

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 10 月 28 日 第 26 卷 第 30 期 (Volume 26 Number 30)



## 30 / 2018

ISSN 1009-3079



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



### 述评

- 1735 Oddi括约肌功能障碍诊断治疗的现状与困惑

杨迎, 王凯, 王长森

### 基础研究

- 1742 胃腺癌中SIX1和CD147的表达及意义

邱雷, 胡奕, 邓中民

- 1748 miR-128-3p靶向Lin28B增加肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性

夏如冰, 王红英, 戴丹, 董陶明, 汪和平, 邹思璐, 张健

### 临床研究

- 1758 胃癌术前化疗疗效预测因素的初步分析

陈春燕, 吴丹, 郭庆渠, 王浩

- 1765 慢性乙型肝炎患者丙氨酸氨基转移酶正常值上限下调必要性初步探讨

涂文辉, 朱伟君, 钱峰, 张继明, 朱传武

### 文献综述

- 1772 病因相关肠易激综合征动物模型研究进展

张方, 翁志军, 吴璐一, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周次利

### 临床实践

- 1778 乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者的疗效及对临床症状、血清学指标和安全性的影响

杨金芬, 陈盛, 夏武政

- 1784 两种联合麻醉方案对行胃肠镜检查老年患者生命体征、苏醒时间及不良反应的影响

王春玉, 龙方

## 消 息

- 1747 《世界华人消化杂志》正文要求  
1757 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1764 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1771 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1788 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

## 封面故事

席惠君, 海军军医大学第一附属医院, 副主任护师, 硕士研究生导师, 主攻护理教育和内镜的感染控制方向, 近5年来, 以第一作者或通讯作者共发表学术论文19篇, 其中中文核心期刊13篇, SCI收录6篇, 累计IF = 18.745, 单篇最高IF = 4.16. 主编副主编著作9部, 获批专利10项, 并获得军队医疗成果三等奖及学校教学成果二等奖. 2016年获评上海市“左英”护理奖, 并当选“左英”联合会副主任委员.

## 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 2018-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 30 Oct 28, 2018

### EDITORIAL

- 1735 Current situation and problems in diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction

*Yang Y, Wang K, Wang CM*

### BASIC RESEARCH

- 1742 Significance of expression of SIX1 and CD147 in gastric adenocarcinoma

*Qiu L, Hu Y, Deng ZM*

- 1748 MiR-128-3p increases sensitivity of hepatoma cells to oxaliplatin by targeting Lin28B

*Xia RB, Wang HY, Dai D, Dong TM, Wang HP, Zou SL, Zhang J*

### CLINICAL RESEARCH

- 1758 Predictive factors for curative effect of preoperative chemotherapy in gastric cancer

*Chen CY, Wu D, Guo QQ, Wang H*

- 1765 Necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B

*Tu WH, Zhu WJ, Qian F, Zhang JM, Zhu CW*

### REVIEW

- 1772 Etiology related irritable bowel syndrome animal models

*Zhang F, Weng ZJ, Wu LY, Bao CH, Yang L, Zhao M, Wu HZ, Liu HR, Zhou CL*

### CLINICAL PRACTICE

- 1778 Efficacy of ulinastatin combined with octreotide for patients with severe pancreatitis: Effect on clinical symptoms, serological markers and safety

*Yang JF, Chen S, Xia HW*

- 1784 Effect of anesthesia with etomidate plus remifentanyl on life signs, time to wake-up and adverse reactions in elderly patients undergoing gastrointestinal endoscopy.

*Wang CY, Long F*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 30 Oct 28, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hui-Jun Xi, Deputy Chief Nurse, The First Affiliated Hospital, Naval Medical University, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, 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** October 28, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

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

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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



## Oddi括约肌功能障碍诊断治疗的现状与困惑

杨迎, 王凯, 王长淼

杨迎, 王凯, 王长淼, 大连医科大学附属第一医院普外科 辽宁省大连市 116011

杨迎, 研究生, 主要从事胆道动力的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81774082。

作者贡献分布: 杨迎对此文贡献较大; 本评述是由王长淼教授选题; 杨迎承担了文献的查找及文章的写作过程; 王凯对文章后期的修改提出了意见。

通讯作者: 王长淼, 教授, 116011, 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普外科. wangchangmiaodl@sohu.com

收稿日期: 2018-05-22

修回日期: 2018-07-17

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-10-28

### Current situation and problems in diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction

Ying Yang, Kai Wang, Chang-Miao Wang

Ying Yang, Kai Wang, Chang-Miao Wang, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81774082.

Correspondence to: Chang-Miao Wang, Professor, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. wangchangmiao@sohu.com

Received: 2018-05-22

Revised: 2018-07-17

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-10-28

### Abstract

Sphincter of Oddi dysfunction (SOD) is a clinical

syndrome referring to the loss of normal physiological function of the sphincter of Oddi with upper abdominal pain from the gallbladder and pancreas, postprandial abdominal bloating, elevation of liver or pancreatic enzymes, common bile duct dilation, pancreatitis and so on. SOD is more common in patients after cholecystectomy. Although the established criteria for diagnosing and treating SOD have been applied in clinical practice, its diagnosis and treatment have long been a controversial topic since the best diagnostic and treatment methods are still unconfirmed, partly because of its natural course, disease treatment process, and long-term follow-up outcomes that have not been determined in large controlled studies. This article briefly reviews the latest research of SOD and comprehensively analyzes the current status and existing problems in the diagnosis and treatment of SOD, with an aim to provide appropriate advice for clinicians to diagnose and treat this disease.

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

Key Words: Sphincter of Oddi; Sphincter of Oddi dysfunction; Cholecystectomy; Liver enzymes; Pancreatic enzymes; Pancreatitis

Yang Y, Wang K, Wang CM. Current situation and problems in diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1735-1741 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1735.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1735>

### 摘要

Oddi括约肌功能障碍(sphincter of oddi dysfunction, SOD)是指Oddi括约肌失去正常生理功能, 出现上腹部胆胰源性疼痛、餐后腹胀、肝或胰酶升高、胆总管扩张或胰腺炎发作等的临床综合征, 多见于胆囊切除术后患者。尽管诊断和治疗该疾病的既定标准

已应用于临床, 但SOD作为一个疾病过程本身, 其诊断方法和治疗手段一直都存在争议, 部分原因是它的自然病程, 疾病治疗过程及治疗结果在长期随访的大型对照研究中尚未明确证实, 存在很多困惑. 本文就近年来相关领域所取得的最新研究进展进行简要综述, 旨在全面分析目前胆囊切除术后SOD的诊断治疗现状与存在的问题, 并为医生诊断和治疗该疾病提供适当的建议.

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

关键词: Oddi括约肌; Oddi括约肌功能障碍; 胆囊切除术; 肝酶; 胰酶; 胰腺炎

**核心提要:** Oddi括约肌功能障碍是胆囊切除术后患者常见的临床症状, 随着胆囊切除术的普及, 该疾病的发病率也呈增长趋势, 所以寻找一种确切的诊断治疗方法具有重要的临床意义.

杨迎, 王凯, 王长森. Oddi括约肌功能障碍诊断治疗的现状与困惑. 世界华人消化杂志 2018; 26(30): 1735-1741 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1735.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1735>

## 0 引言

Oddi括约肌(sphincter of oddi, SO)是一组围绕胆胰管末端, 起源于前肠腹侧基底部的肌群, 在十二指肠出现后5 wk左右形成. 虽然早在1600年, 法国解剖学家Francisci Glisso-ni就曾推测胆总管末端括约肌的存在, 然而直到1887年, 意大利解剖学家Ruggero Oddi才正式确定了这组肌群的存在. SO是位于胆管、胰管和十二指肠结合部位的神经肌肉复合体, 覆盖并控制胰胆管终端部分<sup>[1]</sup>. 在十二指肠内部分围绕总胆管(common bile duct, CBD)和胰管(pancreatic duct, PD)的平滑肌结构分别称为胆总管括约肌(较长部分)和胰管括约肌(较短部分), 这两种括约肌以八种方式相互连接, 两者结合的一小段共同通道称为壶腹括约肌(sphincter ampullae)<sup>[2]</sup>. 各部位括约肌的协调运动能够调节胆汁和胰液流量并维持一定的胆道和胰管压力, 同时防止十二指肠液的反流以及保持整个胆道、胰管的清洁和相对无菌状态. SO在进食食物时括约肌松弛降低对抗胆汁和胰液流动的阻力, 使更多的胆汁、胰液流入十二指肠帮助食物的消化, 在没有食物消化时限制其流动<sup>[3,4]</sup>, 这种正常的生理功能遭到破坏而引起的功能障碍称为Oddi括约肌功能障碍(sphincter of oddi dysfunction, SOD). 根据SO解剖位置的差异, SOD在临床上胆型SOD和胰型SOD, 包括SO运动功能紊乱和狭窄两种病理类型, 其结果均可导致流经括

约肌的胆汁或胰液排出受阻<sup>[5]</sup>, 胆管、胰管内压力增高, 表现为胆源性或胰源性疼痛、肝酶和(或)胰酶升高、胆总管扩张以及反复发作的胰腺炎等一系列临床综合征<sup>[6]</sup>. 目前SOD的病因及确切的发病机制尚未完全阐明, 临床表现繁多, 故多年来其诊断和治疗存在许多困惑, 始终为学术界争论的焦点. 本文就近年来相关领域所取得的最新研究进展进行简要综述, 旨在全面分析目前胆囊切除术后SOD的诊断治疗现状与存在的问题, 并为医生诊断和治疗这种疾病提供适当的建议.

## 1 SO的结构和功能

SO是围绕CBD和PD并汇合到Vater壶腹部的肌肉结构<sup>[7,8]</sup>. 该结构伸入十二指肠并覆盖粘膜的部分称为Vater乳头. 目前认为, Oddi括约肌由胆道括约肌、胰管括约肌和十二指肠括约肌3组不同的肌群组成, 通过动态和节律的周期性运动, 实现包括调节胆汁和胰液排入十二指肠, 促使胆汁进入胆囊储存, 以及防止十二指肠液反流进入胆胰管的三大功能. 胆道测压和肌电检测研究表明, Oddi括约肌的运动主要包括两大类型: 紧张性收缩和时相性收缩. 紧张性收缩使Oddi括约肌维持一种平均约4-30 mmHg的基础压力, 比胆总管高5-15 mmHg, 比十二指肠压力高15-30 mmHg, 其主要作用是促使胆汁流入胆囊, 同时阻止肠液向胆道和胰管的反流. Oddi括约肌的时相性收缩是一种自发的节律性收缩与舒张, 约3-10次/min. 时相性收缩对保持Oddi括约肌基础压力起辅助作用, 但其主要功能可能是及时排出Oddi括约肌部位的细菌和组织碎片, 保持胆胰管末端的通畅<sup>[9]</sup>. 这些途径中任何功能的紊乱都可能导致间歇性腹痛, 肝酶或胰酶短暂升高或胰腺炎的发作<sup>[10]</sup>, 通过SO测压可以了解SOD时胆、胰管内压、SO基础压、SO基础收缩幅度、收缩频率与收缩时限及其时相性收缩传导方式. (1)SO狭窄: 多继发于结石、炎症及手术损伤, 表现为SO基础压明显升高>40 mmHg; (2)SO运动功能紊乱: 表现为SO阵发性自发收缩频率加快>7次/min, 伴SO间歇性基础压升高, 同时逆行性收缩增多>50%. 此外, SOD患者由于抑制性神经纤维的损伤或缺失, 致胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)直接作用于SO平滑肌纤维引起强烈的兴奋作用, 基础压升高, 收缩频率加快, 出现“CCK矛盾反应”. 维持正常胆道动力是以SO功能为主的整体胆道的综合作用, 其影响因素主要是作用于消化道的激素, 通过“神经-内分泌-免疫调节网络”(neuroendocrine-immuno-modulation, NIM)实现正常胆道生理功能. 与此相关的重要激素有: (1)CCK: CCK是参与SO功能调节的最重要激素, 在胃肠道食物的刺激下, 肠内分泌细胞分泌并释放CCK, CCK通过与神经通路相

互作用产生直接或间接的激素作用, 导致胆囊收缩和胰酶分泌. 此外, CCK还能降低SO基础压力并抑制阶段性收缩, 从而促进胆汁从胆管流入十二指肠<sup>[11,12]</sup>, 餐后生理剂量CCK通过ENS胆碱能传出纤维间接作用于胆囊壁使胆囊收缩, 并通过非肾上腺素能-非胆碱能抑制性神经元介导抑制SO的周期性收缩和降低SO基础压, 促使胆囊排空. 另外, CCK也直接作用于胆囊壁及SO平滑肌纤维引起收缩, 而后者却因为抑制性作用占优势被掩盖; (2)胃动素(Motilin): 产生于十二指肠内分泌细胞, 能刺激胆囊收缩及胆汁分泌, 并通过ENS的阿片肽、5-HT及胆碱能神经元途径调节SO的周期性活动, 诱发SO及十二指肠在消化间期移行性复合运动(migrating motor complex, MMC)III相时的活动提前, 增大收缩波振幅, 延长收缩时程, 双向作用于胆道系统<sup>[13]</sup>; (3)血管活性肽(vasoactive peptide, VIP)和一氧化氮(nitric oxide, NO): 存在于SO内在神经元内的VIP和NO同样也参与了SO对CCK的松弛反应, 在进食阶段这两种物质对SO发挥了相同的作用<sup>[14]</sup>. 其他激素和神经递质对SO功能的影响目前还不是很清楚.

## 2 SOD的诊断

一直以来, Oddi括约肌测压术(sphincter of Oddi manometry, SOM)被认为是诊断SOD的金标准, SOM通常是在内镜下通过逆行胆胰管造影术完成, 先将灌注导管推进十二指肠并将十二指肠压力设定为零, 再将灌注导管插进胆管或胰管, 并缓慢抽出导管直至识别到高压区, 然后测量基础压力30 s, 括约肌压力大于40 mmHg被认为是SOD. 虽然SOM一直被认为是诊断SOD的金标准, 但这种方法也存在一定的局限性: (1)它需要熟练的内镜医师进行操作, 并且大多数医疗机构不具备测压所需的特殊设备; (2)它与高达30%的医源性胰腺炎有关<sup>[15]</sup>; (3)在SO测量中获得的孤立时间点的压力测量值可能并不能准确反映SO的动态变化, 并且操作过程中患者腹压增高, 也可导致胆管、胰管压力升高的假象, 导致测量结果的不准确性; (4)镇静剂的使用也影响压力的测定, 不能准确反映压力与疼痛间的相关性. 此外, 孤立的基础压力测量值并不能准确区分是SO痉挛还是狭窄. 值得注意的是, 13%-40%患者最终诊断为I型SOD, SO测压值并不是确证<sup>[16-19]</sup>. 此外, 查阅最新文献表明<sup>[20]</sup>, 现已不再认为SOM是诊断SOD的金标准.

鉴于SOD主要见于胆囊切除术后患者, 在此重点讨论胆囊切除术后SOD的相关诊断. 胆囊切除术后患者出现腹上区疼痛, 首先要排除是否由器质性疾病引起. 通过详细询问病史和体格检查, 然后进行常规的肝脏、胆道及胰腺相关血清学检查和腹部影像学检查, 必

要时行胃镜及放射性核素肝胆闪烁照相. 腹部影像学检查首选超声和CT检查, 而磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)和超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查则可提供更全面的信息, 准确评估胆管直径同时排除胆管损伤、硬化性胆管炎等其他疾病. 内镜下逆行胰胆管造影术检查仅适用于需要行SOM或内镜下治疗的患者. 2014年发表的SOD评价预测因素和干预研究结果显示: 对于无客观证据的患者, SOM结果与其临床特征无相关性, 此类患者的主观表现并不能可靠预测其SOM结果, 且括约肌切开术并不比安慰治疗有益, 因此, 对此类胆源性疼痛患者不推荐行内镜下逆行胰胆管造影术检查及治疗<sup>[21]</sup>. 列举几项主要的检查方式: (1)肝胆闪烁扫描(hepato-biliary scintigraphy, HBS): 是用静脉注射放射性核苷酸来获得整个肝胆系统排泄的时间-活性曲线. 该技术是用来评估胆汁流入十二指肠的速度并检测是否存在阻塞, 主要用于胆管SOD患者. 一项对胆囊切除术后无症状患者的研究显示出明显的假阳性结果<sup>[22]</sup>. 当测压用作参考标准时, HBS结果的特异性至少为90%, 但敏感性不稳定<sup>[23]</sup>. 所以尽管HBS显示肝十二指肠运输时间并能预测I型和II型Oddi括约肌切开术的治疗效果<sup>[24]</sup>, 但目前尚未广泛应用, 有待进一步的研究. (2)内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP): 可提供精确的胆管和胰管影像, 排除Oddi括约肌是否结构异常以及炎症等病理改变, 还可测量胆胰管内径, 区分SOD类型. 主要用于需要括约肌测压或内镜治疗的患者, 如严重的胆道阻塞的患者. 但是ERCP操作复杂, 对操作者的技术水平有较高的要求, 并且容易诱发胰腺炎, 所以在没有证据表明有胆道梗阻的情况下, 不建议行ERCP<sup>[25]</sup>. (3)Oddi括约肌测压(SOM), 3项随机试验显示胆道测压可以预测胆道括约肌切开术的疗效, 所以对可疑的胆管II型SOD患者推荐行括约肌测压<sup>[26]</sup>. 然而, 在临床实践中, 胆管括约肌切开术常常是经验性的, 并不需要应用SOM预测术后疗效. 此外, EPISOD试验结果提示, SOM不再被推荐用于没有客观发现的患者(如III型SOD)<sup>[27]</sup>; (4)非压力性内镜逆行胆胰管造影诊断方法, 通过胰管和胆管放置支架来预测括约肌切开术的效果. 这种方法也被认为是诊断SOD的替代方法, 但这种方法容易诱发胰腺炎, 所以临床上同样不建议应用.

1988年首次建立了SOD在结构异常上的分类, 即Hogan-Geenan SOD分类系统, 之后被修改为Milwaukee分类系统并被广泛应用于临床诊断(表1), 该分型有助于预测SO的病理改变和治疗后症状缓解的程度. I型认为是由慢性炎症和纤维化引起器质性的狭窄, 治疗有效率最高. II型及III型为SO运动功能障碍, 通常对治疗



表 1 SOD的Milwaukee分类

胆管型SOD	胰管型SOD
I 型: 胆源性腹痛; AST、ALT或AKP升高2倍以上; 胆总管扩张≥12 mm; 胆管排空时间延长>45 min.	I 型: 胰源性腹痛; 淀粉酶和(或)脂肪酶升高2倍以上; 胰管扩张(胰头部>6 mm, 胰尾部> 5 mm); 胰管排空时间延长>9 min.
II 型: 胆源性腹痛; 上述1项或2项检查结果阳性.	II 型: 胰源性腹痛; 上述1项或2项检查结果阳性.
III型: 仅有胆源性腹痛.	III型: 仅有胰源性腹痛.

SOD: Oddi括约肌功能障碍; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; AKP: 碱性磷酸酶.

表 2 罗马IV共识胆源性疼痛的诊断标准

必须包括局限于上腹和(或)右上腹的疼痛发作及以下所有条件:
(1)发作持续30 min或更长;
(2)间隔不同时间(不是每天)症状复发;
(3)疼痛足以影响患者的日常活动或者需要到急诊科就诊;
(4)排便后疼痛无明显缓解(<20%);
(5)改变体位或使用抗酸药疼痛无明显缓解(<20%);
支持诊断的标准
疼痛可以伴有以下1条或多条:
(1)恶心和呕吐;
(2)疼痛放射至背部和(或)右侧肩甲下区;
(3)夜间被痛醒.

有效率不高<sup>[28,29]</sup>. 2016年提出了最新的罗马IV共识<sup>[30]</sup>, 该共识在未来几年为胃肠功能紊乱性疾病在临床和科研上提供了一个诊断标准, 与罗马III标准相比, 罗马IV标准强调排便、改变体位或抑酸剂有可能缓解腹痛, 但效果不明显. 其中关于胆囊和括约肌功能障碍的诊断标准见下表(表2-4).

3 与SOD有关的危险因素

有研究表明<sup>[31,32]</sup>, 胆囊切除术后的患者更易患SOD, 说明胆囊功能缺失可能在SOD的发病中起关键作用. 此外, 在胆囊完好的人体中, CCK能降低SO基础压力并抑制阶段性收缩, 从而促进胆汁从胆管流入十二指肠, 但在胆囊切除术后6 mo的患者中, CCK不能抑制这种收缩活动<sup>[33]</sup>. SOD还可能与其他动力障碍性疾病相关, 如胆囊动力障碍、胃轻瘫、小肠或结肠动力障碍等<sup>[34]</sup>. 此外, 女性Oddi括约肌运动障碍的发生频率高于男性<sup>[8]</sup>.

4 SOD的治疗

4.1 药物治疗 治疗SOD的临床常用药物包括钙通道拮

抗剂、胃肠动力调节药物、硝酸酯类药物、抗抑郁药及中药等. 匹维溴铵是作用于消化道局部的高选择性钙通道拮抗剂, 研究显示其能有效抑制Oddi括约肌痉挛, 作用强度呈剂量依赖性, 且可降低胆囊切除术后患者的胆总管压力. 匹维溴铵无抗胆碱能活性, 无心血管系统不良反应, 安全性与安慰剂相似. 三环类抗抑郁药可有效缓解患者的腹痛症状<sup>[21]</sup>. 有研究表明硝苯地平, 单硝酸异山梨酯, 硝酸甘油, 5-磷酸二酯酶抑制剂, 曲美布汀, 东莨菪碱, 奥曲肽、丁基溴可降低括约肌基础压力<sup>[35,36]</sup>; H2拮抗剂, 甲磺酸加贝酯, 乌司他丁和胃动力药对括约肌的运动具有抑制作用; 部分抗抑郁药如阿米替林对SOD有一定的疗效, 但需要滴定<sup>[37]</sup>; 有研究表明<sup>[38]</sup>: 曲美布汀和硝酸盐治疗能使77%可疑SOD患者避免行EST. 进一步的长期随访研究<sup>[39]</sup>发现, 曲美布汀的疗效与EST无明显差异. 随着研究的深入, 通过调节胃肠道神经激素途径的新型靶向药物有望用于SOD的治疗<sup>[40]</sup>.

4.2 内镜疗法

4.2.1 EST: (1)EST对胆管SOD的疗效因分型而异, 与外

表 3 罗马Ⅳ共识胆管SOD诊断标准

必须包括以下三条:
(1)符合胆道疼痛的诊断标准;
(2)肝酶升高或胆管扩张, 但二者不并存;
(3)无胆管结石或其他结构性病变;
支持诊断的标准:
(1)正常的淀粉酶或脂肪酶;
(2)Oddi括约肌压力异常;
(3)肝胆闪烁扫描;

SOD: Oddi括约肌功能障碍.

表 4 罗马Ⅳ共识胰管SOD诊断标准

必须包括以下4条:
(1)复发性胰腺炎(腹痛伴随淀粉酶或脂肪酶高出正常3倍以上, 或影像学检查有急性胰腺炎);
(2)排除其他原因引起的胰腺炎;
(3)内镜超声阴性
(4)Oddi括约肌测压异常

SOD: Oddi括约肌功能障碍.

科手术相比, 具有安全、经济、创伤小等优点. 有调查发现: 90% I 型和70% II 型SOD患者经EST治疗后, 疼痛可得到缓解, 但对III型患者 无效甚至可能有害<sup>[41]</sup>. I 型SOD患者若为器质性狭窄并存在明显梗阻时, 建议直接行EST而无需测压<sup>[20]</sup>. 对 II 型SOD患者是否行EST治疗目前尚存在争议, 对括约肌基础压力高的 II 型患者行EST治疗能取得较为满意的疗效<sup>[19]</sup>. 对于胆管扩张伴疼痛和肝功能异常的患者采用EST治疗, 其疗效尚不确定, 并且可能诱发胰腺炎<sup>[37]</sup>. EPISOD试验显示, 对III型SOD患者行Oddi括约肌切开术的治疗意义不大<sup>[42]</sup>; (2)EST治疗胰管SOD患者的有效率为50%-80%<sup>[43]</sup>. 有研究表明<sup>[44]</sup>, 胰管和胆管括约肌同时切开能有效减缓胰管SOD患者急性胰腺炎的发病进程. 在多数情况下<sup>[45]</sup>, 胆管括约肌切开可降低胰管括约肌压力, 但是胰管和胆管括约肌同时切开其疗效并不优于仅切开胆管括约肌. 虽然随着外科显微技术的发展, EST在临床的应用也越来越广泛, 但也存在一定的并发症, 如出血、穿孔、狭窄、胰腺炎等; 出血合并穿孔的概率约为1%, 晚期出现狭窄的风险较高<sup>[20]</sup>.

4.2.2 内镜下局部注射内毒素: 局部注射BTX能阻断神经肌肉接头乙酰胆碱的释放, 松弛平滑肌, 因此能够降低SO压力. Wehrmann等<sup>[46]</sup>做过两项非对照试验, 主要是针对胆型和胰型SOD患者局部注射BTX后的疗效分析. 在第1项研究中, 对15例胰管SOD患者局部注射BTX

3 mo, 80%(12/15)未复发胰腺炎, 且未见不良反应, 术后随访4-8 mo, 有11例患者复发胰腺炎, 给予EST治疗后, 症状缓解. 第2项研究中<sup>[47]</sup>, 有22III型胆管SOD患者, 给予BTX治疗后, 有12例症状得到了缓解, 但其中11例复发腹痛症状, 行EST后症状缓解, 其余10例疼痛未缓解, 行EST后仅2例症状缓解. 综上, 局部注射BTX治疗SOD的疗效上不确切, 但是可用来筛选对EST治疗可能有效的SOD患者.

4.2.3 内镜下支架引流: 胆管支架引流短期内症状可得到改善并能够预测EST的治疗效果, 弊端是可能诱发胰腺炎. 胰管支架引流主要用于ERCP术后胰腺炎的发生<sup>[48]</sup>. 但有研究发现<sup>[42]</sup>, 在可疑SOD患者胰管内置放支架引流, ERCP术后胰腺炎的发病率仍然很高. 综上, 内镜下支架引流的疗效还有待评估.

4.3 手术治疗 ERCP治疗失败的情况下可行括约肌成形术, 大多数患者预后良好, 但外科手术有创伤大、恢复慢且费用较高的缺点, 目前应首选内镜介入治疗. 值得注意的是, 接受过胃肠手术的患者行外科手术效果更好, 而对年轻或者有慢性胰腺炎的患者疗效不佳<sup>[49-52]</sup>.

## 5 结论

Oddi括约肌功能障碍是指SO狭窄或者无序的肌肉控制(括约肌痉挛)导致通过SO的流体流动减弱. 胆囊功能可能在SO运动机制中起着关键作用. 没有胆囊的患者更

易患SOD. 其他潜在的影响因素包括性别、胆囊动力障碍、胃轻瘫、小肠或结肠动力障碍以及既往胰腺炎等. 在胆囊切除术后的患者中, 临床症状可表现为突然但可逆的肝酶升高或急性胰腺炎引起的腹痛. 对于SOD的诊断, 既往病史、体格检查、相关实验室和影像学检查至关重要. 虽然药物可以改善SO功能并减轻SOD症状, 但这些药物的疗效仍没有在足够大的随机对照试验中得到证实. 目前内镜下括约肌切开术仍然是 I 型和 II 型胆管型SOD以及胰管型SOD患者的最佳治疗方案.

## 6 参考文献

- 1 Repin MV, Mikryukov VY, Pleshkova NM. Diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction in patients with postcholecystectomy syndrome from hepatobiliary scintigraphic findings. *Vestn Rentgenol Radiol* 2015; 5:11 [PMID: 26999929]
- 2 Rehman A, Affronti J, Rao S. Sphincter of Oddi dysfunction: an evidence-based review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 713-722 [PMID: 24161134 DOI: 10.1586/17474124.2013.849197]
- 3 Maksimov VA, Buntin ES, Buntina BG, Mysenkova EE, Samartsev KN, Vostokov GV, Burdenko NN. The influence of placental drug laennec on motor function of the biliary tract in patients with fatty degeneration of liver. *Eksp Klin Gastroenterol* 2016; 100-103 [PMID: 29889453]
- 4 Stephens MC, Boardman LA, Lazaridis KN. Individualized Medicine in Gastroenterology and Hepatology. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 810-825 [PMID: 28473040 DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.03.002]
- 5 Navaneethan U, Parsi MA, Gutierrez NG, Bhatt A, Venkatesh PG, Lourdasamy D, Grove D, Hammel JP, Jang S, Sanaka MR, Stevens T, Vargo JJ, Dweik RA. Volatile organic compounds in bile can diagnose malignant biliary strictures in the setting of pancreatic cancer: a preliminary observation. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 1038-1045 [PMID: 24929484 DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.016]
- 6 Leung WD, Sherman S. Endoscopic approach to the patient with motility disorders of the bile duct and sphincter of Oddi. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23: 405-434 [PMID: 23540967 DOI: 10.1016/j.giec.2012.12.00]
- 7 Eichhorn EP Jr, Boyden EA. The choledochoduodenal junction in the dog: a restudy of Oddi's sphincter. *Am J Anat* 1955; 97: 431-459 [PMID: 13292374 DOI: 10.1002/aja.1000970305]
- 8 Behar J, Corazziari E, Guelrud M, Hogan W, Sherman S, Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1498-1509 [PMID: 16678563 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.063]
- 9 曾建平, 董家鸿. Oddi括约肌:从切开到修复. *临床肝胆病杂志* 2017; 3302: 209-212
- 10 Szepes A, Dubravcsik Z, Madácsy L. The effect of endoscopic sphincterotomy on the motility of the gallbladder and of the sphincter of Oddi in patients with acalculous biliary pain syndrome. *Orv Hetil* 2013; 154: 306-313 [PMID: 23419531 DOI: 10.1556/oh.2013.29555]
- 11 Behar J, Biancani P. Effect of cholecystokinin and the octapeptide of cholecystokinin on the feline sphincter of Oddi and gallbladder. Mechanisms of action. *J Clin Invest* 1980; 66: 1231-1239 [PMID: 7440712 DOI: 10.1172/jci109974]
- 12 Toouli J, Hogan WJ, Geenen JE, Dodds WJ, Arndorfer RC. Action of cholecystokinin-octapeptide on sphincter of Oddi basal pressure and phasic wave activity in humans. *Surgery* 1982; 92: 497-503 [PMID: 6287657]
- 13 张少辉, 吴伟, 王尧华. Oddi括约肌生理与病理生理的动力学研究状况. *中国中西医结合外科杂志* 2004; 5: 60-62
- 14 Pálvölgyi A, Sári R, Németh J, Szabolcs A, Nagy I, Hegyi P, Lonovics J, Szilvássy Z. Interplay between nitric oxide and VIP in CCK-8-induced phasic contractile activity in the rabbit sphincter of Oddi. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3264-3266 [PMID: 15929179]
- 15 Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-434 [PMID: 11577302]
- 16 Meshkinpour H, Mollot M. Sphincter of Oddi dysfunction and unexplained abdominal pain: clinical and manometric study. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 257-261 [PMID: 1735344]
- 17 Rolny P, Geenen JE, Hogan WJ. Post-cholecystectomy patients with "objective signs" of partial bile outflow obstruction: clinical characteristics, sphincter of Oddi manometry findings, and results of therapy. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 778-781 [PMID: 8293900]
- 18 Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, O'Connor KW, Lehman GA. Frequency of abnormal sphincter of Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 586-590 [PMID: 2028949]
- 19 Toouli J, Roberts-Thomson IC, Kellow J, Dowsett J, Saccone GT, Evans P, Jeans P, Cox M, Anderson P, Worthley C, Chan Y, Shanks N, Craig A. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction. *Gut* 2000; 46: 98-102 [PMID: 10601063]
- 20 Cotton PB, Elta GH, Carter CR, Pasricha PJ, Corazziari ES. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016; 06: 1420-1429.e2 [PMID: 27144629 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033]
- 21 汤朝晖, 耿智敏, 锁涛, 田孝东, 何宇. 胆囊切除术后常见并发症的诊断与治疗专家共识(2018版). *全科医学临床与教育* 2018; 16: 244-246
- 22 Pineau BC, Knapple WL, Spicer KM, Gordon L, Wallace M, Hennessy WS, Hawes RH, Cotton PB. Cholecystokinin-Stimulated mebrofenin (99mTc-Choletec) hepatobiliary scintigraphy in asymptomatic postcholecystectomy individuals: assessment of specificity, interobserver reliability, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3106-3109 [PMID: 11721756 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05266.x]
- 23 Corazziari E, Cicala M, Scopinaro F, Schillaci O, Habib IF, Pallotta N. Scintigraphic assessment of SO dysfunction. *Gut* 2003; 52: 1655-1656 [PMID: 14570739]
- 24 Cicala M, Habib FI, Vavassori P, Pallotta N, Schillaci O, Costamagna G, Guarino MP, Scopinaro F, Fiocca F, Torsoli A, Corazziari E. Outcome of endoscopic sphincterotomy in post cholecystectomy patients with sphincter of Oddi dysfunction as predicted by manometry and quantitative choledochoscintigraphy. *Gut* 2002; 50: 665-668 [PMID: 11950813]
- 25 Lim CH, Jahansouz C, Freeman ML, Leslie DB, Ikramuddin S, Amateau SK. Outcomes of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) and Sphincterotomy for Suspected Sphincter of Oddi Dysfunction (SOD) Post Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 2017; 27: 2656-2662 [PMID: 28488091 DOI: 10.1007/s11695-017-2696-4]
- 26 Kawamoto M, Geenen J, Omari T, Schlothe AC, Saccone GT, Toouli J. Sleeve sphincter of Oddi (SO) manometry: a new method for characterizing the motility of the sphincter of Oddi. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 391-396 [PMID: 18670840 DOI: 10.1007/s00534-007-1262-1]

- 27 Omuta S, Maetani I, Saito M, Shigoka H, Gon K, Tokuhisa J, Naruki M. Is endoscopic papillary large balloon dilatation without endoscopic sphincterotomy effective? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7289-7296 [PMID: 26109817 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7289]
- 28 Allescher HD. Sphincter of Oddi dyskinesia. *Internist (Berl)* 2015; 56: 638; 640-644; 646-647 [PMID: 25995163 DOI: 10.1007/s00108-014-3605-8]
- 29 Silverman WB, Slivka A, Rabinovitz M, Wilson J. Hybrid classification of sphincter of Oddi dysfunction based on simplified Milwaukee criteria: effect of marginal serum liver and pancreas test elevations. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 278-281 [PMID: 11281175]
- 30 Tack J, Drossman DA. What's new in Rome IV? *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: [PMID: 28303651 DOI: 10.1111/nmo.13053]
- 31 Hogan WJ. Diagnosis and treatment of sphincter of oddi dysfunction. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2007; 3: 31-35 [PMID: 21960774]
- 32 Tarnasky PR. Post-cholecystectomy syndrome and sphincter of Oddi dysfunction: past, present and future. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 1359-1372 [PMID: 27762149 DOI: 10.1080/17474124.2016.1251308]
- 33 Devereaux BM, Sherman S, Lehman GA. Sphincter of Oddi (pancreatic) hypertension and recurrent pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 153-159 [PMID: 11900681]
- 34 Nakeeb A. Sphincter of Oddi dysfunction: how is it diagnosed? How is it classified? How do we treat it medically, endoscopically, and surgically? *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1557-1558 [PMID: 23860677 DOI: 10.1007/s11605-013-2280-8]
- 35 Khuroo MS, Zargar SA, Yattoo GN. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross over trial. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 477-485 [PMID: 1524959]
- 36 Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Im HH, Jung Y, Lee JS, Lee MS, Shim CS. Effects of vardenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor, on sphincter of Oddi motility in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1111-1116 [PMID: 19243765 DOI: 10.1016/j.gie.2008.07.014]
- 37 Wilcox CM. Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5755-5761 [PMID: 26019439 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5755]
- 38 Vitton V, Delpy R, Gasmi M, Lesavre N, Abou-Berdugo E, Desjeux A, Grimaud JC, Barthet M. Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 15-21 [PMID: 18090984 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282eeb4a1]
- 39 Vitton V, Ezzedine S, Gonzalez JM, Gasmi M, Grimaud JC, Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: can it replace endoscopic sphincterotomy? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1610-1615 [PMID: 22529689 DOI: 10.3748/wjg.v18.i14.1610]
- 40 Kyanam Kabir Baig KR, Wilcox CM. Translational and clinical perspectives on sphincter of Oddi dysfunction. *Clin Exp Gastroenterol* 2016; 9: 191-195 [PMID: 27555792 DOI: 10.2147/ceg.s84018]
- 41 Yang J, Jin H, Gu W, Zhang X, Zhang X. Determinants of long-term complications of endoscopic sphincterotomy are infections and high risk factors of bile duct and not sphincter of Oddi dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 412-418 [PMID: 25874514 DOI: 10.1097/meg.0000000000000295]
- 42 Yaghoobi M, Pauls Q, Durkalski V, Romagnuolo J, Fogel EL, Tarnasky PR, Aliperti G, Freeman ML, Kozarek RA, Jamidar PA, Wilcox CM, Elta GH, Hawes RH, Wood-Williams A, Cotton PB. Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction undergoing biliary or dual sphincterotomy: results from the EPISOD prospective multicenter randomized sham-controlled study. *Endoscopy* 2015; 47: 884-890 [PMID: 26165739 DOI: 10.1055/s-0034-1392418]
- 43 金正, 卢伟, 吴嘉钊. Oddi括约肌功能障碍的治疗进展. *国际消化病杂志* 2015; 35: 283-285; 292
- 44 Wehrmann T. Long-term results ( $\geq 10$  years) of endoscopic therapy for sphincter of Oddi dysfunction in patients with acute recurrent pancreatitis. *Endoscopy* 2011; 43: 202-207 [PMID: 21108172 DOI: 10.1055/s-0030-1255922]
- 45 Coté GA, Imperiale TF, Schmidt SE, Fogel E, Lehman G, McHenry L, Watkins J, Sherman S. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1502-1509.e1 [PMID: 22982183 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.006]
- 46 Wehrmann T, Schmitt TH, Arndt A, Lembcke B, Caspary WF, Seifert H. Endoscopic injection of botulinum toxin in patients with recurrent acute pancreatitis due to pancreatic sphincter of Oddi dysfunction. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1469-1477 [PMID: 11069318]
- 47 Murray WR. Botulinum toxin-induced relaxation of the sphincter of Oddi may select patients with acalculous biliary pain who will benefit from cholecystectomy. *Surg Endosc* 2011; 25: 813-816 [PMID: 20665051 DOI: 10.1007/s00464-010-1260-2]
- 48 Yaghoobi M, Romagnuolo J. Sphincter of Oddi Dysfunction: Updates from the Recent Literature. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 31 [PMID: 26143628 DOI: 10.1007/s11894-015-0455-z]
- 49 Kelly SB, Rowlands BJ. Transduodenal sphincteroplasty and transampullary septectomy for papillary stenosis. *HPB Surg* 1996; 9: 199-207 [PMID: 8809579]
- 50 Nardi GL, Michelassi F, Zannini P. Transduodenal sphincteroplasty. 5-25 year follow-up of 89 patients. *Ann Surg* 1983; 198: 453-461 [PMID: 6625716]
- 51 Roberts KJ, Ismail A, Coldham C, Buckels J, Bramhall S. Long-term symptomatic relief following surgical sphincteroplasty for sphincter of Oddi dysfunction. *Dig Surg* 2011; 28: 304-308 [PMID: 21921631 DOI: 10.1159/000330785]
- 52 Morgan KA, Romagnuolo J, Adams DB. Transduodenal sphincteroplasty in the management of sphincter of Oddi dysfunction and pancreas divisum in the modern era. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 908-914; discussion 914-917 [PMID: 18471721 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.032]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





## 胃腺癌中SIX1和CD147的表达及意义

邱雷, 胡奕, 邓中民

邱雷, 胡奕, 邓中民, 湖州市第一人民医院消化科 浙江省湖州市 313000

邱雷, 住院医师, 研究或发展方向为消化内科肝胆胰方向。

**作者贡献分布:** 此课题由邱雷与胡奕设计; 研究过程由邱雷、胡奕及邓中民操作完成; 研究所用实验试剂的检测及分析由邱雷与胡奕完成; 数据分析由邓中民完成; 本论文写作由邱雷完成。

**通讯作者:** 邱雷, 住院医师, 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消化科. [qiuleikaoyan@163.com](mailto:qiuleikaoyan@163.com)

收稿日期: 2018-08-16

修回日期: 2018-09-08

接受日期: 2018-09-18

在线出版日期: 2018-10-28

### Significance of expression of SIX1 and CD147 in gastric adenocarcinoma

Lei Qiu, Yi Hu, Zhong-Min Deng

Lei Qiu, Yi Hu, Zhong-Min Deng, Department of Digestive Medicine, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Lei Qiu, Resident Doctor, Department of Digestive Medicine, Huzhou First People's Hospital, 158 Guangchang Hou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. [qiuleikaoyan@163.com](mailto:qiuleikaoyan@163.com)

Received: 2018-08-16

Revised: 2018-09-08

Accepted: 2018-09-18

Published online: 2018-10-28

### Abstract

#### AIM

To detect the expression of SIX1 and CD147 and analyze their clinical significance in gastric adenocarcinoma.

#### METHODS

Seventy-nine cases of gastric adenocarcinoma were

collected as an observation group, and 45 normal gastric mucosal samples were collected as a control group. Expression of SIX1 and CD147 in these samples was detected by immunohistochemistry.

#### RESULTS

Expression of SIX1 and CD147 differed significantly between the two groups. Expression of SIX1 and CD147 was correlated with maximum tumor diameter and tumor infiltration. Expression of SIX1 was correlated with lymph node metastasis, and expression of CD147 was correlated with differentiation. There was a positive correlation between SIX1 and CD147 expression in the observation group. The expression of SIX1 and CD147 was correlated with survival time.

#### CONCLUSION

Higher expression of SIX1 and CD147 can promote tumor formation and progression in gastric adenocarcinoma. SIX1 and CD147 may have synergistic effects, and they correlate with prognosis in gastric adenocarcinoma.

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

**Key Words:** Gastric adenocarcinoma; SIX1; CD147; Prognosis

Qiu L, Hu Y, Deng ZM. Significance of expression of SIX1 and CD147 in gastric adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1742-1747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1742.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1742>

#### 摘要

##### 目的

检测胃腺癌中SIX1和CD147两个因子的表达, 关注二者的相关性及其临床意义。

## 方法

本实验选择79例胃腺癌作为观察组, 留取临床资料及术后留取的石蜡标本, 选择45例正常胃黏膜的石蜡标本作为对照组, 应用免疫组化二步法检测二组中SIX1和CD147的表达。

## 结果

二组中SIX1和CD147的表达差别有统计学意义, 观察组中SIX1和CD147的表达与肿瘤的最大径和浸润深度密切相关, SIX1的表达与淋巴结转移密切相关, CD147的表达与分化程度密切相关, 线性相关分析显示观察组中SIX1和CD147的表达具有正相关性, 观察组中SIX1和CD147的表达与生存时间相关。

## 结论

SIX1和CD147在胃腺癌组织中表达明显升高, 对肿瘤的形成和发展有一定的调节作用。SIX1和CD147可能具有正向协同作用, SIX1和CD147的表达与预后相关。

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

关键词: 胃腺癌; 同源异型蛋白SIX1; 白细胞分化抗原147; 预后

**核心提要:** SIX1和CD147在胃腺癌中高表达, 在细胞水平主要表达于细胞浆中, 其高表达在胃腺癌病变成过程中具有促进作用, 在肿瘤进展中的作用更明显, 二者具有协同正向作用, 认为二种蛋白异常表达具有重要意义, 且SIX1和CD147的表达与预后相关。

邱雷, 胡奕, 邓中民. 胃腺癌中SIX1和CD147的表达及意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(30): 1742-1747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1742.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1742>

## 0 引言

胃腺癌临床上多见, 好发人群为中老年人, 分化常较差, 病变进展常较快。腺癌细胞具有高增殖性, 但是病变进展中其影响因素较多, 其中不同基因和蛋白异常表达失调是重要的促进因素。SIX1是一种转录调节蛋白, 可以调控下游多种基因的表达, 尤其是增殖相关基因<sup>[1]</sup>。CD147是超免疫家族成员, 其存在于机体各系统中, 参与不同的生理过程, 如炎症过程、损伤修复过程等<sup>[2]</sup>。近年研究认为CD147与肿瘤的增殖和转移相关<sup>[3]</sup>。本文关注胃腺癌组织中SIX1和CD147的表达, 分析其相关性。

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集2017-01/2017-12在潮州市第一人民医院

确诊为胃腺癌, 并行根治手术的患者作为观察组。纳入标准: (1)临床及随访资料完整; (2)符合WHO中的诊断标准。排除标准: (1)伴有其它器官恶性肿瘤; (2)伴有其它组织学分化的肿瘤; (3)术前有放、化疗史。本组共观察79例, 年龄43-88岁, 平均年龄58.6岁。其中男42例, 女37例。选择上述病例中的45例(距肿瘤边缘>5 cm)正常胃黏膜的石蜡标本作为对照组, 年龄44-85岁, 平均年龄58.9岁。其中男23例, 女22例。二组在常规因素的比较中无明显差别, 具有可比性。

### 1.2 方法

1.2.1 SIX1和CD147表达的检测: 二组均常规取材后, 均应用中性缓冲福尔马林固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 切片后置于胶片上。SIX1和CD147均为浓缩液(购自武汉博士德生物技术公司), 先行预实验, 选择最佳显色的浓度用于正式实验(SIX1为1:300, CD147为1:150)。正式实验均应用免疫组化二步法, DAB显色, 做好质控工作, 减少人为误差。

1.2.2 SIX1和CD147的结果判定: SIX1和CD147的阳性部位是细胞质, 着色强度: 无着色为0分; 弱为1分, 中为2分, 强为3分。阳性判定: 上皮细胞集中分布区( $\times 400$ )计数, 共5个视野, 取平均值, 以 $\leq 5\%$ 为0分,  $5\%-10\%$ (不包括 $10\%$ )为1分,  $10\%-30\%$ (不包括 $30\%$ )为2分,  $20\%-50\%$ (不包括 $50\%$ )为3分,  $> 50\%$ 为4分。二者相加为最终评分, 均以 $\leq 3$ 分为阴性, 以 $> 3$ 分为阳性。分别计算肿瘤组织中蛋白表达的阳性率。

**统计学处理** 采用SAS 6.12进行分析, 行 $\chi^2$ 检验、生存分析和线性相关性分析, 均以 $P < 0.05$ 为差别有统计学意义。

## 2 结果

2.1 二组中SIX1和CD147阳性率的比较 观察组中SIX1和CD147的阳性率均明显高于对照组(表1和图1)。

2.2 观察组不同特征分组中SIX1和CD147阳性率比较 观察组中SIX1和CD147的表达与肿瘤的最大径和浸润深度密切相关, SIX1的表达与淋巴结转移密切相关, CD147的表达与分化程度密切相关(表2)。

2.3 观察组中SIX1和CD147相关性 观察组中SIX1和CD147( $r = 0.45, P = 0.0365$ )的表达具有正相关性(图2)。

2.4 观察组SIX1和CD147表达的生存分析 本组随访时间6-60 mo, 平均25.3 mo, 中位生存时间29 mo。应用生存分析结果显示观察组中SIX1和CD147表达的阳性率与生存时间密切相关( $P < 0.05$ ), 即SIX1和CD147高表达患者的生存时间短, 二者低表达患者的生存时间长(图3)。

## 3 讨论

胃上皮性肿瘤认为来源于胃黏膜上皮, 其发生与上皮

表 1 二组中SIX1和CD147阳性率的比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	SIX1		$\chi^2$	<i>P</i>	CD147		$\chi^2$	<i>P</i>
		+	-			+	-		
观察组	79	32 (40.5)	47 (59.5)	13.910	0.000	40 (50.6)	39 (49.4)	24.465	0.000
对照组	45	4 (8.9)	41 (91.1)			3 (6.7)	42 (93.3)		

表 2 观察组不同特征分组中SIX1和CD147阳性率比较 *n* (%)

临床特征	<i>n</i>	SIX1		$\chi^2$	<i>P</i>	CD147		$\chi^2$	<i>P</i>
		+	-			+	-		
肿瘤最大径				7.063	0.008			6.691	0.010
<5 cm	39	10 (25.6)	29 (74.4)			14 (35.9)	25 (64.1)		
≥5 cm	40	22 (55.0)	18 (45.0)			26 (65.0)	14 (35.0)		
浸润深度				13.458	0.000			15.515	0.000
未及浆膜	37	7 (18.9)	30 (81.1)			10 (27.0)	27 (73.0)		
浆膜及以上	42	25 (59.5)	17 (40.5)			30 (71.4)	12 (28.6)		
淋巴结转移				26.244	0.000			0.141	0.707
无	49	9 (18.4)	40 (81.6)			24 (49.0)	25 (51.0)		
有	30	23 (76.7)	7 (23.3)			16 (53.3)	14 (46.7)		
分化程度				3.174	0.075			9.736	0.002
高-中	29	8 (27.6)	21 (72.4)			8 (27.6)	21 (72.4)		
低	50	24 (48.0)	26 (52.0)			32 (64.0)	18 (36.0)		

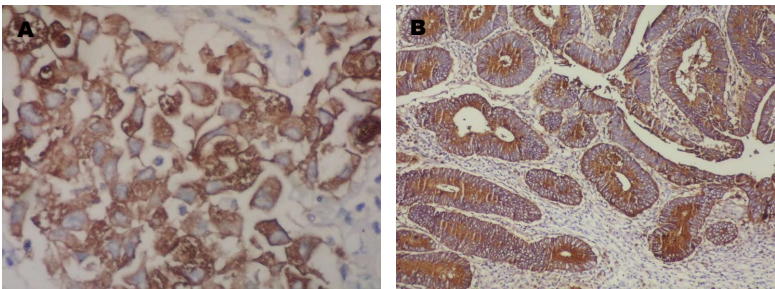


图 1 胃腺癌中阳性表达(HE × 200). A: SIX1; B: CD147.

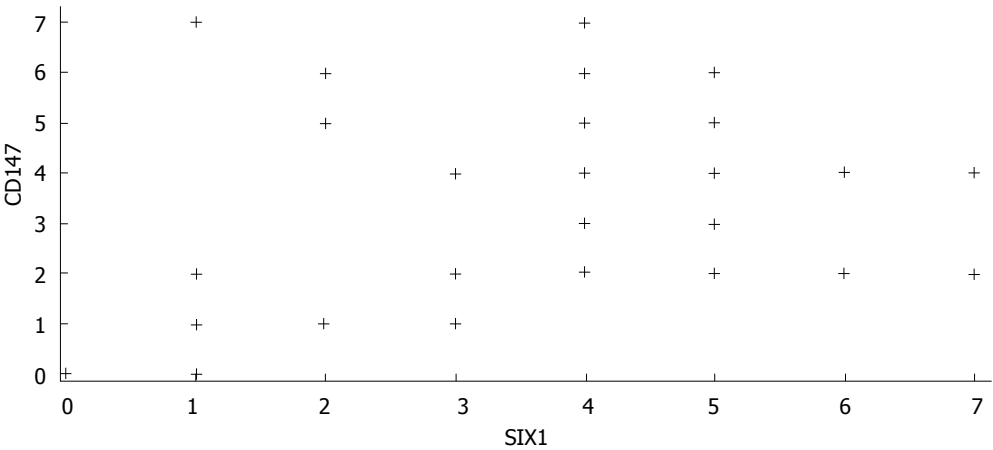


图 2 胃腺癌中SIX1和CD147表达的相关性.

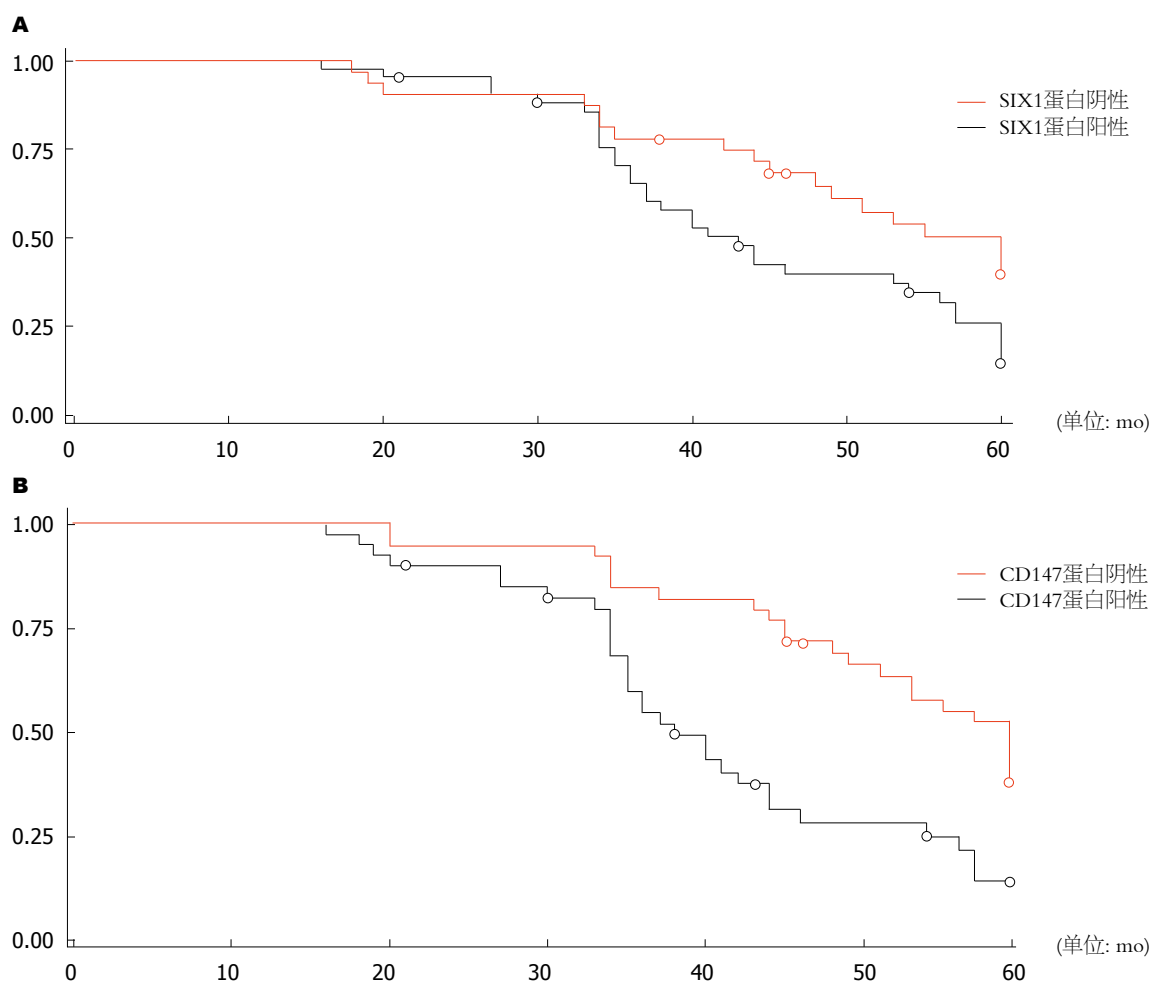


图 3 胃腺癌中蛋白表达与预后的关系. A: SIX1; B: CD147.

的异型增生有关, 病变进一步发展为癌, 肿瘤的恶性程度高, 尤其是低分化的肿瘤<sup>[4]</sup>, 肿瘤伴有高增殖状态是重要的特征<sup>[5,6]</sup>. SIX1作为一种转录因子, 与多种组织器官的发育有关<sup>[7,8]</sup>. SIX1在正常的成熟组织中表达较少, 而在细胞恶变后表达明显升高, SIX1转录时可以调控多种促癌基因的表达, 如对cyclinA1、cyclinD1和Mum-1进行上调, 进而促进肿瘤细胞的增殖和生长加速<sup>[9,10]</sup>. 近年也有研究认为SIX1对提高TGF信号通路的活化和转录有明显作用, 能有效激活血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 调控肿瘤间质的脉管生成, 为肿瘤的生长提供必要营养. 还有研究认为SIX1可以对肿瘤的迁移进行有效调控<sup>[11]</sup>, 主要表现为对基质的降解和对迁移的活化作用. CD147蛋白编码269个氨基酸残基, 其N端有高度的糖基化特征, 由于糖基化的程度有组织的特异性, 不同的糖基化方式可以引起不同蛋白发挥不同的功能<sup>[12]</sup>. 糖基化方式与激活MMPs的能力有关<sup>[13,14]</sup>. 由于肿瘤细胞在浸润和迁移时需跨越基底膜, 并从原发部位脱离, 并向周围邻近组织直接蔓延, 并伴发远处播散, 在此过程中CD147的高表达可以诱导

MMPs活性增加, 对有效降解基底膜的IV型胶原, 促进肿瘤细胞的转移有重要意义. 多种因子可以激活CD147的表达, 如EGFR等, 引起细胞的异型增殖程度增加, 肿瘤细胞的恶性程度增加<sup>[15]</sup>. 鉴于SIX1和CD147均具有促进肿瘤生长的侵袭的作用, 同时二者均可以促进VEGF的表达, 因此二者可能具有共同的表达特征.

本研究结果显示观察组中SIX1和CD147的表达明显高于对照组, 即二者高表达可以促进肿瘤的形成, 其具有类似癌基因的作用. 结果显示观察组中SIX1和CD147的表达与肿瘤的最大径和浸润深度密切相关, 提示二种蛋白与肿瘤的病变进程有关, 即形成浸润性肿瘤后呈树枝状向周围组织生长, 对局部组织和周围邻近器官形成明显的破坏作用, 也可以对胃组织周围组织侵犯起一定的促进作用. 结果显示SIX1的表达与淋巴结转移密切相关, 提示SIX1的高表达预示着肿瘤具有较强的转移特征. SIX1对肿瘤的迁移的作用可能与其对黏附素的调节有关, 如降低E-cadherin的表达, 使肿瘤细胞的同质性黏附作用下降, 细胞易于离开原发灶, 提高N-cadherin的表达, 使肿瘤的异质性黏附作用升高, 肿瘤细胞易



于在异质性的介质中定植, 形成转移瘤<sup>[15,16]</sup>。结果显示CD147的表达与分化程度密切相关, 提示CD147表达于细胞幼稚--成熟的分化过程, 而CD147更高表达在处于幼稚的阶段的肿瘤细胞, 此种肿瘤细胞的异型性明显, 细胞的增殖旺盛, 细胞生长活跃, 恶性程度高, 肿瘤患者的预后差。线性相关分析显示观察组中SIX1和CD147具有正相关性, 提示其具有正向协同作用。SIX1和CD147在一定程度上可以促进肿瘤细胞的增殖, 这也可能是SIX1和CD147的作用机制之一。SIX1的作用可能具有多向性, 其主要作为上游基因, 调控细胞分化、增殖和迁移, 促进肿瘤细胞的进展。虽然CD147与转移的作用在既往研究中有报告, 但是本研究未发现CD147与淋巴结转移的作用, 也可能CD147的表达特征有组织特异性, 但是其具体机制尚需要更多实验证实。同时应用其它实验手段检测CD147的表达也是验证其与转移关系的重要手段, 后续研究中可以关注此项实验。本研究发现观察组中SIX1和CD147的表达与生存时间相关, 提示联合检测SIX1和CD147的表达可能对判断预后有一定价值。

总之, SIX1和CD147在胃腺癌组织中表达明显升高, 对肿瘤的形成和发展有一定的调节作用。SIX1和CD147可能具有正向协同作用。联合检测SIX1和CD147的表达可能对判断预后有一定价值。

## 文章亮点

### 实验背景

胃腺癌中蛋白表达是临床研究的热点, 目前关于SIX1和CD147在胃腺癌中的研究较少, SIX1和CD147表达的关系尚未见报道。

### 实验动机

针对SIX1和CD147在肿瘤中表达的差别, 本实验探讨二者与胃腺癌的关系。

### 实验目标

胃腺癌中SIX1和CD147的表达特征、不同临床病理特征中的关系、相关性及其判断预后的意义。

### 实验方法

前瞻性研究和对照研究。主要实验方法为免疫组化检测方法。

### 实验结果

研究达到预期目标, 主要发现了胃腺癌中SIX1和CD147高表达, 胃腺癌中SIX1和CD147的表达与肿瘤的最大径和浸润深度密切相关, SIX1的表达与淋巴结转移密切相

关, CD147的表达与分化程度密切相关, SIX1和CD147的表达具有正相关性, SIX1和CD147的表达与生存时间相关。

### 实验结论

SIX1和CD147对肿瘤的形成和发展有一定的调节作用。SIX1和CD147可能具有正向协同作用, SIX1和CD147可能是独立的胃腺癌预后指标, 对临床有重要意义。

### 前景展望

未来可以应用PCR方法检测胃腺癌中SIX1和CD147mRNA的表达, 在更深层次探讨二者的关系及临床意义。

## 4 参考文献

- 1 He Z, Li G, Tang L, Li Y. SIX1 overexpression predicts poor prognosis and induces radioresistance through AKT signaling in esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 1071-1079 [PMID: 28260921 DOI: 10.2147/OTT.S125330]
- 2 Caudron A, Battistella M, Feugeas JP, Pages C, Basset-Seguin N, Mazouz Dorval S, Funck Brentano E, Sadoux A, Podgorniak MP, Menashi S, Janin A, Lebbé C, Mourah S. EMMPRIN/CD147 is an independent prognostic biomarker in cutaneous melanoma. *Exp Dermatol* 2016; 25: 618-622 [PMID: 27060463 DOI: 10.1111/exd.13022]
- 3 Zhou Y, Wu B, Li JH, Nan G, Jiang JL, Chen ZN. Rab22a enhances CD147 recycling and is required for lung cancer cell migration and invasion. *Exp Cell Res* 2017; 357: 9-16 [PMID: 28433697 DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.04.020]
- 4 Cao L, Chen C, Zhu H, Gu X, Deng D, Tian X, Liu J, Xiao Q. MMP16 is a marker of poor prognosis in gastric cancer promoting proliferation and invasion. *Oncotarget* 2016; 7: 51865-51874 [PMID: 27340864 DOI: 10.18632/oncotarget.10177]
- 5 Chen SW, Zhang Q, Xu ZF, Wang HP, Shi Y, Xu F, Zhang WJ, Wang P, Li Y. HOXC6 promotes gastric cancer cell invasion by upregulating the expression of MMP9. *Mol Med Rep* 2016; 14: 3261-3268 [PMID: 27573865 DOI: 10.3892/mmr.2016.5640]
- 6 Giaginis C, Giagini A, Tsourouflis G, Gatzidou E, Agapitos E, Kouraklis G, Theocharis S. MCM-2 and MCM-5 expression in gastric adenocarcinoma: clinical significance and comparison with Ki-67 proliferative marker. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 777-785 [PMID: 20694513 DOI: 10.1007/s10620-010-1348-5]
- 7 Xin X, Li Y, Yang X. SIX1 is overexpressed in endometrial carcinoma and promotes the malignant behavior of cancer cells through ERK and AKT signaling. *Oncol Lett* 2016; 12: 3435-3440 [PMID: 27900017 DOI: 10.3892/ol.2016.5098]
- 8 Lerbs T, Bisht S, Schölch S, Pecqueux M, Kristiansen G, Schneider M, Hofmann BT, Welsch T, Reissfelder C, Rahbari NN, Fritzmann J, Brossart P, Weitz J, Feldmann G, Kahlert C. Inhibition of Six1 affects tumour invasion and the expression of cancer stem cell markers in pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 249 [PMID: 28388884 DOI: 10.1186/s12885-017-3225-5]
- 9 Chu Y, Jiang M, Du F, Chen D, Ye T, Xu B, Li X, Wang W, Qiu Z, Liu H, Nie Y, Liang J, Fan D. miR-204-5p suppresses hepatocellular cancer proliferation by regulating homeoprotein SIX1 expression. *FEBS Open Bio* 2018; 8: 189-200

- [PMID: 29435409 DOI: 10.1002/2211-5463.12363]
- 10 Li Z, Tian T, Lv F, Chang Y, Wang X, Zhang L, Li X, Li L, Ma W, Wu J, Zhang M. Six1 promotes proliferation of pancreatic cancer cells via upregulation of cyclin D1 expression. *PLoS One* 2013; 8: e59203 [PMID: 23527134 DOI: 10.1371/journal.pone.0059203]
  - 11 Behbakht K, Qamar L, Aldridge CS, Coletta RD, Davidson SA, Thorburn A, Ford HL. Six1 overexpression in ovarian carcinoma causes resistance to TRAIL-mediated apoptosis and is associated with poor survival. *Cancer Res* 2007; 67: 3036-3042 [PMID: 17409410 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3755]
  - 12 Nasry WHS, Wang H, Jones K, Dirksen WP, Rosol TJ, Rodriguez-Lecompte JC, Martin CK. CD147 and Cyclooxygenase Expression in Feline Oral Squamous Cell Carcinoma. *Vet Sci* 2018; 5 [PMID: 30104530 DOI: 10.3390/vetsci5030072]
  - 13 Gou X, Tang X, Kong DK, He X, Gao X, Guo N, Hu Z, Zhao Z, Chen Y. CD147 is increased in HCC cells under starvation and reduces cell death through upregulating p-mTOR in vitro. *Apoptosis* 2016; 21: 110-119 [PMID: 26496775 DOI: 10.1007/s10495-015-1189-y]
  - 14 徐小艳, 徐宏伟, 王慧, 杨金花. 肺腺癌中CD147、MMP-9和VEGF的表达及临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2017; 4: 384-387 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2017.04.007]
  - 15 Mori A, Watanabe M, Sadahira T, Kobayashi Y, Ariyoshi Y, Ueki H, Wada K, Ochiai K, Li SA, Nasu Y. The Downregulation of the Expression of CD147 by Tumor Suppressor REIC/Dkk-3, and Its Implication in Human Prostate Cancer Cell Growth Inhibition. *Acta Med Okayama* 2017; 71: 135-142 [PMID: 28420895 DOI: 10.18926/AMO/54982]
  - 16 Zhang T, Xu J, Maire P, Xu PX. Six1 is essential for differentiation and patterning of the mammalian auditory sensory epithelium. *PLoS Genet* 2017; 13: e1006967 [PMID: 28892484 DOI: 10.1371/journal.pgen.1006967]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注)。如同一表中另有一套  $P$  值, 则<sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为<sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ 。  $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

# miR-128-3p靶向Lin28B增加肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性

夏如冰, 王红英, 戴丹, 董陶明, 汪和平, 邹思璐, 张健

夏如冰, 王红英, 戴丹, 邹思璐, 张健, 江西省景德镇市第二人民医院药剂科 江西省景德镇市 333000

董陶明, 江西省景德镇市第二人民医院肿瘤科 江西省景德镇市 333000

汪和平, 江西省景德镇市第二人民医院放疗中心 江西省景德镇市 333000

夏如冰, 副主任药师, 研究方向为医院药学.

**作者贡献分布:** 由夏如冰、王红英、戴丹及董陶明设计; 研究过程由戴丹、董陶明、汪和平、邹思璐及张健操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由汪和平提供; 数据分析由汪和平、邹思璐及张健完成; 本论文写作由夏如冰、董陶明、汪和平及邹思璐完成.

**通讯作者:** 夏如冰, 副主任药师, 333000, 江西省景德镇市珠山区广场北路35号, 江西省景德镇市第二人民医院药剂科. dc112018@163.com  
电话: 0798-8203074

收稿日期: 2018-08-21

修回日期: 2018-09-12

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-10-28

## MiR-128-3p increases sensitivity of hepatoma cells to oxaliplatin by targeting Lin28B

Ru-Bing Xia, Hong-Ying Wang, Dan Dai, Tao-Ming Dong, He-Ping Wang, Si-Lu Zou, Jian Zhang

Ru-Bing Xia, Hong-Ying Wang, Dan Dai, Si-Lu Zou, Jian Zhang, Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Tao-Ming Dong, Department of Oncology, the Second People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

He-Ping Wang, Radiation Therapy Center, the Second People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Ru-Bing Xia, Associate Chief Pharmacist,

Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Jingdezhen, 35 North Guangchang Road, Zhushan District, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China. dc112018@163.com

Received: 2018-08-21

Revised: 2018-09-12

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-10-28

## Abstract

### AIM

To investigate the effect of miR-128-3p on the sensitivity of hepatocellular carcinoma (HCC) cells to oxaliplatin, and explore the underlying mechanism.

## METHODS

qRT-PCR was used to detect the expression of miR-128-3p and Lin28B in human liver cells (HL-7702) and human HCC cells (BEL-7402 and Hep-3B). BEL-7402 and Hep-3B cells as well as oxaliplatin resistant BEL-7402 and Hep-3B cells in logarithmic growth phase were randomly divided into a miR-128-3p mimic group (transfected with miR-128-3p mimics), a miR-NC group (untransfected cells), a Lin28B-3' UTR WT group (psiCHECK2-Lin28B-3' UTR WT and miR-128-3p co-transfection), a Lin28B-3' -UTR MUT (psiCHECK2-Lin28B-3' UTR MUT and miR-NC co-transfection), a miR-128-3p + Lin28B group (miR-128-3p and Lin28B co-transfection), a si-Lin28B group (transfected with si-Lin28B) and a si-NC (transfected with silencing control). All cells were transfected via liposomes. The survival rate and viability of each group were detected by MTT assay, and the protein expression was detected by Western blot.

## RESULTS

Compared with human hepatocytes, the expression of miR-128-3p in HCC cells (BEL-7402 and Hep-3B) was

significantly decreased, and the expression of Lin28B was significantly increased. Overexpression of miR-128-3p or silencing Lin28B increased the sensitivity of HCC cells to oxaliplatin. Lin28B is a target of miR-128-3p, and overexpression of Lin28B could reverse the effect of miR-128-3p in increasing the sensitivity of HCC cells to oxaliplatin.

## CONCLUSION

MiR-128-3p can increase the sensitivity of HCC cells to oxaliplatin possibly via a mechanism related to targeting Lin28B, suggesting that miR-128-3p could be used as a potential target for treatment of oxaliplatin resistance.

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

Key Words: miR-128-3p; Lin28B; Oxaliplatin; Hepatocellular carcinoma

Xia RB, Wang HY, Dai D, Dong TM, Wang HP, Zou SL, Zhang J. MiR-128-3p increases sensitivity of hepatoma cells to oxaliplatin by targeting Lin28B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1748-1757 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1748>

## 摘要

### 目的

研究miR-128-3p与肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞对奥沙利铂敏感性的影响,并探讨其作用机制。

### 方法

采用qRT-PCR法检测人正常肝细胞HL-7702、HCC细胞BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p、Lin28B的表达;将对数生长期的HCC细胞BEL-7402、Hep-3B随机分成miR-128-3p mimics组(转染miR-128-3p mimics)、miR-NC组(未转染细胞)、Lin28B-3'UTR WT组(载体psiCHECK2-Lin28B-3'UTR WT和miR-128-3p共转染)、Lin28B-3'UTR MUT组(载体psiCHECK2-Lin28B-3'UTR MUT和miR-NC共转染)和miR-128-3p+Lin28B组(miR-128-3p和Lin28B共转染)、si-Lin28B组(转染si-Lin28B)和si-NC组(转染沉默对照),均以脂质体转染。采用MTT法检测各组细胞的存活率和活力;Western Blot检测各组细胞的蛋白表达。

### 结果

与人正常肝细胞相比, HCC细胞BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p的表达较显著降低( $P<0.01$ ), Lin28B的表达较显著升高( $P<0.01$ ), 且过表达miR-128-3p、沉默Lin28B均可抑制HCC细胞增殖, 促进凋亡, 增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性。Lin28B为miR-128-3p

的靶标, 且回补Lin28B可逆转miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂敏感性的作用。

## 结论

miR-128-3p可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, 其作用机制可能与靶向Lin28B有关, 提示miR-128-3p可作为抗奥沙利铂耐药性的潜在靶点。

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

关键词: miR-128-3p; Lin28B; 奥沙利铂; 肝癌细胞

**核心提要:** miR-128-3p联合奥沙利铂可抑制肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞的增殖, 促进凋亡, 增加对奥沙利铂的敏感性, 其机制可能是通过靶向作用于Lin28B. miR-128-3p有望成为治疗耐药HCC细胞的新靶点。

夏如冰, 王红英, 戴丹, 董陶明, 汪和平, 邹思璐, 张健. miR-128-3p靶向Lin28B增加肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性. *世界华人消化杂志* 2018; 26(30): 1748-1757 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1748>

## 0 引言

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在恶性肿瘤中位居第五, 致死率位居第三, 且其复发率极高<sup>[1]</sup>. 目前临床上常用手术、化疗、放疗的方式治疗患者, 虽在一定程度上延长HCC患者的生存期, 但也存在缺乏特效药和耐药的问题。

奥沙利铂是治疗原发性HCC的一种化学治疗药物, 在术后辅助化疗的预后得到临床医生的普遍认可, 但其耐药性仍是影响化疗的主要因素<sup>[2]</sup>. 有报道称可通过miRNAs调节抑癌基因/促癌基因的表达增加HCC细胞对药物的敏感性<sup>[3,4]</sup>. miRNA是一种小的非编码RNA, 长度约为20-25个核苷酸, 近年来发现其在表观调控领域具有重大作用. miRNAs可结合到靶基因的3'非编码区域, 以完全互补或不完全互补的方式降解靶基因或抑制靶基因翻译, 以至靶基因沉默<sup>[5]</sup>. miR-128-3p对HCC细胞的功能也已有报道, 其在HCC组织中低表达, 调节PIK3R1表达, 诱导G1期细胞阻滞和迁移, 从而抑制HCC细胞增殖<sup>[6,7]</sup>, 也可通过靶向CYP2C9 mRNA抑制肿瘤发生<sup>[8]</sup>. 但miR-128-3p对耐奥沙利铂的HCC细胞的作用及机制仍不甚清楚。

Lin28B在原发性人类肿瘤及肿瘤细胞中均高表达, 促进肿瘤的自我更新和增殖, 以利于肿瘤的形成、生长<sup>[9]</sup>. 据相关报道, 66%的肿瘤中存在较高水平的Lin28B, 如其在膀胱癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、肺



癌和HCC中均高表达<sup>[10-16]</sup>. Lin28B可作为miR-125b的靶基因调控HCC细胞的增殖和侵袭<sup>[10]</sup>. 但miR-128-3p和Lin28B在HCC细胞中的关系仍尚未阐明.

本研究将通过检测miR-128-3p和Lin28B在HCC细胞中的表达, 观察过表达miR-128-3p和沉默LIN28B对耐奥沙利铂的HCC细胞的存活率、活力和凋亡率的影响, 阐明miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂耐药性的机制, 为临床的靶向治疗提供理论依据.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人正常肝细胞株HL-7702、HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B均购于中国科学院细胞库; si-Lin28B、miR-128-3p、miR-NC和si-NC均购于广州锐博生物公司; BCA蛋白定量试剂盒、脂质体Lipofectamine<sup>TM</sup>2000、逆转录试剂盒购于大连Takara公司; PVDF膜购于德国罗氏诊断有限公司; SDS-PAGE试剂盒、ECL发光液和RIPA蛋白裂解液均购于碧云天生物技术公司; 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购于美国Promega公司; Transwell小室购于美国Coming公司; 凝胶成像分析仪购于柯达公司; 半干转膜仪购于美国BIO-RAD公司; 流式细胞仪购于美国FACS CALIBAR BD公司; ABI 7500型实时荧光定量PCR系统购于美国ABI公司; 紫外分光光度计购于美国Thermo公司; 细胞培养箱购于美国Forma Scientific公司; PCR仪购于美国BIO-RAD公司.

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** 人正常肝细胞株HL-7702、HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B均用含10%胎牛血清的RPMI1640培养基培养, 将细胞置于37℃, 5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养. 细胞融合度达到80%时, 用胰蛋白酶消化, 适当比例进行传代. 将对数生长期的HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B分别0.5 μg/mL、1.0 μg/mL、1.5 μg/mL和2.0 μg/mL的奥沙利铂连续给药培养, 培养条件与未给药培养条件一样.

**1.2.2 细胞转染:** 将对数生长期的BEL-7402和Hep-3B细胞及2.0 μg/mL的奥沙利铂处理的BEL-7402和Hep-3B细胞, 分别随机分成miR-128-3p组(转染miR-128-3p mimics)、miR-NC组(未转染细胞)、Lin28B-3'UTR WT(载体psiCHECK2-Lin28B-3'UTR WT和miR-128-3p共转染)、Lin28B-3'UTR MUT(载体psiCHECK2-Lin28B-3'UTR MUT和miR-NC共转染)和miR-128-3p+Lin28B组(miR-128-3p和Lin28B共转染), si-Lin28B组(转染si-Lin28B)和si-NC组(转染沉默对照)均按照Lipofectamine<sup>TM</sup>2000试剂说明书进行脂质体转染, 用

qRT-PCR检测转染效果. 转染成功后, 用MTT法检测各组细胞的生存率和活力, Western blot检测各组细胞的蛋白表达, 流式细胞术检测各组细胞的凋亡率, 双荧光素酶报告基因检测实验检测各组细胞的活性.

**1.2.3 Quantitative Real-time RT-PCR:** 取适量对数生长期1.2.2各组细胞, 用Trizol液裂解细胞后, 按照RNA抽提试剂盒技术手册操作提取RNA, 定量后, 立即用逆转录试剂盒按照说明书操作合成cDNA. 按照qRT-PCR试剂盒说明书操作进行miR-128-3p和Lin28B的检测. 用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算miR-128-3p和Lin28B的相对表达水平, 每个样品重复检测3次.

**1.2.4 MTT实验:** 取适量对数生长期1.0 μg/mL的奥沙利铂处理的各组细胞, 培养至第24 h、48 h和72 h时各加入20 μL 5 g/L的MTT溶液, 继续培养4 h, 取出后吸去上清, 每孔加入150 μL DMSO, 在酶标仪上震荡, 使结晶充分溶解, 在490 nm波长下检测细胞吸光度(A); 另将细胞用0.5 μg/mL、1.0 μg/mL、1.5 μg/mL和2.0 μg/mL的奥沙利铂处理后用同样的方法测定490 nm波长下检测细胞吸光度(A). 每组设5个重复孔, 实验重复3次.

**1.2.5 Western blot实验:** 取适量1.0 μg/mL的奥沙利铂处理的各组细胞, RIPA裂解后, 提取总蛋白, BCA法蛋白定量后变性, 然后进行SDS蛋白电泳, 之后进行PVDF转膜, 脱脂奶粉封闭2 h, 然后用I抗, 4℃孵育过夜. 第二天, 洗膜后用辣根过氧化物酶标记的II抗37℃孵育2 h. 结束后加入显影混合液, 显影曝光. 以GADPH为内参, 以目的条带灰度值与GADPH灰度值的比值表示目的蛋白的表达情况.

**1.2.6 双荧光素酶报告基因检测实验:** 取适量对数生长期的1.2.2各组细胞, Trizol细胞裂解液裂解, 取5 μL细胞裂解液与萤火虫荧光素酶缓冲液和5 μL底物, 混匀测荧光强度. 然后加入海肾荧光素酶缓冲液和5 μL腔肠素底物, 混匀, 再次测得海肾荧光素酶活性. psiCHECK2载体以萤火虫荧光素酶活性为内参, psiCHECK2-Lin28B-3'UTR WT和psiCHECK2-Lin28B-3'UTR MUT的表达为对照, 观察miR-128-3p对LIN28B表达的影响.

**1.2.7 Annexin V-FITC/PI双染色法检测细胞凋亡:** 取适量1.0 μg/mL的奥沙利铂处理的各组细胞, 用预冷的PBS洗涤2次. 用结合缓冲液500 μL悬浮细胞, 分别加入5 μL Annexin V-FITC和5 μL 20 mg/mL的PI, 混匀, 室温避光静置15 min. 每个样品重复3次. 细胞凋亡率采用流式细胞仪分析测定. 细胞的总凋亡率(%)为早期凋亡率(Annexin V<sup>+</sup>/PI<sup>-</sup>)与晚期凋亡率(Annexin V<sup>+</sup>/PI<sup>+</sup>)的和.

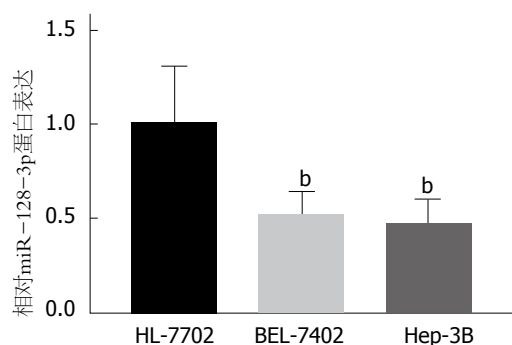


图1 miR-128-3p在肝癌细胞系中低表达。<sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与对照组相比。

**统计学处理** 实验数据采用SPSS 13.0软件进行分析。计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 多组间数据比较采用单因素方差分析, 两组间数据比较采用 $t$ 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 miR-128-3p在HCC细胞中低表达** 运用qRT-PCR检测正常肝细胞株HL-7702、HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p的表达, 结果如图1所示, HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p的表达较于正常肝细胞株HL-7702显著降低, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.2 过表达miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性** 如图2A所示, HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p的表达, 与miR-NC组相比, miR-128-3p mimics组miR-128-3p的表达均显著升高。MTT法检测不同浓度奥沙利铂处理下HCC细胞的存活率, 结果如图2B所示, miR-128-3p mimics组细胞存活率于miR-NC组均降低, 且最佳浓度为 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 。检测 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的BEL-7402和Hep-3B细胞活力, 结果如图2C所示, miR-128-3p mimics组细胞活力于miR-NC组均显著降低; 流式细胞术检测 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的HCC细胞凋亡率, 结果如图2D所示, miR-128-3p mimics组细胞凋亡率于miR-NC组均显著升高, 差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。可见, 过表达miR-128-3p抑制奥沙利铂处理的HCC细胞增殖并促进其凋亡, 以增加其对奥沙利铂的敏感性。

**2.3 miR-128-3p的靶基因为高表达因子Lin28B** 如图3A所示, 与正常肝细胞株HL-7702相比, HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中Lin28B的表达较显著升高。通过TargetScan预测miR-128-3p与Lin28B的结合位点, 结果如图3B所示, miR-128-3p与Lin28B 3'UTR存在结合位点。双荧光素酶活性检测实验, 结果如图3C、D所示, 与NC组相比, miR-128-3p组均较显著抑制Lin28B-3'UTR

WT的荧光素酶活性, 均不影响Lin28B-3'UTR MUT的荧光素酶活性。qRT-PCR检测BEL-7402和Hep-3B细胞中Lin28B的表达, 结果如图3E所示, miR-128-3p组Lin28B的表达较显著低于miR-NC组, 提示miR-128-3p抑制Lin28B的表达。用western blot检测蛋白表达, 结果如图3F所示, miR-128-3p组Lin28B的蛋白表达低于miR-NC组, 差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ )。可见, 高表达因子Lin28B为miR-128-3p的靶基因。

**2.4 沉默LIN28B增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性** 运用Western Blot检测HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中Lin28B的蛋白表达, 结果如图4A所示, si-Lin28B组细胞Lin28B蛋白表达于si-NC组显著低。如图4B所示, 检测不同浓度奥沙利铂处理的HCC细胞存活率, si-Lin28B组细胞存活率于si-NC组降低, 且最佳浓度为 $1.0 \mu\text{g/mL}$ ; 如图4C所示,  $1.0 \mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的HCC细胞OD值于si-NC组均显著降低。流式细胞术检测 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的BEL-7402和Hep-3B细胞的凋亡率, 结果如图4D所示, si-Lin28B组细胞的凋亡率于si-NC组均显著升高, 差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ )。可见, 沉默LIN28B可抑制奥沙利铂处理的HCC细胞增殖并促进凋亡, 即可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性。

**2.5 Lin28B逆转了miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂敏感性的作用** 如图5A所示, 不同浓度奥沙利铂处理的HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B的活力, miR-128-3p+Lin28B组细胞生存率均明显高于miR-128-3p+NC组, 且最佳浓度为 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 。如图5B所示,  $1.0 \mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B的OD值, 在第24小时、48小时、72小时, miR-128-3p+Lin28B组细胞OD值显著高于miR-128-3p+NC组。流式细胞术检测 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的HCC细胞凋亡率, 结果如图5C所示, miR-128-3p+Lin28B组细胞凋亡率均较显著低于miR-128-3p+NC组, 差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ )。可见, Lin28B逆转了miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂敏感性的作用。

## 3 讨论

奥沙利铂为第三代铂类化合物, 化学名为左旋反式二氨基环己烷草酸铂, 分子式为 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$ , 其药理学特性与其它铂类相似均为以DNA为靶点, 铂原子与DNA链形成交联, 以阻断其复制和转录<sup>[17]</sup>。奥沙利铂治疗多种消化道肿瘤的预后已得到证实<sup>[18]</sup>。陈超庭等<sup>[19]</sup>对奥沙利铂在HCC中的预后也给予肯定。但奥沙利铂与其他化疗药物一样, 也会产生耐药性。郑美玲等<sup>[20]</sup>报道, 尽管奥沙利铂可显著的延长HCC晚期患者的生存期, 但其临床疗效十分有限, 治疗失败与HCC患者产生

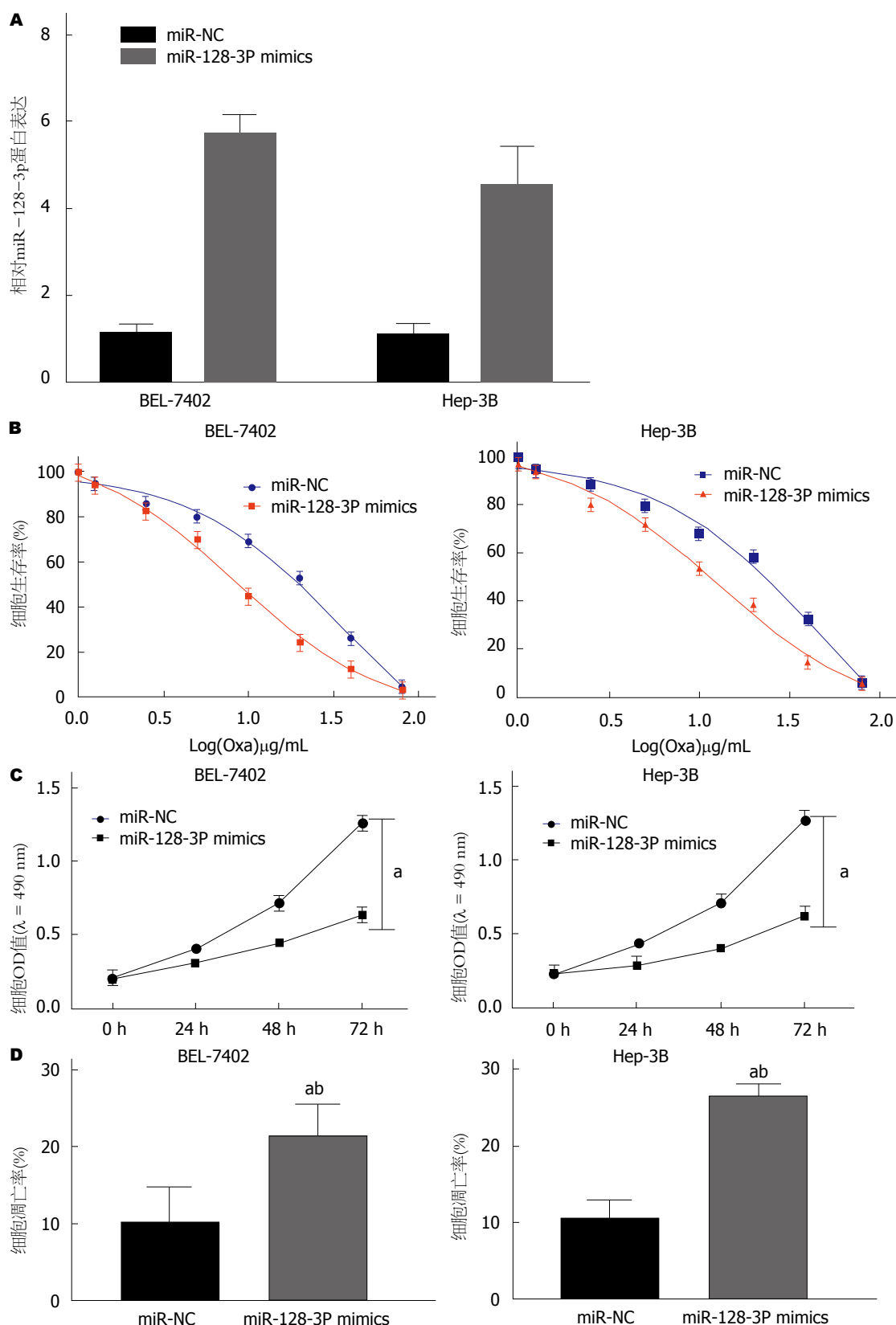


图 2 过表达miR-128-3p抑制肝癌细胞增殖和凋亡增加细胞对奥沙利铂的敏感性. A: 过表达miR-128-3p对肝癌细胞中miR-128-3p蛋白表达的影响; B: 过表达miR-128-3p对不同浓度奥沙利铂处理的肝癌细胞生存率的影响; C: 过表达miR-128-3p对1.0 µg/mL奥沙利铂处理的肝癌细胞OD值的影响; D: 过表达miR-128-3p对1.0 µg/mL奥沙利铂处理的肝癌细胞凋亡率的影响. <sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01, 与对照组相比.

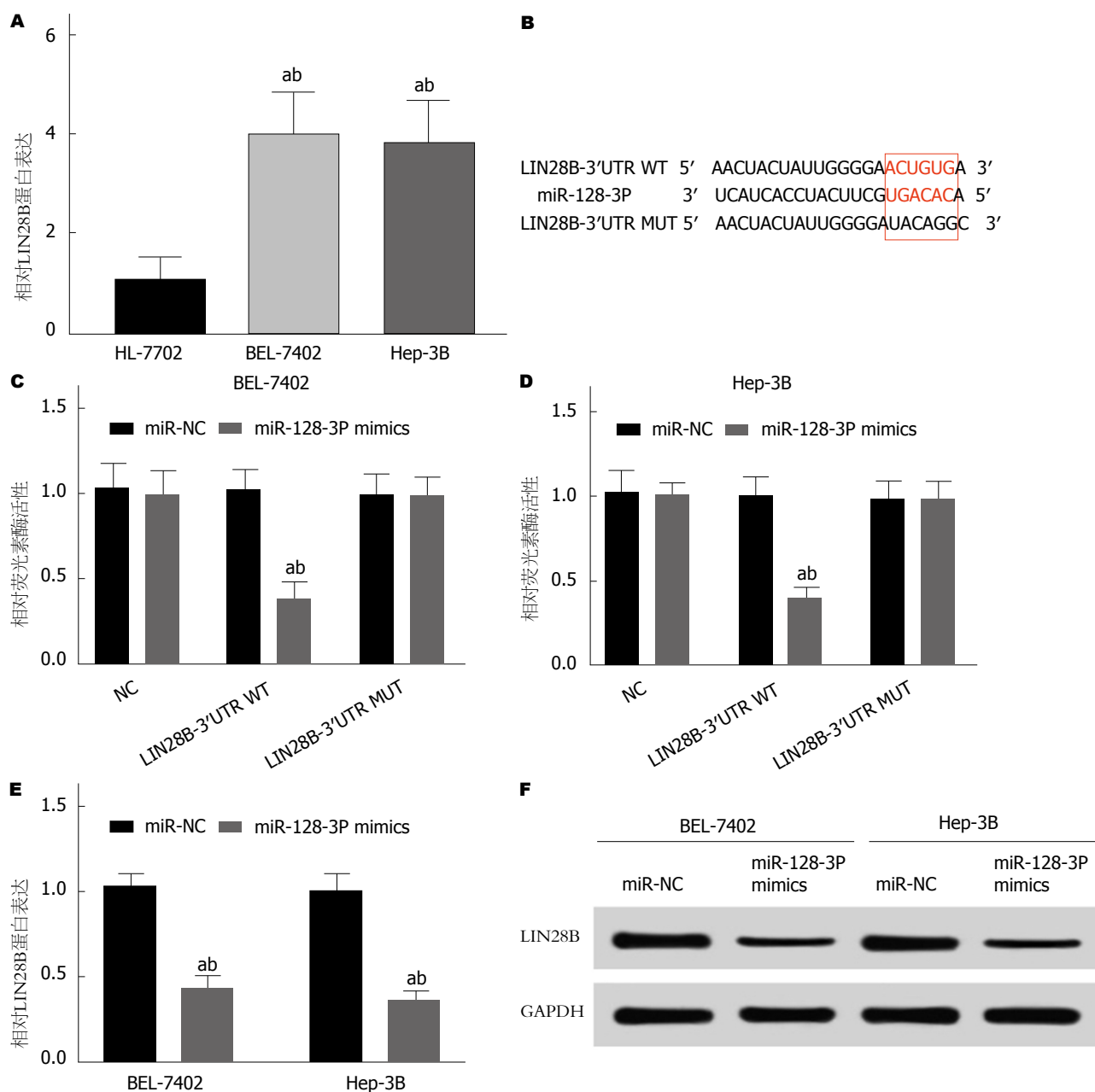


图3 miR-128-3p靶向Lin28B 3'UTR区域. A: Lin28B在肝癌细胞中地表达; B: 为互补序列; C和D: miR-128-3p对Lin28B 3'UTR WT组和Lin28B 3'UTR MUT组肝癌细胞的荧光素酶活性的影响; E: 过表达miR-128-3p对Lin28B表达的影响; F: 过表达miR-128-3p对Lin28B蛋白表达的影响. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与对照组相比.

耐药性密切相关.

有研究通过比较不同肿瘤耐药细胞株与其相应敏感细胞株中miRNA分子的表达, 证实miRNA的表达确实存在显著的差异<sup>[21]</sup>. Kovalchuk等<sup>[22]</sup>2008年已证实miR-451通过靶向多药耐药相关基因mdr1参与乳腺癌细胞对阿奇霉素的耐药. 最近杨涛等<sup>[23]</sup>通过建立耐奥沙利铂的HCC细胞系BEL-7402和Hep-3B, 利用miRNA芯片和qRT-PCR筛选出miR-93, 进一步运用MTT实验、双荧光素酶报告基因载体实验和Western Blot实验, 验证miR-93通过靶向抑癌基因PTEN增加HCC细胞对奥沙利

铂的耐药性. 本研究通过MTT法检测miR-128-3p对不同浓度奥沙利铂处理的HCC细胞生存率和流式细胞术检测HCC细胞的凋亡率, 分析得到miR-128-3p可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性.

Lin28B是哺乳动物Lin28的同源基因, 其通过结合let-7家族的前体RNA的终末环, 抑制let-7的成熟, 而发生调控肿瘤细胞的作用<sup>[24]</sup>. 李建华等<sup>[18]</sup>通过检测HCC组织和癌旁正常组织中miR-125b和Lin28B的表达, 运用双荧光素酶实验分析293U细胞中miR-125b和Lin28B之间的靶向关系, 又用MTT法和Transwell法验证miR-



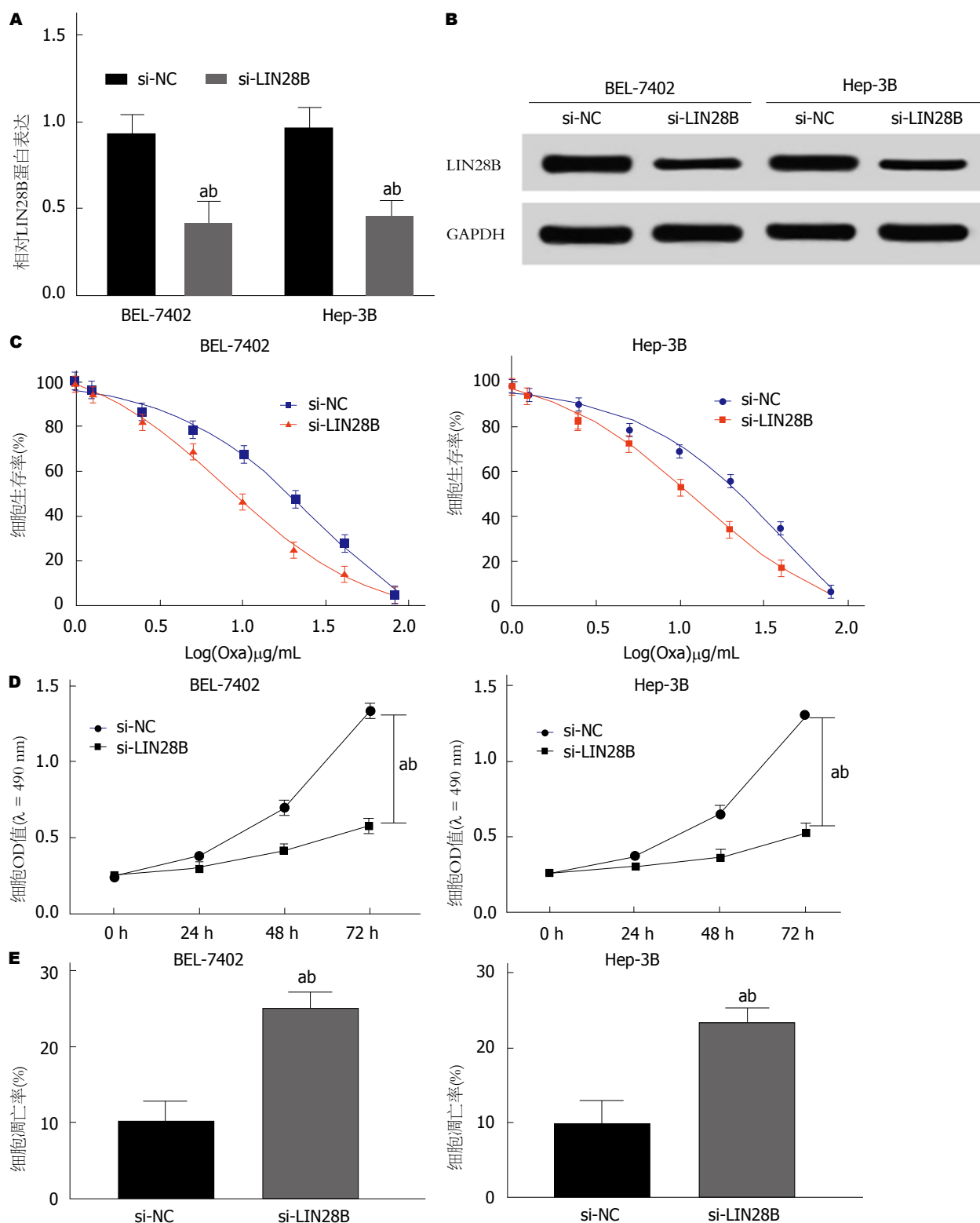


图 4 沉默Lin28B加强肝癌细胞耐奥沙利铂的敏感性. A: 沉默Lin28B的肝癌细胞; B和C: 沉默Lin28B对不同浓度奥沙利铂处理的肝癌细胞存活率和活力的影响; D: 沉默Lin28B对肝癌细胞凋亡率的影响. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与对照组相比.

125b靶向Lin28B对HCC细胞HepG2增殖和侵袭的抑制作用, 得出miR-125b在HCC发生和发展过程中的抑制作用可能与靶向Lin28B有关. 本研究通过TargetScan预测miR-128-3p和Lin28B之间存在结合位点, 运用双荧

光素酶基因报告实验验证这一预测. 又对Lin28B进行沉默和过表达, 分别用MTT法和流式细胞术检测其对不同浓度奥沙利铂处理的HCC细胞的活力和凋亡发现, miR-128-3p可靶向Lin28B增加奥沙利铂对HCC细胞的

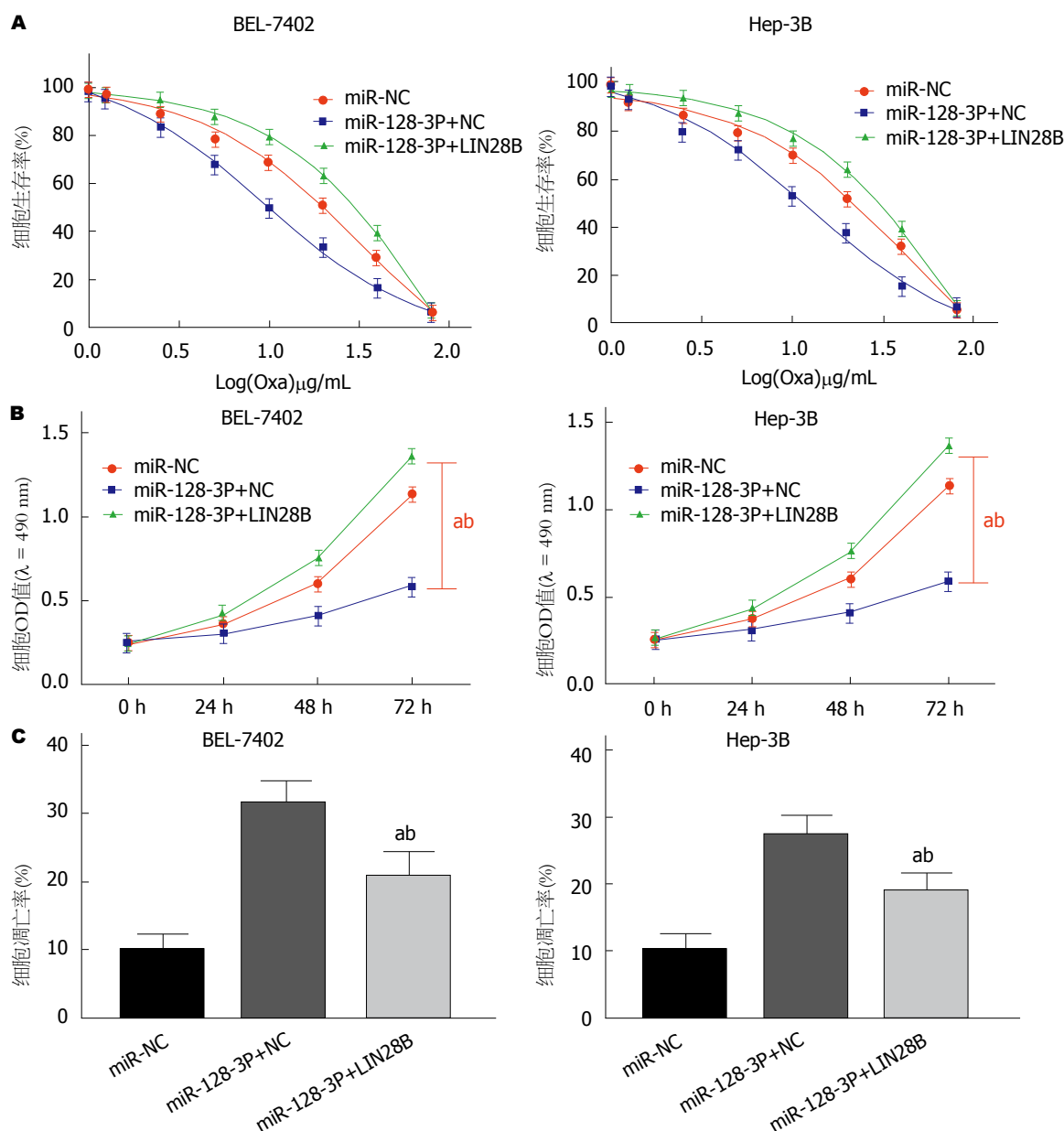


图 5 回补Lin28B逆转了miR-128-3p增加肝癌细胞对奥沙利铂敏感性的作用。A: miR-128-3p+LIN28B组和miR-128-3p+NC组不同浓度奥沙利铂处理的肝癌细胞活力的变化; B: miR-128-3p+LIN28B组和miR-128-3p+NC组1.0  $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的肝癌细胞活力的变化; C: miR-128-3p+LIN28B组和miR-128-3p+NC组1.0  $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的肝癌细胞凋亡率的变化。<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与对照组相比。

敏感性。

总之, miR-128-3p可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, 可能与其靶向Lin28B有关, 这些发现将为临床靶向治疗HCC提供新的研究方向。

## 文章亮点

### 实验背景

近期miRNA通过靶向下游因子, 增强奥沙利铂对肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 细胞的耐药性, 增强对多药耐的乳腺癌的药物耐药性。但miR-128-3p增加HCC细

胞耐药性的作用机制国内外尚未有人研究。

### 实验动机

本研究旨在研究miR-128-3p联合奥沙利铂对HCC细胞增殖、凋亡的影响, 并探讨其分子作用机制, 以期为解决HCC治疗过程中的耐药问题提供线索。

### 实验目标

探讨miR-128-3p联合奥沙利铂抑制HCC细胞增殖, 促进凋亡的作用, 及其机制, 以期HCC的治疗提供新方向。

## 实验方法

将用2.0 μg/mL的奥沙利铂处理的BEL-7402和Hep-3B细胞, 分别随机分成miR-128-3p组、Lin28B-3'UTR WT、Lin28B-3'UTR MUT、miR-128-3p+Lin28B组、si-Lin28B组, 用MTT法、流式细胞术分析HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, Western blot检测HCC细胞中Lin28B蛋白表达, 双荧光素酶报告基因检测实验验证miR-128-3p与Lin28B的靶向关系。

## 实验结果

本研究成功构建过表达miR-128-3p和沉默Lin28B的奥沙利铂处理HCC细胞发现, HCC细胞增殖能力减弱, 凋亡能力增强, 同时, miR-128-3p靶向调控Lin28B, 且回复Lin28B又能反向调控miR-128-3p。

## 实验结论

miR-128-3p可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, 其可能与靶向Lin28B有关, 提示miR-128-3p可作为HCC细胞增加奥沙利铂敏感性的潜在靶点。

## 展望前景

本研究仅在体外研究miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, 后期还需增加miR-128-3p与奥沙利铂对HCC细胞的增殖、凋亡的对比实验, 以更清晰的展示miR-128-3p对HCC细胞的治疗价值, 也为miR-128-3p的靶向治疗提供更充分的理论依据。

## 4 参考文献

- 1 王丹, 张涛. miRNA在肝癌中的价值. 西南军医 2017; 19: 158-160 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-7193.2017.02.021]
- 2 Jiang J, Zheng X, Xu X, Zhou Q, Yan H, Zhang X, Lu B, Wu C, Ju J. Prognostic significance of miR-181b and miR-21 in gastric cancer patients treated with S-1/Oxaliplatin or Doxifluridine/Oxaliplatin. *PLoS One* 2011; 6: e23271 [PMID: 21876743 DOI: 10.1371/journal.pone.0023271]
- 3 Kurokawa K, Tanahashi T, Iima T, Yamamoto Y, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Murakami Y, Fukushima M, Rokutan K. Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells. *J Gastroenterol* 2012; 47: 883-895 [PMID: 22382630 DOI: 10.1007/s00535-012-0547-6]
- 4 崔秀英, 郭云杰, 姚和瑞. 耐药乳腺癌细胞株MCF-7/ADR中microRNA的分析. 南方医科大学学报 2008; 28: 1813-1815 [DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2008.10.014]
- 5 吕丽霞, 薛静. miRNA作为肿瘤治疗靶点的研究进展. 山东医药 2014; 54: 105-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.40.046]
- 6 Huang CY, Huang XP, Zhu JY, Chen ZG, Li XJ, Zhang XH, Huang S, He JB, Lian F, Zhao YN, Wu GB. miR-128-3p suppresses hepatocellular carcinoma proliferation by regulating PIK3R1 and is correlated with the prognosis of HCC patients. *Oncol Rep* 2015; 33: 2889-2898 [PMID: 25962360 DOI: 10.3892/or.2015.3936]
- 7 Liang L, Wong CM, Ying Q, Fan DN, Huang S, Ding J, Yao J, Yan M, Li J, Yao M, Ng IO, He X. MicroRNA-

- 125b suppressed human liver cancer cell proliferation and metastasis by directly targeting oncogene LIN28B2. *Hepatology* 2010; 52: 1731-1740 [PMID: 20827722 DOI: 10.1002/hep.23904]
- 8 Yu D, Green B, Marrone A, Guo Y, Kadlubar S, Lin D, Fuscoe J, Pogribny I, Ning B. Suppression of CYP2C9 by microRNA hsa-miR-128-3p in human liver cells and association with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 8534 [PMID: 25704921 DOI: 10.1038/srep08534]
- 9 韩子午, 周明杰, 范春雷, 田男. Lin28与肝癌细胞紫杉醇耐药关系的研究. 浙江中医药大学学报 2014; 38: 885-888 [DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2014.07.030]
- 10 Panella M, Mosca N, Di Palo A, Potenza N, Russo A. Mutual suppression of miR-125a and Lin28b in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 500: 824-827 [PMID: 29689270 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.167]
- 11 Viswanathan SR, Powers JT, Einhorn W, Hoshida Y, Ng TL, Toffanin S, O'Sullivan M, Lu J, Phillips LA, Lockhart VL, Shah SP, Tanwar PS, Mermel CH, Beroukhi R, Azam M, Teixeira J, Meyerson M, Hughes TP, Llovet JM, Radich J, Mullighan CG, Golub TR, Sorensen PH, Daley GQ. Lin28 promotes transformation and is associated with advanced human malignancies. *Nat Genet* 2009; 41: 843-848 [PMID: 19483683 DOI: 10.1038/ng.392]
- 12 Ma L, Zhao Q, Chen W, Zhang Y. Oncogene Lin28B increases chemosensitivity of colon cancer cells in a let-7-independent manner. *Oncol Lett* 2018; 15: 6975-6981 [PMID: 29725425 DOI: 10.3892/ol.2018.8250]
- 13 冯宇鹏, 朱俊峰, 黄薇, 沈艳, 叶向东, 杨毅. Lin28B的高表达与膀胱癌的恶性程度及预后相关. 河南外科学杂志 2016; 22: 23-25 [DOI: 10.16193/j.cnki.hnwk.2016.03.012]
- 14 Wang X, Hu H, Liu H. RNA binding protein Lin28B confers gastric cancer cells stemness via directly binding to NRP-1. *Biomed Pharmacother* 2018; 104: 383-389 [PMID: 29787985 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.064]
- 15 Ren J, Fu J, Ma T, Yan B, Gao R, An Z, Wang D. LncRNA H19-elevated LIN28B promotes lung cancer progression through sequestering miR-196b. *Cell Cycle* 2018; 17: 1372-1380 [PMID: 29950144 DOI: 10.1080/15384101.2018.1482137]
- 16 Zhang X, Liang W, Liu J, Zang X, Gu J, Pan L, Shi H, Fu M, Huang Z, Zhang Y, Qian H, Jiang P, Xu W. Long non-coding RNA UFC1 promotes gastric cancer progression by regulating miR-498/Lin28b. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 134 [PMID: 29970131 DOI: 10.1186/s13046-018-0803-6]
- 17 林万隆, 陈强. 奥沙利铂的药理作用及临床应用. 中国肿瘤临床 2000; 27: 872-874 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2000.11.034]
- 18 李建华, 韩玲, 杨志良. miR-125b通过靶向致癌基因LIN28B调控肝细胞癌细胞的增殖和侵袭行为. 实用肿瘤杂志 2018; 33: 128-132 [DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.02.007]
- 19 陈超庭, 沈永奇, 黄汉生, 斯韬, 王志祥, 谢华东, 孔祥应, 林海永. 奥沙利铂单药治疗Child-Pugh B级中晚期肝癌的临床研究. 中国热带医学 2018; 18: 489-492; 499 [DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2018.05.19]
- 20 郑美玲, 华海清. 奥沙利铂治疗肝细胞癌耐药的相关机制研究进展. 临床肿瘤学杂志 2018; 22: 369-374 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2017.04.016]
- 21 王作鹏, 李凯. miRNA与肿瘤耐药性及逆转耐药策略. 中华小儿外科杂志 2013; 34: 140-142 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.02.016]
- 22 Kovalchuk O, Filkowski J, Meservy J, Ilnytsky Y, Tryndyak VP, Chekhun VF, Pogribny IP. Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 2152-2159 [PMID: 18645025 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0021]
- 23 杨涛, 郑志敏, 张献波, 李振符, 张国栓. miR-93通过靶定

PTEN基因增加肝癌细胞对奥沙利铂的耐药性. 中国生物化学与分子生物学报 2012; 28: 926-934 [DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2012.10.007]

24 伍刚. Lin28B介导肝癌细胞中HBx相关Let-7沉默. 现代肿瘤医学 2017; 25: 2211-2215 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.14.006]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》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、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

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



## 胃癌术前化疗疗效预测因素的初步分析

陈春燕, 吴丹, 郭庆渠, 王浩

陈春燕, 吴丹, 郭庆渠, 浙江大学医学院附属第二医院胃肠外科 浙江省杭州市 310009

陈春燕, 王浩, 衢州市中医院外科 浙江省衢州市 324000

陈春燕, 主治医师, 浙江大学附属第二医院在职研究生, 主要从事胃肠外科及普外科临床工作。

作者贡献分布: 论文撰写由陈春燕完成; 临床操作、资料收集及数据分析由郭庆渠与陈春燕完成; 论文校对与审阅由吴丹与王浩完成。

通讯作者: 吴丹, 主任医师, 310009, 浙江省杭州市解放路88号, 浙江大学医学院附属第二医院胃肠外科. [wudan\\_wcwk@163.com](mailto:wudan_wcwk@163.com)  
电话: 0571-56978034

收稿日期: 2018-08-13

修回日期: 2018-09-21

接受日期: 2018-10-08

在线出版日期: 2018-10-28

### Predictive factors for curative effect of preoperative chemotherapy in gastric cancer

Chun-Yan Chen, Dan Wu, Qing-Qu Guo, Hao Wang

Chun-Yan Chen, Dan Wu, Qing-Qu Guo, Department of Gastrointestinal Surgery, Second Affiliated Hospital of Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China

Chun-Yan Chen, Hao Wang, Department of General Surgery, Quzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dan Wu, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Second Affiliated Hospital of Medical College of Zhejiang University, 88 Jiefang Road, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China. [wudan\\_wcwk@163.com](mailto:wudan_wcwk@163.com)

Received: 2018-08-13

Revised: 2018-09-21

Accepted: 2018-10-08

Published online: 2018-10-28

### Abstract

#### AIM

To identify the predictive factors for the curative effect of preoperative chemotherapy in gastric cancer (GC).

#### METHODS

A retrospective analysis was performed of 50 cases of locally advanced GC. Routine blood parameters, blood lipid, D-dimer, tumor markers, and other hematological indexes before chemotherapy as well as the change of body weight between three cycles of chemotherapy were measured and compared between cases with and without histopathological response after chemotherapy.

#### RESULTS

Histopathological response was significantly different ( $P < 0.05$ ) between patients with weight gain  $> 3\%$  and those with weight gain (including decrease) less than  $3\%$ , but was not significantly associated with other hematological indexes before chemotherapy ( $P > 0.05$ ).

#### CONCLUSION

Weight gain ( $>3\%$ ) during chemotherapy is an independent predictor of chemotherapy efficacy in patients with locally advanced GC undergoing preoperative chemotherapy.

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

Key Words: Locally advanced gastric cancer; Preoperative chemotherapy; Weight gain

Chen CY, Wu D, Guo QQ, Wang H. Predictive factors for curative effect of preoperative chemotherapy in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1758-1764 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1758.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1758>

## 摘要

### 目的

初步寻找预测胃癌(gastric cancer, GC)术前化疗疗效的指标。

### 方法

回顾性分析50例局部进展期GC患者, 通过检测化疗前血常规、血脂、D-二聚体、肿瘤标志物等血液学指标, 化疗3周期之间的体重变化, 分别在化疗后病理组织学反应上, 进行对照分析。

### 结果

在病理组织学反应上, 体重增加 $>3\%$ 与体重增加(包括减少) $\leq 3\%$ 的患者, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 而化疗前各血液学指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 结论

在接受术前化疗的局部进展期GC患者中, 化疗期间体重增加( $>3\%$ )是预测化疗疗效的独立指标。

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

关键词: 进展期胃癌; 术前化疗; 体重增加

**核心提要:** 胃癌(gastric cancer, GC)的诊治发展日新月异, 秉着精准医疗的理念, 回顾性分析局部进展期GC患者化疗前血液学指标、化疗期间体重与术后组织病理学反应之间的关系, 发现化疗期间体重增加( $>3\%$ )是预测术前化疗疗效的独立指标。

陈春燕, 吴丹, 郭庆渠, 王浩. 胃癌术前化疗疗效预测因素的初步分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(30): 1758-1764 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1758.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1758>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是全球常见的癌症, 也是我国癌症发生率和死亡率的第二大原因<sup>[1]</sup>. 我国GC的早期诊断率低, 大多数患者就诊时疾病已处于进展期; 尽管改进手术和辅助治疗方法, GC患者总的5年生存率仅约30%<sup>[2]</sup>. 近几年, 术前化疗包括新辅助化疗(neo adjuvant chemotherapy, NAC)和转化治疗(conversion therapy)这种新型治疗方法为改善GC患者预后带来了希望。

但是, 不同类型GC的患者对术前化疗的临床客观反应率不同, 且有些病人很可能因选择新辅助化疗或转化治疗而延误最佳手术时机. 潜在的原因可能包括: 化疗引起的毒性, 肿瘤细胞对化疗耐药导致更多的侵袭性肿瘤细胞<sup>[3,4]</sup>, 对化疗敏感性的差异等。

因此, GC术前化疗需要准确、无创地评价短期疗效, 避免无效治疗带来的病情延误, 这将有利于充分利用术前化疗的优势, 改善GC患者的预后. 本研究通过回顾性分析, 初步寻找预测化疗疗效的相关因素。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 浙江大学附属第二医院胃肠外科自2013-05/2016-05间连续诊治的经病理证实、本院MDT讨论需要术前化疗的GC患者68例, 符合入组标准的50例. 男:女 = 3.17:1, 年龄33-75岁, 中位年龄55岁, 平均年龄59.9岁; 其中 $>60$ 岁占52.0%. 远端胃为GC好发部位, 占74.0%. 入组病人的临床病理特征详见表1。

纳入标准: (1)经胃镜活检, 病理学证实为胃腺癌; (2)均签署化疗知情同意书; (3)TNM分期为II期以上的患者(依据2010年AJCC TNM分期标准; 分期主要依据全腹部CT+腹主动脉成像, 并结合胃镜, 肝脏MRI增强等, 必要时超声内镜, 上消化道造影等); (4)Kamofsky评分 $>70$ 分; (5)年龄 $\leq 75$ 岁; (6)预计生存时间 $\geq 3$  mo; (7)既往无根治或姑息手术、放化疗病史等的初治患者; (8)主要重大器官功能正常, 无化疗禁忌证, 包括: 白细胞计数 $>4 \times 10^9/L$ ; 中性粒细胞绝对数 $>1.8 \times 10^9/L$ ; 血小板计 $>80 \times 10^9/L$ ; 谷丙转氨酶 $<68 U/L$ , 谷草转氨酶 $<68 U/L$ 等。

排除标准: (1)对化疗药物过敏者; (2)存在任何严重全身性疾病(如心脑血管、肝肾功能疾病等); (3)存在其他部位恶性肿瘤者; (4)有远处转移者; (5)妊娠期或哺乳期患者; (6)合并幽门梗阻、上消化道大出血、消化道穿孔、梗阻性黄疸、严重感染等严重并发症者; (7)既往有根治或姑息手术、放、化疗或生物治疗史者。

### 1.2 方法

**1.2.1 化疗方案:** 50例患者均接受SOX方案( $D_1$ 奥沙利铂针 $130 \text{ mg/m}^2$ ,  $D_{1-14}$ 替吉奥胶囊 $40-60 \text{ mg bid}$ )术前化疗, 21 d为一个化疗周期. 化疗过程常规统一使用同一类辅助护胃、止吐以及升白细胞药物。

**1.2.2 观察指标:** 化疗开始前检测患者血常规、血脂、血浆D-二聚体、肿瘤标志物等血液学指标. 化疗开始前与3个化疗周期结束后(术前)分别记录体重; 化疗3个疗程后均进行手术, 其中R0切除48例, R1切除2例; 手术后常规病理检查. 血清学指标如血常规、血脂、血浆D-二聚体、肿瘤标志物均为常规检验. 所有参数的临界值详见表2。

**1.2.3 疗效评价标准:** 根据患者术后的常规病理诊断, 两名有经验的病理科医师进行判别, 以Becker评分<sup>[5]</sup>为临床GC化疗后组织病理学反应的评价标准, 该标准通过计算治疗后残留肿瘤组织占原发瘤床的百分比, 分为3

表 1 入组患者的临床病理特征

临床病理特征	n
年龄	
≤60	24
>60	26
性别	
男	38
女	12
肿瘤位置	
胃上1/3	13
胃中、下1/3	37
肿瘤大小	
≤4 cm	33
>4 cm	17
手术方式	
全胃	27
远端	23
根治情况	
R0	48
R1	2

SOX方案(D1奥沙利铂针130 mg/m<sup>2</sup>, D<sub>1-14</sub>替吉奥胶囊40-60 mg bid); Folfox方案(奥沙利铂针130 mg/m<sup>2</sup> iv gtt D<sub>1</sub>, 亚叶酸钙针400 mg/m<sup>2</sup> iv gtt D<sub>1</sub>, 氟尿嘧啶针400 mg/m<sup>2</sup> iv D<sub>1</sub>, 氟尿嘧啶针2000 mg/m<sup>2</sup> iv 持续50 h); XELOX方案(D<sub>1</sub>奥沙利铂针130 mg/m<sup>2</sup>, D<sub>1-14</sub>希罗达1.5 bid). R0切除: 胃切缘显微镜下未见癌细胞; R1切除: 胃切缘显微镜下见癌细胞.

个等级: 1级, 完全或大部分消退(每瘤床<10%的肿瘤残留; 1A级是完全消退, 1B级是大部消退); 2级, 部分消退(每瘤床10%-50%的肿瘤残留); 3级, 很少或没有消退(每瘤床>50%的肿瘤残留). 将1级包括(1A、1B)归为有病理反应, 2和3级归为无病理反应. 50例患者中, 有病理反应者18例, 占36.0%; 无病理反应者32例, 占64.0%.

关于体重变化的衡量标准: 化疗开始之前医生询问患者患病以来的体重变化, 以后每次化疗前由护士统一询问并记录患者的体重, 所有患者每次称重均在同一弹簧秤称重(去鞋、每次穿病号服). 体重变化程度根据化疗前体重(W1)和3个化疗周期结束(术前)体重(W2)决定, 计算体重的相对变化(百分比)按一下公式: (W2-W1)/W1×100%. 根据既往研究者常用的标准, 体重相对变化以3%为临界值.

**统计学处理** 采用SPSS 13.0软件进行统计分析. 体重变化, 血常规、血脂、血浆D-二聚体、肿瘤标志物等血液学指标采用 $\chi^2$ 检验; 病理反应与患者临床病理资料的关系采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法; 对影响患者病理反应的因素进行多因素回归分析; 连续变量的统计应用t检验和方差分析. 检验水准为 $P<0.05$ .

2 结果

2.1 组织病理学反应和患者临床病理特征的关系 患者临床病理特征包括年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤大小, 在组织病理学反应方面, 差别无统计学意义(表2).

2.2 组织病理学反应和患者血液指标的关系 化疗前的血液学指标包括中性粒细胞淋巴比、血小板淋巴细胞比、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总胆固醇、D二聚体、血清CEA、CA19-9、CA125, 在组织病理学反应方面, 差别无统计学意义(表2).

2.3 体重变化与组织病理学反应的关系 体重增加>3%的26例, 其中有病理反应14例, 无病理反应12例; 体重增加(包括减少)≤3%的24例, 其中有病理反应4例, 无病理反应20例. 两者之间统计学上有差异( $P=0.035$ )(表2).

2.4 多因素回顾分析预测患者病理反应的相关因素 为了了解哪些因素能够预测或者反应化疗病理反应, 我们将所有可能因素进行多因素回归分析, 结果提示只有体重变化是一个独立预测化疗病理反应的因素, 而血清学指标、临床病理特征并不能预测患者化疗病理反应(表3).

3 讨论

在癌症患者当中, 体重减轻是个很常见的现象, 原因可能是由于饮食摄入的减少以及肿瘤代谢改变所导致的能量消耗增加<sup>[6]</sup>. 近80%的上消化道癌症患者都存在实质性的体重减轻<sup>[7]</sup>. 但是, 化疗期间体重变化的机制不同于化疗前, 因为化疗后的化疗相关毒性反应会影响体重. 由于化疗相关的因素是暂时的, 化疗期间发生体重变化是否是一个短暂的现象, 是否有任何临床意义. 化疗期间体重的变化, 是否会影响进展期GC患者的生存率?目前来讲答案并不是很明确. 同时, 解决癌症患者的体重减轻的干预措施, 如抗炎治疗<sup>[8-10]</sup>, 营养支持<sup>[11-15]</sup>和运动训练<sup>[16,17]</sup>, 仍然缺乏足够的证据基础来治疗<sup>[18]</sup>.

早期的研究报道, 在恶性肿瘤, 特别是GC中, 化疗前体重减轻与较差的生存率存在相关性<sup>[19-22]</sup>. 在胃肠道肿瘤和肺癌患者当中, 化疗期间体重稳定者较体重持续下降者有较好PFS和OS<sup>[19,22]</sup>. 近几年, 较多学者研究化疗期间体重变化对进展期GC生存期的预测. Lu等<sup>[23]</sup>人的研究认为化疗期间3%体重减轻是进展期GCOS不良的独立预后指标. 韩国学者研究认为姑息性化疗前一个月体重减轻3%可以预测进展期GC的不良生存结果<sup>[24]</sup>.

在参照既往研究的基础上, 本研究通过单因素和多变量回归分析, 以Becker评分作为化疗后组织病理学反应的标准, 发现接受术前化疗的50例局部进展期GC患者中, 在化疗期间体重增加>3%的患者其术后病理反

表 2 单因素分析病理反应和患者临床病理特征以及血清学指标的关系

临床病理特征	n = 50	有病理反应grade1	无病理反应grade2+3	P
		18	32	
年龄	50			0.12
≤60	24	6	18	
>60	26	12	14	
性别				0.67
男	38	11	27	
女	12	7	5	
肿瘤位置				0.83
胃上1/3	13	5	8	
胃中、下1/3	37	13	24	
肿瘤大小				0.20
≤4 cm	33	14	19	
>4 cm	17	4	13	
中性粒细胞淋巴比				0.37
≤2.5	32	13	19	
>2.5	18	5	13	
血小板淋巴细胞比				0.37
≤160	32	13	19	
>160	18	5	13	
D二聚体				0.25
≤330 μg/L	23	10	13	
>330 μg/L	27		8	
低密度脂蛋白				0.44
≤3.1 mmol/L	41	14	27	
>3.1 mmol/L	9	4	5	
总胆固醇				0.36
≤6.0 mmol/L	49	17	32	
>6.0 mmol/L	1	1	0	
高密度脂蛋白				0.70
≤2.0 mmol/L	8	2	6	
>2.0 mmol/L	42	16	26	
血清CEA				0.87
≤5 ng/mL	27	10	17	
>5 ng/mL	23	8	15	
血清CA19-9				0.74
≤37 μg/mL	29	11	18	
>37 μg/mL	21	7	14	
血清CA125				0.28
≤35 μg/mL	46	18	28	
>35 μg/mL	4	0	4	
体重变化				0.04
>3%	26	14	12	
≤3%	24	4	20	

应Becker1的反应例数多。而目前,真正能够评价化疗疗效的只有术后的组织病理学反应,Becker评分作为病理学反应的评价标准已经被广泛采用。且资料显示,GC新辅助化疗的病理学反应程度与根治性手术切除后患者的生存时间呈正相关,被认为是反应化疗效果的最佳指

标<sup>[25]</sup>,故本研究认为化疗期间体重增加>3%是预测GC术前化疗疗效的独立影响因素。并且,在临床工作中发现,化疗期间体重增加的患者,不仅在病理组织学反应方面存在优势,在化疗的耐受性、化疗的持续性以及最终的生存期方面,都有较满意的结局。但由于随访资料



表 3 预测化疗反应的多变量回归分析

因素	OR	95%CI		P
		低	高	
肿瘤位置	0.35	0.06	2.13	0.25
肿瘤大小	2.89	0.42	19.98	0.28
中性粒细胞淋巴比	2.30	0.43	12.24	0.33
D-二聚体	5.30	0.80	35.31	0.09
低密度脂蛋白	0.88	0.10	7.76	0.91
高密度脂蛋白;	0.09	0.01	1.80	0.11
血清CEA	2.43	0.30	20.04	0.41
血清CA19-9	0.18	0.02	1.59	0.12
血清CA125	0.25	0.02	4.65	1.00
体重增加	18.68	1.55	25.44	0.02

的缺失,本研究没有全部追踪患者的最后的生存期.

同时,本研究中将可能影响化疗疗效的指标进行多变量回归分析,发现肿瘤的位置、大小等;化疗前血清学标记物,包括中性粒细胞淋巴比、血小板淋巴细胞比、血脂、D二聚体、肿瘤标志物等,似乎与预测化疗疗效无相关性.但国内外学者针对相关的研究有不少令人鼓舞的发现.另外,本研究试图通过对化疗前后血清学指标的数据进行对比分析,找出与血清学标记物有关的预测化疗疗效的敏感指标,发现化疗前后肿瘤标志物的变化,可能具有一定的相关性.但是由于条件限制,没有具体分析与阐述,这方面将是日后研究的方向.

由于GC术前化疗的优势如增加R0切除率、缩小病灶并尽早清除隐匿性转移性病灶、提高OS等<sup>[26]</sup>,给GC的个体化治疗带来极大的信心.而对于局部进展期GC患者,使用预测化疗疗效的标记物,有望避免不必要的和有害的术前化疗,得到精准的个体化治疗.化疗期间体重增加>3%是预测GC术前化疗疗效的独立影响因素,临床可以通过化疗期间干预措施增加体重,从而提高患者总体治疗效果和总的生存质量.化疗期间体重增加对预测GC术前化疗疗效具有重要意义,值得临床深入研究与推广.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是我国常见的癌症,目前针对GC的治疗层出不穷,近几年,术前化疗(包括新辅助化疗和转化治疗)的实施,给GC患者带来了明显的获益.但并不是所有患者都能获益于术前化疗,有些患者反而因为化疗而错过最佳的手术时机.本研究通过初步分析、寻找预测术前化疗疗效的指标,试图为GC规范化治疗提供临床意义.

实验动机

通过研究局部进展期GC患者化疗前血液学指标以及化疗期间体重变化与术后病理组织学反应的相关性,寻找预测GC术前化疗疗效的指标.

实验目标

通过初步分析血液学指标和化疗期间体重变化与术后病理组织学反应之间的关系,发现化疗期间体重增加对预测化疗疗效有一定的意义.可以为术前化疗的患者选择化疗周期、预测化疗效果及生存期提供一定的帮助.

实验方法

本实验采用回顾性分析临床资料;采用SPSS 13.0软件进行统计分析,体重变化,血常规、血脂、血浆D-二聚体、肿瘤标志物等血液学指标采用 $\chi^2$ 检验;病理反应与患者临床病理资料的关系采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法;对影响患者病理反应的因素进行多因素回归分析;连续变量的统计应用t检验和方差分析.

实验结果

通过回顾性分析临床病理特征、血液学指标、体重变化与组织病理学反应的关系,本研究结果得出:患者临床病理特征包括年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤大小,在组织病理学反应方面,差别无统计学意义.化疗前的血液学指标包括中性粒细胞淋巴比、血小板淋巴细胞比、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总胆固醇、D二聚体、血清CEA、CA19-9、CA125,在组织病理学反应方面,差别无意义;体重增加>3%的26例,其中有病理反应14例,无病理反应12例;体重增加(包括减少) $\leq$ 3%的24例,其中有病理反应4例,无病理反应20例.两者之间统计学上有差异( $P = 0.035$ ).其中化疗期间体重增加>3%,为预测化疗疗效的独立指标.初步找到预测GC

术前化疗疗效的指标。

### 实验结论

临床工作中, 作者主观发现, 化疗过程中体重增加的患者, 其对化疗的依从性、化疗的效果以及术后的生存时间都有明显的优势。所以回顾性分析了本医疗组的数据, 实验结果也鼓舞人心地发现: 在接受术前化疗的局部进展期GC患者中, 化疗期间体重增加(>3%)是预测化疗疗效的独立指标。体重变化这个指标无创、经济、方便, 为临床医生预测化疗疗效提供帮助。

### 展望前景

因为原始资料的缺失以及随访的不到位, 只能获得术后病理学反应的结果。日后研究将前瞻性分析, 增加样本量, 随访生存时间, 进一步研究化疗期间的体重变化与生存预后的关系。同时大样本分析肿瘤分化程度、化疗方案、化疗前血液学指标与化疗疗效的关系, 化疗前后肿瘤标志物的变化与生存率的关系, 为GC的规范化治疗提供帮助。

### 4 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.201338]
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1979-1984 [PMID: 9869669 DOI: 10.1056/NEJM199812313392704]
- Nooter K, Kok T, Bosman FT, van Wingerden KE, Stoter G. Expression of the multidrug resistance protein (MRP) in squamous cell carcinoma of the oesophagus and response to pre-operative chemotherapy. *Eur J Cancer* 1998; 34: 81-86 [PMID: 9624242]
- Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003; 98: 1521-1530 [PMID: 14508841 DOI: 10.1102/cncr.11660]
- Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. *J Nutr* 2002; 132: 3465S-3466S [PMID: 12421871 DOI: 10.1093/jn/132.11.3465S]
- Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutrition. *BMJ* 1997; 315: 1219-1222 [PMID: 9393230]
- Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res* 2008; 47: 147-155 [PMID: 18198131 DOI: 10.1016/j.plipres.2007.12.004]
- van der Meij BS, Langius JA, Smit EF, Spreeuwenberg MD, von Blomberg BM, Heijboer AC, Paul MA, van Leeuwen PA. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr* 2010; 140: 1774-1780 [PMID: 20739445 DOI: 10.3945/jn.110.121202]
- Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggins PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005; 54: 540-545 [PMID: 15753541 DOI: 10.1136/gut.2004.047563]
- Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S, Wanikiat P, Archararit N, Santanirand P. Pilot Study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *J Int Med Res* 2008; 36: 1383-1391 [PMID: 19094450 DOI: 10.1177/147323000803600628]
- Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 371-385 [PMID: 22345712 DOI: 10.1093/jnci/djr556]
- de Luis DA, Izaola O, Aller R, Cuellar L, Terroba MC. A randomized clinical trial with oral Immunonutrition (omega3-enhanced formula vs. arginine-enhanced formula) in ambulatory head and neck cancer patients. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 95-99 [PMID: 15802904 DOI: 10.1159/000084742]
- Miyata H, Yano M, Yasuda T, Hamano R, Yamasaki M, Hou E, Motoori M, Shiraishi O, Tanaka K, Mori M, Doki Y. Randomized study of clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Clin Nutr* 2012; 31: 330-336 [PMID: 22169459 DOI: 10.1016/j.clnu.2011.11.002]
- Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 1763-1770 [PMID: 12055582]
- Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, Paltiel H, Asp MB, Nygaard UV, Oredalen E, Frantzen TL, Lesteberg I, Amundsen L, Hjermstad MJ, Haugen DF, Paulsen Ø, Kaasa S. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist* 2011; 16: 1649-1657 [PMID: 21948693 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0133]
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Costelli P, Penna F. Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3: 73-76 [PMID: 22565649 DOI: 10.1007/s13539-012-0067-5]
- Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 90-99 [PMID: 23207794 DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.209]
- Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34: 503-509 [PMID: 9713300]
- Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO Jr, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Tormey DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491-497 [PMID: 7424938]
- Fox KM, Brooks JM, Gandra SR, Markus R, Chiou CF. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. *J Oncol* 2009; 2009: 693458 [PMID: 19587829 DOI: 10.1155/2009/693458]
- Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, Smith IE, O'Brien ME. Do patients with weight loss have a

- worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004; 90: 1905-1911 [PMID: 15138470 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601781]
- 23 Lu Z, Yang L, Yu J, Lu M, Zhang X, Li J, Zhou J, Wang X, Gong J, Gao J, Li J, Li Y, Shen L. Change of body weight and macrophage inhibitory cytokine-1 during chemotherapy in advanced gastric cancer: what is their clinical significance? *PLoS One* 2014; 9: e88553 [PMID: 24586342 DOI: 10.1371/journal.pone.0088553]
- 24 Ock CY, Oh DY, Lee J, Kim TY, Lee KH, Han SW, Im SA, Kim TY, Bang YJ. Weight loss at the first month of palliative chemotherapy predicts survival outcomes in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19: 597-606 [PMID: 25749718 DOI: 10.1007/s10120-015-0481-4]
- 25 Ott K, Sendler A, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Busch R, Kollmannsberger C, Siewert JR, Fink U. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-FU, and leucovorin (PLF) in locally advanced gastric cancer: a prospective phase II study. *Gastric Cancer* 2003; 6: 159-167 [PMID: 14520529 DOI: 10.1007/s10120-003-0245-4]
- 26 Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, Ajani JA, Kocha W, Minsky BD, Roth JA, Willett CG; Radiation Therapy Oncology Group; USA Intergroup. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3719-3725 [PMID: 17704421 DOI: 10.1200/JCO.2006.10.47]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

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

# 慢性乙型肝炎患者丙氨酸氨基转移酶正常值上限下调必要性初步探讨

涂文辉, 朱伟君, 钱峰, 张继明, 朱传武

涂文辉, 台州市立医院感染科 浙江省台州市 318000

朱伟君, 台州市立医院病理科 浙江省台州市 318000

钱峰, 朱传武, 苏州市第五人民医院肝病科 江苏省苏州市 215100

张继明, 复旦大学附属华山医院感染科 上海市 200040

涂文辉, 副主任医师, 从事病毒分子生物学及肝炎免疫方向的研究。

基金项目: 浙江省台州市科技计划项目, No. 1402ky19; 中国肝炎防治基金会-天晴肝病研究基金资助课题, No. TQGB20150031。

作者贡献分布: 此课题由涂文辉、张继明及朱传武设计; 临床资料收集由涂文辉完成; 肝穿病理阅片由朱伟君总负责; 数据分析及论文撰写由涂文辉与钱峰完成; 张继明与朱传武负责对课题指导及审阅。

通讯作者: 朱传武, 教授, 主任医师, 215100, 江苏省苏州市相城区广前路10号, 苏州市第五人民医院肝病科. zhuchw@126.com  
电话: 0512-87806050

收稿日期: 2018-09-03

修回日期: 2018-09-17

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-10-28

## Necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B

Wen-Hui Tu, Wei-Jun Zhu, Feng Qian, Ji-Ming Zhang, Chuan-Wu Zhu

Wen-Hui Tu, Department of Infectious Diseases, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Wei-Jun Zhu, Department of Pathology, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Feng Qian, Chuan-Wu Zhu, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215100, Jiangsu Province, China

Ji-Ming Zhang, Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Supported by: the Science and Technology Plan Project of Taizhou in Zhejiang Province, No. 1402ky19; Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control-Tianqing Liver Disease Research Fund, No. TQGB20150031.

Correspondence to: Chuan-Wu Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, 10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215100, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Received: 2018-09-03

Revised: 2018-09-17

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-10-28

## Abstract

### AIM

To explore the necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase (ALT) in patients with chronic hepatitis B (CHB).

### METHODS

A total of 715 CHB patients with undetectable HBV DNA were studied. Of them, 57 were inactive HBsAg carriers (carrier group), 455 were those who previously met antiviral criterion and achieved viral and biochemical response (hepatitis group), and 203 underwent liver biopsy due to their baseline ALT less than 2 times the upper limit of normal (ULN) and accepted antiviral treatment (including 133 cases with ALT < 1 × ULN and 70 cases with ALT 1-2 × ULN) (biopsy group). Clinical data including age, gender, weight, liver function, blood glucose, blood lipids, routine blood parameters, HBV markers, HBV DNA, alpha fetoprotein, and ultrasound findings were collected. Inflammation grade, fibrosis stage and liver function data were also collected for



patients in the biopsy group after one year of antiviral therapy.

## RESULTS

ALT median value was 19 IU/L and the 95% percentile was 31.2 IU/L (95%CI: 30-34 IU/L) in all patients ( $n = 715$ ). The 95% percentile was 34 IU/L in males (95%CI: 31-35 IU/L), and 26.2 IU/L in females (95%CI: 25-30 IU/L). ALT value decreased significantly in the biopsy group after antiviral treatment, and median ALT decreased from 37 IU/L to 23 IU/L, which showed a significant difference ( $F = 111.497$ ,  $P = 0.000$ ). Based on four different ALT ULN, the detection rates of significant inflammation ( $\geq G2$ ) were 0, 38.78%, 63.27% and 84.69%, respectively, in the biopsy group. When ROC was used to analyze ALT and significant histological inflammation, the AUC value was 0.751. Logistic regression analysis showed that ALT was not associated with significant histological inflammation ( $P = 0.331$ ).

## CONCLUSION

The current ALT ULN is relatively high for assessment of liver inflammation in patients with CHB, and there may be a necessity to lower the threshold.

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

Key Words: Hepatitis B; Chronic; Histology; Inflammation; Alanine aminotransferase; Upper limit of normal; Lowering

Tu WH, Zhu WJ, Qian F, Zhang JM, Zhu CW. Necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1765-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1765.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1765>

## 摘要

### 目的

初步探讨慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)患者目前采用的丙氨酸氨基转移酶正常值上限(upper limit of normal, ULN)下调的必要性。

### 方法

收集非活动性乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带者及接受抗病毒治疗慢性HBV患者715例, 病毒DNA均低于检测值下限, 其中非活动性HBsAg携带者组57例(携带组), 慢性HBV抗病毒治疗组455例(肝炎组), ALT低于2 ULN经肝穿活检后抗病毒治疗组203例(其中ALT<1 ULN 133例, ALT 1-2 ULN 70例)(肝穿组)。收集患者年龄、性别、体重、肝功能、血糖、血脂、血常规、乙肝病毒感染血清学标志物、乙肝病毒DNA定量、甲胎蛋白、肝脾B超等相关数据。肝穿组收集肝组织炎症分级、

纤维化分期及抗病毒治疗1年后肝功能数据。

## 结果

全部患者( $n = 715$ )ALT水平中位数为19 IU/L, 95%百分位数为31.2 IU/L(95%CI: 30-34 IU/L), 95%百分位数男性为34 IU/L(95%CI: 31-35 IU/L), 女性为26.2 IU/L(95%CI: 25-30 IU/L)。肝穿组患者抗病毒治疗后ALT值下降显著, 中位数由37 IU/L降至23 IU/L, 具显著统计学差异( $F = 111.497$ ,  $P = 0.000$ )。根据4种不同ALT正常值上限, 肝脏显著炎症( $\geq G2$ )的检出率分别为0, 38.78%, 63.27%和84.69%。以ROC分析ALT对肝组织学显著炎症的评估价值, AUC值(Az)为0.751, 对ALT与肝组织学炎症程度作Logistic回归分析,  $P$ 值为0.331。

## 结论

目前应用的ALT正常值上限对评估慢性HBV是偏高的, 似乎存在下调的必要性。

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

关键词: 乙型肝炎; 慢性; 组织学; 炎症; 丙氨酸氨基转移酶; 正常值上限; 下调

**核心提要:** 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase, ALT)是评价和随访肝病及肝细胞损伤的一个有效的实验室指标, 如果ALT正常值范围偏高, 肝病相关死亡风险则增加。国际上多项研究表明, 目前ALT正常值上限设定过高, 应予以下调。本项目针对慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)这一特殊患者群体进行研究, 结果表明应用目前的ALT正常值上限对评估慢性HBV是偏高的, 似乎存在下调的必要性。

涂文辉, 朱伟君, 钱峰, 张继明, 朱传武. 慢性乙型肝炎患者丙氨酸氨基转移酶正常值上限下调必要性初步探讨. *世界华人消化杂志* 2018; 26(30): 1765-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1765.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1765>

## 0 引言

自从2002年意大利学者Prati等<sup>[1]</sup>报道丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)正常值上限值(upper limit of normal, ULN)设定偏高以来, 国外关于ALT正常值上限下调的相关研究逐步增多。在对健康体检人员、献血者、青少年、肝组织学正常人群的研究中, 排除ALT相关影响因素后, 通过计算95%百分位数, 均认为ALT正常值上限应下调<sup>[2-5]</sup>。来自美国、澳大利亚关于儿童、青少年非酒精性脂肪肝、丙型肝炎的研究也认为, 使用下调后的ALT正常值上限, 肝病检出率明显增高<sup>[4,6]</sup>。

2006年《美国慢性乙型肝炎病毒感染处理流程》

明确提出, 将ALT正常值上限设为男性30 IU/L, 女性19 IU/L<sup>[7]</sup>. 《2016年美国胃肠病学学会临床指南: 异常肝生化指标的评估》建议真正健康人群ALT正常值上限范围: 男性为29-33 IU/L, 女性为19-25 IU/L, 超出范围者应进一步检查评估<sup>[8]</sup>. 《2018AASLD指南: 慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗(更新版)》建议健康成人的ALT正常值上限: 男性为29-33 IU/L, 女性为19-25 IU/L, 进行治疗决策时, 将正常值上限设定为男性35 IU/L, 女性25 IU/L<sup>[9]</sup>. 美国肝病学界在过去十余年间一直在进行ALT正常值上限的调整中, 可见ALT正常值上限的设定仍存在争议.

考虑到社会、经济及心理等多方面因素, 国内关于ALT正常值上限调整持谨慎态度, 主要是考虑到整体人群. 本研究从慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)这一特殊群体出发, 排除影响ALT水平的相关因素, 进一步排除病毒DNA因素, 来探讨在这一特殊人群中ALT正常值真实水平.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究共纳入非活动性乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带者及接受抗病毒治疗慢性HBV患者715例, 均来自于2013-02/2017-02在台州市立医院就诊或住院患者. 入选标准: (1)患者HBsAg阳性病史均超过6 mo, 诊断符合我国《慢性乙型肝炎防治指南(2010年和2015年版)》中慢性HBV诊断标准; (2)血清HBsAg阳性, HBeAg阴性, HBV DNA低于检测下限, 1年内连续随访3次以上, 每次至少间隔3 mo, ALT均在正常值范围内(本院ULN值, 男 $\leq 60$  IU/L, 女 $\leq 45$  IU/L), 为非活动性HBsAg携带者, 该组患者定义为携带组; (3)慢性HBV患者病情发作后(治疗前HBeAg阳性患者, HBV DNA $\geq 1 \times 10^3$  拷贝/mL, HBeAg阴性患者, HBV DNA $\geq 1 \times 10^4$  拷贝/mL, 发病时ALT $> 2$  ULN)给予核苷(酸)类似物抗病毒治疗1年以上, HBsAg阳性, HBV DNA均低于检测值下限, ALT均在正常值范围内, 1年内至少随访2次, 该组患者定义为肝炎组; (4)慢性HBV患者ALT $< 2$  ULN, 行肝穿刺活检术, 肝组织炎症 $\geq G2$ 者给予核苷(酸)类似物抗病毒治疗1年以上, HBsAg阳性, HBV DNA均低于检测值下限, ALT均在正常值范围内, 1年内至少随访2次, 该组患者定义为肝穿组. 排除标准: 合并其他病毒性肝炎(甲、丙、丁、戊型), 人类免疫缺陷病毒感染, 酒精性肝病、自身免疫性肝病、胆汁淤积性肝病、遗传代谢性肝病、肝硬化和肝脏肿瘤, 以及空腹血糖、血总胆固醇、血甘油三酯、血常规明显异常者.

## 1.2 方法

**1.2.1 实验室指标检测:** 血常规采用深圳迈瑞6800全自动血常规分析仪进行检测. 肝功能采用日本日立7600型

全自动生化分析仪检测(试剂盒购自上海和光纯耀化学有限公司). HBV血清标志物检测采用ELISA法(试剂购自上海科华生物工程股份有限公司). HBV DNA采用实时荧光定量PCR检测法(美国ABI7300plus荧光定量PCR仪, 上海科华HBV DNA定量分析试剂盒)测定, 其检测下限为 $5 \times 10^3$  拷贝/mL.

**1.2.2 肝脏病理检查:** 患者均签署知情同意书, 在超声引导下行肝穿刺活检术. 采用16G活检针(BARD公司)经皮肤穿获取肝组织, 立即用10%福尔马林液固定, 石蜡包埋切片, 以苏木素-伊红染色后镜下阅片. 肝组织长度 $\geq 1.5$  cm, 汇管区数量 $\geq 6$ 个. 肝组织炎症程度G0-G4分级按照《病毒性肝炎防治方案》<sup>[10]</sup>进行. 由两位病理医师双盲阅片, 意见不一致时, 由第三位高年资病理医师审核、讨论确定诊断.

**统计学处理** 全部数据均以统计软件SPSS 18.0分析完成. 计量资料采用中位数及95%百分位数表示, 部分95%百分位数标注95%可信区间, 部分计量资料做正态性检验. 抗病毒治疗前后ALT水平比较采用单因素方差分析. 计数资料分析采用Pearson  $\chi^2$  检验. 血生化指标与肝组织学显著炎症相关性采用Logistic回归分析, 血生化指标评估肝组织学显著炎症采用ROC分析,  $P < 0.05$  为差异具统计学意义.

## 2 结果

**2.1 患者基线特征** 共入组慢性HBV感染者715例, 男性478例, 女性237例, 其中携带组57例, 肝炎组455例, 肝穿组203例. 在肝穿组中, 68例ALT $< 0.5$  ULN,  $0.5$  ULN $\leq$  ALT $\leq 1$  ULN者65例,  $1$  ULN $<$  ALT $< 2$  ULN者70例; 肝组织炎症程度 $< G2$ 者42例,  $\geq G2$ 者161例; 98例ALT $< 1$  ULN者肝组织炎症程度 $\geq G2$ . 年龄、ALT、AST、总胆红素、白蛋白、球蛋白、 $\gamma$ -GT、ALP、血糖、血脂水平等基线资料见表1.

**2.2 总体患者ALT水平** 在全部715例研究对象中, 总体ALT中位数、最小值、最大值、95%百分位数、95%可信区间, 以及按性别分类的分析结果见表2.

**2.3 肝穿组患者抗病毒治疗前后ALT水平变化** 在ALT $< 1$  ULN患者中, 共有98例患者肝活检提示肝脏具有显著炎症( $\geq G2$ ). 治疗前ALT中位数为37 IU/L, 95%百分位数为59.1 IU/L, 治疗后中位数为23 IU/L, 95%百分位数为35.0 IU/L. 单因素方差分析显示, 治疗前后ALT水平具有显著性统计学差异( $F = 111.497, P = 0.000$ ).

**2.4 不同ALT正常值上限对肝脏显著炎症( $\geq G2$ )的检出率** 采用四种不同的ALT正常值上限, 即目前常用的正常值上限(男 $\leq 60$  IU/L, 女 $\leq 45$  IU/L)、操作手册的正常值上限(ALT $\leq 40$  IU/L)、本研究的正常值上限(男 $\leq$

表 1 慢性乙型肝炎患者的基线特征

参数	携带组( <i>n</i> = 57)	肝炎组( <i>n</i> = 455)	肝穿组( <i>n</i> = 203)	合计( <i>n</i> = 715)
性别(例, 男/女)	20/37	310/145	148/55	478/237
年龄(岁)	35/54	44/66	41/60	43/64
总胆红素( $\mu$ mol/L)	15.1/25.5	16.0/29.7	14.7/26.4	15.4/28.1
白蛋白(g/L)	47.2/50.2	46.8/51.5	43.6/49.7	46.2/51.1
球蛋白(g/L)	29.3/36.2	29.5/36.3	28.0/37.2	29.0/36.6
ALT(IU/L)	17.0/29.1	19.0/29.0	22.0/39.6	19.0/31.2
AST(IU/L)	20.0/31.1	20.0/29.0	23.0/32.0	21.0/30.0
$\gamma$ -GT(U/L)	13.0/27.0	17.0/43.2	29.0/82.0	19.0/59.0
ALP(U/L)	70.0/191.8	81.0/128.0	70.0/119.8	77.0/124.2
血糖(mmol/L)	4.6/5.7	5.0/6.2	4.8/6.0	4.9/6.1
总胆固醇(mmol/L)	3.9/5.1	4.3/5.5	4.2/5.8	4.2/5.5
甘油三酯(mmol/L)	1.0/1.3	1.0/1.8	1.0/2.2	1.0/1.9

考虑到资料非正态分布, 以上数据均以中位数/95%百分位数表示。

表 2 总体患者及按性别分类的正常ALT水平(IU/L)

分类	中位数	最小值	最大值	95%百分位数	95%CI	
					下限	上限
ALT(总)	19	5	52	31.2	30	34
ALT(男)	20	6	52	34	31	35
ALT(女)	15	5	40	26.2	25	30

ALT: 谷丙转氨酶。

35 IU/L, 女 $\leq$ 27 IU/L)和Prati研究的正常值上限(男 $\leq$ 30 IU/L, 女 $\leq$ 19 IU/L), 对本研究中ALT $<$ 1 ULN、肝活检具有显著炎症( $\geq$ G2)的98例患者进行分析, 肝脏显著炎症检出率的比较见表3。

2.5 肝功能指标与肝脏显著炎症( $\geq$ G2)的回归分析及ROC分析 将ALT、AST、 $\gamma$ -GT与肝脏显著炎症( $\geq$ G2)作Logistic回归分析, *P*值分别为0.331, 0.177和0.049; 用ROC分析ALT、AST、 $\gamma$ -GT评估肝脏显著炎症( $\geq$ G2)的价值, AUC值(Az)分别为0.751, 0.749和0.709(图1)。

### 3 讨论

血清ALT是评价和随访肝病及肝细胞损伤的一个有效的实验室指标, 其适用性超过肝穿刺活检及目前在研的Micro-RNA、GP73等指标。因不同实验室采用的商业试剂盒及参考人群不同, ALT正常值上限差异较大。目前临床常用的ALT参考值范围是根据美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)方法, 基于100-200个小样本调查表制定的。该方法没有排除非酒精性肝病及其他肝病, 没有排除其他影响ALT及其调节因素, 并且因样本量小, 无法代表总的健康人群, 所以ALT正常值上限常常被质疑<sup>[3]</sup>。目前国内ALT检

测多按说明书标准操作, 应用加入磷酸吡哆醛的方法以提高酶的活性, 说明书推荐的ALT参考值为40 IU/L。但各级临床检验中心推荐的参考值为男性60 IU/L, 女性45 IU/L, 这一标准考虑了研究群体的95%百分位数, 但对于慢性HBV患者特殊群体, 这一标准是偏高的, 容易造成患者的漏诊。

既往大多数观点认为, ALT水平“正常者”肝穿活检时炎症较轻, 预后良好。但很多研究表明, 在ALT正常的慢性HBV患者中, 肝脏活体组织检查发现, 约28%-37%的患者伴有不同程度的炎性坏死或肝纤维化改变, 其中61.8%的HBeAg阴性感染者有显著的肝脏损伤<sup>[11-13]</sup>。这对目前ALT正常值上限反映肝损伤的准确性提出了挑战。Kim等<sup>[2]</sup>报道, ALT水平和肝病相关死亡率呈正相关, ALT正常值范围偏高者, 肝病相关死亡风险是增加的。相较于ALT $<$ 20 IU/L组, 20-29 IU/L及30-39 IU/L组, 调整后的肝病死亡相对风险系数(adjusted relative risks, ARR)男性分别是2.9和9.5, 女性分别是3.8和6.6。可见, ALT正常值上限设定过高, 将造成患者肝病死亡风险的增高。

2006年以色列Kariv等<sup>[3]</sup>研究表明, 在普通健康人群中, ALT正常值上限应为37.5 IU/L。该研究样本取自以



表 3 不同ALT正常值上限对肝脏显著炎症( $\geq G2$ )检出率的比较

ALT正常值上限	显著炎症( $\geq G2$ )检出率	Pearson $\chi^2$	P值
男 $\leq 60$ IU/L, 女 $\leq 45$ IU/L	0	155.982	0.000
按操作手册ALT $\leq 40$ IU/L	38.78%		
本研究男 $\leq 35$ IU/L, 女 $\leq 27$ IU/L	63.27%		
Prati研究男 $\leq 30$ IU/L, 女 $\leq 19$ IU/L	84.69%		

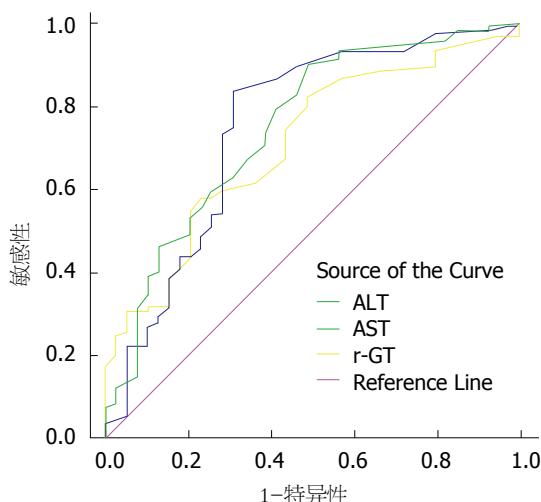


图 1 血生化参数评估肝脏显著炎症的ROC分析.

色列马卡比医疗保健服务中心(Maccabi Health Care Services), 该研究排除了影响ALT的相关调节因素, 如: 血糖、血胆固醇、甘油三酯、体重指数、谷草转氨酶、r-谷氨酰转肽酶、血红蛋白、用药史及基础肝病等, 筛选出17496例真正意义的“健康人群”进行分析. 研究表明ALT正常值上限应从52 IU/L调整为37.5 IU/L. Prati等<sup>[14]</sup>报道慢性丙型肝炎病毒学持续应答者, ALT正常值上限男、女均为30 IU/L, 显著低于治疗前所采用的ALT正常值上限.

本研究关注慢性HBV患者这一特殊群体, 排除了血糖、血脂、脂肪肝及其他肝病等对ALT的影响, 并进一步排除HBV DNA对检测结果的影响, 对715例患者的数据分析显示, ALT正常值95%百分位数为31.2 IU/L(95%CI: 30-34 IU/L), 男性为34 IU/L(95%CI: 31-35 IU/L), 女性为26.2 IU/L(95%CI: 25-30 IU/L), 因此建议将慢性HBV患者ALT正常值上限调整为男性35 IU/L, 女性27 IU/L, 这与以色列、韩国、美国等国的研究结果是一致的<sup>[3,5,15]</sup>.

对ALT小于正常值上限, 即男性 $< 60$  IU/L, 女性 $< 45$  IU/L, 经肝穿活检证实炎症活动度大于G2( $n = 98$ )的患者进行抗病毒治疗, 治疗前ALT中位数为37 IU/L, 95%百分位数为59.1 IU/L, 治疗后中位数为23 IU/L, 95%百分位数为35 IU/L, 治疗前后具有显著统计学差异( $F = 111.497$ ,

$P = 0.000$ ). 表明该部分患者按原正常值范围, 易造成肝炎患者的漏诊, 延误治疗时机. 抗病毒药物本身对ALT无任何影响, 抗病毒治疗后ALT明显下降, 分析其原因, 应归为病毒得以控制后肝内炎症获得缓解的缘故.

国外报道对于ALT在正常范围内的献血者, 应用不同ALT正常值上限定义, 异常ALT从4%增加到18%, 存在14%的变化范围; 对于ALT正常范围内的慢性丙肝患者, 应用不同ALT正常值上限定义, 异常ALT从16%增加到27%, 存在11%的变化范围; 干扰素治疗慢性丙肝患者, 应用不同ALT正常值上限定义, 应答率从25%上升至42%, 存在17%的变化范围<sup>[16]</sup>. 本研究对98例ALT正常者结合肝穿刺活检结果, 采用不同ALT正常值上限标准, 分析ALT超出正常值上限时, 肝脏显著炎症( $\geq G2$ )的检出率分别为0%, 38.78%, 63.27%和84.69%, 随着ALT正常值上限的降低, 肝脏显著炎症的检出率逐步上升. 这从侧面反映了降低ALT正常值上限可以提高目标治疗患者的筛查率. 当然, 本组患者肝穿刺活检指征把握严格, 考虑了患者的年龄、HBeAg抗原状态及滴度、肝纤维化指标、肝脏超声(含肝脏硬度值测定)、乙肝家族史及相应肝病体征等, 综合分析后再建议行肝穿活检术, 故肝脏显著炎症的阳性率较高.

多个样本比较的秩和检验分析显示, 肝穿活检后予以抗病毒治疗患者ALT水平显著下降, 但仍高于携带组及肝炎组, 差异均具统计学意义( $P = 0.000$ ). 表明这部分患者经抗病毒治疗后, 获得免疫控制的水平可能低于携带组及肝炎组, 肝内可能仍存在轻微炎症.

我们进一步研究了低水平ALT与肝组织显著炎症( $\geq G2$ )之间的关系, 通过Logistic回归分析及ROC分析表明, 低水平ALT对于肝内炎症的预测价值不大( $P = 0.331$ ,  $Az = 0.751$ ). 国内研究表明, 在乙肝病毒自然史中, 随着ALT水平的增加, 肝内炎症活动度呈逐步上升趋势<sup>[17]</sup>. 但在本研究中, 对ALT在正常范围内或轻度增高患者, ALT水平和肝穿炎症分级无明显对应关系, 难以用ALT直接判断肝组织学炎症. 但比较而言,  $\gamma$ -GT对于肝脏显著炎症具有一定的预测价值( $P = 0.049$ ,  $Az = 0.709$ ), 这与既往的报道一致<sup>[18]</sup>. 当然, ALT正常值上限下调, 势必造成肝功能异常患者数量增加. 对于这部分患者, 可以



密切随访, 也可以考虑行肝穿刺活检术. 肝脏炎症显著者给予抗病毒治疗, 炎症程度轻者仍可随访观察. 本研究也存在一定的不足, 主要为入组患者数量仍然偏少, 样本量不够大. 也缺少体重指数(body mass index, BMI)数据, 尚不能完全排除肥胖、轻度脂肪肝等因素的干扰. 另外, 每家医院使用试剂的ALT标准值不一样, 试剂的同质化也是目前需要解决的问题.

总之, 本研究可以得出以下结论: (1)针对乙肝表面抗原阳性人群, ALT正常值上限似乎存在下调的必要性, 旨在发现更多需要治疗的患者; (2)应用目前ALT正常值上限, 易造成部分慢性HBV患者的漏诊, 建议将ALT正常值上限设为男性35 IU/L, 女性27 IU/L; (3)ALT在正常值范围内或轻度升高的情况下, ALT与肝组织炎症无显著相关性, 不能用于预测肝组织炎症程度, 也不能用于指导抗病毒治疗时机选择.

## 文章亮点

### 实验背景

自从2002年意大利学者Prati等报道丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)正常值上限值(upper limit of normal, ULN)设定偏高以来, 国际上在对健康体检人员、献血者、青少年、肝组织学正常人群的研究中, 排除ALT相关影响因素后, 通过计算95%百分位数, 均认为ALT正常值上限应下调. 《2018AASLD指南: 慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)的预防、诊断和治疗(更新版)》建议健康成人ALT正常值上限: 男性为29-33 IU/L, 女性为19-25 IU/L, 进行治疗决策时, 将正常值上限设定为男性35 IU/L, 女性25 IU/L.

### 实验动机

考虑到社会、经济及心理多方面因素, 国内关于ALT正常值上限调整持谨慎态度, 主要是考虑到整体人群. 本研究从慢性HBV这一特殊群体出发, 排除影响ALT水平的相关因素, 以探讨这一特殊人群中ALT正常值的真实水平.

### 实验目标

确定在慢性HBV患者群体中, ALT正常值上限的真实水平.

### 实验方法

收集非活动性乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带者及接受抗病毒治疗慢性HBV患者715例, 病毒DNA均低于检测下限, 其中非活动性HBsAg携带者组57例(携带组), 慢性HBV抗病毒治疗组455例(肝炎

组), ALT低于2 ULN经肝穿活检后抗病毒治疗组203例(肝穿组). 分析715例患者ALT水平, 通过计算95%百分位数确定ALT正常值上限. 肝穿组ALT<1 ULN患者, 比较抗病毒治疗前后ALT水平变化情况. 通过使用不同ULN标准, 比较肝脏显著炎症的检出率. 应用回归分析及ROC分析, 评估ALT与肝脏显著炎症的相关性.

### 实验结果

应用目前ALT正常值上限评估慢性HBV, 易造成部分患者的漏诊, 建议ALT正常值上限设定为男性35 IU/L, 女性27 IU/L. 肝穿组患者抗病毒治疗后ALT值下降显著, 中位数由37 IU/L降至23 IU/L. 根据4种不同ALT正常值上限, 肝脏显著炎症( $\geq G2$ )的检出率分别为0, 38.78%, 63.27%和84.69%. ALT在正常值范围内或轻度升高的情况下, ALT与肝组织学炎症无显著相关性, 不能用于预测肝组织炎症程度, 也不能用于指导抗病毒治疗时机选择.

### 实验结论

本研究发现在慢性HBV患者群体中, 目前使用的ALT正常值上限设定过高, 易造成肝炎患者的漏诊, 似乎存在下调的必要性.

### 展望前景

研究表明, ALT正常值上限在慢性HBV患者中似乎存在下调的必要性. 但本研究也存在一定的不足之处, 主要为样本量不够大. 另外缺乏BMI数据, 难以完全排除肥胖、轻度脂肪肝等因素的干扰, 后期仍需要完整数据的大样本研究来确定慢性HBV患者中ALT正常值上限的真实水平.

## 4 参考文献

- 1 Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sircchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10 [PMID: 12093239 DOI: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006]
- 2 Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 983 [PMID: 15028636 DOI: 10.1136/bmj.38050.593634.63]
- 3 Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E, Noff D, Zelber-Sagie S, Sheinberg B, Oren R, Halpern Z. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006; 26: 445-450 [PMID: 16629648 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01197.x]
- 4 Van der Poorten D, Kenny DT, Butler T, George J. Liver disease in adolescents: A cohort study of high-risk individuals. *Hepatology* 2007; 46: 1750-1758 [PMID: 18023024 DOI: 10.1002/hep.21918]
- 5 Lee JK, Shim JH, Lee HC, Lee SH, Kim KM, Lim YS, Chung

- YH, Lee YS, Suh DJ. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology* 2010; 51: 1577-1583 [PMID: 20162730 DOI: 10.1002/hep.23505]
- 6 Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, Sirlin CB. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 1357-1364; 1364.e1-1364.e2 [PMID: 20064512 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.052]
- 7 Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 936-962 [PMID: 16844425 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.016]
- 8 Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 18-35 [PMID: 27995906 DOI: 10.1038/ajg.2016.517]
- 9 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800]
- 10 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- 11 Hu KQ, Schiff ER, Kowdley KV, Min AD, Shiffman ML, Lee WM, Goodman ZD, Dau LO, Peschell KJ, Fagan EA, Flaherty JF. Histologic evidence of active liver injury in chronic hepatitis B patients with normal range or minimally elevated alanine aminotransferase levels. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 510-516 [PMID: 20179614 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181d34c65]
- 12 Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, Chauhan R, Bose S. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134: 1376-1384 [PMID: 18471514 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.075]
- 13 Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology* 2007; 45: 1193-1198 [PMID: 17464993 DOI: 10.1002/hep.21585]
- 14 Prati D, Shiffman ML, Diago M, Gane E, Rajender Reddy K, Pockros P, Farci P, O'Brien CB, Lardelli P, Blotner S, Zeuzem S. Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 679-685 [PMID: 16487620 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.01.004]
- 15 Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012; 55: 447-454 [PMID: 21987480 DOI: 10.1002/hep.24725]
- 16 Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, Sansonetti N, Opolon P. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998; 27: 1213-1219 [PMID: 9581673 DOI: 10.1002/hep.510270505]
- 17 邵建平, 李迪华, 汪闰月. 慢性乙型肝炎病毒感染肝脏病理变化及丙氨酸氨基转移酶与病毒学关系研究. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 4979-4981
- 18 咸建春, 徐洪涛, 何义林, 沈美龙, 陈亚宝, 张立新, 肖丽, 李阳, 韩立彬, 李浩, 陆伦根. 丙氨酸氨基转移酶升高小于2倍正常值上限的慢性乙型肝炎患者肝组织学变化的预测指标. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 431-435

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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

## 病因相关肠易激综合征动物模型研究进展

张方, 翁志军, 吴璐一, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周次利

张方, 翁志军, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周次利, 上海市  
针灸经络研究所针灸免疫室 上海市 200030

吴璐一, 上海市气功研究所 上海市 200030

张方, 研究实习生, 研究方向为针灸治疗肠腑疾病的基础与临床研究.

**基金项目:** 国家973计划项目课题, No. 2015CB554501; 上海市青年科技  
英才扬帆计划项目, No. 18YF1421600; 上海市卫生和计划生育委员会科研课  
题, No. 20174Y0015; 上海市自然科学基金项目, No. 16ZR1433500; 上  
海市卫生和计划生育委员会科研课题, No. 201540167.

**作者贡献分布:** 本文综述由张方完成; 翁志军与吴璐一参与修改; 资料搜  
集由包春辉与杨玲完成; 资料筛选由张方与赵敏完成; 刘慧荣、吴焕淦  
及周次利负责审核.

**通讯作者:** 周次利, 副研究员, 200030, 上海市宛平南路650号, 上海市针  
灸经络研究所针灸免疫室. [zhoucili2010@126.com](mailto:zhoucili2010@126.com)  
电话: 021-64690267

收稿日期: 2018-08-10

修回日期: 2018-09-15

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-10-28

### Etiology related irritable bowel syndrome animal models

Fang Zhang, Zhi-Jun Weng, Lu-Yi Wu, Chun-Hui Bao, Ling Yang, Min Zhao, Huan-Zhen Wu, Hui-Rong Liu, Ci-Li Zhou

Fang Zhang, Zhi-Jun Weng, Chun-Hui Bao, Ling Yang, Min Zhao, Huan-Zhen Wu, Hui-Rong Liu, Ci-Li Zhou, Department of Acupuncture and Immunity, Shanghai Institute of Acupuncture and Moxibustion, Shanghai 200030, China

Lu-Yi Wu, Shanghai Qigong Research Institute, Shanghai 200030, China

**Supported by:** National 973 Program, No. 2015CB554501; Shanghai Youth Science and Technology Talents Sailing Project, No. 18YF1421600; Shanghai Health Planning Commission Research Project, No. 20174Y0015; Shanghai Natural Science Foundation Project, No. 16ZR1433500; Shanghai Health and Shanghai Health and Planning Committee Project, No. 201540167.

**Correspondence to:** Ci-Li Zhou, Associate Researcher, Department of Acupuncture and Immunity, Shanghai Institute of Acupuncture and Moxibustion, 650 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. [zhoucili2010@126.com](mailto:zhoucili2010@126.com)

Received: 2018-08-10

Revised: 2018-09-15

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-10-28

### Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common chronic functional disease of the gastrointestinal tract. Its incidence is increasing worldwide. However, its etiology and pathogenesis are not clear yet, although some factors, such as visceral hypersensitivity, intestinal infection, mental state, gastrointestinal hormones, intestinal flora, and genetic factors, are widely accepted. Great progress has been made in the study of animal models related to the etiology and pathogenesis of IBS. This article summarizes the domestic and international etiology related animal models of IBS, in order to provide reference for choosing appropriate animal models in the basic research of IBS.

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

**Key Words:** Irritable bowel syndrome; Visceral hypersensitivity; Pathogenesis; Animal model

Zhang F, Weng ZJ, Wu LY, Bao CH, Yang L, Zhao M, Wu HZ, Liu HR, Zhou CL. Etiology related irritable bowel syndrome animal models. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1772-1777 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1772.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1772>

### 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)属于慢性



功能性肠道疾病, 其发病率在全球范围内呈逐年上升趋势。目前病因和发病机制尚不完全明确, 较为公认的病因包括内脏高敏感、肠道感染、精神心理、胃肠激素、肠道菌群紊乱、基因遗传等因素。因此, 研究者研发了多种与IBS病因相关的动物模型, 取得了重大研究进展并普遍应用于基础实验研究。本文概括总结了目前与IBS病因相关的国内外通用的动物模型的制作方法, 以期为IBS基础研究的动物模型选择提供参考。

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

关键词: 肠易激综合征; 内脏高敏感; 病因; 动物模型

**核心提要:** 临床观察及流行病学调查证实肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病有逐渐上升趋势。本文综述了与病因相关的IBS动物模型, 如内脏高敏感相关的IBS动物模型、肠道感染相关的IBS动物模型、精神心理因素相关的IBS动物模型和胃肠激素改变相关的IBS动物模型等, 以期为IBS的基础研究提供依据。

张方, 翁志军, 吴璐一, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周炎利. 病因相关肠易激综合征动物模型研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(30): 1772-1777 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1772.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1772>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床消化内科常见疾病, 以腹痛腹泻、腹部不适, 并伴排便习惯、大便性状改变, 排便后症状改善, 持续存在或间歇发作为主要临床表现, 但又缺乏形态学及生物化学指标异常改变的一组临床综合征<sup>[1,2]</sup>。该疾病与其他功能性肠道疾病有症状重叠的特点, 诊断时多依靠症状、体征以及排除诊断, 需要排除溃疡性结肠炎、Crohn病、胃肠道肿瘤等其他能引起上述症状的疾病<sup>[3,4]</sup>。IBS在世界范围内患病率都比较高, 流行病学资料显示: IBS在全球范围内的患病率为1.1%-29.2%, 西方国家的患病率为6.0%-29.2%, 东方国家为1.1%-19.9%<sup>[5]</sup>, 中国为0.82%-11.5%<sup>[6]</sup>。IBS作为一种常见的消化系统疾病, 其腹痛、排便习惯改变等临床特点给人们的日常生活和工作带来了极大不便, 不仅降低了人们的生活质量, 而且浪费了巨大的人力、物力和财力。然而迄今为止, 尚未对其病因和发病机制进行系统阐述, 但与多种因素高度相关, 包括内脏高敏感、情绪心理、胃肠激素、肠道菌群、感染、基因遗传等因素。自20世纪以来, 大量学者对IBS的病因、发病机制和动物模型进行了大量的基础

研究, 已取得了重大进展, 在机制研究中研发出多种动物模型, 然而并未形成公认的可以同时再现多种病因的动物模型。本文概括总结了近年来IBS的病因及相关动物模型的研究进展, 综述如下。

## 1 IBS相关病因

内脏高敏感是指引起内脏疼痛或不适的刺激阈值明显降低, 肠道对各种机械、化学等伤害性刺激反应增强, 包括内脏痛觉过敏、痛觉异常, 对扩张刺激的敏感性增强、反应性增加的现象<sup>[7]</sup>, 是目前公认的IBS病因和发病机制之一, 临床<sup>[8]</sup>和动物<sup>[9]</sup>实验都证实了内脏高敏感在胃肠道内脏痛中扮演重要角色; 肠道感染也被认为是诱发IBS的独立危险因素, 在IBS的发病中也发挥重要作用<sup>[10]</sup>, 有3.7%-36%的急性细菌性胃肠炎患者最终发展为IBS<sup>[11]</sup>; 精神心理因素是IBS发生的另一个重要因素, 有研究表明30%-50%的IBS患者存在不同程度的心理障碍或精神异常的表现<sup>[12]</sup>, 包括个性改变、焦虑、抑郁、瘾病、精神症状躯体化等, 但也包括因情绪过度紧张或应激后形成本病; 胃肠激素作为一类胃肠功能调节肽, 能够通过内分泌、旁分泌、腔分泌这三种方式作用于靶细胞, 对胃肠道的诸多生理功能起着调控作用<sup>[13]</sup>, 研究发现某些胃肠激素的分泌异常会对胃肠动力、内脏敏感性及胃肠道免疫反应有一定影响, 在IBS的病理生理过程中起重要作用<sup>[14]</sup>; 肠道菌群是微生物栖息在肠道的复杂生态系统的总称<sup>[15]</sup>, 随着细菌核糖体方面16sRNA检测技术的发展, 已发现IBS患者肠道菌群结构与健康人群存在着较大差异, 也有研究发现, IBS患者大肠杆菌的含量明显增加, 铜绿假单胞菌数量较健康人显著升高, 肠道益生菌如双歧杆菌和乳酸菌较健康人减少等等<sup>[16,17]</sup>; 基因遗传因素在IBS发病中同样发挥了重要作用, 部分IBS患者在一定程度上存在家族聚集性<sup>[18]</sup>, IBS的患病风险在一级亲属以及二级、三级亲属间有增加趋势, 说明IBS有家族聚集类的基因组成部分<sup>[19]</sup>; 其他如性别、食物药物因素也与IBS的发生发展也密切相关: 最新文献报道表明我国IBS发病率有升高趋势, 其中女性构成比占61.2%, 男性构成比占38.8%, 男女比例约1:1.6<sup>[20]</sup>; IBS的发生可能与患者对某种或多种食物不耐受或过敏有关, 如乳糖、酒、牛奶及其他生冷、辛辣、油腻的食物<sup>[21]</sup>, 而抑酸药物、抗生素、 $\beta$ 受体阻滞剂、非甾体类消炎药、硝酸甘油类药物等可诱发IBS, 但药物与IBS的关系是互为因果关系, 还是混杂有其他因素的影响, 尚不能定论<sup>[22]</sup>。

## 2 IBS病因相关动物模型

2.1 直结肠球囊扩张诱发IBS动物模型 现代研究表明,



内脏高敏感可作为IBS的特征性指标<sup>[23]</sup>, 因此研究出与之相应的动物模型就显得尤为重要. 2000年, AL-chaer等<sup>[24]</sup>人研发出一种慢性内脏高敏感大鼠模型, 至今还在国际范围内广泛使用. 本疾病模型采用机械性刺激因素造成了成年鼠时期持续存在的内脏高敏感性. 具体方法为: 对出生第8天的雄性乳鼠, 采用球囊内注水的方法给予直结肠球囊扩张刺激, 通过血压计检测等同于60 mmHg的压力刺激, 每天2次, 每次持续1 min, 2次之间间隔30 min, 共刺激2 wk, 第26天母乳鼠分笼饲养, 刺激结束后的2 wk内不进行任何刺激, 第6周采用腹部撤回反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)评分来鉴定模型. 这个模型严格依赖于对结肠的操作, 然而, 成年动物结肠黏膜没有观察到组织病理学变化. 但是新生结肠过敏(neonatal colonic irritation, nCI)能导致成年动物的神经兴奋性和通透性改变, 以及内脏过敏<sup>[25]</sup>. 此造模方法的优点是可引起大鼠内脏敏感性显著增高, 结论可靠, 模型稳定性强<sup>[26]</sup>; 缺点是实验动物周龄小, 操作不当易导致动物死亡, 且模型制备时间长, 造模的球囊还没有形成一个统一标准.

**2.2 病原体感染后形成IBS动物模型** 病原体感染后形成的IBS模型: 该模型主要采用寄生虫感染法制作IBS动物模型<sup>[27]</sup>. 常用啮齿类柠檬酸杆菌、空肠弯曲杆菌、旋毛虫感染法, 其中旋毛虫感染法最为常见. 取已感染旋毛虫大鼠的肌肉剪碎后, 用2.5%胃蛋白酶+0.5%盐酸混合液消化, 置于37 °C消化12-20 h, 然后经筛过滤, 滤液用生理盐水反复沉淀洗涤3-5次, 收集旋毛虫幼虫胞囊悬于生理盐水中, 造模时每只小鼠给予0.1 mL含350-400个幼虫的生理盐水混悬液灌胃, 感染后第8周用腹部撤回反射及结肠传输功能试验鉴定模型<sup>[28]</sup>. 旋毛虫感染也被用于在大鼠和小鼠中产生长期结肠过敏. 在感染后8 wk, 大鼠的腹直肌放电反应明显增强, 谷氨酸受体表达增加<sup>[29]</sup>, 小鼠的AWR评分升高<sup>[30]</sup>, 可通过多种益生菌菌株抑制<sup>[31]</sup>. 病原体感染后动物模型与人体感染后IBS的病理表现较相似, 较好地模仿了感染后持续神经肌肉功能紊乱、内脏敏感性增高, 但病原体炎症在动物选择上有种属特异性, 重复性差. 此外, 在使用感染后模型应采取额外的预防措施以保护实验者免受病原体侵害. 在每一种刺激引起的炎症中, 结肠炎症恢复后并不一定表现出对球囊扩张过敏, 因此, 需要在恢复期监测初始炎症损伤的急性效应(如大便/腹泻、体重减轻、隐性或显性出血), 以帮助预测哪些动物可能出现炎症后结肠过敏. 最理想的情况是, 在测试治疗干预前应该评估结肠扩张的敏感性, 只有那些经证实的结肠过敏的动物才会被用于后续的测试.

**2.3 炎性刺激物致炎后形成IBS动物模型** 炎症后IBS模

型(也简称PI-IBS): 该模型主要通过化学物质刺激动物肠道来模拟IBS炎症这一病因, 常用的化学物质包括三硝基苯磺酸(TNBS)、乙酸<sup>[32]</sup>、酵母聚糖等, 通过灌肠或灌胃方式给药, 其中以TNBS动物模型应用最广泛<sup>[33]</sup>. 由于实验动物品系不同, TNBS的灌肠剂量也不相同, 如6周龄的Wistar和SD大鼠的给药剂量是30 mg/0.25 mL每只, 4 wk龄的C57小鼠的给药剂量是13 μg/0.1 mL每只, 给药一次, 于造模28 d后鉴定模型<sup>[27,33-34]</sup>. 炎症后IBS模型可模拟PI-IBS的内脏高敏感、肠道动力紊乱、免疫异常等特点, 但不能确定炎症消退后感觉异常状态的持续时间, 且对同一品种动物也没有形成统一的TNBS剂量和模型评估时间点<sup>[33-35]</sup>. 在急性结肠炎恢复后, 根据对大体形态、组织学和/或组织免疫激活标记物(细胞因子)的观察, 发现实验动物可能对结肠扩张产生超敏反应. TNBS灌肠后导致的结肠超敏与谷氨酸受体表达改变有关<sup>[36]</sup>, 在大鼠中, TNBS诱导的结肠炎诱发的内脏高敏感可持续存在14-112 d; 在小鼠中, TNBS诱导的结肠炎诱发的内脏高敏感可以持续存在14-28 d.

**2.4 早期生活应激诱发IBS动物模型** 早期生活应激(early Life stress, ELS)包括童年时的忽视、身体虐待和性虐待等, 越来越多临床研究证据表明, ELS病史是成人诸多疾病发展的一个危险因素<sup>[37,38]</sup>, 包括但不限于胃肠道疾病如IBS, 受影响的患者在童年时期的不良经历可能是正常人的2-4倍<sup>[39]</sup>. 这些结果表明儿童期虐待史与大脑和肠道之间的异常双向沟通有关, 为ELS和成人胃肠道疾病症状之间的联系提供了可能的解释. 尽管ELS与胃肠道相关的异常并导致成人的生活质量下降有很强的相关性, 但是ELS是如何导致这些变化的机制仍不清楚. 虽然在动物模型中不能完全模拟人的ELS经历的复杂性质, 但ELS的动物模型是我们理解新生儿不良经历如何改变脑肠交互的重要工具, 这种交流可能导致内脏感知异常的发展.

与ELS相关的一个典型IBS动物模型是母婴分离: 实验动物为出生第2-14天的幼鼠, 每天母子分离180 min(幼鼠从母鼠笼中取出, 放入5 cm×15 cm盒中, 环境温度为32.0 °C±0.5 °C, 与母鼠分离结束后返回母鼠笼中), 从第15天开始不进行任何操作, 幼鼠在出生第22天后断奶, 并分笼饲养, 于第8周或体重达到250 g左右时进行模型鉴定<sup>[40]</sup>. 母婴分离诱导的IBS模型较好地模拟了早期精神心理因素对于IBS的影响, 模型制作方法简单、容易成功<sup>[41]</sup>, 且更为符合Rome III标准提出的生物-社会-心理医学模式, 但大鼠并未出现肠道动力改变, 也没有排便习惯改变及大便性状异常, 仍具有一定的局限性<sup>[42]</sup>. 但实验研究中多数对成年大鼠进行应激造模. 应激诱导的IBS动物模型种类较多, 包括束缚应激、拥挤

表 1 病因相关肠易激综合征动物模型制作存在的优缺点

病因相关IBS动物模型	模型优点	模型不足
结肠球囊扩张诱发IBS动物模型	结论可靠, 模型稳定性强	实验动物周龄小, 操作难度较大
病原体感染后形成IBS动物模型	行为学表现明显	操作不当易致实验人员感染
炎性刺激物致炎后形成IBS动物模型	模型制作方法简便、可重复	不能确定炎症消退后内脏高敏感状态的持续时间, 且对同一品种动物也没有形成统一的TNBS剂量和模型评估时间点
ELS刺激诱发IBS动物模型	模型制作方法简单、容易成功, 且更为符合Rome III标准提出的生物-社会-心理医学模式	动物模型中不能完全模拟人的ELS经历的复杂性质
胃肠激素改变诱发IBS动物模型	操作比较简单, 药物剂量能够统一, 是一个有前景的动物模型	模型的稳定性及可重复性需进一步验证

IBS: 肠易激综合征; ELS: 早期生活应激。

应激、避水应激、冷应激、热应激、游泳致疲劳、慢性激怒、电刺激、禁食禁水、夹尾致痛、高速震荡等。其中比较常用的是束缚应激: 实验动物为出生第8天的大鼠, 30%水合氯醛(3 mL/kg)腹腔注射麻醉后, 采用纸带对前肩、前上肢及胸部进行束缚, 只限制对搔抓头面部, 不控制其活动。自大鼠清醒后开始计时, 束缚时间为2 h, 1次/d, 共14 d。造模结束后2 wk内不进行任何操作, 2 wk后再开始鉴定模型<sup>[43,44]</sup>。应激导致的IBS动物模型能较好的模拟人类IBS症状, 如模型大鼠出现胃肠运动亢进、内脏敏感性增高、神经精神活动失调的病理表现<sup>[26]</sup>, 但造模方法中应激刺激强度不统一, 由于应激的强度不同也有可能产生应激性溃疡, 不利于研究。

**2.5 胃肠激素改变诱发IBS动物模型** 胃肠激素直接诱导的动物模型, 主要包括脑室/鞘内微注射动物模型和腹腔注射动物模型, 目前应用比较成熟的是促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)诱导的IBS动物模型。Taché等<sup>[45]</sup>对清醒状态下的大鼠、狗脑室微注射CRF后, 观察发现胃排空减弱, 胃、十二指肠移动性运动复合波减弱, 小肠推进功能降低, 结肠蠕动增强。国内有研究报道, 给大鼠下丘脑室旁核内微注射CRF复制模型, 发现可促进结肠运动, 可以促使实验动物胃肠道发生类似应激状态下的反应<sup>[46]</sup>。还有给予清醒状态下SD大鼠和C57B1小鼠腹腔注射CRF1激动剂Cortagine(10 μg/kg)模拟腹泻型IBS动物模型<sup>[47]</sup>。此造模方法相对比较简单, 药物剂量能够统一, 能更好的研究IBS的发病机制, 只是目前还没有明确该模型的稳定性及可重复性, 模型制作相对不成熟, 但仍是一个有前景的动物模型。

以上针对几种单因素诱导IBS模型制作进行介绍, 各种动物模型制作中存在的优缺点进行简要对比如表1。

### 3 其他

IBS的动物模型种类较多, 结肠球囊扩张、病原体感染、炎性刺激物致炎、ELS刺激、胃肠激素改变等诱发的模型是国内外常用的动物模型。此外还有一些与病因相关的动物模型, 如肠道菌群失调动物模型: 给大鼠腹腔注射头孢呋辛钠10 mg/mL, 1 mL/d, 连续3 d, 停药7 d后, 再用川椒浸液灌胃刺激, 2次/d, 连续3 d, 川椒浸液3 d的总量(mL):大鼠体重(g) = 1:8<sup>[48]</sup>, 能成功建立IBS动物模型, 该方法诱导的IBS动物模型能较好的模拟肠道动力的改变、大便性状及次数的改变, 在研究肠道菌群在IBS发病机制中的作用有重要意义; 基因敲除动物模型: 该模型选择的实验动物比较单一, 是与研究因素相关的基因敲除的动物, 造模方法多为化学药物刺激, 如乙酸、酵母多糖<sup>[49]</sup>等, 该动物模型对证实基因遗传因素在IBS的发生发展中发挥作用起决定性作用。

IBS动物模型除了单一因素动物模型, 常用的还有复合因素动物模型。例如心理刺激+药物导泻(束缚/电刺激/母婴分离+大黄/番泻叶)、心理刺激+肠道感染(束缚/夹尾/母婴分离+乙酸)、结肠球囊扩张+肠道感染(醋酸/芥子油/蓖麻油/旋毛线虫感染)、心理刺激+肠道感染+药物导泻(束缚/夹尾/母婴分离+醋酸+大黄/番泻叶)等。有学者认为复合因素复制的IBS模型大鼠在精神状况、体重、排便情况、直肠敏感性、肠推进运动等方面均符合IBS的诊断标准, 且更加贴近IBS临床上多病因、发病机制复杂的情况, 因此优于单因素动物模型<sup>[40]</sup>。

### 4 结论

IBS的发生发展可能是多种因素共同作用的结果, 内脏高敏感、胃肠道感染、精神心理、胃肠激素、肠道菌



群、基因遗传等因素在IBS中的作用已得到证实, 相关的动物模型制作也逐渐成熟, 发病机制及相关治疗等研究已有长足的进展, 但仍有较多的问题需进一步研究解决。虽然目前IBS病因和发病机制的研究热点和重点是内脏高敏感和脑-肠轴异常, 但是基因遗传因素在IBS发病发展中的作用越来越受到重视, 其相关研究在探讨IBS易感性及对难治病例的基因型分析、临床新药筛选、个体化治疗等方面有重要意义, 与脑-肠轴有关的分子基因多态性在IBS的重要作用将是未来学者研究的重点和难点。另一方面, 由于IBS的诊断是以症状学为基础, 缺乏特异的生物学标志, 且其病因及发病机制尚未完全清楚, 临床表现也不尽相同, 因此确定一个公认的IBS动物模型比较困难, 且对动物模型的评判标准比较难以统一。单因素动物模型和复合因素动物模型比较, 前者不容易完整复制患者的病因、病机及临床症状, 但仅从IBS病理生理机制中的某一方面着手进行基础研究, 单因素动物模型不仅具有理论基础, 而且更合理; 复合因素复制的动物模型虽然比较接近临床患者的表现, 但在病因和发病机制的复杂化、多样化和个体化方面也存在一定的局限性。尽管如此, 深入对IBS病因、发病机制和动物模型的研究是非常重要的, 随着科学技术的不断进步, 有理由相信, 在不远的将来IBS动物模型制作会不断趋于完善, 能够比较全面的复制IBS患者的各种临床表现及发病机制, 对进一步开发针对发病环节的治疗方法和药物, 以及对IBS的诊断、个体化治疗、改善患者的生活质量及愈后等方面均有积极意义。

## 5 参考文献

- 1 Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, Fusco G, Guarnotta V, Tomasello G, Cappello F, Rossi F, Amvrosiadis G, Raimondo D. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6593-6627 [PMID: 29085207 DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6593]
- 2 Sinagra E, Romano C, Cottone M. Psychopharmacological treatment and psychological interventions in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 486067 [PMID: 22956940 DOI: 10.1155/2012/486067]
- 3 吴淑娟, 潘建春. 肠易激综合征发病机制研究进展. 温州医科大学学报 2015; 45: 287-390 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2015.05.017]
- 4 邵亮, 吴华清. 肠易激综合征的治疗进展. 中国医药指南 2016; 14: 31-32 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2016.01.023]
- 5 Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 320-329 [PMID: 26095436 DOI: 10.5056/jnm14165]
- 6 Li DY, Dai YK, Zhang YZ, Huang MX, Li RL, Jia OY, Chen WJ, Hu L. Systematic review and meta-analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2017; 12: e0189491 [PMID: 29253850 DOI: 10.1371/journal.pone.0189491]
- 7 Grundy D. What activates visceral afferents? *Gut* 2004; 53 Suppl 2: ii5-ii8 [PMID: 14960550 DOI: 10.1136/gut.2003.033415]
- 8 Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganie`re M, Verrier P, Poitras P. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002; 122: 1771-1777 [PMID: 12055583]
- 9 Bercik P, Wang L, Verdú EF, Mao YK, Blennerhassett P, Khan WI, Kean I, Tougas G, Collins SM. Visceral hyperalgesia and intestinal dysmotility in a mouse model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004; 127: 179-187 [PMID: 15236184]
- 10 刘亮, 姚树坤. 肠易激综合征的可能相关致病因素和机制. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 1055-1058 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.10.033]
- 11 Yang B, Zhou X, Lan C. Changes of cytokine levels in a mouse model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 43 [PMID: 25886744 DOI: 10.1186/s12876-015-0272-8]
- 12 Popa SL, Dumitrascu DL. Anxiety and IBS revisited: ten years later. *Clujul Med* 2015; 88: 253-257 [PMID: 26609253 DOI: 10.15386/cjmed-495]
- 13 Wouters MM, Boeckxstaens GE. Neuroimmune mechanisms in functional bowel disorders. *Neth J Med* 2011; 69: 55-61 [PMID: 21411840]
- 14 余超, 顾勤. 肠易激综合征与胃肠激素相关性中西医结合研究进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 240-242 [DOI: 10.13194/j.jlunivtcm.2013.04.242.yuch.086]
- 15 Young VB, Schmidt TM. Overview of the gastrointestinal microbiota. *Adv Exp Med Biol* 2008; 635: 29-40 [DOI: 10.1007/978-0-387-09550-9\_3]
- 16 吴高珏, 林琳. FODMAP饮食与肠道菌群失调在肠易激综合征中的作用研究进展. 中国临床研究 2016; 29: 123-125 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.01.039]
- 17 王影, 李贞贞, 李先峰, 唐立. 肠道菌群与肠易激综合征的研究进展. 中国微生态学杂志 2016; 28: 117-120 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201601030]
- 18 Kalantar JS, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Beighley CM, Talley NJ. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. *Gut* 2003; 52: 1703-1707 [PMID: 14633946]
- 19 Waehrens R, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut* 2015; 64: 215-221 [PMID: 24694578 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305705]
- 20 闫志辉, 崔立红, 王晓辉, 李超, 贺星, 弓三东. 肠易激综合征患者一般流行病学特征分析. 解放军医药杂志 2014; 26: 3-6 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2014.02.002]
- 21 李勤, 丰芬, 李源, 李青, 吴节. 肠易激综合征的流行病学研究近况. 湖南中医杂志 2014; 30: 143-145 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2014.03.079]
- 22 何宛蓉, 张法灿, 梁列新. 肠易激综合征流行病学研究现状与进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 83-88
- 23 van Diest SA, Stanisor OI, de Jonge WJ, Boeckxstaens GE, van den Wijngaard RM. Visceral hypersensitivity in IBS: from bench to bedside. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 Suppl 2: S34-S35 [PMID: 22235465]
- 24 Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology* 2000; 119: 1276-1285 [PMID: 11054385 DOI: 10.1053/gast.2000.19576]
- 25 Chaloner A, Rao A, Al-Chaer ED, Greenwood-Van Meerveld B. Importance of neural mechanisms in colonic mucosal and

- muscular dysfunction in adult rats following neonatal colonic irritation. *Int J Dev Neurosci* 2010; 28: 99-103 [DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2009.09.001]
- 26 余萍, 张成, 陈敏, 黄德铃. 肠易激综合征的动物模型选择分析及展望. *现代中西医结合杂志* 2016; 25: 112-114 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.01.042]
  - 27 Qin HY, Wu JC, Tong XD, Sung JJ, Xu HX, Bian ZX. Systematic review of animal models of post-infectious/post-inflammatory irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2011; 46: 164-174 [PMID: 20848144 DOI: 10.1007/s00535-010-0321-6]
  - 28 蔺蓉, 丁震, 马欢, 钱伟, 侯晓华. 旋毛虫感染后肠易激综合征大鼠内脏敏感性及CD4+/CD25+T细胞的变化特征. *中国中西医结合消化杂志* 2011; 19: 381-384
  - 29 Yang X, Sheng L, Guan Y, Qian W, Hou X. Synaptic plasticity: the new explanation of visceral hypersensitivity in rats with *Trichinella spiralis* infection? *Dig Dis Sci* 2009; 54: 937-946 [PMID: 19058006 DOI: 10.1007/s10620-008-0444-2]
  - 30 Long Y, Wang W, Wang H, Hao L, Qian W, Hou X. Characteristics of intestinal lamina propria dendritic cells in a mouse model of postinfectious irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 935-944 [PMID: 22141367 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07046.x]
  - 31 Wang H, Gong J, Wang W, Long Y, Fu X, Fu Y, Qian W, Hou X. Are there any different effects of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Streptococcus* on intestinal sensation, barrier function and intestinal immunity in PI-IBS mouse model? *PLoS One* 2014; 9: e90153 [PMID: 24595218 DOI: 10.1371/journal.pone.0090153]
  - 32 Dolatabadi F, Abdolghaffari AH, Farzaei MH, Baeeri M, Ziarani FS, Eslami M, Abdollahi M, Rahimi R. The Protective Effect of *Melissa officinalis* L. in Visceral Hypersensitivity in Rat Using 2 Models of Acid-induced Colitis and Stress-induced Irritable Bowel Syndrome: A Possible Role of Nitric Oxide Pathway. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 490-501 [PMID: 29879761 DOI: 10.5056/jnm17035]
  - 33 苏敏. 肠安II号方对三硝基苯磺酸(TNBS)诱导炎症后肠易激综合征(PI-IBS)大鼠肠黏膜免疫屏障的作用机制研究. 北京市: 中国中医科学院, 2014
  - 34 Castro J, Harrington AM, Garcia-Caraballo S, Maddern J, Grundy L, Zhang JM, Page G, Miller PE, Craik DJ, Adams DJ, Brierley SM.  $\alpha$ -Conotoxin Vc1.1 inhibits human dorsal root ganglion neuroexcitability and mouse colonic nociception via GABAB receptors. *Gut* 2016; 1-12 [DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310971]
  - 35 严博, 邓莉, 陈建明. 肠易激综合征相关动物模型研究进展. *药学与临床研究* 2013; 21: 557-562 [DOI: 10.13664/j.cnki.pcr.2013.05.008]
  - 36 Suckow SK, Caudle RM. NMDA receptor subunit expression and PAR2 receptor activation in colospinal afferent neurons (CANs) during inflammation induced visceral hypersensitivity. *Mol Pain* 2009; 5: 54 [PMID: 19772634 DOI: 10.1186/1744-8069-5-54]
  - 37 Ng QX, Soh AYS, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Yeo WS. Systematic review with meta-analysis: The association between post-traumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 [PMID: 30144372 DOI: 10.1111/jgh.14446]
  - 38 Mohsenabadi H, Zanjani Z, Shabani MJ, Arj A. A randomized clinical trial of the Unified Protocol for Transdiagnostic treatment of emotional and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: evaluating efficacy and mechanism of change. *J Psychosom Res* 2018; 113: 8-15 [PMID: 30190053 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2018.07.003]
  - 39 Bradford K, Shih W, Videlock EJ, Presson AP, Naliboff BD, Mayer EA, Chang L. Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 385-90.e1-3 [PMID: 22178460 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.12.018]
  - 40 Coutinho SV, Plotsky PM, Sablad M, Miller JC, Zhou H, Bayati AI, McRoberts JA, Mayer EA. Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to viscerosomatic nociceptive stimuli in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G307-G316 [PMID: 11804852 DOI: 10.1152/ajpgi.00240.2001]
  - 41 唐影. 两种慢性内脏高敏感大鼠模型的比较以及应激对内脏高敏感的影响. 福建医科大学, 2008
  - 42 林滨榕, 吴斌, 卓玲, 陈竞芳, 张睿. 幼鼠慢性内脏高敏感模型的建立及评价. *福建医科大学学报* 2010; 44: 116-119
  - 43 闫雪, 唐洪梅, 张庆业, 李得堂, 何嘉仑, 廖小红. 综合因素对肠易激综合征动物模型造模的影响. *现代医院(专业技术篇)* 2015; 15: 17-19 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2015.04.006]
  - 44 Williams CL, Villar RG, Peterson JM, Burks TF. Stress-induced changes in intestinal transit in the rat: a model for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988; 94: 611-621 [PMID: 2828144]
  - 45 Taché Y, Garrick T, Raybould H. Central nervous system action of peptides to influence gastrointestinal motor function. *Gastroenterology* 1990; 98: 517-528 [PMID: 2104814]
  - 46 刘清华. 肠易激综合征动物模型复制思路和方法. *国外医学(消化系疾病分册)* 2002; 22: 154-156
  - 47 Larauche MH, Yuan PQ, Gourcerol G, Wang LX, Pambukchian K, Brunnhuber S, Adelson DW, Million M, Rivier JE, Tache Y. S1824 Selective Peripheral Activation of Corticotropin-Releasing Factor (CRF) Receptor Type 1 (CRF 1) By Cortagine: A New Model of IBS-D-Like Symptoms in Rodents. *Gastroenterology* 2008; 134: A-277 [DOI: 10.1016/S0016-5085(08)61291-3]
  - 48 刘俊康, 陈杰, 吴小兰, 徐启旺. 细菌潜生体相关的IBS动物模型建立实验研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2007; 16: 243-246
  - 49 Liu SB, Zhang MM, Cheng LF, Shi J, Lu JS, Zhuo M. Long-term upregulation of cortical glutamatergic AMPA receptors in a mouse model of chronic visceral pain. *Mol Brain* 2015; 8: 76 [PMID: 26585043 DOI: 10.1186/s13041-015-0169-z]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





# 乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者的疗效及对临床症状、血清学指标和安全性的影响

杨金芬, 陈盛, 夏武政

杨金芬, 浙江省荣军医院药剂科 浙江省嘉兴市 324000

陈盛, 夏武政, 广东省人民医院普外科三区 广东省广州市 510000

杨金芬, 主管药师, 研究方向为临床药物研究.

**作者贡献分布:** 本课题由夏武政与杨金芬共同设计; 研究过程由夏武政与陈盛操作完成; 临床病例的管理及数据收集由杨金芬完成; 数据分析与论文撰写由杨金芬完成.

**通讯作者:** 夏武政, 主治医师, 510000, 广东省广州市越秀区中山二路106主体楼八楼, 广东省人民医院普外科三区. [chuk2184@163.com](mailto:chuk2184@163.com)

收稿日期: 2018-08-02

修回日期: 2018-09-17

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-10-28

## Efficacy of ulinastatin combined with octreotide for patients with severe pancreatitis: Effect on clinical symptoms, serological markers and safety

Jin-Fen Yang, Sheng Chen, Heng-Wu Xia

Jin-Fen Yang, Department of Pharmacy, Zhejiang Rongjun Hospital, Jiaxing 324000, Zhejiang Province, China

Sheng Chen, Heng-Wu Xia, Department of General Surgery (Division III), Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Zheng-Wu Xia, Attending Physician, Department of General Surgery (Division III), Guangdong Provincial People's Hospital, 106 Zhongshan Road, Yuexiu District, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China. [chuk2184@163.com](mailto:chuk2184@163.com)

Received: 2018-08-02

Revised: 2018-09-17

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-10-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the efficacy of ulinastatin combined with octreotide in the treatment of severe pancreatitis and the effect on clinical symptoms, serological indicators and safety.

### METHODS

Ninety-four patients with severe pancreatitis who were treated at Guangdong Provincial People's Hospital from February 2016 to January 2018 were randomly divided into an experimental group (46 cases) and a reference group (48 cases). The reference group was treated with octreotide alone, and the experimental group was treated with octreotide combined with ulinastatin. The treatment lasted 2 wk in both groups. Clinical curative effect, serological parameters, amylase, intestinal mucosal function index and complications were compared between the two groups.

### RESULTS

The total effective rate in the experimental group was 95.65%, which was significantly higher than that of the reference group (83.33%;  $P < 0.05$ ). Time to disappearance of abdominal pain, nausea, vomiting and peritoneal irritation, time to first defecation, time to bowel sound recovery and hospital stay in the experimental group were significantly shorter than those of the reference group ( $P < 0.05$ ), and the mortality rate was significantly lower than that of the reference group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in serum C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-18, interleukin-6, blood amylase, urine amylase, occludin, diamine oxidase or endotoxin levels between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). After treatment intervention, the above-mentioned indicators improved significantly in

both groups, and the experimental group improved significantly better than those of the reference group ( $P < 0.05$ ). The incidence of acute respiratory distress syndrome, acute renal failure and shock in the experimental group was significantly lower than that of the reference group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of pancreatic encephalopathy syndrome or metabolic dysfunction between the two groups ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

Ulinastatin combined with octreotide has good clinical effects in severe pancreatitis patients and can improve treatment efficiency, clinical symptoms and serological indicators, protect the intestinal mucosal function, and reduce the incidence of complications.

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

Key Words: Severe pancreatitis; Ulinastatin; Octreotide; Efficacy; Inflammatory factors

Yang JF, Chen S, Xia HW. Efficacy of ulinastatin combined with octreotide for patients with severe pancreatitis: Effect on clinical symptoms, serological markers and safety. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1778-1783 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1778.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1778>

## 摘要

### 目的

探讨乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者的疗效及对临床症状、血清学指标和安全性的影响。

### 方法

将2016-02/2018-01于广东省人民医院治疗的94例重症胰腺炎患者作为研究对象, 随机分为实验组(46例)与对照组(48例)。对照组患者给予奥曲肽治疗, 实验组患者在此基础上给予乌司他丁联合治疗。持续治疗2 wk, 比较两组患者临床疗效、治疗前后血清学指标、淀粉酶指标、肠黏膜功能指标水平以及并发症发生情况。

### 结果

实验组治疗总有效率为95.65%, 明显高于对照组的83.33% ( $P < 0.05$ )。实验组患者腹部胀痛、恶心呕吐及腹膜刺激征消失时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间和住院时间均比对照组短, 且死亡率低于对照组 (均  $P < 0.05$ )。两组患者治疗前C反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-18、白细胞介素-6、血淀粉酶、尿淀粉酶、细胞紧密连接蛋白、二胺氧化酶和内毒素水平比较无明显差异 ( $P > 0.05$ )。经治疗干预后, 两组患者上述指标水平均有所改善, 且实验组患者

改善程度明显优于对照组 (均  $P < 0.05$ )。实验组患者急性呼吸窘迫综合征、急性肾衰竭和休克的发生率均明显低于对照组 (均  $P < 0.05$ )。两组患者的胰性脑病综合征和代谢功能失调发生率相比均无明显差异 (均  $P > 0.05$ )。

## 结论

乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者具有较好的临床效果, 可以提高治疗有效率、改善患者临床症状和血清学指标、积极保护患者肠黏膜功能, 且并发症发生率较低, 安全性良好。

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

关键词: 重症胰腺炎; 乌司他丁; 奥曲肽; 疗效; 炎症因子

**核心提要:** 奥曲肽是治疗胰腺炎患者常用药物, 但单独使用的临床疗效不佳; 为提高治疗效果, 本研究采用随机对照试验方法将乌司他丁联合奥曲肽治疗重症胰腺炎患者, 从临床症状、血清学指标等角度探讨其临床效果。

杨金芬, 陈盛, 夏武政. 乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者的疗效及对临床症状、血清学指标和安全性的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(30): 1778-1783 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1778.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1778>

## 0 引言

胰腺炎主要是由于胰腺内的胰液被激活对自身组织进行消化所致, 其中重症胰腺炎为急性胰腺炎发展的严重阶段, 具有较高的死亡率, 患者会出现胰腺组织水肿、坏死等临床症状, 严重情况下可导致多种器官功能性障碍或全身炎症<sup>[1,2]</sup>。奥曲肽为临床上用于治疗胰腺炎的常用药物, 可以降低患者胰管内压并抑制胰液分泌, 但单一使用临床效果不佳, 部分患者的炎症情况得不到有效控制<sup>[3,4]</sup>。乌司他丁为一种酸性糖蛋白, 有研究发现其具有一定的抑制炎症因子释放的作用, 在胰腺炎患者的治疗过程中具有一定的临床价值<sup>[5]</sup>。因此, 本研究将乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者, 以探讨其疗效、安全性及对血清学指标水平的影响, 报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 将2016-02/2018-01于广东省人民医院治疗的94例重症胰腺炎患者为研究对象, 随机分为实验组(46例)与对照组(48例), 我院伦理委员会已许可本研究。纳入标准: (1)临床上确诊为重症胰腺炎患者; (2)急性生理和慢性健康状况 II (APACHE II) 评分不超过16分者; (3)年龄介于18岁-66岁的患者; (4)研究前无重症胰腺炎治

表 1 两组一般资料比较(mean ± SD)

分组	性别(n)		平均年龄(岁)	平均病程(h)	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	心率(beat/min)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
	男	女						
实验组(n = 46)	27	19	46.23 ± 10.65	11.12 ± 2.96	23.15 ± 2.84	77.73 ± 7.34	115.86 ± 12.15	75.19 ± 8.51
参照组(n = 48)	32	16	47.69 ± 11.81	10.98 ± 3.02	22.69 ± 2.81	78.01 ± 7.43	116.60 ± 12.24	75.61 ± 8.80
t/χ <sup>2</sup>	0.639		0.629	0.227	0.789	0.184	0.294	0.235
P	0.424		0.265	0.821	0.432	0.427	0.385	0.407

表 2 两组患者临床疗效比较 n (%)

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效
实验组(n = 46)	23 (50.00)	16 (34.78)	5 (10.87)	2 (4.35)	44 (95.65)
参照组(n = 48)	16 (33.33)	14 (29.17)	10 (20.83)	8 (16.67)	40 (83.33)

疗史者; (5)对本研究知情同意并已签署知情同意书者。排除标准: (1)对本研究所使用药物过敏或不能耐受者; (2)有胆道感染等明确外科手术指征者; (3)有使用生长抑制素或胰酶抑制剂史者; (4)合并有心、肾、脾等器官相关疾病或恶性肿瘤者; (5)患有神经系统相关疾病者。两组对象的一般资料比较均无明显差异(均 $P>0.05$ ), 有可比性, 见表1。

1.2 方法 参照组患者给予奥曲肽(上海上药第一生化药物有限责任公司, 批号: 20091208, 规格: 每支100 μg)治疗, 进行静脉推注初始剂量为100 μg, 接着以每小时25 μg的速度静脉微量持续泵入。实验组患者在参照组治疗的基础上, 将20万U乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司, 批号: 20100406, 规格: 10万U)与占比含量为5%的葡萄糖注射液500 mL充分融合后进行静脉滴注治疗, 一天一次。两组患者均持续治疗2 wk, 待患者病情稳定后方可停止用药。

所有患者于治疗前后空腹状态下抽取五毫升静脉血, 以每分钟3000转的速度离心10 min后取上清液放在零下80 °C环境下备用。采用酶联免疫吸附法检测血清中的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和细胞紧密连接蛋白(Occludin)水平, 试剂盒来自上海优宁维生物科技股份有限公司; 利用酶比色法检测血、尿淀粉酶, 试剂盒来自宁波美康生物科技股份有限公司; 通过Getestin1100荧光免疫定量分析仪(南京基蛋生物科技股份有限公司)检测二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)和内毒素(endotoxin, ET)水平。

对两组患者临床疗效进行评定: 治愈-各项检查结果显示正常, 且一周内各种临床症状已消失; 显效-各项检查结果显示基本恢复正常, 一周内各种临床症状显著

改善; 有效-血淀粉酶有所下降, 一周内各种临床症状有所好转; 无效-临床症状和各项指标水平均无改善。总有效率为治愈率、显效率与有效率三者之和。

统计学处理 选择SPSS 22.0软件统计分析本研究数据, 炎性因子水平等计量资料使用mean±SD表示, 应用t检验进行两组间比较; 治疗有效率等计数资料采用率(%)表示, 应用χ<sup>2</sup>检验进行两组间比较, 等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 实验组患者临床疗效明显优于参照组, 其中实验组治疗总有效率为95.65%, 明显高于参照组的83.33%( $Z=2.197, P<0.05$ )(表2)。

2.2 两组患者治疗后各项临床指标比较 实验组患者腹部胀痛、恶心呕吐及腹膜刺激征消失时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间和住院时间均比参照组短, 且死亡率低于参照组(均 $P<0.05$ )(表3)。

2.3 两组患者治疗前后炎性因子水平比较 两组患者治疗前CRP、TNF-α、IL-18和IL-6水平比较无明显差异( $P>0.05$ ); 经治疗干预后, 两组患者CRP、TNF-α、IL-18和IL-6水平均有所降低, 且实验组患者降低程度明显高于参照组(均 $P<0.05$ )(表4)。

2.4 两组患者治疗前后淀粉酶水平比较 两组患者治疗前血淀粉酶和尿淀粉酶水平比较无明显差异( $P>0.05$ ); 治疗后两组患者血淀粉酶和尿淀粉酶水平均有所下降, 且实验组患者下降程度明显大于参照组(均 $P<0.05$ )(表5)。

2.5 两组患者治疗前后肠黏膜功能指标水平比较 两组患者治疗前Occludin、DAO和ET水平比较无明显差异( $P>0.05$ ); 经治疗干预后, 两组患者Occludin、DAO和ET水平均有所改善, 且实验组患者改善程度明显优于参照

表 3 两组患者治疗后各项临床指标比较(mean ± SD)

分组	腹部胀痛消失时间(d)	恶性呕吐消失时间(d)	腹膜刺激征消失时间(d)	首次排便时间(h)	肠鸣音恢复时间(d)	住院时间(d)	死亡率(%)
实验组(n=46)	2.35 ± 0.56	2.14 ± 0.28	1.75 ± 0.25	17.85 ± 2.47	14.40 ± 2.05	11.75 ± 1.12	1 (2.13)
参照组(n=48)	3.94 ± 0.54	3.55 ± 0.96	4.31 ± 0.84	32.62 ± 4.29	29.53 ± 4.08	23.57 ± 2.15	6 (12.77)
$t/\chi^2$	14.012	9.666	20.025	20.455	22.717	33.427	3.859
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较(mean ± SD)

分组	CRP(mg/L)		TNF-α(pg/L)		IL-18(ng/L)		IL-6(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组(n=46)	85.46 ± 10.29	19.67 ± 2.79 <sup>a</sup>	41.78 ± 4.08	22.57 ± 4.03 <sup>a</sup>	49.82 ± 10.65	35.97 ± 10.23 <sup>a</sup>	75.48 ± 6.98	28.29 ± 4.31 <sup>a</sup>
参照组(n=48)	84.29 ± 10.61	36.81 ± 5.19 <sup>a</sup>	41.75 ± 4.12	33.14 ± 6.62 <sup>a</sup>	49.76 ± 10.81	42.84 ± 9.97 <sup>a</sup>	74.75 ± 6.25	45.34 ± 6.17 <sup>a</sup>
<i>t</i>	0.543	19.942	0.035	9.350	0.027	3.297	0.534	15.531
<i>P</i>	0.589	<0.05	0.972	<0.05	0.978	<0.05	0.595	<0.05

<sup>a</sup>*P*<0.05, 各组与治疗前比较. CRP: C反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子; IL-18、IL-6: 白细胞介素.

表 5 两组患者治疗前后淀粉酶水平比较(mean ± SD)

分组	血淀粉酶(U/L)		尿淀粉酶(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组(n=46)	951.13 ± 297.93	147.75 ± 39.59 <sup>a</sup>	3861.15 ± 1015.76	1217.85 ± 429.36 <sup>a</sup>
参照组(n=48)	935.58 ± 321.75	251.12 ± 87.73 <sup>a</sup>	3789.83 ± 1076.24	469.21 ± 174.38 <sup>a</sup>
<i>t</i>	0.243	7.383	0.330	11.075
<i>P</i>	0.808	<0.05	0.742	<0.05

<sup>a</sup>*P*<0.05, 各组与治疗前比较.

表 6 两组患者治疗前后肠黏膜功能指标水平比较(mean ± SD)

分组	Occludin(ng/L)		DAO(U/L)		ET(EU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组(n=46)	109.81 ± 11.97	130.28 ± 18.19 <sup>a</sup>	7.46 ± 0.87	4.17 ± 0.48 <sup>a</sup>	0.45 ± 0.06	0.16 ± 0.04 <sup>a</sup>
参照组(n=48)	110.20 ± 12.36	117.35 ± 11.57 <sup>a</sup>	7.48 ± 0.89	5.83 ± 0.65 <sup>a</sup>	0.44 ± 0.05	0.32 ± 0.05 <sup>a</sup>
<i>t</i>	0.155	4.112	0.110	14.084	0.878	17.131
<i>P</i>	0.91	<0.05	0.456	<0.05	0.382	<0.05

<sup>a</sup>*P*<0.05, 各组与治疗前比较. Occludin: 细胞紧密连接蛋白; DAO: 二胺氧化酶; ET: 内毒素.

组(均*P*<0.05)(表6).

2.6 两组患者并发症发生情况比较 实验组患者急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性肾衰竭和休克的发生率均明显低于参照组(均*P*<0.05); 两组患者的胰性脑病综合征和代谢功能失调发生率相比均无明显差异(均*P*>0.05)(表7).

### 3 讨论

胰腺炎主要是胰酶被激活发生自我消化的一种炎症, 临床可表现为恶性呕吐和血淀粉酶升高, 其中重症患者具有较高的病死率, 可继发感染或腹膜炎等并发症, 严重危害患者的身心健康<sup>[6,7]</sup>. 因此, 临床上治疗重症胰腺炎患者的关键是抑制相关酶的活性及缓解炎症反应. 奥



表 7 两组患者并发症发生情况比较  $n$  (%)

分组	ARDS	胰性脑病综合征	急性肾衰竭	代谢功能失调	休克
实验组( $n = 46$ )	4 (8.70)	0 (0.00)	1 (2.17)	1 (2.17)	5 (10.87)
参照组( $n = 48$ )	16 (33.33)	1 (2.08)	9 (18.75)	3 (6.25)	13 (27.08)
$\chi^2$	9.146	1.011	7.162	1.044	4.398
$P$	0.003	0.315	0.007	0.307	0.036

ARDS: 急性呼吸窘迫综合征.

曲肽为一种人工合成的生长抑制素类似物, 可以通过抑制胰酶的合成及分泌和降低胃肠负担来对胰腺炎患者进行治疗, 但对患者异常的炎症反应无法有效控制<sup>[8,9]</sup>. 乌司他丁属于一种蛋白酶抑制剂, 可以对胰蛋白酶和溶酶体酶等的释放进行抑制作用, 可避免患者出现炎症级联反应<sup>[10,11]</sup>.

本研究结果显示, 实验组治疗总有效率为95.65%, 明显高于参照组的83.33%( $P<0.05$ ); 实验组患者腹部胀痛、恶心呕吐及腹膜刺激征消失时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间和住院时间均比参照组短, 且死亡率低于参照组(均 $P<0.05$ ). 与邓超等<sup>[12]</sup>的研究结果类似, 表明乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者具有较好的临床效果, 可以明显改善患者临床症状. 奥曲肽可以抑制胰酶的合成及分泌, 稳定溶酶体膜并控制内毒素血症, 还具有防止各种并发症发生的功效, 进行全面促进胰腺的康复<sup>[13,14]</sup>. 乌司他丁在奥曲肽的治疗基础上, 可进一步对患者体内多种蛋白酶和心肌因子进行抑制作用, 还可以促进机体微循环, 两者相辅巩固抑酶抗炎作用, 从而有效阻止重症胰腺炎患者胰腺的自身消化作用, 改善其各种临床症状, 增强患者的治疗效果<sup>[15,16]</sup>. 此外, 本研究结果中实验组患者ARDS、急性肾衰竭和休克的发生率均明显低于参照组(均 $P<0.05$ ), 可见乌司他丁联合治疗方案还能有效降低患者并发症的发生. 对重症胰腺炎患者采取两种药物联合治疗, 可以明显抑制机体炎症介质的异常释放作用, 降低其对其他脏器的损伤, 从而减少相应并发症发生的风险<sup>[17]</sup>.

重症胰腺炎患者由于自身消化作用导致分泌大量促炎因子, 且患者后期可发生肠源性感染导致肠黏膜功能发生改变, 故患者的血清炎症因子、淀粉酶和肠黏膜功能指标水平可以在一定程度上反映患者疾病的严重程度<sup>[18]</sup>. 本研究结果显示, 经治疗干预后, 两组患者CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-18、IL-6、血淀粉酶、尿淀粉酶、Occludin、DAO和ET水平均有所改善, 且实验组患者改善程度明显优于参照组(均 $P<0.05$ ). 表明联合用药方案可以有效缓解患者的炎症反应并积极保其肠黏膜功能, 与李革红通过研究乌司他丁联合奥曲肽治疗对重症胰腺炎患者全身炎症反应、肠黏膜功能的影响的结果一

致<sup>[19]</sup>. CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-18和IL-6均为反映机体炎症反应程度常用的一类细胞炎性因子, 浓度过高时可导致免疫受损, 其中CRP和IL-6均参与了重症胰腺炎的发生、发展整个过程, 其水平情况可以预测疾病转归和患者预后情况<sup>[20]</sup>; Occludin、DAO和ET与机体肠黏膜通透性密切相关, 可作为判断肠黏膜功能情况, 其中Occludin水平较低可以反映肠黏膜组织屏障及紧密连接功能较低. 本研究中实验组患者上述指标均得到显著改善, 可见乌司他丁可以有效改善血清学指标、修复患者肠屏障损伤. 这与乌司他丁联合奥曲肽治疗不仅可以通过抑制胰酶和溶酶体酶等的合成及分泌来加强抑制炎症反应、减少组织损伤, 还能促进胰腺微循环、改善体内环境有关.

总之, 乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者具有较好的临床效果, 可以改善患者临床症状和血清学指标、有效缓解炎症反应并积极保护患者肠黏膜功能, 且并发症发生率较低, 安全性良好.

文章亮点

实验背景

奥曲肽是临床上治疗胰腺炎患者的常用药物之一, 但单一使用临床效果不佳, 部分患者的炎症情况得不到有效控制, 临床上仍缺乏理想的治疗手段. 为提高重症胰腺炎患者的治疗效果临床上往往考虑联合用药, 乌司他丁联合奥曲肽使用成为当前研究热点, 学者多从近期疗效展开研究, 对于治疗前后患者的炎症因子水平、淀粉酶水平及肠黏膜功能指标水平变化情况的研究较少.

实验动机

本研究采用随机对照试验研究方式探讨乌司他丁联合奥曲肽治疗重症胰腺炎患者的疗效, 及其对临床症状、炎症因子水平、淀粉酶水平、肠黏膜功能指标水平的影响和并发症发生情况, 旨在为临床治疗提供客观参考.

实验目标

本研究通过随机对照试验研究方式, 观察比较单独使用

奥曲肽治疗及联合乌司他丁治疗对患者临床疗效、临床症状、炎症因子水平、淀粉酶水平、肠黏膜功能指标水平的影响, 分析并发症发生情况, 旨在选取一种对重症胰腺炎患者更加有效且安全的治疗方式。

### 实验方法

将94例重症胰腺炎患者为研究对象, 随机分为实验组(46例)与参照组(48例)。参照组患者给予奥曲肽治疗, 实验组患者给予乌司他丁联合奥曲肽治疗, 两组均持续治疗2 wk, 比较两组患者临床疗效、治疗前后炎症因子水平、淀粉酶指标、肠黏膜功能指标水平以及并发症发生情况。本研究的独特之处在于从观察具体的炎症因子水平、淀粉酶指标及肠黏膜功能指标方面分析两种治疗方案之间的差异。

### 实验结果

本研究的目的已经达到: 经治疗后, 实验组治疗总有效率明显高于参照组( $P<0.05$ ); 实验组患者腹部胀痛、恶心呕吐及腹膜刺激征消失时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间和住院时间均比参照组短, 且死亡率低于参照组(均 $P<0.05$ ); 两组患者的炎症因子水平、淀粉酶指标、肠黏膜功能指标水平较治疗前均有所改善, 且实验组的改善程度明显优于参照组(均 $P<0.05$ ); 实验组患者急性呼吸窘迫综合征、急性肾衰竭和休克的发生率均明显低于参照组(均 $P<0.05$ )。

### 实验结论

本研究通过观察具体的炎症因子水平、淀粉酶指标及肠黏膜功能指标方面分析两种治疗方案之间的差异, 发现乌司他丁联合奥曲肽治疗重症胰腺炎患者可以更加有效缓解患者炎症反应、改善淀粉酶指标, 还能积极保护患者的肠黏膜功能。

### 展望前景

本研究得出了乌司他丁联合奥曲肽治疗重症胰腺炎患者可以明显改善患者的临床症状、炎症反应、淀粉酶指标及肠黏膜功能的结果, 但研究的病例数相对有限且观察时间较短, 两种治疗方案对大多数重症胰腺炎患者的远期疗效如何尚无研究; 后期仍需延长研究时间进一步观察两种方式对重症胰腺炎患者的复发和并发症发生情况是否有一定影响。

## 4 参考文献

1 谭玉军. 乌司他丁联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的临床疗效.

临床合理用药 2018; 11: 71-72 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.03.036]

2 Dai G, Xu Q, Luo R, Gao J, Chen H, Deng Y, Li Y, Wang Y, Yuan W, Wu X. Atorvastatin treatment improves effects of implanted mesenchymal stem cells: meta-analysis of animal models with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15: 170 [PMID: 26667804 DOI: 10.1186/s12872-015-0162-6]

3 Popa CC. Prognostic biological factors in severe acute pancreatitis. *J Med Life* 2014; 7: 525-528 [PMID: 25713614]

4 沈超, 陶丽丽. 乌司他丁联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的疗效观察. *中国实用医药* 2018; 13: 3-6 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.03.002]

5 郭永峰. 奥曲肽与乌司他丁联用对重症急性胰腺炎患者的临床疗效评价. *抗感染药学* 2017; 4: 881-882 [DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2017.04-064]

6 常江, 王颖, 王法. 乌司他丁对重症急性胰腺炎并发急性肾损伤的临床干预观察. *中国中西医结合肾病杂志* 2016; 17: 425-426

7 Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regnér S. Predictive Capacity of Biomarkers for Severe Acute Pancreatitis. *Eur Surg Res* 2016; 56: 154-163 [PMID: 26934575 DOI: 10.1159/000444141]

8 张浩军. 乌司他丁与奥曲肽联用对急性胰腺炎患者体征恢复及其对血液流变学的影响. *抗感染药学* 2017; 14: 631-633 [DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2017.03-060]

9 郭华, 陈昊, 索冬卫. 奥曲肽联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎临床疗效及安全性分析. *中华医学杂志* 2015; 95: 1471-1474 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.19.008]

10 吴平, 谭小燕, 许超贵. 乌司他丁对急性胰腺炎患者肝损伤的保护作用研究. *中国中西医结合消化杂志* 2016; 24: 634-636

11 王俊, 金钧, 黄坚, 李东蓉, 郝艳, 孔金丹, 储珍玉, 付建红, 黄芳. 早期使用乌司他丁对中重症/重症急性胰腺炎患者疗效的影响. *中华医学杂志* 2017; 97: 1252-1255 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.16.015]

12 邓超, 李景辉, 吴平安. 奥曲肽联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎的临床研究. *中国临床药理学杂志* 2016; 32: 1653-1656 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.18.005]

13 龙涛, 王啸, 白蓉蓉. 乌司他丁联合生长抑素治疗老年急性重症胰腺炎的疗效及对患者血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8影响的研究. *中国现代医学杂志* 2015; 25: 96-99 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2015.21.022]

14 邓伟婧, 白云飞, 李虹义, 刘丽阳, 张忠涛. 乌司他丁联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎的临床疗效. *中国临床研究* 2017; 30: 1043-1046 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.08.009]

15 徐小彭, 李敏雄, 黄永鹏, 夏惠仪, 刘意琼. 乌司他丁治疗老年急性重症胰腺炎的临床研究. *中国临床药理学杂志* 2017; 33: 2110-2113 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.21.006]

16 吴银亚, 向正国, 张卫平. 联用乌司他丁与奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的临床效果. *中国急救医学* 2016; 36: 183-184 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.z1.143]

17 张捷先. 血必净联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效及对血清炎症因子的影响. *中国临床新医学* 2018; 11: 599-602 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2018.06.23]

18 钟文雁. ZO-1、Occludin、IL-18在急性重症胰腺炎肠黏膜中的表达. *齐鲁护理杂志* 2015; 21: 123-124 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2015.13.063]

19 李革红. 乌司他丁联合奥曲肽治疗对重症胰腺炎患者全身炎症反应、肠黏膜功能的影响. *海南医学院学报* 2017; 23: 3373-3376 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20171211.007]

20 刘士平. 乌司他丁与生长抑素对急性重症胰腺炎老年患者的临床疗效及其对血清IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 水平的影响. *抗感染药学* 2016; 13: 1266-1269 [DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2016.06-019]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



# 两种联合麻醉方案对行胃肠镜检查老年患者生命体征、苏醒时间及不良反应的影响

王春玉, 龙方

王春玉, 龙方, 浙江省桐乡市第二人民医院麻醉科 浙江省桐乡市 314511

王春玉, 主治医师, 主要研究临床麻醉.

作者贡献分布: 王春玉负责课题的设计、数据分析及论文的撰写; 龙方负责数据的收集与研究对象的随访.

通讯作者: 王春玉, 主治医师, 314511, 浙江省嘉兴市桐乡市崇福镇青阳东路18号, 浙江省桐乡市第二人民医院麻醉科.  
u91202421jusimi@163.com  
电话: 0573-88433456

收稿日期: 2018-08-02  
修回日期: 2018-09-16  
接受日期: 2018-09-26  
在线出版日期: 2018-10-28

## Effect of anesthesia with etomidate plus remifentanyl on life signs, time to wake-up and adverse reactions in elderly patients undergoing gastrointestinal endoscopy

Chun-Yu Wang, Fang Long

Chun-Yu Wang, Fang Long, Department of Anesthesiology, Second People's Hospital of Tongxiang in Zhejiang Province, Tongxiang 314511, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chun-Yu Wang, Chief Physician, Department of Anesthesiology, Second People's Hospital of Tongxiang in Zhejiang Province, 18 Qingyang East Road, Chongfu Town, Tongxiang 314511, Zhejiang Province, China. u91202421jusimi@163.com

Received: 2018-08-02  
Revised: 2018-09-16  
Accepted: 2018-09-26  
Published online: 2018-10-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the effect of anesthesia with etomidate combined with remifentanyl on the recovery time, vital signs and adverse reactions in elderly patients undergoing gastrointestinal endoscopy.

### METHODS

From July 2016 to July 2017, 260 elderly patients who underwent gastrointestinal endoscopy at Second People's Hospital of Tongxiang in Zhejiang Province were randomly divided into an observation group and a control group, with 130 cases in each group. The observation group was anesthetized with remifentanyl combined with etomidate, and the control group was given fentanyl and propofol. Adverse reactions, vital signs, time to wake-up, and operative time were compared between the two groups.

### RESULTS

In the observation group, diastolic blood pressure (DBP), systolic blood pressure (SBP), heart rate (HR), and pulse oximetry (SpO<sub>2</sub>) levels at 10 min after the start of gastrointestinal endoscopy showed no significant difference compared with those before gastrointestinal endoscopy ( $P > 0.05$ ). DBP, SBP, HR and SpO<sub>2</sub> levels at 10 min after the start of gastrointestinal endoscopy in the control group were higher than those of the observation group, but significantly lower than those before examination ( $P < 0.01$ ), suggesting that vital signs in patients of the control group fluctuated more than those of the observation group. The adverse reaction rate (38.46%) in the control group was significantly higher than that of the observation group (11.53%;  $P < 0.001$ ). Time to wake-up and operative time in the observation group (3.3 min  $\pm$  1.6 min and 9.8 min  $\pm$  2.7



min, respectively) were significantly shorter than those in the control group ( $7.4 \text{ min} \pm 2.1 \text{ min}$  and  $17.5 \text{ min} \pm 4 \text{ min}$ , respectively;  $P < 0.001$ ).

## CONCLUSION

Anesthesia with remifentanyl plus etomidate can ensure stable clinical signs, shorten operative time and recovery time, and improve the safety of gastrointestinal examination in elderly patients.

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

Key Words: Gastrointestinal endoscopy; Elderly; Etomidate; Remifentanyl

Wang CY, Long F. Effect of anesthesia with etomidate plus remifentanyl on life signs, time to wake-up and adverse reactions in elderly patients undergoing gastrointestinal endoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1784-1788 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1784.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1784>

## 摘要

### 目的

研究依托咪酯联合瑞芬太尼对行胃肠镜检查老年患者的苏醒时间、生命体征及不良反应的影响。

### 方法

选取2016-07/2017-07在浙江省桐乡市第二人民医院行胃肠镜检查的老年患者纳入260例,根据数字表法分为观察组130例行瑞芬太尼联合依托咪酯,对照组130例行芬太尼联合丙泊酚,比较两组患者在不同时间段的不良反应、生命体征、苏醒时间及离室时间等。

### 结果

观察组130例胃肠镜检查10 min后的舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、心率(heart rate, HR)及脉搏氧饱和度(pulse oximetry, SpO<sub>2</sub>)的水平较检查前无显著性差异( $P > 0.05$ );对照组130例行胃肠镜检查10 min后的DBP、SBP、HR及SpO<sub>2</sub>的水平较观察组增高,与检查前比较有明显降低( $P < 0.01$ );提示对照组患者较检查前后的各项生命体征波动幅度较观察组大;对照组不良反应发生率(38.46%)显著高于观察组(11.53%)差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。观察组苏醒时间 $3.3 \text{ min} \pm 1.6 \text{ min}$ 、手术时间 $9.8 \text{ min} \pm 2.7 \text{ min}$ 均明显短于对照组 $7.4 \text{ min} \pm 2.1 \text{ min}$ 、 $17.5 \text{ min} \pm 4.0 \text{ min}$ ,两组差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。

### 结论

瑞芬太尼+依托咪酯麻醉应用在老年胃肠镜检查中可保证患者临床各项体征的平稳,缩短离室时间和

苏醒时间,提高安全性,此联合麻醉应用方法值得临床推广使用。

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

关键词: 胃肠镜; 老年; 依托咪酯; 瑞芬太尼

**核心提要:** 胃镜检查是消化科常用的诊疗工具,可以为消化科疾病患者的诊断和治疗提供重要的参考,作为一项侵入性检查手段,会给患者生理及心理上带来不适,近年来无痛胃镜在临床应用较多,常用的麻醉药物包括丙泊酚、瑞芬太尼、依托咪酯等,但关于这些麻醉药物的效果及不良反应报道较少,本次研究将对其进行观察、分析。

王春玉, 龙方. 两种联合麻醉方案对行胃肠镜检查老年患者生命体征、苏醒时间及不良反应的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(30): 1784-1788 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1784.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1784>

## 0 引言

近年来随着人们的生活水平不断提高,导致胃肠道疾病的发生率呈显著性升高,且大部分患者为老年人。临床诊断胃肠道疾病多采用胃肠镜检查,可直接观察到胃肠道病变情况,提高了临床准确率<sup>[1,2]</sup>。胃肠镜检查属于入侵性检查,容易给患者造成一定的心理和生理上的影响,如插管时会刺激患者咽喉部引起痉挛、恶心、紧张等症状,严重者会直接影响操作,尤其对老年患者行胃肠镜,若患者处于清醒状态下行内镜检查可引起心脑血管及呼吸抑制等并发症<sup>[3]</sup>。目前,临床中老年患者检查胃肠道均应用无痛方法,应用较多的麻醉药物有丙泊酚、依托咪酯、瑞芬太尼等药物,但不同的麻醉药物在临床中的应用效果有所不同。本研究选取2016-07/2017-07在我院行胃肠镜检查的老年患者纳入260例,依据数字表法分为观察组和对照组每组各130例,观察两组不同麻醉方式对患者的苏醒时间、生命体征及不良反应的影响,现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2016-07/2017-07浙江省桐乡市第二人民医院收治行胃肠镜检查的老年患者纳入260例,根据数字表法分为观察组130例(瑞芬太尼+依托咪酯)和对照组130例(芬太尼+丙泊酚)。其中观察组男72,女58,年龄61-79岁,平均年龄 $71.6 \text{岁} \pm 4.1 \text{岁}$ ;体重42-77 kg,平均体重 $63.6 \text{ kg} \pm 3.7 \text{ kg}$ ,其中38例患者并发心血管疾病。对照组男76例,女54例,年龄63-89岁,平均年龄 $72.2 \text{岁} \pm 4.0 \text{岁}$ ;体重43-76 kg,平均体重 $64.3 \text{ kg} \pm 3.2 \text{ kg}$ ,其中33例患



者并发心血管疾病. 两组患者性别、年龄及体重等基本资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )但具可比性. 本研究患者或家属均已签署知情同意书.

**1.2 方法** 260例患者治疗前均禁食、禁水8 h, 并同时行心电图检查. 患者进入手术室后取其左侧卧位, 连接心电监护仪, 检测患者的心率(heart rate, HR)、脉搏氧饱和度(pulse oximetry, SpO<sub>2</sub>)、心电图、脉搏、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)及收缩压(systolic blood pressure, SBP), 开放静脉通路, 并采用常规鼻导管持续给氧(3 L/min), 然后进行麻醉. 观察组130例采用依托咪酯+瑞芬太尼麻醉, 先静脉注射瑞芬太尼(0.5 μg/kg)后再次注入依托咪酯(0.1-0.3 mg/kg), 直到患者各项生命体征平稳, 且对各种刺激均无反应后行内镜检查. 术中根据患者自身情况可适量增加依托咪酯5-10 mg. 对照组130例采用芬太尼+丙泊酚, 依次缓慢静脉注射芬太尼(1.0 μg/kg)和丙泊酚(1-2 mg/kg), 操作方法与观察组相同. 术中患者HR<50次/min可给予阿托品0.5 mg, SpO<sub>2</sub><90%时则增加氧辅助呼吸.

详细记录两组患者麻醉后及离室时间; 不良反应发生情况: 静脉注射麻醉后患者出现头晕、恶心呕吐、呼吸困难及呛咳等为不良反应发生; 记录两组患者不同时间段生命体征的变化及DBP、SBP、HR、SpO<sub>2</sub>的水平.

**统计学处理** 应用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析, 计量资料采用mean±SD表示, 计数资料采用%或 $t$ 表示, 应用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 比较观察组与对照组不同时间段的生命体征变化** 观察组130例患者检查后10 min内的DBP、SBP、HR、SpO<sub>2</sub>的水平与检查前比较无明显差异( $P>0.05$ ). 对照组130例患者检查后10 min内的DBP、SBP、HR、SpO<sub>2</sub>的水平较检查前显著降低, 但高于观察组数据( $P<0.05$ ). 详见表1.

**2.2 比较两组患者不良反应发生率** 观察组不良反应发生率为11.53, 对照组为38.46, 差异具有统计学意义( $P<0.001$ ). 详见表2.

**2.3 比较两组患者麻醉后的离室和苏醒时间** 观察组麻醉后离室和苏醒时间分别为9.8 min±2.7 min、3.3 min±1.6 min显著优于对照组17.5 min±4.0 min、7.4 min±2.1 min, 差异具有统计学意义( $t=19.032$ ,  $P=0.000$ / $t=18.546$ ,  $P=0.000$ ).

## 3 讨论

目前临床检查胃肠道疾病多采用胃肠镜方法进行检查诊断, 但在检查过程中容易给患者咽喉部造成放射性痉

挛, 引起恶心呕吐及心血管不良等事件, 严重影响了临床预后, 增加了后期治疗难度<sup>[4,5]</sup>. 因此, 应用胃肠镜无痛、安全的情况进行检查诊疗胃肠疾病极为关键重要. 近年来临床应用胃肠镜检查中的麻醉药物逐渐增多, 包括丙泊酚、芬太尼、依托咪酯及瑞芬太尼等, 上述4中麻醉药物在临床胃肠道检查中均可起到较好的麻醉效果, 可有效降低患者的痛苦, 改善了临床预后. 但部分麻醉药物单独使用因剂量大而存在较为明显的副作用, 因此未在临床中广泛推广<sup>[6,7]</sup>.

瑞芬太尼属于超短效阿片类药物, 化学名为4-甲氧羰基, 密度为1.171 g/cm<sup>3</sup>, 沸点为487.8 °C, 主要应用与临床全麻和全诱导性镇痛. 瑞芬太尼代谢途径是通过人体血液与组织中的非特异性酯酶快速溶解, 不会对肝肾功能产生依赖, 也不会因患者性别、年龄及体重而影响清除率<sup>[8-10]</sup>. 此药物见效快、时间短, 应用在手术中镇痛效果明显, 手术结束后消退速度快, 且在体内药物残留低, 降低了呼吸道梗阻的发生率. 依托咪酯属于非巴比妥类静脉麻醉药物, 主要应在临床全身麻醉诱导, 此药物具有起效快、持续时间短及降低呼吸循环抑制等特点, 但依托咪酯麻醉药除了强镇静效果好外, 镇痛效果较瑞芬太尼差<sup>[11-14]</sup>. 瑞芬太尼联合依托咪酯应用可弥补此药物的缺点, 应用在胃肠镜检查中可提高麻醉深度和镇痛效果, 还可保证患者的血流动力学稳定<sup>[15-18]</sup>. 另外, 两者联合还可降低药物在体内的残留, 加快了患者身体指标的恢复, 有效改善了患者在临床中的预后<sup>[19,20]</sup>.

本研究显示, 观察组患者检查后的10 min内SBP、DBP、HR及SpO<sub>2</sub>水平较检查前无显著性差异( $P>0.05$ ), 提示观察组患者在检查前所有生命体征较为稳定. 对照组患者检查后的10 min内SBP、DBP、HR及SpO<sub>2</sub>水平较检查前有明显降低, 但较观察组高( $P<0.05$ ), 提示对照组患者检查前后身体生命各项体征波动较为明显. 研究显示, 瑞芬太尼+依托咪酯麻醉应用在老年胃肠镜检查中可有效稳定患者各项生命体征, 显著优于丙泊酚+芬太尼. 观察组130例不良反应发生率为11.53%显著优于对照组38.46%, 差异具有统计学意义( $P<0.001$ ). 瑞芬太尼+依托咪酯麻醉可降低患者不良反应率的发生, 主要原因与两药联合后可降低药物在体内的残留浓度有关. 观察组患者在麻醉后苏醒和离室时间上显著优于对照组差异具有统计学意义( $P<0.001$ ).

总之, 老年患者应用胃肠镜检查中采用瑞芬太尼+依托咪酯麻醉, 可有效改善患者机体的应激反应, 保证了患者各项生命体征的稳定, 缩短了离室和苏醒的时间, 降低了不良反应的发生, 且两种药物联合有效提高了镇痛效果, 增加手术的安全性, 此麻醉方法值得临床推广使用.

表 1 两组患者不同时间段各项生命体征的变化 ( $n = 130$ , mean  $\pm$  SD)

分组	检查前	检查(10 min)	$t$	$P$
HR (min)				
观察组	73.4 $\pm$ 11.8	73.8 $\pm$ 4.4	0.354	0.727
对照组	73.5 $\pm$ 10.4	71.0 $\pm$ 5.6	2.280	0.026
$t$	0.073	4.325	—	—
$P$	0.946	0.000	—	—
SpO <sub>2</sub> (%)				
观察组	97.7 $\pm$ 3.1	97.1 $\pm$ 2.6	1.748	0.084
对照组	97.8 $\pm$ 3.3	94.3 $\pm$ 2.5	9.929	0.000
$t$	0.260	9.229	—	—
$P$	0.799	0.000	—	—
DBP (mmHg)				
观察组	56.9 $\pm$ 14.2	56.9 $\pm$ 5.6	0.000	1.000
对照组	56.7 $\pm$ 14.0	53.0 $\pm$ 9.4	2.446	0.157
$t$	0.113	4.006	—	—
$P$	0.913	0.000	—	—
SBP (mmHg)				
观察组	128.3 $\pm$ 19.0	129.3 $\pm$ 14.7	0.463	0.652
对照组	128.2 $\pm$ 19.6	121.5 $\pm$ 20.9	2.589	0.103
$t$	0.043	3.383	—	—
$P$	0.970	0.001	—	—

HR: 心率; SpO<sub>2</sub>: 脉搏氧饱和度; DBP: 动脉舒张压; SBP: 动脉收缩压。

表 2 两组患者麻醉后不良反应发生率的比较 ( $n = 130$ ,  $n$  [%])

分组	躁动	呼吸困难	呛咳	恶心呕吐	头晕	不良反应发生
观察组	3 (2.30)	5 (3.84)	2 (1.53)	3 (2.30)	6 (4.61)	15 (11.53) <sup>1</sup>
对照组	12 (9.23)	10 (7.69)	8 (6.15)	11 (8.46)	13 (10.0)	50 (38.46)

<sup>1</sup>与对照组对比,  $\chi^2 = 23.367$ ,  $P = 0.000$ 。

## 文章亮点

### 实验背景

胃肠道疾病为临床常见疾病, 胃镜为胃肠道疾病诊疗的重要工具, 作为一种侵入性诊疗工具, 会引起患者生理性及心理性的不适, 因此许多患者愿意进行无痛胃镜进行诊疗, 本研究将对临床中常用的麻醉药物在无痛胃镜中的疗效及不良反应进行观察、比较。

### 实验动机

观察不同麻醉方案对胃镜患者疗效及不良反应的影响, 从而寻找最佳的麻醉方案, 为临床提供更好的方案。

### 实验目标

在行胃镜的患者中, 比较瑞芬太尼联合依托咪酯与芬太尼联合丙泊酚两种麻醉方案的不良反应、生命体征、

苏醒时间及离室的时间等指标, 从而比较两种方案的优势与不足。

### 实验方法

对我院行胃肠镜检查的260例老年患者根据数字表法分为行瑞芬太尼联合依托咪酯的观察组, 和行芬太尼联合丙泊酚对照组, 比较两组患者在不同时间段的不良反应、生命体征、苏醒及离室的时间等。

### 实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, 观察组患者在行胃镜检查前各项生命体征较对照组更为稳定; 观察组130例不良反应发生率为11.53%显著优于对照组38.46%, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。瑞芬太尼+依托咪酯麻醉可降低患者不良反应率的发生, 主要原因与两药联合后可降低药物在体内的残留浓度有关。观察组患者在麻醉后苏

醒及离室的时间上显著优于对照组差异具有统计学意义( $P<0.001$ ).

### 实验结论

本研究发现与芬太尼联合丙泊酚方案相比较, 瑞芬太尼联合依托咪酯的麻醉方案能够使胃镜检查患者各项生命体征更加稳定, 且能够降低患者的不良反应, 在检查后可以更快苏醒, 建议在临床推广应用.

### 展望前景

本研究的经验教训为: 样本量较少, 且为单中心数据, 说服力不够. 最佳的研究方法是前瞻性、多中心、大样本的随机对照研究.

## 4 参考文献

- 1 颜景佳, 赵桀, 王金珠, 王雅端. 靶控输注依托咪酯用于老年患者全麻诱导. 临床麻醉学杂志 2014; 30: 128-130 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2014.30.033]
- 2 高特生, 张树保, 王寿根, 朱波. 瑞芬太尼复合依托咪酯在老年患者肩关节脱位手法复位中的应用. 临床麻醉学杂志 2015; 31: 83-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2015.31.017]
- 3 吕红艳, 王竹梅. 舒芬太尼和瑞芬太尼靶控输注用于老年患者肠道肿瘤根治术的效果比较. 中国社区医师 2015; 31: 44-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2015.26.27]
- 4 Warner KJ, Cuschieri J, Jurkovich GJ, Bulger EM. Single-dose etomidate for rapid sequence intubation may impact outcome after severe injury. *J Trauma* 2009; 67: 45-50 [PMID: 19590307 DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a92a70]
- 5 刘永强, 阮定红, 谢静, 杨卿强, 于文春. 瑞芬太尼联合依托咪酯在200例老年患者胃肠镜麻醉中的临床效果. 重庆医学 2014; 23: 3000-3001; 3004 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.23.009]
- 6 张月梅, 郝永平. 依托咪酯与丙泊酚全凭静脉麻醉在老年患者腹腔镜胆囊切除术中的麻醉效果观察. 中国实用医药 2014; 36: 132-133 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2014.36.093]

- 7 温丽娟. 瑞芬太尼联合依托咪酯在老年患者无痛胃肠镜检查中的应用观察. 江西医药 2016; 51: 828-829 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2016.08.042]
- 8 楼小军. 瑞芬太尼联合依托咪酯在老年患者胃肠镜麻醉中的临床效果. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊 2016; 16: 62 [DOI: 10.3378/j.issn.1016-2118.2016.16.042]
- 9 江婷婷, 马兴华, 贾洪峰, 周涛. 瑞芬太尼、依托咪酯联合应用在老年患者胃肠镜麻醉中的效果观察. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 380-382 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.03.030]
- 10 何元伍, 高娴. 瑞芬太尼联合依托咪酯在老年患者胃肠镜麻醉的效果观察. 中国保健营养 2016; 26 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9308.2016.26.166]
- 11 高广民. 瑞芬太尼联合依托咪酯对老年患者胃肠镜麻醉的效果分析. 中国实用医药 2016; 11: 285-286 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.18.194]
- 12 陈斌, 张涛. 依托咪酯与丙泊酚联合瑞芬太尼在老年患者全身麻醉下行腹腔镜胆囊切除术的应用观察. 中国基层医药 2014; 21: 274-275 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2014.02.053]
- 13 肖红霞, 张强, 周萍, 蒿岁雪. 瑞芬太尼联合依托咪酯应用于老年患者肩关节脱位手法复位中的效果分析. 齐齐哈尔医学院学报 2017; 38: 285-286 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2017.03.015]
- 14 陆其明, 阮水良, 方芬, 王波, 杨志宏, 季霞, 吴君, 丁春晓. 一次麻醉胃肠镜联合检查在老年患者中的临床应用. 浙江医学 2013; 22: 1998-2000 [DOI: 10.3776/j.issn.1325-0811.2013.22.032]
- 15 刘兴建, 任和. 依托咪酯联合丙泊酚用于老年患者无痛胃肠镜检查的麻醉效果及对患者认知功能的影响. 中国药房 2017; 28: 2028-2032 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.15.04]
- 16 孙泽兵. 用瑞芬太尼联合依托咪酯对行胃肠镜检查的老年患者实施麻醉的效果研究. 当代医药论丛 2016; 14: 3-5 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.14.040]
- 17 王立维, 高树强, 李平, 路艳. 七氟烷联合丙泊酚对老年直肠癌患者腹腔镜术后苏醒期躁动及认知功能的影响. 山东医药 2017; 57: 95-97 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.30.031]
- 18 袁晓光. 舒芬太尼对比芬太尼对肺心病病人无痛胃肠镜自主神经功能的影响. 内蒙古大学 2016
- 19 夏丰娜, 杜伟, 杜平均, 王红, 张笑然, 王月兰, 薛娟. 丙泊酚和依托咪酯分别复合地佐辛用于老年人无痛胃肠镜检查的比较. 河北医学 2017; 23: 303-306 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.02.040]
- 20 方廷华. 无痛胃肠镜300例麻醉应用效果评价. 中国现代药物应用 2012; 6: 46-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2012.13.038]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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



## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: [y.j.ma@wjgnet.com](mailto:y.j.ma@wjgnet.com)

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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



## 2 手稿要求

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

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A<sub>r</sub>* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量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<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

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

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

### 3 手稿全文中文格式

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

#### 4 参考文献

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

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;



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

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

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

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

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

## 5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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





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



ISSN 1009-3079

