

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

2020 年 4 月 8 日 第 28 卷 第 7 期 (Volume 28 Number 7)



7/2020

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

二零二零年四月八日

第二十八卷

第七期



述评

- 241 免疫营养与中医药在消化道肿瘤综合治疗中的辅助作用与应用前景
魏超新, 霍春勇, 刘国彦

临床研究

- 247 原发性肝细胞癌血清中miR-888-5p的表达及临床意义
裴苗苗, 卢敏, 毛华

文献综述

- 254 胃癌前病变解痉多肽表达化生的研究进展
陈万群, 杨小军, 张金卫

研究快报

- 260 睡眠质量在老年功能性消化不良患者焦虑及日常生活能力间的中介及调节作用
徐敏
- 265 八周简易正念减压训练对老年功能性消化不良患者焦虑抑郁和睡眠质量的改善作用
童丽琴
- 270 某三级医院老年功能性消化不良患者睡眠质量与焦虑抑郁相关性研究
吴珍

消 息

- 259 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 269 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 274 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

齐向秀, 主管护师, 硕士学位, 毕业于中国医科大学, 现就职于中国医科大学附属盛京医院, 任护理部副主任, 研究方向为护理管理与临床护理. 社会任职有辽宁省护理学会第八届理事会理事、辽宁省护理学会外科护理专业委员会副主任委员、中华医学会肠外肠内营养学分会护理学组委员、中华护理学会重症专业委员会专家库成员、中国研究型医院学会ERAS护理学组委员、国际肝胆胰协会中国分会肝胆胰外科ERAS专业委员会委员、沈阳市护理学会护理管理专业委员会委员、辽宁省老年保健医学研究会副主任委员. 多次主持省内外学术会议、专题讲座, 任《外科护理学》第三版编者(人卫出版社)、《世界华人消化杂志》审稿专家, 在核心期刊发表论文10余篇. 曾获中国医科大学优秀党务工作者中国医科大学先进女工干部, 盛京医院优秀护士长, 盛京医院工会先进个人, 盛京医院护理创新奖, 盛京医院护理优秀教师一等奖等多项殊荣.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-04-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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:

<https://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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://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: +86-10-85381892

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(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136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 7 April 8, 2020

EDITORIAL

- 241 Auxiliary role and application prospects of immune nutrition and traditional Chinese medicine in comprehensive treatment of digestive tract tumors

Wei CX, Huo CY, Liu GY

CLINICAL RESEARCH

- 247 Clinical significance of serum miR-888-5p in patients with primary hepatocellular carcinoma

Pei MM, Lu M, Mao H

REVIEW

- 254 Progress in research of gastric spasmolytic polypeptide expressing metaplasia

Chen WQ, Yang XJ, Zhang JW

RAPID COMMUNICATION

- 260 Mediating and regulating effects of sleep quality on anxiety and ability of daily living in elderly patients with functional dyspepsia

Xu M

- 265 Effects of eight weeks of simple mindfulness stress reduction training on anxiety, depression, and sleep quality in elderly patients with functional dyspepsia

Tong LQ

- 270 Correlation of sleep quality with anxiety and depression in elderly patients with functional dyspepsia in a tertiary hospital

Wu Z

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 7 April 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qi Xiang-Xiu, Supervisor Nurse, Master Degree, Graduated from China Medical University, Jing Hospital of China Medical University, No. 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Yu-Qiao Wang*

Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date April 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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 <https://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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

免疫营养与中医药在消化道肿瘤综合治疗中的辅助作用与应用前景

魏超新, 霍春勇, 刘国彦

魏超新, 霍春勇, 刘国彦, 厦门大学附属中山医院胃肠外科 福建省厦门市 361000

魏超新, 主要从事胃肠肿瘤综合治疗的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81870388; 厦门市海洋经济发展专项资金, No. 17GYY001NF01.

作者贡献分布: 本述评由魏超新与霍春勇完成; 刘国彦审校.

通讯作者: 刘国彦, 博士, 副教授, 副主任医师, 361000, 福建省厦门市思明区湖滨南路201号, 厦门大学附属中山医院胃肠外科.
liuguoyan@xmu.edu.cn

收稿日期: 2020-02-21

修回日期: 2020-03-26

接受日期: 2020-04-02

在线出版日期: 2020-04-08

Auxiliary role and application prospects of immune nutrition and traditional Chinese medicine in comprehensive treatment of digestive tract tumors

Chao-Xin Wei, Chun-Yong Huo, Guo-Yan Liu

Chao-Xin Wei, Chun-Yong Huo, Guo-Yan Liu, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81870388; Special Project for Marine Economic Development of Xiamen City, No. 17GYY001NF01.

Corresponding author: Guo-Yan Liu, Associate Professor, Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, 201 Hubin South Road, Siming District, Xiamen 361000, Fujian Province, China. liuguoyan@xmu.edu.cn

Received: 2020-02-21

Revised: 2020-03-26

Accepted: 2020-04-02

Published online: 2020-04-08

Abstract

The mode of treatment of digestive tract tumors (DT) has shifted from single treatment in the past to multidisciplinary and individualized comprehensive treatment. One of the connotations of comprehensive treatment is not only to focus on the elimination of tumors, but also to improve the overall condition and long-term efficacy of patients, protect their immune function, and improve their quality of life. Traditional Chinese medicine has the same concept in treating malignant tumors, *i.e.*, protecting the internal environment of patients, improve their immunity, and maintain the healthy atmosphere of the body. In addition, immunonutrition can improve the nutritional status of tumor patients, regulate the metabolic process of the body under stress and the production and release of inflammatory mediators, activate immune cells, and enhance immune response, thereby improving immunity. This article will discuss the auxiliary role and application prospects of immune nutrition and traditional Chinese medicine in the comprehensive treatment of DT.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal tumors; Comprehensive treatment; Immune nutrition; Traditional Chinese medicine treatment

Wei CX, Huo CY, Liu GY. Auxiliary role and application prospects of immune nutrition and traditional Chinese medicine in comprehensive treatment of digestive tract tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(7): 241-246

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/241.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.241>

摘要

消化道肿瘤(digestive tract tumor, DT)的治疗措施已由过去单一的治疗方式走向多学科、个体化的综合治疗。综合治疗的内涵之一是不仅注重消灭肿瘤,而且重视病人全身情况和远期疗效,注重保护患者免疫功能,改善患者生活质量。这与中医药治疗恶性肿瘤保护患者内环境的平衡,提高免疫力,维持机体正气的理念相同。此外免疫营养治疗可改善肿瘤患者营养状况以及调控应激状态下机体代谢过程、炎症介质的产生和释放并激活免疫细胞、增强免疫应答,从而提高免疫力。本文分析了免疫营养和传统中医药在DT综合治疗中的辅助作用以及应用前景。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化道肿瘤; 综合治疗; 免疫营养; 中医药治疗

核心提要: 免疫营养和中医药在消化道肿瘤(digestive tract tumor, DT)患者接受手术、放化疗等抗肿瘤治疗过程中都起到了调节免疫功能、改善营养状况、改善生存质量的作用。也有研究表明免疫营养素和中药提取成分可调节免疫系统,起到抗肿瘤的作用。因此二者在DT综合治疗中有着重要的地位和应用前景。

魏超新, 霍春勇, 刘国彦. 免疫营养与中医药在消化道肿瘤综合治疗中的辅助作用与应用前景. 世界华人消化杂志. 2020; 28(7): 241-246

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/241.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i7.241>

0 引言

根据最新发布的中国恶性肿瘤流行病学数据: 发病率最高的前五位肿瘤中, 消化道肿瘤(digestive tract tumor, DT)占3位, 分别是胃癌、结直肠癌、肝癌; 死亡率最高的前五位肿瘤中, DT占4位, 分别是肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌^[1]。DT已严重威胁到我国人民健康水平。近年来, 治疗DT的方法也取得了巨大的突破。人们已认识到现有的各种治疗手段都有其一定的特点和局限性, 因此多学科协作的肿瘤综合治疗的概念应运而生, 经过几十年发展已成为当今肿瘤治疗的一个科学、合理的新型模式^[2]。随着营养治疗广泛用于临床及医疗新技术的发展, 免疫营养在DT综合治疗中发挥的作用越来越受到人们的重视^[3]。在我国, 中医治疗肿瘤的整体观念和辩证论治的理念, 以及中药成分在调整机体免疫功能, 维持机体整体性功能稳定等在DT的综合治疗中有着得天独厚的优势。本文将对DT综合治疗发展现状、免疫营养和中医药在DT综合治疗中所起到的辅助作用以及应用前景等方面作一综述。

1 DT综合治疗的概念

传统的DT治疗措施包括手术和放化疗, 治疗方式比较单一, 在消灭肿瘤细胞的同时也对机体造成巨大的打击, 如免疫抑制、营养不良等。机体的免疫抑制和营养不良导致的肿瘤复发和转移是治疗DT失败的主要原因, 另外肿瘤局部治疗的不彻底也是复发的重要原因^[4]。鉴于过去单一治疗恶性肿瘤的局限性, 上个世纪六七十年代我国专家提出肿瘤综合治疗的概念。根据病人的具体情况, 如机体情况、病理类型、浸润范围(病理分期)和发展趋势, 合理地、有计划地应用现有的治疗手段的最佳组合, 以期较大幅度地提高治愈率、延长生存期、提高生活质量。目前DT的综合治疗措施包括手术治疗、放化疗、介入治疗、生物治疗、中医中药治疗等, 手术和放化疗仍然是目前公认具有肯定疗效的治疗手段。综合治疗不是几种治疗措施的简单叠加, 而是各个学科互相补充, 取长补短, 以最适当的经济费用取得最好的治疗效果^[5]。肿瘤综合治疗根据患者的全身情况和肿瘤的具体特征, 制定的综合治疗模式不仅仅是注重取得杀灭肿瘤细胞、缩小肿瘤体积的近期疗效, 更注意保护病人的免疫功能和机体的正气, 进行辩证论治, 才不会导致抗肿瘤治疗过后患者免疫系统功能下降, 机体整体性功能失调等状况, 从而提高患者预后与生活质量^[6]。

2 免疫营养在DT综合治疗中的作用

免疫营养是指应用一些特定的、能改善肿瘤患者营养状况及调节机体免疫和炎症反应的营养物质, 从而减少感染及非感染并发症、缩短住院时间、提高治疗效果^[7]。这符合了肿瘤综合治疗中“保护患者的免疫功能和机体正气, 以及注重抗肿瘤远期疗效”的内涵。目前研究较多的免疫营养素包括精氨酸(arginine, Arg); 谷氨酰胺(glutamine, Gln); ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 Polyunsaturated fatty acids, ω -3PUFA); 核苷酸; 维生素类主要包括维生素C、维生素D以及维生素E等; 微量元素包括锌、硒等; 以及具有免疫调节功能的肠道益生菌^[8]。近年来免疫营养在DT综合治疗中发挥的作用越来越受到人们的重视。

1992年Daly等^[9]最早研究了含Arg、 ω -3PUFA及核苷酸的免疫营养配方对上DT患者术后恢复的影响。应用免疫营养治疗的患者术后感染以及非感染并发症的发生率降低, 淋巴细胞有丝分裂加快。此后关于免疫营养治疗的研究涉及肿瘤患者的手术、放化疗等多个治疗过程。

2.1 免疫营养在DT患者术后快速康复中的优势作用 快速康复外科(fast-track surgery, FTS)由丹麦哥本哈根的Henrik Kehlet教授^[10]于1997年提出。FTS是在围手术期

采取一系列的综合措施,减轻应激反应,减少术后并发症,缩短康复时间。已有研究表明,术前给予肠内免疫营养支持,可显著改善结肠癌患者预后。赵东峰等^[11]对60例结肠癌患者术前7 d开始分别进行肠内免疫营养、标准肠内营养以及肠外营养支持,结果显示:肠内免疫营养组的血清营养指标、术后并发症发生率及康复状况均优于其他两组($P<0.05$)。花园园^[12]对80例胰腺癌患者进行术后早期肠内免疫营养支持,发现早期肠内免疫营养支持组的营养状况、免疫功能较早期肠内常规营养支持组好,胃肠道功能恢复时间较对照组快($P<0.001$)。2012年Marimuthu等^[13]纳入了26项随机对照试验,共2497名胃肠道手术患者的荟萃分析,证明了围手术期免疫营养支持能显著减少择期手术患者术后发生感染和伤口并发症的几率,缩短住院时间。加速康复外科围术期营养支持中国专家共识(2019版)^[14]认为,免疫营养可以改善DT患者的营养状况,有利于提高机体免疫力、控制急性炎症反应、保护肠黏膜屏障功能,降低并发症发生率。这些都表明免疫营养在FTS中发挥巨大的优势作用。

2.2 免疫营养在DT患者放化疗中的作用 大部分的DT患者在整个治疗期间需要放疗和(或)化疗,然而放化疗在消灭肿瘤细胞的同时也会导致免疫抑制、营养不良以及一系列的毒副作用,影响患者的治疗耐受性。免疫营养在放化疗中起着“保驾护航”的作用,提高患者接受抗肿瘤治疗的耐受性。有研究表明^[15],免疫营养能通过调节免疫细胞表型和基因表达,增强其免疫功能;同时免疫营养使机体更容易适应放化疗诱导的全身炎症反应和氧化应激。2014年发表的一项关于对71例食管癌患者行同步放化疗期间应用免疫营养治疗的RCT^[16]显示,免疫营养的治疗组与标准营养支持的对照组相比,治疗组C-反应蛋白($P=0.001$)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)($P=0.014$)升高不如对照组明显。CD3、CD4、CD8、白细胞计数、多形核细胞和淋巴细胞计数均高于对照组($P<0.05$)。表明免疫营养可减轻放、化疗引起的炎症反应,维持机体免疫功能。Miyata等^[17]也对61例食管癌新辅助化疗患者在化疗过程中随机给予的 ω -3PUFA增强的免疫营养支持和标准营养支持,其中治疗组(ω -3PUFA增强的免疫营养支持)口腔炎发生率明显低于对照组($P<0.018$)。治疗组的腹泻发生率相对低于对照组($P<0.068$)。治疗组的天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶水平的升高明显低于对照组。可见 ω -3PUFA增强的免疫营养支持可降低化疗引起的黏膜毒性反应,如口腔炎和腹泻,并在化疗期间起到保肝作用。此外台湾胃肠病学会2018年发布的一篇关于食管癌营养治疗的共同声明^[18]中也指出,肠内免疫营养可以降低

食管癌患者化疗引起的黏膜炎的严重程度,维持同步放化疗期间的免疫功能和营养状况。1995年Daly等^[19]的研究小组还发现,在上DT患者出院的放、化疗期间继续应用添加Arg和 ω -3PUFA的空肠营养能提高患者对放、化疗的耐受性和治疗效果,降低放化疗引起的再住院率。欧洲肠外肠内营养学会指南^[20]认为当肿瘤患者存在系统性炎症时,全身蛋白质合成代谢极为困难时,应推荐免疫营养支持;对于无法治愈的肿瘤患者,伴有体重降低和营养摄入不足时,应用“免疫增强型”肠外营养可能有益。可见在接受放、化疗的患者中予以免疫营养支持对患者的疗效是有益的。

2.3 免疫营养的作用机制 (1)提供营养底物,改善营养状况:免疫营养首先是营养支持,提供机体代谢所需能量物质,改善营养状况^[7]; (2)保护肠黏膜屏障功能:Gln及Arg作为营养物质可修复肠上皮,保护肠黏膜免疫屏障作用;另外肠道益生菌可维持肠道正常菌群平衡,拮抗有害病菌,都起到维持胃肠道黏膜屏障功能的作用,防止肠道细菌和毒素易位,引起肠源性感染^[21]; (3)增强免疫细胞防御功能:Arg、Gln、 ω -3PUFA、核苷酸、维生素、锌、硒等可促进淋巴细胞增殖、分化及细胞因子的产生,促进巨噬细胞等的杀伤作用,增强免疫系统的防御作用^[22]; (4)直接抗肿瘤作用: ω -3PUFA、硒等可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤新生血管形成从而发挥抗肿瘤作用^[23]; (5)抗氧化作用:Gln能促进谷胱甘肽的合成,抑制氧自由基诱导的细胞毒性,维持免疫细胞的杀伤活性;维生素和微量元素都可参与机体抗氧化作用,起到免疫调节作用; (6)调节局部与全身炎症反应: ω -3PUFA可通过抑制T淋巴细胞和脾细胞对有丝分裂原的反应,抑制树突状细胞基因的表达,抑制细胞因子的表达,如白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、TNF- α 等细胞因子。并通过调节跨膜受体介导的信号转导或核受体介导信号转导途径发挥抗炎作用^[24]。

免疫营养目前已逐渐应用于DT的综合治疗中。免疫营养的提高免疫力、改善营养状况和抗肿瘤的特性,极大地丰富DT综合治疗的内涵。虽然免疫营养的疗效尚存在争议,但我们仍然可以看到其在DT综合治疗中所展现的独特作用及广阔的应用前景。

3 中医药在DT患者综合治疗中的应用

在我国,中医药治疗肿瘤已有数千年的历史,积累了丰富的经验。中医学强调“辨证论治”,注重保护患者内环境的平衡,提高免疫力,维持机体正气。在改善患者生活质量方面有着较好的作用,这与肿瘤综合治疗的理念不谋而合。另外中医药在与手术、放化疗等西医治疗过程的配合可起到减毒增效的作用,在改善症状、治疗并

发病、预防肿瘤复发等方面均有作用。

3.1 中医药在术后康复中的作用 中医认为,腹部外科术后因创伤、失血、麻醉、机体气血运行无力,胃肠功能失调,清气不升,浊气不降,阻于中焦,腑气难通。黎国锋等^[25]对69例行胃癌根治术患者进行分组,对照组予以胃肠道手术围手术期常规治疗(术前灌肠、禁食、禁饮,术后胃肠减压并根据胃肠功能恢复逐步恢复流食、半流食、普食)。观察组在此常规治疗基础上术后第1天开始予以针灸,并以制半夏、苏子、大腹皮、厚朴制成敷料,避开缝合伤口持续敷于脐部,结果显示,观察组的肠鸣音恢复时间和首次肛门排气时间均短于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组进流质的时间亦短,与对照组对比,差异具有统计学意义($P<0.05$)。住院天数对比,观察组明显短于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。表明中医干预可促进腹部术后胃肠功能的恢复。另有文献表明中医食疗可调节炎症应激、调节免疫促进DT术后的康复^[26]。

3.2 中医药在放、化疗过程中的作用 中医药对放、化疗的减毒作用以“辨证论治”为理论基础,以现代实验研究结果为依据,针对放、化疗所致的骨髓抑制、免疫抑制、肝肾功能损害、消化道反应等副作用,以“扶正培本”为主,辅以补益气血、养肝益肾、健脾和胃等法进行辨证施治,起到了明显的疗效^[27]。周冠强等^[28]用实验证明了参麦注射液对⁶⁰Co照射所致的小鼠外周血白细胞和骨髓有核细胞数减少的治疗有效。王燕虎^[29]应用香砂六君子汤加减治疗化疗后胃肠道反应患者70例,结果显示治疗组胃肠道反应改善明显优于对照组($P<0.01$),治疗组生活质量改善明显优于对照组($P<0.01$)。骨髓抑制是放化疗最常见的并发症之一,往往造成患者不能足量完成放化疗,或者导致患者严重的感染而病死,严重影响了抗肿瘤治疗的耐受性和疗效。王国方^[30]用益气生血汤防治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制,对照组采用常规治疗,治疗组在常规治疗上加益气生血汤,结果化疗后治疗组的白细胞、红细胞、血小板均高于对照组($P<0.01$),治疗组使用粒细胞集落刺激因子的剂量显著低于对照组($P<0.01$)。另外,化疗期间肝肾损害也是影响疗效的一大阻碍。王凌凌等^[31]将异甘草酸镁与还原型谷胱甘肽对化疗后肝损伤的治疗效果进行对比,结果显示异甘草酸镁治疗化疗后肝损伤有效率高达93.94%,显著高于还原性谷胱甘肽的治疗有效率($P<0.05$),提示异甘草酸镁对化疗后肝损伤治疗效果显著,并且优于还原性谷胱甘肽。

3.3 中医药在晚期恶病质的DT患者姑息治疗中的作用 晚期的DT患者常因肿瘤消耗、内分泌代谢紊乱、营养摄取障碍、伤害性抗肿瘤治疗等因素造成恶病质^[32]。对

于晚期严重恶病质的DT患者,临床多采用姑息性治疗手段。中医药在DT患者姑息性治疗中有着得天独厚的优势。中医的特点是整体调理,辨证论治,减轻晚期患者的各种症状,增强免疫功能,抑制或延缓肿瘤的生长,而提高患者的生活质量和生存期^[33]。中医学认为晚期恶病质临床特征符合中医“虚证”表现,扶正制剂能够扶助衰竭患者的正气,增强对抗肿瘤的能力,治疗应着重从“虚”入手,以补益、扶正为主。刘子凤等^[34]对39例DT恶病质患者,采用参芪扶正注射液(每250 mL中含党参、黄芪各10 g)及营养支持治疗,治疗后DT恶病质组较治疗前食欲改善、体重指数及卡氏评分均有所增加($P<0.05$),差异均有统计学意义。恶性腹水是晚期DT患者常见的并发症,多由肿瘤进展或肿瘤转移癌引起,是病情恶化或预后不良的标志。周凌阳等^[35]对晚期胃癌腹水患者采用腹腔抽液后注入顺铂、利多卡因和地塞米松40例(对照组1),腹腔抽液注药后口服中药治疗40例(对照组2),腹腔抽液注药后口服中药加中药外敷40例(观察组),结果观察组在腹水消退、肿瘤标志物水平下降及生活质量改善方面均明显优于两对照组($P<0.05$)。对照组2疗效优于对照组1($P<0.05$)。表明中药内服外敷联合腹腔灌注化疗药具有更明显疗效。癌性疼痛是中晚期肿瘤患者最常见、最痛苦的症状之一,严重影响患者的生活质量,中药治疗癌痛有副作用小、无成瘾性等优点。近年来,关于中医药治疗癌痛的试验和临床研究,取得一定的进展^[36]。

3.4 中医药治疗DT的机制 中医药在抗肿瘤机制上与现时代医学的肿瘤生物治疗有异曲同工之处。现已证实,许多中药里的有效成份可起到生物调节应答、细胞毒、抗突变、诱导肿瘤细胞分化和凋亡、抑制血管生长等作用^[37]。有研究表明黄芪和猪苓多糖可激活巨噬细胞,促进淋巴细胞转化,诱导细胞因子生成,刺激自然杀伤细胞增殖并提高其活性,激活补体系统^[38]。许多中药或复方具有抗突变作用,如:甘草甜素、当归等中药能阻断二乙基亚硝胺所致大鼠的肝癌前病变。此外六味地黄丸、黄芪、白术、仙茅、枸杞子、天冬等均有抗突变作用^[39]。诱导肿瘤细胞凋亡是当今肿瘤治疗研究的热点,有报道^[40]小柴胡汤可作用于肝癌细胞引起细胞凋亡。另有实验发现^[41]甘草甜素具有增强肝癌细胞自噬活性,诱导细胞自噬性死亡的能力,具备极大的临床应用潜力。肿瘤的生长与肿瘤血管生成关系密切,抑制肿瘤血管形成是重要的抗肿瘤途径之一。何芳等^[42]用实验证明了人参皂苷Rg3具有抑制肝癌组织内微血管生成的功能。这些治疗原理都与现代医学中生物治疗相似,这为我们研发肿瘤生物治疗药物提供了丰富的原材料。

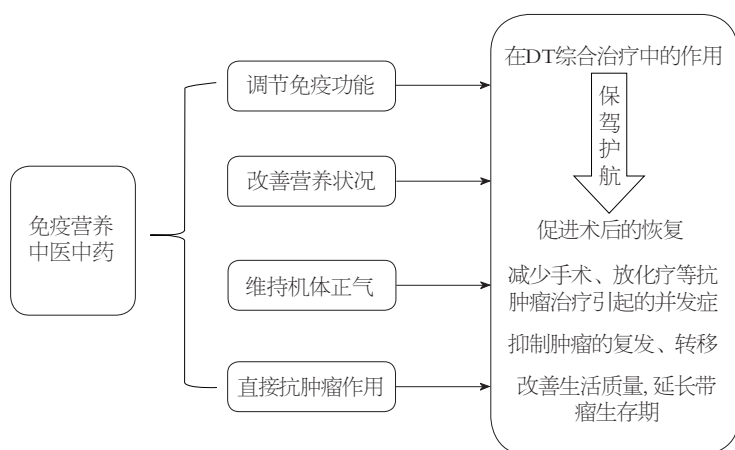


图1 免疫营养与中医药在消化道肿瘤综合治疗中的作用。

4 中医药与免疫营养在DT综合治疗中的前景展望

目前西医在DT患者的防治中仍然处于主导地位, 但手术、放疗、化疗等抗肿瘤方法对机体所造成的不良影响尚无有效的预防措施。即使手术成功切除肿瘤, 许多患者也无法耐受术后的放、化疗, 影响患者生活质量。中医强调与现代医学治疗技术和手段有机结合, 注重机体整体性和系统性的调理, 恢复机体因抗肿瘤治疗过程中所致的整体性功能失调, 降低放、化疗的毒副作用, 减少肿瘤的转移和复发, 改善晚期患者生活质量, 延长带瘤生存期^[43]。另外, 现已有许多中药提取的多糖成分已被证明具有类似于肿瘤生物治疗原理的作用, 如调解免疫、诱导生成抗肿瘤细胞因子、影响肿瘤细胞生化代谢过程等, 从而达到抗肿瘤的作用^[44]。免疫营养与中医药在DT综合治疗中的具有相似的作用, 免疫营养能改善肿瘤患者营养状况及调节机体免疫和炎症反应, 提高患者接受抗肿瘤治疗后的生活质量, 减少并发症(图1)。同时许多免疫营养素与中医药成分一样也可起到抗肿瘤的作用。免疫营养与中医药在DT综合治疗中展现出独特作用, 但其作用机制的复杂性和询证医学证据尚不充分, 使其充满争议。但我们不应该因为争议而忽略了二者在综合治疗中所展现的广阔应用前景。

5 结论

综上所述, 免疫营养与中医药治疗在目前DT综合治疗中都处于一个辅助的地位, 改善DT患者免疫功能、营养状况, 提高了抗肿瘤治疗的耐受性和疗效, 起到“保驾护航”的作用。今后我们的工作应着重围绕免疫营养素和中药提取的多糖成分的作用机制研究以及开展完善的临床试验, 为不同患者提供个体化治疗。相信随着免疫营养和中医药治疗肿瘤的研究不断深入, 必定会促进DT综合治疗的发展, 免疫营养与中医药治疗DT也必定会大放异彩。

6 参考文献

- 1 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 郝捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008]
- 2 中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会, 中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会. 消化道肿瘤多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识. 中国实用外科杂志 2017; 37: 30-31 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.01.09]
- 3 邓文英, 李宁, 夏欣欣, 罗素霞, 李苏宜. 肿瘤免疫营养现状及进展. 肿瘤学杂志 2014; 20: 619-624 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170x.2014.08.B002]
- 4 吴荣, 迟峰. 恶性肿瘤综合治疗的策略. 医学与哲学(临床决策论坛版) 2006; 27: 36-37
- 5 张鲁文, 毕素栋. 恶性肿瘤综合治疗方案个体化的原则与决策. 临床军医杂志 2006; 34: 228-229 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2006.02.042]
- 6 翁方宇. 中医药在恶性肿瘤综合治疗中的作用. 中国医药指南 2015; 13: 203-204
- 7 崔久槐, 卓文磊, 黄岚, 黄镜, 赵明, 陈俊强, 张新伟, 李素云, 蒋敬庭, 宋鑫, 孙国瑞, 贾云鹤, 周福祥, 刘秋燕, 孙学军, 应杰儿, 叶韵斌, 李莉娟, 刘芳, 高全立, 许川, 谭业辉, 王玉梅, 吴瑜, 杨朝阳, 李贵新, 刘国庆, 王琳, 姚云峰, 张安平, 陈峰, 陈萍, 高维实, 郭晓玲, 韩振国, 李勇, 刘春玲, 刘会兰, 卢英豪, 张迁, 于起涛, 区俊文, 石汉平. 肿瘤免疫营养治疗指南. 肿瘤代谢与营养电子杂志 2016; 3: 224-228 [DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2016.04.007]
- 8 杨桦, 陈国庆. 免疫营养素在营养支持治疗中的作用. 中华消化外科杂志 2019; 18: 912-915 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.10.004]
- 9 Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, Lavin P. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112: 56-67 [PMID: 1377838]
- 10 Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606-617 [PMID: 9175983 DOI: 10.1093/bja/78.5.606]
- 11 赵东峰, 朱海涛, 马大伟, 周斌. 术前免疫性肠内营养在结直肠癌患者术后免疫及康复水平中的作用. 中国肿瘤外科杂志 2016; 8: 381-384 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2006.06.009]
- 12 花园园. 早期肠内免疫营养在胰腺癌患者术后快速康复中的应用. 当代护士 2019; 26: 90-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6411.2019.10.039]
- 13 Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing

- major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 2012; 255: 1060-1068 [PMID: 22549749 DOI: 10.1097/sla.0b013e318252edf8]
- 14 华医学会肠外肠内营养学分会, 中国医药教育协会加速康复外科专业委员会. 加速康复外科围术期营养支持中国专家共识 (2019版). *中华消化外科杂志* 2019; 18: 897-902 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.10.001]
 - 15 Talvas J, Garrait G, Goncalves-Mendes N, Rouanet J, Vergnaud-Gauduchon J, Kwiatkowski F, Bachmann P, Bouteloup C, Bienvenu J, Vasson MP. Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head & neck and esophageal cancer patients: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2015; 34: 810-817 [PMID: 25575640 DOI: 10.1016/j.clnu.2014.12.002]
 - 16 Sunpaweravong S, Puttawibul P, Ruangsri S, Laohawiriyakamol S, Sunpaweravong P, Sangthawan D, Pradutkanchana J, Raungkhajorn P, Geater A. Randomized study of antiinflammatory and immune-modulatory effects of enteral immunonutrition during concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Nutr Cancer* 2014; 66: 1-5 [PMID: 24274379 DOI: 10.1080/01635581.2014.847473]
 - 17 Miyata H, Yano M, Yasuda T, Yamasaki M, Murakami K, Makino T, Nishiki K, Sugimura K, Motoori M, Shiraishi O, Mori M, Doki Y. Randomized study of the clinical effects of ω -3 fatty acid-containing enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Nutrition* 2017; 33: 204-210 [PMID: 27644137 DOI: 10.1016/j.nut.2016.07.004]
 - 18 Chen MJ, Wu IC, Chen YJ, Wang TE, Chang YF, Yang CL, Huang WC, Chang WK, Sheu BS, Wu MS, Lin JT, Chu CH. Nutrition therapy in esophageal cancer-Consensus statement of the Gastroenterological Society of Taiwan. *Dis Esophagus* 2018; 31 [PMID: 29860406 DOI: 10.1093/dote/doy016]
 - 19 Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995; 221: 327-338 [PMID: 7726669 DOI: 10.1097/0000658-199504000-00002]
 - 20 Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28: 445-454 [PMID: 19477052 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.011]
 - 21 徐胜, 黄顺荣. 肠黏膜屏障损伤与保护分子机制研究进展. *中华结直肠疾病电子杂志* 2018; 7: 276-280 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2018.03.016]
 - 22 张乐, 刘凯东, 刘铭, 白月奎. 术后早期免疫增强型肠内营养对胃癌患者免疫功能及炎症反应的影响. *新乡医学院学报* 2019; 36: 389-391,396 [DOI: 10.7683/xyxyxb.2019.04.022]
 - 23 郭爱平, 李苏宜. 免疫营养与抗肿瘤治疗的研究进展. *临床肿瘤学杂志* 2006; 11: 314-317 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2006.04.023]
 - 24 刘玉迪, 崔久崧. 肿瘤免疫营养治疗. *肿瘤代谢与营养电子杂志* 2015; 4: 19-24
 - 25 黎国锋, 陈才国, 吴学盛, 利思敏, 李锦森, 叶国初. 中西医结合治疗方法在胃癌术后早期康复的作用. *延安大学学报(医学科学版)* 2019; 17: 64-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2639.2019.01.018]
 - 26 刘磊, 洪裕玲, 刘国彦. 合理饮食在胃癌术后治疗的作用与中医食疗的应用前景. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 2057-2063 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i35.2057]
 - 27 杨建鲁, 侯瑞田, 高维宇, 陈洪强. 放、化疗过程中毒副作用的中医药治疗. *医学信息* 2012; 25: 383 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2012.02.383]
 - 28 周冠强, 杨芳炬, 朱玲, 刘之光, 李嘉豪, 植茂辉. 参麦注射液对⁶⁰Co照射小鼠血液系统作用的研究. *四川生理学杂志* 2003; 25: 32-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3885.2003.01.012]
 - 29 王燕虎. 中医药防治恶性肿瘤化疗所致胃肠道反应的临床研究. *内蒙古中医药* 2014; 33: 13 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2014.28.014]
 - 30 王国方, 马继恒, 夏宁俊, 戎云霞, 顾根网, 朱春宁. 益气生血汤防治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制的临床研究. *时珍国医国药* 2015; 26: 2193-2195 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2015.09.054]
 - 31 王凌凌, 王皓, 武振明, 齐秀恒, 郭茜. 异甘草酸镁与还原型谷胱甘肽对化疗后肝损伤治疗的效果比较. *肝脏* 2018; 23: 555-557 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.06.033]
 - 32 孟令占, 童亚西. 晚期肿瘤恶病质综合征的中医药治疗现状. *中国中医急症* 2011; 20: 1988-1989 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2011.12.051]
 - 33 孙韬, 姜敏, 左明煊. 中医药与中晚期肿瘤的姑息治疗. *中国康复理论与实践* 2004; 10: 351-354 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2004.06.013]
 - 34 刘子凤, 李贵新, 马长庚, 孙秀梅. 参芪扶正注射液抗消化道肿瘤恶病质作用的研究. *中国现代药物应用* 2012; 6: 94-95 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2012.10.074]
 - 35 周凌阳, 陈伦宽, 郑晓武, 马影, 麻战胜, 卢丽鹏, 胡明甫, 黄珊. 中药内服外敷联合腹腔灌注化疗治疗晚期胃癌恶性腹水的临床效果评价. *中国中医药科技* 2019; 26: 256-258
 - 36 王菊勇, 许玲, 张瑞新, 劳力行. 癌痛的中医药治疗. *中西医结合学报* 2011; 9: 129-134 [DOI: 10.3736/jcim20110202]
 - 37 陈治水, 邓伟哲, 李春雷. 中医中药在消化道恶性肿瘤中的应用与研究进展. *北京中医药* 2009; 28: 475-478
 - 38 杨丽娟, 王润田, 刘京生, 佟慧, 邓郁青, 李全海. 猪苓多糖对S180细胞培养上清免疫抑制作用影响的研究. *细胞与分子免疫学杂志* 2004; 20: 234-237 [DOI: 10.3321/j.issn.1007-8738.2004.02.034]
 - 39 王辉云, 严瑞琪, 李俊丽, 黄小延, 冯启胜, 黄玖玲. 计量分析甘草甜素和绞股蓝总甙对大鼠的肝癌前病变的影响. *中山医科大学学报* 1994; 15: 37-40
 - 40 赵锦燕, 刘丽雅, 张毓宸, 洪振丰. 小柴胡汤对人肝癌细胞Huh7细胞凋亡的影响. *世界中西医结合杂志* 2016; 11: 746-749 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.160602]
 - 41 李霄, 张玄, 张卓越, 王权成, 张虹, 白鸽, 岳树强. 甘草甜素体外诱导肝癌细胞MHCC97-H自噬性死亡的实验. *中华肝胆外科杂志* 2018; 24: 116-121 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.02.013]
 - 42 何芳, 曾文铤, 朱科伦. 人参皂甙Rg3抑制肝癌移植瘤新生血管形成的研究. *河南科技大学学报(医学版)* 2005; 23: 245-247 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-688X.2005.04.002]
 - 43 刘瑞, 花金宝. 中医药参与肿瘤综合治疗模式现状与分析. *中国肿瘤* 2014; 23: 311-315 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.04.A008]
 - 44 林文翰, 陈学军, 郎伟军, 张鑫, 韦祖巧, 江剑, 于淼. 多糖抗肿瘤作用及相关机制研究. *哈尔滨商业大学学报(自然科学版)* 2019; 35: 534-538

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



原发性肝细胞癌血清中miR-888-5p的表达及临床意义

裴苗苗, 卢敏, 毛华

裴苗苗, 卢敏, 毛华, 南方医科大学珠江医院消化内科 广东省广州市 510282

裴苗苗, 主要从事消化系统疾病相关研究.

基金项目: 广州市科技计划项目, No. 201604020002.

作者贡献分布: 本课题由毛华与裴苗苗设计; 样品采集分离及实验操作过程由裴苗苗完成; 统计数据由卢敏与裴苗苗完成; 本论文写作在毛华教授指导下由裴苗苗完成.

通讯作者: 毛华, 博士, 教授, 主任医师, 510282, 广东省广州市海珠区工业大道中253号, 南方医科大学珠江医院消化内科. huam@fimmu.com

收稿日期: 2019-12-31

修回日期: 2020-03-22

接受日期: 2020-03-28

在线出版日期: 2020-04-08

Clinical significance of serum miR-888-5p in patients with primary hepatocellular carcinoma

Miao-Miao Pei, Min Lu, Hua Mao

Miao-Miao Pei, Min Lu, Hua Mao, Department of Gastroenterology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Guangzhou, No. 201604020002.

Corresponding author: Hua Mao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, No. 253, Gongye Avenue, Haizhu District, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China. huam@fimmu.com

Received: 2019-12-31

Revised: 2020-03-22

Accepted: 2020-03-28

Published online: 2020-04-08

Abstract

BACKGROUND

MiR-888-5p is highly expressed in hepatocellular

carcinoma (HCC) tissues and cell lines, and it can promote tumor invasion and metastasis and is related to disease stage and poor prognosis. However, the clinical value of serum miR-888-5p levels in the diagnosis and prognosis of HCC remains unclear.

AIM

To detect serum miR-888-5p in patients with HCC and investigate its diagnostic value and correlation with clinical characteristics of HCC.

METHODS

A total of 197 subjects were enrolled, consisting of 68 HCC patients, 46 chronic hepatitis B (CHB) patients, 43 liver cirrhosis (LC) patients, and 40 healthy volunteers. Serum miR-888-5p levels were measured by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). The diagnostic value of miR-888-5p and its correlation with clinical features were assessed.

RESULTS

Compared with CHB patients, LC patients, and healthy controls, serum miR-888-5p increased significantly in HCC patients ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis demonstrated that the area under the ROC curve (AUC) of miR-888-5p combined with alpha-fetoprotein (AFP) in discriminating HCC patients from healthy controls was 0.907 (sensitivity: 91.18%; specificity: 72.50%), higher than that of either AFP (AUC = 0.819; sensitivity: 73.53%; specificity: 97.50%) or miR-888-5p alone (AUC = 0.737; sensitivity: 79.41%; specificity: 62.50%). Serum miR-888-5p maintained its diagnostic efficiency in AFP negative HCC patients with an AUC of 0.793 (sensitivity: 90.90%; specificity: 62.50%). Serum miR-888-5p levels were significantly associated with pulmonary metastasis ($P = 0.01$) of HCC.

CONCLUSION

Serum miR-888-5p has high diagnostic value for HCC,

and combined detection of serum miR-888-5p and AFP could improve the diagnostic efficiency. MiR-888-5p also has good diagnostic value for AFP negative HCC, and it is closely related to lung metastasis of HCC. MiR-888-5p is expected to become a new serum marker for early diagnosis and prognosis evaluation of HCC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miRNA; Hepatocellular carcinoma; Diagnosis; Clinical features; Prognosis

Pei MM, Lu M, Mao H. Clinical significance of serum miR-888-5p in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(7): 247-253
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/247.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i7.247>

摘要

背景

miR-888-5p高表达于原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织及HCC细胞系,可促进肿瘤细胞侵袭及转移,与疾病分期及预后不良相关。然而HCC患者血清中miR-888-5p的表达水平尚未被检测,血清miR-888-5p对于HCC诊断及预后判断相关价值尚未被评估。

目的

检测HCC患者血清中miR-888-5p表达水平,探究其对HCC的诊断价值及与临床特征之间的关系。

方法

收集68例HCC患者、46例慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者、43例肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者及40例同期健康体检者,实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)法检测血清中miR-888-5p表达量,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估其诊断HCC的价值,并分析与HCC临床特征之间的关系。

结果

HCC患者血清中miR-888-5p表达量较CHB、LC及健康者显著上调($P < 0.05$)。ROC曲线提示,联合检测ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.907,敏感性91.18%,特异性72.50%对HCC诊断价值优于分别检测血清miR-888-5p (AUC = 0.737, 敏感性79.41%, 特异性62.50%)及甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)(AUC = 0.819, 敏感性73.53%, 特异性97.50%),且对AFP阴性HCC也具有较高的诊断价值: AUC = 0.793, 敏感性90.90%, 特异性62.50%。此外, miR-888-5p表达水平与HCC肺转移相关($P = 0.01$)。

结论

血清miR-888-5p对HCC及AFP阴性HCC具有较高诊断价值,与AFP联合检测诊断价值更高。miR-888-5p表达水平与HCC肺转移相关,有望成为HCC早期诊断及评估预后的新型血清学分子标志物。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miRNA; 原发性肝细胞癌; 诊断; 临床特征; 预后

核心提要: 血清miR-888-5p在HCC患者血清中高表达,有助于HCC及AFP阴性HCC患者进行早期诊断,其表达水平与HCC肺转移相关,可提示预后。miR-888-5p具有成为HCC早期诊断、临床决策指导以及评估预后的一种血清学分子指标的潜力。

裴苗苗, 卢敏, 毛华. 原发性肝细胞癌血清中miR-888-5p的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2020; 28(7): 247-253

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/247.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i7.247>

0 引言

肝癌是全球极为好发的高致死性消化系统异质性肿瘤,2017年国家癌症中心^[1]发布数据表明,我国HCC的发病率高达28.17/10万,为第三大常见肿瘤,死亡率为24.70/10万,低于肺癌,居癌症相关死因的第二位。肝癌可分为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管细胞癌、肝细胞-胆管细胞混合性癌和纤维板层样肝癌,其中HCC占90%^[2]。由于缺少灵敏且特异度高的筛查及早期诊断方法,超多半数的HCC患者在初次确诊时已处于中晚期,预后不佳。miRNA是基因转录后表达的重要调控因子,可在HCC发生早期即稳定表达于外周循环,参与调控HCC细胞增殖和分化、凋亡、侵袭和转移^[3,4]。研究证实miR-888-5p为致癌miRNA,广泛参与调节HCC的发生及进展^[5,6]。目前尚无HCC与血清miR-888-5p的相关报道,本研究采用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)法检测HCC、慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)、肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者以及健康人群血清中miR-888-5p的表达水平,观察不同人群之间其表达量是否存在统计学差异,探讨其表达水平与HCC患者临床特征之间的关系,寻求一种无创、便捷、可重复性高的血清学诊断及预后相关分子生物指标。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 纳入与排除标准: (1)HCC患者: ①影像学或肝穿

活检病理初次确诊的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关HCC患者; ②未接受手术、放化疗、靶向药物治疗等肿瘤相关治疗; ③无肺、心、脑、肾等重要脏器功能不全; ④无同时合并其他部位恶性肿瘤; ⑤无重大精神疾病患者; (2)LC患者: ①腹部B超、CT等证实的HBV相关LC者; ②无恶性肿瘤病史; ③无肺、心、脑、肾等重要脏器功能不全; (3)CHB患者: ①乙肝两对半、腹部B超等诊断明确者; ②无恶性肿瘤病史; ③无肺、心、脑、肾等器官功能不全; (4)健康对照组: ①无其他系统癌症病史; ②无肺、心、脑、肾等重要脏器功能不全; ③无重大精神疾病患者。本实验符合国家医学伦理学标准, 经我院伦理审查委员会审查并批准, 所有待检者于实验开始前已知情同意并签字。

1.1.2 一般材料: 血清/血浆miRNA提取试剂盒(美杰生物科技有限公司, 广州); PrimeScript RT reagent Kit (perfect Real Time)试剂盒(瑞真生物技术有限公司, 广州); TB Green Premix Ex Taq II (Tli RNaseH Plus); qPCR试剂II(瑞真生物技术有限公司, 广州); 茎环法miRNA qRT-PCR引物(锐博生物科技有限公司, 广州); 以秀丽隐线虫miR-39-3p作为外参, 由上海生生物工程有限公司合成(序列: UCACCGGGUGUAAAUCAGCUUG)。

1.1.3 临床样本的收集与处理: 选取2019-04/2019-11南方医科大学珠江医院消化内科、肿瘤科及肝胆科住院首次确诊的HCC患者共68例, CHB46例, LC43例及同期健康体检者40例。受试者的一般资料见表1, 各组年龄及性别构成比均无统计学差异($P>0.05$)。受试者禁食8 h后用静脉采血专用真空试管采集5 mL外周静脉血, 室温下3000 r/min离心15 min后分离血清, 然后将血清在4 °C, 17000 g离心10 min, 吸取上清液作为检测样品, 将其分装至1.5 mL无酶管, 保存至-80 °C冰箱备用。

1.2 方法

1.2.1 miRNA的提取与cDNA的合成: 从-80 °C冰箱中取出冻存血清样品冰上解冻, 提取500 μL血清中miRNA。按照反转录试剂盒的说明书, 反应体系10 μL: miRNA 7 μL, 5×Prime Script Buffer 2 μL, Prime Script Enzyme Mix I 0.5 μL, RT Primer 0.5 μL, 反应条件: 42 °C 15 min, 85 °C 5 s, 4 °C 30 min, 将miRNA进行反转录合成cDNA, cDNA模板立即进行qRT-PCR。

1.2.2 qRT-PCR检测miR-888-5p表达水平: 应用BIO-RAD qRT-PCR仪, 按照试剂盒说明书, 反应体系20 μL: cDNA 4 μL, SYBR Premix Ex Taq II 10 μL, PCR Forward Primer (10 μmol/L) 0.8 μL, PCR Reverse Primer 0.8 μL (10 μmol/L), Rnase-Free Water 4.4 μL。qRT-PCR反应条件(两步法): 预变性95 °C 30 s、95 °C 5 s、60 °C 30 s, 共40个循环; 溶解曲线: 95 °C 1 min, 65 °C 5 s, 95 °C 5 min; 实验设置3个复孔, 取其平均值, 记录循环荧光阈值(cyclic

threshold, CT)。miR-888-5p组间相对表达量以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示, $\Delta\Delta CT = \text{mean}(\text{实验组目的基因CT值}-\text{实验组外参CT值})-\text{mean}(\text{对照组目的基因CT值}-\text{对照组内参基因CT值})^{[7]}$ 。

统计学处理 基于预实验, 采用公式 $n = \Psi^2(\sum(Si^2)/K)/[\sum(Xi\text{均}-X\text{均})^2/(K-1)]$ 计算得出每组实验对象至少40例。运用SPSS 20.0统计分析软件, 计量资料以P50[P25, P75]表示, 计数资料以频数及率表示, 组间比较采用非参数秩和检验, $P<0.05$ 表示有统计学差异。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估诊断效能。

2 结果

2.1 miR-888-5p的qRT-PCR结果 采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算血清miR-888-5p相对表达量, HCC患者血清miR-888-5p最高表达量为62.90, 最低为0.34; LC患者中表达量最高为26.08, 最低为0.11; CHB患者miR-888-5p最高表达量为52.52, 最低为0.02; 健康对照最高表达量为27.95, 最低则为0.03。HCC组血清miR-888-5p表达量明显高于LC组、CHB组及健康对照组($P<0.01$), 差异有统计学意义; 而LC、CHB及健康对照组三组之间比较, 无显著统计学差异($P>0.05$)(图1)。

2.2 血清miR-888-5p、AFP及其联合检测对HCC诊断价值 血清miR-888-5p对于诊断HCC的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.737(95%CI: 0.643-0.817; 敏感性: 79.41%, 特异性: 62.50%), AFP的AUC为0.819(95%CI: 0.734-0.887; 敏感性: 73.53%, 特异性: 97.50%), 联合两者检测AUC为0.907(95%CI: 0.835-0.954; 敏感性: 91.18%, 特异性: 72.50%)。miR-888-5p诊断HCC具有较高的AUC及敏感性, 与AFP联合检测AUC及敏感性均得以提高, 可获得更高诊断价值(图2、表2)。

2.3 miR-888-5p对于AFP阴性HCC患者的诊断价值 以AFP20 μg/L为界将68例HCC患者分为AFP阳性及AFP阴性HCC两组。对22例AFP阴性患者绘制ROC曲线所得AUC为0.793(95%CI: 0.671-0.885; 敏感性: 90.90%, 特异性: 62.50%), miR-888-5p对AFP阴性HCC患者具备良好的诊断效能(图3)。

2.4 HCC患者血清miR-888-5p的表达和临床特征之间的关系 HCC血清miR-888-5p的表达水平与患者的性别、年龄、AFP、LC、Child分级、肿瘤直径、肿瘤数目、肝内转移、门静脉癌栓、淋巴结转移、TNM分级及巴塞罗那分期均无明显相关性($P>0.05$), 而与肺转移相关($P=0.01$)(表3)。

3 讨论

文献报道^[8], 中国聚集着全球55%的肝癌病例, 每年平均

表 1 研究对象的一般资料

	HCC	LC	CHB	健康对照组
例数	68	43	46	40
平均年龄(岁)	56.07 ± 11.49	56.14 ± 10.61	54.93 ± 8.49	53.13 ± 9.52
性别				
男	48 (70.6)	32 (74.4)	31 (67.4)	25 (62.5)
女	20 (29.4)	11 (25.6)	15 (32.6)	15 (37.5)

HCC: 肝细胞癌; LC: 肝硬化; CHB: 慢性乙型病毒性肝炎.

表 2 血清miR-888-5p、甲胎蛋白及两者联合检测对肝细胞癌的诊断价值比较

	AUC	95%CI	Youde指数	敏感性	特异性
miR-888-5p	0.737	0.643-0.817	0.419	79.41	62.50
AFP	0.819	0.734-0.887	0.710	73.53	97.50
combine	0.907	0.835-0.954	0.637	91.18	72.50

AUC: 曲线下面积; CI: 置信区间; AFP: 甲胎蛋白; combine: 联合检测血清miR-888-5p与甲胎蛋白.

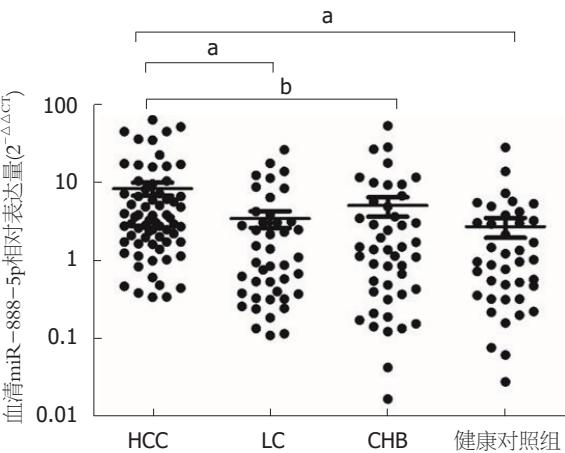


图 1 各组血清样品中miR-888-5p相对表达水平散点图. 肝细胞癌与肝硬化及健康对照组相比, $P < 0.001$; 肝细胞癌与慢性乙型病毒性肝炎相比, $P < 0.01$. HCC: 肝细胞癌; CHB: 慢性乙型病毒性肝炎; LC: 肝硬化.

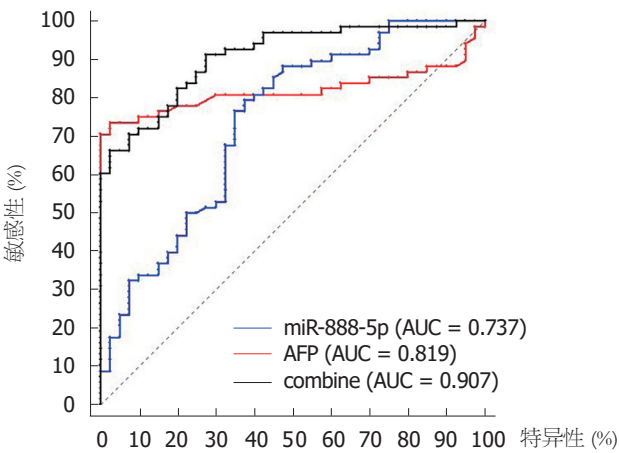


图 2 受试者工作特征曲线显示血清miR-888-5p、甲胎蛋白及两者联合检测对肝细胞癌的诊断价值. AUC: 曲线下面积; AFP: 甲胎蛋白; combine: 联合检测甲胎蛋白与miR-888-5p.

约有38.3万人死于肝癌, 肝癌死亡病例占全球肝癌死亡总人数的51%. 由于HCC具有高度异质性、进展迅速、侵袭度高、易转移等恶性生物学行为及早期临床症状隐匿、现有筛查诊断方法敏感性与特异性不足, 多数患者失去早期手术根治良机, 手术切除率仅为10%-20%左右, 高达70%的患者于手术后5年内复发, 其中2/3复发于术后2年内, 5年总体生存率仅为7%-10%^[9]. 早在20世纪末, WHO提出了癌症的“3个1/3”相关策略, 目前看来, 优化HCC筛查方法提高HCC早期检出率, 是改善预后, 降低死亡率最有效、最根本的策略.

miRNA为真核细胞内高度保守长度约为21-25个核苷酸的内源性非编码单链小分子RNA, 通过与靶基

因的3'端非翻译区进行完全性或不完全互补结合, 引起靶mRNA降解或者抑制翻译, 靶基因转录后表达水平改变, 广泛调控细胞生长、分化、凋亡及细胞信号转导等生命活动, 其表达失调与恶性肿瘤等多种疾病密切相关^[10,11]. 据文献报道^[12], miRNA可在HCC进程中扮演着抑癌基因和癌基因的重要角色. Murakami等^[13]首次报道了miRNA在HCC中的异常表达模式, 认为miRNA表达异常是HCC发生、进展的共同生物学征. 愈来愈多的研究证实^[14-17], 循环miRNA可长期稳定存在, 不被内源性RNA酶降解, 亦能耐受极端酸碱环境及温度, 以上特性为我们的研究奠定了实验可行性的基础.

miR-888-5p是miR-888基因家族成员之一^[18], 在

表 3 血清miR-888-5p与肝细胞癌临床特征之间的关系

临床特征	例数	miR-888-5p		
		M [P25, P75]	z值	P值
性别			-0.37	0.71
男	48	2.98 (1.65, 6.89)		
女	20	3.79 (1.81, 8.90)		
年龄(岁) ¹			-1.53	0.13
≥56	32	3.81 (2.46, 7.90)		
<56	36	2.64 (1.27, 6.84)		
AFP(μg/L)			-1.75	0.08
≥20	46	2.72 (1.35, 6.72)		
<20	22	4.40 (2.61, 15.99)		
肝硬化			-1.32	0.19
有	40	2.75 (1.65, 6.20)		
无	28	5.02 (2.17, 7.90)		
Child分级			2.24	0.33
A级	47	3.96 (1.72, 10.37)		
B级	17	2.58 (1.67, 3.79)		
C级	4	2.85 (1.62, 13.24)		
肿瘤数目(个)			-0.43	0.67
≥3	49	2.91 (1.72, 7.66)		
<3	19	3.81 (1.39, 6.59)		
肿瘤直径(cm)			-0.03	0.97
≥5	49	2.94 (1.51, 8.81)		
<5	19	3.63 (2.19, 5.19)		
肝内转移			-1.25	0.21
是	50	2.77 (1.70, 7.13)		
否	18	4.38 (2.11, 11.03)		
门静脉癌栓			-1.59	0.11
有	27	2.19 (1.02, 6.04)		
无	41	3.81 (2.40, 8.81)		
淋巴结转移			-1.27	0.20
有	27	2.91 (1.13, 5.90)		
无	41	3.77 (1.86, 9.93)		
肺部转移			-2.44	0.01 ^a
有	15	2.47 (0.83, 2.91)		
无	53	3.81 (1.84, 9.93)		
TNM分期			-1.34	0.18
I + II	34	3.81 (2.19, 8.47)		
III+IV	34	2.64 (1.21, 6.74)		
巴塞罗那分期			2.40	0.50
A期	17	3.81 (2.55, 12.57)		
B期	19	3.47 (1.72, 8.14)		
C期	18	2.49 (1.46, 7.98)		
D期	14	2.64 (1.21, 5.85)		

¹HCC患者平均年龄为56岁. 与无肺部转移组相比, ^a $P<0.05$. AFP: 甲胎蛋白.

HCC中发挥致癌作用. 本研究采用qRT-PCR法检测, 相对定量法分析血清中miR-888-5p表达水平, 结果表明HCC患者血清中miR-888-5p表达量较CHB、LC及对照组显著升高($P<0.05$). 进一步绘制ROC曲线分析发

现, 血清miR-888-5p诊断HCC的AUC为0.7379(敏感性为79.41%, 特异性为62.50%), AFP的AUC则为0.819(敏感性73.53%、特异度97.50%); 而联合两者检测AUC高达0.907, 灵敏度高达91.18%, 特异性为72.50%. miR-

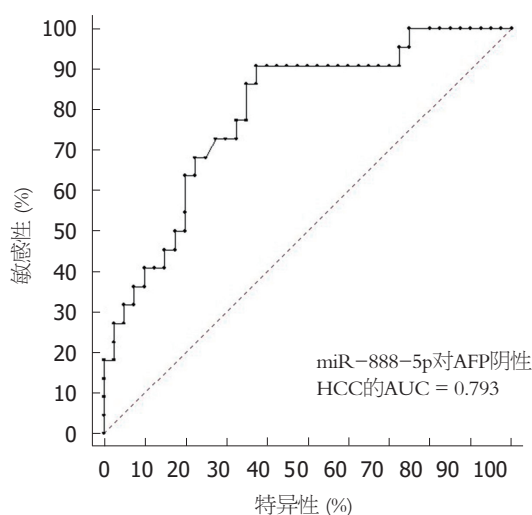


图3 miR-888-5p对甲胎蛋白阴性肝细胞癌患者的受试者工作特征曲线。AFP: 甲胎蛋白; HCC: 肝细胞癌; AUC: 曲线下面积。

888-5p对HCC诊断的灵敏度较AFP高, 而AFP则具有较高特异性, 联合检测两者的诊断效能及敏感性更高, 更具临床诊断价值。以AFP = 20 $\mu\text{g/L}$ 为分界, 将68例HCC分为AFP阳性组(46例)及AFP阴性(22例)两组, 分析miR-888-5p对于AFP阴性HCC患者的诊断价值, 所得AUC为0.793, 敏感性90.90%, 特异性62.50%, 可见miR-888-5p对AFP阴性HCC患者具有较高的敏感性诊断及效能, 且miR-888-5p表达水平与AFP无明显相关性($P = 0.08$), 其有望成为AFP阴性HCC患者补充诊断的分子指标, 但仍需后续多中心、大样本实验进一步加以验证。

miR-888-5p在人类常见多种肿瘤中发挥类似原癌基因的生物学作用^[19-21]。在HCC中, 其可上调癌细胞MMP-2和MMP-9表达水平, 抑制p53抑癌基因的表达, 促进癌细胞迁移和侵袭^[5]。Li等^[6]研究提示miR-888-5p可通过靶向抑制Smad4, 促进HCC细胞迁移和侵袭, 新发现的miR-888/Smad4轴为研究HCC的进展提供了新思路, 并提供了一个潜在的治疗靶点。我们通过分析发现HCC患者血清miR-888-5p的表达水平与患者的性别、年龄、AFP、LC、Child分级、肿瘤大小、肿瘤数目、肝内转移、门静脉癌栓、淋巴结转移、TNM分级及巴塞罗那分期无明显相关($P > 0.05$), 而与肺部转移相关($P = 0.01$), 说明miR-888-5p可能参与调控HCC浸润及转移等生物分子机制, 且血清miR-888-5p不受患者性别年龄等因素干扰, 能够客观提示HCC细胞转移情况。我国学者黄湘俊等^[22]研究结果显示miR-888-5p在HCC组织中表达高于癌旁组织, 且HCC分期分级越高, 其相应的表达水平越高, 说明其与HCC患者高度侵袭能力密不可分, miR-888-5p高表达可能是HCC浸润转移的重要步骤。然而该实验标本为手术切除所得, 组织标本取材复杂、有创、耗时、费力, 我们通过探究HCC患者血清miR-

888-5p水平得出了一致的结论, 提示血清miR-888-5p有望替代组织细胞学miRNA的检测, 成为一种新型、无损、可重复性高、可全面实时监测的HCC预后相关肿瘤分子标志物, 用于指导后续临床工作。

文章亮点

实验背景

肝癌是我国常见的消化系统高度异质恶性实体瘤, 临床症状不典型、进展快、易转移, 现有血清学筛查手段缺乏灵敏度及特异性, 早期诊断率低下, 导致高死亡率, 预后极差的严峻局面。miRNA是一类广泛调控基因转录后表达的调控因子, 其结构简单、不转录、不被加工后修饰, 具有时序性、组织细胞特异性, 并可于肿瘤发病早期稳定表达于外周循环, 可帮助鉴别肿瘤起源组织, 且与肿瘤临床病理类型相关。近年来, 相关文献报道miR-888-5p在原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织及细胞中高表达, 发挥致癌作用, 然而HCC患者血清中miR-888-5p表达水平及其作为HCC循环肿瘤分子标志物的价值仍未被探讨。

实验动机

目前国内外研究大多聚焦于miR-888-5p与HCC组织细胞的基础研究, 本实验通过检测HCC患者、慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者、肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者及健康人四组受试者血清中miR-888-5p表达水平, 评价其用于HCC早期诊断、病情评估及预后判断的临床应用价值。

实验目标

本研究通过收集临床血清学样品, 检测血清miR-888-5p表达水平, 比较HCC患者与对照组之间其表达水平是否存在差异, 进一步绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清miR-888-5p对于HCC诊断的价值, 并分析了血清miR-888-5p与HCC患者临床病理特征之间的关系, 旨在验证血清miR-888-5p可否成为一种灵敏、特异、无损且实用价值高的循环肿瘤分子标志物。

实验方法

按照纳入排除标准收集68例HCC患者、46例CHB患者、43例LC患者以及40例同期健康体检者, qRT-PCR相对定量法检测血清中miR-888-5p表达量, $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算组间miR-888-5p相对表达水平, 组间数据差异性比较采用秩和检验, ROC曲线评估miR-888-5p用于诊断HCC的价值, 同时分析miR-888-5p与HCC临床特征之间的关系。

实验结果

本研究发现HCC患者血清miR-888-5p显著高表达, miR-888-5p对于诊断HCC具有良好的诊断价值, 且对甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)阴性HCC患者具有辅助诊断价值, 联合检测miR-888-5p与AFP诊断价值更高。此外miR-888-5p与HCC远处转移密切相关, 但仍需后续动态监测miR-888-5p水平, 长期随访以证实miR-888-5p与预后之间的关系。

实验结论

本研究首次检测了HCC患者血清miR-888-5p表达水平, miR-888-5p对于HCC患者及AFP阴性HCC患者具有临床诊断价值, 且可提示预后, 有望成为HCC肿瘤特异性循环分子标志物。

展望前景

由于本研究为单中心研究, 样本量有限, 数据来源单一, 未检测HCC治疗前后血清miR-888-5p的动态变化, 以及同时期HCC患者组织及细胞中miR-888-5p表达水平; 未根据HCC相关病因详细分组分析血清miR-888-5p对不同病因所致HCC的临床应用价值, 因此仍需日后进行多中心、大样本、更深入的研究。

4 参考文献

- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zuo T, Xia C, Yang Z, He J. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 1-10 [PMID: 28373748 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.01]
- Intaraprasong P, Siramolpiwat S, Vilaichone RK. Advances in Management of Hepatocellular Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 3697-3703 [PMID: 27644603 DOI: 10.14456/apjcp.2016.157]
- Zhang Y, Li T, Qiu Y, Zhang T, Guo P, Ma X, Wei Q, Han L. Serum microRNA panel for early diagnosis of the onset of hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5642 [PMID: 28079796 DOI: 10.1097/MD.0000000000005642]
- Qi J, Wang J, Katayama H, Sen S, Liu SM. Circulating microRNAs (cmRNAs) as novel potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Neoplasia* 2013; 60: 135-142 [PMID: 23259781 DOI: 10.4149/neo_2013_018]
- Hao E, Yu J, Xie S, Zhang W, Wang G. Up-regulation of miR-888-5p in hepatocellular carcinoma cell lines and its effect on malignant characteristics of cells. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017; 31: 163-169 [PMID: 28337887]
- Li YB, Sun FN, Ma XY, Qu H, Yu Y. MiR-888 promotes cell migration and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting SMAD4. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 2020-2027 [PMID: 30915745 DOI: 10.26355/eurrev-201903-17241]
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001; 25: 402-408 [PMID: 11846609 DOI: 10.1006/meth.2001.1262]

- Tanaka M, Katayama F, Kato H, Tanaka H, Wang J, Qiao YL, Inoue M. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: a review of epidemiology and control measures. *J Epidemiol* 2011; 21: 401-416 [PMID: 22041528 DOI: 10.2188/jea.20100190]
- Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019; 156: 477-491. e1 [PMID: 30367835 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.065]
- Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
- Ebert MS, Sharp PA. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. *Cell* 2012; 149: 515-524 [PMID: 22541426 DOI: 10.1016/j.cell.2012.04.005]
- Xie KL, Zhang YG, Liu J, Zeng Y, Wu H. MicroRNAs associated with HBV infection and HBV-related HCC. *Theranostics* 2014; 4: 1176-1192 [PMID: 25285167 DOI: 10.7150/thno.8715]
- Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene* 2006; 25: 2537-2545 [PMID: 16331254 DOI: 10.1038/sj.onc.1209283]
- Yu DC, Li QG, Ding XW, Ding YT. Circulating microRNAs: potential biomarkers for cancer. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 2055-2063 [PMID: 21673939 DOI: 10.3390/ijms12032055]
- Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]
- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
- Filella X, Foj L. miRNAs as novel biomarkers in the management of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 715-736 [PMID: 26751899 DOI: 10.1515/cclm-2015-1073]
- Hovey AM, Devor EJ, Breheny PJ, Mott SL, Dai D, Thiel KW, Leslie KK. miR-888: A Novel Cancer-Testis Antigen that Targets the Progesterone Receptor in Endometrial Cancer. *Transl Oncol* 2015; 8: 85-96 [PMID: 25926074 DOI: 10.1016/j.tranon.2015.02.001]
- Huang S, Chen L. MiR-888 regulates side population properties and cancer metastasis in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450: 1234-1240 [PMID: 24845571 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.05.022]
- Lewis H, Lance R, Troyer D, Beydoun H, Hadley M, Orians J, Benzine T, Madric K, Semmes OJ, Drake R, Esquela-Kerscher A. miR-888 is an expressed prostatic secretions-derived microRNA that promotes prostate cell growth and migration. *Cell Cycle* 2014; 13: 227-239 [PMID: 24200968 DOI: 10.4161/cc.26984]
- Gao SJ, Chen L, Lu W, Zhang L, Wang L, Zhu HH. miR-888 functions as an oncogene and predicts poor prognosis in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2018; 15: 9101-9109 [PMID: 29928331 DOI: 10.3892/ol.2018.8461]
- 黄湘俊, 张文兴. 肝细胞癌中microRNA-888基因家族的表达特征及临床意义. *临床肝胆病杂志* 2019; 35: 120-123 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.022]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



胃癌前病变解痉多肽表达化生的研究进展

陈万群, 杨小军, 张金卫

陈万群, 杨小军, 重庆市中医院消化科 重庆市 400037

张金卫, 重庆市中医院皮肤美容科 重庆市 400037

陈万群, 主治医师, 主要从事胃癌前病变的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81904175; 重庆市科研院所绩效激励引导专项, Nos. cstc2017jxj1130019, cstc2018jxj1130015; 重庆市科技计划项目, No. cstc2018jcyjAX0756; 重庆市科卫联合项目, Nos. ZY201802063, 2019ZY013111.

作者贡献分布: 本文由陈万群撰稿; 杨小军校稿; 张金卫协助撰稿并审阅.

通讯作者: 张金卫, 博士, 主治医师, 400037, 重庆市江北区盘溪七支路6号, 重庆市中医院皮肤美容科. willdavidsci@163.com

收稿日期: 2019-11-14

修回日期: 2020-03-08

接受日期: 2020-03-11

在线出版日期: 2020-04-08

Progress in research of gastric spasmolytic polypeptide expressing metaplasia

Wan-Qun Chen, Xiao-Jun Yang, Jin-Wei Zhang

Wan-Qun Chen, Xiao-Jun Yang, Department of Gastroenterology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400037, China

Jin-Wei Zhang, Department of Dermatology and Cosmetology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400037, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81904175; Chongqing Performance Reward Foundation, No. cstc2017jxj1130019 and No. cstc2018jxj1130015; Chongqing Science and Technology Project, No. cstc2018jcyjAX0756; Chongqing Health Planning Commission Project, No. ZY201802063 and No. 2019ZY013111.

Corresponding author: Jin-Wei Zhang, Doctor, Chief Physician, Department of Dermatology and Cosmetology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, 6 Panxi Qizhi Road, Chongqing 400037, China. willdavidsci@163.com

Received: 2019-11-14

Revised: 2020-03-08

Accepted: 2020-03-11

Published online: 2020-04-08

Abstract

Spasmolytic polypeptide expressing metaplasia (SPEM) is a critical precursor of gastric precancerous lesions and can lead to dysplasia or neoplasia in the presence of continuous chronic inflammation. Current research on SPEM using mouse models implies that the immune dysfunction of the gastric mucosa triggered by *Helicobacter pylori* infection might result in the progression of SPEM to intestinal metaplasia and even gastric cancer. Therefore, elucidating the origin and mechanism of progression of SPEM can help avoid the occurrence of SPEM, prevent SPEM progressing to intestinal metaplasia, and reduce the incidence of gastric cancer. In this paper, we will review the progress in the research of SPEM over the recent 10 years.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Spasmolytic polypeptide expressing metaplasia; Gastric precancerous lesions; Intestinal metaplasia; *Helicobacter pylori*; Gastric cancer; Dysplasia

Chen WQ, Yang XJ, Zhang JW. Progress in research of gastric spasmolytic polypeptide expressing metaplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(7): 254-259

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/254.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.254>

摘要

解痉多肽表达化生(spasmolytic polypeptide expressing metaplasia, SPEM)作为胃癌前病变的初始步骤,慢性炎症持续刺激可进展至异型增生甚至癌变. 现有基

于SPEM特性的动物模型研究显示, 幽门螺杆菌感染所致的胃黏膜免疫应答失调可能为SPEM进展至肠化生直至胃癌的机制之一. 因此, 进一步研究SPEM的起源及进展机制, 有望遏制SPEM病理形态的产生, 阻断SPEM进展到肠化生, 从而真正减少肠型胃癌的发病率. 故本文将近10年来有关SPEM的研究进展进行简要综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 解痉多肽表达化生; 胃癌前病变; 肠化生; 幽门螺杆菌; 胃癌; 异型增生

核心提要: 解痉多肽表达化生是胃黏膜受损后的初始化生应答, 乃癌前化生的初始步骤, 在调节肠化生、异型增生和癌变的下游事件中起到了重要作用.

陈万群, 杨小军, 张金卫. 胃癌前病变解痉多肽表达化生的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(7): 254-259

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/254.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i7.254>

0 引言

目前, 胃癌仍然是发病率及致死率均位居世界前列的恶性肿瘤, 我国作为胃癌高发国家之一, 防治胃癌一直是我国医学研究的重要任务^[1]. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)持续感染, 由慢性非萎缩性胃炎-萎缩(chronic atrophic gastritis, CAG)-肠化(intestinal metaplasia, IM)-异型增生进展至胃癌这一经典瀑布式反应已成为业界共识^[2].

现有研究认为胃黏膜细胞系改变可加速胃癌的发生及发展, 并且显示*H. pylori*感染可诱导胃黏膜细胞系改变, 即以慢性炎症应答为主要表现, 继而出现以壁细胞缺损为主要特征的分泌腺体萎缩. 在胃体中, 壁细胞缺损引起与肠型胃癌高度相关的两种化生形式: 以肠型细胞为主要特征的IM, 和以深部胃窦腺体表达三叶因子2(trefoil factor 2, TFF2)为主要特征的解痉多肽表达化生(spasmolytic polypeptide expressing metaplasia, SPEM), 此两种化生形式均被称为胃癌前病变^[3](图1).

肠化生已经被公认为肠型胃癌的癌前病理形式, 现有报道关于肠化的治疗手段极其有限, 如作为推荐治疗手段之一的内镜下射频消融术, 随访发现虽然该手术的确可使大部分患者胃黏膜病理得到改善, 但IM病灶仍不能完全消除而持续存在^[4]. 其原因在于IM乃至胃癌的形成是多因素综合作用的结果, 不管在人体还是动物实验中, 人们对于胃黏膜细胞化生的来源的认识仍很局限. 既往多个动物实验研究已经证实IM起源于SPEM,

虽然亦有动物实验发现幽门螺杆菌属感染所致的造模SPEM小鼠仅进展到异型增生, 而不会进展至肠化, 但这些实验均证实SPEM为癌前级联反应的初始步骤^[5-8]. 因此, 探索SPEM的起源及进展机制, 即可有效遏制SPEM病理形态的产生, 阻断SPEM进展到IM或异型增生, 从而真正减少肠型胃癌的发病率.

1 SPEM的起源

SPEM在既往研究中曾被描述为假幽门腺化生、黏膜化生或胃体的胃窦化, 而只有SPEM这一描述兼顾强调了细胞系来源, 现在普遍认为胃体萎缩与SPEM的进展相关, 而CAG的病理诊断即为固有腺体萎缩, 故CAG这一疾病实际涵盖了SPEM这一病理形态^[7]. 化生与胃癌的关系早在20年前就已被提出, 早在1999年, Schmidt等^[9]报道了胃癌旁化生胃体表达TFF2而被称为解痉多肽. 在美国的初始队列研究中, 相比包含杯状细胞的肠化生而言, SPEM被发现的概率更高, 而且在苏格兰有关早癌的研究中同样被证实^[10]. SPEM谱系具有深部胃窦腺体或十二指肠腺体细胞的特征, 在最初的描述中, SPEM谱系进一步被描述为淀粉酶PAS阳性谱系, 同时表达TFF2及GSII凝集素结合Muc6, 与黏液分泌的深部胃窦腺体相似^[11]. 同时, SPEM谱系也表达CD44v9及clusterin在内的窝系标记物^[12-14]. 蛋白酶抑制剂HE4在SPEM中表达特异, 但在胃窦中表达阴性^[15,16]. 所有这些研究都显示SPEM谱系与深部胃窦腺体具有强烈的相似性. 既然基底部SPEM腺体通常表达TFF1/Muc5AC, 这些可修复腺体包含了胃窦腺体形态^[17,18]. 因此, SPEM代表了描述假幽门腺化生或幽门化生组织类型的分子形态.

SPEM和假幽门腺化生可以用耐淀粉酶胭脂进行组织染色得以辨识^[19], 但仅依赖于组织染色并不能确定细胞系中分子性质为修复性还是癌前性质. SPEM起源于一系列急性损伤或溃疡内^[14,18,20,21]. 通过试验观察发现, 经DMP-777、L635以及高剂量他莫昔芬处理后, 因急性壁细胞缺失导致SPEM快速形成^[8,18,22]. SPEM似乎解决了黏膜受损所致的问题, 并且通常可表现为高度局部化的黏膜现象^[10,18,22]. 因此, 急性胃黏膜溃疡受损与溃疡周边形成SPEM相关, 继而SPEM有助于这些病灶的黏膜愈合^[14,21,23]. 正如数十年前被证实的十二指肠球部溃疡愈合一样, 局部胃黏膜受损导致幽门化生的进展——SPEM, 代表黏膜愈合后的应答方式. 但是, 最近研究已显示SPEM在炎症因子(尤其是活跃的巨噬细胞)影响下更易进展到肠化生^[13,24,25]. 此外, 越来越多的证据显示SPEM代表了胃黏膜受损后的初始化生应答, 而慢性黏膜损害及炎症可能引起SPEM进一步向杯状细胞为特征的肠化生进展^[11,26]. 因此, 胃黏膜幽门腺化生起

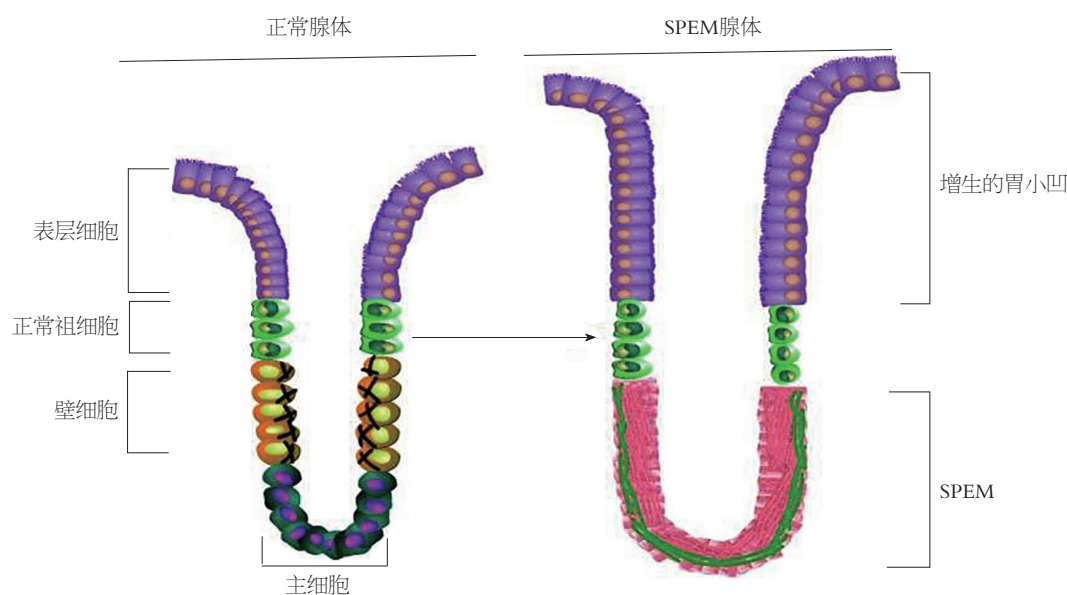


图1 胃黏膜化生的进展模型. 壁细胞缺损导致来源于主细胞转化的腺体底部解痉多肽表达化生进展. SPEM: 解痉多肽表达化生.

初为黏膜的自我修复, 而慢性炎症条件下的长期持续则可能导致恶性肿瘤.

2 基于SPEM稳定模型研究其产生及进展机制

为了研究SPEM产生及进展的机制, 经过持续研究构建了SPEM的稳定模型: 即分别运用猫胃螺杆菌 (*Helicobacter Felis*, *H. felis*)慢性感染、缺乏炎症的DMP-777干预、炎症状态下L635干预以及注射选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬, 上述四种方法均可引起壁细胞缺失, 进而小鼠胃基底部形成SPEM^[7,24,27]. 区别在于: *H. felis*造模胃黏膜形成慢性炎症且可进展至异型增生, DMP-777、L635试剂价格昂贵而难以获得, 他莫昔芬造模不仅胃黏膜缺乏炎症且在3 wk后可自恢复. 通过*H. felis*慢性感染小鼠后, 炎症所致大量壁细胞缺损, 引起几乎全部来源于主细胞转化的SPEM细胞系增殖, 持续感染1年后, SPEM进展至异型增生; DMP-777模型证实壁细胞缺损为SPEM起源的充分条件, 而炎症为SPEM进展至异型增生的必要条件; L635作为缺乏弹性蛋白酶抑制剂的DMP-777的质子载体类似物, 可引起类似于*H. felis*感染所致的炎症应答, 该模型提示炎症为化生进展到异型增生的前提条件. 综上所述, 只有在炎症状态下, SPEM才会进展为IM或异型增生. 但SPEM的起源一直具有争议, 现有关SPEM的研究主要基于机制探索、起源等方面.

经持续研究发现, 化生的形成均需要调控表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)配体或受体(Areg、EGF受体), 激活内分泌通路(胃泌素、组胺)及炎症因子[γ -干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素(interleukin, IL)-11]; 使用动物模型证实, 壁细胞缺失的SPEM可诱导

化生及巨噬细胞极化, 其机制为调控细胞因子信号通路IL-33/IL-13, 联合应答因内在黏膜及浸润的M2巨噬细胞所造成的损害^[25]. 最新研究发现在慢性炎症条件下所产生的细胞因子IFN- γ 可直接促进胃上皮细胞凋亡, 进而形成慢性萎缩性胃炎及SPEM, 故其可被视为一个至关重要的决定胃癌风险的因子^[28].

此后相关研究多以上述模型构建方式为原型, 如在此基础上敲除相关免疫因子, 结果发现小鼠模型化生组织中M2巨噬细胞在炎症状态下促进了SPEM的进展^[13]. 此后研究发现在壁细胞缺损条件下, 表皮相关细胞因子IL-33、IL-13为主细胞转化成化生的必要条件; 壁细胞缺损后, 通过调节IL-33/IL-13细胞因子信号通路, 诱导化生和巨噬细胞两极化相辅相成, 构成了由内源性黏膜机制和M2巨噬细胞浸润共同存在的损伤应答, 因此拮抗IL-33/IL-13可作为逆转胃黏膜化生的潜在治疗方法^[25]. 由此可见, *H. pylori*感染所致的胃黏膜免疫应答失调可能为SPEM进展至IM直至胃癌的机制之一.

4 SPEM细胞来源的假设

SPEM细胞的来源一直具有争议, 目前主要有两种来源假设: 起源于干细胞增殖或分化, 或者起源于胃腺基底部胃腺主细胞有丝分裂后. 但研究证实具有干细胞功能的G蛋白偶联受体5存在于胃泌酸黏膜小弯侧, 虽然具有转录活性, 但未发现其与化生具有相关性^[29]. 通过观察小鼠模型发现在受损的泌酸胃黏膜中, 同样具有干细胞特性的免疫球蛋白样域1可使起源于胃体的上皮细胞具有再生能力, 进而分化成正常胃黏膜细胞, 为未来靶向治疗受损胃黏膜快速修复提供了方向^[30]. 然而上述研究均未提供令人信服的证据证实SPEM细胞起源于干

细胞, 最新研究通过分析胃腺癌患者手术后标本组织发现, 正常的胃酶主细胞仅在腺体基底部转化成SPEM细胞, 而并不在干细胞增殖区域, 进而推测SPEM可起源于现有细胞(主细胞)的重组^[31]. Chen等^[32]研究者通过激光捕获显微切割分辨SPEM细胞后以检测微卫星稳定性, 结果发现SPEM腺体具有基因不稳定性所致癌变倾向极为显著, 但提示SPEM并非胃癌变的单一起源, 而干细胞所具有的基因不稳定性在癌变过程中起了关键作用. 由此可见, 胃内细胞突变可能是SPEM的起源, 而研究导致原细胞突变的关键因素可能成为解密SPEM起源的重要突破口.

既往研究显示化生及癌变均以基因表达谱改变为特征, 作为基因表达调节器之一的非编码小RNA (microRNAs, miRNAs), 可以调节转录后的基因表达, 可能参与调节SPEM的起源与进展. 现有从miRNAs着手研究SPEM的报道相对较少, 如通过检测人肠型胃癌术后标本及动物模型组织发现, miR-30和miR-194共同调节转录因子肝细胞核因子4 γ 及核受体亚家族, F组, 第2号成员NR2F2, 调节肠化关键因子CDX2, 可抑制肠化的发生发展^[33]. 此研究显示在胃癌形成的级联反应过程中, 胃黏膜化生组织中miRNA改变可能为早期事件, 癌前病灶中早期miRNA改变的辨识及其分子效应特征有望发展成为早期诊断及治疗胃癌的生物标志物.

壁细胞缺失后, 主细胞转化成黏液细胞化生——SPEM. Shimizu等^[34]研究者检测了主细胞中miRNAs的表达, 以及所涉及的主细胞转换成SPEM中的miRNAs表达, 结果显示miR-148a在主细胞中表达强阳性且具有特异性, 而在主细胞转换过程中其表达显著降低. 此外, 在永生主细胞系中, 抑制miR-148a表达可诱导SPEM早期发展阶段的转录子——CD44多样体9, 以及miR-148a的靶标脱氧核糖核酸甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, Dnmt1)的上调. 免疫染色显示在使用DMP-777或L635诱导出现急性泌酸腺体萎缩的小鼠模型之前, Dnmt1在SPEM细胞及主细胞中均上调. 同时, 不管在敲除xCT的小鼠或使用柳氮磺胺吡啶抑制xCT所导致的急性泌酸腺体萎缩模型中, miR-148a表达均下调. 这些发现证实在主细胞转化成SPEM的过程中, miR-148a表达改变是一个早期事件.

5 SPEM与*H. pylori*的关系及其重要作用

*Gastroenterology*最新研究证实, SPEM为*H. pylori*破坏胃黏膜提供了庇护所: 即*H. pylori*通过胃黏膜上皮的结合位点SabA, 连接到SPEM腺体增加的糖基化受体路易斯寡糖(sialyl-Lewis X, sLe^x)上, 从而使*H. pylori*由胃窦扩展到胃体并最终致癌^[35]. *H. pylori*通过深部连接与受损的

胃体上皮相互作用, 以sLe^x表达升高为特征性表现, 在腺体修复的细胞增殖和分化改变过程中, 可以诱导化生细胞累积突变. 实际上, sLe^x表达升高为胃腺癌预后不良的一个标记物. 总之, 在慢性炎症条件下, *H. pylori*与SPEM腺体中sLe^x相互作用不仅关键决定了胃黏膜发展的自然史, 而且对胃癌前病变的产生及对患者整个致癌风险具有重要的影响. 此外, 为了研究*H. pylori*感染诱导下胃炎到胃癌的发展过程, Muthupalani等^[36]研究者发现: MUC5AC具有保持胃窦上皮稳态, 抑制*H. pylori*定植及相关炎症病变(如SPEM)的作用.

那么, 如果没有*H. pylori*诱导情况下, SPEM的产生与进展又与哪些蛋白相关呢? 胃黏膜上皮细胞骨架构成了胃黏膜屏障, 该屏障可抵御包括胃酸在内的胃内物质的侵袭, 既往研究已经证实胃型紧密连接蛋白18(stomach-type claudin-18, stCldn18)在胃炎及胃癌中表达下降, 为了进一步研究stCldn18的病理作用, Suzuki等^[37]作者研究了长期缺乏stCldn18小鼠胃病理改变过程, 研究认为缺乏stCldn18诱导的慢性活动性胃炎促进了SPEM细胞中肿瘤导向的改变.

6 损伤诱导化生的稳态研究

同时, 为了研究急性药物及慢性炎症对胃黏膜的损害所导致的转录改变, Bockerstett等^[38]通过单细胞RNA测序的方法, 发现SPEM相关的经典基因在急性药物损害及慢性炎症所致SPEM中均表达, 而在慢性炎症诱导的SPEM细胞中更常发现许多免疫调节相关的基因. 这个研究证实SPEM是一个高度保守的转录程序, 在正常黏膜中并不表现. 同时, 这个研究扩展了SPEM的内涵和外延为: 在慢性炎症条件下, TFF2转录表达细胞阳性而成熟主细胞基因表达阴性即为SPEM. 在炎症条件下, SPEM同时扮演转录角色参与免疫应答, 对于调节肠化生、异型增生、癌变的下游事件起到了重要作用.

某种损伤导致胃黏膜泌酸壁细胞凋亡, 进而引起以共表达主细胞及颈黏液细胞基因的创伤应答标记物(如TFF2、解痉多肽), 该病灶即被称为SPEM. 既往多个基于追踪基因谱系的实验均证实SPEM细胞起源于主细胞的可塑性. 但仍有人质疑主细胞是SPEM主要来源这一观点, 尤其在人胃黏膜稳定模型中更难辨识, 因为颈黏液细胞的主要使命是变成主细胞, 而主细胞主要由颈黏液细胞分化提供. 为了研究损伤诱导化生的相关稳态表现, Burclaff等^[39]作者通过分别给予他莫昔芬构建SPEM小鼠模型, 以及幽门螺杆菌灌胃导致小鼠慢性胃黏膜损伤, 通过采取不同方式给予溴尿苷干预后, 研究者发现颈黏液细胞在稳态条件下不会变成主细胞, 而主细胞可能通过不频繁的自我复制维持其原有数量保持

不变. 而在化生诱导损伤条件下, 主细胞变成SPEM细胞, 在损伤恢复后SPEM细胞可再转化为主细胞, 即二者可相互转换.

7 结论

综上所述, SPEM与IM均为胃癌前病变, SPEM为癌前病变初始步骤, 现有研究显示从炎症应答及主细胞系改变入手, 探索化生细胞来源及形成机制成为逆转化生、减少胃癌发病率的关键.

8 参考文献

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 659-672 [PMID: 17681184 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.026]
- Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13: 2-9 [PMID: 22188910 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x]
- Leung WK, Tong DK, Leung SY, Chan FS, Tong TS, Ho RS, Chu KM, Law SY. Treatment of Gastric Metaplasia or Dysplasia by Endoscopic Radiofrequency Ablation: A Pilot Study. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 748-751 [PMID: 26897966]
- Yoshizawa N, Takenaka Y, Yamaguchi H, Tetsuya T, Tanaka H, Tatematsu M, Nomura S, Goldenring JR, Kaminishi M. Emergence of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Lab Invest* 2007; 87: 1265-1276 [PMID: 18004396 DOI: 10.1038/labinvest.3700682]
- Nam KT, Lee HJ, Mok H, Romero-Gallo J, Crowe JE Jr, Peek RM Jr, Goldenring JR. Amphiregulin-deficient mice develop spasmolytic polypeptide expressing metaplasia and intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 2009; 136: 1288-1296 [PMID: 19230855 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.037]
- Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, Mills JC, Wright NA. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2207-2210, 2210.e1 [PMID: 20450866 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.023]
- Nam KT, Lee HJ, Sousa JF, Weis VG, O'Neal RL, Finke PE, Romero-Gallo J, Shi G, Mills JC, Peek RM Jr, Konieczny SF, Goldenring JR. Mature chief cells are cryptic progenitors for metaplasia in the stomach. *Gastroenterology* 2010; 139: 2028-2037.e9 [PMID: 20854822 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.005]
- Schmidt PH, Lee JR, Joshi V, Playford RJ, Poulsom R, Wright NA, Goldenring JR. Identification of a metaplastic cell lineage associated with human gastric adenocarcinoma. *Lab Invest* 1999; 79: 639-646 [PMID: 10378506]
- Halldórsdóttir AM, Sigurdardóttir M, Jónasson JG, Oddsdóttir M, Magnússon J, Lee JR, Goldenring JR. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) associated with gastric cancer in Iceland. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 431-441 [PMID: 12757153 DOI: 10.1023/a:1022564027468]
- Lennerz JK, Kim SH, Oates EL, Huh WJ, Doherty JM, Tian X, Bredemeyer AJ, Goldenring JR, Lauwers GY, Shin YK, Mills JC. The transcription factor MIST1 is a novel human gastric chief cell marker whose expression is lost in metaplasia, dysplasia, and carcinoma. *Am J Pathol* 2010; 177: 1514-1533 [PMID: 20709804 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100328]
- Wada T, Ishimoto T, Seishima R, Tsuchihashi K, Yoshikawa M, Oshima H, Oshima M, Masuko T, Wright NA, Furuhashi S, Hirashima K, Baba H, Kitagawa Y, Saya H, Nagano O. Functional role of CD44v-xCT system in the development of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia. *Cancer Sci* 2013; 104: 1323-1329 [PMID: 23848514 DOI: 10.1111/cas.12236]
- Petersen CP, Weis VG, Nam KT, Sousa JF, Fingleton B, Goldenring JR. Macrophages promote progression of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia after acute loss of parietal cells. *Gastroenterology* 2014; 146: 1727-38.e8 [PMID: 24534633 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.007]
- Bertaux-Skeirik N, Wunderlich M, Teal E, Chakrabarti J, Biesiada J, Mahe M, Sundaram N, Gabre J, Hawkins J, Jian G, Engevik AC, Yang L, Wang J, Goldenring JR, Qualls JE, Medvedovic M, Helmrath MA, Diwan T, Mulloy JC, Zavros Y. CD44 variant isoform 9 emerges in response to injury and contributes to the regeneration of the gastric epithelium. *J Pathol* 2017; 242: 463-475 [PMID: 28497484 DOI: 10.1002/path.4918]
- Nozaki K, Ogawa M, Williams JA, LaFleur BJ, Ng V, Drapkin RI, Mills JC, Konieczny SF, Nomura S, Goldenring JR. A molecular signature of gastric metaplasia arising in response to acute parietal cell loss. *Gastroenterology* 2008; 134: 511-522 [PMID: 18242217 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.058]
- O'Neal RL, Nam KT, LaFleur BJ, Barlow B, Nozaki K, Lee HJ, Kim WH, Yang HK, Shi C, Maitra A, Montgomery E, Washington MK, El Rifai W, Drapkin RI, Goldenring JR. Human epididymis protein 4 is up-regulated in gastric and pancreatic adenocarcinomas. *Hum Pathol* 2013; 44: 734-742 [PMID: 23084584 DOI: 10.1016/j.humpath.2012.07.017]
- Nomura S, Baxter T, Yamaguchi H, Leys C, Vartapetian AB, Fox JG, Lee JR, Wang TC, Goldenring JR. Spasmolytic polypeptide expressing metaplasia to preneoplasia in H. felis-infected mice. *Gastroenterology* 2004; 127: 582-594 [PMID: 15300590 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.05.029]
- Nomura S, Yamaguchi H, Ogawa M, Wang TC, Lee JR, Goldenring JR. Alterations in gastric mucosal lineages induced by acute oxyntic atrophy in wild-type and gastrin-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G362-G375 [PMID: 15647607 DOI: 10.1152/ajpgi.00160.2004]
- Goldenring JR, Nomura S. Differentiation of the gastric mucosa III. Animal models of oxyntic atrophy and metaplasia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G999-1004 [PMID: 17090722 DOI: 10.1152/ajpgi.00187.2006]
- Goldenring JR, Ray GS, Coffey RJ, Meunier PC, Haley PJ, Barnes TB, Car BD. Reversible drug-induced oxyntic atrophy in rats. *Gastroenterology* 2000; 118: 1080-1093 [PMID: 10833483 DOI: 10.1016/s0016-5085(00)70361-1]
- Engevik AC, Feng R, Choi E, White S, Bertaux-Skeirik N, Li J, Mahe MM, Aihara E, Yang L, DiPasquale B, Oh S, Engevik KA, Giraud AS, Montrose MH, Medvedovic M, Helmrath MA, Goldenring JR, Zavros Y. The Development of Spasmolytic Polypeptide/TFF2-Expressing Metaplasia (SPEM) During Gastric Repair Is Absent in the Aged Stomach. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 605-624 [PMID: 27990460 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.004]
- Huh WJ, Khurana SS, Geahlen JH, Kohli K, Waller RA, Mills JC. Tamoxifen induces rapid, reversible atrophy, and metaplasia in mouse stomach. *Gastroenterology* 2012; 142: 21-24.e7 [PMID: 22001866 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.050]
- Aihara E, Matthis AL, Karns RA, Engevik KA, Jiang P, Wang J, Yacyshyn BR, Montrose MH. Epithelial Regeneration After Gastric Ulceration Causes Prolonged Cell-Type Alterations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 625-647 [PMID: 27766298 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.005]
- Weis VG, Sousa JF, LaFleur BJ, Nam KT, Weis JA, Finke PE, Ameen NA, Fox JG, Goldenring JR. Heterogeneity in mouse spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia lineages identifies markers of metaplastic progression. *Gut* 2013; 62:

- 1270-1279 [PMID: 22773549 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302401]
- 25 Petersen CP, Meyer AR, De Salvo C, Choi E, Schlegel C, Petersen A, Engevik AC, Prasad N, Levy SE, Peebles RS, Pizarro TT, Goldenring JR. A signalling cascade of IL-33 to IL-13 regulates metaplasia in the mouse stomach. *Gut* 2018; 67: 805-817 [PMID: 28196875 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312779]
 - 26 Choi E, Hendley AM, Bailey JM, Leach SD, Goldenring JR. Expression of Activated Ras in Gastric Chief Cells of Mice Leads to the Full Spectrum of Metaplastic Lineage Transitions. *Gastroenterology* 2016; 150: 918-30.e13 [PMID: 26677984 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.049]
 - 27 Saenz JB, Burclaff J, Mills JC. Modeling Murine Gastric Metaplasia Through Tamoxifen-Induced Acute Parietal Cell Loss. *Methods Mol Biol* 2016; 1422: 329-339 [PMID: 27246044 DOI: 10.1007/978-1-4939-3603-8_28]
 - 28 Osaki LH, Bockerstett KA, Wong CF, Ford EL, Madison BB, DiPaolo RJ, Mills JC. Interferon- γ directly induces gastric epithelial cell death and is required for progression to metaplasia. *J Pathol* 2019; 247: 513-523 [PMID: 30511397 DOI: 10.1002/path.5214]
 - 29 Nam KT, O'Neal RL, Coffey RJ, Finke PE, Barker N, Goldenring JR. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPeM) in the gastric oxyntic mucosa does not arise from Lgr5-expressing cells. *Gut* 2012; 61: 1678-1685 [PMID: 22198711 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301193]
 - 30 Choi E, Lantz TL, Vlachic G, Keeley TM, Samuelson LC, Coffey RJ, Goldenring JR, Powell AE. Lgr1+ gastric isthmal progenitor cells restore normal gastric lineage cells during damage recovery in adult mouse stomach. *Gut* 2018; 67: 1595-1605 [PMID: 28814482 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313874]
 - 31 Radyk MD, Burclaff J, Willet SG, Mills JC. Metaplastic Cells in the Stomach Arise, Independently of Stem Cells, via Dedifferentiation or Transdifferentiation of Chief Cells. *Gastroenterology* 2018; 154: 839-843.e2 [PMID: 29248442 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.278]
 - 32 Chen J, Zhu C, Wang C, Hu C, Czajkowsky DM, Guo Y, Liu B, Shao Z. Evidence for heightened genetic instability in precancerous spasmolytic polypeptide expressing gastric glands. *J Med Genet* 2019 [PMID: 30877236 DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105752]
 - 33 Sousa JF, Nam KT, Petersen CP, Lee HJ, Yang HK, Kim WH, Goldenring JR. miR-30-HNF4 γ and miR-194-NR2F2 regulatory networks contribute to the upregulation of metaplasia markers in the stomach. *Gut* 2016; 65: 914-924 [PMID: 25800782 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308759]
 - 34 Shimizu T, Sohn Y, Choi E, Petersen CP, Prasad N, Goldenring JR. Decrease in MiR-148a Expression During Initiation of Chief Cell Transdifferentiation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020; 9: 61-78 [PMID: 31473306 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.08.008]
 - 35 Sáenz JB, Vargas N, Mills JC. Tropism for Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia Allows Helicobacter pylori to Expand Its Intra-gastric Niche. *Gastroenterology* 2019; 156: 160-174.e7 [PMID: 30287170 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.050]
 - 36 Muthupalani S, Ge Z, Joy J, Feng Y, Dobey C, Cho HY, Langenbach R, Wang TC, Hagen SJ, Fox JG. Muc5ac null mice are predisposed to spontaneous gastric antro-pyloric hyperplasia and adenomas coupled with attenuated H. pylori-induced corpus mucous metaplasia. *Lab Invest* 2019; 99: 1887-1905 [PMID: 31399638 DOI: 10.1038/s41374-019-0293-y]
 - 37 Suzuki K, Sentani K, Tanaka H, Yano T, Suzuki K, Oshima M, Yasui W, Tamura A, Tsukita S. Deficiency of Stomach-Type Claudin-18 in Mice Induces Gastric Tumor Formation Independent of H pylori Infection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 8: 119-142 [PMID: 30910700 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.03.003]
 - 38 Bockerstett KA, Lewis SA, Wolf KJ, Noto CN, Jackson NM, Ford EL, Ahn TH, DiPaolo RJ. Single-cell transcriptional analyses of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia arising from acute drug injury and chronic inflammation in the stomach. *Gut* 2019 [PMID: 31481545 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318930]
 - 39 Burclaff J, Willet S, Sáenz JB, Mills J. Proliferation and Differentiation of Gastric Mucous Neck and Chief Cells During Homeostasis and Injury-induced Metaplasia. *Gastroenterology* 2019 [PMID: 31589873 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.037]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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.

睡眠质量在老年功能性消化不良患者焦虑及日常生活能力间的中介及调节作用

徐敏

徐敏, 金华市第二医院 浙江省金华市 321016

徐敏, 主管护师, 主要从事老年病临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由徐敏独立完成.

通讯作者: 徐敏, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 金华市第二医院. xuminjh@126.com

收稿日期: 2020-03-02

修回日期: 2020-03-24

接受日期: 2020-03-28

在线出版日期: 2020-04-08

Mediating and regulating effects of sleep quality on anxiety and ability of daily living in elderly patients with functional dyspepsia

Min Xu

Min Xu, The Second Hospital of Jinhua, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Min Xu, Nurse-in-Chief, The Second Hospital of Jinhua, No. 158, Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. xuminjh@126.com

Received: 2020-03-02

Revised: 2020-03-24

Accepted: 2020-03-28

Published online: 2020-04-08

Abstract

BACKGROUND

Functional dyspepsia (FD) is a common disease that affects the health and quality of life of elderly patients. Sleep quality, ability to live daily, and emotional state are the main contributing factors. This study investigated the role of improving sleep quality in regulating negative

emotions and improving daily living ability of elderly FD patients.

AIM

To investigate the mediating and regulating effects of sleep quality on anxiety and daily living ability in elderly patients with FD.

METHODS

Elderly FD patients admitted to our hospital from August 2018 to December 2019 were selected by convenience sampling method. Pittsburgh sleep quality scale, anxiety scale, and daily living ability scale were used for investigation and analysis. Pearson correlation analysis and multiple hierarchical regression analysis were used to analyze the survey results.

RESULTS

The scores of anxiety scale and daily living ability scale, and total score of sleep quality were 38.94 ± 9.58 , 18.74 ± 7.69 , and 8.73 ± 2.64 , respectively. The scores of sleep continuity, subjective sleep, sleep drug use, sleep latency, habitual sleep efficiency, sleep disorder, and daytime dysfunction were 0.75 ± 0.24 , 1.21 ± 0.53 , 0.26 ± 0.13 , 1.46 ± 0.35 , 0.67 ± 0.18 , and 1.43 ± 0.52 , respectively. In elderly FD patients, anxiety was negatively correlated with daily living ability ($r = -0.348$, $P < 0.05$), and positively correlated with sleep quality ($r = 0.553$, $P < 0.05$), while daily living ability was positively correlated with sleep quality ($r = 0.354$, $P < 0.05$). The mediating effect equation was used to analyze the mediating effect of sleep on daily living ability and anxiety in elderly FD patients. The mediating effect was 0.131, accounting for 37.25% of the total effect. Stratified regression analysis showed that anxiety had a predictive effect on daily living ability, and sleep quality had a regulatory effect on anxiety and daily living ability in elderly FD patients.

CONCLUSION

Sleep has mediating and regulating effects on anxiety and daily living ability in elderly patients with FD. In clinical work, medical staff can improve daily living ability and relieve anxiety by regulating the sleep quality of patients.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sleep quality; Old age; Functional dyspepsia; Anxiety; Ability of daily living; Mediating effect; Regulating effect

Xu M. Mediating and regulating effects of sleep quality on anxiety and ability of daily living in elderly patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(7): 260-264
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/260.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i7.260>

摘要

背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是影响老年患者身体健康和生活质量的常见疾病之一。而睡眠质量、日常生活能力和情绪状态是主要影响因素。本研究对老年FD患者进行调查,以为老年FD患者改善睡眠质量,调节负面情绪和提高日常生活能力提供客观依据。

目的

探讨睡眠质量在FD患者焦虑及日常生活能力间的中介及调节作用。

方法

采用抽样便利法,选取2018-08/2019-12在我院就诊的老年FD患者为研究对象,采用匹兹堡睡眠质量量表、焦虑量表和日常生活能力量表进行调查分析。应用Pearson相关分析和多重分层回归分析对调查结果进行分析。

结果

老年FD患者焦虑量表得分 38.94 ± 9.58 分,日常生活能力量表得分 18.74 ± 7.69 分,睡眠质量总分 8.73 ± 2.64 分,其中睡眠持续性得分 0.75 ± 0.24 分、主观睡眠得分 1.21 ± 0.53 分、使用睡眠药物得分 0.26 ± 0.13 分、睡眠潜伏期得分 1.46 ± 0.35 分、习惯性睡眠效率得分 0.67 ± 0.18 分、睡眠紊乱得分 1.16 ± 0.23 分和白天功能紊乱得分 1.43 ± 0.52 分。老年FD患者焦虑与日常生活能力呈负相关($r = -0.348, P < 0.05$),与睡眠质量呈正相关($r = 0.553, P < 0.05$),日常生活能力与睡眠质量呈正相关($r = 0.354, P < 0.05$)。采用中介效应方程分析老年FD患者睡眠在日常生活能力与焦虑中起部分中介作用,中介效应为0.131,占总效应比例为37.25%。采用分层

回归分析表明焦虑对日常生活能力有预测作用,睡眠质量对老年FD患者焦虑与日常生活能力的调节效应。

结论

睡眠在FD患者焦虑及日常生活能力间具有中介作用和调节作用,在临床工作中医护人员可通过调节患者睡眠来改善日常生活能力,缓解焦虑情绪。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 睡眠质量; 老年; 功能性消化不良; 焦虑; 日常生活能力; 中介作用; 调节作用

核心提要: 功能性消化不良是老年人常见病之一,发病率逐渐上升,严重影响患者身体健康和生活质量。睡眠质量、日常生活能力和情绪状态是影响老年人生活质量的主要因素,焦虑情绪严重者将影响患者日常生活能力。睡眠质量的高低对老年人健康具有决定因素,而且睡眠质量会影响人的情绪反应和社会功能。

徐敏. 睡眠质量在老年功能性消化不良患者焦虑及日常生活能力间的中介及调节作用. *世界华人消化杂志* 2020; 28(7): 260-264

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/260.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i7.260>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年人常见病和多发病之一,发病率逐渐上升,严重影响患者身体健康和生活质量。有研究表明,睡眠质量、日常生活能力和情绪状态是影响老年人生活质量的主要因素^[1],焦虑情绪严重者将影响患者日常生活能力^[2,3]。因此焦虑与日常生活能力存在一定相关性。睡眠质量的高低对老年人健康具有决定因素,而且睡眠质量会影响人的情绪反应和社会功能^[4]。所以,睡眠可能对焦虑和日常生活能力具有中介作用。为了验证三者之间的关系,本研究对120例老年FD患者进行调查,以为老年FD患者改善睡眠质量,调节负面情绪和提高日常生活能力提供客观依据。

1 材料和方法

1.1 材料 采用抽样便利法,选取2018-08/2019-12在我院就诊的老年FD患者120例为研究对象。其中男68例,女52例;年龄60-76岁,平均 68.5 ± 7.4 岁;文化程度:初中及以下32例,高中及中专36例,大专及以上52例;月收入<3000元26例,3000-5000元者66例,>5000元者28例;主要照顾者:配偶65例,子女30例,保姆25例。纳入标准:(1)

符合FD罗马IV诊断标准者; (2)年龄 ≥ 60 岁; (3)具有一定语言沟通交流能力者; (4)经过患者知情同意者; (5)经医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)消化道有器质性病变者; (2)有严重脏器功能不全者; (3)有精神系统疾病者; (4)有其他疾病导致日常生活不能自理者; (5)长期服用安眠药物者.

1.2 方法 发放问卷, 调查前向患者说明调查目的、意义及注意事项, 以无记名方式填写问卷, 问卷当场回收. 具体问卷如下: (1)焦虑量表^[5]: 共20个条目, 采用Likert 4级评分法. 得分越高焦虑越严重. 量表Cronbach's α 系数为0.89; (2)日常生活能力量表^[6]: 含2个维度, 分别为躯体生活自理量表(6个条目)和工具性日常生活活动量表(8个条目), 共14个条目. 采用Likert 4级评分法, 总分14-56分, 得分越高, 日常生活能力越强. 该量表Cronbach's α 系数为0.811; (3)匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[7]: 包括睡眠持续性、主观睡眠、使用睡眠药物、睡眠潜伏期、习惯性睡眠效率、睡眠紊乱和白天功能紊乱7个维度, 各维度按0-3分计分, 共18个条目. 量表Cronbach's α 系数为0.842, 重测信度为0.823. PSQI总分越高, 睡眠状况越差. 共发放问卷120份, 收回有效问卷112份, 有效回收率93.33%.

统计学处理 采用SPSS 23.0处理数据, 计量资料以mean \pm SD表示; 采用Pearson相关分析和多重分层回归分析患者焦虑、日常生活能力及睡眠质量关系. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 老年FD患者焦虑、日常生活能力及睡眠质量得分情况 老年FD患者焦虑量表得分(38.94分 \pm 9.58分, 日常生活能力量表得分(18.74分 \pm 7.69分, 睡眠质量总分8.73分 \pm 2.64分, 其中睡眠持续性得分0.75分 \pm 0.24分、主观睡眠得分1.21分 \pm 0.53分、使用睡眠药物得分0.26分 \pm 0.13分、睡眠潜伏期得分1.46分 \pm 0.35分、习惯性睡眠效率得分0.67分 \pm 0.18分、睡眠紊乱得分1.16分 \pm 0.23分和白天功能紊乱得分1.43分 \pm 0.52分.

2.2 老年FD患者焦虑、日常生活能力及睡眠质量相关分析 通过Pearson相关分析老年FD患者焦虑与日常生活能力呈负相关($r = -0.348, P<0.05$), 与睡眠质量呈正相关($r = 0.553, P<0.05$), 日常生活能力与睡眠质量呈正相关($r = 0.354, P<0.05$)(表1).

2.3 睡眠质量在老年FD患者焦虑与ADL之间的中介作用 采用中介效应方程^[8], 检验睡眠质量(M)在焦虑(X)与日常生活能力(Y)间可能的中介效应. 第一步分析焦虑对日常生活能力有正向预测作用($\beta = 0.352, P<0.05$), 第二步分析焦虑对睡眠有正向预测作用($P<0.05$); 第三步

加入睡眠为第3层变量, 结果表明睡眠质量对日常生活能力有影响($\beta = 0.221, P<0.05$). 同时, 由于睡眠的引入, 焦虑对日常生活能力的主效应减小, β 值从0.352下降到0.221($P<0.05$), 表明睡眠在日常生活能力与焦虑中起部分中介作用, 中介效应为0.131 (0.558×0.235), 占总效应比例为37.25% ($0.558 \times 0.235 / 0.352$)(表2).

2.4 睡眠质量在老年FD患者焦虑与日常生活能力之间的调节效应分析 采用分层回归分析, 模型2结果表明焦虑对日常生活能力有预测作用, 模型3加入睡眠后 ΔR^2 有显著性(表3).

为了进一步分析睡眠质量对老年FD患者焦虑与日常生活能力的调节效应, 将研究对象分为高睡眠质量组(得分 \geq 平均分)和低睡眠质量组(得分少于平均分), 分别进行分层回归分析(表4). 高睡眠质量组回归方程 $Y = 0.211X + 9.424$ ($\Delta R^2 = 0.045, F = 9.879, P = 0.001$), 低睡眠质量组回归方程 $Y = 0.141X + 5.998$ ($\Delta R^2 = 0.018, F = 5.323, P = 0.023$). 2组 ΔR^2 都有显著效应.

3 讨论

本研究老年FD患者焦虑量表得分处于中等水平, 这可能与患者长期出现餐后饱胀、早饱、上腹痛及上腹烧灼感等症状困扰有关系. 长期症状的困扰和反复发作将增加患者焦虑情绪, 严重影响患者生活质量和睡眠质量. 本研究患者睡眠质量总分处于中等水平, 表明患者睡眠质量一般. 日常生活能力量表得分中等偏下, 表明患者生活质量尚可. 本研究通过Pearson相关分析亦表明, 老年FD患者焦虑与日常生活能力呈负相关($r = -0.348, P<0.05$), 与睡眠质量呈正相关($r = 0.553, P<0.05$), 日常生活能力与睡眠质量呈正相关($r = 0.354, P<0.05$). 所以在临床工作中医护人员要采取护理的干预以缓解患者焦虑情绪, 如心理疏导, 健康宣教, 鼓励患者参与社会活动等方式以减轻患者内心压力, 提高生活质量.

本研究通过分层回归分析表明, 焦虑对日常生活能力有预测作用, 睡眠在日常生活能力与焦虑的关系中起部分中介作用, 中介效应为0.131, 占总效应比例为37.25%. 睡眠质量的降低导致老年FD患者日常生活能力下降, 引起焦虑. 因此, 焦虑对日常生活能力有负向作用, 在临床工作中要注重对老年FD患者睡眠质量采取合理的干预, 以提高日常生活能力. 研究表明^[9,10], 睡眠能够缓解焦虑对日常生活能力的负性影响, 即焦虑对日常生活能力的影响在高睡眠质量者中相对低睡眠质量者要小. 睡眠是调节和维持机体健康的一个重要生理过程, 当个体面临焦虑时, 睡眠会作为一种重要的心理调节现象^[11,12], 调动自身应对机制去“消除”因焦虑产生的负性情绪^[13], 亦能保证机体的生理要求, 有助于患者

表 1 老年功能性消化不良患者焦虑、日常生活能力及睡眠质量的相关分析(r 值)

项目	睡眠持续性	主观睡眠	使用睡眠药物	睡眠潜伏期	习惯性睡眠效率	睡眠紊乱	白天功能紊乱	睡眠质量	日常生活能力	焦虑
睡眠持续性	1									
主观睡眠	0.263 ^a	1								
使用睡眠药物	0.056	0.234 ^a	1							
睡眠潜伏期	0.176 ^a	0.478 ^a	0.215 ^a	1						
习惯性睡眠效率	0.138 ^a	0.076	-0.026	0.075	1					
睡眠紊乱	0.128 ^a	0.387 ^a	0.354 ^a	0.425 ^a	0.051	1				
白天功能紊乱	0.159 ^a	0.157 ^a	0.498 ^a	0.243 ^a	0.427	0.028 ^a	1			
睡眠质量	0.476 ^a	0.685 ^a	0.714 ^a	0.452 ^a	0.695 ^a	0.428 ^a	0.557 ^a	1		
日常生活能力	0.065	0.068 ^a	0.346 ^a	0.186 ^a	0.295	0.043 ^a	0.189 ^a	0.354 ^a	1	
焦虑	0.132 ^a	0.483 ^a	0.445 ^a	0.328 ^a	0.020	0.486 ^a	0.502 ^a	0.553 ^a	-0.348 ^a	1

^a $P<0.05$ 与对照组相比。

表 2 睡眠在老年功能性消化不良患者焦虑与日常生活能力之间的中介效应分析

分析过程	因变量	自变量	R^2 值	ΔR^2 值	P 值	标准化回归方程
1	日常生活能力	焦虑	0.123	0.124	<0.01	$Y = 0.352X + 7.834$
2	睡眠	焦虑	0.308	0.312	<0.01	$M = 0.558X + 2.476$
3	日常生活能力	焦虑、睡眠	0.172	0.161	<0.01	$Y_1 = 0.221X + 0.235M + 7.670$

表 3 睡眠在老年功能性消化不良患者焦虑与日常生活能力之间的调节效应分析

项目	日常生活能力		
	模型1	模型2	模型3
第一步: 控制变量	性别	-0.138	-0.274
	年龄	3.445	3.294
	文化程度	-0.602	-0.561
	月收入	1.762	1.354
	主要照顾者	2.343	2.458
第二步: 主效应	焦虑	0.118	0.072
第三步: 调节变量	睡眠		0.354
第四步: 调节效应	焦虑 \times 睡眠		
R^2 值	0.394	0.425	0.437
ΔR^2 值	0.386	0.396	0.425

表 4 高睡眠质量组和低睡眠质量组老年功能性消化不良患者各自分层回归分析

变量	β 值	β' 值	t 值	P 值	R 值	R^2 值	ΔR^2 值	F 值	P 值
模型1	焦虑	-2.786	0.231	-10.324	-9.378	0.142 ^a	0.018	0.015	5.323
	日常生活能力	0.032	0.016	2.341	2.367				0.023
模型2	焦虑	1.635	0.322	24.673	<0.001	0.232 ^a	0.045	0.038	9.879
	日常生活能力	0.039	0.015	13.892	<0.001				0.001

^a $P<0.05$, 与对照组相比。

保持较好的健康水平和活动状态,从而提高老年FD患者日常生活能力^[14,15]。

综上所述,睡眠在FD患者焦虑及日常生活能力间具有中介作用和调节作用,在临床工作中医护人员可通过调节患者睡眠来改善日常生活能力,缓解焦虑情绪。

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年人常见病和多发病之一,发病率逐渐上升,严重影响患者身体健康和睡眠质量。睡眠质量的高低对老年人健康具有决定因素,而且睡眠质量会影响人的情绪反应和社会功能。

实验动机

探讨睡眠质量在老年FD患者焦虑及日常生活能力间是否具有中介及调节作用。

实验目标

探讨睡眠质量在老年FD患者焦虑及日常生活能力间的中介及调节作用。

实验方法

采用抽样便利法,以老年FD患者为研究对象,采用匹兹堡睡眠质量量表、焦虑量表和日常生活能力量表进行调查分析。

实验结果

老年FD患者焦虑量表得分38.94分±9.58分,日常生活能力量表得分18.74分±7.69分,睡眠质量总分8.73分±2.64分。老年FD患者焦虑与日常生活能力呈负相关($P<0.05$),与睡眠质量呈正相关($P<0.05$),日常生活能力与睡眠质量呈正相关($P<0.05$)。睡眠质量对老年FD患者焦虑与日常生活能力的调节效应。

实验结论

睡眠在老年FD患者焦虑及日常生活能力间具有中介作用和调节作用。

展望前景

睡眠是影响老年FD患者生活质量重要因素,在临床中医护人员可通过调节患者睡眠来改善日常生活能力,提高生活质量。

4 参考文献

- 1 谢渭根,吕柏军,李薇薇,寿月儿,唐志仙. 精神心理因素与老年功能性消化不良的相关性及对患者ADL评分的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26: 2002-2007 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i34.2002]
- 2 贺艳,黄文静. 健康管理模式干预对老年功能性消化不良患者焦虑抑郁情绪及生存质量的影响. 中国全科医学 2019; S1
- 3 罗晓华,马宇,姚反修. 老年功能性消化不良患者的SAS、SDS及SCL-90评分调查分析100例. 世界华人消化杂志 2015; 23: 676-679 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i4.676]
- 4 章肖平. 金华市某三级医院老年功能性消化不良患者生存质量及其影响因素分析. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1396-1401 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i22.1396]
- 5 戴晓阳,张进辅,程灶火. 常用心理评估量表手册. 北京:人民军医出版社 2010: 133-136
- 6 李强,杨大春,杨永健. 老年高血压病患者认知功能及日常生活能力的调查. 四川医学 2011; 32: 825-827 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2011.06.013]
- 7 刘贤臣,唐茂芹,胡蕾. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究. 中华精神科杂志 1996; 29: 103-107 [DOI: 10.1007/BF02951625]
- 8 温忠麟,张雷,侯杰泰,刘红云. 中介效应检验程序及其应用. 心理学报 2004; 36: 614-620
- 9 吴海静,王彩丽. 健康教育在老年功能性消化不良患者中的应用价值体会. 解放军预防医学杂志 2019; 37: 169-170
- 10 王小萍,曹竟敏,马虹. 功能性消化不良自我效能调查及护理措施研究. 现代消化及介入诊疗 2018; 23: 115-118 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2018.01.041]
- 11 Ly HG, Weltens N, Tack J, Van Oudenhove L. Acute Anxiety and Anxiety Disorders Are Associated With Impaired Gastric Accommodation in Patients With Functional Dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 1584-91.e3 [PMID: 25869636 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.03.032]
- 12 Bauer M, Fetherstonhaugh D, Haesler E, Beattie E, Hill KD, Poulos CJ. The impact of nurse and care staff education on the functional ability and quality of life of people living with dementia in aged care: A systematic review. Nurse Educ Today 2018; 67: 27-45 [PMID: 29729501 DOI: 10.1016/j.nedt.2018.04.019]
- 13 Malt EA, Ursin H. Mutilation anxiety differs among females with fibromyalgia and functional dyspepsia and population controls. J Psychosom Res 2003; 54: 523-531 [PMID: 12781306 DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00470-1]
- 14 吕颖,陈丽萍,黄雪欢,马希权,耿莎莎,钱娟. 分级心理护理对功能性消化不良患者焦虑、抑郁及睡眠质量的影响. 解放军护理杂志 2019; 36: 21-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2019.05.005]
- 15 金玲. 功能性消化不良患者护理干预对心理及生活质量的影响分析. 中国医药指南 2019; 17: 288-289

编辑:王禹乔 电编:刘继红



八周简易正念减压训练对老年功能性消化不良患者焦虑抑郁和睡眠质量的改善作用

童丽琴

童丽琴, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

童丽琴, 主管护师, 主要从事老年睡眠临床护理研究.

作者贡献分布: 本文由童丽琴独立完成.

通讯作者: 童丽琴, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区宾虹路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. tongliqin0101@126.com

收稿日期: 2020-02-17

修回日期: 2020-03-25

接受日期: 2020-03-28

在线出版日期: 2020-04-08

Effects of eight weeks of simple mindfulness stress reduction training on anxiety, depression, and sleep quality in elderly patients with functional dyspepsia

Li-Qin Tong

Li-Qin Tong, The Second Hospital of Jinhua, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Qin Tong, Nurse-in-Charge, The Second Hospital of Jinhua, No. 158, Fangyan Street, Binhong Road, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. tongliqin0101@126.com

Received: 2020-02-17

Revised: 2020-03-25

Accepted: 2020-03-28

Published online: 2020-04-08

Abstract

BACKGROUND

Functional dyspepsia (FD) tends to cause anxiety and depression in patients and affect their sleep quality. Mental and psychological factors play an important role

in the development of FD. Therefore, it is necessary to strengthen the understanding of the psychological status of FD patients to better implement targeted intervention measures to reduce negative emotions and improve sleep quality.

AIM

To observe the effects of 8 wk of simple mindfulness stress reduction training on anxiety, depression, and sleep quality in elderly patients with FD.

METHODS

Ninety elderly FD patients admitted to The Second Hospital of Jinhua, Zhejiang Province from March 2017 to June 2019 were selected as study subjects, and they were randomly divided into either a control group or an observation group, each with 45 cases. Both groups received routine care, and the observation group was additionally given 8 wk of simple mindfulness stress reduction training intervention. Changes in anxiety and depression scores, Pittsburgh sleep quality index score, sleep latency, and sleep duration were recorded before and after intervention.

RESULTS

Self-rating anxiety scale and self-rating depression scale scores in the two groups were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with those before intervention, sleep quality was significantly improved ($P < 0.05$), sleep latency was significantly shortened ($P < 0.05$), and sleep duration was significantly prolonged ($P < 0.05$) in both groups after intervention; the observation group was significantly better than the control group in these indexes ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Eight weeks of simple mindfulness stress reduction

training can effectively relieve anxiety, depression, and other negative emotions and improve sleep quality in elderly patients with FD.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mindfulness stress reduction training; Elderly; Patients with functional dyspepsia; Psychological emotion; Quality of sleep

Tong LQ. Effects of eight weeks of simple mindfulness stress reduction training on anxiety, depression, and sleep quality in elderly patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(7): 265-269

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/265.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i7.265>

摘要

背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)容易使患者出现焦虑、抑郁负面心理,影响患者睡眠质量。精神、心理因素在FD疾病中占重要地位,加强了解FD患者的心理状况,以更好的实施针对性的干预措施,降低负面情绪和改善睡眠质量。

目的

观察八周简易正念减压训练对老年FD患者焦虑抑郁和睡眠质量的改善。

方法

选取2017-03/2019-06在浙江省金华市第二医院就诊的老年FD患者90例为研究对象,随机分为对照组和观察组各45例。对照组给予常规护理。观察组在对照组基础上给予八周简易正念减压训练干预。观察2组患者干预前后焦虑、抑郁评分变化,匹兹堡睡眠质量指数评分变化、入睡时间、睡眠时间变化情况。

结果

与干预前比较,2组焦虑自评量表和抑郁自评量表评分均降低($P<0.05$),且观察组降低明显于对照组($P<0.05$)。与干预前比较,2组干预后睡眠质量明显改善($P<0.05$),入睡时间明显缩短($P<0.05$),睡眠时间明显延长($P<0.05$),且观察组明显于对照组($P<0.05$)。

结论

八周简易正念减压训练能够有效减轻老年FD患者焦虑、抑郁等负性情绪,改善患者睡眠质量,值得临床推广。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 正念减压训练; 老年; 功能性消化不良患者; 心理

情绪; 睡眠质量

核心提要: 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一。精神、心理因素在FD疾病中占重要地位。正念减压训练是以正念为基础的一种冥想训练方法,能有效减轻患者压力,加强情绪管理和提高患者身心调节能力。

童丽琴. 八周简易正念减压训练对老年功能性消化不良患者焦虑抑郁和睡眠质量的改善作用. *世界华人消化杂志* 2020; 28(7): 265-269

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/265.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i7.265>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一,发病率较高,可能与老年患者分解代谢增加,合成代谢降低,器官功能下降有关,进而影响消化功能。发病原因复杂,发病机制尚未阐明,病情反复,容易使患者出现焦虑、抑郁负面心理,影响患者睡眠质量。有研究表明^[1,2],精神、心理因素在FD疾病中占重要地位,已经备受广大医务工作人员的高度重视。因此,加强了解FD患者的心理状况,以更好的实施针对性的干预措施,降低负面情绪和改善睡眠质量。正念减压训练是以正念为基础的一种冥想训练方法,能有效减轻患者压力,加强情绪管理和提高患者身心调节能力^[3]。目前,正念减压训练已经应用于肿瘤、青光眼患者,能有效舒缓患者心理压力和改善睡眠质量^[4,5]。但目前国内对于老年FD患者采用正念减压训练尚未有相关研究,故本研究采用八周简易正念减压训练进行干预,效果满意。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-03/2019-06在浙江省金华市第二医院就诊的老年FD患者90例为研究对象,按照收治顺序编号,采用随机原则随机分为对照组和观察组各45例。2组性别、年龄、病程、BMI、有无吸烟史及饮酒史、并发症、家庭收入等资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。纳入标准: (1)诊断符合FD罗马IV标准; (2)年龄 ≥ 60 岁,意识清晰,能正常交流者; (3)经过患者及家属知情同意; (4)经过医院伦理委员会批准同意者。排除标准: (1)消化系统有器质性病变者,或有手术史者; (2)有精神系统或神经系统疾病者; (3)有严重心肝肾疾病及血液系统疾病者; (4)有认知、意识障碍,或语言沟通障碍者; (5)同时参与其他研究者; (6)文盲及配合调查欠佳者; (7)中途退出,或资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 对照组: 给予常规护理,如心理护理、饮食护理、

表 1 2组患者一般资料比较(mean \pm SD)

组别	性别		年龄	病程	BMI	吸烟史	饮酒史	并发症			家庭收入(元)
	男	女						冠心病	高血压	糖尿病	
对照组	24	21	68.7 \pm 7.6	6.5 \pm 3.2	26.3 \pm 3.4	20	12	9	12	8	5843.0 \pm 478.5
观察组	23	22	69.2 \pm 8.4	6.7 \pm 3.1	26.8 \pm 3.3	22	14	10	14	10	5782.9 \pm 506.1

用药护理、运动护理等。

1.2.2 观察组: 在对照组基础上给予八周简易正念减压训练干预, 连续训练8 wk, 每天均由专业培训人员训练指导2 h, 然后自主练习1 h。具体方法如下: 第1周: 向患者讲解正念减压训练的概念、背景及相关知识和训练日程安排, 讲解训练方法和注意事项, 并认真回答患者对于正念减压训练的疑问; 第2周: 进行正念减压入门训练, 开始播放柔和舒缓的轻音乐, 以正念引导患者放松心情, 静坐冥想训练, 并仔细感受呼吸运动的过程, 总结正念呼吸内容和技巧; 第3周: 讲解正念步行方法和注意事项, 要求患者平静呼吸, 步行时要感受外界的光线、声音、温度, 并学会享受周围美好的一切, 步行要缓慢; 第4周: 介绍身体扫描的方法, 在柔和背景音乐下采取安静舒适卧位或坐位, 声音引导患者体会身体扫描过程中躯体感觉的变化, 从足部、躯体、头部、至发根, 要求患者有意识放松, 将注意力放在观察呼吸上; 第5周: 讲解正念瑜伽训练的方法和注意事项, 包括训练动作和姿势, 正确指导患者有意识伸展身体, 促进血液循环, 改善胃肠道功能; 第6周: 讲解正念声音和想法, 从正念呼吸训练开始, 接纳并觉察周围声音, 感觉负性想法所带来的感受; 第7周: 无选择性觉察练习, 选择舒缓柔和的轻音乐为背景, 在合适的时间, 指导患者做到心平气和, 寻找心身安宁状态; 第8周: 复习巩固前7周训练内容, 鼓励患者坚持训练, 通过自己的意识形成个体化的正念训练模式, 并持续进行正念训练之旅。

1.2.3 观察指标: 观察2组患者干预前后焦虑、抑郁评分变化, 匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分变化、入睡时间、睡眠时间变化情况。(1) 焦虑、抑郁评分采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评估, 均包括20小项, 每小项为1-4分。SDS评分 >53 分, SAS评分 >50 分。将患者各个项目的评分相加之后乘以1.25, 所得分数即为最终评分。分数越高焦虑与抑郁状况越严重^[6]; (2) 根据PSQI评定患者的睡眠质量^[7], 共19条项目, 7项内容, 以0-3分计, 总分共21分, 分数越高, 睡眠质量越差。并统计患者干预前后的入睡时间、睡眠时间情况。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据。计量资

料以mean \pm SD表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者焦虑和抑郁程度变化比较 与干预前比较, 2组SAS和SDS评分均降低($P<0.05$), 且观察组降低明显于对照组($P<0.05$)(表2)。

2.2 2组患者睡眠质量评分及入睡时间和睡眠时间变化比较 与干预前比较, 2组干预后睡眠质量明显改善($P<0.05$), 入睡时间明显缩短($P<0.05$), 睡眠时间明显延长($P<0.05$), 且观察组明显于对照组($P<0.05$)(表3)。

3 讨论

FD是临床上最常见的功能性胃肠疾病, 除了疾病本身具有的症状外, 大多数患者可出现焦虑、抑郁、恐惧等负面心理情绪。近年来, 多数学者从心理角度进行研究, 发现FD患者均存在不同程度的焦虑、抑郁状态^[8]。长时间的焦虑、抑郁会导致血液中儿茶酚氨水平上升, 使副交感神经兴奋, 导致患者睡眠障碍^[9]。因此, 对老年FD患者采取合理的干预措施尤为重要。

正念减压训练是一套合理、规范的干预模式, 历经十多年的发展已经具备完整的理论体系, 目前在肿瘤患者中应用较多^[10], 而在胃肠疾病中报道较少。本研究在正念减压训练的基础上结合老年FD患者的实际情况进一步制定符合FD的干预模式。如考虑患者均为老年人, 记忆力有一定减退, 讲解时速度要慢, 要反复, 训练节奏缓慢, 以防部分老年人不能完整训练, 自主训练时间延长, 让患者很好的温习训练过程等。老年FD患者相比非FD患者更容易出现焦虑、抑郁等心理。正念减压训练主要通过影响患者的神经生理机制, 帮助大脑积极处理各种负性情绪。有研究表明^[11], 正念减压训练尽管不能抑制负性情绪的产生, 但可增进正念意识水平, 纠正患者对疾病和自身的认知偏差, 减轻负性情绪水平。有国外学者研究表明, 通过正念减压训练后, 患者大脑内海马灰质密度明显提高, 大脑前额叶皮层活动度增加, 其主要参与调节情绪^[12,13]。本研究结果表明, 通过正念减压训练后, 老年FD患者焦虑、抑郁评分明显下降

表 2 2组患者焦虑和抑郁程度变化比较(n = 45, mean ± SD)

组别		SAS评分	SDS评分
对照组	干预前	52.89 ± 2.61	51.15 ± 2.13
	干预后	43.16 ± 1.28 ^a	42.19 ± 1.65 ^a
观察组	干预前	51.76 ± 2.54	52.01 ± 2.18
	干预后	30.21 ± 1.05 ^{ac}	29.25 ± 1.37 ^{ac}

与干预前比较, ^a*P*<0.05; 与对照组干预后比较, ^c*P*<0.05. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 3 2组患者睡眠质量评分及入睡时间和睡眠时间变化比较(n = 45, mean ± SD)

组别		PSQI(分)	入睡时间(min)	睡眠时间(h)
对照组	干预前	16.11 ± 2.65	66.55 ± 5.34	4.35 ± 0.56
	干预后	6.28 ± 0.28 ^a	29.46 ± 2.32 ^a	7.12 ± 0.62 ^a
观察组	干预前	16.28 ± 1.55	67.42 ± 5.21	4.68 ± 0.50
	干预后	4.33 ± 1.32 ^{ac}	26.23 ± 2.28 ^{ac}	8.23 ± 0.46 ^{ac}

与干预前比较, ^a*P*<0.05; 与对照组干预后比较, ^c*P*<0.05. PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数.

(*P*<0.05). 可见, 正念减压训练可以帮助老年FD患者调节负面情绪, 积极面对生活.

祖国医学认为“胃不和则卧不安”, 老年FD患者反复出现上腹痛、上腹胀、早饱、嗝气、食欲不振等不适, 久之影响患者睡眠质量, 轻者难以入睡, 重者彻夜难眠. 正念减压训练作为一种精神训练方法, 能平和患者心态, 使患者身心放松, 增加积极信念和自我控制感, 从而心平气和, 调畅气机, 改善患者睡眠质量^[14,15]. 本研究采用正念减压训练后, 能提高睡眠质量(*P*<0.05), 缩短入睡时间(*P*<0.05), 和延长睡眠时间(*P*<0.05). 良好的睡眠质量是保证心情愉悦的重要前提, 也是身体康复的重要保证, 二者相互影响.

总之, 正念减压训练能够有效减轻老年FD患者焦虑、抑郁等负性情绪, 改善患者睡眠质量, 值得临床推广.

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一. 精神、心理因素在FD疾病中占重要地位. 正念减压训练能有效舒缓患者心理压力和改善睡眠质量.

实验动机

观察八周简易正念减压训练是否能改善老年FD患者焦虑抑郁和睡眠质量.

实验目标

观察八周简易正念减压训练对老年FD患者焦虑抑郁和睡眠质量的改善.

实验方法

采用回顾性研究, 将研究对象随机分为对照组和观察组各45例. 对照组给予常规护理. 观察组在对照组基础上给予八周简易正念减压训练干预.

实验结果

八周简易正念减压训练干预后能降低老年FD患者焦虑自评量表和抑郁自评量表评分(*P*<0.05), 改善睡眠质量(*P*<0.05).

实验结论

八周简易正念减压训练能够有效减轻老年FD患者焦虑、抑郁等负性情绪, 改善患者睡眠质量.

展望前景

八周简易正念减压训练在临床能够推广应用发展.

4 参考文献

- 1 Valenzuela Narváez DR, Gayoso Cervantes M. [Relationship between the frequency of work-related stress and prevalence of functional dyspepsia in Lima Geriatric Army Hospital]. *Rev Gastroenterol Peru* 2017; 37: 16-21 [PMID: 28489831]
- 2 Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional

- dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 252-262 [PMID: 29396034 DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7]
- 3 Daigle S, Talbot F, French DJ. Mindfulness-based stress reduction training yields improvements in well-being and rates of perceived nursing errors among hospital nurses. *J Adv Nurs* 2018; 74: 2427-2430 [PMID: 29869350 DOI: 10.1111/jan.13729]
- 4 张立萍, 兰晶. 正念减压训练对恶性肿瘤病人负性情绪的影响. *护理研究* 2017; 31: 1021-1022 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.08.045]
- 5 赵红霞, 袁媛, 陈长英. 正念减压训练对老年慢性心力衰竭患者负性情绪的影响. *中华现代护理杂志* 2018; 24: 2315-2318 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2018.19.020]
- 6 Poletti S, Razzini G, Ferrari R, Ricchieri MP, Spedicato GA, Pasqualini A, Buzzega C, Artioli F, Petropulacos K, Luppi M, Bandieri E. Mindfulness-Based stress reduction in early palliative care for people with metastatic cancer: A mixed-method study. *Complement Ther Med* 2019; 47: 102218 [PMID: 31780005 DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102218]
- 7 Valley MA, Stallones L. Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction Training on Health Care Worker Safety: A Randomized Waitlist Controlled Trial. *J Occup Environ Med* 2017; 59: 935-941 [PMID: 28692014 DOI: 10.1097/JOM.0000000000001090]
- 8 Lindsay EK, Young S, Smyth JM, Brown KW, Creswell JD. Acceptance lowers stress reactivity: Dismantling mindfulness training in a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 87: 63-73 [PMID: 29040891 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.09.015]
- 9 Ghawadra SF, Abdullah KL, Choo WY, Phang CK. Mindfulness-based stress reduction for psychological distress among nurses: A systematic review. *J Clin Nurs* 2019; 28: 3747-3758 [PMID: 31267619 DOI: 10.1111/jocn.14987]
- 10 Taylor C, Xyrichis A, Leamy MC, Reynolds E, Maben J. Can Schwartz Center Rounds support healthcare staff with emotional challenges at work, and how do they compare with other interventions aimed at providing similar support? A systematic review and scoping reviews. *BMJ Open* 2018; 8: e024254 [PMID: 30341142 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024254]
- 11 Hatchard T, Mioduszewski O, Zambrana A, O'Farrell E, Caluyong M, Poulin PA, Smith AM. Neural changes associated with mindfulness-based stress reduction (MBSR): Current knowledge, limitations, and future directions. *Psychology & Neuroscience* 2017; 10: 41-56 [DOI: 10.1037/pne0000073]
- 12 Miller CJ, Elder K, Scavone A. The Feasibility of Bringing Brief Mindfulness-Based Training to the University Classroom. *Mindfulness* 2017; 8: 1-8 [DOI: 10.1007/s12671-017-0680-7]
- 13 Simpson R, Mair FS, Mercer SW. Mindfulness-based stress reduction for people with multiple sclerosis - a feasibility randomised controlled trial. *BMC Neurol* 2017; 17: 94 [PMID: 28511703 DOI: 10.1186/s12883-017-0880-8]
- 14 Bajaj JS, Ellwood M, Ainger T, Burroughs T, Fagan A, Gavis EA, Heuman DM, Fuchs M, John B, Wade JB. Mindfulness-Based Stress Reduction Therapy Improves Patient and Caregiver-Reported Outcomes in Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e108 [PMID: 28749453 DOI: 10.1038/ctg.2017.38]
- 15 Fan K, Talley NJ. Functional dyspepsia and duodenal eosinophilia: A new model. *J Dig Dis* 2017; 18: 667-677 [PMID: 29083538 DOI: 10.1111/1751-2980.12556]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

某三级医院老年功能性消化不良患者睡眠质量与焦虑抑郁相关性研究

吴珍

吴珍, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

吴珍, 主管护师, 主要从事老年疾病临床护理研究.

作者贡献分布: 本文由吴珍独立完成.

通讯作者: 吴珍, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区宾虹路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. wuzhenzhen01@126.com

收稿日期: 2020-02-17

修回日期: 2020-03-24

接受日期: 2020-03-28

在线出版日期: 2020-04-08

Correlation of sleep quality with anxiety and depression in elderly patients with functional dyspepsia in a tertiary hospital

Zhen Wu

Zhen Wu, The Second Hospital of Jinhua, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zhen Wu, Nurse-in-Charge, The Second Hospital of Jinhua, No. 158, Fangyan Street, Benhong Road, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. wuzhenzhen01@126.com

Received: 2020-02-17

Revised: 2020-03-24

Accepted: 2020-03-28

Published online: 2020-04-08

Abstract

BACKGROUND

Functional dyspepsia (FD) is a common disease affecting the sleep quality of elderly patients, and patients with long-term sleep disorders are accompanied by different degrees of anxiety and depression.

AIM

To observe the advantages of sleep quality and anxiety and depression in elderly patients with FD in a tertiary hospital, and to explore the importance of sleep quality factors in predicting anxiety and depression.

METHODS

One hundred and twelve elderly patients with FD who were hospitalized at The Second Hospital of Jinhua, Zhejiang Province from September 2017 to September 2019 were selected as research subjects. Pittsburgh sleep quality index (PSQI) scale and anxiety/depression self-rating scale (SAS/SDS) were used for investigation.

RESULTS

In elderly patients with FD, the scores of sleep quality, sleep time, sleep efficiency, use of hypnotic drugs, and PSQI and SAS scores were all significantly lower in women than in men ($P < 0.05$), and the score of each dimension in the overall population was significantly higher than the domestic norm ($P < 0.05$). Through regression analysis, it was found that the prediction performance of daytime function, sleep quality, sleep time, and sleep efficiency for anxiety was higher ($P < 0.05$), and sleep efficiency and daytime function performed significantly better in predicting depression ($P < 0.05$). The regression analysis suggested that X_1 and X_2 accounted for 61.54% and 38.46% of the predicted variance, respectively. After stratification and gradual regression of sleep quality and anxiety and depression, four variables (X_1 , X_2 , X_3 , and X_4) were entered into the regression equation. X_1 , X_2 , X_3 , and X_4 accounted for 38.26%, 22.86%, 17.63%, and 20.85% of the predicted variance.

CONCLUSION

Among all factors of sleep quality, daytime function,

sleep quality, sleep efficiency, and sleep time can predict anxiety, while sleep efficiency and daytime function can predict depression. Therefore, targeted treatment and nursing intervention should be adopted in clinical work according to each factor of sleep quality.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly; Patients with functional dyspepsia; Sleep quality; Anxiety; Depressed mood

Wu Z. Correlation of sleep quality with anxiety and depression in elderly patients with functional dyspepsia in a tertiary hospital. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(7): 270-274
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/270.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i7.270>

摘要

背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是影响老年患者睡眠质量的常见疾病之一,长期睡眠障碍患者伴有不同程度的焦虑、抑郁情绪。

目的

观察某三级医院老年FD患者睡眠质量与焦虑抑郁情绪的优势分析,并探讨睡眠质量各因子在预测焦虑、抑郁情绪中的重要性。

方法

选择2017-09/2019-09在浙江省金华市第二医院住院的老年FD患者112例为研究对象,采用匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)和焦虑/抑郁自评量表(anxiety/depression self-rating scale, SAS/SDS)进行调查,运用优势回归方法对其关系进行深入分析。

结果

老年FD患者在睡眠质量、入睡时间、睡眠效率、催眠药物、PSQI及SAS总分方面女性评分均低于男性($P<0.05$),而各维度总评分明显高于国内常模($P<0.05$)。通过回归分析发现,在性别和睡眠质量因子中的日间功能、睡眠质量、睡眠时间及睡眠效率对焦虑情绪的预测水平较高($P<0.05$)。睡眠质量因子中的睡眠效率和日间功能对抑郁情绪的预测水平较高($P<0.05$)。回归分析提示变量 X_1 在已预测方差中为61.54%, X_2 在已预测方差中为38.46%。睡眠质量与焦虑、抑郁情绪分层及逐步回归后,4个变量(X_1, X_2, X_3, X_4)进入回归方程,最终 X_1 在已预测方差中为38.26%, X_2 为22.86%, X_3 为17.63%, X_4 为20.85%。

结论

睡眠质量各因子中日间功能,睡眠质量,睡眠效率,睡

眠时间对焦虑情绪有预测作用,而睡眠效率、日间功能对抑郁情绪有预测作用,因此在临床工作应根据睡眠质量各因子采取针对性的治疗和护理干预。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 老年; 功能性消化不良患者; 睡眠质量; 焦虑; 抑郁情绪

核心提要: 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者长期消化不良将导致患者睡眠质量下降,发生睡眠障碍,继而加重焦虑、抑郁负面心理情绪,严重影响患者生活质量。本研究对老年FD患者进行调查研究,旨在探讨老年FD病患者睡眠质量与焦虑和抑郁情绪状况的相关性。

吴珍. 某三级医院老年功能性消化不良患者睡眠质量与焦虑抑郁相关性研究. *世界华人消化杂志* 2020; 28(7): 270-274

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/270.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i7.270>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一,长期消化不良将导致患者睡眠质量下降,发生睡眠障碍,继而加重焦虑、抑郁负面心理情绪,严重影响患者生活质量。有研究表明^[1,2], 30%-56%的老年睡眠障碍患者伴有不同程度的焦虑、抑郁情绪。既往有研究对消化不良与心理障碍程度研究报道较多^[3],但是通过睡眠质量对老年FD患者和焦虑、抑郁负面情绪报道较少。因此,本研究对112例老年FD住院患者进行调查研究,旨在探讨老年FD病患者睡眠质量与焦虑和抑郁情绪状况的相关性。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-09/2019-09在浙江省金华市第二医院住院的老年FD患者112例为研究对象。其中男性54例,女性58例;年龄61-77岁,平均69.6岁±8.7岁;病程1-12年,平均6.8年±3.6年;职业:体力劳动者44例(包括农民、工人、个体),脑力劳动者68例(包括医生、教师)。诊断均符合罗马IV老年FD诊断标准。纳入标准: (1)FD患者; (2)均为首次住院患者; (3)意识清楚,能正常交流,并愿意配合调查者; (3)消化不良病程≥1年。排除标准: (1)胃肠道有器质性病变者; (2)非老年患者; (3)既往有精神疾病史和严重神经系统疾病者; (4)有严重肢体运动障碍疾病者; (5)配合欠佳者; (6)有认知障碍者。

1.2 方法 在入院后第3天对患者进行睡眠质量和焦虑、抑郁量表评分测定(因为患者自入院始至第3天失眠发

生率高^[4]。课题负责人发放量表, 认真细心向患者讲解注意事项, 并指导和监督患者正确填写, 量表当场填写, 当场收回。(1)睡眠质量的测量. 采用匹兹堡睡眠质量指数表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[5]。该量表有19个自评和5个他评条目, 由睡眠质量, 睡眠潜伏期, 睡眠持续时间, 睡眠效率, 睡眠紊乱, 服用药物情况和白天功能状态7个因子组成, 每个因子按0-3分等级计分, 累计得分为PSQI总分, 得分越高睡眠质量越差; (2)焦虑、抑郁量表评定^[6]: 采用Zung焦虑自评量表(anxiety self-rating scale, SAS/SDS)和抑郁自评量表(depression self-rating scale, SDS)。各包括20项, 每个项目按照病情程度进行1-4级评分, 总分为80分, 将每位患者所有项目分数累计相加, 计算求和, 然后将所有患者总分相加, 累计求和, 加权求平均, 最后所得分数即为最终评分。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 标准差表示, 采用 t 检验进行分层, 多元及回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 发放调查问卷112份, 当场回收问卷112份, 问卷有效回收率为100%。

2.2 老年FD患者睡眠质量及焦虑、抑郁评分比较 老年FD患者在睡眠质量、入睡时间、睡眠效率、催眠药物、PSQI及SAS总分方面女性评分均低于男性($P < 0.05$), 而各维度总评分明显高于国内常模($P < 0.05$) (表1)。

2.3 老年FD患者睡眠质量与焦虑情绪的分层及逐步回归分析 通过回归分析发现在性别和睡眠质量因子中的日间功能、睡眠质量、睡眠时间及睡眠效率对焦虑情绪的预测水平较高($P < 0.05$) (表2)。

2.4 老年FD患者睡眠质量与抑郁情绪的分层及逐步回归分析 通过回归分析发现睡眠质量因子中的睡眠效率和日间功能对抑郁情绪的预测水平较高($P < 0.05$) (表3)。

2.5 老年FD患者睡眠效率和日间功能预测焦虑、抑郁情绪的贡献 变量 X_1 在已预测方差中为61.54%, X_2 在已预测方差中为38.46%。睡眠质量与焦虑、抑郁情绪分层及逐步回归后, 4个变量(X_1, X_2, X_3, X_4)进入回归方程。最终 X_1 在已预测方差中为38.26%, X_2 为22.86%, X_3 为17.63%, X_4 为20.85% (表4)。

3 讨论

医学模式的转变使得心理社会因素在FD中发病中有着重要作用。心理社会因素和精神疾病对FD患者有明显的负面作用, 其不仅影响胃肠道感觉和运动功能, 而且对患者临床症状的主观感受也有一定影响^[7]。近年来,

FD发病率逐渐上升, 消化不良症状持续存在可增加患者焦虑、抑郁负面心理情绪和影响睡眠质量, 严重影响生活质量; 同时焦虑、抑郁负面心理情绪和睡眠障碍也可加重消化不良症状, 进而影响临床疗效, 三者之间相互影响^[8]。本研究对112例老年FD患者进行调查发现, 均存在不同程度的睡眠障碍和焦虑、抑郁情绪。同时本研究表明, 睡眠质量因子中的睡眠质量, 入睡时间, 睡眠效率及催眠药物的使用在男性中明显高于女性($P < 0.05$), 在焦虑程度上也明显高于女性($P < 0.05$)。由此可见, 焦虑水平的增加将影响男性患者的睡眠质量, 二者呈正相关。

既往研究表明^[9,10], 负面情绪可影响消化功能, 尤其是抑郁患者更容易出现消化不良。这可能与负面情绪对脏腑神经有一定的抑制作用, 尤其是对副交感神经抑制作用明显, 进而导致消化不良发生^[11,12]。在多元回归模型中, 如果预测变量之间的关系, 首先要明确各变量之间的重要性非常复杂。既往有研究通过模型依赖性对变量进行多元或Logistic回归分析^[13,14]。因此本研究采用优势分析探讨睡眠质量各项因子对焦虑、抑郁情绪的预测程度, 首先通过分层回归方法对预测指标进行了筛选, 从而减少预测指标数量, 提高对预测指标的准确性, 通过睡眠质量各因子对焦虑、抑郁情绪进行预测, 结果不尽相同。其中日间功能, 睡眠质量, 睡眠时间, 睡眠效率对焦虑情绪预测水平高; 睡眠效率, 日间功能对抑郁情绪预测水平高。进而表明, 老年FD患者日间功能发生睡眠障碍时, 睡眠质量下降, 睡眠时间短, 睡眠效率低时会增加焦虑情绪, 所以在日常工作中, 要明确睡眠障碍和焦虑、抑郁情绪发生的相关性, 从而制定针对性的诊疗方案和护理方法, 以更好的改善患者焦虑、抑郁情绪^[15]。同时, 该方法导出的对焦虑、抑郁进行预测方差百分比分析, 但是本研究只是对睡眠质量和焦虑、抑郁情绪的相关性进行了分析, 尚未阐明它们之间的因果关系, 因此有待进一步研究。

总之, 焦虑、抑郁情绪与睡眠质量是两个相互影响, 相互促进的过程, 并且睡眠质量各因子中日间功能, 睡眠质量, 睡眠效率, 睡眠时间对焦虑情绪有预测作用, 而睡眠效率、日间功能对抑郁情绪有预测作用, 因此在临床工作应根据睡眠质量各因子采取针对性的治疗和护理干预。

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一, 长期消化不良将导致患者睡眠质量下降, 发生睡眠障碍, 继而加重焦虑、抑郁负面心理情绪, 严重影响患者生活质量。

表 1 老年功能性消化不良患者睡眠质量及焦虑、抑郁各项评分比较

项目	男性	女性	总评分	国内常模
睡眠质量	2.15 ± 0.52	1.84 ± 0.53 ^a	1.98 ± 0.55 ^b	0.67 ± 0.63
入睡时间	2.34 ± 0.46	2.11 ± 0.43 ^a	2.19 ± 0.49 ^b	0.86 ± 0.53
睡眠时间	1.64 ± 0.52	1.51 ± 0.49	1.57 ± 0.51 ^b	0.58 ± 0.26
睡眠效率	2.15 ± 0.46	1.88 ± 0.45 ^a	2.01 ± 0.54 ^b	0.47 ± 0.14
睡眠障碍	1.58 ± 0.53	1.72 ± 0.56	1.67 ± 0.52 ^b	0.90 ± 0.42
催眠药物	1.68 ± 0.52	1.28 ± 0.53 ^a	1.43 ± 0.45 ^b	0.25 ± 0.05
日间功能	2.38 ± 0.56	2.23 ± 0.55	2.28 ± 0.53 ^b	0.84 ± 0.36
PSQI总分	13.87 ± 1.86	12.68 ± 1.97 ^a	13.76 ± 2.18 ^b	3.65 ± 1.59
SAS总分	52.78 ± 4.27	48.63 ± 3.92 ^a	51.67 ± 3.92 ^b	33.82 ± 5.87
SDS总分	49.78 ± 4.12	47.92 ± 4.34	48.76 ± 3.58 ^b	41.63 ± 7.32

^a*P*<0.05, 与男性相比; ^b*P*<0.05, 与国内常模相比.

表 2 老年功能性消化不良患者焦虑情绪分层回归与逐步回归分析

变量	<i>B</i>	<i>SEB</i>	<i>β</i>	Δ <i>R</i> ²
性别	2.81	0.67	0.35	0.12 ^a
日间功能	3.12	0.51	0.47 ^a	0.22
睡眠质量	2.63	0.48	0.38 ^a	0.15
睡眠时间	1.94	0.46	0.26 ^a	0.05
睡眠效率	1.24	0.44	0.16 ^a	0.02

^a*P*<0.05, 与对照组相比.

表 3 老年功能性消化不良患者抑郁情绪分层回归与逐步回归分析

变量	<i>B</i>	<i>SEB</i>	<i>β</i>	Δ <i>R</i> ²
性别	1.05	0.73	0.18	0.03
睡眠效率	3.14	0.63	0.42 ^a	0.19
日间功能	1.99	0.53	0.32 ^a	0.09

^a*P*<0.05, 与对照组相比.

表 4 睡眠效率和日间功能预测抑郁情绪的相对贡献

变量	<i>R</i> ²	<i>X</i> ₁	<i>X</i> ₂
<i>X</i> ₁	0.187	—	0.082
<i>X</i> ₂	0.132	0.145	—
<i>X</i> ₁ 、 <i>X</i> ₂	0.283	—	—
对 <i>R</i> ² 的分解	—	0.1654	0.1028
在已预测方差中的百分比	—	61.54	38.46

实验动机

观察老年FD患者睡眠质量与焦虑抑郁情绪的优势分析.

实验目标

观察老年FD患者睡眠质量与焦虑抑郁情绪的相关性, 并

探讨睡眠质量各因子在预测焦虑、抑郁情绪中的重要性.

实验方法

对老年FD患者采用匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)和焦虑/抑郁自评量表(anxiety/

depression self-rating scale, SAS/SDS)进行调查, 运用优势回归方法对其关系进行深入分析。

实验结果

老年FD患者在睡眠质量、入睡时间、睡眠效率、催眠药物、PSQI及SAS总分方面女性评分均低于男性($P<0.05$)。通过回归分析发现, 性别和睡眠质量因子对焦虑情绪的预测水平较高($P<0.05$)。睡眠质量因子中的睡眠效率和日间功能对抑郁情绪的预测水平较高($P<0.05$)。

实验结论

睡眠质量对焦虑情绪有预测作用, 在临床工作应根据睡眠质量采取针对性的治疗和护理干预。

展望前景

通过睡眠质量来预测抑郁情绪具有一定价值。

4 参考文献

- Fortuna G, Aria M, Cepeda-Valdes R, Moreno Trevino MG, Salas-Alanis JC. Pain in Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Association with Anxiety and Depression. *Psychiatry Investig* 2017; 14: 746-753 [PMID: 29209377 DOI: 10.4306/pi.2017.14.6.746]
- Kabeer KK, Ananthakrishnan N, Anand C, Balasundaram S. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection and Stress, Anxiety or Depression in Functional Dyspepsia and Outcome after Appropriate Intervention. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: VC11-VC15 [PMID: 28969250 DOI: 10.7860/JCDR/2017/26745.10486]
- 何明鸣. PDCA循环护理模式对伴有焦虑抑郁状态的老年胃食管反流病患者的临床应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 627-631 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i7.627]
- Golubchik P, Rapaport M, Weizman A. The effect of methylphenidate on anxiety and depression symptoms in patients with Asperger syndrome and comorbid attention deficit/hyperactivity disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32: 289-293 [PMID: 28368900 DOI: 10.1097/YIC.000000000000175]
- Winston JH, Aguirre JE, Shi XZ, Sama SK. Impaired Interoception in a Preclinical Model of Functional Dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2327-2337 [PMID: 28357695 DOI: 10.1007/s10620-017-4487-0]
- Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review

- with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 132-143 [PMID: 31157418 DOI: 10.1111/apt.15325]
- Garbarino S, Bardwell WA, Guglielmi O, Chiorri C, Bonanni E, Magnavita N. Association of Anxiety and Depression in Obstructive Sleep Apnea Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav Sleep Med* 2020; 18: 35-57 [PMID: 30453780 DOI: 10.1080/15402002.2018.1545649]
- Chung J, Ju G, Yang J, Jeong J, Jeong Y, Choi MK, Kwon J, Lee KH, Kim ST, Han HS. Prevalence of and factors associated with anxiety and depression in Korean patients with newly diagnosed advanced gastrointestinal cancer. *Korean J Intern Med* 2018; 33: 585-594 [PMID: 28190327 DOI: 10.3904/kjim.2016.108]
- Pezzilli R, Cucchetti A, Calculli L. Comparison of Clinical Data and Scores of Quality of Life, Anxiety, and Depression in Patients With Different Types of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: A Prospective Study. *Pancreas* 2017; 46: 1029-1034 [PMID: 28787332 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000890]
- Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, Ohkusa T, Nagahara A, Kawabe M, Asaoka D, Izumi Y, Sato N. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1036-1042 [PMID: 16322947 DOI: 10.1007/s00535-005-1687-8]
- Hojo M, Nagahara A, Asaoka D, Shimada Y, Sasaki H, Matsumoto K, Takeda T, Ueyama H, Matsumoto K, Watanabe S. A Systematic Review of the Effectiveness of Antianxiety and Antidepressive Agents for Functional Dyspepsia. *Intern Med* 2017; 56: 3127-3133 [PMID: 29021437 DOI: 10.2169/internalmedicine.9099-17]
- Jones MP, Tack J, Van Oudenhove L, Walker MM, Holtmann G, Koloski NA, Talley NJ. Mood and Anxiety Disorders Precede Development of Functional Gastrointestinal Disorders in Patients but Not in the Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1014-1020.e4 [PMID: 28087404 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.032]
- Wu L, Zhang L. Effect of High-quality Nursing on Improvement of Anxiety and Depression of Patients with Acute Stroke in MRI Examination. *Iran J Public Health* 2017; 46: 1646-1651 [PMID: 29259939]
- Ju HB, Kang EC, Jeon DW, Kim TH, Moon JJ, Kim SJ, Choi JM, Jung DU. Associations Among Plasma Stress Markers and Symptoms of Anxiety and Depression in Patients with Breast Cancer Following Surgery. *Psychiatry Investig* 2018; 15: 133-140 [PMID: 29475233 DOI: 10.30773/pi.2017.07.26]
- Thapa N, Maharjan M, Shrestha TM, Gauchan S, Pun P, Thapa YB. Anxiety and depression among patients with chronic obstructive pulmonary disease and general population in rural Nepal. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 397 [PMID: 29233103 DOI: 10.1186/s12888-017-1550-5]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://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

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、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: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

