世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一八年九月十八日
第二十六卷
第二十六期

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 9 月 18 日 第 26 卷 第 26 期 (Volume 26 Number 26)

26/2018

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

ISSN 1009-3079
26>
9 771009 307056

WCJD 世界华人消化杂志®

目 次

2018年9月18日 第26卷 第26期 (总第610期)

述评

基础研究

临床研究

文献综述

学术活动报告

临床实践

消　　息

封面故事

金黑鹰, 医学博士、中西医结合专业博士后, 南京中医药大学第二附属医院(江苏省第二中医院)肛肠中心主任、主任医师、教授、博士生导师, 对复杂疑难肛肠疾病、结直肠肿瘤、炎症性肠病和盆底疾病诊治有较高造诣, 提出了肛周脓肿的三间隙引流手术、骶尾部藏毛窦对口Y皮瓣手术, 主要研究方向为结直肠疾病的早期诊断和中医药防治研究. 获得国家自然科学基金资助课题3项、江苏省自然科学基金资助课题2项, 发表论文130余篇, 其中SCI收录杂志31篇, 主编专著6部、参编6部. 获2010江苏省有突出贡献中青年专家、江苏省优秀医学人才、江苏省医学拔尖人才、江苏省中医领军人才等荣誉称号, 担任《中华胃肠外科杂志》、《中华消化外科杂志》、《世界华人消化杂志》编委.

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　2018-09-18
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)

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
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

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 26 Number 26 Sept 18, 2018

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 26 Sept 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hei-Ying Jin, Professor and Chief of Colorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 23 Nanhu Road, Nanjing 210017, Jiangsu 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 September 18, 2018

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2018年9月18日; 26(26): 1529-1536
DOI: 10.11569/wcjd.v26.i26.1529
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

肝癌的肝再生微环境的研究进展及展望

李瀚旻

李瀚旻, 湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院, 湖北省中医药研究院)肝病研究所, 中医基础理论研究所 湖北省武汉市 430061

李瀚旻, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中医药调控肝再生防治肝脏病的基础与临床应用研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81373513, 81102531, 90709041, 30672590, 30271562; 国家中医临床研究基地(湖北)重点病种研究基金资助项目, Nos. JDZX2012054, JDZX2015172; 湖北省自然科学基金重点资助项目, No. 2011CDB463; 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20124230110001; 武汉市科技局科技攻关武汉市重大科技产业化专项基金资助项目, No. 201260523199.

作者贡献分布: 本文由李瀚旻独立完成.

通讯作者: 李瀚旻, 教授, 主任医师, 430061, 湖北省武汉市武昌区胭脂路花园山4号, 湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院, 湖北省中医药研究院)肝病研究所, 中医基础理论研究所. lihanmin69@126.com
电话: 027-88929180

收稿日期: 2018-05-21
修回日期: 2018-06-21
接受日期: 2018-07-15
在线出版日期: 2018-09-18

Liver regeneration microenvironment in liver cancer: Research progress and prospect

Han-Min Li

Han-Min Li, Institute of Liver Diseases and Institute of Traditional Chinese Medicine Basic Theory ,Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine), Wuhan 430061, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373513, No. 81102531, No. 90709041, No. 30672590, and No. 30271562; Research Projects of Key Disease of National Traditional Chinese Medicine (Hepatopathy) Clinical Research Center (Hubei Province), No. JDZX2012054; Key Projects of Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2011CDB463; Specialized Research Fund for the Doctoral Programs in Institution of Higher Education, No. 20124230110001; Key Subjects of Department of Science and Technology of Wuhan City, No. 201260523199.

Correspondence to: Han-Min Li, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Diseases and Institute of Traditional Chinese Medicine Basic Theory ,Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine), 4 HuayuanshanYanzhi Road, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. lihanmin69@126.com

Received: 2018-05-21
Revised: 2018-06-21
Accepted: 2018-07-15
Published online: 2018-09-18

Abstract
The proposal of the new concept of liver regeneration microenvironment in liver cancer (LC) contributes to the overall understanding of how LC microenvironment influences the occurrence and development of LC through liver regeneration microenvironment, inflammatory microenvironment, immune microenvironment, and angiogenesis microenvironment, and helps explore more comprehensive and effective preventive and therapeutic measures for LC to improve the capability of LC prevention and cure. On the basis of eliminating hepatocellular carcinoma cells or tissues, the maintenance of normal liver regeneration and improvement of liver regeneration microenvironment in LC is an important strategy for LC prevention and treatment. Improving liver regeneration microenvironment to prevent or reverse the occurrence, development, and metastasis of LC should be an important research direction of LC prevention and treatment research. In recent years, traditional Chinese medicine research and application have made some progress in improving liver regeneration microenvironment to prevent or reverse the occurrence, development, recurrence, and metastasis of LC. However, it remains to be solved on how to accurately reveal the comprehensive network mechanism and how to provide advanced evidence-based medical evidence, which needs further extensive research.

Key Words: Liver cancer; Liver regeneration; Microenvironment

Li HM. Liver regeneration microenvironment in liver cancer: Research progress and prospect. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(26): 1529-1536 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1529.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1529

摘要

提出肝癌(liver cancer, LC)的肝再生微环境的新概念有助于从整体上认识和把握肝再生微环境与炎症损伤微环境、免疫调控微环境及血管新生微环境等LC微环境对LC发生发展、复发转移影响的相关机制, 探讨更为全面更加有效地通过改善LC的肝再生微环境防治LC发生发展、复发转移的措施与方案, 提高LC防治能力和水平. LC的肝再生微环境影响LC的发生发展、复发转移, 在消灭LC细胞或组织的基础上, 结合维护正常的肝再生机制和改善LC的肝再生微环境是防治LC的重要策略之一, 研究多成分、多靶点、多层次、多途径、多时限地改善肝再生微环境而延缓、阻止、甚或逆转LC的发生、发展和转移的网络式作用机制是防治LC的重要研究方向之一. 近些年来, 中医药改善肝再生微环境防治LC的发生发展及复发转移方面的研究与应用虽取得若干进展, 但如何全面准确地揭示网络式的作用机制和如何提供高级别的循证医学证据两大关键科学问题亟待通过更加全面深入地研究, 重点推进, 加以解决.

关键词: 肝癌; 肝再生; 微环境

核心提要: 肝癌(liver cancer, LC)的肝再生微环境影响LC的发生发展、复发转移, 在消灭LC细胞或组织的基础上, 结合维护正常的肝再生机制和改善LC的肝再生微环境是防治LC的重要策略之一, 基于"补肾生髓成肝"的LC三级预防方案是该领域重要研究成果之一. 全面准确地揭示其网络式的作用机制和提供高级别的循证医学证据是其重点推进的研究方向.

李瀚旻. 肝癌的肝再生微环境的研究进展及展望. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1529-1536 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1529.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1529

0 引言

肝癌(liver cancer, LC)由于其发病隐匿、高发病率、高死亡率、高复发率、高转移率而被公认为重大疑难疾病[1-5]. 由于对其确切发病机制还不十分清楚, 目前缺乏可靠的防治措施. 以前防治LC的努力主要着眼于LC细胞本身, 但当近些年来认识到LC微环境在LC发生发展过程中的重要作用后, 防治LC的理念正在发生重大转变. 在深入了解整个微环境对LC发生、发展、转移的各种影响方式后, 着手于通过影响LC微环境防治LC是日益兴起的新策略[6-8]. 近些年来, 随着医学科技的迅速发展, 有关LC的发病机制与LC微环境的相互关系有诸多新的发现. 其中, LC的肝再生微环境的机制研究提高了LC的防治能力和水平[9-12], 现简要评述近些年来的若干相关进展.

1 提出LC的肝再生微环境新概念的科学意义

原发性LC多呈隐匿性发生发展, 早期很难发现, 一旦发现绝大多数(超过80%)已属中晚期, 且病情进展较快, 中位生存期低. 全球每年LC死亡69.59万人, 据全国肿瘤登记中心2000/2011年肿瘤登记数据中的LC数据, 我国2011年LC发病人数35.6万, 发病率为26.39/10万人, 2000/2011LC发病率平均每年升高1.0%[5]. 2018-01-30, 柳叶刀在线发表了CONCORD-3研究结果: 2000年到2014年, 全球71个国家(含中国)3750万患者中, 18种癌症生存趋势分析. 2000/2004年, 年龄标化的LC患者5年净生存率在18种癌症中最低(11.7%); 2005/2009年(11.6%), 2010/2014年(14.1%), 仅比末位的胰腺癌2005/2009年(10.2%), 2010/2014年(9.9%)略高[13]. 这可能与LC所处恶化的肝再生微环境密切相关.

近些年来, 有关LC微环境研究较多的是炎症损伤微环境、免疫调控微环境和血管新生微环境, 而肝再生微环境与此三大微环境密切相关. 炎症损伤是肝再生修复的启动促发因素, 炎症损伤越重肝再生修复机制越活跃, 反复的炎症损伤必然导致反复的再生修复, 过多的再生修复过程增加了再生修复机制紊乱的机率, 使之成为LC发生发展、复发转移的重要因素之一. 另一方面, 在紊乱的肝再生修复过程中所产生的调控肝再生的细胞因子的异常表达又会成为加重炎症损伤的炎症介质: 主要包括白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、γ-干扰素(interferon γ, IFN-)等, 炎症损伤微环境与肝再生微环境二者之间会形成恶性循环促进LC的发生发展.

免疫调控微环境是监控和抑制LC发生发展的重要因素, 但免疫细胞受损与修复及免疫功能的重建离不开再生修复机制. 骨髓干细胞转化肝脏细胞是肝再生修复的重要途径和机制之一, 而免疫细胞的再生修复同样需

要这一途径和机制. 有研究发现骨髓是肝硬化患者肝再生修复和免疫功能重建的重要治疗靶点之一[14]. 肝硬化患者是LC极高风险人群, 其紊乱的肝再生微环境是LC发生发展、复发转移的重要因素.

目前已认识到恶化的肝再生微环境中所异常表达的肝再生相关的细胞因子及其相关受体在发挥调控肝再生过程的同时, 影响着LC的血管新生以形成LC微循环系统, 满足LC增殖与转移的需求. 迄今为止, 研究发现作用最强及特异性最高的促血管生成因子是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 能促进LC血管生成并在促进LC生长、转移[15-17]. 同一细胞因子会因不同的浓度、不同的时限对LC血管新生产生不同的调控作用. 某些细胞因子对血管新生具有双向调节作用, 如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)一方面通过水解细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 促进内皮细胞侵入间质细胞有利于LC血管新生, 另一方面其又可以通过水解细胞外基质释放出内皮细胞抑制因子来阻碍病理性的血管新生, 基质金属蛋白酶9(MMP9)表达的上调可减缓LC的生长和其微循环系统的形成[18]. 低剂量转化生长因子-β(transforming growth factor, TGF-β)可以上调血管生成因子和ECM降解酶, 高剂量的TGF-β则可以抑制血管内皮细胞的生长[19]. 新近发现, LC微循环构建过程中存在VEGF/Notch失衡机制, VEGF可启动和促进血管生成, 而Notch信号通路则防止血管过度生成[20].

目前认识到, 在慢性肝病病程进展中存在的上皮细胞-间质转型(epithelial-mesenchymal transition, EMT)间质细胞-上皮转型(mesenchymal-epithelial transition, MET)失衡是形成异常肝再生微环境的重要机制之一[21-24]. EMT/MET失衡除可能通过肿瘤干细胞途径直接参与LC的发生[25,26], 还通过形成肝纤维化的异常肝再生微环境影响LC的发生发展[27-29]. EMT已成为通过影响肝再生微环境防治LC的重要防治靶点之一[22,30,31]. 此外, 肝再生微环境的恶化又是卵圆细胞转化为LC干细胞的重要条件之一, 可能是LC发生发展的重要途径之一[32].

手术切除一直是治疗早期LC的首选有效方法, 但手术切除后复发转移率高, 5年复发转移率多数报道38%-65%[2]. 甚至有学者发现, 手术切除后有促进LC复发和转移的作用, 推测与外科切除后形成的恶化肝再生微环境有关[33-35]. 其中大量生成的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)促进cMet(HGF受体)表达, 增强残余LC增殖, 上调VEGF促进肿瘤血管生成, 使术后LC发生机率显著增加. HGF/cMet过表达又可通过调节转录因子Ets1诱导基质金属蛋白酶1、基质金属蛋白酶3、基质金属蛋白酶7(MMP1、MMP3、MMP7)增加LC侵袭性, 还可增加基质金属蛋白酶2(MMP2)、MMP9分泌, 基底膜降解加快, 促进LC侵袭转移[36-42].

慢性肝病在其病程进展中所形成异常肝再生微环境为LC的发生发展或复发转移提供了必要条件. 业已证明, 某些慢性肝病患者体内紊乱的肝再生过程产生大量TGF-β1. TGF-β1的免疫抑制作用和促进体内血管新生的作用形成有利于LC产生的组织微环境, 当TGF-β/Smads信号传导通路发生障碍, 细胞生长周期紊乱, 肝细胞癌变. TGF-β的受体在LC细胞表达降低, 失去对残留LC细胞增殖的抑制作用, 从而诱导LC的发生发展或复发转移[43].

提出LC的肝再生微环境的新概念有助于从整体上认识和把握肝再生微环境与炎症损伤微环境、免疫调控微环境及血管新生微环境等LC微环境对LC发生发展、复发转移影响的相关机制, 探讨更为全面更加有效地通过改善肝再生微环境防治LC发生发展、复发转移的措施与方案, 提高LC防治能力和水平.

2 基于LC的肝再生微环境的LC防治策略

LC的肝再生微环境有别于正常的肝再生微环境, 主要表现为异常表达的肝再生调控因子及其相关受体, 紊乱激活或失活的信号通路, 失序的组织结构改变等, 统称异常的或恶化的肝再生微环境. 正常的肝再生微环境延缓、阻止、甚或逆转LC的发生发展或复发转移, 而异常的或恶化的肝再生微环境则启动、促进、甚或加速LC的发生发展或复发转移. 基于LC的肝再生微环境的LC防治策略总体原则是维持或促进正常肝再生机制, 避免或改善恶化的肝再生微环境. 通过调控肝再生改善肝再生微环境防治LC的具体策略至少包括三大方面[44].

一是减少或减轻肝损伤, 避免形成恶化的肝再生微环境. 如一直以来强调手术切除LC的疗效, 但一度忽视了手术切除所形成的肝再生微环境促进了LC的复发和转移的负面效应, 故有学者提倡在切除LC的时候尽量减少正常组织的损伤[33-35]. 已有循证医学证据表明, 采用损伤较小的各种介入治疗杀灭LC细胞与采用手术切除LC的疗效相当[45]. 目前除对于理想切除患者优先考虑“根治性”手术方案外[46], 而对于非理想切除患者, 若需采用手术、放化疗及介入或微创治疗清除LC组织, 应尽量减少或减轻正常肝组织的损伤, 以避免形成异常肝再生微环境对LC复发与转移的不利影响, 这已渐趋成为共识和更加努力的方向.

二是在形成异常肝再生微环境不可避免的情况下, 调控正常肝再生与异常肝再生失衡, 促进正常肝再生完成结构和功能恢复, 改善恶化的肝再生微环境减少

或减轻对LC发生发展、复发转移的不良影响. 对于一些已经存在恶化的肝再生微环境(如肝炎肝硬化基础上的LC)的患者, 可通过采用先改善肝再生微环境再行手术、放化疗或介入等治疗, 手术、放化疗或介入等治疗后及时改善肝再生微环境, 治疗过程中须时时注重配合维护和改善肝再生微环境的措施与方法.

三是注重整体动态微调. "整体"强调的是"全面", 尽量避免片面针对单一或少数靶点或环节. 单靶点的药物或手段难以兼顾LC及其肝再生微环境的信号之间的复杂联系, 不仅难以获得理想的疗效, 而且存在可能的毒副反应. "动态"主张全程监控, 因时(不同病程演变)、因地(不同环境影响)、因人(不同宿主因素)和因证(不同病理状态)制定相应连续的防治措施与方案. "微调"提倡的是避免"矫枉过正"对肝再生微环境和LC微循环系统所造成的不良影响, "过调"不仅"过犹不及", 并且"过而有害". 最近, 某些强力单靶点抑制剂的严重并发症引起学界高度关注[47].

3 改善肝再生微环境防治LC的研究进展

LC的发病机制及其与之相关的肝再生微环境极其复杂, 期望通过单靶点的药物或手段获得满意的肝再生调控、进而防治LC的效果, 至今未能实现, 今后亦很困难. 研究通过网络式的作用方式改善LC的肝再生微环境是防治LC的有效途径之一.

近些年来, 中医药通过改善肝再生微环境防治LC的发生发展及复发转移方面的研究与应用有若干新进展[44]. 有多篇Meta分析或系统临床评价结果显示, 扶正化瘀胶囊抗肝纤维化与抑制乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)复制药物的联合应用改善异常肝再生微环境(肝纤维化)的作用显著优于单用核苷类抗病毒药物治疗[48], 具有降低LC发生风险的作用及其机制[49,50]. 十二五传染病重大专项慢性乙型肝炎治疗课题的研究结果显示, 安络化纤丸治疗组的组织学改善显著优于单纯抗病毒治疗(24% *vs* 17%), 具有改善肝再生微环境的作用, 其作用机制之一可能是安络化纤丸下调TGFβ1 mRNA的表达[51]. 复方鳖甲软肝片的多中心大样本随机对照双盲的临床试验结果显示[52], 治疗72 wk后, 702例(70.02%)患者接受前后二次肝活组织检查, 肝组织病理改变结果证实复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦(entecavir, ETV)逆转肝纤维化达59.6%, 显著高于单纯ETV治疗(46.4%, P = 0.0147), 并有23.18%明显肝纤维化患者完全逆转为无或轻微肝纤维化; 联合治疗代偿期肝硬化患者逆转肝纤维化明显高于单纯ETV(54.7% *vs* 42.4%, P = 0.0182), 有36.9%的肝硬化患者肝纤维组织逆转显著, 假小叶消失. 联合治疗使肝硬化肝组织学逆转时间由国际报道单纯ETV治疗的144 wk[53], 缩短至72 wk. 研究还发现该治疗方案对肝细胞老化具有改善作用[54]. 首都医科大学中医药学院钱英教授有效验方——槲芪散, 在改善异常肝再生微环境(肝纤维化), 阻断/逆转LC前病变方面的疗效已被证实[55-58]. 采用"补肾生髓成肝"改善肝再生微环境防治LC的发生发展及复发转移方面的研究与应用是中医药调控肝再生的重要成果之一, 基于"补肾生髓成肝"的LC三级预防方案在疗效机制研究和临床应用方面均取得若干进展[59-68].

肝纤维化是肝再生紊乱的一种形式或状态, 是常见的恶化肝再生微环境. 从调控肝再生的新视角探讨抗肝纤维化(改善肝再生微环境)防治LC的发生发展及复发转移, 可以提出新的防治策略与方法[69]. 从调控肝再生制定抗肝纤维化的策略与方法不必仅仅强调抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖与活化, 更重要的是在控制EMT机制以反向抑制肝纤维化发生发展的同时, 促进MET机制以正向诱导肝再生修复, 可以更全面、更有效的抗纤维化. 研究发现, 地五养肝胶囊通过下调四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化模型肝组织中的Vimentin、TGF-β1的表达以抑制EMT, 上调E-钙黏附蛋白(E-cadherin)、骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein 7, BMP-7)的表达以促进MET, 通过适当抑制Hh(Hedgehog)信号通路在促进MET的同时抑制EMT, 其结果是延缓或减轻了肝纤维化的异常肝再生过程, 促进了肝再生修复. 提示地五养肝胶囊能延缓或减轻肝纤维化的发生发展, 调节EMT/MET失衡(抑制EMT而促进MET)、改善肝再生微环境可能是其作用机制之一[70]. 进一步研究发现, 地五养肝胶囊能抑制大鼠LC前病变, 其机制可能是通过抑制Wnt/β-catenin通路的过度激活, 调控多个肝再生相关细胞因子: TNF-α、IL-1、趋化因子(GRO/KC)、VEGF、IFN-γ的表达, 抑制卵圆细胞过度增殖、异常分化, 改善肝再生微环境, 防治LC前病变的发生发展[71]. 地五养肝胶囊能抑制大鼠原发性LC的发生发展, 其作用机制可能是下调TGF-β1表达, 调控EMT/MET失衡(抑制EMT、促进MET), 影响JAK/STAT、Ras/Raf/Mek/Erk信号通路相关蛋白的表达, 抑制卵圆细胞过度增殖及骨髓干细胞转化LC干细胞, 促进肝细胞再生修复, 改善肝再生微环境而抑制LC发生发展[44]. 一项随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)结果表明, 单用地五养肝胶囊或联合ETV能提高治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者的肝组织学应答率, 特别是远期疗效较稳定, 显著降低其肝硬化发生率, 改善了肝再生微环境, 进而降低LC发生率和LC发生风险[72].

通过抑制血管新生防治LC已成为研究重点和热点,

一些具有血管抑制剂作用的药物治疗LC已在临床应用, 遗憾的是并未出现人们期望的奇迹般的临床效果. 究其主要原因可能是血管新生的机制极其复杂多变, 单一或少数靶点作用的药物很难发挥理想的疗效. 肝再生微环境对LC血管新生的影响机制更为复杂, 发挥中医药多靶点、多途径、多层次、多时限整体动态微调的特色优势已成为重要的有前途的研究方向之一. 近些年来, 发现多种中药有效成分或复方具有抑制LC血管新生, 降低LC微血管密度, 延缓甚或阻止LC的发生发展的作用及其机制[73]. 一项RCT临床试验结果表明, 养正消积胶囊配合介入化疗治疗原发性LC显著提高了临床疗效[74], 这是"络病理论"指导LC治疗临床应用的成功范例之一, 通过养正消积胶囊延缓、阻止、逆转血管系统的异常通路可能是其作用机制之一[75].

目前, LC介入疗法的基本思路是采用"毒性"或"损伤性"抗癌药物或手段(放疗、化疗药物及栓塞剂)引起LC细胞或组织坏死, 介入治疗后毒副反应较大, 如常见的肝损伤、骨髓抑制、免疫功能受损、癌组织坏死后引起的发热等术后综合征等. 更由于许多LC患者是在慢性肝病肝硬化的基础上发病, 肝脏储备功能较低, "毒性"药物LC介入疗法会进一步损伤肝脏储备功能, 肝衰竭发生率较高, 部分患者虽获得暂时LC肿块缩小的疗效, 但生存率及生存时间不仅未获提高, 反而有所下降[76,77]. 近些年来, 国内外大量临床与实验研究发现, 姜黄素对多种肿瘤(包括LC)有抑制作用, 具有抑制癌基因表达、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管形成、增加肿瘤细胞对化疗的敏感性以及抗氧化损伤等多种作用机制[78]. 有研究发现, 姜黄素可抑制NF-κβ信号通路、抑制两种可使肿瘤细胞永不死亡的蛋白质, 诱导癌细胞程序性凋亡而具有抗多种癌症(包括LC)作用[79]. 另有研究发现, 脂质体-姜黄素在解决姜黄素不溶于水和水溶剂不稳定"瓶颈问题"的同时, 能提高姜黄素抑制LC的治疗指数[80,81]. 采用无毒的姜黄素抑制LC细胞增殖和血管新生. 由于姜黄素不仅不会造成新的损伤, 更重要的是具有抗炎保肝作用, 有利于改善肝再生微环境, 进而影响LC微循环, 防治LC复发与转移. 研究发现, 姜黄素联合索拉非尼, 或姜黄素联合甘草次酸能增强抑制LCHepG-2细胞增殖和诱导其凋亡的作用, 其作用机制之一可能是下调PTEN/PI3K/AKT信号通路的活性[82-84].

4 问题与对策

深入研究通过改善肝再生微环境防治LC发生发展及复发转移的疗效机制及其临床推广应用至少必须解决两大关键科学问题, 一是如何全面准确地揭示网络式的作用机制, 二是如何提供高级别的循证医学证据. 多靶点、多途径、多层次、多时限整体动态微调的网络式作用方式虽有其潜在的优势, 但进行深入研究做到全面准确地揭示网络式的作用机制又存在现实的困难. 利用日益兴起和不断成熟的解决复杂科学问题的方法和技术是解决这一困难的必然对策, 如运用"馄饨理论"的思想与方法指导网络式作用机制的研究, 探索平衡与不平衡、确定与不确定[85]、正常与异常、局部与整体的统一. 采用系统生物信息学、网络药理学等先进技术与方法为全面准确地揭示通过改善肝再生微环境防治LC发生发展的网络式的作用机制提供了可能. 将还原性研究成果与系统整合的研究方法结合起来, 通过全面深入地研究, 整合"精准治疗"与"网络作用"的知识体系, 必将推进通过改善肝再生微环境防治LC发生发展及复发转移的深入研究, 提高LC防治的能力和水平. 整体动态微调的作用特点给采用随机对照双盲临床试验方法带来困难, 难以保证相关临床试验的实施和质量, 高级别的循证医学证据有限. 美国国会在官方网站上公布了《21世纪治愈法案》, 批准关于利用"真实世界证据"进行临床试验以提供循证医学证据. 该临床研究方法可采用非随机的方式分配治疗, 可以纳入复杂的、患有多种疾病的患者进行长期的临床观察, 允许临床医师根据病情和患者的全身状况确定治疗方案更能反映诊疗过程和患者治疗结果的真实性, 可作为RCT临床试验提供循证医学证据的补充[86]. 将基于"真实世界数据"的临床试验方法与RCT临床试验方法结合起来, 有利于进行符合通过改善肝再生微环境防治LC的整体动态微调作用特点的临床试验, 提供更多高级别的循证医学证据, 推动相关成果的临床推广应用.

5 结论

LC的肝再生微环境影响LC的发生发展及复发转移, 在消灭LC细胞或组织的基础上, 结合维护正常的肝再生机制和改善LC的肝再生微环境是防治LC的重要策略之一, 研究多成分、多靶点、多层次、多途径、多时限地改善肝再生微环境而延缓、阻止、甚或逆转LC的发生发展及复发转移的网络式作用机制是防治LC的重要研究方向之一. 近些年来, 中医药改善肝再生微环境防治LC的发生发展或复发转移虽取得若干进展, 但如何全面准确地揭示网络式的作用机制和如何提供高级别的循证医学证据两大关键科学问题亟待通过更加全面深入地研究, 重点推进, 加以解决.

6 参考文献

1 Ma L, Wang B, Long Y, Li H. Effect of traditional Chinese medicine combined with Western therapy on primary hepatic carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Front Med* 2017; 11: 191-202 [PMID: 28349301 DOI: 10.1007/s11684-017-0512-0]
2 Suh SW, Lee KW, Lee JM, You T, Choi Y, Kim H, Lee HW, Lee JM, Yi NJ, Suh KS. Prediction of aggressiveness in early-stage hepatocellular carcinoma for selection of surgical resection. *J Hepatol* 2014; 60: 1219-1224 [PMID: 24548529 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.027]
3 Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past, present and future. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 59-69 [PMID: 21144900 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.11.002]
4 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
5 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国肝癌发病状况与趋势分析. 中华肿瘤杂志 2015; 37: 691-696 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.09.013]
6 Li H, Zhang L. Liver regeneration microenvironment of hepatocellular carcinoma for prevention and therapy. *Oncotarget* 2017; 8: 1805-1813 [PMID: 27655683 DOI: 10.18632/oncotarget.12101]
7 Tahmasebi Birgani M, Carloni V. Tumor Microenvironment, a Paradigm in Hepatocellular Carcinoma Progression and Therapy. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 405 [PMID: 28216578 DOI: 10.3390/ijms18020405]
8 Wang H, Chen L. Tumor microenviroment and hepatocellular carcinoma metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 43-48 [PMID: 23855295 DOI: 10.1111/jgh.12091]
9 冯琴, 王晓柠. 第二十四次全国中西医结合肝病学术会议纪要. 中西医结合肝病杂志 2015; 25
10 Li HM, Ye ZH. Microenvironment of liver regeneration in liver cancer. *Chin J Integr Med* 2017; 23: 555-560 [PMID: 28523536 DOI: 10.1007/s11655-017-2806-0]
11 李瀚旻. 中医药调控肝再生的研究进展与展望. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1338-1344 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1338]
12 Li HM. Microcirculation of liver cancer, microenvironment of liver regeneration, and the strategy of Chinese medicine. *Chin J Integr Med* 2016; 22: 163-167 [PMID: 26919996 DOI: 10.1007/s11655-016-2460-y]
13 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-1075 [PMID: 29395269 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3]
14 Bihari C, Anand L, Rooge S, Kumar D, Saxena P, Shubham S, Sukriti, Trehanpati N, Kumar G, Pamecha V, Sharma S, Rastogi A, Kumar A, Sarin SK. Bone marrow stem cells and their niche components are adversely affected in advanced cirrhosis of the liver. *Hepatology* 2016; 64: 1273-1288 [PMID: 27486864 DOI: 10.1002/hep.28754]
15 李惠, 叶庆, 殷晓进, 李运曼. 肝细胞肝癌血管新生的研究进展. 临床肿瘤学杂志 2009; 14: 369-372 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2009.04.022]
16 黑振宇, 王鲁, 金惠铭. VEGF与原发性肝癌血管新生关系的研究进展. 中国微循环 2005; 9: 292-294
17 Scavelli C, Vacca A, Di Pietro G, Dammacco F, Ribatti D. Crosstalk between angiogenesis and lymphangiogenesis in tumor progression. *Leukemia* 2004; 18: 1054-1058 [PMID: 15057248 DOI: 10.1038/sj.leu.2403355]
18 Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 2002; 295: 2387-2392 [PMID: 11923519 DOI: 10.1126/science.1067100]
19 Otrock ZK, Mahfouz RA, Makarem JA, Shamseddine AI. Understanding the biology of angiogenesis: review of the most important molecular mechanisms. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 39: 212-220 [PMID: 17553709 DOI: 10.1016/j.bcmd.2007.04.001]
20 张映林, 周世骥, 李生伟. VEGF和Notch通路在肝癌血管形成中的作用. 生理科学进展 2014; 45: 205-208
21 陆虹旻, 马俐君. 上皮间质细胞转化的分子机制及其在肿瘤转移中的作用. 中国肿瘤生物治疗杂志 2009; 16: 541-545 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.05.025]
22 Nieto MA. Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells. *Science* 2013; 342: 1234850 [PMID: 24202173 DOI: 10.1126/science.1234850]
23 Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R. TGF-β signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 76-84 [PMID: 23197193 DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835b6371]
24 李瀚旻. EMT/MET失衡与“髓失生肝”. 中西医结合肝病杂志 2012; 21: 385-389 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2012.01.001]
25 Okamoto K, Tajima H, Nakanuma S, Sakai S, Makino I, Kinoshita J, Hayashi H, Nakamura K, Oyama K, Nakagawara H, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Kitagawa H, Fushida S, Fujimura T, Harada S, Wakayama T, Iseki S, Ohta T. Angiotensin II enhances epithelial-to-mesenchymal transition through the interaction between activated hepatic stellate cells and the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Oncol* 2012; 41: 573-582 [PMID: 22664794 DOI: 10.3892/ijo.2012.1499]
26 Dooley S, ten Dijke P. TGF-β in progression of liver disease. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 245-256 [PMID: 22006249 DOI: 10.1007/s00441-011-1246-y]
27 Wang YP, Yu GR, Lee MJ, Lee SY, Chu IS, Leem SH, Kim DG. Lipocalin-2 negatively modulates the epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma through the epidermal growth factor (TGF-beta1)/Lcn2/Twist1 pathway. *Hepatology* 2013; 58: 1349-1361 [PMID: 23696034 DOI: 10.1002/hep.26467]
28 Xie G, Diehl AM. Evidence for and against epithelial-to-mesenchymal transition in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G881-G890 [PMID: 24157970 DOI: 10.1152/ajpgi.00289.2013]
29 Van Zijl F, Zulehner G, Petz M, Schneller D, Kornauth C, Hau M, Machat G, Grubinger M, Huber H, Mikulits W. Epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2009; 5: 1169-1179 [PMID: 19852728 DOI: 10.2217/fon.09.91]
30 Lu H, Liu J, Liu S, Zeng J, Ding D, Carstens RP, Cong Y, Xu X, Guo W. Exo70 isoform switching upon epithelial-mesenchymal transition mediates cancer cell invasion. *Dev Cell* 2013; 27: 560-573 [PMID: 24331928 DOI: 10.1016/j.devcel.2013.10.020]
31 Tam WL, Weinberg RA. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. *Nat Med* 2013; 19: 1438-1449 [PMID: 24202396 DOI: 10.1038/nm.3336]
32 Zhang W, Chen XP, Zhang WG, Zhang F, Xiang S, Dong HH, Zhang L. Hepatic non-parenchymal cells and extracellular matrix participate in oval cell-mediated liver regeneration. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 552-560 [PMID: 19195056]

33 Ding T, Xu J, Zhang Y, Guo RP, Wu WC, Zhang SD, Qian CN, Zheng L. Endothelium-coated tumor clusters are associated with poor prognosis and micrometastasis of hepatocellular carcinoma after resection. *Cancer* 2011; 117: 4878-4889 [PMID: 21480209 DOI: 10.1002/cncr.26137]
34 Zhong C, Wei W, Su XK, Li HD, Xu FB, Guo RP. Serum and tissue vascular endothelial growth factor predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients after partial liver resection. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 93-97 [PMID: 22251524 DOI: 10.5754/hge10638]
35 Shi JH, Liu SZ, Wierød L, Scholz H, Anmarkrud JA, Huitfeldt HS, Zhang SJ, Line PD. RAF-targeted therapy for hepatocellular carcinoma in the regenerating liver. *J Surg Oncol* 2013; 107: 393-401 [PMID: 22927239 DOI: 10.1002/jso.23224]
36 Huh CG, Factor VM, Sánchez A, Uchida K, Conner EA, Thorgeirsson SS. Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. *Proc Natl Acad Sci* USA 2004; 101: 4477-4482 [PMID: 15070743 DOI: 10.1073/pnas.0306068101]
37 Scarpino S, D'Alena FC, Di Napoli A, Ballarini F, Prat M, Ruco LP. Papillary carcinoma of the thyroid: evidence for a role for hepatocyte growth factor (HGF) in promoting tumour angiogenesis. *J Pathol* 2003; 199: 243-250 [PMID: 12533838 DOI: 10.1002/path.1278]
38 Takeda S, Liu H, Sasagawa S, Dong Y, Trainor PA, Cheng EH, Hsieh JJ. HGF-MET signals via the MLL-ETS2 complex in hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 2013; 123: 3154-3165 [PMID: 23934123 DOI: 10.1172/JCI65566]
39 Schoedel KE, Tyner VZ, Kim TH, Michalopoulos GK, Mars WM. HGF, MET, and matrix-related proteases in hepatocellular carcinoma, fibrolamellar variant, cirrhotic and normal liver. *Mod Pathol* 2003; 16: 14-21 [PMID: 12527708 DOI: 10.1097/01.MP.0000043521.96995.DB]
40 Giordano S, Columbano A. Met as a therapeutic target in HCC: facts and hopes. *J Hepatol* 2014; 60: 442-452 [PMID: 24045150 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.009]
41 Ozaki I, Mizuta T, Zhao G, Zhang H, Yoshimura T, Kawazoe S, Eguchi Y, Yasutake T, Hisatomi A, Sakai T, Yamamoto K. Induction of multiple matrix metalloproteinase genes in human hepatocellular carcinoma by hepatocyte growth factor via a transcription factor Ets-1. *Hepatol Res* 2003; 27: 289-301 [PMID: 14662117]
42 Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA. Liver regeneration. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 634-659 [PMID: 14522336 DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00374-0]
43 李瀚旻.调控肝再生的研究进展及展望.世界华人消化杂志 2015; 21: 3337-3343 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i23.3337]
44 李瀚旻. 中医药调控肝再生基础与临床. 华中科技大学出版社 2016; 1: 1-644
45 王滨, 曹贵文. 介入护理学. 人民卫生出版社 2006; 2006: 173-174
46 Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, Schwartz M, Han G, Izzo F, Chen M, Blanc JF, Johnson P, Kudo M, Roberts LR, Sherman M. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015; 62: 440-451 [PMID: 25678263 DOI: 10.1002/hep.27745]
47 Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018; 391: 933 [PMID: 29536852 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6]
48 刘平. 汇聚中西医优势互补的临床证据, 提高肝胆胰疾病结合医学诊疗水平. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 805-807 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.05.001]
49 俞映倩, 管斌. 扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎患者血清TGF-β1的影响. 陕西中医 2015; 36:1592-1594 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2015.12.011]
50 薛冬英, 叶军, 陈蓓. 扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎血清细胞因子和炎症纤维化指标的影响. 药品评价 2008; 5: 216-218 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2008.05.008]
51 王融冰, 孙凤霞. 中西医结合治疗常见肝胆胰疾病的现状与展望. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 683-688
52 Qu J, Yu Z, Li Q, Chen Y, Xiang D, Tan L, Lei C, Bai W, Li H, Shang Q, Chen L, Hu X, Lu W, Li Z, Chen D, Wang X, Zhang C, Xiao G, Qi X, Chen J, Zhou L, Chen G, Li Y, Zeng Z, Rong G, Dong Z, Chen Y, Lou M, Wang C, Lu Y, Zhang C, Yang Y. Blocking and reversing hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B treated by traditional Chinese medicine (tablets of biejia ruangan or RGT): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 438 [PMID: 25381721 DOI: 10.1186/1745-6215-15-438]
53 Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886-893 [PMID: 20683932 DOI: 10.1002/hep.23785]
54 陈艳, 杨永平. 中医药阻断逆转肝纤维化的现状、希望与挑战. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 689-693
55 李向利, 丰平, 钱英, 董坤, 刘树红, 王学江. 槲芪散及其君药槲寄生对大鼠肝癌前病变组织中促凋亡因子Oni/HtrA2表达的影响. 中西医结合肝病杂志 2008; 18: 229-231
56 文朝阳, 丰平, 李霞, 朱生, 韩玉英, 钱英, 王学江. 槲芪散阻断肝癌前病变的机制研究. 中西医结合肝病杂志 2006; 16: 221-223
57 Li X, Shi ZM, Feng P, Wen ZY, Wang XJ. Effect of Qi-protecting powder (Huqi San) on expression of c-jun, c-fos and c-myc in diethylnitrosamine-mediated hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4192-4198 [PMID: 17696247]
58 李霞, 丰平, 文朝阳, 朱淼, 刘树红, 王学江. 方剂槲芪散及君药槲寄生提取物对人肝癌细胞生长的抑制作用. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1963-1969 [DOI: 10.11569/wcjd.v14.i20.1963]
59 李瀚旻. 基于"补肾生髓成肝"的肝癌三级预防方案的构建与应用. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 369-372 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2015.05.019]
60 李瀚旻. 论"补肾生髓成肝"治疗法则. 中华中医药学刊 2012; 30: 937-940 [DOI: 10.13193/j.archtcm.2012.05.11.lihm.029]
61 李瀚旻. "补肾生髓成肝"治疗肝脏病的基础及临床应用. 世界科学技术. 中医药现代化 2013; 15: 1425-1428 [DOI: 10.11842/wst.2013.06.032]
62 李瀚旻. "补肾生髓成肝"治疗肝脏病的基础与临床应用. 中国科技成果 2017; 23: 57; 64 [DOI: 10.3772/j.issn.1009-5659.2017.23.026]
63 李瀚旻. 髓本质研究进展. 湖北中医药大学学报 2015; 17: 100-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-987X.2015.06.37]
64 Raven A, Lu WY, Man TY, Ferreira-Gonzalez S, O'Duibhir E, Dwyer BJ, Thomson JP, Meehan RR, Bogorad R, Koteliansky V, Kotelevtsev Y, Ffrench-Constant C, Boulter L, Forbes SJ. Cholangiocytes act as facultative liver stem cells during impaired hepatocyte regeneration. *Nature* 2017; 547: 350-354 [PMID: 28700576 DOI: 10.1038/nature23015]
65 Lin S, Nascimento EM, Gajera CR, Chen L, Neuhöfer P, Garbuzov A, Wang S, Artandi SE. Distributed hepatocytes expressing telomerase repopulate the liver in homeostasis and injury. *Nature* 2018; 556: 244-248 [PMID: 29618815 DOI: 10.1038/s41586-018-0004-7]
66 李瀚旻. 中医药调控肝再生的基础与临床研究. 中华中医药学刊 2017; 35: 1927-1931 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2017.08.001]
67 李瀚旻, 赵宾宾, 高翔, 沈昕, 吴雨, 张金荣, 宋红丽, 叶之华, 程思思. "补肾生髓成肝"改善肝再生微环境防治肝癌的作用及机制. 湖北中医药大学学报 2015; 17: 5-8 [DOI: 10.3969/

j.issn.1008-987x.2015.01.01]

68 李瀚旻. 神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 193-196 [DOI: 10. 3969 /j.issn.1005-0264. 2014.04.001]

69 李瀚旻. 从调控肝再生探讨肝纤维化的防治. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 992-994 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.06.041]

70 Shen X, Cheng S, Peng Y, Song H, Li H. Attenuation of early liver fibrosis by herbal compound "Diwu Yanggan" through modulating the balance between epithelial-to-mesenchymal transition and mesenchymal-to-epithelial transition. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 418 [PMID: 25345787 DOI: 10.1186/1472-6882-14-418]

71 Zhao BB, Li HM, Gao X, Ye ZH, Cheng SS. The herbal compound "diwu yanggan" modulates liver regeneration by affecting the hepatic stem cell microenvironment in 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 468303 [PMID: 25628749 DOI: 10.1155/2015/468303]

72 Li H, Ye Z, Gao X, Zhang L, Yao X, Gu J, Lu D, Wan M, Xiao L, Cai W, Yan X, Zhao B, Wu Y, Zhang J. Diwu Yanggan capsule improving liver histological response for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomized controlled clinical trial. *Am J Transl Res* 2018; 10: 1511-1521 [PMID: 29887964]

73 盛庆寿, 王武. 中药抗肝癌血管生成作用研究进展. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 61-64 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264. 2014.01.019]

74 张水艳, 谷春华, 高学东, 吴以岭. 养正消积胶囊辅助介入化疗治疗原发性肝癌的随机对照双盲多中心临床研究. 疑难病杂志 2009; 8: 461-463 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2009.08.006]

75 贾永宁, 季科, 叶林, Sanders AJ, 季加孚, 高勇, 魏聪, 吴以岭, 姜文国. 养正消积抗肿瘤作用的机制. 肿瘤药学 2013; 3: 322-325 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2013.080]

76 张蓓, 黄国贤, 张亚奇, 陈徐贤, 胡丕丽, 徐伯平. 加味四君子汤防治肝癌介入治疗后肝储备功能损伤的临床研究. 中药材 2004; 27: 387-389 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-4454.2004.05.036]

77 崔艳峰, 祖茂衡, 徐浩, 顾玉明, 李国均, 张庆桥. 肝细胞癌TACE术后严重并发症分析. 中国介入影像与治疗学 2005; 1:31-33 [DOI: 10.13929/j.1672 -8475.2005.01.009]

78 黄果, 王佑权, 谭米多, 谢海辉, 李伟, 刘国文. 姜黄素抗肿瘤作用机制的研究进展. 肿瘤药学 2014; 4: 328-331 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2014.067]

79 Shakibaei M, Mobasheri A, Lueders C, Busch F, Shayan P, Goel A. Curcumin enhances the effect of chemotherapy against colorectal cancer cells by inhibition of NF-κB and Src protein kinase signaling pathways. *PLoS One* 2013; 8: e57218 [PMID: 23451189 DOI: 10.1371/journal.pone.0057218]

80 李瀚旻, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴. 脂质体介导姜黄素抑制Bel-7402细胞增殖和诱导其凋亡的作用. 中西医结合肝病杂志 2005; 15: 214-217 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2005.04.009]

81 李瀚旻, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴, 桂文甲. 脂质体-姜黄素水溶制剂抗肝癌效应的稳定性研究. 中草药 2006; 37: 561-565 [DOI: 10.3321/j.issn:0253-2670.2006.04.031]

82 常明向, 吴梅梅, 李瀚旻. 姜黄素联合索拉非尼增强抑制肝癌细胞"HepG-2的作用及其机制. 中西医结合肝病杂志 2016; 26: 277-280 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2016.05.008]

83 常明向, 吴梅梅, 李瀚旻. 姜黄素与甘草次酸联用对肝癌HepG-2细胞增殖的抑制作用.药物评价研究 2017; 4: 42-47 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.01.007]

84 Chang M, Wu M, Li H. Curcumin combined with glycyrrhetinic acid inhibits the development of hepatocellular carcinoma cells by down-regulating the PTEN/PI3K/AKT signalling pathway. *Am J Transl Res* 2017; 9: 5567-5575 [PMID: 29312508]

85 刘国利, 张锦英. 医学中的混沌与混沌中的医学. 医学与哲学 2016; 37: 21-24 [DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2016.09a.06]

86 Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, LaVange L, Marinac-Dabic D, Marks PW, Robb MA, Shuren J, Temple R, Woodcock J, Yue LQ, Califf RM. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med* 2016; 375: 2293-2297 [PMID: 27959688 DOI: 10.1056/NEJMsb1609216]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

• 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2018年9月18日; 26(26): 1537-1544
DOI: 10.11569/wcjd.v26.i26.1537
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

肠神经胶质细胞与胃肠道运动功能研究进展

许 英, 谢明征, 梁国刚

许英, 谢明征, 梁国刚, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科/大连医科大学中西医结合研究院(学院) 辽宁省大连市 116000

许英, 在读研究生, 主要从事肠神经与胃肠道运动功能的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81603428.

作者贡献分布: 许英撰写; 梁国刚与谢明征负责修改与校审.

通讯作者: 梁国刚, 教授, 116000, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科/大连医科大学中西医结合研究院(学院). liangguogang@firsthosp-dmu.com
电话: 0411-83635963

收稿日期: 2018-05-18
修回日期: 2018-06-06
接受日期: 2018-07-15
在线出版日期: 2018-09-18

Enteric glial cells and gastrointestinal motility

Ying Xu, Ming-Zheng Xie, Guo-Gang Liang

Ying Xu, Ming-Zheng Xie, Guo-Gang Liang, Department of Emergency Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University / Institute of Integrative Medicine, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81603428.

Correspondence to: Guo-Gang Liang, Professor, Department of Emergency Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University/Institute of Integrative Medicine, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116000, Liaoning Province, China. liangguogang@firsthosp-dmu.com

Received: 2018-05-18
Revised: 2018-06-06
Accepted: 2018-07-15
Published online: 2018-09-18

Abstract

Enteric glial cells (EGCs) are an important part of the enteric nervous system and play an important role in maintaining gastrointestinal function. They can nourish and support gastrointestinal neurons, participate in the integration and regulation of neural activities in the gastrointestinal tract, mediate intestinal inflammation, and directly or indirectly regulate gastrointestinal motor function. Investigating the effect of EGCs on neurons and their role in intestinal inflammation caused by gastrointestinal movement disorders may help to reveal the mechanism underlying the impact of EGCs on gastrointestinal dynamics. In clinical practice, EGCs have the potential to be used as a therapeutic target for various gastrointestinal motor function disorders. This review will summarize current knowledge regarding the effect of EGCs on gastrointestinal motor function.

Key Words: Enteric glial cells; Gastrointestinal motility; Enteric nervous system; Intestinal inflammation

Xu Y, Xie MZ, Liang GG. Enteric glial cells and gastrointestinal motility. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(26): 1537-1544 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1537.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1537

摘要

肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGCs)是肠神经系统的重要组成部分, 在维持胃肠道功能方面发挥着重要作用. 营养和支持胃肠神经元, 参与胃肠道内神经活动的整合和调节以及参与肠道炎症反应, 直接或间接调节胃肠道运动功能. 研究肠神经胶质细胞对胃肠神经的影响以及在肠道炎症所致胃肠道运动障碍中的作用, 有助于揭示肠神经胶质细胞对胃肠道动力影响的作用机制.在临床上, EGCs具有作为多种胃肠道运动功能障碍性疾病的治疗靶点的应用前景.本文将对EGCs对胃肠道运动功能的影响进行综述.

关键词: 肠神经胶质细胞; 胃肠道运动; 肠神经系统; 肠道炎症

核心提要: 胃肠道运动受肠神经系统的调节, 胃肠道炎症也影响胃肠道运动功能, 导致运动功能障碍. 肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGCs)具有保护胃肠道肠神经元的作用, 并参与胃肠道炎症反应, 直接或间接调节胃肠道运动功能. EGCs的异常是导致胃肠道运动功能障碍的重要因素之一, 阐明EGCs在胃肠道运动功能中的作用为临床的治疗提供理论依据.

许英, 谢明征, 梁国刚. 肠神经胶质细胞与胃肠道运动功能研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1537–1544 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1537.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1537

0 引言

肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGCs)是肠神经系统(enteric nervous system, ENS)的重要组成部分. 越来越多的研究表明, EGCs除了具有营养、支持和保护肠神经元的作用外还在胃肠道运动的调节中起着关键性作用[1]. 胃肠道运动功能受多种因素的影响, 主要接受外来的自主神经系统(交感、副交感神经)和存在于胃肠道内的ENS的调节, 且ENS比自主神经系统更为重要[2]. 胃肠道的炎症性疾病会导致胃肠道运动功能障碍. 动物实验研究已经证明了胃肠道黏膜炎症与肠动力之间的关系, 在肠黏膜发生炎症时胃肠动力也会发生改变, 导致胃肠动力减弱[3]. Bassotti等[4]指出溃疡性结肠炎病人肠道动力发生异常, 表现为结肠收缩力减弱、而强力的收缩波增加, 即结肠收缩频率可能增加. 在临床中, 胃肠道运动功能障碍是消化系统疾病最常见的症状, 恢复胃肠道动力也是治疗消化系统疾病的关键. 因此, 深入探讨EGCs对肠神经的保护作用及对胃肠道运动功能的影响, 以及在胃肠道炎症所致的胃肠运动功能障碍中的作用具有重要意义.

1 EGCs生理解剖

EGCs是ENS的主导细胞之一, 和肠神经元共同组成ENS, 其数量约是肠神经元细胞的4倍, 对ENS的信号传递起着重要的整合作用[5,6]. EGCs分布于肠道的黏膜层、黏膜下神经丛、肌间神经丛和肌层, 肠外也分布于胃黏膜固有层(图1)[7,8]. EGCs伸出多个突起与神经元和EGCs之间相互连接,在整个胃肠道形成广泛的网络结构[9]. 成熟的EGCs表达胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、钙结合蛋白S100β、Sox8/9/10等[10,11]. 通过免疫荧光技术标记GFAP来检测EGCs, 结果显示正常的EGCs胞体内含有大量大小、形状不同的突触, 其围绕着细胞核呈现清晰、连续、细长的形态, 分布在细胞体边缘(图2)[8]. EGCs与中枢神经系统的星形胶质细胞具有相似的形态结构和功能, 但是EGCs不像神经元一样容易兴奋, 它们不产生动作电位, 而是通过形成广泛的连接网络, 利用复杂的钙离子信号来整合微环境中的神经元、胶质细胞、免疫细胞、或其他细胞传递的信息[5,12]. EGCs与胃肠道内的肠神经元、平滑肌细胞和肠上皮细胞相邻,可影响神经网络调控胃肠道运动功能和肠上皮功能并影响胃肠道功能紊乱(图3A和B)[8,13].

2 EGCs的肠神经保护作用

EGCs是肠神经系统的重要组成部分, 众多的研究表明EGCs对肠神经元具有保护作用, 能增强肠神经对胃肠道功能的调节作用. Abdo等[14]在神经细胞与EGCs联合培养及EGCs敲除等实验中发现特定敲除EGCs后, 每个神经节上的神经元数量减少. 对其进一步研究发现EGCs对神经的直接保护作用是通过释放还原性谷胱甘肽实现的, 在生理状态下和肠内神经病变疾病中都发挥着重要的作用.还有实验研究发现EGCs也可借助其分泌的胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)发挥对肠神经元的保护的作用[15]. 在胚胎大鼠肠神经与EGCs间接共培养实验中发现EGCs在肠神经元轴突形成和神经元之间突触的连接起着关键性作用, 在缺乏EGCs培养肠神经时发现肠神经元轴突的复杂性和突触的密度明显下降, EGCs对肠神经元发育成熟的调节是通过嘌呤信号P2Y1受体和GDNF依赖信号通路实现的[16]. 将编码GDNF基因的腺病毒载体导入结肠炎的动物模型中, 发现炎症得到控制, 并且对损伤的ENS具有修复作用[17]. Böttner等[18]从神经突触方面研究ENS, 发现GDNF可通过促进神经突触的生长发育及增加突触素的表达来促进ENS的完善. 另外免疫组织和免疫细胞学研究证实胃肠壁内ENS的神经元能够合成和释放许多有神经活性的多肽, 胃肠道运动功能的神经调节可通过这些神经活性肽发挥作用. 研究表明大鼠和人的EGCs可以应答Ach、5-HT、ATP信号并且被激活参与胃肠道运动调节[19]. 存在于胃肠道的ENS对胃肠道运动的调节作用比自主神经系统更为重要, ENS神经元的减少、神经递质的缺乏或过多都会引起胃肠运动功能障碍性疾病的发生, 例如贲门失弛缓症、先天性巨结肠、慢传输型便秘等[20]. EGCs对肠神经的保护作用提高了肠神经对胃肠道运动功能的调节,

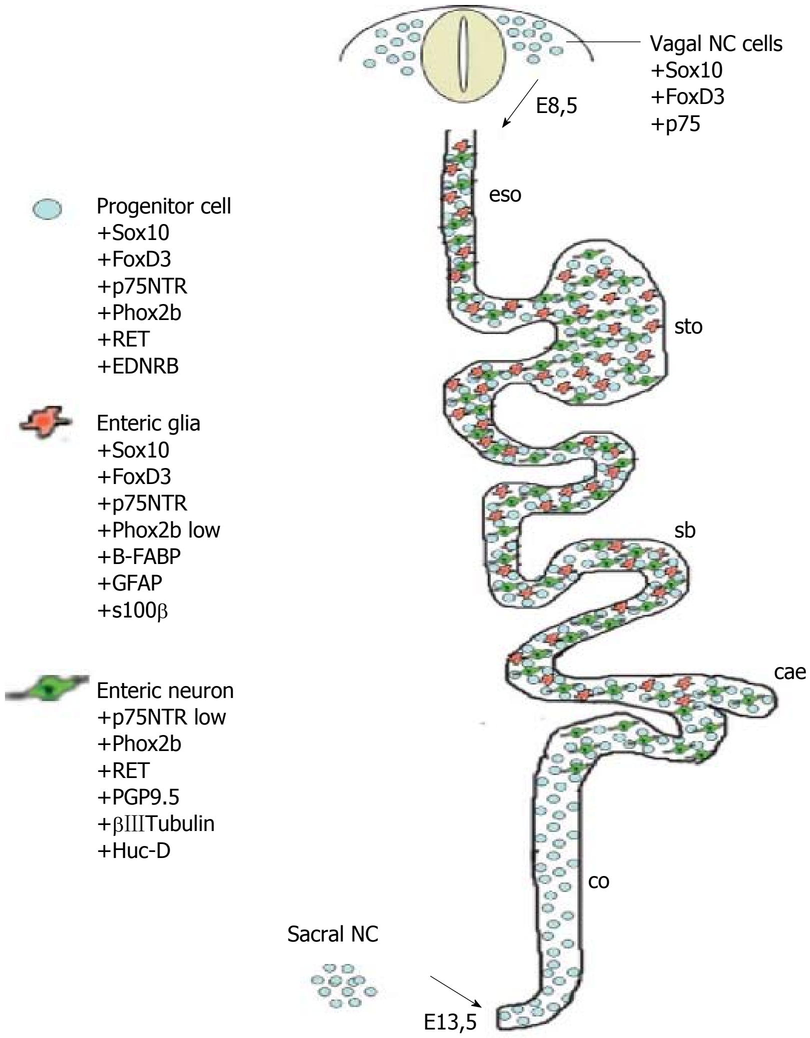

图 1 肠神经胶质细胞在胃肠道中的分布.

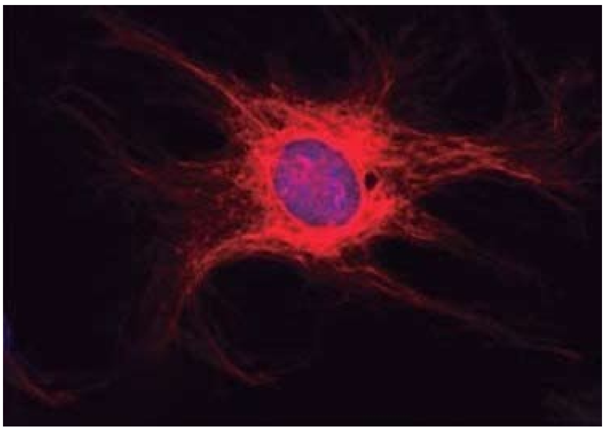

图 2 成年大鼠肠神经胶质细胞形态.

同时减轻了神经病变导致的胃肠道运动功能障碍.

3 胃肠道炎症

胃肠道炎症时, 肠道稳态遭到破坏, 直接或间接影响到胃肠道运动功能, 而胃肠道运动功能障碍会进一步加重肠道炎症反应, 甚至引发全身炎症反应. 最近的一系列研究显示EGCs在炎症性疾病肠道动力的改变中作为一种新兴因素起着重要的作用[21]. 研究发现术后胃肠道炎症反应尤其是炎性介质的作用对术后肠梗阻(postoperative ileus, POI)的持续存在起着关键性作用[22]. POI的持续存在主要取决于肠肌层内的炎症程度. 胃肠道手术可以激活巨噬细胞, 诱发白细胞聚集, 并释放出各种炎性介质和细胞因子, 在多种细胞因子如TNF-a、IL-1、IL-6、IL-8等作用下诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)激活并产生大量的NO、前列腺素等, 对肠道平滑肌产生抑制作用. 这些炎症细胞、炎性介质及细胞因子可相互促进, 引起炎性介质的过度释放产生炎性介质的级联反应, 加速组织器官的损害, 使得术后肠梗阻持续存在[6]. 在细菌性腹膜炎时, 大量炎性介质的释放会导致抗炎和促炎因子失去平衡, 免疫状态失调, 小肠肌层和肌间隙大量炎性细胞浸润, 氮能神经和胆碱能神经元减少, ICC网络结构遭到破坏,

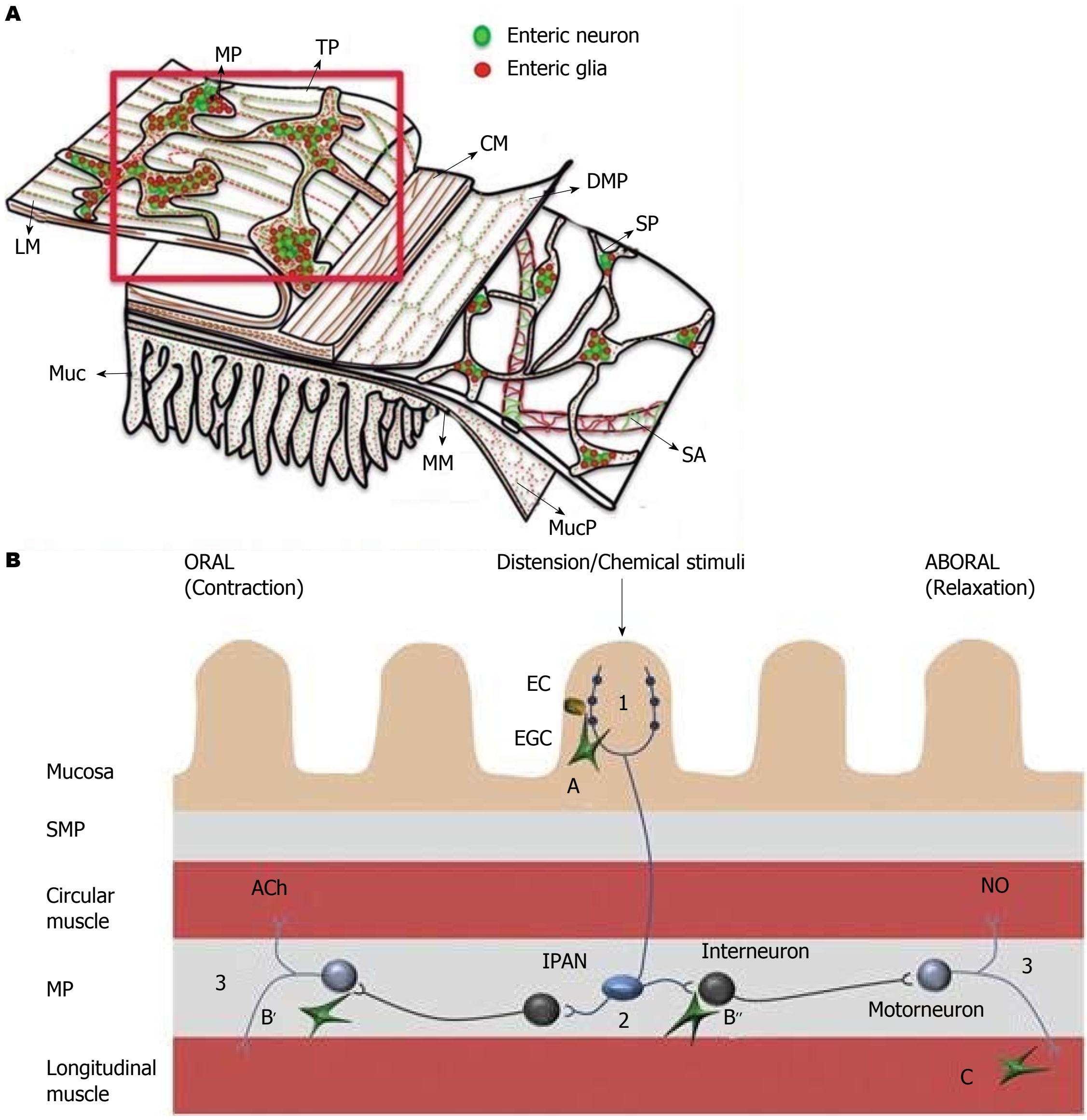

图 3 神经网络调控胃肠道运动功能和肠上皮功能. A: 肠神经胶质细胞与肠神经分布关系; B: 肠神经胶质细胞调节肠道运动. CM: 环肌; DMP: 深肌丛; LM: 纵肌; MM: 黏膜肌层; MP: 肌间神经丛; Muc: 黏膜; MucP: 黏膜丛; SA: 黏膜下动脉; SP: 黏膜下丛; EGC: 肠胶质细胞; EC: 肠嗜铬细胞; ACh: 乙酰胆碱.

ICC与肠神经之间的相互连接被破坏, 最终导致胃肠道运动功能障碍[23]. Kinoshita等[24]观察了大鼠结肠炎模型, 发现炎症肠段ICC网络、肌间神经丛几乎完全消失, 代之以大量巨噬细胞, 环肌条节律性收缩及蠕动反射受到显著抑制. 但是胃肠道炎症所致胃肠道运动功能障碍的具体机制还不是很清楚, 近年来研究发现EGCs可能在炎症性肠病肠道动力异常发病机制方面起着重要作用. 有研究表明在肠道炎症过程中ENS的完整性遭到破坏、EGCs网络破坏、肠神经元的轴突变性和肠神经元坏死相继发生[25].

研究表明EGCs在胃肠道黏膜屏障的保护、炎症反应、神经传递、肠道血流、肠道动力等很多方面都发挥着重要的作用. EGCs广泛分布于肠黏膜肠上皮细胞周围, 保护肠黏膜屏障(图4)[8]. 研究发现EGCs的缺失会导致肠道炎性疾病的发生, EGCs数量的减少会引起肠道通透性增加和肠道屏障功能障碍[26]. 研究发现条件性敲除GFAP表达阳性的EGCs可明显增加转基因小鼠肠黏膜的通透性, 破坏黏膜的完整性, 产生肠上皮屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)功能障碍及促炎症因子释放并诱发暴发性肠炎[27]. 肠屏障功能障碍会进一步导致胃肠道动力异常.

随着研究的深入, 发现EGCs可以分泌多种因子参与调控IEB功能, 如S-亚硝基谷胱甘肽(S-nitrosoglutathione, GSNO)、转移生长因子-β(transforming growth factor-beta, TGF-β)、促生长上皮因子(epidermal growth factor, EGF)等. 这些因子可以通过改善肠道紧密连接蛋

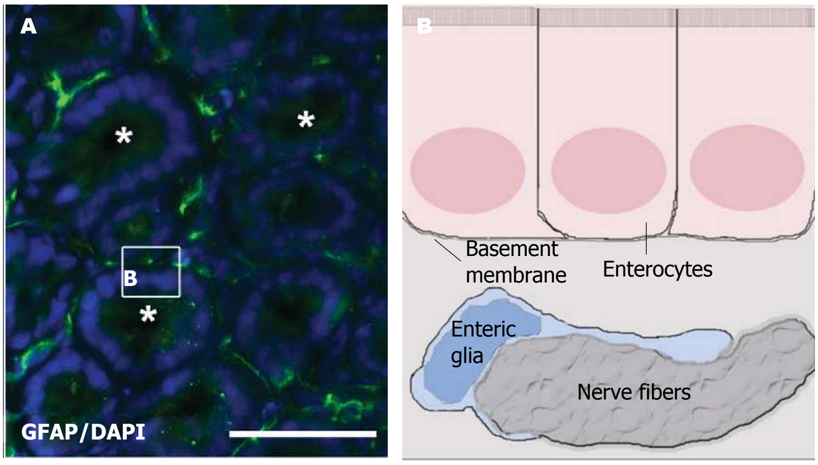

图 4 肠神经胶质细胞分布于结肠黏膜肠上皮细胞周围. 星号表示结肠隐窝(A); 肠神经胶质细胞和神经纤维与结肠上皮细胞基底膜之间的分布关系(B).

白、营养肠上皮细胞来调整肠屏障功能[28]. GSNO可促进肠黏膜紧密连接蛋白occludin、ZO-1和P-MLC的表达, 降低肠黏膜通透性, 缓解肠道炎症反应, 发挥保护肠黏膜屏障作用[29]. GSNO还可通过抑制NF-κB炎症信号通路来抑制促炎细胞因子如IL-1β、IL-6、TNF-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等的产生[30]. GDNF可与肠道上皮细胞上的GFR-α_2受体结合, 通过激活MAPK和AKT信号通路抑制肠道上皮细胞的凋亡, 上调ZO-1蛋白的表达. 通过激活P13k/AKT通路抑制肠黏膜NF-κB、p65而抑制TNF-α、IL-1β等炎性细胞因子的分泌, 改善肠道炎症[31]. 肖卫东等[32]在联合培养肠上皮细胞和EGCs并给予脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激的实验研究中发现EGCs通过上调紧密结合蛋白TJ而减弱了由LPS刺激导致的肠上皮细胞-6(intestinal epithetlial cells-6, IEC-6)屏障功能的丧失. 还有研究表明EGCs也可通过肠道神经-内分泌-免疫网络对肠道炎症反应起调节作用, 即EGCs通过肠神经元间接作用于肠道免疫系统并影响肠道炎症的发生发展, 也可通过自身分泌的神经营养因子、神经多肽以及细胞因子等神经递质直接作用于肠黏膜免疫细胞, 改善肠道炎症反应[33,34]. 在胃肠道炎症导致肠道损伤时, EGCs则可以调节免疫细胞的活化使其数目增多并且传递迷走神经的抗炎信号给肠道免疫细胞, 发挥抗炎作用, 修复肠道屏障. 另外在炎症情况下, 上皮细胞的凋亡、减少会增加GDNF的吸收, 而EGCs的激活则使GDNF的表达增加, GDNF可通过抗凋亡作用对神经元及肠上皮细胞产生较强的保护作用[35,36]. 因此目前研究观点认为在胃肠道炎症所致的胃肠运动功能障碍中, EGCs可以通过改善肠道炎症来促进胃肠道运动功能的恢复. 同时EGCs在肠道炎症中保护了肠上皮细胞屏障的完整性, 维持了肠道内稳态, 有利于恢复胃肠道炎症所致运动功能异常. 在胃肠道炎症发生时EGCs还可以通过保护肠神经减少肠神经元凋亡来改善胃肠道运动功能.

4 EGCs对胃肠道运动功能的调控作用

越来越多的研究表明EGCs参与胃肠道运动的调节并起着关键性作用. EGCs功能障碍和数量缺失会导致胃肠动力异常, 影响胃肠蠕动, 导致胃肠排空、运输减慢[1]. 实验表明在体内条件性敲除EGCs可延迟胃肠道排空、降低肠道传输速率[37]. 在研究便秘患者胃肠道运动障碍时也发现EGCs释放的ATP为ICC调节慢波运动提供了反馈, 而便秘患者EGCs的缺失则加重了起搏信号的损害, 使得胃肠运动减弱. 同样ICC的减少会损害肠道运动的起搏信号, 使胃肠道运动功能障碍. 肠肌间神经丛和黏膜下神经丛EGCs的减少导致了严重便秘患者的治疗难度[38-40]. 还有研究发现结肠憩室疾病所致胃肠运动功能障碍病人的黏膜下层和肠肌间神经丛中EGCs和ICC数量减少、结肠平滑肌肥大导致结肠运动功能障碍[41].在先天性严重慢波需手术缓解的便秘患者体内结肠和小肠的EGCs数量出现了显著的减少, EGCs畸形、数量减少都会导致肠道通透性增加和屏障功能障碍, 进一步加重患者的便秘程度[29]. Boesmans等[20]研究发现在结肠炎时肠道运动功能发生紊乱, EGCs可通过调控肠神经元的凋亡来调节肠道动力异常, 进一步研究发现这与缝隙链接蛋白-43(connexin-43, Cx43)的激活有关. 与正常小鼠相比, 敲除小鼠Cx43蛋白表达基因后, 其结肠运输时间显著延长, 结肠收缩力下降, 收缩频率减少[42]. 在Cx43蛋白通道关闭后, EGCs胞内的钙离子浓度降低, 影响肠神经与EGCs之间的信号转导, 使胃肠道运动减慢[43]. 由此可见EGCs在胃肠道运动功能调节方面发挥

巨大作用.

胃肠动力的基础研究是治疗胃肠动力障碍性疾病的基础.胃肠道运动功能受肠神经调节, 肠神经作用于胃肠道平滑肌调节胃肠道运动功能, 而Cajal间质细胞(interstritial cell of cajal, ICC)被认为是胃肠道运动的“起搏细胞”及神经信号传导的“中介细胞”. 解剖结构关系上ICC 位于神经末梢和平滑肌之间, 是连接肠神经和平滑肌的“桥梁”, 对胃肠道动力的产生和调节具有作用. 肠神经-ICC-平滑肌细胞网络作为胃肠道运动功能的基本单位, 对胃肠道运动功能起着关键性作用[44]. EGCs对肠神经的保护作用保证了胃肠道神经-ICC-平滑肌细胞网络的完整性, 使得肠神经信号及胃肠道运动的起搏信号顺利传递并作用于胃肠道平滑肌细胞发挥胃肠道运动功能的调节作用. 运用共聚焦显微镜观察细菌性腹膜炎大鼠小肠全厚肌层标本, 发现细菌性腹膜炎大鼠小肠肌层中肠神经-ICC-平滑肌细胞网络的细胞数目减少, 网络结构紊乱, 小肠运动功能损伤和肠神经-ICC-平滑肌细胞网络损伤有关[23]. 因此, EGCs可能是通过保护肠神经、调节肠神经-ICC-平滑肌细胞网络影响胃肠道的运动功能. 还有研究指出EGCs调控肠道运动的机制可能与其受到肠道快反应神经递质(如乙酰胆碱、五羟色胺、ATP等)调控有关[20]. Gautron等[45]发现肌间神经丛EGCs可能通过接受胆碱能神经支配进而调控胃肠道运动. EGCs对胃肠道运动的具体调节机制如何还有待于进一步研究. 明确其作用机制, 在将来则可以研制针对EGCs及针对与其调节胃肠道运动功能相关因子的药物进行治疗. 现在研究已经表明目前常用的促进胃肠动力的药物如奥美拉唑、莫沙比利等药物可以提高CX43蛋白的浓度促进胃肠道运动的恢复, 而EGCs细胞内钙离子反应需要CX43蛋白介导发挥胃肠道调控功能[43,46].

5 结论

胃肠道运动功能障碍是临床消化系统疾病的常见病症, 恢复胃肠道运动功能是其治疗的关键. EGCs作为ENS的重要组成部分, 通过营养支持保护肠神经, 使其在生理和病理情况下都更好地发挥胃肠道调节作用, 并促进胃肠道动力恢复. 在肠道炎症性疾病中EGCs可保护肠上皮屏障, 通过自分泌GDNF、GSNO等及抗原呈递作用等发挥抗炎作用, 减轻肠道炎症, 恢复胃肠道运动功能. 深入研究EGCs, 尤其是从EGCs对肠神经的保护作用和缓解肠道炎症的作用机制方面, 可以为临床治疗胃肠道炎症性疾病和胃肠道运动功能障碍性疾病提供理论依据.

6 参考文献

1 Bassotti G, Villanacci V, Antonelli E, Morelli A, Salerni B. Enteric glial cells: new players in gastrointestinal motility? *Lab Invest* 2007; 87: 628-632 [PMID: 17483847 DOI: 10.1038/labinvest3700564]

2 Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 286-294 [PMID: 22392290 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32]

3 Collins SM. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology* 1996; 111: 1683-1699 [PMID: 8942751]

4 Bassotti G, Antonelli E, Villanacci V, Baldoni M, Dore MP. Colonic motility in ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 457-462 [PMID: 25452840 DOI: 10.1177/2050640614548096]

5 Neunlist M, Rolli-Derkinderen M, Latorre R, Van Landeghem L, Coron E, Derkinderen P, De Giorgio R. Enteric glial cells: recent developments and future directions. *Gastroenterology* 2014; 147: 1230-1237 [PMID: 25305504 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.040]

6 Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, Soghomonyan S, Whitaker E, Wehner S, Cuomo R, Christofi FL. Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 433-449 [PMID: 26689598 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000667]

7 De Giorgio R, Giancola F, Boschetti E, Abdo H, Lardeux B, Neunlist M. Enteric glia and neuroprotection: basic and clinical aspects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G887-G893 [PMID: 22878122 DOI: 10.1152/ajpgi.00096.2012]

8 Juliana de Mattos Coelho-Aguiar, Ana Carina Bon-Frauches, Ana Lucia Tavares Gomes, Carla Pires Verissimo, Diego Pinheiro Aguiar, Diana Matias, Beatriz Bastos de Moraes Thomasi, Antoniella Souza Gomes, Gerly Anne de Castro Brito, Vivaldo Moura-Neto. The Enteric Glia Identity and Functions. *GLIA* 2015 [PMID:20231092 DOI: 10.1002/glia.22795]

9 Liu YA, Chung YC, Pan ST, Shen MY, Hou YC, Peng SJ, Pasricha PJ, Tang SC. 3-D imaging, illustration, and quantitation of enteric glial network in transparent human colon mucosa. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e324-e338 [PMID: 23495930 DOI: 10.111/nmo.12115]

10 Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, Turco F, Steardo L, Cuomo R. S100B protein in the gut: the evidence for enteroglial-sustained intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1261-1266 [PMID: 21455324 DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1261]

11 Boesmans W, Lasrado R, Vanden Berghe P, Pachnis V. Heterogeneity and phenotypic plasticity of glial cells in the mammalian enteric nervous system. *Glia* 2015; 63: 229-241 [PMID: 25161129 DOI: 10.1002/glia.22746]

12 肖卫东, 彭科, 杨桦. 肠胶质细胞在肠稳态调控中的作用机制与研究展望. 世界华人消化杂志 2016; 25: 3657-3665 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3657]

13 Grubišić V,Gulbransen BD. Enteric glia:the most alimentary of all glia. *J Physiol* 2017; 595: 557-570 [PMID:27106597 DOI:10.1113/JP271021]

14 Abdo H, Derkinderen P, Gomes P, Chevalier J, Aubert P, Masson D, Galmiche JP, Vanden Berghe P, Neunlist M, Lardeux B. Enteric glial cells protect neurons from oxidative stress in part via reduced glutathione. *FASEB J* 2010; 24:

1082-1094 [PMID: 19906678 DOI: 10.1096/fj.09-139519]
15 Heanue TA, Pachnis V. Enteric nervous system development and Hirschsprung's disease: advances in genetic and stem cell studies. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 466-479 [PMID: 17514199 DOI: 10.1038/nen2137]
16 Le Berre-Scoul C, Chevalier J, Oleynikova E, Cossais F, Talon S, Neunlist M, Boudin H. A novel enteric neuron-glia coculture system reveals the role of glia in neuronal development. *J Physiol* 2017; 595: 583-598 [PMID: 27436013 DOI: 10.1113/JP271989]
17 Liu GX, Yang YX, Yan J, Zhang T, Zou YP, Huang XL, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor reduces inflammation and improves delayed colonic transit in rat models of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 145-152 [PMID: 24462388 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.01.008]
18 Böttner M, Harde J, Barrenschee M, Hellwig I, Vogel I, Ebsen M, Wedel T. GDNF induces synaptic vesicle markers in enteric neurons. *Neurosci Res* 2013; 77: 128-136 [PMID: 24025431 DOI: 10.1016/j.neures.2013.08.012]
19 Sharkey KA. Emerging roles for enteric glia in gastrointestinal disorders. *J Clin Invest* 2015; 125: 918-925 [PMID: 25689252 DOI: 10.1172/JCI76303]
20 Boesmans W, Cirillo C, Van den Abbeel V, Van den Haute C, Depoortere I, Tack J, Vanden Berghe P. Neurotransmitters involved in fast excitatory neurotransmission directly activate enteric glial cells. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e151-e160 [PMID: 23279281 DOI: 10.1111/nmo.12065]
21 Yu YB, Li YQ. Enteric glial cells and their role in the intestinal epithelial barrier. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11273-11280 [PMID: 25170211 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11273]
22 Savidge TC, Sofroniew MV, Neunlist M. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain. *Lab Invest* 2007; 87: 731-736 [PMID: 17607301 DOI: 10.1038/labinve]
23 梁国刚, 李毅, 齐清会. 细菌性腹膜炎损害大鼠小肠神经-Cajal间质细胞网络. 解剖学报 2010; 41: 257-261 [DOI: 10.3969/j.issn.0529-1356.2010.02.018]
24 Kinoshita K, Horiguchi K, Fujisawa M, Kobirumaki F, Yamato S, Hori M, Ozaki H. Possible involvement of muscularis resident macrophages in impairment of interstitial cells of Cajal and myenteric nerve systems in rat models of TNBS-induced colitis. *Histochem Cell Biol* 2007; 127: 41-53 [PMID: 16871386 DOI: 10.1007/s0048-006-0223-0]
25 Reisfeld R. Video-assisted thoracic surgery sympathectomy for hyperhidrosis. *Arch Surg* 2005; 140: 99 [PMID: 15655216 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.01056]
26 Bassotti G, Villanacci V, Maurer CA, Fisogni S, Di Fabio F, Cadei M, Morelli A, Panagiotis T, Cathomas G, Salerni B. The role of glial cells and apoptosis of enteric neurones in the neuropathology of intractable slow transit constipation. *Gut* 2006; 55: 41-46 [PMID: 16041063 DOI: 10.1136/gut.2005.073197]
27 Liberman AM. When theories of speech meet the real world. *J Psycholinguist Res* 1998; 27: 111-122 [PMID: 9561782 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81571-8]
28 Hu S, Zhao ZK, Liu R, Wang HB, Gu CY, Luo HM, Wang H, Du MH, Lv Y, Shi X. Electroacupuncture activates enteric glial cells and protects the gut barrier in hemorrhaged rats. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1468-1478 [PMID: 25663766 DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1468]
29 Xiao W, Wang W, Chen W, Sun L, Li X, Zhang C, Yang H. GDNF is involved in the barrier-inducing effect of enteric glial cells on intestinal epithelial cells under acute ischemia reperfusion stimulation. *Mol Neurobiol* 2014; 50: 274-289 [PMID: 24878766 DOI: 10.1007/s12035-014-8730-9]
30 **Li Z**, Zhang X, Zhou H, Liu W, Li J. Exogenous S-nitrosoglutathione attenuates inflammatory response and intestinal epithelial barrier injury in endotoxemic rats. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 80: 977–984 [PMID: 26891162 DOI: 10.1097/TA.0000000000001008]
31 Vargas-Leal V, Bruno R, Derfuss T, Krumbholz M, Hohlfeld R, Meinl E. Expression and function of glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands and their receptors on human immune cells. *J Immunol* 2005; 175: 2301-2308 [PMID: 16081799 DOI: 10.4049/jimmunol.175.4.2301]
32 Xiao WD, Chen W, Sun LH, Wang WS, Zhou SW, Yang H. The protective effect of enteric glial cells on intestinal epithelial barrier function is enhanced by inhibiting inducible nitric oxide synthase activity under lipopolysaccharide stimulation. *Mol Cell Neurosci* 2011; 46: 527-534 [PMID: 21182950 DOI: 10.1016/j.mcn.2010.12.007]
33 陈曦, 甘华田. 肠神经胶质细胞对肠黏膜免疫细胞的影响及其在炎症性肠病发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2013; 21: 597-601 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i7.597]
34 Aaron K, Chow, Brian D, Gulbransen. Potential roles of enteric glia in bridging neuroimmune communication in the gut. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G145–G152 [PMID: 2809160 DOI: 10.1152/ajpgi.00384.2016]
35 Langness S, Kojima M, Coimbra R, Eliceiri BP, Costantini TW. Enteric glia cells are critical to limiting the intestinal inflammatory response after injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G274-G282 [PMID: 28082286 DOI: 10.1152/ajpji.00371.2016]
36 Brown IA, McClain JL, Watson RE, Patel BA, Gulbransen BD. Enteric glia mediate neuron death in colitis through purinergic pathways that require connexin-43 and nitric oxide. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 77-91 [PMID: 26771001 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.08.007]
37 Nasser Y, Fernandez E, Keenan CM, Ho W, Oland LD, Tibbles LA, Schemann M, MacNaughton WK, Rühl A, Sharkey KA. Role of enteric glia in intestinal physiology: effects of the gliotoxin fluorocitrate on motor and secretory function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G912-G927 [PMID: 16798727 DOI: 10.1152/ajpgi.00067.2006]
38 Burnstock G, Lavin S. Interstitial cells of Cajal and purinergic signalling. *Auton Neurosci* 2002; 97: 68-72 [PMID: 12036189 DOI: 10.1016/S1566-0702(02)00005-X]
39 Bassotti G, Villanacci V, Nascimbeni R, Asteria CR, Fisogni S, Nesi G, Legrenzi L, Mariano M, Tonelli F, Morelli A, Salerni B. Colonic neuropathological aspects in patients with intractable constipation due to obstructed defecation. *Mod Pathol* 2007; 20: 367-374 [PMID: 17277762 DOI: 10.1038/modpathol.3800748]
40 Mendes CE, Palombit K, Vieira C, Silva I, Correia-de-Sá P, Castelucci P. The Effect of Ischemia and Reperfusion on Enteric Glial Cells and Contractile Activity in the Ileum. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2677-2689 [PMID: 25917048 DOI: 10.1007/s10620-015-3663-3]
41 Won KJ, Suzuki T, Hori M, Ozaki H. Motility disorder in experimentally obstructed intestine: relationship between muscularis inflammation and disruption of the ICC network. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 53-61 [PMID: 16371083 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00718.x]
42 Doherty TJ. Postoperative ileus: pathogenesis and treatment. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2009; 25: 351-362 [PMID: 19580945 DOI: 10.1016/j.cveq.2009.04.011]
43 McClain J, Grubišić V, Fried D, Gomez-Suarez RA, Leinninger GM, Sévigny J, Parpura V, Gulbransen BD. Ca2+ responses in enteric glia are mediated by connexin-43 hemichannels and modulate colonic transit in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 497-507.e1 [PMID: 24211490 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.061]
44 Lee SE, Wi JS, Min YI, Jung C, Ahn KY, Bae CS, Kim BY, Park SS, Oh CS, Weninger WJ, Nam KI. Distribution and three-

dimensional appearance of the interstitial cells of Cajal in the rat stomach and duodenum. *Microsc Res Tech* 2009; 72: 951-956 [PMID: 19455682 DOI: 10.1002/jemt.20743]
45 Gautron L, Rutkowski JM, Burton MD, Wei W, Wan Y, Elmquist JK. Neuronal and nonneuronal cholinergic structures in the mouse gastrointestinal tract and spleen. *J Comp Neurol* 2013; 521: 3741-3767 [PMID: 23749724 DOI: 10.1002/cne.23376]
46 郭璇, 谭华梁, 王小娟, 周恒, 徐寅, 刘芸, 颜丽花, 李田田. 舒胃汤对功能性消化不良大鼠Cx43蛋白的分布及Cajal间质细胞的修复与再生的影响. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 652-661 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2014.11.06]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

• 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 修回稿信件

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, 修改并最终审核复核稿; (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出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, 须征得《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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2018年9月18日; 26(26): 1545-1550

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i26.1545
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜病变保护影响

金志元, 汪 凯

金志元, 汪凯, 湖州市第一人民医院神经内科 浙江省湖州市 313000

金志元, 主治医师, 研究方向为缺血性脑血管病.

作者贡献分布: 金志元负责课题设计、主导课题研究及论文撰写; 汪凯负责资料收集与提供部分实验器材.

通讯作者: 金志元, 主治医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州市第一人民医院神经内科. gu0639629@163.com

收稿日期: 2018-06-23
修回日期: 2018-07-19
接受日期: 2018-08-01
在线出版日期: 2018-09-18

Protective effect of angiotensin Ⅱ type 1 receptor antagonist against gastric mucosal lesions in rats with cerebral hemorrhage and acute stress gastric mucosal injury

Zhi-Yuan Jin, Kai Wang

Zhi-Yuan Jin, Kai Wang, Department of Neurology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhi-Yuan Jin, Attending Physician, Department of Neurology, Huzhou First People's Hospital, 158 Gonghou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. gu0639629@163.com

Received: 2018-06-23
Revised: 2018-07-19
Accepted: 2018-08-01
Published online: 2018-09-18

Abstract

AIM
To analyze the protective effect of angiotensin Ⅱ AT1 receptor blocker (ARB) against gastric mucosal lesions in rats with intracerebral hemorrhage combined with acute stress mucosal injury.

METHODS
Thirty-six healthy male Sprague-Dawley rats were selected from our laboratory Animal Center and randomly divided into either a treatment group (18 rats) or a control group (18 rats). After intracerebral hemorrhage was induced in rats, the treatment group was given telmisartan, and the control group was given equal amount of normal saline. Serum norepinephrine (NE) and epinephrine (E) contents were detected and the gastric mucosal ulcer index (UI) was calculated. Immunohistochemistry was used to detect proliferative cell nuclear antigen (PCNA) in rat gastric mucosa (proliferative cell nuclei). Apoptotic cells were detected by transferase-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL).

RESULTS
There was no significant difference in the scores of cerebral apoplexy between the treatment group and the control group (P > 0.05). After 1, 3, and 5 d of treatment, serum E and NE levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group (P < 0.05). The UI values of the treatment group on days 1, 3, and 5 were 3.86 ± 1.14, 20.19 ± 1.28, and 13.86 ± 1.25, respectively, which were significantly lower than those of the control group (6.03 ± 1.16, 24.03 ± 1.31, and 17.10 ± 1.28, respectively; P < 0.05). After 1, 3, and 5 d of treatment, the number of PCNA positive cells in the treatment group was significantly higher than that of the control group, while the number of apoptotic cells was significantly lower than that in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION
ARB can reduce serum contents of NE and E in rats with

intracerebral hemorrhage, decrease apoptotic cells in the gastric mucosa, and increase the number of proliferating cells, thus exerting a therapeutic effect against acute stress gastric mucosal lesions.

Key Words: Cerebral hemorrhage; Angiotensin Ⅱ type 1 receptor antagonist; Gastric mucosa; Apoptosis

Jin ZY, Wang K. Protective effect of angiotensin Ⅱ type 1 receptor antagonist against gastric mucosal lesions in rats with cerebral hemorrhage complicated and acute stress gastric mucosal injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(26): 1545-1550 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1545.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1545

摘要

目的

分析AT1受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ AT1 receptor blockers, ARB)对脑出血大鼠伴急性胃黏膜病变的保护作用.

方法

选取由本院实验动物中心提供健康雄性SD大鼠36只, 随机数字表法将大鼠分成两组, 治疗组(18只)与对照组(18只), 制备脑出血大鼠模型, 检测大鼠血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)含量, 计算胃黏膜溃疡指数(ulcer index, UI), 免疫组化发检测大鼠胃黏膜内增殖细胞核抗原表达状况, 原位末端标记检测凋亡细胞数.

结果

治疗组和对照组大鼠脑中风评分对比差异无统计学意义(P>0.05); 给药1、3、5 d后治疗组大鼠血清E、NE含量均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 给药1、3、5 d治疗组UI值分别为3.86分±1.14分、20.19分±1.28分、13.86分±1.25分, 低于对照组的6.03分±1.16分、24.03分±1.31分、17.10分±1.28分, 差异均有统计学意义(P<0.05); 给药1、3、5 d后治疗组大鼠PCNA阳性细胞数均高于对照组, TUNEL凋亡细胞数均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论

ARB可降低脑出血大鼠血清内NE、E含量, 降低胃黏膜凋亡细胞, 增大增殖细胞, 从而对大鼠急性应激性胃黏膜病变起到治疗作用.

关键词: **脑出血; 血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂; 胃黏膜; 细胞凋亡**

核心提要: 血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂可降低脑出血大鼠血清内去甲肾上腺素、肾上腺素含量, 降低胃黏膜凋亡细胞, 增大增殖细胞, 从而对大鼠急性应激性胃黏膜病变起到治疗作用.

金志元, 汪凯. 血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜病变保护影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1545-1550 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1545.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1545

0 引言

脑出血为临床较为常见疾病, 且临床患者通常会并发急性应激性胃黏膜病变, 表现为胃黏膜糜烂、充血、出血、水肿和产生溃疡等. 当前对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变者一般使用质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPI)或者H_2受体阻断剂(histamine 2 receptor antagonists, H_2RA)进行治疗, 但临床疗效不太理想, 引起患者相关并发症较多[1,2]. 血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ AT1 receptor blockers, ARB)是传统降压药物, 临床已在肾脏病、糖尿病及心血管疾病等方面广泛使用. ARB经过结合血管紧张素Ⅱ1型受体(angiotensin Ⅱ type 1 receptor, AT_1R)来发挥影响, AT_1R主要在肾上腺、心、肾、脑、胃肠道及血管等器官内表达. 相关动物实验显示在冷水-束缚诱使大鼠胃溃疡模型内ARB可使大鼠胃黏膜微循环得到改善, 胃黏膜血流量增大, 进而对胃黏膜起到保护作用[3-5]. 因此, 本文通过分析ARB对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜病变保护影响, 为临床患者治疗提供一些实验室依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取由本院实验动物中心提供健康雄性SD大鼠36只, 6 wk龄, 体重在180-220 g间, 平均195.27 g±15.72 g, 饲养大鼠室内温度在23-26 ℃间, 湿度在40%-60%间, 光照周期为12 h:12 h, 适应性喂养1 wk后开始实验.

1.1.1 试剂、药品: 原位末端标记(transferase-mediated -dUTP nicd end labeling, TUNEL)细胞凋亡原位检测试剂盒(由南京凯基生物科技公司生产)、增殖细胞核抗原(proliferative cell nuclei antigen, PCNA)多克隆一抗(由北京中山公司生产)、替米沙坦(由德国勃林格殷格翰公司生产, 生产批号: 187415).

1.1.2 仪器: BCD-243G冷藏冷冻箱(由河南新飞公司生产)、smartline1000高压液相色谱泵(德国诺尔公司

表 1 各组大鼠脑中风评分及血清去甲肾上腺素、肾上腺素含量状况对比(n = 18)

分组	脑中分评分(分)	血清E含量(ng/L)			血清NE含量(ng/L)		
		给药1 d	给药3 d	给药5 d	给药1 d	给药3 d	给药5 d
治疗组	2.58 ± 1.19	463.20 ± 15.62	405.16 ± 13.28	227.95 ± 13.51	642.10 ± 23.45	589.04 ± 20.23	497.16 ± 20.85
对照组	2.61 ± 1.21	564.28 ± 15.83	510.27 ± 13.72	348.16 ± 13.54	693.27 ± 23.16	629.84 ± 20.51	533.09 ± 20.74
t	1.259	12.074	14.992	13.042	12.895	13.607	10.442
P	0.294	0.016	0.008	0.002	0.038	0.021	0.009

NE: 去甲肾上腺素; E: 肾上腺素.

生产)、石英自动双重纯水蒸馏器(由江苏丹阳门石英玻璃厂生产)、S-3800全自动免疫组化染色仪(美国Dakocytomstion公司生产)、CS-Ⅳ摊片烤片机(由孝感电子仪器厂生产)、Leica-rm2135石蜡切片机(由德国莱卡公司生产).

1.2 *方法*

1.2.1 实验分组: 依据随机数字表法将大鼠分成两组, 治疗组(18只)与对照组(18只). 制备模型: 依据李中秋等[6]人的方法制备脑出血大鼠模型, 手术前12 h禁止饮食, 4 h禁止饮水. 腹腔注入10%水合氯醛麻醉, 立体定位仪内将大鼠仰卧位固定, 常规消毒, 选取两眼间线和双耳间线正中1 cm纵切口, 暴露前卤与冠状缝. 在前卤的前1 mm中线右边3 mm位置钻圆孔, 直径是1.5 mm, 达到硬脑膜表层. 抽取2 μL Ⅳ型胶原酶, 沿着钻孔垂直进针到硬脑膜下的5.5 mm位置, 胶原酶缓慢推注到右脑尾巴状核区内. 在停针2 min后退至硬脑膜下3 mm位置, 在停针2 min后全部退出, 使用医用骨蜡将颅脑钻孔封闭, 皮肤缝合.

1.2.2 成功造模准则: 使用Bederson等[7]人6级五分评分法, 等大鼠清醒以后进行评分, 其得分≥1分则说明成功造模.

1.2.3 大鼠给药: 将30 mg/kg替米沙坦溶在2 mL生理盐水内, 治疗组在成功造模2 h以后开始灌胃给药, 对照组的大鼠每天使用等剂量生理盐水灌胃, 每天一次, 连续灌胃5 d, 以上操作均有同一工作人员在同一时间内进行. 实验期间各大鼠一般状况良好, 给药1、3、5 d每组分别选取6只大鼠处死、取材.

1.2.4 观察指标: (1)大鼠麻醉以后, 常规消毒, 腹主动脉抽血, 高效液相色谱-电化学检测器对血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)含量检测; (2)取剑突下横指下正中纵行1 cm切口, 将胃切除, 剪开胃大弯, 10倍放大镜下对胃黏膜受损状况进行计算, 使用Gutn等[8]人标准对胃黏膜受损指数评定, 即点状病变为1分; 病变长度<1 mm为2分; 1-2 mm为3分; 2-4 mm为4分; 病变>4 mm为5分; 病灶宽度>1 mm时分值×2. 将所有分值相加即为此只大鼠胃黏膜溃疡指数(ulcer index, UI); (3)取胃黏膜受损最明显位置5 mm×8 mm组织切块, 石蜡包埋, HE染色后在光景下察看, 一只动物选取不连续切片5张, 一个切片随机选取5个视野; (4)免疫组化发检测大鼠胃黏膜内PCNA表达状况, PCNA主要在细胞核内表达, 细胞核内有团块或者棕褐色颗粒是阳性细胞, 光镜400倍视野下计算阳性细胞数量; (5)TUNEL检测凋亡细胞数, 正常细胞是蓝紫色, 凋亡细胞是棕色, 400倍视野下计算阳性细胞数量.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件进行数据分析, 计量资料采用mean±SD表示, 正态性资料采用独立样本t检验, 非正态分布资料采用非参数检验, 给药1、3、5 d数据采用重复测量方差检验, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *各组大鼠脑中风评分(Bederson评分)及血清NE、E含量状况* 治疗组和对照组大鼠脑中风评分对比差异无统计学意义(P>0.05); 给药1、3、5 d后治疗组大鼠血清E、NE含量均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 *各组大鼠测定UI及胃黏膜大体观察* 对照组大鼠第一天胃黏膜水肿充血, 产生出血点, 主要分布在胃小弯侧, 伴随时间增加而加重, 发生溃疡病灶、糜烂, 在第三天时最显著, 表征是病灶面积变大、数量变多, UI数值变大, 在第五天时损伤变轻, 病灶面积变小、数量变少, UI数值减少; 和对照组相比, 治疗组大鼠1、3、5 d时胃黏膜病灶面积、数量都比对照组少(图1).

给药1、3、5 d治疗组UI值分别为3.86分±1.14分、20.19分±1.28分、13.86分±1.25分, 低于对照组的6.03分±1.16分、24.03分±1.31分、17.10分±1.28分, 差异均有统计学意义(t = 14.072、10.278、13.552, P = 0.019、0.014、0.006).

2.3 *各组大鼠胃黏膜组织形态学改变状况* 对照组的大鼠第一天时光镜下能够看到胃黏膜水肿、充血, 有炎性

表 2 大鼠胃黏膜增殖细胞核抗原阳性细胞数量及TUNEL凋亡数状况(n = 18)

分组	增殖细胞核抗原阳性细胞(个/400倍视野)			TUNEL凋亡细胞(个/400倍视野)		
	给药1 d	给药3 d	给药5 d	给药1 d	给药3 d	给药5 d
治疗组	113.02 ± 13.28	66.05 ± 10.27	75.22 ± 10.84	17.51 ± 6.18	106.73 ± 15.48	60.94 ± 15.26
对照组	89.27 ± 13.67	45.41 ± 10.62	55.42 ± 10.71	26.85 ± 6.13	162.01 ± 15.73	105.10 ± 15.72
t	12.083	14.906	11.773	12.905	13.475	13.053
P	0.029	0.031	0.015	0.028	0.019	0.013

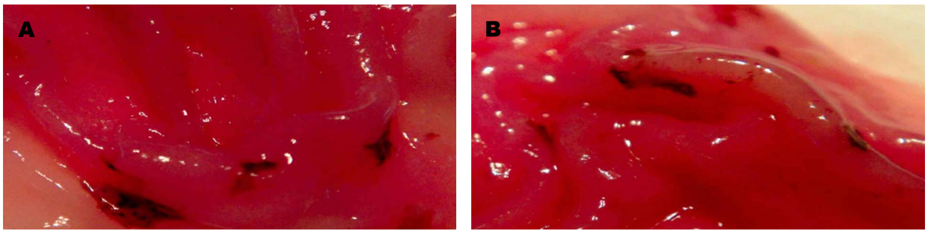

图 1 各组大鼠3 d时胃黏膜大体观察. A: 对照组大鼠3 d时胃黏膜; B: 治疗组大鼠3 d时胃黏膜.

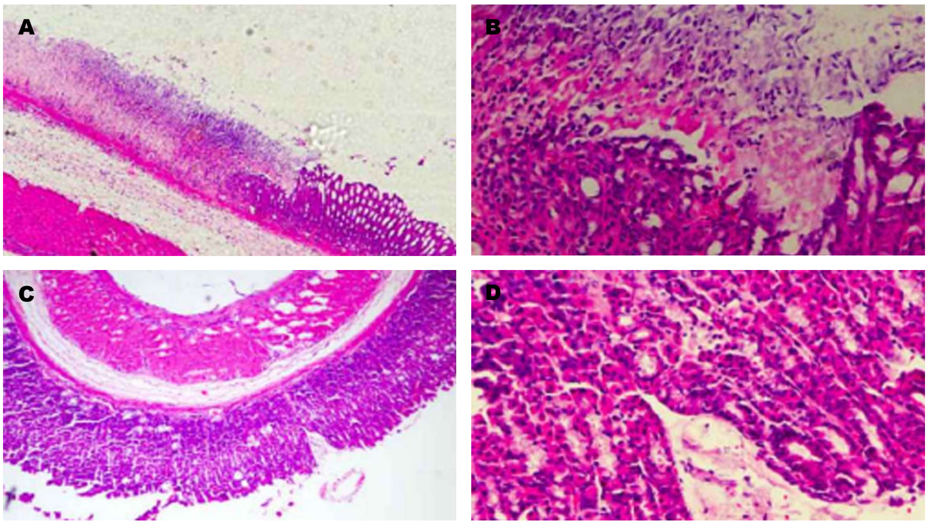

图 2 各组大鼠3 d时胃黏膜HE染色. A: 对照组3 d时胃黏膜HE染色(×40); B: 对照组3 d时胃黏膜HE染色(×200); C: 治疗组3 d时胃黏膜HE染色(×40); D: 治疗组3 d时胃黏膜HE染色(×200).

细胞浸润, 且腺体排列紊乱, 伴随时间增大而加重, 炎性细胞变多, 腺体和上皮组织坏死, 血管闭塞、黏膜掉落, 在第三天时最严重, 第五天时大鼠体内水肿减轻, 炎性细胞变少; 治疗组的大鼠1、3、5 d时其胃黏膜受损状况均优于对照组(图2).

2.4 大鼠胃黏膜PCNA阳性细胞数量及TUNEL凋亡数状况 给药1、3、5 d后治疗组的大鼠PCNA阳性细胞数均高于对照组, TUNEL凋亡细胞数均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2, 图3和4).

3 讨论

胃黏膜的正常结构由细胞凋亡和增殖间动态平衡来保持, 任何对胃黏膜细胞凋亡与增殖间平衡损坏因素都会造成疾病出现[9-12]. 传统观点以为急性应激性胃黏膜病变为细胞被动坏死进程. 目前伴随提出凋亡观念和凋亡在疾病病理生理内影响研究显示, 急性应激性胃黏膜病变进程中有细胞凋亡参加. 相关研究已经证实细胞凋亡过多、增殖过少为应激性溃疡主要起病因素[13-16].

本文研究显示, 给药1、3、5 d后治疗组大鼠血清E、NE含量均低于对照组, 对照组大鼠第一天时光镜下能够看到胃黏膜水肿、充血, 有炎性细胞浸润, 且腺体排列紊乱, 伴随时间增大而加重, 炎性细胞变多, 腺体和上皮组织坏死, 血管闭塞、黏膜掉落, 在第三天时最严重, 第五天时大鼠体内水肿减轻, 炎性细胞变少; 治疗

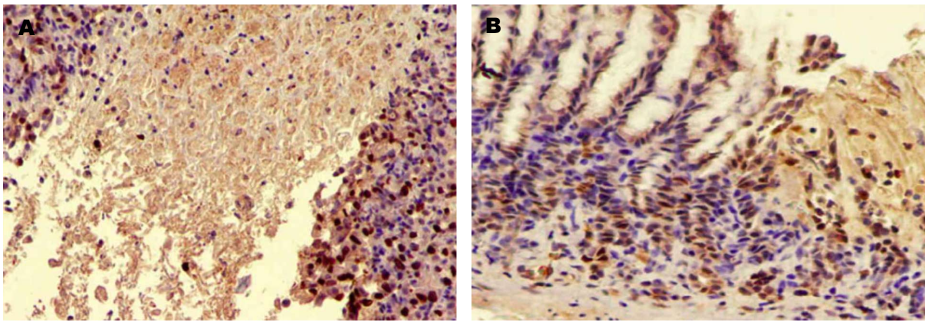

图 3 各组大鼠3 d时胃黏膜增殖细胞核抗原表达(免疫组化染色). A: 对照组大鼠3 d时胃黏膜增殖细胞核抗原表达(×200); B: 治疗组大鼠3 d时胃黏膜增殖细胞核抗原表达(×200).

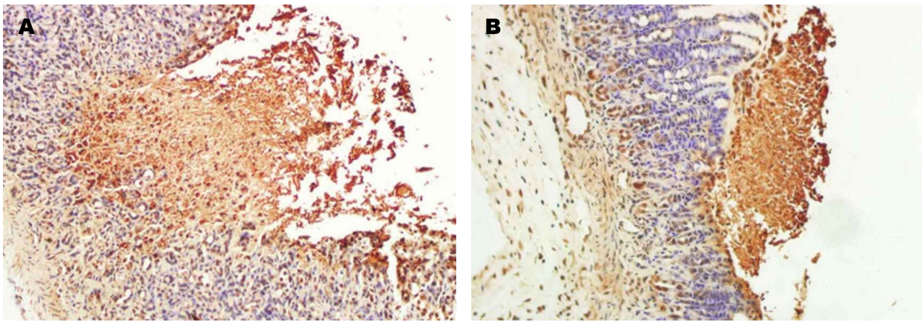

图 4 各组大鼠3 d时胃黏膜凋亡细胞表达(TUNEL染色). A: 对照组大鼠3 d时胃黏膜凋亡细胞表达(×200); B: 治疗组大鼠3 d时胃黏膜凋亡细胞表达(×200).

组的大鼠1、3、5 d时其胃黏膜受损状况均优于对照组, 给药1、3、5 d后治疗组的大鼠PCNA阳性细胞数均高于对照组, TUNEL凋亡细胞数均低于对照组, 差异有统计学意义, 说明脑出血大鼠的急性应激性胃黏膜病变在第三天时最严重, 随着时间推移而逐渐好转, 这可能是由于大鼠脑出血以后血清内NE、E含量较高造成胃黏膜连续缺血, 到第五天时伴随血清NE、E含量降低其缺血状况得到好转, 病变变轻. 脑出血时机体分泌CAs变多造成胃黏膜缺血进而致使胃黏膜攻击因子和防御因子失去平衡, 胃黏膜细胞凋亡变多而增殖变少, 最终造成出现胃黏膜病变[17-20]. 交感神经末梢AT_1R兴奋会加速NE释放, 进而加速交感神经节神经传递能力, 机体肾上腺髓质AT_1R兴奋会加速分泌CAs. 多种应激反应如炎症反应、固定、孤独和冷水-束缚等都会造成AT_1R表达升高, 特别是穹隆下器官与下丘脑室旁核. 相关研究显示, 口服或者皮下注射ARB可以使外周与中枢内AT_1R表达量降低, 使外周交感、中枢及HPA轴系统对于应激反应下降, 从而降低机体内ACTH与CRF释放, 最终阻止合成与释放CAs, 保持机体内环境稳固, 对组织器官其保护作用[21-23].

总之, ARB可降低脑出血大鼠血清内NE、E含量, 降低胃黏膜凋亡细胞, 增大增殖细胞, 从而对大鼠急性应激性胃黏膜病变起到治疗作用.

文章亮点

实验背景

临床脑出血患者一般会并发急性应激性胃黏膜病变, 目前多采用H_2受体阻断剂(histamine 2 receptor antagonists, H_2RA)及质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPI)等进行治疗, 但患者临床疗效不太理想且并发症较多.

实验动机

相关动物实验显示在冷水-束缚诱使大鼠胃溃疡模型内血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ AT1 receptor blockers, ARB)可使大鼠胃黏膜血流量增大, 胃黏膜微循环得到改善, 进而对胃黏膜起到保护作用.

实验目标

分析ARB对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)含量及胃黏膜细胞影响.

实验方法

随机数字表法将本院实验动物中心提供的健康雄性SD大鼠36只分成治疗组(18只)与对照组(18只), 制备脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠模型, 免疫组化发检测大鼠胃黏膜内增殖细胞核抗原(proliferative cell nuclei antigen, PCNA)表达状况, 检测大鼠血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)含量.

实验结果

给药1、3、5 d后治疗组大鼠血清E、NE含量均低于对照组, 给药1、3、5 d后治疗组大鼠PCNA阳性细胞数均高于对照组, TUNEL凋亡细胞数均低于对照组, 差异有统计学意义.

实验结论

ARB可显著降低脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜凋亡细胞及血清E、NE含量, 有模型大鼠起到治疗作用.

展望前景

由于人力及时间等限制, 本文研究显示ARB对脑出血大鼠胃黏膜保护机制可能和ARB与中枢及外周AT1R结合有联系, 在今后还需进一步学习相关理论知识, 并进行实验研究对其具体机制进行更深入探究.

4 参考文献

1 刘艳艳. 血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗药的认知保护作用研究进展. 中国药房 2017; 28: 986-989 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.35]

2 邱月. 替米沙坦对脑出血急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜细胞增殖和凋亡的影响. 中华老年心脑血管病杂志 2015; 17: 83-86 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.01.021]

3 Wanderer S, Mrosek J, Gessler F, Seifert V, Konczalla J. Vasomodulatory effects of the angiotensin II type 1 receptor antagonist losartan on experimentally induced cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2018; 160: 277-284 [PMID: 29214400 DOI: 10.1007/s00701-017-3419-2]

4 张德绸. 大鼠脑出血后蛋白酶激活受体-1与细胞凋亡关系的实验研究. 重庆医学 2014; 1: 684-686 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.017]

5 Li J, Luo J, Gu D, Jie F, Pei N, Li A, Chen X, Zhang Y, Du H, Chen B, Gu W, Sumners C, Li H. Adenovirus-Mediated Angiotensin II Type 2 Receptor Overexpression Inhibits Tumor Growth of Prostate Cancer In Vivo. *J Cancer* 2016; 7: 184-191 [PMID: 26819642 DOI: 10.7150/jca.12841]

6 李中秋, 陆兵勋, 吕田明. 胶原酶Ⅳ肝素生理盐水立体定向注入尾状核建立脑出血大鼠模型. 临床军医杂志 2009; 37: 546-547

7 Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke* 1986; 17: 472-476 [PMID: 3715945]

8 Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. *Gastroenterology* 1979; 76: 88-93 [PMID: 361495]

9 Huang MM, Guo AB, Sun JF, Chen XL, Yin ZY. Angiotensin II promotes the progression of human gastric cancer. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1056-1060 [PMID: 24424956 DOI: 10.3892/mmr.2014.1891]

10 严永兴. 大鼠脑出血后脑红蛋白在脑组织中的表达及其对细胞凋亡的影响. 心脑血管病防治 2014; 14: 375-377 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2014.05.07]

11 Wincewicz D, Braszko JJ. Angiotensin II AT1 receptor blockade by telmisartan reduces impairment of spatial maze performance induced by both acute and chronic stress. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16: 495-505 [PMID: 24622157 DOI: 10.1177/1470320314526269]

12 刘学文. 针刺干预实验性脑出血大鼠细胞凋亡的时效研究. 中国中医急症 2014; 23: 286-289 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2014.02.044]

13 Smith MT, Anand P, Rice AS. Selective small molecule angiotensin II type 2 receptor antagonists for neuropathic pain: preclinical and clinical studies. *Pain* 2016; 157 Suppl 1: S33-S41 [PMID: 26785154 DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000369]

14 钟湘平. 早期脑出血后细胞凋亡与p75NTR、TrkA的相关性研究. 中国微侵袭神经外科杂志 2015; 20: 231-234 [DOI: 10.11850/j.issn.1009-122X.2015.05.016]

15 徐春艳. 糖尿病肾病大鼠血管紧张素Ⅱ1型受体自身抗体与肾脏损伤和细胞凋亡的关系. 微循环学杂志 2015; 1: 4-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2015.01.002]

16 Chow BS, Koulis C, Krishnaswamy P, Steckelings UM, Unger T, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA, Allen TJ. The angiotensin II type 2 receptor agonist Compound 21 is protective in experimental diabetes-associated atherosclerosis. *Diabetologia* 2016; 59: 1778-1790 [PMID: 27168137 DOI: 10.1007/s00125-016-3977-5]

17 吴荣. 血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂在大鼠放射性心脏损伤中保护作用的研究. 中国医科大学学报 2015; 44: 20-26 [DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2015.01.005]

18 张凡喜. Dickkopf-1在脑出血大鼠神经元凋亡中的作用及机制研究. 中国神经免疫学和神经病学杂志 2016; 23: 19-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2016.01.005]

19 于娟. 血管紧张素Ⅱ2型受体对宫颈癌Hela细胞增殖及凋亡的影响. 中国医刊 2014; 1: 38-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2014.11.013]

20 黎柏源. 基质衍生因子-1对大鼠脑出血后神经细胞凋亡的作用及其机制研究. 中国现代医学杂志 2015; 25: 21-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2015.01.005]

21 张继龙. 细胞凋亡在脑出血肠屏障功能障碍中的作用. 神经损伤与功能重建 2015; 3: 243-244 [DOI: 10.3870/sjsscj.2015.03.020]

22 杨兰. 急性脑出血患者卒中相关性肺炎发病的危险因素分析. 中国实用神经疾病杂志 2016; 19: 97-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.14.063]

23 鲍昕. 大鼠脑出血后血肿周围组织中p75NTR、TrkA的表达及其与细胞凋亡的关系. 陕西医学杂志 2014; 4: 1112-1115 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2014.09.003]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2018年9月18日; 26(26): 1551-1555
DOI: 10.11569/wcjd.v26.i26.1551
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响

张亚娟, 孟凡涛, 姜飒, 郑瑞精

张亚娟, 郑瑞精, 天津医科大学中新生态城医院消化内镜科 天津市 300467

孟凡涛, 姜飒, 秦皇岛军工医院消化科 河北省秦皇岛市 066000

张亚娟, 主治医师, 研究方向消化内镜的诊断及治疗.

作者贡献分布: 张亚娟、孟凡涛、姜飒及郑瑞精对此文所作贡献均等; 此课题由张亚娟、孟凡涛及姜飒设计; 研究过程由张亚娟、孟凡涛及郑瑞精操作完成; 研究所使用的新试剂和器材由姜飒提供; 数据分析由张亚娟、孟凡涛及姜飒共同完成; 本论文写作由张亚娟完成.

通讯作者: 张亚娟, 主治医师, 300467, 天津市滨海新区中新生态城和畅路3333号, 天津医科大学中新生态城医院消化内镜科.
470160869@qq.com
电话: 022-60126191

收稿日期: 2018-06-10
修回日期: 2018-07-26
接受日期: 2018-08-14
在线出版日期: 2018-09-18

Effect of ultra-early and early gastroscopy on hemostasis in patients with upper gastrointestinal bleeding

Ya-Juan Zhang, Fan-Tao Meng, Yan Jiang, Rui-Jing Zheng

Ya-Juan Zhang, Rui-Jing Zheng, Department of Digestive Endoscopy, the Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300467, China

Fan-Tao Meng, Yan Jiang, Department of Gastroenterology, Qinhuangdao Military Hospital, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China

Correspondence to: Ya-Juan Zhang, Attending Physician, Department of Digestive Endoscopy, the Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, 3333 Hechang Road, Zhongchang Ecological City, Binhai New Area, Tianjin 300467, China. 470160869@qq.com

Received: 2018-06-10
Revised: 2018-07-26
Accepted: 2018-08-14
Published online: 2018-09-18

Abstract

AIM

To compare the effect of ultra-early and early gastroscopy on hemostasis in patients with upper gastrointestinal bleeding.

METHODS

A total of 110 cases of upper gastrointestinal bleeding were selected and divided into an ultra-early group (onset of admission and gastroscopy within 8 h, 48 cases) and an early group (onset of admission and gastroscopy within 8-24 h, 62 cases) according to the time of gastroscopy. The Forrest grade, bleeding detection rate, detection rate of active bleeding, success rate of hemostasis, bleeding volume, blood transfusion rate, hospitalization time, and rate of rebleeding were compared between the two groups.

RESULTS

The Forrest classification of bleeding in the two groups had no statistical difference (P > 0.05). There were also no significant differences in the detection rates of hemorrhage and active bleeding between the two groups (P > 0.05). The successful rates of hemostasis in the two groups were 91.67% and 93.55%, respectively, with no significant difference (P > 0.05). The amount of bleeding, hospital stay, and blood transfusion in the ultra-early group were 174.58 mL ± 13.14 mL, 5.71 d ± 1.65 d, and 4.17%, respectively, which were significantly lower than those in the early group (184.65 mL ± 16.24 mL, 7.02 d ± 2.01 d, and 8.06 %; P < 0.05). There was no significant difference in rebleeding rate between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION
Ultra-early or early gastroscopy is highly effective in detection of bleeding in patients with upper gastrointestinal bleeding and achieving hemostasis, and ultra-early gastroscopy can better reduce bleeding and transfusion rates, shorten hospital stay, and is associated with better results.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Ultra-early; Early; Gastroscopy; Hemostatic effect

Zhang YJ, Meng FT, Jiang Y, Zheng RJ. Effect of ultra-early and early gastroscopy on hemostasis in patients with upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(26): 1551-1555 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1551.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1551

摘要

目的
比较超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响.

方法
选择110例上消化道出血患者, 根据患者胃镜检查时间分为超早期组(发病8 h内入院并行胃镜检查, 48例)与早期组(发病8-24 h内入院并行胃镜检查, 62例). 比较两组的病变出血Forrest分级、出血检出率、活动性出血检出率、止血成功率、出血量、输血率、住院时间、再出血率.

结果
两组病变出血的Forrest分级无统计学意义(P>0.05). 两组出血检出率、活动性出血检出率的差异均无统计学意义(P>0.05), 止血成功率分别为91.67%和93.55%, 差异无统计学意义(P>0.05). 超早期组出血量、住院时间及输血率分别为174.58 mL±13.14 mL、5.71 d±1.65 d、4.17%, 显著低于早期组的184.65 mL±16.24 mL、7.02 d±2.01 d、8.06% (P<0.05). 两组再出血率的差异无统计学意义(P>0.05).

结论
超早期、早期胃镜检查均可高效检出上消化道出血患者的出血灶并止血, 而超早期胃镜检查可减少患者出血量与输血率, 住院时间更短, 效果更佳.

关键词: **上消化道出血; 超早期; 早期; 胃镜检查; 止血效果**

核心提要: 比较超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响. 选取天津新生态城医院消化科110例上消化道出血患者, 根据患者胃镜检查时间分为超早期组48例与早期组62例, 比较两组的出血情况. 比较发现两组检查数据, 差异无统计学意义(P>0.05). 因此, 超早期、早期胃镜检查均可高效检出上消化道出血患者的出血灶并止血, 而超早期胃镜检查可减少患者出血量与输血率, 住院时间更短, 效果更佳.

张亚娟, 孟凡涛, 姜飒, 郑瑞精. 超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1551–1555 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1551.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1551

0 引言

上消化道出血为临床急危重症, 指屈氏韧带以上的消化道出血, 起病急、病情凶险、进展快. 据报道[1], 上消化道出血发病率约为0.08%, 病因包括消化性溃疡 、血管畸形、肿瘤等, 病死率6%-10%. 该病的临床治疗需尽早明确出血原因并针对性效治疗, 其中胃镜检查为明确病因的首选检查方法, 可大幅降低上消化道出血的再出血风险和病死率. 现有研究表明[2], 胃镜检查时间对出血灶的检出率及后续治疗有较大影响, 早期胃镜检查的止血效果更佳. 目前, 临床多在出血24-48 h内首次行胃镜检查, 也有学者提出[3], 将胃镜检查时间提前至出血后8 h内可进一步强化止血效果. 本文以110例上消化道出血患者为例, 比较超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 纳入标准: (1)因呕血、黑便症状就诊患者; (2)住院期间经胃镜获得明确诊断; (3)发病到入院并行胃镜检查时间不超过24 h; (4)研究经医院伦理委员会同意, 患者均签署知情同意书.

1.1.2 排除标准: (1)肝脏超声证实合并排除肝硬化者; (2)下消化道出血者; (3)丧失自主活动能力者; (4)胃癌、门静脉高压性、食管胃底静脉区出血者.

1.1.3 分组资料: 天津新生态城医院消化内科2013-08/2017-10收治的110例上消化道出血患者, 根据患者胃镜检查时间分为超早期组(发病8 h内入院并行胃镜检查, 48例)与早期组(发病8-24 h内入院并行胃镜检查, 62例). 超早期组男30例、女18例; 年龄24-52岁, 平均年龄38.69

表 1 两组病变出血征象分级的比较 n (%)

分组	n	Ⅰa级	Ⅰb级	Ⅱa	Ⅱb
超早期组	48	18 (37.50)	14 (29.17)	9 (18.75)	7 (14.58)
早期组	62	22 (35.48)	20 (32.26)	10 (16.13)	10 (16.13)
Z	–	0.263			
P	–	0.967			

表 2 两组出血检出情况及止血成功率的比较 n (%)

分组	n	出血检出率	活动性出血检出率	止血成功率
超早期组	48	43 (89.58)	26 (54.17)	44 (91.67)
早期组	62	58 (93.55)	38 (62.90)	58 (93.55)
χ^2	–	0.161[1]	0.564	0.000[1]
P	–	0.688	0.453	0.995

[1]连续校正卡方值.

岁±7.65岁; 血红蛋白水平63-118 g/L, 平均血红蛋白水平92.15 g/L±23.01 g/L. 早期组男42例、女20例; 年龄27-50岁, 平均年龄40.01岁±8.07岁; 血红蛋白水平61-116 g/L, 平均血红蛋白水平94.11 g/L±19.57 g/L. 两组基线资料的差异无统计学意义(P>0.05), 具有均衡性.

1.2 方法 所有患者均于入院后立即行常规血压、心率、心电图、血常规、等检查, 禁食、补液, 血流动力学改变者补充血容量. 急诊超声排除肝硬化情况后, 对胃内积血采取胃肠减压引流, 冰盐水冲洗后予胃镜检查(Olympus GIF 260电子胃镜). 术中反复冲洗残存胃内积血及内容物至视野清洗, 发现出血时立即镜下止血, 止血方法结合患者实际情况进行选择, 包括8%去甲肾上腺素(1:10000肾上腺素, 用Olympus NM-1K 型注射针注射)喷洒、凝血酶溶液、止血钳(Olympus MD850型钛夹)、热活检钳、高频氩气电凝等, 术中避免破坏已形成的血凝块.

1.3 观察指标

1.3.1 病变出血征象分级: 根据Forrest分级: 喷射样出血, 为Ⅰa级; 活动性渗血, 为Ⅰb级; 血管暴露, 为Ⅱa级; 可见血凝块附着, 为Ⅱb级; 基底黑色, 为Ⅱc级; 基底洁净, 为Ⅲ级.

1.3.2 出血检出情况及止血成功率: 比较两组胃镜下的出血与活动性出血检出率、止血成功率. 止血成功的判定标准: 胃镜下出血停止, 生命体征逐渐恢复正常, 呕血消失, 3-5 d内患者粪便颜色由黑转黄, 分辨隐血试验阴性, 胃管引流液正常, 胃镜证实无出血.

1.3.3 止血效果: 比较两组出血量、输血率、住院时间、胃镜止血后再出血率. 再出血判定标准: 内镜下止血成功后患者再次出现呕血或黑便症状且经补充足够血容量后仍血压心率仍未恢复正常, 内镜复查见原出血病灶或其边缘有出血点.

统计学处理 采用统计学软件SPSS19.0对研究数据进行处理, 计量资料采用mean±SD表示, 比较行t检验; 计数资料用构成比n(%)表示, 采取χ^2检验, 当理论频数<5时采取连续矫正卡方检验, 等级资料采取秩和检验, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 病变出血征象分级 两组病变出血的Forrest分级均在Ⅰa-Ⅱb级, 分级结果无统计学意义(P>0.05)(表1).

2.2 出血检出情况及止血成功率 两组出血检出率、活动性出血检出率的差异均无统计学意义(P>0.05). 两组止血成功率分别为91.67%和93.55%, 差异无统计学意义(P>0.05)(表2).

2.3 止血效果 超早期组出血量、住院时间及输血率均显著低于早期组(P<0.05). 两组再出血率的差异无统计学意义(P>0.05)(表3).

3 讨论

上消化道出血为消化科急症, 严重者往往来势凶猛 , 短时间内即可导致休克, 快速找到病因并有效止血是改善患者预后的关键[4]. 目前该病的止血措施包括内镜下止血、药物喷洒、机械止血等, 其中内镜下止血在临床上应用最为广泛[5].

相关证据显示[6,7], 急诊胃镜的检查时间对患者止

表 3 两组止血效果的比较 (mean ± SD)

分组	n	出血量(mL)	住院时间 (d)	输血率 n (%)	再出血率 n (%)
超早期组	48	174.58 ± 13.14	5.71 ± 1.65	2 (4.17)	5 (10.42)
早期组	62	184.65 ± 16.24	7.02 ± 2.01	10 (16.13)	5 (8.06)
t/χ^2	–	3.499	3.660	3.983	0.047[1]
P	–	0.001	0.000	0.046	0.828

[1]连续校正卡方值.

血效果有一定影响, 目前已公认应在出血后24 h内行胃镜检查, 且时间越早止血成功率越高. 为进一步分析最佳检查时间, 本研究对患者检查时间进行了细分, 将发病8 h内入院并行胃镜检查的患者纳入超早期组, 发病8-24 h内入院并行胃镜检查的患者纳入早期组, 对比结果显示, 两组病变出血的Forrest分级无统计学意义, 出血与活动性出血的检出率均无明显差异. 内镜治疗技术发展迅速, 胃镜检查可于直视下快速明确出血部位及原因, 是上消化道出血的有效检查手段[8,9]. 急性出血时易引起应激状态, 使胃黏膜的更新速度受到影响, 24 h或更短时间内无法让出血病灶复原[10,11], 故超早期与早期胃镜检查均可获得较高的出血与活动性出血检出率.

本研究中两组操作过程中均未发生与胃镜操作相关的并发症, 无患者死亡. 两组各有4例患者为动脉出血, 内镜下止血失败转外科手术治疗, 止血成功率分别为91.67%和93.55%, 无明显差异. 笔者将首次止血失败的原因总结为以下几点: (1)出血量大者内镜下视野不清, 难以判断出血部位, 盲目喷洒或注射药物难以有效止血, 且还可能加重正常组织损伤[12]; (2)钛夹无法准确放入直径>3 mm的动脉, 也无法将其与正常组织一并夹持; (3)慢性溃疡基底部瘢痕形成的患者, 若面积较大, 则不宜用钛夹夹闭, 原因在于钛夹夹持后易与肉芽组织一起自然脱落[13].

在止血效果方面, 超早期组出血量、住院时间及输血率均显著低于对照组, 提示超早期胃镜检查可有效避免后续出血, 在出血进一步恶化前已实现了胃镜下止血, 减少了出血量与输血率. 另外, 超早期组患者住院时间的缩短还体现出较大的经济价值, 有利于减轻患者经济负担. 值得注意的是, 早期胃镜检查可能存在胃内容物误吸及视野不清的问题[14-16], 应重视胃肠减压及冲洗的作用, 胃镜操作时置管、冲洗, 尽可能避免以上问题. 笔者认为, 为进一步提高胃镜检查的止血效果, 内镜下治疗过程中应把握好以下细节: (1)选择 8%去甲肾上腺素或尽量冰盐水进行冲洗, 获得清晰视野的同时还可收缩血管, 强化止血效果[17]; (2)氩气刀探头应与出血灶保持3 mm左右的距离[18], 过近或过远对止血效果均有较大影响, 故对医师的操作水平有较高要求; (3)钛夹的放置角度应与出血点成90°, 以免滑脱, 双翼应完全张开且一并夹持正常组织[19,20], 才可有效夹闭止血.

总之, 超早期、早期胃镜检查均可高效检查上消化道出血患者的出血灶并止血, 而超早期胃镜检查可在出血恶化前有效止血, 减少了患者出血量与输血率, 住院时间更短, 值得推广.

文章亮点

实验背景

上消化道出血是消化道疾病较为严重的并发症类型, 该病的发病率高、病情发展迅速, 对人类的身体健康产生了严重的破坏.

实验动机

本文主要结合天津新生态城医院消化科110例上消化道出血患者的病情, 比较超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响. 实验表明超早期、早期胃镜检查均可高效检出上消化道出血患者的出血灶并止血, 而超早期胃镜检查可减少患者出血量与输血率, 住院时间更短, 效果更佳. 因此本文对超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响研究具有较高的价值.

实验目标

本文研究的主要目标是为了对上消化道出血患者的病情进行及时、准确的治疗, 通过本研究证明超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血的效果较为显著, 对往后相关领域的发展产生了良好的推动作用.

实验方法

患者均于入院后立即行常规血压、心率、心电图、血常规、等检查, 禁食、补液, 血流动力学改变者补充血容量. 对患者的出血情况及止血成功率进行观察, 比较两组胃镜下的出血与活动性出血检出率、止血成功率. 同时观察两组患者的止血效果, 比较两组出血量、输血

率、住院时间、胃镜止血后再出血率.

实验结果

比较发现两组检查数据, 差异无统计学意义($P>0.05$). 因此, 超早期、早期胃镜检查均可高效检出上消化道出血患者的出血灶并止血, 而超早期胃镜检查可减少患者出血量与输血率, 住院时间更短, 效果更佳.

实验结论

急诊胃镜的检查时间对患者止血效果有一定影响, 目前已公认应在出血后24 h内行胃镜检查, 且时间越早止血成功率越高. 本研究中两组操作过程中均未发生与胃镜操作相关的并发症, 无患者死亡. 超早期、早期胃镜检查均可高效检查上消化道出血患者的出血灶并止血, 而超早期胃镜检查可在出血恶化前有效止血, 减少了患者出血量与输血率, 住院时间更短, 值得推广.

展望前景

笔者认为, 对于上消化道出血患者, 选择胃镜检查有助于提升病变的整体检出率, 在查明了出血原因的基础上, 采取镜下止血治疗, 能够有效提升患者的治疗效果, 同时还能够控制死亡病例的出现. 因此, 在未来相关领域治疗中, 上消化道出血行胃镜检查值得推广.

4 参考文献

1 王海燕, 顿晓熠, 柏愚. 中国上消化道出血的临床流行病学分析. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 83-88 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.02.007]

2 贺东, 李苗苗. 内镜止血在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗中的应用价值.临床医学研究与实践 2017; 2: 48-49 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201721023]

3 黄越前, 符业阳. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者胃镜检查时间与疗效的关系. 广东医学 2015; 36: 750-751

4 蔡玲, 张玫, 赵丹丹. 2056例上消化道出血病因构成及相关因素分析. 首都医科大学学报 2015; 36: 978-981 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2015.06.026]

5 张东伟, 许树长, 王志荣. 内镜下金属钛夹与注射止血治疗急性非静脉曲张性上消化道出血疗效观察. 中华实用诊断与治疗杂志 2013; 27: 931-932 [DOI: 10.11756/j.issn.1674-3474.2013.09.051]

6 韦荣芬, 于冰, 吴长亮. 急诊胃镜在上消化道出血患者中的应用与护理. 广西医科大学学报 2014; 31: 162-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-930X.2003.03.083.]

7 贾国法, 单红, 朱良松. 几种内镜下止血措施在非静脉曲张性上消化道出血中的选择应用. 临床消化病杂志 2011; 23: 175-179 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2011.03.14]

8 苟菊花. 急性非静脉曲张上消化道出血的内镜治疗. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 825-827 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.07.026]

9 林敏. 急诊胃镜止血夹止血联合药物治疗溃疡性上消化道出血的疗效观察. 临床合理用药杂志 2016; 9: 64-65 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.24.030]

10 史宁, 李锟, 胡营滨. OTSC金属夹治疗难治性急性非静脉曲张性上消化道出血的效果评估. 中国内镜杂志 2017; 23: 98-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.04.019]

11 王学娟, 武凤中, 王彦. 内镜下治疗上消化道出血的临床效果分析. 影像研究与医学应用 2017; 1: 102-103 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3807.2017.01.065]

12 李彩丽, 孙泽群, 王斌. 超早期胃镜应用于急性非静脉曲张性上消化道出血的价值. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 1006-1008 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.10.018]

13 曹善成. 内镜止血与奥美拉唑在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗中的临床价值分析. 中国生化药物杂志 2017; 37: 172-174 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2017.09.074]

14 卜玲玲, 吴菁. 内镜下治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的临床效果. 检验医学与临床 2016; 13: 3512-3514 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.24.030]

15 彭艳妮. 内镜下不同方法治疗上消化道出血的疗效观察及护理分析. 实用临床医药杂志 2015; 19: 120-122 [DOI: 10.7619/jcmp.201506039]

16 卢东红, 唐星火, 林莉. 非甾体类抗炎药相关性上消化道出血的临床特点. 广西医科大学学报 2012; 29: 590-591 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-930X.2012.04.039]

17 赵恒芳, 宋瑛, 方雅丽. 上消化道出血病因及不同治疗方法疗效分析. 陕西医学杂志 2015; 44: 352-353 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2015.03.037]

18 Barkun AN, Adam V, Lu Y, Chen YI, Martel M. Using Hemospray Improves the Cost-effectiveness Ratio in the Management of Upper Gastrointestinal Nonvariceal Bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 36-44 [PMID: 27749635 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000709]

19 Garber A, Jang S. Novel Therapeutic Strategies in the Management of NonVariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clinical endoscopy* 2016; 49: 421-24

20 Park T, Wassef W. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 603-608 [PMID: 25229258 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000123]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2018年9月18日; 26(26): 1556-1561

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i26.1556
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

急性下消化道出血的临床特征及急诊肠镜诊断策略研究

何银云, 陆 烨, 刘 奇

何银云, 绍兴市中心医院急诊科 浙江省绍兴市 312000

陆烨, 刘奇, 绍兴市中心医院消化科 浙江省绍兴市 312000

何银云, 主治医师, 研究方向为急诊科高血压、糖尿病、心脏病及脑卒中.

作者贡献分布: 此课题由何银云、陆烨及刘奇设计; 研究过程由何银云、陆烨及刘奇操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陆烨与刘奇完成; 本论文写作由何银云完成.

通信作者: 何银云, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市柯桥区华宇路1号, 绍兴市中心急诊科. 2171699465@qq.com

收稿日期: 2018-07-12
修回日期: 2018-08-14
接受日期: 2018-08-21
在线出版日期: 2018-09-18

Clinical features of acute lower gastrointestinal bleeding and its diagnostic strategy with emergency enteroscopy

Yin-Yun He, Ye Lu, Qi Liu

Yin-Yun He, Ye Lu, Qi Liu, Department of Emergency, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Ye Lu, Qi Liu, Department of Gastroenterology, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yin-Yun He, Attending Physician, Department of Emergency, Shaoxing Central Hospital, 1 Huayu road, Keqiao District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. 2171699465@qq.com

Received: 2018-07-12
Revised: 2018-08-14
Accepted: 2018-08-21
Published online: 2018-09-18

Abstract

AIM
To investigate the clinical features of acute lower gastrointestinal bleeding and its diagnostic strategy with emergency enteroscopy.

METHODS
Two hundred and ten patients with acute lower gastrointestinal bleeding at our hospital from January 2014 to December 2017 were selected, and the clinical features of acute lower gastrointestinal bleeding were analyzed. The patients were then divided into two groups based on the bowel preparation method used: a cleansing enema group (169 cases) and an oral cathartic group (41 cases). The influence of intestinal tract cleanliness on emergency enteroscopy diagnosis was then analyzed.

RESULTS
The ratio of males to females in 210 patients was 1.50:1. The elderly, middle-aged, and young patients accounted for 45.71% (96/210), 29.05% (61/210), and 25.24% (53/210), respectively. There were 10.48% of hidden blood loss and 89.52% of overt blood loss. The hemorrhage was mostly common with melena, bright red bloody stools, and dark red bloody stools. The bleeding was mostly caused by intestinal inflammation or infection (35.71%) and polyps of the rectum and colon (20.95%). Colorectal cancer, intestinal inflammation or infection, and polyps of the rectum and colon were main causes in the elderly group. Intestinal inflammation or infection, polyps of the rectum and colon, and colorectal cancer were main causes in the middle-aged group. Intestinal inflammation or infection, polyps of the rectum and colon, and vascular disease were main causes in the young group. The excellent rate of intestinal tract cleanliness in the cleansing enema group was lower than that of the oral cathartic group ($P < 0.05$). The diagnostic accuracy of enteroscopy with excellent, good, and poor cleanliness was 91.04% (61/67), 80.85% (38/47), and 52.42% (65/124), respectively. The diagnostic accordance rate of enteroscopy with excellent or good cleanliness was

higher than that of enteroscopy with poor cleanliness (P < 0.05). There was no statistical difference in the diagnostic accordance rate between enteroscopy with excellent and good cleanliness (P > 0.05).

CONCLUSION
Acute lower gastrointestinal hemorrhage is common in males and the elderly population. Main causes are intestinal inflammation and polyps of the rectum and colon, and there is certain difference in the causes of bleeding in patients of different ages. Hemorrhage is mostly common with melena, bright red bloody stools, and dark red bloody stools. Good intestinal tract cleanliness can increase the diagnostic rate of emergency enteroscopy, and the intestinal tract cleanliness associated with oral cathartic is better than that of cleansing enema. Therefore, based on patient's hemodynamic stability, using bowel preparation with oral cathartic can improve the diagnostic accordance rate.

Key Words: Acute lower gastrointestinal bleeding; Clinical features; Emergency enteroscopy; Intestinal tract cleanliness

He YY, Lu Y, Liu Q. Clinical features of acute lower gastrointestinal bleeding and its diagnostic strategy with emergency enteroscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(26): 1556-1561 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1556.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1556

摘要

目的
探讨急性下消化道出血的临床特征及急诊肠镜诊断策略.

方法
选择2014-01/2017-12绍兴市中心医院接诊的210例急性下消化道出血患者为研究对象, 分析急性下消化道出血的临床特征; 将210例患者按肠道准备方式分为清洁灌肠组169例、口服泻药组41例, 分析不同肠道清洁度对急诊肠镜诊断的影响.

结果
210例患者中男女比例为1.50:1; 老年、中年、青年患者分别占45.71%(96/210)、29.05%(61/210)、25.24%(53/210). 隐性失血10.48%, 显性失血89.52%; 出血方式以黑便、鲜红色血便、暗红色血便最为常见, 出血病因以肠道炎症或感染发病最为常见, 占35.71%, 其次为结直肠息肉, 占20.95%. 老年组中发病以结直肠癌、肠道炎症或感染、结直肠息肉为主. 中年组以肠道炎症或感染、结直肠息肉、结直肠癌为主. 青年组以肠道炎症或感染、结直肠息肉、血管病变为主, 清洁灌肠组中肠道清洁度优良率低于口服泻药组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 清洁度优、良、差的肠镜诊断准确率为91.04%(61/67)、80.85%(38/47)、52.42%(65/124), 清洁度优、良时肠道诊断符合率均高于清洁度差, 差异具有统计学意义(P<0.05), 清洁度优时肠道诊断符合率与清洁度良比较, 差异无统计学意义(P>0.05).

结论
急性下消化道出血在男性中常见, 老年人为多发人群, 病因多为肠道炎症、结直肠息肉, 不同年龄段出血病因存在一定的差异; 出血多以黑便、鲜红色血便、暗红色血便为主; 肠道清洁度优能提高急诊肠镜的诊断率, 而口服泻药肠道清洁度优于清洁灌肠, 临床在患者血流动力学稳定的基础上, 应尽可能以口服泻药实施肠道准备, 以提高诊断符合率.

关键词: 急性下消化道出血; 临床特征; 急诊肠镜; 肠道清洁度

核心提要: 本研究发现急性下消化道出血在男性中常见, 老年人为多发人群, 病因多为肠道炎症、结直肠息肉, 出血多以黑便、鲜红色血便、暗红色血便为主. 对于疑似急性下消化道出血患者, 可通过口服泻药清洁肠道进行诊断能减少误诊率、漏诊率.

何银云, 陆烨, 刘奇. 急性下消化道出血的临床特征及急诊肠镜诊断策略研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1556–1561 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1556.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1556

0 引言

下消化道出血在消化内科中较为常见, 是指Treitz韧带、十二指肠空肠移行部以下肠道的出血, 可造成全身血流动力学、循环灌注不足、贫血的征象, 发病率占消化道出血的20%[1,2]. 急性下消化道出血病情严重时可导致患者出现不同程度的氮质血症、发热、贫血、血容量下降所致的周围循环衰竭重症, 甚至可引起失血性休克、死亡[3-5]. 因下消化道出血病因复杂, 特别是小肠出血, 诊断难度较大, 有较高的误诊率和漏诊率. 肠镜下的治疗优势和直观表现使其成为临床诊治下消化道出血的首选方式. 一般情况下, 急诊肠镜需快速行肠道准备, 包括清洁灌肠、口服泻药等, 前者相对简单便捷, 后者需4 h甚至更久行肠道准备, 在临床中难以广泛普及; 但与口服泻药相比, 清洁灌肠肠道清洁度较差, 完成全肠镜检查难度较大[6-8]. 本研选择我院接诊的210例急性下消化道出血患者为研究对象, 分析急性下消化道出血的临床

表 1 急性下消化道出血病因分布情况

疾病种类	亚类	n (%)
肠道炎症或感染	克罗恩病	5 (2.38)
	溃疡性结肠炎	43 (20.48)
	感染性肠炎	2 (0.95)
	放射性肠炎	1 (0.48)
	治疗相关性肠道溃疡	8 (3.81)
	嗜酸性粒细胞性肠炎	1 (0.48)
	其他	15 (7.14)
结直肠癌	–	36 (17.14)
结直肠息肉	–	44 (20.95)
痔疮	–	15 (7.14)
血管病变	毛细血管扩张	6 (2.86)
	缺血性肠病	3 (1.43)
	血管畸形	11 (5.24)
	肝硬化伴直肠静脉曲张	1 (0.48)
小肠肿瘤	–	6 (2.86)
肠道憩室	–	13 (6.19)

特征及急诊肠镜诊断策略. 现将研究结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-01/2017-12绍兴市中心医院接诊的210例急性下消化道出血患者为研究对象, 其中男126例, 女84例; 年龄18-88岁, 平均年龄55.31岁±2.31岁.

1.2 *方法* 入选标准: (1)纳入标准: 主诉便血, 临床表现为暗红色血便、鲜红色血便、黑便、脓血便、便后滴血; 经小肠造影、结肠镜检查等方式确诊为急性下消化道出血; 年龄≥18岁; 认知功能正常者. (2)排除标准: 下消化道出血; 入组前10 d内接受腹部外科手术者; 精神异常、依从性差者; 不耐受急诊肠镜检查者.

记录患者年龄、性别; 结合患者体征、病史、实验室检查综合判断发病原因、出血方式. 年龄分布: 年龄<45岁为青年, 45-59岁为中年, ≥60岁为老年.

肠道准备方式分为清洁灌肠组、口服泻药组, 清洁灌肠组: 采用500-3000 mL的0.9%的生理盐水对患者行多次灌肠, 至灌出液为血水样或清水样、无明显粪渣时, 实施肠镜检查. 叮嘱患者在灌入完成后尽可能保留片刻, 利于软化残留粪便, 对肠道发挥充分冲洗的作用. 口服泻药组: 在1 L水中加入1袋复方聚乙二醇电解质散(深圳万和制药有限公司, 国药准字H20030828, 137.15 g/袋, 包含无水硫酸钠11.37 g、氯化钠2.93 g、氯化钾1.48 g、聚乙二醇118 g、碳酸氢钠3.37 g), 搅拌至粉末完全溶解后服用, 分别于检查前1晚、检查当日早上、检查前3-4 h各服1 L. 叮嘱患者服药后轻揉腹部、尽可能多走动, 以加快排泄. 分析不同肠道清洁度下急诊肠镜的诊断价值. 灌肠准备质量: 肠道黏膜无血液、粪渣、血凝块覆盖者为优, 肠道黏膜表面血液或血凝块、粪便不足25%, 经内镜下冲洗抽吸对观察无明显影响者为良, 有大量成形大便或血凝块在肠腔中, 甚至无法通过肠镜者为差. 优良率 = 优率+良率.

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件, mean±SD表示计量资料, 采用t检验; n(%)表示计数资料, 采用χ^2检验, 等级资料采用秩和检验. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床特征 210例患者中隐性失血22例(10.48%), 显性失血188例(89.52%); 临床表现: 鲜红色血便53例(25.24%), 暗红色血便46例(21.90%), 黏液脓血便27例(12.86%), 仅大便潜血阳性14例(6.67%), 黑便70例(33.33%); 以肠道炎症或感染发病最为常见, 占35.71%(75/210), 其次为结直肠息肉, 占20.95%(44/210). 210例患者中男女比例为1.50:1; 老年、中年、青年患者分别占45.71%(96/210)、29.05%(61/210)、25.24%(53/210); 老年组中发病以结直肠癌、肠道炎症或感染、结直肠息肉为主; 中年组以肠道炎症或感染、结直肠息肉、结直肠癌为主; 青年组以肠道炎症或感染、结直肠息肉、血管病变为主(表1和2).

2.2 *肠道准备清洁度对急诊肠镜检查的影响* 210例患者中肠道准备方式: 清洁灌肠169例、口服泻药41例. 清洁灌肠组中肠道清洁度优良低于口服泻药组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3). 清洁度优、良、差的

表 2 不同年龄急性下消化道出血病因分布情况 n (%)

疾病种类	老年组 (n = 96)	中年组 (n = 61)	青年组 (n = 53)
肠道炎症或感染	22 (22.93)	23 (37.70)	30 (56.60)
结直肠癌	27 (28.13)	8 (13.11)	1 (1.89)
结直肠息肉	22 (22.93)	16 (26.23)	6 (11.32)
痔疮	6 (6.25)	4 (6.56)	5 (9.43)
血管病变	11 (11.46)	4 (6.56)	6 (11.32)
小肠肿瘤	2 (2.08)	3 (4.92)	1 (1.89)
肠道憩室	6 (6.25)	3 (4.92)	4 (7.55)

表 3 不同肠道准备方式清洁度比较 n (%)

分组	优	良	差	优良率
清洁灌肠组 (n = 169)	41 (24.26)	13 (7.69)	115 (68.05)	54 (31.95)
口服泻药组 (n = 41)	26 (63.41)	6 (14.63)	9 (21.95)	32 (78.05)
Z/χ^2		Z = 5.302		χ^2 = 28.993
P		0.000		0.000

肠镜诊断准确率为91.04%(61/67)、80.85%(38/47)、52.42%(65/124); 清洁度优、良时肠道诊断符合率均高于清洁度差, 差异具有统计学意义(χ^2 = 28.906、11.502, P = 0.000、0.007); 清洁度优时肠道诊断符合率与清洁度良比较, 差异无统计学意义(χ^2 = 2.512, P = 0.113).

3 讨论

急性下消化道出血在消化科较为常见, 短时间内出血量可超过800 mL, 病情危重, 可危及患者生命安全, 在老年人中其发病率可能会超过上消化道出血. 下消化道出血与上消化道出血相比其结构要冗长, 会增加诊治难度[9-12]. 本研究中, 210例患者男女比例为1.50:1, 提示男性更易发生急性下消化道出血, 这可能与男性饮酒、吸烟、社会压力和工作压力大有关. 本研究中, 急性下消化道出血的病因以肠道炎症或感染、结直肠息肉、结直肠癌较为常见, 且不同年龄段表现存在差异. 肠道炎症或感染可表现为腹胀、腹痛、便秘、便血等多种症状, 常见的肠道炎症为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 是多种因素相互作用的结果, 如免疫、环境、遗传、感染等[13-15]. IBD以慢性腹泻、黏液脓血便、肠穿孔、肠梗阻、腹部包块等为临床表现. 结直肠息肉的常见发病部位为乙状结肠、直肠、横结肠, 根据病理可分为炎性息肉、腺瘤样息肉、增生性息肉, 其中腺瘤样息肉发病率最高, 被认为是癌前状态之一[16-18]. 结直肠息肉的发生与结肠癌关系密切, 随着其体积的增大, 会增加其癌变风险. 结直肠癌的发病率会随着饮食习惯的改变、年龄增长逐渐增加, 青年结直肠癌患者的早期症状隐匿, 患者自身对疾病的不重视, 加上临床医生缺乏对青年结肠癌患者的警惕性, 易出现误诊、漏诊[19-21]. 青年结直肠癌患者的恶性程度高、分化程度低, 早期给予明确程度是降低患者病死率的关键. 故对合并黑便的青年患者, 尤其是伴有结直肠癌家族史者, 应尽早给予结肠镜检查.

本研究中, 急性下消化道出血主要表现为鲜红色血便、暗红色血便、黑便. 慢性结肠炎是诱发便血的重要因素, 部分感染在老年人中较为常见, 如大肠杆菌0157: H7性结肠炎、沙门氏菌性结肠炎等, 可造成患者出现血性腹泻. 便血与疾病密切相关, 大量便血多为结直肠癌、急性坏死性肠炎、肠道平滑肌瘤、直肠息肉自行坏死脱落等, 中等量便血多为内痔、直肠息肉、结直肠癌等, 少量便血则多见肠套叠、痔等; 便血颜色与疾病关系密切, 鲜红色血便多来自乙状结肠、直肠、肛管、结肠长短出血可与烘便混杂[22-24]. 部分患者肠道蠕动较慢, 肠道内血液停留的时间较长, 可表现为暗红色血便或黑便. 便血常伴剧烈腹痛, 多因肠套叠、结肠癌、出血性坏死性肠炎以及其他肠道肿瘤所致的穿孔和梗阻等引起. 急性下消化道出血多以显性失血有关, 与表现为鲜红色血便、暗红色血便等有关.

肠镜是评估急性下消化道出血的首选且重要手段, 能明确出血类型和部位, 及时发现再出血高风险病灶或活动性出血灶[25]. 在条件允许的前提下, 应在肠镜插入与退出时对结肠黏膜认真观察, 以明确出血部位, 并对残余粪便积极冲洗, 尽可能将肠镜送至肠末端, 将小肠出血来源的可能排除[26-28]. 急诊肠镜实施前需给予患

者充分的肠道准备. 本研究中, 清洁灌肠组中肠道清洁度优良低于口服泻药组, 提示口服泻药行肠道准备效果更优. 复方聚乙二醇电解质溶液主要成分包括氯化钾、碳酸氢钠、氯化钠、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)4000等, 其中PEG4000属长链高分子聚合物, 可经分子间氢键发挥固定肠道水分子作用, 使粪便的含量增加, 促进粪便排泄和肠蠕动, 不会被消化道吸收代谢, 不易造成水电解质紊乱, 有较高的安全性[29,30]. PEG因具有等渗液、有效性、非爆炸性、非吸收性在临床中被广泛使用, 但因引用液体量大, 可导致患者发生轻微恶心、呕吐、腹胀等不良反应, 但不会对治疗造成影响. 清洁灌肠多以生理盐水注入结肠, 借助体位的适当改变以发挥冲洗肠道的作用. 本研究中, 清洁度优、良时肠道诊断符合率均高于清洁度差, 提示急诊肠镜的诊断优势充分发挥出来与肠道清洁度密切相关. 在急诊肠镜检查前将结肠中的血块、粪便和陈旧性血液充分清除可获得清晰视野, 且于血流动力学稳定时实施检查, 避免出现肠道穿孔等不良现象, 提高诊断率. 本研究仍存在一定的不足之处, 如未与他人研究结果相比较、未分析急诊肠镜诊断不同程度急性下消化道出血的诊断价值等, 后期仍需深入研究.

总之, 急性下消化道出血在男性中常见, 老年人为多发人群, 病因多为肠道炎症、结直肠息肉, 不同年龄段出血病因存在一定的差异; 出血多以黑便、鲜红色血便、暗红色血便为主; 肠道清洁度优能提高急诊肠镜的诊断率, 而口服泻药肠道清洁度优于清洁灌肠, 临床在患者血流动力学稳定的基础上, 应尽可能以口服泻药实施肠道准备, 以提高诊断符合率.

文章亮点

实验背景

本文主要研究的是急性下消化道出血的临床特征及急诊肠镜诊疗策略, 由于急诊科急性下消化道出血误诊、漏诊较多, 总结急性下消化道出血的临床特征能够进一步提高其急诊科诊断有效率.

实验动机

本文重点调查急性下消化道出血的临床特征, 并对比不同肠道准备方式对急诊肠镜诊断效果的影响, 探讨口服泻药与清洁灌肠对急诊肠镜诊断效果的影响情况, 为急性下消化道出血急诊急救诊疗验证最佳肠道准备方式, 对急诊科在急性下消化道出血急救中有重要意义.

实验目标

本文主要观察急性下消化道出血患者出血及疾病诱因情况, 分析不同性别、不同年龄的临床特征, 为急诊科收治急性下消化道出血快速诊断提供依据. 同时通过对比口服泻药与清洁灌肠两种肠道准备方式, 为急诊肠镜诊断前肠道准备提供最佳方案, 从而提高急诊肠镜诊断有效率.

实验方法

本文主要采取的是回顾性分析研究方式, 通过抽取病例, 统计患者年龄、性别、发病原因、出血方式等病案资料, 对急诊肠镜检查前采取的不同肠道准备方式进行比较, 分析结果, 目前国内相关研究报道并不多, 具有一定的新颖性.

实验结果

本文通过调查总结, 发现急性下消化道出血在男性中常见, 老年人为多发人群, 病因多为肠道炎症、结直肠息肉, 不同年龄段出血病因存在一定的差异; 出血多以黑便、鲜红色血便、暗红色血便为主; 肠道清洁度能提高急诊肠镜的诊断率, 其中口服泻药肠道清洁度优于清洁灌肠, 为急性下消化道出血急诊诊断提供了较好的依据, 有一定的临床参考价值.

实验结论

本文研究结果表明老年男性为急性下消化道出血的高发人群, 且多以肠道炎症及结直肠息肉为主, 通过口服泻药能够进一步提高急诊肠镜诊断效果, 在今后的急诊科工作中, 对于疑似急性下消化道出血患者, 可通过年龄、性别等资料进行快速诊断识别, 进一步通过清洁肠道实施急诊肠镜诊断的方式, 减少临床误诊率、漏诊率, 对救治急性下消化道出血有积极意义.

展望前景

由于工作原因, 我们未能进行系统评价, 对急诊肠镜诊断不同程度急性下消化道出血的诊断价值也未进一步探讨, 后期可通过进一步检索对照同行相关研究报道, 在病例样本量充足的前提下丰富研究方法, 多角度进行深入研究.

4 参考文献

1 吴东. 急性下消化道出血的诊治. 中华全科医师杂志 2017; 16: 337-341 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2017.05.001]

2 吕俊生, 杨建伟, 慕星. 垂体后叶素在下消化道出血中的应用. 中国医刊 2014; 49: 65-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2014.02.028]

3 Feinman M, Haut ER. Lower gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 55-63 [PMID: 24267497 DOI: 10.1016/j.suc.2013.10.005]
4 夏国友. 急性下消化道出血的诊断及治疗(附32例报告). 实用临床医药杂志 2016; 20: 145-146 [DOI: 10.7619/jcmp.201601053]
5 Ren JZ, Zhang MF, Rong AM, Fang XJ, Zhang K, Huang GH, Chen PF, Wang ZY, Duan XH, Han XW, Liu YJ. Lower gastrointestinal bleeding: role of 64-row computed tomographic angiography in diagnosis and therapeutic planning. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4030-4037 [PMID: 25852291 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.4030]
6 张龙方, 韩全利, 邵芙玲. 经腹超声联合肠镜检查在老年人缺血性肠病诊断及治疗中的应用. 中华老年多器官疾病杂志 2014; 13: 37-40 [DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.00009]
7 李贵庆, 高雪峰, 王梅. 蠕动冲洗泵在严重急性下消化道出血急诊肠镜中的应用. 江苏医药 2017; 43: 1273-1274 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.17.020]
8 Nakatsu S, Yasuda H, Maehata T, Nomoto M, Ohinata N, Hosoya K, Ishigooka S, Ozawa S, Ikeda Y, Sato Y, Suzuki M, Kiyokawa H, Yamamoto H, Itoh F. Urgent computed tomography for determining the optimal timing of colonoscopy in patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Intern Med* 2015; 54: 553-558 [PMID: 25786443 DOI: 10.2169/internalmedicine.54.2829]
9 关晓军, 邵秀茹, 刘冀伟. 以急性下消化道出血为首发表现的白血病肠浸润肠镜特点. 白血病•淋巴瘤 2014; 23: 195-198 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2014.04.002]
10 宋国威, 李立新, 孙雪. 粪便潜血检测定量法在结直肠癌及其他下消化道出血性疾病中的应用分析. 河北医药 2016; 38: 1198-1200 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2016.08.025]
11 Aoki T, Nagata N, Niikura R, Shimbo T, Tanaka S, Sekine K, Kishida Y, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N. Recurrence and mortality among patients hospitalized for acute lower gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 488-494.e1 [PMID: 24997327 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.023]
12 李银玲, 王炳元. 下消化道出血的诊断. 中国临床医生杂志 2016; 44: 6-9 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2016.12.003]
13 马德发, 章燕红. 下消化道出血857例患者病因分析. 浙江临床医学 2015; 17: 620-621
14 Nakamura S, Matsumoto T, Sugimori H, Esaki M, Kitazono T, Hashizume M. Emergency endoscopy for acute gastrointestinal bleeding: prognostic value of endoscopic hemostasis and the AIMS65 score in Japanese patients. *Dig Endosc* 2014; 26: 369-376 [PMID: 24168099 DOI: 10.1111/den.12187]
15 Holster IL, Brullet E, Kuipers EJ, Campo R, Fernández-Atutxa A, Tjwa ET. Hemospray treatment is effective for lower gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2014; 46: 75-78 [PMID: 24218304 DOI: 10.1055/s-0033-1344988]
16 张莹, 高守阳, 李长锋. 内镜诊断820例下消化道出血病因回顾性分析. 中国实验诊断学 2016; 20: 1520-1522
17 Nagata N, Niikura R, Aoki T, Moriyasu S, Sakurai T, Shimbo T, Shinozaki M, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Uemura N. Role of urgent contrast-enhanced multidetector computed tomography for acute lower gastrointestinal bleeding in patients undergoing early colonoscopy. *J Gastroenterol* 2015; 50: 1162-1172 [PMID: 25812518 DOI: 10.1007/s00535-015-1069-9]
18 黄郭灏, 任建庄, 韩新巍. 下消化道出血的急诊动脉造影及栓塞治疗. 实用放射学杂志 2014; 30: 1585-1588 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2014.09.045]
19 查正伟, 彭琼. 47例缺血性结肠炎的临床特点及内镜表现. 实用临床医药杂志 2014; 21: 198 [DOI: 10.7619/jcmp.201421076]
20 Ayaru L, Ypsilantis PP, Nanapragasam A, Choi RC, Thillanathan A, Min-Ho L, Montana G. Prediction of Outcome in Acute Lower Gastrointestinal Bleeding Using Gradient Boosting. *PLoS One* 2015; 10: e0132485 [PMID: 26172121 DOI: 10.1371/journal.pone.0132485]
21 曹磊, 赵宁军, 陈可. 32例急性下消化道大出血的治疗. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2015; 10: 294-296 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2015.03.034]
22 王宇, 陈新光, 沙素梅. 急诊内科老年人下消化道出血病因分析及结肠镜检探讨. 中国医药导刊 2017; 19: 977-980
23 马娟, 邓卫平, 曾志刚. 938例下消化道出血的临床病因分析. 中华急诊医学杂志 2014; 23:1358-1361 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.12.013]
24 肖烨, 赵宁军. 46例急性下消化道大出血的临床处理分析. 徐州医学院学报 2014; 34: 624-625
25 李晓, 彭俊. 改良冲洗管在下消化道大出血急诊结肠镜检查中的应用. 护理研究 2014; 28: 1639-1639 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2014.13.046]
26 Niikura R, Nagata N, Shimbo T, Sakurai T, Aoki T, Moriyasu S, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Yamada A, Hirata Y, Koike K, Akiyama J, Uemura N. Adverse Events during Bowel Preparation and Colonoscopy in Patients with Acute Lower Gastrointestinal Bleeding Compared with Elective Non-Gastrointestinal Bleeding. *PLoS One* 2015; 10: e0138000 [PMID: 26368562 DOI: 10.1371/journal.pone.0138000]
27 邓卫平, 马娟, 徐丽姝. 老年患者结肠镜检查的临床特点研究. 中国全科医学 2017; 20: 1592-1596 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.13.013]
28 吕志强, 谈涛, 马立芝. 急诊床旁结肠镜对急性下消化道大出血90例诊治分析. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2018; 13: 95-96 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2018.01.031]
29 张扬, 李春花, 王益卓. 随机对照研究分阶段口服低浓度复方聚乙二醇电解质溶液的结肠肠道准备效果. 第三军医大学学报 2018; 40: 345-349 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201711052]
30 樊紫青, 方海明, 钱诚. 不同服药速度对聚乙二醇电解质溶液肠道准备的效果评价. 中国内镜杂志 2017; 23: 5-8 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.05.002]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2018年9月18日; 26(26): 1562-1566
DOI: 10.11569/wcjd.v26.i26.1562
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

食管胃底静脉曲张破裂出血内镜下治疗进展

孙鑫, 宋明全

孙鑫, 青岛大学 在读研究生 山东省青岛市 266071

宋明全, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266000

宋明全, 主任医师, 主要从事胃肠内镜研究.

作者贡献分布: 本文综述由孙鑫完成; 宋明全审校.

通讯作者: 宋明全, 主任医师, 266000, 山东省青岛市黄岛区五台山路1677号, 青岛大学附属医院消化内科. songmingquan625@sina.com
电话: 0532-82919631

收稿日期: 2018-07-20
修回日期: 2018-08-13
接受日期: 2018-08-21
在线出版日期: 2018-09-18

Endoscopic treatments for esophageal gastric varices bleeding

Xin Sun, Ming-Quan Song

Xin Sun, Qingdao university, Qingdao 266071, Shandong province, China

Ming-Quan Song, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Correspondence to: Ming-Quan Song, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 1677 Wutaishan Road, Huangdao District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. songmingquan625@sina.com

Received: 2018-07-20
Revised: 2018-08-13
Accepted: 2018-08-21
Published online: 2018-09-18

Abstract

Esophageal gastric varices bleeding (EVB) is a common complication of cirrhosis with high mortality. Endoscopic treatment has been widely used in clinical practice and is an important means to prevent and treat varices bleeding with remarkable curative effect, greatly improving the survival rate of patients. The esophagus is mainly supplied by the left gastric vein, most of which enters the varicose vein through the cardia from the anterior branch, and some of which is accompanied by the paraesophageal vein. The fundus of the stomach is supplied mostly by the left gastric vein and a small part by the short gastric system. This article reviews the current status on endoscopic treatments for EVB.

Key Words: Esophageal gastric varices bleeding; Endoscopy; Variceal ligation; Injection sclerotherapy; Tissue glue

Sun X, Song MQ. Endoscopic treatments for esophageal gastric varices bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(26): 1562-1566 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1562.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1562

摘要

食管胃底静脉曲张破裂出血(esophageal gastric varices bleeding, EVB)是肝硬化常见的并发症, 病死率高. 内镜下治疗已广泛应运于临床, 是预防和治疗EVB的重要手段, 疗效显著, 极大的提高了患者的生存率. 食管主要由胃左静脉供血, 大部分由前支经贲门进入曲张静脉, 部分伴有食管旁静脉. 胃底大部分由胃左静脉供血, 小部分则由胃短系统供血. 本文针对EVB内镜治疗现状及研究进展做一综述.

关键词: 食管胃底静脉曲张破裂出血; 内镜; 套扎治疗; 硬化治疗; 组织胶

核心提要: 本文就食管胃底静脉曲张破裂出血内镜下治疗进展作一综述. 目前有内镜下曲张静脉套扎术、内镜下硬化剂注射术、内镜下组织黏合剂注射治疗以及内镜下联合治疗. 及时有效的控制和预防出血是肝硬化和食管胃底静脉曲张患者延长生命、提高生活质量的关键.

孙鑫, 宋明全. 食管胃底静脉曲张破裂出血内镜下治疗进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1562-1566 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1562.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1562

0 引言

肝硬化是消化内科常见的一种慢性病, 世界范围内的年发病率约为100(25-400)/10万[1]. 在50%的肝硬化患者中可见食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV), 2年内的出血发生率约25%. 较小直径的曲张静脉以每年8%的速度发展为较大直径的曲张静脉. 食管胃底静脉曲张破裂出血(esophageal gastric varices bleeding, EVB)是肝硬化严重并发症, 年发生率为5%-15%, 6 wk病死率可达20%[2].胃底静脉曲张比食管静脉曲张少见, 仅见于5%-33%的门静脉高压症病人, 但是其一旦出血, 比食管静脉曲张出血更严重, 有更高的病死率, 且易反复出血. 急性GOV出血的治疗: 药物治疗、内镜治疗、三腔二囊管压迫止血、经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)、外科手术治疗. 有研究表明[3], 对中、重度食管静脉曲张患者一级预防, 用非选择性β受体阻滞剂与内镜下曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)相比, 预防效果相当. 在各级医院、各级临床医师均容易获得并快速掌握, 在怀疑食管静脉曲张破裂出血时, 药物治疗应作为首选的一线方案, 推荐非选择性β受体阻滞剂应用在轻度食管静脉曲张, Child-PughB、C级或RC阳性, 以及胃静脉曲张出血的一级预防. 单纯药物治疗患者易于接受, 但曲张静脉不能短期内闭塞消失, 治疗所需疗程长, 一旦停药再出血发生率高, 曲张静脉在门静脉压过高情况下出血时通常较为凶险, 若伴有凝血功能障碍和肝功能低下时, 极易发生失血性休克甚至死亡. Mishra等[4]比较了孤立性胃静脉曲张或已消除了食管静脉曲张的胃食管静脉曲张患者内镜下治疗与β受体阻滞剂的安全性及其效果, 患者既往有胃静脉出血史, 经过研究认为, 内镜氰基丙烯酸酯注射比β受体阻滞剂治疗防治胃静脉曲张出血和提高生存率更有效. 一项Meta分析[5]结果显示药物联合EVL治疗组在降低首次食管静脉曲张出血率上并无优势, 不良事件发生率也显著增加, 不建议药物联合EVL应用在食管静脉曲张的一级预防. 三腔二囊管压迫止血可作为药物或内镜治疗失败或无条件进行内镜或者TIPS治疗的挽救方法, 约80%-90%的出血患者得以控制, 但是有高达50%以上的再出血率, 同时患者痛苦大, 并发症多. TIPS对于存在高风险治疗失败的患者, 比如Child-PughC(<14分)或B级合并活动性出血的患者, 在药物及内镜治疗出血控制后尽早行TIPS治疗(72 h内, 最好24 h内)[6,7]. TIPS是微创手术, 达到与外科分流相同的效果. 但是也可发生分流道再狭窄或闭塞、肝功能受损、肝性脑病. 一项荟萃分析[8], 在通过比较静脉再出血率、支架或吻合口狭窄、肝性脑病的发生率TIPS均高于外科分流手术, 而且2、5年生存率显著低于外科分流手术, 根据研究不建议TIPS而是外科分流手术. TIPS微创手术费用昂贵、需要有丰富经验的医师操作、设备要求高、外科等后备支持, 所以在基层医院TIPS很难推广展开. 外科手术适应症为药物或内镜治疗不能控制的出血或出血一度停止后5 d内再次出血, Child-Pugh A/B级者行急诊手术有可能挽救生命, 但目前没有证据支持外科手术作为TIPS治疗失败的挽救. Child-Pugh C级理想的选择为肝移植, 但是由于供体紧缺及肝移植技术的准入, 肝移植技术受到了限制. 虽然手术分流和断流术能立即止血并维持门脉血流到肝脏, 有时可能会断流不彻底, 门静脉压力甚至更高, 手术创伤大, 胃的血瘀加重, 肝功能损伤加重, 因TIPS和分流手术原理相似, 所以两者均不适用于作为预防首次出血的措施, 可作为Child-Pugh A/B级患者药物或内镜治疗失败的挽救治疗随着内镜技术的发展, 内镜下治疗EVB具有止血效果好、并发症少、安全性高等优点, 已成为EVB重要而有效的手段[9-11]. 本文就EVB内镜下治疗进展作一综述.

1 内镜下套扎术

EVL主要应用于食管静脉曲张. 标准套扎法、密集套扎法及非密集螺旋形套扎法是目前EVL的主要方法. EVL的优点是能立即阻断血液, 建立一些缺血性坏死、肉芽组织, 并封闭静脉曲张以实现紧急止血, 并降低再出血的风险. 对于中、重度食管静脉曲张、出血风险较大者可应用EVL预防首次静脉曲张出血. 在急性食管静脉曲张出血、外科手术等其他方法治疗后仍再发出血等患者, 可以应用EVL. 在LDRf分型中D1.0-D2.0可应用EVL, 当D>2.0 cm, EVL治疗后近期再发大出血风险增加. 术后并发症: 食管狭窄、发热、大出血等. 张晓亮等[12]通过回顾分析56例食管静脉曲张破裂出血行EVL治疗患者的临床资料, 并没有发现患者术前术后肝功能有明显变化, 提示单独套扎不会引起急性肝损伤. 一项荟萃分析指出食管静脉曲张破裂出血的首选治疗方法是食管静脉曲张套扎术[13]. 金燕等[14]在对肝硬化食管静脉曲张

并接受EVL治疗的506例患者的资料分析指出, 术后早期再出血与性别、肝功能、凝血功能、腹水、治疗前呕血量及Alb水平等多种因素有关. 一项研究特利加压素和奥曲肽联合内镜下EVL早期再出血疗效, 认为特利加压素和奥曲肽联合EVL有同样的安全性和有效性[15]. 目前对胃底静脉曲张结扎的治疗报道甚少. 认为胃底静脉曲张位于胃黏液池中, 黏液池内酸性胃液易发生套扎环过早脱落而出血[16]. 有文献资料显示急性胃底静脉曲张出血可以采用胃底静脉套扎治疗, 能安全、有效的控制急性出血.

2 内镜下硬化剂注射术

内镜下硬化剂注射术(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)是一种内镜注射硬化剂, 以产生静脉曲张的化学炎症、内膜破坏面黏连、管腔血栓形成和闭塞, 以及周围黏膜凝固坏死和纤维化. 对于不适合EVL治疗的食管静脉曲张的患者, 可考虑应用EIS. 常用的硬化剂: 聚桂醇、5%鱼肝油酸钠. 黄鹤等[17]研究发现EVL联合聚桂醇硬化序贯治疗与应用5%鱼肝油酸钠治疗曲张静脉比较在复发率、并发症发生率均低, 推荐在硬化剂的选择上使用聚桂醇. 孙克义[18]对比 EIS 和药物保守治疗60例食管静脉曲张的患者分析, EIS急诊止血率为92.17%, 近期出血率为8.66%, 静脉消失率为85.24%, 远期出血率为34.42%, 根据其研究表明, EIS在止血成功率、静脉消失率较药物保守治疗上高, 近期及远期出血率较药物保守治疗低. 钱贤峰[19]在对应用硬化剂治疗食管胃静脉曲张破裂出血的167例患者临床疗效分析中表明, 硬化治疗的主要并发症是溃疡、疼痛、出血和发热. 目前, 硬化治疗是否会引起组织栓塞或静脉异位栓塞尚需进一步观察和研究. EIS方法多采用静脉旁 + 静脉内联合注射技术, 改良方法采用静脉内序贯注射法, 研究表明两组止血率相比无统计学差异, 而改良组并发症发生率17.2%明显低于传统方法的43.4%[20].

3 内镜下组织黏合剂注射治疗

内镜下注射组织胶黏合剂治疗是通过内镜向胃曲张静脉注射组织胶, 其与血液接触后快速聚合固化, 使曲张静脉闭塞, 使曲张静脉消失, 并达到止血目的[21]. 目前治疗方法多为碘化油(或高渗糖)+组织黏合剂+碘化油(或高渗糖)即“三明治夹心法”. 认为它是治疗胃底静脉曲张破裂出血的首选方法. 胃底静脉曲张目前多采用Sarin’s分型方法[22]. 对于孤立胃静脉曲张(Lg型), 一、二级预防方法同食管静脉曲张. 对于Leg型胃静脉曲张, 认为内镜治疗方法同食管静脉曲张, 可以应用EIS、组织胶注射、联合序贯治疗. 与EIS相比, 能迅速阻断血管破裂, 实现快速止血. 组织胶在治疗2 wk 3 mo开始排入胃, 排胶可引起少量出血, 有的可自限停止或给予质子泵抑制剂及降低门脉压治疗后停止[23]. 常见的并发症是异位栓塞, 分析原因可能与选择黏合剂的量和注射速度有关, 因此注射黏合剂时应快速匀速注射, 后立即拔针. 组织胶栓塞治疗不考虑用于胃肾分流、脾肾分流的患者[24]. 在Ribeiro等[25]研究发现组织胶注射治疗对肝硬化 Child Pugh C级的EVB的患者有较好控制疗效. 通过对154例“三明治夹心法”治疗的胃底静脉曲张破裂出血患者的回顾分析, 刘艳萍等[26]发现组织胶注射治疗胃底静脉曲张即时止血率89.2%, 曲张静脉消失显著有效率达85.7%, 随访后, 近期再出血率及远期再出血率共占11.7%, 控制急性活动性出血及预防再出血选择内镜下组织胶注射治疗是有效、快捷、安全的方法. 组织胶不引起局部炎症和纤维化, 不能阻止产生新的曲张静脉, 若排胶时曲张静脉未完全闭塞, 大块固化组织黏合剂排出时可再发出血, 后果非常严重, 有研究者通过改良“三明治夹心法”治疗胃底静脉曲张, 取得良好效果. 小样本随机对照试验表明, 组织黏合剂是治疗急性胃静脉曲张出血的首选药物[27].

4 内镜下联合治疗

4.1 *EVL及EIS治疗* 王广华等[28]等研究发现. EVL+EIS和单纯EVL治疗食管静脉曲张破裂出血相比, 首次治疗后的患者静脉曲张消除率高, 而达到静脉曲张消除所需时间、治疗次数、早发再出血率、迟发再出血率、静脉曲张复发率、并发症均低. EVL+EIS是食管静脉曲张破裂出血急诊止血和预防再出血的有效方法. 倪猛等[29]一项Meta研究分析, 内镜下套扎联合硬化剂注射治疗乙型肝炎肝硬化并发EVB患者临床疗效显著, 并且对EVB1型患者疗效最好. 但有荟萃分析指出, EVL联合EIS治疗食管静脉曲张破裂出血的再出血率及死亡率与单纯套扎治疗相比并无优势, 并且可增加食管狭窄等并发症的发生. 故EVL+EIS治疗仍待进一步研究. 选择内镜下硬化剂或套扎或二者联合治疗, 需要根据医院条件和医生经验, 仍需要更多高质量循证医学证据.

4.2 *EVL+组织黏合剂治疗* 朱庆曦等[30]研究内镜下组织胶注射联合套扎术并发症和死亡率均较低, 总有效率较高, 是EVB的首选止血方式. EVL+组织黏合剂治疗较EVL比较[31], 止血成功率高, 2 wk再出血率、3 mo再出血率和并发症发生率均较低.

4.3 *EIS +组织黏合剂治疗* EIS是否会引起组织栓塞或异位静脉血栓形成需要进一步观察和研究, 且其并发症多. 组织黏合剂注射治疗不能阻止新曲张静脉的产生, 若排胶时曲张静脉未完全闭塞, 会造成大出血的严重后

果, 甚至危及生命. EIS联合组织黏合剂治疗可取其两者优点. 宋文玲等[32]为降低由碘化油异位栓塞风险, 去掉了碘化油的成份, 将聚桂醇+组织黏合剂+盐水注入血管, 缩短了内镜下治疗时间, 减少了注射点出血. 刘鹏[33]通过对53例肝硬化胃底静脉曲张出血患者随访, 证实硬化剂联合组织黏合剂优于传统的“三明治夹心法”. 研究发现[34]凝血酶纤维蛋白原聚硅醇序贯硬化栓塞法治疗比组织胶序贯或单纯组织胶治疗曲张静脉出血更方便、更安全、更有效.

5 讨论

内镜治疗禁忌症: (1)有上消化道内镜检查禁忌; (2)未纠正的失血性休克; (3)未控制的肝性脑病、患者不配合; (4)患者未签署知情同意书; (5)伴有严重肝、肾功能障碍、大量腹水患者. 肝硬化急性食管静脉曲张出血抢救时, 应根据医师经验及医院的医疗技术条件确定内镜治疗的时机及方法. 门脉高压症常见的毁灭性并发症是静脉曲张破裂出血, 是肝硬化患者死亡的主要原因. 病毒性、酒精性、胆汁淤积性、自身免疫性、遗传代谢性、药物性肝病及寄生虫病等是引起肝硬化的病因, 应重视原发病的治疗. 胃食管静脉曲张的治疗在过去十年中迅猛发展[35]. 目前主要有效救治手段: 药物治疗、内镜治疗、三腔二囊管压迫止血、经颈静脉肝内门体分流术、外科手术治疗. 上述治疗方法各有优缺点, 治疗方法的选择根据治疗时机、出血部位、食管胃底静脉单纯或合并曲张、病情的严重程度等选择[36]. 及时有效的预防和控制出血是肝硬化和食管胃底静脉曲张患者延长生命、提高生活质量的关键. 静脉曲张的治疗仅是肝硬化的对症治疗. 临床上仍需积极进行病因治疗和术后用药.

6 参考文献

1 Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-832 [PMID: 20200386 DOI: 10.1056/NEJMra0901512]

2 Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology,Chinese Medical Association; Chinese Society of Endoscopy, Chinese Medical Associatio. Guidelines for the diagnosis and treatment of esophageal and gastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension. *J Clin Hepatol* 2016; 32: 203-219 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.002]

3 Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD004544 [PMID: 22895942 DOI: 10.1002/14651858.CD004544.pub2]

4 Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut* 2010; 59: 729-735 [PMID: 20551457 DOI: 10.1136/gut.2009.192039]

5 Bai M, Qi X, Yang M, Han G, Fan D. Combined therapies versus monotherapies for the first variceal bleeding in patients with high-risk varices: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 3: 442-452 [PMID: 24118091 DOI: 10.1111/jgh.12396]

6 de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]

7 García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J; Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-2379 [PMID: 20573925 DOI: 10.1056/NEJMoa0910102]

8 Huang L, Yu QS, Zhang Q, Liu JD, Wang Z. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus surgical shunting in the management of portal hypertension. *Chin Med J* (Engl) 2015; 128: 826-834 [PMID: 25758281 DOI: 10.4103/0366-6999.152676]

9 晋琼玉, 徐泽艳, 徐静, 肖凌, 代永娟, 吴攀. 内镜下套扎联合硬化术及药物治疗食管胃底静脉曲张出血的临床疗效观察. 西部医学 2013; 25: 1365-1367; 1370 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2013.09.028]

10 周年兰, 张明娟, 王甦, 龙爱华, 向晓星. 内镜下套扎、硬化剂及组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的近期疗效观察. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 628-630 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2014.07.013]

11 Chen J, Zeng XQ, Ma LL, Li B, Tseng YJ, Lian JJ, Gao H, Wang J, Luo TC, Chen SY. Randomized controlled trial comparing endoscopic ligation with or without sclerotherapy for secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 95-100 [PMID: 26517621 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000499]

12 张晓亮, 高志星, 焦建新. 食管静脉曲张套扎56例临床疗效分析. 潍坊医学院学报 2014; 36: 276-278 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3101.2014.04.013]

13 Dai C, Liu WX, Jiang M, Sun MJ. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2534-2541 [PMID: 25741164 DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2534]

14 金燕, 王雪, 张玲娟, 邱婷, 商博鑫, 廉小延, 阎春英, 段天娇, 张蓉, 刘贵生. 肝硬化患者食管静脉曲张套扎术后早期再出血的危险因素分析. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 2147-2151 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.11.019]

15 Cho SB, Park KJ, Lee JS, Lee WS, Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. Comparison of terlipressin and octreotide with variceal ligation for controlling acute esophageal variceal bleeding--a randomized prospective study. *Korean J Hepatol* 2006; 12: 385-393 [PMID: 16998290]

16 付晓霞, 王爱民, 李元平. 内镜下套扎治疗食管/胃底静脉曲张的临床观察. 临床消化病杂志 2015; 27: 249-250 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2015.04.18]

17 黄鹤, 伦伟健, 梁晓燕, 刘浏, 贾柳萍. 不同硬化剂在肝硬化食管静脉曲张破裂出血序贯治疗中的效果分析. 四川医学 2015; 36: 1400-1403 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2015.10.012]

18 孙克义. 内镜下硬化剂治疗食管静脉曲张出血. 中国实用医刊 2015; 11: 59-60 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2015.11.029]

19 钱贤峰. 内镜下硬化剂治疗在食管胃静脉曲张破裂出血治疗中的临床疗效. 中国继续医学教育 2015; 7: 119-121 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2015.29.083]

20 韩一梅, 陈巧玲, 朱云清, 郭雪艳. 硬化剂注射方法改良后对食管静脉曲张出血疗效及并发症的影响. 陕西医学杂志 2014; 43: 297-298 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2014.03.017]

21 马超, 孔德润. 中药止血汤联合内镜下组织胶注射治疗肝硬化并发胃底静脉出血28例临床分析. 安徽医药 2016; 20: 1953-1956 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.038]

22 Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 [PMID: 1446890]

23 蔡金伟, 周应生. 组织胶内镜注射联合套扎法治疗重度食管胃底静脉曲张. 中国组织工程研究 2015; 19: 1894-1898 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2015.12.017]

24 别彩群, 俞力, 冀明, 张澍田. 内镜套扎及组织胶栓塞治疗食管胃底静脉曲张出血的疗效观察. 中华消化内镜杂志 2013; 12: 665-667 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.12.002]

25 Ribeiro JP, Matuguma SE, Cheng S, Herman P, Sakai P, D'Albuquerque LA, Maluf-Filho F. Results of treatment of esophageal variceal hemorrhage with endoscopic injection of n-butyl-2-cyanoacrylate in patients with Child-Pugh class C cirrhosis. *Endosc Int Open* 2015; 3: E584-589 [PMID: 26716117 DOI: 10.1055/s-0034-1392600]

26 刘艳萍, 李国庆, 谢娟, 陈宏辉, 王正根, 朱理辉, 封英娟. 内镜下组织胶注射治疗肝硬化胃底静脉曲张出血的临床观察. 中南医学科学杂志 2015; 43: 53-55; 77 [DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2015.01.013]

27 Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 919-928.e1; quiz e51-52 [PMID: 23899955 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.015]

28 王广华, 谭万岱, 杜长夫. 内镜下套扎联合硬化剂治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效及安全性. 山东医药 2013; 53: 60-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2013.05.022]

29 倪猛, 张海洋. 内镜下套扎联合硬化剂注射治疗乙型肝炎肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血患者疗效及其再出血危险因素分析. 实用肝脏病杂志 2018; 21: 241-244 [DOI: 10.3969/j.issn.1672- 5069.2018.02.021]

30 朱庆曦, 田霞, 刘蒙, 韩峥, 谭洁, 王成. 内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2045-2050 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i13.2045]

31 张瑜. 内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的疗效观察.中外女性健康研究 2017; 24: 88; 90

32 宋文玲, 王艳凤, 孙绍杰, 任秀英, 马宝红. 食道胃底静脉曲张注射聚桂醇组织黏合剂方法的改进. 黑龙江医药科学 2016; 39: 128-129 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2016.02.057]

33 刘鹏. 硬化剂联合组织黏合剂治疗肝硬化胃底静脉曲张出血患者的临床研究. 中国民康医学 2017; 29: 29-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2017.03.014]

34 冯凯祥, 鲜于剑波, 杨培, 竹建强, 张献文, 彭庆慧, 游晓娟. 凝血酶纤维蛋白聚硅醇序贯法治疗胃底静脉曲张出血临床观察. 实用医院临床杂志 2016; 13: 76-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2016.01.027]

35 孙自勤. 食管胃静脉曲张破裂出血的内镜治疗. 中华胃肠内镜电子杂志 2016; 18: 27-29 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2016.04.006]

36 Kapoor A, Dharel N, Sanyal AJ. Endoscopic Diagnosis and Therapy in Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 491-507 [PMID: 26142034 DOI: 10.1016/j.giec.2015.03.004]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2018年9月18日; 26(26): 1567-1568
DOI: 10.11569/wcjd.v26.i26.1567
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

学术活动报告 ACADEMIC ACTIVITIES

甘肃省第八届胆道肿瘤学术研讨会报告

高 鹏, 杨晓军

高鹏, 杨晓军, 甘肃省人民医院普外科 甘肃省兰州市 730000

杨晓军, 主任医师、副教授、外科学博士、硕士研究生导师(甘肃中医药大学/宁夏医科大学), 主要从事肝胆胰肿瘤的基础与临床研究. 美国宾夕法尼亚大学和中国兰州大学联合培养外科学博士, 普外科副主任医师, 专业擅长肝胆胰脾疾病及消化道肿瘤微创治疗. 目前主持国家自然科学基金一项, 甘肃省自然科学基金一项. 近5年在*Cancer Research*、*Cancer Letter*、*Plos ONE*等国际著名刊物发表第一作者学术论文8篇. 目前担任《中国微创外科杂志》、《腹腔镜外科杂志》、《世界华人消化杂志》、《中华肝脏手术学杂志电子版》编委.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260326.

作者贡献分布: 本文由高鹏与杨晓军共同完成.

通讯作者: 杨晓军, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院普外科. yangxjmd@aliyun.com
电话: 0931-8281011

收稿日期: 2018-07-11
修回日期: 2018-08-07
接受日期: 2018-08-14
在线出版日期: 2018-09-18

Report of the eighth international conference on biliary tumors in Gansu province

Peng Gao, Xiao-Jun Yang

Peng Gao, Xiao-Jun Yang, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260326.

Correspondence to: Xiao-Jun Yang, Chief Physician, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yangxjmd@aliyun.com

Received: 2018-07-11
Revised: 2018-08-07
Accepted: 2018-08-14
Published online: 2018-09-18

Abstract

The 8^{th} international conference on biliary tumors in Gansu province, co-sponsored by the Gansu Provincial Anti-Cancer Association Professional Committee of the Biliary Tumor, the Gansu Provincial Medical Association of Biliary Surgeons, the Gansu Provincial Medical Association, the Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, and the Gansu Provincial Anti-Cancer Association and organized by Gansu Provincial People's Hospital and Wuwei Municipal People's Hospital, was successfully held in Wuwei Municipal People's Hospital of Gansu province from May 5 to 7, 2018. This is a grand gathering of northwest biliary surgeons in China in 2018, and the topics mainly include the latest progress of biliary surgery, the standard treatment of biliary tumor, and the discussion of hot spots and controversial issues in the field of biliary tumors.

Key Words: Gansu; Biliary surgery; Malignancy

Gao P, Yang XJ. Report of the eighth international conference on biliary tumors in Gansu province. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(26): 1567-1568 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1567.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1567

摘要

由甘肃省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会、甘肃省医师协会胆道外科医师委员会、甘肃省医师协会肝胆胰脾外科专业员会、甘肃省抗癌协会胆道肿瘤专业青年委员会共同主办,甘肃省人民医院及武威市人民医院共同承办的甘肃省第八届胆道肿瘤学术研讨会于2018-05-05/2018-05-07在甘肃省武威市人民医院成功举办. 这是2018年度我国西北胆道外科学的一次盛

会, 主要内容包括胆道外科的最新进展及胆道肿瘤的规范治疗以及胆道肿瘤领域临床普遍关注的热点及争议问题的讨论.

关键词: 甘肃; 胆道外科; 恶性肿瘤

核心提要: 胆道肿瘤是一种严重危害人类健康的胆道疾病. 胆道肿瘤的发病率在近年来有增多的趋向, 由于其解剖部位特殊, 恶性程度高, 且起病隐匿, 早期诊断率很低, 确诊时往往已到中晚期, 失去了根治性切除的机会, 故预后极差. 因此, 加强胆道肿瘤的相关临床研究, 深入探讨胆道肿瘤临床演变, 并寻求有效的早期诊断指标和手术方法, 对于胆道肿瘤的疗效和预后具有重要意义.

高鹏, 杨晓军. 甘肃省第八届胆道肿瘤学术研讨会报告. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1567-1568 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1567.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1567

0 引言

甘肃省第八届胆道肿瘤学术研讨会于2018-05-05/2018-05-07在甘肃省武威市人民医院成功举办. 此次会议由甘肃省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会、甘肃省医师协会胆道外科医师委员会、甘肃省医师协会肝胆胰脾外科专业员会、甘肃省抗癌协会胆道肿瘤专业青年委员会共同主办, 甘肃省人民医院及武威市人民医院共同承办.

1 会议内容

此次大会邀请到国内知名专家姜小清、洪德飞、尹新民、吴泓、刘天奇、成伟, 以及甘肃省内专家教授进行了20余场相关专题学术报告. 主要内容包括胆道外科的最新进展及胆道肿瘤的规范治疗. 来自甘肃省内外的参会代表近400余人对胆道肿瘤领域临床普遍关注的热点及争议问题进行了热烈讨论.

其中甘肃省医师协会普外医师分会会长李徐生教授的报告"胆囊癌外科治疗的热点与争议"使得参会代表对胆囊癌的诊治有了一个新的认识; 中国抗癌协会胆道肿瘤专业委员会前任主委、东方肝胆医院姜小清教授的报告"肝门部胆管癌规范化诊疗体系的建立"使大家对"外科皇冠上的明珠"肝门部胆管癌的诊疗体系有了一个全面清晰的理解; 而甘肃省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会主委、甘肃省人民医院高鹏教授的报告"肝门部胆管癌根治的血管外科技术"更以其浮雕般的血管骨骼化手术技艺使大家叹为观止.

2 结论

胆道外科尤其是胆道恶性肿瘤外科有其专业的特殊性, 对从业医师也有着特殊要求. 为了切实提高甘肃省外科医师对胆道肿瘤的诊治水平, 加强与省内外同行的学术交流, 甘肃省人民医院普外二科高鹏教授在东方肝胆医院姜小清教授的大力支持下, 于2011年牵头成立了甘肃省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会. 从2011-07/2018-05, 甘肃省人民医院已连续成功举办了8届甘肃省胆道肿瘤学术研讨会, 包括2届全国胆道肿瘤学术会议. 与此同时, 在甘肃省范围内积极开展关于胆道外科疾病及胆道肿瘤诊断、治疗方面的医学继续教育项目, 使我省同仁对胆道外科疾病及胆道肿瘤诊断和治疗的认识水平有了极大的提高. 回顾过去, 我们披荆斩棘, 矢志不渝; 展望未来, 我们不忘初心, 砥砺前行.

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年9月18日; 26(26): 1569-1574

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i26.1569

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预对预防消化内科晚期癌症患者压疮的影响

邵桃艳, 李永红

邵桃艳, 舟山市妇幼保健院内科护理 浙江省舟山市 31600

李永红, 北京市平谷区医院 北京市 101200

邵桃艳, 护师, 研究方向为内科护理.

作者贡献分布: 邵桃艳负责课题的设计与论文的撰写; 李永红负责病例的收集与资料分析.

通讯作者: 邵桃艳, 主管护师, 316000, 浙江省舟山市定海区人民北路238号, 妇幼保健院内一科. huang09259@163.com
电话: 0580-2065017

收稿日期: 2018-07-06
修回日期: 2018-07-26
接受日期: 2018-08-01
在线出版日期: 2018-09-18

Effect of stratified nursing intervention in preventing pressure ulcers in patients with advanced cancer in department of gastroenterology

Tao-Yan Shao, Yong-Hong Li

Tao-Yan Shao, Department of Internal Medicine, Zhoushan Maternity and Infant Hospital, Zhoushan 31600, Zhejiang Province, China

Yong-Hong Li, Beijing Pinggu Hospital, Beijing 101200, China

Correspondence to: Tao-Yan Shao, Nurse-in-Charge, Department of Internal Medicine, Zhoushan Maternity and Infant Hospital, 238 North Renmin road, Dinghai District, Zhoushan 31600, Zhejiang Province, China. huang09259@163.com

Received: 2018-07-06
Revised: 2018-07-26
Accepted: 2018-08-01
Published online: 2018-09-18

Abstract

AIM

To explore the preventive effect of stratified nursing intervention based on risk factors of pressure ulcers in patients with advanced cancer in department of gastroenterology.

METHODS

One hundred and ten advanced cancer patients admitted to Beijing Pinggu Hospital from January 2016 to December 2017 were selected, and they were equally divided into a control group and an observation group according to the nursing regimen. The control group was given conventional nursing intervention, and the observation group was given stratified nursing intervention based on the pressure ulcer risk factor assessment. After 1 mo of nursing, the incidence and grade of pressure ulcers were evaluated using the National Pressure Ulcer Advisory Panel (2007), Braden pressure ulcer score was used to evaluate perceived ability, activity ability, mobility, nutrition intake, and humidity, and a questionnaire survey was used to evaluate the satisfaction to nursing care and the preventive effect on pressure ulcers.

RESULTS

The number of cases with pressure ulcer was significantly lower in the observation group than in the control group (6 *vs* 13, $P < 0.05$). The incidence of grade Ⅰ pressure sores in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), but the incidence of grades Ⅱ, Ⅲ, and Ⅳ pressure sores in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The observation group was better than the control group with regard to nursing, activity, mobility, nutrition, and humidity ($P < 0.05$). In the observation group, the satisfaction to stratified nursing intervention was 98.18%, which was significantly higher than that in the control group (90.91%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Stratified nursing intervention is helpful to reduce the incidence of pressure ulcers, improve Braden pressure sore score, and increase the satisfaction with nursing in patients with advanced digestive cancer.

Key Word: Pressure sore risk factor assessment form; Stratified nursing; Gastroenterology; Advanced cancer; Pressure sores; Protective effect

Shao TY, Li YH. Effect of stratified nursing intervention in preventing pressure ulcers in patients with advanced cancer in department of gastroenterology. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(26): 1569-1574 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1569.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1569

摘要

目的

探讨基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预在消化内科晚期癌症患者压疮中的预防效果.

方法

选择2016-01/2017-12入院治疗的消化内科晚期癌症患者110例, 根据护理方案不同分为对照组与观察组各55例. 对照组采用常规方法护理干预, 观察组采用基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预, 两组均进行1 mo护理, 护理完毕后对效果进行评估. 采用国际压疮分级方法标准对两组压疮发生率、等级进行评估; 采用Braden压疮评分对两组护理前、护理后1 mo从感知能力、活动能力、移动能力、营养摄取、潮湿程度进行评估; 采用医院自拟问卷调查表对两组护理后1 mo满意度进行评估, 比较两组压疮预防效果及对护理满意度的影响.

结果

观察组基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预1 mo后6例发生压疮, 低于对照组13例($P<0.05$); 观察组压疮Ⅰ期发生率, 高于对照组($P<0.05$); 观察组压疮Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期发生率, 低于对照组($P<0.05$); 观察组护理后1 mo感知能力、活动能力、移动能力、营养摄取、潮湿程度, 均高于对照组($P<0.05$); 观察组基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预1 mo满意度为98.18%, 高于对照组90.91%($P<0.05$).

结论

基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预应于消化内科晚期癌症患者中有助于降低压疮发生率, 改善Braden压疮评分, 提高护理满意度, 值得推广应用.

关键词: 压疮危险因素评估表; 分层护理干预; 消化内科; 晚期癌症; 压疮; 预防效果

核心提要: 消化内科恶性肿瘤包括胃癌、胰腺癌、食管癌、大肠癌及肝癌等多种疾病, 晚期消化肿瘤患者多会出现褥疮, 不仅会增加患者痛苦, 还会引起严重感染, 导致全身衰竭, 威胁患者生命. 根据压疮危险因素评估表, 制定有效的分层护理方案能够有效的预防褥疮的发生.

邵桃艳, 李永红. 基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预对预防消化内科晚期癌症患者压疮的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1569-1574 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1569.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1569

0 引言

消化内科恶性肿瘤是临床上常见的疾病, 包括[1]: 胃癌、胰腺癌、食管癌、大肠癌及肝癌等, 而我国是胃癌、食道癌及肝癌高发国家, 疾病本身及治疗方式均会影响患者的生活质量均会影响患者生活. 压疮是消化内科晚期癌症患者中常见的并发症, 是皮肤或皮下组织的局限性损伤, 通常位于骨隆突处, 一般由压力或压力联合剪切力引起[2]. 消化内科晚期癌症患者长期卧床, 活动受限, 将会出现不同程度的低蛋白血症, 部分患者伴有皮肤水肿、疼痛及抵抗力下降等, 压疮发生率较高, 不仅会增加患者痛苦, 还会引起严重感染, 导致全身衰竭, 威胁患者生命[3,4]. 因此, 加强消化内科晚期癌症患者护理对降低压疮发生率具有重要的意义. 研究表明[5,6]: 将基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预用于消化内科晚期癌症患者中, 有助于降低压疮发生率, 改善Braden压疮评分, 但是临床上该护理效果研究较少. 因此, 本课题以2016-01/2017-12入院治疗的消化内科晚期癌症患者110例, 探讨基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预在消化内科晚期癌症患者压疮中的预防效果, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-01/2017-12入院治疗的消化内科晚期癌症患者110例, 根据护理方案不同分为对照组与观察组. 对照组55例, 男32例, 女23例, 年龄37-69岁, 平均年龄46.74岁±4.61岁, 体质量51-63 kg, 平均58.53 kg±3.21 kg. 癌症类型: 胃癌10例, 胰腺癌2例, 食管癌17例, 大肠

表 1 两组患者的一般情况比较 (mean ± SD)

分组	性别		年龄(岁)	体质量(kg)	癌症类型				
	男	女			胃癌	胰腺癌	食管癌	大肠癌	肝癌
对照组(n = 55)	32	23	46.74 ± 4.61	58.53 ± 3.21	10	2	17	15	11
观察组(n = 55)	31	24	46.19 ± 4.58	58.61 ± 3.24	9	3	16	15	12
t	0.035		0.016	0.523			0.256		
P值	>0.05		>0.05	>0.05			>0.05		

癌15例, 肝癌11例. 观察组55例, 男31例, 女24例, 年龄36-70岁, 平均年龄46.19岁±4.58岁, 体质量50-64 kg, 平均58.61 kg±3.24 kg. 癌症类型: 胃癌9例, 胰腺癌3例, 食管癌16例, 大肠癌15例, 肝癌12例. 本研究在医院伦理委员会监督、批准下完成, 两组性别、年龄、体质量及癌症类型比较差异无统计学意义(P>0.05).

纳入标准: (1)均符合消化内科晚期癌症临床诊断标准[7], 均经过手术病理检查最终得到确诊; (2)患者失去手术机会或拒绝手术者, 需要长期卧床休息; (3)能遵循医嘱完成相关检查、护理者. 排除标准: (1)合并精神异常或沟通交流障碍者; (2)合并除消化内科肿瘤外其他恶性肿瘤者.

1.2 *方法* 对照组: 采用常规方法护理干预. 入院期间加强患者压疮相关知识宣传教育, 告知患者压疮产生的原因、预防方法, 通过单一翻身方法对患者进行预防, 充分发挥患者主观能动性. 观察组: 采用基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预. (1)压疮风险因素评估. 入院后由责任护士根据压疮危险因素评估量表对患者进行全面评估, 了解患者身体基本状态、精神状况、活动能力、二便情况及活动程度, 采用1-4分评分法对内容进行评估, 对于评分低于14分者提示压疮发生率较高, 根据评分结果结合每一位患者实际情况积极采取有效的措施预防压疮. (2)制定有效分层护理干预措施. ①根据患者的床号、年龄将其记录在护士记事本中, 提醒护士按时为患者翻身, 必要时可以设定闹钟, 避免长期局部受压; 将翻身卡放置在床头, 包括患者的皮肤状况、卧位姿势、日期、时间等, 对患者进行2 h翻身一次, 翻身完毕后观察皮肤情况. ②对于骨隆突部位, 使用减压贴或透明贴, 每3 d更换一次; 对于躁动者采用纱布垫进行局部皮肤的保护; ③积极鼓励患者及家属参与其中, 告知患者及家属压疮的危害、危险因素, 告知其预防措施, 保证床单位的清洁、平整、干燥. (3)三级分层监控制度: 根据医院及科室实际情况建立三级监控制度, 责任护士根据压疮危险因素评估表中相关危险因素制定预防措施并实施; 护士长每天对患者皮肤情况进行检查, 及时发现护理过程中存在的不足并给予更正; 医院每月对患者护理情况进行抽查, 必要时进行护理会诊, 监督检查落实情况. (4)营养干预. 消化内科晚期癌症患者由于需要长期卧床休息, 为了降低压疮发生率, 应加强患者营养干预, 通过调理胃肠功能, 提高机体免疫水平; 根据患者饮食习惯让患者多进食高蛋白、高维生素食物, 如: 牛奶、鸡蛋、豆类食物等, 必要时给予肠内营养灌注或静脉营养相互结合的方式, 帮助患者尽快恢复内环境稳定. 两组均进行1 mo护理, 护理完毕后对效果进行评估.

观察指标: (1)压疮等级评估. 采用国际压疮分级方法(2007)判断标准[8]对两组患者压疮发生率、等级进行评估, 压疮主要分为Ⅰ-Ⅳ期, 可疑深部组织损伤、难以分期, 分期越高, 压疮越严重; (2)Braden压疮评分. 采用Braden压疮评分对两组护理前、护理后1 mo从感知能力、活动能力、移动能力、营养摄取、潮湿程度进行评估, 每项均采用0-4分评分法进行评估, 分值越高, 护理质量越高[9]; (3)护理满意度. 采用医院自拟问卷调查表对两组护理后1 mo从满意、一般、不满意角度对满意度进行评估[10].

统计学处理 PSS18.0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±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *两组患者一般情况比较* 两组患者的性别、年龄、体质量、癌症类型等情况无明显差异, 具有可比性(表1).

2.2 *两组压疮发生率及压疮等级比较* 观察组基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预1 mo后6例发生压疮, 低于对照组13例(P<0.05); 观察组压疮I期发生率, 高于对照组(P<0.05); 观察组压疮Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期发生率, 低于对照组(P<0.05)(表2).

2.3 *两组Braden压疮评分比较* 观察组与对照组护理后1 mo感知能力、活动能力、移动能力、营养摄取、潮湿程度评分, 均高于护理前(P<0.05); 观察组护理后1 mo感知能力、活动能力、移动能力、营养摄取、潮湿程度, 均高于对照组(P<0.05)(表3).

表 2 两组压疮发生率及压疮等级比较[n = 55, n (%)]

分组	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
观察组	3 (5.45)	2 (3.64)	1 (1.82)	0 (0.00)
对照组	1 (1.82)	6 (10.91)	4 (7.27)	2 (3.64)
χ^2	6.396	5.194	5.983	6.441
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组Braden压疮评分比较(mean ± SD)

分组		感知能力	活动能力	移动能力	营养摄取	潮湿评分
观察组	护理前	2.13 ± 0.41	2.29 ± 0.47	2.12 ± 0.40	2.14 ± 0.42	2.33 ± 0.51
	护理后1 mo	3.57 ± 0.33[ac]	3.66 ± 0.29[ac]	3.61 ± 0.30[ac]	3.43 ± 0.32[ac]	3.50 ± 0.43[ac]
对照组	护理前	2.12 ± 0.40	2.30 ± 0.46	2.13 ± 0.41	2.15 ± 0.43	2.34 ± 0.52
	护理后1 mo	2.89 ± 0.34[c]	2.91 ± 0.34[c]	2.79 ± 0.37[c]	2.99 ± 0.38[c]	2.89 ± 0.48[c]

[a]P<0.05, 与对照组比较; [c]P<0.05, 与治疗前比较.

表 4 两组满意度比较[n = 55, n (%)]

分组	满意	一般	不满意	满意度
观察组	49 (89.09)	5 (9.09)	1 (1.82)	54 (98.18)
对照组	44 (80.00)	6 (10.91)	5 (9.09)	50 (90.91)
χ^2				6.295
P				<0.05

2.4 两组满意度比较 观察组基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预1 mo满意度为98.18%, 高于对照组90.91%(P<0.05)(表4).

3 讨论

消化内科晚期癌症是临床上常见的疾病, 类型相对较多, 患者常采取不同的强迫体位减轻不适症状, 而患者、家属由于对护理方法及流程缺乏了解, 导致护理依从性、配合度较低, 从而增加压疮发生率[11]. 患者一旦形成压疮将会在身体上、心理上产生较大的影响, 加剧肿瘤的发展, 严重者将威胁其生命. 因此, 加强患者护理干预对减少压疮的发生、改善患者预后具有重要的意义[12].

近年来, 基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预在消化内科晚期癌症患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预1 mo后6例发生压疮, 低于对照组13例(P<0.05); 观察组压疮Ⅰ期发生率, 高于对照组(P<0.05); 观察组压疮Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期发生率, 低于对照组(P<0.05). 由此看出: 基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预用于消化内科晚期癌症患者中有助于降低压疮发生率, 利于患者恢复. 压疮危险因素评估表是压疮评估中常用的工具, 能提高护理工作中的预见性, 通过该评估表能对压疮危险因素进行良好, 有助于提高护士对压疮风险的预测能力; 通过该评估表能准确的发现高危人群, 根据不同的情况制定相应的分层护理干预措施, 减少了护理工作的盲目性、随意性, 有助于改善压疮评分[13]. 本研究中, 观察组护理后1 mo感知能力、活动能力、移动能力、营养摄取、潮湿程度, 均高于对照组(P<0.05). 提示: 压疮危险因素评估表下的分层护理干预有助于提高消化内科晚期癌症患者的评分, 降低压疮发生率. 此外, 基于压疮危险因素评估表下的分层护理能够根据评估的危险因素尽可能细化干预措施, 针对性使用药物, 从而能准确的发现高危人群, 不断增强护士的法律意识, 所有护理内容待患者及家属签名后方可实施, 能将其作为护士职业权益的有力证据, 能降低医患纠纷发生率, 提高护理满意度[14]. 本研究中, 观察组基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预1 mo满意度为98.18%, 高于对照组90.91%(P<0.05). 但是, 由于消化内科晚期癌症类型较

多, 患者性别、性格、年龄等均存在明显的差异, 护理时应结合压疮危险因素制定针对性护理, 提高护理质量, 降低压疮发生率[15].

总之, 基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预用于消化内科晚期癌症患者中有助于降低压疮发生率, 改善Braden压疮评分, 提高护理满意度, 值得推广应用.

文章亮点

实验背景

晚期消化肿瘤患者多会出现褥疮, 不仅会增加患者痛苦, 还会引起严重感染, 导致全身衰竭, 威胁患者生命. 根据压疮危险因素评估表, 制定有效的分层护理方案能够有效的预防褥疮的发生.

实验动机

寻找适当的护理方案来预防晚期消化肿瘤患者压疮的发生, 进而改善患者的生活质量.

实验目标

对于晚期消化肿瘤患者, 通过基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预能否预防压疮的发生, 改善患者的生活质量.

实验方法

回顾性分析2016-01/2017-12入院治疗的110例消化内科晚期癌症患者的临床资料, 根据护理方案不同分为对照组与观察组. 比较两组患者的压疮评分和护理满意度.

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, 基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预能够预防压疮的发生, 适用于晚期消化肿瘤患者.

实验结论

在晚期消化肿瘤患者中, 使用基于基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预能够预防压疮的发生, 提高护理满意度, 提高患者的生活质量. 建议将基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预方案用于晚期消化肿瘤患者中来预防压疮的发生.

展望前景

本研究样本例数较少. 本研究未来研究的最佳方法是前瞻性、多中心、大样本的随机对照研究.

4 参考文献

1 马海萍, 章小庆, 郭婷, 方亮. 伤口专科小组在患者术中压疮管理中的作用. 中国康复理论与实践 2016; 22: 1104-1106 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2016.09.027]

2 Lee BY, Al-Waili N, Stubbs D, Wendell K, Butler G, Al-Waili T, Al-Waili A. Ultra-low microcurrent in the management of diabetes mellitus, hypertension and chronic wounds: report of twelve cases and discussion of mechanism of action. *Int J Med Sci* 2009; 7: 29-35 [PMID: 20046232]

3 Lin CL, Huang WT, Fan WC, Feng YH, Lin CH, Lin CS, Lu CC, Cheng TC, Tsao CJ, Lin SH. Associations between interventions for urolithiasis and urinary tract cancer among patients in Taiwan: The effect of early intervention. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e5594 [PMID: 27930581 DOI: 10.1097/MD.0000000000005594]

4 罗彩凤, 贾静, 柏素萍, 唐为定, 魏婧. 围手术期患者压疮评估及评估工具使用现状的调查研究. 中华护理杂志 2017; 52: 409-413 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2017.04.005]

5 蒋琪霞, 刘娟, 刘玉秀. 两种不同角度的半卧位在预防机械通气患者误吸和压疮中的应用. 中华护理杂志 2016; 51: 927-932 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2016.08.006]

6 周霞, 廖化敏. 光子治疗仪联合龙血竭与莫匹罗星软膏治疗骨科术后压疮的疗效观察与护理. 激光杂志 2016; 37: 120-122 [DOI: 10.14016/j.cnki.jgzz.2016.05.120]

7 Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, Driver VR, Frykberg R, Carman TL, Marston W, Mills JL Sr, Murad MH. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016; 63: 3S-21S [PMID: 26804367 DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.003]

8 Black J, Baharestani M, Cuddigan J, Dorner B, Edsberg L, Langemo D, Posthauer ME, Ratliff C, Taler G; National Pressure Ulcer Advisory Panel. National Pressure Ulcer Advisory Panel's updated pressure ulcer staging system. *Dermatol Nurs* 2007; 19: 343-349; quiz 350 [PMID: 17874603]

9 陈玉梅, 刘凡, 张改. 不同延续性护理方式对脊髓损伤患者生存质量及康复的影响. 中国脊柱脊髓杂志 2016; 26: 741-744 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2016.08.12]

10 张军花. 《手术患者皮肤管理记录单》在术后皮肤康复护理中的应用. 中国康复理论与实践 2016; 22: 1485-1488 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2016.12.027]

11 张锐, 王飞, 肖岩, 李丽, 王璐. 手术室护理干预对全膝关节置换患者术后感染的预防效果研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 1359-1361 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-153756]

12 何翠竹, 梁欣, 苏斐, 方昱, 曲银玲. 冠心病介入治疗患者延续性护理干预对感染预防的效果分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 3588-3589 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-160067]

13 Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, van Leeuwen EM, Natarajan P, Emdin CA, Bick AG, Morrison AC, Brody JA, Gupta N, Nomura A, Kessler T, Duga S, Bis JC, van Duijn CM, Cupples LA, Psaty B, Rader DJ, Danesh J, Schunkert H, McPherson R, Farrall M, Watkins H, Lander E, Wilson JG, Correa A, Boerwinkle E, Merlini PA, Ardissino D, Saleheen D, Gabriel S, Kathiresan S. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2578-2589 [PMID: 27050191 DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.520]

14 余方珍, 吴晓霞. 医院-社区-家庭护理干预对2型糖尿病患者饮食控制的影响. 中国健康教育 2017; 33: 82-84 [DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2017.01.020]

15 冯晨希, 江恒, 袁敏, 曹洪辉, 杨芸平. 基于循环质控理念的护理风险管理对骨科住院患者医院感染的影响. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 5497-5499 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-162033]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus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》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2018年9月18日; 26(26): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max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*-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, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 *计量单位* 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的"分子量"应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 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 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$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 ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 *作者贡献分布* 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第3套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

Baishideng®

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
9 771009 307056 26>