

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 8 月 28 日 第 26 卷 第 24 期 (Volume 26 Number 24)



24/2018

ISSN 1009-3079



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

目次

2018年8月28日 第26卷 第24期 (总第608期)

述评

1429 肝癌合并门静脉高压症的诊治现状

王卫东

1434 过继性免疫治疗自身免疫性肝炎的研究进展

刘会敏, 林睿, 宋岩, 刘文天

1439 肠-肝轴功能紊乱在非酒精性脂肪肝病发病机制中的作用及相关治疗策略

夏凡, 周本杰

基础研究

1448 H₂S对缺血再灌注引发胃黏膜损伤的作用研究

崔洁, 邹吉贺, 刘磊, 石玥, 乔伟丽, 闫长栋

临床研究

1455 达芬奇机器人在根治性胃癌手术中的应用疗效研究

李盖天, 陈鹏, 阎龙, 李洪涛, 徐麟, 刘宏斌

1463 超声引导下无水乙醇与聚桂醇硬化治疗较大单纯性肝囊肿的临床疗效对比分析

长蒙, 姜葵, 王邦茂, 常毅湘

文献综述

1470 末端结肠终末造口预防性放置补片的最新进展

张俊松, 吴立胜

临床实践

1478 综合护理干预缓解中央型前置胎盘产前出血患者便秘的效果观察

缪满娟, 全碧泉, 潘乐艳, 吕晶洁, 杨兰兰

消 息

- 1447 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1454 《世界华人消化杂志》正文要求
1462 《世界华人消化杂志》栏目设置
1477 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

牛春燕, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 厦门大学附属翔安医院消化内科, 侧重于肝病及酸相关疾病的基础与临床研究. 现任教育部“专业学位水平评估论文评价”专家, “中国学位与研究生教育学会优秀博士学位论文评选评议”专家. 《世界华人消化杂志》、《实用医学杂志》编委. 主持厅级科研项目3项、省级重点学科建设项目2项, 指导2013年度国家级大学生创新创业训练计划1项, 参与国家自然科学基金1项(第二完成人), 参与全国多中心研究2项, 以第一作者、通讯作者发表论著70余篇, 参编“十二五规划”本科教材1部(副主编), 获得省级科学技术三等奖1项.

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 2018-08-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 24 Aug 28, 2018

EDITORIAL

- 1429 Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal hypertension

Wang WD

- 1434 Adoptive immunotherapy for autoimmune hepatitis

Liu HM, Lin R, Song Y, Liu WT

- 1439 Role of gut-liver axis dysfunction in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: Implications for treatment strategies

Xia F, Zhou BJ

BASIC RESEARCH

- 1448 Effect of H₂S on gastric ischemia-reperfusion injury in rats

Cui J, Zou JH, Liu L, Shi Y, Qiao WL, Yan CD

CLINICAL RESEARCH

- 1455 Curative effect of Da Vinci robot assisted radical gastrectomy for gastric cancer

Li GT, Chen P, Yan L, Li HT, Xu L, Liu HB

- 1463 Clinical efficacy of ultrasound-guided anhydrous ethanol vs lauromacrogol sclerotherapy in treatment of large simple hepatic cysts

Chang M, Jiang K, Wang BM, Chang YX

REVIEW

- 1470 New advances in prophylactic mesh placement in end colostomy

Zhang JS, Wu LS

CLINICAL PRACTICE

- 1478 Effect of comprehensive nursing intervention on constipation in patients with prenatal hemorrhage due to central placenta previa

Mu MJ, Quan BQ, Pan LY, Lv JJ, Yang LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 24 Aug 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Yan Niu, Professor, Chief Physician, Master Supervisor, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, 2000 Xiang'an East Road, Xiamen 361101, Fujian 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 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

肝癌合并门静脉高压症的诊治现状

王卫东

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

王卫东, 主任医师, 主要从事肝胆胰脾外科疾病微创治疗方面的研究.

作者贡献分布: 本文由王卫东完成.

通讯作者: 王卫东, 主任医师, 528300, 广东省佛山市顺德区伦教甲子路1号, 南方医科大学顺德医院(佛山市顺德区第一人民医院)肝胆胰脾外科. wangweidong1968@126.com
电话: 0757-22318705

收稿日期: 2018-05-30

修回日期: 2018-07-09

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-08-28

Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal hypertension

Wei-Dong Wang

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

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

Received: 2018-05-30

Revised: 2018-07-09

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-08-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor in China. HCC complicated with portal hypertension is a common problem in clinical practice. Bleeding from esophagogastric varices is a major cause

of death in patients with HCC complicated with portal hypertension. How to treat HCC and portal hypertension simultaneously remains one of the challenges for liver surgeons. This article briefly reviews the current status of treatment of HCC with portal hypertension.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Portal hypertension; Treatment progression

Wang WD. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1429-1433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1429.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1429>

摘要

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤, HCC合并门静脉高压症在临床实践中是经常遇到的难题. HCC合并门静脉高压症患者主要死亡原因之一是食管胃底静脉曲张破裂出血. 如何同时处理HCC及门静脉高压依然是肝脏外科医师关注的焦点之一. 本文就HCC合并门静脉高压症的诊治概况进行简要述评.

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

关键词: 原发性肝癌; 门静脉高压症; 治疗进展

核心提要: 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并门静脉高压症临床多见, HCC合并门静脉高压症患者主要死亡原因之一是食管胃底静脉曲张破裂出血. 术前需充分评估HCC的可根治切除性, 又要兼顾处理门静脉高压症, 个体化治疗是治疗HCC合并门静脉高压症应遵循的原则.

王卫东. 肝癌合并门静脉高压症的诊治现状. 世界华人消化杂志 2018; 26(24): 1429-1433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1429.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1429>

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第5位常见肿瘤, 死亡率高居第3位^[1]. 我国是HCC高发地区, HCC患者数约占全球总数的55%^[2], 其中, 85%-95%的HCC患者由肝硬化逐渐演变而来^[3]. 在中国HCC患者中, 合并不同程度的门静脉高压症患者占15%-20%^[4]. HCC合并门静脉高压症的患者由于病情复杂, 手术风险高, 既往被认为不适合行HCC切除术^[5]. 二十世纪以来, 随着医学科技的高速发展, 医疗设备的完善, 手术技巧的进步和围手术期管理的提升, 手术治疗HCC合并门静脉高压症已逐渐开展, 并取得一定的疗效, 但总体生存率仍较低. 如何同时处理HCC及门静脉高压依然是肝脏外科医师关注的焦点之一. 本文就HCC合并门静脉高压症的诊治概况进行简要述评.

1 病因及机制

我国HCC患者多数有肝炎肝硬化基础, HCC合并肝硬化者高达70%-90%^[6], 可见HCC合并门静脉高压症的主要病因之一是肝硬化导致的肝组织弥漫性纤维化, 肝小叶内的肝窦被假小叶和再生结节挤压使其变窄或闭塞, 造成门静脉血流受阻, 压力增高. 除此以外, HCC患者中还有其它原因造成门静脉高压: (1)瘤体内动脉门静脉短路: HCC的血供主要来源于肝动脉, 瘤体内存在着大量动静脉短路, 血流由高压力的肝动脉直接注入门静脉系统, 使门静脉压力显著升高; (2)门静脉癌栓: HCC的生物学行为决定癌组织易于侵犯门静脉, 门静脉癌栓的形成可使肝硬化造成的门静脉压力进一步增高; (3)HCC肿瘤直接压迫门静脉使门静脉回流受阻, 导致门静脉高压; (4)肝叶切除或肝动脉栓塞化疗可造成短暂的门静脉压力升高.

2 门静脉高压症的诊断

临床上直接测量门静脉压力比较困难, 目前常用肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVP)代表门静脉压力, HVP是肝静脉楔入压与肝静脉自由压之间的差值. HVP正常范围是3-5 mmHg ≥ 12 mmHg是形成静脉曲张和(或)出血的阈值. 尽管HVP是目前公认的诊断门静脉高压症的金标准, 但由于其操作有创、技术要求高等因素, 限制其在临床推广应用. 因此, 临床上仍常用Bayraktar等^[7]提出的诊断标准: (1)巨脾(超声下脾脏长轴 >13 cm); (2)血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 和(或)白细胞

计数 $<4.0 \times 10^9/L$ (连续监测3次以上); (3)超声显示门脉宽度 >13 mm或脾静脉宽度 >10 mm; (4)胃镜下食管静脉曲张; (5)存在腹水或胃镜下胃底静脉曲张. 符合以上两者或以上即可确诊为门静脉高压症.

近年来, 门静脉高压症的无创诊断技术备受关注, 基于血清学标志物、瞬时弹性成像、超声、MRI/CT等指标构建的多个无创诊断模型均有较高的敏感性或特异性. 其中瞬时弹性成像是应用FibroScan对肝硬度进行评估, 其诊断门静脉高压症的敏感性和特异性分别为90%和81%^[8]. Iranmanesh等^[9]利用CT检查肝脏和脾脏体积比, 结合肝周腹水构建的无创HVP评分, 诊断临床显著性门静脉高压的受试者工作特征曲线下面积达到0.911. Qi等^[10]提出了基于CT血管造影和多普勒超声的虚拟门静脉压力梯度, 该指标与门静脉压力梯度高度一致($r = 0.92$). 无创诊断技术在诊断门静脉高压症中初露端倪, 其诊断效能仍需大样本的临床研究进一步验证.

3 治疗现状

3.1 无法切除的HCC合并门静脉高压症 HCC患者早期多数无症状, 起病隐匿, 绝大多数患者在就诊时已属于中晚期. 由于肿瘤巨大、肝内多发转移、脉管广泛癌栓等因素导致肿瘤无法切除. 部分患者同时合并门静脉高压症, 全身状况较差, 肝功能Child B级甚至C级, 多不能耐受外科手术. 针对这部分患者, 主要的治疗手段有肝动脉化疗栓塞术、射频消融、瘤体内无水酒精注射术、氩氦刀冷冻治疗等^[11]. 对于肿瘤的姑息治疗尽管可获得短期疗效, 但食管胃底静脉曲张出血仍然是这类患者的主要死亡原因, 因此, 针对食管胃底静脉曲张的正确处理直接影响到患者的预后.

对于无法切除的HCC合并门静脉高压症患者, 尤其是合并重度食管胃底静脉曲张者, 主要治疗手段应以内镜下治疗为主, 如内镜下血管套扎术、内镜下硬化剂注射等, 可延长短期生存时间, 但由于HCC的进展, 长期存活率仍不理想. Cheng等^[12]对65例中晚期HCC合并门静脉高压症食管静脉曲张出血行EIS, 另外60例患者行药物保守治疗, 结果显示两组的止血率分别为72.5%和56.7%, 而再出血率分别为26.9%和73.5%, 分别有31例和44例在初次出血后2 mo内死亡, 平均生存期为2.39 mo和1.79 mo. 有学者^[13]认为: 采用覆膜支架行经颈静脉肝内门体静脉分流术治疗HCC并门静脉高压症可有效降低门静脉压力, 预防再发出血和减少腹水量.

3.2 可切除的HCC合并门静脉高压症 可切除的HCC合并门静脉高压症患者病情通常复杂多样, 部分患者是

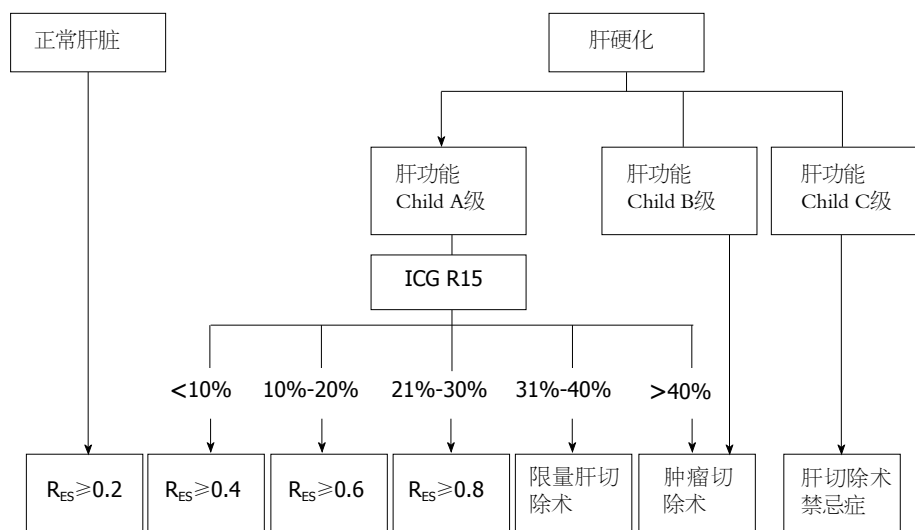


图1 量化肝切除决策系统示意图^[15]. R_{ES} : 必需功能性标准化肝体积比.

以消化道出血就诊, 肝功能处于失代偿期, 术前除了评估肿瘤情况外, 更需充分考虑肝脏储备功能以及门静脉高压症的程度, 治疗方案需兼顾HCC和门静脉高压症两个方面, 以选择合理的手术方式, 做到个体化治疗.

对于可切除HCC合并轻度门静脉高压症未出现严重并发症的患者, 通常优先考虑处理HCC. 由于肝硬化的基础, 尽管肝功能Child A级, HCC切除术应选择不规则性肝切除为宜, 避免半肝甚至以上的大范围切除. 迟天毅等^[6]认为手术切除的范围应控制在肝体积的40%以内, 切除范围过大容易导致术后肝功能衰竭和消化道出血等严重并发症的发生. 肝功能Child B级的患者应最大限度保留正常肝组织, 手术应以肿瘤局部切除为主^[14]. 近年来, 肝脏储备功能的评估取得一定进展, 除了传统的Child-Pugh分级以外, ICG排泄率和肝体积计算以及三维可视化技术均有一定的优势, 给肝切除范围提供更可靠的依据. 在精准肝切除术专家共识中^[15], 认为精准肝切除术的关键环节是判定不同肝病背景的肝脏能耐受的最小剩余功能性肝脏体积. 将Child分级、ICG R15水平、肝实质及脉管病变的影像学检查评估与肝脏体积测算相结合, 采用必需功能性标准化肝体积比(ratio of essential to standard liver volume, R_{ES})来设定肝切除安全限量, 构建出量化肝切除术决策系统: 正常肝脏 R_{ES} 可为0.2; 合并肝硬化的肝脏, 随Child分级与ICG R15数值上升, R_{ES} 值次第升高; 肝功能Child C级为肝切除术禁忌证(图1).

腹腔镜肝切除具有创伤小、术后恢复快等优势, 在可切除HCC合并门静脉高压症患者中有一定的优势^[16]. 笔者认为, HCC合并门静脉高压症的患者, 多有不同程度的肝硬化, 在腹腔镜肝切除离断肝实质的过程中, 出

血一般难以控制, 可应用双极射频 Habib 4X使肝组织凝固坏死以及脉管封闭后再切肝, 采用边凝固边切开的方法, 遇到粗大脉管则用血管夹夹闭后离断, 达到创面渗血减少, 术中出血容易控制, 保障手术安全^[17].

对于可切除HCC合并中重度门静脉高压症患者, 如出现食管胃底静脉曲张破裂出血等严重并发症的患者, 笔者认为应先行内镜下止血, 并最大限度调整肝功能后限期行HCC切除术, 如病人术前和术中情况良好, 可考虑同期行断流术.

对于肿瘤直径<2 cm、位置深在的HCC合并门静脉高压症患者, 采用射频消融术治疗HCC可以取得与肝切除相当的疗效, 并且对肝功能及门静脉压力影响较小^[18]. 笔者团队曾探讨腹腔镜下冷循环射频消融联合贲门周围血管离断治疗小HCC合并严重门静脉高压症的安全性及可行性, 认为该术式对肝功能损伤小, 手术微创, 术式相对简单, 是一种安全、有效的术式^[19].

对于门静脉高压症, 手术目的主要是防止食管胃底静脉曲张破裂出血和改善脾功能亢进. 中华医学会外科学分会肝脏外科学组在2016年针对HCC的治疗方法的选择达成专家共识^[20], 其中指出: 对于可切除的HCC合并门静脉高压症患者: (1)有明显脾肿大、脾功能亢进($WBC < 3 \times 10^9/L$, 血小板 $< 50 \times 10^9/L$)表现者, 可同时行脾切除术; (2)有明显食管胃底静脉曲张, 特别是发生过食管胃底静脉曲张破裂大出血者, 可考虑同时行贲门周围血管离断术; (3)有严重胃黏膜病变者, 如病人术中情况允许, 应做脾肾分流术或其他类型的选择性门腔分流术.

笔者认为, 腹腔镜下选择性贲门周围血管离断术治疗门静脉高压症具有一定优势^[21]. 该术式是在传统贲

门周围血管离断术的基础上, 充分利用腹腔镜的放大作用和角度可调, 术中保留胃冠状静脉近端以及食管旁静脉的完整性, 逐一离断胃冠状静脉远端进入胃底以及食管旁静脉进入食管下段的穿支血管。既离断了造成出血的穿支血管, 同时又保留了人体自身代偿性的合理分流, 适当降低门静脉血流量, 保证合理肝血流灌注, 缓解胃壁的充血状态和预防门奇静脉间的侧支循环的重建, 从而降低再出血率^[22]。笔者结合腹腔镜Habib 4X肝切除的经验, 在10例可切除HCC合并门静脉高压症患者中, 施行腹腔镜Habib 4X HCC切除联合脾切除加选择性贲门周围血管离断术, 所有手术均取得成功, 未中转开腹, 术中出血量平均450 mL, 手术时间平均6.5 h, 无围手术期死亡。随访2年均未出现上消化道出血, 1例患者出现HCC复发。

对于符合肝移植标准的患者, 施行肝移植无疑是目前最佳治疗方法, 可同时解决HCC和门静脉高压症并且疗效确切。但由于肝源匮乏, 费用昂贵, 以及等待供体的漫长过程中病情进一步加重, 使肝移植未能广泛应用于临床。

4 争论焦点

4.1 是否同期手术 HCC合并门静脉高压症的患者通常肝硬化处于失代偿期, 手术风险极高, 是否同期手术治疗仍存在争议。传统的开腹手术创伤大、并发症多, 术后发生肝衰竭的风险较大。既往学者认为^[23], 由于HCC合并门静脉高压症患者病情复杂、手术难度大、术后并发症及死亡率高, 门静脉高压症被认为是HCC切除的相对禁忌证。近年来, 随着肝脏外科的发展, 术前肝功能的评估日益完善, 以腹腔镜为主的微创技术已趋于成熟, 给HCC合并门静脉高压症的患者带来转机。有研究^[24]指出, Child A级或B级的HCC合并门静脉高压症患者, 行肝切除的预后跟不合并门静脉高压症的HCC患者相对比无统计学差异, 认为HCC合并门静脉高压症行肝切除术是安全可行的。

相关研究^[25]认为: HCC合并肝硬化脾功能亢进的患者施行肝脾联合切除术, 术后不仅促进机体T细胞亚群和Th细胞恢复平衡, 并且使白细胞和血小板计数恢复正常, 同时可以减轻肝脏代谢胆红素的负担, 有利于肝功能的恢复, 一定程度上延缓肝硬化进程, 而且不增加术后并发症发生率。笔者认为对于可切除的HCC, 合并脾大伴脾功能亢进, 有明显食管胃底静脉曲张, 特别是发生过食管胃底静脉曲张破裂出血者, 如肝脏储备功能良好的患者, 可考虑同期行HCC切除联合脾切除加贲门周围血管离断术。对于腹腔镜技术经验丰富的肝脏外科医师, 优先选择腹腔镜手术。

4.2 手术顺序不统一 HCC合并门静脉高压症施行肝脾联合切除的手术顺序没有统一说法, 王高雄等^[26]主张首先结扎脾动脉, 然后处理肝脏肿瘤, 再切除脾脏, 最后行断流术。而李湘斌等^[27]则认为应先切脾后切肝为宜, 主要因为切除脾脏后可改善凝血机制, 而且有利于暴露肝脏肿瘤, 使切肝时渗血减少。笔者认为应根据具体情况决定手术顺序, 如脾亢严重脾脏明显肿大的患者, 应先结扎脾动脉, 接着切除脾脏, 然后处理肝脏肿瘤, 最后行门奇断流术, 主要原因是结扎脾动脉能缩小脾脏体积, 减少切脾的出血量, 切除脾脏后可以减轻门静脉压力, 使得切肝过程出血容易控制。由于HCC合并门静脉高压症病情复杂多样, 手术顺序需兼顾局部和全身情况, 值得进一步探讨研究。

5 结论

HCC合并门静脉高压症在临床多见, 病情相对复杂, 手术风险高, 术前应充分评估HCC的可根治切除性, 又要兼顾处理门静脉高压症。个体化治疗是治疗HCC合并门静脉高压症应遵循的原则, 根据不同的病例制定不同的治疗方案, 选择最佳的治疗方法改善患者预后。目前大多数研究报道为小样本和回顾性研究, 缺乏前瞻性的随机对照研究, 今后需采用循证医学的方法, 通过大样本的临床研究来进一步提高HCC合并门静脉高压症的诊治水平。

6 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- 2 Asia-Pacific Working Party on Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus statements. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 657-663 [PMID: 20492323 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06167.x]
- 3 Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S20-S37 [PMID: 18304676 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.022]
- 4 Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430 [PMID: 11592607]
- 5 Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-1022 [PMID: 8831597]
- 6 迟天毅, 毛一雷. 肝癌合并门脉高压症的术前评估和手术规划. *肝胆外科杂志* 2017; 25: 323-325
- 7 Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, Abraldes JG, Bruix J, Bosch J, García-Pagan JC. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors.

- J Hepatol* 2012; 56: 103-108 [PMID: 21827733 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.027]
- 8 Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1791-1798 [PMID: 16823833 DOI: 10.1002/lt.20857]
 - 9 Iranmanesh P, Vazquez O, Terraz S, Majno P, Spahr L, Poncet A, Morel P, Mentha G, Toso C. Accurate computed tomography-based portal pressure assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 969-974 [PMID: 24362073 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.015]
 - 10 Qi X, Li Z, Huang J, Zhu Y, Liu H, Zhou F, Liu C, Xiao C, Dong J, Zhao Y, Xu M, Xing S, Xu W, Yang C. Virtual portal pressure gradient from anatomic CT angiography. *Gut* 2015; 64: 1004-1005 [PMID: 25398771 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308543]
 - 11 杨宁, 杨广顺. 原发性肝癌合并门静脉高压症的诊疗现状. *中华肝胆外科杂志* 2004; 10: 711-714 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2004.10.022]
 - 12 Cheng CY, Chen GH, Chang CS, Tseng CC, Pan HK, Huang CK, Hsieh PF. Sclerotherapy for esophageal variceal bleeding in advanced hepatocellular carcinoma: an 8-year experience in Taiwan. *J Gastroenterol* 1994; 29: 474-478 [PMID: 7951859]
 - 13 李鑫, 王黎洲, 蒋天鹏, 宋杰, 吴晓萍, 周石. 使用覆膜支架行TIPS治疗原发性肝癌并门静脉高压的疗效分析. *中华肝脏病杂志* 2016; 5: 387-388 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.05.015]
 - 14 Duan YF, Li XD, Sun DL, Chen XM, An Y, Zhu F. A preliminary study on surgery for hepatocellular carcinoma patients with portal hypertension. *Am J Surg* 2015; 210: 129-133 [PMID: 25457251 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.08.022]
 - 15 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 精准肝切除术专家共识. *中华消化外科杂志* 2017; 9: 883-893 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.09.001]
 - 16 Harada N, Maeda T, Yoshizumi T, Ikeda T, Kayashima H, Ikegami T, Harimoto N, Takaki S, Maehara Y. Laparoscopic Liver Resection Is a Feasible Treatment for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Hypertension. *Anticancer Res* 2016; 36: 3489-3497 [PMID: 27354613]
 - 17 王卫东, 陈小伍, 林杰, 梁智强, 吴志强, 冯剑平, 刘清波, 何威, 陈坚平. 双极射频Habib 4X在完全腹腔镜肝切除术中的应用. *中国微创外科杂志* 2013; 14: 32-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2013.01.009]
 - 18 Hernandez-Gea V, Turen F, Berzigotti A, Villanueva A. Management of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: focus on portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1193-1199 [PMID: 23482437 DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1193]
 - 19 王卫东, 林杰, 刘清波. 腹腔镜下冷循环射频消融联合贲门周围血管离断治疗小肝癌合并门脉高压症的临床报道. *消化肿瘤杂志: 电子版* 2015; 7: 200-203 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7402.2015.04.007]
 - 20 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝细胞癌外科治疗方法的选择专家共识(2016年第3次修订). *中华消化外科杂志* 2017; 16: 113-115 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.001]
 - 21 王卫东, 陈小伍, 吴志强, 梁智强, 冯剑平, 刘清波, 何威, 陈坚平, 林杰. 腹腔镜经胃前、后双入路选择性贲门周围血管离断术. *中华普通外科杂志* 2013; 28: 889-890 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2013.11.026]
 - 22 王卫东, 林杰. 腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除治疗门脉高压症在中国的现状. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 3461-3467 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i23.3461]
 - 23 Forner A, Bruix J. East meets the West--portal pressure predicts outcome of surgical resection for hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 14-15 [PMID: 18981995 DOI: 10.1038/ncpgasthep1300]
 - 24 Jang CW, Kwon HJ, Kong H, Ha H, Han YS, Chun JM, Kim SG, Hwang YJ. Impact of clinically significant portal hypertension on surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with compensated liver cirrhosis: a propensity score matching analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2016; 20: 159-166 [PMID: 28261694 DOI: 10.14701/ahbps.2016.20.4.159]
 - 25 陈孝平, 吴在德, 裘法祖. 肝癌切除联合脾切除治疗肝癌合并肝硬化脾功能亢进. *中华外科杂志* 2005; 43: 442-446
 - 26 王高雄, 李新丰, 陈凌岩, 叶超平, 陈骥. 原发性肝癌合并门脉高压症的外科手术治疗. *福建医药杂志* 2005; 27: 49-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2600.2005.06.027]
 - 27 李湘兹, 汪谦, 孙凯, 梁力健, 黄洁夫. 肝癌合并肝硬化脾亢行肿瘤联合脾切除28例临床分析. *岭南现代临床外科* 2005; 5: 3-4 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-976X.2005.01.002]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



过继性免疫治疗自身免疫性肝炎的研究进展

刘会敏, 林睿, 宋岩, 刘文天

刘会敏, 林睿, 宋岩, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

刘会敏, 女, 硕士在读, 主要从事肝脏自身免疫性疾病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81600509.

作者贡献分布: 本文写作由刘会敏完成; 文献检索、筛选与整理由林睿与宋岩完成; 刘文天负责审校。

通讯作者: 刘文天, 教授, 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。lwentian64@163.com
电话: 022-60362255

收稿日期: 2018-05-23

修回日期: 2018-07-03

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-08-28

Adoptive immunotherapy for autoimmune hepatitis

Hui-Min Liu, Rui Lin, Yan Song, Wen-Tian Liu

Hui-Min Liu, Rui Lin, Yan Song, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81600509.

Correspondence to: Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Received: 2018-05-23

Revised: 2018-07-03

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-08-28

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory liver disease caused by an autoimmune disorder,

which has attracted more and more attention due to its unique clinical and pathological features. European epidemiological data show that the incidence of AIH is increasing year by year, but its pathogenesis is not yet clear, and the targeted treatments are limited. Immunotherapy of autoimmune hepatitis has been extensively studied in recent years, especially in the area of adoptive immunotherapy. In this paper, we summarize the functional mechanism and clinical applications of adoptive immunotherapy with different kinds of immunocompetent cells in the treatment of AIH.

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

Key Words: Adoptive immunotherapy; Autoimmune hepatitis; Treatment

Liu HM, Lin R, Song Y, Liu WT. Adoptive immunotherapy for autoimmune hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1434-1438 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1434.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1434>

摘要

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种自身免疫紊乱导致的慢性炎症性肝疾病, 它以其独特的临床和病理学特征, 受到越来越多的关注。欧洲流行病学研究数据显示, AIH的发病率正在逐年增高, 但其发病机制尚不明确, 针对性的治疗手段有限。AIH的免疫治疗在最近几年得到广泛研究, 特别是在过继性免疫治疗方面不断创新。本文对AIH过继性免疫治疗中采用的不同免疫细胞的作用机制、临床应用等进行总结, 为以后AIH的治疗提供理论依据。

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

关键词: 过继性免疫治疗; 自身免疫性肝炎; 治疗

核心提要: 过继性免疫治疗是自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的一种新型治疗手段. 本文简要综述了现阶段过继性免疫治疗主要用于或可能用于AIH的主要细胞群及其在AIH治疗领域的最新进展, 给AIH治疗带来新的希望.

刘会敏, 林睿, 宋岩, 刘文天. 过继性免疫治疗自身免疫性肝炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(24): 1434-1438 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1434.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1434>

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种以血清抗体阳性、高免疫球蛋白G和(或)高 γ -球蛋白, 肝组织病理学上存在界面性肝炎, 自身免疫紊乱导致的慢性炎症性肝病^[1]. 现阶段免疫抑制药物已成功的改善了AIH的临床症状及生化指标等, 但其自身免疫细胞的异常是没有发生改变的, 治疗效果也往往随个体的变化而变化, 且不能持续性的用药.

过继性免疫治疗是指在体外已经被修饰、扩增或者诱导好的自体或者异体的免疫效应细胞被重新引入体内以减轻疾病进程的治疗. 过继性免疫治疗已被广泛用于各种癌症(淋巴瘤和鼻咽癌)及自身免疫性疾病(自身免疫性重症肌无力、自身免疫性胆管炎和AIH等)的动物模型中.

本篇综述回顾近年来过继性免疫治疗应用到AIH中或可能用于AIH治疗的主要细胞群及其作用机制的最新进展.

1 间充质干细胞

间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSC)是一种具有自我更新和多向分化的成纤维样细胞^[2]. MSCs对巨噬细胞、NK细胞、树突状细胞的影响在调节固有免疫和移植组织损伤方面起到关键性的作用. 其可以抑制T细胞、B淋巴细胞和NK细胞的增殖和活性, 也抑制单核细胞衍生的树突细胞的分化及成熟, 并促进Treg的生成. 在IL-4和IL-13的存在下MSC可促进巨噬细胞从M1型转化为M2型, 导致IL-12和TNF- α 的分泌量减少^[3]. 人骨髓来源的MSCs通过分泌前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2), 促进单核细胞在巨噬细胞集落刺激因子作用下极化为一种特殊类型的巨噬细胞, 这种巨噬细胞能够抑制NK细胞的激活及CD8⁺T细胞复制, 促进Treg细胞的增殖, 从而减轻固有免疫和获得性免疫的反应^[4]. 且PGE2的表面受体EP2可以介导FAK和ERK1/2

激活, 诱导MSCs迁移, 加速MSCs归巢^[5]. MSCs通过抑制NK细胞的增殖^[6], 降低NK细胞的细胞活性^[7]. MSCs还阻止单核细胞来源的树突细胞的生成, 限制树突细胞的分化和及其功能, 从而影响其作用^[8].

机体适应性免疫的关键部分也受到MSC的抑制作用. MSCs通过抑制B淋巴细胞的细胞周期, 从而限制B淋巴细胞的增殖和分化, 并降低其存活时间^[9]. MSCs还可以通过直接与T淋巴细胞表面程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)结合的, 上调PD-1的表达, 引起T淋巴细胞的活性抑制阻碍其增殖^[10].

MSCs的过继性免疫治疗在免疫介导的疾病中受到越来越多的关注. 有研究发现MSCs在AIH小鼠模型中肝炎部位积聚, 降低了谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的水平, 肝组织损伤减轻, AIH小鼠血清中的炎症因子TNF- α 、IFN- γ 及趋化因子CXCL10、CXCL9的水平也显著下降, 其机制可能是MSC通过下调CD4⁺T细胞表面的CCR5受体的表达有关, 基因表达谱也显示MSCs过继性转移后AIH小鼠中的组织重塑, 伤口修复, 血管重新生成^[11]. BMSCs衍生的外体也可以在AIH小鼠的实验模型中降低ALT和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平, 减轻肝脏损伤, 抑制炎症因子TNF- α 、IL-17A和IL-1 β , 改善淋巴细胞浸润情况, 其机制可能与外泌体mi-233调节NLRP3和Caspase-1有关^[12]. 在肝硬化中, MSCs的过继性转移后, 肌成纤维细胞数量显著减少, 门静脉和中央静脉的中度扩张, 坏死部分减少, 表明MSCs的过继性转移还可以减少肝脏的纤维化、诱导再生^[13]. 在急性肝衰竭的研究中同样发现, MSC-RSF支架放在急性肝衰竭动物模型表面后, MSC成功分化为肝细胞样细胞, 支架周围的炎症细胞数量减少, 肝功能及坏死的肝组织得到改善, 且无免疫排斥反应, 也未在主要血管中发现血管栓塞情况^[14]. 有研究发现经IL-35修饰过的MSCs可以特异性的转移至受损的肝脏组织, 并显著缩小受损肝脏的坏死面积, 减少单核细胞的FASL的表达来阻碍肝细胞的凋亡, 且经过修饰的MSCs通过JAK1-STAT1/STAT4信号通路比未经修饰的MSCs具有更强的肝脏保护作用^[15]. 经CXCR5修饰过的MSC对CXCL13诱导的迁移能力显著增强, 对迁移刺激的反应能力增加, 提高了体内的免疫调节作用, 这种靶向增强MSC的归巢可以有效增加MSC到达损伤器官的数量, 增强MSC的功效^[16]. MSCs在对小鼠心肌梗塞模型和骨骼疾病以及急性呼吸窘迫综合征的初步研究结果也鼓舞人心^[17-19].

自体和异体来源的MSCs已经在体外扩增并开始用于临床研究, 且MSC无论是起源不同(异体或者自体)或

者来源不同(骨髓、脂肪组织或者脐带)都有低免疫原性, 可以发挥其免疫调节作用并逃避免疫排斥^[20], 从而可以在人类白细胞抗原不匹配环境中的应用. 有研究表明在MSCs的中期体外临床试验中未观察到严重的副作用, MSCs还会反过来减轻免疫抑制剂对身体的副作用^[21].

MSCs治疗在AIH患者和动物模型尚未进行有效的评估, 一些尚未解决的问题可能会妨碍对这种疾病的研究: 细胞过继性转移后其影响不容易逆转, 这种干预的长期后果仍不确定^[21]; 体外扩增MSCs群体的方法尚未标准化, 细胞制备中的差异可能导致某些研究中有差异性的结果^[21]; 某些研究还发现MSCs外周静脉输注后经肺部可以被快速清除掉, 可能会限制其有效性^[22]. 在这种情况下, MSCs过继性免疫治疗对疾病的最终作用可能会受到限制.

但实验室和临床上的研究经验为以后MSCs的过继性免疫治疗提供了经验及安全保障, 人来源的MSCs过继性治疗AIH的临床研究中尚未发现恶性病变^[23], 且有些研究发现的恶性转化高的研究可能与癌细胞的交叉感染有关^[24].

2 调节性T细胞

调节性T细胞(regulatory T, Treg)是以Fox P3(Forkhead box P3)基因稳定表达及免疫抑制功能为特征的T细胞谱系, 具有诱导免疫耐受和免疫抑制的功能^[25]. 其分为两个群体: 天然发生的Treg细胞和诱导型Treg细胞. 天然发生的Treg细胞来源于胸腺, 其特征标志为高表达转录因子Foxp3, 占CD4⁺T淋巴细胞的5%-10%, 主要参与维持自身免疫耐受. 诱导型Tregs由TGF- β 和IL-2诱导外周幼稚T淋巴细胞发育而成, 包括Tr1和Th3两个亚群. 这两个亚群表达或者低表达Foxp3, 通过抑制幼稚型和记忆型T细胞增殖及Th1和Th2反应性调节机体免疫反应, 主要参与炎症性疾病及肿瘤疾病的免疫调节.

Treg细胞在自身免疫性疾病中对调节炎症和免疫反应方面起着至关重要的作用, 有研究表明它们数量或者功能的不足都会影响到AIH中Tregs的激活, Tregs的功能受损和数量不足会造成自身肝脏细胞色素酶P450 II D6(CYP2D6)被CD4和CD8T淋巴细胞识别, 产生免疫反应, 从而导致肝脏受损^[26]. 有研究发现Tregs扩增期间添加干扰素 γ 和IL-12, 其可以稳定表达CXCR3+TBET+FOXP3+T辅助(Th)1-Tregs, CXCR3在体内注射后仍可以稳定表达, 且Th1-Treg有效转移至CXCL10, 诱导Treg的特异性转移, Tregs在扩增期间添加视黄酸诱导了归巢受体 $\alpha 4\beta 7$ -整联蛋白和CCR9的表达, 其有效增加了Treg的体外抑制能力且在注射后可以有效转移至发

炎的肠道^[27]. AIH小鼠体内Tregs的耗竭增加了CD8⁺T细胞的浸润, 及炎症因子IFN- γ 的水平升高, 体外Tregs和CD8⁺细胞共培养发现Tregs抑制了AIH小鼠模型中的CD8⁺T细胞, 且恢复了AIH小鼠的外周耐受^[28]. 来自胸腺的天然Treg细胞已经被证明能抑制自身免疫性胃炎的动物模型的进展, 但对于已经成型的自身免疫性胃炎有很小或者几乎没作用. 相反, 经过诱导的Treg细胞过继性治疗提高了慢性移植物抗宿主病动物存活率, 降低了炎症指标^[29]. 且随着Treg细胞的递增在1型糖尿病患者体内未观察到严重的不良反应^[30]. 这些实验的研究为未来尝试Tregs过继性免疫治疗AIH提供了更好的支持.

3 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)是一种强大的抗原递呈细胞. DC能够高效的摄取、加工处理、呈递自身或外来抗原. 耐受性树突状细胞是DC的一个分类, 也是免疫调节机制中的重要一员, 能诱导且维持中枢和外周的耐受, 抑制免疫活化. 其作用机制主要有: 耐受性DC将抗原肽递呈给次级淋巴细胞中的T细胞, 伴随PD-L1的表达及抑制TGF- β 、IL-27等细胞因子的释放. 产生分泌或扩增同种抗原特异性的天然及适应性Treg细胞; 通过表达抑制性分子IL-10、IDO等, 与Treg建立抑制性反馈回路^[31]. 耐受性DC也可以促进Tregs的分化和增殖, 并且以这种方式, 产生延长其免疫抑制作用的自我扩增环.

有研究发现肝脏来源的DC的过继性转移通过抑制IL-12和IL-2的产生来抑制肝功能的衰竭, 且DC的过继性转移还使得肝脏炎症浸润和出血现象得到改善^[32]. 有研究证明肝基质诱导的成DCs分化成调节性DC抑制CD8⁺T细胞增殖, 增加肝脏的耐受^[33]. 在多发硬化症患者产生的耐受性DC保持了稳定的半成熟表型, 在特异性的T细胞中诱导稳定的低反应性^[34], 在1型糖尿病患者和类风湿性关节炎患者中已经开始了耐受性DC过继性转移的临床试验.

4 巨噬细胞

巨噬细胞是固有免疫的一部分, 它们可以根据自身的激活状态决定起促炎的作用还是抑炎的作用, 促炎性M1型巨噬细胞由脂多糖(Toll样受体激动剂)和IFN- γ 诱导产生, 高表达iNOS, 分泌促炎因子TNF- α 和IL-12, 增加机体的氧化应激. 抑炎性M2型巨噬细胞分泌IL-10, 由IL-4和IL-13诱导激活. M2型巨噬细胞的过继转移降低了非肥胖糖尿病小鼠的糖尿病发病率并保护了胰岛^[35]. 但是它们对Tregs、MSCs和耐受性树突细胞的具体作用是

不确定的, 尤其是因为它们缺乏抗原特异性和广泛的免疫抑制作用, 但M2型巨噬细胞是其他自身免疫性疾病过继性细胞治疗的候选者。

5 骨髓来源的抑制细胞

骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)是未成熟的髓样细胞的异质群体, 具有树突细胞和巨噬细胞共有的谱系, 其特征是表面标记物CD11b⁺和Gr1⁺的表达, 它们通过精氨酸酶(Arg1)的上调, 抑制活化T细胞的增殖及其功能^[36]。由多能干细胞(induced pluripotent stem cells iPSC)诱导的MDSC显著抑制AIH小鼠模型中CD8⁺T细胞的增殖, 同时抑制了炎症因子IFN- γ 的分泌, 保护受损肝脏^[37]。MDSC可被大麻二酚所激活, 激活的MDSC触发T细胞的凋亡, 抑制了实验性AIH所引起的急性肝炎中的炎症, 显著降低趋化因子水平^[38]。

6 结论

总之, 与其他免疫治疗方法相比, 过继性免疫治疗具有以下优点: 纠正内在的细胞监管缺陷; 恢复免疫稳定性; 诱导自身抗原持久性的免疫耐受来改善AIH。但目前该治疗也面临一些挑战, 如各个实验室研究结果之间的差异性、输注人群的表型不稳定性, 输注后未知的副作用。这些细胞的纯化、耐用性及安全性问题也是未来的调查研究需要解决的问题。过继性免疫治疗目前缺乏大样本研究的临床证据, 争议也较多。但是随着基因工程、免疫学和分子生物学等多学科的迅速发展, 相信过继性转移免疫治疗将会取得更多的突破, 给AIH治疗带来新的希望。

7 参考文献

- 1 中华医学会肝病学会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015). 胃肠病学 2016; 21: 9-22
- 2 Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells* 2014; 6: 526-539 [PMID: 25426250 DOI: 10.4252/wjsc.v6.i5.526]
- 3 Cho DI, Kim MR, Jeong HY, Jeong HC, Jeong MH, Yoon SH, Kim YS, Ahn Y. Mesenchymal stem cells reciprocally regulate the M1/M2 balance in mouse bone marrow-derived macrophages. *Exp Mol Med* 2014; 46: e70 [PMID: 24406319 DOI: 10.1038/emmm.2013.135]
- 4 Chiossone L, Conte R, Spaggiari GM, Serra M, Romei C, Bellora F, Becchetti F, Andaloro A, Moretta L, Bottino C. Mesenchymal Stromal Cells Induce Peculiar Alternatively Activated Macrophages Capable of Dampening Both Innate and Adaptive Immune Responses. *Stem Cells* 2016; 34: 1909-1921 [PMID: 27015881 DOI: 10.1002/stem.2369]
- 5 Lu X, Han J, Xu X, Xu J, Liu L, Huang Y, Yang Y, Qiu H. PGE2 Promotes the Migration of Mesenchymal Stem Cells through the Activation of FAK and ERK1/2 Pathway. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 8178643 [PMID: 28740516 DOI: 10.1155/2017/8178643]
- 6 Lupatov AY, Kim YS, Bystrykh OA, Vakhrushev IV, Pavlovich SV, Yarygin KN, Sukhikh GT. Effect of Fibroblast-Like Cells of

- Mesenchymal Origin of Cytotoxic Activity of Lymphocytes against NK-Sensitive Target Cells. *Bull Exp Biol Med* 2017; 162: 552-557 [PMID: 28239798 DOI: 10.1007/s10517-017-3658-5]
- 7 Blanco B, Herrero-Sánchez MD, Rodríguez-Serrano C, García-Martínez ML, Blanco JF, Muntión S, García-Arranz M, Sánchez-Guijo F, Del Cañizo C. Immunomodulatory effects of bone marrow versus adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells on NK cells: implications in the transplantation setting. *Eur J Haematol* 2016; 97: 528-537 [PMID: 27118602 DOI: 10.1111/ejh.12765]
- 8 Laranjeira P, Gomes J, Pedreiro S, Pedrosa M, Martinho A, Antunes B, Ribeiro T, Santos F, Domingues R, Abecasis M, Trindade H, Paiva A. Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Differentially Inhibit Cytokine Production by Peripheral Blood Monocytes Subpopulations and Myeloid Dendritic Cells. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 819084 [PMID: 26060498 DOI: 10.1155/2015/819084]
- 9 Franquesa M, Hoogduijn MJ, Bestard O, Grinyó JM. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on B cells. *Front Immunol* 2012; 3: 212 [PMID: 22833744 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00212]
- 10 Yan Z, Zhuansun Y, Liu G, Chen R, Li J, Ran P. Mesenchymal stem cells suppress T cells by inducing apoptosis and through PD-1/B7-H1 interactions. *Immunol Lett* 2014; 162: 248-255 [PMID: 25281059 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.09.013]
- 11 Higashimoto M, Sakai Y, Takamura M, Usui S, Nasti A, Yoshida K, Seki A, Komura T, Honda M, Wada T, Furuichi K, Ochiya T, Kaneko S. Adipose tissue derived stromal stem cell therapy in murine ConA-derived hepatitis is dependent on myeloid-lineage and CD4⁺ T-cell suppression. *Eur J Immunol* 2013; 43: 2956-2968 [PMID: 23934743 DOI: 10.1002/eji.201343531]
- 12 Chen L, Lu FB, Chen DZ, Wu JL, Hu ED, Xu LM, Zheng MH, Li H, Huang Y, Jin XY, Gong YW, Lin Z, Wang XD, Chen YP. BMSCs-derived miR-223-containing exosomes contribute to liver protection in experimental autoimmune hepatitis. *Mol Immunol* 2018; 93: 38-46 [PMID: 29145157 DOI: 10.1016/j.molimm.2017.11.008]
- 13 Rauf Maksud A, Andrey Gennadiyevich P, Rasim Elkhani J. Influence of Mesenchymal Stem Cells Transplantation on Regeneration Activity of Cirrhotic Liver. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2014; 4: 83-86 [PMID: 29699353 DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1107]
- 14 Xu L, Wang S, Sui X, Wang Y, Su Y, Huang L, Zhang Y, Chen Z, Chen Q, Du H, Zhang Y, Yan L. Mesenchymal Stem Cell-Seeded Regenerated Silk Fibroin Complex Matrices for Liver Regeneration in an Animal Model of Acute Liver Failure. *ACS Appl Mater Interfaces* 2017; 9: 14716-14723 [PMID: 28409921 DOI: 10.1021/acsami.7b02805]
- 15 Wang W, Guo H, Li H, Yan Y, Wu C, Wang X, He X, Zhao N. Interleukin-35 Gene-Modified Mesenchymal Stem Cells Protect Concanavalin A-Induced Fulminant Hepatitis by Decreasing the Interferon Gamma Level. *Hum Gene Ther* 2018; 29: 234-241 [PMID: 29054137 DOI: 10.1089/hum.2017.171]
- 16 Zhang X, Huang W, Chen X, Lian Y, Wang J, Cai C, Huang L, Wang T, Ren J, Xiang AP. CXCR5-Overexpressing Mesenchymal Stromal Cells Exhibit Enhanced Homing and Can Decrease Contact Hypersensitivity. *Mol Ther* 2017; 25: 1434-1447 [PMID: 28454789 DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.04.004]
- 17 Zheng G, Huang L, Tong H, Shu Q, Hu Y, Ge M, Deng K, Zhang L, Zou B, Cheng B, Xu J. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Respir Res* 2014; 15: 39 [PMID: 24708472 DOI: 10.1186/1465-9921-15-39]
- 18 Teng X, Chen L, Chen W, Yang J, Yang Z, Shen Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improve the Microenvironment of Infarcted Myocardium Contributing to Angiogenesis and Anti-Inflammation. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 2415-2424 [PMID: 26646808 DOI: 10.1159/000438594]
- 19 Lin W, Xu L, Zwingerberger S, Gibon E, Goodman SB, Li G.

- Mesenchymal stem cells homing to improve bone healing. *J Orthop Translat* 2017; 9: 19-27 [PMID: 29662796 DOI: 10.1016/j.jot.2017.03.002]
- 20 Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J Inflamm (Lond)* 2005; 2: 8 [PMID: 16045800 DOI: 10.1186/1476-9255-2-8]
 - 21 Vandermeulen M, Grégoire C, Briquet A, Lechanteur C, Beguin Y, Detry O. Rationale for the potential use of mesenchymal stromal cells in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16418-16432 [PMID: 25469010 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16418]
 - 22 Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, Popp FC, Geissler EK, Schlitt HJ, Baan CC, Dahlke MH, Hoogduijn MJ. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol* 2012; 3: 297 [PMID: 23056000 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297]
 - 23 Haarer J, Johnson CL, Soeder Y, Dahlke MH. Caveats of mesenchymal stem cell therapy in solid organ transplantation. *Transpl Int* 2015; 28: 1-9 [PMID: 25082213 DOI: 10.1111/tri.12415]
 - 24 Torsvik A, Røslund GV, Svendsen A, Molven A, Immervoll H, McCormack E, Lønning PE, Primon M, Sobala E, Tonn JC, Goldbrunner R, Schichor C, Mysliwicz J, Lah TT, Motaln H, Knappskog S, Bjerkvig R. Spontaneous malignant transformation of human mesenchymal stem cells reflects cross-contamination: putting the research field on track - letter. *Cancer Res* 2010; 70: 6393-6396 [PMID: 20631079 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-1305]
 - 25 Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008; 133: 775-787 [PMID: 18510923 DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009]
 - 26 Holder BS, Grant CR, Liberal R, Ma Y, Heneghan MA, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. Retinoic acid stabilizes antigen-specific regulatory T-cell function in autoimmune hepatitis type 2. *J Autoimmun* 2014; 53: 26-32 [PMID: 24566085 DOI: 10.1016/j.jaut.2014.02.001]
 - 27 Hoeppli RE, MacDonald KN, Leclair P, Fung VCW, Mojibian M, Gillies J, Rahavi SMR, Campbell AIM, Gandhi SK, Pesenacker AM, Reid G, Lim CJ, Levings MK. Tailoring the homing capacity of human Tregs for directed migration to sites of Th1-inflammation or intestinal regions. *Am J Transplant* 2018 [PMID: 29766641 DOI: 10.1111/ajt.14936]
 - 28 An Haack I, Derkow K, Riehn M, Rentinck MN, Kühl AA, Lehnardt S, Schott E. The Role of Regulatory CD4 T Cells in Maintaining Tolerance in a Mouse Model of Autoimmune Hepatitis. *PLoS One* 2015; 10: e0143715 [PMID: 26599014 DOI: 10.1371/journal.pone.0143715]
 - 29 Di Ianni M, Oliosio P, Giancola R, Santarone S, Natale A, Papalinetti G, Villanova I, Baldoni S, Di Tommaso A, Bonfini T, Accorsi P, Di Bartolomeo P. Treg-protected donor lymphocyte infusions: a new tool to address the graft-versus-leukemia effect in the absence of graft-versus-host disease in patients relapsed after HSCT. *Int J Hematol* 2017; 106: 860-864 [PMID: 28721499 DOI: 10.1007/s12185-017-2292-3]
 - 30 Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, Gitelman SE, Gupta S, Hellerstein MK, Herold KC, Lares A, Lee MR, Li K, Liu W, Long SA, Masiello LM, Nguyen V, Putnam AL, Rieck M, Sayre PH, Tang Q. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Sci Transl Med* 2015; 7: 315ra189 [PMID: 26606968 DOI: 10.1126/scitranslmed.aad4134]
 - 31 Obermajer N, Muthuswamy R, Lesnock J, Edwards RP, Kalinski P. Positive feedback between PGE2 and COX2 redirects the differentiation of human dendritic cells toward stable myeloid-derived suppressor cells. *Blood* 2011; 118: 5498-5505 [PMID: 21972293 DOI: 10.1182/blood-2011-07-365825]
 - 32 Tomiyama C, Watanabe H, Izutsu Y, Watanabe M, Abo T. Suppressive role of hepatic dendritic cells in concanavalin A-induced hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 258-268 [PMID: 21985372 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04458.x]
 - 33 Wang Q, He H, Chen D, Wang C, Xu Y, Song W. Hepatic stroma-educated regulatory DCs suppress CD8+ T cell proliferation in mice. *Oncotarget* 2017; 8: 93414-93425 [PMID: 29212160 DOI: 10.18632/oncotarget.18459]
 - 34 Raïch-Regué D, Grau-López L, Naranjo-Gómez M, Ramo-Tello C, Pujol-Borrell R, Martínez-Cáceres E, Borràs FE. Stable antigen-specific T-cell hyporesponsiveness induced by tolerogenic dendritic cells from multiple sclerosis patients. *Eur J Immunol* 2012; 42: 771-782 [PMID: 22488365 DOI: 10.1002/eji.201141835]
 - 35 Parsa R, Andresen P, Gillett A, Mia S, Zhang XM, Mayans S, Holmberg D, Harris RA. Adoptive transfer of immunomodulatory M2 macrophages prevents type 1 diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2012; 61: 2881-2892 [PMID: 22745325 DOI: 10.2337/db11-1635]
 - 36 Hegde VL, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of myeloid-derived suppressor cells in amelioration of experimental autoimmune hepatitis following activation of TRPV1 receptors by cannabidiol. *PLoS One* 2011; 6: e18281 [PMID: 21483776 DOI: 10.1371/journal.pone.0018281]
 - 37 Joyce D, Fujino M, Morita M, Araki R, Fung J, Qian S, Lu L, Li XK. Induced pluripotent stem cells-derived myeloid-derived suppressor cells regulate the CD8+ T cell response. *Stem Cell Res* 2018; 29: 32-41 [PMID: 29574174 DOI: 10.1016/j.scr.2018.03.009]
 - 38 Hegde VL, Hegde S, Cravatt BF, Hofseth LJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Attenuation of experimental autoimmune hepatitis by exogenous and endogenous cannabinoids: involvement of regulatory T cells. *Mol Pharmacol* 2008; 74: 20-33 [PMID: 18388242 DOI: 10.1124/mol.108.047035]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



肠-肝轴功能紊乱在非酒精性脂肪肝病发病机制中的作用及相关治疗策略

夏凡, 周本杰

夏凡, 周本杰, 中山大学附属第七医院药学部 广东省深圳市 518107

夏凡, 博士, 主要研究方向为非酒精性脂肪肝及代谢性疾病.

基金项目: 广州市科技计划项目产学研协同创新重大专项基金资助项目, No. 201504282109469.

作者贡献分布: 本文主要由周本杰指导; 夏凡撰写完成.

通讯作者: 周本杰, 主任药师, 518107, 广东省深圳市光明新区圳园路628号, 中山大学附属第七医院药学部. zhoubj163@163.com

收稿日期: 2018-05-19

修回日期: 2018-06-13

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-08-28

Role of gut-liver axis dysfunction in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: Implications for treatment strategies

Fan Xia, Ben-Jie Zhou

Fan Xia, Ben-Jie Zhou, Department of Pharmacy, The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518017, Guangdong Province, China

Supported by: Major Special Projects of Industry and Research Collaborative Innovation of Guangzhou Science and Technology, No. 201504282109469.

Correspondence to: Ben-Jie Zhou, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangming New Area, 628 Zhenyuan Road, Shenzhen 518017, Guangdong Province, China. zhoubj163@163.com

Received: 2018-05-19

Revised: 2018-06-13

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-08-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic metabolic disease whose pathogenesis is not fully understood and involves multiple factors. Metabolic disorder caused by gut microbial imbalance is a key factor contributing to the development of NAFLD. Several studies show that gut barrier dysfunction will cause the occurrence of toxic metabolites in blood and bacterial translocation. The "dialogue" between the gut and the liver highlights the key role of the gut-liver axis in the process of NAFLD. This paper will summarize the relationship between the gut-liver axis and the pathogenesis of NAFLD, as well as its implications for the treatment of NAFLD.

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

Key Words: Gut-liver axis; Non-alcoholic fatty liver disease; Gut barrier; Gut microbe

Xia F, Zhou BJ. Role of gut-liver axis dysfunction in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: Implications for treatment strategies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1439-1447 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1439.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1439>

摘要

众所周知, 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)作为一个慢性代谢性疾病, 其发病机制复杂, 涉及到诸多因素. 其中肠道微生物失衡所导致的机体代谢紊乱是NAFLD发生发展的一个重要诱因. 相关研究发现肠道菌群的失调可引起肠道屏障的破坏, 进而导致相关有毒代谢产物入血和细菌移

位的发生, 诱发肝脏炎症反应和损伤. 在此过程中, 肠肝之间的“对话”体现了肠-肝轴在NAFLD/NASH发病过程中的重要地位. 因此, 本文将就肠-肝轴参与NAFLD的发病机制及相关潜在的治疗策略进行一个简要的评述.

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

关键词: 肠-肝轴; 非酒精性脂肪肝病; 肠道屏障; 肠道微生物

核心提要: 肠-肝轴作为引起非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发生发展的重要因素, 越来越引起人们的关注. 本文将就肠-肝轴参与NAFLD的发病机制及相关潜在的治疗策略进行一个简要的评述.

夏凡, 周本杰. 肠-肝轴功能紊乱在非酒精性脂肪肝病发病机制中的作用及相关治疗策略. 世界华人消化杂志 2018; 26(24): 1439–1447 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1439.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1439>

0 引言

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精、肝炎病毒、药物等其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性为主要特征, 伴或不伴炎症为主要病理特征的遗传-环境-代谢应激相关性临床病理综合征, 根据其病理演变过程可划分为单纯性脂肪肝(non-alcoholic simple fatty liver, NAFL)以及由其演变的非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和肝纤维化甚至肝癌^[1,2]. 近几十年来, 生活方式和饮食习惯的改变使NAFLD发病率逐年升高^[3-5]. 最新的流行病学数据显示: NAFLD在世界范围内的患病率约为25.24%, 其中南美洲和中东地区最高, 非洲最低. 而在我国, NAFLD的患病率约为15.0%. 目前针对NAFLD的治疗主要为患者自身的生活规律及饮食的调整, 但考虑到患者自身的依从性, 加之NAFLD作为一个慢性代谢综合征在肝脏的表现, 其发病机制复杂, 且尚无理想的治疗药物和方法, 迫切需要寻找和挖掘新的治疗策略和靶点^[6-10].

NAFLD公认的危险因素包括肥胖、脂质代谢异常、2型糖尿病等^[8]. 目前占主流的多重打击学说指出营养过剩、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、炎症、氧化应激、肠道屏障损伤、内质网应激、遗传和表观遗传调控等作为多个平行相关的二次打击因素都参与了NAFLD的发生和发展过程^[9,10]. 近年来, 肠道屏障损伤作为其中的一个重要因素, 日益受到研究者的广泛关注. 因此, 本文将从肠-肝轴、肠道菌群及代谢产

物、肠屏障通透性等方面来阐述肠-肝轴功能紊乱参与NAFLD的相关发病机制及相关治疗策略.

1 肠-肝轴

过去一直认为肠道的主要功能被认为是消化和吸收营养物质, 肝脏的主要功能被认为是物质代谢和解毒^[11]. 相关的基础研究和临床资料均提示肠道和肝脏不是两个独立的器官, 二者在生物学功能上密切相关、相互影响^[12,13]. 肠道除了消化吸收营养物质外, 还具备一定机体免疫功能. 肝脏是机体最大的实质性器官, 也是重要的免疫器官, 由占2/3的肝实质细胞、库弗氏细胞(Kupffer cells)、内皮细胞及胆管上皮细胞组成^[14]. 此外, 二者有着相同的胚胎起源, 即前肠. 另一方面, 肠黏膜淋巴细胞可穿过肠道屏障到达肝脏, 游离于两个脏器之间, 防御病原体; 反过来, 肝脏自身对肠道来源的淋巴细胞具有一定的调节功能^[15,16]. 因此, 肠道屏障作为机体的第一道防线保护机体免受肠腔内大量细菌、食物抗原、毒素等造成的损伤, 肝脏作为机体的第二道防线^[17], 进一步参与和调节肠道屏障的免疫功能, 二者共同构筑起机体的防御系统, 即肠-肝轴. 现阶段的研究也发现NAFLD/NASH患者都有不同程度的肠道屏障功能障碍, 即内外因素导致的肠道屏障损伤会引起肠腔内细菌过度繁殖, 肠道微生态遭受破坏并产生大量的有毒代谢产物和内毒素. 进入血液循环中的内毒素不仅直接损伤肠黏膜上皮细胞, 引起肠微血管收缩及肠道组织缺血缺氧, 导致大量ROS的产生, 加剧肠道屏障的损伤, 还会作用于肝脏, 造成肝脏的进一步损伤, 形成恶性循环^[18-20]. 而在此过程中, 肠道屏障损伤所导致的肠道细菌及内毒素渗漏即为NAFLD发病机制中的二次打击因素, 揭示了肠道菌群/肠道通透性增加-代谢内毒素血症-炎症因子、氧化应激-肝脂肪变性/损伤为主要环节的肠-肝对话途径, 体现了肠-肝轴在NAFLD/NASH发病过程中的地位(图1).

2 肠道菌群及代谢产物在NAFLD发病机制中的作用

肠道屏障受损后导致的肠道细菌、内毒素及相关代谢产物才是导致NAFLD的主要病原. 而人体肠道内共生的细菌达1-2 kg, 其细胞数目约为人真核细胞的10倍左右, 如此庞大的细菌群落被当作是人体后天获得的“器官”, 影响着宿主的消化、营养、代谢、免疫等方面^[21,22]. 按生物学分类水平, 肠道菌群主要由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌、变形菌门、疣微菌门和少量的古生菌组成, 研究证实肠道菌群携带了大量与糖类、氨基酸代谢、生物素代谢以及次生代谢产物生成的基因, 参与了单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎等各个病理阶段, 其机制主要有诱发肠源性内毒素血症、

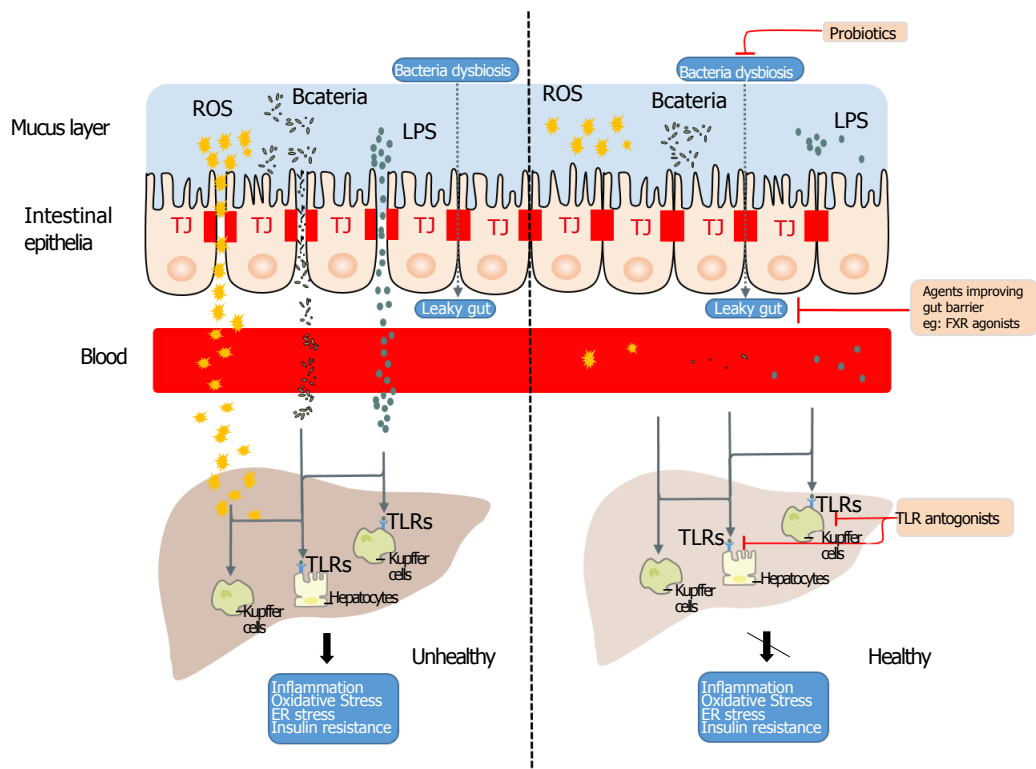


图1 肠道屏障损伤参与非酒精性脂肪肝病的发病机制. 肠道菌群失调导致肠腔内的菌群泄漏入血, 随之而来的氧自由基、脂多糖作用于肝实质细胞或库普弗细胞, 引起肝脏的炎症、氧化应激、内质网应激、胰岛素抵抗等的发生, 诱发和促进非酒精性脂肪肝病的发生和发展. 其中Toll样受体在其中扮演了重要的作用. ROS: 氧自由基; LPS: 脂多糖; TLRs: Toll样受体.

内源性乙醇的产生、短链脂肪酸的调节功能、胆汁酸代谢等^[23,24].

2.1 肠源性内毒素血症与NAFLD 目前很多研究已明确肠源性内毒素血症与NAFLD的发生发展密切相关, 但相关机制一直未明确. 直到“代谢性内毒素血症”假说的提出, 二者之间的联系才得以很好地诠释^[25]. 内毒素的核心成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)作为革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分在这一过程中扮演了主要的作用. 相关研究证明肥胖或NAFLD患者与正常人相比存在小肠细菌过度生长(enteric bacterial overgrowth syndrome, EBOS), 进而导致含有LPS成分的细菌数量增多^[26]. LPS增多后能激活肠黏膜上腺苷酸环化酶, 损伤上皮细胞线粒体和溶酶体, 导致肠绒毛顶部细胞坏死和上皮细胞自溶, 使得局部肠黏膜破损, 肠道屏障受损, 通透性增加. 内毒素入血并随着肠肝循环进入肝脏, 并被肝脏Kupffer细胞或肝实质细胞中Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)识别结合, 进而释放大量的细胞因子, 发生免疫炎症反应, 介导肝脏炎症和病理损害. 因此, LPS不仅引起炎症反应, 还可引起机体发生严重的代谢变化, 如促进脂肪消耗, 血清游离脂肪酸(free-fatty acid, FFA)、甘油三酯(triglyceride, TG)升高等, 其中FFA随着体循环沉积于肝脏可诱发炎症、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、内质网应激(endoplasmic reticulum stress,

ER stress)等, 进一步促进了NAFLD的发生和发展^[27].

2.2 短链脂肪酸与NAFLD 肠道微生物的数量和类别保持动态恒定是维持肠道内环境稳定的基础. 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)作为肠道微生物菌群发酵的主要代谢产物, 其中乙酸、丙酸、丁酸约占SCFAs总量的90%-95%^[28]. SCFAs除了作为供能物质以外, 还能参与机体炎症反应的调节. 已有研究证实无菌疾病小鼠出现机体炎症反应加重现象, 这可能与SCFAs的缺乏密切相关^[29]. 单独改变肠道菌群结构进而导致SCFAs的变化可诱使肥胖的发生, 增加NAFLD患病率. 现已知SCFAs可直接影响组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylases, HDACs)来发挥相关的信号分子调节作用, 也可通过与GPCRs受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)结合, 间接地影响HDACs发挥相关作用. 目前发现的GPCR受体有短链脂肪酸受体41/43(G protein-coupled receptor 41/43, GPR41/43)和烟酸受体(G protein-coupled receptor 109A, GPR109A)^[30-32]. 其中GPR41和GPR43主要在脂肪细胞和肠内具有分泌功能的细胞中高度表达, 而GPR109A主要在脂肪细胞、肝细胞、结肠细胞中表达. 研究发现GPR41、GPR43在代谢、炎症和疾病调控中起到了重要的作用, 可能是治疗某些代谢性疾病的潜在药物靶点. 如: SCFAs与相关受体结合后, 能促进肠上皮细胞K⁺外流, 介导NLRP3炎症小体的激活, 从而维护

肠道生态的平衡^[33]; GPR41^{-/-}小鼠结肠炎的易感性与核转录因子(nucleus factor- κ B, NF- κ B)的激活密切相关, 而SCFAs可通过抑制NF- κ B活性, 降低促炎症细胞因子的释放达到抗炎的作用^[34,35]; SCFAs与GPCR109A或GPCR43结合可诱导调节性T细胞(regulatory T cell, Treg cell)和分泌IL-10的T细胞的分化, 进而抑制结肠炎的发生, 从而减轻微生物细胞成分和其他代谢产物对肝脏的损伤, 延缓NAFLD的病理进展^[36]. SCFAs与GPR43等受体结合还可刺激脂肪细胞中瘦素合成的增加, 降低组织胰岛素敏感性, 减少脂肪蓄积, 间接影响肝脏胰岛素的敏感性, 发挥NAFLD的治疗作用^[37]. SCFAs还能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路, 参与脂质及能量代谢、胰岛素敏感性、氧化应激等方面的调节, 直接抑制NAFLD的病情发展^[38]. 因此, 肠道特定微生物菌群内代谢产物SCFAs及其受体可能通过多种途径(肠道、脂肪组织、肝脏)直接或间接影响肥胖相关NAFLD的发生发展, 并已成为NAFLD研究的热点之一.

2.3 内源性乙醇与NAFLD Zhu采用16SrRNA测序的方法定量检测了合并NASH和不合并NASH的肥胖患者与健康儿童肠道菌群的结构差异情况^[39]. 发现二者存在明显的差异性, 如大肠埃希菌在合并NASH患者肠道内的数目比例比不合并NASH肥胖患者的数目比例要大^[40]. 另有研究发现大肠埃希菌可刺激机体产生更多的内源性乙醇. 内源性乙醇在机体内可代谢为乙醛. 代谢产生的乙醛一方面影响肠上皮细胞紧密连接结构, 造成肠道屏障通透性增加, 肠源性乙醇/乙醛随血流进入肝脏, 继而诱发肝细胞脂肪变性, 进而发展成为与酒精性脂肪肝病(alcohol fatty liver disease, ALD)症状类似的NAFLD^[41,42]. 这也间接地说明了NAFLD与ALD二者在诸多病理表现上相似的原因.

2.4 胆汁酸代谢与NAFLD 胆汁酸(bile acid, BA)与法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)以及G蛋白偶联的胆汁酸受体5(G protein coupled bile acid receptor 5, TGR5)在机体的糖、脂质、能量平衡以及炎症反应方面扮演着重要的作用. 胆汁酸的分泌以及相关信号通路的调节与NAFLD的发生发展密切相关. 胆汁酸受体在机体内有很高的组织特异性: (1)肠道组织中的FXR激活能调节固醇调节原件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1)的表达, 进而对脂质代谢产生积极的调节作用; (2)分布于肝组织中的FXR激活后, 可增加胰岛素敏感性、减轻肥胖及炎症因子的释放; (3)胆汁酸与TGR5结合引起胰高血糖素样肽1(glucagonlike peptide-1, GLP1)和肽YY(peptide YY, PYY)的分泌, 参与机体血糖水平的调节^[43]; (4)胆汁酸能影响肠道菌群的组成. 反过来, 肠道菌群自身分泌产生

的一些酶也能对胆汁酸产生一定的化学修饰作用, 具体表现为: 胆汁酸能破坏细菌细胞膜进而对其内部结构造成破坏, 产生抑菌作用^[44]. 而肠道菌群中一些菌种如: 乳酸菌、双歧杆菌产生的胆盐水解酶能将胆盐水解成非结合的胆酸(unconjugated cholic acid, CA)及鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acids, CDCA). 非结合的胆酸和鹅去氧胆酸又可进一步被肠道梭菌代谢成为脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA). CA, CDCA, DCA, LCA对脂质的溶解和吸收作用减弱, 进而影响了血浆LDL-C的水平, 参与脂质代谢的调节^[45]. 越来越多的文献报道, 肝脏内FXR的激活能缓解肝细胞的脂肪变性, 而关于肠道内FXR在NAFLD发生发展中所扮演的角色, 目前存在比较大的争议, 其中FXR与激动剂结合能介导成纤维细胞生长因子15(fibroblast growth factor 15, FGF15)信号通路减少小鼠体重以及脂肪变性, 相反的, FXR与拮抗剂结合能通过作用于SREBP-1减少肝脏的脂肪变性, 延缓NAFLD的发展^[46,47]. 因此, 关于肠道内FXR在NAFLD中所发挥的作用还有待进一步研究和确定.

3 肠屏障通透性与NAFLD

NAFLD作为一个多系统疾病, 其发病机制与肠道屏障通透性相关. 肠道菌群及其相关代谢产物可直接透过肠道屏障, 进入血循环到达肝脏, 引起肝脏的免疫-炎症反应, 促进和加剧NAFLD的发展. 生物结构上, 肠道屏障主要是肠上皮细胞通过紧密连接(tight junctions, TJ)构成, 肠黏液覆盖于肠上皮细胞表面, 潘氏细胞分泌不同的抗菌肽, 组成抗菌系统分布于内腔中, 抑制肠道菌群的过度生长. 从解剖学上, 肝脏和肠道门静脉系统密切地联结在一起, 肝脏接受门静脉回流的肠道血液, 同时随着门静脉回流入肝脏的肠道血液中的食物抗原、肠道细菌及产物、毒素等会激活肝脏的固有免疫系统, 发挥清除有害物质的作用; 反过来肝脏可通过胆汁分泌, 以肝肠循环的方式作用于肠道; 而按功能划分肠道屏障可分为机械屏障、化学屏障、免疫屏障等^[48].

3.1 肠道机械屏障 相关研究结果显示肠道黏膜机械屏障的损伤与NAFLD的发生发展密切相关. 正常情况下, 完整的肠上皮细胞间紧密连接可阻止肠道细菌及内毒素等大分子物质通过, 从而防止其发生移位. 当肠道上皮细胞间的紧密连接完整性受损时, 肠道黏膜的通透性增高, 肠道内的内毒素随着门静脉系统大量涌入肝脏, 除了对肝脏的直接毒性作用, 还可激发Kupffer细胞释放大量的炎症因子, 促进NAFLD的发展^[49].

3.2 肠道化学屏障 肠道化学屏障主要包括胆汁、各种消化酶、胃酸等. 胆汁酸作为一种信号转导分子激活相应膜受体和核受体来调节糖脂代谢平衡, 参与抑制小

表 1 肠道屏障功能检测的方法

方法类型	对应文献
病理及形态学观察	[51]
紧密连接蛋白表达检测	[52,53,55]
双糖比值测定法、DAO检测法、跨膜细胞电阻测定	[53-56]
鲎试剂法LPS测定法	[57]
16SrRNA测序法	[51,58]
SIgA检测	[59]

DAO: 二胺氧化酶; LPS: 脂多糖。

肠细菌过度生长和细菌移位, 保护肠道黏膜和屏障功能的完整性及肠内环境的稳定^[50]。如, 胆汁酸与TGR5或FXR受体结合能引起相关基因表达的变化, 如乙酰辅酶A羧化酶1(acetyl-coA carboxylase 1, ACACA)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose 6-phosphatedehydrogenase, G-6-PD)等的表达, 参与肝脏糖及脂质代谢的调节^[51]。另有研究表明敲除FXR基因的小鼠不但表现胆汁酸、甘油三酯、胆固醇水平显著升高, 肝内脂质蓄积, 还存在胰岛素抵抗的现象^[52]。因此肠道化学屏障在NAFLD的发生发展中扮演了重要的作用。

3.3 肠道免疫屏障 肠道免疫屏障主要由浆细胞分泌的免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, SIgA)与肠黏膜内的淋巴组织构成。IgA(immunoglobulin A)对肠道细菌有很强的亲和抑菌能力。当肠道黏膜受损时, 会导致IgA分泌减少, 进而促进了肠内细菌的移位, 导致细菌的脂肽、脂多糖、鞭毛蛋白等抗原被TLR受体识别结合, 引起免疫-炎症级联反应, 加剧肠道屏障的损伤, 促进NAFLD的发生和发展^[50]。

3.4 肠道屏障功能的评估 肠道屏障功能的各个层面相互密切联系, 密不可分, 且与NAFLD的发展密切相关。现阶段关于肠道屏障功能检测的方法主要如表1所示: (1)病理及形态学观察, 如: 肠绒毛高度、黏膜绒毛高/宽比值、绒毛密度^[51]; (2)紧密连接蛋白表达的检测, 如: 紧密连接蛋白ZO-1、occludin等^[52-54]; (3)双糖比值测定法, 跨膜细胞电阻测定^[54,55], 其中双糖比值测定法是指非代谢性的低聚糖为探针的肠道通透性检测方法, 并以双糖分子乳果糖/甘露醇(Lactulose/Mannitol, L/M)探针最为常用, L/M比值的升高以为着肠道屏障通透性升高, 肠道屏障功能受损; 除了L/M探针外, 检测血浆中D-乳酸、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)的含量亦是比较常用的方法, 二者的升高均能提示肠道屏障功能受损, 通透性增加。跨膜细胞电阻测定法多用于肠道屏障损伤的体外模型研究中, 如采用Transwell小室建立的单层Caco-2细胞模型; (4)鲎试剂法测定LPS含量。血浆内毒

素含量的升高是肠道通透性改变和肠黏膜屏障功能障碍的突出表现, 临床上采用很广泛, 具有灵敏度高, 检测方便等优点^[56]; (5)q-RT-PCR结合测序分析检测细菌移位情况。通过收集宿主粪便, 提取其中的基因组DNA, 利用16SrRNA通用引物进行扩增, 建立文库, 对文库数据进行数据分析筛选, 拼接, 最后进行测序分析, 得出其中菌群的 α 、 β 多样性, 了解和掌握某一类菌群的功能特点, 该方法不仅能评估肠道屏障功能的损伤与否, 还能对移位的菌群结果进行定性定量的分析, 是后续该方面研究的重要方法^[51,57]; (5)酶联免疫吸附法(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)测定肠道内分泌性免疫球蛋白A(secretory immunoglobulina, SIgA)。SIgA对细菌黏附于肠黏膜细胞起着重要的防御作用。其水平的下降是评价肠道屏障免疫功能的重要指标^[58]。

4 相关治疗策略

一般来说, 现阶段治疗NAFLD除了运动饮食干预以外, 主要有以下几个切入点: (1)减轻脂质代谢紊乱途径; (2)减缓氧化应激-炎症反应; (3)基于肠道菌群、肠-肝轴的治疗方法。而近几年, 基于肠道菌群、肠-肝轴的治疗策略越来越引起人们的注意, 其主要包括应用益生元/益生菌, FXR受体激动剂, 菌群移植等^[59]。

4.1 减轻脂质代谢紊乱, 氧化应激-炎症反应 NAFLD的发生发展是多种因素共同作用的结果, 首先肝脏脂质代谢的紊乱, 能量摄入过多是其始动因素, IR作为核心环节, 贯穿于整个NAFLD的病程中。在此基础上, 氧化应激及广泛的慢性炎症反应是导致NAFLD向NASH甚至肝纤维化, 肝癌发展的重要推动因素。因此, 降脂、抗炎、抗氧化等依然是当前防治NAFLD的重要手段^[60]。基于该些手段, 已有大量药物应用于临床, 并取得了很好的治疗效果, 如他汀类, 贝特类, 烟酸等胆固醇、脂质代谢调节药物; 普罗布考等具有抗氧化功能的保肝调质药物。另外, 中药在该环节中具有非常重要的地位, 相关药物种类繁多, 疗效确切。

4.2 益生元及益生菌 最新的Meta分析结果显示益生

菌的治疗能显著地降低肝脏胆固醇及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)的水平, 并减少胰岛素抵抗, 究其原因, 发现益生菌的治疗能改善肠道菌群的组成, 纠正其结构的紊乱, 下调血清LPS及肝脏TLR4受体表达的水平, 延缓NAFLD的病程^[61,62]. 研究发现大多数益生菌都属于双歧杆菌(*bifidobacteria*)和乳酸杆菌(*lactobacillus*). 尤其是鼠李糖乳杆菌(*lactobacillus rhamnosus*)能明显地减少NAFLD患者血清中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)的水平, 同时还能显著地减轻体重、延缓肝纤维化进程^[63]. 同样地, 嗜酸乳杆菌(*lactobacillus acidophilus*), 双歧杆菌(*bifidobacterium*), 乳酸菌(*lactobacillus*), 两歧双歧杆菌(*bifidobacterium bifidum*)都具有类似的作用^[64]. 进一步的研究显示, 益生菌主要是通过减少肠上皮细胞的炎症反应及凋亡, 保护紧密连接蛋白免受破坏, 避免肠道屏障的损伤, 从而起到了防治NAFLD的作用.

益生元泛指具有选择性刺激结肠中一种或几种特定细菌生长或增强其活性, 从而调节肠道菌群结构朝着对机体有益的方向改变, 但本身又不能被机体消化的一类食物. 而关于益生元的作用机制指出其可能通过增强宿主肠道组织的免疫力; 供给肠上皮细胞能量, 加速肠上皮细胞的再生, 促进肠道屏障损伤的修复等. 但相关具体机制还不明确, 有待进一步研究. 现阶段应用和研究较多的益生元是一些非消化性低聚糖(菊粉型果聚糖、低聚半乳糖、大豆低聚糖等), 蛋白质水解物(α -乳清蛋白、乳铁蛋白等), 多糖等^[65].

4.3 粪便微生物群移植 粪便微生物的移植(fecal microbiota transplantation, FMT)现已被应用于临床. 研究显示, 将健康机体的粪便制成混悬液, 并进行一定的处理灌入到患者肠胃中能调节肠道菌群结构的紊乱, 延缓高脂饮食导致的NASH病程的进展. 但目前该方法在临床应用方面还面临一些问题需要解决: 首选, 现阶段用于粪便材料的移植可以通过多种方法注入, 包括鼻胃管、鼻空肠管、上消化道内窥镜(食管胃十二指肠镜)、结肠镜或保留灌肠. 而相关系统回顾研究结果指出不同的方法疗效不一, 且多伴与供者FMT材料的异质性有关^[66]. 因此, 粪便菌群移植操作流程还有待进一步规范. 其次, 提供的FMT材料的异质性差异较大. 其主要因素有供体粪便的重量和制备溶液体积以及制备FMT材料的方法. 有研究显示: 经不同溶剂(水、生理盐水、牛奶、其他稀释剂等)处理的FMT, 其治疗效果不同^[67]. 另一方面, 由于FMT是一种独特的生物药物, 但又来源于人体, 不属于人体组织器官移植. 总之, FMT要实现大规模应用, 必须要对捐赠者标本进行严格监控和保管, 相关监管机构及法律还有待进一步完善^[68,69].

4.4 法尼酯衍生物X受体调节剂 最近的研究显示鹅

去氧胆酸的半合成衍生物, 奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)能激活FXR, 减轻NASH病人的肝脏炎症、延缓肝纤维化进程, 与此同时, 在结肠炎的动物模型中, OCA还能减轻肠道炎症, 延缓病情^[70]. 但另有研究发现OCA对脂质代谢的调节会有不利的影响, 如升高胆固醇、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平, 降低高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平, 并促进胰岛素抵抗的发生^[71]. INT-747作为一个全合成的FXR受体激动剂, 相比OCA, 其药理作用更容易预测^[72]. 有研究显示泽泻醇B-23-乙酸酯(alisol B-23-acetate, AB23A)是一种存在于中药泽泻根茎中的天然三萜类化合物, 其能与FXR形成复合物, 促进正常肝细胞增殖, 发挥肝再生、抗胆汁淤积的保肝作用. 说明AB23A具有一定的肝细胞保护作用且通过激活FXR受体产生一定的肠道屏障保护作用^[73]. 因此, FXR受体激活途径亦是NAFLD/NASH的一个潜在治疗靶点. 但由于FXR既存在于肠道中又在肝脏中大量表达, 因此后续的相关研究应着重探讨各个组织中FXR受体激活途径在NAFLD/NASH中所扮演的作用及相关机制, 以及在此基础上对糖、脂质代谢等的影响.

5 结论

总之, 肠-肝轴在非酒精性脂肪肝病发病机制中起至关重要的作用. 良好的肠道稳态对于防治NAFLD的发展具有重要作用. 目前, 肠-肝轴功能紊乱与NAFLD方面的联系已在大多数动物模型中得到了验证, 下一步的研究应集中于NAFLD的临床研究, 评估其肠道菌群结构、基因表达谱及与之相对应的蛋白代谢产物之间的关系, 将其与NAFLD病理特征、肠道通透性等相关变化和相关机制进行关联分析, 挖掘出具体菌种在NAFLD发生发展中所扮演的角色, 最终阐明肠-肝轴在NAFLD各个环节过程中的作用机制, 为NAFLD的治疗提供新的思路.

6 参考文献

- 1 Traussnigg S, Kienbacher C, Halilbasic E, Rechling C, Kazemi-Shirazi L, Hofer H, Munda P, Trauner M. Challenges and Management of Liver Cirrhosis: Practical Issues in the Therapy of Patients with Cirrhosis due to NAFLD and NASH. *Dig Dis* 2015; 33: 598-607 [PMID: 26159280 DOI: 10.1159/000375353]
- 2 Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6: 5583-5599 [PMID: 25479248 DOI: 10.3390/nu6125583]
- 3 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
- 4 De Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S104-S112 [PMID: 18304679 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.009]

- 5 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中国医学前沿杂志 2012; 4: 4-10 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2012.07.002]
- 6 南月敏, 付娜, 李文聪, 孔令波, 苑喜微, 张思雨, 刘领弟, 路宇, 崔璐瑶. 2017美国非酒精性脂肪性肝病诊断与管理指南解读. 中华肝脏病杂志 2017; 9: 687-694 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1(X)7-34182017.09.008]
- 7 何剑, 阳学风. 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2480-2485 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i27.2480]
- 8 Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64 [PMID: 25920090 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012]
- 9 王峻瑶, 刘玉兰. 肠-肝轴在非酒精性脂肪性肝病发生和发展中的作用. 实用肝脏病杂志 2012; 15: 276-278 [DOI: 10.3969/j.issn.1672.2012.002]
- 10 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]
- 11 刘玉兰, 胡莹. "肠-肝轴"带给我们的启示. 中华内科杂志 2011; 50: 361-363 [DOI: 10.3760/CMA.J.ISSN.0578-1426.2001.05.001]
- 12 Balaban YH, Aka C, Koca-Caliskan U. Liver immunology and herbal treatment. *World J Hepatol* 2017; 9: 757-770 [PMID: 28660010 DOI: 10.4254/wjh.v9.i17.757]
- 13 Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology* 2008; 47: 729-736 [PMID: 18167066 DOI: 10.1002/hep.22034]
- 14 孔丽, 张虎平. 肝脏与固有免疫研究进展. 临床肝胆病杂志 2009; 25: 392-395 [DOI: 1001-5256(2009)05-0392-04]
- 15 Bliss SK, Bliss SP, Beiting DP, Alcaraz A, Appleton JA. IL-10 regulates movement of intestinally derived CD4+ T cells to the liver. *J Immunol* 2007; 178: 7974-7983 [PMID: 17548634]
- 16 Douglas DB, Beiting DP, Loftus JP, Appleton JA, Bliss SK. Combinatorial effects of interleukin 10 and interleukin 4 determine the progression of hepatic inflammation following murine enteric parasitic infection. *Hepatology* 2010; 51: 2162-2171 [PMID: 20513001 DOI: 10.1002/hep.23576]
- 17 Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206-211 [PMID: 11156641]
- 18 O'Leary DP, Bhatt L, Woolley JF, Gough DR, Wang JH, Cotter TG, Redmond HP. TLR-4 signalling accelerates colon cancer cell adhesion via NF-kB mediated transcriptional up-regulation of Nox-1. *PLoS One* 2012; 7: e44176 [PMID: 23071493 DOI: 10.1371/journal.pone.0044176]
- 19 Jones RM, Neish AS. Redox signaling mediated by the gut microbiota. *Free Radic Biol Med* 2017; 105: 41-47 [PMID: 27989756 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.495]
- 20 Jones RM, Neish AS. Redox signaling mediated by the gut microbiota. *Free Radic Biol Med* 2017; 105: 41-47 [PMID: 27989756 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.495]
- 21 Zorn AM, Wells JM. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009; 25: 221-251 [PMID: 19575677 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113344]
- 22 Paoletta G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15518-15531 [PMID: 25400436 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518]
- 23 杨珍妮, 刘丹, 刘冰熔. 肠道菌群失调与众多消化系统疾病关系密切, 包括慢性腹泻、胰腺炎、肝硬化、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 甚至CRC. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2547-2552 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i18.2547]
- 24 宋丹丹, 刘煜. 肠道菌群变化在2型糖尿病诊疗中的价值. 中国实验诊断学 2017; 21: 184-187 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.01.067]
- 25 韩德五. 肠源性内毒素血症所致"继发性肝损伤"的临床依据. 世界华人消化杂志 1999; 7: 1055-1058 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.1999.12.015]
- 26 Crane RJ, Jones KD, Berkley JA. Environmental enteric dysfunction: an overview. *Food Nutr Bull* 2015; 36: S76-S87 [PMID: 25902619 DOI: 10.1177/15648265150361S113]
- 27 Gómez-Hurtado I, Such J, Sanz Y, Francés R. Gut microbiota-related complications in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15624-15631 [PMID: 25400446 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42]
- 28 王璐璇, 刘明宏, 朱继开, 钟煜, 李利生, 徐敬东. 短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1179-1186 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i13.1179]
- 29 Yuan J, Zeng B, Niu R, Tang H, Li W, Zhang Z, Wei H. The development and stability of the genus *Bacteriodes* from human gut microbiota in HFA mice model. *Curr Microbiol* 2011; 62: 1107-1112 [PMID: 21132498 DOI: 10.1007/s00284-010-9833-9]
- 30 Garland SH. Short chain fatty acids may elicit an innate immune response from preadipocytes: a potential link between bacterial infection and inflammatory diseases. *Med Hypotheses* 2011; 76: 881-883 [PMID: 21420242 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.02.041]
- 31 Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-352 [PMID: 27231050 DOI: 10.1038/nri.2016.42]
- 32 Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011; 12: 5-9 [PMID: 21169997 DOI: 10.1038/ni0111-5]
- 33 Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 849-855 [PMID: 21167700 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.07.009]
- 34 Park JS, Lee EJ, Lee JC, Kim WK, Kim HS. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in IFN-gamma-stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: involvement of NF-kappaB and ERK signaling pathways. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 70-77 [PMID: 17161819 DOI: 10.1016/j.intimp.2006.08.015]
- 35 Zhang WH, Jiang Y, Zhu QF, Gao F, Dai SF, Chen J, Zhou GH. Sodium butyrate maintains growth performance by regulating the immune response in broiler chickens. *Br Poult Sci* 2011; 52: 292-301 [PMID: 21732874 DOI: 10.1080/00071668.2011.578121]
- 36 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573 [PMID: 23828891 DOI: 10.1126/science.1241165]
- 37 周达, 范建高. 肠道菌群-SCFAs在代谢性疾病中的作用研究. 胃肠病学和肝病杂志 2016; 25: 330-332 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.03.026]
- 38 Den Besten G, Bleeker A, Gerding A, van Eunen K, Havinga R, van Dijk TH, Oosterveer MH, Jonker JW, Groen AK, Reijngoud DJ, Bakker BM. Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPARγ-Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes* 2015; 64: 2398-2408 [PMID: 25695945 DOI: 10.2337/db14-1213]
- 39 Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-609 [PMID: 23055155 DOI: 10.1002/hep.26093]
- 40 Baker SS, Baker RD, Liu W, Nowak NJ, Zhu L. Role of

- alcohol metabolism in non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS One* 2010; 5: e9570 [PMID: 20221393 DOI: 10.1371/journal.pone.0009570]
- 41 Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children* (Basel) 2017; 4: 66 [PMID: 28767077 DOI: 10.3390/children4080066]
- 42 唐外姣, 周本杰. 肠道菌群失调——非酒精性脂肪肝病治疗新靶点. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2000-2006 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i22.2000]
- 43 Wahlström A, Kovatcheva-Datchary P, Ståhlman M, Bäckhed F, Marschall HU. Crosstalk between Bile Acids and Gut Microbiota and Its Impact on Farnesoid X Receptor Signalling. *Dig Dis* 2017; 35: 246-250 [PMID: 28249261 DOI: 10.1159/000450982]
- 44 Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 1679-1694.e3 [PMID: 28214524 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.055]
- 45 Begley M, Hill C, Gahan CG. Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 1729-1738 [PMID: 16517616 DOI: 10.1128/AEM.72.3.1729-1738.2006]
- 46 Gonzalez FJ, Jiang C, Patterson AD. An Intestinal Microbiota-Farnesoid X Receptor Axis Modulates Metabolic Disease. *Gastroenterology* 2016; 151: 845-859 [PMID: 27639801 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.057]
- 47 Fang S, Suh JM, Reilly SM, Yu E, Osborn O, Lackey D, Yoshihara E, Perino A, Jacinto S, Lukasheva Y, Atkins AR, Khvat A, Schnabl B, Yu RT, Brenner DA, Coulter S, Liddle C, Schoonjans K, Olefsky JM, Saltiel AR, Downes M, Evans RM. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2015; 21: 159-165 [PMID: 25559344 DOI: 10.1038/nm.3760]
- 48 Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2015; 48: 923-930 [PMID: 26151226 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023]
- 49 Luther J, Garber JJ, Khalili H, Dave M, Bale SS, Jindal R, Motola DL, Luther S, Bohr S, Jeoung SW, Deshpande V, Singh G, Turner JR, Yarmush ML, Chung RT, Patel SJ. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015; 1: 222-232 [PMID: 26405687 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.01.001]
- 50 Begley M, Gahan CG, Hill C. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev* 2005; 29: 625-651 [PMID: 16102595 DOI: 10.1016/j.femsre.2004.09.003]
- 51 Wu ZX, Li SF, Chen H, Song JX, Gao YF, Zhang F, Cao CF. The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats. *PLoS One* 2017; 12: e0180717 [PMID: 28686722 DOI: 10.1371/journal.pone.0180717]
- 52 Mir H, Meena AS, Chaudhry KK, Shukla PK, Gangwar R, Manda B, Padala MK, Shen L, Turner JR, Dietrich P, Dragatsis I, Rao R. Occludin deficiency promotes ethanol-induced disruption of colonic epithelial junctions, gut barrier dysfunction and liver damage in mice. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1860: 765-774 [PMID: 26721332 DOI: 10.1016/j.bbagen.2015.12.013]
- 53 Kumar D, Pandey G, Bansal D, Rawat A, Kumar U, Dubey D, Guleria A, Saraswat VA. NMR-based urinary profiling of lactulose/mannitol ratio used to assess the altered intestinal permeability in acute on chronic liver failure (ACLF) patients. *Magn Reson Chem* 2017; 55: 289-296 [PMID: 27623987 DOI: 10.1002/mrc.4525]
- 54 Xu J, Liu Z, Zhan W, Jiang R, Yang C, Zhan H, Xiong Y. Recombinant TsP53 modulates intestinal epithelial barrier integrity via upregulation of ZO-1 in LPS-induced septic mice. *Mol Med Rep* 2018; 17: 1212-1218 [PMID: 29115466 DOI: 10.3892/mmr.2017.7946]
- 55 Kasper JY, Hermanns MI, Cavelius C, Kraegeloh A, Jung T, Danzebrink R, Unger RE, Kirkpatrick CJ. The role of the intestinal microvasculature in inflammatory bowel disease: studies with a modified Caco-2 model including endothelial cells resembling the intestinal barrier in vitro. *Int J Nanomedicine* 2016; 11: 6353-6364 [PMID: 27994454 DOI: 10.2147/IJN.S92608]
- 56 Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K, Mohammed M, Handberg EM, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132: 701-718 [PMID: 29507058 DOI: 10.1042/CS20180087]
- 57 Bajaj JS, Kakiyama G, Zhao D, Takei H, Fagan A, Hylemon P, Zhou H, Pandak WM, Nittano H, Fiehn O, Salzman N, Holtz M, Simpson P, Gavis EA, Heuman DM, Liu R, Kang DJ, Sikaroodi M, Gillevet PM. Continued Alcohol Misuse in Human Cirrhosis is Associated with an Impaired Gut-Liver Axis. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41: 1857-1865 [PMID: 28925102 DOI: 10.1111/acer.13498]
- 58 Wu J, Chen J, Wu W, Shi J, Zhong Y, van Tol EA, Tang Q, Cai W. Enteral supplementation of bovine lactoferrin improves gut barrier function in rats after massive bowel resection. *Br J Nutr* 2014; 112: 486-492 [PMID: 24830343 DOI: 10.1017/S000711451400107X]
- 59 Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-1481 [PMID: 18305141 DOI: 10.2337/db07-1403]
- 60 Min HK, Kapoor A, Fuchs M, Mirshahi F, Zhou H, Maher J, Kellum J, Warnick R, Contos MJ, Sanyal AJ. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* 2012; 15: 665-674 [PMID: 22560219 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.004]
- 61 Ma Y, Huang Y, Yan L, Gao M, Liu D. Synthetic FXR agonist GW4064 prevents diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *Pharm Res* 2013; 30: 1447-1457 [PMID: 23371517 DOI: 10.1007/s11095-013-0986-7]
- 62 Xue L, He J, Gao N, Lu X, Li M, Wu X, Liu Z, Jin Y, Liu J, Xu J, Geng Y. Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia. *Sci Rep* 2017; 7: 45176 [PMID: 28349964 DOI: 10.1038/srep45176]
- 63 Vajro P, Mandato C, Veropalumbo C, De Micco I. Probiotics: a possible role in treatment of adult and pediatric non alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2013; 12: 161-163 [PMID: 23293210]
- 64 Vajro P, Veropalumbo C, D'Aniello R, Mandato C. Probiotics in the treatment of non alcoholic fatty liver disease: further evidence in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: e9-10 [PMID: 23177179 DOI: 10.1016/j.numecd.2012.10.006]
- 65 沈定树, 郑静. 益生元与肠道微生态. *中国微生态学杂志* 2013; 25: 742-744 [DOI: 1005-376X (2013)06-0742-03]
- 66 Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013; 145: 946-953 [PMID: 24018052 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.058]
- 67 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stoes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*

- 2012; 143: 913-916.e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]
- 68 Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017; 66: 180-190 [PMID: 27646933 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312431]
- 69 Megerlin F, Fouassier E. Faecal microbiota transplantation in France: what applicable law?. *Ann Pharm Fr* 2014; 72: 363-374 [PMID: 25220232 DOI: 10.1016/j.pharma.2014.04.003]
- 70 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarthy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]
- 71 Gege C, Kinzel O, Steeneck C, Schulz A, Kremoser C. Knocking on FXR's door: the "hammerhead"-structure series of FXR agonists - amphiphilic isoxazoles with potent in vitro and in vivo activities. *Curr Top Med Chem* 2014; 14: 2143-2158 [PMID: 25388536 DOI: 10.2174/1568026614666141112094430]
- 72 Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, Adorini L, Sciacca CI, Clopton P, Castelloe E, Dillon P, Pruzanski M, Shapiro D. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 574-582.e1 [PMID: 23727264 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042]
- 73 Li J, Pircher PC, Schulman IG, Westin SK. Regulation of complement C3 expression by the bile acid receptor FXR. *J Biol Chem* 2005; 280: 7427-7434 [PMID: 15590640 DOI: 10.1074/jbc.M411473200]

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》修回稿须知

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

1 修回稿件件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

H₂S对缺血再灌注引发胃黏膜损伤的作用研究

崔洁, 邹吉贺, 刘磊, 石玥, 乔伟丽, 闫长栋

崔洁, 邹吉贺, 刘磊, 石玥, 乔伟丽, 闫长栋, 徐州医科大学生理学教研室 江苏省徐州市 221004

崔洁, 石玥, 乔伟丽, 闫长栋, 基础医学国家级实验教学示范中心 (徐州医科大学) 江苏省徐州市 221004

邹吉贺, 中一东北国际医院有限公司 辽宁省沈阳市 110000

崔洁, 讲师, 主要从事重要脏器氧化应激研究.

基金项目: 国家自然科学基金(青年基金), No. 81200250.

作者贡献分布: 此课题由闫长栋、邹吉贺及崔洁设计; 研究过程由崔洁、邹吉贺、刘磊、石玥及乔伟丽操作完成; 数据分析由崔洁、邹吉贺及闫长栋完成; 本论文写作由崔洁与闫长栋完成.

通讯作者: 闫长栋, 教授, 221004, 江苏省徐州市铜山路209号, 徐州医科大学生理学教研室. 100000112003@xzhmu.edu.cn
电话: 0516-83262105

收稿日期: 2018-06-29

修回日期: 2018-07-27

接受日期: 2018-08-01

在线出版日期: 2018-08-28

Effect of H₂S on gastric ischemia-reperfusion injury in rats

Jie Cui, Ji-He Zou, Lei Liu, Yue Shi, Wei-Li Qiao, Chang-Dong Yan

Jie Cui, Ji-He Zou, Lei Liu, Yue Shi, Wei-Li Qiao, Chang-Dong Yan, Department of Physiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

Jie Cui, Yue Shi, Wei-Li Qiao, Chang-Dong Yan, National Demonstration Center for Experiment Basic Medical Science Education (Xuzhou Medical University), Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

Ji-He Zou, Northeast International Hospital, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (Youth Fund), No. 81200250.

Correspondence to: Chang-Dong Yan, Professor, Department

of Physiology, Xuzhou Medical University, 209 Tongshan Road, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China. 100000112003@xzhmu.edu.cn

Received: 2018-06-29

Revised: 2018-07-27

Accepted: 2018-08-01

Published online: 2018-08-28

Abstract

AIM

To assess the effect of H₂S on oxidative stress in gastric mucosal injury induced by gastric ischemia-reperfusion (GI-R) in rats.

METHODS

GI-R was induced in rats by clamping the celiac artery for 30 min followed by 1 h reperfusion. Based on this, the rats were intraperitoneally pre-injected with different concentrations of NaHS for 14 d. Image J software and HE staining were employed to analyze the gastric mucosal damage area and deep damage, respectively. Oxidative stress indexes of the gastric mucosa were detected using commercial kits and Western blot.

RESULTS

The effects of different concentrations of NaHS on gastric mucosal injury induced by GI-R were different. Pretreatment with 10 μmol/L NaHS significantly reduced the area and depth of gastric mucosal injury induced by GI-R, with no effect on plasma H₂S. Compared with the GI-R group, pretreatment with NaHS significantly decreased the levels of malondialdehyde and H₂O₂ as well as the expression of XOD, gp91phox, and p67phox, but increased the level of reduced glutathione and the activity of SOD.

CONCLUSION

Exogenous H₂S can protect the gastric mucosa by

reducing oxidative stress induced by GI-R.

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

Key Words: H₂S; Oxidative stress; Gastric ischemia-reperfusion; Gastric mucosa; Oxygen free radical

Cui J, Zou JH, Liu L, Shi Y, Qiao WL, Yan CD. Effect of H₂S on gastric ischemia-reperfusion injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1448-1454 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1448.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1448>

摘要

目的

研究H₂S对大鼠胃缺血再灌注(gastric ischemia-reperfusion, GI-R)引发氧化应激的影响及可能机制。

方法

实验采用夹闭腹主动脉30 min再灌注1 h的方法建立大鼠GI-R损伤模型。在此基础上, 提前给予大鼠不同浓度NaHS腹腔注射14 d预处理后, Image J分析胃黏膜损伤大体面积, 采用HE染色测定胃黏膜损伤深度。分别通过试剂盒和Western blot方法检测胃黏膜组织中氧化应激相关指标。

结果

不同浓度的NaHS对GI-R后胃黏膜损伤的影响不同, 其中10 μmol/L NaHS预处理尽管不影响大鼠血浆中H₂S浓度, 但显著减少GI-R诱发的胃黏膜面积和损伤深度。与GI-R组相比, NaHS预处理组中丙二醛, H₂O₂水平以及XOD, gp91^{phox}, p67^{phox}表达明显降低, 同时, 还原性谷胱甘肽水平和SOD活性显著增加。

结论

外源性H₂S通过减少GI-R引起的氧化应激, 对胃黏膜起保护作用。

关键词: H₂S; 氧化应激; 胃缺血再灌注; 胃黏膜; 氧自由基

核心提要: 各种应激因素可引起胃黏膜缺血性改变, 从而引发胃黏膜损伤, 其机制与胃的缺血再灌注密切相关。本研究表明外源给予H₂S处理可有效降低胃缺血再灌注(gastric ischemia-reperfusion, GI-R)引起的氧化应激, 从而对抗GI-R保护胃黏膜。

崔洁, 邹吉贺, 刘磊, 石玥, 乔伟丽, 闫长栋. H₂S对缺血再灌注引发胃黏膜损伤的作用研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(24): 1448-1454 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1448.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1448>

0 引言

胃缺血再灌注(gastric ischemia-reperfusion, GI-R)损伤是临床最常见的组织器官损伤之一, 其发生与胃黏膜氧自由基生成过多, 细胞内钙超载, 胃酸分泌增加以及胃循环功能障碍等多种因素有关^[1-3]。因此, 防治GI-R损伤一直是研究关注的重点。

我们的前期研究结果表明, 外源性给予硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)可通过激活K_{ATP}通道有效减轻GI-R引起的胃黏膜损伤^[4]。然而, 缺血再灌注过程中炎症因子释放以及活性氧的生成所诱发的细胞凋亡是导致胃黏膜损伤的重要原因之一。内源性的H₂S可通过氧化应激通路减轻GI-R损伤^[5]。因此, 外源给予H₂S减轻GI-R的作用机制有待进一步的阐明。已有的研究表明, H₂S在心脏、肾脏等多种器官缺血再灌注损伤中发挥抗炎、抗氧化以及抗凋亡的作用^[6-9]。鉴于氧自由基过量生成是GI-R诱发胃黏膜损伤的首要机制之一。因此, 本实验采用大鼠GI-R损伤模型, 给予外源性的H₂S干预, 探讨H₂S在GI-R损伤过程中的调控机制。

1 材料和方法

1.1 材料 健康雄性200-250 gSD大鼠, 由徐州医科大学实验动物中心提供。大鼠随机分为3组, 术前禁食24 h: (1)假手术(sham)组: 开腹分离大鼠腹主动脉, 不夹闭, 1 h 30 min后将胃取出用于实验; (2)GI-R组: 术前腹腔注射生理盐水预处理大鼠14 d, 开腹分离其腹主动脉, 动脉夹夹闭30 min模拟胃缺血, 松开动脉夹模拟复灌1 h后^[10]将胃取出用于实验; (3)NaHS组: 术前给予大鼠NaHS腹腔注射预处理14 d, 开腹分离腹主动脉, 动脉夹夹闭动脉夹夹闭30 min模拟胃缺血, 松开动脉夹模拟复灌1 h后将胃取出用于实验。

NaHS购自美国Sigma公司, 溶于生理盐水中使用。总超氧化物歧化酶SOD试剂盒, 丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒, 还原性谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)测定试剂盒, H₂O₂测定试剂盒以及BCA蛋白浓度测定试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidase, XOD), 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases, NOX)亚基p67, p47及p22抗体购自美国SantaCruz Biotechnology。NOXgp91和SOD抗体购自美国Abcam公司。山羊抗鼠和山羊抗兔二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。蛋白提取试剂盒购自南京碧云天生物技术有限公司。聚偏氟乙烯(PVDF)膜购自美国Millipore公司。其他试剂为国产分析纯。

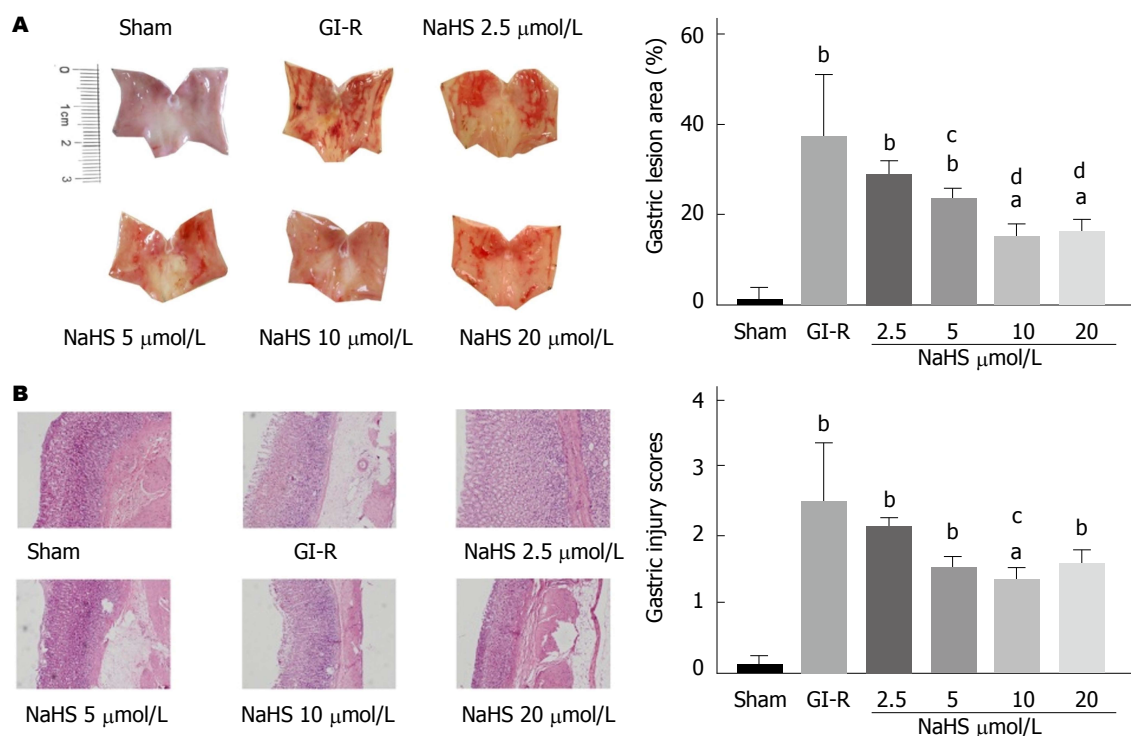


图 1 NaHS预处理对大鼠胃缺血再灌注引发胃黏膜损伤的影响. A: 胃黏膜大体损伤面积照片及统计; B: 胃壁组织切片HE染色图(HE × 100)及损伤深度评分. $n = 6$. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与sham组比较; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$, 与胃缺血再灌注组比较.

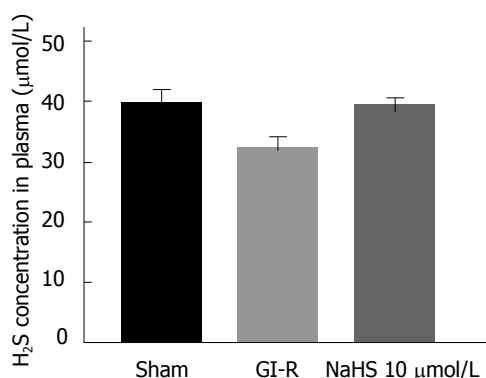


图 2 胃缺血再灌注及NaHS预处理对大鼠血浆中 H_2S 浓度的影响($n = 6$).

1.2 方法

1.2.1 大鼠GI-R模型制备: 采用腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)的方法麻醉大鼠后, 将其固定于37 °C手术台上, 沿腹白线行开腹手术, 分离腹主动脉, 动脉夹将其夹闭模拟胃缺血30 min后, 松开恢复主动脉血流模拟胃复灌1 h.

1.2.2 大鼠GI-R胃黏膜大体损伤面积测定: 大鼠GI-R模型完成后将胃取出, 用组织剪将胃沿胃大弯剪开, 并用生理盐水冲洗干净后将胃展平固定, 拍照, 利用ImageJ图像处理软件中自由选择工具对胃黏膜的损伤部位和腺胃区总面积进行选择 and 面积测定并计算胃黏膜大体

损伤面积, 即胃黏膜大体损伤面积(%) = 腺胃区黏膜出血和糜烂区域大小/腺胃区总面积.

1.2.3 大鼠GI-R胃黏膜病理损伤深度测定: 取5 mm大鼠胃部(包括胃大、小弯)胃壁组织, 固定切片后, 行HE染色, 参考Mascuda的标准^[11]采用显微镜下计算胃黏膜损伤深度的方法, 即: 正常为0分; 表层上皮损伤为1分; 胃黏膜浅层充血和水肿为2分; 胃黏膜深层充血、出血及水肿为3分; 胃黏膜浅层腺体紊乱或坏死为4分; 胃黏膜深层的坏死与溃疡为5分.

1.2.4 血浆中 H_2S 浓度测定: 根据已发表论文^[4,5], 采用比色法测定血浆中 H_2S 浓度, 并用NaHS标准曲线校正.

1.2.5 Western blotting测定胃黏膜组织中蛋白表达: 参照BCA试剂盒操作方法提取胃黏膜中总蛋白, 并测定蛋白浓度. 利用SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳将等量蛋白样品分离后转移到甲醛预处理过的PVDF膜上, 牛奶封闭, 加一抗, 4 °C孵育过夜, PBS冲洗, 二抗室温孵育1 h, NBT/BCIP显色. 利用ImageJ图像分析软件计算蛋白表达灰度值以表示目的蛋白相对表达量.

胃黏膜组织中MDA, GSH, H_2O_2 含量测定以及SOD活性测定均参照试剂盒说明操作.

统计学处理 数据用GraphPad Prism 5.0统计分析软件进行统计学分析, 所有数据以mean ± SD表示, 多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义.

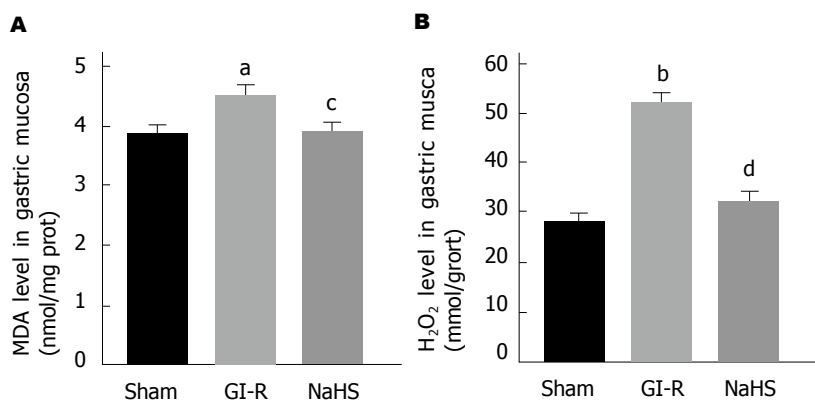


图3 NaHS预处理对大鼠胃黏膜组织中氧化应激产物的影响. A: 胃黏膜组织中MDA含量; B: 胃黏膜组织中H₂O₂含量. $n = 6$. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与sham组比较; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$, 与胃缺血再灌注组比较. MDA: 丙二醛.

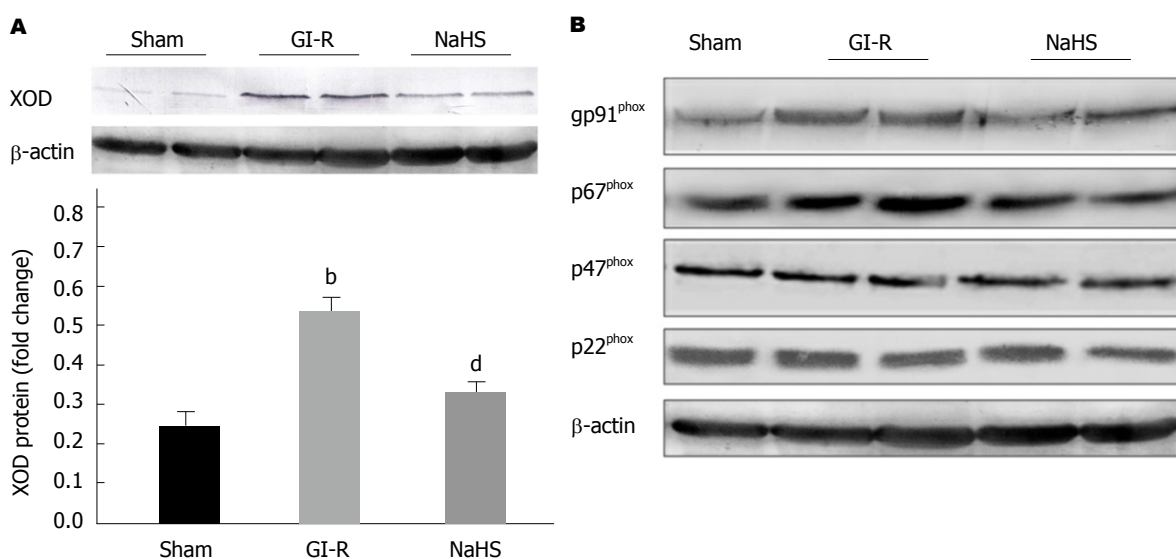


图4 NaHS预处理对大鼠胃黏膜组织中氧自由基来源的影响. A: 胃黏膜组织中XOD蛋白表达条带及统计; B: 胃黏膜组织中NOX亚基蛋白表达. $n = 6$. ^b $P < 0.01$; 与sham组比较; ^d $P < 0.01$, 与胃缺血再灌注组比较. XOD: 黄嘌呤氧化酶.

2 结果

2.1 不同浓度NaHS预处理对GI-R引发胃黏膜损伤的影响 GI-R引起的胃黏膜损伤包括损伤大体面积以及HE染色显示的组织损伤. Sham组中胃黏膜表面以及组织内部未见明显异常. 如图1A所示, GI-R组中胃黏膜表明可见明显出血、水肿, 甚至有片状坏死区域, 同时HE染色显示, GI-R导致胃黏膜组织表层及内部出血、腺体排列紊乱甚至糜烂, 并伴有炎症细胞的浸润(见图1B). 给予NaHS预处理后, GI-R引起的胃黏膜损伤随NaHS浓度的增加而逐渐减轻, 其中以10 $\mu\text{mol/L}$ 的NaHS作用最为显著(图1), 因此以下按照10 $\mu\text{mol/L}$ 的NaHS预处理探讨外源性H₂S减轻GI-R引起胃黏膜损伤的具体机制.

2.2 NaHS预处理对血浆中H₂S浓度的影响 与Sham组比较, 血浆中H₂S浓度在GI-R中稍有降低, 但没有统计学差异. 此外, 外源性给予GI-R大鼠10 $\mu\text{mol/L}$ 的NaHS预处理对其血浆中H₂S浓度无明显影响作用(图2).

2.3 NaHS预处理对胃黏膜中氧化应激产物的影响 如图3所示, 与Sham组比较, GI-R显著增加大鼠胃黏膜组织中MDA和H₂O₂含量, 然而, NaHS预处理大鼠可明显抑制GI-R引起的胃黏膜组织中MDA和H₂O₂水平增高.

2.4 NaHS预处理对胃黏膜中产生氧自由基酶的影响 Sham组大鼠胃黏膜组织中XOD含量较少, GI-R处理后明显促使胃黏膜组织中XOD表达增加. 然而, GI-R增加XOD表达受NaHS预处理抑制明显(见图4A). 如图4B所示, 与sham组比较, GI-R对NOX亚基gp91^{phox}和p67^{phox}表达增加显著, 而对p47^{phox}和p22^{phox}影响无明显差异. 与此同时, NaHS预处理大鼠14 d后, GI-R对gp91^{phox}和p67^{phox}表达增加受到明显抑制, 同样对p47^{phox}和p22^{phox}的蛋白表达无明显影响.

2.5 NaHS预处理对胃黏膜中抗氧化系统的影响 虽然GI-R和NaHS预处理均明显降低胃黏膜组织中抗氧化酶SOD活性(图5A)以及GSH的含量(图5B), 但是NaHS预处理

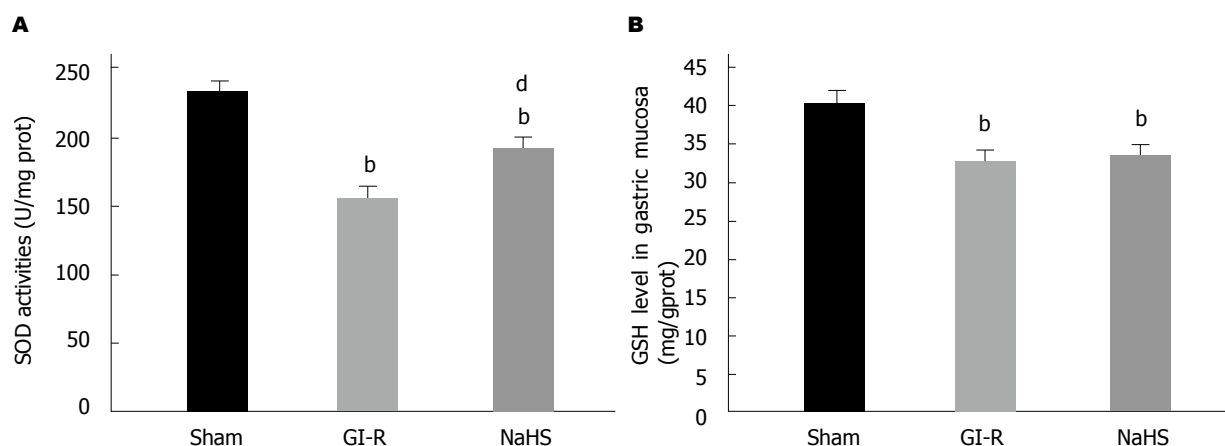


图 5 NaHS预处理对胃黏膜中抗氧化系统的影响。A: 胃黏膜组织中SOD活性; B: 胃黏膜组织中GSH含量。n = 6。^aP<0.05, ^bP<0.01, 与sham组比较; ^cP<0.01, 与胃缺血再灌注组比较。GSH: 还原性谷胱甘肽。

理显著增加GI-R后胃黏膜组织中SOD活性, 对GSH含量无显著影响。

3 讨论

缺血再灌注损伤是临床上常见的组织器官损伤, 如何有效的减轻缺血再灌注引发的组织器官损伤是科研人员研究的重点和亟待解决的问题。 H_2S 作为机体中的信号分子, 在许多的生理病理过程中发挥作用。有研究表明, 外源性给予 H_2S 前体NaHS可通过 K_{ATP} 通道减轻GI-R后的胃黏膜损伤^[4]。同时, 利用内源性 H_2S 合成抑制剂可增强胃黏膜中的氧化应激过程加重GI-R损伤^[5]。我们的研究结果显示, 外源性给予 H_2S 前体NaHS预处理的浓度不同, 其对抗GI-R引起的胃黏膜损伤面积的效果有所差别。低浓度的NaHS对胃黏膜的保护作用不明显, 然而, 10 $\mu\text{mol/L}$ 和20 $\mu\text{mol/L}$ 的NaHS预处理均能显著对抗GI-R损伤, 起到保护胃黏膜的作用(图1A)。同样的, 不同浓度的NaHS对胃黏膜病理深度损伤得分也不尽相同, 10 $\mu\text{mol/L}$ 的NaHS预处理显著保护胃黏膜, 明显减轻GI-R所引起的胃黏膜深层充血、水肿甚至糜烂及炎症细胞浸润等(图1B)。因此, 采用10 $\mu\text{mol/L}$ 的NaHS预处理探讨外源性 H_2S 保护胃黏膜对抗GI-R损伤的具体机制。

血浆中高浓度的 H_2S 能够舒张血管, 从而改变血流和血压来影响器官功能^[12,13]。胃黏膜血流量增加可有效降低缺血再灌注引起的损伤。然而, 本实验结果显示, NaHS预处理以及GI-R处理后大鼠血浆中 H_2S 浓度与Sham组没有明显变化。这提示, 10 $\mu\text{mol/L}$ NaHS预处理大鼠14 d对胃黏膜的保护作用是通过其他作用机制实现的。

已有的研究表明, H_2S 在多种器官缺血再灌注损伤中起抗氧化作用: H_2S 通过对抗大鼠心肌细胞内氧自由基产生降低心肌缺血大鼠的死亡率^[14,15]; H_2S 能够清除

脑组织中氧自由基从而保护神经元对抗脑缺血再灌注损伤^[16,17]; H_2S 通过减少氧化应激减轻缺血再灌注引起的急性肾损伤^[6]。 H_2S 可通过改善胃微循环、抗氧化以及传入感觉神经保护胃黏膜组织^[18]。目前研究发现, 氧化应激、白细胞浸润以及NO释放减少等均参与GI-R引发的胃黏膜损伤过程, 其中, 过多产生氧自由基引发的氧化应激是GI-R损伤的关键影响机制^[1,2]。 H_2O_2 是导致氧化应激的重要的活性氧成分, 在GI-R后含量显著增高。MDA作为脂质过氧化的重要产物, 其在胃黏膜组织中缺血再灌注后水平也显增加。这是由于GI-R处理致使胃氧自由基的主要来源蛋白之一XOD表达升高, 而抗氧化系统作用降低, 如SOD活性降低, GSH含量减少, 进而导致胃黏膜组织中氧化与抗氧化作用失衡诱发氧化应激。NOX家族在胃肠道中表达正常时产生一定量的活性氧, 从而在细胞或亚细胞水平发挥不同的生物学功能^[19]。NOX的p67^{phox}亚基及其催化亚基gp91^{phox}在GI-R处理后表达明显增高, 然而其p47^{phox}和p22^{phox}亚基表达受GI-R影响不明显。给予 H_2S 预处理后可有效的逆转这一情况, 减少 H_2O_2 和MDA在GI-R后胃黏膜中的含量, 进而减轻由于氧化应激诱发的组织损伤。一方面, H_2S 明显减少XOD蛋白表达, 进而对抗GI-R引起的氧化应激。另一方面, H_2S 可通过增加SOD酶的活性增强胃黏膜组织中的抗氧化作用, 进而对抗氧化产生的自由基在其内部产生的负面作用。

总之, 外源性 H_2S 通过减少氧自由基来源和增强抗氧化系统对胃黏膜组织起保护作用, 进而有效对抗由GI-R引发氧化应激导致的胃黏膜损伤。

文章亮点

实验背景

胃肠道的血管性疾病可引发胃黏膜损伤, 其损伤机制

与胃的缺血再灌注密切相关。同时, 心、肝、肺、肾等器官损伤均可引起胃黏膜缺血性改变, 从而引发胃黏膜损伤。已有的研究表明胃缺血再灌注(gastric ischemia-reperfusion, GI-R)损伤的机制包括氧化应激、白细胞浸润及一氧化氮等有关。因此, 如何防治GI-R损伤相关疾病可对临床提供理论基础。

实验动机

在GI-R损伤机制中, 本研究重点研究信号分子H₂S对胃黏膜组织中氧化应激通路的影响, 这对于可预见性的预防GI-R引发黏膜损伤具有重要意义。

实验目标

本论文以外源性H₂S预处理对GI-R引发黏膜损伤的作用为主要研究目标, 从而表明H₂S对抗氧化应激通路实现胃黏膜的保护作用, 这对于临床用药提供一定的理论基础。

实验方法

本研究通过夹闭大鼠腹腔动脉, 恢复血流再灌注的方法模拟GI-R造成胃黏膜损伤。此模型的损伤可以达到黏膜基层。在此基础上我们分别给予大鼠2.5, 5, 10以及20 μmol/L H₂S的外源性供体NaHS腹腔注射预处理14 d, 再行GI-R模型。结束后, 将大鼠胃取出并沿胃大弯剪开, 用生理盐水冲去内容物, 展开固定拍照, 利用ImageJ软件进行面积测定, 从而计算损伤面积, 即胃黏膜大体损伤面积(%) = 腺胃区粘膜出血和糜烂区域大小/腺胃区总面积。胃壁切片后行HE染色, 参考Mascuda的标准计算胃黏膜损伤深度。然后取NaHS效果最佳组进行后续实验。根据试剂盒测定血浆中H₂S浓度, 胃黏膜组织中MDA, GSH, H₂O₂含量测定以及SOD活性。Western blot测胃黏膜组织中XOD以及NOX亚基gp91^{phox}, p67^{phox}, p47^{phox}及p22^{phox}的蛋白表达。数据以均数±标准差表示, 并用单因素方差进行统计学分析。P<0.05代表差异具有统计学意义。

实验结果

我们研究结果表明5、10以及20 μmol/L NaHS预处理明显减少由缺血再灌注引起的胃黏膜损伤面积, 其中10 μmol/L NaHS预处理明显减轻胃黏膜损伤深度。采用10 μmol/L NaHS预处理后再行GI-R的结果显示, 不影响大鼠血浆中H₂S含量, 但是明显抑制由缺血再灌注引起的胃黏膜组织中MDA和H₂O₂含量增加, 同时减少XOD和NOX亚基gp91^{phox}和p67^{phox}表达, 增加GSH含量, 提供SOD活性。提示外源性H₂S可对抗GI-R损伤。

实验结论

氧化应激是胃黏膜缺血再灌注损伤的关键机制之一, 外源性H₂S预处理可通过减少氧化应激对抗GI-R引起的胃黏膜损伤。一方面, H₂S可减少导致氧化应激的活性氧来源; 另一方面, H₂S可通过增加胃黏膜组织中的抗氧化途径减轻氧化应激。因此, 外源给予H₂S预处理可有效的减少活性氧产生, 对胃黏膜起到保护作用。这对各种应激因素引发的胃黏膜损伤用药提供一定理论基础。

展望前景

本研究的研究深度还有所欠缺, 未来以期在分子水平及基因水平阐明H₂S作用的内在机制。

4 参考文献

- Naito Y, Takagi T, Katada K, Tomatsuri N, Mizushima K, Handa O, Kokura S, Yagi N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Gastric peroxisome proliferator activator receptor-γ expression and cytoprotective actions of its ligands against ischemia-reperfusion injury in rats. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48: 170-177 [PMID: 21373272 DOI: 10.3164/jcbn.10-81]
- Nakagiri A, Sunamoto M, Murakami M. NADPH oxidase is involved in ischaemia/reperfusion-induced damage in rat gastric mucosa via ROS production—role of NADPH oxidase in rat stomachs. *Inflammopharmacology* 2007; 15: 278-281 [PMID: 18236020 DOI: 10.1007/s10787-007-1587-z]
- Çimen O, Çimen FK, Gülapoğlu M, Bilgin AO, Çekiç AB, Eken H, Süleyman Z, Bilgin Y, Altuner D. The effect of metyrosine on oxidative gastric damage induced by ischemia/reperfusion in rats. *Biochemical and histopathological evaluation. Acta Cir Bras* 2018; 33: 259-267 [PMID: 29668781 DOI: 10.1590/s0102-865020180030000008]
- Zou JH, Qiao WL, Wang GM, Ma HJ, Qi YJ, Sun H, Yan CD. Exogenous hydrogen sulfide attenuates gastric ischemia-reperfusion injury via activation of K(ATP) channel. *Sheng Li Xue Bao* 2012; 64: 27-32 [PMID: 22348957]
- Cui J, Liu L, Zou J, Qiao W, Liu H, Qi Y, Yan C. Protective effect of endogenous hydrogen sulfide against oxidative stress in gastric ischemia-reperfusion injury. *Exp Ther Med* 2013; 5: 689-694 [PMID: 23403765 DOI: 10.3892/etm.2012.870]
- Azizi F, Seifi B, Kadkhodae M, Ahghari P. Administration of hydrogen sulfide protects ischemia reperfusion-induced acute kidney injury by reducing the oxidative stress. *Ir J Med Sci* 2016; 185: 649-654 [PMID: 26141462 DOI: 10.1007/s11845-015-1328-z]
- Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G, Fiorucci S. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat. *Gastroenterology* 2007; 132: 261-271 [PMID: 17241876 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.042]
- Kimura Y, Goto Y, Kimura H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12: 1-13 [PMID: 19852698 DOI: 10.1089/ars.2008.2282]
- Pan TT, Neo KL, Hu LF, Yong QC, Bian JS. H₂S preconditioning-induced PKC activation regulates intracellular calcium handling in rat cardiomyocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294: C169-C177 [PMID: 17989210 DOI: 10.1152/ajpcell.00282.2007]
- Pena-Mercado E, Garcia-Lorenzana M, Arechaga E, la Rosa

- CH, Beltran NE. Gastric mucosa injury quantification in an ischemia - Reperfusion experimental model. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016; 2016: 2303-2306 [PMID: 28324964 DOI: 10.1109/EMBC.2016.7591190]
- 11 Masuda E, Kawano S, Nagano K, Tsuji S, Takei Y, Hayashi N, Tsujii M, Oshita M, Michida T, Kobayashi I. Role of endogenous endothelin in pathogenesis of ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Am J Physiol* 1993; 265: G474-G481 [PMID: 8214070 DOI: 10.1152/ajpgi.1993.265.3.G474]
 - 12 Li X, Du J, Jin H, Geng B, Tang C. Sodium hydrosulfide alleviates pulmonary artery collagen remodeling in rats with high pulmonary blood flow. *Heart Vessels* 2008; 23: 409-419 [PMID: 19037589 DOI: 10.1007/s00380-008-1059-4]
 - 13 Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J* 2001; 20: 6008-6016 [PMID: 11689441 DOI: 10.1093/emboj/20.21.6008]
 - 14 Meng G, Wang J, Xiao Y, Bai W, Xie L, Shan L, Moore PK, Ji Y. GYY4137 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by attenuating oxidative stress and apoptosis in rats. *J Biomed Res* 2015; 29: 203-213 [PMID: 26060444 DOI: 10.7555/JBR.28.20140037]
 - 15 Feng A, Ling C, Xin-Duo L, Bing W, San-Wu W, Yu Z, Yu-Lan H, You-En Z. Hydrogen Sulfide Protects Human Cardiac Fibroblasts Against H₂O₂-induced Injury Through Regulating Autophagy-Related Proteins. *Cell Transplant* 2018; 8 [PMID: 30022684 DOI: 10.1177/0963689718779361]
 - 16 Yu Q, Lu Z, Tao L, Yang L, Guo Y, Yang Y, Sun X, Ding Q. ROS-Dependent Neuroprotective Effects of NaHS in Ischemia Brain Injury Involves the PARP/AIF Pathway. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36: 1539-1551 [PMID: 26159361 DOI: 10.1159/000430317]
 - 17 Woo CW, Kwon JI, Kim KW, Kim JK, Jeon SB, Jung SC, Choi CG, Kim ST, Kim J, Ham SJ, Shim WH, Sung YS, Ha HK, Choi Y, Woo DC. The administration of hydrogen sulphide prior to ischemic reperfusion has neuroprotective effects in an acute stroke model. *PLoS One* 2017; 12: e0187910 [PMID: 29161281 DOI: 10.1371/journal.pone.0187910]
 - 18 Magierowski M, Magierowska K, Hubalewska-Mazgaj M, Sliwowski Z, Pajdo R, Ginter G, Kwiecien S, Brzozowski T. Exogenous and Endogenous Hydrogen Sulfide Protects Gastric Mucosa against the Formation and Time-Dependent Development of Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Lesions Progressing into Deeper Ulcerations. *Molecules* 2017; 22 [PMID: 28212299 DOI: 10.3390/molecules22020295]
 - 19 Aviello G, Knaus UG. NADPH oxidases and ROS signaling in the gastrointestinal tract. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 1011-1023 [PMID: 29743611 DOI: 10.1038/s41385-018-0021-8]

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, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为 ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 7.5 cm × 4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

达芬奇机器人在根治性胃癌手术中的应用疗效研究

李盖天, 陈鹏, 阎龙, 李洪涛, 徐麟, 刘宏斌

李盖天, 陈鹏, 甘肃中医药大学临床医学院 甘肃省兰州市 730000

阎龙, 李洪涛, 徐麟, 刘宏斌, 中国人民解放军兰州总医院普外科 甘肃省兰州市 730050

李盖天, 住院医师, 主要从事胃肠外科肿瘤疾病诊治方面的研究.

基金项目: 甘肃省自然科学基金, No. 1506RJZA309.

作者贡献分布: 病例数据分析和文章起草由李盖天完成; 病例选择、临床资料收集及整理由陈鹏、徐麟、阎龙及李洪涛完成; 课题设计、文章修改及审阅由刘宏斌完成.

通讯作者: 刘宏斌, 教授, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 中国人民解放军兰州军区总医院普外科. liuhongbin999@163.com

收稿日期: 2018-07-05

修回日期: 2018-07-26

接受日期: 2018-08-01

在线出版日期: 2018-08-28

Curative effect of Da Vinci robot assisted radical gastrectomy for gastric cancer

Gai-Tian Li, Peng Chen, Long Yan, Hong-Tao Li, Lin Xu, Hong-Bin Liu

Gai-Tian Li, Peng Chen, Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Long Yan, Hong-Tao Li, Lin Xu, Hong-Bin Liu, Department of General Surgery, Lanzhou General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Supported by: Social Public Welfare Research Project, No. 1506RJZA309.

Correspondence to: Hong-Bin Liu, Professor, General Surgery, Lanzhou General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, 333, Binhe South Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. liuhongbin999@163.com

Received: 2018-07-05

Revised: 2018-07-26

Accepted: 2018-08-01

Published online: 2018-08-28

Abstract

AIM

To assess the value of Da Vinci robot in radical gastrectomy for gastric cancer.

METHODS

The information of patients who underwent Da Vinci robot assisted radical gastrectomy for gastric cancer at the Department of General Surgery, Lanzhou General Hospital of the Chinese People's Liberation Army from December 2016 to April 2017 was collected. The information of patients who received laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer was also obtained. The information on surgical treatment, postoperative recovery, hospital expenses, and prognosis was statistically analyzed between the two groups.

RESULTS

Compared with the laparoscopic group, the Da Vinci group had less bleeding during operation ($P < 0.05$), more complete lymph node dissection ($P < 0.05$), and safer incision margin ($P < 0.05$), but the operative time was increased ($P < 0.05$). In the postoperative recovery of patients of the two groups, the time to first food intake, the time to the recovery of the digestive tract, and the incidence of complications were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$), but surgical cost was significantly increased ($P < 0.05$). The hospital stay was significantly shorter in patients who received Da Vinci robot assisted radical gastrectomy than in the laparoscopy group ($P < 0.05$), but this difference was not found in patients who underwent distal radical gastrectomy ($P > 0.05$). There was no significant difference in long-term survival between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Da Vinci robot assisted radical gastrectomy has certain advantages over laparoscopic radical gastrectomy in the treatment of gastric cancer, but it is still necessary for practitioners to improve their skills and be cautious.

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

Key Words: Da Vinci; Gastric cancer; Radical

Li GT, Chen P, Yan L, Li HT, Xu L, Liu HB. Curative effect of Da Vinci robot assisted radical gastrectomy for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1455-1462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1455.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1455>

摘要

目的

研究达芬奇机器人在胃癌根治术中的使用价值。

方法

收集中国人民解放军兰州总医院普外科自2016-12/2017-04接受达芬奇机器人胃癌根治术的患者信息,以同期接受腹腔镜胃癌根治术患者信息做对照,将二组手术治疗效果、术后恢复情况、住院费用以及预后等信息行统计分析。

结果

相比于腹腔镜组,达芬奇组术中出血少($P<0.05$)、淋巴结清扫彻底($P<0.05$)、手术切缘更安全($P<0.05$),但手术时间会增加($P<0.05$);而在患者的术后恢复中,二组术后首次进食、消化道功能恢复所需时间以及手术并发症的发生率均未见明显差异($P>0.05$),而手术费用却会明显增加($P<0.05$);但接受达芬奇根治性全胃手术的患者术后住院日明显低于腹腔镜组($P<0.05$),而这种差异在根治性远侧胃切除术患者中却并未发现($P>0.05$);另外,二组患者术后的远期生存情况并未明显的差异($P>0.05$)。

结论

达芬奇机器人在外科手术中的使用确实存在一定优势,但仍需要术者不断提升自身技能并慎重对待。

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

关键词: 达芬奇; 胃癌; 根治

核心提要: 通过本研究发现,相比于腹腔镜胃癌根治术而言,达芬奇操作系统能够使患者获得更好的手术近期疗效,且这种优势在根治性全胃手术患者中可能更加明显;而在远期恢复中却未见明显优势。

李盖天, 陈鹏, 阎龙, 李洪涛, 徐麟, 刘宏斌. 达芬奇机器人在根治性胃癌手术中的应用疗效研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(24): 1455-1462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1455.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1455>

0 引言

胃癌是世界上最常见的一种消化系统恶性肿瘤疾病,其发病率可达约9%,同时死亡率也高达约8.8%,分别位居世界恶性肿瘤疾病中的第四和第二位^[1]。对于胃癌的治疗,根治性手术切除一直是其治疗的主要手段^[2]。随着科技的发展和进步,现如今胃癌根治术的方式已由传统的开腹治疗晋升为常规的腹腔镜手术,并且凭借手术方式的微创、低损伤以及恢复快等优势得到广大患者以医生的好评^[3]。在新时代背景下,达芬奇机器人手术操作系统开始进入人们的视线,并于2000-07在美国食品药品监督管理局的批准下开始正式应用于临床外科手术中。之后,各国的专家及学者在不断熟悉掌握这项新技术的同时也对其在临床中的使用价值进行不断的探索^[4]。中国人民解放军兰州军区总医院于2016-12引入达芬奇机器人手术操作系统并大力开展其在胃癌患者治疗中的应用,现将我科治疗病人相关信息总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取中国人民解放军兰州军区总医院普外科于2016-12/2017-04接受达芬奇机器人胃癌根治术的患者为研究对象,收集患者相关资料进行回顾性研究;并将同一时间段在我科接受腹腔镜胃癌根治术的患者相关信息收集进行对比。纳入标准:术前电子胃镜及病理等检查明确诊断为胃癌;无手术禁忌症;接受根治性胃癌切除+D2淋巴结清扫术。排除标准:术前检查或者术中发现疾病存在远处转移;合并其他肿瘤疾病;行姑息性手术。术前向患者授权委托人及其家属详细说明达芬奇机器人及腹腔镜手术相关信息,由其自主决定接受何种手术方式,并签署相应手术知情同意书。

1.2 方法 经过筛选后共收集到接受达芬奇机器人手术及腹腔镜手术患者分别41和52例;其中根治性全胃切除术患者分别15和22例,根治性远侧胃切除术患者分别26和30例。依据患者的年龄、体重指数以及肿瘤分期等信息以达芬奇手术患者为参照,从腹腔镜手术患者中寻找相应的患者资料进行配对,若可选配对患者资料数 ≥ 2 ,则按照随机原则进行选择配对;如此逐一寻找相应配对的对照组病例,最终筛选出达芬奇机器人手术及腹腔镜手术患者共41组;其中根治性全胃切除术患者15组,根治性远侧胃切除术患者26组,基本信息如下(表1)。

所有患者在完善相关术前辅助检查的同时接受相

表 1 二组患者一般信息对比结果 ($n = 41$)

项目	年龄(岁)	性别		BMI	肿瘤直径(cm)	肿瘤分期			远侧胃	全胃
		男	女			I	II	III		
腹腔镜组	57.63 ± 8.96	15	26	23.05 ± 3.16	5.63 ± 2.96	5	6	30	26	15
达芬奇组	54.26 ± 13.21	18	23	22.69 ± 2.87	4.37 ± 2.68	5	4	32	26	15
χ^2		0.456					0.465			
t	0.347			0.674	0.247					
P	0.769		0.499	0.568	0.835			0.793		

BMI: 体质指数.

表 2 腹腔镜及达芬奇组在根治性远侧胃切除术中治疗疗效情况对比

项目	腹腔镜组	达芬奇组	t 值	P 值
术中时间(min)	182.36 ± 40.68	223.67 ± 32.58	8.647	<0.001
术中出血量(mL)	158.67 ± 88.93	113.24 ± 42.57	2.967	0.003
淋巴结数目(枚)	32.54 ± 12.87	44.48 ± 10.65	8.426	<0.001
上切缘距离(cm)	3.68 ± 1.46	4.27 ± 1.32	4.822	<0.001
下切缘距离(cm)	7.69 ± 3.64	8.97 ± 3.52	7.041	<0.001

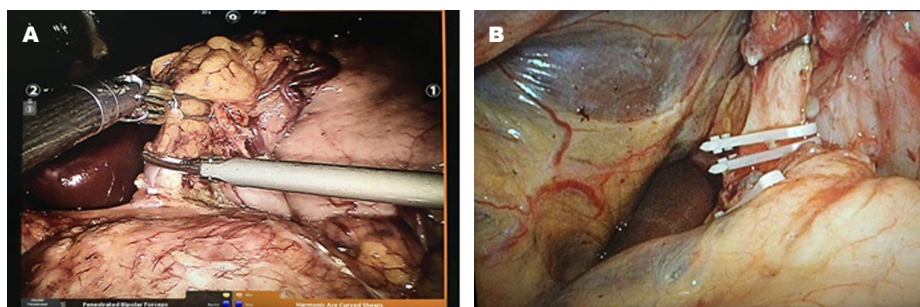


图 1 达芬奇术中胃右动脉(A)与腹腔镜术中胃右动脉(B).

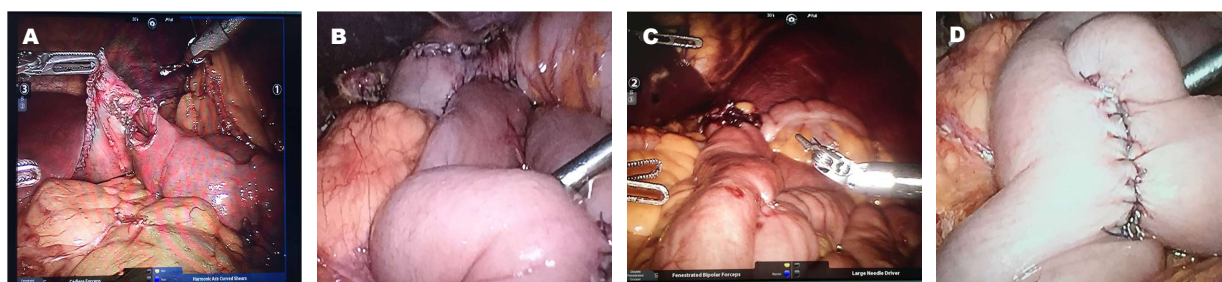


图 2 达芬奇残胃空肠吻合口(A); 腹腔镜残胃空肠吻合口(B); 达芬奇空肠-空肠侧侧吻合口(C)以及腹腔镜空肠-空肠侧侧吻合口(D).

同的饮食以及术前宣教等围手术期护理, 完善相关术前准备后分别接受达芬奇机器人或腹腔镜下胃癌根治术, 所有操作均依照日本13版胃癌D₂根治术的标准行根治性全胃或远侧胃切除及胃周淋巴结清扫术. 术中操作差异如下.

根治性全胃切除术: 术中离断胃周血管并完成D₂清

扫及相应组织游离后, 将已用直线切割闭合器离断十二指肠肠及食管下段的全胃及胃周网膜组织标本暂置一旁, 镜下于距屈氏韧带15 cm处切断空肠, 将远侧断端提至食管闭合处, 以直线切割闭合器行食管-空肠端侧吻合并缝合吻合口; 距吻合口40 cm处将空肠与近侧断端行端侧吻合. 吻合完成后取上腹部正中6 cm切口取出标本

表 3 腹腔镜及达芬奇组在根治性全胃切除术中治疗疗效情况对比

项目	腹腔镜组	达芬奇组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
术中时间 (min)	225.33 ± 39.03	264 ± 31.8	2.795	0.013
术中出血量 (mL)	243.33 ± 113.66	156.67 ± 53.00	2.676	0.017
淋巴结数目 (枚)	36.87 ± 11.32	48.53 ± 10.35	2.944	0.011
上切缘距离 (cm)	2.03 ± 1.3	3.33 ± 1.87	2.211	0.041
下切缘距离 (cm)	6.83 ± 2.74	8.93 ± 2.41	2.229	0.037

表 4 腹腔镜及达芬奇组在根治性远侧胃切除术术后恢复情况对比

项目	腹腔镜组	达芬奇组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
胃管拔除 (h)	21.56 ± 7.84	19.37 ± 4.95	1.848	0.083
肛门排气 (d)	1.87 ± 1.42	1.64 ± 1.28	1.908	0.072
术后首次进食 (d)	2.07 ± 1.35	1.78 ± 0.98	1.593	0.127
术后住院日 (d)	11.64 ± 7.37	9.86 ± 3.25	1.372	0.187
并发症 <i>n</i> (%)	1(3.85)	0		1.003
住院费用 (元)	82523.16 ± 12893.12	104897.37 ± 23594.16	4.385	<0.001

表 5 腹腔镜及达芬奇组在根治性全胃切除术术后恢复情况对比

项目	腹腔镜组	达芬奇组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
胃管拔除 (h)	21.32 ± 6.78	17.64 ± 4.52	1.288	0.124
肛门排气 (d)	1.76 ± 1.46	1.45 ± 1.32	1.304	0.573
术后首次进食 (d)	2.03 ± 1.52	1.56 ± 1.02	1.615	0.068
术后住院日 (d)	15.33 ± 8.72	10.4 ± 1.5	2.223	0.032
并发症 <i>n</i> (%)	2(13.33)	0		0.483
住院费用 (元)	91364.16 ± 14598.28	119765.86 ± 25684.59	5.205	<0.001

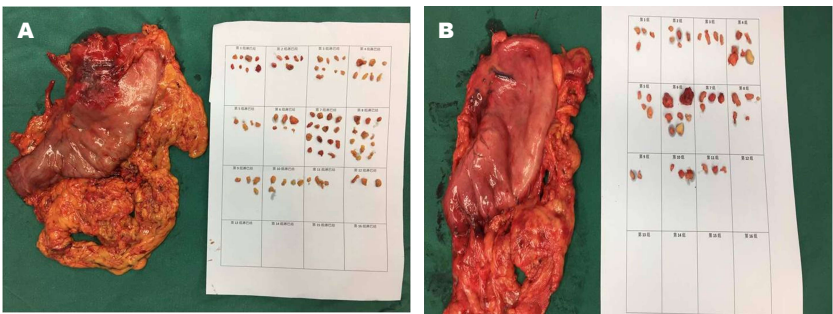


图 3 达芬奇组术后标本及淋巴结(A)与腹腔镜组术后标本及淋巴结(B).

并探查吻合口,必要时进行加固.

根治性远侧胃切除术:术中标本离断及淋巴结清扫同根治性全胃手术,不同之处在于沿胃大弯侧游离标本时仅游离至胃大弯侧无血管区上第二分支,保留部分近侧胃并于胃上部以直线切割闭合器离断胃壁;在屈氏韧带下方10-15 cm处行毕Ⅱ式残胃-空肠吻合,并于距残胃-空肠吻合口10 cm行输出-输入袢空肠侧侧吻合.术中情况及术后标本(图1-3).

分别对两种手术方式手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数目以及标本上下切缘距瘤体距离进行统计;同时统计患者术后拔除胃管、首次进食和肛门排气时间以及术后并发症发生率和术后住院时间;将这些数据依照患者接受根治性全胃及远侧胃手术分别进行对比分析.另外,术后定期对患者进行随访,了解患者预后情况.

统计学处理 所有数据以SPSS22.0软件系统分析处

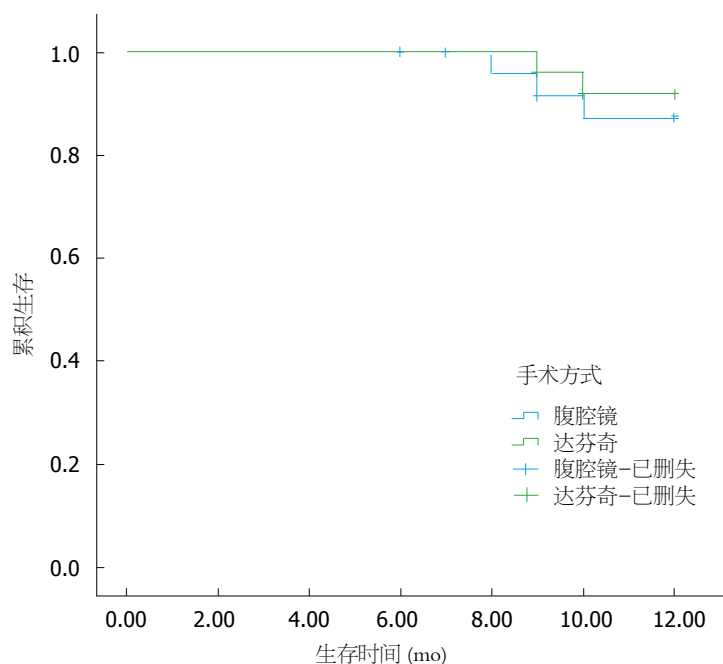


图4 二组患者术后生存率对比。

理, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 二组之间以 t 检验进行处理, 若方差不齐以 t 检验处理; 计数资料以 χ^2 检验处理, $n < 40$ 时使用Fisher确切法进行检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗疗效情况对比 通过对患者术中相关信息的统计分析, 发现达芬奇组在根治性远侧胃切除术及全胃切除术中的手术操作时间、切除标本的上下切缘距离以及清扫的淋巴结数目均明显大于腹腔镜组, 同时手术出血量明显少于腹腔镜手术组, 且通过 t 检验后发现差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2和3)。

2.2 患者术后恢复情况对比 虽然达芬奇组患者(无论是根治性远侧胃还是全胃手术)术后拔除胃管、肛门首次通气、首次进食以及术后住院时间均早于接受腹腔镜组, 但仅达芬奇根治性全胃切除手术患者术后出院时间早于腹腔镜组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$), 其余指标之间的差异均无明显统计学意义($P > 0.05$); 但达芬奇组所有患者住院期间所产生的住院费用均明显多于接受腹腔镜组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4和5)。

2.3 术后随访 截至2018-04对患者随访结果显示, 术后达芬奇组中2例患者出现肝脏, 1例出现腹腔多发转移, 死亡2例, 失访3例, 1年生存率93.2%, 中位生存时间11.797个月, 95%CI: 11.521-12.072; 腹腔镜组中有1例患者出现吻合口局部复发, 2例出现肝脏转移结节, 1例出现腹腔多发转移, 死亡3例, 失访3例, 1年生存率88.5%, 中位生

存时间11.621 mo, 95%CI: 11.205-12.037; 但经过Kaplan-Meier分析后发现, 二种手术方式对患者术后1年生存率影响的差异并无统计学意义, $P = 0.583$ (图4)。

3 讨论

研究显示, 全世界约70%的胃癌新发病例出现在发展中国家, 高达50%的新发患者属于亚洲东部人群, 且主要集中在我国^[5]。目前, 我国胃癌疾病的状况越来越严峻, 据相关数据统计, 每年我国胃癌新发病例数约为68万, 同时每年死于胃癌疾病的患者高达约50万人, 发病率及死亡率均位居我国恶性肿瘤疾病中的第二位^[6]。我国自2009年开始第一台达芬奇直肠癌手术后就将其操作系统不断推广应用于胃癌等疾病的外科治疗之中, 由于其具有相比于传统腹腔镜操作系统更优的3D成像系统以及高精度的灵活操作等优势不断获得广大外科医师的好评。

通过对本科室收治的82例腹腔镜与达芬奇治疗的胃癌患者相关信息进行对比后发现, 相比于腹腔镜手术而言, 患者接受达芬奇根治性全胃及远侧胃手术过程中会有更少的出血、更彻底的淋巴结清扫, 同时能够获得更安全的手术切缘距离, 但是, 术中所消耗的时间会有一定程度的增加; 而在患者的术后恢复中, 接受达芬奇手术的患者无论是根治性全胃还是远侧胃在术后首次进食、消化道功能恢复所需时间以及手术并发症的发生率方面均未见相比于腹腔镜手术患者而言的明显改变, 而手术费用方面则会明显高于后者; 但是值

得注意的是, 经过对患者的相关数据分析发现, 接受达芬奇根治性全胃手术的患者术后住院日明显低于腹腔镜全胃切除术患者, 而这种差异在根治性远侧胃切除术患者中却并未发现, 这可能就是达芬奇手术系统优势的体现; 另外, 通过对患者的术后随访发现二组患者术后的远期生存情况并未因手术操作方式的改变而发生明显的改变。

自2002第一台达芬奇机器人辅助下胃癌根治术的完成后^[7], 各国专家及学者不断在各个领域摸索此先进技术的可行性, 并逐渐将其熟练应用于普外科、泌尿外科及妇科等外科手术中^[8]。专家们通过在达芬奇操作系统的使用探索及经验总结发现, 其确实具有较多相比于腹腔镜操作的独特优势, 尤其是在患者治疗中的近期疗效^[9,10]。首先, 其具有独特的3D操作系统及可360°旋转的机械臂, 能够在保证充分且清晰的手术操作视野的同时获得更加灵活自如且精准的手术操作角度及空间, 极大程度的减少因术者个人因素所造成的操作不足^[11,12]; 同时, 在此基础上其还保证了较高的手术安全性^[13]。其次, 在手术操作过程中, 由于其具有灵活自如且精准的机械臂, 在一定程度上能够更加精准自如的完成一些较高难度的病灶切除、血管裸化及淋巴结的清扫, 并且能够避免血管、神经的损伤, 从而获得更加彻底的病灶切除及淋巴结清扫, 同时还能确保更少的手术出血^[14]; 尤其是在脾门及脾动脉周围的No. 10及No. 11组淋巴结清扫中, 其精准稳定的优势能够在清扫此处淋巴结时保证血管安全的前提下更大程度的完成淋巴结清扫^[15,16], 且这种优势在根治性全胃手术^[17]及高BMI患者^[18]中的更加明显。本研究中也得出相似结论。最后, 在对患者术后并发症的研究中存在一定程度的争议, 有的研究者指出达芬奇机器人操作系统相比于腹腔镜手术能够一定程度上降低胃癌患者术后并发症发生的几率, 为患者带来一定福音^[19,20]; 但也有研究表明, 两种手术方式的术后并发症发生率并无明显差异^[21,22]。而对于这两种操作方式对患者术后恢复及远期生存的影响方面的研究结果较为一致, 均认为达芬奇操作系统相比于腹腔镜手术不会起到明显改善作用^[23]。目前, 由于达芬奇操作系统具有对有熟练腹腔镜操作经验的外科医生而言较为容易掌握^[24,25]、能够依靠其灵活精准的操作最大程度的完成主刀医师所希望的术中操作细节^[26]、能够在保护胰脾等重要脏器及周围血管的前提下完成更加彻底的淋巴结清扫^[27]以及甚至可以在小切口辅助下完成全镜下标本切除及消化道的重建吻合^[28]等优势, 在2015年达芬奇机器胃癌手术专家共识中将达芬奇操作系统在胃癌疾病治疗中的适用范围推广至T4a的原发灶, 并且指出对于经验丰富、技术熟练的出色外科医师可适当将其

使用于III期胃癌患者的治疗中^[29]。

尽管如此, 达芬奇操作系统也并非完美无缺。第一, 由于达芬奇操作系统开机时间较长, 机械臂连接要求较高, 连接不当会直接导致术中操作时机械臂之间相互碰撞影响手术操作甚至损伤机器, 机械臂连接时必须小心谨慎, 即使是经过专业培训且熟练的外科医生也需要一定的时间完成安装步骤, 因此, 整个手术操作时间会一定程度上增加^[30], 而长时间的人工气腹会在一定程度上增加患者心脑血管意外发生的几率^[31], 虽然技术娴熟的术者及助手能够最大程度的缩减手术时间, 但这仍是一个潜在的风险。第二, 由于整个手术过程均是由术者远程操控机器完成, 缺乏术者对机械臂的直接控制, 万一术中机器出现故障, 无法保证及时停止所进行的操作, 很有可能出现一些危及患者生命的意外, 且有统计数据表明达芬奇机器人手术系统机械故障的发生率约为2.4%^[32], 这也是值得注意的问题。第三, 面对该新兴的进口产品, 目前在我国使用过程中所产生的费用仍较高, 已有多位专家指出达芬奇胃癌手术相比于腹腔镜而言会有较高的费用增加^[33,34], 而在本研究中也同样发现了此类问题, 虽然我科有意识的尽可能降低患者住院费用, 但接受达芬奇手术的胃癌患者其住院费用仍较接受腹腔镜的患者高出2万元左右。

总之, 达芬奇手术操作系统是顺应时代的先进科技产物, 其在根治性胃癌手术乃至其他外科手术中若能应用得当可以一定程度上减少患者手术所承受的创伤, 并获得更好的治疗效果, 为患者疾病的治疗带来福音; 但是, 其也是一把双刃剑, 若技术熟练程度不足或者使用不当反而可能会对患者产生一定的危害。这就要求外科医师在不断提升自身技术能力的同时慎重对待每一位病人、每一台手术, 充分发挥该科技的优势减轻患者疾患的痛苦。另外, 其手术费用问题也是一个有待解决的现实问题, 现如今我国已经开始研发国产手术操作系统, 并取得一定的成果, 不久的将来能够在一定程度上减轻患者的经济压力。

文章亮点

实验背景

外科手术一直是胃癌治疗的主要方式, 随着技术的发展, 根治性胃切除手术由原来的开腹逐渐向腹腔镜手术转变; 现阶段, 随着达芬奇机器人操作系统的出现, 外科微创手术更加精细, 但其在胃癌根治术中的具体应用价值仍缺乏较多临床数据支持。

实验动机

本研究通过将达芬奇操作系统与腹腔镜手术在胃癌根

治术中的具体疗效进行对比分析, 希望能够为达芬奇操作系统在胃癌根治手术中的应用提供一定依据。

实验目标

寻找达芬奇操作系统相比于腹腔镜手术在胃癌根治术中优势。

实验方法

本研究通过对比同期达芬奇胃癌根治术及腹腔镜胃癌根治术的患者在住院期间的临床数据以及术后随访资料, 以 t 检验、 χ^2 以及生存曲线分析的方法对二组患者的相关数据资料进行统计学分析。

实验结果

通过对比分析后发现, 达芬奇操作系统相比于腹腔镜而言能够使胃癌患者获得更好的近期治疗效果, 尤其是需要接受根治性全胃切除手术的患者; 但并不会明显改善患者疾病的预后情况, 且一定程度上会增加患者的经济压力。

实验结论

达芬奇操作系统的优势在于能够使胃癌患者有较明显的近期获益, 能在一定程度上提高患者的生存质量, 且这种优势在需行根治性全胃切除术的患者中更加明显, 但并不能对疾病的预后有明显的改善。

展望前景

本研究所纳入样本数据较小, 且随访时间较短; 下一步将扩大研究样本量并进行三至五年的详细随访, 希望能够获得更加全面且更有价值的研究成果。

4 参考文献

- McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr* 2016; 7: 418-419 [PMID: 26980827 DOI: 10.3945/an.116.012211]
- 胡建昆, 陈心足. 胃癌多学科协作诊疗模式现状. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 1-3
- Qiu J, Pankaj P, Jiang H, Zeng Y, Wu H. Laparoscopy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 1-7 [PMID: 23386142 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182747af7]
- 江志伟, 赵坤, 王刚, 鲍扬, 谢立飞, 刘凤涛, 潘华峰, 张小磊, 阮虎, 李宁, 黎介寿. 手术机器人系统在120例胃癌患者治疗中的应用. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 801-803 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.08.015]
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F,

- Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Hashizume M, Shimada M, Tomikawa M, Ikeda Y, Takahashi I, Abe R, Koga F, Gotoh N, Konishi K, Maehara S, Sugimachi K. Early experiences of endoscopic procedures in general surgery assisted by a computer-enhanced surgical system. *Surg Endosc* 2002; 16: 1187-1191 [PMID: 11984681 DOI: 10.1007/s004640080154]
- Ishikawa N, Watanabe G. Ultra-minimally invasive cardiac surgery: robotic surgery and awake CABG. *Surg Today* 2015; 45: 1-7 [PMID: 25274467 DOI: 10.1007/s00595-014-0961-x]
- Shen W, Xi H, Wei B, Cui J, Bian S, Zhang K, Wang N, Huang X, Chen L. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: comparison of short-term surgical outcomes. *Surg Endosc* 2016; 30: 574-580 [PMID: 26208497 DOI: 10.1007/s00464-015-4241-7]
- 杜晓辉, 邢晓伟. 单中心达芬奇机器人胃癌根治术140例临床分析. *中华普外科手术学杂志(电子版)* 2017; 11: 20-22 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2017.01.008]
- Suda K, Ishida Y, Uyama I. Current status of robotic surgery for gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 1358-1361 [PMID: 25434438 DOI: 10.1007/s00595-015-1190-7]
- Procopiuc L, Tudor S, Mănuș M, Diculescu M, Vasilescu C. Robot-assisted surgery for gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 8-17 [PMID: 26798433 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i1.8]
- Coratti A, Fernandes E, Lombardi A, Di Marino M, Anecchiarico M, Felicioni L, Giulianotti PC. Robot-assisted surgery for gastric carcinoma: Five years follow-up and beyond: A single western center experience and long-term oncological outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1106-1113 [PMID: 25796984 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.01.014]
- 薛勇敢, 张秉栋, 李鹏, 刘洪一, 贾宝庆. 达芬奇机器人胃癌根治术临床疗效评价. *中华腹腔镜外科杂志(电子版)* 2014; 7: 6-9 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2014.06.003]
- Kim YM, Son T, Kim HI, Noh SH, Hyung WJ. Robotic D2 Lymph Node Dissection During Distal Subtotal Gastrectomy for Gastric Cancer: Toward Procedural Standardization. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2409-2410 [PMID: 26957501 DOI: 10.1245/s10434-016-5166-7]
- Herrera-Almario G, Patane M, Sarkaria I, Strong VE. Initial report of near-infrared fluorescence imaging as an intraoperative adjunct for lymph node harvesting during robot-assisted laparoscopic gastrectomy. *J Surg Oncol* 2016; 113: 768-770 [PMID: 27021142 DOI: 10.1002/jso.24226]
- Zhang S, Jiang ZW, Wang G, Feng XB, Liu J, Zhao J, Li JS. Robotic gastrectomy with transvaginal specimen extraction for female gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13332-13338 [PMID: 26715817 DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13332]
- Lee J, Kim YM, Woo Y, Obama K, Noh SH, Hyung WJ. Robotic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer patients with high body mass index: comparison with conventional laparoscopic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy. *Surg Endosc* 2015; 29: 3251-3260 [PMID: 25631106 DOI: 10.1007/s00464-015-4069-1]
- Park JY, Kim YW, Ryu KW, Eom BW, Yoon HM, Reim D. Emerging Role of Robot-assisted Gastrectomy: Analysis of Consecutive 200 Cases. *J Gastric Cancer* 2013; 13: 255-262 [PMID: 24511422 DOI: 10.5230/jgc.2013.13.4.255]
- Okumura N, Son T, Kim YM, Kim HI, An JY, Noh SH, Hyung WJ. Robotic gastrectomy for elderly gastric cancer patients: comparisons with robotic gastrectomy in younger patients and laparoscopic gastrectomy in the elderly. *Gastric Cancer* 2016; 19: 1125-1134 [PMID: 26541766 DOI: 10.1007/

- s10120-015-0560-6]
- 21 余佩武, 唐波. 达芬奇机器人辅助胃癌根治术的相关问题探讨. 中华普通外科手术学杂志(电子版) 2010; 4: 250-253 [DOI: 10.3877/amc.jissn.1674-3946.2010.03.005]
- 22 Park JM, Kim HI, Han SU, Yang HK, Kim YW, Lee HJ, An JY, Kim MC, Park S, Song KY, Oh SJ, Kong SH, Suh BJ, Yang DH, Ha TK, Hyung WJ, Ryu KW. Who may benefit from robotic gastrectomy?: A subgroup analysis of multicenter prospective comparative study data on robotic versus laparoscopic gastrectomy. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1944-1949 [PMID: 27514719 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.07.012]
- 23 Nakauchi M, Suda K, Susumu S, Kadoya S, Inaba K, Ishida Y, Uyama I. Comparison of the long-term outcomes of robotic radical gastrectomy for gastric cancer and conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2016; 30: 5444-5452 [PMID: 27129542 DOI: 10.1007/s00464-016-4904-z]
- 24 Zhou J, Shi Y, Qian F, Tang B, Hao Y, Zhao Y, Yu P. Cumulative summation analysis of learning curve for robot-assisted gastrectomy in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2015; 111: 760-767 [PMID: 25580709 DOI: 10.1002/jso.23876]
- 25 Hu WG, Ma JJ, Zang L, Xue P, Xu H, Wang ML, Lu AG, Li JW, Feng B, Zheng MH. Learning curve and long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 487-492 [PMID: 24933012 DOI: 10.1089/lap.2013.0570]
- 26 Son T, Hyung WJ. Robotic gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2015; 112: 271-278 [PMID: 26031408 DOI: 10.1002/jso.23926]
- 27 Hosogi H, Yoshimura F, Yamaura T, Satoh S, Uyama I, Kanaya S. Esophagogastric tube reconstruction with stapled pseudo-fornix in laparoscopic proximal gastrectomy: a novel technique proposed for Siewert type II tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399: 517-523 [PMID: 24424495 DOI: 10.1007/s00423-014-1163-0]
- 28 Greenleaf EK, Sun SX, Hollenbeak CS, Wong J. Minimally invasive surgery for gastric cancer: the American experience. *Gastric Cancer* 2017; 20: 368-378 [PMID: 26961133 DOI: 10.1007/s10120-016-0605-5]
- 29 余佩武, 赵永亮. 全腹腔镜全胃切除术消化道重建方式选择及技术要点. 中国实用外科杂志 2016; 36: 942-945 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.09.05]
- 30 余佩武, 陈凇, 曹晖. 达芬奇机器胃癌手术专家共识(2015 版). 中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会. 中华消化外科杂志 2016; 15: 7-11 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1673-9752.2016.01.002]
- 31 Hong SS, Son SY, Shin HJ, Cui LH, Hur H, Han SU. Can Robotic Gastrectomy Surpass Laparoscopic Gastrectomy by Acquiring Long-Term Experience? A Propensity Score Analysis of a 7-Year Experience at a Single Institution. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 240-246 [PMID: 28053810 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.4.240]
- 32 Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Sioka E, Zacharoulis D. Robotic versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* 2017; 27: 245-253 [PMID: 27815863 DOI: 10.1007/s11695-016-2444-1]
- 33 Kim WT, Ham WS, Jeong W, Song HJ, Rha KH, Choi YD. Failure and malfunction of da Vinci Surgical systems during various robotic surgeries: experience from six departments at a single institute. *Urology* 2009; 74: 1234-1237 [PMID: 19716587 DOI: 10.1016/j.urology.2009.05.071]
- 34 Kim YW, Reim D, Park JY, Eom BW, Kook MC, Ryu KW, Yoon HM. Role of robot-assisted distal gastrectomy compared to laparoscopy-assisted distal gastrectomy in suprapancreatic nodal dissection for gastric cancer. *Surg Endosc* 2016; 30: 1547-1552 [PMID: 26169636 DOI: 10.1007/s00464-015-4372-x]

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.

超声引导下无水乙醇与聚桂醇硬化治疗较大单纯性肝囊肿的临床疗效对比分析

长蒙, 姜葵, 王邦茂, 常毅湘

长蒙, 天津医科大学研究生院 天津市 300070

长蒙, 海洋石油总医院普内科 天津市 300452

姜葵, 王邦茂, 常毅湘, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300070

长蒙, 研究生在读, 研究方向为消化系统疾病.

作者贡献分布: 此课题由长蒙、姜葵及王邦茂共同设计; 研究过程由姜葵指导与长蒙完成; 研究试剂有天津医科大学总医院药剂科提供; 数据由B超医师常毅湘提供; 数据分析由姜葵指导; 长蒙完成.

通讯作者: 姜葵, 主任医师, 300070, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. jiangkui66@sohu.com

收稿日期: 2018-05-31

修回日期: 2018-07-18

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-28

Clinical efficacy of ultrasound-guided anhydrous ethanol vs lauromacrogol sclerotherapy in treatment of large simple hepatic cysts

Meng Chang, Kui Jiang, Bang-Mao Wang, Yi-Xiang Chang

Meng Chang, Tianjin Medical University Graduate School, Tianjin 300070, China

Meng Chang, Department of General Internal Medicine, Offshore Oil General Hospital, Tianjin 300452, China

Kui Jiang, Bang-Mao Wang, Yi-Xiang Chang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Correspondence to: Kui Jiang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300070, China. jiangkui66@sohu.com

Received: 2018-05-31

Revised: 2018-07-18

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-28

Abstract

AIM

To compare the clinical efficacy and adverse reactions of anhydrous ethanol and lauromacrogol injection in the treatment of simple hepatic cysts.

METHODS

One hundred and twelve patients with simple hepatic cysts ≥ 8 cm in diameter treated at our hospital from September 2009 to September 2016 were randomly divided into two groups to receive either anhydrous ethanol (group A, 69 cases) or lauromacrogol treatment (group B, 43 cases). Clinical efficacy and adverse reactions were compared in the two groups. The two groups were further divided into three subgroups each according to the size of the cyst: 8-12 cm, 13-16 cm, and 17-20 cm. The incidence of adverse reactions and abnormal liver function were compared among different subgroups.

RESULTS

The total effective rate did not differ significantly between groups A and B (95.7% vs 95.4%, $P > 0.05$). The cure rate of group B (67.4%) was significantly higher than that of group A (47.8%, $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in group A (39.1%) was also significantly higher than that of group B (18.6%, $P < 0.05$). The incidence of abdominal pain, abdominal distension, and abnormal liver function was significantly higher in group A than in group B ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The incidence of adverse reactions in the 8-12 cm, 13-16 cm, and 17-20 cm subgroups treated with absolute ethanol was 15.4%,

43.8%, and 81.8%, respectively ($P < 0.01$), and the incidence in group C was significantly higher than that of groups A and B ($P < 0.05$ or $P < 0.001$). The incidence of abnormal liver function in the 8-12 cm, 13-16 cm, and 17-20 cm subgroups treated with absolute ethanol was 11.5%, 37.5%, and 81.8%, respectively ($P < 0.001$), and the incidence in group C was significantly higher than that of groups A and B ($P < 0.05$ or $P < 0.001$). There were no significant difference in the incidence of adverse reactions or abnormal liver function between the three subgroups treated with lauromacrogol ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The total effective rate of anhydrous alcohol and lauromacrogol in the treatment of large hepatic cysts is comparable, but lauromacrogol is associated with a higher cure rate and lower incidence of adverse reactions.

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

Key Words: Hepatic cyst; Absolute alcohol; Lauromacrogol; Sclerotherapy

Chang M, Jiang K, Wang BM, Chang YX. Clinical efficacy of ultrasound-guided anhydrous ethanol vs lauromacrogol sclerotherapy in treatment of large simple hepatic cysts. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1463-1469 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1463.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1463>

摘要

目的

对比研究超声引导下无水乙醇与聚桂醇注射液治疗单纯性肝囊肿的临床疗效及不良反应发生情况。

方法

选取2009-09/2016-09天津医科大学总医院收治的直径 ≥ 8 cm单纯性肝囊肿患者112例,根据治疗方法不同分为无水乙醇治疗组(A组, 69例)和聚桂醇治疗组(B组, 43例),比较两组患者治疗的临床疗效和不良反应发生情况;A组根据囊肿直径分为A组(8-12 cm)、B组(13-16 cm)、C组(17-20 cm),B组根据囊肿直径分为D组(8-12 cm)、E组(13-16 cm)、F组(17-20 cm);分别比较3组之间不良反应发生率及肝功能异常发生情况。

结果

两组患者的临床治疗总有效率分别为95.7%, 95.4%, 差异无统计学意义($P > 0.05$);B组的治愈率(67.4%)要优于A组(47.8%);A组不良反应发生率(39.1%)明显高于B组(18.6%),差异有统计学意义($P < 0.05$),且腹痛、腹胀及肝功能异常的发生率A组要明显高于B组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。经无水乙醇治疗的A、B、C三组,不良反应发生率分别为15.4%、43.8%、81.8%,各组间比较差异存在统计学意义($P < 0.01$),C组较A、B组

均有明显的统计意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$);其中肝功能异常发生率,3组分别为11.5%、37.5%、81.8%,各组间比较差异存在统计学意义($P < 0.001$),C组较A、B组均有明显的统计意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。经聚桂醇治疗D、E、F组,不良反应和肝功能异常发生率各组间比较均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

超声引导下无水乙醇与聚桂醇硬化治疗较大肝囊肿的总有效率相当,但聚桂醇治疗的治愈率更高,不良反应发生率低,值得临床推广;无水乙醇治疗期间,肝囊肿的直径越大,患者的不良反应发生率越高,对肝功能的影响越大。

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

关键词: 肝囊肿; 无水乙醇; 聚桂醇; 硬化治疗

核心提要: 超声引导下注射硬化剂治疗较大肝囊肿为临床中微创治疗方法,对比注射无水乙醇和聚桂醇在较大肝囊肿中治疗效果和安全性,对临床治疗提供参考依据有重要临床价值。

长蒙, 姜葵, 王邦茂, 常毅湘. 超声引导下无水乙醇与聚桂醇硬化治疗较大单纯性肝囊肿的临床疗效对比分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(24): 1463-1469 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1463.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1463>

0 引言

单纯性肝囊肿是先天性肝囊肿的一类,是一种良性肝内囊性病变,多认为其与胚胎发育期时肝内胆管或淋巴管上皮异常增生及分泌所致^[1]。其发病率约为2.5%-4.25%,更多见于老年患者,女性发病率高于男性^[2]。患者早期可无任何临床症状及肝损害,在病情严重时可出现腹胀、腹痛、黄疸和发热等临床表现,影响患者的工作生活^[3]。既往外科手术治疗费用高、损伤大、术后不良反应多^[4]。现B超引导下硬化剂治疗单纯性肝囊肿已成为首选^[5]。无水乙醇和聚桂醇已成为临床常用的硬化剂,相比无水乙醇,聚桂醇有刺激小、不引发剧烈疼痛、无醉酒反应、疗效较好等优势^[6,7]。目前,关于对比分析B超引导下无水乙醇与聚桂醇硬化治疗较大单纯性肝囊肿的报道较少,本研究就两种硬化剂治疗较大单纯性肝囊肿的疗效和不良反应发生情况进行对比分析,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2009-09/2016-09天津医科大学总医院收治的回访资料完整的单纯性肝囊肿患者112例,囊肿直

表 1 2组临床资料比较

分组	<i>n</i>	男/女	年龄 (岁)	囊肿直径 (cm)
A组	69	22/47	63.51 ± 11.07	13.31 ± 3.21
B组	43	16/27	66.19 ± 11.64	13.46 ± 3.19

表 2 2组临床疗效比较

分组	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	有效率/%	治愈率/%
A组	69	33	16	17	3	95.7	47.8
B组	43	29	3	9	2	95.4	67.4 ^a

^a*P*<0.05, 与A组比较.表 3 2组不良反应发生率比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	不良反应	无不良反应
A组	69	27 (39.1)	42 (60.9)
B组	43	8 (18.6) ^a	35 (81.4)

^a*P*<0.05, 与A组比较.表 4 两种治疗方法不良反应发生情况比较 *n* (%)

不良反应	A组	B组
腹痛	17 (24.6)	4 (9.3) ^a
腹胀	15 (21.7)	3 (7.0) ^a
纳差	10 (14.5)	5 (11.6)
醉酒过敏	3 (4.3)	0 (0)
肝功能异常	24 (34.8)	5 (11.6) ^a

^a*P*<0.05, 与A组比较.

径均≥8 cm, 所有患者术前均行B超、CT等检查明确诊断为单纯性肝囊肿. 根据患者治疗方法不同分为无水乙醇治疗组(即A组, 69例)、聚桂醇治疗组(即B组, 43例). 排除标准: (1)不能配合治疗者; (2)有凝血机制异常或出血倾向者不能纠正者; (3)囊肿穿刺无安全路径者; (4)有乙醇过敏史者; (5)严重心肺疾病; (6)肝功能异常者. 两组患者一般资料比较差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

1.2 方法 患者取仰卧位或左侧卧位, B超确定最佳穿刺位点, 严格遵守无菌操作, 对穿刺部位消毒后, 给2%利多卡因对穿刺位点附近软组织进行逐层浸润麻醉至肝脏包膜. 在B超的实时引导下, 用7F穿刺针进行穿刺, 针尖进入囊腔内之后, 固定好穿刺针, 将针芯拔出, 同时抽取囊液^[8], 送检囊液, 沿穿刺针置入导丝, 拔除穿刺针, 沿导丝置入7F引流管, 固定引流管, 常规引流囊液1-2 d, B

超明确囊液已流出后, A组采用无水乙醇灌洗法^[9], 则在抽尽囊液后, 注入囊液总量1/3-1/4无水乙醇反复冲洗至回抽液清亮, 最后用等量无水乙醇存留5 min后抽尽, 再保留无水乙醇5 mL, 注入乙醇量无限制. 退针前, 注入1-2 mL利多卡因, 以减轻拔针时可能引发的刺激性疼痛. B组采用Monfreux法^[10], 按药液: 空气 = 1:4将聚桂醇制成泡沫状硬化剂, 即配即用. 囊肿直径≤13 cm聚桂醇注入200 mg, 直径>13 cm者注入400 mg, 注入完毕20 min后, 嘱患者小幅度侧身以使聚桂醇与囊壁充分接触. 术后检测生命体征4-6 h, 并予以补液、支持治疗与处理, 术后1 wk复查肝功能、术后12 mo复查B超, 评价效率.

疗效判定^[11]: 治愈: 肝囊肿完全消失或基本消失(囊肿直径<0.5 cm); 显效: 囊肿较治疗前缩小1/3-2/3; 有效: 囊肿体积较治疗前有缩小(<1/3); 无效: 囊肿体积无明显

表 5 无水乙醇治疗后不同组别的肝囊肿患者不良反应发生率比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	不良反应	无不良反应	χ^2	<i>P</i>
A组	26	4 (15.4)	22 (84.6)	—	—
B组	32	14 (43.8)	18 (56.2)	—	—
C组	11	9 (81.8)	2 (18.2)	—	—
A与B	—	—	—	5.393	0.020
A与C	—	—	—	—	0.000
B与C	—	—	—	4.768	0.029

表 6 无水乙醇治疗后不同组别肝囊肿患者的肝功能异常发生率比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	肝功能异常	无肝功能异常	χ^2	<i>P</i>
A组	26	3 (11.5)	23 (88.5)	—	—
B组	32	12 (37.5)	20 (62.5)	—	—
C组	11	9 (81.8)	2 (18.2)	—	—
A与B	—	—	—	5.043	0.025
A与C	—	—	—	—	0.000
B与C	—	—	—	6.435	0.011

表 7 聚桂醇治疗后不同组别的肝囊肿患者不良反应发生率比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	不良反应	无不良反应	χ^2	<i>P</i>
D组	14	2 (14.3)	12 (85.7)	—	—
E组	19	2 (10.5)	17 (89.5)	—	—
F组	10	4 (40.0)	6 (60.0)	—	—
D与E	—	—	—	0.107	0.744
D与F	—	—	—	2.057	0.152
E与F	—	—	—	3.469	0.063

变化或与治疗前比较无显著性变化. 有效率 = (有效+显效+治愈例数)/总例数; 治愈率 = 治愈例数/总例数.

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件处理相关数据, 计量资料采用mean±SD表示, 采用*t*检验, 计数资料采用 χ^2 检验或Ridit分析, 以*P*<0.05为具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 A、B两组总有效率分别为95.7%、95.4%, 经Ridit分析, *R*₁ = 0.4703, *R*₂ = 0.5477, *u* = -1.532, *P* = 0.128>0.05; 两组治愈率分别为47.8%、67.4%, 经 χ^2 检验, χ^2 = 4.125, *v* = 1, *P* = 0.042<0.05(表2).

2.2 两组不良反应发生率及发生情况比较 A、B两组不良反应的发生率分别为39.1%、18.6%, 经 χ^2 检验, χ^2 = 5.195, *v* = 1, *P* = 0.023<0.05(表3). A、B两组患者治疗期间出现不同的不良反应症状, 对于腹痛、腹胀、肝功能异常发生率, B组明显低于A组, 差异均有统计学意义 (*P*<0.05或*P*<0.01)(表4).

2.3 不同直径肝囊肿经无水乙醇治疗后不良反应及肝功能异常发生率比较 A、B、C组经 χ^2 检验, χ^2 = 14.857, *v* = 2, *P* = 0.001<0.05. 其中, A组和B组比较, χ^2 = 5.393, *P* = 0.020; A组和C组比较采用Fisher精确检验, *P* = 0.000; B组和C组比较, χ^2 = 4.768, *P* = 0.029. C组较A、B组均有明显的统计意义, 表明C组的不良反应发生率明显高于A、B组(表5).

A、B、C组经 χ^2 检验, χ^2 = 17.025, *v* = 2, *P* = 0.000<0.05. A组和B组比较, χ^2 = 5.043, *P* = 0.025; A组和C组比较采用Fisher精确检验, *P* = 0.000; B组和C组比较, χ^2 = 6.435, *P* = 0.011. C组较A、B组均有明显的统计意义, 表明C组的肝功能异常发生率明显高于A、B组(表6).

2.4 不同直径肝囊肿经聚桂醇治疗后不良反应及肝功能异常发生率比较 D、E、F组经 χ^2 检验, χ^2 = 4.014, *v* = 2, *P* = 0.134. 各组比较无统计学意义 (*P*>0.05)(表7). D、E、F组经 χ^2 检验, χ^2 = 4.308, *v* = 2, *P* = 0.116. 各组

表 8 聚桂醇治疗后不同组别肝囊肿患者的肝功能异常发生率比较 n (%)

分组	n	肝功能异常	无肝功能异常	χ^2	P
D组	14	1 (7.1)	13 (92.9)	—	—
E组	19	1 (5.3)	18 (94.7)	—	—
F组	10	3 (30.0)	7 (70.0)	—	—
D与E	—	—	—	0.050	0.823
D与F	—	—	—	2.194	0.139
E与F	—	—	—	3.372	0.066

比较无统计学意义($P>0.05$)(表8).

3 讨论

单纯性肝囊肿是临床常见病, 国内陈建慧等^[12]报道单纯性肝囊肿50岁以前发病率为9.4%, 50-70岁发病率为19.2%. 显示本病好发于中年以上, 且随年龄增长发病率有升高趋势. 同时随年龄的增长, 其囊肿的大小均有不同程度的增大, 直径小于3 cm者变化缓慢, 3.0 cm以上者增长相对较快, 部分患者也由单发性囊肿演变为多发性^[13]. 囊肿较小时一般无明显临床症状, 当肝囊肿逐渐增大(直径>5 cm)并压迫周围器官或出现囊内感染、出血等并发症时可出现明显的临床症状, 如腹痛、发热、食欲减退等, 增大到一定程度时可能出现囊肿破裂, 出现急性肺栓塞, 梗阻性黄疸等^[14-16]. 有人认为囊肿直径>3 cm者就可以治疗, 不需等出现症状或并发症及囊肿较大时才治疗. 本研究选择囊肿直径 ≥ 8 cm者为研究对象, 具有明显的临床意义.

目前治疗单纯性肝囊肿的方法主要有B超引导下行囊腔穿刺抽液术, 或腹腔镜下囊肿开窗术或去顶术, 以及超声引导下硬化剂治疗, 且B超引导下硬化剂治疗已经在临床广泛应用^[17-19]. 无水乙醇硬化治疗肝囊肿机制与乙醇使囊壁上皮细胞脱水、蛋白质变性导致组织坏死, 以及产生无菌性粘连有关, 从而闭塞囊腔^[20]有关. 聚桂醇化学名为聚氧乙炔月桂醇醚, 是一种新型的清洁剂类血管硬化剂^[21]. 其用于治疗肝囊肿的主要机制是使囊壁发生无菌性炎症, 导致细胞凝固和脱水, 最终导致其囊肿的纤维化, 另外, 聚桂醇还可以损伤血管内皮细胞, 使血管内皮血栓形成, 阻塞血管, 导致囊壁缺血坏死, 最终导致囊肿纤维化^[7].

本研究表明两种硬化剂对于直径 ≥ 8 cm的单纯性肝囊肿, 以术后12 mo复查B超评价疗效, 显示均有较高的临床疗效, 二者总有效率均可达到90%以上, 无统计学差异, 但治愈率聚桂醇组(67.4%)高于无水乙醇组(47.8%). 既往在较大单纯性肝囊肿无水乙醇硬化治疗有文献报道, 刘会侠等^[22]研究报道直径>8 cm的囊肿治疗有效率为75.76%, 陈钟^[23]研究报道直径>9 cm的囊肿

有效率为42.10%, 李敏利等^[24]在老年前期肝囊肿无水乙醇硬化治疗研究中报道囊肿直径在8.1-10 cm有效率为90%, 治愈率为76.7%, 囊肿直径大于>10 cm有效率为81.0%, 治愈率为42.9%; 刘静等^[17]报道直径>5 cm的单纯性囊肿两种硬化剂治疗术后观察3 mo及6 mo有效率均为100%, 术后3 mo无水乙醇组、聚桂醇组治愈率分别为75.00%、73.33%, 术后6 mo两组分别为90.63%、90.00%. 上述研究总体提示囊肿直径越大, 治疗效果越差, 且选择术后复查的时间长短不同, 治愈率会有变化. 无水乙醇和聚桂醇在肝囊肿患者中治疗均有显著疗效, 但聚桂醇治愈率显著高于无水乙醇, 分析认为聚桂醇对肝囊肿和血管有显著硬化作用, 同时能减轻对正常肝组织损伤, 可促进治疗后患者愈合和康复, 进而提高患者临床治愈率. 本项研究发现两组有效率及治愈率明显高于文献报道, 疗效满意, 主要原因考虑如下: (1)聚桂醇用量充足, 依据囊肿大小给予200-400 mg, 目前关于聚桂醇治疗肝囊肿的安全剂量及最佳有效剂量, 目前尚无统一标准, 有学者推荐一次最大留置剂量不超过500 mg^[25], 也有学者报道一次性注入聚桂醇的最大剂量达700 mg^[26], 目前工作中一般直径<5 cm者注入100 mg, 直径大于>5 cm者注入200 mg, 本研究提示依据囊肿大小注入合适剂量的聚桂醇可以提高较大肝囊肿的治愈率及有效率; (2)每次注入酒精前尽可能抽尽囊液, 以提高囊腔内酒精浓度. 郭新忠等^[27]通过评估囊腔内酒精浓度与疗效关系表明, 囊腔内酒精浓度超过40%才能达到效果. 酒精注射后改变患者体位, 使酒精与囊壁充分接触. 囊液浑浊, 用生理盐水反复冲洗至清亮后, 再用酒精硬化. 采用无水乙醇灌洗法, 在反复冲洗过程中, 乙醇浓度递增, 使囊壁上皮细胞与无水乙醇充分接触, 明显提高疗效^[9]. 对于直径较大的囊肿, 予以置管引流冲洗, 可提高治愈率^[28].

本研究显示聚桂醇治疗组不良反应发生率明显低于无水乙醇治疗组, 究其原因考虑与聚桂醇药物具有局部麻醉、镇痛和止血作用有关, 安全性方面与董金斌等^[17]研究的结果一致. 本研究无水乙醇治疗组以腹痛、腹胀、肝功能损害为主要表现, 可出现醉酒症状,

按囊肿直径大小分组比较, 组间不良反应的发生率存在统计学差异, 提示囊肿直径越大, 无水乙醇组不良反应发生率越高, 肝损害发生率越高. 无水乙醇不良反应发生率较高, 考虑与其刺激性、渗透性较强, 易进入穿刺针道、肝包膜引起腹痛, 进入囊腔后浓度下降快而易渗透肝脏, 引起转氨酶增高, 渗入周围组织及血管引起醉酒反应. 且无水乙醇具有明显的烧灼性, 注入无水乙醇越多腹痛越明显, 同时应考虑到无水乙醇中含有甲醇、异丙醇、羧基化合物及还原性高锰酸钾, 这些物质同样能引起患者不适感^[29]. 对于不良反应, 聚桂醇组仅在囊肿直径13-16 cm组发生1例, 17-20 cm组发生7例, 样本量小未做统计学分析, 需扩大样本量进一步研究. 随着年龄的增大肝囊肿直径明显增大, 数量增多, 术后并发症相对增多.

总之, 无水乙醇与聚桂醇硬化治疗单纯性肝囊肿疗效肯定, 且聚桂醇治愈率更高, 聚桂醇不良反应发生率明显低于无水乙醇, 对于囊肿直径较大、肝功能储备不佳、酒精敏感的患者, 可以考虑首选聚桂醇硬化治疗, 提高治愈率; 对其安全剂量及最佳有效剂量还需进一步研究.

文章亮点

实验背景

肝囊肿为肝脏常见疾病, 较大肝囊肿需积极临床治疗, 以减轻对患者肝功能影响. 超声引导下注射硬化剂具有创伤小、疗效显著等优点, 已经取代开放性手术, 成为目前临床首选手术方式. 但不同硬化剂在肝囊肿, 特别在直径 ≥ 8 cm较大肝囊肿患者中治疗效果临床研究、报道较少, 本研究对临床中常用两种硬化剂, 无水乙醇和聚桂醇在较大肝囊肿中注射硬化治疗效果、安全性进行分析和研究, 对临床选择硬化剂有重要指导依据.

实验动机

本研究重在对比超声引导下分别注射无水乙醇和聚桂醇治疗较大肝囊肿疗效和安全性, 并分别根据肝囊肿直径在组间分亚组进行分析, 重点分析组间及组内不同囊肿直径疗效和安全性, 以获得在不同直径肝囊肿患者中选择最佳硬化剂注射治疗指导依据.

实验目标

本研究对比超声引导下注射无水乙醇和聚桂醇在直径 ≥ 8 cm肝囊肿中治疗有效率、治愈率及不良反应发生率、肝功能异常率, 同时分别以肝囊肿直径8-12 cm、13-16 cm、17-20 cm对两组再次分组对比治疗不良反应

和肝功能异常率, 实现对较大直径肝囊肿采用无水乙醇、聚桂醇治疗效果和安全性研究, 对指导临床治疗工作有重要价值.

实验方法

本研究采用临床回顾性研究方法, 按照疗效评定标准, 对两组患者治疗后疗效进行评估并统计, 同时对患者不良反应和肝功能异常发生情况进行统计, 用SPSS20.0统计学软件处理相关数据.

实验结果

本研究得出超声下注射无水乙醇与超声下注射聚桂醇治疗较大肝囊肿直径总有效率均在95%以上, 但聚桂醇治愈率显著高于无水乙醇, 认为两者治疗效果相当, 但聚桂醇治愈率显著升高. 本研究得出, 超声下注射无水乙醇治疗肝囊肿相对聚桂醇能增加患者不良反应和肝功能异常率, 同时得出肝囊肿直径越大患者无水乙醇治疗不良反应和肝功能异常率随之升高, 但聚桂醇治疗无显著差异, 证实聚桂醇治疗较大直径肝囊肿有更显著安全性, 临床中针对更高直径肝囊肿可优先考虑采用聚桂醇治疗.

实验结论

本研究发现, 在较大肝囊肿中采用无水乙醇注射治疗, 随着肝囊肿直径增加, 治疗不良反应和肝功能异常率随之增加, 而聚桂醇相对安全性较高. 临床中在选择不同种类硬化剂治疗较大直径肝囊肿时, 可从肝囊肿直径、患者一般情况及肝功能情况进行综合性选择. 同时能对具体肝囊肿直径患者, 术前预评估不同硬化剂治疗效果和安全性, 对临床治疗有详细、全面指导参考依据.

展望前景

经过本次研究, 总结超声引导下无水乙醇和聚桂醇在直径为8-20 cm肝囊肿治疗中效果和安全性, 并从组间、组内进行对比分析, 弥补现有临床研究不足, 为今后研究提供参考方向.

4 参考文献

- 董金斌, 石益海, 方卫兵. 超声引导下聚桂醇与无水乙醇硬化治疗单纯性肝囊肿的疗效分析与对比研究. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 1160-1164 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.06.029]
- 王有全. 超声引导下聚桂醇硬化治疗单纯性肝囊肿初步研究. 实用肝胆病杂志 2017; 20: 748-751 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.06.027]
- 由继瑜. 彩超引导下经皮无水酒精硬化治疗肝囊肿的临床效果分析. 中国实用医药 2016; 11: 111-112 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.25.070]
- 覃祖云, 郭亚兵. 鱼肝油酸钠与聚桂醇硬化治疗肝囊肿的疗效对比. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1107-1109 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.07.026]

- 5 张庆, 钱林学, 贺文. 单纯性肝肾囊肿三种酒精硬化治疗方法临床疗效. 中国医学影像技术 2007; 23: 1555-1557 [DOI: 10.3321/j.issn.1003-3289.2007.10.036]
- 6 刘合艳. 超声引导下不同硬化剂注射治疗肝囊肿的临床效果评价. 中国实用医药 2016; 11: 240-241 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.27.160]
- 7 吴燕. 超声引导下不同硬化剂注射治疗肝囊肿的疗效观察. 右江医学 2014; 42: 296-299; 302 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2014.03.010]
- 8 李辉. B超引导下注射无水乙醇与聚桂醇治疗单纯性肝囊肿的效果对比. 医学影像与检验 2017; 2095-8439 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8439.2017.06.327]
- 9 杨欲晓, 王义霞, 杨宏亮. 超声引导介入治疗肝囊肿468例疗效评价. 中华医学超声杂志(电子版) 2011; 8: 586-590 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2011.03.022]
- 10 王保纪. 超声引导下无水乙醇或聚桂醇介入治疗肝囊肿的效果观察. 中国实用医刊 2018; 45: 88-91 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2018.09.029]
- 11 王树松, 陈萍, 楚昭莹. 超声引导置管大剂量无水乙醇硬化治疗巨大肝囊肿. 中国微创外科杂志 2012; 12: 618-620 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2012.07.013]
- 12 陈建慧, 杜燕, 赵立翌. 单纯性肝肾囊肿发病特点分析. 江苏医药 2008; 34: 1179-1180 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-3685.2008.11.047]
- 13 陈鸿, 李建卫. 单纯性肝囊肿变化规律及增龄的相关性. 实用老年医学 2001; 15: 215-215 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2001.04.022]
- 14 王豪, 蒋婷, 付峻林. 超声引导下注射聚桂醇硬化治疗单纯性肝囊肿临床分析. 中外医学研究 2015; 29: 86-87 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.29.042]
- 15 仲跻凤. 聚桂醇泡沫硬化后超声介入治疗肝、肾及卵巢囊肿的临床观察. 海军医学杂志 2015; 36: 416-418 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0754.2015.05.013]
- 16 郭金瑞. 超声引导下穿刺介入治疗肝囊肿的临床应用价值观察. 中国医疗器械信息 2018; 24: 92-93 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6586.2018.09.041]
- 17 刘静, 孟庆欣, 崔启超. 超声引导下经皮穿刺聚桂醇注射液与无水乙醇硬化治疗单纯性肝囊肿的疗效对比研究. 现代生物医学进展 2017; 17: 5681-5685, 5672 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.29.018]
- 18 陈大勇. 不同药物超声指引下治疗单纯性肝囊肿的观察. 北方药学 2017; 14: 122-123 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2017.04.109]
- 19 郁鹏, 刘洪兰, 吴彦. 两种不同硬化剂介入超声下硬化治疗肝囊肿的临床对比分析. 实用医学影像杂志 2018; 19: 103-105 [DOI: 10.16106/j.cnki.cn14-1281/r.2018.02.004]
- 20 史宇恒, 周华. 超声引导下肾囊肿无水酒精硬化疗法临床分析. 临床超声医学杂志 2002; 4: 113-114 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2002.02.028]
- 21 谭建福, 艾婷, 赵云. 介入硬化剂聚桂醇的临床应用及研究进展. 中国全科医学 2013; 16: 3509-3511 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.28.071]
- 22 刘会侠, 桂普国. 彩超引导下经皮无水酒精硬化治疗肝囊肿的疗效分析. 临床医学 2017; 4: 53-54 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201712027]
- 23 陈钟, 马明, 刘文平. 体外超声辅助NOTES术中肝囊肿定位行开窗治疗1例报道. 胃肠病学和肝病杂志 2017; 26: 1189,1192 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.10.031]
- 24 管正平. 超声对不典型肝囊肿、肝脓肿和肝囊肿型恶性肿瘤的鉴别诊断价值探讨. 中外医疗 2015; 31: 176-177; 186 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2015.31.080]
- 25 余松远. 2种硬化剂在单纯性肝肾囊肿硬化治疗中的对比研究. 中国中西医结合影像学杂志 2011; 9: 233-235 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2011.03.013]
- 26 李颀, 李龙, 刁美. 腹腔镜治疗小儿肝囊肿的临床研究. 中华小儿外科杂志 2016; 37: 913-916 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.12.008]
- 27 郭新忠, 李慧颖, 马甜甜. 超声诊断在肝胆疾病治疗中的临床价值. 肝脏 2015; 9: 693-695 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2015.09.010]
- 28 申权, 薛涣洲, 姜青峰. 单纯性肝囊肿两种方式无水乙醇硬化治疗的比较. 临床研究 2007; 4: 58-59 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2007.12.035]
- 29 刘斌, 汪勇, 毛新志. 超声引导下肝囊肿三种不同方法疗效对比研究. 医学理论与实践 2016; 29: 1684-1685 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2016.13.002]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



末端结肠终末造口预防性放置补片的最新进展

张俊松, 吴立胜

张俊松, 安徽医科大学第三附属医院合肥市滨湖医院急诊微创外科
安徽省合肥市 230601

吴立胜, 中国科学技术大学附属第一医院疝与减重代谢外科 安徽省
合肥市 230001

张俊松, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤及腹壁疝的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文题目由吴立胜制定; 本论文撰写由张俊松于吴立胜
指导下完成。

通讯作者: 吴立胜, 副教授, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 中国科
学技术大学附属第一医院疝与减重代谢外科. wlsheng1210@163.com
电话: 0551-62283237

收稿日期: 2018-05-19

修回日期: 2018-07-15

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-28

New advances in prophylactic mesh placement in end colostomy

Jun-Song Zhang, Li-Sheng Wu

Jun-Song Zhang, Department of Emergency Minimally Invasive Surgery, Hefei Binhu Hospital, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Li-Sheng Wu, Department of Hernia and Weight-loss Metabolism, the First Affiliated Hospital of the University of Science and Technology of China, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Li-Sheng Wu, Associate Professor, Department of Hernia and Weight-loss Metabolism, the First Affiliated Hospital of the University of Science and Technology of China, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. wlsheng1210@163.com

Received: 2018-05-19

Revised: 2018-07-15

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-28

Abstract

Patients with end colostomy often undergo multiple operations because of high incidence and recurrence rates of parastomal hernia. Therefore, it is particularly important to prevent the occurrence of parastomal hernia when undergoing an end colostomy. Using a prophylactic mesh, which is developed and gradually recognized in recent years, is one of the methods to prevent parastomal hernia. Here, we review the application and new advances in prophylactic mesh placement in end colostomy.

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

Key Words: End-colostomy; Prophylactic mesh; Parastomal hernia

Zhang JS, Wu LS. New advances in prophylactic mesh placement in end colostomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1470-1477 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1470.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1470>

摘要

末端结肠终末造口因其造口旁疝发生率和复发率高致使患者往往需经历多次的手术治疗, 且治疗效果差强人意. 针对这一临床问题, 在行末端结肠终末造口时预防造口旁疝的发生显得尤为重要. 预防性放置补片是近年发展并逐渐得到认可的预防造口旁疝方式之一. 本文将重点对末端结肠终末造口预防性放置补片的现状及最新进展进行综述.

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

关键词: 末端结肠造口; 预防性放置补片; 造口旁疝

核心提要: 末端结肠终末造口术后造口旁疝发病率高, 且治疗效果较差, 而在首次手术时采取相关措施预防造口旁疝前景广阔. 已有证据显示, 末端结肠终末造口中预防性放置补片较其他方式预防造口旁疝效果更好, 对指导临床治疗有一定价值.

张俊松, 吴立胜. 末端结肠终末造口预防性放置补片的最新进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(24): 1470-1477 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1470.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1470>

0 引言

末端结肠肿瘤、某些良性疾病或创伤等往往需临时或永久性结肠造口, 而造口旁疝在造口术后的发病率第一年高达30%, 第二年约40%, 且造口时间越长造口旁疝发生率越高, 可达50%以上^[1]. 并且, 造口旁疝的手术修补结果并不令人满意, 其复发率高达33%, 即使使用补片修补仍有6.9%-17%的复发率^[2]. 因此, 预防造口旁疝的发生成为关注焦点. 目前造口旁疝的预防措施主要集中于以下三个方面: (1)围手术期管理: 对形成造口旁疝独立因素中的可控因素进行调节: 如控制体重、适量锻炼, 改善糖尿病、营养不良、肝肾功能不全、维生素缺乏等; (2)造口本身的处理: 造口位置(经腹直肌或腹直肌旁造口)、造口方式(经腹膜或腹膜外造口)以及造口大小; (3)预防性放置补片. 本文对近年来国内外在末端结肠终末造口中使用补片预防造口旁疝方面的文献进行回顾分析, 以阐明其安全性、疗效、各种手术方式、补片材料的选择, 存在的问题以及未来发展趋势.

1 使用补片预防造口旁疝的安全有效性

1.1 手术安全性 手术安全性包括两个方面: 即是否影响患者生存率和是否增加补片相关并发症的发生率, 如感染、黏连、梗阻、穿孔和排斥反应等. 到目前为止, 几乎所有研究均显示末端结肠造口时应用补片预防造口旁疝是安全的, 并不增加死亡率和术后并发症, 甚至在一些污染手术也显示同样的结论^[2-7]. Brandsma等^[8]一项纳入150例末端结肠造口患者(补片组72例, 对照组78例)的前瞻性多中心随机对照试验显示, 预置补片组与对照组相比在造口或补片相关并发症、瘘或造口狭窄、术后疼痛及生活质量等之间无统计学差异, 且手术安全可靠. López-Cano等^[9]对末端结肠造口预防性放置补片的7组共451例临床资料进行Meta分

析, 结果显示, 末端结肠造口时应用补片预防造口旁疝可降低造口旁疝发生率和随后造口旁疝修补的风险, 且不增加伤口感染率. 此外, 预置补片预防造口旁疝不仅在结肠造口的应用是安全的, 其在末端回肠造口的手术中同样显示安全可靠, 不增加术后并发症及死亡率^[10].

1.2 手术疗效 目前, 绝大多数研究结果显示末端结肠终末造口预防性放置补片可降低造口旁疝发生率. 在国内外的研究中, 除Onlay层面修补因复发率相对较高而研究较少以外, 各种不同术式, 不同的补片材料均有报道. 一项以大网孔轻量型聚丙烯补片Sublay方法修补的研究^[11]显示, 在4年的随访后, 研究组32例中2例出现造口旁疝(发生率6.25%), 对照组26例中12例出现造口旁疝(发生率46.15%). 研究组出现造口旁疝率远小于对照组. 另一项研究^[12]采用16 cm×16 cm带中央孔的聚氟乙烯补片在行开放的手术方式结肠末段造口时置于腹膜下, 结果显示在12 mo随访CT检查发现2例(6.4%)造口旁疝患者, 较常规末端结肠造口术后造口旁疝发生率明显降低. 近年来, 随着腹腔镜技术的广泛应用, 大量腹腔镜下末端结肠造口预防性放置补片的研究也逐渐增多. Philippe Hauters报道^[6], 29例行末端结肠造口的患者采用腹腔镜下改良Sugarbaker法放置补片, 2年随访结果, 出现2例(6.9%) I a型造口旁疝. 然而, 也有少量研究显示末端结肠造口预防性放置补片不能降低造口旁疝发生率^[13,14]; Nikberg等^[13]报道, 对照分析放置补片组与不放置补片的末端结肠造口患者造口旁疝的发生率, 结果显示, 放置补片组平均随访24 mo、对照组平均随访36 mo, 结果显示两组临床证实和CT证实的造口旁疝发生率均相同, 分别为25%和53%. 相比这些少量阴性结果的研究, 绝大多数研究及系统评论均支持末端结肠造口预防性放置补片可降低造口旁疝发生率. 因此, 欧洲疝学会关于造口旁疝的预防和处理指南^[1]指出, 高质量证据支持择期行永久性末端结肠造口时使用预防性补片以降低造口旁疝发生率. 虽现在大量研究证据表明末端结肠造口预防性放置补片可有效降低造口旁疝发生率, 但仍需更多的大样本随机对照试验进一步研究其疗效.

2 补片

在造口旁疝的修补中应用补片已成为金标准. 而在行预防性放置补片的末端结肠终末造口时, 补片的选择是所要考虑的重要问题之一. 在末端结肠终末造口放置补片预防造口旁疝的研究中所用补片均为造口旁疝修补的各类补片, 总体可以分为合成补片和生物补片

表 1 造口旁疝修补术常用补片

分组合成补片	型号	材料	孔径	吸收与否	重量
合成补片	Vicryl	聚乳酸羟基乙酸	小(0.4 mm)	是(60–90 d)	中量型: 56 g/m ²
	Gore–Tex	e–PTFE	微孔(3 μm)	否	重量型
	Prolene	聚丙烯	大(1–2 mm)	否	重量型
	Marlex	聚丙烯	小–中(0.1–0.8 mm)	否	重量型: 80–100 g/m ²
	Prolite	聚丙烯	大(1 mm)	否	轻量型
	3D Max	聚丙烯		否	
	Optilene	聚丙烯			
	Polysoft	聚丙烯			
	Surgipro	聚丙烯			
	Trelex	聚丙烯			
	Atrium	聚丙烯			
	Premilene	聚丙烯			
	Parietene	聚丙烯			
	Parietene Light	聚丙烯	大(1.0–3.6 mm)		轻/中量型: 36–48 g/m ²
	Mersilene	聚酯	大(1–2 mm)	否	轻量型: 约40 g/m ²
	Dexon	聚羟基乙酸	中(0.75 mm)	是(60–90 d)	
	Safil	聚羟基乙酸			
	Parietex	聚酯/胶原蛋白	大(>3 mm)	部分(20 d)	中量型: 75 g/m ²
	Vypro, Vypro II	聚丙烯/聚多糖	大(>3 mm)	部分(42 d)	轻量型: 25–30 g/m ²
	Gore–Tex Dual mesh	e–PTFE	微(3/22 μm)	否	重量型
	Composix EX, Dulex	聚丙烯/e–PTFE	中(0.8 mm)	否	轻量型
	Proceed	聚丙烯/氧化纤维素	大	部分(<30 d)	轻量型: 45 g/m ²
	Dynamesh IPOM	聚丙烯/PVDF	大(1–2 mm)	部分	中量型: 60 g/m ²
	Sepramesh	聚丙烯/透明质酸钠	大(1–2 mm)	部分(<30 d)	重量型: 102 g/m ²
	Ultrapro	聚丙烯/聚卡普隆	大(>3 mm)	部分(<140 d)	重量型: 28 g/m ²
	Ti–mesh	聚丙烯/钛	大(>1 mm)		
生物补片	否	轻/超轻量型: 16–35 g/m ²			
	C–Qur	聚丙烯/Ω–3–脂肪酸	大(>1 mm)	部分(120 d)	中量型: 50 g/m ²
	Surgsis	猪小肠黏膜下层			
	Fortagen	猪小肠黏膜下层			
	Alloderm	人脱细胞真皮基质			
	Flex HD	人脱细胞真皮基质			
	Allomax	人脱细胞真皮基质			
	Collamend	异种脱细胞真皮基质 (猪/牛)			
	Strattice	异种脱细胞真皮基质 (猪/牛)			
	Permacol	异种脱细胞真皮基质 (猪/牛)			
	XenMatriX	异种脱细胞真皮基质 (猪/牛)			
	SurgiMend	异种脱细胞真皮基质 (猪/牛)			

两大类(表1).

2.1 合成补片 合成补片根据补片材料有: 聚丙烯、膨化聚四氟乙烯(expanded polytetrafluoroethylene, e-PTFE), 聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF), 聚酯类、聚羟基乙酸, 聚乳酸羟基乙酸等. 聚丙烯补片是目前应用最为广泛的补片. 聚丙烯补片的大网孔利于胶原纤维向网片内生长^[3], 可与机体组织融合, 其不可吸收、张力大等特点可明显减少造口旁疝的发生, 但聚丙烯补片利于胶原纤维向网片内生长的特点也可导致显著的炎症反应, 从而造成严重的黏连、侵蚀或切口感染等并发症的发生^[15], 如与肠管直接接触可造成黏连甚至肠瘘可能, 因而聚丙烯补片在末端结

肠终末造口预防性放置补片时不可直接用于腹腔内. 这种补片的价格相对便宜、强度大等优点促进其广泛使用, 而潜在并发症多的风险又限制其应用范围. e-PTFE补片的微孔型的结构可防止组织长入补片内, 减少黏连形成, 使其可用于腹腔内, 应用时需以缝线固定补片; 相比聚丙烯补片, e-PTFE较为柔软, 植入体内后组织耐受性更好, 而微孔型结构较于聚丙烯补片更易于增加感染的潜在风险, 一旦感染必须移除补片^[16,17]. Costello等^[18]在造口旁疝修补时对比Prolene补片置于腹膜前和e-PTFE补片置于腹腔内两种术式发现, 两组患者复发率无明显差异, 但前者有更多的腹部不适感.

随着腹腔镜技术的发展, 在末端结肠造口时预防性放置补片置于腹膜下越来越普遍, 开发出了以聚丙烯、聚酯或e-PTFE为基础加涂层或双层材料的复合补片, 使其同时具有高强度和防黏连的双重优点. 复合补片是一种特殊的合成补片, 其朝向腹壁面为不可吸收的聚丙烯材料以促进其与腹壁黏连, 而朝向腹腔面为e-PTFE或有相似作用的防黏连涂层, 可减少腹腔内容物与补片黏连而造成肠瘘风险. 然而, 这些补片仍有潜在风险. 有研究称^[19], 复合补片在短期内防黏连效果好, 而随时间推移其防黏连效果逐步下降, 可能与其表面涂层的逐步吸收有关. 而目前的复合补片除Core-Tex、Composix EX和Ti-mesh为不可吸收补片, 其余均为部分可吸收补片. 这使得复合补片的上述缺点短期内不能得到根本控制. 钛涂层聚丙烯补片是一种新型复合补片, 已有证据表明其在腹腔镜手术术后疼痛方面优于Parietex^[20]. 该补片的不可吸收的特点使其可能成为各种疝修补IPOM术式的最优选择之一, 但其他方面的优缺点仍缺乏足够的研究. 合成补片随时间推移出现收缩的特点在复合补片中也有体现. 这一现象造成补片对局部组织加强的强度随时间推移而下降, 是形成造口旁疝或造口旁疝复发的原因之一, 特别在Keyhole术式中, 由于补片收缩造成乙状结肠通过补片区的孔径增大而增加造口旁疝形成风险.

2.2 生物补片 生物补片最大的优点是可在污染环境中使用, 是由可被机体组织缓慢降解并取代的人、牛或猪去细胞化胶原基质制备而成. 这些去细胞化胶原基质构成的框架可支持和引导机体胶原组织的再生和沉积以及新生血管的长入, 因此理论上来说生物补片耐受感染^[21]; 生物补片在切口疝及造口旁疝的修补短期疗效良好, 但有研究^[22]指出, 使用猪真皮胶原生物补片修补造口旁疝长期结果因高复发率而难以令人满意. 迄今, 生物补片应用于末端结肠终末造口预防造口旁疝已有一些研究^[10,23,24], 并且大部分研究相比无补片的

对照组明显降低造口旁疝发生率, 且无补片相关并发症发生. 但是, 生物补片在末端结肠终末造口预防造口旁疝的研究远没有合成补片那样深入, 并且其昂贵的价格也限制了广泛应用的潜在市场.

2.3 补片选择 合成补片、复合补片以及生物补片, 具有文献研究应用于末端结肠终末造口预防性放置补片^[11,25-27]. 但在使用时合成补片与生物补片究竟孰优孰劣是疝外科医师及患者关注的中心问题之一. 目前, 所有的对照研究均为补片组与无补片组之间的对照研究, 而无不同类型补片之间的对照. 近期有系统评论评价讨论有关合成补片和生物补片的疗效分析. Patel等^[28]在一项纳入9组(生物补片2组)研究的Meta分析中显示在放置补片预防造口旁疝发生时生物补片和合成补片的比值比分别为0.76和0.16($P = 0.01$). 该结果说明生物补片和合成补片在造口时放置均可降低造口旁疝的发生, 但合成补片的效果更好. 而另一项研究则得出造口时预防性放置补片的类型不影响造口旁疝的发生率^[29]. 总体来说, 末端结肠终末造口放置补片预防造口旁疝时使用生物补片的研究较少, 且现有的研究结果并没有合成补片那样理想. 欧洲疝学会关于造口旁疝的预防和处理指南(2017)^[1]强烈建议在择期永久性末端结肠造口时使用不可吸收合成补片预防造口旁疝, 且不推荐使用可吸收或生物补片.

3 预置补片放置的位置的选择

腹壁疝修补时根据补片位于腹壁筋膜、肌肉及腹膜的位置可有多个层面可供选择. 在末端结肠终末造口预防性放置补片的研究中, 除Inlay外, 其余各层面均有报道. 这些层面的修补包括筋膜外修补(Onlay)、腹直肌后鞘腹膜前修补(Sublay或Retromuscular)、腹膜外修补(Preperitoneal)和腹腔内修补(Underlay或Intraperitoneal).

Onlay修补技术是指补片放置于腹直肌前鞘前方. 在造口旁疝的修补术中, Onlay修补的最大优势是不需要过度分离腹壁结构以创造补片放置空间, 创伤小、恢复快, 也不需要其他切口; 而其最大的劣势为高复发率, 高达18.6%^[3]. 可能因为Onlay修补用于修补造口旁疝的高复发率, 在末端结肠终末造口中预防性放置补片的研究中较少使用该技术. 但在2011年, Williams等^[30]首次报道使用SMART(Stapled Mesh stomA Reinforcement Technique)技术预防造口旁疝. SMART技术实质就是采用Onlay修补加强造口周围腹壁强度. 最近, Ng等^[31]报道了一项单中心研究结果, 14例行miles或Hartmann手术的患者接受SMART技术放置聚丙烯补片预防造口旁疝的发生, 经过中位随访时间为

24 mo的随访后通过CT检查发现2例造口旁疝, 发生率为14.3%。Canda等^[32]报道了一项病例对照研究的结果, 29例为改良SMART组(聚丙烯补片行sublay修补), 38例患者为对照组(不放置补片), 中位随访时间为27 mo, 改良SMART组造口旁疝发生率为13.8%(4/29), 对照组造口旁疝发生率为39.5%(15/38)。

相比Onlay修补, Sublay、Preperitoneal和Underlay技术更符合疝修补的生物力学原理(帕斯卡原理), 腹腔内压力可均匀分布在固定于腹壁的补片。因此, 无论在造口旁疝修补或是末端结肠造口预防性放置补片的研究中, Sublay和Underlay修补的应用更加广泛。Lambrecht等^[11]报道Sublay技术应用于末端结肠造口预防性放置补片的结果: 32例患者接受Sublay技术放置合成补片为研究组, 26例患者不放置补片为对照组, 中位随访期40 mo, 研究组出现2例造口旁疝(6.3%), 对照组出现12例造口旁疝(46.2%)。另一项研究显示^[27], 末端结肠造口时于Sublay预防性放置轻量型聚丙烯补片, 研究组和对照组各75例, 1年随访结果, 去除死亡患者, 研究组中造口旁疝发生率为4.5%(3/67), 对照组中造口旁疝发生率为24.2%(16/66)。但Fleshman等^[10]报道的55例采用非交联生物补片预置于Sublay平面的造口患者, 58例常规造口, 在24 mo随访后, 造口旁疝发生率在研究组为12.2%, 对照组为13.2%。这一结果是否与生物补片的应用有关尚需进一步的研究证实。

随着腹腔镜技术的成熟和复合补片的研究, Underlay修补越来越受到疝外科医师的青睐。Underlay修补术, 即IPOM法(腹腔内放置补片修补, Intraperitoneal onlay mesh), 可有开腹、腹腔镜和“杂交”技术(Hybrid技术)三种路径实施。根据补片与造口之间的关系Underlay修补有三种术式: 即Sugarbaker(或改良Sugarbaker)、Keyhole和Sandwich。Sugarbaker法是将补片覆盖造口肠管使造口肠管紧贴侧腹壁; Keyhole法是采用带hole的补片围绕造口肠管; 而Sandwich法, 即“三明治”法是结合Sugarbaker法和Keyhole法的一种修补术式。在常规造口旁疝修补术中往往根据造口肠管与腹壁的夹角及其黏连情况决定采用何种术式。而在末端结肠终末造口预置补片的研究中多采用Sugarbaker法和Keyhole法。Vierimaa等^[25]报道70例行腹腔镜直肠癌腹会阴联合切除术的患者, 35例造口位置腹腔内预置补片预防造口旁疝, 另35例行常规造口, 结果显示: 体格检查发现研究组有5例(14.3%)造口旁疝, 而对照组有12例(32.3%); CT扫描发现研究组有5例(14.3%)造口旁疝, 而对照组有12例(32.3%)。而López-Cano等^[33]报道24例腹腔镜直肠癌腹会阴联合切除术患

者末端结肠造口改良Sugarbaker法预置补片, 对照组28例常规造口患者, 26 mo中位随访期, CT检查, 研究组出现6例(25%)造口旁疝, 对照组出现18例(64.3%)。另一项研究31例需行永久造口术的患者采用开腹Keyhole法腹腔内放置聚氟乙烯补片, 17.5 mo中位随访期的CT检查发现2例造口旁疝(6.4%)^[12]。

腹直肌后鞘与腹膜之间的间隙修补(Preperitoneal修补)也是疝修补的理想平面之一, 但除早期少数研究外, 近期缺乏相应研究。Hammond等^[34]报道总共20例需行造口的小样本对照研究, 每组各10例, 研究组在造口时于腹膜前平面放置猪源生物补片, 对照组常规造口, 6.5 mo中位随访期结果, 研究组无造口旁疝发生(0), 对照组3例(30%)。由于样本量小, 研究数量少, Preperitoneal修补安全性、效果仍需进一步的随机对照试验支持。

在末端结肠终末造口预防性放置补片的研究中, 尚无各层面间预置补片的随机对照研究, 但绝大多数研究集中于采用Sublay修补和Underlay修补。2016年一篇纳入三项Sublay修补和三项Underlay修补的meta分析的亚组分析中得出如下结论^[35]: 末端结肠终末造口预防性放置补片的研究中, Sublay修补和Underlay修补对造口旁疝的预防效果没有差异。在另一篇系统评论的亚组分析中则指出, Preperitoneal修补和Sublay修补在肠造口预防造口旁疝的研究中效果无差异^[28]。

4 手术方式选择: 开放还是腹腔镜手术?

腹腔镜手术的应用日新月异, 且在理论上存在如下2点优势: (1)腹腔镜手术避免将存在发展为切口疝隐患的大切口, 并且术后恢复快; (2)腹腔镜下可很直观的观察到疝缺损的大小和补片覆盖的位置和范围是否合理。但腹腔镜技术应用于末端结肠终末造口预防性放置补片的研究中还远不如常规开放手术成熟。在最近的几篇Meta分析中显示, 纳入的随机或非随机对照研究中开放病例数远大于应用腹腔镜的^[9,28,29,36]。循证医学证据表明在该项研究中, 开腹和腹腔镜手术术后造口旁疝发生率并无明显统计学差异^[28,36], 但腹腔镜手术要求进行专门腹腔镜技术培训, 学习曲线相对较长。目前腹腔镜手术相比开腹手术并没有显示出显著的优势, 临床医师需进行进一步的研究, 或根据术者技术特点选择适合的手术方式。

5 存在的问题与发展趋势

自预置补片预防造口旁疝的理念提出至今已有30余年^[37], 绝大多数对照研究以及循证研究得出的结论是末端结

肠终末造口时预防性放置补片可降低造口旁疝发生率, 且近期欧洲疝学会造口旁疝预防和处理指南^[1]强烈推荐末端结肠永久性造口时预防性使用不可吸收合成补片预防造口旁疝, 但该理念在国内外的推广似乎并不如研究成果那样乐观。尤其在国內, 该理念仅仅有寥寥数篇报道^[38,39], 其最主要原因是所有预置补片的研究均未针对随访过程中出现的有症状的造口旁疝提出合理有效的处理方式; 由于初次已预置补片, 造口周围的黏连组织对于造口旁疝的修补技术提出更高的要求, 究竟是在原造口位置进行修补还是造口重置? 若行造口重置, 是否再次放置补片? 显然, 这些问题的空白限制该理念的推广普及; 此外, 国内大的医学中心亚专科的细化分科亦限制其发展。疝外科医师往往没有行末端结肠造口的机会, 而胃肠外科医师多数尚没有接受该预置补片的理念。因此, 强调多学科综合治疗显得尤为重要。另外, 手术及住院费用的增加亦为患者难以接受预置补片的原因之一。

末端结肠预置补片的目的是预防造口旁疝, 那么对于形成造口旁疝的高风险人群针对性预防无疑更有意义。因此未来的多中心随机对照研究不仅要提供其降低造口旁疝的明确证据, 还需对预实施造口的患者进行造口旁疝风险分层, 对高风险人群常规预置补片, 而低风险人群则根据患者意愿是否实施。除上述问题外还有以下问题亟待解决: 首先, 补片放置的最佳平面是末端结肠终末造口预置补片的一个重要问题, 今后需行各补片放置平面之间的对照研究, 以明确最优平面或补片置于各平面的适应症; 其次, 补片材料的选择问题。目前的观点是选择不可吸收合成补片应用于末端结肠终末造口, 而生物补片能否在理论和试验中达到合成补片相当的效果? 合成补片如何解决补片收缩? 随时间增长合成补片的强度下降, 以及腹腔内放置时减低腹腔干扰等问题均需进一步的研究; 第三, 腹腔镜手术仍需更多的随机对照试验去验证应用于末端结肠终末造口预防性放置补片的有效性; 最后, 如SMART那样的新技术的效果仍待验证。

6 结论

末端结肠终末造口预防性放置补片预防造口旁疝的研究在国内尚属较新的理念, 发展与推广仍需时日。但结合现有研究可得到如下结论: (1)末端结肠终末造口预防性放置不可吸收合成补片安全有效; (2)建议行择期永久性末端结肠造口时放置补片, 至少在有造口旁疝高风险患者中应用。

7 参考文献

- 1 Antoniou SA, Agresta F, Garcia Alamino JM, Berger D, Berrevoet F, Brandsma HT, Bury K, Conze J, Cuccurullo D, Dietz UA, Fortelny RH, Frei-Lanter C, Hansson B, Helgstrand F, Hotouras A, Jänes A, Kroese LF, Lambrecht JR, Kyle-Leinhase I, López-Cano M, Maggiori L, Mandalà V, Miserez M, Montgomery A, Morales-Conde S, Prudhomme M, Rautio T, Smart N, Śmiateński M, Szczepkowski M, Stablini C, Muysoms FE. European Hernia Society guidelines on prevention and treatment of parastomal hernias. *Hernia* 2018; 22: 183-198 [PMID: 29134456 DOI: 10.1007/s10029-017-1697-5]
- 2 Rubin MS, Schoetz DJ Jr, Matthews JB. Parastomal hernia. Is stoma relocation superior to fascial repair? *Arch Surg* 1994; 129: 413-418; discussion 418-419 [PMID: 8154967]
- 3 Hansson BM, Slater NJ, van der Velden AS, Groenewoud HM, Buyne OR, de Hingh IH, Bleichrodt RP. Surgical techniques for parastomal hernia repair: a systematic review of the literature. *Ann Surg* 2012; 255: 685-695 [PMID: 22418006 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824b44b1]
- 4 Janson AR, Jänes A, Israelsson LA. Laparoscopic stoma formation with a prophylactic prosthetic mesh. *Hernia* 2010; 14: 495-498 [PMID: 20496156 DOI: 10.1007/s10029-010-0673-0]
- 5 López-Cano M, Lozoya-Trujillo R, Quiroga S, Sánchez JL, Vallribera F, Martí M, Jiménez LM, Armengol-Carrasco M, Espín E. Use of a prosthetic mesh to prevent parastomal hernia during laparoscopic abdominoperineal resection: a randomized controlled trial. *Hernia* 2012; 16: 661-667 [PMID: 22782367 DOI: 10.1007/s10029-012-0952-z]
- 6 Hauters P, Cardin JL, Lepere M, Valverde A, Cossa JP, Auvray S, Framery D, Zaranis C. Long-term assessment of parastomal hernia prevention by intra-peritoneal mesh reinforcement according to the modified Sugarbaker technique. *Surg Endosc* 2016; 30: 5372-5379 [PMID: 27059972 DOI: 10.1007/s00464-016-4891-0]
- 7 Lykke A, Andersen JFB, Jorgensen LN, Mynster T. Prevention of parastomal hernia in the emergency setting. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402: 949-955 [PMID: 28612116 DOI: 10.1007/s00423-017-1596-3]
- 8 Jänes A, Cengiz Y, Israelsson LA. Preventing parastomal hernia with a prosthetic mesh: a 5-year follow-up of a randomized study. *World J Surg* 2009; 33: 118-121; discussion 122-123 [PMID: 19011935 DOI: 10.1007/s00268-008-9785-4]
- 9 López-Cano M, Brandsma HT, Bury K, Hansson B, Kyle-Leinhase I, Alamino JG, Muysoms F. Prophylactic mesh to prevent parastomal hernia after end colostomy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Hernia* 2017; 21: 177-189 [PMID: 27995425 DOI: 10.1007/s10029-016-1563-x]
- 10 Fleshman JW, Beck DE, Hyman N, Wexner SD, Bauer J, George V; PRISM Study Group. A prospective, multicenter, randomized, controlled study of non-cross-linked porcine acellular dermal matrix fascial sublay for parastomal reinforcement in patients undergoing surgery for permanent abdominal wall ostomies. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 623-631 [PMID: 24819103 DOI: 10.1097/DCR.000000000000106]
- 11 Lambrecht JR, Larsen SG, Reiertsen O, Vaktiskjold A, Julsrud L, Flatmark K. Prophylactic mesh at end-colostomy construction reduces parastomal hernia rate: a randomized trial. *Colorectal Dis* 2015; 17: O191-O197 [PMID: 26179984 DOI: 10.1111/codi.13065]
- 12 Conde-Muñoz R, Díez JL, Martínez A, Huertas F, Segura I, Palma P. Preventing parastomal hernias with systematic

- intraperitoneal specifically designed mesh. *BMC Surg* 2017; 17: 41 [PMID: 28424067 DOI: 10.1186/s12893-017-0237-7]
- 13 Nikberg M, Sverrisson I, Tsimogiannis K, Chabok A, Smedh K. Prophylactic stoma mesh did not prevent parastomal hernias. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1217-1222 [PMID: 26099319 DOI: 10.1007/s00384-015-2293-8]
- 14 Odensten C, Strigård K, Rutegård J, Dahlberg M, Ståhle U, Gunnarsson U, Näsval P. Use of Prophylactic Mesh When Creating a Colostomy Does Not Prevent Parastomal Hernia: A Randomized Controlled Trial-STOMAMESH. *Ann Surg* 2017 [PMID: 29064900 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002542]
- 15 Byers JM, Steinberg JB, Postier RG. Repair of parastomal hernias using polypropylene mesh. *Arch Surg* 1992; 127: 1246-1247 [PMID: 1417494]
- 16 Simmermacher RK, Schakenraad JM, Bleichrodt RP. Reherniation after repair of the abdominal wall with expanded polytetrafluoroethylene. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 613-616 [PMID: 8193756]
- 17 Bleichrodt RP, Simmermacher RK, van der Lei B, Schakenraad JM. Expanded polytetrafluoroethylene patch versus polypropylene mesh for the repair of contaminated defects of the abdominal wall. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 18-24 [PMID: 8427001]
- 18 Costello CR, Bachman SL, Grant SA, Cleveland DS, Loy TS, Ramshaw BJ. Characterization of heavyweight and lightweight polypropylene prosthetic mesh explants from a single patient. *Surg Innov* 2007; 14: 168-176 [PMID: 17928615 DOI: 10.1177/1553350607306356]
- 19 Emans PJ, Schreinemacher MH, Gijbels MJ, Beets GL, Greve JW, Koole LH, Bouvy ND. Polypropylene meshes to prevent abdominal herniation. Can stable coatings prevent adhesions in the long term? *Ann Biomed Eng* 2009; 37: 410-418 [PMID: 19034665 DOI: 10.1007/s10439-008-9608-7]
- 20 Köckerling F, Schug-Pass C. What do we know about titanized polypropylene meshes? An evidence-based review of the literature. *Hernia* 2014; 18: 445-457 [PMID: 24253381 DOI: 10.1007/s10029-013-1187-3]
- 21 Slater NJ, Hansson BM, Buyne OR, Hendriks T, Bleichrodt RP. Repair of parastomal hernias with biologic grafts: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1252-1258 [PMID: 21360207 DOI: 10.1007/s11605-011-1435-8]
- 22 Warwick AM, Velineni R, Smart NJ, Daniels IR. Onlay parastomal hernia repair with cross-linked porcine dermal collagen biologic mesh: long-term results. *Hernia* 2016; 20: 321-325 [PMID: 26685980 DOI: 10.1007/s10029-015-1452-8]
- 23 Figel NA, Rostas JW, Ellis CN. Outcomes using a bioprosthetic mesh at the time of permanent stoma creation in preventing a parastomal hernia: a value analysis. *Am J Surg* 2012; 203: 323-326; discussion 326 [PMID: 22364901 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.10.006]
- 24 Williams NS, Hotouras A, Bhan C, Murphy J, Chan CL. A case-controlled pilot study assessing the safety and efficacy of the Stapled Mesh stomA Reinforcement Technique (SMART) in reducing the incidence of parastomal herniation. *Hernia* 2015; 19: 949-954 [PMID: 25644485 DOI: 10.1007/s10029-015-1346-9]
- 25 Vierimaa M, Klintrup K, Biancari F, Victorzon M, Carpelan-Holmström M, Kössi J, Kellokumpu I, Rauvala E, Ohtonen P, Mäkelä J, Rautio T. Prospective, Randomized Study on the Use of a Prosthetic Mesh for Prevention of Parastomal Hernia of Permanent Colostomy. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 943-949 [PMID: 26347966 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000443]
- 26 Brandsma HT, Hansson BM, Aufenacker TJ, van Geldere D, van Lammeren FM, Mahabier C, Steenvoorde P, de Vries Reilingh TS, Wiezer RJ, de Wilt JH, Bleichrodt RP, Rosman C. Prophylactic mesh placement to prevent parastomal hernia, early results of a prospective multicentre randomized trial. *Hernia* 2016; 20: 535-541 [PMID: 26511879 DOI: 10.1007/s10029-015-1427-9]
- 27 Brandsma HT, Hansson BM, Aufenacker TJ, van Geldere D, Lammeren FM, Mahabier C, Makai P, Steenvoorde P, de Vries Reilingh TS, Wiezer MJ, de Wilt JH, Bleichrodt RP, Rosman C; Dutch Prevent Study group. Prophylactic Mesh Placement During Formation of an End-colostomy Reduces the Rate of Parastomal Hernia: Short-term Results of the Dutch PREVENT-trial. *Ann Surg* 2017; 265: 663-669 [PMID: 27471840 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001903]
- 28 Patel SV, Zhang L, Chadi SA, Wexner SD. Prophylactic mesh to prevent parastomal hernia: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Tech Coloproctol* 2017; 21: 5-13 [PMID: 27942965 DOI: 10.1007/s10151-016-1559-7]
- 29 Cross AJ, Buchwald PL, Frizelle FA, Eglinton TW. Meta-analysis of prophylactic mesh to prevent parastomal hernia. *Br J Surg* 2017; 104: 179-186 [PMID: 28004850 DOI: 10.1002/bjs.10402]
- 30 Williams NS, Nair R, Bhan C. Stapled mesh stoma reinforcement technique (SMART)--a procedure to prevent parastomal herniation. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93: 169 [PMID: 22041152 DOI: 10.1308/rcsann.2011.93.2.169]
- 31 Ng ZQ, Tan P, Theophilus M. Stapled Mesh stomA Reinforcement Technique (SMART) in the prevention of parastomal hernia: a single-centre experience. *Hernia* 2017; 21: 469-475 [PMID: 27878459 DOI: 10.1007/s10029-016-1548-9]
- 32 Canda AE, Terzi C, Agalar C, Egeli T, Arslan C, Altay C, Obuz F. Preventing parastomal hernia with modified stapled mesh stoma reinforcement technique (SMART) in patients who underwent surgery for rectal cancer: a case-control study. *Hernia* 2018; 22: 379-384 [PMID: 29305784 DOI: 10.1007/s10029-017-1723-7]
- 33 López-Cano M, Serra-Aracil X, Mora L, Sánchez-García JL, Jiménez-Gómez LM, Martí M, Vallribera F, Fraccalvieri D, Serracant A, Kreisler E, Biondo S, Espín E, Navarro-Soto S, Armengol-Carrasco M. Preventing Parastomal Hernia Using a Modified Sugarbaker Technique With Composite Mesh During Laparoscopic Abdominoperineal Resection: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2016; 264: 923-928 [PMID: 27828820 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001684]
- 34 Hammond TM, Huang A, Prosser K, Frye JN, Williams NS. Parastomal hernia prevention using a novel collagen implant: a randomised controlled phase 1 study. *Hernia* 2008; 12: 475-481 [PMID: 18484151 DOI: 10.1007/s10029-008-0383-z]
- 35 Wang S, Wang W, Zhu B, Song G, Jiang C. Efficacy of Prophylactic Mesh in End-Colostomy Construction: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *World J Surg* 2016; 40: 2528-2536 [PMID: 27216806 DOI: 10.1007/s00268-016-3576-0]
- 36 Pianka F, Probst P, Keller AV, Saure D, Grummich K, Büchler MW, Diener MK. Prophylactic mesh placement for the PREvention of paraSTomal hernias: The PRESTO systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0171548 [PMID: 28182642 DOI: 10.1371/journal.pone.0171548]
- 37 Bayer I, Kyzer S, Chaimoff C. A new approach to primary strengthening of colostomy with Marlex mesh to prevent paracolostomy hernia. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163: 579-580

- [PMID: 3787436]
- 38 邱健, 仝聪, 张剑, 刘瑞廷, 徐初峰. 腹膜前置轻量型聚丙烯网片预防造口旁疝的术式初探. 中华结直肠疾病电子杂志 2015; 4: 71-73 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2015.04.19]
- 39 袁伟嗣, 庄丹, 林锡汉, 洪建文, 谢昭雄. 预防性应用防黏连补片对结肠造口术后造口旁疝发生率的影响. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版) 2016; 10: 421-424 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-392X.2016.06.006]

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》外文字符标准

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

综合护理干预缓解中央型前置胎盘产前出血患者便秘的效果观察

缪满娟, 全碧泉, 潘乐艳, 吕晶洁, 杨兰兰

缪满娟, 全碧泉, 温州市中医院肝病科 浙江省温州市 325000

潘乐艳, 吕晶洁, 杨兰兰, 浙江省新昌县人民医院VIP产科 浙江省新昌 312500

缪满娟, 护师, 研究方向为临床护理.

作者贡献分布: 缪满娟负责课题设计、课题研究及论文撰写; 全碧泉负责资料收集; 潘乐艳、吕晶洁及杨兰兰负责文件整理和部分实验器材提供.

通讯作者: 缪满娟, 护师, 325000, 浙江省温州市六虹桥蛟尾路9号, 温州市中医院肝病科. 910483672@qq.com

收稿日期: 2018-07-02

修回日期: 2018-07-26

接受日期: 2018-08-01

在线出版日期: 2018-08-28

Effect of comprehensive nursing intervention on constipation in patients with prenatal hemorrhage due to central placenta previa

Man-Juan Mu, Bi-Quan Quan, Le-Yan Pan, Jing-Jie Lv, Lan-Lan Yang

Man-Juan Mu, Bi-Quan Quan, Department of Hepatology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Le-Yan Pan, Jing-Jie Lv, Lan-Lan Yang, Department of VIP Obstetrics, Xinchang County People's Hospital of Zhejiang Province, Shaoxing 312500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Man-Juan Mu, Nurse, Department of Hepatology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 9 Jiaowei Road, Liuhong Bridge, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. 910483672@qq.com

Received: 2018-07-02

Revised: 2018-07-26

Accepted: 2018-08-01

Published online: 2018-08-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of comprehensive nursing intervention on constipation in patients with prenatal hemorrhage due to central placenta previa.

METHODS

A total of 60 patients with constipation and prenatal hemorrhage due to central placenta previa treated at Xinchang County People's Hospital from February 2015 to February 2018 were selected and divided into a control group (30 cases) and an observation group (30 cases). Both groups were given routine nursing intervention, and the observation group was additionally given comprehensive nursing intervention. The constipation symptom and efficacy evaluation scale was used to evaluate the improvement of constipation symptoms before and after nursing. The Patient Assessment of Constipation Symptom (PAC-SYM) was used to evaluate the self-perception of both groups before and after nursing. The Patient-Assessment of Constipation Quality Of Life (PAC-QOL) was used to evaluate the quality of life before and after care in the two groups of patients, and to compare the effect of nursing care on the relief of constipation symptoms.

RESULTS

After nursing, the scores of defecation, excessive bowel movement, stool characteristics, defecation time, frequency of defecation, bloating, falling, and indefiniteness after nursing were significantly lower in both groups than the scores before nursing ($P < 0.05$). The constipation symptoms in the observation group and the improvement of curative effect were significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The PAC-SYM scores of fecal traits, rectal symptoms, and abdominal

symptoms in both groups were lower than the scores before nursing ($P < 0.05$). The improvement of PAC-SYM score was significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The PAC-QOL scores of post-care physiology, anxiety, social psychology, and satisfaction were significantly lower in both groups than the scores before care ($P < 0.05$). The PAC-QOL scores after nursing care were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention can effectively relieve constipation symptoms in patients with prenatal hemorrhage due to central placenta previa and improve their quality of life.

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

Key Words: Comprehensive nursing intervention; Central placenta previa; Prenatal hemorrhage; Constipation

Mu MJ, Quan BQ, Pan LY, Lv JJ, Yang LL. Effect of comprehensive nursing intervention on constipation in patients with prenatal hemorrhage due to central placenta previa. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1478-1482 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1478.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1478>

摘要

目的

探讨综合护理干预缓解中央型前置胎盘产前出血患者便秘的效果。

方法

选择2015-02/2018-02新昌县人民医院收治的中央型前置胎盘产前出血合并便秘患者60例, 根据护理方法不同分为对照组30例和观察组30例。对照组实施常规护理干预, 观察组在对照组基础上实施综合护理干预。采用便秘症状及疗效评估表评价两组护理前后便秘症状的改善情况; 采用便秘患者症状自评量表(patient assessment of constipation symptom, PAC-SYM)评价两组患者护理前后的自我感知; 采用便秘患者生活质量量表(patient-assessment of constipation quality of life, PAC-QOL)评价两组患者护理前、后的生活质量, 比较两组护理对便秘症状的缓解效果。

结果

观察组和对照组护理后排便困难或过度用力排便、大便性状、排便时间、排便频率、腹胀、下坠及不尽等评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组便秘症状及疗效改善情况明显优于对照组($P < 0.05$); 观察组与对照组护理后粪便性状、直肠症状及腹

部症状等PAC-SYM评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组PAC-SYM评分改善情况明显优于对照组($P < 0.05$); 观察组和对照组护理后生理、担忧、社会心理和满意度等PAC-QOL评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组护理后PAC-QOL评分低于对照组($P < 0.05$)。

结论

综合护理干预能够有效缓解中央型前置胎盘产前出血患者的便秘症状, 有效提高其生活质量, 值得推广应用。

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

关键词: 综合护理干预; 中央型前置胎盘; 产前出血; 便秘

核心提要: 中央型前置胎盘患者常引起产前出血, 此时患者需要绝对卧床休息, 由于运动量的减少、肠蠕动减弱、纤维素缺乏以及排便姿势改变等因素, 易导致患者发生便秘。需要采取针对性的护理措施, 改善患者的便秘症状, 从而提高患者的舒适度, 保障母婴安全。

缪娟娟, 全碧泉, 潘乐艳, 吕晶洁, 杨兰兰. 综合护理干预缓解中央型前置胎盘产前出血患者便秘的效果观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(24): 1478-1482 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1478.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1478>

0 引言

产前出血是中央型前置胎盘常见的并发症, 出现这种症状的患者应绝对卧床休息, 并进行抗感染和纠正贫血治疗。然而, 患者在卧床休息期间, 由于运动量的减少、肠蠕动减弱、纤维素缺乏以及排便姿势改变等因素, 易导致患者发生便秘^[1]。妊娠期间的便秘对患者的危害较大, 可引起腹痛、腹胀、先兆性流产等症状, 甚至会对母婴健康造成严重影响^[2]。因此, 为了提升患者的舒适度及保障母婴安全, 临床上需要采取针对性护理措施改善患者的便秘症状。本课题选择2015-02/2018-02新昌县人民医院收治的中央型前置胎盘产前出血合并便秘患者60例作为研究对象, 探讨综合护理干预缓解中央型前置胎盘产前出血患者便秘的效果(此研究已经患者同意并审批了伦理事项), 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-02/2018-02新昌县人民医院收治的中央型前置胎盘产前出血合并便秘患者60例, 根据护理方法不同分为对照组和观察组。对照组30例, 其中初次妊娠者21例, 二次及以上妊娠者9例; 年龄21-39岁, 平均年龄28.41岁±3.25岁; 孕周28-37 wk, 平均年龄32.51 wk

表 1 便秘症状及疗效评分比较($n = 30$, mean \pm SD, 分)

分组	观察组		对照组	
	护理前	护理后	护理前	护理后
排便困难/过度用力排便	2.75 \pm 0.12	1.22 \pm 0.16 ^{ac}	2.73 \pm 0.17	1.93 \pm 0.21 ^c
大便性状	2.61 \pm 0.22	1.31 \pm 0.13 ^{ac}	2.59 \pm 0.25	1.89 \pm 0.17 ^c
排便时间	2.72 \pm 0.09	1.37 \pm 0.04 ^{ac}	2.68 \pm 0.11	1.76 \pm 0.08 ^c
排便频率	2.68 \pm 0.14	1.17 \pm 0.12 ^{ac}	2.63 \pm 0.15	1.85 \pm 0.09 ^c
腹胀	2.63 \pm 0.28	1.24 \pm 0.15 ^{ac}	2.66 \pm 0.31	1.96 \pm 0.07 ^c
下坠及不尽	2.55 \pm 0.29	1.31 \pm 0.18 ^{ac}	2.52 \pm 0.33	1.92 \pm 0.21 ^c

^a $P < 0.05$, 与对照组比较; ^c $P < 0.05$, 与护理前比较。

± 2.87 wk; 有宫缩者7例, 无宫缩者23例。观察组30例, 其中初次妊娠者22例, 二次及以上妊娠者8例; 年龄23-38岁, 平均年龄28.62岁 ± 3.31 岁; 孕周29-37 wk, 平均32.57 wk ± 2.83 wk; 有宫缩者5例, 无宫缩者25例。

纳入标准: (1)均符合中央型前置胎盘临床诊断标准; (2)均伴有产前出血症状, 且住院进行治疗; (3)均出现排便困难、排便次数减少、大便秘结等症状。排除标准: (1)既往有便秘史者; (2)药物因素导致便秘者; (3)合并胃肠道系统疾病者; (4)认知功能障碍及严重精神疾病患者; (5)合并严重器质性疾病者; (6)依从性较差及不愿参与本次研究者。

1.2 方法 对照组实施常规护理干预, 观察组在对照组基础上实施综合护理干预: (1)病情评估: 认真了解患者产前出血的严重程度、卧床时间, 加强与患者的沟通, 了解其饮食、运动、排便习惯、既往是否有便秘史等, 评估其心理状况、便秘程度以及对中央型前置胎盘产前出血及便秘知识的认知程度; (2)健康宣教: 向患者讲解中央型前置胎盘产前出血后卧床休息的重要性, 以及卧床期间便秘出现的原因, 并强调便秘对产前出血产生的影响, 使患者能够充分认识到治疗便秘的重要性, 从而提升治疗依从性, 同时可与患者共同探讨医护措施, 以提升其配合能力; (3)心理干预: 由于患者卧床期间行动能力受限, 易导致其出现情绪波动, 而紧张、焦虑等情绪又会影响患者的便意, 加重便秘症状, 因此应跟患者多加沟通, 鼓励其说出内心顾虑并进行开解, 并告知家属对患者多加陪伴、安慰和鼓励, 使其保持良好的精神状态接受治疗^[3]; (4)饮食干预: 指导患者食用富含维生素和纤维素且易消化的食物, 如水果、蔬菜、豆类、糙米等, 尤其是香蕉、蜂蜜、红薯、核桃等具有润肠通便的食物, 同时应增加饮水量, 每次摄入量应在1500 mL以上; (5)运动干预: 患者卧床期间, 可在床上多活动上下肢, 并让家属协助按摩四肢, 同时可适当增加翻身次数, 以促进血液循环。此外可指导患者和家属对天枢、中脘、足三里等穴位进行手法按摩, 以调理肠胃, 促进肠

蠕动^[4,5]; (6)排便指导: 向患者解释产前出血卧床期间床上排便的必要性, 并强调按时排便对保持大便通畅的重要性, 指导患者正确使用便盆, 告知患者有便意时不可进行克制, 需及时进行排便, 以免发生便秘。便后应做好清理工作, 以免发生感染。

(1)便秘症状及疗效评分. 采用便秘症状及疗效评估表评价两组护理前后便秘症状的改善情况^[6], 内容包括排便困难或过度用力排便、大便性状、排便时间、排便频率、腹胀、下坠及不尽等6项, 每项分数为0-3分, 分值越高代表便秘越严重, 比较两组护理前、后便秘症状及疗效评分; (2)便秘患者症状自评量表(patient assessment of constipation symptom, PAC-SYM)评分. 采用PAC-SYM量表^[7]评价两组患者护理前后的自我感观, 内容包括粪便性状(8分)、直肠症状(28分)及腹部症状(12分)3项, 得分越高说明患者自我感觉便秘越严重, 比较两组护理前、后PAC-SYM评分; (3)便秘患者生活质量量表(patient-assessment of constipation quality of life, PAC-QOL)评分^[8]. 采用PAC-QOL量表评价两组患者护理前、后的生活质量, 内容包括生理(12分)、担忧(48分)、社会心理(32分)和满意度(20分)4个维度, 总分为112分, 得分越高说明生活质量越低, 比较两组护理前、后PAC-QOL评分。

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行 χ^2 检验, 采用 $n(\%)$ 表示, 计量资料行 t 检验, 采用mean \pm SD表示, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组便秘症状及疗效评分比较 观察组和对照组护理后排便困难或过度用力排便、大便性状、排便时间、排便频率、腹胀、下坠及不尽等评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组便秘症状及疗效改善情况明显优于对照组($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组护理前、后PAC-SYM评分比较 观察组与对照组护理后粪便性状、直肠症状及腹部症状等PAC-SYM

表 2 两组护理前、后PAC-SYM评分比较($n = 30$, mean \pm SD, 分)

分组	观察组		对照组	
	护理前	护理后	护理前	护理后
粪便性状	6.53 \pm 0.56	2.79 \pm 0.38 ^{ac}	6.44 \pm 0.62	3.61 \pm 0.29 ^c
直肠症状	24.17 \pm 1.63	8.92 \pm 1.35 ^{ac}	23.82 \pm 1.64	15.16 \pm 1.43 ^c
腹部症状	9.27 \pm 0.86	3.72 \pm 0.43 ^{ac}	9.18 \pm 0.95	6.43 \pm 0.56 ^c
总分	39.97 \pm 3.05	15.43 \pm 2.16 ^{ac}	39.44 \pm 3.21	25.20 \pm 2.28 ^c

^a $P < 0.05$, 与对照组比较; ^c $P < 0.05$, 与护理前比较。

 表 3 两组护理前、后PAC-QOL评分比较($n = 30$, mean \pm SD, 分)

分组	观察组		对照组	
	护理前	护理后	护理前	护理后
生理	8.37 \pm 1.22	3.61 \pm 0.76 ^{ac}	8.31 \pm 1.29	6.43 \pm 0.96 ^c
担忧	36.95 \pm 3.68	17.93 \pm 2.81 ^{ac}	36.28 \pm 3.59	28.65 \pm 3.24 ^c
社会心理	25.83 \pm 3.37	11.80 \pm 1.75 ^{ac}	26.46 \pm 3.22	18.57 \pm 2.36 ^c
满意度	13.86 \pm 1.53	4.63 \pm 0.98 ^{ac}	14.06 \pm 1.57	8.33 \pm 1.15 ^c
总分	85.01 \pm 9.80	37.97 \pm 6.30 ^{ac}	85.11 \pm 9.67	61.98 \pm 7.71 ^c

^a $P < 0.05$, 与对照组比较; ^c $P < 0.05$, 与护理前比较。

评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组PAC-SYM评分改善情况明显优于对照组($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组护理前、后PAC-QOL评分比较 观察组和对照组护理后生理、担忧、社会心理和满意度等PAC-QOL评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组护理后PAC-QOL评分低于对照组($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

前置胎盘可分为中央型前置胎盘、部分性前置胎盘和边缘性前置胎盘, 其中中央型前置胎盘又称完全性前置胎盘, 是指子宫颈口完全被胎盘遮盖的一种症状。随着子宫的不断增大, 附着在子宫颈口的胎盘无法随之伸展, 导致错位分离而引起产前出血^[9]。在此期间内患者应绝对卧床休息, 以保障母婴安全。然而在卧床期间, 由于活动量的减少导致肠蠕动减少, 患者易出现便秘症状, 严重影响其生活质量。因此, 本院在中央型前置胎盘产前出血患者便秘后采用综合护理干预, 以缓解便秘症状, 取得了理想的效果。本研究中, 观察组和对照组护理后排便困难或过度用力排便、大便性状、排便时间、排便频率、腹胀、下坠及不尽等评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组便秘症状及疗效改善情况明显优于对照组($P < 0.05$)。

该护理方案的优势如下^[10,11]: (1)治疗前对患者的病情进行认真评估, 了解其便秘严重程度, 做到有的放矢, 从而能够采取针对性措施进行治疗和护理; (2)

不良的心理状况是导致便秘的重要因素, 因此应及时对患者进行心理干预, 同时做好健康知识宣教, 使其能更好的配合治疗和护理; (3)饮食干预是缓解便秘最重要的举措之一, 通过对饮食结构的优化能够有效促进肠蠕动, 而饮水量的增加能够刺激胃结肠反射, 从而改善便秘症状^[12,13]。本研究中, 观察组与对照组护理后粪便性状、直肠症状及腹部症状等PAC-SYM评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组PAC-SYM评分改善情况明显优于对照组($P < 0.05$); (4)排便指导能够使患者克服排便方式改变造成的影响, 而运动指导可提升患者的舒适度, 从而提升生活质量^[14,15]。本研究中, 观察组和对照组护理后生理、担忧、社会心理和满意度等PAC-QOL评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组护理后PAC-QOL评分低于对照组($P < 0.05$)。由此看出: 综合护理干预有助于改善中央型前置胎盘产前出血患者症状, 利于患者恢复。

总之, 综合护理干预能够有效缓解中央型前置胎盘产前出血患者的便秘症状, 有效提高其生活质量, 值得推广应用。

文章亮点

实验背景

中央型前置胎盘患者常引起产前出血, 此时患者需要绝对卧床休息, 易导致患者发生便秘。需要采取针对性

的护理措施, 改善患者的便秘症状, 从而保障母婴安全.

实验动机

为提高中央型前置胎盘产前出血产妇的舒适度, 保障母婴安全, 我们设计此课题, 观察综合护理干预方案能否减轻产妇便秘症状, 能否有利于产妇的恢复.

实验目标

综合护理干预方案能够减轻便秘症状, 促进排便, 提高患者的舒适度及生活质量, 有利于患者的恢复.

实验方法

回顾性分析2015-02/2018-02新昌县人民医院收治的60例中央型前置胎盘产前出血合并便秘患者的临床资料, 根据护理方法不同分为对照组和观察组, 比较两组患者的便秘患者症状评分和生活质量评分.

实验结果

本研究达到实验目标, 综合护理干预方案能够改善患者便秘症状, 提高生活质量.

实验结论

在中央型前置胎盘产前出血患者中, 对其应用综合护理干预方案能够改善患者的便秘症状, 提高生活质量, 从而促进患者的更快康复. 对中央型前置胎盘产前出血患者, 应给予有针对性的综合护理干预方案.

展望前景

研究样本较少, 前瞻性、多中心的随机研究更具有说服力.

4 参考文献

- 1 胡宗琼, 陈芳, 唐丽华, 胡娅, 马琨, 杨青芝. 子宫下段暂时性环扎在中央型前置胎盘术中出血处理的应用价值. 中国计划生育和妇产科 2016; 8: 73-76 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2016.10.21]
- 2 Tian H, Ding C, Gong J, Ge X, McFarland LV, Gu L, Wei Y, Chen Q, Zhu W, Li J, Li N. Treatment of Slow Transit Constipation With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot

- Study. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 865-870 [PMID: 26751143 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000472]
- 3 García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Ayón-Aguilar J, Soto-Santillán P, Rodríguez-Gallegos A, Escamilla-Márquez MA, Méndez-Martínez S. Serum levels of vitamin D in systemic lupus erythematosus patients (SLE) and their relationship with disease activity: longitudinal study. *Gac Med Mex* 2016; 152: 32-37 [PMID: 27792714]
- 4 王雅琴, 张军, 李燕娜. 前置胎盘153例临床分析. 中华实用诊断与治疗杂志 2016; 30: 672-674 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2016.07.016]
- 5 王智慧. 前置胎盘患者产后出血的高危因素及预防措施. 中国妇幼保健 2017; 32: 5830-5832 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.23.11]
- 6 King AJ, Gooding S, Ramasamy K. Managing multiple myeloma in the over 70s: a review. *Maturitas* 2015; 80: 148-154 [PMID: 25541475 DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.11.017]
- 7 潘利琴, 宁云凤, 顾福萍. 综合护理干预改善维持性血液透析便秘患者的效果. 中华现代护理杂志 2015; 21: 2195-2197 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2015.18.028]
- 8 王辉, 高燕, 茅俊华. 早期护理干预在未破裂颅内动脉瘤患者预防便秘中的应用研究. 实用临床医药杂志 2015; 19: 8-10 [DOI: 10.7619/jcmp.201512003]
- 9 Xu N, Zhao J, Liu J, Wu D, Zhao L, Wang Q, Hou Y, Li M, Zhang W, Zeng X, Fang W, Huang X, Zhang X, Tian X, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Clinical analysis of 61 systemic lupus erythematosus patients with intestinal pseudo-obstruction and/or ureterohydronephrosis: a retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e419 [PMID: 25634172 DOI: 10.1097/MD.0000000000000419]
- 10 Fagundes SN, Lebl AS, Azevedo Soster L, Sousa E Silva GJ, Silveiras EF, Koch VH. Monosymptomatic nocturnal enuresis in pediatric patients: multidisciplinary assessment and effects of therapeutic intervention. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 843-851 [PMID: 27988804 DOI: 10.1007/s00467-016-3510-6]
- 11 杨红英, 蔡群, 唐超, 肖昆. UAE在瘢痕子宫合并前置胎盘完全性胎盘前置妊娠中期引产中的作用. 重庆医学 2016; 45: 1692-1694 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.036]
- 12 侯雪梅, 敬柏清, 滕明春, 勾玲会, 韩丽梅, 杨晓红. 优化产前健康教育模式对缓解分娩焦虑情绪与改善分娩结局的效果评价. 重庆医学 2016; 45: 2439-2440 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.17.050]
- 13 伍少莹, 黄神姣, 汪道文. 大量输血方案用于凶险型前置胎盘产后大出血救治的临床研究. 现代妇产科进展 2016; 25: 425-428 [DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2016.06.005]
- 14 刘智勇, 余雷, 易小宇, 韦小芳. 球囊阻断腹主动脉控制凶险性前置胎盘并胎盘植入剖宫产术中出血22例. 介入放射学杂志 2016; 25: 624-627 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.07.019]
- 15 龚正, 成小丽, 迟源, 王子文, 刘兆玉. 凶险性前置胎盘合并胎盘植入剖宫产术中腹主动脉远端球囊阻断的临床疗效. 中国介入影像与治疗学 2017; 14: 351-354 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.201701013]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

1.5 收录 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

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

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

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

