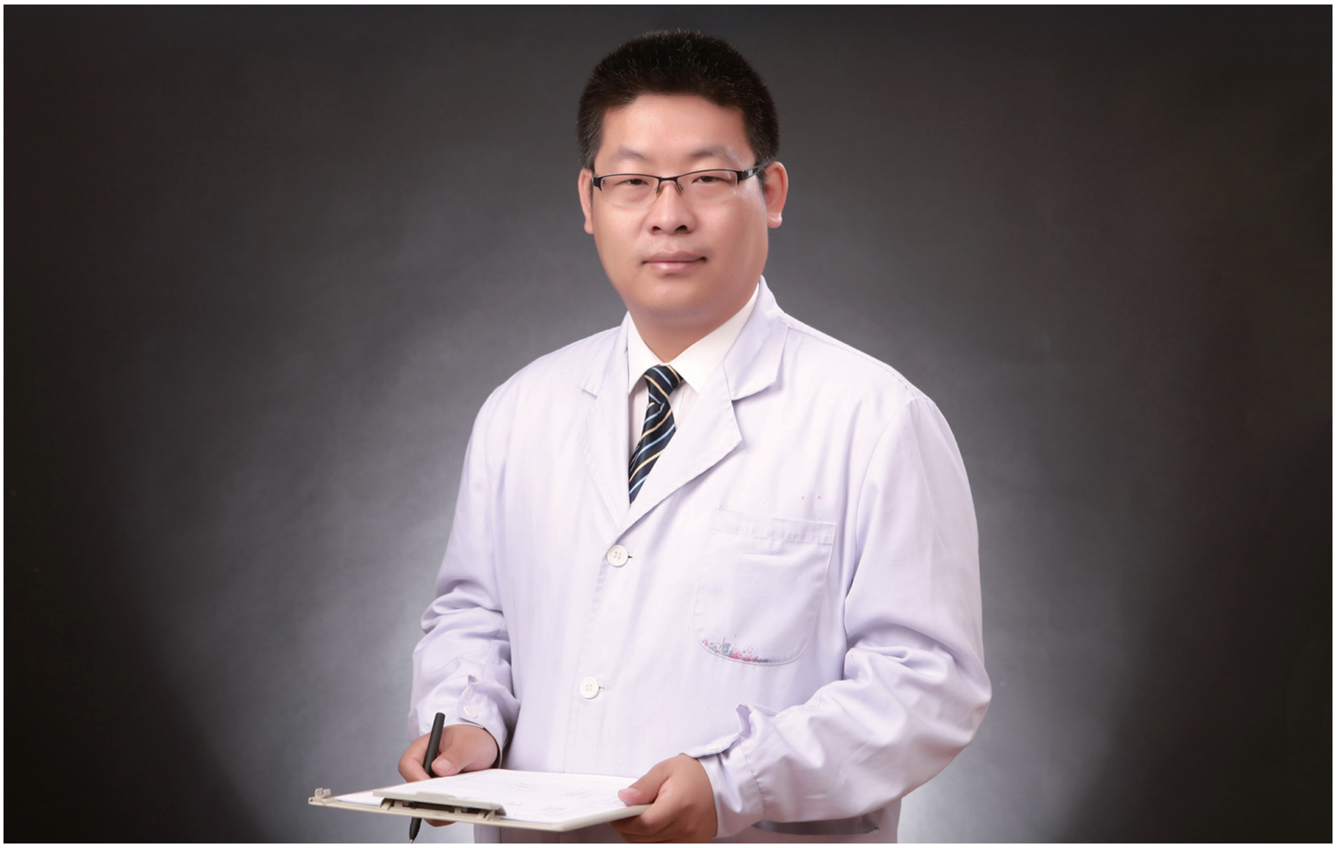
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020年5月28日 第28卷 第10期 (Volume 28 Number 10)



10/2020

《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.

ISSN 1009-3079
10>
9 771009 307056

世界华人消化杂志
https://www.wjgnet.com
二零二零年五月二十八日
第二十八卷
第十期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年5月28日 第28卷 第10期 (总第654期)

消 息

封面故事

崔清波, 主任医师, 医学博士, 博士后, 硕士研究生导师, 哈尔滨医科大学附属第二医院小儿外科支部书记兼副主任. 中华医学会小儿外科分会新生儿学组委员, 黑龙江省医师协会小儿外科分会副主任委员, 哈尔滨市医学会小儿外科分会副主任委员. 基础研究: 一直围绕对抗组织纤维化进行. 主持10余项科研课题(包括国家自然科学基金和中国博士后基金等), 发表第一作者论文20余篇. 临床研究: 开展了小儿(新生儿)无痕手术治疗常见病及消化系统疾病. 获得黑龙江省医疗新技术奖7项, 黑龙江省卫健委科技成果一等奖, 获得中华医学会小儿外科年会优秀论文及手术奖4项, 获得专利1项.

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 吴云晓健; 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 2020-05-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

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《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

W C J D 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 10 May 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Cui Qing-Bo, Chief Physician, Department of Pediatric Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang 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*
Production Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date May 28, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@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

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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年5月28日; 28(10): 357-361

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i10.357

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

述评 EDITORIAL

痛泻要方对肠道微生态影响的研究进展

袁 榛, 舒 兰, 彭昕欣, 谭周进

袁榛, 舒兰, 彭昕欣, 湖南中医药大学第一附属医院 湖南省长沙市 410007

谭周进, 湖南中医药大学医学院 湖南省长沙市 410208

袁榛, 从事中医儿科学研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81874460.

作者贡献分布: 本文综述由袁榛、舒兰及彭昕欣完成; 谭周进审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学医学院. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2020-02-28
修回日期: 2020-04-08
接受日期: 2020-04-27
在线出版日期: 2020-05-28

Influence of Tongxie formula on intestinal microorganisms

Zhen Yuan, Lan Shu, Xin-Xin Peng, Zhou-Jin Tan

Zhen Yuan, Lan Shu, Xin-Xin Peng, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Zhou-Jin Tan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu. com

Received: 2020-02-28
Revised: 2020-04-08
Accepted: 2020-04-27
Published online: 2020-05-28

Abstract

Tongxie is a disease name in traditional Chinese medicine (TCM), with the symptoms of abdominal pain, diarrhea, and pain reduction after diarrhea caused by emotion changes. Tongxie formula is a classical TCM decoction to treat Tongxie. Studying the influence of Tongxie formula on intestinal microecology is of great practical significance for the expansion of basic theory and clinical treatment of Tongxie. This article reviews the relevant literature in recent years and explores the relationship between Tongxie and intestinal microecology and the influence of Tongxie recipe on intestinal microecology, with an aim to provide reference for elucidating the therapeutic mechanism of this classical formula.

Key Words: Tongxie formula; Intestinal microecology; Chinese medicine microecology

Citation: Yuan Z, Shu L, Peng XX, Tan ZJ. Influence of Tongxie formula on intestinal microorganisms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(10): 357-361
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/357.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.357

摘要

痛泻是中医病名, 症见由情志不遂引发的腹痛腹泻、泻后痛减. 痛泻要方是治疗痛泻的经典中医方剂, 研究痛泻要方对肠道微生态的影响, 对痛泻基础理论和临床治疗的拓展重要的现实意义. 本文通过对近年来相关文献的整理, 从痛泻的概念入手, 对痛泻与肠道微生态的关联研究以及痛泻要方对肠道微生态的影响进行探讨, 为痛泻要方的治疗机制研究提供借鉴.

关键词: 痛泻要方; 肠道微生态; 中医药微生态

核心提要: 痛泻患者的肠道菌群失衡会对腹痛、腹泻、情绪障碍等症状造成恶性循环, 而痛泻要方主治痛泻. 本文对痛泻要方对微生物影响的研究进展进行述评, 痛泻要方能够促进肠道益生菌生长、抑制非益生菌增殖, 有效调节肠道微生态, 恢复肠道健康.

文献来源: 袁榛, 舒兰, 彭昕欣, 谭周进. 痛泻要方对肠道微生态影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(10): 357-361

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/357.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.357

0 引言

"痛泻要方"名出《医方考》, 由白术、芍药、陈皮、防风四味药组成, 有泻肝补脾的功效, 主治脾虚肝实之痛泻[1]. "痛泻"为中医病名, 亦称"肠风飧泄", 症见情绪变化后发作的腹痛腹泻、泻后痛减[2], 现代多将痛泻要方应用于腹泻型肠易激综合征、慢性非特异性溃疡性结肠炎等消化系统疾病的治疗[3], 在临床观察及动物实验中都取得了显著的疗效[4,5]. 痛泻要方的方名直白, 用药寥寥, 但组方得当, 功效专精, 深为古今医家所欣赏, 在科研工作中也有一定的关注度.

肠道微生态结构庞杂, 在平衡状态下对机体健康的效用关键, 在失衡时与疾病的发生发展关联颇深[6]. 目前认为, 肠道微生态是痛泻要方发挥治疗作用的通路之一[7], 但痛泻要方对微生物影响的研究报道却如大海捞针. 因此针对痛泻要方对肠道微生态的影响进行研究, 是防治痛泻等消化系统疾病的重要研究方向.

为了解现有研究情况, 本文查阅了近年来的相关文献, 简述痛泻与肠道微生态的相关研究和探讨, 展现痛泻要方对肠道微生态的调节作用, 对痛泻要方调控肠道微生态的研究并进行述评, 以期为今后痛泻要方的临床应用提供微生态理论参考.

1 痛泻的发生发展与肠道微生态失调有关

痛泻是泄泻病的一种, 病机为肝气乘脾. 根据2017年《泄泻中医诊疗专家共识意见》, 痛泻主症为泄泻伴肠鸣及腹痛、泻后痛缓, 次症包括每因情志不畅而发、胸胁胀闷、食欲不振、神疲乏力等[8], 现代常将痛泻与"腹泻型肠易激综合征"、"溃疡性结肠炎"等同时具备腹痛、腹泻及情绪障碍特征的疾病相类比.

肠道微生态是指存在于肠道内、与宿主相互影响的微生物生态群落, 少部分为病毒、真菌、原生生物, 99%以上为细菌, 故多以"肠道菌群"代称, 细菌总量达1×10^{14}, 98%以上为厚壁菌门和拟杆菌门, 编码的基因数量达宿主基因数目的150倍, 被称作"人体第二基因组"[9], 参与肠道生理活动, 与机体的神经、免疫、内分泌等系统密切相关, 通过产生和巩固肠道屏障保障肠道环境稳定、保护宿主健康[10]. 肠道菌群大致分为益生菌、条件致病菌和病原菌三类[11]: 益生菌, 如双歧杆菌和乳酸杆菌, 在肠道中占优, 负责提供营养、促进代谢和调节免疫, 建立良好的肠道屏障; 条件致病菌, 如肠杆菌和肠球菌, 通常是无害共生的, 但在益生菌减弱或免疫力降低等环境下会大量繁殖、损害肠道; 病原菌多为过路菌, 一般情况下无法危害机体, 若健康的肠道环境被破坏便易定植、加重肠道损伤. 各菌种相互制约、相互促进, 使得肠道微生态达到一种相对稳定的平衡. 肠道微生态平衡是肠道微生态正常工作的前提, 也是肠道健康、乃至机体健康的前提. 肠道与体外环境相通, 也受人体内环境的调控, 所以肠道微生态平衡会在内外条件复杂变化时紊乱, 继而出现益生菌优势地位丧失、条件致病菌大量繁殖、病原菌趁虚而入等情况, 诱发疾病[12].

肠道菌群经由微生物-肠-脑轴, 通过神经、免疫、内分泌、代谢等途径影响神神经感知、调节内脏疼痛, 如双歧杆菌、乳杆菌的减少引起抑制性神经递质的减少而引发认知障碍, 普氏菌数量降低、肠杆菌增加导致的肠道激素水平下降可能与帕金森的发病有关, 肠道菌群失调引发的炎症反应会刺激炎症因子产生并激活小胶质细胞以致抑郁发作等[13,14]. 痛泻患者临床特点中的腹痛和情绪障碍与肠道菌群密切相关, 且痛泻患者高比例拟杆菌和普氏菌的肠道菌群特点与抑郁症患者极为相似的[15], 说明肠道菌群失衡是痛泻的重要致病因素.

腹泻的临床特征是大便次数增加、粪便稀薄甚至水样便, 是因肠内产物堆积、肠道分泌过剩、黏膜吸收紊乱, 导致大量液体深入肠腔、肠蠕动增加而发生[16]. 研究表明, 腹泻型肠易激综合征患者的肠道内双歧杆菌和乳杆菌等益生菌比例下降[17], 肠杆菌、肠球菌等条件致病菌的数量明显上升[18], 包括铜绿假单胞菌、空肠弯曲菌在内的病原菌大量定植[19,20], 多数为条件致病菌或病原菌的真菌在肠道微生态中的占比也有所提升[21,22]. 益生菌的减少对肠内产物代谢和肠道屏障的稳定造成了不良影响, 条件致病菌的繁殖和病原菌的定植损害了肠道健康, 造成恶性循环、加重腹泻. 这说明肠道微生态失衡既是痛泻的一大特征, 又是痛泻的诱因, 对于痛泻的治疗也应从调节肠道微生态的方向考虑.

2 改善肠道微生态有助于痛泻的治疗

由于现代工作压力大、生活习惯差的情况普遍存在, 痛

泻这类伴随情绪障碍和腹痛、腹泻的消化系统疾病在临床上极为常见, 治疗上也存在一定困难. 对于痛泻, 西医并无特效药物治疗, 仅从行为习惯的引导及对症处理方面入手, 如美国指南推荐低FODMAP饮食和运动疗法, 使用解痉药缓解腹痛、止泻药减少排便以及心理疗法等方式处理症状等, 但疗效欠佳、复发率高[23].

近年来研究发现, 益生菌、益生元、粪菌移植等疗法能够调节肠道微生态, 对于本病的治疗有着良好效果[24]: 双歧杆菌、乳杆菌等益生菌的应用能显著改善腹痛、腹胀等症状; 益生元刺激菌株生长, 与益生菌的效果相似; 粪菌移植虽有伦理风险, 但能有效改善患者症状. 微生态制剂积极促进肠道菌群的恢复, 有助于肠道生理活动的复原和肠道屏障的修复, 对痛泻的治疗有着正向引导作用. 由此可见, 改善肠道微生态有助于痛泻的治疗.

3 痛泻要方对肠道微生态的影响

痛泻要方是中医和法名方, 在临床实践和动物实验中疗效明确[25,26]. 方中白术和中补脾, 芍药缓中止痛, 防风舒脾胜湿, 陈皮行气燥湿, 扶土与抑木并举、补脾与柔肝共用, 以其补益的效用失衡的状况复归常态, 恢复机体的生理规律而缓解痛苦、治疗疾病[27].

既往研究表明[28,29], 具有补益效用的白术、白芍等中药能促进肠道微生物的生长, 尤其是对益生菌的促进效果要高于条件致病菌和病原菌. 通过对腹泻型肠易激综合征病例筛选、粪便标本收集及高通量测序分析, 发现痛泻要方能促进乳酸杆菌等益生菌增加[30]. 促益生菌生长的物质基础可能在于方中的白术多糖等多糖类物质[31], 证据显示经人工胃液代谢的白术多糖能作为营养供给肠道菌群增殖, 并且白术多糖对乳杆菌、双歧杆菌等益生菌的增效较条件致病菌或病原菌而言更优[32-36]. 益生菌能够以占位保护、养分争夺、抑菌物质产生以及调节免疫系统等途径, 减少致病菌在肠道内的定植, 限制条件致病菌的繁殖, 加快改善肠道微生态的速度[37]. 从微观角度而言, 痛泻要方的补脾功效, 或许就等同于促进益生菌恢复肠内领导地位的作用.

痛泻要方在促进肠道益生菌的同时, 也在对条件致病菌和病原菌进行抑制. 普雷沃氏菌和理研菌会分别通过产酶和激活T细胞的方式破坏黏膜屏障功能, 测序分析发现痛泻要方能够减少它们的丰度, 缓解屏障损伤[38]. 以痛泻要方为基础方的治疗手段, 对肠杆菌产生了明显的抑制效果[39]. 痛泻要方的抑菌作用依赖于合煎剂内的有效成分, 如白术内酯、芍药苷、橙皮苷、色原酮类等. 白术的白术内酯能对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌产生抗菌效果[40]; 白术挥发油对鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌、沙门氏菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌及草绿色链球菌等条件致病菌或病原菌有抑制作用, 对部分细菌的抑菌率甚至可达95%以上[41-43]. 芍药苷的抗菌谱较广, 对于铜绿假单胞菌、肺炎链球菌等细菌, 以及黄曲霉、腐皮镰刀菌等真菌有敏感性[44-46]; 除芍药苷外, 白芍中的没食子酸甲酯、苯甲酸等成分也被发现有杀灭幽门螺旋杆菌等抑菌作用[46]. 陈皮所含的橙皮苷、挥发油等成分也能抑制多种微生物的繁衍, 经体外实验发现了橙皮苷抗幽门螺旋杆菌、枯草芽孢杆菌、酵母菌以及轮状病毒的广谱抗微生物特性[47-49], 以及陈皮挥发油高水平抑制霉菌、肠杆菌、肠炎沙门氏菌的抗菌价值. 痛泻要方合煎剂中的色原酮类来自于防风[50], 同样具有阻止金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、痢疾杆菌生长的作用[51,52]. 综上所述, 痛泻要方的有效成分能够直接作用于肠道菌群, 在促进益生菌生长的同时抑制病原菌和条件致病菌, 有助于肠道微生态的恢复平衡.

肠道屏障是维持肠道微生态平衡的一大因素, 更是阻止病原菌入侵的首道防线, 腹泻状态下, 紊乱的肠道菌群过度产生丝氨酸蛋白酶等多种信号, 激活肠粘膜受体, 出现炎症反应损害肠道黏膜屏障[53]. 高通透性的肠粘膜给了病原菌趁虚而入的机会, 益生菌的肠内领导地位受到了挑战[54]. 痛泻要方能够促进黏膜愈合及炎症的缓解[55], 其中白术内酯能够通过激活炎性巨噬细胞细胞因子的表达产生抗炎效果[56], 白芍总苷能抑制炎性因子白介素-2的合成抑制局部炎症[57], 防风能阻断丝氨酸蛋白酶信号[58], 以防止进一步的肠道炎性损伤; 白术多糖能减缓运动应激性溃疡, 在腹泻早期、中期及后期有效保护肠道黏膜, 促进肠道黏膜代谢复常[59], 白术提取物能通过加速多胺介导的上皮细胞迁移缓解肠黏膜损害[60,61]. 此外, 痛泻要方能够恢复甚至提高肠道黏膜微生物参与化学反应的活跃程度[62], 这或许能够加速推进肠道原住微生物的增殖、代谢, 恢复肠道微生态健康, 并以此抵御外来病原菌的侵袭. 痛泻要方修复肠道屏障、加速生化反应的药效, 以适宜、稳定的生存条件间接影响肠道菌群, 有利于肠道微生态恢复平衡(表1).

4 研究展望

痛泻要方治疗痛泻的疗效好、安全系数高, 能够显著改善患者的生活质量、减轻社会负担, 这与痛泻要方调节肠道微生态有关. 改善情志不遂和解除腹痛、腹泻的痛苦是治疗痛泻的关键, 而调节肠道微生态是其中不可或缺的一步. 研究痛泻要方对肠道微生态的影响可为痛泻的诊治提供借鉴, 但痛泻要方治疗前后的肠道微生态变化, 还有待实验研究的进一步完善和补充. 痛泻要方的临床疗效有目共睹、中医理论条理清晰, 今后应在本方

表 1 痛泻要方中单味中药对肠道微生物的影响

中药	主要成分	对肠道微生物的影响
白术	白术多糖	促进肠道微生物生长，特别是肠道益生菌[36]
	白术挥发油、白术内酯等	抑制肠道条件致病菌和病原菌生长[40-43]
白芍	白芍多糖	促进肠道微生物生长[29]
	芍药苷、没食子酸等	广谱抗菌包括细菌和真菌[44-46]
陈皮	陈皮挥发油、橙皮苷等	广谱抗菌，包括细菌和真菌[47-49]
防风	色原酮类等	抑制金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等病原菌生长[50-52]

对微生物影响的方向深入挖掘、加强研究.

5 参考文献

1 郑依玲, 梅全喜, 胡莹, 唐志芳, 董鹏鹏. 痛泻要方考证. 亚太传统医药 2017; 13: 57-58 [DOI: 10.11954/ytctyy.201723020]

2 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 泄泻肝气乘脾证的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 898-902 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i14.898]

3 刘思鸿, 侯酉娟, 李莎莎, 董燕, 李斌, 高进, 尚强, 吴蕾, 李兵, 张华敏. 痛泻要方方义及应用古今演变分析. 河北中医 2018; 40: 1415-1418 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2018.09.031]

4 王咏梅, 时亚娟, 王维国. 以痛泻要方为基本方治疗肝郁脾虚型肠易激综合征临床疗效的系统评价. 世界中医药 2017; 12: 2223-2227, 2231 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.058]

5 张北华, 王微, 王凤云, 唐旭东. 痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证模型大鼠的效应评价. 中华中医药杂志 2018; 33: 4341-4346

6 甄建华, 于河, 谷晓红. 肠道微生态医学研究进展概述. 中华中医药杂志 2017; 32: 3069-3075

7 李帮洁, 缪乐涛, 芮俊乾, 丁雪健, 杨星昊. 痛泻要方主要有效成分的多靶点网络构建与机制分析. 中国实验方剂学杂志 2018; 24: 206-213 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20180824]

8 中华中医药学会脾胃病分会. 泄泻中医诊疗专家共识意见(2017). 中医杂志 2017; 58: 1256-1260 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.14.023]

9 Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010; 1: 718-725 [PMID: 21203913 DOI: 10.1007/s13238-010-0093-z]

10 周月, 杜珊, 陈斌. 肠道微生态失衡理论的研究现状. 中国病原生物学杂志 2019; 14: 867-868, 封3-封4 [DOI: 10.13350/j.cjpb.190729]

11 向毅, 巫贵成. 肠道微生态的基本概念. 现代医药卫 2019; 35: 5-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2019.01.002]

12 吴琼, 王红. 慢性腹泻与肠道菌群失调. 中华全科医师杂志 2018; 17: 778-780 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.10.006]

13 刘荣荣, 李丽娟. 肠道菌群与神经精神疾病的研究进展. 黑龙江医学 2020; 44: 283-286 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2020.02.062]

14 詹胜刚, 王立生. 应激和肠道菌群在肠易激综合征内脏疼痛中的机制研究. 中国微生态学杂志 2017; 29: 122-124 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201701030]

15 Liu Y, Zhang L, Wang X, Wang Z, Zhang J, Jiang R, Wang X, Wang K, Liu Z, Xia Z, Xu Z, Nie Y, Lv X, Wu X, Zhu H, Duan L. Similar Fecal Microbiota Signatures in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome and Patients With Depression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1602-1611.e5 [PMID: 27266978 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.033]

16 Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev* 2017; 279: 70-89 [PMID: 28856738 DOI: 10.1111/imr.12567]

17 丁姮月, 孙宏文. 肠道菌群与腹泻型肠易激综合征相关性的研究进展. 中国微生态学杂志 2019; 31: 119-125 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201901028]

18 Si JM, Yu YC, Fan YJ, Chen SJ. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1802-1805 [PMID: 15188510 DOI: 10.3748/wjg.v10.i12.1802]

19 Kerckhoffs APM, Ben-Amor K, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Akkermans LMA. Molecular analysis of faecal and duodenal samples reveals significantly higher prevalence and numbers of Pseudomonas aeruginosa in irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol* 2011; 60: 236-245 [PMID: 20947663 DOI: 10.1099/jmm.0.022848-0]

20 Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogius L, Saarela M, Korpela R, Palva A. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 373-382 [PMID: 15667495 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40312.x]

21 Osipov GA, Parfenov AI, Verkhovtseva NV, Ruchkina IN, Kurchavov VA, Boĭko NB, Rogatina EL. Clinical significance of studies of microorganisms of the intestinal mucosa by culture biochemical methods and mass fragmentography. *Eksp Klin Gastroenterol* 2003; 59-67, 115 [PMID: 14653241]

22 唐圆, 贺璐, 谢果珍, 谭周进. 肠道真菌研究进展. 中国微生态学杂志 2019; 31: 1341-1346 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201911021]

23 吴寒, 张振玉. 肠易激综合征东西方指南对比解读. 胃肠病学和肝病学杂志 2019; 28: 961-967 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.09.001]

24 何佳璨, 周桂荣, 李欣欣, 宋兆辉, 缪兴龙, 刘丽芳, 何毅. 肠道菌群与肠易激综合征相关研究进展. 中国微生态学杂志 2020; 32: 117-124 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202001026]

25 刘娅薇, 吴仪, 惠华英, 谭周进. 小鼠肝气乘脾泄泻模型的建立及痛泻要方的疗效. 应用与环境生物学报 2020; 26: 1-8 [DOI: 10.19675/j.cnki.1006-687x.2019.09026]

26 李健. 痛泻要方加减治疗小儿腹泻临床观察. 现代医学与健康研究(电子版) 2019; 3: 41-42

27 袁振仪, 陈威, 文维农, 陈苇. 痛泻要方的组方分析及其治疗FD的应用进展. 临床医药文献电子杂志 2017; 4: 13851, 13854 [DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.70.166]

28 叶清清, 王雅茹, 方伟彬, 刘广锋, 冯娟, 管淑玉. 8味中药对肠道特征菌的调节作用研究. 广东药学院学报 2016; 32: 291-294 [DOI: 10.16809/j.cnki.1006-8783.2016012901]

29 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 七味白术散对菌群失调腹泻肠道微生态的调节作用. 世界华人消化杂志 2018; 26: 1022-1028 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i17.1022]

30 刘靖. 痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察及其对肠道菌群的影响. 北京: 中国中医科学院 2017

31 冯文林, 伍海涛. 痛泻要方中有效成分探讨. 西部中医药 2019; 32: 134-137 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2019.03.039]

32 Wang R, Zhou G, Wang M, Peng Y, Li X. The Metabolism of Polysaccharide from Atractylodes macrocephala Koidz and Its Effect on Intestinal Microflora. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 926381 [PMID: 25505927 DOI:

10.1155/2014/926381]
33 Lin Z, Liu YF, Qu Y, Shi LY, Dou DQ, Kuang HX. Characterisation of oligosaccharides from Baizhu by HILIC-MS. *Nat Prod Res* 2015; 29: 1194-1200 [PMID: 25553654 DOI: 10.1080/14786419.2014.995652]
34 郭抗萧, 周赛男, 谭周进, 蔡莹, 佘颜, 蔡光先. 七味白术散对肠道酵母菌的抑促作用研究. 现代生物医学进展 2013; 13: 5259-5263 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2013.27.010]
35 王晶, 张世洋, 盛永成, 敖慧. 白术治疗胃肠道疾病药理作用研究进展. 中华中医药学刊 2018; 36: 2854-2858 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.12.008]
36 刘丽莎, 王锐, 旭日花, 尚楠, 王洋, 樊秦, 李平兰. 白术多糖对益生菌的促生长作用及结构分析. 食品科学 2010; 31: 124-128
37 唐京, 陈明, 柯文灿, 王丽娜, 张娟, 丁武蓉. 乳酸菌在疾病防治和人体保健中的应用研究进展. 微生物学杂志 2017; 37: 98-107 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-7021.2017.04.015]
38 马旭冉, 王彦礼, 邹迪新, 刘佳星, 宋红新, 杨伟鹏, 李彧. 3种止泻名方对大鼠溃疡性结肠炎的炎性细胞因子与肠道菌群影响的对比研究. 药学学报 2019; 54: 1241-1250 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0051]
39 张星星, 吴坚, 裴丽霞, 徐艺, 叶柏, 刘沈林. 健脾疏肝法对腹泻型肠易激综合征患者疗效观察及对肠道菌群的影响. 中国实验方剂学杂志 2019; 25: 79-86 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20191224]
40 蔡玉华, 胥振国, 刘修树, 范高福, 向敏. 白术提取物及其在抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌方面的初步应用. 齐齐哈尔医学院学报 2018; 39: 1740-1743 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2018.15.002]
41 Shu YT, Kao KT, Weng CS. In vitro antibacterial and cytotoxic activities of plasma-modified polyethylene terephthalate nonwoven dressing with aqueous extract of Rhizome Atractylodes macrocephala. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2017; 77: 606-612 [PMID: 28532071 DOI: 10.1016/j.msec.2017.03.291]
42 曾惠玉. 白术不同化学成分的药理作用研究. 临床合理用药杂志 2018; 11: 177-178 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.29.118]
43 蒋婕, 郭抗萧, 龙玲, 李丹丹, 谭周进, 袁振仪. 超微七味白术散体外抑菌作用研究. 中国中医药信息杂志 2013; 11: 28-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2013.11.011]
44 彭丹, 马琼丽, 陈泽慧, 周小仙, 陈安林, 董泽令, 杨欢, 陈先恋. 40种中药提取物对6种临床常见感染菌株的体外抑菌活性观察. 山东医药 2017; 57: 27-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.27.007]
45 崔虹, 朱佳茜, 冯秋芳, 向文. 中药白芍化学成分及生物活性研究进展. 海峡药学 2017; 29: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2017.09.001]
46 Mufti FU, Ullah H, Bangash A, Khan N, Hussain S, Ullah F, Jamil M, Jabeen M. Antimicrobial activities of Aerva javanica and Paeonia emodi plants. *Pak J Pharm Sci* 2012; 25: 565-569 [PMID: 22713942]
47 Chanthaphon S, Chanthachum S, Hongpattarakere T. Antimicrobial activities of essential oils and crude extracts from tropical Citrus spp. against food-related microorganisms. *Songklanakarin J Sci Technol* 2008; 30: 125-131
48 王慧芳, 苏淑云, 邵圣娟, 郑佳楠. 大孔树脂分离纯化陈皮黄酮工艺及其抑菌活性. 中成药 2018; 40: 61-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2018.12.011]
49 高蓓. 广陈皮黄酮类化合物和挥发油成分及其活性研究. 武汉: 华中农业大学 2011
50 Yan Z, Yang X, Wu J, Su H, Chen C, Chen Y. Qualitative and quantitative analysis of chemical constituents in traditional Chinese medicinal formula Tong-Xie-Yao-Fang by high-performance liquid chromatography/diode array detection/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 2011; 691: 110-118 [PMID: 21458639 DOI: 10.1016/j.aca.2011.02.046]
51 孙凤影, 王九洲. 防风的化学成分、药理作用及在兽医临床中的应用. 养殖技术顾问 2014; 10: 270-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-1921.2014.10.253]
52 李翔, 王丽, 时克, 李松涛. 中药防风对临床常见细菌抑制作用的实验研究. 微量元素与健康研究 2014; 31: 7-8
53 Alvarez-Martin P, O'Connell Motherway M, Turroni F, Foroni E, Ventura M, van Sinderen D. A two-component regulatory system controls autoregulated serpin expression in Bifidobacterium breve UCC2003. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 7032-7041 [PMID: 22843530 DOI: 10.1128/AEM.01776-12]
54 Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C, Stanghellini V, De Giorgio R, Galmiche JP, Neunlist M. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58: 196-201 [PMID: 18824556 DOI: 10.1136/gut.2007.140806]
55 时军, 李昕, 张小灵, 郭嘉俊. 痛泻要方加减防风对实验性UC大鼠结肠黏膜的影响. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 161-165 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040161]
56 陈琴华, 余飞, 王红梅, 丁雪茹, 朱军, 刘钰爽, 张伦. 白术内酯Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ对炎性巨噬细胞细胞因子表达的影响. 中国药师 2017; 20: 2112-2116 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.12.005]
57 石君杰, 金方, 宋李亚. 白芍总苷对肠易激综合征大鼠Th1/Th2表达失衡的影响. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 450-452 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2012.10.006]
58 齐绍云, 蔡洁毅, 周龙艳, 杨婷婷, 黎明, 谭许朋, 韩彬, 胡旭光. 防风对PI-IBS模型大鼠肠道菌群及丝氨酸蛋白酶信号的影响. 中药新药与临床药理 2015; 26: 790-796 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2015.06.016]
59 尚秋辰. 白术多糖对大肠杆菌腹泻模型小鼠肠道黏膜修复机理研究. 江苏: 扬州大学 2017
60 曹艳霞, 白光斌. 白术多糖对运动应激性溃疡大鼠抗氧化作用和胃黏膜Bcl-2, Bax表达影响的实验研究. 西北大学学报(自然科学版) 2016; 46: 553-557 [DOI: 10.16152/j.cnki.xdxbzr.2016-04-017]
61 宋厚盼, 李茹柳, 王一寓, 涂小华, 邓娇, 陈蔚文. 白术甲醇提取物对小肠上皮细胞增殖、迁移及磷脂酶C-γ1表达的影响. 中国中西医结合杂志 2016; 36: 861-866 [DOI: 10.7661/CJIM.2016.07.0861]
62 唐圆, 吴仪, 惠华英, 谭周进. 痛泻要方对肝气乘脾泄泻小鼠肠道微生物活度的影响. 中国微生态学杂志 2020; 32: 17-20 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202001004]

科学编辑: 王禹乔 制作编辑: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2020年5月28日; 28(10): 362-370

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i10.362
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

miR-10b通过抑制KLF4表达诱导胃癌细胞对顺铂耐药

易弼顺, 马柏强, 李冰震, 田 锋

易弼顺, 马柏强, 李冰震, 田锋, 丽水市人民医院创伤/急腹症、疝外科 浙江省丽水市 323000

易弼顺, 住院医师, 主要从事胃癌的诊断与治疗.

作者贡献分布: 此课题由易弼顺和马柏强设计; 研究过程由易弼顺与马柏强操作完成; 研究所用试剂及分析工具由易弼顺与李冰震提供; 数据分析由李冰震与田锋完成; 本论文写作由易弼顺完成.

通讯作者: 易弼顺, 住院医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院创伤/急腹症、疝外科. yibishun855@163.com

收稿日期: 2020-03-20
修回日期: 2020-04-22
接受日期: 2020-04-27
在线出版日期: 2020-05-28

MiR-10b induces cisplatin resistance in gastric cancer cells by inhibiting KLF4 expression

Bi-Shun Yi, Bai-Qiang Ma, Bing-Zhen Li, Feng Tian

Bi-Shun Yi, Bai-Qiang Ma, Bing-Zhen Li, Feng Tian, Department of Trauma, Acute Abdomen and Hernia Surgery, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bi-Shun Yi, Resident Physician, Department of Trauma, Acute Abdomen and Hernia Surgery, The People's Hospital of Lishui, No. 15, Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. yibishun91@126.com

Received: 2020-03-20
Revised: 2020-04-22
Accepted: 2020-04-27
Published online: 2020-05-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) chemotherapy is prone to acquired chemotherapy resistance. MiR-10b has been found to be involved in regulating cisplatin (DDP) resistance of esophageal and nasopharyngeal carcinoma cells, but its relationship with DDP chemotherapy sensitivity in GC is unclear.

AIM

To investigate whether miR-10b is related to DDP chemoresistance in GC cells and the underlying molecular mechanism.

METHODS

SGC-7901/DDP and MGC-803/DDP cell lines were established by repeated stimulation of SGC-7901 and MGC-803 cells with increasing concentrations of DDP. The expression levels of miR-10b and KLF4 in SGC-7901/DDP and MGC-803/DDP cells were detected. After SGC-7901 and MGC-803 cells were infected with a lentiviral vector overexpressing miR-10b, cell proliferation was detected by MTT assay, apoptosis was detected by Annexin V-FITC/PI staining, and KLF4 mRNA and protein expression was detected by RT-qPCR and Western blot, respectively. In addition, these cells were further used to construct a xenograft tumor model, and after DDP chemotherapy, tumor morphology was observed macroscopically and tumor weight was measured. After co-transfection of SGC-7901 and MGC-803 cells with miR-10b and KLF4, the sensitivity of cells to DDP was detected by MTT assay.

RESULTS

Compared with SGC-7901 and MGC-803 cells, miR-10b expression levels in SGC-7901/DDP and MGC-803/DDP cells were significantly increased ($P < 0.01$), and KLF4 mRNA and protein levels were significantly decreased ($P < 0.01$). *In vitro* experiments showed that overexpression of miR-10b promoted DDP resistance in GC cells and inhibited KLF4 expression ($P < 0.01$). *In vivo*, after DDP treatment, tumor weight in the miR-10b group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.01$). Overexpression of KLF4 could partially reverse

DDP resistance of GC cells induced by overexpression of miR-10b.

CONCLUSION
MiR-10b promotes DDP resistance in GC cells by inhibiting the expression of KLF4, however, the DDP resistance induced by miR-10b overexpression can be reversed by up-regulation of KLF4.

Key Words: MiR-10b; KLF4; Cisplatin; Gastric cancer; Drug resistance; Apoptosis; Cell viability

Citation: Yi BS, Ma BQ, Li BZ, Tian F. MiR-10b induces cisplatin resistance in gastric cancer cells by inhibiting KLF4 expression. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(10): 362-370
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/362.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.362

摘要
背景
胃癌(gastric cancer, GC)化疗容易产生获得性化疗耐药. miR-10b能参与调节食管癌和鼻咽癌细胞顺铂(cisplatin, DDP)耐药, 而在GC中其与DDP化疗敏感性的关系并不清楚.

目的
探讨miR-10b是否参与GC细胞对DDP耐药, 以及其中的分子机制.

方法
采用DDP反复刺激SGC-7901和MGC-803细胞并浓度递增法构建SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞. 检测SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞中miR-10b和KLF4的表达. 对SGC-7901和MGC-803细胞转染慢病毒携带的miR-10b过表达载体, MTT法检测miR-10b过表达对DDP敏感性的影响; Annexin V-FITC/PI染色法检测miR-10b过表达对DDP诱导的细胞凋亡的影响; RT-qPCR和Western blot检测miR-10b过表达对KLF4 mRNA和蛋白表达的影响. 进一步构建异体移植瘤模型, 并给予DDP化疗后, 宏观观察瘤体形态并称量瘤体质量. 对SGC-7901和MGC-803细胞共转染miR-10b和KLF4后, MTT法检测细胞对DDP敏感性变化.

结果
与SGC-7901和MGC-803细胞比较, SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞中miR-10b表达水平显著增加(P<0.01), KLF4 mRNA和蛋白水平显著降低(P<0.01). 体外实验显示, 过表达miR-10b促进GC细胞对DDP耐药, 抑制KLF4 表达(P<0.01); 在体实验显示, DDP治疗后, miR-10b组瘤体质量显著高于NC组(P<0.01). 过表达KLF4能部分逆转过表达miR-10b诱导的GC细胞对DDP耐药.

结论
miR-10b通过抑制KLF4表达促进GC细胞DDP化疗耐药, 而miR-10b高表达产生的DDP耐药性可以被上调KLF4解除.

关键词: miR-10b; KLF4; 顺铂; 胃癌; 耐药性; 细胞凋亡; 细胞活力

核心提要: miR-10b在胃癌(gastric cancer, GC)顺铂(cisplatin, DDP)耐药细胞中高表达. 上调miR-10b能通过抑制KLF4表达来促进GC细胞对DDP耐药, 而上调KLF4能部分逆转miR-10b过表达导致GC细胞DDP耐药.

文献来源: 易弼顺, 马柏强, 李冰震, 田锋. miR-10b通过抑制KLF4表达诱导胃癌细胞对顺铂耐药. 世界华人消化杂志 2020; 28(10): 362-370
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/362.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.362

0 引言
胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化系统肿瘤. 早期GC症状与一些胃病(如: 胃炎和胃溃疡等)类似, 容易被忽视, 多数患者确诊时已是中晚期GC[1]. 对GC化疗主要是以铂类为主的联合化疗方案, 但是药物化疗常出现耐药, 导致治疗效果不佳[2].

miRNAs可参与调控胚胎发育、肿瘤发生、转移、化疗耐药和代谢等众多生理和病理过程[3-5]. 而, 大多数miRNAs的生物学功能尚未完全阐明, 且多数miRNAs在调节化疗耐药性中的作用以及其中涉及的分子机制未被报道. 顺铂(cisplatin, DDP)是一种临床上常用的化疗药物, 可对多种肿瘤(如: 肺癌和食管癌等)发挥治疗效应[6,7]. 尽管DDP通常在初始的治疗中表现出明显的疗效, 但是由于耐药性的产生, 则不可避免地导致后续化疗效果不理想. 因此克服DDP的化疗抗性仍然是当前面临的重大挑战. 已有研究[8,9]报道, miR-10b能促进食管癌和鼻咽癌细胞DDP耐药. 另外, 多篇文献[9-11]显示, miR-10b能通过下调Krueppel样因子4(Krueppel-like factor 4, KLF4)表达来促进多种肿瘤细胞上皮间质转化、迁移与侵袭. 据报道[12,13], miR-10b在GC组织中高表达, 且其与肿瘤分期和预后不良呈正相关; 而在GC中其与DDP化疗敏感性的关系并不清楚. 因此本研究通过检测细胞活力、细胞凋亡以及细胞内分子水平的改变, 推断

出GC可能的DDP耐药产生机制; 并试图探究miR-10b与KLF4的相互作用在GC细胞对DDP耐药性的影响, 为临床治疗提供新思路.

1 材料和方法

1.1 材料 GC细胞SGC-7901和MGC-803(上海雅吉生物科技有限公司). DDP和MTT试剂盒(Sigma, 美国); 青霉素-链霉素混合溶液、RPMI-1640培养基(Thermo Fisher Scientific, 美国); ECL试剂(Millipore, 美国); BCA蛋白测定试剂盒和Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒(上海碧云天生物科技有限公司, 中国)KLF4抗体和II抗(Abcam, 美国); MiRNeasy mini试剂盒、miScript II RT试剂盒和miScript SYBR Green PCR试剂盒(Qiagen, 德国). 酶标仪(Bio-Rad, 美国); 流式细胞仪(Bio-Rad, 美国); ABI StepOne TM实时PCR系统(Applied Biosystems, 美国).

1.2 方法

1.2.1 GC的DDP耐药细胞系构建: 以SGC-7901和MGC-803为亲本细胞, 诱导DDP耐药细胞. 首先用MTT法测定DDP对GC亲本细胞的半数抑制浓度为7.5 μmol/L和8.4 μmol/L. 首次加药浓度为2 μmol/L, 每48 h换液一次, 并反复加入同种浓度DDP, 待细胞在含DDP浓度的培养基中稳定生长时, 再按照2、3、5、8、12和16 μmol/L DDP浓度递增方法, 直到细胞可在16 μmol/L的DDP浓度中稳定生长, 至此建立SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞. 在后续实验前, SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞在无DDP条件下培养2 wk.

1.2.2 细胞培养: SGC-7901、MGC-803、SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞培养于RPMI-1640培养基, 置于37 ℃、饱和湿度、5% CO_2的恒温箱中培养, 培养基中添加10% FBS及青霉素-链霉素混合溶液(含青霉素、链霉素各100 U/mL). 培养基每周更换2-3次, 用0.25%的胰蛋白酶消化传代, 传代比1:4.

1.2.3 慢病毒感染: miR-10b过表达的慢病毒载体(lentivirus-miR-10b, miR-10b)、阴性对照lentivirus-miR-NC(NC)、lentivirus-KLF4(KLF4)以及慢病毒空载体lentivirus-Vector(Vector)由广州锐博生物科技公司合成, 其中NC为乱码序列, 与人已知的miRNAs序列无同源性, 作为miR-10b的阴性对照; Vector作为KLF4的阴性对照.

分别将SGC-7901和MGC-803细胞以2×10^4细胞/孔接种在24孔板上, 然后10 MOI miR-10b或NC感染SGC-7901和MGC-803细胞48 h, 构建miR-10b组和NC组.

取miR-10b组或NC组的细胞, 再分别感染10 MOI Vector或KLF4 48 h, 构建NC+Vector组、miR-10b+Vector组和miR-10b+KLF4组.

1.2.4 MTT法检测细胞活力: 分别将SGC-7901、MGC-803、SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞和已经病毒感染的细胞以1×10^4个细胞/孔接种在96孔板上, 然后采用不同浓度(0、10、20、30、40 μmol/L)DDP处理24 h. 吸除培养基后, 然后在37 ℃下与100 μL 5 mg/mL MTT一起孵育3 h, 弃孔内上清液. 随后, 在室温下加入400 μL DMSO并摇动15 min. 通过酶标仪读取590 nm处各孔吸光度.

1.2.5 细胞凋亡分析: 分别取已感染的细胞, 以2×10^4个细胞/孔接种在24孔板上, 然后采用20 μmol/L DDP处理24 h. 然后收集细胞, 按照Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒说明书步骤, 用碘化丙锭(propidium iodide, PI)和膜联蛋白V(annexin V)-FITC对细胞共染色. 通过流式细胞仪分选计数凋亡细胞.

1.2.6 RT-qPCR分析: 对于miR-10b分析采用使用MiRNeasy mini试剂盒按照说明书进行分析. 对于KLF4 mRNA检测, 采用TRIzol试剂盒提取总RNA, 测定RNA浓度后, 将(1 μg)的总RNA转化为cDNA. 将稀释的cDNA与含有通用引物和SYBR Green染料的miScript SYBR Green PCR Kit混合, 并加入含有冻干引物于PCR板的孔中.

miR-10b的正向引物为5'-ACATCATACCCTGTAGAACCGAA-3', 反向引物为5'-GATTGGATGTTCTCCACAGTCTC-3'; KLF4的正向引物为5'-CGAACCCACACAGGTGAGAA-3', 反向引物为5'-TACGGTAGTGCCTGGTCAGTTC-3'; U6的正向引物为5'-GCTTCGGCACATATACTAAAAT-3', 反向引物为5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCAT-3'; GAPDH的正向引物为5'-CGACCACTTTGTCAAGCTCA-3', 反向引物为5'-AGGGGTCTACATGGCAACTG-3'. 用ABI StepOne TM实时PCR系统进行RT-qPCR检测, 并测定的Ct值, miR-10b以U6为内参, KLF4以GAPDH为内参, 采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法分析基因的相对表达量.

1.2.7 蛋白质免疫印迹: 细胞以4×10^5个/孔的密度接种在6孔培养皿中, 培养24 h后, 用1 mL PBS/孔洗涤细胞, 并通过胰蛋白酶消化收集细胞. 在冰上, 将细胞在RIPA裂解缓冲液中孵育30 min, 然后在4 ℃下1.2×10^5 g离心30 min收集总蛋白. 使用BCA试剂盒测定蛋白质浓度. 随后, 取50 μg总蛋白使用8%-15%十二烷基SDS-PAGE凝胶电泳, 并转移到PVDF膜上. 将膜用含5%脱脂奶粉的TBST中封闭2 h, 并孵育Ⅰ抗(KLF4抗体, 1:2000稀释) 4 ℃过夜. 洗涤膜3次, 并与Ⅱ抗一起温育, 洗涤膜3次后用ECL试剂显影. 用凝胶成像设备对膜进行成像, 并用Image J软件进行半定量分析.

1.2.8 异种移植肿瘤模型: 6周龄SPF级雄性裸鼠(18-21 g)

购自温州医科大学实验动物中心[SCXK(浙)2015-0001], 饲养于温州医科大学实验动物中心SPF级动物房[SYXK(浙)2018-0017]. 12只小鼠随机分成两组, 每组6只, 分别为阴性对照(NC)组和miR-10b过表达组. 将NC组或miR-10b组的SGC-7901细胞(3×10^6个细胞)重悬于100 μL培养基中, 并以体积比1:1的比例与基质胶混合, 然后皮下注射到每只小鼠的右腹皮下. 在第2周末, 观察小鼠成瘤情况, 其中miR-10b组有一只小鼠未成瘤, 剔除本研究. 第3周起, 每日腹腔注射5 mg/kg(体重)DDP 1次, 持续4 wk. 在第6周末, 用断颈法处死小鼠, 解剖并取出肿瘤测量称重.

统计学处理 数据表示为mean±SD. 使用Graphpad Prism 7.0软件对数据进行分析. 两组数据的比较行双尾*t*检验, 多组数据的两两比较行单因素方差分析后Bonfferoni检验. $P<0.05$认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 GC的DDP耐药细胞鉴定 MTT结果显示(图1), 不同浓度DDP处理后, 与SGC-7901或MGC-803细胞比较, SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞的细胞活力降低较慢($P<0.01$). 以上结果表明构建的SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞株具有DDP耐药性.

2.2 GC的DDP耐药细胞中miR-10b表达增加 图2结果显示, 与SGC-7901或MGC-803细胞比较, SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞中miR-10b的表达显著增加($P<0.01$). 提示, miR-10b可能是GC细胞产生耐药性的重要分子.

2.3 过表达miR-10b导致GC细胞对DDP耐药 对GC细胞进行慢病毒感染miR-10b或miR-NC, 结果如图3所示, 与NC组相比, miR-10b组的SGC-7901细胞(图3A)和MGC-803(图3B)中miR-10b表达显著增加($P<0.01$), 结果表明, 过表达miR-10b的细胞构建成功. 对已过表达miR-10b的GC细胞进行不同浓度的DDP处理, 再进行细胞活力检测, 结果发现, 与NC组比较, miR-10b组的SGC-7901细胞(图3C)和MGC-803(图3D)细胞活力显著增加($P<0.01$). 随后, 本研究检测过表达miR-10b对20 μmol/L DDP诱导的凋亡的影响, 结果发现, 与NC+20 μmol/L DDP组比较, miR-10b+20 μmol/L DDP组的SGC-7901细胞(图3E、F)和MGC-803(图3E、G)细胞凋亡比例显著降低($P<0.01$).

2.4 过表达miR-10b抑制体内DDP化疗效果 用NC组或miR-10b组的SGC-7901细胞构建异位GC移植瘤模型, 并使用DDP进行化疗. 结果显示, 与NC+DDP组相比, miR-10b+DDP组SGC-7901细胞形成的肿瘤明显变大(图4A), 肿瘤质量显著增加(图4B)($P<0.01$). 表明miR-10b高表达促进SGC-7901细胞产生DDP耐药性.

2.5 上调KLF4的表达可以抑制miR-10b介导的DDP耐药 首先分析KLF4在GC的DDP耐药细胞中表达, 结果(图5A-F)显示, 与SGC-7901或MGC-803细胞比较, SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞中KLF4的mRNA和蛋白表达均显著降低($P<0.01$). 进一步对GC细胞过表达miR-10b, 检测KLF4的表达, 结果显示, 与NC组比较, 在miR-10b组的SGC-7901细胞中KLF4的mRNA(图5G)和蛋白(图5H、I)表达均显著降低($P<0.01$); 在MGC-803细胞中也见类似的结果(图5J-L).

构建miR-10b和KLF4共过表达的GC细胞, Western blot结果(图6A-D)显示, 与miR-10b+Vector组比较, miR-10b+KLF4组的SGC-7901和MGC-803细胞中KLF4蛋白表达均显著增加($P<0.01$). 用不同浓度的DDP处理细胞, MTT结果显示, 与miR-10b+Vector组比较, miR-10b+KLF4组SGC-7901细胞(图6E)和MGC-803细胞的细胞活力显著增加($P<0.05$). 提示, miR-10b可能通过抑制KLF4的表达导致GC细胞对DDP耐药.

3 讨论

GC常以铂类药物为基础的联合化疗方式进行化疗, 但化疗能产生耐药性[2]. 而探索GC化疗耐药产生的机制, 有助于提高今后对GC的化疗效果.

miRNA是一类内源性非编码的RNA小分子, 可通过碱基互补结合多个靶mRNA的3′UTR区调控靶基因mRNA表达, 从而在转录后调控生物学功能[5]. miR-10b作为miRNA家族中的成员之一, 定位于2号染色体短臂3区1带1亚带的HOXD4与HOXD8基因之间[14]. 除了作用于翻译抑制外, 研究[15]发现miR-10结合含有末端寡嘧啶基序的一组转录物并诱导它们的翻译, 从而为miRNA家族添加新功能. miR-10b在乳腺癌中表达下调[16], 其下调能促进乳腺癌进展; 而在GC[12,13]、食管癌[8]和黑色素瘤[17]等恶性肿瘤中表达上调, 且其上调增强上述肿瘤细胞的增殖、迁移与侵袭[9-11]. 这体现了miR-10b在不同肿瘤中表达和功能的多样性. 另外, miR-10b能促进食管癌和鼻咽癌细胞DDP耐药[8,9], 而其在GC中与DDP化疗敏感性的关系并不清楚. 本研究发现miR-10b过表达可导致体外GC细胞DDP耐药性的产生, 且体内SGC-7901细胞移植瘤实验进一步确认了这一现象. KLF4在机体广泛表达, 主要表达于消化道、口腔、食管上皮、皮肤表皮、血管内皮和胸腺上皮细胞中[18]. 据报道[19], 敲除KLF4可促进GC细胞增殖和转移, 而过表达KLF4则可抑制转移和浸润, 促进细胞凋亡. 在线靶基因预测数据库显示miR-10b在KLF4的mRNA在295-301位点存在结合区域. 且已有文献[10,20]指出KLF4是miR-10b的靶基因之一. 在多种肿瘤细胞中, 敲除KLF4能促进肿瘤细胞的

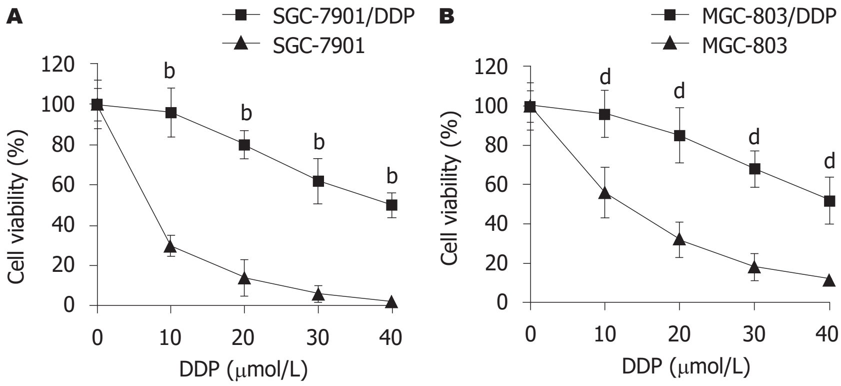


图 1 SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞的顺铂耐药性鉴定. A、B: 分别用0、10、20、30和40 μmol/L DDP处理细胞24 h后, MTT法检测SGC-7901/DDP(A)和MGC-803/DDP(B)细胞的细胞活力. n = 4, ^bP<0.01 *vs* SGC-7901细胞; ^dP<0.01 *vs* MGC-803细胞. DDP: 顺铂.

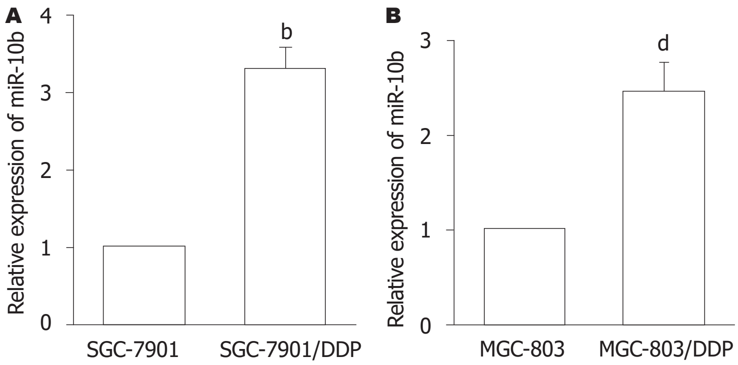


图 2 miR-10b在胃癌顺铂耐药细胞中高表达. A、B: RT-qPCR检测SGC-7901/DDP(A)和MGC-803/DDP(B)细胞中miR-10b表达. n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* SGC-7901细胞; ^dP<0.01 *vs* MGC-803细胞. DDP: 顺铂.

多种化疗药物耐药, 而过表达KLF4能增强化疗药物敏感性[21,22]. 本研究发现, DDP耐药的GC细胞(miR-10b过表达的GC细胞)中KLF4也处于低表达状态, 通过慢病毒过表达KLF4, 发现过表达KLF4能部分逆转miR-10b诱导的DDP耐药.

综上所述, 本研究表明上调miR-10b会使GC细胞对DDP产生耐药性, 并且这一作用可能是通过下调KLF4的表达实现的, 通过上调KLF4的表达能在一定程度上降低GC细胞对DDP的耐药性.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)在化疗程序中会产生获得性化疗耐药, 最终导致化疗失败. 已有研究显示miRNAs可参与调节GC的化疗耐药, 而miRNAs数量众多, 多数miRNAs在调节GC化疗耐药中的作用尚未被鉴定.

实验动机

上调miR-10b能增加食管癌和鼻咽癌细胞对顺铂(cisplatin, DDP)的耐药性. miR-10b在GC中高表达. 而目前尚无关于GC中miR-10b与DDP化疗敏感性的关系的报道.

实验目标

研究miR-10b与GC细胞DDP化疗敏感性的关系, 并探讨其中的机制.

实验方法

比较GC细胞与DDP耐药细胞中miR-10b的表达差异. 观察过表达miR-10b对体外和体内DDP化疗敏感性的影响. 分析过表达miR-10b对KLF4表达的影响, 并通过修复实验验证miR-10b、KLF4与DDP敏感性三者之间的内在联系.

实验结果

miR-10b在GC的DDP耐药细胞中高表达. 上调GC细胞中miR-10b表达能导致细胞对DDP敏感性降低, 并下调KLF4表达. 上调KLF4能废除过表达miR-10b对GC细胞DDP耐药的促进作用.

实验结论

上调miR-10b表达能通过负调控靶基因KLF4促进GC细

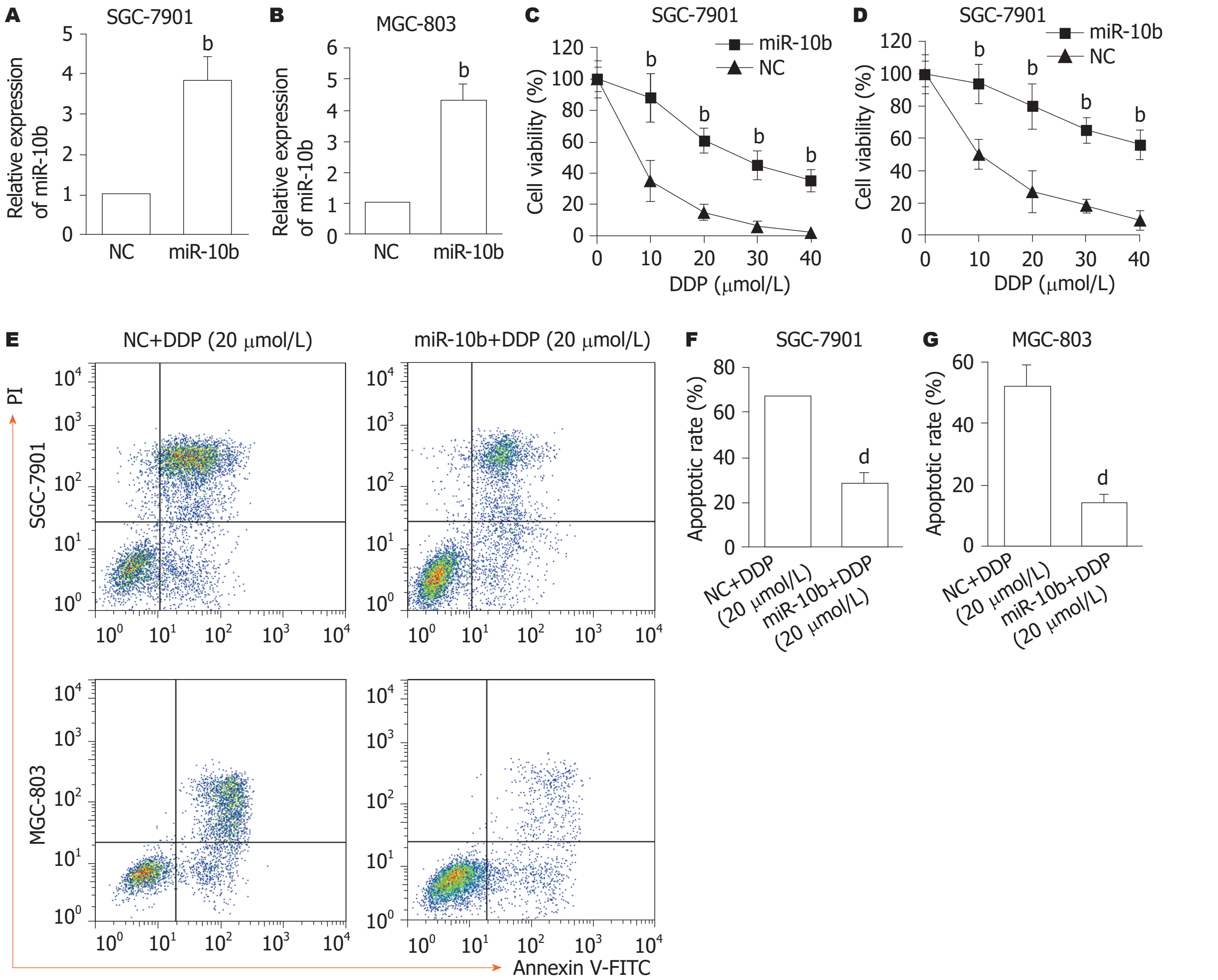


图 3 过表达miR-10b对顺铂诱导的胃癌细胞活力及凋亡的影响. A: SGC-7901细胞中miR-10b过表达效率鉴定, n = 4, ^bP<0.01 *vs* NC组; B: MGC-803细胞中miR-10b过表达效率鉴定, n = 4, ^bP<0.01 *vs* NC组; C: SGC-7901细胞转染miR-NC或miR-10b后, 接着再分别用0、10、20、30和40 μmol/L DDP处理细胞24 h, MTT法检测细胞活力, n = 4, ^bP<0.01 *vs* NC组; D: MGC-803细胞转染miR-NC或miR-10b后, 接着再分别用0、10、20、30和40 μmol/L DDP处理细胞24 h, MTT法检测细胞活力, n = 4, ^bP<0.01 *vs* NC组; E-G: SGC-7901和MGC-803细胞转染miR-NC或miR-10b后, 接着再用20 μmol/L DDP处理细胞24 h, Annexin V-FITC/PI染色法检测细胞凋亡(E: 代表性流式细胞散点图; F: SGC-7901细胞凋亡统计结果, n = 4, ^dP<0.01 *vs* NC+DDP组; G: MGC-803细胞凋亡统计结果, n = 4, ^dP<0.01 *vs* NC+DDP组). DP: 顺铂; PI: 碘化丙锭; annexin V: 膜联蛋白V.

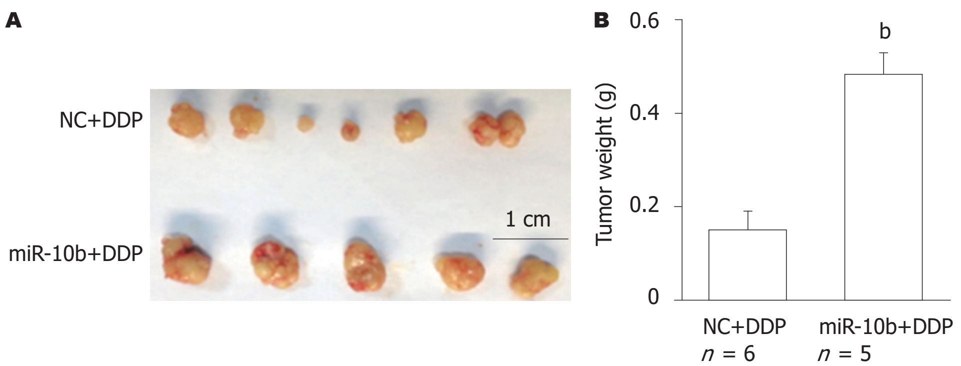


图 4 miR-10b过表达导致SGC-7901细胞移植瘤对顺铂产生耐药性. A: 瘤体的宏观图像; B: 瘤体重量的统计数据, ^bP<0.01 *vs* NC+DDP组. DDP: 顺铂.

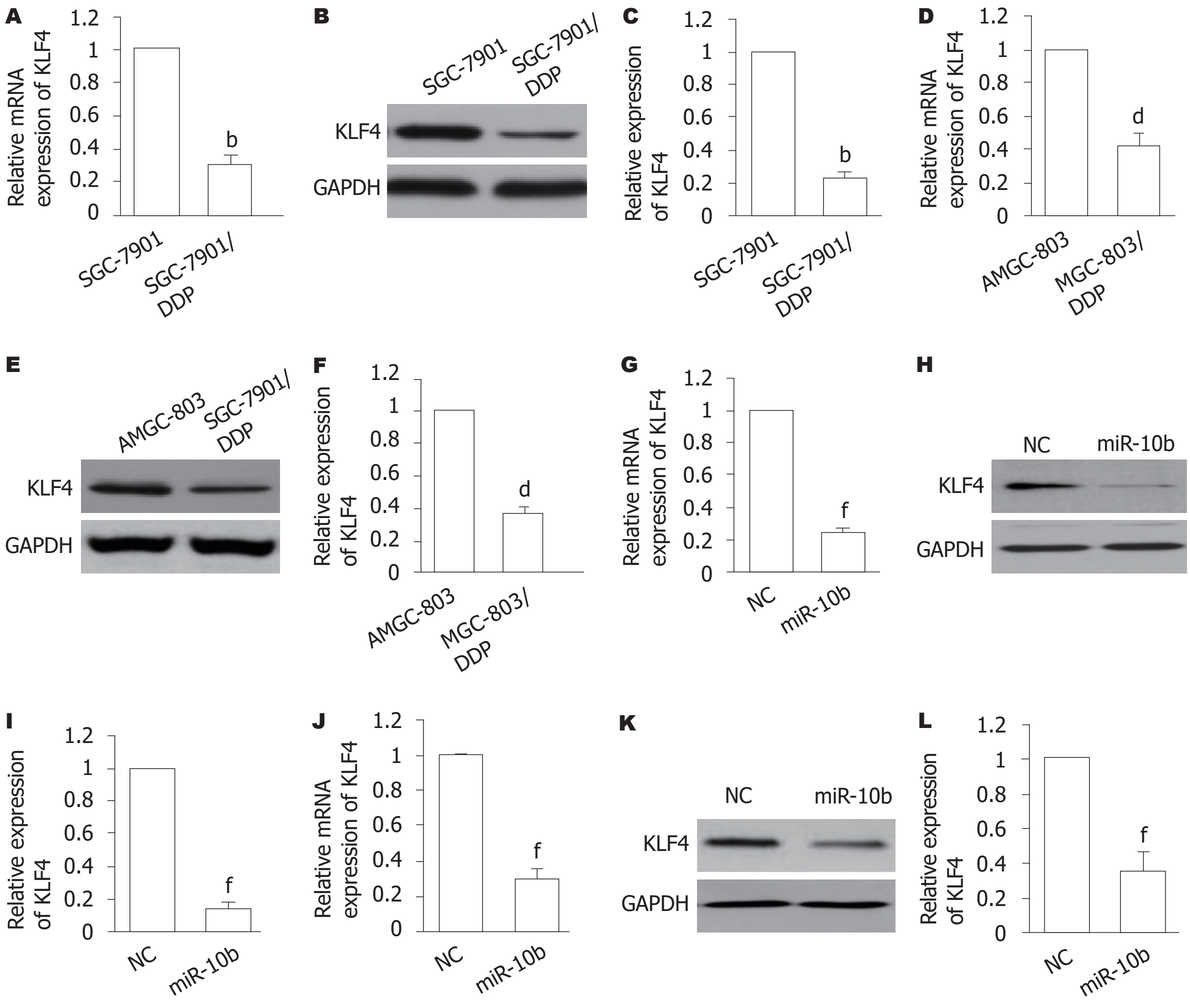
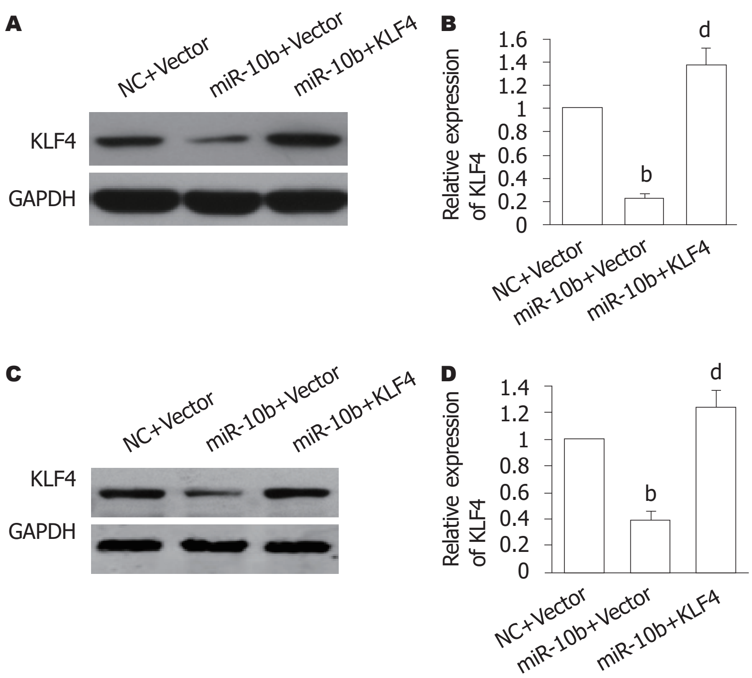


图 5 KLF4在胃癌顺铂耐药细胞中表达和miR-10b对KLF4表达的影响. A-C: SGC-7901和SGC-7901/DDP细胞中KLF4的mRNA (A)和蛋白(B和C)的表达水平, n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* SGC-7901细胞; D-F: MGC-803和MGC-803/DDP细胞中KLF4的mRNA (D)和蛋白(E和F)的表达水平, n = 4, ^{d}P<0.01 *vs* MGC-803细胞; G-I: 过表达miR-10b后, SGC-7901细胞中KLF4的mRNA (G)和蛋白(H和I)的表达水平, n = 4, ^{f}P<0.01 *vs* NC组; J-L: 过表达miR-10b后, MGC-803细胞中KLF4的mRNA (J)和蛋白(K和L)的表达水平, n = 4, ^{f}P<0.01 *vs* NC组. DDP: 顺铂.



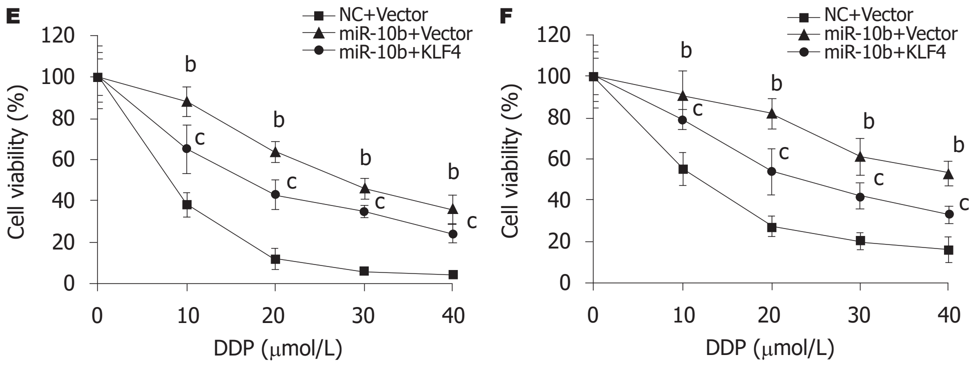


图 6 上调KLF4的表达可部分逆转miR-10b介导的顺铂耐药. A和B: 三组的SGC-7901细胞中KLF4的蛋白表达水平, n = 4, ^bP<0.01 *vs* NC+Vector组, ^dP<0.01 *vs* miR-10b+Vector组; C和D: 三组的MGC-803细胞中KLF4的蛋白表达水平, n = 4, ^bP<0.01 *vs* NC+Vector组; ^dP<0.01 *vs* miR-10b+Vector组; E: 三组的SGC-7901细胞的细胞活力, n = 4, ^bP<0.01 *vs* NC+Vector组; ^cP<0.05 *vs* miR-10b+Vector组; F: 三组的MGC-803细胞的细胞活力, n = 4, ^bP<0.01 *vs* NC+Vector组; ^cP<0.05 *vs* miR-10b+Vector组. DDP: 顺铂.

胞DDP化疗耐药.

展望前景

本研究探明了miR-10b促进GC的DDP耐药调控机制, 并为GC的DDP耐药的治疗提供了参考靶点.

4 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]

2 Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317714626 [PMID: 28671042 DOI: 10.1177/1010428317714626]

3 Vienberg S, Geiger J, Madsen S, Dalgaard LT. MicroRNAs in metabolism. *Acta Physiol (Oxf)* 2017; 219: 346-361 [PMID: 27009502 DOI: 10.1111/apha.12681]

4 Mohr AM, Mott JL. Overview of microRNA biology. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 3-11 [PMID: 25632930 DOI: 10.1055/s-0034-1397344]

5 Bhaskaran M, Mohan M. MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease. *Vet Pathol* 2014; 51: 759-774 [PMID: 24045890 DOI: 10.1177/0300985813502820]

6 Zhang L, Li W, Lyu X, Song Y, Mao Y, Wang S, Huang J. Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in lymph node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 149-155 [PMID: 28536494 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.02.08]

7 Browning RJ, Reardon PJT, Parhizkar M, Pedley RB, Edirisinghe M, Knowles JC, Stride E. Drug Delivery Strategies for Platinum-Based Chemotherapy. *ACS Nano* 2017; 11: 8560-8578 [PMID: 28829568 DOI: 10.1021/acsnano.7b04092]

8 Wu K, Hu Y, Yan K, Qi Y, Zhang C, Zhu D, Liu D, Zhao S. microRNA-10b confers cisplatin resistance by activating AKT/mTOR/P70S6K signaling via targeting PPARγ in esophageal cancer. *J Cell Physiol* 2020; 235: 1247-1258 [PMID: 31267531 DOI: 10.1002/jcp.29040]

9 Zhang P, Hong H, Sun X, Jiang H, Ma S, Zhao S, Zhang M, Wang Z, Jiang C, Liu H. MicroRNA-10b regulates epithelial-mesenchymal transition by modulating KLF4/Notch1/E-cadherin in cisplatin-resistant nasopharyngeal carcinoma cells. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 141-156 [PMID: 27186392]

10 Xiao H, Li H, Yu G, Xiao W, Hu J, Tang K, Zeng J, He W, Zeng G, Ye Z, Xu H. MicroRNA-10b promotes migration and invasion through KLF4 and HOXD10 in human bladder cancer. *Oncol Rep* 2014; 31: 1832-1838 [PMID: 24573354 DOI: 10.3892/or.2014.3048]

11 Liu Y, Li M, Zhang G, Pang Z. MicroRNA-10b overexpression promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and invasion. *Eur J Med Res* 2013; 18: 41 [PMID: 24216130 DOI: 10.1186/2047-783X-18-41]

12 Obermannova R, Redova-Lojova M, Vychytilova-Faltejskova P, Grell P, Cho WC, Sachlova M, Svoboda M, Vyzula R, Slaby O. Tumor Expression of *miR-10b*, *miR-21*, *miR-143* and *miR-145* Is Related to Clinicopathological Features of Gastric Cancer in a Central European Population. *Anticancer Res* 2018; 38: 3719-3724 [PMID: 29848733 DOI: 10.21873/anticanres.12651]

13 Gao Y, Xu Z, Yuan F, Li M. Correlation of Expression Levels of Micro Ribonucleic Ccid-10b (miR-10b) and Micro Ribonucleic Acid-181b (miR-181b) with Gastric Cancer and Its Diagnostic Significance. *Med Sci Monit* 2018; 24: 7988-7995 [PMID: 30403658 DOI: 10.12659/MSM.910809]

14 Kumar MS, Lu J, Mercer KL, Golub TR, Jacks T. Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 673-677 [PMID: 17401365 DOI: 10.1038/ng2003]

15 Lund AH. miR-10 in development and cancer. *Cell Death Differ* 2010; 17: 209-214 [PMID: 19461655 DOI: 10.1038/cdd.2009.58]

16 Wang J, Yan Y, Zhang Z, Li Y. Role of miR-10b-5p in the prognosis of breast cancer. *PeerJ* 2019; 7: e7728 [PMID: 31579605 DOI: 10.7717/peerj.7728]

17 Wang S, Wu Y, Xu Y, Tang X. miR-10b promoted melanoma progression through Wnt/β-catenin pathway by repressing ITCH expression. *Gene* 2019; 710: 39-47 [PMID: 31129246 DOI: 10.1016/j.gene.2019.05.043]

18 易丽娴, 汤新逸, 王胜军. KLF4的生物学功能及其研究进展. 江苏大学学报(医学版) 2014; 6: 545-548 [DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y140260]

19 Zheng J, Liu Y, Qiao Y, Zhang L, Lu S. miR-103 Promotes Proliferation and Metastasis by Targeting KLF4 in Gastric Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28445396 DOI: 10.3390/ijms18050910]

20 Tian Y, Luo A, Cai Y, Su Q, Ding F, Chen H, Liu Z. MicroRNA-10b promotes migration and invasion through KLF4 in human esophageal cancer cell lines. *J Biol Chem* 2010; 285: 7986-7994 [PMID: 20075075 DOI: 10.1074/jbc.M109.062877]

21 Yadav SS, Kumar M, Varshney A, Yadava PK. KLF4 sensitizes

the colon cancer cell HCT-15 to cisplatin by altering the expression of HMGB1 and hTERT. *Life Sci* 2019; 220: 169-176 [PMID: 30716337 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.02.005]
22 Lund RJ, Huhtinen K, Salmi J, Rantala J, Nguyen EV, Moulder R, Goodlett DR, Lahesmaa R, Carpén O. DNA methylation and Transcriptome Changes Associated with Cisplatin Resistance in Ovarian Cancer. *Sci Rep* 2017; 7: 1469 [PMID: 28473707 DOI: 10.1038/s41598-017-01624-4]

科学编辑: 王禹乔 制作编辑: 刘继红

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2020年5月28日; 28(10): 371-377

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i10.371
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

肝癌微波消融的研究进展

何泽华, 吴秋林, 叶 行, 王开元, 黎乐群, 彭宁福

何泽华, 广西医科大学附属埌东医院普通外科 广西壮族自治区南宁市 530022

吴秋林, 叶行, 王开元, 黎乐群, 彭宁福, 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科 广西壮族自治区南宁市 530021

何泽华, 主治医师, 主要从事肝胆胰腺外科的研究.

基金项目: 广西区卫计委项目, No. Z20170754; 国家自然科学基金地区项目, No. 81560460/H1602.

作者贡献分布: 此课题由彭宁福设计; 本论文写作由何泽华、吴秋林、叶行及王开元完成; 黎乐群和彭宁福负责审核及修改论文写作.

通讯作者: 彭宁福, 博士, 副教授, 副主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科. pengnfu2013@163.com

收稿日期: 2020-03-18
修回日期: 2020-04-21
接受日期: 2020-04-27
在线出版日期: 2020-05-28

Microwave ablation of liver cancer: An updated review

Ze-Hua He, Qiu-Lin Wu, Hang Ye, Kai-Yuan Wang, Le-Qun Li, Ning-Fu Peng

Ze-Hua He, Department of General Surgery, Langdong Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Qiu-Lin Wu, Hang Ye, Kai-Yuan Wang, Le-Qun Li, Ning-Fu Peng, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560460/H1602; and Self-Raised Scientific Research Fund of the Ministry of Health in Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z20170754.

Corresponding author: Ning-Fu Peng, PhD, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Guangxi Medical University, No. 71, Hedi Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. pengnfu2013@163.com

Received: 2020-03-18
Revised: 2020-04-21
Accepted: 2020-04-27
Published online: 2020-05-28

Abstract

The treatment methods for early liver cancer include surgical resection, liver transplantation, and local ablation. Among them, microwave ablation (MWA) is widely used in clinical practice because of its outstanding advantages, such as minimal invasiveness, radical curative effect, short treatment time, few complications, and no heat-sink effect, especially for the treatment of tumors adjacent to major vessels and hepatic metastases. However, MWA also has limitations such as unpredictable size and shape of the ablation area. This review systematically illustrates the effectiveness and safety of MWA in the treatment of liver cancer. Meanwhile, the relative superiority of the new generation of MWA is discussed, with an aim to provide reference for MWA of liver cancer.

Key Words: Liver cancer; Microwave ablation; Planning; Efficacy; Complication

Citation: He ZH, Wu QL, Ye H, Wang KY, Li LQ, Peng NF. Microwave ablation of liver cancer: An updated review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(10): 371-377
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/371.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.371

摘要

早期肝癌的根治性治疗手段包括手术切除、肝移植、局部消融等. 其中, 微波消融(microwave ablation, MWA)具有微创、根治、治疗时间短、并发症少, 且不受热沉效应影响等优势而被广泛应用于临床, 尤其适用于肿瘤邻近主要血管、肝转移瘤等. 然而, 其本身亦存在对消融靶区大小及形状不可预测的局限性. 本文系统阐述MWA治疗肝癌的有效性和安全性, 同时介绍新一代MWA系统的相对优越性, 为临床肝癌MWA治疗提供一些参考.

关键词: 肝癌; 微波消融; 规划; 疗效; 并发症

核心提要: 该文系统阐述微波消融(microwave ablation, MWA)治疗肝癌的有效性和安全性, 同时介绍新一代MWA系统的相对优越性.

文献来源: 何泽华, 吴秋林, 叶行, 王开元, 黎乐群, 彭宁福. 肝癌微波消融的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(10): 371-377
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/371.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.371

0 引言

原发性肝癌在我国恶性肿瘤发病率中排第四位, 肿瘤相关死亡率中位居第三. 其中, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)约占85%-90%, 年龄标化后的5年生存率仅为10.1%. 目前, 早期肝癌的根治性手段主要包括手术切除、肝移植、消融治疗等. 然而, 由于常伴肝功能不全及其它合并症、肝内肿瘤分布、供体缺乏等原因, 仅部分患者可行手术切除或肝移植治疗. 由此, 经皮局部消融(percutaneous local ablation, PLA), 尤其微波消融(microwave ablation, MWA), 被推荐为当前最佳替代治疗方法之一, 适用于BCLC临床分期中的部分早期(A期)患者, 要求肿瘤直径≤5 cm, 以≤3 cm为优. 依据2019年我国卫健委颁布的原发性肝癌诊疗规范, 对Ia期及部分Ib期肝癌(即单个肿瘤、直径≤5 cm; 2-3个肿瘤、最大直径≤3 cm; 无血管、胆管和邻近器官侵犯及远处转移; 肝功分级Child-Pugh A或B级); ECOG-PS 0-2, 推荐行PLA或联合介入. 对于适合肝移植的早期肝癌, PLA可作为桥接手段之一. 其中, MWA即利用电磁波产生电磁场、加热诱导组织凝固坏死, 临床上已广泛应用于肝癌(包括肝转移瘤)的治疗. 本文将重点介绍MWA在肝癌患者中的疗效及并发症, 同时介绍新一代MWA系统的相对优越性, 为肝癌的消融治疗提供一些参考.

1 MWA规划策略及疗效评估

1.1 消融规划策略 MWA规划着重于如何将探针准确置入靶肿瘤, 并选择合适的消融功率和时间(通常5-20 min), 以确保肿瘤适形消融, 尽可能保全周围正常组织. 近来, 鉴于缺乏可靠的MWA治疗规划, Liu等[1]提出三维可视规划系统, 可显示肿瘤与周边重要脉管结构及临近组织的空间关系, 测算其距离, 并提供最少进针次数、最佳针径等参数, 不仅有利于指导操作, 且助于术后评估消融区. 操作过程, 常采用B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等引导. B超具备实时、多平面成像、无辐射等优点, 应用最广; CT可用于B超难以发现的部分病灶(如隔顶、肺附近), 但有辐射. 此外, 两者联合可显著提高进针准度. 然而, 有时仍难以将探针精确靶向病灶. 2019年最新研究[2]提示, 计算机辅助导航、立体定向成像系统可显著提升靶向精度, 进而提高安全性和疗效. 另外, 新近动物实验显示, CT引导下机器人能准确将各型消融针置入任一靶区[3]; 随后, 在比较机械针系统与CT引导徒手置针的RCT研究中发现, 前者定位次数与置入精度均优于后者[4]. 因此, 智能三维置针可能是MWA未来研究的重要方向之一.

1.2 疗效评估方法 与手术切除相比, MWA不彻底消融率较高, 相应局部复发率增加. 为降低局部复发率, 消融边界应至少扩大至肿瘤周围正常肝组织3-5 mm. 目前, 评估消融边界的常用手段包括B超、超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)、CT、增强CT(contrast enhancement CT, CECT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI). 其中, CECT不仅准确性较高[5], 尚可早期发现MWA相关的并发症. B超准确度受组织产生的气体影响, 而CEUS准确率类似于CECT, 且成本低、无辐射. CT因MWA前后图像水平和方向不全匹配, 很难确认是否达足够的消融范围. MRI可准确区分消融边缘及靶区内肿瘤组织, 尤其弥散加权成像. 鉴于消融后肿瘤存活与坏死部分的表观扩散系数存在差异, MRI可能是评估消融边缘的最有效方法[6]. 此外, PET/CT也具有一定的临床应用前景, 但限于成本过高. 然而, 呼吸运动可引起消融前后切面位置不同, 故CECT、CEUS和MRI在评估消融边界方面尚存在一定的局限. Tang等[7]发现, 采用CT图像对肿瘤和消融部位进行三维重建拟合, 可改善评估效果.

2 HCC的MWA及其它治疗

2.1 HCC的MWA治疗 首次治疗采用MWA的221例HCC中, 术后随访1 mo. 其中, 201例(90.95%)获得一次性完全消融, 8例(3.62%)实现二次完全消融, 余12例(5.43%)二次消融后仍未完全消融, 尤其>5 cm的肿瘤难以取得一次性完全消融. 相关并发症22例(10.4%), 包括胸腔积液、高胆红素血症各5例, 腹水、腹腔内出血各2例, 肝性脑病、肾上腺危象各1例, 肾衰竭6例, 无死亡. 肿瘤大

小、数目、位置与并发症发生率无显著相关性. 中位随访41 mo, 中位无复发生存(relapse free survival, RFS)、总生存(overall survival, OS)分别为14 mo、41 mo. 多因素分析显示, 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)是RFS独立影响因素, 而肿瘤数目及大小、AFP、GGT、复发类别为OS独立预后因素. 这些结果表明, MWA在HCC一线治疗中疗效显著, 且具有良好耐受性[8].

2.2 MWA与手术切除 肝切除术(hepatic resection, HR)是治疗早期HCC的金标准, 而PLA, 包括MWA, 广泛用于肿瘤<5 cm、高龄、肝功受损患者. 长期随访表明, 对于<5 cm的单发HCC, MWA与HR预后无明显差异, 且前者创伤较小[9]. 然而, 对于肿瘤>3 cm的患者, HR的RFS优于MWA, 因此肝功正常患者, 建议行HR[9,10]. 同时, 有研究表明MWA和HR的OS和并发症发生率无显著差异, 但前者局部复发率高于后者[10-13]. 在一项Meta分析中, 包括1个随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和15个观察研究, 涉及22-424名患者, 随访时间为15-60 mo, 大部分研究比较MWA与HR疗效, 部分比较MWA+HR与单用HR/MWA治疗. 结果显示, MWA局部复发的风险显著高于HR (RR = 2.49, P = 0.016). 此外, MWA+HR与HR/MWA单一治疗的局部复发率无明显差异. 虽然MWA、HR的1年生存率相同, 但前者3、5年生存率分别较后者低6%、12%. 然而, 对于肿瘤较小和/或较深、肝功不全、合并症较多、肝外转移等不适合肝切除患者更倾向于选择MWA[14].

2.3 MWA与射频消融 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)即利用电极电流在肿瘤内产热, 使其坏死. 与RFA比较, MWA有以下优势: 产生更大消融区、治疗时间更短、不受周围组织及热沉效应影响. 对95项研究(包括5224例经RFA治疗的肝肿瘤)行Meta分析结果显示, RFA局部复发率为12.4%, 其中肿瘤>3-5 cm、>5 cm(局部复发率依次为24.1%、58.1%)治疗后局部复发率明显增高[15]. 对40项临床试验进行Meta分析, HCC患者经MWA治疗后(与RFA相比), 肿瘤>3 cm的OS为22 mo (21 mo), 肿瘤≤3 cm的OS为50 mo (27 mo); 局部复发率、并发症发生率、无病生存期分别为3.9%-22.0% (0%-20.9%)、2.1%-61.5% (0%-45.4%)、14-22 mo (10.5 mo-NA). 这些结果表明MWA和RFA的OS无统计学差异, 当肿瘤直径≥3 cm或位于血管周围时, MWA优于RFA[16]. 另一研究, 22例HCC 27个病灶行腹腔镜下(laparoscopic, Lap) MWA, 13例HCC 15个病灶行Lap-RFA, 发现两者安全性相当, 但前者手术时间较短、肿瘤完全坏死率较高[17]. 此外, 对于<2 cm的HCC, RFA消融次数、局部复发率明显低于MWA, 且消融面积较大、OS较长, 而异位复发率无显著差异[18]. 以上结果显示各研究间尚存争议, 仍需深入探索两者间的疗效差异.

2.4 MWA与肝移植 患者在等待供体时, 为延缓疾病进展, 以免错失肝移植(liver transplantation, LT)机会, 常行桥接治疗. 比较RFA和MWA作为LT桥接手段的疗效, 发现两组肿瘤完全坏死率分别为45%和53%, 且RFA/MWA联合TACE, 均可有效诱导HCC肿瘤坏死[19]. 在比较不同桥接方式的疗效中发现, MWA生存率与TACE、RFA无明显差异[20]. 此外, 由于应用免疫抑制等因素, LT后常有肝内多发复发和肝外转移, 已不适合行手术治疗. LT后复发患者行MWA治疗, 其3、6、9、12、18、24 mo生存率分别为90.9%、81.8%、71.6%、51.5%、30.7%、15.3%, 平均生存时间为17.3 mo, 且近期并发症少、副作用轻、耐受性好, 而远期疗效仍有待继续观察[21].

2.5 MWA联合经动脉化疗栓塞 对于晚期肝癌, 经动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合PLA是其有效治疗方式之一. 其中, TACE+RFA的疗效和OS均优于单用RFA, 而TACE+MWA亦可显著提高疗效和OS, 尤其在<3 cm肿瘤中可减少治疗次数, 且随访期间未见复发及相关并发症[22]. 对35例HCC的41个<3 cm肿瘤行TACE+MWA序贯治疗, 后经CT及活检证实, 肿瘤完全坏死34个、不完全坏死7个, 随访期间2例复发[23]. 在≤7 cm HCC治疗中, 随机分为联合(TACE-RFA/TACE-MWA)和单一(RFA/MWA)治疗组, 联合组疗效、RFS、OS均优于单一组[24]. 另外, TACE+MWA可延长>5 cm的HCC患者的OS, 且无严重并发症[25]. 在不可切除的HCC中, TACE+MWA有明显缩瘤效应, 生存率优于单用TACE[26], 且MWA应至少在TACE的2 wk后进行. 此外, 对于大小不等HCC, TACE+MWA与TACE+RFA疗效相似[27]. Li等[28]将3000例HCC分为TACE+MWA组和TACE组, 发现联合治疗组的肿瘤完全坏死率和生存率均较高. 研究证实, TACE中使用的碘油及明胶海绵可通过动脉-门脉瘘道、增强RFA或MWA诱导的凝固坏死, 使消融面积扩大, 并加强卫星结节完全性坏死, 从而降低复发风险、延长生存[16].

3 MWA相关并发症

MWA死亡率≤0.36%, 并发症发生率为2.4%-4.6%[29], 可分为消融术中、术后及延迟发生类型, 以下将讨论其发生机制及相应防治策略.

3.1 术中类型 主要为疼痛、迷走兴奋、肿瘤破裂等. MWA常用局部麻醉, 对于肿瘤较大、临近肝包膜、消融时间较长者疼痛较为明显, 可引起身体不经意活动、伤及临近组织, 偶有消融被迫停止、影响疗效, 甚至可诱发胆心反射. 术前镇静镇痛处理、术中心电监护, 可

有效降低其发生率. 发生迷走兴奋者可予以阿托品类药物, 缓解症状. 外生型肝肿瘤易破裂, 可能为消融灶内压力过高所致, 故消融过程应逐渐增加输出功率, 且需谨慎监测针尖位置[30].

3.2 *术后类型* 主要包括消融后综合征、胸部合并症、肝脓肿、毗邻组织损伤、门脉或肝静脉栓塞、大出血和皮肤烧伤. 消融后综合征发生率约30%-60%, 常见于术后3 d内, 呈低热、畏寒、乏力、疼痛、恶心、呕吐等, 可能与肿瘤坏死、吸收有关[31]. 胸部合并症发生率约1.8%, 包括胸腔积液、积血, 气胸、脓胸, 肺栓塞等, 多见肿瘤位居膈顶者, 常伴膈肌损伤, 采用人工胸水策略可有效降低其发生率[32]. 肝脓肿发生率约1.7%, 为较严重并发症, 常为消融灶或软组织感染所致, 严重者可诱发脓毒症、脓毒症休克、多器官功能障碍综合征, 甚至死亡. 术中严格遵守无菌操作, 高危患者预防性使用抗菌药, 一旦发生加强抗感染、早期穿刺充分引流, 甚至持续冲洗, 多可治愈[33]. 肝毗邻组织损伤常见于胆囊、胃肠道、膈肌等, 消融边界距肝表面<1 cm时易发生. 胆囊损伤可引起胆囊壁增厚、反应性胆囊炎等, 胆囊穿孔因胆汁散热效应而较为少见. 肠穿孔发生率约0.1%-0.3%, 其症状往往数天后才出现, 可能与肠壁热损伤、周围炎症抑制穿孔相关表现有关, 采取人工腹水及胃肠道排空可减少其发生[34]. 膈肌热损伤多见肿瘤位居膈顶者, 常伴胸部合并症. 同理, 人工胸水或腹水可降低其发生率. 消融伤及肾上腺可致儿茶酚胺分泌过多、引发Takotsubo综合征, 故消融边缘距肾上腺≥1 cm为宜. 门脉或肝静脉栓塞发生率约1.1%, 门脉易形成血栓, 肝静脉次之, 与血管直径、腔内流速、消融方式、管壁机械性损有关. 此外, 血栓脱落可致肺栓塞[35]. 大出血发生率约0.1%-0.4%, 常见于肿瘤临近血管、凝血功能障碍、包膜下肿瘤破裂者. 对于顽固性或动脉出血者, 常需行动脉栓塞, 甚至手术处理[36]. PLA相关皮肤灼伤发生率约0.1%-3.2%, 基于MWA采用内部冷却探针, 安全性较高, 皮肤灼伤较为少见[37]. 此外, PLA相关坏死物可致肾功不全患者发生急性肾衰. 上述多数并发症呈自限性, 积极非手术处理后可恢复. 操作过程选择安全进针路径、合适温度, 实时监测穿刺过程, 术中术后严密监测生命体征, 可有效减少甚至避免其发生.

3.3 *延迟发生类型* 主要为胆道损伤、瘘管形成、肿瘤播散及快速增殖等. 其中, 胆道损伤发生率约1%-12%, 常引起胆瘘、胆汁瘤、胆管狭窄, 并继发胆道感染. 部分患者无需特殊治疗, 而胆管炎反复发作者则需行胆道引流[38]. 此外, 还有肠管-胸腔瘘、胆道-心包瘘等. 病理表现为胆道积脓、积气, 一旦发生加强抗感染、充分引流, 部分严重者需手术处理. 操作过程选择安全路径、规范操作, 可有效减少其发生. 肿瘤播散发生率约0.6%, 以针道种植转移为主, 应减少穿刺次数、消融针道10-20 s、避免直接穿刺外生肿瘤[39]. PLA相关性肿瘤快速增殖发生率为0.1%-2.9%, 可能与缺氧诱导因子-1α、血管内皮生长因子、血小板源性生长因子、成纤维细胞生长因子等促进残余瘤细胞快速增殖有关, 也可能为PLA后瘤内高压促使瘤细胞扩散至门脉所致. 此外, 与针道播散亦存一定相关性[40]. 因此, 消融应保证瘤组织完全坏死, 并预留足够安全边缘.

4 新一代MWA系统

4.1*新一代MWA原理* 起初, MWA用于肝切除术中的辅助止血, 后在肝肿瘤治疗中获得快速发展. 它利用电磁波产生快速振荡电磁场, 使水分子运动、摩擦产热, 可在探针周围产生2 cm加热区, 引起肿瘤组织凝固坏死. 其频率有915 MHz和2450 MHz, 后者为目前最常用类型[13]. 目前, 临床上所使用的MWA系统对消融区大小和形状缺乏可预测性, 导致无法取得预期疗效. 新一代MWA系统(Emprint™ Ablation System with Thermosphere™ Technology, Microwave thermosphere ablation, MTA)是同一制造商研发的MWA改进版, 常用频率为2450 MHz, 由100 W发电机、高效可重复使用的电缆线和消融泵组成. 其中, 消融过程消融泵对探针进行冷却. MTA克服了MWA磁场为椭圆形的局限性(图1), 通过场控制、热控制、波长控制, 可获得较大、精确及可预测的球形消融区[41]. 场控可调节电子在探针中的运动, 产生预期的场形状, 且不受组织环境改变的影响. 通常, 探针和同轴电缆过度加热可导致非靶区热损伤, 而热控采用无菌盐水滴注、产生内部冷却, 以确保消融区不受干燥组织影响. 此外, 肿瘤组织消融加热过程, 其介电常数相继变化, 使电磁波波长发生改变, 最后导致场形状改变. 波长控制是通过无菌生理盐水循环于探针轴, 产生以下效应: 使该介电常数变化最小、维持较短恒定波长、保持探针所需电子运动模式, 利于场控, 从而维持较恒定的环境. 与MWA相比, 相同功率及时间下, MTA在离体牛肝中, 可产生大小相当、形态规则、更接近球形的消融灶, 且受热沉效应的影响更小[42].

4.2 *MTA在肝癌中的治疗* Zaidi等[43]对53例肝肿瘤行Lap-MTA, 结果显示并发症发生率约11.3%, 无死亡; 肿瘤完全消融率99.3%, 不全消融灶1个(0.7%); 中位随访4.5 mo, 观察到局部复发灶1个(0.7%). 另外, 在腔镜或开腹MTA治疗的100例肝肿瘤(共301个肝肿物; HCC 10例, 共21个肝肿物)患者中, 排除19例联合肝切和8例联合肠癌切除, 其90 d并发症发生率7% (5/73), 包括急性肾损伤、慢性阻塞性肺疾病加重、颈内静脉血栓形成伴肺

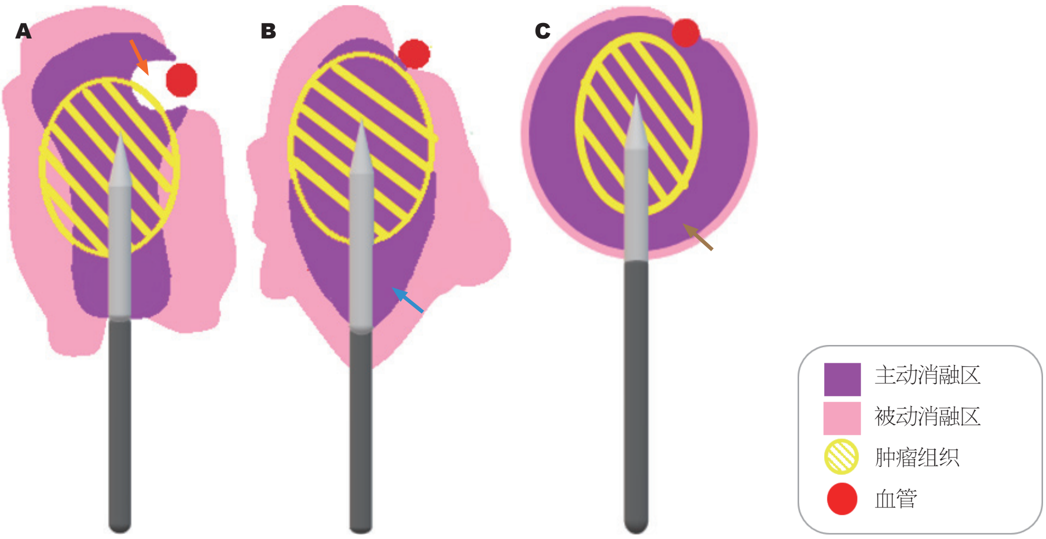


图 1 射频消融、微波消融及新一代微波消融的消融区形状. A: 箭头所示为射频消融因热沉效应致消融区扭曲, 导致消融不彻底; B: 箭头所示为传统微波消融虽不受邻近组织影响, 但其消融区为椭圆形且不可控; C: 箭头所示为新一代微波消融可形成一球形消融区, 且其被动消融区与主动消融区基本一致.

栓塞、肠系膜上静脉及门脉血栓形成、术后肺炎各1例, 其中1例与消融无关; 中位随访16 mo, 病灶、患者局部复发率分别为6.6% (20/301)、15% (15/100), 均属肝转移瘤, 而HCC未观察到局部复发[44]. 此外, 在HCC的有关研究中, 44例52个病灶行MTA, 55例70个病灶行RFA, 发现两组肿瘤完全坏死率无显著差异, 治疗后随访1年, 局部复发率无统计学差异(MTA/RFA: 6.91%/5.17%; HR = 0.82; log rank = 0.8036), 均无针道种植转移. 其并发症发生率亦无显著差异(MTA/RFA: 13.6%/14.5%), 其中MTA组包括肝梗死1例、出血3例和胆汁瘤2例, RFA组包括肝梗死2例、出血3例、皮肤灼伤1例、迷走神经反射1例和胆汁瘤1例[45]. 还有, 比较MTA和RFA在肠癌肝转移治疗中情况, 发现两者局部复发率依次为10%、20% (P = 0.020); 90 d并发症发生率相似(MTA/RFA: 10%/8%; P = 0.848), 均无死亡[46]. 上述研究多因素分析提示, 肿瘤 >3 cm、消融方式、消融边缘、肿瘤类型均为局部复发的独立预测因子, 皆证实MTA安全、可行, 且其近期局部复发率较低.

4.3 MTA的优势与缺陷 MTA具有较高的瘤内温度及热效率, 且可在远离针头处形成消融区, 对于肿瘤位于大血管之间及存在肝周粘连者, 针头不需100%插入肿瘤中央[43]. 同时, MTA亦存在某些缺陷, 如消融区迅速扩大易导致邻近组织意外消融、玻璃纤维针头无法承受明显扭曲等[43]. 与其它PLA技术(包括MWA)比较, MTA似乎为较大HCC及肝转移瘤(包括复发类型)的潜在有效治疗手段, 如联合TACE, 效果更佳. 然而, MTA替代手术、RFA、TACE等其它方式的可行性, 尚需大规模RCT研究提供证据.

总之, 在MWA治疗部分肝癌的研究中, 已证实其有效性及安全性; 可与肝切、RFA相媲美, 甚至略显更优; 与TACE序贯联合, 有助于提高疗效; 还可作为肝移植的桥接手段之一. 近年, 新一代MWA(即MTA)开始逐步应用于肝癌的治疗, 尤其肝转移瘤领域. 初步结果显示, MTA一定程度上能克服既往MWA在消融靶区大小及形状等不可预测的局限性. 然而, MTA尚未广泛应用于临床, 其使用经验较少, 处理策略亦不成熟. 此外, MTA也存在消融靶区迅速扩大而致邻近组织意外消融等共性问题. 因此, MTA与MWA、RFA等的优劣比较, 尚有待广泛开展、深入探索.

4 参考文献

1 Liu F, Liang P, Yu X, Lu T, Cheng Z, Lei C, Han Z. A three-dimensional visualisation preoperative treatment planning system in microwave ablation for liver cancer: a preliminary clinical application. *Int J Hyperthermia* 2013; 29: 671-677 [PMID: 24053166 DOI: 10.3109/02656736.2013.834383]

2 Lachenmayer A, Tinguely P, Maurer MH, Frehner L, Knöpfli M, Peterhans M, Weber S, Dufour JF, Candinas D, Banz V. Stereotactic image-guided microwave ablation of hepatocellular carcinoma using a computer-assisted navigation system. *Liver Int* 2019; 39: 1975-1985 [PMID: 31276296 DOI: 10.1111/liv.14187]

3 Hiraki T, Matsuno T, Kamegawa T, Komaki T, Sakurai J, Matsuura R, Yamaguchi T, Sasaki T, Iguchi T, Matsui Y, Gobara H, Kanazawa S. Robotic Insertion of Various Ablation Needles Under Computed Tomography Guidance: Accuracy in Animal Experiments. *Eur J Radiol* 2018; 105: 162-167 [PMID: 30017274 DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.06.006]

4 Heerink WJ, Ruiter SJS, Pennings JP, Lansdorp B, Vliegenthart R, Oudkerk M, de Jong KP. Robotic versus Freehand Needle Positioning in CT-guided Ablation of Liver Tumors: A Randomized Controlled Trial. *Radiology* 2019; 290: 826-832 [PMID: 30667337 DOI: 10.1148/radiol.2018181698]

5 Bouda D, Lagadec M, Alba CG, Barrau V, Dioguardi Burgio M, Moussa N, Vilgrain V, Ronot M. Imaging review of hepatocellular carcinoma after thermal ablation: The good, the bad, and the ugly. *J Magn Reson Imaging* 2016; 44: 1070-1090 [PMID: 27505619 DOI: 10.1002/jmri.25369]
6 Winters SD, Jackson S, Armstrong GA, Birchall IW, Lee KH, Low G. Value of subtraction MRI in assessing treatment response following image-guided loco-regional therapies for hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 2012; 67: 649-655 [PMID: 22300821 DOI: 10.1016/j.crad.2011.11.013]
7 Tang H, Tang Y, Hong J, Chen T, Mai C, Jiang P. A measure to assess the ablative margin using 3D-CT image fusion after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 318-325 [PMID: 25346478 DOI: 10.1111/hpb.12352]
8 Wang T, Lu XJ, Chi JC, Ding M, Zhang Y, Tang XY, Li P, Zhang L, Zhang XY, Zhai B. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long term outcomes and prognostic factors in 221 patients. *Sci Rep* 2016; 6: 32728 [PMID: 27620527 DOI: 10.1038/srep32728]
9 Ryu T, Takami Y, Wada Y, Hara T, Sasaki S, Saitsu H. Hepatic resection versus operative microwave ablation for single hepatocellular carcinoma ≤5 cm: A propensity score-matched analysis. *Surgery* 2019; 166: 254-262 [PMID: 31279438 DOI: 10.1016/j.surg.2019.05.007]
10 Xu J, Zhao Y. Comparison of percutaneous microwave ablation and laparoscopic resection in the prognosis of liver cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 11665-11669 [PMID: 26617907]
11 Li W, Zhou X, Huang Z, Zhang K, Luo X, Zhong J, Chen Y. Short-term and long-term outcomes of laparoscopic hepatectomy, microwave ablation, and open hepatectomy for small hepatocellular carcinoma: a 5-year experience in a single center. *Hepatol Res* 2017; 47: 650-657 [PMID: 27487979 DOI: 10.1111/hepr.12785]
12 Zhang QB, Zhang XG, Jiang RD, Hu CX, Sun D, Ran L, Zhang ZL. Microwave ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma and oesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 255-262 [PMID: 27817240 DOI: 10.1080/02656736.2016.1257824]
13 Chong CCN, Lee KF, Chu CM, Chan AWH, Wong J, Chan SL, Lok HT, Fung AKY, Fong AKW, Cheung YS, Yu SCH, Johnson P, Lai PBS. Microwave ablation provides better survival than liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with borderline liver function: application of ALBI score to patient selection. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 546-554 [PMID: 29352659 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.12.001]
14 Glassberg MB, Ghosh S, Clymer JW, Wright GWJ, Ferko N, Amaral JF. Microwave ablation compared with hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 98 [PMID: 31182102 DOI: 10.1186/s12957-019-1632-6]
15 Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005; 242: 158-171 [PMID: 16041205 DOI: 10.1097/01.sla.0000171032.99149.fe]
16 Izzo F, Granata V, Grassi R, Fusco R, Palaia R, Delrio P, Carrafiello G, Azoulay D, Petrillo A, Curley SA. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist* 2019; 24: e990-e1005 [PMID: 31217342 DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0337]
17 Simo KA, Sereika SE, Newton KN, Gerber DA. Laparoscopic-assisted microwave ablation for hepatocellular carcinoma: safety and efficacy in comparison with radiofrequency ablation. *J Surg Oncol* 2011; 104: 822-829 [PMID: 21520094 DOI: 10.1002/jso.21933]
18 Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, Kuboki M, Yamamoto S. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 223-227 [PMID: 18823439 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05596.x]
19 Vasnani R, Ginsburg M, Ahmed O, Doshi T, Hart J, Te H, Van Ha TG. Radiofrequency and microwave ablation in combination with transarterial chemoembolization induce equivalent histopathologic coagulation necrosis in hepatocellular carcinoma patients bridged to liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5: 225-233 [PMID: 27275464 DOI: 10.21037/hbsn.2016.01.05]
20 Rubinstein MM, Kaubisch A, Kinkhabwala M, Reinus J, Liu Q, Chuy JW. Bridging therapy effectiveness in the treatment of hepatocellular carcinoma prior to orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8: 1051-1055 [PMID: 29299366 DOI: 10.21037/jgo.2017.08.11]
21 Zhai H, Liang P, Yu XL, Cheng Z, Han ZY, Liu F, Yu J. Microwave ablation in treating intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: An analysis of 11 cases. *Int J Hyperthermia* 2015; 31: 863-868 [PMID: 26608701 DOI: 10.3109/02656736.2015.1091953]
22 Seki T, Tamai T, Nakagawa T, Imamura M, Nishimura A, Yamashiki N, Ikeda K, Inoue K. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1245-1251 [PMID: 11002219 DOI: 10.1002/1097-0142(20000915)89:6<1245::aid-cncr8>3.0.co;2-f]
23 Yang WZ, Jiang N, Huang N, Huang JY, Zheng QB, Shen Q. Combined therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation for small hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 748-752 [PMID: 19222102 DOI: 10.3748/wjg.15.748]
24 Yi Y, Zhang Y, Wei Q, Zhao L, Han J, Song Y, Ding Y, Lu G, Liu J, Ding H, Dai F, Tang X. Radiofrequency ablation or microwave ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of hepatocellular carcinoma by comparing with radiofrequency ablation alone. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 112-118 [PMID: 24653633 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.09]
25 Xu LF, Sun HL, Chen YT, Ni JY, Chen D, Luo JH, Zhou JX, Hu RM, Tan QY. Large primary hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization monotherapy versus combined transarterial chemoembolization-percutaneous microwave coagulation therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 456-463 [PMID: 23216261 DOI: 10.1111/jgh.12088]
26 Liu C, Liang P, Liu F, Wang Y, Li X, Han Z, Liu C. MWA combined with TACE as a combined therapy for unresectable large-sized hepotocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2011; 27: 654-662 [PMID: 21966941 DOI: 10.3109/02656736.2011.605099]
27 Ginsburg M, Zivin SP, Wroblewski K, Doshi T, Vasnani RJ, Van Ha TG. Comparison of combination therapies in the management of hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation versus microwave ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 330-341 [PMID: 25534635 DOI: 10.1016/j.jvir.2014.10.047]
28 Li W, Man W, Guo H, Yang P. Clinical study of transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: C217-C220 [PMID: 28230020 DOI: 10.4103/0973-1482.200598]
29 Poggi G, Tosoratti N, Montagna B, Picchi C. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7: 2578-2589 [PMID: 26557950 DOI: 10.4254/wjh.v7.i25.2578]
30 Chiang J, Birla S, Bedoya M, Jones D, Subbiah J, Brace CL.

Modeling and validation of microwave ablations with internal vaporization. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015; 62: 657-663 [PMID: 25330481 DOI: 10.1109/TBME.2014.2363173]
31 Andreano A, Galimberti S, Franza E, Knavel EM, Sironi S, Lee FT, Meloni MF. Percutaneous microwave ablation of hepatic tumors: prospective evaluation of postablation syndrome and postprocedural pain. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 97-105.e1-2 [PMID: 24286938 DOI: 10.1016/j.jvir.2013.09.005]
32 王延明, 王能, 许赟, 沈强, 钱国军. 微波消融治疗7403例肝癌的严重并发症. 中华肝胆外科杂志 2016; 22: 655-660 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.10.003]
33 Yu MA, Liang P, Yu XL, Cheng ZG, Han ZY, Liu FY, Yu J. Liver abscess as a complication of microwave ablation for liver metastatic cholangiocarcinoma after bilioenteric anastomosis. *Int J Hyperthermia* 2011; 27: 503-509 [PMID: 21756047 DOI: 10.3109/02656736.2011.555876]
34 Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol* 2011; 21: 2584-2596 [PMID: 21858539 DOI: 10.1007/s00330-011-2222-3]
35 Kim AY, Rhim H, Park M, Lee MW, Kim YS, Choi D, Lim HK. Venous thrombosis after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 1474-1480 [PMID: 22109305 DOI: 10.2214/AJR.11.6495]
36 Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B. Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation--complications among cohort of 1136 patients. *Radiology* 2009; 251: 933-940 [PMID: 19304921 DOI: 10.1148/radiol.2513081740]
37 Park JG, Park SY, Tak WY, Kweon YO, Jang SY, Lee YR, Hur K, Lee HJ, Lee HW. Early complications after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1,843 ablations in 1,211 patients in a single centre: experience over 10 years. *Clin Radiol* 2017; 72: 692.e9-692.e15 [PMID: 28364952 DOI: 10.1016/j.crad.2017.03.001]
38 Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y, Kitamoto M, Ono M, Sakaeda H, Joko K, Sato S, Tamaki K, Yamasaki T, Shibata H, Shimoe T, Matsuda T, Toshikuni N, Fujioka S, Ohmoto K, Nakamura S, Kariyama K, Aikata H, Kobayashi Y, Tsutsui A. Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study: An analysis of 16 346 treated nodules in 13 283 patients. *Hepatol Res* 2012; 42: 1058-1064 [PMID: 22583706 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01025.x]
39 Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanus G; Collaborative Italian Group using AMICA system. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 868-874 [PMID: 21833809 DOI: 10.1007/s00270-011-0241-8]
40 Kang TW, Lim HK, Lee MW, Kim YS, Rhim H, Lee WJ, Gwak GY, Paik YH, Lim HY, Kim MJ. Aggressive Intrasegmental Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Ablation: Risk Factors and Clinical Significance. *Radiology* 2015; 276: 274-285 [PMID: 25734550 DOI: 10.1148/radiol.15141215]
41 Hübner F, Schreiner R, Reimann C, Bazrafshan B, Kaltenbach B, Schüßler M, Jakoby R, Vogl TJ. Ex vivo validation of microwave thermal ablation simulation using different flow coefficients in the porcine liver. *Med Eng Phys* 2019; 66: 56-64 [PMID: 30826254 DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.02.007]
42 楚文颖. 真圆微波技术与传统微波消融效果比较的离体实验研究. 天津:天津医科大学 2019 [DOI: 10.27366/d.cnki.gtyku.2019.000739]
43 Zaidi N, Okoh A, Yigitbas H, Yazici P, Ali N, Berber E. Laparoscopic microwave thermosphere ablation of malignant liver tumors: An analysis of 53 cases. *J Surg Oncol* 2016; 113: 130-134 [PMID: 26659827 DOI: 10.1002/jso.24127]
44 Takahashi H, Kahramangil B, Berber E. Local recurrence after microwave thermosphere ablation of malignant liver tumors: results of a surgical series. *Surgery* 2018; 163: 709-713 [PMID: 29273176 DOI: 10.1016/j.surg.2017.10.026]
45 Suwa K, Seki T, Tsuda R, Yamashina M, Murata M, Yamaguchi T, Nishio A, Okazaki K. Short term treatment results of local ablation with water-cooled microwave antenna for liver cancer: Comparison with radiofrequency ablation. *Mol Clin Oncol* 2020; 12: 230-236 [PMID: 32064099 DOI: 10.3892/mco.2020.1983]
46 Takahashi H, Kahramangil B, Kose E, Berber E. A comparison of microwave thermosphere versus radiofrequency thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 1157-1162 [PMID: 29929785 DOI: 10.1016/j.hpb.2018.05.012]

科学编辑: 王禹乔 制作编辑: 刘继红

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2020年5月28日; 28(10): 378-383
DOI: 10.11569/wcjd.v28.i10.378
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床实践 CLINICAL PRACTICE

肝细胞癌超声造影灌注参数与ANGPTL4表达水平相关性的初步研究

吴林德, 蒿业红, 徐珊珊, 方苑仲

吴林德, 浙江省德清县人民医院超声科 浙江省湖州市 313200

蒿业红, 徐珊珊, 浙江萧山医院超声科 浙江省杭州市 311200

方苑仲, 杭州市余杭区妇幼保健院检验科 浙江省杭州市 311100

吴林德, 主治医师, 主要从事超声诊断工作.

作者贡献分布: 此课题由吴林德设计; 研究过程由吴林德、蒿业红、徐珊珊及方苑仲共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由吴林德提供; 数据分析及论文写作由吴林德完成.

通讯作者: 蒿业红, 副主任医师, 311200, 浙江省杭州市萧山区育才北路728号, 浙江萧山医院超声科. hyh200508@163.com

收稿日期: 2020-03-04
修回日期: 2020-04-19
接受日期: 2020-04-27
在线出版日期: 2020-05-28

Correlation between perfusion parameters of contrast-enhanced ultrasound and ANGPTL4 expression in hepatocellular carcinoma

Lin-De Wu, Ye-Hong Hao, Shan-Shan Xu, Yuan-Zhong Fang

Lin-De Wu, Department of Ultrasonography, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Ye-Hong Hao, Shan-Shan Xu, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Yuan-Zhong Fang, Department of Laboratory Medicine, Hangzhou Yuhang Maternal and Child Health Hospital, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ye-Hong Hao, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, No. 728, Yucai North Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. hyh200508@163.com

Received: 2020-03-04
Revised: 2020-04-19
Accepted: 2020-04-27
Published online: 2020-05-28

Abstract

BACKGROUND

Angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) is a secreted glycoprotein of the angiopoietin like protein family. Upregulation of ANGPTL4 expression can promote tumor angiogenesis. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can objectively reflect tumor microcirculation perfusion and provide the hemodynamic information.

AIM

To investigate the correlation between ANGPTL4 expression and the perfusion parameters of CEUS in hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS

Eighty-four HCC patients (84 tumors) who underwent surgical resection at Zhejiang Xiaoshan Hospital were selected as study subjects. According to the ANGPTL4 expression status, the patients were divided into either an ANGPTL4 positive expression group (48 cases) or an ANGPTL4 negative expression group (36 cases). All patients underwent CEUS within 3 d before operation. The perfusion parameters were analyzed, including enhancement intensity (EI) and peak to time (TTP). Serum vascular endothelial growth factor (VEGF), ANGPTL4 expression, and microvessel density (MVD) were measured. The correlation between the perfusion parameters of CEUS and the ANGPTL4 expression was analyzed.

RESULTS

The EI in the ANGPTL4 positive expression group was significantly higher than that in the ANGPTL4 negative expression group (P < 0.05). The TTP in the ANGPTL4 positive expression group was significantly shorter than that in the ANGPTL4 negative expression group (P < 0.05). The MVD and VEGF in the ANGPTL4 positive expression group were significantly higher than those in the ANGPTL4 negative expression group (P < 0.05) There was a positive correlation between EI and ANGPTL4 expression in HCC (r = 0.753, P < 0.05), and a negative correlation between TTP and ANGPTL4 expression (r = -0.730, P < 0.05).

CONCLUSION

There is a certain correlation between the perfusion parameters of CEUS and ANGPTL4 expression in HCC. Thus, the perfusion parameters of CEUS can reflect the ANGPTL4 expression level in HCC *in vivo* and indirectly evaluate its angiogenesis.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Contrast-enhanced ultrasound; Time-intensity curve; Angiopoietin like protein 4; Microvessel density

Citation: Wu LD, Hao YH, Xu SS, Fang YZ. Correlation between perfusion parameters of contrast-enhanced ultrasound and ANGPTL4 expression in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(10): 378-383
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/378.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.378

摘要

背景

血管生成素样蛋白4(angiopoietin like 4, ANGPTL4)是一种血管生成素样蛋白家族中的分泌型糖蛋白, 其表达上调可促进肿瘤微小血管新生. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能客观地反映肿瘤微循环血流灌注状态, 为临床提供血流动力学信息.

目的

探讨原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的CEUS灌注参数与ANGPTL4表达水平的相关性.

方法

选取在浙江萧山医院行手术切除的84例HCC患者作为研究对象(共84个肿瘤). 根据ANGPTL4表达结果分为: ANGPTL4阳性表达组(48例)和ANGPTL4阴性表达组(36例). 所有患者术前3 d内行CEUS检查, 分析病灶的血流灌注参数: 增强强度(enhancement intensity, EI)和达峰时间(peak to time, TTP), 同期测定患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平, 术后测定组织标本ANGPTL4表达水平及微血管密度(microvessel density, MVD). 分析CEUS灌注参数与ANGPTL4表达水平的相关性.

结果

ANGPTL4阳性表达组病灶的EI明显高于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义(P<0.05); ANGPTL4阳性表达组病灶的TTP明显短于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义(P<0.05); ANGPTL4阳性表达组的MVD和VEGF水平明显高于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义(P<0.05); HCC的EI与ANGPTL4表达水平呈正相关(r = 0.753, P<0.05), TTP与ANGPTL4表达水平呈负相关(r = -0.730, P<0.05).

结论

HCC的CEUS灌注参数与ANGPTL4表达水平具有一定相关性, 能无创性反映活体HCC的ANGPTL4表达水平, 间接评估其血管新生状态.

关键词: **原发性肝细胞癌; 超声造影; 时间–强度曲线; 血管生成素样蛋白4; 微血管密度**

核心提要: 深入研究肿瘤微血管生成状态及其影响因素, 有着重要临床意义. 超声造影作为一种有效监测微循环血流灌注的影像学手段, 可为临床诊治提供客观的血流动力学信息.

文献来源: 吴林德, 蒿业红, 徐珊珊, 方苑仲. 肝细胞癌超声造影灌注参数与ANGPTL4表达水平相关性的初步研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(10): 378–383
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/378.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.378

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种发病率较高的肝脏恶性肿瘤[1]. HCC恶性生物学行为与其微血管新生状态密切相关, 深入研究其微血管生成有着重要临床意义[2]. 血管生成素样蛋白4(angiopoietin like 4, ANGPTL4)作为一种血管生成素样蛋白家族中的分泌型糖蛋白, 其在促进肿瘤血管生成、转移及复发中发挥着重要作用[3], 而目前其评估方法需采用具有创伤性的病理学检查. 本研究运用超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)定量分析HCC的血流灌注参数, 探讨其与ANGPTL4表达水平的相关性, 旨在探讨CEUS在评估活体HCC组织的ANGPTL4表达水平及

血管生成中的价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-09/2019-12期间, 在浙江萧山医院行手术切除的84例HCC患者作为研究对象. 纳入标准: (1)均病理证实为HCC; (2)术前均未曾行任何形式放化疗及药物治疗; (3)无合并其它恶性肿瘤; (4)患者能配合CEUS检查. 其中男68例, 女16例, 年龄29-70岁, 平均年龄50.83岁±11.02岁. 病灶共计84个, 直径1.87-6.19 cm, 平均直径4.23 cm±1.10 cm. 根据ANGPTL4表达结果分为: ANGPTL4阳性表达组, 48例, 男38例, 女10例, 年龄29-70岁, 平均年龄51.53岁±10.47岁, 直径2.11-6.19 cm, 平均直径4.29 cm±1.09 cm, 其中高分化12例、中分化10例、低分化26例; ANGPTL4阴性表达组, 36例, 男30例, 女6例, 年龄32-67岁, 平均49.90岁±11.80岁, 直径1.87-5.53 cm, 平均4.15 cm±1.12 cm, 其中高分化9例、中分化8例、低分化19例. 两组间年龄(t = 0.666, P = 0.507)、性别(χ^2 = 0.232, P = 0.630)、直径(t = 0.568, P = 0.571), 病理分级(χ^2 = 0.026 , P = 0.987)比较无明显统计学差异(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 CEUS检查: CEUS采用Acuson S2000超声诊断仪, 配有4C1探头(频率4.0 MHz), 随机配备对比脉冲系列成像技术. 造影剂采用声诺维(sono Vue), 按照说明书配备成混悬液. CEUS由一名高年资且经验丰富的超声医师进行操作分析. 首先对病灶进行常规超声检查, 明确肿瘤位置、大小、内部回声、边界、血供等情况. 启动CEUS, 经肘部浅静脉推注造影剂2.4 mL, 同步计时, 观察并存储造影全过程. 选取病灶区域作为感兴趣区, 绘制时间-强度曲线, 获得病灶的增强强度、达峰时间(图1).

1.2.2 血管内皮生长因子水平、ANGPTL4、微血管密度测定: ANGPTL4表达测定: 术后组织标本采用兔抗人ANGPTL4 多克隆抗体(美国Sigma公司), 滴度为1:200, 按照SABC法常规步骤行免疫组化. 随机选取每张切中的5个视野, 根据视野中阳性细胞百分比评分: 0分, 阳性细胞<5%; 1分, 5%-25%; 2分, 25%-50%; 3分, ≥50%. 染色强弱评分: 仅细胞核染蓝色为阴性; 胞核、胞浆以及胞膜染成棕黄色为阳性. 0分, 阴性; 1分, 弱阳性; 2分, 阳性; 3分, 强阳性. ANGPTL4 表达结果判定: 两项之和≤3分判定为阴性表达; >3分判定为阳性表达.

微血管密度(microvessel density, MVD)测定: 术后组织标本经甲醛固定, 石蜡包埋切片, 采用Elivision™两步法免疫组化染色. 参照Weidner等[4]的校正方法测定MVD.

血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平测定: 清晨, 空腹状态, 采集患者5 mL肘部静脉血, 3000 r/min离心15 min分离血清, -20 ℃冰箱存储. 按照酶联免疫吸附试验进行操作, 测定血清VEGF水平.

统计学处理 应用SPSS 20.0软件统计数据. 计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用方差分析; 计数资料以(%)表示, 组间比较采用χ^2检验. 相关性采用Pearson相关分析. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组间CEUS参数比较 ANGPTL4阳性表达组病灶的增强强度(enhancement intensity, EI)明显高于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义(P<0.05); ANGPTL4阳性表达组病灶的达峰时间(peak to time, TTP)明显短于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1). 高分化HCC的EI低于中分化HCC及低分化HCC, 差异有统计学意义(P<0.05); 中分化HCC的EI低于低分化HCC, 差异有统计学意义(P<0.05); 高分化HCC的TTP长于中分化HCC及低分化HCC, 差异有统计学意义(P<0.05); 中分化HCC的TTP长于低分化HCC, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.2 两组间ANGPTL4、VEGF、MVD水平比较 ANGPTL4阳性表达组的ANGPTL4、MVD及VEGF水平明显高于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3). 高分化HCC的ANGPTL4、MVD及VEGF水平低于中分化HCC及低分化HCC, 差异有统计学意义(P<0.05); 中分化HCC的ANGPTL4、MVD及VEGF水平低于低分化HCC, 差异有统计学意义(P<0.05)(表4).

2.3 CEUS参数与ANGPTL4表达水平的相关性 HCC的EI与ANGPTL4表达水平呈正相关(r = 0.753, R^2 = 567, P<0.05), HCC的TTP与ANGPTL4表达水平呈负相关(r = -0.730, R^2 = 0.532, P<0.05)(图2).

3 讨论

HCC为富血供肝脏恶性肿瘤, 其发生发展、转移复发与血管新生密切相关[5]. 血管新生是一系列在多因子调控作用下发生的有序而复杂的生物过程. 因此, 全面了解HCC血管新生状态对于临床制定治疗方案, 评估预后有着重要意义.

ANGPTL4作为一种血管生成素样蛋白家族中的分泌型糖蛋白, 不仅参与葡萄糖代谢以及脂质代谢, 而且在缺氧诱导因子作用下表达上调, 促进肿瘤血管新生、转移复发以及细胞分化[6]. MVD常被应用于评估肿瘤的微小血管增殖状态, 是目前临床评估肿瘤血管生

表 1 两组间超声造影参数比较

组别	例	EI (dB)	TTP (s)
阳性表达组	48	25.25±4.08	19.19±3.37
阴性表达组	36	18.77±3.46	34.31±5.17
t/P值		7.675/.000	–16.206/.000

EI: 增强强度; TTP: 达峰时间.

表 2 不同病理分级肝细胞癌超声造影参数比较

组别	例	EI (dB)	TTP (s)
高分化	21	17.73±2.01	33.61±5.98
中分化	18	22.30±2.89[a]	23.88±6.73[a]
低分化	45	24.91±4.84[ab]	19.30±4.33[ab]
F/P值		23.862/.000	51.376/.000

与高分化比较, [a]P<0.05; 与中分化比较, [b]P<0.05. EI: 增强强度; TTP: 达峰时间.

表 3 两组间血管内皮生长因子、ANGPTL4、微血管密度水平比较

组别	ANGPTL4(分)	VEGF (pg/mL)	MVD(条/200倍视野)
阳性表达组	5.17±0.75	621.27±137.24	70.88±11.22
阴性表达组	1.97±0.77	70.82±12.49	38.30±6.87
t/P值	19.009/0.000	23.955/0.000	15.382/0.000

ANGPTL4: 血管生成素样蛋白4; VEGF: 血管内皮生长因子; MVD: 微血管密度.

表 4 不同病理分级肝细胞癌间血管内皮生长因子、ANGPTL4、微血管密度水平比较

组别	ANGPTL4(分)	VEGF (pg/mL)	MVD(条/200倍视野)
高分化	2.00±1.18	71.52±16.35	36.60±6.16
中分化	3.33±1.24[a]	367.58±209.98[a]	50.99±14.72[a]
低分化	4.89±1.25[ab]	564.38±227.92[ab]	68.74±14.64[ab]
F/P值	41.419/0.000	46.628/0.000	45.527/0.000

与高分化比较, [a]P<0.05; 与中分化比较, [b]P<0.05. ANGPTL4: 血管生成素样蛋白4; VEGF: 血管内皮生长因子; MVD: 微血管密度.

成的"金标准", 在恶性肿瘤中MVD数值越高, 肿瘤侵袭能力越强、预后越差[7]. VEGF 即是目前所知的特异性最高、作用最强的肿瘤血管生成正向调节因子. 本研究结果中, ANGPTL4阳性表达组的ANGPTL4、MVD及VEGF水平明显高于ANGPTL4阴性表达组(P<0.05). 证实了随着HCC组织中ANGPTL4表达上调, VEGF合成分泌增加, HCC微小血管生成能力增强, 促使HCC内微血管大量增殖, 为其提供生长发展所需的血供及营养物质.

目前, 临床评估ANGPTL4表达率以及表达强度需通过获取组织标本行病理学检查实现. 该方法存在创伤性、准确取材依赖性等缺点, 应用受到一定限制. 随着超声技术的不断发展, CEUS为肿瘤微循环血流灌注检测开辟了一条全新途径. CEUS时所采用的新型造影剂Sono Vue不会渗透至细胞间隙, 具有血池示踪剂的药代动力学特性[8]. CEUS能通过时间-强度曲线定量分析目标组织的血流动力学状态变化. 本研究结果中, ANGPTL4阳性表达组病灶的EI显高于ANGPTL4阴性表达组(P<0.05); 而ANGPTL4阳性表达组的TTP明显短于ANGPTL4阴性表达组. 说明ANGPTL4阳性表达的HCC组织能在更短的时间内获得更充足的血流灌注

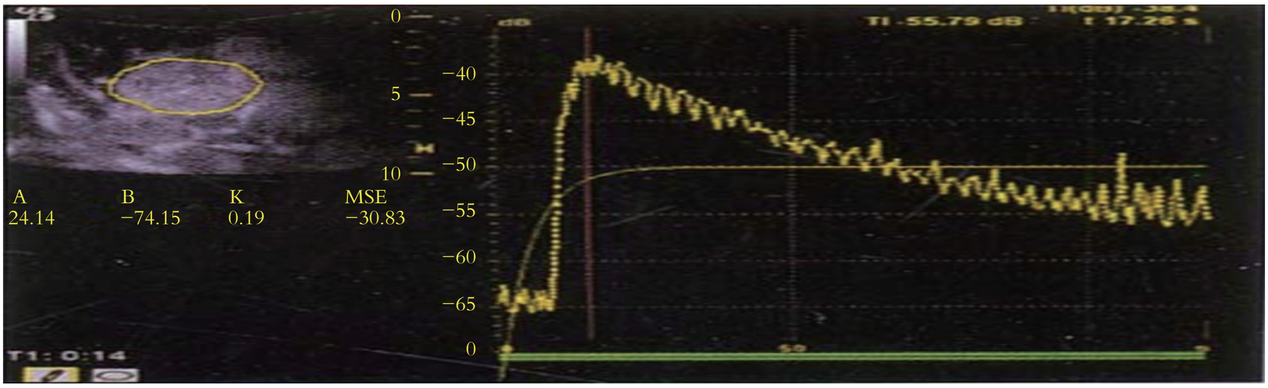


图 1　肝细胞癌的时间-强度曲线示意图.

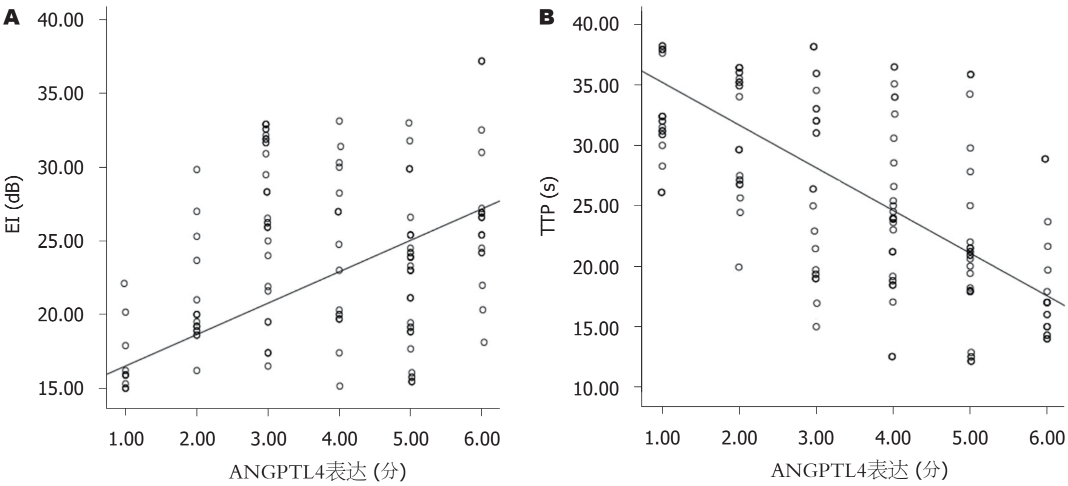


图 2　散点图. A: 增强强度与ANGPTL4表达水平; B: 达峰时间与ANGPTL4表达水平. ANGPTL4: 血管生成素样蛋白4; EI: 增强强度; TTP: 达峰时间.

量. 原因可能是[9,10]: ANGPTL4阳性表达HCC组织通过ANGPTL4、VEGF的表达上调及分泌, 诱导组织生成大量微小血管, 使单位体积内微小血管数量增多, 血流灌注量增大, 增强强度增大. 同时, 由于ANGPTL4阳性表达HCC组织内存在的大量新生微小血管具有基底膜发育不全, 血管平滑肌缺失、动静脉短路等特点, 使微小血管阻力进一步下降, 血流灌注速度增加, 达峰时间缩短. 本研究结果中, HCC的EI与ANGPTL4表达水平呈正相关(r = 0.753, P<0.05), 而TTP与ANGPTL4表达水平呈负相关(r = -0.730, P<0.05). 提示CEUS可在一定程度上反映ANGPTL4表达水平状态, 即EI越大或TTP越短, ANGPTL4表达水平越高.

本研究结果显示, 高分化HCC的EI、ANGPTL4、MVD及VEGF水平低于中分化HCC及低分化HCC, 且中分化HCC的EI、ANGPTL4、MVD及VEGF水平低于低分化HCC(P<0.05), 而高分化HCC的TTP长于中分化HCC及低分化HCC, 且中分化HCC的TTP长于低分化HCC, (P<0.05). 提示随着HCC恶性程度增加, 其微小血管生成状态越旺盛, 其EI、ANGPTL4、MVD及VEGF水平呈上升趋势, 而TTP呈下降趋势. 证实了HCC恶性程度与其血管新生状态密切相关.

总之, HCC的CEUS灌注参数与ANGPTL4表达水平具有一定相关性, 能无创性评估活体HCC组织的ANGPTL4表达水平情况, 间接反映其血管新生状态.

文章亮点

实验背景

准确评估肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织的血管生成素样蛋白4(angiopoietin like 4, ANGPTL4)表达水平, 有助于临床诊治及预后评估.

实验动机

运用超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)定量分析HCC的血流灌注参数, 探讨其与ANGPTL4表达水平的相关性, 以期为临床评估活体HCC血管新生状态提供参考.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨HCC的血流灌注参数与ANGPTL4表达水平的相关性. 结果显示CEUS能客观反映HCC微循环特点, 其血流参数增强强度(enhancement intensity, EI)和达峰时间(peak to time, TTP)与ANGPTL4表达水平具有较好相关性, 可间接反映HCC血管新生状态.

实验方法

本篇论文为了达到目标运用CEUS观察HCC微循环血供特征. CEUS能实时显示肿瘤组织的微循环血流灌注状态, 从而间接反映其血管新生情况.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示ANGPTL4阳性表达组病灶的EI、MVD、VEGF水平明显高于ANGPTL4阴性表达组, 而TTP明显短于ANGPTL4阴性表达组(P<0.05); HCC的EI与ANGPTL4表达水平呈正相关, 而TTP与ANGPTL4表达水平呈负相关. 本研究结果说明CEUS能敏感反映HCC血流灌注状态, 间接反映ANGPTL4表达情况, 有助于临床评估活体HCC的血管新生情况.

实验结论

HCC的微循环血流状态与ANGPTL4、MVD及VEGF水平密切相关. CEUS作为一种无创性的微循环血流监测手段, 不仅有助于肿瘤良恶性质的鉴别诊断, 而且能动态观察以及定量分析肿瘤的微循环灌注特征, 间接反映肿瘤血管新生情况. 本研究运用CEUS分析HCC微循环灌注特征, 探讨其与ANGPTL4表达水平的相关性,以期间接反映HCC血管新生情况. 本研究通过实验发现, HCC的EI、TTP均与ANGPTL4表达水平具有良好相关性. 证实了CEUS可用于无创性评估活体HCC的ANGPTL4表达水平, 进而间接评估活体HCC血管新生情况.

展望前景

HCC病灶位置较深时, 不利于CEUS分析评估, 而HCC病灶靠近膈顶或靠近胃肠道时, 易受气体干扰而影响CEUS评估. 未来研究的方向为CEUS在HCC抗血管生成治疗中的临床应用价值, 最佳方法是运用动态三维CEUS分析HCC的微循环血流状态.

4 参考文献

1 van Zijl F, Zulehner G, Petz M, Schneller D, Kornauth C, Hau M, Machat G, Grubinger M, Huber H, Mikulits W. Epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2009; 5: 1169-1179 [PMID: 19852728 DOI: 10.2217/fon.09.91]

2 Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Cancer* 2017; 48: 238-240 [PMID: 28626852 DOI: 10.1007/s12029-017-9959-0]

3 Gray NE, Lam LN, Yang K, Zhou AY, Koliwad S, Wang JC. Angiopoietin-like 4 (Angptl4) protein is a physiological mediator of intracellular lipolysis in murine adipocytes. *J Biol Chem* 2012; 287: 8444-8456 [PMID: 22267746 DOI: 10.1074/jbc.M111.294124]

4 Weidner N. Angiogenesis in breast cancer. *Cancer Treat Res* 1996; 83: 265-301 [PMID: 8826652 DOI: 10.1007/978-1-4613-1259-8_14]

5 罗威明, 单文姣, 张子敬, 郝一. 不同形态亚型的结节型肝细胞癌病理组织中VEGF、微血管密度表达及其临床意义. 肝脏 2015; 20: 583-586 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2015.08.003]

6 周帅阳, 龚卫娟, 肖炜明. 血管生成素样蛋白4在消化系统肿瘤中的作用机制. 国际肿瘤学杂志 2018; 45: 371-374 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2018.06.013]

7 Leon SP, Folkerth RD, Black PM. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 1996; 77: 362-372 [PMID: 8625246 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960115)77:2<362::AID-CNCR20>3.0.CO;2-Z]

8 Rübenthaler J, Paprottka KJ, Hameister E, Hoffmann K, Joiko N, Reiser M, Rjosk-Dendorfer D, Clevert DA. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in monitoring vascular complications in patients after liver transplantation - diagnostic performance compared with histopathological results. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; 66: 311-316 [PMID: 28527202 DOI: 10.3233/CH-179105]

9 丁雪明, 李智贤, 韦康来, 庞彩霞, 邹良英. 肝细胞癌的超声造影定量灌注参数与MVD、VEGF表达的关系. 中国超声医学杂志 2009; 25: 1054-1057 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2009.11.015]

10 杨一林, 段云友, 杨瑞静, 刘禧, 刘杰 . 超声造影时间强度量化分析与肝细胞肝癌VEGF表达及微血管密度间关系的初步研究. 中华超声影像学杂志 2011; 20: 307-310 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2011.04.011]

科学编辑: 王禹乔 制作编辑: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com 世界华人消化杂志 2020年5月28日; 28(10): 384-388

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i10.384 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

老年慢性功能性便秘患者睡眠质量与睡眠信念及态度的相关性分析120例

盛雪芬

盛雪芬, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321000

盛雪芬, 主管护师, 主要从事老年精神疾病的临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由盛雪芬独立完成.

通讯作者: 盛雪芬, 主管护师, 321000, 浙江省金华市宾虹西路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. shengxuefenjh@126.com

收稿日期: 2020-03-19
修回日期: 2020-04-03
接受日期: 2020-04-27
在线出版日期: 2020-05-28

Correlation of sleep quality with sleep belief and attitude in 120 elderly patients with chronic functional constipation

Xue-Fen Sheng

Xue-Fen Sheng, Second Hospital of Jinhua City, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xue-Fen Sheng, supervisor nurse, Second Hospital of Jinhua City, No. 158, Fangyan Street, West Binhong Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. shengxuefenjh@126.com

Received: 2020-03-19
Revised: 2020-04-03
Accepted: 2020-04-27
Published online: 2020-05-28

Abstract

BACKGROUND

The change of living standard has changed the life style of the elderly. Chronic functional constipation (FC) seriously affects the health of the elderly and their sleep quality. The proposal of the brain-gut axis theory has attracted much attention from medical researchers. This study investigated the correlation between sleep quality and sleep cognition in elderly FC patients, with an aim to provide an objective basis for clinical use of targeted and precise cognitive behavioral intervention measures.

AIM

To explore the correlation of sleep quality with sleep belief and attitude in elderly patients with chronic FC.

METHODS

One hundred and twenty chronic FC elderly patients treated from July 2017 to July 2019 at the Second Hospital of Jinhua City, Zhejiang Province were selected as study subjects. The Pittsburgh sleep quality index (PSQI) scale and the dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale-16 (DBAS-16) were used to assess the sleep quality and sleep belief and attitude, respectively. Pearson correlation analysis was performed to assess the correlation of sleep quality with sleep belief and attitude.

RESULTS

Compared with normal people, the sleep latency, sleep time, sleep efficiency, sleep disorder, daytime function, and total PSQI score of elderly FC patients all increased significantly (P < 0.05), while the scores of sleep quality and use of hypnotic drugs were all significantly lower (P < 0.05). The total DBAS-16 score of elderly FC patients was 48.12 ± 8.69, and the scores of the consequences of insomnia, sleep anxiety, sleep expectation, and drugs were 12.96 ± 4.98, 18.95 ± 5.12, 4.49 ± 2.36, and 10.36 ± 3.12, respectively. The consequences of insomnia were negatively correlated with sleep disorders and daytime function (r = -0.131 and -0.135, respectively). Sleep anxiety was negatively correlated with sleep quality, sleep latency, sleep time, sleep efficiency, hypnotic drugs, daytime function, and total PSQI score (r = -0.359, -0.228,

-0.312, -0.224, -0.152, -0.221, and -0.376, respectively). Sleep expectation was negatively correlated with sleep efficiency and daytime function (r = -0.103 and -0.153, respectively). There was a negative correlation between drugs and sleep quality, sleep latency, sleep time, hypnotic drugs, and PSQI total score (r = -0.167, -0.142, -0.119, -0.434, and -0.211, respectively). The total DBAS-16 score was negatively correlated with the seven dimensions of sleep disorders and the total score of PSQI.

CONCLUSION

The sleep quality of elderly patients with chronic FC is correlated with their sleep belief and attitude. Medical workers should enhance the awareness of sleep belief and attitude among elderly FC patients to improve sleep cognition and quality.

Key Words: Elderly; Chronic functional constipation; Hospitalization; Sleep quality; Sleep belief; Attitude

Citation: Sheng XF. Correlation of sleep quality with sleep belief and attitude in 120 elderly patients with chronic functional constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(10): 384-388
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/384.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.384

摘要

背景

生活水平的变化改变了老年人的生活方式, 慢性功能性便秘(functional constipation, FC)严重影响老年人的生活健康和睡眠质量. 脑肠轴学说的兴起备受广大医护人员的热点关注. 因此, 本研究对老年FC患者睡眠质量与其睡眠认知的相关性进行研究, 以为临床采取针对性精准化的认知行为干预措施提供客观依据.

目的

探讨老年慢性FC患者睡眠质量与睡眠信念及态度的相关性.

方法

选择2017-07/2019-07在浙江省金华市第二医院住院的老年慢性FC患者120例为研究对象, 采用匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表, 睡眠信念与态度量表(dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale-16, DBAS-16)进行调查, 采用SPSS 23.0软件分析数据, 睡眠信念及态度与睡眠质量采用Pearson相关性分析.

结果

与常模比较, 老年FC患者入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能及PSQI总分等均升高, 差异比较与统计学意义(P<0.05), 而睡眠质量及催眠药物的使用评分均低于常模, 差异比较与统计学意义(P<0.05). 老年FC患者DBAS-16总分为48.12分±8.69分, 其中失眠所致后果评分为12.96分±4.98分, 对睡眠的担忧评分为18.95分±5.12分, 对睡眠的期望评分为4.49分±2.36分, 对药物的评分为10.36分±3.12分. 失眠所致后果与睡眠障碍、日间功能呈负相关(r = -0.131, -0.135); 对睡眠的担忧与睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、催眠药物、日间功能、PSQI总分呈负相关(r = -0.359, -0.228, -0.312, -0.224, -0.152, -0.221, -0.376); 对睡眠的期望与睡眠效率、日间功能呈负相关(r =-0.103, -0.153); 药物与睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、催眠药物、PSQI总分呈负相关(r = -0.167, -0.142, -0.119, -0.434, -0.211); DBAS-16总分与睡眠障碍的7个维度及PSQI总分均呈负相关.

结论

老年慢性FC患者的睡眠质量与睡眠信念及态度具有相关性, 医护人员应增强老年FC患者对睡眠信念及态度的意识, 提高睡眠认知, 改善睡眠质量.

关键词: 老年; 慢性功能性便秘患者; 住院; 睡眠质量; 睡眠信念; 态度

核心提要: 老年慢性FC严重影响患者生活质量, 睡眠对人体健康有着重要作用. 因此, 探讨老年慢性FC患者睡眠质量与睡眠信念及态度的关系已成为临床医护人员研究的热点之一.

文献来源: 盛雪芬. 老年慢性功能性便秘患者睡眠质量与睡眠信念及态度的相关性分析120例. 世界华人消化杂志 2020; 28(10): 384–388
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/384.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.384

0 引言

近年来, 生活水平的提高和生活节奏的加快改变了老年人的生活方式, 随着人口老龄化的增加, 慢性功能性便秘(functional constipation, FC)的发病率逐年上升, 严重影响老年人的生活健康[1,2]. 睡眠是人类必不可少的生理活动反应, 对人体健康有着重要作用, 目前主要通过提高患者认知能力以改善睡眠质量. 新近研究表明[3,4], 脑肠轴学说的兴起备受广大医护人员的热点关注, 众多学者对脑和胃肠之间的关系研究越来越多, 也取得了一定的进展. 但是, 目前很少有学者探索睡眠认知对老年FC患者睡眠质量的影响. 因此, 本研究对老年FC患者睡眠

质量与其睡眠认知的相关性进行研究, 以为临床采取针对性精准化的认知行为干预措施提供客观依据. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-07/2019-07在浙江省金华市第二医院住院的老年慢性FC患者120例为研究对象. 其中男性64例, 女性56例; 年龄61-79岁, 平均68.3岁±9.4岁; 病程1-14年, 平均7.2年±年3.8年. 诊断均符合罗马Ⅳ老年FC诊断标准. 纳入标准: (1)具有一定的语言沟通能力和理解能力者; (2)便秘病程≥1年; (3)均知情同意者; (4)通过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)有肠道器质性疾病者; (2)非老年患者; (3)住院患者但夜间不在医院者; (4)有精神疾病史者; (5)有严重心肝肾疾病者; (6)近1 mo内因其他疾病持续住院者, 或作息时间不规律者; (7)依从性差者; (8)文盲者.

1.2 方法 在入院后第3天对患者进行睡眠质量和睡眠信念与态度量表(dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale-16, DBAS-16)评分测定(因为患者自入院始至第3 d失眠发生率高[5]). 课题负责人发放量表, 认真细心向患者讲解注意事项和如何填写, 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(pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表[6]. 该量表由睡眠质量、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个维度组成, 每个维度按0-3分等级计分, 总分21分, PSQI>7分表示睡眠质量下降, PSQI≤7分表示睡眠质量正常, 得分越高睡眠质量越差; (2)DBAS-16[7]: 该量表包括失眠所致后果、关于睡眠的担忧、对于睡眠的期望以及药物4个因子, 总分越低表示睡眠信念和态度的不合理程度越严重. Cronbach α系数为0.786, 总重测信度为0.928.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计数资料以(%)表示, 采用χ^2检验;计量资料以mean±SD表示; 睡眠信念及态度与睡眠质量采用Pearson相关性分析. $P<0.05$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120份, 当场回收问卷120份, 问卷有效回收率为100%.

2.2 老年FC患者住院睡眠质量情况分析 与常模比较[8], 老年FC患者入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能及PSQI总分等均升高, 差异比较与统计学意义($P<0.05$), 而睡眠质量及催眠药物的使用评分均低于常模, 差异比较与统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.3 老年FC患者睡眠信念与态度得分情况 老年FC患者DBAS-16总分为48.12分±8.69分, 其中失眠所致后果评分为12.96分±4.98分, 对睡眠的担忧评分为18.95分±5.12分, 对睡眠的期望评分为4.49分±2.36分, 对药物的评分为10.36分±3.12分.

2.4 老年FC患者睡眠质量与睡眠信念和态度的相关性分析 失眠所致后果与睡眠障碍、日间功能呈负相关(r = -0.131, -0.135); 对睡眠的担忧与睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、催眠药物、日间功能、PSQI总分呈负相关(r = -0.359, -0.228, -0.312, -0.224, -0.152, -0.221, -0.376); 对睡眠的期望与睡眠效率、日间功能呈负相关(r = -0.103, -0.153); 药物与睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、催眠药物、PSQI总分呈负相关(r = -0.167, -0.142, -0.119, -0.434, -0.211); DBAS-16总分与睡眠障碍的7个维度及PSQI总分均呈负相关(表2).

3 讨论

脑-肠之间存在着一个复杂的神经-内分泌网络, 即脑肠轴, 其是连接胃肠道和中枢神经系统的双向调节轴[9]. 众多学者对脑肠轴研究最多的消化系统疾病是功能性消化不良, 肠易激综合症等[10], 但对便秘通过脑肠轴研究报道较少. 因此, 本研究根据脑肠轴学说理论对慢性FC患者的睡眠质量进行研究, 结果表明, 老年FC患者均在一定程度的睡眠障碍, 与常模比较, 老年FC患者入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能及PSQI总分等均升高($P<0.05$), 而睡眠质量及催眠药物的使用评分均低于常模($P<0.05$). 由此说明, 老年FC患者睡眠质量问题形势严峻, 不容乐观. 所以, 在日常工作中, 医护人员要提高对老年FC患者睡眠质量的关注度, 提高患者对睡眠问题的正确认知, 及时针对存在的睡眠问题采取合理的干预措施.

本研究结果表明, 老年FC患者DBAS-16总分为48.12分±8.69分. 采用DBAS-16量表评估老年FC患者对睡眠的认知能力, 主要从对睡眠的期望, 对失眠所致后果的认知, 对睡眠的担忧以及对于睡眠药物的看法等方面进行, 尤其是后2个方面. 对睡眠的担忧与睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、催眠药物、日间功能、PSQI总分呈负相关; 对药物的看法与睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、催眠药物、PSQI总分呈负相关. 国外有学者研究表明[11,12], 对睡眠的担忧和睡眠质量呈现双向的影响作用, 负向认知会增加老年FC患者的负面情绪, 加重睡眠障碍. 对睡眠的担忧既是引起失眠的诱因, 也是加重短暂性失眠的主要因素, 长时间的担忧将导致患者顽固性失眠[13]. 因此转移患者对夜间睡眠担忧的注意力可能是改善睡眠质量的一种有效方法. 对于睡眠药物的看法, 老年FC患者为了白天保持清醒并

表 1　老年功能性便秘患者住院睡眠质量情况分析(mean ± SD)

项目	睡眠质量	入睡时间	睡眠时间	睡眠效率	睡眠障碍	催眠药物	日间功能	总分
患者	1.09 ± 0.67	1.24 ± 0.78	1.21 ± 0.65	1.25 ± 0.84	1.49 ± 0.54	0.21 ± 0.08	1.55 ± 0.48	7.98 ± 2.03
常模	1.27 ± 0.65	1.07 ± 0.58	0.85 ± 0.37	0.73 ± 0.26	1.02 ± 0.43	0.32 ± 0.12	1.12 ± 0.43	6.27 ± 1.96
t值	–2.675	2.754	6.476	8.265	14.353	–3.276	7.281	7.029
P值	0.005	0.006	<0.01	<0.01	<0.01	0.064	<0.01	<0.01

表 2　老年功能性便秘患者睡眠质量与睡眠信念和态度的相关性分析

项目	失眠所致后果	对睡眠的担忧	对睡眠的期望	药物	DBAS–16总分
睡眠质量	–0.045	–0.359[b]	0.064	–0.167[b]	–0.215[b]
入睡时间	–0.032	–0.228[b]	0.088	–0.142[b]	–0.142[b]
睡眠时间	–0.043	–0.312[b]	0.062	–0.119[a]	–0.169[b]
睡眠效率	–0.036	–0.224[b]	–0.103[a]	–0.092	–0.118[a]
睡眠障碍	–0.131[a]	–0.096	–0.027	0.006	–0.116[a]
催眠药物	–0.001	–0.152[b]	0.054	–0.432[b]	–0.178[b]
日间功能	–0.135[b]	–0.221[b]	–0.153[b]	–0.013	–0.213[b]
PSQI总分	–0.087	–0.376[b]	0.046	–0.211[b]	–0.258[b]

[a]P<0.05, [b]P<0.01. DBAS–16: 睡眠信念与态度量表; PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数.

状态良好, 相信服用安眠药后能带来的益处, 是一种主管错误. 国外学者研究表明[14], 长期滥用和突然停用安眠药会加重失眠, 严重者可能会产生药物依赖性, 甚至导致抑郁症等, 严重影响患者生活质量. 睡眠信念与态度对患者睡眠质量影响较大(P<0.05). 国外有学者研究表明[15], 提高患者对睡眠的认知干预能有效提高睡眠效率, 延长睡眠时间, 改善睡眠质量, 可见睡眠认知与睡眠质量密切相关. 所以对老年FC患者采取睡眠知识的强化意识能有效促进健康睡眠, 改善睡眠质量. 除此, 医护人员要正确评估患者的睡眠情况, 包括用药史, 对药物的错误看法等, 帮助患者建立正确的对睡眠药物的认知, 从而改善睡眠质量.

综上所述, 健康睡眠对老年FC患者尤为重要, 老年FC患者的睡眠质量与睡眠信念及态度具有相关性, 对睡眠担忧和对睡眠药物的看法是影响患者睡眠质量的重要认知. 医护人员应增强老年FC患者对睡眠信念及态度的意识, 提高睡眠认知, 改善睡眠质量.

文章亮点

实验背景

慢性功能性便秘(functional constipation, FC)严重影响老年人的生活健康, 睡眠对人体健康有着重要作用. 脑肠轴学说的兴起备受广大医护人员的热点关注, 目前很少有学者探索睡眠认知对老年FC患者睡眠质量的影响. 因此, 对老年FC患者睡眠质量与其睡眠认知的相关性进行探讨分析具有重要意义.

实验动机

探讨老年慢性FC患者睡眠质量与睡眠信念及态度的相关性, 以为临床治疗提供参考价值.

实验目标

探讨老年慢性FC患者睡眠质量与睡眠信念及态度的相关性.

实验方法

对老年FC患者采用匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表, 睡眠信念与态度量表(dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale-16, DBAS-16)进行调查.

实验结果

老年FC患者入睡时间, 睡眠时间, 睡眠效率, 睡眠障碍, 日间功能及PSQI总分等均升高(P<0.05), 而睡眠质量及催眠药物的使用评分均降低(P<0.05). 老年FC患者DBAS-16总分为48.12分±8.69分. 失眠所致后果与睡眠障碍, 日间功能呈负相关; 对睡眠的担忧与睡眠质量, 入睡时间, 睡眠时间, 睡眠效率, 催眠药物, 日间功能, PSQI总分呈负相关; 对睡眠的期望与睡眠效率, 日间功能呈

负相关; 药物与睡眠质量, 入睡时间, 睡眠时间, 催眠药物, PSQI总分呈负相关; DBAS-16总分与睡眠障碍的7个维度及PSQI总分均呈负相关.

实验结论

老年慢性FC患者的睡眠质量与睡眠信念及态度具有相关性, 医护人员应增强老年FC患者对睡眠信念及态度的意识, 提高睡眠认知, 改善睡眠质量.

展望前景

医护人员应增强老年FC患者对睡眠信念及态度的意识, 提高睡眠认知, 改善睡眠质量.

4 参考文献

1 Zeng Y, Yang L, Li Z. Beliefs and attitudes on sleep and related factors in insomnia patients comorbid with bipolar disorder. *Sleep Med* 2017; 40: e193 [DOI: 10.1016/j.sleep.2017.11.563]

2 Park HY, Seo SA, Yoo H, Lee K. Medication adherence and beliefs about medication in elderly patients living alone with chronic diseases. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 175-181 [PMID: 29416319 DOI: 10.2147/PPA.S151263]

3 Le Calvé S, Somme D, Prud'homm J, Corvol A. Blood transfusion in elderly patients with chronic anemia: a qualitative analysis of the general practitioners' attitudes. *BMC Fam Pract* 2017; 18: 76 [PMID: 28697791 DOI: 10.1186/s12875-017-0647-8]

4 Wei L, Champman S, Li X, Li X, Li S, Chen R, Bo N, Chater A, Horne R. Beliefs about medicines and non-adherence in patients with stroke, diabetes mellitus and rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in China. *BMJ Open* 2017; 7: e017293 [PMID: 28982826 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017293]

5 Mokaya J, Gray WK, Carr J. Beliefs, knowledge and attitudes towards Parkinson's disease among a Xhosa speaking black population in South Africa: A cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 41: 51-57 [PMID: 28551322 DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.05.009]

6 Hewitt T, Killinger KA, Hiller S, Boura JA, Lutz M. Exploring Racial Differences Surrounding Prostate Cancer Screening: Beliefs and Attitudes in Community Dwelling Men Attending an Urban Men's Health Event. *Am J Mens Health* 2018; 12: 1929-1936 [PMID: 29952245 DOI: 10.1177/1557988318784838]

7 Morin Chabane S PT, MSc, Coutinho F OT, PhD, Laliberte M PT, PhD, Feldman D PT, PhD. Outpatient physiotherapists' attitudes and beliefs toward patients with chronic pain: A qualitative study. *Physiother Theory Pract* 2020; 36: 85-94 [PMID: 29873572 DOI: 10.1080/09593985.2018.1481161]

8 Taspinar F, Taspinar B, Ozkan Y, Afsar E, Gul C, Durmaz ED. Relationship between fear avoidance beliefs and burnout syndrome in patients with lumbar disc herniation. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2016 [PMID: 27341644 DOI: 10.3233/BMR-160725]

9 Gardner T, Refshauge K, Smith L, McAuley J, Hübscher M, Goodall S. Physiotherapists' beliefs and attitudes influence clinical practice in chronic low back pain: a systematic review of quantitative and qualitative studies. *J Physiother* 2017; 63: 132-143 [PMID: 28655562 DOI: 10.1016/j.jphys.2017.05.017]

10 Quicke JG, Foster NE, Ogollah RO, Croft PR, Holden MA. Relationship Between Attitudes and Beliefs and Physical Activity in Older Adults With Knee Pain: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1192-1200 [PMID: 27696795 DOI: 10.1002/acr.23104]

11 Sharath SE, Kougias P, Barshes NR. The influence of pain-related beliefs on physical activity and health attitudes in patients with claudication: A pilot study. *Vasc Med* 2017; 22: 378-384 [PMID: 28545320 DOI: 10.1177/1358863X17709944]

12 Lang C, Brand S, Holsboer-Trachsler E, Pühse U, Colledge F, Gerber M. Validation of the German version of the short form of the dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale (DBAS-16). *Neurol Sci* 2017; 38: 1047-1058 [PMID: 28321516 DOI: 10.1007/s10072-017-2921-x]

13 Jin L, Zhou J, Peng H, Ding S, Yuan H. Investigation on dysfunctional beliefs and attitudes about sleep in Chinese college students. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 1425-1432 [PMID: 29910619 DOI: 10.2147/NDT.S155722]

14 Lee J, Park S. The relationship between physical capacity and fear avoidance beliefs in patients with chronic low back pain. *J Phys Ther Sci* 2017; 29: 1712-1714 [PMID: 29184274 DOI: 10.1589/jpts.29.1712]

15 Fu N, Jacobson K, Round A, Evans K, Qian H, Bressler B. Transition clinic attendance is associated with improved beliefs and attitudes toward medicine in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5405-5411 [PMID: 28839441 DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5405]

科学编辑: 王禹乔 制作编辑: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2020年5月28日; 28(10): 389-392

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i10.389
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 *CASE REPORT*

新型冠状病毒肺炎合并肝硬化食管胃底静脉曲张破裂大出血1例的非内镜治疗体会

章诺贝, 陈 新

章诺贝, 南昌大学第二附属医院消化内科 江西省南昌市 330000

陈新, 南昌大学第二附属医院核医学科 江西省南昌市 330000

章诺贝, 副主任医师, 副教授, 从事消化系统疾病综合诊治.

作者贡献分布: 收集资料和论文撰写由章诺贝完成; 后续修改和整理由陈新完成.

通讯作者: 章诺贝, 博士, 副教授, 副主任医师, 330000, 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. znbicx@163.com

收稿日期: 2020-03-17
修回日期: 2020-05-06
接受日期: 2020-05-14
在线出版日期: 2020-05-28

Non-endoscopic treatment of COVID-19 complicated with cirrhosis and esophageal gastric varices bleeding: A case report

Nuo-Bei Zhang, Xin Chen

Nuo-Bei Zhang, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Xin Chen, Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Nuo-Bei Zhang, PhD, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, No. 1, Minde Road, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China. znbicx@163.com

Received: 2020-03-17
Revised: 2020-05-06
Accepted: 2020-05-14
Published online: 2020-05-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatic cirrhosis combined with esophageal and gastric varicose vein rupture bleeding is one of the common clinical critical illnesses. If combined with corona virus disease-2019 (COVID-19), the mortality rate is very high, especially because many COVID-19 designated medical institutions do not have the expertise diagnosis and treatment equipment and protective conditions in the special period of COVID-19 epidemic, which makes the treatment extremely difficult.

CASE SUMMARY

A patient with COVID-19 complicated by cirrhosis and esophageal gastric varices bleeding was successfully rescued after non-endoscopic and non-interventional treatment.

CONCLUSION

In the special period of COVID-19 epidemic, due to the limitation of special diagnosis and treatment equipment and protective conditions, it is necessary to be more cautious to predict the condition in advance and accurately and to develop a comprehensive emergency plan for the acute and critical illnesses which are common in the clinic. Only in this way can we provide a stronger guarantee for rescue work.

Key Words: Esophageal and gastric varices bleeding; COVID-19; Hemorrhagic shock; Non-endoscopic; Rescue; Emergency plan

Citation: Zhang NB, Chen X. Non-endoscopic treatment of COVID-19 complicated with cirrhosis and esophageal gastric

varices bleeding: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(10): 389-392
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/389.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.389

摘要

背景

肝硬化食管胃底静脉曲张破裂大出血是临床常见的急危重症之一, 若合并新型冠状病毒(coronavirus disease-2019, COVID-19)肺炎, 患者死亡率极高, 尤其是因为在COVID-19疫情特殊时期多数COVID-19定点医疗机构不具备行内镜诊疗的设备及护防条件, 治疗异常棘手.

病例简介

1例COVID-19肺炎合并肝硬化食管胃底静脉曲张大出血的患者, 通过非内镜非介入治疗后抢救成功.

结论

在COVID-19肺炎疫情的特殊时期, 由于特殊诊疗设备及防护条件的限制, 因此对临床上常见的急危重症, 需要更加谨慎的对病情进行提前、准确的预判和并制定完善的应急预案, 只有这样才可以为抢救工作提供更为有力的保障.

关键词: 食管胃底静脉曲张破裂大出血; 新型冠状病毒肺炎; 失血性休克; 非内镜; 抢救; 应急预案

核心提要: 新型冠状病毒(coronavirus disease-2019, COVID-19)肺炎合并肝硬化食管胃底静脉曲张破裂大出血病情危笃, 尤其是因为在COVID-19肺炎疫情特殊时期, 多数COVID-19肺炎定点医疗机构不具备行内镜诊疗设备及护防条件, 使其治疗异常棘手. 因此, 要比平时更加准确、到位地对病情进行评估, 更加积极地做好预案, 只有这样才能使此类患者得到更加及时、有力的救治.

文献来源: 章诺贝, 陈新. 新型冠状病毒肺炎合并肝硬化食管胃底静脉曲张破裂大出血1例的非内镜治疗体会. 世界华人消化杂志 2020; 28(10): 389-392
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/389.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.389

0 引言

众所周知, 内镜治疗是肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的一线疗法[1]. 但在此新冠疫情的特殊时期, 较多新型冠状病毒(coronavirus disease-2019, COVID-19)肺炎定点医疗机构不具备行消化内镜的专业设备及防护条件, 那对于这类COVID-19肺炎合并肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者的救治就变得异常棘手, 现将我们对1例病例的处理报道如下:

1 病例简介

患者男, 33岁, 武汉市常住居民, 发病以前一直居住生活在武汉市, 入院前10 d出现解成形黑便1次, 量约150 g, 伴有干咳, 无头晕、心慌, 晕厥, 黑矇, 无腹痛, 腹胀, 无畏寒、发热, 遂入当地医院就诊, 肺部及上腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)显示: 双肺野见散在多发斑片状磨玻璃斑片影, 肝实质呈颗粒感, 肝缘浅波浪状, 肝裂增宽, 脾大, 食道中下段前壁增厚, 提示病毒性肺炎, 肝硬化, 脾大, 门脉高压(食管胃底静脉曲张). 鼻咽拭子实时荧光实时荧光逆转录聚合酶链式反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测新型冠状病毒核酸阳性, 结合患者流行病学, 临床表现及胸腹部影像学检查结果诊断为“肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血, COVID-19肺炎”转入本医疗队所在COVID-19肺炎定点院进一步治疗. 该患者饮酒约2年余, 每日三餐均饮酒, 每天3-4瓶劲酒, 无慢性肝炎病史. 入院查体: 体温36.5 ℃, 脉搏56次/分, 呼吸20次/分, 血压107/72 mmHg. 辅助检查: 血常规示血红蛋白72 g/L, 白细胞5.7×10^9/L, 中性粒细胞4.45×10^9/L, 淋巴细胞0.76×10^9/L, 肝肾功能示白蛋白31.1 g/L, 总胆红素74.2 mmol/L, 直接胆红素15.9 mmol/L, 丙氨酸氨基转移酶14 U/L, 天丙冬氨酸氨基转移酶40 U/L, 碱性磷酸酶53 U/L, r-谷氨酰转移酶29 U/L, 肌酐69.78 μmol/L, 凝血功能示: FIB 1.53 g/L, INR 1.33, APTT 43.4 s, PT 16.2 s. 入院后复查肺部及上腹部CT: 双肺野见散在多发淡薄磨玻璃密度片影, 边界欠清, 符合病毒性肺炎, 肝脏形态异常, 呈肝硬化表现, 脾大, 食管胃底静脉曲张(图1).

2 最终诊断

酒精性肝硬化(失代偿期), 食管胃底静脉曲张破裂出血, COVID-19肺炎.

3 治疗

经予禁食, 艾司奥美拉挫抑酸, 生长抑素微量泵入降低门脉压力、还原型谷胱甘肽护肝, 补液、维持水电解质平衡等治疗, 同时给予阿比多尔抗病毒及莲花清瘟胶囊清热解毒治疗.

3 d后患者大便转黄, 无发热, 偶有干咳, 开始进食冷流质, 期间因疫情特殊时期, 本医疗队所在COVID-19肺炎定点医院不具备行内镜及介入诊疗的专业设备及防护条件, 故未行内镜下食管曲张静脉套扎和胃底曲张静脉组织胶注射术及TIPS手术, 此外, 因患者心率偏慢

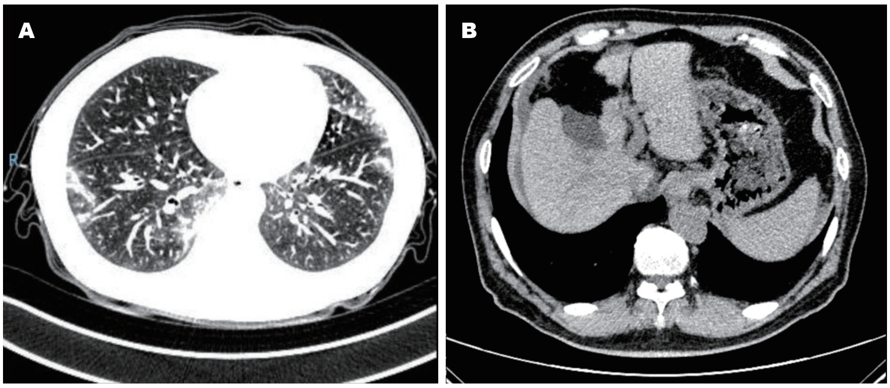


图 1 计算机断层扫描检查. A: 胸部; B:上腹部.

故未使用非选择性β受体阻滞剂减少心输出量降低门静脉压力. 在此期间监测患者血红蛋白始终在69-71 g/L之间波动, 考虑到因特殊时期未对患者进行内镜或介入干预, 患者存在再出血的风险, 且患者红细胞储备差, 因此先后分次给予输注红细胞悬液共6U, 后复查血常规示血红蛋白达85 g/L. 并决定给予预先颈内静脉中心静脉置管, 同时调配好一根三腔二囊管及气管插管装置放在本病区备用.

患者于进食冷流质后第6天上午突然出现大呕血, 量约1500 mL, 血压低至70/40 mmHg, 心率109次/分, 出现神智淡漠, 四肢发凉, 嗜睡等失血性休克表现, 急查血红蛋白48 g/L. 遂通过预先置好的中心静脉导管以及新增开的静脉通道给予积极扩容, 补液及输血, 并给予艾司奥美拉唑静推后静脉泵入给药, 生长抑素及特利加压素静脉泵入以降低门脉压力, 调控内脏血流及抗生素预防感染等治疗, 同时立即给予置入三腔二囊管压迫止血治疗, 经过上述抢救措施, 患者血压升至95/60 mmHg, 中心静脉压力8 cm水柱, 患者病情得以稳定. 最后诊断为酒精性肝硬化(失代偿期), 肝功能为Child B级, 食管胃底静脉曲张破裂大出血, COVID-19肺炎.

4 结果和随访

次日将患者转入有行内镜诊疗条件的其他定点医院进一步治疗, 2 d后行电子胃镜示重度食管胃底静脉曲张, 先后行经内镜胃底组织胶注射及食管曲张静脉套扎术, 后大便转黄, 2次复查冠状病毒核酸阴性, 无发热, 无呼吸道症状, 肺部影像学较前明显改善, 患者出院继续回当地医疗机构隔离[2].

5 讨论

肝硬化食管胃底静脉曲张大出血本身就是临床上的急危重症之一, 若患者合并COVID-19肺炎, 对病人来说无疑是雪上加霜, 死亡率极高, 治疗异常棘手, 尤其是因为在特殊时期很多COVID-19肺炎定点医疗机构不具备行内镜及介入的专门设备及严格的护防要求, 所以对于这类病人来说更应该做到未雨绸缪, 做好应急备案. 如在本例病人第一次止血后, 我们并未放松警惕, 患者血红蛋白始终在维持在70 g/L左右的较低水平, 考虑到因疫情特殊时期未对患者进行内镜或介入干预, 患者存在再出血的风险, 若患者再次出血此时红细胞储备差, 后果将是致命性的, 因此, 分次给予间断输血后贫血较前明显改善; 并决定预先给予经颈内静脉中心静脉置管, 避免患者若再次出血, 医生穿着防护服, 带防护眼罩及多层手套行动不便, 届时再紧急行中心静脉置管此精细操作, 无疑会增加操作难度以及医生和病人的紧张感, 延误宝贵的抢救时机. 抢救失血性休克不仅要强调补液的总量, 更应重视扩容的速度, 常规外周静脉补液达不到抢救失血性休克所要求的扩容速度, 而经中心静脉可快速有效的补充血容量, 维持重要组织脏器的灌注[3]; 同时考虑到三腔二囊管可使80%~90%的食管胃底静脉曲张破裂出血得以控制, 因此, 事先调配好~~子~~一根三腔二囊管于本病区备用, 避免患者若再次出血~~不会~~因无法行内镜及介入止血而导致不能及时获得有效的止血措施[1]. 另外, 为避免患者呕血时血块堵塞呼吸道造成窒息, 还事先准备好了立即行气管插管的所需装置. 由此病例我们体会到, 对患者病情提前、准确的预判和完善的应急预案可为抢救工作提供更有力的保障.

6 结论

在COVID-19肺炎疫情的特殊时期, 对临床上常见的急危重症, 要比平时更加准确、到位地对病情进行评估, 更加积极地做好预案, 只有这样才能使得合并临床急危重症的COVID-19肺炎患者得到更加及时、有力的救治.

7 参考文献

1 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化

门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019版). 中华外科杂志 2019; 57: 885-892 [DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.12.002]
2 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)
3 Ahn S, Ryu HG, Koo CH, Choi S, Lee JH, Jang IK. Validation of the ipsilateral nipple as the needle directional guide during right internal jugular vein catheterization: A prospective observational study. *Asian J Surg* 2019; 42: 362-366 [PMID: 29804710 DOI: 10.1016/j.asjsur.2018.04.003]

科学编辑: 王禹乔 制作编辑: 刘继红

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2020年5月28日; 28(10): I-V

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

《世界华人消化杂志》投稿指南

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 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学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的"分子量"应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); "原子量"应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、－及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 *数字用法* 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 *作者贡献分布* 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在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$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第3套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. "空白"表示无此项或未测, "-"代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 *作者* 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、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