联合贝伐单抗治疗4周期后继续FOLFOX方案化疗2周期, 如果评估SD或PD者行同步放化疗, 其中30例完成治疗计划的肿瘤均有退缩, 并接受了TME, 4年的局部复发率和DFS分别为0%和84%<sup>[34]</sup>. 日本的一项II期研究N-SOG 03<sup>[35]</sup>术前亦予以XELOX联合贝伐单抗化疗, 病理完全缓解率为13.3%, R0切除率90%, 肿瘤退缩率37%, 但吻合口瘘的发生率较高, 并且在化疗过程中有患者出现肠穿孔, 均是与贝伐单抗相关的毒性相关. 我国学者<sup>[36]</sup>亦进行了贝伐单抗联合新辅助放化疗(XELOX方案)的II期研究, pCR率是39.5%, 3年的OS和PFS分别为95.3%和88.6%, 但吻合口瘘的发生率仍然较

高, 其中13.3%的患者需要外科干预.

因此, 关于靶向药物在新辅助治疗中的应用, 西妥昔单抗毒性可控, 但预期疗效尚不理想; 贝伐单抗在肿瘤退缩、R0切除率和DFS延长方面显示出了一定优势, 但其毒性反应较大, 所以二者在新辅助治疗中仍存在争议, 2017版NCCN指南中关于新辅助治疗方面删除了对靶向药物的推荐, 更新为“FOLFOX/CAPEOX(2A类证据, 首选)或FOLFIRI(2B类证据)”<sup>[17,37]</sup>. 而2016年ESMO指南在初始可切除mCRC围手术期治疗模式的选择上, 则推荐要从“手术技术标准”和“肿瘤学预后因素”两个方面出发考虑是否应该使用靶向药物<sup>[17,38]</sup>. 可见, 目前对于靶向药物在新辅助治疗中的应用, 仍然没有达成统一共识, 在临床实际运用中, 需结合患者具体情况, 以患者为中心, 制定个体化治疗方案.

#### 4 新辅助药物治疗存在问题

新辅助治疗使部分直肠癌患者获益, 争取了手术根治的机会, 但新辅助治疗仍有潜在的风险. 研究发现新辅助放化疗后病理学应答与预后相关, AJCC肿瘤消退评分可作为直肠癌新的预后因素, 可能指导后续辅助治疗决策<sup>[39]</sup>, 但新辅助化疗后肿瘤缩小, 甚至完全消失, 临床标准是否能反应新辅助治疗后直肠癌的病理完全缓解<sup>[40]</sup>, cCR与pCR间的判断符合率及后续治疗方案的选择, 目前尚有争议, 如手术如何确定手术范围? 如等待观察, 具体适应人群, 后续需患者具有良好的依从性进行密切随访<sup>[41]</sup>. 新辅助化疗后如引起骨髓抑制、体力状态下降、免疫力降低, 容易增加手术风险及术后并发症的发生. 结直肠癌根治术后淋巴结检出数小于12个是预后危险因素, 但新辅助化疗后总淋巴结数及阳性淋巴结数目及一些反映患者预后的分子生物学特征可能会发生变化<sup>[42]</sup>, 如何界定其对患者后续治疗、预后的影响, 目前尚无统一标准. 部分对化疗不敏感的直肠癌患者, 可能在新辅助化疗期间疾病进展, 失去根治性手术的机会, 可见新辅助治疗机会与风险并存, 如何选择更合适的患者和制定更合理的方案, 需要遵循循证医学, 开展MDT团队协作诊治, 为患者制定更合适的治疗策略.

总之, 新辅助放疗是局部晚期直肠癌目前的推荐治疗模式, 但单一模式可能不是最佳选择, 对部分化疗敏感的患者行新辅助化疗可能成为一种趋势, 但仍存在很多临床问题, 机遇与挑战并存, 如何更有效的筛选获益人群, 如何合理用药并进行后续评估, 目前没有标准方案和疗程, 需要进一步III期临床研究结果证实. 国内目前开展的多学科诊疗模式(multiple disciplinary team, MDT)已日趋成熟, 在MDT模式下能更有效地整

合各个学科的优势、规范肿瘤的治疗, 同时我们亦期望能开展我们国内大型的多中心前瞻性研究, 有利于进一步指导制定适合我国的治疗方案。目前具体化疗模式的选择, 需要结合患者的情况进行个体化制定, 兼顾治疗效果、毒性和患者生活质量, 选择新辅助药物治疗方案, 以期最大程度提高疗效, 降低治疗相关毒副反应, 提高患者总生存, 改善患者生活质量。

## 5 参考文献

- 1 Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Gaudet MM, Jemal A, Siegel RL. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018 [PMID: 29809280 DOI: 10.3322/caac.21442]
- 2 Sineshaw HM, Jemal A, Thomas CR Jr, Mitin T. Changes in treatment patterns for patients with locally advanced rectal cancer in the United States over the past decade: An analysis from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2016; 122: 1996-2003 [PMID: 27074300 DOI: 10.1002/cncr.29993]
- 3 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740 [PMID: 15496622 DOI: 10.1056/NEJMoa040694]
- 4 Garajová I, Di Girolamo S, de Rosa F, Corbelli J, Agostini V, Biasco G, Brandi G. Neoadjuvant treatment in rectal cancer: actual status. *Chemother Res Pract* 2011; 2011: 839742 [PMID: 22295206 DOI: 10.1155/2011/839742]
- 5 Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radojevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123 [PMID: 16971718 DOI: 10.1056/NEJMoa060829]
- 6 Gérard JP, Conroy T, Bonnetaud F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625 [PMID: 17008704 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629]
- 7 Roselló S, Papaccio F, Roda D, Tarazona N, Cervantes A. The role of chemotherapy in localized and locally advanced rectal cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018; 63: 156-171 [PMID: 29407455 DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.01.001]
- 8 邓艳红. 从化疗角度看直肠癌新辅助治疗的发展. 浙江医学 2015, 37: 1493-1493
- 9 Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, Safont MJ, Salud A, Vera R, Massuti B, Escudero P, Alonso V, Bosch C, Martin M, Minsky BD. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 1722-1728 [PMID: 25957330 DOI: 10.1093/annonc/mdv223]
- 10 Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM, Guillem JG, Paty PB, Yaeger R, Stadler ZK, Seier K, Gonen M, Segal NH, Reidy DL, Varghese A, Shia J, Vakiani E, Wu AJ, Crane CH, Gollub MJ, Garcia-Aguilar J, Saltz LB, Weiser MR. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: e180071 [PMID: 29566109 DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0071]
- 11 Hong TS, Ryan DP. Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer-The New Standard of Care? *JAMA Oncol* 2018; 4: e180070 [PMID: 29566113 DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0070]
- 12 Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, Chen D, Cao J, Wei H, Peng X, Huang Z, Cai G, Zhao R, Huang Z, Xu L, Zhou H, Wei Y, Zhang H, Zheng J, Huang Y, Zhou Z, Cai Y, Kang L, Huang M, Peng J, Ren D, Wang J. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3300-3307 [PMID: 27480145 DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6198]
- 13 Kim CW, Kang BM, Kim IY, Kim JY, Park SJ, Park WC, Bae KB, Bae BN, Baek SK, Baik SH, Son GM, Lee YS, Lee SH. Korean Society of Coloproctology (KSCP) trial of cONSolidation Chemotherapy for Locally advanced mid or low rectal cancer after neoadjuvant concurrent chemoraDiOthErapy: a multicenter, randomized controlled trial (KONCLUDE). *BMC Cancer* 2018; 18: 538 [PMID: 29739356 DOI: 10.1186/s12885-018-4466-7]
- 14 São Julião GP, Habr-Gama A, Vailati BB, Araujo SEA, Fernandes LM, Perez RO. New Strategies in Rectal Cancer. *Surg Clin North Am* 2017; 97: 587-604 [PMID: 28501249 DOI: 10.1016/j.suc.2017.01.008]
- 15 Glynne-Jones R, Hava N, Goh V, Bosompem S, Bridgewater J, Chau I, Gaya A, Wasan H, Moran B, Melcher L, MacDonald A, Osborne M, Beare S, Jitlal M, Lopes A, Hall M, West N, Quirke P, Wong WL, Harrison M; Bacchus investigators. Bevacizumab and Combination Chemotherapy in rectal cancer Until Surgery (BACCHUS): a phase II, multicentre, open-label, randomised study of neoadjuvant chemotherapy alone in patients with high-risk cancer of the rectum. *BMC Cancer* 2015; 15: 764 [PMID: 26493588 DOI: 10.1186/s12885-015-1764-1]
- 16 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016 [PMID: 18358928 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9]
- 17 邵仟仟, 林国乐. 2017.V1版《NCCN结直肠癌诊治指南》更新解读. 中国全科医学 2017; 20: 635-638 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.06.001]
- 18 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised,

- controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208-1215 [PMID: 24120480 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9]
- 19 Miyamoto Y, Sakamoto Y, Yoshida N, Baba H. Efficacy of S-1 in colorectal cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1761-1770 [PMID: 25032886 DOI: 10.1517/14656566.2014.937706]
- 20 Jiang DM, Raissouni S, Mercer J, Kumar A, Goodwin R, Heng DY, Tang PA, Doll C, MacLean A, Powell E, Price-Hiller J, Monzon J, Cheung WY, Vickers MM. Clinical outcomes of elderly patients receiving neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 2102-2106 [PMID: 26232491 DOI: 10.1093/annonc/mdv331]
- 21 胡志伟, 赖家骏, 黄钟情. 雷替曲塞联合奥沙利铂新辅助化疗对进展期结肠癌手术患者的疗效研究. *临床医学工程* 2017; 9: 1211-1212 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2017.09.1211]
- 22 王亚儒. 雷替曲塞化疗联合放疗治疗局部晚期直肠癌的效果观察. *临床医学研究与实践* 2017; 18: 14-16 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201718006]
- 23 Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Artale S, Tagliagambe A, Ambrosini G, Rosetti P, Bonetti A, Negru ME, Tronconi MC, Luppi G, Silvano G, Corsi DC, Bochicchio AM, Chiaulon G, Gallo M, Boni L. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2773-2780 [PMID: 21606427 DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911]
- 24 Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrel V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Montoto-Grillot C, Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1638-1644 [PMID: 20194850 DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8376]
- 25 Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz RD, Ghadimi M, Wolff HA, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Wittekind C, Ströbel P, Staibl L, Wilhelm M, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R, Liersch T; German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 979-989 [PMID: 26189067 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X]
- 26 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]
- 27 Schmoll K, Haustermans T, Price B, Nordlinger RD, Hofheinz JF, Daisne J, Janssens B, Brenner P, Schmidt H, Reinel S, Hollerbach K, Caca F, Fauth CV, Hannig J, Zalcberg N, Tebbutt ME, Mauer C, Messina M, Lutz E. PG 6.2 Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: disease-free survival at interim analysis. *Eur J Cancer* 2014; abstract 3501
- 28 杨永净, 曹玲, 石磊, 赵玲. 奥沙利铂在局部进展期直肠癌术前同步放化疗中的应用进展. *中国肿瘤* 2016; 25: 622-627 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.08.A009]
- 29 Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, Capdevila J, Glimelius B, Cervantes A, Tait D, Brown G, Wotherspoon A, Gonzalez de Castro D, Chua YJ, Wong R, Barbachano Y, Oates J, Chau I. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012; 30: 1620-1627 [PMID: 22473163 DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6036]
- 30 Leichman CG, McDonough SL, Smalley SR, Billingsley KG, Lenz HJ, Beldner MA, Hezel AF, Velasco MR, Guthrie KA, Blanke CD, Hochster HS. Cetuximab Combined With Induction Oxaliplatin and Capecitabine, Followed by Neoadjuvant Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer: SWOG 0713. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: e121-e125 [PMID: 29233486 DOI: 10.1016/j.clcc.2017.10.008]
- 31 Moreira J, Tobias A, O'Brien MP, Agulnik M. Targeted Therapy in Head and Neck Cancer: An Update on Current Clinical Developments in Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Therapy and Immunotherapies. *Drugs* 2017; 77: 843-857 [PMID: 28382569 DOI: 10.1007/s40265-017-0734-0]
- 32 Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, Hornbuckle J, Peterson M, Rees M, Iveson T, Hickish T, Butler R, Stanton L, Dixon E, Little L, Bowers M, Pugh S, Garden OJ, Cunningham D, Maughan T, Bridgewater J. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 601-611 [PMID: 24717919 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70105-6]
- 33 Fernandez-Martos C, Brown G, Estevan R, Salud A, Montagut C, Maurel J, Safont MJ, Aparicio J, Feliu J, Vera R, Alonso V, Gallego J, Martin M, Pera M, Sierra E, Serra J, Delgado S, Roig JV, Santos J, Pericay C. Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution magnetic resonance imaging: the GEMCAD 0801 Phase II Multicenter Trial. *Oncologist* 2014; 19: 1042-1043 [PMID: 25209376 DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0233]
- 34 Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonem M, Hollywood E, Cerck A, Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Shia J, Guillen JG, Temple LK, Paty PB, Saltz LB. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 513-518 [PMID: 24419115 DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7904]
- 35 Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, Sakamoto E, Inoue M, Kobayashi S, Tojima Y, Yoshioka Y, Nakayama G, Yatsuya H, Ohmiya N, Goto H, Nagino M. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 964-971 [PMID: 23935207 DOI: 10.1093/jco/hyt115]
- 36 Yu X, Wang QX, Xiao WW, Chang H, Zeng ZF, Lu ZH, Wu XJ, Chen G, Pan ZZ, Wan DS, Ding PR, Gao YH. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine combined with bevacizumab plus radiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of a single-institute phase II study. *Cancer Commun (Lond)* 2018; 38: 24 [PMID: 29784042 DOI: 10.1186/s40880-018-0294-z]
- 37 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer EB / OL. Version 1 2017 . *J Natl Compr Canc Netw* 2017 ; 15: 370-398 [DOI: 10.6004/jnccn.2017.0036]
- 38 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard

- JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermann K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taieb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386-1422 [PMID: 27380959 DOI: 10.1093/annonc/mdw235]
- 39 Karagkounis G, Thai L, Mace AG, Wiland H, Pai RK, Steele SR, Church JM, Kalady MF. Prognostic Implications of Pathological Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Pathologic Stage III Rectal Cancer. *Ann Surg* 2018; 294:65458 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002719]
- 40 Garant A, Florianova L, Gologan A, Spatz A, Faria J, Morin N, Vasilevsky CA, Vuong T. Do clinical criteria reflect pathologic complete response in rectal cancer following neoadjuvant therapy? *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 727-733 [PMID: 29602976 DOI: 10.1007/s00384-018-3033-7]
- 41 Kong JC, Guerra GR, Warrier SK, Ramsay RG, Heriot AG. Outcome and Salvage Surgery Following "Watch and Wait" for Rectal Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 335-345 [PMID: 28177997 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000754]
- 42 Degiuli M, Arolfo S, Evangelista A, Lorenzon L, Reddavid R, Staudacher C, De Nardi P, Rosati R, Elmore U, Coco C, Rizzo G, Bellucco C, Forlini M, Milone M, De Palma GD, Rega D, Delrio P, Guerrieri M, Ortenzi M, Muratore A, Marsanic P, Restivo A, Deidda S, Zuin M, Pucciarelli S, De Luca R, Persiani R, Biondi A, Roviello F, Marrelli D, Sgroi G, Turati L, Morino M. Number of lymph nodes assessed has no prognostic impact in node-negative rectal cancers after neoadjuvant therapy. Results of the "Italian Society of Surgical Oncology (S.I.C.O.) Colorectal Cancer Network" (SICO-CCN) multicentre collaborative study. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 1233-1240 [PMID: 29705284 DOI: 10.1016/j.ejso.2018.04.007]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》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:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01(P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ .  $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/\text{°C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5 \text{ cm} \times 4.5 \text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

# 双歧杆菌四联活菌辅助治疗对溃疡性结肠炎患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响

张燕, 吴绵勇, 陈叶琴

张燕, 浙江省衢州龙游县人民医院药剂科 浙江省衢州市 324400

吴绵勇, 浙江省衢州龙游县人民医院消化科 浙江省衢州市 324400

陈叶琴, 浙江大学附属第一医院产科 浙江省杭州市 310006

张燕, 主管药师, 主要从事药物调剂研究.

**作者贡献分布:** 本课题由张燕, 吴绵勇及陈叶琴共同设计, 贡献均等; 临床病例的管理及数据收集由张燕与吴绵勇共同完成; 数据分析、论文撰写由张燕完成.

**通讯作者:** 张燕, 主管药师, 324400, 浙江省衢州市龙游县荣昌路99号, 浙江省龙游县人民医院药剂科. san4395078@163.com

收稿日期: 2018-06-21

修回日期: 2018-07-17

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-08

Received: 2018-06-21

Revised: 2018-07-17

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-08

## Abstract

### AIM

To evaluate the effect of adjuvant therapy with *Bifidobacterium quadruple bacteria tablets* on lipid peroxidation injury markers, inflammatory factors, and immune function in patients with ulcerative colitis.

### METHODS

One hundred and ten patients with ulcerative colitis treated from October 2016 to November 2017 at People's Hospital in Longyou County were randomly divided into a control group ( $n = 55$ ) and an observation group ( $n = 55$ ). Both groups were given mesalazine, and the observation group was additionally given *Bifidobacterium quadruple bacteria tablets*. After treatment for 2 mo, the total effective rate, lipid peroxidation injury indexes, inflammatory factors, peripheral T cell subsets, and adverse drug reactions were compared in the two groups.

### RESULTS

After treatment for 2 mo, the total effective rate of the observation group (96.4%) was significantly higher than that of the control group (85.5%;  $P < 0.05$ ). The levels of ox-LDL, LPO, MDA, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, and CD8 $^{+}$  T cells were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and these indexes in the observation group were significantly lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of SOD, CD4 $^{+}$  T cells, and CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$  ratio were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and these indexes in the observation group were

## Effect of adjuvant therapy with *Bifidobacterium quadruple bacteria tablets* on lipid peroxidation injury markers, inflammatory factors, and immune function in ulcerative colitis patients

Yan Zhang, Mian-Yong Wu, Ye-Qin Chen

Yan Zhang, Department of Pharmacy, People's Hospital in Longyou County, Quzhou 324400, Zhejiang Province, China

Mian-Yong Wu, Department of Gastroenterology, People's Hospital in Longyou County, Quzhou 324400, Zhejiang Province, China

Ye-Qin Chen, Department of Obstetrics, First Affiliated Hospital in Zhejiang University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Yan Zhang, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, People's Hospital in Longyou County, 99 Rongchang Road, Quzhou 324400, Zhejiang Province, China. san4395078@163.com

significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

Adjuvant therapy with *Bifidobacterium quadruple bacteria tablets* in ulcerative colitis patients is significantly effective, which can effectively improve the levels of lipid peroxidation and inflammatory factors and regulate peripheral T cell subsets.

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

**Key Words:** Ulcerative colitis; *Bifidobacterium quadruple bacteria tablet*; Lipid peroxidation; Inflammatory factors; Immune function

Zhang Y, Wu MY, Chen YQ. Effect of adjuvant therapy with *Bifidobacterium quadruple bacteria tablets* on lipid peroxidation injury markers, inflammatory factors, and immune function in ulcerative colitis patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(22): 1348-1354  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1348.htm>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1348>

## 摘要

### 目的

双歧杆菌四联活菌辅助治疗对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响。

### 方法

选取浙江省衢州龙游县人民医院消化科2016-10/2017-11收治的110例UC患者, 按照随机数字表法均分为两组: 对照组55例, 给予美色拉嗪治疗; 观察组55例, 在对照组的基础上给予双歧杆菌四联活菌治疗。治疗2 mo后, 观察比较两组的总有效率、脂质过氧化损伤指标、炎症因子、外周T细胞亚群以及药物不良反应。

### 结果

治疗2 mo后, 观察组总有效率(96.4%)明显高于对照组(85.5%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组氧化型低密度脂蛋白、过氧化脂质、丙二醛、白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和超敏C-反应蛋白以及CD8 $^{+}$ 等指标较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ), 且观察组比对照组降低更为显著( $P < 0.05$ ); 两组超氧化物歧化酶、CD4 $^{+}$ 和CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 等较治疗前明显升高( $P < 0.05$ ), 且观察组比对照组升高更为显著( $P < 0.05$ )。两组患者药物不良反应差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 结论

双歧杆菌四联活菌辅助治疗UC患者的疗效显著, 能够显著改善患者脂质过氧化状况和炎症因子水平,

同时, 还可以调节外周T细胞亚群, 安全可靠, 值得推广应用。

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

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 双歧杆菌四联活菌; 脂质过氧化; 炎症因子; 免疫功能

**核心提要:** 美色拉嗪是一种常用的5-氨基水杨酸制剂, 双歧杆菌四联活菌是一种肠道免疫调节剂, 可调节肠道菌群比例, 从而调节肠黏膜的免疫屏障及减轻肠道脂质过氧化损伤, 本研究主要研究两者联合对溃疡性结肠炎患者的效果。

张燕, 吴绵勇, 陈叶琴. 双歧杆菌四联活菌辅助治疗对溃疡性结肠炎患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1348-1354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1348.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1348>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是临床较为常见的非特异性炎症疾病之一, 好发于乙状结肠以及直肠部位, 病变的范围主要在肠黏膜和黏膜下层<sup>[1]</sup>。没有特异性临床表现, 主要表现为腹泻、腹痛、血便、里急后重以及体重减轻等, 病情常常反复发作。其发生机制目前尚不完全清楚, 有研究认为, 该疾病是一种自身免疫疾病, 与机体的免疫状态密切相关<sup>[2]</sup>。另外, 目前有研究发现, UC与脂质过氧化异常有关<sup>[3]</sup>。因此, 如何在治疗过程中, 调节机体的免疫状态和脂质过氧化水平成为研究和治疗的难点和热点。

美色拉嗪属于5-氨基水杨酸制剂, 可以通过抑制机体前列腺素和白三烯的合成和释放, 从而抑制肠黏膜的炎症反应, 改善患者病情, 故而广泛应用于UC的治疗中<sup>[4]</sup>。但是该药对长期顽固性UC患者的效果较差。双歧杆菌四联活菌是一种四联活菌肠道免疫调节剂, 可以调节肠道菌群的比例, 促进肠道菌群恢复正常, 调节肠黏膜的免疫屏障及减轻肠道脂质过氧化损伤<sup>[5,6]</sup>。因此, 双歧杆菌四联活菌辅助治疗对UC患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响, 现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 将浙江省衢州龙游县人民医院消化科2016-10/2017-11收治的110例UC患者, 按照随机数字表法均分为两组: 观察组和对照组均为55例, 两组患者在年龄、性别、病程、病情等一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性(表1)。

表 1 两组一般资料比较( $n = 55$ )

一般资料	观察组	对照组	$\chi^2/t$	P
年龄(岁)	44.6 ± 5.8	45.3 ± 5.5	-0.649	0.517
男性n(%)	29(52.7)	32(58.2)	0.331	0.565
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.9 ± 2.8	24.7 ± 3.0	0.361	0.718
SBP(mmHg)	126.6 ± 9.5	125.7 ± 10.2	0.479	0.633
DBP(mmHg)	75.1 ± 8.8	76.7 ± 9.1	-0.937	0.351
病程(年)	3.4 ± 1.3	3.6 ± 1.5	-0.747	0.457
病情分级n(%)				
轻度	36(65.5)	38(69.1)	0.165	0.684
中度	19(34.5)	17(30.9)	0.165	0.684

BMI: 体质指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压.

表 2 两组患者总有效率比较( $n = 55, n(\%)$ )

分组	完全缓解	有效	无效	总有效率
观察组	31(56.4)	22(40.0)	2(3.6)	53(96.4) <sup>a</sup>
对照组	26(47.3)	21(38.2)	8(14.5)	47(85.5)
$\chi^2$				3.960
P				0.045

<sup>a</sup>P<0.05, 与对照组比较.

入选标准: 符合中华医学会制定的《对我国炎症肠病诊断治疗规范的共识意见》<sup>[7]</sup>诊断标准; 肝肾功能无明显异常; 无其他严重慢性疾病; 知情同意; 本研究通过我院伦理委员会。排除标准: 患有严重肝、肾等疾病; 患有肠结核、克罗恩病、肠道肿瘤等肠道疾病; 近4 wk服用了激素、5-氨基水杨酸及肠道益生菌等药物患者; 对美色拉嗪、双歧杆菌四联活菌等药物过敏患者; 妊娠及哺乳期妇女; 患有精神疾病者; 不配合治疗患者; 年龄小于18岁。

1.2 方法 所有入组患者均给予维持液体、电解质平衡以及全身营养支持等一般治疗。对照组患者给予美色拉嗪肠溶片(商品名: 惠迪, 生产厂家: 葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司, 国药准字H19980148, 0.25 g/片), 口服, 1 g/次, 3次/d。观察组在对照组基础上给予双歧杆菌四联活菌片(商品名: 思连康, 生产厂家: 杭州龙达新科生物制药有限公司, 国药准字S20060010, 0.5 g/片), 口服, 1.5 g/次, 3次/d。两组疗程2 mo。

治疗2 mo后, 主要观察: (1)两组的总有效率; (2)脂质过氧化损伤指标: 氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、过氧化脂质(lipid peroxide, LPO)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)和超氧化物歧化酶(superoxide Dismutase, SOD); (3)炎症因子水平: 白介素

-6(Interleukin-6, IL-6)、白介素-8(Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF $\alpha$ )和超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP); (4)外周T细胞亚群: CD4 $^{+}$ T细胞、CD8 $^{+}$ T细胞以及CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ ; (5)治疗期间, 两组药物不良反应发生情况。ox-LDL、LPO、SOD、MDA、IL-6、IL-8、TNF $\alpha$ 以及hs-CRP等因子的水平使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测, 试剂盒由上海吉泰依科赛生物科技有限公司提供, 按照说明书进行检测。外周T细胞亚群采用美国Coulter EPICS XL流式细胞仪进行分类检测。

根据中华医学会制定的《对我国炎症肠病诊断治疗规范的共识意见》<sup>[7]</sup>中的疗效评价标准, 将疗效分为三类: 即完全缓解、有效和无效。完全缓解: 患者临床症状全部消失, 通过结肠镜检查显示结肠黏膜基本正常; 有效: 患者临床症状明显好转或者基本消失, 通过结肠镜检查显示结肠黏膜炎症明显减轻或形成假息肉; 无效: 患者临床症状和结肠镜检查均没有明显改善或加重。总有效率 = (完全缓解人数+有效人数)/总人数 × 100%。

统计学处理 采用SPSS22.0软件分析数据, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料统计均采用mean±SD表示, 计量资料组间比较采用t检验, 若P<0.05, 差异有统计学意义。

表 3 两组患者治疗前后脂质过氧化损伤指标比较 [n = 55, (mean ± SD)]

分组	ox-LDL (ug/L)		LPO (mmol/L)		MDA (mmol/L)		SOD (U/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	91.9 ± 15.9	58.9 ± 11.3 <sup>a</sup>	27.7 ± 6.8	12.1 ± 3.5 <sup>a,c</sup>	9.8 ± 3.1	5.8 ± 1.1 <sup>a,c</sup>	1.20 ± 0.22	1.61 ± 0.30 <sup>a</sup>
对照组	92.5 ± 16.5	71.5 ± 13.4 <sup>c</sup>	28.1 ± 7.1	18.9 ± 5.7 <sup>b</sup>	9.7 ± 2.9	7.5 ± 1.8 <sup>c</sup>	1.18 ± 0.21	1.35 ± 0.26 <sup>c</sup>
t	-0.194	-5.331	-0.302	-7.539	0.175	-5.977	0.488	4.857
P	0.846	<0.01	0.763	<0.01	0.862	<0.01	0.627	<0.01

<sup>a</sup>P<0.05, 与对照组比较; <sup>b</sup>P<0.05, 与治疗前比较. ox-LDL: 氧化型低密度脂蛋白; LPO: 过氧化脂质; MDA: 丙二醛; SOD: 超氧化物歧化酶.

表 4 两组患者治疗前后血清炎症因子比较 [n = 55, (mean ± SD)]

分组	IL-6 (pg/mL)		IL-8 (pg/mL)		TNF $\alpha$ (pg/mL)		hs-CRP (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	22.8 ± 4.9	11.6 ± 1.8 <sup>a,c</sup>	31.2 ± 5.8	20.1 ± 3.1 <sup>a,c</sup>	28.8 ± 3.6	16.6 ± 2.5 <sup>a,c</sup>	10.2 ± 2.9	5.1 ± 1.3 <sup>a,c</sup>
对照组	23.5 ± 5.2	14.7 ± 2.3 <sup>c</sup>	32.1 ± 6.1	25.9 ± 3.7 <sup>c</sup>	29.5 ± 3.9	21.2 ± 2.8 <sup>c</sup>	10.6 ± 2.7	7.6 ± 1.8 <sup>c</sup>
t	-0.727	-7.872	-0.793	-8.911	-0.978	-9.088	-0.749	-8.350
P	0.469	<0.01	0.429	<0.01	0.331	<0.01	0.456	<0.01

<sup>a</sup>P<0.05, 与对照组比较; <sup>b</sup>P<0.05, 与治疗前比较. IL-6: 白介素-6; IL-8: 白介素-8; TNF $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; hs-CRP: 超敏C-反应蛋白.

表 5 两组患者治疗前后外周T细胞亚群比较 [n = 55, (mean ± SD, %)]

分组	CD4 $^{+}$		CD8 $^{+}$		CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37.2 ± 3.1	43.8 ± 3.3 <sup>a,c</sup>	31.1 ± 1.9	25.7 ± 1.2 <sup>a,c</sup>	1.29 ± 0.13	1.72 ± 0.23 <sup>a,c</sup>
对照组	36.7 ± 2.9	41.1 ± 3.0 <sup>c</sup>	30.8 ± 1.8	27.8 ± 1.3 <sup>c</sup>	1.31 ± 0.15	1.51 ± 0.18 <sup>c</sup>
t	0.874	4.489	0.850	-8.803	-0.747	5.332
P	0.384	<0.01	0.397	<0.01	0.457	<0.01

<sup>a</sup>P<0.05, 与对照组比较; <sup>b</sup>P<0.05, 与治疗前比较. CD4 $^{+}$ : CD4淋巴细胞亚群; CD8 $^{+}$ : CD8淋巴细胞亚群; CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ : CD4淋巴细胞亚群/CD8淋巴细胞亚群.

## 2 结果

2.1 两组患者总有效率比较 治疗2 mo后, 观察组和对照组的总有效率分别为96.4%和85.5%, 观察组明显高于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表2).

2.2 两组患者治疗前后脂质过氧化损伤指标比较 治疗前, 两组患者ox-LDL、LPO、MDA和SOD等脂质过氧化损伤及保护指标差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后, 两组ox-LDL、LPO及MDA较治疗前明显降低( $P<0.05$ ), 且观察组比对照组降低更为显著( $P<0.05$ ); 两组SOD较治疗前明显升高( $P<0.05$ ), 且观察组比对照组升高更为显著( $P<0.05$ )(表3).

2.3 两组患者治疗前后血清炎症因子比较 治疗前, 两组患者IL-6、IL-8、TNF $\alpha$ 和hs-CRP等炎症因子差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后, 两组上述炎症因子较治疗前明显降低( $P<0.05$ ), 且观察组比对照组降低更为显著

( $P<0.05$ )(表4).

2.4 两组患者治疗前后外周T细胞亚群比较 治疗前, 两组患者CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 和CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 等T细胞亚群指标差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后, 两组CD4 $^{+}$ 和CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 较治疗前明显升高( $P<0.05$ ), 且观察组比对照组升高更为显著( $P<0.05$ ); 两组CD8 $^{+}$ 较治疗前明显降低( $P<0.05$ ), 且观察组比对照组降低更为显著( $P<0.05$ ) (表5).

2.5 两组患者药物不良反应比较 两组患者治疗期间均为发生严重不良反应, 其中观察组出现2例腹部不适、1例恶心及1例皮疹, 发生率为4/55(7.27%); 对照组出现1例腹部不适及2例恶心, 发生率为3/55(5.45%), 两组药物不良反应差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.153$ ,  $P = 0.696$ ).

## 3 讨论

UC是一种临床较为常见的非特异性炎症疾病, 好发于

乙状结肠以及直肠部位, 病变范围主要累及肠黏膜和黏膜下层。没有特异性临床表现, 主要表现为腹泻、腹痛、血便、里急后重以及体重减轻等, 病情常常反复发作<sup>[8,9]</sup>。其发生机制较为复杂, 目前尚不完全清楚, 有研究认为, 该疾病是一种自身免疫疾病, 与机体的免疫状态密切相关。另外, 目前有研究发现, UC与脂质过氧化异常, 尤其是氧自由基的作用起到了重要的作用<sup>[10]</sup>。因此, 如何在治疗过程中, 调节机体的免疫状态和脂质过氧化水平成为研究和治疗的难点和热点。

美色拉嗪属于5-氨基水杨酸制剂, 肠溶片的外衣崩解后, 药物到达结肠, 通过抑制结肠黏膜前列腺素和白三烯的合成和释放, 从而抑制肠黏膜的炎症反应, 改善患者病情, 广泛应用于UC的治疗中<sup>[11]</sup>。但是该药对长期顽固性UC患者的效果较差。双歧杆菌四联活菌是一种四联活菌肠道免疫调节剂, 主要是由蜡样芽孢杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌以及粪球菌四种肠道益生菌联合制剂。其中蜡样芽孢杆菌可以消耗肠道氧气, 为机体创造一个厌氧环境; 而另外三种益生菌可促进和补充肠道正常菌群的增生, 使肠道菌群恢复正常, 进而调节肠黏膜的免疫屏障和免疫状态, 减轻肠道脂质过氧化损伤和致病菌在肠道的入侵, 从而促进患者病情恢复, 提高临床疗效<sup>[12,13]</sup>。本研究主要在于探讨双歧杆菌四联活菌辅助治疗对UC患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响, 取得了较为满意的效果。

脂质过氧化在调节机体多种生理生化反应以及免疫反应起着重要的作用, 需氧细胞会产生各种活性氧簇(reactive oxygen species, ROS), ROS与生物膜发生脂质过氧化反应, 产生LPO、MDA及ox-LDL等, 这些物质可影响细胞膜的通透性, 破坏细胞结构, 从而对机体产生破坏作用<sup>[14]</sup>。SOD是机体产生的用于清除代谢中产生的各种氧化有害物质的因子。研究表明, UC患者的LPO、MDA以及ox-LDL明显升高, 而SOD水平明显降低<sup>[15,16]</sup>。本研究表明: 两组的总有效率分别为96.4%和85.5%, 双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗组疗效明显高于美色拉嗪治疗组, 提示双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗UC患者, 疗效显著, 可明显改善患者的临床症状和肠黏膜状况。此外, 两组患者ox-LDL、LPO及MDA较治疗前明显降低, 且双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗组比美色拉嗪治疗组降低更加显著; 同时, 两组SOD水平较治疗前明显升高, 且双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗组比美色拉嗪治疗组增高更加显著。提示: 双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗溃疡性结肠患者, 可以显著改善患者肠道脂质过氧化损伤状态。美色拉嗪进入结肠后, 通过抑制结肠黏膜前列腺素和白三烯的合成和释放, 进而抑制肠黏膜的炎症反应, 从而改善患者病情。

双歧杆菌四联活菌中的蜡样芽孢杆菌可以消耗结肠内的氧气, 为患者肠道创造一个厌氧环境, 对肠道内的需氧细胞和菌群产生抑制作用, 便可减少ROS的产生, 进而减少ROS与生物膜发生脂质过氧化反应, 降低LPO、MDA及ox-LDL等有害物质的产生, 减轻对肠道黏膜的破坏; 同时, 而另外三种益生菌可促进和维持肠道正常菌群恢复, 进而调节肠黏膜的免疫屏障。结合多方面的作用, 综合的改善患者肠黏膜、提高患者的临床疗效。

炎症和机体的免疫状态在UC的发生过程中起到了重要的作用, 机体处于炎症因子和抗炎症因子的平衡状态, 也是机体T细胞免疫的平衡<sup>[17]</sup>。一旦炎症因子和T细胞免疫失去平衡, 溃疡结肠炎患者的IL-6、IL-8、TNF $\alpha$ 和hs-CRP等炎症因子释放增多, Th1/Th2和CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 紊乱, 则对肠黏膜的产生损伤破坏作用<sup>[18,19]</sup>。因此, 如何调节炎症因子和T细胞免疫显得十分重要。本研究表明: 治疗后, 两组患者IL-6、IL-8、TNF $\alpha$ 和hs-CRP等炎症因子较治疗前明显降低, 且双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗组比美色拉嗪治疗组降低更加显著; 同时, CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 和CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 等T细胞亚群的比例较治疗前明显改善, 且双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗组比美色拉嗪治疗组改善更加显著。提示: 双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗UC患者, 可以明显降低患者肠道炎症因子, 改善CD4 $^+$ /CD8 $^+$ T细胞亚群至正常范围。美色拉嗪进入结肠后, 通过抑制结肠黏膜前列腺素和白三烯的合成和释放, 进而抑制肠黏膜的炎症反应, 从而改善患者病情。双歧杆菌四联活菌能够诱导已经失衡的Th1反应, 促进和调节CD4 $^+$ T细胞亚群, 促进CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 比值恢复至正常范围, 保持机体免疫的平衡, 促进和维持肠道正常菌群恢复, 进而调节肠黏膜的免疫屏障, 提高患者的临床疗效。此外, 两组治疗过程中, 药物不良反应差异不明显, 安全可靠。

总之, 双歧杆菌四联活菌辅助治疗UC患者的疗效显著, 能够显著改善患者脂质过氧化状况和炎症因子水平, 同时, 还可以调节外周T细胞亚群, 安全可靠, 值得推广应用。

## 文章亮点

### 实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病机制目前尚不完全清楚, 有研究表明, 该疾病是一种自身免疫疾病, 与机体的免疫状态和炎症因子密切相关; 同时, 还有学者发现, 脂质过氧化异常也参与了疾病的發生和发展。因此, 改善患者的免疫状态和脂质过氧化异常即可改善患者病情。美色拉嗪是临床常用的5-氨基水杨

酸制剂, 可抑制肠道炎症反应。有研究表明, 双歧杆菌四联活菌是一种四联活菌肠道免疫调节剂, 可调节肠道菌群的比例, 从而调节肠黏膜的免疫屏障及减轻肠道脂质过氧化损伤。目前对这两种药物联合使用的研究较少, 因此, 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了美色拉嗪联合双歧杆菌四联活菌对UC患者的脂质过氧化指标、炎症因子以及免疫状态的影响, 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, 探讨单用美色拉嗪和美色拉嗪联合双歧杆菌四联活菌对UC患者的脂质过氧化指标、炎症因子以及免疫状态的影响, 分析两种方法的临床疗效、脂质过氧化、炎症因子水平以及患者免疫状态的变化差异, 旨在选取一种对UC患者治疗效果更佳的方法。

## 实验方法

将110例UC患者按随机数字表法均分为对照组和观察组, 两组各55例, 所有入组患者均给予维持液体、电解质平衡以及全身营养支持等一般治疗。对照组在此基础上, 给予美色拉嗪肠溶片; 观察组在对照组的基础上, 给予双歧杆菌四联活菌片。两组疗程2 mo。观察比较两组的总有效率、ox-LDL、LPO、MDA、SOD、IL-6、IL-8、TNF $\alpha$ 、hs-CRP、CD4 $^+$ T细胞、CD8 $^+$ T细胞、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 以及药物不良反应发生情况。

## 实验结果

本研究的目的基本达到: 治疗2 mo后, 观察组总有效率明显高于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组ox-LDL、LPO、MDA、IL-6、IL-8、TNF $\alpha$ 和hs-CRP以及CD8 $^+$ 等指标较治疗前明显降低( $P<0.05$ ), 且观察组比对照组降低更为显著( $P<0.05$ ); 两组SOD、CD4 $^+$ 和CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 等较治疗前明显升高( $P<0.05$ ), 且观察组比对照组升高更为显著( $P<0.05$ )。两组患者药物不良反应差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 实验结论

本研究对比分析了单用美色拉嗪和美色拉嗪联合双歧杆菌四联活菌对UC患者的疗效, 得出了美色拉嗪联合双歧杆菌四联活菌的疗效更为显著, 能够显著改善患者脂质过氧化状况和炎症因子水平, 同时, 还可以调节外周T细胞亚群, 改善患者的免疫状态, 安全可靠, 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

本研究表明了美色拉嗪联合双歧杆菌四联活菌治疗UC患者的疗效显著, 可调节机体免疫状态, 降低炎症反应和脂质过氧化状态, 且安全性好。但是, 本研究同时也存在不足之处, 比如没有进行大样本、多中心的广泛研究, 在下一步的研究中需要继续完善方案。

## 4 参考文献

- 王少鑫, 浦江, 刘超群, 李超, 闫志辉, 崔立红. 炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-4在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 1: 104-106 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.01.029]
- 王聪恋, 殷桂香. 微生态制剂在轻中度溃疡性结肠炎治疗中的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 17: 2731-2736 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i17.2731]
- 周凤, 吴静. 溃疡性结肠炎内科治疗的进展. 世界华人消化杂志 2016; 20: 3149-3158 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3149]
- 庞智, 李宁, 丁海燕, 刘志峰, 李旸, 韩晓. 益生菌联合美色拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性观察. 中国微生态学杂志 2016; 28: 41-46 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201601010]
- 陈璐. 溃疡性结肠炎发病机制的研究进展. 疑难病杂志 2016; 15: 650-654 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2016.06.028]
- 王艳, 李俊霞, 王化虹, 刘新光. 溃疡性结肠炎肠道菌群失调与免疫球蛋白水平的相关性. 实用医学杂志 2016; 32: 1631-1634 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.10.023]
- 欧阳钦, 胡品津, 钱家鸣, 郑家驹, 胡仁伟. 对我国炎症肠病诊断治疗规范的共识意见. 中华内科杂志 2008; 47: 139-145 [DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.01.035]
- 陈锋, 严常开. 治疗溃疡性结肠炎药物的最新进展. 世界华人消化杂志 2016; 12: 1840-1845 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i12.1840]
- 董卫国, 徐曼, 李军华, 郭绪峰. 回顾性分析82例溃疡性结肠炎的临床特征. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 1079-1082 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.09.012]
- 张娜, 赵和平, 霍丽娟. 溃疡性结肠炎治疗进展. 中国药物与临床 2016; 16: 1003-1006 [DOI: 10.11655/zgywylc2016.07.030]
- 石涛, 卫江鹏, 刘刚, 韩梅, 刘彤. 溃疡性结肠炎患者的肠屏障功能观察. 中华医学杂志 2015; 95: 1941-1943 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.24.015]
- 金博. 肠道菌群移植与溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2017; 1: 23-30 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.23]
- 王友多, 陈华. 美色拉嗪联合双歧杆菌四联活菌治疗活动期溃疡性结肠炎的临床观察. 中国药房 2016; 27: 326-328 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.14]
- 李迎雪, 宋洋, 姚君, 张茹. 双歧杆菌四联活菌片对溃疡性结肠炎患者免疫功能及Fas/FasL表达的影响. 海南医学院学报 2015; 21: 184-187 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20141202.014]
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Corrigendum: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1512 [PMID: 29088340 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jpx105]
- 田玲玲, 刘丽娜. 溃疡性结肠炎治疗的现代观点. 世界华人消化杂志 2016; 7: 1054-1063 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i7.1054]
- 岳原亦, 张强, 林连捷, 郑长青. 双歧杆菌四联活菌片联合美色拉嗪对轻中度溃疡性结肠炎的疗效观察. 实用药物与临床

- 2017; 20: 517-520 [DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201705007]  
18 Wickbom A, Bohr J, Nyhlin N, Eriksson A, Lapidus A, Münch A, Ung KA, Vigren L, Öst Å, Tysk C; Swedish Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease (SOIBD). Microscopic colitis in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: a retrospective observational study and review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2018; 16: 1-7 [PMID: 29546806 DOI: 10.1080/00365521.2018.1430252]
- 19 车军, 贾泽博, 王永席, 翟红兵, 王莎莎, 马锦屏, 苏丽萍, 王欣. 氨基水杨酸类联合微生态制剂维持治疗溃疡性结肠炎的效果. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 1047-1049 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.09.021]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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、自治区和香港特别行政区及719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志,旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章,使其成为一种公众资源,同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文,了解其领域的所有的关键的进展,更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务,为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外,《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾,即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲,包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《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。

# 肝硬化伴胃静脉曲张内镜下治疗进展

刘霞, 汪安江, 李弼民

刘霞, 汪安江, 李弼民, 江西省南昌大学第一附属医院消化科 江西省南昌市 330006

刘霞, 住院医师, 主要从事肝病研究方向.

基金项目: 江西省杰出青年人才资助计划, No. 20171BCB23085; 江西省重点研发计划项目, No. 20161BBG70166; 江西省卫生及计划生育委员会科技计划项目, No. 20171022.

作者贡献分布: 刘霞与汪安江对此文贡献均等; 此课题为刘霞、汪安江及李弼民设计; 数据分析由刘霞、汪安江及李弼民完成; 本论文写作由刘霞、汪安江及李弼民完成.

通讯作者: 李弼民, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 江西省南昌大学第一附属医院消化科. lbjmx@163.com  
电话: 0791-88692540

收稿日期: 2018-04-17

修回日期: 2018-05-10

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-08-08

Published online: 2018-08-08

## Abstract

Cirrhosis is defined as diffuse or prolonged hepatic damage caused by one or more etiologies. When liver cirrhosis progresses to decompensation stage, hepatic dysfunction and portal hypertension are the main manifestations. Main symptoms of portal hypertension include collateral circulation, splenomegaly, and ascites. Gastric varices (GV) is one of the most common manifestations of collateral circulation. Gastric variceal bleeding (GVB) is one of the most common complications of cirrhosis, with a high mortality rate. In recent years, there are many studies on GV, but the choice of endoscopic treatments for different types of GV is still controversial. Compared with esophageal variceal bleeding, GVB is associated with large volume of bleeding, high risk, and high mortality. Therefore, selecting an appropriate endoscopic treatment can effectively reduce mortality and improve the prognosis. This article reviews the type of GV and endoscopic treatment of different types of GV.

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

Key Words: Cirrhosis; Portal hypertension; Gastric varices; Endoscopy; Ligation; Sclerotherapy; Cyanoacrylate; Endoscopic ultrasonography

Liu X, Wang AJ, Li BM. Progress in endoscopic treatment of gastric varices in patients with liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(22): 1355-1359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1355.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1355>

## 摘要

肝硬化定义为一种或多种病因长期或反复作用形

## Progress in endoscopic treatment of gastric varices in patients with liver cirrhosis

Xia Liu, An-Jiang Wang, Bi-Min Li

Xia Liu, An-Jiang Wang, Bi-Min Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: Outstanding Young Talents Funding Scheme in Jiangxi Province, No. 20171BCB23085; Key Research and Development Projects in Jiangxi Province, No. 20161BBG70166; Health and Family Planning Commission Science and Technology Plan Project in Jiangxi Province, No. 20171022.

Correspondence to: Bi-Min Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwai street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jiangxi.lbjmx@163.com

Received: 2018-04-17

Revised: 2018-05-10

Accepted: 2018-05-28

成的弥漫性肝损害。当肝硬化进展至失代偿期时, 其主要表现为肝功能损害和门脉高压。门脉高压主要表现形式主要有侧枝循环、脾大、腹水等。其中胃静脉曲张(gastric varice, GV)为侧枝循环中最常见表现形式之一, 胃静脉曲张破裂出血(gastric varices rupture and bleeding, GVB)同时为肝硬化最常见并发症之一, 其死亡率较高。近年关于GV的研究较多, 但不同类型GV的内镜治疗方案选择尚存在争议, 且与食管静脉曲张(esophageal varices, EV)相比, GV具有出血量大、病情凶险及高死亡率的特点, 因此选择一种合适的内镜治疗方法, 将有效减少死亡率和改善预后。本文就GV的分型和不同类型GV的内镜治疗进行综述。

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

关键词: 肝硬化; 门脉高压; 胃静脉曲张; 内镜; 套扎; 硬化剂; 组织黏合剂; 超声内镜

**核心提要:** 近年来内镜下胃静脉曲张(gastric varice, GV)的治疗已成为国内外讨论的热点话题。不同类型GV, 内镜治疗方案不同, 选择合适内镜治疗方案对病死率和改善预后大有裨益。因此, 本文对内镜下各种治疗方法(包括套扎、硬化剂、组织胶、内镜下联合其他治疗等)进行系统阐述。

刘霞, 汪安江, 李璐民. 肝硬化伴胃静脉曲张内镜下治疗进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1355–1359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1355.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1355>

## 0 引言

门脉高压是肝硬化失代偿期常见的临床表现, 主要包括门体侧枝循环、腹水、脾大。门体侧枝循环包括食管胃静脉曲张、腹壁静脉曲张、痔静脉曲张等, 其中食管胃静脉曲张(gastric varices, GV)最为常见。虽然GV发生率低于食管静脉曲张(esophageal varices, EV), 但胃静脉曲张出血(gastric varices rupture and bleeding, GVB)量大, 病死率高。研究表明, GV在肝硬化患者中发生率约20%, 急性出血率为10%–36%, 病死率约40%。随着内镜技术的进步, GV的内镜治疗变得具有可选性。但不同类型GV(如图1)的何种内镜治疗方法最佳, 目前尚有争议。本文将重点阐述不同类型GV的内镜治疗现状。

## 1 GV的内镜治疗

GV的治疗方法主要包括药物保守、三腔二囊管压迫止血、内镜、介入和外科手术治疗。近些年随着国内

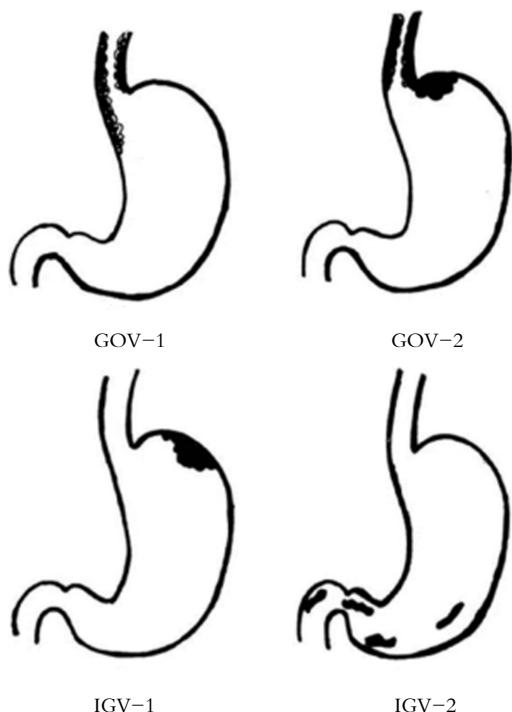


图1 不同类型的胃静脉曲张. GV: 胃静脉曲张。

外内镜设备和治疗技术的进步, 内镜治疗GV具有不可替代的地位。内镜治疗方法包括套扎术、硬化剂注射术、组织胶黏合剂注射术、超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下治疗以及联合治疗。由于GV类型不同、病患身体状况、医师操作水平等方便存在差异, 因此选择内镜治疗方案也各不相同。本文就内镜下相关治疗现状进行阐述。

1.1 内镜下套扎术 根据ASGE指南<sup>[1]</sup>、Baveno VI共识<sup>[2]</sup>和2015年英国指南<sup>[3]</sup>, 推荐内镜下套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)作为急性食管静脉曲张出血(AEVB)和GOV1破裂出血的内镜治疗首选方法。根据Sarin分型, GOV1由EV跨过食管胃交界处向胃小弯侧延伸, 同时GOV1和EV在静脉曲张直径及血流途径方面相似。2006年Tan等<sup>[4]</sup>报道EVL治疗GOV1出血患者成功, 且相对其他类型GV(GOV2和IGV1)再出血率低。类似研究不断报道。近期研究<sup>[5]</sup>报道一个EVL治疗GOV的临床研究, 此研究包括49例GOV1患者和11例GOV2患者, 均采用EVL治疗, 随访6 mo再出血10例, 静脉曲张复发6例。因此, EVL对GOV1的治疗是有效的, 且相对安全。关于EVL治疗其他类型GV的研究报道较少。Jutabha等<sup>[6]</sup>首次报道EVL治疗IGV1出血患者有效。近期Seleem等<sup>[7]</sup>报道了一个小样本量的临床研究, 此研究纳入无活动性出血GV50例(其中GOV1 0例、GOV2 6例、IGV1 34例、IGV2 10例), 治疗方法均采用EVL, 术后溃疡2例和胸痛6例(GOV2 4例, IGV1 4例), 出血2例(均为IGV1患者), 无

死亡病例. EVL治疗其他类型GV似乎安全有效, 但仍需大样本量研究支持该结论. EVL治疗GV的并发症主要为套扎后再出血, 发生率约16.7%; 溃疡约16.7%; 发热约20%; 门脉高压性胃病约40%<sup>[5]</sup>.

**1.2 内镜下硬化剂注射** 类似于EVL治疗GV, 内镜下硬化剂注射(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)的治疗大部分属于小样本量研究. Moreto等<sup>[8]</sup>在1994年报道一个短期(短期即出血点处立即注射止血法, 主要用于GV大出血患者) vs 短期联合长期(长期即静脉曲张根部多次注射, 联合即短期治疗后进行长期治疗)EIS治疗GOV1出血的研究, 全部病例均立即止血成功, 随访6 mo后两组再出血率分别为57.1%、44.1%类似研究仍有报道. Ara等<sup>[9]</sup>报道1例内镜下确诊为GOV的中年女性患者, 因呕血黑便行EIS治疗, 结果提示立即止血成功, 且无再出血. 关于EIS治疗GV的研究主要是GOV(尤为GOV1), IGV(IGV1和IGV2)的研究较少. 早期有研究报道EIS治疗IGV1出血有效<sup>[6]</sup>. 此后有研究报道一例77岁肝硬化肝功能B级的老年患者, 经食管胃十二指肠镜确诊为孤立性胃底静脉曲张(IGV1), 采用EIS治疗后曲张静脉闭塞, 且无再发出血. EIS治疗GV常包括再出血、易形成并发症等不良事件, 出血相关性死亡约25%<sup>[8]</sup>.

**1.3 内镜下组织黏合剂注射术** 与EIS和EVL治疗GOV相比, 内镜下组织黏合剂注射治疗GOV、IGV1的研究较多. 相关研究报道<sup>[10-12]</sup>组织黏合剂注射治疗GOV、IGV1是一种安全、有效的方法. 近年关于组织黏合剂夹心治疗GV的研究也有报道. Singh等<sup>[13]</sup>报道组织黏合剂夹心疗法 vs 普通组织黏合剂注射术治疗GV患者的研究, 研究结果显示相对普通组, 夹心疗法止血率高、再出血率低. 此后仍有类似研究报道<sup>[14]</sup>. 因此, 内镜下组织黏合剂注射治疗IGV1和GOV2相对安全、有效, 相比普通组织黏合剂注射术而言, 夹心疗法似乎更优. 2015年英国指南推荐组织黏合剂可作为GOV2和IGV1出血的内镜首选方法<sup>[3]</sup>. 相比GOV、IGV1而言, 组织黏合剂注射治疗IGV2的研究甚少. 研究表明1例IGV2患者行内镜下组织黏合剂注射治疗后止血成功<sup>[13]</sup>. 内镜组织黏合剂注射治疗GV也有不良反应, 其中包括异位栓塞、再出血等.

内镜治疗方法主要包括以上三种. 由于GV分型不同, 选择内镜治疗方案也应不同. 任何类型GV内镜治疗方法的选择均应考虑疗效最佳和并发症最少等方面, 当然还应结合病患本身情况、操作者水平以及当地医疗环境.

**1.4 EUS引导下弹簧线圈注射治疗** EUS引导下弹簧线圈注射治疗是指装有一个线圈的细针穿刺针通过超声内镜通道进入胃区时, 根据超声内镜图像慢慢调整位

置, 直至线圈到达曲张静脉处, 再采用穿刺针进行注射治疗. 此方法具有精确定位静脉曲张位置, 对治疗难治性GV尤为重要. 但也有一定的弊处, 线圈对多普勒血流评估产生一定影响, 其也可能发生线圈移位. 因此采用EUS引导下弹簧线圈注射GV应注意线圈移位等并发症的发生. 此类研究首次报道采用EUS引导弹簧线圈注射治疗4例GV患者(其中2例活动性出血), 2例病例均立即止血, 随访1-13 mo, 3例GV闭塞, 且未发现弹簧线圈移位及并发症. Romero-Castro等<sup>[15]</sup>报道了一个关于EUS引导下弹簧线圈 vs 组织黏合剂注射治疗GV的一个小样本量研究. 该研究纳入30例GV患者(GOV1 1例、GOV2 14例、IGV1 15例), 11例患者行EUS引导下弹簧线圈注射治疗, 19例患者行组织黏合剂注射治疗. 两组均立即止血成功且无再出血; 组织黏合剂治疗组全部闭塞, 弹簧线圈组闭塞10例, 但统计学上无差异; 发生不良反应12例, 前者11例, 后者1例, 具有统计学意义. 此后仍有类似研究报道. Fujii-Lau等<sup>[16]</sup>报道EUS引导弹簧线圈治疗食管胃静脉曲张和异位静脉曲张的一个小样本量研究. 其中5例GV患者(GOV1 1例, GOV2 2例, IGV1 2例). 分别各有1例GOV2和IGV1单独采用EUS引导下弹簧线圈注射治疗, 其他3例则采用EUS引导下弹簧线圈联合组织黏合剂注射治疗. 全部获得立即止血成功, 随访1-104 mo, 均无再出血, 仅有1例死亡且病因尚未明确. 因此, EUS引导下弹簧线圈注射治疗GV相对安全有效, 当传统内镜治疗失败时, 其不失为一个好的选择.

### 1.5 联合治疗:

**1.5.1 内镜联合药物治疗:** 2014年Seo等<sup>[17]</sup>报道三种不同药物联合内镜治疗食管胃静脉曲张出血的较大样本量研究. 该研究纳入EV 553例、GOV1 93例、GOV2 65例、IGV1 29例、未定义类型 40例, 261例采用特利加压素联合内镜套扎和组织黏合剂注射治疗术, 259例采用生长抑素联合内镜套扎和组织黏合剂注射治疗术, 260例采用奥曲肽联合内镜套扎和组织黏合剂注射治疗术, 共达到成功止血690例(三组分别为234、227、229), 再出血29例(三组分别为8、11、10), 死亡67例(三组分别为19、20、21). 研究结果表明三组在各方面均无统计学差异, 但总体而言, 药物联合内镜治疗GVB相对安全有效. Kim等<sup>[18]</sup>在2015年报道一个内镜下组织黏合剂联合PPI治疗GOV的回顾性研究. 该研究共纳入213例GOV1患者和128例GOV2患者, 分别采用内镜后使用PPI组(219例)、内镜后不使用PPI组(122例). 研究结果显示PPI组治疗后再出血率明显低于非PPI组( $P = 0.009$ ), 具有统计学意义. 随后仍有相关研究, 报道1例43岁的肝硬化性胃静脉曲张出血的中年患者, 行内镜下组织胶黏合剂注射术, 术后使用普萘洛尔. 结果提示立即止血

成功, 随访1 mo后无再发出血。由此, 内镜联合药物治疗GVB安全有效。

**1.5.2 内镜联合介入治疗:** 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)有助于降低门脉高压, 因此可用于治疗门脉高压性GV。但其也存在其缺陷, 如肝性脑病、术后狭窄及闭塞等并发症的发生。内镜治疗不存在上述风险。因此, 两组联合治疗GV在理论上可认为有效。Bird等<sup>[19]</sup>2014年时报道一例55岁GVB的男性患者, 采用TIPS联合内镜下弹簧线圈注射治疗, 术后立即止血成功, 且无再出血。随后研究报道一例71岁隐源性肝硬化并GVB的老年女性患者, 紧急采用内镜组织黏合剂注射治疗获得止血成功, 后因产生门静脉血栓行TIPS治疗, TIPS后门静脉压力降至8 mmHg, 随访1年后门静脉压力恢复正常。Holster等<sup>[20]</sup>在2016年报道一个内镜后TIPS vs 内镜联合β受体阻滞剂治疗GVB的研究。该研究共纳入72例患者, 37例采用内镜止血后TIPS治疗, 35例采用EVL联合β受体阻滞剂治疗。研究结果表明TIPS组全部获得止血成功, β受体阻滞剂组中2例止血失败。随访23月, 两者再出血率分别为0%、29%( $P = 0.001$ ), 再出血患者类型主要为GOV1, 发生肝性脑病概率分别为38%、23%( $P = 0.121$ ), 死亡率分别为32%、26%( $P = 0.418$ )。因此, 内镜联合TIPS治疗GVB相对有效、安全。

**1.5.3 两种内镜联合治疗:** 关于硬化剂联合组织黏合剂注射治疗GV的文献报道较多。早期有研究报道一个组织黏合剂治疗GOV的研究, 该研究中12例采用组织黏合剂联合硬化剂注射治疗GOV出血患者, 全部病例止血成功。此后研究报道了2例肝炎后肝硬化门脉高压性胃底静脉曲张且有活动性出血患者, 采用内镜下组织黏合剂联合硬化剂治疗, 全部获得立即止血, 随访3 wk无再出血, 随访6 mo后静脉曲张闭塞。近期Zeng等<sup>[21]</sup>报道组织黏合剂注射联合或不联合硬化剂注射GV的回顾性研究。该研究纳入96例GV患者(IGV1 13例, GOV1 5例, GOV2 68例), 治疗方法: 48例采用组织黏合剂夹心疗法, 48例采用组织黏合剂联合硬化剂注射治疗。其技术上取得100%的成功。随访6 mo, 两组再出血病例分别为5和6例, 死亡均1例, 统计学无差异。但实现闭塞所采用组织黏合剂剂量前者小于后者即前者使用小剂量组织黏合剂便能实现曲张静脉闭塞。因此, 相比单纯组织黏合剂注射, 组织黏合剂联合硬化剂注射治疗GV更加安全有效。关于硬化剂联合套扎治疗GV的研究也有。Mansour等<sup>[5]</sup>近期报道一个硬化剂注射治疗联合套扎术(SL) vs EVL治疗GOV的较大样本研究。此研究纳入94例GOV1和26例GOV2患者。其中60例行SL, 另外60例行EVL。研究结果表明, 两组实现静脉曲张闭塞的周数分

别为8.64、15.6, 具有统计学意义; 14例发生晚期再出血(EVL 10例, SL 4例), 统计学无差异。因此, 内镜下硬化剂联合套扎术治疗GV似乎安全有效, 但需大样本和高质量研究支持。

**1.5.4 超声内镜引导下联合治疗:** 超声内引导下弹簧线圈联合组织黏合剂注射治疗具有减少或消除组织胶所致栓塞的优势, 主要原因是此方法可减少组织黏合剂用量, 且线圈具有支撑作用。因此两者联合治疗GV具有较好的疗效。研究首次报道一个关于EUS引导下弹簧线圈联合组织黏合剂注射GV患者的回顾性研究。该研究纳入30例GV患者(IGV1 25例, GOV2 5例), 均采用超声内镜引导下联合治疗, 其中2例活动性出血GV获得立即止血, 随访平均193 d, 闭塞23例(除外6例, 其中3例失访、1例死亡、2例等待后续内镜检查), 且均无再出血。Storm等<sup>[22]</sup>在2014年报道GV出血的患者使用EUS引导下弹簧线圈联合注射2 mL组织黏合剂治疗后止血成功, 且无再出血发生。Bhat等<sup>[23]</sup>2016年时报道一个EUS引导下弹簧线圈联合组织黏合剂注射GV患者的大样本量研究。此研究总共包括152例GV患者(IGV1 143例, GOV2 9例), 治疗方法: 超声内镜引导下弹簧线圈联合组织黏合剂注射治疗。该治疗在技术上取得99%的成功。其中7例活动性出血GV全部止血成功, 随访平均436 d, 100例GV患者经EUS检查确认静脉曲张闭塞93例, 10例再出血。故EUS引导下弹簧线圈联合组织黏合剂注射治疗GV似乎是一个相对安全、有效的方法。

## 2 结论

根据不同类型的GV, 选择合适的内镜治疗方案有助于降低病死率和改善其预后。相对其他方法而言, EVL治疗GOV1更佳。而GOV2和IGV1的最适内镜方法应为内镜下组织黏合剂注射术。对于难治性GV, EUS引导下弹簧线圈联合或不联合组织黏合剂注射治疗不失为一个好的选择方案。但由于目前研究多为回顾性或小样本研究, 导致准确性欠佳, 因此多中心、大样本、高级别临床研究将进一步支持结论。

## 3 参考文献

- 1 Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fonkalsrud L, Jue T, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221-227 [PMID: 25034836 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.023]
- 2 De Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908]

- DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
- 3 Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, Austin A, Ferguson JW, Olliff SP, Hudson M, Christie JM; Clinical Services and Standards Committee of the British Society of Gastroenterology. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015; 64: 1680-1704 [PMID: 25887380 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309262]
  - 4 Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, Lee SD. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006; 43: 690-697 [PMID: 16557539 DOI: 10.1002/hep.21145]
  - 5 Mansour L, El-Kalla F, El-Bassat H, Abd-Elsalam S, El-Bedewy M, Kobtan A, Badawi R, Elhendawy M. Randomized controlled trial of scleroligation versus band ligation alone for eradication of gastroesophageal varices. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 307-315 [PMID: 28082116 DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.026]
  - 6 Jutabha R, Jensen DM, Egan J, Machicado GA, Hirabayashi K. Randomized, prospective study of cyanoacrylate injection, sclerotherapy, or rubber band ligation for endoscopic hemostasis of bleeding canine gastric varices. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 201-205 [PMID: 7789677]
  - 7 Seleem WM, Hanafy AS. Management of different types of gastric varices with band ligation: a 3-year experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 968-972 [PMID: 28471827 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000893]
  - 8 Moretó M, Zaballa M, Ojembarrena E, Ibáñez S, Suárez MJ, Setién F, Delgado E. Combined (short-term plus longterm) sclerotherapy v short-term only sclerotherapy: a randomised prospective trial. *Gut* 1994; 35: 687-691 [PMID: 8200567]
  - 9 Ara N, Iijima K, Honda J, Iwabuchi T, Hatta W, Endo H, Koike T, Kimura O, Kondo Y, Yuki T, Shimosegawa T. Endoscopically proven case of rapid esophagogastric variceal progression and rupture as a result of portal hypertension with liver sarcoidosis. *Dig Endosc* 2014; 26: 745-748 [PMID: 24354353 DOI: 10.1111/den.12218]
  - 10 Kahloon A, Chalasani N, DeWitt J, Liangpunsakul S, Vinayek R, Vuppalanchi R, Ghabril M, Chiorean M. Endoscopic therapy with 2-octyl-cyanoacrylate for the treatment of gastric varices. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2178-2183 [PMID: 24788319 DOI: 11.1007/s10620-014-3148-9]
  - 11 Al-Bawardi B, Gorospe EC, Saleem A, Buttar NS, Wong Kee Song LM. Outcomes and Predictors of Rebleeding After 2-Octyl Cyanoacrylate Injection in Acute Gastric Variceal Hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 458-463 [PMID: 26890326 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000487]
  - 12 Franco MC, Gomes GF, Nakao FS, de Paulo GA, Ferrari AP Jr, Libera ED Jr. Efficacy and safety of endoscopic prophylactic treatment with undiluted cyanoacrylate for gastric varices. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 254-259 [PMID: 24932378 DOI: 10.4253/wjge.v6.i6.254]
  - 13 Singh V, Singh R, Bhalla A, Sharma N. Cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a new method. *J Dig Dis* 2016; 17: 392-398 [PMID: 27107396 DOI: 10.1111/1751-2980.12351]
  - 14 Ni Z, Chen H, Tang S, Zeng W, Xu H. The Efficacy and the Safety of Prophylactic N-Butyl-2-Cyanoacrylate Injection for Gastric Varices Using a Modified Injection Technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: e85-e90 [PMID: 27403617 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000296]
  - 15 Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C, Subtil-Inigo JC, Junquera-Florez F, Gornals JB, Repiso-Ortega A, Vila-Costas J, Marcos-Sanchez F, Muñoz-Navas M, Romero-Gomez M, Brullet-Benedi E, Romero-Vazquez J, Caunedo-Alvarez A, Pellicer-Bautista F, Herreras-Gutierrez JM, Fritscher-Ravens A. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 711-721 [PMID: 23891417 DOI: 10.1016/j.gie.2013.05.009]
  - 16 Fujii-Lau LL, Law R, Wong Kee Song LM, Gostout CJ, Kamath PS, Levy MJ. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil injection therapy of esophagogastric and ectopic varices. *Surg Endosc* 2016; 30: 1396-1404 [PMID: 26139494 DOI: 10.1007/s00464-015-4342-3]
  - 17 Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, Jang BK, Kim HS, Hahn T, Kim BI, Heo J, An H, Tak WY, Baik SK, Han KH, Hwang JS, Park SH, Cho M, Um SH. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014; 60: 954-963 [PMID: 24415445 DOI: 10.1002/hep.27006]
  - 18 Kim KR, Jun CH, Cho KM, Wi JW, Park SY, Cho SB, Lee WS, Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Can proton pump inhibitors reduce rebleeding following Histoacryl sclerotherapy for gastric variceal hemorrhage? *Korean J Intern Med* 2015; 30: 593-601 [PMID: 26354053 DOI: 10.3904/kjim.2015.30.5.593]
  - 19 Bird TG, Harrison EM, Ireland H. Atypical gastric bleeding in a 55-year-old man, beyond the scope of treatment? *Gut* 2014; 63: 1344 [PMID: 24777487 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307286]
  - 20 Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR, Scholten P, van Hoek B, Nicolai JJ, Kuipers EJ, Pattynama PM, van Buuren HR. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β-blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2016; 63: 581-589 [PMID: 26517576 DOI: 10.1002/hep.28318]
  - 21 Zeng XQ, Ma LL, Tseng YJ, Chen J, Cui CX, Luo TC, Wang J, Chen SY. Endoscopic cyanoacrylate injection with or without lauromacrogol for gastric varices: A randomized pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 631-638 [PMID: 27439114 DOI: 10.1111/jgh.13496]
  - 22 Storm AC, Kumbhari V, Saxena P, Canto MI, Azola A, Messallam AA, O'Briain-Lennon AM, Khashab MA. EUS-guided angiotherapy. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 164-165 [PMID: 24950644 DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.005]
  - 23 Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, Kane SD, Shah JN, Hamerski CM, Binmoeller KF. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1164-1172 [PMID: 26452992 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.040]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



## 左右半结直肠癌差异的研究进展

孙燕滨, 董俊成, 夏会, 袁学敏, 姜开通

孙燕滨, 青岛大学 山东省青岛市 266000

夏会, 袁学敏, 姜开通, 临沂市人民医院消化二科 山东省临沂市 276000

董俊成, 潍坊医学院 山东省潍坊市 261000

孙燕滨, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

基金项目: 山东省自然科学基金项目, No. ZR2014HL067.

作者贡献分布: 本文综述由孙燕滨、董俊成及夏会共同完成; 袁学敏与姜开通审校.

通讯作者: 姜开通, 教授, 主任医师, 276000, 山东省临沂市兰山区解放路东段27号, 临沂市人民医院消化二科. kaitongjiang@163.com

收稿日期: 2018-06-20

修回日期: 2018-07-13

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-08

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-08

### Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors around the world. The incidence of CRC has increasing, but the prognosis is quite different. In recent years, the impact of tumor site on the treatment and prognosis of CRC has attracted widespread attention, and the research for differences between tumors provides a theoretical basis for precise treatment. This review aims to summarize the difference between right and left CRC.

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

Key Words: Colorectal cancer; Tumor site; Precise treatment

Sun YB, Dong JC, Xia H, Yuan XM, Jiang KT. Difference between right and left colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(22): 1360-1363 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1360.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1360>

### 摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上常见的恶性肿瘤之一, 其发病率逐年升高, 但预后差异较大。近年来, 关于肿瘤部位对CRC的治疗和预后的影响, 引起人们广泛关注, 寻找肿瘤间的差异性, 为精准治疗提供理论基础, 是目前要努力的方向, 本文从CRC的危险因素、临床病理特征、预后、治疗等方面综述了左右半CRC的差异。

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

关键词: 结直肠癌; 肿瘤位置; 精准治疗

### Difference between right and left colorectal cancer

Yan-Bin Sun, Jun-Cheng Dong, Hui Xia, Xue-Min Yuan, Kai-Tong Jiang

Yan-Bin Sun, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Hui Xia, Xue-Min Yuan, Kai-Tong Jiang, Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China

Jun-Cheng Dong, Weifang Medical College, Weifang 261000, Shandong Province, China

Supported by: Shandong Natural Science Foundation, No. Zr2014hl067.

Correspondence to: Kai-Tong Jiang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, 27 East Jiefang Road, Lanshan District, Linyi 276000, Shandong Province, China. kaitongjiang@163.com

Received: 2018-06-20

Revised: 2018-07-13

**核心提要:** 本文综述了左右半结直肠癌的起源和危险因素、临床病理特征、治疗以及预后间的差异, 发现左半结肠癌、右半结肠癌和直肠癌可能是三种不同的疾病类型, 对于指导个体化治疗方式的研究具有深远意义.

孙燕滨, 董俊成, 夏会, 袁学敏, 姜开通. 左右半结直肠癌差异的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1360-1363 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1360.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1360>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见的恶性肿瘤, 占所有新发癌症病例的10.0%<sup>[1]</sup>, 是世界范围内癌症相关死亡的主要原因之一. 2015年中国癌症统计数据显示: 我国CRC的发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中均位居第5位, 其中新发病例37.6万, 死亡病例19.1万<sup>[2]</sup>. CRC的发病率呈逐年上升趋势, 这与遗传、环境以及饮食方式的改变有很大关系, 而且与大肠黏膜增生和腺瘤性息肉的癌变也密切相关<sup>[3]</sup>, 随着靶向治疗的研究, CRC的治疗取得了很大进展, 但治疗效果和长期预后却并不理想, 有人提出, 这可能与肿瘤的部位有关, 因此, 探讨不同位置CRC的差异尤为重要.

## 1 CRC的起源与危险因素

根据肿瘤的发生位置, CRC通常分为三种类型: 右半结肠癌(right-sided colon cancer, RSCC)、左半结肠癌(left-sided colon cancer, LSCC)和直肠癌, 每种类型约占30%<sup>[4]</sup>. 左右半结肠癌通常以结肠脾曲为界, LSCC是指结肠脾曲至乙状结肠的肿瘤, RSCC是指回盲部至横结肠的肿瘤, 然而, 关于这三种类型应被视为同一疾病还是三种不同疾病的问题仍然存在争议. 早在1990年Bufill<sup>[5]</sup>提出结直肠的胚胎起源不同, 以结肠脾曲为界, 右半结肠起源于胚胎的中肠, 左半结肠和直肠起源于后肠, 除了胚胎起源, 原发肿瘤的临床表现、组织学类型、分子特征、预后、转移方式以及治疗手段的选择也有所差异<sup>[4]</sup>. 近30年来右半结肠癌的发病率不断上升, 而直肠癌发病率有所下降. 右半结肠癌在女性中更常见, 而直肠癌更常见于男性. 这些可能与环境因素有很大关系, 肥胖、多食加工产品和红肉的饮食习惯均能增加患腺瘤和癌症的风险, 代谢综合征是大肠癌的独立危险因素, 其与不合理的饮食、生活方式(如吸烟、饮酒)、缺乏运动密切相关, 还与体重增加、高甘油三酯血症、高血压以及糖尿病有关. 一些关于饮食、吸烟和体力活动等行为因素的研究<sup>[6,7]</sup>发现, 这些因素对结肠癌的影响可能与直肠癌不同. 一项针对506488名参与者

的前瞻性队列分析发现<sup>[8]</sup>, 行为因素(饮食、吸烟、体育活动)和体重指数对增加结肠癌的风险较直肠癌更显著. 总体而言, 与直肠癌相比, 健康的生活方式似乎对预防结肠癌的作用更大.

## 2 CRC的临床病理特征

在临床表现方面, 由RSCC患者的隐匿性失血引起的缺铁性贫血较为普遍, 而便血和排便习惯改变是LSCC更常见的症状<sup>[9]</sup>. 有数据显示<sup>[10,11]</sup>, 与LSCC和直肠癌相比, RSCC女性多见、年龄更大、肿瘤直径更大、分化更差、TNM分期晚、生存期短, 但Azzoni的研究<sup>[12]</sup>却认为左右半结肠癌的临床因素无明显差异. CRC的组织学类型主要包括腺癌、黏液腺癌和印戒细胞癌等, 有报道称<sup>[13]</sup> 右半结肠黏液腺癌和印戒细胞癌的发生率(45%)高于左半结肠或直肠(20%). 从分子角度来看, RSCC和LSCC是两个不同的实体, RSCC与缺陷错配修复(MMR)基因、KRAS和BRAF突变以及microRNA-31相关, 而LSCC与染色体不稳定性(CIN)、p53、NRAS、microRNA-146a、microRNA-147b和microRNA-1288关系密切<sup>[14]</sup>. 然而, Gao等<sup>[15]</sup>研究表明, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, β-Tubulin III, p53, Ki67和TOP II α的表达水平以及KR = AS和BRAF基因突变在三种类型CRC中均无显著性差异. Frattini等<sup>[16]</sup>研究表明, 结肠癌和直肠癌之间KRAS突变和APC突变存在显著差异. 多项研究报道<sup>[17-19]</sup>, RSCC和LSCC之间p53基因突变和蛋白表达存在显著差异, 但也有研究显示p53蛋白表达与肿瘤位置之间没有显著关联<sup>[20]</sup>. 所以, 不同位置CRC患者是否有不同的基因表达仍在争论中.

## 3 预后

对于肿瘤位置与CRC预后的关系, 尚无统一意见. 一项Meta分析<sup>[21]</sup>纳入了66篇研究, 对1437846名CRC患者的总生存数据进行分析表明, 与右侧相比, 左半结肠癌患者死亡率降低19%, 并且认为原发性肿瘤的位置在决定结肠癌预后方面起着关键作用. 尽管多个研究报道了不同位置的CRC患者的流行病学、临床表现、分子机制等有所不同, 但尚不清楚这些差异能否转化为临床上有意义的预后差异. Weiss等<sup>[11]</sup>通过调整多种影响预后的因素后, 发现左右半CRC患者的5年总生存率(OS)无显著差异, 但与肿瘤分期有关, I期患者中左右半CRC的OS无明显差异, 而II期患者中左侧死亡率更高, III期患者中右侧死亡率高于左侧. Karim的研究结果与以上相同. 肿瘤分期和分化是评价肿瘤预后的常用指标, 分期高和分化差是预后不良的表现, 但CRC的预后与位置和分期的关系机制尚不清楚. Ki67是一种核抗原, 它在

从细胞周期的G1期到M期的增殖细胞中表达, 能够反映肿瘤细胞增殖活性, 在许多恶性肿瘤类型中, 包括内分泌肿瘤、胃肠道间质瘤、头颈部癌、前列腺癌和乳腺癌, 高Ki67指数均与患者的预后不良有关<sup>[22-24]</sup>。但在Nathaniel的研究中, Ki67高表达是CRC独立的预后良好的指标<sup>[25]</sup>。因此, 关于Ki67与恶性肿瘤预后的关系尚不明确, 是否与CRC的位置差异有关值得进一步研究。

## 4 治疗

CRC的治疗手段主要包括手术切除, 辅助放化疗以及免疫靶向治疗。近年来, 靶向治疗的相关研究逐渐深入, 但CRC的抗血管生成的治疗效果一直存在争议。血管内皮细胞已经成为抗血管生成治疗的靶点, 抗VEGF的单克隆抗体-贝伐单抗可以阻断血管生成, 并有研究称<sup>[26]</sup>能够提高IV期CRC患者的生存率, 但也有动物实验研究表明<sup>[27]</sup>, 抗血管生成药物可能导致肿瘤细胞的“血管侵袭开关”的开启, 从而使肿瘤转移增加和小鼠的寿命缩短。结肠癌和直肠癌是否应该考虑不同的靶向治疗尚不清楚。众所周知的CRC基因(不仅是KRAS, 包括最近鉴定的基因如PIK3CA或FBXW7)的整体突变模式在结肠和直肠肿瘤之间没有明显差异<sup>[28]</sup>, 直肠癌的内在生物学和相应药物靶点可能与左半结肠癌非常相似。然而, 左半和右半结肠癌的分子特征有很大差异, 其差异包括BRAF突变状态和EGFR通路激活状态, 这可能导致靶向药物(如EGFR和BRAF抑制剂)的治疗存在差异<sup>[29]</sup>。一项纳入146例IV期结肠癌患者的实验研究(AIO KRK-0104)<sup>[30]</sup>, 发现原发肿瘤部位与KRAS基因突变型共同作用影响患者的预后, KARS基因野生型的左半结肠癌患者预后明显优于右半结肠癌患者, 因此认为肿瘤原发在左半结肠是西妥昔单抗治疗有效的预测因素。肿瘤异质性可能是靶向治疗效果差异大的主要原因。

## 5 结论

越来越多的证据表明, CRC不是一种统一的疾病类型, 而是由一系列分子异质性疾病组成, 这些疾病的特征是一系列基因组和表观遗传改变, 这种异质性减缓了分子靶向治疗作为精准医学形式的发展, 并能解释患者预后和治疗效果的巨大差异, 强调了开发精准的预后生物标志物的必要性。目前关于不同部位结肠癌的差异仍存在很多争论, 希望在以后的研究中能够多关注肿瘤的个体差异, 在精准医疗的大背景下, 根据肿瘤的基因、病理特征、免疫因素、预后指标等提出个体化的治疗方案, 将会是未来治疗的大方向。

## 6 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A.

Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

- 2 国家卫生计生委医政医管局. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华胃肠外科杂志 2018; 1: 92-106
- 3 Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillen JG, Kahi CJ, Kalady MF, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Torlakovic EE, Wise PE, Young J, Church J. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1315-1329; quiz 1314, 1330 [PMID: 22710576 DOI: 10.1038/ajg.2012.161]
- 4 Tamas K, Walenkamp AM, de Vries EG, van Vugt MA, Beets-Tan RG, van Etten B, de Groot DJ, Hospers GA. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 671-679 [PMID: 26145760 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.06.007]
- 5 Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990; 113: 779-788 [PMID: 2240880 DOI: 10.7326/003-4819-113-10-779]
- 6 Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005; 7: 204-213 [PMID: 15859955 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00747.x]
- 7 Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100: 611-616 [PMID: 19209175 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604917]
- 8 Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, Schootman M, Zauber AG, Hollenbeck AR, Sinha R, Allison J. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1353-1362 [PMID: 22952311 DOI: 10.1093/jnci/djs346]
- 9 Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East Afr Med J* 2008; 85: 259-262 [PMID: 18817021]
- 10 Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 418-423 [PMID: 17532785 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04923.x]
- 11 Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, Smith MA. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results—Medicare data. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4401-4409 [PMID: 21969498 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4414]
- 12 Azzoni C, Bottarelli L, Campanini N, Di Cola G, Bader G, Mazzeo A, Salvemini C, Morari S, Di Mauro D, Donadei E, Roncoroni L, Bordi C, Sarli L. Distinct molecular patterns based on proximal and distal sporadic colorectal cancer: arguments for different mechanisms in the tumorigenesis. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 115-126 [PMID: 17021745 DOI: 10.1007/s00384-006-0093-x]
- 13 Hugen N, van de Velde CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol* 2014; 25: 651-657 [PMID: 24504447 DOI: 10.1093/annonc/mdt591]
- 14 Shen H, Yang J, Huang Q, Jiang MJ, Tan YN, Fu JF, Zhu LZ, Fang XF, Yuan Y. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6470-6478 [PMID: 26074686 DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6470]
- 15 Gao XH, Yu GY, Gong HF, Liu LJ, Xu Y, Hao LQ, Liu P, Liu ZH, Bai CG, Zhang W. Differences of protein expression profiles, KRAS and BRAF mutation, and prognosis in right-sided colon, left-sided colon and rectal cancer. *Sci Rep* 2017; 7:

- 7882 [PMID: 28801584 DOI: 10.1038/s41598-017-08413-z]
- 16 Frattini M, Balestra D, Suardi S, Oggioni M, Alberici P, Radice P, Costa A, Daidone MG, Leo E, Pilotti S, Bertario L, Pierotti MA. Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4015-4021 [PMID: 15217933 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0031]
- 17 Leonart ME, García-Foncillas J, Sánchez-Prieto R, Martín P, Moreno A, Salas C, Ramón y Cajal S. Microsatellite instability and p53 mutations in sporadic right and left colon carcinoma: different clinical and molecular implications. *Cancer* 1998; 83: 889-895 [PMID: 9731891]
- 18 Rambau PF, Odida M, Wabinga H. p53 expression in colorectal carcinoma in relation to histopathological features in Ugandan patients. *Afr Health Sci* 2008; 8: 234-238 [PMID: 20589130]
- 19 Palusziewicz P, Berbeć H, Pawłowska-Wakowicz B, Cybulski M, Paszkowska A. p53 protein accumulation in colorectal cancer tissue has prognostic value only in left-sided colon tumours. *Cancer Detect Prev* 2004; 28: 252-259 [PMID: 15350628 DOI: 10.1016/j.cdp.2004.05.001]
- 20 Ghavam-Nasiri MR, Rezaei E, Ghafarzadegan K, Seilanian-Toosi M, Malekifard H. Expression of p53 in colorectal carcinoma: correlation with clinicopathologic features. *Arch Iran Med* 2007; 10: 38-42 [PMID: 17198452 DOI: 07101/ AIM.0010]
- 21 Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, Passalacqua R, Sgroi G, Barni S. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3: 211-219 [PMID: 27787550 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4227]
- 22 Salminen E, Palmu S, Vahlberg T, Roberts PJ, Söderström KO. Increased proliferation activity measured by immunoreactive Ki67 is associated with survival improvement in rectal/recto sigmoid cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3245-3249 [PMID: 15929175]
- 23 Reimers MS, Zeestraten EC, van Alphen TC, Dekker JW, Putter H, Saadatmand S, Liefers GJ, van de Velde CJ, Kuppen PJ. Combined analysis of biomarkers of proliferation and apoptosis in colon cancer: an immunohistochemistry-based study using tissue microarray. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 1043-1052 [PMID: 24950792 DOI: 10.1007/s00384-014-1930-y]
- 24 Palmqvist R, Sellberg P, Oberg A, Tavelin B, Rutegård JN, Stenling R. Low tumour cell proliferation at the invasive margin is associated with a poor prognosis in Dukes' stage B colorectal cancers. *Br J Cancer* 1999; 79: 577-581 [PMID: 10027333 DOI: 10.1038/sj.bjc.6690091]
- 25 Valle Sanchiz J, Menéndez González JJ, Ascorve Domínguez A. [Effects of alpha-ketoglutarate of imidazole on fentanyl-induced bradycardia-bradypnoea syndrome. Experimental study (author's transl)]. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1982; 29: 3-7 [PMID: 6281861 DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202985]
- 26 Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 455-465 [PMID: 20531380 DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.82]
- 27 Grady WM, Pritchard CC. Molecular alterations and biomarkers in colorectal cancer. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 124-139 [PMID: 24178577 DOI: 10.1177/0192623313505155]
- 28 Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487: 330-337 [PMID: 22810696 DOI: 10.1038/nature11252]
- 29 Prahallas A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, Beijersbergen RL, Bardelli A, Bernards R. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012; 483: 100-103 [PMID: 22281684 DOI: 10.1038/nature10868]
- 30 Von Einem JC, Heinemann V, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Decker T, Klein S, Held S, Jung A. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin* 2014; 140: 1607-1614 [PMID: 24816724 DOI: 10.1007/s00432-014-1678-3]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



# 动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的价值

李淑琴, 朱贤勇, 章剑坚

李淑琴, 朱贤勇, 临海市第二人民医院检验科 浙江省临海市 317016

章剑坚, 临海市第二人民医院消化内科 浙江省临海市 317016

李淑琴, 主管技师, 主要研究方向为检验方向。

**作者贡献分布:** 此课题由李淑琴、朱贤勇及章剑坚共同设计; 研究过程由李淑琴与朱贤勇操作完成; 数据分析由李淑琴与朱贤勇完成; 本论文写作由李淑琴完成。

**通讯作者:** 李淑琴, 主管技师, 317016, 浙江省临海市杜桥镇杜北路198号, 临海市第二人民医院检验科. [crystal09108@sina.com](mailto:crystal09108@sina.com)  
电话: 0576-85529021

收稿日期: 2018-05-30

修回日期: 2018-07-11

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-08

## Value of dynamic monitoring of biochemical and coagulant indexes in disease evaluation and prognosis judgment of liver cancer with liver cirrhosis

Shu-Qin Li, Xian-Yong Zhu, Jian-Jian Zhang

Shu-Qin Li, Xian-Yong Zhu, Department of Laboratory Medicine, Linhai Second People Hospital, Linhai 317016, Zhejiang Province, China

Jian-Jian Zhang, Department of Gastroenterology, Linhai Second People Hospital, Linhai 317016, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Shu-Qin Li, Competent Technician, Department of Laboratory Medicine, Linhai Second People Hospital, 198 Dubei Road, Duqiao Town, Linhai 317016, Zhejiang Province, China. [crystal09108@sina.com](mailto:crystal09108@sina.com)

Received: 2018-05-30

Revised: 2018-07-11

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-08

## Abstract

### AIM

To assess the value of dynamic monitoring of biochemical and coagulant indexes in the disease evaluation and prognosis judgment of liver cancer with liver cirrhosis.

### METHODS

Eighty-six liver cancer patients with liver cirrhosis treated at the Linhai Second People Hospital from January 2012 to June 2015 were selected and divided into early ( $n = 18$ ), middle ( $n = 24$ ), and late ( $n = 44$ ) groups according to different clinical stages. Fifty healthy volunteers were selected as a control group. Biochemical indexes, coagulant indexes, and serum Wnt3a in different groups were detected with a Roche 501 automatic biochemical analyzer, an STAGO automatic coagulation analyzer, and by enzyme linked immunosorbent assay, respectively. After discharge, the patients were followed to analyze the relationship of the biochemical, coagulation indexes, and serum Wnt3a concentration with the prognosis.

### RESULTS

The control group had the highest serum protein and fibrinogen, followed by the early group, middle group, and late group. The control group had the lowest enzymes, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and D-dimer, followed by the early group, middle group, and late group. After two years, 22 cases survived and 64 cases died. Serum protein in the death group was significantly lower than that in the survival group, but the enzymes were significantly higher than those in the survival group ( $P < 0.05$ ). In the death group, PT, APTT, TT, D-dimer, and serum Wnt3a were significantly higher than those in the survival group, but FIB in the survival group was significantly lower than that in the survival

group ( $P < 0.05$ ). Single-factor analysis and Logistic regression analysis showed that the risk factors affecting the prognosis of liver cirrhosis patients were Child-Pugh classification, clinical stage, and serum Wnt3a concentration ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

There are different degrees of changes in biochemical/coagulation indexes and serum Wnt3a concentration in patients with different severity of liver cancer with liver cirrhosis, and dynamic detection of these indicators can help effectively evaluate the disease and predict the prognosis.

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

**Key Words:** Biochemical indexes; Coagulant indexes; Liver cancer with liver cirrhosis; Evaluation; Prognosis

Li SQ, Zhu XY, Zhang JJ. Value of dynamic monitoring of biochemical and coagulant indexes in disease evaluation and prognosis judgment of liver cancer with liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(22): 1364-1370 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1364.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1364>

### 摘要

#### 目的

探讨动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的价值。

#### 方法

选取2012-01/2015-06在临海市第二人民医院诊治的86例肝硬化肝癌患者作为研究对象, 根据临床分期不同分为早期组、中期组及晚期组, 分别为18例、24例和44例; 同时选取同期50例健康体检者作为对照组。采用罗氏501全自动生化分析仪、STAGO全自动凝血分析仪和酶联免疫吸附法分别检测治疗前不同组别生化指标、凝血指标及血清Wnt3a表达水平; 出院后进行随访了解其预后, 并分析不同组别生化、凝血指标及Wnt3a与预后的关系。

#### 结果

在血清蛋白和纤维蛋白原的比较上有对照组>早期组>中期组>晚期组; 在酶类、凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间和D-二聚体的比较上有对照组<早期组<中期组<晚期组。经2年随访后, 22例生存, 64例死亡; 其中死亡组在血清蛋白的比较上低于生存组; 但在酶类的比较上高于生存组, 且差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 死亡组在凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间及D-二聚体及Wnt3a蛋白浓度的比较上高于生存组, 但在纤维蛋白原的比较上低于生存组, 且差异均具有统计学意义

( $P < 0.05$ )。经单因素及Cox回归分析可知, 影响肝硬化肝癌患者预后的危险因素是Child分级、临床分期及Wnt3a蛋白浓度( $P < 0.05$ )。

### 结论

不同临床肝硬化肝癌患者的部分生化指标、凝血指标及Wnt3a蛋白浓度存在不同程度异常, 动态监测此类指标可帮助患者有效完成病情评估和预后判断。

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

**关键词:** 生化指标; 凝血指标; 肝癌肝硬化; 病情评估; 预后

**核心提要:** 目前临床仍缺少评估肝硬化肝癌病情和预后的有效指标, 本研究通过动态监测不同临床分期肝硬化肝癌患者生化及凝血指标为其病情评估提供理论依据, 同时探讨Wnt3a与其预后的关系, 为寻找肝硬化肝癌患者有效靶点和预后指标作出一定贡献。

李淑琴, 朱贤勇, 章剑坚. 动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的价值. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1364-1370 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1364.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1364>

### 0 引言

肝癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 以原发性肝癌多见, 认为其发生是多因素、多步骤的结果, 但具体尚不十分清楚; 其中多因素主要包括病毒性肝炎、黄曲霉素、饮水污染、酒精、肝硬化、性激素、亚硝胺类物质、微量元素等<sup>[1,2]</sup>。在我国, 乙肝病毒感染所致的肝癌较为常见, 肝硬化是其必经过程; 除此之外, 其它因素亦可导致肝硬化, 肝癌是其重要并发症, 病死率高, 引起国内外学者的极大关注<sup>[3,4]</sup>。近年, 有研究显示某些血液指标与肝硬化肝癌患者的早晚及轻重等相关, 对其预后有一定的指示作用<sup>[5]</sup>。从基因组学上分析, 肝癌是一多基因、多步骤协同的复杂过程, 包括原癌基因的激活、抑癌基因失活及(或)胚胎期某些癌基因重新复活等信号通路改变等, 其中Wnt信号通路占有重要地位, Wnt3a则是该通路的关键蛋白, 但关于Wnt3a与肝癌的相关报道目前较少<sup>[6]</sup>。为更好地给予肝硬化肝癌患者准确病情评估, 改善其疗效和预后, 本文选取2012-01/2015-06在临海市第二人民医院诊治的86例肝硬化肝癌患者作为研究对象, 选取部分生化指标(总蛋白/白蛋白/球蛋白; 乳酸脱氢酶/谷草转氨酶/谷丙转氨酶/肌酸激酶)、凝血指标(凝血酶原时间/活化部分凝血酶时间/凝血酶时间/纤维蛋白原/D-二聚体)及Wnt3a蛋白浓度作为其检测指标, 探讨以上指标在肝

表 1 不同组别生化指标的比较 (mean ± SD)

分组	n	TP (g/L)	ALB (g/L)	GLB (g/L)	LDH (U/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	CK (U/L)
对照组	50	75.23 ± 8.12	44.23 ± 5.02	25.45 ± 3.12	163.28 ± 28.12	21.23 ± 2.12	31.11 ± 4.04	152.22 ± 17.69
早期组	18	51.23 ± 4.25	28.45 ± 2.55	17.04 ± 2.04	311.64 ± 29.07	87.67 ± 14.08	84.43 ± 11.07	218.39 ± 27.34
中期组	24	31.20 ± 2.46	20.14 ± 1.87	12.46 ± 1.34	387.09 ± 26.09	110.74 ± 15.26	150.76 ± 17.98	287.34 ± 28.22
晚期组	44	20.04 ± 2.11 <sup>a</sup>	13.75 ± 1.66 <sup>a</sup>	8.03 ± 1.12 <sup>a</sup>	458.87 ± 33.48 <sup>a</sup>	188.59 ± 20.64 <sup>a</sup>	206.87 ± 22.16 <sup>a</sup>	331.03 ± 33.56 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, 与对照组比较. TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; GLB: 球蛋白; LDH: 乳酸脱氢酶; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; CK: 肌酸激酶.

表 2 不同组别凝血指标的比较 (mean ± SD)

分组	n	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	Fib (g/L)	D-D (mg/L)
对照组	50	10.45 ± 1.04	30.12 ± 1.45	16.44 ± 0.76	3.45 ± 0.78	0.17 ± 0.02
早期组	18	16.98 ± 1.78	39.23 ± 1.88	25.23 ± 1.53	2.46 ± 0.65	1.45 ± 0.22
中期组	24	22.09 ± 1.99	44.33 ± 2.86	35.23 ± 2.58	2.02 ± 0.36	2.21 ± 0.20
晚期组	44	28.87 ± 2.34 <sup>a</sup>	63.34 ± 3.02 <sup>a</sup>	53.29 ± 4.86 <sup>a</sup>	0.86 ± 0.14 <sup>a</sup>	3.17 ± 0.33 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, 与对照组比较. PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血酶时间; TT: 凝血酶时间; Fib: 纤维蛋白原; D-D: D-二聚体.

表 3 不同组别血清Wnt3a蛋白浓度比较 (mean ± SD)

分组	n	Wnt3a蛋白浓度 (ng/L)
对照组	50	245.89 ± 28.34
早期组	18	508.08 ± 32.27
中期组	24	705.85 ± 53.35
晚期组	44	999.23 ± 78.87

经方差分析得知, P<0.05.

硬化肝癌病情评估及预后上的价值.

## 1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: 纳入标准: (1)临床症状、实验室检查及影像学检查等均符合原发性肝癌的诊断<sup>[5]</sup>; (2)依从性良好; (3)患者及家属均签署知情同意书; 排除标准: (1)转移性肝癌者; (2)其它疾病所致生化指标及凝血指标异常者; (3)症状严重影响研究结果者; (4)精神病史或精神病家族史.

在遵循以上入选标准的基础上, 选取2012-01/2015-06在临海市第二人民医院诊治的86例肝硬化肝癌患者作为研究对象, 根据临床分期(参考2011版中国原发性肝癌诊疗规范<sup>[7]</sup>)不同, 分为早期组(I期)、中期组(II-III期)及晚期组(IV期), 分别为18例、24例和44例. 早期组: 男13例, 女5例; 年龄30-70岁, 平均年龄48.12岁±9.37岁; 病因分类, 病毒性肝炎12例, 酒精性肝炎4例; 其它2例. 中期组: 男15例, 女9例; 年龄28-70岁, 平均年龄48.05岁±9.11

岁; 病因分类, 病毒性肝炎15例, 酒精性肝炎6例; 其它3例. 晚期组: 男30例, 女14例; 年龄31-72岁, 平均年龄48.87岁±9.76岁; 病因分类, 病毒性肝炎24例, 酒精性肝炎13例; 其它7例. 三组在性别、年龄及病因分类等临床资料上差异无统计学意义(P>0.05). 另选取同期50例健康体检者作为对照组.

### 1.2 方法

1.2.1 标本采集: 抽取不同组别入院且未采取任何治疗前空腹静脉血6 mL分别置于2支不同抗凝剂真空静脉采血管(生化管-惰性分离胶促凝; 凝血管-枸橼酸钠抗凝)中. 采血完成后, 静置10 min, 立即离心(4000 r/min离心10 min); 后完成样本检测. 此外还须抽取50例健康体检者空腹静脉血完成相同检测, 采集方式、运输方式等均与研究对象相同.

1.2.2 检测方法: 生化指标检测, 仪器: 罗氏C501全自动生化仪, 试剂: 罗氏原装试剂. 检测项目主要包括总蛋白、白蛋白、球蛋白、乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶和肌酸激酶. 凝血指标检测, 仪器: STAGO全自动凝血分析仪, 试剂: STAGO配套试剂. 检测项目主要包括凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原和D-二聚体. 以上所有检测项目质控及标本检测均严格参考仪器及试剂说明书, 由本科室专业人员严格把控.

采用酶联免疫吸附法检测血清中Wnt3a蛋白含量, 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司, 具体操作步骤则参考试剂盒说明书进行, 后在450 nm波长测量各

表 4 生存组与死亡组生化指标的比较 (mean ± SD)

分组	n	TP (g/L)	ALB (g/L)	GLB (g/L)	LDH (U/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	CK (U/L)
生存组	22	55.38 ± 7.36	32.86 ± 4.11	18.42 ± 2.87	283.07 ± 23.76	21.23 ± 2.12	31.11 ± 4.04	252.32 ± 18.68
死亡组	64	24.23 ± 2.07 <sup>a</sup>	17.63 ± 1.95 <sup>a</sup>	10.65 ± 2.08 <sup>a</sup>	398.04 ± 30.34 <sup>a</sup>	152.13 ± 18.04 <sup>a</sup>	186.34 ± 20.12 <sup>a</sup>	301.47 ± 31.44 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, 与生存组相比较. TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; GLB: 球蛋白; LDH: 乳酸脱氢酶; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; CK: 肌酸激酶.

表 5 生存组与死亡组凝血指标的比较 (mean ± SD)

分组	n	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	Fib (g/L)	D-D (mg/L)
生存组	22	16.75 ± 1.88	38.12 ± 4.87	25.44 ± 1.89	3.02 ± 0.58	0.65 ± 0.21
死亡组	64	25.07 ± 2.04 <sup>a</sup>	57.22 ± 3.46 <sup>a</sup>	48.29 ± 3.72 <sup>a</sup>	1.26 ± 0.22 <sup>a</sup>	3.01 ± 0.21 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, 与生存组比较. PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血酶时间; TT: 凝血酶时间; Fib: 纤维蛋白原; D-D: D-二聚体.

表 6 生存组与死亡组血清Wnt3a蛋白浓度的比较 (mean ± SD)

分组	n	Wnt3a蛋白浓度 (ng/L)
生存组	22	698.48 ± 66.33
死亡组	64	1234.75 ± 89.34

孔的吸光度(A)值, 并绘制标准曲线, 根据标准曲线计算血清中Wnt3a蛋白的浓度.

出院后进行随访, 共2年, 了解所有研究对象的生存情况.

**统计学处理** 本研究所有数据均采用SPSS19.00统计学软件进行分析, 计量资料用mean±SD描述, 用t检验或方差分析进行分析; 计数资料用百分率(%)表示, 用χ<sup>2</sup>检验进行分析; 首先将影响预后的可能因素进行单因素分析(χ<sup>2</sup>检验), 后将P<0.1者纳入Cox回归分析, 探寻危险因素; 以P<0.05表示差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 不同组别生化指标的比较** 四组在总蛋白、白蛋白、球蛋白、乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶和肌酸激酶生化指标上差异具有统计学意义(P<0.05), 且在血清蛋白的比较上有对照组>早期组>中期组>晚期组, 在酶类的比较上有对照组<早期组<中期组<晚期组(表1).

**2.2 不同组别凝血指标的比较** 四组在凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原和D-二聚体凝血指标上差异具有统计学意义(P<0.05), 且在凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间及D-二聚体的比较上有对照组<早期组<中期组<晚期组; 在纤维蛋白原上有对照组>早期组>中期组>晚期组(表2).

**2.3 不同组别血清Wnt3a蛋白浓度比较** 血清Wnt3a蛋白浓度从对照组到早、中晚三组依次增加, 且四组差异均具有统计学意义(P<0.05)(表3).

**2.4 生存组与死亡组生化指标的比较** 经2年随访后, 22例生存, 称为生存组; 64例死亡, 称为死亡组. 死亡组在总蛋白、白蛋白及球蛋白上低于生存组; 但在乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶和肌酸激酶上高于生存组, 且差异均具有统计学意义(P<0.05)(表4).

**2.5 生存组与死亡组凝血指标的比较** 死亡组在凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间及D-二聚体上高于生存组, 但在纤维蛋白原上低于生存组(表5).

**2.6 生存组与死亡组血清Wnt3a蛋白浓度的比较** 死亡组血清Wnt3a蛋白浓度远远高于生存组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表6).

**2.7 影响肝硬化肝癌预后的单因素分析** 经单因素分析得知, 两组在年龄、性别、Child分级及临床分期上差异明显, 具有统计学意义(表7).

**2.8 影响肝硬化肝癌患者预后的COX回归分析** 联合本文结果, 将表6中P<0.1的“年龄、性别、病因分类、Child分级及临床分期”和Wnt3a蛋白浓度纳入Logistic回归分析, 经分析可知, 影响肝硬化肝癌患者预后的危险因素是Child分级、临床分期及Wnt3a蛋白浓度(P<0.05)(表8).

## 3 讨论

肝脏是血清蛋白、多种凝血因子、抗凝和纤溶物质合成的场所, 也是部分抗凝和纤溶物质灭活的场所, 在保持机体血清蛋白、凝血、抗凝及纤溶动态平衡上具有重要作用; 此外, 肝细胞中还富含各种酶类, 包括乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶及肌酸激酶等, 因此一

表 7 影响肝硬化肝癌预后的单因素分析

分组因素	n	生存组 (n = 22)	死亡组 (n = 64)	$\chi^2$	P
年龄				3.909	0.048
<35岁	43	15	28		
≥35岁	43	7	36		
性别				4.096	0.043
男	58	11	47		
女	28	11	17		
病因分类				3.113	0.078
病毒性肝炎	37	13	24		
酒精性肝炎	14	3	11		
其它	35	6	29		
Child分级				7.356	0.007
A级	27	12	15		
B级	27	7	20		
C级	32	3	29		
临床分期				10.743	0.001
早期	18	10	8		
中期	24	8	16		
晚期	44	4	40		
治疗方案是否联合靶向治疗				0.123	0.726
是	60	16	44		
否	26	6	20		

表 8 影响肝硬化肝癌患者预后的COX回归分析

相关因素	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.724	0.208	1.523	0.328	0.462	0.334–0.646
性别	0.684	0.327	2.087	0.486	0.355	0.106–0.758
病因分类	0.663	0.276	3.287	0.349	0.432	0.208–0.986
Child分级	0.721	0.204	10.076	0.001	1.128	0.705–1.993
临床分期	0.931	0.446	4.389	0.036	2.538	1.069–3.066
Wnt3a蛋白浓度	0.879	0.275	8.994	0.006	1.498	1.012–3.447

一旦肝脏发生损伤, 血清蛋白合成减少、酶类从受损肝细胞中释放入血、凝血功能也出现异常<sup>[8,9]</sup>。有研究表明, 肝脏损伤程度或类型不同, 其在生化指标及凝血指标上存在一定差异, 且具有比较意义<sup>[10,11]</sup>。孙金旗<sup>[12]</sup>通过对62例不同肝病和60例正常体检者的对比发现, 随急性肝炎、慢性肝炎、肝炎肝硬化到肝炎肝硬化肝癌的层层递进, 生化指标和凝血指标的异常程度也随之变化, 认为部分生化指标和凝血指标形象地展示了疾病的进展, 在疾病病情评估及预后判断上具有重要的意义。Wnt3a位于17号染色体上, 具体为17q21, 在细胞增殖和分化过程中发挥重要作用<sup>[13]</sup>。结果显示, 正常人群中Wnt3a多处于失活或低表达状态, 若被重新激活则多与恶性肿瘤相关, 然而关于肝硬化肝癌的进展与Wnt3a信号分子表达及改变的临床报道暂未发现<sup>[14,15]</sup>。

在本研究中, 亦存在此类分析, 但本研究主要聚焦于部分生化指标和凝血指标在不同临床肝硬化肝癌患者的差异及价值。本研究在血清蛋白的比较上有对照组>早期组>中期组>晚期组, 在酶类的比较上有对照组<早期组<中期组<晚期组, 且差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 在凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间及D-二聚体的比较上有对照组<早期组<中期组<晚期组; 在纤维蛋白原的比较上有对照组>早期组>中期组>晚期组。这是因为在疾病进展的过程中, 肝细胞坏死程度大于再生程度, 肝细胞来源蛋白及凝血因子等生成大大减少, 机体血清蛋白及凝血功能出现异常; 另一方面, 在疾病进展过程中存在病原体或过程中产生的自身免疫复合物导致血管内皮细胞受损, 容易形成微血管内血栓, 从而导致纤溶亢进, D-二聚体骤升。

这与谢翠华<sup>[16]</sup>和张玉敏等<sup>[17]</sup>学者部分研究结果基本一致, 认为部分生化指标和凝血指标可粗略区分肝硬化肝癌患者的不同临床分期, 为患者诊疗提供更多理论依据。此外, 还须特别注意内外凝血系统, 临床分期越晚, 越易发生出血, 且程度越重, 易导致不可挽回的后果, 提示临床工作者在得知患者内外凝血系统严重异常时可预测其已处于临床晚期, 或通过临床表现或其它辅助检查得知患者已处于临床晚期时须谨慎关注患者凝血系统情况。经随访分为死亡组和生存组, 发现死亡组在总蛋白、白蛋白及球蛋白的比较上低于生存组; 但在乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶和肌酸激酶的比较上高于生存组, 且差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ); 死亡组在凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间及D-二聚体的比较上高于生存组, 但在纤维蛋白原的比较上低于生存组, 与李正康等<sup>[18]</sup>学者部分研究结果基本一致。提示部分生化指标和凝血指标还可帮助临床医生完成粗略预后判断, 以便患者选择自己的肿瘤生活。此外, 在本研究中还有晚期组、中期组及早期组Wnt3a蛋白的依次降低, 且远超出正常对照组; 肝癌中死亡组Wnt3a蛋白浓度明显高于生存组。这说明多标志物联合检测可大大增加病情评估及预后判断的可信度, 可增大样本量完善本研究的结论。最后, 本文经单因素分析及COX回归分析发现影响肝硬化肝癌患者预后的危险因素是Child分级、临床分期和Wnt3a蛋白浓度( $P<0.05$ )。这与陈一博等<sup>[19]</sup>学者的研究结果基本一致, 帮助临床医生更好地认识肝癌。

总之, 不同临床肝硬化肝癌患者的部分生化指标、凝血指标和Wnt3a蛋白浓度存在不同程度地异常, 动态监测此类指标可帮助患者有效完成病情评估和预后判断。

## 文章亮点

### 实验背景

临幊上, 肝癌多由肝硬化发展而来, 但关于肝硬化肝癌病情评估和预后的指标较少, 本研究通过比较分析不同临床分期肝硬化肝癌患者生化及凝血指标之间的差异, 为其病情评估提供理论依据; 通过分析Wnt3a蛋白与肝硬化肝癌预后之间的关系, 为预后监测提供有效指标。

### 实验动机

本研究通过动态监测不同临床分期肝硬化肝癌患者生化、凝血指标及分析Wnt3a蛋白与预后之间关系, 探讨动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的。

### 实验目标

本研究的主要目标是探讨动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的价值, 结果显示不同临床分期肝硬化肝癌患者部分生化指标、凝血指标和Wnt3a蛋白浓度存在差异, 动态监测此类指标可帮助患者完成病情评估和预后判断。

### 实验方法

本研究为了达到目标分别采用罗氏C501全自动生化仪、STAGO全自动凝血分析仪和酶联免疫吸附法检测生化指标、凝血指标及Wnt3a蛋白, 以上技术均较为成熟, 结果稳定, 可信度高; 同时通过卡方检验及COX回归模型完成预后影响因素的分析, 具有一定临床意义。

### 实验结果

本研究达到了实验目标, 结果显示部分生化、凝血指标及Wnt3a在不同临床分期肝硬化肝癌患者中存在差异, 且经单因素和多因素分析得知Child分级、临床分期及Wnt3a蛋白浓度是影响肝硬化肝癌患者预后的独立危险因素, 为肝硬化肝癌患者的诊疗及预后评估提供有效指标。

### 实验结论

不同临床分期肝硬化肝癌患者在部分生化指标、凝血指标和Wnt3a蛋白浓度存在差异, 动态监测此类指标可帮助临床工作者完成肝硬化肝癌病情的评估; 此外, 还发现Child分级、临床分期及Wnt3a蛋白浓度是影响肝硬化肝癌患者预后的独立危险因素, 对Child分级差、临床分期晚及Wnt3a蛋白浓度高患者须予以高度重视, 争取给予个性化治疗。

### 展望前景

本研究的经验教训是: 须扩大研究对象, 使结论更有推广价值; 未来研究方向是动态监测差异性生化、凝血指标及Wnt3a蛋白可作为肝硬化肝癌患者临床分期评估及预后预测的重要指标, 为其诊疗做出一定贡献; 最佳方法是对于以上指标均可做到床旁检测, 减少因采取及运送造成的结果差异。

## 4 参考文献

- 吕桂帅, 陈磊, 王红阳. 我国肝癌研究的现状与前景. 生命科学 2015; 27: 237-248 [DOI: 10.13376/j.cbls/2015034]
- Pogribny IP, Rusyn I. Role of epigenetic aberrations in the development and progression of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 342: 223-230 [PMID: 22306342 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.01.038]
- 李想. 乙肝肝硬化并发原发性肝癌的危险因素分析. 临床医学

- 2015; 35: 48-50
- 4 Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5-S16 [PMID: 15508102 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.011]
- 5 汪晋, 马金良. 肝癌预后相关影响因素. 中国普通外科杂志2015; 24: 270-274 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.022]
- 6 Trowbridge JJ, Guezguez B, Moon RT, Bhatia M. Wnt3a activates dormant c-Kit(-) bone marrow-derived cells with short-term multilineage hematopoietic reconstitution capacity. *Stem Cells* 2010; 28: 1379-1389 [PMID: 20521329 DOI: 10.1002/stem.457]
- 7 高杰, 朱继业. 卫生部《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》解读. 中华普通外科杂志 2012; 27: 693-695 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2012.08.034]
- 8 郭永章. 原发性肝癌的诊断与治疗研究进展. 昆明医科大学学报 2011; 32: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2011.07.001]
- 9 王国有, 梁小利, 拓红晓, 高红, 耿娜. 凝血功能及血小板相关参数检测对肝病诊治的临床价值. 中国医学工程 2016; 2: 40-42 [DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2016.06.016]
- 10 张玲莉, 彭燕. 急急性肝损伤模型建立与血清生化指标相关性研究. 中国药师 2015; 18: 1460-1463 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2015.09.009]
- 11 潘洁, 刘薇薇, 黄建伟, 舒建昌. 白毒伞中毒致肝损伤的酶学与凝血指标变化规律及其对预后的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 566-569 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.05.021]
- 12 孙金旗. 乙型肝炎患者HBVDNA含量与肝功能、血脂及凝血功能间关系的研究. 河南: 郑州大学, 2015
- 13 Kaur N, Chettiar S, Rathod S, Rath P, Muzumdar D, Shaikh ML, Shiras A. Wnt3a mediated activation of Wnt/β-catenin signaling promotes tumor progression in glioblastoma. *Mol Cell Neurosci* 2013; 54: 44-57 [PMID: 23337036 DOI: 10.1016/j.mcn.2013.01.001]
- 14 Furuya K, Sasaki A, Tsunoda Y, Tsuji M, Ueda Y, Oyamada H, Tsuchiya H, Oguchi K. Eribulin upregulates miR-195 expression and downregulates Wnt3a expression in non-basal-like type of triple-negative breast cancer cell MDA-MB-231. *Hum Cell* 2016; 29: 76-82 [PMID: 26573286 DOI: 10.1007/s13577-015-0126-2]
- 15 Pan LH, Yao M, Cai Y, Gu JJ, Yang XL, Wang L, Yao DF. Oncogenic Wnt3a expression as an estimable prognostic marker for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3829-3836 [PMID: 27076768 DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3829]
- 16 谢翠华. 肝病患者肝功能联合凝血四项检测临床意义观察. 齐齐哈尔医学院学报 2015; 68: 4879-4880
- 17 张玉敏, 李玉柱, 寇永妹, 韩龙才. AFP-L3、凝血四项联合检测在原发性肝癌的临床应用. 热带医学杂志 2015; 15: 218-220
- 18 李正康, 张鑫强, 刘素玲, 侯铁英. 凝血四项指标和肿瘤标志物在乙型肝炎病毒感染相关肝硬化和原发性肝癌中的诊断价值. 中国实验诊断学 2016; 20: 2061-2065 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2016.12.026]
- 19 陈一博, 张俊晶, 孟兴凯. 原发性肝癌预后影响因素的研究进展. 肝胆胰外科杂志 2015; 27: 164-166 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2015.02.023]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

# 培菲康联合兰索拉唑对消化道溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响

赵紫烟

赵紫烟, 天津市第五中心医院急救中心 天津市 300450

赵紫烟, 主治医师, 主要从事消化内科疾病及急救方面研究.

作者贡献分布: 此课题的设计、研究过程、数据分析及论文写作等均由赵紫烟独立完成.

通讯作者: 赵紫烟, 主治医师, 300450, 天津市滨海新区塘沽浙江路41号, 天津市第五中心医院急救中心. 1848757985@qq.com  
电话: 022-65665000

收稿日期: 2018-06-22  
修回日期: 2018-07-15  
接受日期: 2018-07-22  
在线出版日期: 2018-08-08

## Effect of live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder plus lansoprazole on clinical symptoms and mental health in patients with peptic ulcer

Zi-Yan Zhao

Zi-Yan Zhao, Emergency Medicine Center, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Correspondence to: Zi-Yan Zhao, Attending Physician, Emergency Medicine Center, Tianjin Fifth Central Hospital, 41 Zhejiang Road, Tanghai New Area, Tianjin 300450, China. 1848757985@qq.com

Received: 2018-06-22

Revised: 2018-07-15

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-08

## Abstract

### AIM

To explore the effect of live combined bifidobacterium,

lactobacillus, and enterococcus powder plus lansoprazole on the clinical symptoms and mental health in patients with peptic ulcer.

### METHODS

One hundred and eighteen patients with peptic ulcer were admitted to the Department of Gastroenterology, Tianjin Fifth Central Hospital from June 2017 to May 2018. The patients were randomly divided into an observation group and a control group. Both groups were treated with lansoprazole, and the observation group was additionally given live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder. The clinical symptoms, the Symptom Checklist 90 (SCL-90) score, and the quality of life were compared between the two groups of patients before and after treatment.

### RESULTS

The total score of SCL-90 and the scores of somatization, depression, anxiety, and hostility in patients with peptic ulcer were all higher than those of healthy ones ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of abdominal pain, abdominal distention, sour regurgitation, and belching in the two groups were lower than those before treatment, and abdominal pain score was significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The scores of SCL-90 and somatization, depression, anxiety and hostility in both groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), but the difference between the control group and the observation group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the quality of life scores in the two groups were significantly higher than those before treatment, and the quality of life scores in the observation group were significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder plus lansoprazole can improve the clinical symptoms, mental health, and quality of life in patients with peptic ulcer.

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

**Key Words:** Live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder; Gastrointestinal ulcer; Clinical symptoms; Mental health status; Quality of life

Zhao ZY. Effect of live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder plus lansoprazole on clinical symptoms and mental health in patients with peptic ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(22): 1371-1376 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1371.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1371>

## 摘要

### 目的

探讨培菲康联合兰索拉唑对消化道溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响。

### 方法

选取2017-06/2018-05期间在天津市第五中心医院消化内科收治的118例消化性溃疡患者作为研究对象，将消化性溃疡患者随机分为观察组和对照组，比较两组患者治疗前后临床症状、症状自评量表(Symptom Checklist 90, SCL-90)及生活质量的得分变化。

### 结果

消化道溃疡患者SCL-90总均分及其躯体化、抑郁、焦虑、敌对因子分均高于健康者，差异有统计学意义( $P<0.05$ )；两组患者治疗后腹痛、腹胀、反酸及嗳气评分均低于治疗前，且观察组患者治疗后腹痛评分低于对照组，差异具有统计学意义( $P<0.05$ )；观察组治疗后SCL-90及其躯体化、抑郁、焦虑、敌对因子分均低于治疗前，差异有统计学意义( $P<0.05$ )；而对照组治疗后SCL-90及其躯体化、抑郁、焦虑因子分均低于治疗前，且与观察组比较，差异均有统计学意义( $P<0.05$ )；两组患者治疗后生活质量及其各因子分均高于治疗前，且观察组患者治疗后生活质量及其各因子分均高于对照组，差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

培菲康联合兰索拉唑可改善消化道溃疡患者临床症状及心理健康状况，提高其生活质量。

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

**关键词:** 培菲康；消化道溃疡；临床症状；心理健康状况；生活质量

**核心提要:** 消化性溃疡患者多伴有抑郁、焦虑状态，在临幊上，对于常规治疗无效并合并焦虑抑郁的患者，可联合培菲康治疗，通过对肠道菌群的调节，改善其心理健康状况，提高其生活质量，为临幊合并抑郁焦虑情绪患者提供了新的治疗靶点。

赵紫烟. 培菲康联合兰索拉唑对消化道溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1371-1376 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1371.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1371>

## 0 引言

消化性溃疡是消化系统常见病之一，是指由发生在胃和十二指肠的慢性溃疡，即胃溃疡和十二指肠，因溃疡形成与胃酸/胃蛋白酶的消化作用有关而得名。患者常出现腹痛、腹胀、反酸、嗳气、恶心呕吐等临床症状，而且大多数患者常因病情反复发作，迁延难愈，病程长，往往常会合并抑郁、焦虑及躯体化障碍等心理问题，给患者生活和工作带来很多不便，导致患者的生活质量降低<sup>[1,2]</sup>。肠道和脑之间存在双向调节作用，称为“脑肠轴”，是肠道菌群与中枢神经系统通过神经、内分泌和免疫联系的通路<sup>[3]</sup>。大量研究发现，肠道微生物在人体肠道间的互动，使得微生物也参与了脑肠轴的功能反应<sup>[4]</sup>。因此，调节肠道菌群可能是改善抑郁焦虑状态的新方法，但是目前国内关于培菲康对消化性溃疡患者临床症状以及心理健康状况的研究尚不多见，故本文旨在探讨应用双歧杆菌三联活菌(商品名培菲康)联合兰索拉唑对消化道溃疡患者临床症状以及心理健康状况的影响，为调节脑肠轴功能及改善消化道溃疡患者心理健康状况提供参考价值。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2018-05期间在天津市第五中心医院消化内科收治的118例消化性溃疡患者作为研究对象，纳入标准：(1)年龄大于18岁；(2)符合《内科疾病诊断标准》<sup>[5]</sup>；(3)经胃镜证实。排除标准：(1)短期内可导致或合并严重脏器功能不全的患者；(2)近1 mo来服用抗精神病药物；(3)处于妊娠期或哺乳期妇女；(4)中途退出或不能完成调查者。健康者为同期在本院健康体检的120例正常人，与消化道溃疡患者性别、年龄相匹配。该研究经过天津市第五中心医院伦理委员会审核批准(TJWXZLL2018033)，所有研究对象对本研究知情同意并自愿参加。

1.2 方法 按照住院号将消化性溃疡患者分为观察组和

表 1 消化道溃疡患者与健康者SCL-90及其各因子分比较 (mean ± SD)

因子	消化道溃疡患者 (n = 106)	健康者 (n = 120)	t	P
SCL-90	1.95 ± 0.45	1.47 ± 0.32	9.131	<0.001
躯体化	1.63 ± 0.38	1.27 ± 0.19	9.164	<0.001
强迫	1.39 ± 0.43	1.46 ± 0.52	1.094	0.275
人际关系	1.65 ± 0.67	1.68 ± 0.43	0.405	0.686
抑郁	1.85 ± 0.23	1.54 ± 0.38	7.300	<0.001
焦虑	1.81 ± 0.61	1.34 ± 0.76	6.071	<0.001
敌对	1.83 ± 0.58	1.48 ± 0.25	6.010	<0.001
恐怖	1.23 ± 0.35	1.21 ± 0.53	0.330	0.742
偏执	1.63 ± 0.49	1.62 ± 0.56	0.142	0.887
精神病性	1.43 ± 0.85	1.35 ± 0.68	0.785	0.433

表 2 两组患者治疗前后临床症状评分比较 (mean ± SD)

分组	腹痛		腹胀		反酸		嗳气	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n = 49)	2.28 ± 0.42	1.28 ± 0.50 <sup>a</sup>	2.66 ± 0.54	1.14 ± 0.23 <sup>a</sup>	2.76 ± 0.23	1.91 ± 0.25 <sup>a</sup>	2.57 ± 0.47	1.16 ± 0.24 <sup>a</sup>
对照组(n = 57)	2.18 ± 0.57	1.46 ± 0.67 <sup>a</sup>	2.73 ± 0.63	1.23 ± 0.46 <sup>a</sup>	2.68 ± 0.41	1.84 ± 0.38 <sup>a</sup>	2.69 ± 0.53	1.23 ± 0.48 <sup>a</sup>
t	1.014	2.088	0.609	1.242	1.211	1.101	1.224	0.926
P	0.313	0.039	0.544	0.217	0.229	0.274	0.224	0.357

<sup>a</sup>P<0.05, 与同组治疗前比较.

对照组, 其中观察组: 双歧杆菌三联活菌胶囊(商品名: 培菲康, 上海信谊药厂有限公司生产)口服, 2粒/次, 3次/d, 兰索拉唑(天津武田医药有限公司生产)口服, 1片/次, 1次/d; 对照组: 兰索拉唑1片/次, 1次/d. 两组均根据病情给予对症处理, 基本一致, 分别在治疗前、治疗后4周后评价临床疗效, 随访时间为1 mo.

### 1.3 观察指标

1.3.1 临床症状评分: 分别在治疗前及治疗后4 wk对两组患者的腹痛、腹胀、反酸、嗳气等临床症状进行评价. 根据症状的严重程度进行评分, 轻微(症状发作时间大于5 d, 且不影响日常活动)记为1分, 明显(症状较为明显, 每3-5 d发作一次, 部分影响日常活动)为2分, 严重(每天发作一次, 严重影响日常活动)为3分.

1.3.2 症状自评量表 (Symptom Checklist 90, SCL-90)<sup>[6]</sup>. 该量表共包括9个因子, 主要反映被试的思维、情感、行为、人际、生活习惯等某方面情况. 共有90个条目, 每个条目采用“0-4分”五级评分, 总分为每个条目得分相加, 总均分 = 总分/90, 因子分 = 组成某因子的各项目总分/组成该因子的项目数.

1.3.3 生存质量评定量表<sup>[7]</sup>: 分别于治疗前及治疗后4周对两组患者进行评价, 该量表由社会领域、心理领域、生理领域、环境领域四个维度构成. 共有26个条

目, 每个条目采用5级评分制. 总分越高, 患者的生存质量越好.

**统计学处理** 采用统计学软件SPSS17.0进行数据分析, 数据类型为计量资料者, 采用mean±SD表示, 两组间治疗前和治疗后SCL-90及临床症状评分比较均采用独立样本t检验, 两组内治疗前后SCL-90、临床症状评分及生活质量得分比较均采用配对样本t检验. 计数资料者, 采用例数(n)和百分比例(%)表示, 两组间比较采用χ<sup>2</sup>检验. 以α = 0.05为检验水准.

## 2 结果

2.1 消化道溃疡患者的基本情况 消化道溃疡患者共118例, 106例患者完成随访研究, 随访为89.8%. 观察组: 49例, 男28例(57.1%), 女21例(42.9%), 年龄22~73岁, 平均47.36岁±7.56岁, 病程6 mo-12年, 平均5.4年±2.8年; 胃溃疡12例(24.5%), 十二指肠溃疡30例(61.2%), 复合型溃疡7例(14.3%). 对照组: 57例, 男30例(52.6%), 女27例(47.4%), 年龄20-74岁, 48.32岁±8.23岁, 病程6 mo-14年, 平均6.1年±1.8年, 胃溃疡15例(26.3%), 十二指肠溃疡34例(59.6%), 复合型溃疡8例(14.1%). 两组患者性别、年龄、病程及疾病类型的比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

表 3 都两组患者治疗前后SCL-90及其各因子分比较 (mean ± SD)

因子	观察组 (n = 49)		t	P	对照组 (n = 57)		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
SCL-90	1.89 ± 0.35	1.53 ± 0.36 <sup>a</sup>	5.019		2.01 ± 0.55	1.81 ± 0.43	2.163	0.033
躯体化	1.57 ± 0.34	1.31 ± 0.21 <sup>a</sup>	4.554	<0.001	1.69 ± 0.42	1.51 ± 0.35	2.486	0.014
强迫	1.32 ± 0.38	1.38 ± 0.34	0.824	0.412	1.46 ± 0.48	1.41 ± 0.70	0.445	0.657
人际关系	1.61 ± 0.59	1.65 ± 0.47	0.371	0.771	1.69 ± 0.75	1.62 ± 0.66	0.529	0.598
抑郁	1.79 ± 0.19	1.53 ± 0.24 <sup>a</sup>	5.946	<0.001	1.91 ± 0.27	1.69 ± 0.41	3.383	0.001
焦虑	1.79 ± 0.73	1.37 ± 0.47 <sup>a</sup>	3.386	0.001	1.83 ± 0.49	1.59 ± 0.46	2.696	0.008
敌对	1.87 ± 0.43	1.54 ± 0.33	4.262	0.001	1.79 ± 0.73	1.62 ± 0.48	1.469	0.142
恐怖	1.28 ± 0.39	1.24 ± 0.43	0.482	0.730	1.18 ± 0.31	1.22 ± 0.34	0.656	0.513
偏执	1.68 ± 0.37	1.53 ± 0.46	1.779	0.079	1.58 ± 0.61	1.49 ± 0.52	0.848	0.398
精神病性	1.40 ± 0.83	1.37 ± 0.56	0.210	0.834	1.46 ± 0.87	1.41 ± 0.74	0.331	0.741

<sup>a</sup>P<0.05, 与对照组治疗后比较.

表 4 两组患者治疗前后生活质量比较 (mean ± SD)

分组	总评分		社会领域		心理领域		生理领域		环境领域	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗后	治疗前	治疗后	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n = 49)	40.38 ± 3.26	65.52 ± 6.42 <sup>a</sup>	11.12 ± 3.24	10.32 ± 1.43	18.59 ± 3.25 <sup>a</sup>	9.08 ± 1.48	17.43 ± 4.63 <sup>a</sup>	15.28 ± 3.48 <sup>a</sup>	11.54 ± 1.23	18.04 ± 2.43 <sup>a</sup>
对照组(n = 57)	39.58 ± 3.35	54.23 ± 4.43 <sup>a</sup>	11.52 ± 2.21	10.45 ± 2.46	15.98 ± 3.51 <sup>a</sup>	9.58 ± 3.34	14.21 ± 4.14 <sup>a</sup>	13.02 ± 3.89 <sup>a</sup>	11.08 ± 2.49	13.51 ± 3.32 <sup>a</sup>
t	1.241	10.654	0.751	0.326	3.494	0.969	3.780	3.130	1.175	7.902
P	0.217	<0.001	0.454	0.745	<0.001	0.335	<0.001	0.002	0.243	<0.001

<sup>a</sup>P<0.05, 与同组治疗前比较.

**2.2 消化道溃疡患者与健康者SCL-90及其各因子分比较** 结果显示, 消化道溃疡患者SCL-90总均分及其躯体化、抑郁、焦虑、敌对因子分均高于健康者, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表1).

**2.3 两组患者治疗前后临床症状评分比较** 结果显示, 两组患者治疗后腹痛、腹胀、反酸及嗳气评分均低于治疗前, 且观察组患者治疗后腹痛评分低于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表2).

**2.4 两组患者治疗前后SCL-90及其各因子分比较** 结果显示, 观察组治疗后SCL-90及其躯体化、抑郁、焦虑、敌对因子分均低于治疗前, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 而对照组治疗后SCL-90及其躯体化、抑郁、焦虑因子分均低于治疗前, 且与观察组比较, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )(表3).

**2.5 两组患者治疗前后生活质量比较** 结果显示, 两组患者治疗后生活质量及其各因子分均高于治疗前, 且观察组患者治疗后生活质量及其各因子分均高于对照组, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )(表4).

### 3 讨论

本研究结果发现, 消化性溃疡患者SCL-90总均分及其躯体化、抑郁、焦虑、敌对因子分均高于健康者, 这与陈力等<sup>[8]</sup>人的研究结果相一致. 多项研究发现, 消化性溃疡患者大多存在负性情绪, 如抑郁、焦虑等<sup>[9,10]</sup>, 有学者发现慢性疼痛患者常与抑郁症并存, 在经受痛觉刺激时, 与疼痛有关的边缘系统也会被激活, 如杏仁核、前岛叶、前额叶皮质和前扣带皮质等部位, 这进一步说明了消化性溃疡患者多出现抑郁情绪的原因<sup>[11]</sup>. 而且, 社会心理因素在消化性溃疡发病过程中有着重要影响<sup>[12]</sup>, 抑郁焦虑同样受社会心理因素的影响<sup>[13]</sup>, 它通过脑肠互动, 导致机体的植物神经功能失调, 影响胃肠道运动及感觉功能, 从而出现或加重消化性溃疡患者的临床症状<sup>[14]</sup>, 因此, 消化性溃疡与精神症状的关系是相互作用、相互影响的.

本研究结果发现, 观察组和治疗组患者治疗后腹痛、腹胀、反酸及嗳气评分均低于治疗前, 且观察组患者治疗后腹痛评分低于对照组. 有研究显示, 患者的

临床症状及其严重程度和肠道菌群环境有关<sup>[15]</sup>,且饮用含双歧杆菌的酸奶有助于减轻肠易激综合征患者腹胀等临床症状,提高其生活质量<sup>[16]</sup>. 兰索拉唑是临幊上治疗消化性溃疡的常用药,是一种质子泵抑制剂,可抑制胃酸分泌,对胃黏膜起到保护作用,对各种难治性溃疡治疗均有良好的作用<sup>[17]</sup>. 而培菲康是一种新型微生态制剂,主要是由双歧杆菌、嗜酸乳杆菌及粪肠球菌组成. 对人体来说,培菲康属于益生菌范畴,对肠道菌群环境有调节作用,有助于形成生物屏障,从而抵抗多种人体致病菌<sup>[18]</sup>. 此外,培菲康可以通过抑制肠道平滑肌的收缩,降低肠道扩张的敏感性和反应性,改善由炎症反应、免疫反应和抗生素引起的肠道高敏性,起到减轻伤害性疼痛作用,从而缓解消化性溃疡患者的临床症状<sup>[19,20]</sup>.

本研究结果还发现,观察组与对照组患者治疗后SCL-90总均分及其躯体化、抑郁、焦虑因子分均低于治疗前,而且观察组患者低于对照组. 国内学者研究显示,培菲康可有效改善功能性腹痛综合征患者的腹痛症状以及心理状态,疗效与舍曲林相当,支持了本研究结果<sup>[21]</sup>. 肠道菌群环境主要通过神经、内分泌和免疫通路与大脑之间相互作用,在基础研究中发现,培菲康可调节无菌动物的应激状态,参与中枢神经系统发育的关键环节<sup>[3]</sup>,有助于减轻动物的抑郁和焦虑样行为. 消化系统除了受交感-迷走神经的调节外,还受交感-肾上腺轴和下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节<sup>[22]</sup>. 生理学上,抑郁症常导致下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的异常<sup>[23]</sup>,而培菲康中的双歧杆菌可改善下丘脑-垂体-肾上腺轴功能<sup>[24]</sup>. 此外,培菲康还可以通过调节神经递质,如γ-氨基丁酸、多巴胺、5-羟色胺等,减轻炎症反应,来改善抑郁焦虑状态<sup>[25,26]</sup>. 因此,培菲康可通过上述途径来改善消化性溃疡患者焦虑抑郁等心理状态.

总之,消化性溃疡患者多合并抑郁、焦虑情绪,在临幊治疗中,对于传统治疗无效并合并抑郁焦虑情绪的患者,可联合培菲康治疗,改善其心理健康状况,提高其生活质量,为临床合并抑郁焦虑情绪患者提供了新的治疗靶点.

## 文章亮点

### 实验背景

消化性溃疡患者常因病情反复发作,迁延难愈,病程长,往往会合并抑郁、焦虑及躯体化障碍等心理问题,给患者生活和工作带来很多不便,导致患者的生活质量降低.

### 实验动机

调节肠道菌群环境很可能成为改善抑郁焦虑情绪新的治疗靶点,但是至今国内外关于培菲康对消化性溃疡患者临床症状以及心理健康状况的研究尚不多见,故本文旨在探讨应用双歧杆菌三联活菌(商品名培菲康)联合兰索拉唑对消化性溃疡患者临床症状以及心理健康状况的影响,为改善脑肠轴功能及提高消化性溃疡患者心理健康状况提供新的思路.

### 实验目标

本研究为探讨培菲康联合兰索拉唑对消化性溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响,发现对于传统治疗无效并合并抑郁焦虑情绪的患者,可联合培菲康治疗,改善其心理健康状况,提高其生活质量,为临床合并抑郁焦虑情绪患者提供了新的治疗靶点.

### 实验方法

本研究为探讨培菲康联合兰索拉唑对消化性溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响,采用队列研究,按照住院号将消化性溃疡患者分为观察组和对照组,分别在治疗前、治疗后4周后评价临床疗效,随访时间为1 mo.

### 实验结果

本研究结果显示,消化性溃疡患者心理健康状况差于健康者,而经培菲康联合兰索拉唑治疗后腹痛、腹胀、反酸及嗳气评、心理健康状况及生活质量均优于单独兰索拉唑治疗,为临床合并抑郁焦虑情绪患者提供了新的治疗靶点.

### 实验结论

本研究发现,消化性溃疡患者多合并抑郁、焦虑情绪,在临幊治疗中,对于传统治疗无效并合并抑郁焦虑情绪的患者,可联合培菲康治疗,改善其心理健康状况,提高其生活质量,为临床合并抑郁焦虑情绪患者提供了新的治疗靶点.

### 展望前景

肠道菌群的调节可能提供一种情绪和焦虑障碍的治疗和/或预防的新靶点,但在今后研究中仍需更为深入的研究,需要增加样本量,延长培菲康治疗后观察时间,并进行相关的基础实验验证.

## 4 参考文献

- Zhang S, Xu Z, Gao Y, Wu Y, Li Z, Liu H, Zhang C. Bidirectional crosstalk between stress-induced gastric ulcer and depression under chronic stress. *PLoS One* 2012; 7: e51148

- [PMID: 23251441 DOI: 10.1371/journal.pone.0051148]
- 2 Zwiri AM. Anxiety, Depression and Quality of Life among Patients with Recurrent Aphthous Ulcers. *J Contemp Dent Pract* 2015; 16: 112-117 [PMID: 25906801]
- 3 Slyepchenko A, Carvalho AF, Cha DS, Kasper S, McIntyre RS. Gut emotions - mechanisms of action of probiotics as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 1770-1786 [PMID: 25470391 DOI: 10.2174/187152731]
- 4 Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenone pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* 2017; 112: 399-412 [PMID: 27392632 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002]
- 5 贝政平. 内科疾病诊断标准. 北京: 科学出版社 2001: 78-80
- 6 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册(增订版). 北京: 中国心理卫生杂志社 1999; 159-161, 194-196
- 7 高永健, 钱家鸣, 朱峰, 徐颖, 赖雅敏. 炎症性肠病患者生存质量问卷调查研究. 中国全科医学 2012; 15: 1974-1976 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.06.062]
- 8 陈力, 陈玉龙, 徐春晖, 王业忠, 席睿. 消化性溃疡患者的心理状况调查及健康教育指导对NK细胞的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2480-2484 [DOI: 10.11569/wcd.21.i24.2480]
- 9 黄海东. 健康教育对消化性溃疡患者生活质量及遵医行为的影响. 中国健康教育 2015; 31: 46-48 [DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2015.01.12]
- 10 Hsu CC, Hsu YC, Chang KH, Lee CY, Chong LW, Lin CL, Shang CS, Sung FC, Kao CH. Depression and the Risk of Peptic Ulcer Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2333 [PMID: 26705225 DOI: 10.1097/MD.0000000000000233]
- 11 Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC, Craig AD, Paulus MP. Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1275-1284 [PMID: 18981339 DOI: 10.1001/archpsyc.65.11.1275]
- 12 陈刚, 夏利平, 袁玉军, 张卉. 消化性溃疡患者精神心理状态和心理防御机制的研究. 国际精神病学杂志 2017; 44: 664-666 [DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2017.04.027]
- 13 何小婷, 孙宁, 杜巧荣, 杨春霞, 刘志芬, 王彦芳, 李素萍, 张克让. 抑郁症伴焦虑症状的影响因素分析. 中国神经精神疾病杂志 2016; 42: 206-210 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2016.04.003]
- 14 Plotnikoff G, Barber M. Refractory Depression, Fatigue, Irritable Bowel Syndrome, and Chronic Pain: A Functional Medicine Case Report. *Perm J* 2016; 20: 104-107 [PMID: 27768569 DOI: 10.7812/TPP/15-242]
- 15 Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, Martin FP, Cominetto O, Welsh C, Rieder A, Traynor J, Gregory C, De Palma G, Pigrau M, Ford AC, Macri J, Berger B, Bergonzelli G, Surette MG, Collins SM, Moayyedi P, Bercik P. Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 153: 448-459.e8 [PMID: 28483500 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.003]
- 16 Malinen E, Krogius-Kurikka L, Lyra A, Nikkilä J, Jääskeläinen A, Rinttilä T, Vilpponen-Salmela T, von Wright AJ, Palva A. Association of symptoms with gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4532-4540 [PMID: 20857523 DOI: 10.3748/wjg.v16.i36.4532]
- 17 刘海, 许多, 马小芬, 刘子修, 陆瑜. 消化性溃疡两种四联疗法的药物经济学评价. 中华全科医学 2018; 16: 845-848 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000231]
- 18 徐永金. 微生态制剂培菲康经结肠途径给药联合补中益气丸治疗老年人肠道菌群失调相关性腹泻的临床研究. 中国微生态学杂志 2016; 28: 420-424 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201604012]
- 19 Yu HJ, Liu W, Chang Z, Shen H, He LJ, Wang SS, Liu L, Jiang YY, Xu GT, An MM, Zhang JD. Probiotic BIFICO cocktail ameliorates Helicobacter pylori induced gastritis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6561-6571 [PMID: 26074694 DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6561]
- 20 Shi CZ, Chen HQ, Liang Y, Xia Y, Yang YZ, Yang J, Zhang JD, Wang SH, Liu J, Qin HL. Combined probiotic bacteria promotes intestinal epithelial barrier function in interleukin-10-gene-deficient mice. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4636-4647 [PMID: 24782616 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4636]
- 21 王英, 郭鑫, 宁春红, 陈杨芳, 余颖聪, 兰巧丽, 翁雪健, 范杰. 培菲康对功能性腹痛综合征患者腹痛症状以及精神心理作用的影响. 中国医药导报 2017; 14: 108-110
- 22 龚雪, 周东, 洪桢. 肠道微生物与神经及精神疾病的研究现状. 中国微生态学杂志 2018; 30: 350-357 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201803025]
- 23 Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, Björkstén B, Engstrand L, Andersson AF. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63: 559-566 [PMID: 23926244 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303249]
- 24 Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170: 1179-1188 [PMID: 20696216 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005]
- 25 秦旭华, 李祖伦, 金沈锐. 白芷总香豆素对偏头痛模型小鼠5-HT和MAO的影响. 时珍国医国药 2012; 23: 2190-2191 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2012.09.034]
- 26 Pokusaeva K, Johnson C, Luk B, Uribe G, Fu Y, Oezguen N, Matsunami RK, Lugo M, Major A, Mori-Akiyama Y, Hollister EB, Dann SM, Shi XZ, Engler DA, Savidge T, Versalovic J. GABA-producing Bifidobacterium dentium modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 27458085 DOI: 10.1111/nmo.12904]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



## 《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719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.

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)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》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不能写成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),  $\rho$  (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+、一及-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

A standard linear barcode is positioned vertically on the right. To its right, the number "22&gt;" is printed, indicating the issue number. Below the barcode, the numbers "9 771009 307056" are printed, likely representing a serial number or ISBN.