

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 4 月 8 日 第 26 卷 第 10 期 (Volume 26 Number 10)



10/2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



临床研究

- 587 微波消融联合肝动脉栓塞术治疗结直肠癌术后肝转移的疗效及对肝功能变化的影响

刘雪平, 周余旺, 刘庆华, 姜露露

- 594 美沙拉嗪联合金双歧对溃疡性结肠炎患者炎症反应及直肠肛门动力学的影响

方卫兵, 蔡清风

文献综述

- 601 肠道卫士肥大细胞及其功能研究进展

王雪, 郝贵亮, 高琛琛, 王跃秀, 刘玥宏, 仇志强, 李利生, 徐敬东

临床实践

- 609 肋间神经阻滞改善老年食管癌患者术后疼痛及对认知障碍的临床影响

梁磊

- 616 地佐辛和芬太尼分别复合罗哌卡因在胃癌患者中的应用效果对比观察

邵雅洁, 廖志品, 吴延海

- 623 急性重症胰腺炎继发感染患者血清中IL-6, IL-8和PCT水平变化及意义研究

陈雪, 雍彩云

- 628 老年患者急诊冠状动脉介入术后消化道出血的影响因素及预防对策

么颖, 陈琪, 祝鹏英, 龚菲菲

消 息

- 593 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 615 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 622 《世界华人消化杂志》正文要求
- 627 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

陈钟, 教授, 博士生导师, 主任医师, 南通大学附属医院肝胆外科. 从事临床工作30多年, 现任普外科主任, 肝胆胰脾外科主任, 南通大学肝胆外科研究所所长. 系南京大学博士后、留美高级访问学者, 从事生物人工肝构建及临床应用、纳米技术肝细胞移植研究、肝癌的临床基础研究. 先后承担了国家、省自然科学基金等多项重要课题; 发表论文180余篇; 获省部级科技奖5项、市厅级科技奖12项, 国家发明专利7项. 任中国医师协会肝癌专业委员会委员, 江苏省医学会外科学分会副主任委员, 江苏省医学会肝脏外科学组组长等职. 国家科技进步奖、国家自然科学基金评审专家等.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-04-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

CLINICAL RESEARCH

- 587 Microwave ablation combined with hepatic artery embolization for treatment of liver metastasis after surgery for colorectal cancer: Efficacy and effect on liver function

Liu XP, Zhou YW, Liu QH, Jiang LL

- 594 Mesalazine combined with Golden Bifid for treatment of patients with ulcerative colitis: Effect on inflammatory response and anorectal motility

Fang WB, Cai QF

REVIEW

- 601 Intestinal mast cells and their function

Wang X, Hao GL, Gao CC, Wang YX, Liu YH, Qiu ZQ, Li LS, Xu JD

CLINICAL PRACTICE

- 609 Intercostal nerve block improves postoperative pain and cognitive impairment in elderly patients with esophageal cancer

Liang L

- 616 Impact of postoperative analgesia with dezocine plus ropivacaine versus fentanyl plus ropivacaine on stress response and immune function in patients with gastric cancer

Shao YJ, Liao ZP, Wu YH

- 623 Significance of changes of serum IL-6, IL-8, and PCT levels in patients with infection secondary to severe acute pancreatitis

Chen X, Yong CY

- 628 Gastrointestinal bleeding after emergency coronary intervention in elderly patients: Influencing factors and preventive measures

Yao Y, Chen Q, Zhu PY, Gong FF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 10 April 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhong Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 West Temple Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 8, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

微波消融联合肝动脉栓塞术治疗结直肠癌术后肝转移的疗效及对肝功能变化的影响

刘雪平, 周余旺, 刘庆华, 姜露露

刘雪平, 周余旺, 刘庆华, 姜露露, 浙江省衢州市人民医院超声科
浙江省衢州市 324000

刘雪平, 主治医师, 研究方向为超声介入诊断与治疗.

作者贡献分布: 本课题由刘雪平设计; 临床病例的管理及数据收集由周余旺、刘庆华及姜露露共同完成; 数据分析、论文撰写由刘雪平完成.

通讯作者: 刘雪平, 主治医师, 324000, 浙江省衢州市府山街道钟楼底2号, 浙江省衢州市人民医院超声科. qhxyou@163.com
电话: 0570-3023071

收稿日期: 2018-01-26

修回日期: 2018-03-12

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-08

Microwave ablation combined with hepatic artery embolization for treatment of liver metastasis after surgery for colorectal cancer : Efficacy and effect on liver function

Xue-Ping Liu, Yu-Wang Zhou, Qing-Hua Liu, Lou-Lou Jiang

Xue-Ping Liu, Yu-Wang Zhou, Qing-Hua Liu, Lou-Lou Jiang, Department of ultrasound, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xue-Ping Liu, Attending Physician, Department of Ultrasound, Quzhou People's Hospital, 2 Zhongludi, Fushan Street, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. qhxyou@163.com

Received: 2018-01-26

Revised: 2018-03-12

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-08

Abstract

AIM

To compare the therapeutic effects and prognosis in patients with liver metastasis of colorectal cancer treated by transcatheter arterial chemoembolization (TACE) alone and those treated by TACE combined with microwave ablation (MWA).

METHODS

The clinical data of 84 patients with primary colorectal cancer treated at our hospital from January 2013 to January 2015 were retrospectively analyzed. The patients were divided into either a combination group (TACE combined with MWA; $n = 40$) or a TACE alone group ($n = 44$) according to different treatment plans. The therapeutic effect and adverse reactions were compared between the two groups, and the changes of liver function, quality of life, and survival were also compared.

RESULTS

At one month after treatment, the effective rate and disease control rate were significantly higher in the combination group than in the TACE alone group (77.5% vs 38.6%, 85.0% vs 56.8%, $P < 0.05$). After 1 wk of treatment, there was no significant difference in serum total bilirubin, ALT, or albumin levels in the two groups ($t = 3.662, 2.816, 2.578, P > 0.05$). During the treatment period, there was no significant difference in the incidence of nausea, vomiting, thrombocytopenia, leukocyte reduction, hemoglobin reduction, mucositis, cholinergic syndrome, or delayed diarrhea between the two groups ($\chi^2 = 1.056, 0.784, 1.022, 2.103, 0.668, P > 0.05$). After 6 mo of treatment, the physiological status, emotional status, functional status, family and social status, and quality of

life scores were significantly higher in the combination group than in the TACE alone group ($t = 5.139, 6.052, 4.331, 4.508, 4.417, P < 0.05$). There was no significant difference in the survival rates at six months and 1 year ($\chi^2 = 0.216, 1.492, P > 0.05$), but the 2- and 3- year survival rates were significantly higher than those in the TACE alone group ($\chi^2 = 3.894, 4.017, P < 0.05$).

CONCLUSION

Microwave ablation combined with TACE is effective in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Compared with TACE alone, microwave ablation combined with TACE can further improve the quality of life and prolong the survival time, without increasing the incidence of adverse reactions.

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

Key Words: Microwave ablation; Hepatic artery embolization; Colorectal cancer; Liver metastasis

Liu XP, Zhou YW, Liu QH, Jiang LL. Microwave ablation combined with hepatic artery embolization for treatment of liver metastasis after surgery for colorectal cancer: Efficacy and effect on liver function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(10): 587-593 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/587.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.587>

摘要

目的

对比分析单独肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗与TACE联合微波消融术(microwave ablation, MWA)治疗结直肠癌肝转移患者的疗效及预后影响。

方法

收集2013-01/2015-01在我院治疗的84例原发性结直肠癌患者的临床资料进行回顾性分析, 患者依据不同治疗方案分为TACE联合MWA组($n = 40$)、单独TACE组($n = 44$)。比较两组患者的治疗效果及不良反应发生情况, 比较两组患者的肝功能变化、生活质量及生存情况。

结果

治疗后1 mo, TACE联合MWA组和单独TACE组的治疗有效率、疾病控制率分别为77.5%、85.0%和38.6%、56.8%; TACE联合MWA组的治疗有效率、疾病控制率均显著高于单独TACE组($\chi^2 = 5.441, P < 0.05$)。治疗1周后, 两组患者的血清总胆红素、ALT及白蛋白水平比较均无显著差异($t = 3.662, 2.816, 2.578, P > 0.05$)。治疗期间, 两组患者恶心、呕吐、血小板减少、白细胞减少、血红蛋白减少、黏膜炎、胆碱能综合征及迟发性腹泻等不良反应发

生情况比较均无显著差异($\chi^2 = 1.056, 0.784, 1.022, 2.103, 0.668, P > 0.05$)。治疗6 mo后, TACE联合MWA组患者的生理状况、情感状况、功能状况、家庭及社会状况、生活质量总评分均显著高于单独TACE组患者($t = 5.139, 6.052, 4.331, 4.508, 4.417, P < 0.05$)。TACE联合MWA组患者治疗后半年、1年的生存率与单独TACE组患者比较无显著差异($\chi^2 = 0.216, 1.492, P > 0.05$), 但治疗后2年、3年的生存率均显著高于单独TACE组患者($\chi^2 = 3.894, 4.017, P < 0.05$)。

结论

微波消融联合肝动脉栓塞术治疗结直肠癌肝转移患者疗效显著, 且相比于单独的肝动脉化疗栓塞术能够进一步提高患者的生活质量、延长生存时间, 同时不会增加不良反应发生情况。

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

关键词: 微波消融术; 肝动脉栓塞术; 结直肠癌; 肝转移

核心提要: 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)应用于结直肠癌肝转移患者中能够发挥良好的辅助疗效, 但无法有效延长患者的生存时间。微波消融术(microwave ablation, MWA)通过热消融的方式用于肝脏肿瘤治疗, 具有显著优势。本研究回顾性对比分析单独TACE治疗与TACE联合MWA治疗结直肠癌肝转移患者的疗效, 深入探讨TACE联合MWA治疗方法的效果及预后影响。

刘雪平, 周余旺, 刘庆华, 姜露露. 微波消融联合肝动脉栓塞术治疗结直肠癌术后肝转移的疗效及对肝功能变化的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(10): 587-593 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/587.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.587>

0 引言

结直肠癌是一种全球发病率均较高的恶性肿瘤, 其发生发展主要与遗传因素、大肠腺瘤及生活方式等因素相关, 一般表现为消化不良、排便不适及大便隐血等临床症状^[1-3]。结直肠癌患者行根治术后往往癌细胞会发生肝转移, 这也是促使结直肠癌复发并最终导致死亡的主要原因^[4,5]。结直肠癌肝转移患者由于经历了首次根治术及术后化疗后往往情况较差, 且肿瘤的个数多会造成肝脏切除后创面过大, 一般仅仅有20%-25%的患者能够进行二次手术治疗。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)应用于结直肠癌肝转移患者中能够发挥良好的辅助疗效, 但无法有效延长患者的生存时间^[6]。微波消融术(microwave ablation, MWA)通过热消融的方式用于肝脏

表 1 两组患者一般资料

一般资料	TACE联合MWA组	单独TACE组	P
性别			
男	27	29	0.413
女	13	15	
平均年龄(岁)	58.8 ± 7.9	59.2 ± 8.1	0.569
原发灶组成			
结肠癌	24	27	0.226
直肠癌	16	17	
平均病灶数(个)	1.46 ± 0.65	1.42 ± 0.68	0.695
平均最大肿瘤直径(cm)	6.0 ± 1.84	6.1 ± 1.95	0.422
CA19-9 (U/mL)	106.8 ± 45.3	109.2 ± 42.9	0.338

TACE: 肝动脉化疗栓塞术; MWA: 微波消融术.

肿瘤治疗, 具有创伤小、肿瘤坏死率高且安全性好等显著优势^[7]. 近些年的研究初步证实, 肝动脉化疗栓塞术联合微波消融术治疗结直肠癌肝转移患者临床效果较好, 能够显著降低转移率, 改善治疗效果. 本研究通过回顾性对比分析单独TACE治疗与TACE联合MWA治疗结直肠癌肝转移患者的疗效, 深入探讨TACE联合MWA治疗方法的效果及预后影响.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-01/2015-01在我院治疗的84例原发性结直肠癌患者的临床资料进行回顾性分析. 所有患者经影像学、病理学检查确认发生癌细胞肝转移, 但肝功能无重大异常, 肝转移灶数目在2-3个; 患者均未出现癌细胞向其他脏器转移的情况, 无门脉癌栓及动静脉瘘, 且经首次手术治疗后的1个月内无其他治疗. 患者依据不同治疗方案分为TACE联合MWA组、单独TACE组, 两组患者的性别、年龄、原发灶组成情况、病灶数及最大肿瘤直径等一般资料比较均无显著差异(P 均 >0.05), 见表1.

1.2 方法 单独TACE组的患者采用seldinger技术经股动脉插入5 F肝动脉导管于腹腔进行造影, 将2.7 F的微导管插入肝转移瘤动脉, 并灌注200 mg奥沙利铂、5 mg丝裂霉素、1000 mg 5-氟尿嘧啶及48%的超液化碘油20 mL的混合物.

TACE联合MWA组患者于TACE首次治疗后7 d行MWA治疗. 采用MTC-3C型微波治疗仪(威海市博华医疗设备有限公司)行MWA治疗, 手术前依据CT扫描结果来确定肝脏内肿瘤位置及大小, 并据此选择穿刺点和进针途径. 手术前约12 h, 让患者于半小时内饮用完溶有50 mg硫酸镁粉的1.5 L水; 手术时于穿刺点注入

利多卡因给予患者的局部麻醉, 并在超声机的帮助下将微波针插入至肝脏内肿瘤的中央部位, 依据肿瘤位置、大小的差异来适当调整治疗仪的功率以及工作时间. 直径为3 cm以下的肿瘤使用单针进行单点消融, 直径超过3 cm的肿瘤使用双针进行单点消融, 直径超过5 cm的肿瘤使用3-4根针进行多点的复合消融. 肿瘤直径为2 cm以下时, 设定输出功率为70 W, 输出时间为20 min; 肿瘤直径超过2 cm时, 设定输出功率为80 W, 输出时间为25 min. 术前CT检查结果显示为多供血者的患者, 先采取TACE治疗, 术后1 mo再依据患者的身体情况给予MWA治疗; 术前CT检查结果显示为乏供血者的患者, 先采取MWA治疗, 术后1 mo再依据患者的身体情况给予TACE治疗. 各个病灶行一次治疗.

1.3 观察指标及疗效判定 比较两组患者的治疗效果及恶心、呕吐、血小板减少、白细胞减少、血红蛋白减少、黏膜炎、胆碱能综合征及迟发性腹泻等不良反应发生情况. 术后7 d, 取患者空腹状态下的静脉血并利用化学发光法测定血清内谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素、白蛋白等含量. 依据患者各项生活功能指标评价生活质量, 涉及患者的生理状况、情感状况、功能状况以及家庭、社会状况等^[8], 评分越高表示生活质量越高.

疗效判定标准^[9]: 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)及疾病进展(disease progression, PD). 治疗有效率 = CR率+PR率, 疾病控制率 = CR率+PR率+稳定率. 不良反应依据NCICT 3.0标准划分为0-4级.

统计学处理 采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析, 计数资料使用%表示, 并用 χ^2 检验比较; 计量资料使用mean±SD表示, 并用 t 检验比较, 两组疗效和不良反应采用秩和检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义.

表 2 两组患者疗效比较 *n* (%)

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	有效率	控制率
TACE联合MWA组	40	16 (40.0)	15 (37.5)	3 (7.5)	6 (15.0)	31 (77.5)	34 (85.0)
单独TACE组	44	10 (22.7)	7 (15.9)	8 (18.2)	19 (43.2)	17 (38.6)	25 (56.8)
χ^2 值						7.895	5.441
<i>P</i> 值						0.012	0.023

TACE: 肝动脉化疗栓塞术; MWA: 微波消融术.

表 3 两组患者肝功能比较

组别	<i>n</i>	总胆红素(μ mol/L)	ALT(U/L)	白蛋白(g/L)
TACE联合MWA组	40	40.6 \pm 5.7	107.6 \pm 19.4	34.1 \pm 3.2
单独TACE组	44	35.9 \pm 5.1	100.3 \pm 16.5	35.3 \pm 3.7
<i>t</i> 值		3.662	2.816	2.578
<i>P</i> 值		0.109	0.154	0.163

TACE: 肝动脉化疗栓塞术; MWA: 微波消融术.

表 4 两组患者不良反应发生情况比较

不良反应	TACE联合MWA组				单独TACE组				<i>P</i> 值
	1级	2级	3级	4级	1级	2级	3级	4级	
呕吐、恶心	4	5	0	0	4	4	0	0	0.349
血小板、白细胞、血红蛋白减少	10	6	1	0	11	6	1	0	0.418
黏膜炎	5	2	1	0	5	3	1	0	0.226
胆碱能综合征	12	6	0	0	12	7	0	0	0.117
迟发性腹泻	4	1	1	0	3	3	0	0	0.105

TACE: 肝动脉化疗栓塞术; MWA: 微波消融术.

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 治疗后1 mo, TACE联合MWA组患者的治疗有效率为77.5%、疾病控制率为85.0%, 而单独TACE组患者的治疗有效率为38.6%、疾病控制率为56.8%; TACE联合MWA组的治疗有效率、疾病控制率均显著高于单独TACE组($\chi^2 = 5.441, P < 0.05$, 表2).

2.2 两组患者肝功能比较 治疗1 wk后, 两组患者的血清总胆红素、ALT及白蛋白水平比较均无显著差异($t = 3.662, 2.816, 2.578, P < 0.05$)(表3).

2.3 两组患者不良反应发生情况比较 治疗期间, 两组患者恶心、呕吐、血小板减少、白细胞减少、血红蛋白减少、黏膜炎、胆碱能综合征及迟发性腹泻等不良反应发生情况比较均无显著差异($\chi^2 = 1.056, 0.784, 1.022, 2.103, 0.668, P > 0.05$)(表4).

2.4 两组患者生活质量比较 治疗6 mo后, TACE联合MWA组患者的生理状况、情感状况、功能状况、

家庭及社会状况、生活质量总评分均显著高于单独TACE组患者($t = 5.139, 6.052, 4.331, 4.508, 4.417, P < 0.05$)(表5).

2.5 两组患者生存情况比较 TACE联合MWA组患者治疗后半年、1年的生存率与单独TACE组患者比较无显著差异($\chi^2 = 0.216, 1.492, P > 0.05$), 但治疗后2年、3年的生存率均显著高于单独TACE组患者($\chi^2 = 3.894, 4.017, P < 0.05$)(表6).

2.6 典型病例分析 某患者微波消融联合肝动脉栓塞术治疗后右肝肿瘤消融效果显著(见图1).

3 讨论

近年来, 我国结直肠癌发病率仍然呈现逐年增长的趋势, 手术切除是目前治疗结直肠癌的主要临床手段, 但术后残留的癌细胞容易向其他脏器发生转移, 其中肝转移是造成患者死亡的首要原因^[10-12]. 而对于发生肝转移的结直肠癌患者, 手术仍然是主要的治疗方法, 但

表 5 两组患者生活质量比较

组别	<i>n</i>	生理状况	情感状况	功能状况	家庭、社会状况	生活质量总评分
TACE联合MWA组	40	23.1 ± 5.6	21.0 ± 4.4	22.7 ± 5.9	21.6 ± 5.5	88.2 ± 14.6
单独TACE组	44	17.4 ± 4.2	16.4 ± 4.1	17.9 ± 4.8	18.4 ± 4.3	71.9 ± 12.5
<i>t</i> 值		5.139	6.052	4.331	4.508	4.417
<i>P</i> 值		0.019	0.009	0.028	0.024	0.025

TACE: 肝动脉化疗栓塞术; MWA: 微波消融术。

表 6 两组患者生存情况比较 *n* (%)

组别	<i>n</i>	生存情况			
		半年	1年	2年	3年
TACE联合MWA组	40	37 (92.5)	32 (80.0)	23 (57.5)	11 (27.5)
单独TACE组	44	39 (88.6)	24 (54.5)	11 (25.0)	4 (9.1)
χ^2 值		0.216	1.492	3.894	4.017
<i>P</i> 值		0.501	0.067	0.043	0.038

TACE: 肝动脉化疗栓塞术; MWA: 微波消融术。



图 1 微波消融治疗前后右肝肿瘤比较. A: 微波消融术前右肝肿瘤; B: 微波消融术中消融范围覆盖肿块。

大多数患者由于前期手术及术后化疗导致身体状况较差而无法再次进行手术治疗. TACE治疗通过将化疗药物直接作用于肿瘤病灶处, 在达到疗效的同时能够降低不良反应的发生, 但仍然无法根治结直肠癌术后的肝转移瘤^[13,14]. 微波消融技术的飞速发展与升级, 给临床上手术无法切除的肝转移瘤患者也带来了福音, MWA治疗在保留足够肝脏体积的前提下控制肝内肿瘤, 使得患者增加了进一步治疗的机会, 延长了患者的生存时间, 并在一定程度上提高了患者的生存质量^[15,16]. 肿瘤体积较大的患者往往需要进行多次MWA治疗, 这无疑加重了患者的负担和痛苦.

本研究中, 治疗后1 mo, TACE联合MWA组的治疗有效率、疾病控制率均显著高于单独TACE组(*P*均<0.05), 说明TACE联合MWA治疗结直肠癌肝转移患者疗效要明显优于单独的TACE治疗, 这与张崇高等^[17]、

艾冬梅等^[18]的研究结论相一致. 同时, 治疗期间两组患者均有不良反应发生, 但TACE联合MWA组较单独TACE组不良反应发生情况无明显差异, 表明了TACE治疗的基础上加入MWA治疗不会增加患者的不良反应发生率或加重不良反应的发生, 徐强等^[19]也提出MWA联合全身化疗治疗相比于单独的全身化疗治疗并不会增加不良反应的发生.

本研究中, 治疗1 wk后, 两组患者的血清总胆红素、ALT及白蛋白水平比较均无显著差异(*P*均>0.05), 血清总胆红素、ALT及白蛋白水平均是临床反映患者肝功能状况的重要指标, 此结果表明了MWA用于结直肠癌肝转移患者的治疗并不会加重对肝功能的损伤, 也提示TACE联合MWA治疗安全性总体较好. 治疗6 mo后, TACE联合MWA组患者的生理状况、情感状况、功能状况、家庭及社会状况、生活质量总评分均

显著高于单独TACE组患者(P 均 <0.05); 且TACE联合MWA组患者治疗后半年、1年的生存率与单独TACE组患者比较无显著差异(P 均 >0.05), 但治疗后2年、3年的生存率均显著高于单独TACE组患者(P 均 <0.05). 上述结果表明, 采用TACE联合MWA治疗的结直肠癌肝转移患者不仅能够显著延长患者的生存时间、提高患者的生存率, 也可以明显提高患者的术后生存质量, 可能源于TACE联合MWA治疗具有良好的协同作用: TACE可以阻断血供, 一方面降低了微波凝结区域的阻力, 扩大凝结范围, 另一方面减少了血流的热量流失, 使得MWA获得更显著的热沉效应. 因而, TACE联合MWA治疗结直肠癌肝转移患者治疗效果更佳, 使得患者在延长生存时间的同时, 也增加了进一步治疗的机会, 从而提高了患者的生存质量, 在生理状况、情感状况、功能状况、家庭及社会状况等方面均有所表现.

总之, 微波消融联合肝动脉栓塞术治疗结直肠癌肝转移患者疗效显著, 有助于提高患者的生活质量、延长生存时间, 同时不会增加不良反应.

文章亮点

实验背景

结直肠癌患者行根治术后往往癌细胞会发生肝转移, 这也是促使结直肠癌复发并最终导致死亡的主要原因. 结直肠癌肝转移患者由于经历了首次根治术及术后化疗后往往情况较差, 且肿瘤的个数多会造成肝脏切除后创面过大, 一般仅仅有20%-25%的患者能够进行二次手术治疗.

实验动机

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)应用于结直肠癌肝转移患者中能够发挥良好的辅助疗效, 但无法有效延长患者的生存时间. 微波消融术(microwave ablation, MWA)通过热消融的方式用于肝脏肿瘤治疗, 具有创伤小、肿瘤坏死率高且安全性好等显著优势. 近些年的研究初步证实, 肝动脉化疗栓塞术联合微波消融术治疗结直肠癌肝转移患者临床效果较好, 能够显著降低转移率, 改善治疗效果.

实验目标

本研究通过回顾性对比分析单独TACE治疗与TACE联合MWA治疗结直肠癌肝转移患者的疗效, 深入探讨TACE联合MWA治疗方法的效果及预后影响.

实验方法

回顾性分析2013-01/2015-01在我院治疗的84例原发性结直肠癌患者的临床资料, 将患者依据不同治疗方案

分为TACE联合MWA组与单独TACE组. 两组患者的性别、年龄、原发灶组成情况、病灶数及最大肿瘤直径等一般资料无差异的基础上, 比较两组患者的治疗效果、不良反应发生情况、肝功能变化、生活质量及生存情况.

实验结果

TACE联合MWA组的治疗有效率、疾病控制率均显著高于单独TACE组. 治疗1 wk后, 两组患者的血清总胆红素、ALT及白蛋白水平比较均无显著差异. 治疗期间, 两组患者恶心、呕吐、血小板减少、白细胞减少、血红蛋白减少、黏膜炎、胆碱能综合征及迟发性腹泻等不良反应发生情况比较均无显著差异. 治疗6 mo后, TACE联合MWA组患者的生理状况、情感状况、功能状况、家庭及社会状况、生活质量总评分均显著高于单独TACE组患者. TACE联合MWA组患者治疗后半年、1年的生存率与单独TACE组患者比较无显著差异, 但治疗后2年、3年的生存率均显著高于单独TACE组患者.

实验结论

微波消融联合肝动脉栓塞术治疗结直肠癌肝转移患者疗效显著, 有助于提高患者的生活质量、延长生存时间, 同时不会增加不良反应发生情况.

展望前景

随着医疗技术日新月异的发展与进步, 微波消融联合肝动脉栓塞术将在多种癌症的治疗中发挥更广泛的作用.

4 参考文献

- 1 李道娟, 李倩, 贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势. 肿瘤防治研究 2015; 42: 305-310 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3679]
- 2 Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365: 153-165 [PMID: 15639298 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17706-X]
- 3 郑树, 张苏展, 黄彦钦. 结直肠癌研究30年回顾和现状. 实用肿瘤杂志 2016; 31: 2-5 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947]
- 4 钱杨, 王健, 曾昭冲. 结直肠癌肝转移的治疗进展. 中华消化外科杂志 2016; 42: 250-252 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931]
- 5 Vogl TJ, Dommermuth A, Heinle B, Nour-Eldin NE, Lehnert T, Eichler K, Zangos S, Bechstein WO, Naguib NN. Colorectal cancer liver metastases: long-term survival and progression-free survival after thermal ablation using magnetic resonance-guided laser-induced interstitial thermotherapy in 594 patients: analysis of prognostic factors. *Invest Radiol* 2014; 49: 48-56 [PMID: 24056114 DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182a6094e]
- 6 简乾洪, 郑方荣, 阎雄. 经肝动脉化疗栓塞术治疗结直肠癌肝转移的研究进展. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 1216-1219 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.06.047]
- 7 刘晟, 沈强, 许赞. 微波消融治疗结直肠癌根治术后肝转移患者的疗效分析. 介入放射学杂志 2016; 25: 689-694 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.08.011]
- 8 陈传喜, 杨志勇, 袁红. 立体定向放疗联合肝动脉化疗栓塞对结直肠癌肝转移治疗的研究. 临床和实验医学杂志 2015; (8): 639-642 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.08.011]

- 9 陈亮, 谭诗云, 江军. 肝动脉化疗栓塞联合卡培他滨治疗老年结直肠癌术后肝转移的临床疗效评价. 临床消化病杂志 2017; 29: 223-226 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.04.06]
- 10 Jass JR. Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway? *J Pathol* 2001; 193: 283-285 [PMID: 11241405 DOI: 10.1002/1096-9896(200103)193:33.0.CO;2-9]
- 11 Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Sonesson C, Marisa L, Roepman P, Nyamundanda G, Angelino P, Bot BM, Morris JS, Simon IM, Gerster S, Fessler E, De Sousa E Melo F, Missiaglia E, Ramay H, Barras D, Homicsko K, Maru D, Manyam GC, Broom B, Boige V, Perez-Villamil B, Laderas T, Salazar R, Gray JW, Hanahan D, Tabernero J, Bernards R, Friend SH, Laurent-Puig P, Medema JP, Sadanandam A, Wessels L, Delorenzi M, Kopetz S, Vermeulen L, Tejpar S. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350-1356 [PMID: 26457759 DOI: 10.1038/nm.3967]
- 12 Sobrero A, Kerr D, Glimelius B, Van Cutsem E, Milano G, Pritchard DM, Rougier P, Aapro M. New directions in the treatment of colorectal cancer: a look to the future. *Eur J Cancer* 2000; 36: 559-566 [PMID: 10738119 DOI: 10.1134/ejoc.3434]
- 13 周定中, 曹苏娟, 李庆. TACE联合DC-CIK生物治疗结直肠癌肝转移的临床应用. 临床放射学杂志 2016; 35: 771-774 [DOI: 10.3969/j.issn.1032-715X.2016.06.009]
- 14 刘丽, 邵天朋, 曹建民. 动态对比增强MRI对结肠癌肝转移瘤TACE治疗前后微循环灌注改变及近期疗效评价. 介入放射学杂志 2016; 25: 501-505 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.06.009]
- 15 Lorentzen T, Skjoldbye BO, Nolsoe CP. Microwave ablation of liver metastases guided by contrast-enhanced ultrasound: experience with 125 metastases in 39 patients. *Ultraschall Med* 2011; 32: 492-496 [PMID: 21259183 DOI: 10.1055/s-0029-1246002]
- 16 Stättner S, Primavesi F, Yip VS, Jones RP, Öfner D, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ. Evolution of surgical microwave ablation for the treatment of colorectal cancer liver metastasis: review of the literature and a single centre experience. *Surg Today* 2015; 45: 407-415 [PMID: 24633931 DOI: 10.1007/s00595-014-0879-3]
- 17 张崇高, 王国林. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗原发性肝癌临床疗效分析. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 378-379 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2011.03.019]
- 18 艾冬梅, 国义民, 段国敏. 结直肠癌肝转移患者经微波消融联合肝动脉栓塞化疗的效果和肝功能变化情况. 实用癌症杂志 2017; 32: 411-414 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.03.019]
- 19 徐强, 谢云, 曾令红. 微波消融术联合全身化疗治疗结直肠癌根治术后肝转移的效果及安全性分析. 当代医药论丛 2017; 15: 137-138 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.08.011]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM)和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ)收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志》(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*).(郭鹏)

美沙拉嗪联合金双歧对溃疡性结肠炎患者炎症反应及直肠肛门动力学的影响

方卫兵, 蔡清风

方卫兵, 淳安县第一人民医院 浙江省淳安市 311700

蔡清风, 浙江省台州医院 浙江省台州市 317000

方卫兵, 主治医师, 主要从事全科医学专业的研究.

作者贡献分布: 方卫兵与蔡清风对此文贡献量均等; 此课题设计与数据分析由方卫兵和蔡清风共同完成; 论文写作由方卫兵完成.

通讯作者: 方卫兵, 主治医师, 311700, 浙江省淳安县千岛湖镇环湖北路1869号, 浙江省淳安县第一人民医院. 1983582849@qq.com

收稿日期: 2018-01-27

修回日期: 2018-03-12

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-08

Mesalazine combined with Golden Bifid for treatment of patients with ulcerative colitis: Effect on inflammatory response and anorectal motility

Wei-Bing Fang, Qing-Feng Cai

Wei-Bing Fang, the First People's Hospital of Chun'an County, Chun'an 311700, Zhejiang Province, China

Qing-Feng Cai, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Bing Fang, Attending Physician, the First People's Hospital of Chun'an County, 1869 Huanhu North Road, Qiandaohe Town, Chun'an 311700, Zhejiang Province, China. 1983582849@qq.com

Received: 2018-01-27

Revised: 2018-03-12

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of mesalazine combined with Golden Bifid on inflammatory response and anorectal motility in patients with ulcerative colitis (UC).

METHODS

Eighty-four UC patients treated at the First People's Hospital of Chun'an County and Taizhou Hospital from February 2016 to September 2017 were randomly divided into either a control group or a study group, with 42 cases in each group. The control group was given mesalazine alone, while the study group was treated with mesalazine combined with Golden Bifid. After two months of treatment, serum levels of cytokines [interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-18 (IL-18), and soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R)], disease activity index (DAI), clinical efficacy, and anorectal motility were compared between the two groups.

RESULTS

Serum level of IL-10, IL-18, TNF- α , and sIL-2R differed significantly between the study group and the control group (68.87 pg/mL \pm 5.12 pg/mL, 86.25 pg/mL \pm 42.86 pg/mL, 21.08 ng/mL \pm 3.71 ng/mL, and 215.75 U/mL \pm 80.71 U/mL, respectively) and control group (59.26 pg/mL \pm 10.28 pg/mL, 212.26 pg/mL \pm 56.42 pg/mL, 23.62 ng/mL \pm 3.84 ng/mL, and 544.72 U/mL \pm 210.56 U/mL, respectively) ($P < 0.05$). DAI in the study group (2.07 \pm 1.52) was significantly lower than that of the control group (3.14 \pm 2.14; $P < 0.05$). The total effective rate was significantly higher in the study group than in the control group [95.24% (40/42) vs 76.19% (32/42), $P < 0.05$]. Rectal pain threshold value, rectal compliance, and rectal defecation threshold value were significantly higher in the study group than in

the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Mesalazine combined with Golden Bifid is effective in the treatment of UC and can improve the levels of inflammatory cytokines, decrease DAI, and promote the recovery of anorectal motility.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Mesalazine; Golden Bifid; Disease activity index; Cytokines

Fang WB, Cai QF. Mesalazine combined with Golden Bifid for treatment of patients with ulcerative colitis: Effect on inflammatory response and anorectal motility. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(10): 594-600 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/594.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i10.594>

摘要

目的

探讨美沙拉嗪联合金双歧治疗溃疡性结肠炎对患者炎症反应及直肠肛门动力学的影响。

方法

按随机数字表法将2016-02/2017-09淳安县第一人民医院和台州医院接诊的84例溃疡性结肠炎患者分为两组, 给予对照组42例患者美沙拉嗪治疗, 给予研究组42例患者美沙拉嗪联合金双歧治疗。连续治疗2 mo后, 比较两组血清细胞因子水平[白介素-10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-18(interleukin-18, IL-18)、可溶性白细胞介素-2受体(soluble interleukin 2 receptor, sIL-2R)]、病变活动性积分、临床疗效、直肠肛门动力学。

结果

研究组和对照组IL-10水平分别为68.87 pg/mL \pm 5.12 pg/mL、59.26 pg/mL \pm 10.28 pg/mL, IL-18分别为86.25 pg/mL \pm 42.86 pg/mL、212.26 pg/mL \pm 56.42 pg/mL, TNF- α 分别为21.08 ng/mL \pm 3.71 ng/mL、23.62 ng/mL \pm 3.84 ng/mL, sIL-2R水平分别为215.75 U/mL \pm 80.71 U/mL、544.72 U/mL \pm 210.56 U/mL, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组病变活动性积分为(2.07分 \pm 1.52分)低于对照组(3.14分 \pm 2.14分), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组治疗总有效率为95.24%(40/42)优于对照组的76.19%(32/42), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组直肠疼痛阈值、直肠顺应性、直肠排便阈值均高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

对溃疡性结肠炎患者采用美沙拉嗪联合金双歧治疗效果显著, 能有效改善血清炎症因子水平, 降低病变活动性, 促进直肠肛门动力学恢复。

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 美沙拉嗪; 金双歧; 疾病活动指数; 细胞因子

核心提要: 分析美沙拉嗪与金双歧联合治疗对比较两组血清细胞因子水平、病变活动性积分、临床疗效、直肠肛门动力学等方面的作用, 对改善溃疡性结肠炎患者的肠粘膜和减少炎症反应的作用。

方卫兵, 蔡清风. 美沙拉嗪联合金双歧对溃疡性结肠炎患者炎症反应及直肠肛门动力学的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(10): 594-600 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/594.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i10.594>

0 引言

溃疡性结肠炎为一种结肠、直肠慢性非特异性炎症性疾病, 病变可累及大肠黏膜及其下层, 以黏液脓血便、腹泻、腹痛等为主要表现, 可伴有部分全身和肠外表现^[1,2]。溃疡性结肠炎病程迁延不愈, 存在癌变的可能性。目前, 临床尚不清楚其发病机制和病因, 其重要发病因素为免疫异常, 包括细胞因子、自身抗体等。美沙拉嗪是临床治疗轻、中度溃疡性结肠炎的一线药物, 其能清除活性氧等损伤因子, 阻止结肠黏膜释放白三烯, 对激活的白细胞产生炎症递质可起到抑制作用^[3,4]。随着微生态疗法的不断发展, 微生态制剂逐渐在溃疡性结肠炎的治疗中被广泛使用。部分研究显示, 益生菌能减少白介素-18(interleukin-18, IL-18)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等肠道促炎因子的产生, 增加IL-10等抗炎因子的分泌, 能调整肠道菌群异常^[5,6]。金双歧内含有肠球菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌, 能有效提高内源性防御屏障, 抑制并清除肠道中的致病菌, 减少发生肠源性毒素, 调整肠道菌群平衡, 进而发挥治疗溃疡性结肠炎的目的^[7]。本研究选择淳安县第一人民医院和台州医院接诊的溃疡性结肠炎患者84例为对象, 分析采用美沙拉嗪、金双歧联合治疗效果, 旨在为临床治疗溃疡性结肠炎提供参考依据。现将研究结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-02/2017-09淳安县第一人民医院

和台州医院接诊的84例溃疡性结肠炎患者为研究对象。将84例患者按随机数字表法分为两组,对照组42例,其中男26例,女16例;年龄22-76岁,平均年龄45.12岁 \pm 6.21岁;病程6 mo-11年,平均病程3.12年 \pm 0.23年;病情程度:轻度18例,中度24例;病变区域:全结肠15例,右半结肠19例,左半结肠8例。研究组42例,其中男28例,女14例;年龄21-75岁,平均年龄45.13岁 \pm 6.20岁;病程6 mo-11年,平均病程3.11年 \pm 0.25年;病情程度:轻度19例,中度23例;病变区域:全结肠16例,右半结肠17例,左半结肠9例。两组患者基本资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。药物:美沙拉嗪(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字H19980149);金双歧(内蒙古双奇药业股份有限公司,国药准字S19980004)

1.2 方法

1.2.1 入选标准: (1)纳入标准. 符合溃疡性结肠炎的相关诊断标准^[8], 经结肠镜、钡剂灌肠等检查确诊; 病程 >4 wk; 伴有持续发作或反复发作的腹泻、液血便伴腹痛、里急后重等; 年龄 ≥ 18 岁。自愿加入本次研究, 并签署知情同意书者; (2)排除标准. 过敏体质者; 合并阿米巴疾病、细菌性疾病、肠结核、慢性血吸虫病等感染性结肠炎; 严重的肠穿孔、肠梗阻、中毒性结肠扩张等; 意识障碍者; 心肾等重要器官严重不全者; 合并放射性结肠炎、缺血性结肠炎、结肠克罗恩病者; 精神疾患; 药物、酒精滥用病史者; 妊娠期、哺乳期妇女。

1.2.2 治疗: 给予对照组患者美沙拉嗪治疗, 口服, 1.0 g/次, 4次/d。在此基础上给予研究组双歧杆菌乳杆菌三联活菌片, 即金双歧治疗, 口服, 4片/次, 0.5 g/片, 3次/d。两组患者均连续用药2 mo。治疗期间清淡饮食, 以高蛋白、高热量、易消化食物为主, 减少纤维性食物、刺激、辛辣、油腻食物, 少食多餐, 戒烟酒。

1.2.3 评价指标: (1)细胞因子. 分别采集两组治疗前、治疗2 mo后空腹肘静脉血5 mL, 3000 r/min离心操作10 min, 获取上清液, 并放置在-70℃冰箱中待检。采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法测定血清中的IL-10、TNF- α 、IL-18、白细胞介素-2受体(soluble interleukin 2 receptor, sIL-2R)水平, 试纸盒购自武汉博士德生物工程有限公司, 仪器为奥地利SLTSPECTRA-1型双波长(450 nm、630 nm)酶联仪; (2)病变活动性积分. 参照改良Mayo评分^[9]对两组病情进行评估。(a)排便次数. 0分: 正常; 1分: 与正常相比每天增加1-2次; 2分: 与正常相比每天增加3-4次; 3分: 与正常相比, 每天增加 ≥ 5 次; (b)便血. 0分: 未见出血; 1分: 出现便中混血不足1/2; 2分: 大部分时间内伴有便中混血; 3分: 一直存在便中混血; (c)内镜检查. 0分: 无活动性病变或正常; 1分: 轻度

病变, 如血管轻度易脆、纹理减少、红斑; 2分: 中度病变, 如血管易脆、糜烂、纹理缺乏、明显红斑; 3分: 重度病变, 如溃疡形成、自发性出血。分值越高则患者病情越严重; (3)临床疗效. 参考《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南》^[10]评估两组治疗效果。完全缓解: 临床症状全部消失, 便血常规镜检3次正常, 肠镜复查溃疡病灶已经形成瘢痕, 或黏膜病变恢复正常; 显效: 临床症状基本消失, 便血常规镜检正常, 肠镜复查黏膜病变恢复程度 >2 级; 有效: 临床症状有所好转, 便常规镜检红、白细胞不足5个/H, 肠镜复查黏膜病变恢复程度 >1 级; 无效: 与治疗前相比患者病情无明显变化或加重。有效率、显效率与完全缓解率之和为总有效率; (4)直肠肛门动力学. 仪器为PCPolygraf HR高分辨多道胃肠功能测定仪(瑞典CTD-SYNECTICS公司生产)。叮嘱患者检查前将粪便排空, 部分排便困难者可在检查前1 h给予外用开塞露, 以促进排便。患者取左侧屈膝卧位后, 经肛门插入将测压导管至高压区, 固定后, 以20 mL/次气体梯度随机向气囊内注入, 注气间将气体吸出, 间隔30 s, 观察患者引起疼痛、排便感的容量, 即疼痛阈值、排便阈值, 测定注气过程中指肠壁对气囊产生的压力, 以测定直肠顺应性。

统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件, 以 $n(\%)$ 表示计数资料, 采用 χ^2 检验, 等级资料以秩和检验; 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示计量资料, 采用 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞因子 两组IL-10、TNF- α 、IL-18、sIL-2R水平于治疗前对比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组IL-10、TNF- α 、IL-18、sIL-2R水平与治疗前相比具有明显改善,

研究组IL-10水平高于对照组, IL-18、sIL-2R、TNF- α 水平低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表1, 2)。

2.2 病变活动性积分 两组病变活动性积分于治疗前对比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组病变活动性积分与治疗前相比均明显降低, 对照组病变活动性积分高于研究组, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表3, 4)。

2.3 临床疗效 与对照组相比, 研究组治疗总有效率更优, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 直肠肛门动力学 治疗前两组直肠疼痛阈值、直肠顺应性、直肠排便阈值比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组直肠疼痛阈值、直肠顺应性、直肠排便阈值与治疗前相比均显著提高, 研究组提高幅度高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表5, 6)。

表 1 两组患者IL-10、IL-18水平变化情况对比 ($n = 42$, mean \pm SD, pg/mL)

分组	IL-10				IL-18			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	23.10 \pm 4.85	59.26 \pm 10.28	20.617	0.000	313.15 \pm 201.14	212.26 \pm 56.42	3.123	0.002
研究组	23.14 \pm 4.79	68.87 \pm 5.12	42.269	0.000	313.21 \pm 201.06	86.25 \pm 42.86	7.155	0.000
<i>t</i> 值	0.038	5.423	—	—	0.001	11.526	—	—
<i>P</i> 值	0.970	0.000	—	—	0.999	0.002	—	—

IL: 白介素.

表 2 两组患者TNF- α 、sIL-2R水平变化情况对比 ($n = 42$, mean \pm SD)

分组	TNF- α (ng/mL)				sIL-2R (U/mL)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	34.56 \pm 3.61	23.62 \pm 3.84	13.452	0.000	874.89 \pm 223.74	544.72 \pm 210.56	6.965	0.000
研究组	34.52 \pm 3.58	21.08 \pm 3.71	16.894	0.000	874.75 \pm 223.58	215.75 \pm 80.71	17.967	0.000
<i>t</i> 值	0.051	3.083	—	—	0.003	9.455	—	—
<i>P</i> 值	0.960	0.000	—	—	0.998	0.000	—	—

TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; sIL-2R: 白细胞介素-2受体.表 3 两组患者病变活动性积分变化情况对比 ($n = 42$, mean \pm SD, 分)

分组	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	6.21 \pm 3.08	3.14 \pm 2.14	5.305	0.000
研究组	6.23 \pm 3.12	2.07 \pm 1.52	7.768	0.000
<i>t</i> 值	0.030	2.642		
<i>P</i> 值	0.977	0.010		

表 4 两组患者临床疗效对比 ($n = 42$, $n(\%)$)

分组	完全缓解	显效	有效	无效	总有效
对照组	3 (7.14)	12 (28.57)	17 (40.48)	10 (23.81)	32 (76.19)
研究组	5 (11.90)	24 (57.14)	11 (26.19)	2 (4.76)	40 (95.24)
Z/χ^2 值		$Z = -3.146$			$\chi^2 = 6.222$
<i>P</i> 值		0.002			0.013

3 讨论

溃疡性结肠炎属于肠道慢性疾病之一, 其发生可能与肠道黏膜组织内免疫调节功能异常、肠壁黏膜屏障缺损、持续的肠道感染、精神、遗传、环境等因素有关. 而溃疡性结肠炎的免疫学机制逐渐受到重视, 特别是细胞因子, 可通过免疫细胞分泌有活性多肽类及糖蛋白类物质, 并与靶细胞上特异性受体相几何, 进而参与组织修复或调解免疫介导炎症的过程^[11-13]. 抗炎因子和促炎因子的失衡可诱导溃疡性结肠炎, 前者可下调活化的单核巨噬细胞分泌氧自由基的能力, 抑

制其释放炎性介质, 减轻肠黏膜炎症反应, 促进组织修复; 后者能促进炎性介质释放, 造成肠纤维细胞分泌大量的基质降解酶, 造成黏膜的完整性被破坏^[14-16]. IL-10为细胞因子合成抑制因子, 能抑制单核/巨噬细胞产生如IL-18等趋化因子, 避免单核细胞和粒细胞产生GM-CSF、G-CSF等, 抑制中性粒细胞产生, 对中性粒细胞和巨噬细胞的趋化性起到抑制作用, 减少或避免其向炎症部位聚集; 促进B细胞抗体产生极其增殖分化; 抑制多种促炎因子的产生、CD3抗体、Th1细胞应答以及丝裂原诱导的T细胞增殖^[17,18]. IL-18具有多种免疫

表 5 两组患者直肠疼痛阈值、直肠顺应性变化情况对比 (n = 42, mean ± SD)

分组	直肠疼痛阈值 (mL)				直肠顺应性 (mL/kPa)			
	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	114.72 ± 12.36	160.84 ± 12.22	17.197	0.000	23.57 ± 1.66	31.79 ± 1.83	21.561	0.000
研究组	115.01 ± 12.24	186.17 ± 14.68	24.128	0.000	23.61 ± 1.58	40.28 ± 2.94	32.368	0.000
t值	0.108	8.594	—	—	0.113	15.888	—	—
P值	0.914	0.000	—	—	0.910	0.000	—	—

表 6 两组患者直肠排便阈值对比 (n = 42, mean ± SD, mL)

分组	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	64.85 ± 7.16	86.54 ± 10.34	11.177	0.000
研究组	64.83 ± 7.18	107.85 ± 11.54	20.513	0.000
t值	0.013	8.913	—	—
P值	0.990	0.000	—	—

调节功能, 能促进Th1型免疫应答和Th1细胞增殖; 促进趋化因子和炎症因子产生, 如TNF-α、IL-8等. 单核-巨噬细胞在IFN-γ作用下会活化, 其能经释放炎症介质损伤组织, 能刺激单核-巨噬细胞(通过IFN-γ、IL-18正反馈通路对)分泌大量的IL-18; IL-18能对Th1细胞产生刺激性使其分泌IFN-γ、GM-CSF, 致使组织炎性损伤. TNF-α具有明显的免疫活性, 可上调内皮细胞黏附分子、中性粒细胞聚集和抑制上皮细胞的生长; 可在IL-6的参与下诱导凝血酶形成, 阻碍黏膜微循环, 能使肠道黏膜的屏障功能削弱; 可经持续分泌、蛋白酶诱导内皮细胞、一氧化氮、单核巨噬细胞、氧自由基等进一步释放炎症介质, 如溶酶体、前列腺素等, 诱发或加重炎症反应^[19,20]. sIL-2R表达是否正常与机体多种病理或生理过程有密切的关系, 能反映细胞免疫功能状态, 其可影响血清免疫球蛋白的浓度和B细胞功能. 因溃疡性结肠炎患者免疫功能紊乱, 会降低其抗感染能力, 易受微生物感染, 如病毒、细菌等, 使T细胞激活, 释放大量的sIL-2R, 造成细胞膜表面IL-2R(mIL-2R)降低, sIL-2R与IL-2相结合, 能减少IL-2结合mIL-2R, 使IL-2对肠组织或细胞作用下降, 进而发挥免疫作用. 本研究中, 研究组IL-10水平高于对照组, IL-18、TNF-α、sIL-2R水平低于对照组, 说明美沙拉嗪联合金双歧治疗能有效调节溃疡性结肠炎患者的细胞因子水平. 鲁蕾等^[21]对溃疡性结肠炎患者采用双歧杆菌三联活菌辅助治疗, 结果显示其能较好的调节炎症因子水平和氧化应激, 提高免疫功能, 抑制机体炎症反应, 利于改善临床症状. 唐学军等^[22]采用双歧杆菌三联活菌散辅助治疗溃疡性结肠炎, 结果显示, 双歧杆菌三联活菌散辅助治疗能更好的抑制机体炎症反应, 提高免

疫功能. 与本研究结果相似, 可见金双歧是治疗溃疡性结肠炎的良药.

结肠的黏膜层是溃疡性结肠炎病变主要位置, 以溃疡为主, 直肠病变及直肠肛门动力学紊乱与其肛门灼热、黏液脓血便等症状的发生关系密切^[23-25]. 与正常人相比, 溃疡性结肠炎患者的直肠疼痛、排便、感觉阈值以及顺应性均有明显降低, 提示溃疡性结肠炎患者顺应性、耐性降低, 而直肠敏感性升高^[26]. 故少量的肠内容物刺激便会出现排便反射, 而发生腹泻、便频等症状. 本研究中, 研究组直肠疼痛阈值、直肠顺应性、直肠排便阈值以及病变活动性积分均高于对照组, 总有效率高于对照组, 说明联合金双歧治疗溃疡性结肠炎效果更优. 金双歧为微生态制剂, 内含益生菌, 能抵抗肠道酶和胃酸的消化, 黏附在肠道黏膜表面, 能使巨噬细胞低对病原菌的吞噬作用增强, 促进非T细胞依赖性IgA的分泌, 抑制巨噬细胞分泌TNF-α, 进而发挥调节肠黏膜免疫功能的作用^[27,28]. 益生菌能对肠上皮和底物微绒毛上的蛋白质多糖、脂质受体结合位点的竞争将病原菌排出, 避免致病菌黏附、定植, 能使肠上皮细胞损伤的危险性降低, 避免细菌移位. 乳酸杆菌在体外可通过抑制NF-κB与避免其对蛋白I-κB降解的抑制, 使TNF-α水平降低, 并能降低鼠伤寒沙门菌诱导的IL-8的分泌^[29]. 此外, 益生菌能增加转化生长因子-β、IL-10等肠道抗炎因子的分泌, 减少IL-8、TNF-α等促炎因子的产生, 调整肠道菌群平衡; 能避免粪链球菌、肠杆菌、铜绿假单胞菌等繁殖, 抑制致病菌生长; 增强肠道屏障功能; 下调肠组织内促炎细胞因子, 致使T细胞于黏膜免疫层中凋亡, 对肠道内某些抗原物质行降解、修饰作用, 降低抗原免疫原性^[30]. 本研究因研究时

间和精力有限, 纳入样本量较小; 观察时间间断; 未统计两组不良反应发生情况; 未分析美沙拉嗪的作用机制等, 结果仍存在一定的不足, 后期仍需深入研究。

总之, 对溃疡性结肠炎患者采用美沙拉嗪联合金双歧治疗效果显著, 能有效改善血清炎症因子水平, 降低病变活动性, 促进直肠肛门动力学恢复。

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎是一种发病机制和病因尚不十分清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性极强, 以腹痛、腹泻、粘液脓血便为临床主要表现, 并伴有其部分全身表现, 病变主要累及大肠黏膜及其下层。多数学者认为抗炎细胞因子和促炎细胞因子失衡在溃疡性结肠炎的发病中起到关键性作用。金双歧内含肠球菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌, 独特的包衣技术可抵抗胃酸, 在肠道内释放活菌, 使内源性防御屏障提高, 可调整肠道菌群失衡; 清除并抑制肠道中致病菌, 减少肠源性毒素的产生。5-氨基水杨酸是美沙拉嗪的有效成分, 能清除活性氧等损伤因子, 抑制结肠黏膜释放白三烯, 对激活的白细胞分泌炎症递质起到抑制作用, 进而发挥治疗溃疡性结肠炎的目的。

实验动机

溃疡性结肠炎的发病机制与肠道黏膜屏障、肠道微生物态、炎症因子等因素有关。从抑制炎症反应、保护肠粘膜角度来对溃疡性结肠炎患者的治疗效果进行观察有着重要的临床意义。

实验目标

临床治疗溃疡性结肠炎的方式与药物很多, 其主要目的是快速诱导缓解; 保持黏膜完全愈合; 避免并发症; 预防疾病相关性死亡等。本研究以随机对照方式, 分析国内治疗溃疡性结肠炎的一线药物金双歧和美沙拉嗪的治疗效果, 旨在为临床治疗美沙拉嗪方案的选择提供参考依据。

实验方法

本研究选用了比较系统的判定指标, 除了分析实验室检查指标和一般观察指标外, 重点观察了病变活动性积分和直肠肛门动力学变化情况。从患者排便情况和内镜检查等方面分析病变活动性, 经PCPolygraf HR高分辨多道胃肠功能测定仪测定患者直肠肛门动力学相关指标变化情况, 能系统的了解溃疡性结肠炎患者治疗前后的变化情况。

实验结果

试验结果显示, 金双歧和美沙拉嗪联合治疗不仅能改善血清炎症因子水平和患者的直肠排便阈值、疼痛阈值以及直肠顺应性, 利于直肠肛门动力学恢复, 还能降低病变活动性。说明采用金双歧联合美沙拉嗪是治疗溃疡性结肠炎的一种有效方式, 值得临床推广。

实验结论

肠道微环境的改变在溃疡性结肠炎的发病中起到关键性作用。益生菌能抑制肠道酶和胃酸的消化, 在肠道黏膜表面黏附, 调节黏膜免疫反应, 可是肠道微生物在之间的失衡得以改善, 其代谢物能为机体提供必需的维生素, 激发机体免疫功能, 促进机体对营养物质的消化吸收, 而发挥治疗炎症性肠病的作用。抗炎因子和促炎因子的失衡可诱导溃疡性结肠炎, 前者可下调活化的单核巨噬细胞分泌氧自由基的能力, 抑制其释放炎性介质, 减轻肠黏膜炎症反应, 促进组织修复; 后者能促进炎性介质释放, 造成肠成纤维细胞分泌大量的基质降解酶, 造成黏膜的完整性被破坏。双歧杆菌三联活菌散辅助治疗能更好的抑制机体炎症反应, 提高免疫功能。结肠的黏膜层是溃疡性结肠炎病变主要位置, 以溃疡为主, 小量的肠内容物刺激便会出现排便反射, 而发生腹泻、便频等症状。对溃疡性结肠炎患者采用金双歧和美沙拉嗪联合治疗, 可调节免疫, 抑制炎症反应, 保护常黏膜, 调节肠道菌群。

展望前景

由于评价指标需肠镜检查与病理结果相结合, 肠镜检查前肠道准备繁琐且花费较高, 患者易出现不适感, 尤其是活动性溃疡性结肠炎患者在接受检查时可能会影响患者病情。目前临床治疗溃疡性结肠炎多关注患者的整体生存状况, 以及相关社会因素和心理因素等方面的变化, 而本研究未分析患者的生存质量。后期应在分析临床有效的前提下, 对提高患者整体状况的重视, 在今后研究中加以观察。

4 参考文献

- 1 Pica R, Cassieri C, Cocco A, Zippi M, Marcheggiano A, De Nitto D, Avallone EV, Crispino P, Occhigrossi G, Paoluzi P. A randomized trial comparing 4.8 vs. 2.4 g/day of oral mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 933-937 [PMID: 26391602 DOI: 10.1016/j.dld.2015.07.011]
- 2 王友多, 陈华. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗活动期溃疡性结肠炎的临床观察. *中国药房* 2016; 27: 326-328 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.14]
- 3 Karner M, Kocjan A, Stein J, Schreiber S, von Boyen G, Uebel P, Schmidt C, Kupcinskis L, Dina I, Zuelch F, Keilhauer G, Stremmel W. First multicenter study of modified

- release phosphatidylcholine "LT-02" in ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled trial in mesalazine-refractory courses. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1041-1051 [PMID: 24796768 DOI: 10.1038/ajg.2014.104]
- 4 韩李春,叶自亮,吕晓丹,陈兰,詹灵凌,吕小平.美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌散治疗溃疡性结肠炎临床疗效的Meta分析. *广西医学* 2017; 39: 1112-1118 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.08.02]
- 5 Probert CS, Dignass AU, Lindgren S, Oudkerk Pool M, Marteau P. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 200-207 [PMID: 24012063 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.08.007]
- 6 易国栋,周翔禹,向兴朝,贺建华.双歧杆菌三联活菌胶囊、复方谷氨酰胺肠溶胶囊联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效观察. *临床消化病杂志* 2017; 29: 139-143 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.03.04]
- 7 谭玉娥,袁东红.双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合奥沙拉秦钠胶囊治疗溃疡性结肠炎疗效及对IL-1 β 和IL-10表达的影响. *现代中西医结合杂志* 2017; 26: 2898-2900 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.26.016]
- 8 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组.对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *胃肠病学* 2007; 12: 488-495
- 9 Walmsley RS. Comment on an optimized patient-reported ulcerative colitis disease activity measure derived from the mayo score and the simple clinical colitis activity index. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: E25-E26 [PMID: 25374290 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000248]
- 10 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案). *中国中西医结合消化杂志* 2011; 19: 61-65 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2011.01.023]
- 11 贺佳玉,何咏梅.美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎及对血清炎症因子的影响. *四川医学* 2015; 36: 854-857 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2015.06.027]
- 12 李志明,李信健,谭仲华,谢丽娟,邓新芝.双歧杆菌联合柳氮磺胺吡啶对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子、免疫功能的影响. *海南医学院学报* 2016; 22: 2541-2543 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160802.009]
- 13 陈静,袁明勇,张雪莲,吴娟,咎金华.美沙拉嗪联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及其对炎症因子、应激蛋白和氧化应激水平的影响. *医学研究杂志* 2016; 45: 57-61 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.016]
- 14 陈浩,张波,徐速,卢芬,钱海华,曾莉.甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效及对血清炎症指标的影响. *中药材* 2017; 40: 475-478 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.02.049]
- 15 罗春艳,黄忠.美沙拉嗪联合培菲康对溃疡性结肠炎患者免疫功能及炎症因子的影响. *国际消化病杂志* 2017; 37: 41-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.01.012]
- 16 李韶华,王新,李亚妮,柯小茹,谢华红.美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子与凝血指标的影响. *现代生物医学进展* 2017; 17: 2050-2053
- 17 梁金仙.益生菌联合美沙拉嗪治疗对溃疡性结肠炎患者IL-23/IL-17炎症轴的影响. *检验医学与临床* 2017; 14: 1434-1435 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.027]
- 18 任萌,叶晓芬,谭涛.双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪对UC患者炎症因子脂质过氧化反应及凝血功能的影响. *浙江临床医学* 2017; 19: 405-407
- 19 王云龙,赵晓峰,郭海.扶正平溃汤对溃疡性结肠炎患者肠道菌群与致炎细胞因子的影响. *陕西中医* 2017; 38: 1016-1017 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2017.08.015]
- 20 褚江洪,徐婷,符鸿钧.美沙拉嗪联合双歧三联活菌治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对血清炎症因子水平的影响. *中国基层医药* 2017; 24: 2824-2828
- 21 鲁蕾,李春涛,张烨.双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎对炎症因子、氧化应激及T淋巴细胞亚群的影响. *海南医学院学报* 2017; 23: 2192-2195 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170816.006]
- 22 唐学军,王小云,吴高珏.双歧杆菌三联活菌散辅助治疗溃疡性结肠炎对炎症因子及T淋巴细胞亚群的影响. *海南医学院学报* 2017; 23: 1620-1622
- 23 樊洁,辛建峰,邵卫东.金双歧联合奥沙拉秦钠对溃疡性结肠炎患者肠黏膜屏障功能及RAGE、sRAGE的影响. *广西医科大学学报* 2017; 34: 886-889 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2017.06.025]
- 24 何元清,何子彬,张晗,何丽,杨涛,赵娟,王玉琼,周骥.美沙拉嗪联合康复新液保留灌肠治疗活动期溃疡性结肠炎的临床观察. *中国药房* 2017; 28: 4133-4136 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.28]
- 25 岳原亦,张强,林连捷,郑长青.双歧杆菌四联活菌片联合美沙拉嗪对轻中度溃疡性结肠炎的疗效观察. *实用药物与临床* 2017; 20: 517-520 [DOI: 10.14053/j.cnki.pppcr.201705007]
- 26 赵雅琴,奚维东.美沙拉嗪联合金双歧治疗溃疡性结肠炎患者的疗效及对细胞因子的影响. *医学综述* 2015; 21: 2293-2295 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.12.071]
- 27 张玲,李昌平,姜政,张秉强,罗玲.双歧杆菌三联活菌联合英夫利昔单抗治疗中重度溃疡性结肠炎的临床观察. *中国药房* 2017; 28: 629-632 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.14]
- 28 王威,周至军.芍药汤加减联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察. *中国中西医结合急救杂志* 2017; 24: 239-242 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.004]
- 29 杨莉萍,刘真真,王新.美沙拉嗪与微生态制剂联合治疗对溃疡性结肠炎患者凝血功能及TLR5、NF- κ B的影响. *临床和实验医学杂志* 2017; 16: 2040-2044 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.20.020]
- 30 林勇,叶丹,施正超.微生态制剂联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎临床疗效. *中国微生态学杂志* 2016; 28: 185-187 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201602015]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



肠道卫士肥大细胞及其功能研究进展

王雪, 郝贵亮, 高琛琛, 王跃秀, 刘玥宏, 仇志强, 李利生, 徐敬东

王雪, 郝贵亮, 高琛琛, 王跃秀, 刘玥宏, 仇志强, 李利生, 徐敬东,
北京市首都医科大学病理生理学系 北京市 100069

王雪, 2013级临床在读本科, 主要进行消化生理学与临床医学方面的学习与研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81673671, 81274173, 81270443; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7122017; 首都医科大学基础与临床基金资助项目, Nos. 2015JL1, 2014JL15; 首都医科大学创新基金资助项目, No. xsky2015011.

作者贡献分布: 本文综述由王雪与徐敬东完成; 图片由王雪、郝贵亮及高琛琛绘制; 刘玥宏、仇志强及李利生负责部分文献搜集与整理; 王跃秀与徐敬东审核。

通讯作者: 徐敬东, 博士, 副教授, 硕士生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学病理生理学系. xu_jdd@ccmu.edu.cn
电话: 010-83911469

收稿日期: 2018-03-09

修回日期: 2018-03-20

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-08

Intestinal mast cells and their function

Xue Wang, Gui-Liang Hao, Chen-Chen Gao, Yue-Xiu Wang, Yue-Hong Liu, Zhi-Qiang Qiu, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu

Xue Wang, Gui-Liang Hao, Yue-Hong Liu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81274173, No. 81673671, and No. 81270443; Beijing Natural Science Foundation of China, No. 7122017; Basic and Clinical Foundation of Capital Medical University, No. 2015JL1 and No. 2014JL15; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. xsky2015011.

Correspondence to: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China. xu_jdd@ccmu.edu.cn

Received: 2018-03-09

Revised: 2018-03-20

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-08

Abstract

Mast cells develop from the CD34⁺ precursor cells in bone marrow, are activated in the gut, and can release a variety of bioactive mediators, including histamine, 5-hydroxytryptamine, and tryptase. They play a crucial role in intestinal innate and adaptive immunity because of their diverse secretory granules and unique mature characteristics. Many studies have shown that a variety of intestinal diseases have close relationship with mast cells, especially inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, and intestinal allergic diseases, which has attracted extensive attention. In this paper, we review the function and mechanism of intestinal mast cells and their role in the treatment of related clinical diseases.

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

Key Words: Mast cell function; Immune regulation; Intestinal diseases

Wang X, Hao GL, Gao CC, Wang YX, Liu YH, Qiu ZQ, Li LS, Xu JD. Intestinal mast cells and their function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(10): 601-608 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/601.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i10.601>

摘要

肥大细胞(mast cells, MCs)的发育源于骨髓CD34⁺前体细胞, 肠道中MCs被激活后, 可以释放多种生物活性介质, 包括组胺、5-HT、类胰蛋白酶等。MCs因其独特的成熟特性和分泌颗粒的多样性在肠道固有和适应性免疫中均起到了至关重要的作用。多项研究表明, MCs与肠道的多种疾病密切相关, 尤其以炎

症性肠病、肠易激惹综合征和肠道过敏性疾病受到广泛关注. 因此, 肠道中MCs的功能及其作用机制在治疗临床相关疾病中的作用不可小觑.

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

关键词: 肥大细胞功能; 免疫调节; 肠道疾病

核心提要: 肥大细胞(mast cells, MCs)是人体肠道中重要的免疫细胞. 本文对于MCs的分化和形态学, 分泌介质, 以及肠道中MCs功能, 尤其是MCs在肠道固有免疫, 适应性免疫, 免疫耐受和在肠道疾病中作用的研究进展引起广泛关注.

王雪, 郝贵亮, 高琛琛, 王跃秀, 刘玥宏, 仇志强, 李利生, 徐敬东. 肠道卫士肥大细胞及其功能研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(10): 601-608 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/601.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.601>

0 引言

肥大细胞(mast cells, MCs)是人体主要的免疫细胞, 发育源于骨髓CD34⁺前体细胞, 广泛的分布在组织中, 并且主要存在于宿主与外界相交的通道, 也就是病原体的潜在入口或者与有害物质的交界处, 例如皮肤、呼吸道黏膜或者胃肠道^[1]. 这种分布特点就使它成为造血-免疫系统中首先与环境中的变应原及病原体相互作用的细胞群. MCs首先在1878年由Paul Ehrlich描述, 主要被看做过敏反应的效应细胞, 特别是在过敏反应的早期和急性阶段^[2]. MCs在IgE介导的过敏反应中起到了非常重要的作用, 如哮喘、食物过敏等. MCs是由异质性的细胞群组成, 它们可以分泌许多种不同的生物活性产物, 从而影响多种生理过程^[3-7]. 越来越多的证据表明, MCs的成熟, 表型, 功能是其所处的微环境对其影响的结果, 而且所处的微环境对其通过释放一系列生物活性介质而特异性的识别和应答不同的刺激有显著的影响^[2]. 众所周知, 肠道是人体最大的免疫器官, 人类每天摄入食物中含有大量病原微生物, 肠道的机械、生物、化学、免疫屏障等是抵御这些微生物的关卡, 而肠道免疫屏障又是尤其的重要. 肠道免疫屏障包括肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, iEC)及肠道内的黏膜免疫相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)组成. 胃肠道中含有的大量MC在神经-免疫-内分泌网络调节中起到了关键性作用, 并参与人体多种生理和病理功能调节. 本文就肠道中MCs形态特

点, 分泌介质, 机制及其在肠道中的功能予以综述.

1 MCs的分化和形态学

MCs源于骨髓CD34⁺前体细胞, 造血组织来源的细胞一般在被释放到血液之前就在骨髓中分化和成熟, 而MCs并非如此, MCs是以未成熟的前体细胞形式经血流到外周组织, 并且在外周组织中完成分化^[8]. 在血液中只标记出一种同骨髓中MCs前体细胞(mast cell precursor cells, MCcp)一样的只能被MCs抗体mAb BGD6结合的细胞, 这种细胞即MCcp, 而这些前体细胞可以在外周组织中继续增殖与分化^[9]. 这种特殊的成熟机制可能赋予了MCs根据所处环境不同而特异性分化以及合成分泌不同介质的特性.

上世纪六十年代, 瑞典科学家Enerback根据细胞的大小, 分布位置和染色特性确定了大鼠^[10]和小鼠^[11,12]胃肠道中MCs的两种亚型, 这两种亚型分别是黏膜MCs(mucous mast cells, MMCs)和结缔组织MCs(connective tissue mast cells, CTMCs). 组织化学染色方法上的区别^[13,14]可以证明CTMCs和MMCs分泌颗粒中分别包含了不同的基本物质, 即CTMC的分泌颗粒^[13]中含有大量肝素而MMCs^[14]的分泌颗粒中主要包含了硫酸软骨素和黏多糖. 在胃肠道, 经典的CTMCs广泛分布于黏膜下层, 浆膜层和肠系膜. 而MMCs则分布在固有层, 且数量十分稀少. 人类成熟MCs根据所含酶的不同分为两种亚型: 类胰蛋白酶/糜酶(tryptase/chymotrypsin mast cell, MC_{TC})亚型的颗粒中含有类胰蛋白酶, 糜酶和羧肽酶, 而MC_T亚型的颗粒中只含有类胰蛋白酶^[10,11]. MC_T亚型MCs主要存在于肠道和肺的黏膜层, 而MC_{TC}亚型主要存在于皮肤和淋巴结, 也存在于肺和肠道的黏膜下层^[12,15], 这两种类型的MCs在肠道的作用不同引起了广泛关注^[11].

2 肠MCs所分泌的介质

MC的激活可以释放三类不同的介质: (1)储存在MCs胞质颗粒中的介质; (2)来源于细胞膜脂的脂质介质; (3)转录激活后新合成的介质, 并且这种介质的调节依赖于刺激和受体的类型^[16]. MCs所分泌的介质包括生命所必需的胺类, 包括组织胺, 5-羟色胺^[16]; 几种丝氨酸蛋白酶, 包括类胰蛋白酶- α -, β I, β II, β III, γ 蛋白酶丝氨酸S1家族(PRSS)^[17]- θ , 糜酶-1, 组织蛋白酶G, 颗粒酶B, 和羧肽酶A3^[17]; 溶酶体酶(b-葡萄糖醛酸酶, b-氨基己糖苷酶, 芳香基硫酸酯酶, 还有一些细胞因子如TNF, bFGF, IL-4和SCF^[18]; 蛋白聚糖(肝素, 硫酸软骨素)等多种生物活性物质. 这些物质参与多种机体功能的调节(如图1所示).

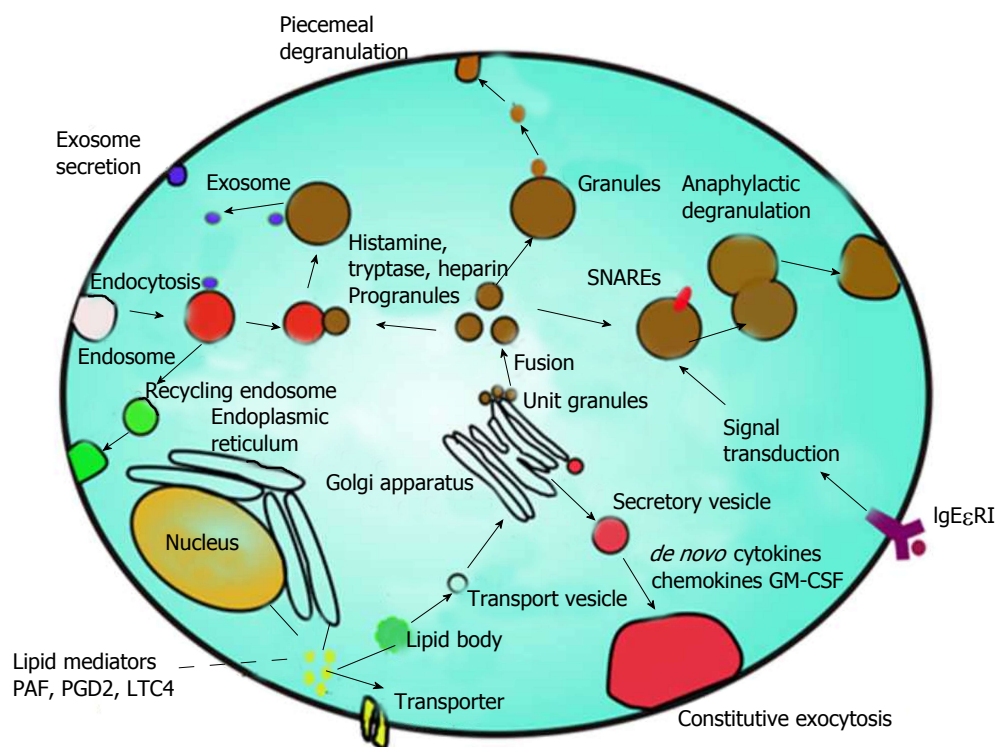


图1 肥大细胞分泌的介质。脂质介质(lipid mediators)在核膜, 内质网(ER), 脂质体(lipid body)中合成, 并且由转运体(transporter)排出。新合成的细胞因子和趋化因子(*de novo* cytokines and chemokines)储存在囊泡(secretory vesicle)中, 由基本的胞外分泌(constitutive exocytosis)排出。一些介质[如组胺(histamine), 类胰蛋白酶(trypase), 肝素(hieparin), TNF, IL4, SCF等细胞因子]可以由成熟颗粒(granules)或者胞内体(endosome)经胞外分泌(exosome secretion)排出。由高尔基体分泌的单位颗粒(unit granules)融合成前颗粒(progranules), 前颗粒可以和未成熟或者成熟颗粒融合(fusion), 经零碎(piecemeal)或者过敏(anaphylactic)的脱颗粒(Degranulation)过程排出。某些介质还可以经胞内体或者成熟颗粒释放。SNAREs为一系列协助膜融合的膜表面蛋白分子, 如VAMP-7、VAMP-8、SNAP-23、STX-4。

3 肠MCs功能

人体的胃肠道是机体与外界环境最早也是最频繁接触的部位之一, 不可避免的成为了体内免疫系统和病原微生物相互作用的主要部位。肠道黏膜屏障包括机械屏障、免疫屏障、生物屏障、化学屏障等。而消化道是机体独立的免疫器官, 免疫功能异常可能与肠道疾病的发生有关。MCs在肠道中“策略性”的分布反映了这种细胞在抵御环境危险因素时提供了防御的特殊防线的作用, 以及通过分泌不同的介质调节局部和系统的炎症反应, 在固有以及适应性免疫应答中的重要角色。

3.1 MCs的分泌机制

肠MMCs表面有模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR), 其中主要包括Toll样受体(TLRs), NOD样受体(NOD like receptor, NLRs), RIG-I样受体(RLRs), 趋化性受体(chemotaxis receptor, CXCR1, CXCR2), 过敏毒素受体(anaphylaxis receptor, C3aR, C5aR)和高亲和力IgE Fc受体(FcεRI), 能够被病原体表面病原相关PRR、C3a, C5a或FcεRI识别结合而激活或者处于致敏状态。而这些受体可以大致分为两类, 一类是G蛋白偶联受体, 另一类是高亲和力IgE Fc受体(FcεRI), 两类受体都可以介导MCs的脱颗粒, 只不过在脱颗粒的时程

和形式有所不同(如图2所示)。肠MMCs被活化后, 释放多种活性炎症介质, 包括组胺、5-羟色胺(5-HT)、类胰蛋白酶等, 这些介质分别在肠道中起到了重要的作用。

3.1.1 组织胺: 组织胺(Histamine, 简称组胺)是MCs分泌介质中最早被发现的, MCs脱颗粒释放预形成的介质是在刺激后的早期和快速反应时期, 即可以在刺激后的15-90 s内释放大量的组胺。组胺的增加可以引起扩张血管, 收缩支气管, 增加毛细血管的渗透性, 收缩平滑肌, 这些功能与过敏和炎症反应有着密切的关系。最近的研究表明组胺在调节树突状细胞(dendritic cell, DC)功能上起到了重要作用^[19], MC产生的组胺可以通过H1、H2受体增加DC MHC II类分子和协同刺激分子的表达促进其发育成熟。大量的研究证明组胺对胃肠功能, 尤其是对肠道的运动、分泌吸收等多种调节作用。组胺可能是调节黏膜屏障功能的重要因素。完整的肠黏膜上皮及细胞间的紧密连接构成了肠黏膜机械屏障, 有学者^[20]采用失血感染模型观察组胺对大鼠肠道细菌移位的影响时证明, 一定浓度和作用时间的组胺可显著减少入侵上皮细胞内的大肠埃希菌数。研究证实^[21], 组胺是一种高效的类胰蛋白酶刺激剂, 可诱导人结肠MCs释放类胰蛋白酶, 类胰蛋白酶刺激上皮

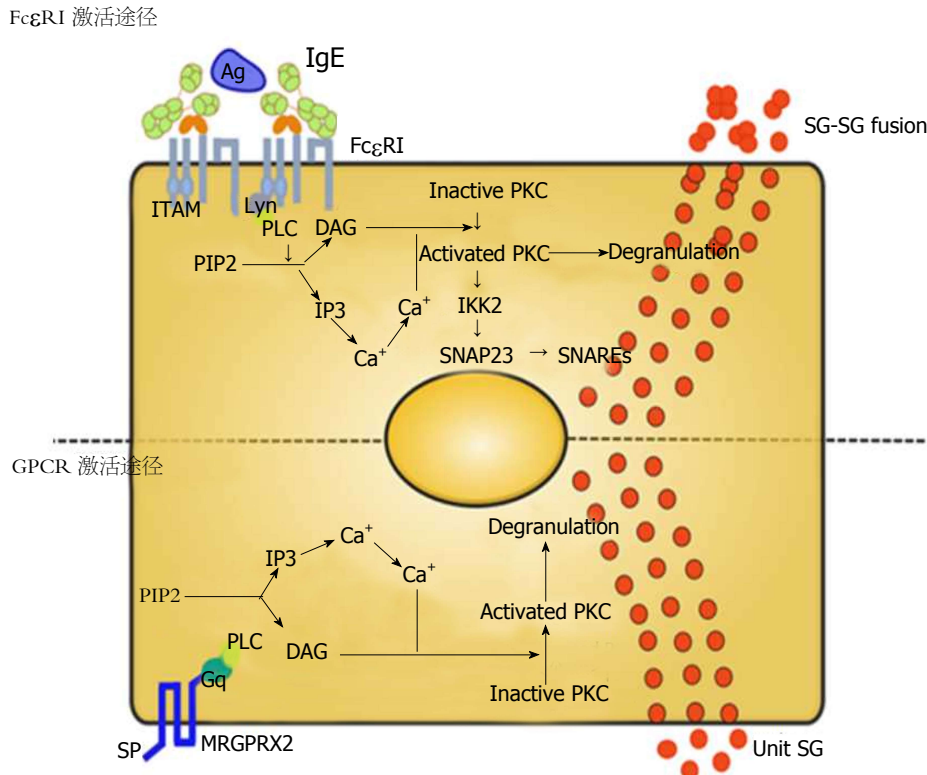


图2 肥大细胞脱颗粒机制: G蛋白偶联受体(GPCR), 如MRGPRX2, C5aR等, 经过P物质(SP), C5a等激活后, 启动下游一系列信号转导途径, 从而最终活化PKC(activated PKC), 启动小的单位小颗粒(unit small granules, SG)的大量释放, 这种激活途径释放颗粒迅速, 且产生的效应强度大而作用时间; 而在FcR途径中, 抗原等物质激活交联有IgE的FcR, 从而启动Lyn或syn介导的激活途径, 启动信号转导, 最终启动IKK2介导的膜融合以及大颗粒的释放, 这种途径释放颗粒相对缓慢, 但是效应作用更加持久. 1MRGPRX2: Mas相关的G蛋白偶联受体, 一种在人类MCs膜上的受体. 2ITAM为FcεRI的 γ 链上与Lyn或syn激酶结合的基序.

细胞DNA的合成和增生, 参与上皮修复, 对肠道具有保护作用, 给予小剂量组胺有保护肠黏膜屏障、抑制肠道细菌移位的功能. 组胺能促进肠黏膜厚度的增加, 杯状上皮细胞数目增加, 黏液及黏蛋白分泌增多. 组胺还可以可通过HR1和HR2增强肠壁平滑肌的收缩, 增强肠道平滑肌蠕动, 减少细菌在肠道的停留时间. 组胺的促进蠕动作用对抑制细菌移位有重要意义.

3.1.2 5-羟色胺: 5-羟色胺(5- serotonin, 5-HT)是由MCs分泌的另一种重要的生物胺, 是脑-肠轴的关键递质, 5-HT作为一种神经递质通过启动脑-肠轴调节, 而影响胃肠道运动、胃酸分泌及内脏感觉^[22]. 同时, 5-HT作为一种配体与肠壁上相应亚型5-HT₃、5-HT₄、5-HT₇等受体相互作用, 启动多种信号通路, 进而影响胃肠道离子转运, 引发腹痛、腹泻、腹部不适等^[23]. 5-HT转运蛋白(5- serotonin transporter protein, SERT)是一种膜传递蛋白, 其与5-羟色胺有很高的亲和力, 其主要作用是在数量、时间上对5-羟色胺的神经传递进行精细调控, 大部分5-HT在效应部位发挥生理效应之后迅速被SERT重新摄取而失去其相应功能, 其余由单胺氧化酶分解代谢. 因此, 5-羟色胺转运蛋白在5-羟色胺信号系统中至关重要. Colucci等^[24]发现虽然

SERT的基因多态性与IBS症状之间缺乏直接证据, 但5-HT转运蛋白基因的L/S和S/S型(SERT基因启动子区5-HTTLPR有3种等位基因片段长短, 分为S、L、XL. 共有5种基因型: S/S、S/L、S/XL、L/L、L/XL.)的确与IBS症状的严重程度明显相关. 因此, 5-HT在IBS的发病中发挥了重要作用, 且SERT则与IBS的严重程度密切相关, 但是目前还缺乏直接证据证明SERT与IBS发病的关系, 但这为临床治疗IBS提供了新的思路.

3.1.3 类胰蛋白酶: 有研究报道MC中含有一定量的胰蛋白酶活性物质, 在1981年Schwartz等进一步纯化这种酶后发现, 它是由MC释放的, 其活性90%以上来自一种酶, 故命名为类胰蛋白酶(Tryptase). Miller等^[25]在1989年克隆了第一种类胰蛋白酶cDNA, 其后又有几种类胰蛋白酶被克隆. 目前, 类胰蛋白酶在cDNA和蛋白水平被分为三类: α 、 β 、 γ , 其中 β 含量最高, 而MCs类胰蛋白酶(mast cell tryptase, MC_T)是由MCs释放的一种炎症介质. 血清MC_T主要为无活性的前体 β -类胰蛋白酶(precursor beta tryptase), Pereira等^[26]阐明了人 β -类胰蛋白酶的晶体结构为指环状的同源四聚体, 其晶体由四个单体构成. α -类胰蛋白酶是没有活性的四聚体结构, 仅有单体形式. β -类胰蛋白酶和 γ -类胰蛋白

酶结构相似其水平可以持续稳定地反映体内总的MCs分泌物含量因此常常这为MCs的标记分子. MCs被激活脱颗粒后, 由于组织内相对高的pH值环境及温度, 四聚体结构的 β -类胰蛋白酶部分降解为有活性的单体, 这种有活性的单体, 即成熟的 β -类胰蛋白酶能够在短时间内快速地加重全身过敏反应^[27], 蛋白酶活化受体-2(protease activated receptor-2, PAR-2)广泛分布于iEC、MCs、内皮细胞、肠感觉神经元等.MCT通过激活PAR-2来增加肠上皮的通透性^[28], 同时引起PAR-2阳性伤害感受神经元兴奋性增高, 释放P物质和降钙素基因相关肽等兴奋性神经递质, 传递伤害性信息, 导致IBS患者腹痛、腹胀等内脏高敏感性症状发生.

3.2 MCs参与肠道免疫

3.2.1 固有免疫和适应性免疫: 作为机体重要的固有免疫细胞之一, MCs参与对细菌、寄生虫、真菌和病毒进行早期和快速的反应^[29]. MCs可以通过不同的机制识别病原体, 包括通过MCs膜上病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)受体与病原体或者病原体的某一组分直接结合, 通过膜表面免疫球蛋白或补体受体与黏附了抗体或补体的细菌结合, 识别被感染或者受损的细胞的内生肽^[30]. Toll样受体1-7和9(TLRs)、NOD样受体(NLRs)、维甲酸诱导基因1受体(Retinoic acid induced gene 1 receptor, RLRs)、和补体受体在固有免疫应答中起到重要的作用^[31-33]. MCs的PRR包括TLRs、NLRs、RLRs, MCsTLR4介导的LPS的识别在盲肠结扎和穿孔小鼠中起到了保护性的作用^[34], 而且可以增加MCs促炎症细胞因子TNF- α 和IL-6, 以及抗炎因子IL-13的释放, 而不引起脱颗粒. 在炎症情况下, 补体对于MCs的激活非常重要. 而补体成分C3缺乏的小鼠不能够激活补体通路, 该小鼠对于盲肠结扎和穿孔更加敏感, 而且腹膜的MCs的脱颗粒, TNF- α 的产生, 中性粒细胞的渗透以及细菌的清除能力均降低^[35]. 还有一些物质可以激活MCs而不需要特定的受体, 包括细菌毒素和多聚阳离子化合物, 比如防御素等^[35,36]. MC被病原体激活后, 有两种效应机制: 可迅速以脱颗粒的方式释放组胺和脂性介质, 如白三烯, 也能以非脱颗粒的方式释放大量细胞因子和趋化因子. 而且不同的介质的释放方式不同, 非脱颗粒形式释放的介质与小囊泡有关, 而与大的分泌颗粒(约1 μm)无关^[37,38].

由此可见, MC参与机体抵御外来微生物侵袭过程的一个重要机制: 即在固有免疫应答中, MCs有着储存预先形成的TNF- α 的特殊能力^[39]. TNF- α 可以在几分钟之内被释放. MCs这种释放TNF- α 的能力对于启动炎症反应非常重要, 因为TNF- α 能够使中性粒细胞快速募集^[40], 从而快速启动固有免疫应答.

MC参与机体抵御外来微生物侵袭免疫过程的另一个重要机制: 即在适应性免疫中, MCs可以吞噬和杀死^[41,42]结合有补体或者免疫球蛋白的细菌^[41]并将吞噬细菌的抗原提呈给T细胞^[42]. 体外研究显示, MCs能通过MHC I和MHC II复合体加工和提呈抗原^[43,44]. MCs及其分泌的介质可以直接调节树突细胞的激活和向感染组织淋巴结转移^[45], 从而发挥树突状细胞呈递抗原与启动细胞免疫的作用. 而且MCs可以通过TNF的释放直接激活T淋巴细胞^[46]. 它产生的脂质介质可以募集T细胞到淋巴结并诱导抗原特异性CD8⁺ T细胞的活化和增殖, 使其分泌IL-2和巨噬细胞炎症蛋白. 由此观之, MCs在肠道即刻和早期固有免疫应答中起到了关键作用, 而在启动和调节适应性免疫应答中具有不可替代的作用.

3.2.2 免疫耐受: 消化道作为动物机体接触外界环境中抗原物质最广泛的部位, 正常情况下, 一方面需要对无害的抗原如食物、共生微生物等做出免疫耐受, 即具有免疫活性的细胞接触抗原性物质时所表现的一种无应答状态, 避免由于对无害抗原起反应而浪费免疫资源^[47]; 另一方面对病原体产生免疫排斥与清除. 肠道由于缺乏识别某些微生物抗原的受体或肠道细胞表面存在抑制性受体和结构均可使肠道对共生微生物产生天然性免疫耐受. 成熟T细胞或B细胞的活化需要2种或以上的信号进行启动. 而当部分信号因子被抑制时, T细胞或B细胞就不能被活化, 从而处于无反应状态, 形成获得性免疫耐受. Man-tovani等^[48]的研究表明了IL-4和IL-10可以抑制依赖IFN- γ 的炎症趋化因子CXCL10和CCL5等的产生; 同时, IL-10可以抑制抑制性kB激酶(inhibitory kappa B kinase, IKK)的活性进而抑制NF- κ B的活化, 间接抑制参与免疫反应的T细胞和B细胞的活化形成免疫耐受. MCs在免疫耐受中所起到的作用还是一个较新的探索领域. 有研究显示^[49], 相对于MCs在过敏疾病中促进炎症反应的作用, MCs在CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T细胞[T(Reg)]依赖的外周耐受中也起到了重要作用. MCs的生长和激活因子——高水平的IL-9是由调节性T细胞产生. IL-9对于MCs募集到耐受组织并且将其激活的过程具有重要作用. MCs还可以通过IL-10的分泌限制免疫应答的持续时间和应答的强度, 且可以通过IL-10和TGF- β 的释放抑制IgE介导的依赖Fc ϵ RI途径的细胞脱颗粒, 从而抑制免疫应答^[50-52]. 因此MCs在肠道免疫耐受中起到一定作用, 成为肠道免疫研究的新明星靶细胞.

4 MCs与炎症性肠病和肠易激惹综合征的关系

4.1 MCs与炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种原因不明的累及胃肠道的慢性炎

症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩氏病(Crohn's disease, CD). 发病的高峰年龄在15-30岁和60-80岁. IBD的发病机制包括免疫细胞被不明刺激物(微生物、食物成分、细菌或自身抗原)激活而导致细胞因子和炎性介质的释放. Nolte等^[53]发现UC患者体内的MC数量明显多于对照组. 而且, 炎症组织中MC的数量明显多于正常组织. Gelbmann等^[54]发现, CD患者肠道肌层内MC的数量与对照组相比明显增多, 而且在CD患者早期黏膜病变中, 可发现固有膜、黏膜下层MC数量增多. 甚至于更深层也可见MC, 伴随有黏膜组织的水肿和炎症. 可能是由于MCs被激活后可以释放多种介质, 也可以释放多种细胞因子. 而无论是介质还是细胞因子在IBD的发病中的作用不容小觑. Gelbmann等^[54]用免疫组织化学法发现CD患者有纤维化病变的炎症肠组织中高表达MC所分泌的类胰蛋白酶和糜蛋白酶明显高于正常人和非纤维化肠组织, 由此推测MCs在炎症肠道聚集与CD患者肠道纤维化及狭窄的形成有关. 另外, TNF- α 主要是由IBD肠道内MC释放的, 而且细菌和抗-IgE抗体都可以大幅度增加MC对其的释放^[55]. 这一观点得到了支持^[56]而且MCs所分泌的IL-4能诱导TH0细胞向TH2细胞分化, 这种TH2细胞主要分泌IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、TGF等TH2型细胞因子, 参与体液免疫应答, 诱导B细胞增殖分化产生抗体, 具有抗胞外病原体感染的免疫作用. 而且IL-4能够抑制TH1细胞的产生, 抑制TH1细胞介导的抗胞内病原体感染的免疫作用. 因此, 探究MC在IBD发病中的作用机制无论对于IBD发生机制的研究还是IBD治疗新方式的探索具有重要的临床价值.

4.2 MCs与肠易激综合征 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发生发展是多种发病机制间相互联系、共同作用的结果. 肠MMCs被活化后, 释放多种活性炎症介质, 包括组胺、5-羟色胺、类胰蛋白酶等, 这些炎症物质直接影响肠神经信号的传导, 参与并放大胃肠功能及中枢神经系统功能的局部病理生理变化, 最终导致胃肠疾病的发生. 由此推测MCs在神经-免疫信号调节过程是促进IBS发生发展的重要因素之一. IBS患者胃肠道中大约有70%的肠MMCs与感觉神经末梢有直接联系, 二者之间形成一条功能上相互制约的双向信息传递通路^[57,58], 提示MCs在神经调节过程中可能对内脏高敏起到至关重要的作用. Ucmak等^[59]研究表明, 许多IBS患者肠道黏膜MCs富集处低度炎症浸润. MCs激活后释放的类胰蛋白酶通过强力激活PAR-2信号转导, 进而增加肠道上皮黏膜通透性, 同时De Lisle等^[60]研究表明肠MMCs释放的活性物(histamine、5-HT等)通过与肠黏膜上相应受体结合, 增加肠道上皮黏膜通透性, 同时显著增强平滑肌收缩, 加

速肠道蠕动, 松弛肛门内括约肌, 进而影响胃肠道运动使患者出现血便、黏液便、发热、腹痛、里急后重和体重下降. 因此, 肠道MCs及其所释放的介质在IBS发病中起到了重要作用.

4.3 MCs与肠道食物过敏性疾病 肠道过敏反应是一种在婴儿期开始并由肠道黏膜免疫系统介导的过程. 食物过敏可以分为IgE介导食物过敏的和非IgE介导的食物过敏^[61], 研究表明, 在过敏反应中IgE介导占据主要地位. 在摄入食物后的几分钟到2 h, 食物中抗原激活肠道黏膜固有层的IgE⁺浆细胞产生IgE, 随之与MCsFc ϵ RI结合, 固定于MCs表面, 当抗原再次进入人体, MCs脱颗粒释放组织胺, 白三烯等生物活性介质, 使血管通透性增加^[62]. 因此, MCs在肠道过敏反应中不可或缺. Benjamin D^[63]等学者用一种激动剂通过激活MCs表面的MrgprB2(即一种G蛋白偶联受体MrgprX2的家族成员)受体从而激活MCs, 使MCs脱颗粒释放组织胺等致过敏因子从而诱导过敏反应. 该研究提示^[64], 使用MrgprB2特异性阻断剂, 抑制该受体启动的信号转导, 减少过敏反应的发生. 最新研究表明, MCs的DNA甲基化酶—DNMT3A酶可以抑制MCs的激活, 从而避免了MCs诱导的急性和慢性炎性反应. 以上研究均为治疗MCs诱导的肠道食物过敏开启了新的研究思路.

5 结论

总之, MCs是肠道固有免疫和获得性免疫的重要成员之一. MCs的分化成熟可以根据其所处的微环境的不同而异, 其所合成分泌的介质或者细胞因子也与其所处的局部环境有关. 肠道中MCs被激活后, 可以释放多种生物活性介质在肠道黏膜屏障、免疫调节、肠道疾病的发生中不可或缺. MCs因其独特的成熟特性和分泌颗粒的多样性在肠道固有和适应性免疫中均起到了重要的作用, 而且在免疫耐受中“调节者”的作用. 正是因为肠道中的MCs作用多样, 既可以作为胃肠道的保护细胞, 也可以导致肠道疾病的发生, 因此如何平衡和控制其在肠道中发挥的作用成为目前基础医学研究的热点, 更成为临床医生治疗肠道疾患的一个“明星靶细胞”.

6 参考文献

- Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimaldeston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 749-786 [PMID: 15771585 DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141025]
- Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat Immunol* 2011; 12: 1035-1044 [PMID: 22012443 DOI: 10.1038/ni.2109]
- Groschwitz KR, Wu D, Osterfeld H, Ahrens R, Hogan SP. Chymase-mediated intestinal epithelial permeability is regulated by a protease-activating receptor/matrix

- metalloproteinase-2-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G479-G489 [PMID: 23306080 DOI: 10.1152/ajpgi.00186.2012]
- 4 Hamilton MJ, Frei SM, Stevens RL. The multifaceted mast cell in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2364-2378 [PMID: 25401721 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000142]
 - 5 Hamilton MJ, Sinnamon MJ, Lyng GD, Glickman JN, Wang X, Xing W, Krilis SA, Blumberg RS, Adachi R, Lee DM, Stevens RL. Essential role for mast cell tryptase in acute experimental colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 290-295 [PMID: 21173247 DOI: 10.1073/pnas.1005758108]
 - 6 Kurashima Y, Goto Y, Kiyono H. Mucosal innate immune cells regulate both gut homeostasis and intestinal inflammation. *Eur J Immunol* 2013; 43: 3108-3115 [PMID: 24414823 DOI: 10.1002/eji.201343782]
 - 7 Kurashima Y, Kiyono H. New era for mucosal mast cells: their roles in inflammation, allergic immune responses and adjuvant development. *Exp Mol Med* 2014; 46: e83 [PMID: 24626169 DOI: 10.1038/emmm.2014.7]
 - 8 Hallgren J, Gurish MF. Pathways of murine mast cell development and trafficking: tracking the roots and routes of the mast cell. *Immunol Rev* 2007; 217: 8-18 [PMID: 17498048 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00502.x]
 - 9 Jamur MC, Moreno AN, Mello LF, Souza Júnior DA, Campos MR, Pastor MV, Grodzki AC, Silva DC, Oliver C. Mast cell repopulation of the peritoneal cavity: contribution of mast cell progenitors versus bone marrow derived committed mast cell precursors. *BMC Immunol* 2010; 11: 32 [PMID: 20576124 DOI: 10.1186/1471-2172-11-32]
 - 10 Schwartz LB. Analysis of MC(T) and MC(TC) mast cells in tissue. *Methods Mol Biol* 2006; 315: 53-62 [PMID: 16110148]
 - 11 Pejler G, Rönnberg E, Waern I, Wernersson S. Mast cell proteases: multifaceted regulators of inflammatory disease. *Blood* 2010; 115: 4981-4990 [PMID: 20233968 DOI: 10.1182/blood-2010-01-257287]
 - 12 Goldstein SM, Kaempfer CE, Proud D, Schwartz LB, Irani AM, Wintroub BU. Detection and partial characterization of a human mast cell carboxypeptidase. *J Immunol* 1987; 139: 2724-2729 [PMID: 2443571]
 - 13 Meurer SK, Neß M, Weiskirchen S, Kim P, Tag CG, Kauffmann M, Huber M, Weiskirchen R. Isolation of Mature (Peritoneum-Derived) Mast Cells and Immature (Bone Marrow-Derived) Mast Cell Precursors from Mice. *PLoS One* 2016; 11: e0158104 [PMID: 27337047 DOI: 10.1371/journal.pone.0158104]
 - 14 Pennock JL, Grecis RK. In vivo exit of c-kit⁺/CD49d(hi)/beta7⁺ mucosal mast cell precursors from the bone marrow following infection with the intestinal nematode *Trichinella spiralis*. *Blood* 2004; 103: 2655-2660 [PMID: 14604954 DOI: 10.1182/blood-2003-09-3146]
 - 15 Irani AM, Craig SS, DeBlois G, Elson CO, Schechter NM, Schwartz LB. Deficiency of the tryptase-positive, chymase-negative mast cell type in gastrointestinal mucosa of patients with defective T lymphocyte function. *J Immunol* 1987; 138: 4381-4386 [PMID: 3295046]
 - 16 Moon TC, Befus AD, Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved. *Front Immunol* 2014; 5: 569 [PMID: 25452755 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00569]
 - 17 Moon TC, St Laurent CD, Morris KE, Marcet C, Yoshimura T, Sekar Y, Befus AD. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function. *Mucosal Immunol* 2010; 3: 111-128 [PMID: 20043008 DOI: 10.1038/mi.2009.136]
 - 18 Blank U, Madera-Salcedo IK, Danelli L, Claver J, Tiwari N, Sánchez-Miranda E, Vázquez-Victorio G, Ramírez-Valadez KA, Macias-Silva M, González-Espinosa C. Vesicular trafficking and signaling for cytokine and chemokine secretion in mast cells. *Front Immunol* 2014; 5: 453 [PMID: 25295038 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00453]
 - 19 Simon T, László V, Falus A. Impact of histamine on dendritic cell functions. *Cell Biol Int* 2011; 35: 997-1000 [PMID: 21933149 DOI: 10.1042/CBI20100844]
 - 20 Yao YM, Bahrami S, Leichtfried G, Redl H, Schlag G. Pathogenesis of hemorrhage-induced bacteria/endotoxin translocation in rats. Effects of recombinant bactericidal/permeability-increasing protein. *Ann Surg* 1995; 221: 398-405 [PMID: 7726676]
 - 21 Camilleri M, Odyebo I, Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311: G777-G784 [PMID: 27609770 DOI: 10.1152/ajpgi.00242.2016]
 - 22 Yu Y, Wu S, Li J, Wang R, Xie X, Yu X, Pan J, Xu Y, Zheng L. The effect of curcumin on the brain-gut axis in rat model of irritable bowel syndrome: involvement of 5-HT-dependent signaling. *Metab Brain Dis* 2015; 30: 47-55 [PMID: 24807589 DOI: 10.1007/s11011-014-9554-z]
 - 23 Tonini M. 5-Hydroxytryptamine effects in the gut: the 3, 4, and 7 receptors. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 637-642 [PMID: 16185301 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00716.x]
 - 24 Colucci R, Blandizzi C, Bellini M, Ghisu N, Tonini M, Del Tacca M. The genetics of the serotonin transporter and irritable bowel syndrome. *Trends Mol Med* 2008; 14: 295-304 [PMID: 18550438 DOI: 10.1016/j.molmed.2008.05.001]
 - 25 Miller JS, Westin EH, Schwartz LB. Cloning and characterization of complementary DNA for human tryptase. *J Clin Invest* 1989; 84: 1188-1195 [PMID: 2677049 DOI: 10.1172/JCI114284]
 - 26 Pereira PJ, Bergner A, Macedo-Ribeiro S, Huber R, Matschner G, Fritz H, Sommerhoff CP, Bode W. Human beta-tryptase is a ring-like tetramer with active sites facing a central pore. *Nature* 1998; 392: 306-311 [PMID: 9521329 DOI: 10.1038/32703]
 - 27 Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1411-1414 [PMID: 16751005 DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.026]
 - 28 Cenac N, Coelho AM, Nguyen C, Compton S, Andrade-Gordon P, MacNaughton WK, Wallace JL, Hollenberg MD, Bunnett NW, Garcia-Villar R, Bueno L, Vergnolle N. Induction of intestinal inflammation in mouse by activation of proteinase-activated receptor-2. *Am J Pathol* 2002; 161: 1903-1915 [PMID: 12414536 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64466-5]
 - 29 Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 440-452 [PMID: 20498670 DOI: 10.1038/nri2782]
 - 30 Hofmann AM, Abraham SN. New roles for mast cells in modulating allergic reactions and immunity against pathogens. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 679-686 [PMID: 19828301 DOI: 10.1016/j.coi.2009.09.007]
 - 31 Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *Eur J Immunol* 2010; 40: 1843-1851 [PMID: 20583030 DOI: 10.1002/eji.201040559]
 - 32 Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology* 2008; 213: 251-260 [PMID: 18406371 DOI: 10.1016/j.imbio.2007.10.017]
 - 33 Graham AC, Hilmer KM, Zickovich JM, Obar JJ. Inflammatory response of mast cells during influenza A virus infection is mediated by active infection and RIG-I signaling. *J Immunol* 2013; 190: 4676-4684 [PMID: 23526820 DOI: 10.4049/jimmunol.1202096]
 - 34 Supajatura V, Ushio H, Nakao A, Okumura K, Ra C, Ogawa H. Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by Toll-like receptor 4. *J Immunol* 2001; 167: 2250-2256 [PMID: 11490012 DOI: 10.4049/jimmunol.167.4.2250]
 - 35 Prodeus AP, Zhou X, Maurer M, Galli SJ, Carroll MC. Impaired

- mast cell-dependent natural immunity in complement C3-deficient mice. *Nature* 1997; 390: 172-175 [PMID: 9367154 DOI: 10.1038/36586]
- 36 Gupta K, Idahosa C, Roy S, Lee D, Subramanian H, Dhingra A, Boesze-Battaglia K, Korostoff J, Ali H. Differential Regulation of Mas-Related G Protein-Coupled Receptor X2-Mediated Mast Cell Degranulation by Antimicrobial Host Defense Peptides and *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide. *Infect Immun* 2017; 85: [PMID: 28694291 DOI: 10.1128/IAI.00246-17]
 - 37 Stassen M, Müller C, Richter C, Neudörfl C, Hültner L, Bhakdi S, Walev I, Schmitt E. The streptococcal exotoxin streptolysin O activates mast cells to produce tumor necrosis factor alpha by p38 mitogen-activated protein kinase- and protein kinase C-dependent pathways. *Infect Immun* 2003; 71: 6171-6177 [PMID: 14573633 DOI: 10.1128/IAI.71.11.6171-6177.2003]
 - 38 Theoharides TC, Kempuraj D, Tagen M, Conti P, Kalogeromitros D. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev* 2007; 217: 65-78 [PMID: 17498052 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00519.x]
 - 39 Malaviya R, Abraham SN. Mast cell modulation of immune responses to bacteria. *Immunol Rev* 2001; 179: 16-24 [PMID: 11292019 DOI: 10.1034/j.1600-065X.2001.790102.x]
 - 40 Gordon JR, Galli SJ. Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-alpha/cachectin. *Nature* 1990; 346: 274-276 [PMID: 2374592 DOI: 10.1038/346274a0]
 - 41 Rdzany RS, Brzezińska-Błaszczyk E. [The mast cells phagocytose bacteria]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2004; 58: 398-404 [PMID: 15557877]
 - 42 Malaviya R, Ross EA, MacGregor JI, Ikeda T, Little JR, Jakschik BA, Abraham SN. Mast cell phagocytosis of FimH-expressing enterobacteria. *J Immunol* 1994; 152: 1907-1914 [PMID: 8120397]
 - 43 Elieh Ali Komi D, Grauwet K. Role of Mast Cells in Regulation of T Cell Responses in Experimental and Clinical Settings. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 7: 1-14 [PMID: 28929455 DOI: 10.1007/s12016-017-8646-z]
 - 44 Suto H, Nakae S, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-associated TNF promotes dendritic cell migration. *J Immunol* 2006; 176: 4102-4112 [PMID: 16547246 DOI: 10.4049/jimmunol.176.7.4102]
 - 45 Poncet P, Arock M, David B. MHC class II-dependent activation of CD4⁺ T cell hybridomas by human mast cells through superantigen presentation. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 105-112 [PMID: 10410997]
 - 46 Nakae S, Suto H, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cells enhance T cell activation: Importance of mast cell-derived TNF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6467-6472 [PMID: 15840716 DOI: 10.1073/pnas.0501912102]
 - 47 Nakae S, Suto H, Iikura M, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cells enhance T cell activation: importance of mast cell costimulatory molecules and secreted TNF. *J Immunol* 2006; 176: 2238-2248 [PMID: 16455980 DOI: 10.4049/jimmunol.176.4.2238]
 - 48 Zhou F, Zhang GX, Rostami A. Apoptotic cell-treated dendritic cells induce immune tolerance by specifically inhibiting development of CD4⁺ effector memory T cells. *Immunol Res* 2016; 64: 73-81 [PMID: 26111522 DOI: 10.1007/s12026-015-8676-7]
 - 49 Lu LF, Lind EF, Gondek DC, Bennett KA, Gleeson MW, Pino-Lagos K, Scott ZA, Coyle AJ, Reed JL, Van Snick J, Strom TB, Zheng XX, Noelle RJ. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature* 2006; 442: 997-1002 [PMID: 16921386 DOI: 10.1038/nature05010]
 - 50 Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25: 677-686 [PMID: 15530839 DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015]
 - 51 Hart PH, Townley SL, Grimbaldston MA, Khalil Z, Finlay-Jones JJ. Mast cells, neuropeptides, histamine, and prostaglandins in UV-induced systemic immunosuppression. *Methods* 2002; 28: 79-89 [PMID: 12231191 DOI: 10.1016/S1046-2023(02)00201-3]
 - 52 Grimbaldston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat Immunol* 2007; 8: 1095-1104 [PMID: 17767162 DOI: 10.1038/ni1503]
 - 53 Rao KN, Brown MA. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1143: 83-104 [PMID: 19076346 DOI: 10.1196/annals.1443.023]
 - 54 Nolte H, Spjeldnaes N, Kruse A, Windelborg B. Histamine release from gut mast cells from patients with inflammatory bowel diseases. *Gut* 1990; 31: 791-794 [PMID: 1695160]
 - 55 Jouvin I, Lefevre JH, Creavin B, Pitel S, Chafai N, Tiret E, Beaugerie L, Parc Y; Saint-Antoine IBD Network. Postoperative Morbidity Risks Following Ileocolic Resection for Crohn's Disease Treated With Anti-TNF Alpha Therapy: A Retrospective Study of 360 Patients. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 422-432 [PMID: 29361093 DOI: 10.1093/ibd/izx036]
 - 56 Ko LN, Pinard J, Merola JF, Patel M. Novel posterior auricular cutaneous reaction after anti-TNF- α infusion in young women with Crohn's disease. *JAAD Case Rep* 2017; 3: 512-514 [PMID: 29296639 DOI: 10.1016/j.jidcr.2017.06.029]
 - 57 Rijniere A, Koster AS, Nijkamp FP, Kraneveld AD. TNF-alpha is crucial for the development of mast cell-dependent colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G969-G976 [PMID: 16798721 DOI: 10.1152/ajpgi.00146.2006]
 - 58 Buhner S, Schemann M. Mast cell-nerve axis with a focus on the human gut. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 85-92 [PMID: 21704703 DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.06.004]
 - 59 Schemann M, Camilleri M. Functions and imaging of mast cell and neural axis of the gut. *Gastroenterology* 2013; 144: 698-704.e4 [PMID: 23354018 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.040]
 - 60 De Lisle RC, Meldi L, Roach E, Flynn M, Sewell R. Mast cells and gastrointestinal dysmotility in the cystic fibrosis mouse. *PLoS One* 2009; 4: e4283 [PMID: 19172182 DOI: 10.1371/journal.pone.0004283]
 - 61 Kim EH, Burks W. Immunological basis of food allergy (IgE-mediated, non-IgE-mediated, and tolerance). *Chem Immunol Allergy* 2015; 101: 8-17 [PMID: 26022860 DOI: 10.1159/000371646]
 - 62 Burton OT, Noval Rivas M, Zhou JS, Logsdon SL, Darling AR, Koleoglou KJ, Roers A, Houshyar H, Crackower MA, Chatila TA, Oettgen HC. Immunoglobulin E signal inhibition during allergen ingestion leads to reversal of established food allergy and induction of regulatory T cells. *Immunity* 2014; 41: 141-151 [PMID: 25017467 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.017]
 - 63 McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, Dong X. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 2015; 519: 237-241 [PMID: 25517090 DOI: 10.1038/nature14022]
 - 64 Leoni C, Montagner S, Rinaldi A, Bertoni F, Polletti S, Balestrieri C, Monticelli S. Dnmt3a restrains mast cell inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: E1490-E1499 [PMID: 28167789 DOI: 10.1073/pnas.1616420114]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



肋间神经阻滞改善老年食管癌患者术后疼痛及对认知障碍的临床影响

梁磊

梁磊, 舟山医院麻醉科 浙江省舟山市 316000

梁磊, 主治医师, 主要从事超声下神经阻滞、老年麻醉、胸科麻醉方面的研究.

作者贡献分布: 本文由梁磊独立完成.

通讯作者: 梁磊, 主治医师, 316000, 浙江省舟山市新城定沈路739号, 舟山医院麻醉科. li98541@163.com

收稿日期: 2018-02-02

修回日期: 2018-03-05

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-08

Intercostal nerve block improves postoperative pain and cognitive impairment in elderly patients with esophageal cancer

Lei Liang

Lei Liang, Department of Anesthesiology, Zhoushan Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Lei Liang, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Zhoushan Hospital, 739 Xincheng Dingshen Road, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China. li98541@163.com

Received: 2018-02-02

Revised: 2018-03-05

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of intercostal nerve block on postoperative pain and cognitive impairment in elderly patients with esophageal cancer.

METHODS

Fifty-eight elderly patients with esophageal cancer who underwent thoracotomy at our hospital from January 2015 to January 2017 were randomly divided into an experimental group and a control group. The experimental group was treated by intercostal nerve block combined with intravenous pump analgesia, and the control group received conventional anesthesia load and intravenous analgesia pump analgesia. The blood pressure, heart rate, blood oxygen saturation, and the number of times of analgesia pump use were recorded before surgery and 3, 12, and 48 h after surgery. The mental states of the patients were recorded before and 1, 3, 5, and 10 d after operation. Mini-mental state examination (MMSE) score, visual analogue scale (VAS), and Bruggmann comfort scale (BCS) score were calculated, and cognitive impairment (POCD) and postoperative complication rates were recorded.

RESULTS

There was no significant difference in preoperative data sets between the two groups ($P > 0.05$). Postoperative blood pressure, heart rate, and use of analgesia pump in the experimental group were significantly lower than those of the control group, and the oxygen saturation was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of POCD and VAS in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). MMSE score and BCS score were significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the experimental group than in the control group (25.0% vs 42.9%, $P < 0.05$). Age, diabetes mellitus, intraoperative oxygen saturation, and postoperative analgesia were identified to be independent risk factors for postoperative cognitive impairment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Intercostal nerve block followed by intravenous pump analgesia can effectively reduce postoperative pain and improve cognitive function and vital signs in elderly patients with esophageal cancer. Age, diabetes mellitus, intraoperative oxygen saturation, and postoperative analgesia are independent risk factors for postoperative cognitive impairment.

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

Key Words: Intercostal nerve block; Postoperative pain; Cognitive impairment; Elderly patients; Esophageal cancer

Liang L. Intercostal nerve block improves postoperative pain and cognitive impairment in elderly patients with esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(10): 609-615 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/609.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.609>

摘要

目的

探究肋间神经阻滞改善老年食管癌患者术后疼痛及对认知障碍的临床影响。

方法

将舟山医院从2015-01/2017-01收治的58例老年食管癌开胸手术患者按照随机数表法均分为实验组和对照组, 实验组29例采用肋间神经阻滞接静脉镇痛泵进行镇痛, 对照组29例采用常规麻醉负荷后接静脉镇痛泵镇痛。统计记录患者术前、术后3、12、48 h的血压、心率、血氧饱和度及镇痛泵主动按压次数; 测量记录患者手术前1 d、术后1、3、5、10 d的简易精神状态评分(mini-mental state examination, MMSE)、视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、舒适评分(bruggmann comfort scale, BCS)、计算认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)和术后并发症发生率。并统计分析认知功能影响因素。

结果

术前各数据组间差异无统计学意义($P>0.05$); 术后实验组血压、心率、镇痛泵按压次数均低于对照组, 血氧饱和度高于对照组, 组间差异有统计学意义($P<0.05$); 术后实验组POCD发生率、VAS评分均低于对照组, MMSE评分、BCS评分高于对照组, 组间差异有统计学意义($P<0.05$); 实验组并发症为7例(25.0%)低于对照组12例(42.9%), 组间差异有统计学意义($P<0.05$); 年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素($P<0.05$)。

结论

肋间神经阻滞接静脉镇痛泵能有效改善老年食管癌患者术后生命体征, 降低疼痛并提高认知功能; 年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素。

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

关键词: 肋间神经阻滞; 术后疼痛; 认知障碍; 老年患者; 食管癌

核心提要: 通过两年时间收集实验组与对照组患者不同镇痛方法对术后疼痛的影响及认知功能的影响量化统计比较, 以数据统计的结论证明肋间神经阻滞接静脉镇痛泵的临床治疗有效性。

梁磊. 肋间神经阻滞改善老年食管癌患者术后疼痛及对认知障碍的临床影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(10): 609-615 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/609.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.609>

0 引言

食管癌(esophageal carcinoma)是消化道常见肿瘤, 好发于中老年男性。手术治疗是治疗食管癌的首选方法, 其临床疗效明确^[1]。但由于手术创伤大, 术后恢复慢, 常给患者带来巨大的疼痛和精神心理创伤; 有研究表明, 手术疼痛可增加患者术后肺炎、肺不张等并发症的发生率, 更严重者可造成神经精神创伤, 降低患者的生活质量及预后恢复情况^[2]。因此, 良好的手术过程及术中术后镇痛能有效提高患者耐受程度, 并利于患者术后恢复, 提高临床治疗效果。有很多学者采用不同的术后镇痛方式来改善这一问题, 但效果一般^[3]。舟山医院为明确胸前肋间神经阻滞接静脉泵这种镇痛方法对改善老年食管癌患者术后疼痛及认知功能的恢复的临床疗效, 进行了分组实验。现将结果总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将舟山医院从2015-01/2017-01收治的58例老年食管癌手术患者按照随机数表法均分为实验组和对照组, 分组情况与患者一般情况具体如表1。术前两组患者在病例数、性别、年龄、ASA分级、麻醉时间上的差异无统计学意义($P>0.05$), 组间患者具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 所有患者均符合食管癌手术治疗诊断标准^[4]。(1)消化内镜活体取样病理诊断明确;(2)CT、EST等评估明确无转移灶;(3)一般入院检查结果尚

表 1 患者一般情况及麻醉时间比较

分组	病例数 (n)	性别		年龄 (岁)	ASA分级		麻醉时间 (min)
		男	女		I 级	II 级	
实验组	29	20	9	63.3 ± 9.6	10	19	215.5 ± 15.2
对照组	29	19	10	62.8 ± 10.1	9	20	208.9 ± 14.8
t/χ^2	$t < 0.001$	$\chi^2 = 0.0783$		$t = 0.1932$	$\chi^2 < 0.001$		$t = 1.6753$
P值	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05		>0.05

可, 能耐受麻醉开胸手术治疗, 符合美国麻醉医师协会 (American Society Anesthesiology, ASA) 分级 I、II 级; (4) 排除严重恶病质、肝肾功能严重不全等患者; (5) 无长期慢性疼痛病史, 无精神药物成瘾史, 精神智力等情况均正常。

1.2.2 手术治疗: 根据患者肿瘤生长情况、危险程度及自身条件评估选择合适手术治疗方案, 均为开胸食管局部切除术^[5]。本次食管癌均为中下段, 采用左后侧肋间入路, 依次切开皮肤、筋膜、肌肉, 保护好肋下神经、血管, 进入纵隔后隙; 如有下段食管癌, 可同时采取剑突下切口。所有患者均采用全身麻醉气管插管, 首先经面罩吸氧 5 min, 而后经静脉缓慢推入 1-2 mg/kg 依托咪脂、顺式阿曲库铵 0.5 mg/kg、芬太尼 0.4 mg/kg, 成功诱导后维持血药浓度, 泵注依托咪脂 4-8 mg/(kg·h), 顺式阿曲库铵 0.2 mg/(kg·h), 监测生命体征。手术结束关胸前, 实验组进行切口下肋间神经阻滞麻醉, 使用 0.375% 罗哌卡因 4-6 mL, 并静脉滴注 0.1 mg 舒芬太尼、50 mg 氟比洛芬酯, 负荷量后连接微量静脉镇痛泵, 以 2 mL/h 的速度泵注 (背景剂量 2 mL/h, 配方为 0.3 mg/kg、100 mg 氟比洛芬酯、100 mL 生理盐水, 锁定时间为 20 min); 对照组在关胸前静脉滴注 0.1 mg 舒芬太尼和 50 mg 氟比洛芬酯, 负荷量后连接微量静脉镇痛泵, 配方及参数设定相同。

1.2.3 检测指标: 对患者手术前 1 d、术后 1、3、5、10 d 进以下数据测量统计^[6-8]。使用简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 对患者行测量评分, 评判标准为: <24 分或术后评分低于术前 2 分定义为认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD); 使用视觉模拟评分法 (visual analogue scale/score, VAS) 进行痛觉测量; 使用舒适评分 (bruggmann comfort scale, BCS) 进行镇痛效果评分, 0 分为持续疼痛, 1 分为安静时无痛, 深呼吸或咳嗽时疼痛严重, 2 分为平卧安静时无痛, 深呼吸或咳嗽时轻微疼痛, 3 分为深呼吸时亦无痛, 4 分为咳嗽时亦无痛; 并统计镇痛泵主动按压次数。并统计记录患者术前、术后 3、12、48 h 的血压、心率、血氧饱和度, 计算术后并发症发生率。并通过对患者资料统计进行术后认知功能障碍影响因

素单因素 Logistic 分析。

统计学处理 使用 SPSS16.0 软件进行数据统计分析, 计量数据以 mean ± SD 表示, 并进行方差分析, 计数数据以 χ^2 检验, 单因素分析采用 logistic 分析, 检验标准为 $P < 0.05$ 时, 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前、术后生命体征数据及镇痛泵按压次数比较 结果显示, 术前组间差异无统计学意义 ($P_0 > 0.05$), 术后实验组血压 (3 h: 132.3 mmHg ± 6.5 mmHg/94.3 mmHg ± 5.2 mmHg; 12 h: 129.3 mmHg ± 5.4 mmHg/87.9 mmHg ± 5.1 mmHg; 48 h: 113.5 mmHg ± 5.9 mmHg/85.8 mmHg ± 5.5 mmHg)、心率 (3 h: 92.5 次/min ± 10.9 次/min; 12 h: 88.3 次/min ± 8.6 次/min; 48 h: 80.2 次/min ± 6.8 次/min)、镇痛泵按压次数 (3 h: 1.5 次 ± 0.5 次; 12 h: 3.2 次 ± 1.1 次; 48 h: 4.3 次 ± 1.2 次) 均低于对照组, 血氧饱和度 (3 h: 96.7% ± 1.8%; 12 h: 97.6% ± 1.1%; 48 h: 98.3% ± 1.2%) 高于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

2.2 治疗前后两组患者 MMSE、VAS、BCS 评分及 POCD 发生率 结果显示术前数据组间差异无统计学意义 ($P_0 > 0.05$), 术后实验组 POCD 发生率 (1 d: 14.3%; 3 d: 10.7%; 5 d: 3.6%; 10 d: 0%)、VAS 评分 (1 d: 3.4 分 ± 0.7 分; 3 d: 4.1 分 ± 1.2 分; 5 d: 4.9 分 ± 1.2 分; 10 d: 5.0 分 ± 0.7 分) 均低于对照组, MMSE 评分 (1 d: 23.7 分 ± 2.1 分; 3 d: 25.1 分 ± 3.1 分; 5 d: 27.3 分 ± 3.8 分; 10 d: 28.1 分 ± 4.1 分)、BCS 评分 (1 d: 3.6 分 ± 0.7 分; 3 d: 2.9 分 ± 0.7 分; 5 d: 2.1 分 ± 0.9 分; 10 d: 1.8 分 ± 0.5 分) 高于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

2.3 术后并发症的发生率 并发症发生包括伤口感染、肺炎、血栓栓塞、认知障碍、褥疮、肺不张等, 实验组为 7 例低于对照组 12 例 (25.0% vs 42.9%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 2.1021$, $P < 0.05$)。

2.4 对患者进行认知功能影响的单因素分析 年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素, 年龄越高、患有糖尿病、术中氧饱和度越低、术后镇痛无效, 越容易诱发术后认知功能障碍 ($P < 0.05$, 表 4)。

表 2 两组患者术前、术后生命体征及镇痛泵按压次数比较

分组	病例(n)	死亡病例(n)	血压(mmHg)	心率(次/min)	血氧饱和度(%)	镇痛泵按压(次数/次)
实验组	29	1				
术前3 h			117.2 ± 3.5/84.5 ± 4.7	76.4 ± 7.2	99.3 ± 0.6	0
术后3 h			132.3 ± 6.5/94.3 ± 5.2	92.5 ± 10.9	96.7 ± 1.8	1.5 ± 0.5
术后12 h			129.3 ± 5.4/87.9 ± 5.1	88.3 ± 8.6	97.6 ± 1.1	3.2 ± 1.1
术后48 h			113.5 ± 5.9/85.8 ± 5.5	80.2 ± 6.8	98.3 ± 1.2	4.3 ± 1.2
对照组	29	1				
术前3 h			115.2 ± 4.5/86.5 ± 3.7	75.1 ± 8.2	99.5 ± 0.7	0
术后3 h			136.5 ± 7.5/97.8 ± 5.9	98.1 ± 9.5	95.7 ± 1.6	2.5 ± 0.7
术后12 h			132.5 ± 6.4/92.9 ± 6.1	94.9 ± 9.8	96.6 ± 2.1	4.2 ± 1.3
术后48 h			119.5 ± 6.9/89.5 ± 6.2	87.4 ± 7.8	97.4 ± 1.7	5.3 ± 1.9
t值						
t0	<0.001	<0.001	1.8564/1.4628	0.6304	1.1479	0
t3			2.2393/2.2876	2.0494	2.6366	6.1512
t12			2.0221/3.3275	2.6785	2.2321	3.1073
t48			3.4971/2.3623	3.6818	2.2886	2.3547
P3、12、48	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 手术前后MMSE、VAS、BCS评分及POCD发生率比较

分组	病例数(n)	死亡病例(n)	MMSE	POCD n (%)	VAS	BCS
实验组	29	1				
术前1 d			29.8 ± 2.5	0	1.2 ± 0.2	3.7 ± 0.9
术后1 d			23.7 ± 2.1	4 (14.3)	3.4 ± 0.7	3.6 ± 0.7
术后3 d			25.1 ± 3.1	3 (10.7)	4.1 ± 1.2	2.9 ± 0.7
术后5 d			27.3 ± 3.8	1 (3.6)	4.9 ± 1.2	2.1 ± 0.9
术后10 d			28.1 ± 4.1	0	5.0 ± 0.7	1.8 ± 0.5
对照组	29	1				
术前1 d			30.0 ± 1.9	0	1.1 ± 0.2	3.8 ± 0.8
术后1 d			22.1 ± 2.2	7 (25.0)	3.9 ± 0.8	3.1 ± 0.8
术后3 d			23.3 ± 3.2	5 (17.9)	4.9 ± 1.3	2.1 ± 0.8
术后5 d			24.0 ± 5.1	4 (14.3)	5.6 ± 1.4	1.1 ± 0.5
术后10 d			24.7 ± 5.2	2 (7.1)	5.5 ± 0.8	0.8 ± 0.6
t/χ ²	<0.001	<0.001				
t0			0.3370	<0.001	1.8708	0.4394
t1			2.7837	7.1795	2.4889	2.4889
t3			4.2606		2.3927	3.9823
t5			2.7452		2.0937	5.1396
t10			2.7169		2.4889	6.7751
P1、3、5、10	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

MMSE: 简易精神状态评分; VAS: 视觉模拟评分; BCS: 舒适评分; POCD: 计算认知功能障碍.

3 讨论

食管癌是老年人常见的消化系恶性肿瘤, 病死率高, 手术治疗是唯一有效治愈手段^[9]. 手术治疗分胃镜下和开胸手术, 胃镜下切除肿瘤适应证较为狭窄, 故临床仍采用手术切除食管癌. 但开胸手术是术后疼痛最为严

重的, 是影响患者预后的重要因素, 常常阻碍患者早期下床活动、用力呼吸咳嗽、术后自理生活等, 因此引发大量术后并发症, 包括肺炎、肺不张、血栓、褥疮等, 多是由于剧烈疼痛限制患者自主活动, 进而降低呼吸道的活动, 从而产生粘液的滞留; 另外, 剧烈的疼痛

表 4 影响术后患者认知功能的单因素分析

因素	例数 (n)	认知功能障碍发生率 (%)	OR (95%CI)	P值
性别			0.894 (0.432–1.714)	>0.05
男	39	18.0		
女	19	21.1		
年龄 (岁)			2.134 (1.0129–3.958)	<0.05
<60	33	12.1		
≥60	25	28.0		
ASA分级			1.308 (0.927–1.949)	>0.05
I 级	19	21.1		
II 级	39	18.0		
慢性疾病				
糖尿病	11	63.6	2.327 (1.053–3.439)	<0.05
高血压	15	13.3	1.351 (1.012–1.572)	>0.05
冠心病	19	10.5	1.042 (0.984–1.154)	>0.05
术中氧饱和度 (g/L)			0.262 (0.105–2.682)	<0.05
≥95	50	10.0		
<95	8	75.0		
麻醉时间 (min)			0.778 (0.553–1.193)	>0.05
<200	30	20.0		
≥200	28	17.9		
术后镇痛作用			3.627 (1.153–6.439)	<0.05
有效	40	7.5		
无效	18	44.4		

常诱发脑电紊乱,造成中枢微环境的改变,诸如5-羟色胺、乙酰胆碱、多巴胺、谷氨酸、去甲肾上腺素等神经递质紊乱,引发意识混乱,造成认知功能障碍。因此,有效的术后镇痛能提高食管癌患者术后的恢复情况,降低术后并发症的发生率。已有研究^[10]证明,阿片类药物可引起下丘脑等调节生物节律功能和上传通路中继站的功能紊乱,因此,不推荐使用强效阿片类药物进行镇痛治疗。

在传统术后镇痛泵的基础上,采用肋间神经阻滞麻醉能有效降低患者术后的疼痛感,并有效改善患者术后的认知障碍,为明确其临床疗效,舟山医院对2015-01/2017-01收治的58例老年食管癌手术患者进行随机分组实验,并记录统计了相关数据。首先,患者术后生命体征数据显示,实验组患者血压、心率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明实验组患者术后生命体征波动低于对照组,生命体征是对于手术创伤和疼痛的直观表现,而实验组手术创伤疼痛引起的生命体征反应较为低;镇痛泵按压次数实验组也少于对照组,可以直观的理解为对照组患止痛需求更大,侧面反应实验组肋间神经阻滞效果明显。其次,手术后实验组POCD发生率、VAS评分均低于对照组,MMSE评分、BCS评分高于对照组,组间差异有统计学意义($P<0.05$),充分说明实验组患者采用肋间神经阻

滞后能有效改善疼痛,降低VAS评分,从而提高MMSE和BCS得分,提高改善患者认知功能,降低POCD发生率。MMSE作为一种简易的直立状态检查量表,能较为全面、准确、迅速地反映智力状态及认知功能缺损程度;而VAS可以检测患者的即时疼痛感,快速、简便,但存在片面的主观性,有研究认为,VAS能反应认知功能的一部分,是影响认知的独立因素^[11]。本次实验均得到了较好的印证,因此,肋间神经阻滞接静脉镇痛泵能有效改善老年食管癌术后患者的疼痛和认知功能。另外,对认知功能影响的单因素分析结果显示,年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素,年龄越高、患有糖尿病、术中氧饱和度越低、术后镇痛无效,越容易诱发术后认知功能障碍($P<0.05$)。丁超等^[12]研究发现术中脑氧饱和度变化显著影响术后认知功能,脑氧饱和度越低,术后认知障碍发生率越高,和本文数据相符。而研究发现,术后镇痛效果也是影响患者认知障碍发生的独立因素,充分说明,有效的镇痛方法可以改善患者术后认知功能,与许宏亮等^[13]、王珣等^[14]的研究结果相符。

此前,已有学者^[12]提出,开胸术后的疼痛多由刺激了肋间神经或造成肋间神经损伤所致,故肋间神经阻滞已成为开胸术后镇痛的主要靶点。但由于单纯的神

经阻滞存在时间短、部位局限、缺乏选择性,故本次实验采用罗哌卡因进行肋间神经阻滞。罗哌卡因是一种长效酰胺类局麻药,为纯左旋体,通过暂时性的阻断神经细胞纤维上的钠离子通道而可逆性地阻滞神经冲动的传导,小剂量使用可仅产生感觉神经阻滞,并不影响运动功能,具有安全可靠、有选择性、剂量-效应比低、效果持久等优势,且过敏反应发生率极低,对人体心脏、呼吸等重要系统无毒性。联合术后静脉镇痛泵,能起到有效的镇痛作用。动物实验已充分证明良好的术后镇痛能有效预防认知障碍的发生,因此,疼痛是影响术后认知功能的独立危险因素是无争议的。陈鹏等^[13]的椎旁神经阻滞麻醉能有效降低开胸术后患者静息、运动时5个时间点的VAS评分,并提高患者的MMSE评分,降低POCD发生率及术后并发症,与我院实验数据相符。

另外,疼痛是阻碍患者术后康复治疗的重要因素,尤其开胸术后的疼痛常结合内脏疼痛、皮肤切口疼痛及多种肌皮神经损伤痛,多项研究表明,单一的镇痛方式并不能取得良好的临床效果,因此,采用多种模式镇痛方式才能有效通过不同的作用机制起到术后镇痛作用,大量胸科术后麻醉研究表明,多模式镇痛作用临床效果显著^[14]。本次实验采用神经阻滞联合静脉镇痛泵,取得了良好的效果。开胸术后老年患者交感神经-肾上腺髓质和垂体-肾上腺皮质功能增强,使得内分泌失调、血液粘滞度提高、多个系统处于应激状态,引发一系列术后并发症。而有效的镇痛可以缓解应激反应,降低术后并发症的发生,本次实验实验组总体术后并发症发生率仅为25.0%,低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

但是,肋间神经阻滞的效果还有待临床大样本的统计分析,本次实验纳入患者数量较少,缺乏广谱性;疼痛的测量仍具有主观影响。因此,仍需要广大临床工作者进行探讨和深入研究。

总之,关胸前肋间神经阻滞后接静脉镇痛泵能有效降低老年食管癌患者术后疼痛,并改善认知功能,安全有效,值得推广应用。

文章亮点

实验背景

食管癌是老年人常见的消化系恶性肿瘤,病死率高,手术治疗是唯一有效治愈手段。手术治疗分内镜下和开胸手术,内镜下切除肿瘤适应症较为狭窄,故临床仍采用手术切除食管癌。但开胸手术是术后疼痛最为严重的,是影响患者预后的重要因素,常常阻碍患者早期下床活

动、用力呼吸咳嗽、术后自理生活等,因此引发大量术后并发症,包括肺炎、肺不张、血栓、褥疮等,多是由于剧烈疼痛限制患者自主活动,进而降低呼吸道的活动,从而产生粘液的滞留;另外,剧烈的疼痛常诱发脑电紊乱,造成中枢微环境的改变,诸如5-羟色胺、乙酰胆碱、多巴胺、谷氨酸、去甲肾上腺素等神经递质紊乱,引发意识混乱,造成认知功能障碍。因此,有效的术后镇痛能提高食管癌患者术后的恢复情况,降低术后并发症的发生率,并降低认知功能障碍的发生。

实验动机

在传统术后镇痛泵的基础上,采用肋间神经阻滞麻醉能有效降低患者术后的疼痛感,并有效改善患者术后的认知障碍。

实验目标

明确肋间神经阻滞麻醉能有效降低患者术后的疼痛感,并有效改善患者术后的认知障碍,降低术后并发症的发生率。

实验方法

采用实验对照的方法,将舟山医院从2015-01/2017-01收治的58例老年食管癌手术患者按照随机数表法均分为实验组和对照组,分组治疗,分别统计术前、术后的相关数据,以此量化临床效果,并统计得出结论,并加以分析。

实验结果

术前各数据组间差异无统计学意义;术后实验组血压、心率、镇痛泵按压次数均低于对照组,血氧饱和度高于对照组,组间差异有统计学意义;术后实验组POCD发生率、VAS评分均低于对照组,MMSE评分、BCS评分高于对照组,组间差异有统计学意义;实验组并发症低于对照组,组间差异有统计学意义;年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素。肋间神经阻滞后接静脉镇痛泵能有效改善老年食管癌术后患者的疼痛和认知功能。另外,对认知功能影响的单因素分析结果显示,年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素,年龄越高、患有糖尿病、术中氧饱和度越低、术后镇痛无效,越容易诱发术后认知功能障碍。

实验结论

肋间神经阻滞后接静脉镇痛泵能有效改善老年食管癌术后患者的疼痛和认知功能。另外,对认知功能影响的

单因素分析结果显示, 年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素, 年龄越高、患有糖尿病、术中氧饱和度越低、术后镇痛无效, 越容易诱发术后认知功能障碍。

展望前景

肋间神经阻滞的效果还有待临床大样本的统计分析, 本次实验纳入患者数量较少, 缺乏广谱性; 疼痛的测量仍具有主观影响。因此, 仍需要光临床工作者进行探讨和深入研究。

4 参考文献

- 刘媛媛, 王萍. 不同镇痛方式对食管癌根治术后患者凝血功能的影响. 中国肿瘤临床 2015; 32: 378-381
- Lee KH, Kim JY, Kim JW, Park JS, Lee KW, Jeon SY. Influence of Ketamine on Early Postoperative Cognitive Function After Orthopedic Surgery in Elderly Patients. *Anesth Pain Med* 2015; 5: e28844 [PMID: 26587403 DOI: 10.5812/aapm.28844]
- 王钰, 牟婉兰, 叶永青. 不同麻醉方法对老年食管癌患者术后肺部感染的影响分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 838-840
- 刘萍, 刘庆, 刘畅. 不同麻醉和镇痛方法对食管癌手术患者生活质量的影响. 医学信息 2014; 28: 94-95
- Zhu YZ, Yao R, Zhang Z, Xu H, Wang LW. Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blind, randomized clinical consort study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4082 [PMID: 27428192 DOI: 10.1097/MD.0000000000004082]
- 冯慧, 李清, 罗向红. 食管癌根治手术围术期多模式镇痛的临床研究. 重庆医学 2014; 43: 3940-3906
- 彭志友, 封小美, 薛庆生. 胸科手术术后认知功能障碍的危险因素分析. 临床麻醉学杂志 2011; 27: 433-435
- 姜徽, 李元海, 周磊. 不同镇痛方法对老年食管癌患者术后疼痛及早期认知功能的影响. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 472-475
- Todd E, Vasdev N, Soomro NA. Physiologic and anesthetic considerations in octogenarians undergoing laparoscopic partial nephrectomy. *Rev Urol* 2013; 15: 23-31 [PMID: 23671402]
- 董卿. 不同镇痛方法对老年食管癌患者术后疼痛及早期认知功能的影响. 国际医药卫生导报 2017; 23: 234-236
- 李印玉, 卢传辉, 刘伟. 肋间神经阻滞联合静脉自控镇痛对老年食管癌患者术后疼痛及早期认知功能的影响. 中国使用医刊 2017; 44: 61-65
- 丁超, 孙莉, 张燕. 老年食管癌患者全身麻醉术后认知功能障碍与术中脑氧饱和度变化的关系. 中国医刊 2012; 47: 42-43
- 许宏亮, 朱烨静. 静脉镇痛联合肋间神经阻滞对老年食管癌患者术后疼痛及认知功能的影响. 中华全科医学 2017; 15: 1975-1978
- 王珣, 张稳稳. 不同麻醉方法对食管癌手术患者免疫及认知功能的影响. 现代生物医学进展 2017; 17: 3363-3365
- Zywił MG, Prabhu A, Perruccio AV, Gandhi R. The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472: 1453-1466 [PMID: 24186470 DOI: 10.1007/s11999-013-3363-2]
- 陈鹏, 王鹏. 超声引导下连续胸椎旁阻滞对老年食管癌患者术后早期认知功能的影响. 齐齐哈尔医学院学报 2017; 38: 766-768
- Li YW, Li HJ, Li HJ, Feng Y, Yu Y, Guo XY, Li Y, Zhao BJ, Hu XY, Zuo MZ, Zhang HY, Wang MR, Ji P, Yan XY, Wu YF, Wang DX. Effects of two different anesthesia-analgesia methods on incidence of postoperative delirium in elderly patients undergoing major thoracic and abdominal surgery: study rationale and protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 144 [PMID: 26459347 DOI: 10.1186/s12871-015-0118-5]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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

地佐辛和芬太尼分别复合罗哌卡因在胃癌患者中的应用效果对比观察

邵雅洁, 廖志品, 吴延海

邵雅洁, 廖志品, 华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科 湖北省武汉市 430030

吴延海, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肝外科 湖北省武汉市 430030

邵雅洁, 住院医师, 主要从事麻醉疼痛与传导方面的研究.

作者贡献分布: 本课题由邵雅洁独立设计; 临床病例的管理及数据收集由邵雅洁、廖志品及吴延海共同完成; 数据分析与论文撰写由邵雅洁完成.

通讯作者: 吴延海, 主治医师, 博士研究生, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肝外科. wuyanhu84@126.com

收稿日期: 2018-02-01

修回日期: 2018-03-05

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-08

Impact of postoperative analgesia with dezocine plus ropivacaine versus fentanyl plus ropivacaine on stress response and immune function in patients with gastric cancer

Ya-Jie Shao, Zhi-Pin Liao, Yan-Hui Wu

Ya-Jie Shao, Zhi-Pin Liao, Department of Anesthesiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Yan-Hui Wu, Department of Liver Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Hui Wu, Attending Physician, Department of Liver Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. wuyanhu84@126.com

Received: 2018-02-01

Revised: 2018-03-05

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of postoperative analgesia with dezocine combined with ropivacaine and fentanyl combined with ropivacaine on stress response and immune function in patients with gastric cancer.

METHODS

Eighty-eight patients with gastric cancer who underwent surgery from November 2016 to October 2017 at Tongji Hospital were randomly divided into an observation group and a control group, with 44 cases in each group. The patients in the observation group were given dexrazoxane 30 mg + 0.75% ropivacaine 20 mL + 100 mL 0.9% sodium chloride injection for analgesia; the control group was given fentanyl 8 µg + 0.75% ropivacaine 20 mL + 100 mL 0.9% sodium chloride injection. The analgesic effects at 4, 12, 24, and 48 h after operation were compared between the two groups. Serum levels of interleukin (IL)-6, IL-2, tumor necrosis factor α (TNF- α), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), and high mobility group box-1 (HMGB-1), plasma levels of endothelin (ET) and Ang II, and the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T cells, and natural killer cells (NK) in immune cells were compared in the two groups before and after surgery. Adverse reactions within 48 h after surgery such as dizziness, nausea, and respiratory depression were recorded.

RESULTS

Visual acuity scores in the observation group at 4, 12, 24, and 48 h after operation were significantly lower

than those in the control group ($t = 4.636, 4.399, 7.084, 11.022, P < 0.05$). Serum levels of IL-6, TNF- α , MCP-1, and HMGB-1 in the observation group at 24 and 48 h after operation were significantly lower than those in the control group, and the levels of IL-2 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t_{24\text{h}} = 14.544, 18.041, 17.154, 14.143, 15.797, t_{48\text{h}} = 17.016, 18.838, 9.389, 17.821, 19.497, P < 0.05$). Plasma levels of ET and Ang II in the observation group at 24 and 48 h after operation were significantly lower than those in the control group ($t_{24\text{h}} = 3.900, 2.784, t_{48\text{h}} = 2.816, 2.122, P < 0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺ T cells, and NK cells in immune cells in the observation group at 24 h after operation were significantly higher than those in the control group ($t = 5.767, 2.716, 2.978, P < 0.05$). There was no significant difference in CD8⁺ T cells between the two groups before and after operation ($t = 0.316, P > 0.05$). Within 48 h after operation, the incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group (11.36% vs 29.55%, $\chi^2 = 4.469, P < 0.05$).

CONCLUSION

Postoperative analgesia with dezocine plus ropivacaine is effective in patients with gastric cancer, which can reduce stress response and inflammatory cytokines and improve immune function.

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

Key Words: Dezocine; Ropivacaine; Gastric cancer; Postoperative analgesia; Stress response

Shao YJ, Liao ZP, Wu YH. Impact of postoperative analgesia with dezocine plus ropivacaine versus fentanyl plus ropivacaine on stress response and immune function in patients with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(10): 616-622 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/616.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.616>

摘要

目的

探讨地佐辛复合罗哌卡因与芬太尼复合罗哌卡因两种术后镇痛方式对胃癌患者的应激反应、免疫功能的影响。

方法

选取同济医院在2016-11/2017-10收治的行胃癌手术的患者88例,按照随机数字表法平均分为观察组和对照组,每组44例,观察组术后给予地佐辛30 mg+0.75%罗哌卡因20 mL+100 mL 0.9%氯化钠注射液镇痛;对照组术后给予芬太尼8 μ g+0.75%罗哌卡因20 mL+100 mL 0.9%氯化钠注射液镇痛;比较两组患者术后4、12、24、48 h镇痛效果,术前、术后24、48 h血清IL-6、IL-2、TNF- α 、

单核细胞趋化因子蛋白-1(monocyte chemokine protein-1, MCP-1)、高迁移率族蛋白-1(high mobility group protein-1, HMGB-1)、血浆内皮素(plasma endothelin, ET)、血管紧张素II(vascular tone II, Ang II)水平,及手术前、后免疫细胞CD3、CD4、CD8、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)水平;记录两组患者术后48 h内出现头晕、恶心、呼吸抑制等不良反应情况。

结果

(1)术后4、12、24、48 h观察组视觉模糊评分(visual acuity score, VAS)明显低于对照组,差异具有统计学意义($t = 4.636, 4.399, 7.084, 11.022, P < 0.05$); (2)观察组术后24、48 h IL-6、TNF- α 、MCP-1、HMGB-1水平明显低于对照组,IL-2水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($t_{24\text{h}} = 14.544, 18.041, 17.154, 14.143, 15.797, t_{48\text{h}} = 17.016, 18.838, 9.389, 17.821, 19.497, P < 0.05$);观察组术后24、48h ET、Ang II水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($t_{24\text{h}} = 3.900, 2.784, t_{48\text{h}} = 2.816, 2.122, P < 0.05$); (3)术后24 h观察组患者免疫细胞CD3、CD4、NK细胞水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($t = 5.767, 2.716, 2.978, P < 0.05$);两组患者手术前后CD8水平比较差异无统计学意义($t = 0.316, P > 0.05$); (4)术后48 h内,观察组总不良反应发生率低于对照组(11.36% vs 29.55%),比较具有统计学差异($\chi^2 = 4.469, P < 0.05$).

结论

在胃癌患者术后镇痛中采用地佐辛+罗哌卡因方式疗效显著,能够降低患者应激反应及炎症因子水平,提高免疫功能,值得临床推广。

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

关键词: 地佐辛; 罗哌卡因; 胃癌; 术后镇痛; 应激反应

核心提要: 胃癌手术术后疼痛可增加机体的手术应激反应,引起组织水肿和炎症反应,良好的镇痛可促进患者早期活动,促进机体各项功能恢复。本研究旨在观察地佐辛+罗哌卡因与芬太尼+罗哌卡因两种术后镇痛方式的镇痛效果,为临床选取合适的镇痛方式提供参考。

邵雅洁, 廖志品, 吴延海. 地佐辛和芬太尼分别复合罗哌卡因在胃癌患者中的应用效果对比观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(10): 616-622 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/616.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.616>

0 引言

疼痛在生理学上被定义为机体一种不快的感觉, 伴或

表 1 两组患者基线资料对比 ($n = 44$, mean \pm SD)

分组	性别 (男/女)	平均年龄 (岁)	手术时间 (h)	ASA 分级 (I / II)
观察组	31/13	53.4 \pm 4.2	3.6 \pm 1.2	33/11
对照组	30/14	53.2 \pm 5.1	3.6 \pm 1.1	32/12
t/χ^2 值	0.053	0.692	0.885	0.059
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组患者术后VAS评分比较 ($n = 44$, mean \pm SD)

分组	术后4 h	12 h	24 h	48 h
观察组	3.13 \pm 0.69	2.59 \pm 0.48	1.74 \pm 0.36	1.18 \pm 0.29
对照组	3.76 \pm 0.58	3.11 \pm 0.62	2.46 \pm 0.57	1.91 \pm 0.33
t 值	4.636	4.399	7.084	11.022
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

VAS: 视觉模糊评分。

不伴组织损伤。胃癌手术术后疼痛是机体对疾病本身和手术造成的组织损伤的一种复杂生理反应, 一般认为疼痛主要来源于腹壁切口和胃体手术创面。术后疼痛可增加机体的手术应激反应, 引起组织水肿和炎症反应, 加重肠麻痹、恶心等, 增加内环境紊乱和术后创面出血的风险, 影响患者早期康复^[1]。同时疼痛引起的炎症因子大量分泌可直接刺激伤害和痛觉感受器, 活化周围神经元和增加中枢神经对疼痛的敏感性, 形成恶性循环^[2]。研究^[3]表明, 胃癌手术患者术后48 h内疼痛感表现最明显, 此期间的镇痛效果对术后恢复具有重要干预作用。良好的镇痛可促进患者早期活动, 促进机体各项功能恢复。术后应用镇痛泵镇痛是对于癌症手术患者一种良好的镇痛方式, 但临床上应用于术后镇痛的药物较多, 其中以地佐辛+罗哌卡因与芬太尼+罗哌卡因应用较为广泛^[4]。本研究旨在观察两种术后镇痛方式的镇痛效果, 对患者应激反应、炎症因子及免疫功能的影响, 为临床选取合适的镇痛方式提供参考, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取同济医院在2016-11/2017-10收治的行胃癌手术的患者88例, 其中男61例, 女27例, 年龄41-62岁, 平均年龄53.3岁 \pm 4.9岁。本研究上报医院伦理委员会并获得批准。按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 各44例, 两组患者在性别、年龄、手术时间等基线资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1)。药物: 地佐辛(扬子江药业集团有限公司, 国药准字: H20080329); 罗哌卡因(广东华润顺峰药业有

限公司, 国药准字: H20050325); 芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司, 国药准字: 42022076)。ELISA试剂盒全部购自上海哈灵生物科技有限公司; 流式细胞仪(美国BD公司FACS)。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 所有患者均行腹腔镜下胃癌根治术; ASA分级 I - II 级; 患者及家属知情同意并签署同意书; 排除标准: 存在阿片类药物过敏史或者滥用史者; 严重的心肝肺肾功能障碍, ASA分级 III-IV 级者; 存在明显的出血倾向或者近期存在手术史者; 其他不适合纳入本研究的情况。

1.2.2 治疗: 两组患者均严格按照腹腔镜胃癌根治术操作规范完成手术; 术后连接硬膜外镇痛泵进行硬膜外镇痛, 镇痛泵中药液比为: 观察组地佐辛30 mg+0.75%罗哌卡因20 mL+100 mL 0.9%氯化钠注射液; 对照组芬太尼8 μ g+0.75%罗哌卡因20 mL+100 mL 0.9%氯化钠注射液; 无背景计量, 单次按压计量为4 mL, 锁定时间为6 min。

1.2.3 观察指标: (1)记录患者术后4、12、24、48 h的VAS评分(0分, 无痛; 1-2分, 轻度疼痛, 3-4分, 常感疼痛; 5-9分, 明显疼痛, 可忍受; 10分, 无法忍受的剧烈疼痛); (2)分别于入院第2天、术后24、48 h 3个时间段空腹抽取患者静脉血5 mL, 置入EDTA抗凝管中, 3000 r/min 离心, 取上层血清, 放入-20℃冰箱中保存备用; 采用ELISA法测定患者血清IL-2、IL-6、TNF- α 、单核细胞趋化因子蛋白-1(monocyte chemokine protein-1, MCP-1)、高迁移率族蛋白-1(high mobility group protein-1, HMGB-1)水平; 采用放射免疫法测定血清

表 3 两组患者血清炎症因子水平比较 ($n = 44$, mean \pm SD)

炎症因子	术前	术后24 h	术后48 h
IL-2 (pg/mL)			
观察组	188.9 \pm 14.7	81.7 \pm 9.9	126.8 \pm 14.2
对照组	187.8 \pm 13.9	54.6 \pm 7.4	81.8 \pm 10.3
<i>t</i> 值	0.361	14.544	17.016
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05
IL-6 (pg/mL)			
观察组	46.6 \pm 7.4	89.9 \pm 11.5	73.6 \pm 10.8
对照组	46.4 \pm 8.3	136.7 \pm 12.8	120.3 \pm 12.4
<i>t</i> 值	0.119	18.041	18.838
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05
TNF- α (pg/mL)			
观察组	9.6 \pm 1.4	33.7 \pm 8.8	27.3 \pm 8.1
对照组	9.7 \pm 1.3	59.5 \pm 4.7	40.7 \pm 4.9
<i>t</i> 值	0.347	17.154	9.389
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05
MCP-1 (ng/mL)			
观察组	25.3 \pm 4.4	38.8 \pm 4.7	31.7 \pm 3.5
对照组	25.8 \pm 4.2	58.4 \pm 7.9	49.9 \pm 5.8
<i>t</i> 值	0.545	14.143	17.821
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05
HMGB-1 (ng/mL)			
观察组	6.7 \pm 0.9	10.6 \pm 1.7	8.4 \pm 1.2
对照组	6.8 \pm 0.7	17.8 \pm 2.5	13.6 \pm 1.3
<i>t</i> 值	0.582	15.797	19.497
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05

IL: 白介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; MCP-1: 单核细胞趋化因子蛋白-1; HMGB-1: 高迁移率族蛋白-1.

中血浆内皮素(plasma endothelin, ET)、血管紧张度 II (vascular tone II, Ang II)水平; (3)另于术前与术后24 h取患者外周静脉血2 mL, 采用流式细胞仪检测T细胞亚群(CD3、CD4、CD8)以及NK细胞水平; (4)记录患者术后出现恶心呕吐、头晕头痛、皮肤瘙痒、低血压、呼吸抑制等不良反应情况.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 采用*t*检验; 不同时间段测量采用方差分析; 计数资料以 n (%)表示, 采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者术后VAS评分比较 观察组术后4、12、24、48 h VAS评分明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表2).

2.2 两组患者术后炎症因子水平比较 两组患者血清IL-6、TNF- α 、MCP-1、HMGB-1水平明显高于术前,

表 4 两组患者术前、术后应激反应比较 ($n = 44$, mean \pm SD)

相关因子	术前	术后24 h	术后48 h
ET (ng/L)			
观察组	50.83 \pm 9.55	43.64 \pm 10.47	41.72 \pm 8.77
对照组	49.91 \pm 9.37	52.48 \pm 10.79	47.36 \pm 9.98
<i>t</i> 值	0.456	3.900	2.816
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05
Ang II (ng/L)			
观察组	40.85 \pm 11.63	43.29 \pm 10.94	41.46 \pm 11.64
对照组	40.47 \pm 12.71	49.76 \pm 11.86	46.93 \pm 12.52
<i>t</i> 值	0.146	2.784	2.122
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05

ET: 血浆内皮素; Ang II: 血管紧张度 II.

IL-2明显低于术前水平, 观察组术后24、48 h IL-6、TNF- α 、MCP-1、HMGB-1水平明显低于对照组, IL-2水平明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表3).

2.3 两组患者术前、术后应激反应比较 观察组术后24、48 h血浆ET、Ang II水平明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表4).

2.4 两组患者手术前后免疫功能对比 术后24 h观察组患者免疫细胞CD3、CD4、NK细胞水平明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表5).

2.5 两组患者术后不良反应比较 术后48 h内, 观察组总不良反应发生率为11.36%(5/44), 对照组总不良反应发生率为29.55%(13/44), 比较具有统计学差异($P < 0.05$, 表6).

3 讨论

胃癌手术术后疼痛会引起机体一系列反应, 包括应激反应、免疫功能的变化及炎症因子水平变化, 而且会影响机体各项机能的恢复. 胃癌术后的疼痛既有腹腔手术创面引起的疼痛, 也有皮肤切口造成的疼痛, 单一镇痛药物效果较差, 临床上多采用皮肤浸润阻滞镇痛加术后应用镇痛泵硬膜外镇痛^[5,6]. 镇痛泵中所使用的药物多为芬太尼和地佐辛两种药物, 地佐辛是新型阿片类受体混合激动-拮抗剂, 镇痛作用与吗啡相当^[7], 能够通过选择性激活 μ 受体发挥镇痛作用, 芬太尼也是一种阿片类镇痛剂, 在术后镇痛中应用也较为广泛. 本研究联合应用的另外一种镇痛药物罗哌卡因麻醉镇静作用强, 药效持久, 对胃癌术后患者的镇痛效果明显^[8].

良好的镇痛是术后恢复的关键, 能够促进患者主动获得的意愿, 而术后早期恢复情况能够促进后期机体各项功能的恢复, 临床研究显示^[9,10], 将患者术后疼痛VAS评分控制在4分以下时可有效提高患者下床活

表 5 两组患者手术前、后免疫功能对比 (n = 44, mean ± SD)

时间点	CD3	CD4	CD8	NK细胞
手术前				
观察组	67.52 ± 8.95	36.74 ± 9.17	26.63 ± 7.81	25.84 ± 6.68
对照组	65.97 ± 9.42	35.39 ± 9.63	25.89 ± 7.75	24.65 ± 7.41
t值	0.791	0.692	0.446	0.791
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
手术后24 h				
观察组	54.66 ± 8.53	28.83 ± 9.52	27.42 ± 8.57	20.82 ± 8.23
对照组	43.79 ± 9.14	23.67 ± 8.26	26.85 ± 8.35	15.71 ± 7.86
t值	5.767	2.716	0.316	2.978
P值	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

NK: 自然杀伤细胞.

表 6 两组患者术后不良反应比较 (n = 44, n(%))

分组	恶心呕吐	头晕头痛	皮肤瘙痒	低血压	呼吸抑制	发生率 (%)
联合组	2 (4.55)	1 (2.27)	1 (2.27)	1 (2.27)	0 (0.00)	11.36
对照组	4 (9.09)	3 (6.82)	3 (6.82)	2 (4.55)	1 (2.27)	29.55
χ ² 值						4.469
P值						<0.05

动的意愿. 本研究中, 两组术后48 h内VAS评分均<4分, 说明两组患者镇痛效果均较佳, 但观察组术后48 h内各个时间评分明显低于对照组, 说明地佐辛联合罗哌卡因硬膜外镇痛效果更佳.

机体重要的炎症因子有IL-2、IL-6、TNF-α, IL-2是一种免疫调节因子, 能够促进免疫T细胞的成熟, 维持细胞免疫功能, 在应激状态下明显降低; IL-6是主要的促炎因子, 能够对全身炎症反应产生免疫调节作用, 其表达水平与应激反应、手术创伤大小呈正相关, 同时其还是一种痛觉致敏物质, 可提高中枢和外周神经对疼痛的敏感性, 加剧围手术期疼痛^[11,12]; TNF-α也是一种重要的疼痛介质, 在创伤早期急剧升高, 触发炎症反应, 加重组织损伤^[13]. 另外, MCP-1、HMGB-1也是两种重要的炎症趋化因子, 其中MCP-1的过度激活能够加速血清相关炎症因子水平的表达, 引起大量炎症因子释放, 直接介导组织损伤^[14]; HMGB-1是一类炎症晚期表达的介质, 其可通过多种途径级联放大炎症反应, 引起炎症失控并向远处迁移^[15]; 研究表明^[16,17], 手术创伤本身和术后引发的疼痛均可导致正常细胞发生坏死破裂, 其细胞核内的HMGB-1释放入血, 进而发挥上述作用. 本研究表3中得出, 两组患者术后炎症因子水平均有明显升高, 但对照组升高相对更明显, 说明良好的镇痛可抑制炎症因子的过度表达.

术后疼痛会引起机体强烈的应激反应, 促进血管

内皮素和血管紧张素 II 升高^[18]. 本研究结果显示观察组术后24、48 h血浆ET、Ang II水平明显低于对照组 (P<0.05), 说明采用地佐辛复合罗哌卡因对于胃癌术后患者具有良好的镇痛效果, 并且能够降低患者的应激水平, 减少因应激反应而造成的炎症水平和疼痛增加.

地佐辛作为一种阿片类受体混合激动-拮抗剂, 能够通过激动μ受体, 抑制T淋巴细胞增殖, 减缓中性粒细胞聚集, 降低巨噬细胞吞噬功能, 进而抑制机体免疫作用^[19]. T细胞和NK细胞在机体抗肿瘤免疫中起到重要作用, 其中CD3表示外周成熟T细胞, 反应机体免疫水平, CD4起到辅助作用, 增强免疫应答效果, CD8促进免疫因子分泌; NK细胞是一种广谱杀伤细胞, 具有免疫监视和防御作用^[20]. 本研究结果显示, 术后24 h观察组患者免疫细胞CD3、CD4、NK细胞水平明显高于对照组 (P<0.05); 说明地佐辛+罗哌卡因能够降低患者免疫抑制作用, 增强免疫力, 使得T细胞和NK细胞活性增加, 提高免疫应答水平, 促进患者恢复.

安全性方面, 术后48 h内, 观察组总不良反应发生率为11.36%(5/44), 对照组总不良反应发生率为29.55%(13/44), 比较具有统计学差异 (P<0.05); 地佐辛是新型的阿片受体拮抗-激动剂, 镇痛效果远强于吗啡, 恶心、呕吐、呼吸抑制等不良反应较轻, 与本研究结果相符合.

总之, 在胃癌患者术后镇痛中采用地佐辛+罗哌卡

因方式疗效显著, 能够降低患者应激反应及炎症因子水平, 提高免疫功能; 但本研究样本量较小, 且主要关注地佐辛+罗哌卡因对于术后镇痛的效果, 观察时间较短, 今后我们将进一步扩大样本量, 延长随访时间, 从多角度进行观察和评估, 为临床工作提供实际参考。

文章亮点

实验背景

胃癌术后的疼痛既有腹腔手术创面引起的疼痛, 也有皮肤切口造成的疼痛, 单一镇痛药物效果较差, 临床上多采用皮肤浸润阻滞镇痛加术后应用镇痛泵硬膜外镇痛。地佐辛是新型阿片类受体混合激动-拮抗剂, 芬太尼也是一种阿片类镇痛剂, 两种药物在术后镇痛中应用也较为广泛。另外一种镇痛药物罗哌卡因麻醉镇静作用强, 药效持久, 对胃癌术后患者的镇痛效果明显。但临床上缺乏地佐辛和芬太尼分别联合罗哌卡因术后镇痛的疗效对比。

实验动机

术后应用镇痛泵镇痛对于癌症手术患者一种良好的镇痛方式, 但临床上应用于术后镇痛的药物较多, 其中以地佐辛+罗哌卡因与芬太尼+罗哌卡因应用较为广泛。本研究旨在观察两种术后镇痛方式的镇痛效果, 对患者应激反应、炎症因子及免疫功能的影响, 为临床选取合适的镇痛方式提供参考。

实验目标

本研究旨在观察两种术后镇痛方式的镇痛效果, 对患者应激反应、炎症因子及免疫功能的影响, 指导临床选取一种合适的镇痛方式。

实验方法

将88例行胃癌手术的患者按照随机数字表法平均分为观察组和对照组, 观察组术后给予地佐辛+罗哌卡因镇痛; 对照组术后给予芬太尼+罗哌卡因镇痛; 比较两组患者术后镇痛效果, 术后血清炎症因子水平及免疫细胞水平, 记录两组患者术后48 h内出现头晕、恶心、呼吸抑制等不良反应情况。

实验结果

本研究目的已达到, 观察术后不同时间点VAS评分低于对照组, 且术后24 h炎症因子水平低于对照组, 免疫功能提升; 观察组总不良反应发生率为低于对照组 (11.36% vs 29.55%)。

实验结论

本研究对比分析了地佐辛+罗哌卡因术后镇痛与芬太尼+罗哌卡因术后镇痛对胃癌患者的效果, 得出了地佐辛+罗哌卡因方式镇痛效果更佳, 且能够降低患者应激反应及炎症因子水平, 提高免疫功能; 特别是对于应激反应的研究从具体的生化指标方面进行了研究, 这是此前业内学者所未曾涉及到的; 且对术后并发症影响较小, 这为后期临床实践提供了一种可靠的选择方式。

展望前景

在胃癌患者术后镇痛中采用地佐辛+罗哌卡因方式疗效显著, 能够降低患者应激反应及炎症因子水平, 提高免疫功能; 但本研究样本量较小, 且主要关注地佐辛+罗哌卡因对于术后镇痛的效果, 观察时间较短, 今后我们将进一步扩大样本量, 延长随访时间, 从多角度进行观察和评估, 为临床工作提供实际参考。

4 参考文献

- 1 刘晶宇, 门方丽, 田晓鹏. 地佐辛复合罗哌卡因对胃癌患者术后镇痛及机体应激反应免疫功能的影响. 河北医学 2017; 23: 255-259 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.02.024]
- 2 何焕钟, 唐新华, 姚文英. 地佐辛复合罗哌卡因切口浸润对腹腔镜结肠癌根治术患者术后疼痛的效果. 浙江医学 2017; 39: 182-184, 235 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.03.2016-1044]
- 3 Zhou Y. Era of enhanced recovery after surgery and robotic gastric cancer surgery. *Zhonghua Weichang Waikē Zazhi* 2017; 20: 495-499 [PMID: 28534323]
- 4 Zhang W, Li K, Zhang W, Liu F, Liu K, Song X, Chen X, Yang K, Hu J. Application of multimodal analgesia in radical gastrectomy for gastric cancer patients: a prospective nonrandomized controlled study. *Zhonghua Weichang Waikē Zazhi* 2017; 20: 270-276 [PMID: 28338159]
- 5 Wang Y, Liu X, Li H. Incidence of the post-operative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia combined with epidural anesthesia and patient-controlled epidural analgesia. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2016; 41: 846-851 [PMID: 27600013 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.08.012]
- 6 刘晶宇, 门方丽, 张俚来. 地佐辛静脉麻醉联合罗哌卡因局部浸润麻醉对腹腔镜结肠癌根治术患者麻醉恢复期应激反应的影响. 结直肠肛门外科 2017; 23: 540-544
- 7 Enomoto LM, Blackham A, Woo Y, Yamamoto M, Pimiento J, Gusani NJ, Wong J. Ratio of intra-operative fluid to anesthesia time and its impact on short term perioperative outcomes following gastrectomy for cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2016; 33 Pt A: 13-17 [PMID: 27394407 DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.07.006]
- 8 Wang J, Guo W, Wu Q, Zhang R, Fang J. Impact of Combination Epidural and General Anesthesia on the Long-Term Survival of Gastric Cancer Patients: A Retrospective Study. *Med Sci Monit* 2016; 22: 2379-2385 [PMID: 27386842 DOI: 10.12659/MSM.899543]
- 9 金晓芳. 罗哌卡因复合地佐辛麻醉对老年食管癌根治术后患者麻醉恢复期应激反应的影响. 浙江创伤外科 2017; 22: 169-170 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-7147.2017.01.078]
- 10 高慧, 高洁, 罗志镨. 罗哌卡因浸润麻醉联合地佐辛静脉麻醉对中老年食管癌手术患者麻醉恢复期的影响. 西部医学 2017; 29: 1229-1232, 1236 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2017.09.010]
- 11 张俚来, 沙蕊, 刘晶宇. 罗哌卡因浸润麻醉联合地佐辛静脉麻醉对食管癌根治术患者全麻恢复期应激反应的影响. 临床麻醉学

- 杂志 2016; 32: 139-143
- 12 Kim JE, Choi JB, Koo BN, Jeong HW, Lee BH, Kim SY. Efficacy of Intravenous Lidocaine During Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Neoplasm: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3593 [PMID: 27149489 DOI: 10.1097/MD.0000000000003593]
- 13 Nonaka T, Inamori M, Miyashita T, Harada S, Inoh Y, Kanoshima K, Matsuura M, Higurashi T, Ohkubo H, Iida H, Endo H, Kusakabe A, Maeda S, Gotoh T, Nakajima A. Feasibility of deep sedation with a combination of propofol and dexmedetomidine hydrochloride for esophageal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2016; 28: 145-151 [PMID: 26476104 DOI: 10.1111/den.12559]
- 14 Gotoda T, Okada H, Hori K, Kawahara Y, Iwamuro M, Abe M, Kono Y, Miura K, Kanzaki H, Kita M, Kawano S, Yamamoto K. Propofol sedation with a target-controlled infusion pump and bispectral index monitoring system in elderly patients during a complex upper endoscopy procedure. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 756-764 [PMID: 26301406 DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.034]
- 15 赵津津, 吴敬彰, 史双友. 右美托咪定复合依托咪酯对老年胃肠道疾病手术患者血流动力学稳定性及术后炎症反应的影响. *广东医学* 2016; 37: 2817-2820
- 16 蒋焕伟, 徐世元, 方曼菁. 硬膜外罗哌卡因复合舒芬太尼或芬太尼用于潜伏期分娩镇痛. *临床麻醉学杂志* 2015; 31: 221-223
- 17 Mitre CI, Corda DM, Dunca F, Iancu C. Anesthesia in a patient with dyskeratosis congenita presenting for urgent subtotal gastrectomy. *J Clin Anesth* 2015; 27: 612-615 [PMID: 26260648 DOI: 10.1016/j.jclinane.2015.06.003]
- 18 王旭, 高玉华, 郭斌. 罗哌卡因复合舒芬太尼或地佐辛连续股神经阻滞在全膝关节置换术后镇痛中的应用. *临床麻醉学杂志* 2016; 32: 258-261
- 19 姜景卫, 鲁华荣, 周召文. 地佐辛联合罗哌卡因因局部麻醉预处理对腹腔镜下胆囊切除术男性患者苏醒期躁动的影响. *中国医药导报* 2016; 13: 72-75
- 20 Zhao J, Mo H. The Impact of Different Anesthesia Methods on Stress Reaction and Immune Function of the Patients with Gastric Cancer during Peri-Operative Period. *J Med Assoc Thai* 2015; 98: 568-573 [PMID: 26219161]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

急性重症胰腺炎继发感染患者血清中IL-6, IL-8和PCT水平变化及意义研究

陈雪, 雍彩云

陈雪, 雍彩云, 宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院检验科 宁夏回族自治区银川市 750021

陈雪, 副主任检验师, 研究方向为免疫.

作者贡献分布: 课题研究和文章撰写由陈雪完成; 资料整理、数据分析由雍彩云完成.

通讯作者: 陈雪, 副主任检验师, 750021, 宁夏回族自治区银川市西夏区北京西路114号, 宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院检验科. zhuangxingweiw@163.com

收稿日期: 2018-01-31

修回日期: 2018-02-26

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-08

Significance of changes of serum IL-6, IL-8, and PCT levels in patients with infection secondary to severe acute pancreatitis

Xue Chen, Cai-Yun Yong

Xue Chen, Cai-Yun Yong, Department of Laboratory Medicine, Traditional Chinese Medicine & Traditional Chinese Medicine Research Institute of Ningxia Hui Autonomous Region Hospital, Yinchuan 750021, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Xue Chen, Associate Chief Laboratorian, Department of Laboratory Medicine, Traditional Chinese Medicine & Traditional Chinese Medicine Research Institute of Ningxia Hui Autonomous Region Hospital, 114 Beijing West Road, Xixia District, Yinchuan 750021, Ningxia Hui Autonomous Region, China. zhuangxingweiw@163.com

Received: 2018-01-31

Revised: 2018-02-26

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-08

Abstract

AIM

To observe the changes of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-8, and calcitonin (PCT) in patients with infection secondary to acute severe acute pancreatitis (SAP) and to analyze their clinical significance.

METHODS

From June 2016 to June 2017, 130 patients diagnosed with SAP at our hospital were divided into either a non-infection group (65 cases) or an infection group (65 cases) according to whether infection was present. The infection group was further divided into a severe sepsis group (27 cases) and a non-severe sepsis group (38 cases) according to whether there was severe sepsis infection. Serum levels of IL-6, IL-8, and PCT compared in different groups.

RESULTS

Serum levels of IL-6, IL-8, and PCT at 1, 3, 5, 10, and 15 d were significantly higher in the infection group than in the non-infection group ($P < 0.05$). Serum levels of IL-6, IL-8, and PCT in both groups were significantly lower at 5 and 10 d than at 1 d ($P < 0.05$). The positive rate of PCT in the infection group was higher than that in the non-infection group ($P < 0.05$). The detection rate of PCT was significantly lower at 1 d than at 3, 5, 10, and 15 d ($P < 0.05$). Serum levels of IL-6, IL-8, and PCT at 1, 3, 5, 10, and 15 d were significantly higher in the severe sepsis group than in the non-severe sepsis group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Serum levels of IL-6, IL-8, and PCT in patients SAP effectively reflect the occurrence and development of

secondary infection, which is of great clinical value for the diagnosis of secondary infection.

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

Key Words: Acute severe pancreas; Secondary infection; Interleukin; Calcitonin

Chen X, Yong CY. Significance of changes of serum IL-6, IL-8, and PCT levels in patients with infection secondary to severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(10): 623-627 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/623.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.623>

摘要

目的

研究急性重症胰腺炎继发感染患者血清中白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8及降钙素(procalcitonin, PCT)含量的变化及意义。

方法

选取2016-06/2017-06经中医医院暨中医研究院区中医医院暨中医研究院检验科确诊为急性重症胰腺炎继发感染的患者纳入130例, 根据是否感染分为未感染组65例和感染组65例, 感染组患者依据感染程度分为重度脓毒血症组27例及非重度脓毒血症组38例, 记录分析各组患者在不同时间内IL-6、IL-8及PCT含量。

结果

住院后的1、3、5、10、15 d内感染组患者的IL-6、IL-8及PCT含量较未感染组显著升高($P<0.05$), 与第1天比较, 第5天和第10天两组患者的IL-6、IL-8及PCT含量均显著降低($P<0.05$)。感染组PCT阳性检出率高于未感染组($P<0.05$)。PCT第1天较3、5、10、15检出率低($P<0.05$); 重度脓毒血症27例患者在住院后的第1、3、5、10、15天内IL-6、IL-8及PCT含量较非重度脓毒血症38例患者明显增高($P<0.05$)。

结论

急性重症胰腺炎继发感染患者血清中IL-6, IL-8和PCT含量可以有效的反应感染的发生与发展, 对病情的诊断具有十分重要的临床价值。

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

关键词: 急性重症胰腺炎; 继发感染; IL-6; IL-8; 降钙素原

核心提要: 联合检测白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8和降钙素(procalcitonin, PCT)血清含量可有效反应感染的发生与发展, 且诊断急性重症胰腺炎具有较高的临床应用价值。在住院后的3、5、10、15 d内IL-6、IL-8及PCT含量较第1 d明显增高。

陈雪, 雍彩云. 急性重症胰腺炎继发感染患者血清中IL-6, IL-8和PCT水平变化及意义研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(10): 623-627 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/623.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.623>

0 引言

急性重症胰腺炎是一种发病急、病情发展快且易引发感染的肝胆外科疾病, 急性重症胰腺炎继发感染是导致患者死亡的主要因素之一^[1]。对急性重症胰腺炎继发感染的早期诊断是降低患者死亡率的主要措施^[2]。目前, 判断急性重症胰腺炎是否会发感染及感染程度的主要指标是血液中C-反应蛋白或者细胞炎症因子的水平^[3]。有研究发现, 降钙素(procalcitonin, PCT)可有效反应人体炎症, 但对其在急性重症胰腺炎继发感染中的表达及诊断意义的研究较少; 而白介素-6(interleukin-6, IL-6)及IL-8是较为常用的人体炎症反应发生的标志物, 已被广泛应用在炎症感染的评价中^[4]。本文通过对急性重症胰腺炎继发感染患者血液的IL-6、IL-8及PCT含量进行了研究, 对其在急性重症胰腺炎继发感染患者血液中的表达情况及在诊断中的意义进行了探讨。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-06/2017-06经我院确诊为急性重症胰腺炎且在我院治疗的患者纳入130例, 其中男71例, 女59例, 年龄25-76岁, 平均年龄47.30岁±9.3岁; 130例患者中高脂血症性39例、胆源性43例、创伤性47例。治疗15 d后对患者行腹腔穿刺并进行细菌培养检测, 根据细菌感染情况, 分为感染组65例和未感染组65例, 然后将感染组患者根据感染情况分为非重度脓毒血症38例和重度脓毒血症27例。诊断标准: 根据2001年诊断标准根据2001年危重病医学会/欧洲危重病医学会/美国胸科医师协会/美国胸科学会/外科感染学会关于全身性感染定义国际会议纪进行评判; 排除标准: 患有精神疾病或意识不清、肝肾功能不全或其他器官疾病等均给予排除。纳入患者和家属均已签署知情同意书。

1.2 方法 130例患者入院后的第1、2、3、5、10天行空腹静脉抽血5 mL作为样本, 将采集的血液样本放入离心机中行3000转/min离心处理10 min, 取分离血清2 mL, 放置于-20℃保温箱中待检。采用ELISA检测血液样本含量应用放射免疫荧光分析法检测IL-6、IL-8及PCT的含量, 试剂盒购自深圳景美生物医药公司。

统计学处理 应用SPSS18.0统计学软件进行数据分析, 计量资料采用mean±SD示, 两组间比较采用t检验, 多组之间比较采用 χ^2 分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1 感染组及未感染组患者在不同时间血液中IL-6、IL-8及PCT的含量

时间	感染组 (<i>n</i> = 64)			未感染组 (<i>n</i> = 62)		
	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	PCT (ng/L)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	PCT (ng/L)
第1天	36.21 ± 7.21 ^a	25.43 ± 4.13 ^a	29.36 ± 5.74 ^a	33.91 ± 7.64	23.12 ± 4.09	27.98 ± 5.72
第2天	35.22 ± 7.26 ^a	23.31 ± 4.05 ^a	26.63 ± 4.98 ^a	32.12 ± 6.59	23.11 ± 4.05	18.69 ± 5.13
第3天	33.36 ± 6.98 ^a	19.51 ± 3.68 ^a	22.36 ± 4.17 ^a	32.07 ± 5.89	19.51 ± 3.68	16.59 ± 4.95
第5天	31.24 ± 6.69 ^{ac}	18.25 ± 3.22 ^{ac}	15.69 ± 3.69 ^{ac}	29.65 ± 5.32 ^c	16.25 ± 3.22 ^c	6.32 ± 3.68 ^c
第10天	26.51 ± 5.78 ^{ac}	16.24 ± 2.59 ^{ac}	12.96 ± 2.63 ^{ac}	21.05 ± 4.97 ^c	11.24 ± 2.59 ^c	3.97 ± 0.99 ^c

^a*P*<0.05, 与未感染组比较; ^c*P*<0.05, 与第1天比较。

表 2 感染组及未感染组患者血液中的PCT阳性检出情况比较

时间	感染组 (<i>n</i> = 64)		未感染组 (<i>n</i> = 62)		χ^2	<i>P</i> 值
	阳性患者例数(<i>n</i>)	阳性率(%)	阳性患者例数(<i>n</i>)	阳性率(%)		
第1天	31	48.43 ^{ac}	15	24.19 ^{ac}	10.689	<0.05
第3天	18	28.12 ^a	5	8.06 ^a	10.895	<0.05
第5天	8	12.50 ^a	4	6.45 ^a	10.641	<0.05
第10天	5	7.81 ^a	2	3.23 ^a	10.941	>0.05
第15天	2	3.12 ^a	0	0 ^a	0.542	>0.05

^a*P*<0.05, 与未感染组比较; ^c*P*<0.05, 与第1天比较。

2 结果

2.1 两组患者在不同时间内血液IL-6、IL-8及PCT含量的比较 住院后的第1、3、5、10、15天, 感染组IL-6、IL-8及PCT含量较未感染组明显增高, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 与第1天比较, 第5天与第10天感染组及未感染组中IL-6、IL-8及PCT含量均明显下降, 差异显著(*P*<0.05)。第2天及第5天与第1天比较无显著性差异(*P*>0.05)(表1)。

2.2 两组患者血液中PCT阳性检出率比较 感染组患者在第1、3、5天PCT阳性检出率分别为48.43%、28.12%、12.50%, 同期未感染组患者阳性检出率为24.19%、8.06%、6.45%, 与未感染组患者比较, 感染组PCT阳性检出率明显增高, 差异显著*P*<0.05; 与第1天患者的阳性检出率情况比较, 第3、5、10、15天阳性检出率均有显著的降低, 差异具有统计学意义*P*<0.05(表2)。

2.3 急性重症胰腺炎不同程度继发感染患者的IL-6、IL-8及PCT的含量比较 住院后第1、3、5、10、15天, 重度脓毒血症组IL-6、IL-8及PCT含量较非重度脓毒血症组明显增高, 差异具有统计学意义*P*<0.05。与第1天比较, 第10天与第15天重度脓毒血症组及非重度脓毒血症组的IL-6、IL-8及PCT含量均有显著降低, 差异具有统计学意义*P*<0.05。而第3天及第5天与第1天比较无明显降低, 差异无统计学意义*P*>0.05(表3)。

3 讨论

急性重症胰腺炎作为一种严重威胁患者健康甚至生命的重大疾病, 其发病机制及作用机制研究尚未十分成熟, 但目前大多数观点都倾向于该病的发生与发展跟患者胰腺酶的自身消化、微循环系统出现异常、白细胞活性过于活跃及消化道内细菌的发生位置改变有密切关系^[5,6]。临床经验及研究均已证明, 当人体在受到不同程度的创伤后均会导致体内过量炎症因子及细胞因子释放与激活, 从而创伤后产生各种感染性并发症, 因此炎症因子及细胞因子在血液中的含量已被广泛应用于人体创伤后病情及并发症的诊断工作中^[7,8]。

PCT降钙素属肽物质, 机体如保持在正常的健康状态下, 则其血清中几乎不会检测出PCT的存在, 而当机体遭受细菌、内外毒素及细胞因子等刺激时则会在6 h内快速出现, 其含量在短时间内会达到较高水平, 因此可通过检测PCT在机体血清中的含量来判断患者是否产生急性重症胰腺炎。本研究结果显示, 感染组患者在第1、3、5天的PCT阳性率分别为48.43%、28.12%、12.5%, 在同期未感染组患者阳性检出率为24.19%、8.06%、6.45%, 感染组PCT阳性检出率明显较未感染组高, 且随着病情的好转, 患者血液中PCT阳性检出率逐渐下降, 这说明患者在第1天出现了继发感染, 且患者病情越严重, 则PCT含量越高^[9,10]。感染组血液中的PCT浓度在同一时期显著高于未感染组, 重度

表 3 急性重症胰腺炎不同程度继发感染患者的IL-6、IL-8及PCT的含量比较

时间	重度脓毒血症(<i>n</i> = 26)			非重度脓毒血症组(<i>n</i> = 38)		
	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	PCT (ng/L)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	PCT (ng/L)
第1天	38.36 ± 7.91	26.54 ± 4.02	31.27 ± 6.22	36.03 ± 7.06	25.13 ± 3.96	28.13 ± 5.25
第3天	37.31 ± 7.59	24.27 ± 3.84	29.25 ± 5.98	34.41 ± 6.59	23.21 ± 3.74	26.63 ± 4.98
第5天	35.36 ± 6.98	21.51 ± 3.68	24.36 ± 3.09	34.36 ± 5.98	21.51 ± 3.32	23.17 ± 4.63
第10天	33.24 ± 6.69	19.25 ± 3.14	19.69 ± 3.69	30.24 ± 5.69	17.91 ± 3.22	13.69 ± 3.119
第15天	29.17 ± 6.22	17.11 ± 2.39	14.12 ± 2.63	25.59 ± 5.26	15.24 ± 2.37	11.89 ± 2.63

脓毒血症组显著高于非重度脓毒血症组。本研究结果证实, PCT在血液中的含量随着急性重症胰腺炎继发感染后病情程度的增加而增加, 症状恢复后, 其血液中的PCT含量也会随之下降。现已有研究发现PCT在血液中是作为次级炎症因子存在, 在一定情况下会参与到胰腺器官的炎症反应中^[11,12]。有研究发现, PCT可对体内前列腺素及血栓烷的合成产生再阻碍作用, 从而破坏了两者在体内的动态平衡, 导致了患者微血栓的发生, 从而加重胰腺炎的损伤并对其他的相关器官也造成影响, PCT的存在还可对其他炎症因子诱导合成的一氧化氮产生一定的抑制作用, 减少了体内的一氧化氮的合成^[13,14]。

IL-6、IL-8是评价身体炎症状况的重要炎症因子, 可在很大程度上反应机体的受损程度及炎症反应的发生情况, 并能够对机体的免疫应答作出调节。有研究显示, 当患者机体发生急性胰腺炎时, 其胰腺组织及其周围的组织都会出现一系列的反应导致其血清中的IL-8、IL-6等水平迅速升高, 且升高程度越高, 越代表疾病严重。也有学者指出, 患者在受到炎症因子、细菌产物及病毒感染之后, 其体内血清中的IL-6、IL-8水平在3 d时间内以较快的速度升高, 最后达到的水平远远要比非感染者高^[15,16]。本文通过对IL-6、IL-8两种细胞炎症因子在急性重症胰腺炎继发感染患者血液中的含量进行研究发现, 住院后的第1、3、5、10、15天, 感染组的IL-6、IL-8及PCT含量比未感染组的明显要高, 与第1天比较, 第5天与第10天感染组及未感染组的IL-6、IL-8及PCT含量均有显著下降; 重度脓毒血症患者血液中的IL-6、IL-8也显著高于非重度脓毒血症患者。研究结果表明IL-6、IL-8在血液中的含量随着急性重症胰腺炎继发感染后病情程度的增加而增加, 且症状恢复后, 其血液中的IL-6、IL-8含量也会随之下降, 这与目前已有的研究结果相同。

总之, 急性重症胰腺炎继发感染患者血清中IL-6、IL-8和PCT含量可以有效的反应感染的发生与发展, 对病情的诊断具有十分重要的临床价值。

文章亮点

实验背景

重症急性胰腺炎是临床常见急腹症。近年来, 随着对重症急性胰腺炎发病机制认识的不断深入, 细胞因子在重症急性胰腺炎的作用愈来愈受到重视。

实验动机

分析重症急性胰腺炎患者血清中白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8和降钙素(procalcitonin, PCT)水平含量, 探讨在重症急性胰腺炎患者中的变化情况, 以及在重症急性胰腺炎早期诊断、病情判断和预后评估中的意义。

实验目标

找出临床可及时诊断预估重症急性胰腺炎的方法, 为今后临床提供有利依据。

实验方法

应用ELISA测定纳入者血清, 并采用SPSS18.0统计学软件进行数据分析, 计量资料采用均数(mean±SD)表示, 两组间比较采用*t*检验, 多组之间比较采用 χ^2 分析。

实验结果

联合检测重症急性胰腺炎患者血清中IL-6、IL-8和PCT水平含量, 可起到早期诊断、病情判断和预后评估具有重要的应用价值。

实验结论

血清IL-6、IL-8和PCT可作为急性重症胰腺炎早期诊断标志物, 也是判断病情程度和评估预后重要指标。联合血清IL-6、IL-8和PCT对诊断急性重症胰腺炎效果显著。此实验结论值得临床推广应用。

展望前景

增加血清检测可提高确诊率和病情发展, 而联合增加检测血清数量可提高诊断急性重症胰腺炎的几率。

4 参考文献

- 高明, 项和平, 李贺, 王伟, 葛巍巍, 姜大同, 付锐. 血清 Ghrelin 及胸腔积液变化对急性胰腺炎患者病情的评估价值. 重庆医学 2015; 44: 71-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.01.025]
- 洪钟时, 黄鹤光, 陈燕昌, 陆逢春, 林贤超, 林荣贵. 急性胰腺炎 246 例患者病情严重程度与胸腔积液的相关性. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 887-890 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2013.12.003]
- Chandraskar B, Bysani S, Mummidi S. cxcl16 signals via Giphosphatidylinositol 3-kinase Akt I Kappa B kinase and nuclear factor-kappa Band induces cell-cell adhesion and daortics smooth muscle cell proliferation. *J Biol Chem* 2014; 279: 3188-3196 [DOI: 10.1074/jbc.M311660200]
- 柴文昭, 刘大为. 2001 年危重病医学会/欧洲危重病医学会/美国胸科医师协会/美国胸科学会/外科感染学会关于全身性感染定义国际会议纪要. 世界医学杂志 2004; 8: 4-8
- 张新黎, 张翼, 钱民. TNF- α , IL-6 和 IL-8 在重症急性胰腺炎患者中的变化及临床意义. 中国普通外科杂志 2006; 15: 473-474 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6947.2006.06.021]
- 朱喜丹, 田刚, 刘靳波, 黄远帅. 降钙素原诊断重症急性胰腺炎的系统评价. 重庆医学 2013; 42: 645-648
- Wayne HHS, Shieh SM, Martin MTF. Insulin resistance, glucose intolerance and hyper insulinemia. *Arterioscler Thromb* 2013; 13: 367-370
- 吴新军, 王雷, 秦玉刚, 王煜霞, 金建云, 闫争强. 重症急性胰腺炎患者胰腺感染的相关因素分析及防治措施. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 3919-3921
- 王昌成, 马兴刚, 徐淮, 朱九成, 王建营, 陈刚英. 血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 在早期诊断重症急性胰腺炎中的价值. 中华急诊医学杂志 2001; 10: 252-253 [DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2001.04.013]
- 高科, 张龙久, 王广益, 李军, 张辉. 血清 IL-6、IL-8 和 PCT 对急性重症胰腺炎继发感染的诊断价值. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2343-2346
- 张放卿, 陈国和. 重症急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、PAF 水平变化及其临床意义. 广西医学 2006; 28: 651-652 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2006.05.011]
- 苗利辉, 宋青, 刘辉, 潘亮, 周飞虎. 白细胞介素-6 对重症急性胰腺炎早期鉴别预后的作用研究. 中华危重病急救医学 2013; 25: 238-241 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.015]
- 罗荣. 降钙素原与 C 反应蛋白在重症急性胰腺炎并发感染临床诊断的对比分析. 临床医学工程 2013; 20: 177-178 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2013.02.0177]
- Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1272-1281 [PMID: 23622137 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.075]
- Abel S, Hundhausen C, Mentlein R, Schulte A, Berkhout TA, Broadway N, Hartmann D, Sedlacek R, Dietrich S, Muetze B, Schuster B, Kallen KJ, Saftig P, Rose-John S, Ludwig A. The transmembrane CXC-chemokine ligand 16 is induced by IFN- γ and TNF- α and shed by the activity of the disintegrin-like metalloproteinase ADAM10. *J Immunol* 2004; 172: 6362-6372 [PMID: 15128827 DOI: 10.1007/s00011-015-0905-y]
- 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). 中国实用内科杂志 2013; 33: 530-535 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.04.001]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号.如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7].文献序号作正文叙述时,用与正文同角的数字并排,如本实验方法见文献[8].所参考文献必须以近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.

老年患者急诊冠状动脉介入术后消化道出血的影响因素及预防对策

么颖, 陈琪, 祝鹏英, 龚菲菲

么颖, 陈琪, 祝鹏英, 龚菲菲, 天津医科大学总医院急诊医学科
天津市 300052

么颖, 主管护师, 主要从事急危重症护理方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计、数据分析及论文写作由么颖负责; 研究方案制定由么颖、陈琪、祝鹏英及龚菲菲完成; 试剂由陈琪提供.

通讯作者: 么颖, 主管护师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院急诊医学科. pasfuq@126.com

收稿日期: 2018-02-02

修回日期: 2018-03-06

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-08

Gastrointestinal bleeding after emergency coronary intervention in elderly patients: Influencing factors and preventive measures

Ying Yao, Qi Chen, Peng-Ying Zhu, Fei-Fei Gong

Ying Yao, Qi Chen, Peng-Ying Zhu, Fei-Fei Gong, Department of Emergency Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Ying Yao, Nurse-in-Charge, Department of Emergency Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. pasfuq@126.com

Received: 2018-02-02

Revised: 2018-03-06

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-08

Abstract

AIM

To analyze the factors influencing gastrointestinal

hemorrhage (GIB) after percutaneous coronary intervention (PCI) in elderly patients and explore possible preventive measures.

METHODS

Fifty-six elderly patients who underwent emergency PCI at our hospital between July 2016 and May 2017 were included. Based on the occurrence of GIB or not, the patients were divided into an observation group and a control group. The patients in the observation group developed GIB in 6 months after PCI, and the control group did not. Univariate and multivariate analyses were performed to identify factors influencing GIB after emergency PCI.

RESULTS

Univariate analysis demonstrated that coronary artery triple vessel disease, right coronary artery disease, operative time, intraoperative use of heparin, ACEI/ARB drugs, and preventative proton pump inhibitors were significantly associated with GIB after emergency PCI ($\chi^2 = 7.286, 10.196, 3.420, 4.578, 6.475, 4.968, P < 0.05$). Operative time, use of ACEI/ARB drugs, diuretics, and prophylactic proton pump inhibitors, coronary artery triple vessel disease, and intraoperative heparin were identified to be independent risk factors for GIB after emergency PCI ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Operative time, use of ACEI/ARB drugs, diuretics, and prophylactic proton pump inhibitors, coronary artery triple vessel disease, and intraoperative heparin are independent risk factors for GIB after emergency PCI in elderly patients.

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

Key Words: Coronary heart disease; Gastrointestinal bleeding; Influencing factors; Preventive strategies

Yao Y, Chen Q, Zhu PY, Gong FF. Gastrointestinal bleeding after emergency coronary intervention in elderly patients: Influencing factors and preventive measures. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(10): 628-632 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/628.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.628>

摘要

目的

分析老年患者急诊经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)的影响因素及预防对策。

方法

选择2016-07/2017-05天津医科大学总医院就诊的56例老年急诊PCI术后6 mo内的患者为研究对象, 根据是否发生GIB为依据分为观察组和对照组, 观察组为门急诊收治的PCI术后6 mo出血患者, 对照组为PCI术后6 mo未出血的病例。对两组患者住院情况的单因素和多因素分析, 总结与GIB相关的影响因素。

结果

三支病变、右冠脉病变、手术时长以及术中肝素、ACEI/ARB类药物及预防性质子泵抑制剂的使用与术后GIB存在相关性(χ^2 值分别为7.286、10.196、3.420、4.578、6.475、4.968, $P<0.05$), 手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素($P<0.05$)。

结论

手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是老年患者急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素。

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

关键词: 冠心病; 消化道出血; 影响因素; 预防策略

核心提要: 三支病变、右冠脉病变、手术时长及术中肝素患者在经皮冠状动脉介入术后更易消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)。同时手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是老年患者急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素。

么颖, 陈琪, 祝鹏英, 龚菲菲. 老年患者急诊冠状动脉介入术后消化道出血的影响因素及预防对策. *世界华人消化杂志* 2018; 26(10): 628-632 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/628.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.628>

0 引言

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是指利用导管技术通过狭窄或者闭塞冠状动脉管腔的术式来帮助明显改善患者心肌血流灌注, 是治疗冠心病、心肌缺血等心脑血管疾病的重要手段^[1]。美国ACC/AHA指南推荐, PCI术后需长期规律使用双联抗血小板药物>1年, 这使得我国PCI患者术后消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)事件的发生率增加。调查研究^[2]显示, 急诊患者经皮冠状动脉介入治疗后GIB的发生率约为2.3%, 部分病例因医源性处理不当导致死亡。上GIB是PCI术后出血的常见部位, 该部位出血常见于老年患者, 有时发病隐匿, 不易察觉, 往往在出现严重后果时才能得以治疗, 同时他还具有起病急, 危险大的特点, 已成为老年患者继发性死亡的一个独立危险因素病死率达10%^[3]。因此, 识别术后容易发生出血事件的高危人群并积极采取预防措施是临床医生工作的重点^[4]。目前研究发现^[5,6], 除阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板药物对出血风险影响较大外, 吸烟、饮酒、GIB史、病变部位等也是其危险因素。因此急诊科医生应引起高度重视, 制定个体化防治策略, 尽可能降低风险^[7]。本文通过分析老年患者急诊PCI术后GIB的影响因素来讨论并提出相关预防策略, 旨在协助临床工作中对于此类状况的治疗和处理。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-07/2017-05天津医科大学总医院就诊的56例老年急诊PCI术后6 mo内的患者为研究对象。56例患者根据是否发生GIB为依据分为观察组和对照组, 观察组为门急诊收治的PCI术后6 mo出血患者(44例), 对照组为PCI术后6 mo未出血的病例(12例)。对照组中23例男性, 21例女性, 平均年龄为62.3岁±6.7岁, 高血压12例, 糖尿病11例, 脑卒中14例, 高脂血症12例, 吸烟(>15支/d)20例, 饮酒(>500 mL/d)17例; 观察组患者中, 7例男性, 5例女性, 平均年龄为61.6岁±7.1岁, 高血压3例, 糖尿病2例, 脑卒中4例, 高脂血症3例, 吸烟(>15支/d)5例, 饮酒(>500 mL/d)4例。两组患者在年龄、性别、既往史及个人史等方面比较无显著差异, 因而具备可比性。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)所选患者就诊前半年内均无既往GIB史及外科手术史, 且经内镜证实存在消化道病灶导致的出血; (2)均无肝功能及肾功能不全; (3)均无严重心脏瓣膜疾病、血液系统疾病及恶性肿瘤等疾病; (4)术前血红蛋白>120 g/L(男)、110 g/L(女); (5)术前已明确无阿司匹林、肝素或氯吡格雷禁忌; (6)均通过天

表 1 两组患者冠脉情况及手术情况单因素分析

冠脉及手术情况	观察组(<i>n</i> = 12)	对照组(<i>n</i> = 44)	χ^2 / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
病变支数 <i>n</i> (%)				
单只	5 (41.67)	30 (68.18)	7.286	0.007
双支	4 (33.33)	13 (29.55)		
三支	3 (25.00)	1 (2.27)		
病变部位 <i>n</i> (%)				
左主干	1 (8.33)	0 (0.00)	—	0.224
左前降支	8 (66.67)	31 (70.45)	0.002	0.963
左回旋支	5 (41.67)	15 (34.09)	1.265	0.261
右冠脉	7 (58.33)	14 (31.82)	10.196	0.001
手术时长(min, mean ± SD)	61.32 ± 23.21	48.59 ± 16.72	3.420	0.001
术中肝素 <i>n</i> (%)	7 (58.33)	15 (34.09)	4.578	0.032

表 2 两组患者药物使用情况分析 *n* (%)

项目	观察组 (<i>n</i> = 12)	对照组 (<i>n</i> = 44)	χ^2 / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
阿司匹林	12 (100.00)	44 (100.00)		1
氯吡格雷	12 (100.00)	44 (100.00)		1
他汀类药物	12 (100.00)	44 (100.00)		1
ACEI/ARB	9 (75.00)	39 (88.64)	6.475	0.025
利尿剂	2 (16.67)	4 (9.09)	4.732	0.034
预防性使用质子泵抑制剂	7 (58.33)	31 (70.45)	4.968	0.024

津医科大学总医院伦理委员会并签署知情同意文件。

1.2.2 回顾性分析: 患者在就诊前PCI术前、术中及术后情况, 指派专人调查患者出院后用药情况, 建立患者档案。包括一般资料及住院情况, 出院后随访结果, 冠脉病变情况及手术相关状况, 是否安有起搏器等。记录患者血管病变情况、病变部位、手术时长、是否二次手术、术中是否使用肝素、利尿剂、ACEI/ARB等药物的使用。

统计学处理 用 SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean±SD表示, 采用*t*检验, 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验对相关数据进行比较分析。单因素分析的基础上, 将组间有统计学意义的变量进行logistic逐步回归分析。*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者冠脉情况及手术情况单因素分析 观察组与对照组在三支病变、右冠脉病变、手术时长及术中肝素+GPI的比较中差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.286$ 、10.196、3.420、4.578), 表明与术后GIB存在相关性(*P*<0.05, 表1)。

2.2 两组患者药物使用情况分析 对照组在利尿剂的使用中明显低于观察组(*P*<0.05), ACEI/ARB类药物及预防性质子泵抑制剂的使用率明显高于观察组, 差异显

著(*P*<0.05), $\chi^2 = 4.732$ 、6.475、4.968(表2)。

2.3 急诊冠脉介入术后GIB的 Logistic回归分析 手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素(*P*<0.05, 表3)。

3 讨论

GIB是现阶段老年患者PCI术后常见的并发症, 由于老年人体质特殊、敏感性差, 致使该状况不能及早发现进而错过最佳治疗时间^[8]。近年来国内外研究^[9,10]均表明, 高龄人群多合并多种疾病, 多种药物对胃粘膜直接刺激使PCI术后任何类型的GIB(上消化道、下消化道、肿瘤相关性等)发生率为1.1%-3.3%。Kooiman等^[11]研究表明超过55岁的患者, 年龄每增加1岁, PCI术后GIB的风险就增加7%, 临床工作中对这类患者应给予重视, 尽早处理, 以改善预后。本研究回顾性研究急诊接收的上GIB患者, 数据显示三支病变、右冠脉病变、手术时长及术中肝素患者在PCI术后更易GIB, 通过利尿剂的使用能明显降低GIB风险, ACEI/ARB类药物及预防性质子泵抑制剂的使用也可以改善预后, 而患者出院后均长期服用阿司匹林及氯吡格雷, 两组间比较无显著差异。为进一步探究影响PCI术后GIB的相关因素, 对单因素中有统计学意义的项目进行

表 3 急诊冠脉介入术后消化道出血的Logistic回归分析

因素	B	S.E	Wald	OR值	95%CI	P值
手术时长	0.813	0.384	4.921	2.534	1.882–4.120	0.024
ACEI/ARB	0.698	0.373	3.498	1.631	0.681–1.879	0.034
利尿剂	1.023	0.528	4.475	3.012	1.121–8.785	0.034
三支病变	1.253	0.376	13.29	3.012	2.897–4.437	0.008
预防性使用质子泵抑制剂	0.684	0.324	5.186	2.786	2.045–3.557	0.025
术中肝素	0.799	0.288	8.165	2.438	1.372–3.865	0.007

多因素Logistic回归分析发现手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是老年患者急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素。

研究^[12]发现,老年患者微循环欠佳,手术时间过长、三支病变等增加手术难度的危险因素均会增加患者术后出血风险。多项研究^[11-13]证实,老年患者在侵入性操作术后易形成血栓,术者为降低血栓风险往往在术中使用肝素,该类抗凝药物通过多种途径造成凝血酶抑制,干扰了原本倾向于自行愈合的微小出血灶,增加了术后GIB事件的发生率。通过ACEI/ARB、利尿剂的使用,可以有效扩张外周血管,减轻外周阻力,降低血压,减少出血风险^[14]。研究^[15]表明,老年人胃粘膜屏障功能减弱,PCI术后服用的阿司匹林等药物能明显刺激胃酸分泌。但目前多短期联合应用质子泵抑制剂,有效抑制胃酸分泌,减少胃蛋白酶分泌,作用效果强且持久,通过预防性使用,大大降低的出血风险,与既往研究结果相符^[16,17]。根据本研究结果,为减少老年患者急诊PCI术后GIB风险,临床治疗中应常规预防性使用质子泵抑制剂,避免因胃酸过多破坏胃粘膜屏障而引起的并发症,同时可酌情使用ACEI/ARB、利尿剂等药物降低血管张力,尽量避免术中肝素等药物。对于手术时间过长,三支病变或基础水平不能耐受者应加强护理,术后积极预防,以减少术后并发症的发生。

总之,手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是老年患者急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素。急诊医师应根据患者基础情况术中、术后积极预防GIB,门诊疑似出血病例应及时评估,尽早处理。

文章亮点

实验背景

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是指利用导管技术通过狭窄或者闭塞冠状动脉管腔的术式来帮助明显改善患者心肌血流灌注,是治疗

冠心病、心肌缺血等心脑血管疾病的重要手段。调查研究显示,急诊患者经皮冠状动脉介入治疗后消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)的发生率约为2.3%,部分病例因医源性处理不当导致死亡。

实验动机

根据本研究结果,为减少老年患者急诊PCI术后GIB风险,临床治疗中应常规预防性使用质子泵抑制剂,避免因胃酸过多破坏胃粘膜屏障而引起的并发症,同时可酌情使用ACEI/ARB、利尿剂等药物降低血管张力,尽量避免术中肝素等药物。对于手术时间过长,三支病变或基础水平不能耐受者应加强护理,术后积极预防,以减少术后并发症的发生。

实验目标

本文通过分析老年患者急诊PCI术后GIB的影响因素来讨论并提出相关预防策略,旨在协助临床工作中对于此类状况的治疗和处理。

实验方法

回顾性分析患者在就诊前PCI术前、术中及术后情况,指派专人调查患者出院后用药情况,建立患者档案。包括一般资料及住院情况,出院后随访结果,冠脉病变情况及手术相关状况,是否安有起搏器等。记录患者血管病变情况、病变部位、手术时长、是否二次手术、术中是否使用肝素、利尿剂、ACEI/ARB等药物的使用。通过数据分析对众多影响因素单因素及多因素相关性分析,得出独立危险因素。

实验结果

本研究回顾性研究急诊接收的上GIB患者,数据显示三支病变、右冠脉病变、手术时长及术中使用肝素患者在PCI术后更易GIB,通过利尿剂的使用能明显降低GIB风险,ACEI/ARB类药物及预防性质子泵抑制剂的使用也可以改善预后,而患者出院后均长期服用阿司匹林及氯吡格雷,两组组间比较无显著差异。为进一步

探究影响PCI术后GIB的相关因素, 对单因素中有统计学意义的项目进行多因素Logistic回归分析发现手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是老年患者急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素。

实验结论

本研究发现手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是老年患者急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素。

展望前景

本研究的经验教训是在对患者做临床资料搜集时, 尽可能详细, 保留更多的影响因素, 以便后期分析。未来研究的方向是根据与GIB相关的影响因素, 探讨预防措施, 以达到一级预防的目的。最佳方法是增加样本量, 总结更多与GIB相关的影响因素。

4 参考文献

- 高玉龙, 王春梅, 陶英. 影响老年患者急诊冠状动脉介入术后消化道出血的因素分析. 中华老年心脑血管病杂志 2016; 18: 1259-1261 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2016.12.008]
- 郑庆厚, 徐维维, 王震, 刘君, 高磊, 谭慧莲, 刘凌. 老年急诊冠状动脉介入术后心肌灌注的影响因素. 实用临床医药杂志 2017; 21: 8-11 [DOI: 10.7619/jcmp.201711003]
- 徐意, 楼玉凤. 急诊PCI术后消化道出血的相关因素. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1921-1925
- 陈存芳, 魏岚萍. 老年急诊经皮冠状动脉介入术后无复流的危险因素分析. 中国心血管病研究 2015; 13: 536-539 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2015.06.014]
- 王雪琴, 杨朝荣, 盛名, 李志昭, 郭爽, 王蕾. 比伐卢定与肝素在老年STEMI患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中的疗效和安全性比较. 中国循证心血管医学杂志 2016; 8: 1477-1479 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2016.12.18]
- 黄理, 姚朝光, 江秋维, 黄霜湘, 韦巍巍, 满桂月, 覃馨韵, 李小敏. 探究急性非静脉曲张性上消化道出血内镜下治疗失败的危险因素及预防对策. 中国中西医结合消化杂志, 2016; 24: 194-197
- Nakabayashi K, Higashitani M. Control of acute phase intestinal bleeding after percutaneous coronary intervention by discontinuing dual antiplatelet therapy and implementing intra-aortic balloon pumping. *J Cardiol Cases* 2015; 11: 113-116

- [DOI: 10.1016/j.jccase.2014.12.004]
- Bogana Shanmugam V, Wong DT, Rashid H, Cameron JD, Malaipan Y, Psaltis PJ. Bleeding outcomes after non-emergency percutaneous coronary intervention in the very elderly. *J Geriatr Cardiol* 2017; 14: 624-631 [PMID: 29238363 DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.10.005]
 - 宋现涛, 吕树铮, 陈韵岱, 苑飞, 林运, 田锐, 陈欣, 金泽宁, 周渊, 葛长江, 孟康, 柳弘. 经皮冠状动脉介入治疗后患者住院期间合并上消化道出血分析. 中华心血管病杂志 2017; 35: 308-311 [DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3758.2007.04.005]
 - Wu CJ, Lin HJ, Weng SF, Hsu CC, Wang JJ, Su SB, Huang CC, Guo HR. Acute Myocardial Infarction Risk in Patients with Coronary Artery Disease Doubled after Upper Gastrointestinal Tract Bleeding: A Nationwide Nested Case-Control Study. *PLoS One* 2015; 10: e0142000 [PMID: 26529110 DOI: 10.1371/journal.pone.0142000]
 - Kooiman J, Seth M, Nallamotheu BK, Heung M, Humes D, Gurm HS. Association between acute kidney injury and in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002212 [PMID: 26047992 DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002212]
 - Buturak A, Degirmencioglu A, Surgit O, Demir AR, Karakurt H, Erturk M, Yazici S, Serteser M, Norgaz T, Gorgulu S. Rise of serum troponin levels following uncomplicated elective percutaneous coronary interventions in patients without clinical and procedural signs suggestive of myocardial necrosis. *Postępy Kardiol Intervencyjnej* 2016; 12: 41-48 [PMID: 26966448 DOI: 10.5114/pwki.2016.56948]
 - 魏明丽, 丁怀玉. 急诊经皮冠状动脉介入术后贲门黏膜撕裂致上消化道出血一例. 中国循环杂志 2016; 31: 30-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.01.007]
 - 张泽锋, 沙卫红, 谭国瑜, 王启仪. 华南地区经皮冠状动脉介入术后服用双重抗血小板药物患者上消化道出血的发生率、临床特征及危险因素分析. 中华内科杂志 2016; 55: 445-450 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.06.009]
 - 高杰, 苏不雄, 刘岩, 张希涛, 颜钧, 顾松. 冠状动脉搭桥术后患者上消化道出血的危险因素分析. 中华急诊医学杂志 2015; 24: 401-402 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.04.014]
 - Iwatsuka K, Gotoda T, Kono S, Suzuki S, Yagi Kuwata N, Kusano C, Sugimoto K, Itoi T, Moriyasu F. Clinical Backgrounds and Outcomes of Elderly Japanese Patients with Gastrointestinal Bleeding. *Intern Med* 2016; 55: 325-332 [PMID: 26875955 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5396]
 - Perk J, Hambraeus K, Burell G, Carlsson R, Johansson P, Lisspers J. Study of Patient Information after percutaneous Coronary Intervention (SPICI): should prevention programmes become more effective? *EuroIntervention* 2015; 10: e1-e7 [PMID: 24472705 DOI: 10.4244/EIJV10I1A223]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035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和美国.

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

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

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

1.5 收录 《世界华人消化杂志》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和知网《中国期刊全文数据库》收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 版权归Baishideng

Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、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% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药

大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用 $^aP<0.05$ 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 , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

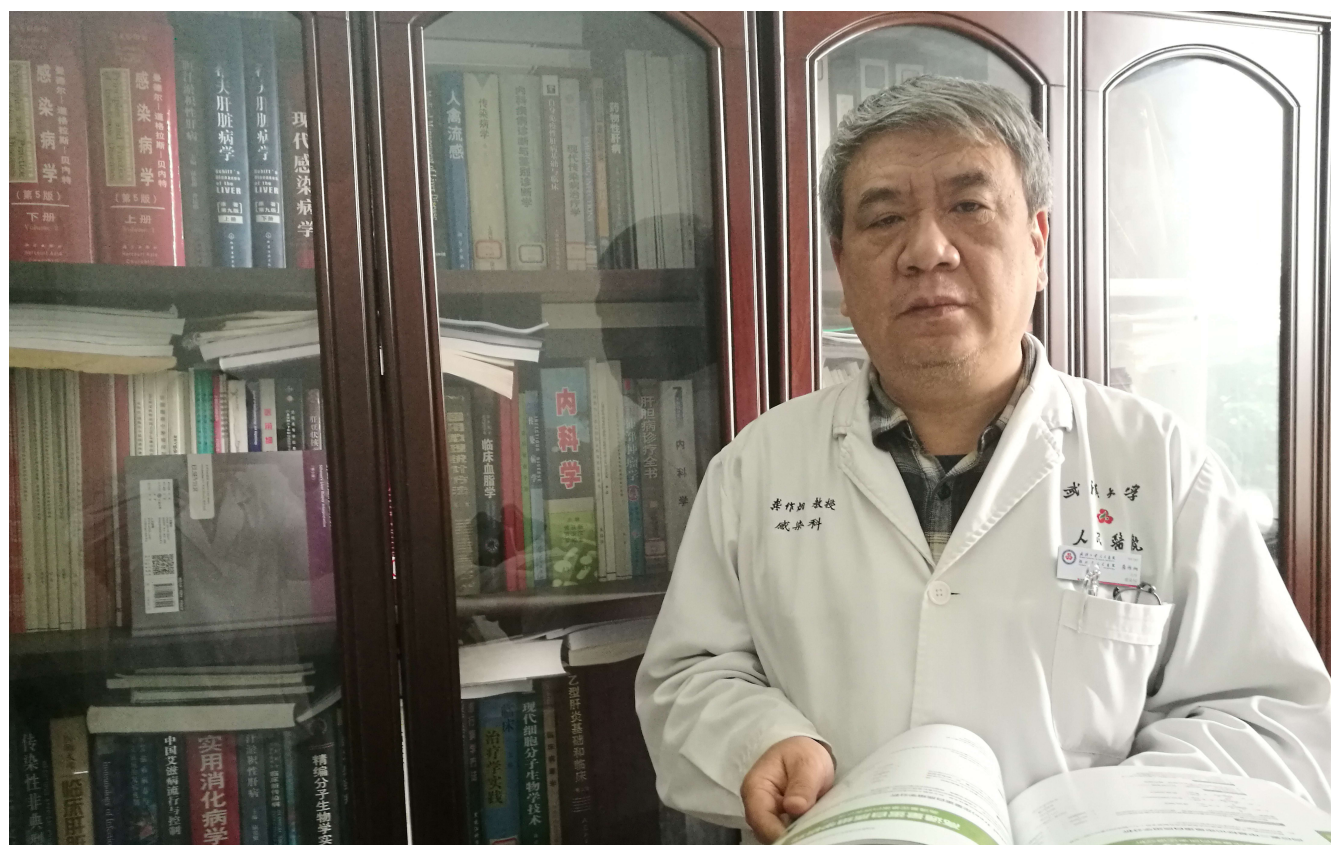


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 4 月 18 日 第 26 卷 第 11 期 (Volume 26 Number 11)



11 / 2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 633 肝衰竭过程中乙酰化调控和细胞焦亡

王瑶, 龚作炯

基础研究

- 639 趋化因子受体CXCR7通过VEGF促进胃癌生长

辛琪, 张娜, 温丽坤, 张勤, 张传山

- 648 RNA干扰Gal-3表达抑制胰腺癌细胞增殖并促进其凋亡

刘治智, 方从诚, 黄美君

临床实践

- 655 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗进展期胃癌患者的临床疗效观察

高攀, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 张国阳, 熊建波, 肖伟, 刘逸

- 661 术后持续性护理模式对行胃癌根治术患者生活质量及营养指标的影响

金琳华, 马宁

- 667 非酒精性脂肪性肝病对肾脏功能的影响及相关因素分析

马艳红

- 673 胃肠道恶性肿瘤腹腔镜手术对下肢深静脉血栓形成的临床分析

吴贵阳, 叶甫波, 陈国平

- 680 住院患儿细菌性腹泻的病原菌分布与耐药性情况观察

魏寒松

- 687 槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗轮状病毒感染性腹泻并心肌损害的临床价值

陈幸

消 息

- 638 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 660 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 679 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 686 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

龚作炯, 教授, 武汉大学人民医院, 一级主任医师, 博士生导师. 现任武汉大学人民医院感染科主任, 中华医学会感染病学分会5-8届全国委员, 中国中西医结合传染病专业委员会全国常委, 中国医师协会全国常委, 湖北省感染病学学会, 肝病学会副主任委员, 武汉市感染病学学会前主任委员. 长期从事传染病学临床医疗、科研及教学工作. 近年来在国内、外学术刊物上发表论文250余篇, 其中50余篇论文被SCI收录, 32篇论文参加国际学术会议交流. 主编或参编专著10部. 主持国家自然科学基金、国家教育部、国家人事部、湖北省科技攻关、湖北省卫生厅重点课题8项. 多次获湖北省自然科学奖及科技进步奖. 研究领域: 病毒性肝炎的基础与临床研究, 慢性肝病的防治, 特别是慢性肝病的表观遗传学相关性研究.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-04-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 11 April 18, 2018

EDITORIAL

- 633 Acetylation regulation and pyroptosis in the process of liver failure

Wang Y, Gong ZJ

BASIC RESEARCH

- 639 Chemokine receptor CXCR7 promotes gastric cancer growth via VEGF

Xin Q, Zhang N, Wen LK, Zhang Q, Zhang CS

- 648 RNA interference-mediated Gal-3 knockdown inhibits proliferation and promotes apoptosis of pancreatic cancer cells

Liu ZZ, Fang CC, Huang MJ

CLINICAL PRACTICE

- 655 Efficacy of Complex Banmao Capsules combined with chemotherapy in treatment of patients with advanced gastric carcinoma

Gao P, Jie ZG, Li ZR, Cao Y, Zhang GY, Xiong JB, Xiao W, Liu Y

- 661 Effect of postoperative continuous nursing on quality of life and nutritional indexes in patients after radical gastrectomy for gastric cancer

Jin LH, Ma N

- 667 Renal dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease and risk factors

Ma YH

- 673 Deep vein thrombosis of the lower extremities after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer: Incidence and risk factors

Wu GY, Ye FB, Chen GP

- 680 Bacterial diarrhea in hospitalized children: Pathogen distribution and drug resistance

Wei HS

- 687 Clinical efficacy of Huaiqihuang granules combined with ribavirin and *Saccharomyces boulardii* sachets in treating children with rotavirus-induced diarrhea with myocardial injury

Chen X

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 11 April 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zuo-Jiong Gong, Professor, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

肝衰竭过程中乙酰化调控和细胞焦亡

王瑶, 龚作炯

王瑶, 龚作炯, 武汉大学人民医院感染科 湖北省武汉市 430060

龚作炯, 教授, 博士生导师, 主要从事慢性肝病的防治研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371789.

作者贡献分布: 此研究设计由龚作炯提供; 研究过程和论文写作由王瑶与龚作炯完成; 研究过程与论文写作由龚作炯提供技术支持和指导.

通讯作者: 龚作炯, 教授, 博士生导师, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院感染科. zjgong@163.com
电话: 027-8041911-88385

收稿日期: 2018-03-15

修回日期: 2018-04-11

接受日期: 2018-04-13

在线出版日期: 2018-04-18

Acetylation regulation and pyroptosis in the process of liver failure

Yao Wang, Zuo-Jiong Gong

Yao Wang, Zuo-Jiong Gong, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371789.

Correspondence to: Zuo-Jiong Gong, Professor, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China. zjgong@163.com

Received: 2018-03-15

Revised: 2018-04-11

Accepted: 2018-04-13

Published online: 2018-04-18

Abstract

In recent years, many studies have confirmed that acetylation regulation and pyroptosis play important roles in the pathogenesis of liver failure. This paper

systematically introduces the roles and possible mechanisms of acetylation regulation and pyroptosis signal pathways in the pathogenesis of liver failure, which may provide a potential novel strategy for the therapy of liver failure.

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

Key Words: Acetylation; Pyroptosis; Liver failure; Autophagy; Inflammasome

Wang Y, Gong ZJ. Acetylation regulation and pyroptosis in the process of liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(11): 633-638 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/633.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i11.633>

摘要

近年来, 许多研究证实, 乙酰化调控及细胞焦亡学说在肝衰竭(liver failure, LF)的发病机制中都发挥了重要作用. 本文较系统地介绍了乙酰化调控及细胞焦亡相关信号通路在LF发生、发展过程中的作用及可能机制, 为LF的治疗寻找新的潜在干预策略.

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

关键词: 乙酰化; 细胞焦亡; 肝衰竭; 自噬; 炎症小体

核心提要: 肝衰竭(liver failure, LF)是临床中常见的危急重症, 病变复杂, 治疗棘手, 病死率高. 近年来, 许多研究证实, 乙酰化调控及细胞焦亡学说在LF的发病机制中都发挥了重要作用.

王瑶, 龚作炯. 肝衰竭过程中乙酰化调控和细胞焦亡. 世界华人消化杂志 2018; 26(11): 633-638 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/633.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i11.633>

0 引言

我国是慢性病毒性乙型肝炎的高发区, 在此基础上形成的肝硬化乃至肝衰竭(liver failure, LF)屡见不鲜, 而且LF患者起病急骤, 病变复杂, 治疗棘手, 病死率高. 虽经过多年努力, 已总结出一整套综合治疗方法, 但迄今尚未取得突破性进展. 因此, 寻求LF过程中的重要调控机制, 及时有效的干预致病靶点, 将是未来治疗LF的关键. 近年来, 许多研究证实, 表观遗传学, 乙酰化调控及细胞焦亡学说在LF的发病机制中都发挥了重要作用. 本文较系统地介绍了乙酰化调控及细胞焦亡相关信号通路在LF发展过程中的作用及可能机制, 为LF的治疗寻找新的潜在干预策略.

1 LF发生机制

LF的发病机制, 目前多支持“两次打击”学说: 一是由病毒直接或间接免疫反应所致原发性损伤; 二是以內毒素-细胞因子轴-肝损伤学说为核心的继发性损伤^[1]. LF患者伴有严重的肠道微生态失衡, 肠黏膜屏障功能受损, 导致肠道细菌(包括內毒素及肠源性细胞因子等)移位, 继而引起肠源性內毒素血症^[2]. 而內毒素的主要成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可诱发肝脏局限性非特异超敏反应, 刺激肝脏巨噬细胞释(kupffer cells, KC)释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、IL-6等细胞因子引起肝微循环障碍, 导致肝细胞的大量坏死^[3]; 而KC产生细胞因子和炎性介质如血栓素(thromboxane, TXA₂)、前列腺素 I₂ (prostaglandin I₂, PG I₂)、白三烯(leukotrienes, LTs)、TNF- α 、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF), 同样也可增加肠道组织血管通透性, 损伤肠黏膜又可促进肠道LPS的吸收; 肠源性內毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)触发的全身炎症反应和多器官功能衰竭又可加重肠黏膜坏死和细菌移位, 进一步造成恶性循环^[4]. 据文献报道, 內毒素血症在肝病中的发生率为: LF 64%-100%; 失代偿期肝硬化46.5%-75.9%; 代偿期肝硬化23.5%; 急性病毒性肝炎36%^[5]. 因此, 如果能有效地控制內毒素血症及內毒素引起的肝细胞损伤是LF内科综合治疗中的重点.

2 乙酰化调控LF

组蛋白的乙酰化调节由组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共同完成^[6]. 正常情况下, HAT和HDAC蛋白结构与酶活性保持高度平衡, 称为“乙酰化动态平衡”, 对于维持细胞内稳态平衡有重要作用. HDACs共18个成员可分为四类^[7]: 第I类包括

HDAC1、2、3和8. 第II类包括HDAC4、5、6、7、9和10. 第III类包括SIRT1-SIRT7. 而HDAC11属于第IV类.

本课题组在国内率先开展乙酰化修饰对LF中相关研究, 我们前期应用LPS/D-氨基半乳糖(D-gal)联合诱导了大鼠慢加急性LF(acute on chronic liver failure, ACLF)模型, 发现该模型大鼠肝脏中 HDAC1和 HDAC2有不同程度的升高, 进一步用 HDAC抑制剂(trichostatin A, TSA)治疗发现, TSA可以减轻肝脏的损害. 因此我们得出结论: HDACs对LF有促进作用, HDAC抑制剂(HDACi)对LF则具有保护作用. 这与我们后续的研究一致: 在慢性乙型病毒性肝炎重型(慢加急性LF)病人外周血单个核细胞中发现, HDAC1的mRNA及蛋白的表达均升高^[8]; HDAC抑制剂TSA对体外培养的人巨噬细胞(U-937)炎症因子释放的抑制作用^[9]; 同样地HDAC6抑制剂ACY-1215通过调控TLR4-MAPK/NF- κ B信号通路对急性肝功能衰竭(Acute Liver failure, ALF)具有保护作用^[10].

我们深入研究发现: (1)氧肟酸盐类HDAC抑制剂TSA可以改善急性LF大鼠肝脏及小肠病理变化, 降低肠道通透性, 改善肝功能; 进一步分子机制研究发现, TSA可以降低ALF大鼠肝脏与小肠中HDAC1和HDAC3水平, 促进乙酰化组蛋白H3、H4的表达, 抑制NF- κ B p65的表达及向核内转移; 同时可降低肝脏和小肠中炎性分子mRNA及蛋白的表达水平^[11]; (2)苯酰胺类HDAC抑制剂entinostat(MS-275)可以保护ALF小鼠的肝功能, 降低炎症因子的释放, 进一步分子机制研究发现, 增加组蛋白H3、H4、P65乙酰化水平, 抑制P65核内转移, 从而对ALF小鼠有保护作用; 同时提高了非组蛋白P65乙酰化, 降低了其磷酸化水平, 其机制可能与MS-275导致非组蛋白P65乙酰化水平提高, 以及非组蛋白的乙酰化、磷酸化、甲基化等多种蛋白质翻译后修饰相互作用有关^[12]; (3)HDAC6选择性的抑制剂rocilinstat(ACY1215)也可保护ALF大鼠肝功能, 改善ALF大鼠肝脏病理学损伤, 更重要的是维持大鼠肝脏线粒体完整性, 促进肝脏线粒体内细胞色素C(cytochrome c, Cyt c)的表达以及线粒体活体细胞线粒体膜通道孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放状态, 从而对ALF大鼠有保护作用^[13].

3 乙酰化调控与LF过程中的细胞焦亡

3.1 细胞焦亡途径 ALF的特点为短期内肝细胞大量死亡, 而细胞死亡的方式有四种: 程序性坏死(necroptosis)、细胞凋亡(apoptosis)、细胞自噬(autophagy)及细胞焦亡(pyroptosis). 不同的死亡方式由不同的分子信号通路进行精细调控, 在分化发育、机体

稳态维持、应激以及免疫系统功能调节中发挥着重要作用。死亡方式不同可导致不同的病理生理结局, 对急性LF过程中的炎症发生而言, 细胞凋亡形成凋亡小体并被吞噬细胞吞噬, 几乎无细胞内成分释放溢出, 因此不发生炎症反应; 但程序性坏死、细胞焦亡以及自噬所致坏死均会释放出细胞内物质, 这些释放物可与天然免疫炎症细胞因子协同作用, 进一步产生天然免疫级联反应^[14]。

相比于细胞凋亡, 细胞焦亡发生的更快, 并会伴随大量促炎症因子的释放。细胞凋亡过程的发生主要依赖含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(cysteiny aspartate specific proteinase 3, caspase-3)、caspase-6和caspase-8等多种酶, 细胞内容物由膜包裹后, 巨噬细胞对其进行非炎症性吞噬; 而细胞焦亡过程, 其主要特征是具有caspase-1依赖性, 并伴随细胞质膜的快速裂解和促炎症细胞内容物的释放^[15]。焦亡的发生途径包括经典焦亡途径和非经典焦亡途径。经典焦亡途径中, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白1(nucleoyide-binding oligomerization domain-like receptor protein 1, NLRP1)、NLRP3等模式识别受体可与半胱氨酸蛋白酶1前体(procaspase-1)结合形成炎症小体, 炎症因子的刺激下, 炎症小体可以将procaspase-1加工成成熟的caspase-1, 从而促进IL-1 β 和IL-18的成熟和释放, 引发炎症反应^[16]。非经典焦亡途径中, 革兰阴性菌中的脂多糖首先可与caspase-4、caspase-5和caspase-11结合, 然后通过与经典焦亡现象相似的途径引发焦亡过程^[17]。两种途径的最终结果均可增大质膜的孔径, 降低细胞离子梯度, 使细胞渗透压增加并吸水, 从而导致细胞肿胀, 最终发生渗透性溶解, 并释放炎症细胞内容物, 同时伴有DNA裂解, 焦亡中的DNA裂解是由caspase-1激活的一种核酸酶引起的, 这种酶不能裂解完整的DNA并产生典型的低聚糖核小体DNA片段模型。因此, 焦亡的细胞核具有完整性。而在此过程中, 细胞焦亡本质上是由gasdermin D(GSDMD)蛋白介导的细胞炎症性坏死与多种病理生理过程紧密相关, 一旦发生, GSDMD蛋白的N-端高聚并与脂类结合, 在细胞膜上形成孔洞, 细胞逐渐膨胀至细胞破裂, 最终大量细胞内含物如IL-1 β 释放, 激活强烈的炎症反应^[18]。

3.2 自噬-NLRP3炎症小体轴对细胞焦亡途径的调控作用 炎症小体(inflammasome)是一种多蛋白复合物, 是细胞焦亡过程重要的产物, 能激活caspase-1, 引发IL-1家族的重要促炎症介质IL-1 β 和IL-18的成熟和释放。炎症小体的核心组成部分是一个细胞内感受器Nod样受体(nod-like receptor, NLR), 其能识别微生物和损伤等危险信号^[19]。目前在人类中已发现了23个NLRs, 许多

NLRs都能参与炎症小体的形成^[20], 包括核苷酸结合寡聚化结构域, 富含亮氨酸重复序列和含pyrin结构域蛋白(NLRP) 1、NLRP3, 以及含NLR家族半胱天冬酶募集结构域蛋白4(NLRC4)、NLRP6和NLRP12。这些NLRs能识别不同内源性和外源性的危险刺激并激活caspase-1。炎症小体复合物能识别来自于微生物或受损细胞释放的内源性危险信号并激活促炎症因子IL-1 β 和IL-18的释放, 不受控制的IL-1家族细胞因子释放会导致组织损伤和慢性炎症, 因此炎症小体的激活必须受到严格的调控。

许多研究证实自噬能负性调节炎症小体的激活^[21], 溶酶体/自噬系统可下调错误折叠/聚合的蛋白和功能失调的细胞器。在肾纤维化的发展过程中, 自噬相关因子MAP1S作为自噬的正向调控因子, 可促进自噬的产生及自噬小体的降解, MAP1S可与LC3-I和LC3-II两种亚型相互作用, 其消耗会导致自噬缺陷和线粒体功能失调, 进而发生细胞焦亡和炎症反应^[22]。因此, 若能上调自噬相关基因, 则可抑制细胞焦亡, 抑制炎症反应。ULK1(unc-51 like kinase 1)作为最早发现的自噬基因可通过与自噬相关蛋白LC3相互作用, 促进自噬, 最终抑制NLRP3炎症小体的活性。LPS刺激Atg16L1缺乏的巨噬细胞会激活caspase-1, 使IL-1 β 和IL-18释放增加^[23]。在福氏志贺菌感染时, 细菌诱发的液泡膜残余物会激活自噬, 并结合至LC3和p62上, 被运送至自噬溶酶体进行降解, 从而抑制炎症反应^[24]。在超氧化物歧化酶orgotein(auperoxide dismutase, SOD)诱导的神经炎症模型中, 胞浆内聚集的变异SOD1被含凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)的炎性体识别, 并激活自噬, 继而抑制caspase-1介导的炎症和IL-1 β 的释放^[25]。抑制自噬会增加巨噬细胞和树突细胞在面对TLR配体刺激时的IL-23释放, 这依赖于活性氧(reactive oxy gen species, ROS)和IL-1受体信号^[26]。在没有微生物感染的无菌条件下, 自噬还能清除胞浆内潜在的内源性炎性体激动剂, 如蛋白质聚合物和废用的细胞器等^[27]。另外, 自噬可通过直接降解炎性体成分来下调过度的炎性体活性^[21]。巨噬细胞内激活的AIM2或NLRP3炎性体会诱导自噬体的形成, 这个过程并不依赖于ASC或caspase-1, 而是依赖于炎性体感受器, 抑制自噬会增强炎性体活性, 而促进自噬则会抑制其活性, 其具体机制为炎性体的衔接蛋白ASC经过K63-泛素化后结合至p62上, 从而将炎性体运送至自噬体进行降解^[21]。

3.3 LF过程中的细胞焦亡途径 关于LF过程中肝细胞焦亡途径的研究目前处于起步阶段。凡是诱导肝损伤的因素均会致使肝细胞焦亡: 肝毒性化合物, 如苯

并苳(benzopyrene, Bap)^[28]、CdSe/ZnS量子点^[29]、衣霉素^[30]、LPS^[31]、丙型肝炎病毒^[32]、外科损伤,如盲肠结扎穿孔术(cecal ligation perforation, CLP)^[33]、物理性损伤,如热打击^[34]。而在肝细胞发生焦亡的过程中,肝细胞受损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)、病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)刺激后激活核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B),进而激活NLRP3,使得NLRP3-ASC焦亡小体装配成功,进一步激活procaspase-1,启动肝细胞焦亡^[35,36]。自噬和肝细胞焦亡之间的“crosstalk”共同致使肝细胞损伤^[28]。基于HO-1和PERK/p-eIF2 α /CHOP-JNK/t-JNK的信号通路,内质网应激可活化调控炎症小体,诱导肝细胞焦亡^[30,31]。Ca²⁺动员、线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)同样也可参与NLRP3炎症小体的活化^[29]。进一步研究发现,ROS可调控HMGB1,进而激活TLR4通路,活化炎症小体,最终促进肝脏内的细胞焦亡^[34]。同时,环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)为ROS的上游分子,可影响ROS的产生和线粒体稳态,进而影响细胞焦亡^[37]。而肝细胞焦亡的后期,伴随IL-1 β 和IL-18等炎症因子的释放是LF加重的核心:焦亡的肝细胞释放的炎症因子可进一步促进肝细胞中NF- κ B信号通路的活化,进而促进炎症反应^[38]。同时坏死的肝细胞可募集体内的嗜酸性粒细胞,两种细胞均会伴有caspase-1介导的焦亡反应^[36]。因此,LF过程中肠源性的细菌移位可诱发肝细胞的焦亡,过度的细胞焦亡则会产生更多的炎症介质,继发性诱导肝细胞大量坏死。

3.4 HDACs对细胞焦亡途径中炎症反应的调控作用 目前关于乙酰化调控细胞焦亡的报道较少:在Hela细胞中,PTEN抑制剂potassium hydrate(bpV(phen))可通过破坏SQSTM1(P62)-HDAC6蛋白之间的相互作用,使P62与HDAC6发生解离,游离后的HDAC6可抑制自噬,诱导细胞凋亡和细胞焦亡^[39]。进一步研究发现,在巨噬细胞极化的过程中,HDAC可增强炎症小体通路相关基因(TLR2、NLRP3、CD14)的表达,从而加强炎症小体的活性,致使巨噬细胞的焦亡,促进IL-1 β 的释放,从而加重炎症反应^[40]。在RAW264.7细胞系中,HDAC8抑制剂可抵抗炭疽毒素(anthrax lethal toxin)诱导的细胞焦亡途径,抑制炎症反应^[41]。HDAC广谱抑制剂vorinostat(SAHA)可通过抑制mTOR通路促进ULK1基因的表达进而促进自噬^[42]。

4 结论

表观遗传学已渗透到肝病研究领域,但如何将表观遗传学中的乙酰化调控与炎症研究结合起来,是目前

的研究热点之一,而乙酰化调控与肝细胞焦亡则鲜有报道。目前,LF的乙酰化调控研究以组蛋白去乙酰化为主,关于乙酰化调控的报道较少。而乙酰化的调控并非局限于组蛋白,我们之前研究发现HDACs还可调控非组蛋白的乙酰化来影响LF。但总体而言,乙酰化调控LF的过程与炎症反应密切相关,而肝脏相关细胞的焦亡不仅有细胞的坏死,同时伴有炎症因子的释放,所引起的肝损害更严重。因此,细胞焦亡途径会是以后LF研究的热点。现阶段关于LF过程中焦亡途径仅有的报道中,焦亡细胞的类型以肝细胞为主,而HDACs调控焦亡细胞的细胞类型则以肝巨噬细胞为主。因此,未来关于LF细胞焦亡途径的研究可拓展到其他肝脏细胞,如肝窦内皮细胞、肝星状细胞等。综合分析前期报道,HDACs通过自噬-NLRP3炎症小体轴影响LF细胞焦亡途径的报道也同样较少,如果可负向调控自噬相关基因,正向调控炎症小体相关基因,不管调控这些基因的是HDACs、HAT、还是其他分子,若能促进自噬或抑制炎症小体相关基因,则可抑制LF过程中的细胞焦亡过程,缓解炎症反应,对LF都有潜在的治疗作用。

5 参考文献

- Streetz K, Leifeld L, Grundmann D, Ramakers J, Eckert K, Spengler U, Brenner D, Manns M, Trautwein C. Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 2000; 119: 446-460 [PMID: 10930380 DOI: 10.1053/gast.2000.9364]
- Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016; 65: 2035-2044 [PMID: 27802157 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312729]
- Krenkel O, Mossanen JC, Tacke F. Immune mechanisms in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 331-343 [PMID: 25568858 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.01]
- Lai CW, Sun TL, Lo W, Tang ZH, Wu S, Chang YJ, Wu CC, Yu SC, Dong CY, Chen LW. Shedding-induced gap formation contributes to gut barrier dysfunction in endotoxemia. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 203-213 [PMID: 23271096 DOI: 10.1097/TA.0b013e3182788083]
- Sozinov AS. Systemic endotoxemia during chronic viral hepatitis. *Bull Exp Biol Med* 2002; 133: 153-155 [PMID: 12428283 DOI: 10.1023/A:1015546821875]
- Chrun ES, Modolo F, Daniel FI. Histone modifications: A review about the presence of this epigenetic phenomenon in carcinogenesis. *Pathol Res Pract* 2017; 213: 1329-1339 [PMID: 28882400 DOI: 10.1016/j.prp.2017.06.013]
- Cantley MD, Zannettino ACW, Bartold PM, Fairlie DP, Haynes DR. Histone deacetylases (HDAC) in physiological and pathological bone remodelling. *Bone* 2017; 95: 162-174 [PMID: 27913271 DOI: 10.1016/j.bone.2016.11.028]
- 张银华, 陈悦, 孟忠吉, 龚作炯. 组蛋白去乙酰化酶 1 与乙型肝炎病毒性肝病的关系. *中西医结合肝病杂志* 2011; 21: 40-42
- Zhang Q, Yang F, Li X, Wang L, Chu X, Zhang H, Gong Z. Trichostatin A inhibits inflammation in phorbol myristate acetate-induced macrophages by regulating the acetylation of histone and/or non-histone proteins. *Mol Med Rep* 2016; 13: 845-852 [PMID: 26647731 DOI: 10.3892/mmr.2015.4594]

- 10 Zhang WB, Zhang HY, Jiao FZ, Wang LW, Zhang H, Gong ZJ. Histone deacetylase 6 inhibitor ACY-1215 protects against experimental acute liver failure by regulating the TLR4-MAPK/NF- κ B pathway. *Biomed Pharmacother* 2018; 97: 818-824 [PMID: 29112935 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.103]
- 11 Zhang Q, Yang F, Li X, Wang LW, Chu XG, Zhang H, Gong ZJ. Trichostatin A Protects Against Experimental Acute-on-Chronic Liver Failure in Rats Through Regulating the Acetylation of Nuclear Factor- κ B. *Inflammation* 2015; 38: 1364-1373 [PMID: 25604312 DOI: 10.1007/s10753-014-0108-7]
- 12 张海月, 李汛, 张倩, 刘菲菲, 王鲁文, 龚作炯. MS-275对急性肝衰竭小鼠肝脏的保护作用. *中华临床感染病杂志* 2016; 9: 325-330
- 13 陈倩, 焦方舟, 张海月, 龚作炯. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 ACY1215对急性肝衰竭大鼠肝细胞线粒体的保护作用. *实用肝脏病杂志* 2017; 20: 672-679
- 14 Sangiuliano B, Pérez NM, Moreira DF, Belizário JE. Cell death-associated molecular-pattern molecules: inflammatory signaling and control. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 821043 [PMID: 25140116 DOI: 10.1155/2014/821043]
- 15 Julien O, Wells JA. Caspases and their substrates. *Cell Death Differ* 2017; 24: 1380-1389 [PMID: 28498362 DOI: 10.1038/cdd.2017.44]
- 16 He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and Regulation of NLRP3 Inflammasome Activation. *Trends Biochem Sci* 2016; 41: 1012-1021 [PMID: 27669650 DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.002]
- 17 Yang D, He Y, Muñoz-Planillo R, Liu Q, Núñez G. Caspase-11 Requires the Pannexin-1 Channel and the Purinergic P2X7 Pore to Mediate Pyroptosis and Endotoxic Shock. *Immunity* 2015; 43: 923-932 [PMID: 26572062 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.10.009]
- 18 Ding J, Wang K, Liu W, She Y, Sun Q, Shi J, Sun H, Wang DC, Shao F. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family. *Nature* 2016; 535: 111-116 [PMID: 27281216 DOI: 10.1038/nature18590]
- 19 Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 707-735 [PMID: 21219188 DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101405]
- 20 Kanneganti TD. Central roles of NLRs and inflammasomes in viral infection. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 688-698 [PMID: 20847744 DOI: 10.1038/nri2851]
- 21 Shi CS, Shenderov K, Huang NN, Kabat J, Abu-Asab M, Fitzgerald KA, Sher A, Kehrl JH. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction. *Nat Immunol* 2012; 13: 255-263 [PMID: 22286270 DOI: 10.1038/ni.2215]
- 22 Xu G, Yue F, Huang H, He Y, Li X, Zhao H, Su Z, Jiang X, Li W, Zou J, Chen Q, Liu L. Defects in MAP1S-mediated autophagy turnover of fibronectin cause renal fibrosis. *Aging (Albany NY)* 2016; 8: 977-985 [PMID: 27236336 DOI: 10.18632/aging.100957]
- 23 Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T, Omori H, Noda T, Yamamoto N, Komatsu M, Tanaka K, Kawai T, Tsujimura T, Takeuchi O, Yoshimori T, Akira S. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production. *Nature* 2008; 456: 264-268 [PMID: 18849965 DOI: 10.1038/nature07383]
- 24 Dupont N, Lacas-Gervais S, Bertout J, Paz I, Freche B, Van Nhieu GT, van der Goot FG, Sansonetti PJ, Lafont F. Shigella phagocytic vacuolar membrane remnants participate in the cellular response to pathogen invasion and are regulated by autophagy. *Cell Host Microbe* 2009; 6: 137-149 [PMID: 19683680 DOI: 10.1016/j.chom.2009.07.005]
- 25 Meissner F, Molawi K, Zychlinsky A. Mutant superoxide dismutase 1-induced IL-1 β accelerates ALS pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 13046-13050 [PMID: 20616033 DOI: 10.1073/pnas.1002396107]
- 26 Peral de Castro C, Jones SA, Ni Cheallaigh C, Hearnden CA, Williams L, Winter J, Lavelle EC, Mills KH, Harris J. Autophagy regulates IL-23 secretion and innate T cell responses through effects on IL-1 secretion. *J Immunol* 2012; 189: 4144-4153 [PMID: 22972933 DOI: 10.4049/jimmunol.1201946]
- 27 Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature* 2011; 469: 221-225 [PMID: 21124315 DOI: 10.1038/nature09663]
- 28 Yuan L, Liu J, Deng H, Gao C. Benzo[a]pyrene Induces Autophagic and Pyroptotic Death Simultaneously in HL-7702 Human Normal Liver Cells. *J Agric Food Chem* 2017; 65: 9763-9773 [PMID: 28990778 DOI: 10.1021/acs.jafc.7b03248]
- 29 Lu Y, Xu S, Chen H, He M, Deng Y, Cao Z, Pi H, Chen C, Li M, Ma Q, Gao P, Ji Y, Zhang L, Yu Z, Zhou Z. CdSe/ZnS quantum dots induce hepatocyte pyroptosis and liver inflammation via NLRP3 inflammasome activation. *Biomaterials* 2016; 90: 27-39 [PMID: 26986854 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.03.003]
- 30 Khakurel A, Park PH. Globular adiponectin protects hepatocytes from tunicamycin-induced cell death via modulation of the inflammasome and heme oxygenase-1 induction. *Pharmacol Res* 2018; 128: 231-243 [PMID: 29079428 DOI: 10.1016/j.phrs.2017.10.010]
- 31 Lebeaupin C, Proics E, de Bievillie CH, Rousseau D, Bonnafous S, Patoureaux S, Adam G, Lavallard VJ, Rovere C, Le Thuc O, Saint-Paul MC, Anty R, Schneck AS, Iannelli A, Gugenheim J, Tran A, Gual P, Bailly-Maitre B. ER stress induces NLRP3 inflammasome activation and hepatocyte death. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1879 [PMID: 26355342 DOI: 10.1038/cddis.2015.248]
- 32 Kofahi HM, Taylor NG, Hirasawa K, Grant MD, Russell RS. Hepatitis C Virus Infection of Cultured Human Hepatoma Cells Causes Apoptosis and Pyroptosis in Both Infected and Bystander Cells. *Sci Rep* 2016; 6: 37433 [PMID: 27974850 DOI: 10.1038/srep37433]
- 33 Chen YL, Xu G, Liang X, Wei J, Luo J, Chen GN, Yan XD, Wen XP, Zhong M, Lv X. Inhibition of hepatic cells pyroptosis attenuates CLP-induced acute liver injury. *Am J Transl Res* 2016; 8: 5685-5695 [PMID: 28078039]
- 34 Geng Y, Ma Q, Liu YN, Peng N, Yuan FF, Li XG, Li M, Wu YS, Li BL, Song WB, Zhu W, Xu WW, Fan J, Su L. Heatstroke induces liver injury via IL-1 β and HMGB1-induced pyroptosis. *J Hepatol* 2015; 63: 622-633 [PMID: 25931416 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.010]
- 35 Alegre F, Pelegrin P, Feldstein AE. Inflammasomes in Liver Fibrosis. *Semin Liver Dis* 2017; 37: 119-127 [PMID: 28564720 DOI: 10.1055/s-0037-1601350]
- 36 Palacios-Macapagal D, Connor J, Mustelin T, Ramalingam TR, Wynn TA, Davidson TS. Cutting Edge: Eosinophils Undergo Caspase-1-Mediated Pyroptosis in Response to Necrotic Liver Cells. *J Immunol* 2017; 199: 847-853 [PMID: 28652398 DOI: 10.4049/jimmunol.1601162]
- 37 Hua KF, Chou JC, Ka SM, Tasi YL, Chen A, Wu SH, Chiu HW, Wong WT, Wang YF, Tsai CL, Ho CL, Lin CH. Cyclooxygenase-2 regulates NLRP3 inflammasome-derived IL-1 β production. *J Cell Physiol* 2015; 230: 863-874 [PMID: 25294243 DOI: 10.1002/jcp.24815]
- 38 Xu B, Jiang M, Chu Y, Wang W, Chen D, Li X, Zhang Z, Zhang D, Fan D, Nie Y, Shao F, Wu K, Liang J. Gasdermin D plays a key role as a pyroptosis executor of non-alcoholic steatohepatitis in humans and mice. *J Hepatol* 2017; : [PMID: 29273476 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.040]
- 39 Chen Q, Yue F, Li W, Zou J, Xu T, Huang C, Zhang Y, Song K, Huang G, Xu G, Huang H, Li J, Liu L. Potassium

- Bisphosphono(1,10-phenanthroline)oxovanadate (bpV(phen)) Induces Apoptosis and Pyroptosis and Disrupts the P62-HDAC6 Protein Interaction to Suppress the Acetylated Microtubule-dependent Degradation of Autophagosomes. *J Biol Chem* 2015; 290: 26051-26058 [PMID: 26363065 DOI: 10.1074/jbc.M115.653568]
- 40 Czimmerer Z, Daniel B, Horvath A, Rückerl D, Nagy G, Kiss M, Peloquin M, Budai MM, Cuaranta-Monroy I, Simandi Z, Steiner L, Nagy B Jr., Poliska S, Banko C, Bacso Z, Schulman IG, Sauer S, Deleuze JF, Allen JE, Benko S, Nagy L. The Transcription Factor STAT6 Mediates Direct Repression of Inflammatory Enhancers and Limits Activation of Alternatively Polarized Macrophages. *Immunity* 2018; 48: 75-90.e6 [PMID: 29343442 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.12.010]
- 41 Ha SD, Han CY, Reid C, Kim SO. HDAC8-mediated epigenetic reprogramming plays a key role in resistance to anthrax lethal toxin-induced pyroptosis in macrophages. *J Immunol* 2014; 193: 1333-1343 [PMID: 24973453 DOI: 10.4049/jimmunol.1400420]
- 42 Gammoh N, Lam D, Puente C, Ganley I, Marks PA, Jiang X. Role of autophagy in histone deacetylase inhibitor-induced apoptotic and nonapoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 6561-6565 [PMID: 22493260 DOI: 10.1073/pnas.1204429109]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

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

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

趋化因子受体CXCR7通过VEGF促进胃癌生长

辛琪, 张娜, 温丽坤, 张勤, 张传山

辛琪, 温丽坤, 张勤, 张传山, 天津市第三中心医院 天津市肝胆疾病研究所 天津市人工细胞重点实验室 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

张娜, 天津市滨海新区大港医院病理科 天津市 300270

张勤, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的病理研究.

基金项目: 天津市第三中心医院国家自然科学基金基金项目, No. 2017YNY3; 天津市滨海新区科技发展策略研究计划项目, No. 2012DK15W007; 天津市滨海新区卫生和计划生育委员会科技项目, No. 2017BWKY022.

通讯作者: 张勤, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院病理科; 天津市肝胆疾病研究所; 天津市人工细胞重点实验室; 卫生部人工细胞工程技术研究中心. daccy0919@163.com
电话: 022-84112490
传真: 022-84112159

收稿日期: 2018-01-03

修回日期: 2018-03-14

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-18

Chemokine receptor CXCR7 promotes gastric cancer growth via VEGF

Qi Xin, Na Zhang, Li-Kun Wen, Qin Zhang, Chuan-Shan Zhang

Qi Xin, Na Zhang, Li-Kun Wen, Qin Zhang, Chuan-Shan Zhang, Tianjin Third Central Hospital; Tianjin Research Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cells; Research Center of Artificial Cell Engineering Technology of the Ministry of Health, Tianjin 300170, China

Na Zhang, Department of Pathology, Tianjin Binhai New Area Dagang Hospital, Tianjin 300270, China

Supported by: Incubation project of National Natural Science Foundation of Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cells, No. 2017YNY3; Tianjin Binhai New Area Science and Technology Development Strategy Research Project, No. 2012DK15W007; and Science and Technology Project of Health and Family Planning Commission of Tianjin Binhai New

District, No. 2017BWKY022.

Correspondence to: Qin Zhang, Chief Physician, Tianjin Third Central Hospital; Tianjin Research Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cells; Research Center of Artificial Cell Engineering Technology of the Ministry of Health, Tianjin 300170, China. daccy0919@163.com

Received: 2018-01-03

Revised: 2018-03-14

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of CXCR7 on the invasion of human gastric cancer cell line SGC-7901, and to explore the effect of blocking CXCR7 on gastric cancer growth and the underlying molecular mechanism.

METHODS

A lentiviral vector overexpressing CXCR7 was transfected into SGC-7901 cells, and RT-PCR and Western blot were used to confirm if transfection was successful. The effect of CXCR7 overexpression on cell invasion and adhesion as well as vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion was also assessed. Immunohistochemistry and immunofluorescence double staining were performed to assess the expression of CXCR7 in the vascular endothelium of human gastric cancer tissues. After blocking CXCR7 in nude mice carrying tumors, new blood vessels were detected by immunohistochemical staining for CD31 and microvessel density was calculated to reveal the relationship between CXCR7 and vascular density. The expression of VEGF was also detected.

RESULTS

In vitro, CXCR7 was found to induce cell invasion and adhesion and VEGF secretion in SGC-7901 cells. CXCR7

was expressed in blood vessels of human gastric cancer tissues. *In vivo*, tumor growth (volume: $F = 5.487$, $P = 0.047$; weight: $F = 5.364$, $P = 0.049$) and angiogenesis ($F = 6.438$, $P = 0.035$) were suppressed, and VEGF was down-regulated ($F = 87.211$, $P = 0.000$) by CCX711.

CONCLUSION

CXCR7 can significantly promote SGC-7901 cell invasion, adhesion, and angiogenesis. CXCR7 antagonist can inhibit tumor growth by inhibiting the secretion of VEGF and reducing angiogenesis, suggesting the value of CXCR7 as a potential target for gastric cancer therapy.

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

Key Words: Gastric cancer; CXCR7; Invasion; Adhesion; Angiogenesis

Xin Q, Zhang N, Wen LK, Zhang Q, Zhang CS. Chemokine receptor CXCR7 promotes gastric cancer growth via VEGF. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 639-647 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/639.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.639>

摘要

目的

探讨CXCR7对人胃癌细胞株SGC-7901生长的影响,并研究阻断CXCR7对胃癌肿瘤生长的影响。

方法

利用RNA重组质粒技术,构建CXCR7的siRNA慢病毒表达载体,转染人胃癌细胞株SGC-7901,评价沉默CXCR7的SGC-7901细胞在黏附、侵袭、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌及血管新生方面的影响;运用免疫组化和免疫荧光双染检测人胃癌组织中CXCR7在血管内皮的表达情况;同时运用动物实验靶向抑制CXCR7检测对胃癌生长的影响,运用CD31染色显示肿瘤新生血管,揭示CXCR7与血管密度的关系,同时运用PCR检测VEGF的含量。

结果

在体外, CXCR7促进SGC-7901细胞的黏附、侵袭和VEGF的分泌;免疫组化和免疫荧光双染显示CXCR7能够表达在人胃癌组织的血管内皮细胞上;在鼠体内, CXCR7的阻滞剂CCX711能够抑制肿瘤的生长(体积 $F = 5.487$, $P = 0.047$; 重量 $F = 5.364$, $P = 0.049$)和血管新生($F = 6.438$, $P = 0.035$)并能够减少VEGF的分泌($F = 87.211$, $P = 0.000$)。

结论

CXCR7能够促进胃癌细胞SGC-7901的黏附、侵袭

和血管新生, 靶向阻滞CXCR7可以减少血管新生, 阻止胃癌的生长, 为胃癌的治疗提供一个潜在的作用靶点。

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

关键词: 胃肿瘤; CXCR7; 细胞侵袭; 细胞黏附; 血管新生

核心提要: CXCR7能够显著促进胃癌细胞的黏附、侵袭和血管新生, 靶向阻滞CXCR7可以减少血管新生, 阻止胃癌的生长, 为胃癌的治疗提供一个潜在的作用靶点。

辛琪, 张娜, 温丽坤, 张勤, 张传山. 趋化因子受体CXCR7通过VEGF促进胃癌生长. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 639-647 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/639.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.639>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤, 其高死亡率的一个主要原因就是失控生长和恶性转移。由于不能很好的明确胃癌浸润和转移的分子学机制, 使得胃癌缺乏有效的治疗, 因此明确胃癌进展的分子机制, 寻找有效的能够提示恶性潜能的分子靶点是非常重要的。趋化因子CXCL12(stromal cell derived factor 1 α , SDF-1 α)在胃癌的生长、侵袭和转移中起到重要作用^[1,2]可能是影响胃癌预后的一个独立影响因子^[3]。CXCR7(CXC chemokine receptor-7)是近年来发现的CXCL12的一个新受体, 在各种肿瘤中都有表达, 并且与肿瘤的生长发展密切相关^[4]。我们之前证实, CXCR7在胃癌中表达, 并且能够促进其生长侵袭^[5-9]。但是CXCR7在胃癌中的生物学作用并不明确, 在本研究中我们通过采用重组质粒干扰CXCR7慢病毒载体稳定转染SGC-7901细胞, 考察CXCR7表达的变化对人胃癌细胞株SGC-7901细胞侵袭和黏附的影响, 并进一步分析CXCR7的胃癌细胞是否通过刺激血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌促进瘤性血管的生成介导肿瘤的生长浸润, 最后我们运用动物实验靶向阻断CXCR7观察是否能够抑制肿瘤的生长, 明确CXCR7调节肿瘤生长浸润的分子生物学机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞SGC-7901、MGC803和BGC823购自武汉博士德公司, siRNA慢病毒载体购自Ambion公司; 胎牛血清(杭州四季青生物工程公司), 基因重组人CXCL12(购自美国dako公司), 兔抗人CXCR7多克隆抗体(购自美国dako公司), CXCR7拮抗剂CCX711,

鼠抗人CD31多克隆抗体(购自北京中杉生物公司), 总RNA提取试剂盒(Life Technologies公司), RT-PCR试剂盒(Life Technologies公司), PVDF膜(Millipore公司), 辣根酶标记二抗(北京中杉金桥), Lipofectamine 2000(Invitrogen), 兔抗人 β -actin抗体、羊抗兔二抗(北京中杉生物公司), BSA, ECL显色剂(北京中杉生物公司), Transwell小室、Matrigel、纤维黏连蛋白(fibronectin, FN)(购自BD Biosciences公司), 免疫荧光双染试剂盒(购自北京中杉生物公司), 裸鼠购自天津医科大学动物实验室。

1.2 方法

1.2.1 转染及稳定表达细胞株的筛选: 在转染前24 h, 将处于对数生长期的SGC-7901细胞接种于6孔培养板中, 培养过夜, 带细胞长至密度为70%-80%后, 加入病毒上清液, 培养72 h后, 在荧光显微镜下检测转染率, 收取转染效率在80%以上的细胞作为目的细胞。进行后续western-blot和RT-PCR实验。本研究共分2组: 对照组(转染空白载体)、siRNACXCR7组。

1.2.2 RT-PCR检测CXCR7 mRNA表达: 收获各组细胞, 用超纯RNA提取试剂盒提取组织样本中总RNA。依据HiFi-MMLVcDNA第一链合成试剂盒标准操作进行cDNA合成。RealTime PCR扩增程序为: 95℃预变性10 min, 95℃变性15 s, 60℃退火/延伸 60 s, 共40次循环。实验依据Platinum® SYBR® Green qPCR SuperMix-UDG操作。结果的参数主要是观察溶解曲线和扩增曲线, 用ABI7500型荧光定量PCR仪, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法进行数据的相对定量分析。 $\Delta\Delta C_t = (C_t \text{目的基因} - C_t \text{管家基因}) \text{实验组} - (C_t \text{目的基因} - C_t \text{管家基因}) \text{对照组}$ 。

1.2.3 Western blotting检测CXCR7蛋白水平表达: 收获各组细胞后提取总蛋白。通过BCA法进行蛋白定量, 然后常规10%SDS-PAGE凝胶电泳、转PVDF膜和蛋白印迹反应。CXCR7抗体(1:100)和GAPDH抗体(1:1000)4℃孵育过夜, 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔二抗室温孵育1 h后用DAB显色。用AlphaView系统软件进行灰度定量。

1.2.4 细胞黏附实验: 96孔板用FN和Matrigel胶包被, 4℃过夜。PBS洗涤2次, 加入含2%BSA的RPMI 1640, 37℃封闭1 h。用RPMI 1640制备细胞悬液(2×10^5 mL), 将200 μ L细胞悬液加入各孔, 37℃, 5%CO₂孵育1 h, 使细胞黏附于细胞外基质, 每种细胞设置4个复孔。吸出培养基, PBS轻柔洗涤3次, 除去未黏附细胞, 依次加入100 μ L RPMI 1640、10 μ L CCK-8, 37℃, 5% CO₂孵育4 h, 在波长450 nm处读数, 空白对照组调零, 测各孔吸光度值。实验重复3次。

1.2.5 细胞体外侵袭实验: 在上室和下室各加入500 μ L无血清RPMI 1640培养基, 置于37℃、50 mL/L CO₂培

养箱中水化2 h。吸弃上下室中的无血清培养基, 常规制备无血清1%双抗RPMI 1640单细胞悬液, 调整细胞密度为 2×10^4 mL。每孔上室中加入500 μ L无血清1%双抗RPMI细胞悬液, 下室中加入750 μ L含100 ng/mL CXCL12的全营养RPMI 1640培养基, 每种细胞设3个复孔, 置于37℃、50 mL/L CO₂培养箱培养24 h。吸弃上下室中的细胞培养液, 用冰的PBS清洗2遍后, 用棉签抹去上室PET膜上表面的细胞及matrigel凝胶后, 置于4℃甲醇固定5 min。吸弃甲醇固定液, 室温下用苏木素染液染色4 min, 用足量的双蒸水洗脱染色液之后, 置于室温中过夜晾干。将上室置于100倍倒置显微镜下观察并拍照计数, 每孔观察3个视野, 计算比较各组细胞之间侵袭细胞数差异。各组实验重复3次。

1.2.6 免疫组化及免疫荧光双染: 所有标本均经10%中性福尔马林固定, 常规石蜡包埋, 4 μ m连续切片。采用免疫荧光双染法检测组织CXCR7表达部位, 红色代表CXCR7阳性部位, 绿色代表CD31血管内皮阳性部位, 黄色代表CXCR7与CD31共同阳性部位。

1.2.7 动物实验: 6 wk大的裸鼠10只, 给小鼠接种胃癌细胞SGC-7901, 浓度 5×10^7 个(胃癌细胞)/只, 剂量: 0.1 mL/只。接种胃癌细胞前给小鼠称质量, 接种肿瘤细胞1 wk后, 准备在瘤体上注射给药前再次给小鼠称质量并记录。将接种后的小鼠分为2组: 对照组: 瘤体给予PBS注射; 实验组: 给予CXCR7的阻滞剂CCX711。接种肿瘤细胞1 wk后在瘤体上直接注射给药。继续每周观察小鼠, 称质量、测量肿瘤瘤体大小。药物注射20 d后, 对两组小鼠分别照相、称质量、测量肿瘤瘤体大小。处死小鼠, 取肿瘤组织, 分别称各组肿瘤瘤体大小、重量。肿瘤一部分用福尔马林固定后, 运用免疫组化CD31标记新生血管内皮, 用于计算微血管密度(microvessel density, MVD)。另一部分运用PCR检测VEGF含量变化。

1.2.8 免疫组化和微血管密度检测 裸鼠的肿瘤模型被分离, 置于4%的福尔马林中固定, 进行石蜡包埋, 4 μ m切片, 肿瘤组织中微血管密度(microvessel density, MVD)的检测通过免疫组化检测肿瘤组织中CD31的表达来完成。用半定量分析MVD, 每张肿瘤切片随即取5个高倍视野($\times 400$)下计数CD31阳性表达的血管数目进行计数, 计算每个高倍视野血管的平均数来计算MVD。

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件, 呈正态分布的两组之间计量资料比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CXCR7在各组细胞中的表达 为了检测CXCR7在各组细胞中的表达情况, 我们筛选了3种不同的细胞株

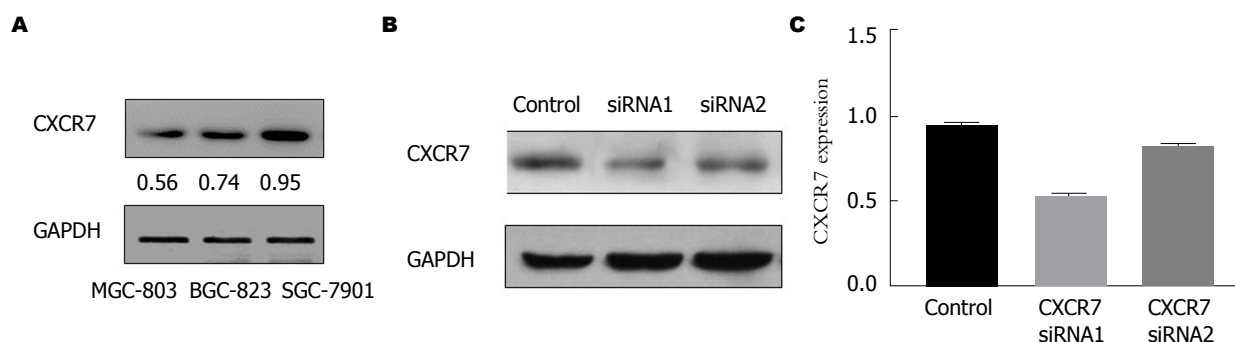


图 1 各组细胞中CXCR7的表达. A: CXCR7在三种不同细胞株中的表达, CXCR7在SGC7901细胞中含量最高; B: 转染质粒siRNACXCR7至SGC7901细胞中, Western blot结果显示干扰1组下调最为显著; C: 转染质粒siRNACXCR7至SGC7901细胞中, PCR结果显示干扰1组下调最为显著.

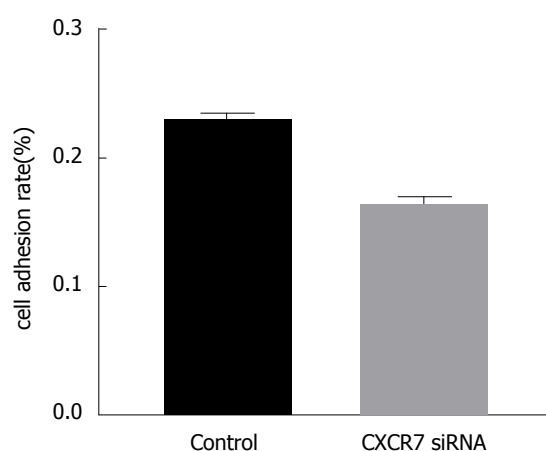


图 2 CXCR7对细胞黏附能力的影响. 黏附实验分析沉默CXCR7后, SGC7901细胞的黏附能力下降.

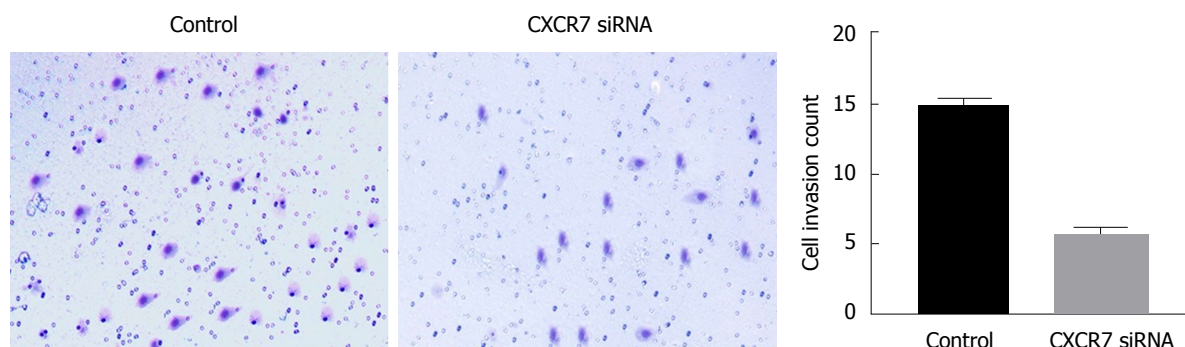


图 3 CXCR7对细胞侵袭能力的影响. Transwell小室侵袭实验结果提示, 抑制CXCR7的表达能够抑制SGC7901细胞的侵袭能力.

SGC7901、MGC803和BGC823, 通过Western blot分析显示, SGC7901细胞中CXCR7含量最高(图1A), 因此我们选取SGC7901细胞进行干扰CXCR7来观察对各方面能力的影响.

2.2 靶向干扰SGC-7901细胞中的CXCR7 RT-PCR结果显示, 与空白对照组相比, CXCR7-siRNA二组CXCR7mRNA表达均显著下调($F = 75.663$, $P = 0.001$), 其中干扰1组下调最为显著, 由此可见CXCR7-siRNA

载体能显著下调SGC-7901细胞中CXCR7 mRNA的表达水平(图1C). 同时, 我们通过Western blot(图1B)分析发现, CXCR7-siRNA组中CXCR7的蛋白质表达水平相比较空白对照组明显下降. 其中干扰1组下调最为显著, Western blot实验结果与RT-PCR结果相一致, 挑选干扰1组用于后继实验.

2.3 CXCR7对SGC7901细胞黏附能力的影响 肿瘤细胞黏附到细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)是侵袭

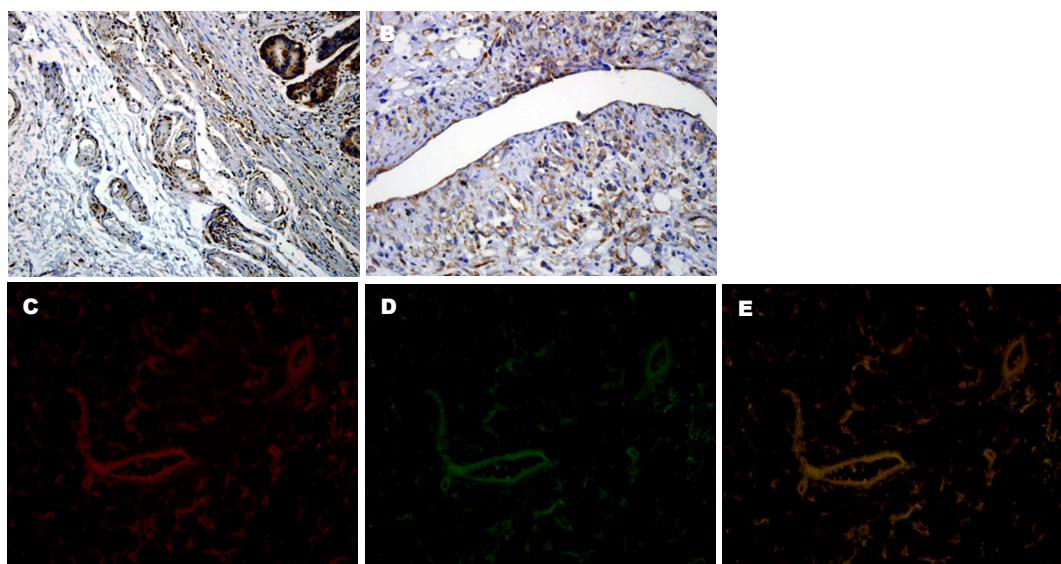


图 4 CXCR7在胃癌血管内皮表达. A: CXCR7在血管内皮中表达(SP×200); B: CXCR7在血管内皮中表达(SP×400); C: 免疫荧光CXCR7表达; D: 免疫荧光CD31表达; E: 免疫荧光CXCR7+CD31. A-B: 在不同的胃癌组织中, CXCR7均可在肿瘤的血管内皮中表达. A为TNM分期I期肠型腺癌. B为TNM分期III期弥漫型腺癌. C-D: 免疫荧光证实CXCR7在血管内皮中表达.

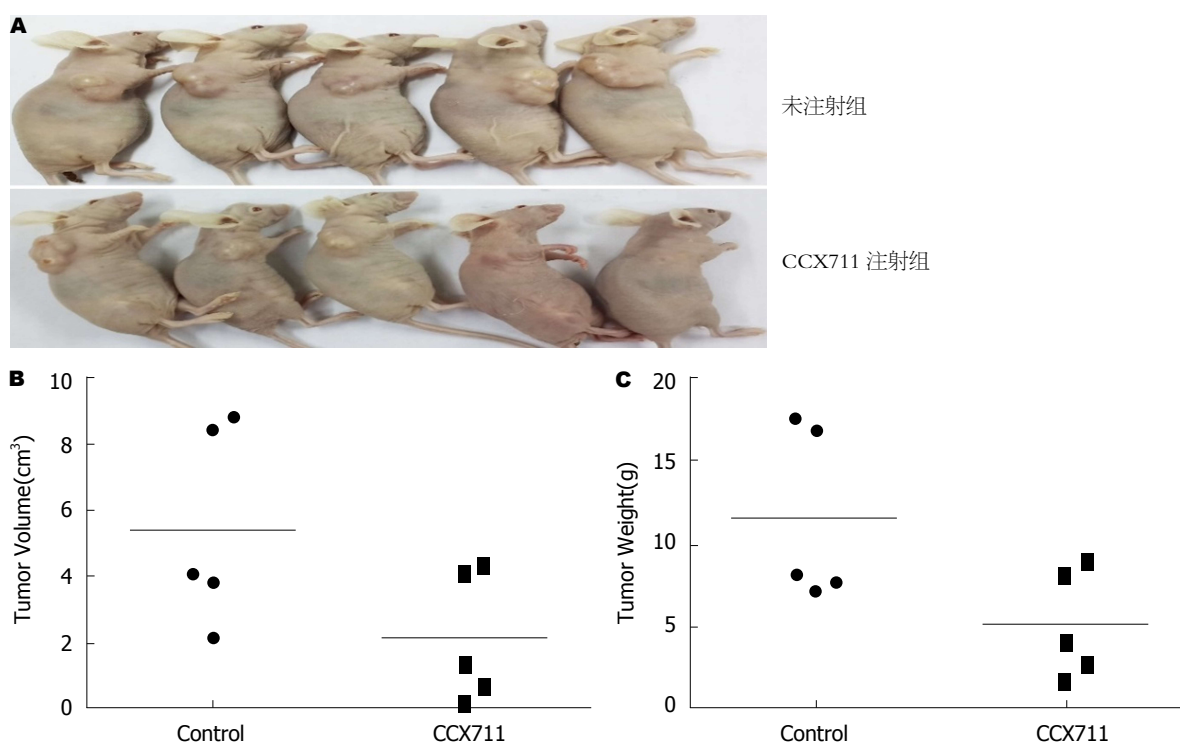


图 5 CCX711对胃癌肿瘤生长的影响. A: 裸鼠皮下成瘤后注射CXCR7的阻滞剂CCX711后的变化; B: 实验组与对照组在肿瘤体积中的比较; C: 实验组与对照组在肿瘤重量中的比较.

过程中最重要的一步.通过体外检测SGC7901细胞黏附实验发现(图2),与空白对照组相比, CXCR7siRNA显著抑制SGC7901细胞与细胞外基质的黏附($F = 10.433$, $P = 0.018$).结果表明,下调CXCR7的表达能够显著抑制胃癌细胞与基质的黏附作用.

2.4 CXCR7对SGC7901细胞侵袭能力的影响 CXCR7

在多种肿瘤中能够调节浸润和转移.因此我们运用Transwell小室侵袭实验通过应用siRNA减少CXCR7的表达来检测CXCR7对胃癌细胞SGC7901的侵袭能力.如图3所示结果显示:干扰CXCR7组与空白对照组穿膜细胞数明显减少($F = 10.400$, $P = 0.032$).结果提示,抑制CXCR7的表达能够抑制SGC7901细胞的侵袭

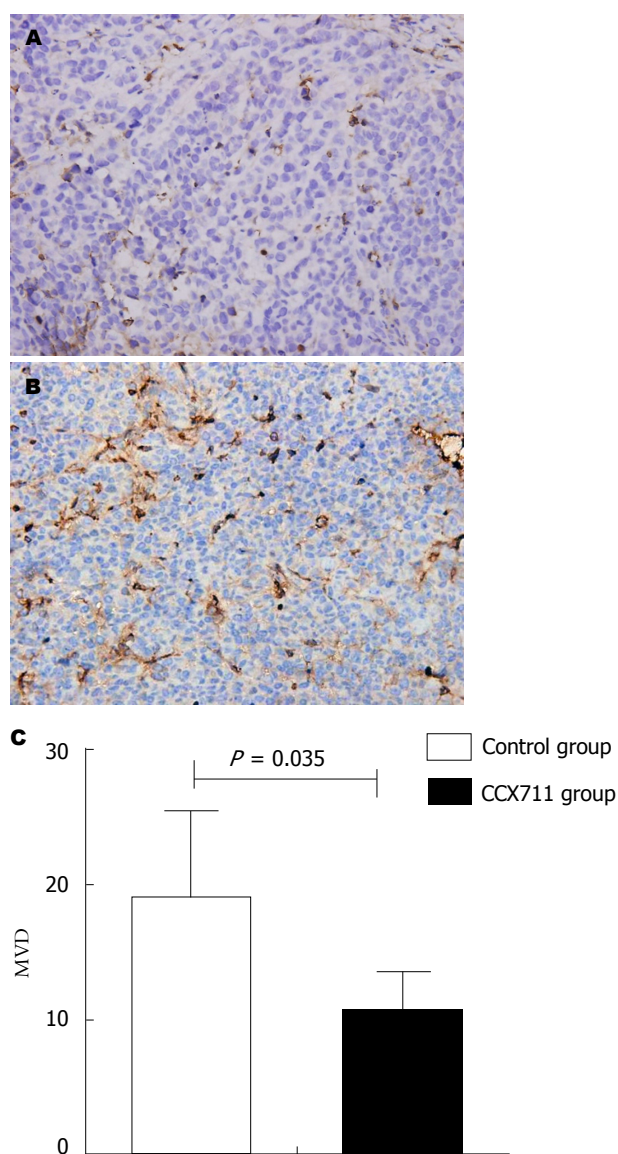


图 6 肿瘤模型中微血管密度MVD(数据采用mean ± SD). A: 注射阻滞剂CCX711后肿瘤的MVD数量减少; B: 对照组肿瘤中MVD数量; C: 统计结果显示注射阻滞剂CCX711后肿瘤组织中的MVD较对照组显著减少. MVD: 微血管密度.

能力.

2.5 CXCR7在人胃癌组织血管内皮中的表达 我们前期运用免疫组化检测CXCR7高表达于肿瘤细胞质^[6,7]. 前期工作中我们注意到在几乎所有的胃癌组织标本中都可以观察到CXCR7表达在与肿瘤相关的血管内皮上(如图4A、B), 而在正常胃组织标本的血管中并未见到CXCR7的表达. 为进一步研究我们采用免疫荧光双染检测CXCR7在胃癌组织血管内皮的表达情况, 发现CXCR7和CD31共同表达于血管内皮(如图4C、D、E).

2.6 阻断CXCR7可以抑制肿瘤生长和血管新生 为了进一步证实阻断CXCR7能否抑制肿瘤的生长, 我们用SGC-7901细胞皮下注射裸鼠构建模型. 研究结果提示, 注射CXCR7阻滞剂CCX711, 注射组肿瘤的平均体积

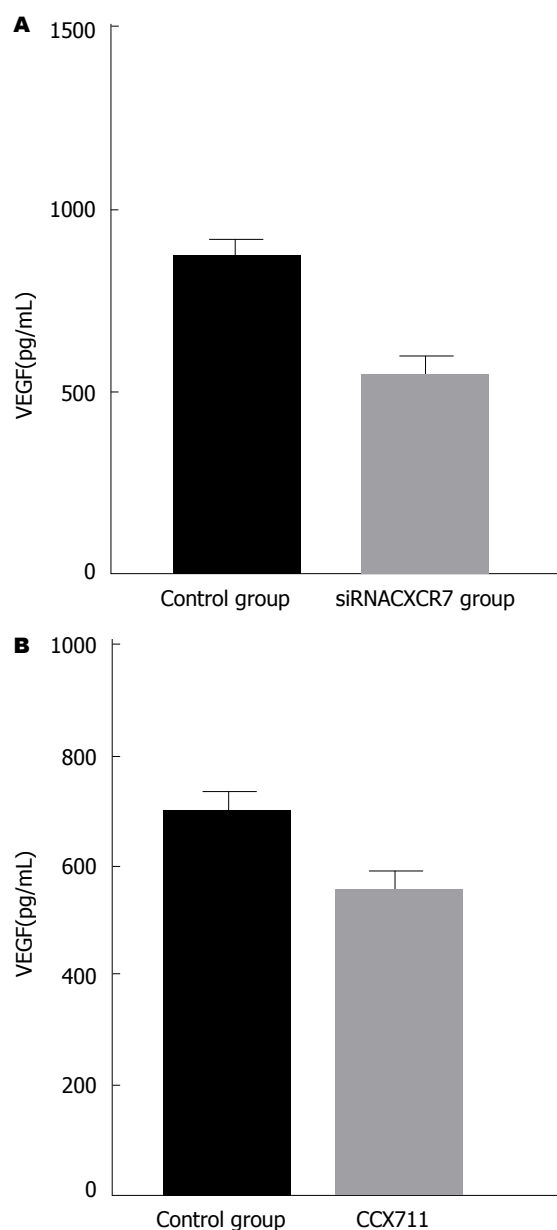


图 7 CXCR7对SGC7901细胞中VEGF的影响. A: VEGF在转染siRNA-CXCR7的SGC7901细胞中的含量较对照组减少; B: 应用阻滞剂CCX711后, VEGF在肿瘤细胞中的含量减少. VEGF: 血管内皮生长因子.

2.523 cm³ ± 1.613 cm³, 重量5.088 g ± 3.286 g. 对照组; 肿瘤平均体积5.453 cm³ ± 2.971 cm³, 重量11.488 g ± 5.233 g. 肿瘤生长明显被抑制($F = 5.487$, $P = 0.047$; $F = 5.364$, $P = 0.049$)(如图5).

人体胃癌肿瘤中提示CXCR7能够促进肿瘤血管新生, 在动物实验中我们再次来验证阻断CXCR7是否能够抑制肿瘤的血管生成. MVD是用肿瘤微血管CD31⁺的平均数进行计算的. 结果显示肿瘤微血管在阻断CXCR7后被抑制. 注射阻滞剂CCX711组MVD(如图6A, 10.60 ± 3.507)比对照组(如图6B, 19.00 ± 6.519)明显减少($F = 6.438$, $P = 0.035$). 这些结果提示我们阻断CXCR7可

以抑制肿瘤的血管生成, 随后阻断肿瘤的生长。

2.7 胃癌细胞中CXCR7能够诱导VEGF的分泌 VEGF是肿瘤血管生成的重要促进因子, 以上实验证实CXCR7能够诱导胃癌血管生成, 那么接下来我们利用PCR方法检测2组细胞中VEGF的含量, 来观察是否在胃癌组织中CXCR7通过调节VEGF的变化来促进胃癌中的血管新生。在siRNACXCR7的SGC-7901细胞中, VEGF的含量明显降低, 低于空白对照组($F = 37.231, P = 0.002$)(图7A)。在裸鼠模型肿瘤上应用CXCR7阻断剂CCX711后, 运用RT-PCR实验结果显示, 阻断CXCR7后, 肿瘤中VEGF的含量降低($F = 87.211, P = 0.000$)(图7B)。结果显示CXCR7能够通过调节胃癌细胞中VEGF的水平来促进肿瘤血管的生成。

3 讨论

趋化因子及其受体在肿瘤发生及发展中的作用已经成为研究热点^[10]。肿瘤细胞可以分泌趋化因子, 又可以表达多种趋化因子受体, 产生反应, 如促进肿瘤细胞增殖及向远处转移、招募内皮细胞促进血管生成、下调免疫监视等, 趋化因子网络作用的阐明为肿瘤生物靶向治疗提供了研究方向^[11]。其中CXCL12和它的受体在肿瘤发展的作用备受重视^[12]。CXCR7作为CXCL12新近发现的受体在多种肿瘤组织和细胞中表达^[13,14], 我们前期研究及Shi AM等^[15,16]的研究结果证明CXCR7可以在胃癌组织及其细胞中表达。同时我们的前期试验也证明CXCR7在胃癌的发展侵袭方面可能发挥作用。但是它在胃癌中的生物学作用及其分子学机制尚不明确。

在我们的研究中利用Transwell小室法发现CXCR7能够通过与CXCL12结合促进胃癌细胞株SGC-7901的侵袭。这一研究结果与Liu Y等研究CXCR7能够通过与CXCL12结合促进胶质瘤细胞侵袭是一致的^[17]。但是也有研究认为CXCR7不能促进肿瘤的生长^[18], 介导钙内流和细胞内信号转导, 如PI3K, ERK^[19]。在这篇文章中, 我们没有阐述CXCR7调节胃癌细胞侵袭的分子机制。但在近来有研究显示CXCR7诱导C羧基和ICL-3的残余Ser/Thr发生磷酸化, 增强受体与 β -arrestins的结合^[20], 使的 β -arrestins构象发生变化, C端暴露, 与clathrin和clathrin adaptor AP2等蛋白结合, 激活细胞内信号通路, 包括磷酸化Akt^[21]和MAP-K信号通路^[22], 活化JAK2/STAT3^[23]。这些信号通路进一步激活下游区的NF- κ B、cAMP效应元件蛋白(CREB)、AP-1和ELK-1从而调节基质金属蛋白酶(如MMP3、MMP10、MMP11等)和HPSE的水平, 增强肿瘤细胞的浸润和转移能力^[24]。但也有研究认为CXCR7介导的信号途径主要是依赖于CXCR4来完成的^[25]。因此, CXCR7在不同类型的细胞中发挥作用的

分子生物学机制可能是不同的, 我们之后将进一步研究来阐明胃癌中CXCR7与CXCL12结合引起侵袭的分子生物学机制。

肿瘤细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)间的黏附是肿瘤生长的首要步骤^[26]。之前的研究发现CXCR7能够调节肿瘤细胞黏附到血管内皮细胞^[27]。我们的研究发现高表达CXCR7的胃癌细胞株在CXCL12的诱导下, 黏附基质的能力明显增强, 表明CXCR7能够促进胃癌细胞黏附到基质来促进胃癌的生长。这一过程的发生可能是通过纤维连接蛋白、钙黏连蛋白11(CDH11)、CD44等来实现的。其他对前列腺癌的研究中发现CXCR7参与细胞基质的黏附是受到整合素 β -1的调节的^[28]。

体外实验证明CXCR7可以促进胃癌细胞株SGC-7901的黏附和侵袭, 在生长过程中发挥了重要作用, 结合我们前期运用免疫组化检测胃癌组织标本表明CXCR7可以表达在胃癌组织中参与胃癌的生长, 证明CXCR7能够促进胃癌的生长浸润。为了进一步证明我们的结果, 我们通过外源性注射SGC-7901细胞到裸鼠皮下构建动物模型, 应用CXCR7的阻断剂CCX711后肿瘤的生长被抑制。综上所述, CXCR7参与胃癌生长过程, 靶向阻断CXCR7可以控制胃癌的生长。肿瘤组织通过血管新生来维持生存和促进生长浸润。我们运用免疫荧光双染证实CXCR7广泛表达于胃癌组织的血管内皮细胞中, 因此提示CXCR7在胃癌组织中介导肿瘤的血管新生, 结合我们的动物实验, CXCR7的拮抗剂CCX711可以减少胃癌组织中的新生血管数量, 说明在胃癌组织中CXCR7的确可以通过促进肿瘤血管的新生来促进胃癌的生长浸润。

VEGF是最重要的血管生成因子, 能够提高肿瘤微血管的通透性来维持恶性肿瘤细胞和血管内皮的联系, 促进肿瘤的浸润^[29]。乳腺癌的研究发现^[30]CXCR7刺激VEGF的表达及微血管生长来刺激原始肿瘤的生长。在本研究中我们发现干扰CXCR7能够抑制SGC-7901细胞VEGF的分泌, 进一步动物实验, 应用CCX711阻断CXCR7后, VEGF在mRNA和蛋白水平表达都下降。因此我们总结CXCR7可以通过调节VEGF的分泌来促进胃癌肿瘤微血管的生成, 提高肿瘤细胞的生长侵袭能力。

总之, CXCR7可以在多个环节上调节胃癌细胞的生长浸润: 1、CXCR7可以促进肿瘤细胞黏附到基底膜; 2、CXCR7可以促进胃癌细胞的侵袭能力; 3、CXCR7可以通过介导VEGF来参与胃癌瘤性血管的生成。CXCR7的阻断剂CCX711可以抑制动物皮下胃癌肿瘤的生长。通过我们的实验证明CXCR7可以参与胃癌的生长, 靶向阻断CXCR7可以有效的抑制胃癌的生长,

因此CXCR7有望成为胃癌治疗的新靶点。

文章亮点

实验背景

趋化因子受体CXCR7是趋化因子CXCL12新近发现的另一个受体, 我们之前的研究发现CXCR7在胃癌的生长过程中具有重要作用, 本文进一步揭示了CXCR7在胃癌中的作用机制, 能够为日后胃癌的靶向治疗提供理论基础。

实验动机

本篇论文研究的主题是胃癌生长的机制研究, 论证了CXCR7通过血管新生来促进肿瘤生长的机制, 能够为胃癌的靶向治疗提供理论基础。

实验目标

本研究的主要目标是明确CXCR7促进胃癌生长的机制研究, 我们通过实验证实CXCR7通过调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促进肿瘤血管新生来促进肿瘤生长, 揭示了CXCR7促进胃癌生长的机制, 为日后进一步研究奠定了基础。

实验方法

采用了质粒转染, 细胞学实验, PCR, 免疫组化, 免疫荧光双染和动物实验的方法, 从人体组织到细胞学实验到动物实验进行了论证。

实验结果

本篇论文的研究已经达到了实验目标, 解决了CXCR7能够通过调节VEGF促进胃癌肿瘤血管新生的机制, 确定了CXCR7在胃癌血管新生中的作用。

实验结论

趋化因子受体CXCR7能够通过VEGF促进胃癌中的血管新生, 阻断CXCR7能够抑制胃癌的生长。为胃癌的靶向治疗提供了新的理论基础。

展望前景

本实验中我们只运用了一个细胞株, 应该选用两种不同的细胞株进行对比。并且裸鼠皮下成瘤注射阻滞剂后对裸鼠的生存时间没有作出评价。

4 参考文献

- 1 Satomura H, Sasaki K, Nakajima M, Yamaguchi S, Onodera S, Otsuka K, Takahashi M, Muroi H, Shida Y, Ogata H, Okamoto K, Kato H. Can expression of CXCL12 and CXCR4 be used to Predict survival of gastric cancer Patients?

- 2 Liarmakopoulos E, Theodoropoulos G, Vaiopoulou A, Rizos S, Aravantinos G, Kouraklis G, Nikiteas N, Gazouli M. Effects of stromal cell-derived factor-1 and survivin gene polymorphisms on gastric cancer risk. *Mol Med Rep* 2013; 7: 887-892 [PMID: 23258739 DOI: 10.3892/mmr.2012.1247]
- 3 Ishigami S, Natsugoe S, Okumura H, Matsumoto M, Nakajo A, Uenosono Y, Arigami T, Uchikado Y, Setoyama T, Arima H, Hokita S, Aikou T. Clinical implication of CXCL12 expression in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3154-3158 [PMID: 17653799 DOI: 10.1245/s10434-007-9521-6]
- 4 Xue TC, Jia QA, Bu Y, Chen RX, Cui JF, Tang ZY, Ye SL. CXCR7 correlates with the differentiation of hepatocellular carcinoma and suppresses HNF4 α expression through the ERK pathway. *Oncol Rep* 2014; 32: 2387-2396 [PMID: 25242412 DOI: 10.3892/or.2014.3501]
- 5 辛琪, 张勤, 张娜, 刘贵秋, 温立坤, 张传山, 战忠利. CXCL12/CXCR7 生物学轴在肠型与弥漫型胃癌组织中的表达差异及意义. *山东医药* 2017; 57: 52-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.10.017]
- 6 辛琪, 张勤, 张娜, 温立坤, 刘贵秋, 张传山, 战忠利. 趋化因子配体CXCL12、趋化因子受体7在肠型胃癌中的表达与淋巴结和肝脏转移的关系. *中华消化杂志* 2016; 36: 740-745 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.11.003]
- 7 辛琪, 张娜, 张传山, 杨艳, 刘炜. 胃癌组织中趋化因子受体CXCR7 的表达变化及意义. *山东医药* 2014; 54: 68-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.40.030]
- 8 Xin Q, Zhang N, Yu HB, Zhang Q, Cui YF, Zhang CS, Ma Z, Yang Y, Liu W. CXCR7/CXCL12 axis is involved in lymph node and liver metastasis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3053-3065 [PMID: 28533662 DOI: 10.3748/wjg.v23.i17.3053]
- 9 张娜, 辛琪, 杨艳, 刘炜, 张传山, 战忠利. CXCR7 在胃癌增殖、黏附及侵袭中的影响. *天津医药* 2014; (9): 870-873
- 10 Kallifatidis G, Munoz D, Singh RK, Salazar N, Hoy JJ, Lokeshwar BL. β -Arrestin-2 Counters CXCR7-Mediated EGFR Transactivation and Proliferation. *Mol Cancer Res* 2016; 14: 493-503 [PMID: 26921391 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0498]
- 11 Balakin KV, Ivanenkov YA, Tkachenko SE, Kiselyov AS, Ivachtchenko AV. Regulators of chemokine receptor activity as promising anticancer therapeutics. *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8: 299-340 [PMID: 18537553]
- 12 Singh AK, Arya RK, Trivedi AK, Sanyal S, Baral R, Dormond O, Briscoe DM, Datta D. Chemokine receptor trio: CXCR3, CXCR4 and CXCR7 crosstalk via CXCL11 and CXCL12. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013; 24: 41-49 [PMID: 22989616 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2012.08.007]
- 13 Kurban S, Tursun M, Kurban G, Hasim A. Role of CXCR7 and effects on CXCL12 in SiHa cells and upregulation in cervical squamous cell carcinomas in Uighur women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 9211-9216 [PMID: 25422203]
- 14 Chen Y, Teng F, Wang G, Nie Z. Overexpression of CXCR7 induces angiogenic capacity of human hepatocellular carcinoma cells via the AKT signaling pathway. *Oncol Rep* 2016; 36: 2275-2281 [PMID: 27572688 DOI: 10.3892/or.2016.5045]
- 15 Shi A, Dong L, Shi H, Jia M, Guo X, Jiang J, Qin B. [Expression of chemokine receptor CXCR7 in gastric cancer tissues and cell lines]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014; 34: 1780-1784 [PMID: 25537902]
- 16 Shi A, Shi H, Dong L, Xu S, Jia M, Guo X, Wang T. CXCR7 as a chemokine receptor for SDF-1 promotes gastric cancer progression via MAPK pathways. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 745-753 [PMID: 28281844 DOI: 10.1080/00365521.2017.1300681]
- 17 Liu Y, Carson-Walter E, Walter KA. Targeting chemokine

- receptor CXCR7 inhibits glioma cell proliferation and mobility. *Anticancer Res* 2015; 35: 53-64 [PMID: 25550535]
- 18 Burns JM, Summers BC, Wang Y, Melikian A, Berahovich R, Miao Z, Penfold ME, Sunshine MJ, Littman DR, Kuo CJ, Wei K, McMaster BE, Wright K, Howard MC, Schall TJ. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development. *J Exp Med* 2006; 203: 2201-2213 [PMID: 16940167 DOI: 10.1084/jem.20052144]
 - 19 Grymala K, Tarnowski M, Wysoczynski M, Drukala J, Barr FG, Ratajczak J, Kucia M, Ratajczak MZ. Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas. *Int J Cancer* 2010; 127: 2554-2568 [PMID: 20162608 DOI: 10.1002/ijc.25245]
 - 20 Whalen EJ, Rajagopal S, Lefkowitz RJ. Therapeutic potential of β -arrestin- and G protein-biased agonists. *Trends Mol Med* 2011; 17: 126-139 [PMID: 21183406 DOI: 10.1016/j.molmed.2010.11.004]
 - 21 Wang J, Shiozawa Y, Wang J, Wang Y, Jung Y, Pienta KJ, Mehra R, Loberg R, Taichman RS. The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer. *J Biol Chem* 2008; 283: 4283-4294 [PMID: 18057003 DOI: 10.1074/jbc.M707465200]
 - 22 Odemis V, Boosmann K, Heinen A, Küry P, Engele J. CXCR7 is an active component of SDF-1 signalling in astrocytes and Schwann cells. *J Cell Sci* 2010; 123: 1081-1088 [PMID: 20197403 DOI: 10.1242/jcs.062810]
 - 23 Kumar R, Tripathi V, Ahmad M, Nath N, Mir RA, Chauhan SS, Luthra K. CXCR7 mediated G α i independent activation of ERK and Akt promotes cell survival and chemotaxis in T cells. *Cell Immunol* 2012; 272: 230-241 [PMID: 22070874 DOI: 10.1016/j.cellimm.2011.09.015]
 - 24 Li XX, Zheng HT, Huang LY, Shi DB, Peng JJ, Liang L, Cai SJ. Silencing of CXCR7 gene represses growth and invasion and induces apoptosis in colorectal cancer through ERK and β -arrestin pathways. *Int J Oncol* 2014; 45: 1649-1657 [PMID: 25051350 DOI: 10.3892/ijo.2014.2547]
 - 25 Kalatskaya I, Berchiche YA, Gravel S, Limberg BJ, Rosenbaum JS, Heveker N. AMD3100 is a CXCR7 ligand with allosteric agonist properties. *Mol Pharmacol* 2009; 75: 1240-1247 [PMID: 19255243 DOI: 10.1124/mol.108.053389]
 - 26 Lin L, Han MM, Wang F, Xu LL, Yu HX, Yang PY. CXCR7 stimulates MAPK signaling to regulate hepatocellular carcinoma progression. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1488 [PMID: 25341042 DOI: 10.1038/cddis.2014.392]
 - 27 戴小珍, 熊新, 王兰, 潘克俭, 何浪, 李红. CXCR7-shRNA慢病毒载体对人肝癌细胞生长及侵袭能力的抑制作用. *南方医科大学学报* 2013; 33: 994-998 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2013.07.11]
 - 28 Windus LC, Glover TT, Avery VM. Bone-stromal cells up-regulate tumorigenic markers in a tumour-stromal 3D model of prostate cancer. *Mol Cancer* 2013; 12: 112 [PMID: 24073816 DOI: 10.1186/1476-4598-12-112]
 - 29 Ma DM, Luo DX, Zhang J. SDF-1/CXCR7 axis regulates the proliferation, invasion, adhesion, and angiogenesis of gastric cancer cells. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 256 [PMID: 27716367 DOI: 10.1186/s12957-016-1009-z]
 - 30 Hernandez L, Magalhaes MA, Coniglio SJ, Condeelis JS, Segall JE. Opposing roles of CXCR4 and CXCR7 in breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R128 [PMID: 22152016 DOI: 10.1186/bcr3074]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



RNA干扰Gal-3表达抑制胰腺癌细胞增殖并促进其凋亡

刘治智, 方从诚, 黄美君

刘治智, 黄美君, 浙江省台州市恩泽医疗中心(集团)路桥医院消化内科
浙江省台州市 318050

方从诚, 浙江省台州市恩泽医疗中心(集团)台州医院消化内科 浙江省
台州市 318050

刘治智, 主治医师, 研究方向为消化系统方面疾病.

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2016KYA191.

作者贡献分布: 此课题由方从诚负责; 研究过程、数据分析由方从诚与
刘治智操作完成; 研究所用试剂及分析工具由方从诚提供; 本文写作
有刘治智、黄美君及方从诚完成.

通讯作者: 黄美君, 主任医师, 318050, 浙江省台州路桥桐屿立新村
桐阳路东1号, 浙江省台州市恩泽医疗中心(集团)恩泽医院消化内科.
fiechenf@163.com
电话: 0576-82518538

收稿日期: 2018-01-26

修回日期: 2018-03-28

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-18

RNA interference-mediated Gal-3 knockdown inhibits proliferation and promotes apoptosis of pancreatic cancer cells

Zhi-Zhi Liu, Cong-Cheng Fang, Mei-Jun Huang

Zhi-Zhi Liu, Mei-Jun Huang, Department of Gastroenterology,
Luqiao Hospital of Enze Medical Center (Group) of Taizhou City,
Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Cong-Cheng Fang, Department of Gastroenterology, Enze
Medical Center (Group) Taizhou Hospital, Taizhou 318050,
Zhejiang Province, China

Supported by: Medical Health Science and Technology Plan
Project of Zhejiang Province, No. 2016KYA191.

Correspondence to: Mei-Jun Huang, Chief Physician, Department
of Gastroenterology, Enze hospital of Enze Medical Center (Group),
1 Luqiao Tong Yu Li Xin Cun Tong Yang East Road, Taizhou
318050, Zhejiang Province, China. fiechenf@163.com

Received: 2018-01-26

Revised: 2018-03-28

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of RNA interference-mediated knockdown of galectin-3 (Gal-3) on the proliferation and apoptosis of pancreatic cancer cells and the possible mechanism involved.

METHODS

Cultured Panc-1 cells were randomly divided into a control group (untreated), an NC group (transfected with control siRNA) and a Gal-3 interference group (transfected with Gal-3-siRNA). After using small interfering RNA (siRNA) technology to interfere with the expression of Gal-3 in Panc-1 cells, Gal-3 expression was detected by RT-PCR and Western blot, cell proliferation was measured by CCK-8 assay, and cell apoptosis was tested by flow cytometry. The expression of Ki67, cleaved caspase-3, and β -catenin proteins was examined by Western blot.

RESULTS

Compared with the control group, there was no significant difference in the expression of Gal-3 mRNA (0.99 ± 0.08 vs 1.01 ± 0.06) or protein (0.36 ± 0.03 vs 0.34 ± 0.05) in the NC group ($P > 0.05$), while the expression of Gal-3 mRNA (0.38 ± 0.02 vs 1.01 ± 0.06) and protein (0.10 ± 0.01 vs 0.34 ± 0.05) in the Gal-3 interference group was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, RNA interference-mediated knockdown of Gal-3 significantly decreased cell proliferation (24 h: 0.55 ± 0.03 vs 0.71 ± 0.05 ; 48 h: 0.76 ± 0.05 vs 0.97 ± 0.06 ; 72 h: 1.08 ± 0.06 vs 1.32 ± 0.09), increased the percentage of cells in G0/G1 stage (79.48 ± 1.32 vs 71.52 ± 1.15), reduced

the percentage of cells in S (14.26 ± 1.08 vs 18.24 ± 1.06) and G2/M stages (6.21 ± 0.78 vs 10.19 ± 1.52), increased apoptosis (13.26 ± 2.28 vs 5.82 ± 0.35), downregulated the expression of Ki67 (0.24 ± 0.02 vs 0.96 ± 0.07), cyclin D1 (0.26 ± 0.03 vs 0.88 ± 0.09), and β -catenin (0.42 ± 0.05 vs 0.87 ± 0.05), and upregulated the expression of cleaved caspase-3 (0.70 ± 0.06 vs 0.32 ± 0.03) ($P < 0.05$ for all). There was no significant difference in the above indexes between the NC group and control group ($P > 0.05$).

CONCLUSION

RNA interference-mediated Gal-3 knockdown can inhibit proliferation and promote apoptosis of pancreatic cancer cells *via* mechanisms that may be related to the inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Galectin-3; Proliferation; Apoptosis

Liu ZZ, Fang CC, Huang MJ. RNA interference-mediated Gal-3 knockdown inhibits proliferation and promotes apoptosis of pancreatic cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 648-654 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/648.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.648>

摘要

目的

探讨RNA干扰半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)表达对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制。

方法

将培养的Panc-1细胞随机分为对照组(未处理)、NC组(转染control-siRNA)和Gal-3干扰组(转染Gal-3-siRNA), 以小干扰RNA(Small interfering RNA, siRNA)技术干扰Panc-1细胞中Gal-3表达后, RT-PCR和Western blot检测干扰效果, CCK-8法检测细胞增殖, 流式细胞仪检测细胞凋亡, Western blot检测细胞中ki67、细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(Cleaved caspase-3)抗体和 β -连环蛋白(β -catenin)蛋白表达。

结果

与对照组相比, NC组中Gal-3 mRNA(0.99 ± 0.08 vs 1.01 ± 0.06)和蛋白(0.36 ± 0.03 vs 0.34 ± 0.05)的表达差异不显著($P > 0.05$), 而Gal-3干扰组中Gal-3 mRNA(0.38 ± 0.02 vs 1.01 ± 0.06)和蛋白(0.10 ± 0.01 vs 0.34 ± 0.05)的表达均显著降低($P < 0.05$); Gal-3干扰组细胞增殖能力减弱(24 h: 0.55 ± 0.03 vs 0.71 ± 0.05 ; 48 h: 0.76 ± 0.05 vs 0.97 ± 0.06 ; 72 h: 1.08 ± 0.06 vs 1.32 ± 0.09), G0/G1期细胞百分比升高(79.48 ± 1.32 vs 71.52 ± 1.15), S期(14.26 ± 1.08 vs 18.24 ± 1.06)和G2/

M期(6.21 ± 0.78 vs 10.19 ± 1.52)降低, 凋亡能力增强(13.26 ± 2.28 vs 5.82 ± 0.35), 与对照组相比, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与对照组相比, Gal-3干扰组中ki67(0.24 ± 0.02 vs 0.96 ± 0.07)、CyclinD1(0.26 ± 0.03 vs 0.88 ± 0.09)和 β -catenin(0.42 ± 0.05 vs 0.87 ± 0.05)蛋白的表达水平均明显降低, 而Cleaved Caspase-3(0.70 ± 0.06 vs 0.32 ± 0.03)蛋白表达水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); NC组与对照组间各指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

RNA干扰Panc-1细胞中Gal-3表达, 可抑制细胞增殖并促进细胞凋亡, 其机制可能与抑制Wnt/ β -catenin信号通路有关。

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

关键词: 胰腺癌; 半乳糖凝集素-3; 增殖; 凋亡

核心提要: 半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)表达可促进胰腺癌Panc-1细胞增殖, 小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)技术干扰其表达可抑制Panc-1细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 并阻滞细胞于G0/G1期。Gal-3有望成为治疗胰腺癌的新靶点。

刘治智, 方从斌, 黄美君. RNA干扰Gal-3表达抑制胰腺癌细胞增殖并促进其凋亡. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 648-654 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/648.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.648>

0 引言

近十几年来我国胰腺癌的发病率和死亡率在逐渐升高^[1,2]。2015年数据显示, 胰腺癌的发病人数和死亡人数分别达到9.01万和7.94万, 分别占恶性肿瘤的第9位和第6位^[3]。随着医疗水平的发展, 胰腺癌的治疗已由传统的手术治疗发展为手术、放疗和化疗等相结合的综合治疗, 但由于胰腺癌发病隐匿、诊断困难和易复发等特点使得其治疗和预后效果并不理想^[4,5]。近年来, 靶向药物的研究和应用受到广大关注, 寻找精准的药物靶点一直是胰腺癌治疗研究的重要课题^[6-8]。半乳糖凝集素3(galectin-3, Gal-3)是半乳凝素(galectin, Gal)家族中的重要一员, 其在多种肿瘤组织如前列腺癌和子宫内膜癌中异常表达, 与参与肿瘤的发生发展过程^[9-12], 是糖生物学领域中研究较多抗癌药物靶点。有研究指出, Gal-3在胰腺癌组织中高表达, 与胰腺癌病理分期和淋巴结转移关系密切, 但其促细胞生长的作用机制尚不明确^[13]。因此, 本研究通过小干扰RNA(Small interfering RNA, siRNA)技术干扰Panc-1细胞中Gal-3表达后, 观察

其对细胞增殖凋亡的影响, 并探讨其可能的作用机制, 以期以Gal-3为靶点的胰腺癌治疗提供新的参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞及其培养: 人胰腺癌Panc-1细胞购于中国科学院细胞库, 采用含有10%胎牛血清和青链霉双抗的DMEM培养基, 于湿度饱和、温度37℃和CO₂体积分数5%的孵箱中常规培养。收集生长状况良好的对数增殖期细胞进行后续实验。

1.1.2 试剂和仪器: 二喹啉甲酸(BCA)试剂盒、十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、增强化学发光试剂(ECL)、细胞周期试剂盒和RIPA裂解液均购于上海碧云天公司。CCK-8溶液购于上海玉博公司, 膜联蛋白V-FITC(Annexin V-FITC)/碘化丙锭(PI)试剂盒和流式细胞仪均购于美国BD公司, 反转录试剂盒、RNA提取试剂盒及PCR扩增试剂盒购于上海拜力公司, β肌动蛋白(β-actin)抗体、HRP标记山羊抗兔/鼠IgG、Gal-3抗体、细胞周期蛋白D1(CyclinD1)抗体、β-连环蛋白(β-catenin)和活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(Cleaved caspase-3)抗体和ki67抗体均购于美国Santa Cruz公司。MEM培养基、青链霉素、胰蛋白酶和Lipofectamine™2000购于美国Invitrogen公司。胎牛血清购于杭州四季青公司, PCR扩增仪、电泳仪和凝胶图像分析系统均购自美国Bio-Rad公司, 酶标仪购于上海旦鼎公司, CO₂细胞培养箱购于上海印溪公司, 引物由上海吉玛公司合成。

1.2 方法

1.2.1 胰腺癌Panc-1细胞处理: 取6孔细胞板, 将对数生长期的Panc-1细胞按照 3.5×10^5 个/孔的密度接种。置于孵箱中常规条件下培养至细胞汇合度为85%左右时, 以脂质体进行转染。实验分组: 对照组、NC组和Gal-3干扰组。参照脂质体Lipofectamine™2000配制siRNA/脂质体复合物并将control-siRNA和Gal-3-siRNA转染至NC组和Gal-3干扰组细胞中, 对照组细胞不做处理。置于孵箱中培养5 h后, 更换培养基(含10%胎牛血清)。再置于孵箱中培养48 h后, 检测各组Panc-1细胞的Gal-3 mRNA和蛋白的表达情况, 具体实验步骤参照1.4和1.5。

1.2.2 胰腺癌Panc-1细胞中Gal-3 mRNA表达检测: RT-PCR检测Gal-3 mRNA的表达。以RNA提取试剂盒提取Panc-1细胞的总RNA, 并测定其浓度。再以逆转录试剂盒合成模板链cDNA。将含有25 μL反应体系的EP管上样至Bio-Rad PCR仪中进行扩增。每组实验设3个重复。扩增条件: 94℃ 30 s预变性(1个循环), 94℃ 5 s变性(40个循环), 60℃ 30 s退火(40个

循环), 72℃ 60 s延伸(40个循环); 反应体系: 2 μL模板cDNA, 各0.5 μL上下游引物, 12.5 μL 1×SYBR Premix Ex Taq和9.5 μL ddH₂O。其中, Gal-3引物: 正向为5'-TATTCCTGTGTTAGTCACCGG-3', 反向为5'-TGCAACCTTGAAGTGGTCAG-3'; 内参GAPDH引物: 正向为5'-AACTAAAACCTCC-CTAGAGC-3', 反向为5'-TGTGGTCATGAGTCCTTCCA-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法对数据进行计数, 以得到H6C7细胞和Panc-1细胞中Gal-3 mRNA的相对表达量。

1.2.3 胰腺癌Panc-1细胞中Gal-3蛋白表达检测: Western blot检测Gal-3蛋白的表达。取对数生长期的Panc-1细胞, 加RIPA裂解液提取总蛋白, 并定量其浓度。经沸水浴变性后, 以每孔50 μg上样至SDS-PAGE电泳。经转PVDF膜后, 以TBST封闭液(含5%脱脂牛奶)常温反应2 h。加特异性Gal-3抗体(1: 800稀释)和GAPDH抗体(1:1000稀释), 于4℃下反应24 h。以TBST洗涤(洗涤3×10 min/次)后, 在37℃下以HRP标记二抗(1:2000稀释)反应2 h。TBST洗膜后, 采用ECL显影, 并以凝胶图像处理系统扫描图片, GAPDH为内参, ImageJ软件分析Gal-3蛋白表达。其中, 每组实验重复3次。

1.2.4 胰腺癌Panc-1细胞增殖能力的检测: CCK-8法检测Panc-1细胞的增殖情况。收集1.1中对数生长期的Panc-1细胞, 调整细胞浓度为 5.5×10^4 个/mL, 以每孔150 μL种植到96孔板上, 在孵箱中培养至细胞融合度为80%左右时, 将Panc-1细胞参照1.3中的方法进行分组和转染。其中, 每组设定4个平行孔, 实验重复3次。将转染5 h后的对照组、NC组和Gal-3干扰组细胞, 按照时间点24、48和72 h培养。培养至所需时间时, 取出培养板, 吸取上清后, 加入100 μL DMEM培养基和10 μL CCK-8溶液, 置于常温下反应1 h后, 以酶标仪读取各组Panc-1细胞在490 nm处的吸光度值(OD值)。

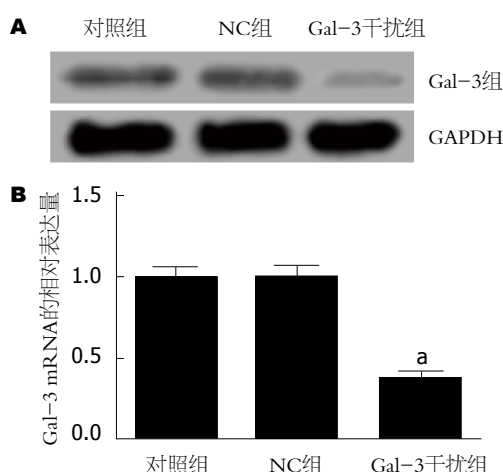
1.2.5 胰腺癌Panc-1细胞克隆形成能力的检测: 取直径为90 mm的培养皿, 经转染48 h后的Panc-1细胞以每皿800个细胞进行接种, 并设置3个重复, 置于细胞培养箱内常规培养14 d后, 弃培养基, 加入浓度为4%的甲醛, 固定12 min后, 加入吉姆萨染色10 min, 洗涤晾干后, 以显微镜观察Panc-1细胞的克隆形成能力, 以细胞克隆形成率 = (细胞克隆数平均值/铺板细胞数)×100%来表示。

1.2.6 胰腺癌Panc-1细胞周期分布和凋亡能力的检测: 流式细胞仪检测Panc-1细胞周期和凋亡率。转染后48 h, 收集对照组、NC组和Gal-3干扰组细胞, 分别按照细胞周期试剂盒及凋亡检测试剂盒说明书操作步骤检测各组Panc-1细胞的周期分布及凋亡率。

1.2.7 Panc-1细胞中ki67、CyclinD1、Cleaved Caspase-3和β-catenin蛋白检测: Western blot检测ki67、CyclinD1、

表 1 RNA干扰Gal-3表达对Panc-1细胞增殖能力的影响 (mean \pm SD, $n = 3$)

组别	OD值		
	24 h	48 h	72 h
对照组	0.71 \pm 0.05	0.97 \pm 0.06	1.32 \pm 0.09
NC组	0.68 \pm 0.06	0.92 \pm 0.08	1.29 \pm 0.05
Gal-3干扰组	0.55 \pm 0.03 ^a	0.76 \pm 0.05 ^a	1.08 \pm 0.06 ^a
<i>F</i>	9.300	8.664	10.838
<i>P</i>	0.015	0.017	0.010

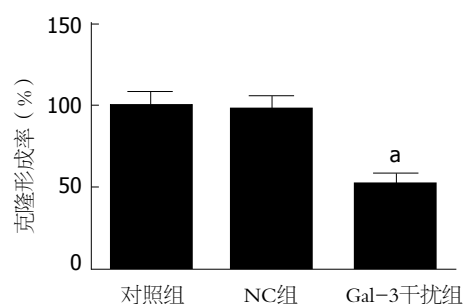
^a $P < 0.05$, 与对照组相比.图 1 各组Panc-1细胞中Gal-3蛋白和mRNA的表达注: A: Western blot检测结果; B: RT-PCR检测结果. ^a $P < 0.05$ 与对照组相比.

Cleaved Caspase-3和 β -catenin蛋白表达. 转染后48 h, 收集对照组、NC组和Gal-3干扰组细胞, 提取总蛋白. 再经SDS-PAGE电泳、转PVDF膜和TBST封闭液处理后, 加入ki67抗体(1:500稀释)、CyclinD1抗体(1:800稀释)、Cleaved caspase-3抗体(1:1000稀释)和 β -catenin抗体(1:800稀释), 4℃孵育过夜后, 加入2000倍稀释的二抗, 充分反应后, 以ECL显影, 扫描并分析Panc-1细胞中ki67、CyclinD1、Cleaved Caspase-3和 β -catenin蛋白的表达. 详细步骤见1.5.

统计学处理 以mean \pm SD表示实验所得数据, SPSS20.0软件进行多组间单因素方差分析和两组间独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义

2 结果

2.1 Gal-3-siRNA下调Panc-1细胞中Gal-3表达 RT-PCR和Western blot检测转染后48 h各组Panc-1细胞中Gal-3 mRNA和蛋白的表达情况, 结果见图1. NC组中Gal-3 mRNA和蛋白与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而Gal-3干扰组中Gal-3 mRNA和蛋白表达水平显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

图 2 RNA干扰Gal-3表达对Panc-1细胞的克隆形成能力的影响. ^a $P < 0.05$, 与对照组相比.

2.2 RNA干扰Gal-3表达抑制Panc-1细胞增殖 CCK-8法检测各组Panc-1细胞在转染不同时间后的OD值, 结果见表1. 在相同作用时间下, NC组Panc-1细胞的OD值较对照组无显著性变化($P > 0.05$), 但Gal-3干扰组细胞的OD值较对照组显著降低($P < 0.05$). 进一步采用克隆形成实验验证RNA干扰Gal-3表达抑制Panc-1细胞增殖能力. 图2显示, 与对照组相比, NC组细胞的克隆形成率虽无显示改变, 但Gal-3干扰组细胞的克隆形成率明显下降($P < 0.05$).

2.3 RNA干扰Gal-3表达促进Panc-1细胞周期阻滞 表2结果显示, 与对照组比较, Gal-3干扰组中G0/G1期细胞百分比升高, S期和G2/M期下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); NC组和对照组相比, 细胞周期分布无明显变化, 各时相细胞百分比差异无统计学意义($P > 0.05$).

2.4 RNA干扰Gal-3表达促进Panc-1细胞凋亡 图3结果显示, NC组细胞凋亡能力较对照组差异不显著($P > 0.05$), 而Gal-3干扰组细胞的凋亡能力与对照组相比显著增强($P < 0.05$).

2.5 RNA干扰Gal-3表达下调ki67、CyclinD1和 β -catenin蛋白表达并促进Cleaved Caspase-3蛋白表达 Western blot检测各组细胞中ki67、CyclinD1、Cleaved Caspase-3和 β -catenin蛋白表达情况, 结果见图4. 在Gal-3干扰组细胞中, ki67、CyclinD1和 β -catenin蛋白的表达水平明显降低, 而Cleaved Caspase-3蛋白表达水平明显升高, 与对

表 2 RNA干扰Gal-3表达对Panc-1细胞周期的影响 (mean ± SD, n = 3)

组别	G0/G1	S	G2/M
对照组	71.52 ± 1.15	18.24 ± 1.06	10.19 ± 1.52
NC组	72.67 ± 0.96	18.05 ± 1.12	9.15 ± 1.00
Gal-3干扰组	79.48 ± 1.32 ^a	14.26 ± 1.08 ^a	6.21 ± 0.78 ^a
F	43.695	12.798	9.786
P	0.000	0.007	0.013

^aP<0.05, 与对照组相比.

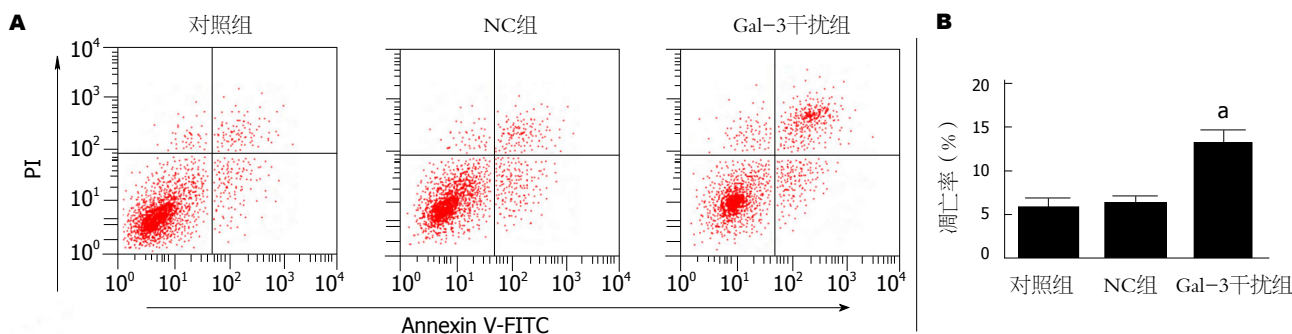


图 3 各组Panc-1细胞的凋亡情况. A: 流式细胞仪检测结果; B: 各组细胞的凋亡率. ^aP<0.05, 与对照组相比.

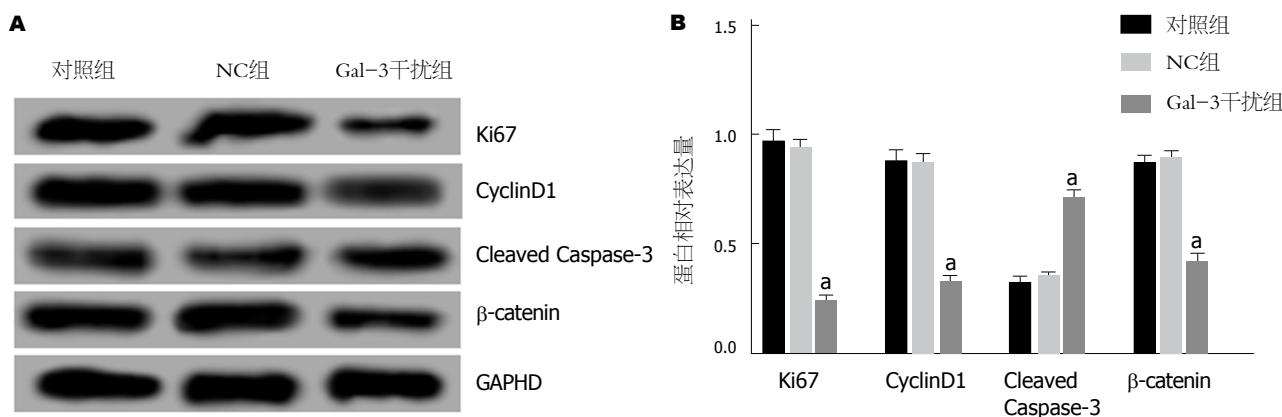


图 4 各组细胞中ki67、CyclinD1、β-catenin和 Cleaved Caspase-3蛋白的表达结果. A: Western blot检测结果; B: 蛋白的相对表达量. ^aP<0.05, 与对照组相比.

照组比较, 差异均显著($P<0.05$). 但在NC组细胞中, 4种蛋白的表达水平与对照组相比无显著性变化($P>0.05$). 干扰Panc-1细胞中Gal-3表达, 可下调ki67、CyclinD1和β-catenin及上调Cleaved Caspase-3蛋白表达.

3 讨论

Gal-3是一个由串联重复序列结构域、N端结构域和糖识别结构域组成的嵌合型动物凝集素, 主要存在于细胞质中, 通过特性识别β-半乳糖苷, 在胞外肿瘤细胞侵袭和转移, 以及胞内细胞生长、细胞周期调控和凋亡等方面发挥着重要作用, 与肿瘤的发展密切相关^[14,15]. 高表达Gal-3与宫颈癌、非小细胞肺癌和骨肉瘤等肿瘤

的临床分期、淋巴结转移和预后有关^[16-18]. 在甲状腺癌中, Gal-3可能通过作用于Bax参与癌细胞的抗凋亡作用^[19]; 胃癌SGC-7901细胞中, siRNA干扰Gal-3表达后, 细胞增殖减弱、凋亡增强, 同时对化疗药物奥沙利铂的敏感性增强^[20]. Gal-3在胰腺癌组织和细胞中有表达, 而在正常胰腺组织、周围成纤维细胞和基质中无表达, 提示其可能在胰腺癌的发生发展中发挥着重要作用, 但其作用机制尚不完全清晰^[21]. 本研究通过RNA干扰技术下调胰腺癌Panc-1细胞中Gal-3表达, 采用常规生物学手段检测细胞的增殖、周期分布和凋亡情况. 结果发现, 与对照组相比, 在转染Gal-3-siRNA的Panc-1细胞中, 细胞的增殖能力减弱. 这一结果与早期周国雄

等^[22]发现Gal-3单抗能够抑制胰腺癌SW1990细胞增殖的结果相吻合。同时, 本研究还发现, 干扰Gal-3表达后, Panc-1细胞被阻滞于G0/G1期, 细胞的凋亡能力增强。提示, 高表达Gal-3在胰腺癌的发生发展过程中可能发挥着重要的促癌作用。

肿瘤被形象地称为细胞周期性疾病, 细胞增殖和凋亡过程失衡是其形成的内在机制, 而该过程是受到多种基因和信号通路调控。Ki67是公认的增殖相关蛋白, CyclinD1是促进细胞从G1期进入S期的特异性周期蛋白, 均在细胞的增殖过程中具有重要作用; 细胞凋亡是一种不同与以程序性死亡清除感染的细胞焦亡过程, Caspase-3是重要的细胞凋亡执行蛋白, 而不参与细胞焦亡过程; 三者均在胰腺癌的发生发展中发挥着重要作用^[23-25]。本研究以Western blot检测Panc-1细胞中Ki67、CyclinD1和Cleaved Caspase-3蛋白的表达情况, 以评价Gal-3基因调控胰腺癌发生发展的分子机制。结果发现, 在Gal-3干扰组中, ki67和CyclinD1蛋白的表达水平明显降低, 而Cleaved Caspase-3蛋白表达水平明显升高。提示, 胰腺癌中Gal-3可能通过上调ki67、CyclinD1及下调Cleaved Caspase-3表达发挥了促进细胞增殖和抑制细胞凋亡的作用。Wnt/ β -catenin信号通路是经典的Wnt信号通路, 在细胞增殖凋亡过程中发挥着重要作用。吴梦瑶等^[26]和Arend等^[27]研究指出, Wnt/ β -catenin信号通路的异常激活, 与胰腺癌细胞的增殖和凋亡过程关系密切。在肺癌、舌鳞癌和宫颈癌中Gal-3可通过调控Wnt/ β -catenin信号通路转导核心 β -catenin的表达发挥抑制肿瘤的作用^[28-30]。本研究进一步检测Panc-1细胞中 β -catenin表达发现, Gal-3干扰组中 β -catenin蛋白表达水平明显降低。提示, Gal-3可能通过激活Wnt/ β -catenin信号通路促进胰腺癌的发生发展。

总之, RNA干扰胰腺癌Panc-1细胞中Gal-3表达, 可抑制细胞增殖并促进细胞凋亡, 其机制可能与抑制Wnt/ β -catenin信号通路有关。这一结果丰富了胰腺癌的发生机制, 也为以Gal-3为靶点的胰腺癌的治疗提供了一定的参考依据。

文章亮点

实验背景

近年来研究发现半乳糖凝集素3(galectin-3, Gal-3)在胃癌、前列腺癌和子宫内膜癌等多种肿瘤中异常表达, 与肿瘤细胞的增殖、侵袭和凋亡等生理过程关系密切。但有关Gal-3对胰腺癌生物学功能的研究在国内外未见报道。

实验动机

本研究旨在研究RNA干扰Gal-3表达对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响, 并探讨其可能的分子机制, 以期为胰腺癌的发生发展机制和治疗提供新的线索。

实验目标

探讨RNA干扰Gal-3表达对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制, 以期为胰腺癌的治疗提供新靶点。

实验方法

将培养的Panc-1细胞随机分为对照组(未处理)、NC组(转染control-siRNA)和Gal-3干扰组(转染Gal-3-siRNA), 以siRNA干扰Panc-1细胞中Gal-3表达后, RT-PCR和Western blot检测干扰效果, CCK-8法检测细胞增殖, 流式细胞仪检测细胞凋亡, Western blot检测细胞中ki67、CyclinD1、Cleaved caspase-3和 β -catenin蛋白表达。

实验结果

本研究成功干扰胰腺癌细胞中Gal-3的表达后发现, 胰腺癌细胞增殖能力减弱, 凋亡能力增强, 同时细胞在G0/G1期发生阻滞, ki67、CyclinD1和 β -catenin蛋白的表达水平降低, Cleaved Caspase-3蛋白表达水平升高。

实验结论

RNA干扰Panc-1细胞中Gal-3表达, 可抑制细胞增殖并促进细胞凋亡, 其机制可能与抑制Wnt/ β -catenin信号通路有关。该研究结果丰富了胰腺癌的发生发展机制, 也为以Gal-3为靶点的胰腺癌的治疗提供了一定的参考依据。

展望前景

本研究仅从体外细胞水平上探讨了Gal-3在胰腺癌中的作用, 后期实验还需要从体内动物实验中加以验证, 采用构建胰腺癌大鼠模型的方式, 体内干预或剔除Gal-3后, 观察其对胰腺癌大鼠生长的影响, 为Gal-3有望成为治疗胰腺癌的新靶点提供更为充分的理论依据。

4 参考文献

- 1 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73-85 [PMID: 26830752 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0]
- 2 马少军, 屈振亮, 孔棣, 曹洪波. 胰腺癌流行病学及诊断研究进展. *中国中西医结合外科杂志* 2015; 1: 87-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2015.01.033]
- 3 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 4 刘少朋, 李晓勇, 陈升阳, 程冰冰. 纳米刀消融术在不可切除

- 胰腺癌治疗中的应用现状及展望. 世界华人消化杂志 2016; 4: 542-548 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i4.542]
- 5 Armstrong EA, Beal EW, Chakedis J, Paredes AZ, Moris D, Pawlik TM, Schmidt CR, Dillhoff ME. Exosomes in Pancreatic Cancer: from Early Detection to Treatment. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 737-750 [PMID: 29423813 DOI: 10.1007/s11605-018-3693-1]
- 6 钟志惟, 殷香保. 胰腺癌的分子靶向治疗研究进展. 中国普通外科杂志 2016; 9: 1351-1356 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.022]
- 7 迪力夏提·吐尼牙孜, 丁伟, 依马木买买提江·阿布拉, 易超, 苏雅婷, 李海军. SMO基因siRNA慢病毒表达载体的构建及其对胰腺癌细胞SMO基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2016; 19: 2974-2981 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i19.2974]
- 8 Wang LH, Huang J, Wu CR, Huang LY, Cui J, Xing ZZ, Zhao CY. Downregulation of miR-29b targets DNMT3b to suppress cellular apoptosis and enhance proliferation in pancreatic cancer. *Mol Med Rep* 2018; 17: 2113-2120 [PMID: 29207141 DOI: 10.3892/mmr.2017.8145]
- 9 Leal MF, Calcagno DQ, Chung J, de Freitas VM, Demachki S, Assumpção PP, Chammass R, Burbano RR, Smith MC. Deregulated expression of annexin-A2 and galectin-3 is associated with metastasis in gastric cancer patients. *Clin Exp Med* 2015; 15: 415-420 [PMID: 25034653 DOI: 10.1007/s10238-014-0299-0]
- 10 Dondoo TO, Fukumori T, Daizumoto K, Fukawa T, Kohzuki M, Kowada M, Kusuhara Y, Mori H, Nakatsuji H, Takahashi M, Kanayama HO. Galectin-3 Is Implicated in Tumor Progression and Resistance to Anti-androgen Drug Through Regulation of Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer. *Anticancer Res* 2017; 37: 125-134 [PMID: 28011482 DOI: 10.21873/anticancer.11297]
- 11 Lambropoulou M, Deftereou TE, Kynigopoulos S, Patsias A, Anagnostopoulos C, Alexiadis G, Kotini A, Tsaroucha A, Nikolaidou C, Kiziridou A, Papadopoulos N, Chatzaki E. Co-expression of galectin-3 and CRIP-1 in endometrial cancer: prognostic value and patient survival. *Med Oncol* 2016; 33: 8 [PMID: 26708131 DOI: 10.1007/s12032-015-0723-7]
- 12 Song L, Tang JW, Owusu L, Sun MZ, Wu J, Zhang J. Galectin-3 in cancer. *Clin Chim Acta* 2014; 431: 185-191 [PMID: 24530298 DOI: 10.1016/j.cca.2014.01.019]
- 13 Xie L, Ni WK, Chen XD, Xiao MB, Chen BY, He S, Lu CH, Li XY, Jiang F, Ni RZ. The expressions and clinical significances of tissue and serum galectin-3 in pancreatic carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1035-1043 [PMID: 22367363 DOI: 10.1007/s00432-012-1178-2]
- 14 Punt S, Thijssen VL, Vrolijk J, de Kroon CD, Gorter A, Jordanova ES. Galectin-1, -3 and -9 Expression and Clinical Significance in Squamous Cervical Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0129119 [PMID: 26066796 DOI: 10.1371/journal.pone.0129119]
- 15 Ajani JA, Estrella JS, Chen Q, Correa AM, Ma L, Scott AW, Jin J, Liu B, Xie M, Sudo K, Shiozaki H, Badgwell B, Weston B, Lee JH, Bhutani MS, Onodera H, Suzuki K, Suzuki A, Ding S, Hofstetter WL, Johnson RL, Bresalier RS, Song S. Galectin-3 expression is prognostic in diffuse type gastric adenocarcinoma, confers aggressive phenotype, and can be targeted by YAP1/BET inhibitors. *Br J Cancer* 2018; 118: 52-61 [PMID: 29136404 DOI: 10.1038/bjc.2017.388]
- 16 Diao B, Liu Y, Xu GZ, Zhang Y, Xie J, Gong J. The role of galectin-3 in the tumorigenesis and progression of pituitary tumors. *Oncol Lett* 2018; 15: 4919-4925 [PMID: 29545898 DOI: 10.3892/ol.2018.7931]
- 17 张艳红, 赵桂凤, 尹奎夫, 刘美华, 魏秀平. β -半乳糖凝集素3在非小细胞肺癌组织中的表达变化及意义. 山东医药 2017; 22: 61-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.22.023]
- 18 Zhou X, Jing J, Peng J, Mao W, Zheng Y, Wang D, Wang X, Liu Z, Zhang X. Expression and clinical significance of galectin-3 in osteosarcoma. *Gene* 2014; 546: 403-407 [PMID: 24786210 DOI: 10.1016/j.gene.2014.04.066]
- 19 Harazono Y, Kho DH, Balan V, Nakajima K, Zhang T, Hogan V, Raz A. Galectin-3 leads to attenuation of apoptosis through Bax heterodimerization in human thyroid carcinoma cells. *Oncotarget* 2014; 5: 9992-10001 [PMID: 25393982 DOI: 10.18632/oncotarget.2486]
- 20 陈微微, 陈卫昌, 岑建农, 严苏. siRNA干扰galectin-3表达对人胃癌细胞株SGC-7901增殖、凋亡和化疗敏感性的影响. 胃肠病学 2014; 5: 261-265 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.05.002]
- 21 张淼, 周国雄. Galectin-3和Galectin-1在胰腺癌中的表达. 华西医学 2017; 32: 1509-1514
- 22 周国雄, 张淼, 丁晓凌, 张海峰, 曹维, 瞿利帅, 蒯小玲, 张弘, 徐正府. 半乳糖素3在胰腺癌细胞中的表达及对胰腺癌SW1990细胞增殖和侵袭的影响. 中华胰腺病杂志 2012; 5: 320-322 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2012.05.009]
- 23 Hao L. Electrochemical Analysis of Ki67 Protein As Pancreatic Cancer Biomarker Based on Graphene-Polydopamine Nanocomposite. *Int J Electrochem Sci* 2017; 4: 3040-3049 [DOI: 10.20964/2017.04.66]
- 24 Zhang Y, Su Y, Zhao Y, Lv G, Luo Y. MicroRNA-720 inhibits pancreatic cancer cell proliferation and invasion by directly targeting cyclin D1. *Mol Med Rep* 2017; 16: 9256-9262 [PMID: 28990111 DOI: 10.3892/mmr.2017.7732]
- 25 任丽平, 李先佳, 金少举. 基于caspase-3/bcl-2/bax信号通路的槐定碱诱导胰腺癌细胞株capan-1凋亡机制研究. 中国现代应用药学 2017; 3: 325-328
- 26 吴梦瑶, 谢宇锋, 陶敏. Wnt/ β -catenin信号通路及其在胰腺癌发生发展中的作用. 现代仪器与医疗 2013; 19: 15-20
- 27 Arend RC, Londoño-Joshi AI, Straughn JM Jr, Buchsbaum DJ. The Wnt/ β -catenin pathway in ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 772-779 [PMID: 24125749 DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.034]
- 28 Chung LY, Tang SJ, Wu YC, Sun GH, Liu HY, Sun KH. Galectin-3 augments tumor initiating property and tumorigenicity of lung cancer through interaction with β -catenin. *Oncotarget* 2015; 6: 4936-4952 [PMID: 25669973 DOI: 10.18632/oncotarget.3210]
- 29 Zhang D, Chen ZG, Liu SH, Dong ZQ, Dalin M, Bao SS, Hu YW, Wei FC. Galectin-3 gene silencing inhibits migration and invasion of human tongue cancer cells in vitro via downregulating β -catenin. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34: 176-184 [PMID: 23103626 DOI: 10.1038/aps.2012.150]
- 30 刘娟妮, 陈琳, 杨婷, 张世博, 闫飞艳. RNAi抑制galectin-3基因表达对宫颈癌细胞增殖及凋亡的影响机制. 实用预防医学 2017; 12: 1525-1529

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



复方斑蝥胶囊联合化疗治疗进展期胃癌患者的临床疗效观察

高攀, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 张国阳, 熊建波, 肖伟, 刘逸

高攀, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 张国阳, 熊建波, 肖伟, 刘逸, 南昌大学第一附属医院普外科 江西省南昌市 330006

高攀, 在读硕士, 主要从事胃癌方面的工作.

基金项目: 江西省卫生厅中医药科研基金资助项目, No. 2013A069.

作者分布贡献: 此课题由刘逸与揭志刚设计; 病例收集与分析由李正荣、曹毅、张国阳、熊建波及高攀完成; 随访由肖伟完成; 本论文写作由高攀与刘逸完成.

通讯作者: 刘逸, 副教授, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院. liuyi2522@sina.com
电话: 0791-88692522

收稿日期: 2018-02-03

修回日期: 2018-03-12

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-18

Efficacy of Complex Banmao Capsules combined with chemotherapy in treatment of patients with advanced gastric carcinoma

Pan Gao, Zhi-Gang Jie, Zheng-Rong Li, Yi Cao, Guo-Yang Zhang, Jian-Bo Xiong, Wei Xiao, Yi Liu

Pan Gao, Zhi-Gang Jie, Zheng-Rong Li, Yi Cao, Guo-Yang Zhang, Jian-Bo Xiong, Wei Xiao, Yi Liu, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi Province, China

Supported by: Jiangxi Provincial Department of Health Research Fund for Traditional Chinese Medicine, No. 2013A069.

Correspondence to: Yi Liu, Associate Professor, Department of General Surgery, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. liuyi2522@sina.com

Received: 2018-02-03

Revised: 2018-03-12

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of Compound Banmao Capsules combined with chemotherapy in the treatment of patients with advanced gastric carcinoma.

METHODS

Eighty patients with advanced gastric carcinoma treated from January 2014 to December 2014 at our department were randomly divided into either a study group or a control group. All of the patients had undergone radical gastrectomy with D2 lymphadenectomy. According to the UICC/AJCC TNM staging system for gastric cancer (seventh edition), all of the patients were confirmed to have stage II b-IIIc disease. The patients in the control group were treated with XELOX chemotherapy only, and the patients in the study group were treated with XELOX chemotherapy plus Compound Banmao Capsules. After treatment, clinical efficacy, quality of life, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

The Karnofsky performance score was significantly better and the incidence of adverse reactions was significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the 3-year survival rate between the two groups ($P > 0.05$). However, the survival of patients in the study group showed an increasing tendency compared with the control group.

CONCLUSION

Compound Banmao Capsules may reduce the adverse effects of chemotherapy and improve the quality of life and compliance of patients with gastric cancer.

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

Key Words: Compound Banmao Capsules; XELOX chemotherapy; Advanced gastric carcinoma; Quality of life

Gao P, Jie ZG, Li ZR, Cao Y, Zhang GY, Xiong JB, Xiao W, Liu Y. Efficacy of Complex Banmao Capsules combined with chemotherapy in treatment of patients with advanced gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 655-660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/655.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i11.655>

摘要

目的

探究复方斑蝥胶囊联合化疗对进展期胃癌患者的临床疗效。

方法

选择南昌大学第一附属医院普外科2014-01/2014-12收治的80例进展期胃癌术后患者, 所有患者均行D2根治术且术后病理按UICC/AJCC第7版TNM分期标准证实为IIb-IIIc期, 随机分为治疗组和对照组, 每组各40例。对照组患者采用单纯XELOX化疗方案进行治疗, 治疗组患者在采用XELOX化疗方案的同时联合复方斑蝥胶囊(康赛迪), 比较两组患者的临床疗效、生活质量以及不良反应发生情况。

结果

治疗组患者KPS评分提高优于对照组、不良反应发生率小于对照组, 具有统计学差异($P<0.05$); 治疗组与对照组的3年生存率无统计学差异($P>0.05$), 但治疗组生存率较对照组有升高的趋势。

结论

复方斑蝥胶囊能减少进展期胃癌患者化疗不良反应, 提高患者生活质量及化疗依从性, 值得临床推广。

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

关键词: 复方斑蝥胶囊; XELOX化疗; 进展期胃癌; 生活质量

核心提要: 复方斑蝥胶囊能减少化疗相关的不良反应, 提高进展期胃癌的化疗效果, 且与单纯使用XELOX化疗方案相比, 复方斑蝥胶囊联合XELOX化疗方案有提高进展期胃癌生存率的趋势。

高攀, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 张国阳, 熊建波, 肖伟, 刘逸. 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗进展期胃癌患者的临床疗效观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 655-660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/655.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i11.655>

0 引言

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 发病率在我国居于第2位, 在全球位列第5位^[1]. 根据国际癌症研究机构的统计, 2012年全球新增胃癌患者95.1万例, 因胃癌死亡病例约72.3万例, 中国胃癌发病例数和死亡例数分别占全球胃癌发病和死亡的42.6%和45.0%^[2]. 在我国, 患者一旦发现胃癌即大多数处于进展期, 对于进展期胃癌, 目前标准治疗是D2手术切除联合术后辅助化疗^[3]. CLASSIC研究结果表明: 在D2切除术后给予XELOX方案化疗可改善可切除胃癌患者的总生存期^[4], 蒋先明等^[5]报道了进展期胃癌患者术前行2个周期的XELOX新辅助化疗, 术后患者的3年生存率可达42.11%. 由于恶性肿瘤患者存在免疫功能低下和化疗相关的副反应, 这使得部分患者难以完成规定的化疗周期. 有研究显示: 联合应用复方斑蝥胶囊可提高细胞免疫功能, 改善患者的生活质量, 减轻化疗的不良副反应^[6]. 为进一步探究复方斑蝥胶囊在进展期胃癌的效果, 我们选择了南昌大学第一附属医院普外科2014-01/2014-12收治的局部进展期胃癌患者D2根治术后80例. 对复方斑蝥胶囊联合XELOX方案辅助化疗和单用XELOX方案化疗进展期胃癌的疗效进行分析, 观察不良反应的发生与生活质量改善情况以及患者生存率是否可以提高, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 筛选南昌大学第一附属医院普外科2014-01/2014-12收治的80例进展期胃癌患者作为研究对象, 胃癌根治术出院后2-4 wk再次入院, 按随机数字法进行分组, 治疗组和对照组各40例. 治疗组男27例, 女13例, 年龄36-70岁, 平均年龄58.03岁±9.88岁; 对照组男31例, 女9例, 年龄41-70岁, 平均年龄57.88岁±7.74岁. 所有患者术后病理分期为(IIb-IIIc期), 各组年龄、性别、KPS评分、血常规、肝肾功能、病理类型均无统计学差异(表1), 具有可比性, 所有病例选择均符合选取及排除标准。

1.2 方法

1.2.1 选取标准: (1)年龄在30-70岁且自愿参加本研究; (2)按照《2014日本胃癌治疗指南》中的相关诊断标准^[8], 胃镜及病理确诊为胃癌且排外远处转移的患者, 所有患者均由同一组高年资医生行胃癌D2根治术, 术后病理分期为IIb-IIIc期, 且Her-2(-); (3)具有化疗指征,

表 1 两组患者基本临床资料对比

分组	治疗组			对照组			P值
	n	平均值	标准差	n	平均值	标准差	
性别							0.32
男	27			31			
女	13			9			
平均年龄		58.03	9.88		57.88	7.74	0.94
血常规							
白细胞		6.98	2.31		6.98	1.98	0.99
血红蛋白		117.32	19.21		121.63	15.49	0.27
血小板		205.98	73.99		195.10	59.90	0.47
KPS评分		87.25	5.54		87.63	5.09	0.51
TNM分期							0.92
II b	13			11			
IIIa	15			17			
IIIb	9			8			
IIIc	3			4			
组织学类型							0.59
低分化	16			17			
中分化	21			22			
高分化	3			1			

表 2 两组患者消化系统不良反应发生率比较 n (%)

消化道不良反应	治疗组	对照组	P值
恶心、呕吐	12 (30)	25 (62.5)	<0.05
便秘	3 (7.5)	4 (10)	>0.05
腹泻	11 (27.5)	13 (32.5)	>0.05
腹痛	7 (17.5)	5 (12.5)	>0.05

无明显的化疗禁忌症; (4) ECOG评分0-2分, KPS评分>60分, 预计生存期≥3 mo.

1.2.2 排除标准: (1)姑息性手术、早期胃癌、存在远处转移; (2)年龄在70岁以上高龄患者; (3)本次入院前已存在精神系统疾病、合并严重心、肺、肝、肾功能不全或衰竭等严重全身性疾病; (4)过敏体质或对试验药物过敏, 经抗过敏处理后仍无法耐受者.

1.2.3 治疗: 所有患者均出院2-4 wk后入院行第1次化疗, 对照组采用XELOX方案给予化疗治疗, 标准剂量为首日奥沙利铂(L-OHP, 艾恒, 江苏恒瑞医药股份有限公司生产)130 mg/m²+5%葡萄糖注射液500 mL静滴2 h, 第1-14天口服卡培他滨片(商品名: 希罗达, 上海罗氏制药有限公司生产)1250 mg/m², 2次/d. 治疗组除给予与对照组相同的化疗方案外, 同时口服复方斑蝥胶囊(商品名: 康赛迪胶囊; 生产商: 贵州益佰制药有限公司生产; 规格: 250 mg/粒; 文号: 国药准字 Z52020238), 3粒/次, 2次/d, 连续服用至化疗结束. 两组均每3 wk作

为1次疗程, 共规律治疗8个疗程.

1.2.4 评价标准: (1)不良反应和生活质量改善: 化疗期间记录患者化疗主要不良反应的发生状况, 化疗期间出现的不良反应如骨髓抑制、消化系统不良反应、周围神经毒性、口腔黏膜炎等均按照NCI-CTC3.0标准评估. 生活质量评定采用Karnofsky(KPS)功能状态评分标准, 治疗后KPS评分提高≥10分为改善, 减少≥10分为下降, 提高或者减少<10分为稳定; (2)生存时间: 生存分析从首次化疗第1天开始计算, 末次化疗疗程结束后, 每3 mo门诊或者电话随访1次. 总生存时间是指用上述两种方案治疗第1天开始至死亡或末次随访的时间, 同时计算中位生存期及3年生存率.

统计学处理 本研究所有数据采用统计学软件SPSS22.0进行分析, 计量资料采用mean±SD表示, 进行t检验, 计数资料采用n(%)表示, 进行χ²检验. 根据Kaplan-Meier方法建立生存概率曲线并与对数秩检验结果进行比较, P<0.05为差异存在统计学意义.

2 结果

2.1 不良反应发生情况 治疗组的恶心、呕吐发生率明显低于对照组(30.0% vs 62.5%), 差异有统计学意义(P<0.05), 治疗组的周围神经毒性发生率明显低于对照组(7.5% vs 27.5%), 差异有统计学意义(P<0.05). 两组患者的腹痛、腹泻和便秘的发生率无统计学差异, 两组患者口腔黏膜炎和肝肾功能损害无统计学差异(表2, 3).

表 3 两组患者其他不良反应发生率比较 *n* (%)

不良反应	治疗组	对照组	<i>P</i> 值
□腔黏膜炎	2 (5)	5 (12.5)	>0.05
肝肾功能损害	5 (12.5)	6 (15)	>0.05
周围神经毒性	3 (7.5)	11 (27.5)	<0.05

表 4 骨髓抑制发生率的比较 *n* (%)

骨髓抑制	治疗组	对照组	<i>P</i> 值
白细胞减少	7 (17.5)	21 (52.5)	<0.05
中性粒细胞减少	6 (15)	17 (42.5)	<0.05
血红蛋白减少	22 (55)	23 (57.5)	>0.05
血小板减少	6 (15)	5 (12.5)	>0.05

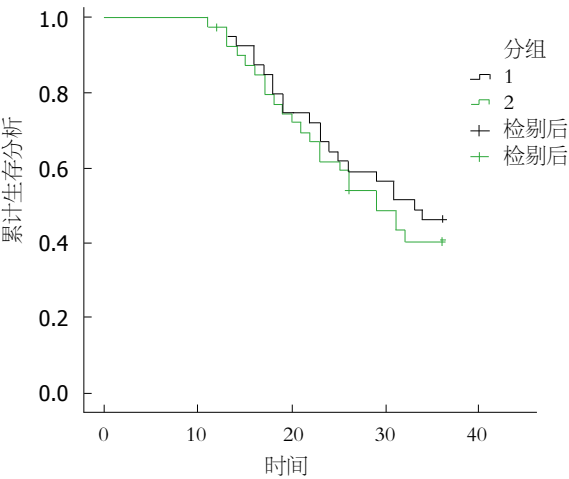


图 1 两组患者总生存期的Kanplan–Meter生存分析.

2.2 骨髓抑制发生率比较 治疗组的白细胞和中性粒细胞减少明显低于对照组, 差异有统计学意义. 两组患者的血红蛋白和血小板降低无统计学差异(表4).

2.3 两组患者的KPS评分比较 治疗组的生活质量改善明显高于对照组(65% vs 30%), 两组之间的差异有统计学意义(表5).

2.4 生存分析 末次化疗结束后, 每3 mo门诊或者电话随访1次, 随访至2017-12, 治疗组有1例失访, 随访率97.5%, 对照组2例失访, 随访率95%, 失访者按死亡统计. 随访结束后, 治疗组和对照组的中位生存时间估计值分别为33 mo和29 mo, 治疗组和对照的3年生存率分别为45.0%和37.5%, 两组生存曲线整体比较的Log Rank检验结果为 $P = 0.573$, Breslow检验的结果为 $P = 0.566$. 按照Log Rank检验结果, 治疗组和对照组患者的总生存期无统计学差异, 但是有升高的趋势(图1).

表 5 两组患者KPS评分比较 *n* (%)

生活质量评定	治疗组	对照组	χ^2 值	<i>P</i> 值
改善	26 (65)	12 (30)	9.82	<0.05
稳定	9 (22.5)	17 (42.5)	3.65	>0.05
下降	5 (12.5)	11 (27.5)	2.81	>0.05

3 讨论

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一^[7], 对于进展期胃癌, 单纯进行手术治疗效果欠佳. CLASSIC研究奠定了XELOX方案作为根治性胃癌D2切除术后辅助化疗方案的地位^[2], 但化疗相关的不良反应, 如: 恶性、呕吐、白细胞减少、周围神经炎等降低了患者的生活质量. 对恶性肿瘤的治疗在延长患者的生命的同时, 也要提高患者的生存质量. 临床研究表明复方斑蝥胶囊联合化疗治疗不但能缓解症状, 提高生活质量, 且具有能使化疗增效、减轻不良反应的作用^[6].

复方斑蝥胶囊是按照现代科学技术和方法将中药联合制成抗肿瘤免疫活性制剂, 中药成分主要包括斑蝥、刺五加、半枝莲、黄芪、女贞子、山茱萸、人参、三棱、莪术、熊胆粉、甘草^[8]. 其抗癌机制是多条途径共同参与的过程, 涉及肿瘤的增值、免疫和凋亡环节的多个作用靶点^[9]. 其主要的抗肿瘤成分是从斑蝥中提取的斑蝥素, 他能诱导细胞凋亡、调控细胞周期、增强免疫、抑制肿瘤细胞增殖以及转移, 而且能够不降低白细胞的数量, 没有明显的免疫抑制作用^[10]. 斑蝥素的衍生物去甲斑蝥素能诱导人胃癌BGC-823细胞凋亡和抑制其增殖^[11], 同时赵去非等^[12]研究显示: 去甲斑蝥素能够调节巨噬细胞介导的固有免疫应答, 提高巨噬细胞的免疫应答水平. 而组方中的黄芪在体外能抑制多种肿瘤细胞的生长, 其机制与抑制肿瘤细胞增殖并提高NK细胞杀伤活性相关^[13].

本研究中服用复方斑蝥胶囊联合XELOX化疗方案的治疗组患者骨髓抑制明显低于单纯使用XELOX方案的对照组患者, 恶心、呕吐和周围神经毒性的发生率也低于对照组, 治疗组生活质量改善高于对照组, 说明复方斑蝥胶囊能促进机体免疫细胞抗肿瘤功能的恢复, 增强化疗疗效, 减少其不良反应, 提高肿瘤患者免疫功能, 增强机体抗病能力. 虽然治疗组和对照组3年生存率没有统计学差异, 但是治疗组生存率较对照组有升高的趋势. 因入组的病例数较少, 随访周期较短, 对于复方斑蝥胶囊联合XELOX化疗方案能否能提高进展期胃癌生存率还有待进一步的大样本数据研究.

总之, 复方斑蝥胶囊能减少进展期胃癌患者化疗不良反应, 提高患者生活质量及化疗依从性, 值得临床推广。

文章亮点

实验背景

胃癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 发病率在逐年升高, 手术仍然是进展期胃癌的主要治疗方法, 但是单纯手术并不能明显改善患者的预后, 术后辅助化疗是进展期胃癌重要的治疗手段。中成药斑蝥具有诱导细胞凋亡、调控细胞周期、增强免疫、抑制肿瘤细胞增殖以及转移等功效, 将其与XELOX化疗方案联合应用于进展期胃癌, 有望起到协同作用, 改善患者预后。

实验动机

本文研究的主题是复方斑蝥胶囊联合XELOX化疗方案应用于进展期胃癌的临床疗效观察, 重在解决复方斑蝥胶囊对进展期胃癌的化疗疗效, 这对提高患者化疗耐受性, 增强免疫, 改善预后, 并且可以提高祖国传统医学在进展期胃癌中的应用, 推动祖国传统医学的发展具有深远的意义。

实验目标

本文研究的主要目标是观察复方斑蝥胶囊联合XELOX化疗方案应用于进展期胃癌患者生活质量改善以及不良反应发生情况。经过临床前瞻性随机对照研究, 我们发现复方斑蝥胶囊在改善患者生活质量、减少化疗中出现的不良反应、提高患者的依从性方面有其优势。虽然本研究未发现患者3年的生存率明显改善的情况, 但有相关预后改善的趋势, 为后期大样本和多中心的研究提供参考依据。

实验方法

本文采用了前瞻性随机对照的方法, 将进展期胃癌术后患者随机分成两组, 实验组在用XELOX化疗方案的同时口服复方斑蝥胶囊, 对照组则单纯使用XELOX化疗方案, 观察两组临床疗效、生活质量以及不良反应发生情况以及两组患者3年生存率是否有差异。

实验结果

本研究达到了预期的实验目标, 治疗组的恶心、呕吐发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义, 治疗组的周围神经毒性发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义。两组患者的腹痛、腹泻和便秘的发生率无统计学差异, 两组患者口腔黏膜炎和肝肾功能损害无统计学差异。治疗组的白细胞和中性粒细胞减少明显低于

对照组, 差异有统计学意义。两组患者的血红蛋白和血小板降低无统计学差异。治疗组的生活质量改善明显高于对照组, 两组之间的差异有统计学意义。治疗组和对照组患者的3年生存率无统计学差异。本研究为复方斑蝥胶囊联合XELOX化疗方案治疗进展期胃癌提供了一个单中心的数据, 为以后的大样本和多中心的研究提供了参考依据。

实验结论

目前进展期胃癌患者的术后化疗主要应用的是西药, 其较高的不良反应发生率和患者的不耐受导致患者治疗依从性降低, 部分患者不愿意甚至拒绝接受术后化疗。本研究发现复方斑蝥胶囊在一定程度上可以减少患者的化疗不良反应, 提高患者依从性, 为患者提供了更多的治疗选择。

展望前景

本研究中发现复方斑蝥胶囊对改善进展期胃癌患者术后应用XELOX方案化疗具有一定的辅助作用, 其能降低患者不良反应发生率, 提高患者的耐受性, 拓展传统中医药在进展期胃癌患者的应用范围。在下一步的研究中, 我们将进一步探讨复方斑蝥胶囊降低患者不良反应的深层原因, 是否与提高免疫力、增强巨噬细胞对肿瘤细胞的杀伤作用等机制有关。鉴于本研究为单中心的临床研究, 样本数量不多, 我们将增加样本量, 合适的时候进行多中心的联合研究, 以期更好的观察复方斑蝥胶囊在进展期胃癌患者术后化疗中的作用。

4 参考文献

- Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 1-9 [PMID: 25625004 DOI: 10.4240/wjgs.v7.i1.1]
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 中国临床肿瘤学会(CSCO). 原发性胃癌诊疗指南(2017.V1)-胃癌诊断和治疗. 2017
- Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315-321 [PMID: 22226517 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4]
- 蒋先明, 文强, 叶瑞智, 刘丽丹. 不同新辅助化疗方案对进展期胃癌患者近期疗效、根治切除率及生存时间的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2708-2713 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i30.2708]
- 车建华, 颜永清, 劳小芳. 复方斑蝥胶囊联合FOLFOX4方案对晚期消化道恶性肿瘤患者免疫功能及生活质量的影响. *中国实验方剂学杂志* 2013; 19: 312-315 [DOI: 10.11653]

- /syfj2013160312]
- 7 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. 中国肿瘤临床 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
- 8 白河. 复方斑蝥胶囊. 医药养生保健报 2006
- 9 曹永艳, 王猛, 黄开顺, 阳强. 复方斑蝥胶囊血清诱导人肝癌SMC-7721细胞蛋白质组差异表达分析. 中国中药杂志 2007; 32: 831-834
- 10 王子函, 李永吉, 辛丽丽, 吕邵娃. 现代斑蝥毒素抗肿瘤作用机制的研究进展. 世界最新医学信息文摘 2016; 16: 76-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.08.034]
- 11 王晨宇, 李猛, 王天阳, 闫启超, 康建省. DHA联合去甲斑蝥素对人胃癌细胞BGC-823增殖及凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1008-1013 [DOI: 10.11569/wjcd.v21.i11.1008]
- 12 赵去非. 去甲斑蝥素在巨噬细胞介导的固有免疫应答中的功能及作用机制研究. 华东师范大学, 2011
- 13 李连琨, 黄云峰, 谢早红, 陈果, 王滨容, 匡文娟, 万莉红. 黄芪注射液对H22荷瘤小鼠瘤组织Bax及Bcl-2蛋白表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2011; 17: 188-190 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2011.17.065]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经征得《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.

术后持续性护理模式对行胃癌根治术患者生活质量及营养指标的影响

金琳华, 马宁

金琳华, 浙江省诸暨市中心医院小儿科 浙江省诸暨市 311800

马宁, 天津医科大学肿瘤医院重点实验室 天津市 300060

金琳华, 主管护师, 研究儿科护理.

作者贡献分布: 本课题由金琳华全程完成并撰写论文; 马宁提供试验部份材料和资料整理.

通讯作者: 金琳华, 主管护师, 311800, 浙江省诸暨市暨阳街道朱公路98号, 浙江省诸暨市中心医院小儿科. nietu629852@163.com

收稿日期: 2018-02-06

修回日期: 2018-03-17

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-18

Effect of postoperative continuous nursing on quality of life and nutritional indexes in patients after radical gastrectomy for gastric cancer

Lin-hua Jin, Ning Ma

Lin-hua Jin, Department of Pediatrics, Zhuji Central Hospital, Zhejiang Province, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

Ning Ma, Key Laboratory of Cancer Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China

Correspondence to: Lin-hua Jin, Nurse-in-Charge, Department of Pediatrics, Central Hospital, 98 Zhugong Road, Jiyang Street, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China. nietu629852@163.com

Received: 2018-02-06

Revised: 2018-03-17

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To explore the effect of continuous nursing on the quality of life and nutritional indexes in patients after radical gastrectomy for gastric cancer.

METHODS

A total of 78 patients with gastric cancer treated at our hospital from November 2015 to June 2017 were randomly divided into a control group ($n = 39$) and a study group ($n = 39$). All patients received radical gastrectomy. Both groups received routine nursing, and the study group additionally received continuous care. After intervention for 1 month, the quality of life (FACT-Ga V4) score, Self-rating Depression Scale (SDS) and Self-rating Anxiety Scale (SAS) scores, levels of nutritional indexes (serum prealbumin, hemoglobin, and total protein), and satisfaction with nursing care were compared between the two groups.

RESULTS

There was no significant difference between the two groups in FACT-Ga V4 scores before nursing ($P > 0.05$). After nursing, the FACT-Ga V4 scores of the two groups were significantly lower than those before nursing, and the decrease in the study group was significantly greater than that of the control group ($P < 0.05$). After nursing, the SDS and SAS scores of the two groups were lower than those before nursing, and both scores were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). After nursing, the levels of serum prealbumin, hemoglobin, and total protein in both groups significantly increased compared with those before nursing, and they were significantly higher in the

study group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of satisfaction with nursing care was significantly higher in the study group than that in the control group (94.87% vs 74.36%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Continuous nursing intervention after radical gastrectomy for gastric cancer can effectively alleviate negative emotions, improve the nutritional status and quality of life, and increase the satisfaction with nursing care.

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

Key Words: Continuous nursing; Radical gastrectomy for gastric cancer; Quality of life; Nutritional indexes

Jin LH, Ma N. Effect of postoperative continuous nursing on quality of life and nutritional indexes in patients after radical gastrectomy for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 661-666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/661.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.661>

摘要

目的

探讨术后持续性护理模式对行胃癌根治术患者生活质量及营养状态的影响。

方法

选取我院2015-11/2017-0678例胃癌患者, 根据就诊顺序编号, 采取随机数字表法分为对照组($n = 39$)与研究组($n = 39$)。所有患者均接受胃癌根治术治疗, 对照组采取常规护理, 研究组在对照组基础上采取持续性护理, 两组均干预1 mo。统计两组护理前后生活质量(FACT-Ga v4)分值、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分、营养状况指标(血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白)水平、护理满意度。

结果

护理前两组FACT-Ga v4分值间无明显差异($P > 0.05$), 护理结束后两组FACT-Ga v4分值较护理前降低, 且研究组61.03分 \pm 5.15分低于对照组($P < 0.05$); 护理后两组SDS及SAS分值较护理前降低, 且研究组SDS 47.09分 \pm 2.43分及SAS 46.24分 \pm 2.31分低于对照组($P < 0.05$); 护理后两组血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白水平较护理前增高, 且研究组前白蛋白37.30 g/L \pm 4.38 g/L、血红蛋白129.32 g/L \pm 15.45 g/L、总蛋白63.28 g/L \pm 6.63 g/L高于对照组($P < 0.05$); 研究组护理满意度(94.87%)高于对照组(74.36%)($P < 0.05$)。

结论

胃癌根治术后采取持续性护理对患者实施干预, 可

有效缓解其负性情绪, 改善机体营养状况, 提高其生活质量, 且可有效提高护理满意度。

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

关键词: 持续性护理模式; 胃癌根治术; 生活质量; 营养指标

核心提要: 胃癌根治术后采取持续性护理对患者实施干预, 可有效缓解其负性情绪, 改善机体营养状况, 提高其生活质量, 且可有效提高护理满意度。术后应重视患者心理状态, 同时加强饮食指导, 为患者制定科学、合理膳食计划。

金琳华, 马宁. 术后持续性护理模式对行胃癌根治术患者生活质量及营养指标的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 661-666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/661.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.661>

0 引言

胃癌为临床常见消化系统恶性肿瘤病症, 其发病率在近年来不断增高, 且病死率较高, 对世界范围内人口生命健康及生活质量均造成了极大影响^[1-3]。目前, 临床多采取根治性手术对胃癌患者予以救治, 可有效切除病灶、延长患者生存期限, 取得了一定效果^[4-6]。相关研究认为, 相较于存活率, 胃癌患者术后健康状态及生活质量可更有效、真实反映其治疗效果与术后康复水平, 且随着医疗模式转变, 当前护理更加注重生活质量的改善^[7,8]。同时, 通过实施有效护理干预, 可协助患者改变不良行为及生活习惯, 促使其正确认知自身疾病, 利于疾病良好转归, 但当前临床实际主要采取常规护理干预措施对胃癌术后患者进行护理, 其多是根据疾病共性制定, 且术后进行相关干预后护理工作发生脱节, 而持续性护理为临床重要护理模式, 可将院内护理延伸至院外, 避免常规护理模式中患者出院后护理工作发生脱节现象, 利于及时解决院外相关健康问题^[9,10]。本研究选取我院78例胃癌患者, 探讨术后持续性护理模式对其胃癌根治术后生活质量及营养状态的影响。如下报告。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取诸暨市中心医院2015-11/2017-06胃癌患者78例, 根据就诊顺序编号, 采取随机数字表法分为对照组($n = 39$)与研究组($n = 39$)。两组年龄、性别、受教育程度、手术类型等临床资料比较无明显差异($P > 0.05$), 见表1, 且本研究经我院伦理委员会审批

表 1 两组一般资料比较 ($n = 39$)

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	受教育程度			手术类型		
			小学及以下	初中及高中	大专及以上	远端胃切除	近端胃切除	全胃切除
研究组	55.61 ± 10.13	24/15	19	15	5	29	6	4
对照组	56.12 ± 10.70	26/13	21	13	5	27	7	5
χ^2/t 值	0.216	0.223		0.342			0.402	
P 值	0.829	0.637		0.732			0.688	

表 2 两组FACT-Ga v4分值比较 ($n = 39$, mean ± SD, 分)

组别	护理前	护理1 mo后
研究组	91.10 ± 6.77	61.03 ± 5.15
对照组	90.04 ± 7.18	70.68 ± 6.56
t 值	0.671	7.226
P 值	0.504	0.000

通过。

1.1.2 选取标准: 纳入标准: (1)临床证实为胃癌; (2)均采用胃癌根治术治疗; (3)预计生存期 ≥ 6 mo; (4)知晓本研究, 签署同意书。排除标准: (1)纳入研究前接受放化疗治疗者; (2)存在药物及酒精依赖史者; (3)存在语音、书写、理解及智力障碍者; (4)并发其他恶性肿瘤疾病者; (5)存在腹水、胸腔积液者。

1.2 方法 所有患者均接受胃癌根治术治疗, 并分别采取不同干预措施。

1.2.1 对照组: 采取常规护理, 由科室护理人员4名及护士长1名实施干预, 包括: (1)健康教育, 经口头及健康知识手册等形式对患者进行健康教育, 告知患者胃癌病因病机、胃癌根治术治疗优势、术后及日常相关注意事项等, 加深患者对疾病正确认知, 1次/wk, 30 min/次; (2)术后密切监测患者病情及生命体征变化情况, 出现异常后立即告知医师采取对应处理措施; (3)术后早期积极进行肠内营养支持; (4)常规进行心理疏导, 缓解患者负性情绪, 1次/3 d, 30 min/次; (5)定时对病房进行通风换气、清洁打扫, 保证室内温度及湿度适宜, 早晚分别进行1次, 通风换气时间为20 min/次; (6)出院时常规进行出院指导, 告知患者保持良好作息习惯, 科学饮食, 根据机体状况适量进行体育运动。

1.2.2 研究组: 在对照组基础上采取持续性护理, 挑选临床经验丰富医师2名、护理人员4名及护士长1名实施干预, 成立干预小组, 对患者病情予以评估, 参照评估结果制定术后健康教育内容等干预措施, 主要包括: (1)电话随访, 定时对患者进行电话随访, 评估、掌握患者机体状况, 并参照评估结果对患者术后药物、饮食及

起居注意事项等予以指导, 耐心告知其药物常见不良反应与对应处理措施, 2次/wk, 20 min/次; (2)家庭访视, 定时前往患者家中进行访视, 主要指导患者如何进行自我管理、制定家庭护理方案、实施全身体格检查、监测生命体征等, 1次/wk, 30 min/次; (3)饮食指导, 除术后进行早期肠内营养支持外, 为患者制定科学膳食计划, 告知其多食用清淡、易吸收、易消化食物, 禁止食用生冷、油腻、辛辣等刺激性食物, 多食用水果、蔬菜、禽类及鱼类等食物, 补充机体所必需维生素及蛋白质; (4)心理疏导, 护理人员每周通过电话或上门访视等形式开展1次心理干预, 积极与患者沟通交流, 掌握其心理状态, 针对抑郁、焦虑等情绪进行针对性疏导, 并列举既往接受胃癌根治术后取得良好康复效果的成功病例, 协助患者树立治疗信心; 并每周组织病友返回医院进行1次交流会, 相互交流治疗及康复经验, 互相鼓励, 45 min/次; (5)健康评估, 每周对患者整体健康状况进行1次评估, 参照评估结果及其具体生理病理需求进行对应指导; (6)运动指导, 术后根据患者健康状况鼓励其积极进行健康运动, 包括散步、打太极、骑自行车等, 30 min/次, 1次/d。两组均干预1 mo。

1.2.3 检测方法: 分别于干预前后抽取静脉血4 mL, 置入抗凝管内, 离心(3000 r/min, 10 min)处理, 取上清液, 以免疫分析法测定血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白水平, 试剂盒购自上海通蔚生物科技有限公司。

1.3 观察指标 (1)生活质量, 分别于护理前后采取FACT-Ga v4(胃癌特异性量表第4版)对两组功能状况、社会/家庭状况、生理状况及情感状况等予以评估, 分值范围为0-108分, 分值越低生活质量改善越好^[11]; (2)抑郁及焦虑评分, 分别于护理前后采取抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)量表予以评估, 分值越低抑郁及焦虑改善效果越好^[12]; (3)护理前后营养状况指标(血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白)水平; (4)护理满意度, 自制护理满意度问卷, 由患者和家属对护理质量与态度、舒适度等予以评估, 非常满意: ≥ 90 分, 满意: 70-89分, 不满意: < 70 分, 总满意度 = (非常满意+满意)/总例数 $\times 100\%$ 。

表 3 两组SDS及SAS分值比较 (n = 39, mean ± SD, 分)

组别	SDS		SAS	
	护理前	护理1 mo 后	护理前	护理1 mo 后
研究组	58.21 ± 3.25	47.09 ± 2.43	56.05 ± 2.87	46.24 ± 2.31
对照组	59.01 ± 3.32	51.24 ± 3.07	55.54 ± 2.34	49.32 ± 3.01
t值	1.075	6.619	0.860	5.069
P值	0.286	0.000	0.392	0.000

表 4 两组营养状况指标水平比较 (n = 39, mean ± SD, g/L)

时间	组别	前白蛋白	血红蛋白	总蛋白
治疗前	研究组	26.41 ± 5.18	104.34 ± 14.21	53.55 ± 6.73
	对照组	25.92 ± 5.44	105.40 ± 13.87	54.21 ± 6.32
	t值	0.407	0.333	0.446
	P值	0.685	0.740	0.657
护理1 mo后	研究组	37.30 ± 4.38	129.32 ± 15.45	63.28 ± 6.63
	对照组	33.37 ± 5.15	109.34 ± 14.27	57.61 ± 7.70
	t值	3.630	5.933	3.485
	P值	0.001	0.000	0.001

表 5 两组护理满意度比较 [n = 39, n (%)]

组别	非常满意	满意	不满意	总满意度
研究组	27 (69.23)	10 (25.64)	2 (5.13)	37 (94.87)
对照组	18 (46.15)	11 (28.21)	10 (25.64)	29 (74.36)
Z/χ ²	2.157		6.303	
P	0.031		0.012	

统计学处理 通过SPSS20.0对数据进行分析, 计量资料均符合正态分布, 以(mean±SD)表示计量资料, t检验, 以n(%)表示计数资料, χ²检验, P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FACT-Ga v4分值 护理前两组FACT-Ga v4分值间无明显差异(P>0.05), 护理结束后两组FACT-Ga v4分值较护理前降低, 且研究组(61.03±5.15)分低于对照组(P<0.05, 表2)。

2.2 SDS及SAS分值 护理前两组SDS及SAS分值间无明显差异(P>0.05), 护理后两组SDS及SAS分值较护理前降低, 且研究组SDS(47.09±2.43)分及SAS(46.24±2.31)分低于对照组(P<0.05, 表3)。

2.3 营养状况指标 护理前两组血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白水平间无明显差异(P>0.05), 护理后两组血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白水平较护理前增高, 且研究组前白蛋白37.30 g/L±4.38 g/L、血红蛋白

129.32 g/L±15.45 g/L、总蛋白63.28 g/L±6.63 g/L高于对照组(P<0.05, 表4)。

2.4 护理满意度 两组护理满意度间存在明显差异(P<0.05), 且研究组护理满意度(94.87%)高于对照组(74.36%)(P<0.05, 表5)。

3 讨论

外科手术为临床治疗胃癌的重要措施, 但手术治疗会损害消化道功能与完整性, 对术后生活质量改善及营养状况恢复均造成了不利影响, 因此为使患者机体功能及早康复, 于疾病必要治疗基础上采取有效护理干预措施极为重要^[13,14]。目前, 临床常规护理场所均为医院, 而受经济条件、医疗资源等因素影响, 多数胃癌患者术后病情稳定后便出院, 其主要康复场所为社区及家庭, 而当前我国社区及家庭护理工作尚存在较大提升空间, 因此患者出院后护理干预发生脱节, 院外康复期间难以获取有效护理服务, 对机体康复产生了不利影响^[15,16]。因此, 临床实际急需一种可于胃癌患者采取根治性手术治疗后进行连续干预的护理模式, 而持续性护理强调自患者入院后对其持续实施干预, 不仅可确保患者院内治疗期间可获取良好护理服务, 还可通过一系列行动设计保证患者可于不同健康照顾场所(如社区、家庭等)内获取有效的连续性、协作性照护^[17-19]。

本研究结果表明, 护理结束后研究组FACT-Ga v4分值改善幅度优于对照组, 与蒋巧红^[20]研究结果具有一致性, 且SDS及SAS分值低于对照组(P<0.05), 可见通过

胃癌根治术后实施持续性护理干预, 可更有效缓解胃癌患者负性情绪, 改善其生活质量。分析其原因主要在于: 患者出院后, 由于其对自身疾病缺乏正确认知, 且常规护理模式不注重对患者实施专业指导及管理, 导致其出院后难以遵从医嘱进行规范治疗, 易对术后生活质量改善产生不利影响, 同时, 术后疼痛及疾病自身易致使患者出现不同程度抑郁、焦虑等情绪, 而在持续性护理干预中, 我们通过电话随访及家庭访视等形式开展院外护理, 鼓励患者亲自感受其过程, 利于其规范自身行为; 通过有针对性心理疏导则利于护理人员针对不同患者具体心理状态实施干预, 缓解、消除患者负性情绪, 避免其对患者术后康复产生不利影响。此外, 本研究于心理干预中通过成功病例讲解及病友交流会, 其中成功病例讲解利于患者树立疾病康复信心, 对患者内心产生积极影响, 而病友交流会则可通过同伴教育及疏导等形式减轻患者焦虑、恐惧等情绪, 促使患者生活质量改善。此外, 有国外研究指出, 负性情绪可对大脑神经中枢产生刺激性作用, 致使机体发生内分泌紊乱、血液激素酶含量异常增多, 加剧疼痛感, 且术后胃部功能退化或缺失, 虽可重建消化道, 但其食物存储混合消化能力明显减弱, 患者仅可食用软性食物, 对术后营养状态及生活质量产生不利影响^[21]。

同时, 术后化疗治疗期间需消耗机体中存储的蛋白质及脂肪, 且会损伤机体免疫功能, 也可在不同程度上影响患者机体营养状况和生活质量。而本研究中, 护理后研究组血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白水平高于对照组($P<0.05$), 上述指标均为临床评估机体应用状态的重要指标, 其血清含量越高则提示机体营养状态越好, 因此该结果可证实: 通过实施持续性护理可有效改善患者机体营养状况, 主要是因持续性护理在早期肠内营养支持基础上着重进行健康饮食指导, 协助患者养成规律、科学饮食习惯, 摄取机体功能康复所必需维生素及蛋白质。另由研究结果可知, 研究组护理满意度高于对照组, 表明持续性护理还可提高胃癌根治术后患者护理满意度, 利于减少护患纠纷、树立医院优质服务形象。

总之, 胃癌根治术后采取持续性护理对患者实施干预, 可有效缓解其负性情绪, 改善机体营养状况, 提高其生活质量, 且可有效提高护理满意度, 结合研究作者有如下启示: (1) 患者术后多伴有明显抑郁及焦虑等情绪, 不利于术后机体功能康复, 且会对健康饮食及功能康复训练依从性产生不利影响, 因此术后应重视心理干预; (2) 患者术后营养状态较差, 甚至可出现重度营养不良, 影响术后整体恢复情况, 因此应加强饮食指导, 为患者

制定科学、合理膳食计划。

文章亮点

实验背景

相关研究认为, 相较于存活率, 胃癌患者术后健康状态及生活质量可更有效、真实反映其治疗效果与术后康复水平, 且随着医疗模式转变, 当前护理更加注重生活质量的改善。

实验动机

当前临床实际主要采取常规护理干预措施对胃癌术后患者进行护理, 其多是根据疾病共性制定, 且术后进行相关干预后护理工作发生脱节, 而持续性护理为临床重要护理模式, 可将院内护理延伸至院外, 避免常规护理模式中患者出院后护理工作发生脱节现象, 利于及时解决院外相关健康问题。

实验目标

探讨术后持续性护理模式对其胃癌根治术后生活质量及营养状态的影响。

实验方法

选取78例胃癌患者, 根据就诊顺序编号, 采取随机数字表法分为对照组($n=39$)与研究组($n=39$)。所有患者均接受胃癌根治术治疗, 对照组采取常规护理, 研究组在对照组基础上采取持续性护理, 两组均干预1 mo。统计两组护理前后生活质量(FACT-Ga v4)分值、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分、营养状况指标(血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白)水平、护理满意度。

实验结果

护理前两组FACT-Ga v4分值间无明显差异($P>0.05$), 护理结束后两组FACT-Ga v4分值较护理前降低, 且研究组(61.03 ± 5.15)分低于对照组($P<0.05$); 护理后两组SDS及SAS分值较护理前降低, 且研究组SDS(47.09 ± 2.43)分及SAS(46.24 ± 2.31)分低于对照组($P<0.05$); 护理后两组血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白水平较护理前增高, 且研究组前白蛋白 $37.30\text{ g/L}\pm4.38\text{ g/L}$ 、血红蛋白 $129.32\text{ g/L}\pm15.45\text{ g/L}$ 、总蛋白 $63.28\text{ g/L}\pm6.63\text{ g/L}$ 高于对照组($P<0.05$)。

实验结论

胃癌根治术后采取持续性护理对患者实施干预, 可有效缓解其负性情绪, 改善机体营养状况, 提高其生活质

量, 且可有效提高护理满意度。

展望前景

由于时间与人力等资源有限, 本文研究中一些实验数据难免出现偏颇, 在今后还需要进行更多相关理论知识学习与临床实践, 进行样本量更大、观察时间更长、观察指标更多的研究。

4 参考文献

- 1 吉国锋, 张涛, 马冲. 腹腔镜与传统开腹手术治疗中国老年胃癌疗效对比的Meta分析. 中国老年学杂志 2017; 37: 5092-5096 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.20.062]
- 2 毛宏铭, 王光远, 毛洪绪. 肠内营养支持对胃癌患者术后营养状况和免疫功能的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 4362-4363 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.15.125]
- 3 Kobayashi D, Iwata N, Tanaka C, Kanda M, Yamada S, Nakayama G, Fujii T, Koike M, Fujiwara M, Koderu Y. Factors related to occurrence and aggravation of pancreatic fistula after radical gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2015; 112: 381-386 [PMID: 26256914 DOI: 10.1002/jso.24001]
- 4 林雪梅, 全小明, 符梅华, 蔡美君, 谢惠燕. 中医情志护理在胃癌根治术患者围手术期应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2014; 30: 41-43 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2014.20.012]
- 5 陶海娃, 陈松芳, 林小容, 毛燕舞, 叶敏捷, 付奇平, 李小永. 心理护理对胃癌根治术后患者生存质量及免疫功能的影响. 温州医科大学学报 2014; 44: 610-613 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2014.08.017]
- 6 Okabe H, Tsunoda S, Obama K, Tanaka E, Hisamori S, Shinohara H, Sakai Y. Feasibility of Laparoscopic Radical Gastrectomy for Gastric Cancer of Clinical Stage II or Higher: Early Outcomes in a Phase II Study (KUGC04). *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 516-523 [PMID: 27401443 DOI: 10.1245/s10434-016-5383-0]
- 7 徐花, 钟园园. 术后优质护理对胃癌根治术患者胃肠功能恢复的影响. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 750-753 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.05.029]
- 8 郭艳艳, 樊向丽, 亢君. 延续性护理对胃癌患者希望水平的影响. 护理学杂志 2017; 32: 101-102 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2017.14.101]
- 9 李惠玲, 罗凝香, 许红璐. 胃癌术后出院患者延续性护理需求

- 及影响因素的研究进展. 现代临床护理 2011; 10: 64-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2011.05.029]
- 10 王聪, 王丹丹. 延续性护理干预对全胃切除术后患者健康状况及生活质量的影响. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 333-335 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.03.038]
 - 11 王萍, 冯晓东. 延续性护理对胃癌患者出院后希望水平及生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2015; 19: 43-46 [DOI: 10.7619/jcmp.201520014]
 - 12 任亚男, 于志梅, 董树宝. 延续性护理健康教育对胃癌患者术后康复效果的影响. 中华现代护理杂志 2016; 22: 766-769 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2016.06.006]
 - 13 Park MO, Park HA. Development of a nursing practice guideline for pre and post-operative care of gastric cancer patients. *Healthc Inform Res* 2010; 16: 215-223 [PMID: 21818441 DOI: 10.4258/hir.2010.16.4.215]
 - 14 林雪梅, 全小明, 林瑶如, 胡光云, 朱云飞. 延续性护理对胃癌根治术后患者生活质量的影响. 广西医学 2017; 39: 360-363 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.03.22]
 - 15 王佳丽. 围术期整体护理对胃癌根治术患者自尊和应对方式的影响. 国际护理学杂志 2013; 32: 262-263 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2013.02.017]
 - 16 Bowrey DJ, Baker M, Halliday V, Thomas AL, Pulikottil-Jacob R, Smith K. Six weeks of home enteral nutrition versus standard care after esophagectomy or total gastrectomy for cancer: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 187 [PMID: 24885032 DOI: 10.1186/1745-6215-15-187]
 - 17 刘洪敏, 赵岳, 詹宏杰, 李娜, 王会英. 胃癌病人全胃切除术后延续性健康教育对近期生活质量及生理指标的影响. 护理研究 2013; 27: 1262-1264 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2013.13.051]
 - 18 高明月, 徐晓丽, 杨冬冬, 贾娜, 孙冠, 尹威威. 延续性护理健康教育对胃癌术后患者负性情绪及生活质量的影响. 中国临床研究 2017; 30: 417-419 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.03.041]
 - 19 张莎莎, 王淑艳, 韩瑜. 基于个体的延续护理影响胃癌患者自我效能及生存质量的研究. 国际医药卫生导报 2017; 23: 290-293 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017.02.047]
 - 20 蒋巧红. 持续性护理干预对胃癌根治术患者生存质量的影响. 中国实用护理杂志 2010; 26: 70-71 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2010.09.128]
 - 21 Dudeja V, Habermann EB, Zhong W, Tuttle TM, Vickers SM, Jensen EH, Al-Refaie WB. Guideline recommended gastric cancer care in the elderly: insights into the applicability of cancer trials to real world. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 26-33 [PMID: 20645007 DOI: 10.1245/s10434-010-1215-9]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



非酒精性脂肪性肝病对肾脏功能的影响及相关因素分析

马艳红

马艳红, 天津医科大学总医院滨海医院感染性疾病科 天津市 300480

马艳红, 副主任医师, 主要从事慢性肝病的研究.

作者贡献分布: 本文由马艳红独立完成.

通讯作者: 马艳红, 副主任医师, 300480, 天津市滨海新区汉沽医院路28号, 天津医科大学总医院滨海医院感染性疾病科.
ma_yuanzhang@126.com
电话: 022-67127862

收稿日期: 2018-02-26
修回日期: 2018-03-20
接受日期: 2018-03-28
在线出版日期: 2018-04-18

Renal dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease and risk factors

Yan-Hong Ma

Yan-Hong Ma, Department of Infectious Diseases, Binhai Hospital of Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300480, China

Correspondence to: Yan-Hong Ma, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Binhai Hospital of Tianjin Medical University General Hospital, 28 Hospital Road, Hangu District, Binhai New District, Tianjin 300480, China. ma_yuanzhang@126.com

Received: 2018-02-26
Revised: 2018-03-20
Accepted: 2018-03-28
Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To assess the renal function in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and to identify the risk

factors for renal dysfunction.

METHODS

A total of 856 volunteers who underwent health examination were initially enrolled in this study to identify those with NAFLD. The biochemical indexes of patients with NAFLD and healthy volunteers were statistically analyzed, and the renal function with estimated glomerular filtration rate was calculated. In addition, the risk factors for renal damage were identified.

RESULTS

A total of 253 patients with NAFLD were identified, and the remaining 603 cases were used as a control group. There was no significant difference in serum BUN between the two groups ($t = 1.678$, $P = 0.062$), while other biochemical indexes differed significantly ($P < 0.05$). The prevalence of renal function impairment was higher in individuals with NAFLD compared to those without (28.8% vs 17.5%, $P < 0.0001$). Logistic regression analysis showed that NAFLD was associated with renal function impairment, even after adjustment for demographics and components of metabolic syndrome (OR = 2.85, 95%CI: 1.93-4.21, $P = 0.000$).

CONCLUSION

The biochemical indexes of NAFLD patients are significantly abnormal, and renal function impairment is associated with NAFLD. Patients with NAFLD should be regularly assessed for renal function to avoid progressing into chronic kidney disease and increasing the medical burden.

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

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Chronic kidney disease; Glomerular filtration rate; Renal function impairment

Ma YH. Renal dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease and risk factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 667-672 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.667>

摘要

目的

探讨非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者肾脏功能状况,并对相关因素进行分析。

方法

本研究共纳入856例健康查体者,将其中诊断NAFLD患者的生化学指标与对照组人群进行统计学分析;利用估算的肾小球率过滤(estimated glomerular rate filtration, eGFR)对两组人群肾脏功能进行评价;筛选肾脏损害的影响因素。

结果

筛选出符合NAFLD诊断的患者253例,对照人群603例,两组比较发现血清尿素氮(BUN) $t = 1.678$, P 值为0.062,差异无统计学意义,其他生化学指标 $P < 0.05$,差异均有统计学意义;检出的肾脏功能受损(eGFR < 90 mL/min \cdot 1.73 m 2)患者中,伴NAFLD的患病率高于不伴NAFLD的患者(28.8%和17.5%, $P < 0.0001$)。进一步用Logistic回归分析发现肾脏功能受损与是否NAFLD经调整人口学资料及代谢综合征指标后仍显示相关(OR = 2.85, 95%CI: 1.93-4.21, $P = 0.000$)。

结论

NAFLD患者生化学指标与对照人群比较显示明显差异,肾脏功能受损与NAFLD具有关联性,NAFLD患者应定期进行肾功能评估以避免进展为慢性肾脏疾病而增加远期医疗负担。

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 慢性肾脏疾病; 肾小球率过滤; 肾脏功能受损

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)在我国是除病毒性肝炎以外所致慢性肝病的主要原因,本研究主要探讨NAFLD患者肾脏功能受损情况及相关生化指标特征,结果发现NAFLD患者生化学指标普遍区别于对照人群,并与肾脏功能受损具有关联性。

马艳红. 非酒精性脂肪性肝病对肾脏功能的影响及相关因素分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 667-672 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.667>

0 引言

目前在国内非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是除病毒性肝炎以外所致慢性肝病的主要原因,在发达国家也被公认是最常见的慢性肝脏疾病,在过去的十年中发现它并不局限于肝脏相关疾病带来的诸多问题,这些发现令外界担心,NAFLD可能是一个全新的,额外的针对某些肝外疾病的风险因素,如心血管疾病、慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)、结肠直肠癌、内分泌疾病包括2型糖尿病和甲状腺机能障碍、骨质疏松症等^[1]。本研究主要探讨NAFLD与肾脏功能的关系,引用肾脏病膳食改良试验公式(modification of diet in renal disease, MDRD)计算的肾小球率过滤(estimated glomerular rate filtration, eGFR)对肾脏功能进行评估,同时对NAFLD人群生化学指标特征进行分析,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究收集了2016-12于天津医科大学总医院滨海医院查体中心进行健康体检的人群共计979例。剔除数据不全等诸多因素,进入研究的人群共856例,其中诊断NAFLD的病例253例,定义为NAFLD组,男性60例,女性193例,年龄为46.69岁 \pm 14.65岁,其他非NAFLD人群603例为对照人群,男性183例,女性420例,年龄为43.31岁 \pm 13.72岁。人口学资料主要包括采集患者姓名、性别、年龄等,是否伴发糖尿病及高血压病史,排除标准:饮酒,合并病毒性肝炎及肾脏基础疾病者,存在严重系统性疾病及肿瘤患者不纳入本次研究。

1.2 方法

1.2.1 观察指标: 患者空腹接受肝实质超声检查,超声结果呈现光点细密近场回声增强、远场回声减弱定义为脂肪肝,NAFLD为由超声检测发现肝脂肪变性并符合排除标准的疾病。同时抽取清晨空腹静脉血,应用大型全自动生化仪进行肝功能、肾功能、血脂、血糖等生化学检测,并记录丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血尿酸(uric acid, UA)、肌酐(Serum creatinine, Scr)、总胆固醇(total cholesterol, TCHO)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)及空腹血糖(GLU)等指标。

1.2.2 肾脏功能评价: 除血清SCr、BUN及UA外,同时采用简化的美国肾脏病膳食改良试验公式MDRD,计算eGFR并进行比较,公式为 $eGFR(\text{mL}/\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2) = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$ 。肾脏功能受损定义为eGFR < 90 mL/min \cdot 1.73 m 2 。慢性肾脏疾病(CKD)国

表 1 非酒精性脂肪性肝病组与对照人群组肝肾功能等相关指标的比较 (mean ± SD)

项目	NAFLD组	对照人群组	t值	P值
人数 (n)	253	603		
ALT (U/L)	28.98 ± 15.28	16.96 ± 10.03	7.32 ^b	0.000
AST (U/L)	24.08 ± 9.32	20.91 ± 6.52	4.93 ^b	0.000
GGT (U/L)	36.57 ± 18.50	21.01 ± 17.02	8.62 ^b	0.000
BUN (mmol/L)	4.99 ± 1.17	4.78 ± 1.29	1.68	0.062
UA (μmol/L)	329.66 ± 77.79	237.61 ± 67.13	10.36 ^b	0.000
SCr (μmol/L)	62.81 ± 14.08	59.84 ± 12.39	2.91 ^b	0.004
TCHO (mmol/L)	5.52 ± 1.23	5.02 ± 1.09	5.87 ^b	0.000
TG (mmol/L)	2.12 ± 1.39	1.33 ± 1.06	8.10 ^b	0.000
GLU (mmol/L)	6.08 ± 1.47	5.47 ± 0.80	6.81 ^b	0.000

^bP<0.01与对照人群组相比。NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶; G-GT: 谷氨酰转肽酶; BUN: 血尿素氮; UA: 血尿酸; SCr: 血肌酐; TCHO: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; GLU: 空腹血糖。

表 2 非酒精性脂肪性肝病组与对照人群组发生肾脏功能受损情况比较 n (%)

组别	n	肾脏功能受损	
		无	有
NAFLD组	253	180 (71.15)	73 (28.85)
对照人群组	603	497 (82.42)	106 (17.58)

两组比较Pearson χ^2 值为13.03, P值为0.000, 差异有统计学意义。NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病。

际公认标准为GFR<60 mL/min·1.73 m²或GFR>60 mL/min·1.73 m²伴蛋白尿(≥+1)。

统计学处理 采用SPSS23.0软件对所有数据进行统计和分析。计量资料用均值±标准差进行统计描述, 组间比较采用独立样本t检验, 计数资料用百分数描述, 组间比较采用 χ^2 检验, 对引起肾脏功能受损的危险因素采取Logistic 回归分析, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAFLD在普通人群的发生情况 进入研究的856例人群, 253例确诊NAFLD, 占普通人群的29.56%, 男女比例为1:3.22。

2.2 不同组别生化学指标的比较 对两组人群的肝肾功能及血糖血脂的各项指标进行独立样本t检验, 检验结果显示除血BUN组P值>0.05外, 其他各项指标P值均<0.05, 差异有统计学意义(表1)。

2.3 不同组别患者肾脏功能比较 血SCr检测虽然能较准确的反映肾实质受损的情况, 但并不能灵敏的发现早期肾脏损害, 利用eGFR对856例人群肾脏功能进行评估, 发现179例(20.91%)出现肾脏功能受损, 其中NAFLD患

者中发生73例, 占总NAFLD人群的28.85%, 对照人群发生106例, 占对照人群组的17.58%。两组发生肾脏功能受损差异有统计学意义($\chi^2 = 13.03, P = 0.000$)(表2)。

2.4 肾脏功能受损相关因素 将856例研究人群按是否出现肾脏功能受损进行二分类, 对可能引起肾脏功能受损的危险因素如年龄、性别、体重、合并NAFLD、高血压史、糖尿病史进行赋值, 并行单因素Logistic回归分析, NAFLD与肾脏功能受损在未经调整的Logistic回归分析中OR = 3.32, 95%CI: 2.27-4.85, P<0.000。经调整年龄、性别及代谢指标后发现NAFLD和高血压史为肾脏功能受损的独立危险因素(表3)。

3 讨论

NAFL作为常见病多发病, 它涵盖了从良性单纯性脂肪肝到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)再到肝硬化等一系列疾病状态^[2,3], 其临床病理基础为肝脏组织中脂肪沉积过多, 其中的NASH 会随着时间的增加而增加患终末期肝脏疾病和肝细胞癌的风险^[4,5]。由于全球流行的肥胖和2型糖尿病(T2DM), NAFLD的发病率迅速增长, 在西方人群中^[6], 该疾病的患病率为20%-40%, 在肥胖和2型糖尿病患者中上升到70%-90%。我们的研究发现普通人群NAFLD患病率为29.56%, 近筛查人口数的三分之一, 较高的患病率和庞大的患病人口, 已经成为一种全球日益严重的公共卫生问题, 并且预测NAFLD已经成为在未来十年接受肝移植可能的最重要的举措之一^[7]。

近几年的研究发现NAFLD不仅影响肝脏, 还可以增加患肝外疾病的风险, 2型糖尿病, 心血管疾病均得到证实, 对医疗资源产生相当大的影响。本次研究中发现, NAFLD患者中ALT、AST、GGT、UA、SCr、

表 3 肾脏功能受损的独立危险因素

危险因素	B	标准误差	Walds值	显著性	OR (95%CI)
常量	-2.213	0.142	241.212	0.000	0.109
高血压史	0.951	0.219	18.843	0.000	2.587 (1.684–3.974)
NAFLD	1.046	0.199	27.537	0.000	2.846 (1.926–4.206)

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病.

TCHO、TG、GLU等生化学指标均较对照人群水平偏高($P<0.05$), 考虑为该人群较易发生代谢紊乱, 并可通过糖、脂、蛋白质三大代谢间的交互作用干扰脂肪的正常代谢,最终诱发代谢综合征, 并通过过量的游离脂肪酸和低水平的炎症因子导致肝脏损伤不断进展^[8], 在分析过程中, 我们发现了一个有趣的结果, 血BUN水平虽然在NAFLD组高于对照人群组, 但统计结果显示 t 值为1.68, $P>0.05$ 两组差异无统计学意义, 分析可能导致的原因: BUN是蛋白质代谢的终产物, 主要在肝脏合成, 并通过肾脏排泄, 当患NAFLD时, 肝脏合成功能轻度下降可能会影响到尿素的合成, 而肾脏强大的代偿能力, GFR下降50%以下时, 血BUN才逐渐升高, BUN变化往往发生在SCr下降之后, 同时BUN受食物等肾外因素干扰较SCr更加明显, 但以上结果还需更多样本的研究, 以排除抽样误差的可能.

NAFLD除了与糖尿病及心脑血管疾病相关外, 越来越多的研究发现其与CKD分享了许多重要的心血管代谢风险因子和共同的致病机制, 他们之间的关联仿佛独立于肥胖、高血压、糖尿病和其他潜在的混杂因素, NAFLD不仅是CKD的标志,也可能在CKD的发病机制中发挥作用, Hamad等^[9]发现肾脏功能受损可以发生在糖尿病和非糖尿病的NAFLD患者身上; 韩国的一项前瞻性研究^[10]也发现NAFLD与GGT浓度升高和CKD的风险增加有关(在非糖尿病、非高血压的韩国男人中, 无论是否合并代谢综合征). 本研究利用eGFR发现NAFLD患者中发生肾脏功能受损比例明显高于非NAFLD人群, 而常规肾脏功能指标SCr虽然在两组人群差别有统计学意义(62.81 ± 14.08 vs 59.84 ± 12.39), 但因其本身的局限性及肾脏功能的代偿性, 并不能很好的做出预测, NAFLD人群中的高肾脏功能受损率预示着远期发生或发展为CKD概率可能会增加, 国外的一些研究也证实了这一观点, 如日本的一项研究^[11]观察了5561例NAFLD患者5.5年累计发展成CKD者263例, 累计率为3.1%, 10年为12.2%, 这项研究推断低水平的eGFR, 增加了CKD发展的风险, 究其原因可能是由于发生脂肪变或炎性的肝脏组织释放某些促炎/促凝血介质以及促纤维化因子, 这些因子进一步促进血管和肾

脏损害; 或者其本身就可以导致胰岛素抵抗和动脉粥样硬化性血脂障碍^[7,12,13]; 营养条件诱发的果糖饮食过量和维生素D缺乏^[14]也可导致NAFLD和CKD; 还有一些研究机制发现^[15]肝脏脂肪变性可以改变肠屏障功能和微生物群组成^[16,17], 使尿毒症毒性代谢产物累积, 造成肾脏损伤.

有些学者将NAFLD造成肾功能受损的原因归结为其他因素. Chalmers等^[18]认为NAFLD患者过高的体重指数和肾脏功能具有较强的相关性, 他们在胰岛素抵抗, 高脂血症, 内皮功能紊乱, 睡眠障碍等并发症的出现中表现出极其相似的生物生理学关联. 另几项研究发现^[19-21]在脂肪肝受试者中肾功能和肝脏组织学之间的关系表现为NASH与eGFR下降、蛋白尿的发生显著相关, 并且eGFR和肝组织活检的肝脏脂肪沉积程度无关. 针对NAFLD和CKD的关联性, 有些学者也提出了相反的意见, 一项NAFLD与健康个体的大型组织学研究^[22]发现: 单纯性脂肪肝与CKD不相关. 一项美国的研究^[23]发现成年人中超声诊断的NAFLD患者与CKD亦不相关. 我们的研究将可能引起肾脏功能受损的风险因素进行Logistic回归分析, 观察到NAFLD与肾脏功能受损显示相关($OR = 2.85$, $95\%CI: 1.93-4.21$, $P = 0.000$), 而独立于潜在的混杂因素(人口学及代谢指标等).

虽然一些横断面研究和病例对照研究^[24-27]证实了以上理论的存在性, 但科学是严谨的, 确定NAFLD和肾脏功能受损甚至CKD之间的交互作用的数据仍然有限. 考虑到异质性和纵向研究数据多为小样本, 迫切需要进行进一步的研究来证实NAFLD和肾脏功能的关系, 尤其需要更多的前瞻性研究, 包括肾脏和肝脏组织学方面的研究, 从而真正解开这些疾病之间的关联. 如果在未来大规模前瞻性研究能够证实NAFLD的潜在不利因素影响肾脏疾病进展, 将值得特别期待.

文章亮点

实验背景

目前非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)全球发病率居高不下, 除其本身是代谢

综合征的肝脏表现之外,肝外的并发症也逐渐被重视,经证实NAFLD是心血管疾病的独立危险因素,并与糖尿病、高脂血症等相关,但与肾脏功能是否存在关联性,不同的研究得出不同的结论。

实验动机

近年来,NAFLD的肝外并发症是目前国内外研究的热点问题,本研究主要探讨NAFLD患者与健康人群在肾脏功能上是否存在差异,以便对肾脏进行管理和探讨新的应对方法。

实验目标

通过研究,观察普通人群发生NAFLD时的生化学特征及肾脏功能状况,以便对高危人群进行早期诊断,及时评估肾脏功能水平,防止慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的发生与发展。

实验方法

对查体中心的856例健康体检者进行数据采集及分析,其中诊断NAFLD的253例患者与603例对照人群进行生化学指标的统计学分析;利用估算的肾小球率过滤对两组人群肾脏功能进行评价;并通过Logistic回归分析筛选出肾脏功能受损的影响因素。

实验结果

本研究已达到实验目标。通过观察发现NAFLD组部分生化学指标与对照人群组比较差异有统计学意义,检出的肾脏功能受损患者中,伴NAFLD的患病率高于不伴NAFLD的患者,经Logistic回归分析发现NAFLD为肾脏功能受损独立危险因素。

实验结论

本结论证实NAFLD患者生化学指标异于对照人群,并且具有更高的肾脏功能受损率,针对NALFD患者除关注其代谢因素外,还应指导临床医生对NAFLD患者肾脏功能予以重视,及时采取措施避免进展为CKD而增加远期的临床负担。

展望前景

将来可扩大样本量,进一步探讨NAFLD患者生化学特征及肾脏功能状况,以便对高危人群进行早期诊断,及时评估肾脏功能水平。

4 参考文献

- 1 Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1174-1197 [PMID: 24002776 DOI: 10.1002/hep.26717]
- 2 Cano A, Alonso C. Deciphering non-alcoholic fatty liver

- disease through metabolomics. *Biochem Soc Trans* 2014; 42: 1447-1452 [PMID: 25233430 DOI: 10.1042/BST20140138]
- 3 Karim MF, Al-Mahtab M, Rahman S, Debnath CR. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)--A Review. *Mymensingh Med J* 2015; 24: 873-880 [PMID: 26620035]
- 4 Weiß J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 447-452 [PMID: 25019921 DOI: 10.3238/arztebl.2014.0447]
- 5 Scalera A, Tarantino G. Could metabolic syndrome lead to hepatocarcinoma via non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9217-9228 [PMID: 25071314 DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9217]
- 6 Fisher CP, Kierzek AM, Plant NJ, Moore JB. Systems biology approaches for studying the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15070-15078 [PMID: 25386055 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15070]
- 7 Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 297-310 [PMID: 28218263 DOI: 10.1038/nrneph.2017.16]
- 8 Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9330-9337 [PMID: 25071327 DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9330]
- 9 Hamad AA, Khalil AA, Connolly V, Ahmed MH. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and kidney function: a communication between two organs that needs further exploration. *Arab J Gastroenterol* 2012; 13: 161-165 [PMID: 23432982 DOI: 10.1016/j.ajg.2012.06.010]
- 10 Chang Y, Ryu S, Sung E, Woo HY, Oh E, Cha K, Jung E, Kim WS. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism* 2008; 57: 569-576 [PMID: 18328362 DOI: 10.1016/j.metabol.2007.11.022]
- 11 Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Hsieh SD, Kato K, Tanabe M, Ogawa K, Hara S, Kobayashi T. The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med* 2011; 50: 1081-1087 [PMID: 21576832]
- 12 Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 638-652 [PMID: 25085644 DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.05.019]
- 13 Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is there a link? *J Hepatol* 2011; 54: 1020-1029 [PMID: 21145850 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.007]
- 14 Musso G, Cassader M, Cohnsey S, De Micheli F, Pinach S, Saba F, Gambino R. Fatty Liver and Chronic Kidney Disease: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Diabetes Care* 2016; 39: 1830-1845 [PMID: 27660122 DOI: 10.2337/dc15-1182]
- 15 Musso G, Cassader M, Cohnsey S, Pinach S, Saba F, Gambino R. Emerging Liver-Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends Mol Med* 2015; 21: 645-662 [PMID: 26432021 DOI: 10.1016/j.molmed.2015.08.005]
- 16 Paoletta G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15518-15531 [PMID: 25400436 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518]
- 17 Reilly NR, Lebowitz B, Hultcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol* 2015; 62: 1405-1411 [PMID: 25617505 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.013]
- 18 Chalmers L, Kaskel FJ, Bamgbola O. The role of obesity and

- its bioclinical correlates in the progression of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 352-364 [PMID: 17045221 DOI: 10.1053/j.ackd.2006.07.010]
- 19 Sesti G, Fiorentino TV, Arturi F, Perticone M, Sciacqua A, Perticone F. Association between noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e88569 [PMID: 24520400 DOI: 10.1371/journal.pone.0088569]
- 20 Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Kanemasa K, Matsubara H, Okanoue T, Yoshikawa T. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism* 2011; 60: 735-739 [PMID: 20817213 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.07.022]
- 21 Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2166-2171 [PMID: 20724519 DOI: 10.2215/CJN.05050610]
- 22 Choudhary NS, Saraf N, Kumar N, Rai R, Saigal S, Gautam D, Lipi L, Rastogi A, Goja S, Bhangui P, Ramchandra SK, Sooin AS. Nonalcoholic fatty liver is not associated with incident chronic kidney disease: a large histology-based comparison with healthy individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 441-443 [PMID: 26636408 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000531]
- 23 Sirota JC, McFann K, Targher G, Chonchol M, Jalal DI. Association between nonalcoholic liver disease and chronic kidney disease: an ultrasound analysis from NHANES 1988-1994. *Am J Nephrol* 2012; 36: 466-471 [PMID: 23128368 DOI: 10.1159/000343885]
- 24 Shen Z, Munker S, Luo F, Ma H, Yu C, Li Y. Effect of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Estimated Glomerular Filtration Rate Could Be Dependent on Age. *PLoS One* 2015; 10: e0130614 [PMID: 26087253 DOI: 10.1371/journal.pone.0130614]
- 25 Zeng J, Sun C, Sun WL, Chen GY, Pan Q, Yan SY, Xu ZJ, Chen YW, Fan JG. Association between non-invasively diagnosed hepatic steatosis and chronic kidney disease in Chinese adults on their health check-up. *J Dig Dis* 2017; 18: 229-236 [PMID: 28296249 DOI: 10.1111/1751-2980.12465]
- 26 Huh JH, Kim JY, Choi E, Kim JS, Chang Y, Sung KC. The fatty liver index as a predictor of incident chronic kidney disease in a 10-year prospective cohort study. *PLoS One* 2017; 12: e0180951 [PMID: 28738057 DOI: 10.1371/journal.pone.0180951]
- 27 Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, Hultcrantz R, Hagström H, Yoon SK, Charatcharoenwittaya P, George J, Barrera F, Haflíðadóttir S, Björnsson ES, Armstrong MJ, Hopkins LJ, Gao X, Francque S, Verrijken A, Yilmaz Y, Lindor KD, Charlton M, Haring R, Lerch MM, Rettig R, Völzke H, Ryu S, Li G, Wong LL, Machado M, Cortez-Pinto H, Yasui K, Cassader M. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11: e1001680 [PMID: 25050550 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001680]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



胃肠道恶性肿瘤腹腔镜手术对下肢深静脉血栓形成的临床分析

吴贵阳, 叶甫波, 陈国平

吴贵阳, 叶甫波, 陈国平, 台州市立医院胃肠外科 浙江省台州市 318000

吴贵阳, 主治医师, 主要从事胃肠疾病的研究.

作者贡献分布: 吴贵阳、叶甫波及陈国平共同完成此篇稿件.

通讯作者: 吴贵阳, 主治医师, 318000, 浙江省台州市椒江区中山东路 381号, 台州市立医院胃肠外科. shan68414735@163.com

收稿日期: 2018-02-26

修回日期: 2018-03-20

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-18

Deep vein thrombosis of the lower extremities after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer: Incidence and risk factors

Gui-Yang Wu, Fu-Bo Ye, Guo-Ping Chen

Gui-Yang Wu, Fu-Bo Ye, Guo-Ping Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Gui-Yang Wu, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital, 381 Zhongshan East Road, Jiaojiang District, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. shan68414735@163.com

Received: 2018-02-26

Revised: 2018-03-20

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To compare the incidence of deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremities after laparoscopic and

open surgery for gastrointestinal malignancies.

METHODS

A total of 158 patients who underwent radical resection for rectal or gastric cancer at our hospital from December 2015 to December 2017 were selected and randomly divided into either an observation group (79 patients) or a control group (79 patients). The observation group underwent laparoscopic surgery, and the control group underwent traditional laparotomy. Operative time, intraoperative blood loss, postoperative exhaust, hospital stay, complications, and preoperative and postoperative thromboplastin time (TT), D-dimer (DD), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), and thromboelastography (TEG) were compared between the two groups.

RESULTS

Operative time was significantly longer and the number of DVT cases was significantly more in the observation group than in the control group (209.47 min \pm 30.17 min *vs* 174.33 min \pm 30.29 min, 26 *vs* 15, $P < 0.05$). Postoperative blood loss and postoperative complications were significantly lower in the observation group than in the control group (300.18 mL \pm 50.29 mL *vs* 379.45 mL \pm 50.49 mL, 6 *vs* 16, $P < 0.05$). At 1 d after surgery, PT was prolonged and APTT was shortened in the observation group compared with preoperative value and that of the control group (PT: 12.94 s \pm 0.88 s *vs* 11.19 s \pm 0.86 s, 11.75 s \pm 0.90 s, $P < 0.05$; APTT: 26.28 s \pm 2.54 s *vs* 30.23 s \pm 2.68 s, 30.99 s \pm 2.51 s, $P < 0.05$). The DD contents at 1, 3, and 5 d after operation (1.77 s \pm 0.23 s, 2.30 s \pm 0.45 s, and 2.28 s \pm 0.46 s, respectively) were significantly higher in the observation group compared with preoperative value (1.29 s \pm 0.25 s) and those of the control group (1.49 s \pm 0.26 s, 1.68 s \pm 0.42 s, and 1.70 s \pm 0.41 s, respectively)

($P < 0.05$). The MA values at 1, 3, and 5 d after surgery in the observation group were higher than those of the control group ($69.68 \text{ mm} \pm 6.48 \text{ mm}$ vs $65.97 \text{ mm} \pm 6.15 \text{ mm}$, $70.51 \text{ mm} \pm 6.41 \text{ mm}$ vs $67.02 \text{ mm} \pm 6.31 \text{ mm}$, $72.03 \text{ mm} \pm 6.89 \text{ mm}$ vs $69.60 \text{ mm} \pm 6.47 \text{ mm}$). The α values at 1, 3, and 5 d in the observation group (70.02 ± 4.33 , 70.71 ± 4.47 , and 73.08 ± 4.25 , respectively) were significantly higher than preoperative value (60.20 ± 4.29) and those of the control group (65.69 ± 4.22 , 67.48 ± 4.36 , and 68.98 ± 4.51 , respectively) ($P < 0.05$). There was a significant difference in age, smoking status, ASA classification, tumor stage, and hypertension between DVT and non-DVT patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The incidence of DVT after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer surgery is higher than that after traditional laparotomy.

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

Key Words: Gastrointestinal neoplasms; Deep vein thrombosis; Laparoscopy; Open surgery

Wu GY, Ye FB, Chen GP. Deep vein thrombosis of the lower extremities after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer: Incidence and risk factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 673-679 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/673.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.673>

摘要

目的

分析腹腔镜与开腹胃肠道恶性肿瘤术后患者形成下肢深静脉血栓影响。

方法

选取2015-12/2017-12间在本院因直肠或者胃恶性肿瘤而准备进行根治性肿瘤切除手术患者158例, 依据随机数字表法将其分成两组, 观察组(79例)患者行腹腔镜相关手术, 对照组(79例)患者行传统开腹手术; 观察患者深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)发生率、手术时间、术中出血量及术后排气、住院时间、并发症状况, 患者术前与术后1、3、5 d凝血酶凝固时间(thromboplastin time, TT)、D-二聚体(D-Dimer, DD)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)指标改变状况。

结果

观察组患者手术时间、发生DVT例数为209.47分±30.17分、26例, 高于对照组的174.33分±30.29分、

15例, 术后中出血量、术后并发症人数为300.18 mL±50.29 mL、6例, 低于对照组的379.45 mL±50.49 mL、16例, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组术后1 d PT为12.94 s±0.88 s较术前11.19 s±0.86 s及对照组11.75 s±0.90 s延长、术后1 d APTT 26.28 s±2.54 s较术前30.23 s±2.68 s及对照组30.99 s±2.51 s缩短、术后1、3、5 d DD含量1.77 s±0.23 s、2.30 s±0.45 s、2.28 s±0.46 s较术前1.29 s±0.25 s及对照组1.49 s±0.26 s、1.68 s±0.42 s、1.70 s±0.41 s升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者术后1、3、5 d MA值分别为69.68 mm±6.48 mm、70.51 mm±6.41 mm、72.03 mm±6.89 mm较术前63.80 mm±6.52 mm和对照组65.97 mm±6.15 mm、67.02 mm±6.31 mm、69.60 mm±6.47 mm, 术后1、3、5 d α 值分别为70.02±4.33、70.71±4.47、73.08±4.25较术前60.20±4.29和对照组65.69±4.22、67.48±4.36、68.98±4.51显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); DVT和非DVT患者在年龄、是否吸烟、ASA分级、肿瘤分期、是否有高血压间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

腹腔镜胃肠道恶性肿瘤手术后DVT发生率要高于传统开腹手术。

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

关键词: 胃肠道肿瘤根治术; 下肢深静脉血栓; 腹腔镜; 开腹手术

核心提要: 腹腔镜胃肠道恶性肿瘤手术后深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)发生率要高于传统开腹手术, 血栓弹力图对术后7 d下肢深静脉血栓发生有一定预测价值, 对DVT高危人群及时、有效进行抗凝治疗可降低相关并发症几率。

吴贵阳, 叶甫波, 陈国平. 胃肠道恶性肿瘤腹腔镜手术对下肢深静脉血栓形成的临床分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 673-679 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/673.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.673>

0 引言

伴随内镜技术和微创外科迅速发展, 临床上腹腔镜技术得到了广泛使用. 腹腔镜可帮助外科手术医师将患者腹腔影像在屏幕上显示, 同时采用精密手术器械进行一些精细手术, 降低了患者手术创伤及疼痛, 缩短了患者术后住院与康复时间^[1,2]. 但随着腹腔镜领域与手术范围不断增大, 一些手术变的越来越复杂, 而相关手

表 1 两组患者临床资料状况对比 ($n = 79$)

组别	男/女	平均年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	ASA分级		高血压	糖尿病	冠心病
				I、II级	III级			
观察组	42/37	62.18 ± 7.29	23.85 ± 3.19	63	16	25	28	12
对照组	40/39	61.23 ± 7.42	23.41 ± 3.37	65	14	23	30	10
t/χ^2	1.083	2.117	0.963	1.227	2.194	0.864	1.005	1.273
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 2 患者手术中及手术后相关指标状况对比 ($n = 79$)

组别	手术时间(分)	出血量(mL)	DVT发生例数	排气时间(d)	住院时间(d)	术后并发症			
						肺部感染	切口感染	泌尿系感染	吻合口瘘
观察组	209.47 ± 30.17	300.18 ± 50.29	26	2.07 ± 0.38	7.06 ± 1.18	1	2	1	2
对照组	174.33 ± 30.29	379.45 ± 50.49	15	3.39 ± 0.41	8.49 ± 1.23	4	5	3	4
t/χ^2	13.057	1.468	10.446	11.732	12.086			11.552	
P	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05			< 0.05	

DVT: 深静脉血栓形成。

术并发症也逐渐引起人们的关注。下肢深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)为静脉回流发生障碍的一种疾病,由深静脉中血压出现异常凝结而产生,一般在双下肢静脉中多发,多见于小腿肌间肠系膜静脉、静脉丛、股静脉及腘静脉等,脱落血栓可能会造成肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE)与血栓后综合征等,增大了社会与家庭医疗成本,对患者康复产生影响^[3-5]。当前关于腹腔镜手术是不是比开腹手术更容易出现术后DVT依然没有定论,因此,本文通过分析腹腔镜胃肠道术后患者形成下肢深静脉血栓影响,为临床患者治疗提供一些借鉴。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 病例资料: 选取2015-12/2017-12间在本院因直肠癌或者胃恶性肿瘤而准备进行根治性肿瘤切除手术患者158例,依据随机数字表法将其分成两组,观察组(79例)与对照组(79例);本研究医院伦理委员会批准,患者及家属知情并同意;两组患者临床资料状况对比差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。

1.1.2 纳入及排除标准: 纳入标准: 患者ASA分级在I至III级间;年龄在18至75岁间;排除标准: (1)全身感染没有控制或者伴有胃肠道穿孔; (2)直肠癌手术还需进行挖肛者; (3)有神经疾病或者孕妇; (4)肿瘤出现转移者; (5)肝肾功能出现障碍,凝血功能异常、血小板计数异常、有出血倾向者; (6)术前静脉血管造影后者超声检测为深静脉血栓者; (7)准备进行姑息性手术者。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 手术前三天进行肝肾功能、血常规、X胸片、心电图及凝血功能等常规检测;手术前24 h超声检测髂静脉与股深、浅静脉,双下肢肌间静脉丛,下腔静脉,判别患者有没有合并深静脉血栓;糖尿病和高血压患者在血糖与血压控制到适宜范围内在进行手术;手术前6 h禁止饮食、4 h禁止饮水。

1.2.2 手术方式: 观察组患者行腹腔镜相关手术,胃癌患者进行腹腔镜辅下胃大部切除联合MGJA手术与腹腔镜下全胃切除联合E-JR手术,气腹建立使用CO₂,气腹压力在10-12 mmHg,经过脐做一个12 mm切口,腹腔镜探头置入,在左中腹、右上腹、左下腹及中腹做切口,手术器具置入。患者选取Trendelenburg体位手术,手术以后将腹腔内部CO₂排净,切口缝合。结直肠癌恶性肿瘤患者使用“五孔”或者“四孔”操作,依据患者肿瘤所在位置(直肠、乙状或者右半结肠、横结肠等)行切口,器械置入,手术结束后将腹腔内部CO₂排净,切口缝合。对照组患者行传统开腹手术,术后患者都进行肠外营养治疗。

对于术后超声检测显示存在DVT患者,给予低分子肝素4000 IU皮下注射,每天一次,或者口服5 mg利伐沙班,每天一次,连续抗凝治疗14 d。同时每天使用超声连续监测下肢DVT消退状况。

1.3 观察指标 两组患者术后1-7 d进行双下肢静脉超声检测,计算DVT发生率,并观察患者手术时间、术中出血量及术后排气、住院时间、并发症状况;观察患者术前与术后1、3、5 d凝血酶凝固时间(thromboplastin

表 3 两组患者围手术期凝血功能改变状况对比 (n = 79)

组别		DD (mg/L)	PT (s)	TT (s)	APTT (s)
观察组	术前	1.29 ± 0.25	11.19 ± 0.86	17.59 ± 1.06	30.23 ± 2.68
	术后1 d	1.77 ± 0.23 ^a	12.94 ± 0.88 ^a	17.02 ± 1.10	26.28 ± 2.54 ^a
	术后3 d	2.30 ± 0.45 ^a	11.75 ± 0.90	17.06 ± 1.33	27.69 ± 2.55
	术后5 d	2.28 ± 0.46 ^a	11.38 ± 0.85	17.69 ± 1.28	29.71 ± 2.64
	F	13.066	12.375	1.462	11.790
对照组	术前	1.29 ± 0.27	11.48 ± 0.82	17.35 ± 1.16	30.05 ± 2.48
	术后1 d	1.49 ± 0.26	11.75 ± 0.90	17.13 ± 1.20	30.99 ± 2.51
	术后3 d	1.68 ± 0.42	11.68 ± 0.87	17.29 ± 1.31	31.20 ± 2.49
	术后5 d	1.70 ± 0.41	11.36 ± 0.91	17.75 ± 1.26	30.01 ± 2.64
	F	0.986	1.473	1.005	0.887
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

^aP<0.05, 与对照组对比. DD: D-二聚体; PT: 凝血酶原时间; TT: 凝血酶凝固时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间.

表 4 两组患者围手术期内血栓弹力图参数状况对比 (n = 79)

组别		MA (mm)	R (分)	α (degree)	K (分)
观察组	术前	63.80 ± 6.52	6.06 ± 1.20	60.20 ± 4.29	1.70 ± 0.58
	术后1 d	69.68 ± 6.48 ^a	5.77 ± 1.26	70.02 ± 4.33 ^a	1.75 ± 0.55
	术后3 d	70.51 ± 6.41 ^a	5.81 ± 1.21	70.71 ± 4.47 ^a	1.69 ± 0.59
	术后5 d	72.03 ± 6.89 ^a	5.99 ± 1.19	73.08 ± 4.25 ^a	1.71 ± 0.51
	F	13.571	1.297	12.308	0.972
对照组	术前	64.48 ± 6.27	6.19 ± 1.14	61.09 ± 4.18	1.79 ± 0.60
	术后1 d	65.97 ± 6.15	6.15 ± 1.18	65.69 ± 4.22	1.81 ± 0.57
	术后3 d	67.02 ± 6.31	6.04 ± 1.08	67.48 ± 4.36	1.82 ± 0.51
	术后5 d	69.60 ± 6.47	6.09 ± 1.30	68.98 ± 4.51	1.73 ± 0.49
	F	11.455	1.305	11.007	1.334
P		< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05

^aP<0.05, 与对照组对比.

time, TT)、D-二聚体(D-Dimer, DD)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和血栓弹力图(thromboela-stogram, TEG)指标改变状况.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件进行数据分析, 计量资料(mean±SD)表示, 独立样本t检验, 组内不同时间点凝血功能与血栓弹力图参数对比采用重复测量方差检验, 计数资料χ²检验, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者手术中及手术后相关指标状况 观察组患者手术时间、发生DVT例数为209.47分±30.17分、26例, 高于对照组的174.33分±30.29分、15例, 术后中出血量、术后并发症人数为300.18 mL±50.29 mL、6例,

低于对照组的379.45 mL±50.49 mL、16例, 差异均有统计学意义(P<0.05), 详见表2.

2.2 两组患者围手术期凝血功能改变状况 观察组术后1 d PT为12.94 s±0.88 s较术前11.19 s±0.86 s及对照组11.75 s±0.90 s延长、术后1 d APTT为26.28 s±2.54 s较术前30.23 s±2.68 s及对照组30.99 s±2.51 s缩短、术后1、3、5 d DD含量1.77 s±0.23 s、2.30 s±0.45 s、2.28 s±0.46 s较术前1.29 s±0.25 s及对照组1.49 s±0.26 s、1.68 s±0.42 s、1.70 s±0.41 s升高, 差异均有统计学意义(P<0.05), 详见表3.

2.3 两组患者围手术期内血栓弹力图参数状况 观察组患者术后1、3、5 d MA值分别为69.68 mm±6.48 mm、70.51 mm±6.41 mm、72.03 mm±6.89 mm较术前63.80 mm±6.52 mm和对照组65.97 mm±6.15 mm、

表 5 都胃肠道肿瘤术后患者DVT高危因素分析 n (%)

项目	DVT ($n = 41$)	非DVT ($n = 117$)	χ^2	P
年龄(岁)			10.894	<0.05
<60	9 (21.95)	67 (57.26)		
≥60	32 (78.05)	50 (42.74)		
吸烟			11.753	<0.05
是	21 (51.22)	27 (23.08)		
否	20 (48.78)	90 (76.92)		
ASA分级			12.074	<0.05
I、II级	25 (60.98)	103 (80.47)		
III级	16 (39.02)	14 (10.93)		
肿瘤分期			10.963	<0.05
1、2期	20 (48.78)	91 (77.78)		
3期	21 (51.22)	26 (22.22)		
高血压			14.268	<0.05
是	22 (53.66)	88 (75.21)		
否	19 (46.34)	29 (24.79)		

67.02 mm±6.31 mm、69.60 mm±6.47 mm, 术后1、3、5 d α 值分别为70.02±4.33、70.71±4.47、73.08±4.25较术前60.20±4.29和对照组65.69±4.22、67.48±4.36、68.98±4.51显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表4。

2.4 胃肠道肿瘤术后患者DVT高危因素分析 DVT和非DVT患者在年龄、是否吸烟、ASA分级、肿瘤分期、是否有高血压间差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表5。

3 讨论

1950年代Virchow^[5]提出了关于DVT涉及的几个因素, 包含血液高凝状态、静脉血管壁受损与静脉血流淤滞, 此理论一直沿用至今。腹腔镜手术中使用最多充气介质为CO₂, 其优势为可经过呼吸道排除、在组织与血液内溶解度较高等^[6-10]。Christen等^[11]人经过体外加压气囊法对腹腔镜气腹状况进行模拟, 同时使用脉冲多普勒技术检测其血流速度与股静脉直径变化情况, 研究显示, 对腹部气囊进行加压会使受试者血流速度降低、股静脉内径变大, 使其发生股静脉血流淤滞。相关动物实验显示, 对于增大腹内压, 动物出现血流动力学改变和CO₂气体吸收相关性更高^[12-15]。腹腔镜手术和开腹手术相比, 患者术后发生DVT可能涉及CO₂与患者血流动力学变化有关^[16-18]。

腹腔镜手术除了会诱发CO₂气体与压力相关病理改变外, 对其凝血功能影响也比较明显。APTT反映了患者内源性凝血功能改变情况, 本文研究显示, 腹腔镜组患者术后APTT较术前明显下降, 说明腹腔镜手术将患者内源性凝血路径激活。D-D为纤维蛋白单体经过活化因子XIII交联以后, 由纤溶酶水解产生特异性的降解物

质^[19-21], 患者术后D-D含量较术前升高, 说明患者处于血液高凝状况, 血清D-D与恶性肿瘤间相关性已得到相关验证, 患者高凝状况使肿瘤本身所引发的, 而本文研究显示, 腹腔镜组患者术后D-D含量高于开腹组, 说明腹腔镜对患者凝血功能影响更大。TEG检测所提供的图形表明了患者产生血栓与溶解进程, 其可信度与有效性比较高。TEG参数包含, MA(血凝块最大宽度)、R(凝结发生至消逝时间)、K(产生血块质振幅达到20 mm时间)、 α 角(R至K切线角)^[23-27]。本文研究显示, 术后两组患者MA与 α 角水平都增大, 说明患者其血液凝固得到强化, 而腹腔镜组升高更多, 进一步验证了腹腔镜手术对患者凝血因子影响。既往研究显示, 手术操作时间长短对术后DVT发生率有一定影响, 手术操作时间超过1小时患者, 在术后DVT发生率会显著增大。本文研究显示, 腹腔镜患者手术间高于开腹组, 手术时间超过2 h可能是DVT形成高危因素, 但由于本研究中患者较少, 尚不能得到证实, 需要更大样本量后续试验进行验证。另外, 对术后超声诊断是DVT患者进行有效、及时抗凝治疗以后患者下肢静脉血栓均快速消失, 术后没有发生严重肺栓塞或者下肢深静脉血栓等不良事件。这也说明在胃肠道恶性肿瘤术后, 有针对性对部分高危人群实施抗凝治疗为更有效、安全选择。

总之, 腹腔镜胃肠道恶性肿瘤手术后DVT发生率要高于传统开腹手术。由于时间与人力等资源有限, 本文研究中一些实验数据难免出现偏颇, 在今后还需要进行更多相关理论知识学习与临床实践, 进行样本量更大、观察时间更长、观察指标更多的研究。

文章亮点

实验背景

腹腔镜可帮助外科手术医师将患者腹腔影像在屏幕上显示, 同时采用精密手术器械进行一些精细手术, 降低了患者手术创伤及疼痛, 缩短了患者术后住院与康复时间。

实验动机

随着腹腔镜领域与手术范围不断增大, 一些手术变的越来越复杂, 而相关手术并发症也逐渐引起人们的关注。

实验目标

通过分析腹腔镜胃肠道术后患者形成下肢深静脉血栓影响, 为临床患者治疗提供一些借鉴。

实验方法

选取在本院因直肠或者胃恶性肿瘤而准备进行根治性肿瘤切除手术患者158例, 将其分成两组, 观察组(79例)

患者行腹腔镜相关手术, 对照组(79例)患者行传统开腹手术; 观察患者深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)发生率、手术时间、术中出血量及术后排气、住院时间、并发症状况, 患者术前与术后1、3、5 d凝血酶凝固时间、D-二聚体(D-Dimer, DD)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)指标改变状况。

实验结果

观察组患者手术时间、发生DVT例数高于对照组的, 术后中出血量、术后并发症人数低于对照组的, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 观察组术后1 d PT较术前及对照组延长、APTT较术前及对照组缩短、术后1、3、5 d DD含量较术前及对照组升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

实验结论

腹腔镜胃肠道恶性肿瘤手术后DVT发生率要高于传统开腹手术, 血栓弹力图对术后7 d下肢深静脉血栓发生有一定预测价值。

展望前景

由于时间与人力等资源有限, 本文研究中一些实验数据难免出现偏颇, 在今后还需要进行样本量更大、观察时间更长、观察指标更多的研究。

4 参考文献

- 赵娜, 李有长, 程波, 刘朝文. 妇科腹腔镜手术对子宫切除术患者术后下肢深静脉血栓的影响. 重庆医学 2015; 19: 4965-4967 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.35.021]
- 李利, 陈玲英, 顾海燕, 张伟娘. 妇科腹腔镜术后下肢深静脉血栓形成的危险因素分析. 实用预防医学 2016; 23: 1239-1241 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2016.10.029]
- 廖冰, 童频, 程艳冬, 祝琼. 情景式健康教育对妇科肿瘤术后下肢深静脉血栓的预防. 中国妇幼保健研究 2015; 7: 57-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2015.02.075]
- Kimura Y, Oki E, Ando K, Saeki H, Kusumoto T, Maehara Y. Incidence of Venous Thromboembolism Following Laparoscopic Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Single-Center, Prospective Cohort Study. *World J Surg* 2016; 40: 309-314 [PMID: 26316113 DOI: 10.1007/s00268-015-3234-y]
- 李妮, 李花繁. 腹腔镜与常规子宫全切术后下肢静脉血栓形成的对比临床研究. 血栓与止血学 2017; 23: 131-132 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2017.01.043]
- 辛丽, 甘秀妮, 姜兰兰. 穴位按摩预防妇科腹腔镜术后深静脉血栓形成的影响. 中国中西医结合杂志 2016; 36: 942-945 [DOI: 10.7661/CJIM.2016.08.0942]
- 赵莹, 高迪, 张晓锐. OEC 管理模式对胃肠道肿瘤手术患者下肢深静脉血栓形成的预防效果. 中华现代护理杂志 2015; 21: 910-912 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2015.08.012]
- Mandal R, Hardin H, Baus R, Rehauer W, Lloyd RV. Analysis of miR-96 and miR-133a Expression in Gastrointestinal

- Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* 2017; 28: 345-350 [PMID: 29032398 DOI: 10.1007/s12022-017-9504-5]
- 樊雷. 2种机械方法预防胃肠道恶性肿瘤患者手术后下肢深静脉血栓效果比较. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 2701-2702 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.24.031]
- 郭伟平, 申沛, 林耀惠, 朱芳芳, 王军, 刘勇战. 不同方法预防妇科腹腔镜手术患者静脉血栓栓塞的应用价值. 重庆医学 2016; 45: 4240-4242 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.020]
- Christen Y, Reymond MA, Vogel JJ, Klopfenstein CE, Morel P, Bounameaux H. Hemodynamic effects of intermittent pneumatic compression of the lower limbs during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1995; 170: 395-398 [PMID: 7573736]
- Verma V, Lin SH, Simone CB 2nd, Mehta MP. Clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for gastrointestinal neoplasms: a systematic review. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7: 644-664 [PMID: 27563457 DOI: 10.21037/jgo.2016.05.06]
- 古剑锋, 李维, 韦万程. 血塞通对腹腔镜胃癌手术下肢深静脉血流动力学和凝血功能的影响. 血栓与止血学 2016; 22: 638-640 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2016.06.013]
- Li YZ, Wu PH. Conventional radiological strategy of common gastrointestinal neoplasms. *World J Radiol* 2015; 7: 7-16 [PMID: 25628800 DOI: 10.4329/wjr.v7.i1.7]
- 覃华波, 谢明颢, 练磊, 何晓生, 吴小剑, 兰平, 汪建平. 直肠癌根治术: 腹腔镜与开腹手术后并发症的比较. 中国普外基础与临床杂志 2015; 11: 530-534 [DOI: 10.7507/1007-9424.20150142]
- Kidambi TD, Pedley C, Blanco A, Bergsland EK, Terdiman JP. Lower gastrointestinal neuroendocrine neoplasms associated with hereditary cancer syndromes: a case series. *Fam Cancer* 2017; 16: 537-543 [PMID: 28283864 DOI: 10.1007/s10689-017-9979-8]
- 季福建, 房学东, 费秉元. 3D与2D腹腔镜胃肠道肿瘤手术的比较研究. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 173-177 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.05.007]
- 沈丽芳, 胡飞红, 陈英. 循证护理对妇科腹腔镜术后静脉血栓的预防研究. 中华全科医学 2016; 14: 854-857 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7484.2017.08.362]
- Dentali F, Pegoraro S, Barco S, di Minno MN, Mastroiacovo D, Pomeroy F, Lodigiani C, Bagna F, Sartori M, Barillari G, Mumoli N, Napolitano M, Passamonti S, Benedetti R, Ageno W, Nisio MD. OC-01 - Clinical history of cancer patients with isolated distal deep vein thrombosis: a multicenter cohort study. *Thromb Res* 2016; 140 Suppl 1: S168 [PMID: 27161673 DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30118-9]
- 李梅. 腹腔镜与开腹手术对妇科疾病患者凝血功能及术后静脉血栓相关事件的影响. 血栓与止血学 2017; 9: 950-952 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2017.06.017]
- 黄润强, 郭振鹏, 袁修琼, 熊平安, 方彩云. 低分子肝素钙在妇科腹腔镜术后预防深静脉血栓中的临床效果. 现代肿瘤医学 2017; 25: 444-447 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.03.027]
- Mima K, Ogino S, Nakagawa S, Sawayama H, Kinoshita K, Krashima R, Ishimoto T, Imai K, Iwatsuki M, Hashimoto D, Baba Y, Sakamoto Y, Yamashita YI, Yoshida N, Chikamoto A, Ishiko T, Baba H. The role of intestinal bacteria in the development and progression of gastrointestinal tract neoplasms. *Surg Oncol* 2017; 26: 368-376 [PMID: 29113654 DOI: 10.1016/j.suronc.2017.07.011]
- 孟硕. 结直肠腹腔镜与开腹手术术后静脉血栓形成的临床调查及护理配合分析. 血栓与止血学 2016; 22: 212-214 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2016.02.029]
- Iwatsuka K, Gotoda T, Kono S, Suzuki S, Yagi Kuwata N, Kusano C, Sugimoto K, Itoi T, Moriyasu F. Clinical Backgrounds and Outcomes of Elderly Japanese Patients with

- Gastrointestinal Bleeding. *Intern Med* 2016; 55: 325-332 [PMID: 26875955 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5396]
- 25 Strauss BB, Yab TC, O'Connor HM, Taylor WR, Mahoney DW, Simonson JA, Christensen J, Chari ST, Ahlquist DA. Fecal Recovery of Ingested Cellular DNA: Implications for Noninvasive Detection of Upper Gastrointestinal Neoplasms. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 117-125 [PMID: 26297132 DOI: 10.1007/s10620-015-3845-z]
- 26 胡殿贺, 韩亚东, 侍阳, 朱孝成. 术后早期应用低分子肝素对胃肠道恶性肿瘤术后深静脉血栓形成的影响. *中国普外基础与临床杂志* 2016; 7: 487-489 [DOI: 10.7507/1007-9424.20160129]
- 27 卢怀美, 刘晓燕, 赵强, 王艳, 王宁. 预见性护理对消化道肿瘤患者术后下肢静脉血栓形成的影响. *现代中西医结合杂志* 2017; 26: 1701-1703 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.15.038]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

住院患儿细菌性腹泻的病原菌分布与耐药性情况观察

魏寒松

魏寒松, 天津市宁河区医院检验科 天津市 301500

魏寒松, 主治医师, 研究方向为感染性疾病的实验室诊断.

作者贡献分布: 魏寒松独立完成此篇稿件.

通讯作者: 魏寒松, 主治医师, 301500, 天津市宁河区芦台镇沿河路23号, 天津市宁河区医院检验科. lbxxwei@163.com

收稿日期: 2018-01-24

修回日期: 2018-03-19

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-18

Bacterial diarrhea in hospitalized children: Pathogen distribution and drug resistance

Han-Song Wei

Han-Song Wei, Clinical Laboratory, Hospital of Ninghe District, Tianjin 301500, China

Correspondence to: Han-Song Wei, Attending Physician, Clinical Laboratory, Hospital of Ninghe District, 23 Yanhe Road, Lutai Town, Ninghe District, Tianjin 301500, China. lbxxwei@163.com

Received: 2018-01-24

Revised: 2018-03-19

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To study the pathogen distribution and drug resistance in hospitalized children with bacterial diarrhea to guide the selection of appropriate antimicrobial drug regimen for the clinical treatment of bacterial diarrhea in children.

METHODS

A total of 1107 children with bacterial diarrhea treated

at our hospital from May 2012 to October 2017 were retrospectively analyzed. According to the clinical data of all children (including medical records, laboratory examination results, fecal pathogen detection results, and drug susceptibility test results), the distribution and composition of pathogenic bacteria, clinical symptoms, the drug resistance of main pathogenic bacteria, therapeutic effects, and prognosis were analyzed.

RESULTS

In feces from 1107 children with bacterial diarrhea, 206 strains of pathogenic bacteria were isolated, including 39 cases of Gram-positive bacteria (such as *Staphylococcus aureus*) and 167 cases of Gram-negative bacteria (such as shigella, pathogenic *Escherichia coli*, and salmonella). The detection rate of pathogenic bacteria in the feces was the highest in children aged < 1 year, and the detection rate decreased with the increase of age. Pathogenic bacteria were detected throughout the year, especially in summer. There was a statistically significant difference ($P < 0.05$) in clinical symptoms (such as fever, abdominal pain, defecation, and rehydration) between bacterial diarrhea caused by *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. The rate of resistance of main Gram-positive bacteria to antimicrobial drugs moxifloxacin, vancomycin, and linezolid was less than 30%, and the rate of resistance of Gram-negative bacteria to antibiotics ceftazidime, trimethoprim/sulfamethoxazole, meropenem, and imipenem was less than 30%. The cure rate of bacterial diarrhea was 96.48% (1068/1107) after one week of treatment with antibiotics and selective antibacterial agents.

CONCLUSION

The pathogen distribution in children with bacterial diarrhea is complex, and clinicians should select antimicrobial drugs with a resistance rate less than 30% based on drug susceptibility test results.

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

Key Words: Bacterial diarrhea; Pathogenic bacteria; Drug resistance; Antibacterial agent; Children

Wei HS. Bacterial diarrhea in hospitalized children: Pathogen distribution and drug resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 680-686 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/680.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.680>

摘要

目的

研究本院住院患儿细菌性腹泻的病原菌分布与耐药性, 对患儿细菌性腹泻临床治疗的经验性抗菌药物方案选择进行指导。

方法

选取2012-05/2017-10期间我院收治的细菌性腹泻患儿1107例进行回顾性分析, 根据所有患儿的临床资料(包括病案、实验室检查结果、粪便病原学检查结果和药敏实验结果), 统计1107例细菌性腹泻患儿的粪便病原菌分布和构成、临床症状、主要病原菌的耐药性及患儿治疗后的效果和预后。

结果

在1107例细菌性腹泻患儿的粪便中共分离鉴定得到病原菌206株, 其中革兰氏阳性菌(如金黄色葡萄球菌)39例, 革兰氏阴性菌(如志贺菌属、致病性大肠埃希菌属、沙门氏菌属)167例。患儿粪便中病原菌的检出率以<1岁的婴幼儿最高, 检出率随年龄的增加而减少。而且全年均有病原菌检出, 尤其是夏季的病原菌检出率最高。而且致病性大肠埃希菌与金黄色葡萄球菌导致的发热、腹痛、排便次数、里急后重及脱水等细菌性腹泻临床症状发生率具有统计学差异($P<0.05$)。主要的革兰氏阳性菌对抗菌药物莫西沙星、万古霉素、利奈唑胺的耐药率小于30%, 主要的革兰氏阴性菌对头孢类抗菌药头孢他啶、复方新诺明、美罗培南和亚胺培南的耐药率小于30%。1107例细菌性腹泻患儿通过经验性抗菌药物和选择敏感抗菌药物进行治疗后, 1 wk后的治愈率达96.48%(1068/1107)。

结论

儿童细菌性腹泻的病原菌分布情况复杂, 临床医生需参考患儿的病原菌组成和分布情况以及药敏检测结果选择患儿耐药率小于30%的抗菌药物对细菌性腹泻进行治疗。

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

关键词: 细菌性腹泻; 病原菌; 耐药性; 抗菌药物; 儿童

核心提要: 细菌性腹泻是常见的儿童疾病, 其病原菌组成复杂。本研究分析了1107例细菌性腹泻住院患儿的病原菌分布及其耐药性, 以期儿童细菌性腹泻临床治疗的经验性抗菌药物方案选择提供依据。

魏寒松. 住院患儿细菌性腹泻的病原菌分布与耐药性情况观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 680-686 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/680.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.680>

0 引言

细菌性腹泻是儿童腹泻中常见的类型, 导致其发生的病原菌组成较复杂, 主要包括致病性大肠埃希菌、志贺菌及沙门氏菌等^[1,2]。儿童细菌性腹泻多发于5岁以下幼儿, 临床主要表现为粪便性状的改变及次数增多, 能导致患儿营养不良而生长发育迟缓和免疫功能低下, 因而需要临床工作者的重视并及时给予有效治疗^[3,4]。由于儿童肠道功能较弱, 在治疗细菌性腹泻时选择抗菌药物更需谨慎, β -内酰胺类和第三代头孢菌素类抗生素是治疗的首选药物^[5,6]。但随着广谱抗菌药物的广泛应用, 儿童肠道病原菌的耐药问题也日益加重^[7,8]。为了更好的了解儿童细菌性感染的病原学特征, 本研究选择本院的1107例细菌性腹泻住院患儿, 分析其病原菌分布与耐药性, 以期儿童细菌性腹泻临床治疗的经验性抗菌药物方案选择提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-05/2017-10期间天津市宁河区医院收治的细菌性腹泻患儿1107例进行回顾性分析。纳入标准: (1)0-5岁的患儿; (2)患儿如有排便次数明显增多, 粪便性质稀薄或含血液黏液等临床症状, 可确诊为细菌性腹泻; (3)患儿所有的临床资料(病案、实验室检查结果、粪便病原学检查结果和药敏实验结果)保存完整。排除标准: 临床资料不完整的或不符合上述纳入标准的患儿。纳入本研究的患儿年龄0-5岁, 平均年龄2.02岁 \pm 0.35岁; 男564例, 女543例。所有患儿粪便取样检查后, 同时进行血常规、肝肾功能检查及药敏试验。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 所有纳入本研究的患儿就诊后均给予补液、止泻和营养补充等对症治疗, 同时给予经验性抗菌药物。实时观察患儿排便次数和粪便性状等临床症状变化, 并监测患儿的血常规等实验室检查指标。

1.2.2 病原菌的分离鉴定及药敏试验: 将患儿治疗前的

表 1 1107例患儿病原菌的分布和构成

病原菌/属	菌株(株)	构成比(%)
致病性大肠埃希菌属	97	47.09
金黄色葡萄球菌	39	18.93
气单胞菌和邻单胞菌	19	9.22
变形杆菌	19	9.22
弧菌属	17	8.25
白色念珠菌	7	3.40
铜绿假单胞菌	3	1.46
沙门氏菌属	3	1.46
志贺菌属	2	0.97
合计	206	100

表 2 患儿细菌性腹泻病原菌的年龄及季节分布情况 *n* (%)

病原菌	发病季节				发病年龄(岁)		
	春	夏	秋	冬	<1	1-2	3-5
金黄色葡萄球菌	3 (1.46)	24 (11.65)	15 (7.28)	2 (0.97)	20 (9.71)	14 (6.80)	5 (2.43)
弧菌属	3 (1.46)	11 (5.34)	2 (0.97)	1 (0.49)	10 (4.85)	5 (2.43)	2 (0.97)
致病性大肠埃希菌属	15 (7.28)	56 (27.18)	14 (6.80)	12 (5.83)	67 (32.52)	23 (11.17)	8 (3.88)
变形杆菌	2 (0.97)	12 (5.83)	3 (1.46)	2 (0.97)	11 (5.34)	5 (2.43)	3 (1.46)
合计	23 (11.17)	103 (50.00)	34 (16.50)	17 (8.25)	108 (52.43)	47 (18.93)	18 (8.74)

表 3 不同病原菌导致的细菌性腹泻的临床症状比较 *n* (%)

临床症状	致病性大肠埃希菌	金黄色葡萄球菌	弧菌	变形杆菌	<i>P</i>
发热	36 (37.11) ^a	32 (82.05)	3 (17.65)	3 (15.79)	0.015
腹痛	36 (37.11) ^a	26 (66.67)	6 (35.29)	3 (15.79)	0.031
呕吐	50 (51.55)	14 (35.90)	10 (58.82)	3 (15.79)	0.125
里急后重	14 (14.43) ^a	28 (71.79)	3 (17.65)	5 (26.32)	0.453
脱水	14 (14.43) ^a	31 (79.49)	8 (47.06)	4 (21.05)	0.037
排便次数>5次	58 (59.79) ^a	35 (89.74)	10 (58.82)	8 (42.11)	0.009
便常规阳性	39 (40.21)	31 (79.49)	8 (47.06)	16 (84.21)	0.522

^a*P*<0.05, 与金黄色葡萄球菌相比。

粪便样本按照《全国临床检验操作规程》的操作规范接种于相应培养基中进行病原菌的培养,并收集菌落进行进一步的分离纯化。在显微镜下观察病原菌的形态对病原菌菌种进行初步判断,并采用梅里埃Vitek 2 Compact 全自动细菌鉴定药敏分析系统对菌种进行鉴定。将分离纯化得到的主要病原菌,致病性大肠埃希菌、弧菌、变形杆菌及金黄色葡萄球菌采用仪器法进行药敏试验。药敏结果判定标准参考《美国临床和实验室标准委员会抗菌药物敏感性试验执行标准CLSI-M100》制定。

统计学处理 采用SPSS21.0软件对数据进行处理及分析,各统计数据采用构成比表示,计数资料组间采用 χ^2 检验比较差异,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 1107例患儿病原菌的分布和构成 1107例细菌性腹泻患儿的粪便标本共分离鉴别出206株病原菌,包括革兰氏阳性菌(如金黄色葡萄球菌)39例,革兰氏阴性菌(如志贺菌属、致病性大肠埃希菌属、沙门氏菌属)167例(表1)。

表 4 主要革兰氏阳性菌对常见抗菌药物的耐药性

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(<i>n</i> = 39)	
	耐药株(株)	耐药率(%)
青霉素	36	92.31
克林霉素	21	53.85
红霉素	18	46.15
左氧氟沙星	15	38.46
阿奇霉素	8	20.51
苯唑西林	4	10.26
莫西沙星	0	0.00
利奈唑胺	0	0.00
万古霉素	0	0.00

表 5 都主要革兰氏阴性菌对常见抗菌药物的耐药性

抗菌药物	弧菌(<i>n</i> = 17)		致病性大肠埃希菌属(<i>n</i> = 97)		变形杆菌(<i>n</i> = 19)	
	耐药株(株)	耐药率(%)	耐药株(株)	耐药率(%)	耐药株(株)	耐药率(%)
氨苄西林	6	35.29	37	38.14	7	36.84
头孢曲松	7	41.18	20	20.62	4	21.05
头孢他啶	3	17.65	11	11.34	2	10.53
头孢克肟	6	35.29	41	42.27	4	21.05
复方新诺明	3	17.65	25	25.77	4	21.05
亚胺培南	0	0.00	0	0.00	2	10.53
美罗培南	0	0.00	0	0.00	0	0.00
四环素	8	47.06	39	40.21	8	42.11
环丙沙星	9	52.94	44	45.36	7	36.84

2.2 患儿细菌性腹泻病原菌的年龄及季节分布情况 患儿粪便中病原菌的检出率以<1岁的婴幼儿最高, 检出率随年龄的增加而减少. 全年各季节均有病原菌检出, 各季节的检出率存在差异, 尤其是夏季的病原菌检出率最高(表2).

2.3 不同病原菌导致的细菌性腹泻的临床症状比较 致病性大肠埃希菌与金黄色葡萄球菌导致的发热、腹痛、排便次数、里急后重及脱水等细菌性腹泻临床症状发生率具有统计学差异($P<0.05$)(表3).

2.4 分离得到的主要革兰氏阳性菌的耐药性 分离得到的主要革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌对抗菌药物替考拉宁、莫西沙星、苯唑西林、万古霉素、利奈唑胺的耐药率小于30%(表4).

2.5 分离得到的主要革兰氏阴性菌的耐药性 分离得到的主要革兰氏阴性菌包括弧菌、致病性大肠埃希菌属、变形杆菌对抗菌药物头孢他啶、复方新诺明、美罗培南和亚胺培南的耐药率小于30%(表5).

2.6 患儿治疗后的预后情况 1107例细菌性腹泻患儿经常规对症治疗和经验性抗菌药物治疗1 wk后, 患儿粪便的性质和排便次数明显好转的有1069例, 治愈率达96.48%.

3 讨论

小儿细菌性腹泻是由多种病原体 and 多种因素引起的儿科常见疾病^[9,10]. 据世界卫生组织统计, 儿童细菌性腹泻的主要病原菌为沙门氏菌、志贺菌及大肠埃希菌, 不同地区细菌性腹泻的病原菌分布也略有不同^[11,12]. 应用对患儿所感染的病原菌敏感的抗菌药物是治疗儿童细菌性腹泻的主要方法^[13]. 但儿童细菌性腹泻一般发病较急, 粪便样本分离鉴定出感染的病原菌并完成药敏试验需要较长时间, 所以患儿在治疗时通常采用的是经验性抗菌药物治疗. 而且不合理使用抗菌药物会增加病原菌的耐药性, 影响疾病的治疗难度^[14,15]. 故了解患儿的病原菌组成和分布以及耐药性情况对指导儿童细菌性腹泻经验性抗菌药物治疗有至关重要的作用.

近年来, 儿童细菌性腹泻病原菌的检出率逐年降低, 病原菌大肠埃希菌及沙门氏菌等所占比例有明显上升的趋势^[16,17]. 本研究收集的1107例患儿粪便共分类培养出206株病原菌. 分离得到的病原菌主要有金黄色葡萄球菌、弧菌、变形杆菌和致病性大肠埃希菌等, 且革兰氏阴性菌的比例高于革兰氏阳性菌. 大肠埃希菌是人正常肠道中存在的菌群, 但其是一种条件致

病菌, 而变形杆菌一般不致病, 是一种机会致病菌, 在患儿抵抗力下降或发生肠道菌群失调时, 这两种细菌均易导致患儿腹泻^[18,19]. 该结果与已有的相关研究报道基本一致^[14]. 从分离到病原菌的季节来看, 夏季是检出率最高的季节, 这可能与夏季天气炎热, 蚊虫较多, 易于疾病传播的原因有关. 此外, 1岁以下的婴幼儿病原菌的检出率最高, 但随着年龄的增加, 病原菌的检出率逐渐降低. 可能是由于婴幼儿消化系统尚未完善, 肠道内易发生病原菌的繁殖, 引起消化系统紊乱, 而随着年龄的增大, 儿童的消化系统逐步完善并能形成良好的卫生习惯, 减少了胃肠道感染性疾病的发生^[20]. 临床报道, 变形杆菌和致病性大肠埃希菌是导致儿童细菌性腹泻的主要病原体, 这些细菌在感染后能潜伏数小时至数天, 若能得到及时治疗可迅速痊愈, 相反则可能转为慢性疾病, 严重影响儿童的生长发育情况^[21]. 因此, 可将致病性大肠埃希菌作为儿童细菌性腹泻诊断的常规检查项目之一, 尽量减少误诊和漏诊的发生, 指导科学的抗菌药物治疗方案, 防止抗生素的滥用.

近年来, 随着细菌对抗生素大量出现耐药的情况日益严重, 已经成为临床工作者们不可忽视的问题^[22]. 针对抗菌药物的临床使用, 我国已经制定了《抗菌药物临床应用管理办法》, 要求在临床应用抗菌药物时对疾病病原菌的耐药性需小于30%, 并结合发布的该疾病病原菌分布特点可将其作为经验性抗菌药物应用于临床治疗^[23,24]. 儿童的体质较为特殊, 临床上在治疗儿童细菌性腹泻时比较谨慎, 一般选用高效低毒的抗菌药物, 如 β -内酰胺类和第三代头孢菌素^[25]. 本研究的药敏试验发现, 主要的革兰氏阳性菌对临床一线抗菌药物莫西沙星、万古霉素、利奈唑胺的耐药率30%, 主要的革兰氏阴性菌对头孢他啶、复方新诺明、美罗培南和亚胺培南的耐药率小30%. 细菌耐药性产生原因既有细菌本身的因素, 也与生活中抗生素的不合理使用有关^[26]. 而且致病菌的耐药率会随着抗生素的大量不合理使用和选择性竞争的状态下, 形成恶性循环, 不断提高^[27]. 虽然 β -内酰胺类抗生素, 包括青霉素、氨苄西林等, 广泛应用于儿童泌尿系统和肠道感染等疾病, 但近年来随着抗生素不合理使用的增多, 细菌性腹泻的病原菌对其的耐药性逐渐增加^[28]. 第三代头孢菌素, 如头孢曲松和头孢他啶, 与 β -内酰胺类抗生素相比, 疗效好, 毒性更低, 而且不易产生耐药性, 对肠道病原菌的抗菌效果较好^[29]. 本研究中, 对患儿进行对症治疗和经验性抗菌药物治疗后, 细菌性腹泻患儿一周内痊愈率达96.43%, 效果良好. 该结果说明临床目前抗菌药物基本可以作为经验性抗菌药物用于治疗儿童细菌性腹泻, 但对患儿制定经验性抗菌药物治疗方案时, 可综合考

虑患儿的临床症状和病原菌耐药情况, 尽量选择耐药性低疗效好的抗菌药物.

总之, 儿童细菌性腹泻的病原菌分布非常复杂, 病原菌对许多常用抗菌药物的耐药性较高, 临床工作者应及时了解本地区或本医院患儿的病原菌构成和耐药情况, 根据药敏实验的结果尽量选择耐药性低疗效好的抗菌药物.

文章亮点

实验背景

小儿细菌性腹泻是由多种病原体引起的儿科常见疾病. 不同地区儿童细菌性腹泻的病原菌分布也略有不同. 儿童细菌性腹泻一般发病较急, 患儿在治疗时通常采用的是经验性抗菌药物治疗.

实验动机

本研究主要分析了患儿的病原菌组成和分布以及耐药性情况, 以期为指导儿童细菌性腹泻经验性抗菌药物治疗提供依据.

实验目标

本研究阐明了天津地区细菌性腹泻患儿的病原菌组成和分布以及耐药性情况, 为给患儿治疗时选择耐药性低疗效好的抗菌药物提供了依据.

实验方法

通过对2012-05/2017-10期间天津市宁河区医院收治的1107例细菌性腹泻患儿进行回顾性分析, 统计分析了1107例细菌性腹泻患儿的粪便病原菌分布和构成、临床症状、主要病原菌的耐药性及患儿治疗后的效果和预后.

实验结果

本实验结果表明本地区儿童细菌性腹泻的病原菌分布非常复杂, 病原菌对许多常用抗菌药物的耐药性较高.

实验结论

儿童细菌性腹泻的病原菌分布复杂, 且病原菌对多数常用抗菌药物的耐药性较高, 临床工作者应依据本地区患儿的病原菌构成和耐药情况, 尽量选择耐药性低疗效好的抗菌药物.

前景展望

儿童细菌性腹泻的病原菌分布及耐药性情况对指导患儿经验性抗菌药物治疗非常重要, 具有一定的临床意义.

4 参考文献

- Iijima Y, Oundo JO, Hibino T, Saidi SM, Hinenoya A, Osawa K, Shirakawa T, Osawa R, Yamasaki S. High Prevalence of Diarrheagenic *Escherichia coli* among Children with Diarrhea in Kenya. *Jpn J Infect Dis* 2017; 70: 80-83 [PMID: 27169953 DOI: 10.7883/yoken.JJID.2016.064]
- Chang H, Zhang L, Ge Y, Cai J, Wang X, Huang Z, Guo J, Xu H, Gu Z, Chen H, Xu X, Zeng M. A Hospital-based Case-control Study of Diarrhea in Children in Shanghai. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 1057-1063 [PMID: 28178108 DOI: 10.1097/INF.0000000000001562]
- Leung DT, Chisti MJ, Pavia AT. Prevention and Control of Childhood Pneumonia and Diarrhea. *Pediatr Clin North Am* 2016; 63: 67-79 [PMID: 26613689 DOI: 10.1016/j.pcl.2015.08.003]
- Breurec S, Vanel N, Bata P, Chartier L, Farra A, Favenne L, Franck T, Giles-Vernick T, Gody JC, Luong Nguyen LB, Onambélé M, Rafai C, Razakandrainibe R, Tondeur L, Tricou V, Sansonetti P, Vray M. Etiology and Epidemiology of Diarrhea in Hospitalized Children from Low Income Country: A Matched Case-Control Study in Central African Republic. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004283 [PMID: 26731629 DOI: 10.1371/journal.pntd.0004283]
- 吴蕾. 240例小儿细菌性腹泻病原学检测与临床用药效果研究. 湖南师范大学学报(医学版) 2017; 14: 32-34
- Jones T. Overutilization of Antibiotics in Children With Diarrhea: First Do No Harm. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 512-513 [PMID: 29028953 DOI: 10.1093/cid/cix845]
- Qu M, Lv B, Zhang X, Yan H, Huang Y, Qian H, Pang B, Jia L, Kan B, Wang Q. Prevalence and antibiotic resistance of bacterial pathogens isolated from childhood diarrhea in Beijing, China (2010-2014). *Gut Pathog* 2016; 8: 31 [PMID: 27303446 DOI: 10.1186/s13099-016-0116-2]
- Brander RL, Watson JL, John-Stewart GC, Naulikha JM, Ndongye J, Kipkemoi N, Rwigy D, Singa BO, Pavlinac PB. Correlates of multi-drug non-susceptibility in enteric bacteria isolated from Kenyan children with acute diarrhea. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005974 [PMID: 28968393 DOI: 10.1371/journal.pntd.0005974]
- 曹献云, 李岩, 剧松丽, 宋菲, 徐雁. 儿童感染性腹泻的发病因素分析及预防管理措施. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 675-677
- Gallardo P, Izquierdo M, Vidal RM, Chamorro-Veloso N, Rosselló-Móra R, O'Ryan M, Farfán MJ. Distinctive Gut Microbiota Is Associated with Diarrheagenic *Escherichia coli* Infections in Chilean Children. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 424 [PMID: 29075617 DOI: 10.3389/fcimb.2017.00424]
- Slinger R, Lau K, Slinger M, Moldovan I, Chan F. Higher atypical enteropathogenic *Escherichia coli* (a-EPEC) bacterial loads in children with diarrhea are associated with PCR detection of the EHEC factor for adherence 1/lymphocyte inhibitory factor A (efa1/lifa) gene. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017; 16: 16 [PMID: 28330478 DOI: 10.1186/s12941-017-0188-y]
- Yin X, Gu X, Yin T, Wen H, Gao X, Zheng X. Study of enteropathogenic bacteria in children with acute diarrhoea aged from 7 to 10 years in Xuzhou, China. *Microb Pathog* 2016; 91: 41-45 [PMID: 26657723 DOI: 10.1016/j.micpath.2015.11.027]
- Dinleyici EC. Pre-, probiotics and synbiotics in infectious diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: S50-S51 [DOI: 10.1097/01.mpg.0000489624.12936.04]
- 阮静文, 梅冠炫, 史苗年. 130例细菌性腹泻患儿的病原菌分布与耐药性分析. 中国妇幼保健 2017; 32: 2412-2414
- Monira S, Shabnam SA, Ali SI, Sadique A, Johura FT, Rahman KZ, Alam NH, Watanabe H, Alam M. Multi-drug resistant pathogenic bacteria in the gut of young children in Bangladesh. *Gut Pathog* 2017; 9: 19 [PMID: 28439298 DOI: 10.1186/s13099-017-0170-4]
- Tian L, Zhu X, Chen Z, Liu W, Li S, Yu W, Zhang W, Xiang X, Sun Z. Characteristics of bacterial pathogens associated with acute diarrhea in children under 5 years of age: a hospital-based cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 253 [PMID: 27267601 DOI: 10.1186/s12879-016-1603-2]
- Andersson ME, Elfving K, Shakely D, Nilsson S, Msellem M, Trollfors B, Mårtensson A, Björkman A, Lindh M. Rapid Clearance and Frequent Reinfection With Enteric Pathogens Among Children With Acute Diarrhea in Zanzibar. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1371-1377 [PMID: 29017253 DOI: 10.1093/cid/cix500]
- Chung N, Wang SM, Shen CF, Kuo FC, Ho TS, Hsiung CA, Mu JJ, Wu FT, Huang LM, Huang YC, Huang YC, Chi H, Lin HC, Liu CC; Taiwan Pediatric Infectious Disease Alliance. Clinical and epidemiological characteristics in hospitalized young children with acute gastroenteritis in southern Taiwan: According to major pathogens. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 50: 915-922 [PMID: 28882583 DOI: 10.1016/j.jmii.2017.07.015]
- Dias RC, Dos Santos BC, Dos Santos LF, Vieira MA, Yamatogi RS, Mondelli AL, Sadatsune T, Sforcin JM, Gomes TA, Hernandez RT. Diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes investigation revealed atypical enteropathogenic *E. coli* as putative emerging diarrheal agents in children living in Botucatu, São Paulo State, Brazil. *APMIS* 2016; 124: 299-308 [PMID: 26752102 DOI: 10.1111/apm.12501]
- Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM, Wanke C, Warren CA, Cheng AC, Cantey J, Pickering LK. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1963-1973 [PMID: 29194529 DOI: 10.1093/cid/cix959]
- Zhu XH, Tian L, Cheng ZJ, Liu WY, Li S, Yu WT, Zhang WQ, Xiang X, Sun ZY. Viral and Bacterial Etiology of Acute Diarrhea among Children under 5 Years of Age in Wuhan, China. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 1939-1944 [PMID: 27503019 DOI: 10.4103/0366-6999.187852]
- Chellapandi K, Dutta TK, Sharma I, De Mandal S, Kumar NS, Ralte L. Prevalence of multi drug resistant enteropathogenic and enteroinvasive *Escherichia coli* isolated from children with and without diarrhea in Northeast Indian population. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017; 16: 49 [PMID: 28693504 DOI: 10.1186/s12941-017-0225-x]
- 李敏, 邱庭刚. 儿童细菌性腹泻的病原微生物检验. 中国药物经济学 2014; 9: 176-186
- Song XX, Fang DH, Quan YQ, Feng DJ. The pathogenic detection for 126 children with diarrhea and drug sensitivity tests. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 95-99 [PMID: 29165756]
- Chiyangi H, Muma JB, Malama S, Manyahi J, Abade A, Kwenda G, Matee MI. Identification and antimicrobial resistance patterns of bacterial enteropathogens from children aged 0-59 months at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia: a prospective cross sectional study. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 117 [PMID: 28152988 DOI: 10.1186/s12879-017-2232-0]
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases

- Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66: e1-e48 [PMID: 29462280 DOI: 10.1093/cid/cix1085]
- 27 Fang FC, Patel R. 2017 Infectious Diseases Society of America Infectious Diarrhea Guidelines: A View From the Clinical Laboratory. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1974-1976 [PMID: 29053793 DOI: 10.1093/cid/cix730]
- 28 吴健宁, 吴佳音, 李舒宁, 黄建伟. 厦门地区156株儿童感染性腹泻沙门菌的血清学分型及耐药性分析. *现代预防医学* 2016; 43: 2435-2438, 2452
- 29 利世顶. 儿童腹泻病的治疗进展. *基层医学论坛* 2016; 20: 817-819

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗轮状病毒感染性腹泻并心肌损害的临床价值

陈 幸

陈幸, 浙江省湖州市中心医院儿科 浙江省湖州市 313000

陈幸, 副主任医师, 主要从事儿科临床研究.

作者贡献分布: 此论文由陈幸独立完成.

通讯作者: 陈幸, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市红旗路198号, 浙江省湖州市中心医院儿科. shunzhan481864@163.com

收稿日期: 2018-02-06

修回日期: 2018-03-20

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-18

Clinical efficacy of Huaiqihuang granules combined with ribavirin and *Saccharomyces boulardii* sachets in treating children with rotavirus-induced diarrhea with myocardial injury

Xing Chen

Xing Chen, Department of Pediatrics, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xing Chen, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Huzhou Central Hospital, 198 Hongqi Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. shunzhan481864@163.com

Received: 2018-02-06

Revised: 2018-03-20

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To observe the clinical efficacy of Huaiqihuang granules combined with ribavirin and *Saccharomyces boulardii*

sachets in treating children with rotavirus-induced diarrhea and myocardial damage and the impact on the levels of myocardial enzyme and inflammatory cytokines.

METHODS

The clinical data of 210 children with rotavirus-induced diarrhea and myocardial damage admitted to our hospital from October 2013 to October 2016 were retrospectively analyzed. Among them, 100 cases were given ribavirin combined with *Saccharomyces boulardii* sachets (control group), and 110 cases were given Huaiqihuang granules combined with ribavirin and *Saccharomyces boulardii* sachets (observation group). Clinical efficacy, myocardial enzyme levels, and the levels of inflammatory cytokines were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, the total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (94.55% vs 83%, $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in CK, CK-MB, LDH, or AST levels between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CK, CK-MB, LDH, and AST were significantly lower in the observation group than in the control group (138.05 ± 22.56 vs 199.76 ± 22.35 , 17.06 ± 4.61 vs 29.22 ± 4.58 , 131.39 ± 20.39 vs 251.89 ± 31.46 , 25.25 ± 5.21 vs 43.28 ± 6.37 , $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of IL-6, IL-10, or TNF- α between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-10, and TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group (92.06 ± 12.61 vs 133.22 ± 15.58 , 9.25 ± 2.16 vs 20.08 ± 3.22 , 2.05 ± 0.35 vs 3.12 ± 0.41 , $P < 0.05$).

CONCLUSION

Huaiqihuang granules combined with ribavirin and *Saccharomyces boulardii* sachets in children with

rotavirus-induced diarrhea and myocardial damage can significantly improve the clinical curative effect, reduce the inflammatory reaction, and protect the myocardium from injury.

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

Key Words: Rotavirus-induced diarrhea; Myocardial damage; Huaiqihuang granules; Ribavirin; Saccharomyces boulardii sachets

Chen X. Clinical efficacy of Huaiqihuang granules combined with ribavirin and *Saccharomyces boulardii* sachets in treating children with rotavirus-induced diarrhea with myocardial injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 687-692 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/687.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.687>

摘要

目的

观察在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中,应用槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活的方案对其临床疗效、心肌酶水平及炎症因子的影响。

方法

回顾性分析2013-10/2016-10期间,我院收治的210例轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿的临床资料,其中100例患儿给予利巴韦林、亿活进行治疗,将其作为对照组,110例患儿给予槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗,将其作为观察组。然后将两组患儿的临床疗效、心肌酶水平及炎症因子水平等指标进行比较。

结果

经过治疗后,观察组患儿的治疗总有效率为94.55%,明显高于对照组的83%,差异有统计学意义;在治疗前,两组患儿的CK、CK-MB、LDH、AST水平无明显差异,无统计学意义($P>0.05$);在治疗后,观察组患儿的CK、CK-MB、LDH、AST水平分别为 138.05 ± 22.56 、 17.06 ± 4.61 、 131.39 ± 20.39 、 25.25 ± 5.21 ,明显低于对照组的 199.76 ± 22.35 、 29.22 ± 4.58 、 251.89 ± 31.46 、 43.28 ± 6.37 ,差异均具有统计学意义($P<0.05$);在治疗前,两组患儿的IL-6、IL-10、TNF- α 水平无明显差异,无统计学意义($P>0.05$);在治疗后,观察组患儿的IL-6、IL-10、TNF- α 水平分别为 92.06 ± 12.61 、 9.25 ± 2.16 、 2.05 ± 0.35 ,明显低于对照组的 133.22 ± 15.58 、 20.08 ± 3.22 、 3.12 ± 0.41 ,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

结论

在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中应用槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活的治疗方案,能够显著

提高临床疗效,有效降低其炎症反应,保护心肌免受损伤。

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

关键词: 轮状病毒; 腹泻; 心肌损害; 槐杞黄颗粒; 利巴韦林; 亿活

核心提要: 轮状病毒常常引起心肌损害,如若得不到有效的救治,一旦发生心力衰竭,治疗起来将十分棘手。针对轮状病毒感染性腹泻伴有心肌损害的治疗,临床上以抗病毒、微生态制剂、保护心肌为主要方案,但仍有部分患儿经上述方案,临床症状缓解不明显,心肌损害仍未得到改善,需要应用其他药物进行治疗。

陈幸. 槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗轮状病毒感染性腹泻并心肌损害的临床价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 687-692 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/687.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.687>

0 引言

小儿急性腹泻是儿科常见病,患儿常有大便次数增多、大便性状改变等临床表现。轮状病毒是引起小儿急性腹泻的最常见的病原体,轮状病毒感染性腹泻好发于6 mo-2岁的婴幼儿,常在秋冬季节起病^[1]。轮状病毒感染性腹泻患儿经过积极的治疗后,多数可痊愈,少数患儿可因水电解质紊乱、心肌损害等并发症而引起预后不佳;对于电解质紊乱,儿科医师较为重视,治疗经验也较为丰富,能够得到有效的防治;轮状病毒常常引起心肌损害,患儿表达能力不足,患儿临床症状不典型,加上被发烧、腹泻等症状掩盖等因素不易被临床发现,如若得不到有效的救治,一旦发生心力衰竭,治疗起来将十分棘手^[2]。针对轮状病毒感染性腹泻伴有心肌损害的治疗,临床上以抗病毒、微生态制剂、保护心肌为主要方案,常用的方案包括利巴韦林、亿活等药物联合方案,治疗腹泻取得了一定的效果,但仍有部分患儿经上述方案,临床症状缓解不明显,心肌损害仍未得到改善,需要应用其他药物进行治疗^[3]。中医药方案在心肌损伤、抑制炎症反应上有一定的功效,本次研究中主要探讨在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中,给予槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活进行治疗,观察其临床疗效、心肌酶水平及炎症因子的影响,以期临床提供参考资料,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2013-10/2016-10,我

表 1 两组患儿的一般情况比较 (mean ± SD)

组别	性别		年龄 (mo)	体重 (kg)	病程 (h)
	男	女			
对照组 (<i>n</i> = 100)	56	44	18.8 ± 2.6	19.7 ± 2.8	14.6 ± 3.1
观察组 (<i>n</i> = 110)	61	49	19.7 ± 2.8	20.1 ± 2.9	15.2 ± 3.2
<i>P</i> 值	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组患儿临床疗效的比较 *n* (%)

组别	显效	有效	无效	治疗总有效率
对照组 (<i>n</i> = 100)	68	15	17	83%
观察组 (<i>n</i> = 110)	93	11	6	94.55%
χ^2	7.159			
<i>P</i>	<0.05			

院收治的210例轮状病毒感染性腹泻并心肌损害, 患儿有腹泻表现, 大便呈蛋花汤样或黄色水样便, 无腥臭味及脓血, 伴有呕吐、发热等表现, 均经大便化验测定轮状病毒抗原呈阳性, 符合轮状病毒性腹泻的诊断标准^[4]; 患儿肌钙蛋白I检测阳性、心肌酶谱检测提示肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH), 伴有心电图异常, 心脏听诊异常等表现, 符合心肌损害的诊断标准^[5]。排除以下情况: (1)中毒性心肌炎、风湿性心肌炎、心内膜弹力纤维增生、先天性心脏病等心脏疾病; (2)1 mo内有呼吸道感染史或消化道感染史; (3)一月内服用激素或免疫抑制剂; (4)对选用药物过敏; (5)伴有重度脱水、水电解质紊乱、酸中毒者; (6)免疫缺陷或先天性胃肠畸形患儿。所选病例均经过监护人签字同意, 该研究经过我院伦理委员会批准同意。100例患儿给予利巴韦林、亿活进行治疗, 将其作为对照组, 110例患儿给予槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗, 将其作为观察组。在对照组患儿中, 男性有56例, 女性有44例, 年龄在1-5岁之间, 患儿平均年龄为18.8 mo ± 2.6 mo, 体重在9-31 kg之间, 平均体重19.7 kg ± 2.8 kg, 病程在6.8-72.3 h之间, 平均为14.6 h ± 3.1 h; 在观察组患儿中, 男性有61例, 女性有49例, 年龄在1-6岁之间, 患儿平均年龄为19.7 mo ± 2.8 mo, 体重在9-33 kg之间, 平均体重20.1 kg ± 2.9 kg, 病程在6.9-71.9 h之间, 平均为15.2 h ± 3.2 h。两组患儿的性别、年龄、体重、病程等情况无明显差异, 具有可比性, 见表1。

1.2 方法 两组患儿均给予维持水电解质平衡, 保护胃肠粘膜, 果糖、维生素C营养心肌细胞等对症输液治疗;

对照组患儿给予利巴韦林(成都平原药业有限公司生产), 15 mg/kg, 静脉滴入, qid; 亿活(布拉氏酵母菌散, 法国百科达制药厂生产), 3岁以下一次1袋, qid, 3岁以上一次1袋, bid, 一周为一个疗程。观察组患儿在上述治疗基础上给予槐杞黄颗粒(启动盖天力有限公司)进行治疗, 1-3岁, 半袋/次, 2次/d, 3-12岁, 1袋/次, 2次/d, 一周为一个疗程。

1.3 观察指标与评价标准

1.3.1 观察、检测指标: 观察记录两组患儿的大便次数、大便性状, 发热、呕吐等症状的持续时间、演变过程和转归情况; 使用全自动生化分析仪检测两组患儿入院前后CK、CK-MB、LDH、AST等指标、通过酶联免疫法测定两组患儿的血清IL-6、IL-10、TNF-α水平。

1.3.2 评价标准 显效: 经治疗后, 患儿的排便次数、粪便性状恢复正常, 发热、呕吐等症状消失, 患儿的心肌酶水平恢复至正常; 有效: 经治疗后, 患儿的排便次数、粪便性状明显好转, 发热、呕吐等症状明显改善, 患儿心肌酶水平有所改善, 但尚未完全正常^[6]; 无效: 经治疗后, 患儿的排便次数、粪便性状无改善甚至恶化, 发热、呕吐等症状无改善甚至恶化; 治疗总有效率 = (显效+有效)/总例数。

统计学处理 用SPSS 17.0 对数据进行分析处理, 计量资料用(mean ± SD)表示, 采用 t 检验或 χ^2 检验对相关数据进行比较分析, 在本次研究中, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况比较 两组患儿的性别、年龄、体重、病程等情况无明显差异, 具有可比性, 见表1。

2.2 两组患儿临床疗效比较 经过治疗后, 观察组患儿的治疗总有效率为94.55%, 明显高于对照组的83%, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组患儿治疗前后CK、CK-MB、LDH、AST等指标的比较 在治疗前, 两组患儿的CK、CK-MB、LDH、AST水平无明显差异, 无统计学意义($P > 0.05$); 在治疗后, 观察组患儿的CK、CK-MB、LDH、AST水平分别为138.05 ± 22.56、17.06 ± 4.61、131.39 ± 20.39、25.25 ± 5.21, 明显低于对照组的199.76 ±

表 3 两组患儿治疗前后CK、CK-MB、LDH、AST等指标的比较 (mean ± SD, U/L)

检测指标	对照组 (n = 100)		观察组 (n = 110)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CK	510.31 ± 63.56	199.76 ± 22.35	512.87 ± 63.91	138.05 ± 22.56 ^a
CK-MB	56.91 ± 7.69	29.22 ± 4.58	57.06 ± 7.61	17.06 ± 4.61 ^a
LDH	352.66 ± 1.58	251.89 ± 31.46	353.62 ± 1.52	131.39 ± 20.39 ^a
AST	67.91 ± 8.93	43.28 ± 6.37	68.33 ± 8.61	25.25 ± 5.21 ^a

^a*P*<0.05, 与对照组治疗后相比, 差异具有统计学意义. CK: 肌酸激酶; LDH: 乳酸脱氢酶; AST: 谷草转氨酶.

表 4 两组患儿治疗前后IL-6、IL-10、TNF-α等指标的比较 (mean ± SD)

检测指标	对照组 (n = 100)		观察组 (n = 110)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-6 (ng/mL)	183.91 ± 21.69	133.22 ± 15.58	184.06 ± 21.61	92.06 ± 12.61 ^a
IL-10 (pg/mL)	49.31 ± 6.61	20.08 ± 3.22	48.28 ± 6.16	9.25 ± 2.16 ^a
TNF-α (pg/mL)	4.18 ± 0.61	3.12 ± 0.41	4.19 ± 0.58	2.05 ± 0.35 ^a

^a*P*<0.05, 与对照组治疗后相比, 差异具有统计学意义. IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

22.35、29.22±4.58、251.89±31.46、43.28±6.37, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05), 详见表3.

2.4 两组患儿治疗前后IL-6、IL-10、TNF-α等指标的比较 在治疗前, 两组患儿的IL-6、IL-10、TNF-α水平无明显差异, 无统计学意义(*P*>0.05); 在治疗后, 观察组患儿的IL-6、IL-10、TNF-α水平分别为92.06±12.61、9.25±2.16、2.05±0.35, 明显低于对照组的133.22±15.58、20.08±3.22、3.12±0.41, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05), 详见表4.

3 讨论

婴幼儿免疫力较低, 消化系统功能尚未完全建立, 胃酸、消化酶分泌较少, 因此婴幼儿群体中腹泻的发病率较高^[7]. 在感染性腹泻中, 以轮状病毒感染最为常见, 轮状病毒能够在小肠绒毛膜柱状上皮细胞上大量复制, 引起柱状上皮的变性、坏死, 还能侵犯小肠绒毛膜上的上皮细胞^[8]. 绒毛细胞一旦受损, 会使Na⁺-K⁺-ATP酶转运功能失常, 引起Na⁺离子吸收、转运障碍, 使大量水分无法转运而在肠腔内聚集, 发生吸收障碍性腹泻^[9-11]; 绒毛上皮细胞的损伤会引起刷状缘表明双糖酶活性降低, 双糖降解为单糖能力下降, 加上乳糖、木糖、脂肪等吸收障碍, 这些物质会被肠道细菌分解为短链小分子有机酸, 肠腔内渗透压增高, 发生渗透性腹泻^[12,13]. 轮状病毒表达的NSP4蛋白会改变细胞膜及内质网对钙离子的通透性, 引起细胞内钙离子浓度发生改变, 引起胃肠蠕动紊乱^[13,14]. 轮状病毒通过以下方面

引起心肌细胞的损害: (1)轮状病毒经受损的胃肠粘膜入血液, 血液回流心脏后, 轮状病毒可直接损伤心肌细胞, 也可因免疫反应引起心肌损伤^[15,16]; (2)心肌细胞发生缺血、缺氧时, 会释放大量的氧自由基, 使细胞膜通透性增高, 大量钙离子向细胞内转移, 引起心肌细胞的凋亡^[17]; (3)轮状病毒引起感染性腹泻时, 因大量脱水使得有效循环量降低, 引起冠状动脉灌注不足, 心肌细胞发生缺血缺氧, 引起心肌细胞损伤^[18]; (4)发生感染性腹泻时, 释放的IL-6、IL-10、TNF-α等炎性因子会引起心肌细胞损伤^[19]. 感染性腹泻患儿一旦合并心肌损害, 治疗如若不及时, 将会引起心力衰竭甚至死亡, 因此寻找积极有效的救治方案, 意义重大.

针对轮状病毒感染性腹泻合并心肌损害, 临床治疗原则为控制病原体、重建肠道菌群平衡、维持电解质、酸碱平衡、营养心肌等补液治疗. 临床上常给予利巴韦林、亿活等治疗方案进行治疗^[20]. 利巴韦林为广谱抗病毒药物, 进入被感染的细胞内后能够迅速的发生磷酸化, 进而竞争性抑制病毒合成酶, 对mRNA鸟苷转移酶、肌酐单磷酸脱氢酶均有抑制作用, 使细胞内鸟苷酸三磷酸含量下降, 抑制病毒的RNA和蛋白的合成从而起到抑制病毒复制的作用^[21]. 大量临床报道研究表明, 利巴韦林抗病毒效果确切, 对轮状病毒感染性腹泻效果较为可靠^[22]. 亿活又称作布拉氏酵母菌, 为非致病性真菌微生物生态制剂, 能够有效的抑制病原菌的生长、繁殖, 使粘膜上皮细胞免受病原菌的粘附和侵袭^[23]; 亿活还能够肠道内释放大量的胺类物质, 使小肠绒毛膜二糖酶

浓度和碱性磷酸酶水平升高,促进锌金属蛋白酶类的激活,促进肠道分泌IgA,使肠粘膜的免疫抵抗力提高^[24]。但临床中仍有部分患儿,经过上述积极治疗后,临床效果仍不佳,心肌受损情况未得到改善^[25,26]。因此需要给予其它药物来保护心肌细胞,我们在观察组患儿中添加了槐杞黄颗粒进行治疗,取得了较好的治疗效果。在本次研究中,通过在观察组患儿中添加中药槐杞黄颗粒治疗方案,经过治疗后,观察组患儿的治疗总有效率明显高于对照组;表明在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中,槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗方案能够提高其治疗效果。槐杞黄颗粒包括槐耳菌质、黄精、枸杞子等中药成分^[27],槐耳菌质具有抗炎、调节机体免疫、抗病毒之效,能够抑制轮状病毒对肠道及心肌损伤,减轻机体炎性反应^[28];枸杞子具有营养心肌细胞,避免心肌受损的功效^[29];黄精具有抗氧化、调节机体免疫、抗病毒、抑菌、消炎之功效^[30]。我们进一步观察了反应患儿心肌损伤的心肌酶指标,发现观察组治疗后的CK、CK-MB、LDH、AST水平均明显低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);表明在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中,槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗方案能够保护心肌细胞、减轻损伤程度;我们进一步比较了两组患儿的炎症指标,我们发现观察组患儿的IL-6、IL-10、TNF- α 水平均明显低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),表明在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中,槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗方案能够减轻炎症反应。

总之,在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中应用槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活的治疗方案,能够有效降低其免疫炎症反应保护心肌细胞,显著提高临床疗效。

文章亮点

实验背景

轮状病毒是引起小儿急性腹泻的最常见的病原体,轮状病毒感染性腹泻好发于6 mo-2岁的婴幼儿,常在秋冬季起病。轮状病毒常常引起心肌损害,患儿表达能力不足,患儿临床症状不典型,加上被发烧、腹泻等症状掩盖等因素不易被临床发现,如若得不到有效的救治,一旦发生心力衰竭,治疗起来将十分棘手。

实验动机

给予槐杞黄颗粒治疗轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿,能否提高治疗效果,是如何影响治疗效果的。

实验目标

在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中,给予槐杞

黄颗粒联合利巴韦林、亿活进行治疗,可以提高治疗效果,通过改善其心肌酶水平及炎症因子来提高治疗效果,可以为临床治疗提供参考。

实验方法

回顾性分析2013-10-2016-10,我院收治的210例轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿的临床资料根据治疗方案的不同分为观察组和对照组两组。

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标,给予槐杞黄颗粒治疗的观察组患儿的治疗效果明显提高,显著改善其心肌酶水平及炎症因子水平。

实验结论

在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中应用槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活的治疗方案,能够有效降低其免疫炎症反应保护心肌细胞,显著提高临床疗效。可以为轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿在常规治疗基础上添加槐杞黄颗粒进行联合治疗。

展望前景

患儿随访时间不够,前瞻性的研究更加具有说服力。槐杞黄颗粒是如何保护心肌细胞及改善炎症因子水平的。前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究来进行验证。

4 参考文献

- 赵嘉咏,申晓靖,张白帆,苏佳,段晶晶,王喜,夏胜利.河南省2008年至2015年5岁以下儿童病毒性腹泻病原谱及流行病学分析.中华传染病杂志 2016; 34: 738-742 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2016.12.008]
- 王鹏,原新慧,林谦,沈一隼,卢燕,全瑶,金玉,程卫霞.南京2011-2013年婴幼儿腹泻轮状病毒分子流行病学研究.中华实验和临床病毒学杂志 2015; 29: 207-209 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2015.03.005]
- 张海琼,莫胜福,蒋渝采,韦兴高,覃麦.腹泻患儿轮状病毒与腺病毒抗原检测结果分析.中华医院感染学杂志 2016; 26: 2602-2603, 2630 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-151352]
- 马德强,王道静,王梅春.轮状病毒感染患儿的临床特征及相关因素分析.中华医院感染学杂志 2017; 27: 4016-4019 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170384]
- 岑小玲,李晓,刘全.1,6-二磷酸果糖治疗轮状病毒肠炎伴心肌损害的疗效观察.深圳中西医结合杂志 2016; 26: 28-30 [DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2016.04.013]
- 毛中华.益生菌与免疫球蛋白口服辅助治疗儿童轮状病毒性肠炎的疗效对比分析.中国肛肠病杂志 2017; 37: 33-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2017.04.017]
- 梁忠培,杨力,邓昌枢,董红琴,李同欢,王宇.参苓白术散加减辅助推拿辨证治疗小儿急性轮状病毒感染性腹泻的临床疗效研究.中华医院感染学杂志 2017; 27: 5262-5265 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170928]
- 朱通球,张晓桂,刘勇,孟慧娴,彭友.心肌酶检测评价婴幼儿轮状病毒腹泻并心肌损害.实用预防医学 2014; 21: 811-811, 880, 881 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2014.07.041]
- 周文,罗友昌.喜炎平治疗小儿轮状病毒腹泻伴心肌损害58例疗效观察.浙江中医杂志 2013; 48: 619-620 [DOI: 10.3969/j.issn

- .0411-8421.2013.08.054]
- 10 李亚冰. 婴幼儿轮状病毒腹泻伴发心肌损害56例回顾性分析. 中国中西医结合儿科学 2010; 02: 519-520 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2010.06.019]
- 11 夏慧. 婴幼儿轮状病毒腹泻引起心肌酶谱变化的临床分析. 牡丹江医学院学报 2012; 33: 45-46 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-7550.2012.04.023]
- 12 何火英. 婴幼儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的临床分析. 实用临床医药杂志 2015; 19: 141-142 [DOI: 10.7619/jcmp.201505052]
- 13 孙蕊蕊, 刘晓东, 栾孟福, 李田华, 刘茜. 儿童轮状病毒性肠炎并发心肌损害的影响因素研究. 中国全科医学 2015; 18: 425-427 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.04.017]
- 14 卫丽, 白涛敏, 高颖, 白玉, 韩伟. 婴幼儿轮状病毒肠炎60例肠道外损害分析. 陕西医学杂志 2017; 46: 1174-1175, 1192 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2017.09.008]
- 15 江超雄, 杨长青, 王慧, 白卉, 苏建华, 许春娣. 婴幼儿轮状病毒感染致肠外损害的临床研究. 国际儿科学杂志 2017; 44: 205-209 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2017.03.015]
- 16 王利君. 金双歧联合思密达治疗48例小儿腹泻的临床疗效观察. 北方药学 2018; 15: 84-85 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2018.01.072]
- 17 侯小燕. 小儿腹泻致病因素分析和临床治疗作用探讨. 医药前沿 2018; 8: 268-269 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2018.05.227]
- 18 陈思如. PCT、CRP、hs-CRP在急性轮状病毒肠炎伴心肌损害中的表达. 现代临床医学 2017; 43: 185-186, 188 [DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2017.03.009]
- 19 殷朝阳. 蒙脱石散保留灌肠联合锌制剂治疗小儿腹泻的效果. 检验医学与临床 2018; 15: 254-256 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.02.037]
- 20 宋翠领, 曹锦芬, 张晓, 李丽, 张慧颖. 瑞安吉口服液联合喂葛根穴位贴治疗小儿轮状病毒肠炎. 吉林中医药 2018; 38: 220-223 [DOI: 10.13463/j.cnki.jlzy.2018.02.029]
- 21 张善凤, 邹贵雄. 喜炎平配合双歧杆菌与利巴韦林治疗小儿病毒性腹泻的疗效分析. 深圳中西医结合杂志 2017; 27: 100-101 [DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2017.14.047]
- 22 柯旭, 李丽华, 黎碧婵, 崔泽敏, 李宏想, 周惠嫦, 杨燕华, 何永盛. 中西药结合治疗消化不良性腹泻患儿有效性分析. 实用中西医结合临床 2015; 15: 60-61 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2015.01.037]
- 23 胡三红, 胡海燕, 刘飞, 殷琰, 程升保. 布拉氏酵母菌治疗小儿支气管肺炎继发腹泻患儿的临床研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4061-4063 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-160313]
- 24 周本刚, 刘梅, 汪凯, 肖政, 张海. 国内布拉氏酵母菌增效治疗幽门螺杆菌感染疗效及安全性的Meta分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4847-4851 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-161175]
- 25 Giannopoulos G, Angelidis C, Kouritas VK, Dedeilias P, Filippatos G, Cleman MW, Panagopoulou V, Siasos G, Tousoulis D, Lekakis J, Deteereos S. Usefulness of colchicine to reduce perioperative myocardial damage in patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1376-1381 [PMID: 25784519]
- 26 Acquistapace G, Rossi M, Garbi M, Cosci P, Canetta C, Manelli A, Ricevuti G. Acute metformin intoxication: 2012 experience of Emergency Department of Lodi, Italy. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 1489-1497 [PMID: 24940713]
- 27 张书琳. 槐耳及其复方制剂槐杞黄颗粒的研究进展. 医学综述 2015; 21: 114-116 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.01.045]
- 28 孙晓敏, 孙力安. 槐杞黄颗粒对重症感染性心肌炎患儿心功能的影响. 光明中医 2015; 10: 1011-1012 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2015.05.045]
- 29 Wang G, Du X, Ji J, Guan C, Li Z, Josine TL. De novo characterization of the *Lycium chinense* Mill. leaf transcriptome and analysis of candidate genes involved in carotenoid biosynthesis. *Gene* 2015; 555: 458-463 [PMID: 25445268 DOI: 10.1016/j.gene.2014.10.058]
- 30 雷升萍, 王靓, 龙子江, 施慧, 高华武, 朱永恒, 李丽. 黄精多糖通过 TLR4-MyD88-NF- κ B通路抑制缺氧/复氧 H9c2心肌细胞炎症因子释放. 中国药理学通报 2017; 33: 255-259, 260 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2017.02.021]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035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和美国.

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 4 月 28 日 第 26 卷 第 12 期 (Volume 26 Number 12)



12/2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

述评

- 693 肠道梭菌在腹泻发生及治疗中的作用机理

郭艳芳, 舒兰, 谭周进

临床研究

- 700 Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平在预测慢加急性肝衰竭患者合并肝肾综合征中的价值

徐晓琳

- 707 FibroTouch®无创肝脏硬度测定值与血清标志物对慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估的相关性分析

冷雪君, 颜学兵

- 716 兰索拉唑四联疗法对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者的疗效及IFN- γ 、IL-2、IL-12等炎症因子的影响

陈建霞, 王金鑫

临床实践

- 724 胃溃疡患者接受循证护理对生活及营养指标影响

罗春红, 章琦君

- 729 人性化护理模式联合情境体验式健康教育对胃癌根治术患者负性心理、治疗依从性及生活质量的影响

徐兰兰, 萧家芳, 徐萍萍

- 735 连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗重症急性胰腺炎的应用价值

梁英英, 黄兰芳, 王金英

- 742 卡培他滨+奥沙利铂同期放化疗在II、III期直肠癌根治术后的应用效果

俞根华, 张军, 张海兵, 陈永朝, 龚旭锋

- 748 美常安联合美沙拉嗪在UC患者中的应用效果及其对患者SOD、MDA、白细胞介素和TNF- α 的影响

石晓红, 谈丰平, 江文华

消 息

- 699 《世界华人消化杂志》正文要求
- 723 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 741 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 754 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

毛恩强, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师. 现任上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科主任. 长期从事内科、外科急危重病的临床与科研工作, 具有丰富临床经验, 倡导以脏器功能保护为核心的“救”与“治”的高度统一. 尤其是在休克、重症胰腺炎等领域创立了众多新方法、新技术, 控制性液体复苏策略被国际指南采纳, 提出和建立的“重症胰腺炎强化治疗方案”已被广泛推广应用, 获得了显著成效. 发表医学论著140余篇, 其中SCI收录30余篇. 主持国家级、市级课题15余项. 曾获得中华医学科技进步一等奖、教育部科学技术进步二等奖、上海科技进步一等奖等奖项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 马亚娟; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-04-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 12 April 28, 2018

EDITORIAL

- 693 Role of intestinal *Clostridium* in pathogenesis and treatment of diarrhea

Guo YF, Lan S, Tan ZJ

CLINICAL RESEARCH

- 700 Value of cystatin C, β 2 macroglobulin, serum creatinine, and blood urea nitrogen in predicting hepatorenal syndrome in patients with acute-on-chronic liver failure
Xu XL
- 707 Correlation between non-invasive liver stiffness measured by FibroTouch and serum markers in evaluating fibrosis degree in patients with chronic hepatitis B
Leng XJ, Yan XB
- 716 Lansoprazole based quadruple therapy for treatment of patients with *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: Efficacy and impact on serum levels of interferon- γ , interleukin-2, and interleukin-12
Chen JX, Wang JX

CLINICAL PRACTICE

- 724 Effect of evidence-based nursing on quality of life and nutritional indicators in patients with gastric ulcer
Luo CH, Zhang QJ
- 729 Effect of humanistic nursing combined with situational health education on negative psychology, treatment compliance, and quality of life in patients undergoing radical resection for gastric cancer
Xu LL, Xiao JF, Xu PP
- 735 Value of continuous blood purification combined with Qingyi Lidan granules in treatment of severe acute pancreatitis
Liang YY, Huang LF, Wang JY
- 742 Efficacy of concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine plus oxaliplatin after treatment of stage II/III rectal cancer
Yu GH, Zhang J, Zhang HB, Chen YC, Gong XF
- 748 *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* enteric-coated capsules combined with mesalazine for treatment of patients with ulcerative colitis: Efficacy and impact on serum levels of SOD, MDA, interleukins, and TNF- α
Shi XH, Tan FP, Jiang WH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 12 April 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, En-Qiang Mao, Professor, Chief Physician, Department of Emergency, Affiliated Ruijin Hospital to School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Ruijin 2nd Road, No.197, Shanghai 200025, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Ya-Juan Ma* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

肠道梭菌在腹泻发生及治疗中的作用机理

郭艳芳, 舒兰, 谭周进

郭艳芳, 舒兰, 湖南中医药大学第一附属医院 湖南省长沙市 410007

谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生态学的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81173214.

作者贡献分布: 本文由郭艳芳完成写作; 舒兰教授与谭周进教授审校.

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, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhjin@sohu.com
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2018-03-17

修回日期: 2018-04-06

接受日期: 2018-04-13

在线出版日期: 2018-04-28

Role of intestinal *Clostridium* in pathogenesis and treatment of diarrhea

Yan-Fang Guo, Lan Shu, Zhou-Jin Tan

Yan-Fang Guo, Lan Shu, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173214.

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2018-03-17

Revised: 2018-04-06

Accepted: 2018-04-13

Published online: 2018-04-28

Abstract

Clostridium is a group of facultative anaerobic bacteria in the intestinal tract and is closely related to many diseases. By producing toxins and gas, *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* can induce diarrhea. *Clostridium butyricum*, *Faecalibacterium prausnitzii* and other probiotics, *Clostridium* toxin vaccine, antibiotics, fecal bacteria transplantation, and other means are the main methods which are clinically used to inhibit the proliferation of harmful *Clostridium* and restore the balance of intestinal flora. In this paper, we will review the role of intestinal *Clostridium* in the pathogenesis and treatment of diarrhea to promote the exploration of new therapeutic methods for diarrhea caused by intestinal *Clostridium* infection.

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

Key Words: *Clostridium difficile*; *Clostridium perfringens*; *Clostridium butyricum*; *Faecalibacterium prausnitzii*; Diarrhea

Guo YF, Lan S, Tan ZJ. Role of intestinal *Clostridium* in pathogenesis and treatment of diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 693-699 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/693.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.693>

摘要

梭菌是肠道一大类兼性厌氧细菌,与许多疾病息息相关. 其中艰难梭菌和产气荚膜梭菌主要通过产生毒素和气体诱发腹泻. 临床主要通过酪酸梭菌、普拉梭菌等益生菌、梭菌疫苗、抗生素以及粪菌移植等手段抑制有害梭菌的增殖,恢复肠道菌群平衡治疗梭菌感染性腹泻. 本文主要阐述肠道梭菌对腹泻机理的影响和治疗作用,为探索肠道梭菌感染性腹泻的治疗提供研究思路.

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

关键词: 艰难梭菌; 产气荚膜梭菌; 酪酸梭菌; 普拉梭菌; 腹泻

核心提要: 肠道梭菌感染性腹泻主要是由于各种病因破坏机体肠道内的菌群平衡, 使得艰难梭菌和产气荚膜梭菌大量繁殖, 产生毒素或气体, 刺激肠道发生腹泻. 酪酸梭菌、普拉梭菌等益生菌、梭菌疫苗、抗生素和粪菌移植对该类腹泻有一定疗效.

郭艳芳, 舒兰, 谭周进. 肠道梭菌在腹泻发生及治疗中的作用机理. 世界华人消化杂志 2018; 26(12): 693–699 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/693.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.693>

0 引言

腹泻是由多种病因导致的每天大便次数大于3次、粪质清稀或如水样的疾病. 正常情况下, 因年龄或饮食差异引起的大便次数增多, 但粪质正常不视为腹泻, 比如, 母乳喂养的婴儿每天排多次黄色软糊便; 粗纤维进食过多的人群每天解多次黄绿色便属于人体正常生理现象. 我国根据腹泻病程的时间长短, 可分为急性腹泻(小于2 wk); 迁延性腹泻(2 wk-2 mo); 慢性腹泻(大于2 mo). 国外以2 wk病程为界将腹泻分为急性腹泻和慢性腹泻, 其慢性腹泻相当于我国的迁延性、慢性腹泻. 急性腹泻常见的病因包括感染、饮食不慎、药物损害. 慢性腹泻的病因主要包括感染、过敏因素、乳糖不耐受以及炎症性肠病等^[1].

梭菌(*Clostridium*)是肠道内一大类正常的兼性厌氧细菌, 属于厚壁菌门, 能产生芽孢. 根据对人体的作用可分为有益梭菌和有害梭菌两大类. 有益梭菌主要包括酪酸梭菌、普拉梭菌等, 它们通过维持肠道厌氧环境, 抑制炎症因子分泌, 保护肠黏膜屏障, 维持肠道菌群平衡防治腹泻. 目前除艰难梭菌和产气荚膜梭菌外, 其他有害梭菌与腹泻的相关性研究报道尚未发现, 但有研究者提出其他部位的梭菌感染或能增加肠道有害梭菌的易感性, 引起肠道炎症导致腹泻^[2]. 这种观点有利于将目前研究发现导致腹泻的艰难梭菌和产气荚膜梭菌与其他有害梭菌相联系, 或有助于深层次探索肠道梭菌与腹泻发生的内在机理, 促进梭菌感染性腹泻的药理研究.

1 西医对腹泻发生的认识

根据发病机理可将腹泻分为五类: 渗透性腹泻、渗出性腹泻、分泌性腹泻、动力性腹泻、混合性腹泻. 渗

透性腹泻的发病机理在于肠腔渗透压大于血浆渗透压. 渗出性腹泻主要是由于肠黏膜炎症所致. 肠黏膜炎症一方面会增加肠道渗透压, 另一方面会刺激分泌前列腺素, 促进肠动力, 加重腹泻. 分泌性腹泻是由于黏膜隐窝细胞的分泌功能超过肠绒毛腔面上皮细胞的吸收能力, 肠黏膜隐窝细胞中的第二信使如环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)、钙离子等增加是诱导黏膜分泌的重要环节. 动力性腹泻是由于肠蠕动过快, 肠道内容物快速通过肠腔, 肠黏膜未能及时消化吸收所致. 腹泻发病机制联系紧密, 常相互作用导致腹泻加重, 称之为混合性腹泻. 肠道梭菌所致腹泻与肠道黏膜炎症以及肠道黏膜分泌功能密切相关.

2 肠道梭菌引起腹泻的机理

2.1 艰难梭菌感染的高危因素 艰难梭菌为革兰氏阳性专性厌氧菌, 是最常见的院内感染, 与20%的抗生素相关性腹泻密切相关^[3-5]. 正常生理情况下肠道菌群处于拮抗状态, 肠道内有益菌能抑制艰难梭菌的过度生长, 并降解其产生的毒素, 从而维持肠道正常生理功能. 最初认为克林霉素、头孢菌素和青霉素的使用是导致艰难梭菌感染性腹泻的主要原因, 因艰难梭菌对这三种抗生素具有较强的耐药性, 使用后易导致肠道有益菌减少, 艰难梭菌大量增殖. 其后发现灌肠、鼻胃管、胃肠手术和抗蠕动药物是艰难梭菌感染的高风险因素, 研究认为这些高风险因素的共同特征在于干扰肠道正常菌群产生机体屏障保护机制^[6]. 艰难梭菌感染的高危因素发病机制还有望进一步探讨.

2.2 艰难梭菌引起腹泻的机理 艰难梭菌主要通过产生毒素A、毒素B、二元毒素致病, 造成腹泻或伪膜性结肠炎. 毒素A是艰难梭菌产生的主要的毒力因子之一, 由tcdA基因编码, 为大分子肠毒素, 能趋化白细胞, 通过与肠黏膜刷状缘细胞上毒素受体结合, 改变细胞肌动蛋白骨架, 激活黏膜上皮细胞的cAMP系统导致水盐分泌增加, 造成分泌性腹泻, 甚至引起黏膜出血, 肠壁炎症渗出. 毒素B由tcdB基因编码, 其细胞毒性是毒素A的1000倍, 通过直接损伤肠壁细胞, 造成肠壁细胞凋亡、变性、坏死和脱落, 并引发炎症反应使得纤维素、黏蛋白渗出形成伪膜, 引起渗出性腹泻. 既往认为毒素B需在毒素A在损伤肠黏膜后致病, 随着研究发现在毒素A为阴性的患者中, 毒素B为阳性, 证实毒素B也可单独致病. 二元毒素(clostridium airficlebinary toxin, CDT), 是较毒素A和毒素B毒力更强的毒素, 由CDT基因编码. 主要通过破坏细胞骨架以及增强毒素A和毒素B的作用致病. 二元毒素为阳性的菌株绝大多数都产生毒素A和毒素

B, 但有2%的菌株只产生二元毒素, 而不产生毒素A和毒素B, 该发现可能提示二元毒素也可单独致病。2003年在欧洲和北美发现的“高毒素”新菌株: 027/BI/NAP1和PCR-078, 可以产生毒力更强的毒素A和毒素B和二元毒素。人和动物肠道中艰难梭菌078型的基因序列高度一致, 也就是说人和动物感染的艰难梭菌078型可能不存在种族壁垒, 艰难梭菌078型的传播更为便利, 这使艰难梭菌性腹泻的复发率和病死率明显上升^[7-9]。艰难梭菌毒素基因致病性决定区包括tcdA、tcdB、tcdC、tcdD及tcdE, 其中tcdC基因的下调或缺陷与tcdA、tcdB及CDT基因的升高呈负相关^[10], 从艰难梭菌毒素致病性决定区基因深入探索, 或能为治疗艰难梭菌的药物研究提供新思路。

2.3 产气荚膜梭菌引起腹泻的机理

2.3.1 毒素: 产气荚膜梭菌是一类革兰氏阳性有芽胞的厌氧性梭菌, 主要分布于土壤、污水、食物、人畜粪便及肠道中。产气荚膜梭菌可产生17种毒素^[11,12]。主要依据 α (CPA), β (CPB), Σ (ETX)和 ι (ITX)四种毒素将产气荚膜梭菌分为A、B、C、D和E五种类型, 不同类型的产气荚膜梭菌会产生一种或多种毒素导致不同的疾病^[13,14]。其中, 产气荚膜梭菌肠毒素(CPE)和 β 毒素与胃肠道疾病密切相关, 是引起胃肠道疾病的主要毒素。CPE主要由A型产气荚膜梭菌产生, 对消化酶不敏感, 但是对热和酸碱度均非常敏感, 60℃加热10min以上即可破坏, 在pH 4.0以下则变性失活, 在胃液中会被充分破坏, 因此一般不会造成食物中毒引起腹泻, 但一次性食入大量的产气荚膜梭菌芽孢, 则能够于小肠中形成繁殖体, 芽孢破坏后释放肠毒素, 从而造成食物中毒引发腹泻^[15]。同时, CPE具有细胞毒性, 可与真核细胞蛋白结合形成大的复合物导致细胞膜形成小孔, 从而改变了胞膜的通透性, 造成小分子的流失, 引起胶质渗透的平衡破坏和上皮细胞的死亡。CPE在小肠内也诱导大量的上皮细胞脱落和纤毛缩短, 各种组织病理学损伤会造成水电解质失衡改变, 进而引起腹泻的症状。实验研究表明采用CPE特异性抗体能够使A型产气荚膜梭菌引起的食物中毒症状消除, 与大量流行病学研究表明的CPE毒素是A型产气荚膜梭菌引起食物中毒性腹泻和呕吐的重要原因之一相符合^[16]。 β 毒素主要由产气荚膜梭菌B型和C型菌株产生, 可分为 β 1毒素和 β 2毒素, 具有细胞毒性和致死性, 可引起人和动物的坏死性肠炎, 但具体机制尚未明确。有实验研究表明 β 1毒素可以在人脐静脉内皮细胞形成多聚复合物, 这是一种形成孔道的毒素特征, 花生四烯酸和肌醇可从中释放引发炎症反应。 β 2毒素是近年确认的由C型产气荚膜梭菌产生的一种新的毒素。 β 2毒素细胞毒性较 β 1毒

素低, 该毒素引起坏死性肠炎的发病机制、受损部位以及临床特征都和 β 1毒素类似, 但 β 2毒素与 β 1毒素没有明显的氨基酸序列的同源性, 免疫相关性也较差。深入研究产气荚膜梭菌的毒素类型, 有利于为产气荚膜梭菌腹泻的预防以及特异性治疗提供依据。

2.3.2 产气: 由于肠道是一个相对厌氧的环境, 厌氧菌是肠道的主要组成部分, 兼性厌氧或者好氧菌占少数。一般来说, 厌氧细菌能在肠道内生长并占据优势, 而好氧细菌在肠道内生长需有氧气支持, 在氧气含量降低的环境生长会受到抑制。有研究表明, 在氧气充足情况下, 兼性厌氧的地衣芽孢杆菌和好氧的枯草芽孢杆菌生长旺盛, 严格厌氧的丁酸梭菌几乎不生长, 该研究对肠道细菌的厌氧程度及生长程度的相关性做出了较好的对比^[17]。产气荚膜梭菌虽属厌氧性细菌, 但对厌氧程度的要求并不太严, 甚至在EH = 200-250 mv的环境内也能生长, 其次产气荚膜梭菌糖发酵能力强, 从而产酸产气。在一定致病条件下, 产气荚膜梭菌发酵产酸产气的特性会破坏肠道厌氧环境, 使得肠道有益菌大量减少, 有害菌增殖发生腹泻。

研究显示, 由于硝酸盐在酸性环境中是呈强氧化性, 肠道致病的肠杆菌科细菌, 比如: 大肠杆菌、沙门氏菌等, 主要通过利用硝酸盐和氧气进行有氧呼吸, 肠道厌氧环境受到严重破坏, 进一步损伤肠道有益菌, 加重肠道炎症。许多肠道厌氧微生物, 比如: 厚壁菌门、拟杆菌门则主要是通过产生丁酸盐来限制硝酸盐和氧气的产生, 从而避免有氧呼吸的肠杆菌科细菌的过度繁殖^[18-20]。据最近研究报道, 正常生理情况下, 肠道微生物与宿主之间形成共生关系, 共同形成免疫屏障防御病原体的入侵, 帮助胃肠道消化食物, 产生维生素、丁酸盐等有益物质。丁酸盐的产生主要来源于肠道丁酸盐产生菌分解膳食纤维, 并通过丁酸盐关键的过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)通路^[21]抑制了肠道细胞中硝酸盐的编码基因诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达, 减少了iNOS和硝酸盐的产生。如果膳食纤维缺乏或摄入不足, 不仅会减少丁酸盐的产生, 肠道微生物也会以宿主的肠道黏液为营养来源, 产生分解肠道黏液的酶侵蚀肠道黏膜屏障, 使得肠道黏膜变薄, 降低黏膜的屏障作用, 增加病原体的易感性^[22]。产气荚膜梭菌产气的机制尚未明确, 加之抗生素不能区分有益菌和有害菌, 对肠道微生态失衡疾病的治疗并非最佳选择, 若能从产气荚膜梭菌产气产酸的条件和机制出发, 探索肠道有益菌通过何种相应机制有效抑制其产气产酸, 或能有效促进精准微生物的发展, 为精准医学治

疗方案提供思路。

3 肠道有益梭菌治疗腹泻的机理

现已发现的肠道有益梭菌主要有: 酪酸梭菌、普拉梭菌、耳蜗形梭菌(*Clostridium cocleatum*)、*Clostridium nexile*、*Clostridium saccharogumia*等, 它们多种方式促进肠道健康。其中酪酸梭菌和普拉梭菌与腹泻密切相关, 并通过多种方式维持肠道微生态平衡。

3.1 酪酸梭菌治疗腹泻的机理 酪酸梭菌治疗腹泻的机制主要包括抑制病原菌、促进有益菌的生长, 保护肠道黏膜, 抑制炎症。Kuroiwa等^[23]人发现, 酪酸梭菌与致病菌混合培养时, 对霍乱弧菌、嗜水气单胞菌、弗氏志贺菌有明显的抑制作用。还能促进双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌等益生菌的生长, 抑制产胺和氨的腐败梭菌的生长减少其对肠道的损害。酪酸梭菌产物包括丁酸盐、乙酸等短链脂肪酸, 丁酸盐不仅能抑制有害菌利用硝酸盐产气产酸, 还能促进肠道粘膜层中的黏蛋白分泌保护肠黏膜。Sakata T等^[24]人近10年的连续研究发现, 丁酸盐、乙酸等短链脂肪酸既促进小鼠空肠的上皮细胞繁殖, 也刺激其回肠的上皮细胞繁殖; 2002年, 他们用短链脂肪酸滴注法, 进一步证实丁酸不仅促进大肠和小肠上皮细胞繁殖, 而且具有修复肠道黏膜的功能。核转录因子KB(nuclear factor-kappa B, NF-kB)是一种广泛存在于真核细胞内, 能将信息从胞浆传至胞核引起炎症反应的重要转录因子。静息状态下, 抑制蛋白IκB与NF-kB结合在细胞质中, 当细胞受到刺激后, 抑制蛋白IκB与NF-kB解离下来, NF-kB进入细胞核, 迅速诱导靶基因的转录引发炎症反应。Segain等^[25]发现丁酸能够通过抑制IκB的降解抑制炎症反应。Hanauer^[26]认为益生菌抑制NF-kB途径抗炎的过程包括多步反应, 关键性反应包括: 抑制IκB降解、阻断多聚酶在蛋白化IκB、抑制NF-kB进入细胞核、抑制促炎症因子的基因表达。我们相信益生菌调节机体免疫, 抑制机体具有复杂网络机制的炎症反应不仅仅是通过NF-kB这一信号通道, 益生菌特异性启动机体抑制炎症反应, 维持肠道稳态, 促进宿主健康这一机理值得深入探索。

由于艰难梭菌感染性腹泻发病根源在于肠道乳酸菌、双歧杆菌等有益菌减少, 有害菌增殖, 临床上常采用补充益生菌的方式治疗轻度艰难梭菌感染性腹泻, 比如酪酸梭菌二联活菌胶囊(常乐康)^[27-29]。有研究发现使用益生菌治疗艰难梭菌感染性腹泻有助于改善腹泻症状和降低复发率^[30]; 益生元则通过胃液屏障后被肠道有益菌利用促进肠道代谢; 合生元由益生菌和益生元共同组成, 一方面能补充肠道有益菌, 另一方面能促进肠

道有益菌的定植^[31]。研究表明, 合生元的能有效减少促炎细胞因子, 增加自然杀伤细胞, 从而降低艰难梭菌感染性腹泻的发病率^[32]。随着益生菌在临床的广泛应用, 有益梭菌的抗炎、抑菌等研究应用也不断深入, 大量研究表明酪酸梭菌在治疗抗生素相关性和肺炎继发性腹泻、溃疡性结肠炎、肠易激综合症等均有较好的疗效^[33,34]。此外部分研究将有益梭菌用于肠易激综合症、结直肠癌、溃疡性结肠炎、克罗恩病的鉴别诊断^[35]。有益肠道梭菌不仅能改善机体生理功能, 对维持肠道菌群的平衡, 改善胃肠道疾病意义重大。

3.2 普拉梭菌治疗腹泻的机理 普拉梭菌属厚壁菌门, 是人类肠道菌群中重要的厌氧菌, 其减少会导致肠道黏膜屏障作用和抗炎功能等减弱。研究发现在炎症性肠病、肠易激综合症、克罗恩病等以腹泻为临床表现的肠道疾病中, 患者的普拉梭菌数量较健康人群明显降低。目前研究发现普拉梭菌对肠黏膜屏障的保护和抗炎具有重要意义。肠道紧密连接蛋白(tight junction, TJ)是构成肠道黏膜机械屏障的重要结构之一, 普拉梭菌能上调TJ蛋白有效修复肠道黏膜。普拉梭菌还能直接抑制Th17细胞的产生, 从而直接抑制Th17 / IL-17通路, 产生抗炎作用^[36]。丁酸盐作为普拉梭菌的产物之一, 既可以为肠上皮细胞提供能量, 增加紧密蛋白的合成增强肠道黏膜的保护作用, 也可以通过分泌15 kD蛋白等方式抑制NF-kB的降解减轻肠道炎症反应^[37]。深入探索普拉梭菌通过何种机制维护肠道正常机能防治腹泻, 能为腹泻的诊疗提供思路, 推进相关药物的研发。

3.3 其他治疗方法 肠道有益梭菌治疗肠道梭菌感染性腹泻主要着重于研发益生菌之类药品以调节肠道菌群平衡, 有害梭菌则主要着眼于疫苗的研制。此外, 抗生素和菌群移植治疗肠道梭菌感染性腹泻都有一定疗效。

近20年肠道梭菌感染性腹泻治疗的研究主要集中在梭菌疫苗的开发, 接种疫苗也是针对梭菌感染的最佳解决方案之一^[38]。尽管研究已经鉴定了许多梭菌疫苗, 比如: 毒素A和毒素B疫苗、S-层蛋白疫苗、细胞壁蛋白Cwp66疫苗、蛋白酶蛋白Cwp84疫苗、鞭毛蛋白FliC和鞭毛帽蛋白FliD疫苗、细胞壁磷脂多糖PS-I和PS-II疫苗等^[39], 但目前疫苗都处于研发阶段, 并没有可直接用于人体的疫苗。有研究者将梭菌疫苗用于复发性艰难梭菌感染性腹泻的患者中, 发现患者对疫苗具有良好的耐受性和免疫原性, 但由于研究人群样本过少, 该结论还必须在更大规模的随机对照试验中进行验证^[40]。

目前临床治疗艰难梭菌感染性腹泻的一线药物是甲硝唑和万古霉素, 但临床及实验研究都发现, 即使接受甲硝唑或万古霉素抗生素治疗, 仍有20%-40%的复

发率^[41,42]. 2011年5月27日非达霉素(Fidaxomicin, 商品名 Difcidi)被美国FDA批准作为艰难梭菌感染性腹泻的治疗新药, 非达霉素为大环内酯类抗生素, 属于窄谱抗菌药物, 对大部分梭菌属菌有明显抑制作用, 药物相互作用少, 粪便排泄率更高, 复发率更低^[43,44].

粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)是指将健康人粪便中分离的菌群、病毒等多种微生物及其代谢产物等, 通过鼻胃管、十二指肠管、胃镜和结肠镜等技术注入到患者肠道, 以重建肠道菌群平衡, 修复肠黏膜屏障, 控制炎症反应, 调节机体免疫的方法^[45,46]. 2013年美国临床医学指南推荐FMT可作为复发性艰难梭菌感染的治疗方案^[47]. 2015年美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, AGA)指南推荐, 明确制定了FMT应用于复发性艰难梭菌感染的指征:(1)至少3次的轻度或中度艰难梭菌感染发作, 对6-8 wk的万古霉素(无论有无合并使用其他抗生素)减量治疗无反应;(2)至少2次因艰难梭菌感染发作而住院, 并且有着相当的发病率;(3)对于至少1 wk的标准治疗(万古霉素或非达霉素)无反应的中度艰难梭菌感染;(4)对于48 h标准治疗无反应的重度(甚至爆发性)艰难梭菌感染. Cammarota报告的500余例显示FMT起效迅速, 治愈率接近90%, 几乎无重大不良事件发生, 且通过下消化道治疗有效率高于上消化治疗^[48]. Youngster等^[49,50]人采用口服粪菌液的方法治疗艰难梭菌感染的有效率约为90%, 但他们发现不同给药途径有效率无明显差异. FMT治疗复发型艰难梭菌感染的高效率为人类通过改变肠道菌群来治疗疾病的想法提供了证据, 也证实了肠道菌群在多种疾病中的重要性.

4 展望

许多研究者在肠道梭菌对腹泻的影响机制方面已经做了许多工作, 但仍没有较好的防控手段. 目前临床上, 甲硝唑和万古霉素对艰难梭菌感染性腹泻的治疗有较高的复发率, 易引发新一轮肠道菌群失调. 益生菌或合生元也仅对轻度梭菌感染性腹泻的患者有效. 疫苗的研发成为防治梭菌性腹泻的集中方向, 但研发周期长、成本高、病原菌易扩散、疫苗种类多等是限制梭菌疫苗研发并亟待解决的问题. 虽然FMT短期的不良反应或并发症目前鲜有报道, 但其安全性、远期预后目前还未完全明确. 若从特定菌株或菌群的移植进行精准治疗入手, 或能逐步完善FMT的安全性和规范, 为全粪菌移植提供借鉴, 指导治疗肠道梭菌感染性腹泻药物的研发.

5 参考文献

1 王珺, 刘泉波. 儿童慢性腹泻病因分析. 中国微生态学杂志

- 2011; 23: 1008-1010 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2011.11.030]
- 2 Brook I. Clostridial Infections in Children: Spectrum and Management. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17: 47 [PMID: 26431956 DOI: 10.1007/s11908-015-0503-8]
- 3 Heimann SM, Cruz Aguilar MR, Mellinshof S, Vehreschild MJGT. Economic burden and cost-effective management of Clostridium difficile infections. *Med Mal Infect* 2018; 48: 23-29 [PMID: 29336929 DOI: 10.1016/j.medmal.2017.10.010]
- 4 Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated Clostridium difficile Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 387-390 [PMID: 21460491 DOI: 10.1086/659156]
- 5 Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Growth and geographic variation in hospitalizations with resistant infections, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1756-1758 [PMID: 18976563 DOI: 10.3201/eid1411.080337]
- 6 Gerding DN, Muto CA, Owens Jr RC. Treatment of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S32-S42 [DOI: 10.1086/521860]
- 7 O'Donoghue C, Kyne L. Update on Clostridium difficile infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 38-47 [PMID: 21099432 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283411634]
- 8 Bakker D, Corver J, Harmanus C, Goorhuis A, Keessen EC, Fawley WN, Wilcox MH, Kuijper EJ. Relatedness of human and animal Clostridium difficile PCR ribotype 078 isolates determined on the basis of multilocus variable-number tandem-repeat analysis and tetracycline resistance. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3744-3749 [PMID: 20686080 DOI: 10.1128/JCM.01171-10]
- 9 Baldan R, Cavallerio P, Tuscano A, Parlato C, Fossati L, Moro M, Serra R, Cirillo DM. First report of hypervirulent strains polymerase chain reaction ribotypes 027 and 078 causing severe Clostridium difficile infection in Italy. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 126-127 [PMID: 20001530 DOI: 10.1086/649011]
- 10 Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, René P, Monczak Y, Dascal A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353: 2442-2449 [PMID: 16322602 DOI: 10.1056/NEJMoa051639]
- 11 Li J, Adams V, Bannam TL, Miyamoto K, Garcia JP, Uzal FA, Rood JI, McClane BA. Toxin plasmids of Clostridium perfringens. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013; 77: 208-233 [PMID: 23699255 DOI: 10.1128/MMBR.00062-12]
- 12 Uzal FA, Freedman JC, Shrestha A, Theoret JR, Garcia J, Awad MM, Adams V, Moore RJ, Rood JI, McClane BA. Towards an understanding of the role of Clostridium perfringens toxins in human and animal disease. *Future Microbiol* 2014; 9: 361-377 [PMID: 24762309 DOI: 10.2217/fmb.13.168]
- 13 Uzal FA, McClane BA, Cheung JK, Theoret J, Garcia JP, Moore RJ, Rood JI. Animal models to study the pathogenesis of human and animal Clostridium perfringens infections. *Vet Microbiol* 2015; 179: 23-33 [PMID: 25770894 DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.02.013]
- 14 Nagahama M, Hayashi S, Morimitsu S, Sakurai J. Biological activities and pore formation of Clostridium perfringens beta toxin in HL 60 cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 36934-36941 [PMID: 12851396 DOI: 10.1074/jbc.M306562200]
- 15 Lindström M, Heikinheimo A, Lahti P, Korkeala H. Novel insights into the epidemiology of Clostridium perfringens type A food poisoning. *Food Microbiol* 2011; 28: 192-198 [PMID: 21315973 DOI: 10.1016/j.fm.2010.03.020]
- 16 Su WJ, Bourlioux P, Bournaud M, Besnier MO, Fourniat J.

- Evaluation of an experimental animal model allowing the study of the cecal microflora in the hamster, antagonistic to clostridium difficile. *Ann Inst Pasteur Microbiol* (1985) 1986; 137A: 89-96 [PMID: 3674782]
- 17 吴红照, 范小燕, 周海丽. 不同好氧特性益生菌在有氧和无氧条件下的增殖. 饲料研究 2011; (6): 30-32 [DOI: 10.13557/j.cnki.issn1002-2813. 2011.06.010]
 - 18 Spees AM, Wangdi T, Lopez CA, Kingsbury DD, Xavier MN, Winter SE, Tsois RM, Bäumlér AJ. Streptomycin-induced inflammation enhances *Escherichia coli* gut colonization through nitrate respiration. *MBio* 2013; 4 [PMID: 23820397 DOI: 10.1128/mBio.00430-13]
 - 19 Rivera-Chávez F, Zhang LF, Faber F, Lopez CA, Byndloss MX, Olsan EE, Xu G, Velazquez EM, Lebrilla CB, Winter SE, Bäumlér AJ. Depletion of Butyrate-Producing Clostridia from the Gut Microbiota Drives an Aerobic Luminal Expansion of *Salmonella*. *Cell Host Microbe* 2016; 19: 443-454 [PMID: 27078066 DOI: 10.1016/j.chom.2016.03.004]
 - 20 Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cavallos SA, Lokken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao Y, Litvak Y, Lopez CA, Xu G, Napoli E, Giulivi C, Tsois RM, Revzin A, Lebrilla CB, Bäumlér AJ. Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science* 2017; 357: 570-575 [PMID: 28798125 DOI: 10.1126/science.]
 - 21 Alex S, Lange K, Amolo T, Grinstead JS, Haakonsson AK, Szalowska E, Koppen A, Mudde K, Haenen D, Al-Lahham S, Roelofs H, Houtman R, van der Burg B, Mandrup S, Bonvin AM, Kalkhoven E, Müller M, Hooiveld GJ, Kersten S. Short-chain fatty acids stimulate angiopoietin-like 4 synthesis in human colon adenocarcinoma cells by activating peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Mol Cell Biol* 2013; 33: 1303-1316 [PMID: 23339868 DOI: 10.1128/MCB. 00858-12]
 - 22 Richards JL, Yap YA, McLeod KH, Mackay CR, Mariño E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunol* 2016; 5: 29 [DOI: 10.1038/cti.2016.29]
 - 23 Kuroiwa T, Iwanaga M, Kobari K, Higashionna A, Kinjyo F, Saito A. Preventive effect of *Clostridium butyricum* M588 against the proliferation of *Clostridium difficile* during antimicrobial therapy. *Kansenshogaku Zasshi* 1990; 64: 1425-1432 [PMID: 2286785 DOI: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.64.1425]
 - 24 Sakata T. Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation of isolated and denervated jejunal segment of the rat. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 886-890 [PMID: 2552569 DOI: 10.3109/00365528909089230]
 - 25 Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, Ferrier L, Bonnet C, Blottière HM, Galmiche JP. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF κ B inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 397-403 [PMID: 10940278 DOI: 10.1136/gut.47.3.397]
 - 26 Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1: S3-S9 [PMID: 16378007 DOI: 10.1097/01.MIB.0000195385.19268.68]
 - 27 Kao FY. A case of *Clostridium Difficile*-Associate Diarrhea post treatment with probiotics. 中国营养学会. 第五届两岸四地营养改善学术会议资料汇编, 2016: 1
 - 28 Rueedi G. Cadazolid: A New Antibiotic for the Treatment of *Clostridium Difficile*-Associated Diarrhea. 第十一届国际新药发明科技年会; 2013-11-13/16; 中国医药生物技术协会、海口市人民政府、国家外国专家局国外人才信息研究中心, 2013: 1
 - 29 刘又嘉, 贺璐, 郭艳芳, 谭周进. 肠道梭菌的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2007-2014 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i22.2007]
 - 30 Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ. Gram-positive pathogens. ASM Press, *Am Soc Microbiol* 2000; 551-562
 - 31 姜良铎, 赵长琦(主编). 中医药与微生物学. 北京: 化学工业出版社. 2008
 - 32 Bäuerl C, Selma-Royo M, Mera-Balseca AG, Collado MC, Perez-Martinez G. Gut Microbiota in Elderly's Health. *Handbook Immuno: Basic Und Clin Implications* 2017; 1-32 [DOI: 10.1007/978-3- 319-64597-1_163-1]
 - 33 王月娥. 酪酸梭菌活菌胶囊治疗小儿腹泻52例疗效观察. 山西医药杂志 2013; 42: 678-679 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2013.06.047]
 - 34 Gilbert RM. Dietary caffeine and alcohol consumption by rats. *J Stud Alcohol* 1976; 37: 11-18 [PMID: 2809 DOI: 10.15288/jsa.1976.37.11]
 - 35 Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J* 2017; 11: 841-852 [PMID: 28045459 DOI: 10.1038/ismej.2016.176]
 - 36 Quévraïn E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, Miquel S, Carlier L, Bermúdez-Humarán LG, Pigneur B, Lequin O, Kharrat P, Thomas G, Rainteau D, Aubry C, Breyner N, Afonso C, Lavielle S, Grill JP, Chassaing G, Chatel JM, Trugnan G, Xavier R, Langella P, Sokol H, Seksik P. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016; 65: 415-425 [PMID: 26045134 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307649]
 - 37 Zhang M, Qiu X, Zhang H, Yang X, Hong N, Yang Y, Chen H, Yu C. Faecalibacterium prausnitzii inhibits interleukin-17 to ameliorate colorectal colitis in rats. *PLoS One* 2014; 9: e109146 [PMID: 25275569 DOI: 10.1371/journal.pone.0109146]
 - 38 Hussack G, Arbabi-Ghahroudi M, van Faassen H, Songer JG, Ng KK, MacKenzie R, Tanha J. Neutralization of *Clostridium difficile* toxin A with single-domain antibodies targeting the cell receptor binding domain. *J Biol Chem* 2011; 286: 8961-8976 [PMID: 21216961 DOI: 10.1074/jbc.M110.198754]
 - 39 Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, Nichol G, Thomas WD Jr, Leney M, Sloan S, Hay CA, Ambrosino DM. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010; 362: 197-205 [PMID: 20089970 DOI: 10.1056/NEJMoa0907635]
 - 40 Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, Keates S, Maroo S, Pothoulakis C, Giannasca PJ, Lee CK, Warny M, Monath TP, Kelly CP. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005; 128: 764-770 [PMID: 15765411 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.004]
 - 41 Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 17-26 [PMID: 21119612 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.190]
 - 42 Pochapin M. The effect of probiotics on *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S11-S13 [PMID: 10634221 DOI: 10.1016/S0002-9270(99)00809-6]
 - 43 Cornely OA, Crook DW, Espósito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S; OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-289 [PMID: 22321770 DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70374-7]
 - 44 肖宇博, 于锋. 艰难梭菌感染的治疗新药—非达霉素. 药学与临床研究 2012; 20: 419-424 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7806.2012.05.009]
 - 45 Mattner J, Schmidt F, Siegmund B. Faecal microbiota transplantation-A clinical view. *Int J Med Microbiol* 2016; 306:

- 310-315 [PMID: 26924753 DOI: 10.1016/j.ijmm.2016.02.003]
- 46 Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat R Gastroen Hepatol* 2012; 9: 88 [DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244]
- 47 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-498; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]
- 48 Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693-702 [PMID: 24440934 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000046]
- 49 Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; 312: 1772-1778 [PMID: 25322359 DOI: 10.1001/jama.2014.13875]
- 50 Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, Alm EJ, Gevers D, Russell GH, Hohmann EL. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1515-1522 [PMID: 24762631 DOI: 10.1093/cid/ciu135]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平在预测慢加急性肝衰竭患者合并肝肾综合征中的价值

徐晓琳

徐晓琳, 绍兴市中心医院肾内科 浙江省绍兴市 312000

徐晓琳, 主治医师, 主要从事肝肾综合征方面的研究.

作者贡献分布: 本课题由徐晓琳独立完成.

通讯作者: 徐晓琳, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市柯桥区华宇路1号, 绍兴市中心医院肾内科. xxlzheshen@163.com

收稿日期: 2018-03-14

修回日期: 2018-03-28

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

Value of cystatin C, β 2 macroglobulin, serum creatinine, and blood urea nitrogen in predicting hepatorenal syndrome in patients with acute-on-chronic liver failure

Xiao-Lin Xu

Xiao-Lin Xu, Department of Nephrology, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Lin Xu, Attending Physician, Department of Nephrology, Shaoxing Central Hospital, 1 Huayu Road, Keqiao District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. xxlzheshen@163.com

Received: 2018-03-14

Revised: 2018-03-28

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

Abstract

AIM

To assess the predictive value of cystatin C (Cys-C), β 2 macroglobulin (β 2-MG), serum creatinine (Scr), and

blood urea nitrogen (BUN) for hepatorenal syndrome (HRS) in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF).

METHODS

Thirty-six ACLF patients with HRS (HRS group) treated at our hospital from February 2014 to December 2017 were analyzed retrospectively. Thirty-six patients with ACLF without HRS were selected as an ACLF group, and 50 patients with chronic liver disease (CLD) were selected as a CLD group. Cys-C, β 2-MG, Scr, and BUN were compared between the three groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the diagnostic efficacy of Cys-C, β 2-MG, Scr, and BUN, alone or in combination, in predicting HRS in patients with ACLF.

RESULTS

The levels of Cys-C, β 2-MG, Scr, and BUN in the three groups were statistically different ($F = 47.330, 23.693, 41.220, 26.715$; $P = 0.000$ for all). Compared with the CLD and ACLF groups, Cys-C ($t = 9.386, 4.807$, $P = 0.000$ for both), β 2-MG ($t = 30.265, 4.116$; $P = 0.000$ for both), Scr ($t = 7.457, 7.415$; $P = 0.000$ for both), and BUN ($t = 6.608, 5.014$; $P = 0.000$ for both) were significantly increased in the HRS group. ROC curve analysis showed that Scr had the highest AUC (0.799), followed by Cys-C (AUC = 0.789), β 2-MG (AUC = 0.741), and BUN (AUC = 0.910). The combination of Cys-C, β 2-MG, and Scr (AUC = 0.910) performed significantly better than any of the four indexes alone. Using the best cutoff point of the ROC curve as the predictive index, the diagnostic accuracy rate of the combination of Cys-C, β 2-MG, and Scr for HRS was 80.33% (sensitivity, 91.67%; specificity, 75.58%; positive predictive value, 61.11%; negative predictive value, 95.59%). The sensitivity of combined indexes was significantly higher than any of the four

indexes alone ($\chi^2 = 10, 8.692, 7.432, 3.956; P = 0.002, 0.003, 0.006, 0.047$).

CONCLUSION

The levels of Cys-C, β 2-MG, Scr, and BUN in ACLF patients with HRS significantly increase. The combination of Cys-C, β 2-MG, and Scr has higher accuracy for predicting HRS in ACLF patients.

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

Key Words: Acute-on-chronic liver failure; Hepatorenal syndrome; Cystatin C; β 2 microglobulin; Serum creatinine; Blood urea nitrogen

Xu XL. Value of cystatin C, β 2 macroglobulin, serum creatinine, and blood urea nitrogen in predicting hepatorenal syndrome in patients with acute-on-chronic liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 700-706 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/700.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.700>

摘要

目的

探究慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)合并肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)患者的胱抑素C(cystatin C, Cys-C)、 β 2微球蛋白(microglobulin, β 2-MG)、血肌酐(serum creatinine, Scr)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平及其临床价值分析。

方法

对2014-02/2017-12于绍兴市中心医院就诊的36例ACLF合并HRS患者(HRS组)进行回顾性分析,选择同时时间段内36例单纯ACLF患者(ACLF组)和50例慢性肝病组患者(CLD组)作为对照组,比较3组的Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平等临床资料间差异,应用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)评价应用Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平预测ACLF合并HRS的价值,并计算4种指标单独和联合预测的诊断效能。

结果

三组患者的Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平等指标间存在统计学差异($F = 47.330, 23.693, 41.220, 26.715$; 均 $P = 0.000$);与CLD和ACLF组相比,HRS患者的Cys-C($t = 9.386, 4.807, P = 0.000, 0.000$)、 β 2-MG($t = 30.265, 4.116, P = 0.000, 0.000$)、Scr($t = 7.457, 7.415, P = 0.000, 0.000$)和BUN($t = 6.608, 5.014, P = 0.000, 0.000$)水平均显著升高。ROC曲线显示,应用4种指标单独预测HRS时,Scr的AUC(0.799)和Cys-C(AUC = 0.789)较高, β 2-MG(AUC = 0.741)次

之,BUN(AUC = 0.587)最低;应用Cys-C、 β 2-MG、Scr联合诊断后的诊断效能(AUC = 0.910)明显高于单独诊断。以ROC曲线的最佳截点作为预测指标,3种指标联合预测HRS的诊断准确率80.33%,灵敏度91.67%,特异度75.58%,阳性预测值61.11%,阴性预测值95.59%,联合预测的灵敏度显著高于单独诊断($\chi^2 = 10, 8.692, 7.432, 3.956; P = 0.002, 0.003, 0.006, 0.047$)。

结论

慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征患者Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平显著升高;应用Cys-C、 β 2-MG和Scr等3项指标联合预测慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征的敏感度较高。

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

关键词: 慢加急性肝衰竭; 肝肾综合征; 胱抑素C; β 2微球蛋白; 血肌酐; 血尿素氮

核心提要: 通过对比不同患者胱抑素C(cystatin c, Cys-C)、 β 2微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)、血肌酐(serum creatinine, Scr)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平间的差异,应用ROC曲线探究出应用Cys-C、 β 2-MG和Scr等3项指标联合预测慢加急性肝衰竭患者合并肝肾综合征的最佳截点数据,对于早期诊断患者发生肝肾综合征具有较高的敏感度。

徐晓琳. Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平在预测慢加急性肝衰竭患者合并肝肾综合征中的价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(12): 700-706 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/700.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.700>

0 引言

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是指慢性肝病患者在短时间内(一般为4 wk)出现一系列肝功能失代偿症状的症候群^[1],主要的诱发因素有感染(如自发性腹膜炎)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)再激活、合并其他嗜肝或非嗜肝病毒感染、大量饮酒、应用肝毒性药物以及手术治疗等^[2]。肝肾综合征是ACLF患者常见的并发症(发病率约为40%),主要表现为少尿/无尿,稀释性低钠血症和氮质血症^[3],具有较高的近期死亡率^[4];由于肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)早期表现并不十分特异,对于ACLF患者早期诊断HRS尚存在一定难度^[5]。血肌酐(serum creatinine, Scr)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)是临床常用的反应肾功能的指标,但对于HRS的敏感度较低;胱抑素C(cystatin C, Cys-C)与 β 2微球蛋白(β 2 microglobulin, β 2-

表 1 3组患者的一般资料

一般资料	CLD组 (n = 50)	ACLF组 (n = 36)	HRS组 (n = 36)	F/χ^2 值	P值
年龄(岁)	43.62 ± 6.29	44.55 ± 6.13	45.03 ± 6.72	0.548	0.579
BMI (kg/m ²)	23.54 ± 1.89	23.24 ± 1.90	23.04 ± 1.46	0.861	0.425
性别 n (%)					
男	28 (56.00)	20 (55.56)	23 (63.89)	0.682	0.771
女	22 (44.00)	16 (44.44)	13 (36.11)		
肝病类型 n (%)					
乙型肝炎	46 (92.00)	34 (94.44)	32 (88.89)	0.743	0.691
丙型肝炎	4 (8.00)	2 (5.56)	4 (11.11)		
肝病病史 (年)	7.08 ± 3.64	7.32 ± 3.25	8.29 ± 3.66	1.298	0.277
甲胎蛋白 (μg/L)	41.73 ± 7.18	42.73 ± 7.19	45.59 ± 8.86	2.701	0.071
PTA (%)	37.01 ± 17.31	33.65 ± 15.27	29.36 ± 9.31	2.818	0.064
TBil (μmol/L)	169.83 ± 38.89	178.95 ± 37.77	190.95 ± 39.51	2.908	0.058

BMI: 体质质量指数; PTA: 凝血酶原活动度; TBil: 总胆红素; CLD: 慢性肝病; ACLF: 慢加急性肝衰竭; HRS: 肝肾综合征.

MG)与肾功能早期损伤存在一定相关性,但在HRS早期诊断中的价值较低^[6].近来,有研究报道了应用多种指标联合用于早期诊断HRS,但具体截点和诊断效能尚不明确.为此,我们对绍兴市中心医院36例ACLF合并HRS患者进行回顾性分析,报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 对2014-02/2017-12于绍兴市中心医院就诊的36例ACLF合并HRS患者(HRS组)进行回顾性分析,纳入标准: (1)符合《肝衰竭诊治指南(2012年版)》^[7]中的慢加急性肝衰竭的诊断标准; (2)肾小球滤过率显著降低: Scr>132.6 mmol/L或24 h肌酐清除率<40 mL/min; (3)停用利尿剂并应用等渗盐水扩容后肾功能无持续改善.排除标准: (1)合并慢性肾病或近期应用肾毒性药物; (2)合并休克、持续细菌感染和各种原因引起的体液大量丢失; (3)24 h尿蛋白定量<500 mg,尿常规未见镜下血尿,泌尿系超声检查无尿路梗阻或肾实质病变.并选择同时时间段内36例ACLF患者(ACLF组)和50例慢性肝病患者(CLD组)作为对照组,3组患者的一般资料间不存在统计学差异(表1).

1.2 方法

1.2.1 检查方案: 于清晨患者空腹状态下抽取患者静脉血样并进行离心,血浆样本中的Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平应用AU2700全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特)及其配套试剂测定.

1.2.2 评价指标: 比较3组的Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平等临床资料间差异.以3名副主任医师根据上文诊断做出的临床诊断作为ACLF合并HRS的“金标准”,应用受试者工作曲线(receiver operating characteristic

curves, ROC曲线)评价应用Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平预测ACLF合并HRS的价值,并计算4种指标单独和联合预测的诊断效能(包括诊断准确率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值等).准确率 = 诊断符合人数/总例数 \times 100%,敏感性 = 真阳性人数/(真阳性人数+假阴性人数) \times 100%,特异性 = 真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数) \times 100%,阳性预测值 = 真阳性人数/(真阳性人数+假阳性人数) \times 100%,阴性预测值 = 真阴性人数/(真阴性人数+假阴性人数) \times 100%.

统计学处理 采用软件SPSS23.0进行数据处理,计量资料以mean \pm SD的形式表示,组间比较采用方差分析(analysis of variance, ANOVA),组内两两比较采用S-N-K法;计数资料采用n(%)的形式表示, χ^2 检验比较组间差异.采用ROC曲线评价预测效能,绘制ROC曲线图,并计算曲线下面积(area under curve, AUC)及其95%置信区间、标准误和P值,并寻找最佳截点.所有检验均为双侧假设检验,检验水准 $\alpha = 0.05$.当 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 3组患者的Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平的对比 3组患者的Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平等指标间存在统计学差异($F = 47.330$ 、 23.693 、 41.220 、 26.715 ;均 $P = 0.000$);与CLD和ACLF组相比,HRS患者的Cys-C($t = 9.386$ 、 4.807 , $P = 0.000$ 、 0.000)、 β 2-MG($t = 30.265$ 、 4.116 , $P = 0.000$ 、 0.000)、Scr($t = 7.457$ 、 7.415 , $P = 0.000$ 、 0.000)和BUN($t = 6.608$ 、 5.014 , $P = 0.000$ 、 0.000)水平均显著升高(表2).

2.2 应用Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平预测HRS的

表 2 3组患者的Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平的对比

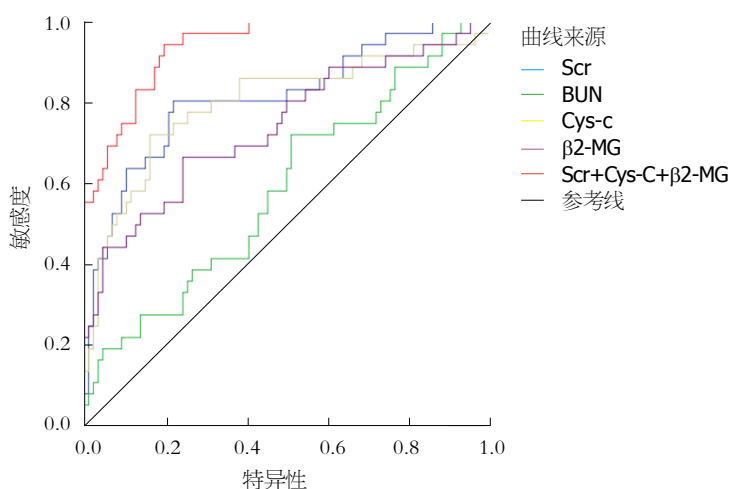
分组	n	Cys-c (mg/L)	β 2-MG (mg/L)	Scr (μ mol/L)	BUN (mmol/L)
CLD组	50	1.03 \pm 0.11	0.18 \pm 0.06	86.33 \pm 25.12	4.91 \pm 1.13
ACLF组	36	1.16 \pm 0.15 ^a	0.21 \pm 0.06 ^a	92.15 \pm 18.01 ^a	5.26 \pm 1.04 ^a
HRS组	36	1.38 \pm 0.23 ^{ac}	0.29 \pm 0.10 ^{ac}	128.25 \pm 22.51 ^{ac}	6.89 \pm 1.65 ^{ac}
F值		47.330	23.693	41.220	26.715
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

^a $P < 0.05$ 与CLD组比较; ^c $P < 0.05$ 与ACLF组比较. CLD: 慢性肝病; ACLF: 慢加急性肝衰竭; HRS: 肝肾综合征; Cys-C: 胱抑素C; β 2-MG: β 2微球蛋白; Scr: 血肌酐; BUN: 血尿素氮.

表 3 应用Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平预测HRS的AUC

检验结果变量	截点	AUC	标准误差	P值	95%CI	
					下限	上限
Scr	114.23 μ mol/L	0.813	0.046	0.000	0.724	0.903
BUN	6.60 mmol/L	0.587	0.057	0.031	0.475	0.698
Cys	1.31 mg/L	0.799	0.050	0.000	0.701	0.896
β 2-MG	0.27 mg/L	0.741	0.053	0.000	0.638	0.844
联合诊断		0.940	0.020	0.000	0.901	0.979

Cys-C: 胱抑素C; β 2-MG: β 2微球蛋白; Scr: 血肌酐; BUN: 血尿素氮.

图 1 应用Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平预测HRS的ROC曲线. Cys-C: 胱抑素C; β 2-MG: β 2微球蛋白; Scr: 血肌酐; BUN: 血尿素氮.

ROC曲线 ROC曲线显示, 应用4种指标单独预测HRS时, Scr的AUC(0.799)和Cys-C(AUC = 0.789)较高, β 2-MG(AUC = 0.741)次之, BUN(AUC = 0.587)最低; 应用Cys-C、 β 2-MG、Scr联合诊断后的诊断效能(AUC = 0.910)明显高于单独诊断(图1, 表3).

2.3 应用Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平预测HRS的诊断效能 以ROC曲线的最佳截点作为预测指标, 4种指标联合预测HRS的诊断准确率80.33%, 灵敏度91.67%, 特异度75.58%, 阳性预测值61.11%, 阴性预测值95.59%, 联

合预测的灵敏度显著高于单独诊断($\chi^2 = 10.8692$ 、7.432、3.956; $P = 0.002$ 、0.003、0.006、0.047, 表4).

3 讨论

我国是一个肝病大国, 近期调查显示, 我国15-29岁人群乙型肝炎表面抗原阳性率接近5%^[8], 据估计全国HBV感染者超过9000万, 其中有2000万慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者^[9]. ACLF是CHB患者病情发展的必然趋势和首要死因, 而随着抗病毒治疗的

表 4 都应用Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平单独以及联合预测HRS的诊断效能 (%)

诊断方式	准确率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
Scr	84.43	69.44 ^a	90.70	75.76	87.64 ^a
BUN	75.41	72.22 ^a	76.74	56.52	86.84 ^a
β 2-MG	79.51	75.00 ^a	81.40	62.79	88.61 ^a
Cys	81.15	83.33 ^a	80.23	63.83	92.00 ^a
联合诊断	80.33	91.67	75.58	61.11	95.59

^a $P<0.05$ 与联合诊断组比较。Cys-C: 胱抑素C; β 2-MG: β 2微球蛋白; Scr: 血肌酐; BUN: 血尿素氮。

广泛应用, 急性肝衰竭和亚急性肝衰竭的发病率明显降低, ACLF的发生率呈明显升高趋势^[10]。HRS是ACLF患者常见的并发症, 其发生机制尚不十分明确, 但肝脏对血管舒张因子的灭活减少所引起的血流动力学异常时其重要原因^[11]。尽管HRS是一种肾脏功能性改变而非器质性改变^[12], 但HRS缺乏有效的特异性治疗^[13], 患者的近期死亡风险极高^[14]。

早期预测和诊断HRS的发生, 能够通过采取早期控制和预防感染、纠正贫血、避免肾毒性药物以及维持血容量平衡等措施降低HRS的发生率^[15]和严重程度^[16]。本研究通过对比CLD、ACLF和HRS3组不同类型患者的Scr、Cys-C、 β 2-MG和BUN的差异, 结果显示, 3组患者的Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平等指标间存在统计学差异($P<0.05$); 与CLD和ACLF组相比, HRS患者的Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平均显著升高($P<0.05$)。Scr和BUN是临床常用的反应肾功能的指标, 其中Scr也是HRS诊断的重要指标之一^[17], 但由于肾脏具有较为强大的代偿能力以及水钠储溜造成的循环容量升高, 造成Scr对于HRS早期阶段的敏感度较低^[18]; BUN的水平则与体内蛋白代谢存在较大相关性, 而ACLF患者的蛋白代谢水平较低, 其在HRS诊断中的特异性也较差^[19]。 β 2-MG是一种小分子蛋白, 其代谢主要经过肾脏(经肾小球滤过后, 绝大部分经肾小管重吸收, 并由小管上皮细胞分解^[20]), 能够反映肾小球和肾小管的滤过和重吸收功能^[21], 在多种肾脏疾病的早期阶段中具有重要意义^[22]。Cys-C是一种小分子蛋白质, 对半胱氨酸蛋白酶具有抑制作用, 广泛存在于全身组织和体液^[23]。Cys-C的产生速率较为恒定, 而且只通过肾小球滤过, 并在近曲小管初被重吸收后, 由小管上皮细胞完全分解^[24], 因此被用作反映肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的重要内源性血清标志物^[25]。大量研究显示, 血清Cys-C的水平与GFR具有较高的线性相关性, 其反映GFR的准确性与Scr类似, 甚至在HRS和慢性肾病中晚期优于Scr^[26-28]。

本研究应ROC曲线比较4种指标预测HRS的效能, 结果显示, 4种指标单独预测HRS时, Scr和Cys-C的AUC较高, β 2-MG次之, BUN最低, 这与Ariza等^[29]对Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN等在HRS中的水平变化研究的结论一致。尽管Scr和Cys-C的AUC较高, 但均未达到0.9, 本研究通过应用Cys-C、 β 2-MG、Scr等3种指标联合诊断后, 诊断效能得到了明显提高, 明显高于任一单独诊断。而以ROC曲线的最佳截点作为预测指标, 3种指标联合预测HRS的诊断准确率80.33%, 灵敏度91.67%, 特异度75.58%, 阳性预测值61.11%, 阴性预测值95.59%, 联合预测的灵敏度和阴性预测值显著高于单独诊断, 这提示联合诊断有助于提升对HRS的筛选, 降低漏诊率, 该结论与Mindikoglu等^[30]对多项生物标志物与GFR、肾血流量以及肾动脉阻力指数等的相关性和预测价值将为相似。

总之, 慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征患者Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平显著升高; 应用Cys-C、 β 2-MG和Scr等3项指标联合预测慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征的敏感度较高。

文章亮点

实验背景

慢加急性肝衰竭是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者病情发展的必然趋势和首要死因, 其中, 肝肾综合征是ACLF患者常见的并发症, 早期发现困难, 缺乏有效的治疗手段。

实验动机

早期预测和诊断慢加急性肝衰竭患者发生肝肾综合征的风险, 能够通过采取早期控制和预防感染、纠正贫血、避免肾毒性药物以及维持血容量平衡等措施, 有效降低HRS的发生率和严重程度; 而肾脏相关血清标志物(Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN等)被认为在其中具有较好的应用前景。

实验目标

分析发生和未发生肝肾综合征的慢加急性肝衰竭患者Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平间的差异,探究上述指标是否与肝肾综合征的发生存在相关性,并寻找较好的预测指标及其最佳截点数据,对于早期诊断患者发生肝肾综合征具有较高的敏感度。

实验方法

通过对比发生和未发生肝肾综合征的慢加急性肝衰竭患者Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平间的差异,应用回归分析评价上述指标与肝肾综合征的相关性,并应用ROC曲线对上述指标的预测价值进行比较,计算最佳截点数据和诊断效能。

实验结果

慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征患者Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平显著升高;应用Cys-C、 β 2-MG和Scr等3项指标联合预测慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征的敏感度较高。

实验结论

肾脏功能相关血清学指标的水平与慢加急性肝衰竭患者发生肝肾综合征的风险有关,其中,血清Cys-C、 β 2-MG和Scr水平与慢加急性肝衰竭患者发生肝肾综合征高度相关。应用Cys-C、 β 2-MG和Scr等3项指标联合预测慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征的敏感度较高,有效地提高了对于慢加急性肝衰竭患者发生肝肾综合征的早期预测能力,为临床早期诊断和治疗慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征提供了新的方向。

展望前景

通过对现有血清学指标进行归纳分析,或寻找新的肾损伤标志物,通过大样本、多中心对照研究探究指标与慢加急性肝衰竭患者发生肝肾综合征的相关性,寻找最佳的诊断模式和截点数据,进一步提高对于慢加急性肝衰竭合并肝肾综合征的早期预测能力。

4 参考文献

- 1 Durand F, Nadim MK. Management of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis* 2016; 36: 141-152 [PMID: 27172356 DOI: 10.1055/s-0036-1583198]
- 2 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O; APASL ACLF Working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian

- Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]
- 3 Wang X, Sarin SK, Ning Q. Definition of ACLF and inclusion criteria for extra-hepatic organ failure. *Hepatol Int* 2015; 9: 360-365 [PMID: 26016465 DOI: 10.1007/s12072-015-9637-x]
- 4 Egerod Israelsen M, Gluud LL, Krag A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 236-243 [PMID: 25160511 DOI: 10.1111/jgh.12709]
- 5 熊号峰, 刘景院. 肝肾综合征研究进展. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2017; 9: 1-6 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.01.001]
- 6 Yap DY, Seto WK, Fung J, Chok SH, Chan SC, Chan GC, Yuen MF, Chan TM. Serum and urinary biomarkers that predict hepatorenal syndrome in patients with advanced cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 202-206 [PMID: 27876501 DOI: 10.1016/j.dld.2016.11.001]
- 7 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). *中华肝脏病杂志* 2013; 21: 177-183 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.006]
- 8 Cui Y, Jia J. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 7-10 [PMID: 23855289 DOI: 10.1111/jgh.12220]
- 9 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015最新版). *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 888-905 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002]
- 10 邢同京. 肝功能衰竭的诊断和分型: 共识、分歧与建议. *中华传染病杂志* 2014; 32: 565-568 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.09.016]
- 11 崔瑞冰, 阎明. 肝肾综合征的病理生理学及诊疗进展. *中华肝脏病杂志* 2017; 25: 246-248 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.04.002]
- 12 Jindal A, Bhadoria AS, Maiwall R, Sarin SK. Evaluation of acute kidney injury and its response to terlipressin in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2016; 36: 59-67 [PMID: 26081914 DOI: 10.1111/liv.12895]
- 13 Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol* 2017; 9: 293-299 [PMID: 28293378 DOI: 10.4254/wjh.v9.i6.293]
- 14 Huang K, Hu JH, Wang HF, He WP, Chen J, Duan XZ, Zhang AM, Liu XY. Survival and prognostic factors in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3448-3452 [PMID: 21876637 DOI: 10.3748/wjg.v17.i29.3448]
- 15 Gifford FJ, Morling JR, Fallowfield JA. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 593-603 [PMID: 28052382 DOI: 10.1111/apt.13912]
- 16 Hung TH, Lay CJ, Tseng CW, Tsai CC, Tsai CC. The Effect of Renal Function Impairment on the Mortality of Cirrhotic Patients: A Nationwide Population-Based 3-Year Follow-up Study. *PLoS One* 2016; 11: e0162987 [PMID: 27631098 DOI: 10.1371/journal.pone.0162987]
- 17 Wang F, Li J, Xing T, Xie Y, Wang N. Serum renase is related to catecholamine levels and renal function. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19: 92-98 [PMID: 24590362 DOI: 10.1007/s10157-014-0951-8]
- 18 Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014; 60: 622-632 [PMID: 24375576 DOI: 10.1002/hep.26980]
- 19 Ariza X, Graupera I, Coll M, Solà E, Barreto R, García E, Moreira R, Elia C, Morales-Ruiz M, Llopis M, Huelin P, Solé C, Fabrellas N, Weiss E, Nevens F, Gerbes A, Trebicka J, Saliba

- F, Fondevila C, Hernández-Gea V, Fernández J, Bernardi M, Arroyo V, Jiménez W, Deulofeu C, Pavesi M, Angeli P, Jalan R, Moreau R, Sancho-Bru P, Ginès P; CANONIC Investigators, EASL CLIF Consortium. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 65: 57-65 [PMID: 26988732 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.002]
- 20 Loria AS, Brands MW, Pollock DM, Pollock JS. Early life stress sensitizes the renal and systemic sympathetic system in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: F390-F395 [PMID: 23678041 DOI: 10.1152/ajprenal.00008.2013]
- 21 Angeli P, Rodríguez E, Piano S, Ariza X, Morando F, Solà E, Romano A, García E, Pavesi M, Risso A, Gerbes A, Willars C, Bernardi M, Arroyo V, Ginès P; CANONIC Study Investigators of EASL-CLIF Consortium. Acute kidney injury and acute-on-chronic liver failure classifications in prognosis assessment of patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gut* 2015; 64: 1616-1622 [PMID: 25311034 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307526]
- 22 Bucsics T, Schwabl P, Mandorfer M, Bota S, Sieghart W, Ferlitsch A, Trauner M, Reiberger T, Peck-Radosavljevic M. The trigger matters - outcome of hepatorenal syndrome vs. specifically triggered acute kidney injury in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2016; 36: 1649-1656 [PMID: 27169985 DOI: 10.1111/liv.13160]
- 23 Xue W, Xie Y, Wang Q, Xu W, Mou S, Ni Z. Diagnostic performance of urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in an obstructive nephropathy patient. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19: 186-194 [PMID: 24165570 DOI: 10.1111/nep.12173]
- 24 Ermetici F, Filopanti M, Verga U, Passeri E, Dito G, Malavazos AE, Mapelli C, Raggi ME, Spada A, Corbetta S. Estimated glomerular filtration rate by serum cystatin C correlates with cardiometabolic parameters in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 441-446 [PMID: 26194503 DOI: 10.1530/EJE-15-0341]
- 25 National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 884-930 [PMID: 26498416 DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015]
- 26 Markwardt D, Holdt L, Steib C, Benesic A, Bendtsen F, Bernardi M, Moreau R, Teupser D, Wendon J, Nevens F, Trebicka J, Garcia E, Pavesi M, Arroyo V, Gerbes AL. Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2017; 66: 1232-1241 [PMID: 28545169 DOI: 10.1002/hep.29290]
- 27 Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre JV, Murray PT. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2154-2165 [PMID: 20798258 DOI: 10.2215/CJN.00740110]
- 28 Liu J. Evaluation of serum cystatin C for diagnosis of acute rejection after renal transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 1250-1253 [PMID: 22663994 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.01.138]
- 29 Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, Graupera I, Rodríguez E, Huelin P, Solé C, Fernández J, Jiménez W, Arroyo V, Ginès P. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015; 10: e0128145 [PMID: 26042740 DOI: 10.1371/journal.pone.0128145]
- 30 Mindikoglu AL, Dowling TC, Wong-You-Cheong JJ, Christenson RH, Magder LS, Hutson WR, Seliger SL, Weir MR. A pilot study to evaluate renal hemodynamics in cirrhosis by simultaneous glomerular filtration rate, renal plasma flow, renal resistive indices and biomarkers measurements. *Am J Nephrol* 2014; 39: 543-552 [PMID: 24943131 DOI: 10.1159/000363584]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



FibroTouch®无创肝脏硬度测定值与血清标志物对慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估的相关性分析

冷雪君, 颜学兵

冷雪君, 颜学兵, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

冷雪君, 住院医师, 主要从事病毒性肝炎诊断及治疗方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371867; 江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关基金资助项目, No. BL2014033; 江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金资助项目, No. RC2011117; 江苏省“六大人才高峰”基金资助项目, No. 2011-WS-068.

作者贡献分布: 冷雪君负责综述; 颜学兵负责审校.

通讯作者: 颜学兵, 教授, 主任医师, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科. yxbxuzhou@126.com

收稿日期: 2018-03-16

修回日期: 2018-04-01

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

Correlation between non-invasive liver stiffness measured by FibroTouch and serum markers in evaluating fibrosis degree in patients with chronic hepatitis B

Xue-Jun Leng, Xue-Bing Yan

Xue-Jun Leng, Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371867; Jiangsu Provincial Special Medical Program, No. BL2014033; Jiangsu Provincial Outstanding Medical Academic Leader and Innovation Team Program, No. RC2011117; Jiangsu Provincial Six Talent Peaks Project, No. 2011-WS-068.

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Received: 2018-03-16

Revised: 2018-04-01

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

Abstract

AIM

To assess the correlation between non-invasive liver stiffness measured by FibroTouch and serum markers in evaluating fibrosis degree in patients with chronic hepatitis B.

METHODS

One hundred and five patients with chronic hepatitis B who underwent liver biopsy were enrolled in this study, including 44 patients with no fibrosis (S0), 26 with early fibrosis (S1-2), and 35 with advanced fibrosis (S3-4). Within one week after liver biopsy, FibroTouch was conducted to obtain liver stiffness measurement (LSM) in all patients. Blood tests, like liver function, serum lipids, glucose, routine blood test, and four indexes of hepatic fibrosis, were carried out on the same day to calculate the diagnostic models such as Hui score, Forns index, fibrosis index based on the four factors (FIB-4), and non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) fibrosis score (NFS). The height and weight were measured to calculate body mass index (BMI). Spearman rank correlation was applied to analyze the correlation between LSM and serum markers, and the areas under the receiver operating characteristic (ROC) curves (AUCs) of LSM and serum markers as well as the cut-off value, sensitivity, and specificity were calculated.

RESULTS

The LSM were 8.48 (7.00-9.85) kPa, 9.4 (6.4-11.30) kPa, and 12.75 (9.80-20.75) kPa in patients with no fibrosis, early

fibrosis, and advanced fibrosis, respectively ($P < 0.01$). LSM was well correlated to all serum markers ($P < 0.05$) except laminin (LN); Forns index was positively correlated with Hui score and FIB-4 ($r = 0.810$, $r = 0.898$, $P < 0.01$), while NFS was positively correlated with Hui score, Forns index, and FIB-4 ($r = 0.844$, 0.893 , 0.893 , $P < 0.01$). ROC curve analysis indicated that the efficiency of LSM was the highest in diagnosis of advanced fibrosis. With the optimal cut-off value of 11.65 kPa, the AUC of LSM in diagnosis of advanced fibrosis was 0.764 with a coincidence rate of 82%, while the specificity and sensitivity were 91% and 60%, respectively. With the optimal cut-off value of -1.25, the specificity and sensitivity of NFS in diagnosis of advanced fibrosis were 89% and 54%, respectively, with a coincidence rate of 78%.

CONCLUSION

The non-invasive LSM using Fibrotouch correlates well with blood fibrosis tests and has a favorable value in the diagnosis of fibrosis in patients with chronic hepatitis B.

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

Key Words: Hepatitis B virus; Fibrosis; FibroTouch; Serum markers

Leng XJ, Yan XB. Correlation between non-invasive liver stiffness measured by FibroTouch and serum markers in evaluating fibrosis degree in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 707-715 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/707.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.707>

摘要

目的

探讨FibroTouch®无创肝脏硬度测定值与血清学标志物对慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者肝纤维化程度评估的临床应用价值及其与各评估指标间的相关性。

方法

纳入105例于我院感染科病房就诊且进行肝穿刺活检的慢性乙型肝炎患者, 依据肝穿结果进行分组: 无纤维化组44例(S0)、早期肝纤维化组26例(S1-2)和进展性肝纤维化组35例(S3-4)。在肝穿后1 wk内进行FibroTouch®检测获得肝脏硬度测定(liver stiffness measurement, LSM)值, 并于TE检测当日空腹行血样采集, 进行肝功能、血脂、空腹血糖、血常规及肝纤四项检测, 应用计算公式获得各肝纤维化诊断模型如Hui氏评分、Forns指数、基于4因子的纤维化指数(fibrosis index based on the 4 factor, FIB-4)及非酒精性脂肪肝纤维化积分(NAFLD fibrosis score, NFS), 同

时测量身高(cm)、体重(kg), 计算体质量指数水平。应用Spearman秩检验分析LSM值与各血清学肝纤维化标志物的相关性, 比较LSM值及各血清学标志物的受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC), 并比较相应的截断点值及其灵敏度和特异度。

结果

无纤维化组、早期肝纤维化组及进展期纤维化组患者的LSM值分别为8.48(7.00-9.85)kPa、9.4(6.4-11.30)kPa、12.75(9.80-20.75)kPa, 差别有统计学意义($P < 0.01$); 除血清LN外, LSM值与肝纤四项余指标及Hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS均有较好的相关性($P < 0.05$); Forns指数与Hui氏评分、FIB-4呈正相关($r = 0.810$ 、 $r = 0.898$, $P < 0.01$), NFS与Hui氏评分、Forns指数、FIB-4呈正相关($r = 0.844$ 、 $r = 0.893$ 、 $r = 0.899$, $P < 0.01$); LSM值诊断进展性肝纤维化的临床效用价值最高, 在cut-off值为11.65 kPa时, LSM值诊断进展性肝纤维化的AUC = 0.764, 特异度和灵敏度分别是91%和60%, 符合度为82%; 其次为NFS, 在截断点为-1.25时, 诊断进展性肝纤维化的灵敏度和特异度分别为54%和89%, 符合率为78%。

结论

FibroTouch®无创肝脏硬度测定在慢性HBV感染患者肝纤维化程度具有良好的应用价值, 与各肝纤维化血清学指标具有较好的相关性, 值得临床进一步推广应用。

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

关键词: 乙型肝炎病毒; 肝纤维化; FibroTouch®; 血清学指标

核心提要: 在慢性乙型肝炎病毒感染者中, 利用FibroTouch检测仪获得的肝硬度值随着肝纤维化程度进展而增高, 与肝穿刺活检结果一致性良好。且肝硬度值与血清肝纤维化指标、Hui氏评分、Forns指数、基于4因子的纤维化指数(fibrosis index based on the 4 factor, FIB-4)和非酒精性脂肪肝纤维化积分等的相关性良好, 同时无创纤维化诊断指标联合应用于肝脏纤维化诊断的临床效能要明显高于单项指标。

冷雪君, 颜学兵. FibroTouch®无创肝脏硬度测定值与血清标志物对慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估的相关性分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(12): 707-715 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/707.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.707>

0 引言

目前, 全球有超过2亿的慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者。HBV感染可导致肝纤维化、肝硬

化及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]. 在我国, HBV感染是导致肝炎慢性化、肝硬化及HCC发生的重要因素^[2-5]. 肝纤维化程度与肝硬化和肝脏相关并发症的进展风险相关, 早期诊断肝纤维化对及时干预和逆转慢性HBV感染者的病情发展具有重要临床意义^[6]. 近年来, 以瞬时弹性成像(transient elastography, TE)和血清学标志物为主的无创诊断模型成为肝纤维化诊断研究的热点. TE是慢性肝病患者诊断肝硬化的一种可靠手段, 有许多研究证实^[7], 瞬时弹性成像测定的肝纤维化值和肝脏组织纤维化程度的METAVIR分期相关. 同时包括肝纤维化指标、hui氏评分、Forns指数、基于4因子的纤维化指数(fibrosis index based on the 4 factor, FIB-4)及非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD)肝纤维化积分(NAFLD fibrosis score, NFS)等在内的肝纤维化血清标志物也在临床中广泛应用^[8]. 然而, 多数血清学指标不能单独用于肝纤维化程度的预测, 往往需要联合临床表现及其他辅助检查^[9]. 本研究应用中国海斯凯尔公司研发的新型瞬时弹性检测仪FibroTouch®进行肝脏硬度测定(liver stiffness measurement, LSM), 旨在评价TE与血清学标志物等无创诊断模型对慢性HBV感染者肝纤维化程度评估的相关性分析.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-09/2017-03在徐州医科大学附属医院感染性疾病科住院诊治的乙型肝炎病毒感染患者105例, 男70例, 女35例, 年龄16-72(41.30岁±12.75岁). 诊断依据参考2015年中华医学会肝病学会分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》标准^[10]. 所有患者血清谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)及总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平均低于2倍正常上限(upper limit of normal, ULN), 并均排除合并其他病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病及遗传代谢性肝病患者, 并排除肝硬化失代偿、肝外梗阻性黄疸患者.

1.2 方法

1.2.1 血清学标志物: 所有患者均在TE检查当天行肝功能、血脂、空腹血糖、血常规及肝纤维化四项包括透明质酸(hyaluronan, HA)、黏连蛋白(laminin, LN)、IV型胶原(Type IV collagen, CIV)和III型前胶原(Type III procollagen, PCIII)检查, 并测量身高(cm)、体质量(kg), 计算体质量指数(body mass index, BMI)(kg/m²).

1.2.2 FibroTouch检测及结果判定: 患者取仰卧位, 保持呼吸平稳, 右臂抬起放在脑后, 充分暴露肋间隙, 选择右

腋中线与右腋前线间的7-9肋间隙进行检测, 检测时结合超声影像避开非肝组织, 探头保持与患者皮肤表面垂直, 每位患者至少进行10次有效测量, 最终LSM值取中位数(单位为kPa), 操作成功率<60%或相对偏差>33%时认为无效结果.

1.2.3 病理结果判读: 受检者在B超定位下采用活检枪和一次性18G肝穿针获取不少于2.0 cm的肝组织. 肝组织常规甲醛固定, 石蜡包埋, 切片, HE染色. 病理诊断由一名高年资病理专业医师独立读片, 并依据文献^[10]标准进行慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)纤维化分级(Stage, S)分为S0-S4五期.

1.2.4 各肝纤维化评分计算公式: FIB-4指数 = [年龄 × AST (U/L)] / [PLT (10⁹/L) × ALT (U/L)^{1/2}]; Hui氏评分 = 3.148 + 0.167 × BMI + 0.088 × 总胆红素 (TBIL) - 0.151 × 白蛋白 (ALB) - 0.019 × PLT; Forns指数 = 7.811 - 3.131 × ln PLT (10⁹/L) + 0.781 × ln γ-GT (U/L) + 3.467 × ln (年龄) - 0.014 × 总胆固醇 (TCH) (mg/dL); NFS = -1.675 + 0.037 × 年龄 + 0.094 × BMI + 1.13 × 空腹血糖升高 (IFG)/ 糖尿病 (是 = 1, 否 = 0) + 0.99 × (AST/ALT) - 0.013 × PLT (10⁹/L) - 0.66 × ALB (g/dL)^[8].

统计学处理 应用SPSS22.0软件对数据进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以(mean ± SD表示, 不同程度肝纤维化HBV患者间各项指标的差异采用单因素方差分析及SNK法检验; 非正态分布资料采用中位数(四分位数间距)Median(IQR)表示, 多个独立样本间比较采用Kruskal-Wallis H检验. LSM值与血清学标志物等数据相关性采用Spearman秩检验分析. 同时构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 并计算曲线下面积 (area under the curve, AUC)、特异度 (specificity, Sp)、灵敏度(sensitivity, Se)、截断值(cut-off值)、阳性预测值(positive predictive value, PPV)、阴性预测值(negative predictive value, NPV)和符合率, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料比较 依据肝穿结果, 将105例受试者分为三组: 无纤维化组44例(S0)、早期肝纤维化组26例(S1-2)和进展性肝纤维化组35例(S3-4). 三组患者的年龄、BMI、血清HA、LN、CIV和PCIII水平差别无统计意义; 三组LSM值、hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS比较均有统计学意义($P < 0.05$, 表1). 随着纤维化程度加重, LSM值和纤维化诊断模型数值也随之增加($P < 0.05$).

2.2 各纤维化评估模型的相关性分析 在所有评估模型中, LSM值与血清LN水平无相关性; 血清HA与LN、

表 1 3组一般资料[(mean ± SD)或Median (IQR)]比较

	无肝纤维化 (n = 44)	早期肝纤维化 (n = 26)	进展期肝纤维化 (n = 35)	统计量	P值
年龄 (岁)	40.05 ± 11.13	38.60 ± 13.92	44.69 ± 13.39	0.838	0.436
BMI (kg/m ²)	22.96 (21.43–26.05)	23.23 (20.31–24.84)	23.45 (21.62–25.93)	0.304	0.859
LSM (kPa)	8.48 (7.00–9.85)	9.4 (6.4–11.30)	12.75 (9.80–20.75)	20.499	0.000
HA (ng/mL)	60.72 (28.45–107.52)	98.19 (28.82–232.79)	60.10 (29.61–165.84)	1.424	0.491
LN (ng/mL)	113.37 (75.55–172.73)	99.61 (78.53–192.88)	127.67 (99.30–158.48)	1.320	0.517
CIV (ng/mL)	55.84 (31.99–83.82)	55.81 (27.36–89.09)	69.11 (43.06–123.28)	2.913	0.233
PCIII (ng/mL)	80.11 (54.34–111.65)	70.01 (44.30–104.00)	103.87 (73.69–143.70)	2.250	0.325
hui氏评分	0.09 (0.04–0.21)	0.15 (0.05–0.37)	0.46 (0.23–0.85)	20.084	0.000
Forns指数	7.04 (5.80–7.97)	6.74 (5.59–8.44)	8.80 (7.62–11.15)	14.370	0.001
FIB-4	1.22 (0.82–1.62)	1.11 (0.80–1.59)	2.42 (1.43–4.97)	12.451	0.002
NFS	-2.67 (-3.33–2.14)	-2.57 (-3.28–1.70)	-1.12 (-2.48–0.08)	12.420	0.002

三组间年龄值以mean ± SD表示, 应用单因素方差分析计算F值; 余指标以Median (IQR)表示, 应用Kruskal-Wallis法计算H值. BMI: 体质指数; LSM: 肝脏硬度测定; HA: 透明质酸; LN: 黏连蛋白; CIV: IV型胶原; PCIII: III型前胶原; FIB-4: 基于4因子的纤维化指数; NFS: 非酒精性脂肪肝纤维化积分.

表 2 各纤维化评估模型间的相关性分析

		HA	LN	CIV	PCIII	hui氏评分	Forns指数	FIB-4	NFS
LSM	r	0.194	0.134	0.256	0.229	0.456	0.429	0.361	0.388
	P	0.048	0.174	0.008	0.019	0.000	0.000	0.000	0.000
HA	r		0.035	0.238	0.159	0.275	0.289	0.306	0.288
	P		0.723	0.014	0.105	0.005	0.003	0.001	0.003
LN	r			0.514	0.432	0.124	0.063	0.179	0.111
	P			0.000	0.000	0.207	0.521	0.068	0.258
CIV	r				0.704	0.391	0.352	0.356	0.282
	P				0.000	0.000	0.000	0.000	0.004
PCIII	r					0.400	0.373	0.362	0.301
	P					0.000	0.000	0.000	0.002
hui氏评分	r						0.810	0.716	0.844
	P						0.000	0.000	0.000
Forns指数	r							0.898	0.893
	P							0.000	0.000
FIB-4	r								0.899
	P								0.000

HA: 透明质酸; LN: 黏连蛋白; CIV: IV型胶原; PCIII: III型前胶原; FIB-4: 基于4因子的纤维化指数; NFS: 非酒精性脂肪肝纤维化积分; LSM: 肝脏硬度测定.

PCIII水平无相关性; 血清LN除与CIV、PCIII水平具相关性外, 与其余6种评估模型均无相关性; 余各评估模型间均具有相关性($P<0.05$), 其中血清CIV水平与其余8种评估模型均具有相关性; hui氏评分与Forns指数呈正相关, Forns指数与FIB-4呈正相关, NFS与hui氏评分、Forns指数、FIB-4呈正相关(表2), 而FIB-4与NFS相关系数最高($r=0.899$, 图1).

2.3 无创纤维化评估模型的诊断价值评估 以LSM值、HA、CIV、PCIII、hui氏评分、Forns指数、FIB-4及

NFS为检验变量, 诊断结果为状态变量, 做ROC曲线(图2). 结果显示, 在本研究纳入的无创纤维化评估模型中, LSM值、hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS的诊断价值较高, 其中LSM值诊断进展性肝纤维化的临床效用价值最高, 在cut-off值为11.65 kPa时, LSM值诊断进展性肝纤维化的AUC = 0.764, 明显高于其他诊断模型, 其特异度较高而灵敏度较低(分别为Sp = 91%和Se = 60%), PPV和NPV分别为78%和83%, 符合率为82%; 其次为NFS, 在截断点为-1.25时, 诊断进展性肝纤维化的

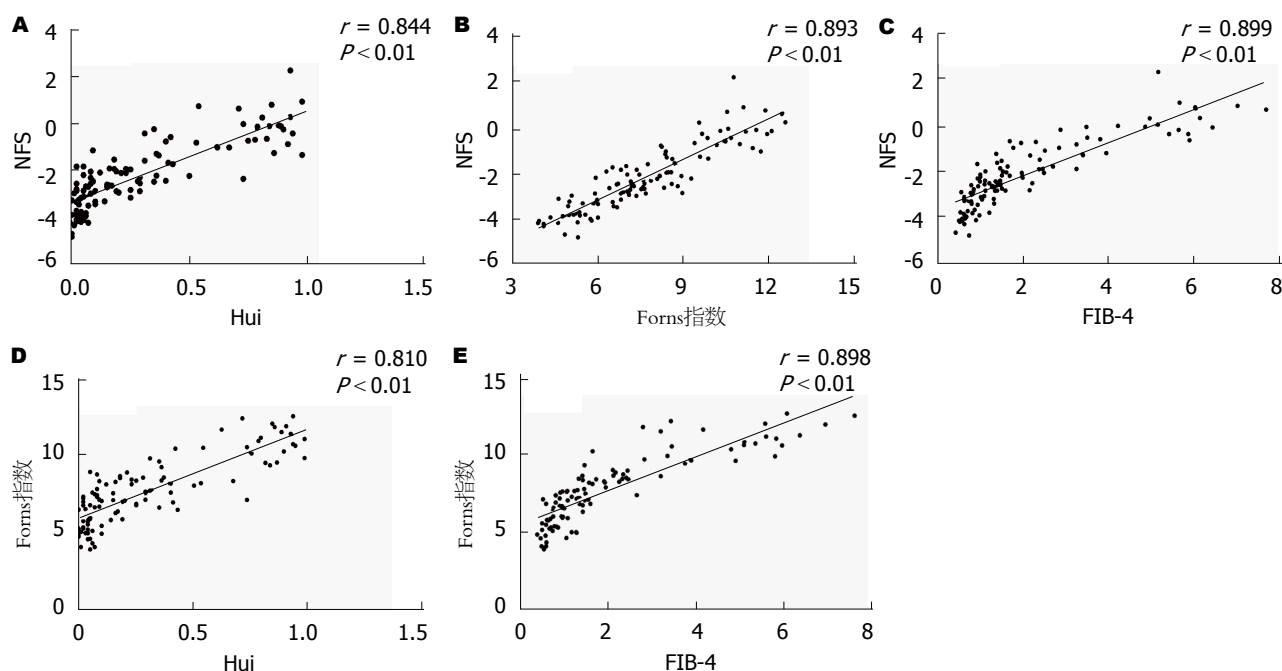


图 1 各诊断模型两两相关性散点图。A: NFS与hui氏评分相关性; B: NFS与Forns指数相关性; C: NFS与FIB-4相关性; D: Forns指数与hui氏评分相关性; E: Forns指数与FIB-4相关性。NFS: 非酒精性脂肪肝纤维化积分; FIB-4: 基于4因子的纤维化指数。

表 3 无创纤维化评估模型对慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化的效能评估

	AUC	Cut-off值	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	符合率 (%)
LSM	0.764	11.65	0.60	0.91	0.78	0.83	0.82
HA	0.554	26.60	0.91	0.24	0.36	0.81	0.45
CIV (ng/mL)	0.600	37.90	0.83	0.33	0.36	0.77	0.48
PCIII (ng/mL)	0.590	112.71	0.43	0.76	0.47	0.74	0.66
hui氏评分	0.753	0.22	0.74	0.70	0.52	0.83	0.70
Forns指数	0.724	8.00	0.71	0.74	0.56	0.84	0.72
FIB-4	0.711	1.66	0.69	0.77	0.58	0.83	0.73
NFS	0.704	-1.25	0.54	0.89	0.70	0.81	0.78

LSM: 肝脏硬度测定; HA: 透明质酸; CIV: IV型胶原; PCIII: III型前胶原; FIB-4: 基于4因子的纤维化指数; NFS: 非酒精性脂肪肝纤维化积分。

Se为54%, Sp为89%, PPV和NPV分别为70%和81%, 符合率为78%(表3)。本研究纳入的四项无创肝纤维化诊断模型的NPV均较高(74%-84%), 其中Forns指数NPV最高为84%, LSM值、Hui氏评分及NFS的NPV为83%; 而除LSM值的PPV为78%, 余七项指标的PPV均 \leq 70%。通过研究结果表明, 上述肝纤维化评估模型预测患者无进展性肝纤维化效能优于确诊进展性肝纤维化。

3 讨论

肝硬化是一个长期慢性疾病, 是肝脏细胞长期反复损伤造成的一种进行性、弥散性纤维性病变^[11,12]。而肝纤维化程度与肝硬化和肝脏相关并发症的进展风险相关, 早期对肝纤维化进行准确诊断和评估对治疗方案的制定

和预后评估具有重要意义^[13,14]。TE通过测量低频弹性剪切波经由肝脏传播的速度从而检测肝硬度, 操作时采集的肝脏组织体积比肝脏穿刺活检样本大100倍, 同时由于其具有无创性、便捷性及可重复性等优点, 目前在临床上已广泛应用。Fibrotouch®为我国自主研发的一种新型TE检测仪, 与已上市的Fibroscan®具有较高的相关性和一致性, 现作为一种较为成熟的无创性肝脏硬度测定检查, TE已在2015版《慢性乙型肝炎防治指南》^[10]和《丙型肝炎防治指南》^[15]中被推荐应用。

本研究显示, 在纳入的无创性肝纤维化评估模型中, LSM值的评价效能最高, 其诊断符合率达82%; 同时研究结果提示, 在慢性HBV感染者中, 早期纤维化和进展性肝纤维化之间的LSM值具有明显差异。随着肝纤维

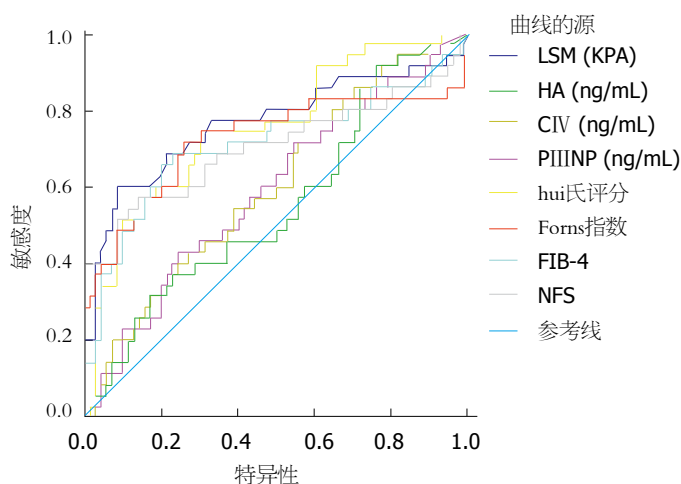


图 2 各评估模型诊断肝硬化的ROC曲线. LSM: 肝脏硬度测定; HA: 透明质酸; CIV: IV型胶原; PIIINP: III型前胶原; FIB-4: 基于4因子的纤维化指数; NFS: 非酒精性脂肪肝纤维化积分.

化程度加重, TE检测获得的LSM值随之增大. 国内新版指南^[10]中建议, 在ALT <2×ULN时, LSM≥10.6 kPa可诊断进展性肝纤维化, 而本研究结果获得的诊断进展性肝纤维化的截断点水平较指南推荐水平稍高(11.65 kPa vs 10.6 kPa). 由于胆红素异常对TE诊断效能的显著影响, 指南推荐在TBIL正常情况下进行TE检查, 而本研究纳入受试者的TBIL<2×ULN而非正常水平, 因此应用TE检测得到LSM值的诊断截断点水平稍高. CHB患者可由于长期肝脏损伤影响胆红素代谢, 表现为胆红素水平异常, 临床上在应用TE诊断此类患者的肝脏纤维化程度时, 建议适当提高诊断界值, 但目前尚无诊断高胆红素水平的CHB患者肝纤维化程度的LSM诊断界值, 因此还需大量临床研究以明确, 以丰富和完善TE检测对肝纤维化程度诊断的标准界值和适用范围.

本研究显示, 在肝纤四项中, HA诊断进展性肝纤维化的灵敏度最高(Se = 91%), 其次是CIV(Se = 83%), 诊断灵敏度明显高于其他诊断模型, 但二者的Sp较低(分别为24%和33%), 误诊率较高. 考虑由于肝纤维化时HA产生增加, 同时内皮细胞受体减少而降解减少, 加上通过侧支分流进入体循环, 因此肝纤维化时 HA 变化最大, 明显升高, 故而为反映慢性肝病的纤维化性和炎症性改变最敏感的指标^[16-18]. 由于肝纤四项指标均反映血清细胞外基质的变化, 受肝脏炎症活动指数的影响, 不具有明显的肝脏特异性, 易受到新陈代谢、清除、排泄等变化的影响, 故其对纤维化评估的效果整体欠佳, 越来越多的学者旨在发现新型的评估标志. 近期有研究显示, 自毒素(autotaxin, ATX), 一种与肝脏损伤及纤维化相关的分泌酶, 可能成为一种无创性慢性HBV感染者肝纤维化评估的血清学新指标^[19].

Hui氏评分是香港学者提出的一种用于评估慢性

HBV感染患者肝纤维化的方法^[20]; Forns指数是西班牙学者提出的一种利用GGT、PLT和TCH等指标计算的无创性肝纤维化诊断模型, 主要用于评估慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染患者^[21]; FIB-4是2006年由Sterling等学者提出的用于HIV/HCV重叠感染患者的肝纤维化程度的评估^[22]; NFS用于诊断NAFLD进展性肝纤维化的准确性较高^[23]. 本研究结果显示, 上述四项指标评估HBV感染者进展性肝纤维化的临床效能良好, 且相互间相关系数高, 诊断符合率均≥70%, 其中原用于评估NAFLD患者的NFS指标的诊断符合率最高, 而用于评估HBV患者的hui氏评分诊断符合率最低(78% vs 70%). 相较hui氏评分, 除了BMI、PLT和ALB水平, NFS还考虑到受试者的年龄及有无糖耐量异常等因素; 此外, 计算公式中应用AST/ALT, 可排除由于肝炎活动引起的转氨酶水平异常升高而引起的结果较大波动. 研究结果也表明, 临床医师在临床实践中, 可采用多种评估计算来预测肝纤维化程度, 而非局限性应用针对HBV感染的评估方法.

本研究结果表明, 应用FibroTouch®进行肝脏硬度检测作为一种新型诊断肝纤维化程度的方法, 因其无创、快速、简便及操作可重复性等优点, 获得了临床医师和患者的认可与青睐, 本研究也证实了TE对慢性HBV感染者进展性肝纤维化诊断的良好临床评估效能. 但综合既往研究证实, TE检测受到肥胖(主要是皮肤至肝包膜距离>2.5 cm者)、肝脏炎症程度和肋间隙狭窄等多因素影响. 当肝脏炎症较重时, 测得的LSM值与无炎症活动时的LSM值明显升高, 而脂肪变程度和BMI水平主要影响皮肤至肝包膜距离, 同时对于肋间隙过窄的患者而言, 可能导致TE检测有效操作次数少, 这些因素都可导致肝脏硬度测定操作的失败或结果误差. 而血清学指标

也可能受肝外疾病的影响, 从而降低评估肝纤维化程度的准确性^[24,25]。因此, 建议在临床应用时综合多项指标进行肝纤维化程度的评估及诊断, 以提高诊断准确性及稳定性^[26]。此外, 考虑本研究样本量较小, 需进一步通过大样本、多中心的临床研究以更加全面地评估TE诊断肝纤维化程度的临床价值。

文章亮点

实验背景

目前, 全球有超过2亿的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者。肝纤维化程度与肝硬化和肝脏相关并发症的进展风险相关, 早期诊断肝纤维化对及时干预和逆转慢性HBV感染者的病情发展具有重要临床意义。目前肝脏穿刺活检是明确诊断、衡量肝脏炎症活动度与纤维化程度的金标准, 但肝脏穿刺是一种有创操作过程, 操作可重复性差, 同时存在潜在危及生命的并发症。血清生物标志物衡量纤维化程度的适用性、内部再现性良好, 但多数血清学指标不能单独用于肝纤维化程度的预测, 往往需要联合临床表现及其他辅助检查, 且应用于早期纤维化诊断的灵敏性欠佳。瞬时弹性成像测定(transient elastography, TE)是慢性肝病患者诊断肝硬化的一种可靠手段, 有许多研究证实, TE检测得到的肝纤维化值和肝脏组织纤维化程度的METAVIA分期相关, 但由于TE为近年来新型技术, 仍需要大量的样本来研究证实。

实验动机

目前临床上有较多针对肝脏硬度测定(liver stiffness measurement, LSM)值诊断肝纤维化评估的研究, 但多数应用法国EchoSens公司研发的Fibroscan®瞬时弹性成像仪进行TE检测, 而评估FibroTouch®用于慢性肝病纤维化程度临床价值的研究较少。本研究旨在评价中国海斯凯尔公司研发的新型瞬时弹性检测仪FibroTouch®无创肝脏硬度测定值对(chronic hepatitis B, CHB)患者肝纤维化程度的诊断临床价值, 并将其与肝纤四项、Hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS等血清标志物进行相关性分析, 探讨它们之间的关系, 指导临床医师在肝纤维化程度评估的方法选择, 尽可能减少临床中行肝穿刺活检需求, 减轻患者痛苦, 以便更好地开展临床实践工作。

实验目标

本研究主要为了探讨FibroTouch®无创肝脏硬度测定值与血清学标志物对HBV感染者肝纤维化程度评估的价值及各评估指标间的相关性。在研究中发现, 随着肝纤维化程度的进展, 测得的LSM值也不断增加, 且LSM值

与纳入的血清标志物间具有良好的相关性。研究表明, LSM值可在一定程度上替代肝脏穿刺, 同时建议在临床上联合多指标对肝纤维化程度进行评估以提高准确性, 减少临床上肝脏穿刺需求。

实验方法

本研究纳入105例同时行肝脏穿刺活检的CHB患者, 并依据肝穿结果进行分组: S0、S1-2和S3-4, 并进行FibroTouch®检测获得LSM值, 分析其与肝纤四项、Hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS等血清学肝纤维化指标的相关性, 构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)评价其诊断价值。研究纳入的纤维化诊断指标涵盖了临床上对多种慢性肝病纤维化评估程度的诊断模型, 覆盖范围广, 指标多样性, 为临床医师的实践工作提供多种选择方法, 能够更好的指导临床工作。

实验结果

无纤维化组、早期肝纤维化组和进展性肝纤维化组间患者的LSM值、hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS的指标差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在所有肝纤维化诊断指标中, 除血清LN水平外, LSM值与余血清标志物间的相关性较好。本研究纳入的四项无创肝纤维化诊断模型间均呈现出明显的正相关性, 其中FIB-4与NFS相关系数最高($r = 0.899$)。以LSM值、HA、CIV、PCIII、hui氏评分、Forns指数、FIB-4及NFS为检验变量, 诊断结果为状态变量, 做ROC曲线。结果显示, LSM值与四项无创诊断模型对HBV相关性进展性肝纤维化的价值较高, 其中LSM值临床效用价值最高, Cut-off为11.65 kPa, 且特异度较高而灵敏度较低, 诊断符合率高达82%; 其次为NFS, 诊断符合率为78%。同时, 本研究纳入的四项无创肝纤维化诊断模型的NPV均较高。

实验结论

通过研究, 实验结果与预计目标相一致。随着肝纤维化程度的进展, 测得的LSM值也不断增加, 与肝脏活检病理结果的一致性较好, 且LSM值与纳入的血清标志物间具有良好的相关性。尤其在对诊断HBV相关性进展性肝纤维化时, LSM值的临床诊断效能最高, 且原用于非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD)的指标-NFS的诊断准确性高于针对CHB的Hui氏评分。通过研究结果表明, 肝纤维化评估指标预测CHB患者无进展性肝纤维化效能优于确诊进展性肝纤维化。本研究证实了TE对慢性HBV感染患者肝纤维化程度的良好临床评估效能。同时建议临床医师在临床实践中, 可采用多种评估计算来预测肝纤维化程度, 而非局限性

应用针对HBV感染的评估方法。

展望前景

考虑本研究样本量较小, 需进一步通过大样本、多中心的临床研究以更加全面地评估TE诊断肝纤维化程度的临床价值。此外TE检测受到肥胖(主要是皮肤至肝包膜距离>2.5 cm者)、肝脏炎症程度和肋间隙狭窄等多因素影响, 这些因素都可导致肝脏硬度测定操作的失败或结果误差。建议日后可通过更多的研究, 针对不同体型患者制定特异性诊断界值, 以提高诊断准确性。

4 参考文献

- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu.; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398 [PMID: 28427875 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021]
- Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- 赵治凤, 樊晋宇, 张光谋. 1400例肝硬化患者流行病学分析. *中国卫生检验杂志* 2016; 3: 414-415
- 张文忠. 155例肝硬化患者流行病学特征分析. *实用肝脏病杂志* 2012; 55-56 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2012.01.022]
- Xiao J, Lin H, Liu T, Zeng W, Li X, Shao X, Tan Q, Xu Y, Xu X, Zheng H, Ma W. Disease Burden from Hepatitis B Virus Infection in Guangdong Province, China. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 14055-14067 [PMID: 26540065 DOI: 10.3390/]
- Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, Michalak S, Chermak F, Bertrais S, Foucher J, Oberti F, Charbonnier M, Fouchard-Hubert I, Rousselet MC, Calès P, de Lédinghen V. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 65: 570-578 [PMID: 27151181 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.023]
- Obara N, Ueno Y, Fukushima K, Nakagome Y, Kakazu E, Kimura O, Wakui Y, Kido O, Ninomiya M, Kogure T, Inoue J, Kondo Y, Shiina M, Iwasaki T, Yamamoto T, Shimosegawa T. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J Gastroenterol* 2008; 43: 720-728 [PMID: 18807134 DOI: 10.1007/s00535-008-2225-2]
- European Association for Study of Liver. Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-264 [PMID: 25911335 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006]
- Bedossa P, Patel K. Biopsy and Noninvasive Methods to Assess Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1811-1822.e4 [PMID: 27003601 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.008]
- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版). *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1941-1960 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.002]
- Wong GL. Transient elastography: Kill two birds with one stone? *World J Hepatol* 2013; 5: 264-274 [PMID: 23717737 DOI: 10.4254/wjh.v5.i5.264]
- 刘艳, 赵卫峰, 甘建和, 浦永兰, 王杰, 范斌, 李仲华. Fibrotouch联合FIB-4指数对肝硬化患者发生并发症的预测价值. *实用肝脏病杂志* 2017; 20: 175-178 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.012]
- 聂青和. 肝纤维化的逆转策略及研究现状. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1165-1174 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2005.10.001]
- Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 677-684 [PMID: 26977758 DOI: 10.1038/ajg.2016.49]
- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版). *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1961-1979 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.003]
- Gudowska M, Cylwik B, Chrostek L. The role of serum hyaluronic acid determination in the diagnosis of liver fibrosis. *Acta Biochim Pol* 2017; 64: 451-457 [PMID: 28734086 DOI: 10.18388/abp.2016.1443]
- Viganò M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G, Rigamonti C, Conte D, Colombo M. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 353-362 [PMID: 21631559 DOI: 10.1111/]
- Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuly N, Ripault MP, Asselah T, Boyer N, Lada O, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Valla DC, Bedossa P, Marcellin P. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012; 32: 612-621 [PMID: 22103765 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02660.x]
- Joshita S, Ichikawa Y, Umemura T, Usami Y, Sugiura A, Shibata S, Yamazaki T, Fujimori N, Komatsu M, Matsumoto A, Igarashi K, Ota M, Tanaka E. Serum autotaxin is a useful liver fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2018; 48: 275-285 [PMID: 29114991 DOI: 10.1111/hepr.12997]
- Hui AY, Liew CT, Go MY, Chim AM, Chan HL, Leung NW, Sung JJ. Quantitative assessment of fibrosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2004; 24: 611-618 [PMID: 15566512 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2004.0957.x]
- Bruguera M, Barrera JM, Ampurdanés S, Forns X, Sánchez Tapias JM. Use of complementary and alternative medicine in patients with chronic hepatitis C. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 334-335 [PMID: 15033052]
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325 [PMID: 16729309 DOI: 10.1002/hep.21178]
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Thorneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-854 [PMID: 17393509 DOI: 10.1002/hep.21496]
- Lim JK, Flamm SL, Singh S, Falck-Ytter YT; Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1536-1543 [PMID: 28442119 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.017]
- Karlas T, Dietrich A, Peter V, Wittekind C, Lichtinghagen R, Garnov N, Linder N, Schaudinn A, Busse H, Pretzin C, Keim V, Tröltzsch M, Schütz T, Wiegand J. Evaluation of

- Transient Elastography, Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI), and Enhanced Liver Function (ELF) Score for Detection of Fibrosis in Morbidly Obese Patients. *PLoS One* 2015; 10: e0141649 [PMID: 26528818 DOI: 10.1371/journal.pone.0141649]
- 26 Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK, Omata M, Kumar A, Bernstein D, Maruyama H, Saraswat V, Chawla Y, Hamid S, Abbas Z, Bedossa P, Sakhuja P, Elmahatab M, Lim SG, Lesmana L, Sollano J, Jia JD, Abbas B, Omar A, Sharma B, Payawal D, Abdallah A, Serwah A, Hamed A, Elsayed A, AbdelMaqsood A, Hassanein T, Ihab A, GHaziuan H, Zein N, Kumar M. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol Int* 2017; 11: 1-30 [PMID: 27714681 DOI: 10.1007/s12072-016-9760-3]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



兰索拉唑四联疗法对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者的疗效及IFN- γ 、IL-2、IL-12等炎症因子的影响

陈建霞, 王金鑫

陈建霞, 浙江省医疗健康集团杭州医院药剂科 浙江省杭州市 31000

王金鑫, 浙江省医疗健康集团杭州医院消化内科 浙江省杭州市 31000

陈建霞, 药剂师, 主要从事药物调剂研究.

作者贡献分布: 本课题由陈建霞与王金鑫共同设计; 临床病例的管理及数据收集由陈建霞与王金鑫共同完成; 数据分析、论文撰写由陈建霞完成.

通讯作者: 陈建霞, 药剂师, 31000, 浙江省杭州市拱墅区半山街道, 浙江省医疗健康集团杭州医院药剂科. zhouxi06895002143@163.com

收稿日期: 2018-03-22

修回日期: 2018-04-01

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

Lansoprazole based quadruple therapy for treatment of patients with *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: Efficacy and impact on serum levels of interferon- γ , interleukin-2, and interleukin-12

Jian-Xia Chen, Jin-Xin Wang

Jian-Xia Chen, Department of Pharmacy, Medical Health Group in Hangzhou Hospital, Hangzhou 31000, Zhejiang Province, China

Jin-Xin Wang, Department of Gastroenterology, Medical Health Group in Hangzhou Hospital, Hangzhou 31000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Xia Chen, Pharmacist, Department of Pharmacy, Medical Health Group in Hangzhou Hospital, Banshan Street, Gongshu District, Hangzhou 31000, Zhejiang Province, China. zhouxi06895002143@163.com

Received: 2018-03-22

Revised: 2018-04-01

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of lansoprazole based quadruple therapy in patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) associated gastric ulcer and the impact on serum levels of interferon- γ (IFN- γ), interleukin (IL)-2, and IL-12.

METHODS

One hundred and twenty cases treated from June 2016 to June 2017 at Hangzhou Hospital were randomly divided into a control group ($n = 60$) and an observation group ($n = 60$). The control group was given omeprazole based quadruple therapy, while the observation group was given lansoprazole based quadruple therapy. After treatment for 1 month, the total effective rate, *H. pylori* eradication rate, time to relief of symptoms, serum levels of IFN- γ , IL-2, and IL-12, levels of superoxide dismutase (SOD), vascular endothelial growth factor (VEGF), and epidermal growth factor (EGF), and adverse reactions in the two groups were observed. After follow-up for 6 mo, the rates of relapse in patients with *H. pylori* eradication and those with response to therapy were observed.

RESULTS

The total effective rate and *H. pylori* eradication rate were significantly better in the observation group than in the control group (100% vs 88.3%, 85.0% vs 96.7% $P < 0.05$ for both). The time to relief of abdominal pain, bloating, belching, and bleeding was significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of IFN- γ , IL-2,

and IL-12 in both groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group had significantly lower levels than the control group ($P < 0.05$); the levels of SOD, VEGF, and EGF were significantly improved in both groups compared with the values before treatment ($P < 0.05$), and the observation group had significantly better levels than the control group ($P < 0.05$). After follow-up for 6 mo, the relapse rates in patients with *H. pylori* eradication of the two groups were 17.65% and 3.44%, and the relapse rates in those with response to therapy were 15.09% and 3.33%; the observation group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Lansoprazole based quadruple therapy for treatment of patients with *H. pylori* associated gastric ulcer is significantly effective and can reduce the levels of inflammatory factors, promote gastric mucosal repair, and reduce relapse.

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

Key Words: Gastric ulcer; Lansoprazole; Quadruple therapy; *Helicobacter pylori*; Clinical efficacy; Inflammatory cytokines; Recurrence rate

Chen JX, Wang JX. Lansoprazole based quadruple therapy for treatment of patients with *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: Efficacy and impact on serum levels of interferon- γ , interleukin-2, and interleukin-12. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 716-723 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/716.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.716>

摘要

目的

探讨兰索拉唑四联疗法对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性胃溃疡的患者临床疗效及干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素(interleukin, IL)-2、IL-12等炎症因子的影响, 为*H. pylori*阳性的胃溃疡患者提供有效的治疗方案。

方法

选取杭州医院从2016-06/2017-06收治的120例*H. pylori*阳性胃溃疡患者, 按照随机数字表法将其分为两组: 对照组60例, 给予奥美拉唑联合枸橼酸铋钾、克拉霉素和阿莫西林治疗(奥美拉唑四联疗法); 观察组60例, 给予兰索拉唑联合枸橼酸铋钾、克拉霉素和阿莫西林治疗(兰索拉唑四联疗法)。两组治疗14 d后, 观察比较两组总有效率, *H. pylori*根除率, 症状及体征缓解时间, IFN- γ 、IL-2、IL-12, 超氧化

物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)水平以及药物不良反应等; 随访6 mo后, 观察两组*H. pylori*根治患者复燃率, 总有效患者复发率。

结果

治疗1 mo后, 两组总有效率分别为88.3%和100%, 观察组疗效明显优于对照组($P < 0.05$); 两组*H. pylori*根除率分别为85.0%和96.7%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者腹痛、腹胀、嗝气及便血等临床症状改善时间明显短于对照组($P < 0.05$); 两组患者IFN- γ 、IL-2及IL-12等炎症因子较治疗前均明显降低($P < 0.05$), 且观察组比对照组降低更加显著($P < 0.05$); 两组患者SOD、VEGF及EGF水平较治疗前均明显升高($P < 0.05$), 且观察组比对照组升高更加显著($P < 0.05$); 随访6 mo后, 两组*H. pylori*根治患者复燃率分别为17.65%和3.44%, 两组总有效患者复发率分别为15.09%和3.33%, 观察组均明显优于对照组($P < 0.05$); 两组药物不良反应差异无统计学意义。

结论

兰索拉唑四联疗法治疗*H. pylori*阳性胃溃疡患者的临床疗效显著, 同时还能降低炎症因子水平、促进胃黏膜修复。此外, 还能降低复发, 且安全可靠, 值得在临床推广应用。

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

关键词: 胃溃疡; 兰索拉唑; 四联疗法; 幽门螺杆菌; 临床疗效; 炎症因子; 复发率

核心提要: 兰索拉唑是新一代质子泵抑制剂, 可特异性的抑制胃壁细胞H⁺/K⁺-ATP酶系统, 其生物利用度明显高于奥美拉唑, 且作用疗效持续时间更长, 抑酸作用较强。本研究主要研究该药对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者的疗效进行研究。

陈建霞, 王金鑫. 兰索拉唑四联疗法对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者的疗效及IFN- γ 、IL-2、IL-12等炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(12): 716-723 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/716.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.716>

0 引言

胃溃疡是消化科十分常见的疾病之一, 随着当前不良生活习惯的改变以及社会压力的增大, 胃溃疡的发病率呈上升的趋势。临床主要表现为规律性上腹痛、餐后较明显, 此外还可有腹胀、嗝气等症状, 部分患者可出现

表 1 两组一般资料比较 ($n = 60$)

一般资料	对照组	观察组	χ^2/t	P
年龄(岁)	43.6 \pm 9.5	44.3 \pm 10.8	-0.377	0.707
男性 n (%)	32 (53.3)	36 (60.0)	0.543	0.461
BMI(kg/m ²)	24.3 \pm 2.2	24.6 \pm 2.6	-0.672	0.496
病程(年)	4.0 \pm 1.2	4.1 \pm 1.5	-0.403	0.688
溃疡直径(mm)	10.8 \pm 3.5	11.3 \pm 3.9	-0.739	0.461

BMI: 体质指数。

胃出血, 甚至胃穿孔^[1-3]。该疾病发生主要与胃酸/胃蛋白酶自身消化有关, 此外还与药物、饮食以及应激精神因素等有关。研究表明, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃溃疡发生的主要原因^[4-6], Marshall和Warren因这一发现获得了2005年度诺贝尔医学奖。因此, 如何有效的根除*H. pylori*成为了胃溃疡治疗的关键所在。临床上常采用奥美拉唑的四联疗法进行治疗, 但其起效较慢且持续作用的时间较短。

兰索拉唑是近年研制的新一代质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI), 可以特异性的抑制胃壁细胞H⁺/K⁺-ATP酶系统, 从而阻断胃壁细胞分泌胃酸, 减轻胃酸对胃的损伤和刺激^[7]。有研究表明, 该药可以有效提高其临床疗效, 降低胃炎症因子水平, 而*H. pylori*四联疗法可以有效杀灭幽门螺旋杆菌, 促进患者胃黏膜炎症消退^[8,9]。因此, 本研究主要在于探讨兰索拉唑四联疗法对*H. pylori*阳性胃溃疡的临床疗效、*H. pylori*根除率及IFN- γ 、IL-2、IL-12等炎症因子的影响, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取杭州医院从2016-06/2017-06收治的120例*H. pylori*阳性胃溃疡患者, 按照随机数字表法将其分为两组, 每组60例。两组患者在年龄、性别、病程及溃疡直径等资料方面差异无统计学意义, 具有可比性(表1)。

1.1.2 入选及排除标准: 入选标准: 符合《内科学(第八版)》^[10]诊断标准; 经胃镜检查确诊为活动性溃疡; 年龄大于18岁; 经¹⁴C呼气试验确诊为*H. pylori*阳性; 近1个星期未接受PPI、抗*H. pylori*药物治疗; 无其他严重慢性疾病及精神疾病; 知情同意; 通过我院伦理委员会。排除标准: 有胃手术病史; 患有胃癌、胃穿孔等胃部疾病; 对兰索拉唑、克拉霉素以及阿莫西林等药物过敏者; 患有其他严重慢性疾病; 妊娠或哺乳期妇女。

1.2 方法 对照组患者均给予奥美拉唑肠溶胶囊(商品名:

洛赛克, 生产厂家: 阿斯利康制药有限公司, 国药准字H20030412, 20 mg/片), 20 mg/晚; 同时给与枸橼酸铋钾片(商品名: 丽珠得乐, 生产厂家: 丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字H10900084, 0.3 g/片), 口服, 1片/次, 3次/d; 以及克拉霉素(商品名: 克拉仙, 生产厂家: 上海雅培制药有限公司, 国药准字H20033044, 0.25 g/片), 0.5g/次, 2次/d; 此外, 还有阿莫西林胶囊(生产厂家: 广州白云山制药股份有限公司广州白云山制药总厂, 国药准字H44021518, 0.25 g/粒), 1.0 g/次, 2次/d, 连续服用14 d。观察组患者采用兰索拉唑四联疗法, 即在枸橼酸铋钾、克拉霉素和阿莫西林的基础上, 再给予兰索拉唑肠溶片(商品名: 兰悉多, 生产厂家: 汕头经济特区鮑滨制药厂, 国药准字H10980136, 15 mg/片), 30 mg/晚, 连续服用14 d。

1.3 观察指标 两组治疗14 d后, 观察比较: (1)两组总有效率, 症状及体征缓解时间; (2)*H. pylori*根除率, *H. pylori*根除率计算方法是在所有患者停药后1 mo, 进行¹⁴C呼气试验, 结果为阴性提示根治*H. pylori*有效, *H. pylori*根除率 = *H. pylori*阴性人数/总人数 \times 100%; (3)干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素-2(IL-2)及IL-12, 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)水平, IFN- γ 、IL-2、IL-12、SOD、VEGF、EGF等因子的水平使用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒由上海吉泰依科赛生物科技有限公司提供, 操作按照说明书进行; (4)治疗期间, 两组药物不良反应; (5)密切电话及门诊随访, 6 mo后, 所有患者再次行无痛胃镜及¹⁴C呼气试验, 观察两组*H. pylori*根治患者复燃率及总有效患者复发率。

1.4 疗效评价 根据患者溃疡愈合情况, 将疗效分为四级。治愈: 临床症状体征基本消失, 胃镜下见溃疡创面完全愈合; 显效: 临床症状体征明显改善, 胃镜下见溃疡创面基本愈合, 创口面积减小75%以上; 有效: 临床症状体征有所改善, 胃镜下见溃疡创面减小50%以上; 无效: 临床症状体征改善不明显或加重, 胃镜下见溃疡创面减小不足50%。总有效率 = (治愈数+显效数+有效

表 2 两组患者总有效率及幽门螺杆菌根除率比较 ($n = 60, n (\%)$)

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效率	幽门螺杆菌根除率
对照组	21 (35.0)	19 (31.7)	13 (21.6)	7 (11.7)	53 (88.3)	51 (85.0)
观察组	26 (43.3)	17 (28.3)	7 (11.6)	0 (0.0)	60 (100.0)	58 (96.7)
χ^2					7.434	4.904
P					0.006	0.027

表 3 两组患者临床症状及体征明显缓解的时间比较 ($n = 60, \text{mean} \pm \text{SD}, d$)

分组	腹痛	腹胀	暖气	便血
对照组	5.25 \pm 1.69	6.82 \pm 1.66	5.13 \pm 1.08	3.46 \pm 0.97
观察组	4.31 \pm 1.34 ^a	5.89 \pm 1.27 ^a	3.98 \pm 0.86 ^a	2.95 \pm 0.75 ^a
t	3.376	3.447	6.452	3.222
P	0.001	0.001	<0.01	0.002

^a $P < 0.05$, 与对照组相比较。

数)/总人数 $\times 100\%$ ^[11,12]。H. pylori根治患者复燃率 = 复燃数/H. pylori根治总数 $\times 100\%$, 总有效患者复发率 = 复发数/总有效患者数 $\times 100\%$ 。

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

2 结果

2.1 两组患者总有效率及H. pylori根除率比较 两组患者治疗14 d后, 两组总有效率分别为88.3%和100%和, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组H. pylori根除率分别为85.0%和96.7%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。

2.2 两组患者临床症状及体征明显缓解的时间比较 治疗后, 观察组患者腹痛、腹胀、暖气及便血等症状体征改善时间明显短于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表3)。

2.3 两组患者治疗前后IFN- γ 、IL-2及IL-12等炎症因子比较 两组患者治疗前IFN- γ 、IL-2及IL-12差异无统计学意义; 治疗1 mo后, 两组患者IFN- γ 、IL-2及IL-12较治疗前均明显降低($P < 0.05$), 且观察组比对照组降低更加显著($P < 0.05$, 表4)。

2.4 两组患者治疗前后SOD、VEGF、EGF水平的比较 两组患者治疗前SOD、VEGF、EGF水平差异无统计学意义; 治疗1 mo后, 两组患者SOD、VEGF及EGF水平较治疗前均明显升高($P < 0.05$), 且观察组比对照组升高更加显著($P < 0.05$, 表5)。

2.5 两组H. pylori根治患者复燃率及总有效患者复发率比较 两组患者随访6 mo, 随访率100%。两组H. pylori

根治患者复燃率分别为17.65%和3.44%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组总有效患者复发率分别为15.09%和3.33%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表6)。

2.6 两组患者治疗期间药物不良反应比较 两组患者在治疗期间均未发生严重不良反应, 对照组出现恶心3例, 腹泻1例, 低血钙1例, 头痛1例, 不良反应总发生率为6/60(10.0%); 观察组出现恶心2例, 腹泻2例, 肝功能异常1例, 不良反应总发生率为5/60(8.3%), 两组差异无统计学意义($\chi^2 = 1.000, P = 0.752$)。

3 讨论

胃溃疡是消化科十分常见的疾病之一, 随着当前不良生活习惯的改变以及社会压力的增大, 胃溃疡的发病率呈上升的趋势。大量研究表明, 该疾病发生主要与H. pylori的感染密切相关, 约90%的胃溃疡患者均H. pylori均为阳性, 而将H. pylori进行根除治疗之后, 胃溃疡的疗效显著且复发率明显降低^[13-15]。因此, 如何有效的根除H. pylori成为了胃溃疡治疗的关键所在。目前临床上常应用PPI+铋剂+两种抗生素组成的“四联疗法”, 临床上PPI有很多种, 如何选择才能更好提高临床疗效是当前的热点问题^[16-18]。

兰索拉唑是近年研制的第二代PPI, 可以特异性的抑制胃壁细胞H⁺/K⁺-ATP酶系统, 从而阻断胃壁细胞分泌胃酸, 减轻胃酸对胃的损伤和刺激。有研究表明, 该药可以有效提高其临床疗效, 降低胃炎症因子水平, 促进患者胃黏膜炎症消退和粘膜修复^[19,20]。除此之外, 有研究表明, 兰索拉唑是一种苯并咪唑衍生物, 该药在机体的生物利用度明显高于奥美拉唑, 且同时起效作用时

表 4 两组患者治疗前后IFN- γ 、IL-2及IL-12等炎症因子比较($n = 60$, mean \pm SD)

分组	IFN- γ (ng/L)		IL-2 (ng/L)		IL-12 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	179.3 \pm 13.6	109.6 \pm 11.5 ^a	144.6 \pm 16.8	88.3 \pm 11.6 ^a	72.2 \pm 10.8	35.4 \pm 7.6 ^a
观察组	181.6 \pm 13.2	98.4 \pm 10.1 ^{ac}	146.8 \pm 17.3	80.9 \pm 10.2 ^{ac}	73.4 \pm 11.3	32.0 \pm 6.6 ^{ac}
t	0.940	5.668	0.707	3.711	0.595	2.616
P	0.349	<0.01	0.481	0.001	0.553	0.010

^a $P < 0.05$, 与治疗前相比较; ^c $P < 0.05$, 与对照组相比较. IFN- γ : 干扰素- γ ; IL: 白介素.

表 5 两组患者治疗前后SOD、VEGF及EGF水平的比较($n = 60$, mean \pm SD)

分组	SOD (U/mL)		VEGF (pg/L)		EGF (pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	26.5 \pm 2.1	31.6 \pm 3.1 ^a	66.5 \pm 7.8	86.4 \pm 9.7 ^a	134.6 \pm 11.5	276.1 \pm 18.9 ^a
观察组	26.0 \pm 2.0	35.5 \pm 3.8 ^{ac}	67.9 \pm 8.3	98.9 \pm 11.6 ^{ac}	135.7 \pm 11.8	315.9 \pm 22.8 ^{ac}
t	1.336	-6.160	-0.9529	-6.403	-0.517	-10.409
P	0.184	<0.01	0.343	<0.01	0.606	<0.01

^a $P < 0.05$, 与治疗前相比较; ^c $P < 0.05$, 与对照组相比较. SOD: 超氧化物歧化酶; VEGF: 血管内皮生长因子; EGF: 表皮细胞生长因子.

表 6 两组幽门螺杆菌根治患者复燃率及总有效患者复发率比较

分组	<i>H. pylori</i> 根治患者复燃率			总有效患者复发率		
	例数 (n)	复燃人数 (n)	复燃率 (%)	例数 (n)	复发人数	复发率
对照组	51	9	17.65	53	8	15.09
观察组	58	2	3.44 ^a	60	2	3.33 ^a
χ^2			6.029			4.826
P			0.014			0.028

^a $P < 0.05$, 与对照组相比较.

间长,可以起到强效抑酸的作用^[21]. 枸橼酸铋钾是临床常用的胃黏膜保护剂,可以在胃溃疡表面形成胶体沉淀,通过隔绝溃疡与胃酸和食物的接触来保护和修复粘膜;此外,还可以使胃胰蛋白酶失活,减轻对胃损伤. 克拉霉素是临床常用的大环内酯抗生素,抗菌谱主要是肺炎链球菌、葡萄球菌等革兰氏阳性菌,该药主要是阻碍细胞核蛋白50S亚基的结合,通过抑制细菌蛋白质的合成从而达到抑制细菌的作用. 阿莫西林为半合成广谱青霉素类药,属于 β -内酰胺类抗生素,对大多数革兰氏阳性和阴性菌都有较好的杀菌作用,概要主要是通过水解细胞壁转肽酶,从而使细菌细胞壁破坏、胀裂而死^[22,23]. 本研究主要在于探讨兰索拉唑四联疗法对*H. pylori*阳性胃溃疡的临床疗效、*H. pylori*根除率及IFN- γ 、IL-2、IL-12等炎症因子的影响.

研究表明:治疗1 mo后,兰索拉唑四联疗法组的

总有效率和*H. pylori*根除率均明显优于奥美拉唑组;此外,兰索拉唑四联疗法组的患者腹痛、腹胀、嗝气及便血等症状体征改善时间明显短于奥美拉唑组. 同时,随访6 mo后,兰索拉唑四联疗法组*H. pylori*根治患者复燃率和总有效患者复发率均明显低于奥美拉唑组. 提示:兰索拉唑四联疗法不仅可以有效提高临床疗效和*H. pylori*根除率,同时还可以有效缩短患者临床症状体征情况,而且还能有效防止患者复发和*H. pylori*复燃,长期改善患者预后. 兰索拉唑具有很好的抑制胃壁细胞分泌胃酸的作用,可以明显减轻胃酸对胃部的刺激和损伤,其生物利用度明显高于奥美拉唑,且起效维持作用时间更长,可以起到强效抑酸的作用. 此外,*H. pylori*根除之后,细菌对胃黏膜的感染减轻,便可有效改善患者的长期预后,降低患者复发和*H. pylori*复燃.

炎症在胃溃疡中起着重要的作用,*H. pylori*感染胃

黏膜时, 机体免疫细胞被激活, IFN- γ 、IL-2及IL-12等炎症因子分泌增多, 从而造成胃黏膜的损伤加重. 而这些细胞因子主要由Th1型细胞分泌, 这些细胞因子分泌增加会打破Th1和Th2细胞的平衡状态, 进一步加重溃疡的损伤, 胃黏膜局部的B细胞无法清除*H. pylori*^[24-26]. 因此, 有效的抑制IFN- γ 、IL-2及IL-12等细胞因子对治疗溃疡显得十分重要. 本研究表明: 治疗1 mo后, 两组患者IFN- γ 、IL-2及IL-12较治疗前均明显降低, 但兰索拉唑四联疗法组比奥美拉唑组降低更加明显. 提示: 兰索拉唑四联疗法可有效的减轻胃黏膜局部炎症因子的释放, 维持局部免疫细胞平衡. *H. pylori*感染胃黏膜时, 患者胃黏膜局部炎症因子分泌失衡, 加重胃溃疡损伤. 兰索拉唑是第二代强效的H⁺/K⁺-ATP酶抑制剂, 可以有效抑制胃壁细胞分泌胃酸, 从而明显减轻胃酸对胃部的刺激和损伤, 损伤刺激减小后, 炎症反应可以得到减轻. 与此同时, 克拉霉素作为大环内酯抗生素以及 β -内酰胺类阿莫西林, 是灭革兰氏阳性菌的抗菌药, 可以有效的杀灭*H. pylori*, 减轻*H. pylori*对胃黏膜的感染, 从而维持局部免疫细胞稳定和平衡, 因此, IFN- γ 、IL-2及IL-12等炎症因子分泌明显减少. 这与相关研究的结果较为一致^[27,28].

胃黏膜损伤时, 会产生一些防御保护因子, 比如SOD、VEGF及EGF等. SOD是一种抗氧化酶, 可以清除胃溃疡患者产生的自由基, 从而起到保护胃黏膜的作用. VEGF是一种高度特异的促血管内皮生长的细胞因子, 可以有效促进血管修复、增加血管通透性并促进细胞外基质细胞增殖, 有效的修复止血和修复溃疡创面^[29]. EGF可明显的促进上皮细胞增殖, 加速肉芽组织形成, 同时还有一定的消炎作用, 故具有修复胃黏膜的溃疡创面的作用^[30]. 本研究表明: 治疗1 mo后, 两组患者SOD、VEGF及EGF水平较治疗前均明显升高, 且兰索拉唑四联疗法组比奥美拉唑组升高更加显著. 提示: 兰索拉唑四联疗法可以有效的提高胃黏膜保护因子, 促进胃黏膜修复. 兰索拉唑在机体的生物利用度明显高于奥美拉唑, 且同时起效作用时间长, 可强效的抑制胃酸的分泌, 减轻了胃酸对胃黏膜的损伤. 克拉霉素和阿莫西林, 是可以有效的杀灭*H. pylori*, 减轻*H. pylori*对胃黏膜的感染, 从而维持局部免疫细胞稳定和平衡, 炎症反应可以得到减轻. 胃黏膜损伤和炎症反应均明显改善, 因此机体产生更多的SOD、VEGF和EGF, 以促进对氧自由基的清除和肉芽组织增生, 促进创面的修复. 此外, 两组治疗过程中, 药物不良反应差异不明显, 安全可靠.

本研究的创新点在于应用第二代PPI兰索拉唑联合克拉霉素和阿莫西林的四联疗效治疗*H. pylori*阳性的胃溃疡患者, 取得了较为满意的效果. 尽管如此, 本研究也存在不足之处, 比如, 样本量较小, 未进行多中

心研究以及观察时间不够长等, 在下一步研究中可以继续改进.

总之, 兰索拉唑四联疗法治疗*H. pylori*阳性胃溃疡患者的临床疗效显著、提高*H. pylori*根除率、缩短症状体征缓解时间, 同时可降低炎症因子水平、促进胃黏膜修复. 此外, 还能降低复发, 且安全可靠, 值得在临床推广应用.

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃溃疡发生的主要原因之一, 如何有效的根除*H. pylori*成为了胃溃疡治疗的关键所在. 目前临床常用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)来特异性的抑制胃壁细胞H⁺/K⁺-ATP酶系统, 从而阻断胃壁细胞分泌胃酸, 减轻胃酸对胃的损伤和刺激, 但是临床上的PPI有很多, 兰索拉唑是新一代PPI, 其生物利用度明显高于奥美拉唑, 持续时间较长. 目前, 有部分兰索拉唑四联疗法对*H. pylori*阳性的胃溃疡的相关研究, 但对患者炎症因子及长期复发情况的研究较少, 故本研究对此进行了探讨.

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式探讨兰索拉唑四联疗法和奥美拉唑四联疗法对*H. pylori*阳性胃溃疡患者的疗效及对炎症因子的影响, 旨在为临床治疗提供客观参考和治疗依据.

实验目标

本研究通过前瞻性对照研究方式, 探讨兰索拉唑四联疗法和奥美拉唑四联疗法对*H. pylori*阳性胃溃疡患者的疗效、复发情况以及对炎症因子的影响, 分析两种方法的临床疗效、复发、复燃及对患者炎症因子水平的变化差异, 旨在选取一种对*H. pylori*阳性胃溃疡患者治疗效果更佳的治疗方法.

实验方法

将120例*H. pylori*阳性胃溃疡患者按随机数字表法均分为对照组和观察组, 对照组60例, 给予奥美拉唑联合枸橼酸铋钾、克拉霉素和阿莫西林治疗(奥美拉唑四联疗法); 观察组60例, 给予兰索拉唑联合枸橼酸铋钾、克拉霉素和阿莫西林治疗(兰索拉唑四联疗法). 两组疗程为14 d. 观察比较两组总有效率, *H. pylori*根除率, 症状及体征缓解时间, 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素-2(IL-2)及IL-12, 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor, VEGF)、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)水平以及药物不良反应等; 随访6 mo后, 观察两组*H. pylori*根治患者复燃率, 总有效患者复发率。

实验结果

本研究的目的基本达到: 治疗1 mo后, 观察组疗效和*H. pylori*根除率均明显优于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者腹痛、腹胀、暖气及便血等临床症状改善时间明显短于对照组($P<0.05$); 两组患者IFN- γ 、IL-2及IL-12等炎症因子较治疗前均明显降低($P<0.05$), 且观察组比对照组降低更加显著($P<0.05$); 两组患者SOD、VEGF及EGF水平较治疗前均明显升高($P<0.05$), 且观察组比对照组升高更加显著($P<0.05$); 随访6 mo后, 观察组*H. pylori*根治患者复燃率和总有效患者复发率均明显优于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组药物不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。

实验结论

本研究对比分析了兰索拉唑四联疗法和奥美拉唑四联疗法对*H. pylori*阳性胃溃疡患者的疗效, 得出了兰索拉唑四联疗法的临床疗效更为显著, 对患者炎症因子改善更明显, 尤其是在长期预后及复发情况明显优于奥美拉唑四联疗法, 且安全性好的结果, 为今后临床治疗提供了一个可靠的治疗方法, 值得推广应用。

展望前景

本研究表明了兰索拉唑四联疗法治疗*H. pylori*阳性胃溃疡患者的临床疗效显著, 同时还能降低炎症因子水平、促进胃黏膜修复。此外, 还能降低复发, 且安全可靠。但本研究也存在一些不足, 比如研究病例样本数量较少, 同时由于条件限制没有进行临床多中心研究。总之, 可进一步完善和改进研究方案。

4 参考文献

- 曹春宇, 刘祖炳, 李松财, 金海, 周静. 幽门螺杆菌感染及相关胃溃疡中基质金属蛋白酶的水平研究. 中华医院感染学杂志 2015; (20): 4650-4652 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-151275]
- 王颂歌, 余会丽, 马明, 陶素灵, 刘冰. 抗菌药物对幽门螺杆菌感染胃溃疡患者血清炎症因子及胃泌素指标的影响. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 2470-2472 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-160115]
- 欧阳文波, 黄江山, 徐勇军, 刘伟民, 涂育臻. 抗菌药物对Hp感染胃溃疡患者血清胃蛋白酶原水平的影响. 慢性病学杂志 2017; (8): 861-863 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2017.08.006]
- 陶丽媛, 冀子中, 王玲珑, 鈕莉, 章燕红, 陈钰. 幽门螺杆菌感染对血清胃蛋白酶原诊断价值的影响. 胃肠病学 2017; (22): 728-732 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.12.005]
- 齐雪阳, 张勤生, 余金钟, 聂山文, 李严生. 消化性溃疡出血

- 患者幽门螺杆菌感染的调查. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 2733-2734 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-153589]
- 张琪, 杨建峰, 张筱凤. 消化性溃疡患者幽门螺杆菌感染及其耐药率分析. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 751-753 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.11.009]
- 韩丰, 冀子中, 金夏, 万里, 蔡陈效, 陈一鹏, 陈红亚, 陈敏芳, 杨宁敏. 依据药物敏感试验根除幽门螺杆菌的临床疗效随访. 世界华人消化杂志 2016; 24: 808-814 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i5.808]
- 李应杰, 曹桂芳. 磷酸铝凝胶联合兰索拉唑治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的临床研究. 现代药物与临床 2017; 32: 67-70 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.01.016]
- 李桂水, 杨敏京, 边连朵, 张永辉. 四联疗法联合口腔洁治对胃溃疡患者幽门螺杆菌根除的临床疗效观察. 中国现代医学杂志 2016; 26: 140-142 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.05.032]
- 葛均波, 徐永健. 内科学(第8版). 人民卫生出版社, 2013: 1-944
- 刘建强, 王雯, 王蓉, 李达周, 张志坚, 林克荣, 江传荣, 李海涛, 叶舟. 四联疗法根除幽门螺杆菌对胃黏膜剥离术后溃疡愈合的作用. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 747-750 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.11.008]
- 崔海梦, 罗庆锋, 许乐. 幽门螺旋杆菌与胃外疾病相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2221-2227 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i14.2221]
- 陈承飘, 泮托拉唑与兰索拉唑治疗Hp感染活动性胃溃疡的成本-效果分析. 川北医学院学报 2015; 30: 530-533 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2015.04.29]
- 曾毅, 叶雨彤, 梁德森, 郭超. 兰索拉唑与奥美拉唑治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的Meta分析. 广西医学 2015; (7): 1013-1015 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2015.07.43]
- 卢雪晖, 陈兵. 两种质子泵抑制剂治疗幽门螺杆菌阴性胃溃疡的药物经济学评价. 河北医学 2015; (8): 1400-1402 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2015.08.010]
- Takahashi K, Sato Y, Kohisa J, Watanabe J, Sato H, Mizuno K, Hashimoto S, Terai S. Vonoprazan 20 mg vs lansoprazole 30 mg for endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 716-722 [PMID: 27909552 DOI: 10.4253/wjge.v8.i19.716]
- 王建国, 赵书章, 陈卿奇, 洪莉. 雷贝拉唑四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性胃溃疡的疗效分析. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 89-91 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.01.031]
- 曲恒怡, 王雪萍, 孙海波. 幽门螺杆菌感染对胃溃疡患者胃蛋白酶原及胃肠动力状态的影响研究. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 2183-2185 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-163608]
- 张丽, 董鑫. 消化内镜联合四联疗法治疗胃溃疡出血的临床疗效及再出血影响因素. 河北医学 2017; 23: 1180-1183 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.07.036]
- 徐露, 朱瑞华, 朱佳玲. 四联疗法对幽门螺杆菌相关性胃溃疡的疗效及对胃黏膜形态学的影响. 临床消化病杂志 2017; 29: 136-139 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.03.03]
- Adamsson J, Ottstjör LS, Lundin SB, Svennerholm AM, Raghavan S. Gastric expression of IL-17A and IFN γ in *Helicobacter pylori* infected individuals is related to symptoms. *Cytokine* 2017; 99: 30-34 [PMID: 28683359 DOI: 10.1016/j.cyt.2017.06.013]
- 杜志娜, 尉迟敏, 曲韬. 泮托拉唑四联疗法加用胃黏膜保护剂对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者愈合质量的影响. 实用医院临床杂志 2017; 14: 112-114 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2017.03.039]
- 汪浩, 邹文静. 胃幽门螺杆菌采用不同方法检测结果比较. 世界华人消化杂志 2015; 23: 525-529 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i3.525]
- 毕研贞, 乐亚朋, 李锦, 方萧, 左赛, 孔令斌. 幽门螺杆菌根除治疗对幽门螺杆菌阳性的糖尿病胃轻瘫患者疗效及安全性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24: 487-492 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i3.487]
- Rivas-Serna IM, Mazurak VC, Keelan M, Clandinin MT.

- Modification of Ganglioside Content of Human Gastric Epithelial Cell Membrane Decreases Helicobacter pylori Adhesion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 456-461 [PMID: 28945209 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001612]
- 26 王炳英. 埃索美拉唑、奥美拉唑为主的三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡效果比较. *山东医药* 2015; (38): 77-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.38.032]
- 27 陈烁, 黄智铭, 张益光, 贾杰, 陈怡, 郑娟红. 非甾体类消炎药物与幽门螺杆菌感染对上消化道溃疡协同致病作用研究. *中华医院感染学杂志* 2015; (23): 5385-5387 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-151986]
- 28 谢代彬, 王梅, 贾雁平, 胡祥英, 郑肖瑾. 消化性溃疡合并幽门螺杆菌感染患儿奥美拉唑四联疗法治疗效果分析. *中华医院感染学杂志* 2016; 26: 1146-1148 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152738]
- 29 骆丹东, 傅小玲, 吴警伟. 消化性溃疡出血患者血清及胃液中白细胞介素的表达与幽门螺杆菌感染关系. *中华医院感染学杂志* 2015; (6): 1242-1244 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-144729]
- 30 陈周利. CagA和IL-9在幽门螺杆菌感染伴消化性溃疡和胃息肉患者中的表达及其作用研究. *胃肠病学* 2015; 20: 81-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2015.02.004]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

胃溃疡患者接受循证护理对生活及营养指标影响

罗春红, 章琦君

罗春红, 诸暨市岭北镇卫生院妇幼保健科 浙江省诸暨市 311800

章琦君, 诸暨市人民医院消化内科 浙江省诸暨市 311800

罗春红, 主管护师, 主要从事胃溃疡的护理工作.

作者贡献分布: 罗春红与章琦君对此文所作贡献均等; 研究设计与研究过程由罗春红与章琦君共同完成; 数据分析由罗春红完成; 本论文写作由罗春红完成.

通讯作者: 罗春红, 主管护师, 311800, 浙江省诸暨市岭北镇竹园坊110号, 诸暨市岭北镇卫生院妇幼保健科. jack200148@163.com

收稿日期: 2018-02-24

修回日期: 2018-03-26

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

Effect of evidence-based nursing on quality of life and nutritional indicators in patients with gastric ulcer

Chun-Hong Luo, Qi-Jun Zhang

Chun-Hong Luo, Department of Maternal and Child Health Care, Lingbei Town Health Hospital of Zhuji City, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

Qi-Jun Zhang, Department of Gastroenterology, Zhuji People's Hospital, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chun-Hong Luo, Nurse-in-Charge, Department of Maternal and Child Health Care, Lingbei Town Health Hospital of Zhuji City, 110 Zhuyuan Fang, Lingbei Town, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China. jack200148@163.com

Received: 2018-02-24

Revised: 2018-03-26

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

Abstract

AIM

To investigate the influence of evidence-based nursing on the quality of life and nutritional status in patients with gastric ulcer.

METHODS

From May 2015 to May 2017, 70 patients diagnosed with gastric ulcer by gastroscopy were randomly divided into a control group (35 cases) and an observation group (35 cases). The two groups of patients were treated with the same drugs. Patients in the control group underwent traditional care and those in the observation group underwent evidence-based care. After nursing care, the quality of life, nutritional indicators, satisfaction with nursing care, and therapeutic effect were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, the score of the quality of life scale (including seven dimensions) was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), and the levels of serum albumin and prealbumin increased significantly ($P < 0.05$). The rate of satisfaction with nursing care was significantly higher in the observation group than in the control group (94% vs 86%, $P < 0.05$). The effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (97.14% vs 86.71%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Evidence-based nursing care can increase patients' satisfaction with nursing and effectively improve the quality of life and nutritional status in patients with gastric ulcer.

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

Key Words: Gastric ulcer; Clinical nursing; Evidence-based nursing; Quality of life; Nutritional indexes

Luo CH, Zhang QJ. Effect of evidence-based nursing on quality of life and nutritional indicators in patients with gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 724-728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/724.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.724>

摘要

目的

探讨循证护理对胃溃疡患者生活质量及营养指标的影响。

方法

回顾性分析2015-05/2017-05来诸暨市岭北镇卫生院和诸暨市人民医院就诊的70例经胃镜检查确诊为胃溃疡的患者, 将患者分为对照组(35例)和观察组(35)例。两组患者采用相同的药物治疗, 对照组患者实施传统的护理方法, 观察组患者采用循证护理。护理后, 观察两组患者的生活质量、营养指标、护理满意度和治疗效果。

结果

治疗后, 观察组患者的生活质量明显优于对照组, 观察组生活质量量表包含的7个方面评分均高于对照组, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组的血清白蛋白和血清前白蛋白水平明显高于对照组, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的护理满意度为94%, 对照组为86%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。经过治疗, 观察组患者的有效率明显高于对照组(97.14% vs 86.71%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

胃溃疡患者在临床护理中实施循证护理, 护理满意度高且效果显著, 可有效的提高患者的生活质量和营养指标, 值得临床推广。

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

关键词: 胃溃疡; 临床护理; 循证护理; 生活质量; 营养指标

核心提要: 对胃溃疡患者实施循证护理, 可以让患者建立自我调理的意识, 养成预防胃溃疡复发的自我护理习惯。从本文的实验结果可以得出, 循证护理可以改善患者的生活质量, 提高疗效, 并让患者建立自我护理和预防意识, 降低复发。

罗春红, 章琦君. 胃溃疡患者接受循证护理对生活及营养指标影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(12): 724-728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/724.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.724>

0 引言

胃溃疡是消化性溃疡的一种, 是临床上常见的消化系统疾病, 可发生于食管、胃或十二指肠。随着人们生活条件的提高和生活方式的改变, 胃溃疡的发病率逐年上升且发病年龄呈年轻化^[1,2]。主要症状是上腹部疼痛、饭后胀满、恶心和呕吐等, 严重时会出现出血、穿孔等并发症, 并且对内科治疗反应不好, 时常复发, 对患者的生活质量和身体健康带来了严重影响。随着循证医学的发展, 循证护理在临床上被广泛应用。循证护理是护理人员以科学理论为基础, 以患者为中心的一种人性化的护理模式。有研究^[3,4]表明, 对胃溃疡患者进行循证护理可有效的提高临床疗效和生活质量。在本文中, 70例胃溃疡患者接受循证护理, 分析其对患者生活质量和营养指标的影响, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2015-05/2017-05来诸暨市岭北镇卫生院和诸暨市人民医院就诊的70例胃溃疡患者, 将70例患者分为对照组(35例)和观察组(35)例, 观察组男19例, 女16例, 平均年龄 42.53 ± 6.47 岁, 平均病程 6.62 ± 5.31 mo; 对照组男17例, 女18例, 平均年龄 42.03 ± 6.51 岁, 平均病程 6.58 ± 5.44 mo。两组患者在年龄、性别、病程等方面对比, 差异无统计学意义, 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)经胃镜检查确诊为胃溃疡; (2)患者及家属知情并签署同意书。排除标准: (1)同时患有其它消化系统疾病; (2)心、肺等主要器官功能不全者; (3)胃肠1 mo内做过手术; (4)哺乳及妊娠期女性。

1.2.2 护理: 两组患者采用相同的药物治疗。对照组患者实施传统的护理方法, 包括指导用药、测量体温、注意事项等。观察组患者采用循证护理。具体方法是: (1)建立循证护理小组。由消化内科护士长任组长, 经验丰富、业务能力强的护士任组员。先进行相关护理知识的培训, 然后了解患者的一般资料, 结合临床经验, 总结出患者可能发生的心理、饮食、并发症等相关问题, 并找到解决问题的方法; (2)心理护理。护理人员要时刻关注患者的心理状态, 出现焦躁、抑郁等不

表 1 治疗后两组患者生活质量改善情况 (n = 35)

分组	生理职能	生理机能	躯体疼痛	精力	社会功能	精神健康	情感职能
对照组	26.15 ± 1.62	67.33 ± 6.59	51.24 ± 3.66	41.22 ± 3.66	53.54 ± 6.11	48.62 ± 4.59	51.73 ± 6.85
观察组	55.37 ± 1.49	84.72 ± 5.18	63.39 ± 3.54	62.75 ± 2.78	62.71 ± 6.24	59.03 ± 4.17	63.22 ± 7.01
t值	3.51	4.22	3.54	5.37	4.66	3.43	5.21
P值	0.03	0.04	0.01	0.02	0.01	0.03	0.04

表 2 两组患者治疗前后营养指标的变化情况 (n = 35)

分组	血清白蛋白		血清前白蛋白	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30.93 ± 5.24	33.52 ± 4.37	153.59 ± 22.07	170.46 ± 21.58
观察组	30.83 ± 5.19	39.56 ± 4.27	154.27 ± 21.64	194.59 ± 23.38
t值	3.29	4.21	5.22	3.54
P值	0.24	0.03	0.31	0.01

良情绪时,要及时进行沟通疏导,并告知家属多与患者接触,鼓励患者参与文体活动,使其不良情绪得到舒缓,进而提高治疗效果;(3)健康教育.在患者入院时循证护理小组成员就向患者介绍胃溃疡的基本知识,并说明在检查治疗过程中的注意事项,让患者知道治疗中的各个阶段,并对各个阶段进行详细的知识宣教.在治疗过程中出现新问题要适当调整,使患者能够及时了解自己的病情,自我调节.同时也要与患者家属保持沟通,让患者家属多参与,陪同患者度过治疗期,密切关注患者的心理变化,给予正确引导;(4)饮食护理.胃溃疡患者的消化能力减弱,护理人员要指导患者多食用有营养且易消化的食物.以流质食物为主,并遵守少食多餐的原则,保证每天摄入充足的蛋白质和维生素,禁烟酒、辛辣、冰冷、酸性食物,避免刺激胃部和造成消化不良.对一些出现腹痛、呕吐不能正常进食的患者必要时选择鼻胃肠管,插管长度约80-90 cm,每天给予肠内营养1300 mL左右,每3 d 1次,治疗8次;(5)用药护理.护理人员监督患者按医嘱服药,关注服药后的不良反应及时告知医生调整用药,并告诉患者坚持服药的作用和意义,提高患者对药物的认知程度从而提高药物依从性,最终提高治疗效果;(6)并发症护理.在治疗过程中,护理人员应密切观察患者的病情,定时检测患者的心率、血压、脉搏等指标的变化.出现并发症时要及时告知医生,并按医嘱及时给予药物治疗.

1.2.3 观察指标: (1)采用SF-36生活质量量表对两组患者治疗后的生活质量进行评分; (2)营养指标: 两组患者在治疗前后分别抽取静脉血,检测血清前白蛋白和血清白蛋白的含量; (3)采用诸暨市岭北镇卫生院和诸暨市人民医院自制的护理满意度调查表,进行护理满

意度调查. 90分以上为满意, 60-90分为满意, 60分以下不满意. 护理满意度 = (满意+一般满意)/总例数×100%. (4)疗效判定: 胃镜下显示溃疡愈合, 临床症状消失即为痊愈; 胃镜下溃疡愈合50%以上, 临床症状明显改善即为有效; 胃镜下溃疡愈合不足50%, 临床症状无好转甚至加重即为无效.

统计学处理 采用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 计数资料以(%)表示, 组间比较采用χ²检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗后两组患者生活质量改善情况 治疗后, 观察组患者的生活质量明显优于对照组, 观察组生活质量量表包含的7个方面评分均高于对照组, 比较差异有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 两组患者治疗前后营养指标的变化情况 治疗前两组患者的血清白蛋白和血清前白蛋白水平没有明显差异, 无统计学意义. 治疗后观察组的血清白蛋白和血清前白蛋白水平明显高于对照组, 比较差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 两组患者的护理满意度情况 观察组患者护理满意度较高, 比较有差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.4 两组患者的治疗效果情况 经过治疗, 观察组患者的有效率明显高于对照组(97.14% vs 86.71%), 比较差异有统计学意义(P<0.05, 表4).

3 讨论

胃溃疡是临床上常见的消化系统疾病, 发病率高且每

表 3 两组患者的护理满意度情况对比 ($n = 35$)

分组	满意	一般满意	不满意	总满意度(%)
对照组	14	16	5	86
观察组	21	12	2	94
χ^2 值				5.36
P 值				0.01

表 4 两组患者的治疗效果情况对比 ($n = 35$)

分组	痊愈	有效	无效	有效率(%)
对照组	13	17	5	86.71
观察组	21	13	1	97.14
χ^2 值	4.56	3.71	4.21	5.11
P 值	0.03	0.04	0.01	0.03

个年龄段都可能发生. 随着饮食结构和生活习惯的改变加之生活压力加大, 饮食不规律, 胃溃疡的发病率日益增多. 该病病程长又易反复, 如果在临床中没有得到及时有效的治疗, 严重时会发生癌变^[5-8]. 有研究^[9,10]表明, 良好的饮食方式、生活习惯可以缩短胃溃疡的治疗周期, 还可以预防复发. 循证护理是一种新型的护理模式, 是以病人为中心, 根据患者的实际情况, 从心理、饮食、药物等方面给予科学合理的护理, 从而提高患者的临床疗效和生活质量^[10-12].

在本文中, 观察组患者通过实施循证护理, 生活质量、血清白蛋白和血清前白蛋白水平、护理满意度、临床疗效均优于对照组, 比较差异均有统计学意义. 循证护理是护理人员在护理活动过程中, 制定出科学的、人性化的护理方案. 经过治疗, 观察组患者的有效率明显高于对照组(97.14% vs 86.71%), 由此可见, 通过循证护理对患者给予健康教育, 使患者充分认识自己的病情, 并养成良好的自我护理能力, 预防胃溃疡的复发, 同时注重患者的心理状态, 及时沟通疏导, 给予患者贴心、温暖的照顾, 消除患者的不良情绪, 保持良好心态, 提高治疗效果^[13-15]. 治疗后观察组的血清白蛋白和血清前白蛋白水平明显高于对照组, 这是因为胃溃疡患者的消化能力、肠道免疫功能都有所降低, 易导致营养不良, 而循证护理从饮食方面给予指导, 从饮食方面摄入足够的营养, 促进蛋白的合成. 合理饮食还可以促进肠胃蠕动, 刺激肠黏膜细胞的增殖, 加快清除肠内毒素和自由基, 从而促进受损黏膜的修复^[16-19]. 护理人员在治疗过程中指导患者按医嘱、按时、按量、按疗程服药, 并告知患者服药的作用和可能发生的不

良反应, 提高患者的药物依从性从而提高疗效, 预防和降低复发^[20,21].

总之, 胃溃疡患者在临床护理中接受循证护理, 临床效果显著, 可提高患者的生活治疗和营养指标, 值得临床推广应用.

文章亮点

实验背景

胃溃疡是临床上常见的消化系统疾病, 可发生于食管、胃或十二指肠. 随着人们生活条件的提高和生活方式的改变, 胃溃疡的发病率逐年上升且发病年龄呈年轻化. 主要症状是上腹部疼痛、饭后胀满、恶心和呕吐等, 严重时会出现出血、穿孔等并发症, 并且对内科治疗反应不好, 时常复发, 对患者的生活质量和身体健康带来了严重影响.

实验动机

有研究表明, 对胃溃疡患者进行循证护理可有效的提高临床疗效和生活质量. 在本文中, 通过对70例胃溃疡患者接受循证护理, 分析其对患者生活质量和营养指标的影响.

实验目标

胃溃疡患者临床护理中接受循证护理服务对生活质量及营养指标的影响.

实验方法

对照组患者实施传统的护理方法, 包括指导用药、测量体温、注意事项等. 观察组患者采用循证护理. 具体方法是: 首先建立循证护理小组, 然后对患者实行心理护理、健康教育、饮食护理、用药护理和并发症护理.

实验结果

治疗后, 观察组患者的生活质量明显优于对照组, 观察组生活质量量表包含的7个方面评分均高于对照组, 比较差异有统计学意义. 治疗后观察组的血清白蛋白和血清前白蛋白水平明显高于对照组, 比较差异有统计学意义. 观察组患者的护理满意度与对照组比较, 差异有统计学意义. 治疗后观察组患者的有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义.

实验结论

胃溃疡患者在临床护理中接受循证护理, 临床效果显著, 可提高患者的生活治疗和营养指标, 值得临床推广

应用.

展望前景

由于时间与人力等资源有限, 本文研究中一些实验数据难免出现偏颇, 在今后还需进行更多相关理论知识学习与临床实践, 进行样本量更大、观察时间更长、观察指标更多的研究.

4 参考文献

- 1 李连红, 苏丽萍, 孙翠芳, 尹安春. 循证护理在消化性溃疡中的应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 5269-5274 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i33.5269]
- 2 Kim EJ, Yoon SJ, Jo MW, Kim HJ. Measuring the burden of chronic diseases in Korea in 2007. *Public Health* 2013; 127: 806-813 [PMID: 23434039 DOI: 10.1016/j.puhe.2012.12.024]
- 3 曾昌平, 谢静勋, 陈青霞. 循证护理对胃溃疡合并心血管疾病患者的生活质量的影响. 国际心血管病杂志 2017; 44: 267-268
- 4 Lawrence P, Fulbrook P. Effect of feedback on ventilator care bundle compliance: before and after study. *Nurs Crit Care* 2012; 17: 293-301 [PMID: 23061619 DOI: 10.1111/j.1478-5153.2012.00519.x]
- 5 张春燕. 针对性护理提升慢性胃溃疡患者临床有效率及生活质量效果评价. 西部中医药 2015; 28: 130-132
- 6 郭丽芸. 分析循证护理在胃溃疡患者临床护理中的应用价值. 基层医学论坛 2017; 21: 521-525
- 7 苏学会, 杨蕾. 循证护理在原发性肝癌晚期患者临终关怀中的应用效果. 中国肿瘤临床与康复 2016; 23: 1261-1264
- 8 李红. 循证护理对胃溃疡患者的临床疗效及生活质量的影响分析. 临床医学工程 2017; 24: 1009-1010
- 9 Schallom M, Dykeman B, Metheny N, Kirby J, Pierce J. Head-of-bed elevation and early outcomes of gastric reflux, aspiration and pressure ulcers: a feasibility study. *Am J Crit Care* 2015; 24: 57-66 [PMID: 25554555 DOI: 10.4037/ajcc2015781]
- 10 刘华. 循证护理在原发性肝癌TACE术后并发症预防中的应用. 齐齐哈尔医学院学报 2016; 37: 811-813
- 11 白彩玲. 针对性护理提高慢性胃溃疡患者临床疗效及生活质量效果分析. 临床心身疾病杂志 2016; 22: 239-240
- 12 王开兰. 循证护理对胃溃疡患者的生活质量和护理质量的影响. 国际护理学杂志 2015; 34: 315-317
- 13 Hołubiuk Ł, Imiela J. Diet and *Helicobacter pylori* infection. *Prz Gastroenterol* 2016; 11: 150-154 [PMID: 27713775 DOI: 10.5114/pg.2016.61487]
- 14 刘淑秀. 循证护理在消化性溃疡患者中的应用及临床效果分析. 中国现代医生 2016; 54: 141-143
- 15 黄亚辉. 饮食护理对胃溃疡患者饮食保健知识及疗效的影响. 实用临床医药杂志 2016; 20: 23-25
- 16 周洪, 刘阳. 循证护理模式与传统护理模式在老年消化性溃疡合并糖尿病患者中的对比研究. 检验医学与临床 2017; 14: 1026-1028
- 17 杨艳, 张学恒. 健康教育和心理护理在胃溃疡穿孔治疗中的应用效果. 临床合理用药杂志 2015; 42: 133-134
- 18 He MR, Lin JQ, Song YG. Selective COX-2 inhibitor delays experimental gastric ulcer healing by stimulating gastric acid secretion in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27: 1015-1017 [PMID: 17666341]
- 19 Cappell MS, Inglis B, Levy A. Two case reports of gastric ulcer from pressure necrosis related to a rigid and taut percutaneous endoscopic gastrostomy bumper. *Gastroenterol Nurs* 2009; 32: 259-263 [PMID: 19696602 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181b0a1af]
- 20 王慧. 循证护理在消化性溃疡患者中的应用及临床效果探讨. 中国卫生标准管理 2015; 13: 317-322

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



人性化护理模式联合情境体验式健康教育对胃癌根治术患者负性心理、治疗依从性及生活质量的影响

徐兰兰, 萧家芳, 徐萍萍

徐兰兰, 湖北医药学院护理人文教研室 湖北省十堰市 442000

萧家芳, 徐萍萍, 湖北医药学院 湖北省十堰市 442000

徐兰兰, 主管护师, 研究方向为护理管理, 护理教育, 临床护理.

作者贡献分布: 徐兰兰负责课题研究全过程和论文写作; 萧家芳收集资料; 徐萍萍分析数据.

通讯作者: 徐兰兰, 主管护师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区人民南路30号, 湖北医药学院护理人文教研室. jeje466@163.com

收稿日期: 2018-01-25

修回日期: 2018-03-24

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-28

Effect of humanistic nursing combined with situational health education on negative psychology, treatment compliance, and quality of life in patients undergoing radical resection for gastric cancer

Lan-Lan Xu, Jia-Fang Xiao, Ping-Ping Xu

Lan-Lan Xu, Department of Nursing and Human Sciences, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Jia-Fang Xiao, Ping-Ping Xu, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Correspondence to: Lan-Lan Xu, Nurse-in-Charge, Department of Nursing and Human Sciences, Hubei University of Medicine, 30 South Renmin Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province, China. jeje466@163.com

Received: 2018-01-25

Revised: 2018-03-24

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-28

Abstract

AIM

To observe the influence of humanistic nursing combined with situational health education on negative psychology, treatment compliance, and quality of life in patients undergoing radical resection for gastric cancer.

METHODS

A total of 100 patients with gastric cancer undergoing radical resection were randomly divided into a control group and an observation group, with 50 cases in each group. Both groups were given routine nursing, and the observation group was additionally given humanistic nursing combined with situational health education. Scores of the self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS), treatment compliance, and quality of life questionnaire-core 30 (QLQ-C30) score were compared between the two groups.

RESULTS

The SAS and SDS scores of the observation group after intervention were significantly lower than those of the control group (50.67 ± 4.84 vs 54.69 ± 4.77 , 52.36 ± 4.13 vs 55.89 ± 4.69 , $P < 0.05$). The rates of complete compliance in terms of regular examination, persisting chemotherapy, taking medicine on time, reasonable diet, and rehabilitation exercise at 3 mo after discharge were significantly higher in the observation group than in the control group (82.00% vs 54.00% , 84.00% vs 56.00% , 86.00% vs 58.00% , 84.00% vs 56.00% , 70.00% vs 52.00% , $P < 0.05$). The scores of physical function, emotional function, role function, social function, cognitive function and general health in the QLQ-C30 scale at 3 mo after discharge were significantly higher in the observation group than in the control group (88.36 ± 6.74 vs 82.54 ± 6.13 , 85.25 ± 5.14 vs 76.43 ± 4.58 , 84.12 ± 4.36 vs 76.35 ± 4.21 ,

63.58 ± 3.96 vs 57.54 ± 3.46, 90.12 ± 7.48 vs 84.56 ± 6.92, 78.21 ± 4.62 vs 69.58 ± 4.35, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Humanistic nursing combined with situational health education can relieve anxiety and depression and improve treatment compliance and quality of life in patients undergoing radical resection for gastric cancer.

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

Key Words: Radical gastrectomy; Humanistic nursing; Situational health education; Negative emotion; Treatment compliance; Quality of life

Xu LL, Xiao JF, Xu PP. Effect of humanistic nursing combined with situational health education on negative psychology, treatment compliance, and quality of life in patients undergoing radical resection for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 729-734 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/729.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.729>

摘要

目的

观察人性化护理模式联合情境体验式健康教育对胃癌根治术患者负性心理、治疗依从性及生活质量的影响。

方法

采用简单随机抽样法将100例胃癌根治术患者随机分为对照组和观察组, 每组50例; 对照组给予常规护理, 观察组在对照组基础上, 实施人性化护理模式联合情境体验式健康教育; 比较两组干预前后焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分、出院3 mo后治疗依从性及癌症病人测定量表核心量表评分。

结果

干预后, 观察组SAS评分、SDS评分分别为50.67分 ± 4.84分、52.36分 ± 4.13分, 明显低于54.69分 ± 4.77分、55.89分 ± 4.69分($P < 0.05$); 出院3 mo后, 观察组定期检查、坚持化疗、按时服药、合理饮食、康复锻炼等方面完全依从率分别为82.00%、84.00%、86.00%, 明显高于对照组54.00%、56.00%、58.00%($P < 0.05$); 出院3 mo后, 躯体功能、情绪功能、角色功能、社会功能、认知功能88.36分 ± 6.74分、85.25分 ± 5.14分、84.12分 ± 4.36分、63.58分 ± 3.96分、90.12分 ± 7.48分、78.21分 ± 4.62分, 均明显高于82.54分 ± 6.13分、76.43分 ± 4.58分、76.35分 ± 4.21分、57.54分 ± 3.46分、84.56分 ± 6.92分、69.58分 ± 4.35分, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

人性化护理模式联合情境体验式健康教育能够减轻患者焦虑、抑郁情绪, 提高患者治疗依从性, 改善患者生活质量。

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

关键词: 胃癌根治术; 人性化护理模式; 情境体验式健康教育; 负性情绪; 治疗依从性; 生活质量

核心提要: 胃癌根治术患者普遍存在负性情绪及疾病认知不足等问题, 不利于患者配合治疗, 影响预后。本研究采用人性化护理模式联合情境体验式健康教育对胃癌根治术患者进行护理, 并与常规护理效果进行比较。

徐兰兰, 萧家芳, 徐萍萍. 人性化护理模式联合情境体验式健康教育对胃癌根治术患者负性心理、治疗依从性及生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(12): 729-734 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/729.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.729>

0 引言

胃癌是临床常见的消化道恶性肿瘤之一, 发病率及死亡率均较高, 且日益趋于年轻化, 严重威胁人类生命健康^[1-3]。目前, 根治性手术仍是胃癌最有效的治疗手段, 但其创伤大、术后恢复时间长, 术后并发症发生率高, 患者易产生不同程度的负性情绪, 不能积极配合治疗。而术后康复效果与生活质量与患者良好生活方式和治疗依从性密切相关^[4,5]。如何减轻患者负性情绪、提高患者治疗依从性、改善患者生活质量已成为临床护理工作的重点与难点。人性化护理是一种基于患者感受、需求的护理模式, 已被广泛运用于不同疾病护理中^[6-11]。情境体验式健康教育作为新型健康教育模式, 被认为对提高患者疾病认知及治疗依从性有着重要意义^[12,13]。本研究采用对胃癌根治术患者予以人性化护理模式联合情境体验式健康教育, 取得良好效果, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 病例来源于2015-03/2017-03湖北医药学院收治的胃癌根治术患者。纳入标准: (1)经影像学检查、病理组织检查证实为胃癌; (2)符合胃癌根治术适应证; (3)预计生存期超过6 mo; (4)认知正常, 具备基本沟通、理解能力; (5)签署研究知情同意书。排除标准: (1)合并严重心、肝、肾功能异常者; (2)合并严重精神疾病者; (3)伴有严重躯体障碍者; (4)不愿配合相关评估者。本研究取得我院医学伦理委员会批准, 共纳入100例, 采用简单随机抽样法将分为对照组($n = 50$)和观察组($n = 50$)。两

表 1 两组一般资料比较

指标	观察组(<i>n</i> = 50)	对照组(<i>n</i> = 50)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别			0.164	0.685
男	30	28		
女	20	22		
年龄(mean \pm SD, 岁)	56.19 \pm 13.42	55.61 \pm 12.58	0.223	0.824
文化水平			0.166	0.683
初中及以下	16	17		
高中及中专	25	23		
大专及以上	9	10		
病变部位			0.167	0.682
胃窦部	26	28		
胃体部	15	14		
胃底贲门部	9	8		
TNM分期			0.185	0.667
II期	34	32		
IIIa期	10	11		
IIIb期	6	7		

组一般资料比较差异无统计学意义, 见表1。

1.2 方法 对照组给予常规护理, 包括入院接待、清洁病房、用药指导、心理辅导及一般口头健康教育等。观察组在对照组基础上, 实施人性化护理模式联合情境体验式健康教育。(1)人性化护理①入院时护理: 收集患者基本资料, 了解患者家庭关系、社会环境、生活环境等, 结合患者具体情况, 为其制定人性化护理方案; ②环境护理: 做好环境卫生工作, 定期通风, 维持病房适宜温度及湿度, 并保证病房具有一定空间独立性与隐私性, 营造安静、舒适的就医环境; ③心理护理: 多数患者术后存在焦虑、抑郁等负面情绪, 对术后恢复不利; 护理人员应主动与患者沟通, 了解患者内心想法, 给予安慰、劝导, 鼓励其勇敢面对, 增强其战胜疾病信心, 使其积极配合治疗与护理; 同时告知家属亲情关怀的重要性, 指导家属采取适当方式给予患者心理支持; ④术后护理: 由于手术创伤大, 患者术后存在明显疼痛, 护理人员应对患者生命体征进行密切监测, 做好管道维护工作, 发现胃管不畅时, 及时纠正; 定期帮助患者翻身, 采取正确体位, 指导患者采取深呼吸、转移注意力等方式来自我放松, 以减轻疼痛感; 并指导患者早期下床活动, 行翻身、四肢活动等练习; ⑤饮食护理: 嘱家属帮助患者建立良好饮食习惯, 遵循少食多餐的原则, 摄入易消化、清淡、易消化的食物, 以流食、半流食为主, 以减轻肠胃不适感, 为患者制定合理饮食方案, 促进患者康复。(2)情境体验式健康教育: 以5人一组对患者进行分组, 任1名责任护士为小组组长, 负责开展情境体验式健康教育, 具体如下: ①理论部分: 由小组组长将胃癌疾病知识

做成配有图片、音乐、视频等丰富内容的PPT课件, 尽可能生动形象地向患者讲解胃癌疾病知识、治疗方法(手术联合辅助化疗)、护理要点等, 并邀请治疗成功患者分享经验, 增强患者康复信心; ②体验式教学: 小组组长于活动前预先制备好附有胃癌疾病知识的小卡片, 活动时, 1名患者充当医生, 1名患者充当护士, 1名患者充当被考察病人, 1人任评委, 1人为旁观者, 由病人向医生、护士反应疾病临床症状, 由医生针对症状予以解答并告知治疗方案, 由护士给予用药、饮食、自我护理、定期复查、规律治疗等详细指导, 由评委与旁观者共同评价医生与护士表现。于患者入院后即开始, 前4 wk, 每周1次, 之后于患者每月入院复查时, 进行一次, 持续4 mo, 共8次, 每次均行角色调整; ③知识竞赛: 开展知识竞赛, 由小组组长组织, 预先准备好胃癌疾病知识, 向患者提问, 让患者进行抢答, 得分最高者, 可获得小礼物。与体验式教学同期开展。

1.3 观察指标 (1)负性情绪: 分别于干预前后采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)^[14]、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)^[15]评价患者负面情绪严重程度; SAS、SDS量表均含有20个条目, 行四级评分, 评价标准: SAS评分50-59分表示轻度焦虑, 60-69分表示中度焦虑, 70分及以上表示重度焦虑; SDS评分53-62分表示轻度抑郁, 63-72分表示中度抑郁, 73分及以上表示重度抑郁; (2)治疗依从性: 出院3 mo后, 采用化疗患者依从性调查问卷评估患者根治术后治疗依从性, 包括坚持化疗、按时服药、合理饮食、定期复查、康复锻炼等五个方面, 由患者按完全依从、部分依从、不依从等

表 2 两组干预前后SAS、SDS评分比较(mean ± SD, 分)

分组	SAS评分		SDS评分	
	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	58.68 ± 5.69	50.67 ± 4.84 ^a	61.36 ± 4.72	52.36 ± 4.13 ^a
对照组	59.12 ± 5.23	54.69 ± 4.77 ^a	61.02 ± 5.13	55.89 ± 4.69 ^a
<i>t</i>	0.403	4.183	0.345	3.994
<i>P</i>	0.688	0.000	0.731	0.000

^a*P*<0.05, 与同组干预前比较。

表 3 两组出院3 mo后治疗依从性比较 *n* (%)

分组	定期检查	坚持化疗	按时服药	合理饮食	康复锻炼
观察组	41 (82.00)	42 (84.00)	43 (86.00)	42 (84.00)	35 (70.00)
对照组	27 (54.00)	28 (56.00)	29 (58.00)	28 (56.00)	23 (52.00)
χ^2	9.007	9.333	9.722	9.333	5.911
<i>P</i>	0.003	0.002	0.002	0.002	0.015

3个等级进行评价, 统计完全依从率; (3)生活质量 出院3 mo后, 采用癌症病人测定量表核心量表(the quality of life questionnaire-core 30, QLQ-C30)^[16]评价患者生活质量, 包括躯体功能、情绪功能、角色功能、社会功能、认知功能及总体健康等6个项目, 评分越高表示生活质量越好。

统计学处理 应用SPSS20.0软件处理研究数据, SAS评分、SDS评分、QLQ-C30量表评分等均采用mean±SD表示, 比较采用*t*检验; 治疗依从性采用例和百分率表示, 比较采用 χ^2 检验; 以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组干预前后SAS评分、SDS评分比较 干预前, 两组SAS评分、SDS评分比较差异无统计学意义。干预后, 两组SAS评分、SDS评分较干预前均明显降低(*P*<0.05), 且观察组显著低于对照组(*P*<0.05, 表2)。

2.2 两组出院3 mo后治疗依从性比较 出院3 mo后, 观察组在认识疾病、坚持化疗、按时服药、合理饮食、定期检查等方面完全依从率均明显高于对照组(*P*<0.05, 表3)。

2.3 两组出院3 mo后生活质量评分比较 出院3 mo后, 观察组QLQ-C30量表多项评分均明显低于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05, 表4)。

3 讨论

胃癌是发病率与死亡率最高的恶性肿瘤之一, 调查显示, 我国每年约有30万胃癌新增病例, 其中死亡病例近

17万^[17]。根治性手术是胃癌治疗基本手段, 理论上越早进行, 越有利于术后康复。根治性手术可有效切除病灶, 延缓病情进展, 提高患者生存期, 但其创伤大, 术后恢复缓慢, 并发症多, 给患者心理状态及生活质量造成严重影响。报道显示, 超过90%的胃癌患者会产生焦虑、抑郁等负性情绪, 这些不良情绪会影响术后恢复及术后进一步治疗的依从性, 降低患者生活质量, 不利于预后^[18,19]。因此, 有效的护理干预对胃癌根治术患者术后康复尤为关键。

随着医学护理模式的转变, 人性化护理模式逐渐引起临床重视。人性化护理是一种基于人文关怀的新型护理模式, 其遵循“以患者为中心”的医疗服务理念, 以患者感受、需求为护理方向, 尊重、理解、关怀患者, 以减轻患者负性情绪, 提高患者舒适度, 促使患者积极接受治疗^[20]。目前, 人性化护理已在产科、心血管内科、骨科、儿科等多个领域有着较好应用, 对改善患者心理状态及生活质量均有显著作用^[21,22]。胃癌术后常存在心理障碍、疼痛症状等多方面问题, 较其他科室对人文关怀有着更高要求。本研究对胃癌根治术患者予以人性化护理, 入院时根据患者特点制定个性化护理方案, 为患者营造舒适就医环境, 给予患者心理支持, 术后密切监测患者生命体征并予以疼痛护理等, 与家属一同帮助患者建立良好饮食习惯, 旨在减轻患者负性情绪, 提高患者生活质量。

治疗依从性与患者术后康复效果密切相关。调查显示, 胃癌根治术患者术后治疗完全依从率仅为31.25%, 对患者术后康复极为不利^[23]。相关研究表明, 大部分胃癌根治术患者缺乏疾病知识, 对术后恢复相

表 4 两组出院3 mo后生活质量评分比较 (mean \pm SD, 分)

分组	躯体功能	情绪功能	角色功能	社会功能	认知功能	总体健康
观察组	88.36 \pm 6.74	85.25 \pm 5.14	84.12 \pm 4.36	63.58 \pm 3.96	90.12 \pm 7.48	78.21 \pm 4.62
对照组	82.54 \pm 6.13	76.43 \pm 4.58	76.35 \pm 4.21	57.54 \pm 3.46	84.56 \pm 6.92	69.58 \pm 4.35
<i>t</i>	4.517	9.059	9.065	8.122	3.858	9.617
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

关注事项不够了解, 是造成患者治疗依从性差的重要原因, 进而影响术后恢复效果^[24]。常规说教方式的健康宣教, 仅为一般知识灌注, 过于机械化, 缺乏针对性、互动性、体验性, 因而教育效果不理想。情境体验式健康教育是一种注重体验、以学员为主体的开放式教育模式, 已在临床多个领域得到应用, 并取得了预期效果^[25]。采取情境式宣讲方式, 借助图片、音频、视频等宣传材料, 有利于患者更好地理解、接受知识。邀请成功治疗患者现身说法, 有助于增强患者康复信心^[26]。开展体验式教学, 通过角色扮演及情景模拟, 让患者身临其境地参与胃癌护理之中。经过角色咨询、解答的对话模拟, 能够促使患者把握护理要点, 使治疗细节烙入患者脑海, 从而有助于提高患者疾病认知水平及治疗依从性^[27]。

人性化护理联合情境体验式健康教育, 既关注患者心理状态调整, 又注重患者主观能动性在疾病康复中的重要性。人性化护理要求以患者感受为护理基本, 针对患者需求制定护理方案^[28]。患者主体地位得以发挥, 既能够增强患者自信心, 又可提高患者治疗积极性, 从而有助于改善患者生活质量^[29]。本研究结果显示, 干预后, 观察组SAS评分、SDS评分均明显降低; 出院3 mo后, 观察组在认识疾病、坚持化疗、按时服药、合理饮食、定期检查等方面完全依从率均明显高于对照组, QLQ-C30量表中躯体功能、情绪功能、角色功能、社会功能、认知功能及总体健康等评分均明显低于对照组, 表明人性化护理联合情境体验式健康教育可明显减轻患者负性情绪, 提高患者治疗依从性, 并改善患者生活质量。

总之, 对胃癌根治术患者实施人性化护理联合情境体验式健康教育, 有助于减轻患者焦虑、抑郁情绪, 提高患者治疗依从性及生活质量。

文章亮点

实验背景

临床实践发现, 多数胃癌根治术患者常存在负性情绪及疾病认知不足等问题, 而不利于患者配合治疗, 影响预后。因此加强对该类患者护理有着重要意义。

实验动机

本研究旨在探讨在对胃癌根治术患者护理中, 采取人性化护理模式联合情境体验式健康教育, 与常规护理在抑郁焦虑评分、治疗依从性、生活质量评分等上进行比较, 以期临床提供指导。

实验目标

探讨人性化护理模式联合情境体验式健康教育在改善患者不良情绪、治疗依从性、生活质量上是否优于常规护理。

实验方法

前瞻性选取100例患者为研究对象, 采用简单随机抽签法分为对照组与观察组, 对照组给予常规护理, 观察组给予人性化护理模式联合情境体验式健康教育, 比较两组抑郁焦虑评分、治疗依从性、生活质量评分。

实验结果

本研究结果显示, 人性化护理模式联合情境体验式健康教育能够在改善胃癌根治术患者抑郁焦虑评分、治疗依从性、生活质量等上优于常规护理。

实验结论

本研究发现, 人性化护理模式联合情境体验式健康教育能够减轻胃癌根治术患者负面情绪, 促使患者配合治疗, 改善患者生活质量, 为临床护理干预方案制定提供了有价值参考。

展望前景

纳入病例较少, 尚需要多中心、大样本的临床研究。将来可扩大研究样本, 增加观察指标, 并对护理方案进一步进行完善。根据评估结果, 选取焦虑、抑郁阳性患者为研究对象, 使护理研究更具针对性, 得出更为直观结果。

4 参考文献

- 郭康, 周脉耕, 潘晓平. 中国居民2006—2012年胃癌死亡趋势分析. 中国公共卫生 2015; 31: 341-343 [DOI: 10.11847/zgggws2015-31-03-26]
- 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现

- 状. 中国肿瘤临床 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
- 3 朱婷, 王琦, 武希润, 刘春亮, 申慧琴. 胃癌肝转移手术治疗远期疗效及预后因素的Meta分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 257-265 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.03.010]
- 4 李雪梅, 汪道伟, 付凤侠. 肺结核患者治疗依从性与治疗效果及生活质量关系研究. 中华实用诊断与治疗杂志 2016; 30: 829-830 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2016.08.036]
- 5 陈江霞, 顾建芬, 徐关根, 叶民峰, 周秋利. 护理干预措施在胃癌根治术中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 638-641 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i4.638]
- 6 杜培花, 赵文凤, 胡祥梅. 人性化护理在急诊患者中的应用研究. 检验医学与临床 2016; 13: 1720-1721 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.053]
- 7 林红. 人性化护理模式在手术室护理中的应用价值分析. 中国煤炭工业医学杂志 2016; 19: 126-129 [DOI: 10.11723/mtgyx1007-9564 201601036]
- 8 于洪博, 朴顺梅, 陈丽红, 王盛楠, 刘文君, 闫文亭, 王晏, 于雷. 人性化护理干预在慢性乙型病毒性肝炎病人中的应用. 护理研究 2016; 30: 609-612 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.05.032]
- 9 王萍, 刘俊. 人性化护理干预结合湿性愈合疗法在预防乳腺癌住院患者压疮中的应用. 中国煤炭工业医学杂志 2016; 19: 428-431 [DOI: 10.11723/mtgyx1007-9564201603025]
- 10 宋兰昌. 高龄人工全髋关节置换术后病人人性化护理效果观察. 护理研究 2016; 30: 2676-2677 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.21.041]
- 11 钟雅, 符明君, 覃颖鲜, 郑碧汝. 人性化护理在小儿麻醉诱导中的探讨. 重庆医学 2016; 45: 5032-5033 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.35.045]
- 12 余黎君, 龚竹云, 赵婷. 体验式健康教育模式在老年胸、腹部手术患者中的应用效果. 解放军护理杂志 2017; 34: 67-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2017.18.017]
- 13 骆美良, 胡岗, 李薇. 情境体验式健康教育联合心理辅导在维持性血液透析患者中的应用. 中华现代护理杂志 2015; 21: 1408-1411 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2015.12.013]
- 14 王征宇, 迟玉芬. 焦虑自评量表(SAS). 上海精神医学 1984; 6: 73-74
- 15 王征宇, 迟玉芬. 抑郁自评量表(SDS). 上海精神医学 1984; 6: 71-72
- 16 罗赛美, 孟琼, 李瑞乾, 雷永虹, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表体系之前列腺癌量表QLICP-PR的条目筛选. 昆明医科大学学报 2015; 36: 39-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2015.11.010]
- 17 郑振东, 韩涛. 胃癌诊疗研究进展. 临床军医杂志 2017; 45: 1-4 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2017.01.01]
- 18 Chambers SK, Girgis A, Occhipinti S, Hutchison S, Turner J, McDowell M, Mihalopoulos C, Carter R, Dunn JC. A randomized trial comparing two low-intensity psychological interventions for distressed patients with cancer and their caregivers. *Oncol Nurs Forum* 2014; 41: E256-E266 [PMID: 24969260 DOI: 10.1188/14.ONF.E256-E266]
- 19 李建, 胥润, 吴雪莲, 龚士平, 刘林波. 心理社会治疗对胃癌患者焦虑抑郁情绪及术后恢复的影响. 胃肠病学和肝病杂志 2016; 25: 1253-1257 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.11.012]
- 20 牛田霞. 人性化护理在普外科护理中的效果评价. 中国药物与临床 2017; 17: 1242-1243 [DOI: 10.11655/zgywylc2017.08.064]
- 21 龚润萍, 刘秀林, 洪燕. 人性化护理干预对喉癌术后患者生活质量的影响. 广东医学 2015; 36: 1464-1466 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2015.09.045]
- 22 黄武多, 王雅丽. 人性化护理服务模式在门诊护理管理工作中的应用. 实用临床医药杂志 2015; 19: 192-194 [DOI: 10.7619/jcmp.201520072]
- 23 朱雅芳, 姚燕. 全程分期健康教育在胃癌根治术患者中的应用效果. 中华现代护理杂志 2015; 21: 1920-1923 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2015.16.018]
- 24 李金英, 孙艳, 于晓旻, 钟敏. 综合护理干预对胃癌患者化疗依从性与营养状态的影响. 中国肿瘤临床与康复 2017; 24: 1251-1254 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2017.10.27]
- 25 陈向军, 周雪艳, 崔学武, 张淼. 情境体验式健康教育联合心理辅导在肝癌患者中的效果研究. 国际精神病学杂志 2016; 43: 513-515 [DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2016.03.041]
- 26 杜雪萍, 黄婉琴, 林可珊. 情境体验式健康教育对初产妇母乳喂养和育儿自我效能的影响. 现代临床护理 2015; 14: 16-20 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2015.12.004]
- 27 王小玲, 游泳, 张群, 胡雷. 情境体验式健康教育联合心理辅导在肝癌保守治疗患者中的应用. 中国肿瘤临床与康复 2017; 24: 481-483 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2017.04.28]
- 28 聂芹. 产科分娩室人性化护理服务对护理质量和患者满意度的影响. 中医药管理杂志 2015; 19: 92-94 [DOI: 10.7619/jcmp.201510023]
- 29 郭雅楠, 张婷雅, 刘云凤. 三主体双轨道交互式护理对老年慢性阻塞性肺疾病患者应用及效果评价. 中华全科医学 2017; 15: 1079-1082 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.06.050]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗重症急性胰腺炎的应用价值

梁英英, 黄兰芳, 王金英

梁英英, 黄兰芳, 王金英, 浙江绍兴第二医院ICU护理 浙江省绍兴市 312000

梁英英, 副主任护师, 主要从事ICU重症患者护理以及重症患者营养管理的研究。

作者贡献分布: 梁英英负责课题的设计与论文的写作; 黄兰芳与王金英负责资料的收集与数据分析。

通讯作者: 梁英英, 副主任护师, 312000, 浙江省绍兴市越城区延安路123号, 浙江绍兴第二医院ICU护理. jeaguapenye@163.com

收稿日期: 2018-02-09

修回日期: 2018-03-07

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

Value of continuous blood purification combined with Qingyi Lidan granules in treatment of severe acute pancreatitis

Ying-Ying Liang, Lan-Fang Huang, Jin-Ying Wang

Ying-Ying Liang, Lan-Fang Huang, Jin-Ying Wang, Department of ICU Nursing, Shaoxing Second Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ying-Ying Liang, Associate Chief Nurse, Department of ICU Nursing, Shaoxing Second Hospital, 123 Yan'an Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. jeaguapenye@163.com

Received: 2018-02-09

Revised: 2018-03-07

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

Abstract

AIM

To observe the effect of continuous blood purification

combined with Qingyi Lidan granules in patients with severe acute pancreatitis with regard to biochemical indexes, inflammatory indexes, and therapeutic effects.

METHODS

The clinical data of 150 patients with severe acute pancreatitis treated at Shaoxing Second Hospital from April 2012 to April 2017 were retrospectively analyzed. Among them, 70 patients were given continuous blood purification therapy as a control group, and the other 80 patients were given continuous blood purification combined with Qingyi Lidan granules based on conventional therapy, as an observation group. Biochemical indicators, inflammatory indicators, APACHE II score, CTSI score, and therapeutic effects were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, APACHE II score was significantly lower in the observation group than in the control group (10.22 ± 2.58 vs 14.03 ± 2.91 , $P < 0.05$). The time to disappearance of abdominal distension and abdominal pain and hospital stay were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). AMS, LPS, Cr, AST, ALT, and PCT in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of IL-8, IL-6, TNF- α , HSP70, HSP72, and HMGB1 in the observation group were also significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.75% vs 71.43% , $P < 0.05$). The mortality rate did not differ significantly between the control group and observation group (8.57% vs 6.25%). The incidence of complications in the control group was significantly higher than that of the observation group (28.57% vs 12.5% , $P < 0.05$).

CONCLUSION

Continuous blood purification combined with Qingyi Lidan granules in patients with severe acute pancreatitis can significantly reduce the inflammatory response and improve biochemical indexes and therapeutic effects.

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

Key Words: Pancreatitis; Severe; Continuous blood purification; Qingyi Lidan granules

Liang YY, Huang LF, Wang JY. Value of continuous blood purification combined with Qingyi Lidan granules in treatment of severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 735-741 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/735.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.735>

摘要

目的

观察在重症急性胰腺炎患者中应用连续性血液净化联合清胰利胆颗粒方案, 对其生化指标、炎症指标及治疗效果的影响。

方法

回顾性分析2012-04/2017-04浙江绍兴第二医院收治的150例重症急性胰腺炎患者的临床资料, 其中70例患者给予在常规治疗基础上给予连续性血液净化方案, 将其作为对照组, 80例患者在常规治疗基础上给予连续性血液净化联合清胰利胆颗粒方案, 将其作为观察组。然后将两组患者的生化指标、炎症指标、APACHE II 评分、CTSI评分及治疗效果等进行比较。

结果

在治疗后, 观察组患者的APACHE II 评分明显低于对照组(10.22分 \pm 2.58分 vs 14.03分 \pm 2.91分), 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 在治疗后, 观察组患者的腹胀消失时间、腹痛消失时间、住院时间明显低于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 在治疗后, 观察组患者的血清淀粉酶、血清脂肪酶、肌酐、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、降钙素原明显低于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 在治疗后, 观察组患者的白介素(interleukin, IL)-8、IL-6、肿瘤坏死因子- α 、热休克蛋白70、HSP72、高迁移率蛋白1值明显低于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 经过治疗后, 观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组(93.75% vs 71.43%), 差异有统计学意义($P<0.05$); 对照组患者的死亡率为8.57%, 观察组患者的死亡率为6.25%, 差异无统计学意义; 对照组患者的并发症发生率明显高于对照组(28.57% vs 12.5%), 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论

在重症急性胰腺炎患者中应用连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 能够显著减轻患者的炎症反应, 改善患者的生化指标, 提高治疗效果。

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

关键词: 胰腺炎; 重症; 连续性血液净化; 清胰利胆颗粒

核心提要: 全身炎症反应综合征是发生多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的病理基础, 也是促进胰腺炎发生感染坏死的重要影响因素, 通过减轻重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者的炎症反应不仅能够有效预防MODS的发生。本研究主要探讨在SAP患者中, 给予连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 对其临床疗效等的影响。

梁英英, 黄兰芳, 王金英. 连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗重症急性胰腺炎的应用价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(12): 735-741 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/735.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.735>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)为临床常见急腹症, 可因胆道疾病、过度饮酒、不良饮食习惯等因素导致, 该病具有发病急、病情进展快的特点, 虽然随着以生长抑素、加贝酯为代表的胰酶、胰蛋白酶抑制剂在临床中的广泛应用, 使得SAP的死亡率有所下降, 但仍高达20%左右^[1]。SAP患者多合并全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 若病情恶化可进展为多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 预后十分凶险^[2]。据王俊等^[3]报道, 发生MODS是SAP患者延长住院时间及死亡的重要原因。曾雪云等^[4]报道, SAP患者一旦并发MODS或者感染坏死, 患者的死亡率则升高至30%以上。SIRS是发生MODS的病理基础, 也是促进胰腺炎发生感染坏死的重要影响因素, 通过减轻SAP患者的炎症反应不仅能够有效预防MODS的发生, 也是避免出现胰腺组织坏死进而发生继发性感染的重要手段。连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)能够非选择性的将机体内过度释放的炎症因子清除、维持免疫稳态的作用, 是临床上治疗SAP行之有效的重要手段。研究发现中医药在治疗SAP上也有着积极的作用^[5], 通过与CBP等方法联合应用能够提高疗效。本研究主要探讨在SAP患者中, 给予连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 对其生化指标、炎症反应指标、临床疗效等的影

表 1 两组患者的一般情况比较

分组	性别		年龄(岁)	病程(d)	发病诱因				并发症				
	男	女			酒精性	暴饮暴食	高脂血症	原因不明	急性肾衰	急性心衰	急性肺损伤	休克	DIC
对照组 ($n=70$)	45	25	51.8 ± 7.0	2.2 ± 0.2	37	27	2	4	14	13	10	6	4
观察组 ($n=80$)	50	30	52.1 ± 7.6	2.3 ± 0.3	41	31	3	5	16	15	11	7	6
t/χ^2 值	1.643		0.251	0.311	0.125				0.175				
P 值	0.209		0.802	0.756	0.918				0.996				

DIC: 弥散性血管内凝血。

响, 以期为临床提供参考资料, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2012-04/2017-04浙江绍兴第二医院收治的150例重症急性胰腺炎患者的临床资料, 根据治疗方式的不同分为两组: 70例患者除给予常规治疗外, 行连续性血液净化治疗, 将其作为对照组, 80例患者除给予常规治疗外, 行连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗, 将其作为观察组。所选患者均经影像学检查, 符合重症急性胰腺炎的诊断标准^[6], 均经我院伦理委员会批准, 所选患者均签署知情同意书。排除以下情况: (1)伴有胆道梗阻、自身免疫系统疾病者; (2)胰腺癌、胰腺假性囊肿患者; (3)哺乳期、妊娠期女性; (4)胆源性胰腺炎患者; (5)需要行手术治疗者。两组患者的性别、年龄、病程、发病诱因、并发症等情况无明显差异, 具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予常规治疗, 包括早期禁食水、吸氧、胃肠减压、置空肠营养管进行肠内营养、生长抑素抑制胰酶分泌、抑酸、解痉止痛、早期积极抗生素应用预防感染, 积极维持水电解质、酸碱平衡, 根据并发症进行积极治疗; 对照组给予连续性血液净化治疗: 血滤机购自德国爱德华生命科学公司, 型号为AQUARIUS, 血流量设置在200-300 mL/min之间, 置换液流速设置在1-4 L/h之间, 根据生化指标调整电解质含量。在首次进行连续性血液净化2 d后, 待患者病情平稳, 给予日间透析, 每次12 h, 连续进行3 d, 根据患者有无出血倾向选择相应的抗凝治疗。观察组患者给予连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗, 连续性血液净化方案同对照组, 清胰利胆颗粒(北京健都制药有限公司生产), 每次1袋, 3次/d, 保留灌肠给药, 5 d为1个疗程。

1.2.2 观察、检测标准: 在治疗前后, 观察记录两组患者的急性生理与慢性健康评分(APACHE II评分), 记录两组患者的腹胀、腹痛消失时间和住院时间; 记录两组患者的死亡率及假性囊肿、坏死、感染等并

发症发生率; 使用全自动生化分析仪测定治疗前后两组患者的血清淀粉酶(serum amylase, AMS)、血清脂肪酶(lipase, LPS)、肌酐(creatinine, Cr)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等指标; 使用酶联免疫吸附法测定两组患者白介素(interleukin, IL)8、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)70、HSP72、高迁移率蛋白1(high mobility group protein-1, HMGB1)等指标。

1.2.3 疗效评价标准^[6]: 痊愈: 经治疗5 d后, 患者临床表现消失, CT检查及实验室指标皆正常; 显效: 经治疗5 d后, 患者临床表现较前明显缓解, CT检查及实验室指标皆正常; 有效: 经治疗5 d后, 患者临床表现较前明显缓解, CT检查炎症反应面积较前消失大于50%以上; 无效: 经治疗后, 患者临床表现无减轻甚至加重; 总有效率 = (痊愈+显效+有效)/总例数。

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean \pm SD, 采用 t 检验或 χ^2 检验对相关数据进行比较分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者的性别、年龄、病程、发病诱因、并发症等情况无明显差异, 具有可比性(表1)。

2.2 两组患者治疗前后APACHE II评分及腹胀、腹痛消失时间、住院时间的对比 在治疗前, 两组患者的APACHE II评分无明显差异, 无统计学意义; 在治疗后, 观察组患者的APACHE II评分为10.22分 \pm 2.58分, 明显低于对照组的14.03分 \pm 2.91分, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 在治疗后, 观察组患者的腹胀消失时间、腹痛消失时间、住院时间分别为21.32 h \pm 6.41 h、10.86 h \pm 3.67 h、7.23 h \pm 2.61 h, 明显低于对照组的47.12 h \pm 13.87 h、19.36 h \pm 5.26 h、13.28 h \pm 5.39 h, 差异均具有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

表 2 两组患者治疗前后APACHE II 评分及腹胀、腹痛消失时间、住院时间的对比 (mean ± SD)

检测指标	APACHE II 评分		腹胀消失时间 (h)	腹痛消失时间 (h)	住院时间 (d)
	治疗前	治疗后5d			
对照组 (n = 70)	21.31 ± 5.18	14.03 ± 2.91	47.12 ± 13.87	19.36 ± 5.26	55.28 ± 15.39
观察组 (n = 80)	20.91 ± 5.69	10.22 ± 2.58	21.32 ± 6.41	10.86 ± 3.67	37.23 ± 12.61
t值	0.447	8.499	14.921	11.587	8.918
P值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者治疗前后AMS、LPS、Cr、AST、ALT、PCT等生化指标的比较 (mean ± SD)

检测指标	对照组 (n = 70)		观察组 (n = 80)	
	治疗前	治疗后5 d	治疗前	治疗后5 d
AMS (U/L)	613.31 ± 81.56	453.76 ± 72.35	621.87 ± 86.91	236.35 ± 67.32 ^a
LPS (U/L)	184.91 ± 32.69	106.22 ± 23.58	185.33 ± 33.61	89.06 ± 20.61 ^a
Cr (μmol/L)	263.06 ± 60.58	182.39 ± 29.46	264.12 ± 61.52	117.09 ± 20.19 ^a
AST (μmol/L)	310.91 ± 78.93	152.28 ± 30.37	312.33 ± 79.61	109.25 ± 21.21 ^a
ALT (μmol/L)	263.31 ± 71.61	131.08 ± 21.22	265.28 ± 72.06	89.25 ± 17.21 ^a
PCT值(ng/L)	22.88 ± 4.01	15.12 ± 2.01	23.12 ± 5.21	12.05 ± 1.71 ^a

^aP<0.05与对照组治疗后比较. AMS: 血清淀粉酶; LPS: 血清脂酶; Cr: 肌酐; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; PCT: 降钙素原.

表 4 两组患者治疗前后IL-8、IL-6、TNF-α、HSP70、HSP72、HMGB1的比较 (mean ± SD, ng/L)

检测指标	对照组 (n = 70)		观察组 (n = 80)	
	治疗前	治疗后5 d	治疗前	治疗后5 d
IL-8	26.46 ± 7.63	19.35 ± 5.76	25.98 ± 8.01	14.63 ± 4.11 ^a
IL-6	21.76 ± 6.61	16.37 ± 5.51	22.33 ± 6.62	11.98 ± 4.98 ^a
TNF-α	2.56 ± 0.41	1.39 ± 0.31	2.61 ± 0.44	0.89 ± 0.27 ^a
HSP70	6.88 ± 0.71	3.78 ± 0.31	6.79 ± 0.69	2.05 ± 0.31 ^a
HSP72	7.31 ± 0.69	4.61 ± 0.42	7.28 ± 0.72	2.29 ± 0.23 ^a
HMGB1	10.06 ± 1.28	5.57 ± 0.62	10.12 ± 1.22	2.39 ± 0.35 ^a

^aP<0.05与对照组治疗后比较. IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; HMGB1: 高迁移率族蛋白1.

2.3 两组患者治疗前后AMS、LPS、Cr、AST、ALT、PCT等生化指标的比较 在治疗前, 两组患者的AMS、LPS、Cr、AST、ALT、PCT值无明显差异($P>0.05$); 在治疗后, 观察组患者的AMS、LPS、Cr、AST、ALT、PCT分别为236.35 U/L±67.32 U/L、89.06 U/L±20.61 U/L、117.09 μmol/L±20.19 μmol/L、109.25 μmol/L±21.21 μmol/L、89.25 μmol/L±17.21 μmol/L、12.05 ng/L±1.71 ng/L, 明显低于对照组的453.76 U/L±72.35 U/L、106.22 U/L±23.58 U/L、182.39 μmol/L±29.46 μmol/L、152.28 μmol/L±30.37 μmol/L、131.08 μmol/L±21.22 μmol/L、15.12 ng/L±2.01 ng/L, 差异均具有统计学意义($P<0.05$, 表3).

2.4 两组患者治疗前后IL-8、IL-6、TNF-α、HSP70、

HSP72、HMGB1的比较 在治疗前, 两组患者的IL-8、IL-6、TNF-α、HSP70、HSP72、HMGB1值无明显差异($P>0.05$); 在治疗后, 观察组患者的IL-8、IL-6、TNF-α、HSP70、HSP72、HMGB1值分别为14.63 ng/L±4.11 ng/L、11.98 ng/L±4.98 ng/L、0.89 ng/L±0.27 ng/L、2.05 ng/L±0.31 ng/L、2.29 ng/L±0.23 ng/L、2.39 ng/L±0.35 ng/L, 明显低于对照组的19.35 ng/L±5.76 ng/L、16.37 ng/L±5.51 ng/L、1.39 ng/L±0.31 ng/L、3.78 ng/L±0.31 ng/L、4.61 ng/L±0.42 ng/L、5.57 ng/L±0.62 ng/L, 差异均具有统计学意义($P<0.05$, 表4).

2.5 两组患者临床疗效的比较 经过治疗后, 观察组患者的治疗总有效率为93.75%, 明显高于对照组的71.43%, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表5).

表 5 两组患者临床疗效的比较

组别	痊愈	显效	有效	无效	治疗总有效率
对照组 ($n = 70$)	19	3	28	20	71.43%
观察组 ($n = 80$)	43	29	13	5	93.75
χ^2 值	13.392				
P 值	<0.05				

表 6 两组患者死亡率及并发症发生率的比较 n (%)

分组	死亡	并发症			并发症发生率
		假性囊肿	胰腺坏死	感染	
对照组 ($n = 70$)	6 (8.57)	4	6	10	20 (28.57)
观察组 ($n = 80$)	5 (6.25)	3	3	4	10 (12.5)
χ^2 值	0.296				6.026
P 值	>0.05				<0.05

2.6 两组患者死亡率及并发症发生率的比较 对照组患者的死亡率为8.57%, 观察组患者的死亡率为6.25%, 差异无统计学意义($P>0.05$); 对照组患者的并发症发生率为28.57%, 明显高于对照组的12.5%, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表6)。

3 讨论

SAP是临床常见危重病, 该病病因复杂, 发病机制尚未完全明确。众多学者认为“自身消化学说”是SAP发生、进展的主要因素^[7], 而随着对SAP研究的不断深入, 越来越多的研究发现炎性因子介导的“瀑布级联反应”也是SAP进展的重要机制^[8]; 在SAP患者中常伴有SIRS, 炎性因子水平的升高不仅能够对机体造成损伤, 还会降低机体对外界打击的耐受性, 许多炎性因子水平的高低能够反应SAP的病情严重程度^[9]。梁新文等^[10]报道, 发生SAP时, 腹水中血管活性物质、毒性物质水平升高, 经腹膜吸收入血后, 作为促炎因子会激活炎性因子, 释放大量的炎性介质和细胞因子, 导致间质炎性细胞浸润、组织充血水肿等改变。随着SAP病情的恶化, 会使肠粘膜屏障受损、肠壁通透性增高, 引起肠道细菌易位, 导致感染的发生, 所生产的内毒素刺激单核细胞释放炎性介质, 造成二次打击, 引起恶性循环^[11]。可见, 过度释放的炎性因子所带来的级联效应是SAP病情进展、恶化的重要因素, 清除炎性因子能够减轻炎性反应, 降低对组织的损伤, 因而能够提高SAP患者的疗效、改善预后^[12]。因而, 寻找清除炎性因子的有效方案, 也是SAP治疗研究的热点。

CBP通过模拟肾脏的过滤方式, 以透析为基础, 可以最大限度的将机体内代谢废物和多余水平清除, 且能

够保持机体血流动力学的稳定, 维护机体酸碱、水电解质平衡^[13]; CBP具有缓慢、持续、稳定、安全的特点, 能够清除炎性因子, 改善各脏器功能, 进而改善SAP患者的预后^[14]。朱艳等^[15]报道, 通过对SAP患者进行CBP治疗, 能够显著降低患者炎性因子水平, 提高患者的疗效。但临床中, 也常有部分SAP患者经过包括CBP在内的西医治疗后, 炎性因子水平未得到改善, 临床疗效较差^[16], 需要应用其他药物方案进行治疗。清胰利胆颗粒包含金银花、牡丹皮、牡蛎、姜黄、延胡索、大黄、柴胡、赤芍等中药材成分; 中医认为, 该药具有疏肝利胆、行气解郁、解毒通便、活血止痛之功效^[17]。在胰腺炎大鼠中的研究中发现, 清胰利胆颗粒能够降低其TNF- α 浓度、降低AMS水平, 对胰腺炎具有治疗效果^[18,19]。清胰利胆颗粒也越来越多的应用于SAP患者的治疗中, 能够提高治疗效果, 改善患者预后^[20], 但具体的相关机制研究尚不足。

本次研究中, 我们给予观察组患者连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 发现观察组患者的APACHE II明显低于对照组, 表明清胰利胆颗粒能够改善患者的预后。我们进一步比较了两组患者相关临床表现改善及住院时间情况, 发现在治疗后, 清胰利胆颗粒能够改善患者的临床表现, 促进患者恢复。我们比较了两组患者的生化指标, 发现清胰利胆颗粒能够改善患者的肝肾功能, 且能降低血清淀粉酶、脂肪酶含量, 因此推测能够降低肝肾相关并发症的发生, 降低MODS的发生。我们比较了两组患者的相关炎性指标, 发现清胰利胆颗粒能够降低患者的炎性因子水平, 降低患者的SIRS水平。我们通过比较两组患者的治疗效果发现, 观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组, 表明清胰利胆颗

粒能够提高SAP患者的治疗效果, 治疗效果的取得与清胰利胆颗粒降低患者炎症因子水平、改善患者肝肾功能、降低血清淀粉酶、脂肪酶等相关; 在并发症发生率上, 观察组患者明显低于对照组, 可见清胰利胆颗粒能够显著降低患者住院期间胰腺假性囊肿、坏死、感染等并发症的发生率, 进而改善患者预后。

总之, 在重症急性胰腺炎患者中应用连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 能够显著减轻患者的炎症反应, 改善患者的生化指标, 提高治疗效果。

文章亮点

实验背景

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)为临床常见急腹症, 可因胆道疾病、过度饮酒、不良饮食习惯等因素导致, 该病具有发病急、病情进展快的特点, 虽然随着以生长抑素、加贝酯为代表的胰酶、胰蛋白酶抑制剂在临床中的广泛应用, 使得SAP的死亡率有所下降, 但仍高达20%左右, 临床上急需有效的治疗方案来提高治疗有效率。

实验动机

全身炎症反应综合征是发生多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的病理基础, 也是促进胰腺炎发生感染坏死的重要影响因素, 通过减轻SAP患者的炎症反应不仅能够有效预防MODS的发生, 也是避免出现胰腺组织坏死进而发生继发性感染的重要手段。研究发现中医药在治疗SAP上也有着积极的作用, 通过与连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)等方法联合应用能够提高疗效, 进而改善患者的预后。

实验目标

本研究主要探讨在SAP患者中, 给予连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 对其生化指标、炎症反应指标、临床疗效等的影响, 以期临床提供参考资料。

实验方法

回顾性分析150例重症急性胰腺炎患者的临床资料, 根据治疗方式的不同分为行连续性血液净化治疗的对照组, 和连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗的观察组。

实验结果

本文的研究达到实验目标, 连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 能够改善生化指标、炎症反应

指标, 提高临床疗效, 改善患者预后。

实验结论

本研究新发现连续性血液净化联合清胰利胆颗粒的治疗方案, 能够通过改善生化指标、炎症反应指标来提高临床疗效, 改善患者预后, 推荐将其进行临床应用。

展望前景

本研究研究资料较少, 尚需要大样本的临床研究来进一步反应连续性血液净化联合清胰利胆颗粒方案的临床疗效。未来将连续性血液净化联合清胰利胆颗粒方案降低炎症反应指标的具体机制。最佳方法是前瞻性、多中心、大样本的随机对照研究。

4 参考文献

- 王瑞, 黄志寅, 王默进, 唐承薇. 防治重症急性胰腺炎临床研究进展. 中华内科杂志 2016; 55: 490-493 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.06.020]
- 孙备, 冀亮. 重症急性胰腺炎外科干预应重视的问题. 中华消化外科杂志 2017; 16: 987-990 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.10.003]
- 王俊, 金钧, 黄坚, 李东蓉, 郝艳, 孔金丹, 储珍玉, 付建红, 黄芳. 早期使用乌司他丁对中重症/重症急性胰腺炎患者疗效的影响. 中华医学杂志 2017; 97: 1252-1255 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.16.015]
- 曾雪云, 毛兴龙, 钱军, 余春, 朱郎萍. 重症急性胰腺炎伴腹腔感染患者易感因素分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4173-4175 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-161644]
- 马莉, 韩宝艳, 鹿梦溪. 连续性血液净化联合大承气汤治疗重症急性胰腺炎对患者炎症因子、免疫功能和生化指标的影响. 河北医药 2017; 39: 1457-1460 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.10.004]
- 王春友, 赵玉沛. 重症急性胰腺炎诊治进展及国内外指南解读. 中华外科杂志 2013; 51: 198-200 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2013.03.002]
- 陈先强, 姚义, 黄鹤光. 白细胞介素-10对大鼠重症急性胰腺炎血清肿瘤坏死因子- α 及胰腺组织的影响. 中华肝胆外科杂志 2016; 22: 562-565 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.08.016]
- 郝一鸣, 王士琪, 冯全新, 冯向英, 余鹏飞, 白槟, 邱兆岩, 王谦, 赵青川. 脂肪肝诊断联合APACHE-II评分提高预测重症急性胰腺炎的能力. 中华普通外科杂志 2016; 31: 23-26 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.01.008]
- 符宜龙, 舒艾娅, 罗艳, 王金龙, 曹家军, 孙兵, 简万均, 唐中建. 限制性液体复苏联合连续性肾脏替代治疗在重症急性胰腺炎并发腹腔间隔室综合征治疗中的应用价值. 中华消化外科杂志 2017; 16: 1042-1047 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.10.012]
- 梁新文, 徐星莉, 徐星榕. 重症急性胰腺炎患者继发胰腺感染的危险因素研究. 中华医院感染学杂志 2015; 10: 2080-2082 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-141587]
- 钟朝辉, 周迈, 王达庆, 焦岗军, 邓五一, 冷希圣. 生长激素对重症急性胰腺炎肝脏损伤的保护作用. 中华普通外科杂志 2016; 31: 121-125 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.02.011]
- 李梦秋, 余红菊, 李良海. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统及炎症因子的影响. 中国老年学杂志 2015; 10: 630-632 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.03.026]
- 程汝兰, 张洪福. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者血清疾病相关指标的影响. 西部医学 2015; 27: 221-223 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2015.02.019]

- 14 张勇, 曾维政, 王云侠, 翁敏, 郑淑梅, 蒋明德. 连续性血液净化治疗重症急性胰腺炎合并多器官功能障碍综合征的效果观察. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 320-323 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.025]
- 15 朱艳, 崔云, 张育才, 缪惠洁, 王斐, 陈容欣, 戎群芳. 连续性血液净化辅助救治儿童重症急性胰腺炎. 中华儿科杂志 2017; 55: 338-342 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.05.006]
- 16 谢锋伟, 洗倩, 庞浩文, 吴旭. 连续性血液净化联合腹腔镜腹腔置管灌洗引流术治疗重症急性胰腺炎的临床疗效. 齐齐哈尔医学院学报 2017; 38: 394-396 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2017.04.009]
- 17 贾楠, 何茵, 赵海颖, 张清叶, 金晔. 清胰利胆颗粒对重症急性胰腺炎患者血清HMGB1, HSP70, HSP27, IL-8水平的影响. 现代生物医学进展 2017; 17: 4650-4652, 4675 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.24.011]
- 18 程开, 王为光, 遇常虹. 清胰利胆颗粒对胰腺炎大鼠TNF- α 的影响. 黑龙江医药科学 2011; 34: 10-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2011.02.005]
- 19 程开, 王卓, 吴文婷, 卓越. 清胰利胆颗粒对胰腺炎大鼠AMS的影响. 中国民康医学 2011; 23: 1070-1071 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2011.09.010]
- 20 王军. 清胰利胆颗粒联合乌司他丁和生长抑素治疗急性重症胰腺炎的临床研究. 现代药物与临床 2016; 31: 1477-1481 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.037]
- 21 林洋. 清胰利胆颗粒联合五水头孢唑林钠用于ERCP术后并发胰腺炎的疗效观察. 河北医药 2017; 39: 2903-2905, 2909 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.19.005]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近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。

卡培他滨 + 奥沙利铂同期放化疗在 II、III 期直肠癌根治术后的应用效果

俞根华, 张 军, 张海兵, 陈永朝, 龚旭锋

俞根华, 湖州浙北明州医院肿瘤放疗科 313000

张军, 湖州市中心医院消化内科 浙江省湖州市 313000

张海兵, 陈永朝, 龚旭锋, 湖州市中心医院介入放疗科 浙江省湖州市 313000

俞根华, 在读硕士, 主要从事肿瘤放射治疗学方向的研究.

作者贡献分布: 俞根华与张海兵对此文所作贡献两均等; 此课题由张军、张海兵、陈永朝及龚旭锋等设计; 研究过程由张军、张海兵、陈永朝及龚旭锋操作完成; 数据分析由俞根华与张海兵完成; 本论文写作由俞根华完成.

通讯作者: 张海兵, 主任医师, 313000, 浙江省湖州市红旗路198号, 湖州市中心医院介入放疗科. zhouxunchu4051735@163.com

收稿日期: 2018-03-01

修回日期: 2018-03-21

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

Efficacy of concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine plus oxaliplatin after treatment of stage II/III rectal cancer

Gen-Hua Yu, Jun Zhang, Hai-Bing Zhang, Yong-Chao Chen, Xu-Feng Gong

Gen-Hua Yu, Department of Tumor Radiotherapy, Zhebei Mingzhou Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Jun Zhang, Department of Gastroenterology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Hai-Bing Zhang, Yong-Chao Chen, Xu-Feng Gong, Department of Interventional Radiology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Bing Zhang, Chief Physician, Department of Interventional Radiology, Huzhou Central Hospital, 198 Hongqi

Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. zhouxunchu4051735@163.com

Received: 2018-03-01

Revised: 2018-03-21

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine plus oxaliplatin in patients after radical resection for stage II/III rectal cancer to provide evidence-based evidence.

METHODS

Ninety-eight patients who had undergone radical resection for stage II/III rectal cancer at our hospital from September 2015 to September 2016 were randomly divided into a control group ($n = 48$) and an observation group ($n = 50$). The control group received concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine alone, and the observation group received concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine plus oxaliplatin. The effect of chemotherapy, survival indexes, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

The effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (98.0% vs 87.0%, $P < 0.05$). There was no significant difference in overall survival (OS) rate (79.2% vs 78.0%, $P = 0.889$), local recurrence-free survival (LRFS) rate (91.7% vs 84.0%, $P = 0.247$), or distant metastasis-free survival (DMFS) rate (75.0% vs 76.0%, $P = 0.908$) between the control group and observation group. The incidence

of grade I-IV acute toxicities such as appetite loss, nausea, vomiting, and radiation enteritis/diarrhea was significantly higher in the observation group than in the control group. The incidence of neurotoxicity and hand foot syndrome in the observation group was also higher than that in the control group ($P < 0.05$). With regard to grade III/IV acute toxic reactions, the incidence of vomiting and radioactive dermatitis in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

In patients after radical resection for stage II/III rectal cancer, although capecitabine plus oxaliplatin chemotherapy has a good effect, it does not improve OS, LR-FS, and FDM rates and is associated with increased incidence of acute digestive and nervous system toxicities.

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

Key Words: Capecitabine; Oxaliplatin; Rectal cancer; Chemoradiotherapy

Yu GH, Zhang J, Zhang HB, Chen YC, Gong XF. Efficacy of concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine plus oxaliplatin after treatment of stage II/III rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 742-747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/742.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.742>

摘要

目的

探究卡培他滨联合奥沙利铂同期放化疗在 II、III 期直肠癌根治术中的应用效果, 为直肠癌根治术后放化疗提供循证依据。

方法

选取湖州市中心医院 2014-09/2015-09 收治的 II、III 期直肠癌根治术患者共 98 例, 按照随机数表法分为对照组($n = 48$)与观察组($n = 50$), 对照组接受卡培他滨单药同期放化疗, 观察组接受卡培他滨联合奥沙利铂同期放化疗。比较两组患者放化疗效果、生存指标及不良反应情况。

结果

观察组放化疗有效率明显高于对照组放化疗有效率(98.0% vs 87.0%, $P < 0.05$)。对照组与观察组患者总生存率为(79.2% vs 78.0%, $P = 0.889$), 无局部区域复发生存率 LR-FS 为(91.7% vs 84.0%, $P = 0.247$), 无远处转移生存率 FDM 为(75.0% vs 76.0%, $P = 0.908$), 均无显著性差异。在急性毒性反应 I-IV 级中, 观察组食欲下降、恶心、呕吐、放射性肠炎/腹泻的发生率均高于

对照组($P < 0.05$), 神经毒性与手足综合征的发生率也高于对照组($P < 0.05$)。在急性毒性反应 III-IV 级中, 观察组呕吐、放射性皮炎发生率高于对照组($P < 0.05$)。

结论

II、III 期直肠癌根治术后患者使用卡培他滨联合奥沙利铂同期放化疗有较好的效果, 但未增加患者的总生存率 OS, 无局部区域复发生存率 LR-FS, 无远处转移生存率 FDM 等生存获益指标, 其急性毒性反应发生率较高。

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

关键词: 卡培他滨; 奥沙利铂; 直肠癌; 放化疗

核心提要: 通过对 98 例 II、III 期直肠癌根治术患者分组进行放化疗, 得出卡培他滨联合奥沙利铂同期放化疗有较好的效果, 但未增加患者的总生存率 OS, 无局部区域复发生存率 LR-FS, 无远处转移生存率 FDM 等生存获益指标, 其急性毒性反应发生率较高。

俞根华, 张军, 张海兵, 陈永朝, 龚旭峰. 卡培他滨 + 奥沙利铂同期放化疗在 II、III 期直肠癌根治术后的应用效果. *世界华人消化杂志* 2018; 26(12): 742-747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/742.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.742>

0 引言

直肠癌作为全球范围内发病率第三的恶性肿瘤, 具有确诊时间晚、治疗效果差及复发率高等特点^[1]。II 期、III 期直肠癌标准治疗方案为 2004 年德国 CAO/ARO-94 研究后^[2]确立为术前同步放化疗, 随着该项研究 2012 年长期随访结果显示^[3], 术前同步放化疗较术后同步放化疗并未提高患者的生存率。卡培他滨作为口服氟尿嘧啶甲氨酸酯剂, 可以降解为 5-氟尿嘧啶, 而 5-氟尿嘧啶与其衍生物是治疗直肠癌的较好的化疗药物, 研究表明^[3], 奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶治疗直肠癌可提高患者生存率, 改善患者的生存质量。而现阶段关于 II 期、III 期直肠癌根治术的放化疗方案多处于术前或复发性直肠癌, 本研究主要观察 II 期、III 期直肠癌根治术后联合利用卡培他滨与奥沙利铂同期放化疗的效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取湖州市中心医院 2014-09/2015-09 收治的 II、III 期直肠癌根治术患者共 98 例, 纳入与排除标准: (1) 患者直肠癌确诊均依据根治术后病理结果^[4]; (2) 年龄 18-75 周岁; (3) 放疗剂量: 真骨盆 DT45-50.4 Gy; (4) 排除直肠癌为继发性肿瘤或合并有其他恶性肿瘤的患

表 1 放化疗效果比较 n (%)

分组	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	有效率
对照组 ($n = 46$)	23 (50.0)	12 (26.1)	5 (10.9)	6 (13.0)	87.0%
观察组 ($n = 49$)	24 (49.0)	18 (36.8)	6 (12.2)	1 (2.0)	98.0%
χ^2 值					4.208
P 值					$P < 0.05$

者; (5)排除手术前接受过同期放化疗的患者; (6)排除不愿意接受直肠癌根治术后放化疗方案的患者; (7)排除随访时间少于1年的患者。本研究所有患者均签署知情同意书, 研究获得医院伦理委员会批准。按照随机数表法将患者分为对照组与观察组, 对照组48例, 男31例, 女17例, 平均年龄 54.21 ± 10.32 岁, 平均身体质量指数(body mass index, BMI)为 $22.56 \text{ kg/m}^2 \pm 2.01 \text{ kg/m}^2$, 美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期: II期27例, III期21例。观察组50例, 男35例, 女15例, 平均年龄 56.81 ± 10.56 岁, 平均BMI为 $22.78 \text{ kg/m}^2 \pm 1.96 \text{ kg/m}^2$, AJCC分期: II期26例, III期24例。两组患者性别、年龄及BMI等基线资料差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 放疗方案: 两组患者均接受直肠癌术后标准盆腔放疗方案^[5], 使用6MV-X线照射5 wk, 5次/wk, 共25次, 接受放疗总剂量为45-50.4 Gy, 采用3D-CRT或IMRT照射技术。

1.2.2 同步化疗方案: 对照组患者接受放疗后同步化疗, 具体方法为: 卡培他滨(上海罗氏制药有限公司, 国药准字H20073024)总量为1500-1800 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$), 2次/d, 口服。观察组患者为卡培他滨联合奥沙利铂同步化疗, 具体方法为: 卡培他滨总量为1300-1650 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$), 2次/d, 口服, 奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20000337)55-80 mg/ m^2 , 静脉滴注, 1次/wk, 观察组化疗方案于放疗第1、2、4及5 wk进行, 第3 wk停药。

1.2.3 观察指标: 比较两组患者治疗4个周期后放化疗效果, 效果采用等级制^[6], 具体分为: (1)完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)与疾病进展(progressive disease, PD), 有效率 = (完全缓解人数+部分缓解人数+疾病稳定人数)/总人数 $\times 100\%$ 。比较两组患者总生存率、无局部区域复发生存率(local regional recurrence-free survival, LR-FS)、无远处转移生存率(free from distant metastasis survival rate, FDM), 时间起点为2014-11, 终点为2017-11或随访对象失访、死亡。总生存: 从随机化分组开始, 至

因任何原因引起死亡的时间。对于死亡之前就已经失访的受试者, 通常将最后一次随访时间计算为死亡时间, 总生存率 = 总生存人数/总人数 $\times 100\%$ 。无局部区域复发生存率: 是指患者存活且局部肿瘤无复发的生存率。无远处转移生存率: 是指患者存活且肿瘤无远处转移的生存率。急性毒性反应依据美国不良反应3.0标准系统进行评价^[7]。

统计学处理 本研究所有数据均通过SPSS23.0进行分析, 计量资料采用mean \pm SD表示, 采用独立资料 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验或Fisher精确检验, 生存分析采用Kaplan-Meier法进行分析, 当检验学标准 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组随访情况 本研究对照组中位随访时间为12.4 mo(2.0-24.1 mo), 其中对照组随访率为46/48(95.8%)。观察组中位随访时间为12.7 mo(2.1-23.8 mo), 观察组随访率为49/50(98.0%)。两组患者中位随访时间及随访率差异无统计学意义。

2.2 放化疗效果比较 两组患者放化疗效果比较见表1, 由表1可知, 观察组放化疗有效率为98.0%, 明显高于对照组放化疗有效率87.0%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 生存情况分析 对照组与观察组患者总生存率为(79.2% vs 78.0%, $P = 0.889$), 无局部区域复发生存率LR-FS为(91.7% vs 84.0%, $P = 0.247$), 无远处转移生存率FDM为(75.0% vs 76.0%, $P = 0.908$), 均无显著性差异。

2.4 急性毒性反应情况 由表2可知, 在急性毒性反应 I -IV级中, 观察组食欲下降、恶心、呕吐、放射性肠炎/腹泻的发生率均高于对照组($P < 0.05$), 神经毒性及手足综合征的发生率也高于对照组($P < 0.05$)。在急性毒性反应III-IV级中, 观察组呕吐、放射性皮炎发生率高于对照组($P < 0.05$)。两组患者在 I -IV级毒性反应中, 白细胞减少、血小板减少、转氨酶/胆红素升高及放射性皮炎发生率无统计学差异。在III-IV级毒性反应中, 食欲下降、恶心、放射性肠炎/腹泻、白细胞减少、血小板减少、转氨酶/胆红素升高、神经毒性及手足综

表 2 急性毒性反应发生情况比较 n (%)

急性毒性反应	I-IV 级			III-IV 级		
	对照组 ($n = 48$)	观察组 ($n = 50$)	P 值	对照组 ($n = 48$)	观察组 ($n = 50$)	P 值
食欲下降	14 (29.20)	28 (56.0)	0.007	0 (0.0)	1 (2.0)	0.325
恶心	9 (18.80)	30 (60.0)	0.000	1 (2.1)	3 (6.0)	0.224
呕吐	3 (6.25)	12 (24.0)	0.014	0 (0.0)	5 (10.0)	0.025
放射性肠炎/腹泻	26 (54.20)	37 (74.0)	0.041	10 (20.8)	15 (30.0)	0.298
白细胞减少	32 (66.70)	33 (66.0)	0.944	5 (10.4)	6 (12.0)	0.804
血小板减少	3 (6.25)	8 (16.0)	0.126	1 (2.1)	4 (8.0)	0.183
转氨酶/胆红素升高	3 (6.25)	8 (16.0)	0.126	0 (0.0)	1 (2.0)	0.325
放射性皮炎	27 (56.25)	28 (56.0)	0.980	2 (4.2)	10 (20.0)	0.017
神经毒性	1 (2.08)	10 (20.0)	0.005	0 (0.0)	1 (2.0)	0.325
手足综合征	19 (2.08)	9 (18.0)	0.009	0 (0.0)	1 (2.0)	0.325

合征发生率无统计学差异。

3 讨论

结直肠癌是消化道恶性肿瘤最常见的类型之一, 每年新发患者数约有120万, 其肿瘤发病率排恶性肿瘤的第3位, 排恶性肿瘤死亡率的第4位^[1]。随着现代医学筛查技术的不断发展, 近十年来西方国家结直肠癌发病率每年递减约3%, 结直肠癌患者术后5年总生存率达到66.5%^[8], 但我国情况不容乐观, 我国直肠癌发病率较结肠癌高约60%, 低位直肠癌发病率所占比例又较高, 我国直肠筛查普及率较低, 大部分患者发现时直肠癌即已进入晚期, 不仅治疗困难, 预后也较差, 5年生存率仅为12%左右^[9]。直肠癌治疗除外科手术外, 术前或术后同步放化疗也成为了主流辅助治疗方法, 研究^[10]表明, 同步放化疗可使局部低位直肠癌局部复发率由40%降低至10%, 而5年总生存率从50%提高至75%。目前对于 II 期、III 期直肠癌根治术后化疗主要采取以5-氟尿嘧啶为基础的化疗方案^[11], 化疗方案多处于术前或复发性直肠癌, 缺乏术后同步放化疗的循证依据, 本院长期进行奥沙利铂单药物术后化疗, 为进一步提高化疗效果, 采取联合利用卡培他滨作为治疗方案。

卡培他滨作为抗代谢氟尿嘧啶脱氧核苷酸氨基甲酸酯类物质, 通过口服在人体内转化为5-氟尿嘧啶, 相关研究^[12]证实, 卡培他滨在直肠癌辅助化疗中的效果与5-氟尿嘧啶无显著性差异, 5年生存率分别为(卡培他滨76.0% vs 5-氟尿嘧啶67%, $P = 0.053$)。此外, 卡培他滨给药途径为口服, 患者用药更方便, 较容易管理, 依从性更高。奥沙利铂作为新型铂类抗肿瘤药物, 属于第三代铂类衍生物, 通过作用于癌细胞的DNA从而抑制DNA合成, 并使靶细胞产生细胞毒性与抗肿瘤活性。此外, 还有研究表明, 奥沙利铂在结直肠癌放疗过程中可通过上调肿瘤细胞中胸腺磷酸酶活性, 而对正常组织无此作用,

起到放疗增敏作用。

本研究通过随访2年发现, 观察组直肠癌根治术后放化疗有效率为98.0%, 明显高于对照组单药物化疗有效率87.0% ($P < 0.05$)。而本研究化疗有效率是通过病理学检查确定, 卡培他滨作为新一代氟尿嘧啶类药物, 具有口服给药方便, 安全毒性低的特点, 研究^[12]表明, 卡培他滨同期放化疗的五年生存期与氟尿嘧啶并无差异, 但其远处转移率更低。随着放化疗的介入, 直肠癌根治术后患者5年局部复发率下降至5%-13%, 但远处转移率仍然较高, 联合用药已成为化疗的趋势, 并且奥沙利铂联合氟尿嘧啶辅助治疗直肠癌效果由于单纯氟尿嘧啶^[12], 为本研究联合用药提供了循证依据。本研究还发现对照组与观察组患者总生存率为(79.2% vs 78.0%, $P = 0.889$), 无局部区域复发生存率LR-FS为(91.7% vs 84.0%, $P = 0.247$), 无远处转移生存率FDM为(75.0% vs 76.0%, $P = 0.908$), 均无显著性差异。冯艳茹团队^[13]通过在北京协和医学院展开的长达5年的随访发现, 联合卡培他滨与奥沙利铂并不能提高患者的生存率OS(78.1% vs 74.9%, $P = 0.547$)、DFS(74.4% vs 67.9%, $P = 0.292$)、LR-FS(94.5% vs 92.8%, $P = 0.484$)等指标, 与本研究结论基本一致。何怡江^[14]通过一项联合卡培他滨与奥沙利铂在 II 期、III 期直肠癌根治术后同步放化疗的前瞻性研究显示, 联合用药组与单药组术后3年内局部区域复发率并无显著性差异(3.1% vs 9.5%, $P = 0.204$)。本研究实验设计中奥沙利铂的用量为55-80 mg/m², 参照国内北京中科院肿瘤医院确立的奥沙利铂80 mg/m²为联合卡培他滨用药的最大剂量, 而卡培他滨使用量参照北京协和医学院化疗剂量^[13]。

对于急性毒性反应, 急性毒性反应 I-IV 级中, 观察组食欲下降、恶心、呕吐、放射性肠炎/腹泻的发生率均高于对照组 ($P < 0.05$), 神经毒性与手足综合征的发生

率也高于对照组($P < 0.05$). 在急性毒性反应 III-IV 级中, 观察组呕吐、放射性皮炎发生率高于对照组($P < 0.05$), 说明联合用药会增加消化道、神经系统的毒性反应, 与何怡江^[14]研究结果不一致, 该研究发现联合卡培他滨与奥沙利铂并未增加 I-IV 级毒性反应发生率, 但增加了 III-IV 级毒性反应发生率(36.7% vs 15.1%), 结果偏差可能与本研究选取例数较少、放疗剂量选取不同有关. 蔡鹏^[15]研究发现, 联合用药可增加消化道反应包括食欲下降、恶心、呕吐、腹泻及神经系统毒性的发生率, 与本研究结果基本一致. 刘俊等^[16]研究发现, 影响中晚期直肠癌放疗效果的因素主要有直肠癌病理分期、淋巴结转移情况, 而术前同步放化疗对术后生存率影响并不大.

总之, 联合卡培他滨与奥沙利铂在 II 期、III 期直肠癌根治术同步放化疗有较好的化疗效果, 化疗有效率高, 但并未增加患者的总生存率, 无局部区域复发生存率, 无远处转移生存率 FDM 等生存获益指标, 而且增加了急性毒性反应发生率. 故 II、III 期直肠癌根治术患者可依据术后不同情况, 选择合适的放化疗方案.

文章亮点

实验背景

直肠癌作为全球范围内发病率第三的恶性肿瘤, 具有确诊时间晚、治疗效果差及复发率高等特点. 卡培他滨作为口服氟尿嘧啶甲氨酸酯剂, 可以降解为 5-氟尿嘧啶, 而 5-氟尿嘧啶与其衍生物是治疗直肠癌的较好的化疗药物. 研究表明, 奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶治疗直肠癌可提高患者生存率, 改善患者的生存质量.

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究卡培他滨联合奥沙利铂与单纯使用卡培他滨治疗 II 期、III 期直肠癌根治术, 通过观察放化疗效果, 生存收益指标及急性毒性反应等评价两种放化疗方法的优劣, 可为临床放化疗提供循证依据.

实验目标

主要实验目标是观察两种放化疗方法对 II 期、III 期直肠癌根治术后的放化疗有效率、生存指标包括总生存率、无局部区域复发生存率、无远处转移生存, 观察放化疗期间发生的急性毒性反应, 进一步综合评价两种放化疗方法的价值.

实验方法

选取湖州市中心医院 2014-09/2015-09 收治的 II、III 期

直肠癌根治术患者共 98 例, 按照随机数表法分为对照组与观察组, 对照组接受卡培他滨单药物同期放化疗, 观察组接受卡培他滨联合奥沙利铂同期放化疗. 比较两组患者放化疗效果、生存指标及不良反应情况.

实验结果

观察组放化疗有效率明显高于对照组放化疗有效率. 对照组与观察组患者总生存率、无局部区域复发生存率、无远处转移生存率、均无显著性差异. 在急性毒性反应 I-IV 级中, 观察组食欲下降、恶心、呕吐、放射性肠炎/腹泻的发生率均高于对照组, 神经毒性与手足综合征的发生率也高于对照组. 在急性毒性反应 III-IV 级中, 观察组呕吐、放射性皮炎发生率高于对照组.

实验结论

联合卡培他滨与奥沙利铂在 II 期、III 期直肠癌根治术同步放化疗有较好的化疗效果, 化疗有效率高, 但并未增加患者的总生存率, 无局部区域复发生存率, 无远处转移生存率 FDM 等生存获益指标, 而且增加了急性毒性反应发生率.

展望前景

本研究虽然得出联合卡培他滨与奥沙利铂治疗 II 期、III 期直肠癌根治术同步放化疗有较好的化疗效果, 化疗有效率高, 但其生存收益指标并未增加, 此结论可能受本研究随访时间过短、样本量较小影响, 并且本研究发现联合卡培他滨与奥沙利铂急性毒性反应发生率较高, 所以临床实践中应根据患者个人不同情况选择合适的放化疗方案.

4 参考文献

- Topdagi O, Timuroglu A. Eighteen Years' Retrospective Review of Colorectal Cancer Cases in Eastern Population. *Eurasian J Med* 2018; 50: 19-22 [PMID: 29531486 DOI: 10.5152/eurasianjmed.2018.17092]
- Song JH, Jeong JU, Lee JH, Kim SH, Cho HM, Um JW, Jang HS; Korean Clinical Practice Guideline for Colon and Rectal Cancer Committee. Preoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemoradiotherapy for stage II-III resectable rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiat Oncol J* 2017; 35: 198-207 [PMID: 29037017 DOI: 10.3857/roj.2017.00059]
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926-1933 [PMID: 22529255 DOI: 10.1200/jco.2011.40.1836]
- 王林, 顾晋. 结直肠癌的规范化病理诊断要点. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 1088-1091 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.10.030]

- 5 蔡勇, 何玉香, 韩树奎, 吴昊, 弓健, 徐博. 直肠癌盆腔常规放疗与三维适形放疗的剂量学研究. 中华放射肿瘤学杂志 2007; 16: 201-205 [DOI: 10.3760/j.issn:1004-4221.2007.03.009]
- 6 閻谦, 吴骋, 童林军, 施一平, 唐德伟, 沈淳风, 万良荣, 徐波, 黄钢, 刘建军. RECIST1.1、PERCIST1.0、WHO及EORTC用于评价结直肠癌肝脏转移化疗后疗效的对比. 中华核医学与分子影像杂志 2017; 37: 559-563 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.008]
- 7 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统—通用不良反应术语标准4.0版. 肿瘤 2012; 32: 142-144 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2012.02.013]
- 8 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015版). 中华消化外科杂志 2015; 14: 783-799 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.10.001]
- 9 代珍, 郑荣寿, 邹小农, 张思维, 曾红梅, 李霓, 陈万青. 中国结直肠癌发病趋势分析和预测. 中华预防医学杂志 2012; 46: 598-603 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2012.07.005]
- 10 黄新成, 王玉斌, 徐臣光, 余新国, 叶光. 卡培他滨单药或联合奥沙利铂同步放化疗对晚期直肠癌的临床疗效研究. 中国临床药理学杂志 2016; 34: 129-131 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.02.011]
- 11 任骅, 金晶, 王鑫, 余新国, 叶光. 术前同步放化疗是直肠癌标准治疗模式. 实用肿瘤杂志 2013; 28: 20-23 [DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2013.01.011]
- 12 O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, Pitot HC, Shields AF, Landry JC, Ryan DP, Parda DS, Mohiuddin M, Arora A, Evans LS, Bahary N, Soori GS, Eakle J, Robertson JM, Moore DF Jr, Mullane MR, Marchello BT, Ward PJ, Wozniak TF, Roh MS, Yothers G, Wolmark N. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1927-1934 [PMID: 24799484 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7753]
- 13 冯燕茹, 金晶, 王鑫, 肖琴, 王维虎, 王淑莲, 刘跃平, 宋永文, 任骅. Ⅱ+Ⅲ期直肠癌根治术后卡培他滨单药±奥沙利铂同期放化疗疗效对比. 中华放射肿瘤学杂志 2014; 23: 199-204 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.03.006]
- 14 何怡江. Ⅱ/Ⅲ期直肠癌根治术后卡培他滨vs卡培他滨+奥沙利铂同步放化疗的前瞻性随机对照研究. 大连: 大连医科大学, 2017
- 15 蔡鹏. Ⅱ+Ⅲ期直肠癌根治术后卡培他滨单药或联合奥沙利铂同期放化疗效果比较. 实用癌症杂志 2015; 30: 714-716 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2015.05.026]
- 16 刘俊, 张开军, 翟志刚, 游涛, 戴东方. 术前同步放化疗治疗局部中晚期直肠癌的疗效及预后影响因素. 实用临床医药杂志 2014; 18: 148-149 [DOI: 10.7619/jcmp.201423059]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



美常安联合美沙拉嗪在UC患者中的应用效果及其对患者SOD、MDA、白细胞介素和TNF- α 的影响

石晓红, 谈丰平, 江文华

石晓红, 谈丰平, 江文华, 湖州市安吉县人民医院消化内科 浙江省安吉县 313300

石晓红, 副主任医师, 主要从事胃肠疾病方向的研究.

作者贡献分布: 本课题由石晓红独立设计; 临床病例的管理及数据收集由石晓红、谈丰平和江文华共同完成; 数据分析与论文撰写由石晓红完成.

通讯作者: 石晓红, 副主任医师, 313300, 浙江省安吉县递铺镇天目路701号, 湖州市安吉县人民医院消化内科.
zhouyu94779513684@163.com

收稿日期: 2018-03-08

修回日期: 2018-04-01

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-28

***Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* enteric-coated capsules combined with mesalazine for treatment of patients with ulcerative colitis: Efficacy and impact on serum levels of SOD, MDA, interleukins, and TNF- α**

Xiao-Hong Shi, Feng-Ping Tan, Wen-Hua Jiang

Xiao-Hong Shi, Feng-Ping Tan, Wen-Hua Jiang, Department of Gastroenterology, Anji County People's Hospital of Huzhou City, Anji 313300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Hong Shi, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Anji County People's Hospital of Huzhou City, 701 Tianmu Road, Dipu Town, Anji County, Anji 313300, Zhejiang Province, China. zhouyu94779513684@163.com

Received: 2018-03-08

Revised: 2018-04-01

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-28

Abstract

AIM

To observe the curative effect of *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* enteric-coated capsules and mesalazine in patients with ulcerative colitis and their impact on serum levels of interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor α (TNF- α), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), cyclooxygenase-2 (COX-2), and nuclear factor- κ B (NF- κ B).

METHODS

Eighty-six patients with ulcerative colitis admitted to our hospital from August 2014 to November 2016 were selected and randomly divided into an observation group and a control group, with 43 cases in each group. Both groups were given mesalazine enteric-coated tablets, and the observation group was additionally given *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* enteric-coated capsules. After continuous treatment for 2 months, the clinical curative effect, time to symptom relief, Rachmitewitz score, and Sutherland score were recorded. Serum levels of IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , MDA, SOD, COX-2, and NF- κ B were measured. The patients were followed for 6 mo to record the recurrence.

RESULTS

The total effective rate in the observation group was 93.02%, which was significantly higher than that in the control group (76.74%; $Z = 4.440$, $P = 0.035$). The time to relief of symptoms such as diarrhea, abdominal pain, and mucus and blood in stool was significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, Rachmitewitz and Sutherland scores of both groups decreased significantly compared with those before treatment, and the scores of the observation group were significantly lower than those of the control

group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-8, and TNF- α in the observation group were significantly lower and that of IL-10 was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Moreover, the levels of MDA, COX-2, and NF- κ B were significantly lower and that of SOD was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). During a follow-up period of 6 months, the recurrence rate was lower in the observation group than in the control group (11.63% vs 16.28%).

CONCLUSION

Bacillus subtilis and *Enterococcus faecium* enteric-coated capsules combined with mesalazine is better than mesalazine alone in reducing clinical symptoms and improving serum levels of inflammatory cytokines and oxidative stress in patients with ulcerative colitis, with no significant effect on long-term recurrence.

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

Key Words: *Bacillus subtilis*; Enteric-coated capsules; Mesalazine; Ulcerative colitis; Inflammatory factor; Oxidative stress

Shi XH, Tan FP, Jiang WH. *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* enteric-coated capsules combined with mesalazine for treatment of patients with ulcerative colitis: Efficacy and impact on serum levels of SOD, MDA, interleukins, and TNF- α . *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 748-754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.748>

摘要

目的

观察枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清相关因子的影响。

方法

选取湖州市安吉县人民医院消化内科在2014-08/2016-11收治的溃疡性结肠炎患者86例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各43例,对照组患者给予美沙拉嗪肠溶片口服治疗;观察组在对照组基础上联用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊口服治疗;连续治疗2 mo。观察两组患者临床疗效、症状缓解时间、Rachmitewitz评分、Sutherland评分;检测血清白介素-6(interleukin 6, IL-6)、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)炎症因子水平和丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)水平,随访6 mo,记录两组患者复发情况。

结果

观察组临床总有效率高于对照组(93.02% vs 76.74%),差异具有统计学意义($Z = 4.440, P = 0.035$);观察组腹泻缓解时间、腹痛缓解时间、黏液脓血便缓解时间短于对照组,差异显著($P < 0.05$);治疗后两组患者Rachmitewitz、Sutherland评分与治疗前比较明显下降,观察组评分低于对照组($P < 0.05$);治疗后,观察组IL-6、IL-8、TNF- α 水平低于对照组,IL-10水平高于对照组,差异显著($P < 0.05$);治疗后观察组MDA、COX-2、NF- κ B水平低于对照组,SOD水平高于对照组,差异显著($P < 0.05$);随访6 mo,观察组复发率为11.63%,对照组复发率为16.28%,比较无统计学差异。

结论

枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊与美沙拉嗪联合治疗溃疡性结肠炎效果优于单一采用美沙拉嗪治疗,能够促进患者临床症状缓解,降低血清炎症因子水平,改善机体氧化应激状态,但对远期复发无明显影响。

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

关键词: 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊; 美沙拉嗪; 溃疡性结肠炎; 炎症因子; 氧化应激

核心提要: 肠道菌群紊乱在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生发展中发挥着重要作用,采用益生菌调节肠道菌群平衡在UC的治疗中得到了业内的广泛认可。枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊是一种含有枯草杆菌的生物制剂,本研究旨在观察美常安联合美沙拉嗪治疗UC的临床效果,为临床提供客观参考。

石晓红, 谈丰平, 江文华. 美常安联合美沙拉嗪在UC患者中的应用效果及其对患者SOD、MDA、白细胞介素和TNF- α 的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(12): 748-754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i12.748>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种多发于乙状结肠和直肠的非特异慢性炎症性疾病。近年来随着人们生活节奏的加快和生活方式的改变,UC的发病率逐年升高,临床上多表现为黏液脓血便、腹痛、里急后重等,严重影响患者的生活质量^[1]。目前UC的发病机制尚不明确,遗传因素、免疫调节、肠道菌群紊乱、感染等因素均与UC的发病有关^[2]。临床上多采用生物免疫抑制剂、糖皮质激素等抗炎治疗。近年来研究显示^[3],肠道菌群紊乱在UC的发生发展中发挥着重要作用,采用益生菌调节肠道菌群平衡在UC的治疗中得到了业内的

表 1 两组患者基线资料比较 (n = 43)

分组	性别 (男/女)	平均年龄 (岁)	平均病程 (年)
观察组	14/27	47.1 ± 4.9	1.3 ± 0.8
对照组	17/24	47.3 ± 6.2	1.4 ± 0.9
χ ² /t	0.467	0.166	0.545
P值	0.494	0.869	0.587

广泛认可. 美沙拉嗪作为治疗UC的首选抗炎药物, 对肠壁的炎症具有很好的疗效; 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊 (商品名: 美常安) 是一种含有枯草杆菌的生物制剂, 在肠道内科补充正常的生理菌群, 抑制肠道有害菌群的繁殖, 起到调节肠道菌群平衡的作用^[4]. 本研究旨在观察美常安联合美沙拉嗪治疗UC的临床效果, 为临床提供客观参考, 报告如下:

1 材料和方法

1.1 材料 选取我院消化内科在2014-08/2016-11收治的溃疡性结肠炎患者86例, 男31例, 女55例, 年龄30-63岁, 平均年龄47.2岁±5.8岁, 病程1-3年, 平均病程1.4年±0.7年; 纳入标准: 均符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制定的《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》中关于溃疡性结肠炎的诊断标准^[5], 具有典型的临床表现(腹泻、黏液脓血便、里急后重等)和结肠镜表现(溃疡面呈连续、弥漫性分布); 患者同意本研究并签署知情同意书; 排除标准: 存在本研究使用药物禁忌症者; 治疗期间依从性差者; 其他原因不适合纳入本研究者. 本研究报批医院伦理委员会并获得批准. 按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 各43例, 两组患者在性别、年龄、病程等基线资料方面比较差异无统计学意义, 具有可比性(表1).

1.2 方法 两组患者均给予一般对症治疗, 嘱患者多卧床休息, 避免摄入乳制品, 纠正患者水、电解质失衡状态. 对照组患者给予美沙拉嗪肠溶片(葵花药业, 国药准字: H19980148, 规格: 0.25g/片), 口服, 1 g/次, 6 h/次; 观察组在对照组基础上联用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(商品名: 美常安, 北京韩美药品有限公司, 国药准字: S20030087, 规格: 250 mg/粒), 500 mg, 口服, 3次/d; 两组患者连续用药2 mo.

1.3 观察指标 (1)记录两组患者腹泻缓解时间、腹痛缓解时间、黏液脓血便缓解时间; (2)分别于治疗前、治疗结束后抽取患者静脉血5 mL, 离心静置后取上层血清, 采用ELISA法测定患者血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)水平; 检测患者血清丙二醛(malonaldehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide

表 2 两组患者临床疗效比较 (n = 43, n(%))

分组	完全缓解	部分缓解	不缓解	总有效率
观察组	15 (34.88)	25 (58.14)	3 (6.98)	93.02
对照组	11 (25.58)	22 (51.16)	10 (23.26)	76.74
Z值				4.440
P值				0.035

表 3 两组患者临床症状缓解时间比较 (n = 43, mean ± SD, d)

分组	腹泻缓解时间	腹痛缓解时间	黏液脓血便缓解时间
观察组	2.32 ± 1.23	1.50 ± 0.48	2.57 ± 1.51
对照组	3.54 ± 2.10	2.24 ± 0.66	3.69 ± 1.14
t值	3.287	5.946	3.882
P值	0.001	0.000	0.000

dismutase, SOD)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)及核转录因子-κB(nuclear transcription factor κB, NF-κB)水平; (3)采用Rachmitewitz与Sutherland评分系统分别对治疗前后患者的结肠镜检查情况、临床症状缓解情况进行评分; Rachmitewitz结肠镜评分标准为: 肠黏膜损伤(溃疡、渗出、糜烂等): 严重4分, 轻度2分, 无0分; 肠黏膜自发性出血倾向: 严重4分, 轻度2分, 无0分; 肠镜示颗粒状: 有2分, 无0分; 血管分布: 完全消失2分, 紊乱1分, 正常0分. Sutherland评分标准参照《亚太地区炎症性肠病处理共识意见》^[6]进行.

1.4 疗效判定 根据中华中医药学会脾胃病分会制定的溃疡性结肠炎诊疗专家共识意见(2017)中关于疗效判定的标准^[7], 分为三级评定制, 完全缓解: 腹痛、腹泻、黏液脓血便消失, 大便次数≤2次/d; 部分缓解: 腹痛、腹泻、黏液脓血便症状基本消失, 大便次数3-4次/d; 不缓解: 临床症状改善不明显, 仍具有明显的腹痛、腹泻、黏液脓血便症状, 大便次数>4次/d. 临床总有效率 = (完全缓解+部分缓解)/总例数×100%.

1.5 随访 治疗结束后随访6 mo, 期间每隔3 mo行结肠镜检查1次, 观察两组患者复发情况.

统计学处理 采用SPSS21.0软件进行数据处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用独立样本t检验; 计数资料以例/百分比表示, 采用卡方检验; 等级资料采用秩和检验; 检验水准设为0.05, P<0.05时差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床总有效率为93.02%高于对照组76.74%, 差异具有统计学意义(Z = 4.440, P = 0.035), 见表2.

2.2 两组患者临床症状缓解时间比较 观察组腹泻缓解时

表 4 两组患者Rachmitewitz与Sutherland评分比较 ($n = 43$, mean \pm SD, 分)

分组	Rachmitewitz		Sutherland	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.32 \pm 2.10	2.25 \pm 1.04 ^a	7.58 \pm 2.11	2.50 \pm 1.13 ^a
对照组	7.28 \pm 2.09	3.76 \pm 1.19 ^a	7.61 \pm 2.04	5.39 \pm 1.32 ^a
<i>t</i> 值	0.089	6.265	0.067	10.906
<i>P</i> 值	0.929	0.000	0.947	0.000

^a $P < 0.05$ 与治疗前比较.表 5 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 (mean \pm SD)

时间点	分组	IL-6 (ng/mL)	IL-8 (ng/mL)	IL-10 (ng/mL)	TNF- α (ng/mL)
治疗前	观察组	185.48 \pm 25.37	293.16 \pm 25.12	21.76 \pm 8.45	32.81 \pm 5.43
	对照组	184.42 \pm 30.10	292.47 \pm 27.91	22.17 \pm 7.52	33.48 \pm 5.19
	<i>t</i>	0.177	0.120	0.238	0.585
	<i>P</i>	0.860	0.904	0.813	0.560
治疗后	观察组	93.70 \pm 13.25 ^a	154.94 \pm 31.83 ^a	67.64 \pm 6.46 ^a	1.22 \pm 0.20 ^a
	对照组	141.44 \pm 18.62 ^a	210.42 \pm 35.27 ^a	45.81 \pm 4.34 ^a	1.59 \pm 0.18 ^a
	<i>t</i>	13.698	18.481	18.394	9.017
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

^a $P < 0.05$ 与治疗前比较.表 6 两组患者治疗前后氧化应激反应指标比较 (mean \pm SD)

时间点	分组	MDA (nmol/mL)	SOD (U/mL)	NF- κ B (nmol/mL)	COX-2 (nmol/mL)
治疗前	观察组	8.41 \pm 1.37	1.13 \pm 0.16	0.37 \pm 0.09	0.42 \pm 0.07
	对照组	8.33 \pm 1.46	1.14 \pm 0.17	0.39 \pm 0.10	0.43 \pm 0.06
	<i>t</i>	0.262	0.281	0.945	0.711
	<i>P</i>	0.794	0.779	0.332	0.479
治疗后	观察组	6.06 \pm 0.84 ^a	1.78 \pm 0.14 ^a	0.19 \pm 0.04 ^a	0.19 \pm 0.05 ^a
	对照组	6.98 \pm 0.78 ^a	1.39 \pm 0.10 ^a	0.25 \pm 0.06 ^a	0.23 \pm 0.06 ^a
	<i>t</i>	5.263	14.865	5.456	3.358
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.001

^a $P < 0.05$ 与治疗前比较.

间、腹痛缓解时间、黏液脓血便缓解时间短于对照组, 差异显著($P < 0.05$), 见表3.

2.3 两组患者Rachmitewitz与Sutherland评分比较 治疗后两组患者Rachmitewitz、Sutherland评分与治疗前比较明显下降, 观察组评分低于对照组($P < 0.05$), 见表4.

2.4 两组患者治疗前后血清炎症因子和氧化应激指标水平比较 治疗后, 观察组IL-6、IL-8、TNF- α 水平低于对照组, IL-10水平高于对照组, 差异显著($P < 0.05$), 见表5; 治疗后观察组MDA、COX-2、NF- κ B水平低于对照组, SOD水平高于对照组, 差异显著($P < 0.05$), 见表6.

2.5 两组患者随访情况比较 随访6 mo, 观察组复发率为11.63%(5/43), 对照组复发率为16.28%(7/43), 比较无统计学差异.

3 讨论

引起UC的因素众多, 其中黏膜免疫受损是主要因素. 研究认为^[8,9], UC发病人群不合理的生活方式导致肠道菌群失调, 降低了肠道微生物种类的复杂性, 一些非肠道菌群的细菌在肠道内定植, 诱发宿主肠道黏膜发生免疫反应, 导致炎症细胞聚集、炎症介质释放, 最终引

发黏膜免疫损伤. 因此业内医生在治疗UC时主张在抗炎治疗的同时, 通过微生态制剂恢复肠道微生物生态平衡系统, 提高对外来病菌的抵抗力, 进而降低肠道黏膜的免疫损伤作用^[10].

枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(商品名: 美常安)是近年来新研制的一种微生物制剂, 其主要成分为两种枯草杆菌活菌+屎肠球菌, 这两种细菌均为人体肠道内的正常菌群, 口服进入人体后可弥补肠道内正常菌群的不足, 对致病菌的大量繁殖起到抑制作用^[11]. 美沙拉嗪作为治疗UC的首选药物, 其在体内经代谢产生的乙酰水杨酸可直达结肠, 抑制结肠黏膜产生前列腺素和白三烯, 阻断炎症进程, 特别是对于正处于活动期的UC效果更佳^[12,13]. 本研究结果显示, 观察组临床总有效率明显高于对照组, 且临床症状缓解时间明显短于对照组($P<0.05$); 分析认为: 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊与美沙拉嗪联合应用, 能够标本兼治. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊通过降低肠道局部氧浓度和氧化还原电位促进了肠道厌氧正常菌群繁殖, 抑制有害细菌, 抑制肠道黏膜细胞继续受到免疫损伤, 阻止肠道黏膜细胞分泌大量炎性液体; 美沙拉嗪可对已经形成的溃疡面的炎症起到很好的促恢复作用, 进而在最短时间内缓解患者临床症状.

Rachmitewitz与Sutherland两个评分系统是临床上评价结肠炎症最为常用的两项评分系统, 其中Rachmitewitz评分能够客观的反应肠道内结肠镜检查情况, Sutherland评分是对患者各项临床症状进行一个综合性的评价^[14]. 本研究结果显示, 治疗后两组患者Rachmitewitz、Sutherland评分与治疗前比较明显下降, 观察组评分低于对照组($P<0.05$), 说明二者联合应用效果更佳. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊是益生菌, 在肠道内能够降低局部氧浓度, 抑制需氧菌生长, 而且还有较高的耐酸性和耐胆盐, 增强了枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊在消化系统的存活率, 并使生物学效应得到充分发挥.

治疗UC的关键在于调节肠道正常菌群, 抑制异常的黏膜免疫反应, 尽快降低肠道黏膜因炎症损伤产生的炎症因子水平和氧化应激反应^[15]. 研究显示^[12], 细胞因子失衡是UC患者产生非特异性炎症的核心环节, 表现为抑炎因子分泌不足, 促炎因子水平升高; 人体内IL-10作为多功能的负性调节因子, 能够明显抑制巨噬细胞、中性粒细胞趋化作用, 被公认为抑炎因子; 有报道指出^[16], 活动期UC患者体内IL-10水平较正常人群明显降低, 静置其IL-10可恢复至正常水平. IL-6是启动机体炎症反应的关键因子, 具有强烈的致炎作用, 肠道受

到外来细菌感染时, IL-6可过度表达, 引起肠道内环境紊乱; IL-8在中性粒细胞介导的炎症反应中发挥决定性作用, 能够诱导中性粒细胞释放蛋白水解酶, 抑制细胞凋亡, 加重炎症反应; TNF- α 也是一种常见的炎症细胞因子, 其在机体出现炎症反应和氧化应激反应时表达水平增高. 另外, 结肠黏膜的氧化应激反应也是导致黏膜损伤的一个重要因素, MDA、环氧合酶-2是重要的氧化应激因子; 超氧化物歧化酶则能够抑制机体氧化应激反应, 还原体内多余的氧自由基, 避免肠道黏膜受到氧自由基的攻击^[17]. 国外研究表明^[15], 溃疡性结肠炎患者结肠黏膜NF- κ B水平与疾病严重程度呈正相关, 美常安与美沙拉嗪联合应用组NF- κ B浓度下降更明显, 证实了结肠黏膜NF- κ B在溃疡性结肠炎发病中的作用. 本研究结果显示, 治疗后, 观察组IL-6、IL-8、TNF- α 水平低于对照组, IL-10水平高于对照组; 观察组MDA、COX-2、NF- κ B水平低于对照组, SOD水平高于对照组, 差异显著($P<0.05$); 国内有研究报道^[18], COX-2通过在上皮细胞、炎症细胞中的表达, 与TNF- α 一起共同促进UC的进展. 患者服用美沙拉嗪后能够快速进入血液, 通过肠系膜作用与炎症肠道黏膜, 抑制肥大细胞释放炎症因子, 抑制激活的白细胞产生炎症递质, 进而减轻炎症反应; 还可有效抑制细胞体内过氧化物酶的活性, 拮抗活性氧的生存. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊能够降低局部氧浓度, 减少氧自由基产生, 降低氧化还原电位.

从随访情况看, 二者联合应用对于UC的复发并无明显影响, 但国外有研究指出^[19], 肠道正常菌群的建立能够有效减少UC的复发, 缓解患者临床症状. 分析可能与本研究例数较少, 随访时间较短所致.

总之, 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊与美沙拉嗪联合治疗溃疡性结肠炎效果优于单一采用美沙拉嗪治疗, 能够促进患者临床症状缓解, 降低血清炎症因子水平, 改善机体氧化应激状态, 但对远期复发无明显影响.

文章亮点

实验背景

引起溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的因素众多, 其中黏膜免疫受损是主要因素. 研究认为, UC发病人群不合理的生活方式导致肠道菌群失调, 降低了肠道微生物种类的复杂性, 一些非肠道菌群的细菌在肠道内定植, 诱发宿主肠道黏膜发生免疫反应, 导致炎症细胞聚集、炎症介质释放, 最终引发黏膜免疫损伤. 因此业内医生在治疗UC时主张在抗炎治疗的同时, 通过微生态制剂恢复肠道微生物生态平衡系统, 提高对外来

病菌的抵抗力, 进而降低肠道黏膜的免疫损伤作用。

实验动机

肠道菌群紊乱在UC的发生发展中发挥着重要作用, 采用益生菌调节肠道菌群平衡在UC的治疗中得到了业内的广泛认可。美沙拉嗪作为治疗UC的首选抗炎药物, 对肠壁的炎症具有很好的疗效; 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊是一种含有枯草杆菌的生物制剂, 在肠道内科补充正常的生理菌群, 抑制肠道有害菌群的繁殖, 起到调节肠道菌群平衡的作用。本研究旨在观察美常安联合美沙拉嗪治疗UC的临床效果。

实验目标

本研究通过观察美常安联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者的治疗效果及对氧化应激反应和炎症因子的影响, 为临床治疗提供参考。

实验方法

选取溃疡性结肠炎患者86例, 平均分为观察组和对照组, 对照组患者给予美沙拉嗪肠溶片口服治疗; 观察组在对照组基础上联用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊口服治疗; 连续治疗2 mo。观察两组患者临床疗效、症状缓解时间、Rachmitewitz评分、Sutherland评分; 检测血清白介素-6、白介素-8、白介素-10、肿瘤坏死因子- α 炎症因子水平和丙二醛、超氧化物歧化酶、环氧化酶-2、核转录因子-kB水平; 随访6 mo, 记录两组患者复发情况。

实验结果

观察组总有效率由于对照组, 且临床症状缓解时间短于对照组, 症状和结肠镜评分明显高于对照组, 炎症因子水平和氧化应激反应明显由于对照组。两者复发率比较无差异。

实验结论

本研究对比研究了美常安联合美沙拉嗪与单纯应用美沙拉嗪治疗UC的疗效, 且重点研究了对炎症因子和机体氧化应激反应的影响, 得出了联合用药效果优于单一用药, 能够促进肠道正常菌群的建立, 且患者主观症状感受较佳。

展望前景

本研究对比研究了美常安联合美沙拉嗪与单纯应用美沙拉嗪治疗UC的疗效, 得出了一定的结论, 但本研究样本量较小, 科学性有限, 且随访时间短, 后期仍需要大样本前瞻性随机对照研究进一步论证此结论。

4 参考文献

- 1 郑小娟, 郑海燕, 罗灵和. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片对溃疡性结肠炎患者的临床研究. 中国临床药理学杂志 2016; 32: 212-214 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.03.006]
- 2 赵嘉莉, 张慧敏. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎疗效观察. 新乡医学院学报 2016; 33: 983-986 [DOI: 10.7683/xxyxyxb.2016.11.013]
- 3 Zhang HL, Li WS, Xu DN, Zheng WW, Liu Y, Chen J, Qiu ZB, Dorfman RG, Zhang J, Liu J. Mucosa-repairing and microbiota-balancing therapeutic effect of *Bacillus subtilis* alleviates dextrate sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Exp Ther Med* 2016; 12: 2554-2562 [PMID: 27698758 DOI: 10.3892/etm.2016.3686]
- 4 高月秋, 刘红, 张运忠. 枯草杆菌二联活菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎患者的临床研究. 中国实用医药 2017; 12: 106-107 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2017.35.059]
- 5 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 中华内科杂志 2008; 47: 73-78 [DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.01.035]
- 6 欧阳钦. 亚太地区炎症性肠病处理共识意见(一). 胃肠病学 2006; 11: 233-238 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2006.04.012]
- 7 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017). 中华中医药杂志 2017; 32: 3585-3589
- 8 Zhu Z, Shu X, Long S, Jiang X, Lu N, Zhu X, Liao W. Ulcerative colitis followed by the development of typical intestinal Behçet disease: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e9882 [PMID: 29443756 DOI: 10.1097/MD.00000000000009882]
- 9 张桥东. 美沙拉嗪颗粒与枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合治疗溃疡性结肠炎的临床疗效分析. 齐齐哈尔医学院学报 2015; 36: 1427-1429 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2014.04.054]
- 10 胡海平, 陈喜丽, 张磊. 美沙拉嗪联合枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎临床研究. 海南医学院学报 2016; 22: 1800-1802 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160513.020]
- 11 Dignass A, Schnabel R, Romatowski J, Pavlenko V, Dorofeyev A, Deroova J, Jonaitis L, Dilger K, Nacak T, Greinwald R; International SAT-25 Study Group. Efficacy and safety of a novel high-dose mesalazine tablet in mild to moderate active ulcerative colitis: a double-blind, multicentre, randomised trial. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 138-147 [PMID: 29435324 DOI: 10.1177/2050640617703842,]
- 12 Seo HI, Lee HJ, Han KH. Hyperbaric oxygen therapy for pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. *Intest Res* 2018; 16: 155-157 [PMID: 29422812 DOI: 10.5217/ir.2018.16.1.155]
- 13 孟玉此. 美沙拉嗪颗粒联合枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎临床分析. 临床医学 2017; 37: 70-71 [DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2017.03.030]
- 14 张功晶, 张焕乐. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片治疗溃疡性结肠炎的临床疗效. 临床合理用药杂志 2017; 10: 65-66 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.12.032]
- 15 Park SW, Jee SR, Kim JH, Lee SH, Hwang JW, Jang JG, Lee DW, Seol SY. Duodenal amyloidosis secondary to ulcerative colitis. *Intest Res* 2018; 16: 151-154 [PMID: 29422811 DOI: 10.5217/ir.2018.16.1.151]
- 16 孙丽新. 肠道微生态制剂-枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊临床使用的研究进展. 抗感染药学 2015; 12: 810-812, 823
- 17 黄素嫻, 林建姣, 袁小刚. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的效果观察. 河南医学研究 2016; 25: 1219-1220 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-

- 437X.2016.07.034]
- 18 刘少聪. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察. 现代诊断与治疗 2016; 27: 3862-3863 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-8174.2016.20.057]
- 19 Yarlal A, D'Haens G, Willian MK, Teynor M. Health-Related Quality of Life and Work-Related Outcomes for

Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis and Remission Status Following Short-Term and Long-Term Treatment With Multimatrix Mesalamine: A Prospective, Open-Label Study. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 450-463 [PMID: 29361097 DOI: 10.1093/ibd/izx041]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

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

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035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和美国.

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

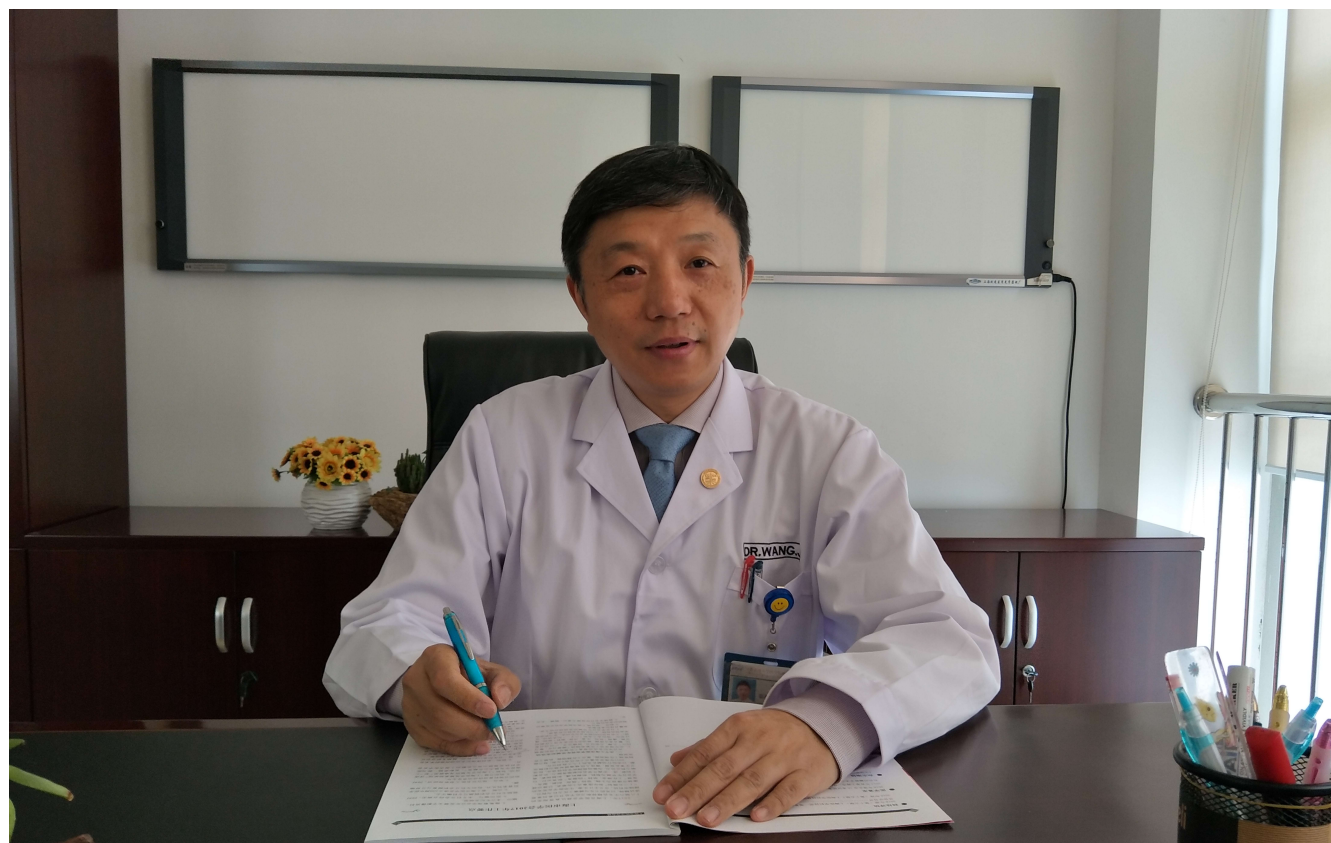


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 5 月 8 日 第 26 卷 第 13 期 (Volume 26 Number 13)



13 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 755 自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及研究进展

李子一, 佟立权

基础研究

- 760 HBx蛋白及其羧基末端缺失35个氨基酸的突变体对正常肝细胞增殖的影响

朱冉旭, 羊东晔, 司徒伟基

临床研究

- 769 以PiCCO联合ScvO₂目标导向液体治疗在重症胰腺炎早期治疗中的应用效果

张雪良, 徐子琴, 徐敏, 熊建华

临床实践

- 775 卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗对晚期老年食管癌患者血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平的影响

刘瑜, 谢德耀, 陈艳丽, 何志锋, 池闯

- 782 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌效果及患者生活质量情况观察

江良县, 周申康, 刘帅, 叶菲菲

- 790 规范化疼痛护理干预对胃癌晚期患者癌痛及生活质量的影响

李银英, 潘路佳

- 796 超声造影技术与核磁共振成像在肝外胆管癌诊断中的价值对比

朱伟年

- 803 早期含益生菌肠内营养支持方案对重型颅脑损伤患者血清白蛋白水平、炎症细胞因子及GCS评分的影响

刘伟贤, 龚杰, 赵东, 汤朱骁, 陈亮, 陈钟樑, 沈崢

- 810 优质护理联合高压氧综合治疗对幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者自我护理能力、生存状况的作用评估

梁晓英, 张蕊

- 816 腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效作用

汪群芳

消 息

- 781 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 789 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 802 《世界《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 809 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

王坚, 上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科科主任, 主任医师, 教授, 博士生导师. 曾获“上海市领军人才”、“上海市优秀学术带头人”、“上海市卫生局新百人计划”和“银蛇奖二等奖”, 担任中华医学会胆道外科学组委员等20余项国家级、省市级学术职务. 在国内率先提出围肝门外科技术体系治疗围肝门胆道肿瘤、高位胆管损伤性狭窄、中央型胆管囊肿和肝门胆管结石. 以项目负责人获国家级课题4项, 省部级课题6项等. 以第一或通讯作者发表论文100余篇, 其中SCI收录33篇. 副主编、参编16本专著.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 马亚娟; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-05-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 13 May 8, 2018

EDITORIAL

- 755 Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury

Li ZY, Tong LQ

BASIC RESEARCH

- 760 Impact of wild-type and carboxyl-terminal truncated hepatitis B virus X on hepatocyte proliferation

Zhu RX, Yang DY, Seto WK

CLINICAL RESEARCH

- 769 Effect of PiCCO and ScvO
- ₂
- guided liquid therapy in early treatment of severe acute pancreatitis

Zhang XL, Xu ZQ, Xu M, Xiong JH

CLINICAL PRACTICE

- 775 Effect of capecitabine metronomic chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy on serum tumor markers, VEGF, CRP, and matrix metalloproteinases in elderly patients with esophageal cancer

Liu Y, Xie DY, Chen YL, He ZF, Chi C

- 782 Neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic surgery for treatment of advanced gastric cancer: Efficacy and impact on quality of life

Jiang LX, Zhou SK, Liu S, Ye FF

- 790 Effect of standardized pain nursing intervention on cancer pain and quality of life in advanced gastric cancer patients

Li YY, Pan LJ

- 796 Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus magnetic resonance imaging in extrahepatic cholangiocarcinoma

Zhu WN

- 803 Effect of different early nutritional support programs on serum protein, inflammatory cytokines, and Glasgow Coma Scale score in patients with severe craniocerebral injury

Liu WX, Gong J, Zhao D, Tang ZX, Chen L, Chen ZL, Shen Z

- 810 Effect of high quality nursing combined with hyperbaric oxygen therapy on self-care ability and survival in patients with
- Helicobacter pylori*
- positive peptic ulcer

Liang XY, Zhang R

- 816 Effect of abdominal massage combined with Qingning pills in treatment of elderly coronary artery disease patients with constipation

Wang QF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 13 May 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian Wang, Professor, Chief Physician, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, 1630 S, Dongfang Road, Shanghai 200127, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Ya-Juan Ma* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 8, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及研究进展

李子一, 佟立权

李子一, 佟立权, 大庆市人民医院普外科 黑龙江省大庆市 163316

李子一, 在读硕士, 主要从事肝脏缺血再灌注损伤方向的研究.

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目, No. C201310.

作者贡献分布: 李子一负责文章撰写, 佟立权审校.

通讯作者: 佟立权, 教授, 主任医师, 163316, 黑龙江省大庆市开发区建设路213号, 大庆市人民医院普外科. tlq777666@163.com
电话: 0459-6612636

收稿日期: 2018-03-21

修回日期: 2018-04-16

接收日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-08

Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury

Zi-Yi Li, Li-Quan Tong

Zi-Yi Li, Li-Quan Tong, Department of General Surgery, People's Hospital of Daqing, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province, No. C201310.

Correspondence to: Li-Quan Tong, Professor, Department of General Surgery, People's Hospital of Daqing, 213 Jianshe Road, Development District, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China. tlq777666@163.com

Received: 2018-03-21

Revised: 2018-04-16

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-08

Abstract

Hepatic ischemia-reperfusion injury is a common complication of liver surgery and an important cause of liver dysfunction after operation. The pathogenesis

of liver ischemia-reperfusion injury is very complex, involving many factors. Autophagy is a lysosomal degradation pathway on which eukaryotic cells rely to maintain the cell homeostasis. Autophagy plays an important role in the process of liver ischemia-reperfusion injury. However, the specific role and mechanism of autophagy in liver ischemia-reperfusion injury are still controversial. In this paper, we review the role and mechanism of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury.

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

Key Words: Liver ischemia-reperfusion injury; Autophagy; Mitochondria

Li ZY, Tong LQ. Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 755-759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i13.755>

摘要

肝脏缺血再灌注损伤是肝脏外科常见的一种并发症,是导致术后肝功能障碍的重要原因.肝脏缺血再灌注损伤的发生机制十分复杂,涉及多种因素.自噬是真核细胞内的一种溶酶体依赖的降解途径,具有维持细胞内环境稳定的作用.自噬在肝脏缺血再灌注损伤的发生发展过程中发挥重要的作用,是目前的研究热点之一,但是其具体作用及机制仍有较大争议.本文就自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及其机制作一详尽综述.

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

关键词: 肝脏缺血再灌注损伤; 自噬; 线粒体

核心提要: 肝脏缺血再灌注损伤的发生机制十分复杂, 涉及多种因素. 自噬在肝脏缺血再灌注损伤的发生发展过程中发挥重要的作用, 是目前的研究热点之一, 但是其具体作用及机制却仍有较大争议. 对自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用进行深入探究, 对临床上减轻患者的肝脏缺血再灌注损伤具有重要意义.

李子一, 佟立权. 自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(13): 755-759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.755>

0 引言

肝脏缺血再灌注损伤是在出血性休克、肝脏外伤手术、肝脏移植、败血症等疾病过程中一种较为常见的并发症, 也是导致患者术后肝功能衰竭以及患者死亡的主要原因. 肝脏缺血再灌注损伤的病因复杂, 至今尚不十分明确, 其中细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤过程中扮演重要的角色. 自噬是真核细胞内的一种溶酶体依赖的降解途径, 具有维持细胞内环境稳定的作用, 线粒体自噬是肝细胞自我调节线粒体稳态和及时清除受损线粒体的过程. 肝脏缺血再灌注损伤后引起线粒体功能障碍, 使活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加, ATP生成减少, 自噬体可以识别细胞内损伤或功能障碍线粒体, 将其包裹起来, 并与溶酶体融合, 降解受损线粒体, 防止细胞死亡. 细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用是目前的研究热点, 但是其具体作用及机制却仍有较大争议, 本文就自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及其机制作一详尽综述.

1 肝脏缺血再灌注损伤及其发生机制

肝脏是机体最重要的代谢和解毒器官, 各种致病因子损伤肝脏时, 肝脏的正常生理和生化功能将会减弱, 最终导致器官衰竭和死亡^[1]. 其中肝脏缺血再灌注损伤是在出血性休克、肝脏外伤手术、肝脏移植、败血症等疾病过程中一种较为常见的并发症. 肝脏缺血再灌注损伤是指肝组织在长时间缺血缺氧后, 恢复血流灌注会加重肝组织原有的缺血缺氧性损伤, 并且对临床治疗及手术的顺利实施产生较大的影响. 肝脏缺血再灌注损伤的病因十分复杂, 现在主要认为可能与钙离子超载、炎症反应、氧自由基损伤及脂质过氧化等多种因素有关, 其形态学改变主要为肝窦内皮细胞肿胀、中性粒细胞浸润以及肝细胞死亡等^[2-5]. 肝细胞内钙离子超载后会激活肝细胞内磷脂酶、钙离子依赖蛋白激酶、中性蛋白酶等物质, 这些酶通过破坏线粒体

膜、产生ROS、破坏细胞骨架与细胞膜的完整性等方式对肝细胞造成损伤^[6]. ROS主要由Kupffer细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞等产生^[7]. 肝脏缺血再灌注损伤后使肝细胞内黄嘌呤脱氢酶向黄嘌呤氧化酶转化, 生成大量ROS, ROS使细胞膜及线粒体膜通透性增加, 损伤肝细胞^[8]. ROS还可以通过氧化细胞膜上的脂类生成脂质过氧化物、引起肝细胞核内DNA突变、促进血小板和中性粒细胞的聚集等途径介导肝细胞的损伤^[9]. 肝脏缺血再灌注损伤后会导致机体内抗炎反应和促炎反应的平衡失调, 释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α), IL-1 β , IFN- γ 等炎性介质. TNF- α 可以诱导中性粒细胞激活蛋白以及ROS的生成, 激活核因子NF- κ B、促分裂素活化的蛋白激酶、c-JUN、JNK等蛋白的表达. TNF- α 同样可以结合肝细胞表面受体, 上调ICAM-1、VCAM-1和选择素等趋化因子的表达, 这些生物活性物质相互作用, 共同导致肝细胞及肝组织的损伤^[10]. 肝脏缺血再灌注损伤后肝细胞的死亡方式除了坏死之外, 还有凋亡和自噬^[11], 并且近年来, 细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用越来越受到重视^[12].

2 细胞自噬及相关机制

2.1 细胞自噬 细胞自噬是广泛存在于真核细胞内的一种溶酶体依赖的降解途径, 通过对老化蛋白质和受损细胞器进行降解, 维持细胞内环境稳态^[13,14]. 细胞内缺乏能量、活性氧积聚、受到外界刺激或蛋白质累积时, 能诱发细胞自噬, 由细胞内的膜性结构包裹内源性物质形成自噬体, 并与溶酶体融合成自噬溶酶体, 降解自噬体内容物. 细胞自噬是细胞自我保护的一种重要机制, 是一种避免细胞死亡以及细胞对应激等刺激的适应性反应^[15]. 细胞可以通过自噬清除细胞内的代谢产物和损伤的细胞器, 为细胞提供能量, 但是过度的自噬也可以引起细胞损伤, 导致细胞死亡^[16]. 细胞自噬同样具有免疫调节作用, 细胞自噬可以对胞内抗原进行加工, 提呈主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 分子, 促进T细胞的中枢耐受、调节细胞表面MHC I 类分子等机制调节机体的免疫能力^[17]. 自噬同样在肿瘤的迁移过程中具有重要的作用, 可以抑制肿瘤细胞的增殖. 但是有研究发现, 当自噬缺陷型小鼠的组织发生癌变后, 细胞边缘的黏着斑具有阻止细胞运动的作用, 防止肿瘤细胞的扩散, 当对这些细胞进行自噬干预后, 细胞边缘的黏着斑分解, 快速增殖的肿瘤细胞会迅速扩散而至其他组织, 促进肿瘤的发展^[18]. 因此, 细胞自噬在疾病的发生发展过程中具有双向调节作用.

根据不同的作用方式, 细胞自噬可分为三种: (1) 巨自噬, 即通常所说的细胞自噬; (2) 微自噬, 指溶酶体主动自发进行消化降解的过程; (3) 分子伴侣自噬, 指在分子伴侣的作用下选择性的将受损细胞器、大分子代谢物质运送到溶酶体进行降解的过程^[19]. 细胞自噬主要可分成3个阶段: 第1阶段, 自噬诱导信号诱导细胞内形成非球形、扁平状双层膜结构的自噬前体; 第2阶段, 自噬前体包裹底物形成自噬小体; 第3阶段, 自噬小体与细胞内溶酶体结合形成自噬溶酶体, 并在溶酶体相关酶的作用下被降解^[20].

2.2 自噬相关基因和蛋白 细胞内有许多蛋白与细胞自噬相关, 如Atg16L1、Atg12-Atg5复合物、Beclin-1和LC3等. 其中, LC3是目前在自噬过程中被研究最广泛的蛋白, 被认为是检测细胞自噬最关键的分子标志物^[21]. 当细胞发生自噬时, 胞浆型LC3- I 会被相关酶水解, 去除一段多肽, 使之转变为自噬体膜型LC3- II, 因为后者仅存在于线粒体等自噬体的内容物中, 随着自噬体的增多而增加, 因此LC3- II 和LC3- I 的比值可以作为研究自噬的标志物^[22,23]. Beclin-1同样是重要的自噬相关基因, 其表达可以调节细胞的自噬行为. Beclin-1蛋白能与mTOR、BCL-2、JNK1和BCLXL蛋白等结合, 其中抗凋亡蛋白Bcl-2可以与 Beclin-1蛋白的BH3结构域结合成复合物, 抑制Beclin-1蛋白的活性从而减轻细胞自噬^[24]. 当细胞内ROS增多时, JNK1被激活, 使Bcl-2磷酸化, 导致Beclin-1从Beclin-1-Bcl-2复合物中释放出来, 激活细胞自噬^[25].

2.3 细胞自噬的调节通路 细胞自噬受到细胞内多种信号通路调节. mTOR信号通路主要负责调控细胞生长和增殖, 是细胞能量变化、细胞缺氧、营养物质吸收等信号通路中的重要组成部分, 并且是细胞自噬的抑制蛋白^[26]. mTOR被激活后可以使其下游的靶蛋白核糖体蛋白S6激酶磷酸化, 使自噬抑制复合物从内质网上脱落, 从而抑制细胞自噬^[27]. 腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK) 作为一种细胞因子通过抑制mTOR的活性来促进细胞自噬. 在细胞自噬的开始阶段, mTOR主要受AMPK-mTOR通路被激活, 抑制mTOR的活化, 不断诱导细胞自噬的产生; 而在自噬的后期阶段, mTOR则受到细胞内PI3K/Akt-mTOR通路调节而被激活, 抑制并终止细胞自噬, 防止过度自噬^[28]. 因此, 细胞内P-AMPK/mTOR通路是一种非常重要的自噬调节通路.

III型磷脂酰肌醇三磷酸激酶ClassIII(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)信号转导途径在自噬的发生过程中同样具有重要作用. ClassIIIPI3K与自噬相关蛋白Beclin-1结合, 促进细胞自噬. 3-甲基嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)

是信号通路ClassIIIPI3K的抑制剂, 对自噬具有负调控功能, 3-MA能抑制胞浆型 LC3 I 向自噬体膜蛋白LC3 II 的转化, 抑制细胞自噬^[29].

ROS/JNK信号通路可以调节器官缺血再灌注损伤后细胞的自噬, 并与组织内ROS水平密切相关. 低水平的ROS可以使JNK少量被激活, 引起细胞保护性自噬; 高水平的ROS激活大量的JNK, 引起细胞线粒体损伤, 导致细胞过度自噬以及细胞死亡^[30].

3 细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用

研究显示, 自噬在肝脏缺血再灌注损伤过程中发挥着重要的作用. 在肝脏缺血再灌注的应激条件下, 自噬可以加强损伤蛋白的清除及能源物质的回收, 以使细胞适应不同的应激状态, 同时肝脏缺血再灌注损伤后, 大量的TNF- α 、ROS等炎性介质可以上调肝细胞自噬. 线粒体自噬同样在肝脏缺血再灌注损伤中发挥重要作用. 线粒体是联系氧自由基和细胞死亡的中心环节, 当肝脏组织发生缺血再灌注时, 体内大量钙离子和氧自由基聚集, 导致内膜小孔受到外界刺激而开放, 线粒体膜通透性发生改变, 进而抑制线粒体ATP的产生, 引起线粒体功能障碍, 最终导致肝细胞死亡^[31]. 线粒体自噬是细胞自我调节线粒体稳态和及时清除受伤的线粒体的过程. 在机体饥饿、缺氧、营养不足、感染等情况下, 自噬体通过识别细胞内损伤或功能障碍线粒体, 将其包裹起来, 并与溶酶体融合, 降解受损线粒体, 减少ROS的生成和线粒体内促凋亡因子的释放, 防止细胞进一步损伤, 促进细胞存活^[32]. 其中, Parkin和Pink1蛋白在线粒体自噬中具有重要作用. 肝脏缺血再灌注损伤后, 由于细胞缺氧、ROS以及钙离子等因素的作用, 会引起肝细胞内线粒体的损伤^[32]. 当细胞线粒体损伤后, 引起线粒体膜电位下降, 使Pink1蛋白在线粒体上积累, 进而使Parkin蛋白移至损伤的线粒体上, 使线粒体膜上多种蛋白泛素化, 从而募集其它相关蛋白介导线粒体自噬的发生^[33]. Bcl-2家族中BH3-only亚家族的BNIP3和Nix蛋白也在线粒体自噬中发挥重要作用. 肝脏缺血再灌注损伤后, 细胞处于缺血缺氧环境, 使BNIP3和Nix蛋白的表达增加, 然后通过LC3相互作用区域LIR直接与LC3结合来激活线粒体自噬^[15]. 因此, 保护线粒体的功能是肝脏缺血再灌注损伤治疗的关键.

目前细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的具体作用及机制仍有较大争议. 有学者报道, 肝脏缺血再灌注损伤发生后, 使用CDDO-异吡唑可以通过Nrf2/HO-1信号通路上调肝细胞的自噬水平, 清除受损的线粒体, 减少ROS以及炎性介质的产生, 减少肝细胞的死亡^[34]. Zhang等^[35]通过在体和离体实验发现敲除沉默信息调

节因子(silent information regulator 6, SIRT6)可以加重氧化应激、线粒体功能障碍、炎症反应、促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导激活以及细胞凋亡和自噬相关的肝细胞死亡, 并首次证明了SIRT6可以通过调节细胞自噬有效地保护肝脏缺血再灌注损伤。Ruan等^[36]同样认为提高细胞自噬水平可以有效的减轻肝脏缺血再灌注损伤。

以上研究认为自噬在肝脏缺血再灌注损伤过程中起保护作用。但是有学者报道, N-乙酰-5-甲氧基色胺可以通过激活mTOR信号通路, 通过抑制细胞自噬来减轻肝脏缺血再灌注损伤^[37]。也有研究认为肝脏缺血再灌注后细胞自噬水平升高, LC3 II 蛋白的表达明显增加, 会损伤肝细胞和肝组织, 如使用药物或其他方式抑制肝细胞自噬, 则肝组织的损伤明显减轻, 自噬相关蛋白表达降低, 认为肝细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中起负向作用^[38]。因此目前关于自噬在肝脏缺血再灌注损伤过程中具有保护作用还是损伤作用仍有不同结论。有学者提出在肝脏缺血再灌注损伤时, 适度的上调细胞自噬水平, 可以清除细胞内异常的脂质和受损的线粒体, 减少ROS的产生, 并能维持细胞正常的能量代谢和细胞膜稳定性; 但是如果细胞自噬水平过高, 会过度清除细胞内脂质、损伤正常的细胞器, 导致细胞膜通透性增高以及线粒体损伤, 引发自噬性细胞损伤, 加重肝脏缺血再灌注损伤^[32]。该观点认为适度的自噬对肝脏缺血再灌注损伤具有保护作用。

同样有大量研究证实, 自噬在缺血和再灌注的不同应激条件下发挥着不同的生物学功能^[13,39-41]。有学者报道, 肝细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤的缺血期间通过AMPK依赖的机制对肝细胞起保护性作用, 而在缺血再灌注损伤的血流再灌注期间通过Beclin-1依赖途径对肝细胞起损伤作用^[42]。认为自噬在肝脏缺血再灌注损伤的不同阶段具有不同作用。但是Han等^[43]却提出在肝脏恢复血流再灌注时期, 自噬水平的降低可以加重肝损伤, 同时发现转录因子STAT3在肝脏缺血再灌注损伤期间表达上调, 并且其可以通过调节自噬相关基因Atg-5激活自噬, 进而发挥相应的保护作用。由此可知, 自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的调节过程具有复杂性与多样性的特点。

4 结论

自噬是细胞自我保护的一种重要机制, 是一种避免细胞死亡以及细胞对应激等刺激的适应性反应。细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中扮演着重要的角色, 但是目前自噬与肝脏缺血再灌注损伤之间的具体作用仍存在较大的矛盾与争议。许多研究表明自噬在肝损伤的

治疗领域仍然发挥着巨大的功能和作用, 其潜在的作用机制仍有待我们进一步去研究。不同条件下的刺激以及不同药物的处理能否调控细胞自噬级联反应, 进而去减轻或缓解肝脏缺血再灌注带来的损伤, 这将成为有效治疗肝脏缺血再灌注损伤的研究重点。

5 参考文献

- Ma Z, Xin Z, Di W, Yan X, Li X, Reiter RJ, Yang Y. Melatonin and mitochondrial function during ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 3989-3998 [PMID: 28795196 DOI: 10.1007/s00018-017-2618-6]
- Lu D, Wang W, Liu J, Qi L, Zhuang R, Zhuo J, Zhang X, Xu X, Zheng S. Peroxiredoxins in inflammatory liver diseases and ischemic/reperfusion injury in liver transplantation. *Food Chem Toxicol* 2018; 113: 83-89 [PMID: 29360557 DOI: 10.1016/j.fct.2018.01.025]
- Ribeiro RFG Júnior, Couteiro RP, Monteiro AM, Rodrigues IADS, Cavalcante LCDC, Gouveia EHH, Galvão LN, Lopes LRO, Yasojima EY, Brito MVH. Perconditioning associated to hypertonic saline solution on liver function improvement after ischemia/reperfusion injury. *Acta Cir Bras* 2017; 32: 949-955 [PMID: 29236799 DOI: 10.1590/s0102-86502017011000006]
- Ji ZP, Li YX, Shi BX, Zhuang ZN, Yang JY, Guo S, Xu XZ, Xu KS, Li HL. Hypoxia preconditioning protects Ca²⁺-ATPase activation of intestinal mucosal cells against R/I injury in a rat liver transplantation model. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 360-370 [PMID: 29391758 DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.360]
- Shi S, Xue F. Current Antioxidant Treatments in Organ Transplantation. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 8678510 [PMID: 27403232 DOI: 10.1155/2016/8678510]
- 千年松, 帝振宇, 陶开山. 肝脏缺血再灌注损伤的发生机制研究进展. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 1589-1592
- Shirasugi N, Wakabayashi G, Shimazu M, Oshima A, Shito M, Kawachi S, Karahashi T, Kumamoto Y, Yoshida M, Kitajima M. Up-regulation of oxygen-derived free radicals by interleukin-1 in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 1997; 64: 1398-1403 [PMID: 9392301]
- Guan LY, Fu PY, Li PD, Li ZN, Liu HY, Xin MG, Li W. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World J Gastrointest Surg* 2014; 6: 122-128 [PMID: 25068009 DOI: 10.4240/wjgs.v6.i7.122]
- 乌云毕力格, 乌云图, 金山. 肝脏缺血再灌注损伤的防治. *肝脏* 2013; 18: 420-423
- Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A, Gallelli G, Serafini S, Maria M, Naso A, Grande R, Serra R, Nardo B. Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers. *Int J Surg* 2016; 33 Suppl 1: S57-S70 [PMID: 27255130 DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.05.050]
- Pu T, Liao XH, Sun H, Guo H, Jiang X, Peng JB, Zhang L, Liu Q. Augmenter of liver regeneration regulates autophagy in renal ischemia-reperfusion injury via the AMPK/mTOR pathway. *Apoptosis* 2017; 22: 955-969 [PMID: 28466106 DOI: 10.1007/s10495-017-1370-6]
- Cursio R, Colosetti P, Eugenheim J. Autophagy and liver ischemia-reperfusion injury. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 417590 [PMID: 25861623 DOI: 10.1155/2015/417590]
- Rubinsztein DC, Codogno P, Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 709-730 [PMID: 22935804 DOI: 10.1038/nrd3802]
- Qiu R, Li W, Liu Y. MicroRNA-204 protects H9C2 cells against

- hypoxia/reoxygenation-induced injury through regulating SIRT1-mediated autophagy. *Biomed Pharmacother* 2018; 100: 15-19 [PMID: 29421577 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.165]
- 15 宋虎, 王振, 杜晨阳, 张建军. 肝缺血再灌注损伤过程中细胞自噬的研究进展. *天津医科大学学报* 2018; 24: 87-90
- 16 雷一鸣, 杨逸冬, 谭嗣伟, 林显艺, 吴斌. TNF- α 通过内质网应激信号通路诱导肝癌细胞自噬并促进增殖的研究. *新医学* 2017; 48: 770-774 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.11.005]
- 17 滕旭, 丁凡, 陈文捷, 许赤. 高剂量西罗莫司可能通过促进细胞自噬对老年小鼠肝脏缺血-再灌注损伤起保护作用. *器官移植* 2017; 8: 349-354 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.05.003]
- 18 Sharifi MN, Mowers EE, Drake LE, Collier C, Chen H, Zamora M, Mui S, Macleod KF. Autophagy Promotes Focal Adhesion Disassembly and Cell Motility of Metastatic Tumor Cells through the Direct Interaction of Paxillin with LC3. *Cell Rep* 2016; 15: 1660-1672 [PMID: 27184837 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.065]
- 19 陈佳意, 习阳, 步世忠. 自噬在非酒精性脂肪肝合并糖尿病中的作用. *生命科学* 2017; 29: 1156-1160 [DOI: 10.13376/j.cbbs/2017153]
- 20 何贤辉, 何健, 欧阳东云. 细胞自噬与炎症反应相互作用的研究进展. *暨南大学学报(自然科学与医学版)* 2013; 34: 125-128 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-9965.2013.02.001]
- 21 陈垂继, 汪波, 陈龙, 李涛. Parkin基因对大鼠肝脏缺血再灌注损伤细胞自噬的影响. *华南国防医学杂志* 2017; 31: 504-508
- 22 Dancourt J, Melia TJ. Lipidation of the autophagy proteins LC3 and GABARAP is a membrane-curvature dependent process. *Autophagy* 2014; 10: 1470-1471 [PMID: 24991828 DOI: 10.4161/auto.29468]
- 23 Dolman NJ, Chambers KM, Mandavilli B, Batchelor RH, Janes MS. Tools and techniques to measure mitophagy using fluorescence microscopy. *Autophagy* 2013; 9: 1653-1662 [PMID: 24121704 DOI: 10.4161/auto.24001]
- 24 Qin H, Tan W, Zhang Z, Bao L, Shen H, Wang F, Xu F, Wang Z. 15d-prostaglandin J2 protects cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury: involvement of inhibiting autophagy through upregulation of Bcl-2. *Cell Mol Neurobiol* 2015; 35: 303-312 [PMID: 25349027 DOI: 10.1007/s10571-014-0125-y]
- 25 郭秋平, 陈贵英, 覃仁安, 金若敏. 对乙酰氨基酚对肝细胞自噬行为的研究. *中南药学* 2017; 15: 1669-1673 [DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2017.12.002]
- 26 Perl A. mTOR activation is a biomarker and a central pathway to autoimmune disorders, cancer, obesity, and aging. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1346: 33-44 [PMID: 25907074 DOI: 10.1111/nyas.12756]
- 27 李倩楠, 戴光荣, 马权, 万艳, 白艳霞. 酒精性肝病与自噬的研究进展. *安徽医药* 2016; 20: 2222-2225 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.12.005]
- 28 安民, 黄雪竹. 自噬相关因素在缺血再灌注损伤中的研究进展. *世界科技研究与发展* 2015; 37: 618-621 [DOI: 10.16507/j.issn.1006-6055.2015.05.031]
- 29 Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, Gelino S, Kohnz RA, Mair W, Vasquez DS, Joshi A, Gwinn DM, Taylor R, Asara JM, Fitzpatrick J, Dillin A, Viollet B, Kundu M, Hansen M, Shaw RJ. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy. *Science* 2011; 331: 456-461 [PMID: 21205641 DOI: 10.1126/science.1196371]
- 30 Duan P, Hu C, Quan C, Yu T, Zhou W, Yuan M, Shi Y, Yang K. 4-Nonylphenol induces apoptosis, autophagy and necrosis in Sertoli cells: Involvement of ROS-mediated AMPK/AKT-mTOR and JNK pathways. *Toxicology* 2016; 341-343: 28-40 [PMID: 26804764 DOI: 10.1016/j.tox.2016.01.004]
- 31 Go KL, Lee S, Zendejas I, Behrns KE, Kim JS. Mitochondrial Dysfunction and Autophagy in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 183469 [PMID: 26770970 DOI: 10.1155/2015/183469]
- 32 谷健, 王继亮. 自噬在肝缺血再灌注损伤中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 3060-3068 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i34.3060]
- 33 Williams JA, Ding WX. Targeting Pink1-Parkin-mediated mitophagy for treating liver injury. *Pharmacol Res* 2015; 102: 264-269 [PMID: 26655101 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.09.020]
- 34 Xu D, Chen L, Chen X, Wen Y, Yu C, Yao J, Wu H, Wang X, Xia Q, Kong X. The triterpenoid CDDO-imidazolide ameliorates mouse liver ischemia-reperfusion injury through activating the Nrf2/HO-1 pathway enhanced autophagy. *Cell Death Dis* 2017; 8: e2983 [PMID: 28796242 DOI: 10.1038/cddis.2017.386]
- 35 Zhang S, Jiang S, Wang H, Di W, Deng C, Jin Z, Yi W, Xiao X, Nie Y, Yang Y. SIRT6 protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by inhibiting apoptosis and autophagy related cell death. *Free Radic Biol Med* 2018; 115: 18-30 [PMID: 29129519 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.005]
- 36 Ruan W, Liu Q, Chen C, Li S, Xu J. [Limb remote ischemic preconditioning attenuates liver ischemia reperfusion injury by activating autophagy via modulating PPAR- γ pathway]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016; 41: 918-928 [PMID: 27640790 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.09.006]
- 37 Kang JW, Cho HI, Lee SM. Melatonin inhibits mTOR-dependent autophagy during liver ischemia/reperfusion. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33: 23-36 [PMID: 24401531 DOI: 10.1159/000356647]
- 38 Wang D, Ma Y, Li Z, Kang K, Sun X, Pan S, Wang J, Pan H, Liu L, Liang D, Jiang H. The role of AKT1 and autophagy in the protective effect of hydrogen sulphide against hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. *Autophagy* 2012; 8: 954-962 [PMID: 22694815 DOI: 10.4161/auto.19927]
- 39 Xie X, Zhu T, Chen L, Ding S, Chu H, Wang J, Yao H, Chao J. MCP1P1-induced autophagy mediates ischemia/reperfusion injury in endothelial cells via HMGB1 and CaSR. *Sci Rep* 2018; 8: 1735 [PMID: 29379093 DOI: 10.1038/s41598-018-20195-6]
- 40 Chen GZ, Shan XY, Li XS, Tao HM. Remote ischemic preconditioning protects the brain from focal ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy through the mTOR/p70S6K pathway. *Neurol Res* 2018; 40: 182-188 [PMID: 29369005 DOI: 10.1080/01616412.2018.1424696]
- 41 Feng J, Chen X, Guan B, Li C, Qiu J, Shen J. Inhibition of Peroxynitrite-Induced Mitophagy Activation Attenuates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Mol Neurobiol* 2018 Jan 6. [Epub ahead of print] [PMID: 29307080 DOI: 10.1007/s12035-017-0859-x]
- 42 Matsui Y, Takagi H, Qu X, Abdellatif M, Sakoda H, Asano T, Levine B, Sadoshima J. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res* 2007; 100: 914-922 [PMID: 17332429 DOI: 10.1161/01.RES.0000261924.76669.36]
- 43 Han YF, Zhao YB, Li J, Li L, Li YG, Li SP, Li ZD. Stat3-Atg5 signal axis inducing autophagy to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Cell Biochem* 2018; 119: 3440-3450 [PMID: 29143976 DOI: 10.1002/jcb.26516]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



HBx蛋白及其羧基末端缺失35个氨基酸的突变体对正常肝细胞增殖的影响

朱冉旭, 羊东晔, 司徒伟基

朱冉旭, 羊东晔, 司徒伟基, 香港大学深圳医院消化及肝病科 广东省深圳市 518053

朱冉旭, 博士, 主治医师, 主要从事乙型肝炎病毒对肝癌作用机制的相关方面研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81702777; 广东省自然科学基金资助项目, No. 2015A030310053.

作者贡献分布: 此课题的研究, 数据和写作分析由朱冉旭完成; 论文修改由朱冉旭、羊东晔及司徒伟基完成.

通讯作者: 朱冉旭, 主治医师, 518053, 广东省深圳市福田区海园一路(白石路与侨城东路交汇), 香港大学深圳医院消化和肝病科. zhurx@hku-szh.org

收稿日期: 2018-03-09

修回日期: 2018-04-17

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-08

Impact of wild-type and carboxyl-terminal truncated hepatitis B virus X on hepatocyte proliferation

Ran-Xu Zhu, Dong-Ye Yang, Wai-Kay Seto

Ran-Xu Zhu, Dong-Ye Yang, Wai-Kay Seto, Department of Gastroenterology and Hepatology, The University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518053, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81702777; Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2015A030310053.

Correspondence to: Dr. Ran-Xu Zhu, Department of Gastroenterology and Hepatology, The University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, 1, Haiyuan 1st Road, Futian District, Shenzhen 518053, Guangdong Province, China. zhurx@hku-szh.org

Received: 2018-03-09

Revised: 2018-04-17

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To construct lentiviral vectors expressing human wild-type HBx (wt-HBx) and truncated HBx (tHBx^{Δ35}) and study the effect of wt-HBx and tHBx^{Δ35} on the proliferation and apoptosis of normal liver cell lines.

METHODS

Lentiviral vectors TOPO3.1-wt-HBx and TOPO3.1-tHBx^{Δ35} were constructed and transfected into 293T cells with three packaging plasmids. The supernatants were collected to infect LO2 and MIHA cells, respectively. The expression of wt-HBx and tHBx^{Δ35} was detected by fluorescence microscopy and western blot analysis. The effect of HBx and tHBx^{Δ35} on the proliferation, cell cycle, and apoptosis was analyzed by cell counting, MTS, and flow cytometry, respectively.

RESULTS

The recombinant lentiviral vectors were successfully constructed. The proliferation of liver cells infected with tHBx^{Δ35} was significantly increased, compared with HBx or CTRL infected cells, while the proliferation of liver cells infected with HBx was decreased compared with tHBx^{Δ35} or CTRL infected cells ($P < 0.05$). tHBx^{Δ35} improved the number of cells in S phase, while HBx induced G0/G1-S cell cycle arrest. The effect of tHBx^{Δ35} or HBx on apoptosis was mild.

CONCLUSION

HBx can inhibit the proliferation of hepatocytes, while

tHBx^Δ35 can improve the proliferation of liver cells.

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

Key Words: Lentiviral vector; Infection; tHBx^Δ35; wt-HBx; Proliferation; Hepatocyte; Apoptosis

Zhu RX, Yang DY, Seto WK. Impact of wild-type and carboxyl-terminal truncated hepatitis B virus X on hepatocyte proliferation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 760-768 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/760.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.760>

摘要

目的

构建野生型HBx(wild-type HBx, wt-HBx)和自然突变体HBx(truncated HBx, tHBx^Δ35)重组慢病毒表达载体, 建立稳定转染细胞株, 观察wt-HBx和tHBx^Δ35对肝细胞增殖和凋亡的影响。

方法

构建TOPO3.1- wt-HBx和TOPO3.1-tHBx^Δ35重组慢病毒载体; 与3个质粒包装系统用磷酸钙方法共同转染到人293T细胞, 包装成病毒颗粒, 分别感染肝细胞LO2和MIHA, 并进行荧光和Western blot法检测细胞中wt-HBx和tHBx^Δ35的表达情况。用细胞计数, 细胞活力测定, 集落形成实验, 流式细胞仪等方法检测对肝细胞增殖和凋亡效应的影响。

结果

重组慢病毒载体及稳定转染细胞株构建成功, 转染后wt-HBx和tHBx^Δ35在细胞中表达明显变化; tHBx^Δ35过表达细胞的增殖速度明显高于wt-HBx组和CTRL对照组, 而感染wt-HBx组的肝细胞增殖速度比CTRL对照组和tHBx^Δ35组增殖速度慢($P<0.05$); tHBx^Δ35可能通过促进细胞S期的合成而刺激细胞增殖, 而wt-HBx可能通过捕获细胞的G0/G1期而抑制细胞增殖。但tHBx^Δ35, wt-HBx在肝细胞的凋亡率是很低的。

结论

HBx对肝细胞具有抑制增殖的作用, 而tHBx^Δ35对肝细胞具有促进增殖的作用。

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

关键词: 慢病毒载体; tHBx^Δ35; HBx基因; 细胞增殖; 肝细胞; 凋亡

核心提要: 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)编码HBx蛋白在原发性肝癌发展中发挥重要的作用。在肝癌

组织中, HBx 羧基末端频繁易丢失35个氨基酸, 形成自然突变体HBx(truncated HBx, tHBx^Δ35); 本研究主要探讨HBx和tHBx^Δ35对正常肝细胞增殖的影响。结果发现HBx对肝细胞具有抑制增殖的作用, 而tHBx^Δ35对肝细胞具有促进增殖的作用。

朱冉旭, 羊东晖, 司徒伟基. HBx蛋白及其羧基末端缺失35个氨基酸的突变体对正常肝细胞增殖的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 760-768 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/760.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.760>

0 引言

在正常组织的生长周期中, 细胞的凋亡和增殖是维持动态平衡的。当这个平衡发生破坏时, 就会引起诸多疾病。如当肝细胞凋亡过多时, 组织将出现坏死, 肝功能出现异常; 当肝细胞过度增殖时, 癌前病变及癌症将可能随之发生。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是我国诱发急慢性肝病和原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要病因^[1,2]。它属于嗜肝DNA病毒科, 直接感染肝细胞。HBV基因DNA组包含四个部分重叠的开放读码框(open reading frame, ORF), 分别命名为S, C, P和X。在这4个DNA基因组中, X-ORF编码154个氨基酸(amino acid, aa)多肽则称之为HBx蛋白^[3,4]。HBx作为反式调控蛋白, 通过协调和激活具有不同作用的功能性蛋白及其靶基因, 从而在病毒感染/复制以及诱发肝癌的发生发展中发挥重要的作用^[5,6]。

近年来, 人们在HBV相关肝癌的研究中, 发现HBx的突变体在诱发肝细胞癌变的过程中发挥了重要的作用。人们发现3'羧基末端被截短的HBx蛋白被频繁地检测在HBV相关的HCC肿瘤组织中^[7]。2003年Iavarone等^[8]和2004年Wang等^[9]的研究表明HBV在整合到肝细胞的时候, 易发生HBx突变, 即野生型HBx(wild-type HBx, wt-HBx)基因的3'末端被截断(丢失), 从而形成突变型的HBx (truncated HBx, tHBx)。2007年Xu等^[10]进一步发现: 在自然情况下, 在肝癌组织中HBx3'羧基末端易于丢失35aa, 即形成自然突变体tHBx^Δ35。但是自然突变体tHBx^Δ35如何诱导其癌变的作用机制目前仍不完全清楚。在本研究中旨在通过转染tHBx^Δ35, wt-HBx到正常肝细胞中探讨对肝细胞生长及增殖的影响及作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人永生化非肿瘤性肝细胞MIHA, LO2, 包装细胞293T细胞购自美国标准培养收集公司(ATCC, Manassas, VA, United States)。所有的细胞都用含10%

胎牛血清(HyClone公司, United States)的高糖DMEM培养液(Gibco公司)培养. 限制性内切酶EcoR I 购自美国Promega Biotech Co. Ltd公司; BamH I, Hpa I, Xho I, SalI内切酶, T4 DNA 连接酶购自美国New England BioLabs Inc.公司; RNA提取试剂盒, 无内毒素质粒提取试剂盒, DNA纯化试剂盒及PCR扩增试剂购自北京康为世纪生物科技有限公司. 引物序列均由Invitrogen公司合成. TOPO TA载体试剂盒购自Invitrogen公司. 流式细胞仪为BD FACS AriaTM公司.

1.2 方法

1.2.1 重组慢病毒转移载体的构建: 野生型wt-HBx为全长HBx, 它是以HBV 血清型adw的HBx为模板; tHBx^{Δ35}为wt-HBx含3'末端被截断35氨基酸; 它的模板来自香港中文大学附属威尔斯亲王医院患HCC病人的血清; 引物设计: 分子克隆引物: HBx adw(wt-HBx)上游引物5'-GCCACCATGGATTACAAGGATGACGATGACAAGGCTGCTAGGGTGTGCTG-3', 下游引物: 5'-TAGGGCGTCGACTTAGGCAGAGGTGAAAAA GTTG-3'(内含酶切位点); tHBx^{Δ35}:下游引物Reverse 5'-TAGGGCGTCGACTTAGTCTTTAAACACACAG TCTTTGA-3'; 在设计寡核苷酸序列中, Kozak一致序列(GCCACC)位于起始密码子(ATG)之前, 它可以增强转染进入真核细胞的效率. Flag-tag序列(GATTA CAAGGATGACGATGACAAG)连接在HBx序列的N端; 下游引物在HBx的CooH端截断35氨基酸处含有人工合成的终止密码子(TAA). 序列均由Invitrogen公司合成. wt-HBx, tHBx^{Δ35}的DNA片段通过PCR扩增和克隆到TOPO TA载体, 从而产生TOPO3.1-wt-HBx和TOPO3.1- tHBx^{Δ35}. 然后它们被亚克隆到含有EcoRI和SalI限制性内切酶切位点的慢病毒载体pRRL-cPPT-CMV-X-IRES- EGFP- PRE-SIN(由香港中文大学YC. Chen教授馈赠)中.

1.2.2 慢病毒的产生: 通过用磷酸钙方法将病毒转移载体和3个包装载体pMDL/pRRE, pRSV-REV和pCMV-VSVG瞬时转染到人293T细胞进行包装病毒. 在转染前1 d, 将生长状态良好的293T细胞接种至10 cm培养皿中, 待细胞密度达70%时, 更换无血清无抗生素DMEM培养基, 取质粒混悬液(10 μg病毒转移载体, 6.6 μg pMDL/pRRE, 3.5 μg pCMV-VSVG 和2.5 μg pRSV-REV通过用磷酸钙方法转移到293T细胞, 放入5% CO₂, 37 °C的温箱中孵育48 h, 收集含病毒的上清培养液, 并进行纯化和浓缩, 分装-80 °C冰箱保存.

1.2.3 慢病毒的感染: 感染前1 d, 取对数生长期状态良好的MIHA, LO2细胞, 按每孔 2×10⁴个细胞接种于24-孔培养板中. 待细胞密度达70%时, 弃去培养液, 加入

包装的慢病毒混悬液(4 μL 聚凝胺polybrene+15 μL慢病毒+381 μL新鲜DMEM培养基)放入5%CO₂, 37 °C的温箱中孵育. 经过48 h后, 换液, 放入荧光显微镜下观察细胞荧光发光(被感染上EGFP阳性的细胞则放射出绿色的荧光). 已感染的细胞所释放绿色荧光的密度和范围被测定为转染效率的标准.

1.2.4 Western-blot鉴定: 分别收集感染重组慢病毒和对照未感染的细胞, 裂解提取细胞总蛋白, 经BCA法蛋白定量, SDS-PAGE凝胶电泳样品, 蛋白上样量为50 μg, 半干转15 V稳压转膜17 min, 经凝胶蛋白转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜. 5%脱脂奶粉37 °C封闭1.5 h, 后加入鼠抗人HBx一抗(1:2000 稀释)或β-actin一抗(1:5000 稀释), 4 °C过夜, TBST洗膜后加入抗鼠二抗(1:5000稀释), 室温孵育1h, TBST洗膜后与化学发光底物孵育5 min, 暗室中用X线片曝光, 显影, 定影. 用β-actin作内参验证蛋白含量.

1.2.5 生长曲线绘制: 重组慢病毒tHBx^{Δ35}组, wt-HBx组和空载体(CTRL)阴性对照组按照1×10⁴个/孔接种在3块6孔板培养. 每24 h取3孔计数, 每孔计数2次, 取平均值作为日平均细胞数, 连续计数5 d, 绘制细胞生长曲线.

1.2.6 MTS法检测细胞增殖: 实验设重组慢病毒空载体阴性对照组CTRL, 重组慢病毒tHBx^{Δ35}组, wt-HBx组, 每组各设6个重复孔, 按照每孔5000个细胞密度接种于96孔板中, 在37 °C, 5% CO₂孵育0 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h后分别每孔加20 μL MTS溶液, 继续培养2 h. 酶标仪上选490 nm波长测定各孔吸光度(A490)值. 计算6孔平均值.

1.2.7 集落形成实验: 将重组慢病毒空载体阴性对照组CTRL, 重组慢病毒wt-HBx组, tHBx^{Δ35}组细胞分别按每含50个细胞的密度接种于6孔板, 每组细胞接种3个孔. 将培养板移入CO₂培养箱培养2 wk. 弃去培养液, 用PBS液小心漂洗2次, 加入甲醇固定15 min, 弃去固定液, 加适量的0.25%结晶紫染料在室温下染10 min, 细胞集落在显微镜下计数, 重复3次以上实验取其平均值.

1.2.8 细胞周期的检测: 收集重组慢病毒空载体阴性对照组CTRL, 重组慢病毒wt-HBx组, tHBx^{Δ35}组细胞, 调整细胞密度至1×10⁸/L, 预冷的70%乙醇固定2 h后加入0.5 mL碘化丙啶染色液, 37°C避光温浴30 min, 随即进行流式细胞仪检测, 观察细胞周期分布情况.

1.2.9 细胞凋亡的检测: 收集重组慢病毒空载体阴性对照组CTRL, 重组慢病毒wt-HBx组, tHBx^{Δ35}组细胞, 调整细胞密度至1×10⁸/L, 加入5 μL膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(annexin V-FITC), 室温避光孵育10 min, 加入5 μL碘化丙啶(PI)染色, 随即进行流式细胞仪检测, 观察

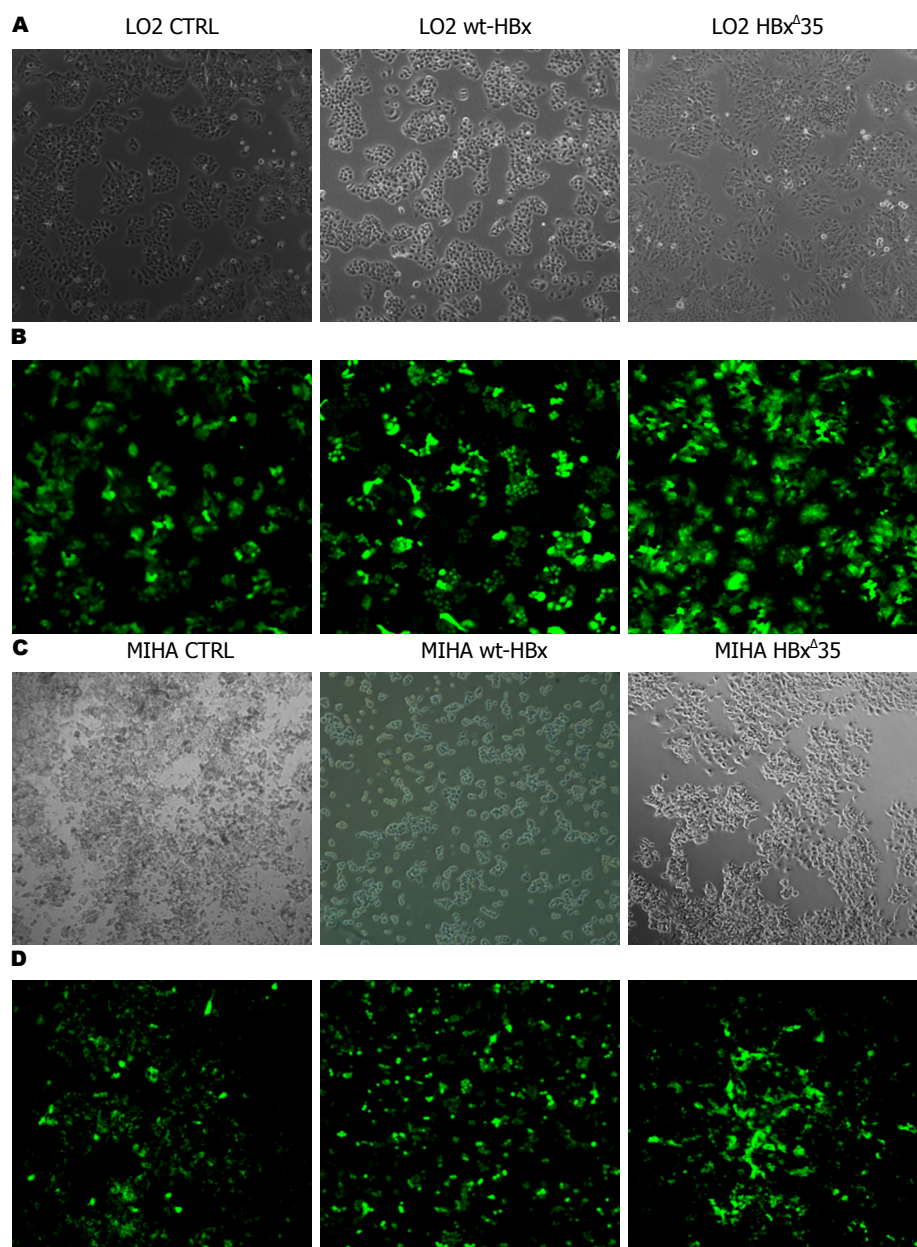


图1 重组慢病毒感染肝细胞LO2/MIHA感染效率的鉴定. A: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2在白光显微镜下; B: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2在荧光显微镜下; C: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染MIHA在白光显微镜下; D: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染MIHA在荧光显微镜下.

凋亡细胞百分比.

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件分析, 组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为统计学差异意义. 数据以mean \pm SD表示.

2 结果

2.1 感染效率鉴定 感染重组慢病毒48 h后在荧光显微镜下观察细胞, 其生长状态良好. 与对照组比较, 感染后的细胞可见广泛绿色荧光存在(感染效率 $\geq 80\%$), 说明慢病毒的感染效率较高(图1).

2.2 感染细胞后目的基因的鉴定 Western blot 结果显

示通过慢病毒的介导感染, 野生型wt-HBx和突变型tHBx^Δ35基因均在LO2和MIHA细胞中的蛋白水平上稳定地表达出来(图2).

2.3 tHBx^Δ35和wt-HBx 基因在肝细胞的生长效应 感染肝细胞5 d后, 感染tHBx^Δ35组的LO2肝细胞增殖速度比空载体(CTRL)对照组肝细胞增殖效应明显加快($P < 0.05$), 而感染wt-HBx组的MIHA肝细胞增殖速度比空载体(CTRL)对照组肝细胞增殖要慢($P < 0.05$). 类似的结果也显示在感染MIHA肝细胞中(见图3).

2.4 MTS法检测细胞增殖 经培养5 d后, 可见感染tHBx^Δ35组明显对肝细胞有促进增殖作用. 感染

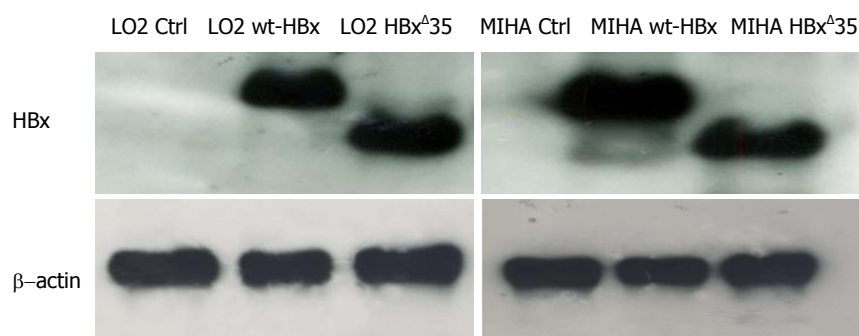


图 2 重组慢病毒感染肝细胞LO2/MIHA目的基因的蛋白鉴定. Western blot 分析不同组慢病毒分别感染肝细胞LO2和MIHA的HBx蛋白的表达, β -actin作为对照.

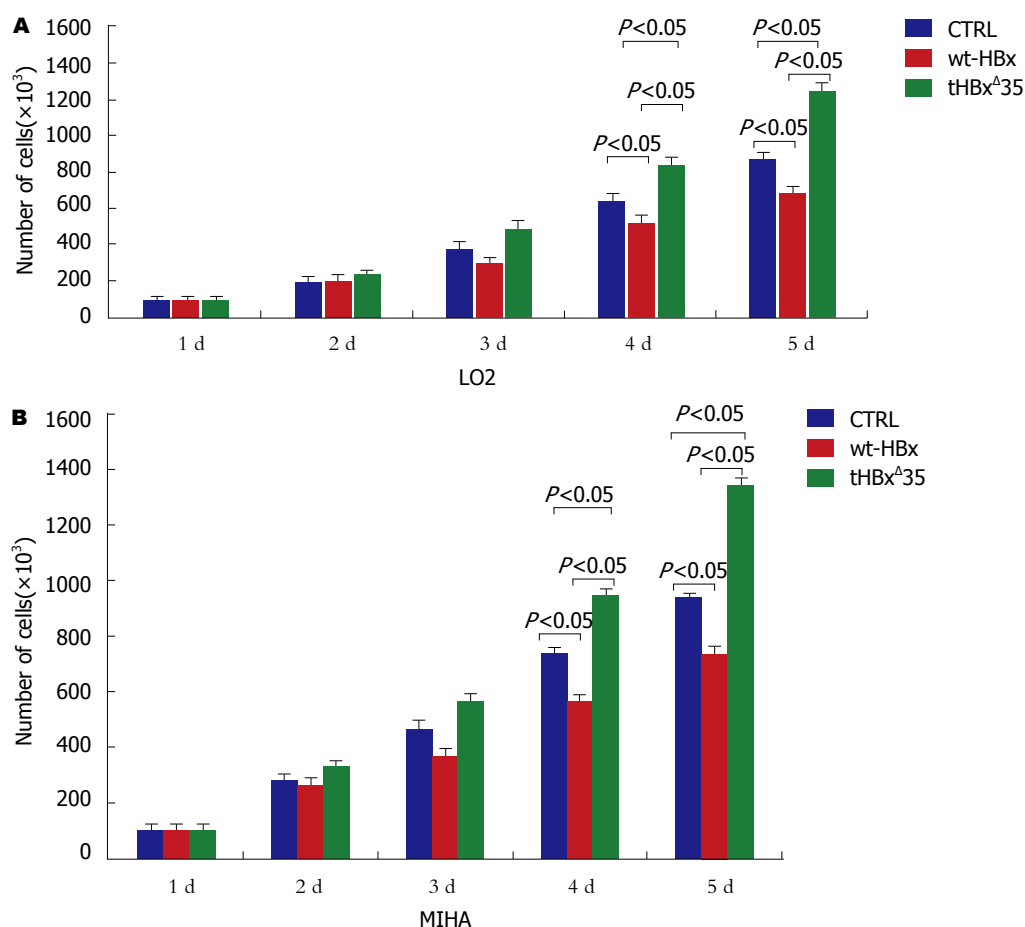


图 3 tHBx Δ 35和wt-HBx 基因在肝细胞的生长效应. A: 重组慢病毒tHBx Δ 35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2时的生长情况; B重组慢病毒tHBx Δ 35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染 MIHA时的生长情况.

tHBx Δ 35组的LO2肝细胞增殖速度比wt-HBx组, 空载体(CTRL)对照组增殖效应要快($P < 0.05$). 而感染wt-HBx组的LO2肝细胞增殖速度却比空载体(CTRL)对照组, tHBx Δ 35组要慢($P < 0.05$), 其类似的结果也显示在感染MIHA肝细胞中(见图4). 显然, 我们的结果揭示感染tHBx Δ 35肝细胞比感染wt-HBx肝细胞更能促进肝细胞增殖.

2.5 集落形成实验 培养14 d后, 重组慢病毒tHBx Δ 35组形成细胞集落明显较空载体(CTRL)对照组, wt-HBx组

为多($P < 0.05$), 而wt-HBx组形成的细胞集落比tHBx Δ 35组, 空载体(CTRL)对照组要少($P < 0.05$), tHBx Δ 35组所形成细胞集落为三者中最多, wt-HBx组所形成的细胞集落则相较之为最少(如图5).

2.6 流式细胞仪分析细胞周期及凋亡 与细胞增殖试验结果一致, 重组慢病毒tHBx Δ 35组的细胞在S期(DNA合成期)的比例明显高于wt-HBx细胞和对照组(CTRL), $45.37\% \pm 3.15\%$ vs $28\% \pm 2.83\%$ vs $38.18\% \pm 2.69\%$, $P < 0.05$. 另一方面, wt-HBx组的细胞在G0/G1期(DNA

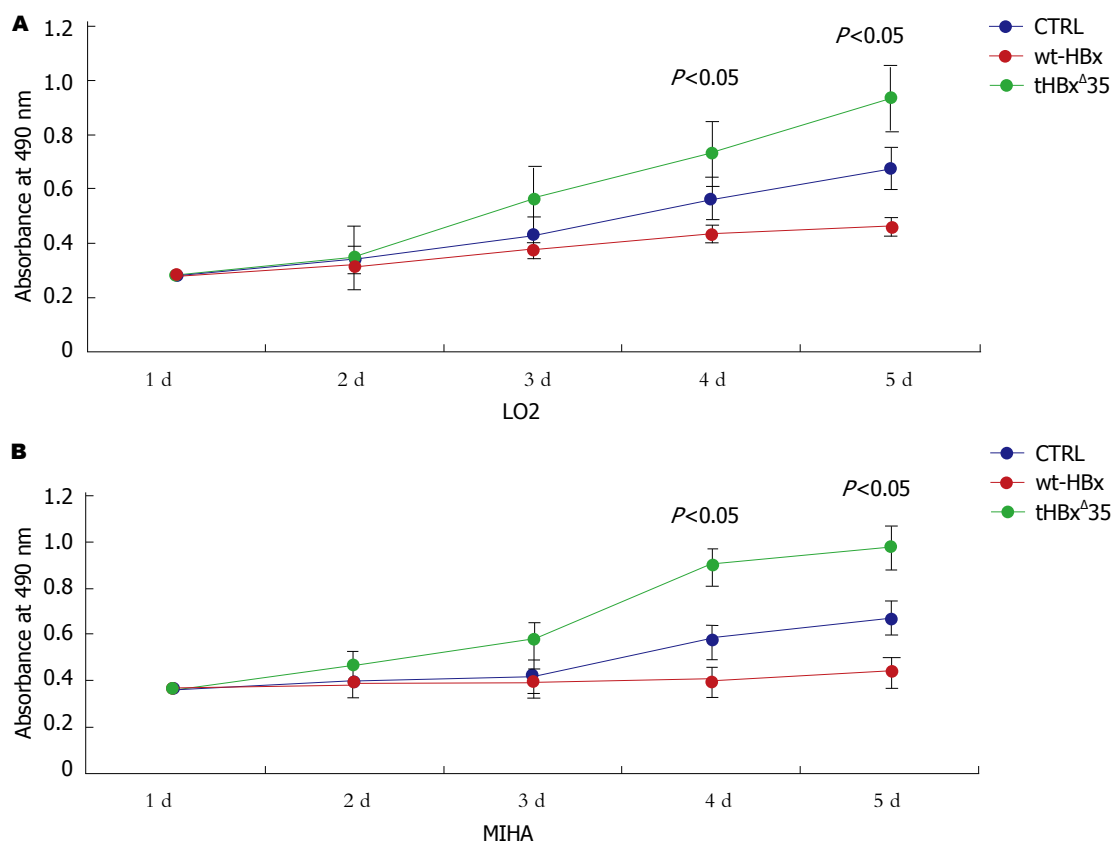


图 4 MTS法检测重组慢病毒感染细胞的增殖性. A: 示重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2细胞的生长情况; B示重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染MIHA细胞的生长情况.

合成前期)的比例明显高于对照组(CTRL)和tHBx^Δ35组细胞($58.01\% \pm 3.14\%$ vs $44.73\% \pm 5.69\%$ vs $48.32\% \pm 4.35\%$, $P < 0.05$), 而S期的比例明显低于tHBx^Δ35组和对照组(图6). 因而, 重组慢病毒tHBx^Δ35组的细胞可能通过促进细胞S期的合成而刺激细胞增殖, 而wt-HBx可能通过捕获(阻滞)细胞的G0/G1期而抑制细胞增殖. 然而, 在我们的研究中, 不同形式的HBx在MIHA细胞的凋亡率上却是很微弱的, 且显示不出明显的差异性(图7).

3 讨论

HBV与HCC的发生发展有着密切的关系. 近年来, 研究显示HBx在HBV相关的HCC疾病发展中发挥了重要作用. HBx是一个含154氨基酸的多功能蛋白. 但是HBx在HCC致癌过程中的作用机制还不是太清楚(存在广泛争议). 一些学者报道, 野生型HBx能诱导肝细胞的凋亡或是使细胞敏感于促凋亡刺激所诱发的凋亡^[11,12], 并且通过和原癌基因ras, myc的相互作用而抑制集落的形成^[13]. 他们认为HBx可以通过结合DNA修复基因以干扰宿主细胞DNA修复机制以及干预细胞周期的进展, 其中包括S期的进展和染色体的稳定性从而诱导肝细胞凋亡^[14]. 同时野生型HBx也可通过涉及肿瘤坏死因

子所诱导凋亡的体制, 包括激活一系列含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶级联反应从而促使细胞敏感于凋亡. 而另一方面, 一些学者则阐述了HBx促进肝细胞无限增殖, 进而导致HCC的产生. HBx和它的某些特定靶基因的相互作用则在启动肝癌形成的信号传导通路上发挥了主要的作用.

如何解释HBx在肝癌形成中截然相反的作用呢? 研究显示, 当HBx5'氨基端的前50个aa被明确为转化功能区域时, 其3'羧基末端的后14个aa具有反式激活转化功能区的活性, 从而达到抑制细胞过度增殖的效应. 当羧基末端超过14aa的截断则会失去其对野生型wt-HBx的生长抑制效应^[15,16]. 2003年Iavarone等^[8]和2004年Wang等^[9]分别发现HBV在整合到肝细胞的时候, 易发生HBx 3'羧基末端的丢失, 即野生型wt-HBx转变为突变型的tHBx. 因而人们推测, 在肝癌组织细胞中HBx可能存在两种不同的形式: 野生型wt-HBx和突变型tHBx. 2007年Xu等^[10]在Hepatology进一步提出: 在自然情况下, 在肝癌组织中的HBx3'羧基末端, 359和360的碱基位置易于发生高频地G到A的突变, 即TGG变成TAA, 也就是在120个aa的位置形成了未成熟的终止密码子, 从而导致了羧基末端的35aa的自然丢失. 因而, tHBx^Δ35被认为

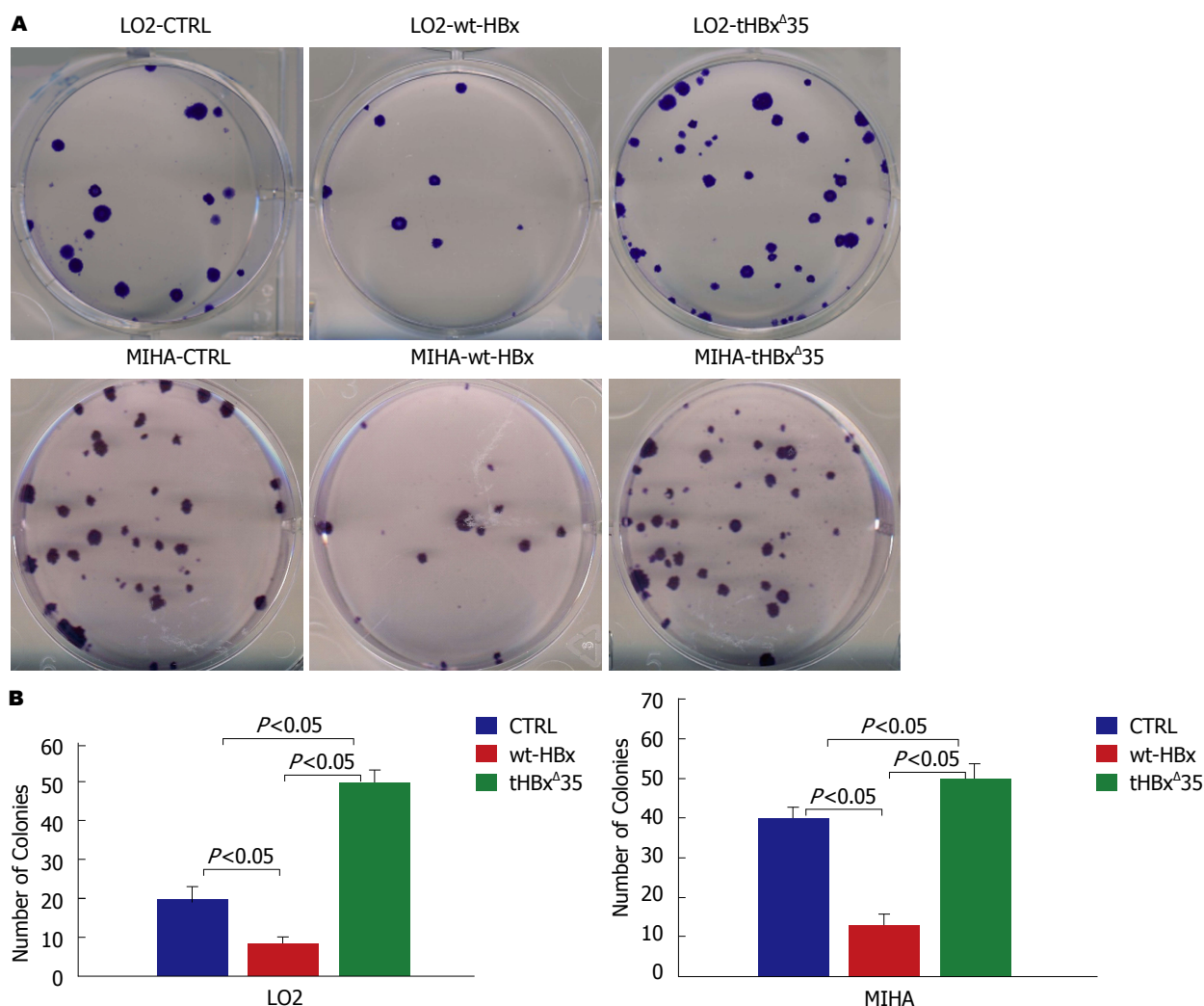


图 5 集落形成实验检测重组慢病毒感染肝细胞LO2, MIHA后形成的集落. A: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2和MIHA细胞而形成的集落; B: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2和MIHA细胞形成集落的计数.

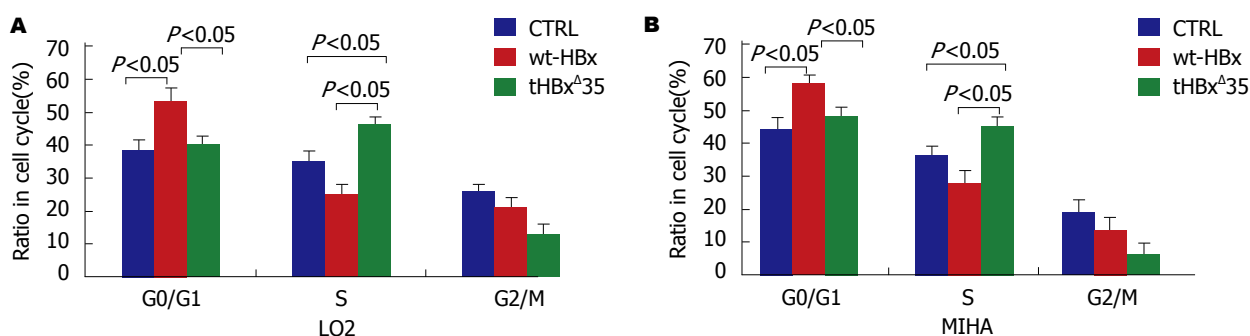


图 6 流式细胞仪分析重组慢病毒感染肝细胞LO2/MIHA的细胞周期. A: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2的细胞周期; B: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染MIHA的细胞周期.

为是野生型HBx自然形成的突变体^[10]. 然而自然突变体tHBx^Δ35如何诱导其癌变的作用机制目前仍不完全清楚. 在本研究旨在通过转染tHBx^Δ35, wt-HBx到正常肝细胞中探讨对肝细胞生长及增殖的影响及作用机制.

本实验成功地扩增出wt-HBx和tHBx^Δ35, 并分别

将其成功地克隆入慢病毒载体质粒中Tpo3.1中, 经酶切鉴定及测序证实载体构建成功. 并与3个质粒系统将载体质粒包装成病毒颗粒, 感染肝细胞株. MIHA和LO2作为人永生非肿瘤性肝细胞, 因此, 成为我们所选择研究慢病毒稳定转染的肝细胞株. 当慢病毒感染

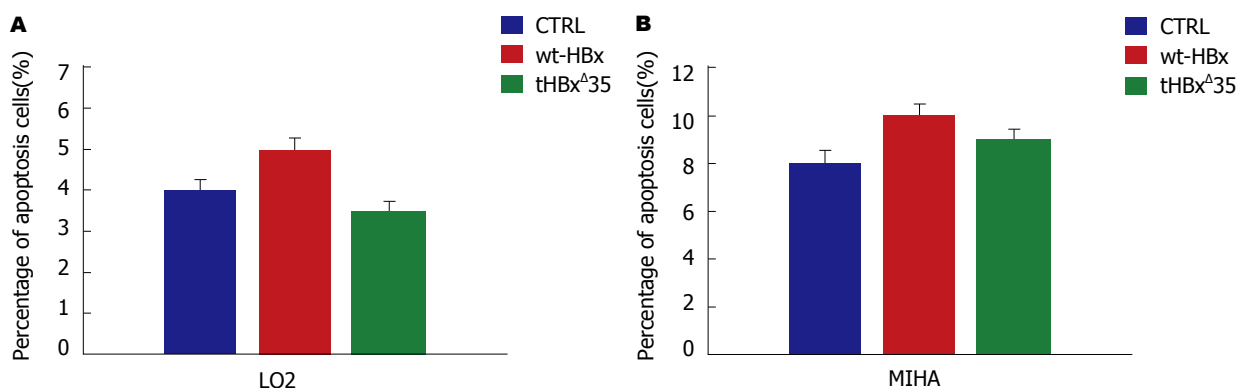


图7 流式细胞仪分析重组慢病毒感染肝细胞LO2/MIHA后的细胞凋亡。A: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2的细胞凋亡率; B: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染MIHA的细胞凋亡率。P>0.05, 无明显统计学差异。

肝细胞株MIHA和LO2 48 h后, 可见广泛绿色荧光存在, Western blot结果显示明显的过表达效果, 提示稳定转染细胞株构建成功。慢病毒wt-HBx和tHBx^Δ35的稳定转染细胞株的构建成功为下一步的研究奠定了坚实的基础, 有利于tHBx^Δ35, wt-HBx基因在肝细胞中功能的研究以及进一步发病机制的探索。

为了明确tHBx^Δ35, wt-HBx是否对正常肝细胞的生长及增殖的影响, 我们首先用其生长曲线, MTS增殖试验, 集落形成实验鉴定, 发现感染tHBx^Δ35基因的MIHA和LO2肝细胞能生长地更快, 形成细胞克隆率更多; 而wt-HBx使得肝细胞生长变慢, 形成细胞克隆率较少。这可能是因为tHBx^Δ35基因在羧基末端丢失了35aa, 失去了其对野生型wt-HBx的生长抑制效应。接着, 我们用流式细胞仪进一步分析tHBx^Δ35, wt-HBx基因对肝细胞增殖影响的原因, 检测它们对细胞周期和凋亡的影响。结果显示tHBx^Δ35基因可促使细胞S期的合成增加进而刺激细胞增殖, 而wt-HBx可通过捕获(阻滞)细胞的G0/G1期而抑制细胞增殖。但tHBx^Δ35, wt-HBx对细胞的凋亡是很微弱的。而本实验也存在一定的局限性, 并未对tHBx^Δ35基因如何促进细胞增殖的机制做更深入地具体分析。

总之, HBx在HBV相关的HCC疾病发生发展中发挥了重要的作用, 其羧基末端缺失35aa的突变体能促进肝细胞的异常增殖。tHBx^Δ35基因可能通过促使细胞S期的合成增加进而刺激细胞增殖, 而HBx可通过捕获(阻滞)细胞的G0/G1期而抑制细胞增殖。HBx蛋白是作为反式调控蛋白, 在细胞核内, 虽然不能直接结合靶基因DNA, 但可通过蛋白-蛋白相互作用即与转录因子结合, 如HBx和核转录因子, 炎症因子, 促癌因子等与其靶基因相互作用从而在病毒感染/复制以及诱发肝癌的发生发展中发挥重要的作用^[5,6], 这将是我们的下一步研究的方向, 为HBx蛋白羧基末端缺失35aa的突变体对HCC的发生发展的具体分子生物学机制以及为将来临床诊治提供

坚实的理论依据。

文章亮点

实验背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最为常见的恶性肿瘤, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染则是我国诱发HCC的主要病因。研究发现HBV编码的X蛋白HBx在HCC发展中发挥重要的作用。

实验动机

近年来, 人们对HBx在HCC致癌过程中的作用机制还不是太清楚(存在广泛争议)。一些学者报道, HBx能诱导肝细胞的凋亡或坏死, 而另一些学者则发现HBx促进肝细胞无限增殖, 进而导致HCC的产生。如何解释HBx在肝癌形成中截然相反的作用呢? 近来, 人们发现在肝癌组织中检测到HBx3'羧基末端易于丢失35个氨基酸, 即形成自然突变体(truncated HBx, tHBx^Δ35)。也许HBx感染肝脏组织后存在不同的形式, 即野生型HBx和突变体tHBx^Δ35, 从而产生出不同的作用。然而人们对他们如何诱导正常肝细胞癌变的作用机制目前仍不完全清楚。

实验目标

本研究旨在通过转染tHBx^Δ35, wt-HBx到正常肝细胞中探讨对肝细胞生长及增殖的影响。

实验方法

构建wt-HBx和tHBx^Δ35重组慢病毒表达载体, 用磷酸钙方法包装成慢病毒颗粒稳定转染肝细胞株, 用细胞计数, 细胞活力测定, 集落形成实验, 流式细胞仪等方法检测对肝细胞增殖和凋亡效应的影响。

实验结果

重组慢病毒载体及稳定转染细胞株构建成功; 重组慢

病毒tHBx^Δ35相对于重组慢病毒wt-HBx组和CTRL对照组促进肝细胞增殖, 而重组慢病毒wt-HBx组则比较重组慢病毒tHBx^Δ35, CTRL对照组在肝细胞增殖速度中最慢($P<0.05$); tHBx^Δ35可能通过促进细胞S期的合成而刺激细胞增殖, 而wt-HBx可能通过捕获细胞的G0/G1期而抑制细胞增殖。

实验结论

tHBx^Δ35对肝细胞具有促进增殖的作用, 而wt-HBx对肝细胞具有抑制增殖的作用。

展望前景

以tHBx^Δ35促进肝细胞增殖为理论基础, 接下来将进一步探寻tHBx^Δ35对其靶基因的作用机制, 进而对临床中乙型肝炎患者的诊断和治疗提供有价值的理论基础。

致谢

非常感谢香港中文大学陈力元教授, 郑诗乐教授在本实验中给予极大的帮助。

4 参考文献

- 1 Zhu RX, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Gut Liver* 2016; 10: 332-339 [PMID: 27114433 DOI: 10.5009/gnl15257]
- 2 Lu T, Seto WK, Zhu RX, Lai CL, Yuen MF. Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis B and C infection. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8887-8894 [PMID: 24379612 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.8887]
- 3 Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 64: S84-S101 [PMID: 27084040 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.021]
- 4 Ding SL, Yang ZW, Wang J, Zhang XL, Chen XM, Lu FM. Integrative analysis of aberrant Wnt signaling in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6317-6328 [PMID: 26034368 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10238]
- 5 Al-Qahtani AA, Al-Anazi MR, Nazir N, Ghai R, Abdo AA, Sanai FM, Al-Hamoudi WK, Alswat KA, Al-Ashgar HI, Khan MQ, Albenmoussa A, Cruz DD, Bohol MFF, Al-Ahdal MN. Hepatitis B virus (HBV) X gene mutations and their association with liver disease progression in HBV-infected patients. *Oncotarget* 2017; 8: 105115-105125 [PMID: 29285238 DOI: 10.18632/oncotarget.22428]

- 6 Shih C, Yang CC, Choijsuren G, Chang CH, Liou AT. Hepatitis B Virus. *Trends Microbiol* 2018; 26: 386-387 [PMID: 29500037 DOI: 10.1016/j.tim.2018.01.009]
- 7 Chen Z, Tang J, Cai X, Huang Y, Gao Q, Liang L, Tian L, Yang Y, Zheng Y, Hu Y, Tang N. HBx mutations promote hepatoma cell migration through the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Cancer Sci* 2016; 107: 1380-1389 [PMID: 27420729 DOI: 10.1111/cas.13014]
- 8 Iavarone M, Trabut JB, Delpuech O, Carnot F, Colombo M, Kremsdorf D, Br  chot C, Thiers V. Characterisation of hepatitis B virus X protein mutants in tumour and non-tumour liver cells using laser capture microdissection. *J Hepatol* 2003; 39: 253-261 [PMID: 12873823]
- 9 Wang Y, Lau SH, Sham JS, Wu MC, Wang T, Guan XY. Characterization of HBV integrants in 14 hepatocellular carcinomas: association of truncated X gene and hepatocellular carcinogenesis. *Oncogene* 2004; 23: 142-148 [PMID: 14712219]
- 10 Xu R, Zhang X, Zhang W, Fang Y, Zheng S, Yu XF. Association of human APOBEC3 cytidine deaminases with the generation of hepatitis virus B x antigen mutants and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007; 46: 1810-1820 [PMID: 17847074]
- 11 Jiang Z, Liu H. Metformin inhibits tumorigenesis in HBV-induced hepatocellular carcinoma by suppressing HULC overexpression caused by HBX. *J Cell Biochem* 2017; Epub ahead of print [PMID: 29231260 DOI: 10.1002/jcb.26555]
- 12 Yang Y, Wang X, Zhang Y, Yuan W. Hepatitis B virus X protein and proinflammatory cytokines synergize to enhance TRAIL-induced apoptosis of renal tubular cells by upregulation of DR4. *Int J Biochem Cell Biol* 2018; 97: 62-72 [PMID: 29432906 DOI: 10.1016/j.biocel.2018.02.006]
- 13 Lee S, Kim W, Ko C, Ryu WS. Hepatitis B virus X protein enhances Myc stability by inhibiting SCF(Skp2) ubiquitin E3 ligase-mediated Myc ubiquitination and contributes to oncogenesis. *Oncogene* 2016; 35: 1857-1867 [PMID: 26165841 DOI: 10.1038/onc.2015.251]
- 14 Park SH, Lee SM, Kim YJ, Kim S. ChARM: Discovery of combinatorial chromatin modification patterns in hepatitis B virus X-transformed mouse liver cancer using association rule mining. *BMC Bioinformatics* 2016; 17: 452 [PMID: 28105934 DOI: 10.1186/s12859-016-1307-z]
- 15 Tu H, Bonura C, Giannini C, Mouly H, Soussan P, Kew M, Paterlini-Br  chot P, Br  chot C, Kremsdorf D. Biological impact of natural COOH-terminal deletions of hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma tissues. *Cancer Res* 2001; 61: 7803-7810 [PMID: 11691796]
- 16 Zhang AY, Lai CL, Poon RT, Huang FY, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen MF. Hepatitis B virus full-length genomic mutations and quasispecies in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1638-1645 [PMID: 26905957 DOI: 10.1111/jgh.13316]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



以PiCCO联合ScvO₂目标导向液体治疗在重症胰腺炎早期治疗中的应用效果

张雪良, 徐子琴, 徐敏, 熊建华

张雪良, 徐子琴, 徐敏, 温州市人民医院重症医学科 浙江省温州市 325000

熊建华, 温州市人民医院药剂科 浙江省温州市 325000

张雪良, 副主任医师, 主要从事急危重症的研究.

作者贡献分布: 张雪良与熊建华对此文所作贡献两均等; 此课题由徐子琴、徐敏及熊建华设计; 数据分析由徐子琴、徐敏及熊建华完成; 本文写作由张雪良完成.

通讯作者: 熊建华, 主任药师, 浙江省温州市鹿城区五马街道仓后57号, 温州市人民医院药剂科. zhouwang82839@163.com

收稿日期: 2018-03-14

修回日期: 2018-04-01

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-05-08

Effect of PiCCO and ScvO₂ guided liquid therapy in early treatment of severe acute pancreatitis

Xue-Liang Zhang, Zi-Qin Xu, Min Xu, Jian-Hua Xiong

Xue-Liang Zhang, Zi-Qin Xu, Min Xu, ICU of Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Jian-Hua Xiong, Department of Pharmacy, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Xiong, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Wenzhou People's Hospital, 57 Wuma Street, Lucheng District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. zhouwang82839@163.com

Received: 2018-03-14

Revised: 2018-04-01

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of systemic central venous oxygen saturation (ScvO₂) and pulse wave indicator continuous cardiac output (PiCCO) in monitoring and guiding early-stage fluid resuscitation of patients with SAP (severe acute pancreatitis).

METHODS

Eighty SAP patients treated at the intensive care unit (ICU) of our hospital from June 2014 to June 2016 were collected and randomly divided into a control group and an observation group. In the control group, PiCCO was used to monitor the early-stage liquid resuscitation on the basis of routine surveillance. In the observation group, both ScvO₂ and PiCCO were used. Hemodynamic indexes, mechanical ventilation and blood purification indexes, arterial blood gas analysis, related biochemical indicators, ICU hospital stay, and prognosis were compared between the two groups.

RESULTS

The mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), central venous pressure (CVP), and cardiac output (CO) in the two groups were not statistically different either before or after treatment ($P > 0.05$), but were statistically lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the mechanical ventilation rate, mechanical ventilation time, blood purification rate, and continuous renal replacement therapy time were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, blood oxygen index and related biochemical indexes did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, PaO₂, PaCO₂, and

PaO₂/FiO₂ in both groups were significantly higher than those before treatment, and they were also significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, blood lactate and serum creatinine were significantly decreased in both groups, and they were also significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The duration of ICU stay was significantly shorter and the incidence of complications was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the rate of death between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

When guided by ScvO₂ and PiCCO jointly, early-stage liquid treatment for SAP can improve tissue perfusion, reduce organ damage, shorten the ICU stay, improve prognosis, and decrease complications.

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

Key Words: Severe acute pancreatitis; Shock; Pulse wave indicator continuous cardiac output; Central venous oxygen saturation; Multiple organ dysfunction.

Zhang XL, Xu ZQ, Xu M, Xiong JH. Effect of PiCCO and ScvO₂ guided liquid therapy in early treatment of severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 769-774 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/769.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.769>

摘要

目的

探讨以脉搏指示心排量(pulse-indicated continuous cardiac output, PiCCO)联合中心静脉血氧饱和度(systemic central venous oxygen saturation, ScvO₂)检测为指导的重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期液体治疗效果。

方法

纳入2014-06/2016-06于温州市人民医院ICU治疗的SAP患者80例, 所有患者经由同一组ICU医生制定治疗方案。随机数表法将所有患者分为对照组及联合组。对照组在早期液体复苏期间常规监测基础上采用PiCCO监测为指导; 联合组在对照组基础上增加监测指标ScvO₂。比较两组患者复苏前及复苏72 h患者血流动力学指标、机械通气及血液净化指标、血气分析及相关生化指标、ICU住院时间及预后。

结果

治疗前及治疗后两组间平均动脉压、心率、中心静脉压、心脏排血量指数及心输出量对比, 差别无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组平均动脉压、心率、中

心静脉压、心脏排血量指数及心输出量显著高于治疗前, 差别有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 联合组患者机械通气率、机械通气时间、血液净化率及CRRT时间均显著低于对照组, 差别有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者血氧指标及相关生化指标对比, 差别无统计学意义。治疗后, 两种患者PaO₂、PaCO₂、PaO₂/FiO₂均较治疗前显著升高, 且联合组显著高于对照组, 差别有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者血乳酸、血肌酐较治疗前显著降低, 且联合组显著低于对照组, 差别均有统计学意义($P < 0.05$)。联合组患者ICU住院时间显著短于对照组, 并发症发生率显著低于对照组, 差别有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者死亡率对比, 差别无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

以PiCCO联合ScvO₂监测为指导, 制定重症急性胰腺炎液体治疗策略, 能够改善组织灌注, 减少器官损伤, 并且能够缩短ICU住院时间, 改善预后, 减少并发症发生, 具有重要的临床意义。

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

关键词: 重症急性胰腺炎; 休克; 脉搏指示心排量; 中心静脉血氧饱和度; 多脏器功能障碍

核心提要: 早期积极的液体复苏是急性重症胰腺炎液体治疗关键, 但是过度补液会导致肺水肿、胰腺坏死、液体积聚、器官衰竭等严重并发症, 因此, 选择合适的检测指标对补液进行指导十分重要。本研究采用前瞻性随机对照方式, 探讨以PiCCO联合ScvO₂检测为指导的SAP早期液体治疗效果。

张雪良, 徐子琴, 徐敏, 熊建华. 以PiCCO联合ScvO₂目标导向液体治疗在重症胰腺炎早期治疗中的应用效果. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 769-774 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/769.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.769>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种病情险恶、并发症多、病死率高的急腹症, 是急性胰腺炎的特殊类型, 占其发病率的10%-20%^[1], 主要表现为腹痛、黄疸、休克、高热、呼吸异常以及神志改变等, 累及多个器官和系统^[2]。早期恰当的处理可以有效改善SAP病情进展, 减少多器官功能障碍的发生, 发病72 h内的液体复苏能够显著影响患者转归^[3]。早期积极的液体复苏是治疗重症急性胰腺炎的关键, 但是需要限制液体入量, 以免补液过度导致肺水肿、胰腺坏死、液体积聚、器官衰竭等并发症^[4]。本研究以

表 1 一般情况比较 ($n = 40$)

分组	对照组	联合组	统计值	P 值
年龄 (mean \pm SD, 岁)	41.6 \pm 10.7	46.2 \pm 14.4	1.62	0.11
性别 (男/女)	21/19	24/16	0.46	0.68
疾病类型 n (%)				
酒精性胰腺炎	19(47.5)	27(67.5)	3.27	0.07
医源性胰腺炎	11(27.5)	7(17.5)	1.15	0.28
高甘油三酯胰腺炎	10(25)	6(15)	1.25	0.26
发病时间 (mean \pm SD, h)	7.4 \pm 3.8	6.3 \pm 2.9	1.46	0.15

表 2 两组患者血流动力学改变 (mean \pm SD)

	对照组		联合组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
平均动脉压 (mmHg)	54.7 \pm 7.6	65.7 \pm 8.9	55.3 \pm 8.5	66.2 \pm 11.4
心率 (次/分)	102.4 \pm 9.3	91.8 \pm 8.2	103.7 \pm 8.6	89.9 \pm 7.4
中心静脉压 (mmHg)	8.7 \pm 2.6	10.5 \pm 2.7	8.4 \pm 2.9	11.4 \pm 3.1
心脏排血指数 [L/(min·m ²)]	4.27 \pm 1.26	5.14 \pm 2.01	4.49 \pm 1.52	5.11 \pm 1.94
心输出量 (L/min)	4.26 \pm 0.88	5.28 \pm 0.97	4.16 \pm 0.73	5.52 \pm 0.91

PiCCO联合ScvO₂监测为指导进行重症急性胰腺炎的早期液体治疗, 结果如下。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入2014-06/2016-06于温州市人民医院ICU治疗的SAP患者, 所有患者均满足以下标准: (1)满足SAP诊断标准^[5], 即伴有持续器官功能衰竭(>48 h)的胰腺炎; (2)所有患者入院后生存时间均>72 h; (3)排除原因未名的SAP患者; (4)排除急慢性心脑血管疾病、肝脏肾脏疾病以及严重的代谢疾病等; (5)纳入患者均签署知情同意书并通过医院伦理委员会审查。两组患者基本资料如表1所示, 其年龄、性别、疾病类型、发病时间等方面对比, 差别无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 所有患者入院后在抗感染、胃肠减压、改善微循环、抑酸等胰腺炎基础治疗的基础上, 均给予吸氧、心电监护、留置尿管、补液等对症治疗^[6]。根据患者呼吸、心率、血压、血氧饱和度、尿量、皮肤黏膜状态、腹腔压力、升压药物使用等制定液体治疗方案。监测患者腹腔压力、呼吸、心率、血压、尿量等, 并根据患者病情需要, 每4-12 h进行复查血常规、血气分析、血生化、炎症因子、凝血功能等检查, 调整患者液体治疗方案。对照组患者在此基础上采用PiCCO监测^[7], 具体方法如下。对照组患者平卧, 锁骨下静脉留置深静脉导管, 股动脉留置PiCCO导管, 将导管连接至PiCCO温度传感器, 并根据PiCCO结果进行液体复苏。联合组

在对照组的基础上监测ScvO₂, 根据PiCCO及ScvO₂指导液体复苏, 调整液体流速及液体量。

1.3 观察指标 (1)血流动力学指标, 主要包括平均动脉压、心率、中心静脉压、心脏排血指数、心输出量等; (2)机械通气及血液净化指标, 主要包括机械通气率、机械通气时间、血液净化率及CRRT时间; (3)血气分析及相关生化指标, 主要包括PaO₂、PaCO₂、PaO₂/FiO₂、血乳酸、血肌酐等; (4)治疗效果及预后, 包括ICU住院时间、并发症发生率以及死亡率。

统计学处理 使用SPSS22.0统计软件进行数据分析, 计量资料及计数资料分别采用mean \pm SD及率表示, 采用 t 检验及 χ^2 进行比较, 以 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者血流动力学改变对比 如表2所示, 治疗前及治疗后两组间平均动脉压、心率、中心静脉压、心脏排血指数及心输出量对比, 差别无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组平均动脉压、心率、中心静脉压、心脏排血指数及心输出量显著高于治疗前, 差别有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者机械通气及血液净化指标对比 如表3所示, 联合组患者机械通气率、机械通气时间、血液净化率及CRRT时间均显著低于对照组, 差别有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者血气分析及相关生化指标对比 如表4所

表 3 两组患者机械通气及血液净化指标对比

检测指标	对照组	联合组
机械通气率 <i>n</i> (%)	16 (40)	12 (30)
机械通气时间 (mean ± SD, h)	7.2 ± 2.2	5.8 ± 1.7
血液净化率 <i>n</i> (%)	9 (22.5)	4 (10)
CRRT时间 (mean ± SD, h)	31.7 ± 8.4	22.8 ± 7.1

表 4 两组患者血气分析及相关生化指标对比 (mean ± SD)

	对照组		联合组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PaO ₂	58.4 ± 9.8	74.2 ± 10.1	55.3 ± 8.7	89.6 ± 11.4 ^a
PaCO ₂	31.7 ± 7.6	38.8 ± 8.6	32.9 ± 8.1	40.3 ± 9.5 ^a
PaO ₂ /FiO ₂	190.4 ± 13.6	288.9 ± 22.7	205.4 ± 16.1	353.9 ± 38.6 ^a
血乳酸 (Lac)	5.4 ± 1.5	4.3 ± 0.9	5.2 ± 1.6	3.7 ± 0.8 ^a
血肌酐 (SCr)	67.8 ± 22.5	52.4 ± 17.1	71.4 ± 26.7	44.3 ± 11.6 ^a

^a*P* < 0.05与对照组比较。表 5 两组患者治疗效果及预后对比 (*n* = 40)

	对照组	联合组
ICU住院时间	19.6 ± 4.1	14.3 ± 3.7
并发症发生率	10 (25)	4 (10)
死亡率	3 (7.5)	2 (5)

示, 治疗前, 两组患者血氧指标及相关生化指标对比, 差别无统计学意义。治疗后, 两种患者PaO₂、PaCO₂、PaO₂/FiO₂均较治疗前显著升高, 且联合组显著高于对照组; 两组患者血乳酸(lactic acid, Lac)、血肌酐(serum creatinine, SCr)较治疗前显著降低, 且联合组显著低于对照组, 差别均有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.4 两组患者ICU住院时间及预后对比 如表5所示, 联合组患者ICU住院时间显著短于对照组, 差别有统计学意义(*P* < 0.05)。两组患者随访4 wk, 随访率100%, 联合组患者并发症发生率显著低于对照组, 差别有统计学意义(*P* < 0.05); 两组患者死亡率对比, 差别无统计学意义(*P* > 0.05)。

3 讨论

急性重症胰腺炎发病机制主要包括胰腺的自身消化以及炎性细胞的作用等, 造成循环功能衰竭即“酶性休克”, 引起多器官功能障碍等并发症, 病情进展快, 死亡率高, 是急性胰腺炎的一种危重类型^[8]。对于急性重症胰腺炎的治疗, 除了胰腺炎常规治疗外, 早期积极的液体复苏是治疗的关键, 其目的主要包括: 迅速有效的

回复血容量、改善微循环及脏器灌注、维持血液携氧的能力、减轻全身炎症反应、减轻多脏器功能不全综合征等^[9,10]。急性重症胰腺炎液体复苏的黄金时机为12-24 h之内^[11], 但是早期补液时, 需要限制液体的量, 以防止过度补液导致肺水肿、胰腺坏死、液体积聚、器官衰竭等^[12]。瑞典的一项回顾性队列研究^[13]结果证实, 前24 h液体>4 L, 呼吸系统并发症显著增多。目前欧美国家对于补液量缺乏普遍的标准, 但是相关研究表明过度补液的潜在风险高^[14]。如何避免液体过度治疗的发生, 需要在液体复苏过程中建立一个精确、实时、易操作的血容量及心功能标准监测方法, 实时针对患者个体状态制定液体复苏方案。

PiCCO监测创伤小, 以容量监测取代传统的血流动力学监测, 能够精确监测心脏功能以及血管阻力, 对液体复苏和血管活性药物的使用具有指导作用, 在临床休克复苏的应用越来越广泛^[15-17]。本研究所有患者治疗后平均动脉压、心率、中心静脉压、心脏排血量及心输出量均显著增高, 说明PiCCO提供危重患者血流动力学信息, 为低血容量休克患者液体管理提供重要信息, 以此为指导, 显著改善了患者血流动力学状态, 对避免

过度补液具有一定作用,与既往结果一致^[18-20].

ScvO₂是感染性休克患者机液体复苏的主要评价指标^[21],能够反映全身组织摄氧状态,ScvO₂降低时,反应机体氧供降低或氧耗增加;ScvO₂升高时,反应机体组织器官微循环障碍、微血管分流增加等^[22].将ScvO₂作为复苏指标,能够充分反应机体氧利用情况,对液体治疗提供有效指导^[23-25].联合组在PiCCO基础上,联合ScvO₂作为复苏指标,其机械通气率、机械通气时间、血液净化率、CRRT时间较对照组显著降低,且PaO₂、PaCO₂、PaO₂/FiO₂等血气指标及血肌酐、血尿酸等反应肾脏功能的指标改善均显著优于对照组,说明PiCCO联合ScvO₂监测能够在有效改善组织灌注,减少机械通气率,降低机械通气时间,改善患者呼吸功能,使组织器官能够获得足够的氧气,同时保护肾脏等重要器官功能,避免液体负荷过重造成的损伤,减少MODS等并发症的发生率,缩短患者机械通气时间,使患者早期达到液体负平衡,加快患者恢复.联合组ICU住院时间及并发症发生率显著低于对照组,验证了PiCCO联合ScvO₂监测在早期液体治疗中的作用.两组患者随访4 wk死亡率对比未发现显著差异,可能与样本量较小有关,对病死率的研究还需要大样本随机对照临床研究.

总之,PiCCO联合ScvO₂监测为指导,对重症急性胰腺炎进行早期液体治疗,具有重要的临床意义,改善组织灌注,减少器官损伤,并且能够缩短ICU住院时间,改善预后,减少并发症发生.因此,对于重症急性胰腺炎早期液体治疗中应该以PiCCO联合ScvO₂监测为指导,根据患者实际情况,制定个体化的补液策略.

文章亮点

实验背景

重症急性胰腺炎病情险恶、并发症多、病死率高,是急性胰腺炎的特殊类型.早期恰当的处理可以有效改善重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情进展及转归.早期积极的液体复苏是治疗重症急性胰腺炎的关键,但是需要限制液体摄入量,以免补液过度导致肺水肿、胰腺坏死、液体积聚、器官衰竭等并发症.但是临床治疗中缺乏有效的监测指导指标.本研究采用PiCCO联合ScvO₂为监测指标,取得良好效果,为临床治疗提供指导.

实验动机

探索SAP早期补液评方法,在积极补液和避免过度补液间找到平衡,探讨PiCCO联合ScvO₂监测为指导对SAP患者早期治疗中的效果,制定适当的补液方案.

实验目标

本研究通过前瞻性对照研究方式,观察采用PiCCO联合ScvO₂监测为指导对患者血流动力学机械通气及血液净化、血气分析及相关生化指标、治疗效果及预后的影响,为临床治疗提供参考依据.

实验方法

将80例SAP患者作为研究对象,随机分为联合组和对照组各40例,对照组在早期液体复苏期间常规监测基础上采用PiCCO监测为指导;联合组在对照组基础上增加监测指标ScvO₂.比较两组患者复苏前及复苏72 h患者血流动力学指标、机械通气及血液净化指标、血气分析及相关生化指标、ICU住院时间及预后.分子两种监测指标为指导的治疗效果和预后.

实验结果

本研究证实,PiCCO联合ScvO₂为监测指标对SAP早期补液进行指导,能够显著改善患者血流动力学状态,降低机械通气率及血液净化率、减少机械通气时间,并显著降低患者血乳酸、血肌酐水平.同时,缩短患者ICU住院时间,降低并发症发生率.本研究结果为SAP患者提供了更为可靠的监测指标作为早期补液指导,提高临床治疗效果.

实验结论

以PiCCO联合ScvO₂监测为指导,制定重症急性胰腺炎液体治疗策略,能够改善组织灌注,减少器官损伤,并且能够缩短ICU住院时间,改善预后,减少并发症发生,具有重要的临床意义.

展望前景

本研究结果证明以PiCCO联合ScvO₂监测为指导,能够显著提高SAP患者治疗效果,但是本研究为单中心临床研究,而且纳入患者数较少,未观察到对患者生存率的影响.本研究的研究方向为探索安全、无创、实时的监测方案,为液体治疗提供更为精确的指导.

4 参考文献

- 1 胡大碧.重症急性胰腺炎非手术治疗的研究现状.重庆医学 2012; 41: 1429-1431 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.14.036]
- 2 区金锐.重症急性胰腺炎外科治疗现状.中华外科杂志 2009; 47: 1475-1477 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.19.010]
- 3 陈大志,贺强,吴天鸣,谢德红,郎韧,金中奎,寇建涛,樊华,李鹏,赵昕.28例重症急性胰腺炎患者早期液体复苏效果分析.中华危重病急救医学 2008; 20: 312-313 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-0603.2008.05.024]
- 4 孙备,苏维宏.急性胰腺炎早期液体复苏应注意的问题.中国实用外科杂志 2015; 35: 171-174 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.02.14]

- 5 李兆申. 重视急性胰腺炎的诊断与处理. 中国实用内科杂志 2014; 34: 833-835 [DOI: 10.7504/nk2014080101]
- 6 王宇. 重症急性胰腺炎的治疗体会. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 65-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.01.028]
- 7 魏旭升. PiCCO在重症急性胰腺炎患者液体复苏中的应用. 海南医学 2016; 27: 2599-2601 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.16.007]
- 8 李永渝. 重症急性胰腺炎发病机制研究进展. 中华外科杂志 2009; 47: 1478-1480 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.19.011]
- 9 李非. 急性胰腺炎多学科诊治的经验与思考. 中华外科杂志 2015; 53: 649-652 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.09.003]
- 10 安友仲. SAP早期的液体复苏治疗. 肝胆外科杂志 2008; 16: 246-248 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2008.04.003]
- 11 杨丽敏, 陈兵, 刘毅, 丁红叶, 李立宇. 连续性血液滤过治疗重症急性胰腺炎临床评价. 中华急诊医学杂志 2012; 21: 633-637 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.06.018]
- 12 徐新建. 液体复苏对重症急性胰腺炎早期液体代谢的影响. 中华实验外科杂志 2009; 26: 1664-1666 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2009.12.028]
- 13 Wu BU. Editorial: fluid resuscitation in acute pancreatitis: striking the right balance. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1851-1852 [PMID: 21979206 DOI: 10.1038/ajg.2011.241]
- 14 Mole DJ, Hall A, McKeown D, Garden OJ, Parks RW. Detailed fluid resuscitation profiles in patients with severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 51-58 [PMID: 21159104 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00241.x]
- 15 胡泉. PiCCO心肺容量监护仪在危重烧伤患者血流动力学监测中的临床应用. 解放军医学杂志 2009; 34: 1228-1230 [DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2009.10.020]
- 16 伊敏. 脉搏指示连续心排血量监测下脓毒性休克患者心功能变化的前瞻性研究. 中华危重病急救医学 2015; 27: 22-27 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.006]
- 17 Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 2010; 55: 40-46. e1 [PMID: 19854541 DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.02.012]
- 18 黄馨, 李映梅, 杨顺银. PiCCO在重症急性胰腺炎早期液体复苏中的应用. 海南医学院学报 2014; 20: 1208-1210 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20140430.001]
- 19 杨震宇. PiCCO在重症急性胰腺炎并ARDS患者早期液体复苏中的应用. 中国急救医学 2015; 35: 999-1002 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.11.009]
- 20 翟晓峰. 爆发性急性胰腺炎发病早期治疗体会. 江苏临床医学杂志 2010; 14: 92-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2010.23.044]
- 21 王媛媛, 苏美仙, 刘欧亚, 黄青青, 万林骏, 万晓红, 黄云龙. ScvO₂与 Pcv aCO₂在外科感染性休克液体复苏中的临床研究. 中国急救医学 2015; (10): 954-958 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.10.021]
- 22 侯任昉, 唐勇, 夏雅莉. ScvO₂联合Pcv-aCO₂指导感染性休克液体复苏的临床效果研究. 临床和实验医学杂志 2017; 16: 1382-1385 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.14.010]
- 23 吕晓春, 许强宏, 蔡国龙, 严静, 颜默磊. ScvO₂联合乳酸清除率指导脓毒症休克患者的容量复苏. 中华医学杂志 2015; 95: 496-500 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.07.005]
- 24 郑振, 李志亮, 安欣, 章志丹, 马晓春. 中心静脉血氧饱和度及动脉血乳酸对严重感染病人液体复苏指导作用的研究. 中国实用外科杂志 2009; 29: 1009-1011 [DOI: 10.3321/j.issn:1005-2208.2009.12.018]
- 25 Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 2010; 55: 40-46. e1 [PMID: 19854541]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗对晚期老年食管癌患者血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平的影响

刘瑜, 谢德耀, 陈艳丽, 何志锋, 池闯

刘瑜, 谢德耀, 陈艳丽, 何志锋, 池闯, 温州医科大学附属第一医院胸外科 浙江省温州市 325000

刘瑜, 副主任医师, 研究方向为胸部肿瘤放疗化疗.

基金项目: 温州市科技局公益性社会发展(医疗卫生)项目, No. Y20160417.

作者贡献分布: 刘瑜负责课题的设计、论文的书写; 谢德耀与陈艳丽负责资料的收集、病例的随访; 何志锋与池闯负责数据的分析.

通讯作者: 刘瑜, 副主任医师, 325000, 浙江省温州市府学巷2号, 温州医科大学附属第一医院胸外科. huipachiyong@163.com

收稿日期: 2018-02-06

修回日期: 2018-03-07

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-05-08

Effect of capecitabine metronomic chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy on serum tumor markers, VEGF, CRP, and matrix metalloproteinases in elderly patients with esophageal cancer

Yu Liu, De-Yao Xie, Yan-Li Chen, Zhi-Feng He, Chuang Chi

Yu Liu, De-Yao Xie, Yan-Li Chen, Zhi-Feng He, Chuang Chi, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Supported by: Public Welfare Social Development (Medical and Health) Project of Wenzhou science and Technology Bureau, No. Y20160417.

Correspondence to: Yu Liu, Associate Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, 2 Fuxue Alley, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. huipachiyong@163.com

Received: 2018-02-06

Revised: 2018-03-07

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To observe the curative effect and side effects of capecitabine metronomic chemotherapy combined with three-dimensional conformal radiotherapy in patients with advanced esophageal cancer and the effect on serum tumor markers, vascular endothelial growth factor (VEGF), C-reactive protein (CRP), and matrix metalloproteinases.

METHODS

The clinical data of 130 elderly patients with esophageal cancer admitted to our hospital from April 2011 to April 2016 were retrospectively analyzed. Among them, 60 patients received the PF chemotherapy regimen (PDD 75 mg/m², d1, 5-Fu 1 g/m², d1-d4; one course of chemotherapy for every 28 d, two courses in total) combined with three-dimensional conformal radiotherapy (control group), and the other 70 patients were given metronomic chemotherapy (0.6 g/m², bid, oral administration after breakfast and dinner, one course of chemotherapy for every 28 d, two courses in total) combined with three-dimensional conformal radiotherapy (observation group). Clinical efficacy, adverse reactions, serum tumor markers, VEGF, CRP, matrix metalloproteinases, and other indicators were compared in the two groups of patients.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (82.86%

vs 65.0%, $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of CA125, CA19-9, CEA, VEGF, CRP, MMP-2, or MMP-9 between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CA125, CA19-9, CEA, VEGF, CRP, MMP-2, and MMP-9 in the observation group were significantly lower than those in the control group (8.05 ± 2.32 vs 9.76 ± 2.35 , 7.06 ± 6.61 vs 9.22 ± 8.58 , 1.39 ± 0.39 vs 1.89 ± 0.46 , 259.25 ± 21.21 vs 352.28 ± 30.37 , 6.25 ± 0.16 vs 9.08 ± 0.22 , 65.05 ± 1.71 vs 91.12 ± 2.01 , 297.06 ± 146.61 vs 492.22 ± 158.58 , $P < 0.05$). The incidence rates of leukopenia, digestive tract reactions, and liver dysfunction were significantly lower in the observation group than in the control group (15.71% vs 35.0% , 27.14% vs 51.67% , 18.57% vs 36.67% , $P < 0.05$).

CONCLUSION

Capecitabine metronomic chemotherapy in combination with three-dimensional conformal radiotherapy in elderly patients with esophageal cancer can significantly improve clinical efficacy and effectively reduce serum tumor markers, VEGF, CRP, and matrix metalloproteinases with high safety.

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

Key Words: Esophageal cancer; Radiotherapy; Capecitabine;

Liu Y, Xie DY, Chen YL, He ZF, Chi C. Effect of capecitabine metronomic chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy on serum tumor markers, VEGF, CRP, and matrix metalloproteinases in elderly patients with esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 775-781 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/775.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.775>

摘要

目的

观察在晚期老年食管癌患者中,应用卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗的方案对其临床疗效、不良反应及对血清肿瘤标志物、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、C反应蛋白(c-reactionprotein, CRP)及基质金属蛋白酶水平的影响。

方法

回顾性分析2011-04/2016-04温州医科大学附属第一医院收治的130例晚期老年食管癌的临床资料,其中60例患者给予PF化疗方案(顺铂75 mg/m², d1, 5-氟尿嘧啶1 g/m², d1-d4; 每28 d一个化疗疗程,共二个疗程)联合同期三维适形放疗,将其作为对照组,70例患者给予卡培他滨节拍化疗方案(0.6 g/m², bid, 早晚餐后口服,每28 d 1个化疗疗程,共2个疗程)联合同期三维

适形放疗,将其作为观察组。然后将两组患者的临床疗效、不良反应及血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平等指标进行比较。

结果

经过治疗后,观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组(82.86% vs 65.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$);在治疗前,两组患者的CA125、CA19-9、CEA、VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9水平无明显差异,无统计学意义($P > 0.05$);在治疗后,观察组患者的CA125、CA19-9、CEA、VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的白细胞减少、消化道反应、肝功能损害发生率明显低于对照组。

结论

在晚期老年食管癌患者中应用卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗的治疗方案,能够显著提高临床疗效,有效降低其血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平,且具有较高的用药安全性。

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

关键词: 食管癌; 放疗; 卡培他滨

核心提要: 临床上常有患者因发现较晚,肿瘤已广泛浸润或发生远处转移等因素导致无法进行手术切除,众多学者认为,对于该类型患者应进行同步放化疗进行综合治疗。以顺铂为代表的多药联合化疗方案的不良反应大,患者难以耐受,而不得不中断治疗,影响治疗效果,因此需要寻找其他化疗方案。

刘瑜, 谢德耀, 陈艳丽, 何志锋, 池闯. 卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗对晚期老年食管癌患者血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 775-781 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/775.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.775>

0 引言

食管癌是十分常见的消化道肿瘤,目前尚无有效的早期诊断手段,约有超过80%的患者在确诊时已是局部晚期或晚期,因此患者的预后较差^[1]。临床上常有患者因发现较晚,肿瘤已广泛浸润或发生远处转移等因素导致无法进行手术切除,众多学者认为,对于该类型患者应进行同步放化疗进行综合治疗,同步放化疗方案一方面可以治疗原发灶,另一方面可以消灭或控制身体其他部位的隐匿病灶减少复发及转移,从而提高患者的临床疗效,改善患者预后^[2]。众多临床指南推荐在

表 1 两组患者的一般情况比较 (mean ± SD)

分组	性别		年龄(岁)	食管上段	发病位置			分期	
	男	女			食管中段	食管下段	肿瘤长度(cm)	III期	IV期
对照组 (n = 60)	36	24	65.8 ± 7.0	11	40	9	5.1 ± 1.3	25	35
观察组 (n = 70)	41	29	64.6 ± 6.9	14	44	12	5.3 ± 1.4	29	41
P值	0.868		0.328		0.899		0.402	0.978	

食管癌患者中使用顺铂联合5-氟尿嘧啶进行化疗,但是在老年患者中,以顺铂为代表的多药联合化疗方案的不良反应大,患者难以耐受,而不得不中断治疗,影响治疗效果,因此需要寻找其他化疗方案^[3]。卡培他滨为新一代的氟尿嘧啶类药物,在消化道肿瘤化疗中的价值日益被人们发现、报道^[4]。本研究主要探讨在晚期老年食管癌患者中,给予卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗,通过与传统的顺铂、5-氟尿嘧啶化疗方案比较,研究其对晚期老年食管癌患者临床疗效、不良反应及对血清肿瘤标志物、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、C反应蛋白(c-reactionprotein, CRP)及基质金属蛋白酶水平的影响,以期临床提供参考资料,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于2011-04/2016-04温州医科大学附属第一医院收治的130例局部晚期老年食管癌,均经消化内镜及病理检查确诊为食管癌,所选患者临床分期均为III期,均行保守治疗。排除以下情况:(1)并发食管穿孔;(2)远处转移、心肝肾功能不全者;(3)严重感染性疾病、自身免疫性疾病者;(4)预计生存期低于3 mo。60例患者给予PF化疗方案联合同期三维适形放疗,将其作为对照组,70例患者给予卡培他滨节拍化疗方案联合同期三维适形放疗,将其作为观察组。在对照组患者中,男性有36例,女性有24例,年龄在61-78岁之间,患者平均年龄为65.8岁±7.0岁,发病位置上,食管上段11例,食管中段40例,食管下段9例,肿瘤长度在3-9 cm,平均长度5.1 cm±1.3 cm,临床分期上,III期患者有25例,IV期患者35例;在观察组患者中,男性有41例,女性有29例,年龄在62-79岁之间,患者平均年龄为64.6岁±6.9岁,发病位置上,食管上段14例,食管中段44例,食管下段12例,肿瘤长度在3-10 cm,平均5.3 cm±1.4 cm;临床分期上,III期患者有29例,IV期患者41例。两组患者的性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、临床分期等情况无明显差异,具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 放疗: 两组患者均给予三维适形放疗,使用Varian

公司生产的Clinac CX型电子直线加速器;患者仰卧,双臂上举,使用CT进行扫描定位,扫描范围向上到环状软骨上2公分,向下到第一腰椎下缘。将扫描数据传送到三维适形治疗计划系统,三维重建后,确定大体肿瘤体积、临床靶体积、计划靶区体积及邻近危机器官。根据CT定位、参考食管镜等检查确定大体肿瘤体积(gross target volume, GTV);将GTV后界扩大0.5 cm,前、左、右各界扩大1 cm,并且包括相应的淋巴引流区作为临床靶体积(clinical target volume, CTV);将CTV前后左右各界扩大0.5 cm左右,作为计划靶区体积(planning target volume, PTV);临床医师勾画脊髓、心脏、肺脏等危及器官。GTV的总照射剂量70 Gy/30次,分次剂量为2.33 Gy/次;PTV照射剂量54 Gy/30次,分次剂量1.8 Gy/次。对照组患者进行同步PF化疗方案,在行放疗的第一天即给予化疗方案(顺铂75 mg/m², d1, 5-氟尿嘧啶1 g/m², 静脉滴注d1-d4;每28 d一个化疗疗程,共二个疗程),观察组患者进行同步卡培他滨节拍化疗方案(0.6 g/m², bid, 早晚餐后口服,每28 d一个化疗疗程,共二个疗程)。

1.2.2 观察、检测指标: 治疗前后,两组患者均行增强CT及食管造影检查;均抽取静脉血,检测肿瘤标志物(CA125、CA19-9、CEA)、VEGF、CRP和基质金属蛋白酶(MMP-2、MMP-9)水平;记录两组患者治疗期间不良反应发生率^[5]。

1.2.3 评价标准: 参考RESIST标准^[5]: 完全缓解(complete response, CR): 食管造影、增强CT等影像学检查提示肿瘤病灶消失,肿瘤标志物处于正常水平,维持超过1个月;部分缓解(PR): 食管造影、增强CT等影像学检查提示肿瘤病灶缩小超过30%,肿瘤标志物正常或部分正常;病情稳定(stable disease, SD): 食管造影、增强CT等影像学检查提示肿瘤病灶缩小低于30%,肿瘤标志物处于异常水平;进展(progressive disease, PD): 食管造影、增强CT等影像学检查提示肿瘤病灶增大或有新发,肿瘤标志物处于异常水平;治疗总有效率 = (CR+PR)/总例数×100%。

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理,计量资料用mean±SD表示,采用t检验或χ²检验对相关数

表 2 两组患者临床疗效的比较 n (%)

分组	CR	PR	SD	PD	治疗总有效率
对照组 ($n = 60$)	13	26	13	8	65.0%
观察组 ($n = 70$)	23	35	7	5	82.86%
χ^2 值	5.439				
P 值	0.0196				

表 3 治疗前后CA125、CA19-9、CEA、VEGF水平的比较 (mean \pm SD)

分组	CA125 (U/mL)		CA19-9 (U/mL)		CEA (ng/mL)		VEGF (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n = 60$)	12.31 \pm 3.56	9.76 \pm 2.35	12.91 \pm 2.69	9.22 \pm 2.58	2.66 \pm 1.58	1.89 \pm 0.46	413.91 \pm 58.93	352.28 \pm 30.37
观察组 ($n = 70$)	12.87 \pm 3.91	8.05 \pm 2.32	13.06 \pm 2.61	7.06 \pm 1.61	2.62 \pm 1.52	1.39 \pm 0.39	416.33 \pm 57.61	259.25 \pm 21.21
t 值	0.848	4.165	0.322	5.809	0.146	5.264	0.235	20.465
P 值	0.403	0.0001	0.747	0.0001	0.883	0.0001	0.576	0.0001

表 4 治疗前后CRP、MMP-2、MMP-9水平的比较 (mean \pm SD)

分组	CRP (mg/L)		MMP-2 (ng/mL)		MMP-9 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n = 60$)	13.31 \pm 3.61	9.08 \pm 0.22	122.88 \pm 14.01	91.12 \pm 2.01	692.91 \pm 210.69	492.22 \pm 158.58
观察组 ($n = 70$)	13.28 \pm 3.16	6.25 \pm 0.16	123.12 \pm 15.21	65.05 \pm 1.71	693.06 \pm 211.61	297.06 \pm 146.61
t 值	0.051	84.65	0.062	30.183	0.083	43.56
P 值	0.959	0.0001	0.951	0.0001	0.933	0.0001

表 5 两组患者3、4级不良反应发生情况的比较 n (%)

分组	白细胞减少			消化道反应			肝功能损害			放射性食管炎			放射性气管炎		
	3级	4级	总数	3级	4级	总数	3级	4级	总数	3级	4级	总数	3级	4级	总数
对照组 ($n = 60$)	10	11	21 (35.0)	15	16	31 (51.67)	12	10	22 (36.67)	13	6	19 (31.67)	16	6	22 (36.67)
观察组 ($n = 70$)	8	3	11 (15.71)	11	8	19 (27.14)	7	6	13 (18.57)	10	3	23 (32.86)	17	9	26 (37.14)
χ^2 值	6.476			8.209			5.377			0.021			0.003		
P 值	0.011			0.004			0.0205			0.885			0.95		

据进行比较分析,在本次研究中, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者的性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、分期等情况无明显差异,无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1).

2.2 两组患者临床疗效比较 经过化疗两周后,观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组(82.86% *vs* 65.0%),差异有统计学意义($P<0.05$,表2).

2.3 两组患者治疗前后CA125、CA19-9、CEA、

VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9的比较 在治疗前,两组患者的CA125、CA19-9、CEA、VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9水平无明显差异,无统计学意义($P>0.05$);在治疗后,观察组患者的CA125、CA19-9、CEA、VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9水平分别为8.05 \pm 2.32、7.06 \pm 6.61、1.39 \pm 0.39、259.25 \pm 21.21、6.25 \pm 0.16、65.05 \pm 1.71、297.06 \pm 146.61,明显低于对照组的9.76 \pm 2.35、9.22 \pm 8.58、1.89 \pm 0.46、352.28 \pm 30.37、9.08 \pm 0.22、91.12 \pm 2.01、492.22 \pm 158.58,差异均具有统计学意义($P<0.01$,表3,4).

2.4 两组患者3、4级不良反应发生情况的比较 两组患

者在放射性食管炎、放射性气管炎上无明显差异, 无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者的白细胞减少、消化道反应、肝功能损害等3、4级不良反应发生率分别为15.71%、27.14%、18.57%, 明显低于对照组患者的35.0%、51.67%、36.67%, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表5)。

3 讨论

食管的解剖及生理结构独特, 食管外膜是疏松的结缔组织, 和附近结缔组织存在广泛的连接, 因此食管癌一旦侵犯食管外膜极易累积周围器官。在食管粘膜层、粘膜下层存在与食管外膜的广泛淋巴毛细管网, 因此食管癌常常发生淋巴转移, 临床发现已是晚期^[5]。在晚期老年食管癌患者中, 多伴有慢性病, 一般身体情况较差, 常常存在侵犯周围器官及淋巴结转移, 多数患者不能或不愿进行手术治疗^[5]。对于此类患者, 同步放化疗是控制肿瘤进展, 改善患者预后的最重要治疗手段, 据贺宇彤等^[6]报道, 单纯放疗后, 患者5年生存率低于10%, 常因肿瘤继续浸润生长和发生转移而死亡。据王修身等^[7]报道, 进行同步放化疗后食管癌患者的生存期要显著高于单纯放疗, 放疗能够增强化疗药物的细胞毒性和抗肿瘤活性, 增强其杀灭肿瘤细胞作用, 化疗药物还对放疗后肿瘤细胞的增殖具有抑制作用。范梦颖等^[8]报道, 放化疗同步进行一方面可以减少外照射剂量, 另一方面能够对缺氧而残存的肿瘤细胞进行杀灭, 放、化疗二者作用相互互补及协同, 能够提高近期临床疗效和肿瘤的局部控制率。众多国内外临床指南将同步放化疗作为不可手术切除食管癌的首选治疗方案, 临床常选用顺铂联合5-氟尿嘧啶作为临床一线治疗方案^[9]。但同步放化疗所带来的骨髓抑制、胃肠道反应等毒副作用影响患者的用药依从性, 在耐受性差的老年患者群体中表现尤为严重, 因此, 选择临床疗效确切、不良反应小的化疗药物对提高晚期老年食管癌患者的临床疗效意义重大^[10]。

卡培他滨是新一代的氟胞嘧啶氨基甲酸酯口服药物, 该药设计合理, 药物本身无细胞毒性。该药经口服后, 氨基甲酸酯结构以原药形式在胃肠道被快速吸收, 进入肝脏后会被羧酸酯酶催化生成5-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷^[11], 进入肿瘤组织内则进一步被胞嘧啶脱氨酶催化, 生成5-脱氧氟尿苷, 在肿瘤内含有肿瘤相关的血管生成因子胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)将5-脱氧氟尿苷催化成有活性的5-氟尿嘧啶, TP高度在肿瘤组织中表达, 在正常组织中的表达较低, 因此卡培他滨在肿瘤组织中方能发挥治疗作用, 也将卡培他滨视为治疗肿瘤的靶向药物^[12], 对人体的不良反应较轻, 尤

为适合对化疗耐受性差的晚期老年食管癌患者。

我们对我院收治的70例食管癌患者给予卡培他滨联合三维适形放疗, 将其作为观察组, 与同期行顺铂、5-氟尿嘧啶联合三维适形放疗的60例患者进行比较, 我们发现观察组患者的治疗效果显著优于对照组, 且观察组患者的白细胞减少、消化道反应、肝功能损害等不良反应发生率上明显低于对照组, 说明卡培他滨节拍化疗临床效果可靠, 且不良反应低, 安全性较高。关于卡培他滨节拍化疗联合放疗对血清肿瘤标志物、VEGF、CRP、基质金属蛋白酶等相关指标的影响, 尚未见临床报道。血清肿瘤标志物是诊断肿瘤、评估疗效的重要指标, 其水平高低与恶性肿瘤的发生、进展呈正相关; CA125、CA19-9、CEA是消化系肿瘤常见的肿瘤标志物指标, 正常组织内的表达极低, 发生肿瘤时, 在血清中的水平明显上升^[13]。VEGF具有抑制肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤血管生成的作用, VEGF的高表达会促进肿瘤的浸润与转移^[14]。CRP在机体受到损伤或感染时由生成的急性时相反应蛋白, 为人体非特异性免疫机制的重要组成部分^[15]。在恶性肿瘤患者体内, CRP水平呈高表达, 能够间接说明恶性肿瘤患者体内存在炎症反应, 众多学者将CRP作为评价肿瘤治疗效果和评估预后的重要指标^[16]。除上述指标在恶性肿瘤患者体内异常高表达外, MMP2及MMP9水平也异常升高, MMP2和MMP9属于基质金属蛋白酶(MMPs)家族, MMPs与细胞外基质表面受体结合产生, 降解细胞外基质, 在肿瘤细胞浸润与转移过程中起着重要作用^[17,18], MMP2、MMP9水平的高表达, 表明肿瘤细胞恶性程度更高, 向周围组织的浸润和侵袭能力也更强^[19-20]。我们发现, 在治疗前, 两组患者的CA125、CA19-9、CEA、VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9水平无明显差异, 无统计学意义($P>0.05$); 在治疗后, 观察组患者的CA125、CA19-9、CEA、VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9水平分别为 8.05 ± 2.32 、 7.06 ± 6.61 、 1.39 ± 0.39 、 259.25 ± 21.21 、 6.25 ± 0.16 、 65.05 ± 1.71 、 297.06 ± 146.61 , 明显低于对照组的 9.76 ± 2.35 、 9.22 ± 8.58 、 1.89 ± 0.46 、 352.28 ± 30.37 、 9.08 ± 0.22 、 91.12 ± 2.01 、 492.22 ± 158.58 , 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。表明卡培他滨节拍化疗联合放疗能够显著降低肿瘤标志物、VEGF、CRP、MMP2、MMP9水平, 进而提高治疗晚期食管癌的临床效果, 且具有较低的不良反应, 用药安全性高。

总之, 在晚期老年食管癌患者中应用卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗的治疗方案, 能够显著提高临床疗效, 有效降低其血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平, 且具有较高的用药安全性。

文章亮点

实验背景

食管癌是十分常见的消化系肿瘤,目前尚无有效的早期诊断手段,约有超过80%的患者在确诊时已是局部晚期或晚期,因此患者的预后较差。临床上常有患者因发现较晚,肿瘤已广泛浸润或发生远处转移等因素导致无法进行手术切除,众多学者认为,对于该类型患者应进行同步放化疗进行综合治疗。

实验动机

众多临床指南推荐在食管癌患者中使用顺铂联合5-氟尿嘧啶进行化疗,但是在老年患者中,以顺铂为代表的多药联合化疗方案的不良反应大,患者难以耐受,而不得不中断治疗,影响治疗效果,因此需要寻找其他化疗方案,来减轻患者的不良反应,提高治疗效果。

实验目标

本研究主要探讨在晚期老年食管癌患者中,给予卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗,通过与传统的顺铂、5-氟尿嘧啶化疗方案比较,研究其对晚期老年食管癌患者临床疗效、不良反应及对血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平的影响,以期为临床提供参考资料

实验方法

回顾性分析130例局部晚期老年食管癌患者的临床资料,60例患者给予PF化疗方案联合同期三维适形放疗,将其作为对照组,70例患者给予卡培他滨节拍化疗方案联合同期三维适形放疗,将其作为观察组。

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标,卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗能够显著提高晚期老年食管癌患者临床疗效、减少不良反应,值得在临床推广应用。

实验结论

本研究发现在晚期老年食管癌患者中,卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗方案在临床疗效及不良反应等方面上均优于传统的顺铂、5-氟尿嘧啶方案。建议对晚期老年食管癌患者进行卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗方案治疗。

展望前景

本研究有例数较少,样本量不足。未来将研究培他滨节拍化疗联合三维适形放疗方案治疗晚期老年食管癌的

具体机制,最佳方法是前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究。

4 参考文献

- 刘曙正,于亮,陈琼,全培良,曹小琴,孙喜斌. 2003-2012年食管癌高发区林州市不同病理类型食管癌发病及生存状况分析. 中华预防医学杂志 2017; 51: 393-397 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.05.005]
- 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,张思维,陈万青,赫捷. 中国食管癌发病状况与趋势分析. 中华肿瘤杂志 2016; 38: 703-708 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.09.013]
- 李晓燕,李林蔚,王文玉,高天慧,周云. 食管癌相关基因4通过p53通路诱导食管癌细胞G1期阻滞. 中华实验外科杂志 2015; 32: 553-555 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2015.03.040]
- 程刚,蒋祥德,张华鹏,杨培,刘华,顾康生. 卡培他滨节拍化疗联合同期加量调强放疗治疗未手术食管癌54例临床观察. 山东医药 2017; 57: 87-89 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.25.030]
- 谭立君,肖泽芬,张红星,陈东福,冯勤付,周宗玖,吕纪马,梁军,殷蔚伯. 不能手术食管癌三维放疗与同期放化疗生存比较. 中华放射肿瘤学杂志 2015; 24: 106-110 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.02.002]
- 贺宇彤,李道娟,梁迪,靳晶,温登瑰,陈万青,赫捷. 2013年中国食管癌发病和死亡估计. 中华肿瘤杂志 2017; 39: 315-320 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.04.016]
- 王修身,张羲茜,刘晓,卜珊珊,葛红. 食管癌同步放化疗的疗效及预后因素分析. 中华放射肿瘤学杂志 2017; 26: 400-404 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.04.007]
- 范梦颖,陈克能. 围手术期化疗可改善食管癌远期生存的文獻复习. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 477-480 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.04.031]
- 祝淑钗,尤鑫,李曙光,许金蕊,赵彦,宋春洋. 食管癌三维适形调强放疗不同靶区照射局部失败的剂量学比较. 中华放射医学与防护杂志 2015; 35: 830-834 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.11.007]
- 李红云,祝淑钗,苏景伟,么伟楠,李娟,刘志坤,沈文斌,闫可. 食管癌根治性放化疗长期生存影响因素分析. 中华放射肿瘤学杂志 2016; 25: 1177-1181 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.11.007]
- 杨友生,胡松,瞿祥春,张恩力. 卡培他滨联合放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对免疫功能的影响. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 565-568 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.06.001]
- 常学智,聂冬. 卡培他滨联合放疗治疗老年食管癌的疗效观察. 现代肿瘤医学 2015; 23: 223-225 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.02.23]
- 韩金利,杨冉,杨晓虹,许海生. CRP联合多种血清肿瘤标志物检测在食管癌诊断及病情评估中的临床价值. 国际医药卫生导报 2015; 21: 2452-2454 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2015.16.053]
- 李岚,白班俊. 血清血管内皮生长因子水平变化与老年食管癌放疗效果的关系. 中国老年学杂志 2016; 36: 3464-3466 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.14.052]
- 杨哲,戴洪海,冯阿磊,李强,吕东晓,韩俊庆. 分子标志物指导同步放化疗不能手术食管癌前瞻性非随机对照临床研究. 中华放射肿瘤学杂志 2016; 25: 807-812 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.08.004]
- 许海生,韩金利,杨冉,杨晓虹,陈涛,王艳敏. 食管癌患者术前血清CRP水平与预后的关系. 河南医学研究 2015; 10: 12-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2015.06.004]
- 葛威,于在诚,张仁泉,康宁宁,万军,司盼盼. 食管癌组织中VEGF与MMP-2的表达及与淋巴结转移的关系. 中国老年学杂志 2017; 37: 3792-3793 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.15.066]
- 洪英财,陈怀生,林少霖. VEGF、CD44v6、MMP-2在食管

- 19 癌中的表达及其与淋巴结转移的相关性. 海南医学 2016; 27: 888-890, 891 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.06.010]
- 20 朱焕锋, 解鹏, 王洁, 姜雪松. 食管癌患者血清血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶9的表达及其临床意义. 肿瘤研究与临床 2017; 29: 160-163 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2017.03.004]
- 刘亮, 王莉, 倪晓辰, 武中林, 王光大, 赵阳, 左静, 王静, 左连富. IkB- α 、MMP-9在食管癌中的表达及其生物学意义. 解放军医药杂志 2015; 27: 32-35 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2015.12.007]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌效果及患者生活质量情况观察

江良县, 周申康, 刘帅, 叶菲菲

江良县, 周申康, 刘帅, 叶菲菲, 台州医院胃肠外科 浙江省台州市 317000

江良县, 主治医师, 研究方向为胃肠道肿瘤疾病的诊治.

作者贡献分布: 本课题由江良县与周申康设计; 临床病例的管理、数据收集及分析由周申康、刘帅及叶菲菲完成; 论文撰写由江良县独立完成.

通讯作者: 江良县, 主治医师, 317000, 浙江省台州市临海市西门街150号, 台州医院胃肠外科. zhouyouchang97662@163.com

收稿日期: 2018-03-02

修回日期: 2018-04-04

接受日期: 2018-04-13

在线出版日期: 2018-05-08

Neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic surgery for treatment of advanced gastric cancer: Efficacy and impact on quality of life

Liang-Xian Jiang, Shen-Kang Zhou, Shuai Liu, Fei-Fei Ye

Liang-Xian Jiang, Shen-Kang Zhou, Shuai Liu, Fei-Fei Ye, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Liang-Xian Jiang, Attending physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital, 150 ximen street, Linhai City, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China. zhouyouchang97662@163.com

Received: 2018-03-02

Revised: 2018-04-04

Accepted: 2018-04-13

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To investigate the clinical effect of neoadjuvant

chemotherapy combined with laparoscopic-assisted radical gastrectomy in treating advanced gastric cancer and the effect on the quality of life of patients.

METHODS

A retrospective analysis was performed of 104 cases of advanced gastric cancer admitted from February 2014 to November 2016 at Taizhou Hospital. According to whether the patients would like to undergo neoadjuvant chemotherapy or not, they were divided into an observation group (neoadjuvant chemotherapy plus laparoscopic surgery; $n = 56$) or a control group (direct laparoscopic-assisted radical gastrectomy; $n = 48$). Both groups were given six courses of XELOX chemotherapy after operation. Clinical efficacy, operation indexes, postoperative recovery, quality of life, adverse reactions, and recurrence or metastasis were compared between the two groups.

RESULTS

After neoadjuvant chemotherapy, the effective rate and disease control rate in the observation group were 48.21% and 92.45%, respectively. There was no significant difference in operative time, intraoperative blood loss, number of cases of conversion to open laparotomy, surgical excision range, number of cases of palliative surgery, or number of lymph nodes dissected between the two groups ($P > 0.05$). The R_0 resection rate in the observation group was significantly higher than that of the control group (85.71% vs 52.08%, $P < 0.05$). There was no significant difference in time to ambulation, time to anal exhaust, postoperative complications, or hospital stay between the two groups ($P > 0.05$). The KPS scores of the observation group at 3 and 6 months after chemotherapy were significantly higher than those of the control group (82.8 ± 6.9 vs 76.2 ± 5.1 , 91.6 ± 8.1 vs 85.2 ± 7.3 , $P < 0.05$). As of December 2017, the follow-up

period ranged from 9 to 46 mo, and the median follow-up time was 24 mo. During the follow-up period, four patients died and ten patients developed recurrence or metastasis in the observation group. In the control group, 11 patients died and 19 developed recurrence or metastasis. There was a significant difference in the rates of death and recurrence/metastasis between the two groups ($\chi^2 = 5.210, 6.067, P < 0.05$). Log-rank test analysis showed that the risk of death in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric cancer has significant curative effects and can significantly improve the resection rate and quality of life, reduce recurrence and metastasis, and improve the survival of patients.

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

Key Words: Neoadjuvant chemotherapy; Laparoscopy; Advanced gastric cancer; Quality of life

Jiang LX, Zhou SK, Liu S, Ye FF. Neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic surgery for treatment of advanced gastric cancer: Efficacy and impact on quality of life. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 782-789 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/782.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.782>

摘要

目的

探讨新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床效果及对患者生活质量的影响。

方法

回顾性分析我院在2014-02/2016-11收治的进展期胃癌患者104例,根据患者意愿决定是否术前行新辅助化疗,分为观察组(新辅助化疗+腹腔镜手术组)56例,对照组(直接行腹腔镜辅助胃癌根治术组)48例,术后均给予6个疗程XELOX化疗;观察两组患者临床疗效、手术指标、术后恢复情况、生活质量、化疗期间不良反应发生率及复发、转移率。

结果

新辅助化疗后腹腔镜术前观察组临床有效率48.21%,疾病控制率为92.45%。两组患者手术时间、术中出血量、中转开腹例数、手术切除范围、姑息性手术例数及淋巴结清扫数比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组手术切缘R₀切除率明显高于对照组(85.71% vs 52.08%),差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者术后下床活动时间、肛门排气

时间、术后并发症发生率及住院时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组在化疗结束后3 mo、6 mo KPS评分(82.8 ± 6.9 vs 91.6 ± 8.1)明显高于对照组(76.2 ± 5.1 vs 85.2 ± 7.3),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间观察组出现3级以上不良反应发生率为16.07%,对照组为16.67%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。截止至2017-12,随访9-46 mo,中位随访时间为24 mo,随访期间观察组共出现4例死亡,10例复发、转移,对照组出现11例死亡,19例复发转移,比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.210, 6.067, P < 0.05$)。Log-rank检验分析显示,观察组死亡风险明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌疗效显著,能够显著提高手术切缘R₀切除率,改善患者生活质量,减少复发转移,提高患者生存期。

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

关键词: 新辅助化疗; 腹腔镜; 进展期胃癌; 生活质量

核心提要: 胃癌是我国高发的恶性肿瘤,关于进展期胃癌术前是否进行辅助化疗国内外尚未达成共识,国内专家在进展期胃癌诊疗共识中推荐:对患有临床分期Ⅲ期以上、淋巴结活检阳性的进展期胃癌在患者体质允许的情况下推荐术前给予2-4个疗程的新辅助化疗。本研究旨在探讨新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效及对患者预后的影响。

江良县, 周申康, 刘帅, 叶菲菲. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌效果及患者生活质量情况观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 782-789 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/782.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.782>

0 引言

胃癌是我国高发的恶性肿瘤,早期症状隐匿,多数患者就诊时已达进展期,五年生存率仅为20%-50%,严重影响患者的生命健康^[1]。自美国INT0116试验结果发表以后,手术切除+术后辅助化疗已成为治疗进展期胃癌的标准治疗方案^[2]。但关于进展期胃癌术前是否进行辅助化疗国内外尚未达成共识,我国专家在进展期胃癌诊疗共识中推荐^[3],对患有临床分期Ⅲ期以上、淋巴结活检阳性的进展期胃癌在患者体质允许的情况下推荐术前给予2-4个疗程的新辅助化疗。现有的临床研究表明^[3-5],术前给予新辅助化疗能够提高患者手术切缘R₀切除率,减少复发转移。本研究旨在探讨新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗

表 1 两组患者基线资料比较 (mean ± SD)

相关资料	观察组 (n = 56)	对照组 (n = 48)	t/χ ²	P值
性别 (男/女)	31/25	28/20	0.093	>0.05
平均年龄 (岁)	53.4 ± 5.2	53.3 ± 4.8	0.101	>0.05
BMI (kg/m ²)	21.5 ± 2.7	21.7 ± 1.9	0.429	>0.05
肿瘤直径				
>5 cm	32	26	0.092	>0.05
≤5 cm	24	22		
病理学分型				
分化型	53	46	0.031	>0.05
未分化型	3	2		
UICC分期				
II B	17	14	0.633	>0.05
IIIA	16	12		
IIIB	11	10		
IIIC	12	12		

效及对患者预后的影响, 为临床治疗提供科学参考, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集我院在2014-02/2016-11收治的进展期胃癌患者104例, 男59例, 女45例, 年龄38-61岁, 平均年龄53.3岁± 4.7岁, 纳入标准: (1)均符合第8版《外科学》中关于进展期胃癌的诊断标准^[6]; (2)经内镜检查及病理学检查确诊; (3)入院前未接受任何形式的化疗、放疗及其他治疗; (4)按照UICC临床分期, II B期31例, III A期28例, IIIB期21例, IIIC期24例; (5)均行腹腔镜辅助胃癌D₂根治术; (6)患者及家属知情同意, 自愿原则. 排除标准: (1)T1和T4b期胃癌; (2)术前检查发现胃癌发生远处转移者; (3)合并消化道出血、上消化道出血等需要急诊手术者; (4)存在严重的心肝肺肾功能障碍及免疫系统疾病者; (5)新辅助化疗患者术前未完成2-4个疗程化疗者; (6)其他不适合纳入本研究的情况. 按照自愿原则将患者分为观察组56例与对照组48例, 两组患者在性别、年龄、BMI及临床分期等一般资料方面比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性, 见表1.

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 观察组患者术前先行FOLFOX6方案新辅助化疗: 奥沙利铂(浙江海正药业股份有限公司, 国药准字: H20093487) 85 mg/m², 静滴(>2 h), 第一天; 四氢叶酸(重庆药友制药有限责任公司, 国药准字: H20010615) 400 mg/m², 静滴, 第一天; 氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司, 国药准字: H31020593) 2400 mg/m², 静脉滴注 46 h, 第二天; 2 wk为一周期. 在行第三个周期化疗前行超声胃镜检查, 若肿瘤出现增大、浸润进展及远处转

移, 肿瘤标志物明显升高则转为手术治疗; 若排除肿瘤进展, 则再行2个周期化疗后行手术治疗. 手术方式: 两组均采用腹腔镜辅助胃癌D₂根治术, 完善术前准备, 常规消毒铺单, 头高脚低20-30°, 术者站在患者左侧, 两位助手分别站在右侧和双腿之间, 严格按照2002版日本胃癌治疗规范和中国腹腔镜胃癌根治术手术治疗控制专家共识(2017版)^[6]进行手术操作; 腹腔镜下完成血管结扎、淋巴结清扫及解剖结构分离, 在上腹正中做一6-8 cm切口, 直视下完成胃切除和消化道重建术. 术后给予胃肠减压、肠外营养支持及抗感染治疗.

两组患者均与术后1 mo接受6个周期的XELOX方案化疗(第一天: 奥沙利铂, 130 mg/m²加入5%葡萄糖注射液500 mL静脉滴注(>2 h); 卡培他滨(希罗达)1000 mg/m², 每日2次, 第1-14日, 21 d为一周期.)两组患者用药期间密切监测患者电解质、血常规、肝肾功变化, 若出现白细胞计数<3.0×10⁹/L和(或)血小板计数<80×10⁹/L, 则暂停用药, 并给予升白细胞、升血小板药物治疗, 待血液毒性缓解后方可再次用药, 不补充停药期间未服用药的剂量.

1.2.2 观察指标: (1)手术指标: 记录患者手术时间、术中出血量、中转开腹例数、手术切除范围(全胃切除或远端胃切除)、手术切缘(R₀切除或R₁/R₂切除)、淋巴结清扫数目及姑息性手术例数; (2)术后恢复情况: 记录患者术后下床活动时间、胃肠道恢复时间、术后住院时间、术后并发症发生情况(切口感染、肺部感染、胸腔积液、吻合口瘘、肠梗阻); (3)分别于入院时、术后3 mo、6 mo采用KPS评分对患者生活质量进行评价(总分100分, 得分越高说明身体状况越好; 低于60分时许多抗肿瘤治疗无法实施); (4)记录患者术后

表 2 两组患者手术指标比较 (mean ± SD)

相关指标	观察组 (n = 56)	对照组 (n = 48)	统计值	P值
手术时间 (min)	241 ± 28	236 ± 39	0.758	>0.05
术中出血量 (mL)	138 ± 82	132 ± 67	0.404	>0.05
中转开腹例数 (n)	8	10	0.772	>0.05
手术切除范围				
远端胃切除术	33	22	0.531	>0.05
全胃切除术	21	19		
手术切缘				
R ₀ 切除	48	25	13.972	<0.05
R ₁ 或R ₂ 切除	8	23		
姑息性手术例数	4	8	2.297	>0.05
淋巴结清扫数目 (枚)	23 ± 9	22 ± 10	0.537	>0.05

表 3 两组患者术后恢复情况比较 (mean ± SD)

术后指标	观察组 (n = 56)	对照组 (n = 48)	统计值	P值
术后下床活动时间 (d)	2.8 ± 0.7	2.9 ± 0.9	0.637	>0.05
术后肛门排气时间 (d)	3.7 ± 1.3	3.8 ± 1.4	0.377	>0.05
术后住院时间 (d)	11.8 ± 4.5	12.0 ± 3.9	0.240	>0.05
术后并发症				
切口感染	4	5	1.035	>0.05
肺部感染	1	1		
胸腔积液	1	1		
吻合口瘘	0	1		
肠梗阻	1	2		

表 4 两组患者KPS评分比较 (分, mean ± SD)

分组	入院时	术后3 mo	术后6 mo
观察组 (n = 56)	65.6 ± 3.2	82.8 ± 6.9	91.6 ± 8.1
对照组 (n = 48)	64.9 ± 4.8	76.2 ± 5.1	85.2 ± 7.3
t值	0.886	5.468	10.769
P值	>0.05	<0.05	<0.05

化疗期间出现3级以上(红细胞、白细胞、血小板)减少、呼吸道感染、肝功能异常、周围神经炎、胃肠道反应、皮肤色素沉着等不良反应发生情况。

1.2.3 疗效判定: 采用WTO制定的实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR): 所有可见病变完全消失并至少维持4 wk以上; 部分缓解(PR): 肿瘤病灶的最大径及最大垂直的乘积减少50%以上, 维持4 wk以上; 无变化(NC)或病变稳定(SD): 病变两径乘积缩小不超过50%, 增大不超过25%; 进展(PD): 病变两径乘积增大超过25%或出现新的病变。临床有效率(RR) = CR+PR, 疾病控制率(DCR) = CR+PR+NC。

1.2.4 随访: 所有患者出院后采用门诊或电话方式进行

随访, 随访截止时间为2017-12, 了解患者术后生存、复发和转移情况。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行数据分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验; 计数资料以n(%)表示, 采用 χ^2 检验; K-M法绘制生存曲线, 应用Log-Rank检验比较两组死亡风险, 设检验水准0.05, $P<0.05$ 时差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助化疗疗效分析 56例观察组患者共完成201个周期化疗, 平均3.59个周期/例, 且每例患者新辅助化疗均≥2个周期; 所有患者均获得不同程度的临床缓解, 其

表 5 两组患者化疗期间出现3级以上不良反应发生情况 *n* (%)

分组	<i>n</i>	不良反应							总发生率
		白细胞减少	血小板减少	贫血	肝功能异常	周围神经炎	胃肠道反应	手足综合征	
观察组	56	3 (5.36)	2 (3.57)	1 (1.78)	1 (1.78)	1 (1.78)	1 (1.78)	0 (0.00)	9 (16.07)
对照组	48	2 (4.17)	3 (6.25)	1 (2.08)	1 (2.08)	0 (0.00)	1 (2.08)	0 (0.00)	8 (16.67)
χ^2									3.908
<i>P</i> 值									0.048

表 6 两组患者复发、转移情况比较 *n* (%)

分组	死亡	复发	转移
观察组 (<i>n</i> = 56)	4 (7.14)	4 (7.14)	6 (10.71)
对照组 (<i>n</i> = 48)	11 (22.92)	8 (16.67)	11 (22.92)
χ^2	5.210	6.067	
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	

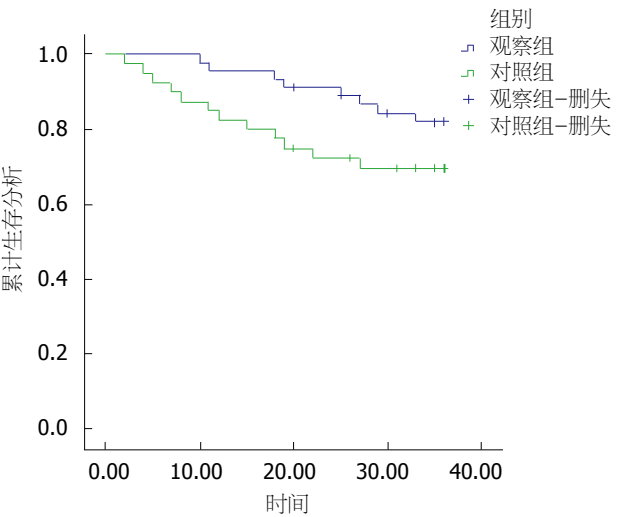


图 1 两组患者的死亡风险分析.

中完全缓解7例, 部分缓解21例, 病情稳定22例, 疾病进展5例, 临床有效率为48.21%, 疾病控制率为92.45%.

2.2 两组患者手术指标及术后恢复情况比较 两组患者手术时间、术中出血量、中转开腹例数、手术切除范围、姑息性手术例数及淋巴结清扫数比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组手术切缘R₀切除率明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见表2; 两组患者术后下床活动时间、肛门排气时间、术后并发症发生率及住院时间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表3.

2.3 两组患者术后生活质量比较 两组患者入院时KPS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组在化疗结束后3 mo、6 mo KPS评分明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见表4.

2.4 两组患者术后化疗期间不良反应情况比较 治疗期

间观察组出现3级以上不良反应发生率为16.07%, 对照组为16.67%, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表5.

2.5 两组患者随访期间生存情况及复发、转移率比较 截止至2017-12, 随访9-46 mo, 中位随访时间为24 mo, 随访期间观察组共出现4例死亡, 10例复发、转移, 对照组出现11例死亡, 19例复发转移, 比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.210, 6.067, P<0.05$), 见表6; Log-rank检验分析显示, 观察组死亡风险明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见图1.

3 讨论

胃癌是常见的消化道肿瘤, 目前手术切除是胃癌的主要治疗方式, 随着腹腔镜技术的不断发展, 腹腔镜辅助胃癌根治术在国内大部分地区得到了推广和认可, 但目前业内关于进展期胃癌采用腹腔镜辅助治疗胃癌根治术的手术效果仍存在一定争议^[7-9]. 上世纪90年代以来, 进展期胃癌术前采用新辅助化疗在国内逐渐开展, 国内外大量研究显示^[10-14], 进展期胃癌患者术前给予新辅助化疗能够有效杀灭微小转移病灶, 提高手术切除率, 增加远期生存效果.

目前国内外学者对于进展期胃癌术前应用新辅助化疗的意义主要体现在^[15,16]: (1)减轻肿瘤组织反应性水肿与周围组织的粘连, 降低肿瘤临床分期, 提高手术切除率, 对于术前评估行根治性手术困难者通过降低临床分期达到行根治性手术的目的; (2)对于患者体内的亚临床病灶进行有效抑制, 降低瘤细胞活性, 减少术中瘤细胞播散的几率, 达到降低术后复发和转移的效果; (3)进展期胃癌的化疗方案多样, 通过术前新辅助化疗可以了解肿瘤细胞对该方案的反应性, 为术后化疗提供参考依据; (4)由于术前胃周围血管和淋巴系统相对完整, 化疗药物可以更加有效的作用于病灶, 优势更加明显.

MAGIC试验作为对新辅助化疗的经典研究证实^[17], 进展期胃癌患者术前首先进行新辅助化疗再行根治性手术期疗效能够得到明显改善. NCCN指南已将进展期胃癌术前行新辅助化疗作为 I 类证据应用于胃癌的治疗方案中^[18]. 本研究结果显示, 观察组术前应用2-4个疗程的新辅助化疗, 其临床有效率为48.21%,

文章亮点

实验背景

随着腹腔镜技术的不断发展, 腹腔镜辅助胃癌根治术在国内大部分地区得到了推广和认可, 但目前业内关于进展期胃癌采用腹腔镜辅助治疗胃癌根治术的手术效果仍存在一定争议. 上世纪90年代以来, 进展期胃癌术前采用新辅助化疗在国内逐渐开展, 但关于术前新辅助化疗的效果如何国内外报道不一, 且缺乏科学证据.

实验动机

指南推荐, 对患有临床分期III期以上、淋巴结活检阳性的进展期胃癌在患者体质允许的情况下推荐术前给予2-4个疗程的新辅助化疗. 本研究旨在探讨新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效及对患者预后的影响, 为临床治疗提供科学参考.

实验目标

本研究通过回顾性分析方式, 探讨新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效及对患者预后的影响, 为新辅助化疗的应用提供科学依据.

实验方法

回顾性分析我院收治的进展期胃癌患者104例, 根据患者意愿决定是否术前行新辅助化疗, 分为观察组(新辅助化疗+腹腔镜手术组)56例, 对照组(直接行腹腔镜辅助胃癌根治术组)48例, 术后均给予6个疗程XELOX化疗; 观察两组患者临床疗效、手术指标、术后恢复情况、生活质量、化疗期间不良反应发生率及复发、转移率. 本研究的独特之处在于对手术的R₀切除率等详细手术指标进行了分析, 且对两组患者预后进行了短期随访.

实验结果

新辅助化疗术前具有较高的临床有效率及疾病控制率, 且观察组手术切缘R₀切除率明显高于对照组, Log-rank检验分析显示, 观察组死亡风险明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$).

实验结论

新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌疗效显著, 能够显著提高手术切缘R₀切除率, 改善患者生活质量, 减少复发转移, 提高患者生存期.

展望前景

本研究虽然得出了新辅助化疗+腹腔镜辅助胃癌根治术

疾病控制率为92.45%; 说明术前行新辅助化疗能够有效抑制肿瘤进展, 美国一项回顾性研究也表明^[19], 新辅助化疗在进展期胃癌的治疗中的应用逐年增加. 2006年MAGIC试验是证实胃癌术前新辅助化疗的里程碑, 该试验表明^[20], 术前新辅助化疗可明显改善患者无进展生存(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS), 降低肿瘤分期, 并将5年生存率提高至36%.

进展期胃癌术后复发的主要途径为淋巴转移途径, 尽管目前根治性手术对胃周围淋巴结的清扫越来越彻底, 但仍无法排除肉眼无法识别的亚临床病灶, 胡芑等^[21]人的研究表明, 进展期胃癌术前通过新辅助化疗能够提高R₀切除率, 减少复发和转移. 本研究结果显示, 观察组患者手术切缘R₀切除率明显高于对照组($P < 0.05$), 与国内外学者报道相一致^[22,23]. 笔者团队研究结果还显示, 新辅助化疗并不会延长手术时间, 通过腹腔镜放大视野和超声刀锐性分离、清扫, 不会增加手术难度和风险. 另外, 有研究表明^[24,25], 新辅助化疗可能会增加胃周围组织纤维瘢痕增生, 增加手术风险和并发症. 本研究在其他手术指标方面, 观察组中转开腹例数和姑息性手术例数相比于对照组也较低. 两组患者在围手术期恢复情况比较无差异($P > 0.05$). 在生活质量方面, 观察组术后3 mo、6 mo KPS评分高于对照组, 分析该结果可能是由于观察组患者完全切除比例较高, 患者在生理及心理层面得到了较高的恢复所致. 在术后不良反应发生情况方面, 两者术后出现3级以上不良反应发生率比较无明显差异($P > 0.05$).

法国的FNCLCC研究关于可切除性胃癌和食管胃结合部腺癌术前行新辅助化疗结果显示^[26], 新辅助化疗患者在OS、PFS及五年生存率方面均高于单纯手术组患者($P < 0.05$). 但欧洲癌症研究的EORTC研究中结果表明^[27], 新辅助化疗+胃癌根治术于单纯胃癌根治术组在OS和PFS方面差异无统计学意义($P > 0.05$), 但其亚组结果分析表明, 新辅助化疗+胃癌根治术组5年生存率优势较大. 本研究随访结果显示, 观察组术后复发率和转移率均明显低于对照组, 且COX生存分析显示, 观察组死亡风险明显低于对照组, 与国内外学者报道相一致^[28,29].

本研究虽然得出了新辅助化疗+腹腔镜辅助胃癌根治术能够提高患者疗效, 降低复发转移率, 但仍存在一定局限性, 首先本研究为回顾性分析, 非前瞻性随机对照研究; 另外由于腹腔镜胃癌根治术在我院开展时间较短, 收集病例数有限, 远期疗效尚需要进一步研究.

总之, 新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌疗效显著, 能够显著提高手术切缘R₀切除率, 改善患者生活质量, 减少复发转移, 提高患者生存期.

能够提高患者疗效, 降低复发转移率, 但仍存在一定局限性, 首先本研究为回顾性分析, 非前瞻性随机对照研究; 另外由于腹腔镜胃癌根治术在我院开展时间较短, 收集病例数有限, 远期疗效尚需要进一步研究。

4 参考文献

- 1 帅晓明, 高金波, 刘兴华. 新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的疗效分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 241-246 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.03.007]
- 2 孙震, 李雁. 新辅助化疗治疗进展期胃癌疗效的Meta分析. 武汉大学学报(医学版) 2015; 36: 393-398 [DOI: 10.14188/j.1671-8852.2015.03.016]
- 3 Jung M, Park SH, Jeon YK, Won JK, Yang HK, Kim WH. Gastrointestinal stromal tumor of unusual phenotype after imatinib treatment: A case report and diagnostic utility of ETV1 mRNA in situ hybridization. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96: e0931 [PMID: 29245294 DOI: 10.1097/MD.0000000000000931]
- 4 Treese C, Harloff H, Daum S. [FLOT becomes standard neoadjuvant chemotherapy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction and stomach]. *Z Gastroenterol* 2017; 55: 881-882 [PMID: 29186642 DOI: 10.1055/s-0043-117060]
- 5 熊兵红, 马利, 罗华友. 进展期胃癌新辅助化疗疗效评价: 16个随机试验的荟萃分析. 中国肿瘤 2016; 25: 559-568 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.07.A012]
- 6 中国腹腔镜胃胃肠外科研究组. 中国腹腔镜胃癌根治手术质量控制专家共识(2017版). 中华消化外科杂志 2017; 16: 539-547 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.06.001]
- 7 Tu RH, Lin JX, Li P, Xie JW, Wang JB, Lu J, Chen QY, Cao LL, Lin M, Zheng CH, Huang CM. Prognostic significance of postoperative pneumonia after curative resection for patients with gastric cancer. *Cancer Med* 2017; 6: 2757-2765 [PMID: 29076260 DOI: 10.1002/cam4.1163]
- 8 Noble F, Lloyd MA, Turkington R, Griffiths E, O'Donovan M, O'Neill JR, Mercer S, Parsons SL, Fitzgerald RC, Underwood TJ; OCCAMS consortium. Multicentre cohort study to define and validate pathological assessment of response to neoadjuvant therapy in oesophagogastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1816-1828 [PMID: 28944954 DOI: 10.1002/bjs.10627]
- 9 Yamamoto M, Takahashi T, Serada S, Sugase T, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Naka T, Mori M, Doki Y. Overexpression of leucine-rich $\alpha 2$ -glycoprotein-1 is a prognostic marker and enhances tumor migration in gastric cancer. *Cancer Sci* 2017; 108: 2052-2060 [PMID: 28746773 DOI: 10.1111/cas.13329]
- 10 张才华, 吕孝鹏, 孟良. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌. 中国普外基础与临床杂志 2016; 23: 961-966 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2015.19.006]
- 11 邹德芳. 进展期胃癌行新辅助化疗对手术风险及预后的影响. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 104-106 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.01.037]
- 12 Xing X, Jia S, Wu J, Feng Q, Dong B, Li B, Jia Y, Shan F, Li Y, Zhang Y, Hu Y, Wang X, Liu X, Yu W, Zhang L, Bu Z, Wu A, Li Z, Ji J. Clonality analysis of synchronous gastro-oesophageal junction carcinoma and distal gastric cancer by whole-exome sequencing. *J Pathol* 2017; 243: 165-175 [PMID: 28671728 DOI: 10.1002/path.4932]
- 13 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]
- 14 Satake H, Kondo M, Mizumoto M, Kotake T, Okita Y, Ogata T, Hatachi Y, Yasui H, Miki A, Imai Y, Ichikawa C, Murotani K, Kotaka M, Kato T, Kaihara S, Tsuji A. Phase I Study of Neoadjuvant Chemotherapy with Capecitabine and Oxaliplatin for Locally Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2017; 37: 3703-3710 [PMID: 28668863 DOI: 10.21873/anticancer.11742]
- 15 张建斌. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌的临床疗效及对患者围手术期免疫功能的影响. 河北医药 2015; 37: 2904-2907 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2015.19.006]
- 16 朱跃, 卢文芬. 新辅助化疗联合胃癌D2根治手术治疗进展期胃癌有效性分析. 医学理论与实践 2017; 30: 3650-3652 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2017.24.023]
- 17 Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, Wilke H, Budach W. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* 2017; 81: 183-190 [PMID: 28628843 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.027]
- 18 Ronellenfisch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Nowak K, Kieser M, Slinger TE, Burmeister B, Kelsen D, Niedzwiecki D, Schuhmacher C, Urba S, van de Velde C, Walsh TN, Ychou M, Jensen K. Predictors of overall and recurrence-free survival after neoadjuvant chemotherapy for gastroesophageal adenocarcinoma: Pooled analysis of individual patient data (IPD) from randomized controlled trials (RCTs). *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1550-1558 [PMID: 28551325 DOI: 10.1016/j.ejso.2017.05.005]
- 19 雷跃华, 杨玉辉, 陈文兴. 新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效. 临床合理用药 2017; 10: 5-7 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.30.003]
- 20 刘伟, 安杰, 侯会池. 新辅助化疗加腹腔镜手术治疗进展期胃癌的临床研究. 中国现代普通外科进展 2015; 18: 733-735 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2015.09.021]
- 21 胡凡, 张红雁. 进展期胃癌的术前新辅助治疗进展. 中国肿瘤 2017; 26: 544-549 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.07.A009]
- 22 Guo Q, Liu X, Lu L, Yuan H, Wang Y, Chen Z, Ji R, Zhou Y. Comprehensive evaluation of clinical efficacy and safety of celecoxib combined with chemotherapy in management of gastric cancer. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96: e8857 [PMID: 29390421 DOI: 10.1097/MD.00000000000008857]
- 23 Li Z, Shan F, Wang Y, Zhang Y, Zhang L, Li S, Jia Y, Xue K, Miao R, Li Z, Ji J. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0189294 [PMID: 29370182 DOI: 10.1371/journal.pone.0189294]
- 24 Inokuchi M, Nakagawa M, Baogok N, Takagi Y, Tanioka T, Gokita K, Okuno K, Kojima K. Prognostic Significance of High EphA1-4 Expression Levels in Locally Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 1685-1693 [PMID: 29491103 DOI: 10.21873/anticancer.12402]
- 25 Cho JH, Lim JY, Cho JY. Comparison of capecitabine and oxaliplatin with S-1 as adjuvant chemotherapy in stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. *PLoS One* 2017; 12: e0186362 [PMID: 29040299 DOI: 10.1371/journal.pone.0186362]
- 26 Terada M, Kinoshita T, Kaito A, Sugita S, Watanabe M, Hayashi R. Evaluation of the prognostic factors in patients with pT3N0 or pT1N2-3 gastric cancer: a single institutional retrospective cohort study. *Surg Today* 2018; 48: 325-332 [PMID: 28993997 DOI: 10.1007/s00595-017-1592-9]
- 27 Pattison S, Mitchell C, Lade S, Leong T, Busuttill RA, Boussioutas A. Early relapses after adjuvant chemotherapy suggests primary chemoresistance in diffuse gastric cancer.

- PLoS One* 2017; 12: e0183891 [PMID: 28922362 DOI: 10.1371/journal.pone.0183891]
- 28 Cao Y, Liu H, Li H, Lin C, Li R, Wu S, Zhang H, He H, Zhang W, Xu J. Association of O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Protein Expression With Postoperative Prognosis and Adjuvant Chemotherapeutic Benefits Among Patients With Stage II or III Gastric Cancer. *JAMA Surg* 2017; 152: e173120 [PMID: 28903131 DOI: 10.1001/jamasurg.2017.3120]
- 29 Nelen SD, van Putten M, Lemmens VEPP, Bosscha K, de Wilt JHW, Verhoeven RHA. Effect of age on rates of palliative surgery and chemotherapy use in patients with locally advanced or metastatic gastric cancer. *Br J Surg* 2017; 104: 1837-1846 [PMID: 28791679 DOI: 10.1002/bjs.10621]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM)和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ)收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志》(*World Journal of Gastroenterology, WJG*) . (郭鹏)

规范化疼痛护理干预对胃癌晚期患者癌痛及生活质量的影响

李银英, 潘路佳

李银英, 潘路佳, 浙江省新昌县人民医院肿瘤中心 浙江省新昌
312500

李银英, 主管护师, 主要从事临床护理.

作者贡献分布: 李银英负责课题设计及论文撰写; 潘路佳负责资料分析.

通讯作者: 李银英, 主管护师, 312500, 浙江省新昌县鼓山中路117号, 浙
江省新昌县人民医院肿瘤中心. y197810lyy@163.com

收稿日期: 2018-02-26

修回日期: 2018-04-03

接受日期: 2018-04-13

在线出版日期: 2018-05-08

Effect of standardized pain nursing intervention on cancer pain and quality of life in advanced gastric cancer patients

Yin-Ying Li, Lu-Jia Pan

Yin-Ying Li, Lu-Jia Pan, Cancer Center of Xinchang People's
Hospital in Zhejiang Province, Xinchang 312500, Zhejiang Province,
China

Correspondence to: Yin-Ying Li, Nurse-in-Charge, Cancer Center
of Xinchang People's Hospital in Zhejiang Province, 117 Gushan
Road, Xinchang 312500, Zhejiang Province,
China. y197810lyy@163.com

Received: 2018-02-26

Revised: 2018-04-03

Accepted: 2018-04-13

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To explore the effect of standardized pain nursing

intervention on the numerical rating scale (NRS) score and quality of life in advanced gastric cancer patients with cancer pain.

METHODS

A total of 63 advanced gastric cancer patients with cancer pain were selected at the Xinchang People's Hospital, and they were randomly divided into either a control group (31 cases) or an observation group (32 cases). The control group was given routine nursing intervention, and the observation group was given standardized pain nursing intervention on the basis of routine nursing. After 6 mo of intervention, patients' compliance, NRS score, and satisfaction with pain were compared between the two groups. The quality of life scores of the two groups were also compared.

RESULTS

The total compliance rate of the observation group was 93.75% (30/32), which was higher than that of the control group [70.97% (22/31), $P < 0.05$]. After intervention, the NRS scores of the two groups were significantly lower than those before intervention, and the NRS score of the observation group (2.80 ± 0.67) was significantly less than that of the control group (4.50 ± 0.48) ($P < 0.05$). The rate of satisfaction with pain control in the observation group was 90.63% (29/32), which was higher than that in the control group [70.97% (22/31), $P < 0.05$]. The scores of psychological function, physical function, material life state, social function, and other dimensions in the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Standardized pain nursing intervention can reduce the pain level in advanced gastric cancer patients with cancer

pain and improve patients' compliance, satisfaction with pain control, and quality of life.

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

Key Words: Cancer pain; Advanced gastric cancer; Standardized pain nursing intervention; Numerical rating scale score; Quality of life

Li YY, Pan LJ. Effect of standardized pain nursing intervention on cancer pain and quality of life in advanced gastric cancer patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 790-795 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/790.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.790>

摘要

目的

探讨规范化癌痛护理干预对胃癌晚期癌痛患者数字疼痛强度量表(numerical rating scale, NRS)评分及生活质量的影响。

方法

选取浙江省新昌县人民医院收治的63例胃癌晚期癌痛患者, 依照随机数字表法分组, 对照组31例, 观察组32例, 对照组给予常规护理干预, 观察组于常规护理基础上进行规范化癌痛护理干预, 干预6 mo后观察比较两组遵医行为、NRS评分及疼痛控制满意度, 并统计两组干预前后生活质量评分。

结果

观察组总依从率为93.75%高于对照组70.97%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 干预后两组NRS评分较干预前显著降低, 且观察组NRS评分 2.80 ± 0.67 小于对照组 4.50 ± 0.48 , 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组疼痛控制满意度为90.63%高于对照组70.97%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组干预后心理功能、躯体功能、物质生活状态及社会功能各维度评分高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

规范化癌痛护理干预可减轻胃癌晚期癌痛患者疼痛程度, 且干预后癌痛治疗依从性高、癌痛控制满意度高, 有助于提高患者生活质量。

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

关键词: 胃癌晚期癌痛; 规范化疼痛护理; 数字疼痛强度量表评分; 生活质量

核心提要: 对一般状态良好且可耐受放化疗的胃癌患者, 临床多推荐采用放化疗治疗, 但临床研究实践操作

中发现多数患者伴有一定的癌痛症状, 影响放化疗进程及效果, 需给予一定的癌痛干预。本研究主要探讨在胃癌晚期癌痛患者中, 通过给予规范化疼痛护理, 与常规护理方案的比较。

李银英, 潘路佳. 规范化疼痛护理干预对胃癌晚期患者癌痛及生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 790-795 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/790.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.790>

0 引言

胃癌为全球范围内发病率及病死率均较高的一种恶性肿瘤疾患, 患者多伴有不同程度的癌痛症状, 有统计数据显示在胃癌总患病率中中重度癌痛发生率高50%, 无法耐受的重度癌痛发生率高达30%, 且随着胃癌病情进展, 疼痛发生率逐渐增加, 不仅使患者身体承受疼痛折磨, 且对患者情绪及心理造成极大影响, 致使其出现忧郁等不良情绪, 而消极情绪直接影响患者后续治疗^[1-5]。有学者指出对胃癌晚期癌痛患者给予规范、合理的护理干预, 不仅可缓解患者疼痛程度, 减轻其身心负担, 且可增强其战胜疾病的信心, 提高治疗依从性, 有助于强化疼痛控制效果^[6]。学者刘玉^[7]研究指出对胃癌患者进行规范化、针对性癌痛护理, 可缓解患者癌痛程度, 引导其以乐观心态面对癌痛症状, 建立患者对抗癌痛的信心, 干预后治疗依从性高达97.5%; 但对于癌痛控制满意度及干预后生活质量的影响临床鲜有研究。基于此本研究将规范化癌痛护理干预应用于胃癌晚期癌痛患者, 探析其对患者数字疼痛强度量表(Numerical rating scale, NRS)评分、癌痛控制满意度及生活质量的影响。结果如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般材料: 选取我院2015-6/2017-3收治的63例胃癌晚期癌痛患者, 依照随机数字表法分组, 对照组31例, 观察组32例, 两组性别、年龄、体质量、病程等基线资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1, 且本研究经我院伦理委员会审批通过。

1.1.2 选取标准: 纳入标准: (1)与《外科学》中胃癌诊断标准相符合, 且均伴有针刺痛及轻触痛^[8]; (2)临床分期为III-IV期; (3)知情同意本研究。排除标准: (1)预计生存期不足3 mo者; (2)伴有肺结核等传染性疾患或其他恶性肿瘤者; (3)肿瘤发生脑转移者; (4)对止痛药物过敏或存在药物滥用史者; (5)存在严重心理障碍或认知功能障碍或精神疾患; (6)有酒精依赖史者。

表 1 两组一般资料比较

分组	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	体质量 (kg)	病程 (mo)
观察组	32	49.80 ± 10.07	19/13	61.41 ± 5.40	9.48 ± 4.20
对照组	31	48.70 ± 10.10	18/13	60.50 ± 5.31	9.70 ± 4.01
<i>t/χ²</i> 值	/	0.433	0.011	0.674	0.213
<i>P</i> 值	/	0.667	0.916	0.503	0.832

1.2 方法

1.2.1 对照组: (1)简单为患者介绍胃癌晚期癌痛发生原因及目前治疗措施, 并解答患者提出的问题及内心疑惑, 指导其合理用药、科学饮食, 告知患者严格遵医嘱服药重要性, 提高其服药依从性; (2)密切关注患者生命体征, 若有异常征象出现则及时告知医生, 并协助医生处理; (3)疼痛难耐者给予适量盐酸羟考酮缓释片等止痛药物干预。

1.2.2 观察组: 在对照组基础上实施规范化癌痛护理干预: (1)组建小组. 由护士长、护士、医生、麻醉师、心理咨询师组成癌痛护理小组, 依据医院自制癌痛知识认知程度量表评估组员对癌痛知识认知程度, 发现组员知识欠缺环节, 并根据其欠缺情况制定培训计划; 对组员进行癌痛知识及癌痛护理技能培训, 包含癌痛特点、对患者的心理疏导、镇痛药物合理使用、镇痛效果评价等, 1次/wk集体培训, 共培训3wk; (2)疼痛评估. 责任护士采用NRS量表对患者疼痛状况进行评估, 评估内容包括疼痛性质、疼痛持续时间、疼痛部位、疼痛程度及相关并发症等; 评估患者功能活动、心理状况及家庭情况等社会支持系统; (3)健康教育及心理干预. 告知患者个体化多模式镇痛方案、目前镇痛治疗取得的进展, 叮嘱其无需忍受胃癌所带来的疼痛, 若有疼痛及时告知医生, 进行镇痛处理; 鼓励患者说出自身癌痛感受, 通过倾诉、宣泄等方式缓解其心理压力及疼痛感; 告知患者焦虑、抑郁等负性心理情绪对疼痛的影响, 并指导其掌控自身心理情绪调控方法, 如引导患者读报纸与杂志书刊、打太极拳、听音乐、看幽默视频等方式转移其注意力, 必要时可采用催眠疗法干预; (4)放松训练. 指导患者自双拳至四肢放松训练, 吸气时握紧双拳, 呼气时缓缓放松双拳及四肢, 进行放松训练时可依据患者欣赏水平播放患者喜欢听的音乐, 控制40-50分贝音量; (5)药物干预. 依据患者疼痛程度及疼痛特点给予相应镇痛药物止痛, 用药当天采用观看科教片、讲解等方式告知患者癌痛镇痛药物使用剂量、注意事项、可能出现的毒副反应及相应处理措施; 服药后严密观察患者使用镇痛药物后止痛效果及有无出现药物毒副反应, 若出现异常则即刻停止使用,

并及时告知医生对镇痛药物剂型、剂量进行调整; 用药1 wk评估镇痛效果、询问患者感受, 了解其用药过程中遇到的问题, 对其所提出问题进行针对性解答, 若镇痛效果不理想则告知医生, 对用药方案及用药剂量进行调整, 给药时应严格遵循个体化原则; (6)社会支持. 与患者家属沟通, 使其认识到家庭成员的支持对缓解患者疼痛影响, 号召其参与到临床护理工作中, 多陪伴、支持患者; 定期组织胃癌癌痛患者病友交流会, 让癌痛缓解或控制者上台分享自身经验, 促进病友间的交流沟通, 减轻其心理压力; (7)延伸癌痛护理. 建立癌痛患者档案及疼痛热线, 1次/wk电话随访或家庭随访, 了解患者癌痛控制情况, 对其不良生活行为习惯予以纠正; 建立出院癌痛患者QQ交流群, 微信公众号, 定期上传胃癌癌痛相关知识, 解决患者遇到的问题。

1.3 评定标准 对癌痛治疗方案不了解, 偶尔服药或病情加重时方才服药为不依从; 可在护理人员督促下定时定量服药, 但偶有(1次及以上)不按剂量服药或漏服情况为部分依从; 严格遵医嘱定时定量按照癌痛三阶梯原则(非阿片类止痛药物-弱阿片类止痛药-强阿片类止痛药)治疗为完全依从. 总依从率 = (部分依从+完全依从)/总例数×100%。

1.4 观察指标 (1)癌痛治疗依从性; (2)采用NRS量表评估两组干预前后癌痛控制情况, 总分10分, 1-3分为轻度疼痛; 4-6分为中度疼痛; ≥7分为重度疼痛^[9]; (3)采用医院自行设计的满意度调查问卷评估两组对疼痛控制满意度, 总分100分, <70分为不满意; 70-90分为一般满意; ≥91分为非常满意. 满意度 = (一般满意+非常满意)/总例数×100%; (4)采用生活质量综合评定问卷(GQLI/74)评估两组干预前后生活质量, 包含心理功能、躯体功能、物质生活状态及社会功能4个维度, 评分越高则生活质量越好^[10]。

统计学处理 通过SPSS20.0对数据进行分析, 以(mean±SD)表示计量资料, *t*检验, 以*n*(%)表示计数资料, *χ²*检验, *P*<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 遵医行为 观察组总依从率93.75%高于对照组

表 2 两组遵医行为比较 n (%)

分组	例数	不依从	部分依从	完全依从	总依从率
观察组	32	2 (6.25)	10 (31.25)	20 (62.50)	30 (93.75)
对照组	31	9 (29.03)	7 (22.58)	15 (48.39)	22 (70.97)
χ^2 值	/	/	/	/	5.671
P 值	/	/	/	/	0.017

表 3 两组NRS评分比较 (mean \pm SD, 分)

分组	例数	干预前	干预后	t 值	P 值
观察组	32	6.70 \pm 0.33	2.80 \pm 0.67	29.539	0.000
对照组	31	6.60 \pm 0.39	4.50 \pm 0.48	18.905	0.000
t 值	/	1.100	11.545	/	/
P 值	/	0.276	0.000	/	/

表 4 两组疼痛控制满意度比较 n (%)

分组	例数	不满意	一般满意	非常满意	满意度
观察组	32	3 (9.38)	9 (28.13)	20 (62.50)	29 (90.63)
对照组	31	9 (29.03)	10 (32.26)	12 (38.71)	22 (70.97)
χ^2 值	/	/	/	/	3.946
P 值	/	/	/	/	0.047

表 5 两组生活质量评分比较 (mean \pm SD, 分)

时间	分组	例数	躯体功能	物质生活状态	心理功能	社会功能
干预前	观察组	32	56.50 \pm 5.23	58.70 \pm 5.34	56.50 \pm 5.03	50.20 \pm 4.20
	对照组	31	56.10 \pm 5.39	58.50 \pm 5.65	56.90 \pm 5.33	50.80 \pm 4.62
	t 值	/	0.299	0.144	0.306	0.540
	P 值	/	0.766	0.886	0.760	0.591
干预后	观察组	32	72.70 \pm 9.76	74.20 \pm 10.61	72.40 \pm 10.59	71.02 \pm 9.75
	对照组	31	63.30 \pm 8.51	65.90 \pm 9.33	63.70 \pm 9.43	60.10 \pm 5.70
	t 值	/	4.069	3.293	3.440	5.404
	P 值	/	0.000	0.002	0.001	0.000

70.97% ($P < 0.05$, 见表2).

2.2 NRS评分 两组干预后NRS评分低于干预前, 且观察组NRS评分 2.80 ± 0.67 小于对照组 4.50 ± 0.48 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表3).

2.3 疼痛控制满意度 观察组疼痛控制满意度90.63%高于对照组70.97% ($P < 0.05$, 见表4).

2.4 生活质量 观察组干预后心理功能 72.40 ± 10.59 、躯体功能 72.40 ± 10.59 、物质生活状态 72.40 ± 10.59 及社会功能 71.02 ± 9.75 各维度评分高于对照组 ($P < 0.05$, 见表5).

3 讨论

胃癌癌痛是晚期胃癌患者发生率较高的一种伴随症状, 严重的疼痛影响患者多系统功能, 加速其病情进展, 加重患者身心负担, 为导致晚期胃癌患者自杀的主要原因之一^[11,12]. 阿片类药物止痛为癌痛患者首选治疗措施, 但长期服药及药物引发的毒副反应, 导致其治疗依从性差, 镇痛效果不佳. 现代护理学认为良好的护理不仅强化治疗效果, 缓解患者疼痛程度, 且可提高患者生活质量^[13]; 学者袁丽等^[14]研究发现护理干预可降低晚期癌痛患者阿片类药物不良反应发生率, 提高生

存质量。

3.1 常规护理及不足 常规护理干预仅限于胃癌癌痛疾病知识讲解、止痛处理、饮食指导等, 虽可减轻患者疼痛程度, 提高其对癌痛知识认知, 但难以从根本上消除患者负性心理情绪, 影响其战胜癌痛的信心, 难以调动患者抗癌、抗痛积极性, 影响后续治疗; 此外常规护理护理人员单方面灌输, 存在护理人员与患者沟通不足的缺憾, 形成灌输多、反馈少局面, 无法满足患者对护理的要求, 护理效果不理想^[15-18]。本研究对部分患者进行常规护理干预后发现患者总依从率仅为70.97%, 平均NRS评分为4.50分±0.48分, 处于中度疼痛状态, 癌痛控制效果不理想, 因此临床亟待寻找更具有针对性、更全面、科学的护理措施, 提高癌痛控制效果。

3.2 规范化癌痛护理 学者汪迎春等^[19]研究指出癌痛护理可缓解胃癌患者疼痛程度, 提高患者生活质量, 干预后总依从率高达97.5%。本研究对观察组患者实施规范化癌痛护理干预后发现, 患者总依从率高达93.75%, 这可能是因为相比于常规护理干预, 规范化癌痛护理更具有针对性, 不仅重视基础护理, 且重视患者的情绪变化, 注重患者主诉及护患、医患之间的互动, 弥补了常规护理干预单方面灌输、缺乏沟通的不足, 通过癌痛相关知识讲解, 进而提高患者对胃癌晚期癌痛的认知, 纠正的错误观念, 提高其战胜疾病的信心, 充分调动患者治护积极性, 自觉养成良好生活行为习惯; 而心理干预可消除患者抑郁、焦虑等负性情绪, 促使其以积极乐观心态积极配合医护人员治护工作。有研究指出癌痛药物可使90%左右的患者疼痛症状得到改善, 从根本上减轻患者疼痛感^[20]; 而患者疼痛程度、疼痛特点与镇痛药物使用剂型、剂量息息相关, 规范化癌痛护理采用非阿片类止痛药物-弱阿片类止痛药-强阿片类止痛药三阶梯给药方式, 使癌痛药物的临床使用更加规范化、科学化, 减少因滥用镇痛药物所致不良反应发生; 同时通过指导患者观看科教片、叮嘱用药注意事项等一系列干预, 可降低药物毒副反应发生率, 即使有毒副反应征象出现而服药后的严密观察可及早发现异常、及时处理, 防范于未然, 尽可能减少毒副反应的发生; 而用药后镇痛效果评估, 有助于医生及时调整用药方案, 相比于常规干预更加灵活、安全。

3.3 健康教育与癌痛关系及相关护理 有学者指出只有使患者充分了解胃癌癌痛治疗状况、治疗流程、疼痛评估对止痛处理的重要性, 让其正确诉说自身疼痛状况, 才能有效控制其癌痛症状^[21]。胃癌晚期癌痛患者由于顾虑家庭、个人形象等因素影响, 对疼痛多采用忍耐行为, 致使其寝食难安, 降低生活质量及机体抵抗能

力, 导致病情恶化。规范化癌痛护理通过为患者介绍胃癌癌痛病因、病史及可能引发的并发症、目前镇痛进展, 使其认识到癌痛是可控的, 促使患者倾诉内心真实感受, 不仅可提高患者治护依从性, 且有助于临床对患者癌痛程度进行更准确的评估及针对性镇痛处理, 进而有效控制疼痛, 减少癌痛相关并发症发生。此外通过号召家属参与到胃癌癌痛护理工作中等干预, 为患者提供强大的社会支持系统, 使其真切感受到来自家庭及社会的关怀, 有助于患者更好的适应角色转变, 缓解癌痛所带来的心理压力, 提高其癌痛治疗依从性, 进而有效缓解癌痛。

本研究发现干预后观察组NRS评分较干预前显著降低, 且小于对照组, 提示对胃癌晚期癌痛患者给予规范化癌痛护理干预, 可缓解患者疼痛程度; 同时本研究发现观察组疼痛控制满意度及各维度生活质量(心理功能、躯体功能、物质生活状态、社会功能)评分高于对照组, 旨在说明规范化癌痛护理干预可提高胃癌晚期癌痛患者对疼痛控制的满意度, 有助于改善患者生活质量。此外本研究未对规范化癌痛护理措施对原发病胃癌的影响进行研究, 有待临床完善研究方案作进一步研究探讨。

总之, 规范化癌痛护理干预应用于胃癌晚期癌痛患者, 效果显著, 可减轻患者疼痛程度, 提高治疗依从性及疼痛控制满意度, 改善生活质量, 值得临床推广应用。

文章亮点

实验背景

胃癌晚期癌痛为晚期胃癌患者常见并发症, 发病率高、病死率高, 不仅加重患者身体疼痛折磨, 且加重其心理负担。确切有效的护理干预对缓解患者机体疼痛程度, 改善其负性心理情绪, 维持有序的后续治疗意义重大。

实验动机

本研究主要探讨在胃癌晚期癌痛患者中, 通过给予规范化疼痛护理干预, 与常规护理干预在遵医行为、数字疼痛强度量表(numerical rating scale, NRS)评分、疼痛控制满意度、生活质量等指标上进行对比, 以期临床提供参考资料。

实验目标

观察规范化疼痛护理干预在胃癌晚期癌痛患者NRS评分、遵医行为、疼痛控制满意度、生活质量等指标上是否优于常规护理干预。

实验方法

分析2015-06/2017-03期间,新昌县人民医院收治的63例胃癌晚期癌痛患者,依照随机数字表法分为常规护理的对照组与实施规范化疼痛护理干预的观察组,对比两组患者遵医行为、疼痛控制满意度、NRS评分及生活质量等指标。

实验结果

给予胃癌晚期癌痛患者规范化疼痛护理干预在疼痛控制满意度,遵医行为, NRS评分及生活质量等指标上优于常规护理干预。

实验结论

本研究新发现规范化疼痛护理干预应用于胃癌晚期癌痛患者优于常规护理干预。对于胃癌晚期癌痛患者,可使用规范化疼痛护理干预。

展望前景

本研究样本量小,尚需多中心、大样本的临床研究。本研究未来研究的方向是多中心、大样本的前瞻性的研究,并对两组患者的预后进行长期随访研究。本研究未来研究的最佳方法可对常规护理后效果不佳患者,实施规范化疼痛护理,观察其遵医行为等指标。

4 参考文献

- Hillard JR, Graham DY. It is not all black and white: Future incidence of stomach cancer will be substantially higher than projected due to the effects of immigration and increasing Hispanic and Asian populations in the United States. *Cancer* 2015; 121: 4266-4267 [PMID: 26280930 DOI: 10.1002/cncr.29629]
- 明学海. 复方苦参注射液治疗胃癌疼痛的临床观察. *湖北中医杂志* 2013; 35: 17-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0704.2013.07.009]
- Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, Sohn I, Jung SH, Choi MG, Lee JH, Bae JM, Kim S, Kim ST, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3130-3136 [PMID: 25559811 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3930]

- 陈毓雯, 徐静, 杨丽华. 耳穴贴压结合时间疗法干预胃癌疼痛的效果评价. *护理研究* 2017; 31: 471-473 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.04.024]
- 杜娟, 王晓南, 杨燕, 张菁菁, 王丽. 运用“舒适干预”模式减少胃癌患者癌性疼痛的研究. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 1566-1568 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.14.033]
- 邓利彬, 王羽, 李坊铭, 陈友玲. 规范化护理干预对癌痛患者心理与生活质量的影响. *护理实践与研究* 2016; 13: 136-138 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2016.10.065]
- 刘玉. 疼痛护理对癌性疼痛患者生活质量的影响. *中国伤残医学* 2016; 24: 133-134 [DOI: 10.13214/j.cnki.cjotadm.2016.06.100]
- 陈孝平, 汪建平. *外科学*. 第8版. 北京: 人民卫生出版社 2013; 360-364
- 赵松峰, 张亚玲, 张晓, 师秀琴, 张祥, 张晓坚. 盐酸羟考酮缓释片治疗胃癌患者中重度癌痛的临床疗效观察. *肿瘤基础与临床* 2016; 29: 341-342 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2016.04.020]
- 陈毓雯, 王晓庆. 胃癌疼痛病人生活质量及影响因素的调查分析. *护理研究* 2013; 27: 1076-1079 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2013.012.008]
- 王静, 陶榕, 吴广银, 夏令杰. 复方苦参注射液和芬太尼透皮贴剂联合治疗老年晚期胃癌癌性疼痛的疗效. *中华老年医学杂志* 2017; 36: 677-679 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.06.018]
- 散洁. 个体化护理干预在癌痛患者使用阿片类药物镇痛中的应用. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 1350-1352 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.12.038]
- 李凤霞, 朱立霞, 杨敏. 综合护理干预对癌痛患者药物镇痛效果的影响. *齐鲁护理杂志* 2013; 19: 54-55 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2013.15.025]
- 袁丽, 谭清和, 陆勤美, 张慎芳, 葛晓霞, 吉冬丽. 护理干预减少晚期癌痛患者阿片类药物不良反应的效果. *中华现代护理杂志* 2013; 19: 505-508 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2013.05.003]
- 何佩仪, 龚小云, 陶彩豪, 雷娟娟. 延续性护理干预对癌痛患者服药依从性及疼痛治疗效果的影响. *广州医药* 2015; 46: 55-57 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2015.01.018]
- 宋福婷, 张万华, 李宁宁, 万晓旭, 杨斌妮, 王英峰. 规范化癌痛护理干预对晚期癌痛患者焦虑抑郁及生活质量的影响. *中国临床研究* 2017; 30: 1432-1434 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.10.039]
- 毋茜. 优质护理干预在癌痛管理中的效果观察. *山西医药杂志* 2017; 46: 2527-2530 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2017.20.045]
- 王玉玲. 癌症患者疼痛护理干预的效果观察. *河南职工医学院学报* 2013; 25: 192-193 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9276.2013.02.040]
- 汪迎春, 姜海燕. 癌痛护理对胃癌患者疼痛程度的影响. *现代消化及介入诊疗* 2016; 21: 888-890 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.06.033]
- 王彩丽, 王春妃. 心理干预与健康教育支持对老年肺癌患者癌痛及生活质量的影响. *中国老年学杂志* 2015; 35: 4893-4895 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.17.075]
- 方妍. 三阶梯疗法及护理干预对癌痛患者生活质量的影响. *中国卫生标准管理* 2016; 7: 197-199 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2016.16.126]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



超声造影技术与核磁共振成像在肝外胆管癌诊断中的价值对比

朱伟年

朱伟年, 浙江省长兴中医院超声科 浙江省长兴市 313100

朱伟年, 副主任医师, 研究方向为超声诊断与介入治疗.

作者贡献分布: 此课题的设计、研究过程、数据分析及本论文写作由朱伟年完成.

通讯作者: 朱伟年, 副主任医师, 313100, 浙江省湖州市长兴长吕大道99号, 浙江省长兴中医院超声科. zhu146238736@163.com

收稿日期: 2018-03-17

修回日期: 2018-03-30

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-05-08

Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus magnetic resonance imaging in extrahepatic cholangiocarcinoma

Wei-Nian Zhu

Wei-Nian Zhu, Department of Ultrasound, Changxing Traditional Chinese Medicine Hospital, Changxing 313100, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Nian Zhu, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Changxing Traditional Chinese Medicine Hospital, 99 Changzhou Avenue, Changxing 313100, Zhejiang Province, China. zhu146238736@163.com.

Received: 2018-03-17

Revised: 2018-03-30

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To compare the value of contrast-enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of

extrahepatic cholangiocarcinoma (EHCC).

METHODS

Forty-six patients with extrahepatic cholangiocarcinoma (ECHH group) diagnosed at our hospital from January 2015 to December 2017 were enrolled. Forty-six patients with extrahepatic bile duct stones (CBDS group) and 46 patients with pancreatic head carcinomas or duodenum papilla disease (PD group) were also included. All patients underwent B-mode ultrasonography (BUS), CEUS, and MRI. Using the pathological diagnosis as the "gold standard", the receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to compare the diagnostic efficacy (including diagnostic accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value) of the three examination methods for EHCC.

RESULTS

There was no significant difference between CEUS and MRI in the arterial phase ($\chi^2 = 1.105$, $P = 0.602$). CEUS showed low enhancement in 86.96% and 100.00% of patients in the portal phase and delayed phase, respectively, which were significantly higher than those of MRI (13.04% and 13.04%, respectively; $\chi^2 = 50.261$, 70.769 ; $P = 0.000$, 0.000). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of MRI and CEUS for the diagnosis of EHCC was higher than that of BUS (0.924, 0.897 vs 0.690). The diagnostic accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of BUS for EHCC were significantly lower than those of CEUS ($\chi^2 = 0.175$, 0.066 , 11.467 , 37.260 , 6.328 ; $P = 0.000$, 0.010 , 0.001 , 0.000 , 0.012) and MRI ($\chi^2 = 0.227$, 0.098 , 13.378 , 41.170 , 9.082 ; $P = 0.000$, 0.002 , 0.000 , 0.000 , 0.003). There was no significant difference in the diagnostic efficacy of CEUS and MRI for EHCC

($\chi^2 = 0.464, 0.383, 0.000, 0.001, 0.334; P = 0.496, 0.536, 1.000, 0.972, 0.563$).

CONCLUSION

CEUS has high value in the diagnosis of EHCC and can be used as an important complement to MRI.

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

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Magnetic resonance imaging; Extrahepatic cholangiocarcinoma; Sensitivity and specificity

Zhu WN. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus magnetic resonance imaging in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 796-802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/796.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.796>

摘要

目的

评价应用超声造影技术(contrast - enhanced ultrasound, CEUS)与核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, EHCC)诊断中的效果差异。

方法

选择2015-01/2017-12间我院确诊的肝外胆管癌患者46例(ECHH组), 并选择同时期确诊的肝外胆管结石46例(CBDS组)以及胰头癌/十二指肠乳头疾病患者46例(PD组), 分别使用B超(B-mode ultrasonography, BUS)、CEUS和MRI检查, 以病理学诊断作为“金标准”, 应用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)比较三种检查方式对于ECHH的诊断价值以及诊断效能(包括诊断准确率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值等)。

结果

CEUS和MRI在动脉期的增强水平间不存在统计学差异($\chi^2 = 1.105, P = 0.602$); CEUS在门脉期和延迟期显示低增强的比例分别为86.96%和100.00%, 明显高于MRI的13.04%和13.04%($\chi^2 = 50.261, 70.769; P = 0.000, 0.000$)。ROC曲线显示, 应用MRI和CEUS诊断肝外胆管癌的曲线下面积(area under curve, AUC = 0.924, 0.897)较高, 而BUS较低(AUC = 0.690)。BUS诊断肝外胆管癌的准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均显著低于CEUS($\chi^2 = 0.175, 0.066, 11.467, 37.260, 6.328; P = 0.000, 0.010, 0.001, 0.000, 0.012$)和MRI($\chi^2 = 0.227, 0.098, 13.378, 41.170, 9.082; P = 0.000, 0.002, 0.000, 0.000, 0.003$), CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的各项诊断效能间不存在统计学差异($\chi^2 = 0.464, 0.383, 0.000, 0.001, 0.334; P =$

$0.496, 0.536, 1.000, 0.972, 0.563$)。

结论

超声造影技术在肝外胆管癌诊断中具有较高的价值, 可以作为与核磁共振成像的重要补充。

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

关键词: 超声造影技术; 核磁共振成像; 肝外胆管癌; 敏感性与特异性

核心提要: 本研究通过对比不同类型肝外胆管疾患以及十二指肠乳头周围病变患者的常规超声、超声造影以及核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)增强扫描图像, 分析上述疾病的影像学特点, 探究不同影像学检查方式对于诊断肝外胆管癌的诊断效能, 结果显示超声造影的诊断效能与MRI增强扫描相当。

朱伟年. 超声造影技术与核磁共振成像在肝外胆管癌诊断中的价值对比. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 796-802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/796.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.796>

0 引言

肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, EHCC)是一种相对少见的消化系统肿瘤, 腺癌是其主要的组织类型, 根据解剖学位置(以胆囊管和肝总管汇合处为分界)可以分为肝门部胆管癌和远端胆管癌^[1]。由于肝外胆管癌早期表现缺乏特异性, 发生位置较深(特别是远端胆管癌), 且与周围组织的毗邻关系较为密切, 和肝外胆管结石以及胰头癌/十二指肠乳头疾病的鉴别诊断较为困难, 早期确诊率较低。增强核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是目前EHCC主要的检查方式, 但其存在一定的应用限制, 且经济性较差; 超声检查是肝胆系统疾病常用的检查方法, 结合多普勒技术和实施造影技术, 超声造影技术(contrast - enhanced ultrasound, CEUS)能够较好地反应病变组织的血供以及周围浸润情况, 在肝细胞肝癌^[2]、结肠癌^[3]等消化道疾病和卵巢癌^[4]以及前列腺癌^[5]等其他系统疾病的诊断中有较好的应用价值^[6]。为了探究应用CEUS与MRI在EHCC诊断中的效果差异, 我院对46例EHCC患者和92例胆管相关疾病患者进行了一项横断面分析, 报告如下:

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2017-12月间我院确诊的肝外胆管癌患者46例(ECHH组), 纳入标准: (1)经术后病理学检查确诊的肝外胆管癌患者^[7]; (2)病灶均为单发; (3)

表 1 基本资料 (n = 46)

指标	EHCC组	CBDS组	PD组	F/χ^2	P
年龄 (岁)	50.62 ± 4.18	51.33 ± 5.59	49.93 ± 5.33	0.877	0.418
性别, n (%)					
男性	28 (60.87)	25 (54.35)	23 (50.00)	1.156	0.282
女性	18 (39.13)	21 (45.65)	23 (50.00)		
BMI (kg/m ²)	22.24 ± 1.46	23.04 ± 1.89	22.51 ± 1.55	2.821	0.063

术前未进行化疗后放疗. 排除标准: (1)合并肝癌、胆囊癌等其他肿瘤; (2)对本研究所用造影剂过敏或存在严重过敏倾向; (3)存在MRI检查禁忌症; (4)合并心脏病、重度肺高压和严重肺部疾患的患者这. 此外, 选择同时期确诊的肝外胆管结石46例(CBDS组); 选择胰头癌患者16例, 十二指肠乳头炎患者30例作为PD组. 所有患者均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 BUS常规检查: 使用Affiniti 50彩色超声多普勒系统(荷兰Philips)及其配套S4-2超声探头(频率4-2 MHz); 患者扫描前空腹8 h, 充分暴露腹部后, 取平卧位和右侧卧位, 常规扫描肝脏、胆管、胆囊和胰腺等结构, 明确病灶的位置、大小、形态以及与周围组织的关系.

1.2.2 CEUS检查: 在BUS常规扫描的基础上, 给予超声造影剂注射用六氟化硫微泡(商品名声诺维, 瑞士Bracco Suisse, 国药准字J20030117 s, 59 mg), 在使用前向瓶内注入无菌氯化钠注射液5 mL, 然后用力振摇, 直至冻干粉完全分散, 将微泡混悬液抽吸至注射器后应立即注入外周静脉(一般为肘部静脉). 在注入超声造影剂后分别在动脉期(注射后10-30 s)、门脉期(31-120 s)和延迟期(注射120 s以后)进行扫描, 生成时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC).

1.2.3 MRI增强扫描: 应用HDi型1.5T超导型磁共振成像系统(美国GE Healthcare)进行扫描, 患者检查前空腹8 h, 取平卧位, 行包括脂肪饱和的T1加权序列和脂肪抑制的T2WI序列在内的MRI平扫, 并做上腹部冠状位、横断位和矢状位检查. 在平扫后行增强扫描, 使用MRI造影剂钆喷酸葡胺注射液(商品名马根维显, 德国拜耳医药保健, 国药准字J20080065, 剂量为0.2 mL/kg, 经肘部静脉注射以3 mL/s的速度团注. 注入造影剂后分别在动脉期(注射后20-25 s)、门脉期(70-90 s)和延迟期(注射120-180 s以后)进行扫描.

1.2.4 图像判读: 图像的研读均采用双盲法. 超声诊断由2名高年资超声专业主治医师分别判读; MRI诊断由2名高年资MRI专业主治医师分别判读, 如果诊断结果存在明显差异, 则由1名副主任医师或主任医师共同商讨后做出诊断.

1.3 评价指标 比较CEUS和增强MRI在不同时期(动脉

期、门脉期和延迟期)的强化水平(分为高增强、等增强和低增强3个等级)的差异, 以病理学诊断作为“金标准”, 应用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)比较三种检查方式对于ECHH的诊断价值以及诊断效能. 诊断效能(包括诊断准确率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值等). 准确率 = 诊断符合人数/总例数×100%, 敏感性 = 真阳性人数/(真阳性人数+假阴性人数)×100%, 特异性 = 真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数)×100%, 阳性预测值 = 真阳性人数/(真阳性人数+假阳性人数)×100%, 阴性预测值 = 真阴性人数/(真阴性人数+假阴性人数)×100%.

统计学处理 采用软件SPSS23.0进行数据处理, 计量资料以均数±标准差(mean±SD)的形式表示, 组间比较采用方差分析, 两两比较采用SNK法; 计数资料采用例数(构成比) $n(\%)$ 的形式表示, χ^2 检验比较组间差异. 直线回归模型探究指标间的相关性; 采用ROC曲线评价预测效能, 绘制ROC曲线图, 并计算曲线下面积(area under curve, AUC)及其95%CI、标准误和P值. 以 $P<0.05$ 认为具有统计学差异.

2 结果

2.1 应用BUS、CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的典型图像 图1A为UBS模糊显示下的远端胆总管(CBD)以及肿瘤(黄色箭头所指位置). 图1B为CEUS图像, 可见CEUS下清晰显示的CBD远端肿瘤, 肿瘤形状不规则, 且呈不均匀增强(黄色箭头所指位置); 肿瘤的上缘是扩大的胃(白色箭头所指), 近端边界是扩张的远端CBD(白色箭头所指); 远端边界是扩大的十二指肠(白色箭头所指); 图1-c为脂肪饱和的T1加权的增强MRI图像, 冠状位下可见CBD远端靠近壶腹部的肿瘤强化灶(黄色箭头所指位置).

2.2 CEUS和MRI不同时期增强水平的对比 CEUS和MRI在动脉期的增强水平间不存在统计学差异($\chi^2 = 1.105, P = 0.602$); CEUS在门脉期和延迟期显示低增强的比例分别为86.96%和100.00%, 明显高于MRI的13.04%和13.04%($\chi^2 = 50.261, 70.769; P = 0.000, 0.000$), 见表2.

表 2 超声造影技术和核磁共振成像不同时期增强水平的对比 n (%)

检查方法	动脉期			门脉期			延迟期		
	高增强	等增强	低增强	高增强	等增强	低增强	高增强	等增强	低增强
MRI	30 (65.22)	10 (21.74)	6 (13.04)	0 (0.00)	6 (13.04)	40 (86.96)	0 (0.00)	0 (0.00)	46 (100.00)
CEUS	33 (71.74)	8 (17.39)	5 (10.87)	10 (21.74)	30 (65.22)	6 (13.04)	28 (60.87)	12 (26.09)	6 (13.04)
χ^2		1.105			51.130			70.769	
P		0.602			0.000			0.000	

CEUS: 超声造影技术; MRI: 核磁共振成像。

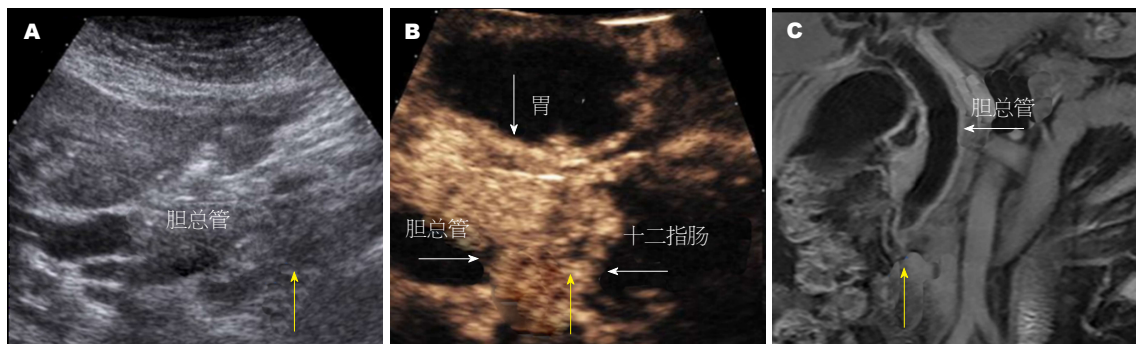


图 1 应用不同检查方法诊断肝外胆管癌的典型图像。A: BUS图像; B: CEUS图像; C: MRI图像。BUS: B超; CEUS: 超声造影技术; MRI: 核磁共振成像。

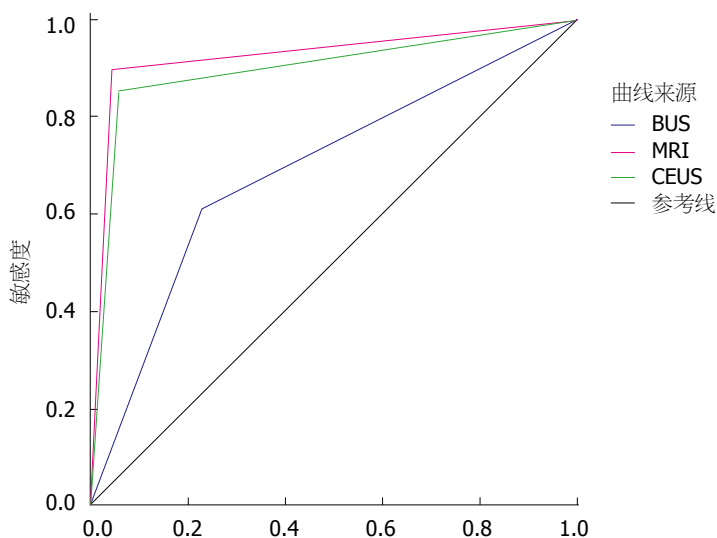


图 2 应用B超、超声造影技术和核磁共振成像诊断肝外胆管癌的受试者工作曲线。

2.3 应用BUS、CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的ROC曲线 ROC曲线显示, 应用MRI和CEUS诊断肝外胆管癌的曲线下面积(AUC = 0.924, 0.897)较高, 而BUS较低(AUC = 0.690), 详见图2, 表3。

2.4 应用BUS、CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的诊断效能 BUS诊断肝外胆管癌的准确率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值均显著低于CEUS($\chi^2 = 0.175$, 0.066, 11.467, 37.260, 6.328; $P = 0.000$, 0.010, 0.001,

0.000, 0.012)和MRI($\chi^2 = 0.227$, 0.098, 13.378, 41.170, 9.082; $P = 0.000$, 0.002, 0.000, 0.000, 0.003), CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的各项诊断效能间不存在统计学差异($\chi^2 = 0.464$, 0.383, 0.000, 0.001, 0.334; $P = 0.496$, 0.536, 1.000, 0.972, 0.563), 见表4。

3 讨论

尽管EHCC是一种发病率较低的肿瘤, 但其起病隐匿,

表 3 应用B超、超声造影技术和核磁共振成像诊断肝外胆管癌的曲线下面积

检验结果变量	区域	标准误差	P	95%CI	
				下限	上限
BUS	0.690	0.050	0.000	0.593	0.787
MRI	0.924	0.029	0.000	0.866	0.982
CEUS	0.897	0.034	0.000	0.830	0.963

BUS: B超; MRI: 核磁共振成像; CEUS: 超声造影技术.

表 4 都应用B超、超声造影技术和核磁共振成像诊断肝外胆管癌的诊断效能

诊断方式	准确率	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
BUS	71.74% ^{ac}	60.87% ^{ac}	77.17% ^{ac}	57.14% ^{ac}	79.78% ^{ac}
MRI	93.48%	89.13%	95.65%	91.11%	94.62%
CEUS	91.30%	84.78%	94.57%	88.64%	92.55%

^a $P<0.05$, 与MRI比较; ^c $P<0.05$, 与CEUS相比. BUS: B超; MRI: 核磁共振成像; CEUS: 超声造影技术.

恶性程度较高^[8], 5年生存率不足20%^[9], 而近年来的流行病学研究显示, EHCC的发病率呈明显的升高趋势^[10]. 早期发现和治疗有助于提高EHCC的治疗效果, 改善患者的生活质量和生存预期^[11]. 超声技术是一种快捷、经济和简便的肝胆系统疾病筛查方式; CEUS通过结合超声造影剂, 能够克服普通超声以及多普勒技术应用的局限^[12,13], 实时、动态连续地呈现出组织的微循环灌注水平, 将超声技术由形态学成像向功能性成像过渡^[14].

本研究通过对46例EHCC患者以及92例胆道疾病、十二指肠乳头疾病和胰腺疾病患者分别进行普通超声、CEUS和增强MRI检查, 由图1可以看出, 三种检查方式均能较好地反应检查区域的解剖学结构、病变位置和形态特点; 而与普通超声相比, CEUS和增强MRI可以通过造影剂的动态变化, 更好地反应肿瘤组织的血供情况, 还可以进一步明确病变界限以及浸润程度, 为临床治疗提供更加全面的证据^[15]. 此外, 通过对比CEUS和MRI在不同时期的增强水平, 结果显示, CEUS和MRI在动脉期的增强水平间不存在统计学差异($P>0.05$), 但CEUS在门脉期和延迟期显示低增强的比例分别均明显高于MRI, 这与超声造影所应用造影剂与增强MRI的类型不同有关^[16]. 目前临床广泛应用的为第二代超声造影剂, 其主要成分为内含六氟化硫(SF₆)气体的微泡^[17], 此类型造影剂的稳定性高, 在低机械指数造影模式下, SF₆与超声波发生背向散射效应以及非线性效应, 从而为实时超声成像提供了基础^[18]. CT、MR所使用的造影剂相比, 超声造影剂是一种纯血池造影剂, 其平均直径为

2.5 μm , 故可以进入微血管而无法由血管内皮细胞的间隙进入组织^[19]. 由于超声造影剂不能进入组织, CEUS在门脉期和延迟期无增强显示, 从而可以更好地反映病变与正常组织的差异^[20], 这与增强CT和MRI扫描中常用的造影剂存在明显的差异^[21], 且其检查费用较低, 更实用于治疗评价和随访^[22,23].

ROC曲线是评价诊断方法的常用统计学工具, ROC曲线显示, 应用MRI和CEUS诊断肝外胆管癌的曲线下面积(AUC = 0.924, 0.897)较高且无明显差异, 而BUS较低(AUC = 0.690). 而对比3种检查方式的诊断效能, CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的准确率、敏感性、特异度、阳性预测值和阴性预测值均显著高于BUS, CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的各项诊断效能间不存在统计学差异. 这提示应用CEUS诊断EHCC的诊断效果不劣于增强MRI, 而CEUS快速、简便、经济等优点则更适用于初步诊断和筛查, 且CEUS对于胆管结石、狭窄等情况具有更好的敏感性, 这可以与MRI形成有效的互补^[24]. Zhang等^[25]对包含远端胆总管癌、胆总管结石、胰头癌和十二指肠疾患的181例患者所进行的研究还显示, CEUS可以提高对于普通B超扫描无法显示的壶腹周围病变情况, 其诊断效能与增强MRI类似, 可以作为MRI的一种有效补充, Sparchez等^[26]研究也得出了类似结论. Granata等^[27]对肝转移癌患者分别应用CEUS和增强MRI检查后指出, CEUS在胆管转移癌的诊断中的效能与MRI相似, 且对病灶形态的区分尚存在一定的优势.

总之, 超声造影技术在肝外胆管癌诊断中具有较高的价值, 可以作为与核磁共振成像的重要补充.

文章亮点

实验背景

肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, EHCC)为较为少见的消化系统肿瘤,由于其发生位置较深,与周围组织的毗邻关系较为密切,早期诊断较为困难,远期预后较差。

实验动机

为了提高EHCC的早期诊断能力,寻找核磁共振增强扫描的补充替代方案,为早期筛查和存在核磁共振增强扫描禁忌的患者提供新的诊断途径。

实验目标

本研究旨在分析不同类型肝外胆管疾患以及十二指肠乳头周围病变患者的常规超声、超声造影以及核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)增强扫描图像的特征,评估常用检查方式对于诊断EHCC的效能,为指导临床应用提供参考。

实验方法

本研究通过对比不同类型肝外胆管疾患以及十二指肠乳头周围病变患者的常规超声、超声造影以及MRI增强扫描图像,比较上述疾病的MRI和CEUS影像学特点(特别是不同增强时期的特点),应用ROC曲线评价不同影像学检查方式对于诊断EHCC的诊断效能。

实验结果

超声造影技术在EHCC以及十二指肠乳头周围病变诊断中能够较好地反应病变情况,其诊断效能与核磁共振增强扫描相近。

实验结论

本研究通过对常用的检查手段在EHCC以及十二指肠乳头周围病变诊断时的图像特点进行分析,证实了不同检查对于此类疾病的显像特点;其中,超声造影技术在EHCC诊断中具有较高的价值,其不同强化周期中的影像学表现与核磁共振增强扫描存在差异,可以较好地反应病变组织的微循环情况,能够作为与核磁共振成像的重要补充。

展望前景

本研究为小样本、单中心回顾性研究,诊断方式采用定性诊断,后期研究可继续扩大样本量和医院范围,并对超声造影时间-强度曲线的指标进行定量分析,为定量诊断提供依据。

4 参考文献

- 1 Torgeson A, Lloyd S, Boothe D, Cannon G, Garrido-Laguna I, Whisenant J, Lewis M, Kim R, Scaife C, Tao R. Chemoradiation Therapy for Unresected Extrahepatic Cholangiocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 4001-4008 [PMID: 29043526 DOI: 10.1245/s10434-017-6131-9]
- 2 Jin C, Zhang XY, Li JW, Li C, Peng W, Wen TF, Luo Y, Lu Q, Zhong XF, Zhang JY, Yan LN, Yang JY. Impact of tumor size and cirrhotic background for differentiating HCC and ICC with CEUS: does it matter for patients undergoing hepatectomy? *Oncotarget* 2017; 8: 83698-83711 [PMID: 29137375 DOI: 10.18632/oncotarget.19624]
- 3 顾世明, 袁韬. 胃充盈和经静脉超声造影双重检查法诊断胃间质瘤. *中华超声影像学杂志* 2011; 20: 826-827 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2011.09.036]
- 4 周文格. CDFI与CEUS对卵巢肿瘤的临床对比研究. *中国超声医学杂志* 2013; 29: 474-476 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2013.05.033]
- 5 金晶, 戚庭月. 超声造影在前列腺癌诊疗中的研究进展. *中华泌尿外科杂志* 2015; 35: 798-800 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.10.023]
- 6 刘晓城, 李程博, 闫林林, 姜昊, 姜慧杰. 不同影像学检查方法在胆管癌诊治中的价值及局限性. *中华全科医师杂志* 2016; 15: 74-78 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2016.01.023]
- 7 国际肝胆胰学会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 胆管癌诊断与治疗——外科专家共识. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 12-16 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.01.003]
- 8 Goral V. Cholangiocarcinoma: New Insights. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18: 1469-1473 [PMID: 28669153 DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.6.1469]
- 9 Ahn DH, Bekaii-Saab T. Biliary cancer: intrahepatic cholangiocarcinoma vs. extrahepatic cholangiocarcinoma vs. gallbladder cancers: classification and therapeutic implications. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8: 293-301 [PMID: 28480068 DOI: 10.21037/jgo.2016.10.01]
- 10 Petrick JL, Yang B, Altekruse SF, Van Dyke AL, Koshiol J, Graubard BI, McGlynn KA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare. *PLoS One* 2017; 12: e0186643 [PMID: 29049401 DOI: 10.1371/journal.pone.0186643]
- 11 中国研究型医院学会消化肿瘤专业委员会; 中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会. 肝脏及胆道恶性肿瘤多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识. *中国实用外科杂志* 2017; 37: 32-34 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2017.01.001]
- 12 Battaglia V, Cervelli R. Liver investigations: Updating on US technique and contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Eur J Radiol* 2017; 96: 65-73 [PMID: 29103478 DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.08.029]
- 13 Pandey P, Lewis H, Pandey A, Schmidt C, Dillhoff M, Kamel IR, Pawlik TM. Updates in hepatic oncology imaging. *Surg Oncol* 2017; 26: 195-206 [PMID: 28577726 DOI: 10.1016/j.suronc.2017.03.007]
- 14 D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Mucelli RP. Contrast-Enhanced Ultrasound of Focal Liver Lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: W56-W66 [PMID: 26102419 DOI: 10.2214/AJR.14.14203]
- 15 赵莹莹, 李永杰, 李东, 李杰, 陈鸣. 超声造影与动态增强磁共振成像观察局限性子宫腺肌病微波消融治疗效果及分析. *中华医学超声杂志(电子版)* 2017; 14: 314-318 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.04.016]
- 16 Kim TK, Noh SY, Wilson SR, Kono Y, Piscaglia F, Jang HJ, Lyschik A, Dietrich CF, Willmann JK, Vezeridis A, Sirlin CB. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) liver imaging

- reporting and data system (LI-RADS) 2017 - a review of important differences compared to the CT/MRI system. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23: 280-289 [PMID: 28911220 DOI: 10.3350/cmh.2017.0037]
- 17 Gulati M, King KG, Gill IS, Pham V, Grant E, Duddalwar VA. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic and solid renal lesions: a review. *Abdom Imaging* 2015; 40: 1982-1996 [PMID: 25588715 DOI: 10.1007/s00261-015-0348-5]
- 18 Ferraioli G, Meloni MF. Contrast-enhanced ultrasonography of the liver using SonoVue. *Ultrasonography* 2018; 37: 25-35 [PMID: 28830058 DOI: 10.14366/usg.17037]
- 19 Ran L, Zhao W, Zhao Y, Bu H. Value of contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of solid lesions of pancreas (SLP): A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7463 [PMID: 28700485 DOI: 10.1097/MD.0000000000007463]
- 20 Jang HJ, Kim TK, Burns PN, Wilson SR. CEUS: An essential component in a multimodality approach to small nodules in patients at high-risk for hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1623-1635 [PMID: 26092406 DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.05.020]
- 21 Cantisani V, Wilson SR. CEUS: Where are we in 2015? *Eur J Radiol* 2015; 84: 1621-1622 [PMID: 26093473 DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.05.028]
- 22 Feng C, Hu B, Hu B, Chen L, Li J, Huang J. Comparative study of conventional US, contrast enhanced US and enhanced MR for the follow-up of prostatic radiofrequency ablation. *Exp Ther Med* 2017; 13: 3535-3542 [PMID: 28588677 DOI: 10.3892/etm.2017.4399]
- 23 Schuler A, Reuss J, Delorme S, Hagendorff A, Giesel F. [Costs of clinical ultrasound examinations - an economical cost calculation and analysis]. *Ultraschall Med* 2010; 31: 379-386 [PMID: 20183779 DOI: 10.1055/s-0029-1245283]
- 24 Fontán FJ, Reboredo ÁR, Siso AR. Accuracy of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Bile Duct Obstruction. *Ultrasound Int Open* 2015; 1: E12-E18 [PMID: 27689143 DOI: 10.1055/s-0035-1555880]
- 25 Zhang T, Su ZZ, Wang P, Wu T, Tang W, Xu EJ, Ju JX, Quan XY, Zheng RQ. Double contrast-enhanced ultrasonography in the detection of perianipillary cancer: Comparison with B-mode ultrasonography and MR imaging. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1993-2000 [PMID: 27776651 DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.08.021]
- 26 Tang S, Huang L, Wang Y, Wang Y. Contrast-enhanced ultrasonography diagnosis of fundal localized type of gallbladder adenomyomatosis. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 99 [PMID: 26239485 DOI: 10.1186/s12876-015-0326-y]
- 27 Granata V, Fusco R, Catalano O, Avallone A, Palaia R, Botti G, Tatangelo F, Granata F, Cascella M, Izzo F, Petrillo A. Diagnostic accuracy of magnetic resonance, computed tomography and contrast enhanced ultrasound in radiological multimodality assessment of peribiliary liver metastases. *PLoS One* 2017; 12: e0179951 [PMID: 28632786 DOI: 10.1371/journal.pone.0179951]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

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

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

早期含益生菌肠内营养支持方案对重型颅脑损伤患者血清白蛋白水平、炎症细胞因子及GCS评分的影响

刘伟贤, 龚杰, 赵东, 汤朱晓, 陈亮, 陈钟樑, 沈峥

刘伟贤, 龚杰, 赵东, 汤朱晓, 陈亮, 陈钟樑, 沈峥, 浙江医院神经外科
浙江省杭州市 310013

刘伟贤, 住院医师, 主要从事脑外伤和脑肿瘤的研究。

作者贡献分布: 课题的设计、实验研究及论文写作由刘伟贤负责; 龚杰、赵东、汤朱晓、陈亮、陈钟樑及沈峥负责数据分析与病例随访。

通讯作者: 刘伟贤, 住院医师, 310013, 浙江省杭州市灵隐路12号, 浙江医院神经外科. zhongggwan@126.com
电话: 0571-81595277

收稿日期: 2018-02-03

修回日期: 2018-03-16

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-05-08

Effect of different early nutritional support programs on serum protein, inflammatory cytokines, and Glasgow Coma Scale score in patients with severe craniocerebral injury

Wei-Xian Liu, Jie Gong, Dong Zhao, Zhu-Xiao Tang, Liang Chen, Zhong-Liang Chen, Zheng Shen

Wei-Xian Liu, Jie Gong, Dong Zhao, Zhu-Xiao Tang, Liang Chen, Zhong-Liang Chen, Zheng Shen, Department of Neurosurgery, Zhejiang Hospital, 12 Lingyin Road, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Xian Liu, Resident Physician, Department of Neurosurgery, Zhejiang Hospital, 12 Lingyin Road, 12 Lingyin Road, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. zhongggwan@126.com

Received: 2018-02-03

Revised: 2018-03-16

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To compare the effect of different nutritional support programs on serum protein, inflammatory cytokines, and Glasgow Coma Scale (GCS) score in patients with severe craniocerebral injury (SCCI).

METHODS

The clinical data of 150 patients with SCCI treated from April 2012 to April 2017 were retrospectively analyzed. Among them, 70 patients were given general enteral nutrition support in the early stage (control group), and 80 patients were given early enteral nutrition support program containing probiotics (observation group). The two groups of patients were compared in serum protein levels, inflammatory cytokines, GCS score, and other indicators.

RESULTS

At weeks 1 and 2 after treatment, serum protein levels (39.22 ± 2.58 vs 35.03 ± 1.91 , 41.31 ± 2.61 vs 36.92 ± 1.93 , $P < 0.05$) and hemoglobin levels (103.68 ± 11.56 vs 94.19 ± 10.81 , 107.32 ± 11.41 vs 95.12 ± 10.87 , $P < 0.05$) were significantly higher and the levels of IL-6, TNF- α , D-lactate, and PCT (week 1: 87.33 ± 18.61 vs 113.76 ± 20.35 , 6.28 ± 1.06 vs 8.22 ± 1.58 , 1.25 ± 0.21 vs 2.39 ± 0.46 , 4.15 ± 0.86 vs 7.12 ± 1.01 ; week 2: 85.35 ± 17.32 vs 110.91 ± 18.93 , 5.92 ± 1.01 vs 8.31 ± 1.61 , 1.09 ± 0.19 vs 2.28 ± 0.37 , 4.105 ± 0.71 vs 7.08 ± 1.22 ; $P < 0.05$) were significantly lower in the observation group than in the control group. GCS scores at weeks 1 and 2 were significantly higher in the observation group than in the control group (12.08 ± 1.52 vs 10.28 ± 1.37 , 13.26 ± 1.72 vs 11.31 ± 1.41 , $P < 0.05$). The hospitalization time, hospitalization cost, enteral nutrition time, and in-hospital mortality were significantly lower in the observation group than in the

control group (21.28 ± 7.16 vs 27.43 ± 8.23 , 8.38 ± 1.96 vs 11.65 ± 2.67 , 17.66 ± 5.71 vs 23.19 ± 7.33 , 16.25% vs 28.57% , $P < 0.05$). The GOS score at 6 mo after discharge was significantly higher in the observation group than in the control group (4.32 ± 1.25 vs 3.11 ± 0.91 , $P < 0.05$).

CONCLUSION

The early use of probiotics-containing enteral nutrition regimens in patients with SCCI can significantly improve nutritional status, reduce inflammatory response, and improve GCS score.

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

Key Words: Brain injury; Enteral nutrition; Probiotics

Liu WX, Gong J, Zhao D, Tang ZX, Chen L, Chen ZL, Shen Z. Effect of different early nutritional support programs on serum protein, inflammatory cytokines, and Glasgow Coma Scale score in patients with severe craniocerebral injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 803-809 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/803.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.803>

摘要

目的

比较在重型颅脑损伤患者中早期应用不同营养支持方案, 对其血清白蛋白、炎症细胞因子和GCS评分的影响。

方法

回顾性分析2012-04/2017-04期间150例重型颅脑损伤患者的临床资料, 其中70例患者在早期给予普通肠内营养支持方案, 作为对照组; 80例患者在早期给予含益生菌的肠内营养支持方案, 作为观察组。比较两组患者的血清白蛋白水平、炎症细胞因子及GCS评分。

结果

治疗后1、2 wk, 观察组患者的血清白蛋白水平分别为 39.22 ± 2.58 、 41.31 ± 2.61 , 高于对照组的 35.03 ± 1.91 、 36.92 ± 1.93 , 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的血红蛋白水平分别为 103.68 ± 11.56 、 107.32 ± 11.41 , 高于对照组的 94.19 ± 10.81 、 95.12 ± 10.87 , 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后1 wk, 观察组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值分别为 87.33 ± 18.61 、 6.28 ± 1.06 、 1.25 ± 0.21 、 4.15 ± 0.86 , 低于对照组的 113.76 ± 20.35 、 8.22 ± 1.58 、 2.39 ± 0.46 、 7.12 ± 1.01 , 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后2 wk, 观察组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值分别为 85.35 ± 17.32 、 5.92 ± 1.01 、 1.09 ± 0.19 、 4.05 ± 0.71 , 低于对照组的 110.91

± 18.93 、 8.31 ± 1.61 、 2.28 ± 0.37 、 7.08 ± 1.22 , 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后1、2 wk, 观察组患者的GCS评分分别为 12.08 ± 1.52 、 13.26 ± 1.72 , 高于对照组的 10.28 ± 1.37 、 11.31 ± 1.41 , 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的住院时间、住院费用、肠内营养时间及住院期间死亡率分别为 21.28 ± 7.16 、 8.38 ± 1.96 、 17.66 ± 5.71 、 16.25% , 低于对照组的 27.43 ± 8.23 、 11.65 ± 2.67 、 23.19 ± 7.33 、 28.57% , 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者出院后6 mo的GOS评分为 4.32 ± 1.25 , 高于对照组的 3.11 ± 0.91 , 差异具有统计学意义($P < 0.05$).

结论

在重型颅脑损伤患者中早期应用含益生菌的肠内营养治疗方案, 能够显著改善患者的营养状态, 减轻炎症反应, 提高患者的GCS评分。

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

关键词: 颅脑损伤; 肠内营养; 益生菌

核心提要: 重型颅脑损伤具有起病急骤、病情变化快、致残致死率高的特点, 给家庭和社会带来沉重的负担。在发生重型颅脑损伤时, 机体常常释放大量的炎症因子, 导致全身炎症反应综合症, 加重病情, 延缓患者的康复。肠内营养中加入相应的底物来促进颅脑损伤患者的康复是国内外学者的研究热点。

刘伟贤, 龚杰, 赵东, 汤朱晓, 陈亮, 陈钟樑, 沈峥. 早期含益生菌肠内营养支持方案对重型颅脑损伤患者血清白蛋白水平、炎症细胞因子及GCS评分的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 803-809 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/803.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.803>

0 引言

重型颅脑损伤(severe craniocerebral injury, SCCI)指的是因直接或间接外力作用在颅脑部位, 引起的颅脑组织受到损害的损伤^[1]。包括多发颅骨折、颅内血肿、脑挫裂伤等, 具有起病急骤、病情变化快、致残致死率高的特点, 给家庭和社会带来沉重的负担。大量研究证实, SCCI患者多处于高代谢及应激状态, 会引起下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能紊乱, 使胃肠黏膜处于低血流灌注状态, 极易引起胃肠黏膜屏障功能减退, 出现胃肠黏膜溃疡、糜烂^[2]; 在发生SCCI时, 机体常常释放大量的炎症因子, 导致全身炎症反应综合症, 加重病情, 延缓患者的康复。SCCI患者的营养支持方案是促进患者康复的重要环节, 众多学者认为, 在SCCI早期予以肠内营养支持能够显著改善患者的营养状态, 减轻炎

表 1 患者一般情况比较

分组	性别		年龄(岁)	格拉斯哥评分
	男	女		
对照组 ($n = 70$)	36	34	41.8 ± 7.0	7.09 ± 0.81
观察组 ($n = 80$)	41	39	40.6 ± 6.9	7.11 ± 0.83
P 值	>0.05		>0.05	>0.05

性反应, 促进患者的更快康复^[3]. 在肠内营养中加入相应的底物来促进颅脑损伤患者的康复是国内外学者的研究热点, 希望通过合适的营养方案促进患者度过危险期, 改善预后. 益生菌是指定植于机体肠道内有益于宿主的活性微生物, 能够拮抗有害菌, 促进消化、帮助营养物质的吸收, 减轻炎症反应, 改善免疫状态. 有报道, 在胃肠等手术后应用取得良好效果^[4], 本研究探讨在SCCI患者中, 早期给予含益生菌的肠内营养支持方案, 对其营养状态、炎症因子、GCS评分的影响, 期为临床应用提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象2012-04/2017-04浙江医院收治的重型颅脑损伤患者, 均有明确的外伤史, 经过CT检查确诊, 格拉斯哥(Glasgow, GCS)评分在6-8分之间, 符合重型颅脑损伤的诊断标准^[5], 均行开颅血肿清除+去骨瓣减压术. 排除标准: 并发消化道损伤或患有消化道疾病史; 并发严重大出血、其他组织、器官伴有复合伤; 血流动力学不稳定; 甲亢、糖尿病、肾功能不全. 对所选研究对象进行回顾性分析, 根据治疗方式不同分为两组, 70例患者在早期给予普通肠内营养支持方案, 将其作为对照组, 80例患者在早期给予含益生菌的肠内营养支持方案, 将其作为观察组. 对照组患者有20例患者死亡, 观察组患者有13例患者死亡而退出临床研究. 对照组患者中, 男36例, 女34例, 年龄28-68岁, 平均年龄 41.8 ± 7.0 岁, GCS评分平均 6.7 ± 1.1 分; 观察组患者中, 男41例, 女39例, 年龄25-66岁, 平均年龄 40.6 ± 6.9 岁, GCS评分平均为 6.9 ± 1.2 分.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予常规治疗, 包括脱水降颅压、抑酸、止血等药物治疗. 患者在入院后次日均予以留置胃管补充营养, 对照组给予肠内营养, 肠内营养制剂为百普力混悬液(江苏无锡纽迪希亚制药有限公司), 能量密度为 1.0 kcal/mL , 匀速泵入, 当天泵入总量 500 mL , 泵速 $30-50 \text{ mL/h}$, 次日泵入总量 1000 mL , 泵速 $50-60 \text{ mL/h}$, 第三日泵入总量 $1500-2000 \text{ mL}$, 泵速 $80-1000 \text{ mL/h}$, 两周为一个疗程, 直至患者意识恢复能

够经口进食, 每日营养、液体不足部分经肠外补充; 观察组除按照上述方案给予百普力混悬液, 另服用双歧杆菌三联活菌胶囊(上海信谊制药公司生产), 6 g/d , 两周为一个疗程, 直至患者意识恢复能够经口进食, 每日营养、液体不足部分经肠外补充.

1.2.2 检测内容: 治疗前、治疗后1、2 wk检测患者的血清白蛋白及血红蛋白值, 使用酶联免疫吸附法检测两组患者的白介素-6(interleukin-6, IL-6)及TNF- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)值、改良酶学分光光度法检测D-乳酸值、定量免疫发光法检测降钙素原(procalcitonin, PCT)值; 在上述时间点记录两组患者的GCS评分值; 记录两组患者的住院时间、住院费用、住院期间死亡情况, 在出院6 mo后对两组患者进行随访, 使用格拉斯哥预后评分(Glasgow Outcome Scale, GOS)评分^[6]评价两组患者的预后: 5分: 术后恢复较好; 4分: 术后轻度残疾; 3分: 术后重度残疾; 2分: 术后轻度残疾; 1分: 死亡.

统计学处理 用SPSS17.0软件, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验进行统计分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般情况比较 两组组患者的性别构成、平均年龄及格拉斯哥评分, 无统计学意义($P > 0.05$, 表1).

2.2 治疗前后血清白蛋白、血红蛋白水平比较 治疗前, 两组患者的血清白蛋白及血红蛋白水平无明显差异($P > 0.05$); 在治疗后1、2 wk, 观察组患者的血清白蛋白水平分别为 39.22 ± 2.58 、 41.31 ± 2.61 , 高于对照组的 35.03 ± 1.91 、 36.92 ± 1.93 , 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的血红蛋白水平分别为 103.68 ± 11.56 、 107.32 ± 11.41 , 高于对照组的 94.19 ± 10.81 、 95.12 ± 10.87 , 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表2).

2.3 治疗前后IL-6值、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值比较 治疗前, 两组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值无明显差异($P > 0.05$); 治疗后1 wk, 观察组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值分别为 87.33 ± 18.61 、 6.28 ± 1.06 、 1.25 ± 0.21 、 4.15 ± 0.86 , 低于对照

表 2 治疗前后血清白蛋白、血红蛋白水平比较 (g/L, mean \pm SD)

分组	血清白蛋白			血红蛋白		
	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk
对照组 ($n = 50$)	32.31 \pm 2.18	35.03 \pm 1.91	36.92 \pm 1.93	92.36 \pm 12.26	94.19 \pm 10.81	95.12 \pm 10.87
观察组 ($n = 67$)	32.91 \pm 2.69	39.22 \pm 2.58	41.31 \pm 2.61	93.86 \pm 11.67	103.68 \pm 11.56	107.32 \pm 11.41
t 值	1.568	12.226	12.581	0.823	5.622	4.43
P 值	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 3 治疗前后IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值比较 (mean \pm SD)

项目	对照组 ($n = 50$)			观察组 ($n = 67$)		
	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk
IL-6 (pg/mL)	143.31 \pm 21.56	113.76 \pm 20.35	110.91 \pm 18.93	141.87 \pm 20.91	87.33 \pm 18.61 ^a	85.35 \pm 17.32 ^c
TNF- α (pg/mL)	14.91 \pm 2.69	8.22 \pm 1.58	8.31 \pm 1.61	15.06 \pm 2.61	6.28 \pm 1.06 ^a	5.92 \pm 1.01 ^c
D-乳酸 (mmol/L)	3.06 \pm 0.58	2.39 \pm 0.46	2.28 \pm 0.37	3.12 \pm 0.52	1.25 \pm 0.21 ^a	1.09 \pm 0.19 ^c
PCT (μ g/L)	10.88 \pm 2.01	7.12 \pm 1.01	7.08 \pm 1.22	10.12 \pm 2.21	4.15 \pm 0.86 ^a	4.05 \pm 0.71 ^c

^a $P < 0.05$ 与对照组治疗后1 wk比较; ^c $P < 0.05$ 与对照组治疗后2 wk比较。表 4 治疗前后GCS评分比较 (mean \pm SD)

分组	GCS评分		
	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk
对照组 ($n = 50$)	7.09 \pm 0.81	10.28 \pm 1.37	11.31 \pm 1.41
观察组 ($n = 67$)	7.11 \pm 0.83	12.08 \pm 1.52	13.26 \pm 1.72
t 值	0.155	7.632	7.726
P 值	>0.05	<0.05	<0.05

表 5 住院时间、住院费用、肠内营养时间住院期间死亡率比较 (mean \pm SD)

分组	住院时间 (d)	住院费用 (万)	肠内营养时间 (d)	住院期间死亡 (%)
对照组 ($n = 70$)	27.43 \pm 8.23	11.65 \pm 2.67	23.19 \pm 7.33	20 (28.57)
观察组 ($n = 80$)	21.28 \pm 7.16	8.38 \pm 1.96	17.66 \pm 5.71	13 (16.25)
t 值	4.894	8.618	5.186	3.303
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组的113.76 \pm 20.35、8.22 \pm 1.58、2.39 \pm 0.46、7.12 \pm 1.01, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 在治疗后2 wk, 观察组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值分别为85.35 \pm 17.32、5.92 \pm 1.01、1.09 \pm 0.19、4.05 \pm 0.71, 低于对照组的110.91 \pm 18.93、8.31 \pm 1.61、2.28 \pm 0.37、7.08 \pm 1.22, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表3)。

2.4 治疗前后GCS评分比较 治疗前, 两组患者的GCS评分无明显差异($P > 0.05$); 治疗后1、2 wk, 观察组患者的GCS评分分别为12.08 \pm 1.52、13.26 \pm 1.72, 高于对照组的10.28 \pm 1.37、11.31 \pm 1.41, 差异有统计学意义

($P < 0.05$, 表4)。

2.5 住院时间、住院费用、肠内营养时间、住院期间死亡率比较 观察组患者的住院时间、住院费用、肠内营养时间及住院期间死亡率分别为21.28 \pm 7.16、8.38 \pm 1.96、17.66 \pm 5.71、16.25%, 明显低于对照组的27.43 \pm 8.23、11.65 \pm 2.67、23.19 \pm 7.33、28.57%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, 表5)。

2.6 出院6月后GOS评分比较 观察组患者出院后6月的GOS评分显著高于对照组(4.32 \pm 1.25 vs 3.11 \pm 0.91), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

SCCI时, 患者处于高代谢、高分解的应激状态, 其静息状态下能量消耗较正常高30%以上, 蛋白质的消耗量尤为明显, 蛋白质的消耗过多使患者的免疫功能下降, 影响患者的康复, 引起其他组织器官的损害^[5]; 且SCCI患者多伴有程度不同的意识障碍, 无法正常进食, 极易出现营养代谢紊乱。SCCI患者胃肠蠕动减少, 胃肠道血流灌注减少, 引起胃肠黏膜萎缩, 会减弱胃肠屏障功能, 无法抵御病原微生物的入侵; SCCI患者均伴有程度不同的高颅压状态及体内缺氧, 胃肠道黏膜会发生低氧肿胀, 进一步降低胃肠屏障的正常防御功能^[6,7]。据李巧霞等^[8]报道, 在机体处于营养不良、免疫功能紊乱的状态下, 病原微生物极易在患者体内快速繁殖, 体内炎症因子级联放大, 引起炎症反应。炎症细胞因子的爆发性反应会引起胃肠道黏膜的继发性损伤, 引起胃肠道黏膜的功能紊乱, 引起恶性循环, 甚至发生脓毒血症及多器官衰竭综合征而引起死亡^[9]。及时、合理、充分有效的营养支持方案能够为SCCI患者提供能量支持, 补充机体发挥正常功能所需要的蛋白, 是患者康复的重要条件。

众多国内外指南推荐在SCCI患者中早期进行肠内营养支持^[10,11]。肠内营养方案符合机体的生理状态, 有利于肠道吸收, 一方面能够维护胃肠黏膜的屏障功能, 为肠道提供各种营养素, 预防胃肠黏膜萎缩, 另一方面能够刺激胃肠道的蠕动, 增加胃肠道内的血流灌注, 改善SCCI患者的代谢紊乱状态及负氮平衡, 减少肠外营养引起的消化性并发症^[12]。据刘军等^[13]报道, SCCI患者胃肠道黏膜功能受损, 消化、吸收功能均存在程度不同的下降, 加上SCCI患者体内多产生大量的炎症细胞因子引起的胃肠黏膜损伤, 更加不利于营养物质在肠道内的消化、吸收。可见在为SCCI患者早期进行肠内营养支持时, 还应给予有效的方案降低其炎症反应, 改善胃肠黏膜功能。

朋传喜等^[14]通过对行手术治疗的神经外科术后病人行肠内营养支持治疗, 与行肠外营养支持的患者进行比较, 发现早期肠内营养能够减少患者的术后并发症, 提高临床效果, 改善患者预后。对于意识下降的重型颅脑损伤患者, 肠内营养更加利于营养物质的吸收, 减少肠道黏膜的萎缩, 减少术后并发症, 提高疗效、改善预后。在肠内营养中加入相应的底物对提高患者疗效亦是国内外研究的热点。赵永华等^[15]通过在重型颅脑损伤患者中应用含膳食纤维的肠内营养支持方案, 与普通肠内营养组进行比较发现早期应用含有膳食纤维的肠内营养能够保护重型颅脑损伤患者的肠黏膜屏

障, 改善其预后。因此通过在肠内营养中添加合适的底物对提高治疗效果, 改善患者预后有着重要的意义。益生菌, 双歧杆菌三联活菌胶囊为临床常用的益生菌补充方案, 其主要成分为长型双歧杆菌、粪肠球菌和嗜酸乳杆菌, 能够直接补充有益菌群, 竞争性的抑制肠道病原微生物的生长, 减少肠源性内毒素的生成, 改善肠道微环境; 益生菌还能够刺激分泌性IgA的生成, 提高机体免疫力^[14]。益生菌还能够对肠道内的乳酸进行分解发酵, 生成大量的大量酸性物质, 降低肠道pH值, 使肠道有害菌不易生存, 改善肠内菌群环境, 且酸性环境下更加有利于营养物质的吸收^[16]。对于处于应激状态的重症患者补充益生菌能够保护胃肠黏膜屏障面, 预防肠内内毒素易位, 降低炎症反应, 改善胃肠道微生态平衡, 降低胃肠道并发症, 促进营养物质的消化、吸收^[17]。益生菌的临床价值在重症胰腺炎、重症肺炎等疾病中均得到体现。侯哲等^[18]对重症外伤合并颅脑损伤患者进行含益生菌联合丙氨酰谷氨酰胺的肠内营养支持方案, 发现能够改善患者的营养状况及生化指标, 改善患者的预后, 但对原因未进行深入研究。

IL-6、TNF- α 可作为反映机体炎症反应情况的炎症因子。王翠娥等^[19]研究表明血清IL-6、TNF- α 与颅脑损伤患者的神经细胞损伤程度及预后呈正相关, IL-6、TNF- α 持续处于高水平表明神经细胞损伤不可逆, 提示患者病情危重。炎症细胞因子在SCCI病情发展中扮演重要的角色。D-乳酸为肠道细菌的代谢产物, 生理情况下极少被吸收, 在肠道急性缺血时, 肠黏膜通透性升高, 肠腔内大量D-乳酸进入血液, 使其水平升高, 因此D-乳酸的监测能够反映肠黏膜通透性的改变及肠黏膜损伤程度; PCT不仅可以反映机体的炎症反应, PCT的升高与肠黏膜通透性增加成正相关。有研究表明SCCI患者PCT的升高与肠黏膜通透性升高引起的内毒素进入血液相关^[20]。因此D-乳酸和PCT为反应患者肠道黏膜通透性及肠道功能的指标。本研究发现早期应用含益生菌的肠内营养治疗方案, 能够显著改善患者的营养状态, 减轻炎症反应, 保护肠黏膜屏障, 减轻肠黏膜损伤程度, 进而提高患者的GCS评分, 改善患者预后。

文章亮点

实验背景

重型颅脑损伤患者多处于高代谢及应激状态, 会引起下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能紊乱, 使胃肠黏膜处于低血流灌注状态, 极易引起胃肠黏膜屏障功能减退, 出现胃肠黏膜溃疡、糜烂; 在发生SCCI时, 机体常常

释大量的炎症因子, 导致全身炎症反应综合症, 加重病情, 延缓患者的康复.

实验动机

为探究更为适合重型颅脑损伤的营养支持方案.

实验目标

本研究探讨在重型颅脑损伤患者中, 早期给予含益生菌的肠内营养支持方案, 能否改善其营养状态、炎症因子、GCS评分, 以期为临床应用提供参考.

实验方法

回顾性分析我院收治的150例患者的临床资料. 70例患者在早期给予普通肠内营养支持方案, 将其作为对照组, 80例患者在早期给予含益生菌的肠内营养支持方案, 将其作为观察组.

实验结果

治疗后1、2 wk, 观察组患者的血清白蛋白水平、血红蛋白、GCS评分高于对照组的, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者的住院时间、住院费用、肠内营养时间及住院期间死亡率低于对照组的, 差异均有统计学意义($P<0.05$). 治疗后1 wk, 观察组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值低于对照组的, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后2 wk, 观察组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值低于对照组的, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 观察组患者出院后6 mo的GOS评分高于对照组的, 差异具有统计学意义($P<0.05$).

实验结论

本研究发现, 在重型颅脑损伤患者中, 早期给予含益生菌的肠内营养支持方案, 能够改善其营养状态、炎症因子、GCS评分, 未来推荐重型颅脑损伤患者应用含益生菌的肠内营养方案.

展望前景

本研究例数较少, 为回顾性研究, 前瞻性研究更能反应治疗效果. 未来将研究益生菌改善重型颅脑损伤患者炎症因子的具体机制. 最佳方法是前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究.

4 参考文献

- 1 孙敬伟, 赵振林, 黄富, 刘康峰, 肖华. 影响重型颅脑损伤患者预后的临床因素分析. 中华神经医学杂志 2016; 15: 279-283 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2016.03.012]

- 2 栾雷. 重型颅脑损伤标准大骨瓣开颅术患者围术期炎症应激及代谢状态的变化. 海南医学院学报 2016; 22: 1541-1543 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160408.004]
- 3 王耿焕, 沈和平, 褚正民, 沈建国, 张李涛. 神经外科重症监护室重型颅脑损伤患者医院感染的影响因素分析. 中华神经外科杂志 2016; 32: 405-408 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2016.04.020]
- 4 刘丽燕, 王兴鹏, 曾悦. 益生菌在急性胰腺炎治疗中的应用. 中华胰腺病杂志 2016; 16: 417-421 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2016.06.016]
- 5 王洪生, 孟文博, 王鹏, 程月飞, 王志明, 赵佩林, 殷尚炯. 重型颅脑损伤临床救治体会(附662例报道). 中华神经创伤外科电子杂志 2017; 3: 68-71 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2017.02.002]
- 6 吴春涛, 王凤安. 早期肠内营养在重型颅脑损伤患者急性胃肠损伤中的应用. 中华临床营养杂志 2016; 24: 274-277 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2016.05.004]
- 7 徐可, 杨建军. 颅脑损伤后脑水肿的发病机制及研究进展. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版) 2015; 11: 184-187 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2015.03.009]
- 8 李巧霞. 结构脂肪乳在重型颅脑损伤患者中的应用研究. 中华危重症医学杂志(电子版) 2014; 7: 32-34 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2014.04.008]
- 9 陈建时, 郭蕾, 潘利伟, 郭献阳, 张弩, 程碧环, 金胜威, 应斌宇. 长时程亚低温疗法对急性重型颅脑损伤患者免疫功能的影响. 中华神经外科杂志 2016; 32: 574-578 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2016.06.010]
- 10 包龙, 徐峰, 凌伟华, 丁礼. 创伤性颅脑损伤患者: 急性胃肠损伤与营养支持—基于欧洲危重病医学会关于急性胃肠损伤定义及处理指南的思考. 中国急救医学 2013; 33: 793-796 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.9.007]
- 11 Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kisson N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2017; 80: 6-15 [PMID: 27654000 DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432]
- 12 Aadal L, Mortensen J, Nielsen JF. Weight reduction after severe brain injury: a challenge during the rehabilitation course. *J Neurosci Nurs* 2015; 47: 85-90 [PMID: 25700193 DOI: 10.1097/JNN.0000000000000121]
- 13 刘军, 吴允孚. 危重病相关免疫功能障碍. 中华急诊医学杂志 2015; 24: 918-921 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.08.028]
- 14 朋传喜, 张彬. 早期胃肠营养在神经外科术后重症患者治疗中的应用. 安徽医药 2016; 20: 744-746 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.04.037]
- 15 赵永华, 杨开敏, 贾秀艳, 晁怀宇, 孟伟. 早期应用含膳食纤维的肠内营养与全肠外营养对重型颅脑损伤患者肠黏膜屏障的影响比较. 实用医学杂志 2013; 29: 3508-3510 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.21.023]
- 16 陈玮, 李尧, 王芬芬, 张宇, 傅宏媛. 低热量肠内营养对急性期重型颅脑损伤患者的疗效. 中华创伤杂志 2016; 32: 124-127 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2016.02.007]
- 17 刘军. 全身性感染免疫功能监测研究进展. 中华医学杂志 2017; 97: 1677-1680 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.21.018]
- 18 侯哲, 郭瑞, 苏宏超, 马红双. 早期肠内益生菌营养与丙氨酰谷氨酰胺对重症外伤合并颅脑损伤患者预后的影响. 中国实用神经疾病杂志 2016; 19: 25-27 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.18.015]
- 19 王翠娥, 陈祥荣, 朱蓉蓉, 刘金霞, 黄丽娜, 胡伟鹏. 鼻肠管与鼻胃管肠内营养对重型颅脑损伤患者预后和并发症、炎症反应和肠黏膜屏障功能的影响. 中华神经医学杂志 2017; 16:

599-603 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.06.012]

20 Horn SD, Kinikini M, Moore LW, Hammond FM, Brandstater ME, Smout RJ, Barrett RS. Enteral Nutrition for Patients With Traumatic Brain Injury in the Rehabilitation

Setting: Associations With Patient Preinjury and Injury Characteristics and Outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: S245-S255 [PMID: 26212401 DOI: 10.1016/j.apmr.2014.06.024]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

优质护理联合高压氧综合治疗对幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者自我护理能力、生存状况的作用评估

梁晓英, 张蕊

梁晓英, 浙江省新昌县人民医院高压氧科 浙江省绍兴市 312000

张蕊, 天津市医科大学中新生态城医院体检中心 天津市 300467

梁晓英, 主管护师, 研究方向: 高压氧护理.

作者贡献分布: 本研究由梁晓英全部负责和撰写文章; 张蕊提供材料和分析数据.

通讯作者: 梁晓英, 主管护师, 312000, 浙江省绍兴市新昌县西镇南路与人民西路交汇处, 浙江省新昌县人民医院高压氧科.
lxy20150035@163.com

收稿日期: 2018-03-06

修回日期: 2018-03-20

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-05-08

Effect of high quality nursing combined with hyperbaric oxygen therapy on self-care ability and survival in patients with *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer

Xiao-Ying Liang, Rui Zhang

Xiao-Ying Liang, Department of Hyperbaric Oxygen, People's Hospital of Xinchang County, Zhejiang Province, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Rui Zhang, Medical Examination Center of Zhongxin Eco-City Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300467, China

Correspondence to: Xiao-Ying Liang, Nurse-in-Charge, Department of Hyperbaric Oxygen, People's Hospital of Xinchang County, Intersection of Xizhen South Road and Renmin West Road, Xinchang County, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. lxy20150035@163.com

Received: 2018-03-06

Revised: 2018-03-20

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of high quality nursing combined with hyperbaric oxygen therapy on the self-nursing ability and survival status in patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) positive peptic ulcer.

METHODS

A total of 92 patients with *H. pylori* positive peptic ulcer treated from October 2015 to August 2017 at our hospital were selected and randomly divided into a control group ($n = 46$) and a study group ($n = 46$). Both groups were treated with omeprazole + amoxicillin + bismuth citrate potassium + levofloxacin. On this basis, both groups were treated with hyperbaric oxygen + routine nursing, and the study group was additionally treated with high quality nursing. The intervention lasted 4 wk in both groups. Clinical efficacy, time to ulcer healing, length of hospitalization, self-nursing ability (ESCA), survival status (NHP), and satisfaction with nursing care were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate of the study group (93.48%) was higher than that of the control group (76.09%; $P < 0.05$). The time to ulcer healing and length of hospitalization in the study group were significantly shorter than those of the control group ($P < 0.05$). After intervention, the ESCA scores were higher and the NHP scores were lower than those before intervention in both groups, and the changes in ESCA and NHP scores were more significant in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of satisfaction with nursing was significantly higher

in the study group than in the control group (95.65% vs 78.26%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

High quality nursing combined with hyperbaric oxygen therapy can promote ulcer healing, shorten hospitalization time, improve the patients' self-care ability and survival status, and increase patients' satisfaction with nursing in patients with *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer.

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

Key Words: High quality nursing; Hyperbaric oxygen; *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer; Self-care ability; Survival status

Liang XY, Zhang R. Effect of high quality nursing combined with hyperbaric oxygen therapy on self-care ability and survival in patients with *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 810-815 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/810.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.810>

摘要

目的

探讨优质护理联合高压氧综合治疗对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性消化性溃疡患者自我护理能力、生存状况的影响。

方法

选取我院2015-10/2017-08 *H. pylori*阳性消化性溃疡患者92例, 随机数字表法分为对照组($n = 46$)与研究组($n = 46$)。入院后给予两组奥美拉唑+阿莫西林+枸橼酸铋钾+左氧氟沙星, 在此基础上对照组采取高压氧+常规护理, 研究组于对照组基础上采取优质护理, 两组均干预4 wk。统计两组临床疗效、溃疡愈合时间及住院时长、自我护理能力(self nursing ability, ESCA)及生存状况(survival status, NHP)评分、护理满意度。

结果

研究组总有效率(93.48%)高于对照组(76.09%)($P < 0.05$); 研究组溃疡愈合时间及住院时长少于对照组($P < 0.05$); 干预后两组ESCA分值较干预前增高, NHP分值较干预前降低, 且研究组ESCA分值高于对照组, NHP分值低于对照组($P < 0.05$); 研究组护理满意度(95.65%)高于对照组(78.26%)($P < 0.05$)。

结论

优质护理联合高压氧综合治疗*H. pylori*阳性消化性溃疡, 可促进溃疡愈合, 缩短患者住院时间, 改善其自我护理能力及生存状况, 且利于提高治疗效果及

护理满意度。

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

关键词: 优质护理; 高压氧; 幽门螺杆菌阳性消化性溃疡; 自我护理能力; 生存状况

核心提要: 优质护理联合高压氧综合治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡, 可促进溃疡愈合, 缩短患者住院时间, 改善其自我护理能力及生存状况, 且利于提高治疗效果及护理满意度。

梁晓英, 张磊. 优质护理联合高压氧综合治疗对幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者自我护理能力、生存状况的作用评估. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 810-815 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/810.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.810>

0 引言

消化性溃疡为消化系统多发病类型, 好发于胃和十二指肠处, 对患者日常饮食及身心健康均造成了极大影响^[1-3]。消化性溃疡致病机制较复杂, 与环境、药物作用、遗传因素、胃黏膜保护屏障受损、胃酸腐蚀等均具有密切相关性, 其中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是引发消化性溃疡的重要因素, 若患者未得到有效治疗, 则可造成溃疡、胃癌等^[4,5]。目前, 临床多通过抗菌药物联合抑酸药物等三联或四联疗法对*H. pylori*阳性消化性溃疡患者予以治疗, 可有效缓解嗝气、反酸、上腹胀及腹痛等症状, 取得了一定效果。近些年高压氧在消化性溃疡治疗中的辅助作用也得到临床重视, 其可促进溃疡愈合, 对改善疾病治疗效果具有重要作用。但*H. pylori*阳性消化性溃疡病程较长, 且患者对自身疾病缺乏正确认知, 导致其治疗依从性及自我护理能力较差, 故疾病易反复发作、迁延难愈, 对其身心状态及生存质量均产生了极大影响, 因此临床认为应于治疗期间实施对应护理干预措施^[6,7]。优质护理为临床重要护理模式, 其强调从生理、心理及社会功能等多个角度全方位施护, 以期为其提供优质护理服务, 促使患者及早康复出院^[8,9]。本研究选取我院92例*H. pylori*阳性消化性溃疡患者, 探讨优质护理联合高压氧综合治疗对其自我护理能力、生存状况的影响。如下报告。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取我院2015-10/2017-08 *H. pylori*阳性消化性溃疡患者92例, 随机数字表法分为对照组

表 1 两组一般资料比较 (n = 46)

分组	年龄 (岁)	性别 (男/女)	病程 (年)	溃疡类型	
				胃溃疡	十二指肠溃疡
研究组	35.71 ± 10.32	29/17	3.35 ± 1.61	31	15
对照组	36.07 ± 10.15	32/14	3.52 ± 1.49	33	13
t/χ ² 值	0.169	0.438	0.526	0.205	
P值	0.866	0.508	0.601	0.650	

(n = 46)与研究组(n = 46). 两组年龄、性别、溃疡类型等临床资料比较无明显差异(P>0.05, 表1), 且本研究经我院伦理委员会审批通过.

1.1.2 选取标准: 纳入标准: (1)经胃镜等检查确诊为胃溃疡或十二指肠溃疡; (2)存在不同程度呕吐、恶心、烧心及上腹痛等症状; (3)知晓本研究, 签署同意书. 排除标准: (1)具有穿孔及癌变倾向者; (2)存在大出血倾向者; (3)并发肝肾等脏器病变者; (4)存在认知功能及言语沟通障碍者; (5)哺乳期及妊娠期女性; (6)既往接受胃肠手术治疗者; (7)过敏体质及对研究药物具有过敏史者.

1.2 方法

1.2.1 常规治疗: 入院后给予两组奥美拉唑(珠海同源药业有限公司, 国药准字H20055355)+阿莫西林(哈药集团三精明水药业有限公司, 国药准字H23023294)+枸橼酸铋钾(吉林敖东延边药业股份有限公司, 国药准字H20061126)+左氧氟沙星(安徽万森制药有限公司, 国药准字H20066206), 奥美拉唑口服20 mg/次, 阿莫西林口服1 g/次, 枸橼酸铋钾口服40 mg/次, 左氧氟沙星口服0.2 g/次, 均2次/d, 持续服用4 wk, 在此基础上两组分别采取不同干预方案.

1.2.2 对照组: 采取高压氧+常规护理, 高压氧治疗设备采取医用空气加压氧舱(山东潍坊CY2206-22型), 升压20 min, 调节治疗压力为0.22 MPa, 于稳压期间间断吸氧60 min, 中间休息10 min左右, 减压30 min, 1次/d; 并于治疗期间对患者常规进行用药指导、健康教育、病房环境清洁及日常相关注意事项讲解等.

1.2.3 研究组: 于对照组基础上采取优质护理, 挑选经验丰富护理人员, 除对患者进行健康指导、基础护理、病情观察记录等工作外, 24 h为患者提供连续性服务, 包括: (1)健康宣教, 参照患者兴趣爱好、性格特征、职业等选取适宜方式(宣传手册、多媒体视频、口述)对患者进行健康宣教, 向患者讲解疾病基本知识、病因病机、治疗措施及治疗期间相关注意事项, 加深患者对自身疾病正确认知, 消除对疾病恐惧感; (2)饮食指导, 为患者制定科学膳食方案, 指导其以鸡蛋、牛奶等为主进食, 并加强饮食监督, 禁止摄取生冷、油腻、辛辣等食物, 并告知患者进食时应细嚼慢

咽, 以此增加唾液分泌量, 中和、稀释胃酸, 强化黏膜屏障保护功能, 并遵循少食多餐原则, 防止饮食过饱, 造成胃窦过度扩张增大胃泌素分泌量; (3)病情监测, 密切监测患者心率、血压及呼吸等体征, 出现异常后立即告知医师并及时采取对应处理措施; (4)用药指导, 强化用药指导, 叮嘱、监督患者遵从医嘱规范用药, 详细告知患者用药后可能会引发的不良反应, 避免患者因出现不良反应而擅自减药或停药, 同时告知患者慎用或禁用可能会加剧消化性溃疡的药物, 包括糖皮质激素、利血平及非甾体抗炎药物等; (5)心理护理, 积极主动与患者沟通交流, 掌握其心理动态, 根据患者具体情绪特征予以对应疏导, 并叮嘱患者家属多与患者沟通交流, 使其感受到亲情温暖. 两组均干预4 wk.

1.3 疗效评定标准 溃疡和周边炎症彻底消失为基本治愈; 溃疡彻底消失, 但仍存在炎症为显效; 溃疡面积缩小≥50%为有效; 溃疡面积缩小不足50%为无效; 总有效率 = (基本治愈+显效+有效)/总例数×100%^[10].

1.4 观察指标 (1)临床疗效; (2)溃疡愈合时间及住院时长; (3)自我护理能力及生存状况评分, 其中自我护理能力依据ESCA(自我护理能力实施量表)^[11]予以评估, 包括健康知识水平、自我概念、自我责任感及自我护理技能共172分, 分值越高自我护理能力越强; 生存状况依据NHP(洛丁汉健康调查问卷)^[12]予以评估, 包括躯体功能、社会活动、睡眠质量、精力, 共100分, 分值越低生存状况改善越好; (4)护理满意度, 干预结束后自制护理满意度问卷, 由患者对护理质量、工作态度等予以评估, 非常满意: ≥90分, 满意: 70-89分, 不满意: <70分, 总满意度 = (非常满意+满意)/总例数×100%.

统计学处理 通过SPSS20.0对数据进行分析, 以mean±SD表示计量资料, t检验, 以n(%)表示计数资料, χ²检验, 等级资料以秩和检验, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效 两组临床疗效间存在明显差异(P<0.05), 且研究组总有效率(93.48%)高于对照组(76.09%)

表 2 两组临床疗效比较 ($n = 46, n (\%)$)

分组	基本治愈	显效	有效	无效	总有效率
研究组	21 (45.65)	16 (34.78)	6 (13.04)	3 (6.52)	43 (93.48)
对照组	13 (28.26)	13 (28.26)	9 (19.57)	11 (23.91)	35 (76.09)
Z/χ^2 值	2.395	5.392			
P 值	0.017	0.020			

表 3 两组溃疡愈合及住院时长比较 ($n = 46, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{d}$)

分组	溃疡愈合时间	住院时长
研究组	7.07 \pm 1.38	8.42 \pm 1.57
对照组	9.64 \pm 1.43	10.36 \pm 1.74
t 值	8.771	5.614
P 值	0.000	0.000

表 4 两组ESCA及NHP分值比较 ($n = 46, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

分组	ESCA		NHP	
	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	102.23 \pm 11.28	141.05 \pm 10.46	56.58 \pm 4.67	28.58 \pm 3.13
对照组	101.89 \pm 10.91	126.41 \pm 9.68	57.15 \pm 4.96	36.82 \pm 2.77
t 值	0.147	6.967	0.568	13.371
P 值	0.884	0.000	0.572	0.000

表 5 两组护理满意度比较 ($n = 46, n (\%)$)

分组	非常满意	满意	不满意	总满意度
研究组	35 (76.09)	9 (19.57)	2 (4.35)	44 (95.65)
对照组	24 (52.17)	12 (26.09)	10 (21.74)	36 (78.26)
Z/χ^2 值	2.246	6.133		
P 值	0.025	0.013		

($P < 0.05$, 表2)。

2.2 溃疡愈合及住院时长 研究组溃疡愈合时间7.07 d \pm 1.38 d及住院时长8.42 d \pm 1.57 d少于对照组($P < 0.05$, 表3)。

2.3 ESCA及NHP分值 干预前两组ESCA及NHP分值间无明显差异($P > 0.05$), 干预后两组ESCA分值较干预前增高, NHP分值较干预前降低, 且研究组ESCA分值141.05分 \pm 10.46分高于对照组, NHP分值28.58分 \pm 3.13分低于对照组($P < 0.05$, 表4)。

2.4 护理满意度 两组护理满意度比较存在明显差异($P < 0.05$), 且研究组护理满意度(95.65%)高于对照组(78.26%)($P < 0.05$, 表5)。

3 讨论

*H. pylori*阳性消化性溃疡具有较高发病率, 临床多通过三联或四联疗法对患者进行干预, 取得了一定效果^[13]。随着医疗技术发展及临床对*H. pylori*阳性消化性溃疡认知不断加深, 高压氧在该疾病治疗中的应用价值得到普遍重视, 研究认为, 高压氧可改善局部组织缺氧及缺血程度, 清除炎症及水肿, 且能加速侧支循环建立, 以此改善胃肠黏膜血液供给, 加快溃疡面愈合^[14,15]。李大健等^[16]研究结果显示, 加用高压氧的消化性溃疡患者治疗有效率达93.7%, *H. pylori*根除率可达92.1%。分析其原因可能在于高压氧状态下机体血氧分压增高, 氧自毛细血管弥散向远处细胞, 以此改善机体与组

织氧化,减轻缺氧程度,并降低胃肠黏膜通透性,对黏膜屏障产生保护作用,同时能促进细胞代谢及改善黏膜供氧,以此加速受损黏膜愈合。但*H. pylori*阳性消化性溃疡属慢性疾病,且疾病易反复发作,对患者身心健康及生存状况造成了极大影响,且患者是否具备良好自我护理能力可对疾病治疗效果产生决定性作用,因此于*H. pylori*阳性消化性溃疡治疗期间实施有效护理干预极为必要。

随着临床医疗模式不断转变,关于消化性溃疡复发及治愈易受饮食习惯、生物因素及心理状态等影响的相关假说逐渐得到重视,因此临床多建议对消化性溃疡患者实施全面护理干预,并针对不同病情特征患者实施针对性干预,以此为患者提供良好护理服务。但常规护理中,护理人员多是根据主观经验开展护理工作,虽可取得一定效果,但其多处于被动工作状态,缺乏护理积极性,因此护理干预缺乏有效力度,导致患者难以从中有效获益。而优质护理为临床常用护理模式,其为深化医药卫生体制改革重要内容,该护理模式注重以患者为中心,强调夯实基础护理服务,全方位、多角度、深层次为患者提供优质护理^[17,18]。同时,国外也有学者认为,消化性溃疡为典型心身疾病,其与情绪压力、焦虑、心理刺激、精神紧张等具有密切相关性,滥用药物、饮食习惯、不良生活方式均会对胃肠黏膜造成损伤,致使病情加剧或迁延不愈,因此应全面实施护理干预^[19]。在优质护理中,于*H. pylori*阳性消化性溃疡患者治疗期间自入院指导、诊断、治疗等多个方面开展护理工作,以期通过系统性、科学性的优质护理措施为患者提供良好护理服务,且利于护理人员预见性、计划性开展护理工作,而患者可及时掌握护理计划,并积极参与护理过程,利于改善其自我护理意识及能力,并促进互换双方互相了解,利于达到最佳护理效果^[20,21]。本研究结果显示,研究组溃疡愈合及住院时间少于对照组,且治疗有效率高于对照组,表明在高压氧综合治疗基础上实施优质护理可有效促进溃疡愈合,缩短患者住院时间,提高治疗效果。此外,干预后研究组ESCA及NHP分值优于对照组,表明高压氧联合优质护理可更有效提高*H. pylori*阳性消化性溃疡患者自我护理能力及生存状况,分析其主要原因可能在于:(1)参照患者不同性格特征选取健康知识手册、多媒体等形式进行健康宣教,避免传统教育中灌输式教育,可保证健康教育效果,确保患者正确掌握消化性溃疡病因病机、治疗措施及相关注意事项等内容,消除其对疾病恐惧感;(2)通过重点疏导患者负性情绪,利于减轻抑郁、焦虑等心理对疾病良好转归产生的不利影响,且利于患者树立疾病康复信念,促使其积极配合治疗

及护理工作;(3)通过科学饮食指导及严格监督,可确保患者摄取充足营养,并避免增加胃肠道负担及不当饮食引起的胃肠道反应等。另由研究结果可知,研究组护理满意度高于对照组,提示高压氧+优质护理还可加深患者对护理工作认可程度,利于建立和谐护患关系、减少护患纠纷。

总之,优质护理联合高压氧综合治疗*H. pylori*阳性消化性溃疡,可促进溃疡愈合,缩短患者住院时间,改善其自我护理能力及生存状况,且利于提高治疗效果及护理满意度,但本研究为单中心样本研究,且观察研究时间较短,因此研究结果是否具备广泛效力及该联合干预方案对*H. pylori*阳性消化性溃疡患者远期自我护理能力和生存情况的影响,仍需扩大样本选取范围、延长观察研究时间进一步探究证实。

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性消化性溃疡病程较长,且患者对自身疾病缺乏正确认知,导致其治疗依从性及自我护理能力较差,疾病易反复发作、迁延难愈,对其身心状态及生存质量均产生了极大影响。

实验动机

优质护理强调从生理、心理及社会功能等多个角度全方位施护,其为临床重要护理模式。本文期望通过提供优质护理服务,促使患者及早康复出院。

实验目标

优质护理联合高压氧综合治疗对*H. pylori*阳性消化性溃疡患者自我护理能力、生存状况的影响。

实验方法

选取我院*H. pylori*阳性消化性溃疡患者92例,分为对照组($n=46$)与研究组($n=46$),入院后给予两组奥美拉唑+阿莫西林+枸橼酸铋钾+左氧氟沙星,在此基础上对照组采取高压氧+常规护理,研究组于对照组基础上采取优质护理,两组均干预4 wk。统计两组临床疗效、溃疡愈合时间及住院时长、(self nursing ability, ESCA)及生存状况(survival status, NHP)评分、护理满意度。

实验结果

研究组总有效率高于对照组,而研究组溃疡愈合时间及住院时长少于对照组($P<0.05$)。干预后两组ESCA分值较干预前增高, NHP分值较干预前降低,且研究组ESCA分值高于对照组, NHP分值低于对照组,而研究

组护理满意度高于对照组($P<0.05$).

实验结论

优质护理联合高压氧综合治疗 *H. pylori* 阳性消化性溃疡, 不仅可促进溃疡愈合, 缩短患者住院时间, 改善其自我护理能力及生存状况, 且利于提高治疗效果及护理满意度.

展望前景

本研究为单中心样本研究, 且观察研究时间较短, 因此研究结果是否具备广泛效力及该联合干预方案对 *H. pylori* 阳性消化性溃疡患者远期自我护理能力和生存情况的影响, 仍需扩大样本选取范围、延长观察研究时间进一步探究证实.

4 参考文献

- 谢代彬, 王梅, 贾雁平, 胡祥英, 郑肖瑾. 消化性溃疡合并幽门螺杆菌感染患儿奥美拉唑四联疗法治疗效果分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 1146-1148 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152738]
- Saez J, Belda S, Santibáñez M, Rodríguez JC, Sola-Vera J, Galiana A, Ruiz-García M, Brotons A, López-Girona E, Girona E, Sillero C, Royo G. Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3233-3237 [PMID: 22837325 DOI: 10.1128/JCM.01205-12]
- 郎轶萱, 孙远杰, 潘丽艳. 荆花胃康胶丸联合PPI治疗老年Hp阳性消化性溃疡患者的疗效. 中国老年学杂志 2014; 34: 1359-1360 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.05.094]
- 谢秀娟, 毛海慧, 欧阳翠华, 唐光定. 全程优质护理在消化性溃疡伴胃癌患者中的应用. 齐鲁护理杂志 2016; 22: 12-14 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2016.24.006]
- 邝丽辉, 罗爱清, 温衍辉. 优质护理对慢性胃炎及消化性溃疡患者生活质量的影响分析. 现代诊断与治疗 2015; 26: 1195-1196
- Tseng GY, Fang CT, Lin HJ, Yang HB, Tseng GC, Wang PC, Liao PC, Cheng YT, Huang CH. Efficacy of an intravenous proton pump inhibitor after endoscopic therapy with epinephrine injection for peptic ulcer bleeding in patients with uraemia: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 406-413 [PMID: 19485981 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04049.x]
- 王文珣, 郑爱林, 朱海娇, 冯兰珠. 优质护理服务对消化性溃疡患者心理状态及生活质量的影响. 临床医学工程 2017; 24: 1159-1160 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2017.08.1159]
- 宁晓梅, 马俊, 路海云, 周颂华. 优质护理服务示范工程在消化性溃疡患者中的应用. 齐鲁护理杂志 2013; 19: 11-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2013.07.006]
- 黄万英. 优质护理对泮托拉唑钠治疗消化性溃疡致上消化道出血患者生活质量的影响. 中国药业 2015; 24: 119-121
- 寻凌福, 吴智芬, 江秀英. 综合护理干预联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的临床疗效观察. 现代诊断与治疗 2015; 26: 1658-1660
- 尹立新, 李桂玲, 胡颖新. 幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者自我护理能力在生存状况与焦虑之间的中介效应. 中国心理卫生杂志 2017; 31: 590-594 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2017.08.002]
- 王秀波, 黄英. 综合护理干预对消化性溃疡患者幽门螺杆菌根除率与生活质量的影响. 海南医学 2016; 27: 2235-2236 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.13.063]
- Tsoi KK, Hirai HW, Sung JJ. Meta-analysis: comparison of oral vs. intravenous proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 721-728 [PMID: 23915096 DOI: 10.1111/apt.12441]
- 张学军, 乔丽娟. 高压氧联合四联疗法治疗难治性消化性溃疡的临床分析. 医学理论与实践 2015; 28: 2324-2325
- 贾玉明, 王玉峰, 原海忠, 张延科. 煤矿地区高压氧综合治疗老年消化性溃疡的临床疗效观察. 中华航海医学与高气压医学杂志 2015; 22: 236-237 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2015.03.019]
- 李大健, 李英, 刘佳宁. 高压氧在难治性消化性溃疡治疗中的应用. 中国基层医药 2014; 21: 1466-1467 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2014.10.011]
- 曹小曼. 优质护理干预对消化性溃疡患者治疗依从性及临床疗效的影响. 国际护理学杂志 2016; 35: 498-501 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2016.04.022]
- 顾云珍, 张海英. 优质护理服务在消化性溃疡所致上消化道出血患者中的应用. 实用临床医药杂志 2015; 19: 28-30 [DOI: 10.7619/jcmp.201518010]
- Calam J, Dockray GJ, Walker R, Tracy HJ, Owens D. Molecular forms of gastrin in peptic ulcer: comparison of serum and tissue concentrations of G17 and G34 in gastric and duodenal ulcer subjects. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 241-247 [PMID: 6783421]
- 张丽莉. 消化性溃疡常规与优质护理管理效果的比较分析. 中国卫生产业 2017; 14: 140-141 [DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2017.12.140]
- 李燕君, 杨小霞. 优质护理对消化性溃疡患者的疗效及护理满意度影响分析. 广州医药 2016; 47: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2016.06.020]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效作用

汪群芳

汪群芳, 金华市第二医院老年科 浙江省金华市 321016

汪群芳, 主治医师, 主要从事老年心血管病。

作者贡献分布: 本文由汪群芳独立完成。

通讯作者: 汪群芳, 主治医师, 321016, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 金华市第二医院老年科. wqfjinhua@126.com

收稿日期: 2018-01-16

修回日期: 2018-03-18

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-05-08

Effect of abdominal massage combined with Qingning pills in treatment of elderly coronary artery disease patients with constipation

Qun-Fang Wang

Qun-Fang Wang, Department of Geriatrics, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qun-Fang Wang, Attending Physician, Department of Geriatrics, Jinhua Second Hospital, 158 Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. wqfjinhua@126.com

Received: 2018-01-16

Revised: 2018-03-18

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To observe the curative effect of abdominal massage combined with Qingning pills in the treatment of elderly coronary heart disease patients with constipation.

METHODS

A total of 92 elderly coronary heart disease patients with

constipation who were hospitalized at our department from August 2016 to November 2017 were selected as the study subjects, and they were randomly and equally divided into a control group and an observation group. Both groups were treated with oral Qingning pills (one pill once, three times daily). The observation group additionally received abdominal massage for 10 consecutive days. The clinical efficacy, symptoms of constipation, and symptoms of angina were observed in the two groups.

RESULTS

The clinical effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (95.65% vs 73.91%, $P < 0.05$). After treatment, the scores of symptoms of constipation such as difficulty in defecation, fecal traits, defecation time, distention, and frequency of defecation were significantly lower than those before treatment in both groups ($P < 0.05$), and the score of symptoms of constipation in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences between the two groups of patients with regard to the degree of activity limitation, angina, seizure, treatment satisfaction, or disease awareness ($P < 0.05$). After treatment, the scores of all these indexes in the observation group were significantly decreased compared with the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Abdominal massage combined with Qingning pills can improve the symptoms of constipation and Seattle Angina Questionnaire score in elderly coronary heart disease patients with constipation.

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

Key Words: Qingning pills; Abdominal massage; Coronary heart disease; Constipation; SAQ score

Wang QF. Effect of abdominal massage combined with Qingning pills in treatment of elderly coronary artery disease patients with constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 816-820
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/816.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i13.816>

摘要

目的

观察腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效。

方法

选取2016-08/2017-11在金华市第二医院老年科住院的92例老年冠心病便秘患者为研究对象,按照随机原则分为对照组和观察组各46例。对照组给予口服清宁丸治疗,1丸/次,3次/d。观察组在对照组基础上给予腹部按摩,连续治疗10 d。观察2组临床疗效、便秘症状积分和心绞痛症状评估情况。

结果

治疗后观察组临床有效率达95.65%,明显高于对照组有效率73.91%($P<0.05$)。治疗后2组排便困难、粪便性状、排便时间、下坠、不尽、胀感、排便频率及胀感均低于治疗前($P<0.05$);且治疗后观察组明显低于对照组($P<0.05$)。2组患者治疗前活动受限程度、心绞痛发作程度、发作情况、治疗满意程度及疾病认知程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后各指标评分均明显降低于对照组($P<0.05$)。

结论

腹部推拿合清宁丸能有效改善老年冠心病便秘患者便秘症状,提高SAQ相关评分,值得临床借鉴。

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

关键词: 清宁丸; 腹部推拿; 老年冠心病; 便秘; SAQ相关评分

核心提要: 便秘是临床常见症状之一,严重影响老年患者的生活质量。目前临床腹部推拿合清宁丸能有效改善老年冠心病便秘患者便秘症状,提高SAQ相关评分,值得临床借鉴。

汪群芳. 腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效作用. 世界华人消化杂志 2018; 26(13): 816-820 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/816.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i13.816>

0 引言

便秘是老年冠心病患者常见并发症之一,有研究表明^[1,2],

20%-25%的老年冠心病患者发生便秘,主要与患者年龄、体质、基础疾病和胃肠功能下降等有关^[3]。同样,发生便秘时也容易诱发心绞痛、心肌梗死等心血管疾病的发生,可能由于患者排使用力,腹腔内压力增加,心脏负荷加重,心率加快导致,严重影响患者身心健康。因此,为减少老年冠心病患者便秘症状,我们采用腹部推拿合清宁丸治疗,疗效满意。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 选取2016-08/2017-11在浙江省金华市第二医院住院的老年冠心病便秘患者92例。按照随机数字表法分为对照组和观察组各46例,对照组中男28例,女18例;年龄61-76岁,平均年龄67.3岁 \pm 7.4岁;冠心病病程4.7-11.2年,平均病程7.2年 \pm 1.8年;便秘病程1.4-6.5年,平均病程4.3年 \pm 1.5年。观察组中男30例,女16例;年龄62-80岁,平均年龄68.5岁 \pm 6.9岁;冠心病病程5.2-13.6年,平均病程8.3年 \pm 2.2年;便秘病程1.3-7.1年,平均病程4.5年 \pm 1.8年。两组患者的性别、年龄、冠心病及便秘病程等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 诊断、纳入及排除标准: 冠心病^[4]诊断符合世界卫生组织制定的冠心病标准;便秘参照罗马IV^[5]标准: (1)排便时间每次间隔72 h以上,时间延长; (2)排便费力或大便不干结但排除困难;便质干硬; (3)病程1 mo以上; 纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)年龄60岁以上; (3)均知情同意; (4)该方案经医院伦理委员会同意批准者。排除标准: (1)年龄小于60岁者; (2)有肠道器质性病变引起便秘者; (3)有恶性肿瘤者; (4)有服用药物引起便秘或相关肠道疾病者; (5)依从性差者。

1.2.2 分组与治疗: 两组患者均给予扩冠、抗血小板聚集等药物对症治疗。对照组给予口服清宁丸治疗(辽宁汉草堂中药有限公司生产,国药准字Z21020003), 1丸/次, 3次/d。观察组在对照组基础上给予腹部按摩,具体如下: 要求患者膀胱排空,采取仰卧位,双膝屈曲,放松腹部,先用右手掌向下按压腹部,深度为1 cm,然后以脐为中心做顺时针方向按摩5-10 min,再顺着结肠走行顺序方向(升结肠-横结肠-降结肠-乙状结肠)按摩,按摩时右手掌面紧贴并向下按压腹部,左手掌置于其上,做环形按揉,边顺着结肠放心做推向运动,以促进结肠蠕动和调整节律,约15-20 min,尤其重点按揉鸠尾穴、章门、天枢能刺激大肠蠕动功能。每天按摩2次,分别于早餐后和晚餐后30 min按摩,30 min/次。连续治疗10 d。

1.2.3 观察指标: 观察2组临床疗效、便秘症状积分和心绞痛症状评估。(1)临床疗效参照《中药新药临床研

表 1 2组患者临床疗效比较 (n = 46, %)

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	12	10	14	12	34 (73.91)
观察组	16	20	8	2	44 (95.65) ^a
χ ² 值					8.426
P值					<0.05

^aP<0.05与对照组比较.

表 2 2组患者便秘症状积分变化比较 (n = 46, mean ± SD, 分)

分组	时间	排便困难	粪便性状	排便时间	下坠、不尽、胀感	排便频率	胀感
对照组	治疗前	2.35 ± 0.52	2.44 ± 0.54	2.56 ± 0.49	2.34 ± 0.36	1.33 ± 0.04	1.87 ± 0.23
	治疗后	2.20 ± 0.47 ^a	2.23 ± 0.52 ^a	2.31 ± 0.45 ^a	1.92 ± 0.25 ^a	1.12 ± 0.03 ^a	1.45 ± 0.18 ^a
观察组	治疗前	2.36 ± 0.55	2.46 ± 0.56	2.57 ± 0.54	2.35 ± 0.38	1.35 ± 0.05	1.92 ± 0.26
	治疗后	1.76 ± 0.43 ^{ac}	1.81 ± 0.41 ^{ac}	1.89 ± 0.39 ^{ac}	1.34 ± 0.22 ^{ac}	0.92 ± 0.03 ^{ac}	1.02 ± 0.09 ^{ac}

^aP<0.05与治疗前比较; ^cP<0.05与对照组治疗后比较.

表 3 2组患者治疗前后SAQ相关指标变化比较 (n = 46, mean ± SD, 分)

分组	时间	活动受限程度	心绞痛发作程度	心绞痛发作情况	治疗满意程度	疾病认知程度
对照组	治疗前	26.87 ± 5.43	6.43 ± 1.56	8.92 ± 2.31	21.84 ± 5.43	16.34 ± 5.23
	治疗后	31.92 ± 8.78 ^a	7.05 ± 2.01 ^a	9.38 ± 3.22 ^a	25.01 ± 4.93 ^a	21.28 ± 5.84 ^a
观察组	治疗前	25.34 ± 6.31	6.38 ± 1.63	8.47 ± 2.29	20.94 ± 5.86	16.29 ± 5.01
	治疗后	34.92 ± 7.61 ^{ac}	8.12 ± 2.81 ^{ac}	11.82 ± 2.04 ^{ac}	29.80 ± 3.92 ^{ac}	24.90 ± 4.76 ^{ac}

^aP<0.05与治疗前比较; ^cP<0.05与对照组治疗后比较.

究指导原则》^[6]标准. 痊愈: 大便正常, 所有症状消失或基本消失, 便秘症状积分减少≥95%. 显效: 便秘明显改善, 排便次数及大便性状接近正常; 或大便稍干而排便次数≥5次/wk, 其他症状大部分消失, 便秘症状积分减少≥70%但<95%. 有效: 排便次数≥3次/wk但<5次/wk或大便性状有所改善, 其他症状均有好转, 便秘症状积分减少≥30%但<70%. 无效: 便秘或其他症状无改善, 便秘症状积分减少<30%; (2)便秘症状评分参照^[7], 包括排便困难、粪便性状、排便时间、下坠不尽感、排便频率、腹胀6个症状. 每个症状根据病情程度由轻到重分为4个等级, 分别记0-3分, 最后根据得分进行求和加权; (3)心绞痛症状评估采用西雅图量表(Seattle Angina Questionnaire, SAQ)为评估工具^[8], 该量表分为5大项因子, 19个问题, 满分为100, 评分越高, 代表心绞痛病人病情越轻.

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件分析, 临床疗

效比较以百分数(%)表示, 采用χ²检验; 便秘症状积分和SAQ评分以mean±SD表示, 采用t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗后观察组临床有效率达95.65%, 明显高于对照组有效率73.91%(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者便秘症状积分变化 治疗后2组排便困难、粪便性状、排便时间、下坠、不尽、胀感、排便频率及胀感均低于治疗前(P<0.05); 且治疗后观察组明显低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者治疗前后SAQ相关指标变化比较 2组患者治疗前活动受限程度、心绞痛发作程度、发作情况、治疗满意程度及疾病认知程度比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后各指标评分均明显降低于对照组(P<0.05, 表3).

3 讨论

便秘是老年冠心病患者非常容易发生并发症之一,可能与冠心病患者冠状动脉血流量下降后,心肌供氧不足,心肌受损,心搏出量减少导致消化系统功能降低,食欲差,摄入减少,肠腔内容物不足,不能完全有效刺激直肠黏膜,使肠道蠕动功能减弱,从而发生便秘^[9,10]。再加上老年患者咀嚼功能减退,条件反射减弱,也可导致胃肠蠕动减慢发生便秘。同样,发生便秘时也可加重或诱发老年冠心病患者心血管疾病事件的发生,相互影响。尽管有药物可促进肠道蠕动功能,改善便秘症状,但是有些药物会加重心脏负荷,诱发心血管疾病发生,甚至加重肝脏及肾脏的代谢负担,直接刺激消化道粘膜,降低肠道蠕动节律,加重便秘^[11,12]。因此,寻求一种积极有效的方法对改善老年冠心病患者便秘症状具有重要意义。

本研究采用腹部按摩合清宁丸治疗老年冠心病习惯性便秘患者,清宁丸是一种有效中成药制剂,主要有大黄、厚朴、陈皮、香附等药物组成。方中重用大黄为君,具有泻火通便,凉血解毒之效;配以归脾、胃、大肠经之厚朴,以行气消积、燥湿除满;配以陈皮以理气健脾,调中;配以香附理气除满,消胀导滞。佐以桑枝、槐枝、车前草清热明目,祛风利水;白术、半夏燥湿健脾;侧柏叶降肺肠之气,清热燥湿;绿豆、黑豆解毒利水;麦芽消食导滞;牛乳健脾滑肠。诸药合用,共奏清理肠胃,泻火通便之功。而腹部按摩是通过腹部机械刺激,改善局部血液循环,增强胃肠蠕动节律^[13],调节肠粘膜神经反射,促进肠内消化酶的分泌,从而改善患者肠道功能,增强肠道蠕动,增加排便次数,从而减轻便秘^[14]。中医认为,通过局部按摩可疏通经络,调节脏腑之气机^[15],皮毛归属于肺,肺与大肠相表里,肺气肃降功能正常则肠道粪便排出功能正常。通过作用于腹部皮毛,调节肺脏气血,促进经气循行流通,增强胃肠蠕动^[16],有助于食物残渣排出体外。而且按摩是一种安全、有效、实时、动态的物理疗法,无明显不良反应和禁忌证^[17,18]。本研究结果表明,治疗后能明显改善便秘症状,临床有效率达95.65% ($P<0.05$),具体体现在患者排便情况、粪便性状、排便时间、下坠、不尽、胀感、排便频率及胀感等($P<0.05$)。

总之,腹部推拿合清宁丸能有效改善老年冠心病习惯性便秘患者便秘症状,提高SAQ相关评分,值得临床借鉴。

文章亮点

实验背景

便秘是老年冠心病患者常见并发症之一,近年来随着

社会节奏的加快和生活压力的增加,该病的发病率逐渐上升,已经严重影响患者的生活质量。因此,寻找有效的治疗方法具有重要意义。

实验动机

本研究通过观察腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效,丰富治疗便秘的临床方案,推动便秘学科的发展。

实验目标

观察腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效。

实验方法

选取2016-08/2017-11在我科住院的92例老年冠心病便秘患者为研究对象,按照随机原则分为对照组和观察组各46例。对照组给予口服清宁丸治疗,1丸/次,3次/日。观察组在对照组基础上给予腹部按摩,连续治疗10 d。观察2组临床疗效、便秘症状积分和心绞痛症状评估情况。

实验结果

治疗后观察组临床有效率明显高于对照组有效率, (95.65% vs 73.91%, $P<0.05$)。治疗后2组排便困难、粪便性状、排便时间、下坠、不尽、胀感、排便频率及胀感均低于治疗前($P<0.05$)。2组患者治疗前活动受限程度、心绞痛发作程度、发作情况、治疗满意程度及疾病认知程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。然而,治疗后各指标评分均明显降低于对照组($P<0.05$)。

实验结论

经研究发现,腹部推拿合清宁丸能有效改善老年冠心病便秘患者便秘症状,提高SAQ相关评分。

展望前景

通过腹部按摩联合清宁丸能丰富老年冠心病便秘患者治疗方案,值得临床推广。

4 参考文献

- 1 张文娟,程明清,刘瑞莲. 麻仁丸配合腹部环形按摩治疗100例老年冠心病患者便秘效果观察. 齐鲁护理杂志 2010; 16: 90-91
- 2 胡晔,邹彩琼,刘凤霞. 前瞻性护理联合穴位和腹部按摩预防老年冠心病患者便秘效果分析. 国际医药卫生导报 2013; 19: 3631-3634
- 3 Stern T, Davis AM. Evaluation and Treatment of Patients With Constipation. JAMA 2016; 315: 192-193 [PMID: 26757468 DOI: 10.1001/jama.2015.16995]
- 4 中华医学会心血管病学分会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南. 中华心血管病杂志 2007; 35: 195-206
- 5 Iwańczak B, Iwańczak F. Functional gastrointestinal

- disorders in children and adolescents. The Rome IV criteria. *Pol Merkur Lekarski* 2017; 43: 75-82 [PMID: 28875974]
- 6 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第三辑), 1997: 143-147
- 7 中华医学会外科学分会肛肠外科学组. 便秘症状及疗效评估. *中华胃肠外科杂志* 2005; 8: 355-356
- 8 孙晓娜, 余金钟, 党中勤. 膳食纤维改善老年冠心病便秘患者症状的疗效观察. *中国老年学* 2009; 29: 1368-1370
- 9 金晓霞. 冠心病患者发生便秘的相关因素研究进展. *大家健康旬刊* 2017; 11: 64-65
- 10 刘佳. 耳穴贴压联合穴位按摩治疗冠心病便秘患者的临床研究. *实用老年医学* 2013; 27: 697-698
- 11 郭秀琪, 涂春兰. 腹部按摩配合拍打治疗老年便秘的效果观察. *护士进修杂志* 2014; 29: 1619-1621
- 12 刘雯霞, 刘占举. 腹部穴位按摩治疗老年人功能性便秘疗效观察. *胃肠病学* 2017; 22: 367-369
- 13 高桃, 刘荣耀, 陈学芝, 王秀华. 保留灌肠及腹部按摩对老年便秘患者肠道准备质量的影响. *中国实用护理杂志* 2017; 33: 123-124
- 14 张瑞, 黄丽, 钟巧燕. 腹部穴位按摩配合穴位贴敷治疗老年性便秘病的临床护理体会. *新疆中医药* 2017; 35: 57-58
- 15 刘秀环, 谢艳玲, 李燕梅. 探讨前瞻性艾灸加腹部按摩干预老年股骨骨折患者便秘的临床观察. *中国医药指南* 2016; 14: 205-206
- 16 蒋彩云. 腹部按摩结合耳穴埋豆治疗老年卧床患者便秘的疗效. *中国老年保健医学* 2017; 15: 98-99
- 17 雷丽芳, 林美珍, 邓秀红, 唐鹰, 白志宝, 陈慕莹, 刘星怡, 钟健. 子午流注穴位行温灸包与腹部按摩在功能性便秘老年患者的效果对照研究. *护理学报* 2017; 24: 60-63
- 18 张俊丽. 穴位贴敷治疗冠心病便秘的疗效及护理观察. *中医外治杂志* 2016; 25: 42-43

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035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和美国.

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

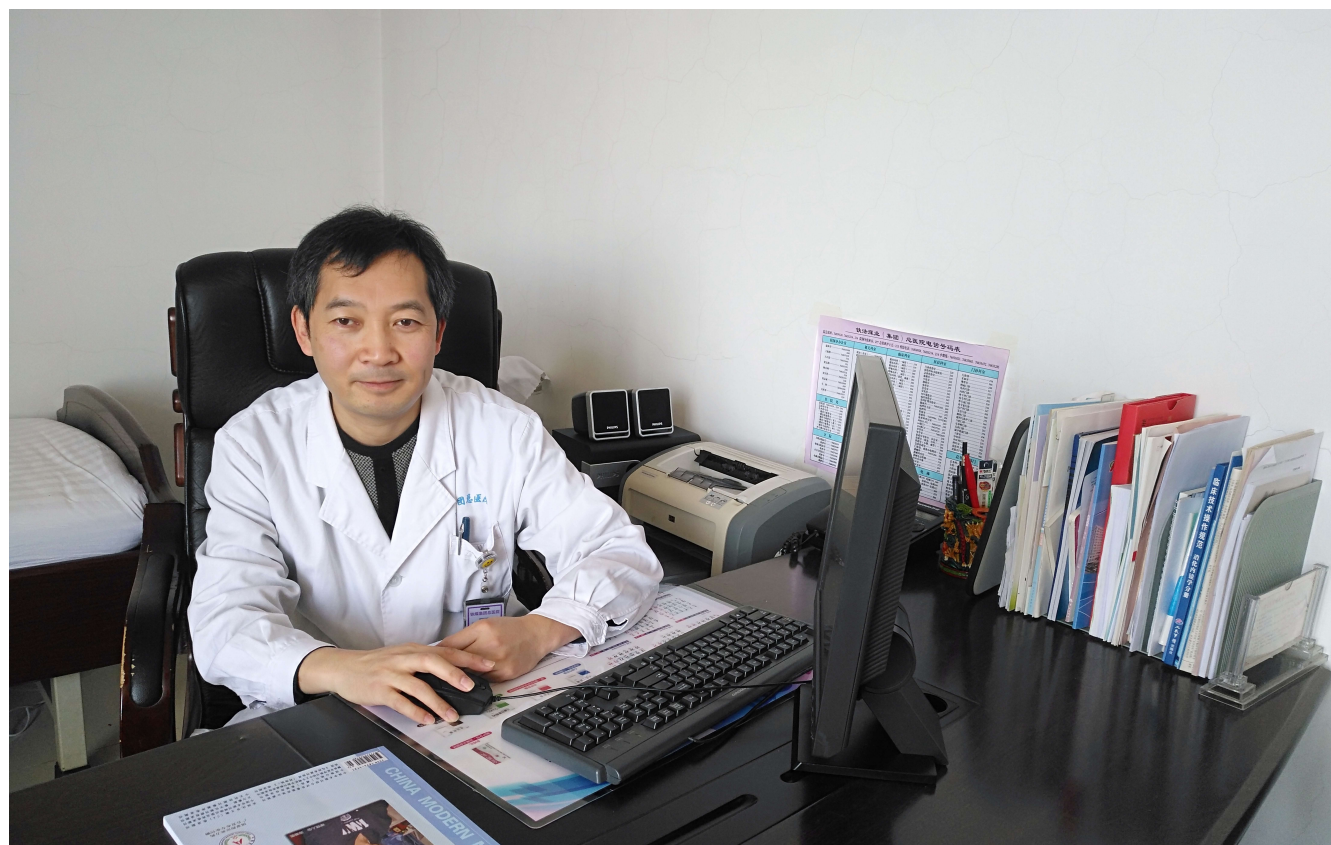


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 5 月 18 日 第 26 卷 第 14 期 (Volume 26 Number 14)



14/2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 821 调控BCL-6信号干预Tfh细胞分化: 治疗炎症性肠病新策略

刘端勇, 刘雪珂, 鹿秀云, 陈芳, 赵海梅

- 827 HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的研究进展

张诗岚, 李琛, 刘德良, 谭玉勇

基础研究

- 834 EIF3h、MMP-10和MMP-11在结肠腺癌中的表达及意义

沈渊, 沈琰, 刘江, 施杰民, 丁建

临床研究

- 842 Logistic回归和ROC曲线分析血清玻连蛋白, α -1-B糖蛋白, 抗凝血酶III, 甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

范志娟, 刘爽, 张磊, 田亚琼, 刘树业

- 849 连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化在老年药源性重症胰腺炎患者的护理

汤建红, 江瑞

文献综述

- 856 丁酸抑制溃疡性结肠炎分子机制的研究进展

冉舒文, 慕春龙, 朱伟云

临床实践

- 862 阿德福韦酯经治患者加用替比夫定的疗效观察及肾脏功能评价

马艳红

- 867 射频消融后联合伊立替康与卡培他滨化疗在结肠癌伴肝转移治疗中的价值分析

余清松

- 873 miR-31与miR-182在结直肠癌中表达及临床意义

林德, 王立明

- 879 甘油灌肠剂联合联合知信行模式的健康教育对腰椎间盘突出患者术后便秘及遵医行为的影响

王娜, 姜鑫鑫, 高云, 李文君, 刁红霞

消 息

- 826 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 833 《世界华人消化杂志》正文要求
- 861 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 872 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

石振东, 副主任医师, 副教授, 112700, 辽宁省铁岭市调兵山市振兴路3号, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科. 曾长期耕耘在基层大内科一线, 拥有丰富的临床经验, 目前主要从事老年疾病的研究, 擅长疑难重症的诊治. 担任《世界华人消化杂志》、《国际临床报告》编委、《中国当代医药》审稿专家. 以第一作者、通讯作者在国内外科技核心期刊及学术期刊发表论文50余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 马亚娟; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-05-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 14 May 18, 2018

EDITORIAL

- 821 Regulating BCL-6 signaling pathway to control Tfh cell differentiation: A new strategy for treatment of inflammatory bowel disease

Liu DY, Liu XK, Lu XY, Chen F, Zhao HM

- 827 Role of HDAC6 in primary digestive system malignancies

Zhang SL, Li C, Liu DL, Tan YY

BASIC RESEARCH

- 834 Significance of expression of EIF3h, MMP-10 and MMP-11 in colonic adenocarcinoma

Shen Y, Shen Y, Liu J, Shi JM, Ding J

CLINICAL RESEARCH

- 842 Value of combined detection of serum vitronectin, alpha-1-B glycoprotein, antithrombin-III, and alpha fetoprotein for diagnosis of early hepatocellular carcinoma

Fan ZJ, Liu S, Zhang L, Tian YQ, Liu SY

- 849 Nursing care of elderly patients with drug-induced severe pancreatitis by continuous closed high flow peritoneal lavage combined with continuous blood purification

Tang JH, Jiang R

REVIEW

- 856 Mechanisms for butyrate to inhibit ulcerative colitis

Ran SW, Mu CL, Zhu WY

CLINICAL PRACTICE

- 862 Effect of adding on telbivudine or switching to telbivudine alone on therapeutic efficacy and renal function in chronic hepatitis B patients on adefovir dipivoxil monotherapy

Ma YH

- 867 Value of radiofrequency ablation combined with irinotecan and capecitabine chemotherapy in treatment of colon cancer patients with liver metastasis

Yu QS

- 873 Clinical significance of expression of miR-31 and miR-182 in colorectal cancer

Lin D, Wang LM

- 879 Effect of enema glycerini enema combined with knowledge-attitude-practice model based health education on incidence of postoperative constipation and compliance in patients with lumbar disc disease

Wang N, Jiang XX, Gao Y, Li WJ, Diao HX

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 14 May 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhen-Dong Shi, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Geriatrics, Tiefert Coal Group General Hospital, Zhenxing Road No. 3, Tieling 112700, Liaoning Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Ya-Juan Ma* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

调控BCL-6信号干预Tfh细胞分化: 治疗炎症性肠病新策略

刘端勇, 刘雪珂, 鹿秀云, 陈芳, 赵海梅

刘端勇, 鹿秀云, 江西中医药大学科技学院 江西省南昌市 330004

刘端勇, 江西省中药药理学重点实验室 江西省南昌市 330004

刘雪珂, 陈芳, 江西中医药大学2017级研究生 江西省南昌市 330004

赵海梅, 江西中医药大学生命科学院 江西省南昌市 330004

刘端勇, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药免疫药理.

基金项目: 国家自然科学基金项目, Nos. 81460679, 81760808; 江西省自然科学基金项目, Nos. 20171BAB205088, 20171BAB215057; 江西省卫生计生中医药科研计划, Nos. 2017A248, 20185510, 20185511.

作者贡献分布: 刘端勇与赵海梅共同完成本文; 刘雪珂与陈芳负责文献检索与整理; 鹿秀云负责校对和修改论文

通讯作者: 赵海梅, 副教授, 330004, 江西省南昌市梅岭大道1688号, 江西中医药大学生命科学院. haimei79@163.com
电话: 0791-79118923

收稿日期: 2018-04-03

修回日期: 2018-05-06

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-05-18

Regulating BCL-6 signaling pathway to control Tfh cell differentiation: A new strategy for treatment of inflammatory bowel disease

Duan-Yong Liu, Xue-Ke Liu, Xiu-Yun Lu, Fang Chen, Hai-Mei Zhao

Duan-Yong Liu, Xiu-Yun Lu, Science and Technology College, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China

Duan-Yong Liu, Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China

Xue-Ke Liu, Fang Chen, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China

Hai-Mei Zhao, School of Life Sciences, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460679 and No. 81760808; Jiangxi Provincial Natural Science Foundation, No. 20171BAB205088 and No. 20171BAB215057; Jiangxi Provincial Department of Health Traditional Chinese Medicine Research Plan, No. 2017A248, No. 20185510, and No. 20185511.

Correspondence to: Hai-Mei Zhao, Associate Professor, School of Life Sciences, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 1688 Meiling Road, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China. haimei79@163.com

Received: 2018-04-03

Revised: 2018-05-06

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-05-18

Abstract

Since the discovery of follicular helper T (Tfh) cells, there has been a great deal of evidence that this cell type is involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Different cytokines secreted by different subtypes of Tfh cells play an important role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease, and thus provide an important approach for the targeted treatment of this disease. As a key transcription factor in Tfh cell differentiation, BCL-6 signaling can regulate the proliferation and differentiation of Tfh cells. In the absence of BCL-6 signaling, Tfh cells cannot be produced. BCL-6 signaling can also effectively regulate Tfh cell differentiation through positive regulation, negative regulation, and epigenetics. Abnormal regulation of BCL-6 signaling can induce abnormal differentiation of Tfh and lead to the occurrence of inflammatory bowel disease. Therefore, Tfh cell differentiation can be regulated by intervention of BCL-6 signaling, which may be used as a new strategy for the treatment of inflammatory bowel disease.

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

Key Words: BCL-6 signaling; Tfh cells; Inflammatory bowel disease; Differentiation; Regulation

Liu DY, Liu XK, Lu XY, Chen F, Zhao HM. Regulating BCL-6 signaling pathway to control Tfh cell differentiation: A new strategy for treatment of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 821-826 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/821.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.821>

摘要

自滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cells, Tfh细胞)发现以来, 大量证据表明与炎症性肠病的发病有关。Tfh细胞及其亚群分泌不同细胞因子皆可在炎症性肠病的发病过程中扮演重要角色, 为靶向治疗炎症性肠病提供重要思路。BCL-6信号作为Tfh细胞分化途径上的关键性转录因子, 可调控Tfh细胞的增殖、分化。在BCL-6信号缺乏时无法产生Tfh细胞, 且BCL-6信号也可通过正性调控、负性调控以及表观遗传学等多种途径有效调控Tfh细胞的分化。在BCL-6信号调控异常时可导致Tfh的分化异常导致炎症性肠病的发生。因此可以通过干预BCL-6信号来调控Tfh细胞分化来作为治疗炎症性肠病新的有效靶点。

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

关键词: BCL-6信号; Tfh细胞; 炎症性肠病; 分化; 调控

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是慢性非特异性肠道炎症, 免疫状态紊乱是其公认的发病机制之一。BCL-6信号多种途径参与滤泡辅助性T细胞的分化, 并与之一道参与IBD的发病过程, 为IBD的治疗提供了新的思路。

刘端勇, 刘雪珂, 鹿秀云, 陈芳, 赵海梅. 调控BCL-6信号干预Tfh细胞分化: 治疗炎症性肠病新策略. *世界华人消化杂志* 2018; 26(14): 821-826 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/821.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.821>

0 引言

自从2000年Schaerli等^[1]和Breitfeld等^[2]发现滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cells, Tfh细胞)以来, 越来越多的证据表明, Tfh或其效应分子的异常是导致包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)在内的自身免疫性疾病发病的重要因素。近年来Tfh细胞表面标志、分化、功能与IBD的密切关系已经成为研究的热点。

1 Tfh细胞简介

Tfh细胞是一组能够辅助B细胞产生抗体反应的新型

CD4⁺T细胞亚群, 其主要功能是参与和维持生发中心的形成、为B细胞分泌抗体、抗体的类别转换以及体液细胞高频突变过程中提供活化信号^[3,4]。这群高度表达趋化因子受体CXCR5的细胞, 在发育过程逐渐迁移至外周淋巴组织滤泡, 进而促进B细胞分化并诱导其成为浆细胞, 因此Tfh细胞功能、水平关乎正常B细胞分化、成熟和体液反应水平。Tfh细胞水平低下或缺陷则导致体液免疫缺陷, 而亢奋则介导抗体自身产生并诱导自身免疫性疾病, 同时鉴于Tfh细胞在维持和参与生发中心形成中的重要作用, 而这正是许多自身免疫性疾病非淋巴组织中异位生发中心形成的重要原因之一, 提示Tfh细胞积极主动地参与了自身免疫性疾病的发病过程。

2 Tfh细胞分化不同阶段和主要分型

Tfh细胞的来源尚有争议, 但一般认为机体内存在Tfh前体细胞, 其主要分化过程可以分成起始阶段、命运决定阶段和极化阶段等三个阶段^[5]。在起始阶段, 研究表明高表达水平的TCR可以导致T细胞DCs间效应持续的相互作用, 而高水平TCR更容易促使CD4⁺T细胞分化成Tfh细胞^[6], 因此这个过程是由DCs开始执行的。在命运决定阶段, Tfh前体细胞定位在T-B细胞交界处并大量表达CXCR5, 接触并依赖B细胞, 并在诱导T细胞共刺激分子(inducible T cell co-stimulator, ICOS)/PI3K信号活化的刺激下, 促进Tfh细胞形成。极化阶段, CXCR5的趋化Tfh细胞在B细胞滤泡区聚集, 同时在IL-21、IL-2等细胞因子和BCL-6/ Blimp-1的参与下, Tfh细胞朝着Tfh1, Tfh2, Tfh10, Tfh17, Tfh21, Tfr等六大类细胞发生功能性分化, 并产生或表达IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-17, IL-21, FOXP3等, 导致免疫状态紊乱和炎性损伤。缺乏上述刺激因素时, Tfh细胞则分化成高表达CXCR5和PD1的GC Tfh细胞, 也可表达CXCR5和GL7 (鼠中) 或者ICOS^[7-9]。

3 Tfh细胞与IBD发病

尽管Tfh参与自身免疫性疾病的发病机制仅在近十几年兴起, 许多研究表明, 在IBD、类风湿性关节炎、系统性红斑性狼疮等自身免疫性疾病中, Tfh细胞水平升高且其生物标记物如CXCR5、ICOS、BCL-6、PD-1及CD40L等也高度表达, 同时这些因素与疾病的种类、自身抗体及靶器官损伤的严重程度相关等因素呈正相关^[10-12]。在炎症性肠病的临床研究中发现, 78名克罗恩病患者外周血中Tfh细胞(circulating Tfh, CTfh)水平为9.8%, 明显高于正常对照组的5.1%, 且CTfh-Th1、CTfh-Th17两个亚群明显上调, 同时在克罗恩氏病伴结肠癌患者CTfh细胞水平明显1.59倍高于单纯性克罗恩氏病, 提示Tfh细胞和炎症性肠病的发病密切相关^[13]。

同时Tfh细胞朝Tfh1, Tfh2, Tfh10, Tfh17, Tfh21, Tfr等方向分化发生紊乱后, 最终导致Th细胞极化, Th分化异常或失衡, 诱导异常免疫应答, 介导炎症损伤. 尽管IBD发病机制并不清楚, 但肠道黏膜免疫功能紊乱、肠道环境改变、遗传等因素相互影响在该病发生发展过程发挥重要作用亦为世人所公认. 炎症性肠病是一种自身免疫性疾病, 是多种因素共同作用下导致机体免疫状态发生紊乱, 如UC发病早期可能是Th1反应增强, 而晚期以Th2反应占优势, 同时UC患者的外周血中Th17细胞的表达较正常人明显增高, 高表达Foxp3的CD4⁺CD25⁺ T细胞在患病结肠明显增多. IL-4, IL-10等抑炎因子水平低下导致抑制炎症反应作用降低, 使促炎细胞因子分泌表达增加, 产生恶性循环, 导致UC迁延难愈. 故而可见Tfh细胞分化成不同细胞在溃疡性结肠炎发病过程中发挥关键性作用^[14]. 由此可见, Tfh细胞在炎症性肠病发病过程中扮演了重要角色. 尽管目前尚未发现有明确针对Tfh细胞的有效治疗炎症性肠病策略, 但Tfh细胞及其亚群在炎症性肠病异常是明确, 因此通过调控关乎Tfh细胞发育和分化水平的关键信号通路影响其细胞水平和分化程度, 能够为炎症性肠病的靶向治疗开辟新的途径.

Tfh细胞是一种专门为B细胞提供帮助的独立CD4 T细胞亚群, 其分化依赖主要调控因子BCL-6(B cell lymphoma 6)的表达, 并具有显著特征^[15].

4 BCL-6信号调控Tfh细胞分化

作为Tfh细胞分化的关键转录因子, BCL-6可促进Tfh细胞增殖、分化, 而转录因子Blimp-1(B lymphocyte induced maturation protein 1, Blimp-1), 即Blimp-1可抑制Tfh细胞分化, 二者相互抑制, 诱导和刺激细胞因子如IL-21, 趋化因子CXCR5, 共刺激分子ICOS等活化, 并建立Tfh细胞分化平衡, 在Tfh细胞发育和生发中心形成与功能维护过程中发挥了关键性作用^[16-19].

4.1 BCL-6信号缺乏不能产生Tfh细胞 研究表明, BCL-6表达过度可诱导Tfh细胞发育, 同时降低Th1、Th2、Th17细胞水平; BCL-6表达不足时则导致Tfh细胞比例下降, 而其他Th细胞水平反而增加; 当BCL-6缺乏, Tfh细胞和生发中心不能形成、发育、分化和维持, 提示BCL-6信号在Tfh细胞发育和分化过程中是必不可少, 且其水平高低直接关乎Tfh细胞有无和质量^[20,21].

4.2 正性干预BCL-6信号调控Tfh细胞分化 正性干预BCL-6信号调控Tfh细胞分化, 主要途径包括了如下几个方面, 第一, IL-6/IL-6R途径, 其通过信号传导与转录激活因子1(Signal transducers and activators of transcription 1, STAT1)和STAT3介导诱导BCL-6的表

达^[20]. 第二, ICOS/ICOSL途径, ICOS-ICOSL共刺激所产生的信号促进BCL-6的高表达活化, 并显著增加IL-21表达, 促进了Tfh细胞的分化和生发中心的形成^[21]. 第三, IL-21途径, IL-21不仅可以在不受TGF- β 限制的情况下促进BCL-6和CXCR5的表达, 也可IL-12的刺激下, 分泌高水平IL-21, 进而上调BCL-6表达促进Tfh细胞分化^[22-25]. 第四, 其他途径. 高水平的TGF- β 和IL-23也可快速诱导BCL-6、CXCR5和IL-21高度表达, 进而促进Tfh分化^[26]. 此外, Tfr细胞是来源Tfh细胞的重要亚群, 具有免疫抑制功能, 外周部分Foxp3⁺nTreg细胞可高度表达BCL-6, 活化BCL-6-CXCR5信号反应轴, 促使Tfh细胞获得CXCR5表型并逐渐分化成Tfr细胞, 实现Tfh分化成Tfr的全过程^[27,28].

4.3 负性干预BCL-6信号调控Tfh细胞分化 通过BCL-6信号负性调控Tfh细胞分化的途径是多方面的, 既有细胞因子、Blimp-1, 又有RNA相关蛋白、STAT家族等共同执行. (1)最主要的途径即Blimp-1途径. Blimp-1是抑制Tfh细胞分化最主要的转录因子, 其主要功能在于诱导CD8T细胞和非Tfh细胞的分化与增生, 主要是通过下调CXCP5, ICOS, PD-1表达水平进而多途径地拮抗BCL-6信号, 最终抑制Tfh细胞分化, 所以BCL-6/Blimp-1平衡是Tfh细胞分化方向的决定力量^[29-31]; (2)IL-2途径. IL-2具有抑制Tfh细胞分化的功能, 其主要是通过正性调控STAT5和Blimp-1表达在T细胞分化早期发生抑制作用^[32]; (3)Roquin蛋白途径. Roquin蛋白由Roquin-1(Rc3h1)和Roquin-2 (Rc3h2)两个功能互补的蛋白组成. 在高水平miRNA-101的表达情况下, Roquin蛋白抑制ICOS和OX40的mRNA表达, 导致ICOS和OX40蛋白磷酸化水平低下或失活, 下调BCL-6表达, 进而限制Tfh细胞分化^[33,34]; (4)FoxP1和FoxO1途径, 作为BCL-6信号的上游蛋白, FoxP1和FoxO1均直接抑制BCL-6信号和相关迁移基因的表达, 最终抑制Tfh细胞分化^[35,36]; (5)STAT家族. STAT分子是一类可对Tfh细胞分化实现双向调节的蛋白质分子, 尤其是STAT3, 一方面其可正性调控BCL-6和IL-21的高表达, 另一方面也可促进Blimp-1分子的强力表达, 而BCL-6和Blimp-1对Tfh细胞的分化恰恰正好相反, 提示STAT3可双向调控Tfh细胞分化, 而STAT5则只能单纯地抑制Tfh细胞分化^[37,38]; (6)其他负性调控信号, 如IL-7信号途径, IL-7信号可通过激活STAT5蛋白, 降低BCL-6的表达, 实现改变Tfh细胞分化方向的作用^[39].

4.4 BCL-6/Blimp-1信号表观遗传因素改变调控Tfh细胞分化 基因表达的可遗传性变化是免疫细胞的分化调控机制之一. 目前关于Tfh细胞分化的表观遗传学研究与BCL-6/Blimp-1信号相关的主要集中在组蛋白修饰和

microRNA (miRNA)方面的研究. 在组蛋白修饰方面, 目前已经知道与BCL-6能通过竞争同一个基因调控位点达到调控这一基因的表达, 如BCL-6能竞争通过CtBP、BAZF、MTA3等组蛋白与STAT结合, 从而使STAT分子失活, 从而促进Tfh细胞的分化^[21]. 然而也有研究中发现BCL-6基因表达受到具有促进基因表达的组蛋白修饰状态(如H3K4me3)的调控^[40]. 在miRNA方面, BCL-6可通过抑制Tfh细胞表面miRNA-17-92表达而活化CXCR5, 或者也可通过激活其表面的miRNA-182而促进Tfh细胞的扩增^[41,42].

5 干预BCL-6信号调控Tfh细胞分化可能是治疗炎症性肠病的有效靶点

BCL-6信号途径的重要分子如Blimp-1, IL-2, IL-6, FoxO1, STAT家族等, 在溃疡性结肠炎发病过程中扮演了重要角色. Kim及他的同事等, 采用Blimp-1^{cko}小鼠并用Dextran sodium sulfate (DSS) 诱导复制小鼠结肠炎模型, 发现Blimp-1^{cko}(Blimp-1^{-/-})小鼠Blimp-1表达水平明显下降的同时, 出现明显的急性炎症症状, 结肠长度缩短, 结肠组织损伤学评分和疾病活动指数明显升高, 伴见IL-1 β , IL-6, IL-17A和 IL-23等促炎因子水平升高, 提示Blimp-1水平低下是炎症性肠病的重要特征之一, 并在其发病过程中发挥了重要作用, 同时其采用anti-IL-1 β 等方法治疗时, 可显著升高Blimp-1, 降低促炎因子的水平并有效缓解了DSS结肠炎小鼠的结肠粘膜损伤^[43]. 而也Won等发现DSS诱导结肠炎小鼠FoxO1蛋白表达水平被明显抑制, 同时其FoxP3⁺Treg细胞水平明显下降, 提示在DSS诱导结肠炎中, FoxO1蛋白诱导的FoxP3⁺Treg细胞的抑制性功能被限制, 其免疫耐受水平被打破, 从而导致结肠炎的发生, 同时其采用Peroxiredoxin II进行治疗, 则发现可明显升高FoxO1蛋白, FoxP3⁺Treg细胞水平并实现了有效治疗实验性结肠炎的目的^[44]. BCL-6信号途径的其他重要分子在炎症性肠病中作用在此就不一一赘述. 上述不难推断, 调控BCL-6/Blimp-1信号途径可能是治疗炎症性肠病的有效治疗策略之一.

6 结论

Tfh细胞的分化与功能是近年来免疫学的研究热点之一, 作为影响其分化的主要途径, BCL-6信号也存在众多因素的干扰, 尤其是处在肠道粘膜中的Tfh细胞, 与肠道菌群及其代谢产物之间的关系, 与其他免疫细胞的互通与对话, 与粘膜屏障功能, 与粘膜局部体液免疫之间关联, 其自身的生长发育, 增殖与凋亡, 其信号通路活化与mRNA及ncRNA等之间的关系都还不是非常清楚, 其在IBD发病中的价值还有待于进一步挖掘. 值得可喜的

是, 研究已经明确干预BCL-6信号可以有效治疗IBD, 这为IBD的治疗提供了一个崭新的思路, 围绕着BCL-6蛋白为核心, 探索药物治疗IBD的作用靶点, 又为IBD的新药研发提供了参考.

7 参考文献

- Schaerli P, Willmann K, Lang AB, Lipp M, Loetscher P, Moser B. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *J Exp Med* 2000; 192: 1553-1562 [PMID: 11104798 DOI: 10.1084/jem.192.11.1553]
- Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, Ellwart J, Sallusto F, Lipp M, Förster R. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med* 2000; 192: 1545-1552 [PMID: 11104797 DOI: 10.1084/jem.192.11.1545]
- Scherm MG, Ott VB, Daniel C. Follicular Helper T Cells in Autoimmunity. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 75 [PMID: 27324759 DOI: 10.1007/s11892-016-0770-2]
- Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D, MacLennan IC. Follicular Helper T Cells. *Annu Rev Immunol* 2016; 34: 335-368 [PMID: 26907215 DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055605]
- Leddon SA, Richards KA, Treanor JJ, Sant AJ. Abundance and specificity of influenza reactive circulating memory follicular helper and non-follicular helper CD4 T cells in healthy adults. *Immunology* 2015; 146: 157-162 [PMID: 26094691 DOI: 10.1111/imm.12491]
- Tubo NJ, Pagán AJ, Taylor JJ, Nelson RW, Linehan JL, Ertelt JM, Huseby ES, Way SS, Jenkins MK. Single naive CD4⁺ T cells from a diverse repertoire produce different effector cell types during infection. *Cell* 2013; 153: 785-796 [PMID: 23663778 DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.007]
- Choi YS, Yang JA, Yusuf I, Johnston RJ, Greenbaum J, Peters B, Crotty S. Bcl6 expressing follicular helper CD4 T cells are fate committed early and have the capacity to form memory. *J Immunol* 2013; 190: 4014-4026 [PMID: 23487426 DOI: 10.4049/jimmunol.1202963]
- Ise W. Development and function of follicular helper T cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2016; 80: 1-6 [PMID: 26120879 DOI: 10.1080/09168451.2015.1056512]
- 王丽芳, 张宇, 邓晖. 滤泡辅助性 T 细胞的多发调控研究进展. *中国免疫学杂志* 2016; 32: 1400-1404
- Costantino AB, Acosta CDV, Onetti L, Mussano E, Cadile II, Ferrero PV. Follicular helper T cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2017; 13: 338-343 [PMID: 27595364 DOI: 10.1016/j.reuma.2016.07.003]
- Zhang CJ, Gong Y, Zhu W, Qi Y, Yang CS, Fu Y, Chang G, Li Y, Shi S, Wood K, Ladha S, Shi FD, Liu Q, Yan Y. Augmentation of Circulating Follicular Helper T Cells and Their Impact on Autoreactive B Cells in Myasthenia Gravis. *J Immunol* 2016; 197: 2610-2617 [PMID: 27543617 DOI: 10.4049/jimmunol.1500725]
- Shin D, Kim DS, Kim SH, Je JH, Kim HJ, Young Kim D, Kim SM, Lee MG. Decreased PD-1 positive blood follicular helper T cells in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2016; 308: 593-599 [PMID: 27501809 DOI: 10.1007/s00403-016-1679-y]
- Wang Z, Wang Z, Diao Y, Qian X, Zhu N, Dong W. Circulating follicular helper T cells in Crohn's disease (CD) and CD-associated colorectal cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 9355-9359 [PMID: 24943684 DOI: 10.1007/s13277-014-2208-2]
- Thomas T, Chandan JS. Multidisciplinary management: Inflammatory bowel disease. *Br Dent J* 2017; 222: 4-5 [PMID: 28084386 DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.9]
- 何岚, 孙兵. 滤泡辅助性T细胞分化和功能的研究进展. *生命科学* 2016; 28: 146-153
- 段春巧, 杨雯雯, 雷玲彦, 郭惠芳, 张明峰, 高丽霞, 孙超. Bcl-6/Blimp-1/IL-21 在原发性干燥综合征中的致病作用. *中国免疫学*

- 杂志 2015; 31: 384-388, 392
- 17 Remenyi B, Carapetis J, Wyber R, Taubert K, Mayosi BM; World Heart Federation. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 284-292 [PMID: 23546444 DOI: 10.1038/nrcardio.2013.34]
- 18 Toor D, Vohra H. Immune responsiveness during disease progression from acute rheumatic fever to chronic rheumatic heart disease. *Microbes Infect* 2012; 14: 1111-1117 [PMID: 22796386 DOI: 10.1016/j.micinf.2012.07.003]
- 19 Guilherme L, Ferreira FM, Köhler KF, Postol E, Kalil J. A vaccine against *Streptococcus pyogenes*: the potential to prevent rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13: 1-4 [PMID: 23355360 DOI: 10.1007/s40256-013-0005-8]
- 20 Choi YS, Eto D, Yang JA, Lao C, Crotty S. Cutting edge: STAT1 is required for IL-6-mediated Bcl6 induction for early follicular helper cell differentiation. *J Immunol* 2013; 190: 3049-3053 [PMID: 23447690 DOI: 10.4049/jimmunol.1203032]
- 21 Choi YS, Yang JA, Crotty S. Dynamic regulation of Bcl6 in follicular helper CD4 T (Tfh) cells. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 366-372 [PMID: 23688737 DOI: 10.1016/j.coi.2013.04.003]
- 22 Choi YS, Kageyama R, Eto D, Escobar TC, Johnston RJ, Monticelli L, Lao C, Crotty S. ICOS receptor instructs T follicular helper cell versus effector cell differentiation via induction of the transcriptional repressor Bcl6. *Immunity* 2011; 34: 932-946 [PMID: 21636296 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.03.023]
- 23 Yuan MJ, Wang T. Advances of the interleukin-21 signaling pathway in immunity and angiogenesis. *Biomed Rep* 2016; 5: 3-6 [PMID: 27330746 DOI: 10.3892/br.2016.665]
- 24 Ma CS, Suryani S, Avery DT, Chan A, Nanan R, Santner-Nanan B, Deenick EK, Tangye SG. Early commitment of naïve human CD4(+) T cells to the T follicular helper (TFH) cell lineage is induced by IL-12. *Immunol Cell Biol* 2009; 87: 590-600 [PMID: 19721453 DOI: 10.1038/icb.2009.64]
- 25 Yu S, Jia L, Zhang Y, Zhong J, Yang B, Wu C. IL-12 induced the generation of IL-21- and IFN- γ -co-expressing poly-functional CD4+ T cells from human naïve CD4+ T cells. *Cell Cycle* 2015; 14: 3362-3372 [PMID: 26566861 DOI: 10.1080/15384101.2015.1093703]
- 26 Schmitt N, Liu Y, Bentebibel SE, Munagala I, Bourdery L, Venuprasad K, Banchereau J, Ueno H. The cytokine TGF- β co-opts signaling via STAT3-STAT4 to promote the differentiation of human TFH cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 856-865 [PMID: 25064073 DOI: 10.1038/ni.2947]
- 27 Linterman MA, Pierson W, Lee SK, Kallies A, Kawamoto S, Rayner TF, Srivastava M, Divekar DP, Beaton L, Hogan JJ, Fagarasan S, Liston A, Smith KG, Vinuesa CG. Foxp3+ follicular regulatory T cells control the germinal center response. *Nat Med* 2011; 17: 975-982 [PMID: 21785433 DOI: 10.1038/nm.2425]
- 28 Chung Y, Tanaka S, Chu F, Nurieva RI, Martinez GJ, Rawal S, Wang YH, Lim H, Reynolds JM, Zhou XH, Fan HM, Liu ZM, Neelapu SS, Dong C. Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions. *Nat Med* 2011; 17: 983-988 [PMID: 21785430 DOI: 10.1038/nm.2426]
- 29 Crotty S, Johnston RJ, Schoenberger SP. Effectors and memories: Bcl-6 and Blimp-1 in T and B lymphocyte differentiation. *Nat Immunol* 2010; 11: 114-120 [PMID: 20084069 DOI: 10.1038/ni.1837]
- 30 Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. *Immunity* 2014; 41: 529-542 [PMID: 25367570 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10]
- 31 Johnston RJ, Poholek AC, DiToro D, Yusuf I, Eto D, Barnett B, Dent AL, Craft J, Crotty S. Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation. *Science* 2009; 325: 1006-1010 [PMID: 19608860 DOI: 10.1126/science.1175870]
- 32 Johnston RJ, Choi YS, Diamond JA, Yang JA, Crotty S. STAT5 is a potent negative regulator of TFH cell differentiation. *J Exp Med* 2012; 209: 243-250 [PMID: 22271576 DOI: 10.1084/jem.20111174]
- 33 Vogel KU, Edelmann SL, Jeltsch KM, Bertossi A, Heger K, Heinz GA, Zöller J, Warth SC, Hoefig KP, Lohs C, Neff F, Kremmer E, Schick J, Repsilber D, Geerlof A, Blum H, Wurst W, Heikenwälder M, Schmidt-Suppran M, Heissmeyer V. Roquin paralogs 1 and 2 redundantly repress the Icos and Ox40 costimulator mRNAs and control follicular helper T cell differentiation. *Immunity* 2013; 38: 655-668 [PMID: 23583643 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.12.004]
- 34 Nurieva RI, Podd A, Chen Y, Alekseev AM, Yu M, Qi X, Huang H, Wen R, Wang J, Li HS, Watowich SS, Qi H, Dong C, Wang D. STAT5 protein negatively regulates T follicular helper (Tfh) cell generation and function. *J Biol Chem* 2012; 287: 11234-11239 [PMID: 22318729 DOI: 10.1074/jbc.M111.324046]
- 35 Wang H, Geng J, Wen X, Bi E, Kossenkova AV, Wolf AI, Tas J, Choi YS, Takata H, Day TJ, Chang LY, Sprout SL, Becker EK, Willen J, Tian L, Wang X, Xiao C, Jiang P, Crotty S, Victora GD, Showe LC, Tucker HO, Erikson J, Hu H. The transcription factor Foxp1 is a critical negative regulator of the differentiation of follicular helper T cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 667-675 [PMID: 24859450 DOI: 10.1038/ni.2890]
- 36 Xiao N, Eto D, Elly C, Peng G, Crotty S, Liu YC. The E3 ubiquitin ligase Itch is required for the differentiation of follicular helper T cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 657-666 [PMID: 24859451 DOI: 10.1038/ni.2912]
- 37 Ray JP, Marshall HD, Laidlaw BJ, Staron MM, Kaech SM, Craft J. Transcription factor STAT3 and type I interferons are corepressive insulators for differentiation of follicular helper and T helper 1 cells. *Immunity* 2014; 40: 367-377 [PMID: 24631156 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.02.005]
- 38 Nakayama S, Poholek AC, Lu KT, Takahashi H, Kato M, Iwata S, Hirahara K, Cannons JL, Schwartzberg PL, Vahedi G, Sun HW, Kanno Y, O'Shea JJ. Type I IFN induces binding of STAT1 to Bcl6: divergent roles of STAT family transcription factors in the T follicular helper cell genetic program. *J Immunol* 2014; 192: 2156-2166 [PMID: 24489092 DOI: 10.4049/jimmunol.1300675]
- 39 McDonald PW, Read KA, Baker CE, Anderson AE, Powell MD, Ballesteros-Tato A, Oestreich KJ. IL-7 signalling represses Bcl-6 and the TFH gene program. *Nat Commun* 2016; 7: 10285 [PMID: 26743592 DOI: 10.1038/ncomms10285]
- 40 Lu KT, Kanno Y, Cannons JL, Handon R, Bible P, Elkhouloun AG, Anderson SM, Wei L, Sun H, O'Shea JJ, Schwartzberg PL. Functional and epigenetic studies reveal multistep differentiation and plasticity of in vitro-generated and in vivo-derived follicular T helper cells. *Immunity* 2011; 35: 622-632 [PMID: 22018472 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.07.015]
- 41 Wu T, Wieland A, Lee J, Hale JS, Han JH, Xu X, Ahmed R. Cutting Edge: miR-17-92 Is Required for Both CD4 Th1 and T Follicular Helper Cell Responses during Viral Infection. *J Immunol* 2015; 195: 2515-2519 [PMID: 26276869 DOI: 10.4049/jimmunol.1500317]
- 42 Stittrich AB, Haftmann C, Sgouroudis E, Kühl AA, Hegazy AN, Panse I, Riedel R, Flossdorf M, Dong J, Fuhrmann F, Heinz GA, Fang Z, Li N, Bissels U, Hatam F, Jahn A, Hammoud B, Matz M, Schulze FM, Baumgrass R, Bosio A, Mollenkopf HJ, Grün J, Thiel A, Chen W, Höfer T, Loddenkemper C, Löhning M, Chang HD, Rajewsky N, Radbruch A, Mashreghi MF. The microRNA miR-182 is induced by IL-2 and promotes clonal expansion of activated helper T lymphocytes. *Nat Immunol* 2010; 11: 1057-1062 [PMID: 20935646 DOI: 10.1038/ni.1945]

- 43 Kim SJ, Goldstein J, Dorso K, Merad M, Mayer L, Crawford JM, Gregersen PK, Diamond B. Expression of Blimp-1 in dendritic cells modulates the innate inflammatory response in dextran sodium sulfate-induced colitis. *Mol Med* 2015; 20: 707-719 [PMID: 25826676 DOI: 10.2119/molmed.2014.00231]
- 44 Won HY, Jang EJ, Lee K, Oh S, Kim HK, Woo HA, Kang SW, Yu DY, Rhee SG, Hwang ES. Ablation of peroxiredoxin II attenuates experimental colitis by increasing FoxO1-induced Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol* 2013; 191: 4029-4037 [PMID: 24048895 DOI: 10.4049/jimmunol.1203247]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的研究进展

张诗岚, 李琛, 刘德良, 谭玉勇

张诗岚, 李琛, 刘德良, 谭玉勇, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

张诗岚, 医师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础研究。

基金项目: 国家临床重点专科项目, No. (2012)650.

作者贡献分布: 本文由刘德良和谭玉勇修改并论文审核; 张诗岚、李琛及谭玉勇综述与论文写作。

通讯作者: 谭玉勇, 医师, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科. tanyuyong@csu.edu.cn
电话: 0731-85295893

收稿日期: 2018-04-04

修回日期: 2018-05-07

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-05-18

Role of HDAC6 in primary digestive system malignancies

Shi-Lan Zhang, Chen Li, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan

Shi-Lan Zhang, Chen Li, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China

Supported by: Chinese National Key Discipline Project, No. (2012)650.

Correspondence to: Yu-Yong Tan, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China. tanyuyong@csu.edu.cn

Received: 2018-04-04

Revised: 2018-05-07

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-05-18

Abstract

Cancer has become the second leading cause of death around the world following cardiovascular disease.

The morbidity and mortality of digestive system malignancies rank among the top in malignant tumors. Cancer occurrence and development are a multi-factor and multi-stage process. Acetylation and deacetylation play an important role in the development of cancer. Deacetylation of proteins is regulated by histone deacetylases (HDACs). A total of 18 human HDACs have been discovered, among which HDAC6 is the most widely studied. It has been demonstrated that HDAC6 is highly expressed in a variety of tumor tissues and associated with the clinicopathological characteristics of these tumors. What's more, HDAC6 selective inhibitors can inhibit the growth of many cancer cells. In the present review, we summarize the role of HDAC6 in primary digestive system malignancies.

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

Key Words: Protein post-translational modification; Histone deacetylases 6; Digestive system tumor

Zhang SL, Li C, Liu DL, Tan YY. Role of HDAC6 in primary digestive system malignancies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 827-833 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/827.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.827>

摘要

恶性肿瘤已成为继心血管疾病外全球第二大死亡原因。消化系统恶性肿瘤的发病率和死亡率在我国恶性肿瘤排名中均位居前列。肿瘤的发生发展是一个多因素参与、多阶段的过程,蛋白质的乙酰化和去乙酰化在肿瘤的发生发展中起着重要作用。蛋白质的去乙酰化由组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)调控。目前共发现18个HDACs,其中HDAC6是该家族中研究最广泛的一类亚型。HDAC6已被证

实在多种肿瘤组织中呈高表达状态, 并与患者临床病理特征密切相关, HDAC6选择性抑制剂可抑制多种肿瘤细胞生长. 本文就HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的作用及潜在应用价值进行作一述评.

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

关键词: 蛋白质翻译后修饰; 组蛋白去乙酰化酶6; 消化系统恶性肿瘤

核心提要: 随着肿瘤生物学研究的不断进展, 遗传学和表观遗传学改变引起癌基因活化和抑癌基因失活是肿瘤发生的核心生物学进程. 蛋白质去乙酰化修饰是表观遗传学改变中的重要方式, 可通过多种途径参与肿瘤的形成. 本文通过阐述组蛋白去乙酰化酶6在消化系统恶性肿瘤中的作用及其机制, 旨在为消化系统恶性肿瘤的防治提供新的靶点.

张诗岚, 李琛, 刘德良, 谭玉勇. HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(14): 827-833 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/827.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.827>

0 引言

2016年全球疾病负担报告显示, 恶性肿瘤已成为继心血管疾病外全球第二大死亡原因. 消化系统恶性肿瘤如肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌等常见恶性肿瘤, 每年全球新发病例约4100万, 死亡病例达300万. 消化系统恶性肿瘤多为上皮来源, 多经历"正常上皮—不典型增生—早期癌—进展期癌"这一经典变化过程, 在这一变化过程的不同阶段, 常伴随着不同的分子表达和信号通路的变化.

蛋白质翻译后修饰在肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用. 蛋白质乙酰化和去乙酰化是一种重要的翻译后修饰, 正常机体内其常处于动态平衡状态, 当其失衡时可通过多种途径参与肿瘤的发生发展. 蛋白质的去乙酰化由组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)调控. 目前已发现的人类HDACs共有18个, 根据其酵母去乙酰化酶的同源性, 可将其分为四个亚型(I、II、III、IV), 其中II型又分为IIa和IIb. HDAC6属于IIb类HDACs, 与其他HDACs亚型不同的是, HDAC6主要位于细胞质, 且其N端含有两个酶催化区域(catalytic domain, CD)^[1]. HDAC6在睾丸、肾脏、脑组织中表达量很高, 在脂肪组织中几乎不表达, 在胃肠道等组织中表达量中等^[2]. 目前, 研究结果显示HDAC6在多种肿瘤组织(如大肠癌、胃癌、食管癌、肝癌、乳腺癌等)中呈高表达状态, 并与患者的临床病

理特征密切相关, HDAC6选择性抑制剂可抑制多种肿瘤细胞生长. 本文就HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的作用及其机制做一述评, 旨在为消化系统原发恶性肿瘤的防治提供新的靶点.

1 HDAC6促进肿瘤生长的机制

1.1 HDAC6激活Ras信号通路 Ras信号通路在细胞增殖、信号传导、肿瘤细胞侵袭、转移等方面有至关重要的作用. 研究显示在多种恶性肿瘤中均存在Ras基因突变, 最常见的为胰腺癌(>90%)、结肠癌(>50%)和肺癌(>30%). Ras系统被激活后, 可激活其下游的信号通路(如Ras/Raf/MAPK/ERK, PI3K/Akt等)发挥促瘤效应^[3]. 有研究表明: 敲除HDAC6后磷酸化的Akt和ERK均表达下调, 且与野生型相比, 敲除HDAC6后活化的Ras蛋白表达减少, 提示HDAC6为激活Ras系统所必需的, 这也意味着HDAC6可通过激活Ras系统来发挥促瘤效应^[4,5].

此外, 研究表明HDAC6可通过影响转化细胞的锚定非依赖增殖而增强转化细胞成瘤能力, 且这一肿瘤转化机制受Ras系统调控. HDAC6缺失的成纤维细胞对致癌性Ras依赖性转化表现出抗性, 且HDAC6有助于维持多种肿瘤细胞系(如乳腺癌细胞系MCF7和SKBR3细胞, 卵巢癌细胞系SKOV3细胞等)的转化表型, 促进肿瘤细胞生长. 与此同时, 在注射HDAC6 shRNA的重度免疫缺陷小鼠中, 其瘤体生长速度较对照组相比明显减慢^[5]. 以上细胞及动物实验均证明了HDAC6在Ras致癌基因诱导的促瘤转化中具有关键作用.

1.2 HDAC6抑制剂诱导细胞周期阻滞 细胞周期是细胞生命活动的基本过程, 细胞周期紊乱是肿瘤发生发展的重要机制, 而细胞周期相关蛋白是抗肿瘤药物的主要靶点之一^[6]. 研究显示, 多种选择性HDAC6抑制剂如ACY241、Azaindolyisulfonamides、Ricolinostat等可通过抑制肿瘤细胞周期发挥抗肿瘤作用^[7-9], 其机制主要是通过阻滞细胞周期G1-S期来实现的^[10].

1.3 HDAC6 抑制细胞凋亡 Survivin是凋亡抑制蛋白家族的成员, 其作用主要是通过直接抑制凋亡终末效应酶Caspase-3和Caspase-7的活性或与周期蛋白激酶CDK4、CDK2相互作用来阻断凋亡信号转导通路. 同时有研究表明: Survivin只表达于肿瘤及胚胎组织中, 且与肿瘤细胞的分化、增殖、浸润及转移密切相关^[11]. 近期研究显示: HDAC6可以去乙酰化Survivin, 增加细胞质内Survivin水平, 继而通过抑制细胞凋亡来促进肿瘤生长^[12]. 此外, HDAC6还可以通过去乙酰化Ku70, 并促进其与促凋亡蛋白BAX的结合, 从而抑制细胞凋亡, 促进肿瘤形成^[13].

1.4 HDAC6影响癌细胞的侵袭和转移 上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮来源的恶性肿瘤获得侵袭和转移能力的重要过程, 其主要特征包括细胞黏附分子如E-钙黏蛋白表达的减少、细胞角蛋白细胞骨架转化为波形蛋白为主及形态上具有间充质细胞的特征等。机体内有多条信号通路参与了EMT的过程, 包括Wnt信号通路、整合素信号通路、TGF- β 信号通路、NF- κ B信号通路、酪氨酸激酶受体信号通路等, 其中TGF- β 信号通路起主导作用^[14]。研究发现: HDAC6是TGF- β 信号通路诱导EMT的关键分子, 可促进EMT的发生。反之, 使用HDAC6 siRNA或者HDAC6抑制剂-曲古菌素A后可下调EMT相关蛋白分子表达, 从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移, 继而发挥抑癌作用^[15-17]。

1.5 HDAC6调节肿瘤免疫 细胞毒性T细胞是一种特异的CD8⁺T细胞, 可分泌多种细胞因子, 对肿瘤细胞的抗原物质具有杀伤作用, 且与自然杀伤细胞构成机体抗肿瘤免疫的重要防线。Tsuji等^[18]发现小鼠CD8⁺T细胞中HDAC6呈高表达, HDAC6特异性抑制ACY1215可抑制CD8⁺T细胞的活性和功能, 抑制初始CD8⁺T细胞向效应T细胞的转化, 加强乙酰化Hsp90与淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶的结合, 抑制其磷酸化, 最终导致MAPK信号通路功能失调, 从而失去抗肿瘤作用。

2 HDAC6在消化系统恶性肿瘤中的作用

2.1 食管癌 杨晋等^[19]首次使用免疫组化方法在食管鳞癌组织中检测了HDAC6蛋白的表达, 结果发现46例食管鳞癌患者中35例呈阳性表达(76.09%), 而相应的癌旁组织阳性表达率仅为8.69%(4/46), 提示HDAC6可能参与食管鳞癌的发生发展。然而HDAC6阳性表达率与患者年龄、肿瘤大小、浸润程度、病理学分级和淋巴结转移无关。而管克平^[20]、张峰^[21]、罗平^[22]和任月霞^[23]的研究均发现食管癌组织中HDAC6 mRNA和蛋白表达水平高于癌旁组织、正常黏膜和(或)不典型增生组织, 且HDAC6高表达与TNM分期、淋巴结转移呈正相关。

Li等^[24]使用siRNA沉默食管鳞癌细胞系EC9706中HDAC6的表达, 发现沉默HDAC6可抑制EC9706细胞生长和迁移, 使其滞留在细胞周期的G0/G1期, 并发现沉默HDAC6后细胞周期关键因子p21和EMT关键蛋白E-钙黏蛋白的mRNA和蛋白水平均表达增加, 提示HDAC6可通过影响细胞周期和EMT过程参与食管癌发生发展。

2.2 胃癌 李群等^[25]和张文靖等^[26]分别使用免疫组化方法检测了胃癌组织及胃正常组织中HDAC6的表达情况, 均发现HDAC6蛋白表达水平在胃癌组织中的阳性

表达率均显著高于正常或黏膜慢性炎组织。后者更进一步证明了HDAC6阳性表达率与肿瘤的浸润深度呈正相关, 有淋巴结转移者HDAC6蛋白表达水平显著高于无淋巴结转移者。

潘建华^[27]的研究结果发现在幽门螺杆菌感染相关胃癌的各个阶段中(慢性炎症—肠上皮化生—不典型增生—胃癌), HDAC6的阳性表达率呈上升趋势, 提示HDAC6可能参与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染相关性胃癌的发生发展。随后李文明等^[28]亦发现胃癌组织中HDAC6蛋白阳性表达率高于正常及中—重度不典型增生组织, 且其阳性表达率与胃癌的浸润程度和淋巴结转移具有相关性。

李逸等^[29]通过免疫组化、western blot和RT-PCR检测了82对配对胃癌、癌旁和正常组织中HDAC6蛋白和mRNA表达, 发现癌组织中HDAC6阳性表达率明显高于相应的癌旁和正常组织, 且与肿瘤的临床分期和淋巴结转移相关, 同时发现胃癌中HDAC6表达与高迁移率蛋白2表达存在共存现象。

同期国外学者Park等^[30]的研究发现: 与癌旁正常组织相比, HDAC6蛋白水平在胃癌组织中呈高表达, 且与永生化正常胃上皮细胞相比, 胃癌细胞中(MKN-1、MKN-45、AGS、SNU-620)HDAC6蛋白表达水平均明显升高。该学者通过收集NCBI和GEO数据库中胃癌资料, 发现胃癌组织中HDAC6基因表达水平明显高于正常组织。敲低HDAC6可抑制胃癌细胞的生长和增殖, 但对其细胞周期和凋亡无明显影响, 提示HDAC6可能通过其他信号通路调控胃癌细胞增殖。随后的研究进一步表明: HDAC6可抑制EGFR的泛素化降解从而激活EGFR信号通路, 抑制Rabaptin-5介导的早期内体融合, 最终促进胃癌细胞的生长、增殖、侵袭。

与上述研究结果不同的是, He等^[31]发现HDAC6在胃癌中的表达水平低于正常组织或癌前病变, 正常胃上皮细胞中HDAC6表达水平高于相应的胃癌细胞系(BGC823, MGC803, SGC7901, AGS, N87), 且HDAC6低表达与*H. pylori*感染和TNM分期相关, 并提示HDAC6低表达是胃癌患者预后不良的高危因素。

2.3 肝癌 HDAC6在肝癌发病过程中发挥的具体作用尚存在一定争议。李斌等^[32]使用激光显微切割和PCR方法检测了48例肝癌及癌旁组织中HDAC6蛋白和mRNA的表达水平, 发现肝癌组织中HDAC6表达较癌旁组织升高, 且与肿瘤分级、有无包膜、甲胎蛋白的量及有无转移相关。Kanno等^[33]得出了类似的研究结论并证明HDAC6的高表达与肿瘤临床分期、数量、血管转移、肝内转移呈正相关。后续的实验也证明了在HCC细胞系(HLF、Hep3B、PLC)中HDAC6表达高于正常肝细

表 1 HDAC6抑制剂作用对结肠癌的作用机制

	IC50	实验水平	实验对象	实验效应
化合物12	5.2 nmol/L	细胞、动物	HCT116	抑制细胞生长、细胞周期阻滞、促进凋亡
化合物23bb	17 nmol/L	细胞、动物	HCT116, HT29	抑制细胞生长
化合物6	12.4 nmol/L	细胞、动物	HCT116	抑制细胞生长、细胞周期阻滞、促进凋亡

胞,且敲低HDAC6后肝癌细胞系的增殖和侵袭迁移能力均减弱。Ding等^[34]不仅得出了上述类似实验结果,并在随后的研究中进一步证明了HDAC6可促进MDM2介导的p53的泛素化降解,从而促进肝癌的发生发展。

与上述研究结果相反的是,Jung等^[35]研究发现HDAC6 mRNA和蛋白水平在肝癌组织中表达明显低于肝脏不典型增生结节组织及正常肝组织,且HDAC6低表达的肝癌患者的5年生存率、无病生存率和无复发生存率均低于HDAC6高表达的肝癌患者。过表达HDAC6可激活JNK,促进Beclin1介导的自噬,促进Hep3B肝癌细胞的自噬,最终抑制肝癌细胞的生长和增殖^[36]。Lv等^[37]研究发现与正常肝细胞系(LO2)相比,所测6种肝癌细胞系(HepG2、BEL-7402、Huh7、LM3、Hep3B、PLC)中HDAC6表达量明显降低,蛋白印迹和免疫组化实验均发现HDAC6在肝癌组织中表达量明显低于正常肝组织,且HDAC6低表达是肝癌患者肝移植术后复发和预后不佳的高危因素。敲低HDAC6可促进肝癌细胞增殖、迁移,抑制其凋亡,其机制之一则认为敲低HDAC6可上调肝癌细胞中HIF-1 α 和VEGFA的表达,从而促进血管新生,促进肝癌细胞发生发展。

2.4 胆管癌 Boonjaraspinyo等^[38]收集了50例胆管癌及癌旁组织,并使用RT-PCR检测癌及癌旁组织中HDAC6 mRNA的表达水平,发现98%患者癌组织中HDAC6 mRNA水平表达下调,且其下调程度与胆管癌分期相关。但是,HDAC6 mRNA表达水平与患者病理类型、分化程度、远处转移及预后无明显相关性。

然而,Gradilone等^[39]的研究发现:虽然正常胆管上皮细胞(H69)和胆管癌细胞(Hucct-1 and KMCH)HDAC6 mRNA表达水平无明显差异,但HDAC6蛋白表达水平在胆管癌组织中要明显高于正常胆管上皮组织。进一步研究发现:HDAC6的表达水平可能与胆管上皮细胞原纤毛的缺失相关,过表达HDAC6可减少纤毛数量表达,促进胆管上皮细胞增殖,促进其肿瘤表型转化。而使用HDAC6 shRNA或HDAC6抑制剂曲古菌素A处理胆管上皮细胞后,可使其原纤毛数量表达增加,且原纤毛表达的增加能够抑制肿瘤相关信号通路的活化,从而阻碍肿瘤细胞的增殖和侵袭。

2.5 胰腺癌 Li等^[40]使用免疫组化和RT-PCR技术,发现胰腺癌中HDAC6蛋白和mRNA表达水平均高于相应正常组织和癌旁组织。然而进一步的细胞增殖和细胞周期实验结果显示:敲减HDAC6对PANC-1胰腺癌细胞的生长、增殖和细胞周期无明显影响,但可延缓划痕试验中划痕闭合,在使用HDAC6选择性抑制剂(tubacin)处理PANC-1胰腺癌细胞后可使细胞迁移数量减少,而过表达HDAC6则促进划痕愈合,增加迁移细胞数量,这提示HDAC6能够通过影响胰腺癌细胞运动而促进胰腺癌细胞发展。

Kumagai等^[41]率先研究了HDAC6抑制剂(SAHA)对胰腺癌细胞增殖的影响,研究结果显示SAHA可抑制多种胰腺癌细胞(PANC-1, AsPC-1, BxPC-3, Capan-2, HPAC, HPAF-II)的增殖,且联合DNA甲基化酶抑制剂5-氮杂-2'-脱氧胞苷可增强SAHA的抗肿瘤增殖作用。PANC-1细胞经SAHA处理后,细胞内p21、E-钙黏蛋白、RAR α 表达水平上调,而c-myc、cyclin B1和cyclin D1的表达水平下调,从而促进细胞凋亡、细胞周期阻滞、促进细胞分化,最终抑制肿瘤细胞增殖。随后多项研究证实多种HDAC6选择性抑制剂可抑制胰腺癌细胞的生长和增殖,例如长链异羟肟酸类化合物7和9可抑制多种胰腺癌细胞的生长和增殖,其中对Mia paca-2和Panc04.03细胞的抑制作用最为明显^[42];异羟肟酸类化合物17b和23可抑制多种胰腺癌细胞(BxPC-3、HupT3、Mia paca-2、Panc04.03、SU86.86)的生长和增殖^[43];在修饰三氮唑衍生物的CAP区域得到的一系列化合物中,化合物6b可选择性抑制HDAC6,且可抑制Mia paca-2细胞的增殖^[44]。

2.6 小肠癌 小肠恶性肿瘤仅占胃肠道全部恶性肿瘤的2%-3%。宁静^[45]使用免疫组化方法检测了46例小肠腺癌组织、5例小肠癌旁组织和5例小肠正常组织中HDAC6的表达情况,发现小肠腺癌组织中HDAC6蛋白表达的阳性率显著高于癌旁组织及正常组织(71.74% vs 20% vs 20%, $P < 0.01$),提示HDAC6可能促进小肠癌的发生发展。

2.7 结直肠癌 刘轩等^[46]使用免疫组化方法检测了86例大肠癌及癌旁组织中HDAC6的表达,发现癌组织中表达阳性率高于癌旁组织,且TNM分期分期高、有淋巴结转移者HDAC6表达阳性率高,HDAC6阳性表达者5年

生存率低于阴性表达者。

Gotze等^[47]的研究结果表明: 敲低HDAC6可通过抑制Wnt信号通路从而发挥抗结肠癌作用。Ryu等^[48]发现白桦提取物Aceroside VIII, Paltyphyllone, or Centrololbol可通过促进Caspase介导的细胞凋亡, 且与HDAC6选择性抑制剂(A452)介导的抗结肠癌效应(HT-29)起协同作用。Fang等^[49]对1例结肠癌肺转移的患者进行全外显子测序, 发现71个非同义序列, 其中HDAC6发生移码缺失, 并推测其可能通过磷脂酶C信号通路促进结肠癌转移。随后的细胞实验和/或动物实验均证实多种HDAC6抑制剂能够抑制结肠癌细胞生长、增殖和侵袭, 如Azaindolylsulfonamides化合物12^[7]、化合物23bb^[50]、化合物6^[51](详见表1)。

3 结论

HDAC6可通过激活Ras信号通路、影响细胞周期、抑制细胞凋亡、调节细胞免疫及促进癌细胞的侵袭、转移等多种方式促进肿瘤的发生发展, 且HDAC6选择性抑制剂可抑制多种肿瘤细胞生长。目前, HDAC6选择性抑制剂在多发骨髓瘤中已进行II期临床试验, 并取得了满意的疗效。既往研究提示HDAC6在多种消化系统原发恶性肿瘤呈高表达, 然而其具体机制尚未完全明确。因此, 深入探讨HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤发生发展中的作用, 可为探讨消化系统原发恶性肿瘤的发生机制提供新的思路, 并为HDAC6选择性抑制剂在消化系统原发恶性肿瘤治疗中的作用提供理论依据。

4 参考文献

- de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, Kemp S, van Kuilenburg AB. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J* 2003; 370: 737-749 [PMID: 12429021 DOI: 10.1042/BJ20021321]
- Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, Sivertsson Å, Kampf C, Sjöstedt E, Asplund A, Olsson I, Edlund K, Lundberg E, Navani S, Szegedy CA, Odeberg J, Djureinovic D, Takanen JO, Hober S, Alm T, Edqvist PH, Berling H, Tegel H, Mulder J, Rockberg J, Nilsson P, Schwenk JM, Hamsten M, von Feilitzen K, Forsberg M, Persson L, Johansson F, Zwahlen M, von Heijne G, Nielsen J, Pontén F. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347: 1260419 [PMID: 25613900 DOI: 10.1126/science.1260419]
- Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell* 2017; 170: 17-33 [PMID: 28666118 DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.009]
- Haakenson J, Wu JY, Xiang S, Williams KA, Bai W, Zhang X. HDAC6-Dependent Functions in Tumor Cells: Crossroad with the MAPK Pathways. *Crit Rev Oncog* 2015; 20: 65-81 [PMID: 25746105]
- Lee YS, Lim KH, Guo X, Kawaguchi Y, Gao Y, Barrientos T, Ordentlich P, Wang XF, Counter CM, Yao TP. The cytoplasmic deacetylase HDAC6 is required for efficient oncogenic tumorigenesis. *Cancer Res* 2008; 68: 7561-7569 [PMID: 18794144 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0188]
- Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 93-115 [PMID: 28127048 DOI: 10.1038/nrc.2016.138]
- Lee HY, Tsai AC, Chen MC, Shen PJ, Cheng YC, Kuo CC, Pan SL, Liu YM, Liu JF, Yeh TK, Wang JC, Chang CY, Chang JY, Liou JP. Azaindolylsulfonamides, with a more selective inhibitory effect on histone deacetylase 6 activity, exhibit antitumor activity in colorectal cancer HCT116 cells. *J Med Chem* 2014; 57: 4009-4022 [PMID: 24766560 DOI: 10.1021/jm401899x]
- North BJ, Almeciga-Pinto I, Tamang D, Yang M, Jones SS, Quayle SN. Enhancement of pomalidomide anti-tumor response with ACY-241, a selective HDAC6 inhibitor. *PLoS One* 2017; 12: e0173507 [PMID: 28264055 DOI: 10.1371/journal.pone.0173507]
- Cosenza M, Civallero M, Marcheselli L, Sacchi S, Pozzi S. Ricolinostat, a selective HDAC6 inhibitor, shows anti-lymphoma cell activity alone and in combination with bendamustine. *Apoptosis* 2017; 22: 827-840 [PMID: 28315173 DOI: 10.1007/s10495-017-1364-4]
- Wickström SA, Masoumi KC, Khochbin S, Fässler R, Massoumi R. CYLD negatively regulates cell-cycle progression by inactivating HDAC6 and increasing the levels of acetylated tubulin. *EMBO J* 2010; 29: 131-144 [PMID: 19893491 DOI: 10.1038/emboj.2009.317]
- Chen X, Duan N, Zhang C, Zhang W. Survivin and Tumorigenesis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *J Cancer* 2016; 7: 314-323 [PMID: 26918045 DOI: 10.7150/jca.13332]
- Riolo MT, Cooper ZA, Holloway MP, Cheng Y, Bianchi C, Yakirevich E, Ma L, Chin YE, Altura RA. Histone deacetylase 6 (HDAC6) deacetylates survivin for its nuclear export in breast cancer. *J Biol Chem* 2012; 287: 10885-10893 [PMID: 22334690 DOI: 10.1074/jbc.M111.308791]
- Subramanian C, Jarzembowski JA, Opiari AW Jr, Castle VP, Kwok RP. HDAC6 deacetylates Ku70 and regulates Ku70-Bax binding in neuroblastoma. *Neoplasia* 2011; 13: 726-734 [PMID: 21847364]
- Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell* 2016; 166: 21-45 [PMID: 27368099 DOI: 10.1016/j.cell.2016.06.028]
- Shan B, Yao TP, Nguyen HT, Zhuo Y, Levy DR, Klingsberg RC, Tao H, Palmer ML, Holder KN, Lasky JA. Requirement of HDAC6 for transforming growth factor-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2008; 283: 21065-21073 [PMID: 18499657 DOI: 10.1074/jbc.M802786200]
- Gu S, Liu Y, Zhu B, Ding K, Yao TP, Chen F, Zhan L, Xu P, Ehrlich M, Liang T, Lin X, Feng XH. Loss of α -Tubulin Acetylation Is Associated with TGF- β -induced Epithelial-Mesenchymal Transition. *J Biol Chem* 2016; 291: 5396-5405 [PMID: 26763233 DOI: 10.1074/jbc.M115.713123]
- Hsieh TH, Tsai CF, Hsu CY, Kuo PL, Lee JN, Chai CY, Hou MF, Chang CC, Long CY, Ko YC, Tsai EM. Phthalates stimulate the epithelial to mesenchymal transition through an HDAC6-dependent mechanism in human breast epithelial stem cells. *Toxicol Sci* 2012; 128: 365-376 [PMID: 22552774 DOI: 10.1093/toxsci/kfs163]
- Tsuji G, Okiyama N, Villarroel VA, Katz SI. Histone deacetylase 6 inhibition impairs effector CD8 T-cell functions during skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1228-1239 [PMID: 25458911 DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.002]

- 19 杨晋, 赵绍林, 杨新玲, 辛莎莎, 吴惠毅. HDAC6在食道癌中表达的初步研究. *中国实验诊断学* 2009; 13: 1577-1579
- 20 管克平. HDAC2和HDAC6在新疆哈萨克族食管鳞癌中的表达及意义. *中国伤残医学* 2014; 12: 175-177
- 21 张峰. HDAC6 mRNA在食管鳞癌组织中的表达及其临床意义. 山东省: 泰山医学院, 2013
- 22 罗平. HDAC6在食管癌中的表达及其临床意义. 湖南省: 中南大学, 2011
- 23 任月霞. 组蛋白去乙酰化酶6(HDAC6)在食管鳞癌组织中的表达及其意义. 河南省: 郑州大学, 2011
- 24 Li N, Tie XJ, Liu PJ, Zhang Y, Ren HZ, Gao X, Xu ZQ. Effects of down-regulation of HDAC6 expression on proliferation, cell cycling and migration of esophageal squamous cell carcinoma cells and related molecular mechanisms. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 685-689 [PMID: 23621219]
- 25 李群, 胡卫红, 李斌, 穆宝忠, 李鹏, 杨海军, 于安星, 吴贤臻. HDAC6在胃癌组织中的表达. *中国现代普通外科进展* 2010; 13: 855-857
- 26 张文靖, 杨建萍, 李晟磊. 组蛋白去乙酰化酶远在胃癌组织中的表达及意义. *广东医学* 2012; 33: 223-226
- 27 潘建华. TRAF1、HDAC6在伴H.pylori感染的胃癌前病变及癌组织中的表达. 湖南省: 中南大学, 2011
- 28 李光明, 李能莲, 张岭漪, 王亮, 赵睿. 组蛋白去乙酰化酶6在胃癌中的表达及意义. *卫生职业教育* 2014; 32: 136-138
- 29 李逸, 王子卫, 孔德全, 查郎. 胃癌中HMGA2与HDAC6表达的临床意义及其相关性. *基础医学与临床* 2016; 36:723-727
- 30 Park SJ, Kim JK, Bae HJ, Eun JW, Shen Q, Kim HS, Shin WC, Yang HD, Lee EK, You JS, Park WS, Lee JY, Nam SW. HDAC6 sustains growth stimulation by prolonging the activation of EGF receptor through the inhibition of rabaptin-5-mediated early endosome fusion in gastric cancer. *Cancer Lett* 2014; 354: 97-106 [PMID: 25111897 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.07.041]
- 31 He Q, Li G, Wang X, Wang S, Hu J, Yang L, He Y, Pan Y, Yu D, Wu Y. A Decrease of Histone Deacetylase 6 Expression Caused by Helicobacter Pylori Infection is Associated with Oncogenic Transformation in Gastric Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42: 1326-1335 [PMID: 28700998 DOI: 10.1159/000478961]
- 32 李斌, 王济明, 梁艳. 应用激光显微切割技术检测组蛋白去乙酰化酶6在肝癌中的表达. *中华普通外科杂志* 2007; 22: 705-706
- 33 Kanno K, Kanno S, Nitta H, Uesugi N, Sugai T, Masuda T, Wakabayashi G, Maesawa C. Overexpression of histone deacetylase 6 contributes to accelerated migration and invasion activity of hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Rep* 2012; 28: 867-873 [PMID: 22766642 DOI: 10.3892/or.2012.1898]
- 34 Ding G, Liu HD, Huang Q, Liang HX, Ding ZH, Liao ZJ, Huang G. HDAC6 promotes hepatocellular carcinoma progression by inhibiting P53 transcriptional activity. *FEBS Lett* 2013; 587: 880-886 [PMID: 23402884 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.02.001]
- 35 Jung KH, Noh JH, Kim JK, Eun JW, Bae HJ, Chang YG, Kim MG, Park WS, Lee JY, Lee SY, Chu IS, Nam SW. Histone deacetylase 6 functions as a tumor suppressor by activating c-Jun NH2-terminal kinase-mediated beclin 1-dependent autophagic cell death in liver cancer. *Hepatology* 2012; 56: 644-657 [PMID: 22392728 DOI: 10.1002/hep.25699]
- 36 Bae HJ, Jung KH, Eun JW, Shen Q, Kim HS, Park SJ, Shin WC, Yang HD, Park WS, Lee JY, Nam SW. MicroRNA-221 governs tumor suppressor HDAC6 to potentiate malignant progression of liver cancer. *J Hepatol* 2015; 63: 408-419 [PMID: 25817558 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.019]
- 37 Lv Z, Weng X, Du C, Zhang C, Xiao H, Cai X, Ye S, Cheng J, Ding C, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S. Downregulation of HDAC6 promotes angiogenesis in hepatocellular carcinoma cells and predicts poor prognosis in liver transplantation patients. *Mol Carcinog* 2016; 55: 1024-1033 [PMID: 26086159 DOI: 10.1002/mc.22345]
- 38 Boonjaraspinyo S, Boonmars T, Kaewkes S, Laummaunwai P, Pinlaor S, Loilome W, Yongvanit P, Wu Z, Puapairoj A, Bhudhisawasdi V. Down-regulated expression of HSP70 in correlation with clinicopathology of cholangiocarcinoma. *Pathol Oncol Res* 2012; 18: 227-237 [PMID: 21750953 DOI: 10.1007/s12253-011-9432-5]
- 39 Gradilone SA, Radtke BN, Bogert PS, Huang BQ, Gajdos GB, LaRusso NF. HDAC6 inhibition restores ciliary expression and decreases tumor growth. *Cancer Res* 2013; 73: 2259-2270 [PMID: 23370327 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2938]
- 40 Li D, Sun X, Zhang L, Yan B, Xie S, Liu R, Liu M, Zhou J. Histone deacetylase 6 and cytoplasmic linker protein 170 function together to regulate the motility of pancreatic cancer cells. *Protein Cell* 2014; 5: 214-223 [PMID: 24474193 DOI: 10.1007/s13238-013-0010-3]
- 41 Kumagai T, Wakimoto N, Yin D, Gery S, Kawamata N, Takai N, Komatsu N, Chumakov A, Imai Y, Koeffler HP. Histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid (Vorinostat, SAHA) profoundly inhibits the growth of human pancreatic cancer cells. *Int J Cancer* 2007; 121: 656-665 [PMID: 17417771 DOI: 10.1002/ijc.22558]
- 42 Kozikowski AP, Tapadar S, Luchini DN, Kim KH, Billadeau DD. Use of the nitrile oxide cycloaddition (NOC) reaction for molecular probe generation: a new class of enzyme selective histone deacetylase inhibitors (HDACIs) showing picomolar activity at HDAC6. *J Med Chem* 2008; 51: 4370-4373 [PMID: 18642892 DOI: 10.1021/jm8002894]
- 43 Kozikowski AP, Chen Y, Gaysin AM, Savoy DN, Billadeau DD, Kim KH. Chemistry, biology, and QSAR studies of substituted biaryl hydroxamates and mercaptoacetamides as HDAC inhibitors-nanomolar-potency inhibitors of pancreatic cancer cell growth. *ChemMedChem* 2008; 3: 487-501 [PMID: 18181121 DOI: 10.1002/cmdc.200700314]
- 44 Chen Y, Lopez-Sanchez M, Savoy DN, Billadeau DD, Dow GS, Kozikowski AP. A series of potent and selective, triazolylphenyl-based histone deacetylase inhibitors with activity against pancreatic cancer cells and Plasmodium falciparum. *J Med Chem* 2008; 51: 3437-3448 [PMID: 18494463 DOI: 10.1021/jm701606b]
- 45 宁静. HDAC6在小肠癌组织及肠癌细胞中的表达及其下调对肠癌细胞增殖能力的影响. *临床医学研究与实践* 2017; 2: 3-5
- 46 刘轩, 李云霞, 乔杜董. 组蛋白去乙酰化酶6在大肠癌中表达及意义. *中华实用诊断与治疗杂志* 2016; 30: 1089-109
- 47 Götze S, Coersmeyer M, Müller O, Sievers S. Histone deacetylase inhibitors induce attenuation of Wnt signaling and TCF7L2 depletion in colorectal carcinoma cells. *Int J Oncol* 2014; 45: 1715-1723 [PMID: 25050608 DOI: 10.3892/ijo.2014.2550]
- 48 Ryu HW, Lee DH, Shin DH, Kim SH, Kwon SH. Aceroside VIII is a new natural selective HDAC6 inhibitor that synergistically enhances the anticancer activity of HDAC inhibitor in HT29 cells. *Planta Med* 2015; 81: 222-227 [PMID: 25590368 DOI: 10.1055/s-0034-1396149]
- 49 Fang LT, Lee S, Choi H, Kim HK, Jew G, Kang HC, Chen L, Jablons D, Kim IJ. Comprehensive genomic analyses of a metastatic colon cancer to the lung by whole exome sequencing and gene expression analysis. *Int J Oncol* 2014;

- 44: 211-221 [PMID: 24172857 DOI: 10.3892/ijo.2013.2150]
 50 Yang Z, Wang T, Wang F, Niu T, Liu Z, Chen X, Long C, Tang M, Cao D, Wang X, Xiang W, Yi Y, Ma L, You J, Chen L. Discovery of Selective Histone Deacetylase 6 Inhibitors Using the Quinazoline as the Cap for the Treatment of Cancer. *J Med Chem* 2016; 59: 1455-1470 [PMID: 26443078 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01342]
 51 Liu YM, Lee HY, Lai MJ, Pan SL, Huang HL, Kuo FC, Chen MC, Liou JP. Pyrimidinedione-mediated selective histone deacetylase 6 inhibitors with antitumor activity in colorectal cancer HCT116 cells. *Org Biomol Chem* 2015; 13: 10226-10235 [PMID: 26309122 DOI: 10.1039/c5ob01509j]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

EIF3h、MMP-10和MMP-11在结肠腺癌中的表达及意义

沈渊, 沈瑛, 刘江, 施杰民, 丁建

沈渊, 沈瑛, 湖州市第六医院内科 浙江省湖州市 313000

刘江, 施杰民, 丁建, 湖州市中心医院消化内科 浙江省湖州市 313000

沈渊, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病.

作者贡献分布: 此课题由沈渊与丁建设计; 研究过程由沈瑛、刘江及施杰民操作完成; 试剂由丁建提供; 数据分析由沈瑛与刘江完成; 本文写作由沈渊与丁建完成.

通讯作者: 丁建, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市苕溪东路397号, 湖州市中心医院消化内科. dingjian7802@163.com

收稿日期: 2018-03-19

修回日期: 2018-04-02

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-18

Significance of expression of EIF3h, MMP-10 and MMP-11 in colonic adenocarcinoma

Yuan Shen, Ying Shen, Jiang Liu, Jie-Min Shi, Jian Ding

Yuan Shen, Ying Shen, Department of Internal Medicine, Huzhou Sixth Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Jiang Liu, Jie-Min Shi, Jian Ding, Department of Gastroenterology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian Ding, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Huzhou Central Hospital, 198 Shaoxi East Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. dingjian7802@163.com

Received: 2018-03-19

Revised: 2018-04-02

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-18

Abstract

AIM

To detect the expression of eukaryotic translation initiation factor 3h (EIF3h), matrix metalloproteinase 10

(MMP-10), and matrix metalloproteinase 11 (MMP-11) in colonic adenocarcinoma and to analyze their clinical significance.

METHODS

One hundred and ten colonic adenocarcinoma tissues, 43 high-grade colorectal intraepithelial neoplasia tissues, 43 low-grade colorectal intraepithelial neoplasia tissues, and 43 normal colonic mucosal tissues were collected. The expression of EIF3h, MMP-10, and MMP-11 in the above tissues was detected by immunohistochemistry.

RESULTS

The expression of EIF3h, MMP-10, and MMP-11 differed significantly among the four groups. Expression of EIF3h, MMP-10, and MMP-11 was correlated with lymph node metastasis. Expression of EIF3h was correlated with tumor size, differentiation, proliferation index, and TNM stage. Expression of MMP-10 and MMP-11 was correlated with vascular invasion. There was a positive correlation between MMP-10 and MMP-11 expression in colonic adenocarcinoma.

CONCLUSION

High expression and synergy of EIF3h, MMP-10, and MMP-11 can promote tumor formation and progression in colonic adenocarcinoma. EIF3h may be associated with the prognosis of colonic adenocarcinoma.

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

Key Words: Colonic adenocarcinoma; Eukaryotic translation initiation factor 3 h; Matrix metalloproteinase 10; Matrix metalloproteinase 11

Shen Y, Shen Y, Liu J, Shi JM, Ding J. Significance of expression of EIF3h, MMP-10 and MMP-11 in colonic adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 834-841 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/834.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.834>

摘要

目的

检测结肠腺癌中真核翻译起始因子3h(eukaryotic translation initiation factor 3 h, EIF3h)、基质金属蛋白酶-10(matrix metalloproteinase 10, MMP-10)和MMP-11的表达, 分析其相关性。

方法

选择110例经病理医师确诊的结肠腺癌作为观察组, 选择43例结肠黏膜高级别上皮内瘤变组织作为对照组1, 选择43例结肠黏膜低级别上皮内瘤变组织作为对照组2, 选择43例非肿瘤性结肠黏膜组织作为对照组3。应用免疫组化法检测四组中EIF3h和MMP-10、MMP-11蛋白的表达。

结果

四组中EIF3h、MMP-10和MMP-11的表达差别有统计学意义, 观察组中三种蛋白的表达与淋巴结转移相关, EIF3h的表达与肿瘤最大径、分化程度、增殖指数及TNM分期相关, MMP-10、MMP-11与脉管累犯相关。三者均与性别、年龄和炎细胞浸润程度无关。观察组中MMP-10和MMP-11呈正相关。

结论

结肠腺癌中三者高表达是促进肿瘤形成和进展的重要因素之一, MMP-10和MMP-11之间可能具有协同正向作用。EIF3h可能与预后有关。

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

关键词: 结肠腺癌; EIF3h; MMP-10; MMP-11

核心提要: 真核翻译起始因子3h(eukaryotic translation initiation factor 3 h, EIF3h)在结肠腺癌中高表达, 在细胞水平主要表达于细胞浆中, 其高表达在结肠腺癌癌变形成过程中具有促进作用, 在肿瘤进展中的作用更明显, EIF3h与基质金属蛋白酶-10(matrix metalloproteinase 10, MMP-10)、MMP-11具有协同正向作用, 认为三种蛋白异常表达具有重要意义, 且EIF3h与预后有关。

沈渊, 沈瑛, 刘江, 施杰民, 丁建. EIF3h、MMP-10和MMP-11在结肠腺癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(14): 834-841 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/834.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.834>

0 引言

结肠腺癌临床常见, 主要发生于中老年人。来源于结肠黏膜的上皮异型增生, 继发恶变浸润生长。肿瘤细胞形成时分化程度不同, 其对组织的浸润程度和侵袭能力也

不同, 在此过程中均伴随着肿瘤细胞活跃的增殖过程。与癌变相关的基因与蛋白能促进肿瘤的形成。真核翻译起始因子(eukaryotic translation initiation factor, EIF)能调控肿瘤的形成, 并对细胞恶性转化有重要的促进作用。近年研究显示家族中的相关成员与肿瘤的转移相关^[1]。EIF3h可以使Met复合物稳定地结合到40S核糖体亚基上, 并有助于保存这个复合物在60S核糖体亚单位之上, 与EIF3h的功能有相似性。当外源性刺激或有丝分裂信号刺激细胞时, mTOR结合EIF3h复合物, 此种作用可以引起细胞的异型增生, 同时能诱导肿瘤进展。EIF3h的磷酸化可能与细胞的运动相关, 尤其是肿瘤细胞的迁移。基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)是与肿瘤迁移相关的蛋白质, 在肿瘤进展时肿瘤细胞分泌增多, 能破坏基底膜、IV型胶原等成分。MMP-10和MMP-11是MMPs家族中的重要成员, 可以降解细胞外基质, 并破坏基底膜, 降解肿瘤转移的屏障, 促进肿瘤细胞的迁移^[2,3]。本实验对结肠腺癌中EIF3h、MMP-10和MMP-11的表达特征进行观察, 分析其意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-01/2017-12在湖州市中心医院确诊为结肠腺癌, 并行根治术的患者110例作为观察组, 年龄38-87岁, 平均年龄58.1岁±10.7岁, 其中男57例, 女53例。纳入标准: (1)符合WHO中结直肠癌中的标准及分型; (2)首次发病, 且术前未进行放、化疗。排除标准: (1)林奇综合征; (2)有肠道手术史; (3)伴有其它器官恶性肿瘤。收集43例结肠黏膜高级别上皮内瘤变组织作为对照组1, 年龄35-84岁, 平均年龄53.2岁±9.6岁, 其中男22例, 女21例。收集43例结肠黏膜低级别上皮内瘤变组织作为对照组2, 年龄34-82岁, 平均年龄56.7岁±9.6岁, 其中男23例, 女20例。选择43例非肿瘤性结肠黏膜组织作为对照组3(均为观察组中的标本, 距肿物边缘大于5 cm的癌旁组织), 年龄39-82岁, 平均年龄55.6岁±9.5岁, 其中男23例, 女20例。四组的一般临床特征比较, 无明显差别($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 EIF3h、MMP-10和MMP-11检测方法: EIF3h、MMP-10和MMP-11的试剂均购自武汉博士德生物公司, 均为浓缩液。三者的检测均应用免疫组化SP法完成。先进行预实验, 选择EIF3h(1:150)、MMP-10(1:200)和MMP-11(1:200)的显色最理想的浓度进行实验。样本的检测基于石蜡切片, 切取4 μm的切片, 三种蛋白的检测应用免疫组化二步法, 具体步骤: (1)二甲苯脱蜡10 min×2次; (2)梯度酒精洗(100%、90%、80%、70%)各1 min; (3)蒸馏水洗片刻; (4)3% H_2O_2 去除内源性酶, 室温

表 1 四组中EIF3h、MMP-10和MMP-11的比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	EIF3h		χ^2	<i>P</i>	MMP-10		χ^2	<i>P</i>	MMP-11		χ^2	<i>P</i>
		+	-			+	-			+	-		
观察组	110	52 (47.3)	58 (52.7)	14.581	0.000	49 (44.5)	61 (55.5)	25.048	0.000	57 (51.8)	53 (48.2)	12.025	0.001
对照组1	43	15 (34.9)	28 (65.1)			11 (25.6)	32 (74.4)			9 (20.9)	34 (79.1)		
对照组2	43	6 (14.0)	37 (86.0)			10 (23.3)	33 (76.7)			8 (18.6)	35 (81.4)		
对照组3	43	2 (4.7)	41 (95.3)			1 (2.3)	42 (97.7)			3 (7.0)	40 (93.0)		

EIF3h: 真核翻译起始因子3h; MMP-10: 基质金属蛋白酶-10; MMP-11: 基质金属蛋白酶-11.

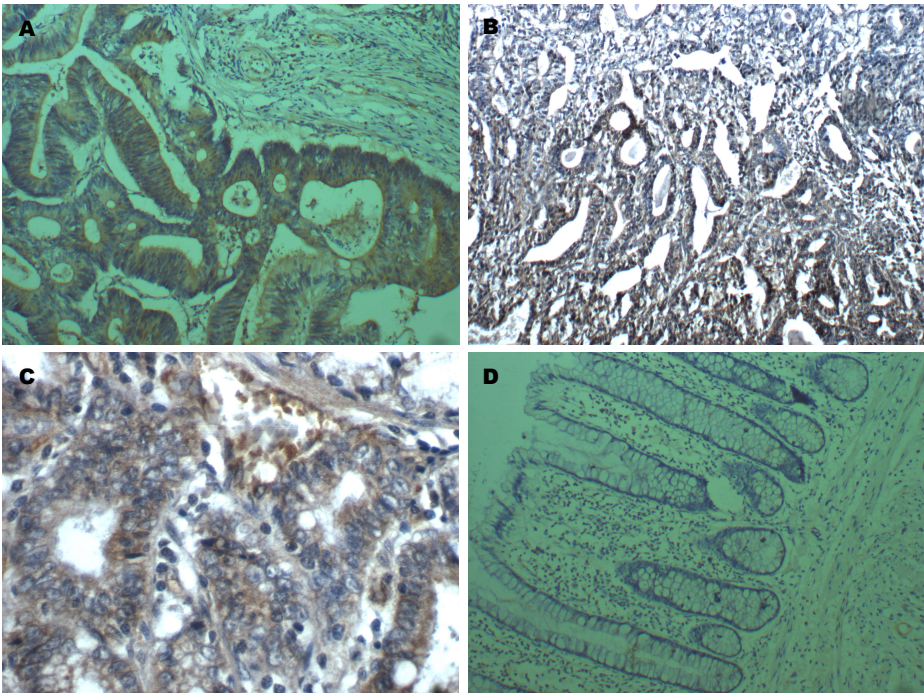


图 1 EIF3h的异常表达. A: 在腺癌中阳性表达; B: 在高级别上皮内瘤变中的表达; C: 在低级别上皮内瘤变中的表达; D: 在正常黏膜中的表达. EIF3h: 真核翻译起始因子3h.

10 min; (5)蒸馏水3 min×2次; (6)高压抗原修复; (7)蒸馏水洗3 min×2次; (8)PBS洗3 min×2次; (9)一抗孵育放于湿盒中, 4℃过夜; 加一抗放于湿盒中, 4度过夜; (10)PBS洗3min×2次; (11)加一抗孵育30 min 37℃; (12)PBS洗3 min×2次; (13)DAB显色 (棕褐色), 镜下控制; (14)自来水冲洗5 min; (15)苏木素复染, 水洗; 梯度酒精(70%、80%、90%、100%)脱水; (16)切片风干后中性树脂胶封片. DAB显色. 全程做好质控.

1.2.2 EIF3h、MMP-10和MMP-11结果的判读: 以上皮细胞胞浆中观察到淡黄-棕黄色为阳性反应细胞, 均选择热点区进行观察并评价. 按着色强度和着色百分率进行综合评分. 着色强度: 无着色为0分; 弱着色为1分, 中等程度着色为2分, 强着色为3分. 选择上皮细胞分布区且染色较为明显的区域进行计数, 共选择5个高倍(400倍)显微镜下的视野, 取平均值, 以<5%为0分, 5%-25%为1

分, 以26%-50%为2分, 以>50%为3分. 二者相加, 分值范围是0-6分, 以≤2分为阴性, 以>2分为阳性.

统计学处理 应用SAS6.12完成, χ^2 检验、*t*检验、线性相关分析和生存分析, 以*P*<0.05为有统计学差别.

2 结果

2.1 四组中EIF3h、MMP-10和MMP-11的比较 四组中EIF3h、MMP-10和MMP-11的差别有统计学意义, 即对照组3、对照组2、对照组1和观察组中三者蛋白的表达有增高趋势(表1), EIF3h的表达见图1, MMP-10的表达见图2, MMP-11的表达见图3, 柱形图见图4.

2.2 EIF3h、MMP-10和MMP-11在观察组不同临床特征中的表达 观察组中三种蛋白的表达均与淋巴结转移相关, EIF3h的表达与肿瘤最大径、分化程度、增殖指数和TNM分期相关, MMP-10、MMP-11与脉管累犯相关.

表 2 都EIF3h、MMP-10和MMP-11在观察组不同临床特征中的表达 n (%)

临床特征	<i>n</i>	EIF3h		χ^2	<i>P</i>	MMP-10		χ^2	<i>P</i>	MMP-11		χ^2	<i>P</i>
		+	-			+	-			+	-		
淋巴结转移													
无	76	28 (36.8)	48 (63.2)	10.733	0.001	28 (36.8)	48 (63.2)	5.907	0.015	34 (44.7)	42 (55.3)	4.938	0.026
有	34	24 (70.6)	10 (29.4)			21 (61.8)	13 (38.2)			23 (67.6)	11 (32.4)		
分化程度													
高-中	84	32 (38.1)	52 (61.9)	12.009	0.001	39 (46.4)	45 (53.6)	0.510	0.475	45 (53.6)	39 (46.4)	0.438	0.508
低	26	20 (76.9)	6 (23.1)			10 (38.5)	16 (61.5)			12 (46.2)	14 (53.8)		
最大径													
<5 cm	43	10 (23.3)	33 (76.7)	16.337	0.000	19 (44.2)	24 (55.8)	0.004	0.952	27 (62.8)	16 (37.2)	3.404	0.065
≥5 cm	67	42 (62.7)	25 (37.3)			30 (44.8)	37 (55.2)			30 (44.8)	37 (55.2)		
脉管侵犯													
无	88	42 (47.7)	46 (52.3)	0.036	0.849	34 (38.6)	54 (61.4)	9.219	0.013	41 (46.6)	47 (53.4)	4.815	0.028
有	22	10 (45.5)	12 (54.5)			15 (68.2)	7 (31.8)			16 (72.7)	6 (27.3)		
性别													
男	57	22 (38.6)	35 (61.4)	3.573	0.059	26 (45.6)	31 (54.4)	0.055	0.815	29 (50.9)	28 (49.1)	0.042	0.838
女	53	30 (56.6)	23 (43.4)			23 (43.4)	30 (56.6)			28 (52.8)	25 (47.2)		
年龄													
<60	40	22 (55.0)	18 (45.0)	1.506	0.220	14 (35.0)	26 (65.0)	2.319	0.128	25 (62.5)	15 (37.5)	2.873	0.090
≥60	70	30 (42.9)	40 (57.1)			35 (50.0)	35 (50.0)			32 (45.7)	38 (54.3)		
炎细胞浸润													
轻	64	27 (42.2)	37 (57.8)	1.588	0.208	29 (45.3)	35 (54.7)	0.036	0.849	36 (56.3)	28 (43.8)	1.204	0.273
重	46	25 (54.3)	21 (45.7)			20 (43.5)	26 (56.5)			21 (45.7)	25 (54.3)		
增殖指数													
<50%	43	14 (32.6)	29 (7.4)	6.491	0.011	19 (44.2)	24 (55.8)	0.004	0.952	25 (58.1)	18 (41.9)	1.130	0.288
≥50%	67	38 (57.4)	29 (42.6)			30 (44.8)	37 (55.2)			32 (47.8)	35 (52.2)		
TNM分期													
I + II期	81	32 (39.5)	49 (60.5)	7.435	0.006	33 (40.7)	48 (59.3)	1.800	0.180	40 (49.4)	41 (50.6)	0.730	0.393
III+IV期	29	20 (69.0)	9 (31.0)			16 (55.2)	13 (44.8)			17 (58.6)	12 (41.4)		

EIF3h: 真核翻译起始因子3h; MMP-10: 基质金属蛋白酶-10; MMP-11: 基质金属蛋白酶-11.

三者均与性别、年龄和炎细胞浸润程度无关(表2).

2.3 观察组中EIF3h、MMP-10和MMP-11的相关性 对观察组中三种蛋白的表达进行线性相关分析, 结果显示MMP-10和MMP-11 ($r = 0.47$, $P = 0.0451$)呈正相关性. 其余指标间未见明显相关性($P > 0.05$, 图5).

3 讨论

结肠腺癌表现为腺上皮的异型增生及肌层浸润, 异型增生与分化有明显关联, 与细胞的形态关系密切, 肌层浸润与间质直接相关. 在肿瘤性病变过程中常伴有基因和蛋白表达的失调. 近年认为在上皮性肿瘤形成中特定的时段需要特殊蛋白参与, 如在细胞的翻译初始过程中, 40S核糖体与mRNA结合要特殊蛋白辅助后才具有特殊功能, 这种特殊蛋白包括EIF3h、EIF3f等^[4]. EIF3h可以使Met相关产物嵌合在40S核糖体的大亚基上, 其位置在60S核糖体结构域的上方, 在有丝分裂信号刺激

后, EIF3h与mTOR形成复合物, 抑制蛋白的磷酸化, 增强S6K1的活性, 并引起细胞分裂, 细胞增殖活性明显, 肿瘤生长加速. 近年也有研究关注EIF3h在肿瘤迁移中的作用, 认为EIF3h对肿瘤转移相关蛋白调节作用明显, 上皮-间质转化能促进肿瘤的迁移^[5]. MMP-10和MMP-11是MMPs家族中的重要成员, 可以引起肿瘤间质中的基质成份和基底膜溶解^[6,7], 使肿瘤细胞迁移的屏障破坏, 细胞运动能力提高^[8,9]. MMP-10也称为间质溶解素2, 与MMP-3的同源性最强, 在慢性损伤和肿瘤侵袭中发挥作用^[10,11]. Miyata等^[12]认为MMP-10与肾细胞的预后有关, 其调节作用可能与MMP-10对CXCR4/SDF-1轴的调控作用有关^[13]. MMP-11还可以作用于丝氨酸蛋白酶抑制因子a1蛋白酶抑制因子, 可以被弗林蛋白酶激活, 参与组织的生理、病理改造过程^[14,15]. Peruzzi等^[16]认为MMP-11可以参与肿瘤进展的作用, 其对间质的溶解及调控作用可能是肿瘤免疫治疗的靶点.

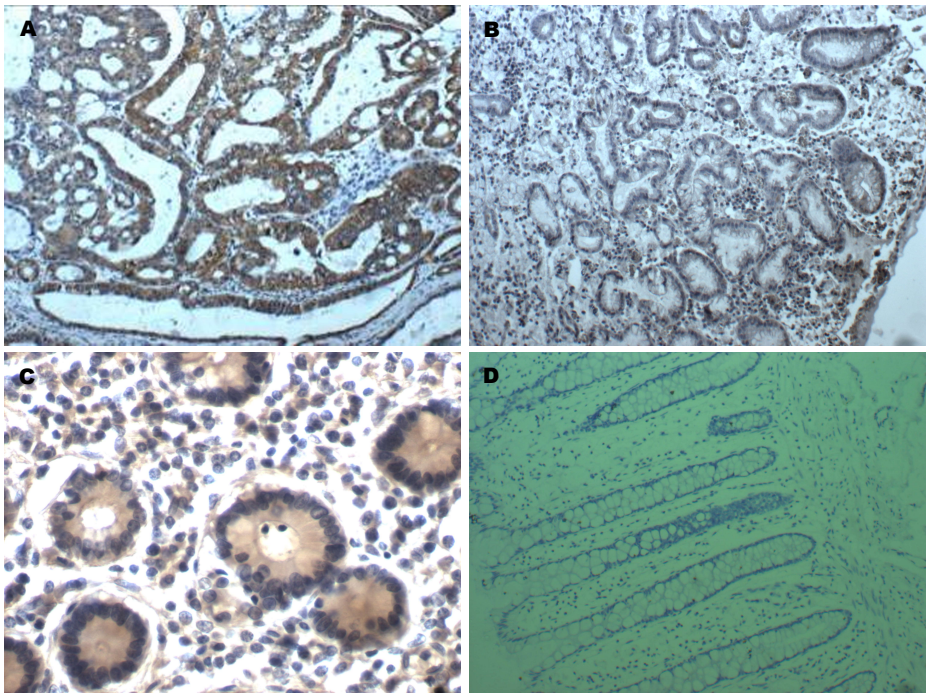


图 2 MMP-10的异常表达. A: 在腺癌中阳性表达; B: 在高级别上皮内瘤变中的表达; C: 在低级别上内瘤变中的表达; D: 在正常黏膜中的表达. MMP-10: 基质金属蛋白酶-10.

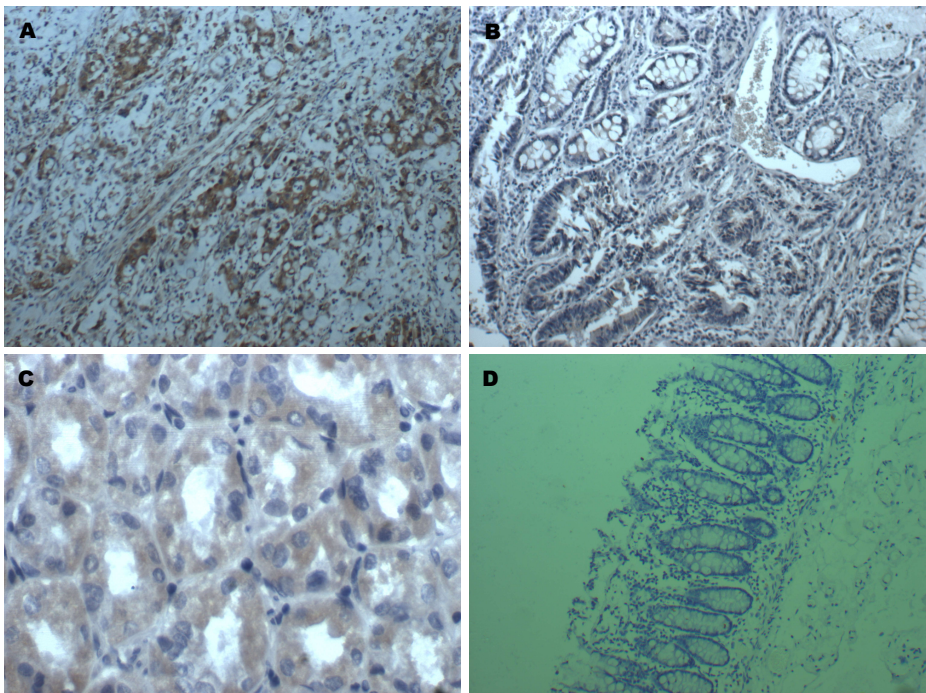


图 3 MMP-11的异常表达. A: 在腺癌中阳性表达; B: 在高级别上皮内瘤变中的表达; C: 在低级别上内瘤变中的表达; D: 在正常黏膜中的表达. MMP-11: 基质金属蛋白酶-11.

本研究结果显示结肠黏膜组织、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变和腺癌中EIF3h、MMP-10和MMP-11表达有增高趋势,提示三者是促进病变形成的重要因素. EIF3h诱导肿瘤形成与其对增殖的调

控有关, 主要与TCP-1结合到EIF3h结构域上并折叠有关, 这时其对细胞核的功能有明显促进作用. EIF3h受翻译后其修饰的分子质量大小可能有一定变化, 对腺癌的调控更多是通过PEAK1实现的, 引起细胞间

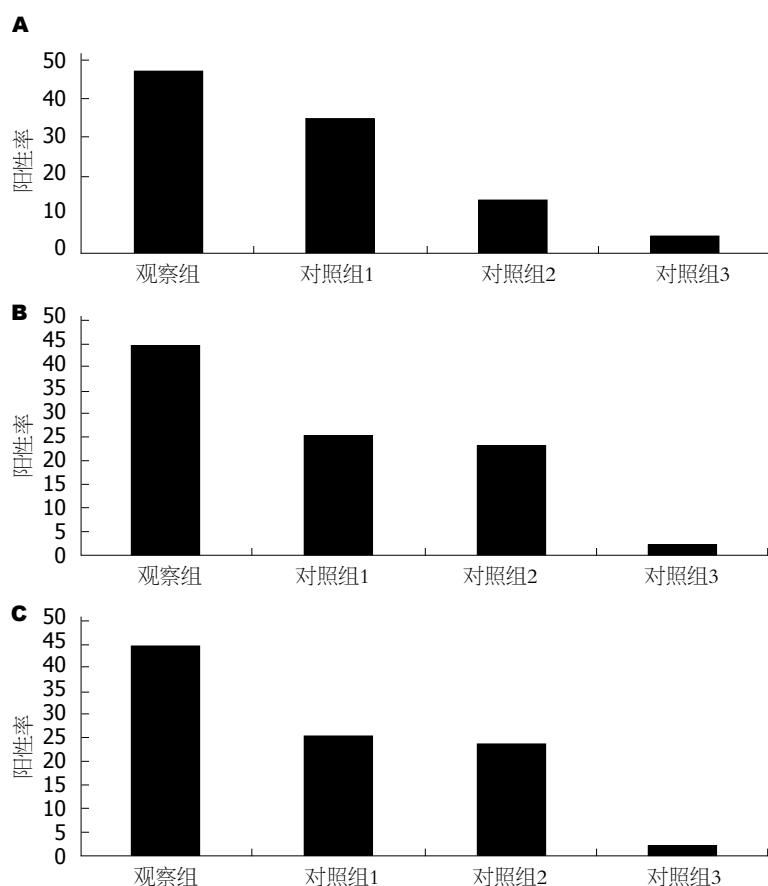


图 4 四组中EIF3h (A)、MMP-10 (B)和MMP-11 (C)的比较. EIF3h: 真核翻译起始因子3h; MMP-10: 基质金属蛋白酶-10; MMP-11: 基质金属蛋白酶-11.

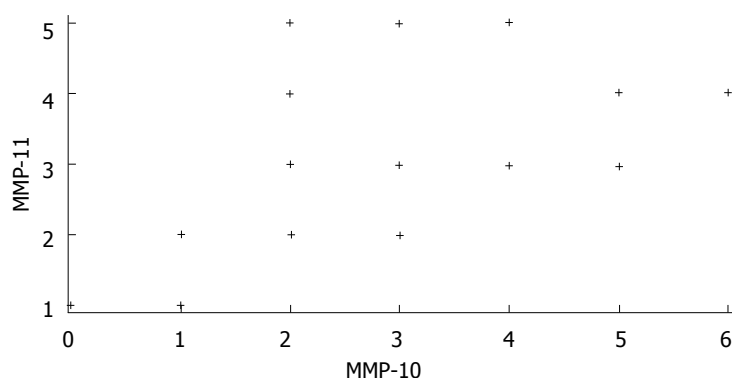


图 5 MMP-10和MMP-11的相关性分析.

黏附、细胞运动、增殖及上皮间质转化发生改变, 此种作用也能引起肿瘤细胞周围环境出现改变, 基质中的相关成份也对细胞转化有促进作用^[17]. MMP-10和MMP-11具有癌基因样的作用, 其与家族中其它成员不一样^[18,19], 可能与MMP-10和MMP-11均可受AJUBA的调控作用有关^[20]. MMP-10和MMP-11降解a1抗胰蛋白酶或IGFBP-1, 能被多数MT-MMPs在细胞内激活, 并具有活性的形式^[21,22]. 多数MMPs以无活性的酶原形式分泌到细胞外后被激活, 二者的底物和活化方式区别于

家族其它成员^[23]. MMP-10和MMP-11表现为抗凋亡、促进增殖及组织再塑形的作用. 近年研究显示IGF-1活化后可以激活MMP-11的表达^[24]. 结果观察组中三种蛋白的表达与淋巴结转移相关, 提示EIF3h、MMP-10和MMP-11是淋巴结转移的促进蛋白. 结果显示EIF3h的表达与肿瘤最大径和增殖指数相关, 提示EIF3h可以促进肿瘤细胞的繁殖, 肿瘤细胞数量增加, 肿瘤生长加速, 肿瘤体积增大. EIF3h的表达与分化程度相关, 提示EIF3h参与到肿瘤细胞分化的动态转变的过程中, 使肿

瘤细胞形成的核酸发生变化. 由于分化是细胞由幼稚到成熟的动态变化过程, 也提示EIF3h高表达时能阻止肿瘤细胞向成熟分化, 即EIF3h高表达时, 肿瘤细胞停滞于幼稚的不同阶段, 细胞相对原始, 细胞的形态异型明显, 增殖程度高并具有多向分化的潜能. EIF3h的表达与TNM分期相关, 由于TNM分期是与预后直接相关的指标, 因此EIF3h高表达是肿瘤进展的重要因素, 同时检测EIF3h的表达可能与患者的预后有关, 即EIF3h可能是独立的预后指标. 结果显示MMP-10、MMP-11与脉管累犯相关, 提示二者能促进肿瘤的脉管浸润, 对肿瘤细胞离开原发灶形成转移提供了重要支持. 实验未发现三者与炎细胞浸润程度的关系, 提示三者与肿瘤周围的炎性环境改变无关. 肿瘤在生长过程中形成间质反应, 其主要表现是间质的纤维化和炎细胞浸润, 炎细胞浸润无特殊性, 但是不同级别肿瘤形成时浸润程度不同. 这可能是受炎性相关介质调控的, 而EIF3h、MMP-10和MMP-11均不具有炎性调控的作用. 本实验结果显示MMP-10和MMP-11呈正相关, 提示二者在肿瘤进展中的作用更趋于一致的协同性, 也与二者的结构同源, 功能相近有关. MMP-10和MMP-11均具有血管生成的促进作用, 可以诱导肿瘤间质中CD31阳性的血管新生, 为肿瘤旺盛生长提供营养支持, 同时也为肿瘤细胞播散提供血管通路^[25]. EIF3h在上皮间质转化中也有作用, 主要与上皮间质转化时RhoA和Rac1的活化有关^[26]. 也有研究认为EIF3h可能通过激活MMPs起作用, 消除内源性EIF3h并通过减少MMP-2的表达来抑制肿瘤血管生成^[27]. EIF3h对微管蛋白组装过程可能具有一定的作用, 调节肿瘤细胞的稳定. 此种作用的机制与EIF3h具有核苷二磷酸激酶的特征有关, 微管的聚合程度不足, 细胞不能形成正常的形态, 对诱发转移有一定作用^[28].

总之, 结肠腺癌中三者高表达是促进肿瘤形成和进展的重要因素之一, MMP-10和MMP-11之间可能具有协同正向作用. EIF3h可能是独立的预后指标.

文章亮点

实验背景

结肠腺癌中蛋白表达是临床研究的热点, 目前关于真核翻译起始因子3h(eukaryotic translation initiation factor 3h, EIF3h)在结肠腺癌中的研究较少, 其与基质金属蛋白酶-10(matrix metalloproteinase 10, MMP-10)和MMP-11表达的关系尚未见报道.

实验动机

针对EIF3h、MMP-10和MMP-11在肿瘤中表达的差别,

本实验探讨三者与结肠腺癌的关系.

实验目标

结肠腺癌中EIF3h、MMP-10和MMP-11的表达特征、不同临床病理特征中的关系及相关性.

实验方法

前瞻性研究和对照研究. 主要实验方法为免疫组化检测方法.

实验结果

研究达到预期目标, 主要发现了结肠腺癌中EIF3h、MMP-10和MMP-11高表达, 明确了肿瘤中三种蛋白的表达与淋巴结转移相关, EIF3h的表达与肿瘤最大径、分化程度、增殖指数及TNM分期相关, MMP-10、MMP-11与脉管累犯相关; 发现了MMP-10和MMP-11呈正相关.

实验结论

结肠腺癌中三者高表达是促进肿瘤形成和进展的重要因素之一, MMP-10和MMP-11之间可能具有协同正向作用. EIF3h可能是独立的预后指标, 可能对临床有重要意义.

前景展望

未来可以应用PCR方法检测结肠腺癌中EIF3h、MMP-10和MMP-11mRNA的表达, 在更深层次探讨三者的关系及临床意义.

4 参考文献

- Schepetilnikov M, Dimitrova M, Mancera-Martínez E, Geldreich A, Keller M, Ryabova LA. TOR and S6K1 promote translation reinitiation of uORF-containing mRNAs via phosphorylation of eIF3h. *EMBO J* 2013; 32: 1087-1102 [PMID: 23524850 DOI: 10.1038/emboj.2013.61]
- García-Irigoyen O, Latasa MU, Carotti S, Uriarte I, Elizalde M, Urtasun R, Vespasiani-Gentilucci U, Morini S, Benito P, Ladero JM, Rodríguez JA, Prieto J, Orbe J, Páramo JA, Fernández-Barrena MG, Berasain C, Avila MA. Matrix metalloproteinase 10 contributes to hepatocarcinogenesis in a novel crosstalk with the stromal derived factor 1/C-X-C chemokine receptor 4 axis. *Hepatology* 2015; 62: 166-178 [PMID: 25808184 DOI: 10.1002/hep.27798]
- Lin CW, Yang SF, Chuang CY, Lin HP, Hsin CH. Association of matrix metalloproteinase-11 polymorphisms with susceptibility and clinicopathologic characteristics for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2015; 37: 1425-1431 [PMID: 24838924 DOI: 10.1002/hed.23771]
- Ray A, Bandyopadhyay A, Matsumoto T, Deng H, Maitra U. Fission yeast translation initiation factor 3 subunit eIF3h is not essential for global translation initiation, but deletion of eif3h+ affects spore formation. *Yeast* 2008; 25: 809-823 [PMID: 19061185 DOI: 10.1002/yea.1635]
- Choudhuri A, Evans T, Maitra U. Non-core subunit eIF3h of

- translation initiation factor eIF3 regulates zebrafish embryonic development. *Dev Dyn* 2010; 239: 1632-1644 [PMID: 20503360 DOI: 10.1002/dvdy.22289]
- 6 Du X, Lin BC, Wang QR, Li H, Ingalla E, Tien J, Rooney I, Ashkenazi A, Penuel E, Qing J. MMP-1 and Pro-MMP-10 as potential urinary pharmacodynamic biomarkers of FGFR3-targeted therapy in patients with bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 6324-6335 [PMID: 25326231 DOI: 10.1158/1078-0432]
 - 7 Wu D, Li M, Wang L, Zhou Y, Zhou J, Pan H, Qu P. microRNA-145 inhibits cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase-11 in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2014; 10: 393-398 [PMID: 24737449 DOI: 10.3892/mmr.2014.2149.]
 - 8 Li WM, Wei YC, Huang CN, Ke HL, Li CC, Yeh HC, Chang LL, Huang CH, Li CF, Wu WJ. Matrix metalloproteinase-11 as a marker of metastasis and predictor of poor survival in urothelial carcinomas. *J Surg Oncol* 2016; 113: 700-707 [PMID: 26861489 DOI: 10.1002/jso.24195]
 - 9 Fernandez-Gomez JM, Eiro N, García-Rodríguez JJ, Quintás-Blanco A, Gonzalez-Ruiz de León C, Perez de Haro ML, Vizoso-Piñero F. Metalloproteinase 11, potential marker and molecular target in advanced and castration-resistant prostate cancer. Culture study of peritumoral fibroblasts. *Actas Urol Esp* 2017; 41: 376-382 [PMID: 28161070 DOI: 10.1016/j.acuro.2016.12.001]
 - 10 Gill JH, Kirwan IG, Seargent JM, Martin SW, Tijani S, Anikin VA, Mearns AJ, Bibby MC, Anthoney A, Loadman PM. MMP-10 is overexpressed, proteolytically active, and a potential target for therapeutic intervention in human lung carcinomas. *Neoplasia* 2004; 6: 777-785 [PMID: 15720804 DOI: 10.1593/neo.04283]
 - 11 Suomela S, Koljonen V, Skoog T, Kukko H, Böhling T, Saarialho-Kere U. Expression of MMP-10, MMP-21, MMP-26, and MMP-28 in Merkel cell carcinoma. *Virchows Arch* 2009; 455: 495-503 [PMID: 19921252 DOI: 10.1007/s00428-009-0856-1]
 - 12 Miyata Y, Iwata T, Maruta S, Kanda S, Nishikido M, Koga S, Kanetake H. Expression of matrix metalloproteinase-10 in renal cell carcinoma and its prognostic role. *Eur Urol* 2007; 52: 791-797 [PMID: 17207914 DOI: 10.1016/j.eururo.2006.12.028]
 - 13 Zhang X, Zhu S, Luo G, Zheng L, Wei J, Zhu J, Mu Q, Xu N. Expression of MMP-10 in lung cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 2791-2795 [PMID: 17695449]
 - 14 Périgny M, Bairati I, Harvey I, Beauchemin M, Harel F, Plante M, Têtu B. Role of immunohistochemical overexpression of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-11 in the prognosis of death by ovarian cancer. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 226-231 [PMID: 18208802 DOI: 10.1309/49LA9XCBCGWJ8F2KJM]
 - 15 Cheng CW, Yu JC, Wang HW, Huang CS, Shieh JC, Fu YP, Chang CW, Wu PE, Shen CY. The clinical implications of MMP-11 and CK-20 expression in human breast cancer. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 234-241 [PMID: 19914229 DOI: 10.1016/j.cca.2009.11.009]
 - 16 Peruzzi D, Mori F, Conforti A, Lazzaro D, De Rinaldis E, Ciliberto G, La Monica N, Aurisicchio L. MMP11: a novel target antigen for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4104-4113 [PMID: 19509157 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3226]
 - 17 刘爱东, 宋旭东, 张宏伟, 李双, 熊艳杰, 董丽儒, 王献华. EIF3h在胃癌中的表达及对预后判断的意义. *广东医学杂志* 2014; 35: 3549-3551
 - 18 Greco M, Arcidiacono B, Chiefari E, Vitagliano T, Ciriaco AG, Brunetti FS, Cuda G, Brunetti A. HMGA1 and MMP-11 Are Overexpressed in Human Non-melanoma Skin Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 771-778 [PMID: 29374701 DOI: 10.21873/anticancer.12283]
 - 19 de Vega RG, Sanchez MLF, Eiro N, Vizoso FJ, Sperling M, Karst U, Medel AS. Multimodal laser ablation/desorption imaging analysis of Zn and MMP-11 in breast tissues. *Anal Bioanal Chem* 2018; 410: 913-922 [PMID: 28801789 DOI: 10.1007/s00216-017-0537-x]
 - 20 Han J, Choi YL, Kim H, Choi JY, Lee SK, Lee JE, Choi JS, Park S, Choi JS, Kim YD, Nam SJ, Nam BH, Kwon MJ, Shin YK. MMP11 and CD2 as novel prognostic factors in hormone receptor-negative, HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164: 41-56 [PMID: 28409241 DOI: 10.1007/s10549-017-4234-4]
 - 21 Rahat B, Sharma R, Bagga R, Hamid A, Kaur J. Imbalance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preeclampsia and gestational trophoblastic diseases. *Reproduction* 2016; 152: 11-22 [PMID: 27256632 DOI: 10.1530/REP-16-0060]
 - 22 石结武, 周林玉, 谈宜傲, 于靳, 古爱军, 宣强, 孙友文. 肾癌组织mmp-10和vegf表达及其临床意义的研究. *中华肿瘤防治杂志* 2011; 18: 776-779
 - 23 韩毅敏, 王晶, 隋丽华. VEGF和MMP-10在上皮性卵巢癌中表达及意义. *中国肿瘤* 2007; 16: 556-558
 - 24 Yonemori M, Seki N, Yoshino H, Matsushita R, Miyamoto K, Nakagawa M, Enokida H. Dual tumor-suppressors miR-139-5p and miR-139-3p targeting matrix metalloprotease 11 in bladder cancer. *Cancer Sci* 2016; 107: 1233-1242 [PMID: 27355528 DOI: 10.1111/cas.13002]
 - 25 Takeuchi T, Adachi Y, Nagayama T, Furihata M. Matrix metalloproteinase-11 overexpressed in lobular carcinoma cells of the breast promotes anoikis resistance. *Virchows Arch* 2011; 459: 291-297 [PMID: 21773755 DOI: 10.1007/s00428-011-1125-7]
 - 26 吴继华, 张建中, 崔彦, 冯凯, 周金莲, 景青萍, 尚乐, 丁华野. EIF3h在结直肠癌组织中的表达及临床病理意义. *第三军医大学学报* 2013; 35: 2582-2585
 - 27 解秀杨, 王蓁, 袁芳, 张伟, 李莎, 程宽. Eif-4e和mmp9在子宫内膜癌中的表达及临床意义. *现代生物医学进展* 2016; 15: 2905-2909
 - 28 孙树军, 刘清明, 田军, 周建明, 张爱玲. 声门上型喉鳞状细胞癌组织vegf、mmp-2、eif4e的表达及临床意义. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志* 2013; 5: 332-336

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



Logistic回归和ROC曲线分析血清玻连蛋白, α -1-B糖蛋白, 抗凝血酶III, 甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

范志娟, 刘爽, 张磊, 田亚琼, 刘树业

范志娟, 刘爽, 张磊, 田亚琼, 刘树业, 天津市第三中心医院检验科 天津市 300170

范志娟, 主管技师, 主要研究方向为基于代谢组学, 蛋白组学及分子生物学的肝癌个体化诊疗新技术及方法。

作者贡献分布: 范志娟负责课题设计及论文写作; 刘爽负责数据分析; 张磊负责实验操作; 田亚琼负责辅助数据分析及实验操作; 刘树业负责课题设计和提供试剂。

通讯作者: 刘树业, 主任技师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院检验科, 天津市肝胆疾病研究所. lshye@tjmu.edu.cn

收稿日期: 2018-01-22

修回日期: 2018-04-19

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-18

Value of combined detection of serum vitronectin, alpha-1-B glycoprotein, antithrombin-III, and alpha fetoprotein for diagnosis of early hepatocellular carcinoma

Zhi-Juan Fan, Shuang Liu, Lei Zhang, Ya-Qiong Tian, Shu-Ye Liu

Zhi-Juan Fan, Shuang Liu, Lei Zhang, Ya-Qiong Tian, Shu-Ye Liu, Department of Clinical Laboratory, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Correspondence to: Shu-Ye Liu, Chief Technician, Department of Clinical Laboratory, Tianjin Third Central Hospital, 83 Jintang Road, Jintang Hedong District, Tianjin 300170, China. lshye@tjmu.edu.cn

Received: 2018-01-22

Revised: 2018-04-19

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-18

Abstract

AIM

To evaluate the value of combined detection of serum

vitronectin (VTN), alpha-1-B glycoprotein (A1BG), antithrombin-III (AT-III), and alpha fetoprotein (AFP) for early diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS

ELISA was used to detect the concentrations of serum VTN, A1BG, and AT-III in 160 patients with HCC, 70 patients with chronic hepatitis B (CHB), 70 patients with liver cirrhosis (LC), and 50 healthy controls (HC), and electrochemical luminescence was used to detect serum concentration of AFP. The changes of VTN, A1BG, AT-III, histidine-rich glycoprotein (HRG), and AFP in different groups of subjects were compared. The sensitivity and specificity of HRG, A1BG, AFP, and AT-III, alone or in different combinations, in the diagnosis of HCC were determined by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Serum AFP, A1BG, and AT-III were then used as independent variables to establish a comprehensive prediction model for HCC.

RESULTS

The levels of serum AFP, VTN, A1BG, and AT-III were significantly different in the four groups ($F = 1498.93$, 51.68 , 84.00 , 115.34 , $P < 0.05$). There was no significant difference in the level of VTN between the HCC group and other groups ($F = 1.31$), and its performance as a screening index was poor. The areas under the ROC curves (AUCs) of AFP, HRG, A1BG, and AT-III were 0.878 , 0.579 , 0.712 , and 0.801 , respectively. The AUC of VTN was the lowest, suggesting that it has no diagnostic value. The AUC of the comprehensive prediction model was 0.923 , which was significantly higher than those of A1BG and AT-III ($P < 0.05$). The sensitivities of AFP, A1BG, and AT-III for the diagnosis of HCC were 70.00% , 64.37% , and 61.25% , respectively, the specificities were 91.05% , 74.74% , and 83.68% , respectively, and the AUCs were 0.878 , 0.712 and 0.801 , respectively. The sensitivity and specificity

of the integrated prediction model were 85.00% and 88.42%, respectively. The AUC was 0.923, which was significantly different from the single diagnosis ($P < 0.05$). The predictive equation was $P = 1/[1+\exp(0.152-0.035 \text{ AFP}-0.006 \text{ A1BG} + 0.021 \text{ AT-III})]$, which had a good diagnostic performance.

CONCLUSION

Combined detection of serum AFP, A1BG, and AT-III can improve the early diagnosis of HCC.

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

Key Words: Alpha-1-B glycoprotein; Antithrombin-III; Alpha fetoprotein; Hepatocellular carcinoma; Early diagnosis

Fan ZJ, Liu S, Zhang L, Tian YQ, Liu SY. Value of combined detection of serum vitronectin, alpha-1-B glycoprotein, antithrombin-III, and alpha fetoprotein for diagnosis of early hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 842-848 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/842.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.842>

摘要

目的

评估玻连蛋白(vitronectin, VTN), α -1-B糖蛋白(alpha 1 B glycoprotein, A1BG), 抗凝血酶III(antithrombin-III, AT-III), 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的诊断价值, 筛选最佳检测组合。

方法

利用ELISA方法检测160例HCC患者, 70例慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CH)患者, 70例乙型肝炎肝硬化(Liver cirrhosis, LC)患者和50例健康对照(health comparison, HC)人员的血清VTN, A1BG, AT-III浓度, 电化学发光方法检测AFP浓度, 分别比较玻连蛋白(VTN), A1BG, AT-III, AFP在HCC组, LC组, CH组, HC组中变化情况; 应用ROC曲线分析血清AFP, HRG, A1BG和AT-III单项及联合检测HCC的敏感度和特异度; 并以肝病状态(HCC组, 非HCC组)为应变量, 血清AFP, A1BG和AT-III测定结果为自变量, 建立HCC诊断综合预测模型。

结果

血清AFP, VTN, A1BG和AT-III水平在HCC组, LC组, CH组和HC组之间差异具有统计学意义($F = 1498.93$, 51.68 , 84.00 , 115.34 , $P < 0.05$)。 (1)HCC组和其他组相比, VTN水平差异无统计学意义($F = 1.31$), 作为筛查指标相对效能较差; (2)单独检测时, AFP, HRG, A1BG和AT-III曲线下面积(AUC)为0.878, 0.579, 0.712, 0.801, VTN的AUC效能最低, 无诊断价值, 综合预测

模型AUC为0.923, 与AFP, A1BG和AT-III比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); (3)AFP, A1BG和AT-III单独诊断HCC的敏感性分别为70.00%, 64.37%和61.25%, 特异性分别为91.05%, 74.74%和83.68%, AUC分别为0.878, 0.712, 0.801。综合预测模型的敏感性和特异性为85.00%和88.42%, AUC为0.923, 与单独诊断比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。其预测HCC概率 $P = 1/[1+\exp(0.152-0.035 \text{ AFP}-0.006 \text{ A1BG}+ 0.021 \text{ AT-III})]$, 且具有较好的诊断效能。

结论

AFP, A1BG, AT-III联合检测效果优于AFP单独检测, 能够提高肝癌早期诊断率。

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

关键词: α -1-B糖蛋白; 抗凝血酶III; 甲胎蛋白; 肝细胞肝癌; 早期诊断

核心提要: 前期研究发现 α -1-B糖蛋白(alpha 1 B glycoprotein, A1BG), 抗凝血酶III(antithrombin-III, AT-III), 玻连蛋白(vitronectin, VTN)与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发病机制密切相关。本文应用logistic回归和受试者工作特征曲线探讨A1BG, AT-III, VTN, 甲胎蛋白对HCC的诊断价值, 为HCC的临床诊断提供新的思路。

范志娟, 刘爽, 张磊, 田亚琼, 刘树业. Logistic回归和ROC曲线分析血清玻连蛋白, α -1-B糖蛋白, 抗凝血酶III, 甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(14): 842-848 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/842.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.842>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是发病率和死亡率都较高的一种疾病, 且发病率仍有增高的趋势^[1-3]。我国每年HCC病例中新增病例和死亡病例均近40万例^[4], 发病率排名第四, 每10万人的发病数可达29人, 死亡率高居第二, 每10万人的死亡人数达到26人^[5]。早期诊断HCC是提高患者生存率最根本的方法。目前肝癌的病理学诊断是金标准, 但其创伤性给患者带来很大的痛苦, 不能作为常规诊断方法。临床用于肝癌筛查的金标准是甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP), 但AFP对原发性肝癌诊断的灵敏度和阳性预测值都不高, 单一检测AFP会有30%-40%的肝癌患者被漏检, 其检测效能根本无法满足现实中对初发肝癌准确诊断的要求^[6,7]。有研究^[8,9]显示 α -1-B糖蛋白(alpha 1 B glycoprotein, A1BG); 抗凝血酶III(Antithrombin-III, AT-

表 1 实验各组一般临床资料比较

项目	HCC组 (n = 160)	LC组 (n = 70)	CH组 (n = 70)	HC组 (n = 50)
性别 (男/女)	17/15	18/17	16/19	13/12
年龄	58.68 ± 7.50	60.33 ± 7.21	57.79 ± 6.35	58.60 ± 7.35
总蛋白 (g/L)	76.91 ± 7.80	74.17 ± 4.98 ^a	74.18 ± 4.32 ^a	74.93 ± 5.21
白蛋白 (g/L)	39.91 ± 6.22	43.76 ± 4.52 ^a	42.47 ± 5.14	41.61 ± 6.41
谷丙转氨酶 (U/L)	43.91 ± 6.69	44.21 ± 3.00	44.60 ± 2.99	45.05 ± 4.27
谷草转氨酶 (U/L)	36.78 ± 6.10	36.53 ± 4.62 ^c	38.33 ± 7.76	46.79 ± 12.34 ^{a,e}
r-谷氨酰转肽酶 (U/L)	81.32 ± 10.58	78.89 ± 9.10	80.48 ± 9.30	79.14 ± 8.98

^a*P*<0.05, 与HCC组比较; ^c*P*<0.05, 与HC组比较; ^e*P*<0.05, 与CH组比较. HCC: 肝细胞癌; LC: 肝硬化; CH: 乙型肝炎; HC: 健康对照.

III), 等2种血清蛋白标志物全部由肝脏合成, 与HCC的发病机制密切相关. 朱伟等^[10]和梁晓芸等^[11]发现玻连蛋白(vitronectin, VTN)有助于肝癌细胞株SMMC7721的增殖及迁移, 提示VTN在肝癌发生过程中可能具有促进肿瘤细胞生长, 增殖和迁移, 抑制化学物诱导凋亡的生物学作用. 本研究拟通过ELISA方法检测VTN, A1BG, AT-III, AFP等4种蛋白标志物在乙肝肝癌患者, 乙型肝炎肝硬化患者, 乙型肝炎患者和正常对照组血清中的表达水平, 进而应用Logistic回归和受试者ROC曲线探讨VTN, A1BG, AT-III, AFP对HCC的诊断价值, 为HCC的临床诊断提供新的思路.

1 材料和方法

1.1 材料 随机收集2015-01/2017-01就诊于天津市第三中心医院肝胆外科及消化内科患者250例. 其中, HCC患者160例; 乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)者70例; 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CH)患者70例; 并收集健康对照(health comparison, HC)50例作为对照组. 性别及年龄分布见表1.

肝病诊断标准和肿瘤诊断标准符合2000年中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会联合修订的“病毒性肝炎防治方案”中病毒性肝炎诊断标准及中华人民共和国卫生部2011年制定的《原发性肝癌诊疗规范》中的肝癌诊断标准. 健康组肝肾功能正常, 排除肝炎, 肝硬化, 并排除胃肠道肿瘤, 胆胰, 生殖系统及其他系统恶性肿瘤患者.

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器: 玻连蛋白(VTN), A1BG, AT-III测定采用酶联免疫吸附试验, 试剂分别由武汉华美生物(CUSABIO BIOTHCH CO., LTD)提供. 检测均严格按试剂盒说明书操作. 血清AFP测定采用罗氏Cobas601及其配套试剂(电化学发光免疫法), 参考区间为0-20 ng/mL. 1.2.2 样本留取及保存: 所有研究对象于清晨空腹采集静脉血3 mL于促凝管中, 3000 r/min离心30 min, 取血清于

冻存管中分装保存, 置于-80℃冷冻冰箱低温保存备用.

统计学处理 应用SPSS 21.0 软件对数据进行分析, 采用K-S检验几组数据的正态性, AFP, A1BG和AT-III水平均为非正态分布的计量资料, 采用*M*(*P*25-*P*75)表示, 各组间差异的显著性用非参数Kruskal-Wallis *H*检验, 再通过*U*检验进行两两比较; VTN水平呈正态分布, 用mean±SD示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较用*LSD*法. 使用Binary Logistic进行逐步Logistic回归分析产生各个体预测概率的新变量PRE. 以新变量PRE作为检验变量, 诊断结果为状态变量, 做ROC曲线分析, 计算曲线下面积.

2 结果

2.1 一般临床资料比较 应用IBM SPSS Statistics 21对实验各组样本的一般临床资料(所涉及基本资料均源于LIS系统查询)进行统计学分析, 结果显示患者年龄(*F* = 1.54, *P* = 0.20), 性别(χ^2 = 0.18, *P* = 0.67), 均无统计学差异, 证明该实验中所设置的各组别具有可比性. 与LC组相比, HCC组的总蛋白升高(*P*<0.05)而白蛋白降低(*P*<0.05); 与CH组相比, LC组的谷草转氨酶降低(*P*<0.05), 与HC组相比, CH组与HC组呈递减趋势. 表明白蛋白, 总蛋白, 谷草转氨酶三项在各组中存在差异但差异没有特异性(见表1).

2.2 各组血清AFP, VTN, A1BG和AT-III检测结果比较 血清AFP, VTN, A1BG和AT-III水平在HCC组, 肝硬化组, 慢性乙型肝炎组和健康对照组之间差异具有统计学意义(*F* = 1498.93, 51.68, 84.00, 115.34, *P*均<0.001). HCC组与LC组相比, AFP, A1BG和AT-III水平差异具有统计学意义(*Z* = -9.25, -5.20, -5.70, *P*均<0.05), VTN水平差异无统计学意义(*F* = 1.10); 乙肝HCC组与慢性乙型肝炎组相比, AFP, A1BG和AT-III水平差异具有统计学意义(*Z* = -8.23, -2.40, -6.76, *P*均<0.001), VTN水平差异也有统计学意义(*F* = 1.10, *P* = 0.007); 乙肝HCC组和非HCC组相比, AFP, A1BG和AT-III水平差异具有统计

表 2 各组血清甲胎蛋白, 玻连蛋白, α -1-B糖蛋白和人抗凝血酶-III检测结果比较

分组	AFP ¹ (ng/mL)	VTN ² (μ g/mL)	A1BG ² (μ g/mL)	AT-III ² (μ g/mL)
乙肝HCC组	57.80 (10.03–347.20)	354.30 \pm 104.96	688.06 (559.12–846.10)	202.51 (177.26–234.22)
乙肝肝硬化组	2.93 (2.07–5.54) ^a	344.28 \pm 75.89	570.84 (532.55–616.25) ^a	233.66 (217.22–248.58) ^a
慢乙肝组	3.24 (2.19–6.28) ^a	400.84 \pm 123.15 ^a	625.41 (524.50–739.93) ^a	264.16 (213.55–336.05) ^a
健康对照组	3.27 (2.92–6.22) ^a	281.29 \pm 46.34	483.13 (446.68–542.05) ^a	274.99 (255.47–298.33) ^a

¹表示数据为非正态分布, 采用M(P25–P75)表示其水平; ²表示数据为正态分布, 采用mean \pm SD表示其水平. ^a $P < 0.05$, 与HCC组比较. HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; VTN: 玻连蛋白; A1BG: α -1-B糖蛋白; AT-III: 人抗凝血酶-III.

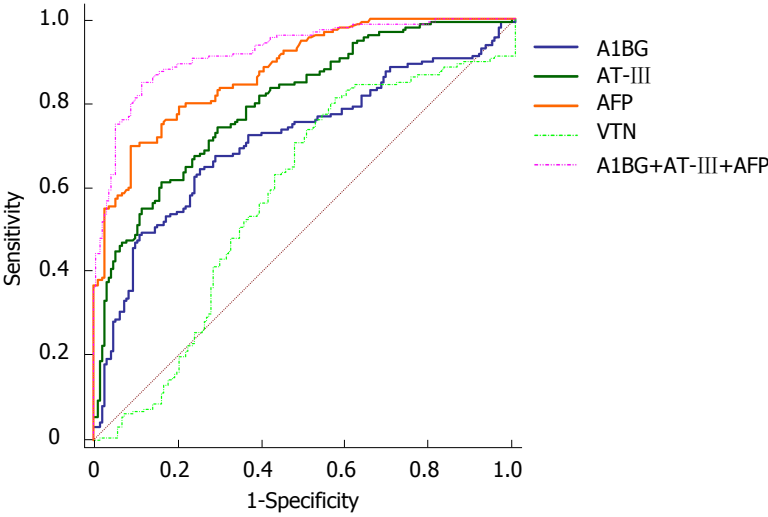


图 1 甲胎蛋白, 富含组氨酸糖蛋白, α -1-B糖蛋白和人抗凝血酶-III和Logistic回归模型检测肝细胞癌的ROC曲线. AFP: 甲胎蛋白; VTN: 玻连蛋白; A1BG: α -1-B糖蛋白; AT-III: 人抗凝血酶-III.

学意义($Z = -12.19, -6.84, -9.71, P$ 均 <0.001), VTN水平差异无统计学意义($F = 1.31, P = 0.60$). 由此得出初步结论, 作为筛查指标, AFP, A1BG和AT-III比较合适, VTN相对效能较差. (见表2).

2.3 血清AFP, HRG, A1BG和AT-III单项及联合检测的ROC曲线分析 单独检测时, AFP, 玻连蛋白(VTN), A1BG和AT-III曲线下面积(AUC)为0.878, 0.579, 0.712, 0.801, HRG的AUC效能最低, 无诊断意义. 综合预测模型AUC为0.923, 与 AFP, A1BG和AT-III比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$). 各指标单独检测HCC的ROC曲线见图1. AFP, A1BG和AT-III诊断HCC的敏感性分别为70.00%, 64.37%和61.25%, 特异性分别为91.05%, 74.74%和83.68%. 综合预测模型的敏感性和特异性为 85.00%和88.42%.

2.4 HCC诊断模型的构建 以肝病状态(HCC组, 非HCC组)为应变量, 血清AFP, A1BG和AT-III测定结果为自变量, 建立Logistic回归模型. 获得HCC诊断概率预测模型 $P = 1/[1+\exp(0.152-0.035 \text{ AFP}-0.006 \text{ A1BG}+0.021 \text{ AT-III})]$, 该模型经过似然比检验, 此回归模型具有统

计学意义($\chi^2 = 7.58, P = 0.476$). 以预测变量PRE为检验变量, 诊断结果为状态变量, 做AFP, A1BG和AT-III三者联合的ROC曲线分析(如图1), 其AUC为0.923, 高于任何单独检测的AUC, 差异具有统计学意义($Z = 2.58, P = 0.01$). 通过ROC曲线分析确定最佳cut-off值, 并计算对应检测项目的敏感度, 特异度, 阳性预测值与阴性预测值, 见表3.

从表3中可以看出, 利用logistic回归分析得出的预测模型的敏感度和特异度都可以达到85%以上, 阳性预测值与阴性预测值也较单独检测的要高, 说明该预测模型具有较好的诊断效能.

3 讨论

肝细胞肝癌最佳的手术时机是早期肝癌, 但早期多无明显的症状, 体征, 发现时多数已为中晚期, 总体5年生存率 $<5\%$ ^[12]. AFP是目前诊断HCC最重要的肿瘤标志物, 已被广泛用于HCC的普查, 诊断, 判断治疗效果和预测复发, 然而其敏感性和特异性均不令人满意, 肝硬化结节, 脂肪浸润, 不典型肝脏炎性病灶及罕见的肝脏

表 3 甲胎蛋白, 富含组氨酸糖蛋白, α -1-B糖蛋白人抗凝血酶-III单独及联合检测诊断肝细胞癌的ROC参数比较

检测项目	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	AUC
AFP	70.00	91.05	86.8	78.3	0.878
HRG	81.25	42.63	54.4	73.0	0.579
A1BG	64.37	74.74	68.2	71.4	0.712
AT-III	61.25	83.68	76.0	71.9	0.801
AFP, A1BG and AT-III ¹	85.00	88.42	86.1	87.5	0.923

¹所示为利用logistic回归分析得出的预测模型. AFP: 甲胎蛋白; HRG: 富含组氨酸糖蛋白; VTN: 玻连蛋白; A1BG: α -1-B糖蛋白; AT-III: 人抗凝血酶-III.

良性病变等均可发生AFP升高, 且AFP阴性或低滴度阳性肝癌亦无法与肝脏良性病变鉴别^[13]. 课题组前期通过收集乙肝肝癌患者, 乙肝肝硬化患者, 慢性乙型肝炎患者, 健康人等的血清样本, 采用胰蛋白酶酶解后, 以强阳离子交换与反相C18二维一体色谱柱分离并以超高分辨质谱对多肽液进行检测, 鉴定并筛选A1BG, 抗凝血酶III(Anti thrombin-III, ATIII)和AFP等HCC血清分子标志物.

本研究应用logistic逐步回归方法筛选诊断效能较高的联合检测模式, 纳入该预测模型的指标是AFP, A1BG和AT-III, 被剔除模型的是VTN.

VTN含有精氨酸-甘氨酸一天冬氨酸肽序列, 是一种膜相关蛋白, 与血管内皮细胞表面avB3整合素族的特异性结合^[14,15], 促进血液循环中的单核细胞和内皮细胞的黏附. avB3广泛表达于多种不同组织来源的恶性肿瘤细胞和血管内皮细胞的表面, 能与基质金属蛋白酶相互作用, 分解纤连蛋白, 对恶性肿瘤的发生发展, 新血管生成和侵袭转移等恶性生物学行为起促进作用^[16-18].

在前期研究中, 课题组发现VTN在HBV相关HCC组的水平与HBV肝硬化组, 慢性乙型肝炎组和健康对照组的水平均显著下降. 然而有研究表明, 正常情况下, VTN表达于门静脉系统和中央静脉内皮下的基质中, 在血浆/血清中含量在200-400 $\mu\text{g/mL}$ ^[19], 而一旦出现肝细胞癌, 细胞外基质的主要组成便转化为VTN^[20], 尤其高表达于窦状隙样脉管周围^[21]. 本研究结果与这一研究结论相悖, 通过观察纳入研究的实验对象, 在肝细胞肝癌组存在个别患者的肝功能指标均较差, 其血清VTN含量异常低于其他患者, 甚至是健康人群. 因此考虑部分患者体内存在某种因素导致VTN表达受阻, 具体原因将会在后续研究中进一步研究分析. 在本研究中, 单独检测VTN诊断HCC的敏感度为81.25%, 而特异度仅为42.63%, AUC也仅仅0.579, 无法满足筛查试验的要求, 且通过logistic逐步回归模型建立时也将其剔除, 因此不将其列为筛选指标.

血浆中存在的一种单链糖蛋白AT-III归属丝氨酸蛋

白酶抑制剂超家族^[22], 是一个循环血浆蛋白, 人体关键的生理性抗凝血酶, 凝血功能的主要调节器. 绝大部分AT-III在肝脏中生成, 只有小部分在内皮细胞中合成, 当肝癌发生时, 人体肝细胞和内皮细胞均有不同程度的损伤, 脏损伤程度越重, AT-III活性越低, 因此, AT-III有利于肝脏疾病的诊断与治疗及判断肝脏损伤程度^[23-25]. Bechmann等^[17]研究发现抗因子 X a 活性与肝脏疾病的严重性呈负相关, 和AT-III水平呈正相关, 抗凝血酶本身与肝脏疾病严重程度呈负相关. Saray等^[26]通过对慢性病毒性肝炎, 早期肝硬化, 代偿性肝硬化以及失代偿性肝硬化患者的蛋白组学研究发现, AT-III水平在代偿性肝硬化和失代偿性肝硬化组中下降, AT-III和蛋白C与慢性肝脏疾病严重程度的相关系数分别为 $r = -0.931$, $r = 0.789$ (P 均 <0.01). 本研究中单独检测AT-III用于诊断HCC时, 其敏感性为61.25%, 特异性为83.68%, AUC低于AFP单独诊断HCC, 阳性预测值与阴性预测值都稍低于AFP, 因此AT-III单独检测的效能仍不足以满足临床需求.

A1BG在HCC组和肝硬化组都较健康对照组表达增高. A1BG最早由Ishioka等^[27]人于1986年在血浆中分离得到, 后陆续有研究学者对其进行探索, 和免疫球蛋白超家族的同源性分析结果为31%, 分子组成中包含IG2结构域4个, 故推测其为归属为免疫球蛋白超家族, 也是参与肝细胞再生的一种糖蛋白. 目前还没有相关研究证实A1BG的表达水平与肝癌的内在关联. 本研究中HCC患者的A1BG水平显著高于对照组, 但其单独诊断HCC的诊断效能不高, 与其他指标联合检测能够提高诊断效能.

AFP是经典肝癌标志物, 目前依然是临床筛查肝癌的金标准. 与多项标志物联合检测肝癌^[28-31]. 在本研究中, AFP cut-off值的敏感性70.00%, 特异性91.05%, 其敏感性不能满足临床需求. 应用logistic回归获得的预测模型诊断HCC时, 敏感性显著提高. 故此, AFP, A1BG, AT-III联合检测效果优于AFP单独检测, 能够提高肝癌早期诊断率.

文章亮点

实验背景

诸多癌症之中, 肝癌尤其凶险, 其发病率和病死率均较高, 分别居世界第五位和第二位. 肝细胞肝癌最佳的手术时机是早期肝癌, 但早期多无明显的症状, 体征, 发现时多数已为中晚期, 总体5年生存率<5%. 病理活检是肝癌诊断的金标准, 但其为有创操作, 且有诸多禁忌症. 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是目前诊断肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) 最重要的肿瘤标志物, 然而其敏感性和特异性均不令人满意.

实验动机

旨在寻求一种无创, 敏感性和特异性都较高的诊断早期肝癌的方法, 辅助临床提高对早期肝癌的诊断率, 从而提高肝癌患者的生存率.

实验目标

评估玻连蛋白(vitronectin, VTN), α -1-B糖蛋白(alpha 1 B glycoprotein, A1BG), 抗凝血酶III(antithrombin-III, AT-III), AFP对HCC的诊断价值, 筛选并获得最佳检测组合.

实验方法

应用电化学发光免疫法检测参与实验人群血清AFP水平, 通过酶联免疫吸附试验测定参与实验人群血清VTN, A1BG, AT-III水平. 然后应用ROC曲线分析血清AFP, HRG, A1BG和AT-III单项及联合检测HCC的敏感度和特异度并以肝病状态(HCC组, 非HCC组)为应变量, 血清AFP, A1BG和AT-III测定结果为自变量, 建立HCC诊断综合预测模型.

实验结果

血清AFP, VTN, A1BG和AT-III水平在HCC组, LC组, CH组和HC组之间差异具有统计学意义, 通过logistic逐步回归方法将AFP, AT-III, A1BG三个指标纳入了得出的诊断初发肝癌的概率预测模型中, 最终得出 $P = 1/[1+\exp(0.152-0.035 \text{ AFP}-0.006 \text{ A1BG}+0.021 \text{ AT-III})]$, 该模型经过似然比检验, 此回归模型具有统计学意义($\chi^2 = 7.58, P = 0.476$). 通过ROC曲线计算出此概率预测模型AUC为 0.923, 与 AFP, A1BG和AT-III单独检测的AUC比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$). 概率预测模型的敏感性和特异性为85.00%和88.42%.

实验结论

实验得出诊断初发肝癌的概率预测模型 $P = 1/[1+\exp(0.152-0.035 \text{ AFP}-0.006 \text{ A1BG}+0.021 \text{ AT-III})]$, 该

模型经过似然比检验, 此回归模型具有统计学意义($\chi^2 = 7.58, P = 0.476$). 本研究利用Logistic逐步回归筛选出可以纳入概率预测模型的检测指标, 并利用该概率预测模型对初发肝癌进行联合检测, 提高诊断效能. 本研究创新性应用统计学知识, 做到优化的组合检测, 有效提高指标组合检测的诊断效能. 本研究结果有望对临床难以发现的初发肝癌做出及时诊断, 提高肝癌患者的生存质量.

展望前景

考虑纳入更多便于精准医疗的检测指标, 以实现初发肝癌的早起诊断, 方便临床予以及时治疗, 提高肝癌患者的生存率.

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 Mazzanti R, Gramantieri L, Bolondi L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and clinical aspects. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 130-143 [PMID: 18061252 DOI: 10.1016/j.mam.2007.09.008]
- 3 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 4 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 5 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 6 Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Tumor Markers for Hepatocellular Carcinoma: Simple and Significant Predictors of Outcome in Patients with HCC. *Liver Cancer* 2015; 4: 126-136 [PMID: 26020034 DOI: 10.1159/000367735]
- 7 万豪光, 徐浩, 顾玉明, 王慧, 许伟, 祖茂衡, 王勇, 宗迎迎. GP73和AFP单项与联合诊断对原发性肝癌诊断应用的Meta分析. *中华检验医学杂志* 2014; 37: 378-382 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.05.015]
- 8 康华, 田亚琼, 张磊, 王宇凡, 刘树业. 乙肝相关肝细胞肝癌血清蛋白标志物的筛选. *实用检验医师杂志* 2015; 79-85 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.02.004]
- 9 刘爽. 肝细胞肝癌的蛋白组学研究及几种差异蛋白组合诊断效能评价. 天津医科大学 2016
- 10 朱伟, 刘颖芝, 李文学, 陈建玲, 李军涛, 杨光宇, 吴锦银, 梁晓芸. 玻连蛋白对肝癌细胞株凋亡的抑制效应及可能的机制. *毒理学杂志* 2014; 28: 180-184 [DOI: 10.16421/j.cnki.1002-3127.2014.03.021]
- 11 梁晓芸, 李文学, 陈建玲, 李军涛, 吴锦银, 杨光宇, 朱伟. 玻连蛋白促进肝癌细胞株增殖及迁移的初步研究. *癌变畸变突变* 2014; 26: 30-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2014.01.007]
- 12 Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 614-616 [PMID: 19231618 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60381-0]
- 13 安松林, 肖汀, 冯林, 郭宏林, 荣维淇, 王黎明, 吴凡, 冯莉, 吴健雄. 甲胎蛋白阴性与甲胎蛋白阳性肝细胞癌基因表达谱差异研

- 究. 中华普通外科杂志 2016; 31: 411-414 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.05.015]
- 14 Paradis V, Degos F, Dargère D, Pham N, Belghiti J, Degott C, Janeau JL, Bezeaud A, Delforge D, Cubizolles M, Laurendeau I, Bedossa P. Identification of a new marker of hepatocellular carcinoma by serum protein profiling of patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2005; 41: 40-47 [PMID: 15690480 DOI: 10.1002/hep.20505]
- 15 史嘉玮, 董念国. RGD肽在组织工程领域的应用. 中华实验外科杂志 2005; 22: 1150-1152 [DOI: 10.3760/j.issn:1001-9030.2005.09.061]
- 16 陈谦学, 刘刚, 吴立权. 整合素 β 3在人脑星型细胞瘤中的表达及与临床病理关系. 中华实验外科杂志 2006; 23: 1580-1580 [DOI: 10.3760/j.issn:1001-9030.2006.12.074]
- 17 Rathinam R, Alahari SK. Important role of integrins in the cancer biology. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 223-237 [PMID: 20112053 DOI: 10.1007/s10555-010-9211-x]
- 18 Jiao Y, Feng X, Zhan Y, Wang R, Zheng S, Liu W, Zeng X. Matrix metalloproteinase-2 promotes α β 3 integrin-mediated adhesion and migration of human melanoma cells by cleaving fibronectin. *PLoS One* 2012; 7: e41591 [PMID: 22848537 DOI: 10.1371/journal.pone.0041591]
- 19 Bittorf SV, Williams EC, Mosher DF. Alteration of vitronectin. Characterization of changes induced by treatment with urea. *J Biol Chem* 1993; 268: 24838-24846 [PMID: 7693706]
- 20 Jaskiewicz K, Chasen MR, Robson SC. Differential expression of extracellular matrix proteins and integrins in hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Anticancer Res* 1993; 13: 2229-2237 [PMID: 8297138]
- 21 Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 657-670 [PMID: 12441904]
- 22 Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 75-82 [PMID: 20958919 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02358.x]
- 23 覃乃辉, 裴正玲, 周达利, 秦立, 黄慧斌. AT-III活性与 D-D 含量变化在不同程度肝损伤中的应用. 重庆医学 2014; 49: 4955-4957 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.36.036]
- 24 陈舒颖, 闵玲, 廖明. 肝癌患者测定 D-二聚体定量及抗凝血酶III活性的临床应用研究. 中国实用医药 2016; 39: 40 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.27.022]
- 25 陈峻, 徐升强, 胡先泳, 崔天益原发性肝癌患者血浆D-二聚体、纤维蛋白原及抗凝血酶检测的临床价值. 血栓与止血学 2015; 21: 33-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2015.01.011]
- 26 Saray A, Mesihovic R, Vanis N. Clinical significance of haemostatic tests in chronic liver disease. *Medical Archives* 2012; 66: 231
- 27 孙迪, 赵彦艳. 人类免疫球蛋白超家族一个新成员: α -1B糖蛋白前体基因的克隆和分析. 遗传学杂志 2002; 29: 299-302
- 28 邱大鹏, 韩凤, 聂常富, 周进学, 蒙博. AFP-L3和AFP mRNA联合检测在肝癌治疗疗效观察和预后中的作用. 中国老年学 2014; 34: 2637-2638 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.10.010]
- 29 胡友明, 张娟安, 刘军, 陈汉东. AFP, AFU, GPC3及GP73联合检测对原发性肝癌的诊断意义. 实用癌症杂志 2017; 32: 375-377 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.03.008]
- 30 丁鹏鹏, 田雅茹, 林芳. AFP, AFP-L3, AFP-L3%和IL-6在乙肝肝硬化人群中诊断肝癌的价值. 医学研究杂志 2017; 24: 27 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.008]
- 31 袁林, 徐又先, 沈世强, 卢欣. 联合检测血清E-钙粘蛋白和AFP在肝癌中的表达及术后复发的意义. 中国癌症杂志 2013; 23: 447-451 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.06.008]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化在老年药源性重症胰腺炎患者的护理

汤建红, 江 瑞

汤建红, 长兴县中医院住院部内三病区 浙江省湖州市 313100

江瑞, 湖州市中心医院血液净化中心 浙江省湖州市 313000

汤建红, 主管护师, 主要从事急救护理或糖尿病护理的研究.

作者贡献分布: 汤建红与江瑞对此文所作贡献两均等; 此课题由汤建红与江瑞设计; 研究所用新试剂及分析工具由江瑞提供; 数据分析由汤建红与江瑞完成; 本论文写作由汤建红完成.

通讯作者: 汤建红, 主管护师, 313100, 浙江省长兴县雉城街道长吕路99号, 浙江长兴县中医院住院部内三病区. zhu0876024@163.com
电话: 0572-6041300

收稿日期: 2018-03-17

修回日期: 2018-04-15

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-18

Nursing care of elderly patients with drug-induced severe pancreatitis by continuous closed high flow peritoneal lavage combined with continuous blood purification

Jian-Hong Tang, Rui Jiang

Jian-Hong Tang, the Third Ward of the Inpatient Department, Changxing County Hospital, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China

Rui Jiang, Blood Purification Center, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Hong Tang, Nurse-in-Charge, the Third Ward of the Inpatient Department, Changxing County Hospital, 99 Changlv Road, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China. zhu0876024@163.com

Received: 2018-03-17

Revised: 2018-04-15

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-18

Abstract

AIM

To explore the nursing effect of closed high-flow peritoneal lavage combined with continuous blood purification in elderly patients with drug-induced severe pancreatitis.

METHODS

A total of 50 elderly patients with drug-induced severe acute pancreatitis who received continuous closed high flow peritoneal lavage combined with blood purification between January 2017 and January 2018 at our emergency internal medicine department were enrolled as an experimental group. Fifty elderly patients with drug-induced severe pancreatitis who received basic nursing measures only were included as a control group. The average frequency of complications, number of treatment cycles, number of cycles required for serum amylase recovery, and duration of abdominal pain in the two groups were statistically analyzed. The changes of liver and kidney function, APACHE II, and CTSI score were also recorded and compared.

RESULTS

The average frequency of complications, number of treatment cycles, number of cycles required for serum amylase recovery, and duration of abdominal pain were significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The liver and kidney function of the patients in the experimental group were obviously superior to those before treatment ($P < 0.05$), while the difference in the control group did not reach statistical significance. The APACHE II and CTSI scores in the experimental group were significantly lower than those

in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Continuous closed high-flow peritoneal lavage combined with blood purification can effectively reduce symptoms, shorten the treatment cycle, and improve prognosis in elderly patients with drug-induced severe acute pancreatitis.

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

Key Words: Continuous closed high flow peritoneal lavage; Blood Purification; Elderly patients; Severe pancreatitis; Drug-induced

Tang JH, Jiang R. Nursing care of elderly patients with drug-induced severe pancreatitis by continuous closed high flow peritoneal lavage combined with continuous blood purification. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 849-855 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/849.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.849>

摘要

目的

探讨在老年药源性重症胰腺炎患者在护理阶段使用封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化技术的临床效果。

方法

选取长兴县中医院急诊内科于2017-01/2018-01之间将所收治50例在护理期间采用连续性封闭式高流量腹腔冲洗联合血液净化技术的老年药源性重症胰腺炎患者编入实验组并将50例在护理期间只基础护理措施的老年药源性重症胰腺炎患者编入对照组, 统计两组患者在护理期间并发症平均发生次数, 治疗周期, 血清淀粉酶恢复周期, 腹痛持续时间, 以及患者治疗前后的肾功能, APACHE II, CTSI评分变化。随后用SPSS 24.0软件进行统计学分析, 当结果显示为 $P < 0.05$ 时认为数据差异具有统计学意义。

结果

经过护理后表明实验组患者平均并发症发病次数, 治疗周期, 血清淀粉酶恢复周期, 腹痛持续时间分别为 0.18 ± 0.10 , 14.8 ± 3.4 , 3.2 ± 1.2 , 18.8 ± 15.4 与对照组的 0.26 ± 0.14 , 18.8 ± 2.6 , 4.6 ± 1.5 , 25.6 ± 20.3 相比明显更低; 实验组治疗前后Bun, Scr, UA的数值分别为 9.6 ± 4.8 , 148.6 ± 82.8 , 260.7 ± 120.4 和 8.4 ± 4.6 , 110.7 ± 68.4 , 178.6 ± 78.6 对照组治疗前后Bun, Scr, UA的数值分别为 9.5 ± 5.7 , 142.8 ± 85.2 , 286.8 ± 124.8 和 9.3 ± 5.5 , 114.4 ± 69.8 , 208.4 ± 100.6 , 实验组患者治疗后肾功能明显优于治疗前而对照组治疗前后的差异不具有统计学意义; 实验组治疗前后APACHE II,

CTSI评分分别为 16.8 ± 3.4 , 6.8 ± 1.3 和 15.6 ± 4.4 , 6.2 ± 1.8 , 对照组治疗前后APACHE II, CTSI评分分别为 17.1 ± 2.9 , 5.0 ± 1.2 和 10.2 ± 3.1 , 4.1 ± 1.4 。实验组患者治疗前APACHE II, CTSI评分与对照组差异不大, 治疗后明显低于对照组。

结论

在老年重症胰腺炎患者的护理阶段中使用连续性封闭式高流量腹腔冲洗联合血液净化技术进行干预可有效减轻患者的症状, 缩短患者的治疗周期, 提升患者的预后。

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

关键词: 连续性封闭式高流量腹腔冲洗; 血液净化; 老年患者; 重症胰腺炎; 药源性

核心提要: 药源性急性胰腺炎是老年患者的主要集中类型, 与其他类型的胰腺炎相比特点十分突出。然而还没有一项研究针对这一群特殊类型的胰腺炎给予肯定结论, 本实验在综合了其他类型胰腺炎治疗和老年药源性重症胰腺炎特点的情况下采用连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化的办法进行干预, 并取得了相同的成果。具有较为重要的临床指导意义。

汤建红, 江瑞. 连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化在老年药源性重症胰腺炎患者的护理. *世界华人消化杂志* 2018; 26(14): 849-855 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/849.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.849>

0 引言

急性胰腺炎是临床上常见的消化系统疾病, 该病是由多种原因作用从而产生胰腺组织自消化并胰腺水肿, 出血甚至坏死等炎性损伤为特点的疾病^[1]。根据流行病学的研究表明^[2-6]由于噻嗪类, 磺胺类, 硫唑嘌呤, 糖皮质激素的广泛应用应用导致急性胰腺炎的发病率大幅度提升, 老年患者则是这些药品的主要使用群体, 因此由药源性因素所引发的急性胰腺炎患者多集中在老年人群体当中^[7]。随着我国人口老龄化速度的加快, 必然会导致我国药源性急性胰腺炎患者的发病数量继续上升^[8]。而老年人群中最主要的特点在于身体机能较差, 恢复能力较慢, 这也造成了患者的死亡率较高的问题。在既往的观点中^[8]认为老年患者的预后水平和护理手段之间存在着直接关系, 而且研究表明^[9]连续性封闭式高流量腹腔冲洗技术和血液净化技术都能够对改善急性胰腺炎患者的预后发挥着一定的作用, 然而研究仅限于单独应用的状态, 而且没有对老年药源性急性重症胰腺炎的护理

干预效果给予一定的结论, 因此本实验将通过回顾性分析的方法, 对连续性封闭式高流量腹腔冲洗联合血液净化技术在老年药源性急性重症胰腺炎患者的护理阶段的使用价值进行探讨, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取长兴县中医院急诊内科于2017-01/2018-01之间收治的50例在护理阶段采用连续性封闭式高流量腹腔冲洗联合血液净化技术干预的老年药源性急性重症胰腺炎患者和50例护理阶段采用常规护理干预的老年药源性急性重症胰腺炎患者, 将采用连续性封闭式高流量腹腔冲洗联合血液净化技术干预的老年药源性急性重症胰腺炎患者编入实验组并将护理阶段采用常规护理干预的老年药源性急性重症胰腺炎患者编入对照组。所有患者在入院后均立即开展相关诊断检查工作, 临床体征和辅助诊断结果均参考2016年由中华医学外科学分会胰腺外科学组编写的急性胰腺炎诊断指南^[10], 在符合实验标准后编入实验。实验前将实验的所有有关内容报备到伦理委员会并保证实验内容符合《赫尔辛基宣言》中的相关要求, 在获得批准后将开始进行有关操作。在患者编入实验后由护理人员向患者解释实验的相关流程, 主要操作以及注意事项, 在患者与家属都同意后签署《知情同意书》, 在将所有实验有关文件保存在北京大成(南京)律师事务所(江苏省南京市鼓楼区集慧路18号联创科技大厦A座9-10楼, 210036)。实验组患者中男性42例, 女性8例, 年龄58-84岁, 平均年龄 67.83 ± 4.84 岁, 患者中有噻嗪类药品接触史47例, 糖皮质激素类药品接触史36例, 磺胺类药品接触史24例, 硫唑嘌呤接触史6例。对照组患者中男性40例, 女性10例, 年龄56-88岁, 平均年龄 68.84 ± 5.86 岁, 患者中有噻嗪类药品接触史46例, 糖皮质激素类药品接触史38例, 磺胺类药品接触史20例, 硫唑嘌呤接触史4例。两组患者经过统计学分析表明数据之间的差异不具有统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 基础护理: 所有患者在入院后均进入重症监护室实施重症监护治疗, 运用综合治疗法治疗120 h, 全程禁食水并实施胃肠减压术, 对部分疼痛反应强烈的患者使用止痛药和解痉药, 24 h全程监护外周血电解质, pH值, 对于水电解质酸碱平衡失调的患者立即给予纠正治疗, 对有休克风险的患者实施抗休克治疗, 运用抗菌素进行常规抗感染治疗。采用奥曲肽降低胰腺外分泌水平, 运用奥美拉唑预防胃内应急性溃疡的产生, 监控患者血氧含量并每0.5 h进行一次血气分析, 结合检查结果运用机械插管, 机械通气, 高流量吸氧等方式给予纠正。评估患者的营养状态, 合理规划患者的肠外营养

治疗方案。

实验组患者在此基础上增加持续血液净化技术和持续高流量腹腔冲洗技术进行干预。

1.2.2 连续血液净化: 在患者入院后6 h之内对患者进行时长为72 h的持续血液净化治疗。具体操作方案如下, 首先对患者选择右侧股静脉进行插管处理或者在颈内静脉通过留置单针双腔导管建立起体外循环系统, 患者血液净化模式为连续性静脉-静脉血液滤过模式, 具体设备为德国制造的Braun Dipac CRRT血滤机和F60聚砜膜血液滤过器, 面积参数为 1.2 m^2 , 置换液配方由东部战区南京总医院提供, 置换液采用稀释的方式进行输入, 流量设定为1500-2000 min/L, 血液流量设定为150-200 min/L, 超滤水平通过病案记录的全天治疗量和生理需求量制定。(1)保持血流通畅, 血流通畅是血液净化是否成功的重要前提。在治疗开始之前要保证患者的动静脉压力处于要求范围之内变化, 尤其是动静脉压力变化和血滤器压力变化, 如果压力过大或者是过低的时候应该立即检查设备的流通情况, 观察是否存在导管脱落的问题, 并检查导管内是否存在血块。在患者翻身后要检查体位是否正确。滤过器液体颜色也是观察的一项重要参考指标, 应保证过滤器内部血液分布均匀, 滤出液流动通畅, 当过滤器表现出条索状或颜色变深时要立即更换过滤器, 必要时可使用抗凝药防止血栓形成;(2)维持机体循环稳定性, 在治疗时虽然能够清楚体内水分但是也会造成体内部分血浆蛋白的流失, 这很容易产生低血压改变, 在此时应关注患者心电监护的变化情况, 对患者生命体征的变化也要24 h监护, 每0.5 h记录一次中心静脉压的变化, 记录BGA, ION, 血糖的变化水平和液体出入量, 根据患者的病情变化调整液体的输入量, 置换液的温度, 超滤量等, 要有计划的运用脱水治疗, 但是要严密防范低血压, 低血糖, 低血钾等问题出现。如果患者发热置换液不可加热, 从而发挥出物理降温的效果, 当患者体温恢复到正常水平后保持置换液恒温状态, 并维持体温不变, 预防低体温发生;(3)预防出血性改变, 在患者治疗期间选择合适的抗凝药治疗, 严格预防体内出现出血性改变。全程要监视导管插管处是否有渗血, 全身有无淤血点, 引流管中是否有血液成分, 每2 h检测一下凝血指标的变化, 如果发生异常立即通知临床医师并改变患者的抗凝药使用方案, 必要时可以使用止血剂和鱼精蛋白;(4)预防感染, 局部感染是插管引发的常见并发症, 在患者护理期间尽量将患者放置在单人房之中, 对病房地面消毒工作应落实到位, 操作时注意严格遵守无菌规则, 置换液现配现用, 每日更换2次插管部位的敷料, 并要清理患者的局部卫生情况, 保证局部环境清洁干燥。按照医嘱要求应用抗菌素治疗, 对

表 1 两组患者在护理期间并发症平均发生次数、治疗周期、血清淀粉酶恢复周期、腹痛持续时间

分组	并发症平均发生次数/次	治疗周期/d	血清淀粉酶恢复周期/d
实验组	0.18 ± 0.10	14.8 ± 3.4	3.2 ± 1.2
对照组	0.26 ± 0.14	18.8 ± 2.6	4.6 ± 1.5
P	<0.05	<0.05	<0.05

可能被清楚的药物应注意调整用药剂量和用药时间, 保证药品在人体内的浓度达到有效浓度; (5)增强营养, 在血液净化技术治疗患者的阶段会造成体内的营养物质在清除水分, 炎症介质, 代谢产物的同时也被大量清除。而由于患者长期禁食水和高代谢状态, 在治疗阶段必须在肠外营养治疗方案中给予足量的热量和营养物质, 以提升患者的免疫力和恢复能力。

1.3 持续高流量恒温腹腔冲洗技术 患者在接受持续高流量恒温腹腔冲洗治疗时选用的设备为美国baxter公司所生产的腹透硅胶直管及双联系统和冀州市康复设备厂生产的输液恒温器, 在治疗开始之前切开患者的腹膜并置管, 所用液体为baxter公司所生产的配套1.5%, 2.5%, 4.25%腹透液, 在患者入院后根据水平衡情况选择患者适合的腹透液, 每日冲洗20-30 L, 模式为持续性腹腔灌洗, 当患者的灌洗液恢复到清亮以后将流量控制在10 L/d, 治疗一直维持到患者病情稳定, 血尿淀粉酶水平恢复到常规状态, 临床症状消失为止。如果患者发生急性肾衰竭则应该再维持8 L/d的腹膜透析一直到肾功能恢复为止。

1.3.1 输液恒温器的使用方法: 在治疗前将输液恒温器插上电源, 随后将恒温夹子夹在输液器距离乳头2 cm处, 如果输液器的部位过高则温度较低, 如果输液器的部位过低则影响引流管的稳定性。在治疗阶段随时检查输液管内的液体是否处于恒温器的凹槽当中, 固定好恒温器防止其掉落, 必要时可使用胶布来增加其结构稳定性, 保证患者的腹透液能过持续稳定恒温。

1.3.2 引流管的护理: (1)了解手术内容, 使用记号笔对各引流部位进行标记, 了解各个部位的作用; (2)对胰床下, 文氏孔, 盆腔等部位的引流管连接一个一次性胃肠减压器或者中心负压吸引器。对各个引流管增加固定设施, 防止引流管发生折叠等问题运用医用胶布将冲洗接头固定妥当, 防止患者因为翻身或者无意识的活动将冲洗管扯掉, 引导患者如何翻身, 教会患者在翻身之前先揭开引流袋, 固定妥当后再翻身; (3)在患者术后6 h时当其生命体征稳定可将床头上抬20 cm以利回流; (4)护理人员在护理期间应注意观察患者的临床体征和主要表现, 记录患者24 h内的引流液液体总量, 颜色, 性质, 并将记录结果落实在每一根引流管之上。在患者术后1-3 d, 引

流液表现为血性, 如果引流液总量上升而且颜色变浓则表现出胰床部位有大量出血。如果此时还发现患者的脉搏细数, 血压骤降则还应考虑患者是否存在因内消化而造成的血管损伤和继发性出血。如果引流液中可见胆汁, 肠液等成分则表明出现内生性胆瘘, 肠瘘等情况, 此时应立即通知主治医师开展下一步手术。

统计学处理 使用Navicat Premium 11.2.1400软件建立数据库, 随后运用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析, 计量资料以mean±SD的形式表示, 对计数资料选择 χ^2 检验, 对计量资料选择t检验, $P<0.05$ 则数据间差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者在护理期间并发症平均发生次数, 治疗周期, 血清淀粉酶恢复周期, 腹痛持续时间情况 我们对两组患者住院期间治疗周期, 并发症平均发生次数, 血清淀粉酶恢复周期, 腹痛持续时间进行了调查结果如表1所示, 实验组并发症平均出现次数, 治疗周期, 血清淀粉酶恢复周期, 腹痛持续时间都明显低于对照组且数据差异具有统计学意义, 这表明连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化在加快患者康复, 减少并发症出现, 缓解临床症状方面具有突出的效果。

2.2 两组患者治疗前后肾功能变化情况 两组患者治疗前后肾功能变化情况治疗前后的肾功能指标变化如表2所示, 实验组与对照组在实验前的数据差异不具有统计学意义, 实验组治疗后肾功能各项指标明显低于实验前且数据差异具有统计学意义, 对照组肾功能各项指标虽然有所下降但是数据差异不具有统计学意义。这表明连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化技术在患者护理阶段可有效降低患者的肾损伤。

2.3 两组患者治疗前后APACHE II, CTSI评分变化情况 实验组和对照组治疗前后APACHE II, CTSI评分变化如表2所示, 实验组和对照组在实验前的数据差异不具有统计学意义, 实验组实验后APACHE II, CTSI评分均有明显降低且数据差异具有统计学意义, 对照组APACHE II, CTSI评分实验后数据低于实验前但数据差异不具有统计学意义。这表明连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化在提升患者的预后方面具

表 2 两组患者治疗前后肾功能变化情况

分组	BuN ($\mu\text{g/mL}$)	Scr ($\mu\text{g/mL}$)	UA ($\mu\text{g/mL}$)
实验组			
实验前	9.6 \pm 4.8	148.6 \pm 82.8	260.7 \pm 120.4
实验后 ^a	8.4 \pm 4.6	110.7 \pm 68.4	178.6 \pm 78.6
对照组			
实验前	9.5 \pm 5.7	142.8 \pm 85.2	286.8 \pm 124.8
实验后	9.3 \pm 5.5	114.4 \pm 69.8	208.4 \pm 100.6

^a $P < 0.05$, 与实验组实验前比较。

表 3 两组患者治疗前后APACHE II, CTSI评分变化情况

分组	APACHE II	CTSI
实验组		
实验前	16.8 \pm 3.4	6.8 \pm 1.3
实验后	15.6 \pm 4.4	6.2 \pm 1.8
对照组		
实验前	17.1 \pm 2.9	5.0 \pm 1.2
实验后	10.2 \pm 3.1	4.1 \pm 1.4

有重要的作用。

3 讨论

急性重症胰腺炎是临床系统的常见性疾病^[11], 老年人群由于多数有慢性病基础而且需要长期大量服用药物, 因此老年急性重症胰腺炎多是药源性因素^[12]。这类患者在临床上具有病情更复杂, 并发症风险更高以及病死风险更高的特点^[13]。随着医学技术的不断发展, 对于药源性急性重症胰腺炎患者的治疗方案经过了不断摸索^[14], 到今天已经逐渐成熟并研发出了手术和非手术治疗的两套方案^[15]。而最近的研究^[16,17]又提出了个体化综合治疗的理念, 在2013年的急性胰腺炎诊断和治疗指南当中就提出了重症胰腺炎的首选治疗方案应该倾向于非手术治疗^[18], 而且治疗期间不应该单一认定为外科疾病还是内科疾病, 而是应该多学科协同治疗, 这表明急性重症胰腺炎对于机体的损伤可造成多系统障碍。因此在本文中对于患者的治疗效果不但采用腹痛持续时间, 治疗周期, 血清淀粉酶恢复周期, 并发症平均发病人次, 而且还系统性的引入了APACHE II, CTSI两套重症医学科常用的评分系统, 并且还运用肾功能检测指标评估患者的预后。

肠麻痹是急性胰腺炎患者的常见并发症。冷刺激可增加肠痉挛的发病风险^[19-22], 而且大量的低温液体进入腹腔后可降低患者腹腔内神经的活性。同时由于低温造成了肠血管痉挛从而激发性的引发肠壁缺血。这样不但

会增加腹痛的持续时间而且还会增加肠麻痹的发病风险。在本实验中实验组在腹腔冲洗时采用恒温技术, 这样首先可以及时清除腹腔内部造成神经损伤的不良物质, 同时运用恒温器能够对患者的腹透液提供一定的温度保障。通过表1的数据可得知实验组患者的腹痛持续时间较短, 这与以上理论基本符合。而且应用恒温器提升腹透液的温度可避免机体因低温产生的凝血因子合成量降低和纤维蛋白原水平下降, 凝血因子活性下降的可能, 减少了发生DIC并造成其他系统功能损伤的可能^[20]。而在对照组患者中, 基础治疗项目也包含了生理盐水腹腔冲洗的操作, 但是并不是所有患者都应用这种操作, 而且生理盐水的温度低于体温, 针对低温所带来的损伤护理人员并非没有采取相应的措施。护理人员在操作时对患者运营暖水袋保温, 但是暖水袋温度不稳定而且操作繁琐同时还有局部烫伤风险, 因此对于患者而言效果并不理想。通过上述实验结果可以得知在药源性急性胰腺炎患者发病阶段应用恒温腹腔连续性冲洗在减轻患者肠麻痹时主要突出在于一方面清除了体内的不利因子, 一方面减少了低温造成的胃肠道损伤。

在急性重症胰腺炎发病后胰蛋白酶原大量被激活, 引发胰腺自我消化现象。这导致胰腺和周围组织大量坏死并将部分细胞成分带入血液, 从而激发性引发白细胞系统被大量激活, 此时促炎性细胞因子, 肿瘤坏死因子, 白细胞介素等细胞因子的表达水平都会增高^[23-27]。在这种情况下机体血管通透性发生改变, 肾脏和肺均率先发生功能障碍。并在随后引发多器官功能衰竭^[28-30]。在本实验中实验组和对照组均运用奥美拉唑治疗, 可有效降低患者应激性溃疡的发病风险。实验组患者在此基础上增加了血液净化设施, 虽然运用腹腔冲洗技术可以有效清除腹腔内坏死组织, 病原体, 毒素, 炎症介质, 血管活性物质, 但是仍有少量物质仍然会进入血液当中并造成损害, 血液净化系统所运用的过滤系统是合成膜, 具有十分良好的生物相容性, 不会对免疫系统产生刺激。同时在清除炎性细胞因子方面具有十分理想的效果, 从

而对SAP进行一定的调节. 同时运用血液净化技术还能清除淀粉酶, 脂肪酶, 胰蛋白酶等物质, 还能减轻组织水肿, 提升组织供氧能力, 对预防多器官功能障碍有着显著的作用. 通过表2的结果可以看出实验组患者的肾功能优于对照组, 这表明实验组在经过血液净化后可有效减轻机体免疫系统对肾脏的损伤, 而对照组患者没有使用血液净化系统则肾功能较差. 这一结果与前人的研究基本相似. 同时表1中血清淀粉酶恢复周期可以看出实验组患者运营血液净化技术其清除胰腺释放的酶类具有十分明显的效果. 在表3的数据中发现实验组患者APACHE II, CTSI评分都下降明显而对照组则没有明显改变, 这说明提升机体组织供氧能力后对体内缺氧状态改善, 在提升患者预后方面具有重要的作用. 通过上述试验结果证明了, 连续性血液净化技术可以在患者的预后改善方面主要表现在于能够及时清除血液内部因有害因子造成的损伤. 本实验中实验组治疗周期和并发症发病平均人次明显下降, 这表明连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化技术在缩短患者的治疗周期, 降低并发症方面具有突出的作用.

连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化应用于老年药源性重症急性胰腺炎的护理工作中可有效缓解症状, 缩短治疗周期, 减少并发症, 提升预后水平, 在临床护理工作当中具有一定的参考意义.

文章亮点

实验背景

药源性重症胰腺炎是老年消化系统疾病的常见类型, 该病和其他类型胰腺炎有着一定的区别, 然而在临床护理阶段却没有一个与之相配套的方案. 老年药源性药源性重症胰腺炎患者在这个背景下多数预后不良.

实验动机

本研究通过结合既往对重症胰腺炎患者的护理干预手段和老年性药源性重症胰腺炎特点进行治疗, 以期能够为老年性药源性重症胰腺炎的治疗提供新的护理流程.

实验目标

本研究阐述了老年性药源性重症胰腺炎患者在临床护理阶段使用封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化技术进行干预, 为该特殊类型重症胰腺炎患者的临床护理阶段提供了新的思路.

实验方法

通过随机分组双盲对照试验统计长兴县中医院急诊内

科接收的老年性药源性重症胰腺炎患者在接受封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化技术和常规护理情况下的肾功能, 并发症, 住院周期, 症状维持周期和两种预后评分. 分析封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化技术的具体作用.

实验结果

封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化技术干预的患者在治疗周期, 症状维持时间, 并发症, 肾功能和预后指标上都明显优于常规治疗.

实验结论

运用封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化技术干预能够有效提升药源性老年重症胰腺炎患者的预后.

前景展望

封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化技术在针对老年药源性重症胰腺炎方面具有专一性护理作用, 在临床工作中值得广泛使用.

4 参考文献

- 1 Xiping Z, Yan P, Xinmei H, Guanghua F, Meili M, Jie N, Fangjie Z. Effects of dexamethasone and Salvia miltiorrhizae on the small intestine and immune organs of rats with severe acute pancreatitis. *Inflammation* 2010; 33: 259-266 [PMID: 20127399 DOI: 10.1007/s10753-010-9180-9]
- 2 Landahl P, Ansari D, Andersson R. Severe Acute Pancreatitis: Gut Barrier Failure, Systemic Inflammatory Response, Acute Lung Injury, and the Role of the Mesenteric Lymph. *Surg Infect (Larchmt)* 2015; 16: 651-656 [PMID: 26237406 DOI: 10.1089/sur.2015.034]
- 3 Zhao X, Tang W. "Re. 'Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: A prospective controlled, randomized clinical trial.' Can we really do without enteral nutrition?" Author's response. *Nutrition* 2016; 32: 154-155 [PMID: 26541716 DOI: 10.1016/j.nut.2015.09.002]
- 4 曹媛媛, 高勇, 李培. 重症急性胰腺炎患者腹腔穿刺放置双套管冲洗引流的护理. *解放军护理杂志* 2011; 28: 61-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2011.17.020]
- 5 李玉民, 毛杰. 腹腔引流在外科感染防治中的合理应用. *中国实用外科杂志* 2016; 36: 143-146 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-208.2016.02.05]
- 6 蔡军峰, 袁茜, 黄瑞萍. 腹腔双套管引流冲洗治疗重症胰腺炎合并胰腺感染坏死患者的护理研究. *世界最新医学信息文摘* 2017 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2017.97.165]
- 7 Lv JC, Wang G, Pan SH, Bai XW, Sun B. Lycopene protects pancreatic acinar cells against severe acute pancreatitis by abating the oxidative stress through JNK pathway. *Free Radic Res* 2015; 49: 151-163 [PMID: 25410533 DOI: 10.3109/10715762.2014.988150]
- 8 Dupont B, Piquet MA. Re. "Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: A prospective controlled, randomized clinical trial": Can we really do without enteral nutrition? *Nutrition* 2016; 32: 154 [PMID: 26643751 DOI: 10.1016/j.nut.2015.04.012]
- 9 Zhang T, Xia M, Zhan Q, Zhou Q, Lu G, An F. Sodium

- Butyrate Reduces Organ Injuries in Mice with Severe Acute Pancreatitis Through Inhibiting HMGB1 Expression. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1991-1999 [PMID: 25686746 DOI: 10.1007/s10620-015-3586-z]
- 10 田晓, 张红梅, 刘建军. 连续腹腔灌洗治疗重度急性胰腺炎的系统评价. *福建医科大学学报* 2016; 50: 392-398
- 11 段宏军, 安媛, 王峰. 急性重症胰腺炎围手术期持续腹腔灌洗和术后血液滤过的疗效观察. *河北医药* 2015; 3401-3403 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2015.22.013]
- 12 沈鸣雁, 徐雯, 王仁芳. 联合腹腔冲洗模式在重症急性胰腺炎腹腔感染患者中的应用. *中华急诊医学杂志* 2017; 26
- 13 吴本华, 周应生, 雷平光. 猪尾巴管腹腔灌洗治疗急性重症胰腺炎介入时机的临床研究. *中国医药科学* 2017; 7: 154-157 [DOI: 10.2095-0616(2017)15-154-05]
- 14 Chen GY, Dai RW, Luo H, Liu WH, Chen T, Lin N, Wang T, Luo GD, Tang LJ. Effect of percutaneous catheter drainage on pancreatic injury in rats with severe acute pancreatitis induced by sodium taurocholate. *Pancreatology* 2015; 15: 71-77 [PMID: 25455348 DOI: 10.1016/j.pan.2014.10.005]
- 15 Sun S, He L, Bai M, Liu H, Li Y, Li L, Yu Y, Shou M, Jing R, Zhao L, Huang C, Wang H. High-volume hemofiltration plus hemoperfusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study. *Ann Saudi Med* 2015; 35: 352-358 [PMID: 26506968 DOI: 10.5144/0256-4947.2015.352]
- 16 Zhu HM, Guo SQ, Liao XM, Zhang L, Cai L. Embryonic natural orifice transluminal endoscopic surgery in the treatment of severe acute pancreatitis complicated by abdominal compartment syndrome. *World J Emerg Med* 2015; 6: 23-28 [PMID: 25802562 DOI: 10.5847/wjem.1920-8642.2015.01.004]
- 17 熊高飞, 江堤, 刘玉杰. 高脂血症性重症急性胰腺炎规范化治疗方案的探讨. *医学综述* 2014; 20: 4549-4551 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.24.000]
- 18 徐彦立. 联合血液净化治疗对重症急性胰腺炎患者炎症因子和疗效的影响. *重庆医学* 2015; 2553-2556 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.18.038]
- 19 张勇, 曾维政, 王云侠. 连续性血液净化治疗重症急性胰腺炎合并多器官功能障碍综合征的效果观察. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 320-323 [DOI: 10.1001-5256(2016)02-0320-04]
- 20 朱艳, 崔云, 张育才. 连续性血液净化辅助救治儿童重症急性胰腺炎. *中华儿科杂志* 2017; 55: 338-342 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.05.006]
- 21 周海英. 零缺陷护理干预用于连续性血液净化治疗重症急性胰腺炎中的应用价值. *现代消化及介入诊疗* 2016; 21: 917-919 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.06.044]
- 22 田晓华, 张智新, 陈长香. 血液净化及乌司他丁联合治疗重症急性胰腺炎的临床及护理效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1479-1483 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i9.1479]
- 23 Zhu HM, Guo SQ, Liao XM, Zhang L, Cai L. Embryonic natural orifice transluminal endoscopic surgery in the treatment of severe acute pancreatitis complicated by abdominal compartment syndrome. *World J Emerg Med* 2015; 6: 23-28 [PMID: 25802562 DOI: 10.5847/wjem.1920-8642.2015.01.004]
- 24 Zhu H, Huang L, Zhu S, Li X, Li Z, Yu C, Yu X. Regulation of autophagy by systemic admission of microRNA-141 to target HMGB1 in L-arginine-induced acute pancreatitis in vivo. *Pancreatology* 2016; 16: 337-346 [PMID: 27017485 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.004]
- 25 Bouwense SA, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Bakker OJ, Banks PA, Boermeester MA, Cappendijk VC, Carter R, Charnley R, van Eijck CH, Freeny PC, Hermans JJ, Hough DM, Johnson CD, Laméris JS, Lerch MM, Mayerle J, Mortelet KJ, Sarr MG, Stedman B, Vege SS, Werner J, Dijkgraaf MG, Gooszen HG, Horvath KD; Acute Pancreatitis Interobserver Study Group. Describing Peripancreatic Collections According to the Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: An International Interobserver Agreement Study. *Pancreas* 2017; 46: 850-857 [PMID: 28697123 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000863]
- 26 Horibe M, Sasaki M, Sanui M, Sugiyama D, Iwasaki E, Yamagishi Y, Sawano H, Goto T, Ikeura T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Shinomiya W, Miyazaki D, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Moriya T, Shirai K, Mayumi T, Kanai T. Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors Has No Efficacy in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Pancreas* 2017; 46: 510-517 [PMID: 27977624 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000775]
- 27 Jee SL, Jarmin R, Lim KF, Raman K. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study. *Asian J Surg* 2018; 41: 47-54 [PMID: 27530927 DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.07.010]
- 28 Wang T, Liu LY, Luo H, Dai RW, Liang HY, Chen T, Yan HT, Cui JF, Li NL, Yang W, Liu WH, Tang LJ. Intra-Abdominal Pressure Reduction After Percutaneous Catheter Drainage Is a Protective Factor for Severe Pancreatitis Patients With Sterile Fluid Collections. *Pancreas* 2016; 45: 127-133 [PMID: 26390416 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000420]
- 29 Garg R, Mohan BP, Krishnamoorthi R, Rustagi T. Pre-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) administration of rectal indomethacin in unselected patients to reduce post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol* 2018 [PMID: 29619673 DOI: 10.1007/s12664-018-0841-1]
- 30 Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, Rao GV, Reddy DN, Subramanyam C, Sasikala M, Talukdar R. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep* 2017; 7: 43640 [PMID: 28255158 DOI: 10.1038/srep43640]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



丁酸抑制溃疡性结肠炎分子机制的研究进展

冉舒文, 慕春龙, 朱伟云

冉舒文, 慕春龙, 朱伟云, 江苏省消化道营养与动物健康重点实验室 南京农业大学动物科技学院消化道微生物实验室 江苏省南京市 210095

冉舒文, 在读硕士, 主要从事消化道微生物的研究.

作者贡献分布: 本文综述由冉舒文完成; 慕春龙进行文章选题设计和文章修改; 朱伟云进行文章修改.

通讯作者: 慕春龙, 博士, 讲师, 210095, 江苏省南京市玄武区卫岗1号, 江苏省消化道营养与动物健康重点实验室, 南京农业大学动物科技学院消化道微生物实验室. muchunlong@njau.edu.cn

收稿日期: 2018-03-19

修回日期: 2018-04-11

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-18

Mechanisms for butyrate to inhibit ulcerative colitis

Shu-Wen Ran, Chun-Long Mu, Wei-Yun Zhu

Shu-Wen Ran, Chun-Long Mu, Wei-Yun Zhu, Jiangsu Provincial Key Laboratory of Gastrointestinal Nutrition and Animal Health; Laboratory of Gastrointestinal Microbiology, College of Animal Science and Technology, Nanjing Agriculture University, Nanjing 210095, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Chun-Long Mu, Ph.D, Lecturer, Jiangsu Provincial Key Laboratory of Gastrointestinal Nutrition and Animal Health; Laboratory of Gastrointestinal Microbiology, College of Animal Science and Technology, Nanjing Agriculture University, 1 Weigang, Xuanwu District, Nanjing 210095, Jiangsu Province, China. muchunlong@njau.edu.cn

Received: 2018-03-19

Revised: 2018-04-11

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-18

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a kind of inflammatory bowel disease that damages health seriously, and it is reported

that butyrate could be used to treat UC. The underlying mechanism is that butyrate can activate G protein-coupled receptors to influence the downstream signaling pathways, thereby inhibiting the expression of cytokines and the differentiation and migration of immune cells. Besides, butyrate can activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma, thus decreasing cell permeability and protecting the integrity of the intestinal mucosa. Butyrate can also inhibit the nuclear factor-kappa B signaling pathway, inhibiting the expression of cytokines, accelerating the apoptosis of T cells, and promoting the secretion of human defense peptides. Based on the recent research, we review the underlying mechanisms by which butyrate relieves UC to provide evidence for the clinical application of butyrate.

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

Key Words: Butyrate; Ulcerative colitis; G protein-coupled receptor; Peroxisome proliferator-activated receptor gamma; Histone deacetylase

Ran SW, Mu CL, Zhu WY. Mechanisms for butyrate to inhibit ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 856-861 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/856.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.856>

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是严重影响人类健康的一种炎症性肠道疾病, 研究发现丁酸的添加有助于缓解UC. 已有研究表明丁酸可能通过促进组蛋白乙酰化或者激活G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPRs)进而激活下游的信号途径抑制炎症基因表达. 本文结合近年来的研究进展发现丁酸抑制UC的主要机制是, 首先丁酸可以激活GPRs, 进而激活其下游的信号通路, 影响炎症因子

表达, 对免疫细胞的分化和迁移产生影响; 其次丁酸也可以激活过氧化物酶体增殖物激活受体, 促进紧密连接蛋白表达, 保证肠道的屏障功能; 丁酸也可以抑制NF- κ B信号通路激活, 抑制炎症因子表达, 促进T细胞凋亡, 促进肠道抗菌肽的分泌. 本文结合近年来的研究进展, 综述了丁酸抑制溃疡性结肠炎的主要机制以及丁酸在治疗溃疡性结肠炎方面的应用, 为丁酸在溃疡性结肠炎治疗中的机制研究方面提供参考.

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

关键词: 丁酸; 溃疡性结肠炎; GPRs; PPAR γ ; HDAC

核心提要: 研究发现丁酸可以抑制溃疡性结肠炎, 但对其机制并不清楚, 本文结合近年来的研究进展, 发现其主要原因是, 首先丁酸可以激活G蛋白偶联受体, 此外可以激活过氧化物酶体增殖物激活受体, 另外它也具有促进组蛋白乙酰化的作用.

冉舒文, 慕春龙, 朱伟云. 丁酸抑制溃疡性结肠炎分子机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(14): 856-861 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/856.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.856>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是临床上一种高发病率的肠道炎症, 其临床症状复杂, 在发病前期患者会发生腹泻、腹痛, 随着病情的加重, 病人出现便血、食欲减退、体重下降等症状^[1]. UC的发病机制复杂模糊, 目前没有统一的定论, 但是微生物的改变和UC的发生有密切的关系.

未被胃和前肠分解的碳水化合物到达结肠后, 经微生物发酵生成短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA), 丁酸是其中的一种, 它可以作为肠上皮细胞的能源物质, 对于肠道pH稳定、肠道菌群平衡、肠道电解质的稳定等都具有重要意义. 此外, 研究发现丁酸能够缓解UC, 作为机体的信号分子, 丁酸可以识别G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPRs)和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors gamma, PPAR γ), 激活下游的信号通路, 影响炎症因子和趋化因子表达; 另外, 丁酸作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)可以抑制NF- κ B信号通路, 抑制炎症因子表达、促进T细胞凋亡、促进抗菌肽分泌, 从而保护肠道黏膜, 维持肠道上皮完整. 本文综述了丁酸抑制UC的主要机制以及目前丁酸在缓解UC方面的应用.

1 GPR与UC

GPR是一类庞大的膜受体家族, 能够识别不同的配体, 通过不同的信号通路, 介导不同的生理功能. 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)也可以作为GPR的配体, 其受体主要包括GPR43、GPR41和GPR109A. Kobayashi等^[2]发现SCFA激活人肾皮质上皮细胞的GPR43和GPR41后, 抑制了单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)的表达, 从而抑制肾脏炎症的发生, GPR109A也能够被SCFA激活^[3]. 丁酸与这些GPR结合以后, 能激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、磷脂酶C信号通路从而影响炎症因子表达和免疫细胞的趋化和增殖.

1.1 丁酸激活GPR影响炎症因子的表达 炎症因子的过量表达是引起UC的一个重要因素, 丁酸激活GPR后一方面抑制了促炎因子的表达, 另一方面促进了抑炎因子的表达, 从而达到缓解炎症的效果. Cox等^[4]发现丁酸可以通过GPR43抑制LPS刺激下的人单核细胞产生白介素1(interleukin, IL-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α), 干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ), 且随着丁酸浓度的增加, 对炎症因子的抑制作用越强. 敲除小鼠的GPR109A基因导致炎症反应加重, 而丁酸的添加会导致IL-6的表达量下降, 促进IL-18的表达, 同时促进了Treg细胞的增殖^[5]. PGE2作为免疫抑制剂, 可以抑制IL-1 β 、TNF- α 等表达, 同时抑制Th1细胞的产生^[6]. 丁酸能够通过激活GPR43诱导PGE2的产生, 缓解LPS导致的炎症反应^[4]. 结肠上皮细胞表达的IL-18能够抑制机体的过度炎症反应, 是抑制结肠炎和结肠癌发生的有效因子, 丁酸激活GPR109A后促进了IL-18的表达^[5]. 丁酸通过激活GPR调节炎症相关因子的表达对于抑制过度炎症反应至关重要, 而GPR也将成为治疗UC的一个靶点.

1.2 丁酸激活GPR影响免疫细胞的迁移和分化 病原体入侵机体后, 炎性细胞在各种黏附分子和趋化因子作用下, 从血液迁移到炎症部位清除抗原, 但是白细胞的过度激活和招募是引发炎症反应的一个重要因素^[7]. 丁酸激活炎性细胞表面受体GPR会影响趋化分子、黏附分子的表达进而对白细胞的迁移产生影响. Vinolo等^[8]用丁酸的前体药物三丁酸甘油酯饲喂小鼠, 然后给小鼠腹腔注射1%的糖原溶液, 结果发现相比对照组小鼠, 试验组小鼠腹腔炎症因子TNF- α 、一氧化氮(nitric oxide, NO)以及嗜中性粒细胞趋化因子CINC-2 α 的表达量显著下降, 向腹腔迁移的白细胞数量显著减少. LPS会诱导人树突状细胞产生大量的趋化因子如CXCL9、CXCL10等, 用丁酸处理后, 人树突状细胞中这些趋化因子的表达量均显著下降^[9]. MCP-1是机体重要的趋化因子, 口服丁酸可以降低脂肪组织中MCP-1的表达量^[3]. 虽然丁酸可以

通过抑制趋化因子的表达抑制白细胞迁移, 缓解炎症反应, 但是有体外试验表明丁酸可以直接诱导巨噬细胞趋化^[10], 发挥促炎作用, 而出现这种矛盾的原因可能是不同的细胞会对SCFA做出不同的反应. 丁酸通过影响炎症细胞的招募抑制炎症也是丁酸发挥抑炎作用的重要途径.

T细胞作为一种重要的免疫细胞, 对于调节免疫反应意义重大, 丁酸也会影响T细胞的增殖和分化, 会增加抑炎的调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)数量, 抑制促炎的Th1细胞(T helper cell 1, Th1)和Th17细胞(T helper cell 17, Th17)分化. 丁酸处理人树突状细胞后, 用LPS诱导炎症状态, 结果发现炎症因子IL-6、IL-12B的表达被抑制, 而IL-12B是IL-12和IL-23重要的组成部分, 这两种炎症因子能够分别诱导Th1细胞的增殖和Th17细胞的扩散, 因此作者认为丁酸通过影响T细胞的增殖和分化, 提高机体的抗炎性能^[9]. 丁酸诱导Treg细胞的增殖可能是通过促进Foxp3启动子的乙酰化而实现的^[11]. 也就是说丁酸激活GPR以后, 可能会通过下游的信号通路促进Foxp3启动子的乙酰化, 促进抑炎的Treg细胞的增殖, 但是也有可能是丁酸直接作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂发挥这种作用.

2 丁酸激活PPAR γ 抑制UC

PPAR γ 是II型核受体超家族的成员之一, 在上皮细胞、单核细胞、树突状细胞等多种细胞中均检测到了这种受体的表达. PPAR γ 被激活后会影响细胞增殖, 降低细胞通透性, 其作用机制是PPAR γ 被激活以后, 会与另一种受体9-顺式-视黄醇X受体形成二聚体, 继而进入核内与特定基因即过氧化物酶体增殖物反应元件结合, 影响相关基因的转录^[12]. Kinoshita等^[13]用丁酸和PPAR γ 的配体同时处理HT-29细胞, 结果发现这两种物质都能诱导细胞增殖, 促进紧密连接蛋白表达、抑制促炎因子表达, 因此推测丁酸也是PPAR γ 的配体, 通过激活PPAR γ 信号途径, 降低细胞通透性. 此外PPAR γ 被激活以后可以和p65在核内结合形成复合物, 从而抑制NF- κ B信号通路产生炎症因子^[14]. 综上所述我们可以推测丁酸激活PPAR γ 以后, 一方面促进上皮细胞细胞分化, 增加紧密连接蛋白的表达量, 降低细胞通透性, 维持肠道黏膜的完整; 另一方面可能通过与NF- κ B分子结合形成复合物, 抑制NF- κ B信号通路, 降低促炎因子的含量.

3 丁酸作为HDAC抑制剂缓解UC

组蛋白的乙酰化会促进特异基因的表达上调, 而去乙酰化会抑制基因表达^[15]. 机体内的两种酶乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone

deacetylase, HDAC)维持机体的乙酰化水平平衡, 调控机体的基因表达稳定. 丁酸作为HDACI可以通过影响特异基因的乙酰化水平, 影响炎症因子和抗菌肽的表达.

3.1 丁酸通过抑制NF- κ B信号通路和促进T细胞凋亡缓解炎症 大部分炎症因子是通过NF- κ B信号通路产生的, 一般情况下细胞中的NF- κ B分子是没有活性的, 因为其抑制性蛋白(inhibitor kappaB, I κ B)与其结合抑制了它的活性^[16], 阻止NF- κ B信号途径激活. 当相应的TLR被激活以后, I κ B被降解, NF- κ B分子由失活状态转变为活性状态, 进入细胞核, 和其相应的靶基因结合, 促进炎症相关基因的表达^[17]. Aguila 比较了丁酸处理的细胞和正常细胞, 发现丁酸的处理会降低细胞核中p65的含量^[18]. Lee等^[19]发现口服丁酸钠会抑制LPS诱导的I κ B的磷酸化, 抑制NF- κ B分子与DNA的结合, 同时促进组蛋白的乙酰化, 进而抑制促炎因子表达, 缓解炎症. T细胞的大量增殖是过度炎症发生的一个重要标志, Zimmerman等^[20]发现丁酸通过促进Fas蛋白的乙酰化促进T细胞凋亡, 缓解结肠炎症, Ogawa等^[21]用丁酸处理人肝癌细胞发现了同样的现象. 丁酸抑制NF- κ B信号途径和促进T细胞凋亡是其能够治疗UC的重要特性.

3.2 丁酸促进抗菌肽的产生缓解炎症 宿主防御肽(human defense peptide, HDPs)是在机体发生炎症或感染时黏膜表面分泌的具有清除病菌和调节免疫作用的一种小分子肽, 是天然免疫的重要效应分子, 主要包括两种类型: 防御素和抗菌肽. 丁酸会促进HDP的产生. Xiong等^[22]发现丁酸通过抑制HDAC的活性上调HDP的表达, 从而提高了细胞的抗菌能力, 促进病原菌的清除, 抑制促炎因子IL-6、TNF- α 、IL-12的产生, 缓解大肠杆菌所导致的细胞炎症反应. 但是值得注意的是用另外一种HDACI-TST处理猪的肾脏细胞结果发现并不能诱导HDP的表达^[23], 这就说明除了具有促进乙酰化的作用, 丁酸可能还有其他的特性才能诱导HDP的表达. Dou等^[23]发现丁酸除了促进组蛋白的乙酰化外, 它还可以抑制NF- κ B信号通路和MAPK信号通路, 促进HDP的表达, 前边讲的都是抑制NF- κ B, 这里是激活, 怎么激活. Wang等^[24]也发现丁酸可以激活Caco-2细胞的环腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-环腺苷酸依赖的蛋白-cAMP反应原件结合信号途径. 这就说明丁酸可能激活NF- κ B和MAPK信号通路提高相关基因的乙酰化水平从而促进HDP的表达.

4 丁酸在治疗UC方面的应用

目前通过丁酸抑制肠道炎症的方法一方面是改变日粮结构, 例如通过增加粗纤维含量间接增加肠道中SCFA的含量; 另一方面就是直接用丁酸做灌肠剂或者口服.

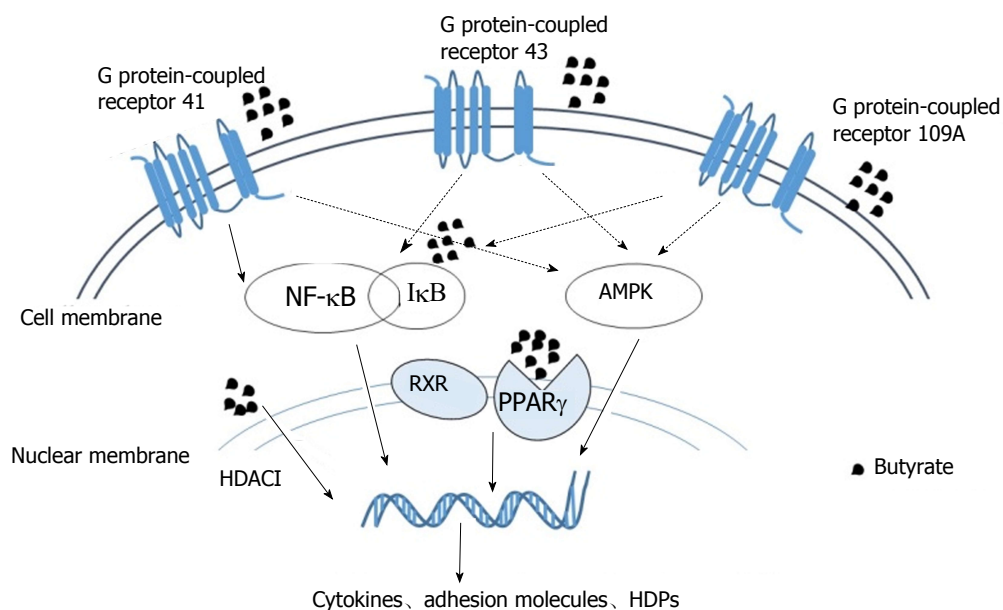


图1 丁酸抑制溃疡性结肠炎分子机制示意图. NF- κ B: 核因子- κ B; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; HDACI: 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; RXR: 9-顺式-视黄醇X受体; PPAR γ : 过氧化物酶体增殖物激活受体; HDPs: 宿主防御肽。

丁酸, 增加日粮粗纤维的含量能够促进肠道SCFA生成, 为肠道上皮细胞提供能量。此外, SCFA的肝脏代谢产物谷氨酰胺和乙酸乙酰乙酯也具有供能效应, 促进紧密连接蛋白表达, 维持肠黏膜完整^[25], 阻止病原菌入侵。SCFA的生成也改变了肠道环境, 降低肠道的pH值, 有利于肠道益生菌的定植, 维持肠道菌群稳态。研究发现, 给健康小鼠和DSS诱导发生结肠炎的小鼠饲喂富含黄酮类物质和碳水化合物的蔓越莓豆日粮, 结果健康小鼠体内SCFA含量上升, 肠道紧密连接蛋白表达量增加, 肠道黏膜屏障功能增强, 肠道微生物发生改变; 而结肠炎小鼠体内炎症因子含量下降, 结肠组织评分下降, 炎症状态得以改善^[26]。用菊粉饲喂结肠炎小鼠, 发现小鼠结肠和盲肠组织中的促炎因子IL-6和IL-8的表达量显著下降, NF- κ B信号通路被抑制, 肠道菌群发生改变^[27]。用高纤维含量的日粮饲喂患有结肠息肉的小鼠, 发现小鼠肠道菌群中产SCFA类细菌含量提高, 肠道中的SCFA含量也随之提高, 息肉症状显著缓解^[28]。UC患者每天食用燕麦麸做的面包, 在第14 wk时, 病人体内的丁酸浓度显著上升, 肠道损伤逐渐恢复^[29]。以上结果说明通过增加日粮粗纤维间接提高肠道内丁酸的含量是缓解UC的一种潜在有效方法, 但是以哪种方式、以多少剂量添加能够最有效的抑制UC还需要进行大量的试验研究。

丁酸灌肠剂也是在临床治疗中一直被尝试的方法, 但是疗效不一, 有时疗效显著, 有时仅能轻微缓解疾病, 有时却无效。Luceri等^[30]给实施肠造口术的病人使用丁酸钠灌肠剂, 结果发现丁酸会缓解肠道黏膜萎缩, 保证肠黏膜的完整, 缓解患者的炎症反应。但是此

前的研究发现, 给正处于恢复期, 氧化应激和炎症反应均不是特别强烈的患者使用丁酸灌肠剂, 仅能起到轻微的缓解作用^[31]。Steinhart等^[32]给左结肠UC患者每天使用60 mL 80 mmol/L的丁酸钠灌肠剂, 发现疾病并未得到治疗。Hamer等^[33]做的临床试验也发现丁酸灌肠剂并不会影响肠道黏膜黏蛋白2以及三叶肽因子3的表达, 对UC的治疗无效。引起这种差异的原因可能是丁酸的使用剂量、使用时间在各个研究中并不统一, 疾病的状态也不一样, 可能丁酸对于严重的UC, 治疗效果更加明显。此前的观点认为丁酸在胃和十二指肠就被大量吸收不能到达结肠发挥作用, 因此口服丁酸并不能抑制炎症。但是Vieira等^[25]给DSS诱导发生结肠炎的小鼠口服丁酸以后, 发现丁酸能够到达结肠, 并且通过抑制免疫细胞的激活缓解黏膜病变, 进一步缓解炎症损伤。Ferreira等^[34]也发现了类似的现象, 他给5氟尿嘧啶诱发结肠炎的小鼠口服丁酸, 发现患病小鼠体内肠道通透性降低、炎症得以缓解。此外, 丁酸的衍生物丁酰胺也能够显著抑制促炎因子的生成, 提高紧密连接蛋白表达, 维持肠道黏膜完整^[35]。以上结果说明丁酸不仅可以直接使用作为治疗UC的药物, 而且它的衍生物也是一种潜在的治疗药物, 但是具体的使用方法还需要做大量的研究工作。

5 结论

综合以上得出结论, 丁酸主要通过三个方面抑制UC: 一是丁酸作为机体的信号分子, 可以识别膜受体GPR41、GPR43、GPR109A, 进而激活下游的信号通路, 影响炎

症因子和趋化因子表达, 增加Treg细胞增殖, 抑制Th1细胞和Th17细胞分化; 二是丁酸可以激活核受体PPAR γ , 抑制NF- κ B信号通路, 促进紧密连接蛋白表达, 保持肠上皮完整. 三是丁酸作为HDACi, 通过促进组蛋白乙酰化, 抑制炎症基因表达, 促进T细胞凋亡, 促进抗菌肽分泌(如图1). 目前丁酸在抑制UC方面的应用主要是两种形式, 一种是通过增加日粮粗纤维间接增加肠道的丁酸含量, 另一种是直接给机体口服丁酸制剂或者使用丁酸灌肠剂, 就目前的情况来看可能增加日粮粗纤维的方式和口服丁酸制剂的方式更容易被接受.

值得注意的是丁酸抑制UC的机制复杂模糊, 多条途径相互交错, 而目前的研究大部分都注重于机制某一方面或者某一途径的研究, 能够全面考虑丁酸抑制结肠炎分子机制方面的研究还比较少, 以后还需要大量的研究对目前已经得到的结论进行验证, 同时也需要能够全面考虑丁酸抑制UC分子机制各个方面的试验设计. 至于丁酸在UC方面的具体应用, 还需要做大量的试验确定具体的应用形式以及用量, 同时也应该考虑疾病的程度以及动物模型和临床应用之间的差异.

6 参考文献

- Head KA, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis-pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev* 2003; 8: 247-283 [PMID: 12946238]
- Kobayashi M, Mikami D, Kimura H, Kamiyama K, Morikawa Y, Yokoi S, Kasuno K, Takahashi N, Taniguchi T, Iwano M. Short-chain fatty acids, GPR41 and GPR43 ligands, inhibit TNF- α -induced MCP-1 expression by modulating p38 and JNK signaling pathways in human renal cortical epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 486: 499-505 [PMID: 28322790 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.071]
- Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients* 2011; 3: 858-876 [PMID: 22254083 DOI: 10.3390/nu3100858]
- Cox MA, Jackson J, Stanton M, Rojas-Triana A, Bober L, Lavery M, Yang X, Zhu F, Liu J, Wang S, Monsma F, Vassileva G, Maguire M, Gustafson E, Bayne M, Chou CC, Lundell D, Jenh CH. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5549-5557 [PMID: 19938193 DOI: 10.3748/wjg.15.5549]
- Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Thangaraju M, Prasad PD, Manicassamy S, Munn DH, Lee JR, Offermanns S, Ganapathy V. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 2014; 40: 128-139 [PMID: 24412617 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.007]
- Sakata D, Yao C, Narumiya S. Prostaglandin E2, an immunoactivator. *J Pharmacol Sci* 2010; 112: 1-5 [PMID: 20051652 DOI: 10.1254/jphs.09R03CP]
- Sina C, Gavrilova O, Förster M, Till A, Derer S, Hildebrand F, Raabe B, Chalaris A, Scheller J, Rehmann A, Franke A, Ott S, Häslar R, Nikolaus S, Fölsch UR, Rose-John S, Jiang HP, Li J, Schreiber S, Rosenstiel P. G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol* 2009; 183: 7514-7522 [PMID: 19917676 DOI: 10.4049/jimmunol.0900063]
- Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 849-855 [PMID: 21167700 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.07.009]
- Nastasi C, Candela M, Bonefeld CM, Geisler C, Hansen M, Krejsgaard T, Biagi E, Andersen MH, Brigidi P, Ødum N, Litman T, Woetmann A. The effect of short-chain fatty acids on human monocyte-derived dendritic cells. *Sci Rep* 2015; 5: 16148 [PMID: 26541096 DOI: 10.1038/srep16148]
- Vinolo MA, Ferguson GJ, Kulkarni S, Damoulakis G, Anderson K, Bohlooly-Y M, Stephens L, Hawkins PT, Curi R. SCFAs induce mouse neutrophil chemotaxis through the GPR43 receptor. *PLoS One* 2011; 6: e21205 [PMID: 21698257 DOI: 10.1371/journal.pone.0021205]
- Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-450 [PMID: 24226770 DOI: 10.1038/nature12721]
- Adams M, Reginato MJ, Shao D, Lazar MA, Chatterjee VK. Transcriptional activation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma is inhibited by phosphorylation at a consensus mitogen-activated protein kinase site. *J Biol Chem* 1997; 272: 5128-5132 [PMID: 9030579 DOI: 10.1074/jbc.272.8.5128]
- Kinoshita M, Suzuki Y, Saito Y. Butyrate reduces colonic paracellular permeability by enhancing PPAR γ activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 827-831 [PMID: 12054544 DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00294-2]
- Annese V, Rogai F, Settesoldi A, Bagnoli S. PPAR γ in Inflammatory Bowel Disease. *PPAR Res* 2012; 2012: 620839 [PMID: 22997506 DOI: 10.1155/2012/620839]
- de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, Kemp S, van Kuilenburg AB. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J* 2003; 370: 737-749 [PMID: 12429021 DOI: 10.1042/BJ20021321]
- Tan Y, Zou KF, Qian W, Chen S, Hou XH. Expression and implication of toll-like receptors TLR2, TLR4 and TLR9 in colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014; 34: 785-790 [PMID: 25318894 DOI: 10.1007/s11596-014-1353-6]
- May MJ, Ghosh S. Signal transduction through NF- κ B. *Immunol Today* 1998; 19: 80-88 [PMID: 9509763 DOI: 10.1016/S0167-5699(97)01197-3]
- Aguilar EC, Leonel AJ, Teixeira LG, Silva AR, Silva JF, Pelaez JM, Capettini LS, Lemos VS, Santos RA, Alvarez-Leite JL. Butyrate impairs atherogenesis by reducing plaque inflammation and vulnerability and decreasing NF κ B activation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 606-613 [PMID: 24602606 DOI: 10.1016/j.numecd.2014.01.002]
- Lee C, Kim BG, Kim JH, Chun J, Im JP, Kim JS. Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *Int Immunopharmacol* 2017; 51: 47-56 [PMID: 28802151 DOI: 10.1016/j.intimp.2017.07.023]
- Ogawa K, Yasumura S, Atarashi Y, Minemura M, Miyazaki T, Iwamoto M, Higuchi K, Watanabe A. Sodium butyrate enhances Fas-mediated apoptosis of human hepatoma cells. *J Hepatol* 2004; 40: 278-284 [PMID: 14739099 DOI: 10.1016/j.jhep.2003.09.021]

- 21 Zimmerman MA, Singh N, Martin PM, Thangaraju M, Ganapathy V, Waller JL, Shi H, Robertson KD, Munn DH, Liu K. Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1405-G1415 [PMID: 22517765 DOI: 10.1152/ajpgi.00543.2011]
- 22 Xiong H, Guo B, Gan Z, Song D, Lu Z, Yi H, Wu Y, Wang Y, Du H. Butyrate upregulates endogenous host defense peptides to enhance disease resistance in piglets via histone deacetylase inhibition. *Sci Rep* 2016; 6: 27070 [PMID: 27230284 DOI: 10.1038/srep27070]
- 23 Dou X, Han J, Song W, Dong N, Xu X, Zhang W, Shan A. Sodium butyrate improves porcine host defense peptide expression and relieves the inflammatory response upon Toll-like receptor 2 activation and histone deacetylase inhibition in porcine kidney cells. *Oncotarget* 2017; 8: 26532-26551 [PMID: 28460447 DOI: 10.18632/oncotarget.15714]
- 24 Wang A, Si H, Liu D, Jiang H. Butyrate activates the cAMP-protein kinase A-cAMP response element-binding protein signaling pathway in Caco-2 cells. *J Nutr* 2012; 142: 1-6 [PMID: 22113869 DOI: 10.3945/jn.111.148155]
- 25 Vieira EL, Leonel AJ, Sad AP, Beltrão NR, Costa TF, Ferreira TM, Gomes-Santos AC, Faria AM, Peluzio MC, Cara DC, Alvarez-Leite JI. Oral administration of sodium butyrate attenuates inflammation and mucosal lesion in experimental acute ulcerative colitis. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 430-436 [PMID: 21658926 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.01.007]
- 26 Monk JM, Lepp D, Zhang CP, Wu W, Zarepoor L, Lu JT, Pauls KP, Tsao R, Wood GA, Robinson LE, Power KA. Diets enriched with cranberry beans alter the microbiota and mitigate colitis severity and associated inflammation. *J Nutr Biochem* 2016; 28: 129-139 [PMID: 26878790 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.10.014]
- 27 Hijova E, Soltesova A, Salaj R, Kuzma J, Strojny L, Bomba A. Use of the prebiotic inulin in the prevention of adverse signs of acute colitis. *Acta Vet-Beograd* 2015; 65: 339-347 [DOI: 10.1515/acve-2015-0028]
- 28 Bishehsari F, Engen PA, Preite NZ, Tuncil YE, Naqib A, Shaikh M, Rossi M, Wilber S, Green SJ, Hamaker BR, Khazaie K, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. Dietary fiber treatment corrects the composition of gut microbiota, promotes SCFA production, and suppresses colon carcinogenesis. *Genes (Basel)* 2018; 9 [PMID: 29462896 DOI: 10.3390/genes9020102]
- 29 Hallert C, Björck L, Nyman M, Pousette A, Grännö C, Svensson H. Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 116-121 [PMID: 12769445 DOI: 10.1097/00054725-200303000-00005]
- 30 Luceri C, Femia AP, Fazi M, Di Martino C, Zolfanelli F, Dolara P, Tonelli F. Effect of butyrate enemas on gene expression profiles and endoscopic/histopathological scores of diverted colorectal mucosa: A randomized trial. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 27-33 [PMID: 26607831 DOI: 10.1016/j.dld.2015.09.005]
- 31 Hamer HM, Jonkers DM, Vanhoutvin SA, Troost FJ, Rijkers G, de Bruïne A, Bast A, Venema K, Brummer RJ. Effect of butyrate enemas on inflammation and antioxidant status in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis in remission. *Clin Nutr* 2010; 29: 738-744 [PMID: 20471725 DOI: 10.1016/j.clnu.2010.04.002]
- 32 Steinhart AH, Hiruki T, Brzezinski A, Baker JP. Treatment of left-sided ulcerative colitis with butyrate enemas: a controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 729-736 [PMID: 8899080 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1996.d01-509.x]
- 33 Hamer HM, Jonkers DM, Renes IB, Vanhoutvin SA, Kodde A, Troost FJ, Venema K, Brummer RJ. Butyrate enemas do not affect human colonic MUC2 and TFF3 expression. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1134-1140 [PMID: 20461009 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833a6ca0]
- 34 Ferreira TM, Leonel AJ, Melo MA, Santos RR, Cara DC, Cardoso VN, Correia MI, Alvarez-Leite JI. Oral supplementation of butyrate reduces mucositis and intestinal permeability associated with 5-Fluorouracil administration. *Lipids* 2012; 47: 669-678 [PMID: 22648862 DOI: 10.1007/s11745-012-3680-3]
- 35 Simeoli R, Mattace Raso G, Pirozzi C, Lama A, Santoro A, Russo R, Montero-Melendez T, Berni Canani R, Calignano A, Perretti M, Meli R. An orally administered butyrate-releasing derivative reduces neutrophil recruitment and inflammation in dextran sulphate sodium-induced murine colitis. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 1484-1496 [PMID: 27684049 DOI: 10.1111/bph.13637]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

阿德福韦酯经治患者加用替比夫定的疗效观察及肾脏功能评价

马艳红

马艳红, 天津医科大学总医院滨海医院感染性疾病科 天津市 300480

马艳红, 副主任医师, 主要从事慢性肝病的研究.

作者贡献分布: 本文由马艳红写作完成.

通讯作者: 马艳红, 副主任医师, 300480, 天津市滨海新区汉沽医院路28号, 天津医科大学总医院滨海医院感染性疾病科.

ma_yuanzhang@126.com

电话: 022-67127862

收稿日期: 2018-03-08

修回日期: 2018-04-03

接受日期: 2018-04-13

在线出版日期: 2018-05-18

Effect of adding on telbivudine or switching to telbivudine alone on therapeutic efficacy and renal function in chronic hepatitis B patients on adefovir dipivoxil monotherapy

Yan-Hong Ma

Yan-Hong Ma, Department of Infectious Diseases, Binhai Hospital of Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300480, China

Correspondence to: Yan-Hong Ma, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Binhai Hospital of Tianjin Medical University General Hospital, 28 Hospital Road, Hangu District, Tianjin 300480, China. ma_yuanzhang@126.com

Received: 2018-03-08

Revised: 2018-04-03

Accepted: 2018-04-13

Published online: 2018-05-18

Abstract

AIM

To explore the serum conversion rate of hepatitis B e

antigen (HBeAg) and renal function in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with adefovir dipivoxil (ADV) plus telbivudine (L-DT).

METHODS

This retrospective cohort study included 42 patients with HBeAg-negative CHB who were on ADV (10 mg) monotherapy. Twenty patients were treated with L-DT add-on therapy (combination therapy group), and 22 patients were switched to ETV monotherapy (monotherapy group). At 24 and 48 wk, the conversion rate of HBeAg and renal function evaluated by estimated glomerular filtration rate (eGFR) were analyzed and compared between the two groups.

RESULTS

The eGFR at 24 and 48 wk did not differ significantly between the two groups ($P = 0.773, 0.108$). The eGFR in the combination therapy group was significantly higher at 48 wk than at baseline ($t = -6.184, P < 0.05$), but no significant difference was observed in the monotherapy group ($t = -0.893, P > 0.05$). The serum conversion rates of HBeAg at 24 wk and 48 wk were significantly higher in the combination therapy group than in the monotherapy group ($P = 0.043, 0.034$).

CONCLUSION

L-DT based treatment is effective in elevating the serum conversion rate of HBeAg, and long-term therapy is associated with sustained improvement of renal function, particularly among HBeAg-negative CHB patients treated with ADV.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Glomerular rate filtration; Telbivudine; Adefovir dipivoxil

Ma YH. Effect of adding on telbivudine or switching to telbivudine alone on therapeutic efficacy and renal function in chronic hepatitis B patients on adefovir dipivoxil monotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 862-866 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/862.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.862>

摘要

目的

探讨阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)经治的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者加用替比夫定(telbivudine, L-DT)后乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)血清转换率, 并对肾脏功能进行评价。

方法

回顾性分析2013-1/2016-12应用ADV(10 mg/d)单药治疗的HBeAg阴性CHB患者42例, 其中加用L-DT治疗的20例患者定义为联合组, 22例换用恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗者定义为单药组, 分别在24 wk、48 wk时分析两组数据的HBeAg血清学转换率, 并采用国际公认的肾脏病膳食改良试验(Modification of Diet in Renal Disease, MDRD)公式来计算两组的肾小球滤过率估计值[estimated glomerular filtration rate, eGFR = $186 \times \text{血清肌酐水平}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 1.21(\text{黑人}) \times [0.742(\text{女性})]$], 对两组肾脏功能进行评估。

结果

分别统计两组24 wk和48 wk的eGFR, 联合组的eGFR平均水平较单药组有所改善, 独立样本 t 检验后, 发现24 wk和48 wk对应的 P 值分别为0.773和0.108, 差异无统计学意义, 同时将两组48 wk时的eGFR分别与基线对比, 联合组 t 值为-6.184, $P < 0.05$, 差异有统计学意义, 单药组 t 值为-0.893, $P > 0.05$, 差异无统计学意义; 对24 wk和48 wk不同组别患者HBeAg血清转换率进行比较, P 值分别为0.043和0.034, 联合组的HBeAg血清转换率优于单药组。

结论

对于ADV经治的HBeAg阴性CHB患者, 联合应用L-DT, 可获得较高的HBeAg血清学转换, 长期治疗可改善肾脏功能。

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

关键词: 慢性乙型肝炎; 肾小球率过滤; 替比夫定; 阿德福韦酯

核心提要: 在我国乙型肝炎病毒感染是导致慢性肝病的主要病因之一, 目前主要采取口服核苷(酸)类似物抗病毒治疗, 且疗效肯定。本研究发现既往阿德福韦酯单药

治疗的乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性慢性乙型肝炎患者加用替比夫定后肾脏功能改善及HBeAg血清学转换均优于换用恩替卡韦者。

马艳红. 阿德福韦酯经治患者加用替比夫定的疗效观察及肾脏功能评价. *世界华人消化杂志* 2018; 26(14): 862-866 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/862.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.862>

0 引言

目前国内外慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)抗病毒治疗方案中, 各大指南已明确指出, 对于初始治疗的CHB患者推荐使用高效低耐药的核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogues, NAs), 恩替卡韦(entecavir, ETV)和替诺福韦(tenofovir disoproxil, TDF)作为CHB抗病毒治疗的一线用药, 其高耐药屏障及高病毒抑制特性, 已被大部分医生和患者认可, 但由于受药品上市时间, 经济学及地域差异等因素影响, 仍有部分患者选择阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)初始抗病毒治疗, 尤其对于低病毒载量的乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性CHB患者使用率较高, 随着新药的不断上市及ADV肾毒性问题凸显, 我们将部分初始ADV单药治疗而未达到HBeAg血清学转换的患者加用替比夫定(telbivudine, L-DT)口服, 并对其HBeAg血清转换情况及肾脏功能进行分析, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究收集了2013-01/2016-12在天津医科大学总医院滨海医院门诊及住院病房接受初始单药ADV治疗的HBeAg阴性CHB病例42例, 患者平均治疗时间44 wk, HBVDNA定量(参考范围 $< 1 \times 10^2$ IU/mL)及肝脏功能血清学指标低于检测下限, 且均未发生HBeAg血清学转换, 其中20例患者加用L-DT治疗, 定义为联合组; 另外22例患者改为ETV单药口服, 定义为单药组。联合组男13例, 女7例, 平均年龄45.40岁 \pm 10.45岁, 单药组男14例, 女8例, 平均年龄45.64岁 \pm 10.91岁。

1.2 方法

1.2.1 入组标准: 病例诊断符合2000年西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》^[1]; 入选前均为接受ADV初始单药治疗HBeAg阴性HBC患者; 排除HBeAb阳性病例; 排除合并HIV和HCV感染、肿瘤、代偿及失代偿期肝硬化、嗜酒、慢性肾脏疾病和严重心脑血管病史者。

1.2.2 评价指标: 在治疗24 wk、48 wk时分别记录两组患者发生HBeAg血清学转换例数, 并进行统计学分析, 肾脏功能评估除血清肌酐(Scr)外, 引用MDRD公式^[2], 计算其估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration

表 1 两组基线性别、年龄、血肌酐及肾小球滤过率估计值比较表

项目	联合组	单药组	检验值	P值
n	20	22		
男(女)	13(7)	14(8)	$\chi^2 = 0.008$	0.927
年龄(岁)	45.40 ± 10.45	45.64 ± 10.91	$t = -0.072$	0.943
eGFR(mL/min·1.73 m ²)	107.20 ± 28.48	106.47 ± 29.74	$t = 0.335$	0.739
SCr (μmol/L)	68.3 ± 9.93	70.36 ± 11.14	$t = -0.526$	0.602

eGFR: 肾小球滤过率估计值; SCr: 血肌酐.

表 2 都联合组与单药组eGFR的组间比较及组内比较 (mL/min·1.73 m²)

分组	基线水平	治疗24 wk	治疗48 wk	t	P值
联合组	107.20 ± 28.48	116.39 ± 31.81	123.61 ± 29.80	-6.184 ^b	0.000
单药组	106.47 ± 29.74	113.66 ± 29.30	109.15 ± 27.28	-0.893	0.382
t值	0.335	0.291	1.642		
P值	0.739	0.773	0.108		

^bP<0.01, 与基线水平比较. eGFR: 肾小球滤过率估计值.

表 3 联合组与单药组在24 wk及48 wk时发生HBeAg血清学转换的比较 n (%)

分组	n	24 wk HBeAg血清转换	48 wk HBeAg血清转换
联合组	20	4 (20.00)	7 (35.00)
单药组	22	0 (0.001)	1 (4.55)
χ^2			4.481
P		0.043 ^a	0.034 ^c

^aP<0.05, 与单药组比较; ^cP<0.05, 与单药组比较. HBeAg: 乙型肝炎病毒e抗原.

rate, eGFR)并进行比较, 公式为 $eGFR(mL/min \cdot 1.73 m^2) = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (年龄)^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$.

统计学处理 统计软件为SPSS 23.0, 计量资料用均值±标准差进行统计描述, 组间比较采用独立样本t检验, 组内比较采用成对样本t检验; 计数资料用百分数描述, 组间比较采用卡方检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者基线水平比较 患者在性别、年龄、eGFR基线水平及Scr值均>0.05, 差异无统计学意义, 故具有可比性(表1).

2.2 不同组别在治疗至24 wk和48 wk时eGFR水平的比较 Scr本身具有局限性, 不能灵敏的反映肾脏功能, 故利用eGFR对两组患者肾脏功能进行评估.将两组患者分别治疗至24 wk和48 wk时的eGFR值进行独立样本t检验, 检验结果显示治疗至24 wk和48 wk时联合组

eGFR比单药组有所改善, 但P值>0.05, 差异无统计学意义; 联合组治疗至48 wk时的eGFR与基线比较差异有统计学意义, 单药组差异无统计学意义(表2).

2.3 24 wk、48 wk不同组别患者HBeAg血清转换率的比较 4 wk两组率的比较应用Fisher精确概率法, P值为0.043, P<0.05, 差异有统计学意义; 48 wk两组率的比较采用卡方检验连续性修正法, 所得P值为0.034, P<0.05, 差异有统计学意义, 表明联合组的HBeAg血清转换率优于单药组(表3).

3 讨论

从我国CHB发病情况来看, 每年约有数百万患者接受抗病毒治疗, NAs的应用使大部分患者受益, 其抗病毒疗效已得到充分肯定, 但因受地方经济状况、医保政策等因素影响, 既往首选LAM、ADV、L-DT等二线用药的患者数量庞大, 又因抗病毒治疗的长期性特征, 耐药、肾脏及肌肉损伤等新的医疗伤害给临床医生带

来了更多的挑战.选择替换还是加用,除充分考虑病毒学及生化学应答外,HBeAg血清学转换和肾脏安全性是不可忽视的问题.

针对CHB人群的肾脏功能, Mauss等^[3]的研究发现约22%的CHB患者在开始治疗前即存在肾功能异常,其中轻度肾功能不全占20%.同时药物干预使肾脏问题更加凸显,一项ADV的荟萃分析^[4]发现使用ADV抗病毒治疗的患者慢性肾脏疾病(CKD)的发生率为10.6%(95%CI: 0.059-0.185),并呈逐年上升趋势,由于缺乏长期随访和临床试验之外的数据,肾脏损害的发生率及其临床重要性仍然被低估^[5].本研究中对既往选择ADV作为初始单药治疗的病例进行分析,发现平均接受ADV治疗44 wk后,利用eGFR评估肾脏功能,有13例患者(30.95%)出现轻度肾功能不全(eGFR60-89 mL/min·1.73 m²),平均eGFR水平为106.82±28.80 mL/min·1.73 m²,与国内外的研究相仿^[6,7],探讨NAs所致的肾脏损害主要表现为肾小管功能障碍,目前机制仍不明确^[8,9],主要有以下两种学说:(1)ADV通过作用于人体细胞中的线粒体DNA聚合酶,直接导致肾小管细胞损伤;(2)ADV的清除主要通过肾小管转运蛋白的主动转运,但线粒体毒性使转运蛋白功能异常,药物聚集于肾脏近曲小管,局部过高的药物浓度,诱发肾小管上皮细胞凋亡,最终影响肾小球的滤过功能.那么在长期抗病毒治疗过程中肾脏的安全性监测尤为重要.

在本研究中,对ADV经治的42例患者及时进行方案调整,20例加用L-DT,22例换用ETV,目的在于改善潜在的肾脏损害减少耐药的发生,当治疗至48 wk时观察到两种方案均有良好的病毒学应答,未发现病毒学突破及生化学反弹,eGFR平均水平较基线有所改善,与替换成ETV的单药组对比,联合组在肾脏功能改善方面获得明显优势(123.61±29.80 vs 109.15±27.28),L-DT的这种优势与国内外^[10-12]的研究基本一致,正如一项荟萃分析^[13]中得到的结论:LdT具有肾脏保护作用,而ETV没有,然而,肾功能改善带来的益处是否超过了耐药,分析中未予肯定.我们的研究中并未剔除ADV而是选择联合,大大降低了耐药的发生,同时利用L-DT保护肾脏.

因治疗的长期性,选择药物除遵循高效低耐药原则外,我们要兼顾停药期望值、有限的疗程等因素,对于HBeAg阴性的CHB患者,早期诱导HBeAb的产生是免疫功能部分恢复和改善的标志,也是有望停药的前提,L-DT联合ADV治疗除了降低耐药的发生外,观察到48 wk时发生HBeAg血清学转换7例($n=20$ 例),远远高于ETV组的1例($n=22$ 例),在这方面ETV并未显示出明显优势,而新药TDF作为CHB初始治疗的一线

用药和经治耐药患者的二线用药,在临床使用中异军突起,但其表现出的肾脏损害和低磷血症^[14,15]的风险使选择方案时需更加谨慎,Baran等^[16]曾对ADV直接替换成TDF进行过临床研究,虽然可以获得较好的病毒学应答和血清学转换,但在治疗过程中仍发现7例患者出现轻度肾功能损伤而被迫进行剂量调整.

经过48 wk的临床观察,L-DT不但使ADV导致的肾功能损害得以纠正,在血清学转换方面的确表现出明显优势,因此针对病毒学应答良好,但迟迟不发生HBeAg血清学转换的ADV经治患者,L-DT与ADV的联合治疗无论从HBeAg血清学转换还是肾脏功能的改善均优于ETV单药治疗,我们的研究结果为临床医生提供了更宽泛的治疗选择,同时有望帮助更多患者从中获益.

文章亮点

实验背景

虽然目前恩替卡韦(entecavir, ETV)及替诺福韦等一线抗病毒药物被广泛使用,但既往接受阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)初始单药治疗的慢性乙型肝炎患者数量仍比较庞大,随着治疗时间的延长,耐药及肾脏损害问题逐渐凸显.

实验动机

本研究主要探讨初始接受ADV单药治疗的患者,是否选择换用亦或加用其它核苷(酸)类似物来解决耐药及肾损害问题.

实验目标

对ADV经治的慢性乙型肝炎患者加用替比夫定(telbivudine, L-DT)与换用ETV后的乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)血清转换率及肾脏功能进行评价.

实验方法

回顾性研究了应用ADV单药治疗的HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者42例,其中20例加用L-DT治疗,22例换用ETV,分别在24 wk、48 wk时记录两组患者的HBeAg血清学转换率及肾小球滤过率估计值,并对两组数据进行评估.

实验结果

通过观察发现48 wk时联合组肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的改善优于单药组,差异有统计学意义,24 wk与48 wk分别观察两组

的HBeAg血清转换率, 联合组较单药组的血清学转换存在明显优势。

实验结论

本结论证实在阿德福韦酯基础上加用L-DT联合治疗48 wk后, 弥补了阿德福韦酯引发的肾脏问题, 且eGFR获得改善; 同时联合治疗使耐药问题得到解决; L-DT的高HBeAg血清转换率在本研究中也证实。

展望前景

本研究通过引用肾脏病膳食改良试验公式, 计算eGFR来对肾脏功能进行评价, 但缺乏肾小管损伤的相关指标, 将来应纳入血钙、血磷、尿电解质、 β_2 微球蛋白及TmPO4等肾小管损伤早期指标, 以便更早的发现肾脏损伤, 对患者进行早期干预。

4 参考文献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝病杂志 2000; 8: 324-329
- 2 Cirillo M. Rationale, pros and cons of GFR estimation: the Cockcroft-Gault and MDRD equations. *G Ital Nefrol* 2009; 26: 310-317 [PMID: 19554528]
- 3 Mauss S, Berger F, Filmann N, Hueppe D, Henke J, Hegener P, Athmann C, Schmutz G, Herrmann E. Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011; 55: 1235-1240 [PMID: 21703180 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.03.030]
- 4 Yang Q, Shi YU, Yang Y, Lou G, Lv F. Association between adefovir dipivoxil treatment and the risk of renal insufficiency in patients with chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Biomed Rep* 2015; 3: 269-275 [PMID: 25798251 DOI: 10.3892/br.2015.415]
- 5 Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, Nguyen KK, Levitt BS, Nguyen MH. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009; 50: 727-734 [PMID: 19517525 DOI: 10.1002/hep.23044]
- 6 Kim YJ, Cho HC, Sinn DH, Gwak GY, Choi MS, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Lee JH. Frequency and risk factors of renal impairment during long-term adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 306-312 [PMID: 21777281 DOI: 10.1111/

- j.1440-1746.2011.06852.x]
- 7 Luo Q, Deng Y, Cheng F, Kang J, Zhong S, Zhang D, Zeng W. Relationship between nephrotoxicity and long-term adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5578 [PMID: 27977591 DOI: 10.1097/MD.0000000000005578]
- 8 Murakami C, Melda Urekli H, Atta MG. Antiviral medications for the treatment of hepatitis B and C infection and their effects on kidney function. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014; 60: 177-189 [PMID: 25027705]
- 9 Viganò M, Lampertico P, Colombo M. Drug safety evaluation of adefovir in HBV infection. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 809-818 [PMID: 21671843]
- 10 Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Chang KC, Yen YH, Lin MT, Hu TH. Does Nucleos(t)ide Analogues Treatment Affect Renal Function in Chronic Hepatitis B Patients Who Have Already Decreased eGFR? A Longitudinal Study. *PLoS One* 2016; 11: e0149761 [PMID: 26964034 DOI: 10.1371/journal.pone.0149761]
- 11 Lee M, Oh S, Lee HJ, Yeum TS, Lee JH, Yu SJ, Kim HY, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Telbivudine protects renal function in patients with chronic hepatitis B infection in conjunction with adefovir-based combination therapy. *J Viral Hepat* 2014; 21: 873-881 [PMID: 24351112 DOI: 10.1111/jvh.12217]
- 12 Gane EJ, Deray G, Liaw YF, Lim SG, Lai CL, Rasenack J, Wang Y, Papatheodoridis G, Di Bisceglie A, Buti M, Samuel D, Uddin A, Bosset S, Trylesinski A. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2014; 146: 138-146.e5 [PMID: 24067879 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.031]
- 13 Wu X, Cai S, Li Z, Zheng C, Xue X, Zeng J, Peng J. Potential effects of telbivudine and entecavir on renal function: a systematic review and meta-analysis. *Virol J* 2016; 13: 64 [PMID: 27062520]
- 14 Magalhães-Costa P, Matos L, Barreiro P, Chagas C. Fanconi syndrome and chronic renal failure in a chronic hepatitis B monoinfected patient treated with tenofovir. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 512-514 [PMID: 26228957]
- 15 Cho H, Cho Y, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Oh KH, Lee K, Mustika S, Yoon JH, Kim YJ. Tenofovir-associated nephrotoxicity in patients with chronic hepatitis B: two cases. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22: 286-291 [PMID: 27377911 DOI: 10.3350/cmh.2015.0066]
- 16 Baran B, Soyer OM, Ormeci AC, Gokturk S, Evirgen S, Akyuz F, Karaca C, Demir K, Besisik F, Onel D, Gulluoglu M, Badur S, Kaymakoglu S. Tenofovir disoproxil fumarate has a substantial efficacy against multidrug-resistant strains of hepatitis B virus. *Liver Int* 2015; 35: 2265-2274 [PMID: 25800974 DOI: 10.1111/liv.12831]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



射频消融后联合伊立替康与卡培他滨化疗在结肠癌伴肝转移治疗中的价值分析

余清松

余清松, 嵊州市人民医院外二科 浙江省嵊州市 312400

余清松, 主治医师, 从事普外科方面的研究.

作者贡献分布: 本文由余清松独立完成.

通讯作者: 余清松, 主治医师, 312400, 浙江省嵊州市三江街道丹桂路666号, 嵊州市人民医院外二科. zhuirang9005224771@163.com

收稿日期: 2018-03-17

修回日期: 2018-04-03

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-18

Value of radiofrequency ablation combined with irinotecan and capecitabine chemotherapy in treatment of colon cancer patients with liver metastasis

Qing-Song Yu

Qing-Song Yu, the Second surgery department, People's Hospital of Shengzhou, Shengzhou 312400, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qing-Song Yu, attending physician, the Second surgery department, People's Hospital of Shengzhou, 666 Sanjiang Jiedao Dangui Road, Shengzhou 312400, Zhejiang Province, China. zhuirang9005224771@163.com

Received: 2018-03-17

Revised: 2018-04-03

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-18

Abstract

AIM

To assess the clinical value of radiofrequency ablation combined with irinotecan and capecitabine chemotherapy

in colon cancer patients with liver metastasis.

METHODS

The clinical data of 150 colon cancer patients with liver metastasis who were admitted to People's Hospital of Shengzhou from July 2011 to July 2016 were retrospectively analyzed. All patients underwent radiofrequency ablation therapy and, based on the chemotherapy protocol used after radiofrequency ablation, they were divided into two groups: 70 patients treated with the irinotecan and fluorouracil regimen (control group), and 80 patients treated with the irinotecan and capecitabine regimen (observation group). Then two groups of patients were compared in clinical efficacy, adverse reactions, and other indicators.

RESULTS

The total effective rate of the observation group was 71.25%, which was higher than that of the control group (64.28%), but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The progression free survival and overall survival of patients in the observation group were 5.3 ± 0.8 and 15.1 ± 1.9 , respectively, which were higher than those of the control group (4.6 ± 0.5 and 12.5 ± 1.7 , respectively), but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). There was no significant difference between the two groups in the incidence of hair loss, liver damage, or thrombocytopenia ($P > 0.05$). The incidence of diarrhea in the observation group was significantly higher than that of the control group (41.43% vs 13.75%, $P < 0.05$). The incidence rates of nausea, vomiting, leukopenia, and anemia in the observation group were significantly lower than those of the control group (12.5% vs 44.29%, 10.00% vs 38.57%, 16.25% vs 42.86%, respectively; $P < 0.05$).

CONCLUSION

The application of radiofrequency ablation combined with irinotecan and capecitabine chemotherapy in colon cancer patients with liver metastasis can ensure clinical efficacy and is associated with higher medication safety.

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

Key Words: Colon cancer; Liver metastasis; Capecitabine; Irinotecan

Yu QS. Value of radiofrequency ablation combined with irinotecan and capecitabine chemotherapy in treatment of colon cancer patients with liver metastasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 867-872 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/867.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.867>

摘要

目的

观察在结肠癌伴肝转移患者中,应用射频消融联合伊立替康与卡培他滨化疗的方案临床价值。

方法

回顾性分析2011-07/2016-07期间,嵊州市人民医院收治的150例结肠癌伴肝转移的临床资料,所选患者均行射频消融治疗,根据射频消融后的化疗方案不同分为两组,其中70例患者给予伊立替康联合氟尿嘧啶方案进行治疗,将其作为对照组,80例患者给予伊立替康联合卡培他滨方案进行治疗,将其作为观察组。然后将两组患者的临床疗效、不良反应等指标进行比较。

结果

经过治疗后,观察组患者的治疗总有效率为71.25%,高于对照组的64.28%,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的无进展生存时间、总生存时间分别为 5.3 ± 0.8 、 15.1 ± 1.9 ,高于对照组的 4.6 ± 0.5 、 12.5 ± 1.7 ,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者在脱发、肝功能损害、血小板减少的发生率上无明显差异,无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的腹泻发生率为41.43%,明显高于对照组的13.75%,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组患者恶心、呕吐发生率、白细胞减少发生率及贫血发生率均低于对照组(12.5%、10.00%、16.25% vs 44.29%、38.57%、42.86%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

在结肠癌伴肝转移患者中应用射频消融联合伊立替康与卡培他滨化疗的治疗方案,在保证临床疗效的同时,且具有较高的用药安全性。

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

关键词: 结肠癌; 肝转移; 卡培他滨; 伊立替康

核心提要: 临床上常有无法进行手术治疗的结肠癌肝转移患者,常通过给予射频消融等微创技术来延长患者的生存期,再联合给予化疗提高临床效果。本研究主要探讨在结肠癌伴肝转移患者中,给予伊立替康联合卡培他滨治疗,研究其临床疗效、不良反应。

余清松. 射频消融后联合伊立替康与卡培他滨化疗在结肠癌伴肝转移治疗中的价值分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(14): 867-872 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/867.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.867>

0 引言

结肠癌是十分常见的消化道肿瘤,随着饮食结构的变化,发病率在逐年升高。肿瘤细胞发生转移是患者预后变差的主要原因,肝脏是最为常见的转移部位^[1-3]。30%左右的结肠癌肝转移患者转移灶仅限于肝脏,因此完整的手术切除原发及转移病灶能将患者术后5年生存率提高到约40%^[4],但受限于肝病灶的数目、大小、转移部位及患者的全身状况,仅有20%的患者可以进行手术切除^[5]。临床上常有无法进行手术治疗的结肠癌肝转移患者,常通过给予射频消融等微创技术来延长患者的生存期,再联合给予化疗提高临床效果。在化疗方案的选择上,临床上常使用伊立替康联合5-氟尿嘧啶方案进行化疗,但氟尿嘧啶的毒副反应报道较多,患者难以耐受,而不得不中断治疗,影响治疗效果,因此需要寻找其他化疗方案^[6,7]。卡培他滨为新一代的氟尿嘧啶类药物,在消化道肿瘤化疗中的价值日益被人们发现、报道^[8]。本研究主要探讨在结肠癌伴肝转移患者中,给予伊立替康联合卡培他滨,通过与传统的伊立替康联合5-氟尿嘧啶化疗方案比较,研究其对结肠癌伴肝转移患者临床疗效、不良反应,以为临床提供参考资料,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2011-07/2016-07,嵊州市人民医院收治的150例结肠癌伴肝转移,结肠及肝脏病灶均经过影像学、肠镜及肝脏穿刺活检病理学确诊,均行射频消融治疗,原因包括患者肝功能较差,无法行手术治疗;转移灶邻近胆管、血管等重要解剖结构不能取得阴性切缘;转移灶位于两叶无法手术切除;合并其他疾病等。排除以下情况:(1)精神障碍或其他无法配合治疗、随访者;(2)伴有淋巴结转移及脑转移、心肾功能不全者;(3)严重感染性疾病、自身免疫性疾病者;(4)预计生存期低于3 mo。根据射频消融后的化疗方案不同分为两组,70例患者给予伊立替康联合5-氟尿嘧啶方案进行治疗,将其作为对照组,80例患者给予伊立

表 1 两组患者的一般情况比较 (mean ± SD)

分组	性别		年龄 (岁)	原发肿瘤直径 (cm)	转移病灶数目 (个)	肝转移直径 (cm)	KPS评分 (分)
	男	女					
对照组 (<i>n</i> = 70)	41	29	43.8 ± 7.0	3.7 ± 1.1	4.1 ± 1.2	4.6 ± 1.6	44.6 ± 5.1
观察组 (<i>n</i> = 80)	46	34	44.6 ± 5.9	3.8 ± 1.2	4.3 ± 1.4	4.5 ± 1.5	43.5 ± 5.3
<i>P</i> 值	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组患者临床疗效的比较 *n* (%)

分组	CR	PR	SD	PD	治疗总有效率
对照组 (<i>n</i> = 70)	16	29	17	8	64.28%
观察组 (<i>n</i> = 80)	21	36	11	12	71.25%
χ^2			0.832		
<i>P</i> 值			>0.05		

CR: 完全缓解; PR: 分缓解; SD: 病情稳定; PD: 进展.

表 3 两组患者PFS、OS的比较 (mean ± SD)

分组	PFS (mo)	OS (mo)
对照组 (<i>n</i> = 70)	4.6 ± 0.5	12.5 ± 1.7
观察组 (<i>n</i> = 80)	5.3 ± 0.8	15.1 ± 1.9
<i>t</i>	6.318	8.779
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05

PFS: 无进展生存时间; OS: 总生存时间.

替康联合卡培他滨方案进行治疗, 将其作为观察组. 在对照组患者中, 男性有41例, 女性有29例, 年龄在31-78岁之间, 患者平均年龄为43.8岁±7.0岁, 原发肿瘤大小为3.7 cm±1.1 cm, 转移病灶数量在3-6之间, 平均为4.1±1.2个, 肝转移直径为4.6 cm±1.6 cm, KPS评分44.6分±5.1分; 在观察组患者中, 男性有46例, 女性有34例, 年龄在32-79岁之间, 患者平均年龄为44.6岁±5.9岁, 原发肿瘤大小为3.8 cm±1.2 cm, 转移病灶数量在3-7之间, 平均为4.3个±1.4个, 肝转移直径为4.5 cm±1.5 cm, KPS评分43.5分±5.3分. 两组患者的性别、年龄、转移病灶数、肝转移直径、KPS评分等情况无明显差异, 具有可比性, 见表1.

1.2 方法 两组患者均行射频消融治疗: 射频消融仪(北京为尔福电子公司, 型号WE7568), 具体参数为脉冲功率: 400 W, 脉冲频率290 kHz, 消融针多多级消融电极, 直径16 G, 长度15 cm. 操作方法: 经超声引导定位后, 消毒、铺巾后, 穿刺部位局麻后行射频消融治疗, 每针消融12 min, 使用多针多点重叠使得消融范围能够覆盖肿瘤及其边缘1 cm的正常肝脏组织, 射频消融后对穿刺道

进行电凝治疗. 对照组患者给予伊立替康联合氟尿嘧啶方案: 伊立替康, 按150 mg/m²加至250 mL生理盐水中, 1 d静滴, 滴注1.5 h; 氟尿嘧啶, 2400 mg/m², 静滴, 第1d; 亚叶酸钙, 200 mg/m², 静滴, 第1-2 d, 3 wk为一个化疗疗程, 6个疗程为一个化疗周期; 观察组患者给予伊立替康联合卡培他滨治疗: 伊立替康, 按150 mg/m²加至250 mL生理盐水中, 1 d静滴, 滴注1.5 h, 卡培他滨1000 mg/m², *bid*, 1-14 d, 3 wk为一个化疗疗程, 6个疗程为一个化疗周期.

1.3 观察指标与评价标准

1.3.1 观察指标: 记录两组患者治疗期间的不良反应, 使用CTCAE version 3.0对两组患者的不良反应进行安全性评估, 分为I-V个级别, III-IV级为严重不良反应.

1.3.2 评价标准 治疗半年后, 使用RECIST1.0疗效评价标准, 分为完全缓解、部分缓解、病情稳定及进展, 治疗总有效率等于(CR+PR)/总例数. 对两组患者进行随访, 记录两组患者的无进展生存时间(*progress free survival*, PFS)和总生存时间(*overall survival*, OS).

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用(mean±SD)表示, 采用*t*检验或 χ^2 检验对相关数据进行比较分析, 在本次研究中, *P*<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者的性别、年龄、病理类型、肝转移直径、KPS评分等情况无明显差异, 具有可比性(表1).

2.2 两组患者临床疗效比较 经过治疗后, 观察组患者的治疗总有效率为71.25%, 高于对照组的64.28%, 差异

表 4 两组患者III-IV级不良反应发生情况的比较 *n* (%)

分组	脱发	腹泻	恶心、呕吐	肝功能损害	白细胞减少	血小板减少	贫血
对照组 (<i>n</i> = 70)	9 (12.86)	11 (13.75)	31 (44.29)	4 (5.71)	27 (38.57)	11 (15.71)	30 (42.86)
观察组 (<i>n</i> = 80)	12 (15.00)	29 (41.43)	10 (12.5)	5 (6.25)	8 (10.00)	10 (12.5)	13 (16.25)
χ^2	0.142	8.051	18.990	0.019	17.036	0.320	12.925
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

无统计学意义($P>0.05$), 见表2.

2.3 两组患者PFS、OS的比较 观察组患者的PFS、OS分别为 5.3 ± 0.8 、 15.1 ± 1.9 , 高于对照组的 4.6 ± 0.5 、 12.5 ± 1.7 , 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表3.

2.4 两组患者III-IV级不良反应发生情况的比较 两组患者在脱发、肝功能损害、血小板减少的发生率上无明显差异, 无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者的腹泻发生率为41.43%, 明显高于对照组的13.75%, 差异具有统计学意义; 观察组患者恶心、呕吐发生率、白细胞减少发生率及贫血发生率均低于对照组(12.5%、10.00%、16.25% vs 44.29%、38.57%、42.86%), 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表4.

3 讨论

对于结肠癌肝转移, 肝脏肿块切除术是其根治性治疗方案, 但对于无法行手术治疗的患者, 射频消融是较好的替代治疗手段^[9,10]. 通过在B超的引导下, 射频针穿刺至肝脏肿块内部, 通过射频发生器发射射频波, 局部产生热量达到肿瘤热坏死的治疗目的^[11], 在临床中得到了很好的应用, 效果也得到广泛认可. 一般认为, 在射频消融后, 给予化疗能起到更好的治疗效果^[12-14]. 化疗在结肠癌肝转移的治疗中占据着重要位置, 5-氟尿嘧啶通过抑制胸腺嘧啶核苷酸的合成, 干扰DNA合成, 是抗结肠癌的首选化疗药物^[15-17]; 奥沙利铂是第三代铂类化合物, 可以与肿瘤细胞的DNA发生共价结合, 进而损伤肿瘤细胞DNA, 抑制肿瘤DNA的复制, 影响肿瘤细胞DNA合成, 起到抑制肿瘤细胞增殖, 促进其凋亡的作用^[18-20], 该药毒副作用小, 无交叉耐药性, 在对5-氟尿嘧啶耐药的患者中仍能起到较好的治疗效果, 伊立替康联合氟尿嘧啶方案用于结肠癌肝转移的患者中具有较高的治疗有效率^[21], 本次研究中对照组患者中应用该方案的治疗总有效率为64.28%, 与国内外临床报道接近^[22]. 但越来越多的临床医师发现, 结肠癌患者在给予5-氟尿嘧啶化疗过程中, 常出现血小板减少、贫血及消化道反应影响患者的用药依从性, 在耐受性差的肝转移患者群体中表现尤为严重, 因此, 选择临床疗效确切、毒副作用小的化疗药物对提高结肠癌伴肝转移患者的临床疗效意

义重大.

伊立替康联合卡培他滨化疗方案在消化道肿瘤的治疗价值逐渐被认可, 我们在结肠癌伴肝转移患者中应用伊立替康联合卡培他滨方案亦起到很好的治疗效果^[23,24], 本次研究中给予观察组患者伊立替康联合卡培他滨化疗后的治疗总有效率为71.25%, 稍高于对照组, 因此治疗效果确切. 观察组患者的PFS、OS分别为 5.3 ± 0.8 、 15.1 ± 1.9 , 高于对照组的 4.6 ± 0.5 、 12.5 ± 1.7 , 差异无统计学意义($P>0.05$), 两种治疗方案对患者的远期疗效无明显影响. 卡培他滨是新一代的氟胞嘧啶氨基甲酸酯口服化疗药物, 该药设计合理, 药物本身无细胞毒性^[25]. 该药经口服后, 氨基甲酸酯结构以原药形式在胃肠道被快速吸收, 进入肝脏后会被羧酸酯酶催化生成5-脱氧-5氟胞嘧啶核苷, 进入肿瘤组织内则进一步被胞嘧啶脱氨酶催化^[26], 生成5-脱氧氟尿苷, 在肿瘤内含有肿瘤相关的血管生成因子胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)将5-脱氧氟尿苷催化成有活性的5-氟尿嘧啶, TP高度在肿瘤组织中表达, 在正常组织中的表达较低, 因此卡培他滨在肿瘤组织中方能发挥治疗作用, 也将卡培他滨视为治疗肿瘤的靶向药物, 对人体的毒副作用较轻, 且该药为口服制剂, 用药方便已被患者所接受^[27,28]. 本次研究中, 我们发现两组患者在脱发、肝功能损害、血小板减少的发生率上无明显差异, 无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者的腹泻发生率为41.43%, 明显高于对照组的13.75%, 差异具有统计学意义, 这与伊立替康所致的延迟性腹泻有关^[29,30], 给予对症处理后, 患者均能缓解, 继续进行治疗. 而在恶心、呕吐发生率、白细胞减少发生率及贫血发生率上, 观察组患者均低于对照组, 表明伊立替康联合卡培他滨方案的用药安全性高于伊立替康联合氟尿嘧啶. 因此对于无法耐受伊立替康联合氟尿嘧啶的结肠癌伴肝转移的患者来说, 使用伊立替康联合卡培他滨化疗方案也可以作为一个很好的治疗选择.

总之, 在结肠癌伴肝转移患者射频消融后, 应用伊立替康联合卡培他滨的治疗方案, 在保证临床疗效的同时, 具有较高的用药安全性. 在化疗方案的选择上, 临床上常使用伊立替康联合5-氟尿嘧啶方案进行化疗,

但氟尿嘧啶的毒副反应报道较多, 患者难以耐受, 而不得不中断治疗, 影响治疗效果, 因此需要寻找其他化疗方案^[4]. 卡培他滨为新一代的氟尿嘧啶类药物, 在消化道肿瘤化疗中的价值日益被人们发现、报道. 本研究主要探讨在结肠癌伴肝转移患者中, 给予伊立替康联合卡培他滨, 通过与传统的伊立替康联合5-氟尿嘧啶化疗方案比较, 研究其对结肠癌伴肝转移患者临床疗效、不良反应, 以期临床提供参考资料, 现报道如下.

文章亮点

实验背景

结肠癌是十分常见的消化道肿瘤, 发病率在逐年升高, 肝脏是最为常见的转移部位, 仅有20%的患者可以进行手术切除. 对于无法进行手术治疗的结肠癌肝转移患者, 常给予射频消融等微创技术来延长患者的生存期, 再联合给予化疗提高临床效果.

实验动机

在结肠癌肝转移患者化疗方案的选择上, 临床上常使用伊立替康联合5-氟尿嘧啶方案进行化疗, 但氟尿嘧啶的毒副反应报道较多, 患者难以耐受, 因此需要寻找其他化疗方案, 以提高临床疗效.

实验目标

本研究主要探讨在结肠癌伴肝转移患者中, 给予伊立替康联合卡培他滨的临床疗效、不良反应, 以期临床提供参考资料.

实验方法

回顾性分析我院收治的150例结肠癌伴肝转移患者的临床资料. 根据射频消融后的化疗方案不同分为两组, 70例患者给予伊立替康联合5-氟尿嘧啶方案进行治疗, 将其作为对照组, 80例患者给予伊立替康联合卡培他滨方案进行治疗, 将其作为观察组.

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, 在结肠癌肝转移患者中应用伊立替康联合卡培他滨化疗方案能够提高临床疗效, 减少不良反应, 可以为该患者的治疗提供更多选择.

实验结论

结肠癌肝转移患者中应用伊立替康联合卡培他滨化疗方案能够提高临床疗效, 减少不良反应. 为结肠癌伴肝转移患者, 可以应用卡培他滨代替5-氟尿嘧啶, 减轻患者的不良反应, 提高患者的用药依从性.

展望前景

本研究例数较少, 多中心的研究更具有说服力. 研究卡培他滨在结肠肝转移发挥作用的具体机制. 多中心、大样本前瞻性的随机对照研究.

4 参考文献

- 1 邹富年, 李柏峰. 结肠癌肝转移的治疗进展. 中华肝胆外科杂志 2017; 23: 716-720 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.10.020]
- 2 姚华雄, 王超, 杨镇. 核因子- κ B、环氧合酶-2在结肠腺瘤性息肉及结肠癌组织的表达及临床意义. 中华实验外科杂志 2018; 35: 242-244 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.02.014]
- 3 王延楠, 戚少龙, 姜春晓, 陈雪松, 张佳宇, 沈可欣. 联合磷酸肌醇3激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂NVP-BEZ235增强奥沙利铂诱导的结肠癌细胞凋亡. 中华实验外科杂志 2018; 35: 222-225 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.02.009]
- 4 聂双发, 费建东, 李磊, 杜园, 杨本鑫, 郭迎雪. 结肠癌根治术后辅助化疗的疗效及影响预后的多因素分析. 中国老年学杂志 2018; 38: 352-354 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.02.040]
- 5 贺万斌, 王自强. 同时性结肠癌肝转移术后复发患者的治疗. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 342-344 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.03.024]
- 6 徐新建, 滕飞, 杜洪涛. 伊立替康载药微球治疗结肠癌肝转移瘤的系统评价. 中华介入放射学电子杂志 2017; 5: 273-281 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2017.04.015]
- 7 陈功. 2017版美国国立综合癌症网络结直肠癌指南更新解读. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 28-33 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.007]
- 8 金岩柏, 樊红. 腹腔镜结肠癌根治术与开腹结肠癌根治术的近、远期疗效比较. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2018; 12: 65-67 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2018.01.020]
- 9 陈敏山. 肝癌射频消融治疗及综合治疗. 中华医学杂志 2015; 95: 2174-2177 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.27.014]
- 10 You YN, Rustin RB, Sullivan JD. Oncotype DX(®) colon cancer assay for prediction of recurrence risk in patients with stage II and III colon cancer: A review of the evidence. Surg Oncol 2015; 24: 61-66 [PMID: 25770397 DOI: 10.1016/j.suronc.2015.02.001.]
- 11 崔芒芒, 朱晓琳, 张偶, 武强, 崔云龙, 李慧镭, 李强, 房锋, 张伟, 宋天强. 射频消融治疗符合米兰标准的早期肝癌疗效分析. 中国肿瘤临床 2017; 44: 539-543 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.11.256]
- 12 张福杰, 张文俊, 于登峰. 术前短程辅助化疗联合根治性手术治疗结肠癌的临床效果及对患者CDX2、ING4表达的影响. 河北医科大学学报 2018; 39: 54-57 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2018.01.012]
- 13 师广勇. 卡培他滨加用奥沙利铂联合治疗晚期结肠癌的临床疗效和毒副作用分析. 实用癌症杂志 2018; 33: 305-307 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.02.039]
- 14 郭杰, 王新娟, 李素贤. 射频消融联合同步TACE治疗老年肝癌的疗效. 中国老年学杂志 2015; 35: 4870-4871 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.17.063]
- 15 吕平. 贝伐珠单抗联合伊立替康联合氟尿嘧啶治疗晚期结肠癌患者的临床效果观察. 国际医药卫生导报 2017; 23: 2754-2756 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017.17.032]
- 16 赛福丁·克尤木, 布力布·吉力斯汉, 唐勇. FOLFOX-6化疗方案联合贝伐单抗治疗转移性结肠癌的疗效. 实用癌症杂志 2015; 30: 1200-1202 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2015.08.028]
- 17 刘博, 张欣, 翟艳. 结肠癌患者术前血清中细胞因子的表达对预后的意义. 实用癌症杂志 2018; 33: 27-29 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.01.009]
- 18 桂东. 奥沙利铂、左亚叶酸钙和氟尿嘧啶化疗方案联合贝伐单抗靶向治疗转移性结肠癌的临床疗效观察. 安徽医药 2016; 20:

- 1956-1958 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.039]
- 19 Puglisi MA, Cenciarelli C, Tesori V, Cappellari M, Martini M, Di Francesco AM, Giorda E, Carsetti R, Ricci-Vitiani L, Gasbarrini A. High nitric oxide production, secondary to inducible nitric oxide synthase expression, is essential for regulation of the tumour-initiating properties of colon cancer stem cells. *J Pathol* 2015; 236: 479-490 [PMID: 25875314 DOI: 10.1002/path.4545.]
- 20 Bouvier AM, Launoy G, Bouvier V, Rollot F, Manfredi S, Faivre J, Cottet V, Jooste V. Incidence and patterns of late recurrences in colon cancer patients. *Int J Cancer* 2015; 137: 2133-2138 [PMID: 25912489 DOI: 10.1002/ijc.29578]
- 21 刘文雅, 李孟考, 陈祥明. 雷替曲塞联合奥沙利铂治疗结肠癌肝转移的临床研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2015; 10: 146-148 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.01.032]
- 22 陈芬, 江千秋, 焦兰, 贺颖, 翟福林, 欧利芳. DC-CIK联合化疗加靶向治疗对晚期结肠癌的临床疗效观察. *现代肿瘤医学* 2015; 23: 1686-1690 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.12.17]
- 23 蒲东升. 奥沙利铂联合卡培他滨治疗中老年晚期结肠癌的临床观察. *中国老年学杂志* 2011; 31: 1673-1674 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2011.09.088]
- 24 张瑞亮, 李文见, 姜统杰. 奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥对晚期结肠癌患者疗效对比. *癌症进展* 2017; 15: 196-198 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.02.27]
- 25 黄国军, 王光红, 高超, 秦锴. 替吉奥与卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结肠癌的临床研究. *中国临床药理学杂志* 2015; 10: 181-183 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.03.007]
- 26 万一元, 惠红霞, 王晓伟, 吴健, 孙苏安. 卡培他滨或替吉奥联合奥沙利铂方案治疗进展期胃癌的疗效及安全性. *中华肿瘤杂志* 2016; 38: 28-34 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.01.006]
- 27 杨静, 吴勉华, 张琦, 王翔. XELOX方案一线化疗加卡培他滨维持治疗晚期胃癌的临床疗效分析. *第二军医大学学报* 2015; 36: 346-347 [DOI: 10.3724/SP.J.1008.2015.00346]
- 28 Allen JI. Quality measures for colonoscopy: where should we be in 2015? *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 10 [PMID: 25740247 DOI: 10.1007/s11894-015-0432-6.]
- 29 苏卓彬, 费建东, 李磊, 杜园, 杨本鑫. 伊立替康联合5-氟尿嘧啶对晚期结肠癌患者血清血管内皮生长因子与血管内皮生长因子细胞膜受体-2的影响. *中国老年学杂志* 2016; 36: 4810-4812 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.19.063]
- 30 Kim GR, Ha GH, Bae JH, Oh SO, Kim SH, Kang CD. Metastatic colon cancer cell populations contain more cancer stem-like cells with a higher susceptibility to natural killer cell-mediated lysis compared with primary colon cancer cells. *Oncol Lett* 2015; 9: 1641-1646 [PMID: 25789015]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

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

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

miR-31与miR-182在结直肠癌中表达及临床意义

林德, 王立明

林德, 丽水市人民医院检验科 浙江省丽水市 323000

王立明, 丽水市人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

林德, 副主任医师, 主要从事临床检验研究.

作者贡献分布: 此文由林德与王立明共同完成.

通讯作者: 林德, 副主任医师, 323000, 浙江省丽水市大众街15号, 丽水市人民医院检验科. dxnuq50kiwl0@163.com

收稿日期: 2018-03-20

修回日期: 2018-04-14

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-18

Clinical significance of expression of miR-31 and miR-182 in colorectal cancer

De Lin, Li-Ming Wang

De Lin, Department of Laboratory Medicine, People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Li-Ming Wang, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: De Lin, Associate Chief Physician, Department of Laboratory Medicine, People's Hospital of Lishui, 15 Dazhong Street, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. dxnuq50kiwl0@163.com

Received: 2018-03-20

Revised: 2018-04-14

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-18

Abstract

AIM

To analyze the localization and expression of miRNA-182 and miRNA-31 in colorectal cancer.

METHODS

Twenty pairs of colorectal cancer tissue specimens and normal colorectal mucosal tissues that were surgically resected at People's Hospital of Lishui between December 2016 and December 2017 were selected. Meanwhile, 142 paraffin-embedded specimens of colorectal cancer collected between December 2010 and 2012 at our pathology department were used. The expression of miRNA-182 and miRNA-31 in tumor tissues, normal tissues, and metastases was analyzed.

RESULTS

There was a significant difference in the expression of miR182 and miR-31 among six colorectal cancer cell lines ($P < 0.05$). The expression of miR182 and miR-31 in the metastatic tumor was significantly higher than that in the primary tumor ($P < 0.05$). The expression of miR-31 in colorectal cancer tissues was significantly higher than that in normal tissues, and the expression of miR-182 was significantly lower than that in normal tissues ($P < 0.05$). The expression of miR-31 and miR-182 in metastatic colorectal cancer tissues was significantly higher than that in non-metastatic tissues ($P < 0.05$). Among the 142 paraffin-embedded specimens of colorectal cancer, 75 (52.82%) highly expressed miRNA-31 and 81 (57.04%) highly expressed miRNA-182. The expression of miR-31 and miR-182 was significantly correlated with Dukes stage, distant metastasis, and lymph node metastasis ($P < 0.05$).

CONCLUSION

miR-182 and miR-31 can accelerate the development and progression of colorectal cancer, and have the potential to become targets for the diagnosis of metastasis and prognosis of colorectal cancer.

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

Key Words: Colorectal cancer; Metastasis; miRNA-182; miRNA-31

Lin D, Wang LM. Clinical significance of expression of miR-31 and miR-182 in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 873-878 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/873.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.873>

摘要

目的

分析miRNA-182与miRNA-31在直肠癌组织内定位与表达状况。

方法

选取2016-12/2017-12间在丽水市人民医院因手术切除的结直肠癌组织标本和正常结直肠黏膜组织20对;同时收集本院病理科在2010-12/2012-12间保存结直肠癌石蜡标本142例,分析miRNA-182与miRNA-31在肿瘤组织、正常组织及有无转移肿瘤组织内表达状况。

结果

结直肠癌6株细胞内miR182及miR-31表达间差异有统计学意义($P<0.05$),转移灶内miR182及miR-31表达量高于原发灶,差异有统计学意义($P<0.05$);结直肠癌组织内miR-31表达量高于正常组织,miR-182表达量低于正常组织,伴发转移结直肠癌组织内miR-31、miR-182表达量高于无转移,差异均有统计学意义($P<0.05$);142例结直肠癌石蜡标本中,miRNA-31高表达有75例,阳性率为52.82%,miRNA-182高表达有81例,阳性率为57.04%;miR-31及miR-182表达量和患者Dukes's分期、远处转移及淋巴结转移方面差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

miR-182和miR-31可加速结直肠癌产生与进展,具有成为判别结直肠癌转移和预后潜在靶点可能。

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

关键词: 结直肠癌; 转移; miRNA-182; miRNA-31

核心提要: 本文通过分析miRNA-182与miRNA-31在为直肠癌组织内定位与表达状况,结果显示miR-182和miR-31可加速结直肠癌产生与进展,具有成为判别结直肠癌转移和预后潜在靶点可能。

林德, 王立明. miR-31与miR-182在结直肠癌中表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(14): 873-878 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/873.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.873>

0 引言

结直肠癌为临床较为常见恶性肿瘤,近些年来,伴随人们饮食习惯与生活方式变化,其发病率逐年升高,对患者身心健康造成了严重影响。临床结直肠癌患者死亡主要因素为转移,近半数结直肠癌患者在进行根治手术之前就已经发生了微转移,这也是患者在手术以后复发与转移直接因素^[1-3]。所以,了解结直肠癌转移相关分子机制,对预测和诊断结直肠癌转移对提升患者生存率意义重大。特定富含AT碱基DNA序列结合蛋白2(specific AT-rich base DNA sequence binding protein 2, SATB2)为重要核基质结合蛋白,可结合核基质附着区,在基因表达调控、转录及人染色体组装中起到重要影响^[4,5]。肿瘤内miR-182与miR-31表达含量有异质性,喉鳞状细胞癌等一些鳞状上皮肿瘤内miR-31表达上升,加速病情进展,而在前列腺癌和乳腺癌等肿瘤内则表达含量比较低,可抑制肿瘤转移^[3,4]。miR-182在肺癌、人乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等肿瘤内表达含量上升,加速肿瘤转移,但其在胃癌内表达量则降低,可抑制肿瘤形成^[6,7]。因此,本文通过分析miRNA-182与miRNA-31在为直肠癌组织内定位与表达状况,为临床患者治疗提供一些实验室依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-12/2017-12间在丽水市人民医院因手术切除的结直肠癌组织标本和正常结直肠黏膜组织20对;同时收集本院病理科在2016-12/2017-12间保存结直肠癌石蜡标本142例,标本在手术前都没有进行过放疗化疗,固定于10%中性福尔马林固定液内,石蜡包埋,3 μm切片。

细胞株:原发灶来源细胞系:DLD1、HCT116、SW480,转移灶来源细胞系:SW480/M5、LoVo、SW620,由本院病理科提供,本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情并签署同意书。

试剂: TaqMan MicroRNA Assay试剂盒(由美国ABI公司生产)、PrimeScript™ RT reagent Kit试剂盒(由美国Promega公司生产), Trizol、胎牛血清及RPMI1640培养基(由美国Invitrogen公司生产)。

仪器:超低温冰箱(由日本SANYO公司生产)、7500 HT Real-time PCR仪及9700 PCR仪(由美国ABI公司生产)、Milli-Q纯水器(由美国Millipore公司生产)。

1.2 方法 培养细胞: DLD1、SW620、HCT116、SW480/M5及SW480使用PRMI 1640 培养液(含有10%灭活胎牛血清)培养, LoVo使用不安全DMEM培养液培养(含有10%灭活胎牛血清),选择生长较好细胞进行实验。

表 1 miR182及miR-31在结直肠癌细胞株内表达状况对比

	$2^{-\Delta\Delta Ct}$					
	LoVo	DLD1	SW620	HCT116	SW480/M5	SW480
miR-31	5.67 ± 1.85	1.02 ± 0.16	4.50 ± 1.49	3.04 ± 0.05	9.62 ± 3.15	0.99 ± 0.14
<i>F</i>			16.821			
<i>P</i>			<0.05			
miR182	10.96 ± 3.87	1.39 ± 0.25	13.78 ± 4.51	5.08 ± 1.38	19.01 ± 5.37	1.37 ± 0.15
<i>F</i>			17.852			
<i>P</i>			<0.05			

表 2 结直肠癌、正常组织及有无转移中miR182及miR-31表达状况对比

	正常组织	结直肠癌	<i>t</i>	<i>P</i>	伴发转移	无转移	<i>t</i>	<i>P</i>
miR-31	0.13 ± 0.05	1.70 ± 0.07	12.372	<0.05	61.53 ± 2.19	7.85 ± 2.34	14.007	<0.05
miR-182	1.16 ± 0.61	0.46 ± 0.58	13.681	<0.05	5.76 ± 1.03	1.95 ± 1.01	11.652	<0.05

抽提细胞与组织总RNA后进行逆转录反应, 依据PrimeScript™ RT reagent Kit试剂盒的说明书来进行操作, 相关操作均在冰上进行。

荧光定量PCR反应, 使用7500 HT Real-time PCR行SYBRgreen荧光定量PCR反应, $Folds = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 代表不同细胞与组织内miRNA的表达状况, $\Delta\Delta Ct = (Ct_{SATB2} - Ct_{GAPDH})_{samples} - (Ct_{SATB2} - Ct_{GAPDH})_{normal average}$ 。

miRNA原位杂交, 依据FFPE in situ hybridization(由丹麦Exiqon公司生产)说明书来进行操作。结果评估: 阳性信号定位在细胞浆内, DAB显色是黄褐色, NBT/BCIP是蓝黑色; (1)依据切片显色强度: 强阳性3分(棕黄色/蓝黑色), 中等阳性2分(黄色/蓝色), 弱阳性1分(浅黄色/浅蓝色), 阴性0分(无限色); (2)显色的癌细胞百分比: 4分为76%至100%, 3分为51%至75%, 2分为26%至50%, 1分为1%至25%, 0分为0%, 患者肿瘤阳性强度 = (1)+(2), 高于3分为高表达。

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件进行数据分析, 计量资料用(mean ± SD)表示, 6株细胞间表达状况单因素方差分析, 正常组织、癌组织及有无转移癌症间对比采用配对样本 t 和独立样本 t 检验, 计数资料 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR182及miR-31在结直肠癌细胞株内表达状况 结直肠癌6株细胞内miR182及miR-31表达间差异有统计学意义($P < 0.05$), 转移灶内miR182及miR-31表达量高于原发灶, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 详见表1。

2.2 结直肠癌、正常组织及有无转移中miR182及miR-31表达状况 结直肠癌组织内miR-31表达量高于正

常组织, miR-182表达量低于正常组织, 伴发转移结直肠癌组织内miR-31、miR-182表达量高于无转移, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 详见表2。

2.3 结直肠癌患者病理参数和miR-31表达量联系状况 142例结直肠癌石蜡标本中, 高表达有75例, 阳性率为52.82%; miR-31表达量和患者Dukes's分期、远处转移及淋巴结转移方面差异有统计学意义($P < 0.05$), 详见表3。

2.4 结直肠癌患者病理参数和miR-182表达量联系状况 142例结直肠癌石蜡标本中, 高表达有81例, 阳性率为57.04%; miR-182表达量和患者Dukes's分期、远处转移及淋巴结转移方面差异有统计学意义($P < 0.05$), 详见表4。

3 讨论

Croce在2002年首次报道了肿瘤和miRNA异常间的联系状况, 而后越来越多相关研究证实肿瘤的形成和进展中miRNA有重要影响, 部分miRNA分子甚至被认为药物治疗靶点及诊断肿瘤标志物, 其在肿瘤诊疗及分型和预后方面有重要应用价值^[8-11]。某一个miRNA/基因在其病理、生理进程中出现改变对其功能解释有重要提示^[12-14]。近些年来, 临床普遍使用检测miRNA金标准为荧光定量PCR, 美国ABI公司所生产试剂盒对于扩增成熟miRNA的准确度、灵敏度和特异性较高, 对相差仅有一个碱基相似的miRNA也能够准确定量^[15-18]。

本文研究显示, miR-182和miR-31在转移灶细胞株(LoVo、SW620、SW480/M5)内表达量高于原发灶细胞株(HCT116、DLD1、SW480), 同时miR-182和miR-31在伴发转移组织内表达量也高于不伴转移, 说明miR-182及miR-31和结直肠癌患者转移有联系。已有研究显示,

表 3 结直肠癌患者病理参数和miR-31表达量联系状况对比 *n* (%)

病理参数	<i>n</i>	低表达	高表达	χ^2	<i>P</i>
年龄 (岁)				1.028	> 0.05
≥50	77	34 (44.16)	43 (55.84)		
< 50	65	33 (50.77)	32 (49.23)		
性别				0.984	> 0.05
男性	88	41 (46.59)	47 (53.41)		
女性	54	26 (48.15)	28 (51.85)		
肿瘤部位				2.169	> 0.05
近端结肠	41	21 (51.22)	20 (48.78)		
远端结肠	36	19 (52.78)	17 (47.22)		
直肠	65	27 (41.54)	38 (58.46)		
肿瘤大小 (cm)				0.853	> 0.05
≥5	99	48 (48.48)	51 (51.52)		
< 5	43	19 (44.19)	24 (55.81)		
分化程度				1.442	> 0.05
高分化	12	6 (50.00)	6 (50.00)		
中分化	105	49 (46.67)	56 (53.33)		
低分化	25	12 (48.00)	13 (52.00)		
淋巴结转移				10.287	< 0.05
是	86	29 (33.72)	57 (66.28)		
否	56	38 (67.86)	18 (32.14)		
远处转移				13.682	< 0.05
是	48	15 (31.25)	33 (68.75)		
否	94	52 (55.32)	42 (44.68)		
Dukes's分期				11.409	< 0.05
A、B	60	37 (61.67)	23 (38.33)		
C、D	82	30 (36.59)	52 (63.41)		

miR-31结直肠癌组织内表达水平高于正常对照组织, 这和本文研究结果一致^[19,20]. 肿瘤组织内除了有肿瘤细胞以外, 还有内皮细胞、成纤维细胞等间质成分和原器官组织等多种成分, 当研究对象是整块组织时一般会造成病变组织丰富度变低, 非病变组织生物信息会将病变生物信息淹没, 对患者病情无法真实反映^[21]. 原位杂交技术则可以直观展现细胞学定位与miRNA表达组织器官类型, 将非瘤成分对结果造成的干扰排除. 本文研究显示, 142例结直肠癌石蜡标本中, 高表达有75例, 阳性率为52.82%; 142例结直肠癌石蜡标本中, 高表达有81例, 阳性率为57.04%; miR-31及miR-182表达量和患者Dukes's分期、远处转移及淋巴结转移方面差异有统计学意义. 当前多数专家认为miRNA能够经过和靶基因mRNA编码区域不完全/完全配对, 对mRNA翻译抑制或者降解, 为机体基因表达转录以后水平负性调控主要方式. 同时越来越多相关研究显示, miRNA可以经过对靶蛋白表达进行负性调控对肿瘤形成与进展发挥重要影响. 发现miRNA不同调节方式, 使人们对靶mRNA分子机制认识更加丰富, 展现了细胞中基因表达调控多层次

网络系统^[22].

总之, miR-182和miR-31可加速结直肠癌产生与进展, 具有成为判别结直肠癌转移和预后潜在靶点可能.

文章亮点

实验背景

临床结直肠癌患者死亡主要因素为转移, 近半数结直肠癌患者在进行根治手术之前就已经发生了微转移, 这也是患者在手术以后复发与转移直接因素. 了解结直肠癌转移相关分子机制, 对预测和诊断结直肠癌转移对提升患者生存率意义重大.

实验动机

肿瘤内miR-182与miR-31表达含量有异质性, 喉鳞状细胞癌等一些鳞状上皮肿瘤内miR-31表达上升, 加速病情进展, 而在前列腺癌和乳腺癌等肿瘤内则表达含量比较低, 可抑制肿瘤转移. miR-182在肺癌、人乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等肿瘤内表达含量上升, 加速肿瘤转移, 但其在胃癌内表达量则降低, 可抑制肿瘤

表 4 结直肠癌患者病理参数和miR-182表达量联系状况对比 n (%)

病理参数	n	低表达	高表达	χ^2	P
年龄 (岁)				2.163	> 0.05
≥ 50	77	35 (45.45)	42 (54.55)		
< 50	65	26 (40.00)	39 (60.00)		
性别				0.824	> 0.05
男性	88	33 (37.50)	55 (62.50)		
女性	54	28 (51.85)	26 (48.15)		
肿瘤部位				1.967	> 0.05
近端结肠	41	18 (43.90)	23 (56.10)		
远端结肠	36	15 (41.67)	21 (58.33)		
直肠	65	28 (43.08)	37 (56.92)		
肿瘤大小 (cm)				0.950	> 0.05
≥ 5	99	42 (42.42)	57 (57.58)		
< 5	43	19 (44.19)	24 (55.81)		
分化程度				1.335	> 0.05
高分化	12	7 (58.33)	5 (41.67)		
中分化	105	41 (39.05)	64 (60.95)		
低分化	25	13 (52.00)	12 (48.00)		
淋巴结转移				12.094	< 0.05
是	86	24 (27.91)	62 (72.09)		
否	56	35 (62.50)	21 (37.50)		
远处转移				10.651	< 0.05
是	48	11 (22.92)	37 (77.08)		
否	94	50 (53.19)	44 (46.81)		
Dukes's分期				13.076	< 0.05
A、B	60	36 (60.00)	24 (40.00)		
C、D	82	25 (30.49)	57 (69.51)		

形成。

实验目标

本文通过分析miRNA-182与miRNA-31在为直肠癌组织内定位与表达状况, 为治疗临床患者提供一些实验室依据。

实验方法

选取因手术切除的结直肠癌组织标本和正常结直肠黏膜组织20对; 同时收集本院病理科保存结直肠癌石蜡标本142例, 分析miRNA-182与miRNA-31在肿瘤组织、正常组织及有无转移肿瘤组织内表达状况。使用SPSS19.0统计软件进行数据分析, 计量资料用(mean \pm SD)表示。

实验结果

结直肠癌6株细胞内miR182及miR-31表达间差异有统计学意义, 且转移灶内miR182及miR-31表达量高于原发灶; 结直肠癌组织内miR-31表达量高于正常组织, 而miR-182表达量低于正常组织, 伴发转移结直肠癌组织内miR-31、miR-182表达量高于无转移; 均具有统计学

意义($P<0.05$); 142例结直肠癌石蜡标本中, miRNA-31高表达有75例; 且miR-31及miR-182表达量和患者Dukes's分期、远处转移及淋巴结转移方面差异有统计学意义($P<0.05$)。

实验结论

通过研究发现, miR-182和miR-31可加速结直肠癌产生与进展, 具有成为判别结直肠癌转移和预后潜在靶点可能。

展望前景

由于人力及时间等限制, 本文仅分析了miRNA-182与miRNA-31在肿瘤组织、正常组织及有无转移肿瘤组织内表达状况, 在今后还需进一步学习相关理论知识, 探究miRNA-182与miRNA-31对结直肠癌细胞生物学特性影响, 为临床患者治疗提供更多帮助。

4 参考文献

- Mansour MA, Hyodo T, Akter KA, Kokuryo T, Uehara K, Nagino M, Senga T. SATB1 and SATB2 play opposing roles in c-Myc expression and progression of colorectal cancer.

- 1 *Oncotarget* 2016; 7: 4993-5006 [PMID: 26701851 DOI: 10.18632/oncotarget.6651]
- 2 尹杰. 血清MicroRNA作为结直肠癌肝转移患者早期诊断标志物的探索性研究. *临床和实验医学杂志* 2016; 15: 97-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.02.001]
- 3 郝小军. miRNA调控EMT影响结直肠癌侵袭转移的研究进展. *现代肿瘤医学* 2017; 25: 142-145 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.01.039]
- 4 王善伟. 结直肠癌相关成纤维细胞的microRNA的差异表达谱. *现代肿瘤医学* 2013; 21: 1918-1922 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2013.09.04]
- 5 房延凤. MicroRNA-182在人肺腺癌中的表达及其临床意义. *中国现代医学杂志* 2017; 27: 66-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.26.013]
- 6 Kurihara H, Maruyama R, Ishiguro K, Kanno S, Yamamoto I, Ishigami K, Mitsuhashi K, Igarashi H, Ito M, Tanuma T, Sukawa Y, Okita K, Hasegawa T, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y, Noshio K. The relationship between EZH2 expression and microRNA-31 in colorectal cancer and the role in evolution of the serrated pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 12704-12717 [PMID: 26871294 DOI: 10.18632/oncotarget.7260]
- 7 王刚. microRNA-221在结直肠癌中的表达及其对癌细胞迁移的影响. *中国现代医学杂志* 2016; 26: 58-63 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.04.012]
- 8 胡亮. miRNA-27a-3p在结直肠癌组织及外周血中表达的临床意义. *中国医师杂志* 2016; 18: 1176-1180 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2016.08.014]
- 9 姜训圳, 赵科, 何向辉. miRNA-21、miRNA-135b、miRNA-141在结肠癌中的表达及其意义. *中国普通外科杂志* 2014; 23: 1367-1372 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.012]
- 10 蒋海涛. Notch信号通路及miRNA在结直肠癌中的研究进展. *重庆医学* 2017; 46: 3875-3877 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.27.043]
- 11 Hur K, Toiyama Y, Okugawa Y, Ide S, Imaoka H, Boland CR, Goel A. Circulating microRNA-203 predicts prognosis and metastasis in human colorectal cancer. *Gut* 2017; 66: 654-665 [PMID: 26701878 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308737]
- 12 谷敬锋. SATB2在结直肠癌组织中的表达及临床意义. *医学临床研究* 2017; 34: 1959-1961 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2017.10.027]
- 13 陈贝贝. MicroRNA-375表达对大肠癌细胞生物学特性的影响. *现代肿瘤医学* 2017; 25: 3558-3563 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.22.003]
- 14 刘清. miRNA-31在结直肠癌细胞中的表达及其作用机制的研究. *现代消化及介入诊疗* 2017; 22: 180-185 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.02.005]
- 15 陈庆明. 80例结肠癌患者血浆、组织中microRNA 100/200c表达水平与临床病理的相关性. *肿瘤学杂志* 2017; 23: 417-419 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.05.B012]
- 16 李广华. miRNA-182通过FGF9调节肺动脉平滑肌细胞表型的研究. *哈尔滨医科大学学报* 2017; 51: 391-395 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1905.2017.05.002]
- 17 姚庆娟. 结直肠癌miRNA-21和磷酸酶-张力蛋白基因的表达及临床意义. *中华普通外科杂志* 2015; 30: 789-792 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2015.10.013]
- 18 胡尼其古丽·阿巴克. 蜂胶黄酮PB3A作用下结肠癌细胞株中miRNA-198和miRNA-296-5p的表达及功能预测. *中国病理生理杂志* 2017; 33: 1317-1322 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.07.027]
- 19 曾庆华. miRNA-186-5p的表达与结肠癌细胞恶性表型的关系. *中国普通外科杂志* 2016; 25: 1438-1443 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.012]
- 20 骆成玉. 结直肠癌肝转移相关靶基因转录调控网络的构建及基因本体论功能富集分析. *中华普通外科杂志* 2013; 28: 116-119 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2013.02.012]
- 21 Jones MF, Hara T, Francis P, Li XL, Bilke S, Zhu Y, Pineda M, Subramanian M, Bodmer WF, Lal A. The CDX1-microRNA-215 axis regulates colorectal cancer stem cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E1550-E1558 [PMID: 25775580 DOI: 10.1073/pnas.1503370112]
- 22 Haflidadóttir BS, Larne O, Martin M, Persson M, Edsjö A, Bjartell A, Ceder Y. Upregulation of miR-96 enhances cellular proliferation of prostate cancer cells through FOXO1. *PLoS One* 2013; 8: e72400 [PMID: 23951320 DOI: 10.1371/journal.pone.0072400]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



甘油灌肠剂联合联合知信行模式的健康教育对腰椎间盘突出患者术后便秘及遵医行为的影响

王娜, 姜鑫鑫, 高云, 李文君, 刁红霞

王娜, 姜鑫鑫, 高云, 李文君, 刁红霞, 天津市天津医院 天津市 300211

王娜, 主管护师, 主要从事外科护理工作.

作者贡献分布: 王娜负责课题设计研究和论文撰写; 姜鑫鑫与高云负责资料收集和数据分析; 李文君与刁红霞提供部分实验器材.

通讯作者: 王娜, 主管护师, 300211, 天津市河西区解放南路406号, 天津市天津医院. xujinglifeichai@163.com

收稿日期: 2018-01-08

修回日期: 2018-04-18

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-18

Effect of enemia glycerini enema combined with knowledge-attitude-practice model based health education on incidence of postoperative constipation and compliance in patients with lumbar disc disease

Na Wang, Xin-Xin Jiang, Yun Gao, Wen-Jun Li, Hong-Xia Diao

Na Wang, Xin-Xin Jiang, Yun Gao, Wen-Jun Li, Hong-Xia Diao, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Na Wang, Nurse-in-Charge, Tianjin Hospital, 406, South Jiefang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. xujinglifeichai@163.com

Received: 2018-01-08

Revised: 2018-04-18

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-18

Abstract

AIM

To explore the effect of enemia glycerini enema combined

with knowledge-attitude-practice (KAP) model based health education on the incidence of postoperative constipation and compliance in patients with lumbar disc disease (LDH).

METHODS

A total of 95 LDH patients treated at our hospital from August 2015 to April 2017 were randomly divided into a control group (47 cases) and an observation group (48 cases). Routine nursing intervention was carried out in both groups. The observation group was additionally given enemia glycerini enema combined with KAP model based health education. The compliance, awareness of disease knowledge (etiological knowledge, treatment knowledge, and preventive knowledge), and the changes of the visual analogue scale (VAS) score and lumbar function score in the two groups were observed and compared. The satisfaction with nursing care in the two groups was also compared.

RESULTS

The total compliance rate of the observation group was 95.83% (46/48), which was higher than that of the control group [80.85% (38/47); $P < 0.05$]. After 1 month of intervention, the scores of etiological knowledge, treatment knowledge, and preventive knowledge in the observation group were 4.87 ± 0.22 , 5.01 ± 0.20 , and 4.90 ± 1.38 , respectively, which were higher than those in the control group (3.50 ± 0.61 , 4.48 ± 1.42 , and 4.10 ± 1.11 , respectively; $P < 0.05$). The incidence of constipation in the observation group was 2.08% (1/48), which was lower than that of the control group [17.02% (8/47); $P < 0.05$]. After 1 mo of intervention, the VAS score of the observation group (1.50 ± 0.40) was significantly less than that of the control group (4.55 ± 0.37 ; $P < 0.05$), and the lumbar function score (88.42 ± 8.28) was significantly higher than that of the control

group (79.36 ± 8.34 ; $P < 0.05$). The rate of satisfaction with nursing care in the observation group was 93.75% (45/48), which was higher than that of the control group [76.60% (36/47); $P < 0.05$].

CONCLUSION

Enema glycerini enema combined with KAP model based health education in LDH patients can improve the compliance and awareness of disease knowledge, reduce postoperative pain, decrease the incidence of postoperative constipation, promote the recovery of lumbar function, and improve the satisfaction with nursing care.

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

Key Words: Lumbar disc disease; Enema glycerini enema; Knowledge-attitude-practice model based health education; Constipation; Compliance

Wang N, Jiang XX, Gao Y, Li WJ, Diao HX. Effect of enema glycerini enema combined with knowledge-attitude-practice model based health education on incidence of postoperative constipation and compliance in patients with lumbar disc disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 879-884 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/879.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.879>

摘要

目的

探讨甘油灌肠剂灌肠联合知信行(knowledge attitude practice, KAP)模式的健康教育对腰椎间盘突出症(lumbar disc disease, LDH)患者术后便秘发生率及遵医行为的影响。

方法

选取天津市天津医院2015-08/2017-04收治的95例LDH患者, 依照随机数字表法分组, 对照组47例, 观察组48例, 对照组实施常规护理干预, 观察组于常规护理基础上实施甘油灌肠剂灌肠联合KAP模式的健康教育, 观察比较两组遵医行为, 疾病知识掌握情况(病因知识, 治疗知识, 预防知识)及干预前后视觉模拟(visual analogue scale, VAS)评分, 腰椎功能评分变化情况, 并统计两组护理满意度。

结果

观察组总遵医率为95.83%(46/48), 高于对照组80.85%(38/47), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 干预1 mo后观察组病因知识, 治疗知识及预防知识评分分别为 4.87 ± 0.22 , 5.01 ± 0.20 , 4.90 ± 1.38 高于对照组 3.50 ± 0.61 , 4.48 ± 1.42 , 4.10 ± 1.11 , 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组便秘发生率为2.08%(1/48), 低于对照组17.02%(8/47), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 干

预1 mo后观察组VAS评分 1.50 ± 0.40 小于对照组 4.55 ± 0.37 , 腰椎功能评分 88.42 ± 8.28 大于对照组 79.36 ± 8.34 , 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组护理满意度为93.75%(45/48), 高于对照组76.60%(36/47), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

甘油灌肠剂灌肠联合KAP模式健康教育可提高LDH患者遵医行为及疾病知识掌握度, 减轻患者术后疼痛程度, 降低术后便秘发生率, 促进腰椎功能恢复, 提高护理满意度。

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

关键词: 腰椎间盘突出症; 甘油灌肠剂灌肠; 联合知信行模式健康教育; 便秘; 遵医行为

核心提要: 对于腰椎间盘突出症(Lumbar disc disease, LDH)患者目前临床多推荐采用椎间孔镜下腰椎间盘髓核摘除术治疗, 但该病发生群体多为中老年人群, 机体耐受性差, 遵医行为差, 处理不当术后易发生便秘等并发症, 因此需辅助一定的健康教育及肠道干预。本研究主要探讨在LDH患者中, 通过进行联合知信行模式的健康教育及甘油灌肠剂干预效果。

王娜, 姜鑫鑫, 高云, 李文君, 刁红霞. 甘油灌肠剂联合联合知信行模式的健康教育对腰椎间盘突出患者术后便秘及遵医行为的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(14): 879-884 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/879.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.879>

0 引言

腰椎间盘突出症(lumbar disc disease, LDH)为多发于中老年人群的退行性病变, 发病率较高, 有统计数据显示其发生率高达10%-13%, 严重影响患者日常生活及工作^[1-4]。手术仍为LDH目前主要治疗措施, 虽可在一定程度上缓解患者腰椎疼痛症状, 但术后复发率高达2%-9%, 这与残留髓核组织因椎体负重再次突出及患者对疾病知识不了解, 不具备疾病预防能力有关^[5-10]。联合知信行(knowledge attitude practice, KAP)模式为改变人类生活行为习惯的健康行为模式, 其以知识教育为护理基础, 以信念为动力, 以行为转变为目标, 通过传授知识, 树立信念一系列干预措施, 转变患者健康观念, 帮助其建立信念及态度, 自觉建立起有利于疾病康复的健康行为^[11-13]。亦有学者研究指出于LDH患者进行手术前实施甘油灌肠干预, 可降低术后并发症发生率, 促进胃肠功能恢复^[14]。本研究选取我院95例LDH患者, 通过分析研究, 探讨甘油灌肠剂灌肠联合KAP模式的

表 1 两组一般资料比较

分组	<i>n</i>	年龄 (岁)	男/女	体质量 (kg)	病程 (岁)
观察组	48	57.60 ± 8.20	28/20	59.45 ± 6.35	2.60 ± 1.13
对照组	47	58.50 ± 7.25	27/20	58.42 ± 7.40	3.08 ± 1.24
<i>t/χ²</i>	/	0.566	0.008	0.729	1.973
<i>P</i>	/	0.573	0.930	0.468	0.052

表 2 两组遵医行为比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	完全遵医	一般遵医	不遵医	总遵医率
观察组	48	38 (79.17)	8 (16.67)	2 (4.17)	46 (95.83)
对照组	47	28 (59.57)	10 (21.28)	9 (19.15)	38 (80.85)
<i>χ²</i>	/	/	/	/	5.207
<i>P</i>	/	/	/	/	0.023

健康教育对LDH患者术后便秘发生率及遵医行为的影响。现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取天津市天津医院2015-08/2017-04收治的95例LDH患者, 依照随机数字表法分组, 对照组47例, 观察组48例, 将甘油灌肠剂帽取下, 流出少量药液滋润管口, 缓慢将注入管插入肛门内(约7-10 min), 两组性别, 年龄, 体质量, 病程等基线资料比较, 差异无统计学意义, 见表1, 且本研究经我院伦理委员会审批通过。甘油灌肠剂(国药准字H13024074, 110 mL/支)购自保定天浩制药有限公司。

纳入标准: (1)与《外科学》中LDH诊断标准相符合^[15]; (2)均无血液系统疾患; (3)知晓本研究并签署知情同意书。排除标准: (1)伴有中央型椎间盘突出; (2)脊柱畸形或脊柱严重感染者; (3)存在骨肿瘤者; (4)合并心血管系统疾患; (5)腰椎滑脱或腰椎管狭窄者; (6)合并精神障碍或视听障碍无法完成本研究者。

1.2 方法

1.2.1 对照组: 常规护理干预: (1)简单为患者介绍LDH病因, 病情, 告知患者手术治疗的必要性及术后恢复情况, 辅助其完成术前相关检查, 叮嘱围术期注意事项; (2)为患者介绍不同药物使用方法, 叮嘱定时定量遵医服药; (3)叮嘱患者注意休息, 避免进行重体力劳动, 养成良好生活行为习惯; (4)耐心解答患者诊疗过程中提出的问题, 出院时为患者发放宣传手册。

1.2.2 观察组: 甘油灌肠剂灌肠联合KAP模式的健康教育: (1)甘油灌肠剂灌肠。手术前1 d晚上为卧床患者备好便盆, 辅助患者行左侧卧位 (若无法侧卧则行屈膝平卧位), 挤压灌肠容器中部, 使药液流入直肠, 而后自容器

尾部开始挤压 (边挤压边卷起容器), 将药液全部注入体内, 拔出注入管, 采用清洁棉球按压1-2 min肛门, 嘱咐患者保留仰卧位15-20 min后排便; (2)KAP模式健康教育: ①传授知识及树立信念。患者入院后为其发放医院自制LDH疾病相关知识宣传手册, 宣传手册内容包含LDH病因, 病情进展, 目前治疗状况, 康复影响因素等; 告知患者其手术主治医师丰富的临床经验; 定期组织患者及其家属进行集中授课, 由专科医生及护理人员讲授LDH疾病及康复知识, 包含危险因素与躯体力学(约30 min), 饮食调控与体育训练(约45 min), 背部保护与负荷处理技巧(约40 min), 日常活动与等长运动(约30 min); 在疾病知识讲解及集中授课的基础上动员家属对患者给予鼓励支持, 告知其既往成功案例, 树立其战胜疾病, 改善自身行为的信念。②产生行动。a功能训练。麻醉恢复后辅助患者行直腿抬高训练, 术后2 d鼓励患者自主进行直腿抬高, 舒缩股四头肌; 术后4-5 d切口水肿消退后指导其先行俯卧飞燕, 腰背肌飞燕式训练, 并逐渐过渡至五点支撑训练, 2 wk后改为三点支撑训练, 每个动作训练5-20次, 20 min/次; 依据患者病情改善情况在腰围固定下辅助患者下床活动。b注意事项。指导患者日常生活中养成良好的习惯及姿势, 注意平时坐, 站及睡眠姿势, 保持正常腰椎生理前凸, 坐, 卧具以硬木高靠背椅(中下1/3处加靠垫), 硬板床为主, 仰卧时需于腰部加一薄垫, 保持髋, 膝屈曲, 俯卧时保持床垫平整, 避免腰部过度后伸; 平时穿鞋以坡跟或低跟轻便鞋为主, 若要长时间行走或坐车则需佩戴好腰围, 避免急弯腰, 急转身, 急蹲等动作; 叮嘱患者避免用力排便。均干预1 mo。

1.3 观察指标 (1)遵医行为: 采用Morisky量表评估比较两组遵医行为, 总分0-4分, 4分为完全遵医; 2-3分为一般遵医; 0-1分为不遵医^[16]。总遵医率 = (完全遵医+一般

表 3 两组疾病知识掌握情况比较 (mean ± SD, 分)

时间	分组	n	病因知识	治疗知识	预防知识
干预前	观察组	48	3.10 ± 1.01	4.15 ± 1.64	3.48 ± 0.85
	对照组	47	3.08 ± 0.84	4.20 ± 1.33	3.56 ± 1.23
	t值	/	0.105	0.163	0.370
	P值	/	0.917	0.871	0.713
干预1 mo后	观察组	48	4.87 ± 0.22	5.01 ± 0.20	4.90 ± 1.38
	对照组	47	3.50 ± 0.61	4.48 ± 1.42	4.10 ± 1.11
	t值	/	14.621	2.560	3.110
	P值	/	0.000	0.012	0.003

表 4 两组腰椎功能评分及VAS评分比较 (mean ± SD, 分)

分组	n	VAS评分		腰椎功能评分	
		干预前	干预1 mo后	干预前	干预1 mo后
观察组	48	6.10 ± 1.50	1.50 ± 0.40	61.50 ± 7.50	88.42 ± 8.28
对照组	47	6.47 ± 1.29	4.55 ± 0.37	60.42 ± 6.68	79.36 ± 8.34
t值	/	1.288	38.560	0.741	5.313
P值	/	0.201	0.000	0.461	0.000

表 5 两组护理满意度比较 n (%)

分组	n	非常满意	基本满意	不满意	满意度
观察组	48	35 (72.92)	10 (20.83)	3 (6.25)	45 (93.75)
对照组	47	20 (42.55)	16 (34.04)	11 (23.40)	36 (76.60)
χ ²	/	/	/	/	5.562
P	/	/	/	/	0.018

遵医)/总例数×100%; (2)疾病知识掌握情况: 以医院自制疾病相关知识调查问卷, 评估两组干预前后疾病知识掌握情况, 包含治疗知识, 病因知识, 预防知识3方面, 评分越高则疾病知识掌握情况越好; (3)便秘发生率; (4)以Lehmann腰椎功能评分量表及VAS量表评估比较两组干预前及干预1 mo后腰椎功能恢复情况及腰椎疼痛状况, 腰椎功能评分越高则腰椎功能恢复越好, VAS评分越低则腰椎疼痛改善越好^[17,18]; (5)采用医院自制满意度调查问卷评估比较两组护理满意度, 总分100分, 分为非常满意(≥90分), 基本满意(70-89分), 不满意(≤69分)三个等级, 满意度=(非常满意+基本满意)/总例数×100%。

统计学处理 通过SPSS20.0对数据进行分析, 以(mean±SD)表示计量资料, t检验, 以n(%)表示计数资料, χ²检验, P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组遵医行为比较 观察组总遵医率为95.83%(46/48), 高于对照组80.85%(38/47)(P<0.05, 表2)。

2.2 疾病知识掌握情况比较 干预1 mo观察组病因知识, 治疗知识及预防知识评分分别为4.87±0.22, 5.01±0.20, 4.90±1.38为高于对照组3.50±0.61, 4.48±1.42, 4.10±1.11(P<0.05, 见表3)。

2.3 便秘发生率比较 观察组便秘发生率为2.08% (1/48), 低于对照组17.02% (8/47), 差异有统计学意义 (χ² = 4.560, P = 0.033)。

2.4 腰椎功能评分及VAS评分 干预1 mo后观察组VAS评分1.50±0.40小于对照组4.55±0.37, 腰椎功能评分88.42±8.28大于对照组79.36±8.34 (P<0.05, 见表4)。

2.5 满意度 观察组护理满意度为93.75%(45/48), 高于对照组76.60%(36/47)(P<0.05, 见表5)。

3 讨论

LDH是以坐骨神经痛, 腰痛, 活动受限为主要特征的骨伤科疾患, 由体位骤变, 过度劳损, 暴力撞击等致使纤维环向外膨出, 髓核朝外突出引起, 具有病程长, 复发率高等特点^[19-21]。采用手术治疗并结合合理, 有效的护理干

预, 提高患者对疾病知识认知, 树立其战胜疾病的信念, 建立起良好生活行为习惯, 为防治LDH的关键。常规护理干预仅限于口头宣教, 用药指导, 叮嘱注意事项等, 缺乏针对性, 难以改观患者对疾病的态度, 无法将知识了解上升到信念的层级, 导致其治护依从性较差, 影响手术效果^[22-25]。本研究部分患者经常规护理干预后发现总遵医率仅为80.85%, 护理效果不理想。

KAP模式健康教育更注重个性化, 针对性的疾病知识教育, 通过发放宣传手册, 集中授课等内容丰富, 形式多样的健康教育, 可使患者充分了解LDH病因, 特点, 病情进展及治疗措施, 积极主动配合医护人员治护工作, 提高其遵医行为; 且集中授课方式有助于强化患者对疾病知识的认知; 相比于常规简单, 枯燥的口头宣教, 其更有趣味性, 可激发患者主动学习疾病知识的积极性, 使其对疾病知识的需求由“被动接受”转变为“主动寻求”。本研究发现观察组总遵医率及干预1 mo后病因知识, 治疗知识, 预防知识评分高于对照组($P<0.05$), 提示对LDH患者实施KAP模式健康教育后, 患者病因, 治疗及预防知识掌握度明显提高, 有助于提高其遵医行为。

LDH患者术后需卧床1-3 wk, 运动量不足, 致使肠道血循环不畅, 胃肠蠕动减弱, 排便姿势及排便习惯发生改变, 只能使用便盆在床上进行排便, 导致排便反射受抑制; 加之患者因公开排便而出现的紧张心理, 致使其交感神经兴奋, 迷走神经受抑制, 进一步减弱肠内蠕动, 增加术后便秘发生率; 此外手术操作过程中牵拉, 刺激及术后水肿, 血肿压迫等亦会在一定程度上提高便秘发生率; 不仅影响手术效果, 且易引发脑血管意外, 晕厥等多种并发症, 加重患者身心负担^[26-30]。而术前采用甘油灌肠剂灌肠可有效清除患者肠内残留大便, 排空其肠道, 减轻患者术后消化道负担, 预防术后便秘的发生; 通过KAP模式健康教育, 可缓解患者紧张等负性心理情绪, 解除迷走神经抑制, 促进肠蠕动, 进一步降低便秘发生几率。本研究观察组患者经甘油灌肠剂灌肠及KAP模式的健康教育干预后, 患者术后便秘发生率较低, 仅为2.08%, 远低于对照组($P<0.05$), 提示对LDH患者给予KAP模式的健康教育及甘油灌肠剂灌肠, 可降低患者术后便秘发生率, 改善预后。

术后早期进行直腿抬高等主被动腰椎功能训练, 可预防术后神经根粘连及尿潴留的发生, 降低疾病复发风险; 通过俯卧飞燕, 腰背肌飞燕, 五点支撑, 三点支撑等一系列循序渐进的康复训练, 可促进腰背肌血循环, 增加患者腰背部肌肉强度, 促进其腰腿功能恢复; 同时可提高患者脊柱的稳定性及协调性, 防止LDH复发; 佩戴腰围可制动, 支撑腰椎, 保护患者腰部, 避免因椎间盘负担加重而导致腰痛复发。本研究发现观察组干预1 mo后腰椎功能评分及护理满意度高于对照组, VAS评分低于对照组, 旨在说明甘油灌肠剂灌肠结合KAP模式健康教

育有助于减轻LDH患者术后疼痛程度, 促进其腰椎功能恢复, 提高护理满意度。此外进行康复训练时训练动作应由简至繁, 幅度由小至大, 时间由短至长, 循序渐进完成相关训练, 训练度以患者自身耐受情况进行调整, 避免过度锻炼带来不必要损伤。此外本研究由于受随访时间及样本量限制未对其远期干预效果进行研究, 有待临床扩大样本量, 延长随访时间作进一步研究探讨。

总之, KAP模式的健康教育联合甘油灌肠剂灌肠可降低腰椎间盘突出症患者术后便秘发生率, 提高其疾病知识掌握度及遵医行为, 减轻腰椎疼痛程度, 利于腰椎功能恢复, 且护理满意度高, 值得推广应用。

文章亮点

实验背景

腰椎间盘突出症(lumbar disc disease, LDH)是一种多发于中老年人退行性病变, 对患者日常生活及工作影响较大, 手术为LDH主要治疗措施, 可在一定程度上缓解患者腰椎疼痛症状, 但术后复发率高, 常因此进行再治疗, 加重患者身心负担。因此强化患者对LDH疾病知识的教育, 对提高其疾病预防能力, 改善预后具有重要意义。

实验动机

本研究旨在探讨在LDH患者中, 通过给予联合知行(knowledge attitude practice, KAP)模式的健康教育及甘油灌肠剂干预方案, 与常规护理方案在疾病知识掌握情况, 遵医行为, 腰椎功能评分, VAS评分, 术后便秘发生率等指标上进行比较, 以期临床提供参考。

实验目标

观察KAP模式的健康教育及甘油灌肠剂方案应用于行手术治疗的LDH患者, 在遵医行为, 疾病知识掌握情况, 腰椎功能评分, VAS评分, 术后便秘发生率等方面是否优于常规护理干预。

实验方法

分析2015-08/2017-04, 天津市天津医院收治的95例LDH患者的临床资料, 依照随机数字表法分为采用甘油灌肠剂联合KAP模式的健康教育干预的观察组及实施常规护理干预的对照组, 比较两组患者疾病知识掌握情况, 遵医行为, VAS评分, 腰椎功能评分及术后便秘发生情况等指标。

实验结果

给予LDH患者甘油灌肠剂联合KAP模式的健康教育后患者在疾病知识掌握情况, 遵医行为, VAS评分, 腰椎功能评分及术后便秘发生情况等指标优于常规护理方案。

实验结论

本研究新发现给予LDH患者KAP模式的健康教育联合甘油灌肠剂干预效果优于常规护理干预. 对行手术治疗的LDH患者采用KAP模式的健康教育联合甘油灌肠剂干预较为合适.

展望前景

样本量较少, 尚需大样本, 多中心前瞻性的临床研究. 多中心, 多渠道选取样本, 延长随访时间, 进行长期随访研究. 对常规护理效果欠佳者进行KAP模式的健康教育联合甘油灌肠剂干预, 观察其干预效果, 并进行长期随访.

4 参考文献

- Allain J, Delecrin J, Beaurain J, Pognard A, Vila T, Flouzat-Lachaniette CH. Stand-alone ALIF with integrated intracorporeal anchoring plates in the treatment of degenerative lumbar disc disease: a prospective study on 65 cases. *Eur Spine J* 2014; 23: 2136-2143 [PMID: 24952630 DOI: 10.1007/s00586-014-3364-1]
- 魏新春, 吴建贤. 热敏灸疗法治疗腰椎间盘突出症的临床规律研究. *颈腰痛杂志* 2015; 36: 304-307 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-7234.2015.04.012]
- 周国香. 浮针结合热敏灸治疗腰椎间盘突出症的临床研究. *中国医疗前沿* 2013; 42-43 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5552.2013.1.8.0032]
- Johnson RD, Valore A, Villaminar A, Comisso M, Balsano M. Pelvic parameters of sagittal balance in extreme lateral interbody fusion for degenerative lumbar disc disease. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 576-581 [PMID: 23375396 DOI: 10.1016/j.jocn.2012.05.032]
- 邓毅勇, 辛自刚, 许云龙, 郭子龙, 高月, 王珏, 郭莹. 椎间孔镜下髓核摘除术治疗腰椎间盘突出症疗效观察. *中国疼痛医学杂志* 2016; 22: 315-318 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2016.04.017]
- 黄章洪, 田银萍, 刘凡, 皮毛助, 龙振寅. 17例腰椎间盘突出巨大突出患者神经损害的临床分析. *湖北科技学院学报(医学版)* 2017; 31: 401-403 [DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2017.05.0401]
- 李海涛. 侧路椎间孔镜治疗腰椎间盘突出症26例疗效分析. *中国民康医学* 2014; 60-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2014.1.7.033]
- 姚昱, 章筛林. 经皮椎间孔镜下髓核摘除术治疗腰椎间盘突出症的临床疗效观察. *实用临床医药杂志* 2016; 20: 99-100 [DOI: 10.7619/jcmp.201619032]
- 陈爽, 杨勇, 梅伟, 孙宜保. 经皮椎间孔镜下髓核摘除术治疗腰椎间盘突出症的疗效. *中国实用医刊* 2015; 42: 102-103 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2015.18.057]
- 姜伟. 经皮椎间孔镜椎间盘切除术治疗腰椎间盘突出症的护理. *中国伤残医学* 2017; 25: 58-60 [DOI: 10.13214/j.cnki.cjotadm.2017.06.036]
- Lu SB, Hai Y, Kong C, Wang QY, Su Q, Zang L, Kang N, Meng XL, Wang Y. An 11-year minimum follow-up of the Charite III lumbar disc replacement for the treatment of symptomatic degenerative disc disease. *Eur Spine J* 2015; 24: 2056-2064 [PMID: 25895882 DOI: 10.1007/s00586-015-3939-5]
- 丁永国, 孙建民, 张骋, 古建军, 贾俊平, 潘波健, 王福根. 腰椎间盘突出术后复发原因分析及临床治疗研究进展. *中国疼痛医*

- 学杂志 2013; 19: 237-240 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2013.04.011]
- 徐金莲, 赵红梅, 王秀霞, 张海燕, 赵燕, 朱洁, 王翠, 郭思琪. 银川市新宁社区对老年高血压患者行KAP模式健康教育干预的效果. *宁夏医科大学学报* 2016; 38: 318-321 [DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2016.03.024]
- 汪清秀, 孙旭文, 石鸿艳, 韦晓红. 知行模式干预对社区老年高血压患者自我管理行为的影响. *护理学杂志* 2015; 30: 88-90 [DOI: 10.3870/hlxz.2015.01.088]
- 陈芳, 金心心, 王科平. 知行模式在腰椎间盘突出症术后患者健康教育中的应用. *解放军护理杂志* 2014; 31: 17-19
- 冯彬, 黄巧萍, 林少平. 甘油剂灌肠在胸腰椎手术患者术前肠道准备中的应用. *护理实践与研究* 2013; 10: 96-97 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2013.14.054]
- 陈孝平, 汪建平. 外科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社 2013: 753-757
- 王义云, 刘佳. 临床护理路径对腰椎间盘突出症患者遵医行为的影响. *齐鲁护理杂志* 2013; 19: 87-88 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2013.16.045]
- 郭麒玉, 智勇. 经皮椎间孔镜技术对腰椎间盘突出症患者视觉模拟评分Lehmann腰椎功能评分及生活质量评分的影响. *中国药物与临床* 2017; 17: 1515-1517 [DOI: 10.11655/zgywylc2017.10.045]
- 黄河, 章海凤, 付勇, 熊俊, 周娟娟, 吴娟妹, 梁晓婷, 芦微. 热敏灸治疗腰椎间盘突出症不同灸位的临床试验方案设计思路与探讨. *时珍国医药* 2014; 25: 2280-2281 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2014.09.101]
- 吴超英, 林涛, 郑梓灌, 张慧铭. 腹部推拿联合电动牵引对腰椎间盘突出症患者VAS及IgG, IgM的影响. *光明中医* 2016; 31: 1289-1291 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2016.09.041]
- Tschugg A, Michnacs F, Strowitzki M, Meisel HJ, Thomé C. A prospective multicenter phase I/II clinical trial to evaluate safety and efficacy of NOVOCART Disc plus autologous disc chondrocyte transplantation in the treatment of nucleotomized and degenerative lumbar disc to avoid secondary disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17: 108 [PMID: 26920137 DOI: 10.1186/s13063-016-1239-y]
- 吴萍, 樊丽英, 付相钰. 延续护理干预对腰椎间盘突出症患者遵医行为的影响. *国际护理学杂志* 2015; 34: 947-949 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2015.07.037]
- 张莉华. 舒适护理在102例腰椎间盘突出症患者术后护理中的临床应用. *吉林医学* 2015; 36: 787-788 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2015.04.119]
- 刘奇. 椎间孔镜TESSYS技术治疗腰椎间盘突出症效果分析. *中国社区医师* 2017; 33: 18-20 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2017.33.7]
- 袁娜. 延续护理联合健康教育在腰椎间盘突出症患者门诊中的应用效果. *河北医药* 2016; 38: 2709-2711 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2016.17.046]
- 张孝云, 陆静波, 戴金花. 穴位按摩对腰椎间盘突出症术后病人便秘的影响. *护理研究* 2013; 27: 2488-2489 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2013.23.028]
- 李晓娟, 苏树娟, 陈幼璇, 安雷, 刘铁坚, 朱永晖, 刘承勇. 腹部加压按摩解除腰椎间盘突出症患者便秘的效果. *广东医学* 2014; 35: 2644-2646 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2014.16.067]
- 侯秀敏. 甘油灌肠剂治疗脑卒中患者便秘的疗效观察. *中国现代药物应用* 2015; 9: 230-231 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2015.22.176]
- 张自珍. 综合护理干预预防急性腰椎间盘突出症病人便秘的效果观察. *全科护理* 2014; 12: 1119-1120 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2014.12.040]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035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和美国.

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079



世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 5 月 28 日 第 26 卷 第 15 期 (Volume 26 Number 15)



15 / 2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

885 反流高敏感

池肇春

892 肝内胆管结石病腹腔镜肝切除的关键技术与流程优化

陈晓鹏, 程斌

基础研究

898 痛泻要方对急性放射性肠炎大鼠肠组织的保护作用及机制

杨成, 焦旸, 杨家悦, 周志毅, 吴小青, 李雅琳, 占强

临床研究

904 血常规分析对胃癌的早期诊断价值及与幽门螺旋杆菌感染的相关性

谢燕, 文剑波, 李兴

912 胃癌根治术中右美托咪定辅助全身麻醉对患者围术期血流动力学、麻醉药用量以及术后镇静镇痛的影响

邵雅洁, 廖志品, 吴延海

919 大剂量乳果糖对中度急性胰腺炎腹内高压及肠黏膜屏障功能的影响

陈旭秀, 刘金来

临床实践

926 食管癌中淋巴结转移与VEGF, CD44v6, MMP-2水平变化的相关性

张宏伟

932 慢性乙型肝炎肝纤维化患者实时剪切波弹性成像的应用价值分析

么晓伟, 李晓永

939 血清胃蛋白酶原、胃泌素17和糖链抗原CA72-4、CA199、CA125检测在胃癌筛查中的应用

周雪峰, 张伟

945 结直肠加速胃肠外科伤口造口愈合效果、并发症率及自我护理能力运用延续性护理的作用影响

陈孝飞, 陈君

消 息

- 891 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
897 《世界华人消化杂志》修回稿须知
918 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
925 《世界华人消化杂志》正文要求
931 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号. 青岛市市立医院消化内科. 青岛大学医学院内科教授, 青岛市著名医学专家会诊中心教授. 曾担任国际肝病研究与学术交流中心学术委员、英国剑桥国际传记中心(IBC)咨询委员会委员、美国传记研究所(ABI)顾问、加拿大现代医学研究会理事兼顾问、香港中华名医协会理事、中华临床医学会副理事长、中华名医协会理事、山东省消化学会委员、青岛市医学会理事. 获青岛市科技拔尖人才、青岛市卫生局技术拔尖人才、世界名医称号. 从事消化内科的教学、科研和临床工作60年, 获国家、省、市科研成果12项, 主编医学专著32部, 发表论著、述评、综述等297篇, 在消化专业尤其在肝病研究与临床方面卓有成就, 在国内外享有一定声誉.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-05-28

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)

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 15 May 28, 2018

EDITORIAL

- 885 Reflux hypersensitivity

Chi ZC

- 892 Key techniques and procedure optimization of laparoscopic hepatectomy for hepatolithiasis

Chen XP, Cheng B

BASIC RESEARCH

- 898 Protective effect of Tongxie Yaofang formula on intestinal tissue of rats with acute radiation enteritis

Yang C, Jiao Y, Yang JY, Zhou ZY, Wu XQ, Li YL, Zhan Q

CLINICAL RESEARCH

- 904 Value of routine blood test in early diagnosis of gastric cancer and its relationship with *Helicobacter pylori* infection

Xie Y, Wen JB, Li X

- 912 Effect of dexmedetomidine assisted anesthesia on perioperative hemodynamics, anesthetic dosage, and postoperative sedation and analgesia in patients undergoing radical gastrectomy

Shao YJ, Liao ZP, Wu YH

- 919 Effect of high dose lactulose on intra-abdominal hypertension and intestinal mucosal barrier function in patients with moderate acute pancreatitis

Chen XX, Liu JL

CLINICAL PRACTICE

- 926 Correlation between lymph node metastasis and expression of VEGF, CD44v6, and MMP-2 in esophageal carcinoma

Zhang HW

- 932 Value of real-time shear wave elastography in assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B

Me XW, Li XY

- 939 Application of serum pepsinogen, gastrin 17, CA72-4, CA199, and CA125 in gastric cancer screening

Zhou XF, Zhang W

- 945 Effect of continuity nursing on wound healing, complications, and self-care ability in patients after gastrointestinal surgery for colorectal cancer

Chen XF, Chen J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 15 May 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, School of Medicine, Qingdao University, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Ya-Juan Ma* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

反流高敏感

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病和胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. c.z.chow@163.com
电话: 0532-88786091

收稿日期: 2018-04-10

修回日期: 2018-05-11

接受日期: 2018-05-16

在线出版日期: 2018-05-28

Reflux hypersensitivity

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. c.z.chow@163.com

Received: 2018-04-10

Revised: 2018-05-11

Accepted: 2018-05-16

Published online: 2018-05-28

Abstract

Reflux hypersensitivity (RH) is a condition characterized typically by heart burn, normal gastroscopy and esophageal biopsy, normal esophageal pH-impedance test, and a close correlation between heart burn and reflux events. Recently, Rome IV criteria suggests that reflux hypersensitivity is a new type of esophageal functional disease. It is very common in clinical practice and often coexists with functional heartburn. Diagnosis is based on heartburn symptoms, gastroscopy, esophageal

biopsy, esophageal pH-impedance, and high resolution esophageal pressure. RH patients have normal acid exposure, and there is no dynamic disease in esophageal dynamic test. However, there are still some difficulties in the differential diagnosis of esophageal functional diseases. Symptom associated probability cannot reliably distinguish reflux hypersensitivity and functional heartburn. The pathogenesis of RH is not entirely clear. Recent studies have shown that esophageal sensitivity to acid and mucosal integrity can lead to RH. Because more than 90% of patients do not respond to proton pump inhibitors, esophageal neuromodulators, such as tricyclic antidepressants, are the main treatment, but the efficacy is uncertain. Surgery is a desirable method, but the indications should be strictly selected. In the future, it is important to strengthen the research of RH pathogenesis and seek new therapeutic targets.

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

Key Words: Functional esophageal disease; Heartburn; Reflux; Reflux hypersensitivity; pH-impedance monitoring; Esophageal pressure measurement; Esophageal mucosal integrity; Neuromodulators

Chi ZC. Reflux hypersensitivity. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(15): 885-891 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/885.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i15.885>

摘要

反流高敏感(reflux hypersensitivity, RH)是指患者有典型的烧心症状, 胃镜检查 and 食管活检正常, 食管 pH-阻抗试验正常, 患者的烧心和反流事件之间密切相关. 新近Rome IV提出RH是新的一种食管功能性疾病, 临床上极常见, 并常与功能性烧心并存, 多发生在年轻人和中年妇女, 常与另一种功能性胃肠

病重叠,常伴有心理障碍和精神因素.诊断依靠烧心症状、胃镜、食管活检、食管pH-阻抗和高通量分辨率食管测压. RH与非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)和胃食管反流病不同, RH为正常酸暴露,食管动力试验无动力疾病存在. 但食管功能性疾病之间的鉴别诊断尚存不少难点. 症状相关概率并不能可靠区分RH与功能性烧心. 有关RH的发病机制尚不完全明了. 近年研究证实食管对酸敏感与黏膜完整性破坏可导致RH发生. 因90%以上患者对质子泵抑制剂无反应,因此,治疗主要用食管神经调节剂,如三环抗抑郁药,但疗效尚难肯定,反流手术是一个可取的方法,但应严格选择适应证. 今后应加强RH发病机制的研究,寻求新的治疗靶,具有重要的临床意义.

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

关键词: 功能性食管疾病; 烧心; 反流; 反流高敏感; pH-阻抗监测; 食管测压; 食管黏膜完整性; 神经调节剂

核心提要: 反流高敏感(reflux hypersensitivity, RH)是新近提出的一种新的功能性疾病,烧心时正常内镜出现在非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)和功能性烧心两种情况, NERD为异常酸暴露,有阳性症状或阴性症状伴反流,若正常酸暴露,阴性症状伴反流称为功能性烧心,若正常酸暴露,阳性症状伴RH. 这是从Rome II、III逐步演变过来的概念. RH的提出显示人们对食管功能性疾病认识的进步与提高,使诊断更为精准与合理. 随着人们对不同类型食管功能性疾病发病机制异同的了解,提出了新的治疗策略,如NERD是由异常酸暴露所致,用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗有反应;而功能性烧心和RH则由正常酸暴露对酸敏感所致,90%以上患者对PPI无反应,因此,目前治疗主要用食管神经调节剂,然而疗效并不理想,因此,有望新的治疗策略问世. 新近研究证实食管对酸敏感和黏膜完整性破坏可导致RH发生. 今后需加强RH发病机制的研究,以寻求更多新的且有高效的治疗方法,拭目以待.

池肇春. 反流高敏感. 世界华人消化杂志 2018; 26(15): 885-891 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/885.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.885>

0 引言

通过多年研究的不懈努力,食管功能性疾病已由4种增加到5种,即功能性胸痛、功能性吞咽困难、功能性烧心、贲门病和最新提出的反流高敏感(reflux hypersensitivity, RH). Rome II提出烧心和正常内镜包含非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)(异常

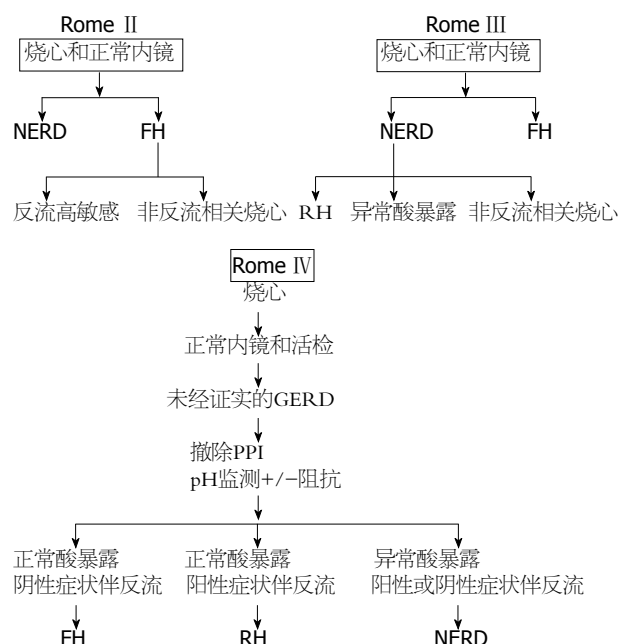


图 1 功能性烧心、反流高敏感、非糜烂性反流病演变过程. NERD: 非糜烂性反流病; FH: 功能性烧心; RH: 反流高敏感; GERD: 胃食管反流病; PPI: 质子泵抑制剂.

食管酸暴露)和功能性烧心(正常食管酸暴露),后者又分为RH(食管高敏感)和非反流相关烧心2种^[1]. Rome III提出把NERD分为3个亚型,即RH、NERD(异常酸暴露)和非反流相关烧心,对质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)有反应^[2]. 这样把RH从NERD中分出,致使NERD病例明显减少. Rome IV提出RH是一种新的食管功能性疾病^[3]. 并提出功能性烧心(functional heart, FH)或RH常与胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)重叠^[4]. 图1介绍RH从Rome II至Rome IV的演变过程^[5].

本文主要从食管功能性疾病分类入手,重点就RH的最新发病机制、诊断与鉴别诊断及治疗作一全面介绍,与广大读者共享.

1 流行率

有关RH的人群发病率目前尚无详细报道. 研究证明,烧心患者内镜检查,70%内镜检查正常,另30%内镜检查异常诊断为糜烂性食管炎. 内镜检查正常的烧心患者进一步进行pH试验,结果50%患者pH试验异常,诊断为NERD,另50%正常pH试验者,再测定症状指数,40%患者症状指数阳性,诊断为RH(占总烧心患者的14%);60%患者症状指数阴性,诊断为功能性烧心^[6].

新近几年研究用pH监测评价RH流行率. 内镜正常烧心患者撤除PPI治疗后用pH-阻抗监测,证实NERD占40%,功能性烧心占24%,RH占36%. Savarino等^[7]报道烧心患者对PPI治疗失败时RH的流行率,结果RH为28%,39%为FH,并发现RH时由酸反流所致者并不多

见. Patel等^[8]报告266例难治性烧心患者症状相关概率(symptom association probability, SAP)阳性者可分酸反流、弱酸反流或两者三种情况, 结果酸反流仅占6.5%, 弱酸反流占50.65%, 酸反流+弱酸反流占42.86%. 由此可见, RH患者仅少数由酸反流引起.

2 发病机制

与其他功能性疾病相似, 食管高敏感的发病机制与功能性胸痛和功能性烧心相似, 包括周围和(或)中枢神经系统敏化作用导致食管高敏感. 中枢神经对内脏刺激的处理过程异常和自主神经改变, 以及精神心理异常等机制有关. 在一个研究证明RH组对酸灌注或气球扩张时有化学或机械受体敏感性增加^[9].

近年研究证实, 食管黏膜屏障完整性破坏和食管对酸敏感性增高是发生食管高敏感的重要机制. 在食管RH患者中, 食管上皮细胞间隙和炎症趋化因子通过有害质子导致黏膜屏障受损, 进而使黏膜下层的神经末梢敏化. 在食管酸暴露的情况下酸敏感受体包括瞬时受体电位香草酸受体1上调, 影响了随后的痛觉信号传导. 食管酸灌注液可以诱发食管高敏感, 这种高敏感不仅出现在直接酸暴露中的远端食管(原发性痛觉过敏)还出现在离酸暴露的远端食管, 其可能通过中枢敏化导致继发性痛觉过敏. RH和FH患者无效的食管动力、化学的清除能力和黏膜完整性降低与发病相关, 一旦中枢敏化作用建立, 即使停止刺激, 症状可持续存在^[10-13].

精神心理因素在RH发生中起重要作用. 研究发现, 在诱发的食管症状感知在精神心理应激情况下会被强化. 在心理应激时, 中枢介导的处理过程可改变自主神经系统的活性, 调节脊髓对疼痛信号的传导, 而外周肥大细胞脱颗粒可改变胃肠道黏膜通透性; 进而放大患者对生理刺激的敏感性. 此外, RH与惊恐障碍、焦虑和抑郁均明显相关^[9].

进一步研究证明, 中枢因子, 如应激、过度警觉的心理障碍和睡眠不好在增加食管内刺激的认知上发挥重要作用^[14]. 心理因子在功能性胃肠病重叠综合征的产生和加剧是一个重要的因子^[15]. 在GERD患者急性心理应激可增加食管内酸灌注的敏感性. 对酸感知反应增加是伴有对应激情感反应增大, 且此与食管黏膜有无破坏无关. 若由于新近日常生活中的压力(事件)可改变感知疼痛阈, 并使症状加剧^[16,17]. 自身急性应激可引起食管黏膜通透性增加和发生上皮内间隙扩大^[18,19].

以上这些机制显示应激、酸暴露和食管高敏感在产生反流症状中的复杂相互关系. 总之, RH基础发病机制包括食管刺激、过度警觉、中枢和自主神经改变、心理应激改变等导致食管高敏感^[20,21]. pH-阻抗研

究还发现, 食管对非酸反流以及在正常酸暴露下也可有食管高敏感^[22].

Savarino等^[7]用多通道pH-阻抗证明弱酸反流事件增加和近端反流发生率增高, 这是RH患者症状发生的主要原因. 相反, Tamura等^[23]报告在NERD患者比RH患者总的和近端酸反流事件有显著增高. 另一个研究用高分辨食管测压(high-resolution esophageal manometry, HREM)在NERD和RH之间进行比较, 两者HREM值相似, 但发现NERD比RH患者有更大的酸暴露时间, 且近端和远端酸反流事件、化学清除和黏膜完整性损伤也增加^[12]. 新近研究指出, RH比FH患者有明显的远端食管高收缩反应^[24].

关于酸敏感受体, 通过免疫染色指出, 在糜烂的食管黏膜瞬时受体电位香草酸-1(transient receptor potential vanilloid, TRPV-1)阳性的神经纤维增加. TRPV-1主要表达于感觉神经元及其纤维, 如背根神经节和三叉神经节, 并参与多种病理生理过程. 最新的分子生物学实验发现了两个磷酸化的新位点, 即Ser-502和Ser-800, 两者可使失活的TRPV-1通道重活化^[25-27]. 同时也证明NERD患者TRPV-1表达增加^[28]. 新近Yoshida等^[29]报告在RH患者食管高敏感与神经源性炎症释放P物质和神经激肽-1(neurokinin-1)受体表达增加有关, 其机制可能与伴有TRPV-1和蛋白酶激活受体2激活所致. 由此可见这些酸敏感受体参与了食管RH的发生.

3 诊断与鉴别诊断

RH的临床表现与功能性烧心患者的临床表现虽有差异, 但从临床症状上往往很难将两者区分. 单靠SAP也不能精确地区分功能性烧心与RH^[30]. 用患者症状的严重性或烧心的持续与否并不能把GERD和烧心相关功能性疾病作出鉴别^[31]. 更为诊断困难的是RH常与其他肠功能性疾病症状重叠^[17,32]. 一个新近的研究提出RH患者焦虑比FH患者多见^[33].

RH多见于女性, 嗜酒者多见, 食管裂孔疝发生率高, 约半数病例并存IBS. De Bortoi等^[34]报告女性占66.6%, 饮酒者39.0%, 47.7%患者伴有食管裂孔疝, 48.2%伴有IBS, 35.8%患者有焦虑, 4.1%伴幽门螺旋杆菌阳性, 上述这些情况的临床意义有待进一步研究.

Rome IV提出RH诊断标准^[17], 强调必须具备下列条件: (1)胸骨后症状: 包括烧心和胸痛; (2)内镜检查正常, 无嗜酸性食管炎导致该症状的证据; (3)缺乏食管动力疾病(食管失弛症、胃食管联结部流出道梗阻、远端食管痉挛、Jackhammer食管^[34]和缺乏收缩性); (4)有反流诱发症状的证据, 但食管pH或pH-阻抗监测显示食管酸暴露正常(对PPI治疗有效, 不排除RH诊断).

根据上述标准, 一个烧心或胸痛患者, 食管pH或pH-阻抗监测显示阴性, 对PPI治疗无反应患者应首先想到RH的可能. 对难治性烧心患者首先用内镜检查并作活检, 以排除嗜酸性食管炎, 如果内镜检查及活检正常将进行MII(多通道阻抗)-监测或无线胶囊监测. 如果患者有GERD阳性史, 内镜和(或)pH试验异常, 将进行PPI治疗, 如果患者无GERD史, 将是撤除PPI治疗. 如果患者为正常酸暴露, SAP阳性, 此时应作食管动力试验, 若无动力疾病诊断RH, 如果SAP阴性, 又无重要的动力障碍诊断功能性烧心.

由以上所述可知, RH的诊断依靠临床症状诊断很困难, 主要通过内镜、食管活检、食管pH和pH-阻抗监测. Gaf等^[12]对FH和RH和健康志愿者(HVs)的食管动力试验进行了比较研究. 结果RH与HV和FH比较, RH显示IEM(无效食管运动)和碎片蠕动率增加, 总的暴露量增大, 总的近端和远端反流事件增加, 化学清除和黏膜完整性降低. 高通量测压和阻抗(HRIM)和MII/pH(24 h多通道腔内阻抗和pH测定)可正确区分RH和FH. 另一个研究报告NERD和RH有相似的HRIM, 但NERD比RH有更大的酸暴露时间, 近端和远端酸反流事件和化学清除及黏膜完整性损害增加^[35]. 阻抗基线水平降低与食管酸暴露增加密切相关^[36]. 酸灌注试验引起平滑肌高收缩反应发现RH高于FH^[24]. 但这些试验均不能证实结构改变或炎症异常^[37].

4 治疗

食管高敏感由于涉及消化、心理、精神等专业. 因此, 治疗时应多学科合作联手进行. 因为RH患者的症状由反流事件触发, 故抗反流治疗是一线治疗, 包括药物、内镜和手术干预. 饮食和生活方式改变在RH上的作用仍不明^[38,39]. 近年研究发现SAP阳性患者对PPI治疗无反应, 但用MII-pH监测证明持续非酸或酸反流患者用腹腔镜胃底折叠术治疗获得成功^[40]. 如能仔细选择患者, 手术抗反流治疗可使反流得到控制^[8]. 同样Broederst等^[41]报告腹腔镜胃底折叠术可戏剧性减轻酸和弱酸以及液体和混合反流的发生率. 也有报告症状改善率手术治疗效果高于药物治疗^[42]. 不管怎样对手术治疗的系统评价一直很少研究. 现代的治疗理念是尽可能避免手术治疗, 目前手术治疗仅在少数患者中进行.

对所有的食管功能性疾病均可用神经调节剂治疗, 它也是RH治疗的基石, 早已提出, 三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCA)对食管功能性疾病控制食管疼痛有效, 然而直至目前为止却缺乏系统的研究评估.

Limsrivili等^[43]首次随机对照试验研究小剂量丙咪

嗪(imipramine)睡前服治疗RH有37.2%的患者症状减轻, 且发现RH和FH两者的疗效相似. 由于疼痛减轻使生活质量也获改善, 但意向分析不显示丙咪嗪与安慰剂之间有任何不同, 在减轻症状上RH或FH用丙咪嗪治疗也未见比安慰剂更有效. 此需要更多临床治疗病例对照研究后再作出结论. 通过研究作者提出以下几点认识: (1)对食管功能性疾病患者小剂量三环类药物已足够; (2)当PPI无效时应撤除; (3)FH和RH之间的鉴别尚不明确^[44].

三环类抗抑郁药有丙咪嗪、地昔帕明、氯咪帕明(安拿芬尼)通过抑制神经元对释放于突触间隙的去甲基肾上腺素和5-HT再摄取而产生抗抑郁. 近年新出现的抗抑郁药有氟西汀(百忧解)、噻奈普汀(达体朗)、草酸艾司西酞普兰(米士普)、马来酸氟伏沙明(释兰)、盐酸马普替林(路滴美)、氢溴酸西酞普兰(喜普妙)、盐酸度洛西汀(欣百达)、盐酸艾拉法辛(怡诺思)等均可试用RH的治疗^[45].

目前对RH尚无新的药物治疗, 藻酸盐、促动力药为一过性降低食管括约肌松弛抑制剂, 对RH有一定治疗作用^[46].

选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)也对各种食管功能性疾病, 包括功能性胸痛、RH、NERD和难治性烧心上治疗有效^[47-51]. 在RH患者一个随机对照试验, 75例RH患者随机接受西酞普兰(citalopram)20 mg, 或安慰剂, 随访6 mo, 治疗组38.5%, 对照组66.7%患者存在烧心症状($P = 0.02$)^[52]. 研究显示在RH患者对控制烧心有效.

SSRIs仅有5-HT活性, 所以比TCA的毒副作用小, 且耐受也较好. SSRIs在食管功能性疾病时开始和最大剂量氟西汀10-80 mg/d, 帕罗西汀10-60 mg/d、西酞普兰10-40 mg/d, 舍曲林25-200 mg/d. 曲唑酮在RH上的治疗仍未阐明. 目前仅有万拉法辛(venlafaxine)的应用研究, 据报告对RH和癔球症有疗效^[5].

最后必须指出, RH的发病常与心理障碍有关, 故应重视患者的心理行为治疗, 要求患者打消顾虑, 消除思想压力, 放松紧张情绪, 改变生活方式, 注意生活起居, 适当参加户外运动, 增强体质, 提高抗病能力^[53,54].

5 总结

RH是新的一种食管功能性疾病, 其特征有烧心、胸痛、内镜阴性、正常酸暴露、pH正常, pH-阻抗正常、SAP阳性、食管动力试验无动力疾病. 从症状上RH与其他食管功能性疾病难以鉴别, 内镜、pH试验、pH-阻抗是主要的鉴别手段. 食管功能试验尽管可将RH和FH加以鉴别, 但并不能证明食管结构改变、动力或炎症

异常. 由于RH对PPI90%以上患者无反应, 故药物治疗主要选用神经调节剂即抗抑郁药的使用. 有关抗抑郁药的疗效尚需进一步大系列病例的随机临床对照研究. 今后应深入RH发病机制的研究, 以寻求提供更多新的治疗靶, 为提高疗效, 减轻患者痛苦和降低资源消费作出努力.

6 参考文献

- 1 Drossman DA, Crazziari R, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE. The Roma II multinational working teams. Roma II: the functional gastrointestinal disorder. 2nd ed. McLean: Degnon Associated, Inc; 2000
- 2 Drossman DA, Roma III: the functional gastrointestinal disorder. 3rd ed. McLean: Degnon Associated, Inc; 2006
- 3 Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016 Feb 19: Epub ahead of print [PMID: 27144617 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032]
- 4 Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 151-163 [PMID: 28274109 DOI: 10.5056/jnm.16214]
- 5 Yamasaki T, Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 495-503 [PMID: 28992673 DOI: 10.5056/jum17097]
- 6 Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)--acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 537-545 [PMID: 12622762]
- 7 Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, Sconfienza L, Assandri L, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 542-547 [PMID: 21376679 DOI: 10.1016/j.dld.2011.01.016]
- 8 Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1382-1390 [PMID: 27061427 DOI: 10.1111/nmo.12838]
- 9 Bruley des Varannes S, Shi G, Scarpignato C, Galmiche JP. Sensitivity to acid and distension in gastro oesophageal reflux disease (GORD) and the acid hypersensitive oesophagus. *Gut* 1996; 39: A182
- 10 Woodland P, Shen Ooi JL, Grassi F, Nikaki K, Lee C, Evans JA, Koukias N, Triantos C, McDonald SA, Peiris M, Aktar R, Blackshaw LA, Sifrim D. Superficial Esophageal Mucosal Afferent Nerves May Contribute to Reflux Hypersensitivity in Nonerosive Reflux Disease. *Gastroenterology* 2017; 153: 1230-1239 [PMID: 28734832 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.017]
- 11 Weijenborg PW, Smout AJ, Bredenoord AJ. Esophageal acid sensitivity and mucosal integrity in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1649-1654 [PMID: 27194216 DOI: 10.1111/nmo.12864]
- 12 Gao F, Gao Y, Chen X, Qian J, Zhang J. Comparison of Esophageal Function Tests in Chinese Patients with Functional Heartburn and Reflux Hypersensitivity. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 3596148 [PMID: 29018480 DOI: 10.1155/2017/3596148]
- 13 Malone M, Waheed A, Samiullah S. Functional Gastrointestinal Disorders: Functional Upper Gastrointestinal Disorders in Adults. *FP Essent* 2018; 466: 14-20 [PMID: 29528205]
- 14 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 591-599 [PMID: 22314561]
- 15 Jang SH, Ryu HS, Choi SC, Lee SY. Psychological factors influence the overlap syndrome in functional gastrointestinal disorders and their effect on quality of life among firefighters in South Korea. *J Dig Dis* 2016; 17: 236-243 [PMID: 26896638 DOI: 10.1111/1751-2980.12330]
- 16 Fass R, Naliboff BD, Fass SS, Peleg N, Wendel C, Malagon IB, Mayer EA. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 696-705 [PMID: 18206149 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.010]
- 17 Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* 2016 Feb 15. Epub ahead of print [PMID: 27144625 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012]
- 18 Naliboff BD, Mayer M, Fass R, Fitzgerald LZ, Chang L, Bolus R, Mayer EA. The effect of life stress on symptoms of heartburn. *Psychosom Med* 2004; 66: 426-434 [PMID: 15184707]
- 19 Farré R, De Vos R, Geboes K, Verbeke K, Vanden Berghe P, Depoortere I, Blondeau K, Tack J, Sifrim D. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut* 2007; 56: 1191-1197 [PMID: 17272649 DOI: 10.1136/gut.2006.113688]
- 20 Hershcovici T, Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) - An Update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 8-21 [PMID: 20535321 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.8]
- 21 Miwa H, Kondo T, Oshima T, Fukui H, Tomita T, Watari J. Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity - overview from bench to bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 353-362 [PMID: 21103417 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.4.353]
- 22 Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Casa DD, Frazzoni M, Cestari R, Savarino V. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2685-2693 [PMID: 18775017 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02119.x]
- 23 Tamura Y, Funaki Y, Izawa S, Iida A, Yamaguchi Y, Adachi K, Ogasawara N, Sasaki M, Kaneko H, Kasugai K. Pathophysiology of functional heartburn based on Rome III criteria in Japanese patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5009-5016 [PMID: 25945016 DOI: 10.3748/wjg.v21.i16.5009]
- 24 Lee H, Lee SK, Park JC, Shin SK, Lee YC. Effect of acid swallowing on esophageal contraction in patients with heartburn related to hypersensitivity. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 84-89 [PMID: 22988979 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07258.x]
- 25 Kim SR, Chung YC, Chung ES, Park KW, Won SY, Bok E, Park ES, Jin BK. Roles of transient receptor potential vanilloid subtype 1 and cannabinoid type 1 receptors in the brain: neuroprotection versus neurotoxicity. *Mol Neurobiol* 2007; 35: 245-254 [PMID: 17917113]
- 26 Hu F, Sun WW, Zhao XT, Cui ZJ, Yang WX. TRPV1 mediates cell death in rat synovial fibroblasts through calcium entry-dependent ROS production and mitochondrial depolarization. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369: 989-993 [PMID: 18331834 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.02.155]
- 27 Dhaka A, Uzzell V, Dubin AE, Mathur J, Petrus M, Bandell

- M, Patapoutian A. TRPV1 is activated by both acidic and basic pH. *J Neurosci* 2009; 29: 153-158 [PMID: 19129393 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4901-08.2009]
- 28 Guarino MP, Cheng L, Ma J, Harnett K, Biancani P, Altomare A, Panzera F, Behar J, Cicala M. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 746-751, e219 [PMID: 20456759 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01514.x]
 - 29 Yoshida N, Kuroda M, Suzuki T, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yoshikawa T, Kuramoto H. Role of nociceptors/neuropeptides in the pathogenesis of visceral hypersensitivity of nonerosive reflux disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2237-2243 [PMID: 22899239 DOI: 10.1007/s10620-012-2337-7]
 - 30 Choksi Y, Slaughter JC, Sharda R, Higginbotham T, Lal P, Vaezi MF. Symptom association probability does not reliably distinguish functional heartburn from reflux hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 958-965 [PMID: 29372566 DOI: 10.1111/apt.14528]
 - 31 Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, Anker-Hansen O, Stubberød A, Eriksson G, Carlsson R, Junghard O. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis--a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 907-914 [PMID: 10383525 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00564.x]
 - 32 Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 131-137 [PMID: 17245209 DOI: 10.1097/01.mcg.0000225631.07039.6d]
 - 33 Bilgi MM, Vardar R, Yıldırım E, Veznedaroğlu B, Bor S. Prevalence of Psychiatric Comorbidity in Symptomatic Gastroesophageal Reflux Subgroups. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 984-993 [PMID: 27565506 DOI: 10.1007/s10620-016-4273-4]
 - 34 de Bortoli N, Frazzoni L, Savarino EV, Frazzoni M, Martinucci I, Jania A, Tolone S, Scagliarini M, Bellini M, Marabotto E, Furnari M, Bodini G, Russo S, Bertani L, Natali V, Fuccio L, Savarino V, Blandizzi C, Marchi S. Functional Heartburn Overlaps With Irritable Bowel Syndrome More Often than GERD. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1711-1717 [PMID: 27644732 DOI: 10.1038/ajg.2016.432]
 - 35 Gao F, Gao Y, Chen X, Qian J, Zhang J. Comparison of oesophageal function tests between Chinese non-erosive reflux disease and reflux hypersensitivity patients. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 67 [PMID: 28535800 DOI: 10.1186/s12876-017-0624-7]
 - 36 Seo AY, Shin CM, Kim N, Yoon H, Park YS, Lee DH. Correlation between hypersensitivity induced by esophageal acid infusion and the baseline impedance level in patients with suspected gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol* 2015; 50: 735-743 [PMID: 25479939 DOI: 10.1007/s00535-014-1013-4]
 - 37 Farmer AD, Ruffle JK, Aziz Q. The Role of Esophageal Hypersensitivity in Functional Esophageal Disorders. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 91-99 [PMID: 28005634 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000757]
 - 38 Dickman R, Fass R. Functional heartburn. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005; 8: 285-291 [PMID: 16009029 DOI: 10.1007/S11938-005-0021-0]
 - 39 Watson RG, Tham TC, Johnston BT, McDougall NI. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux--the "sensitive oesophagus". *Gut* 1997; 40: 587-590 [PMID: 9203934 DOI: 10.1136/gut.40.5.587]
 - 40 Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2006; 93: 1483-1487 [PMID: 17051602 DOI: 10.1002/bjs.5493]
 - 41 Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, Broeders IA, Gooszen HG, Smout AJ. Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut* 2011; 60: 435-441 [PMID: 21193452 DOI: 10.1136/GUT.2010.224824]
 - 42 Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders - no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 603-610 [PMID: 24750261 DOI: 10.1111/nmo.12339]
 - 43 Limsrivilai J, Charatcharoenwitthaya P, Pausawasdi N, Leelakusolvong S. Imipramine for Treatment of Esophageal Hypersensitivity and Functional Heartburn: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 217-224 [PMID: 26753892 DOI: 10.1038/AJG.2015.413]
 - 44 Keefer L, Kahrilas PJ. Low-Dose Tricyclics for Esophageal Hypersensitivity: Is it all Placebo Effect? *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 225-227 [PMID: 26882945 DOI: 10.1038/ajg.2016.13]
 - 45 池肇春. 实用临床胃肠病学(第2版). 军事医学科学出版社, 2015: 132-137
 - 46 Kung YM, Hsu WH, Wu MC, Wang JW, Liu CJ, Su YC, Kuo CH, Kuo FC, Wu DC, Wang YK. Recent Advances in the Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 3298-3316 [PMID: 29110162 DOI: 10.1007/s10620-017-4830-5]
 - 47 Varia I, Logue E, O'Connor C, Newby K, Wagner HR, Davenport C, Rathey K, Krishnan KR. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J* 2000; 140: 367-372 [PMID: 10966532 DOI: 10.1067/mhj.2000.108514]
 - 48 Doraiswamy PM, Varia I, Hellegers C, Wagner HR, Clary GL, Beyer JL, Newby LK, O'Connor JF, Beebe KL, O'Connor C, Krishnan KR. A randomized controlled trial of paroxetine for noncardiac chest pain. *Psychopharmacol Bull* 2006; 39: 15-24 [PMID: 17065971]
 - 49 Spinhoven P, Van der Does AJ, Van Dijk E, Van Rood YR. Heart-focused anxiety as a mediating variable in the treatment of noncardiac chest pain by cognitive-behavioral therapy and paroxetine. *J Psychosom Res* 2010; 69: 227-235 [PMID: 20708444 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.02.005]
 - 50 Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 365-370 [PMID: 16422995 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02772.x]
 - 51 Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khaje-Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS, Emami H, Barzin G, Mirbagheri SA. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 670-678 [PMID: 24533896 DOI: 10.1111/nmo.12313]
 - 52 Keszthelyi D, Masclee AA. Tricyclic Antidepressants: What to Choose and Which Dose? *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1035-1036 [PMID: 27356830 DOI: 10.1038/ajg.2016.104]
 - 53 Yamasaki T, O'Neil J, Fass R. Update on Functional

Heartburn. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2017; 13: 725-734 [PMID: 29339948]
54 Yadlapati R, Tye M, Keefer L, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Psychosocial Distress and Quality of Life Impairment

Are Associated With Symptom Severity in PPI Non-Responders With Normal Impedance-pH Profiles. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 31-38 [PMID: 28895583 DOI: 10.1038/ajg.2017.263]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

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

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

肝内胆管结石病腹腔镜肝切除的关键技术与流程优化

陈晓鹏, 程斌

陈晓鹏, 程斌, 皖南医学院弋矶山医院肝胆一科 安徽省芜湖市 241001

陈晓鹏, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆外科基础与临床研究.

作者贡献分布: 程斌负责撰写文章初稿; 陈晓鹏负责文章修改和审校.

通讯作者: 陈晓鹏, 教授, 主任医师, 241001, 安徽省芜湖市镜湖区赭山西路2号, 皖南医学院弋矶山医院肝胆一科. drchenxp@wnmc.edu.cn
电话: 0553-5739625

收稿日期: 2018-03-23

修回日期: 2018-05-09

接受日期: 2018-05-16

在线出版日期: 2018-05-28

Key techniques and procedure optimization of laparoscopic hepatectomy for hepatolithiasis

Xiao-Peng Chen, Bin Cheng

Xiao-Peng Chen, Bin Cheng, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Correspondence to: Xiao-Peng Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Jinghu District, 2 Zheshan West Road, Wuhu 241001, Anhui Province, China. drchenxp@wnmc.edu.cn

Received: 2018-03-23

Revised: 2018-05-09

Accepted: 2018-05-16

Published online: 2018-05-28

Abstract

Hepatolithiasis is a common and refractory benign biliary tract disease in China. Meta-analyses show that laparoscopic hepatectomy (LH) is safe and effective for this disease. LH for hepatolithiasis has its distinctive techniques and procedures due to its unique clinicopathological characteristic in the era

of precise hepatectomy and enhanced recovery after surgery. The key techniques include individualized selection of operating hole, hepatic inflow occlusion, anatomical hepatectomy, fine dissection, and other combined techniques. As for procedures, hepatectomy should be completed before extrahepatic bile duct choledocholithotomy is performed, and the portal hepatis should be preferentially dissected before the perihepatic ligaments are separated.

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

Key Words: Hepatolithiasis; Laparoscopy; Hepatectomy; Precise surgery; Enhanced recovery after surgery

Chen XP, Cheng B. Key techniques and procedure optimization of laparoscopic hepatectomy for hepatolithiasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(15): 892-897 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/892.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i15.892>

摘要

肝内胆管结石病简称肝石病, 是我国常见而难治的良性胆道疾患. 循证医学研究表明腹腔镜肝切除安全有效. 但肝石病有其自身独特的临床病理特点, 在精准肝切除及加速康复外科时代, 其腹腔镜肝切除亦有自身的关键技术和操作流程. 关键技术包括个体化操作孔选择、入肝血流阻断、解剖性肝切除、精细断肝和其他联合技术等. 其合理操作流程可能为先行肝切除, 后行肝外胆管切开取石; 肝切除时应优先解剖肝门、阻断患侧入肝血流, 再离断肝周韧带和黏连.

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

关键词: 肝内胆管结石病; 腹腔镜; 肝切除; 精准外科; 肝切除

核心提要: 肝内胆管结石病简称肝石病, 因其自身独特的临床病理特点, 在精准肝切除及加速康复外科时代, 其腹腔镜肝切除的主要技术和操作流程需进一步探索、优化。

陈晓鹏, 程斌. 肝内胆管结石病腹腔镜肝切除的关键技术与流程优化. 世界华人消化杂志 2018; 26(15): 892-897 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/892.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i15.892>

0 引言

肝内胆管结石简称肝石病, 在西方国家少见; 但亚太地区尤其中国和东南亚地区高发^[1-4]. 肝石病具有病程长、高复发、高残石率^[3,5], 病人常合并胆管狭窄、肝脓肿、肝硬化、肝萎缩、萎缩-肥大综合征, 甚至出现肝门旋转移位; 此外, 约6%-10%的患者合并胆管癌, 是我国良性胆道疾病死亡的首要原因. 根据国内最新的肝石病指南和共识^[6,7], 其治疗总原则概括为: 去除病灶、取尽结石、矫正狭窄、通畅引流、防治复发, 其中手术切除病变肝段或叶最为有效. 近年来, 腹腔镜肝切除(laparoscopic hepatectomy, LH) 技术逐渐成熟^[8]. 合理应用可减少术中出血、缩短住院时间、加快康复^[4,9,10]; 而精准肝理念又给肝石病的诊治提出新要求. 但是, 目前腹腔镜手术治疗肝石病的相关技术及手术流程尚未统一、规范化. 本文依据精准肝切除(precise hepatectomy, PH)和加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念, 结合肝石病临床特点和结合自身经验, 阐述LH治疗肝石病的关键技术和相关流程.

1 关键技术

目前, 肝肿瘤LH技术已比较成熟, 肝石病LH自然可以借鉴. 但肝石病有其自身独特的临床病理特点, 如多合并存在肝内外胆管结石、胆管狭窄、肝脓肿和肝硬化; 肝内局部炎症明显, 手术出血可能增加; 长期病变者, 常因局部慢性炎症而萎缩, 相邻正常肝组织增生, 继而形成萎缩-肥大综合征, 甚至出现肝门旋转移位. 这些病理特点与肝肿瘤患者截然不同, 且腹腔镜肝切除的难度也高于肿瘤^[11,12], 决定其肝切除不能完全照搬照抄一般肝切除的经验和技术, 而应进行针对性的挖掘、开发和总结.

1.1 个体化操作孔的选择 合理的操作孔不但优化的LH视野, 且便于游离、切割、缝合等操作, 减少出血, 进而缩短手术时间. 腹腔镜治疗肝石病指南和共识对于操作孔的布置详细介绍方面相对较少^[7]. 一般选用5孔

法操作, 观察孔通常位于脐上或脐周; 主操作孔及辅助操作孔绕病变肝叶(段)呈扇形分布, 镜孔应处于扇形边缘的中点, 若中转开腹各操作孔连接成线后符合开腹肝切除术的切口要求^[7]. 这种安排方式兼顾开腹固然合理, 但对主操作孔选择并无明确说明. 有学者认为主操作孔应尽可能接近病灶, 病变在左肝常取左锁骨中线肋缘下; 病灶于右肝常取剑突下^[13]. 也有术者采用右锁骨中线肝缘下和右锁骨中线肋缘下4-5 cm处^[14]; 还有术者认为左、右半肝切除主操作孔可的设置可相对恒定; 在右锁骨中线肝缘下5 cm左右区域, 且不受主刀操作手优势的影响^[15]. 常备剑突下操作孔可行腹腔镜肝门阻断器放置, 胆道取石等^[16,17]. 各操作孔间距至少5 cm^[16], 并与观察孔间距至少8 cm^[13], 以防止器械间相互"干扰". 总之, 有关肝石病LH操作孔设置的经验存有差异, 各有优势, 术者可根据具体情况及自身习惯灵活应用.

1.2 入肝血流阻断 PH和ERAS均要求肝石病LH术中良好控制出血, 血流阻断是最有效手段. 血流阻断可分为第一肝门血流阻断、第二肝门血流阻断以及全肝血流阻断. 前者又分三种, 分别是Pringle法, 选择性入肝血流阻断和选择性门静脉阻断. Pringle法是最经典的阻断方法, 适合其他阻断效果不理想或无法解剖病变侧入肝血管时, 由于腔镜下操作的特殊性, 可分为全体外Pringle法^[18]和器械辅助Pringle法, 包括使用长哈巴狗钳阻断、导尿管、结扎锁、肝门血流阻断器和粗棉带套扎等. 选择性入肝血流阻断用于解剖性肝切除术, 即先分离肝十二指肠韧带, 依胆总管毗邻解剖出肝动脉和门静脉分叉, 并向上探索对应肝段的血管, Glisson鞘内或鞘外离断、结扎患肝动脉、门静脉分支. 笔者团队多使用选择性入肝血流阻断, 鞘内分离血管及分支(图1A), 有时于肝十二指肠韧带预置阻断带, 以备必要时行Pringle. 选择性门静脉阻断技术适合肝硬化、脂肪肝或胆汁淤积患者, 其特点是保留肝动脉开放, 保证充足的氧进入肝脏, 可有效避免缺血再灌注损伤, 门静脉阻断时间可达100 min^[19,20]. 但目前限于动物实验中研究^[21,22], 罕见肝石病报道.

第二肝门的处理, 目前尚无定论. 如局部组织松弛可肝外分离出肝静脉, 并予以预阻断或直接夹闭离断. 笔者近来行LH时将患侧肝静脉根部仅作部分分离, 然后用血管缝线予以缝扎, 控制出血效果显著, 且安全简便. 如局部结石多发、病变严重, 则不必强行解剖, 以免导致局部血管破裂等灾难性后果. 全肝血流阻断腔镜下少用, 因严重干扰血液循环, 必须严格把控指征.

1.3 解剖性肝切除 肝内胆管结石的基本病理改变是按胆管树严格区段分布. 董家鸿等^[23]回顾性分析上世纪

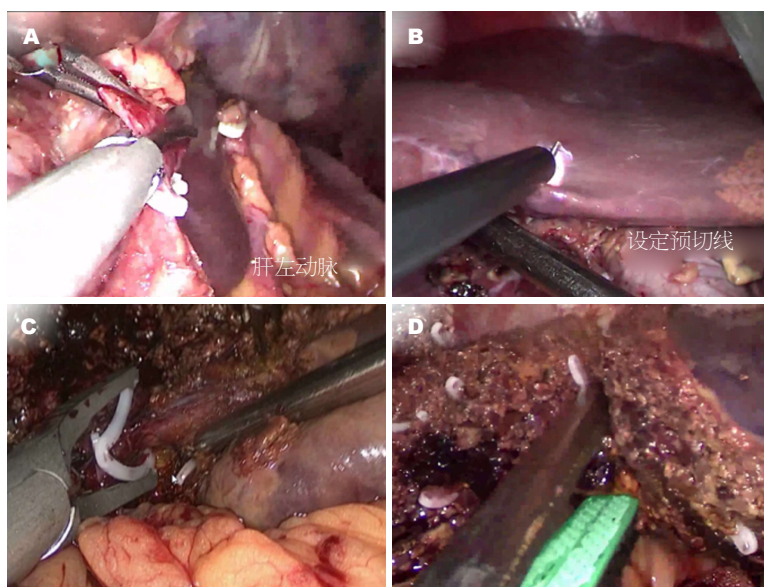


图1 肝石病腹腔镜肝切除的关键技术. A: 鞘内分离肝动脉左支; B: 依据缺血线标记断肝平面; C: 生物夹夹闭分离出较大血管; D: Endo-GIA切割闭合含有肝左静脉的肝组织.

我国514例肝石病规则性肝段切除术的历史经验并论证以肝段为单位作严格规则性切除是有效治疗肝石病的基本条件和关键所在. 90年代中后期, 国外学者完成了首例腹腔镜规则性肝切除术^[24], 使腹腔镜解剖性肝切除成为现实. 解剖性肝切除一般应先离断目标肝叶或肝段Glisson系统; 而后离断肝实质. PH要求全程循肝静脉解剖肝脏. 肝石病LH也应遵循这一原则. LH术中可利用肝圆韧带或镰状韧带确定肝左内叶和肝左外叶界限; 或Cantlie线确定半肝分界线; 或于患肝血流阻断后, 依据缺血线以及结石所在肝段萎缩的自然界线确定断肝平面(图1B). 由于肝石病病情复杂, 特别是伴有萎缩-肥大增生和肝门旋转时, 这些方法难以精确指导中断肝平面, 一旦偏离, 可能导致重要血管损伤或结石残留. 此时, 术中超声却能弥补这种不足^[7,25]. 此外, 近年来 3D可视化技术和3D打印技术开始应用于肝石病, 藉此可全方位观察结石和脉管的关系, 并间接提供直观实时导航^[26,27], 有条件者可以使用.

1.4 精细断肝 LH技术发展与断肝理念和器械创新密不可分^[15]. PH理念包括操作轻柔、解剖精细、节约肝实质、保护剩余肝脏脉管结构^[28]. 腹腔镜断肝器械则直接影响到术中出血、手术时间和术后并发症, 主要有超声刀、超声吸引刀(CUSA)、水刀、内镜切割闭合器(Endo-GIA)、彭氏多功能解剖器(LPMOD)、LigaSure、氩气刀、单(双)极电凝等. 目前国内外尚无高质量的随机对照试验证明何种器械具有绝对优势^[29,30], 但一项多中心国际队列研究结果似乎提示Endo-GIA在缩短手术时间和减少术中出血方面有一定优势^[31]. 笔者认为针对不同部位病变, 合理应用不

同器械. 肝石病病变周围常伴有炎症, 断肝时创面渗血较多, 故断肝时切忌大口钳夹, 笔者团队通常用超声刀前1/3部分"咬住"肝实质离断. 对于肝实质浅层约1 cm内直接使用超声刀凝断; 有预见性地处理血管. 小的管道直接夹闭; 疑似较大的管道, 若是胆管伴结石, 予以打开取石; 若是血管予以生物夹夹闭(图1C); 患侧肝静脉和肝蒂, 可分离至局部组织厚度在1-2 cm, 用Endo-GIA切割闭合(图1D). 肝断面渗血, 电凝多可止血; 较大出血, 可用吸引器快速吸尽, 配合使用干净纱布, 找到出血点, 按压止血^[12], 再判断是否需要分离, 然后血管夹夹闭或可吸收线缝合. 如此处理, 方可达到精细断肝.

1.5 联合技术 肝石病LH常需处理合并的肝外或对侧肝内胆管结石, 故常用以肝切除术为主的联合术式. 循证医学表明^[4,9,10], LH联合术中B超、胆道镜或十二指肠镜行胆管探查取石以及、T管引流安全有效, 被认为是中国分型I型和II_a型肝胆结石病的定型手术方式^[32]. 但对于复杂性肝内外胆管结石, 如胆总管结石较大或嵌顿结石, 术中再联合等离子^[33]、钬激光^[34]或液电^[35]进行精准碎石、取石也是目前比较安全有效的方法. 此外, 通过三维可视化技术术中指导经腹腔镜、胆道镜硬镜靶向碎石治疗肝胆管结石, 为肝石病治疗提供一种新的选择^[27,36].

2 流程优化

肝石病治疗主要包括肝切除和处理合并的肝外或对侧肝内胆管结石两大步骤, 技术难度大, 操作步骤繁多. 相较于普通肝切除, 增加了结石处理等多个环节, 手术

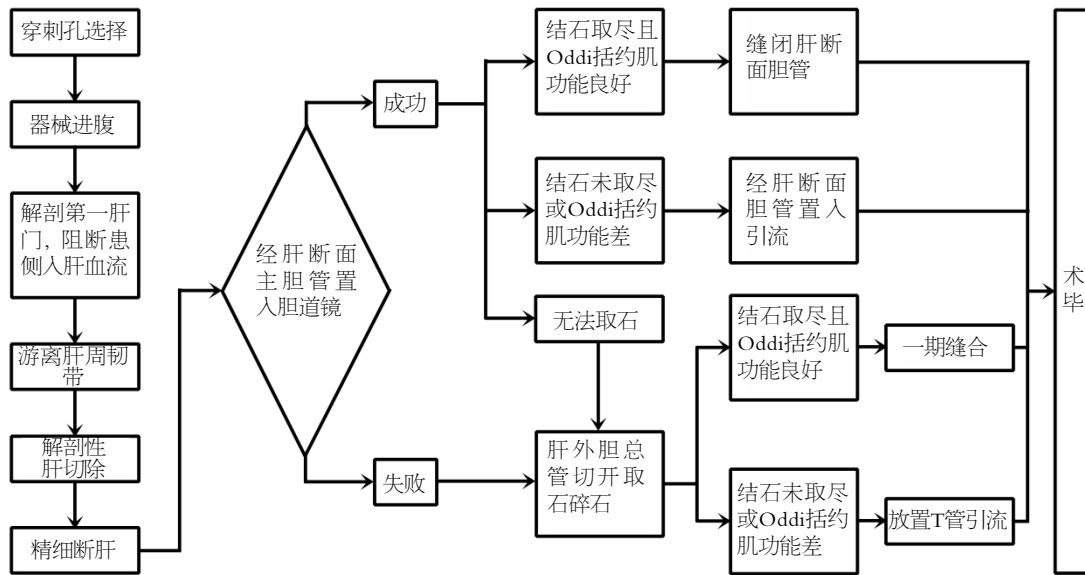


图2 肝石病腹腔镜肝切除的流程。

时间显著延长,胆汁污染显著增加,术后并发症率也明显升高。因此,有必要优化手术流程,以缩短手术时间、减少不必要污染,降低并发症发生率。

2.1 先行肝切除,再行肝外胆管切开取石 肝石病LH是先切开肝外胆管取石,还是先行肝切除,相关研究甚少。不少术者习惯手术开始即先切开胆总管、尝试取石。但先行胆管切开取石,势必在随后的肝切除过程中造成大量胆汁溢出、污染腹腔;而腹腔镜手术所要求的头和右侧身体抬高体位,更加剧了胆汁污染。腹腔镜下又难以吸尽。如术毕清理不尽,病人术后疼痛明显,镇痛剂使用频繁,甚至出现发热和腹膜炎,给整个诊疗和病情判断带来干扰。根据我们的经验,对于术前或探查后决定必须行肝切除者,先行肝切除再处理肝外或对侧胆管结石可能是最佳流程(图2)。其优点是术中可最大程度地减少胆汁污染。其次,肝切除后部分病例还可经肝断面胆管如左肝管置入胆道镜取石,这样甚至可完全避免术中胆汁污染。如确认无结石、Oddi括约肌功能良好,可直接缝合该胆管而免置胆管引流,从而又可避免术后带管的诸多不利。只有在该法难以取石时,才需行胆总管切开取石,然后视情行一期缝合或放置T管引流。但此时已完成肝切除,后续手术时间较短,可有效减少胆汁外溢和腹(盆)腔污染,降低围手术期感染和发热率,减少镇痛剂使用。此外,断肝后行肝外胆管取石过程中,还可观察肝断面有无渗血;经T管注水可检查肝断面胆管有无胆漏,并做补充处理。因此,也有利于减少术后再出血率和胆漏发生率,更符合精准、微创和ERAS理念^[37,38]。当然,如用Endo-GIA断肝时,需预先确保离断线胆管内无结石存在。

2.2 优先解剖肝门、阻断患侧入肝血流后,再离断肝周韧带和黏连 至于具体肝切除,究竟是先解剖第一肝门、阻断患侧入肝血流,还是先游离肝周韧带和黏连,目前亦无定论。有术者肝切除开始即先行分离肝周韧带和黏连^[39],然后解剖肝门。肝石病常伴有肝周广泛黏连,特别是肝上黏连与肝周韧带对肝脏起悬吊、牵引作用。笔者团队早期开展肝切除实践中,亦先离断肝周韧带,加之腹腔镜镜头高体位的影响,患肝失去悬吊作用而下垂,严重干扰腹腔镜视角,解剖第一肝门费时费力。此后,改为先解剖肝门、后离断肝周韧带的程序(图2),大大方便了操作。如肝门明显黏连,可沿脏面向下或两侧向肝门中央,采用钝性和锐性结合的方法予以分离,多可获得良好显露。

3 结论

由于肝石病病变复杂,合并多种病理异常,故其LH的关键技术和操作流程有别于普通肝切除,而具有自身的特殊性,必须予以针对性探索、优化,并体现精准与快速康复理念。相信,随着更多学者的关注和研究投入,一定会挖掘符合肝石病治疗特点的实用技术,形成合理的操作流程,以提高其手术成功率,缩短手术时间,减少病人创伤和术后并发症。

4 参考文献

- 1 Uchiyama K, Onishi H, Tani M, Kinoshita H, Ueno M, Yamaue H. Indication and procedure for treatment of hepatolithiasis. *Arch Surg* 2002; 137: 149-153 [PMID: 11822950]
- 2 Yang T, Lau WY, Lai EC, Yang LQ, Zhang J, Yang GS, Lu JH, Wu MC. Hepatectomy for bilateral primary hepatolithiasis: a cohort study. *Ann Surg* 2010; 251: 84-90 [PMID: 20032719 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d1d1d1]

- 10.1097/SLA.0b013e3181b2f374]
- 3 Tazuma S, Nakanuma Y. Clinical features of hepatolithiasis: analyses of multicenter-based surveys in Japan. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 129 [PMID: 26475606 DOI: 10.1186/s12944-015-0130-2]
- 4 Lei J, Huang J, Yang X, Zhang Y, Yao K. Minimally invasive surgery versus open hepatectomy for hepatolithiasis: A systematic review and meta analysis. *Int J Surg* 2018; 51: 191-198 [PMID: 29360613 DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.12.038]
- 5 Ma WJ, Zhou Y, Yang Q, Li FY, Shrestha A, Mao H. The puzzle and challenge in treating hepatolithiasis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25: 94-95 [PMID: 25397913 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000109]
- 6 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 肝胆管结石病诊断治疗指南. *中华消化外科杂志* 2007; 6: 156-161 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2007.02.028]
- 7 中国医师协会外科医师分会微创外科医师专业委员会. 腹腔镜治疗肝胆管结石病的专家共识(2013版). *中华消化外科杂志* 2013; 12: 1-5
- 8 Reich H, McGlynn F, DeCaprio J, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 956-958 [PMID: 1833688]
- 9 Peng L, Xiao J, Liu Z, Li Y, Xiao W. Laparoscopic Versus Open Left-Sided Hepatectomy for Hepatolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27: 951-958 [PMID: 27754740 DOI: 10.1089/lap.2016.0357]
- 10 Li H, Zheng J, Cai JY, Li SH, Zhang JB, Wang XM, Chen GH, Yang Y, Wang GS. Laparoscopic VS open hepatectomy for hepatolithiasis: An updated systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7791-7806 [PMID: 29209120 DOI: 10.3748/wjg.v23.i43.7791]
- 11 孙晓东, 孙大伟, 王广义. 微创技术在肝胆管结石诊治中应用进展. *中国实用外科杂志* 2016; 36: 337-340
- 12 陈晓鹏, 张卫东. 腹腔镜精准肝切除治疗肝内胆管结石病. *肝胆外科杂志* 2016; 24: 87-89
- 13 刘荣, 张焯. 腹腔镜肝切除术操作指南. *中华腔镜外科杂志(电子版)* 2016; 9: 321-324
- 14 杨刚, 李勇, 李伟男, 冷政伟, 李敬东. 腹腔镜肝切除术中出血的预防及处理. *腹腔镜外科杂志* 2016; 21: 811-814
- 15 尹新民, 朱斯维. 腹腔镜解剖性半肝切除术技巧及关键技术. *中国实用外科杂志* 2017; 37: 477-481
- 16 尹新民. 腹腔镜肝切除治疗肝胆管结石的治疗规范及操作流程优化. *中华肝胆外科手术学电子杂志* 2013; 2: 355-357
- 17 李建军, 卢裕松, 蔡小勇, 黄玉斌, 黄飞, 靳小建. 腹腔镜肝切除术在肝内胆管结石治疗中的应用. *中国普外基础与临床杂志* 2013; 20: 362-366
- 18 Dua MM, Worhunsky DJ, Hwa K, Poultides GA, Norton JA, Visser BC. Extracorporeal Pringle for laparoscopic liver resection. *Surg Endosc* 2015; 29: 1348-1355 [PMID: 25159645 DOI: 10.1007/s00464-014-3801-6]
- 19 Bruning A, Mylonas I. Selective occlusion of the portal vein while maintaining hepatic artery blood flow during partial hepatectomy: a new method for preventing ischemia-reperfusion injury? *J Surg Res* 2013; 185: e45-48 [PMID: 23040156 DOI: 10.1016/j.jss.2012.09.010]
- 20 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 精准肝切除术专家共识. *中国消化外科杂志* 2017; 16: 883-892
- 21 Wang PF, Li CH, Chen YW, Zhang AQ, Cai SW, Dong JH. Preserving hepatic artery flow during portal triad blood inflow occlusion improves remnant liver regeneration in rats after partial hepatectomy. *J Surg Res* 2013; 181: 329-336 [PMID: 22878147 DOI: 10.1016/j.jss.2012.07.028]
- 22 Chen YW, Li CH, Zhang AQ, Yang SZ, Zhang WZ, Dong JH. Preserving hepatic artery flow during portal triad blood inflow occlusion reduces liver ischemia-reperfusion injury in rats. *J Surg Res* 2012; 174: 150-156 [PMID: 21316704 DOI: 10.1016/j.jss.2010.11.913]
- 23 董家鸿, 黄志强, 蔡景修, 韩本立, 何振平, 别平, 王曙光, 李智华, 陈平, 马宽生, 冯晓彬. 规则性肝段切除术治疗肝内胆管结石病. *中华普通外科杂志* 2002; 17: 33-35
- 24 Azagra JS, Goergen M, Gilbert E, Jacobs D. Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. *Surg Endosc* 1996; 10: 758-761 [PMID: 8662435]
- 25 Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, Koffron AJ, Thomas M, Gayet B, Han HS, Wakabayashi G, Belli G, Kaneko H, Ker CG, Scatton O, Laurrent A, Abdalla EK, Chaudhury P, Dutton E, Gamblin C, D'Angelica M, Nagorney D, Testa G, Labow D, Manas D, Poon RT, Nelson H, Martin R, Clary B, Pinson WC, Martinie J, Vauthey JN, Goldstein R, Roayaie S, Barlet D, Espat J, Abecassis M, Rees M, Fong Y, McMasters KM, Broelsch C, Busuttil R, Belghiti J, Strasberg S, Chari RS, World Consensus Conference on Laparoscopic S. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 2009; 250: 825-830 [PMID: 19916210]
- 26 方驰华, 方兆山, 蔡伟, 祝文, 陶海粟, 杨剑, 范应方, 刘军. 肝胆管结石三维可视化诊治平台构建及临床价值研究. *中国实用外科杂志* 2015; 35: 974-978
- 27 Medicine CSOD, Committee CRHAoDS. Expert consensus on precise diagnosis and treatment of hepatolithiasis guided by three-dimensional visualization technology. *Digital Medicine* 2017; 3: 108-114 [DOI: 10.4103/digm.digm_28_17]
- 28 Dong J, Yang S, Zeng J, Cai S, Ji W, Duan W, Zhang A, Ren W, Xu Y, Tan J, Bu X, Zhang N, Wang X, Wang X, Meng X, Jiang K, Gu W, Huang Z. Precision in liver surgery. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 189-203 [PMID: 23943100 DOI: 10.1055/s-0033-1351781]
- 29 Doklestic K, Karamarkovic A, Stefanovic B, Stefanovic B, Milic N, Gregoric P, Djukic V, Bajec D. The efficacy of three transection techniques of the liver resection: a randomized clinical trial. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1501-1506 [PMID: 22115802 DOI: 10.5754/hge11552]
- 30 耿小平, 黄帆. 各种断肝技术选择与评价. *中国实用外科杂志* 2016; 36: 688-691
- 31 Buell JF, Gayet B, Han HS, Wakabayashi G, Kim KH, Belli G, Cannon R, Saggi B, Keneko H, Koffron A, Brock G, Dagher I. Evaluation of stapler hepatectomy during a laparoscopic liver resection. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 845-850 [PMID: 23458439 DOI: 10.1111/hpb.12043]
- 32 何小东. 肝胆管结石病的诊断与治疗. *中华消化外科杂志* 2015; 14: 275-279
- 33 Pu Q, Zhang C, Ren R, Huang Z, Jin K, Cao G, Zhu M, Zeng Y, Zhao W. Choledochoscopic lithotripsy is a useful adjunct to laparoscopic common bile duct exploration for hepatolithiasis: a cohort study. *Am J Surg* 2016; 211: 1058-1063 [PMID: 27184197 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.01.012]
- 34 Petersson U, Johansen D, Montgomery A. Laparoscopic transcystic laser lithotripsy for common bile duct stone clearance. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25: 33-36 [PMID: 25635672 DOI: 10.1097/SLE.0b013e31829cec5d]
- 35 Williams E, Beckingham I, El Sayed G, Gurusamy K, Sturges R, Webster G, Young T. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDs). *Gut* 2017; 66: 765-782 [PMID: 28122906 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312317]
- 36 Xiang N, Fang C. Application of hepatic segment resection combined with rigid choledochoscope in the treatment of complex hepatolithiasis guided by three-dimensional visualization technology. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2015; 53: 335-339 [PMID: 26082246]
- 37 Melloul E, Hubner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CH, Garden OJ, Farges O, Kokudo N, Vauthey JN, Clavien

PA, Demartines N. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg* 2016; 40: 2425-2440 [PMID: 27549599 DOI: 10.1007/s00268-016-3700-1]

38 刘连新, 陈亚进, 曹铭辉, 郑树国, 梁霄, 周海燕. 腹腔镜肝切除

术加速康复外科中国专家共识(2017版). *中国实用外科杂志* 2017; 37: 517-524

39 尹新民, 朱鹏, 张万广, 张伟, 张志伟, 张磊, 陈义发, 陈孝平, 梁宾勇, 黄志勇, 董汉华. 腹腔镜肝切除术专家共识(2013版). *中国肿瘤临床* 2013; 40: 303-307

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

痛泻要方对急性放射性肠炎大鼠肠组织的防护作用及机制

杨成, 焦旻, 杨家悦, 周志毅, 吴小青, 李雅琳, 占强

杨成, 吴小青, 李雅琳, 占强, 南京医科大学附属无锡人民医院消化内科 江苏省无锡市 214023

焦旻, 苏州大学医学部放射医学与防护学院 江苏省苏州市 215123

杨家悦, 南京医科大学附属无锡人民医院内分泌科 江苏省无锡市 214023

周志毅, 南京医科大学附属无锡人民医院病理科 江苏省无锡市 214023

杨成, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金项目, No. BK20170213; 无锡市青年医学重点人才, No. QNRC062; 无锡市医学创新团队, No. CXTD005; 无锡市科技局科技发展基金, No. CSE31N1501.

作者贡献分布: 此课题由杨成与占强设计; 研究过程由杨成、杨家悦、吴小青及李雅琳操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由杨成与焦旻提供; 石蜡包埋、病理切片及HE染色由周志毅完成; 数据分析由杨成与焦旻完成; 本论文写作由杨成完成.

通讯作者: 占强, 副教授, 主任医师, 214023, 江苏省无锡市清扬路299号, 南京医科大学附属无锡人民医院消化内科. zhanq33@163.com
电话: 0510-85350555

收稿日期: 2018-04-04
修回日期: 2018-04-14
接受日期: 2018-05-09
在线出版日期: 2018-05-28

Protective effect of Tongxie Yaofang formula on intestinal tissue of rats with acute radiation enteritis

Cheng Yang, Yang Jiao, Jia-Yue Yang, Zhi-Yi Zhou, Xiao-Qing Wu, Ya-Lin Li, Qiang Zhan

Cheng Yang, Xiao-Qing Wu, Ya-Lin Li, Qiang Zhan, Department of Gastroenterology, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China

Yang Jiao, School for Radiological and Interdisciplinary sciences, Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu Province, China

Jia-Yue Yang, Department of Endocrinology, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China

Zhi-Yi Zhou, Department of Pathology, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Jiangsu Province for Youth, No. BK20170213; Wuxi Young Medical Talents, No. QNRC062; Wuxi Medical Innovation Team, No. CXTD005; Science and Technology Development Fund of Wuxi Municipal Science and Technology Bureau, No. CSE31N1501.

Correspondence to: Qiang Zhan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, 222 Qingyang Road, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China. zhanq33@163.com

Received: 2018-04-04
Revised: 2018-04-14
Accepted: 2018-05-09
Published online: 2018-05-28

Abstract AIM

To investigate the protective effect of Tongxie Yaofang formula on intestinal tissue of rats with acute radiation enteritis (RE) and to explore the underlying mechanisms.

METHODS

Forty-eight Sprague-Dawley (SD) male rats were randomly divided into four groups: A-D. Group A ($n = 12$) was given no treatment, while group B ($n = 12$), group C ($n = 12$), and group D ($n = 12$) underwent whole abdominal irradiation at a single dose of 10 Gy. At day 1 after irradiation, group A and group B

were given distilled water, while group C were given Tongxie Yaofang formula and group D were given glutamine by gavage for 17 consecutive days. The general condition, defecation, and weight change of rats were daily observed. In each group, jejunal tissue was taken at 6 h after gastric lavage, and the morphology of intestinal tissue was observed under a light microscope. The content of nitric oxide (NO) in jejunal tissue was measured, and the protein contents of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor α (TNF- α) were determined by ELISA.

RESULTS

After gastric lavage, one rat died at day 3, and no death was found in all the other groups. Rats in group C and group D had different degrees of improvement in general condition and mucosanguineous feces. The body weight of rats in group C and group D increased significantly compared with that of group B ($P < 0.05$). Compared with group B, the contents of NO, IL-6, and TNF- α in group C and group D significantly decreased ($P < 0.05$). The levels of IL-10 in group C and group D were significantly higher than that in group B ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Tongxie Yaofang formula has a protective effect on intestinal tissue of rats with acute RE possibly *via* mechanisms that may be related to decreasing the levels of NO, IL-6, and TNF- α in jejunum, increasing the content of IL-10, and reducing the inflammation in intestinal tissue.

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

Key Words: Tongxie Yaofang; Radiation enteritis; Inflammatory reaction; Protective effect

Yang C, Jiao Y, Yang JY, Zhou ZY, Wu XQ, Li YL, Zhan Q. Protective effect of Tongxie Yaofang formula on intestinal tissue of rats with acute radiation enteritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(15): 898-903 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/898.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i15.898>

摘要

目的

初步研究痛泻要方对急性放射性肠炎(radiation enteritis, RE)大鼠肠组织的防护作用及机制。

方法

随机将48只♂SD大鼠分为4组: A组为正常对照组($n = 12$)、B组为模型照射组($n = 12$)、C组为痛泻要方组($n = 12$)、D组为谷氨酰胺组($n = 12$); A组不予任何处理, 其余三组均以高能X线直线加速器给予10 Gy全腹腔照射。造模成功后第1天, A组和B组给予蒸馏

水, C组给予中药痛泻要方, D组给予谷氨酰胺, 各组均连续灌胃7 d。每日观察大鼠一般状况、排便情况及体重变化。各组均于灌胃结束后6 h取空肠组织, 光镜下观察肠组织形态学变化。检测空肠组织匀浆一氧化氮(nitric oxide, NO)的含量, ELISA法测定空肠黏膜炎性因子白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的蛋白含量。

结果

灌胃结束后, 除B组于造模第3天死亡1只外, 其余各组均无死亡。C组和D组大鼠的一般状况及黏液血便均有不同程度改善, 体重增加较B组明显($P < 0.05$)。与B组比较, C组和D组大鼠的NO、IL-6及TNF- α 含量均出现下降($P < 0.05$)。C组和D组大鼠的IL-10含量较B组大鼠明显升高, 差异均有显著统计学意义($P < 0.01$)。

结论

痛泻要方对急性RE大鼠的肠黏膜具有防护作用, 其机制可能与降低空肠NO、IL-6及TNF- α 活性, 提高IL-10含量, 减轻肠组织炎症反应有关。

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

关键词: 痛泻要方; 放射性肠炎; 炎症反应; 防护作用

核心提要: 痛泻要方可以促进急性放射性肠炎(radiation enteritis, RE)大鼠的肠黏膜修复, 改善黏膜绒毛水肿情况, 机制可能与降低空肠一氧化氮、白介素(interleukin, IL)-6及肿瘤坏死因子- α 活性, 提高IL-10含量, 减轻肠组织炎症反应有关。本研究评估了痛泻要方对急性RE大鼠的防护作用及炎症因子含量变化。

杨成, 焦旸, 杨家悦, 周志毅, 吴小青, 李雅琳, 占强. 痛泻要方对急性放射性肠炎大鼠肠组织的防护作用及机制. *世界华人消化杂志* 2018; 26(15): 898-903 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/898.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i15.898>

0 引言

近年来, 随着肿瘤发病率的不断攀升及放疗应用的日渐普及, 放射性肠炎(radiation enteritis, RE)的发病率正在逐年增加^[1,2]。RE作为各种腹盆腔恶性肿瘤患者接受放射治疗后常见的并发症, 常可累及小肠、结肠和直肠, 临床上多表现为鲜血便、黏液便、腹泻和里急后重等^[3-5]。传统中医药可明显改善RE患者症状、提高其生活质量, 在治疗RE方面具有独特优势^[6-8]。研究显示^[9], RE的初期可为无菌性非特异性炎症反应, 且患者罹患肿瘤, 多伴精神紧张、焦虑等情绪, 其病理过程类似中

医的肝郁脾虚之症候; 痛泻要方作为治疗肝郁脾虚腹泻的经典方剂, 在治疗RE方面也早有报道, 其可促进肠道黏膜的修复, 对维持肠道黏膜稳定性具有良好作用, 但具体作用机制尚待进一步研究^[10,11]. 本实验将观察痛泻要方对急性RE大鼠的防护作用, 并对其潜在的作用机制进行研究.

1 材料和方法

1.1 材料 健康、SPF级♂SD大鼠48只均购自常州卡文斯实验动物有限公司(质量合格证号: No. 201805475), 体质量200-220 g. 饲养在无锡市人民医院动物实验中心(许可证编号: SYXK(苏)2015-0004), 饲养条件为II级, 光照周期为白/夜: 12 h/12 h, 维持室温在23-26℃, 相对湿度在45%-60%, 自由进食、饮水. 适应性喂养3 d后开始实验, 造模前12 h禁食、不禁水.

痛泻要方组成: 炒白术93.75 g, 白芍62.5 g, 炒陈皮46.875 g, 防风31.25 g, 由无锡市中医医院制剂室制备, 每毫升生药含量为4.92 g. 谷氨酰胺、PBS缓冲液购置于碧云天(产品编号: ST083、C0221A). 一氧化氮(nitric oxide, NO)检测试剂盒、IL-6抗体、IL-10抗体及TNF- α 抗体均由abcam公司提供(货品批号: ab15323, ab9324, ab9969, ab6671).

直线加速器由瑞典Elekta公司生产, 光学显微镜由日本Nikon公司生产, 组织切片机由德国LEICA公司生产.

1.2 方法

1.2.1 分组与造模: 将48只♂SD大鼠随机分为4组: A组为正常对照组($n = 12$)、B组为模型照射组($n = 12$)、C组为痛泻要方组($n = 12$)、D组为谷氨酰胺组($n = 12$). A组大鼠正常饲养, 不予任何处理, 其余三组大鼠在造模前12-14 h禁食、不禁水, 用7%水合氯醛(0.3 mL/100 g)腹腔麻醉后, 仰卧体位固定在有机玻璃板上, 单次给予直线加速器6Mv-X线全腹照射, 范围从剑突至耻骨联合, 照射面积 $7\text{ cm}^2 \times 5\text{ cm}^2$, 其余部位以5 cm厚铅板屏蔽, 照射剂量10 Gy, 源皮距100 cm, 放射剂量率300 mu/min^[12].

1.2.2 实验给药: 造模成功后第1天开始, A组和B组给予蒸馏水, C组给予4.92 g/100 g痛泻要方, D组给予0.3 g/100 g谷氨酰胺, 各组均采用灌胃的方法给药, 给药体积均为2 mL/(100 g·d), 给药时间为连续7 d.

1.2.3 观察指标与标本采集: 造模成功后, 每日观察大鼠一般状况(包括精神状态、进食量改变、毛色等)、排便情况及体重变化. 处死前禁食水12 h, 麻醉并颈椎脱臼处死后在距Treitz韧带远端20 cm处取约3 cm长的空肠段做病理切片. 先将组织用10%福尔马林固定, 石蜡包埋, 切片后经HE染色(苏木素-曙红染色), 光镜下观察组织形态学改变. 同时取大鼠空肠组织1 g, 在

冰生理盐水中冲洗干净后进行研磨, 用生理盐水配成10%的组织匀浆, 离心10-15 min(4000 r/min)后收集上清液, 保存在-20℃冰箱中待检.

1.2.4 检测指标: (1)NO含量测定: 按照NO试剂盒说明配制各试剂及标准品, 并进行测定. 在550 nm波长处测定OD值. 并按下面公式计算NO含量: $\text{NO}(\mu\text{mol/g}) = (\text{样本管OD} - \text{空白管OD}) / (\text{标准管OD} - \text{空白管OD}) \times 20 \mu\text{mol/g}(\text{标准品浓度})$; (2)IL-6、IL-10、TNF- α 的蛋白含量测定: 首先按上述步骤取空肠组织, 称重后刮下黏膜, 加入一定量的磷酸盐缓冲液(PBS, pH = 7.4), 研磨成10%组织匀浆, 离心20 min (3000 r/min)后取上清液检测. 采用ELISA法测定组织中IL-6、IL-10、TNF- α 的蛋白含量, 实验步骤严格按照说明进行.

统计学处理 采用Microsoft Excel软件建立数据库, 应用SPSS 22.0统计软件进行数据处理, 所有数据均采用mean \pm SD表示, 应用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各组大鼠照射后整体征象观察

2.1.1 一般状况: 照射前各组大鼠的精神状态、进食量、毛色等方面均无明显差异. 照射后第2天, B组、C组及D组大鼠较A组大鼠的精神状态差, 进食量及饮水减少, 对外界的反应差, 鼠毛变得稀疏、晦暗. 照射后第7天, B组大鼠的上述症状仍然存在, 且未见好转, 并于第3天死亡1只, C组、D组大鼠的精神状态改善, 进食量增加, 对外界的反应增高.

2.1.2 排便情况: 照射后第1-2天, B组、C组及D组大鼠均出现不同程度的腹泻及黏液血便. 照射后第4天, C组、D组大鼠腹泻症状缓解, 为黄色糊状便, 无明显血便, B组大鼠腹泻及血便未见明显好转. 照射后第7天, C组、D组大鼠腹泻症状基本消失, 为黄色成形软便, 未见血便, B组大鼠仍存在不同程度腹泻及血便.

2.1.3 体质量变化: 照射前, 各组大鼠的体重无明显差异($P > 0.05$, 表1). 照射后第4天, B组大鼠的体重较C组和D组大鼠轻, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表1). 照射后第7天, C组和D组大鼠的体重明显大于B组大鼠, 具有显著统计学差异($P < 0.01$, 表1).

2.2 空肠组织形态学改变 光镜下, 与A组比较, B组空肠黏膜绒毛水肿明显, 伴有糜烂及炎性细胞浸润, 部分绒毛上皮细胞出现脱落(图1A, B), C组和D组空肠黏膜绒毛轻度水肿, 伴有少许炎性细胞浸润, 未见明显糜烂及表皮细胞脱落(图1C, D).

2.3 空肠NO及IL-6、IL-10、TNF- α 的蛋白含量测定 造模结束后第7天, B组大鼠的空肠NO含量高于C组和D组大鼠, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表2). 与B组比

表 1 各组大鼠不同时间体质量的变化(g, mean \pm SD)

分组	n	放射前	放射后4 d	放射后7 d
A组	12	212.25 \pm 3.19	231.83 \pm 5.77 ^d	244.00 \pm 4.77 ^d
B组	12, 11, 11	211.83 \pm 3.19	217.36 \pm 4.01 ^b	221.82 \pm 4.24 ^b
C组	12	212.17 \pm 2.92	222.83 \pm 3.81 ^{bc}	237.83 \pm 5.06 ^{bd}
D组	12	210.50 \pm 3.58	224.25 \pm 4.41 ^{bd}	239.17 \pm 5.73 ^{ad}

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$, 与A组比较; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$, 与B组比较. ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$, 与A组比较; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$, 与B组比较.

表 2 各组大鼠空肠NO及IL-6、IL-10、TNF- α 的蛋白含量变化(mean \pm SD)

分组	NO (μ mol/g)	IL-6 (ng/g)	IL-10 (ng/g)	TNF- α (ng/g)
A组	0.33 \pm 0.04 ^d	1.97 \pm 0.11 ^d	0.87 \pm 0.07 ^d	5.08 \pm 0.43 ^d
B组	0.56 \pm 0.08 ^b	2.65 \pm 0.21 ^b	0.52 \pm 0.05 ^b	6.53 \pm 0.51 ^b
C组	0.42 \pm 0.06 ^{bc}	2.18 \pm 0.15 ^{ad}	0.72 \pm 0.06 ^{ad}	5.76 \pm 0.46 ^{bd}
D组	0.40 \pm 0.05 ^{ad}	2.21 \pm 0.18 ^{bd}	0.69 \pm 0.05 ^{bd}	5.85 \pm 0.49 ^{bc}

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$, 与A组比较; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$, 与B组比较. NO: 一氧化氮; IL: 白介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

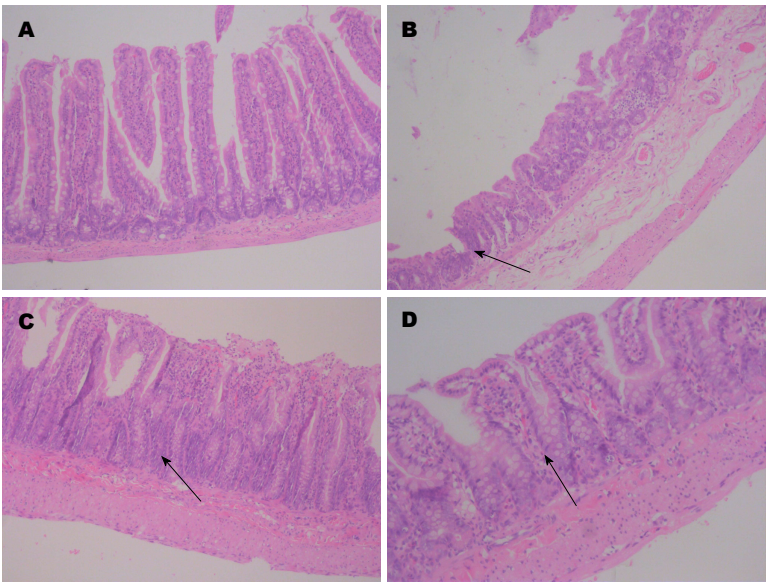


图 1 痛泻要方对急性放射性肠炎大鼠肠组织的防护作用(HE染色, $\times 200$). A: 正常组空肠组织, 肠绒毛结构正常, 排列整齐; B: 模型组空肠组织, 黑色箭头所指, 可见肠黏膜损伤(变薄、水肿、糜烂、腺管排列紊乱、结构破坏), 同时有大量炎性细胞浸润; C: 痛泻要方组空肠组织, 黑色箭头所指, 可见肠黏膜处于损伤修复状态, 同时可见散在少量的炎性细胞; D: 谷氨酰胺组空肠组织, 黑色箭头所指, 绒毛结构尚完整, 散在糜烂灶, 可见少许中性粒细胞及淋巴细胞浸润.

较, A组、C组和D组大鼠的IL-6、TNF- α 蛋白含量均明显下降($P<0.05$, 表2). 而抗炎细胞因子IL-10的蛋白含量, C组和D组要显著高于B组, 差异具有明显统计学意义($P<0.01$, 表2).

3 讨论

急性RE指腹盆腔恶性肿瘤放疗期间和(或)放疗后引起的肠道损伤, 其中以小肠损害较为显著, 可导致肠腺细

胞再生受阻, 绒毛破坏, 黏膜糜烂、溃疡, 最终影响机体的消化和吸收功能^[13-15]. 当肠道黏膜屏障被破坏后, 导致大量的肠内细菌和内毒素穿透肠壁, 使肠内细菌发生移位, 并导致毒血症. 细菌和内毒素侵入肠外组织后, 会刺激TNF- α 、IL-6等细胞因子的产生^[16,17], 在一定致病条件下导致全身炎症反应, 严重的可致多器官功能衰竭, 甚至造成死亡. 目前急性RE的具体发病机制尚不十分明确, 一般认为与NO介导的炎症反应密切相关^[18]. 放

射线通过诱导NO合酶活性增高而产生大量的NO, NO抑制了腺苷酸环化酶的活性, 减少环磷腺苷的生成, 抑制cAMP依赖的囊性纤维化跨膜转导调节因子运输, 从而抑制肠黏膜上皮细胞的分泌功能, 导致肠上皮细胞的损伤。

急性RE患者临床常表现为腹泻、黏液血便, 且多伴有焦虑、抑郁等情绪, 可归属于传统中医“泄泻”、“腹痛”、“郁证”等范畴, 其主要病机是肝郁脾虚, 兼有湿盛^[19,20]。痛泻要方作为治疗肝郁脾虚腹泻的常用方剂, 有着数百年的临床实践, 其由炒白术、白芍、炒陈皮以及防风组成。方中炒白术性味苦甘微温, 苦可以燥湿, 甘能补脾, 温以和中, 用以为君; 白芍酸寒, 能够益阴柔肝、和里缓急而止腹痛为臣; 炒陈皮辛苦而温, 可以理气燥湿, 醒脾和胃, 为佐药; 防风具升散之性, 与术、芍相伍, 辛能散肝郁, 甘可舒脾气, 且有胜湿而止泻之功, 又为脾经引经之药, 故兼具佐使之用^[21]。

本实验采用单次给予大鼠10 Gy全腹部照射的方法建立急性RE的模型, 此模型可以更加全面的模拟急性RE患者的临床症状、肠道病理改变及黏膜损伤过程^[22,23]。然后观察痛泻要方对照射后大鼠的一般状况、排便情况及体质量的变化。研究结果显示, 痛泻要方可以明显改善大鼠的精神状态、增加进食量, 缓解腹泻及黏液血便, 同时对体重增加有促进作用。在促进受损肠组织黏膜修复方面, 痛泻要方也显示出了较为积极的作用。照射后的大鼠经过痛泻要方干预后, 受损肠黏膜绒毛逐渐恢复, 炎性细胞浸润情况得到改善。

本研究还发现, 通过对空肠NO活性及IL-6、IL-10、TNF- α 的蛋白含量测定, 与模型组比较, 痛泻要方可以明显降低急性RE大鼠的空肠NO、IL-6及TNF- α 活性, 提高IL-10含量, 提示痛泻要方对急性RE的防护作用可能是通过降低促炎因子含量、减轻肠组织炎症反应实现的。

总之, 本实验研究结果显示, 痛泻要方对急性RE大鼠的肠组织具有有效的防护作用, 其治疗机制可能与降低空肠NO、IL-6及TNF- α 活性, 提高IL-10含量, 减轻肠组织炎症反应有关。但更进一步的分子机制研究有待于我们下一步从细胞分子水平进行探索。

文章亮点

实验背景

急性放射性肠炎(radiation enteritis, RE)是腹盆腔恶性肿瘤放射治疗后引起的肠道急性放射性损伤, 随着其发病率的逐年增加, 正成为临床治疗的难题。由于放射性肠损伤机制仍不明确, 因此也缺乏有效的预防和治疗

措施。传统中医药可明显改善急性RE患者症状、提高其生活质量, 在治疗RE方面具有独特优势。研究显示, 痛泻要方可促进急性RE大鼠肠道黏膜的修复, 对维持肠道黏膜稳定性具有良好作用, 但具体作用机制尚待进一步明确。本实验将观察痛泻要方对急性RE大鼠的防护作用, 并对其潜在的作用机制进行探索, 这对指导临床工作具有重要的现实意义。

实验动机

本文通过初步研究痛泻要方对急性RE大鼠肠组织的防护作用, 以及对一氧化氮(nitric oxide, NO)、(interleukin, IL)-6、IL-10及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)活性的影响, 以期对痛泻要方治疗急性RE的机制提供可能的理论依据, 并为急性RE的治疗提供新的作用靶点。

实验目标

本文拟研究痛泻要方对急性RE大鼠肠组织的防护作用及对空肠组织中促炎细胞因子和抗炎细胞因子的影响, 从而为揭示其潜在的作用机制及可能的治疗靶点提供可靠的理论依据。

实验方法

采用X线直线加速器给予全腹腔照射的方法建立急性RE肠损伤的模型, 此方法可以更加全面的模拟急性RE患者的临床症状、肠道病理改变及黏膜损伤过程。各组均于灌胃结束后6 h取空肠组织, 光镜下观察肠组织形态学变化。检测空肠组织匀浆NO的含量, ELISA法测定空肠黏膜炎性因子IL-6、IL-10、TNF- α 的蛋白含量。

实验结果

痛泻要方可以明显改善急性RE大鼠的腹泻症状和黏液血便, 同时能够降低空肠组织中NO、IL-6及TNF- α 活性, 提高IL-10含量, 从而减轻放射损伤肠组织的炎症反应, 这对揭示痛泻要方治疗急性RE的机制具有重要意义。

实验结论

本实验通过研究发现, 痛泻要方对急性RE大鼠肠组织具有很好的防护作用, 其治疗机制可能与降低空肠组织中的促炎细胞因子活性, 升高抗炎细胞因子含量有关。这对揭示痛泻要方治疗急性RE的潜在机制提供了可靠的理论依据和可能的作用靶点。

展望前景

本文通过研究痛泻要方对急性放射损伤肠黏膜的防护

作用, 初步探讨了其治疗急性RE的机制. 未来研究的方向可能会进一步探索其对放射损伤肠黏膜的分子作用机制和潜在的可能信号通路, 未来研究的最佳方法需要通过基因芯片的检测、免疫组化、Western Blot等实现.

4 参考文献

- 1 韩昌鹏. 急性放射性肠炎中西医结合治疗研究进展. 临床医药文献杂志 2017; 4: 4946-4948 [DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.25.143]
- 2 Wang Y, Kong W, Lv N, Li F, Chen J, Jiao S, Ding D, Zhao H, Song D. Incidence of radiation enteritis in cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy versus adjuvant radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2018; 14: S120-S124 [PMID: 29578161 DOI: 10.4103/0973-1482.163762]
- 3 Cao DD, Xu HL, Xu M, Qian XY, Yin ZC, Ge W. Therapeutic role of glutamine in management of radiation enteritis: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017; 8: 30595-30605 [PMID: 28427169 DOI: 10.18632/oncotarget.15741]
- 4 Okumoto T, Kuwai T, Yamaguchi T, Iio S, Imagawa H, Yamaguchi A, Kouno H, Kohno H. A case of ileus due to radiation enteritis 19 years after radiotherapy. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2017; 114: 676-682 [PMID: 28381782 DOI: 10.11405/nisshoshi.114.676]
- 5 Huang Y, Guo F, Yao D, Li Y, Li J. Surgery for chronic radiation enteritis: outcome and risk factors. *J Surg Res* 2016; 204: 335-343 [PMID: 27565069 DOI: 10.1016/j.jss.2016.05.014]
- 6 武寒飞, 洪智攀, 丁健华, 赵克. 凉血愈肠汤对急性放射性肠炎的治疗及作用机制. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1137-1141 [DOI: 10.11569/wjcd.v20.i13.1137]
- 7 李培培. 大黄牡丹汤灌肠对放射性肠炎模型大鼠肠组织炎症及氧化反应的实验研究. 中国肛肠病杂志 2017; 37: 7-10 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2017.09.001]
- 8 丁小凡, 李德杏, 赵林. 清热补益中药对放射诱导肠损伤的临床防治和实验研究. 中华放射医学与防护杂志 2004; 24: 49-51 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2004.01.018]
- 9 Cai Z, Cai D, Yao D, Chen Y, Wang J, Li Y. Associations between body composition and nutritional assessments and biochemical markers in patients with chronic radiation enteritis: a case-control study. *Nutr J* 2016; 15: 57 [PMID: 27233356 DOI: 10.1186/s12937-016-0177-6]
- 10 张文华, 姚嫄, 朱思伟, 秦玉坤, 贾培杰. 加味痛泻要方对大鼠急性放射性肠炎肠道损伤的防护作用. 中国医药导刊 2009; 11: 280-282 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2009.02.054]
- 11 崔宇, 姚嫄, 董霞, 刘薇. 加味痛泻要方预防急性放射性肠炎临床研究. 实用中医药杂志 2010; 26: 453-454 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2010.07.003]
- 12 王英杰, 王顺金, 龚良庚, 吴海龙. 急性放射性肠炎模型研究——两种造模方法的对比与评价. 中华放射肿瘤学杂志 2016; 25: 628-633 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.06.019]
- 13 Song S, Chen D, Ma T, Luo Y, Yang Z, Wang D, Fan X, Qin Q, Ni B, Guo X, Xian Z, Lan P, Cao X, Li M, Wang J, Wang L. Molecular mechanism of acute radiation enteritis revealed using proteomics and biological signaling network analysis in rats. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2704-2713 [PMID: 24927798 DOI: 10.1007/s10620-014-3224-1]
- 14 Nunes VRT, Vidigal PVT, Pereira MT, Ladeira LCD, Barbuto RC, Duval-Araujo I. Development of a new model of actinic enteritis in rats using a cobalt-60 open source and a protection device as a collimator. *Acta Cir Bras* 2017; 32: 319-324 [PMID: 28538806 DOI: 10.1590/s0102-865020170040000007]
- 15 Garcia-Peris P, Velasco C, Hernandez M, Lozano MA, Paron L, de la Cuerda C, Breton I, Cambor M, Guarner F. Effect of inulin and fructo-oligosaccharide on the prevention of acute radiation enteritis in patients with gynecological cancer and impact on quality-of-life: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 170-174 [PMID: 26603881 DOI: 10.1038/ejcn.2015.192]
- 16 Dong H, Huang Z, Zhang H, Xiao Z, Liu Q. Rs13293512 polymorphism located in the promoter region of let-7 is associated with increased risk of radiation enteritis in colorectal cancer. *J Cell Biochem* 2018 [PMID: 29388713 DOI: 10.1002/jcb.26733]
- 17 Gurbuz AT, Kunzelman J, Ratzer EE. Supplemental dietary arginine accelerates intestinal mucosal regeneration and enhances bacterial clearance following radiation enteritis in rats. *J Surg Res* 1998; 74: 149-154 [PMID: 9587353 DOI: 10.1006/jsre.1997.5231]
- 18 Erbil Y, Dibekoglu C, Turkoglu U, Ademoglu E, Berber E, Kizir A, Mercan S, Toker G. Nitric oxide and radiation enteritis. *Eur J Surg* 1998; 164: 863-868 [PMID: 9845133 DOI: 10.1080/110241598750005291]
- 19 张伟, 孙建华, 裴丽霞, 吴晓亮, 周俊灵, 陈璐. 中医药治疗肠易激综合征的系统评价 Meta分析的再评价. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1747-1755 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i12.1747]
- 20 Yang C, Xiong Y, Zhang SS, An FM, Sun J, Zhang QL, Zhan Q. Regulating effect of TongXie-YaoFang on colonic epithelial secretion via Cl⁻ and HCO³⁻ channel. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10584-10591 [PMID: 28082810 DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10584]
- 21 Yang C, Zhang SS, Li XL, Wang ZF, Zhao LQ. Inhibitory effect of TongXie-YaoFang formula on colonic contraction in rats. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2912-2917 [PMID: 25780288 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.2912]
- 22 Hussein MR, Abu-Dief EE, Kamel E, Abou El-Ghait AT, Abdulwahed SR, Ahmad MH. Melatonin and roentgen irradiation-induced acute radiation enteritis in Albino rats: an animal model. *Cell Biol Int* 2008; 32: 1353-1361 [PMID: 18762261 DOI: 10.1016/j.cellbi.2008.08.001]
- 23 Shim S, Jang HS, Myung HW, Myung JK, Kang JK, Kim MJ, Lee SB, Jang WS, Lee SJ, Jin YW, Lee SS, Park S. Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017; 329: 40-47 [PMID: 28526636 DOI: 10.1016/j.taap.2017.05.012]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



血常规分析对胃癌的早期诊断价值及与幽门螺旋杆菌感染的相关性

谢燕, 文剑波, 李兴

谢燕, 文剑波, 李兴, 南方医科大学附属萍乡医院 江西省萍乡市 337000

谢燕, 在读硕士, 主要从事胃癌早期诊断相关性研究.

基金项目: 江西省科技计划项目, No. 20132BBG70072.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析及文章起草由谢燕完成; 病例选择、样本取材、临床资料整理由李兴完成; 课题设计、文章修改及审阅由文剑波完成.

通讯作者: 文剑波, 主任医师, 教授, 337000, 江西省萍乡市经济开发区武功中大道8号, 萍乡市人民医院消化内科. wenjbpx@126.com

收稿日期: 2018-03-19

修回日期: 2018-04-19

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-28

Value of routine blood test in early diagnosis of gastric cancer and its relationship with *Helicobacter pylori* infection

Yan Xie, Jian-Bo Wen, Xing Li

Yan Xie, Jian-Bo Wen, Xing Li, Department of Gastroenterology, Affiliated Pingxiang Hospital of Southern Medical University, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China

Supported by: Science-technology project of Jiangxi Province, No. 20132BBG70072.

Correspondence to: Jian-Bo Wen, Chief Physician, Professor, Department of Gastroenterology, Economic Development Zone Affiliated Pingxiang Hospital of Southern Medical University, 8 Wugongzhong Avenue, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China. wenjbpx@126.com

Received: 2018-03-19

Revised: 2018-04-19

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-28

Abstract

AIM

To assess the value of each index of routine blood test in the early diagnosis of gastric cancer (GC), and investigate the effect of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection on routine blood indexes.

METHODS

A total of 223 inpatients or hospitalized patients who underwent gastroscopy from September 2016 to September 2017 were selected and divided into four groups according to gastroscopic and pathological results, including 58 patients with chronic superficial gastritis (CSG), 59 patients with chronic atrophic gastritis (CAG), 52 patients with high-grade intraepithelial neoplasia (HIN), and 57 patients with GC. Red blood cell distribution width (RDW), platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), white blood cell count (WBC), lymphocyte count (LYMP), neutrophil count (NR), neutrophil count to lymphocyte ratio (NLR), and platelet count to lymphocyte ratio (PLR) were compared in different groups, and the sensitivity and specificity of each index for diagnosis of GC were calculated. The effect of *H. pylori* infection on routine blood indexes was also analyzed.

RESULTS

LYMP and MPV gradually decreased and RDW, NLR, and PLR gradually increased from CSG to CAG, HIN, and GC. RDW, MPV, LYMP, NLR, and PLR were all significantly different between the CSG group and GC group ($P < 0.05$). In detecting GC, the sensitivities of RDW, MPV, LYMP, NLR, PLR, and NR were 82.5%, 80.7%, 84.2%, 84.2%, 71.9%, and 45.6%, respectively, and the specificities were 72.4%, 55.2%, 82.8%, 91.0%, 89.7%, and 89.7%, respectively. The positive rates of *H. pylori* in the CSG group, CAG group, HIN group, and GC group

were 63.7%, 62.5%, 63.5%, and 66.7%, respectively. In the CSG group, PLT, WBC, and NR were significantly higher in *H. pylori* positive patients than in *H. pylori* negative patients ($P < 0.05$). There were no significant differences in blood routine indexes between *H. pylori* positive and *H. pylori* negative patients in the CAG, HIN, and GC groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

RDW, PLT, MPV, LYMP, NLR, and PLR can be used in the early diagnosis of GC. *H. pylori* infection can lead to systemic inflammatory reactions. Early eradication of *H. pylori* is beneficial to the prevention of GC.

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

Key Words: Routine blood test; Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; Early diagnosis

Xie Y, Wen JB, Li X. Value of routine blood test in early diagnosis of gastric cancer and its relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(15): 904-911 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/904.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.904>

摘要

目的

探究血常规中各个指标对胃癌(gastric cancer, GC)早期诊断的价值, 并研究幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染对血常规各指标的影响。

方法

选取2016-09/2017-09行胃镜检查的门诊及住院患者共223例, 并依据胃镜及病理结果分为4组, 其中慢性浅表性胃炎(chronic superficial gastritis, CSG)组58例, 慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)组56例, 高级别内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HIN)组52例, GC组57例做回顾性分析, 比较各组红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)、血小板计数(platelet count, PLT)、血小板体积(mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYMP)、中性粒细胞计数(neutrophil counts, NR)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(neutrophil count to lymphocyte ratio, NLR)、血小板计数/淋巴细胞计数(platelet count to lymphocyte ratio, PLR)指标差异, 并比较各指标诊断GC的灵敏度、特异性。与此同时根据*H. pylori*抗体结果将各组分成为*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性两个亚组, 分别比较各亚组*H. pylori*感染率及血常规指标变化。

结果

在CSG组、CAG组、HIN组、GC组中, MPV、LYMP的中位值逐渐下降, RDW、NLR、PLR的中位值逐渐上升。RDW、MPV、LYMP、NLR、PLR均在CSG组与GC组间存在差异($P < 0.05$)。RDW、MPV、LYMP、NLR、PLR、NR各指标检测GC的敏感性分别为82.5%、80.7%、84.2%、84.2%、71.9%、45.6%, 特异性分别为72.4%、55.2%、82.8%、91.0%、89.7%、89.7%; CSG组中*H. pylori*阳性患者的PLT、WBC、NR较*H. pylori*阴性患者高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。CAG组、HIN组及GC组中*H. pylori*阳性患者血常规各指标与*H. pylori*阴性患者相比, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

RDW、MPV、LYMP、NLR、PLR对于GC的早期诊断具有重要提示作用; *H. pylori*感染可以导致全身炎症反应, 阻止GC的发生、发展需早期根除*H. pylori*。

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

关键词: 血常规分析; 胃癌; 幽门螺旋杆菌; 早期诊断

核心提要: 本文重点介绍了血常规各指标在胃癌(gastric cancer, GC)发生、发展各阶段中的变化, 证明了红细胞分布宽度、血小板计数、血小板体积、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数、血小板计数/淋巴细胞计数在GC早期诊断中价值; 并探究了幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与血常规的相关性, 证明了早期清除*H. pylori*对胃黏膜的保护作用。

谢燕, 文剑波, 李兴. 血常规分析对胃癌的早期诊断价值及与幽门螺旋杆菌感染的相关性. *世界华人消化杂志* 2018; 26(15): 904-911 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/904.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.904>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种多因素疾病, 环境因素和遗传因素在其发展中都起着作用, 是分子和形态学多步骤过程, 称为胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-GC序列。癌症相关性炎症被认为是癌症发展和进展的标志性特征^[1], 许多癌症是由感染部位引起炎症所致, 在癌症的发生和发展过程中, 炎症是个至关重要的过程。通常, 肿瘤细胞可分泌炎症细胞因子和生长因子(IL-1 β 、IL-3、IL-6、IL-11、IL-23、TNF- α), 而肿瘤内持续的炎症可导致肿瘤细胞增殖、血管生成和细胞凋亡的抑制^[2,3]。而另一方面, 炎症细胞释放各种信号因子

表 1 四组患者的一般情况

指标	CSG组 (58)	CAG组 (56)	HIN组 (52)	GC组 (57)	χ^2/Z	<i>P</i>
性别						
男	38	35	27	30	3.272	0.352
女	20	21	25	27		
年龄 (岁)	44(32-52)	54(50-61) ^a	59(51-64) ^a	68(62-71) ^{ace}	85.439	0.000

^a*P*<0.05, 与浅表性胃炎组相比; ^a*P*<0.05, 与萎缩性胃炎组相比; ^a*P*<0.05, 与高级别内瘤变组相比. CSG: 慢性浅表性胃炎; CAG: 慢性萎缩性胃炎; HIN: 高级别内瘤变; GC: 胃癌.

表 2 四组间血常规各指标比较

指标	CSG组 (58)	CAG组 (56)	HIN组 (52)	GC组 (57)	<i>Z</i>	<i>P</i>
RDW (%)	12.8 (12.3-13.2)	12.9 (12.5-13.3)	13.0 (12.7-13.5) ^a	14.2 (13.2-15.4) ^{ace}	48.104	0.000
PLT ($\times 10^{11}/L$)	2.10 (1.76-2.47)	2.07 (1.43-2.37)	1.94 (1.59-2.43)	2.17 (1.68-2.80)	3.64	0.300
MPV (fL)	10.95 (10.17-11.70)	10.80 (9.80-11.40)	10.50 (10.00-11.00) ^a	10.10 (9.50-10.65) ^{ace}	21.646	0.000
PDW (%)	13.40 (11.37-15.50)	14.45 (11.85-16.12)	13.20 (11.52-14.57)	14.50 (11.15-18.85)	5.685	0.128
WBC ($\times 10^9/L$)	6.05 (5.37-6.90)	5.99 (2.0-7.24)	5.90 (5.22-7.00)	6.00 (4.90-7.35)	0.327	0.956
LYMP ($\times 10^9/L$)	2.15 (1.77-2.40)	1.65 (1.30-2.10) ^a	1.60 (1.30-1.97) ^a	1.20 (1.10-1.50) ^{ace}	65.816	0.000
NR ($\times 10^9/L$)	3.60 (2.87-4.20)	3.40 (2.90-4.55)	3.60 (2.62-4.27)	4.20 (3.00-5.15)	7.210	0.065
NLR	1.61 (1.26-2.00)	2.06 (1.58-2.87) ^a	2.12 (1.72-2.59) ^a	3.00 (2.21-4.26) ^{ace}	57.465	0.000
PLR	101.42 (83.77-11.69)	119.87 (81.73-159.04)	121.00 (103.92-159.91) ^a	175.71 (129.16-238.75) ^{ace}	43.385	0.000

^a*P*<0.05, 与CSG组相比; ^a*P*<0.05, 与CAG组相比; ^a*P*<0.05, 与HIN组相比. CSG: 慢性浅表性胃炎; CAG: 慢性萎缩性胃炎; HIN: 高级别内瘤变; GC: 胃癌; RDW: 红细胞分布宽度; PLT: 血小板计数; MPV: 血小板体积; PDW: 血小板分布宽度; WBC: 白细胞计数; LYMP: 淋巴细胞计数; NR: 中性粒细胞计数; NLR: 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数; PLR: 血小板计数/淋巴细胞计数.

至肿瘤微环境中, 作为肿瘤细胞增殖、存活和迁移的效应物^[4]. Matowicka-Karna等^[5]研究发现, 在GC的发展过程中, 伴随着免疫机制受损和炎症反应的存在, 炎症介质(细胞因子、酶、转录因子等)可抑制细胞凋亡, 诱发癌细胞生成并促进其增殖, 且幽门螺旋杆菌引起胃的长期慢性炎症促使肿瘤的转化. 而血常规中相关指标, 如红细胞相关参数、白细胞类别计数、血小板相关参数、NLR及PLR等在诸多研究中被证实与恶性肿瘤相关, 是各种癌症的独立预后因素^[6], 且血常规是一种相对便宜和方便的预测指标.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-09/2017-09在萍乡市人民医院行胃镜检查的门诊及住院患者共223例, 并依据胃镜及病理结果分为4组, 其中CSG组58例, 男38例, 女20例; 年龄32-69岁, 中位年龄44岁; 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性37例, 阴性21例. CAG组56例, 男35例, 女21例; 年龄27-78岁, 中位年龄50岁, *H. pylori*阳性35例, 阴性21例. HIN组52例, 男27例, 女25例; 年龄31-81岁, 中位年龄59岁; *H. pylori*阳性33例, 阴性19例. GC组57例, 男30例, 女27例; 年龄33-87, 中位年龄68岁;

*H. pylori*阳性38例, 阴性19例. 比较各组红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)、血小板计数(platelet count, PLT)、血小板体积(mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYMP)、中性粒细胞计数(neutrophil counts, NR)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(neutrophil count to lymphocyte ratio, NLR)、血小板计数/淋巴细胞计数(platelet count to lymphocyte ratio, PLR)指标差异, 并比较各指标诊断GC的灵敏度、特异性. 与此同时根据*H. pylori*抗体结果将各组分成*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性两个亚组, 分别比较各亚组*H. pylori*感染率及血常规指标变化. 排除心脑血管疾病、血液病、肝脏疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病、其他癌症以及已行*H. pylori*根除的患者.

1.2 方法 抽取清晨空腹静脉血2-5 mL, 并于2 h内送至我院检验科行血常规检测, 所用仪器为日本希森美康所产全自动血液分析仪(XT-4000i). 直接由血液分析仪获得RDW、PLT、MPV、PDW、WBC、LYMP、NR, 通过计算获得PLR、NLR. *H. pylori*抗体检测试剂盒由MP生物医学亚太私人有限公司提供, 采用免疫层析金标记技

表 3 各血常规指标对胃癌的诊断价值

项目	AUC	P值	95%CI	最佳临界值	敏感性	特异性
RDW (%)	0.824	0.000	0.746–0.902	13.1	0.825	0.724
MPV (fL)	0.738	0.000	0.649–0.828	10.85	0.807	0.552
LYMP ($\times 10^9/L$)	0.909	0.000	0.856–0.962	1.65	0.842	0.828
NLR	0.882	0.000	0.819–0.944	2.05	0.842	0.910
PLR	0.831	0.000	0.753–0.908	150.61	0.719	0.897
NR ($\times 10^9/L$)	0.637	0.011	0.533–0.742	4.45	0.456	0.897
PLT ($\times 10^{11}/L$)	0.527	0.621	0.419–0.635	–	–	–
PDW (%)	0.583	0.123	0.475–0.692	–	–	–
WBC ($\times 10^9/L$)	0.492	0.882	0.383–0.601	–	–	–

RDW: 红细胞分布宽度; MPV: 血小板体积; LYMP: 淋巴细胞计数; NLR: 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数; PLR: 血小板计数/淋巴细胞计数; PDW: 血小板分布宽度; WBC: 白细胞计数。

表 4 CSG组中*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性患者血常规结果比较

项目	<i>H. pylori</i> 阳性 (37)	<i>H. pylori</i> 阴性 (21)	P值
RDW (%)	12.9 \pm 0.85	12.6 \pm 0.42	0.053
MPV	10.85 \pm 0.92	11.19 \pm 0.98	0.186
LYMP ($\times 10^9/L$)	2.19 \pm 0.42	2.01 \pm 0.56	0.181
PLT ($\times 10^{10}/L$)	2.19 (1.88–2.68)	1.80 (1.61–2.18)	0.003 ^a
PDW (%)	13.0 (10.9–15.2)	14.0 (11.9–16.2)	0.171
WBC ($\times 10^9/L$)	6.3 (5.7–7.0)	5.8 (4.5–6.8)	0.031 ^a
NR ($\times 10^9/L$)	3.9 (3.2–4.5)	3.0 (2.3–3.7)	0.007 ^a
NLR	1.7 (1.4–2.0)	1.4 (1.1–1.9)	0.118
PLR	10.6 (8.4–13.1)	8.9 (8.2–10.0)	0.085

^a $P < 0.05$, 与*H. pylori*阳性组相比。CSG: 慢性浅表性胃炎; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌; RDW: 红细胞分布宽度; MPV: 血小板体积; LYMP: 淋巴细胞计数; NLR: 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数; PLR: 血小板计数/淋巴细胞计数; PDW: 血小板分布宽度; WBC: 白细胞计数; NR: 中性粒细胞计数; NLR: 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数; PLR: 血小板计数/淋巴细胞计数。

术, 快速检测人血清*H. pylori*抗体IgG。

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行数据分析, 将各组各指标检验结果行Shapiro-Wilk test, 若检验结果总体符合正态分布, 结果采用mean \pm SD表示, 多组比较运用单因素方差分析, 两两比较采用LSD-*t*检验。非正态分布资料用中位数(四分位数), 即 $M(P_{25}-P_{75})$ 表示, 两组独立样本比较采用非参数检验"Mann-Whitney *U*检验", 多组间比较采用非参数检验"Kruskal-Wallis *H*检验"。率的比较采用 χ^2 检验。诊断价值比较采取受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析, $AUC \leq 0.5$ 表示无诊断价值, $0.5 < AUC \leq 0.7$ 表示诊断价值较低, $0.7 < AUC \leq 0.9$ 表示诊断价值中等, $AUC > 0.9$ 表示诊断价值较高。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 性别及年龄在各组中的比较 性别在各组中无差异;

年龄随着GC的发生发展, 在各组中呈进行性升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表1)。

2.2 各指标在各组中的比较 在CSG组、CAG组、HIN组、GC组中, MPV、LYMP的中位值逐渐下降, RDW、NLR、PLR的中位值逐渐上升; RDW、MPV、LYMP、NLR、PLR均在CSG组与GC组间存在差异($P < 0.05$)(表2)。

2.3 各指标诊断GC的价值 RDW、MPV、LYMP、NLR、PLR、NR各指标检测GC的敏感性分别为82.5%、80.7%、84.2%、84.2%、71.9%、45.6%, 特异性分别为72.4%、55.2%、82.8%、91.0%、89.7%、89.7%(表3)。

2.4 各组*H. pylori*阳性与*H. pylori*阴性组中血常规各个指标结果分析 CSG组、CAG组、HIN组、GC组*H. pylori*阳性率分别为63.7%(37例), 62.5%(35例), 63.5%(33例), 66.7%(38例), 其中GC组*H. pylori*阳性率

表 5 CAG组中*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性患者血常规结果比较

项目	<i>H. pylori</i> 阳性 (35)	<i>H. pylori</i> 阴性 (21)	<i>P</i> 值
RDW (%)	13.0 ± 0.79	12.7 ± 0.55	0.055
PLT (× 10 ¹⁰ /L)	2.03 ± 0.64	1.98 ± 3.0	0.77
PDW (%)	13.8 ± 2.4	14.9 ± 3.0	0.137
WBC (× 10 ⁹ /L)	6.19 ± 0.59	5.80 ± 1.47	0.471
NR (× 10 ⁹ /L)	3.61 ± 1.26	3.80 ± 1.18	0.442
PLR	121.3 ± 60.5	122.11 ± 50.2	0.962
MPV	10.8 (9.7–11.4)	10.8 (10.1–11.35)	0.722
LYMP (× 10 ⁹ /L)	1.7 (1.3–2.2)	1.5 (1.3–1.9)	0.508
NLR	2.0 (1.45–3.0)	2.1 (1.7–2.8)	0.207

CAG: 慢性萎缩性胃炎; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌; RDW: 红细胞分布宽度; PLT: 血小板计数; PDW: 血小板分布宽度; WBC: 白细胞计数; NR: 中性粒细胞计数; PLR: 血小板计数/淋巴细胞计数; MPV: 血小板体积; LYMP: 淋巴细胞计数; NLR: 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

表 6 HIN组中*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性患者血常规结果比较

项目	<i>H. pylori</i> 阳性 (33)	<i>H. pylori</i> 阴性 (19)	<i>P</i> 值
WBC (× 10 ⁹ /L)	6.27 ± 1.86	5.90 ± 1.00	0.366
LYMP (× 10 ⁹ /L)	1.61 ± 0.48	1.62 ± 0.52	0.963
RDW (%)	13.0 (12.7–13.5)	13.1 (12.6–13.6)	0.834
PLT (× 10 ¹¹ /L)	1.81 (1.59–2.16)	2.23 (1.59–2.53)	0.262
MPV (fL)	10.4 (9.9–10.8)	10.5 (10.1–11.3)	0.246
PDW (%)	13.2 (11.3–14.7)	13.2 (12.0–13.2)	0.812
NR (× 10 ⁹ /L)	3.60 (2.55–4.25)	3.70 (2.70–4.20)	0.761
NLR	2.21 (1.61–2.68)	1.8 (1.17–2.08)	0.864
PLR	120.0 (82.75–156.88)	132.00 (110.45–182.85)	0.318

HIN: 高级别内瘤变; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌; WBC: 白细胞计数; LYMP: 淋巴细胞计数; RDW: 红细胞分布宽度; PLT: 血小板计数; MPV: 血小板体积; PDW: 血小板分布宽度; NR: 中性粒细胞计数; NLR: 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数; PLR: 血小板计数/淋巴细胞计数。

表 7 GC组中*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性患者血常规结果比较

项目	<i>H. pylori</i> 阳性 (33)	<i>H. pylori</i> 阴性 (19)	<i>P</i> 值
MPV (fL)	10.11 ± 1.04	10.02 ± 0.73	0.735
LYMP (× 10 ⁹ /L)	1.28 ± 0.44	1.29 ± 0.38	0.948
RDW (%)	14.0 (13.2–15.6)	14.4 (13.5–15.1)	0.388
PLT (× 10 ¹¹ /L)	2.17 (1.55–2.82)	2.16 (1.85–2.85)	0.819
PDW (%)	14.2 (11.4–18.6)	14.6 (11.0–19.7)	0.629
WBC (× 10 ⁹ /L)	5.95 (4.07–8.12)	6.10 (5.40–7.00)	0.813
NR (× 10 ⁹ /L)	4.50 (2.97–5.37)	3.60 (3.10–4.70)	0.330
NLR	3.60 (2.21–4.41)	2.8 (2.20–3.83)	0.504
PLR	174.35 (125.79–249.64)	176.92 (153.12–222.35)	0.866

GC: 胃癌; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌; MPV: 血小板体积; LYMP: 淋巴细胞计数; RDW: 红细胞分布宽度; PLT: 血小板计数; PDW: 血小板分布宽度; WBC: 白细胞计数; NR: 中性粒细胞计数; NLR: 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数; PLR: 血小板计数/淋巴细胞计数。

最高, 各组间*H. pylori*阳性率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$).
CSG组中*H. pylori*阳性患者的PLT、WBC、NR较 *H. pylori*阴性患者高, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 余指标差异在两亚组间无统计学意义. 余各组中各血常规指标在两亚组间差异无统计学意义(表4-7).

3 讨论

GC的发病机制是复杂的, 早在19世纪就有人认为癌症与炎症相关, 这种看法已经消退了很长时间, 近年流行病学研究表明, 慢性炎症易患不同形式的癌症. 在GC的发展过程中, 观察到免疫机制的损伤和炎症的存在, 炎症介质倾向于抑制细胞凋亡, 启动癌细胞的发育并促进GC细胞增殖^[5]. 慢性*H. pylori*感染刺激宿主的免疫反应, 引起慢性炎症和黏膜损伤, 导致多灶性萎缩性胃炎、肠上皮化生、发育不良和腺癌. 血常规中相关指标, 如红细胞相关参数、白细胞类别计数、血小板相关参数、NLR及PLR等在诸多研究中被证实与恶性肿瘤相关, 是各种癌症的独立预后因素^[6], 这为本研究观察指标提供了参考, 而我们的研究也很好的预测了癌症与炎症之间的关系, 证实了其他癌症与炎症标志物的相关性研究.

RDW是衡量外周血中红细胞大小变异和异质性的指标^[7]. RDW被认为是铁缺乏和炎症反应的标志物. 近年来, RDW可成为诊断癌症的标志物已被证实(子宫内膜癌、卵巢癌、肝癌)^[8,9]. 在我们的研究, 与其他三组相比较, RDW在GC组中值更大, 这与Pietrzyk等^[10]研究结果一致, 且Pietrzyk等^[10]提出RDW(临界值为13.2%)诊断GC具有较高敏感性(76.9%)和特异性(92.3%), 与本研究相符(AUC: 0.824, 95%CI: 0.649-0.842, 临界值13.1%, 敏感性82.5%, 特异性72.4%). 且肿瘤细胞释放促炎因子(IL-6、CRP、TNF- α), 影响红细胞活化和铁代谢^[11,12], 这可能解释了RDW升高患者生存率下降及预后较差的原因.

PLT已被证明是炎症生物指标, 通过分泌肿瘤生长因子和血管生成因子(PLT生成因子、花生四烯酸、血管内皮生长因子)在肿瘤生长中起作用, 新生血管形成是肿瘤发生的必要条件, 这也解释了血小板增多与肿瘤形成、TNM分期、穿透深度及大小的关系^[13]. 有研究表明30%-60%的GC患者中PLT是增高的, 而高于正常值5-10倍被认为是诊断早期GC的指标^[10]. 但在本研究中未发现PLT与GC相关, 考虑可能与样本量较小有关, 未能排除混杂因素.

MPV作为血小板功能和活化的指标, 已在各种炎症性疾病中被证明, 而且与疾病的活动性和严重程度相关. Incebiyik等^[14]人报道盆腔炎性疾病中MPV值较低, 且强调了其诊断价值. 不仅在炎症性疾病中发现MPV值较低, 在非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、卵巢癌等癌症疾病中也发现了MPV水平降低^[15-17]. 在本研究中, GC组较浅表性胃炎组相比MPV种植水平降低(10.95 vs 10.10, $P < 0.05$), 而MPV呈下降趋势, 这可能与肿瘤细胞诱导血小板脱颗粒相关, 血小板颗粒的释放有助于增

强原发性和继发性血小板的活化, 而肿瘤细胞血小板栓子的形成可使血小板活化、黏附、聚集、脱颗粒状态持续进行^[18].

PDW是血小板体积变异大小和活性的指标, 对于PDW与癌症的相关性, 现在仍无确定性结论, 本研究未发现PDW与GC相关. Xie等^[19]研究表明, PDW值升高与鼻咽癌的浸润深度、淋巴结转移、分期相关, 是鼻咽癌患者生存的独立预后因素. 而另一方面, Cheng等^[20]研究发现GC患者PDW水平较健康者低(11.80 ± 1.733 vs 13.03 ± 1.619), 与其他研究者结果不一致, 考虑与男性、年龄大、肿瘤直径大、肿瘤浸润程度深有关.

淋巴细胞具有抗炎功能, 它们在不同类型的恶性肿瘤进展中起着免疫监视作用, 且淋巴细胞水平升高与癌症患者预后较好有关^[21]. 而中性粒细胞通过分泌血管内皮生长因子刺激肿瘤血管生成促进肿瘤发展. 本研究发现淋巴细胞计数中值在GC患者较浅表性胃炎患者低(1.20 vs 2.10, $P < 0.05$), 而中性粒细胞在慢性浅表性胃炎患者与GC患者中并无差异. NLR及PLR是目前预测肿瘤预后使用最广的参数之一, 被证实多种肿瘤中均升高, 反映了促肿瘤炎症状态与抗肿瘤免疫状态之间的平衡, 增加的NLR及PLR提示肿瘤预后不良^[22]. 这与我们的研究结果相符, 另外本研究结果提示NLR在GC诊断中的意义高于PLR, 其与其他GC血清学标志物联合检测可能是一个有着良好前景及方便快捷的EGC早期筛查方法.

众所周知, *H. pylori*感染是GC发病的主要危险因素. *H. pylori*感染诱导胃黏膜产生慢性炎症, 并通过慢性活动性胃炎、萎缩、肠上皮化生和发育异常等多步骤形式促进GC的发展. 且在一般人群中*H. pylori*感染率约60%, 而GC患者中高达80%(主要为非贲门癌), 甚至是不可避免的. 我们研究中分别比较了各组*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性患者PLT指标水平差异, 仅在CSG组中发现差异具有显著性, 阳性患者PLT指标水平较阴性患者高, 结果与Guclu等^[23]研究不符, 而Tan等^[24]根据*H. pylori*感染强度进行分组, 发现*H. pylori*感染强度最高的患者PLT较*H. pylori*阴性患者高. 所以我们猜测, PLT值在研究中存在争议可能与*H. pylori*感染强度有关. 我们研究发现WBC、NR指标中位值水平在*H. pylori*阳性患者中较*H. pylori*阴性患者增高(6.3 vs 5.8, $P = 0.031$; 3.8 vs 3.0, $P = 0.007$), LYMP、NLR及PLR等指标未发现差异具有统计学意义. 然而, Farah等^[25]发现*H. pylori*阳性患者NLR值比*H. pylori*阴性患者高, 且*H. pylori*感染的严重程度与NLR值增长呈正相关. 但我们的研究显示NLR、LYMP等指标在亚组中无差异, 原因可能考虑为样本量小, 且对*H. pylori*

感染强度即抗体滴度值未做筛选分组和比较。

在我们的研究中CAG组、HIN组、GC组中, 均未发现各指标在两亚组间存在统计学差异, 考虑可能与长期慢性炎症后, 病变组织自身产生炎症反应有关。且Yoshida等^[26]的研究也表明, 当*H. pylori*相关性胃炎发展至萎缩伴广泛性肠化生, 或异型增生后, *H. pylori*在胃黏膜表面的定植反而逐渐减少, 最终导致细菌的自发性根除和细菌特异性血清抗体的消失。这些结果能反映出, 一旦胃黏膜发生广泛萎缩和肠化生后, 基于黏膜自身改变成为癌变的主导, 随着异型增生的发展, 由细菌直接诱导的炎症介导的致癌作用能力变得不太有效, 这可能也解释了CAG组、HIN组及GC组中*H. pylori*感染阳性组和阴性组血常规各指标无差异的原因。

总之, 血常规中RDW、MPV、LYMP、NLR、PLR对于GC的早期诊断具有重要提示作用, 其中淋巴细胞计数诊断价值较高。胃黏膜处于慢性炎症时, PLT、WBC、NR指标与*H. pylori*感染相关, 但胃黏膜发生萎缩、肠化、异型增生、癌变后, 血常规各指标与*H. pylori*无关, 遂早期根除*H. pylori*有利于阻止GC的发生发展。

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是癌症相关死亡的第二大原因, 其中死亡率最高的地区包括中国、日本和韩国, 全球新发GC病例和GC死亡人数约有60%发生在该地区。但随着内镜下治疗技术的发展, 实现了早期GC内镜下微创手术治疗, 并有望达到早期GC的治愈性切除, 因此对GC的早发现成为了GC治疗的关键。胃镜可在直视下了解全胃黏膜情况, 是GC筛查的最基本技术, 但检查过程中常出现恶心、呕吐等不适, 限制了其推广。而常规肿瘤标志物对GC诊断的特异性及灵敏性较差。据称, 持续炎症刺激易患不同类型的癌症, 许多炎症通路在癌症中被激活, 将慢性炎症与肿瘤发生发展联系起来。已有研究表明部分外周血计数指标对卵巢癌、非小细胞性肺癌等癌症的诊断有重要价值, 在GC诊断研究方面急待完善与充实。

实验动机

血常规中相关指标, 如红细胞相关参数、白细胞类别计数、血小板相关参数、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(neutrophil count to lymphocyte ratio, NLR)及血小板计数/淋巴细胞计数(platelet count to lymphocyte ratio, PLR)等在诸多研究已被证实与恶性肿瘤相关, 这为本研究观察指标提供了参考, 且血常规是一项成本低,

又容易获得, 且无创的血清学指标, 这将为GC的早期诊断提供临床数据。

实验目标

研究GC及幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与血常规各指标之间的关系。

实验方法

选取行胃镜检查的门诊及住院患者, 并依据胃镜及病理结果分为4组, 即慢性浅表性胃炎组、慢性萎缩性胃炎组、高级别内瘤变组、GC组, 与此同时根据*H. pylori*抗体结果将各组分*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性两个亚组, 分别比较各亚组*H. pylori*感染率及血常规指标变化。所有资料均采用SPSS17.0分析。

实验结果

血常规指标中红细胞分布宽度、血小板体积、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数、血小板计数/淋巴细胞计数在慢性浅表性胃炎组、GC组间存在差异, 证实其对GC的早期诊断具有提示意义, 且*H. pylori*感染影响血小板计数、白细胞计数、中性粒细胞计数指标, 提示*H. pylori*感染可导致全身炎症反应。遵循这一思路, 后期作者将增加早期GC组, 更深入了解血常规分析对早期GC的诊断价值, 并进一步探究*H. pylori*导致全身炎症反应的分子机制, 为GC的早期诊断提供更全面的理论依据。

展望前景

本研究有着回顾性研究不可回避的缺陷, 数据的完整性和同质性欠缺; 作为一项临床研究, 样本量较小。因此, 在此基础上, 作者将计划收集更多的临床病例, 完善设计方案、信息样本量收集, 以获得更有意义的实验结论。相信我未来将为GC的诊断提供更有效的方案。

4 参考文献

- 1 Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 689-701 [PMID: 18293090 DOI: 10.1007/s10552-008-9132-y]
- 2 Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, Fakih MG, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Meredith K, Mulcahy ME, Orringer MB, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK Jr, Warren G, Washington MK, Willett C, Wright CD, McMillian NR, Sundar H; National Comprehensive Cancer Network. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 531-546 [PMID: 23667204]
- 3 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;

- 100: 57-70 [PMID: 10647931]
- 4 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 5 Matowicka-Karna J, Kamocki Z, Polińska B, Osada J, Kemona H. Platelets and inflammatory markers in patients with gastric cancer. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 401623 [PMID: 23554823 DOI: 10.1155/2013/401623]
- 6 胡章威, 陈晨, 郑安元, 左晶晶, 陶泽璋. 血常规在头颈部鳞状细胞癌早期诊断中的作用. *现代生物医学进展* 2017; 8: 1452-1456 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.08.011]
- 7 Massarrat S, Haj-Sheykholeslami A, Mohamadkhani A, Zendeheel N, Rakhshani N, Stolte M, Mirzaei M, Saliminejad M, Saeidi S, Shahidi M. Precancerous conditions after H. pylori eradication: a randomized double blind study in first degree relatives of gastric cancer patients. *Arch Iran Med* 2012; 15: 664-669 [PMID: 23102241]
- 8 Kemal Y, Demirag G, Baş B, Önem S, Teker F, Yücel İ. The value of red blood cell distribution width in endometrial cancer. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 823-827 [PMID: 25860865 DOI: 10.1515/cclm-2014-0699]
- 9 Qin Y, Wang P, Huang Z, Huang G, Tang J, Guo Y, Huang P, Lai Z, Lin F. The value of red cell distribution width in patients with ovarian cancer. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6752 [PMID: 28445301 DOI: 10.1097/MD.0000000000006752]
- 10 Pietrzyk L, Plewa Z, Denisow-Pietrzyk M, Zebrowski R, Torres K. Diagnostic Power of Blood Parameters as Screening Markers in Gastric Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 4433-4437 [PMID: 27797257]
- 11 Vakkila J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 641-648 [PMID: 15286730 DOI: 10.1038/nri1415]
- 12 Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 628-632 [PMID: 19391664 DOI: 10.1043/1543-2165-133.4.628]
- 13 Hu C, Chen R, Chen W, Pang W, Xue X, Zhu G, Shen X. Thrombocytosis is a significant indicator of hypercoagulability, prognosis and recurrence in gastric cancer. *Exp Ther Med* 2014; 8: 125-132 [PMID: 24944610 DOI: 10.3892/etm.2014.1699]
- 14 Incebiyik A, Seker A, Vural M, Gul Hilali N, Camuzcuoglu A, Camuzcuoglu H. May mean platelet volume levels be a predictor in the diagnosis of pelvic inflammatory disease? *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126: 422-426 [PMID: 24958650 DOI: 10.1007/s00508-014-0560-2]
- 15 Gao L, Zhang H, Zhang B, Zhang L, Wang C. Prognostic value of combination of preoperative platelet count and mean platelet volume in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 15632-15641 [PMID: 28152504 DOI: 10.18632/oncotarget.14921]
- 16 Zhuang Q, Xiang L, Xu H, Fang F, Xing C, Liang B, Yu K, Feng J. The independent association of mean platelet volume with overall survival in multiple myeloma. *Oncotarget* 2016; 7: 62640-62646 [PMID: 27566590 DOI: 10.18632/oncotarget.11551]
- 17 Qin YY, Wu YY, Xian XY, Qin JQ, Lai ZF, Liao L, Lin FQ. Single and combined use of red cell distribution width, mean platelet volume, and cancer antigen 125 for differential diagnosis of ovarian cancer and benign ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2018; 11: 10 [PMID: 29357908 DOI: 10.1186/s13048-018-0382-3]
- 18 Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, Sood AK, Crissman JD, Honn KV. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33: 231-269 [PMID: 24696047 DOI: 10.1007/s10555-014-9498-0]
- 19 Xie X, Zeng X, Cao S, Hu X, Shi Q, Li D, Zhou S, Gu P, Zhang Z. Elevated pretreatment platelet distribution width and platelet count predict poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 106089-106097 [PMID: 29285316 DOI: 10.18632/oncotarget.22528]
- 20 Cheng S, Han F, Wang Y, Xu Y, Qu T, Ju Y, Lu Z. The red distribution width and the platelet distribution width as prognostic predictors in gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 163 [PMID: 29262773 DOI: 10.1186/s12876-017-0685-7]
- 21 Wang SC, Chou JF, Strong VE, Brennan MF, Capanu M, Coit DG. Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Independently Predicts Disease-specific Survival in Resectable Gastroesophageal Junction and Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2016; 263: 292-297 [PMID: 25915915 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001189]
- 22 Feng F, Sun L, Zheng G, Liu S, Liu Z, Xu G, Guo M, Lian X, Fan D, Zhang H. Low lymphocyte-to-white blood cell ratio and high monocyte-to-white blood cell ratio predict poor prognosis in gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 5281-5291 [PMID: 28029656 DOI: 10.18632/oncotarget.14136]
- 23 Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, Sibley RK. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131 [PMID: 1891020 DOI: 10.1056/NEJM199110173251603]
- 24 Tan HJ, Goh KL. Extragastrintestinal manifestations of Helicobacter pylori infection: facts or myth? A critical review. *J Dig Dis* 2012; 13: 342-349 [DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00599.x]
- 25 Farah R, Khamisy-Farah R. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with presence and severity of gastritis due to Helicobacter pylori infection. *J Clin Lab Anal* 2014; 28: 219-223 [PMID: 24478129 DOI: 10.1002/jcla.21669]
- 26 Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Oka M, Watanabe M, Enomoto S, Niwa T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Ushijima T, Ichinose M. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. *Int J Cancer* 2014; 134: 1445-1457 [PMID: 24009139 DOI: 10.1002/ijc.28470]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



胃癌根治术中右美托咪定辅助全身麻醉对患者围术期血流动力学、麻醉药用量以及术后镇静镇痛的影响

邵雅洁, 廖志品, 吴延海

邵雅洁, 廖志品, 吴延海, 华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科 湖北省武汉市 430030

邵雅洁, 住院医师, 研究方向为麻醉疼痛与传导.

作者贡献分布: 此课题由邵雅洁独立设计; 研究过程由邵雅洁、廖志品及吴延海共同完成; 数据收集分析由邵雅洁与吴延海完成; 论文撰写由邵雅洁独立完成.

通讯作者: 吴延海, 主治医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科. wuyanhui84@126.com

收稿日期: 2018-03-17

修回日期: 2018-04-18

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-28

Effect of dexmedetomidine assisted anesthesia on perioperative hemodynamics, anesthetic dosage, and postoperative sedation and analgesia in patients undergoing radical gastrectomy

Ya-Jie Shao, Zhi-Pin Liao, Yan-Hui Wu

Ya-Jie Shao, Zhi-Pin Liao, Yan-Hui Wu, Department of Anesthesiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Hui Wu, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1095 Liberation Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. wuyanhui84@126.com

Received: 2018-03-17

Revised: 2018-04-18

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-28

Abstract

AIM

To analyze the effect of dexmedetomidine assisted anesthesia on perioperative hemodynamics, anesthetic dosage, and postoperative sedation and analgesia in patients undergoing radical gastrectomy.

METHODS

Sixty patients who underwent radical gastrectomy under general anesthesia at Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from January 2016 to December 2017 were included. The patients were randomly divided into an experimental group and a control group, with 30 patients in each group. In the experimental group, dexmedetomidine infusion was used, while the control group was given equal amount of saline infusion. Hemodynamics, anesthetic dosage, epinephrine norepinephrine and parathyroid hormone levels, and sedative and analgesic effects were compared between the two groups of patients before injection (T0), before induction of anesthesia (T1), before intubation (T2), immediately after intubation (T3), 3 min after intubation (T4), immediately after extubation (T5), and 3 min after extubation (T6).

RESULTS

The BIS value of the observation group at T1 was significantly lower than that at T0 group and that of the control group (76.3 ± 3.9 vs 94.1 ± 2.8 , $P < 0.05$). At T1, T3, and T5, the MAP and HR of the control group were significantly higher than those of the observation group ($P < 0.05$). At T3 and T5, the concentrations of E and NE in the control group were significantly higher than those at T2 and those of the observation group ($P < 0.05$), although the changes in the observation group were not

significant ($P > 0.05$). At 1 and 4 h after surgery, the VAS scores in the observation group were significantly lower than those in the control group (1.3 ± 0.6 vs 2.6 ± 1.1 , 1.6 ± 0.6 vs 2.1 ± 1.8 , $P < 0.05$), and the Ramsay scores in the observation group were significantly higher than those in the control group (3.4 ± 1.0 vs 1.8 ± 0.8 , 2.6 ± 0.6 vs 1.9 ± 0.7 , $P < 0.05$). The doses of propofol (1421.6 ± 328.6) and remifentanyl (5.3 ± 1.3) in the control group were significantly higher than those in the observation group (1009.8 ± 209.4 and 3.2 ± 1.2 , respectively; $P < 0.05$).

CONCLUSION

Dexmedetomidine assisted anesthesia can effectively reduce the fluctuation of hemodynamic parameters and the kinetics of epinephrine and norepinephrine, decrease the amount of narcotic drugs used, reduce postoperative discomfort and pain, and provide good sedation in patients undergoing radical gastrectomy.

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

Key Words: Radical gastrectomy; Dexmedetomidine; Hemodynamics; General anesthesia

Shao YJ, Liao ZP, Wu YH. Effect of dexmedetomidine assisted anesthesia on perioperative hemodynamics, anesthetic dosage, and postoperative sedation and analgesia in patients undergoing radical gastrectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(15): 912-918 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/912.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.912>

摘要

目的

分析胃癌根治术中右美托咪定辅助全身麻醉对患者围术期血流动力学、麻醉药用量以及术后镇静镇痛的影响。

方法

选择2016-01/2017-12在华中科技大学同济医学院附属同济医院接受全麻状态下行胃癌根治术的60例患者作为研究对象。采用随机数字表法将纳入患者随机地分为两组,即试验组和对照组,每组各30例患者。试验组采用右美托咪定输注,而对照组采用等量的生理盐水输注。比较两组患者注药前(T_0)、麻醉诱导前(T_1)、插管前(T_2)、插管后即刻(T_3)、插管后3 min(T_4)、拔管后即刻(T_5)、拔管后3 min(T_6)血流动力学指标、镇静镇痛效果、肾上腺素及去甲肾上腺素水平及麻醉药物用量等。

结果

T_1 时观察组患者BIS值显著低于 T_0 及对照组(76.3 ± 3.9 vs 94.1 ± 2.8),差异具有统计学意义($P < 0.05$), T_1 、 T_3 、 T_5 时,对照组患者的MAP、HR均显著高于观察

组患者($P < 0.05$)。 T_3 、 T_5 时,对照组患者的E、NE浓度均显著高于 T_2 及观察组($P < 0.05$),观察组变化不显著($P > 0.05$)。术后1 h与4 h,观察组患者的VAS评分均显著低于对照组患者(1.3 ± 0.6 vs 2.6 ± 1.1 , 1.6 ± 0.6 vs 2.1 ± 1.8),差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组Ramsay评分均显著高于对照组患者(3.4 ± 1.0 vs 1.8 ± 0.8 , 2.6 ± 0.6 vs 1.9 ± 0.7),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组患者丙泊酚(1421.6 ± 328.6)、瑞芬太尼(5.3 ± 1.3)用量均显著高于观察组(1009.8 ± 209.4 , 3.2 ± 1.2),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

胃癌根治术中使用右美托咪定能够有效降低血流动力学波动及肾上腺素、去甲肾上腺素水平的改变,降低了麻醉药物用量,减少患者术后的不适与痛苦,为患者提供了良好的镇痛镇静作用。

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

关键词: 胃癌根治术; 右美托咪定; 血流动力学; 全身麻醉

核心提要: 胃癌根治术患者往往采用全身麻醉,但很可能无法实现理想的镇静镇痛效果,且容易造成并发症的发生。作为一种新型的 α_2 肾上腺素受体激动药,右美托咪定具有选择性高、镇静镇痛作用强、抗焦虑且血流动力学稳定等显著优势,为了进一步提高临床麻醉安全,本研究旨在深入分析胃癌根治术中右美托咪定辅助全身麻醉对患者围术期血流动力学、麻醉药用量以及术后镇静镇痛的影响。

邵雅洁, 廖志品, 吴延海. 胃癌根治术中右美托咪定辅助全身麻醉对患者围术期血流动力学、麻醉药用量以及术后镇静镇痛的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(15): 912-918 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/912.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.912>

0 引言

胃癌根治术是治疗胃癌的一种重要手段,在临床工作中已经得到广泛地应用且取得了较好的临床效果^[1,2]。为了降低胃癌根治术的手术创伤给患者带来的应激反应,在围手术期时给患者进行有效的麻醉处理则显得十分必要^[3]。胃癌根治术患者往往采用全身麻醉,但很可能无法实现理想的镇静镇痛效果,且容易造成并发症的发生^[4]。近些年,随着腹腔镜手术的临床应用逐步拓展,越来越多的学者愈加重全身麻醉的用药选择及药物安全性的问题。作为一种新型的 α_2 肾上腺素受体激动药,右美托咪定具有选择性高、镇静镇痛作用强、抗焦虑且血流动力学稳定等显著优势,能够在维

表 1 两组患者一般资料比较

分组	年龄	体重	麻醉时间 (min)	手术时间 (min)	手术方式 (开腹/腹腔镜)	合并症
对照组	55.2 ± 6.4	59.8 ± 6.6	263.9 ± 37.8	237.6 ± 33.5	17/13	3
试验组	56.1 ± 6.7	60.2 ± 7.3	260.5 ± 40.1	240.1 ± 32.9	18/12	2
t/χ^2	1.269	1.760	2.664	0.446	0.022	0.002
P 值	0.433	0.382	0.229	0.693	0.881	0.991

表 2 两组患者不同时间点HR、MAP及BIS等变化比较

分组	指标	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
对照组	HR	84.2 ± 13.9	83.8 ± 14.1	72.5 ± 12.3 ^a	84.6 ± 14.5 ^{cc}	74.2 ± 11.2 ^a	83.2 ± 12.5 ^{ce}	76.8 ± 11.4 ^a
试验组		83.7 ± 12.6	69.1 ± 12.4 ^{ac}	67.8 ± 11.5 ^a	67.7 ± 11.7 ^a	70.3 ± 10.9 ^a	74.9 ± 11.3 ^a	76.7 ± 11.6 ^a
t 值		0.661	11.374	6.511	13.702	6.347	10.055	0.135
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05
对照组	MAP	80.9 ± 8.9	80.0 ± 8.2	70.2 ± 6.9 ^a	79.3 ± 7.9	74.2 ± 7.3 ^a	86.9 ± 9.4 ^e	80.2 ± 8.2 ^e
试验组		80.1 ± 8.6	73.2 ± 7.5 ^{ac}	70.5 ± 7.1 ^a	71.3 ± 7.2 ^{ace}	70.7 ± 7.0 ^a	80.8 ± 8.8 ^{ce}	81.2 ± 8.6 ^e
t 值		0.974	8.031	1.049	9.003	6.834	7.110	1.235
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05
对照组	BIS	94.2 ± 2.9	94.1 ± 2.8	47.5 ± 5.8 ^a	49.2 ± 5.6 ^a	48.8 ± 5.4 ^a	91.0 ± 3.1	92.3 ± 3.9
试验组		94.5 ± 2.6	76.3 ± 3.9 ^{ac}	48.1 ± 6.0 ^a	47.1 ± 5.8 ^a	46.5 ± 5.6 ^a	90.7 ± 4.2	92.0 ± 2.8
t 值		0.377	13.746	1.249	3.142	1.462	0.874	0.093
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

^a P < 0.05, 与T0比较; ^c P < 0.05, 与同时点对照组比较; ^e P < 0.05, 与T2比较. HR: 心率; MAP: 平均动脉压; BIS: 脑电双频指数.

持患者术中镇静镇痛、稳定心血管功能中发挥关键作用^[5-7]. 研究指出, 右美托咪定静脉注射后药物起效时间约为15 min, 持续输注1 h即可达到峰值浓度, 成人体内分布半衰期和消除半衰期分别约为6 min和2.0-2.5 h^[8-10]. 为了进一步提高临床麻醉安全, 本研究旨在深入分析胃癌根治术中右美托咪定辅助全身麻醉对患者围术期血流动力学、麻醉药用量以及术后镇静镇痛的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-01/2017-12在华中科技大学同济医学院附属同济医院接受全麻状态下行胃癌根治术的60例患者作为研究对象. 纳入标准: 年龄18至60周岁, ASA为Ⅰ级或Ⅱ级, 患者均签署知情同意书. 排除标准: 存在严重心、肝、肾等重要器官功能障碍的患者; 存在严重精神性疾病或过度肥胖的患者; 有使用相应药物史的患者. 采用随机数字表法将纳入患者随机地分为两组, 即试验组和对照组, 每组各30例患者.

两组患者年龄、体重、麻醉时间及手术时间等一般资料比较均无显著差异(P > 0.05), 有可比性(表1).

1.2 方法 两组患者均不使用术前药. 患者入室后开放静脉, 行右颈内静脉和左桡动脉穿刺, 使用Philips MP 50监护仪持续监测患者心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、脉搏氧饱和度(pulse oxygen saturation, SPO₂)、呼吸末二氧化碳(end tidal carbon dioxide tension, PETCO₂)及脑电双频指数(bispectral index, BIS)等指标. 麻醉前, 两组患者均输注6 mL/kg的乳酸钠林格氏液; 试验组患者给予0.6 μg/(kg·h)右美托咪定(辰欣药业股份有限公司, 国药准字H20130027)静脉输注, 15 min后将输注速度改为0.4 μg/(kg·h)直至术毕前40 min停药. 对照组患者给予等量等输注速度的生理盐水.

两组患者均使用4 μg/kg芬太尼及3.0-3.5 μg/mL丙泊酚靶控输注进行麻醉诱导, 待BIS值下降至60, 给予患者0.6 mg/kg的罗库溴铵, 并于2 min后进行气管插管, 而后接麻醉机行机械通气, 保持通气频率为10-12次/min, 潮气量为8-10 mL/kg, PETCO₂为4.67-5.99 kPa. 采用0.2-0.3 μg/(kg·min)的瑞芬太尼、0.1 μg/(kg·min)的顺阿曲库铵以及丙泊酚靶控输注进行麻醉维持. 需维持患者

表 3 两组患者VAS评分及Ramsay评分比较

分组	时间	VAS评分	t值		Ramsay评分	t值	
对照组	术后1 h	2.6 ± 1.1	3.921	<0.05	1.8 ± 0.8	6.093	<0.05
观察组		1.3 ± 0.6 ^a			3.4 ± 1.0 ^a		
对照组	术后4 h	2.1 ± 0.8	3.011	<0.05	1.9 ± 0.7	2.114	<0.05
观察组		1.6 ± 0.6 ^a			2.6 ± 0.6 ^a		

^a*P* < 0.05, 与对照组比较.表 4 两组患者E、NE浓度变化比较 (*n* = 30)

分组	指标	T2	T3	T5
对照组	E	58.6 ± 9.3	86.3 ± 11.9	86.9 ± 12.1
观察组		59.1 ± 9.7	60.1 ± 8.6 ^{ac}	62.2 ± 8.8 ^{ac}
对照组	NE	262.9 ± 66.3	501.8 ± 80.5	481.6 ± 78.3
观察组		270.5 ± 70.4	276.8 ± 69.6 ^{ac}	280.5 ± 50.9 ^{ac}

^a*P* < 0.05, 与T2比较; ^c*P* < 0.05, 与对照组比较. E: 肾上腺素; NE: 去甲肾上腺素.表 5 两组患者丙泊酚、瑞芬太尼用量比较 (*n* = 30)

分组	丙泊酚 (mg)	瑞芬太尼 (mg)
对照组	1421.5 ± 328.6	5.3 ± 1.3
观察组	1009.8 ± 209.4	3.2 ± 1.2
t值	4.98	3.27
P值	0.009	0.013

术中的血压值在基础值上下20%内波动, BIS值为45-55, 可根据血流动力学、BIS值调整瑞芬太尼、丙泊酚用量, 在患者必要时使用麻黄碱控制血压. 若患者术中心率异常(HR在50次/min以下或100次/min以上), 则给予患者适量的阿托品.

两组患者在切皮前、术毕前30 min给予0.06 mg/kg吗啡静脉自控镇痛, 患者手术结束清醒后拔管, 而后送到恢复室观察6 h, 待彻底清醒后送回病房.

1.3 观察指标及评价标准 比较两组患者年龄、体重、手术时间及麻醉时间等一般资料. 记录并比较两组患者注药前(T₀)、麻醉诱导前(T₁)、插管前(T₂)、插管后即刻(T₃)、插管后3 min(T₄)、拔管后即刻(T₅)、拔管后3 min(T₆)的HR、MAP及BIS等指标. 比较两组患者麻醉时间、丙泊酚和瑞芬太尼用量等指标. 采集患者T₂、T₃、T₅等时刻的外周血3 mL, 低温离心分离后于-80 °C保存, 并采用酶联免疫吸附法测定患者各时间点的肾上腺素(epinephrine, E)及去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)浓度. 比较两组患者术后1 h、4 h的视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)及镇静评分(Ramsay). VAS

评分为0-10分, 0分表示无痛, 10分表示疼痛无法忍受, 评分越高表示疼痛强度越大. Ramsay评分标准: 1-6分, 1分: 烦躁不安; 2分: 清醒、安静; 3分: 嗜睡, 能够按指令做出反应; 4分: 浅睡眠, 可迅速唤醒; 5分: 入睡, 呼叫反应迟钝; 6分: 深度睡眠, 呼叫无反应.

统计学处理 使用SPSS18.0对数据统计分析, 计数资料采用mean±SD表示, 两组患者一般资料、麻醉时间、丙泊酚和瑞芬太尼用量、E及NE、VAS评分及Ramsay评分等采用两样本*t*检验分析, 两组患者不同时刻HR、MAP及BIS等指标的比较采用重复测量的两因素方差分析, *P* < 0.05时表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者不同时间点HR、MAP及BIS等变化比较 试验组患者T₁-T₄等时间点及对照组患者T₂-T₄等时间点的BIS值均显著低于T₀时刻(*P*均<0.05), 且T₁时间点对照组患者BIS值显著高于试验组(*P*<0.05). 与T₀相比, 试验组患者T₁~T₄及对照组患者T₂、T₄时间点MAP均显著降低(*P*均<0.05); 试验组患者T₁-T₆时间点及对照组患者T₂、T₄时间点的HR均明显降低(*P*均<0.05); 与T₂相比, 试验组患者T₅、T₆及对照组患者T₃、T₅、T₆MAP明显升高(*P*均<0.05), 对照组T₃、T₅HR明显升高(*P*<0.05). 与试验组比较, 对照组患者T₁、T₃、T₅的MAP、HR均显著升高(*P*均<0.05)(表2).

2.2 两组患者VAS评分及Ramsay评分比较 术后1 h与4 h, 观察组患者的VAS评分均显著低于对照组患者(*P*均<0.05), 而Ramsay评分均显著高于对照组患者(*P*均

<0.05)(表3).

2.3 两组患者E、NE浓度变化比较 与 T_2 比较, 观察组患者 T_3 、 T_5 时间点E、NE浓度均无显著变化(P 均 >0.05), 而对照组患者 T_3 、 T_5 时间点E、NE浓度均显著升高(P 均 <0.05); 且观察组患者 T_3 、 T_5 时间点E、NE浓度均显著低于对照组患者(P 均 <0.05)(表4).

2.4 两组患者丙泊酚、瑞芬太尼用量比较 对照组患者丙泊酚、瑞芬太尼用量均显著高于观察组患者(P 均 <0.05)(表5).

3 讨论

胃癌根治术的手术创面大, 会给患者造成强烈的应激反应, 增加儿茶酚胺的分泌, 使得 α 、 β 肾上腺素受体广泛刺激而处于兴奋状态, 并最终致使患者的心率增快、血压升高等血流动力学的改变^[11-13]. 麻醉技术的有效应用是保证胃癌根治术顺利进行的重要因素, 能够帮助患者在术中维持临床体征的相对稳定, 因而研究如何开展有效的麻醉措施则成为手术成功的必要条件之一. 气管插管全麻是胃癌根治术中常用的麻醉方式, 但由于其镇静效果不够理想, 可能会导致患者发生多种并发症, 严重影响预后^[14]. 研究指出, 作为一种新型 α_2 肾上腺素受体激动剂, 右美托咪定一方面能够通过激活 α_2 肾上腺素受体促进钾离子流动, 进而促使兴奋性降低而起到镇痛作用; 另一方面也能够激动脑干蓝斑核 α_2 受体而发挥镇静、催眠的功效^[15]; 而且, 右美托咪定抗交感作用强、半衰期短, 能够抑制去甲肾上腺素分泌及相关心血管反应, 发挥稳定血流动力学功能^[16,17].

MAP、HR及BIS是反映血流动力学的重要指标, 而E、NE的水平能够反映二者对心脏和血管的作用. 本研究指出, 插管前后比较两组患者的血流动力学指标发现, 对照组患者MAP、HR等指标有显著改变, 但试验组患者MAP、HR则无显著变化, 提示在气管插管时使用右美托咪定能够显著降低血流动力学的波动, 原因可能是右美托咪定能够抑制交感神经冲动, 降低交感张力, 从而增强迷走神经活性的心血管系统作用^[18,19]; 患者血浆E、NE的测定也说明了这一点, 即使用右美托咪定的患者血浆E、NE水平无明显改变, 它能够抑制NE的释放, 从而降低交感神经系统兴奋^[20]. 同时, BIS在一定程度上能够直接反映患者麻醉镇静深度, 研究表明使用右美托咪定后患者BIS值明显降低, 提示患者获得了十分有效的镇静作用. 过往的研究指出, 右美托咪定的使用有30%-40%的患者可能会出现心动过缓的现象^[21,22], 但本研究中并未有患者在使用右美托咪定后出现显著的心动过缓, 表明药物剂量以及给药速度可能在一定程度上对此造成影响, 这需要进一步深入探讨.

本研究表明, 使用右美托咪定的患者可以有效降低术中丙泊酚及瑞芬太尼的用量, 这可能源于右美托咪定直接作用于脊髓后角突出前、中间神经元突触后膜的肾上腺素受体, 促使细胞膜发生超极化, 抑制疼痛信号转导, 并通过抑制去甲肾上腺素通路突触前膜伤害性肽类及P物质的释放, 帮助产生镇痛^[23-25]. 全麻患者往往在拔管期和术后易发生躁动, 主要是疼痛及导管带来的不适. 右美托咪定可以通过作用于脑干蓝斑核 α_2 肾上腺素受体, 进而产生抗焦虑、镇静及催眠的功能^[26-30]. 本研究提示, 术后1 h与4 h, 观察组患者的VAS评分均显著低于对照组患者, 而Ramsay评分均显著高于对照组患者, 这表明患者使用右美托咪定后大大降低了术后的不适与痛苦.

总之, 胃癌根治术中使用右美托咪定能够维持血流动力学稳定, 降低麻醉药品用量, 减少患者痛苦, 镇静作用良好.

文章亮点

实验背景

研究指出, 作为一种新型 α_2 肾上腺素受体激动剂, 右美托咪定一方面能够通过激活 α_2 肾上腺素受体促进钾离子流动, 进而促使兴奋性降低而起到镇痛作用; 另一方面也能够激动脑干蓝斑核 α_2 受体而发挥镇静、催眠的功效; 而且, 右美托咪定抗交感作用强、半衰期短, 能够抑制去甲肾上腺素分泌及相关心血管反应, 发挥稳定血流动力学功能.

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式探讨右美托咪定辅助全身麻醉对胃癌根治术患者围手术期血流动力学、麻醉药物剂量及术后镇静、镇痛效果的影响, 旨在为临床治疗提供客观参考.

实验目标

本研究旨在通过探讨右美托咪定辅助胃癌根治术的疗效, 为临床选择一种合适的药物品种提供客观参考.

实验方法

选择60例胃癌根治术患者作为研究对象. 采用随机数字表法将患者分为试验组和对照组, 试验组采用右美托咪定输注, 而对照组采用等量的生理盐水输注. 比较两组患者注药前(T_0)、麻醉诱导前(T_1)、插管前(T_2)、插管后即刻(T_3)、插管后3 min(T_4)、拔管后即刻(T_5)、拔管后3 min(T_6)血流动力学指标、镇静镇痛效果、肾上腺素及去甲肾上腺素水平及麻醉药物用量等.

实验结果

本研究的目的是已经达到: T_1 时观察组患者BIS值显著低于 T_0 及对照组($P<0.05$), T_1 、 T_3 、 T_5 时, 对照组患者的MAP、HR均显著高于观察组患者($P<0.05$). T_3 、 T_5 时, 对照组患者的E、NE浓度均显著高于 T_2 及观察组($P<0.05$), 观察组变化不显著($P>0.05$). 术后1 h与4 h, 观察组患者的VAS评分均显著低于对照组患者($P<0.05$), 而Ramsay评分均显著高于对照组患者($P<0.05$). 对照组患者丙泊酚、瑞芬太尼用量均显著高于观察组患者(P 均 <0.05).

实验结论

胃癌根治术中使用右美托咪定能够有效降低血流动力学波动及肾上腺素、去甲肾上腺素水平的改变, 降低了麻醉药物用量, 减少了患者术后的不适与痛苦, 为患者提供了良好的镇痛镇静作用.

展望前景

本研究得出了胃癌根治术患者术中应用右美托咪定能够有效降低术后应激反应, 稳定血流动力学, 降低麻醉药物使用量, 但本研究样本量较少, 且缺乏远期对照研究, 后期仍需要延长观察时间、大样本随机对照来论证此结论.

4 参考文献

- 1 李益萍, 邱江锋, 曹晖. 加速康复外科在腹腔镜胃癌根治术围术期中的应用. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 528-530 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.03.009]
- 2 帅晓明, 高金波, 刘兴华. 新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的疗效分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 241-246 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.03.007]
- 3 Luan H, Zhu P, Zhang X, Tian L, Feng J, Wu Y, Yan Y, Zhao Z, Gu X. Effect of dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine for wound infiltration in patients undergoing open gastrectomy: A prospective randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7950 [PMID: 28930830 DOI: 10.1097/MD.0000000000007950]
- 4 Ding W, Li W, Zeng X, Li J, Jiang J, Guo C, Li W. Effect of Adding Dexmedetomidine to Ropivacaine on Ultrasound-Guided Dual Transversus Abdominis Plane Block after Gastrectomy. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 936-946 [PMID: 28374183 DOI: 10.1007/s11605-017-3402-5]
- 5 欧阳文博, 刘东辉, 梁健群, 邓志海, 闫俊香. 胃癌根治术中瑞芬太尼复合丙泊酚应用右美托咪定对全麻药量及麻醉效果的影响. 实用癌症杂志 2015; (6): 925-928 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2015.06.043]
- 6 王静瑞. 盐酸右美托咪定对胃癌根治术患者围术期应激反应的影响. 中国老年学杂志 2014; (5): 1261-1262 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.05.051]
- 7 Cho JS, Kim HI, Lee KY, An JY, Bai SJ, Cho JY, Yoo YC. Effect of Intraoperative Dexmedetomidine Infusion on Postoperative Bowel Movements in Patients Undergoing Laparoscopic Gastrectomy: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Medicine*

- (Baltimore) 2015; 94: e959 [PMID: 26091461 DOI: 10.1097/MD.0000000000000959]
- 8 Wang Y, Xu X, Liu H, Ji F. Effects of dexmedetomidine on patients undergoing radical gastrectomy. *J Surg Res* 2015; 194: 147-153 [PMID: 25456116 DOI: 10.1016/j.jss.2014.10.008]
- 9 徐卫国, 徐华, 马君俊, 沈俊涛, 连明桥, 蔡铭智, 洪建明. 腹腔镜辅助胃癌根治术后并发症的Clavien-Dindo分级及危险因素分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 228-233 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.03.005]
- 10 应敏刚, 杨春康. 腹腔镜胃癌根治术并发症的防治策略. 临床外科杂志 2016; 24: 819-821 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2016.11.005]
- 11 邱江锋, 顾佳毅, 王晓松, 郁丰荣, 徐佳, 赵恩昊, 汪明, 曹晖, 赵刚. 腹腔镜辅助胃癌根治术并发症危险因素分析. 中国实用外科杂志 2017; 37: 425-428 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2017.05.334]
- 12 余翔, 凡浙录. 氟比洛芬酯、舒芬太尼复合不同剂量右美托咪定在腹腔镜胃癌根治术后镇痛的应用效果. 中国药物与临床 2017; 17: 1007-1010 [DOI: 10.11655/zgywylc.2017.07.025]
- 13 汪亚宏, 吕志勇, 王忠慧, 马良, 刘光顺. 右美托咪定辅助全身麻醉对胃癌根治术患者围麻醉期血流动力学、麻醉药用量及术后镇静镇痛的影响. 实用临床医药杂志 2017; 21: 87-89 [DOI: 10.7619/jcmp.201711026]
- 14 Ing C, Sun LS, Friend AF, Kim M, Berman MF, Paganelli W, Li G, Williams RK. Differences in intraoperative hemodynamics between spinal and general anesthesia in infants undergoing pyloromyotomy. *Paediatr Anaesth* 2017; 27: 733-741 [PMID: 28419639 DOI: 10.1111/pan.13156]
- 15 Péterffy Á, Péterffy Jun P, Péterffy P. [The history of outpatients surgery in Transylvania]. *Magy Seb* 2017; 70: 95-97 [PMID: 28294672 DOI: 10.1556/1046.70.2017.1.13]
- 16 曹晓霞. 右美托咪定对老年胃癌根治术患者围术期机体免疫功能的影响. 医学综述 2015; 21: 4189-4190 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.22.060]
- 17 Ryu JH, Koo BW, Kim BG, Oh AY, Kim HH, Park DJ, Lee CM, Kim ST, Do SH. Prospective, randomized and controlled trial on magnesium sulfate administration during laparoscopic gastrectomy: effects on surgical space conditions and recovery profiles. *Surg Endosc* 2016; 30: 4976-4984 [PMID: 26969660 DOI: 10.1007/s00464-016-4842-9]
- 18 Badaoui R, Alami Chentoufi Y, Hchikat A, Rebibo L, Popov I, Dhahri A, Antoun G, Regimbeau JM, Lorne E, Dupont H. Outpatient laparoscopic sleeve gastrectomy: first 100 cases. *J Clin Anesth* 2016; 34: 85-90 [PMID: 27687352 DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.03.026]
- 19 王博. 右美托咪定超前镇痛用于胃癌根治术中的效果研究. 大家健康(下旬版) 2017; (9): 144-145 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6019(x).2017.09.184]
- 20 朱志德, 李经毅, 朱文斌. 右美托咪定对腹腔镜辅助胃癌根治术患者炎症因子的影响. 肿瘤药学 2017; (4): 455-459 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2017.04.15]
- 21 王向兵, 唐桂萍, 刘炜. 右美托咪定用于高血压患者胃癌根治术的临床观察. 江苏大学学报(医学版) 2012; (4): 356-358 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7783.2012.04.019]
- 22 于铁莉, 岳文慧, 王金城. 右美托咪定在胃癌根治术中的临床应用研究. 河北医学 2014; (12): 2006-2009 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2014.12.026]
- 23 王海雯, 沈社良, 曹敏芳. 右美托咪定对老年胃癌根治术患者术后早期认知功能障碍的影响. 中国基层医药 2017; (24): 3786-3789 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2017.24.029]
- 24 宋文祥, 温来友, 胡永明. 右美托咪定超前镇痛用于胃癌根治术的效果观察. 医学理论与实践 2017; (2): 165-167 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2017.02.004]
- 25 李军利, 艾艳秋. 右美托咪定对老年胃癌根治术患者呼吸功能的影响. 中国实用医刊 2016; (20): 40-43 [DOI: 10.3760/cma.

- j.issn.1674-4756.2016.20.013]
- 26 吴雪君, 徐燕. 右美托咪定对老年患者胃癌根治术后认知功能的影响. 现代实用医学 2015; (7): 931-933 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2015.07.052]
- 27 贺峰. 右美托咪定对轻度肝功能异常者胃癌根治术应激反应的影响. 安徽医药 2016; (1): 175-178 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.01.057]
- 28 杨毅, 王志红, 喻红彪. 右美托咪定联合羟考酮对胃癌根治术患者免疫功能的影响. 中华普通外科学文献(电子版) 2016; (6): 410-412, 434 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2016.06.006]
- 29 王梅芳, 濮建峰, 黄迅. 右美托咪定对老年胃癌根治术全麻诱导期及恢复期心血管反应的影响. 实用临床医药杂志 2015; (21): 160-161 [DOI: 10.7619/jcmp.201521058]
- 30 薛金配, 王军, 宗川曰. 右美托咪定预防胃癌根治术患者全麻苏醒期躁动45例观察. 陕西医学杂志 2014; (1): 96-97 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2014.01.036]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM)和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ)收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志》(*World Journal of Gastroenterology*, WJG). (郭鹏)

大剂量乳果糖对中度急性胰腺炎腹内高压及肠黏膜屏障功能的影响

陈旭秀, 刘金来

陈旭秀, 浙江省温州市泰顺县人民医院药剂科 浙江省温州市 325000

刘金来, 温州市人民医院药学部 浙江省温州市 325000

陈旭秀, 副主任药师, 从事临床药物研究.

作者贡献分布: 陈旭秀与刘金来对此文所作贡献两均等; 此课题由陈旭秀与刘金来设计; 研究过程由陈旭秀与刘金来操作完成; 本论文写作由陈旭秀完成.

通讯作者: 陈旭秀, 副主任药师, 325000, 浙江省温州市泰顺县北大街52号, 浙江省温州市泰顺县人民医院药剂科. tsyjk@126.com

收稿日期: 2018-03-21

修回日期: 2018-04-18

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-28

Effect of high dose lactulose on intra-abdominal hypertension and intestinal mucosal barrier function in patients with moderate acute pancreatitis

Xu-Xiu Chen, Jin-Lai Liu

Xu-Xiu Chen, Department of Pharmacy, Taishun County People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Jin-Lai Liu, Department of Pharmacy, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xu-Xiu Chen, Associate Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Taishun County People's Hospital, 52 Taishun North Avenue, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. tsyjk@126.com

Received: 2018-03-21

Revised: 2018-04-18

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-28

Abstract

AIM

To investigate the effect of high dose lactulose on intra-abdominal hypertension and intestinal mucosal barrier function in patients with moderate acute pancreatitis.

METHODS

Ninety patients with moderate acute pancreatitis admitted to Taishun County People's Hospital from February 2015 to February 2017 were included and randomly divided into an observation group and a control group, with 45 cases in each group. On the basis of conventional symptomatic treatment, both groups were treated with somatostatin and esomeprazole, and the observation group was additionally treated with high dose lactulose. Hospitalization time, time to abdominal pain relief, time to intestinal function recovery, intra-abdominal hypertension, intestinal mucosal barrier function, and therapeutic effect were compared between the two groups.

RESULTS

Hospitalization time, time to abdominal pain relief, and time to intestinal function recovery were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Intra-abdominal hypertension, endotoxin, D-lactic acid, diamine oxidase, and urinary amylase levels in the observation group after treatment were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate in the observation group (95.11%) was higher than that in the control group (80.00%; $P < 0.05$).

CONCLUSION

The combination of high dose lactulose with somatostatin and esomeprazole can reduce intra-abdominal hypertension and endotoxin, D-lactic acid, diamine

oxidase, and urinary amylase levels and enhance intestinal mucosal barrier function in patients with moderate acute pancreatitis.

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

Key Words: Somatostatin; Esomeprazole; Moderate pancreatitis; Intra-abdominal hypertension; Intestinal mucosal barrier function; Curative effect

Chen XX, Liu JL. Effect of high dose lactulose on intra-abdominal hypertension and intestinal mucosal barrier function in patients with moderate acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(15): 919-925 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/919.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.919>

摘要

目的

探讨大剂量乳果糖对中度急性胰腺炎腹内高压及肠黏膜屏障功能的影响。

方法

选取浙江省温州市泰顺县人民医院2015-02/2017-02接诊的90例中度胰腺炎患者作为本次研究的对象,按系统随机化法分为观察组和对照组各45例。在常规对症治疗基础上,对照组给予生长抑素和埃索美拉唑进行治疗,观察组在对照组基础上联合使用大剂量乳果糖进行治疗,对比分析两组患者住院时间、腹痛腹胀缓解时间、肠道恢复时间、治疗前后腹内高压、肠道黏膜屏障功能及治疗效果等情况。

结果

观察组住院时间、腹痛腹胀缓解时间、肠道恢复时间等临床症状指标均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后的腹内高压、内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶及尿淀粉酶水平均低于对照组($P<0.05$);观察组总有效率(95.11%)高于对照组(80.00%)($P<0.05$)。

结论

在生长抑素和埃索美拉唑基础上联合使用大剂量乳果糖对中度胰腺炎患者具有较好疗效,能降低其腹内高压和内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶及尿淀粉酶水平,增强肠道黏膜屏障功能,提高临床治疗效果,有利于患者预后,临床价值较高,值得推广应用。

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

关键词: 生长抑素; 埃索美拉唑; 中度胰腺炎; 腹内高压; 肠道黏膜屏障功能; 疗效

核心提要: 中度急性胰腺炎由于内毒素和细菌作用常引发感染、多脏器衰竭甚至死亡。生长抑素和埃索美拉唑联合治疗的疗效和改善肠道受损黏膜效果欠佳。本研究采用前瞻性对照研究探讨大剂量乳果糖对腹内高压及肠黏膜屏障功能的影响。

陈旭秀, 刘金来. 大剂量乳果糖对中度急性胰腺炎腹内高压及肠黏膜屏障功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(15): 919-925 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/919.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.919>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由于早期的肠道通透性增加以及肠黏膜出现萎缩,导致肠道黏膜屏障受损、内毒素和细菌发生引发的胰腺感染^[1],具有起病急、预后差以及发病率高的特点^[2]。大量研究表明^[3,4],中度AP患者常出现感染、全身炎症反应综合征等并发症,如果得不到及时治疗,会导致机体多种脏器发生衰竭,有80%左右的患者会发生胰腺组织坏死继发的感染或器官衰竭甚至死亡。有临床研究报道^[5],对于非手术患者,临床常使用生长抑素和埃索美拉唑进行治疗,但其临床疗效和改善肠道受损黏膜的效果并不佳。本次研究旨在探讨大剂量乳果糖对中度AP腹内高压及肠黏膜屏障功能的影响,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取浙江省温州市泰顺县人民医院2015-02/2017-02接诊的90例中度胰腺炎患者作为本次研究的对象,按系统随机化法分为观察组和对照组各45例。纳入标准:入选患者均符合《AP诊治指南》中关于中度AP的诊断标准^[6];合并有腹内高压的诊断^[7];有暴饮暴食史的患者;患者伴有恶心干呕、腹痛症状;我院经伦理委员会同意、批准本次研究;患者均知晓本次研究内容并签署同意书。排除标准:患有恶性肿瘤的患者;妊娠期的妇女;有胰腺炎病史;发病时间大于48 h。其中观察组男26例,女19例,在61-86岁之间,平均年龄为67.96岁±5.23岁,腹内高压分级^[8]: I级21例, II级13例, III级5, IV级6例;对照组男27例,女18例,在63-89岁之间,平均年龄为68.79岁±5.21岁,腹内高压分级: I级22例, II级9例, III级7, IV级7例。两组患者的一般资料对比,无统计学意义($P>0.05$),两组可以进行对比分析。

1.2 方法 2组患者均给予常规对症治疗,如肠胃减压、止痛、禁食、维护器官功能、抗感染、抑制胃液等。

对照组患者在常规治疗基础上实行注射生长抑素和埃索美拉唑进行治疗,患者静脉注射埃索美拉唑

表 1 两组患者临床症状指标对比 ($n = 45$, mean \pm SD)

分组	住院时间 (d)	腹痛腹胀缓解时间 (d)	肠道恢复时间 (d)
观察组	20.13 \pm 1.61	1.85 \pm 0.82	2.24 \pm 1.21
对照组	23.62 \pm 1.74	3.17 \pm 0.90	3.08 \pm 1.35
χ^2 值	9.876	7.273	3.108
P 值	0.000	0.000	0.003

表 2 两组腹内高压、肠道黏膜屏障功能情况对比 ($n = 45$, mean \pm SD)

分组	观察组		对照组		χ^2 值	P 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
腹内高压 (mmHg)	17.27 \pm 2.55	11.62 \pm 1.81	17.42 \pm 2.75	14.38 \pm 1.65	7.560	0.000
内毒素 (EU/mL)	6.73 \pm 1.16	3.21 \pm 0.72	6.82 \pm 1.21	5.53 \pm 1.01	12.547	0.000
D-乳酸 (mg/L)	18.78 \pm 3.52	9.84 \pm 2.15	18.50 \pm 3.23	12.68 \pm 2.61	5.634	0.000
二胺氧化酶 (ng/L)	5.16 \pm 1.30	2.79 \pm 0.82	5.28 \pm 1.30	4.27 \pm 1.10	7.236	0.000
尿淀粉酶 (U/L)	12.93 \pm 3.11	6.47 \pm 1.42	12.86 \pm 3.05	9.76 \pm 1.94	9.180	0.000

表 3 两组患者治疗后的疗效情况对比 ($n = 45$, n (%))

分组	显效	有效	无效	总有效率
观察组	29 (64)	14 (31.11)	2 (4.89)	43 (95.11)
对照组	13 (28.89)	23 (51.11)	9 (20)	36 (80.00)
χ^2 值	11.429	3.718	5.075	5.075
P 值	0.001	0.054	0.024	0.024

(AstraZeneca AB, 国药准字H20046379, 规格: 20 mg)40 mg; 生长抑素(Merck Serono SA Aubonne Branch, 批准文号: 国药准字H20090929, 规格: 3 mg)3 mg, 1次/d, 治疗一周后, 静脉注射埃索美拉唑40 mg, 每次注射间隔12 h, 生长抑素6 mg, 每次注射间隔24 h.

观察组在对照组基础上, 于治疗1后, 给予大剂量乳果糖(丹东康复制药有限公司, 批准文号: 国药准字H200663230)30 mg加入250 mg的生理盐水中用以灌肠, 1次/d. 2组均以治疗2 wk为1个疗程, 所有患者均治疗1个疗程.

1.3 观察指标 对比分析两组患者住院时间、腹痛腹胀缓解时间、肠道恢复时间、治疗前后腹内高压、肠道黏膜屏障功能及治疗效果等情况.

肠道恢复时间^[9]: 于治疗结束3 d后采集所有患者自然新鲜粪便进行细菌培养, 若粪便中肠杆菌、乳酸杆菌双歧杆菌等均恢复正常水平代表肠道恢复.

腹内压测定^[10]: 留置导尿管, 利用间接膀胱内压测定方法测定腹内压, 在膀胱内尿液排空后, 将50 mL生理盐水灌注膀胱, 将耻骨联合作为测量零点, 连接测压管进行测量.

肠道黏膜屏障功能测定^[11]: 通过测量患者内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶和尿淀粉酶水平评定肠道黏膜屏障功能. 经过治疗后, 抽取患者5 mL的静脉血, 离心后放置于-20 °C的环境中保存待检, 内毒素采用鲎试剂(厦门鲎试剂生物科技股份有限公司的鲎试剂盒)通过比浊法进行检测, D-乳酸采用D-乳酸试剂盒(上海哈灵生物有限公司生产)通过酶学分光光度法进行检测, 二胺氧化酶使用二胺氧化酶试剂盒(上海研吉生物科技有限公司生产)采用酶联免疫吸附法进行检测; 取患者晨尿, 采用Vitr 5.1生化分析仪(上海强生医疗器材有限公司)检测尿淀粉酶(UAMY)水平.

治疗效果测定^[12]: 按治疗情况分显效、有效、无效. 其中治疗3-4 d后, 淀粉酶水平恢复正常, 腹痛、腹胀症状显著缓解, 腹部CT显示正常或显著好转为显效; 治疗4-7 d后, 淀粉酶水平基本恢复或显著好转, 腹痛、腹胀症状有所缓解, 腹部CT显示病情未进展为有效; 未达到以上标准为无效. 总成功率 = (显效人数+有效人数)/该组总人数 \times 100%.

统计学处理 本次浙江省温州市泰顺县人民医院研究的数据均采用Excel, 录入计算机系统, 数据采用

SPSS17.0统计软件进行分析, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 实施 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验, 当 $P < 0.05$ 时, 说明2组具有显著差异。

2 结果

2.1 两组患者临床症状指标对比 观察组住院时间、腹痛腹胀缓解时间、肠道恢复时间等临床症状指标均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 具体数据见表1。

2.2 两组腹内高压、肠道黏膜屏障功能情况对比 观察组治疗后的腹内高压、内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶及尿淀粉酶水平均低于对照组($P < 0.05$), 具体数据见表2。

2.3 两组患者治疗后的疗效情况对比 观察组患者43例治疗后疗效显著, 总有效率95.11%, 对照组患者治疗后36例疗效显著, 总有效率80%, 观察组与对照组相比, 临床疗效更加显著, 两组间的差异有统计学意义($P < 0.05$), 具体数据见表3。

3 讨论

中度AP是急腹症, 导致的原因较多, 如胆道疾病、暴饮暴食等, 临床常以呕吐、腹痛、血清淀粉酶上升以及腹胀等为主要特点。有报道^[13], 健康人群的体内存有多重防御机制, 能保护胰腺胰液功能维持正常, 如果机体内的防御功能遭到破坏, 就很容易因为胰腺、周围组织胰液的自身消化而导致胰腺炎。AP在发病时, 并发症发生的几率较低, 而高龄患者其自身抵抗力降低, 机体功能逐渐衰弱, 其并发症的发生率几乎达到100%^[14]。因此, 临床发生中度胰腺炎应该及时进行治疗, 有文献报道称^[15], 及时采取有效的手段进行中度胰腺炎的治疗, 有利于患者提高预后情况。目前国内治疗胰腺炎常选择抗感染、抑制胃液胰液分泌以及胃肠减压等非手术治疗, 手术治疗术后恢复较慢、创伤较大以及操作时间较长等弊端, 不适合高龄患者, 因此高龄的中度胰腺炎常采用的药物进行治疗^[16]。

生长抑素是一种氨基酸肽类激素, 具有抑制胰酶分泌、减少细胞外渗的作用, 同时其具有增强网状内皮细胞吞噬功能、清除内毒素、减轻全身炎症反应的作用, 从而起到保护胰腺细胞、加速胰腺恢复的功能, 其对降低血尿淀粉酶水平、改善患者腹痛腹胀等临床症状具有积极意义^[17]。埃索美拉唑是一种质子泵抑制剂, 其可抑制胃蛋白酶的分泌, 减少应激性溃疡发生的风险, 同时其对胃酸分泌的抑制作用能够明显降低胃酸对胰液分泌的作用, 故其对中度AP具有较好的辅助治疗作用^[18]。乳果糖是一种具有高渗透性的双糖, 其可保持肠道高渗透性, 改善肠道运动功能, 有利于缓解腹胀、腹痛等临床症状, 同时能够降低肠道内的细菌异

位风险, 减少感染的发生几率, 对肠道有益菌具有一定的调节作用^[19]。

研究结果显示, 观察组住院时间、腹痛腹胀缓解时间、肠道恢复时间等临床症状指标均低于对照组, 说明在生长抑素和埃索美拉唑基础上联合使用大剂量乳果糖对中度胰腺炎患者具有较好疗效, 能缩短其住院时间、腹痛腹胀缓解时间、肠道恢复时间。分析原因是生长抑素和埃索美拉唑联合使用能够抑制胰酶分泌, 减轻炎症反应, 加速胰腺功能恢复, 而乳果糖在肠道内不被吸收, 但其具有双糖渗透性, 可以保持患者肠腔高渗状态, 调节肠道运动功能, 几种药物联合使用有利于缓解腹胀、腹痛等临床症状^[20]; 同时由于乳果糖的高渗透性作用, 利于减少内毒素在肠道的蓄积, 其能够为有益菌提供良好的生存环境, 使肠道内pH可以保持在利于有益菌生长的最适宜范围, 利于有益菌的增殖, 进而降低肠道内的细菌异位风险, 减少感染的发生几率, 从而使患者肠道恢复时间明显缩短^[21,22]。两种机制共同作用使患者住院时间明显缩短。该结果与温林等人的研究结果一致^[23]。

AP患者由于炎症反应剧烈, 体内产生大量内毒素, 内毒素入血后可引起剧烈的全身炎症反应性疾病, 是AP造成多器官衰竭的重要原因之一, 其水平高低能直接代表患者病情严重程度^[24]。D-乳酸和二胺氧化酶与肠道的屏障功能密切相关, 是反应肠道黏膜通透性改变情况的重要指标, 尤其是二胺氧化酶作为一种具有较高活性的细胞内酶, 能够直接提示小肠黏膜结构与功能状况^[25]。淀粉酶通过胰腺分泌后进入尿液形成尿淀粉酶, 其水平的高低直接反应胰腺炎的严重程度, 是临床上最常用的诊断胰腺炎的指标^[26]。研究研究表明, 观察组治疗后的腹内高压、内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶及尿淀粉酶水平均低于对照组, 说明在生长抑素和埃索美拉唑基础上联合使用大剂量乳果糖对中度胰腺炎患者具有较好疗效, 能明显减低腹内高压, 改善肠道黏膜屏障功能。分析其降低腹内压的原因一方面是乳果糖由于其高渗透性, 可以刺激肠道蠕动, 进而起到缓和的导泻作用, 利于粪便和肠道内容物排出, 降低腹内压^[27]; 另一方面是乳果糖在肠道内代谢后产生乳酸和醋酸, 降低肠道pH值, 不利于分解蛋白质的细菌生存和繁殖, 进而使肠道内产氨减少, 减少氨气过多形成的腹内高压^[28]。该结果支持Kareb等人^[29]的观点。其减少内毒素的机制可能是乳果糖能够刺激肠道蠕动, 利于内毒素随粪便和肠道内容物排出, 同时乳果糖形成的高渗透性利于减少内毒素的蓄积和吸收, 使体内内毒素水平得到显著改善^[30]。胰腺炎患者由于内毒素和炎症反应对肠道细胞的刺激使患者D-乳酸和二胺氧化酶分泌增

多, 而乳果糖通过降低体内内毒素水平、改善肠道功能使肠道细胞得到修复, 减轻了有害因素对肠道细胞的刺激, 使细胞分泌D-乳酸和二胺氧化酶减少^[31]。龚芳等人也认为^[32], 乳果糖联合生长抑素可以显著降低D-乳酸和二胺氧化酶水平, 对保护肠黏膜屏障具有积极作用。

在分析2组临床效果时发现, 观察组总有效率(95.11%)高于对照组(80.00%), 说明在生长抑素和埃索美拉唑基础上联合使用大剂量乳果糖对中度胰腺炎患者具有较好疗效。分析原因是联合使用大剂量乳果糖后由于加速内毒素排出, 同时其能够利于有益菌的增殖, 进而降低肠道内的细菌异位风险, 减少感染的发生几率, 使患者胰腺损伤程度得到有效控制, 加之其能够降低患者腹内压, 使患者腹痛、腹胀症状显著缓解, 患者腹部CT检查结果显著好转, 以上综合因素使患者临床总有效率得到显著提升^[33]。该结果与宋月娟等人的研究结果一致^[34]。

总之, 临床治疗中度胰腺炎患者, 采用生长抑素联合埃索美拉唑以及使用大剂量乳果糖进行治疗, 能降低其腹内高压, 增强肠道黏膜屏障功能, 提高临床治疗的疗效, 有利于患者预后, 临床价值较高, 值得推广应用。

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种由于肠道黏膜屏障受损、内毒素和炎症反应引发的胰腺感染, 具有起病急、预后差以及发病率高的特点。中度AP患者常出现感染、全身炎症反应综合征等并发症, 如果得不到及时治疗, 会导致机体多种脏器发生衰竭, 甚至死亡。对于非手术患者, 临床常使用生长抑素和埃索美拉唑进行治疗, 但其临床疗效和改善肠道受损黏膜的效果并不佳。

实验动机

对于非手术患者, 临床常使用生长抑素和埃索美拉唑对中度AP进行治疗, 其具有一定的治疗效果。但其临床疗效和改善肠道受损黏膜的效果并不佳。本研究采用前瞻性对照研究方式探讨大剂量乳果糖对中度AP腹内高压及肠黏膜屏障功能的影响, 为临床用药提供参考。

实验目标

本研究采用前瞻性对照研究方式探讨大剂量乳果糖对中度AP腹内高压及肠黏膜屏障功能的影响, 分析大剂量乳果糖是否能降低患者腹内高压和内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶及尿淀粉酶水平, 增强肠道黏膜屏障

功能, 提高临床治疗效果, 为临床用药提供参考。

实验方法

将90例中度胰腺炎患者作为本次研究的对象, 按系统随机化法分为观察组和对照组各45例。在常规对症治疗基础上, 对照组给予生长抑素和埃索美拉唑进行治疗, 观察组在对照组基础上联合使用大剂量乳果糖进行治疗, 对比分析两组患者治疗前后住院时间、腹痛腹胀缓解时间、肠道恢复时间、腹内高压、肠道黏膜屏障功能及治疗效果等情况。

实验结果

本研究的目的已经达到: 观察组住院时间、腹痛腹胀缓解时间、肠道恢复时间等临床症状指标均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后的腹内高压、内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶及尿淀粉酶水平均低于对照组($P < 0.05$); 观察组总有效率(95.11%)高于对照组(80.00%)。

实验结论

本研究对比分析了大剂量乳果糖对中度AP腹内高压及肠黏膜屏障功能的影响, 得出了以下结论: 在生长抑素和埃索美拉唑基础上联合使用大剂量乳果糖对中度胰腺炎患者具有较好疗效, 能降低其腹内高压和内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶及尿淀粉酶水平, 增强肠道黏膜屏障功能, 提高临床治疗效果, 有利于患者预后, 临床价值较高, 值得推广应用。

展望前景

研究表明在生长抑素和埃索美拉唑基础上联合使用大剂量乳果糖对中度胰腺炎患者具有较好疗效, 能降低其腹内高压和内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶及尿淀粉酶水平, 增强肠道黏膜屏障功能, 提高临床治疗效果, 但我们仍需看到本研究观察指标较少, 尤其是缺乏其远期疗效和药物使用安全性方面的研究, 后续仍需加强观察。

4 参考文献

- 1 陈曦, 孙霞, 夏兴洲, 王雪艳. 埃索美拉唑联合生长抑素治疗重度胰腺炎的临床研究. 中国临床药理学杂志 2016; 32: 1279-1282 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.14.009]
- 2 田笑笑, 杜浩, 白艳丽, 朱晶晶, 张瑜, 张亚历. 埃索美拉唑联合早期肠内生态免疫营养对重度急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能的影响. 中国全科医学 2015; 1: 2471-2474 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.20.027]
- 3 罗桂金, 雷平光, 余洁梅, 陈远博, 文政伟. 生长抑素联合质子泵抑制剂治疗重度胰腺炎患者的临床效果及对二胺氧化酶、D-乳糖的影响. 广西医科大学学报 2016; 33: 433-436 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2016.03.016]

- 4 Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Cox M, Mackenzie T, Robinson S, Burchard PR, Gordon SR, Gardner TB. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 705-709 [PMID: 21554987 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.032]
- 5 Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, Marjanovic I, Mickovic S, Karanikolas M. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2012; 12: 337-343 [PMID: 22898635 DOI: 10.1016/j.pan.2012.05.007]
- 6 范继伟, 何元清, 杨涛. 埃索美拉唑联合早期肠内营养对老年重度急性胰腺炎患者免疫功能及肠道菌群的影响. *中国药师* 2017; 20: 1152-1155 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.03.029]
- 7 郑秉礼, 彭洁, 艾合买提·白克热. 乳果糖联合生长抑素治疗后急性胰腺炎患者的炎症介质、肠道菌群、Fas/FasL表达量的评估. *海南医学院学报* 2016; 22: 2735-2738 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160919.007]
- 8 Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Johansson K, Kolkman K, Wilmer A. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1722-1732 [PMID: 16967294 DOI: 10.1007/s00134-006-0349-5]
- 9 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327 [PMID: 18158437 DOI: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41]
- 10 唐学军, 王小云, 彭晓斌. 生长抑素联合肠内营养对老年急性胰腺炎患者肠通透性与免疫反应的影响. *实用老年医学* 2016; 1: 812-814 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2016.10.008]
- 11 范秀平, 张春燕, 赵清华, 李晓辉. 生长激素联合生长抑素治疗急性胰腺炎及对患者血清炎症因子影响研究. *陕西医学杂志* 2015; 2: 897-899 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2015.07.056]
- 12 高玲, 李明泉. 乳果糖灌肠辅助治疗对急性胰腺炎患者病情转归及肠黏膜屏障功能的影响. *海南医学院学报* 2016; 22: 2376-2379 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160726.006]
- 13 张洪芳, 王学红, 王芳. 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对患者炎症因子和肠黏膜屏障功能的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2475-2479 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2475]
- 14 王蕊. 中重度急性胰腺炎患者的临床特点和生存状况研究. *河南大学学报(医学版)* 2016; 35: 270-272 [DOI: 10.15991/j.cnki.41-1361/r.2016.04.012]
- 15 董永春. 高脂血症性与胆源性急性胰腺炎患者血脂、血淀粉酶、尿淀粉酶水平的比较. *胃肠病学和肝病杂志* 2017; 26: 761-764 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.07.012]
- 16 Schwarte LA, Scheeren TW, Lorenz C, De Bruyne F, Fournell A. Moderate increase in intraabdominal pressure attenuates gastric mucosal oxygen saturation in patients undergoing laparoscopy. *Anesthesiology* 2004; 100: 1081-1087 [PMID: 15114204]
- 17 黄艳辉. 生长抑素对急性胰腺炎患者临床疗效及胰腺内外分泌系统的影响分析. *河北医药* 2016; 1: 535-537 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2016.04.017]
- 18 Pupelis G, Austrums E, Snippe K, Berzins M. Clinical significance of increased intraabdominal pressure in severe acute pancreatitis. *Acta Chir Belg* 2002; 102: 71-74 [PMID: 12051093]
- 19 吴伟权, 胡智民, 杨建民, 阮洪军. 急性重度胰腺炎合并腹内高压32例治疗研究. *浙江医学* 2015; 32: 627-629 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2010.05.004]
- 20 Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ. Intra-abdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 156-171 [PMID: 15758597]
- 21 刘博, 王玉梅, 周少英. 强化谷氨酰胺的肠内营养联合微生态制剂对重症急性胰腺炎患者临床预后的影响. *现代中西医结合杂志* 2017; 26: 1838-1846 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.17.004]
- 22 董伟, 马代全, 田道容, 曾梅. 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对血清炎症因子的影响. *实用临床医药杂志* 2016; 20: 53-56 [DOI: 10.7619/jcmp.2016170017]
- 23 温林, 孟庆兰. 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对炎症因子和肠黏膜屏障功能的影响. *现代中西医结合杂志* 2016; 25: 3476-3478 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.31.021]
- 24 牛静伟. 生长抑素联合质子泵抑制剂治疗重症胰腺炎患者的疗效及其对二胺氧化酶、D-乳糖水平变化的影响. *医药论坛杂志* 2017; 38: 5-8
- 25 Shore ER, Awais M, Kershaw NM, Gibson RR, Pandalaneni S, Latawiec D, Wen L, Javed MA, Criddle DN, Berry N, O'Neill PM, Lian LY, Sutton R. Small Molecule Inhibitors of Cyclophilin D To Protect Mitochondrial Function as a Potential Treatment for Acute Pancreatitis. *J Med Chem* 2016; 59: 2596-2611 [PMID: 26950392 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01801]
- 26 霍高岭, 黄素娴. 生长抑素联合泮托拉唑对急性重症胰腺炎患者腹内高压及肠黏膜屏障功能的影响研究. *吉林医学* 2017; 38: 841-843
- 27 Singh N, Mishra SK, Sachdev V, Sharma H, Upadhyay AD, Arora I, Saraya A. Effect of oral glutamine supplementation on gut permeability and endotoxemia in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Pancreas* 2014; 43: 867-873 [PMID: 24809408 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000124]
- 28 江涛峰, 陈奕金, 侯天恩, 张德强, 王胜炳. 重症急性胰腺炎合并腹内高压、腹腔间隙综合征的研究. *现代消化及介入诊疗* 2017; 22: 31-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.01.009]
- 29 Karel O, Champagne CP, Aider M. Contribution to the production of lactulose-rich whey by in situ electro-isomerization of lactose and effect on whey proteins after electro-activation as confirmed by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight-mass spectrometry and sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *J Dairy Sci* 2016; 99: 2552-2570 [PMID: 26830750 DOI: 10.3168/jds.2015-10037]
- 30 徐侠. 生长抑素联合奥美拉唑对高龄重症胰腺炎患者腹内高压及肠黏膜屏障功能的影响. *中国老年保健医学* 2017; 15: 52-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4860.2017.01.025]
- 31 Feng C, Li B, Wang LL, Chen LI, Zhou X, Lv FQ, Li TS. Effect of peritoneal lavage with ulinastatin on the expression of NF- κ B and TNF- α in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis. *Exp Ther Med* 2015; 10: 2029-2034 [PMID: 26668591 DOI: 10.3892/etm.2015.2802]

- 32 龚芳, 艾宇航, 黄绍华, 贵春梅, 陈超. 连续性血液净化对重症胰腺炎患者炎症因子、内毒素及肠道黏膜屏障功能的影响. 现代生物医学进展 2017; 17: 1849-1895 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.10.012]
- 33 Gaddam RR, Ang AD, Badiei A, Chambers ST, Bhatia M. Alteration of the renin-angiotensin system in caerulein induced acute pancreatitis in the mouse. *Pancreatology* 2015; 15: 647-653 [PMID: 26444748 DOI: 10.1016/j.pan.2015.09.007]
- 34 宋月娟, 冯强生, 哈小琴. 血浆内毒素及(1-3)- β -D葡萄糖测定在急性胰腺炎感染中的应用价值. 国际检验医学杂志 2017; 58: 1163-1164 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.004]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

食管癌中淋巴结转移与VEGF, CD44v6, MMP-2水平变化的相关性

张宏伟

张宏伟, 浙江省长兴县人民医院消化内科 浙江省湖州市 313100

张宏伟, 副主任医师, 主要从事食管癌转移途径的研究.

作者贡献分布: 本文由张宏伟写作完成.

通讯作者: 张宏伟, 副主任医师, 313100, 浙江省湖州市长兴县太湖中路66号, 浙江省长兴县人民医院消化内科. zhuhongwei3131@163.com

收稿日期: 2018-03-16

修回日期: 2018-04-18

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-28

Correlation between lymph node metastasis and expression of VEGF, CD44v6, and MMP-2 in esophageal carcinoma

Hong-Wei Zhang

Hong-Wei Zhang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Changxing County, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Wei Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Changxing County, 66 Taihu Middle Road, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China. zhuhongwei3131@163.com

Received: 2018-03-16

Revised: 2018-04-18

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-28

Abstract

AIM

To analyze the relationship between lymph node metastasis and expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), cell adhesion molecule v6 (CD44v6),

and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in esophageal cancer.

METHODS

One hundred and four patients with esophageal neoplasms diagnosed at the People's Hospital of Changxing County from March 2016 to September 2017 were included, including 83 cases with esophageal cancer and 21 with benign esophageal neoplasms. The expression of VEGF, CD44v6, and MMP-2 was detected and compared between the two groups, and their correlation with lymph node metastasis was analyzed.

RESULTS

In esophageal cancer, the positive rates of VEGF, CD44v6, and MMP-2 were 77.11%, 73.49%, and 59.04%, respectively; the corresponding rates in patients with benign diseases were 14.29%, 23.81%, and 14.29%. The positive rates of VEGF, CD44v6, and MMP-2 were significantly higher in the esophageal cancer group than in the benign group ($P < 0.05$). The positive rates of VEGF, CD44v6, and MMP-2 in esophageal cancer patients with lymph node metastasis were 85.48%, 82.26%, and 66.13%, respectively; the corresponding rates in patients without lymph node metastasis were 52.38%, 52.38%, and 38.10%. There was a significant difference in the above rates between esophageal cancer patients with and without lymph node metastasis ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The expression of VEGF, CD44v6, and MMP-2 in esophageal cancer is related to lymph node metastasis, and they are important for early diagnosis, treatment, and prognosis evaluation of esophageal cancer.

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

Key Words: Lymph node metastasis; Esophageal cancer; Vascular endothelial growth factor; CD44v6; Matrix metalloproteinase-2

Zhang HW. Correlation between lymph node metastasis and expression of VEGF, CD44v6, and MMP-2 in esophageal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(15): 926-931 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/926.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.926>

摘要

目的

研究食管癌患者的癌组织发生淋巴结转移与病变组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)变异体v6(CD44v6)及基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的水平关系。

方法

2016-03/2017-09经浙江省长兴县人民医院确诊为食管癌的患者纳入104例, 根据良恶性分为食管癌组83例和良性组21例, 比较两组患者中VEGF, CD44v6及MMP-2三者的阳性水平, 并对不同表达食管癌组织患者的淋巴结是否发生转移进行分析。

结果

食管癌组VEGF, CD44v6及MMP-2阳性表达率分别为77.11%, 73.49%, 59.04%, 良性组织的阳性表达率分别为14.29%, 23.81%, 14.29%, 两者在食管癌组中的阳性表达情况显著高于良性组, 差异具有统计学意义 $P<0.05$; VEGF, CD44v6及MMP-2在发生淋巴结转移的食管癌患者中阳性率依次为85.48%, 82.26%, 66.13%, 而未发生淋巴结转移的患者粘膜组织中的阳性率为52.38%, 52.38%, 38.10%, 发生淋巴结转移的食管癌组织标本中三者阳性表达率显著高于未发生转移组织, 差异显著 $P<0.05$ 。

结论

EGF, CD44v6及MMP-2在食管癌患者癌变组织中的水平与其淋巴结是否发生转移具有一定关系, 对食管癌患者的早期正确诊断, 治疗以及预后效果评估具有重要意义。

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

关键词: 淋巴结转移; 食管癌; VEGF; CD44v6; MMP-2

核心提要: 恶性肿瘤细胞在增殖与扩散转移的过程中与体内的粘附因子水平, 基质降解酶含量以及血管通透能力等都有紧密的联系, 本研究对食管癌患者病变组织中的VEGF, CD44v6以及MMP-2的表达水平与淋巴结转移的关系进行了研究, 为食管癌患者的早期诊断提供指导。

张宏伟. 食管癌中淋巴结转移与VEGF, CD44v6, MMP-2水平变化的相关性. *世界华人消化杂志* 2018; 26(15): 926-931 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/926.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.926>

0 引言

食管癌病发前无任何明显症状, 因此通常食管癌经确诊后部分患者均为晚期, 严重影响了临床预后。目前, 影响肿瘤发展和发生的情况较多, 具体影响机制尚未明确^[1,2]。肿瘤出现浸润以及淋巴结发生转移是恶性肿瘤治疗以及预后效果有直接关系的两个主要生物行为特征, 恶性肿瘤细胞在增殖与扩散转移的过程中与体内的粘附因子水平, 基质降解酶含量以及血管通透能力等都有紧密的联系, 且已有研究表明恶性肿瘤病变组织中的各项因子, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 细胞粘附分子(cell adhesion molecule, CAM)变异体v6(CD44v6)及基质金属蛋白酶-2(Matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的阳性表达情况与癌组织中淋巴结是否发生转移有一定的相关性^[3-5]。因此, 本文对浙江省长兴县人民医院治疗的83例食管癌患者病变组织中的VEGF, CD44v6以及MMP-2的表达水平与淋巴结转移的关系进行了研究, 为食管癌患者的早期诊断提供相应的指导和临床依据, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2016-03/2017-09经浙江省长兴县人民医院确诊为食管癌且在浙江省长兴县人民医院治疗的患者纳入83例为食管癌组, 均行手术治疗, 术后病理均为腺癌, 同期经手术切除组织检查后为良性(食管纤维瘤或食管脂肪瘤)的患者纳入21例为良性组。其中食管癌组男53例, 女30例, 年龄为41-71岁, 平均年龄(52.43岁±6.9岁)。纳入的患者中淋巴结发生转移的有62例, 未发生转移21例。纳入患者行手术治疗前, 均未使用放化疗治疗。

1.2 方法 本研究兔抗VEGF[艾博抗(上海)贸易有限公司生产], 鼠抗CD44v6及MMP-2(美国的Chemicon公司生产), 免疫组化化学染色依据说明书严格操作, 首先将制作的切片标本进行脱蜡和水化处理, 然后使用浓度为3%的双氧水进行处理, 利用微波对抗原进行修复, 并滴加一定量抗体后, 利用DAB显色液进行显色。实验中所使用的阳性对照标本为VEGF, CD44v6和MMP-2表达显示结果为阳性的食管癌组织, 所采用阴性对照标本为使用PBS缓冲液代替一抗染色标本。

1.3 观察指标 根据细胞染色的程度及阳性细胞的总数量来判定实验结果, 根据细胞着色程度进行评分^[6], 如

表 1 VEGF, CD44v6及MMP-2在不同食管组织标本中的阳性检出情况比较

分组	n	VEGF		CD44v6		MMP-2	
		阳性患者数量	阳性率 (%)	阳性患者数量	阳性率 (%)	阳性患者数量	阳性率 (%)
良性组	21	3	14.29	5	23.81	3	14.29
食管癌组	83	64	77.11	61	73.49	49	59.04
χ^2			6.356		7.596		9.369
P			< 0.05		< 0.05		< 0.05

VEGF: 血管内皮生长因子; CD44v6: 细胞粘附分子变异体v6; MMP-2: 基质金属蛋白酶-2.

表 2 淋巴结转移和未发生转移与VEGF, CD44v6, MMP-2水平的相关性研究 n (%)

不同表达情况	n	淋巴结发生转移 (62)	未发生转移 (21)	χ^2	P
VEGF(+)	64	53 (85.48)	11 (52.38)	9.624	<0.05
CD44v6(+)	61	51 (82.26)	10 (52.38)	5.362	<0.05
MMP(+)	49	41 (66.13)	8 (38.10)	8.269	<0.05

VEGF: 血管内皮生长因子; CD44v6: 细胞粘附分子变异体v6; MMP-2: 基质金属蛋白酶-2.

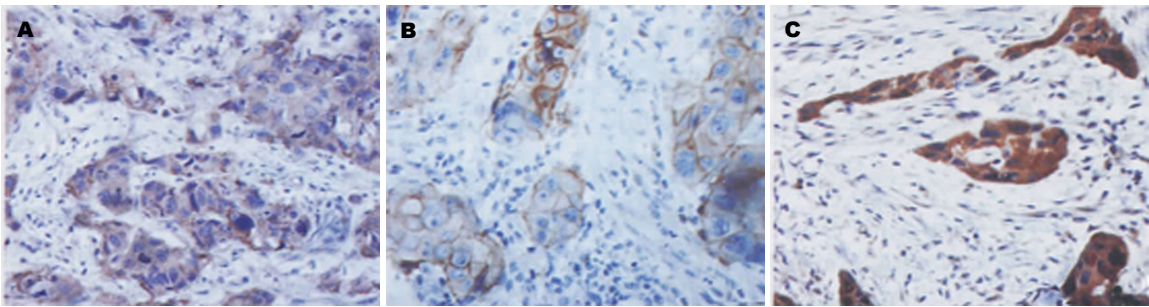


图 1 VEGF(A), CD44v6(B)及MMP-2(C)在食管癌患者的病变组织标本中染色显示图(× 400).

细胞未出现显色情况则记录为0分, 细胞染色显示为黄色1分, 细胞染色后显示为棕黄色2分, 如细胞染色后出现了 = 明显的棕褐色时为3分; 观察VEGF, CD44v6及MMP-2阳性细胞数目在同一类细胞总数目中所占的比例对其评分: 其中阳性细胞数目所占比例未超过5%时为0分, 未超过25%为1分, 尚未超过50%为3分, 超过75%后为4分. 将两种评分的分数进行相加, 结果在3分以上判定为阳性, 结果为3分或以下时为阴性.

统计学处理 采用数据处理的软件SPSS18.处理数据, 采计数资料采用频数和频率的方式表示, 并分别进行t, χ^2 方法检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 VEGF, CD44v6以及MMP-2在不同食管组织中的阳性表达率比较 图1中显示VEGF和MMP-2的阳性表达大都发生于病变细胞的胞浆中, 而CD44v6的阳性表达则大都发生于病变细胞的胞膜中. 从表1中可看出

VEGF, CD44v6及MMP-2在食管癌患者病变组织标本中的阳性表达率分别为77.11%, 73.49%, 59.04%, 而良性食管组织标本中的阳性表达率分别为14.29%, 23.81%, 14.29%, 三者在食管癌病变组织标本中的阳性表达情况显著高于良性组, 其比较差异有显著性($P<0.05$).

2.2 病变组织标本中的淋巴结转移情况及其与VEGF, CD44v6, MMP-2水平的关系研究 由表2可看出, VEGF, CD44v6及MMP-2在发生了淋巴结转移的食管癌患者中的阳性率依次为85.48%, 82.26%, 66.13%, 未发生淋巴结转移的患者粘膜组织中的阳性率依次为52.38%, 52.38%以及38.10%, 发生淋巴结转移的食管癌患者病变组织标本中三者的阳性表达率显著高于未发生转移组织, 差异具有统计学意义($P<0.05$).

2.3 VEGF与CD44v6, MMP-2的相关性的分析 将VEGF与CD44v6进行spearman的关联性分析, r 值为0.258, P 值为0.004, 食管癌病变组织标本中VEGF的水平与CD44v6的水平呈现出了正相关的关系, 将VEGF与

MMP-2的表达进行了Spearman的关联性分析, 其中 r 值为0.598, P 值为0.002, 食管癌病变组织标本中VEGF的水平与MMP-2的水平也呈现出了正相关的关系。

3 讨论

恶性肿瘤病变的出现是一个极其复杂的过程, 其包括了肿瘤的形成、繁殖、扩散以及转移等, 这些过程大都会伴随着基因的突变, 血管的产生, 细胞的凋亡以及病灶的转移等。因此, 在肿瘤出现过程中必定大量的蛋白类物质及细胞因子等参与到该过程中^[7-9]。其中VEGF, CD44v6及MMP-2的表达水平是目前在研究肿瘤的发生以及是否发生转移关注的重点^[10-12]。

本研究结果表明, VEGF, CD44v6和MMP-2在食管癌患者粘膜组织中的阳性表达率分别为77.11%, 73.49%和59.04%, 而良性组标本中的阳性表达率依次为14.29%, 23.81%, 14.29%, 三者在食管癌病变组织标本中的阳性表达率显著高于良性标本的表达率。其中VEGF是最常见的并且具有较高特异性的一种血管通透性因子, 通常是在血管的通透能力提高后导致新血管的快速生长并产生腹水时产生的, VEGF在大肠癌, 乳腺癌以及其他恶性肿瘤中都具有很高的表达情况, 且表达与肿瘤是否发生侵袭性转移以及患者手术治疗后的预后效果都有着紧密的联系^[13,14]。目前, 已经有大量研究证实, VEGF的表达情况不仅可评价病变处血管上皮细胞的增殖、转移及生长情况, 还可对病灶的生长速度及转移的方向进行评估^[15-18]。本研究结果表明, VEGF在淋巴结发生和没有发生转移的食管癌病变组织标本中的阳性率依次为85.48%以及52.38%, 证实食管癌患者病变粘膜组织VEGF的水平与淋巴结是否发生了转移是有一定关系的^[19-21]。

CD44v6是一种在肿瘤组织中大量存在的跨膜糖蛋白类物质, 它具有良好的分子粘附的作用, 能够在肿瘤细胞与周围的基质中存的各类结构性蛋白产生反应, 当CD44v6在体内的表达水平过量后会导致周围的基质发生构型上的改变, 进而导致肿瘤细胞的位置发生转移, 增加了肿瘤细胞生长和迁移^[22-24]。因此目前大部分研究认为CD44v6作为一种反应蛋白参与了病灶处细胞的生长以及迁移, 且研究已证实, CD44v6蛋白在大肠癌及胃癌患者的病变组织中均有较高的表达, 且与恶性肿瘤的浸润及转移都有密不可分的关系^[25-27]。本研究CD44v6在淋巴结发生和未发生转移的食管癌病变组织中的阳性表达率依次为82.26%, 52.38%, 两者的比较有明显差异($P<0.05$), 证实食管癌患者病变粘膜组织中CD44v6表达与淋巴结是否发生转移是由一定关系的, 这一结果与目前已有的研究结果一致。

MMP-2是一种未被糖化的明胶酶, 作为一种关键未参与肿瘤细胞外基质和基底膜中存在的IV型胶原的降解过程^[28,29]。从而对细胞外基质造成了损伤, 在一定程度上加快了恶性肿瘤细胞向其它组织的浸润和扩散。由于其在IV型胶原的降解过程中的特异性, MMP-2已经成为了评价肿瘤侵袭程度及是否转移主要的一种基质金属蛋白酶指标。研究已发现, MMP-2在消化道肿瘤, 泌尿系统中流以及乳腺癌中具有较高的表达, 并且与病灶的转移, 浸润有密切的关系^[30-32]。本研究MMP-2在淋巴结发生和未发生转移的食管癌病变组织标本中的阳性表达率依次为66.13%, 38.10%, 证实食管癌患者病变组织中MMP-2的表达也与淋巴结是否发生转移是由一定关系, 认为如食管癌组织中的MMP-2的分泌量越多, 那肿瘤细胞及淋巴结的转移发生率会逐渐升高^[33]。

研究表明, VEGF, CD44v6与MMP-2对血管的形成, 病灶生长, 迁移等不良的生物学行为起到了一定的促进作用^[34]。结果显示, VEGF, CD44v6, MMP-2均在食管癌患者癌变组织中有相对较高的表达水平, 且与肿瘤中的淋巴结是否发生了转移有一定关系。本文进一步对三者之间进行了研究, 发现食管癌病变组织标本中VEGF的水平与CD44v6, MMP-2的水平呈现正相关性, 这表明三者同时与淋巴结是否发生了转移具有相关性^[14,15]。

总之, EGF, CD44v6与MMP-2在食管癌患者癌变组织中的水平与其淋巴结是否发生转移具有一定的关系, 其对食管癌患者的早期正确诊断, 治疗以及预后效果评估中具有重要的意义。

文章亮点

实验背景

由于食管癌在病发前无明显症状, 因此食管癌通常经确诊后部分患者均为晚期, 严重影响了临床预后。目前, 影响肿瘤发展和发生的因素较多, 具体机制尚未明确。

实验动机

本研究对我院食管癌患者病变组织中的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 细胞粘附分子(cell adhesion molecule, CAM)变异体v6(CD44v6)及基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的表达水平与淋巴结转移的关系进行了研究, 为食管癌患者的早期诊断提供相应的指导和临床依据。

实验目标

食管癌患者病变组织中的VEGF, CD44v6以及MMP-2的表达水平与淋巴结转移是否相关, 能否为食管癌淋

巴转移的诊断提供依据。

实验方法

通过对食管癌组织以及食管良性病变组织进行免疫组化染色, 比较各组间VEGF, CD44v6以及MMP-2的表达水平, 进行统计学分析。

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, VEGF, CD44v6, MMP-2均在食管癌患者癌变组织中有相对较高的表达水平, 且与肿瘤中的淋巴结是否发生了转移有一定关系, 其对食管癌患者的早期正确诊断, 治疗以及预后效果评估中具有重要的意义。

实验结论

EGF, CD44v6与MMP-2在食管癌患者癌变组织中的水平与其淋巴结是否发生转移具有一定的关系。EGF, CD44v6与MMP-2对食管癌患者的早期正确诊断, 治疗以及预后效果评估中具有重要的意义。

展望前景

本研究样本数较少, 实验方法单一。研究EGF, CD44v6与MMP-2在食管癌淋巴结转移中的具体作用及相互关系。通过设置抑制组观察下游指标变化情况, 在动物体内进行观察, 研究。

4 参考文献

- 王成师, 钱普东, 濮娟, 刘艳艳. CT在食管癌淋巴结转移放疗靶区勾画中的价值探讨. 海南医学 2014; 25: 834-836 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2014.06.0324]
- 庆琳琳, 胡继春, 赵晓志. 食管癌组织中ERK与VEGF-C, CD44v6表达的相关性研究. 河北医药 2013; 35: 360-361 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2013.03.017]
- 李泽亚, 王佳林, 冯维忠. 食管癌患者凝血功能的变化及其与肿瘤进展的相关性研究. 吉林医学 2017; 38: 2047-2050 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2017.11.019]
- 王海军. 胸段食管鳞癌颈淋巴结转移诊治进展. 肿瘤预防与治疗 2017; 30: 219-225 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2017.03.013]
- 王旺, 波拉提, 马楠. 乳腺浸润性导管癌超声表现和腋窝淋巴结转移与c-erbB-2基因表达相关性分析. 海南医学 2014; 25: 12-14 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2014.01.0004]
- 闫焱, 张弛, 李冰, 刘霞, 周昆. 微小RNA-143下调Wnt/ β -连环蛋白抑制食管癌侵袭转移的机制. 中华实验外科杂志 2017; 34: 997-1000 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.06.030]
- 刘尚国, 白玉, 赵宝生, 任红瑞, 秦秀广, 齐博. 复发转移食管癌患者的预后因素分析. 中华肿瘤杂志 2015; 11: 143-147 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.02.013]
- 岳杰, 于振涛. 转移性食管癌分子靶向治疗的研究进展. 中国肿瘤临床 2016; 43: 170-172 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.04.333]
- 王琦, 陈陆俊, 陆明洋, 郑晓, 刘检, 周怡, 蒋敬庭. 共刺激分子B7-H3调节食管癌细胞Eca-109生物学特性的研究. 中华实验外科杂志 2017; 34: 2165-2168 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.12.048]
- 李维, 李晨希, 于红刚. 食管癌侵袭与转移过程中相关蛋白研究

- 进展. 疑难病杂志 2015; 3: 1206-1209 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2015.11.035]
- 樊善继, 徐海帆, 胡泽成, 樊天明. 大肠癌患者组织多项基质金属蛋白, VEGF-C, VEGF-D, Ets-1, CD44v6及VEGFR-3的变化. 海南医学院学报 2014; 20: 177-179; 183
- 葛威, 于在诚, 张仁泉, 康宁宁, 万军, 司盼盼. 食管癌组织中VEGF与MMP-2的表达及与淋巴结转移的关系. 中国老年学杂志 2017; 37: 3792-3793 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.15.066]
- 邢媛媛, 赵佳佳, 曹宏伟, 王胜林, 吴薇娜, 李春晖. 食管癌CD34 VEGF表达与CT强化幅度的关系. 河北医学 2017; 23: 1779-1783 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.11.006]
- 史璐, 李凌云, 李纾, 高玉光, 李蓓蓓, 陈颖. caveolin-1 siRNA对成釉细胞中CD147糖基化及MMP-2表达的影响. 暨南大学学报(自然科学与医学版) 2017; 38: 524-530 [DOI: 10.11778/jjdx.2017.06.010]
- 纪晓花, 王玲, 高占海, 单保恩. β -catenin 与食管鳞癌发生发展的关系. 山东医药 2016; 56: 103-105 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.19.038]
- 袁明, 王琼, 吴丹. 小细胞肺癌患者癌组织中CD44v6及血清血管内皮生长因子的表达及临床意义. 中国综合临床 2017; 33: 625-627 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2017.07.013]
- 李元春, 何静, 张浩民, 王峰, 焦凯, 佟松, 赵春阳. VEGF, CD44v6及p27在胃癌组织中的表达及其临床意义. 中国老年学杂志 2015; 35: 4881-4883 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.17.069]
- 刘红光, 张超, 曾愈成, 刘芳, 康颖. miR-548a-3p靶向基质金属蛋白酶-2抑制胃癌细胞侵袭转移. 实用医学杂志 2017; 33: 1235-1238 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.08.011]
- 黄雯, 孟刚, 陈青. 乳腺癌中OPN, CD44v6及CD10的表达及其临床意义. 临床与实验病理学杂志 2016; 32: 23-28 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2016.01.006]
- 贾宗良, 朱宏升, 柴明明, 贾一凡. 甲状腺乳头状癌中 MMP2, COX-2, VEGF 和MVD的表达及临床意义. 西安交通大学学报(医学版) 2015; 10: 362-367; 382 [DOI: 10.7652/jdyxb201503015]
- Nanjan, Pandurangan, Nambiar, Jyotsna, Nair, Bipin G. Synthesis and discovery of (I-3,II-3)-biacacetin as a novel non-zinc binding inhibitor of MMP-2 and MMP-9. *Bioorgan Med Chem* 2015; 23: 3781-3787
- 陈萌, 李蓉, 姚杨, 蔡天志, 于照祥, 林小波. 自噬抑制联合抗-VEGF对视网膜血管内皮细胞血管生成的作用. 实用医学杂志 2017; 33: 4048-4052 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.2.007]
- 牛楠, 任旋磊, 沙洪存, 郝龙, 洪晓明. 联合检测外周血AFP mRNA, h-TERT mRNA, CD44v6 mRNA和MAGE mRNA对原发性肝癌术后复发的预测价值. 中华普通外科杂志 2017; 32: 778-782 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.09.017]
- 范阳华, 叶敏华, 吴雷, 何伟, 廖长春, 汲乾坤, 祝新根. 人脑胶质瘤中 RSUME 的 SUMO 化与HIF-1 α /VEGF 通路的相关性. 西安交通大学学报(医学版) 2015; 10: 472-478 [DOI: 10.7652/jdyxb201504009]
- 王水生, 赵春临, 丁朝辉, 徐化楠, 叶延伟. 胃癌组织中CD44v6, MMP-9蛋白的表达. 郑州大学学报(医学版) 2015; 50: 423-426 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2015.03.031]
- Araújo RF Jr, Lira GA, Vilaça JA, Guedes HG, Leitão MC, Lucena HF, Ramos CC. Prognostic and diagnostic implications of MMP-2, MMP-9, and VEGF- α expressions in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 71-77 [PMID: 25446246]
- 刘晖, 周赞峰, 曾四元, 梁美蓉. 黏附分子CD44v6, ICAM-1与早期宫颈鳞癌淋巴结转移的关系. 重庆医学 2017; 46: 3066-3069 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.22.013]
- Golab P, Kielbus M, Bielewicz J, Kurzepa J. The effect of recombinant tissue plasminogen activator on MMP-2 and MMP-9 activities in vitro. *Neurol Res* 2015; 37: 9-13 [PMID: 24963695]
- 杨丽娜, 吴娟, 赵静, 戴斌, 杨红. Twist 和 VEGF 在上皮性卵

- 巢癌中的表达. 西安交通大学学报(医学版) 2015; 10: 341-344 [DOI: 10.7652/jdyxb201503011]
- 30 王春丽. 卡培他滨对晚期胃癌患者血清MMP-9及MMP-2水平的影响. 中华保健医学杂志 2017; 19: 483-485 [DOI:10.3969/j.issn.1674-3245.2017.06.007]
- 31 Shi H, Liu L, Liu LM, Geng J, Chen L. Inhibition of tumor growth by β -elemene through downregulation of the expression of uPA, uPAR, MMP-2, and MMP-9 in a murine intraocular melanoma model. *Melanoma Res* 2015; 25: 15-21 [PMID: 25405459]
- 32 徐卫国, 王宇鹏, 孙红, 王刚, 陈源水, 董洪超, 苗娜, 宋旭东, 王瑞敏, 刘和亮. 大肠癌组织中NRP-2, NRP-1的表达及其与肿瘤淋巴结转移的相关性研究. 重庆医学 2013; 42: 382-384, 387 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.04.008]
- 33 张金玲, 费雁, 陈伟, 冯刚. MMP-2, MMP-14, TIMP-2在胃癌组织中的表达及意义. 华中科技大学学报(医学版) 2013; 42: 227-230 [DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2013.02.023]
- 34 Yang GL, Tao HR, Wang HW, Sun Y, Zhang LD, Zhang C, He W, Xu MH, Zhao JM, Gao FH. Ara-C increases gastric cancer cell invasion by upregulating CD-147-MMP-2/MMP-9 via the ERK signaling pathway. *Oncol Rep* 2015; 33: 2045-2051 [PMID: 25625234]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

慢性乙型肝炎肝纤维化患者实时剪切波弹性成像的应用价值分析

么晓伟, 李晓永

么晓伟, 义乌市中医医院超声科 浙江省义乌市 322000

李晓永, 唐山市传染病医院 河北省唐山市 063000

么晓伟, 主治医师, 研究方向为腹部超声.

作者贡献分布: 此课题由么晓伟独立设计; 研究过程、数据分析由么晓伟与李晓永共同完成; 论文写作由么晓伟独立完成.

通讯作者: 么晓伟, 主治医师, 322000, 浙江省义乌市雪峰西路266号, 义乌市中医医院超声科. zhu065473@163.com

收稿日期: 2018-03-16

修回日期: 2018-04-02

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-28

Value of real-time shear wave elastography in assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B

Xiao-Wei Me, Xiao-Yong Li

Xiao-Wei Me, Department of Ultrasonography, Yiwu Traditional Chinese Medicine Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Xiao-Yong Li, Tangshan Infectious Disease Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Xiao-Wei Me, Attending Physician, Department of Ultrasonography, Yiwu Traditional Chinese Medicine Hospital, 266 Xuefeng West Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. zhu065473@163.com

Received: 2018-03-16

Revised: 2018-04-02

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-28

Abstract

AIM

To evaluate the value of real-time shear wave elastography (SWE) and routine ultrasonography in the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B.

METHODS

A retrospective analysis was performed of 87 patients with chronic hepatitis B treated in Tangshan Infectious Disease Hospital from August 2015 to June 2017. All patients underwent routine ultrasound and SWE examinations. Using the pathological biopsy results as the gold standard, the results of routine ultrasound and SWE in staging and diagnosing liver fibrosis were compared by ROC curve analysis.

RESULTS

There was no significant difference in conventional ultrasound scores between adjacent stages of liver fibrosis (S0-S1 vs S2, S2 vs S3, and S3 vs S4), but there were significant differences between non-adjacent stages (S0-S1 vs S3, S0-S1 vs S4, and S2 vs S4; $P = 0.001, 0.000$, and 0.000 , respectively). The elastic modulus values of SWE in different stages of liver fibrosis were $5.625 \text{ kPa} \pm 1.221 \text{ kPa}$ (S0), $7.172 \text{ kPa} \pm 1.818 \text{ kPa}$ (S1), $10.295 \text{ kPa} \pm 3.122 \text{ kPa}$ (S2), $15.541 \text{ kPa} \pm 4.340 \text{ kPa}$ (S3), and $23.918 \text{ kPa} \pm 5.697 \text{ kPa}$ (S4). There was a significant difference in the elastic modulus values between both adjacent and non-adjacent stages ($P < 0.05$ for all). Spearman correlation analysis showed that there was a positive correlation between conventional ultrasound score or SWE elastic modulus and liver fibrosis stage ($r = 0.529, 0.798, P < 0.001$). The areas under the ROC curve of conventional

ultrasound score in diagnosing liver fibrosis $S \geq 2$, $S \geq 3$, and $S4$ were 0.766, 0.891, and 0.764, respectively; the corresponding values of SWE were 0.941, 0.948, and 0.952, respectively. The diagnostic efficiency of SWE was higher than that of conventional ultrasound ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with conventional ultrasound, SWE has higher value in assessing the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B, with better reproducibility.

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

Key Words: Conventional ultrasound; Elastography; Chronic hepatitis B; Liver fibrosis

Me XW, Li XY. Value of real-time shear wave elastography in assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(15): 932-938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/932.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.932>

摘要

目的

探讨实时剪切波弹性成像技术(shear wave elastography, SWE)与常规超声检查在评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化中的应用价值。

方法

回顾性分析唐山市传染病医院在2015-08/2017-06收治的慢性乙型肝炎患者87例, 分别进行常规超声和SWE检查, 以病理穿刺活检结果为金标准, 分析常规超声、SWE与肝纤维化病理分期的相关性, 评估常规超声、SWE诊断肝纤维化各分期的ROC曲线下面积, 比较常规超声与SWE在诊断肝纤维化各分期的诊断效能。

结果

(1)常规超声积分在肝纤维化相邻分期之间($S0-S1$ vs $S2$, $S2$ vs $S3$, $S3$ vs $S4$)比较差异无统计学意义($P = 0.451$, 0.639 , 0.103); 但不相邻分期($S0-S1$ vs $S3$, $S0-S1$ vs $S4$, $S2$ vs $S4$)之间常规超声评分比较差异具有统计学意义($P = 0.001$, 0.000 , 0.000); SWE在不同肝纤维化分期的弹性模量值分别为($S0 = 5.625 \text{ kPa} \pm 1.221 \text{ kPa}$, $S1 = 7.172 \text{ kPa} \pm 1.818 \text{ kPa}$, $S2 = 10.295 \text{ kPa} \pm 3.122 \text{ kPa}$, $S3 = 15.541 \text{ kPa} \pm 4.340 \text{ kPa}$, $S4 = 23.918 \text{ kPa} \pm 5.697 \text{ kPa}$), 肝脏弹性模量在相邻及不相邻分期之间比较差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05); (2)Spearman相关性分析显示, 常规超声积分、SWE弹性模量值与肝纤维化分期之间存在正相关($r = 0.529$, 0.798 , P 均 < 0.001); SWE弹性模量值与肝纤维化之间相关系

数高于常规超声积分; (3)常规超声积分在诊断肝纤维化 $S \geq 2$ 、 $S \geq 3$ 和 $S4$ 期的ROC曲线下面积分别为0.766, 0.891, 0.764; SWE值在诊断肝纤维化 $S \geq 2$ 、 $S \geq 3$ 和 $S4$ 期的ROC曲线下面积分别为0.941, 0.948, 0.952; SWE的诊断效能高于常规超声($P < 0.05$).

结论

相比于常规超声, SWE技术在评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度方面具有更高的应用价值, 可重复性好, 具有较高的潜在临床价值。

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

关键词: 常规超声; 弹性成像; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化

核心提要: 肝纤维化的早期诊断和评估肝纤维化程度对于预防、治疗慢性肝病。肝活检病理检查作为一种有创性检查患者接受度不高, 近年来实时弹力波成像技术(shear wave elastography, SWE)作为一种新兴的检查方式, 逐渐成为无创评价肝纤维化的一种方式, SWE技术作为一种新兴技术, 临床对其与临床病理分期的研究较少, 且其与常规超声的诊断效能对比报道也鲜见。

么晓伟, 李晓永. 慢性乙型肝炎肝纤维化患者实时剪切波弹性成像的应用价值分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(15): 932-938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/932.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.932>

0 引言

慢性乙型肝炎是导致肝纤维化进而发展为肝硬化、肝癌的主要原因。肝纤维化是指在乙型肝炎进展过程中由于肝内纤维生成与降解失衡, 过多的胶原在肝内沉积所引起的^[1]。早期诊断和评估肝纤维化程度对于预防、治疗慢性肝病, 提高患者生存质量具有积极意义。长期以来国内主要依靠肝活检病理检查来诊断肝纤维化并确定其程度, 但其作为一种有创性检查, 可重复度低, 患者接受度不高, 还具有导致肝内感染的风险^[2]。在无创性检查方面, 超声技术以其方便、廉价的特点逐渐成为慢性乙型肝炎患者评估肝纤维化的常用手段, 但临床实践表明^[3], 其在诊断肝纤维化分期方面可信度不高, 无法满足临床需要。近年来实时弹力波成像技术(shear wave elastography, SWE)作为一种新兴的检查方式, 逐渐成为无创评价肝纤维化的一种方式, 其声脉冲辐射力技术依托剪力波速对肝脏组织硬化情况进行测定, 可同时进行二维成像和弹性成像, 测量选定区域的弹性模量值^[4,5]。但SWE技术作为一种新兴技术, 临床对其与临床病理分期的研究较少, 且其与常规超声的诊断效能对比报道也鲜见。本研究旨在探讨SWE与常规超声检查在评估

表 1 超声指标半定量评分标准

超声指标	1分	2分	3分
肝包膜	光滑	欠光滑	凹凸不平, 锯齿状
肝实质	均匀	欠均匀	不均匀, 结节状
脾面积	≤20 cm ²	>20 cm ²	

表 2 不同肝纤维化分期超声评分及弹性模量值比较(mean ± SD)

病理分期	n	弹性模量值 (kPa)	超声评分 (分)
S0	13	5.625 ± 1.221	3.13 ± 0.64
S1	17	7.172 ± 1.818	3.65 ± 0.58 ^a
S2	16	10.295 ± 3.122	3.89 ± 0.97 ^b
S3	19	15.541 ± 4.340	4.21 ± 1.02 ^c
S4	22	23.918 ± 5.697	4.55 ± 1.24 ^d
F		50.809	7.151
P值		0.000	0.034

^{ab}P = 0.451, ^{bc}P = 0.639, ^{cd}P = 0.103. 相邻组间比较; ^{ac}P = 0.001, ^{ad}P = 0.000, ^{bd}P = 0.000, 不相邻组间比较.

慢性乙型肝炎患者肝纤维化中的应用价值, 为临床提供科学参考, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集唐山市传染病医院在2015-08/2017-06收治的慢性乙型肝炎患者87例的临床资料, 其中男52例, 女35例, 病程2-8年, 纳入标准: 均符合中华医学会肝病学会制定《慢性乙型肝炎防治指南(2015版)》的诊断标准^[6]; 均行常规超声、SWE检查; 均行肝穿刺活检取病理标本, 并经过常规病理检查确定肝纤维化分期; 排除其他疾病引起的肝硬化、肝功能障碍等.

1.2 方法

1.2.1 常规超声检查: 采用法国Supersonic Aixplorer型彩色多普勒超声诊断仪, SC6-1型凸阵探头(频率1-5 MHz), 观察并存储肝包膜、肝实质及脾脏图像, 观察肝包膜光滑情况、肝实质是否均匀、测量脾脏面积. 根据超声半定量评分标准计算常规超声评分(表1).

1.2.2 实时剪切波成像: 患者取平卧位, 仪器同常规超声(切换到弹性成像模式), 探头置于右肋间隙, 小心避开肝内粗大血管, 将弹性成像取样框置于距肝包膜下约1 cm处, 在成像区内选取直径3 cm的圆形定量检测区, 记录定量检测区内的组织杨氏模量值(单位kPa), 连续检测3次, 取其平均值. 测量范围为2.4-75.4 kPa. 以颜色均匀一致且填充取样框内90%以上为成功.

1.2.3 病理检查: 采用经皮肝穿刺活检术, 检查时间均在常规超声和SWE检查后. 活检组织长度在1.5 cm以上,

至少包含10个以上的完整汇管区, 对于肝组织破碎标准除S4期外予以排除; 石蜡固定, 常规HE染色及嗜银染色. 根据2000年全国病毒性肝炎学术会议制定的《病毒性肝炎防治方案(2001)》中的病理分期标准^[7]确定肝纤维化分期: S0期: 无肝纤维化, S1期: 汇管区周围纤维化, 局限窦周及小叶内纤维化, S2期: 汇管区周围纤维化, 纤维间隔形成, 小叶结构保留, S3期: 纤维间隔伴小叶结构紊乱, 无肝硬化, S4期: 早期肝硬化.

统计学处理 采用SPSS22.0软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以mean±SD表示, 组间比例采用单因素方差分析; 不符合正态分布的计量资料以(25%, 75%)表示, 组间比较采用非参数检验; 采用Spearman线性相关性分析常规超声和SWE与病理肝纤维化分期之间的相关性, 构建肝纤维化病理分期S≥2、S≥3、S4的ROC曲线, 计算常规超声和SWE的ROC曲线下面积; 以病理检查结果为金标准, 评估常规超声与SWE在不同肝纤维化分期的诊断效能. 设检验水准为0.05, P<0.05时差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 不同肝纤维化分期超声评分及弹性模量值比较 肝穿刺病理活检结果为: S0期13例, S1期17例, S2期16例, S3期19例, S4期22例. 常规超声积分在肝纤维化相邻分期之间(S1 vs S2, S2 vs S3, S3 vs S4)比较差异无统计学意义(P均>0.05); 但不相邻分期(S1 vs S3, S1 vs S4, S2 vs S4)之间常规超声评分比较差异具有

表 3 常规超声评分对慢性乙型肝炎不同纤维化程度的诊断价值

肝纤维化分期	诊断临界值 (分)	ROC面积	敏感度 (%)	特异度 (%)
≥S2	3.57	0.766	79.8	63.5
≥S3	4.15	0.891	90.2	75.6
S4	4.62	0.764	93.7	58.8

表 4 实时剪切波弹性成像技术弹性模量值对慢性乙型肝炎不同纤维化程度的诊断价值

肝纤维化分期	诊断临界值 (kPa)	ROC面积	敏感度 (%)	特异度 (%)
≥S2	10.22	0.941	75.8	100.0
≥S3	11.87	0.948	91.6	87.6
S4	19.73	0.952	85.3	94.3

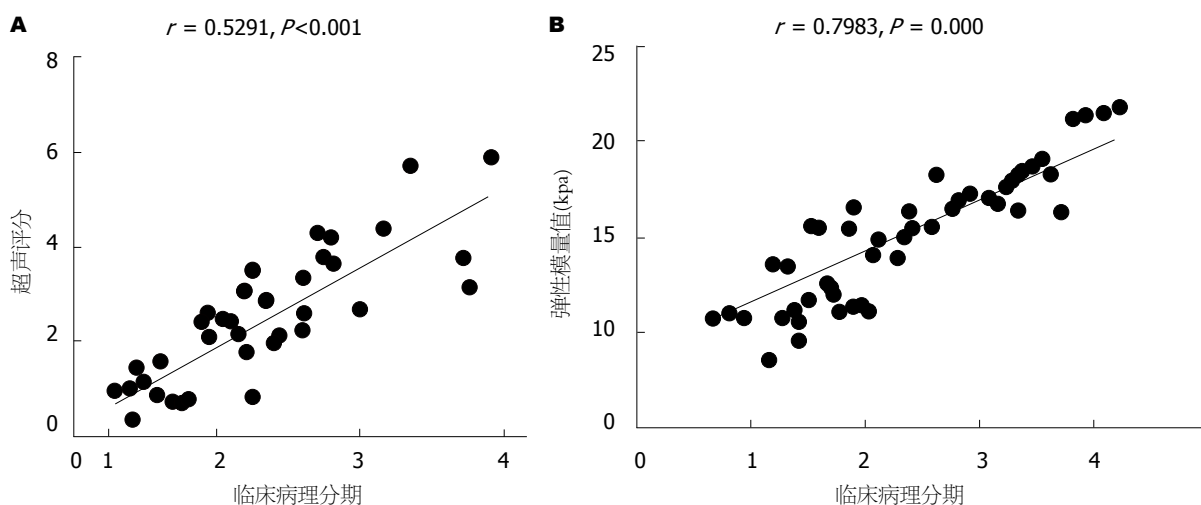


图 1 常规超声评分与病理分期之间的相关性分析(A)和弹性模量值与病理分期之间的相关性(B).

统计学意义(P 均 <0.05); SWE肝脏弹性模量值在相邻及不相邻分期之间比较差异均具有统计学意义(P 均 <0.05)(表2).

2.2 超声评分和弹性模量值与肝纤维化分期之间的相关性分析 Spearman相关性分析显示, 常规超声积分、SWE弹性模量值与肝纤维化分期之间存在正相关($r = 0.529, 0.798, P$ 均 <0.001); SWE弹性模量值与肝纤维化之间相关系数高于常规超声积分(图1).

2.3 常规超声和SWE在评估肝纤维化不同分期的诊断价值 常规超声积分在诊断肝纤维化S \geq 2、S \geq 3和S4期的ROC曲线下面积分别为0.766, 0.891, 0.764; SWE值在诊断肝纤维化S \geq 2、S \geq 3和S4期的ROC曲线下面积分别为0.941, 0.948, 0.952; SWE的诊断效能高于常规超声($P<0.05$)(表3, 4和图2).

3 讨论

慢性乙型肝炎感染的患者机体内乙型肝炎病毒能够诱

导单核巨噬细胞释放多种炎症因子, 促使肝星状细胞活化呈“肌成纤维细胞”, 后者可分泌合成胶原纤维, 导致肝纤维化^[8]. 肝纤维化是肝病发展的重要阶段, 后期可发展为肝硬化, 肝纤维化程度一直以来被作为指导临床治疗、评判预后的一项重要指标^[9]. 早期肝纤维化在一定程度上可被逆转, 对于慢性乙型肝炎患者做到针对肝纤维化早诊断、早干预, 对于延缓肝病进展具有重要意义. 目前, 经皮肝穿刺病理活检仍是判断肝纤维化的金标准, 能够直观的评估慢性乙型肝炎的治疗效果及肝脏病变程度^[10], 但由于其为一种有创性检查, 难以在临床上广泛开展. 寻求一种简单、安全、无创的检查方式来早期评估肝纤维化程度及动态观察肝纤维化变化成为临床的迫切需求. 超声检查作为一种无创性检查手段, 在肝硬化的诊断和评估中具有很好的应用价值, 但在判断肝纤维化程度方面具有一定局限性, 临床实践报道^[11,12], 常规超声检查可以早期发现肝纤维化, 但在指导临床判断肝纤维化程度方面效果欠佳. 上世

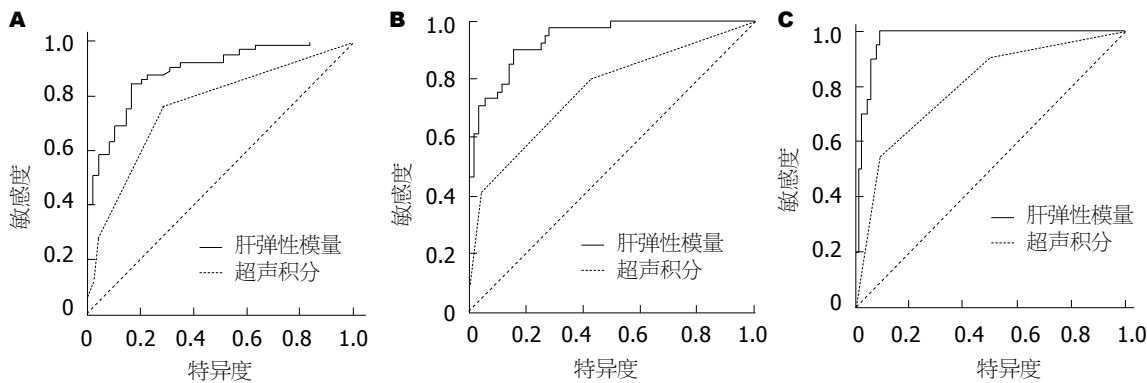


图 2 各期纤维化超声评分与实时剪切波弹性成像技术弹性模量值的ROC曲线. A: $\geq S_2$; B: $\geq S_3$; C: S_4 .

纪90年代初国外学者Ophir提出了一种弹性成像技术, 随着科技的发展逐渐形成一种能够实时成像技术, 被称作SWE, 在评估肝硬度、反映肝纤维化程度方面显示了一定的优越性^[13]. 随着临床实践的不断开展, 国内外多项研究表明^[14,15], 肝脏SWE能够使得50%-60%的患者避免肝脏穿刺的痛苦, 在判断肝纤维化程度方面具有较高的敏感性和特异性.

本研究结果显示, 常规超声积分在肝纤维化相邻分期之间(S_1 vs S_2 , S_2 vs S_3 , S_3 vs S_4)比较差异无统计学意义(P 均 >0.05); 但不相邻分期(S_1 vs S_3 , S_1 vs S_4 , S_2 vs S_4)之间常规超声评分比较差异具有统计学意义(P 均 <0.05); SWE肝脏弹性模量值在相邻及不相邻分期之间比较差异均具有统计学意义(P 均 <0.05), 分析认为: 慢性乙型肝炎患者在出现肝纤维化或肝纤维化发展过程中, 组织界面的声阻抗或声散射系数变化并不明显, 常规超声成像难以做到有效区分, 此时利用组织的弹性模量及硬度等力学属性进行定量分析能够更加客观准确的评估早期肝纤维化, 根据不同的弹性模量值区分肝纤维化不同分期^[16].

在分析常规超声与SWE技术与病理分析的相关性方面, 常规超声积分、SWE弹性模量值与肝纤维化分期之间存在正相关($r = 0.529, 0.798, P$ 均 <0.001); SWE弹性模量值与肝纤维化之间相关系数高于常规超声积分, 与国内外报道相一致^[17,18]; 分析认为: 常规超声判断肝纤维化主要依据回声强度和肝实质形态图像的监测, 对于较为明确的肝纤维化能够做到准确的判断, 但对于早期不明显的肝纤维化患者, 由于肝脏功能依旧强大, 慢性肝脏损伤过程中也存在着肝脏自我修复的过程, 常规超声难以做到有效鉴别, 且常规超声评分的项目多是一些主观项目, 对于操作者经验要求较高, 容易产生遗漏或误判; 而SWE通过定量分析获取区域的11个弹性量化参数, 通过系统自动计算得出弹性模量值, 以客观数据的方式直观的反映肝纤维化程度, 当弹性模量值越高,

说明肝组织硬度越高, 纤维化程度加重, 因此SWE技术通过客观数据在区分肝纤维化分期方面具有更高的相关性. 国外研究也证实了以弹性模量值作为参考数据, 其值越高, 反映出肝纤维化程度越重^[19].

常规超声积分在诊断肝纤维化 $S \geq 2$ 、 $S \geq 3$ 和 S_4 期的ROC曲线下面积分别为0.766, 0.891, 0.764; SWE值在诊断肝纤维化 $S \geq 2$ 、 $S \geq 3$ 和 S_4 期的ROC曲线下面积分别为0.941, 0.948, 0.952; 在区分各期方面, SWE的ROC曲线下面积均大于常规超声; 说明实时剪切波弹性成像在诊断肝纤维化程度分期的敏感性及其特异性方面均较高进一步证实了国内外的研究结论^[20,21]; 在SWE技术之前, 瞬时弹性成像技术也被应用于评估肝脏纤维化程度, 诸多研究也报道了其在评估肝纤维化方面具有较高的应用价值^[22]. 由于瞬时弹性成像技术是一维成像技术, 缺乏二维超声的引导, 无法很好的避开肝内管道结构, 特别是对于肋间隙过窄、腹水过多的患者, 应用起来具有一定局限性^[23]. 随着科技的发展, SWE融合了常规二维超声与瞬时一维弹性成像的优缺点, 能够在二维成像的引导下进行肝弹性模量检测, 结果更佳客观可靠. 国外有研究比较了SWE与瞬时弹性成像评估慢性肝纤维化程度方面的效能, 结果显示SWE技术诊断肝纤维化的ROC曲线下面积均 >0.9 ^[24].

本研究对比分析了常规超声和SWE技术在评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化方面的应用价值, 得出了SWE技术诊断效能更佳, 但仍可看出, 常规超声检查也具有较高的诊断效能, 同时由于其更加廉价, 且SWE作为新兴的技术许多医院尚未完全开展, 所以建议在评估肝纤维化程度方面还是优先选择常规超声, 在常规超声评估不佳且患者无法接受穿刺活检的情况下, 选择SWE; 另外, 国内外的研究均指出^[25,26], 在应用肝脏SWE检查过程中, 在一定程度上受到患者肥胖、腹水、肋间隙过窄、腹腔气体和肝脏大血管及胆道的干扰, 也存在一定的误判病例.

总之, 相比于常规超声, SWE技术在评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度方面具有更高的应用价值, 可重复性好, 具有较高的潜在临床价值, 临床上可根据实际情况选取合适的评估方式。

文章亮点

实验背景

经皮肝穿刺病理活检仍是判断肝纤维化的金标准, 但由于其作为一种有创性检查, 难以在临床上广泛开展。常规超声检查可以早期发现肝纤维化, 但在指导临床判断肝纤维化程度方面效果欠佳。上世纪90年代初国外学者Ophir提出了一种弹性成像技术, 被称作实时剪切波弹性成像技术(shear wave elastography, SWE), 在评估肝硬度、反映肝纤维化程度方面显示了一定的优越性。国内外多项临床研究表明, 肝脏SWE能够使得50%-60%的患者避免肝脏穿刺的痛苦, 在判断肝纤维化程度方面具有较高的敏感性和特异度。

实验动机

本研究旨在探讨SWE与常规超声检查在评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化中的应用价值, 旨在为临床诊断提供客观参考。

实验目标

本研究通过对比常规超声和实时剪切波弹性成像在诊断慢性乙型肝炎纤维化中的价值, 希望找到临床早期鉴别乙型肝炎纤维化的更简单有效客观的手段。

实验方法

回顾性分析慢性乙型肝炎患者87例的临床资料, 分别进行常规超声和SWE检查, 以病理穿刺活检结果为金标准, 分析常规超声、SWE与肝纤维化病理分期的相关性, 评估常规超声、SWE诊断肝纤维化各分期的ROC曲线下面积, 比较常规超声与SWE在诊断肝纤维化各分期的诊断效能。

实验结果

常规超声积分在不相邻肝纤维化分期之间比较无异于, SWE在不同肝硬化分期之间有差异, 常规超声积分、SWE弹性模量值与肝纤维化分期之间存在正相关($r = 0.529, 0.798, P < 0.001$); SWE弹性模量值与肝纤维化之间相关系数高于常规超声积分; SWE的诊断效能高于常规超声。

实验结论

本研究对比分析了常规超声和SWE技术在评估慢性乙

型肝炎患者肝纤维化方面的应用价值, 得出了SWE技术诊断效能更佳, 具有潜在的临床应用价值。

展望前景

虽然相比于常规超声, SWE技术在评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度方面具有较高的潜在临床价值, 但仍需进一步的探究。

4 参考文献

- 1 毛翠莲, 林红军, 巩海燕. 实时剪切波弹性成像技术在慢性乙型肝炎肝纤维化程度定量评估中的临床研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2015; 35: 1142-1145 [DOI: 10.7655/NYDXBNS20150818]
- 2 郑剑, 曾婕, 郑荣琴, 黄泽萍, 吴涛, 曾庆劲, 李凯, 许尔蛟, 苏中振. 实时剪切波弹性成像与常规超声评估慢性乙型肝炎肝纤维化的比较. 中华超声影像学杂志 2013; 22: 1036-1040 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2013.12.008]
- 3 Gaia S, Campion D, Evangelista A, Spandre M, Cosso L, Brunello F, Ciccone G, Bugianesi E, Rizzetto M. Non-invasive score system for fibrosis in chronic hepatitis: proposal for a model based on biochemical, FibroScan and ultrasound data. *Liver Int* 2015; 35: 2027-2035 [PMID: 25495478 DOI: 10.1111/liv.12761]
- 4 Xiao H, Shi M, Xie Y, Chi X. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0186660 [PMID: 29107943 DOI: 10.1371/journal.pone.0186660]
- 5 Gani RA, Hasan I, Sanityoso A, Lesmana CRA, Kurniawan J, Jasirwan COM, Kalista KF, Lutfie L. Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) for Fibrosis Staging in Chronic Liver Diseases. *Acta Med Indones* 2017; 49: 128-135 [PMID: 28790227]
- 6 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015版). 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 7: 1-18 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2016.06.001]
- 7 中华医学感染病学分会. 2001病毒型肝炎防治方案. 中华传染病杂志 2001; 19: 56-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2016.01.002]
- 8 Cairang Y, Zhang L, Ren B, Ren L, Hou L, Wang H, Zhou Y, Zhang Q, Shao J, Fan H. Efficacy and safety of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for the treatment of hepatic alveolar echinococcosis: A preliminary study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7137 [PMID: 28682866 DOI: 10.1097/MD.00000000000007137]
- 9 Huang R, Xia J, Liu Y, Zhang Z, Wu C. Acoustic radiation force impulse in the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 980-981 [PMID: 28471833 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000902]
- 10 Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology* 2017; 152: 1544-1577 [PMID: 28442120 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.016]
- 11 黄岩花, 赖小伟, 周利芬, 陈方红. 超声实时弹性成像联合门静脉血流评估慢性乙型肝炎纤维化的应用研究. 中国现代医生 2017; 55: 124-127
- 12 丁洋, 安子英, 王岁晶, 窦晓光. 肝脏实时剪切波弹性成像和超声量化评分评价恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效的研究. 中国临床医学影像杂志 2016; 27: 407-410 [DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.2012.10.025]
- 13 Stasi C, Salomoni E, Arena U, Corti G, Montalto P, Bartalesi F, Marra F, Laffi G, Milani S, Zignego AL, Pinzani M. Non-

- invasive assessment of liver fibrosis in patients with HBV-related chronic liver disease undergoing antiviral treatment: A preliminary study. *Eur J Pharmacol* 2017; 806: 105-109 [PMID: 28414057 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.03.063]
- 14 Chon YE, Park JY, Myoung SM, Jung KS, Kim BK, Kim SU, Kim DY, Ahn SH, Han KH. Improvement of Liver Fibrosis after Long-Term Antiviral Therapy Assessed by Fibroscan in Chronic Hepatitis B Patients With Advanced Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 882-891 [PMID: 28374814 DOI: 10.1038/ajg.2017.93]
- 15 Facenda Lorenzo M, Pascual Pérez S, Laynez Carnicero A, Quijada Fumero A. Debut of an unusual liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109: 293 [PMID: 28372455]
- 16 陈雪梅, 江小英, 卢咏梅, 夏良华. 声脉冲辐射力成像与实时剪切波弹性成像诊断肝纤维化程度的价值研究. *中国全科医学* 2017; 20: 3796-3802 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.089]
- 17 方晔, 马苏亚, 李国军, 马骥, 邱勤. 实时剪切波弹性成像评价非活动性HBsAg携带者进展性肝纤维化程度的临床价值. *中国超声医学杂志* 2017; 33: 245-248
- 18 Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, Filice C, Castera L, Vilgrain V, Ronot M, Dumortier J, Guibal A, Pol S, Trebicka J, Jansen C, Strassburg C, Zheng R, Zheng J, Francque S, Vanwolleghem T, Vonghia L, Manesis EK, Zoumpoulis P, Sporea I, Thiele M, Krag A, Cohen-Bacrie C, Criton A, Gay J, Deffieux T, Friedrich-Rust M. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 260-272 [PMID: 28370257 DOI: 10.1002/hep.29179]
- 19 Trivedi HD, Lai M. Editorial: combining elastography with blood test for fibrosis assessment in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1275-1276 [PMID: 28370053 DOI: 10.1111/apt.14011]
- 20 Calès P, Boursier J. Editorial: combining elastography with blood test for fibrosis assessment in chronic hepatitis C - authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1276-1277 [PMID: 28370034 DOI: 10.1111/apt.14032]
- 21 杨道玲, 韦嘉, 张勇. 实时剪切波超声弹性成像对健康成人肝组织硬度定量分析研究. *中国超声医学杂志* 2014; 30: 411-414
- 22 贾继东. 肝纤维化无创诊断技术的机会与挑战. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 641-642
- 23 Yang Q, Liu DP, Li LP, Gu Y, Zhang MX, Liu Y, Yang K. [Establishment and evaluation of noninvasive diagnostic models for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2017; 25: 15-20 [PMID: 28297773 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.01.005]
- 24 Yanru Bai, Xin Chen, Changfeng Dong, Yingxia Liu, Zhiguo Zhang. A comparison of multimodal biomarkers for chronic hepatitis B assessment using recursive feature elimination. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016; 2016: 2448-2451 [PMID: 28268819 DOI: 10.1109/EMBC.2016.7591225]
- 25 Mare R, Sporea I, Lupușoru R, Șirli R, Popescu A, Danila M, Pienar C. The value of ElastPQ for the evaluation of liver stiffness in patients with B and C chronic hepatopathies. *Ultrasonics* 2017; 77: 144-151 [PMID: 28231488 DOI: 10.1016/j.ultras.2017.02.005.]
- 26 陈敏, 张大鹏, 刘阳. 声辐射力脉冲成像技术评价慢性乙型肝炎肝纤维化程度的临床研究. *中华超声影像学杂志* 2015; (4): 311-315 [DOI: 10.3760/cmaj.issn1.004-44772.0150.40.12]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



血清胃蛋白酶原、胃泌素17和糖链抗原CA72-4、CA199、CA125检测在胃癌筛查中的应用

周雪峰, 张伟

周雪峰, 张伟, 浙江省湖州市南浔区中医院检验科 浙江省湖州市 313009

周雪峰, 主管检验技师, 研究方向为生化方向.

作者贡献分布: 课题设计、数据分析及论文写作由周雪峰设计; 研究过程由周雪峰与张伟共同完成; 试剂由张伟提供.

通讯作者: 周雪峰, 主管检验技师, 313009, 浙江省湖州市南浔区南浔镇万顺路6号, 浙江省湖州市南浔区中医院检验科. 279427856@qq.com
电话: 0572-3019624

收稿日期: 2018-03-22

修回日期: 2018-04-23

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-05-28

Application of serum pepsinogen, gastrin 17, CA72-4, CA199, and CA125 in gastric cancer screening

Xue-Feng Zhou, Wei Zhang

Xue-Feng Zhou, Wei Zhang, Department of Clinical Laboratory, Nanxun District Hospital of Chinese Medicine, Huzhou 313009, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xue-Feng Zhou, Chief Laboratory Technician, Department of Clinical Laboratory, Nanxun District Hospital of Chinese Medicine, 6 Wanshun Road, Huzhou 313009, Zhejiang Province, China. 279427856@qq.com

Received: 2018-03-22

Revised: 2018-04-23

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-05-28

Abstract

AIM

To explore the feasibility and application value of detection of serum pepsinogen (PG), gastrin 17 (CAS17),

carbohydrate antigen 724 (CA724), carbohydrate antigen 199 (CA199), and carbohydrate antigen 125 (CA125) in gastric cancer screening.

METHODS

A total of 270 subjects at Nanxun District Hospital of Chinese Medicine from February 2015 to January 2017 were selected. Among them, 90 cases were diagnosed with gastric cancer, 90 had gastric benign diseases, and 90 were healthy volunteers. Serum levels of PG, CAS17, CA724, CA199, and CA125 in the three groups were compared.

RESULTS

There was a significant difference between the three groups with regard to serum PG, CAS17, CA724, CA199, and CA125 levels ($P < 0.05$). With the increase in the degree of illness, serum PG and CA724 decreased ($P < 0.05$), and serum CAS17, CA199, and CA125 levels gradually increased ($P < 0.05$). Gastric cancer subjects had different levels of PG, CAS17, CA724, CA199, and CA125 at different stages ($P < 0.05$). Gastric cancer patients with higher TNM stages had lower levels of PG and CA724 ($P < 0.05$), and higher levels of CAS17, CA199, and CA125 ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of combined detection were significantly higher than those of any one of the indexes alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Serum PG, CAS17, CA724, CA199, and CA125 levels are closely related to gastric mucosal lesions and have important significance for gastric cancer screening. Detection of these indexes can significantly improve the early diagnosis of gastric cancer and the formulation of treatment plan.

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

Key Words: Serum pepsinogen; Gastrin 17; CA72-4; CA199; CA125

Zhou XF, Zhang W. Application of serum pepsinogen, gastrin 17, CA72-4, CA199, and CA125 in gastric cancer screening. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(15): 939-944 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/939.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i15.939>

摘要

目的

探讨血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素17(gastrin 17, CAS17)、糖链抗原724(carbohydrate antigen 724, CA724)、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、糖链抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)检测在胃癌筛查中的可行性及应用价值。

方法

选取2015-02/2017-01于浙江省湖州市南浔区中医院就诊的患者270例,其中诊断为胃癌90例作为胃癌组、诊断为胃良性疾病90例作为胃良性病变组、体检正常者90例作为正常对照组。检测三组患者PG、CAS17、CA724、CA199、CA125水平,进行比较分析。

结果

3组患者PG、CAS17、CA724、CA199、CA125水平存在明显差异,该差异具有统计学意义($P<0.05$);且随着患病程度的上升,PG、CA724水平逐渐下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),CAS17、CA199、CA125水平逐渐上升,差异具有统计学意义($P<0.05$);胃癌组受试者各期PG、CAS17、CA724、CA199、CA125水平不同,差异具有统计学意义($P<0.05$);并存在以下关联,胃癌TNM分期越高,PG、CA724水平越低,差异具有统计学意义($P<0.05$),CAS17、CA199、CA125水平越高,差异具有统计学意义($P<0.05$);各项指标单独检测时灵敏度与特异性均低于联合检测时的灵敏度与特异性,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论

PG、CAS17、CA724、CA199、CA125水平与胃黏膜病变密切相关,对胃癌的筛查有重要意义,且上述指标联合检测可明显提高早期胃癌诊断的特异性和灵敏度,可为早期诊断及诊疗方案的制定提供参考。

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

关键词: 血清胃蛋白酶原; 胃泌素17; CA72-4; CA199; CA125

核心提要: 本文通过研究血清胃蛋白酶原、胃泌素17、糖链抗原724、糖链抗原199、糖链抗原125指标在胃癌中的变化,发现通过对上述指标的检测可以用来进行早期胃癌的筛查,为临床早期诊断提供了帮助。

周雪峰, 张伟. 血清胃蛋白酶原、胃泌素17和糖链抗原CA72-4、CA199、CA125检测在胃癌筛查中的应用. *世界华人消化杂志* 2018; 26(15): 939-944 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/939.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i15.939>

0 引言

近年胃癌发病率上涨,病死率高^[1]。很多患者发现时,已是晚期,疗效差^[2]。故需一种可用于早期筛查且精确的检测方法。据有关研究报道胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素17(gastrin 17, CAS17)、糖链抗原724(carbohydrate antigen 724, CA724)、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、糖链抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)可用于胃癌的早期筛查^[3,4],故本研究针对上述分子进行研究。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-02/2017-01于浙江省湖州市南浔区中医院就诊的患者270例,其中经胃镜检查 and 病理活检后诊断为胃癌的有90例作为胃癌组、诊断为胃良性疾病有90例作为胃良性病变组、体检正常者的有90例作为正常对照组。胃癌组90例,其中男性39例,女性51例;年龄20-73岁,平均年龄48.8岁±6.5岁,TNM分期:I-II期患者32例,III期患者29例,IV期患者29例;胃部良性疾病90例,其中男性42例,女性48例;年龄21-73岁,平均年龄48.3岁±5.9岁;90例患者均为慢性胃炎。正常对照组90例,其中男性41例,女性49例;年龄23-72岁,平均年龄49.1岁±6.4岁;三组患者在性别、年龄方面无统计学差异($P>0.05$)。诊断及入选标准:所有确诊患者均符合《中国慢性胃炎共识意见》和《中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见》结合胃镜、病理活检及临床症状后确诊。本研究已经本院伦理委员会批准同意。已告知所有研究对象及其家属本研究的流程及相关事宜,所有家属及研究对象本人已签订同意书,并表示自愿参与本研究。纳入本研究的所有研究对象均未在血清采集检测前采取任何治疗措施。本研究的排除标准:不符合诊断标准的患者;有严重的心、肺、腹基础疾病者;有精神疾患不能配合治疗者。

1.2 方法 3组患者均空腹8 h以上后,于清晨抽取空腹静脉血4-6 mL,送于我院检验科室,25 r/min低速离心20

表 1 都各组受试者各项指标比较 ($n = 90$)

分组	PG (ng/mL)	CAS17 (ng/mL)	CA724 (ng/mL)	CA199 (U/mL)	CA125 (ng/mL)
胃癌组	29.45 ± 12.13	69.01 ± 14.23	2.25 ± 1.54	129.35 ± 62.23	89.26 ± 12.73
胃部良性疾病组	58.31 ± 17.08 ^a	78.45 ± 17.67 ^a	11.21 ± 4.52 ^a	29.61 ± 9.43 ^a	41.85 ± 10.33 ^a
正常对照组	69.45 ± 16.23 ^{ac}	79.65 ± 16.33 ^{ac}	39.75 ± 6.05 ^{ac}	10.95 ± 4.26 ^{ac}	31.07 ± 11.80 ^{ac}

^a $P < 0.05$, 与胃癌组相比较; ^c $P < 0.05$, 与胃部良性疾病组相比较. PG: 胃蛋白酶原; CAS17: 胃泌素17; CA724: 糖链抗原724; CA199: 糖链抗原199; CA125: 糖链抗原125.

表 2 胃癌组受试者TNM不同分期各指标比较

检测物	I—II期 ($n = 32$)	III期 ($n = 29$)	IV期 ($n = 29$)
PG (ng/mL)	41.13 ± 12.21	29.12 ± 11.02 ^a	23 ± 10.06 ^{ac}
CAS17 (ng/mL)	81.25 ± 13.71	61.13 ± 10.68 ^a	52.08 ± 12.36 ^{ac}
CA724 (ng/mL)	13.16 ± 1.28	27.39 ± 2.21 ^a	91.50 ± 2.24 ^{ac}
CA199 (U/mL)	43.23 ± 8.90	61.03 ± 9.36 ^a	144.73 ± 18.01 ^{ac}
CA125 (ng/mL)	69.33 ± 14.81	72.63 ± 10.70 ^a	91.79 ± 19.01 ^{ac}

^a $P < 0.05$, 与 I—II 期相比较; ^c $P < 0.05$, 表示与 III 期相比较. PG: 胃蛋白酶原; CAS17: 胃泌素17; CA724: 糖链抗原724; CA199: 糖链抗原199; CA125: 糖链抗原125.

min后获取血清, 保存于-70 °C环境中待检. 3组受试者血清胃蛋白酶原和胃泌素17测定均采用酶联免疫法, 试剂盒购自: 必欧瀚生物技术(合肥)有限公司; 3组受试者CA724、CA199、CA125测定采用化学发光分析法, 仪器购自: 西门子, 试剂盒购自: 西门子医学诊断产品(上海)有限公司. 所有的操作流程均按照试剂盒说明及要求严格执行.

1.3 观察指标 (1)观察比较3组受试者PG、CAS17、CA724、CA199、CA125水平; (2)观察比较胃癌组TNM分期不同受试者PG、CAS17、CA724、CA199、CA125的变化水平; (3)观察各项指标分别进行检测时的灵敏度和特异性与联合检测时的进行比较.

统计学处理 本研究数据采用 SPSS14.0软件包进行处理, 计数资料以率(%)来表示, 两组间进行比较采用 χ^2 来检验, 计量资料以mean±SD表示, 两组间进行比较则采用 t 来检验. 若 $P < 0.05$,即表示有统计学意义.

2 结果

2.1 3组受试者各项指标比较 3组患者PG、CAS17、CA724、CA199、CA125水平存在明显差异, 该差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且随着患病程度的上升, PG、CA724水平逐渐下降, 差异具有统计学差异($P < 0.05$), CAS17、CA199、CA125水平逐渐上升, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 胃癌组受试者TNM不同分期PG、CAS17、

CA724、CA199、CA125水平比较 胃癌组受试者各期PG、CAS17、CA724、CA199、CA125水平不同, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 并存在以下关联, 胃癌TNM分期越高, PG、CA724水平越低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), CAS17、CA199、CA125水平越高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 各检测指标单独检测与联合检测灵敏度与特异性比较 各项指标单独检测时灵敏度与特异性均低于联合检测时的灵敏度与特异性, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

胃癌占胃部恶性肿瘤的95%以上, 是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一^[5]. 胃癌的主要发病机制是在不良环境影响下, 由于饮食因素, 例如霉变的食品、咸菜、腌制食品或者烟熏食品的过多摄入^[6,7], 再辅以遗传因素、幽门螺旋杆菌的感染等^[8], 胃黏膜上皮发生持续的炎症反应, 由慢性炎症—萎缩性胃炎—萎缩性胃炎伴肠化—异型增生直至向胃癌演变^[9,10], 在此过程中, 胃黏膜上皮细胞增殖与凋亡的平衡遭到破坏, 某些基因发生突变, 导致上皮细胞给过度增殖却不能正常凋亡, 故进展为胃癌^[11]. 因我国经济水平不断提高, 人民生活水平提高、生活环境变化、饮食结构改变, 胃癌发病率呈逐年上涨趋势, 病死率也是居高不下, 严重影响患者生活质量和身心健康^[12-14]. 胃癌的恶性程度高,

表 3 各检测指标单独检测与联合检测灵敏度与特异性比较

检测物	灵敏度 (%)	特异度 (%)
PG (ng/mL)	28.96	93.01
CAS17 (ng/mL)	60.54	88.97
CA724 (ng/mL)	54.38	91.31
CA199 (U/mL)	68.02	88.99
CA125 (ng/mL)	60.21	85.83
PG+CAS17+CA724+CA199+CA125	78.31	98.51

PG: 胃蛋白酶原; CAS17: 胃泌素17; CA724: 糖链抗原724; CA199: 糖链抗原199; CA125: 糖链抗原125.

且易转移, 具有较强的侵袭性, 早期患者的临床症状表现的不明显且病灶多较小, 不易引起患者的注意常常忽视病情^[15-17], 因此许多患者发现患病时, 已是中晚期, 治疗效果差、预后不良^[18], 因此早发现、早治疗从而提高治疗效果、降低病死率、延长患者生存率显得至关重要.

目前胃癌的诊断仍以胃镜检查加病例活检为主, 但是这样的检查方式有创, 患者配合度低, 不利于推广运用于筛查, 且易造成不必要的医疗资源浪费^[19], 尤为关键的一点是若病灶微小, 极易漏诊, 对于早期胃癌的诊断无优势^[20]. 目前各项临床研究均将目光转移向了肿瘤标志物. 胃蛋白酶原是一种主要由胃泌酸腺的主细胞合成与分泌的蛋白酶原, 颈黏液细胞、贲门腺和幽门腺的黏液细胞以及十二指肠近端的腺体也可分泌胃蛋白酶原^[21], 胃蛋白酶原以无活性的酶原形式存储于细胞中, 当进食、迷走神经兴奋以及促胃液素等刺激存在时可促进其释放^[22]. 胃蛋白酶原进入胃腔后, 在盐酸的作用下, 转变为有活性的胃蛋白酶, 从而发挥消化食物的作用^[23], 是一种重要的物质. 有关研究指出, 胃蛋白酶原有PG I、PG II两种亚群, PG I主要由胃底腺的主细胞和颈黏液细胞分泌^[24], 而PG II则由主细胞、幽门腺以及近端十二指肠腺分泌^[25,26], 因此胃蛋白酶原的分泌水平一方面反映了胃黏膜中相关腺体与腺细胞的数量同时还可在一定程度上辅助定位病变部位. 促胃泌素17(GAS17)是由胃窦、十二指肠以及空肠上段胃黏膜中的G细胞分泌的一种激素, 迷走神经兴奋时可促进胃泌素的分泌. 胃泌素释放入血后, 随血液循环至靶细胞处, 发挥作用, 其可通过直接刺激壁细胞分泌胃酸, 也可通过其他简介方式引起胃酸的分泌, 在消化中发挥了重要作用^[27-29]. 此外胃泌素还可促进黏膜的生长, 为其提供营养, 并调节胃肠道功能. 近年来有关研究提示, 胃泌素与胃癌的发生、发展过程密切相关, 并且可影响癌细胞的生长与恶性转化. 此外, CA724、CA199、CA125也是较常见的癌症标志物, 是患者罹患

癌症时, 原癌基因与抑癌基因发生突变, 导致此类基因及其产物的表达发生异常^[30,31], 从而产生的抗原和生物活性物质, 这些抗原和生物活性物质在正常的组织或者是良性疾病中是几乎不产生或者产生量是极其微量的, 因此其对于肿瘤的诊断具有一定的特异性与灵敏度, 并且在病变早期即会有变化, 这也正是其具有早期诊断的价值.

本研究中, 3组患者PG、CAS17、CA724、CA199、CA125水平存在明显差异, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 正常对照组PG、CA724水平高于胃部良性病变组, 而胃部良性病变组PG、CA724又高于胃癌组, 可见因病变程度加重, 胃黏膜腺细胞减少增多PG、CA724呈逐渐下降趋势, 差异具有统计学差异($P<0.05$), 而与之相反CAS17、CA199、CA125因病变程度加重, 病变细胞数量增多严重程度增加, 突变基因产物增多, 呈逐渐上升趋势, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 可见PG、CAS17、CA724、CA199、CA125在胃癌的筛查中具有临床应用价值. 而在胃癌组受试者各期PG、CAS17、CA724、CA199、CA125水平不同, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 并存在以下关联, 胃癌TNM分期越高, PG、CA724水平越低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), CAS17、CA199、CA125水平越高, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 可见PG、CAS17、CA724、CA199、CA125对于疾病的诊断、分期有着一定的提示作用. 本研究还进行了各项指标单独检测和联合检测的比较, 发现各项指标单独检测时灵敏度与特异性均低于联合检测时的灵敏度与特异性, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 总之, PG、CAS17、CA724、CA199、CA125在胃癌的检查中具有较好的特异性和灵敏度, 尤其当联合检测时更具优势, 可运用于胃癌的筛查.

文章亮点

实验背景

胃癌是我国最常见的恶性消化道肿瘤之一. 恶性程度

高,易转移,早期很难被发现,目前临床多通过胃镜及病理活检为主。为更好的筛查胃癌疾病,本研究分析了早期肿瘤标志物变化与肿瘤的相关性。

实验动机

研究探索血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素17(gastrin 17, CAS17)、糖链抗原724(carbohydrate antigen 724, CA724)、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、糖链抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)检测在胃癌筛查的相关性,为临床诊断提供检验依据。

实验目标

探索在早期胃癌患者PG、CAS17、CA724、CA199、CA125血清中浓度与病变严重程度的相关性,结果提示确实具有相关性,有助于临床上胃癌的早期诊断。

实验方法

采用酶联免疫法对受试者血清胃蛋白酶原和胃泌素17测定,观察比较受试者PG、CAS17、CA724、CA199、CA125水平变化,及各项指标分别进行检测时的灵敏度和特异性与联合检测时的进行比较。

实验结果

血清PG、CAS17、CA724、CA199、CA125检测胃癌病情发展明显相关,可以作为胃癌早期筛查的检查手段。

实验结论

本研究发现随着患者病情严重程度的上升,PG、CA724水平逐渐下降,CAS17、CA199、CA125水平逐渐上升;胃癌TNM分期越高,PG、CA724水平越低,CAS17、CA199、CA125水平越高,各项指标单独检测时灵敏度与特异性均低于联合检测时的灵敏度与特异性。表明PG、CAS17、CA724、CA199、CA125对于胃癌的早期诊断及对患者预后的预测有重要的临床意义。

展望前景

探究其他相关肿瘤标志物与胃癌的关系,以寻求更精确更灵敏的检测标志物。

4 参考文献

- 1 费凤英,王金山,祝新华,龚倩,林见敏.血清胃蛋白酶原检测在胃部疾病诊断中的意义. 检验学 2012; 27: 57-59 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2012.01.015]
- 2 吕艳丽,李毅,刘光顺,吴齐,刘卫东,李士杰,曹长琦,吴秀贞,刘冬梅.胃癌高发区血清胃蛋白酶原初筛高危人群胃

镜检查方案与直接胃镜筛查方案的效果比较. 中华肿瘤杂志 2013; 35: 394-397 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.05.016]

- 3 徐育红,李艳丽,张雁.血清胃蛋白酶原与CA724联合检测在胃癌鉴别诊断中的应用价值. 国际免疫学杂志 2017; 40: 401-403 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2017.04.011]
- 4 贾萌萌,周英发,赵治国,刘超,郑紫恒,黄艳玲,温静,任景丽.血清胃蛋白酶原和IL-23用于胃癌早期诊断的价值. 郑州大学学报(医学版) 2017; 52: 366-370 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2017.03.031]
- 5 黄语嫣,陈卫昌,高楠,叶妮,钱夷婷.血清胃蛋白酶原 I、II在胃癌及癌前病变诊断中的价值. 中华内科杂志 2013; 52: 332-333 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.04.017]
- 6 杨宁,李劲松,牛爱军,张海静.血清胃蛋白酶原诊断胃癌的临床价值. 山东医药 2013; 53: 76-77 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2013.41.028]
- 7 付明生,潘淑贤,许兰涛,冯景.血清胃蛋白酶原对胃癌的诊断价值. 胃肠病学和肝病杂志 2012; 21: 420-422 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2012.05.008]
- 8 王雪华,曹燕,张剑宏,王琦,武希润,申慧琴.血清胃蛋白酶原联合胃泌素测定在胃癌及萎缩性胃炎中的诊断价值. 中华临床医师杂志(电子版) 2015; 9: 62-65 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.10.016]
- 9 孙明忠,李禹乔,陈思聪,黄成红,张洁.血清胃蛋白酶原及其比值在胃癌早期诊断中的价值. 中国实验诊断学 2013; 17: 1876-1877 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2013.10.042]
- 10 刘晓梅,周秀,张爱民.血清胃蛋白酶原鉴别胃癌及胃黏膜癌前病变的临床研究. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 624-627 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.05.002]
- 11 付明生,潘淑贤,朱金水.血清胃蛋白酶原比值和CA724对胃癌的诊断价值及相关性分析. 胃肠病学和肝病杂志 2014; 23: 256-258 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.03.006]
- 12 李恩就,胡荫荫,龚志军,卿笃桔,刘虹,黎飞.血清胃蛋白酶原联合 Ca724在胃癌患者中的诊断及预后价值. 实用肿瘤学杂志 2017; 31: 18-22 [DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2017.01.004]
- 13 朱昱冰,葛少华,张连海,王晓红,邢晓芳,杜红,胡颖,李瑛爱,贾永宁,林芝,范彪,李加孚.肿瘤标志物在胃癌患者中的诊断及预后价值. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 161-164 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.02.017]
- 14 孙立秋,崔海,崔演,金文彪,崔玉珍,高爱花,沈雄虎.血清 CEA、CA125及CA72-4在胃癌腹膜转移中的临床意义. 中国癌症杂志 2017; 27: 191-196 [DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.03.005]
- 15 王国栋,武爱文,李子禹,张连海,季加孚.联合检测术前与术后 CEA CA19-9 CA72-4对不同分期胃癌根治术后复发的预测价值. 中国肿瘤临床 2017; 44: 324-330 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.07.280]
- 16 黄喜顺,邓立新,邱耀辉,苏军凯.血清PG、G-17联合CA72-4和13C UBT在早期胃癌的诊断价值. 重庆医学 2017; 46: 1346-1348 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.10.015]
- 17 史加宁,耿小平,汪泳.胃癌患者外周血MDA、CK-18及CA72-4水平变化及临床意义. 中国老年学杂志 2017; 37: 4584-4586 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.18.071]
- 18 蔡雷鸣,厉倩,王天舒,谭龙益.血清CA72-4、CA242、CA19-9和CEA的PLS-DA模型对胃癌的诊断价值. 检验医学与临床 2017; 14: 58-59 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.01.021]
- 19 艾特热白·吾甫尔,赵瑾,陈卫刚. CDH17、CA24-2、CA72-4与CEA联合检测对胃癌诊断价值的研究. 胃肠病学和肝病杂志 2016; 25: 1233-1235, 1240 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.11.007]
- 20 刘羽,焦志凯,李勇,范立桥,赵群,郝英杰,檀碧波.胃癌血清及骨髓中CA72-4、MG7-Ag、CEA联合检测的意义. 中国老年学杂志 2012; 32: 481-482 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.03.017]
- 21 张科,谭红霞,卢建刚,胡孝海.联合检测血清CA72-4、MG-Ag和CA19-9对早期胃癌术后复发的预测价值. 海南

- 医学院学报 2014; 20: 773-775, 778 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20140312.028]
- 22 张梅, 王刚, 武青青, 杜娟花, 姚晓雷. CRP联合CA72-4、CEA、CA19-9检测对胃癌早期诊断的临床价值. 现代生物医学进展 2017; 17: 1896-1899 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.10.025]
- 23 付生弟, 谢辉. 肿瘤标志物CEA、CA19-9、CA72-4及CA242在胃癌诊断及预后判断中的应用价值. 标记免疫分析与临床 2016; 23: 428-430 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2016.04.021]
- 24 桂林, 黄远帅. 血清CA72-4、CA242、CA19-9和CEA的PCA-决策树模型对胃癌的诊断价值. 现代检验医学杂志 2017; 32: 57-60 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.01.016]
- 25 陈海燕. CA724、CEA、CA242、CA199肿瘤标志物联合检验在胃癌中的诊断价值. 中国医药导报 2012; 9: 97-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2012.31.039]
- 26 吴玉波, 刘干忠, 王永良. 血清CEA、CA199、CA724联合检测对胃癌的诊断价值. 疑难病杂志 2012; 11: 50-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2012.01.019]
- 27 王胜, 单绿虎, 束新华, 叶珍. 血清胃蛋白酶原及CA199、CA242、CEA联合检测在胃癌早期诊断中的价值. 中华全科医学 2016; 14: 646-648 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.04.043]
- 28 谢海涛. 肿瘤标志物CA724、CA199、CA242、CEA联合检测在老年胃癌诊断中的应用. 中国老年学杂志 2017; 37: 127-129 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.01.056]
- 29 沈建康, 袁建明, 蔡中瑞. CEA、CA199、CA724及HSP60在胃癌患者血清中的表达及应用价值. 川北医学院学报 2016; 31: 848-850 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2016.06.019]
- 30 周萍, 王聪, 赵车冬, 陶丹. CEA、CA199、CA125、CA724联合检测对胃癌的临床诊断价值. 实用癌症杂志 2017; 32: 1427-1429 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.09.009]
- 31 杨会生, 王韩, 汤宛莹, 李薇薇, 郑启艳, 易宗毕, 龚红卫. 联合检测CA724、CA199、CEA对胃癌诊断价值的Meta分析. 肿瘤学杂志 2015; 21: 714-720 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.09.B003]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



结直肠加速胃肠外科伤口造口愈合效果、并发症率及自我护理能力运用延续性护理的作用影响

陈孝飞, 陈君

陈孝飞, 诸暨市中医医院浣东外科三科 浙江省诸暨市 311800

陈君, 宁波市鄞州区第二医院肾内科 浙江省宁波市 315100

陈孝飞, 主管护师, 研究方向为外科护理.

作者贡献分布: 陈孝飞负责课题研究和论文撰写; 陈君负责数据分析和资料分析.

通讯作者: 陈君, 主管护师, 315100, 浙江省宁波市鄞州区前河路998号鄞州二院, 宁波市鄞州区第二医院肾内科. du33386338@163.com

收稿日期: 2018-03-06

修回日期: 2018-04-24

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-05-28

Effect of continuity nursing on wound healing, complications, and self-care ability in patients after gastrointestinal surgery for colorectal cancer

Xiao-Fei Chen, Jun Chen

Xiao-Fei Chen, the Third Department of Surgery, Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhuji City, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

Jun Chen, Department of Nephrology, the Second Hospital of Yinzhou District, Ningbo 315100, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jun Chen, Nurse-in-Charge, Department of Nephrology, the Second Hospital of Yinzhou District, Yinzhou District, 998 Qianhe Road, Ningbo 315100, Zhejiang Province, China. du33386338@163.com

Received: 2018-03-06

Revised: 2018-04-24

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-05-28

Abstract

AIM

To evaluate the influence of continuity nursing on self-care ability, complications, and wound healing in patients with colorectal stoma after gastrointestinal surgery.

METHODS

We selected 120 patients who were diagnosed with colorectal cancer and underwent Miles surgery from May 2016 to May 2017 at Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhuji City. These patients were randomly divided into an observation group and a control group, with 60 cases in each group. Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given continuity nursing care. The ESCA self-care scale was used to evaluate the self-care ability of patients in the two groups, the QLO-C30 life scale was used to score the daily life, and postoperative complications and stoma healing were also evaluated.

RESULTS

The self-care ability scores were significantly better in male patients than in females ($P < 0.05$), and self-care ability did not correlate with living conditions ($P > 0.05$). The self-concept, self-care, responsibility, self-care skills, health knowledge, and ESCA score of the observation group were significantly better than those of the control group at 4.5 mo after the operation ($P < 0.01$). In the control group, the incidence of complications such as stoma edema, stoma stenosis, stoma loss, and dermatitis around the stoma was significantly higher in the control group than in the observation group ($P < 0.05$). The scores of cognitive function, role function, physical function, and social function of the observation group were significantly higher than those of the control group.

at 4.5 mo after the operation ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Continuity nursing care can effectively improve the self-care ability, reduce the incidence of postoperative complications, and improve quality of daily life in patients after Miles colostomy for colorectal cancer.

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

Key Words: Continuity nursing; Colorectal cancer; Colostomy; Self-care ability

Chen XF, Chen J. Effect of continuity nursing on wound healing, complications, and self-care ability in patients after gastrointestinal surgery for colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(15): 945-950 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/945.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.945>

摘要

目的

研究延续性护理对结直肠加速胃肠外科术后肠造口愈合效果、患者自我护理能力和社会功能的影响。

方法

选取2016-05/2017-05经浙江省诸暨市中医医院确诊为结肠直肠癌并行Miles术后永久性结直肠造口的患者纳入120例,作为本次全文的研究对象。120例随机分为观察组60例和对照组60例,对照组对60例患者应用常规护理,观察组60例在常规护理基础上应用延续性护理,应用ESCA自我护理量表对行Miles术后的两组患者进行评价,采用QLO-C30生活量表对行Miles术后的两组患者的日常生活进行评分,并对患者术后并发症、造口愈合等情况进行研究。

结果

观察组60例Miles术后4.5 mo显示,患者自我概念、自我护理责任感、自我护理技能、健康知识和ESCA量表的评分均优于对照组60例患者,差异具有统计学意义(所有 $P < 0.01$)。对照组60例患者在造口水肿、造口狭窄、造口脱落及造口周围发生皮炎等并发症发生率显著高于观察组,差异显著($P < 0.05$)。观察组术后4.5 mo认知功能、角色、身躯及社会功能评分显著高于对照组,差异显著($P < 0.01$)。

结论

延续性护理对结肠直肠癌Miles术后造口患者的护理干预效果较好,有效提高患者自我护理能力,降低患者出院后并发症发生率,有效提升了患者的日常生活质量和社交。

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

关键词: 延续性护理; Miles术后; 自我护理能力; 生活质量; 造口愈合

核心提要: 临床中因外科结直肠加速胃肠术后如护理不当会影响伤口和造口的预后,严重影响了患者的出院时间及日常生活质量等,采用应用自我护理延续可有效降低患者的术后并发症,提高伤口的愈合效果。

陈孝飞, 陈君. 结直肠加速胃肠外科伤口造口愈合效果、并发症率及自我护理能力运用延续性护理的作用影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(15): 945-950 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i15/945.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i15.945>

0 引言

目前结肠直肠癌属常见的消化道恶性肿瘤,可通过血液循环、淋巴及直接蔓延等途径转移到人体其他脏器中^[1,2]。低位直肠癌在我国占到直肠癌总数的65%。腹会阴联合直肠癌根治术(Miles)是目前临床治疗直肠癌的主要治疗方法, Miles对病变部位具有彻底切除及局部复发少等优点,可有效提高患者生存期,缺点为永久性改变了患者排便通道。一些研究者认为延续性护理是确保患者在服务传递系统的不同原素之间获得有序、不间断医疗服务的一种程序^[3-5]。延续性护理的特征可概括为: (1)综合性、延续性、协调性、合作性。综合性是指综合评估患者的状况,促进从医院到社区或家庭的延续性服务的实现; (2)延续性是指确保常规随访的持久性; (3)协调性是指医护人员之间或医护人员与患者的照护者之间的沟通协调; (4)合作性即患者与医护人员就彼此设定的特定目标而进行的相互合作。Miles术后改变了患者排便方式及增加了结直肠造口的存在,会对患者造成严重的心理影响和生理功能影响,增加了对医护人员后期护理的难度^[6-8]。本研究选取2016-05/2017-05经浙江省诸暨市中医医院确诊为结肠直肠癌的患者并行Miles术后永久性结直肠造口的患者作为研究对象,探讨延续性护理对结直肠加速胃肠外科伤口造口愈合效果、自我护理能力和社会功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-05/2017-05经我院确诊为结肠直肠癌的患者并在浙江省诸暨市中医医院行Miles术后永久性结直肠造口的患者纳入120例,随机分为观察组和对照组。对照组60例, Duke's分期: A期20例、B期24例、C期16例; 男性40例, 女性20例, 年龄为39-80岁, 平均年龄为54.7岁 \pm 8.3岁; 观察组60例, Duke's分期: A期16例、B期27例、C期17例, 男性35例, 女性25例, 年龄33-77岁, 平均年龄为50.2岁 \pm 8.8岁。经数据统计对照组与观察组

表 1 两组患者临床资料比较(mean ± SD)

纬度	男 (n = 75)	女 (n = 45)	t值	P值
自我护理能力总分	141.09 ± 61.41	138.88 ± 32.53	-4.706	0.000
自我概念	57.12 ± 44.90	36.85 ± 20.47	-4.429	0.000
自我护理责任感	56.56 ± 44.87	58.65 ± 19.51	-2.225	0.033
自我护理意识	83.35 ± 50.96	92.42 ± 23.35	-3.959	0.000
自我护理技能	64.82 ± 45.46	43.40 ± 20.41	-3.142	0.003

表 2 对照组与观察组患者在4.5 mo后并发症发生率的比较 [n = 60, n (%), 分]

分组	造口表面发生出血	造口狭窄	造口周围皮炎过敏	造口水肿	造口脱落
观察组	3 (5.00)	2 (3.34)	0 (0.00)	2 (3.34)	1 (16.67)
对照组	10 (16.67)	6 (10.00)	6 (10.00)	8 (13.34)	7 (11.67)
t值	5.940	3.1881	6.413	6.921	6.833
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

患者的临床基本资料无统计学意义($P < 0.05$).

纳入标准: 经病理证实为直肠癌的患者并实施直肠癌术后行永久性结直肠造口术的患者且已签署知情同意书并同意参加本次研究; 具有沟通能力和自主决定能力者、术后未发生严重出血感染等并发症者.

排除标准: 纳入患者无任何心脑血管疾病史、精神疾病和无其他严重并发症者.

1.2 方法 (1)对照组采用Miles术后给予常规护理干预, 包括: 心理护理(术后告知患者此疾病的治愈率及具体的护理措施, 降低患者不良反应情绪的发生); 饮食护理(术后叮嘱患者饮食应少食多餐, 术后1 wk内应避免食用辛辣和油腻过大的食物, 多食用高蛋白和助消化的食物); 造口护理(遵照医嘱定期清洁造口排出的废物), 电话随访1 d; (2)观察组患者手术方法与对照组相同, 护理方法在对照组基础上加以延续性护理, 包括: 对纳入患者建立基本资料档案, 将患者年龄、性别及每次随访的时间, 在院内得到的治疗措施进行详细记录; 患者出院前做好沟通工作, 对自我护理方式与方法告知患者和家属; 将患者根据区域划为6个小组, 每组安排一名专业医护人员, 每周天1次定时上门随访或电话随访, 了解患者出院后的日常饮食、睡眠质量、排便情况、造口适应程度等, 对造口的处理和更换进行详细记录1年内的情况.

1.3 观察指标 并发症: 对两组患者术后4.5 mo内并发症的具体情况进行统计, 包括造口表面发生出血、造口狭窄、造口周围发生皮炎过敏、造口水肿、造口脱落; 自我护理评分: 应用ESCA自我护理量表对行Miles术后的患者进行评价. ESCA共分为4个维度43个条目, 包括: 健康知识水平、自我护理技能、自我护理责任

感、自我概念, 每个维度为0-4分, 总分数为172分. 生活质量评价: 采用QLO-C30生活质量表对患者术后及随访时间段内日常生活进行评分, QLO-C30评价5项功能, 包括情绪功能、角色功能、认知功能、躯体功能、社会功能, 其中条目共计为30个, 总分为100分, 评分越高表示患者生活质量越好.

统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件对全文进行分析, 计量资料采用mean ± SD表示, 应用两独立样本的t检验; 计数资料采用率(%)表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 不同性别患者在自我护理能力上有较大差别, 纬度显示男性在自我概念、自我护理责任感、自我护理技能得分显著高于女性, 自我护理意识女性高于男性(表1).

2.2 术后4.5 mo内两组患者并发症情况的比较 对照组术后并发症: 造口表面发生出血为16.67%、造口狭窄10.00%、造口周围皮炎过敏10.00%、造口水肿13.34%、造口脱落11.67%显著高于观察组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 对照组与观察组术后4.5 mo ESCA量表评分的对比 分组后显示, 观察组经4个维度ESCA量表评分显著高于对照组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)(表3).

2.4 两组患者术后4.5 mo采用QLO-C30量表评分的对比 通过QLO-C30量表5个维度对观察组与对照组患者术后的4.5 mo进行评价显示, 观察组60例患者五个维度的评分均明显高于对照组的60例患者, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)(表4).

表 3 术后两组患者4.5 mo内ESCA量表评分的比较结果[n = 60, (mean ± SD), 分]

分组	自我护理技能	自我护理责任感	自我概念	健康知识水平	ESCA总分
观察组	36.84 ± 4.56	44.53 ± 4.04	27.67 ± 4.21	27.34 ± 5.25	130.52 ± 11.75
对照组	26.35 ± 4.34	40.86 ± 3.86	19.34 ± 4.05	18.46 ± 4.86	99.73 ± 10.32
t值	25.034	12.124	23.046	17.621	20.651
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 术后两组患者4.5 mo QLO-C30量表评分对比 [n = 60, (mean ± SD), 分]

分组	认知功能	情绪功能	躯体功能	角色功能	社会功能
观察组	77.33 ± 11.45	73.04 ± 11.03	75.85 ± 8.73	66.35 ± 9.64	73.24 ± 10.34
对照组	65.46 ± 10.57	62.35 ± 10.46	72.15 ± 7.52	54.57 ± 8.52	54.23 ± 9.68
t值	9.086	8.579	5.237	10.932	15.441
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

目前临床中多采用Miles根治术治疗结肠直肠癌, 其治疗效果显著, 对病灶切除具有良好的清除性. 因手术带来的疼痛与放疗会直接对患者心理造成影响, 患者还需面对肛门切除与结直肠造口造成的排便困难等, 由于造口对患者造成的生理、心理及躯体上的改变会直接引起患者的自卑、焦虑和抑郁等心理疾病, 还会对患者的日常生活造成严重的影响^[9-13]. Miles术后应及时给予患者有效的护理干预措施, 有效的护理干预可促使患者接受造口、缓解日常不良情绪的发生, 有助于患者积极参加日常的社交活动, 改善日常的生活质量^[14-17]. 本研究证实, 延续性护理可有效提高Miles术后患者的自我护理能力, 此护理措施不仅对围手术期院内护理有效还可对院外患者进行有效的护理干预^[18-22].

Miles术后患者自我护理可降低并发症发生率, 延长寿命. 研究显示, 结肠造口的患者在院内、院外的自我护理能力均处于基础水平, 缺乏这方面的意识和知识, 术后通常所有患者对护理造口均处于学习状态, 因此医护人员应及时正确的指导患者如何进行自我护理, 提高患者自我护理能力尤为重要^[23-25]. 本研究表明, 对术后患者应用延续性护理可降低不良反应发生率, 缓解患者心理情绪, 同时医护人员应正确指导患者对结肠造口的自我护理. 本文术前1 d对患者进行随访, 可提高患者对结直肠造口护理知识的掌握, 帮助患者确定造口位置对其进行有效护理, 告知患者科学护理方式可降低并发症发生率^[26]. 对出院的患者实施延续性护理可提高患者日常的社交能力, 降低不良情绪的出现, 还可改善对造口护理的应用技巧. 本研究显示, 观察组患者在术后4.5 mo中自我护理技能、自我概

念、自我护理责任感及健康知识了解等4个纬度评分与ESCA总分显著高于对照组患者, 证实延续性护理干预措施可有效提升患者的自我护理能力, 降低不良情绪、抑郁和并发症的发生^[27].

目前部分患者对结肠造口自我护理知识的理解较低, 严重者会对后期出院患者的生活质量造成影响. 有效指导患者对造口的护理能力可提高日后院外自我护理的能力, 改善生活质量. 患者自我护理能力的提高可促进其对自身病情的监测, 对今后病情的稳定提供了有效帮助. 在日常生活中健康知识的了解也可提高患者对造口护理的能力, 降低术后并发症的发生率. 研究显示, 观察组患者Miles术后ESCA量表与QLO-C30量表评分均高于对照组, 提示延续性护理干预可明显提高患者自我护理能力改善生活质量. 此数据与观察组患者术后自我护理能力较高具有密切关联. 延续性护理对结肠直肠癌Miles术后造口的调查研究中, 患者的生命质量、自我效能等变量会随着时间的推进而产生变化, 因天气因素或人为因素导致不能全面收集时间因素对造口患者及其家属的影响. 因此, 今后在进一步研究造口患者生命质量及其影响因素时, 应采用纵向调查研究设计, 在多个重要时间节点重复测量造口患者的生命质量、自我效能等. 本研究证实, 延续性护理应用与Miles术后可提高患者的自我护理能力, 改善患者日常生活质量, 降低并发症发生率, 此护理干预措施值得临床推广应用.

文章亮点

实验背景

据不完全统计我国每年新增肠造口患者约10万例, 累

计超过了100万例,永久性造口改变了患者原有的排泄功能,给患者带来了极大的痛苦,经术后治疗后部分患者康复需要离院进行自我护理,而造口护理需较强的专业知识进行,因此为提高患者自我护理能力本研究采用延续性护理进行研究。

实验动机

目前我国临床护理及出院电话随访的力量仍然难以满足肠造口患者出院回归家庭后的自我康复护理能力,近年来延续性护理已广泛应用在肠造口的护理当中,采用此护理方法可取得较好的恢复效果,有效提高患者的生活水平。

实验目标

探究延续性护理对结直肠加速胃肠外科术后肠造口愈合效果、患者自我护理能力和社会功能的影响。

实验方法

选取2016-05/2017-05经浙江省诸暨市中医医院确诊为结肠直肠癌并行Miles术后永久性结直肠造口的患者纳入120例,随机分为观察组60例和对照组60例。对照组对60例患者应用常规护理,观察组60例在常规护理基础上应用延续性护理,应用ESCA自我护理量表对行Miles术后的两组患者进行评价,采用QLO-C30生活质量表对行Miles术后的两组患者的日常生活进行评分,并对患者术后并发症、造口愈合等情况进行研究。

实验结果

观察组60例Miles术后4.5 mo显示,患者自我概念、自我护理责任感、自我护理技能、健康知识和ESCA量表的评分均优于对照组60例患者,差异具有统计学意义($P<0.01$)。对照组60例患者在造口水肿、造口狭窄、造口脱落及造口周围发生皮炎等并发症发生率显著高于观察组,差异显著($P<0.05$)。观察组术后4.5 mo认知功能、角色、身躯及社会功能评分显著高于对照组,差异显著($P<0.01$)。

实验结论

延续性护理对结肠直肠癌Miles术后造口患者的护理干预效果较好,能有效提高患者自我护理能力,降低患者出院后并发症发生率,有效提升患者的日常生活质量和社交。

展望前景

在今后还需进行相关理论和临床研究,以便进行观察时间更长,观察指标更全面的研究。

4 参考文献

- 王方, 章涇萍, 李慧, 徐姝娟. 延续性饮食干预策略对肠造口病人排便功能的影响. 护理研究 2013; 27: 3859-3861 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2013.34.010]
- Rashid OM, Nagahashi M, Takabe K. Minimally invasive colostomy revision for palliation of large stomal prolapse and an adherent sliding peristomal hernia. *Am Surg* 2013; 79: E167-E168 [PMID: 23574835]
- 肖丽君. 院外延续性护理对直肠癌术后造口术患者生活质量的影响研究. 实用临床医药杂志 2016; (22): 73-76 [DOI: 10.7619/jcmp.201622023]
- Dumont F, Goéré D, Benhaim L, Honoré C, Elias D. Laparoscopic single port pseudo-continent perineal colostomy. *J Visc Surg* 2016; 153: 45-53 [PMID: 26830381]
- 杨柳青. 延续护理服务对造口患者出院后自我护理能力及其生活质量的影响. 临床护理杂志 2015; (5): 23-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8933.2015.05.009]
- Orem DE, Taylor SG. Reflections on nursing practice science: the nature, the structure, and the foundation of nursing sciences. *Nurs Sci Q* 2011; 24: 35-41 [PMID: 21220574 DOI: 10.1177/0894318410389061]
- 陆娴, 陈亚, 周雪珍. 基于奥马哈系统的延续性护理对结肠直肠癌造口术后康复作用的影响. 全科护理 2016; 14: 1749-1751 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2016.17.008]
- 翁琛婷. 延续性护理干预对肠造口手术患者自我护理能力及并发症的影响. 当代医学 2017; 23: 164-165 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2017.28.079]
- 梅丹丹, 陈丹丹. 延续性护理对直肠癌Mile术后造口患者自护能力的影响. 中华疝和腹壁外科杂志: 电子版 2015; 9: 57-59 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-392X.2015.06.019]
- Aytac E, Lavery IC, Kalady MF, Kiran RP. Impact of obesity on operation performed, complications, and long-term outcomes in terms of restoration of intestinal continuity for patients with mid and low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 689-697 [PMID: 23652741 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182880ffa]
- 朱笑葳, 张红, 唐梦宇. 延续护理干预对直肠癌永久性结肠造口患者自我效能的影响. 华北理工大学学报(医学版) 2016; 18: 409-412
- Herrinton LJ, Altschuler A, McMullen CK, Bulkley JE, Hornbrook MC, Sun V, Wendel CS, Grant M, Baldwin CM, Demark-Wahnefried W, Temple LK, Krouse RS. Conversations for providers caring for patients with rectal cancer: Comparison of long-term patient-centered outcomes for patients with low rectal cancer facing ostomy or sphincter-sparing surgery. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 387-397 [PMID: 26999757 DOI: 10.3322/caac.21345]
- 俞萍. 基于微信的肠造口患者的延续性护理效果分析. 泰州职业技术学院学报 2016; 16: 69-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0142.2016.04.021]
- Chen WQ, Li H, Sun KX, Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, Zou XN, Gu XY, He J. [Report of Cancer Incidence and Mortality in China, 2014]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2018; 40: 5-13 [PMID: 29365411]
- 史亚丽. 延续护理对永久性结肠造口患者生活质量的影响. 护理实践与研究 2014; (5): 19-21 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2014.05.008]
- Zhang JE, Wong FK, You LM, Zheng MC. A qualitative study exploring the nurse telephone follow-up of patients returning home with a colostomy. *J Clin Nurs* 2012; 21: 1407-1415 [PMID: 21843207 DOI: 10.1111/j.1365-2702.2011.03824.]
- 何丹丹, 刘让, 叶新梅. 延续护理对直肠癌永久性肠造口患者自护能力和生活质量的影响. 实用临床护理学电子杂志 2017; (8): 114-115 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-2479.2017.08.083]
- 王东, 李晓华. 延续护理模式对出院后结肠直肠癌永久性肠造

- 口患者的影响. 齐鲁护理杂志 2016; (3): 83-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2016.03.040]
- 19 常远. 延续性护理改善直肠癌术后永久性肠造口患者生存质量效果分析. 北华大学学报(自然) 2017; (6): 792-795 [DOI: 10.11713/j.issn.1009-4822.2017.06.022]
- 20 肖百敏. 协同护理对结肠直肠癌患者结肠造口后护理效果及自我护理能力的影响. 实用临床医药杂志 2016; 20: 136-138 [DOI: 10.7619/jcmp.201616041]
- 21 Zheng MC, Zhang JE, Qin HY, Fang YJ, Wu XJ. Telephone follow-up for patients returning home with colostomies: views and experiences of patients and enterostomal nurses. *Eur J Oncol Nurs* 2013; 17: 184-189 [PMID: 22748946 DOI: 10.1016/j.ejon.2012.05.006]
- 22 景兰芳, 赵文婷, 尚晓娜. 延续性护理对直肠癌Miles术后肠造口患者生存质量的影响. 齐齐哈尔医学院学报 2017; 38: 1224-1226
- 23 孙艳. 延续护理对永久性造口患者生活质量的影响. 天津护理 2014; 22: 395-397
- 24 李蕾. 延续护理对我国Miles术后造口患者生活质量影响的系统评价. 重庆医科大学学报 2015: 1450-1453 [DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000795]
- 25 陆娴, 陈亚, 周雪珍. 基于奥马哈系统的延续性护理对结肠直肠癌造口术后康复作用的影响. 全科护理 2016; 14: 1749-1751 [DOI: 10.3969/j.issn1674-4748.2016.17.008]
- 26 Ito N, Ishiguro M, Uno M, Kato S, Shimizu S, Obata R, Tanaka M, Makoto K, Nagano M, Sugihara K, Kenichi K. Prospective longitudinal evaluation of quality of life in patients with permanent colostomy after curative resection for rectal cancer: a preliminary study. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2012; 39: 172-177 [PMID: 22415129 DOI: 10.1097/WON.0b013e3182456177]
- 27 霍蕊. 基于微信平台的延续护理对永久性结肠造口患者的影响. 齐鲁护理杂志 2017; 23: 87-89 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2017.12.043]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035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和美国.

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 6 月 8 日 第 26 卷 第 16 期 (Volume 26 Number 16)



16 / 2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 951 EZH2在肝脏疾病中的研究进展

朱莉, 李明, 朱传武

- 957 直肠神经内分泌肿瘤的内镜诊治进展

张昱, 郭强

基础研究

- 964 RIP3介导肠化胃上皮细胞IL-33的表达

刘梦静, 姜葵, 张君, 周璐, 赵经文, 王邦茂

临床研究

- 972 绍兴市柯桥区60例小儿厌食症的流行病学调查研究

马乐萍

- 979 TERT在胃癌发生发展中的表达变化及其与临床特征的相关性

国麟祺, 陈颖, 滕欣丽, 夏伟滨, 徐剑, 曲义坤

- 986 乙肝肝硬化与乙型肝炎合并糖尿病患者肠道菌群结构初步探讨

龙克娇, 刘保文, 卢敏, 冯瑞亚, 韩涛, 向慧玲

- 993 重症急性胰腺炎肠内营养不能耐受的危险因素分析

金丽美, 林陈拉, 刘群

- 999 综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响

刘东梅

文献综述

- 1005 低位直肠癌术后肛门生理的改变及其对策

金黑鹰

- 1010 舒兰教授健脾化湿方治疗小儿泄泻经验

郭艳芳, 舒兰, 惠华英, 谭周进

消 息

- 956 《世界华人消化杂志》参考文献要求
963 《世界华人消化杂志》外文字符标准
978 《世界华人消化杂志》栏目设置
985 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1014 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

吕小平, 广西医科大学第一附属医院消化内科副主任, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 留学英国. 中华医学会消化病学分会第十届委员会炎症性肠病学组/协作组委员, 科技部科技专家库成员, 全国肝胆病咨询专家, 广西科学基金项目及科技成果评审专家, 中华消化学会广西分会常委, 广西中西医结合学会消化病分会常委, 中国医师协会广西消化内镜分会常委. 主要研究方向: 炎症性肠病的基础和临床; 肝硬化及肝癌发病机制; 消化内镜的诊治. 获广西科技进步奖三等奖1项, 广西卫生适宜技术推广奖一等奖、二等奖和三等奖各1项. 获国家自然科学基金及省厅级科研项目20项, 承担全国多中心临床研究项目5项. 发表专业论文80多篇, 其中SCI论文12篇. 参编教材及专著2部. 培养博士及硕士研究生50名.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 16 June 8, 2018

EDITORIAL

- 951 Role of EZH2 in liver disease
Zhu L, Li M, Zhu CW
- 957 Endoscopic treatment of rectal neuroendocrine tumors
Zhang Y, Guo Q

BASIC RESEARCH

- 964 RIP3 mediates IL-33 production in gastric epithelial cells with intestinal metaplasia
Liu MJ, Jiang K, Zhang J, Zhou L, Zhao JW, Wang BM

CLINICAL RESEARCH

- 972 Epidemiological investigation of 60 cases of infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing
Ma LP
- 979 TERT expression in gastric carcinogenesis: Correlation with clinical features
Guo LQ, Chen Y, Teng XL, Xia WB, Xu J, Qu YK
- 986 Structure of intestinal microflora in hepatitis B cirrhosis patients and hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus
Long KJ, Liu BW, Lu M, Feng RY, Han T, Xiang HL
- 993 Risk factors for intolerance to enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis
Jin LM, Lin CL, Liu Q
- 999 Effect of comprehensive nursing intervention on self-management ability and quality of life in acute pancreatitis patients with diabetes mellitus
Liu DM

REVIEW

- 1005 Alterations of anal physiological features after surgery for low rectal cancer and management strategies
Jin HY
- 1010 Professor Shulan's Jianpi Huashi prescription for treating infantile diarrhea
Guo YF, Shu L, Hui HY, Tan ZJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 16 June 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Ping Lv, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, No 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 8, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

EZH2在肝脏疾病中的研究进展

朱莉, 李明, 朱传武

朱莉, 李明, 朱传武, 苏州市第五人民医院肝病科 江苏省苏州市 215000

朱莉, 副主任医师, 在读博士, 主要从事各类肝病的临床诊疗及免疫学研究.

基金项目: 苏州市感染性疾病临床医学中心, No. Szzx201508.

作者贡献分布: 本文文献检索、撰写由朱莉与李明完成; 文章选题、指导、修改及审校由朱传武完成.

通讯作者: 朱传武, 教授, 主任医师, 博士生导师, 215000, 江苏省苏州市广前路10号, 苏州市第五人民医院肝病科. zhuchw@126.com
电话: 0512-87806218

收稿日期: 2018-04-09

修回日期: 2018-05-12

接受日期: 2018-05-16

在线出版日期: 2018-06-08

Role of EZH2 in liver disease

Li Zhu, Ming Li, Chuan-Wu Zhu

Li Zhu, Ming Li, Chuan-Wu Zhu, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215007, Jiangsu Province, China

Supported by: Suzhou Infectious Diseases Clinical Medicine Center, No. Szzx201508.

Correspondence to: Chuan-Wu Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Guangqian Road, No. 10, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Received: 2018-04-09

Revised: 2018-05-12

Accepted: 2018-05-16

Published online: 2018-06-08

Abstract

Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) protein has been found in several malignant tumor

tissues and is closely related to the degree of tumor differentiation, clinical stage, tumor size, and prognosis. The latest research shows that overexpression of EZH2 is related not only with immunoregulation but also with the replication of hepatitis B virus, the occurrence of non-alcoholic fatty liver disease, and the progress of liver fibrosis, which may become an important subject in the field of liver disease research. This paper reviews the role of EZH2 in some liver diseases and its potential application in treatment of these diseases in recent ten years.

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

Key Words: Enhancer of zeste homolog 2; Liver carcinoma; Chronic hepatitis B; Non-alcoholic fatty liver disease; Hepatic fibrosis

Zhu L, Li M, Zhu CW. Role of EZH2 in liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 951-956 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/951.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.951>

摘要

Zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)在一些恶性肿瘤组织中呈现过度表达, 与肿瘤的生长、发展、预后有着密切的关系. 最新研究表明, EZH2在肝脏疾病领域除了与肝癌的发生、进展相关, 在免疫方面也发挥着不可忽视的作用, 其参与许多肝脏疾病的发生、发展, 与慢性乙型肝炎的病毒复制、非酒精性脂肪性肝病的炎症反应、慢性肝炎肝纤维化的进展均有着密切的关系, 可能成为今后肝病研究领域的重要方向. 本文就最近十年来对EZH2在肝脏疾病中的研究进展及其在治疗中的潜在应用价值进行综述.

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

关键词: EZH2; 肝癌; 慢性乙型肝炎; 非酒精性脂肪肝; 肝纤维化

核心提要: Zeste基因增强子同源物2不仅仅与恶性肿瘤的生长、分期密切相关, 与慢性肝脏疾病, 如非酒精性脂肪肝、慢性乙型肝炎、肝衰竭、肝纤维化进展都可能相关, 通过人为干预可能成为今后肝病治疗的新方法.

朱莉, 李明, 朱传武. EZH2在肝脏疾病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(16): 951-956 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/951.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.951>

0 引言

Zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)是果蝇zeste基因增强子的人类同源物, 属于PcG(polycomb group, PcG)基因家族^[1], 是构成多梳抑制复合体2(polycomb repressive complex 2, PRC2)的三个亚单位之一^[2]. EZH2基因共有四个高度保守区域, 位于N端的I区、II区和富含半胱氨酸区及位于C端的SET区域. EZH2的组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferases, HMT)主要是通过SET结构域对核小体组蛋白H3的第9位和第27位赖氨酸残基进行甲基化而发挥作用, 因此, SET结构域的完整性对EZH2基因发挥转录抑制功能具有极其重要的作用. 当EZH2基因缺失SET结构域后, 则不能产生抑制表型, 甚至可能会导致基因去抑制化^[3].

EZH2可以调控HMT、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC), 导致肿瘤细胞基因表达异常^[4]. EZH2与胚胎外胚层发育蛋白(embryonic ectoderm development, EED)形成复合物, 可以直接与HDAC作用, 调节部分沉默的组蛋白成分, 最终导致肿瘤的发生^[5]. 在很多恶性肿瘤组织中, EZH2均呈现过度表达, 因此其与恶性肿瘤的形成、侵袭、转移和预后有密切的关系. 在促进细胞增殖方面, Visser等^[6]最早在淋巴细胞瘤增殖细胞中发现EZH2过度表达, 而在静止的细胞中表达受到抑制, 甚至不表达, 因此提出EZH2参与了细胞的生长和增殖. 通过转染siRNA技术抑制EZH2的表达, 或使用RNAi技术敲除EZH2基因, 可以导致细胞周期停滞于G1, G2和G2/M期^[7], 进一步证实了EZH2在细胞增殖中的作用. 最新研究还表明, EZH2表达下调能显著促进机体Th1和Th2细胞的免疫应答及炎症反应^[8], 也可加剧NAFLD患者机体内脂肪堆积和炎症反应^[9], 在 α 干扰素(interferon- α , IFN- α)介导

的HBV cccDNA转录抑制过程中也发挥重要的作用^[10]. 另外, EZH2可以激活Wnt/ β -catenin信号通路, 通过抑制Dickkopf-1(DKK1)促进肝星状细胞的活化和增殖, 导致肝纤维化的进展^[11]. 本文就EZH2在肝病免疫及各类肝病发生、发展过程中的作用做一综述.

1 EZH2与肝脏免疫

EZH2是特异性催化H3K27me3的组蛋白甲基转移酶^[12], 对维持细胞记忆和转录起着非常关键的作用^[13]. 研究表明, 在CD4⁺ CD8⁺双阳性胸腺细胞中, EZH2的缺失对外周淋巴组织成熟T细胞的分化和效应功能没有影响^[14]. 在幼稚T细胞中EZH2呈低水平表达, 当受到异体抗原刺激后, CD4⁺和CD8⁺细胞中的EZH2迅速上调, 呈高表达状态^[15].

有研究表明, EZH2通过TBX21和GATA3等控制Th1和Th2细胞的分化^[8,16]. EZH2与IL4启动子区结合^[17], 通过对粒细胞因子(如STAT6和GATA3)转录的抑制对Th1和Th2分化起到调控作用. IFN- γ 表达依赖于转录因子, 当Th2细胞缺失STAT6后, IFN- γ 的表达较野生型Th2细胞明显增高^[18]. 在Th17, Th9和iTreg细胞的诱导下, EZH2缺失的Th2细胞IFN- γ 的表达较野生型Th2细胞明显增高^[8]. 当GATA3异位表达时, 在Th2细胞中可以发现有更多的EZH2结合于IFNG启动子区域^[18]. 新近研究表明, EZH2与IL17的表达呈正相关^[19]. 目前EZH2的缺失是否与T细胞的分化异常相关尚无定论, EZH2在效应T细胞不同亚群中的作用也值得进一步探究.

动物实验证明, EZH2的缺失对CD4⁺T细胞IL-4的表达以及Th2相关基因(如Stat6、Gata3、IL-4、IL-5、IL-13)的表达没有显著影响, 但会导致Th1相关基因(Stat4, TBX21和Ifng)的表达明显下降^[20]. 而Th1细胞主要与慢性感染相关, 并且有研究表明, Stat4、TBX21也与自身免疫性肝炎发病相关^[21,22]. 在针对慢性丙型肝炎患者的研究中, Stat4, TBX21和Ifng与丙型肝炎病毒的清除与免疫耐受均相关^[23,24]. 因此, EZH2的缺失导致的免疫紊乱可能与自身免疫性肝病、慢性病毒性肝炎、肝衰竭发病相关, 其中的机制、作用有待进一步研究.

2 EZH2与肝癌

肝癌是我国常见的消化系统肿瘤, 每年约有30万例新发病例, 其病死率排名第三. 肝癌发病隐匿、进展迅速, 且易发生转移, 寻找与肿瘤发生、发展相关的肿瘤标志物是提高肝癌治疗效果的关键.

EZH2可以激活干细胞特异基因, 并调控抑制p16、p27、miRNA和BRCA1等抑癌基因, 在多种恶性肿瘤组织中过度表达, 如淋巴瘤、大肠癌、肝癌、前列腺癌、

乳腺癌、膀胱癌等, 与恶性肿瘤的形成、侵袭、转移和预后有密切的关系^[25]。动物实验发现, 在小鼠模型中, 通过抑制 EZH2 的活性能抑制甚至完全阻断肿瘤的生长^[26]。对抑癌基因 p53 的研究表明, 激活的 p53 可以抑制 EZH2 基因的表达, 使细胞周期停滞在 G1/M 期^[27]。用转染小干扰 RNA (siRNA) 或小发夹 RNA (shRNA) 同样可以抑制 EZH2 的表达, 使细胞周期在 G1、G2 和 G2/M 停滞^[28]。Yang 等^[29]发现, 长链基因间非蛋白质编码 RNA 在肝癌细胞 5' 端高表达, EZH2 与其共同介导, 在 p16、p27 等基因的启动子区域催化组蛋白过度甲基化, 导致 p16、p27 等表达水平下降, 解除 G0/G1 期阻滞, 促进了肝癌细胞的增殖。在肝癌细胞株的研究中, 发现 EZH2 可以通过表观调控抑制 miR-22, 从而下调了 galectin-9 的表达, 促进了肿瘤的生长和转移^[30]。

表观遗传的改变是肿瘤的重要标志之一, 异常的组蛋白修饰可导致抑癌基因的沉默。Cai 等^[31]发现, 三甲基化 H3K27 在肝癌组织中呈高表达, 表达越高的肝癌患者预后越差。EZH2 通过与 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 的协作, 使靶基因 CpG 岛区 DNA 甲基化, 从而导致靶基因的永久沉默, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭甚至凋亡。在一些恶性肿瘤的研究中, 发现 EZH2 可通过抑制靶基因 Ecadherin 的表达, 调控肿瘤转移能力^[32]; EZH2 可通过抑制促凋亡基因 BIK 和 NOXA 的表达来减弱乳腺癌细胞的凋亡反应, 从而促进化疗耐药^[33]; EZH2 还使 IGTA2 表达沉默, 从而促进结直肠癌的上皮-间质转换^[34]。因此, 如何利用对 EZH2 的调控, 开发治疗肝癌的新方法值得进一步深入研究。

3 EZH2 与慢性乙型肝炎

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 是乙肝病毒复制、转录的原始模板。目前慢性乙型肝炎患者通过使用干扰素或者核苷(酸)类似物抗病毒药物治疗, HBV-DNA 得到持续的抑制, 甚至出现了 HBeAg 血清学转换, 但是由于肝细胞核内 HBV cccDNA 难以被清除, 所以一旦停止使用抗病毒药物, 病毒复发大多会再次发生。因此如何清除 HBV cccDNA, 达到慢性乙型肝炎的临床治愈是近年来研究的热点。

IFN- α 主要通过免疫调节进行抗病毒治疗, 同时, 也有一定的直接抗病毒活性。有研究表明, IFN- α 可以影响 HBV cccDNA 微染色体的表观遗传。Belloni 等^[10]用 IFN- α 处理 HBV/HepG2 细胞 48 h 后, 发现 cccDNA 结合组蛋白 H4 发生去乙酰化, PRC2 家族的 EZH2、HDAC1、hSirt1, 和转录因子 YY1 的表达明显上调, 抑制了 cccDNA 的转录。进一步的研究表明, 在 IFN- α 治

疗停止后 48 h, EZH2 的表达保持不变。因此, 前基因组 RNA (Pregenome RNA, pgRNA) 转录和细胞质 HBV 核心颗粒的产生仍持续受到抑制。研究提示了 EZH2 在 IFN- α 介导的 HBV cccDNA 转录抑制过程中起到了重要的作用, 可能有助于在分子机制上进一步探究新的抗病毒治疗靶点。

4 EZH2 与 NAFLD

NAFLD 是最常见的慢性肝病之一。近年来 NAFLD 的发病率急剧上升, 尤其在儿童中的患病率也呈逐年上升趋势, 越来越受到人们的关注^[35,36]。NAFLD 有着特定的遗传背景 (即特定的基因多态性存在) 和环境因素 (如高热量饮食习惯、久坐不动的生活方式)^[36,37], 除了上述这些致病因素, 表观遗传机制也可能是导致 NAFLD 发生、发展的相关因素^[38,39]。有研究表明, 过多的营养摄入可能导致表观遗传一些特定的基因发生改变, 从而使个体变得更容易患与饮食相关的疾病, 如代谢综合征和 NAFLD^[40,41]。但是除了研究最广泛的 miRNAs, 其他表观遗传机制在 NAFLD 发病机制中的作用仍知之甚少^[38,39,42]。DNA 甲基化的调节已被证明是编码参与人体胰岛素抵抗和炎症的蛋白质相关基因^[43]。此外, 小鼠实验表明, 脂肪肝的发展与表观遗传基因的突变相关^[43]。最近, Pirola 等^[44]研究发现, 肝线粒体 DNA 的胞嘧啶甲基化与 NAFLD 的组织学损伤严重程度有关。

Vella 等^[9]研究表明, EZH2 基因或功能性突变以及基因多态性相关的下调可能在人类 NAFLD 的发生、发展过程中起到重要作用。在 NAFLD 大鼠的肝脏和游离脂肪酸处理 HepG2 细胞株中, EZH2 蛋白表达与活性均下降, 且与以下因素成负相关: (1) 脂质堆积程度; (2) 炎症标志物包括 TNF- α 、TGF- β 的表达; (3) miR-200b 和 miR-155 的表达。此外, 在上述实验中使用 EZH2 抑制剂 3-Deazaneplanocin A (DZNep) 后可显著降低 EZH2 的表达及活性, 同时脂质聚集、炎症分子和微小 RNA 的表达均明显增加。这些研究证明, EZH2 的下调加剧 NAFLD 机体内脂肪堆积和炎症反应。DZNep 可以通过直接上调 EZH2 控制表达的蛋白或 miRNA, 或作用于其他 PRC2 核心蛋白, 如 EED 和 SUZ12, 影响肝脏的脂质沉积和炎症变性^[45]。由于 NAFLD 的疾病谱比较宽泛, 包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化、肝硬化和肝癌, 因此, 关于 EZH2 在 NAFLD 中的作用, 今后还需进行更深入的研究。

5 EZH2 与肝纤维化

肝纤维化是世界范围内困扰学术界的医学难题之一, 最终导致终末期肝病, 其发病率高, 死亡率高。肝星

状细胞在肝纤维化的发生、发展过程中起到关键性作用。正常情况下, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)处于静止状态。当肝脏受到炎症或机械刺激等损伤时, 肝星状细胞被激活, 其表型由静止型转变为激活型, 高度增殖, 并转化为肌成纤维细胞样细胞(myofibroblasts, MFB)。当HSCs转变成MFB时, 细胞增殖加速, 细胞外基质(extracellularmatrix, ECM)的合成显著增多, 导致了肝纤维化的不断进展。因此, 阻断HSCs活化、增殖是控制肝纤维化的重要治疗策略^[46,47]。然而, 控制HSCs增殖和活化的机制仍不清楚^[48,49]。研究证明, Wnt/ β -catenin信号通路在细胞增殖中起着重要作用, 是肝纤维化的发生并持续进展的因素之一^[50]。Wnt/ β -catenin信号通路能被转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)诱导的HSCs激活^[51,52]。敲除 β -catenin后可以抑制细胞增殖和活化的HSCs中 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达^[53]。此外, Dickkopf家族(Dickkopf family, DKK)的过度表达, 尤其是Wnt/ β -catenin信号拮抗剂DKK-1, 能够抑制原代培养HSCs的生长^[54]。

Yang等^[11]在四氯化碳诱导的小鼠肝脏纤维化模型实验中发现, 模型小鼠的肝脏内 β -catenin表达增加。通过siRNA敲除DKK1可增加 β -catenin的表达和促进HSCs的活化。进一步研究证实, DKK1是HSCs分化过程中的转录抑制因子。以往的研究表明, 在肺癌研究过程中发现EZH2可以通过H3K27me3甲基化抑制DKK1转录。Yang等^[11]在四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型中, 证实模型鼠肝脏内HSCs及TGF- β 1诱导的HSCs中EZH2表达水平增高。通过DZNep抑制EZH2以后, 细胞活力下降并阻止了HSCs活化。siRNA敲除EZH2基因后也可以阻止HSCs活化。在敲除EZH2基因的HSCs中也得到了相似的结果。同样, 敲除EZH2基因可以抑制TGF- β 1诱导的HSCs中 β -catenin的表达, 使HSCs活化。这个实验首次证明了EZH2可以通过抑制DKK1激活Wnt/ β -catenin信号通路, 是体外和体内HSCs活化的一个关键调节因素。因此, EZH2是否可以作为肝纤维化治疗方面的靶点值得进一步研究。

6 结论

总之, EZH2作为表观遗传学研究中一个重要的组蛋白甲基转移酶, 在免疫方面发挥着不可忽视的作用, 参与许多肝脏疾病的发生发展, 其作用日益得到人们的重视。目前, 体外实验发现EZH2可能与IFN- α 抑制HBV cccDNA复制有着密切的关系, 动物实验发现EZH2与NAFLD、肝纤维化发病机制也有一定的关联性, 对其作用机制有了一定的认识。但许多方面的具体机制还

不十分明确, 是否能成为肝病治疗的新靶点有待进一步深入研究。同时, 在自身免疫性肝病及其他原因导致的慢性肝病、甚至肝衰竭方面的作用也有进一步的研究价值。随着对EZH2基因在肝病方面的进一步探索, 相信研究成果有可能为今后肝病的防治带来新的方法。

7 参考文献

- Hébert M, Potin S, Sebbagh M, Bertoglio J, Bréard J, Hamelin J. Rho-ROCK-dependent ezrin-radixin-moesin phosphorylation regulates Fas-mediated apoptosis in Jurkat cells. *J Immunol* 2008; 181: 5963-5973 [PMID: 18941185 DOI: 10.4049/jimmunol.181.9.5963]
- Mozzetta C, Pontis J, Fritsch L, Robin P, Portoso M, Proux C, Margueron R, Ait-Si-Ali S. The histone H3 lysine 9 methyltransferases G9a and GLP regulate polycomb repressive complex 2-mediated gene silencing. *Mol Cell* 2014; 53: 277-289 [PMID: 24389103 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.12.005]
- Cardoso C, Mignon C, Hetet G, Grandchamps B, Fontes M, Colleaux L. The human EZH2 gene: genomic organisation and revised mapping in 7q35 within the critical region for malignant myeloid disorders. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 174-180 [PMID: 10780782 DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200439]
- Kuzmichev A, Jenuwein T, Tempst P, Reinberg D. Different EZH2-containing complexes target methylation of histone H1 or nucleosomal histone H3. *Mol Cell* 2004; 14: 183-193 [PMID: 15099518 DOI: 10.1016/S1097-2765(04)00185-6]
- Simon JA, Lange CA. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in cancer epigenetics. *Mutat Res* 2008; 647: 21-29 [PMID: 18723033 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.07.010]
- Visser HP, Gunster MJ, Kluin-Nelemans HC, Manders EM, Raaphorst FM, Meijer CJ, Willemze R, Otte AP. The Polycomb group protein EZH2 is upregulated in proliferating, cultured human mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 112: 950-958 [PMID: 11298590 DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02641.x]
- Bryant RJ, Cross NA, Eaton CL, Hamdy FC, Cunliffe VT. EZH2 promotes proliferation and invasiveness of prostate cancer cells. *Prostate* 2007; 67: 547-556 [PMID: 17252556 DOI: 10.1002/pros.20550]
- Tumes DJ, Onodera A, Suzuki A, Shinoda K, Endo Y, Iwamura C, Hosokawa H, Koseki H, Tokoyoda K, Suzuki Y, Motohashi S, Nakayama T. The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4(+) T helper type 1 and type 2 cells. *Immunity* 2013; 39: 819-832 [PMID: 24238339 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.09.012]
- Vella S, Gnani D, Crudele A, Ceccarelli S, De Stefanis C, Gaspari S, Nobili V, Locatelli F, Marquez VE, Rota R, Alisi A. EZH2 down-regulation exacerbates lipid accumulation and inflammation in in vitro and in vivo NAFLD. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 24154-24168 [PMID: 24351808 DOI: 10.3390/ijms141224154]
- Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, Pediconi N, Volz T, Pollicino T, Petersen J, Raimondo G, Dandri M, Leverero M. IFN- α inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. *J Clin Invest* 2012; 122: 529-537 [PMID: 22251702 DOI: 10.1172/JCI58847]
- Yang Y, Chen XX, Li WX, Wu XQ, Huang C, Xie J, Zhao YX, Meng XM, Li J. EZH2-mediated repression of Dkk1 promotes hepatic stellate cell activation and hepatic fibrosis. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2317-2328 [PMID: 28332284 DOI: 10.1111/jcmm.13153]

- 12 Mu Y, Zou M, Sun X, He B, Xu X, Liu Y, Zhang L, Chi W. BASIC PENTACYSTEINE Proteins Repress ABCISIC ACID INSENSITIVE4 Expression via Direct Recruitment of the Polycomb-Repressive Complex 2 in Arabidopsis Root Development. *Plant Cell Physiol* 2017; 58: 607-621 [PMID: 28138058 DOI: 10.1093/pcp/pcx006]
- 13 Schuettengruber B, Bourbon HM, Di Croce L, Cavalli G. Genome Regulation by Polycomb and Trithorax: 70 Years and Counting. *Cell* 2017; 171: 34-57 [PMID: 28938122 DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.002]
- 14 Su IH, Dobenecker MW, Dickinson E, Oser M, Basavaraj A, Marqueron R, Viale A, Reinberg D, Wülfing C, Tarakhovskiy A. Polycomb group protein ezh2 controls actin polymerization and cell signaling. *Cell* 2005; 121: 425-436 [PMID: 15882624 DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.029]
- 15 He S, Wang J, Kato K, Xie F, Varambally S, Mineishi S, Quirk R, Mochizuki K, Liu Y, Nieves E, Mani RS, Chinnaiyan AM, Marquez VE, Zhang Y. Inhibition of histone methylation arrests ongoing graft-versus-host disease in mice by selectively inducing apoptosis of alloreactive effector T cells. *Blood* 2012; 119: 1274-1282 [PMID: 22117046 DOI: 10.1182/blood-2011-06-364422]
- 16 Jacob E, Hod-Dvorai R, Ben-Mordechai OL, Boyko Y, Avni O. Dual function of polycomb group proteins in differentiated murine T helper (CD4+) cells. *J Mol Signal* 2011; 6: 5 [PMID: 21624129 DOI: 10.1186/1750-2187-6-5]
- 17 Wang H, Liu C, Cheng J, Liu J, Zhang L, He C, Shen WH, Jin H, Xu L, Zhang Y. Correction: Arabidopsis Flower and Embryo Developmental Genes are Repressed in Seedlings by Different Combinations of Polycomb Group Proteins in Association with Distinct Sets of Cis-regulatory Elements. *PLoS Genet* 2017; 13: e1006574 [PMID: 28122004 DOI: 10.1371/journal.pgen.1006574]
- 18 Chang S, Aune TM. Dynamic changes in histone-methylation 'marks' across the locus encoding interferon-gamma during the differentiation of T helper type 2 cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 723-731 [PMID: 17546034 DOI: 10.1038/ni1473]
- 19 Hod-Dvorai R, Jacob E, Boyko Y, Avni O. The binding activity of Mel-18 at the Il17a promoter is regulated by the integrated signals of the TCR and polarizing cytokines. *Eur J Immunol* 2011; 41: 2424-2435 [PMID: 21674483 DOI: 10.1002/eji.201141620]
- 20 Tong Q, He S, Xie F, Mochizuki K, Liu Y, Mochizuki I, Meng L, Sun H, Zhang Y, Guo Y, Hexner E, Zhang Y. Ezh2 regulates transcriptional and posttranslational expression of T-bet and promotes Th1 cell responses mediating aplastic anemia in mice. *J Immunol* 2014; 192: 5012-5022 [PMID: 24760151 DOI: 10.4049/jimmunol.1302943]
- 21 Li X, Chen H, Cai Y, Zhang P, Chen Z. Association of STAT4 and PTPN22 polymorphisms and their interactions with type-1 autoimmune hepatitis susceptibility in Chinese Han children. *Oncotarget* 2017; 8: 60933-60940 [PMID: 28977835 DOI: 10.18632/oncotarget.17458]
- 22 Sun W, Wu HY, Chen S. Influence of TBX21 T-1993C variant on autoimmune hepatitis development by Yin-Yang 1 binding. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8500-8511 [PMID: 29358858 DOI: 10.3748/wjg.v23.i48.8500]
- 23 Singh P, J FPD. A Biomolecular Network Driven Proteinic Interaction in HCV Clearance. *Cell Biochem Biophys* 2018; 76: 161-172 [PMID: 29313175 DOI: 10.1007/s12013-017-0837-y]
- 24 Zhu DY, Jiang LF, Deng XZ, Xiao W, Pei JP, Li BJ, Wang CJ, Zhang JH, Zhang Q, Zhou ZX, Ding WL, Xu XD, Yue M. TBX21 polymorphisms are associated with virus persistence in hepatitis C virus infection patients from a high-risk Chinese population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1309-1318 [PMID: 25759111 DOI: 10.1007/s10096-015-2337-6]
- 25 Schmitt AM, Chang HY. Long Noncoding RNAs in Cancer Pathways. *Cancer Cell* 2016; 29: 452-463 [PMID: 27070700 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.010]
- 26 Wilson BG, Wang X, McKenna ES, Lemieux ME, Cho YJ, Koellhoffer EC, Pomeroy SL, Orkin SH, Roberts CW. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell* 2010; 18: 316-328 [PMID: 20951942 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.006]
- 27 Zhang HM, Chen SQ, Yao SZ. Expression and clinical implications of enhancer of Zeste homolog 2 and p53 protein in squamous cell carcinoma and precancerous lesions in the cervix. *Genet Mol Res* 2016; 15: [PMID: 27323178 DOI: 10.4238/gmr.15027408]
- 28 Margueron R, Li G, Sarma K, Blais A, Zavadil J, Woodcock CL, Dynlacht BD, Reinberg D. Ezh1 and Ezh2 maintain repressive chromatin through different mechanisms. *Mol Cell* 2008; 32: 503-518 [PMID: 19026781 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.11.004]
- 29 Yang F, Zhang L, Huo XS, Yuan JH, Xu D, Yuan SX, Zhu N, Zhou WP, Yang GS, Wang YZ, Shang JL, Gao CF, Zhang FR, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans. *Hepatology* 2011; 54: 1679-1689 [PMID: 21769904 DOI: 10.1002/hep.24563]
- 30 Chen S, Pu J, Bai J, Yin Y, Wu K, Wang J, Shuai X, Gao J, Tao K, Wang G, Li H. EZH2 promotes hepatocellular carcinoma progression through modulating miR-22/galectin-9 axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 3 [PMID: 29316949 DOI: 10.1186/s13046-017-0670-6]
- 31 Cai MY, Hou JH, Rao HL, Luo RZ, Li M, Pei XQ, Lin MC, Guan XY, Kung HF, Zeng YX, Xie D. High expression of H3K27me3 in human hepatocellular carcinomas correlates closely with vascular invasion and predicts worse prognosis in patients. *Mol Med* 2011; 17: 12-20 [PMID: 20844838 DOI: 10.2119/molmed.2010.00103]
- 32 Luo M, Li Z, Wang W, Zeng Y, Liu Z, Qiu J. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression. *Cancer Lett* 2013; 333: 213-221 [PMID: 23354591 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.01.033]
- 33 Si X, Zang R, Zhang E, Liu Y, Shi X, Zhang E, Shao L, Li A, Yang N, Han X, Pan B, Zhang Z, Sun L, Sun Y. LncRNA H19 confers chemoresistance in ERα-positive breast cancer through epigenetic silencing of the pro-apoptotic gene BIK. *Oncotarget* 2016; 7: 81452-81462 [PMID: 27845892 DOI: 10.18632/oncotarget.13263]
- 34 Ferraro A, Mourtzoukou D, Kosmidou V, Avlonitis S, Kontogeorgos G, Zografos G, Pintzas A. EZH2 is regulated by ERK/AKT and targets integrin alpha2 gene to control Epithelial-Mesenchymal Transition and anoikis in colon cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 243-254 [PMID: 23116973 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.10.009]
- 35 Corte CD, Ferrari F, Villani A, Nobili V. Epidemiology and Natural History of NAFLD. *J Med Biochem* 2015; 34: 13-17 [PMID: 28356818 DOI: 10.2478/jomb-2014-0049]
- 36 Larrain S, Rinella ME. A myriad of pathways to NASH. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 525-548 [PMID: 22824479 DOI: 10.1016/j.cld.2012.05.009]
- 37 Naik A, Košir R, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics* 2013; 102: 84-95 [PMID: 23545492 DOI: 10.1016/j.ygeno.2013.03.007]
- 38 Zimmer V, Lammert F. Genetics and epigenetics in the fibrogenic evolution of chronic liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 269-280 [PMID: 21497744 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.007]

- 39 Sookoian S, Pirola CJ. DNA methylation and hepatic insulin resistance and steatosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 350-356 [PMID: 22617561 DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283546f9f]
- 40 Ruemmele FM, Garnier-Lengliné H. Why are genetics important for nutrition? Lessons from epigenetic research. *Ann Nutr Metab* 2012; 60 Suppl 3: 38-43 [PMID: 22614817 DOI: 10.1159/000337363]
- 41 Agnihotri S, Zadeh G. Metabolic reprogramming in glioblastoma: the influence of cancer metabolism on epigenetics and unanswered questions. *Neuro Oncol* 2016; 18: 160-172 [PMID: 26180081 DOI: 10.1093/neuonc/nov125]
- 42 Ceccarelli S, Panera N, Gnani D, Nobili V. Dual role of microRNAs in NAFLD. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 8437-8455 [PMID: 23594995 DOI: 10.3390/ijms14048437]
- 43 Sookoian S, Rosselli MS, Gemma C, Burgueño AL, Fernández Gianotti T, Castaño GO, Pirola CJ. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α promoter. *Hepatology* 2010; 52: 1992-2000 [PMID: 20890895 DOI: 10.1002/hep.23927]
- 44 Pirola CJ, Gianotti TF, Burgueño AL, Rey-Funes M, Loidl CF, Mallardi P, Martino JS, Castaño GO, Sookoian S. Epigenetic modification of liver mitochondrial DNA is associated with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut* 2013; 62: 1356-1363 [PMID: 22879518 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302962]
- 45 Tan J, Yang X, Zhuang L, Jiang X, Chen W, Lee PL, Karuturi RK, Tan PB, Liu ET, Yu Q. Pharmacologic disruption of Polycomb-repressive complex 2-mediated gene repression selectively induces apoptosis in cancer cells. *Genes Dev* 2007; 21: 1050-1063 [PMID: 17437993 DOI: 10.1101/gad.1524107]
- 46 Fang L, Zhan S, Huang C, Cheng X, Lv X, Si H, Li J. TRPM7 channel regulates PDGF-BB-induced proliferation of hepatic stellate cells via PI3K and ERK pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 272: 713-725 [PMID: 23958495 DOI: 10.1016/j.taap.2013.08.009]
- 47 Guo J, Friedman SL. Hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 413-426 [PMID: 17979077 DOI: 10.1055/s-2007-991517]
- 48 Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol* 2015; 62: S15-S24 [PMID: 25920084 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.039]
- 49 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]
- 50 Liu Y, Zhou R, Yuan X, Han N, Zhou S, Xu H, Guo M, Yu S, Zhang C, Yin T, Wu K. DACH1 is a novel predictive and prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma as a negative regulator of Wnt/ β -catenin signaling. *Oncotarget* 2015; 6: 8621-8634 [PMID: 25940701 DOI: 10.18632/oncotarget.3281]
- 51 Monga SP. β -Catenin Signaling and Roles in Liver Homeostasis, Injury, and Tumorigenesis. *Gastroenterology* 2015; 148: 1294-1310 [PMID: 25747274 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.056]
- 52 Sun X, He Y, Ma TT, Huang C, Zhang L, Li J. Participation of miR-200a in TGF- β 1-mediated hepatic stellate cell activation. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 11-23 [PMID: 24242045 DOI: 10.1007/s11010-013-1895-0]
- 53 Ge WS, Wang YJ, Wu JX, Fan JG, Chen YW, Zhu L. β -catenin is overexpressed in hepatic fibrosis and blockage of Wnt/ β -catenin signaling inhibits hepatic stellate cell activation. *Mol Med Rep* 2014; 9: 2145-2151 [PMID: 24691643 DOI: 10.3892/mmr.2014.2099]
- 54 Cheng JH, She H, Han YP, Wang J, Xiong S, Asahina K, Tsukamoto H. Wnt antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G39-G49 [PMID: 18006602 DOI: 10.1152/ajpgi.00263.2007]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同角的数字并排,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。

直肠神经内分泌肿瘤的内镜诊治进展

张昱, 郭强

张昱, 郭强, 云南省第一人民医院消化内科 云南省消化疾病内科研究所 云南省昆明市 650032

郭强, 主任医师, 教授, 主要从事消化内镜微创诊疗、胃肠肿瘤分子机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金项目, Nos. 81502128, 81260323。

作者贡献分布: 本文由张昱与郭强共同完成。

通讯作者: 郭强, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市金碧路157号, 云南省第一人民医院消化内科, 云南省消化疾病内科研究所。

gqkj003@sina.com

电话: 0871-63627396

收稿日期: 2018-04-03

修回日期: 2018-05-14

接受日期: 2018-05-16

在线出版日期: 2018-06-08

Endoscopic treatment of rectal neuroendocrine tumors

Yu Zhang, Qiang Guo

Yu Zhang, Qiang Guo, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Yunnan Provincial Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81502128 and No. 81260323.

Correspondence to: Qiang Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Yunnan Provincial Institute of Digestive Disease, 157 Jinbi Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. gqkj003@sina.com

Received: 2018-04-03

Revised: 2018-05-14

Accepted: 2018-05-16

Published online: 2018-06-08

Abstract

The rectum is one of the most frequent location where

gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (NETs) are found. With the increasingly widespread availability of colonoscopy screening, the detection rate of rectal NETs has markedly increased, most of which are localized lesions without regional invasion or distant metastasis. Therefore, endoscopic resection is acknowledged as a leading therapeutic approach. Endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, and transanal endoscopic microsurgery are therapies that have been prevalently applied and technically improved in recent years, which assure increasing complete resection rate and good overall prognosis.

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

Key Words: Rectal neuroendocrine tumors; Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; colonoscopy screening; Endoscopic mucosal resection; Endoscopic submucosal dissection

Zhang Y, Guo Q. Endoscopic treatment of rectal neuroendocrine tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 957-963 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/957.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.957>

摘要

直肠是胃肠胰神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)最常见的发生部位之一。近年来随着结肠镜筛查的普及,直肠NETs的检出率较以前显著升高,且绝大部分是无周围侵犯和远处转移的局限性病变。因此内镜下治疗成为直肠NETs的主要治疗手段。目前主要应用的内镜治疗方法包括内镜下黏膜切除术、内镜下黏膜剥离术和经肛内镜微创手术等。临床应用上述方法不断被改进,互有优势,互相补充,极大地提高了直肠NETs的完整切除率和远期疗效。

关键词: 直肠神经内分泌肿瘤; 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 结肠镜筛查; 内镜下黏膜切除术; 内镜下黏膜剥离术

核心提要: 直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)多为高分化的G1、G2级肿瘤, 因其具有一定的转移能力, 故仍属于恶性肿瘤范畴。近年来随着消化内镜诊疗技术的进展和普及, 直肠NETs的早期检出率显著上升, 且绝大部分病变能够获得完整切除, 极大地提高了疾病的治愈率。

张昱, 郭强. 直肠神经内分泌肿瘤的内镜诊治进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(16): 957-963 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/957.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.957>

0 引言

胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, GEP-NETs)是一组起源于胃肠道和胰腺神经内分泌细胞的异质性肿瘤。其能产生5-羟色胺代谢产物或多肽激素, 如胰高血糖素、胰岛素、胃泌素或促肾上腺皮质激素等。2010年WHO启用新的分类方法, 根据异型程度将GEP-NETs分为神经内分泌瘤G1、G2级, 神经内分泌癌和混合型腺-神经内分泌癌等四种。G1、G2级属于高分化的NETs。过去临床上常用的“类癌”(carcinoid tumor)一词泛指全身部位发生的NETs, 而在新WHO分类中, “类癌”仅指分化程度最高的G1级GEP-NETs^[1]。需要指出的是, 虽然类癌由类似于正常神经内分泌细胞的特征的细胞所组成, 且生长缓慢, 大多不引起明显的临床症状, 但其仍然具有一定的转移能力, 故仍属于恶性肿瘤范畴^[1]。消化道NETs可发生在从食管到直肠的消化道的任何部位, 以阑尾、回肠和直肠最为多见^[2,3]。世界范围内, 发生在直肠的NETs占有部位NETs的12.6%。在美国, 直肠NETs在消化道NETs的占比(34.6%)仅次于小肠(35.4%)^[4]。而奥地利的研究则提示直肠是该国消化道NETs第四常见的发生部位(15.4%)^[5]。相比之下, 亚洲的直肠NETs发生率则要更高(约50%), 这可能与种族差异和亚洲人接受更为频密的内镜筛查相关^[6,7]。我国尚缺乏准确的统计数据。2012年有国内学者回顾了1954-2011年国内相关文献, 总结GEP-NETs共计11671例, 发现直肠(24.3%)是仅次于胰腺(49.8%)的第二好发部位^[8]。但就整体而言, 直肠NETs只占有直肠来源恶性肿瘤的1.1%-1.3%, 在临床上少见^[9]。

1 直肠NETs内镜治疗前的评估

近年来, 随着消化内镜治疗技术的进展和普及, 直肠NETs的检出率显著上升。白光内镜下, 直肠NETs通常表现为圆形或类圆形扁平隆起样, 表面黏膜光滑, 色泽正常或浅黄, 大部分直径在1 cm以下, 少数大于2 cm。和增生性或腺瘤性息肉相比不同的是, NETs表面没有明显的腺管开口形态, 内镜下NBI染色有利于区分它们。

1.1 直肠NETs分期和转移危险因素 分期是直肠NETs预后的主要影响因素。AJCC/UICC在直肠NETs的TNM分期中对T1的定义为: 肿瘤局限于黏膜下层且长径≤20 mm。研究发现, 局限期(T₁N₀M₀/Stage I)的直肠NETs患者术后5年生存率达到94%-100%, 而有淋巴结转移或远处转移的患者5年生存率分别只有54%-74%和15%-37%^[10,11]。近年来由于结肠镜筛查的普及, 直肠NETs的检出率显著升高^[3,12], 且绝大多数(约80%)是无症状、无肌层侵犯和远处转移的早期局限期病变^[3,13], 而检出时已有局部浸润或远处转移的进展期病变仅占2%-5%^[4,10,14]。此外, 一些病理特征也被证明对直肠NETs的转移和术后复发有预测作用。这些转移危险因素包括: 肿瘤大小、病灶的溃疡或凹陷性改变、侵犯肌层、细胞有丝分裂指数和淋巴血管浸润等^[15]。一项大样本的预后研究($n = 347$)发现, 肿瘤直径>14 mm、核分裂率≥2/10个高倍视野以及是否有淋巴血管浸润能够作为独立的肿瘤转移预测因子。病变的溃疡样或中央凹陷样改变对肿瘤转移没有预测作用。没有涉及上述预测因素的患者均没有发生淋巴结和远处器官转移, 而他们的3年生存率也达到100%^[16]。而另一项相似的研究则提出, 肌层侵犯与否也具有独立的转移预测作用^[17]。

由此可见, 结肠镜检查对于早期诊断直肠NETs, 提升患者预后具有重要意义。而疾病分期和转移因素的评价, 也对治疗方式的选择和术后随访策略的制定有指导意义。对于未侵犯肌层且无周围区域转移证据的直肠局限期NETs, 即分期为T₁N₀M₀/Stage I, 内镜切除是理想的治疗方式。除此之外, 均应考虑外科手术切除。而具有高转移风险的病变, 则需要密切的术后随访。

1.2 超声内镜和影像学评估的意义 过去在消化内镜普及应用前, 消化道NETs多在腹部外科手术过程中偶然发现, 或是由于病情进展引起类癌综合征的相关症状时才被诊断^[18]。而消化内镜筛查结合超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)、MRI和CT等影像学技术的运用, 使得早期局限期类癌的检出率大大增加, 也显著提升了肿瘤分期的准确性^[19]。2012年欧洲神经内分泌肿瘤协会(ENETS)的共识指南中提出了对直

肠NETs的诊断规范^[14]. 对于内镜检查疑诊直肠NETs的病变, 如组织病理活检证实, 均应在切除前使用EUS评估病变的大小、深度(尤其是肌层的浸润情况)以及周围淋巴结的情况. 研究证实EUS对类癌病变的浸润深度评估的准确率高达91%-100%^[16,20,21]. 扫查范围受限是EUS的缺陷, 而MRI对区域淋巴结敏感的优点则使得二者可以很好地互补. 对直径>10 mm的肿瘤, 除EUS外, 建议行盆腔MRI或CT扫描, 以进一步排除潜在淋巴结和远处转移^[11]. 直径>20 mm的高分化NETs, 可行奥曲肽显像检查^[11]. 对于内镜下切除后方通过病理证实为NETs的病变, 如病变直径<10 mm且不具有转移的危险因素, 则不再需要进一步处理^[11,12]. 如具有转移的高危因素, 则应行EUS甚至MRI评估是否有病变残留以及潜在的淋巴结侵犯^[11,16].

2 直肠NETs内镜治疗方法的选择

如上所述, 直肠NETs虽然生长缓慢, 但仍有转移的风险. 因此其治疗方式的选择取决于病变的大小和转移的风险评估^[15,22]. 内镜下切除(endoscopic resection, ER)是目前直肠NETs治疗的主要方式. 但目前国内外指南提出的ER指征和临床实践似乎稍有出入. 多项临床研究均以"局限于黏膜下层, 直径<20 mm, 排除局部和远处转移"作为内镜治疗的标准^[23-25]. 而2016年ENETS在结直肠NETs治疗指南的更新中则严格指出, 对于直径<10 mm的G1、G2级病变, 若局限于黏膜下层, 在排除局部和远处转移后, 可以选择ER治疗. 对于直径在10-20 mm之间的G1、G2级病变, 即使术前评估为T1分期, 也建议外科局部切除(local resection)^[26]. 中国临床肿瘤学会(CSCO)2016年出版的《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识》基本沿用了ENETS的标准. 但同时也指出, 对于<20 mm的病变建议先行EUS检查, 明确肿瘤的侵犯深度, 再决定是否经肛或内镜下局部切除^[27]. 这可能是考虑到内镜治疗技术的不断成熟和普及, 以及患者对微创治疗方式的需求. 目前临床上采用的ER方法包括常规息肉切除术、内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosa resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)等.

2.1 EMR-C、EMR-L的原理与优势 常规息肉切除术和普通的EMR是标准的直肠NETs内镜切除方法, 但研究发现二者不能保证足够的切缘范围, 有肿瘤残余的风险^[28,29]. 故在EMR的基础上改良形成了透明帽辅助内镜下黏膜切除术(cap-assisted EMR, EMR-C)和套扎器法内镜黏膜下切除术(EMR with ligation device, EMR-L)^[30,31]. EMR-C通过盐水注射分离黏膜及黏膜下组织, 利用负压将病灶黏膜吸入透明帽内, 再使用电圈

套器切除. EMR-L则先将病变用套扎器吸起, 再使用橡皮筋结扎病变基底部, 最后利用电圈套器在皮筋下方将病变切除. 相比常规息肉切除术/普通EMR, EMR-C和EMR-L能够切得更深以提高切除效果. 对比研究发现, 二者的完整切除率均高于常规息肉切除术/普通EMR(59.1%), 但EMR-L对病变的完整切除率要显著高于EMR-C(94.8% vs 72.4%)^[32-34].

2.2 ESD的优势与劣势 ESD的优势在于能够对病变黏膜进行整块切除, 而且其对病变的完整切除率与EMR-L几乎一致(94.8% vs 93.9%)^[33,34]. 近期Wang等^[35]的研究报道, ESD($n = 25$)对直径在7-16 mm的直肠NETs, 其完整切除率和术后的病理完全缓解率(pathological complete response)均为100%, 显著高于EMR-C($n = 30$)的83.3%和70%. Arezzo等^[36]纳入11项相关研究进行meta分析后也得出, 对于直径5-20 mm之间并于术前评估没有浸润转移情况的结直肠NETs, ESD的整块黏膜切除率、根治切除率均高于EMR(89.9% vs 34.9%和79.6% vs 36.2%), 但并发穿孔的发生率也高于EMR(4.9% vs 0.9%). 由此可看出, 对于较大的病变, ESD相比器械辅助的EMR(EMR-C和EMR-L)切得更深、面积更大, 故能获得更高的完整切除率. 但ESD并发穿孔的风险明显高于EMR, 因而对内镜医师的技术要求更高. 对于较小的病变(直径<10 mm), Choi等^[24]的研究没有发现ESD和EMR-L在完整切除率方面的区别(80.6% vs 82.8%, $P = 0.833$), 但EMR-L无论手术耗时、操作难易程度都比ESD更低. 对二种术式均未能行完全切除的患者进行为期3年的随访, 均没有患者出现复发或转移. 另一项由Niimi等^[33]完成的研究也获得了相似的结果. 说明EMR-L对于治疗较小的直肠NETs更有优势. 且由于较低的穿孔风险, EMR-L更适合用于处理低位直肠的病变.

2.3 补救性内镜切除的选择 由于小的NETs大多像增生性息肉或脂肪瘤一样显示出良性的生物学行为, 有时医师在处理病变时为了方便会选择活检钳摘除或圈套器勒除这样的方法. 但在没有使用盐水分离抬高黏膜层, 或没有透明帽、套扎器辅助的情况下, 上述方法并不能保证切除深度. 一旦病变切缘不净, 必须要评估补救性的处理措施. 对于首次切除失败或未完全切除的病变均应行第二次补救性切除. 在补救性切除前, 需要对上次切除形成的疤痕部位行EUS检查, 以评估是否有病变残余或淋巴结浸润, 这一点对于较大的病变(直径>5 mm)尤为重要^[21]. 此外, 盆腔MRI对未完全切除的病灶也有较高的敏感性. 对于补救性处理术式的选择, Jeon等^[37]认为EMR-C是有效而可行的: 他们使用EMR-C对31例首次切除失败(常规息肉切除法或普通EMR)的直肠类癌进行补救性切除, 病理结果证实所有

病变均被完全切除. 另一项类似的研究则指出ESD也是一种有效的补救性切除方法^[38], 但其较高的并发症风险, 耗时费力等缺陷使其在与EMR-C甚至外科手术的比较中缺乏竞争力.

保证切缘阴性是直肠NETs内镜治疗所必须达到的目标. 部分病变在第一次切除治疗后, 显微镜下仍能发现个别或少数肿瘤细胞. 即使这种显微镜下的切缘阳性表现并不是疾病复发或转移的预测因素, 仍有必要在病变切除后对周边切缘行电灼处理以彻底净化切缘^[16,39]. 值得一提的是, Park等^[16]研究指出, 对于是否达到病变完整切除, 内镜下观察评估和病理学评估的敏感性和特异性分别为81% vs 100%和99% vs 70%. 病理评估的特异性低于内镜下评估. 在这种情况下, 病理报告认定的切除不干净有可能导致不必要的追加手术.

2.4 外科手术切除 对不适合内镜下切除的直肠NETs可以选择外科手术切除. 目前常用的外科术式为经肛门切除和传统的根治性切除. 经肛门切除适用于直径20 mm左右且没有肌层浸润和淋巴结侵犯的病变: 对于距肛缘5 cm以内的低位病变, 传统的经肛局部切除术(local transanal resection, TAR)效果较好^[40]. 而中位和高位直肠的病变则可选择经肛内镜微创手术治疗(transanal endoscopic microsurgery, TEM)^[41]. 经肛门切除的优势在于术野更清晰, 切除范围更深更广. TEM也可以作为消化内镜下未能完全切除后的补救治疗. 而对于20 mm以上, 伴有肌层侵犯或淋巴结受累甚至远处转移的病变, 外科根治性切除(经腹直肠切除术或经腹会阴直肠切除术)是唯一选择, 其可降低肠出血、肠梗阻等并发症风险, 但并不能延长患者生存期^[22].

2.5 术后随访 直肠NETs内镜术后的随访方案制定需要考虑病变大小、深度、淋巴血管浸润、神经周围侵犯等转移危险因素. 现行的ENETS的指南指出^[14], 在保证完整切除的情况下, 直径<10 mm的G1、G2级直肠NETs, 复发可能极低, 不需要随访. G3级的神经内分泌癌则最少每年1次结肠镜复查, 持续5年. 直径10-20 mm的病变, 无论病理分级如何, 术后第12、24个月应行结肠镜、EUS和MRI检查. 直径>20 mm的G1、G2级病变, 完整切除后应于术后每6-12 mo复查结肠镜、EUS和MRI, >20 mm的G3级病变应在术后1年内每4-6 mo随访, 1年后改为每年随访. 需要注意的是, Holinga等^[42]的研究观察到, 少数完整切除的, 直径>10 mm的病例(2/24)在术后26 mo出现了淋巴结转移. 因此, 为了慎重起见, 该类患者可在术后3年内每6 mo行EUS检查. 而对存在转移危险因素的病变, 推荐于术后前3年应每6 mo行结肠镜和EUS, 此后改为每年复查^[14,16]. 理论上, 结肠镜随访中对手术部位取材活检有助于早期发现复

发病变, 但目前尚无研究证实其价值. 此外, ENETS还推荐术后5年内每年行肝脏MRI或CT扫描, 以排除肝转移^[14]. 由于缺乏相关临床研究资料, 对于随访时长目前仍无定论. 有的研究中心建议对具有转移风险的病变术后持续5-10年的随访^[22].

由于NETs构成细胞的神经内分泌特性, 其特异性分泌的多种蛋白作为标记物对NETs的诊断和随访均有重要意义. 最具代表性的是则是嗜铬粒蛋白(CgA)和5-羟吲哚乙酸(5-HIAA). 其中5-HIAA是5-羟色胺(5-HT)的代谢终产物. 监测血清CgA和尿5-HIAA水平可以作为NETs的一种随访手段, 其表达水平的升高提示可能有NETs的复发. 但由于内镜治疗的直肠NETs一般体积较小且为局限性, 大多不具有分泌特性, 故监测CgA和5-HIAA水平并不作为常规随访手段.

3 一些值得探讨的问题

3.1 内镜治疗指征的判定 国际权威的欧洲(ENETS)和美国(NCCN)指南, 以及我国(CSCO)指南中对于直肠NETs的内镜处理原则略有差异. 譬如, CSCO共识和ENETS指南均提出对直肠NETs应先分大小、级别, 再分期, 最后决定是否内镜治疗. 而NCCN则要求先分期, 再分大小、级别. 但使用两套标准最终对于同一个病灶所确定的治疗方式基本相同^[43]. 内镜治疗直肠NETs的前提必须是局限期病变, 即临床分期中的T₁N₀M₀/Stage I. 但上述3个共识或指南对推荐内镜治疗的局限期直肠NETs在病变大小上似乎限定严格, 均为<10 mm. 对于直径10-20 mm的病变更推荐使用外科局部切除或经肛切除. 而在国内外的临床研究或临床实践中, 更多将病变直径20 mm设为直肠NETs内镜治疗的上限^[23-25], 一方面是因为20 mm以下的病变其转移风险最多为30%, 而>20 mm的病变其转移风险陡增到57%-80%^[44,45]. 另一方面则可能是考虑到ESD等技术极高的完整切除率, 以及微创、并发症发生率相对外科手术较低等优点.

此外我们在临床实践中, 也偶尔能碰到>20 mm的局限性病变, 如果严格按照现行标准寻求外科处理, 从经济性、患者接受度等方面会存在争议. 随着内镜治疗技术手段的创新, 以及EUS、MRI等辅助评估手段的发展, >20 mm的直肠NETs是否也可以在严格术前评估的前提下, 选用内镜下切除, 而后再通过严密的随访观察及时发现并处理复发转移? 这个问题值得内镜医师思考.

3.2 术前活检的价值 术前病理活检有助于明确直肠NETs的病理组织学特点, 并进行病理学分级. 而分级是指导治疗方法选择的重要因素. 譬如我国2016年版

的胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识就指出, G3级的直肠神经内分泌癌应按照结肠腺癌规范进行手术^[27]。直肠NETs起源于黏膜下层, 对于较小的病变(<5 mm), 如未经过细致镜下辨别而进行活检甚至钳除, 可能切除不完全且影响下次镜下治疗时的定位。对于较大的(>5 mm), 或具有不典型外观(带蒂、伞状、表面凹陷等)的疑诊NETs, 在不影响接内镜治疗的前提下, 可以选择术前活检。随着内镜医师对直肠NETs的深入认识, 大部分病变通过镜下观察即可初步诊断, 加之ESD等方法能够保证极高的完整切除率, 术前活检不再是必需, 而术后整体切除标本的详细病理组织学评估则更有价值。

3.3 我国消化道NETs内镜治疗和随访的规范 我国的消化内镜治疗水平位居世界前列, 消化道NETs的数量庞大。但现实情况是, 我国有关消化道NETs的内镜治疗的研究分析甚少。虽然我国CSCO的指南也对消化道NETs的内镜治疗各方面进行了规范, 但支撑的研究证据更多来源于国外。国内的诊疗中心由于技术能力、执行程度、地域经济水平等方面的差异限制了研究工作的顺利开展。下一步, 开展更多基于我国患者资料的NETs内镜治疗研究具有重要意义。

4 结论

随着内镜筛查的普及, 直肠NETs的发病率较过去有了极大的增加, 随之而来的是该病流行病学特征、诊断标准、治疗策略的改变, 以及治疗手段的进步。目前, 绝大多数早期发现的局限期病变能够通过内镜下治疗以达到完全切除, EMR、ESD甚至TEM等微创治疗技术各有优势, 适用于具有不同病理特点的病变。而MRI、EUS等检查则是必不可少的术前评估手段, 它们能对病变的浸润深度、是否侵犯血管、淋巴结等情况进行精确评价。为了达到治疗效果的最大化, 内镜医师应当严格遵照诊断标准, 对病变的病理特点进行充分评估, 以选择最适合的术式, 获得最优的治疗效果。在不断的临床实践中, 我们也遇到了一些新的问题, 比如治疗指征的掌握, 内镜治疗和术后随访的规范等。从临床指导的角度, 我们希望国内多进行一些大样本的相关研究, 为我国消化道NETs的内镜治疗体系的建立提供更多的理论依据。

5 参考文献

- 1 Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol* 2014; 25: 186-192 [PMID: 24699927 DOI: 10.1007/s12022-014-9313-z]
- 2 Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbaek H, Hellman P, Ladekarl M, Langer SW, Mortensen J, Schalin-

- Jäntti C, Sundin A, Sundlöv A, Thiis-Evensen E, Knigge U. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2014; 53: 1284-1297 [PMID: 25140861 DOI: 10.3109/0284186X.2014.941999]
- 3 Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751 [PMID: 15887161]
- 4 Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 2012; 3: 292-302 [PMID: 22773933 DOI: 10.7150/jca.4502]
- 5 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918 [PMID: 20702725 DOI: 10.1677/ERC-10-0152]
- 6 Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 234-243 [PMID: 20058030 DOI: 10.1007/s00535-009-0194-8]
- 7 Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists, Cho MY, Kim JM, Sohn JH, Kim MJ, Kim KM, Kim WH, Kim H, Kook MC, Park DY, Lee JH, Chang H, Jung ES, Kim HK, Jin SY, Choi JH, Gu MJ, Kim S, Kang MS, Cho CH, Park MI, Kang YK, Kim YW, Yoon SO, Bae HI, Joo M, Moon WS, Kang DY, Chang SJ. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat* 2012; 44: 157-165 [PMID: 23091441 DOI: 10.4143/crt.2012.44.3.157]
- 8 郭林杰, 唐承薇. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤临床研究现状分析. *胃肠病学* 2012; 17: 276-278
- 9 Park HW, Byeon JS, Park YS, Yang DH, Yoon SM, Kim KJ, Ye BD, Myung SJ, Yang SK, Kim JH. Endoscopic submucosal dissection for treatment of rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 143-149 [PMID: 20381798 DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.040]
- 10 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 11 Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, Stölzel U, Klöppel G. Management of early gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 133-139 [PMID: 21860682 DOI: 10.4253/wjge.v3.i7.133]
- 12 Lee DS, Jeon SW, Park SY, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK. The feasibility of endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: comparison with endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2010; 42: 647-651 [PMID: 20669076 DOI: 10.1055/s-0030-1255591]
- 13 Choi HH, Kim JS, Cheung DY, Cho YS. Which endoscopic treatment is the best for small rectal carcinoid tumors? *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 487-494 [PMID: 24147192 DOI: 10.4253/wjge.v5.i10.487]
- 14 Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R, Pascher A; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal

- neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97 [PMID: 22261972 DOI: 10.1159/000335594]
- 15 de Mestier L, Brixi H, Gincul R, Ponchon T, Cadiot G. Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2013; 45: 1039-1046 [PMID: 24163193 DOI: 10.1055/s-0033-1344794]
- 16 Park CH, Cheon JH, Kim JO, Shin JE, Jang BI, Shin SJ, Jeon YT, Lee SH, Ji JS, Han DS, Jung SA, Park DI, Baek IH, Kim SH, Chang DK. Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread. *Endoscopy* 2011; 43: 790-795 [PMID: 21735371 DOI: 10.1055/s-0030-1256414]
- 17 Wang M, Peng J, Yang W, Chen W, Mo S, Cai S. Prognostic analysis for carcinoid tumours of the rectum: a single institutional analysis of 106 patients. *Colorectal Dis* 2011; 13: 150-153 [PMID: 19863599 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02090.x]
- 18 Szychalski M, Koptas W, Zelga P, Dziki A. Role of endoscopic submucosal dissection in treatment of rectal gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Prz Gastroenterol* 2017; 12: 17-21 [PMID: 28337231 DOI: 10.5114/pg.2016.64635]
- 19 Avenel P, McKendrick A, Silapaswan S, Kolachalam R, Kestenberg W, Ferguson L, Jacobs MJ, Goriel Y, Mittal V. Gastrointestinal carcinoids: an increasing incidence of rectal distribution. *Am Surg* 2010; 76: 759-763 [PMID: 20698387]
- 20 Ishii N, Horiki N, Itoh T, Maruyama M, Matsuda M, Setoyama T, Suzuki S, Uchida S, Uemura M, Iizuka Y, Fukuda K, Suzuki K, Fujita Y. Endoscopic submucosal dissection and preoperative assessment with endoscopic ultrasonography for the treatment of rectal carcinoid tumors. *Surg Endosc* 2010; 24: 1413-1419 [PMID: 20033710 DOI: 10.1007/s00464-009-0791-x]
- 21 Abe T, Kakemura T, Fujinuma S, Maetani I. Successful outcomes of EMR-L with 3D-EUS for rectal carcinoids compared with historical controls. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4054-4058 [PMID: 18609690]
- 22 Basuoy R, Haji A, Ramage JK, Quaglia A, Srirajskanthan R. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 332-345 [PMID: 27302838 DOI: 10.1111/apt.13697]
- 23 Zhong DD, Shao LM, Cai JT. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumours: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013; 15: 283-291 [PMID: 23083227 DOI: 10.1111/codi.12069]
- 24 Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Jo WS, Song GA, Cho M. Comparison of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumor: endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection using band ligation. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 432-436 [PMID: 23188074 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826faf2b]
- 25 Suzuki S, Ishii N, Uemura M, Deshpande GA, Matsuda M, Iizuka Y, Fukuda K, Suzuki K, Fujita Y. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal carcinoid tumors. *Surg Endosc* 2012; 26: 759-763 [PMID: 21993939 DOI: 10.1007/s00464-011-1948-y]
- 26 Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, Ruszniewski P, Sundin A, Weber W, Zheng-Pei Z, Taal B, Pascher A; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 139-143 [PMID: 26730835 DOI: 10.1159/000443166]
- 27 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识 (2016年版). *临床肿瘤学杂志* 2016; 10: 927-46
- 28 Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, Sada M, Igarashi M, Saigenji K, Otani Y. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 285-291 [PMID: 15714250 DOI: 10.1007/s10350-004-0765-y]
- 29 Zhao ZF, Zhang N, Ma SR, Yang Z, Han X, Zhao YF, Gao F, Gong ZJ, Yang L. A comparative study on endoscopy treatment in rectal carcinoid tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 260-263 [PMID: 22678324 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182512e0f]
- 30 Imada-Shirakata Y, Sakai M, Kajiyama T, Kin G, Inoue K, Torii A, Kishimoto H, Ueda S, Okuma M. Endoscopic resection of rectal carcinoid tumors using aspiration lumpectomy. *Endoscopy* 1997; 29: 34-38 [PMID: 9083735 DOI: 10.1055/s-2007-1024058]
- 31 Berkelhammer C, Jasper I, Kirvaitis E, Schreiber S, Hamilton J, Walloch J. "Band-snare" resection of small rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 582-585 [PMID: 10502190]
- 32 Onozato Y, Kakizaki S, Iizuka H, Sohara N, Mori M, Itoh H. Endoscopic treatment of rectal carcinoid tumors. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 169-176 [PMID: 20087092 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181b9db7b]
- 33 Niimi K, Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Konno-Shimizu M, Mikami-Matsuda R, Minatsuki C, Yamamichi N, Koike K. Endoscopic mucosal resection with a ligation device or endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: an analysis of 24 consecutive cases. *Dig Endosc* 2012; 24: 443-447 [PMID: 23078437 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01303.x]
- 34 Kim KM, Eo SJ, Shim SG, Choi JH, Min BH, Lee JH, Chang DK, Kim YH, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Kim JY. Treatment outcomes according to endoscopic treatment modalities for rectal carcinoid tumors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 275-282 [PMID: 22959100 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.07.007]
- 35 Wang X, Xiang L, Li A, Han Z, Li Y, Wang Y, Guo Y, Zuang K, Yan Q, Zhong J, Xiong J, Yang H, Liu S. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of rectal carcinoid tumors 7-16 mm in diameter. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 375-380 [PMID: 25596026 DOI: 10.1007/s00384-014-2117-2]
- 36 Arezzo A, Passera R, Marchese N, Galloro G, Manta R, Cirocchi R. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 18-29 [PMID: 26966519 DOI: 10.1177/2050640615585470]
- 37 Jeon SM, Lee JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Feasibility of salvage endoscopic mucosal resection by using a cap for remnant rectal carcinoids after primary EMR. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1009-1014 [PMID: 21316666 DOI: 10.1016/j.gie.2010.12.029]
- 38 Hurlstone DP, Shorthouse AJ, Brown SR, Tiffin N, Cross SS. Salvage endoscopic submucosal dissection for residual or local recurrent intraepithelial neoplasia in the colorectum: a prospective analysis. *Colorectal Dis* 2008; 10: 891-897 [PMID: 18355372 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01510.x]
- 39 Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg* 2008; 143: 471-475 [PMID: 18490556 DOI: 10.1001/archsurg.143.5.471]
- 40 Ishikawa K, Arita T, Shimoda K, Hagino Y, Shiraishi N, Kitano S. Usefulness of transanal endoscopic surgery for carcinoid tumor in the upper and middle rectum. *Surg Endosc* 2005; 19: 1151-1154 [PMID: 16021383 DOI: 10.1007/s00464-004-2076-8]
- 41 Kinoshita T, Kanehira E, Omura K, Tomori T, Yamada H. Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of rectal carcinoid tumor. *Surg Endosc* 2007; 21: 970-974 [PMID: 17111111 DOI: 10.1007/s00464-006-0276-8]

- 17285371 DOI: 10.1007/s00464-006-9155-y]
- 42 Holinga J, Khalid A, Fasanella K, Sanders M, Davison J, McGrath K. Metastatic risk of diminutive rectal carcinoid tumors: a need for surveillance rectal ultrasound? *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 913-916 [PMID: 22284087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.11.032]
- 43 陈慧珊, 陈焯. 胃肠胰神经内分泌肿瘤内镜诊治共识与争议. *中华胃肠外科杂志* 2017; 9: 982-986
- 44 Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Shia J, Weiser MR. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1735-1743 [PMID: 17294074 DOI: 10.1245/s10434-006-9311-6]
- 45 Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587-1595 [PMID: 15742328 DOI: 10.1002/cncr.20939]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

RIP3介导肠化胃上皮细胞IL-33的表达

刘梦静, 姜葵, 张君, 周璐, 赵经文, 王邦茂

刘梦静, 姜葵, 张君, 周璐, 赵经文, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

姜葵, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年项目, No. 81200282; 国家自然科学基金面上项目, No. 81470834.

作者贡献分布: 此课题由刘梦静、姜葵及周璐负责设计; 研究过程由刘梦静与张君操作完成; 赵经文负责论文修改; 姜葵与王邦茂负责论文审核.

通讯作者: 姜葵, 主任医师, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. jiangkui@sohu.com
电话: 022-60361553

收稿日期: 2018-03-28
修回日期: 2018-05-03
接受日期: 2018-05-16
在线出版日期: 2018-06-08

RIP3 mediates IL-33 production in gastric epithelial cells with intestinal metaplasia

Meng-Jing Liu, Kui Jiang, Jun Zhang, Lu Zhou, Jing-Wen Zhao, Bang-Mao Wang

Meng-Jing Liu, Kui Jiang, Jun Zhang, Lu Zhou, Jing-Wen Zhao, Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81200282 and No. 81470834.

Correspondence to: Kui Jiang, Chief Physician, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Heping District, 154 Anshan Road, Tianjin 300052, China. jiangkui@sohu.com

Received: 2018-03-28
Revised: 2018-05-03
Accepted: 2018-05-16
Published online: 2018-06-08

Abstract

AIM

To explore the relationship between receptor-interacting protein kinase 3 (RIP3) signaling pathway and gastric intestinal metaplasia (GIM), and the regulatory effect of this signaling pathway on inflammatory cytokines.

METHODS

Gastric tissues from healthy controls, patients with chronic non-atrophic gastritis, patients with GIM, and patients with dysplasia were collected to detect the expression of RIP3 in GIM by immunohistochemistry and RT-PCR. Human gastric epithelial cell line GES-1 was stimulated with sodium deoxycholate (DCA) to observe the relationship between CDX2, a key gene involved in intestinal metaplasia, and RIP3 signaling pathway. The regulation of inflammatory cytokines by RIP3 was also assessed.

RESULTS

Compared with the control and chronic non-atrophic gastritis groups, the expression of RIP3 mRNA in the gastric mucosa of GIM patients and dysplasia patients was up-regulated, and the expression of RIP3 protein in the gastric epithelium of GIM patients and dysplasia patients was also up-regulated. In GES-1 cells stimulated with DCA, the expression of CDX2 protein and the RIP3 signaling pathway-associated proteins was increased in a concentration-dependent manner, accompanied by up-regulation of IL-33 expression. Necrostatin-1 (Nec-1), a specific inhibitor of the RIP3 signaling pathway, had no effect on CDX2 expression, but significantly down-regulated the expression of RIP3 and IL-33.

CONCLUSION

RIP3 has no effect on the occurrence of GIM, but it may affect GIM progression by regulating the expression of IL-33 in gastric epithelial cells with intestinal metaplasia, suggesting that it may be a potential therapeutic target for preventing GIM progression.

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

Key Words: Receptor-interacting protein kinase 3; Gastric intestinal metaplasia; IL-33

Liu MJ, Jiang K, Zhang J, Zhou L, Zhao JW, Wang BM. RIP3 mediates IL-33 production in gastric epithelial cells with intestinal metaplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 964-971 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/964.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.964>

摘要

目的

探索受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIP3)信号通路与胃黏膜肠上皮化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)的关系, 及其对炎性细胞因子的调控作用。

方法

收集健康对照, 患有慢性非萎缩性胃炎、GIM和异型增生的胃黏膜组织标本, 通过免疫组化和qRT-PCR分析RIP3在GIM中的表达情况。用脱氧胆酸钠(sodium desoxycholate, DCA)刺激GES-1人胃黏膜上皮细胞系, western blot观察肠上皮化生的关键基因CDX2与RIP3信号通路的关系, 及RIP3信号通路对炎性细胞因子的调控。

结果

与对照组和慢性非萎缩性胃炎组相比, GIM组和异型增生组的胃黏膜RIP3 mRNA表达上调; 同时GIM组和异型增生组胃上皮细胞RIP3蛋白水平表达上调。受DCA刺激的GES-1细胞, RIP3信号通路相关蛋白表达与CDX2蛋白表达均上调, 伴随着IL-33表达的上调; RIP3信号通路的特异性抑制剂(necrostatin-1, Nec-1)对CDX2表达无影响, 但可显著下调RIP3信号通路相关蛋白及IL-33的表达。

结论

RIP3信号通路对GIM的发生无影响, 然而其可能通过调控肠化的胃上皮细胞IL-33的表达影响GIM进展, 提示其可能成为阻止GIM进展的潜在治疗靶点。

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

关键词: 受体相互作用蛋白激酶3; 胃黏膜肠上皮化生; IL-33

核心提要: 受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIP3)作为调节炎症信号的关键因子, 其在炎症调控及肿瘤的发生发展中扮演一定的作用。本文就RIP3信号通路在胃黏膜肠上皮化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)发生发展中的作用机制进行了初步探讨, 在细胞水平初步发现RIP3信号通路可调控肠化胃上皮细胞IL-33的表达, 进而可能调控GIM进展。

刘梦静, 姜葵, 张君, 周璐, 赵经文, 王邦茂. RIP3介导肠化胃上皮细胞IL-33的表达. *世界华人消化杂志* 2018; 26(16): 964-971 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/964.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.964>

0 引言

胃黏膜肠上皮化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)作为胃癌的独立危险因素, 参与慢性炎症状态所触发的慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及肠型胃癌发生的多步骤演化过程, 与胃癌的发病存在密切联系。然而, 到目前为止对于GIM进展至胃癌的相关分子机制知之甚少, 其中一个重要原因即造模困难。在实验中给予小鼠幽门螺杆菌灌胃, 小鼠没有出现典型的GIM和胃癌的病理学特征^[1]。目前认为尾型同源盒基因家族2(caudal-related homeobox gene family, *cdx2*)是肠上皮化生的重要调节因子, *cdx2*的异位表达在肠上皮化生的发生发展中起着至关重要的作用。在肠化生形成过程中, *cdx2*基因的表达要早于与*cdx2*属同一基因家族的*cdx1*和其他肠上皮特异基因, 提示*cdx2*基因的表达是肠化生的原因。

近年来, 慢性炎症与胃癌的关系已成为研究热点之一, 目前大量研究证实, 慢性炎症的持续存在存在启动、维持、促进胃癌生长中发挥重要作用。细胞因子作为炎症反应的主要成分, 与胃癌的发生发展密切相关。研究发现IL-8、IL-1 β 等炎性细胞因子基因多态性可影响GIM进展^[2-4]。此外, 研究发现在70%的胃癌(gastric cancer, GC)患者主要表现为3种致癌途径失调: 增殖/干细胞通路(40%), NF- κ B通路(46%)和Wnt/ β -连环蛋白途径(39%)^[5]。NF- κ B和STAT3通路是促炎细胞因子释放的关键调控因子, 也是肿瘤增殖和慢性炎症持续存在的重要介质。研究表明, GC的发生与细胞因子过度表达密切相关, 特别是受NF- κ B调节的IL-1, IL-6, TNF, 且这种相关性大于良性疾病如胃炎^[6]。STAT3通过促进细胞因子活化驱动胃癌发生和发展, IL-6和IL-11为肿瘤发生提供了基础^[7]。

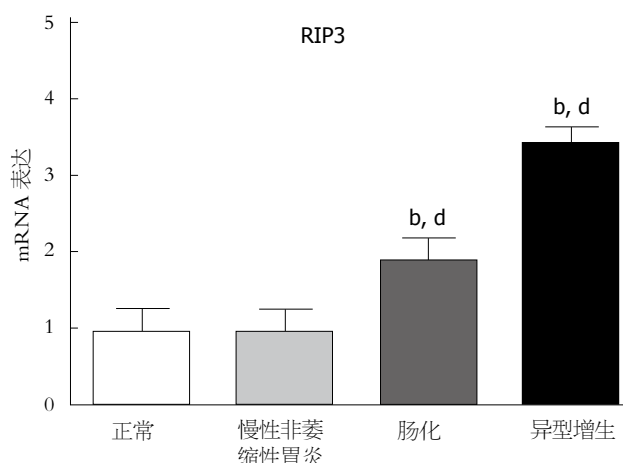


图1 RIP3 mRNA在各组黏膜中的表达。^b $P<0.01$, 与正常组相比;
^d $P<0.01$, 与慢性非萎缩性胃炎相比。

最新研究表明受体相互作用蛋白3(receptor-interacting protein 3, RIP3)是调节炎症信号的关键因子,越来越多的研究已证实, RIP3可通过诱导坏死性凋亡或促进炎性细胞因子的产生引发炎症。有研究证实,在许多炎症性疾病的小鼠模型中, RIP3缺陷小鼠呈现减少的炎症反应^[8,9],证明RIP3信号与炎症反应的密切联系。已知危险相关模式分子(DAMPs)是重要的炎症介质,通常情况下,细胞凋亡只产生很少的DAMPs不足以引起炎症反应,然而坏死性凋亡可释放大量的DAMPs^[10]。此外,研究发现高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)、线粒体DNA(mtDNA)及IL-33等DAMPs分子与坏死性凋亡导致的炎症反应密切相关^[11]。此外, RIP3可刺激NLRP3炎症小体活化,包括受体分子、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)及pro-caspase-1等大分子,进而释放促炎因子IL-1家族成员释放,是炎症反应的重要分子机制之一^[12-14]。因此,了解RIP3信号通路与GIM的关系,及其对炎性细胞因子的调控作用对探索GIM进展有重要作用。

1 材料和方法

1.1 材料 收集天津医科大学总医院2017-04/05经内镜及病理诊断为正常、慢性非萎缩性胃炎、GIM和异型增生的患者胃黏膜标本两块,一块用于免疫组化检查,一块用于实时荧光定量PCR(qRT-PCR)。正常组10例,男6例,女4例,年龄54-60岁,平均年龄57.3岁;慢性非萎缩性胃炎组15例,男8例,女7例,年龄40-70岁,平均年龄55.1岁;肠化组26例,男18例,女8例,年龄41-74岁,平均年龄56.7岁;异型增生组12例,男6例,女6例,年龄40-65岁,平均年龄53岁。患者同意进入本研究,签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化: 新鲜胃黏膜组织样本置于10%甲醛溶液中固定,常规石蜡包埋。切片常规脱蜡水化,取一定量pH6.0柠檬酸盐缓冲液于微波炉中加热进行抗原修复后滴加3% H_2O_2 孵育10 min,一抗工作液4℃孵育过夜。二抗工作液室温孵育30 min,滴加DAB液显色20 min,淡苏木紫复染细胞核30 s,脱水封片,晾干后观察。
1.2.2 胃黏膜组织样本RNA提取和cDNA合成: 将新鲜胃黏膜组织样本置于Trizol中,使用组织研磨器研磨后加入氯仿离心。吸取上层液体加入异丙醇沉淀RNA,乙醇漂洗,加入DEPC水溶解沉淀检测浓度。根据TIANScript cDNA第一链合成试剂盒进行逆转录反应,合成cDNA。

1.2.3 qRT-PCR: 检测IL-33、IL-1 β 、IL-10、TNF α 、CDX2、RIP3的表达。引物序列参照Gene Bank 数据库中基因的序列,使用ABI公司的Primer Express Software 2.0设计,由金唯智生物科技有限公司合成(表1)。

1.2.4 细胞培养: 人胃黏膜上皮细胞系(GES-1)购自于北京肿瘤研究所,用含10%胎牛血清的DMEM高糖培养液培养,置于37℃、5% CO_2 细胞培养箱中,2 d换液1次,1:2-1:3传代。

1.2.5 Western blot: 提取细胞总蛋白,BCA试剂盒检测蛋白浓度。SDS-PAGE分离蛋白,转至PVDF膜,封闭。一抗孵育4℃过夜。洗涤后二抗室温孵育1 h,再次洗涤。用ECL检测液发光显影定影,Quantity One软件分析。

统计学处理 应用SPSS22.0软件包录入数据并进行数据处理分析。计量资料以mean \pm SD表示正态分布数据,组间差异显著性采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行统计学分析,组间的两两比较采用LSD法,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肠化的胃黏膜RIP3 mRNA表达升高 用qRT-PCR检测正常组、慢性非萎缩性胃炎组、肠化组、异型增生组RIP3 mRNA表达水平。结果显示,与正常对照组相比,慢性非萎缩性胃炎组RIP3 mRNA表达无统计学差异,但肠化组和异型增生组表达水平显著升高(P 均 <0.01)。与慢性非萎缩性胃炎组相比,肠化组和异型增生组RIP3 mRNA表达水平显著升高(P 均 <0.01)(图1)。

2.2 肠化的胃上皮细胞RIP3蛋白表达升高 应用免疫组化观察RIP3蛋白(炎症信号调节的关键蛋白)在正常组、慢性非萎缩性胃炎组、肠化组和异型增生组的胃上皮细胞中的表达情况。结果显示,与正常对照组相比,慢性非萎缩性胃炎组RIP3蛋白表达无差异,但肠化组

表 1 PCR引物列表

引物名称	引物序列 (5'→3')
GAPDH	上游: CCCTTCATTGACCTCAACTACATGG
	下游: CATGGTGGTGAAGACGCCAG
IL-33	上游: TGACGGTGTTGATGGTAAGATG
	下游: ACAGAGTGTTCTTGTGTTGG
IL-1 β	上游: ATGCACCTGTACGATCACTG
	下游: ACAAAGGACATGGAGAACACC
IL-10	上游: CGCATGTGAACTCCCTGG
	下游: TAGATGCCTTTCTCTTGGAGC
TNF α	上游: ACTTTGGAGTGATCGGCC
	下游: GCTTGAGGGTTTGCTACAAC
CDX2	上游: GCTATAAATGCCAGAGCCAACC
	下游: CACAGACCAACAACCCAAACAG
RIP3	上游: TGGCGGTCAAGATCGTAAAC
	下游: AATTTAGTCACCAGAGCCGG

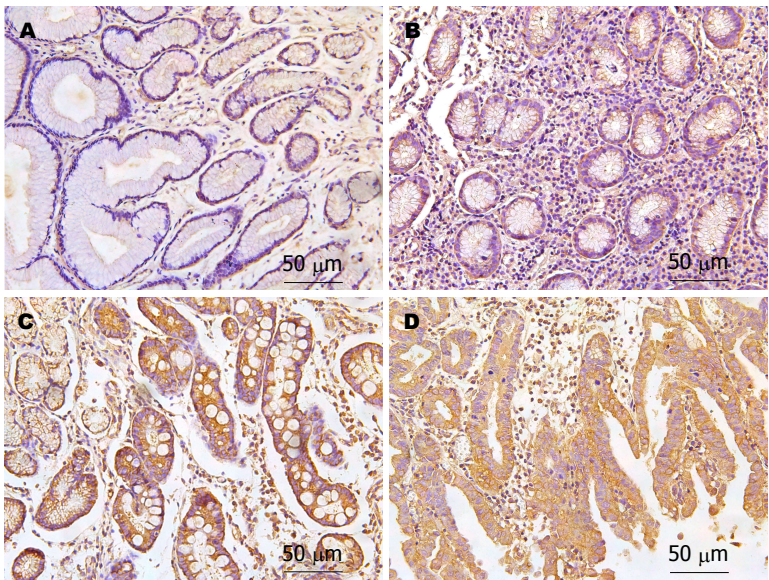


图 2 RIP3蛋白在各组黏膜胃上皮细胞中的表达. 免疫组织化学染色 $\times 200$. A: 正常; B: 慢性非萎缩性胃炎; C: 肠化; D: 异型增生.

和异型增生组表达水平显著升高. 与慢性非萎缩性胃炎组相比, 肠化组和异型增生组RIP3 蛋白表达水平显著升高, 结果与基因表达水平一致. 这些发现表明在肠化的胃上皮细胞中RIP3信号通路活性升高(图2).

2.3 RIP3信号通路在DCA刺激的GES-1细胞中活性升高

DCA可诱导GES-1细胞表达肠上皮化生的关键基因 *cdx2*^[15,16]. 为进一步证实RIP3信号通路在肠化的胃上皮细胞中的表达情况, 我们在体外给予不同浓度DCA(0 $\mu\text{mol/L}$ 、50 $\mu\text{mol/L}$ 、100 $\mu\text{mol/L}$ 、200 $\mu\text{mol/L}$ 、300 $\mu\text{mol/L}$)刺激GES-1 12h, 应用Western blot检测CDX2、RIP1(RIP3上游信号分子)、RIP3蛋白的表

达水平. 结果显示: 对照组GES-1细胞的CDX2蛋白微表达($P>0.05$), 随着DCA浓度逐渐升高到200 $\mu\text{mol/L}$, GES-1细胞的CDX2蛋白表达逐渐增强呈浓度依赖性, 浓度升高为300 $\mu\text{mol/L}$ 时CDX2蛋白表达减弱, 提示DCA可诱导CDX2表达, 且在一定范围内呈浓度依赖性升高; 同时RIP1、RIP3蛋白表达水平与CDX2蛋白表达呈现相同趋势, 进一步证明RIP3信号通路在肠化的胃上皮细胞中活化(图3).

2.4 RIP3信号通路对CDX2蛋白的表达无影响 为探索RIP3信号通路与GIM的关系, 用RIP3信号通路的特异性抑制剂Nec-1作用于细胞, 观察CDX2与RIP3信

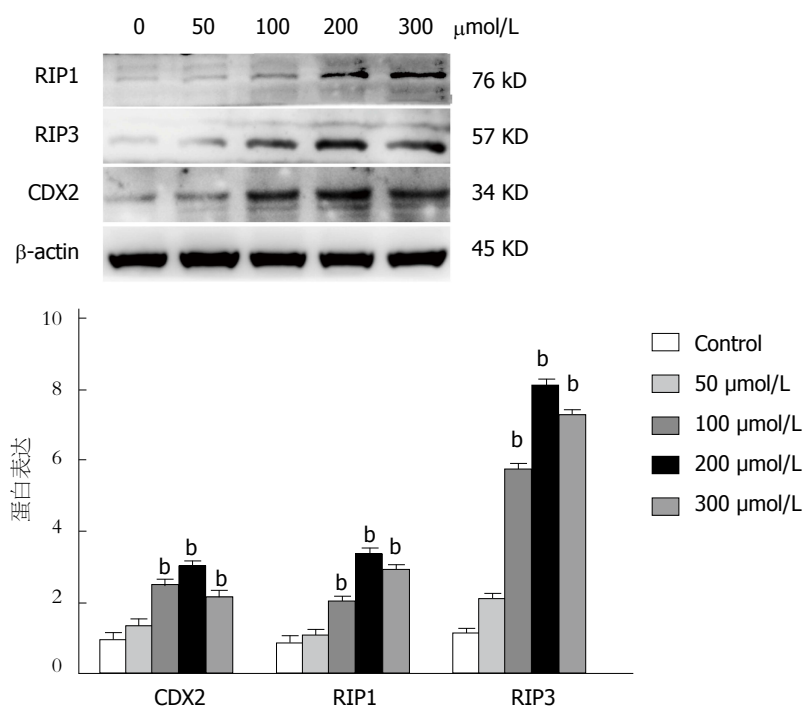


图 3 不同浓度DCA刺激GES-1细胞, RIP3信号通路相关蛋白与CDX2蛋白表达. ^b $P < 0.01$, 与对照组相比. Control: 对照组; DCA: 脱氧胆酸钠; RIP1: 受体相互作用蛋白激酶1; RIP3: 受体相互作用蛋白激酶3.

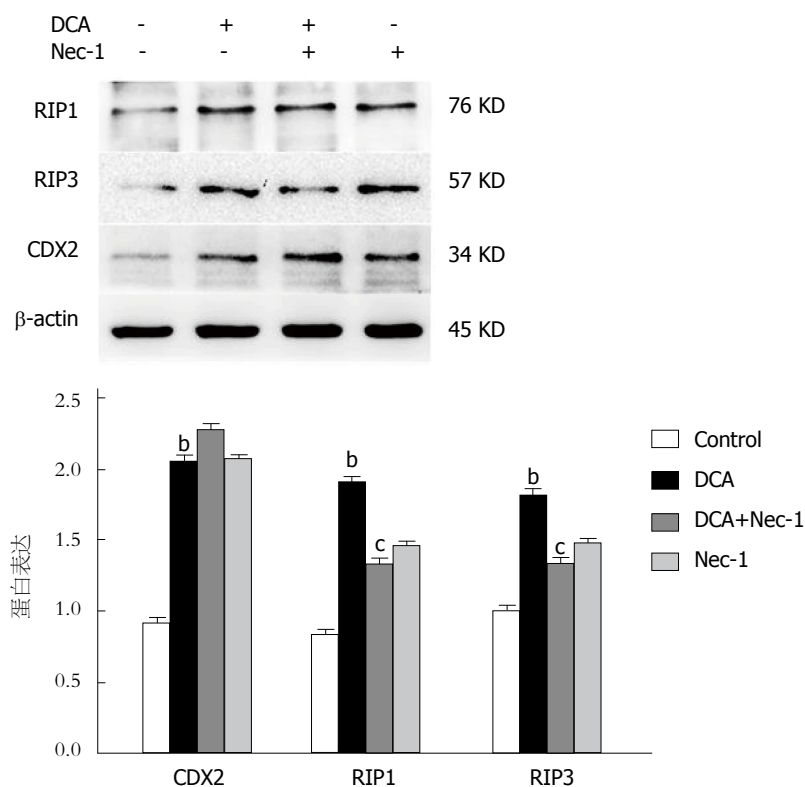


图 4 不同刺激组合, CDX2及RIP3信号通路相关蛋白表达. 其中DCA+Nec-1组是200 μ mol/L DCA刺激GES-1细胞12 h再给予30 μ mol/L Nec-1作用12 h. ^b $P < 0.01$, 与对照组相比; ^c $P < 0.05$, 与DCA组相比. Control: 对照组; DCA: 脱氧胆酸钠; RIP1: 受体相互作用蛋白激酶1; RIP3: 受体相互作用蛋白激酶3.

号通路的表达情况. 与对照组相比, DCA组CDX2与RIP3信号通路相关蛋白表达水平均升高; 与DCA组相比, DCA+Nec-1组CDX2蛋白表达水平无统计学差异

($P > 0.05$), 然而RIP3信号通路相关蛋白表达水平降低(P 均 < 0.01), 证明RIP3信号通路与GIM的发生无关, 而是胃上皮细胞肠化后激活该信号通路, 提示RIP3信号通

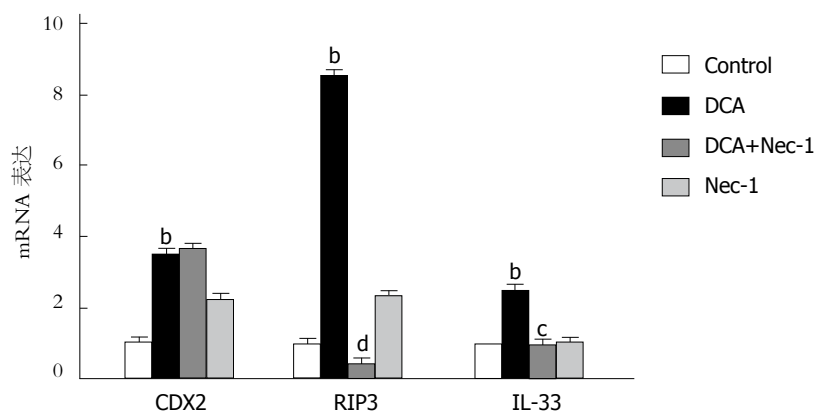


图 5 不同刺激组合, CDX2、RIP3和IL-33 mRNA的表达。^b $P<0.01$, 与对照组相比; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$, 与DCA组相比。Control: 对照组; DCA: 脱氧胆酸钠; RIP3: 受体相互作用蛋白激酶3; IL-33: 白介素-33。

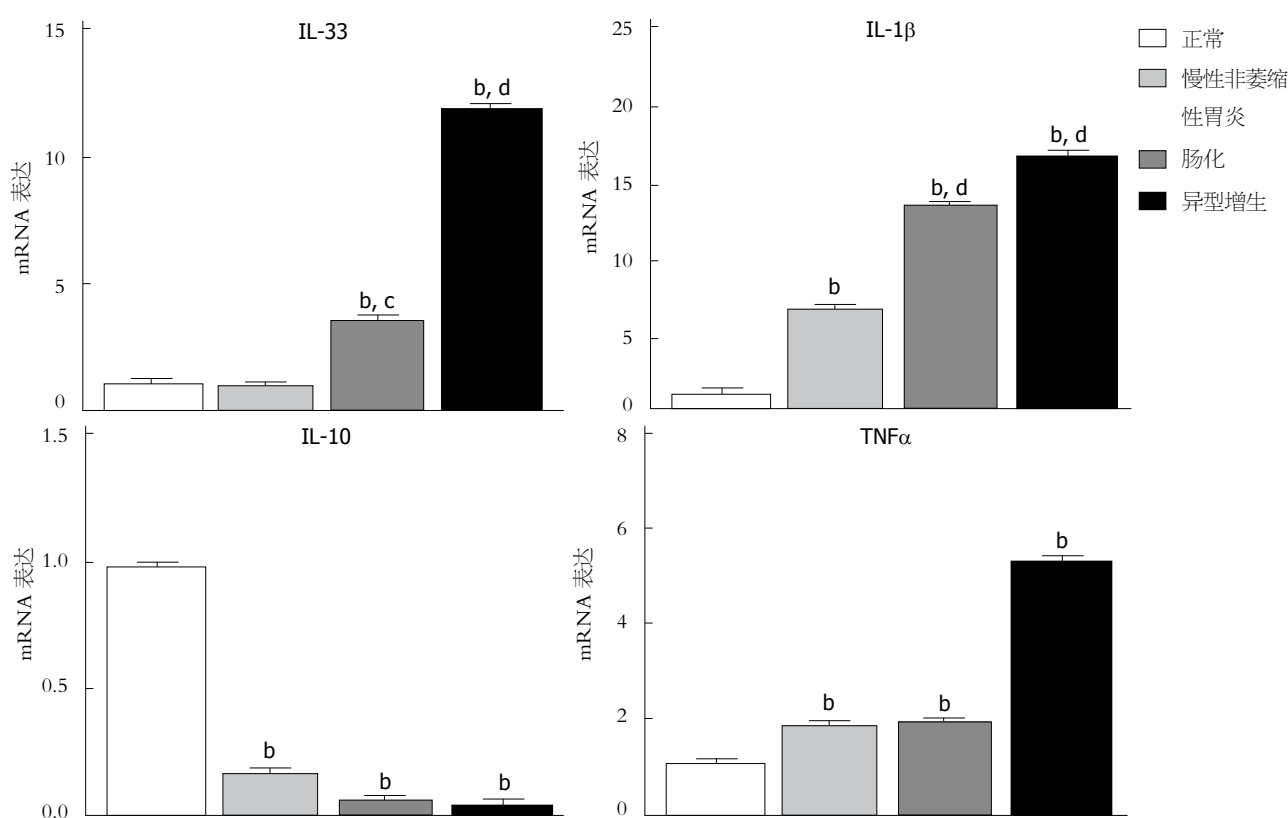


图 6 炎症细胞因子在各组黏膜中的表达。^b $P<0.01$, 与正常组相比; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ 与慢性非萎缩性胃炎相比。IL-33: 白介素-33; IL-1β: 白介素-1β; IL-10: 白介素-10; TNFα: 肿瘤坏死因子。

路可能与GIM进展有关(图4)。

2.5 RIP3信号通路可调控IL-33的表达 我们用qRT-PCR检测GES-1细胞在不同条件下炎症细胞因子IL-33、IL-1β、TNFα、IL-10的表达情况。结果显示: 与对照组相比, DCA组IL-33 mRNA表达水平升高($P<0.01$), IL-1β、TNFα、IL-10的表达无统计学差异; 与DCA组相比, DCA+Nec-1组IL-33 mRNA表达水平显著降低($P<0.05$)。结果表明, RIP3信号通路可调控IL-33的表达(图5)。

同时, 我们用RT-PCR检测正常组、慢性胃炎组、肠化组、异型增生组各组的IL-33、IL-10、IL-1β、TNFα mRNA的表达水平。结果显示, 与正常对照组相比, 慢性胃炎组IL-33mRNA表达无统计学差异, 但肠化组和异型增生组表达水平升高(P 均 <0.05); 与正常对照组相比, 慢性胃炎组、肠化组和轻度异型增生组IL-1β和TNFα mRNA表达水平均升高(P 均 <0.05), IL-10 mRNA表达降低($P<0.05$)。另外, 与慢性胃炎组对比, 肠化组和异型增生组IL-33、IL-1β mRNA表达水平显著

升高(P 均 <0.05), IL-10和TNF α mRNA表达水平无统计学差异(P 均 >0.05)(图6)。

3 讨论

本研究发现肠化的胃黏膜RIP3 mRNA表达升高, 同时肠化的胃上皮细胞RIP3蛋白表达水平升高。此外, 体外实验发现RIP3信号通路对肠化关键基因CDX2表达无影响, 但可调控IL-33的表达。

GIM被认为是一种癌前病变, 但其进展为肠型胃癌的具体分子机制仍未明确。研究表明胃黏膜萎缩、肠化、异型增生及癌变均与胃黏膜的炎性微环境有关^[17,18]。同时, 越来越多的研究证实RIP3信号通路是炎症信号的关键调节因子, 通过坏死性凋亡或其他途径^[19]。本研究发现肠化的胃上皮细胞RIP3信号通路活性升高, 同时DCA刺激GES-1后CDX2与RIP3相关通路蛋白表达均升高, 证明RIP3信号通路与GIM有关。给予RIP3信号通路特异性抑制剂后, 发现RIP3相关蛋白表达下降, 而CDX2蛋白表达无变化, 证明RIP3信号通路与GIM的发生无关, 而是胃黏膜肠上皮化生后激活RIP3信号通路, 表明RIP3信号通路可能与GIM的进展有关。

本研究中发现受DCA刺激GES-1细胞, RIP3信号通路活化, 同时上调IL-33的产生, 对IL-1 β 、TNF α 、IL-10的表达无影响; 抑制RIP3信号通路, IL-33表达降低, 表明RIP3信号通路可调控肠化胃上皮细胞IL-33的产生。此外, 我们研究发现相比于慢性胃炎组, 肠化及异型增生组胃黏膜组织标本中IL-33、IL-1 β 基因表达水平明显升高, TNF α 、IL-10没有明显变化, 揭示RIP3信号通路可能通过影响肠化胃上皮细胞IL-33的表达影响GIM进展。

IL-33作为IL-1家族的一个成员, 既可作为可溶性细胞因子调节Th2免疫反应, 刺激肥大细胞产生前炎症因子, 又可以作为核因子起抑制转录的作用, 在炎症和肿瘤等多种疾病中发挥重要的调控作用。有研究结果发现IL-33在肺癌、乳腺癌和肝癌中表达异常升高, 并且能够促进肿瘤的生长和转移^[20-22]。此外, 有研究发现IL-33在胃癌患者的肿瘤组织和血清中表达升高, 促进胃癌细胞的侵袭能力^[23,24]。同时有研究表明给予小鼠高浓度IL-33可通过促进IL-6和IL-9产生, 促进骨髓源性免疫细胞在胃内的聚集, 从而引起胃黏膜炎症、萎缩和肠化^[25]。另有研究发现IL-33可使胃内巨噬细胞极化为M2型巨噬细胞, 通过IL-33/IL-13途径促进解痉多肽表达性化生进展^[26], 证明IL-33对GIM的进展和胃癌的发生与发展有着极为重要的作用。

总之, RIP3信号通路对GIM的发生无影响, 但其可能通过调控IL-33的表达影响GIM进展, 表明其可能是

阻止GIM进展的潜在靶点。

文章亮点

实验背景

胃黏膜肠上皮化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)与胃癌的发病存在密切联系。受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIP3)是调节炎症信号的关键因子, 研究已证实 RIP3可通过诱导坏死性凋亡或促进炎性细胞因子的产生而引发炎症。

实验动机

本次实验通过研究RIP3信号通路与GIM发生发展之间的关系, 初步探讨RIP3信号通路在GIM中的重要作用, 提示其可能成为阻止GIM进展的潜在治疗靶点。

实验目标

本次实验拟初步探索RIP3与GIM之间的关系及其对炎性细胞因子的调控作用, 为以后进一步研究GIM的防治提供依据, 对预防胃癌的发生有重要意义。

实验方法

本研究通过收集健康对照, 慢性非萎缩性胃炎、GIM和异型增生患者胃黏膜标本, 采用免疫组化和qRT-PCR检测肠化细胞中RIP3的表达。同时通过体外培养GES-1细胞系, 采用不同浓度DCA刺激细胞, RIP3抑制剂Nec-1干预细胞。用Western blot检测CDX2、RIP3等相关指标的表达。

实验结果

本次实验发现GIM中RIP3信号通路表达升高。RIP3信号通路相关蛋白表达以及CDX2蛋白表达均上调; RIP3信号通路的特异性抑制剂Necrostatin-1对CDX2表达无影响, RIP3信号通路相关蛋白及IL-33的表达显著下调。

实验结论

RIP3信号通路可能通过调控肠化的胃上皮细胞IL-33的表达而影响GIM进展, 可能成为潜在治疗靶点从而阻止GIM进展。

展望前景

本次实验由于时间限制, 暂只完成细胞水平相关实验。拟于以后进一步完善细胞转染和相关动物实验。

4 参考文献

- Varon C, Dubus P, Mazurier F, Asencio C, Chambonnier L,

- Ferrand J, Giese A, Senant-Dugot N, Carlotti M, Mégraud F. Helicobacter pylori infection recruits bone marrow-derived cells that participate in gastric preneoplasia in mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 281-291 [PMID: 22062361 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.036]
- 2 Kumar S, Kumari N, Mittal RD, Mohindra S, Ghoshal UC. Association between pro-(IL-8) and anti-inflammatory (IL-10) cytokine variants and their serum levels and H. pylori-related gastric carcinogenesis in northern India. *Meta Gene* 2015; 6: 9-16 [PMID: 26380815 DOI: 10.1016/j.mgene.2015.07.008]
- 3 Leung WK, Chan MC, To KF, Man EP, Ng EK, Chu ES, Lau JY, Lin SR, Sung JJ. H. pylori genotypes and cytokine gene polymorphisms influence the development of gastric intestinal metaplasia in a Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 714-720 [PMID: 16635219 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00560.x]
- 4 Li ZW, Wu Y, Sun Y, Liu LY, Tian MM, Feng GS, You WC, Li JY. Inflammatory cytokine gene polymorphisms increase the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1788-1794 [PMID: 20380014]
- 5 Ooi CH, Ivanova T, Wu J, Lee M, Tan IB, Tao J, Ward L, Koo JH, Gopalakrishnan V, Zhu Y, Cheng LL, Lee J, Rha SY, Chung HC, Ganesan K, So J, Soo KC, Lim D, Chan WH, Wong WK, Bowtell D, Yeoh KG, Grabsch H, Boussioutas A, Tan P. Oncogenic pathway combinations predict clinical prognosis in gastric cancer. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000676 [PMID: 19798449 DOI: 10.1371/journal.pgen.1000676]
- 6 Yin Y, Si X, Gao Y, Gao L, Wang J. The nuclear factor- κ B correlates with increased expression of interleukin-6 and promotes progression of gastric carcinoma. *Oncol Rep* 2013; 29: 34-38 [PMID: 23117246 DOI: 10.3892/or.2012.2089]
- 7 Giraud AS, Menheniott TR, Judd LM. Targeting STAT3 in gastric cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 889-901 [PMID: 22834702 DOI: 10.1517/14728222.2012.709238]
- 8 McComb S, Cheung HH, Korneluk RG, Wang S, Krishnan L, Sad S. cIAP1 and cIAP2 limit macrophage necroptosis by inhibiting Rip1 and Rip3 activation. *Cell Death Differ* 2012; 19: 1791-1801 [PMID: 22576661 DOI: 10.1038/cdd.2012.5]
- 9 Moriwaki K, Balaji S, McQuade T, Malhotra N, Kang J, Chan FK. The necroptosis adaptor RIPK3 promotes injury-induced cytokine expression and tissue repair. *Immunity* 2014; 41: 567-578 [PMID: 25367573 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.016]
- 10 Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. *Nature* 2015; 517: 311-320 [PMID: 25592536 DOI: 10.1038/nature14191]
- 11 Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity* 2013; 38: 209-223 [PMID: 23438821 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.003]
- 12 张维康, 潘灵辉. NOD样受体蛋白3炎症小体在呼吸机相关性肺损伤中的作用机制研究. *中华危重病急救医学* 2015; 27: 821-825
- 13 De Nardo D, De Nardo CM, Latz E. New insights into mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome and its role in lung disease. *Am J Pathol* 2014; 184: 42-54 [PMID: 24183846 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.09.007]
- 14 肖元廷, 李国逊, 王西墨. NOD 样受体通路在急性腹腔感染早期对大鼠肠屏障的作用机制初探. *中华危重病急救医学* 2013; 25: 527-532
- 15 Li S, Chen X, Zhou L, Wang BM. Farnesoid X receptor signal is involved in deoxycholic acid-induced intestinal metaplasia of normal human gastric epithelial cells. *Oncol Rep* 2015; 34: 2674-2682 [PMID: 26324224 DOI: 10.3892/or.2015.4207]
- 16 Tatsugami M, Ito M, Tanaka S, Yoshihara M, Matsui H, Haruma K, Chayama K. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 2101-2107 [PMID: 23010643 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730]
- 17 Fox JG, Li X, Cahill RJ, Andrutis K, Rustgi AK, Odze R, Wang TC. Hypertrophic gastropathy in Helicobacter felis-infected wild-type C57BL/6 mice and p53 hemizygous transgenic mice. *Gastroenterology* 1996; 110: 155-166 [PMID: 8536852]
- 18 Wang TC, Goldenring JR, Dangler C, Ito S, Mueller A, Jeon WK, Koh TJ, Fox JG. Mice lacking secretory phospholipase A2 show altered apoptosis and differentiation with Helicobacter felis infection. *Gastroenterology* 1998; 114: 675-689 [PMID: 9516388]
- 19 于泽奇, 衣泰龙, 程世翔. 受体相互作用蛋白3在炎症中的作用. *医学综述* 2016; 22: 3121-3124
- 20 Jovanovic IP, Pejnovic NN, Radosavljevic GD, Pantic JM, Milovanovic MZ, Arsenijevic NN, Lukic ML. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. *Int J Cancer* 2014; 134: 1669-1682 [PMID: 24105680 DOI: 10.1002/ijc.28481]
- 21 Hu LA, Fu Y, Zhang DN, Zhang J. Serum IL-33 as a diagnostic and prognostic marker in non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2563-2566 [PMID: 23725175]
- 22 Zhang P, Liu XK, Chu Z, Ye JC, Li KL, Zhuang WL, Yang DJ, Jiang YF. Detection of interleukin-33 in serum and carcinoma tissue from patients with hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *J Int Med Res* 2012; 40: 1654-1661 [PMID: 23206447 DOI: 10.1177/030006051204000504]
- 23 Yu XX, Hu Z, Shen X, Dong LY, Zhou WZ, Hu WH. IL-33 Promotes Gastric Cancer Cell Invasion and Migration Via ST2-ERK1/2 Pathway. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1265-1272 [PMID: 25655003 DOI: 10.1007/s10620-014-3463-1]
- 24 Sun P, Ben Q, Tu S, Dong W, Qi X, Wu Y. Serum interleukin-33 levels in patients with gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3596-3601 [PMID: 21643739 DOI: 10.1007/s10620-011-1760-5]
- 25 Buzzelli JN, Chalinor HV, Pavlic DI, Sutton P, Menheniott TR, Giraud AS, Judd LM. IL33 Is a Stomach Alarmin That Initiates a Skewed Th2 Response to Injury and Infection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015; 1: 203-221.e3 [PMID: 28210674 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2014.12.003]
- 26 Petersen CP, Meyer AR, De Salvo C, Choi E, Schlegel C, Petersen A, Engevik AC, Prasad N, Levy SE, Peebles RS, Pizarro TT, Goldenring JR. A signalling cascade of IL-33 to IL-13 regulates metaplasia in the mouse stomach. *Gut* 2018; 67: 805-817 [PMID: 28196875 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312779]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



绍兴市柯桥区60例小儿厌食症的流行病学调查研究

马乐萍

马乐萍, 绍兴市柯桥区妇幼保健院儿科 浙江省绍兴市 312030

马乐萍, 主治医师, 研究方向为儿童早期发展.

作者贡献分布: 此课题由马乐萍设计, 研究操作, 数据分析以及写作均独立完成.

通讯作者: 马乐萍, 主治医师, 312030, 浙江省绍兴市柯桥区柯岩大道778号, 绍兴市柯桥区妇幼保健院儿科. yyboy10@126.com

收稿日期: 2018-04-03

修回日期: 2018-04-27

接受日期: 2018-05-16

在线出版日期: 2018-06-08

Epidemiological investigation of 60 cases of infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing

Le-Ping Ma

Le-Ping Ma, Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Care Hospital in Keqiao District of Shaoxing, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Le-Ping Ma, Attending Physician, Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Care Hospital in Keqiao District of Shaoxing, Keqiao District, 778 Keyan Road, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China. yyboy10@126.com

Received: 2018-04-03

Revised: 2018-04-27

Accepted: 2018-05-16

Published online: 2018-06-08

Abstract

AIM

To investigate the epidemiological features of 60 cases of infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing, China.

METHODS

Sixty cases of infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing, China were included from June 2015 to October 2017 as a research group, and 60 cases of non-infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing were selected as a control group. The epidemiological features were analyzed and compared in the two groups.

RESULTS

The time to introduction of solid food was significantly later in the research group than in the control group ($5.22 \text{ mo} \pm 0.96 \text{ mo}$ vs $3.84 \text{ mo} \pm 0.77 \text{ mo}$, $P < 0.05$). Body weight and height were significantly lower in the research group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of mixed feeding was significantly lower and the rate of breast feeding was significantly higher in the research group than in the control group ($P < 0.05$). The interest in food was significantly lower in the research group than in the control group ($P < 0.05$). The rates of dietary bias, often eating snacks and drinking beverages, playing when eating, social withdrawal, and dependence on family were significantly higher in the research group than in the control group, while the rate of loving eating vegetables and meat was significantly lower in the research group ($P < 0.05$). The rate of paying attention to childhood nutrition was significantly lower and the degree of spoiling children was significantly higher in the research group than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of hemoglobin, red blood cell count, calcium, iron, copper, and zinc were significantly lower in the research group than in the control group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in birth weight, rate of artificial feeding, rate of loving dessert, personality, or magnesium content between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing has

complex etiological factors such as mostly breast-feeding in babyhood, later introduction of solid food, and lower weight and height. Anorexia is usually related to low interest in food, poor dietary habit, social withdrawal, high dependence on family, paying no enough attention to childhood nutrition, spoiling children, lack of mineral elements, and low levels of hemoglobin and red blood cell count.

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

Key Words: Infantile anorexia; Epidemiology; Mineral elements

Ma LP. Epidemiological investigation of 60 cases of infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(16): 972-978 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/972.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.972>

摘要

目的

探讨绍兴市柯桥区60例小儿厌食症的流行病学特征。

方法

选择2015-06/2017-10绍兴市柯桥区60例厌食症患者为研究组, 同期选择绍兴市柯桥区60例非厌食症患者为对照组。分析两组厌食症的流行病学特征。

结果

研究组添加辅食时间为 $5.22 \text{ mo} \pm 0.96 \text{ mo}$ 晚于对照组的 $3.84 \text{ mo} \pm 0.77 \text{ mo}$, 且体重与身高低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组混合喂养比例低于对照组, 母乳喂养比例高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组对食物的感兴趣程度不足对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组偏食、常吃零食与喝饮料、饮食时边玩边吃比例、不合群比例和对家人依赖性高于对照组, 喜好蔬菜、喜好肉食比例低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组重视儿童营养比例低于对照组, 对儿童溺爱程度高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组血红蛋白、红细胞数、钙、铁、铜、锌水平平均低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组出生体重、人工喂养比例、喜好甜食比例、个性、镁含量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

绍兴市柯桥区小儿厌食症多为综合因素所致, 病因复杂, 婴儿时期多为母乳喂养、添加辅食时间晚, 且体重与身高较低; 厌食症与对食物的感兴趣程度不足、不良饮食习惯、不合群、对家人依赖性高、家长重视儿童营养不足、对儿童溺爱以及缺乏矿物元

素、血红蛋白和红细胞数量低等情况有关, 临床应加以重视。

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

关键词: 小儿厌食症; 流行病学; 矿物元素

核心提要: 分析绍兴市柯桥区地区小儿厌食症的发生与婴儿时期喂养方式、添加辅食时间、体格情况、对食物的兴趣、饮食习惯、儿童性格、家人养育方式以及矿物元素的关系, 利于临床医生对小儿厌食症的预防和治疗。

马乐萍. 绍兴市柯桥区60例小儿厌食症的流行病学调查研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(16): 972-978 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/972.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.972>

0 引言

小儿厌食症是儿童时期常见病症之一, 是指以儿童长期缺乏食欲或食欲减退为主的症状, 表现为腹泻、呕吐、便秘、食欲不振等^[1,2]。儿童生长发育的重要保证为正常进食, 长期厌食会造成患儿出现抵抗低和自身防御降低、营养不良等不良情况, 甚至会引起贫血、反复呼吸道感染、佝偻病等, 对儿童智力发展、营养状况、生长发育等造成一定的影响^[3-5]。本研究选择绍兴市柯桥区60例厌食症患者和60例非厌食症患者为研究对象, 分析厌食症的流行病学特征, 旨在为临床防治厌食症提供科学依据。现将研究结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 以整群抽样方式选择2015-06/2017-10绍兴市柯桥区的60例厌食症患者为研究组, 其中男31例, 女29例; 年龄4-6岁, 平均年龄 $4.75 \text{ 岁} \pm 0.69 \text{ 岁}$ 。

纳入标准符合《诸福棠实用儿科学》^[6]中厌食症的相关诊断标准: (1)见食不贪, 长期食欲不振, 与发病前相比, 食入量减少超过1/3-1/2, 病程 $> 30 \text{ d}$; (2)有不良饮食习惯或喂养不当史、体重增长停止或缓慢; (3)年龄4-6岁之间; (4)近期内未服用促进消化药物和消食导滞药。

排除标准: (1)呼吸系统疾病、肝炎、胃肠炎及服用他药引起的厌食; (2)全身性营养不良; (3)精神异常; (4)其他系统的疾病。同期选择绍兴市柯桥区60例非厌食症患者为对照组, 其中男33例, 女27例; 年龄4-6岁, 平均年龄 $4.81 \text{ 岁} \pm 0.65 \text{ 岁}$ 。两组患儿家属均签署知情同意书, 性别、年龄经比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.134$,

表 1 两组出生体重、添加辅食时间、生长发育情况对比 (mean ± SD)

分组	对照组 (n = 60)	研究组 (n = 60)	t	P
出生体重 (kg)	3.51 ± 0.28	3.54 ± 0.24	0.630	0.530
添加辅食时间 (mo)	3.84 ± 0.77	5.22 ± 0.96	8.686	0.000
生长发育情况				
体重 (kg)	19.70 ± 1.95	16.89 ± 1.42	9.023	0.000
身高 (cm)	124.67 ± 9.96	109.08 ± 5.62	10.559	0.000

表 2 婴儿时期喂养方式对比 [n = 60, n (%)]

分组	对照组	研究组	χ ²	P
人工喂养	8 (13.33)	7 (11.67)	0.076	0.783
混合喂养	28 (46.67)	17 (28.33)	4.302	0.038
母乳喂养	24 (40.00)	36 (60.00)	4.800	0.029

表 3 都两组对食物的兴趣对比 [n = 60, n (%)]

分组	对照组	研究组	Z	P
很感兴趣	50 (83.33)	23 (38.33)	6.612	0.000
一般	8 (13.33)	28 (46.67)		
无兴趣	2 (3.33)	9 (15.00)		

t = 0.490, P = 0.714、0.625), 具有可对比性。

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 询问家长患儿的添加辅食时间、生长发育(体重、身高)、婴儿时期喂养方式、对食物的兴趣、饮食习惯(是否偏食、是否喜好甜食、蔬菜、肉食、常吃零食和喝饮料, 饮食时是否边玩边吃)、儿童性格(个性、是否合群、对家人的依赖性)、家人养育方式(是否重视儿童营养、对儿童溺爱程度), 并对其进行实验室检查等。喂养方式: (1)人工喂养: 出生后基本或很少吃母乳, 以其他食物进行喂养; (2)混合喂养: 出生4 mo内吃母乳, 并配合羊奶、牛奶、米糊、奶制品等其他食物; (3)母乳喂养: 出生4 mo内未食用其他事物, 以纯母乳喂养。采集两组患儿静脉血5 mL, 以原子吸收分光光度法检测血清中矿物元素, 包括铁、锌、铜、镁、钙, 仪器为BH5100T1全血多元素分析仪(北京博晖创新光电技术股份有限公司生产); 采用高铁氰化法测定法血清中血红蛋白和红细胞的含量, 仪器为日本西森美康公司生产的XE-500血细胞分析仪。(1)对食物的兴趣。很喜欢吃饭(很感兴趣), 一般, 不愿意吃饭(无兴趣); (2)是否重视儿童营养。是: 高度重视, 担心孩子饿, 强迫喂饭, 追着孩子喂饭; 否: 孩子不饿便不强迫其吃饭; (3)合群。是: 喜欢和其他小朋友玩, 很快便能玩到一起; 否: 喜欢独处, 不爱出门, 和其他小朋友

友不易玩到一起; (4)个性。内向、文静: 听话、不爱说话, 不爱与人交流之类的孩子; 外向、活泼: 调皮捣蛋, 多言, 性格开朗。

统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件, 以n(%)表示计数资料, 采用χ²检验, 等级资料以秩和检验; 以mean±SD表示计量资料, 采用t检验, 以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 出生体重、添加辅食时间、生长发育情况 研究组添加辅食时间晚于对照组, 且体重与身高低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05); 两组出生体重比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表1)。

2.2 婴儿时期喂养方式 研究组混合喂养比例低于对照组, 母乳喂养比例高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05); 两组人工喂养比例比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表2)。

2.3 对食物的兴趣 研究组对食物的感兴趣程度不足对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3)。

2.4 饮食习惯 研究组偏食、常吃零食与喝饮料、饮食时边玩边吃比例高于对照组, 喜好蔬菜、喜好肉食比例低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05); 两组喜好甜食比例比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表4)。

表 4 两组饮食习惯对比 $n = 60, n (\%)$

分组	对照组	研究组	χ^2	P
偏食				
是	7 (11.67)	44 (73.33)	46.684	0.000
否	53 (88.33)	16 (26.67)		
喜好甜食				
是	26 (43.33)	24 (40.00)	0.160	0.689
否	34 (56.67)	26 (43.33)		
喜好蔬菜				
是	47 (78.33)	36 (60.00)	4.728	0.030
否	13 (21.67)	24 (40.00)		
喜好肉食				
是	58 (96.67)	41 (68.33)	13.740	0.000
否	2 (3.33)	16 (26.67)		
常吃零食、喝饮料				
是	9 (15.00)	49 (81.67)	53.393	0.000
否	51 (85.00)	11 (18.33)		
饮食时, 边玩边吃				
是	10 (16.67)	40 (66.67)	30.857	0.000
否	50 (83.33)	20 (33.33)		

表 5 两组儿童性格对比 $n = 60, n (\%)$

分组	对照组	研究组	χ^2/Z	P
个性				
内向、文静	40 (66.67)	30 (50.00)	3.429	0.064
外向、活泼	20 (33.33)	30 (50.00)		
合群				
是	53 (88.33)	30 (50.00)	20.671	0.000
否	7 (11.67)	30 (50.00)		
比较独立	50 (83.33)	14 (23.33)		
家人的依赖				
一般	7 (11.67)	26 (43.33)	6.598	0.000
很高, 寸步不离	3 (5.00)	20 (33.33)		

表 6 两组家人养育方式对比 $n = 60, n (\%)$

分组	对照组	研究组	χ^2	P
重视儿童营养				
是	41 (68.33)	29 (48.33)	4.937	0.026
否	19 (31.67)	31 (51.67)		
儿童溺爱程度				
一般	12 (20.00)	18 (30.00)	5.567	0.000
疼爱	47 (78.33)	20 (33.33)		
溺爱	1 (1.67)	22 (36.67)		

2.5 儿童性格 研究组不合群比例和对家人依赖性高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组个性比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表5).

2.6 家人养育方式 研究组重视儿童营养比例低于对照组, 对儿童溺爱程度高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表6).

表 7 两组实验室检查对比 (n = 60)

项目	对照组	研究组	t	P
血红蛋白 (g/L)	120.77 ± 5.94	89.81 ± 6.23	27.860	0.000
红细胞数 (× 1012/L)	4.81 ± 0.42	4.01 ± 0.35	11.445	0.000
微量元素				
钙	1.76 ± 0.20	1.56 ± 0.18	5.758	0.000
铁	10.10 ± 1.10	7.56 ± 1.48	10.670	0.000
镁	0.96 ± 0.12	0.98 ± 0.07	1.115	0.267
铜	23.96 ± 1.45	22.50 ± 1.55	5.328	0.000
锌	96.22 ± 17.88	78.70 ± 6.98	7.070	0.000

2.7 实验室检查 研究组血红蛋白、红细胞数、钙、铁、铜、锌水平均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组镁含量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)(表7)。

3 讨论

厌食症为一种多种病理生理异常的症候群, 随着病情迁延可出现骨骼生长和生长发育障碍^[7,8]。本研究中, 研究组体重与身高低于对照组, 提示厌食症已明显影响患儿生长发育。生长发育为连续性过程, 其主要能量供给是充足合理的营养, 是保证小儿健康成长的重要因素。一旦出现厌食症, 将造成机体摄取营养显著不足, 出现身高不长、体重不增现象, 甚至降低器官功能等, 影响小儿的心理、智力和社交能力发展^[9-11]。本研究中, 添加辅食时间晚、婴儿时期母乳喂养高与厌食症的发生有关。新生儿出生后味觉灵敏度很高, 对不同食物味道可产生不同的反应, 4-6 mo时婴儿对食物味觉最灵敏, 此时其出现输送固体食物至咽部功能, 加上其开始萌芽, 会进一步完善消化功能, 分泌更多的消化酶, 按需适时添加辅食, 使婴儿适应、接触各种食物的味道, 对其饮食习惯的形成和消化功能的完善起到重要的作用^[12-14]。

饮食结构不合理或饮食习惯不良可对儿童厌食造成直接的影响。偏食习惯在短时间内难以改变, 会造成小儿食谱单调, 致使机体营养元素缺乏或处于不平衡状态^[15,16]。而边玩边吃会降低小儿进食注意力, 大脑分散血液供应较多, 急剧减少胃肠道消化液, 引起厌食; 大脑皮层的摄食中枢无法形成优势的兴奋灶, 致使小儿无兴致进食, 而引起厌食; 对吃零食、饮料的过度偏爱以及荤素搭配不合理, 会降食欲, 引起厌食^[17-19]。若在两餐之间随意添加高糖、高蛋白、高脂肪食物, 会引起消化间期移行性复合运动紊乱, 减慢胃的排空, 引起腹胀, 而出现反射性的“饱胀感”, 抑制小儿食欲。

本研究中, 研究组家长重视儿童营养比例、血红

蛋白、红细胞数、钙、铁、铜、锌水平低于对照组, 对儿童溺爱程度高于对照组。家长重视儿童营养, 对饮食进行合理的安排, 能防止发生厌食症。但多数父母过分注意孩子的进食, 期望其多食入有较高营养价值高的食物, 多采用强迫进食方式进行喂养^[20,21]。多数家长会硬往小儿嘴巴里塞食物, 结果却适得其反, 让小儿对进食产生厌倦。部分家长甚至采用强势方式, 如哄骗、训斥、打骂等要求其进食, 使小儿将进食视为负担, 处于高度紧张状态。心理因素会影响中枢神经系统, 经交感神经系统的内脏放射造成胃肠平滑肌运动和消化液分泌的紊乱^[22,23]。消化液分泌减少, 胃肠平滑肌肌张力减退, 会减低酶的活性, 造成消化功能失调, 进而减退食欲。在小儿厌食中, 人体必需微量元素起到关键性作用, 若发生缺乏或不足, 可导致机体生物代谢功能异常, 特别是机体代偿等机能尚未完善的小儿^[24]。与成人相比, 小儿因生长发育快需更多的必需微量元素, 而厌食患儿的食物摄入欠佳, 易导致必需的宏量元素和微量元素缺乏或不足; 反之, 微量元素缺乏易发生厌食症, 进一步加重微量元素的缺乏, 而形成恶性循环。红细胞体积小, 其内部血红蛋白的含量较低, 易造成小细胞低色素性贫血^[25-27]。锌参与人体合成血红蛋白, 可使铁元素的利用与吸收提高, 维持红细胞膜的稳定性, 防止红细胞受到某些溶血素的作用^[28]。铁是血红蛋白的重要组成部分, 若血液中铁含量不足, 将对血红蛋白的合成造成直接的影响, 而诱发小细胞低色素性贫血^[29,30]。锌缺乏可减退味觉, 使唾液中酸酶含量减少, 阻碍味蕾功能, 诱发厌食, 进一步加重贫血。本研究中, 研究组对食物的感兴趣程度不足对照组, 不合群比例和对家人依赖性高于对照组, 临床应给予高度重视。

总之, 绍兴市柯桥区小儿厌食症婴儿时期多为母乳喂养、添加辅食时间晚, 且体重与身高较低; 厌食症与对食物的感兴趣程度不足、不良饮食习惯、不合群、对家人依赖性高、家长重视儿童营养不足、对儿童溺爱以及缺乏矿物元素、血红蛋白和红细胞数量低

等情况有关。

文章亮点

实验背景

小儿厌食症属慢性食欲障碍病症之一,长期厌食可导致患儿免疫力下降,对其正常生长发育、智力和必需营养物质的吸收均有较大的影响。因而改善小儿厌食具有极其重要的意义。

实验动机

越来越多的研究认识到多数小儿厌食症的发生并非由疾病引起,而使因不合理的饮食制度、不良的饮食习惯、孩子和家长的精 神因素以及不佳的进食环境等因素引起。寻找诱发小儿厌食症的危险因素,给予积极的预防实施是减少其发生几率的重要环节。

实验目标

以病例对照研究方式,探讨小儿厌食症的形成原因和避免厌食症的形成,寻找小儿厌食症形成的保护因素和危险因素,避免在临床中减少和防治厌食症,促进儿童少年的健康成长。

实验方法

本研究选用了比较系统的判定指标,除了生长发育、喂养方式、饮食习惯、儿童性格等分析外,还进行实验室检查,从观察血清中矿物元素含量分析于小儿厌食症的关系,能系统的了解小儿厌食症的发生因素。

实验结果

试验结果显示,小儿厌食症婴儿时期多为母乳喂养、添加辅食时间晚,且体重与身高较低;厌食症与对食物的感兴趣程度不足、不良饮食习惯、不合群、对家人依赖性高、家长重视儿童营养不足、对儿童溺爱以及缺乏矿物元素、血红蛋白和红细胞数量低等情况有关,提示家长因注重对儿童良好饮食习惯的培养,纠正其不规律进食行为和偏食挑食的不良习惯,重视营造良好的进食氛围,以减少或避免小儿厌食症的发生。

实验结论

因情绪因素引起小儿厌食,多因家长采用打骂、威胁等手段强迫其进食,家长要求过严,餐桌上教训,或追赶喂食,强迫进食,这均给孩子造成恐惧、紧张的进餐气氛而使情绪压抑,直接降低下丘脑进食中枢的兴奋性,胃液分泌减少,影响了食欲;会导致小儿出现情绪低落,影响进食的兴趣,甚至会出现逆反心理,造成食欲下降。而小儿性格未成熟,有较强的依赖性以及情

绪不稳,胆怯和孤独等压抑性情感倾向较强。独生子女受到家长的娇惯、袒护及溺爱较重,使小儿易养成急躁、任性、胆小等不良性格。家长偏食的习惯使小儿摄入的食物单调,造成许多重要的营养素摄入不足,影响小儿的食欲。吃饭时父母的责骂、批评会造成儿童焦虑、紧张等情绪,导致食欲下降,进食减少,出现厌食。钙、铁、锌等微量元素缺乏是引起厌食的常见原因。儿童饮食行为的形成受家庭和社会的影响十分重大。全面了解小儿厌食的病因,在消除相关疾病、纠正微量元素或维生素缺乏基础上,培养孩子良好的性格、改变不正确的教养方式、纠正不良的饮食习等也是必不可少的,只有这样才能更好的治疗厌食症或减少小儿厌食的发生。

展望前景

由于部分评价指标是以问卷调查的方式完成,会因为家长的认识,导致采集结果存在一定偏差。未分析两组母亲生育年龄、出生体重、出生时胎龄等是否与厌食症的发生等有关,后期仍需深入研究。

4 参考文献

- 郭德莹, 储成顶. 参苓白术散合逍遥散加减治疗小儿厌食症的试验比较. 安徽医药 2018; 22: 131-134 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.034]
- 汪玲娟, 翁凌峰, 陈劲. 健脾助运中药合推拿治疗小儿厌食症的疗效观察. 中国中医药科技 2017; 24: 787-788
- 刘汉玉, 何红霞. 参苓白术散联合布拉氏酵母菌治疗小儿厌食症的疗效及对食欲调节因子的影响. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 1549-1552 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.14.022]
- 王红霞, 冯斌. 中西医结合对小儿厌食症患者血清 β -EP、Leptin水平的影响. 河南中医 2017; 37: 1271-1273 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.07.0448]
- 顾会芬. 赖氨酸肌醇维B12口服溶液结合饮食习惯调整治疗小儿厌食症疗效观察. 浙江临床医学 2016; 18: 119-120
- 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学. 北京: 北京人民卫生出版社, 2011: 1204-1205
- Asch M, Esteves J, De Hauteclouque D. Cognitive remediation therapy for children and adolescents with anorexia nervosa in France: an exploratory study. *Encephale* 2014; 40: 240-246 [DOI: 10.1016/j.encep.2013.10.004]
- Rose M, Frampton IJ, Lask B. Central coherence, organizational strategy, and visuospatial memory in children and adolescents with anorexia nervosa. *Appl Neuropsychol Chil* 2014; 3: 284-296 [DOI: 10.1080/21622965.2013.775064]
- 张之爱, 陈永辉, 凌科. 康儿灵颗粒治疗小儿厌食症的临床疗效研究. 北京医学 2015; 37: 182-183 [DOI:10.15932/j.0253-9713.2015.2.031]
- 林外丽. 小儿厌食症中医证治心得. 河北中医 2014; 36: 834-835
- 王克天, 肖靖. 小儿推拿法联合自拟消积散穴位贴敷治疗小儿厌食的临床效果观察. 中国妇幼保健 2017; 32: 6201-6203 [DOI: 10.7620/zgfybj.issn.1001-4411.2017.24.49]
- 祝建忠, 任海燕, 王雪民. 杭州市余杭区小儿缺铁性贫血现况调查及相关因素分析. 实用预防医学 2014; 21: 471-473 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2014.04.031]

- 13 闻文, 叶卿卿. 小儿缺铁性贫血患病情况调查及相关因素分析. 中国基层医药 2015; 22: 3166-3168 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2015.20.040]
- 14 刘伟孝, 郎俊凤, 张钦凤. 儿童厌食症的危险因素研究. 中国当代儿科杂志 2016; 18: 1119-1122 [DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.013]
- 15 张雪荣, 邓丽华, 陈庆梅. 龙牡壮骨颗粒治疗小儿厌食症(脾胃虚弱)的临床研究. 世界中医药 2016; 11: 1245-1246 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.07.023]
- 16 张海军, 董晓蕾, 王凤莲. 潍坊市1~6岁儿童厌食症发病的相关因素探讨. 中国妇幼健康研究 2014; 25: 567-568 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2014.04.006]
- 17 童欣. 联合用药对儿童厌食症疗效及对食欲调节因子的影响. 中国妇幼健康研究 2015; 26: 976-978 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2015.05.023]
- 18 沈英华. 葡萄糖酸锌联合酪酸梭菌活菌治疗儿童厌食症的疗效及预防复发作用. 中国微生态学杂志 2014; 26: 1066-1068 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201409020]
- 19 盛轶蕾, 林洁. 小儿厌食症的中医药诊治. 吉林中医药 2015; 35: 815-819 [DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2015.08.019]
- 20 罗珊霞, 王旭, 黄亚林. 神经性厌食症患者个人应对方式与父母教养方式的特征及其相关性研究. 四川大学学报(医学版) 2016; 47: 428-430
- 21 亢清, 陈珏, 蒋文晖. 神经性厌食患者的家庭环境特征与临床症状. 中国心理卫生杂志 2014; 28: 735-740 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2014.10.003]
- 22 陈涵, 李小平, 陈珏. 神经性厌食患者心理防御机制与进食态度的关系. 中华行为医学与脑科学杂志 2014; 23: 978-982 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2014.11.006]
- 23 张静洁, 陈珏, 亢清. 神经性厌食患者血浆催产素水平及临床特征的研究. 临床精神医学杂志 2017; 27: 297-299
- 24 张文婷, 张雁冰, 陈志勇. 小儿扶脾颗粒联合硫酸锌治疗小儿厌食症疗效观察. 中国医师杂志 2015; 17: 1869-1871 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2015.12.032]
- 25 陈文娇, 吕景芳. 补虚醒脾中药联合推拿治疗小儿厌食症疗效及对血清微量元素、血红蛋白、食欲调节因子的影响. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 3617-3620 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.32.030]
- 26 孙颖慧. 双歧三联活菌散联合葡萄糖酸锌对厌食症患儿摄食调控因子的影响. 中国微生态学杂志 2017; 29: 71-73 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201701017]
- 27 吴俊生. 厌食运脾膏联合小剂量锌制剂治疗小儿缺锌性厌食症临床研究. 中医学报 2016; 31: 1803-1805 [DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2016.11.503]
- 28 杜恒, 徐和祥. 龙牡壮骨颗粒对厌食症患儿微量元素的影响. 世界中医药 2016; 11: 91-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.022]
- 29 祁丽琼. 针刺四缝穴对厌食症患儿血清微量元素及免疫功能的影响. 中国中医药科技 2016; 23: 654-655
- 30 蔡珊珊, 江治霞, 张勇. 消食健脾合剂联合微生态制剂、葡萄糖酸锌治疗小儿厌食症疗效观察. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 2918-2920 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.26.023]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

TERT在胃癌发生发展中的表达变化及其与临床特征的相关性

国麟祺, 陈颖, 滕欣丽, 夏伟滨, 徐剑, 曲义坤

国麟祺, 陈颖, 夏伟滨, 徐剑, 曲义坤, 佳木斯大学附属第一医院普外二科 黑龙江省佳木斯市 154003

滕欣丽, 佳木斯市肿瘤医院放疗二科 黑龙江省佳木斯市 154007

国麟祺, 副主任医师, 主要从事微创外科方向临床和研究。

基金项目: 黑龙江省卫生厅科研课题, No. 2012-188.

作者贡献分布: 此课题由国麟祺、陈颖、滕欣丽、夏伟滨、徐剑及曲义坤设计; 研究过程由国麟祺、陈颖、滕欣丽、夏伟滨及徐剑操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曲义坤提供; 数据分析由国麟祺、陈颖、夏伟滨及徐剑完成; 本文写作由国麟祺及曲义坤完成。

通讯作者: 曲义坤, 副主任医师, 154003, 黑龙江省佳木斯市德祥街348号, 佳木斯大学附属第一医院普外二科. quyikun2008@163.com

收稿日期: 2018-04-11

修回日期: 2018-05-02

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-08

TERT expression in gastric carcinogenesis: Correlation with clinical features

Lin-Qi Guo, Ying Chen, Xin-Li Teng, Wei-Bin Xia, Jian Xu, Yi-Kun Qu

Lin-Qi Guo, Ying Chen, Wei-Bin Xia, Jian Xu, Yi-Kun Qu, the Second Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Jiamus University, Jiamus 154003, Heilongjiang Province, China

Xin-Li Teng, the Second Department of radiology, the Oncology Hospital of Jiamus, Jiamus 154007, Heilongjiang Province, China

Supported by: Heilongjiang Provincial Department of Health Research Project, No. 2012-188.

Correspondence to: Yi-Kun Qu, Associate Chief Physician, the Second Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Jiamus University, Dexiang Road 348 Jiamus 154003, Heilongjiang Province, China. quyikun2008@163.com

Received: 2018-04-11

Revised: 2018-05-02

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-08

Abstract

AIM

To investigate the expression of telomerase reverse transcriptase (TERT) mRNA in gastric cancer and precancerous lesions, and to analyze the relationship between TERT expression and clinicopathologic features and prognosis in gastric cancer.

METHODS

From September 2011 to October 2016, 102 patients with gastric cancer, 32 patients with precancerous lesions, and 30 patients with chronic non-atrophic gastritis were treated at the First Affiliated Hospital of Jiamus University. The expression of TERT mRNA in tissues was detected by real-time quantitative PCR, and the correlation of expression of TERT with clinicopathologic features and prognosis in gastric cancer was analyzed.

RESULTS

The expression of TERT in gastric cancer and precancerous lesions was significantly higher than that in chronic non-atrophic gastritis ($P < 0.05$). TERT expression was significantly correlated with the depth of invasion, TNM stage, vascular invasion, and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The overall survival rate of gastric cancer patients with high expression of TERT was significantly lower than that of patients with low expression of TERT (HR = 0.420, 95%CI: 0.264-0.668, $P < 0.001$). The progression-free survival rate of gastric cancer patients with high expression of TERT was also significantly lower than that of patients with low TERT

expression (HR = 0.649, 95%CI: 0.421-0.999, $P = 0.049$). Cox multivariate survival analysis showed that TERT expression was an independent prognostic factor for overall survival in gastric cancer.

CONCLUSION

TERT is highly expressed in gastric cancer and precancerous lesions, and high expression of TERT is significantly associated with the clinicopathologic features and prognosis of gastric cancer patients.

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

Key Words: Telomerase reverse transcriptase; Gastric cancer; Precancerous lesions; Prognosis; Clinicopathologic features

Guo LQ, Chen Y, Teng XL, Xia WB, Xu J, Qu YK. TERT expression in gastric carcinogenesis: Correlation with clinical features. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 979-985 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/979.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.979>

摘要

目的

探讨端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)mRNA在胃癌及癌前病变组织中的表达情况, 及胃癌组织中TERT表达与临床病理特征和预后的相关性。

方法

收集2011-09/2016-10期间在佳木斯大学附属第一医院治疗的胃癌患者102例、癌前病变患者32例、慢性非萎缩性胃炎30例, 实时定量PCR检测组织中TERT mRNA的表达, 并分析胃癌组织中TERT表达与临床病理特征和预后的相关性。

结果

胃癌和癌前病变组织中TERT表达明显高于胃炎组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。而且胃癌组织TERT表达与浸润深度、TNM分期、血管侵袭和淋巴结转移显著相关等临床病理特征显著相关($P < 0.05$)。TERT高表达的胃癌患者的总体生存率显著低于TERT低表达的患者(HR = 0.420, 95%CI: 0.264-0.668, $P < 0.001$), 而且TERT高表达的胃癌患者的无进展生存率也显著低于TERT低表达的患者(HR = 0.649, 95%CI: 0.421-0.999, $P = 0.049$)。Cox多因素生存分析表明, TERT表达是胃癌总体生存的独立预后因子。

结论

胃癌和癌前病变组织中TERT高表达, 且TERT高表

达与胃癌患者的临床病理特征和预后显著相关, 可能为胃癌患者的诊断和治疗提供新的指标。

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

关键词: 端粒酶逆转录酶; 胃癌; 癌前病变; 预后; 临床病理特征

核心提要: 端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)是一种与端粒活性相关的核糖蛋白酶复合物。胃癌和癌前病变组织中TERT高表达, 且TERT高表达与胃癌患者的临床病理特征和预后显著相关, 可能为胃癌患者的诊断和治疗提供新的指标。

国麟祺, 陈颖, 滕欣丽, 夏伟滨, 徐剑, 曲义坤. TERT在胃癌发生发展中的表达变化及其与临床特征的相关性. *世界华人消化杂志* 2018; 26(16): 979-985 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/979.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.979>

0 引言

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤, 其发生发展受到多基因和多因素的影响^[1,2]。临床上早期胃癌仅有一些非特异性的消化道症状, 故胃癌的早期发现和诊断比较困难^[3,4]。胃癌的发生发展通常需要多年的逐步演变, 因此研究胃癌和癌前病变组织中基因表达的变化情况, 有利于为胃癌的诊断和治疗提供依据^[5,6]。端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)是一种核糖蛋白酶复合物, 与端粒酶的生物活性有关, 通常表达于干细胞和肿瘤细胞中^[7,8]。本研究探讨了TERT mRNA在胃癌及癌前病变组织中的表达情况, 及胃癌组织中TERT表达与临床病理特征和预后的相关性, 旨在为TERT在胃癌诊断和治疗中的应用提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-09/2016-10期间在佳木斯大学附属第一医院进行过治疗的102例胃癌患者、32例癌前病变患者、30例慢性非萎缩性胃炎的新鲜组织。所有纳入本研究的患者手术前均未接受过放化疗, 临床资料完整, 收集到的组织均由2名以上经验丰富的病理科医师明确诊断。本研究收集患者组织样本的所有步骤均经医院伦理学委员会审议通过, 与患者签订知情同意书。纳入标准: (1)经影像学或组织病理学检查确诊为胃癌、癌前病变(包括慢性萎缩性胃炎伴肠化生、轻度或重度不典型增生)和慢性非萎缩性胃炎的患者; (2)身体状况能耐受肿瘤切除手术及化疗的胃癌患者。排除标准: (1)有严重心血管、肝脏或肾脏疾病的患者;

表 1 RT-PCR中采用的正、反向引物

基因	5' to 3'	5' to 3'
TERT	AAG TTCCTGCACTGGCTGAT	CACGACGTAGTCCATGTTCA
β -actin	AAGATCATTGCTCCTCTCTGA	CTCGTCATACTCCTGCTTGCT

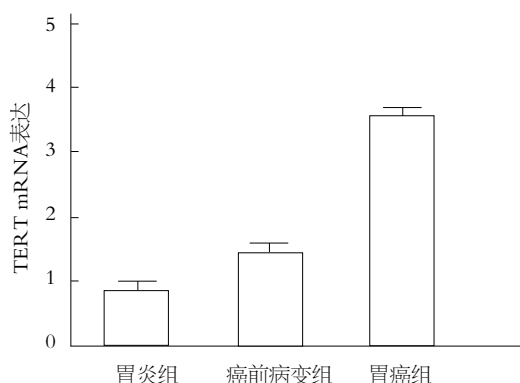


图 1 TERT mRNA在胃癌、癌前病变患者、胃炎组织中的表达

(2)合并有其他类型恶性肿瘤或原发肿瘤灶不明确的患者. 纳入本研究的胃癌组患者, 其中男69例, 女33例; 年龄43-80岁, 平均年龄59.65岁 \pm 6.05岁; 淋巴结转移50例, 淋巴结未转移52例; T1+T2期57例, T3+T4期55例; 高分化和中分化57例, 低分化45例. 癌前病变组患者, 其中男19例, 女13例; 年龄30-78岁, 平均年龄57.21岁 \pm 5.77岁; 慢性萎缩性胃炎伴肠化生15例, 轻度不典型增生8例, 重度不典型增生9例. 胃炎(慢性非萎缩性胃炎)组患者, 其中男17例, 女13例; 年龄34-77岁, 平均年龄55.62岁 \pm 5.12岁. 三组患者的年龄、性别等一般资料对比无统计学差异($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法 实时荧光定量PCR检测胃癌组织中TERT表达. 所有收集到的新鲜组织样本立即用生理盐水清洗, 随后保存于液氮中. 按照总RNA提取试剂盒(天根生化科技有限公司)的说明书提取组织的总RNA. 使用SYBR® Premix ExTaq® II试剂盒(宝生物工程(大连)有限公司)和实时荧光定量PCR仪(ABI 7900HT Real-Time PCR System 7900, 美国应用生物系统公司)检测Ct值, 相对表达量结果以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 形式表示, 以 β -actin为内参基因. 正、反向引物见表1.

1.3 观察指标 比较胃癌、癌前病变患者、慢性非萎缩性胃炎组织中TERT mRNA表达. 将TERT mRNA表达水平位于前50%的患者分在TERT高表达组, 另外TERT mRNA表达水平位于后50%的患者分在TERT低表达组, 并分析TERT表达与病理分级、淋巴结转移、TNM分期等临床病理特征的相关性. 出院后利用门诊复查、电话和病历系统信息采集等多种方式对患者

进行定期随访, 记录患者的生存情况. 随访时间截至2017-12-31. 手术至死亡或随访终止日期为总体生存期, 并绘制总体生存曲线分析TERT表达与胃癌总体生存期的关系.

统计学处理 采用SPSS 19.0进行数据分析, 计量资料采用均值 \pm 标准差表示, 单因素方差分析比较组间差异; 计数资料采用 $n(\%)$ 的形式表示, χ^2 检验比较组间差异. 应用Kaplan-Meier法绘制总体生存曲线, 并采用Log rank检验计算风险比(HR)及其95%置信区间和P值; 多变量Cox回归模型用于分析预后影响因素的HR和独立性. 所有检验均采用双侧假设检验, $\alpha = 0.05$, 当 $P<0.05$ 时认为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌、癌前病变患者、胃炎组织中TERT mRNA表达的比较 胃癌和癌前病变组织中TERT mRNA表达显著高于胃炎组织, 而且胃癌组织中TERT mRNA表达也显著高于癌前病变组织, 以上差异具有统计学意义($P<0.05$)(图1).

2.2 TERT表达与胃癌临床病理特征的相关性 相关性分析结果显示, TERT表达与胃癌患者浸润深度、TNM分期、血管侵袭和淋巴结转移显著相关, 有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 TERT表达与胃癌患者总体生存率和无进展生存率的相关性 TERT高表达的胃癌患者的总体生存率显著低于TERT低表达的患者($HR = 0.420$, 95%CI: 0.264-0.668, $P<0.001$), 而且TERT高表达的胃癌患者的无进展生存率也显著低于TERT低表达的患者($HR = 0.649$, 95%CI: 0.421-0.999, $P = 0.049$)(图2). 将胃癌患者的临床病理特征进行单因素生存分析, 结果TNM分期、淋巴结转移和TERT表达均与总体生存率显著相关. 进一步将进行Cox多因素生存分析表明, TERT表达是胃癌总体生存的独立预后因子(表3).

3 讨论

由于缺乏特异性的早期诊断指标, 80%以上的胃癌确诊时已经处于中晚期^[9,10]. 肠上皮化生和不典型增生等癌前病变是胃癌发生发展的重要阶段, 也是对胃癌发生进行干预的最佳阶段^[11,12]. 因此, 研究能在癌前病变

表 2 胃癌患者TERT表达与临床病理特征的相关性

病理参数	TERT低表达 (n = 51)	TERT高表达 (n = 51)	χ^2	P
性别				
男	36	33	0.403	0.525
女	15	18		
年龄(岁)				
≤60	30	33	0.374	0.541
>60	21	18		
浸润深度				
T1+T2	29	18	4.775	0.029
T3+T4	22	33		
TNM分期				
I + II	31	16	8.878	0.003
III+IV	20	35		
肿瘤大小				
≤5 cm	25	20	0.994	0.319
>5 cm	26	31		
血管侵袭				
是	19	30	4.752	0.029
否	32	21		
淋巴结转移				
是	18	32	7.689	0.006
否	33	19		
分化程度				
高分化/中分化	30	27	0.358	0.550
低分化	21	24		

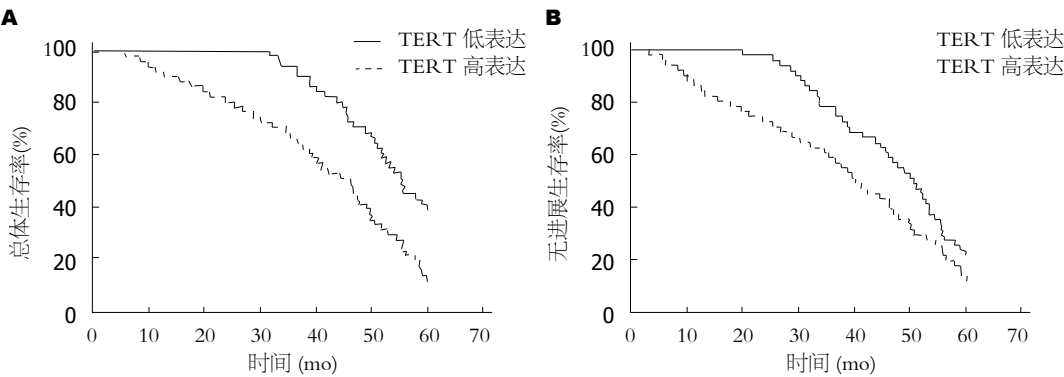


图 2 TERT表达与胃癌患者总体生存率和无进展生存率的相关性. A: 总体生存曲线; B: 无进展生存曲线. TERT: 端粒酶逆转录酶.

或胃癌早期阶段对患者进行准确诊断的生物学指标是提高患者预后的关键.

TERT是端粒酶的催化亚基, 对于端粒酶生物学作用的发挥至关重要^[13,14]. 高达90%的人恶性肿瘤细胞为端粒酶阳性, 而正常组织细胞(生殖细胞、造血干细胞、某些淋巴细胞除外)则呈阴性, 表明端粒酶可能调节异常分化的细胞的分裂增殖和永生^[15,16]. 本研究结果显示胃癌和癌前病变组织中TERT mRNA表达显著

高于胃炎组织, 而且胃癌组织中TERT mRNA表达也显著高于癌前病变组织, 以上结果提示在胃癌和癌前病变组织中TERT异常表达, 可能参与胃癌的发生发展相关. TERT是限制端粒酶活性的成分之一, 可能通过调节端粒酶活性参与肿瘤的进展^[17,18]. Wu等^[19]研究表明TERT在胃癌组织中高表达, 且与胃癌患者转移和侵袭的临床特征显著相关. 戚红霞等发现在肿瘤的早期阶段就能检测到TERT表达, 且随着恶性程度的增加, 其

表 3 影响胃癌患者总体生存率的单因素和多因素COX分析

临床病理特征	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
年龄 (≤60 vs >60)	0.792 (0.503–1.262)	0.323	0.923 (0.622–1.692)	0.695
性别 (男 vs 女)	0.917 (0.586–1.422)	0.681	1.117 (0.552–1.592)	0.985
肿瘤大小 (≤5 cm vs >5 cm)	1.248 (0.811–1.892)	0.232	0.851 (0.547–1.333)	0.487
浸润深度 (T1–T2 vs T3–T4)	0.986 (0.632–1.533)	0.931	1.442 (0.816–2.292)	0.125
分化程度 (高中分化 vs 低分化)	0.844 (0.553–1.291)	0.437	1.037 (0.646–1.662)	0.892
血管侵袭 (是 vs 否)	0.985 (0.633–1.531)	0.936	1.447 (0.856–2.412)	0.174
淋巴结转移 (是 vs 否)	0.533 (0.265–1.119)	0.009	1.615 (0.736–3.558)	0.239
TNM分期 (I–II vs III–IV)	3.135 (1.941–5.045)	<0.001	1.883 (1.116–3.189)	0.018
TERT表达 (低表达 vs 高表达)	4.517 (2.696–7.552)	<0.001	3.367 (1.846–6.122)	<0.001

表达量亦增加^[20]。

文献报道DNA肿瘤病毒、抑癌基因等均可通过与TERT相互作用参与肿瘤细胞的恶性转化过程^[21–23]。猿病毒蛋白和癌基因H-ras与TERT上的位点结合后,能阻断细胞内调节途径,使组织细胞恶变^[24]。临床研究发现胃癌患者的临床分期、淋巴结转移和血管侵袭等临床病理特征与远端转移和不良预后密切相关^[25,26]。本研究结果显示胃癌组织中TERT表达与胃癌的浸润深度、TNM分期、血管侵袭和淋巴结转移显著相关,表明TERT可能通过调节胃癌的恶性行为促进肿瘤的侵袭转移。研究发现癌细胞中TERT mRNA表达水平和端粒酶活性有显著的相关性,并证明TERT表达对癌细胞中的端粒酶活性可能是必需的,在肿瘤形成中起重要的作用^[27,28]。本研究对102例胃癌组织中TERT表达对患者预后影响的分析显示,TERT高表达的胃癌患者的总体生存率和无进展生存率均显著低于TERT低表达的患者,以上结果表明胃癌组织中TERT高表达可能是转移和预后不良的风险因素。将胃癌患者临床病理特征进行单因素和多因素COX分析的结果显示,TERT是胃癌总体生存率的独立预后因子,可能作为胃癌的早期诊断和治疗的生物标志物。TERT在多种人胃癌细胞中高表达,且沉默TERT可以促进胃癌细胞凋亡^[24]。临床研究表明TERT在肿瘤组织的表达与患者外周血中T淋巴细胞亚群的变化显著相关,提示TERT可能通过调节患者的免疫功能促进肿瘤的进展^[29,30]。TERT可能通过多种机制参与胃癌的发生发展,检测组织中TERT的表达可能代替端粒酶活性用于胃癌的临床诊断。

总之,胃癌和癌前病变组织中TERT高表达,且TERT高表达与胃癌患者的临床病理特征和预后显著相关,是胃癌患者总体生存率的独立预后因子,可能为胃癌患者的诊断和治疗提供新的指标。

文章亮点

实验背景

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤,研究胃癌和癌前病变组织中基因表达的变化情况有利于为胃癌的诊断和治疗提供依据。端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)是一种与端粒酶生物活性相关的核糖蛋白酶复合物,常表达于肿瘤细胞。研究TERT在胃癌和癌前病变组织中的表达可能为胃癌的早期诊断提供新的指标。

实验动机

探讨TERT mRNA在胃癌及癌前病变组织中的表达情况,及胃癌组织中TERT表达与临床病理特征和预后的相关性,为TERT在胃癌诊断和治疗中的应用提供依据。

实验目标

本文研究了TERT mRNA在胃癌及癌前病变组织中的表达情况,并分析胃癌组织中TERT表达与临床病理特征和预后的相关性,表明胃癌组织中TERT表达是胃癌患者总体生存率的独立预后因子,可能为胃癌的早期诊断提供新的指标。

实验方法

本研究采用实时定量PCR检测胃癌和癌前病变组织中TERT mRNA的表达,并分析胃癌组织中TERT表达与临床病理特征和预后的相关性。

实验结果

本研究结果表明TERT在胃癌和癌前病变组织中高表达,且TERT高表达与胃癌患者的临床病理特征和预后显著相关,可能为胃癌患者的诊断和治疗提供新的指标。

实验结论

本研究证实胃癌和癌前病变组织中TERT高表达, 且TERT高表达与胃癌患者的临床病理特征和预后显著相关, TERT可能作为早期胃癌诊断的新指标。

展望前景

本研究的样本量偏小, 且胃癌和癌前病变组织中TERT的蛋白表达情况仍需更多实验数据支持, 建议后期对其发挥作用的机制进行更深入的研究。

4 参考文献

- De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, Morgagni P, Saragoni L, Degiuli M, Donini A, Fumagalli U, Mazzei MA, Pacelli F, Tomezzoli A, Berselli M, Catalano F, Di Leo A, Framarini M, Giacomuzzi S, Graziosi L, Marchet A, Marini M, Milandri C, Mura G, Orsenigo E, Quagliuolo V, Rausei S, Ricci R, Rosa F, Roviello G, Sansonetti A, Sgroi G, Tiberio GA, Verlato G, Vindigni C, Rosati R, Roviello F. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer* 2017; 20: 20-30 [PMID: 27255288 DOI: 10.1007/s10120-016-0615-3]
- Park JY, Forman D, Waskito LA, Yamaoka Y, Crabtree JE. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. *Toxins* (Basel) 2018; 10 [PMID: 29671784 DOI: 10.3390/toxins10040163]
- Yang L, Wang J, Li J, Zhang H, Guo S, Yan M, Zhu Z, Lan B, Ding Y, Xu M, Li W, Gu X, Qi C, Zhu H, Shao Z, Liu B, Tao SC. Identification of Serum Biomarkers for Gastric Cancer Diagnosis Using a Human Proteome Microarray. *Mol Cell Proteomics* 2016; 15: 614-623 [PMID: 26598640 DOI: 10.1074/mcp.M115.051250]
- Virgilio E, Giarnieri E, Giovagnoli MR, Montagnini M, Proietti A, D'Urso R, Mercantini P, Valabrega S, Balducci G, Cavallini M. Gastric Cancer Cells in Peritoneal Lavage Fluid: A Systematic Review Comparing Cytological with Molecular Detection for Diagnosis of Peritoneal Metastases and Prediction of Peritoneal Recurrences. *Anticancer Res* 2018; 38: 1255-1262 [PMID: 29491048 DOI: 10.21873/anticancer.12347]
- Jin C, Shi W, Wang F, Shen X, Qi J, Cong H, Yuan J, Shi L, Zhu B, Luo X, Zhang Y, Ju S. Long non-coding RNA HULC as a novel serum biomarker for diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 51763-51772 [PMID: 27322075 DOI: 10.18632/oncotarget.10107]
- Verma R, Sharma PC. Next generation sequencing-based emerging trends in molecular biology of gastric cancer. *Am J Cancer Res* 2018; 8: 207-225 [PMID: 29511593]
- Aydin M, Sümbül AT, Camuz Hilaloğullari G, Bayram S. Genetic polymorphisms in human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene polymorphisms do not associated with breast cancer in patients in a turkish population: hospital-based case-control study. *Cell Mol Biol* (Noisy-le-grand) 2018; 64: 108-115 [PMID: 29506639 DOI: 10.14715/cmb/2018.64.1.3]
- Pestana A, Vinagre J, Sobrinho-Simões M, Soares P. TERT biology and function in cancer: beyond immortalisation. *J Mol Endocrinol* 2017; 58: R129-R146 [PMID: 28057768 DOI: 10.1530/JME-16-0195]
- Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v38-v49 [PMID: 27664260 DOI: 10.1093/annonc/mdw350]
- Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 239-248 [PMID: 29445300 DOI: 10.2147/CMAR.S149619]
- Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388: 2654-2664 [PMID: 27156933 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3]
- Virgilio E, Balducci G, Mercantini P, Giarnieri E, Giovagnoli MR, Montagnini M, Proietti A, D'Urso R, Cavallini M. Laparoscopic Intra-gastric Surgery for Treating Early Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 1911-1916 [PMID: 29599306 DOI: 10.21873/anticancer.12428]
- Tang B, Xie R, Qin Y, Xiao YF, Yong X, Zheng L, Dong H, Yang SM. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) promotes gastric cancer invasion through cooperating with c-Myc to upregulate heparanase expression. *Oncotarget* 2016; 7: 11364-11379 [PMID: 26689987 DOI: 10.18632/oncotarget.6575]
- Liu R, Bishop J, Zhu G, Zhang T, Ladenson PW, Xing M. Mortality Risk Stratification by Combining BRAF V600E and TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Cancer: Genetic Duet of BRAF and TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer Mortality. *JAMA Oncol* 2016; [PMID: 27581851 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3288]
- Liu T, Yuan X, Xu D. Cancer-Specific Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Promoter Mutations: Biological and Clinical Implications. *Genes* (Basel) 2016; 7 [PMID: 27438857 DOI: 10.3390/genes7070038]
- McFarlane M, Brettschneider J, Gelsthorpe A, James S, Snead D, Gopalakrishnan K, Mehenna H, Jankowski J, Arasaradnam R, Nwokolo C. An assessment of candidate genes to assist prognosis in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2018; In press
- Leão R, Apolónio JD, Lee D, Figueiredo A, Tabori U, Castelo-Branco P. Mechanisms of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) regulation: clinical impacts in cancer. *J Biomed Sci* 2018; 25: 22 [PMID: 29526163 DOI: 10.1186/s12929-018-0422-8]
- Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: R143-R155 [PMID: 26733501 DOI: 10.1530/ERC-15-0533]
- Wu Y, Li G, He D, Yang F, He G, He L, Zhang H, Deng Y, Fan M, Shen L, Zhou D, Zhang Z. Telomerase reverse transcriptase methylation predicts lymph node metastasis and prognosis in patients with gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 279-286 [PMID: 26834487 DOI: 10.2147/OTT.S97899]
- 戚红霞, 潘晓燕. CD133、 β -catenin和hTERT在胃癌及癌前病变中的表达及相关性研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2017; 26: 981-985
- Liu L, Liu C, Fotouhi O, Fan Y, Wang K, Xia C, Shi B, Zhang G, Wang K, Kong F, Larsson C, Hu S, Xu D. TERT Promoter Hypermethylation in Gastrointestinal Cancer: A Potential Stool Biomarker. *Oncologist* 2017; 22: 1178-1188 [PMID: 28754720 DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0064]
- Kim W, Ludlow AT, Min J, Robin JD, Stadler G, Mender I, Lai TP, Zhang N, Wright WE, Shay JW. Regulation of the Human Telomerase Gene TERT by Telomere Position Effect-Over Long Distances (TPE-OLD): Implications for Aging and Cancer. *PLoS Biol* 2016; 14: e2000016 [PMID: 27977688 DOI: 10.1371/journal.pbio.2000016]
- Liu R, Zhang T, Zhu G, Xing M. Regulation of mutant TERT by BRAF V600E/MAP kinase pathway through FOS/GABP in human cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 579 [PMID: 29422527 DOI: 10.1038/s41467-018-03033-1]
- La SH, Kim SJ, Kang HG, Lee HW, Chun KH. Ablation of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) induces cellular senescence in gastric cancer through a galectin-3

- dependent mechanism. *Oncotarget* 2016; 7: 57117-57130 [PMID: 27494887 DOI: 10.18632/oncotarget.10986]
- 25 Puneet, Kazmi HR, Kumari S, Tiwari S, Khanna A, Narayan G. Epigenetic Mechanisms and Events in Gastric Cancer-Emerging Novel Biomarkers. *Pathol Oncol Res* 2018; Epub ahead of print [PMID: 29552712 DOI: 10.1007/s12253-018-0410-z]
 - 26 Kankeu Fonkoua L, Yee NS. Molecular Characterization of Gastric Carcinoma: Therapeutic Implications for Biomarkers and Targets. *Biomedicines* 2018; 6 [PMID: 29522457 DOI: 10.3390/biomedicines6010032]
 - 27 Wang XH, Liu MN, Sun X, Xu CH, Liu J, Chen J, Xu RL, Li BX. TGF- β 1 pathway affects the protein expression of many signaling pathways, markers of liver cancer stem cells, cytokeratins, and TERT in liver cancer HepG2 cells. *Tumour Biol* 2016; 37: 3675-3681 [PMID: 26462837 DOI: 10.1007/s13277-015-4101-z]
 - 28 Bell RJ, Rube HT, Xavier-Magalhães A, Costa BM, Mancini A, Song JS, Costello JF. Understanding TERT Promoter Mutations: A Common Path to Immortality. *Mol Cancer Res* 2016; 14: 315-323 [PMID: 26941407 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0003]
 - 29 Cheng YB, Guo LP, Yao P, Ning XY, Aerken G, Fang DC. Telomerase and hTERT: can they serve as markers for gastric cancer diagnosis? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6615-6619 [PMID: 24914385 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6615]
 - 30 Duperret EK, Wise MC, Trautz A, Villarreal DO, Ferraro B, Walters J, Yan J, Khan A, Masteller E, Humeau L, Weiner DB. Synergy of Immune Checkpoint Blockade with a Novel Synthetic Consensus DNA Vaccine Targeting TERT. *Mol Ther* 2018; 26: 435-445 [PMID: 29249395 DOI: 10.1016/j.jymthe.2017.11.010]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

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

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

乙肝肝硬化与乙肝肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群结构初步探讨

龙克娇, 刘保文, 卢敏, 冯瑞亚, 韩涛, 向慧玲

龙克娇, 卢敏, 冯瑞亚, 天津医科大学第三中心临床学院消化内科
天津市 300170

刘保文, 天津市第二人民医院消化科 天津市 300110

韩涛, 向慧玲, 天津市第三中心医院消化内科 天津市 300170

向慧玲, 主任医师, 主要从事肝脏相关疾病的研究.

基金项目: 国家科技重大专项, No. 2017ZX10203201-007; 天津市科技
计划项目, No. 13RCGFSY19200.

作者贡献分布: 临床资料收集、标本采集及实验操作由龙克娇、刘保文
及卢敏完成; 数据处理由龙克娇与冯瑞亚完成; 文章起草由龙克娇、刘
保文及卢敏完成; 课题设计、文章修稿及审阅由向慧玲完成; 意见指导
由韩涛完成.

通讯作者: 向慧玲, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津
市第三中心医院消化内科. hui lingxiang@163.com

收稿日期: 2018-03-23

修回日期: 2018-04-22

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-08

Structure of intestinal microflora in hepatitis B cirrhosis patients and hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus

Ke-Jiao Long, Bao-Wen Liu, Min Lu, Rui-Ya Feng, Tao Han,
Hui-Ling Xiang

Ke-Jiao Long, Bao-Wen Liu, Min Lu, Rui-Ya Feng, Department
of Gastroenterology, the Third Central Clinical College of Tianjin
Medical University, Tianjin 300170, China

Bao-Wen Liu, Department of Gastroenterology, the Second People's
Hospital of Tianjin, Tianjin 300110, China

Tao Han, Hui-Ling Xiang, Department of Gastroenterology, the
Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Supported by: Major National Science and Technology Project of
China, No. 2017ZX10203201-007; Tianjin Science and Technology
Project, No. 13RCGFSY19200.

Correspondence to: Hui-Ling Xiang, Chief Physician, Department
of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, Hedong
District, 83 Jintang Road, Tianjin 300170,
China. hui lingxiang@163.com

Received: 2018-03-23

Revised: 2018-04-22

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-08

Abstract

AIM

To analyze the changes of intestinal microflora in
hepatitis B cirrhosis patients and hepatitis B cirrhosis
patients with diabetes mellitus.

METHODS

Fecal samples were collected from nine patients with
hepatitis B cirrhosis and six hepatitis B cirrhosis patients
with diabetes mellitus, and DNA was extracted from
the fecal samples. The extracted DNA was purified
and amplified by PCR, and the V3-V6 regions of the
16S rDNA of the fecal flora of the two groups were
sequenced using the Roche454 high-throughput
sequencing platform. The sequencing results were
finally analyzed.

RESULTS

There were no significant differences in diversity
parameters (OTUs, Chao1 index, Simpson index,
and Shannon index) between the two groups. At
the phylum level, the proportion of *Proteobacteria* in
intestinal microflora of hepatitis B cirrhosis patients
with diabetes increased significantly ($P < 0.05$). There

was no significant difference in the proportions of *Bacteroidetes* and *Firmicutes*. At the class level, the proportion of *Gammaproteobacteria* in the intestinal flora of hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus was significantly higher than that in the hepatitis B cirrhosis group ($P < 0.05$), although the rest classes were not statistically different. At the order level, *Desulfovibrionales* in the intestinal microflora had obvious advantage in hepatitis B cirrhosis patients over hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus ($P < 0.05$), but the percentage of *Burkholderiales* in the intestinal flora of patients with cirrhosis and diabetes mellitus increased obviously ($P < 0.05$). At the family level, the proportions of *Veillonellaceae* and *Alcaligenaceae* in the intestinal flora increased significantly in hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus compared with patients with cirrhosis alone ($P < 0.05$), and the percentages of *Streptococcaceae* and *Clostridiaceae* in the intestinal flora of patients with hepatitis B cirrhosis had obvious advantages ($P < 0.05$). At the genus level, the proportions of *Parabacteroides*, *Roseburia*, *Veillonellaceae*, and *Sutterella* in hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus were significantly higher than those in patients with cirrhosis alone ($P < 0.05$), and the populations of *Faecalibacterium* and *Streptococcus* had advantages in hepatitis B cirrhosis patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Although hepatitis B cirrhosis and hepatitis B cirrhosis patients with diabetes have similar intestinal flora structures, there are differences between them. The differences in certain bacterial populations may be a new target for the treatment of hepatitis B cirrhosis with diabetes.

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

Key Words: Hepatitis B cirrhosis; Hepatitis B cirrhosis with diabetes mellitus; 16SrDNA; Flora structure

Long KJ, Liu BW, Lu M, Feng RY, Han T, Xiang HL. Structure of intestinal microflora in hepatitis B cirrhosis patients and hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 986-992 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/986.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.986>

摘要

目的

研究乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群结构是否存在差异性。

方法

收集9例乙型肝炎肝硬化和6例乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者

者粪便标本, 提取粪便DNA, 进行PCR扩增(上游引物: 5'CCATCTCATCCCTGCGTGTCTCCGACTCAGACAGACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3', 下游引物: 5'CCTATCCCCTGTGTGCCTTGGCAGTCTCAGACGAGCTGACGACARCCATG-3')并对产物进行纯化, 利用Roche454高通量测序平台对两组患者的粪便菌群16SrDNA的V3-V6区域进行测序及生物信息学分析。

结果

乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎肝硬化合并糖尿病两组间的多样性参数(OTU数、chaol指数、simpson指数、shannon指数)均无统计学差异。后者肠道中的变形菌门明显多于前者($P < 0.05$), 拟杆菌门与厚壁菌门的比例无明显差异; 纲的水平上, γ -变形菌纲在后者明显较多($P < 0.05$), 其余纲水平未见差异; 目的水平上, 后者伯克氏菌目较前者明显增多($P < 0.05$), 而脱硫弧菌目明显减少($P < 0.05$), 其余无统计学差异; 科的水平上, 韦荣球菌科、产碱菌科在后者的肠道菌群中的比例明显增多($P < 0.05$), 而链球菌科、梭菌科在前期肠道中占优势($P < 0.05$), 其余的在科水平上无统计学差异; 属的水平上, *Parabacteroides*、*Roseburia*、韦荣氏球菌属、萨特氏菌属在后者的肠道菌群中的比例较多($P < 0.05$), 而*Faecalibacterium*、链球菌属在前期肠道中更占优势($P < 0.05$), 其余未见明显差异。

结论

乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构具有相似性但又存在各自的特异性, 某些菌群的差异有可能成为治疗乙型肝炎肝硬化合并糖尿病的新靶点。

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

关键词: 乙型肝炎肝硬化; 乙型肝炎肝硬化合并糖尿病; 16SrDNA; 菌群结构

核心提要: 本研究就乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构进行分析, 明确两组肠道菌群间是否存在显著差异, 以期对肝硬化合并糖尿病的诊疗提供新思路。

龙克娇, 刘保文, 卢敏, 冯瑞亚, 韩涛, 向慧玲. 乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群结构初步探讨. *世界华人消化杂志* 2018; 26(16): 986-992 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/986.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.986>

0 引言

肝硬化是由一种或多种原因导致的慢性进行性弥漫性

表 1 两组研究对象基本情况统计表

	乙型肝炎肝硬化组 (n = 9)	乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组 (n = 6)	P值
年龄 (岁)	54 ± 9	64 ± 6	0.124
性别 (男/女)	5/4	4/2	0.385
CTP评分 (分)	6.2 ± 1.1	6.0 ± 1.3	0.773
空腹血糖 (mmol/L)	4.17 ± 0.66	10.81 ± 2.50	0.027

肝脏纤维化病变, 是消化系统常见的一种疾病。在我国, 肝硬化的病因目前仍以病毒性肝炎为主, 其中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染最为常见, 也是导致肝癌发生率增加的原因。糖耐量异常、胰岛素抵抗和糖尿病常伴随肝硬化发生, 肝硬化患者的糖尿病发生率接近30%^[1]。糖尿病增加了肝性脑病、腹水、感染等肝硬化并发症的发生, 也是肝硬化不良预后的一个独立因素, 伴有2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的慢性肝病患者的死亡风险增加^[2]; 研究显示肝硬化、糖尿病都与肠道菌群间存在密切关系, 目前关于肝硬化及肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群的比较研究报道甚少, 本研究就乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构进行分析, 明确两组肠道菌群间是否存在显著差异, 以期对肝硬化合并糖尿病的诊疗提供新思路。

1 材料和方法

1.1 材料 收集天津市第三中心医院消化内科乙型肝炎肝硬化和乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者共15例, 其中乙型肝炎肝硬化患者9例, 男性5例, 女性4例, 年龄47-69岁; 乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者6例, 男性4例, 女性2例, 年龄44-64岁。

纳入标准: (1)符合乙型肝炎肝硬化诊断标准的患者^[3], 同时也符合糖尿病诊断标准^[4]的乙型肝炎肝硬化合并糖尿病的患者(乙型肝炎肝硬化与糖尿病发生的时间先后顺序不限); (2)年龄: 18-80岁, 男女不限。

排除标准: (1)患有心血管、呼吸等系统严重的器质性病变; (2)患有恶性肿瘤; (3)患者2 wk服用益生菌、抗生素、激素等影响肠道菌群的药物。

1.2 方法 样本采集: 收集入选患者新鲜粪便于无菌便盒, -80 °C低温冰箱冻存。

样本DNA提取: 在生物安全柜内, 用无菌手术刀片切割粪便, 天平称取200 mg放置于2 mL无菌离心管中。操作步骤参照粪便基因组DNA快速提取试剂盒(北京艾德莱生物科技有限公司)使用说明书, 将提取的DNA于-20 °C冻存。

PCR扩增: 采用由天津生物芯片技术有限公司提

供的上游引物: 5'CCATCTCATCCCTGCGTGTCTCCGACTCAGACACGACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3', 下游引物: 5'CCTATCCCCTGTGTGCCTTGGCAGTCTCAGACGAGCTGACGACARCCATG-3'对16S rDNA V3-V6区域进行PCR扩增, 扩增产物采用QIAquick Gel Extraction Kit 试剂盒对PCR扩增产物进行纯化。

高通量测序: 对纯化后的产物进行Roche 454高通量测序, QIIME(Quantitative Insights Into Microbial Ecology)软件对测序结果进行生物信息学分析。

统计学处理 计量资料mean±SD表示, 两独立样本比较采用t检验, 计数资料采用χ²检验, 分类变量使用Pearson卡方检验, 相关性分析采用Spearman相关, 资料分析均使用SPSS23.0统计学软件完成, P<0.05差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况比较 乙型肝炎肝硬化组9例患者和乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组6例患者在年龄、男女性别比例以及Child-Pugh评分之间均无明显差异(P>0.05), 乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组的空腹血糖明显高于乙型肝炎肝硬化组(P<0.05), 具体见表1。

2.2 多样性分析 9例乙型肝炎肝硬化组平均每个样本有8766条序列; 6例乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组每个样本平均有11752条序列; 乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎肝硬化合并糖尿病两组间的多样性参数(OTU数、chao1指数、simpson指数、shannon指数)均无统计学差异(P>0.05), 具体见表2。

2.3 菌群结构分析 对乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎肝硬化合并糖尿病两组患者肠道菌群在门、纲、目、科、属五大分类水平上进行比对分析。门的水平上, 两组间的拟杆菌门与厚壁菌门的比例均无明显差异(P>0.05), 而后者肠道中的变形菌门明显多于前者(P<0.05)(表3); 纲的水平上, 仅γ-变形菌纲在后者明显较多(P<0.05)(表4), 余纲在两组间无明显差异(P>0.05); 目的水平上, 拟杆菌目、梭菌目、肠杆菌目、乳酸杆菌目、丹毒丝菌目在两组间差异无统计学意义(P>0.05), 后者的伯克氏菌目明显增多(P<0.05), 而脱硫弧菌目显著减少(P<

表 2 乙型肝炎肝硬化组和乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组多样性参数比较

	乙型肝炎肝硬化组 ($n = 9$)	乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组 ($n = 6$)	P 值
序列数	8766 \pm 6169	11752 \pm 62000.965	0.965
OTU 数	367 \pm 189	502 \pm 167	0.543
chao1 指数	564 \pm 295	818 \pm 259	0.415
Simpson 指数	0.88 \pm 0.08	0.92 \pm 0.06	0.8
shannon 指数	4.89 \pm 0.97	5.39 \pm 0.960.804	0.804

表 3 乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎肝硬化合并糖尿病两组门水平主要菌群均值(mean \pm SD)比较

	乙型肝炎肝硬化组 ($n = 9$)	乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组 ($n = 6$)	P 值
拟杆菌门	59.2 \pm 15.1	58.1 \pm 16.4	0.693
厚壁菌门	33.9 \pm 13.6	33.4 \pm 17.5	0.866
变形菌门	2.7 \pm 2.4	7.7 \pm 6.7	0.007

表 4 乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎肝硬化合并糖尿病两组纲水平主要菌群均值(mean \pm SD)比较

	乙型肝炎肝硬化组 ($n = 9$)	乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组 ($n = 6$)	P 值
拟杆菌纲	59.2 \pm 15.1	58.1 \pm 16.4	0.692
梭菌纲	32.4 \pm 12.9	32.7 \pm 17.6	0.742
γ -变形菌纲	1.6 \pm 1.6	5.5 \pm 5.4	0.001
β -变形菌纲	4.7 \pm 9.2	5.3 \pm 6.6	0.849
芽孢杆菌纲	0.8 \pm 0.8	0.4 \pm 0.7	0.505

表 5 乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎肝硬化合并糖尿病两组目水平主要菌群均值(mean \pm SD)比较

	乙型肝炎肝硬化组 ($n = 9$)	乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组 ($n = 6$)	P 值
拟杆菌目	59.2 \pm 15.1	58.1 \pm 16.4	0.692
梭菌目	32.4 \pm 12.9	32.7 \pm 17.6	0.742
肠杆菌目	4.6 \pm 9.3	5.3 \pm 6.6	0.846
乳酸杆菌目	0.8 \pm 0.8	0.4 \pm 0.7	0.522
伯克氏菌目	0.5 \pm 0.5	2.2 \pm 2.4	0.001
丹毒丝菌目	0.7 \pm 0.7	0.3 \pm 0.3	0.048
脱硫弧菌目	0.4 \pm 0.4	0.2 \pm 0.1	0.016

0.05)(表5); 科的水平上, 后者的肠道菌群中韦荣球菌科、产碱菌科明显增多($P < 0.05$), 而链球菌科、梭菌科明显减少($P < 0.05$)(表6); 属的水平上, 后者的肠道菌群中*Parabacteroides*、*Roseburia*、韦荣氏球菌属、萨特氏菌属、克雷伯氏菌属明显增多($P < 0.05$), 而*Faecalibacterium*、链球菌属、双歧杆菌属则明显减少($P < 0.05$), 其余未见明显差异($P > 0.05$)(表7)。

3 讨论

肝脏作为人体的重要器官, 既能吸收肠道中的营养物质又能阻止肠道中有害物质的播散。发生肝硬化

时, 肝糖原的合成、储存和代谢发生障碍, 造成糖代谢紊乱, 最终发展为肝硬化基础上的糖尿病(肝源性糖尿病)或加重原有糖尿病病情。肠道菌群包括寄生在肠道中数以万亿计的微生物, 在人体机能的正常运转中起重要作用。随着分子生物学技术的发展, 通过对宏基因组分析, 进一步加速了对肠道菌群的认识。已有大量研究表明肠道菌群与糖尿病^[5]及肝硬化^[6]的发生显著相关。目前, 几乎没有关于肠道菌群与肝硬化及肝硬化合并糖尿病间关系的研究, 糖尿病的合并存在会加重肝硬化患者感染及其他并发症的发生风险, 增加患者的死亡率。本研究就乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿

表 6 乙肝肝硬化及乙肝肝硬化合并糖尿病两组科水平主要菌群均值(mean ± SD)比较

	乙肝肝硬化组 (n = 9)	乙肝肝硬化合并糖尿病组 (n = 6)	P值
拟杆菌科	503 ± 13.9	447 ± 25.6	0.189
毛螺杆菌科	10.0 ± 5.4	102 ± 5.1	0.927
瘤胃球菌科	17.4 ± 10.5	13.7 ± 13.7	0.680
韦荣球菌科	2.7 ± 2.0	6.8 ± 7.0	0.003
肠杆菌科	4.6 ± 9.3	6.3 ± 6.6	0.846
紫单胞菌科	2.7 ± 2.2	4.5 ± 3.5	0.098
链球菌科	0.7 ± 0.7	0.1 ± 0.2	0.021
产碱菌科	0.5 ± 0.4	2.2 ± 2.4	0.001
丹毒丝菌科	0.7 ± 0.7	0.3 ± 0.3	0.048
梭菌科	0.4 ± 0.6	0.2 ± 0.1	0.027
脱硫弧菌科	0.4 ± 0.4	0.2 ± 0.1	0.062

表 7 乙肝肝硬化及乙肝肝硬化合并糖尿病两组属水平主要菌群均值(mean ± SD)比较

	乙肝肝硬化 (n = 9)	乙肝肝硬化合并糖尿病 (n = 6)	P值
拟杆菌属	50.3 ± 14.0	44.7 ± 25.6	0.189
普氏菌属	2.8 ± 7.3	6.3 ± 12.7	0.281
<i>parabacteroides</i>	2.7 ± 2.2	5.2 ± 3.6	0.036
<i>Faecalibacterium</i>	8.1 ± 6.3	2.6 ± 2.4	0.044
<i>Butyrivibrio</i>	0.2 ± 0.3	0.1 ± 0.2	0.420
<i>Odoribacter</i>	0.7 ± 1.5	0.4 ± 0.6	0.382
梭菌属	0.2 ± 0.4	0.03 ± 0.1	0.179
<i>Anaerostipes</i>	0.3 ± 0.7	0.2 ± 0.3	0.287
<i>Blautia</i>	0.3 ± 0.7	0.3 ± 0.4	0.660
粪球菌属	0.5 ± 1.1	0.4 ± 0.4	0.393
<i>Dorea</i>	0.5 ± 0.4	0.2 ± 0.2	0.068
颤螺菌属	0.7 ± 0.8	1.0 ± 1.2	0.195
毛螺菌属	1.6 ± 2.1	2.4 ± 3.2	0.528
<i>Roseburia</i>	0.1 ± 0.1	1.5 ± 0.8	<0.001
瘤胃球菌属	0.8 ± 1.3	0.3 ± 0.3	0.128
考拉杆菌属	2.0 ± 1.2	1.5 ± 2.1	0.145
韦荣氏球菌属	0.2 ± 0.3	2.8 ± 6.2	0.011
萨特氏菌属	0.5 ± 0.5	2.2 ± 2.5	0.001
嗜胆菌属	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.1	0.129
链球菌属	0.7 ± 0.7	0.1 ± 0.2	0.02
双歧杆菌属	0.2 ± 0.3	0	0.015
克雷伯氏菌属	0	0.8 ± 1.3	<0.001

病患者的肠道菌群结构进行分析,明确两组肠道菌群间是否存在显著差异,以期为肝硬化合并糖尿病的诊疗提供新思路。

已有大量关于肝硬化与肠道菌群间关系的研究, Sarangi等^[7]和Wei等^[8]分别发现肝硬化和乙肝肝硬化与正常人相比前两者肠道菌群多样性显著减低。Qin等^[9]和Wei^[8]发现肝硬化患者肠道菌群中变形菌门显著增多,拟杆菌门显著减少。Baja等^[10]发现:相比于伴肝性脑病肝硬化患者 *Roseburia*属在不伴肝性脑病肝硬化组和健

康对照组中含量更高。Lunia等^[11]证明益生菌-VSL#3对肝硬化并发症-肝性脑病有预防、治疗作用。

近些年也有不少关于糖尿病与肠道菌群的研究, Remely等^[12]通过比较T2DM患者与健康人肠道菌群变化发现两组肠道菌群在多样性上无显著性差异,但不同水平上菌群数量显著不同。来自哥本哈根研究表明:在糖尿病患者中变形菌门高于正常人^[13]。Araceli等^[14]发现T2DM患者肠道菌群中产丁酸菌(*Roseburia intestinalis*)较健康对照组显著减少; Karlsson等^[15]对

欧洲妇女T2DM和正常对照组肠道菌群研究发现 *Roseburia* 在T2DM显著减少. Mansour团队^[16]的研究发现相比T2DM组双歧杆菌明显富集于健康对照组, 表明双歧杆菌等有益菌的减少是糖尿病的特征之一. Yadav团队^[17]发现给T2DM患者喝含益生菌(嗜酸乳杆菌La5, 乳酸双歧杆菌Bb12)的酸奶, 每天300 g, 共6 wk后, 空腹血糖和糖化血红蛋白水平降低; 在动物实验中, 用嗜酸乳杆菌和干酪乳杆菌的益生菌饲养小鼠, 提示益生菌有明显的抗糖尿病作用.

本研究发现乙型肝炎肝硬化组和乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组菌群组成结构(门、纲、目、科、属)相似, 仅存在个别菌群数量上的差异. 变形菌门的 γ -变形菌纲、伯克氏菌目、产碱菌科、厚壁菌门的韦荣球菌科, *Roseburia*属在后者肠道菌群富集, 却未发现双歧杆菌的存在, 而前者有少量双歧杆菌存在. 此结果与单纯肝硬化和单纯糖尿病相比变形杆菌门和双歧杆菌属水平结果相似, *Roseburia*属水平结果却相反. 变形菌门中多为致病菌, 其比例增加会进一步加重肠道内菌群失调, 这可能使得肝硬化基础上更容易发生糖尿病或者是加重原本糖尿病症状, 具体机制有待进一步研究. 有关益生菌在糖尿病中的作用机制目前认为: 其可作为一种有效的免疫系统调节剂, 抑制肠道菌群改变引起的慢性炎症反应^[18,19]; 双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌已被广泛应用于临床肝硬化失代偿期-肝性脑病的预防与治疗. 本研究表明双歧杆菌与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病显著相关, 这有可能成为治疗乙型肝炎肝硬化合并糖尿病的新靶点. *Roseburia*属能通过分解难以消化的碳水化合物产生短链脂肪酸(SCFA)^[20], SCFA如醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐, 提供约5%-10%的人体能量来源^[21], *Roseburia*属水平在本研究与以往研究结果间的差异可能是乙型肝炎肝硬化与糖尿病间相互作用对*Roseburia*属的影响, 但也不除外我们研究纳入样本量较少产生的研究误差, 此差异需要更多大样本乙型肝炎肝硬化合并糖尿病队列研究解释.

总之, 虽然乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群虽然结构组成相似, 但是后者肠道内的致病菌更多, 菌群失调更为严重, 尤其以变形菌门、*Roseburia*属的增多及双歧杆菌属的减少更为突出, 这些差异有可能成为治疗乙型肝炎肝硬化合并糖尿病的新靶点. 但因本研究纳入病例数较少, 不除外因此对结果造成统计学误差, 所以仍需大样本数据尤其对益生菌及*Roseburia*菌的进一步的探讨, 更需对产生这种差异的机制进行研究. 从而深入透彻的认识肠道菌群在肝硬化合并糖尿病中的作用, 以期对肝硬化合并糖尿病的

诊疗提供新思路.

文章亮点

实验背景

乙型肝炎肝硬化是由乙型肝炎病毒慢性感染导致肝脏进行性弥漫性纤维化病变, 合并糖尿病的发生会增加感染及其他并发症的风险, 肠道菌群与糖尿病及肝硬化间关系是近几年的研究热点, 几乎没有肝硬化及肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群的比较研究, 本研究通过分析乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构, 观察两组肠道菌群间是否存在显著差异.

实验动机

通过分析乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构, 观察两组肠道菌群间是否存在显著差异, 还观察某些菌群是否可能有成为治疗肝硬化合并糖尿病潜在价值.

实验目标

本研究旨在通过分析乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构, 观察两组肠道菌群间是否存在显著差异, 以期对肝硬化合并糖尿病的诊疗提供新思路.

实验方法

收集9例乙型肝炎肝硬化和6例乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者粪便标本, 提取DNA, 进行PCR扩增并纯化产物, 利用高通量测序平台测序及生物信息学分析两组患者的粪便菌群16SrDNA的V3-V6区域.

实验结果

本研究发现乙型肝炎肝硬化组和乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组菌群组成结构相似, 仅存在个别菌群数量上的差异.

实验结论

乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构具有相似性, 但又存在特异性, 某些菌群的差异可能成为治疗乙型肝炎肝硬化合并糖尿病的新靶点.

展望前景

本研究纳入病例数较少, 仍需大样本数据尤其对益生菌及*Roseburia*菌的进一步的探讨, 更需对产生这种差异的机制研究. 从而深入透彻的认识肠道菌群在肝硬化合并糖尿病中的作用, 以期对肝硬化合并糖尿病的诊疗提供新思路.

4 参考文献

- Nicholson W, Wang NY, Baptiste-Roberts K, Chang YT, Powe NR. Association between adiponectin and tumor necrosis factor- α levels at eight to fourteen weeks gestation and maternal glucose tolerance: the Parity, Inflammation, and Diabetes Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2013; 22: 259-266 [PMID: 23480316 DOI: 10.1007/s11011-012-9354-2]
- Galvão FH, Waitzberg DL, Bacchella T, Gama-Rodrigues J, Machado MC. Small intestine transplantation. *Arq Gastroenterol* 2003; 40: 118-125 [PMID: 14762483]
- 韩莹, 丁惠国. 抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化的过去、现在和将来. *实用肝脏病杂志* 2015; (5): 453-456
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197 [PMID: 9203460]
- Paun A, Danska JS. Modulation of type 1 and type 2 diabetes risk by the intestinal microbiome. *Pediatr Diabetes* 2016; 17: 469-477 [PMID: 27484959 DOI: 10.1111/pedi.12424]
- Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60: 940-947 [PMID: 24374295 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.019]
- Sarangi AN, Goel A, Singh A, Sasi A, Aggarwal R. Faecal bacterial microbiota in patients with cirrhosis and the effect of lactulose administration. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 125 [PMID: 29179682 DOI: 10.1186/s12876-017-0683-9]
- Wei X, Yan X, Zou D, Yang Z, Wang X, Liu W, Wang S, Li X, Han J, Huang L, Yuan J. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 175 [PMID: 24369878 DOI: 10.1186/1471-1230X-13-175]
- Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513: 59-64 [PMID: 25079328 DOI: 10.1038/nature13568]
- Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, Monteith P, Noble NA, Sikaroodi M, Gillevet PM. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-G685 [PMID: 22821944 DOI: 10.1152/ajpgi.001522012]
- Lunia MK, Sharma BC, Sachdeva S. An open label randomised controlled trial of probiotics for primary prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: S35 (abstract) [DOI: 10.1016/S0168-8278(13)60080-X]
- Remely M, Dworzak S, Hippe B, Zwielehner J, Aumüller E, Brath H. Abundance and diversity of microbiota in type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Metab* 2013; 4: 1-8
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreassen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5: e9085 [PMID: 20140211 DOI: 10.1371/journal.pone.0009085]
- Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* 2016; 63: 560-568 [PMID: 27633134 DOI: 10.1016/j.endonu.2016.03.001]
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99-103 [PMID: 23719380 DOI: 10.1038/nature12198]
- Sedighi M, Razavi S, Navab-Moghadam F, Khamseh ME, Alaei-Shahmiri F, Mehrtash A, Amirmozafari N. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microb Pathog* 2017; 111: 362-369 [PMID: 28912092 DOI: 10.1016/j.micpath.2017.08.038]
- Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition* 2007; 23: 62-68 [PMID: 17084593 DOI: 10.1016/j.nut.2006.09.002]
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2111-2117 [PMID: 21633179 DOI: 10.1172/JCI57132]
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85-97 [PMID: 21252989]
- Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 294: 1-8 [PMID: 19222573 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x]
- McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 338-342 [PMID: 6320630]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



重症急性胰腺炎肠内营养不能耐受的危险因素分析

金丽美, 林陈拉, 刘群

金丽美, 林陈拉, 刘群, 浙江省立同德医院重症医学科 浙江省杭州市 310012

金丽美, 护士, 研究方向为重症疾病护理.

作者贡献分布: 金丽美对此文所作贡献最大; 此课题由金丽美、林陈拉及刘群设计; 研究过程由金丽美完成; 林陈拉对文章数据进行收集; 数据分析由金丽美与刘群完成; 本论文写作由金丽美、林陈拉及刘群完成.

通讯作者: 金丽美, 护士, 310012, 浙江省杭州市西湖区古翠路324号, 浙江省立同德医院重症医学科. yingying16300@163.com
电话: 0571-89972334

收稿日期: 2018-03-20

修回日期: 2018-04-26

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-08

Risk factors for intolerance to enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis

Li-Mei Jin, Chen-La Lin, Qun Liu

Li-Mei Jin, Chen-La Lin, Qun Liu, Department of Intensive Medicine, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Mei Jin, Nurse, Department of Intensive Medicine, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Xihu District, 324 Gucui Road, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China. yingying16300@163.com

Received: 2018-03-20

Revised: 2018-04-26

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-08

Abstract

AIM

To identify the risk factors for intolerance to enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis

(SAP) and provide clinical data for the early clinical application of enteral nutrition in these patients.

METHODS

The clinical data of 243 patients who underwent enteral nutrition treatment for SAP at Tongde Hospital of Zhejiang Province from January 2012 to January 2018 were retrospectively analyzed. According to the presence of intolerance to enteral nutrition or not, the patients were divided into a tolerance group and an intolerance group. The risk factors for intolerance to enteral nutrition were determined by univariate analysis and multivariate logistic regression analysis.

RESULTS

Eight-four (34.57%) of the 243 SAP patients had intolerance to enteral nutrition. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis showed that age > 60 years (OR = 5.212, 95%CI: 1.462-18.587, $P = 0.011$), fasting time > 72 h (OR = 3.683, 95%CI: 1.322-11.612, $P = 0.012$), intra-abdominal pressure (IAP) > 20 cmH₂O (OR = 6.034, 95%CI: 2.431-20.114, $P = 0.001$), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score > 20 (OR = 6.411, 95%CI: 2.512-22.239, $P = 0.001$), and serum albumin < 25 g/L (OR = 5.961, 95%CI: 2.318-20.001, $P = 0.001$) were risk factors for intolerance to enteral nutrition in SAP patients. Adding soluble fiber (OR = 0.221, $P = 0.002$, 95%CI: 0.067-0.693) was identified to be a protective factor for intolerance to enteral nutrition in SAP patients.

CONCLUSION

The main risk factors for intolerance to enteral nutrition in SAP patients are age > 60 years, fasting time > 72 h, IAP > 20 cmH₂O, APACHE II score > 20, and serum albumin < 25 g/L. Soluble fiber diet is able to prevent the development of intolerance to enteral

nutrition in SAP patients.

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

Key Words: Severe acute pancreatitis; Enteral nutrition; Logistic regression; Risk factor

Jin LM, Lin CL, Liu Q. Risk factors for intolerance to enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 993-998 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/993.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.993>

摘要 目的

探讨重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)肠内营养(enteral nutrition, EN)不能耐受的影响因素,为临床早期实施EN提供临床资料。

方法

选取2012-01/2018-01收治的SAP行EN治疗患者243例,根据患者是否出现EN不能耐受,分为耐受组及非耐受组,对影响SAP EN不能耐受的相关因素进行单因素分析及多因素Logistic回归分析。

结果

243例患者中84例出现EN不能耐受,其发生率为34.57%。单因素分析及多因素logistic回归分析显示:年龄>60岁(OR = 5.212, $P = 0.011$, 95%CI: 1.462-18.587),禁食时间>72 h (OR = 3.683, $P = 0.012$, 95%CI: 1.322-11.612),腹内压>20 cmH₂O (OR = 6.034, $P = 0.001$, 95%CI: 2.431-20.114),急性生理学和慢性健康评分标准(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)>20分(OR = 6.411, $P = 0.001$, 95%CI: 2.512-22.239),血清白蛋白<25 g/L(OR = 5.961, $P = 0.001$, 95%CI: 2.318-20.001),是SAP EN不能耐受发生独立危险因素。添加可溶性纤维(OR = 0.221, $P = 0.002$, 95%CI: 0.067-0.693)是SAP EN不能耐受发生独立保护因素。

结论

SAP EN不能耐受的主要危险因素为年龄>60岁,禁食时间>72 h,腹内压>20 cmH₂O, APACHE II >20分,血清白蛋白<25 g/L,而合理添加可溶性纤维饮食是EN不能耐受的保护因素,因此应针对以上危险因素制定预防措施,降低EN不能耐受的风险。

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

关键词: 重症急性胰腺炎; 肠内营养; Logistic回归分析; 危险因素

核心提要: 本研究243例重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)行肠内营养(enteral nutrition, EN)治疗患者进行回顾性分析,研究表明EN不耐受是SAP EN的常见并发症。而对于年龄>60岁,禁食时间>72 h,腹内压>20 cmH₂O,急性生理学和慢性健康评分标准>20分,血清白蛋白<25 g/L相关危险因素应给予重视,而合理添加可溶性纤维饮食是EN不能耐受的保护因素。早期识别SAP EN不能耐受的危险因素,制定合理的预防措施,是控制EN不能耐受的有效手段。

金丽美, 林陈拉, 刘群. 重症急性胰腺炎肠内营养不能耐受的危险因素分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(16): 993-998 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/993.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.993>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上常见急危重症,因胰液大量外渗,可导致多脏器功能损伤,特别是胃肠道功能受损,极易引起肠内营养(enteral nutrition, EN)不能耐受,导致患者恢复不良。EN是一种高效、简单、廉价及符合肠道生理功能的营养方式,可减少肠道菌群移位改善肠道屏障的功能^[1,2]。故合理、及时有效的营养支持是SAP的重要治疗方式^[3-5]。故本研究对SAP EN不能耐受的可能危险因素进行回顾性分析,为临床降低SAP出现EN不能耐受提供防治意见,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析浙江省立同德医院2012-01/2018-01因SAP行EN治疗患者243例,根据患者是否出现EN不能耐受,分为耐受组(159例)及非耐受组(84例)。纳入标准:(1)明确诊断SAP患者;(2)发病24 h内就诊;(3)患者知情同意,病历资料完整。排除标准:(1)发病前后行手术治疗患者;(2)合并各种急慢性胃肠道疾病者;(3)妊娠及肿瘤合并者;(4)既往严重心、肝肾功能不全及长期服用免疫制剂或激素类药物。

参考中华医学会SAP诊治指南(2014)诊断标准^[6]:符合急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)诊断标准,并具有以下三项中任意两项:(1)与AP相符合的腹痛;(2)血清淀粉酶和(或)脂肪酶活性至少高于正常上限值3倍;(3)腹部CT符合AP影像学改变;同时伴有持续器官功能衰竭。EN不能耐受的诊断标准:参考欧洲危重病学会关于EN不能耐受的定義。(1)EN中出现腹泻、腹胀等不适导致EN终止或暂停;(2)患者EN 72 h不能达到83.68 kJ/(kg·d),或出现便秘。

1.2 方法 收集浙江省立同德医院收治的SAP患者的临床资料包括:年龄、性别、体重指数、合并症(高血

表 1 重症急性胰腺炎肠内营养不能耐受发生危险因素分析

临床资料	耐受组 (159例)	非耐受组 (84例)	χ^2	P
年龄			7.389	0.007
> 60	33	31		
≤60	126	53		
性别			1.512	0.219
男	72	45		
女	87	39		
体重指数 (kg/m ²)			0.187	0.666
> 24	114	58		
≤24	45	26		
诱发因素			1.873	0.392
胆源性	65	42		
酒精性	57	26		
其他	37	16		
禁食时间			4.726	0.030
> 72 h	129	77		
≤72 h	30	7		
添加可溶性纤维			68.629	0.000
是	128	22		
否	31	62		
腹内压			16.967	0.000
> 20 cmH ₂ O	60	55		
≤20 cmH ₂ O	99	29		
低蛋白血症			10.640	0.001
< 25 g/L	73	57		
≤25 g/L	86	27		
高血糖			2.047	0.153
> 11.1 mol/L	138	78		
≤11.1 mol/L	21	6		
高血压			0.678	0.410
是	54	33		
否	105	51		
低钾血症			2.741	0.098
是	75	49		
否	84	35		
制酸剂使用			1.802	0.179
是	153	83		
否	6	1		
镇静剂使用			1.802	0.179
是	106	63		
否	53	21		
中心静脉压			2.712	0.100
> 10 cmH ₂ O	77	50		
≤10 cmH ₂ O	82	34		
肠鸣音			2.815	0.093
是	135	64		
否	24	20		
APACHE II (分)			34.926	0.000
> 20	47	58		
≤20	112	26		
肾功能损害			0.872	0.350
是	124	61		
否	35	23		
机械通气			1.440	0.230
是	78	48		
否	81	36		
血液净化			2.574	0.109
是	57	39		
否	102	45		

表 2 重症急性胰腺炎肠内营养不能耐受发生危险因素的多因素Logistic回归分析

危险因素	β	SE	Wald	P值	OR值	95%CI
年龄>60岁	1.651	0.649	6.477	0.011	5.212	1.462, 18.587
禁食时间>72 h	1.451	0.533	6.341	0.012	3.683	1.322, 11.612
腹内压>20 cmH ₂ O	2.013	0.574	12.110	0.001	6.034	2.431, 20.114
APACHE II >20分	2.835	0.597	13.321	0.001	6.411	2.512, 22.239
血清白蛋白<25 g/L	1.933	0.561	12.448	0.001	5.961	2.318, 20.001
添加可溶性纤维	-1.983	0.588	11.918	0.002	0.221	0.067, 0.693

压、低蛋白血症、低钾血症、高血糖)、用药情况(镇静剂、制酸剂)、腹内压、肠鸣音、中心静脉压、禁食时间、是否添加可溶性纤维、急性生理学和慢性健康评分标准(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)。

统计学处理 数据采用SPSS17.0统计软件进行数据分析。计数资料组间两两比较采用 χ^2 检验。当 $P < 0.05$ 时,表示差异具有统计学意义。对具有统计学意义的指标进行多因素Logistic。

2 结果

2.1 SAP EN不能耐受的发生率及单因素分析 本组研究共243例患者,其中84例出现EN不能耐受,其发生率为34.57%。本组研究表明两组间性别、体重指数、诱发因素、高血压、糖尿病、低钾血症、镇静剂使用、制酸剂使用、肠鸣音、中心静脉压、肾功能损伤、机械通气及血液净化无明显差别,无统计学意义($P > 0.05$);而年龄、低蛋白血症、腹内压、禁食时间、添加可溶性纤维及APACHE II存在差异,具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 SAP EN不能耐受发生危险因素的多因素Logistic回归分析 多因素Logistic发现:年龄>60岁(OR = 5.212, $P = 0.011$, 95%CI: 1.462-18.587)禁食时间>72 h (OR = 3.683, $P = 0.012$, 95%CI: 1.322-11.612),腹内压>20 cmH₂O(OR = 6.034, $P = 0.001$, 95%CI: 2.431-20.114),APACHE II >20分(OR = 6.411, $P = 0.001$, 95%CI: 2.512-22.239),血清白蛋白<25 g/L(OR = 5.961, $P = 0.001$, 95%CI: 2.318-20.001),是SAP EN不能耐受发生独立危险因素。添加可溶性纤维(OR = 0.221, $P = 0.002$, 95%CI: 0.067-0.693)是SAP EN不能耐受发生独立保护因素(表2)。

3 讨论

近年来我国SAP发病率逐渐增高,主要考虑为不健康的饮食习惯诱发,但其发病因素仍较为复杂^[7,8]。SAP因多种炎性介质介导的"瀑布效应"导致机体高代谢、高分

解,极易出现营养不良^[9]。既往研究认为肠外营养可为机体提供代谢需求,降低胰腺负担,达到改善预后的目的^[10]。但随着肠外营养的应用,其治疗后不良反应也逐渐凸显,研究发现随肠外营养时间的逐渐延长,胃肠道功能破坏及不良反应逐渐增加,甚至诱发多器官功能损伤^[11,12]。近年来EN在重症患者治疗中得到充分重视,研究显示:EN不但可维持肠道细菌稳态,保持肠道上皮完整,并对损伤肠道进行修复,降低肠道损伤^[13,14]。而SAP患者因胰液外渗,导致肠道积液、肠麻痹,引起肠道蠕动减弱导致腹胀及便秘,而肠道缺血损伤黏膜屏障破坏以及菌群移位,进而引起腹泻,发生EN不能耐受^[15,16]。本研究共243例患者,其中84例出现EN不能耐受,其发生率为34.57%。故本研究对上述患者临床资料进行总结分析,以寻找SAP EN不能耐受发生的危险因素进行分析,为临床预防提供临床资料。

本研究经单因素及多因素Logistic回归分析显示:年龄>60岁是SAP EN不能耐受的独立危险因素之一。研究显示岁年龄增长肠道粘膜及绒毛出现萎缩、变短及稀疏,导致吸收功能不良^[17,18],而重症急性胰腺炎患者可加重上述病情,导致EN不能耐受。对于此类高龄患者应充分评估患者病情,合理选择EN时间。禁食时间 ≥ 72 h是SAP EN不能耐受的独立危险因素之一。对于SAP患者早期禁食及肠外营养可减少胰液外渗,促进胰腺休息,但随禁食时间延长,可使肠道处于休眠状态,肠道黏膜缺乏有效的食物刺激,可引起黏膜变薄,绒毛萎缩,自身修复能力降低^[19-21]。同时消化液分泌也随之减少,杀菌能力降低,出现肠道菌群紊乱,进而导致肠道功能紊乱,引起EN不能耐受^[22]。针对此类患者建议将胃管经内镜下放置于胃屈氏韧带以下,不但避免刺激胰腺分泌胰液,同时保证恢复正常肠道功能。腹内压>20 cmH₂O是SAP EN不能耐受的独立危险因素之一。SAP患者因胰液外渗,导致腹腔积液、积气,进而引起腹内压增加,而随着腹内压增高,胃肠道灌注也随之下降,引起胃肠粘膜萎缩、断裂,严重影响胃肠功能,进而导致EN不能耐受^[23-25]。故针对SAP患者,腹内压测量为常规操作,但受人为因素影响较大,故对SAP患者应

严格测量腹内压, 并对护理人员进行专科培训, 进而增加测量准确性. APACHE II > 20分SAP EN不能耐受的独立危险因素之一. APACHE II是反应创伤应激及病情严重程度常用指标. 研究显示随APACHE II升高, 患者代谢水平随之增高, 两者呈正相关^[26], 同时研究显示在强烈应激状态下, 可出现肠道屏障功能障碍, 细菌移位, 增加肠道紊乱风险, 进而出现EN不能耐受^[27,28]. 而本研究显示针对SAP患者APACHE II > 20分时, 应尤为重视. 血清白蛋白<25 g/L是SAP EN不能耐受的独立危险因素之一. 研究显示随低蛋白血症程度的增加, 体内胶体渗透压也随之降低, 导致胃肠道黏膜水肿, 进而引起渗出增加导致腹泻, 同时低蛋白血症时感染几率也随之增高, 进而引起EN不能耐受^[29]. 故对于SAP患者应注意检查白蛋白水平变化, 及时补充, 避免低蛋白血症. 添加可溶性纤维是SAP EN不能耐受的独立保护因素. 研究显示可溶性纤维饮食可发酵产生短链脂肪酸并刺激5-羟色胺分泌, 进而增加胃肠蠕动, 同时调节肠道菌群稳定, 并保护肠粘膜屏障作用^[30]. 故针对SAP EN添加可溶性纤维可保护肠道功能, 减少EN不耐受的发生.

总之, EN不耐受是SAP EN的常见并发症. 而对于年龄>60岁, 禁食时间>72 h, 腹内压>20 cmH₂O, APACHE II > 20分, 血清白蛋白<25 g/L相关危险因素应给予重视, 而合理添加可溶性纤维饮食是EN不能耐受的独立保护因素. 早期识别SAP EN不能耐受的独立危险因素, 制定合理的预防措施, 是控制EN不能耐受的有效手段.

文章亮点

实验背景

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上常见急危重症, 因胰液大量外渗, 可导致多脏器功能损伤, 特别是胃肠道功能受损, 极易引起肠内营养不能耐受, 导致患者恢复不良. 肠内营养(enteral nutrition, EN)是一种高效、简单、廉价及符合肠道生理功能的营养方式, 可减少肠道菌群移位改善肠道屏障的功能. 故合理、及时有效的营养支持是SAP的重要治疗方式, 但目前临床对SAP EN不能耐受的独立危险因素报道较少. 故本研究对SAP EN不能耐受的独立危险因素进行回顾性分析, 为临床降低SAP出现EN不能耐受提供防治意见.

实验动机

SAP患者行EN出现不能耐受发病率较高, 而目前临床对其报道相对较少, 故本研究通过回顾性分析SAP患者的临床资料, 对其可能影响EN不能耐受的独立危险因素进行分析, 进而寻找EN不能耐受的独立危险因素, 为

临床防治提供参考, 改善患者预后具有重要意义.

实验目标

本研究通过回顾性分析SAP患者出现EN不能耐受患者的临床资料, 通过单因素及多因素Logistic分析对SAP患者出现EN不能耐受的独立危险因素分析, 为临床防治提供参考.

实验方法

本研究回顾性分析浙江省立同德医院2012-01/2018-01因SAP行EN治疗患者243例, 根据患者是否出现EN不能耐受, 分为耐受组(159例)及非耐受组(84例). 并通过单因素分析判断患者年龄、性别、体重指数、合并症(高血压、低蛋白血症、低钾血症、高血糖)、用药情况(镇静剂、制酸剂)、腹内压、肠鸣音、中心静脉压、禁食时间、是否添加可溶性纤维、急性生理学和慢性健康评分标准(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)对EN不能耐受的独立危险因素分析, 并选取具有统计学差异的指标进行多因素Logistic回归分析, 明确EN不能耐受的独立危险因素.

实验结果

本研究243例SAP行EN患者, 其中84例出现EN不能耐受, 其发生率为34.57%. 单因素分析及多因素Logistic回归分析显示: 年龄>60岁、禁食时间>72 h、腹内压>20 cmH₂O、APACHE II > 20分、血清白蛋白<25 g/L是SAP EN不能耐受发生独立危险因素. 添加可溶性纤维是SAP EN不能耐受发生独立保护因素.

实验结论

EN不耐受是SAP EN的常见并发症, 对于年龄>60岁, 禁食时间>72 h, 腹内压>20 cmH₂O, APACHE II > 20分, 血清白蛋白<25 g/L相关危险因素应给予重视, 而合理添加可溶性纤维饮食是EN不能耐受的独立保护因素. 早期识别SAP EN不能耐受的独立危险因素, 制定合理的预防措施, 是控制EN不能耐受的有效手段.

展望前景

将来的研究可扩大样本量, 缩小采样年限. 探究采用的肠内营养是何种方式? 哪些种类及每天剂量.

4 参考文献

- Blaser AR, Starkopf J, Kirsimägi Ü, Deane AM. Definition, prevalence, and outcome of feeding intolerance in intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 914-922 [PMID: 24611520 DOI: 10.1111/aas.12302]
- Bevan MG, Asrani VM, Pendharkar SA, Goodger RL,

- Windsor JA, Petrov MS. Nomogram for predicting oral feeding intolerance in patients with acute pancreatitis. *Nutrition* 2017; 36: 41-45 [PMID: 28336106 DOI: 10.1016/j.nut.2016.06.008]
- 3 洗凌军, 汤少炫, 谭其佳, 叶国华. 不同肠内营养热量摄入对重症患者器官功能及预后的影响. *中国现代医药杂志* 2016; 18: 47-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2016.11.011]
 - 4 Cui B, Zhou L, Khan S, Cui J, Liu W. Role of enteral nutrition in pancreaticocolonic fistulas secondary to severe acute pancreatitis: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e9054 [PMID: 29245311 DOI: 10.1097/MD.0000000000009054]
 - 5 荆雪. 重症急性胰腺炎的早期营养支持治疗. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 36-39 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.01.007]
 - 6 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014). *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 1-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.01.001]
 - 7 Hua Z, Su Y, Huang X, Zhang K, Yin Z, Wang X, Liu P. Analysis of risk factors related to gastrointestinal fistula in patients with severe acute pancreatitis: a retrospective study of 344 cases in a single Chinese center. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 29 [PMID: 28193160 DOI: 10.1186/s12876-017-0587-8]
 - 8 张维霞. 早期肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者预后的影响. *饮食保健* 2017; 4: 52 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8439.2017.03.053]
 - 9 Shen Y, Cui NQ. Clinical observation of immunity in patients with secondary infection from severe acute pancreatitis. *Inflamm Res* 2012; 61: 743-748 [PMID: 22466614 DOI: 10.1007/s00011-012-0467-1]
 - 10 刘丽, 刘大晟, 吴先林. 桃核承气汤对重症急性胰腺炎大鼠肠道功能的影响. *广州中医药大学学报* 2018; 35: 106-111 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.01.023]
 - 11 刘斌, 宾文凯, 陈小梅, 贺华. 肠内营养与肠外营养对危重症临床疗效的Meta分析. *肠外与肠内营养* 2017; 24: 277-282 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2017.05.006]
 - 12 梁吉振, 任云, 官心明. 早期肠内营养联合肠外营养对食管癌患者术后营养状况及生活质量的影响. *安徽医学* 2018; 39: 110-112 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2018.01.036]
 - 13 Li G, Pan Y, Zhou J, Tong Z, Ke L, Li W. Enteral nutrition tube placement assisted by ultrasonography in patients with severe acute pancreatitis: A novel method for quality improvement. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8482 [PMID: 29137035 DOI: 10.1097/MD.0000000000008482]
 - 14 徐磊, 周伟, 刘科. 肠内营养混悬液减少重型颅脑损伤患者肠道多重感染的研究. *中国医刊* 2013; 48: 43-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2013.08.019]
 - 15 陈玉梅, 冯志杰. 急性胰腺炎肠道功能障碍的发病机制与治疗. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1643-1648 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2009.16.009]
 - 16 王文文. 重症急性胰腺炎与肠道屏障功能障碍和肠源性感染关系的研究进展. *海南医学* 2010; 21: 114-116, 124 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2010.15.051]
 - 17 Holt PR. Intestinal malabsorption in the elderly. *Dig Dis* 2007; 25: 144-150 [PMID: 17468550 DOI: 10.1159/000099479]
 - 18 Brogna A, Ferrara R, Bucceri AM, Lanteri E, Catalano F. Influence of aging on gastrointestinal transit time. An ultrasonographic and radiologic study. *Invest Radiol* 1999; 34: 357-359 [PMID: 10226848]
 - 19 周飞燕, 许勤, 陈丽, 李菊芳, 侯慧. 营养支持患者肠内营养喂养不足原因的系统评价. *护士进修杂志* 2012; 27: 1394-1397 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-6975.2012.15.024]
 - 20 姚红兵, 曾荣城, 文明波, 黄高, 李桂花, 杨志坚. 早期肠内营养与延迟肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效比较. *实用医学杂志* 2014; (14): 2231-2233 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.14.015]
 - 21 Tao Y, Tang C, Feng W, Bao Y, Yu H. Early nasogastric feeding versus parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: A retrospective study. *Pak J Med Sci* 2016; 32: 1517-1521 [PMID: 28083056 DOI: 10.12669/pjms.326.11278]
 - 22 Bevan MG, Asrani VM, Bharmal S, Wu LM, Windsor JA, Petrov MS. Incidence and predictors of oral feeding intolerance in acute pancreatitis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Nutr* 2017; 36: 722-729 [PMID: 27346178 DOI: 10.1016/j.clnu.2016.06.006]
 - 23 叶向红, 彭南海, 江方正, 童智慧, 李维勤. 重症急性胰腺炎合并腹腔高压患者早期肠内营养耐受性的管理. *中华护理杂志* 2016; 51: 1439-1442 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2016.12.006]
 - 24 邓云霞, 孙志琴, 徐正梅, 万洁. ICU病人早期肠内营养输注速度与腹内压的相关性研究. *肠外与肠内营养* 2014; 21: 311-312
 - 25 裘丹英, 胡智明. 重症急性胰腺炎合并腹内高压患者的治疗及护理. *解放军护理杂志* 2011; 28: 45-46 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2011.19.018]
 - 26 方理超, 徐文秀, 刘励军. APACHE II评分在危重症患者早期肠内营养中的应用. *中国血液流变学杂志* 2010; 20: 108-110, 123 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2010.01.038]
 - 27 Feygina VM, Kotru A, Du C. Abdominal distention and continuous feeding intolerance after intraperitoneal kidney transplant: Answers. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 607-609 [PMID: 28589211 DOI: 10.1007/s00467-017-3708-2]
 - 28 Hu B, Sun R, Wu A, Ni Y, Liu J, Guo F, Ying L, Ge G, Ding A, Shi Y, Liu C, Xu L, Jiang R, Lu J, Lin R, Zhu Y, Wu W, Xie B. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a predictor of all-cause mortality in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study. *Crit Care* 2017; 21: 188 [PMID: 28709443 DOI: 10.1186/s13054-017-1780-4]
 - 29 冯伟. ICU患者肠内营养致腹泻的原因分析及护理. *中国疗养医学* 2014; (4): 338-339 [DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2014.04.030]
 - 30 Zhao J, Zhong C, He Z, Chen G, Tang W. Effect of da-cheng-qi decoction on pancreatitis-associated intestinal dysmotility in patients and in rat models. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 895717 [PMID: 25821505 DOI: 10.1155/2015/895717]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响

刘东梅

刘东梅, 天津医科大学第二医院血液科 天津市 300211

刘东梅, 主管护师, 主要从事糖尿病并发症工作.

作者贡献分布: 刘东梅负责课题设计与论文撰写.

通讯作者: 刘东梅, 主管护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院血液科. 3037566956@qq.com

收稿日期: 2018-03-30

修回日期: 2018-05-01

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-08

Effect of comprehensive nursing intervention on self-management ability and quality of life in acute pancreatitis patients with diabetes mellitus

Dong-Mei Liu

Dong-Mei Liu, Department of Hematology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Dong-Mei Liu, Chief Nurse, Department of Hematology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Hexi District, 23 Pingjiang Road, Tianjin 300211, China. 3037566956@qq.com

Received: 2018-03-30

Revised: 2018-05-01

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-08

Abstract

AIM

To explore if comprehensive nursing intervention can

improve self-management ability and quality of life in patients with acute pancreatitis and diabetes mellitus (DM).

METHODS

One hundred and fourteen acute pancreatitis patients with DM were divided into a control group and a study group, with 57 cases in each group. All patients received the same treatments. The control group was given routine nursing intervention, and the study group received comprehensive nursing intervention. Fasting blood glucose (FBG), 2 h blood glucose (PG), and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were measured before and after nursing intervention. The self-management ability and quality of life before and after intervention were compared between the two groups.

RESULTS

The levels of FBG, 2 h PG, and HbA1c at weeks 12 and 24 after nursing intervention in the study group were significantly lower than those at corresponding time points in the control group ($P < 0.05$). The levels of FBG, 2 h PG, and HbA1c were different among different time points in each group ($P < 0.05$). The scores of self-management ability and quality of life were significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention can effectively control blood sugar level in acute pancreatitis patients with DM, which is of great significance for improving patients' self-management ability and quality of life.

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

Key Words: Comprehensive nursing intervention; Acute pancreatitis; Diabetes mellitus; Self-management ability; Quality of life

Liu DM. Effect of comprehensive nursing intervention on self-management ability and quality of life in acute pancreatitis patients with diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 999-1004 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/999.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.999>

摘要

目的

探讨综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者的自我管理能力和生活质量的影响,为临床提供优质护理奠定理论依据。

方法

选择除综合护理干预因素外,保持治疗和常规护理方案基本相近的急性胰腺炎并发糖尿病患者114例,通过随机数字表法将114例病例平均分成空白对照组和实验干预组,每组57例。其中空白对照组给予常规护理干预,实验干预组给予综合护理干预,追踪观察并记录。主要监测的指标是干预前后空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG)、糖耐量试验餐后2 h血糖值(blood glucose, PG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)等生化指标水平,并比较两组患者干预前后的自我管理能力和生活质量的差异。

结果

在采用相同治疗方案情况下,分别在干预前,干预第12 wk、24 wk后分别检测空白对照组和实验干预组两组病人的FBG、2 h PG、HbA1c水平,检测结果表明,实验干预组FBG、2 h PG、HbA1c水平均低于空白对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);随着综合干预的连续,对照组和实验组FBG、2 h PG、HbA1c水平在各组内不同时间点均存在差异,差异具有统计学意义($P<0.05$);自我管理情况和生活质量评分均明显高于对照组,组间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

结论

综合护理干预有助于控制急性胰腺炎并发糖尿病患者的血糖水平,对于提高患者自我管理能力和生活质量具有重要意义。

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

关键词: 综合护理干预; 急性胰腺炎; 糖尿病; 自我管理能力和生活质量

核心提要: 综合护理干预有助于控制急性胰腺炎并发糖尿病患者的血糖水平,对于提高患者自我管理能力及生活质量具有重要意义。

刘东梅. 综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(16): 999-1004 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/999.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.999>

0 引言

急性胰腺炎是一种由于胰腺内胰酶激活进而破坏胰腺实质的疾病^[1,2]。有大量研究显示,急性胰腺炎和糖尿病之间的关联密切^[3-5],对患者的生活质量造成了巨大威胁^[6]。因此在给予患者积极的临床治疗同时,加强综合护理干预,提高患者自我管理能力和生命质量显得尤其重要^[7,8]。本研究应用综合护理干预策略对于急性胰腺炎并发糖尿病患者取得较好疗效,为提供“一站式”优质护理,促进患者生命质量提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选取114例急性胰腺炎并发糖尿病患者作为研究对象纳入研究,参与实验调查目的等事项已告知患者,并签署知情同意书。所有纳入研究的患者均按中华医学会外科学分会胰腺外科学组发布的《急性胰腺炎诊治指南(2014)》^[9]中急性胰腺炎诊断标准和中华医学会糖尿病学分会发布的《中国糖尿病诊治指南简介》^[10]中关于糖尿病的诊断标准,符合下述条件之一者可诊断为糖尿病: (1)空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) ≥ 7.0 mmol/L; (2)糖耐量试验餐后2 h血糖(blood glucose, PG) ≥ 11.1 mmol/L; (3)糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) $\geq 6.5\%$ 。按照病人入院时间统一依次编号,再根据随机数字表法将114例患者按是否给予综合护理随机分成空白对照组和实验干预组,两组病例数均为57例,除给予实验组综合干预外,其他治疗方案和常规护理方案均与对照组保持可比性,且对研究总体具有代表性。

1.2 方法

1.2.1 干预人员规范化培训: 参加干预的医务人员均参加规范化培训,具备统一诊断标准、治疗方案、测量方法,评分标准等,尽量减少偏倚的发生。

1.2.2 综合护理干预: 实验组和对照的临床治疗和常规护理方案基本一致,对照组给予常规护理(如:生命体征监测和用药指导等)。实验组在给予常规护理同时增加综合护理干预措施,具体内容如下: (1)血糖检测干预与教育: 血糖检测是糖尿病患者的日常行为,因为糖

表 1 两组患者综合护理干预前临床资料 ($n = 57$, mean \pm SD)

分组	年龄 (岁)	性别		FBG (mmol/L)	2 h PG (mmol/L)	HbA1c (%)
		男性	女性			
对照组	50.63 \pm 7.26	33 (57.9)	24 (42.1)	10.13 \pm 1.46	12.72 \pm 2.93	9.73 \pm 2.64
实验组	48.96 \pm 8.02	31 (54.4)	26 (45.6)	9.87 \pm 1.37	12.84 \pm 2.85	9.67 \pm 2.71

FBG: 空腹血糖值; PG: 血糖值; HbA1c: 糖化血红蛋白。

表 2 两组患者综合护理干预前后空腹血糖值水平 ($n = 57$, mean \pm SD)

分组	FBG (mmol/L)		
	干预前	12 wk	24 wk
对照组	10.13 \pm 1.46	8.73 \pm 2.12	7.65 \pm 1.47
实验组	9.87 \pm 1.37	7.26 \pm 1.78	6.58 \pm 1.36
P 值	>0.05	<0.05	<0.05

FBG: 空腹血糖值。

尿病具有突发性、随时性的特点^[11], 护理人员应该指导患者在空腹、餐后2 h检测^[12,13]血糖情况并准确记录数据, 并告知血糖检测对于预防并发症的作用与意义; (2)饮食干预: 急性胰腺炎合并糖尿病患者饮食方面受到严格控制, 需要兼顾急性胰腺炎和糖尿病疾病饮食禁忌, 建议患者增加优质蛋白质摄入, 低脂、低盐饮食, 保证饮食结构均衡、合理膳食^[14,15]。定时随访, 根据患者个体恢复状况, 定制个体化膳食方案; (3)运动干预: 护理人员应根据患者的实际情况制定个体化运动方案, 如护理人员引导患者散步、打太极拳等轻度活动项目, 进而保证患者运动适量, 持续, 避免过量运动导致低血糖的发生^[16]; (4)心理干预: 护理人员本身具有心理学专业技能, 并持续了解患者心理状况, 多进行沟通对话, 讲解疾病的相关知识, 帮助患者建立战胜病魔信心、克服恐惧心理^[12]。主要宣讲方式: 如网络电视讲解, 发放康复宣传手册, 开通心理医生疏导“绿色通道”等; (5)健康教育: 通过定期开展健康教育讲座, 帮助患者充分认识到按时、按量服药的重要性, 定期开展知识讲座, 加深患者对于疾病的了解, 并帮助其养成良好的作息习惯^[17]。

1.3 评价指标 对两组患者干预前后FBG、2 h PG、HbA1c等生化指标水平以及自我管理能力和生活质量进行比较分析。分别使用自我管理行为量表^[18]评价患者的自我管理行为和生命质量量表SF-36^[19]评价患者生命质量。

统计学处理 应用SPSS 20.0统计软件进行数据分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 两组间干预前后比较采用成组 t 检验, 组内干预前后的比较采用配对 t 检验, 率的

比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 判定为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 综合护理干预前临床资料比较 采用统计学随机分组的方法将114例患者按是否给予综合护理的分成空白对照组和实验组, 两组病例数均为57例, 除给予实验组干预外, 其他因素均保持可比性。两组患者年龄和性别分布无统计学差异($P > 0.05$); 结果显示, 两组患者综合护理干预前对照组和实验组FBG、2 h PG、HbA1c等水平差异不明显, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 综合护理干预前后FBG、2 h PG、HbA1c变化情况比较 在采用相同治疗方案情况下, 分别在干预前, 干预第12 wk、24 wk后检测实验组与对照组的FBG、2 h PG、HbA1c水平。研究结果表明干预第12 wk、24 wk后, 与对照组相比, 实验组FBG、2 h PG、HbA1c水平均低, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。随着综合干预的连续, 对照组和实验组FBG、2 h PG、HbA1c水平在各组内不同时间点均存在差异, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 实验组FBG、2 h PG、HbA1c水平要低于对照组(表2-4)。

2.3 综合护理干预前后自我管理能力和评分比较 通过运用自我管理行为量表评价患者的自我管理行为。研究结果显示, 在综合护理干预前, 对照组和实验组自我管理能力和总评分在统计学上无明显差异。实施综合护理干预后12 wk、24 wk后, 与对照组相比, 实验组自我管理能力和总评分明显高于对照组, 统计学上差异具有意义($P < 0.05$)(表5)。

2.4 综合护理干预后生命质量评分比较 采用生命质量

表 3 两组患者综合护理干预前后2 h血糖值水平 (n = 57, mean ± SD)

分组	2 h PG (mmol/L)		
	干预前	12 wk	24 wk
对照组	12.72 ± 2.93	10.94 ± 2.03	9.62 ± 1.87
实验组	12.84 ± 2.85	10.06 ± 2.18	8.68 ± 1.23
P值	>0.05	<0.05	<0.05

PG: 血糖值.

表 4 两组患者综合护理干预前后糖化血红蛋白水平 (n = 57, mean ± SD)

分组	HbA1c (%)		
	干预前	12 wk	24 wk
对照组	9.73 ± 2.64	8.13 ± 1.21	7.62 ± 1.54
实验组	9.67 ± 2.71	7.24 ± 1.43	6.75 ± 0.97
P值	>0.05	<0.05	<0.05

HbA1c: 糖化血红蛋白.

表 5 两组患者综合护理干预前后自我管理能力和评分 (n = 57, mean ± SD)

分组	自我管理总评分		
	干预前	12 wk	24 wk
对照组	37.43 ± 5.79	41.06 ± 7.51	43.76 ± 5.97
实验组	39.72 ± 6.34	48.35 ± 7.43	57.88 ± 6.78
P值	>0.05	<0.05	<0.05

量表SF-36评价患者生命质量. 研究结果显示, 实验组实施综合护理干预24 wk后生命质量评分的各项指标分值评分高于对照组, 组间比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)(详见表6).

3 讨论

急性胰腺炎, 是指由临床上各种病因造成的胰酶在胰腺组织内被激活, 进而引起胰腺组织自身被消化、水肿及出血的炎症反应. 目前的研究表明急性胰腺炎的病因复杂, 长期过度饮酒以及胆系结石病是主要危险因素, 此外可能的病因还包括感染, 外伤, 以及代谢性疾病与过敏因素等. 急性胰腺炎能够引起多种全身性的并发症, 如急性肾衰竭、急性心衰等, 其引发高血糖进而导致的糖尿病目前研究较少^[20]. 目前, 国外最新的糖尿病分类方法的把胰腺外分泌疾病引起的糖尿病定义为第三类糖尿病(type 3c diabetes, T3cDM), 有流行病学调查研究显示研究提示, T3cDM占有所有糖尿病的比例为5%-10%^[21]. 研究护理干预对T3cDM病人自我管理能力和生活质量的影响具有重要的公共卫生意

义, 因此本研究主要关注于综合护理干预在急性胰腺炎并发糖尿病的病例临床护理的应用意义.

随着现代生物医学模式的改变, 尤其是生物-心理-社会医学模式的完善, 对急性胰腺炎并发糖尿病患者的护理, 绝不仅仅限制在对病人或单一疾病的护理, 而是更加注重病人心理需求, 同时家庭及社会支持更是尤为重要. 尤其是护理学科理论与实践的进步以及现代医疗服务功能的扩展, 传统护理模式的以疾病为中心的功能制护理, 逐渐像以病人的生理、心理、行为模式, 社会支持为中心的综合护理. 护理人员角色也由治疗的协助者逐步演变发展成为综合护理的实施者. 尤其伴随优质护理服务理念深入人心, 对护理工作服务提出了更高的要求, 许多的综合能力强、素质高的护士应运而生, 数量也逐渐增多, 对护理工作的所需相关知识也逐渐增多, 除常规护理外, 以健康教育、心理护理、家庭及社会支持为主的综合护理干预知识尤为重要^[22].

研究表明^[23], 急性胰腺炎并发糖尿病患者的病情与心理因素密切相关. 若病人长期处于精神压抑状态,

表 6 都两组患者综合护理干预24 wk后生命质量评分 (mean \pm SD)

分组	生命力	一般健康状况	肌体疼痛	躯体角色	躯体功能	情感角色	心理健康	社会功能
对照组	65.53 \pm 1.21	35.43 \pm 0.97	72.87 \pm 2.13	50.32 \pm 2.47	79.13 \pm 1.75	45.62 \pm 2.18	69.78 \pm 3.24	79.98 \pm 1.92
实验组	67.64 \pm 0.97	38.12 \pm 1.03	69.21 \pm 1.63	53.45 \pm 2.15	81.24 \pm 1.82	51.63 \pm 1.96	74.85 \pm 2.16	83.76 \pm 1.75
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

人际关系处理不协调,对急性胰腺炎并发糖尿病患者病情的加重有重要影响.表现为除了多饮、多尿、多食等临床症状外,多数急性胰腺炎并发糖尿病患者还会有不同程度的精神紧张、情感障碍等方面的心理改变和情志活动异常,为多种心理疾病的征兆,如恐惧、易怒、悲伤等.因此,除了常规手段以外,重视纠正和消除外界环境的不良心理因素刺激,从心理角度入手进行综合护理治疗干预,使患者恢复良好的心理状态,对急性胰腺炎并发糖尿病患者的病情控制往往可以收到非常满意的效果

通过对本研究结果分析,在临床中,对于急性胰腺炎并发糖尿病患者在常规护理的基础之上,采取综合护理干预措施是可行并且有效的,采取综合护理的实验组病例表现较高的自我管理能力和生活质量水平.急性胰腺炎并发糖尿病患者发病率、患病率呈现逐年上升趋势,给家庭和社会带来沉重的经济负担^[24,25].有效的治疗方法结合科学的护理方案为解决这一社会问题提供新策略.本研究主要通过以下几方面对于实验组给予综合护理干预:(1)血糖检测干预;(2)饮食干预;(3)运动干预;(4)心理干预;(5)健康教育.与相关研究结果一致^[26,27],本研究发现给予综合护理干预12 wk和24 wk后,对照组和实验组两组病例的自我管理能力和生活质量的评分均有显著差异,实验组评分明显高于对照组.进一步分析可能的原因是:给予综合护理干预的实验组患者对于疾病有较多的认识,病人战胜疾病的信心更足,综合护理干预给予病人的心理支持能够缓解精神紧张,且由于养成良好的生活习惯,病人的依从性更好,便于随访,并发症的发生率明显降低,患者的生活质量能够得到明显提升.然而,目前,我国掌握综合干预护理的专科护士缺乏,需要系统培训一批掌握以心理学知识为基础的综合性护士,所以,国家各部门应加大防治抑郁症方面的投入,以便能更好地配合其药物治疗的效果.建立和完善医疗网络系统,给与综合护理干预,从而能够更好地配合其药物治疗的效果.总之,综合护理干预对于制定科学的护理方案提供一条新思路.

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎作为一种常见的消化系统疾病,能够引起多种全身性的并发症(如:糖尿病),且病死率较高,给患者家庭和社会带来巨大的经济负担.随着人们生活模式的改变,急性胰腺炎的防治工作变得更加严峻.目前,基于急性胰腺炎并发糖尿病患者的有效的综合防治策略尚未见报道,因此,本研究主要关注于综合护理干预在急性胰腺炎并发糖尿病的病例临床护理的应用意义展开调查,为今后制定有效的综合护理干预策略提供实践依据.

实验动机

本研究基于生物-心理-社会医学模式,打破常规单一的传统护理模式,对急性胰腺炎并发糖尿病患者进行综合优质护理,加深患者对疾病的认识,增加患者心理素质,帮助患者改变不良生活习惯,为患者提供最佳康复条件等,对于加快疾病痊愈具有重大实际意义.

实验目标

探讨以健康教育和心理护理等综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者的自我管理能力和生活质量的影响,为临床提供优质护理奠定理论依据.

实验方法

监测护理干预前后空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG)、糖耐量试验餐后2 h血糖值(blood sugar levels, PG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)等生化指标水平.分别使用自我管理行为量表评价患者的自我管理行为和生命质量量表SF-36评价患者生命质量.

实验结果

随着综合护理干预的持续,对照组和实验组FBG、2 h PG、HbA1c水平在各组内不同时间点均存在差异,差异具有统计学意义($P<0.05$);自我管理情况和生活质量

评分均明显高于对照组, 组间差异均具有统计学意义 ($P<0.05$).

实验结论

综合护理干预可控制急性胰腺炎并发糖尿病患者的血糖水平, 有效提高患者自我管理能力及生活质量, 为临床其他疾病的护理干预综合策略的制定奠定坚实的理据。

展望前景

本研究纳入样本较少, 对于结论的推广存在一定的局限性。本研究今后应在多中心, 多层次, 多种疾病间开展调查, 不仅要在调查方法上根据实际情况进行完善, 而且在指标的评价方面增加更多综合性指标, 减少偏倚的产生, 为今后临床护理研究提供更加真实可靠的理论支撑。

4 参考文献

- 1 Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707 [PMID: 11179244 DOI: 10.1053/gast.2001.22586]
- 2 Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-1573 [PMID: 17466744 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.001]
- 3 Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruzsiewicz P, Lévy P. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009; 58: 97-103 [PMID: 18755888 DOI: 10.1136/gut.2008.149179]
- 4 李博慧, 王勤勇, 王泽林. 慢性胰腺炎患者并发糖尿病的发生率及影响因素分析. *医学研究杂志* 2015; 44: 62-66. [DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.017]
- 5 吕平平. 糖尿病患者并慢性胰腺炎的循证治疗效果分析. *糖尿病新世界* 2015; 4: 114 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4062.2015.04.098]
- 6 Hara Y, Hisatomi M, Ito H, Nakao M, Tsuboi K, Ishihara Y. Effects of gender, age, family support, and treatment on perceived stress and coping of patients with type 2 diabetes mellitus. *Biopsychosoc Med* 2014; 8: 16 [PMID: 25075211 DOI: 10.1186/1751-0759-8-16]
- 7 赵世莉, 刘玉华, 徐琴. 综合护理干预对2型糖尿病患者的疗效分析. *实用临床医药杂志* 2017; 21: 60-63 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2016.03.030]
- 8 郑文韬. 综合护理干预在糖尿病护理中的应用. *河南医学研究* 2017; 26: 3241-3242 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2017.17.120]
- 9 王春友, 杨明. 急性胰腺炎诊治指南(2014). *中国实用外科杂志* 2015; 35: 8-10 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2015.01.025]
- 10 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病诊治指南简介, 2013
- 11 Brody H. Diabetes. *Nature* 2012; 485: S1 [PMID: 22616093 DOI: 10.1038/485s1a]
- 12 Maranhao Neto GA, Oliveira RB, Myers JN, Farinatti PT. Prediction of peak oxygen pulse (O2Ppeak) without exercise testing in older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 59: 562-567 [PMID: 25085231 DOI: 10.4103/0975-2870.153145]
- 13 李政, 刘艳梅, 仇颖, 边德志, 任向东, 王科. 米格列奈与阿卡波糖治疗2型糖尿病的疗效比较. *中国现代医生* 2016; 54: 24-27 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-625X.2016.01.025]
- 14 沙迪, 王安琪, 刘佳美. 胰腺炎病人的饮食护理干预对策分析. *世界最新医学信息文摘* 2017; 30: 232-234 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.23.079]
- 15 梁健. 饮食护理在糖尿病患者康复护理中的应用. *中外医学研究* 2017; 20: 69-71 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2017.20.032]
- 16 俞永红. 运动处方在糖尿病患者中的应用疗效观察. *吉林医学* 2016; 2: 448-449 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2016.02.102]
- 17 Bobo N, Kaup T, McCarty P, Carlson JP. Diabetes management at school: application of the healthy learner model. *J Sch Nurs* 2011; 27: 171-184 [PMID: 21189306 DOI: 10.1177/1059840510394190]
- 18 张淑美, 李霞. 社区护理干预对老年糖尿病患者自我管理行为的影响. *糖尿病新世界* 2016; 19: 169-170 [DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2016.15.169]
- 19 石慧芬, 傅旭丹. 综合护理干预对慢性丙型肝炎并发糖尿病患者的临床效果. *世界华人消化杂志* 2014; 18: 2617-2621 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i18.2617]
- 20 Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1366-1372 [PMID: 28762376 DOI: 10.1038/ajg.2017.218]
- 21 Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, Whyte MB, Munro NM, Correa AC, Gatenby PAC, Jones SA, de Lusignan S. Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2017; 40: 1486-1493 [PMID: 28860126 DOI: 10.2337/dc17-0542]
- 22 王建梅, 李丽君. 延续性护理干预对老年2型糖尿病合并高血压患者生活质量的影响. *实用临床医药杂志* 2017; 21: 20-22 [DOI: 10.7619/jcmp.201702007]
- 23 Gonzalez-Zacarias AA, Mavarez-Martinez A, Arias-Morales CE, Stoicescu N, Rogers B. Impact of Demographic, Socioeconomic, and Psychological Factors on Glycemic Self-Management in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Public Health* 2016; 4: 195 [PMID: 27672634 DOI: 10.3389/fpubh.2016.00195]
- 24 Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 345-354 [PMID: 25360312 DOI: 10.1177/2050640614548208]
- 25 Alberti KG, Zimmet P. Global burden of disease--where does diabetes mellitus fit in? *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 258-260 [PMID: 23478328 DOI: 10.1038/nrendo.2013.54]
- 26 赵世莉, 刘玉华, 徐琴. 综合护理干预对 2 型糖尿病患者的疗效分析. *实用临床医药杂志* 2017; 21: 60-63 [DOI: 10.7619/jcmp.201704019]
- 27 顾红瑛. 综合护理干预对冠心病患者心理状态、自我管理能力和生活质量的影响. *齐鲁护理杂志* 2017; 23: 22-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2017.03.009]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



低位直肠癌术后肛门生理的改变及其对策

金黑鹰

金黑鹰, 江苏省第二中医院(南京中医药大学第二附属医院)肛肠中心 江苏省南京市 210017

金黑鹰, 主任医师, 教授, 主要研究方向为结直肠癌早期诊断和中医药防治。

作者贡献分布: 金黑鹰独立完成本综述。

通讯作者: 金黑鹰, 主任医师, 教授, 210001, 江苏省南京市南湖路23号, 江苏省第二中医院(南京中医药大学第二附属医院)肛肠中心。jinheiyang70@163.com
电话: 025-83291201

收稿日期: 2018-03-22
修回日期: 2018-05-16
接受日期: 2018-05-28
在线出版日期: 2018-06-08

Alterations of anal physiological features after surgery for low rectal cancer and management strategies

Hei-Ying Jin

Hei-Ying Jin, Anorectal Centre of The 2nd Hospital of Chinese Medicine in Jiangsu (2nd Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine), Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hei-Ying Jin, Chief Physician, Professor, Anorectal Centre of The 2nd hospital of Chinese Medicine in Jiangsu (2nd affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine), 23 Nanhu Road, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. jinheiyang70@163.com

Received: 2018-03-22
Revised: 2018-05-16
Accepted: 2018-05-28
Published online: 2018-06-08

Abstract

The sphincter preserving operation has improved the quality of life (QOL) of patients with low rectal cancer. However, some patients complain of having

postoperative fecal incontinence and low QOL due to sphincter injury, nerve injury, and decreased rectal capacity. Therefore, anal physiology evaluation must be done preoperatively, the sphincter muscle and nerve should be preserved in operation, and biofeedback treatment should be administered postoperatively.

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

Key Words: Lower rectal cancer; Anal preservation; Fecal incontinence; Quality of life

Jin HY. Alterations of anal physiological features after surgery for low rectal cancer and management strategies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(16): 1005-1009 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/1005.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.1005>

摘要

低位直肠癌保肛手术明显提高了患者的生活质量, 但是低位直肠癌手术后常常由于肛门内外括约肌的损伤、神经损伤、直肠储存粪便的能力下降等因素导致肛门控便能力下降, 影响患者术后生活质量; 因此应该重视低位直肠癌术前的肛门生理的评估、术中尽量减少肌肉和神经损伤, 术后给予生物反馈等康复治疗, 以提高患者生活质量。

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

关键词: 低位直肠癌; 保肛手术; 肛门失禁; 生活质量

核心提要: 低位直肠癌手术后常常由于肛门内外括约肌的损伤、神经损伤、直肠储存粪便的能力下降等因素导致肛门控便能力下降, 影响患者术后生活质量; 因此应该重视低位直肠癌术前、术中和术后综合防治可以提高术后患者生活质量。

金黑鹰. 低位直肠癌术后肛门生理的改变及其对策. 世界华人消化杂志 2018; 26(16): 1005-1009 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/1005.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.1005>

0 引言

随着外科技术的进步和肿瘤治疗手段和治疗理念的长足发展, 约90%以上的低位直肠癌可以进行“保肛手术”, 需要进行腹会阴联合切除(abdominal perineal resection, APR)的患者已不足10%, 低位直肠癌患者的术后生活质量明显提高^[1]. 但是随着现代一些“极限保肛手术”如括约肌间切除(inter sphincter resection, ISR)、适形括约肌间切除、经肛门全系膜切除手术(trananal total mesorectum excision, TaTME)的普及使用^[2-6], 约有40%-50%患者术后出现肛门失禁、排便急迫感、夜间或无意识漏便等表现, 影响患者的生活质量, 约有10%-20%患者进行了“极限保肛手术”后生活质量不如永久性造口患者、甚至有些患者需要再次行造口手术^[4], 因此, 理解低位直肠癌、特别是超低位直肠癌手术后肛门生理的改变特征, 探索有效的防止措施非常关键.

1 低位直肠癌术后的肛门生理改变

在肛门控便机制中, 肛门内外括约肌的收缩功能、肛管直肠反射、直肠储存粪便的能力等发挥关键的作用, 这些控便机制的破坏可能是术后发生肛门失禁和控便能力下降的重要原因^[7].

1.1 内括约肌的变短或者损伤 从传统的外科解剖学观点来看, 外科肛管包括肛管及齿线上2 cm的部分, 齿线以上部分在肛门控便生理中存在高压区, 这部分为内括约肌开始部分, 在低位直肠癌手术时, 我们往往需要切除到齿线甚至齿线以下的部分, 这样括约肌的长度变短至原来的一半甚至1/3, 从而减少了肛管静息压^[8]; 而且在低位直肠癌手术, 特别是进行ISR、TaTME手术及经肛门自然腔道手术时^[4,6,9], 较大范围的扩肛也可能损伤肛管内括约肌, 造成内括约肌损伤; 在低位直肠癌手术, 特别是ISR手术后, 患者术后肛管静息压降低和肛管长度明显缩短, 甚至减少至原来的1/3甚至更低, 可能与各种因素导致内括约肌损伤或变短有重要关系^[11]; Beppu等对于进行术前新辅助治疗的结直肠癌患者进行ISR手术和双吻合器手术的对比研究发现, ISR术后患者其肛门失禁的发生率明显高于双吻合器手术患者; 提示在ISR手术中, 内括约肌的改变对于患者术后发生肛门失禁有明显关联^[12,13].

1.2 会阴神经的损伤和盆腔神经丛损伤 由于盆腔神经丛沿着盆壁和直肠间隙走行, 在低位直肠癌手术时, 必

然会损伤盆腔神经丛^[14], George等^[15]对直肠癌全系膜切除(total mesorectum excision, TME)患者研究表明, 在手术后3 mo, 20.4%发生膀胱功能障碍, 而75%患者出现性功能障碍; 术前的辅助治疗也可能对盆腔神经丛造成不可逆的损伤. 尽管目前有一系列神经保留的方法, 但是神经损伤仍然不可能完全避免; 少量的神经损伤可以表现为肛管抑制反射的减退、消失, 盆底及肛管括约肌的松弛, 严重者可以出现大便失禁、排尿困难等^[16-18]. 申占龙等^[19]研究认为TaTME有利于保留盆腔自主神经丛, 但是需要做进一步的研究. 在部分低位直肠癌的患者中, 发现有会阴潜伏期的延长、提示有会阴神经损伤, 原因不是很清楚, 可能与术前放疗、暴力扩肛等有关^[20].

1.3 直肠储存粪便能力下降 直肠壶腹部扩大的直肠段在肛门控便中发挥一定的作用, 在进行了直肠低位切除后, 直肠壶腹消失、储存粪便的能力下降, 病人表现为排便急迫感、大便次数多并且量少, 少数会出现漏便、肛门功能下降甚至肛门失禁, 以往有“前切除综合征”的概念, 可能与直肠储存粪便能力下降有关^[21]. 马明星等^[22]研究表明, 63%的低位直肠癌手术患者有前切除综合症的表现; 雷亚楠等^[23]研究表明, 是否进行ISR手术和是否进行放疗是患者术后发生前切除综合症的危险因素.

1.4 肛管直肠的感觉功能下降 肛管直肠连接处的直肠黏膜有非常精细的感觉功能, 与肛门的精细感觉控便有关, 当这个部位的黏膜受损或者缺失时, 直肠的精细感觉功能就会下降, 会出现无意识的漏便或漏液, 甚至有成型粪便漏出或者不能控制的表现^[24].

1.5 外括约肌功能的减退或损伤 外括约肌在低位直肠癌中也可能有一定损伤, 术前的放疗是外括约肌损害的重要原因, 研究表明, 放疗后的患者外括约肌出现空泡变性、局部坏死和炎症浸润等一系列超微结构发生改变^[25]; 另外手术过程中的扩肛、盆底肌的损伤都有可能致外括约肌的功能下降.

总之, 低位直肠癌手术后会发生一系列肛门生理的改变, 这些生理的改变导致低位直肠癌术后发生肛门失禁、控便能力下降等一系列症状, 影响患者的生活质量.

2 提高低位直肠癌术后的肛门控便能力的对策

2.1 术前全面的评估, 选择适合进行低位保肛患者 低位直肠癌术前要进行充分的评估, 但是目前的指南中, 对于直肠癌肿瘤学的评估比较重视, 但是对于直肠癌的生理学的指标评估不十分重视^[26,27]. 在直肠癌手术前, 如果有条件, 要尽量评估直肠肛管的功能, 特别是低位

直肠癌, 在手术前可能已经存在一定的内括约肌和神经的损伤^[28]; 我们在术前常规对于低位直肠癌(距肛缘6 cm以内)患者进行肛门功能的Wexner评分和肛管直肠测压, 如果没有梗阻的患者进行排粪造影检查, 对于术前已经存在Wexner肛门失禁评分超过10分、直肠静息压低于正常值1/3、直肠最大收缩压低于正常的患者, 不建议进行低位保肛手术, 以防术后出现严重的肛门失禁, 导致患者生存质量下降^[8,29]。

2.2 术前尽量减少使用放疗, 避免肛门内外括约肌的放射损伤 放疗对于括约肌和直肠损伤比较严重, 特别对于外括约肌的损伤是持续性而且不可逆的, 因此如果能术前不进行放疗, 术后可能减少肛门失禁的发生^[25,30]。Deng等^[31]研究发现, 对于三期的直肠癌, 通过单纯的化疗与通过放化疗获得相同的肿瘤学疗效。

2.3 术中尽可能多的保留内肛括约肌或尝试进行内括约肌的重建手术 在进行低位直肠癌ISR手术时, 由于切除了全部的内括约肌, 患者术后发生肛门失禁的风险较大^[32]; 目前一些学者主张进行远端切除手术, 即在肿瘤侧切除肿瘤下缘2 cm的内括约肌、在肿瘤的对侧, 可以留部分括约肌甚至肠壁, 这样可以提高术后肛门控便功能^[33]; 对于术后因为内括约肌受损而出现肛门失禁患者, 可以考虑骶神经刺激(sacral nerve stimulator, SNS), 80%以上患者可以改善肛门功能, 但是由于SNS较为昂贵, 国内使用较少^[34-37]; 本组以前进行了平滑肌折叠内括约肌重建术, 在动物试验中可以明显改善动物术后肛门功能, 下一步拟进行临床研究以确定其临床价值^[38]。

2.4 术中尽量保留盆腔神经丛、避免会阴神经的损伤 直肠癌手术时保留下腹下神经和盆腔神经丛的价值已经得到广泛的关注, 目前临床中保留自主神经的TME是直肠癌标准的手术方法, 在手术时应该仔细的保留神经, 以减少手术肛门功能和盆底功能的减退^[39,40]。最近一些研究表明, 使用3D腹腔镜和机器人更有利于辨认盆腔神经丛、精准的保留自主神经, 减少术后因为神经损伤导致的肛门失禁^[41-43]。

2.5 低位直肠癌术后尽量使用预防性造口, 减少因为吻合口漏发生导致的肛门功能下降 低位直肠癌术后吻合口漏的发生率较高, 文献报到吻合口距齿线2 cm以内吻合口漏发生率在10%-30%, 因此在外科治疗指南中多数建议对于低位直肠癌建议使用预防性造口, 预防性造口可以减少吻合口漏发生^[44]。即使做了造口, 部分ISR患者还会出现会阴部的感染或吻合口漏, 当患者一旦出现吻合口漏, 患者由于直肠肛管周围出现炎症、疤痕, 导致吻合口狭窄, 术后肛门功能更差^[45]。

2.6 术后放疗要慎重 随着新辅助治疗理念的广泛推广,

越来越多的人选择术前新辅助治疗, 但是在临床实践中, 一些患者术前诊断为二期、但是术后病理诊断为三期, 这些患者可能需要进行术后放疗。在直肠癌术后患者, 放疗的损伤更重, 可能出现严重的直肠狭窄, 吻合口的狭窄或者疤痕化, 部分患者甚至无法进行造口还纳。低位直肠癌患者术后放疗是需要非常慎重^[46,47]。

2.7 术后早期进行生物反馈治疗和盆底电刺激治疗 低位直肠癌手术后, 患者肛门生理功能都会受到一定的破坏, 因此对于低位直肠癌手术后的病人, 最好在术后三个月后开始进行肛门反馈治疗和盆底电刺激治疗, 以恢复肛门的生理反射和维持肛门内外括约肌的功能^[48-50]; 对于造口还纳后肛门功能差或者有漏便等肛门失禁表现者, 应该每6-12 mo进行20次生物反馈治疗和盆底电刺激治疗, 以恢复肛门功能^[51-53]。

3 结论

低位直肠癌术后由于肛门病理生理的一系列改变, 导致肛门功能下降甚至出现肛门失禁, 术前的准确评估、术中精细操作和术后的功能康复均非常重要, 只有在各个环节上能做的完善, 才能使术后患者获得较好的生活质量。

4 参考文献

- 1 张卫, 朱晓明. 低位直肠癌保肛术后功能与疗效评价. 中国实用外科杂志 2017; 37: 624-628
- 2 丁健华, 张斌. 低位直肠癌经括约肌间保肛手术应用现状. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3764-3771 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3764]
- 3 王振军, 梁小波, 杨新庆, 杨斌, 黄庭庭. 经肛门内外括约肌间切除直肠的直肠癌根治术疗效评价. 中华胃肠外科杂志 2006; 111-113
- 4 张斌, 丁健华. 低位直肠癌经括约肌间切除术后肛门功能评价. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2761-2769 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2761]
- 5 Muratore A, Mellano A, Marsanic P, De Simone M. Transanal total mesorectal excision (taTME) for cancer located in the lower rectum: short- and mid-term results. Eur J Surg Oncol 2015; 41: 478-483 [PMID: 25633642 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.01.009]
- 6 康亮, 张兴伟. 单孔腹腔镜辅助下经肛低位直肠癌全直肠系膜切除术. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2016; 10: 106
- 7 Haas S, Faaborg P, Liao D, Laurberg S, Gregersen H, Lundby L, Christensen P, Krogh K. Anal sphincter dysfunction in patients treated with primary radiotherapy for anal cancer: a study with the functional lumen imaging probe. Acta Oncol 2018; 57: 465-472 [PMID: 29447025 DOI: 10.1080/0284186X.2018.1438658]
- 8 金黑鹰, 何玮玮, 姚航, 章蓓, 张金浩, 刘青, 戴功建, 吴岚岚, 王小峰, 冷强. 评价直肠癌手术质量相关指标的回顾性分析. 中华普通外科手术学杂志(电子版) 2012; 6: 396-402
- 9 王锡山. 结直肠肿瘤类-NOTES手术实践与关键技术. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2016; 10: 94-96
- 10 王锡山. 结直肠肿瘤经自然腔道取标本手术专家共识(2017). 中华结直肠疾病电子杂志 2017; 6: 266-272
- 11 Zhang B, Zhao K, Liu Q, Yin S, Zhuo G, Zhao Y, Zhu J, Ding J. Clinical and functional results of laparoscopic intersphincteric

- resection for ultralow rectal cancer: is there a distinction between the three types of hand-sewn colo-anal anastomosis? *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 587-590 [PMID: 27878621 DOI: 10.1007/s00384-016-2724-1]
- 12 Beppu N, Kimura H, Matsubara N, Tomita N, Yanagi H, Yamanaka N. Long-Term Functional Outcomes of Total Mesorectal Excision Following Chemoradiotherapy for Lower Rectal Cancer: Stapled Anastomosis versus Intersphincteric Resection. *Dig Surg* 2016; 33: 33-42 [PMID: 26569467 DOI: 10.1159/000441571]
 - 13 Koyama M, Murata A, Sakamoto Y, Morohashi H, Takahashi S, Yoshida E, Hakamada K. Long-term clinical and functional results of intersphincteric resection for lower rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 Suppl 3: S422-S428 [PMID: 24562938 DOI: 10.1245/s10434-014-3573-1]
 - 14 Stelzner S, Böttner M, Kupsch J, Kneist W, Quirke P, West NP, Witzigmann H, Wedel T. Internal anal sphincter nerves - a macroanatomical and microscopic description of the extrinsic autonomic nerve supply of the internal anal sphincter. *Colorectal Dis* 2018; 20: O7-O16 [PMID: 29068554 DOI: 10.1111/codi.13942]
 - 15 George D, Pramila K, Kamalesh NP, Ponnambathayil S, Kurumboor P. Sexual and urinary dysfunction following laparoscopic total mesorectal excision in male patients: A prospective study. *J Minim Access Surg* 2018; 14: 111-117 [PMID: 28928335 DOI: 10.4103/jmas.JMAS_93_17]
 - 16 刘伟峰, 洪雷鸣, 张焕虎, 苏超, 刘传玉. 直肠癌保肛术后排便功能障碍的研究进展. *中国医学创新* 2017; 14: 145-148
 - 17 张学辉, 曾庆良. 保留盆腔自主神经的直肠癌根治术对患者术后排尿和性功能的影响. *中国普通外科杂志* 2007; (04): 366-369
 - 18 王海江, 葛磊. 盆腔植物神经解剖学研究在腹腔镜直肠癌根治手术的标识与应用. *中华结直肠疾病电子杂志* 2017; 6: 463-468
 - 19 申占龙, 叶颖江, Atallah S, 谢启伟, 姜可伟, 王杉. 直肠癌经肛门全直肠系膜切除解剖层面及盆腔神经保护. *中国实用外科杂志* 2015; 35: 847-849
 - 20 苏琪, 吴硕东, 袁正伟, 王伟, 殷红专, 韩霞, 刘恩卿. 直肠癌术后肛门括约肌神经电生理研究. *中国临床康复* 2004; (17): 3308-3309
 - 21 Dulskas A, Smolskas E, Kildusiene I, Samalavicius NE. Treatment possibilities for low anterior resection syndrome: a review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 251-260 [PMID: 29313107 DOI: 10.1007/s00384-017-2954-x]
 - 22 马明星, 丛进春, 陈春生, 夏志秀. 低位直肠癌经内外括约肌间切除术后的低前综合征评分. *中国普外基础与临床杂志* 2016; 23: 1225-1230
 - 23 雷亚楠, 丁健华, 卓光耀, 赵玉涓, 尹淑慧. 直肠癌前切除综合征的危险因素分析. *中国普外基础与临床杂志* 2016; 23: 809-812
 - 24 翟二涛, 郑先杰, 李帅, 孙明飞, 张双林. 低位直肠癌保肛术后吻合口位置对肛门功能影响的临床分析. *消化肿瘤杂志(电子版)* 2012; 4: 250-254
 - 25 Zhu X, Lou Z, Gong H, Meng R, Hao L, Zhang W. Influence of neoadjuvant chemoradiotherapy on the anal sphincter: ultrastructural damage may be critical. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 1427-1430 [PMID: 27278476 DOI: 10.1007/s00384-016-2618-2]
 - 26 徐惠绵, 王鹏亮. 重视直肠癌的术前精准评估. *中华结直肠疾病电子杂志* 2017; 6: 354-359
 - 27 申占龙, 叶颖江, 周静, 王杉. 2017年NCCN《直肠癌临床实践指南》外科诊治部分更新解读. *中国实用外科杂志* 2017; 37: 641-643, 659
 - 28 How P, Evans J, Moran B, Swift I, Brown G. Preoperative MRI sphincter morphology and anal manometry: can they be markers of functional outcome following anterior resection for rectal cancer? *Colorectal Dis* 2012; 14: e339-e345 [PMID: 22251438 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.02942.x]
 - 29 Jorge JMN, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 77-97. PMID: 8416784
 - 30 Song JS, Park IJ, Kim JH, Lee HR, Kim JR, Lee JL, Yoon YS, Kim CW, Lim SB, Yu CS, Kim JC. Peri-treatment change of anorectal function in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Oncotarget* 2017; 8: 79982-79990 [PMID: 29108380 DOI: 10.18632/oncotarget.20567]
 - 31 Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, Chen D, Cao J, Wei H, Peng X, Huang Z, Cai G, Zhao R, Huang Z, Xu L, Zhou H, Wei Y, Zhang H, Zheng J, Huang Y, Zhou Z, Cai Y, Kang L, Huang M, Peng J, Ren D, Wang J. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3300-3307 [PMID: 27480145 DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6198]
 - 32 Mahalingam S, Seshadri RA, Veeraiah S. Long-Term Functional and Oncological Outcomes Following Intersphincteric Resection for Low Rectal Cancers. *Indian J Surg Oncol* 2017; 8: 457-461 [PMID: 29203973 DOI: 10.1007/s13193-016-0571-8]
 - 33 丛进春, 陈春生, 马明星, 夏志秀, 刘鼎盛. 超低位直肠癌行纵向部分括约肌切除术和经内外括约肌间切除术后肛门功能及生活质量比较. *中国普外基础与临床杂志* 2014; 21: 305-312
 - 34 Kim JC, Yu CS, Lim SB, Kim CW, Park IJ, Yoon YS. Outcomes of ultra-low anterior resection combined with or without intersphincteric resection in lower rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1311-1321 [PMID: 26141090 DOI: 10.1007/s00384-015-2303-x]
 - 35 D'Hondt M, Nuytens F, Kinget L, Decaestecker M, Borgers B, Parmentier I. Sacral neurostimulation for low anterior resection syndrome after radical resection for rectal cancer: evaluation of treatment with the LARS score. *Tech Coloproctol* 2017; 21: 301-307 [PMID: 28451766 DOI: 10.1007/s10151-017-1612-1]
 - 36 Thomas GP, Bradshaw E, Vaizey CJ. A review of sacral nerve stimulation for faecal incontinence following rectal surgery and radiotherapy. *Colorectal Dis* 2015; 17: 939-942 [PMID: 26201673 DOI: 10.1111/codi.13069]
 - 37 Ramage L, Qiu S, Kontovounisios C, Tekkis P, Rasheed S, Tan E. A systematic review of sacral nerve stimulation for low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis* 2015; 17: 762-771 [PMID: 25846836 DOI: 10.1111/codi.12968]
 - 38 Jin H, Zhang B, Yao H, Du Y, Wang X, Leng Q. Smooth muscle enfoldment internal sphincter construction after intersphincteric resection for rectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e91491 [PMID: 24626174 DOI: 10.1371/journal.pone.0091491]
 - 39 费正磊, 杨巧, 彭涛, 俞甲子, 王跃辉. 腹腔镜与开腹保留盆腔自主神经直肠癌根治术对男性排尿功能的影响. *浙江医学* 2017; 39: 2005-2007, 2015
 - 40 熊超. 保留盆腔自主神经在男性腹腔镜直肠癌根治术中的临床效果. *腹腔镜外科杂志* 2017; 22: 747-752
 - 41 崔然, 周鸿, 俞旻皓, 陈建军, 秦骏, 骆洋, 秦绍岚, 仇伊尔, 徐庆, 钟鸣. 达芬奇机器人与腹腔镜辅助直肠癌前切除的临床疗效对照研究. *外科理论与实践* 2017; 22: 499-503
 - 42 池畔, 王泉杰. 机器人和腹腔镜全直肠系膜切除术中 Denonvilliers筋膜解剖的意义及技巧. *中国实用外科杂志* 2017; 37: 609-615
 - 43 王勉, 李前进, 郑建勇, 李世森, 王为忠, 施海, 陈冬利, 赵青川, 吴国生. 达芬奇机器人与腹腔镜手术在直肠癌根治术中的病例对比研究. *中华结直肠疾病电子杂志* 2015; 4: 40-44
 - 44 金黑鹰, 丁义江, 叶辉. 无支撑回肠造口在低位结肠肛管吻合术中的应用. *中华胃肠外科杂志* 2009; 6: 633-634
 - 45 Yokota M, Ito M, Nishizawa Y, Kobayashi A, Saito N. The Impact of Anastomotic Leakage on Anal Function Following

- Intersphincteric Resection. *World J Surg* 2017; 41: 2168-2177 [PMID: 28289834 DOI: 10.1007/s00268-017-3960-4]
- 46 Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, Mackay J, Burmeister B, Ackland S, Heriot A, Joseph D, McLachlan SA, McClure B, Ngan SY. Acute Adverse Events and Postoperative Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3 Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg* 2017; 265: 882-888 [PMID: 27631775 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001987]
 - 47 陆忠华, 王建华, 许锡元, 周健. II, III期直肠癌根治术后放疗同步希罗达化疗的疗效. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3351-3354 [DOI: 10.11569/wjcd.v17.i32.3351]
 - 48 苏琪, 吴硕东, 袁正伟, 王伟, 殷红专, 韩霞, 刘恩卿. 直肠癌保肛手术后肛门功能障碍的生物反馈治疗. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 419-423 [DOI: 10.11569/wjcd.v13.i3.419]
 - 49 皮艳娜, 肖毅, 方秀才. 中低位直肠癌保肛术后大便失禁的诊治进展. *中国普外基础与临床杂志* 2014; 21: 641-645
 - 50 梁学敏, 张力, 谭康联, 简丽丝, 王浩. 预防性造口在低位直肠癌保肛术中的应用. *中国普通外科杂志* 2017; 26: 533-536
 - 51 Kye BH, Kim HJ, Kim G, Yoo RN, Cho HM. The Effect of Biofeedback Therapy on Anorectal Function After the Reversal of Temporary Stoma When Administered During the Temporary Stoma Period in Rectal Cancer Patients With Sphincter-Saving Surgery: The Interim Report of a Prospective Randomized Controlled Trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3611 [PMID: 27149496 DOI: 10.1097/MD.0000000000003611]
 - 52 Liang Z, Ding W, Chen W, Wang Z, Du P, Cui L. Therapeutic Evaluation of Biofeedback Therapy in the Treatment of Anterior Resection Syndrome After Sphincter-Saving Surgery for Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: e101-e107 [PMID: 26732640 DOI: 10.1016/j.clcc.2015.11.002.]
 - 53 Kim IY. Biofeedback Therapy After Sphincter-Preservation Surgery for the Treatment of Rectal Cancer. *Ann Coloproctol* 2015; 31: 119-120 [PMID: 26361611 DOI: 10.3393/ac.2015.31.4.119]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



舒兰教授健脾化湿方治疗小儿泄泻经验

郭艳芳, 舒兰, 惠华英, 谭周进

郭艳芳, 舒兰, 湖南中医药大学第一附属医院 湖南省长沙市 410007

惠华英, 谭周进, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生态学的研究.

基金项目: 长沙市科技局项目, No. kq1706057.

作者贡献分布: 本文综述由郭艳芳与惠华英完成; 舒兰与谭周进审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学. tanzhjin@sohu.com
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2018-03-22

修回日期: 2018-04-18

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-06-08

Professor Shulan's Jianpi Huashi prescription for treating infantile diarrhea

Yan-Fang Guo, Lan Shu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan

Yan-Fang Guo, Lan Shu, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

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

Supported by: Project of Changsha City, No. kq1706057.

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, Yuelu District, Hanpu science and education Park, 300 Xueshi Road, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2018-03-22

Revised: 2018-04-18

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-06-08

Abstract

By analyzing the common causes of infantile diarrhea and the pathogenesis of spleen deficiency and dampness excess, this paper discusses the application of professor Shulan's Jianpi Huashi prescription in the treatment of infantile diarrhea which involves exogenous wind-cold syndrome, cold-heat mixed syndrome, and spleen deficiency syndrome, with an aim to provide experience and reference for treating infantile diarrhea with traditional Chinese medicine.

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

Key Words: Jianpi Huashi prescription; Infantile diarrhea; Clinical practice

Guo YF, Shu L, Hui HY, Tan ZJ. Professor Shulan's Jianpi Huashi prescription for treating infantile diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 1010-1014 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/1010.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.1010>

摘要

本文通过分析小儿泄泻常见病因及脾虚湿盛的关键病机, 阐述舒兰教授以健脾化湿为基本治则, 自创健脾化湿方辨证论治小儿泄泻之外感风寒证、寒热夹杂证及脾虚证的临床思路, 为中医药治疗小儿泄泻提供经验借鉴.

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

关键词: 健脾化湿方; 小儿泄泻; 临床实践

核心提要: 健脾化湿汤为舒兰教授治疗多种小儿泄泻证

型的自创方, 该方结合了小儿泄泻的生理病理特点, 也符合小儿泄泻脾虚湿盛的关键病机, 灵活加减运用能有效治疗小儿泄泻之外感风寒证、寒热夹杂证及脾虚证。

郭艳芳, 舒兰, 惠华英, 谭周进. 舒兰教授健脾化湿方治疗小儿泄泻经验. 世界华人消化杂志 2018; 26(16): 1010-1014 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/1010.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.1010>

0 引言

泄泻在西医学称之为腹泻, 是由多种病因导致的以大便次数增多、粪质稀薄或如水样为主要临床表现的疾病, 属于消化系统症状。我国卫生部疾病预防控制局调查结果显示, 我国每年患泄泻病的5岁以下儿童达3亿人, 年平均发病率为1.9次/人。泄泻是我国常见的儿科疾病之一, 也是导致儿童营养不良、生长发育障碍和死亡的主要原因^[1]。世界卫生组织在儿童疾病综合管理研究中提出, 有效的综合管理可以治愈大部分儿童腹泻, 不应导致儿童死亡^[2]。笔者有幸跟师湖南省儿科名中医舒兰教授, 深入学习运脾化湿方治疗小儿泄泻, 疗效显著, 获益匪浅。兹将舒兰教授运用健脾化湿方治疗小儿泄泻的证治经验介绍如下, 以飨同道。

1 小儿泄泻重在健脾

钱乙《小儿药证直诀》^[3]言: “五脏六腑成而未全, 全而未壮”, 小儿生长发育对精血、津液等营养物质需求旺盛, 但脾胃运化功能尚不完善, 稍有喂养不当, 饮食不节, 寒温失调等则易损伤脾胃, 脾胃功能失调出现“水反为湿, 谷反为滞, 精华之气不能输化, 乃致合污下降, 而泄泻作矣^[4]”。小儿的生理需求与生理功能出现矛盾, 加之小儿易喂养不当, 饮食不节, 寒温失调, 使得小儿泄泻发病率高。此外, 抗生素的运用也是导致小儿泄泻的常见病因^[5], 小儿“稚阴稚阳”之体, 抗生素本身的毒副反应表现更为直接迅速^[6]。泄泻的发生关键在脾虚, 还与肺、肾、肝三脏密切相关。舒兰教授认为临床脾虚湿盛是发生小儿泄泻的根本原因, 外感邪气、饮食不节、抗生素等寒凉药物使用不当等诱因常使小儿脾胃受伤^[7], 脾失健运, 加之脾乃太阴湿土, 喜燥恶湿, 健脾即能祛湿, 使中焦脾土阳气升发, 脾气散精, 则水谷精微得升, 水湿得化, 泄泻自止, 提出健脾化湿是治疗泄泻的关键; 又因小儿生机蓬勃, 脏气清灵, 易趋康复, 忌补益太过, 宜健脾为先, 且治疗小儿脾胃病, 必须掌握证候实质及其转归, 时时以维护脾气为要, 以脾气健运为主要治疗法则^[8,9]。故总结多年临床经验, 自

创健脾化湿方治疗小儿泄泻之外感风寒证、寒热夹杂证及脾虚证。

2 舒兰教授健脾化湿方辨证论治小儿泄泻思路

健脾化湿方由苍术、茯苓、藿香、木香、葛根、车前子、石榴皮、建曲、甘草组成。运脾首重苍术, 《本草正义》^[10]中论述苍术: “气味雄厚, 较白术愈猛, 能彻上彻下, 燥湿而宣化痰饮, 芳香辟秽, 胜四时不正之气”; 《本经逢原·苍术》^[11]亦说其“可升可降, 能径入诸经, 疏泄阳明之湿而安太阴, 辟时行恶气”; 黄元御^[12]曰: “白术守而不走, 苍术走而不守, 故白术善补, 苍术善行。其消食纳谷、止呕治泄亦同白术, 而泄水开郁, 苍术独长”; 张隐庵等^[13]进一步指出: “凡欲补脾, 则用白术; 凡欲运脾, 则用苍术; 欲补运兼施, 则相兼而用……”。历代古籍及医家都指出苍术是运脾之妙药, 且在现代医家临床运用中也发现, 以苍术为运脾主药, 与其他药物配伍, 组成多个方剂, 或作煎剂便于加减灵活运用, 或作散剂、合剂、糖浆、冲剂便于久服, 用于多种小儿脾胃病证, 能取得较为满意的疗效^[14]。故本方重用苍术运脾燥湿, 宣阳化浊, 是基于“脾健不在补, 贵在运”的观点^[15,16]; 茯苓淡渗利湿, 健脾和中, 为健脾利湿之要药, 二者相合, 相辅相成, 脾气健运则水湿自除, 共为君药; 湿性粘滞, 易阻碍气机, 方中以藿香、木香调理气机, 行气祛湿, 兼散寒, 车前子取“利小便实大便”之意, 共为臣药, 佐以葛根升阳止泻, 石榴皮涩肠止泻, 以防阴竭阳脱之变, 建曲消食化积以运脾, 甘草调和诸药。诸药合用, 共奏健脾化湿, 涩肠止泻之功。藿香、葛根合用具有“有表则治表, 无表则治里”的功效。现代药理学研究发现: 在小儿病毒性腹泻的中药复方用药规律研究中发现^[17]出现频数最高的是茯苓, 茯苓健脾祛湿, 与小儿泄泻脾虚湿盛的病机契合, 其主要活性成分茯苓三萜成分有消炎和免疫调节作用^[18-20], 茯苓多糖能促进肠道有益菌的增殖, 对肠道正常菌群有促生作用^[21-23], 藿香^[24,25]木香^[26,27]葛根^[28-31]、车前子^[32]及甘草^[33]能抑制肠道有害菌的增殖, 促进肠道优势菌的生长。石榴皮能促进正常小鼠胸腺和脾脏重量的增加, 显著提高细胞吞噬能力并具有抗炎效果^[34,35]。若大便夹有黏液, 口渴喜饮, 小便短黄等湿热之证加黄连清热燥湿; 呕吐加砂仁, 半夏之类; 大便带血加马齿苋清热、止血; 口气较重加豆蔻、佩兰之类芳香化湿祛胃腑浊气; 精神萎靡, 少气懒言, 口渴加党参以益气补脾, 生津止渴; 泄泻日久, 精神不振, 手脚冰凉加干姜以温脾散寒^[36]。健脾化湿方紧扣小儿脾虚湿盛的病机, 在健脾化湿的治法上, 结合小儿肺常虚易外感

寒邪、饮食易滞,发病迅速易致脾虚、阴脱的生理病理特点,加入解表散寒、行气消食,健脾涩肠固脱之类药物,临床也常根据患儿寒热虚实偏重灵活加减药物,故无论是外感风寒证、寒热夹杂证或脾虚证泄泻,都可在该方基础上灵活加减运用以疏风散寒、平调寒热、健脾益气。

3 健脾化湿方的临床应用

3.1 外感风寒证 小儿泄泻外感风寒之证,常因受寒起病,大便稀薄或如水样,夹杂泡沫,臭气不甚,腹部冷痛,伴鼻塞、流清涕等外感风寒表证,查体可有指纹淡红,腹部皮肤凉,肠鸣音亢进。此因肺为华盖,抵御外邪的同时也最易受邪,小儿稚阴稚阳之体,肺气不足卫外,脾易虚,常至肺脾同病而作腹泻。健脾化湿方既可散寒解表,又可鼓舞助脾胃,运脾理气化湿。与藿香正气散疏风散寒,化湿和中所不同的是,健脾化湿方在兼顾解表散寒祛除诱因的同时,着重助脾健运以化湿,防止燥湿太过损伤纯阴。

3.2 寒热夹杂证 寒热夹杂泄常因外感风寒或外感湿热之邪,内传脾胃,蕴而化热,下注大肠而成,大便如稀水或蛋花汤样,常夹黏液,气味臭秽,伴烦躁、口渴、小便短黄等内热之象,查体:咽红,肛门红赤,指纹紫。粪便常规可见白细胞或红细胞。该证与外感风寒证的不同点在于,小儿有热化之象,因小儿言语不能,脉象未成,难以表述不适,故谨慎查体、询问家属、实验室检查等尤为重要,舒兰教授常小心体查,仔细询问患儿的二便性质、是否口臭等有助于辨别寒热的细微之处,并结合粪便常规检测进行中西医结合微观辨证,因腹泻以湿为要,化热易伤血络,故粪便常规可见白细胞和红细胞。常以健脾化湿方加苦寒坚阴之黄连清肠解毒,豆蔻芳香化浊,直指病机^[37]。

3.3 脾虚证 脾虚之证常由素体脾虚,或暴泻失治迁延而成。常见大便稀溏,色淡不臭,夹杂不消化食物,食后更甚,伴有食欲不振、面色萎黄、神疲乏力等脾虚之象。舒兰教授认为小儿泄泻日久,当仔细辨别阴阳寒热,故以健脾化湿方加干姜、黄连以温复脾阳,清热燥湿坚阴,加党参、山药等清补之品益气健脾,因患儿久泻易伤脾气脾阳,湿蕴易化热。

4 验案举隅

患儿1: 罗某,男,8 mo。初诊(2017-10-23)。

主诉: 腹泻7 d。患儿于1 wk前受凉后出现腹泻,泻下蛋花样便,伴黏液,日行6-7次,进食后腹泻加重,于社区医院就诊后使用“丁桂儿脐贴”、“蒙脱石散”仍

未见明显好转。现症见: 精神可,无发热、抽搐、呕吐,无口气,纳可,夜寐易惊醒,小便短黄。查体: 发育营养良好,前囟平软,咽稍充血,心肺查体未见异常,皮肤弹性可,腹软,未触及包块,舌质淡红,苔薄。辅助检查: 粪便常规: 红细胞1-3个/Hp,白细胞4-6个/Hp,余正常;粪便隐血: 阳性;腹泻病毒: 提示轮状病毒感染。

诊断: 秋季腹泻。中医辨证: 外感风寒,郁而化热证。

治法: 疏风散寒清热,健脾化湿止泻。

主方: 健脾化湿方加减。

药用: 藿香3 g,木香2 g,葛根3 g,石榴皮5 g,苍术3 g,紫苏叶3 g,茯苓5 g,黄连0.5 g,远志3 g,建曲5 g,马齿苋5 g,车前子10 g,甘草3 g,6剂,冲服,少量多次喂服。嘱予以稀粥等易于消化、富有营养的食物,忌食牛奶等生冷肥甘之品。

电话回访: 6剂药后患儿大便恢复正常,诸症愈。秋季腹泻来势迅猛,若辨证精确,治疗得当其愈也速。西医学研究发现秋季腹泻主要是由人轮状病毒(human rotavirus, HRV)感染所引起的腹泻病,一般在秋季流行,也是婴幼儿主要的感染性腹泻病之一^[38]。HRV侵入肠道后,在小肠绒毛顶端的柱状上皮细胞复制,使细胞发生变性和坏死,微毛肿胀、不规则和变短,受累肠黏膜上皮细胞脱落,致使水分、电解质吸收受损而发生腹泻^[39]。中医学认为秋季腹泻多由小儿肌肤脆柔,肠胃薄弱,外感邪气,脾胃功能失调所致。小儿饮食不知自节,稍有不慎,泄泻常反复发作,故在用药之时,饮食调理不容忽视。健脾化湿方在中医学辨证的基础之上有效治疗人轮状病毒感染性腹泻提示中医药对肠道微生态的调节作用,其机理有望进一步实验研究。

患儿2: 刘某,女,1岁。初诊(2017-08-30)。

主诉: 反复腹泻3 mo余。患儿3 mo前腹泻,泻下水样便,无黏液,日行10余次,于湖南省儿童医院就诊,予以“布拉氏酵母菌”,“儿泻停”颗粒后腹泻好转,其后患儿腹泻反复发作。

现症: 患儿每日大便3次,水样便,随矢而出,咳嗽,少痰,夜间尤甚,小便可,口气较重,哭闹不止,精神欠佳,双手凉,无发热、抽搐、呕吐,纳可,夜寐易惊醒,小便可。查体: 发育营养良好,上眼睑稍有浮肿,咽稍充血,心脏查体未见异常,肺部呼吸音稍粗,皮肤弹性可,腹软,未触及包块,舌质淡红,苔薄稍黄。

中医诊断: 泄泻。中医辨证: 脾阳虚夹热证。

治法: 健脾助阳,清热止泻。

主方: 健脾化湿方加味。

药用: 藿香3 g,木香2 g,葛根5 g,石榴皮5 g,苍术3 g,干姜1 g,茯苓5 g,黄连0.5 g,建曲5 g,枇杷叶5 g,车前子

10 g, 豆蔻3 g, 甘草3 g, 6剂, 冲服, 少量多次喂服。嘱予以稀粥等易于消化、富有营养的食物, 忌食辛辣生冷肥甘之品。

复诊: 患儿精神状态较前好转, 腹泻次数减至2次/d, 稀泥样便, 已无咳嗽、口气, 食欲欠佳, 寐安, 小便可。上方去枇杷叶、豆蔻、黄连加党参、山药益气养阴健脾, 继服6剂, 大便正常、1次/d, 纳食增进, 精神尚可, 无其它不适症状。

经验: 一诊患儿泄泻时间较长、次数较多, 以脾阳虚夹热为主, 重在温脾建中阳; 二诊后腹泻次数减少, 已无口气, 大便稀泥样, 食欲欠佳, 守原方立意, 佐以益气养阴之党参、山药; 三诊, 患儿腹泻基本治愈, 考虑患儿久泄脾胃受损, 肺气不足, 易感受外邪发病, 方用补肺健脾饮(四君子汤合玉屏风散)补肺健脾, 使脾胃健运, 气血生化有源, 肺气足而卫外。

5 体会

舒兰教授充分结合小儿“脾常不足”的生理特点和泄泻脾虚湿盛的病理特点, 灵活运用健脾化湿方加减治疗小儿泄泻外感风寒证、寒热夹杂证及脾虚证临床疗效显著。张崇泉等^[40]认为小儿泄泻病程可分为早中晚三期, 小儿泄泻早期湿邪较盛, 属湿邪困脾之实证, 应以祛湿为先, 治以淡渗利湿、化湿健脾; 中期, 脾虚湿滞, 湿郁化热之证不宜补益助长邪气, 可加厚朴、黄连之类清热化湿、行气导滞; 后期, 脾胃虚弱, 以扶正为主, 方可加人参益气助阳, 这与舒兰教授运用健脾化湿方辨证论治小儿泄泻有异曲同工之妙。故笔者以为无论从小儿泄泻常见的外感风寒证、寒热夹杂证及脾虚证而论, 或是从小儿泄泻病程的早中晚三期而言, 临床都可根据小儿泄泻病机特点灵活加减运用健脾化湿方。

6 参考文献

- 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华医学会儿科学分会感染学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会等. 儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识. 中华儿科杂志 2009; 47: 634-636 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.08.018]
- World Health Organization. Integrated management of childhood illness. Geneva: WHO, 1997: 7-16
- 钱乙原著. 小儿药证直诀. 北京: 人民军医出版社, 2008
- 陈复正, 杨金萍, 臧守虎, 杨佃会整理. 幼幼集成. 北京: 人民卫生出版社, 2006
- 洪潮鑫, 陈根本, 陈孺子, 李淳南, 马廉, 方玉芳, 吴辉荣. 小儿腹泻病抗生素滥用的预防及成本效益分析. 实用儿科临床杂志 2001; (04): 228-229 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2001.04.022]
- 苏艳琦, 王丹, 姜琳, 才华. 小儿抗生素相关性腹泻的临床研究. 中国中西医结合儿科学 2016; (5): 528-530
- 刘昉, 舒兰. 舒兰教授运用白术散治疗秋季腹泻经验. 中医儿科杂志 2010; 6: 3-4 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4297.2010.03.002]
- 汪受传, 江育仁. 应用运脾法为主治疗小儿泄泻. 南京中医学院学报 1982; (1): 32

- 江育仁, 汪受传, 尤汝娣. 健脾助运治疗小儿厌食症的临床及免疫学观察. 南京中医学院学报 1988; (3): 13
- 张山雷著; 程东旗点校. 本草正义. 福州: 福建科学技术出版社, 2006
- (清)张璐著. 本经逢原. 北京: 中国中医药出版社, 2007
- 黄元御著. 黄元御药解. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 177-178
- 张隐庵, 叶天士, 陈修园注, 郭汝聪纂集. 黄杰熙评释. 《本草三家合注》评释. 太原: 山西科学技术出版社, 1995: 9-10
- 江育仁. 脾健不在补贵在运. 上海中医药杂志 2002; (01): 4-7 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2002.01.002]
- 江育仁. 脾健不在补贵在运—运脾法在儿科临床的实践意义. 中医杂志 1983; (01): 4-6 [DOI: 10.132 88/j.11-2166/r.1983.01.001]
- 张南, 张涤, 王薇, 何炜星. 张涤治疗小儿腹泻经验. 实用中医药杂志 2013; 29: 278-279 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2013.04.03 5]
- 侯丽, 刘洪坤, 黄海量, 吕征, 仇大伟, 韩涛, 汤继芹. 小儿病毒性腹泻的中药复方用药规律分析. 山东中医杂志 2016; 35: 781-783 [DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2016.09.008]
- 钱琪. 茯苓类药材中茯苓三萜类化合物的药物代谢动力学研究. 河北医科大学, 2017
- 汪电雷, 陈卫东, 徐先祥. 茯苓总三萜的抗炎作用研究. 安徽医药 2009; 13: 1021-1023 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2009.09.006]
- 程水明, 桂元, 沈思. 茯苓皮三萜类物质抗氧化活性研究. 食品科学 2011; 32: 27-30
- 曹俊敏, 杨雪静, 张伟珍. 茯苓等4种中药扶植实验小鼠肠道正常菌群生长及其机理的初步研究. 中华中医药学刊 2012; 30: 393-395 [DOI: 10.13193/j.ajrctcm.2012.02.171.caojm.059]
- 钟熊, 王梦月, 彭颖, 李晓波. 白术、茯苓多糖的体外胃肠道代谢研究. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 132-135 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.2012.12.046]
- 侯安继, 彭施萍, 项荣. 茯苓多糖抗炎作用研究. 中药药理与临床 2003; 19: 15-16 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-859X.2003.03.009]
- Prabuseenivasan S, Jayakumar M, Ignacimuthu S. In vitro antibacterial activity of some plant essential oils. BMC Complement Altern Med 2006; 6: 39 [PMID: 17134518 DOI: 10.1186/1472-6882-6-39]
- 刘晓蓉, 范瑞, 张媛媛. 广藿香提取物的抑菌活性研究. 食品科技 2009; (5): 220-224, 227
- 张建春, 蔡雅明, 周德斌. 木香的研究进展. 甘肃科技 2010; (20): 170-173 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0952.2010.20.064]
- 李浩华, 章卫民, 高晓霞, 吴关庆, 陈玉娟, 王磊. 白木香果皮提取物的抗菌活性. 中国实验方剂学杂志 2011; (7): 100-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2011.07.034]
- 杨长友. 葛根多糖抑菌活性的测定. 宁德师专学报(自然科学版) 2011; (2): 130-133 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-2481.2011.02.007]
- 张继红, 罗泽宇, 陶能国, 李俊丽, 张艳, 黄江南. 葛根素提取及其抑菌实验研究. 激光生物学报 2010; 19: 507-510 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-7146.2010.04.017]
- 黄晓巍, 张丹丹, 王晋冀, 王紫薇, 叶豆丹. 葛根化学成分及药理作用. 吉林中医药 2018; 38: 87-89 [DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2018.01.025]
- 黄伟强, 金哲雄, 张贵君, 刘娜, 文春先. 葛根抗腹泻药效组分实验研究. 现代生物医学进展 2010; 10: 137-139 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2010.01.019]
- 文建军, 贾少谦. 车前子的药理研究及临床新用. 中国医药指南 2007; (1): 41-42 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2007.s1.062]
- 董永军, 王丽荣, 齐永华, 安志兴, 姚四新, 刘兴友. 甘草多糖对肉仔鸡肠道微生物调控的研究. 粮食与饲料工业 2012; (04): 47-49 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6202.2012.04.013]
- 李左龙. 石榴皮多糖免疫与抗氧化活性初步研究. 新疆农业大学 2013
- Lansky EP, Newman RA. Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. J Ethnopharmacol 2007; 109: 177-206

- [PMID: 17157465 DOI: 10.1016/j.jep.2006.09.006]
- 36 彭昕欣. 蔗糖对七味白术散治疗菌群失调腹泻小鼠肠道微生物及酶的影响. 湖南中医药大学 2015
- 37 郭艳芳, 刘娅薇, 刘舫, 彭昕欣, 舒兰, 谭周进. 舒兰教授治疗小儿腹泻证方用验. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3211-3217 [DOI: 10.11569/WCJD.V25.I36.3211]
- 38 Dennehy PH. Treatment and prevention of rotavirus infection in children. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 242-250 [PMID: 23526488 DOI: 10.1007/S11908-013-0333-5]
- 39 姜丕英, 洪丽君, 王丛礼, 杜艳玲. 综合疗法治疗小儿秋季腹泻(湿热泻)348例疗效观察. 中国中西医结合儿科学 2009; 1: 169-170 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2009.02.025]
- 40 张崇泉, 张炜宁编. 张崇泉临床经验集. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2012

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该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、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经征得《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.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035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和美国.

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 6 月 18 日 第 26 卷 第 17 期 (Volume 26 Number 17)



17/2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 1015 肠道准备患者舒适度的研究进展

王霞, 朱秀琴

- 1022 七味白术散对菌群失调腹泻肠道微生态的调节作用

刘娅薇, 惠华英, 谭周进

基础研究

- 1029 溪黄草黄酮对肝癌细胞增殖, 迁移和侵袭的影响及相关机制

李晨瑜, 张喜红

临床研究

- 1036 基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白检测在原发性肝癌严重程度和预后评估中的价值分析

杨建村

- 1044 有消化道症状糖尿病患者近端胃功能与血糖的关系

张月霞, 蓝宇

- 1049 高脂血症性急性胰腺炎患者进行早期降脂治疗的临床效果

覃艳琼, 沈莹, 万鸿

- 1056 结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达及其临床病理意义

吴安定, 万里鹏, 覃艳琼

文献综述

- 1064 应激在肠易激综合征致病机制中的作用

王玉婷, 许文燮

研究快报

- 1071 幽门螺杆菌对于溃疡性结肠炎发生发展的临床意义

葛永芳, 管鑫, 姜相君

临床实践

- 1077 家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响

金琳华, 蒋晓燕

消 息

- 1028 《世界华人消化杂志》栏目设置
1048 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1063 《世界华人消化杂志》正文要求
1076 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1082 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

孙文兵, 外科学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 100043, 北京市石景山区京原路5号, 首都医科大学附属北京朝阳医院西院肝胆胰脾外科. 从事肝胆胰脾外科的临床和实验研究33年, 是北京市肝胆胰脾外科知名专家团队带头人, 北京市肝肿瘤射频消融培训基地负责人, 北京市石景山区医学重点学科负责人, 国内外首个肝血管瘤射频消融治疗专家共识负责人, 制定我国原发性肝癌消融治疗规范指南的专家组成员, 四项国家自然科学基金等多项课题的负责人. 发表SCI论文36篇, 国内期刊论文256余篇, 获全军科技进步二等奖和全军医疗成果二等奖各一项, 获全军科技进步三等奖一项. 2002年被解放军总后勤部评为科技新星, 2009年被评为首批北京市卫生系统高层次技术人才, 2016年获北京市二级教授和“名医”称号.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-06-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 17 June 18, 2018

EDITORIAL

- 1015 Research progress on patient comfort during bowel preparation
Wang X, Zhu XQ
- 1022 Regulatory effect of Qiwei Baizhu powder on intestinal microecology in patients with dysbacteria associated diarrhea
Liu YW, Hui HY, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 1029 Effects of flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara on proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells
Li CY, Zhang XH

CLINICAL RESEARCH

- 1036 Value of matrix metalloproteinase-9 and secreted protein acidic and rich in cysteine in evaluation of severity and prognosis of primary liver cancer
Yang JC
- 1044 Relationship between proximal gastric function and blood glucose in diabetic patients with and without gastrointestinal symptoms
Zhang YX, Lan Y
- 1049 Clinical effects of early lipid-lowering therapy in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis
Qin YQ, Shen Y, Wan H
- 1056 Clinicopathologic significance of Cyr61 and NF- κ B p65 expression in colorectal adenocarcinoma
Wu AD, Wan LP, Qin YQ

REVIEW

- 1064 Role of stress in pathophysiology of irritable bowel syndrome
Wang YT, Xu WX

RAPID COMMUNICATION

- 1071 Clinical significance of *Helicobacter pylori* in the growth of ulcerative colitis
Ge YF, Guan X, Jiang XJ

CLINICAL PRACTICE

- 1077 Influence of family intimacy and adaptability on mental elasticity of children with intestinal stoma
Jin LH, Jiang XY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 17 June 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Bing Sun, Professor, Chief Physician, Director, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Affiliated Chaoyang Hospital of Capital Medical University, 5 Jingyuan Avenue, Shijingshan District, Beijing 100043, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肠道准备患者舒适度的研究进展

王霞, 朱秀琴

王霞, 朱秀琴, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科
湖北省武汉市 430030

朱秀琴, 副主任护师, 主要研究消化系统疾病护理, 护理管理.

作者贡献分布: 本文综述由王霞完成; 朱秀琴指导及审校.

通讯作者: 朱秀琴, 副主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科.
zhuxq214@126.com
电话: 027-83663359

收稿日期: 2018-04-09

修回日期: 2018-05-17

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-06-18

Research progress on patient comfort during bowel preparation

Xia Wang, Xiu-Qin Zhu

Xia Wang, Xiu-Qin Zhu, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiu-Qin Zhu, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhuxq214@126.com

Received: 2018-04-09

Revised: 2018-05-17

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-06-18

Abstract

Bowel preparation is one of the key and necessary steps for preoperative preparations of multiple operations such as electronic colonoscopy, capsule endoscopy, barium X-ray, colorectal surgery, gynecology surgery, and urology surgery. Although better methods for

bowel preparation have been explored continuously, patient intolerance still exists during the current bowel preparation process. Adverse reactions such as nausea and vomiting often occur, leading to poor comfort experience and affecting the patient's compliance and bowel preparation results. This article reviews the factors influencing patient comfort during bowel preparation and the corresponding interventions.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bowel preparation; Comfort; Research progress

Wang X, Zhu XQ. Research progress on patient comfort during bowel preparation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1015-1021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1015.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1015>

摘要

肠道准备是电子肠镜、胶囊内镜检查、钡剂X线摄片及结直肠外科、妇科、泌尿科等多种手术术前准备的关键和必要环节之一。虽然研究者们一直在不断探索更理想的肠道准备方法, 但目前的肠道准备过程中, 很多患者仍然存在不耐受, 出现恶心、呕吐等不良反应, 舒适度体验较差, 进一步地影响了患者的依从性和肠道准备结果。本文就肠道准备过程中患者舒适度的影响因素及干预措施展开综述。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道准备; 舒适度; 研究进展

核心提要: 在选择肠道准备方案时, 综合考虑减少口服泻药的总量, 分次口服, 选择口感更好的药物或者改善

药物的口感, 减少患者的饮食限制、使用二甲硅油, 有利于增加肠道准备过程中患者的舒适度。

王霞, 朱秀琴. 肠道准备患者舒适度的研究进展. 世界华人消化杂志. 2018; 26(17): 1015-1021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1015.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1015>

0 引言

结肠镜检查已经成为诊断和治疗结肠疾病的唯一金标准, 其在结肠癌(colorectal cancer, CRC)筛查中起重要作用^[1]. 研究显示, 结肠镜下早期发现和切除肠道内腺瘤性息肉(adenomatous polyp)能显著降低CRC的发病风险^[2,3]. 肠道准备是肠镜检查的关键前期步骤, 肠道清洁程度对肠镜检查效果起决定性作用. 清洁的肠道为顺利插镜、观察肠道黏膜、准确取得活组织标本、经肠镜切除息肉等诊疗活动顺利进行提供了基本的条件, 并且术后局部感染机会低. 目前临床上主要采用单纯口服清肠药物的方法进行结肠镜检查前的肠道准备, 口服清肠药物包括甘露醇、中药制剂(番泻叶、大承气汤、蓖麻油等)、硫酸镁、聚乙二醇、磷酸钠盐口服液等. 在所有的清肠药物中, 文献报道及临床使用最广泛的是复方聚乙二醇电解质散剂等渗溶液(PEG-ELS, 由PEG-4000与一定剂量的氯化钾、氯化钠、碳酸氢钠和硫酸钠混合, 加水后配成的PEG等渗性肠道灌洗剂), 相关指南推荐的剂量是PEG-ELS 2-3 L, 有些文献报道的使用量更大, 由此造成肠道准备过程中患者需要大量口服清肠药, 引发后续的恶心、呕吐、腹痛、腹胀等不良反应, 影响了患者肠道准备过程中的耐受性和舒适度. 而肠道准备的不适和不便会进一步影响结肠镜检查的可接受性和参与度及患者的情绪. 因此, 学者们在此研究领域一直在进行不断的探索, 以探讨出更安全有效、不会引起患者不适, 依从性好、价格适中的肠道准备方案. 而在新医学模式下, 在各个层面大力促进人文护理的情况下, 增进患者的舒适度是护理学领域越来越重视的问题. 护理人员在临床护理工作中, 除了缓解疾病本身给患者带来的痛苦外, 还要在病情允许的情况下, 最大程度地提高患者的舒适体验, 缓解或消除各种不适, 进而体现“以人为本、以病人为中心”的整体护理观. 本研究将对肠镜诊疗前促进患者肠道准备舒适度的相关研究进行综述, 以期为此方面的研究及新的肠道准备方案的研制拓展思路.

1 肠道准备和舒适的定义

肠道准备是指口服或灌肠清洁肠道的方法, 广泛用于肠道外科手术前、结肠镜、小肠镜、胶囊内镜诊疗和影

像学(如肠道CT等)检查前^[4].

舒适是指患者处于轻松自在、满意、无焦虑、无疼痛的健康、安宁状态时的一种自我感觉, 包括生理、心理、社会、环境四个方面. 也是患者最希望能通过护理而得到满足的基本需要之一^[5].

2 肠道准备舒适度的影响因素

肠道准备过程中的许多因素均会对患者的舒适度造成一定的影响, 其中主要包括服用大量的清肠药物及其导致的不良反应、清肠药物口感不佳、大便次数多、检查前进流食或禁食、肠道准备导致的较差睡眠质量等.

2.1 服用的清肠药物的量及其导致的不良反应: 国内指南推荐服用2-3 L PEG-ELS进行肠镜检查前的肠道准备. 具体方案为在内镜检查前4-6 h, 服用PEG-ELS 2-3 L, 每10 min服用250 mL, 2 h内服完. 对于无法耐受一次性大剂量PEG清肠的患者, 可考虑分次服用, 即一半剂量在肠镜检查前1 d晚上服用, 一半剂量在肠道检查当天早上或检查前4-6 h服用^[6]. 欧美指南建议服用4 L PEG-ELS作为肠道准备的常规方法^[7]. 不论是单次服用或分次服用, 患者均需短时间内口服大量清肠溶液, 较易导致恶心、呕吐、腹痛、腹胀等不良反应的发生^[8], 且整个肠道准备过程历时长, 影响患者的耐受度与舒适度.

2.2 清肠药物的口感 PEG-ELS是国内外目前最推荐的肠道清洁剂^[7,9]. 由于含有硫酸钠和氯化钾, 在未经过改良之前, PEG的气味和口感较差, 而且大部分使用PEG-ELS作为清肠剂的研究中, 均是使用水作为溶剂配成PEG等渗溶液, 口感差, 影响了患者的舒适度和耐受度.

2.3 大便次数 口服大量清肠药物后, 患者排便次数增多. 多项文献研究表明, 口服清肠药物后患者平均排便次数为4-12次^[10-12]. 反复多次排便造成患者的不便, 而且对患者肛周也造成不良的刺激, 夜间排便还会影响患者的睡眠, 进而影响了患者的舒适程度.

2.4 睡眠质量 蒋淼等^[13]研究表明, PEG-ELS不论是分次口服或单次口服, 患者睡眠障碍发生率均较高. 汪静等^[14]研究表明, 前1 d晚上服用PEG-ELS组睡眠丢失的比例占到30.8%, 肠镜检查当天服用PEG-ELS组睡眠丢失的比例为16.4%. 夜间排便以及对肠镜检查的担忧均造成了患者检查前一晚较差的睡眠质量^[8,13].

2.5 肠镜诊疗前的饮食限制 国内相关指南指出, 建议患者在相关内镜检查前1 d开始低纤维饮食, 以提高肠道准备的清洁度^[6]. 大部分肠道准备的文献中均要求患者术前晚进流食、半流食或低纤维饮食. 由于流食排空快, 不耐饥, 常导致患者因饥饿而出现失眠、腹

痛、情绪不稳定等不适, 尤其对消化系统疾病的患者, 症状更为明显. 虽然低纤维饮食相比流食, 患者口感更好, 但仍然不符合患者平时的饮食习惯, 影响了患者的舒适度.

3 肠镜诊疗前患者肠道准备舒适度的干预措施

如上所述, 肠道准备过程中的许多因素均影响了患者的舒适度. 为了改善患者肠道准备中的舒适度, 学者们进行了大量的探索, 包括研制新的清肠药和新的肠道准备方案、分次口服、术前1 d进食低渣饮食、咀嚼口香糖、改善泻药口感、肠镜诊疗前服用西甲硅油等.

3.1 研制新药或新的肠道准备方案

3.1.1 研制新药: 最早开始使用的肠道清洁剂如肥皂水、生理盐水、番泻叶、硫酸镁、甘露醇等传统清肠物质和方法, 存在着清肠不彻底、时间长、不方便、患者较痛苦、会引起肠道副作用等缺陷, 特别是甘露醇可能诱发肠腔感染和产生爆炸性气体, 给手术带来一定的隐患. 上个世纪末期, 日本以及欧美一些发达国家先后研制成功并推广应用新一代清肠剂-复方聚乙二醇电解质散, 被誉为肠道清洁剂革命性的进步. 这种清肠剂由聚乙二醇4000、无水硫酸钠、氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠等成分组成. 聚乙二醇4000既不会被吸收也不会分解代谢, 有着良好的消化道耐受性, 其安全性已被国内外大量的文献报道证实. 同时由于原始的PEG口感较差, PEG的新剂型被研发出来, 有不含硫酸钠的聚乙二醇(SF-PEG), 研究报道SF-PEG与PEG-ELS疗效相当^[15], 同时由于钾含量下降, 以及完全去除硫酸钠而改善了PEG的气味及口味, 患者耐受性及安全性更好, 适用人群更广泛^[16,17].

另外为减少患者服用PEG-ELS的剂量, 国外还研发出含维生素C或比沙可啶缓释片的PEG试剂, 仅需服用2 L PEG-ELS, 与常用PEG-ELS比较, 患者服用液体少, 耐受性好, 在全结肠清洁度方面差异无统计学意义(90.6%比96.0%), 但对于肠道小腺瘤病变的检出率前者低于后者, 国内尚无同类产品^[18,19]. Kang等^[20]在最近的一项单中心RCT研究中, 比较了200例含维生素C的2LPEG方案和含维生素C的1LPEG联合比沙可啶方案作为结肠镜前肠道准备的效果, 结果表明, 在耐受度和肠道清洁度方面, 1 L的方案与2 L的方案相当, 可作为低容量肠道准备的一种合适的选择.

3.1.2 研制新的肠道准备方案: 韩国有学者对同时需要做胃肠镜的患者尝试了一种新的肠道准备方法, 即在做完上消化道内镜检查前, 将清肠药直接通过内镜加入十二指肠的水平部, 几个小时后再次行结肠镜检查. 结果发现, 与传统的肠道准备方法相比, 二者的肠道清洁

效果相当, 但新的肠道准备方案组患者表达了更高的舒适程度, 其再次进行结肠镜检查的意愿更高^[21]. 虽然此种方案患者的眩晕发生率更高, 但在可接受范围内. 对于未来需同时做胃肠镜的患者, 在考虑患者意愿的基础上, 学者们也许可以对此种新的肠道准备方案进行进一步的验证, 以寻求更合适的肠道准备方案.

3.2 联合用药减少清肠剂的服用量 由于PEG-ELS推荐剂量为2-3 L, 患者需口服大量清肠药, 为了减少口服清肠剂的量, 学者们不断尝试将PEG-ELS联合促胃肠动力药、维生素C、缓泻剂作为肠道准备方案. 欧美国家一般是将2L PEG-ELS可与比沙可啶、抗坏血酸或柠檬酸镁等联合使用, 且与抗坏血酸合用是FDA批准的唯一低剂量联合用药方案. 研究表明, 与4 L PEG-ELS($n = 198$)相比, 2 L PEG-ELS联合抗坏血酸方案($n = 202$)有着相似的肠道准备质量、更高的患者耐受性和更低的并发症发生率^[22]. 临床研究显示2 L PEG-ELS与比沙可啶联合应用, 在肠道准备清洁度方面不劣于4 L PEG-ELS, 且在并发症发生率、患者的耐受度以及再次检查的意愿方面优于后者^[23]. 国内有不少研究报道PEG-ELS与莫沙必利联合应用的效果, 但尚未见PEG-ELS与抗坏血酸、柠檬酸镁联合应用的文献报道. 杨洋在一项针对100例行大肠镜检查前肠道准备患者的研究中证实2 L PEG-ELS联合枸橼酸莫沙必利片能有效的提高肠道清洁效果, 明显减少恶心、呕吐等不适, 具有较好的耐受性^[24]. 陆彩连等^[25]和覃刚等^[26]学者的研究中, 均是采用2 L PEG-ELS联合莫沙必利方案, 结果都表明此方案与常规方案相比, 肠道清洁效果相当, 但可以减少不良反应的发生率, 提高患者的耐受度. 另外国内还有多项将PEG-ELS与乳果糖、大承气汤、番泻叶联合应用的临床研究.

有学者将PEG-ELS联合乳果糖用于肠镜诊疗前的肠道准备中. 冯仙菊等^[27]在一项乳果糖口服液联合PEG-ELS应用于212例老年患者结肠镜检查前肠道准备的研究中, 比较了乳果糖口服液联合PEG-ELS(2 L)与单纯服用PEG-ELS(3 L)的效果, 结果发现前者不良反应率、耐受度、规定时间肠道准备完成率及肠道清洁度均优于后者, 表明对老年患者采用乳果糖口服液联合PEG-ELS进行肠道准备, 可适当减少饮水量, 提高患者对肠道准备的耐受度和依从性. 另一项探讨PEG-ELS联合乳果糖应用于90例便秘患者结肠镜检查前肠道准备的研究中, 也得出了类似的结论^[28]. 因此, 笔者认为, 对于老年或便秘患者, 可以尝试使用PEG-ELS联合乳果糖的肠道准备方案.

还有学者将PEG-ELS联合大承气汤或番泻叶用于肠道准备, 如林智平等^[29]和周余人等^[30]研究都表明PEG-ELS联合大承气汤用于肠道准备, 患者肠道清洁

效果好, 不良反应小; 张圣杰^[12]在一项番泻叶联合PEG-ELS用于肠镜检查前肠道准备的临床研究中发现, 番泻叶联合PEG-ELS[番泻叶5 g+PEG-ELS 2 L($n = 25$); 番泻叶15 g+PEG-ELS 1 L($n = 25$)]用于肠道准备, 与单用2 L PEG-ELS ($n = 25$)比较, 三组的肠道清洁度无差异, 但联合用药组不良反应发生率低。因此笔者认为番泻叶可用作PEG的辅助药物, 当和PEG合用时, 可以减少PEG的用量, 而且番泻叶相对经济便宜, 针对经济条件差的患者, 可作为更合适的选择。

3.3 分次口服 虽然部分研究表明单次口服与分次口服清肠剂相比, 效果和耐受度相当^[13,31], 但大部分研究均表明分次口服清肠剂与单次口服相比, 肠道清洁效果相当或更好, 同时可以减少不良反应, 增加患者的耐受度。豆金彦等对比较分次与单次口服PEG-ELS溶液的肠道准备效果及不良反应的6项RCT研究($n = 1532$)进行Meta分析发现, 分次口服PEG-ELS溶液肠道清洁效果好, 服药后患者恶心、呕吐、腹胀、腹痛发生率低于单次给药组, 提高了患者的依从性和耐受性^[8]。蒋淼等^[13]在一项比较分次口服与单次口服效果的研究中($n = 427$)发现, 分次口服组患者肠道准备质量更高, 恶心症状发生率更低。Kilgore等^[32]对比较PEG-ELS单次和分次口服的肠道准备效果、患者再次进行同样肠道准备的意愿、依从性和不良反应的5项RCT研究($n = 1232$)进行meta分析发现, 结果发现分次口服增加了满意肠道准备的数量、增加了病人依从性、减少了恶心的发生率。另一项比较分次和单次口服效果的meta分析研究(共纳入29项研究, 涉及7719例患者)也得出了类似的结论, 认为分次口服方案在肠道清洁效果和患者依从性方面更优于单次口服方案^[33]。当然分次口服与相比于单次口服, 跨越时间长, 患者操作起来相对更复杂, 其对肠镜诊疗前一晚患者的睡眠质量影响可能更大, 在临床实践中, 可综合考虑患者的意愿进行选择。

3.4 肠镜诊疗前一天晚餐前进食低渣饮食 在结肠镜检查前要求患者改变日常饮食习惯, 限制饮食一直被认为是控制肠道清洁的必要条件, 鉴于流质饮食无渣、容易被吸收、纤维素含量低, 而被选为结肠镜检查前首选的饮食种类。目前临床的常规护理中, 一般都是要求检查前1 d或前1 d晚餐给患者进流质饮食, 但流质饮食存在一定的弊端, 即口感差, 患者饥饿感强, 耐受性差。随着循证医学思想的发展, 越来越多的医护人员开始认识到肠道准备不仅仅要考虑临床证据, 还要考虑患者的实际状况和意愿, 因此研究者们逐渐开始探索更符合患者饮食习惯的低渣饮食的可行性。国外多项研究^[34-41]尝试在肠道准备中让患者进食低渣饮食, 以缓解进食流质所致的弊端, 获得了初步成功。如

Thukral等^[41]在一项使用柠檬酸镁分次口服作为肠道准备方案的研究中($n = 244$), 比较了应用低渣饮食和流质饮食的效果, 结果表明二者在肠道清洁度和结肠腺瘤筛查率方面无统计学差异, 但低渣饮食组患者的满意度更高。Butt等^[37]的一项针对226例行结肠镜检查的门诊患者的研究也表明, 低渣饮食与流质饮食相比, 并没有限制肠道准备的成功度, 而且其对日常活动的影响更小, 患者的饥饿感更少, 耐受度更好。

国内也有学者进行类似的研究。孙婷等在一项针对200例行结肠镜检查的门诊健康体检者的研究中, 探讨结肠镜检查中进食低渣饮食可行性, 结果发现低渣饮食与流质饮食组肠道清洁度无差异, 但低渣饮食可以减轻患者饥饿感, 保障患者睡眠质量和舒适度^[42]。

综合国内外的研究结果, 笔者认为, 低渣饮食相比流质饮食, 二者肠道清洁效果无差异, 但低渣饮食可以减轻患者的饥饿感, 增加患者的舒适度和耐受度, 在综合考虑各种因素的基础上, 可作为临床肠镜诊疗前肠道准备的更合适选择。

3.5 咀嚼口香糖 关于咀嚼口香糖能否增加患者肠道准备过程中的舒适度, 目前的文献研究结论尚不完全一致, 但多项研究表明, 肠道准备过程中咀嚼口香糖可以减少不良反应的发生率, 进而提高患者的舒适度。王国庆^[43]的一项纳入136例行肠道准备的住院患者的研究中, 对照组采用传统的肠道准备方法进行肠道准备, 观察组按要求在服用和爽间隔期间咀嚼无糖口香糖, 结果显示, 两组肠道清洁度得分差异无统计学意义, 观察组在腹胀、肛门不适方面的发生情况低于对照组。张媛媛等^[44]在一项类似的研究中($n = 240$)也发现咀嚼口香糖可以减少恶心、呕吐等不良反应的发生率, 而且咀嚼口香糖组的肠道清洁度评分优于未咀嚼口香糖组。国外Lee等^[45]的研究也显示肠道准备过程中咀嚼口香糖可以缓解大量服用和爽引起的腹部不适、恶心、呕吐等症状, 并可提高患者的依从性。Ergül等^[46]在一项将番泻叶作为泻药的研究中也得出了类似的结论, 认为咀嚼口香糖可以减少不良反应的发生率。

分析咀嚼口香糖对肠道准备患者舒适度的影响, 主要体现在以下三个方面: (1)肠道准备过程中由于禁食时间长及反复多次的排便, 患者存在强烈的饥饿感。咀嚼口香糖作为假饲的一种方式, 能够模拟进食, 减轻患者的饥饿感; (2)咀嚼口香糖可以刺激咽部的感受器, 进而通过迷走神经反射引起胃体肌肉及胃底肌肉舒张, 对抗由于胃动素的作用引发的移行性运动, 从而降低恶心呕吐的发生^[47]; (3)口香糖口感好, 可祛除每次服用复方聚乙二醇电解质散后口腔残留的异味, 增加了患者的舒适体验。

鉴于咀嚼口香糖操作简单, 经济便宜, 综合以上研究结果, 笔者认为在肠道准备过程中指导患者有计划地咀嚼口香糖, 可作为肠道准备的一个较好的辅助措施。

3.6 改善药物口感 除了研制新的口感更好的泻药剂型, 通过改变泻药的溶剂以改善药物口感也是国内外学者们探索出的改善药物口感的新方法。国外多项研究报道了将饮料作为PEG-ELS的溶剂的方案, 最早广泛使用的方案是将不含电解质的PEG3350与称作佳得乐的一种运动饮料相结合使用。238 g PEG-3350与1.9 L佳得乐混合组成的低渗肠道准备溶液(PEG-SD), 与4 L PEG-ELS相比, 降低了口服剂量, 并且改善了口味, 使得患者接受度增加。在美国, 此方案虽未得到FDA认证, 但已广泛使用, 且常与比沙可啶合用, 而在我国未见相关报道。关于1.9 L PEG-SD与4 L PEG-ELS肠道准备清洁度比较, 多篇文献报道的结论并不一致, 有待进一步研究证实, 但患者的依从性与耐受性的提高是确定的^[48,49]。由于PEG-SD为低渗溶液, 可能引起电解质紊乱, 且目前证实PEG-SD安全性的文献报道较少^[49,50], 所以选择该方案时, 建议用于低风险人群。

近期有文献报道, 将Coke Zero作为2 L PEG方案的溶剂, 结果表明与水作为溶剂相比, Coke Zero组的肠道清洁效果更好, 而且Coke Zero组患者的口感评分、再次进行同样肠道准备的意愿更高^[51]。

国外还有学者将咖啡粉用于2 L PEG-ELS方案中, 作者比较了2 L含有抗坏血酸的PEG-ELS组与1.5 L溶有5.4 g咖啡粉的含有抗坏血酸的PEG-ELS组用于肠道准备效果的区别^[52], 结果显示二者的肠道准备质量相当, 但是在药物口感与患者依从性方面, 溶有咖啡的混合溶液更有优势。但鉴于国内外对咖啡的饮用习惯的差异, 饮用含咖啡粉的PEG-ELS溶液, 是否会影响患者睡眠, 值得国内学者们进行进一步的探讨。

3.7 服用西甲硅油 西甲硅油是一种表面活性剂, 可以改变泡沫的表面张力, 使气泡破裂消失, 释放的气体被肠道吸收或随肠蠕动排出, 达到良好的清洁效果, 并能减轻腹胀。目前有多项研究表明西甲硅油应用于肠道准备中, 可以降低腹胀等不良反应发生率, 增加患者检查过程中及检查后的舒适程度。串俊兰等^[53]对西甲硅油应用于肠道准备中的文献进行系统评价(共纳入16篇文献, 包含2306例患者)发现, 西甲硅油能改善所有亚组(磷酸钠盐组、聚乙二醇组、甘露醇组、硫酸镁组)的祛泡效果($P < 0.00001$), 并能减轻患者检查后的腹胀程度($P < 0.0001$), 增加患者检查时的舒适程度($P < 0.00001$)。另一项研究中($n = 186$), 对照组术前给予PEG, 观察组在对照组基础上联合应用二甲硅油乳剂, 结果

发现观察组腹痛、腹胀、恶心呕吐等不良反应发生率均低于对照组, 患者的舒适程度更高^[54]。于兰等^[55]和柴小兵等^[56]的研究也得出了类似的结论。

4 结论

目前肠道准备过程中仍有不少因素影响患者的舒适度, 而通过不断地尝试和创新去探索出更理想的肠道准备药物、肠道准备方法, 以增加患者肠道准备过程中的舒适度是每一个从事该领域的医护人员的重要职责。本文对患者肠道准备过程中舒适程度的影响因素及干预措施进行了综述, 笔者认为研制新的口感更好的泻药、减少口服泻药的剂量、服用西甲硅油是研究者们一致支持的增加患者舒适度的干预方法, 而通过分次口服、低渣饮食、咀嚼口香糖的方法增加患者舒适度是大部分研究所支持的干预方法, 需要学者们在未来进行进一步更细化、深入的研究和探讨。另外, 改善肠镜诊疗前一晚患者的睡眠质量也是增加患者舒适度的一个重要方面, 但目前此方面的相关研究较少, 本文未加以总结。肠道准备特别是分次服用方案需要较长的时间, 服用泻药、多次排便经常会影响到患者的睡眠, 如何平衡肠道准备质量和患者睡眠之间的关系, 合理安排患者服用泻药的时间, 尽可能增加肠镜诊疗前一晚患者的睡眠质量, 需要学者们在此方面进行不断的探索。另外国内目前尚未见将PEG-ELS与饮料联合应用的正式文献报道, 相关的研究者可以借鉴国外学者已有的经验, 在此方面进行进一步的研究和证实。

5 参考文献

- Sung JJ, Ng SC, Chan FK, Chiu HM, Kim HS, Matsuda T, Ng SS, Lau JY, Zheng S, Adler S, Reddy N, Yeoh KG, Tsoi KK, Ching JY, Kuipers EJ, Rabeneck L, Young GP, Steele RJ, Lieberman D, Goh KL; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015; 64: 121-132 [PMID: 24647008 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306503]
- Corley DA, Levin TR, Doubeni CA. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014; 370: 2541 [PMID: 24963577 DOI: 10.1056/NEJMc1405329]
- Meester RG, Doubeni CA, Lansdorp-Vogelaar I, Jensen CD, van der Meulen MP, Levin TR, Quinn VP, Schottinger JE, Zauber AG, Corley DA, van Ballegooijen M. Variation in Adenoma Detection Rate and the Lifetime Benefits and Cost of Colorectal Cancer Screening: A Microsimulation Model. *JAMA* 2015; 313: 2349-2358 [PMID: 26080339 DOI: 10.1001/jama.2015.6251]
- 杜奕奇, 汪鹏, 王邦茂, 智发朝. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(草案). *中华消化杂志* 2013; 19: 354-356 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.09.003]
- 李小寒, 尚少梅. 基础护理学. 第四版. 人民卫生出版社 2006: 38
- 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备共识意见. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 541-549 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.10.001]
- ASGE Standards of Practice Committee. Saltzman JR, Cash

- BD, Pasha SF, Early DS, Muthusamy VR, Khashab MA, Chathadi KV, Fanelli RD, Chandrasekhara V, Lightdale JR, Fonkalsrud L, Shergill AK, Hwang JH, Decker GA, Jue TL, Sharaf R, Fisher DA, Evans JA, Foley K, Shaikat A, Eloubeidi MA, Faulk AL, Wang A, Acosta RD. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 781-794 [PMID: 25595062 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.048]
- 8 豆金彦, 刘腾, 杨晔. 分次与单次口服聚乙二醇电解质溶液肠道准备效果及不良反应的Meta分析. *药品评价* 2017; 14: 23-29 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2017.10.004]
- 9 Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzzello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 142-150 [PMID: 23335011 DOI: 10.1055/s-0032-1326186]
- 10 杨海侠, 宋亚华, 孟小芬, 郭蓉, 姚延英, 宋玉敏. 即时口服复方聚乙二醇电解质散行肠道准备的效果评价. *护理管理杂志* 2015; 15: 433-434
- 11 卢羽洁, 王福生, 乐红琴, 葛海珏, 蒋红霞. 复方聚乙二醇电解质口服方式对无痛肠镜准备效果的影响. *西南国防医药* 2016; 26: 529-531 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2016.05.023]
- 12 张圣杰. 番泻叶联合复方聚乙二醇电解质散用于肠镜检查前肠道准备的临床研究. *四川省: 成都中医药大学*, 2016
- 13 蒋淼, 田培营, 李欢庆, 卜淑蕊, 樊晓明. 聚乙二醇电解质溶液分次与单次口服肠道准备方案的清洁效果和耐受性比较. *胃肠病学* 2014; 19: 712-715 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.12.002]
- 14 汪静, 杨建峰. 早晨服用复方聚乙二醇电解质散行肠道准备的效果. *医学研究杂志* 2012; 41: 160-164
- 15 Xie Q, Chen L, Zhao F, Zhou X, Huang P, Zhang L, Zhou D, Wei J, Wang W, Zheng S. A meta-analysis of randomized controlled trials of low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid versus standard-volume polyethylene glycol solution as bowel preparations for colonoscopy. *PLoS One* 2014; 9: e99092 [PMID: 24902028 DOI: 10.1371/journal.pone.0099092]
- 16 DiPalma JA, Marshall JB. Comparison of a new sulfate-free polyethylene glycol electrolyte lavage solution versus a standard solution for colonoscopy cleansing. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 285-289 [PMID: 2365214]
- 17 Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE; American Society of Colon and Rectal Surgeons; American Society for Gastrointestinal Endoscopy; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 894-909 [PMID: 16733101 DOI: 10.1016/j.gie.2006.03.918]
- 18 Corporaal S, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Low-volume PEG plus ascorbic acid versus high-volume PEG as bowel preparation for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1380-1386 [PMID: 20602568 DOI: 10.3109/00365521003734158]
- 19 Pontone S, Angelini R, Standoli M, Patrizi G, Culasso F, Pontone P, Redler A. Low-volume plus ascorbic acid vs high-volume plus simethicone bowel preparation before colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4689-4695 [PMID: 22180711 DOI: 10.3748/wjg.v17.i42.4689]
- 20 Kang SH, Jeon YT, Lee JH, Yoo IK, Lee JM, Kim SH, Choi HS, Kim ES, Keum B, Lee HS, Chun HJ, Kim CD. Comparison of a split-dose bowel preparation with 2 liters of polyethylene glycol plus ascorbic acid and 1 liter of polyethylene glycol plus ascorbic acid and bisacodyl before colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 343-348 [PMID: 27889546 DOI: 10.1016/j.gie.2016.10.040]
- 21 Jung SW, Jung DH, Shin YC, Moh IH, Yoo H, Jang SI, Shin SR, Kim JB, Park SH, Lee MS. Transenteral bowel preparation for colonoscopy is more comfortable than the traditional method with no inferiority in efficacy. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 54-64 [PMID: 25193390 DOI: 10.1007/s10620-014-3344-7]
- 22 Ponchon T, Boustiere C, Heresbach D, Hagege H, Tarrerias AL, Halphen M. A low-volume polyethylene glycol plus ascorbate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy: the NORMO randomised clinical trial. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 820-826 [PMID: 23769755 DOI: 10.1016/j.dld.2013.04.009]
- 23 Clark RE, Godfrey JD, Choudhary A, Ashraf I, Matteson ML, Bechtold ML. Low-volume polyethylene glycol and bisacodyl for bowel preparation prior to colonoscopy: a meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2013; 26: 319-324 [PMID: 24714413]
- 24 杨洋. 复方聚乙二醇电解质散联合莫沙必利用于大肠镜检查前肠道准备的效果观察. *河北省: 河北医科大学*, 2012
- 25 陆彩连, 刘金凤. 复方聚乙二醇电解质散联合莫沙必利在结肠镜检查前肠道准备中的效果观察. *齐齐哈尔医学院学报* 2014; 35: 1375-1376
- 26 覃刚, 吴莉莉, 蒋锐, 邹晓霞, 陈平, 蔡莉, 陈菊萍, 刘慧. 莫沙必利联合复方聚乙二醇电解质散在肠道准备中的应用. *现代医药卫生* 2012; 28: 2590-2591
- 27 冯仙菊, 赵秋月, 马薇薇, 颜兴芬. 复方聚乙二醇电解质散联合乳果糖口服液在老年患者结肠镜检查前肠道准备的应用. *现代中西医结合杂志* 2013; 22: 274-275 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2013.03.023]
- 28 黄容旺, 吴文华. 复方聚乙二醇联合乳果糖在便秘患者结肠镜检查前肠道准备效果研究. *中国医药科学* 2015; 5: 95-97
- 29 林智平, 熊萍香, 杨德平, 邓仰刚, 段绍. 大承气汤联合复方聚乙二醇电解质散用于肠道准备的临床研究. *中国中医药现代远程教育* 2017; 17: 99-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2017.17.043]
- 30 周余人. 复方大承气汤联合复方聚乙二醇电解质散在结肠镜检查中的作用研究. *浙江中医药大学学报* 2014; 38: 870-872
- 31 Avalos DJ, Castro FJ, Zuckerman MJ, Keihanian T, Berry AC, Nutter B, Sussman DA. Bowel Preparations Administered the Morning of Colonoscopy Provide Similar Efficacy to a Split Dose Regimen: A Meta Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 9 [PMID: 28885304 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000866]
- 32 Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM, Schowengerdt SW, Yust JB, Choudhary A, Matteson ML, Puli SR, Marshall JB, Bechtold ML. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1240-1245 [PMID: 21628016 DOI: 10.1016/j.gie.2011.02.007]
- 33 Bucci C, Rotondano G, Hassan C, Rea M, Bianco MA, Cipolletta L, Ciacci C, Marmo R. Optimal bowel cleansing for colonoscopy: split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 566-576.e2 [PMID: 25053529 DOI: 10.1016/j.gie.2014.05.320]
- 34 Song GM, Tian X, Ma L, Yi LJ, Shuai T, Zeng Z, Zeng XT. Regime for Bowel Preparation in Patients Scheduled to Colonoscopy: Low-Residue Diet or Clear Liquid Diet? Evidence From Systematic Review With Power Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2432 [PMID: 26735547 DOI: 10.1097/MD.0000000000002432]
- 35 Matsumura T, Arai M, Ishigami H, Okimoto K, Saito K, Minemura S, Maruoka D, Nakagawa T, Katsuno T, Yokosuka O. A randomized controlled trial comparing a prepackaged low-residue diet with a restricted diet for colonoscopy preparation: the impact on the results of colonoscopy in adenoma detection. *Colorectal Dis* 2016; 18: O37-O42 [PMID: 26496937 DOI: 10.1111/codi.13167]
- 36 Nguyen DL, Jamal MM, Nguyen ET, Puli SR, Bechtold ML.

- Low-residue versus clear liquid diet before colonoscopy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 499-507.e1 [PMID: 26460222 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.045]
- 37 Butt J, Bunn C, Paul E, Gibson P, Brown G. The White Diet is preferred, better tolerated, and non-inferior to a clear-fluid diet for bowel preparation: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 355-363 [PMID: 26250786 DOI: 10.1111/jgh.13078]
 - 38 Stolpman DR, Solem CA, Eastlick D, Adlis S, Shaw MJ. A randomized controlled trial comparing a low-residue diet versus clear liquids for colonoscopy preparation: impact on tolerance, procedure time, and adenoma detection rate. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 851-855 [PMID: 25296243 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000167]
 - 39 Avalos DJ, Sussman DA, Lara LF, Sarkis FS, Castro FJ. Effect of Diet Liberalization on Bowel Preparation. *South Med J* 2017; 110: 399-407 [PMID: 28575897 DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000662]
 - 40 Melicharkova A, Flemming J, Vanner S, Hookey L. A low-residue breakfast improves patient tolerance without impacting quality of low-volume colon cleansing prior to colonoscopy: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1551-1555 [PMID: 24091500 DOI: 10.1038/ajg.2013.21]
 - 41 Thukral C, Tewani SK, Lake AJ, Shiels AJ, Geissler K, Popejoy S, Stafford M, Vicari JJ. Results of a Community-based, Randomized Study Comparing a Clear Liquid Diet With a Low-residue Diet Using a Magnesium Citrate Preparation for Screening and Surveillance Colonoscopies. *J Clin Gastroenterol* 2017; 11 [PMID: 29112048 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000959]
 - 42 孙婷, 姚梅琪, 沈国丽, 曹霞, 周瑾. 结肠镜肠道准备中进食低渣饮食的临床研究. *护理与康复* 2017; (5): 461-464 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-9875.2017.05.020]
 - 43 王国庆. 咀嚼口香糖对服用和爽患者肠道准备效果的影响. *护理学报* 2017; 24: 49-52 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2017.07.049]
 - 44 张媛媛, 陆绚, 钮美娥, 汪茜雅, 周永芳, 马超, 王芳, 吴振云. 咀嚼口香糖对结肠镜检查患者服药依从性及不良反应的影响. *护理学杂志* 2017; 32: 34-36 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2017.09.034]
 - 45 Lee J, Lee E, Kim Y, Kim E, Lee Y. Effects of gum chewing on abdominal discomfort, nausea, vomiting and intake adherence to polyethylene glycol solution of patients in colonoscopy preparation. *J Clin Nurs* 2016; 25: 518-525 [PMID: 26818376 DOI: 10.1111/jocn.13086]
 - 46 Ergül B, Filik L, Koçak E, Doğan Z, Sarıkaya M. Efficacy and safety of gum chewing in adjunct to high-dose senna for bowel cleansing before colonoscopy: a single-blind randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 356-359 [PMID: 25434316 DOI: 10.4103/1319-3767.145325]
 - 47 张寅凤, 周玲, 任国英. 嚼口香糖减轻阿奇霉素致胃肠道反应效果观察. *护理学杂志* 2008; 23: 73-74
 - 48 Hjelkrem M, Stengel J, Liu M, Jones DP, Harrison SA. MiraLAX is not as effective as GoLyteLy in bowel cleansing before screening colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 326-332.e1 [PMID: 21115134 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.11.007]
 - 49 McKenna T, Macgill A, Porat G, Friedenberg FK. Colonoscopy preparation: polyethylene glycol with Gatorade is as safe and efficacious as four liters of polyethylene glycol with balanced electrolytes. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3098-3105 [PMID: 22711499 DOI: 10.1007/s10620-012-2266-5]
 - 50 Matro R, Daskalakis C, Negoianu D, Katz L, Henry C, Share M, Kastenber D. Randomised clinical trial: Polyethylene glycol 3350 with sports drink vs. polyethylene glycol with electrolyte solution as purgatives for colonoscopy--the incidence of hyponatraemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 610-619 [PMID: 25066025 DOI: 10.1111/apt.12884]
 - 51 Seow-En I, Seow-Choen F. A prospective randomized trial on the use of Coca-Cola Zero® vs water for polyethylene glycol bowel preparation before colonoscopy. *Colorectal Dis* 2016; 18: 717-723 [PMID: 26682533 DOI: 10.1111/codi.13243]
 - 52 Jung SW, Moh IH, Yoo H, Jang SI, Shin SR, Kim JB, Park SH, Lee MS. Effect of Coffee Added to a Polyethylene glycol plus Ascorbic acid Solution for Bowel Preparation prior to Colonoscopy. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 63-69 [PMID: 27014755 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.cff]
 - 53 串俊兰, 吕晶. 西甲硅油应用于肠道准备的有效性及安全性的系统评价. *实用医院临床杂志* 2015; (6): 144-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2015.06.053]
 - 54 李娜, 郭姗姗, 赵蕊, 于智娟, 张丹, 孔玉珍, 王艳, 刘燕燕, 贾洪琳. 复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的效果观察. *蚌埠医学院学报* 2017; 42: 1137-1139 [DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.08.039]
 - 55 于兰, 崔立红, 付山峰, 闫志辉, 罗哲, 浦江. 结肠镜检查前不同肠道准备方法的临床效果评价. *解放军医药杂志* 2016; 28: 40-43 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2016.05.010]
 - 56 柴小兵, 罗金键. 复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 2410-2414 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i15.2410]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



七味白术散对菌群失调腹泻肠道微生态的调节作用

刘娅薇, 惠华英, 谭周进

刘娅薇, 惠华英, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生物生态学的研究.

基金项目: 长沙市科技局项目, No. kq1706057.

作者贡献分布: 本文综述由刘娅薇与惠华英完成; 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, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhjin@sohu.com
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2018-04-06

修回日期: 2018-05-10

接受日期: 2018-05-19

在线出版日期: 2018-06-18

Regulatory effect of Qiwei Baizhu powder on intestinal microecology in patients with dysbacteria associated diarrhea

Ya-Wei Liu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan

Ya-Wei Liu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hu'nan Province, China

Supported by: Project of Changsha City, No. kq1706057.

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2018-04-06

Revised: 2018-05-10

Accepted: 2018-05-19

Published online: 2018-06-18

Abstract

Diarrhea is a common clinical symptom in children.

The main factor responsible for diarrhea is intestinal microecological imbalance. The effect of Qiwei Baizhu powder on infantile diarrhea is remarkable. Intestinal microecology is the hot topic in current research. It is of great significance to elucidate the curative effect of Chinese medicine and the pathogenesis of diarrhea. According to the connotation of microecology and by searching the literature, this article reviews the progress in research of intestinal microbial community structure, intestinal enzyme activity, and intestinal microbial metabolism. It is shown that Qiwei Baizhu powder can repair the intestinal mucosal barrier, inhibit the propagation of harmful bacteria in the intestine, adjust intestinal flora, and improve intestinal enzyme activity by promoting the growth of beneficial bacteria in the gut, especially the activity of intestinal lactase. Qiwei Baizhu powder can regulate the levels of enzyme activity and production. These results can be used to reveal the mechanism of diarrhea to promote the clinical application of Qiwei Baizhu powder.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Qiwei Baizhu powder; Intestinal lactase; Intestinal microecology; Intestinal enzyme activity; Microbial metabolism

Liu YW, Hui HY, Tan ZJ. Regulatory effect of Qiwei Baizhu powder on intestinal microecology in patients with dysbacteria associated diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1022-1028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1022.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1022>

摘要

腹泻是小儿临床常见症状, 肠道微生态失调是腹泻的主要因素, 七味白术散对小儿腹泻治愈效果显著. 肠道微生态是目前研究的热点, 对中药疗效及疾病

形成机理的阐明具有重要意义。根据微生态的内涵, 通过检索文献, 本文对七味白术散影响肠道微生物群落结构、肠道酶活性及肠道微生物代谢等方面的研究进展进行综述, 阐述七味白术散在肠道黏膜屏障的基础下, 促进肠道益生菌的生长, 抑制有害菌的繁殖, 调整肠道菌群, 提高肠道酶活性, 从而达到治愈效果。七味白术散可以在酶活性水平及酶产生菌水平对肠道乳糖酶进行调节。这些可以为七味白术散治疗腹泻机理的揭示, 促进七味白术散的临床应用提供依据。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 七味白术散; 肠道乳糖酶; 肠道微生态; 肠道酶活性; 微生物代谢

核心提要: 腹泻与菌群失调有关, 使用抗生素治疗腹泻会造成恶性循环, 七味白术散是治疗腹泻的经典方。根据微生态的内涵, 对七味白术散影响菌群失调腹泻肠道微生物群落结构、肠道酶活性及肠道微生物代谢等方面的研究进展进行述评, 七味白术散在肠道黏膜屏障的基础下, 促进肠道益生菌的生长, 抑制有害菌的繁殖, 调整肠道菌群, 提高肠道酶活性, 特别是肠道乳糖酶活性达到疗效。

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(17): 1022-1028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1022.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1022>

0 引言

腹泻是抗生素治疗的常见并发症, 抗生素的泛滥使用可能破坏肠道菌群, 导致腹泻^[1]。肠道菌群形成的相对稳定并相互制约的微生态系统, 是调控人体的免疫功能、维持肠道功能及肠黏膜屏障完整的重要因素。大量广谱抗生素的应用破坏了肠道正常菌群的平衡, 使致病菌和条件致病菌入侵, 引起肠道免疫力下降及肠道消化功能障碍, 肠道组织发生病理变化, 从而导致腹泻^[2]。七味白术散是由北宋中医钱乙所创治疗腹泻的经典方, 临床及现代药理研究证明, 七味白术散对小儿迁延性腹泻^[3]、小儿轮状病毒肠炎^[4]、溃疡性结肠炎^[5]等胃肠道疾病具有较好的疗效。同时七味白术散对抗生素相关性腹泻也有显著的疗效^[6]。七味白术散利用正常微生物或促进微生物生长的物质来达到患病治病, 未病防病, 无病保健的效果, 有益菌通过生长繁殖, 产生乳酸和乙酸, 降低肠道的pH及Eh值, 改善内部微环境, 抑制有害菌的生长并迅速改善人体消化道内环境, 达

到调节微生态平衡的功能。

1 七味白术散对菌群失调腹泻肠道微生物的调控作用

1.1 七味白术散对菌群失调腹泻肠道可培养微生物的影响 七味白术散是由四君子汤衍生而来, 是治疗脾胃气虚的基本方法。四君子汤不仅在治疗脾胃虚证、呕吐腹泻等疾病表现有良好治愈能力, 而且能有效促进有益菌生长。作为衍生物的七味白术散同样对由抗生素引起的腹泻有良好的临床治疗效果^[7]。

肠道微生物与代谢疾病、免疫类疾病、胃肠道类疾病甚至精神类疾病相关联^[8]。它与药物中的有效成分相互结合后显著提高其生物活性, 促进维持和调整肠道内微生态平衡, 发挥生物拮抗作用, 使治疗效果提高^[9]。在研究七味白术散的疗效机理中, 结果显示七味白术散中存在某种益生元物质, 它们能够促使肠道中乳酸菌、真菌的生长^[10]。鞠宝玲等研究表明, 1/2剂量超微七味白术散在治疗肠道菌群失调中增加小鼠内乳酸菌及双歧杆菌的菌群数量效果最佳。七味白术散中人参补气生津, 茯苓功擅渗湿健脾; 白术取二者之长, 为补气健脾化湿兼备。其中茯苓、白术和葛根含有较丰富的多糖, 多糖被肠道酵母菌分解利用, 以供其生长^[11], 具有促进肠道有益菌增殖的特殊功效, 对肠道中乳酸菌和双歧杆菌有明显的增殖作用。这可能是七味白术散对乳酸菌、双歧杆菌的一个主要调节成分。同时双歧杆菌和乳酸菌可将肠道内的植物多糖发酵生成有机酸, 从而降低肠道pH值, 抑制包括很多革兰氏阴性菌在内的病原菌的繁殖, 并可在动物肠道中合成蛋白质及b族和k族维生素。这些补益类中药中的皂苷和多糖^[12-14]类物质对肠道微生物的生长均有促进作用, 同时对益生菌的促进效果更优于肠道致病菌或条件致病菌^[15], 补益类中药能够提升机体免疫力, 增强腹腔巨噬细胞的活性。七味白术散复方中含有丰富的多糖具有促进肠道益生菌增殖的功效^[16], 而大肠杆菌和沙门氏菌等有害菌利用多糖增殖的作用不明显。葛根中的大豆苷元等也能抑制肠道中梭菌生长, 从而促进乳杆菌数量的增加^[17]。药材中丰富的蛋白质可能促进芽孢杆菌和乳酸菌的生长, 也有可能为菌群的生长提供氮源。七味白术散复方中多种中药的黄酮类化合物被证明对一些特定的微生物也具有明显的抑制作用^[18]。

七味白术散复杂的化学成分, 能促进肠道有益菌的生长, 抑制有害细菌的生长, 在调节胃肠道微生物菌群平衡方面发挥着重要作用^[19], 人参和甘草等对大肠杆菌、绿脓杆菌、肠道酵母菌等有抑菌效果^[20], 且甘草的抑菌效果优于人参。而茯苓、白术、木香、藿香、葛根和七味白术散复方对肠道酵母在1.0 g/mL浓度下未体现出抑制作用, 这与各单味药中的主要化学成分有关,

同时也考虑与煎煮浓度有关^[11]。在七味白术散的药物作用下, 须思考增加有效成分对菌群平衡的调节利用率, 如何提高药物显著的生物活性, 增强与菌群的拮抗作用, 达到肠道的动态平衡是今后着重研究的一个方向。

已有大量研究证实, 作为衍生物的七味白术散在四君子汤的基础上^[16]提高了对肠道菌群平衡调控的作用, 在灌胃七味白术散实验中, 肠道细菌总数、大肠杆菌、乳酸菌和酵母菌数都显著增加, 达到了新平衡同时使腹泻症状得到明显的改善^[21], 并且在不使用蔗糖的前提下^[22], 选择与酵母菌的联合使用会使疗效提高^[23], 这将为临床治疗提供一个良好的依据。

1.2 七味白术散对菌群失调腹泻肠道菌群多样性的影响 广泛使用抗生素造成了肠道细菌种类和数量的减少, 同时引起腹泻。腹泻为泻下次数多, 流失体内的精微物质中必定包含肠道菌群, 七味白术散对于抗生素性腹泻有良好的治疗作用^[24]。它可以促进有益菌的生长, 并恢复肠道菌群失衡, 从中医学角度而言, 或许在于其健脾益气之功^[25]。

七味白术散复方中药化学成分繁复, 能促进乳酸菌等有益菌的增殖^[18], 黄酮类化合物、甘草酸等对一些特定的微生物也具有明显的抑制作用。七味白术散复方的传统汤药和超微汤药均对金黄色葡萄球菌、产气杆菌、沙门氏菌有较好的抑菌效果^[20]。

单从乳酸杆菌的多样性来说, 乳酸杆菌是肠道中主要菌群, 它的变化往往提示着肠道的健康状况。七味白术散复方能促进乳酸杆菌的生长^[18], 增加乳酸杆菌的丰富度, 乳酸杆菌使得肠道的蠕动和分泌能力增强, 同时也促进养分的消化吸收, 加速肠道对营养素的吸收^[26], 有利于对药物有效成分的利用^[27]。但单一研究乳酸菌不能确定其他有益菌在七味白术散的作用下是否促进肠道内环境的平衡。

为使七味白术散的口感更好被接受, 通常在中药服用或制剂研制中添加甜味剂来改变口味^[28]。蔗糖是中药制剂中的“矫味剂”, 中医认为其有滋润心肺、疏肝理气、健脾和中^[29]的功效, 在提供了日常所需的能量^[28]的同时还可以调整味道, 但七味白术散与蔗糖联合治疗并不能增强七味白术散对菌群繁殖的影响, 反而会增加肠道内有害菌的增长, 特别是大肠杆菌的增长加大了对肠道的损害, 影响临床疗效^[30]。综上可知, 治疗疗效从肠道细菌多样性角度分析, 七味白术散50%量超微汤药加糖组不及七味白术散50%量超微汤药组^[31]。临床用药建议采用不含蔗糖的超微七味白术散。

滥用抗生素引发菌群失调已成为临床常见的现象, 微生态失调的严重性及预防微生态失调的重要性逐渐被人们意识到, 抗生素造模使肠道菌群的多样性下降,

破坏了肠道内的微生态平衡, 肠道菌群丰度的减少, 多样性下降。中医药微生态调节剂在理论上为中医的调整阴阳、扶正祛邪提供现代科学依据; 在应用上为微生态调节剂开辟了新的药源, 微生态疗法的提出为治疗腹泻开辟了新途径^[32]。谭周进等研究表明中药微生态调节剂对菌群失调腹泻小鼠有明显的疗效^[33]。

1.3 七味白术散对菌群失调腹泻肠道菌群代谢的影响 抗生素的大量使用导致肠道菌群失调, 直接影响肠道微生物群落的数量和结构, 使肠道微生物的代谢途径受到影响和整体代谢活性下降^[34], 有关研究^[35]证实正常肠道微生物种群的数量丰富和结构复杂, 乳酸菌、酪酸梭菌等肠道益生菌可通过生物拮抗作用, 抑制抗生素相关性腹泻致病菌和条件致病菌的生长, 调节菌群失衡, 影响肠道菌群的代谢酶系和代谢活性^[36]。七味白术散中的中药成分通过水解和还原反应被转化或被人体肠道菌群的代谢后^[37], 才能降低或消除其毒副作用, 最终提高药效^[38]。代谢调控的关键是对相关酶的促抑作用, 代谢产物的种类和数量变化被视为生物系统对基因或环境变化的最终响应^[39,40]。

微生物在生长过程中会产生对肠道消化作用有重要影响的多种酶, 双歧杆菌相关的代谢酶系在其代谢过程中发挥重要作用^[41]。乳酸杆菌通过代谢产生具有抗菌作用的物质^[42,43]。乳酸菌、双歧杆菌、酪酸梭菌^[44]等肠道有益菌在肠道菌群的代谢酶系和代谢活性有一定的影响作用^[36]。谭等实验证明七味白术散通过促进肠道益生菌增殖、抑制有害菌生长来调控肠道微生物的平衡, 改变其代谢活性^[34]。传统煎药对腹泻小鼠肠道菌群的调节功能有显著的差异, 并对小鼠肠道菌群的代谢作用也有显著的影响。肠道内微生物的乳糖酶可能具有拮抗作用, 导致50%超微七味白术散比传统的煎药组弱。当合成半乳糖苷酶时, 不同种类的微生物可能需要不同的诱导物。微生物合成乳糖酶的能力也可能不同, 这导致肠道微生物在两组中不同代谢能力^[45]。

从上述可知影响肠道菌群代谢的因素主要是二糖的代谢变化, 这与微生物合成乳糖酶的能力密不可分。这进一步研究七味白术散对人体肠道微生物代谢多样性的影响, 阐明其作用机理, 利用肠道微生物深入了解和临床使用中药奠定基础。

2 七味白术散对菌群失调腹泻肠道酶活性影响

2.1 七味白术散对菌群失调腹泻肠道消化酶的影响 七味白术散具有调节肠道菌群和提高免疫力的作用^[46], 它可以调节肠道内乳酸杆菌和双歧杆菌影响抗生素对酶活性的影响, 促进酵母菌的生长, 并改善小肠黏膜结构, 使其在抗生素引起的腹泻中起到调节菌群动态平

衡达到治愈的效果. 肠道微生物也是肠道酶的主要来源, 抗生素的使用导致肠道微生物发生变化, 势必影响肠道酶活性.

酶能在温和的条件下, 高效率促进生物体的新陈代谢^[47]. 实验证明加蔗糖的超微七味白术散与酵母菌联用在一定程度上能提高蛋白酶和纤维素酶的活性.

七味白术散可使有益菌发挥生物拮抗作用, 酵母菌提供营养底物给肠道微生物菌群, 从而改善肠道内环境, 并能促进乳酸菌等有益菌的繁殖, 二者共同作用, 调控肠道微生物的平衡^[48]. 但是通过实验后肠道酶活性并没有恢复至正常水平, 说明超微七味白术散剂量与各酶活性相关性不明显. 七味白术散通过改变肠道菌群数量或有益菌种类, 进一步改变肠道酶活性, 恢复肠道正常功能, 可能是其疗效的主要机理^[18]. 进一步实验证明25%量超微汤药+25%量酵母对菌群失调腹泻小鼠肠道微生物的调控作用与50%量超微汤药的疗效最为接近, 全量酵母对肠道有益菌双歧杆菌和乳酸菌增殖具有显著促进作用^[48].

蔗糖作为酵母的营养剂, 具有增殖肠道有益菌的效果, 同时发生一种类似于酶的代谢^[49], 抑制肠道微生物利用其他相对低效的能量物质^[50], 并为发酵提供能源. 有研究表明: 七味白术散与蔗糖联用在一定程度上未能提高纤维素酶和木聚糖酶的酶活性, 对蛋白酶和淀粉酶的酶活性有一定的促进作用, 但对肠道细菌数、大肠埃希菌和双歧杆菌数有明显的抑制作用, 可考虑七味白术散主要是通过调节肠道菌群的数量来达到调整微生态的平衡.

七味白术散与酵母菌有着相辅相成的作用, 在不与蔗糖相结合的状态下, 可与酵母菌和乳酸菌产生协同作用, 通过微生物菌群提供营养物质来改善胃肠道内环境, 提高pH值的稳定性. 而稳定的微生态环境又能促进益生菌群增殖、活性提高和有效浓度增加, 促进胃肠道对营养物质的消化吸收^[11], 有利于抗生素性腹泻患者的恢复.

2.2 七味白术散对菌群失调腹泻肠道乳糖酶活性的影响 乳糖酶是腹泻相关重要肠道功能酶, 可由肠道黏膜及肠道微生物分泌产生. 腹泻可以引起肠道弥漫性损伤, 当肠黏膜受损时, 肠黏膜上皮细胞脱落, 存在于上皮细胞刷状缘表面的乳糖酶活力将会显著降低^[51]. 多种腹泻可以通过补充乳糖酶进行治疗. 肠道黏膜上附着大量的微生物, 黏膜乳糖酶是肠道乳糖酶的主要来源之一. 动物发生腹泻时, 引起肠道弥漫性损伤, 会直接影响乳糖酶活性; 反之, 机体缺乏乳糖酶时, 乳糖可在肠腔内积滞进而加剧腹泻, 表明腹泻与肠道乳糖酶的活性两者之间具有一定的相关性^[52]. 有实验表明, 由于乳糖酶活动

的丧失所致, 抗生素引起的腹泻会引起肠道乳糖酶功能紊乱^[53].

七味白术散能够促进受损肠黏膜的修复和减少炎症因子的释放^[54]. 说明七味白术散促进菌群失调腹泻小鼠肠道乳糖酶活性恢复的作用可能与微生态的平衡、免疫力的提高、肠黏膜的修复和炎症因子释放的减少有关^[55]. 抗生素造模显著影响小鼠肠道乳糖酶活性, 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道乳糖酶活性的恢复有显著的促进作用. 抗生素引起的菌群失调性腹泻及七味白术散治疗菌群失调腹泻的作用机理可能与肠道乳糖酶的活性有关^[55]. 七味白术散可促进AAD小鼠肠道乳糖酶活性的恢复, 但对肠道乳糖酶活性的动态影响无明显规律^[55].

2.3 七味白术散对菌群失调腹泻肠道乳糖酶基因多样性的影响 目前抗生素引起的AAD已经成为最常见的医源性感染疾病, 普遍认为AAD与肠道菌群多样性降低及部分致病菌的异常增殖有关^[52], 肠道内容物中细菌乳糖酶基因具有高度的多样性. 菌群失调腹泻造模降低了小鼠肠道内容物细菌乳糖酶的多样性, 并改变了小鼠肠道内容物细菌乳糖酶基因群落结构. 抗生素使得某些乳酸产生的菌株减少或增加了, 从而影响了肠道内乳糖酶的活性, 乳糖酶基因是决定肠道内细菌多样性的良好指标, 可以通过比较细菌乳糖酶基因表达的丰富度和多样性来监测小鼠的健康状况^[56].

抗生素引起的腹泻增加了肠道黏膜中细菌乳糖酶基因的多样性和丰富程度, 并减少了一些关键的乳酸产生, 改变乳糖酶基因的菌株, 并改变了它们的结构. 通过破坏细菌基因的群落结构或破坏正常乳糖酶基因的编码功能, 从而导致腹泻. 对基因表达进行进一步的研究将需要进行验证^[57]. 经七味白术散治疗菌群失调腹泻小鼠, 肠道内容物细菌乳糖酶基因多样性并没有增加, 其肠道内容物乳糖酶活性提高可能与某些关键产乳糖酶菌株的数量的改变及某些产乳糖酶菌株来源变化有关, 具体表现在乳糖酶基因丰度的增减, 而不是在生产过程中产生增加乳糖酶基因的多样性. 这也为后续的具体关键产酶菌株筛选及鉴定奠定基础^[58]. 此外, 在我们的研究中也发现了大量表达乳糖酶基因的新型细菌, 它们值得我们在未来的研究中加以探索^[59]. 目前的调查提供了强有力的一系列临床上的潜在应用, 我们可将研究靶点进一步缩小到对机体代谢产生关键作用的功能酶基因上.

3 七味白术散对菌群失调腹泻肠道黏膜的修复作用

肠黏膜是机体消化吸收的重要组成部分, 肠道微生物是肠道反应的主要作用者, 肠道菌群与肠道黏膜免疫相互

影响, 共同维护肠道稳态, 抵御疾病的发生. 中药对肠道黏膜结构的影响, 主要是修复肠上皮细胞形态和功能, 促进上皮细胞的生成, 改善肠绒毛长度和隐窝深度, 以此提高小肠的消化吸收能力. 抗生素造模能造成典型的三度菌群失调, 从而损伤肠道黏膜的形态结构, 降低了肠道屏障功能, 以至于小肠的消化吸收能力减弱; 结肠组织肠黏膜因炎性介质与细胞因子的介导及细菌内毒素的作用出现水肿和破坏^[60]. 黏膜上皮细胞之间的增殖与凋亡平衡是维持黏膜上皮稳定的关键, 凋亡过度可能会造成黏膜上皮细胞的再生与修复受阻, 凋亡不足可能导致黏膜上皮细胞的增生或肥厚, 并造成肠道黏膜屏障受损^[61]. 在抗生素作用后回肠、空肠固有膜的毛细血管出现扩张, 使肠黏膜sIgA的含量降低, 直接造成了肠黏膜自身免疫机制的改变, 对病原体的抵抗力降低, 从而导致了血管的改变^[62].

过于泛滥的抗生素使用会让肠道微生态系统失衡, 特别是难辨梭状芽胞杆菌(*Clostridium difficile*, *C. difficile*) 出现过度生长易引起腹泻. 七味白术散维持肠道稳态的同时可能抑制了难辨*C. difficile*的生长, 减少毒素因子对肠黏膜的伤害, 有助于恢复小肠组织结构功能^[2]. 研究表明超微七味白术散可以增长小肠绒毛长度, 降低隐窝深度, 对抗生素菌群失调腹泻具有的治疗作用与促进上皮细胞生成和增加肠绒毛高度有关^[63]. 七味白术散健脾益气, 能有效改善小肠绒毛脱落、增长小肠绒毛长度、降低隐窝深度, 对肠道黏膜的结构具有很好的修复作用, 促进小肠的吸收功能. 酵母菌的生长同时提高肠道内pH值稳定性, 并促进乳酸杆菌增殖, 乳酸杆菌繁殖后, 重新形成生物膜, 又能保护肠黏膜. 酵母菌是一种能够提高自身免疫力的益生菌, 与七味白术散联用有着调节肠道菌群平衡, 促进肠道益生菌群生长, 对抗生素性腹泻有积极治疗的作用^[64]. 数据表示传统七味白术散治疗腹泻的效果不及25%超微七味白术散+25%酵母菌联合应用^[25], 超微七味白术散与酵母菌联用既维护了机体的免疫力, 保护了肠道黏膜的完整结构功能, 又促进了有益菌的增长使其达到一个动态平衡, 为临床实验提供了良好依据^[27]. 我们可以从肠道乳糖酶与腹泻之间的联系, 来分析七味白术散治疗菌群失调腹泻的机理, 为临床教学提供实验依据.

4 研究展望

七味白术散作为治疗脾虚腹泻的代表方, 已在临床上广泛运用. 如桂荣^[65]用七味白术散治疗抗生素相关性腹泻, 可以缓解腹泻程度、减少治疗时间同时使治疗有效率提高^[66,67]. 说明中草药对人类的生存、繁殖做出重要的贡献. 越来越多的证据表明中草药与人体肠道菌群能

够相互作用, 发挥治疗作用. 研究中草药与肠道菌群间作用机制, 有助于解释中草药如何发挥治疗作用. 理解肠道菌群与中药的相互作用对于理解中药如何发挥疗效具有重要的意义. 在未来药物的研究中, 我们应主张采用简化的方法筛选药物; 考虑多糖的益生元作用; 考虑多成分、多靶点间的相互作用. 为了解肠道菌与中药间整体的相互作用, 仅仅研究单一化学成分不能满足研究需要, 因此应鉴定代谢过程的全部化学物质, 直接测定肠道内的菌群, 提供精准的研究模型等方法进行研究. 本文对七味白术散成分对肠道微生态的作用及影响进行综述. 说明肠道菌群与七味白术散间存在复杂的相互作用. 通过鉴定整个肠道微生物代谢过程的化学物质, 直接分析肠道菌群, 设计精确的研究模型等方法, 探讨其相互作用的机制, 从而为指导中草药药物发现开辟新的思路, 也为临床指导用药提供可信赖的依据. 中医用药并非取一味药之长, 而是在通过君臣佐使来体现复方之精华, 目前单味中药有效物质基础研究仍比较滞后, 中药有效成分影响肠道微生物的机制仍比较模糊, 且研究方法比较单一, 难以确定其影响肠道微生物的关键活性成分, 在研究七味白术散的实验中并未研究其毒副作用机制, 但在临床使用中未产生毒副作用, 七味白术散不仅是影响肠道菌群的数量及多样性, 它在促进酶活反应和修复维护肠道黏膜的结构功能都有着一定的作用, 这是仅服用普通益生菌达不到的效果, 七味白术散与普通益生菌有着相辅相成的作用, 在治疗抗生素所引起的腹泻中, 二者的联合使用会使得病程缩短, 疗效加强, 肠道菌群能达到另一个新的平衡. 今后研究应多用微生物直接培养法, 多从微观方面探讨中药与肠道微生物相互作用的相关研究.

5 参考文献

- Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 185-197 [PMID: 21694803 DOI: 10.1177/1756283X11399115]
- 张华玲, 周赛男, 蔡莹, 郭抗萧, 余颜, 谭周进, 蔡光先. 超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜的影响. *中国微生态学杂志* 2013; 25: 9-13 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2013.01.007]
- 王苏莉. 七味白术散治疗小儿迁延性腹泻126例临床观察. *时珍国医国药* 2007; (10): 2533-2534 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2007.10.125]
- Zhu Y, Zheng X, Cong Y, Chu H, Fried M, Dai N, Fox M. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1516-1525 [PMID: 23917444 DOI: 10.1038/AJG.2013.198]
- 刘芳宁, 梁琪, 张炎, 张卫兵. 微生物 β -半乳糖苷酶的研究进展. *中国酿造* 2012; 31: 5-9 [DOI: 10.3969/j.issn.0254-5071.2012.12.002]
- 王欢, 曾奥, 曹蓉, 郭照辉, 贺又舜, 谭周进. 七味白术散调节肠道微生态的物质基础. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1773-1777

- [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i13.1773]
- 7 Cai GX, Zeng A, Xiao NQ, Zhou SN, Guo KX, Tan ZJ. Effects of Jianwei Qiweibaizhusan on the intestinal microorganisms and enzyme activities. *J Pharm Technol Drug Res* 2013; 2: 6 [DOI: 10.7243/2050-120X-2-6]
 - 8 郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 张和平. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. *微生物学通报* 2015; 42: 400-410 [DOI: 0.13344/j.microbiol.china.140474]
 - 9 张国民, 谭周进, 张熙, 蔡光先. 微生物对化学物质构效的影响研究进展. *中国药业* 2010; 19: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2010.17.001]
 - 10 曾奥, 张华玲, 谭周进, 蔡莹, 蔡光先, 周赛男. 小鼠菌群失调腹泻模型的建立及超微七味白术散的疗效. *微生物学通报* 2012; 39: 1341-1348 [DOI: 10.13344/j.microbiol.china.2012.09.012]
 - 11 郭抗萧, 周赛男, 谭周进, 蔡莹, 余颜, 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]
 - 12 张翼轸, 张文驹, 穆青, 罗建平. 人参化学成分的药理活性及其含量积累的研究进展. *安徽农业科学* 2011; 39: 12158-12160, 12163 [DOI: 10.13989/j.cnki.0517-6611.2011.20.208]
 - 13 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 [DOI: 10.7506/spkx1002-6630-201019025]
 - 14 曹俊敏, 杨雪静, 张伟珍, 茯苓等4种中药扶植实验小鼠肠道正常菌群生长及其机理的初步研究. *中华中医药学刊* 2012; 30: 393-395 [DOI: 10.13193/j.archctm.2012.02.171.caojm.059]
 - 15 徐永杰, 张波, 张祎腾. 牛蒡多糖的提取及对小鼠肠道菌群的调节作用. *食品科学* 2009; 30: 428-431 [DOI: 10.3321/j.issn:1002-6630.2009.23.096]
 - 16 鞠宝玲, 宋宝辉, 唐小云, 毛丽珍, 海艳杰. 四君子汤对肠道菌群失调小鼠的调整作用及机制研究. *牡丹江医学院学报* 2007; 28: 20-23 [DOI: 10.13799/j.cnki.mdjyxyxb.2007.05.010]
 - 17 于卓腾, 姚文, 毛胜勇, 朱伟云. 黄豆芽元对仔猪肠道微生物区系的影响. *营养学报* 2007; (01): 82-86 [DOI: 10.3321/j.issn:0512-7955.2007.01.022]
 - 18 谭周进, 吴海, 刘富林, 蔡莹, 蔡光先, 张华玲, 曾奥. 超微七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响. *生态学报* 2012; 32: 6856-6863 [DOI: 10.5846/stxb201109271422]
 - 19 朱婷, 蔡光先, 吴海, 文丹, 谭周进. 植物成分对肠道微生物的影响. *中国药业* 2010; 19: 19-21 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2010.18.015]
 - 20 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; 20: 28-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2013.11.011]
 - 21 谭周进, 张华玲, 周赛男, 余望盼, 曾奥, 蔡莹, 蔡光先. 菌群失调小鼠腹泻造模及超微中药干预过程中肠道微生物的变化. *应用与环境生物学报* 2013; 19: 449-453 [DOI: 10.3724/SP.J.1145.2013.00449]
 - 22 彭昕欣. 蔗糖对七味白术散治疗菌群失调腹泻小鼠肠道微生物及酶的影响. 长沙市: 湖南中医药大学, 2015
 - 23 王欢. 七味白术散与酵母菌联用对菌群失调腹泻小鼠肠道菌群分子多样性的影响. 长沙市: 湖南中医药大学, 2015
 - 24 刘又嘉, 肖新云, 邓艳玲, 郭抗萧, 余颜, 谭周进. 七味白术散与酵母菌联用对菌群失调腹泻模型小鼠肠道乳酸杆菌多样性的影响. *航天医学与医学工程* 2016; 29: 175-180 [DOI: 10.16289/j.cnki.1002-0837.2016.03.004]
 - 25 龙承星, 贺璐, 郭抗萧, 谭周进, 尹抗抗. 超微七味白术散与酵母菌联用对菌群失调腹泻小鼠肠道细菌多样性的影响. *中国中西医结合杂志* 2018; 38: 66-70 [DOI: 10.7661/j.cjm.20171207299]
 - 26 Famularo G, De Simone C, Pandey V, Sahu AR, Minisola G. Probiotic lactobacilli: an innovative tool to correct the malabsorption syndrome of vegetarians? *Med Hypotheses* 2005; 65: 1132-1135 [PMID: 16095846 DOI: 10.1016/j.mehy.2004.09.030]
 - 27 郭抗萧, 肖新云, 刘又嘉, 龙承星, 谭周进. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道乳酸杆菌多样性的影响. *应用与环境生物学报* 2015; 21: 1071-1075 [DOI: 10.3724/SP.J.1145.2015.04030]
 - 28 王锡茂, 黎戡, 何妙银, 叶文丹. 甜味剂开发的研究进展. *广东微量元素科学* 2012; 19: 27-31 [DOI: 10.16755/j.cnki.issn.1006-446x.2012.05.006]
 - 29 彭红. 中药制剂用甜菊甙替代蔗糖势在必行. *南京中医药大学学报* 1995; 11: 36-37
 - 30 Peng XX, Zhang QL, Peng ZF, Shu L, Wang H, Cao R, Guo KX, Tan ZJ. The Influence of Sucrose on Ultra-Micro Powder Qiweibaizhusan to Reconcile Intestinal Microecological Balance. *Int J Pharm Sci Invent* 2013; 2: 37-45
 - 31 蒲俊安, 郑淘, 李灿, 彭昕欣, 舒兰, 谭周进, 吴永根, 肖嫩群. 蔗糖对七味白术散治疗菌群失调腹泻小鼠肠道细菌多样性的影响. *食品与生物技术学报* 2017; 36: 583-589 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-1689.2017.06.004]
 - 32 郭抗萧, 尹抗抗, 王欢, 郭纯, 赵先平, 曹蓉, 谭达全, 谭周进. 抗生素对小鼠菌群失调腹泻肠道菌群多样性的影响. *中国微生态学杂志* 2014; 26: 249-252, 257 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201403001]
 - 33 王茂贵. 微生态调节剂在儿科临床应用的评价. *实用儿科临床杂志* 2002; (03): 252-255 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2002.03.050]
 - 34 王春晖, 张华玲, 张祺玲, 尹抗抗, 胡汝晓, 谭周进. 超微七味白术散对肠道厌氧微生物代谢多样性的调控作用. *生态报* 2015; 35: 4843-4851 [DOI: 10.5846/stxb201309182306]
 - 35 张华玲, 蔡莹, 谭周进, 周赛男, 郭抗萧, 余颜, 蔡光先. 超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道微生物代谢多样性的影响. *应用与环境生物学报* 2014; 20: 93-100 [DOI: 10.3724/SP.J.1145.2014.00093]
 - 36 吕建平, 徐秀丽, 付孟莉. 酪酸梭菌的药理作用及临床应用. *临床合理用药杂志* 2010; 3: 159-160 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2010.20.119]
 - 37 Li M, Wang B, Zhang M, Rantalainen M, Wang S, Zhou H, Zhang Y, Shen J, Pang X, Zhang M, Wei H, Chen Y, Lu H, Zuo J, Su M, Qiu Y, Jia W, Xiao C, Smith LM, Yang S, Holmes E, Tang H, Zhao G, Nicholson JK, Li L, Zhao L. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2117-2122 [PMID: 18252821 DOI: 10.1073/pnas.0712038105]
 - 38 Bae EA, Shin JE, Kim DH. Metabolism of ginsenoside Re by human intestinal microflora and its estrogenic effect. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 19031908 [PMID: 16204943 DOI: 10.1248/bpb.28.1903]
 - 39 Nicholson JK, Wilson ID. Opinion: understanding 'global' systems biology: metabonomics and the continuum of metabolism. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 668-676 [PMID: 12904817 DOI: 10.1038/NRD1157]
 - 40 Fernie AR, Trethewey RN, Krotzky AJ, Willmitzer L. Metabolite profiling: from diagnostics to systems biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 763-769 [PMID: 15340383 DOI: 10.1038/NRM1451]
 - 41 吕耀龙, 赵春杰, 刘建军. 双歧杆菌的代谢及开发前景. *乳业科学与技术* 2008; (02): 90-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-5187.2008.02.014]
 - 42 柴俊, 邵翠仙, 张以芳. 乳酸杆菌主要代谢产物种类及其特性. *食品工业科技* 2007; 28: 257-260, 264-264 [DOI: 10.13386/j.issn.1002-0306.2007.08.068]
 - 43 章文明, 汪海峰, 刘建新. 乳酸杆菌益生作用机制的研究进展. *动物营养学报* 2012; 24: 389-396 [DOI: 10.2969/j.issn.1006-267x.2012.03.001]
 - 44 孙忠信, 李淑华, 杨秀云. 乳酸杆菌对仔猪肠道微生物的影响. *吉林农业科技学院学报* 2010; 9: 16-17
 - 45 Cao R, Wang H, Guo KX, Peng MJ, He YS, Zhang QL, Peng CY, Tan ZJ. Effects of Ultra-micro Qiweibaizhusan on Disaccharides Metabolism of Intestinal Microbiota in Diarrheal Mice with Dysbacteriosis. *Int J Curr Microbiol Appl Sci* 2014; 3: 446-457

- 46 曾奥. 七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响. 长沙市: 湖南中医药大学, 2013
- 47 杜慧真. 酶与人体健康. 第五届全国中西医结合营养学术会议论文资料汇编. 中国中西医结合学会 2014; 4
- 48 郭抗萧, 谭周进, 谢梦洲, 余颜, 王学红. 超微七味白术散与酵母菌协同治疗小鼠菌群失调腹泻. 应用与环境生物学报 2015; 21: 61-67 [DOI: 10.3724/SP.J.1145.2013.10002]
- 49 Perez-Cenci M, Salerno GL. Functional characterization of Synechococcus amylosucrase and fructokinase encoding genes discovers two novel actors on the stage of cyanobacterial sucrose metabolism. *Plant Sci* 2014; 224: 95-102 [PMID: 24908510 DOI: 10.1016/j.plantsci.2014.04.003]
- 50 肖新云, 刘又嘉, 邓艳玲, 郭抗萧, 袁振仪, 谭周进. 蔗糖对七味白术散治疗菌群失调腹泻小鼠血常规的影响. 江西中医药大学学报 2017; 29: 76-79
- 51 顾岚, 王叶红, 胥玲. 乳糖酶治疗小儿腹泻病的临床分析. 中国微生态学杂志 2013; 25: 819-820, 823 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2013.07.028]
- 52 惠华英, 贺璐, 彭昕欣, 邓艳玲, 舒兰, 谭周进, 彭买姣. 抗生素所致菌群失调腹泻小鼠肠道乳糖酶活性的研究. 中国预防兽医学报 2017; 39: 761-763 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0425.2017.09.16]
- 53 彭海珍, 任立红. 不同年龄段婴幼儿抗生素性腹泻与乳糖不耐受的相关性研究. 中国全科医学 2011; 14: 2999-3006 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.26.018]
- 54 孙必强, 周英, 刘卫东, 伍参荣. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜上皮IL-4, IL-10, IFN- α mRNA表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2016; 22: 84-88 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060084]
- 55 邓艳玲. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道乳糖酶活性的影响. 长沙市: 湖南中医药大学, 2017
- 56 Long CX, He L, Guo YF, Liu YW, Xiao NQ, Tan ZJ. Diversity of bacterial lactase genes in intestinal contents of mice with antibiotics-induced diarrhea. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7584-7593 [PMID: 29204058 DOI: 10.3748/wjg.v23.i42.7584]
- 57 Long CX, Liu YW, He L, Tan QQ, Yu ZZ, Xiao NQ, Tan ZJ. Bacterial lactase genes diversity in intestinal mucosa of mice with dysbacterial diarrhea induced by antibiotics. *3 Biotech* 2018; 8: 176 [DOI: 10.1007/s13205-018-1191-5]
- 58 肖新云. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道内容物细菌乳糖酶基因多样性的影响. 长沙市: 湖南中医药大学, 2017
- 59 He L, Liu YW, Guo YF, Shen KJ, Hui HY, Tan ZJ. Diversity of intestinal bacterial lactases gene from antibiotics-induced diarrhea mice treated with Chinese herbs compound Qi Wei Bai Zhu San. *3 Biotech* 2018; 8: 4 [DOI: 10.1007/s13205-017-1024-y]
- 60 张明发, 沈雅琴. 非处方药小檗碱抗腹泻作用的再评价. 中国医院用药评价与分析 2003; (3): 148-153 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2124.2003.03.006]
- 61 龙承星, 郭艳芳, 刘娅薇, 彭昕欣, 谭周进. 中药对肠道黏膜免疫保护的影响及其意义. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3115-3122 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i35.3115]
- 62 刘起胜, 刘怀, 彭微, 余颜, 谭周进. 菌群失调腹泻抗生素造模对小鼠肠黏膜的影响. 中国微生态学杂志 2015; 5: 501-504, 512 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201505002]
- 63 刘起胜, 徐筱红, 刘怀, 刘叶飞, 谭周进. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠绒毛和隐窝的影响. 中国中医药现代远程教育 2014; 12: 154-155 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2014.23.092]
- 64 Guandalini S. Are probiotics or prebiotics useful in pediatric irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease? *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 23 [PMID: 25593899 DOI: 10.3389/fmed.2014.00023]
- 65 桂荣. 七味白术散治疗婴幼儿腹泻102例疗效观察. 中国现代药物应用 2010; 15: 135 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2010.15.120]
- 66 王原, 余亮科, 韩秀红, 袁丽艳, 崔颖, 马宁. 七味白术散治疗抗生素相关性腹泻疗效观察. 时珍国医国药 2013; 24: 2451-2452 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2013.10.063]
- 67 李春颖. 七味白术散加味治疗抗生素相关性腹泻疗效观察. 中日友好医院学报 2010; 24: 292-293 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2010.05.011]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

溪黄草黄酮对肝癌细胞增殖, 迁移和侵袭的影响及相关机制

李晨瑜, 张喜红

李晨瑜, 张喜红, 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院药剂科 浙江省台州市 318050

李晨瑜, 药师, 主要从事临床药理学和基础药理方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由李晨瑜与张喜红进行课题的设计; 研究过程由李晨瑜与张喜红完成; 研究所用的试剂由李晨瑜提供; 数据分析由李晨瑜完成; 论文写作由李晨瑜与张喜红完成.

通讯作者: 李晨瑜, 药师, 318050, 浙江省台州市路桥区桐杨路1号, 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院药剂科. lichenyu0530@163.com
电话: 0576-89218614

收稿日期: 2018-03-24
修回日期: 2018-04-16
接受日期: 2018-05-16
在线出版日期: 2018-06-18

Effects of flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara on proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells

Chen-Yu Li, Xi-Hong Zhang

Chen-Yu Li, Xi-Hong Zhang, Department of Pharmacy, Enze Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chen-Yu Li, Pharmacist, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), 1 Tongyang Road, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. lichenyu0530@163.com

Received: 2018-03-24
Revised: 2018-04-16
Accepted: 2018-05-16
Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara on the proliferation, migration, and invasion of human hepatoma HepG2 cells and explore the possible mechanisms involved.

METHODS

After HepG2 cells were treated with various concentrations of flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara (0, 1, 5, 10, 20, or 40 $\mu\text{mol/L}$), cell viability was determined by CCK-8 assay, cell migration was examined by wound healing assay, and cell invasion was assessed by Transwell assay. Moreover, the protein expression of Notch-1, Cyclin D1, MMP-2, and MMP-9 was detected by Western blot.

RESULTS

CCK-8 assay showed that flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara decreased HepG2 cell viability in a concentration-dependent manner, with the maximal effect observed at 20 $\mu\text{mol/L}$. Flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) significantly inhibited hepatoma cell migration and invasion. Furthermore, the protein expression of Notch-1, Cyclin D1, MMP-2, and MMP-9 was dramatically decreased after treatment with flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara.

CONCLUSION

Our data demonstrate that the flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara can effectively inhibit human hepatoma HepG2 cell proliferation, migration, and invasion possibly by inhibiting the Notch-1-MMP-2/-9 and Notch-1-Cyclin D1 signaling pathways.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Flavonoids; *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara; Proliferation; Migration; Invasion; Hepatoma cells

Li CY, Zhang XH. Effects of flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara on proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1029-1035 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1029.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1029>

摘要

目的

探讨溪黄草黄酮[Flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara]对人肝癌细胞株HepG2的增殖、迁移与侵袭能力的影响, 并研究初步机制。

方法

CCK-8法检测不同浓度溪黄草黄酮(0、1、5、10、20和40 $\mu\text{mol/L}$)对HepG2细胞活性的影响; 划痕实验和Transwell侵袭实验分别检测细胞的迁移和侵袭能力; Western blot检测Notch-1, Cyclin D1, MMP-2和MMP-9蛋白表达水平变化。

结果

CCK-8法检测结果显示溪黄草黄酮呈浓度依赖性抑制HepG2细胞的生长, 当浓度到达20 $\mu\text{mol/L}$ 时, 抑制作用达到最大; 经溪黄草黄酮干预后, HepG2细胞迁移和侵袭能力显著下降, Notch-1, Cyclin D1, MMP-2和MMP-9蛋白表达水平显著下降。

结论

溪黄草黄酮具有抑制肝癌细胞株HepG2增殖、迁移和侵袭的作用, 其作用机制可能与溪黄草黄酮抑制Notch-1-MMP-2/-9和Notch-1-Cyclin D1信号通路相关。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溪黄草黄酮; 增殖; 迁移; 侵袭; 肝癌细胞

核心提要: 溪黄草黄酮能够抑制肝癌细胞株HepG2增殖、迁移和侵袭的恶性生物学行为, 其作用机制可能与溪黄草黄酮抑制Notch-1-MMP-2/-9和Notch-1-Cyclin D1信号通路相关。

李晨瑜, 张喜红. 溪黄草黄酮对肝癌细胞增殖, 迁移和侵袭的影响及相关机制. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1029-1035 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1029.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1029>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的致死性肿瘤之一, 主要特征是死亡率和恶性程度高, 是全世界癌症死亡的第三大原因, 仅次于胃癌和肺癌^[1]. 目前对肝癌的临床治疗以手术为主^[2], 由于大部分患者确诊时已发生了临床转移, 从而导致治疗效果差, 肝癌的术后易复发^[3]. 肝癌细胞不受控制的增殖和癌细胞的转移是肝癌患者死亡的主要原因^[4], 因此, 抗肝癌治疗的关键在于如何控制肝癌细胞增殖和转移侵袭。

溪黄草具有清热利湿、退黄、凉血散瘀的功能, 同时具有消炎、抗菌、抗肿瘤等功效^[5]. 近来, 国内学者研究发现溪黄草水煎剂具有减少肝损伤^[6,7]和抗肝癌活性^[8,9]. 溪黄草黄酮是溪黄草重要的药理活性之一, 是溪黄草水溶性总黄酮部位中活性药理活性成分. 近年来, 虽然有关于溪黄草关于抗肝癌方面的研究^[8,9], 但是对于溪黄草黄酮研究尚不具体, 因此, 本实验观察溪黄草黄酮对人肝癌细胞株HepG2的增殖、迁移与侵袭的作用, 并探讨其初步作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞株HepG2(中南大学湘雅医院细胞中心); 溪黄草黄酮(纯度>98%; 中南大学药学院); DMEM培养基、胰蛋白酶、CCK-8试剂(Sigma公司); Notch-1、Cyclin D1、MMP-2、MMP-9和GADPH抗体(Santa Cruz公司); Notch-1激动剂Jagged1、Notch-1抑制剂LY3039478(MedChemExpress公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 将人肝癌细胞株HepG2培养在含10%胎牛血清的DMEM培养基中, 置于5% CO₂、37 °C培养箱, 每2 d更换培养基; 用0.25%胰蛋白酶进行消化, 1:4传代。

1.2.2 CCK-8法检测各组细胞的细胞活力: 收集对数生长期的HepG2细胞, 胰蛋白酶消化, DMEM培养基重悬细胞调整为 1×10^5 个/mL, 接种于96孔板中, 每孔加入RPMI-1640培养基100 μL , 待细胞贴壁后, 改用含1%胎牛血清的DMEM细胞培养基同步化12 h, 弃旧培养基, 更换含10%胎牛血清的DMEM细胞培养基, 然后分别加入溪黄草黄酮使得最终浓度为0、1、5、10、20和40 $\mu\text{mol/L}$, 继续培养12、24和48 h, 滴入10 μL CCK-8试剂, 置于37 °C、5% CO₂培养箱, 4 h后, 于450 nm波长处检测各孔吸光度值(A), 每组设6复孔. 另设单孔仅加入培养基作为空白对照, 计算各组细胞的细胞活力。

1.2.3 实验分组: 实验分为空白对照组(Control), 不加任何处理; 溶剂对照组(Vehicle), 加入相应体积溶剂DMSO; 溪黄草黄酮组(Fla), 给予20 $\mu\text{mol/L}$ 溪黄草黄酮

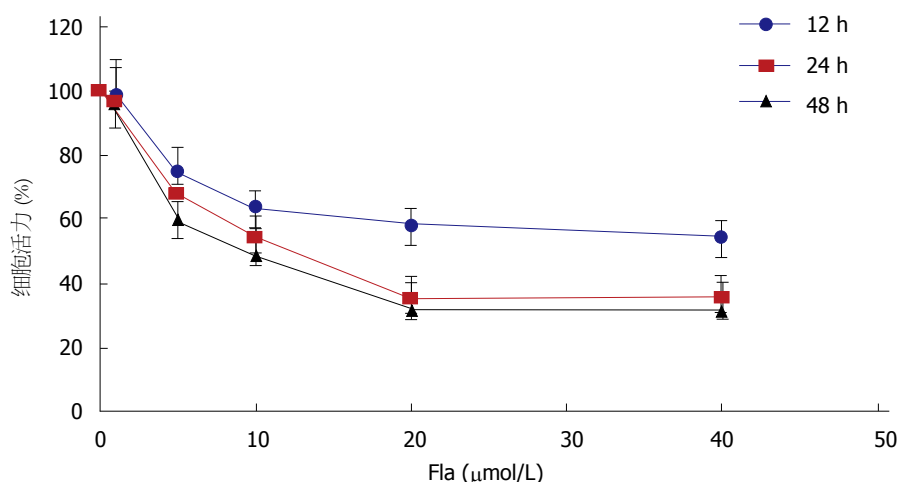


图 1 CCK-8实验检测溪黄草黄酮对HepG2细胞活力的影响($n=3$).

处理24 h.

1.2.4 划痕实验: 取对数生长期的HepG2细胞以 2×10^5 个/mL密度接种于24孔板中. 待细胞贴壁后, 改用含1%胎牛血清的DMEM细胞培养基同步化12 h, 弃旧培养基, 更换含10%胎牛血清的DMEM细胞培养基继续培养细胞, 待细胞铺满孔底, 用枪头垂直皿底方向划痕, PBS小心清洗培养孔三次, 然后按照"1.2.3"方法分组, 并置于37 °C, 5%CO₂培养箱继续培养24 h, 然后分别在0 h和24 h时使用倒置相差显微镜观察细胞划痕的修复情况, 进而通过划痕的愈合情况衡量细胞的迁移能力.

1.2.5 Transwell侵袭实验: 按照"1.2.3"方法分组并处理的细胞, 用含1%胎牛血清的DMEM细胞培养基同步化12 h后, 然后消化并收集各组细胞. 用含0.2%BSA的无血清DMEM细胞培养基重悬各组细胞, 制成细胞密度为 2×10^5 个/mL单细胞悬液, 200 μL细胞悬液接种至预先铺Matrigel胶的Transwell小室上室中, 下室中加入500 μL含10%胎牛血清的DMEM培养基; 将Transwell小室置于37 °C、5% CO₂的培养箱, 培养24 h后, 4%多聚甲醛固定10 min, PBS洗涤, 0.1%结晶紫染色10 min, 漂洗, 棉球轻轻擦去基质胶和上室中未发生侵袭转移的细胞, 置于倒置显微镜下观察并拍照, 每孔随机计数6个视野, 计算穿膜细胞数取平均值并进行统计学分析.

1.2.6 Western blot检测相关蛋白表达: 按照"1.2.3"方法分组并处理的细胞, 待细胞达到观测时间点时, 弃培养基, PBS洗2次, 加入裂解液裂解细胞, 提取总蛋白, Bradford比色法测定蛋白质浓度, 取相同质量的总蛋白, 加入等体积的2×电泳加样缓冲液, 电泳, 转移至PVDF膜上, 加入封闭液封闭1 h, 加入对应一抗, 4 °C孵育过夜, 再加入相应二抗, 室温孵育2 h, 化学发光法显色, 成像扫描分析系统保存图像.

统计学处理 实验数据采用SPSS15.0软件统计分析,

计量资料数据采用mean±SD表示, 多组间均数差异性比较采用单因素方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 溪黄草黄酮对HepG2细胞活力的影响 给予0-40 μmol/L的溪黄草黄酮分别处理HepG2细胞12、24和48 h后, 细胞的活力变化如图1所示, 溪黄草黄酮浓度依赖性和时间依赖性抑制HepG2细胞活力, 20 μmol/L和40 μmol/L的溪黄草黄酮处理HepG2细胞24 h与48 h, 细胞的活力显著低于其他组($P<0.05$), 且20 μmol/L与40 μmol/L溪黄草黄酮培养处理24 h与48 h时, HepG2细胞活力无统计学差异($P>0.05$), 综合考虑结果, 20 μmol/L的溪黄草黄酮处理24 h为溪黄草黄酮的最佳作用条件, 后续实验均采用此条件.

2.2 溪黄草黄酮对HepG2细胞迁移能力的影响 划痕实验通过创伤愈合的情况来衡量癌细胞的迁移能力. 结果如图2所示, 对照组(Control组)、溶剂对照组(Vehicle组)和溪黄草黄酮组(Fla组)HepG2细胞相对迁移率分别为 $81.2\% \pm 9.4\%$ 、 $79.6\% \pm 8.9\%$ 和 $32.6\% \pm 4.3\%$; 与对照组相比, 溪黄草黄酮组HepG2细胞相对迁移率明显降低($P<0.01$). 结果表明, 溪黄草黄酮可抑制HepG2细胞迁移.

2.3 溪黄草黄酮对HepG2细胞侵袭能力的影响 Transwell细胞侵袭实验用于检测溪黄草黄酮对HepG2细胞侵袭能力的影响. 检测结果如图3所示, 对照组(Control组)、溶剂对照组(Vehicle组)和溪黄草黄酮组(Fla组)HepG2细胞侵袭数目分别为 425 ± 43 、 416 ± 41 和 86 ± 12 ; 与对照组相比, 溪黄草黄酮组HepG2细胞侵袭数目明显减少($P<0.01$). 结果表明, 说明溪黄草黄酮可抑制HepG2细胞侵袭能力.

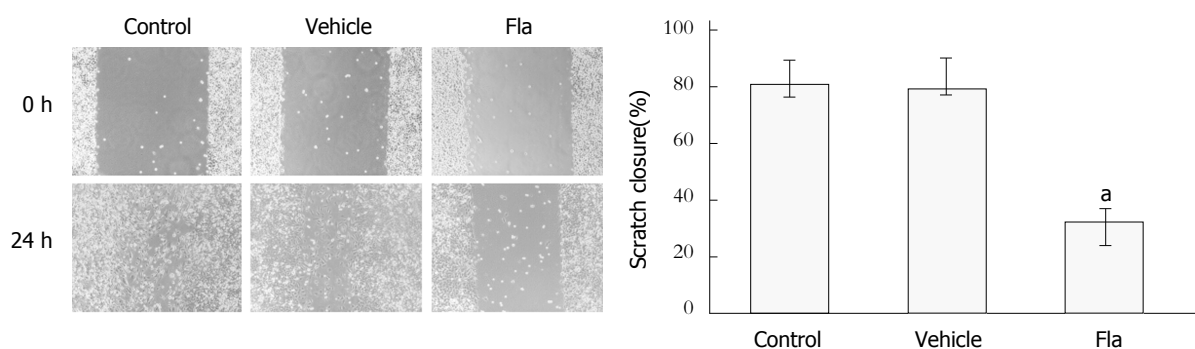


图 2 划痕实验检测20 $\mu\text{mol/L}$ 溪黄草黄酮对HepG2迁移能力的影响。^a $P < 0.05$, 与对照组相比, $n = 3$ 。

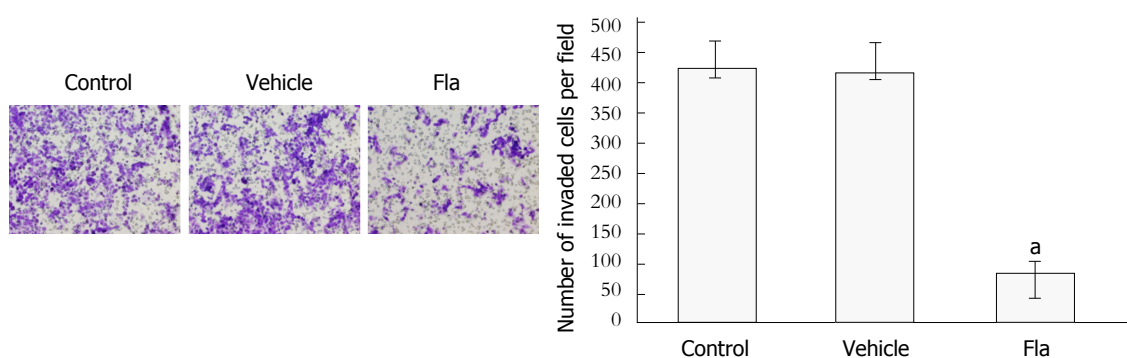


图 3 Transwell细胞侵袭检测20 $\mu\text{mol/L}$ 溪黄草黄酮对HepG2侵袭能力的影响。^a $P < 0.05$, 与对照组相比, $n = 3$ 。

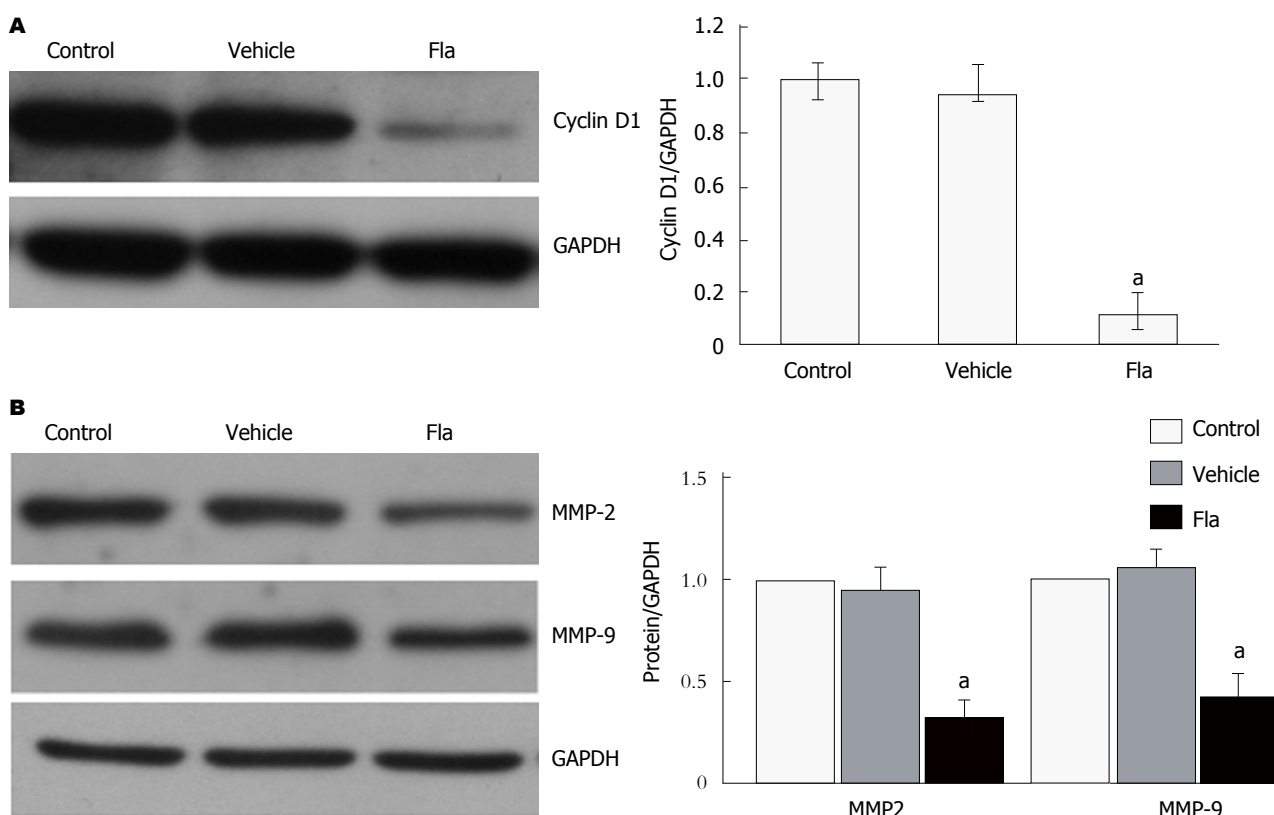


图 4 溪黄草黄酮对Cyclin D1、MMP-2和MMP-9蛋白表达水平的影响。A: 溪黄草黄酮对Cyclin D1蛋白表达水平的影响; B: 溪黄草黄酮对MMP-2和MMP-9蛋白表达水平的影响。^a $P < 0.05$, 与对照组相比, $n = 3$ 。

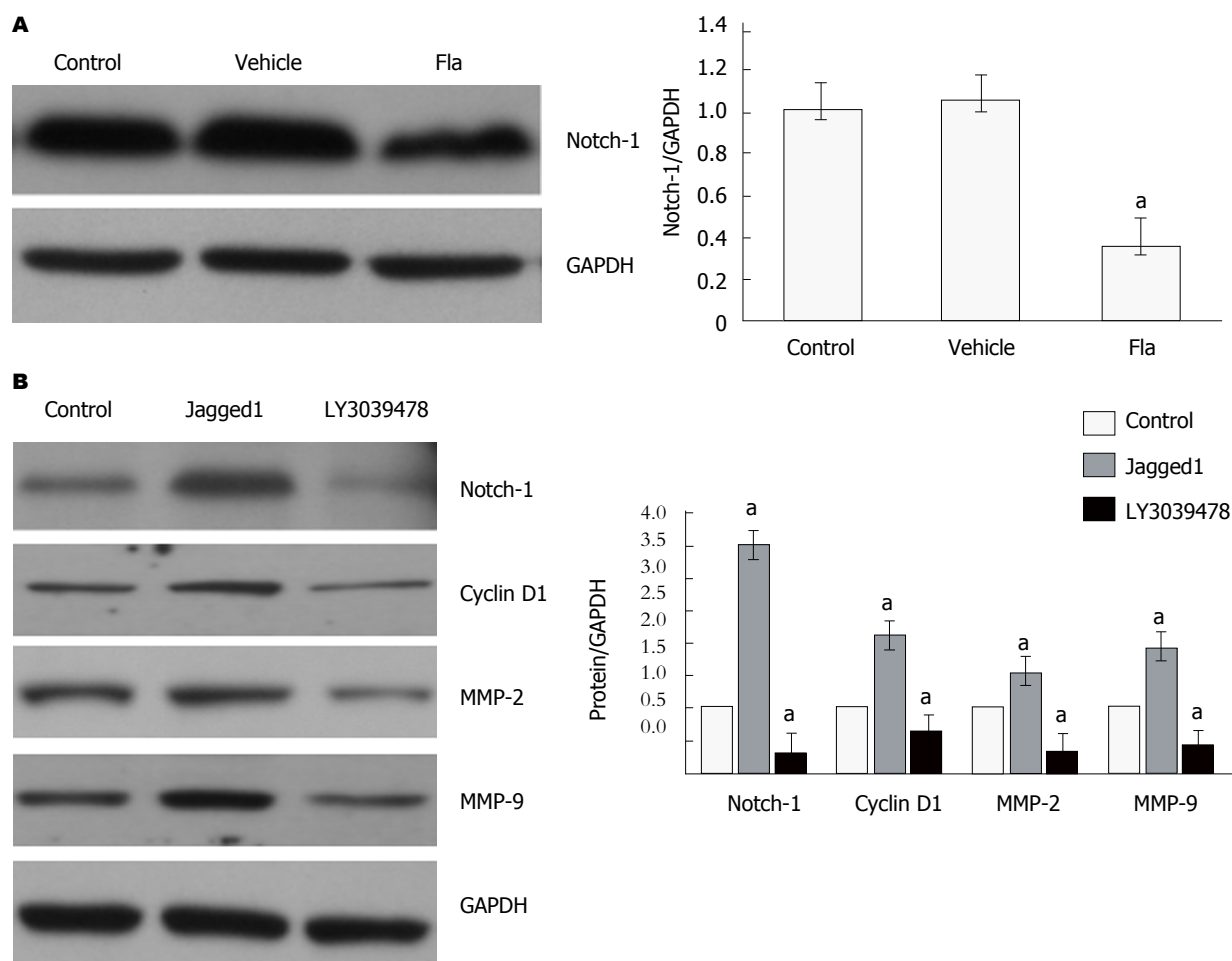


图 5 溪黄草黄酮对Notch-1信号的影响. A: 溪黄草黄酮对Notch-1蛋白表达水平的影响; B: Notch-1激动剂Jagged1和Notch-1抑制剂LY3039478分别对Cyclin D1、MMP-2和MMP-9蛋白表达水平的影响. ^a $P < 0.05$, 与对照组相比, $n = 3$.

2.4 溪黄草黄酮对CyclingD1、MMP-2和MMP-9的蛋白表达的影响 免疫印迹法结果显示, 如图4所示, 与对照组相比, 给予20 $\mu\text{mol/L}$ 溪黄草黄酮处理后, HepG2细胞中CyclingD1、MMP-2和MMP-9的蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$).

2.5 溪黄草黄酮对Notch-1信号的影响 免疫印迹法结果显示, 如图5所示, 与对照组相比, 给予20 $\mu\text{mol/L}$ 溪黄草黄酮处理后, HepG2细胞中Notch-1的蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$). 进一步, 采用Notch-1激动剂Jagged1和Notch-1抑制剂LY3039478处理细胞, 发现Jagged1能上调Cyclin D1、MMP-2和MMP-9蛋白表达水平($P < 0.05$), LY3039478能下调Cyclin D1、MMP-2和MMP-9蛋白表达水平($P < 0.05$).

3 讨论

肝癌是消化系统恶性肿瘤中常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率居消化系统恶性肿瘤的第二位, 且随着生活方式的改变和人口的老齡化呈明显上升趋势^[1]. 另外, 肝癌具有因起病隐匿, 极易发生侵袭、转移且复

发率高、预后差的特点^[3]. 因此, 研究肝癌肿瘤细胞的生长和侵袭转移机制非常必要. 为此, 本研究从HepG2细胞的细胞增殖、迁移和侵袭探讨溪黄草黄酮的抗肝癌作用.

肿瘤细胞不受控制的增殖是肿瘤发生的根本原因^[10], 所以抑制恶性肿瘤细胞增殖是治疗肿瘤的关键. 本研究首先采用CCK-8法检测溪黄草黄酮对HepG2细胞活力的影响, 发现溪黄草黄酮呈浓度依赖性抑制HepG2细胞的生长, 当浓度到达20 $\mu\text{mol/L}$ 时, 抑制作用达到最大. 细胞的增殖是通过细胞周期运行完成, 而细胞周期的运行受到周期相关蛋白、激酶和激酶抑制因子共同调控的影响^[11]. 其中, Cyclin D1是G1期细胞增殖信号的关键周期蛋白, 其过度表达可致细胞增殖失控, 而抑制Cyclin D1表达可抑制细胞周期运行和细胞增殖^[12]. 因此, 本研究进一步采用Western blot检测溪黄草黄酮对HepG2细胞Cyclin D1表达的影响, 发现溪黄草黄酮能抑制HepG2细胞Cyclin D1表达.

肿瘤侵袭转移是恶性肿瘤的基本生物学特征之一, 也是绝大多数肿瘤患者死亡的重要原因之一^[13]. 本

研究采用细胞划痕实验和Transwell细胞侵袭实验检测溪黄草黄酮对HepG2细胞侵袭转移能力的影响, 发现, 溪黄草黄酮能抑制HepG2细胞侵袭转移. MMPs是一类锌依赖性的蛋白水解酶, 与肿瘤转移转移及血管重塑密切相关, 在肿瘤的侵袭转移过程中起重要作用^[14]. 因此, 本研究进一步采用Western blot检测溪黄草黄酮对HepG2细胞MMP-2和MMP-9表达的影响, 发现溪黄草黄酮能抑制HepG2细胞MMP-2和MMP-9表达.

另外, 有研究发现肝癌组织中Notch-1呈高表达, 且与肝癌的转移相关^[15]. 在肝癌细胞上, 另有研究同样发现Notch-1与其下游因子Hes1呈高表达, 上调Notch-1后, 肝癌细胞的增殖及侵袭转移能力增强^[16]. 暗示, Notch-1信号通路参与调控肝癌的增殖及侵袭转移. 本研究发现溪黄草黄酮能抑制HepG2细胞Notch-1表达. 并进一步采用, Notch-1激动剂Jagged1、Notch-1抑制剂LY3039478分别处理HepG2细胞, 发现Jagged1能上调Cyclin D1、MMP-2和MMP-9蛋白表达水平, LY3039478能下调Cyclin D1、MMP-2和MMP-9蛋白表达水平. 说明, 溪黄草黄酮通过抑制Notch-1-Cyclin D1信号通路抑制HepG2细胞增殖, 通过抑制Notch-1-MMP-2/-9信号通路抑制HepG2细胞迁移和侵袭.

总之, 溪黄草黄酮可通过抑制Notch-1信号通路抑制HepG2细胞的增殖, 迁移与侵袭. 本实验为溪黄草黄酮抗肝癌提供了重要的实验依据.

文章亮点

实验背景

肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 死亡率位于所有肿瘤第三位. 且近年来, 肝癌的发病率呈上升趋势. 肝癌因起病隐匿, 大部分患者确诊时已是晚期, 且该病极易发生侵袭、转移, 手术难以根除. 肿瘤切除术及术后辅以基础化疗是标准的肝癌治疗方法. 但目前的化疗药物易出现耐药性, 导致临床上治疗效果不佳以及预后不良. 因此, 希望从祖国医学提取物筛选出毒副作用小的抗肿瘤药物.

实验动机

目前研究发现溪黄草具有抗肿瘤活性, 而不同的提取方法和提取活性部位, 溪黄草提取物的抗肿瘤活性并不一致. 溪黄草黄酮是溪黄草重要的药理活性之一, 是溪黄草水溶性总黄酮部位中活性药理活性成分. 因此, 本实验观察溪黄草黄酮对人肝癌细胞株HepG2的增殖、迁移与侵袭的作用, 并探讨其初步作用机制.

实验目标

本研究通过观察溪黄草黄酮对人肝癌细胞株HepG2的

增殖、迁移与侵袭能力的影响, 并研究初步机制. 为溪黄草黄酮作为开发为抗肝癌药物提供实验理论依据.

实验方法

本研究首先采用CCK-8法检测不同浓度溪黄草黄酮(0、1、5、10、20和40 $\mu\text{mol/L}$)对HepG2细胞活性的影响; 再使用划痕实验和Transwell侵袭实验分别检测细胞的迁移和侵袭能力; 最后采用Western blot检测Notch-1, Cyclin D1, MMP-2和MMP-9蛋白表达水平变化, 分析潜在的作用机制.

实验结果

本研究发现, 溪黄草黄酮呈浓度依赖性抑制HepG2细胞的生长, 当浓度到达20 $\mu\text{mol/L}$ 时, 抑制作用达到最大; 经溪黄草黄酮干预后, HepG2细胞迁移和侵袭能力显著下降, Notch-1, Cyclin D1, MMP-2和MMP-9蛋白表达水平显著下降.

实验结论

本研究发现, 溪黄草黄酮具有抑制肝癌细胞株HepG2增殖、迁移和侵袭的作用, 其作用机制可能与溪黄草黄酮抑制Notch-1-MMP-2/-9和Notch-1-Cyclin D1信号通路相关.

展望前景

本研究发现, 溪黄草黄酮通过抑制Notch-1-MMP-2/-9和Notch-1-Cyclin D1信号通路具有抑制肝癌细胞株HepG2增殖、迁移和侵袭. 这为溪黄草黄酮在抗肝癌方面的研究指出了一个研究方向. 今后, 我们可以用溪黄草黄酮处理多种肝癌细胞系, 然后对比正常肝细胞, 检验抗肝癌的同时是否具有细胞毒性, 筛选最佳各种肝癌细胞系作用浓度; 或者尝试溪黄草黄酮是否能增强肝癌细胞对常规化疗药物的敏感性等方面的研究.

4 参考文献

- Kim SH, Park YN, Lim JH, Choi GH, Choi JS, Kim KS. Characteristics of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma and comparison with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 976-981 [PMID: 24909336 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.04.016]
- Tang H, Lu W, Yang Z, Jiang K, Chen Y, Lu S, Dong J. Risk factors and long-term outcome for postoperative intra-abdominal infection after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6795 [PMID: 28445320 DOI: 10.1097/MD.0000000000006795]
- Zeeneldin AA, Eid SM, Darweesh AD, Moneer MM, Saadeldin M. Tamoxifen compared to best supportive care in advanced hepatocellular carcinoma: A retrospective matched-cohort study. *J Egypt Natl Canc Inst* 2014; 26: 1-7 [PMID: 24565676 DOI: 10.1016/j.jnci.2013.03.005]
- Jiang D, Cho W, Li Z, Xu X, Qu Y, Jiang Z, Guo L, Xu G. MiR-758-3p suppresses proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via targeting MDM2

- and mTOR. *Biomed Pharmacother* 2017; 96: 535-544 [PMID: 29032337 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.004]
- 5 谢兴亮, 盛艳梅. 溪黄草的研究进展. *医药导报* 2011; 30: 494-497 [DOI: 10.3870/yydb.2011.04.032]
- 6 刘银花, 陈秀琴, 沈婕, 艾文利. 溪黄草水煎剂对大鼠急性肝损伤的保护作用. *山东中医杂志* 2007; 26: 565-566 [DOI: 10.3969/j.issn.0257-358X.2007.08.032]
- 7 韩坚, 钟志勇, 林煌权, 韩强, 吴清和. 溪黄草茶浸膏对化学性肝损伤的保护作用. *中药新药与临床药理* 2005; 16: 414-417 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-9783.2005.06.008]
- 8 陈源红, 曾怡, 罗艳红. 溪黄草对肝癌细胞HepG2增殖及凋亡的影响. *山东大学学报(医学版)* 2013; 51: 42-45 [DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.2013.11.009]
- 9 王佐, 王璐, 陈忠正, 劳扬, 刘杏宜, 高雄, 燕妮, 林晓蓉, 张媛媛, 李斌. 冬凌草甲素诱导小鼠肝癌细胞醌还原酶活性及其机理研究. *食品科学* 2017; 38: 193-200 [DOI: 10.7506/spkx1002-6630-201707031]
- 10 Zhou X, Yang F, Yang Y, Hu Y, Liu W, Huang C, Li S, Chen Z. HBV Facilitated Hepatocellular Carcinoma Cells Proliferation by Up-Regulating Angiogenin Expression Through IL-6. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46: 461-470 [PMID: 29614505 DOI: 10.1159/000488614]
- 11 Turkekul K, Colpan RD, Baykul T, Ozdemir MD, Erdogan S. Esculetin Inhibits the Survival of Human Prostate Cancer Cells by Inducing Apoptosis and Arresting the Cell Cycle. *J Cancer Prev* 2018; 23: 10-17 [PMID: 29629344 DOI: 10.15430/JCP.2018.23.1.10]
- 12 Borello U, Berarducci B, Delahaye E, Price DJ, Dehay C. SP8 Transcriptional Regulation of Cyclin D1 During Mouse Early Corticogenesis. *Front Neurosci* 2018; 12: 119 [PMID: 29599703 DOI: 10.3389/fnins.2018.00119]
- 13 Huang L, Zhou Y, Cao XP, Lin JX, Zhang L, Huang ST, Zheng M. KPNA2 promotes migration and invasion in epithelial ovarian cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition via Akt/GSK-3 β /Snail activation. *J Cancer* 2018; 9: 157-165 [PMID: 29290781 DOI: 10.7150/jca.20879]
- 14 Chien YC, Liu LC, Ye HY, Wu JY, Yu YL. EZH2 promotes migration and invasion of triple-negative breast cancer cells via regulating TIMP2-MMP-2/-9 pathway. *Am J Cancer Res* 2018; 8: 422-434 [PMID: 29636998]
- 15 Han B, Liu SH, Guo WD, Zhang B, Wang JP, Cao YK, Liu J. Notch1 downregulation combined with interleukin-24 inhibits invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9727-9735 [PMID: 26361419 DOI: 10.3748/wjg.v21.i33.9727]
- 16 You K, Sun P, Yue Z, Li J, Xiong W, Wang J. NOR1 promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation and migration through modulating the Notch signaling pathway. *Exp Cell Res* 2017; 352: 375-381 [PMID: 28232113 DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.02.032]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白检测在原发性肝癌严重程度和预后评估中的价值分析

杨建村

杨建村, 宁海县中医医院检验科 浙江省宁海县 315600

杨建村, 副主任检验技师, 研究方向为生化方向.

作者贡献分布: 本课题由杨建村独立完成.

通讯作者: 杨建村, 副主任检验技师, 315600, 浙江省宁海县桃源街道桃源北路1299号, 宁海县中医医院检验科. tllf584nfqmq4@163.com

收稿日期: 2018-05-08

修回日期: 2018-05-27

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-06-18

Value of matrix metalloproteinase-9 and secreted protein acidic and rich in cysteine in evaluation of severity and prognosis of primary liver cancer

Jian-Chun Yang

Jian-Chun Yang, Department of Clinical Laboratory, Ninghai Traditional Chinese Medicine Hospital, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Chun Yang, Associate Chief Technician, Department of Clinical Laboratory, Ninghai Traditional Chinese Medicine Hospital, Taoyuan Road, 1299 Taoyuan Street, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China. tllf584nfqmq4@163.com

Received: 2018-05-08

Revised: 2018-05-27

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To analyze the value of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) and secreted protein acidic and rich in

cysteine (SPARC) in evaluating disease condition and prognosis of primary liver cancer.

METHODS

Fifty-four patients with primary liver cancer who underwent surgery at Ninghai Traditional Chinese Medicine Hospital from April 2012 to April 2014 were selected as a study group, and 25 tumor adjacent liver tissues were selected as a control group. The expression of MMP9 and SPARC in liver cancer and tumor adjacent liver tissues was detected by immunohistochemical staining. The difference in MMP9 and SPARC expression between primary liver cancer tissues and tumor adjacent liver tissues was analyzed, and the relationship between MMP9 and SPARC expression and clinicopathologic features and prognosis was also explored.

RESULTS

The strong positive rates and scores of MMP9 and SPARC expression in liver cancer tissues were significantly higher than those in tumor adjacent liver tissues ($P < 0.05$). MMP9 and SPARC expression was significantly correlated with T stage, N stage, AJCC stage, and tumor differentiation in liver cancer tissues ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that strong MMP9 and SPARC expression, T stage, N stage, and AJCC stage were independent risk factors for overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in patients with liver cancer ($P < 0.05$). Multifactor analysis showed that strong MMP9 and SPARC expression were risk factors for OS and DFS in patients with liver cancer ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The expression of MMP9 and SPARC in primary liver cancer tissues is significantly high, and is significantly correlated with T stage, N stage, AJCC stage, and tumor

differentiation. Strong MMP9 and SPARC expression are risk factors for OS and DFS in liver cancer, which may provide help for the evaluation of disease condition and prognosis of primary liver cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Matrix metalloproteinase-9; Secreted protein acidic and rich in cysteine; Primary liver cancer; Prognosis

Yang JC. Value of matrix metalloproteinase-9 and secreted protein acidic and rich in cysteine in evaluation of severity and prognosis of primary liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1036-1043 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1036.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1036>

摘要

目的

探讨基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)在原发性肝癌病情和预后评估中的价值。

方法

选取2012-04/2014-04在宁海县中医医院进行手术的54例原发性肝癌患者作为研究组, 其中25例癌旁肝组织作为对照组, 利用免疫组织化学染色法检测两组研究对象中MMP9、SPARC的表达, 分析原发性肝癌组织和癌旁肝组织中MMP9、SPARC表达的差异, 并分析其表达与临床病理特征和预后的关系。

结果

MMP9、SPARC在肝癌组织中表达的强阳性率和评分均显著高于癌旁肝组织($P<0.05$)。MMP9的表达在原发性肝癌组织不同T分期、N分期、AJCC分期和分化程度的表达中具有统计学差异($P<0.05$)。SPARC的表达在原发性肝癌组织不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的表达中具有统计学差异($P<0.05$)。单因素分析结果显示, MMP9、SPARC强阳性表达及T分期、N分期、AJCC分期均是影响肝癌患者总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)的独立预后因素($P<0.05$)。多因素分析结果显示, MMP9、SPARC强阳性表达是肝癌患者OS和DFS的预后因素($P<0.05$)。

结论

MMP9、SPARC在肝癌组织中表达明显较高, 且在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异。MMP9、SPARC强阳性表达是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素, 可能为肝癌严重程度和预后评估提供帮助。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 基质金属蛋白酶-9; 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白; 原发性肝癌; 预后

核心提要: 原发性肝癌是全球高发的恶性肿瘤, 然而, 目前缺乏敏感的疾病严重程度和预后判断指标。本研究旨在探索基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白在原发性肝癌病情严重程度和预后判断中的作用, 为肝癌患者病情和预后评估提供帮助。

杨建村. 基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白检测在原发性肝癌严重程度和预后评估中的价值分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1036-1043 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1036.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1036>

0 引言

原发性肝癌是全球范围内消化系统高发的恶性肿瘤, 是男性第五常见的恶性肿瘤、女性第九常见的恶性肿瘤, 全球每年约有50万-100万例新发肝癌^[1]。在我国, 肝癌发病率位居第四位, 死亡率位居第三位^[2], 严重威胁着人们的健康。肝癌患者首选肝切除或肝移植治疗, 然而, 大部分肝癌患者就诊时已属晚期, 仅有9%-27%的患者可进行手术治疗, 肝源的缺乏也极大的限制了肝移植的可行性^[3,4]。肿瘤的生长、浸润、转移是患者死亡的重要原因^[5-7]。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)是一种重要的基质金属蛋白酶, 可以降解细胞外基质和基质膜成分^[8,9]。富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)是一种钙结合糖蛋白, 属于基质细胞蛋白家族, 在肿瘤细胞中能够抑制细胞粘附、促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移等^[10-12]。建立肝癌复发预测模型, 有利于为肝癌患者病情和预后评估提供帮助, 并为术后辅助治疗提供决策基础。本研究将探索MMP9和SPARC在原发性肝癌病情和预后评估中的价值, 并为术后辅助治疗提供理论帮助。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 在2012-04/2014-04, 收集于宁海县中医医院普外科进行肝癌切除术的54例原发性肝癌患者术后组织标本作为研究组, 其中25例癌旁肝组织(均距离肿瘤边缘大于2 cm的组织)标本作为对照组。所有组织病理类型均经两位具有10年以上工作经历的病理科专家确诊。原发性肝癌患者中肝细胞癌24例, 胆管细胞癌24例, 混合型肝细胞-胆管细胞癌6例。其中研究组男36例, 女18例, 年龄42-74岁, 平均年龄61.54岁±10.69岁。对照组男

表 1 MMP9、SPARC在肝癌组织和癌旁肝组织中的表达 *n* (%)

组织	<i>n</i>	MMP9		SPARC	
		强阳性	评分 (mean ± SD)	强阳性	评分 (mean ± SD)
肝癌	54	30 (55.56)	7.74 ± 3.79	31 (57.41)	7.35 ± 3.37
癌旁	25	5 (20.00)	3.02 ± 2.54	4 (16.00)	2.92 ± 2.24
<i>t/χ²</i>		8.76	6.52	11.87	6.91
<i>P</i>		0.003	<0.001	0.0006	<0.001

MMP9: 基质金属蛋白酶-9; SPARC: 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白.

表 2 MMP9表达与肝癌患者临床病理特征之间的关系(*n* = 54)

参数	<i>n</i>	MMP9表达			χ^2	<i>P</i>
		阴性	弱阳性	强阳性		
年龄						
<65	24	3	7	14	0.73	0.63
≥65	30	6	7	17		
性别						
男	38	5	7	26	2.859	0.239
女	16	4	5	7		
T分期						
T2+T3	26	5	10	11	9.597	0.008
T4	28	4	2	22		
N分期						
N0	23	1	12	10	12.460	0.002
N1	31	4	3	24		
AJCC分期						
I + II	17	4	6	7	6.61	0.037
III+IV	37	5	4	28		
分化						
高分化	3	3	0	0	9.356	0.003
中低分化	51	6	13	32		
肿瘤大小						
≤3 cm	23	4	2	17	4.774	0.092
>3 cm	31	5	10	16		

MMP9: 基质金属蛋白酶-9; AJCC: 美国癌症联合会.

17例, 女8例, 年龄40-72岁, 平均年龄60.83岁±10.21岁. 两组一般资料匹配良好(*P*>0.05), 具有可比性.

纳入和排除标准. 纳入标准: (1)肿瘤的原发部位为肝脏且均为R0切除; (2)正常肝组织经病理切片证实; (3)临床病理信息和随访信息完整; (4)术前未接受过放疗、化疗、射频消融治疗等其他治疗方式. 排除标准: (1)非原发性肝癌; (2)失访者.

1.2 方法 利用免疫组织化学染色(immohistochemistry, IHC)检测MMP9和SPARC在原发性肝癌组织中的表达: (1)切片首先置于60℃烘箱2 h脱蜡; (2)脱蜡和水化: 将组织芯片依次经二甲苯、二甲苯、100%乙醇、

100%乙醇、95%乙醇、85%乙醇、75%乙醇分别15 min、15 min、7 min、7 min、5 min、5 min、5 min进行脱蜡和水化, 然后置于蒸馏水中浸泡5 min; (3)抗原修复: 将1L柠檬酸钠缓冲液(pH6.0)置于不锈钢高压锅中加热煮沸; 将切片转移到切片架上, 浸泡于煮沸的柠檬酸钠缓冲液中4 min; 随后打开高压锅锅盖, 冷却至室温. (4)使用PBS在摇床上洗涤3次, 每次5 min; (5)封闭: 采用3%过氧化氢溶液在室温、避光的条件下封闭组织芯片10 min; 然后用PBS在摇床上洗涤3次, 每次5 min; (6)一抗孵育: 按一定比例稀释抗体, 滴加足量的抗MMP9(1:1000, Abcam, 美国)、抗SPARC(1:1000,

表 3 SPARC表达与肝癌患者临床病理特征之间的关系 (n = 54)

参数	n	阴性	SPARC表达		χ^2	P
			弱阳性	强阳性		
年龄					5.78	0.055
<65	24	3	3	18		
≥65	30	6	11	13		
性别					0.071	0.965
男	38	6	10	22		
女	16	3	4	9		
T分期					10.400	0.006
T2+T3	26	8	8	10		
T4	28	1	6	21		
N分期					10.157	0.006
N0	23	8	5	10		
N1	31	1	9	21		
AJCC分期					10.015	0.004
I + II	17	8	3	6		
III+IV	37	3	9	25		
分化					13.248	0.001
高分化	22	7	9	6		
中低分化	32	2	6	24		
肿瘤大小					0.279	0.870
≤3 cm	23	5	5	13		
>3 cm	31	5	7	19		

SPARC: 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白; AJCC: 美国癌症联合会.

Abcam, 美国)抗体于切片上, 置于湿盒中4 ℃孵育过夜; (7)取出湿盒, 复温30 min, 然后用PBS 在摇床上洗涤3 次, 每次5 min; (8)二抗孵育: 配制抗兔的二抗, 滴加足量的于切片上, 室温下孵育1 h. 然后用PBS 在摇床上洗涤3 次, 每次5 min; (9)DAB显色: 滴加DAB溶液于组织芯片上, 镜下观察染色程度, 采用蒸馏水终止染色; (10)苏木素复染5 min, 蒸馏水冲洗5 min; (11)盐酸乙醇分化3 s, 流水返蓝20 min; (12)脱水、封片: 将组织芯片依次经75%乙醇、95%乙醇、100%乙醇、二甲苯、二甲苯分别5 min、5 min、5 min、15 min、15 min 进行脱水; 风干后用中性树胶封片, 然后置于显微镜下观察.

1.3 IHC 染色评分标准 IHC染色结果由两位具有10 年以上工作经历的病理科专家进行判定, 依据染色强度以及染色范围进行评分. 染色强度评分标准: 无染色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. 染色范围评分标准: 0%-10%, 0分; 10%-25%, 1分; 26%-50%, 2分; 51%-75%, 3分; 76%-100%, 4分. 最终得分为染色强度和染色范围得分的乘积, 0-3分为阴性, 4-6分为弱阳性, 8-12分为强阳性.

1.4 分析指标 比较MMP9、SPARC在肝癌组织和癌旁

肝组织中的表达, 分析MMP9、SPARC的表达与肝癌患者临床病理特征的关系, 分析MMP9、SPARC的表达对肝癌患者总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)的影响.

统计学处理 使用SPSS20.0统计软件对本研究数据进行分析, 计量资料表示方法为mean±SD, 采用t检验; 计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验. 采用Kaplan-Meier法和COX回归分析进行生存分析, Log-rank检验两者差异性. 当 $P<0.05$ 时差异有统计学意义.

2 结果

2.1 MMP9、SPARC在肝癌组织和癌旁肝组织中的表达 MMP9、SPARC在肝癌组织中强阳性表达率为55.56%、57.41%, 均显著高于癌旁肝组织中强阳性表达率, 差异有统计学意义, $P<0.05$. MMP9、SPARC在肝癌组织中表达的评分均显著高于癌旁肝组织中表达的评分, 差异有统计学意义, $P<0.05$ (表1).

2.2 MMP9、SPARC的表达与肝癌患者临床病理特征的关系 MMP9的表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和分化程度的肝癌组织中具有统计学差异, $P<0.05$. SPARC的表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿

表 4 MMP9、SPARC的表达对肝癌患者总生存期和无病生存期的影响

参数	n	OS				DFS			
		单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
		χ^2	P	HR (95%CI)	P	χ^2	P	HR (95%CI)	P
年龄									
<65	24	1.899	0.168			1.130	0.288		
≥65	30								
性别									
男	38	0.039	0.844			0.000	0.984		
女	16								
T分期									
T2+T3	26	10.011	0.002	1.943 (0.709–5.327)	0.197	9.298	0.002	1.609 (0.633–4.089)	0.318
T4	28								
N分期									
N0	23	7.655	0.006	1.176 (0.462–2.998)	0.734	8.500	0.004	1.088 (0.434–2.727)	0.857
N1	31								
AJCC分期									
I + II	17	9.714	0.002	1.658 (0.382–7.196)	0.500	11.367	0.001	1.976 (0.491–7.945)	0.338
III+IV	37								
分化									
高分化	3	0.360	0.548			0.409	0.522		
中低分化	51								
肿瘤大小									
≤3 cm	23	3.337	0.068			1.032	0.310		
>3 cm	31								
MMP9表达									
阴性或弱阳性	21	7.720	0.005	3.826 (0.893–4.594)	0.041	8.073	0.003	4.120 (0.855–3.876)	0.038
强阳性	33								
SPARC表达									
阴性或弱阳性	21	8.90	0.003	4.026 (0.893–4.594)	0.039	9.70	0.001	4.820 (0.855–3.876)	0.030
强阳性	33								

MMP9: 基质金属蛋白酶-9; SPARC: 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白; AJCC: 美国癌症联合会; OS: 总生存期; DFS: 无病生存期.

瘤分化程度的肝癌组织中具有统计学差异, $P<0.05$ (表2和3).

2.3 MMP9、SPARC的表达对肝癌患者OS和DFS的影响 单因素分析结果显示, MMP9、SPARC表达强阳性及高T分期、N分期、AJCC分期均是影响肝癌患者OS和DFS的独立预后因素, $P<0.05$. 多因素分析结果显示, MMP9、SPARC表达强阳性是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素, $P<0.05$. 如图1、表4所示.

3 讨论

原发性肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 发病率高, 预后差, 5年生存率仅5%左右^[13,14]. 肝癌的侵袭和转移是预后差及患者死亡的主要原因. 在肿瘤的侵袭和转移过程中, 细胞外基质和基质膜的降解是关键的一步, 癌细胞突破细胞基质和基质膜, 浸润周围组织、转

移入血管, 从而实现肿瘤的转移^[15-18]. 目前, 有大量研究表明MMP9、SPARC与细胞外基质和基质膜的降解有关. 本研究将以MMP9、SPARC建立肝癌复发预测模型, 为肝癌患者病情和预后评估提供帮助, 并为术后辅助治疗提供决策基础.

本研究发现, MMP9在肝癌组织中表达明显较高, 强阳性率显著高于癌旁肝组织, 且MMP9表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异. 以上结果提示MMP9在肝癌中发挥促癌作用, 肝癌组织中表达明显较高可为肝癌的诊断提供帮助; MMP9表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异, 提示MMP9可能促进肿瘤侵袭、转移, 有助于病情的判断. 进一步的单因素和多因素生存分析发现, MMP9表达强阳性是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素, 为肝癌预后的

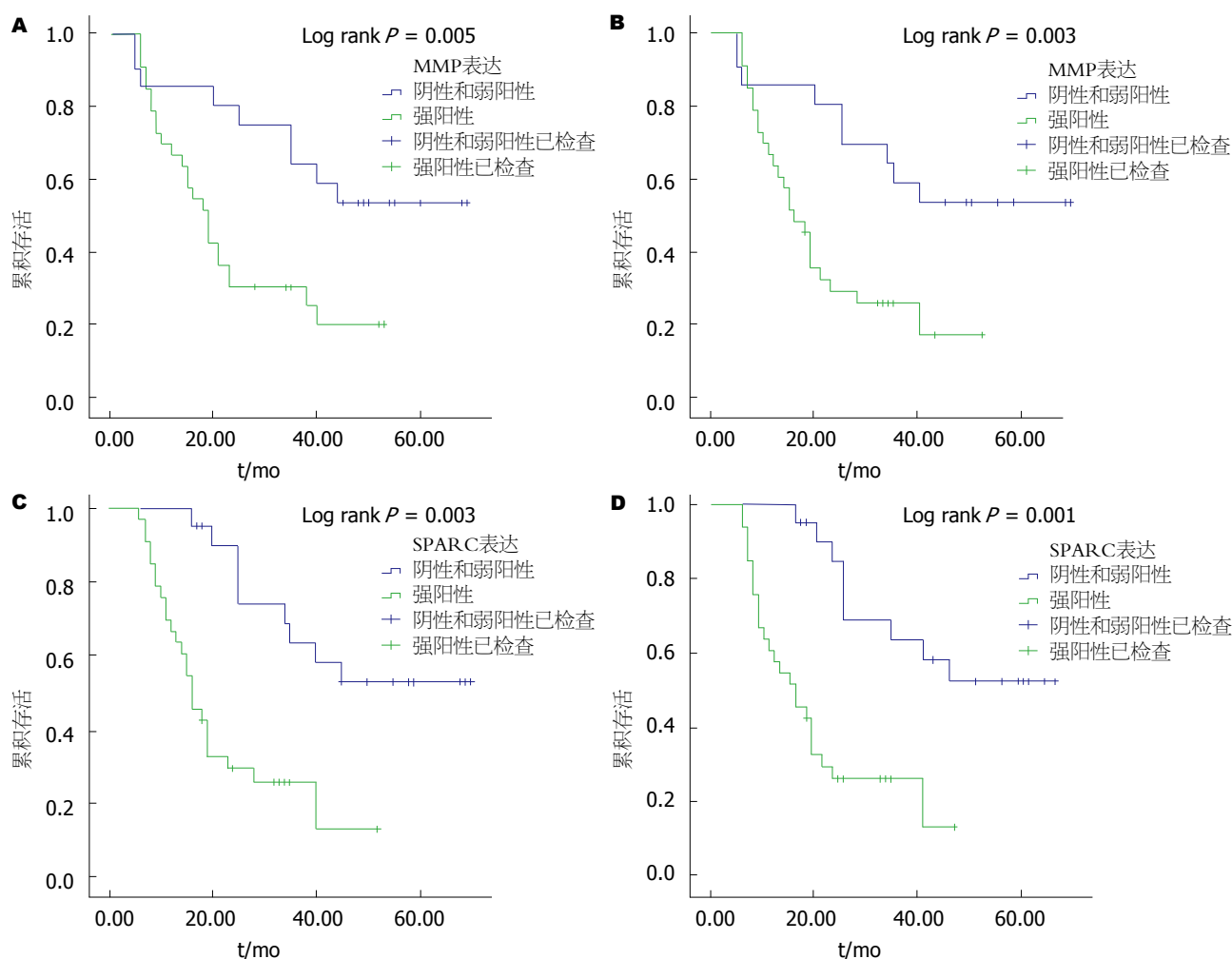


图 1 基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白的表达对肝癌患者总生存期和无病生存期的影响。A: 基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)表达对肝癌患者总生存期(overall survival, OS)的影响, MMP表达量越高, OS越低; B: MMP表达对肝癌患者无病生存期(disease-free survival, DFS)的影响, MMP表达量越高, DFS越低; C: 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)表达对肝癌患者OS的影响, SPARC表达量越高, OS越低; D: SPARC表达对肝癌患者DFS的影响, SPARC表达量越高, DFS越低。

判断提供参考。基质金属蛋白酶是一类钙离子依赖的蛋白水解酶, 能够降解细胞外基质, MMP9是其重要的组分, 能够通过多种作用在肿瘤的侵袭和转移中发挥作用, 如破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 调节肿瘤细胞和基质的黏附, 激活血浆纤维蛋白原和层粘连蛋白-5的活性, 促进生长因子分泌等, 从而降解细胞外基质和基质膜成分, 促进肿瘤血管生成, 加速肿瘤血管生长、侵袭和转移^[19-22]。作志远等^[23]研究发现, MMP9在肝癌组织中表达明显较高, 且与肿瘤微血管形成有关, 促进肝癌侵袭和转移。此外, 黄东等^[24]研究表明, MMP9在肝癌组织中表达明显较高, 可以作为肝癌, 尤其是早期肝癌的诊断指标。上述研究结果与本实验结果相似, 进一步证实了MMP9在肝癌进展中的作用。

本研究还发现, SPARC在肝癌组织中表达强阳性率和评分均显著高于正常肝组织, 且SPARC表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌

组织中具有差异。上述结果表明SPARC在肝癌组织中表达明显较高, 可能促进肿瘤侵袭、转移, 从而为肝癌的诊断和病情判断提供帮助。进一步的单因素和多因素生存分析发现, SPARC表达强阳性是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素, 可能为肝癌预后的判断提供参考。SPARC是一种具有多种功能的钙结合糖蛋白, 具有以下作用: 抗粘附, 促进肿瘤细胞和瘤体分离; 改变基质成分, 促进基底膜溶解和内皮细胞移动; 刺激血管生成和细胞生长; 从而促进肿瘤细胞侵袭和转移^[25-28]。江冬莲等^[29]研究发现, SPARC在结直肠癌组织中表达明显较高, 且与肿瘤分化、转移呈正相关, 提示SPARC在肿瘤的侵袭转移中发挥作用。Le等^[30]研究表达, SPARC在肝癌组织中显著高表达, 与肿瘤T分期、N分期和TNM分期呈正相关, 能够促进肿瘤细胞侵袭和转移。

总之, MMP9和SPARC在肝癌组织中表达均明显较高, 且在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分

化程度的肝癌组织中具有差异,是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素,可辅助建立肝癌复发预测模型,为肝癌患者病情和预后评估提供帮助,并为术后辅助治疗提供决策基础。

文章亮点

实验背景

原发性肝癌在我国发病率高,大部分患者就诊时已属于晚期,患者预后差,寻找原发性肝癌早期诊断、病情严重程度、预后评估的分子标志具有重大意义。已有学者发现基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)在原发性肝癌患者中表达明显升高,但MMP9、SPARC在原发性肝癌早期诊断、病情严重程度、预后评估中的作用尚不清楚。

实验动机

本研究采用原发性肝癌和癌旁正常肝组织进行免疫组化检测MMP9、SPARC的表达,并分析其表达与患者病情严重程度和预后的关系,旨在为临床判断提供客观参考。

实验目标

本研究通过检测原发性肝癌和癌旁正常肝组织中MMP9、SPARC的表达,并分析其表达与患者病情严重程度和预后的关系,为临床判断提供客观参考。

实验方法

本研究选取于我院进行肝癌切除术的54例原发性肝癌患者术后组织标本作为研究组,其中25例癌旁肝组织(均距离肿瘤边缘大于2 cm的组织)标本作为对照组。经两位具有10年以上工作经历的病理科专家确诊病理分级,并采用免疫组化方法检测MMP9、SPARC的表达,分析其表达与患者病情严重程度和预后的关系。本研究的独特之处在于从临床标本着手研究MMP9、SPARC的表达与患者病情严重程度和预后的关系。

实验结果

MMP9、SPARC强阳性表达是肝癌患者总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)的预后因素($P<0.05$)。

实验结论

本研究检测了原发性肝癌和癌旁组织中MMP9、SPARC的表达并分析其表达与患者病情严重程度和预

后的关系,这是此前业内学者所未曾涉及到的;通过本研究结论,证实了MMP9、SPARC在肝癌组织中表达明显较高,且在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异。MMP9、SPARC强阳性表达是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素,可能为肝癌严重程度和预后评估提供帮助。

展望前景

本研究得出了MMP9、SPARC在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异,且其强阳性表达是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素,可能为肝癌严重程度和预后评估提供帮助的结果,但是该研究结果应用于临床还有一段不短的路要走,还需要更多的临床实验进一步完善此结果。

致谢

感谢我院普外科各位老师对我的帮助,感谢病理科2位专家对免疫组化染色评分的判定!

4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Cho YK. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1835-6; author reply 1836-7 [PMID: 18691196 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01959_3.x]
- 4 Kim YS, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol* 2006; 59: 432-441 [PMID: 16690240 DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.03.007]
- 5 刘敏, 曾霞, 侯恩存, 王树声. Glypican3、MMP-9和MMP-14在原发性肝癌中的表达与临床意义. *重庆医学* 2014; 2: 173-176 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.02.016]
- 6 刘永伟, 吴向民. 血清AFP、CA199和CEA水平在肝癌诊断和预后中的作用. *检验医学* 2017; 32: 406-409 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2017.05.014]
- 7 刘毅, 王进, 陈雨信, 徐克森, 李海林. 基质金属蛋白酶-9在小鼠肝脏部分缺血再灌注并肝细胞癌门静脉转移模型中的表达及临床意义. *中华肝胆外科杂志* 2014; 20: 810-815 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2014.11.012]
- 8 肖英, 程爱兰. 细胞骨架在肿瘤侵袭转移中的研究进展. *中国肿瘤临床* 2016; 43: 1007-1011 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.22.828]
- 9 赵国军, 黄俊星. PEDF、CCR7和MMP9在食管癌中的研究进展. *现代肿瘤医学* 2014; 8: 1951-1954 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.08.65]
- 10 韩玮, 徐旋旋, 何大伟, 曹方, 丁厚中. SPARCL1基因对肝癌SMC-7721细胞增殖与凋亡的影响. *江苏大学学报(医学版)* 2016; 4 [DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y160076]

- 11 朱璐, 金平. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白与恶性肿瘤. 国际肿瘤学杂志 2010; 37: 504-507 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2010.07.008]
- 12 华红伟, 姜峰, 胡薇薇, 李静, 丁罡. 肝癌细胞中SPARC表达及其与糖酵解作用的相关性. 实用癌症杂志 2014; 9: 1045-1049 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2014.09.001]
- 13 Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 394-399 [PMID: 23070690 DOI: 10.3322/caac.21161]
- 14 Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458 [PMID: 20628345 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.100]
- 15 李振宇, 王伟林, 方哲平. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子CD147和基质金属蛋白酶9在肝癌中的表达及其临床意义. 肿瘤 2010; 30: 215-219 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2010.03.009]
- 16 邱峰, 费建平, 陆艺, 姜保成. miR-26a对肝癌细胞侵袭迁移能力的影响及初步机制的研究. 现代肿瘤医学 2016; 24: 878-881 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.06.008]
- 17 曹宽, 鲍仲明, 周新宇, 贾广宇, 张斌, 温泉, 王人颢. 乙型肝炎病毒X蛋白对肝癌细胞侵袭与迁移能力的作用及机制. 中华消化外科杂志 2017; 16: 177-182 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.013]
- 18 李聪, 邢秀亚, 张巍, 李京华, 王璇, 张洪海, 杨耿侠, 生守鹏, 孙玉. 肝癌中星形细胞上调基因1作用于microRNA-885-5p/基质金属蛋白酶9信号通路促进肝癌转移的机制研究. 中华消化外科杂志 2016; 15: 161-167 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.02.010]
- 19 程欣, 黄颖, 刘宁. 基质金属蛋白酶-9与结直肠癌. 国际肿瘤学杂志 2016; 43: 538-540 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2016.07.015]
- 20 刘瑞枝. 基质金属蛋白酶-9/基质金属蛋白酶-26在子宫内膜样腺癌中的表达与相关分析. 中国药物与临床 2016; 16: 1143-1146 [DOI: 10.11655/zgywylc.2016.08.017]
- 21 张秀景. 口腔恶性肿瘤中基质金属蛋白酶-9的功能变化. 安徽医药 2017; 21: 1172-1175 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.07.002]
- 22 陈丹, 王凯冰, 李加柱, 隋红. 原发性肝癌的抗血管生成靶向治疗现状与挑战. 中国肿瘤 2017; 26: 203-209 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.03.A008]
- 23 仵志远, 姜德清, 郝占伟. CD147和基质金属蛋白酶-9在肝细胞肝癌中的表达与微血管生成的相关性. 蚌埠医学院学报 2015; 40: 450-452 [DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.04.010]
- 24 黄东, 刘丹, 孙敏, 李恒, 陈秋菊, 陈登刚. 原发性肝癌组织基质金属蛋白酶-9和磷脂酰乙醇蛋白聚糖-3表达及临床病理意义. 中华实验外科杂志 2016; 33: 2200-2202 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.09.042]
- 25 黄海波, 赵燕, 杨树军. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白在食管癌中的研究进展. 国际肿瘤学杂志 2014; 41: 918-921 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2014.12.013]
- 26 冯颖, 杨雪, 王宪波. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白与原发性肝癌发生发展的关系. 临床肝胆病杂志 2018; 4: 419-423 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.02.045]
- 27 欧阳吟月, 乐勇, 张永法, 郭荣平, 石明. SPARC在肝癌中的表达及其临床意义. 实用癌症杂志 2016; 31: 701-703 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.05.002]
- 28 郑向文, 李文省, 刘景峰. 肝细胞肝癌组织中Bcl-2核表达和SPARC表达临床意义的探讨. 中国现代医学杂志 2013; 23: 58-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2013.24.013]
- 29 江冬莲, 曹仕琼, 江燕丽. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白、基质金属蛋白酶-2在结直肠癌和结直肠腺瘤中的表达及其临床意义. 临床内科杂志 2017; 34: 345-348 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2017.05.019]
- 30 Le Bail B, Faouzi S, Boussarie L, Guirouilh J, Blanc JF, Carles J, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Rosenbaum J. Osteonectin/SPARC is overexpressed in human hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 1999; 189: 46-52 [PMID: 10451487 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



有消化道症状糖尿病患者近端胃功能与血糖的关系

张月霞, 蓝宇

张月霞, 蓝宇, 北京积水潭医院消化内科 北京市 100035

张月霞, 主治医师, 主要从事消化动力及糖尿病胃轻瘫相关研究.

作者贡献分布: 此课题由蓝宇教授指导; 张月霞负责研究过程、数据整理及论文写作; 蓝宇与张月霞对此文所作贡献均等.

通讯作者: 蓝宇, 教授, 主任医师, 100035, 北京市西城区新街口东街31号, 北京积水潭医院消化内科. 13621014609@163.com
电话: 010-58398289

收稿日期: 2018-03-22

修回日期: 2018-05-10

接受日期: 2018-05-19

在线出版日期: 2018-06-18

Relationship between proximal gastric function and blood glucose in diabetic patients with and without gastrointestinal symptoms

Yue-Xia Zhang, Yu Lan

Yue-Xia Zhang, Yu Lan, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, the Fourth Medical College of Peking University, Beijing 100035, China

Correspondence to: Yu Lan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, the Fourth Medical College of Peking University, Beijing 100035, China. 13621014609@163.com

Received: 2018-03-22

Revised: 2018-05-10

Accepted: 2018-05-19

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of blood glucose on proximal stomach function in diabetic patients with and without

gastrointestinal symptoms.

METHODS

Fifty-four patients with DM were included in this study, including 24 males and 30 females, with a mean age of 61.3 years \pm 11.9 years. None of the subjects had any organic gastrointestinal disease. The patients were divided into two groups: those with gastrointestinal symptoms ($n = 28$) and those without ($n = 26$). Water load test was performed to determine the function of the proximal stomach. Fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PBG), and glycated hemoglobin (GHb) were also measured.

RESULTS

FBG and GHb were significantly higher in patients with gastrointestinal symptoms than in those without ($P < 0.05$). There was a negative correlation between threshold drinking volume and FBG, PBG, or GHb in patients with gastrointestinal symptoms ($r = -0.44, -0.46$, and -0.64 , respectively, $P < 0.05$). There was a negative correlation between satiety drinking volume and PBG or GHb ($r = -0.46$ and -0.60 , respectively).

CONCLUSION

High blood glucose might play a role in proximal gastric dysfunction in diabetic patients.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes mellitus; Dyspepsia; Proximal stomach; Blood glucose

Zhang YX, Lan Y. Relationship between proximal gastric function and blood glucose in diabetic patients with and without gastrointestinal symptoms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1044-1048 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1044.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1044>

摘要

目的

观察有无消化道症状糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者近端胃功能特点; 了解有或无消化道症状的DM患者血糖控制情况; 研究血糖对DM患者近端胃功能的互相影响。

方法

54例DM患者, 男性24人, 女性30人, 平均年龄61.3岁 \pm 11.9岁, 所有受试者均除外胃肠道器质性疾病, 根据DM上消化道症状的有无将之分为二组: 无消化道症状DM组($n=26$)及有胃肠症状DM组($n=28$), 受试者行饮水试验, 并用B超分别测量两次饮水后近端胃及远端胃的周长与面积; 同一天测空腹、餐后血糖及糖化血红蛋白。

结果

(1)有胃肠症状组饮水差值、胃底面积差值、胃底周长差值显著低于无症状组, 其饱感阈值饮水量、最大耐受饮水量显著低于无症状组; (2)有胃肠症状组空腹血糖及糖化血红蛋白明显高于无症状组; (3)有症状组饱感阈值与空腹血糖、餐后血糖及GHb均成负相关; 最大耐受饮水量与餐后血糖及GHb值成负相关。

结论

DM患者存在近端胃功能损害; 有上消化道症状DM患者血糖控制情况差于无症状组; 血糖控制不良可能影响患者近端胃功能。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 糖尿病; 消化不良; 近端胃; 血糖

核心提要: 糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者近端胃功能损害与上消化道症状及血糖控制情况明显相关, 互相影响。研究三者之间的关系, 以期通过控制血糖, 改善胃肠道症状, 或通过治疗胃肠道症状, 改善近端胃功能, 使DM患者血糖得到更好控制。

张月霞, 蓝宇. 有消化道症状糖尿病患者近端胃功能与血糖的关系. 世界华人消化杂志 2018; 26(17): 1044-1048 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1044.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1044>

0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者长期高血糖可导致机体上持久不可逆的功能和结构改变, 胃肠功能紊乱是其中一种, 临床可表现为腹胀、早饱、恶心、呕

吐、上腹痛等症状。以往研究发现消化道症状的出现不仅与动力因素有关^[1,2], 也与近端胃的适应性功能障碍以及感知功能异常相关^[3,4]。消化道症状的出现是否会影响血糖的控制, 以及血糖控制不良对近端胃功能的影响鲜见相关报道。电子恒压器法是检测近端胃功能的“金标准”^[5], 但因各种原因, 其应用受到一定限制, 近年饮水负荷实验(water load test, WLT)联合B超检查因其方便, 与恒压器法相关性好, 无创伤且符合生理状态而逐渐被越来越多的研究者采用, 并逐渐应用于临床检查。

本研究将DM患者根据上消化道症状情况进行分组, 分别检测DM患者的近端胃功能并同时检测血糖指标, 以探索它们之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 54例DM患者, 男性24例, 女性30例, 年龄43-76岁, 平均年龄61.3岁 \pm 11.9岁, 所有患者均为门诊就诊患者, 均符合2016年ADA诊断标准^[6]即症状加空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L或OGTT2 h ≥ 11.1 mmol/L的2型DM患者。均除外消化性溃疡、肿瘤等器质性消化系统疾病。

入选的DM患者在进行检查前要签知情同意书, 填写消化道症状评分表, 其胃肠道症状包括上腹不适、上腹胀、上腹痛、嗝气、早饱、恶心、呕吐、返酸、烧心等, 并分别对上述症状进行4分法评分, 按严重程度计0-3分: 0分为无症状; 1分为轻度, 症状轻, 需注意才能感觉到; 2分为中度, 自觉症状明显, 但不影响工作生活; 3分为重度, 自觉症状明显, 影响工作生活。按频度计0-3分: 0分为不发作; 1分为每周发作1-3次; 2分为每周发作4-6次; 3分为 >1 次/d或持续。胃肠道症状总积分由每项不适症状的频度与程度求和确定, 积分 ≥ 6 分者纳入有症状组。

54例DM患者据上消化道症状的有无分为两组, 1. 无上消化道症状DM组(26例)。2. 有上消化道症状DM组(28例, 症状积分 ≥ 6 分)。

1.2 方法 近端胃功能测定, 采用水负荷试验(为减少误差, 每次均由同一位高年资大夫测量B超值), 受试者空腹8 h以上, 以100 mL/20 s的速度饮37℃白开水, 分别记录出现饱感时的饮水量(阈值饮水量)和饮至不能再饮或出现不适症状时的饮水量(饱足饮水量)。达到阈值和饱足饮水量时, 以LOGIQ9型B超(美国GE公司)分别测量并计算出近端胃(胃底)和远端胃(胃窦)的横截面积和周长, 计算饱足与阈值饮水量时近、远端胃周长和面积变化的差值。

血糖检测, 试验当日, 每例患者均进行HbA1c检

表 1 有症状组与无症状组糖尿病组血糖指标比较

分组	n	FBG (mmol/L)	PBG (mmol/L)	GHb (%)
无症状组	26	7.2 ± 1.1	9.2 ± 2.5	6.3 ± 0.7
有症状组	28	8.7 ± 2.8 ^a	11.0 ± 4.3	7.55 ± 1.7 ^a

^a*P*<0.05, 与无症状组比较. FBG: 空腹血糖; PBG: 餐后血糖(2 h); GHb%: 糖化血红蛋白%.

表 2 有症状组与无症状组近端胃功能与血糖的关系

分组	饱感阈值	最大耐受	饮水差值	S底差	S窦差	C底差	C窦差
有症状组							
FBG	-0.44 ^a	-0.39	-0.21	-0.05	-0.26	0.06	0.00
PBG	-0.46 ^a	-0.46 ^a	-0.33	-0.26	0.03	-0.12	0.29
GHb%	-0.64 ^a	-0.60 ^a	-0.39	-0.32	-0.11	-0.08	0.11
无症状组							
FBG	0.17	0.01	-0.25	-0.03	0.06	0.03	0.13
PBG	0.22	0.20	-0.10	0.25	-0.11	0.27	-0.12
GHb%	-0.19	-0.27	-0.30	0.03	-0.31	0.10	-0.26

^a*P*<0.05, 与无症状组比较. FBG: 空腹血糖; PBG: 餐后血糖(2 h); GHb%: 糖化血红蛋白%.

测, 并分别测空腹及餐后2 h患者血糖水平, 采用快速血糖测定方法, 取患者指尖血一滴于血糖试纸上, 即可读取血糖数值.

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件, 计量资料的分析采用*t*检验或单因素方差分析, 相关性分析采用直线回归分析, *P*<0.05为差异有显著性

2 结果

2.1 不同组DM患者血糖特点 有症状DM组与无症状组比较, 空腹血糖、糖化血红蛋白较无症状DM组明显升高(*P*<0.05), 有症状组餐后血糖也较无症状组高, 但无统计学意义(*P* = 0.06)(表1).

2.2 血糖对近端胃功能的关系 有症状DM组中, 空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白与饱感阈值饮水量成负相关, 相关系数分别为-0.44, -0.46, -0.64(*P*<0.05). 餐后血糖、糖化血红蛋白与最大耐受饮水量成负相关, 相关系数分别为-0.46, -0.60(*P*<0.05). 空腹血糖与最大耐受饮水量有相关趋势, 但未达统计学标准(*P* = 0.06, *r* = -0.39), 未发现血糖与饮水差值及B超测得的各近端胃指标相关; 无症状DM患者中, 血糖各指标与近端胃功能各指标均无相关性(表2).

3 讨论

DM患者长期高血糖可导致胃肠道结构及功能紊乱, 以往对导致上述胃肠功能障碍的动力因素研究较多, 但

并非所有的胃肠症状均由运动功能障碍导致, 部分患者与近端胃的适应功能障碍及感知功能异常有关, 蓝宇教授曾用核素法测定不同阶段DM大鼠的胃排空, 发现早期DM大鼠近端胃排空加速, 远端胃充盈时间缩短, 而后期较前期减慢^[7], 其也对不同阶段DM患者行核素胃排空, 发现早期无胃肠症状及并发症的DM患者近端胃排空速率明显增加, 与动物实验一致^[8], 张月霞、蓝宇等^[9]在饮水负荷实验研究中, 发现DM患者近端胃对饮水后体积扩张的适应性舒张功能减退, 与Undeland等^[10]的研究显示DM时气囊扩张不能引起胃底正常松弛的结果相一致. DM引起近端胃功能障碍的原因很多, 其中对自主神经损伤引起损伤研究较多^[11,12], 对高血糖本身引起近端胃功能障碍研究较少. 曾有高血糖对DM胃动力影响的报道, 示高血糖可影响胃电起步点, 使胃电节律紊乱, 胃窦收缩减弱, 减慢DM患者胃排空^[13,14], 而Camilleri^[15]和柯美云等^[16]研究示不同阶段血糖对胃排空的影响不同, 早期血糖越高, 排空越快, 中期影响因素较多, 作用结果不定, 后期神经病变重, 不可逆, 胃排空延缓, 而血糖水平的高低已不是主要的影响因素. 但关于血糖对近端胃功能的影响尚未见相关报道. 本试验对近端胃功能与血糖各指标行相关性分析, 发现, 有症状组患者饱感阈值与空腹血糖, 餐后血糖及糖化血红蛋白成负相关, 即血糖值越高, 患者阈值饮水量减少, 可以说明, 长期的高血糖是造成全身各种并发症的始动因素, 包括近端胃功能异常. 但血糖对

近端胃功能的直接影响尚无明确的解释, 可能与血糖影响胃肠激素及神经递质的释放有关。同时血糖升高, 阈值饮水量及最大耐受饮水量减少, 即胃的容受性与感觉阈值均下调, 患者进食量减少, 限制血糖进一步升高, 对机体是一种负反馈调节。

本研究发现有症状组空腹血糖及糖化血红蛋白均显著高于无症状组, 入选的患者均已明确诊断DM, 并已对血糖进行干预和监测, 说明消化道并发症的出现, 影响食物的吸收及药物的药代动力学, 使药物与进食后血糖高峰不匹配, 造成血糖控制不良。也说明DM患者随着病程延长, 胰岛破坏逐渐加重, 并发症逐步出现(包括消化道并发症), 均对血糖产生不利的影响。

进一步研究DM消化道症状与近端胃功能的关系, 并了解其与血糖的相互影响, 以期通过控制血糖, 改善胃肠道症状, 或治疗胃肠道症状, 改善近端胃功能, 使DM患者血糖得到更好控制, 对临床治疗有较好的指导意义。

文章亮点

实验背景

糖尿病(diabetes mellitus, DM)胃肠功能紊乱临床可表现为腹胀、早饱、恶心、呕吐、上腹痛等症状。以往研究发现消化道症状的出现不仅与动力因素有关, 也与近端胃的适应性功能障碍以及感知功能异常相关, 消化道症状的出现是否会影响血糖的控制, 以及血糖控制不良对近端胃功能的影响鲜见相关报道。

实验动机

本研究根据症状严重程度分组, 分别检测DM患者的近端胃功能并同时检测血糖指标, 以探索三者之间的关系。以期通过控制血糖, 改善胃肠道症状, 或治疗胃肠道症状, 改善近端胃功能, 使DM患者血糖得到更好控制。

实验目标

观察有无消化道症状DM患者近端胃功能特点, 了解DM患者血糖控制情况, 研究血糖对DM患者近端胃功能的互相影响。

实验方法

受试者行饮水试验联合B超测量近端胃功能, 具有无创及符合生理的优点。

实验结果

有胃肠症状组近端胃功能测得值显著低于无症状组;

有胃肠症状组空腹血糖及糖化血红蛋白明显高于无症状组; 有症状组饱感阈值与空腹血糖、餐后血糖及GHb均成负相关; 最大耐受饮水量与餐后血糖及GHb值成负相关。

实验结论

DM患者存在近端胃功能损害, 有上消化道症状DM患者血糖控制情况差于无症状组, 而血糖控制不良可能影响患者近端胃功能。

展望前景

长期的高血糖是造成全身各种并发症的始动因素, 包括近端胃功能异常。同时血糖升高, 近端胃功能减退, 患者进食量减少, 限制血糖进一步升高, 对机体是一种负反馈调节。消化道并发症的出现, 影响食物的吸收及药物的药代动力学, 使药物与进食后血糖高峰不匹配, 造成血糖控制不良。也说明DM患者随着病程延长, 胰岛破坏逐渐加重, 并发症逐步出现(包括消化道并发症), 均对血糖产生不利的影响。进一步研究DM消化道症状与近端胃功能的关系, 并了解其与血糖的相互影响, 以期通过控制血糖, 改善胃肠道症状, 或治疗胃肠道症状, 改善近端胃功能, 使DM患者血糖得到更好控制, 对临床治疗有较好的指导意义。

参考文献

- 1 柯美云. 胃肠功能和动力障碍研究进展. 现代消化及介入诊疗 2004; 1: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2004.01.001]
- 2 Tack J, Carbone F, Rotondo A. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 499-505 [PMID: 26406565 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000220.]
- 3 张月霞, 蓝宇. 有上消化道症状的糖尿病患者近端胃功能受损情况分析. 中华全科医师杂志 2016; 15: 205-207 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2016.03.013]
- 4 Troncon LE, Rosa-e-Silva L, Oliveira RB, Iazigi N, Gallo L Jr, Foss MC. Abnormal intragastric distribution of a liquid nutrient meal in patients with diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1421-1429 [PMID: 9690375]
- 5 Ang D. Measurement of gastric accommodation: a reappraisal of conventional and emerging modalities. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 287-291 [PMID: 21624107 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01690.x]
- 6 Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Comment on American Diabetes Association. Approaches to Glycemic Treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl. 1): S52-S59. *Diabetes Care* 2016; 39: e86-e87 [PMID: 27222559 DOI: 10.2337/dc15-2829]
- 7 蓝宇, 柯美云, 侯敏, 郭建强, 陈杰, 梁晓春. 糖尿病大鼠胃肌间神经丛及平滑肌的形态改变. 中国糖尿病杂志. 2003; 11: 395-398 [DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2003.06.005]
- 8 蓝宇, 柯美云, 朱朝晖, 李方, 谷成明. 糖尿病不同阶段胃运动功能的临床研究. 中华消化杂志 2001; 21: 716-719 [DOI: 10.3760/j.issn:0254-1432.2001.12.004]
- 9 张月霞, 蓝宇. 糖尿病消化不良患者症状及其与近端胃功能的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2192-2194 [DOI: 10.3969/

- j.issn.1009-3079.2009.21.014]
- 10 Undeland KA, Hausken T, Gilja OH, Aanderud S, Berstad A. Gastric meal accommodation studied by ultrasound in diabetes. Relation to vagal tone. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 236-241 [PMID: 9548614]
- 11 Azpiroz F, Malagelada C. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia* 2016; 59: 404-408 [PMID: 26643877 DOI: 10.1007/s00125-015-3831-1]
- 12 张月霞, 蓝宇. 不同时期糖尿病患者自主神经功能及其对近端胃功能的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4534-4538 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i29.4534]
- 13 Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Prognosis of diabetic gastroparesis--a 25-year evaluation. *Diabet Med* 2013; 30: e185-e188 [PMID: 23350946 DOI: 10.1111/dme.12147]
- 14 Schwartz JG, Green GM, Guan D, McMahan CA, Phillips WT. Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 468-471 [PMID: 8732711]
- 15 Camilleri M. Advances in diabetic gastroparesis. *Rev Gastroenterol Disord* 2002; 2: 47-56 [PMID: 12122960]
- 16 柯美云, 蓝宇. 糖尿病胃肠并发症的动力障碍及其机制. *中华内分泌代谢杂志* 2003; 19: 164-165 [DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2003.03.002]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}¹, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学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*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *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。

高脂血症性急性胰腺炎患者进行早期降脂治疗的临床效果

覃艳琼, 沈莹, 万鸿

覃艳琼, 沈莹, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院老年病科
湖北省武汉市 430077

万鸿, 黄冈市中心医院肿瘤科 湖北省黄冈市 438000

覃艳琼, 主治医师, 研究方向为老年病.

作者贡献分布: 本文写作及数据、课题设计、研究过程及数据分析均由覃艳琼、沈莹及万鸿共同完成.

通讯作者: 沈莹, 主治医师, 430077, 湖北省武汉市武昌区沿湖大道, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院老年病科. 2620268@qq.com

收稿日期: 2018-03-26

修回日期: 2018-04-28

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-18

Clinical effects of early lipid-lowering therapy in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis

Yan-Qiong Qin, Ying Shen, Hong Wan

Yan-Qiong Qin, Shen Ying, Department of Geriatrics, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Hong Wan, Department of Oncology, Huanggang Central Hospital, Huanggang 438000, Hubei Province, China

Correspondence to: Ying Shen, Attending Physician, Department of Geriatrics, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuchang District, Yanhu Dadao, Wuhan 430077, Hubei Province, China. 2620268@qq.com

Received: 2018-03-26

Revised: 2018-04-28

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of early lipid-lowering therapy in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP) to provide a basis for the clinical use of various lipid-lowering therapies in patients with HLP.

METHODS

Two hundred and ninety patients with HLAP randomly selected between January 2014 and July 2016 were divided into a control group and a study group. Both groups were given conventional treatment, and the study group additionally underwent secondary membrane separation plasmapheresis. All patients were treated for one month. The rating scores [Ramson, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), and modified computed tomography severity index (MCTSI)], blood rheology parameters (high cut whole blood viscosity, low cut whole blood viscosity, specific plasma viscosity, fibrinogen, hematocrit, platelet aggregation rate, and erythrocyte sedimentation rate), and specific indicators [serum amylase, urine amylase, serum calcium, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were compared between the two groups of patients.

RESULTS

After treatment, correlation analysis showed that serum triglycerides were significantly correlated with Ramson score, APACHE II score, MCTSI score, whole blood viscosity, high shear whole blood viscosity, blood plasma viscosity, fibrinogen, hematocrit, platelet aggregation rate, erythrocyte sedimentation rate, serum amylase, urinary amylase, blood calcium, IL-6, and TNF- α in HLP patients ($P < 0.05$). Ranson score, APACHE II score, Balthazar CT score, whole blood viscosity, high shear whole blood

viscosity, plasma viscosity, fibrinogen, hematocrit, platelet aggregation rate, erythrocyte sedimentation rate, serum amylase, urinary amylase, blood calcium, IL-6, and TNF- α differed significantly between before and after treatment in both groups ($P < 0.05$). After treatment, Ranson score, APACHE II score, Balthazar CT score, whole blood viscosity, high shear whole blood viscosity, hematocrit, serum amylase, urinary amylase, IL-6, and TNF- α were significantly better in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Serum triacylglycerol levels were significantly decreased in both groups after treatment. Serum triacylglycerol level in the study group ($0.31 \text{ mmol/L} \pm 0.14 \text{ mmol/L}$) was significantly higher than that in the control group ($0.62 \text{ mmol/L} \pm 0.11 \text{ mmol/L}$; $P < 0.05$).

CONCLUSION

Early lipid-lowering therapy is more effective than conventional treatment in patients with HLAP and worthy of clinical application.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hyperlipidemic acute pancreatitis; Early; Lipid-lowering therapy

Qin YQ, Shen Y, Wan H. Clinical effects of early lipid-lowering therapy in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1049-1055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1049.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1049>

摘要

目的

了解高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLP)患者进行早期降脂治疗的临床效果, 为各种降脂治疗方法应用于HLP患者提供理论经验。

方法

随机抽取2014-01/2016-07之间, 对290例高脂血症性胰腺炎患者进行研究, 根据其入院单双日均分为对照组(常规治疗)和实验组(常规疗法基础上采用二次膜分离血浆置换), 均进行为期1 mo的治疗, 比较两组患者量表评分[Ramson、急性生理和慢性健康状况评分系统评分(acute physiology and chronic health evaluation II score, APACHE II)、MCTSI量表]; 血流流变学指标(高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率); 特异性指标[血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)]的差异。

结果

治疗后, HLP患者血清甘油三酯含量与其他指标(Ramson评分、APACHE II评分、MCTSI评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α)进行相关性分析, 均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前、治疗后分别进行比较, Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后比较, 实验组和对照组之间Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血细胞比容、血清淀粉酶、尿淀粉酶、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且实验组患者各项评分均好于对照组。两组患者治疗后, 血清三酰甘油均有明显下降, 实验组 $0.31 \text{ mmol/L} \pm 0.14 \text{ mmol/L}$ 患者治疗后血清三酰甘油高于对照($0.62 \text{ mmol/L} \pm 0.11 \text{ mmol/L}$), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

对HLP患者进行早期降脂治疗, 相比常规治疗方法的疗效更好, 值得在临床上推广应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高脂血症性急性胰腺炎; 早期; 降脂治疗

核心提要: 严重的高脂血症是急性胰腺炎的独立危险因素, 对患有高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLP)患者进行早期降脂治疗具有非常重要的意义。本研究使用新型治疗技术对HLP患者血清进行置换, 探讨早期降脂对HLP的治疗效果。

覃艳琼, 沈莹, 万鸿. 高脂血症性急性胰腺炎患者进行早期降脂治疗的临床效果. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1049-1055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1049.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1049>

0 引言

随着人们饮食结构及生活方式的改变, 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLP)的发病率和病死率逐年升高^[1]。Klatskin(1952年)提出, 高脂血症是高脂胰腺炎发生和发展的重要病因, 由于高脂血症常见于应激和炎性反应时, 所以高脂血症即是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的原发病因, 又是AP常见并发症, 两者呈现出显著双向相关性^[2,3]。有研

究显示, HLP以血清三酰甘油(triglyceride, TG)升高为主, 而与血清胆固醇无关^[4-6]。有学者研究显示, 与其他病因的AP相比, HLP的严重程度和并发症发生率更高, 且严重的高脂血症是复发性胰腺炎和AP的独立危险因素, 但在临床实践中常会误判^[7-9]。因此, 对患有HLP患者进行早期降脂治疗具有非常重要的意义。2014-01/2016-07之间, 在我院消化内科进行住院治疗的145例高脂血症性胰腺炎患者, 采用二次膜分离血浆置换等方法进行为期1 mo的治疗, 并检测相关指标, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2014-01/2016-07在我院消化内科进行住院治疗的290例高脂血症性胰腺炎患者。诊断标准^[10]: 参照《中国急性胰腺炎诊断指南(2013年)》中对HLP的具体诊断方法: 符合疾病呕吐、腹痛等临床表现, 患者血清甘油三酯浓度大于11.30 mmol/L或者血清甘油三酯浓度处于5.65-11.30 mmol/L之间, 同时要求患者血清呈现为乳糜状。

血浆置换仪器为IQ全自动血浆净化仪(日本), 抗凝剂为低分子肝素钠(剂量4000-6000 IU), 置换液为自配溶液(4 L/h, 180 mL/min)。

纳入标准: 患者急性发病, 48 h内入院治疗; 排除有胆石症的患者; 患者无药物禁忌; 患者无严重并发症; 一般情况可, 无严重并发症。

排除标准: 排除临床资料不完整的患者; 排除胆源性的HLP患者; 排除有胆管手术史或疾病史的患者; 排除有肾功能不全、心肺功能不全或恶性肿瘤的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 对照组: 患者采取常规性的临床治疗, 日常用药为: 奥曲肽(0.60 mg奥曲肽+500 mL生理盐水, 进行微量静脉泵的持续泵注, 泵速为25.50 μ g/h)、乌司他丁(20万U乌司他丁+250 mL 5%的葡萄糖溶液, 进行静脉滴注, 滴速为45滴/min), 如上两种药物均为一天使用一次, 乌司他丁连续使用3 d后减量至每次10万U。其他措施包括: 禁食(以控制胰腺的分泌); 加用抗生素控制感染; 肠外进行营养支持; 联用质子泵抑制剂对患者胃酸分泌进行抑制; 长期卧床患者需要进行化痰治疗(可以采用雾化吸入等方式); 改善患者微循环, 针对于有呼吸障碍的患者可以对其进行呼吸机的机械通气。

实验组: 入组的所有患者无论病情轻重, 均接受二次膜分离血浆置换治疗, 方法为: 患者均主要进行二次膜分离血浆置换(double filtration plasmapheresis, DFPP)治疗^[11]。常规穿刺周围血液, 建立体外循环, 从血管引出的血液首先进入血浆分离器, 分离出的血浆进入选

择性血浆成分分离器, 去除血清中甘油三酯, 血浆中其他正常成分与患者血细胞混合后重新输入体内。以血清中甘油三酯降低至5.65 mmol/L为最终治疗目标。同时辅以体液和电解质补充、纠正酸碱平衡紊乱、禁食和肠胃减压等治疗措施, 治疗周期1 mo。

1.2.2 数据采集: 患者入院初进行基本资料的数据采集, 于治疗前、治疗5天后分别进行两次相关指标的检测。基本资料包括患者的性别、年龄、体质指数、职业等。血流流变学指标包括高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率。特异性指标包括血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)。量表评分包括Ramson、APACHE II、MCTSI三种量表, 具体如下: (1)Ranson量表^[12]: 为20世纪70年代初提出的一项针对于急性胰腺炎病情评估的评分系统, 具体包括入院时5项和48 h的6项临床指标; (2) APACHE II量表^[13]: 急性生理与慢性健康评分(Acute physiology and chronic health evaluation), 为一类广泛应用于HLP患者病情严重程度的评估方法; (3) Balthazar CT量表^[14]: 局部评估系统被认为是诊断胰腺坏死的金标准, 根据急性胰腺炎分级和胰腺坏死程度将病情分为三级。

统计学处理 采用统计软件SPSS18.0建立数据库并分析, 两组计量资料的比较使用 t 检验, 两变量的相关性采用Pearson相关性分析, 检验水准取0.05, 双侧概率。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 对照组患者共145例, 男性74例(占51.0%)、女性71例(占49.0%); 年龄50-63岁之间, 平均年龄61.08岁 \pm 4.05岁, BMI平均值23.60 kg/m² \pm 1.98 kg/m²。实验组患者共145例, 男性71例(占49.0%)、女性74例(占51.0%); 年龄52-65岁之间, 平均年龄62.13岁 \pm 3.16岁; BMI平均值23.59 kg/m² \pm 2.69 kg/m²。

治疗前, 高脂血症性胰腺炎患者血清甘油三酯含量仅与高切全血黏度(Pearson = 0.522, P = 0.000)、血小板聚集率(Pearson = 0.519, P = 0.000)、红细胞沉降率(Pearson = 0.638, P = 0.000)、血清淀粉酶(Pearson = 0.711, P = 0.000)存在显著相关性。

治疗后, 高脂血症性胰腺炎患者血清甘油三酯含量与其他各指标进行相关性分析, 其相关系数和概率分别是: Ramson评分(Pearson = 0.621, P = 0.000)、APACHE II评分(Pearson = 0.553, P = 0.000)、MCTSI评分(Pearson = 0.560, P = 0.000)、高切全血黏度(Pearson = 0.636, P = 0.000)、低切全血黏度(Pearson = 0.820, P = 0.000)、血浆比黏度(Pearson = 0.517, P =

表 1 高脂血症性胰腺炎患者治疗前、后疾病严重程度评分的比较

分组	Ranson评分	APACHE II 评分	Balthazar CT评分
实验组			
治疗前	1.46 ± 0.08	13.28 ± 3.09	4.56 ± 0.47
治疗后	2.52 ± 0.67	6.23 ± 2.11	2.45 ± 0.31
<i>t</i>	18.917	22.689	45.127
<i>P</i>	0.000 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹
对照组			
治疗前	1.45 ± 0.07	13.28 ± 3.09	4.55 ± 0.45
治疗后	1.98 ± 0.32	10.37 ± 2.30	3.06 ± 0.42
<i>t</i>	21.689	9.097	28.656
<i>P</i>	0.000 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹
两组比较			
治疗前: <i>t</i> (<i>P</i>)	1.133 (0.258)	0.000 (1.000)	0.185 (0.427)
治疗后: <i>t</i> (<i>P</i>)	8.758 (0.000) ²	15.972 (0.000) ²	14.071 (0.000) ²

¹表示治疗前和治疗后比较显示差异显著; ²表示两组比较显示差异显著. APACHE II: 急性生理和慢性健康状态评分系统评分.

表 2 高脂血症性胰腺炎患者治疗前后血流流变学指标的比较

时间	高切全血黏度(mPa/s)	低切全血黏度(mPa/s)	血浆比黏度(%)	纤维蛋白原(g/L)	血细胞比容(%)	血小板聚集率(%)	红细胞沉降率(mm/h)
治疗前	7.24 ± 0.69	8.31 ± 1.23	2.08 ± 1.32	3.80 ± 1.12	60.09 ± 8.04	74.60 ± 15.33	23.62 ± 13.22
治疗后	6.42 ± 0.51	7.50 ± 1.08	1.70 ± 1.52	3.32 ± 1.09	52.33 ± 8.52	61.35 ± 15.09	17.30 ± 8.89
<i>t</i>	24.290	5.959	2.273	3.698	7.977	7.417	3.793
<i>P</i>	0.000 ¹	0.000 ¹	0.024 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹
治疗前	7.25 ± 0.63	8.29 ± 1.25	2.10 ± 1.34	3.81 ± 1.14	60.10 ± 8.03	74.62 ± 15.29	23.64 ± 13.18
治疗后	6.70 ± 0.50	7.92 ± 0.52	1.75 ± 1.33	3.35 ± 0.09	54.35 ± 7.24	62.44 ± 11.02	18.59 ± 6.47
<i>t</i>	8.234	3.291	2.232	4.844	6.404	7.782	4.142
<i>P</i>	0.000 ¹	0.001 ¹	0.026 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹
治疗前: <i>t</i> (<i>P</i>)	0.129 (0.898)	0.137 (0.891)	0.128 (0.898)	0.075 (0.940)	0.011 (0.992)	0.011 (0.992)	0.013 (0.990)
治疗后: <i>t</i> (<i>P</i>)	4.721 (0.000) ²	4.219 (0.000) ²	0.298 (0.766)	0.330 (0.741)	2.176 (0.030) ²	0.702 (0.483)	1.413 (0.159)

¹表示治疗前和治疗后比较显示差异显著; ²表示两组比较显示差异显著.

0.000)、纤维蛋白原(Pearson = 0.585, *P* = 0.000)、血细胞比容(Pearson = 0.749, *P* = 0.000)、血小板聚集率(Pearson = 0.426, *P* = 0.000)、红细胞沉降率(Pearson = 0.417, *P* = 0.000)、血清淀粉酶(Pearson = 0.805, *P* = 0.000)、尿淀粉酶(Pearson = 0.622, *P* = 0.000)、血钙(Pearson = 0.786, *P* = 0.000)、IL-6(Pearson = 0.547, *P* = 0.000)、TNF-α(Pearson = 0.683, *P* = 0.000).

2.2 高脂血症性胰腺炎患者治疗前、后血清三酰甘油水平的比较 实验组患者血清三酰甘油比较, 治疗前0.86 mmol/L ± 0.20 mmol/L、治疗后0.31 mmol/L ± 0.14 mmol/L的差异有统计学意义(*t* = 27.128, *P* = 0.000), 对照组患者血清三酰甘油比较, 治疗前0.84 mmol/L ± 0.17 mmol/L、治疗后0.62 mmol/L ± 0.11 mmol/L的差异有统计学意义(*t* = 13.083, *P* = 0.000). 治

疗后比较, 实验组患者0.31 mmol/L ± 0.14 mmol/L血清三酰甘油低于对照组患者0.62 mmol/L ± 0.11 mmol/L, 差异有统计学意义(*t* = 20.966, *P* = 0.000).

2.3 高脂血症性胰腺炎患者治疗前、后疾病严重程度评分的比较 两组患者治疗前、治疗后分别进行比较, Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分的差异均有统计学意义(均有*P* < 0.05); 治疗后比较, 实验组和对照组之间Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分的差异均有统计学意义(均有*P* < 0.05), 且实验组患者各项评分均好于对照组(表1).

2.4 高脂血症性胰腺炎患者治疗前、后血流流变学指标的比较 两组患者治疗前、治疗后分别进行比较, 高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率含量

表 3 高脂血症性胰腺炎患者特异性指标含量的比较

分组	血清淀粉酶 (U/L)	尿淀粉酶 (U/L)	血钙 (mmol/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
实验组					
治疗前	886.80 \pm 113.25	852.13 \pm 105.62	2.15 \pm 1.02	143.30 \pm 10.23	402.33 \pm 13.45
治疗后	237.22 \pm 23.15	429.35 \pm 69.28	2.07 \pm 0.52	83.55 \pm 6.85	309.52 \pm 14.22
t	67.669	40.304	0.841	58.440	25.775
P	0.000 ¹	0.000 ¹	0.401	0.000 ¹	0.000 ¹
对照组					
治疗前	886.85 \pm 113.31	852.10 \pm 105.59	2.18 \pm 0.99	143.33 \pm 10.26	402.37 \pm 13.42
治疗后	338.16 \pm 20.47	466.38 \pm 52.76	2.01 \pm 0.30	94.09 \pm 6.88	315.30 \pm 9.42
t	57.381	39.349	1.979	47.998	63.946
P	0.000 ¹	0.000 ¹	0.049 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹
两组比较					
治疗前: $t(P)$	0.004 (0.997)	0.002 (0.998)	0.254 (0.800)	0.025 (0.980)	0.025 (0.980)
治疗后: $t(P)$	39.333 (0.000) ²	5.120 (0.000) ²	1.203 (0.230)	47.128 (0.000) ²	4.080 (0.000) ²

¹表示治疗前和治疗后比较显示差异显著; ²表示两组比较显示差异显著。

的差异均有统计学意义(均有 $P<0.05$); 治疗后比较, 实验组和对照组之间高切全血黏度、低切全血黏度、血细胞比容的差异均有统计学意义(均有 $P<0.05$), 且实验组患者各项评分均好于对照组(表2)。

2.5 高脂血症性胰腺炎患者特异性指标含量的比较 两组患者治疗前、治疗后分别进行比较, 血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义(均有 $P<0.05$); 治疗后比较, 实验组和对照组之间血清淀粉酶、尿淀粉酶、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义(均有 $P<0.05$), 且实验组患者各项评分均好于对照组(表3)。

3 讨论

近年来, HTGP发生率在逐步上升高, 病情严重、局部和全身并发症发生率高。HALP的发病机制尚不明确, 但国内外研究者普遍认为可能与下列因素有关: 血黏度增高致胰腺微循环障碍, 胰腺缺血缺氧^[15,16]。同时, 有学者发现, 来自胰腺外的血清脂质颗粒聚集, 会进一步堵塞胰腺组织的微循环或血管^[17-19]。因此, 对HLP患者在基础治疗的基础上, 尝试采用全自动血浆净化仪进行降脂治疗可能有助于控制患者病情, 促进转归。

本研究发现, 治疗后, HLP患者血清甘油三酯含量与其他指标(Ramson评分、APACHE II评分、MCTSI评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α)进行相关性分析, 均有统计学意义。说明HLP患者甘油三酯的具体含量与患者病情严重程度具有直接关联。

有学者提出^[20,21], 无论外部食物摄入而导致血清中甘油三酯过量, 还是胰腺及其周围高浓度的TG被胰脂肪酶水解, 均会导致胰腺组织局部产生大量游离脂肪酸, 超出白蛋白的结合能力, 产生组织、细胞毒性, 损伤胰腺腺泡细胞和小血管, 导致AP的发生。尽管AP与病情的轻重与血脂高低有无相关性仍存在争议, 但是一般认为高TG血症会加重病情^[22,23]。高脂血症与过度炎症反应、胰腺微循环障碍共同在AP的病理过程中起重要作用^[24]。

本研究还发现, 两组患者治疗前、治疗后分别进行比较, Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分的差异均有统计学意义, 且实验组患者各项评分均好于对照组。说明HLP患者进行早期的脱脂治疗有助于病情控制, 患者胰腺的损伤程度明显减轻。其次, 对两组患者进行生化指标含量的检测, 发现两组患者高切全血黏度、低切全血黏度、血细胞比容、血清淀粉酶、尿淀粉酶、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义, 同样, 实验组患者各项指标均优于对照组。既往有报道指出^[25,26], 多种治疗HTGP方案, 早期治疗方案主要有肝素、胰岛素、肝素联合胰岛素、血浆置换、血脂吸附、双重血液滤过等。李伟等人采用二次膜分离血浆置换的方法清除甘油三酯治疗AHLPL取得良好疗效^[27]。患者各项指标检出的好转说明, 胰腺组织的破坏得到有效控制, 各种代谢产物通过胰腺组织得到有效代偿或分解。TNF- α 是胰腺炎发生的重要介质, 该物质可以激活蛋白激酶C信号通路、络氨酸激酶-2信号通路^[28]。实验组患者炎症指标含量的显著降低, 说明降脂治疗还有助于炎症介质和毒素的减少, 从而缓解患者的整体病

情. 两组患者治疗后, 血清三酰甘油均有明显下降, 实验组 $0.31 \text{ mmol/L} \pm 0.14 \text{ mmol/L}$ 患者治疗后血清三酰甘油高于对照组 $0.62 \text{ mmol/L} \pm 0.11 \text{ mmol/L}$, 差异有统计学意义, 这也验证了二次膜分离血浆置换相比传统药物治疗方法, 能更好的改善患者血清三酰甘油水平, 促进疾病转归. 该结果与方金满等人研究结果一致^[29]. 因此, 对高脂血症性胰腺炎患者进行早期降脂治疗具有显著的临床效果, 在临床应用上具有重大意义.

本研究的创新之处在于, 使用新型治疗技术对AHLP患者血清进行置换, 通过体外循环实现血浆分离, 降低患者体内甘油三酯浓度, 从而促进患者康复. 但是, 本研究并未对患者依据轻症急性胰腺炎、重症急性胰腺炎、爆发性急性胰腺炎进行分类调查, 其研究结果和结论有一定局限性, 仍有待进一步深入探究.

文章亮点

实验背景

高脂血症是高脂胰腺炎发生和发展的重要病因, 又是(acute pancreatitis, AP)常见并发症, 两者呈现出显著双向相关性. 有研究显示, 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLP)以血清三酰甘油升高为主, 而与血清胆固醇无关. 日本学者研究显示, 严重的高脂血症是复发性胰腺炎和AP的独立危险因素, 因此, 对患有HLP患者进行早期降脂治疗具有非常重要的意义.

实验动机

通过研究HLP患者进行早期降脂治疗的临床效果, 以为各种降脂治疗方法应用于HLP患者提供理论经验.

实验目标

本研究采用前瞻性对照研究方式探讨HLP患者进行早期降脂治疗的临床效果, 分析早期降脂治疗是否能够改善患者Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α 和血清三酰甘油等指标, 为临床治疗提供参考.

实验方法

随机抽取290例高脂血症性胰腺炎患者进行研究, 根据其入院单双日均分为对照组(常规治疗)和实验组(常规疗法基础上采用二次膜分离血浆置换), 均进行为期1 mo的治疗, 比较两组患者量表评分[Ranson、急性生理和慢性健康状态评分系统评分(acute physiology and

chronic health evaluation II score, APACHE II)、MCTSI量表]; 血流流变学指标(高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率); 特异性指标[血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)]的差异.

实验结果

本研究的目的是已经达到: 治疗后, HLP患者血清甘油三酯含量与其他指标(Ranson评分、APACHE II评分、MCTSI评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α)进行相关性分析, 均有统计学意义($P < 0.05$). 另外, 两组患者治疗前、后分别进行比较, Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义($P < 0.05$). 而治疗后相比较, 实验组和对照组之间Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血细胞比容、血清淀粉酶、尿淀粉酶、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且实验组患者各项评分均好于对照组, 血清三酰甘油均有明显下降, 实验组 $0.31 \text{ mmol/L} \pm 0.14 \text{ mmol/L}$ 患者治疗后血清三酰甘油高于对照组 $0.62 \text{ mmol/L} \pm 0.11 \text{ mmol/L}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

实验结论

本研究对比分析了HLP患者进行早期降脂治疗的临床效果, 得出了以下结论: 早期降脂治疗能够改善HLP患者Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α 和血清三酰甘油等指标, 对HLP患者进行早期降脂治疗, 相比常规治疗方法的疗效更好, 值得在临床上推广应用.

展望前景

本研究的创新之处在于, 使用新型治疗技术对HLP患者血清进行置换, 并得出对HLP患者进行早期降脂治疗, 相比常规治疗方法的疗效更好, 但我们仍需看到本研究观察指标较少, 尤其是缺乏对患者依据轻症急性胰腺炎、重症急性胰腺炎、爆发性急性胰腺炎进行

分类调查, 其研究结果和结论有一定局限性, 仍有待进一步深入探究。

4 参考文献

- 左丽婷, 陈建, 张海蓉. 高脂血症性胰腺炎的研究进展. 中国全科医学 2017; 20: 1141-1146 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.09.023]
- 桂海波, 陈雪梅. 高三酰甘油血症性急性胰腺炎的研究新进展. 医学综述 2016; 22: 4245-4249 [DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2016.21.023]
- 王英姝, 戈宏焱. 高脂血症性胰腺炎的治疗现状与进展. 临床医学工程 2014; 21: 1222-1224 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2014.09.1222]
- Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnström M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 321-330 [PMID: 29289538 DOI: 10.1016/j.jacl.2017.10.012]
- 王玉柱. 血管生成素样蛋白3(ANGPTL3)与高脂血症性急性胰腺炎的相关性研究. 河南省: 郑州大学, 2016
- 潘刚, 陈亚峰, 蔡杰, 奉典旭. 老年高脂血症性急性胰腺炎临床特点及预后评估因素分析. 临床军医杂志 2016; 44: 579-582 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2016.06.08]
- 刘秀霞, 费文萍. 伴高脂血症的老年急性胰腺炎患者C反应蛋白的检测意义. 湖南师范大学学报(医学版) 2016; 13: 78-80
- Yoon SB, Choi MH, Lee IS, Lim CH, Kim JS, Cho YK, Park JM, Lee BI, Cho YS, Choi MG. Impact of body fat and muscle distribution on severity of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2017; 17: 188-193 [PMID: 28190685 DOI: 10.1016/j.pan.2017.02.002]
- 何文华, 吕农华. 高三酰甘油血症性胰腺炎早期降脂治疗. 中国实用内科杂志 2015; 35: 868-872. [DOI: 10.7504/nk2015090501]
- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 胃肠病学 2013; 18: 428-433 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2013.07.010]
- 张超, 李宏宇, 郭晓钟, 王迪, 姚辉. 高脂血症性急性重症胰腺炎特征分析及治疗策略. 现代生物医学进展 2015; 15: 2076-2078 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.020]
- 张海军. 30例高脂血症性急性胰腺炎病例分析与临床研究. 辽宁省: 大连医科大学, 2015
- Dieker W, Derer J, Henzler T, Schneider A, Rückert F, Wilhelm TJ, Krüger B. Pancreatitis, panniculitis and polyarthrit (PPP-) syndrome caused by post-pancreatitis pseudocyst with mesenteric fistula. Diagnosis and successful surgical treatment. Case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2017; 31: 170-175 [PMID: 28152495 DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.01.037]
- 梁玉寰, 王丽娟, 史学森. 高脂血症性急性胰腺炎的32例临床分析. 疾病监测与控制 2014; 8: 572-573
- 宋红杰, 王振东, 唐建荣. 32例高脂血症性急性胰腺炎的临床特征和治疗分析. 中国医学创新 2014; 11: 120-122 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2014.25.041]
- Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 195-203 [PMID: 24172179 DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a]
- 黄两喜, 林艇, 蔡道广. 高脂血症急性胰腺炎与血脂及C反应蛋白的相关性分析. 中国医药指南 2014; 12: 41-42 [DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2014.16.159]
- Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 689-694 [PMID: 25269432 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.08.008]
- 严欢, 顾兴平, 潘涛. 高脂血症性胰腺炎的中西医治疗进展. 湖南中医杂志 2014; 30: 153-154 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2014.05.083]
- 崔占斌. 高脂血症性与胆源性急性胰腺炎的临床对比分析. 新疆医科大学, 2014
- 杨露, 王奇金, 张雅萍, 黄勤. 2型糖尿病酮症合并严重高甘油三酯血症1例. 中国糖尿病杂志 2013; 21: 368-369 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2013.04.022]
- Castro FS, Nascimento AM, Coutinho IA, Alcazar FR, Mugayar Filho J. Plasmapheresis as a therapeutic approach for hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012; 24: 302-307 [PMID: 23917833]
- Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besisik S, Altay-Dadin S, Aral F, Ozbey NC. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 839-843 [PMID: 23479052 DOI: 10.1007/s00404-013-2786-z]
- 延学军, 刘洪峰. 复发性高脂血症急性胰腺炎的相关高危因素分析及干预措施. 医学理论与实践 2017; 30: 1622-1623 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2017.11.032]
- 杨宇龙, 王农荣. 高脂血症性重症急性胰腺炎降脂治疗与病情转归的关系. 南昌大学学报(医学版) 2012; 52: 56-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-2294.2012.01.015]
- Nabi Z, Singh JR, Nageshwar Reddy D. Gastrointestinal: Recurrent acute pancreatitis with a large fluid collection: Pseudocyst or else? *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 974 [PMID: 29659085 DOI: 10.1111/jgh.14043]
- 李伟, 吴瑶强. 高脂血症性急性胰腺炎临床诊治分析. 中国医药指南 2012; 10: 410-411 [DOI:10.3969/j.issn.1671-8194.2012.09.315]
- Garcia L, Ito K. Lemierre's syndrome presented with acute pancreatitis. *Acute Med Surg* 2017; 5: 173-176 [PMID: 29657730 DOI: 10.1002/ams2.314]
- 方金满, 潘文, 张建敏, 许先军, 刘坚, 王丙章. 高脂血症性急性胰腺炎的临床特征分析. 中国医药科学 2014; 4: 235-238

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



结直肠腺癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达及其临床病理意义

吴安定, 万里鹏, 覃艳琼

吴安定, 万里鹏, 湖北黄冈市中心医院 湖北省黄冈市 4380002

覃艳琼, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院 湖北省武汉市 430077

吴安定, 副主任医师, 研究专业为普外科.

作者贡献分布: 此课题研究过程由吴安定、万里鹏及覃艳琼操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由覃艳琼提供; 数据分析由吴安定、万里鹏及覃艳琼完成; 本论文写作由吴安定与覃艳琼完成.

通讯作者: 覃艳琼, 主治医师, 湖北省武汉市洪山区沿湖大道39号, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院. pd81538@163.com

收稿日期: 2018-04-12

修回日期: 2018-05-02

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-18

Clinicopathologic significance of Cyr61 and NF- κ B p65 expression in colorectal adenocarcinoma

An-Ding Wu, Li-Peng Wan, Yan-Qiong Qin

An-Ding Wu, Li-Peng Wan, Hubei Huanggang Central Hospital, Huanggang 4380002, Hubei Province, China

Yan-Qiong Qin, Liyuan Hospital of Huazhong University of Science and Technology Tongji Medical College, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Qiong Qin, Attending Physician, Liyuan Hospital of Huazhong University of Science and Technology Tongji Medical College, 39 Yanhu Avenue, Hongshan District, Wuhan 430077, Hubei Province, China. pd81538@163.com

Received: 2018-04-12

Revised: 2018-05-02

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To investigate the expression of cysteine rich 61 (Cyr61) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) p65 in colorectal adenocarcinoma, and to explore their relationship with clinicopathologic parameters and prognosis.

METHODS

Ninety-two cases of colorectal adenocarcinoma treated at Hubei Huanggang Central Hospital from May 2010 to December 2012 were collected. Immunohistochemistry and Western blot were used to detect the expression of Cyr61 and NF- κ B p65 in colorectal cancer and tumor adjacent tissues. The correlation between the expression of Cyr61 and NF- κ B p65 and clinicopathological features and prognosis of colorectal adenocarcinoma was analyzed.

RESULTS

Both immunohistochemical staining and Western blot showed that the expression of Cyr61 and NF- κ B p65 proteins in colorectal cancer tissues was significantly higher than that in tumor adjacent tissues ($t = 24.866$, $P < 0.001$; $t = 45.508$, $P < 0.001$). The expression of Cyr61 and NF- κ B p65 in colorectal cancer tissue was significantly correlated ($\chi^2 = 14.087$, $P < 0.001$). The expression of Cyr61 in colorectal cancer tissues was significantly correlated with tumor diameter, depth of invasion, vascular invasion, and TNM stage ($P < 0.05$). The expression of NF- κ B p65 in colorectal cancer tissues was significantly correlated with tumor diameter, lymph node metastasis, and TNM stage ($P < 0.05$). The 5-year overall survival rates of patients with high expression of Cyr61 or NF- κ B p65 were 41.30% and 45.65%, respectively, which were significantly lower

than those of patients with low expression of Cyr61 or NF- κ B p65 (76.09% and 71.74%, respectively; HR = 0.341, 95%CI: 0.179-0.649, P = 0.001; HR = 0.465, 95%CI: 0.245-0.881, P = 0.019).

CONCLUSION

Cyr61 and NF- κ B p65 proteins are highly expressed in colorectal cancer tissues, and high expression of Cyr61 and NF- κ B p65 proteins is significantly associated with clinicopathologic parameters and prognosis in patients with colorectal cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cysteine rich 61; Colorectal adenocarcinoma; Nuclear factor- κ B; Survival rate; Immunohistochemistry

Wu AD, Wan LP, Qin YQ. Clinicopathologic significance of Cyr61 and NF- κ B p65 expression in colorectal adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1056-1063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1056.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1056>

摘要

目的

探讨结直肠腺癌组织中富含半胱氨酸61(Cysteine rich 61, Cyr61)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65的表达情况, 及其与临床病理参数和患者预后的相关性。

方法

收集2011-05/2016-09期间在湖北黄冈市中心医院治疗的结直肠腺癌患者92例, 免疫组织化学法和western blot检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达情况, 并分析肿瘤组织中Cyr61和NF- κ B p65表达与临床病理特征和预后的相关性。

结果

免疫组织化学染色和western blot结果均显示结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达显著高于癌旁组织(t = 24.866, P < 0.001; t = 45.508, P < 0.001)。结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达显著相关(χ^2 = 14.087, P < 0.001)。而且结直肠癌组织Cyr61表达与肿瘤直径、浸润深度、血管侵犯和TNM分期等临床病理参数显著相关(P < 0.05)。结直肠癌组织NF- κ B p65表达与肿瘤直径、淋巴结转移和TNM分期等临床病理参数显著相关(P < 0.05)。而且Cyr61和NF- κ B p65高表达患者的5年总体生存率41.30%、45.65%显著低于Cyr61和NF- κ B p65低表达患者的5年总体生存率76.09%、71.74%(HR = 0.341, 95%CI: 0.179-0.649, P = 0.001; HR = 0.465, 95%CI: 0.245-0.881, P = 0.019)。

结论

Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中高表达, 且Cyr61和NF- κ B p65蛋白高表达与结直肠癌患者的临床病理参数和预后显著相关, 可能为结直肠癌患者的诊断和治疗提供新的指标。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 富含半胱氨酸61; 结直肠癌; 核因子 κ B; 生存率; 免疫组织化学

核心提要: Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中高表达, 且Cyr61和NF- κ B p65蛋白高表达与结直肠癌患者的临床病理参数和预后显著相关, 可能为结直肠癌患者的诊断和治疗提供新的标志物。

吴安定, 万里鹏, 覃艳琼. 结直肠腺癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达及其临床病理意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1056-1063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1056.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1056>

0 引言

近年来, 消化道肿瘤结直肠癌的发病率逐渐升高, 故临床工作者对参与结直肠癌进展的因素也越来越关注^[1,2]。主要表达于细胞膜和细胞质中的富含半胱氨酸61(Cysteine rich 61, Cyr61)是CCN家族的成员之一, 在伤口愈合、血管生成、炎症疾病、纤维化及肿瘤细胞增殖、侵袭和转移过程中发挥重要作用^[3,4]。核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是参与肿瘤细胞增殖、凋亡、分化的重要核转录因子, 与肿瘤的发生发展密切相关^[5,6]。文献报道, NF- κ B在乳腺癌、肺癌和胃癌等多种肿瘤组织中高表达^[7,8]。近期研究发现NF- κ B是Cyr61的下游调控基因之一, 但Cyr61能否通过调节NF- κ B介导的炎症反应参与结肠癌的进展尚缺乏研究。本研究拟采用免疫组织化学法和western blot检测结肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达情况, 并探讨其与结肠癌临床病理参数和预后的相关性, 以期对结直肠癌的诊断和治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2011-05/2016-09间湖北黄冈市中心医院收治的结直肠癌患者92例。患者在行结肠癌切除手术的过程中留取肿瘤组织和癌旁组织, 所有患者术前均未接受过放化疗。本研究经医院伦理学委员会审议通过, 与患者或其家属签订知情同意书。患者的一般临床资料如下: (1)性别: 男42例, 女50例; (2)年龄:

表 1 结直肠癌组织Cyr61与NF-κB p65表达的相关性

p65	Cyr61		χ^2	P
	高表达	低表达		
高表达	32	14	14.087	<0.001
低表达	14	32		

表 2 都结直肠癌组织Cyr61表达与临床病理参数的相关性(n = 46)

病理参数	Cyr61低表达	Cyr61高表达	χ^2	P
性别				
男	20	22	0.175	0.675
女	26	24		
年龄 (岁)				
≤50	17	19	0.183	0.669
> 50	29	27		
TNM分期				
I, II	22	12	4.665	0.031
III, IV	24	34		
浸润深度				
T1, T2	26	13	7.522	0.006
T3, T4	20	33		
肿瘤直径				
≤5 cm	29	16	7.351	0.007
> 5 cm	17	30		
分化程度				
高+中分化	15	18	0.425	0.514
低+未分化	31	28		
血管侵犯				
有	17	22	1.113	0.291
无	29	24		
淋巴结转移				
有	19	26	3.729	0.053
无	27	16		

25-85岁, 平均56.73岁±6.47岁; (3)肿瘤发生部位: 左半结肠43例, 右半结肠49例; (4)肿瘤大小: 直径≤5 cm 55例, 直径>5 cm 37例; (5)病理组织学类型: 黏液癌27例, 腺癌65例; (6)分化程度: 低分化或未分化26例, 中分化32例, 高分化34例; (7)浸润深度: 未穿透浆膜层21例, 浸润至浆膜层71例; (8)淋巴结转移: 未转移65例, 转移27例. 92例结直肠癌患者采用门诊复查、电话和病历系统信息采集等多种方式对患者进行每月随访, 随访截止日期为2017-12-31.

1.1.2 试剂: NF-κB p65小鼠单克隆抗体(Santa Cruz公司); Cyr61小鼠单克隆抗体(Santa Cruz公司); 免疫组化试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司); β-actin小鼠单克隆抗体(武汉三鹰生物技术有限公司); ECL化学发光底物(美国Thermo公司).

1.2 方法 免疫组织化学法检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61和NF-κB p65的蛋白表达: Cyr61抗体的稀释浓度为1:100, p65抗体的稀释浓度为1:200. Cyr61染色后肿瘤细胞胞质呈棕黄色判定为阳性. p65染色后肿瘤细胞核呈棕黄色判定为阳性. 400倍光学显微镜下, 对每个病理切片随机选取5个视野观察阳性细胞数目和阳性细胞显色强度. 阳性细胞数分级: 0%-1% = 0、1%-10% = 1、10%-50% = 2、50%-80% = 3、80%-100% = 4, 阳性细胞显色强度分级0(阴性)、1(弱阳性)、2(阳性)、3(强阳性), 免疫组化评分=阳性细胞数分级×阳性细胞显色强度分级. western blot检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61和NF-κB p65的表达: 将收集到的患者组织加入适量的蛋白裂解液, 离心后取上清液进行BCA蛋白定量. SDS, 聚丙烯酰胺凝胶电泳,

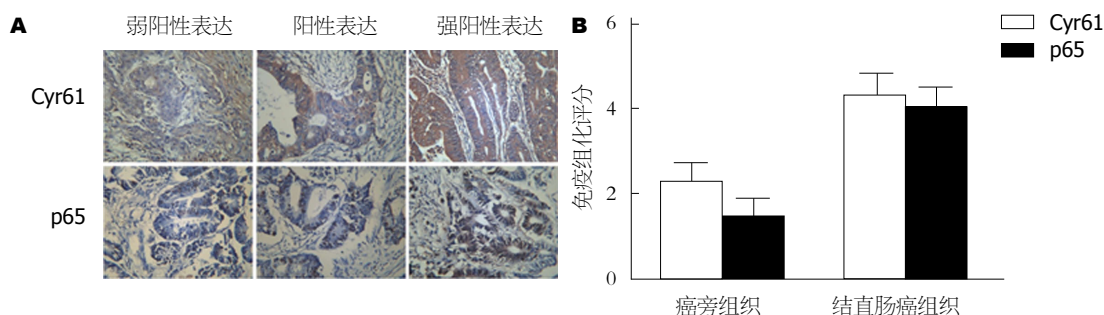


图1 免疫组织化学法检测结直肠癌组织和癌旁组织Cyr61和NF- κ B p65蛋白的表达. A: 免疫组织化学法检测Cyr61和NF- κ B p65表达的典型图($\times 400$); B: 结直肠癌组织和癌旁组织Cyr61和NF- κ B p65的免疫组化评分.

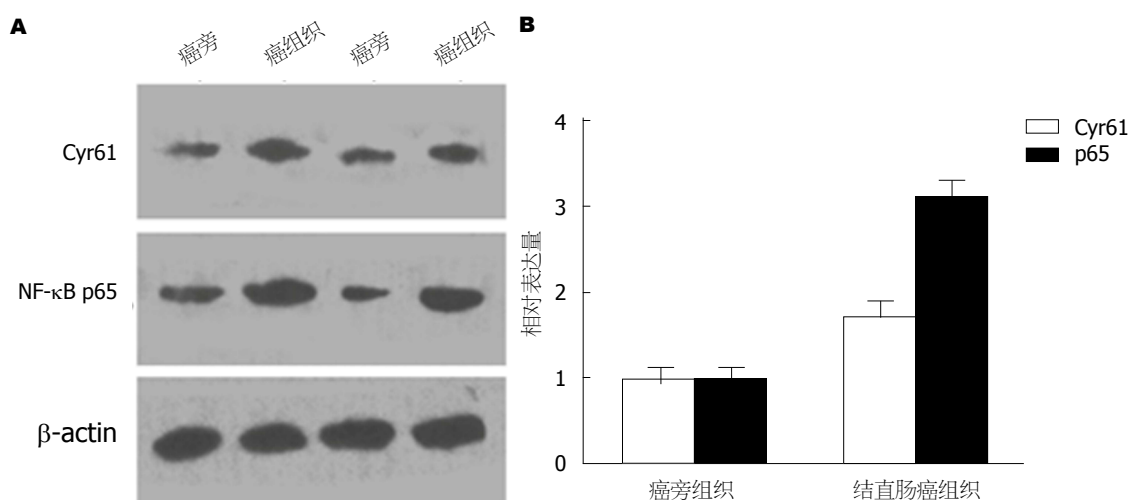


图2 Western blot检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达情况. A: western blot检测Cyr61和NF- κ B p65蛋白表达的典型图; B: 结直肠癌组织和癌旁组织Cyr61和NF- κ B p65的半定量分析.

湿转, 封闭后, Cyr61(1:1000)、NF- κ B p65(1:1500)或内参 β -actin(1:1000)4度孵育过夜, 二抗(1:2000)室温孵育2 h, ECL化学发光液处理后, 凝胶成像系统检测目的蛋白表达水平.

统计学处理 采用SPSS 19.0进行数据分析, 结直肠癌组织和癌旁组织的Cyr61和NF- κ B p65表达的免疫组织化学评分以均数 \pm 标准差的形式表示, 组间比较采用 t 检验. 应用Kaplan-Meier法绘制总体生存曲线, 并采用Log rank检验计算风险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间和 P 值. 所有检验均采用双侧假设检验, $\alpha = 0.05$, 当 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 免疫组织化学法检测结直肠癌组织和癌旁组织Cyr61和NF- κ B p65蛋白的表达情况 免疫组织化学结果显示, 结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的免疫组化评分显著高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(图1).

2.2 western blot检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61

和NF- κ B p65的蛋白表达情况 结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达量显著高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(图2).

2.3 结直肠癌组织Cyr61与NF- κ B p65表达的相关性 结直肠癌组织中Cyr61与NF- κ B p65均高表达的有32例, 均为低表达的16例. 相关性分析结果显示结直肠癌组织中Cyr61与NF- κ B p65表达显著相关($\chi^2 = 14.087$, $P < 0.001$), 见表1.

2.4 结直肠癌组织Cyr61表达与临床病理参数的相关性 结直肠癌组织Cyr61表达与肿瘤直径、浸润深度、血管侵犯和TNM分期等临床病理参数显著相关($P < 0.05$)(表2).

2.5 结直肠癌组织p65表达与临床病理参数的相关性 结直肠癌组织NF- κ B p65表达与TNM分期、肿瘤直径、淋巴结转移和TNM分期等临床病理参数显著相关($P < 0.05$)(表3).

2.6 结直肠癌组织Cyr61和p65表达与患者预后的关系 Cyr61和p65高表达的结肠癌患者的5年总体生存率显著低于Cyr61和p65低表达的结肠癌患者, 差异有统计

表 3 结直肠癌组织p65表达与临床病理参数的相关性(n = 46)

病理参数	p65低表达	p65高表达	χ^2	P
性别				
男	18	24	1.577	0.209
女	28	22		
年龄 (岁)				
≤50	20	24	0.697	0.404
> 50	26	22		
TNM分期				
I, II	11	21	4.792	0.028
III, IV	35	25		
浸润深度				
T1, T2	23	16	2.181	0.140
T3, T4	23	30		
肿瘤直径				
≤5 cm	30	18	6.273	0.012
> 5 cm	16	28		
分化程度				
高+中分化	17	21	0.717	0.397
低+未分化	29	25		
血管侵犯				
有	21	22	0.044	0.834
无	25	24		
淋巴结转移				
有	16	27	5.283	0.022
无	30	19		

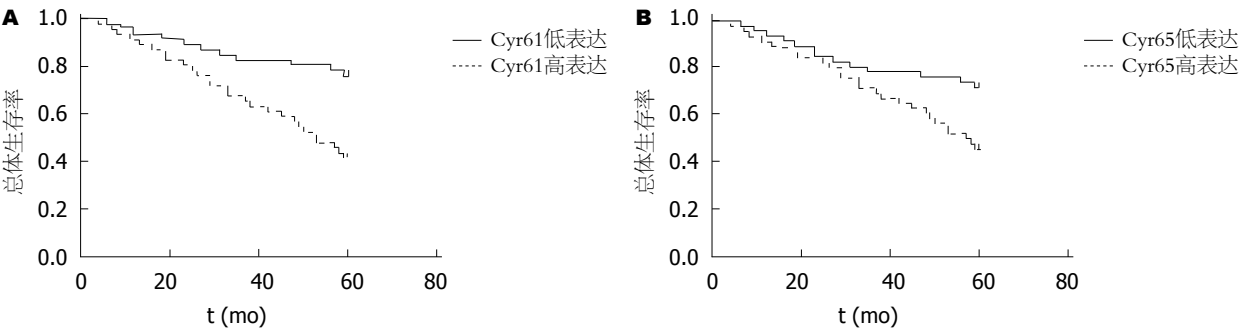


图 3 结直肠癌组织Cyr61和p65表达与患者预后的关系. A: Cyr61表达与结直肠癌患者总体生存率的关系; B: p65表达与结直肠癌患者总体生存率的关系.

学意义($P<0.05$)(图3).

3 讨论

结直肠癌是一种与炎症密切相关的恶性肿瘤, 大多数结直肠癌的发生是按照腺瘤到腺癌的过程, 发展的过程较长, 通常有多种因素的参与^[9,10]. CCN家族成员Cyr61是调节结缔组织生成、增殖、转移的重要因子^[11,12]. Cyr61在不同肿瘤组织中的表达不同, Cyr61高表达于乳腺癌、胃腺癌、卵巢癌等, 而低表达于非小细胞肺癌和平滑肌瘤^[13]. NF-κB是干扰素信号中的重要核转录因子,

通常在细胞被外界刺激后激活, 直接入核后诱导相应靶基因转录从而发挥作用^[14,15]. 研究表明, NF-κB参与肿瘤的发生、分化、凋亡等多个重要的进展过程^[16]. 而且NF-κB蛋白在肺癌、乳腺癌和肝癌等多种恶性肿瘤组织中均存在过度表达^[17]. 但Cyr61和NF-κB p65在结直肠癌组织中的表达及其与临床病理参数和预后的相关性尚未完全阐明. 文献报道, Cyr61在胃癌等多种消化系统恶性肿瘤中过表达, 可能在肿瘤的进展中起关键作用^[18,19]. 已有研究表明, Cyr61可通过调节相关信号通路介导肿瘤

增殖、迁移、侵袭和血管生成等过程. 本研究发现结直肠癌组织中Cyr61的蛋白表达水平显著高于癌旁组织, 提示Cyr61可能在结直肠癌进展中发挥重要作用. 为深入研究Cyr61蛋白表达与结直肠癌生物学特征的关系, 本研究分析了Cyr61表达与结直肠癌患者临床病理参数和预后的相关性. 结果结直肠癌组织Cyr61表达与肿瘤直径、炎性细胞浸润、浸润深度、血管侵犯和TNM分期等临床病理参数显著相关. 且Cyr61高表达的患者5年总体生存率显著低于Cyr61低表达的患者, 以上结果均表明结直肠癌组织中Cyr61的表达与肿瘤的生长和转移特性密切相关. Sanghoon Han等发现沉默结直肠癌细胞中的Cyr61基因能降低肿瘤细胞的增殖和侵袭能力^[20]. 而且Cyr61可与整合素受体结合促进内皮细胞的增殖黏附和血管新生, 也可通过促进VEGF等血管生成因子的表达等多种机制促进肿瘤血管生成^[13]. 故检测结直肠癌组织中Cyr61的表达有利于了解患者的肿瘤进展情况, 为结直肠癌的诊断和治疗提供有效依据.

NF- κ B是公认的炎症发展过程中的重要核转录因子之一^[21]. 肿瘤组织中NF- κ B的过度激活能调控其下游的增殖、凋亡相关基因和细胞因子表达, 促进肿瘤的进展^[22]. p65是NF- κ B在细胞中存在的主要形式之一, 参与NF- κ B调节的基因转录的起始步骤^[16,23]. 本研究结果结直肠癌组织中NF- κ B p65蛋白表达水平显著高于癌旁组织, 提示p65蛋白可能参与结直肠癌的进展. 而且分析p65表达与结直肠癌患者临床病理参数的相关性发现, 结直肠癌组织p65表达与TNM分期、炎性细胞浸润、肿瘤直径、淋巴结转移和TNM分期等临床病理参数显著相关. 此外, p65高表达的患者5年总体生存率也显著低于Cyr61和p65低表达的患者. 以上结果均表明p65蛋白在结直肠癌组织的表达与肿瘤的生长、转移等生物学特性密切相关, 可能可作为预测结直肠癌患者进展的新指标. 文献报道, 正常组织中可出现NF- κ B p65蛋白微弱的核表达, 表明NF- κ B信号是调节细胞正常生理功能和维持动态平衡的重要通路^[24]. 而当细胞受到刺激, 例如炎症和肿瘤等, 细胞内的NF- κ B通路将被过度激活, 导致细胞的异常增殖或凋亡减少^[25,26]. Miss Leyla Fouani^[27]发现NF- κ B的表达与结直肠癌的癌变过程密切相关. 本研究结果和文献报道均提示NF- κ B p65的过度激活会促进结直肠癌的进展, 可能作为判定结直肠癌患者预后的指标.

另外本研究结果显示结直肠癌组织中Cyr61与NF- κ B p65表达显著相关, 提示Cyr61可能通过调节NF- κ B介导的炎症或凋亡等信号参与结直肠癌的进展. 肿瘤细

胞中过表达Cyr61可与其配体作用后, 激活NF- κ B转录活性, 促进肿瘤细胞的增殖^[28]. 文献报道结直肠癌细胞过表达Cyr61能激活P13K/Akt信号通路, 从而增加NF- κ B的转录活性, 促进肿瘤细胞的增殖和迁移^[29,30]. 以上均表明Cyr61与NF- κ B 信号通路调节的炎症反应、增殖及凋亡等肿瘤进展重要过程密切相关, 因此靶向Cyr61可能通过调节NF- κ B相关信号通路改善结直肠癌患者的治疗效果和预后.

总之, Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中高表达, 且Cyr61和NF- κ B p65蛋白高表达与结直肠癌患者的等临床病理特征和预后显著相关, 可能为结直肠癌患者的诊断和治疗提供新的指标.

文章亮点

实验背景

Cyr61在血管生成、炎症疾病及肿瘤细胞增殖、侵袭和转移等多种病理过程中发挥重要作用. 核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)是重要的核转录因子, 与肿瘤的发生发展密切相关. 研究发现, NF- κ B在乳腺癌、肺癌和胃癌等多种肿瘤组织中高表达, 而Cyr61在肿瘤组织中的表达情况鲜有报道. Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中的表达情况及其与临床病理特征和预后的关系受到越来越多研究者的关注.

实验动机

本研究探讨了结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达与结直肠癌临床病理参数和预后的相关性, 以期能为结直肠癌的诊断和治疗提供理论依据.

实验目标

本研究分析了结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达与结直肠癌临床病理参数和预后的相关性, 为寻找新的结直肠癌的诊断和治疗指标提供了依据.

实验方法

本研究采用免疫组织化学法和western blot检测结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达情况, 并分析其与结直肠癌临床病理参数和患者5年生存率的相关性, 探讨了结直肠癌组织Cyr61和p65表达的临床意义.

实验结果

本研究结果表明Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中高表达, 且Cyr61和NF- κ B p65蛋白高表达与结直肠癌患者的等临床病理特征和预后显著相关, 可能为结直肠癌患者的诊断和治疗提供新的指标.

实验结论

结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65蛋白的高表达与结直肠癌患者的恶性进展和预后密切相关, Cyr61和p65可能在结直肠癌的进展中发挥重要作用, 值得进一步深入研究。

展望前景

本研究的样本量偏小, 且结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65分子表达情况仍需更多实验数据支持, 建议后期对其发挥作用的机制进行更深入的研究。

4 参考文献

- 1 Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66: 683-691 [PMID: 26818619 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912]
- 2 Aleksandrova K, Jenab M, Leitzmann M, Bueno-de-Mesquita B, Kaaks R, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Rinaldi S, Freisling H, Carayol M, Pischon T, Drogan D, Weiderpass E, Jakšzyn P, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Bouton-Ruault MC, Kühn T, Peppas E, Valanou E, La Vecchia C, Palli D, Panico S, Sacerdote C, Agnoli C, Tumino R, May A, van Vulpén J, Benamante Borch K, Oluwafemi Oyeyemi S, Quirós JR, Bonet C, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, van Guelpen B, Wennberg P, Key TJ, Khaw KT, Wareham N, Assi N, Ward HA, Aune D, Riboli E, Boeing H. Physical activity, mediating factors and risk of colon cancer: insights into adiposity and circulating biomarkers from the EPIC cohort. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 1823-1835 [PMID: 29025032 DOI: 10.1093/ije/dyx174]
- 3 Wang G, Gu J, Gao Y. MicroRNA target for MACC1 and CYR61 to inhibit tumor growth in mice with colorectal cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 13983-13993 [PMID: 27492459 DOI: 10.1007/s13277-016-5252-2]
- 4 Wang Y, Wang M. Prognostic significance of expression of cysteine-rich 61 and cyclooxygenase-2 in gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 74 [PMID: 27457107 DOI: 10.1186/s12876-016-0478-4]
- 5 Rinkenbaugh AL, Baldwin AS. The NF- κ B Pathway and Cancer Stem Cells. *Cells* 2016; 5 [PMID: 27058560 DOI: 10.3390/cells5020016]
- 6 Giampazolias E, Zunino B, Dhayade S, Bock F, Cloix C, Cao K, Roca A, Lopez J, Ichim G, Proics E, Rubio-Patiño C, Fort L, Yatim N, Woodham E, Orozco S, Taraborrelli L, Peltzer N, Lecis D, Machesky L, Walczak H, Albert ML, Milling S, Oberst A, Ricci JE, Ryan KM, Blyth K, Tait SWG. Mitochondrial permeabilization engages NF- κ B-dependent anti-tumour activity under caspase deficiency. *Nat Cell Biol* 2017; 19: 1116-1129 [PMID: 28846096 DOI: 10.1038/ncb3596]
- 7 Park MH, Hong JT. Roles of NF- κ B in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells* 2016; 5 [PMID: 27043634 DOI: 10.3390/cells5020015]
- 8 Kaltschmidt B, Greiner JFW, Kadhim HM, Kaltschmidt C. Subunit-Specific Role of NF- κ B in Cancer. *Biomedicines* 2018; 6: [PMID: 29673141 DOI: 10.3390/biomedicines6020044]
- 9 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115 [PMID: 17122771 DOI: 10.1038/nature05384]
- 10 Lombardi VRM, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Role of bioactive lipofishins in prevention of inflammation and colon cancer. *Semin Cancer Biol* 2017; [PMID: 29180118 DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.11.012]
- 11 Song YF, Xu ZB, Zhu XJ, Tao X, Liu JL, Gao FL, Wu CL, Song B, Lin Q. Serum Cyr61 as a potential biomarker for diagnosis of colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 519-524 [PMID: 27743169 DOI: 10.1007/s12094-016-1560-7]
- 12 Maity G, Haque I, Ghosh A, Dhar G, Gupta V, Sarkar S, Azeem I, McGregor D, Choudhary A, Campbell DR, Kambhampati S, Banerjee SK, Banerjee S. The MAZ transcription factor is a downstream target of the oncoprotein Cyr61/CCN1 and promotes pancreatic cancer cell invasion via CRAF-ERK signaling. *J Biol Chem* 2018; 293: 4334-4349 [PMID: 29414775 DOI: 10.1074/jbc.RA117.000333]
- 13 张曼曼, 王恒, 赵逵. Cyr61与结肠癌发生发展的关系. *山东医药* 2013; 53: 95-96
- 14 Pires BRB, Silva RCMC, Ferreira GM, Abdelhay E. NF- κ B: Two Sides of the Same Coin. *Genes (Basel)* 2018; 9: [PMID: 29315242 DOI: 10.3390/genes9010024]
- 15 Afonina IS, Zhong Z, Karin M, Beyaert R. Limiting inflammation-the negative regulation of NF- κ B and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2017; 18: 861-869 [PMID: 28722711 DOI: 10.1038/ni.3772]
- 16 Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 545-558 [PMID: 28580957 DOI: 10.1038/nri.2017.52]
- 17 胡向阳, 杜远立, 陈涛. 核因子- κ B受体及其配体信号通路在肿瘤中的表达及其研究进展. *癌变·畸变·突变* 2017; 29: 78-81
- 18 Wei J, Yu G, Shao G, Sun A, Chen M, Yang W, Lin Q. CYR61 (CCN1) is a metastatic biomarker of gastric cardia adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 31067-31078 [PMID: 5058739 DOI: 10.18632/oncotarget.8845]
- 19 Sun L, Huang T, Xu W, Sun J, Lv Y, Wang Y. Advanced glycation end products promote VEGF expression and thus choroidal neovascularization via Cyr61-PI3K/AKT signaling pathway. *Sci Rep* 2017; 7: 14925-14925 [PMID: 5668426 DOI: 10.1038/s41598-017-14015-6]
- 20 Han S, Bui NT, Ho MT, Kim YM, Cho M, Shin DB. Dexamethasone Inhibits TGF- β 1-Induced Cell Migration by Regulating the ERK and AKT Pathways in Human Colon Cancer Cells Via CYR61. *Cancer Res Treat* 2016; 48: 1141-1153 [PMID: 26693911 DOI: 10.4143/crt.2015.209]
- 21 Darvishi B, Farahmand L, Eslami-S Z, Majidzadeh-A K. NF- κ B as the main node of resistance to receptor tyrosine kinase inhibitors in triple-negative breast cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317706919 [PMID: 28653902 DOI: 10.1177/1010428317706919]
- 22 Sokolova O, Naumann M. NF- κ B Signaling in Gastric Cancer. *Toxins (Basel)* 2017; 9 [PMID: 28350359 DOI: 10.3390/toxins9040119]
- 23 夏庚, 祁飞, 杨晋辉, 唐映梅, 石梦琳, 张峻崎. 核因子- κ B p65在肝细胞癌中的表达及意义. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 2342-2345
- 24 Panday A, Inda ME, Bagam P, Sahoo MK, Osorio D, Batra S. Transcription Factor NF- κ B: An Update on Intervention Strategies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016; 64: 463-483 [PMID: 27236331 DOI: 10.1007/s00005-016-0405-y]
- 25 Timucin AC, Basaga H. Pro-apoptotic effects of lipid oxidation products: HNE at the crossroads of NF- κ B pathway and anti-apoptotic Bcl-2. *Free Radic Biol Med* 2017; 111: 209-218 [PMID: 27840321 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.010]
- 26 Yu L, Li L, Medeiros LJ, Young KH. NF- κ B signaling pathway and its potential as a target for therapy in lymphoid neoplasms. *Blood Rev* 2017; 31: 77-92 [PMID: 27773462 DOI: 10.1016/j.blre.2016.10.001]
- 27 Fouani L, Kovacevic Z, Richardson DR. Targeting Oncogenic

- Nuclear Factor Kappa B Signaling with Redox-Active Agents for Cancer Treatment. *Antioxid Redox Signal* 2018; [PMID: 29161883 DOI: 10.1089/ars.2017.7387]
- 28 Zhang L, Ding Y, Yuan Z, Liu J, Sun J, Lei F, Wu S, Li S, Zhang D. MicroRNA-500 sustains nuclear factor- κ B activation and induces gastric cancer cell proliferation and resistance to apoptosis. *Oncotarget* 2015; 6: 2483-2495 [PMID: 25595906 DOI: 10.18632/oncotarget.2800]
- 29 Zhu X, Song Y, Wu C, Pan C, Lu P, Wang M, Zheng P, Huo R, Zhang C, Li W, Lin Y, Cao Y, Li N. Cyr61 participates in the pathogenesis of acute lymphoblastic leukemia by enhancing cellular survival via the AKT/NF- κ B signaling pathway. *Sci Rep* 2016; 6: 34018 [PMID: 27725691 DOI: 10.1038/srep34018]
- 30 Shih YL, Chou HM, Chou HC, Lu HF, Chu YL, Shang HS, Chung JG. Casticin impairs cell migration and invasion of mouse melanoma B16F10 cells via PI3K/AKT and NF- κ B signaling pathways. *Environ Toxicol* 2017; 32: 2097-2112 [PMID: 28444820 DOI: 10.1002/tox.22417]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为 ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

应激在肠易激综合征致病机制中的作用

王玉婷, 许文燮

王玉婷, 上海交通大学医学院 上海市 200020

许文燮, 上海交通大学医学院解剖与生理学系 上海市 200040

王玉婷, 在读研究生, 从事临床医学的研究.

作者贡献分布: 本综述由王玉婷完成; 许文燮指导.

通讯作者: 许文燮, 教授, 200240, 上海市闵行区东川路800号, 上海交通大学医学院解剖与生理学系. wenxiexu@sjtu.edu.cn
电话: 021-34205639

收稿日期: 2018-03-27

修回日期: 2018-05-17

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-06-18

Role of stress in pathophysiology of irritable bowel syndrome

Yu-Ting Wang, Wen-Xie Xu

Yu-Ting Wang, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200020, China

Wen-Xie Xu, Department of Anatomy and Physiology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200240, China

Correspondence to: Wen-Xie Xu, Professor, Department of Anatomy and Physiology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 800 Dongchuan Road, Minhang District, Shanghai 200240, China. wenxiexu@sjtu.edu.cn

Received: 2018-03-27

Revised: 2018-05-17

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-06-18

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS), one of the most common functional gastrointestinal disorders in the world, is characterized by chronic intermittent abdominal

discomfort and colon dysmotility with altered bowel habits, significantly impacting patients' quality of life. The pathophysiology of IBS remains incompletely understood although some contributing factors have been identified. Increased visceral sensitivity and intestinal permeability may play an important role in the pathophysiology of IBS. Psychological factors, especially stress, play an important role in the occurrence, development, and regulation of IBS. To facilitate further research of IBS, this review focuses on the relationship between stress and IBS in animal models, as well as the role of stress in increased visceral sensitivity and intestinal permeability in IBS.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Stress; Visceral hypersensitivity; Intestinal permeability

Wang YT, Xu WX. Role of stress in pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1064-1070 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1064.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1064>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是世界上最常见的功能性胃肠道紊乱疾病之一,以慢性间歇性腹痛、结肠动力障碍及排便习惯改变为特点,影响着大量患者的生活。内脏敏感性和消化道通透性增高是IBS中的重要病理生理机制但IBS确切的致病机制仍不清楚,目前认为涉及多种因素。精神心理因素尤其是应激在IBS的发生、发展和调节中占重要地位。本文综述了应激与IBS动物模型的关系以及应激在IBS内脏高敏、消化道高通透性机制中的作用,以期为进一步研究IBS的发病机制提供参考。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; 应激; 内脏高敏; 肠道通透性

核心提要: 内脏敏感性和消化道通透性增高是肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)中的重要病理生理机制. 应激在IBS的发生、发展和调节中占重要地位. 本文综述了应激与IBS动物模型的关系以及应激在IBS内脏高敏、消化道高通透性机制中的作用, 以期为进一步研究IBS的发病机制提供参考.

王玉婷, 许文曼. 应激在肠易激综合征致病机制中的作用. 世界华人消化杂志 2018; 26(17): 1064-1070 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1064.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1064>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是全球最常见的功能性胃肠道紊乱疾病之一, 世界范围内患病率在1.1%-29.2%, 在发达国家达到12%-20%^[1,2]. IBS以慢性间歇性腹痛, 结肠动力障碍及排便习惯改变为特点, 对患者的生活和心理产生了较大影响^[3]. 内脏敏感性和消化道通透性增高是IBS重要的病理生理机制, 但确切的致病机制至今仍不清楚, 目前认为有心理因素、肠-脑交流、激素改变和免疫活化等多种因素参与^[4]. 应激与内分泌调节轴、肠道免疫、表观遗传等均联系密切, 是IBS致病机制中的重要因素, 能够触发IBS症状出现或使症状恶化, 且IBS的动物研究模型大多通过暴露于应激源建立^[5]. 本文就近年来应激在IBS内脏高敏、消化道高通透性机制中的作用进行综述, 以期为进一步研究IBS的发病机制提供依据.

1 应激

“应激”一词最早由Selye^[6]提出, 其定义为生命体对感知到的身体或精神的威胁即应激源的生理适应性反应. 应激反应的中枢位点位于中脑的杏仁核、下丘脑的室旁核以及中脑导水管周围灰质, 它们接收来自内脏及躯体神经的内源刺激信号和来自皮质的外源刺激信号, 并输出信号给垂体和脑桥延髓的神经核从而分别调节神经内分泌功能和自主神经功能^[7]. 室旁核激活时释放促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF), CRF与垂体促肾上腺皮质激素细胞的CRF1受体结合, 促进促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的释放, ACTH促进肾上腺分泌糖皮质激素(灵长类动物以皮质醇为主, 啮齿动物以皮质酮为主), 从而参与应激的生理调节^[5]. 皮质酮/皮质醇对下

丘脑的室旁核和垂体发挥负反馈作用^[8]. 这一神经内分泌调节轴也称为应激反应的HPA轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis).

当应激过强或持续过久而超出机体适应的限度时, 会达到非稳态负荷的有害状态, 这便是多种应激相关的疾病的开端^[5]. 应激诱导的失调会影响全身, 消化道是其中一个敏感的靶点^[9]. 研究显示IBS患者的焦虑、抑郁等心理疾病发生率明显高于非患病人群^[10,11], 应激能够触发IBS症状出现并能使症状恶化^[5], 且不同类型的应激对IBS症状的发生、发展和调节中具有不同影响^[12](图1).

2 应激与IBS动物模型

胃肠道是空腔脏器, 其适宜刺激是扩张、牵拉等. 临床检查和实验室研究中最常用的刺激方法是结直肠扩张(colorectal distension, CRD): 将3 cm长的球囊(与外部控压装置连接)从肛门插入人或动物的结直肠腔内, 置于离肛门括约肌1 cm处, 实验时以恒定或阶梯式增大的压力扩张球囊以达到扩张球囊所在处的肠道的目的^[1]. 监测和记录内脏运动反应(visceromotor response, VMR)可以反映内脏疼痛程度—应用于大鼠时可通过观测大鼠的血压、心率和腹部肌肉收缩情况衡量^[5].

由于一定模式的应激能使动物表现出IBS的特征, 目前的IBS动物实验模型几乎都是通过将大鼠暴露于应激源建立的. IBS模型建立的主要标志为大鼠对CRD具有低的疼痛阈值, 其他标志还包括大鼠行为学(如旷场试验)、粪便性状及排泄率、结肠组织病理学等^[5]. 新生期母婴分离(neonatal maternal separation, NMS)应激模型是一种模拟负性早期生活应激(early life stress)的模型, 通过破坏正常的亲代与子代之间的联系对幼鼠中枢神经系统产生持久的影响^[13]. 成年后, NMS大鼠对CRD敏感性高, 血清中ACTH、皮质酮水平及杏仁核、蓝斑和下丘脑中CRF过多, 同时也表现出IBS的主要病理特征, 即内脏痛觉过敏和应激时结肠运动加强^[14,15]. Wistar-Kyoto(WKY)大鼠具有异常应激反应的遗传易感性, 其结肠形态及生理功能与正常鼠相比发生改变^[16]. 通过对不同焦虑水平的大鼠品系包括低焦虑SD和Fisher-344以及高焦虑WKY大鼠的研究, Gunter等^[17]发现, 高焦虑WKY大鼠对CRD的反应性比低焦虑组大, 接受应激性刺激时皮质酮水平过高. 束缚应激(wrap restraint stress, WRS)大鼠模型是IBS的急性应激模型, 能表现出IBS的主要症状例如疼痛(CRD测试中痛觉过敏)和结肠动力异常(以粪便为指标), 并存在CRF释放的显著异常^[5,8,18]. 动物模型的建立为研究IBS致病机制及IBS与应激的关系提供了广阔的平台.

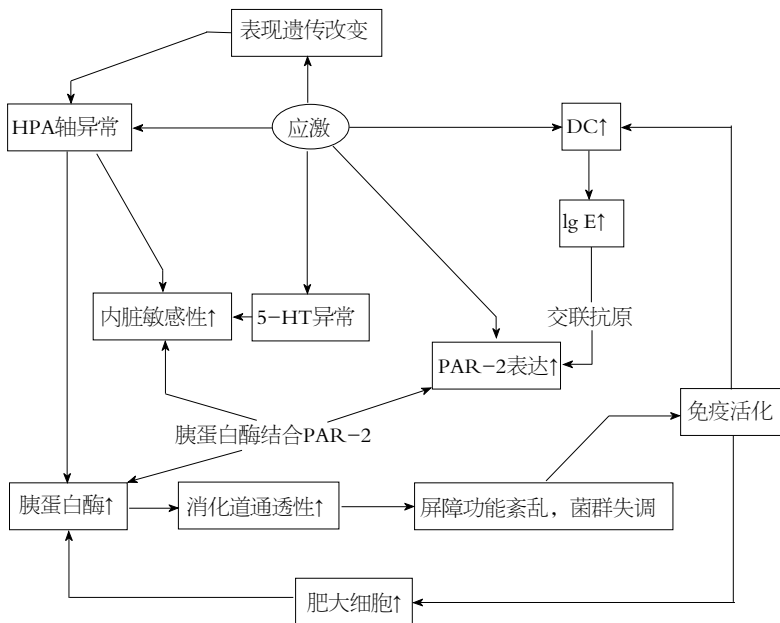


图 1 应激在肠易激综合征致病机制中的作用. DC: 树突状细胞; PAR-2: 蛋白酶激活受体-2.

3 应激导致内脏高敏的机制

35%-60%的IBS患者对消化道扩张的敏感性增高, 即存在内脏高敏感性——这个概念最早由Ritchie^[19]于1973年提出, 他在进行乙状结肠充气实验时发现IBS患者存在结肠感觉异常. 内脏高敏即对来自肠道的生理信号和/或对实验性的内脏刺激具有更强烈的感觉和过度警觉, 被认为是腹部疼痛、腹部不适的最重要机制^[1]. 大量研究表明IBS患者的疼痛阈值显著低于健康人群^[20], 且各亚型中没有差异^[21], 疼痛阈值与IBS的症状严重程度(腹痛强烈程度等)显著相关^[22].

3.1 CRF与内脏高敏 IBS患者被认为存在HPA轴的异常, 许多研究支持IBS患者基础情况下HPA活动性减弱而应激状态下反应却高于常人: IBS患者头发中^[23]、唾液中^[24]皮质醇浓度显著低; 应激后皮质醇浓度高且HPA轴持续兴奋, 皮质醇浓度下降慢^[25]. 许多证据表明CRF的增高与内脏高敏现象息息相关: 腹腔注射选择性的CRFR1激动剂或脑室内注射CRF之后, 大鼠表现出十分明显的水样便和增高的内脏敏感性^[26,27]; 而静脉注射非选择性CRF受体的拮抗剂能够减弱甚至预防腹泻型IBS的内脏高敏效应^[27,28].

IBS患者血清中IL-6水平高, 且HPA轴高反应性与IL-6水平的升高呈正相关^[29]. Buckley等^[30]发现IL-6能激活黏膜下神经丛, 刺激胞内Ca²⁺的增高, 且CRF在促进Ca²⁺增多上与IL-6有协同作用, 而IL-6R拮抗剂及CRFR1拮抗剂能减少Ca²⁺通道的表达, 并提高CRD疼痛阈值. 他们还发现IBS患者血清能够活化JAK-STAT、ERK-MAPK胞内信号级联反应. 有证据显示WKY鼠结

肠中T型Ca²⁺通道CaV3.2(该通道与大鼠内脏不适及疼痛有关)密度高, 其结肠组织中也发现了STAT3磷酸化作用增强^[30,31]. 这些研究提示CRF和IL-6可能通过活化JAK-STAT、ERK-MAPK级联反应促进转录和蛋白合成, 导致胞膜上Ca²⁺通道增多, 神经元兴奋性增高从而内脏敏感性增高.

3.2 免疫活化与内脏高敏 IBS患者中, 结肠^[32]、空肠^[33]、末端回肠^[34]的黏膜存在肥大细胞浸润的现象, 脱颗粒的肥大细胞数目显著增多且释放大类胰蛋白酶(trypsin, TPS)、组胺和前列腺素E₂^[32]. 交感节后神经纤维, 肽能和迷走神经纤维及肠神经元的末梢都和肥大细胞距离相近, 估计有70%的肠黏膜肥大细胞与神经直接接触, 另有20%肥大细胞与神经的距离不足2 μm^[35]. 靠近神经的肥大细胞的数目与腹部不适症状的严重程度和发作频率呈显著相关^[20,32]. 注射肥大细胞稳定剂能提高IBS患者的疼痛阈值, 减少腹痛症状^[27].

肥大细胞释放的一些介质能够活化或致敏感觉传入神经^[27]. 体外试验表明, IBS患者肠肥大细胞释放的介质会使肠系膜神经放电增加, 并能刺激调节伤害性感受的背根神经节Ca²⁺动员, 且这些效应与充满肥大细胞的结肠固有层的面积呈线性正相关^[20]. 蛋白酶激活受体-2(PAR-2)是一种TPS选择性活化受体, WRS大鼠模型中PAR-2表达量显著高^[36]. 有证据显示TPS能选择性地激活肠神经和内脏传入神经的PAR-2, 从而引起长时间的神经元超兴奋^[36].

WRS大鼠模型中肠固有层的树突状细胞(dendritic cells, DC)数目显著多, 同时血清中及回盲部肠黏膜中

IL-4和IL-9水平显著高^[36]。将CD4⁺T细胞与该模型大鼠肠系膜淋巴结的DC一起培养时,发现与DC或T细胞单独培养相比,IL-4含量显著高^[36]。IL-4的表达上调可以诱导IgE产生,当多价抗原与IgE结合引起至少两个以上的FcεRI的交联时能够激活肥大细胞释放大量活性物质^[35]。结肠黏膜PDIA3 (protein disulfide-isomerase A3) 是一种二硫化物异构酶,在内生抗原提呈中起重要作用,能直接插入MHC I 的肽结合槽中使MHC和抗原结合更紧密^[37]。研究发现大鼠模型中PDIA3显著增多^[38],且它的敲除会导致大鼠模型排便减少,内脏敏感性降低,回盲肠DC数目减少且其刺激IL-4、IL-9分泌的能力也同样减弱^[39]。

这些证据或许能够串联成一条可能的机制,即应激导致PDIA3增加,使得DC数目增多且对抗原的敏感性和反应能力增高,导致大量T细胞产生过量IL-4,进一步IgE交联促进肥大细胞生成、致敏、脱颗粒,所释放的TPS通过PAR-2致敏神经而导致内脏高敏。

3.3 5-羟色胺与内脏高敏 人体约95%的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)存在于消化道,其中90%在肠嗜铬细胞中,10%在肠神经元中^[38]。慢性外感受性应激会导致局部5-HT释放^[40]。嗜铬细胞释放的5-HT可作为神经递质参与调节消化系统的感觉、运动和分泌功能。在肠神经系统中,5-HT与5-HT₃受体结合,经传入纤维传输信号,成为肠道与中枢应激回路的联络中介,而IBS患者中有相应脑部区域的改变^[40]。这些研究提示应激可能通过5-HT水平的变化影响消化道感觉。

色氨酸(tryptophan, Trp)是合成5-HT的底物,在DC功能中起重要作用,大部分色氨酸被代谢为犬尿氨酸分解,这个过程由吲哚胺2,3-加双氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)调节^[40]。IDO可由各种细胞表达,可被促炎因子IFN-γ诱导表达。由于大脑色氨酸储存量有限,若色氨酸减少,中枢5-HT的合成可能减少,可导致对精神疾病如抑郁症的易感性增高^[41]。有研究证明IBS患者黏膜5-HT显著低^[41],血清中犬尿氨酸升高^[40],因此可能的机制为免疫活化中增多的IFN-γ诱导IDO表达增多,色氨酸代谢增多从而5-HT的合成减少,导致抑郁及消化道症状。

3.4 表观遗传与内脏高敏 表观遗传是指环境因素驱动下的基因修饰,基因表达发生改变但没有DNA序列本身的变化,Labonté等^[42]认为表观遗传机制是导致应激对之后的生活有长期效应的原因。研究者们发现童年创伤等早期生活应激导致成年后IBS患病几率增加,因而提出观点认为出生后早期HPA轴是低反应性的,这段时间的环境对应激反应系统的发育有重要影响,不良应激刺激会对其产生负面影响从而诱导生活后期

机体对疾病易感性的增加^[43]。这也能够解释NMS模型的机理,出生后得到相对良好护理的子代大鼠成年时比NMS大鼠表达更多海马体的皮质酮受体,且皮质酮反馈敏感性更高^[44]。分子生物学研究也发现NMS模型腰骶神经节(内脏疼痛信号加工的重要部位)组蛋白H4K12乙酰化减少,组蛋白去乙酰化酶抑制剂SAHA能拮抗这种效应并使得应激诱导的内脏高敏趋于正常,减弱NMS大鼠旷场试验中的焦虑反应^[43]。另有研究发现组蛋白H3K9乙酰化增多会促进转录因子与海马体外显子的皮质酮受体启动子结合^[45]。表观遗传在IBS中的相关研究较少,仍存在许多有待探讨的问题。

4 应激导致肠道通透性增高的机制

消化道黏膜屏障是人体与环境的交界,由肠道菌群、黏液层、上皮细胞和位于它们之间的细胞间连接构成^[46],黏膜屏障选择性摄取机体所需的电解质和营养物质。上皮通透性由一些蛋白复合体调节,包含紧密连接(tight junction, TJ)和黏着连接蛋白^[4]。IBS患者中12%-50%的人存在肠道通透性增高的现象^[47]。

应激会增加小肠和结肠细胞旁路的通透性^[3],研究发现急性应激能够增加健康大学生的小肠通透性,且血清皮质醇浓度增高^[48],另有研究表明CRF能增加人类结肠黏膜对蛋白质抗原的跨膜摄取,且CRF受体拮抗剂能够抑制这种效应^[49],证明HPA轴与肠道通透性之间可能存在联系。动物试验中也有相似的结果:外周注射非选择性CRF拮抗剂能够预防急性应激(避水应激)和慢性应激(母婴分离)下大鼠结肠细胞旁及跨细胞通透性增高现象^[48,50]。

外源性CRF能使健康人尿中乳果糖-甘露醇比率(lactulose-mannitol ratio, LMR)(反映肠通透性的指标)增加,而肥大细胞稳定剂能够消除这种效应,说明CRF增加肠通透性依赖于肥大细胞^[48,50]。关于肥大细胞的研究也得到了相应结果——肥大细胞衍生的TPS是破坏肠黏膜屏障的关键因素之一:IBS患者TPS活性显著高于常人,将TPS加入到正常直肠活检组织中,其通透性的增加与TPS浓度的上升成正比^[51];黏膜肥大细胞数目和肠道通透性呈正相关关系,肥大细胞产生的TPS黏附于结肠上皮细胞上的PAR2,从而通过作用于细胞间的顶端连接(apical junction)增加细胞旁通透性^[35];caco-2(人克隆结肠腺癌细胞)单层细胞模型中,TPS破坏上皮完整性并增加细胞旁通透性,且能减少TJ和黏着连接蛋白的表达^[4]。

消化道敏感性与通透性二者并不是互相孤立的。在啮齿动物中,应激诱导的通透性过高是内脏高敏的原因之一^[52],TJ阻断剂能够拮抗结直肠高敏现象^[3]。一

项关于真菌的研究显示, IBS患者与健康人相比粪便菌群分布不同, 杀真菌剂能减弱NMS大鼠对CRD的内脏敏感性^[53]。白色念珠菌等真菌被树突状细胞相关C型凝集素-1(Dectin-1)识别后会激活肥大细胞, 使其通过脱颗粒快速释放预先合成的组胺等介质^[54]。正常情况下真菌只存在于肠腔中, Ait-Belgnaoui等^[3]的研究认为屏障功能紊乱是应激诱导内脏高敏的先决条件: 应激诱导细胞间紧密连接蛋白开放, 促进了肠腔抗原的摄取, 导致黏膜免疫细胞活化并驱动传入感觉神经致敏, 同时免疫系统的激活会引起系列反应和释放大量物质, 活化感受神经末梢从而影响疼痛感觉。Botschuijver等^[53]将应激后内脏高敏概括为两个阶段进程的结果: 第一阶段, 急性应激时外周CRF促进肥大细胞脱颗粒, 导致传入神经纤维活化且屏障功能紊乱; 第二阶段, 屏障功能紊乱促进了真菌抗原例如 β -葡聚糖的摄取, 新生成的肥大细胞被活化, 导致“自我循环”——持续的屏障紊乱和内脏高敏。这个理论也能够解释为什么接受一小时避水应激的大鼠在之后的至少一个月中都会持续内脏高敏状态^[53]。

5 结论

随着对应激在IBS致病机制中的研究及应激建立的IBS动物模型的广泛应用, 人们得以不断深入对应激和IBS的认识。胃肠道是应激反应时重要的外周靶器官, 应激通过CRF、免疫活化的改变导致内脏高敏和肠道高通透性, 还能通过5-HT及表观遗传的改变导致内脏高敏, 成为促进IBS的发生发展的重要机制。

由于种种原因, 部分研究存在一些局限性: (1)由于IBS是功能性消化道疾病, 建立的动物模型难以完整、全面和确切地重复疾病过程, 对研究存在一定的影响; (2)部分研究结果互相矛盾, 如不同研究中IBS患者血清CRF浓度改变趋势结果不一, 可能是由于激素存在节律性及脉冲性分泌特点且受年龄、性别、测定方法等多种因素影响, 而目前相关试验方法缺乏统一的标准; (3)IBS涉及机体消化、神经、内分泌、免疫等多个系统的多相紊乱, 且各系统互相影响和联系, 各因素的互相影响导致难以确定其中的主要矛盾及各因素变化之间的因果关系, 给研究结论的明确带来较大难度。

精神心理因素对IBS发病的影响越来越受到重视, 随着对应激在IBS发病中的不断深入研究, 人们得以深入对二者的认识, 期待进一步的研究将更加系统而清晰地阐释两者关系, 从而为诊断IBS提供更多特异性指标, 为有效治疗IBS提供更多指导。

6 参考文献

- Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G141-G154 [PMID: 22595988 DOI: 10.1152/ajpgi.00060.2012]
- Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1023-1034 [PMID: 25199904 DOI: 10.1111/apt.12938]
- Ait-Belgnaoui A, Bradesi S, Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Acute stress-induced hypersensitivity to colonic distension depends upon increase in paracellular permeability: role of myosin light chain kinase. *Pain* 2005; 113: 141-147 [PMID: 15621374 DOI: 10.1016/j.pain.2004.10.002]
- Wilcz-Villega EM, McClean S, O'Sullivan MA. Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A (JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1140-1151 [PMID: 23588236 DOI: 10.1038/ajg.2013.92]
- Larauche M, Mulak A, Taché Y. Stress and visceral pain: from animal models to clinical therapies. *Exp Neurol* 2012; 233: 49-67 [PMID: 21575632 DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.04.020.]
- Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 230-231 [PMID: 9722327]
- Bandler R, Price JL, Keay KA. Brain mediation of active and passive emotional coping. *Prog Brain Res* 2000; 122: 333-349 [PMID: 10737069]
- Vannucchi MG, Evangelista S. Experimental Models of Irritable Bowel Syndrome and the Role of the Enteric Neurotransmission. *J Clin Med* 2018; 7: 4 [PMID: 29301333 DOI: 10.3390/jcm7010004]
- Stengel A, Taché Y. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress. *Exp Biol Med* (Maywood) 2010; 235: 1168-1178 [PMID: 20881321 DOI: 10.1258/ebm.2010.009347]
- Stasi C, Bellini M, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Grosso M, Duranti E, Metelli MR, Gambaccini D, Bianchi L, Di Tanna GL, Laffi G, Taddei S, Marchi S. Neuroendocrine markers and psychological features in patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1203-1208 [PMID: 23377858 DOI: 10.1007/s00384-013-1646-4]
- 瞿勇, 李敏丽, 廖应雷. 肠易激综合征与精神心理因素的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1029-1034 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i11.1029]
- Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, Coutinho SV. V. Stress and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G519-G524 [PMID: 11254476 DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.4.G519]
- Szyf M, Weaver I, Meaney M. Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 9-19 [PMID: 17561370 DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.05.001]
- 周小平, 黄琳, 李学良, 林琳. 母婴分离大鼠血浆nesfatin-1与内脏敏感性的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2104-2110 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2104]
- O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214: 71-88 [PMID: 20886335 DOI: 10.1007/s00213-010-2010-9]
- O'Malley D, Julio-Pieper M, Gibney SM, Dinan TG, Cryan JF. Distinct alterations in colonic morphology and physiology in two rat models of enhanced stress-induced anxiety and

- depression-like behaviour. *Stress* 2010; 13: 114-122 [PMID: 20214436 DOI: 10.3109/10253890903067418]
- 17 Rittenhouse PA, López-Rubalcava C, Stanwood GD, Lucki I. Amplified behavioral and endocrine responses to forced swim stress in the Wistar-Kyoto rat. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 303-318 [PMID: 11818168]
 - 18 殷燕, 任晓阳, 刘亚萍, 卢桂芳, 和水祥. 以内脏高敏感为靶点的肠易激综合征大鼠模型评价研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2017; 26: 1263-1267 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.11.017]
 - 19 Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 1973; 14: 125-132 [PMID: 4696535]
 - 20 Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37 [PMID: 17241857 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039]
 - 21 Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI, Turner MJ, van Tilburg MA, Gangarosa LM, Chitkara DK, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2550-2561 [PMID: 18684175 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x]
 - 22 Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 119-121 [PMID: 21443723 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06640.x]
 - 23 Norlin AK, Walter S, Theodorsson E, Tegelstrom V, Grodzinsky E, Jones MP, Faresjö Å. Cortisol levels in hair are altered in irritable bowel syndrome - A case control study in primary care. *J Psychosom Res* 2017; 93: 69-75 [PMID: 28107896 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.12.009]
 - 24 Markert C, Suarez-Hitz K, Ehler U, Nater UM. Endocrine dysregulation in women with irritable bowel syndrome according to Rome II criteria. *J Behav Med* 2016; 39: 519-526 [PMID: 26846219 DOI: 10.1007/s10865-016-9718-x]
 - 25 Kennedy PJ, Cryan JF, Quigley EM, Dinan TG, Clarke G. A sustained hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress in irritable bowel syndrome. *Psychol Med* 2014; 44: 3123-3134 [PMID: 25065954 DOI: 10.1017/S003329171400052X]
 - 26 Larauche M, Gourcerol G, Wang L, Pambukchian K, Brunnhuber S, Adelson DW, Rivier J, Million M, Taché Y. Cortagine, a CRF1 agonist, induces stresslike alterations of colonic function and visceral hypersensitivity in rodents primarily through peripheral pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G215-G227 [PMID: 19407218 DOI: 10.1152/ajpgi.00072.2009]
 - 27 van den Wijngaard RM, Klooker TK, de Jonge WJ, Boeckxstaens GE. Peripheral relays in stress-induced activation of visceral afferents in the gut. *Auton Neurosci* 2010; 153: 99-105 [PMID: 19716349 DOI: 10.1016/j.autneu.2009.07.004]
 - 28 Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, Nomura T, Satake M, Endo Y, Shoji T, Karahashi K, Hongo M, Fukudo S. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; 53: 958-964 [PMID: 15194643]
 - 29 Sung IK. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker. *Korean J Gastroenterol* 2006; 48: 140-142 [PMID: 16929161]
 - 30 Buckley MM, O'Halloran KD, Rae MG, Dinan TG, O'Malley D. Modulation of enteric neurons by interleukin-6 and corticotropin-releasing factor contributes to visceral hypersensitivity and altered colonic motility in a rat model of irritable bowel syndrome. *J Physiol* 2014; 592: 5235-5250 [PMID: 25260633 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.279968]
 - 31 Marger F, Gelot A, Alloui A, Matricon J, Ferrer JF, Barrère C, Pizzoccaro A, Muller E, Nargeot J, Snutch TP, Eschalière A, Bourinet E, Ardid D. T-type calcium channels contribute to colonic hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 11268-11273 [PMID: 21690417 DOI: 10.1073/pnas.1100869108]
 - 32 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702 [PMID: 14988823]
 - 33 Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-209 [PMID: 17005763 DOI: 10.1136/gut.2006.100594]
 - 34 Park JH, Rhee PL, Kim HS, Lee JH, Kim YH, Kim JJ, Rhee JC. Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 71-78 [PMID: 16706815 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.04143.x]
 - 35 Zhang L, Song J, Hou X. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 181-192 [PMID: 26755686 DOI: 10.5056/jnm15137]
 - 36 Li M, Zhang L, Lu B, Chen Z, Chu L, Meng L, Fan Y. Role of dendritic cell-mediated abnormal immune response in visceral hypersensitivity. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 13243-13250 [PMID: 26550249]
 - 37 Santos SG, Campbell EC, Lynch S, Wong V, Antoniou AN, Powis SJ. Major histocompatibility complex class I-ERp57-tapasin interactions within the peptide-loading complex. *J Biol Chem* 2007; 282: 17587-17593 [PMID: 17459881 DOI: 10.1074/jbc.M702212200]
 - 38 Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2698-2709 [PMID: 11051338 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x]
 - 39 Zhuang Z, Zhang L, Wang X, Tao L, Lv B. PDIA3 gene induces visceral hypersensitivity in rats with irritable bowel syndrome through the dendritic cell-mediated activation of T cells. *Peer J* 2016; 4: e2644 [PMID: 27896022 DOI: 10.7717/peerj.2644]
 - 40 Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 613-621 [PMID: 24425100 DOI: 10.1007/s10151-013-1106-8]
 - 41 Fitzgerald P, Cassidy Eugene M, Clarke G, Scully P, Barry S, Quigley Eamonn MM, Shanahan F, Cryan J, Dinan Timothy G. Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric co-morbidity. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 1291-1297 [PMID: 18823288 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01195.x]
 - 42 Labonté B, Suderman M, Maussion G, Navaro L, Yerko V, Mahar I, Bureau A, Mechawar N, Szyf M, Meaney MJ, Turecki G. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 722-731 [PMID: 22752237 DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2287]
 - 43 Moloney RD, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Early-life stress-induced visceral hypersensitivity and anxiety behavior is reversed by histone deacetylase inhibition. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1831-1836 [PMID: 26403543]

- DOI: 10.1111/nmo.12675]
- 44 Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999; 286: 1155-1158 [PMID: 10550053]
 - 45 Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7: 847-854 [PMID: 15220929 DOI: 10.1038/nn1276]
 - 46 Barbara G, Zecchi L, Barbaro R, Cremon C, Bellacosa L, Marcellini M, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl: S52-S55 [PMID: 22955358 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318264e918]
 - 47 Wilcz-Villega E, McClean S, O'Sullivan M. Reduced E-cadherin expression is associated with abdominal pain and symptom duration in a study of alternating and diarrhea predominant IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 316-325 [PMID: 24286617 DOI: 10.1111/nmo.12262]
 - 48 Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschueren S, Houben E, Salim Rasool S, Tóth J, Holvoet L, Farré R, Van Oudenhove L, Boeckstaens G, Verbeke K, Tack J. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014; 63: 1293-1299 [PMID: 24153250 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305690]
 - 49 Wallon C, Yang PC, Keita AV, Ericson AC, McKay DM, Sherman PM, Perdue MH, Söderholm JD. Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut* 2008; 57: 50-58 [PMID: 17525093 DOI: 10.1136/gut.2006.117549]
 - 50 Barreau F, Cartier C, Leveque M, Ferrier L, Moriez R, Laroute V, Rosztoczy A, Fioramonti J, Bueno L. Pathways involved in gut mucosal barrier dysfunction induced in adult rats by maternal deprivation: corticotrophin-releasing factor and nerve growth factor interplay. *J Physiol* 2007; 580: 347-356 [PMID: 17234701 DOI: 10.1113/jphysiol.2006.120907]
 - 51 Lee JW, Park JH, Park DI, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Subjects with diarrhea-predominant IBS have increased rectal permeability responsive to tryptase. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2922-2928 [PMID: 20087660 DOI: 10.1007/s10620-009-1094-8]
 - 52 Da Silva S, Robbe-Masselot C, Ait-Belgnaoui A, Mancuso A, Mercade-Loubière M, Salvador-Cartier C, Gillet M, Ferrier L, Loubière P, Dague E, Theodorou V, Mercier-Bonin M. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G420-G429 [PMID: 24970779 DOI: 10.1152/ajpgi.00290.2013]
 - 53 Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, HeinsbroekSE, de Weerd HH, Boekhout T, Fornai M, Masclee AA, Schuren FHJ, de Jonge WJ, Seppen J, van den Wijngaard RM. Intestinal Fungal Dysbiosis Associates With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology* 2017; 153: 1026-1039 [DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.004]
 - 54 Nieto-Patlán A, Campillo-Navarro M, Rodríguez-Cortés O, Muñoz-Cruz S, Wong-Baeza I, Estrada-Parra S, Estrada-García I, Serafín-López J, Chacón-Salinas R. Recognition of *Candida albicans* by Dectin-1 induces mast cell activation. *Immunobiology* 2015; 220: 1093-1100 [PMID: 26001731 DOI: 10.1016/j.imbio.2015.05.005]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



幽门螺杆菌对于溃疡性结肠炎发生发展的临床意义

葛永芳, 管鑫, 姜相君

葛永芳, 管鑫, 姜相君, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院消化内二科 山东省青岛市 266000

姜相君, 主任医师, 研究方向为消化内镜诊疗.

作者贡献分布: 姜相君参与课题的设计; 葛永芳参与课题设计、数据采集、数据分析及论文撰写; 管鑫参与数据采集.

通讯作者: 姜相君, 主任医师, 266011, 山东省青岛市市北区胶州路1号, 青岛市市立医院消化内二科. drxj@163.com

收稿日期: 2018-01-28

修回日期: 2018-04-23

接受日期: 2018-05-16

在线出版日期: 2018-06-18

Clinical significance of *Helicobacter pylori* in the growth of ulcerative colitis

Yong-Fang Ge, Xin Guan, Xiang-Jun Jiang

Yong-Fang Ge, Xin Guan, Xiang-Jun Jiang, Department of Gastroenterology (Division II), Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University Medical College, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Correspondence to: Xiang-Jun Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology (Division II), Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University Medical College, 1 Jiaozhou road, Shibei District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. drxj@163.com

Received: 2018-01-28

Revised: 2018-04-23

Accepted: 2018-05-16

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and ulcerative colitis (UC).

METHODS

One hundred and forty-six patients with UC diagnosed by colonoscopy and pathological examination were selected as a UC group. In addition, 150 volunteers who had no obvious colonic lesions as detected by electronic colonoscopy were collected as a control group. Rapid urease test and histopathological biopsy were used to detect *H. pylori* infection.

RESULTS

In UC Group, 146 cases, 27 positive, *H. pylori* infection positive rate of 18.49%, control group of 150 cases, 64 positive, *H. pylori* infection positive rate 42.67%, UC group is significantly lower than the control group, the difference is statistically significant ($P < 0.05$). According to lesion Range: Rectal Group 27 cases, 7 positive, *H. pylori* positive rate is 21.88%, left half colon group 48 cases, 9 cases positive, *H. pylori* positive rate is 18.75%, extensive colon group 66 cases, 11 cases positive, *H. pylori* positive rate is 16.67%. There was no statistically significant difference among the three groups ($P > 0.05$). Active period of UC patients in 117 cases (80.14%), remission period of UC patients in 29 cases. The positive rate of *H. pylori* infection was the highest in remission period (37.93%), the lowest rate of severe activity was (6.25%), the difference was obvious ($P < 0.05$).

CONCLUSION

H. pylori infection may have a preventive effect on the growth of UC, with the severity of the disease increasing, the *H. pylori* positive rate decreased. In addition, it will be very important to strengthen the follow-up compliance of UC patients.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; *Helicobacter pylori*; Rapid urease test; Histopathological biopsy

Ge YF, Guan X, Jiang XJ. Clinical significance of *Helicobacter pylori* in the growth of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1071-1076 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1071.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1071>

摘要

目的

研究溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者感染幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的情况及两者关系。

方法

选取146例经肠镜及病理学检查确诊的UC患者为UC组;另选取150例经肠镜检查未见明显病变的健康体检者为对照组。回顾性分析两组经快速尿素酶试验和组织病理活检联合检测方法检测的*H. pylori*的感染情况。

结果

UC组患者146例,27例阳性,*H. pylori*感染的阳性率为18.49%,对照组150例体检者,64例阳性,*H. pylori*感染的阳性率42.67%,UC组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。按病变范围:直肠组27例,7例阳性,*H. pylori*阳性率为21.88%,左半结肠组48例,9例阳性,*H. pylori*阳性率为18.75%,广泛结肠组66例,11例阳性,*H. pylori*阳性率为16.67%。三组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。活动期UC患者117例(80.14%),缓解期UC患者29例。缓解期*H. pylori*感染率阳性率最高(37.93%),重度活动期感染率最低(6.25%),差异较为明显($P<0.05$)。

结论

*H. pylori*感染可能对UC的发生发展起预防保护作用,随疾病严重程度增加,*H. pylori*阳性率降低。此外加强UC患者的随访依从性也将非常重要。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 幽门螺杆菌; 快速尿素酶试验; 组织病理活检

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)对于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)有保护作用,对于*H. pylori*阳性的UC患者及高危人群,根据个体根除*H. pylori*治疗的获益不同,在胃镜和病理监测下,对*H. pylori*进行姑息治疗。下一步应用大数据样本来监测并综合分析*H. pylori*阳性的UC对于*H. pylori*姑息疗法后收益是否大于*H. pylori*导致的胃黏膜损害。

葛永芳, 管鑫, 姜相君. 幽门螺杆菌对于溃疡性结肠炎发生发展的临床意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1071-1076 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1071.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1071>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的肠道慢性非特异性炎症性疾病,是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一大类型。目前普遍认为UC是免疫、遗传、环境及肠道细菌、氧自由基和一氧化氮等多因素共同作用的结果^[1]。而胃肠道感染史、IBD家族史、油脂饮食、饮用牛奶与戒烟被认为是UC发病的主要危险因素^[2]。但迄今未发现与UC有明确关系的致病微生物^[3]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种具有多种复杂致病因子的病原菌,与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等上消化道疾病密切相关。国内外同行对UC和*H. pylori*分别做过大量的研究,但对于UC和*H. pylori*关系的论述不多,并且存在争议。本文通过回顾性分析UC患者的*H. pylori*感染情况,以期探讨二者可能的关系,为提高UC的诊治水平提供理论依据,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集青岛市市立医院2007-01/2017-06 10年间接收的146例UC住院患者的临床及内镜资料进行回顾性分析。另收集同期青岛市市立医院体检中心的行胃肠镜检查并且经肠镜检查未见明显结肠病变的健康体检者150例,作为对照组。

纳入及排除标准: UC患者均在院内做过肠镜及胃镜检查,排除阿米巴痢疾、细菌性痢疾等鉴别疾病,符合炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年广州)中UC诊断标准^[4]。

1.2 方法 记录两组被纳入研究人群的年龄、性别、内镜检查结果、*H. pylori*感染的情况,根据内镜下病变范围采用蒙特利尔分型^[5]将UC患者分为直肠型、左半结肠型及广泛结肠型。并按Mayo标准对UC行临床活动期分级。两组行胃镜检查所取病理活检部位均为胃窦部或疾病最严重部位,取2-3块,组织病理学检测通过Warthin-Starry银染色法。比较UC组和对照组*H. pylori*感染的发生情况及UC组内不同病变范围及活动期分级、缓解期的*H. pylori*感染的发生情况。

1.3 结果判定 *H. pylori*感染的阳性判定: 快速尿素酶试验和组织病理活检,两项均为阳性确定为*H. pylori*阳性;两项均为阴性确定为*H. pylori*阴性。(若其中一项阳性或阴性者不纳入实验研究)。

统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计分析,组

表 1 溃疡性结肠炎组与对照组幽门螺杆菌感染情况比较

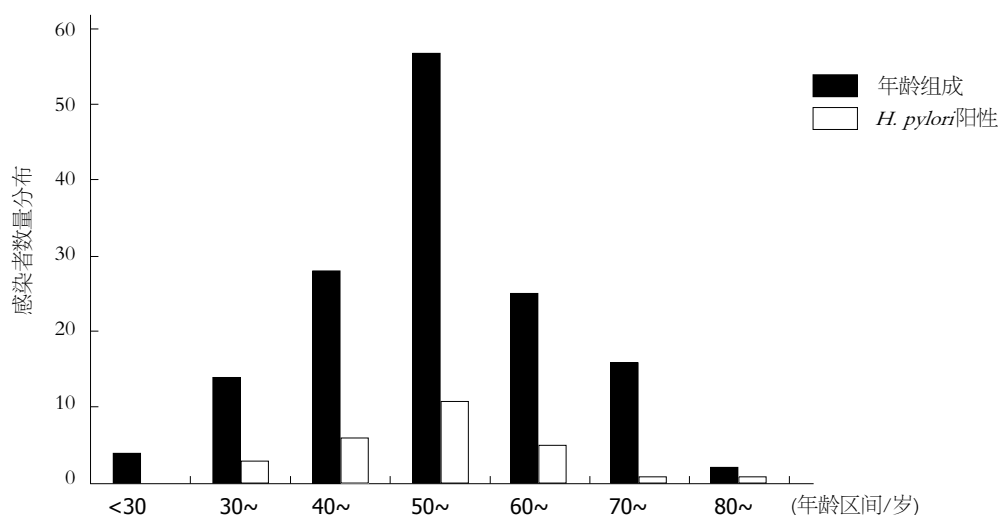
分组	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阴性	阳性率
UC组	146	27	119	18.49%
对照组	150	64	86	42.67%

UC: 溃疡性结肠炎; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 2 溃疡性结肠炎组内不同病变范围的幽门螺杆菌感染情况比较

分组	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阴性	阳性率
直肠组	32	7	25	21.88%
左半结肠组	48	9	39	18.75%
广泛结肠组	66	11	55	16.67%

H. pylori: 幽门螺杆菌.

图 1 146例溃疡性结肠炎年龄及幽门螺杆菌感染人数分布情况. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

间比较采用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 UC患者中男性63例, 女性83例, 年龄在24-82岁之间, 平均年龄为53.6岁 \pm 12.5岁, 体检组男性66例, 女性84例, 年龄在25-79岁之间, 平均年龄为51.3岁 \pm 11.2岁. 各年龄段及*H. pylori*感染人数具体分布见图1, *H. pylori*感染与UC高发年龄均为30-70岁.

2.2 UC组与对照组*H. pylori*感染情况比较 UC组患者146例, 27例阳性, *H. pylori*感染的阳性率为18.49%, 对照组150例体检者, 64例阳性, *H. pylori*感染的阳性率42.67%, UC组明显低于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 20.306, P < 0.05$, 见表1).

2.3 UC患者不同病变范围*H. pylori*感染情况比较 直肠组27例, 7例阳性, *H. pylori*阳性率为21.88%, 左半结肠组48例, 9例阳性, *H. pylori*阳性率为18.75%, 广泛结肠组66例, 11例阳性, *H. pylori*阳性率为16.67%. 三组间比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.391, P > 0.05$, 见表2).

2.4 UC患者活动期分级、缓解期与*H. pylori*感染情况分析 活动期UC患者117例(80.14%), 缓解期UC患者29例. 缓解期*H. pylori*感染率阳性率最高(37.93%), 重度活动期*H. pylori*感染率最低(6.25%), 差异较为明显($\chi^2 = 10.381, P = 0.016$)见表3.

2.5 10年内UC患者随访结果 10年间146例UC患者有81例到门诊随访, 其中50例可1-2年定期复查, 而31例复查并不规律. 其中有1例发展为早期结肠癌, 女性, 53岁, *H.*

表 3 溃疡性结肠炎患者活动期分级、缓解期与幽门螺杆菌感染情况分析

临床分级	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阴性	阳性率
缓解期	29	11	18	37.93%
轻度	64	11	53	17.19%
中度	37	4	33	10.81%
重度	16	1	15	6.25%

H. pylori: 幽门螺杆菌.

pylori (-), 结肠镜下黏膜剥离术切除后随访复查.

3 讨论

UC病因不明, 多数学者认为UC属于自身免疫性疾病, 许多研究结果认为肠黏膜的局部免疫学异常或正常免疫功能的破坏起着非常重要的作用, 而细胞因子在UC发生发展中的作用已得到公认, 目前认为前炎性细胞因子与炎性抑制性介质的平衡失调促进了黏膜的炎症发生, 并使炎症慢性化. 白细胞介素(interleukin, IL)-10属于炎性抑制因子, 在UC的发生与发展中起重要的作用. 研究发现敲除小鼠IL-10基因能导致实验性结肠炎, 给予IL-10可预防其发生, 说明IL-10在维持正常肠道黏膜免疫调节中发挥重要作用^[6]. 用IL-10灌肠治疗难治性UC患者, 发现外周血单核细胞和黏膜上皮固有层组织中单个核细胞释放的促炎性细胞因子明显减少, 内镜检查发现肠道黏膜炎症明显改善, 临床症状也有所缓解^[7]. IL-10对UC可能是保护性因素. 研究显示*H. pylori*菌体相关毒力因子空泡毒素A(VacA)可通过诱导树突细胞表达及释放IL-10、IL-18等抗炎因子, 促进调节性T(Treg)细胞分化, 进而产生免疫抑制作用, 这种免疫抑制效应可协助*H. pylori*躲避宿主免疫系统的攻击^[8]. 有学者在研究细胞因子在*H. pylori*相关性胃炎组织中的表达时发现, *H. pylori*感染可诱导IL-10高表达^[9]. 因此, 通过上述的研究发现可以看出*H. pylori*感染对UC可能起到保护性作用.

本研究显示, UC患者与*H. pylori*感染的高发年龄主要集中在30-70岁, 年龄分布无明显差异. UC组经快速尿素酶试验和组织病理活检联合诊断的*H. pylori*阳性率为18.49%, 对照组*H. pylori*阳性率为42.67%, UC组*H. pylori*阳性率明显低于对照组, $P<0.05$, 差异有统计学意义. 符合UC与*H. pylori*感染呈负相关的理论. 活动期分级、缓解期的*H. pylori*阳性率分析发现, 缓解期*H. pylori*感染阳性率为37.93%, 重度活动期*H. pylori*感染阳性率为6.25%, 差异较为明显, 轻度活动期与中度活动期*H. pylori*感染阳性率分别为17.19%, 10.81%, 随着UC病情的严重程度的增加, *H. pylori*感染阳性率降低,

同样提示UC与*H. pylori*感染呈负相关性. 我国学者江勇等^[10]运用¹⁴C尿素呼气试验检测120例UC患者与120例肠易激综合征患者的*H. pylori*感染情况, 认为UC患者*H. pylori*感染阳性者明显少于肠易激综合征患者中*H. pylori*感染阳性者($P<0.05$), 与本研究结果相符, 也验证了UC患者*H. pylori*的感染率较低. Sonnenberg A等^[11]研究了1061例IBD患者和64451例志愿者, 应用内镜检查伴活组织检查诊断*H. pylori*的感染情况, 证实了*H. pylori*与IBD之间是一种负相关关系. 有研究发现, 小肠潘氏细胞分泌的两种抗菌肽: Defensins和thelcidins, 可通过自身的杀菌和诱导局部免疫反应来调节胃肠道菌群. 当胃肠道感染*H. pylori*后, *H. pylori*释放的脂多糖和胞壁酰二肽可刺激潘氏细胞分泌产生抗菌肽Defensins, 从而抑制其他致病菌引发炎症性肠病^[12,13]. 林焕建等^[14]研究发现, 幽门螺杆菌过氧化氢酶能减轻炎症细胞的浸润, 同时减少炎症因子的表达, 对UC有预防性作用. 这些研究均提示, *H. pylori*的感染可能对UC的发生起保护作用, 但具体机制仍需进一步研究. 本研究还发现UC患者中, 直肠型*H. pylori*感染的阳性率为21.88%, 左半结肠型为18.75%, 广泛结肠型为16.67%. 尽管随着病变范围的扩大, *H. pylori*感染率有下降趋势, 但此差异无统计学意义($P>0.05$), 是否与样本量小有关, 故大样本量的临床研究有待进行.

通过本次对近10年UC患者资料的回顾性分析研究及内镜随访发现的结果分析, 其中1例UC发展为结肠癌, *H. pylori*(-). 样本量虽小, 但也为*H. pylori*对UC的发生发展起保护作用提供了依据, 后期仍要扩大样本量, 加强随访量, 加强UC患者的复查依从性尤为重要. 其他相关研究分析的许多证据支持*H. pylori*感染与UC是一种负相关关系, 可能是一种保护性因素. 但早在1994年WHO下属IARC国际癌症研究机构就将*H. pylori*确定为I类生物学致癌因子, 人们已经普遍接受*H. pylori*是胃癌发生的最重要危险因素这一观念. 2015年9月京都全球共识强调, 治疗所有HP阳性者, 除非有伴存疾病等抗衡因素^[15]. 目前已报道的与*H. pylori*感染存在负相关的疾病, 除IBD外, 主要有胃食管反流病

(GERD)、食管腺癌、肥胖、哮喘、湿疹等, 因此有部分学者可能会担心消除*H. pylori*的“保护作用”可能会带来负面影响, 此外, 根除*H. pylori*可能会对胃肠道微生态产生一些影响. 但实际已报道的与*H. pylori*正相关的疾病远多于负相关疾病, 并且大量循证医学证据表明, 根除*H. pylori*的获益远远大于负面效应. 因此我们应该正视根除*H. pylori*可能产生的负面影响, 在临床实践中应该权衡利弊, 不宜过分渲染和夸大根除*H. pylori*的负面效应. 根除*H. pylori*治疗的获益在不同个体间存在差异, 由中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组制订的“第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告”指出: *H. pylori*感染是胃癌预防最重要的可控因素, 在高危人群中筛查和治疗*H. pylori*是高效性价比的策略^[16].

总之, 诸多研究提示*H. pylori*感染与UC呈负相关, 可能在UC的发生发展中起保护性作用, 但这种关系仍存在一定的争议. *H. pylori*既是致癌因子, 又可能是UC的保护性因素, 因此对于有IBD家族史等UC危险因素的*H. pylori*感染阳性者和已发生UC的*H. pylori*感染阳性患者, 我们是否可以根据个体根除*H. pylori*治疗的获益不同, 在胃镜和病理监测下, 对*H. pylori*进行姑息治疗, 采用个体化疗法, 暂不根除*H. pylori*, 发挥其对UC的保护作用, 但其最终获益如何, 尚需大量的临床研究来证实.

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌被国内外认为是上消化道胃癌及癌前疾病(慢性萎缩性胃炎、胃溃疡)的重要致病因素, 我国是幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染大国, 人群对于*H. pylori*认识不足导致人们产生恐惧焦虑情绪. 所以对于*H. pylori*的正向研究非常有必要. 随着内镜技术发展, 溃疡性结肠炎诊断率逐年提高, 但其明确病因仍然是未解之谜. 对于我国高感染率并被视为致胃癌因素的*H. pylori*对于下消化道是一个什么样的作用, 且影响力度多大, 是否对于*H. pylori*根治指南个体化治疗有所牵动, 国内外仍需进一步探讨.

实验动机

本文旨在研究*H. pylori*对于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生发展有促进还是抑制作用. 并统计长达10年来的随访结果进行进一步分析.

实验方法

本研究采用 χ^2 检验, 对于UC和对照组*H. pylori*感染分析,

UC感染率远高于对照组. 接着比较UC组轻中重分级中*H. pylori*感染, 差异明细, 逐步递进. 用最直观的数据给出结果.

实验结果

本论文以长达10年的结果分析及回顾性内镜随访, 证明*H. pylori*对于UC的发生发展具有保护作用, 其中1例UC发展为结肠癌, *H. pylori* (-). 缓解期*H. pylori*感染率远高于活动期. 对于*H. pylori*阳性的UC及其高危因素患者, 在胃肠镜检查情况下, 可采用姑息疗法. 同时引出未来需要更进一步应用大数据样本来监测并综合分析*H. pylori*阳性的UC对于*H. pylori*姑息疗法后收益是否大于根除*H. pylori*从而预防胃黏膜损害的收益.

实验结论

*H. pylori*对于UC的发生发展具有抑制作用, 1例UC进展为结肠癌, *H. pylori*感染为阴性. 缓解期*H. pylori*感染率远高于活动期UC, 轻度活动期UC, *H. pylori*感染率远高于重度活动期UC. *H. pylori*阳性的UC及其高危因素患者, 在胃肠镜检查情况下, 可采用姑息疗法. 本研究对于既往研究发现敲除小鼠IL-10基因能导致实验性结肠炎, 给予IL-10可预防其发生. 而相关研究表明*H. pylori*能产生IL-10的基础上, 将其联系, 从而作出关系分析. 对于*H. pylori*阳性的UC及其高危因素患者, 在胃肠镜检查情况下, 可采用姑息疗法. *H. pylori*阳性的UC对于*H. pylori*姑息疗法后收益大于根除*H. pylori*从而预防胃黏膜损害的收益.

展望前景

病理统计不完善, 下一步还得完善缓解期病理表现与*H. pylori*感染. 进一步应用大数据样本来监测并综合分析*H. pylori*阳性的UC对于*H. pylori*姑息疗法后收益是否大于根除*H. pylori*从而预防胃黏膜损害的收益. 大数据统计分析, 前瞻性研究, 密切跟踪随访UC的胃肠镜检查.

4 参考文献

- 1 Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-1725 [PMID: 22047562 DOI: 10.1056/NEJMr1102942]
- 2 罗瑞丽, 霍丽娟, 张捷, 张倩楠. 溃疡性结肠炎病因的Meta分析. *中华流行病学杂志* 2015; 36: 1419-1423 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.12.023]
- 3 江勇, 吕宗舜. 幽门螺杆菌和溃疡性结肠炎的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2909-2913 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.27.010]
- 4 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年•广州). *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831 [DOI: 103760/cma.i.issn0578-1426.2012.10.024]

- 5 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753 [PMID: 16698746 DOI: 10.1136/gut.2005.082909]
- 6 Anker P, Lyautey J, Lederrey C, Stroun M. Circulating nucleic acids in plasma or serum. *Clin Chim Acta* 2001; 313: 143-146 [PMID: 11694252 DOI: 10.1016/S0009-8981(01)00666-0]
- 7 Schreiber S, Heinig T, Thiele HG, Raedler A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1434-1444 [PMID: 7729636 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90692-4]
- 8 Kim JM, Kim JS, Kim N, Ko SH, Jeon JI, Kim YJ. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin induces apoptosis via activation of endoplasmic reticulum stress in dendritic cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 99-108 [PMID: 25041690 DOI: 10.1111/jgh.12663]
- 9 苏国娟, 郭彦言. 胃黏膜细胞中Foxp3、TGF- β 1、IL-10的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4964-4968 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i32.4964]
- 10 江勇, 张志广, 齐凤祥, 卢向东, 闻淑军, 刘剑. 幽门螺杆菌与溃疡性结肠炎的关系. *肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 642-643 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.07.022]
- 11 Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of Helicobacter pylori infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 469-476 [PMID: 22221289 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04969.x]
- 12 Fellermann K, Stange DE, Schaeffeler E, Schmalzl H, Wehkamp J, Bevins CL, Reinisch W, Teml A, Schwab M, Lichter P, Radlwimmer B, Stange EF. A chromosome 8 gene-cluster polymorphism with low human beta-defensin 2 gene copy number predisposes to Crohn disease of the colon. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 439-448 [PMID: 16909382 DOI: 10.1086/505915]
- 13 江勇, 吕宗舜. 幽门螺杆菌和溃疡性结肠炎的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2909-2913 [DOI: 10.11569/wjcd.v15.i27.2909]
- 14 林焕建, 王启仪, 刘颖, 巩兰波, 王群英, 王继德. 幽门螺杆菌过氧化氢酶预防大鼠溃疡性结肠炎的实验研究. *热带医学杂志* 2007; 7: 626-628 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2007.07.004]
- 15 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 16 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组; 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈焯, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *胃肠病学* 2017; 22: 321-335 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响

金琳华, 蒋晓燕

金琳华, 蒋晓燕, 浙江省诸暨市中心医院小儿科 浙江省诸暨市 311800

金琳华, 主管护师, 研究方向为儿科护理.

作者贡献分布: 金琳华负责课题设计与论文撰写; 蒋晓燕负责资料收集与数据分析.

通讯作者: 金琳华, 主管护师, 311800, 浙江省诸暨市暨阳街道朱公路98号, 浙江省诸暨市中心医院小儿科. nietu629852@163.com

收稿日期: 2018-04-09

修回日期: 2018-05-22

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-06-18

Influence of family intimacy and adaptability on mental elasticity of children with intestinal stoma

Lin-Hua Jin, Xiao-Yan Jiang

Lin-Hua Jin, Xiao-Yan Jiang, Department of Pediatrics, Zhuji Central Hospital, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Lin-Hua Jin, Nurse-in-Charge, Department of Pediatrics, Zhuji Central Hospital, Jiyang Street, 98 Zhugong Road, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China. nietu629852@163.com

Received: 2018-04-09

Revised: 2018-05-22

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To investigate the influence of family intimacy and adaptability on the mental elasticity of children with intestinal stoma.

METHODS

One hundred and twenty children with intestinal colostomy who were admitted to Zhuji Central Hospital from May 2016 to May 2017-05 were selected as the subjects. The basic condition questionnaire was used to investigate the basic conditions of the children. The Child Resilience Scale was used to assess the psychological elasticity of children. Univariate analysis and Logistics multivariate analysis were used to analyze the factors affecting the psychogenic elasticity of children with intestinal stoma.

RESULTS

Univariate analysis showed that age, family education environment, and average monthly income were factors influencing the mental elasticity scores of children with intestinal colostomy ($P < 0.05$), and postoperative time was a factor influencing children's psychological elasticity score ($P < 0.05$). Logistics multivariate analysis showed that age, per capita monthly income, postoperative time, family education environment, family intimacy, and adaptability were factors influencing mental elasticity in children with intestinal stoma ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Family intimacy and adaptability have a positive impact on the mental toughness of children with intestinal stoma. Clinical evaluation should assess the demographic characteristics of children with intestinal stoma, help children obtain family support, improve children's psychological flexibility, and help build their confidence in treatment.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Family intimacy; Adaptability; Intestinal stoma; Psychological elasticity; Single factor; Multifactor

Jin LH, Jiang XY. Influence of family intimacy and adaptability on mental elasticity of children with intestinal stoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1077-1082 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1077.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1077>

摘要

目的

探讨家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响。

方法

选取浙江省诸暨市中心医院自2016-05/2017-05期间收治的120例肠造口患儿作为观察对象,使用基本情况调查表调查患儿基本情况,使用慢性病儿童韧性量表评估患儿心理弹性,采用单因素分析、Logistics多因素分析肠造口患儿心理弹性影响因素。

结果

单因素分析显示年龄、家庭教育环境、人均月收入是影响肠造口患儿心理弹性得分的因素($P<0.05$)。单因素分析表明肠造口术后时间是患儿心理弹性得分的影响因素($P<0.05$)。经Logistics分析显示年龄、人均月收入、术后时间、家庭教育环境、家庭亲密度与适应性是影响肠造口患儿心理弹性的影响因素($P<0.05$)。

结论

家庭亲密度与适应性对肠造口患儿心理韧性具有积极影响,临床上应注意评估肠造口患儿人口学特点,帮助患儿争取家庭支持,提高患儿的心理弹性,帮助患儿树立治疗的信心。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 家庭亲密度和适应性; 肠造口; 心理弹性; 单因素; 多因素

核心提要: 在小儿肠造口术中,患儿可出现焦虑、抑郁等负性情绪反应,直接影响后续治疗。本研究发现临床上应注意评估肠造口患儿人口学特点,帮助患儿争取家庭支持,提高患儿的心理弹性,帮助患儿树立治疗的信心。

金琳华, 蒋晓燕. 家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1077-1082 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1077.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1077>

0 引言

小儿肠造口术是治疗婴幼儿因先天性巨结肠危象、绞窄性肠梗阻肠坏死等消化道畸形所导致的危重急腹症的常见手术方式^[1,2]。该肠造口与成人肠造口有所不同,属于临时性造口,需在肠造口手术后3-6 mo择期行二期关瘻手术。由于儿童认知、耐受性等相对成人较差,加上肠造口手术对患儿创伤大,术后并发症多,容易引起感染、疼痛等不良反应,部分患儿可出现严重的心理应激,导致焦虑、抑郁等负性情绪反应,直接影响到肠造口的后续治疗^[3]。心理韧性在个体面对创伤、困难和逆境时所表现的积极心理要素,可有效促进个体在挫折和不幸中的迅速恢复,减少负性心理对个体的影响。因此,如何提升及维护患儿的心理韧性,是儿外科护理中的重要问题。家庭是患儿获得照顾、支持的场所,家庭亲密度与适应性与患儿的心理状态息息相关^[4,5]。本研究以2016-05/2017-05收治的120例肠造口患儿作为研究对象,旨在分析家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响,为肠造口患儿的护理提供理论支持。

1 材料和方法

1.1 材料 选取120例肠造口患儿展开研究,时间起止范围2016-05/2017-05。纳入标准: (1)年龄8-13岁; (2)均为首次行肠造口手术; (3)患儿及家属均具有良好的认知能力,且无沟通障碍; (4)家属已签署同意书。排除标准: (1)患儿存在严重心理障碍; (2)患儿不配合; (3)患儿1 mo内参与相似调查; (4)患儿病例资料不完整。本研究已获得本院医学伦理委员会备案。

1.2 方法 (1)使用慢性病儿童韧性量表(chronic-illness children's resilience scale, CICRS)^[6]调查患儿心理弹性,该量表包括个性特征、应对方式、人际关系及家庭影响4项内容,共有11个评分项目,每个条目分为4级,总分32-128分,分值越高则表明心理弹性越好; (2)使用家庭亲密度与适应性量表^[7],评估患儿适应性,该量表包括适应度、合作度、成熟度、情感度及亲密度5项内容,共30个条目,单个条目评分0-4分,分值越高则表示家庭亲密度与适应性越好; (3)使用本院自制的基本情况调查表调查患儿年龄、性别、家庭人均月收入、家庭教育环境、居住地; (4)调查患儿病历资料,记录患儿肠造口术后时间、肠造口类型、病因。本次发放调查问卷126份,经过剔除未完成问卷、答案呈规律性问卷后,回收120份,回收率95.2%。

统计学处理 本次研究所得数据使用SPSS19.0统计学软件分析,计量资料行 t 检验,计数资料行 χ^2 检验,使

表 1 不同基本特征下的肠造口患儿心理弹性得分比较(mean ± SD)

项目	<i>n</i>	心理弹性评分 (分)	<i>F/t</i> 值	<i>P</i> 值
性别				
男	76	83.2 ± 10.9	0.623	0.534
女	44	84.5 ± 11.2		
年龄				
≤10岁	68	79.8 ± 10.7	3.241	0.002
>10岁	52	86.4 ± 11.5		
家庭教育环境 ²				
高中/中专以下	36	80.7 ± 12.4	1.996	0.048
大专及以上	84	85.3 ± 11.2		
人均月收入 (元)				
<3000	52	79.6 ± 10.2	2.385 ¹	0.008
3000–5000	33	85.3 ± 11.1		
>5000	35	86.5 ± 12.7		
居住地				
乡镇/农村	69	81.6 ± 11.8	1.109	0.270
城市	51	83.9 ± 10.4		

¹*F*值, 其余为*t*值; ²家庭教育环境: 高中/中专以下表示父母双方学历均为高中或中专以下; 大专及以上表示父母双方任意一方学历大专及以上。

表 2 不同造口状况下患儿的心理弹性得分(mean ± SD)

项目	<i>n</i>	心理弹性评分 (分)	<i>Z/t</i> 值	<i>P</i> 值
肠造口类型				
单腔	82	84.1 ± 13.2	0.234	0.815
双腔	38	83.5 ± 12.7		
术后时间				
<30 d	55	80.7 ± 12.5	2.573	0.011
≥30 d	65	86.8 ± 13.3		
病因				
肠套叠	55	83.9 ± 10.8	0.735 ¹	0.018
肠梗阻	42	84.4 ± 11.8		
嵌顿疝	13	87.1 ± 10.9		
肠穿孔	10	85.4 ± 11.4		

¹*Z*值, 其余为*t*值。

表 3 家庭亲密度与患儿心理弹性相关性分析⁽¹⁾

项目	亲密度	合作度	情感度	成熟度	适应度
心理弹性	0.192	0.311	0.142	0.409	0.102
<i>P</i>	0.033	0.015	0.062	0.000	0.247

用Pearson进行相关性分析, 使用单因素分析、Logistics分析相关因素, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 不同基本情况下的肠造口患儿心理弹性得分比较

如表1所示, 单因素分析显示年龄、家庭教育环境、人均月收入是影响肠造口患儿心理弹性得分的因素($P < 0.05$)。

2.2 不同造口状况下患儿的心理弹性得分 如表2所示, 单因素分析表明肠造口术后时间是患儿心理弹性得分的影响因素($P < 0.05$)。

表 4 自变量赋值情况说明

项目	赋值		
	1	2	3
年龄	<10岁	≥10岁	—
家庭教育环境	高中/中专以下	大专及以上	—
人均月收入	<3000	3000–5000	>5000
术后时间	<30 d	≥30 d	—
家庭亲密度与适应性			
亲密度	实测值	—	—
合作度	实测值	—	—
成熟度	实测值	—	—

表 5 心理弹性影响因素logistics分析

项目	回归系数	标准误	标准回归系数	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄	5.034	1.357	0.241	4.825	0.001
人均月收入	4.173	1.138	0.229	3.967	0.000
家庭教育环境	3.256	1.042	0.216	3.882	0.001
术后时间	3.185	0.987	0.194	3.543	0.002
家庭亲密度与适应性					
亲密度	5.447	1.383	0.267	4.997	0.000
合作度	6.789	1.496	0.335	5.364	0.000
成熟度	8.635	1.657	0.498	5.835	0.000

2.3 家庭亲密度与患儿心理弹性相关性分析 如表3所示, 心理弹性与亲密度、合作度、成熟度呈正相关($P<0.05$).

2.4 自变量赋值情况说明 如表4所示, 家庭亲密度与适应性均为实测值, 年龄、家庭教育环境、人均月收入、术后时间分别赋值1、2、3.

2.5 心理弹性影响因素Logistics分析 如表5所示, 经Logistics分析显示年龄、人均月收入、术后时间、家庭教育环境、家庭亲密度与适应性是影响肠造口患儿心理弹性的影响因素($P<0.05$).

3 讨论

儿童由于年龄较小, 对于病痛并未形成全面的认识, 在面对疾病时往往耐受性较差. 肠造口本身属于创伤大、并发症多的手术, 主要应用于肠梗阻、肠穿孔等急危重症患者^[8,9]. 由于在肠造口术后需继续治疗4-6 mo, 才可进行闭合造口, 期间患儿的配合对治疗至关重要^[10]. 心理韧性主要是指个体在创伤及其他因素引起的压力下的一种心理品质. 心理韧性越好, 则表明患儿面对疾病时越乐观、积极、坚强, 同时也更积极配合治疗^[11]. 家庭是患儿成长的环境, 家庭亲密度与适应性反映了患儿与家庭成员的情感联系, 同时也体现患儿

家属对患儿的支持程度. 此外, 因儿童还缺乏自理能力, 在治疗期间, 需要家属给予大力支持和照顾^[12]. 当前对于肠造口患儿的护理虽然提倡以患儿为中心, 注重对患儿心理生理、心理方面的干预, 但对于患儿心理韧性的影响因素研究较少, 临床护理工作缺乏科学的指导. 家庭作为患儿最重要的精神源泉, 本研究重在探讨家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响, 以便为临床护理提供有意义的借鉴.

本研究经Logistics分析显示年龄、人均月收入、术后时间、家庭教育环境、家庭亲密度与适应性是影响肠造口患儿心理弹性的影响因素, 与相关研究^[13-15]相似. 患儿年龄越大, 则对疾病的正确认知越深入, 心理弹性越好. 家庭人均月收入体现了家庭的经济能力, 家庭经济能力好, 越能够为患儿提供良好的生活环境及物质帮助, 有助于培养患儿良好的心理品质, 提高其心理弹性. 家庭教育环境主要体现为家属的受教育程度, 家属受教育程度越高, 则更利于提高患儿对疾病的认知. 虽然肠造口术本身并发症多, 容易引起疼痛、不适, 但随着术后时间的增加, 患儿对肠造口造成的不适随着时间延长而逐渐适应, 负面影响逐渐降低, 因而肠造口术后时间对患儿的心理弹性产生影响. 除此以外, 通过相关性分析显示, 心理弹性与亲密度、合作度、

成熟度呈正相关, 与既往研究^[15] 结果基本一致. 由此可知, 家庭亲密度与适应性对肠造口患儿的心理弹性产生正面影响, 患儿在家庭中获得的支持越多, 家庭感情越亲密, 越有助于培养其心理弹性. 因此, 在对肠造口患儿进行护理的过程中, 应详细评估患儿的人口学特征, 尤其是对患儿年龄、家庭教育环境、人均月收入、术后时间等加以掌握, 并进行干预, 有助于改善患儿的心理弹性. 对于年龄较大、理解能力强的患儿, 应注重开展健康教育, 以浅显、易懂的方法讲解肠造口的必要性, 增强患儿的心理弹性. 注重对家属的健康宣教, 尤其对于家庭教育环境较差的患儿家属更要加强指导, 通过定期开办讲座、集体授课等方法, 利用视频、音频、图片等资料, 为家属提供肠造口知识, 提高家属对疾病的认知程度. 对于术后30 d内的患儿, 因其尚未适应肠造口的不适, 心理弹性较差, 应注重加强对患儿的舒适护理, 减轻疼痛感, 增加舒适度, 并给予患儿鼓励, 增强其信心, 帮助患儿适应肠造口造成的不适感, 从而提高患儿心理弹性. 同时, 应帮助患儿争取家庭支持与关爱, 增加患儿心理弹性, 主要措施有: (1)指导一些肠造口简单的护理方法, 并示范给家属, 使家属能够对患儿进行正确照护; (2)展开健康宣教工作时, 让家属与患儿共同参加, 并鼓励患儿及家属进行交流, 增加患儿与家属的亲密度; (3)及时对患儿家属提供病情信息, 鼓励其陪护患儿, 陪护期间提醒家属休息、活动等; (4)组织患儿父母开展座谈活动, 了解患儿家属的想法、疑问, 并给予解释、帮助.

总之, 家庭亲密度与适应性对肠造口患儿心理韧性具有积极影响, 临床上应注意评估肠造口患儿人口学特点, 帮助患儿争取家庭支持, 提高患儿的心理弹性, 帮助患儿树立治疗的信心.

文章亮点

实验背景

肠造口本身属于创伤大、并发症多的手术, 术后需继续治疗4-6 mo, 才可进行闭合造口, 期间患儿的配合对治疗至关重要. 心理韧性主要是指个体在创伤及其他因素引起的压力下的一种心理品质. 心理韧性越好, 则表明患儿面对疾病时越乐观、积极、坚强, 因此, 注重对患儿心理生理、心理方面的干预非常重要.

实验动机

本研究分析了家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响, 旨在肠造口患儿的护理提供理论支持.

实验目标

了解患儿的心理弹性, 分析肠造口患儿心理弹性影响因素.

实验方法

选取浙江省诸暨市中心医院自2016-05/2017-05期间收治的120例肠造口患儿作为观察对象, 使用基本情况调查表调查患儿基本情况, 计量资料行 t 检验, 计数资料行 χ^2 检验.

实验结果

对120例肠造口患儿的基本情况进行调查, 使用慢性病儿童韧性量表评估患儿心理弹性, 采用单因素分析、Logistics多因素分析肠造口患儿心理弹性影响因素.

实验结论

本研究发现, 年龄、人均月收入、术后时间、家庭教育环境、家庭亲密度与适应性是影响肠造口患儿心理弹性的影响因素.

展望前景

本研究通过单因素分析、Logistics多因素分析, 显示家庭亲密度与适应性对肠造口患儿心理韧性具有积极影响, 临床上应注意评估肠造口患儿人口学特点, 帮助患儿争取家庭支持, 提高患儿的心理弹性, 帮助患儿树立治疗的信心.

4 参考文献

- 王建萍, 潘娜. 肠造口患儿护理中心理韧性在家庭亲密度变化中的影响. 母婴世界 2017; 17: 197 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-2242.2017.14.190]
- Redouane B, Cohen E, Stephens D, Keilty K, Mouzaki M, Narayanan U, Moraes T, Amin R. Parental Perceptions of Quality of Life in Children on Long-Term Ventilation at Home as Compared to Enterostomy Tubes. *PLoS One* 2016; 11: e0149999 [PMID: 26914939 DOI: 10.1371/journal.pone.0149999]
- 张娴, 杜月娥, 阎淑芹, 裴新荣, 闫文静, 荣菲, 刘姗姗, 宋虎, 徐为. 肠造口患者家庭亲密度和适应性与生命质量相关性的研究. 中国实用护理杂志 2017; 33: 961-964 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2017.13.001]
- 杜月娥, 张娴, 裴新荣, 阎淑芹, 闫文静, 荣菲, 刘姗姗. 肠造口病人家庭亲密度与适应性的调查研究. 护理研究 2017; 31: 1947-1950 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.16.009]
- Welage LS, Schultz RW, Schentag JJ. Pharmacokinetics of ceftazidime in patients with renal insufficiency. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 201-204 [PMID: 6370127]
- Cazares J, Koga H, Murakami H, Nakamura H, Lane G, Yamataka A. Laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia: single-center experience and review of literatures. *Pediatr Surg Int* 2017; 33: 1341-1354 [PMID: 29022095 DOI: 10.1007/s00383-017-4171-7]

- 7 张赛, 路孝琴, 杜蕾, 杜娟, 王崑, 郭爱民, 崔树起. 家庭功能评价工具家庭亲密度和适应性量表的发展及其应用研究. 中国全科医学 2010; 13: 725-728 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2010.07.013]
- 8 De Maayer T, Lala SG, Loveland J, Okudo G, Mohanlal R, Hajinicolaou C. Outcomes of Kasai hepatoportoenterostomy in children with biliary atresia in Johannesburg, South Africa. *S Afr Med J* 2017; 107: 12131 [PMID: 29183423]
- 9 汪燕妮, 薛红丽, 陈倩. 家庭亲密度和适应性对学龄前儿童行为问题的影响. 中国当代儿科杂志 2016; 18: 421-425 [DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.05.009]
- 10 Ohashi K, Koshinaga T, Uehara S, Furuya T, Kaneda H, Kawashima H, Ikeda T. Sutureless enterostomy for extremely low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 1873-1877 [PMID: 28866372 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.009]
- 11 单胜华, 闫泽雨, 张宝珍, 薛松梅. HIE恢复期患儿家长情绪与家庭亲密度适应性的相关性研究. 护理研究 2016; 30: 1957-1961 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.16.011]
- 12 李青文, 冯华栋, 刘雅玲. 慢性病患者韧性与其抑郁的相关性分析. 中国实用护理杂志 2016; 32: 1802-1805 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2016.23.012]
- 13 袁宋云, 陈锋菊, 谢礼, 彭媛媛, 吴宇航, 侯倩文. 农村留守儿童家庭功能与心理适应的关系. 中国健康心理学杂志 2016; 24: 231-235 [DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2016.02.020]
- 14 张文利, 张永爱, 张璐. 肾病综合征患儿家长社会支持、抑郁水平及家庭亲密度适应性的相关研究. 中国妇幼健康研究 2017; 28: 1174-1176 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2017.10.004]
- 15 王坤, 仇爱珍. 家庭陪伴护理对糖尿病患儿家庭亲密度、适应性及血糖控制的影响分析. 川北医学院学报 2017; 32: 794-797 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2017.05.042]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿件件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均阅读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035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和美国.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》和Scopus数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: <https://www.baishideng.com/>.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数K; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人名写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 6 月 28 日 第 26 卷 第 18 期 (Volume 26 Number 18)



18/2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 1083 结直肠损伤救治的进展与陷阱

张连阳

- 1089 消化系统疾病住院患者并发静脉血栓栓塞症的防治进展

程捷, 朱秀琴

基础研究

- 1095 化痰活血扶正方及其拆方后的相关药组对模型大鼠肝纤维化指标的影响

林唐唐, 郑保平, 刘海华, 唐杨, 肖海, 韩立民

临床研究

- 1102 表面增强拉曼光谱在胃癌诊断和分期中的应用

刘燕玲, 黄丽赓, 钟会清, 卢敏, 侯雨晴, 毛华

- 1111 幽门螺杆菌耐药性及三种耐药检测方法的比较

孙婷, 陈泽鑫, 李鹏, 何向蕾

- 1119 NLR联合RDW宽度对急性胰腺炎预后的预测价值探讨

曲娟, 杨继志

- 1125 右美托咪定用于高龄患者腹腔镜胆囊切除术中的麻醉维持效果及患者血流动力学情况观察

丁雷鸣, 王武, 雷李培, 李军

研究快报

- 1132 “肺脾同护”对肺脾气虚型矽肺慢运输便秘患者临床症状和生活质量的影响

应春霞

临床实践

- 1137 循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者IL-6、IL-8、TNF- α 的影响

陈健花, 金慧文

- 1144 改进手术室综合护理干预策略对预防消化道手术切口感染的效果观察

欧阳芝, 欧阳增洪

消 息

- 1094 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1118 《世界华人消化杂志》栏目设置
1131 《世界华人消化杂志》正文要求
1136 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1143 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

陈晓鹏, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 241001, 安徽省芜湖市镜湖区赭山西路2号, 皖南医学院弋矶山医院(第一附院)肝胆外科. 擅长肝胆胰外科疾病的诊治和腹腔镜技术, 主要从事肝癌复发转移机制的基础研究. 现任中国医促会ERAS分会肝脏学组委员, 国家自然科学基金和浙江省自然科学基金面上项目评议人, 安徽省医学会外科学分会委员, 肝胆胰学组副组长, 安徽省外科医师协会常委等. 担任《皖南医学院学报》和《世界华人消化杂志》等期刊编委, Eur J Gastroen Hepat 等4家英文期刊审稿人. 先后主持国家自然科学基金等课题9项, 发表专业论文150余篇, 2012年获恩德思(内镜腔镜)医学科学技术杰出青年医师奖.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-06-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 18 June 28, 2018

EDITORIAL

- 1083 Progress and pitfalls in treatment of colorectal injury
Zhang LY
- 1089 Progress in research of venous thromboembolism in hospitalized patients with digestive system diseases
Cheng J, Zhu XQ

BASIC RESEARCH

- 1095 Influence of phlegm reducing, blood activating, and body resistance strengthening decoction and its decomposed formulas on liver fibrosis in rats
Lin TT, Zheng BP, Liu HH, Tang Y, Xiao H, Han LM

CLINICAL RESEARCH

- 1102 Application of surface-enhanced Raman spectroscopy in diagnosis and staging of gastric cancer
Liu YL, Huang LY, Zhong HQ, Lu M, Hou YQ, Mao H
- 1111 Drug resistance of *Helicobacter pylori* in Zhejiang: Comparison of three methods for detection of drug resistance
Sun T, Chen ZX, Li P, He XL
- 1119 Value of neutrophil to lymphocyte ratio combined with red blood cell distribution width for predicting severity of acute pancreatitis
Qu J, Yang JZ
- 1125 Effect of dexmedetomidine on maintenance of anesthesia and hemodynamics in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy
Ding LM, Wang W, Lei LP, Li J

RAPID COMMUNICATION

- 1132 Effect of "lung and spleen co-protection" on clinical symptoms and quality of life in slow transit constipation patients with silicosis due to deficiency of lung and spleen Qi
Ying CX

CLINICAL PRACTICE

- 1137 Effect of evidence-based nursing combined with nutritional intervention on serum levels of IL-6, IL-8, and TNF- α in patients after combined laparoscopic-endoscopic radical surgery for rectal cancer
Chen JH, Jin HW
- 1144 Effect of modified comprehensive nursing intervention strategy in operating room in preventing incision infection after digestive tract operation
Ouyang Z, Ouyang ZH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 18 June 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Peng Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, 2 Zheshan Xilu, Jinghu District, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

结直肠损伤救治的进展与陷阱

张连阳

张连阳, 陆军军医大学第三附属医院(野战外科研究所)全军战创伤中心 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室 重庆市 400042

张连阳, 教授, 主任医师, 主要从事创伤紧急救治和灾难医学救援研究。

作者贡献分布: 张连阳独立撰写此文。

通讯作者: 张连阳, 教授, 主任医师, 400042, 重庆市渝中区大坪长江支路10号, 陆军军医大学第三附属医院(野战外科研究所)全军战创伤中心, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室. hpzhangly@163.com
电话: 023-68757991

收稿日期: 2018-04-08

修回日期: 2018-05-28

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-06-28

Progress and pitfalls in treatment of colorectal injury

Lian-Yang Zhang

Lian-Yang Zhang, Trauma Center of PLA, Institute of Surgery Research, the Third Hospital, Army Military Medical University, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Chongqing 400042, China

Correspondence to: Lian-Yang Zhang, Professor, Chief Physician, Trauma Center of PLA, Institute of Surgery Research, the Third Hospital, Army Military Medical University, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Yuzhong District, 10 Daping Changjiang Zhilu, Chongqing 400042, China, hpzhangly@163.com

Received: 2018-04-08

Revised: 2018-05-28

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-06-28

Abstract

Based on the previous experience of war wound treatment, the treatment of colorectal injury has been changing constantly. Also, since the 1980s, the progress of severe trauma treatment such as CT examinations

and damage control strategies has had a profound impact on the treatment of colorectal injury. This article systematically reviews the clinical manifestations, imaging findings, and endoscopic examinations of colorectal injuries, and lists injury assessment pitfalls such as neglecting colorectal injury in blunt wounds, being misdirected by negative sign or supine X-rays, strict indications for laparotomy exploration, or intraoperative omission. The progress of emergency surgery such as staged surgery for colorectal injury, surgical way of colorectal injury during damage control strategy, and treatment of rectal injury in extraperitoneal section is also described in detail. In addition, the pitfalls for emergency treatment are described, including ignoring effects of massive crystal fluid resuscitation on colorectal anastomosis, attaching no importance on the technical points of the colonic injury operation, and performing improper suture for abdominal incisions.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon; Rectum; Injury; Treatment; Pitfall

Zhang LY. Progress and pitfalls in treatment of colorectal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(18):1083-1088 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1083.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i18.1083>

摘要

以历次战争战伤救治经验为基础, 结直肠损伤的救治不断变迁。另一方面, 自上世纪80年代以来CT检查、损害控制策略等严重创伤救治进展对结直肠损伤的救治产生了深刻影响。本文系统阐述了结直肠损伤的临床表现、影像学 and 内镜检查等进展, 列举了钝性伤者忽略结直肠损伤、被阴性体征或平卧位X线片误导、剖腹探查指征过严或术中遗漏等伤情

评估陷阱. 详细介绍了结直肠损伤是否分期手术、损害控制策略时结直肠损伤的手术方式和腹膜外段直肠损伤处理等紧急手术进展, 列举了忽略大量晶体复苏对结直肠吻合口的影响、未重视结肠损伤手术的技术细节和腹部切口的不当缝合等紧急救治时的陷阱.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠; 直肠; 损伤; 救治; 陷阱

核心提要: 计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查、损害控制策略等进展深刻影响了结直肠损伤的救治. 本文介绍了结直肠损伤CT检查、临床密切观察病情变化的方法和常见的错误, 阐述了损害控制策略对手术方式的影响和常见错误.

张连阳. 结直肠损伤救治的进展与陷阱. 世界华人消化杂志 2018; 26(18): 1083-1088 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1083.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1083>

0 引言

在近一个世纪以来, 以历次战争战伤救治经验为基础, 结直肠损伤的救治发生了深刻的变化. 从一战时采用剖腹一期修补, 死亡率为75%; 到二战时普遍采用结肠造口(Ogilvie 所倡导)为主的分期手术策略, 加上输血、抗生素等进步, 使死亡率降低致22%-35%^[1]. 1979年Stone等^[2]在一项基于平民结肠穿透伤的随机研究中证实了一期手术优于分期手术. 另一方面, 自上世纪80年代以来, 严重创伤救治发生了显著的变化, 主要体现在以CT扫描为基础的精确评估和以损害控制策略为基础的紧急救治策略进步, 这些进展同样对结直肠损伤的救治产生了深刻影响^[3]. 本文阐述近年来结直肠损伤救治中的进展和陷阱, 不包括医源性损伤和直肠异物, 供同道在临床工作中借鉴.

1 结直肠损伤流行病学特点和分类分级

1.1 结直肠损伤流行病学特点 2013年基于美国创伤数据库的一项6817例结肠损伤分析^[4], 显示钝性伤和穿透伤分别占48%和52%. 结直肠是腹部穿透伤中仅次于小肠的第二常见受累器官. 枪伤需剖腹患者中, 结肠损伤占27%^[5]. 钝性结肠损伤多是非全层、挫伤或系膜损伤, 但常是多发伤的组成, 伤情更重, 住院时间更长, 死亡率更高^[4]. 损伤部位按横结肠、乙状结肠、右半结肠和降结肠顺序依次递减, 分别为24.3%、17.5%、13%和8.7%. 因骨盆保护直肠伤少见, 但严重骨盆骨折可伴发

会阴、肛管和直肠损伤.

1.2 结直肠损伤分类分级 结直肠损伤除了基于致伤机制分为穿透伤和钝性伤外, 多按照损伤程度分为毁损伤和非毁损伤^[6]. 另外, 1981年, Flint等^[7]将结肠损伤分为3级, Moore等^[8]介绍了穿透性腹部损伤指数(penetrating abdominal trauma index, PATI), 虽不专用于结肠损伤, 但也常用来评估是否需要粪便转流^[9], 美国创伤外科医师协会提出的结肠损伤评分(colon injury scale, CIS)和直肠损伤评分(rectal injury scale, RIS)^[10]等也常用于指导手术方式选择. 这些量化方法的主要依据是肠壁损伤(累及肠管周径、组织缺损、去血管否等)、粪便污染、手术延迟、合并损伤和休克等的程度, 级别低倾向于一期手术, 级别高则建议分期手术.

2 结直肠损伤伤情评估

接触患者后应首先遵循高级创伤生命支持(advanced trauma life support, ATLS)行初次评估和二次评估, 首先评估和维护气道、呼吸和循环功能. 临床上机动车撞击等高能量所致钝性伤, 致伤范围广, 常为多发伤, 且常见漏诊或延误诊断的情况^[6]. 在评估对生命威胁不大的结直肠损伤前应评估和处理对生命威胁更大的损伤.

2.1 结直肠损伤伤情评估要点

2.1.1 临床表现: 结直肠损伤临床表现差异极大, 轻者可仅有模糊腹痛, 重者休克濒临死亡. 腹膜后的结直肠损伤常表现隐匿, 明显表现可延迟24 h以上. 怀疑时应仔细、有针对性询问病史, 注意伤后腹痛、便血情况等. 查体时注意有无安全带征(seat belt signs)、腹膜刺激征、肝浊音界改变等, 直肠指诊了解肛门功能、指套有无血迹等. 出现安全带征(在安全腰带横跨腹部位置的线性勒痕或瘀斑)时, 约20%伴肠道和系膜损伤, 且常伴有腹壁肌肉组织破坏和腰椎或骨盆骨折^[11].

2.1.2 影像学检查: X线片可发现骨折、腹腔内的游离气体、腹膜后积气等. 创伤超声重点评估(focused assessment with sonography in trauma, FAST)通常作为初次和二次评估的组成, 用于血流动力学不稳定者, 可发现腹腔内游离液体等肠道或系膜损伤的间接征象. 由于组织中钡剂极难清除, 常致感染持续、窦道形成等, 怀疑结直肠损伤时禁忌行钡灌肠检查, 可以用水溶性造影剂灌肠. 直肠内灌注对比剂的CT检查可能不准确地评估直肠的高能量伤口, 建议慎用^[12]. 结直肠损伤常合并泌尿生殖系统损伤, 必要时行尿道造影等明确.

CT扫描是评价血流动力学稳定的腹部钝性伤患者首选的影像学方法, 也是结直肠损伤最重要的诊断方法. 稳定的钝性伤、行非手术治疗的腰背部刀刺伤

等建议行CT检查,已经确定手术探查的穿透伤则应直接手术.基于临床考虑,静脉注射、口服和直肠灌注对比剂的三造影方法可增加阳性率^[13,14].CT检查可发现结直肠损伤的直接征象包括肠壁连续性中断,甚至与刺伤或枪伤的伤道相连;静脉注射对比剂后系膜处造影剂外溢、口服对比剂外溢至腹膜后等,笔者曾遇尿管位于直肠粪便中,而漏诊直肠膀胱贯通伤8 d者.还可发现肠外积气、腹腔游离积液、系膜血肿、肠壁增厚等间接征象^[5].

2.1.3 内镜检查:直肠镜检查是腹膜外段直肠损伤诊断的金标准,可据伤情决定在检查室或手术室进行.首先需确认患者病情稳定且没有腹膜炎征象.通常认为不不过度充气状态下检查是安全有效的^[15].

如果上述检查阴性,但仍怀疑结直肠损伤,则应密切观察病情变化,包括血压、脉搏、体温、腹痛情况、腹膜刺激征变化,每6-12 h复查一次血常规、C反应蛋白和降钙素原等.动态FAST甚至CT检查,以期尽早确诊.当患者出现腹膜刺激征或感染征象加重时,宜行腹腔镜或剖腹手术探查腹腔.腹腔镜在结直肠损伤诊断和处理中的作用有限,无法诊断腹膜后肠道损伤.一项多中心研究显示,阴性腹腔镜探查后剖腹术的阴性发生率仅为25%,腹腔镜检查假阴性患者的非手术治疗可能导致更严重的并发症和可能的死亡率^[16].

2.2 结直肠损伤伤情评估常见陷阱

2.2.1 钝性伤者忽略结直肠损伤:结直肠损伤常由穿透伤所致,多数紧急手术探查,故延迟诊断少见.而钝性伤发生结直肠损伤者少见,仅占5%-13%^[5],故常被忽略,一旦延迟诊断则后果严重.除直接碾压骨盆或腹部等要怀疑结直肠损伤外^[12],系安全带者在机动车高速撞击后的减速性伤害也常并发结直肠损伤,此时腹部压缩产生的压力,以及因减速所造成的动能转变,常导致横结肠和乙状结肠系膜损伤;另外结直肠可被腹壁与脊柱、骨盆之间挤压受损.查体评估时一定要暴露会阴部,仔细检查会阴部及骶尾部,即使患者已经在院外因骨盆骨折上了外固定架,也要把患者翻过来检查骶尾部.

2.2.2 被阴性体征或平卧位X线片误导:结肠内容物对腹膜无剧烈化学刺激,且流动性小,扩散慢,故早期症状局限而隐蔽,腹膜后结肠损伤则临床表现更为隐匿.而且因腹部以外的损伤、药物镇静等因素影响,肠道损伤的腹膜刺激征准确性大大降低,有报道肠道穿孔者、非全层破裂和无肠道损伤者的腹膜刺激征阳性率分别仅为32.6%、17.3%和3.7%^[17].

另外常常误导临床医师的是X线片,膈下游离气体是诊断胃肠道穿孔的重要方法,但严重创伤患者常常不

能站立,无法拍摄立位胸片,而仅仅拍摄了平卧位胸片,常不能显示膈下游离气体,没有“游离气体”的胸部平片常误导临床医师,应特别注意判断拍片时的体位.

2.2.3 剖腹探查指征过严或术中遗漏:不但腹部钝性伤时临床医师经常在延迟诊断和阴性剖腹探查间徘徊,即使腹部穿透伤时临床医师也希望尽量“精准”避免不必要的剖腹,剖腹探查手术适应证的把握是临床上经常面临的困境.以前只要怀疑穿透腹膜,无论有无临床征象皆常规剖腹探查,却造成可能达50%的腹前壁刺伤患者的非必要手术.之后通过伤道探查等证实腹膜有穿透者剖腹探查,但30%的腹膜穿透的刺伤无明显腹腔内脏器损伤.现多数专家同意对于腹部穿透伤,如果腹部柔软、无腹膜刺激征则非手术治疗,而仅对有腹膜炎或严重出血证据患者行剖腹手术.

剖腹术后仍然遗漏肠道损伤并不罕见.由于结肠相当部分位于腹膜后,探查难度较大,如发现肝曲、脾曲和腹膜后结肠临近部位有血肿或积气,必要时游离肝曲或脾曲结肠,切开后腹膜探查^[18].如果腹腔内脏器水肿,显露不佳,必要时可取出小肠置于左侧或右侧,以改善右侧或左侧结肠显露.对于穿透伤,发现结肠壁脂肪内血肿应切开探查.如发现结肠前壁有伤口一定要探查后壁.特别是对于延迟数天剖腹者,由于腹腔内感染,大量纤维蛋白渗出、附着与肠壁,应仔细清除探查全结直肠,避免遗漏.

术中怀疑腹膜外段直肠损伤时,有建议根据致伤机制、便血等即推论直肠损伤而行近端结肠造口^[19].黏膜完整性是除外直肠损伤(尤其是穿透伤)的金标准.但此时是否切开盆底腹膜探查争议较大,故对于骨盆穿透伤等高度怀疑有直肠损伤者应取截石位,便于术中行直肠镜或乙状结肠镜检查.

3 结直肠损伤紧急救治进展

3.1 结直肠损伤紧急救治要点 结直肠损伤可导致出血和感染,紧急救治应针对此两方面展开.于术前给予广谱抗生素,并视术中所见调整或终止抗生素的使用.由于污染的存在,预防性抗生素应用可延长至24 h.

3.1.1 结直肠损伤是否分期手术:行一期手术还是分期手术是结直肠损伤处理的关键.一期手术包括直接修补(非毁损伤)、切除吻合(毁损伤),一期手术可能伴随较高的吻合口并发症风险,糖尿病和肝硬化等患者吻合口漏风险增加9倍;24 h内输红细胞超过6单位者吻合口漏的风险增加3.8倍;毁损伤、PATI \geq 25,严重粪便污染,伤后延迟6 h以上者,并发症风险更高^[20,21].分期手术包括损伤肠段外置或造口、损伤肠段切除近端造口(远端关闭或黏膜瘘)、损伤处修补或切除吻合后

近侧肠道去功能性造口等, 分期手术主要是伴随造口及其还纳所带来的并发症风险。2013年美国国家创伤数据库的研究也发现结肠损伤后分期手术患者, 在腹腔间隙综合征、急性肾功能衰竭、压疮、脓毒症、住院时间和死亡率等方面较一期手术更差^[4]。一组157例结肠损伤病例中, 分期手术伤口感染率为50%, 远高于一期手术的9.34%^[22]。也有研究发现毁损性结直肠损伤导致预后差的相关因素为严重粪便污染和最初24 h内输血超过4个单位^[23]。多数研究表明一期或分期手术死亡率、腹腔感染和伤口感染等发生率无区别^[24], 认为感染性并发症的发展与患者的损伤程度和血流动力学状态有关, 而不是手术的类型^[25]。故推荐一期手术, 特别是伤后手术无延迟、血流动力学稳定及输血少于4单位者, 而不用考虑损伤是右侧或左侧, 是穿透伤或钝性伤^[26]。

3.1.2 损害控制性剖腹术对手术方式的影响: 损害控制性剖腹术的目的是避免酸中毒、低体温、凝血障碍等构成的致命性三联征。在结直肠损伤时, 控制出血和污染是防治致命性三联征的基础。它的基本理念是在局部解剖结构的确定性治疗前, 应先稳定患者, 实际上彻底改变了创伤紧急手术, 但其给结直肠损伤的治疗带来了更多变化^[5]。在首次简明手术时, 对于非毁损性结直肠损伤直接用自动缝合器钉合破口, 毁损性结直肠损伤则切除损伤肠段、断端用自动缝合器钉合关闭, 即达到目的。不必重建肠道连续性或造口, 然后采用暂时性腹腔关闭技术保持腹腔开放, 目的是尽快结束手术, 使患者尽早到ICU复苏, 防治致命性三联征。24-48 h后患者生理机能稳定后行二次剖腹术, 重建结肠连续性(称为延迟吻合)或造口(称为延迟造口)^[1]。有报道称一期吻合修复(即在首次简明手术时即重建肠道连续性, 同时开放腹腔)与延迟吻合修复在肠道空气瘘、切口裂开和脓肿等严重并发症方面无差别^[27,28]。一组61例损害控制性剖腹术同时伴结肠损伤手术患者的观察, 发现一期手术或分期手术结局相似, 不建议分期手术^[3]。但由于二次剖腹术时结肠及其系膜常明显水肿, 可能增加吻合口泄漏率, 故常行造口术, 尤其是输血超过6单位和出现多种并发症者^[29]。也有分析多篇文献后发现损害控制性剖腹术时结肠吻合口漏的发生率0%-27%, 高危因素包括碱剩余升高, 左侧结肠损伤, 大量输血, 以及腹腔确定性关闭迟于伤后第5天^[3]。对于损害控制性剖腹术中结肠不连续状态可持续的时间尚无明确研究, 多数专家建议不超过3 d^[3]。

3.1.3 腹膜外段直肠损伤的处理: 腹膜内段直肠损伤处理与结肠损伤一致。腹膜外段处理包括转流性结肠造口、直肠伤口修补、骶前引流和远侧直肠灌洗等, 可

单用或合用上述几种方法。但多数主张转流性乙状结肠造口是腹膜外直肠损伤治疗的基础, 是最安全的策略, 即腹膜外段直肠损伤通常应行分期手术, 尤其是有粪便污染、伤后手术延迟, 或括约肌损伤的患者。

近来有研究建议对Ⅱ级、非毁损性直肠损伤采用单纯一期修补^[30,31]。远端直肠修补需要广泛游离盆底, 除考虑血流动力学状态等全身情况外, 局部情况是决策的关键, 推荐用于以下4种情况: (1)损伤处容易到达; (2)显露其他结构同时暴露损伤处; (3)无大块肠壁缺损; (4)伴生殖泌尿系损伤^[32]。对于合并膀胱、尿道和阴道损伤者, 由于直肠膀胱和直肠阴道瘘的高发生率(24%)^[33], 此时除转流性乙状结肠造口、修补直肠伤口外, 还需在直肠和泌尿生殖系统间置网膜瓣, 以减少瘘管的形成, 尤其是在合并膀胱后侧和直肠前方损伤的病例中^[34,35]。骶前引流常被质疑^[31], 限于已经进入骶前间隙、严重粪便污染、发生脓肿可能性大者。远端直肠灌洗争议较大^[36], 多数专家建议不需要。

3.2 结直肠损伤紧急救治常见陷阱

3.2.1 忽略大量晶体液复苏对结直肠吻合口的影响: 结肠损伤患者常因血流动力学不稳定而使用大量的晶体等来维持对重要器官的灌注。有研究表明在最初的72 h内输入晶体达10.5 L时, 结肠吻合口失败的风险增加5倍。认为可导致肠道壁/肠系膜水肿, 增加吻合泄漏风险, 应避免过度的晶体液复苏^[37]。对于合并失血性休克患者, 大量输血等渗晶体液可增加呼吸衰竭、肢体/腹腔间隙综合征及凝血病等风险, 应遵循最少量晶体液输注原则(6 h内<3 L), 而且高渗盐水、右旋糖酐和胶体液在早期院内治疗严重失血时均没有更多的益处^[38]。

3.2.2 未重视结肠损伤手术的技术细节: 在择期结肠切除手术中, 与手法缝合的吻合口相比, 自动缝合器效果相当。但在创伤人群中与手法缝合的吻合口相比, 虽然也有效果一样的研究^[39], 但多数研究显示自动缝合器的泄漏率更高^[40]。一项多中心的回顾性研究发现, 自动缝合器缝合较手法缝合吻合的整体并发症发生率升高(20%比7%)^[41]。连续的、单层缝合效果和双层缝合一样安全, 且手术时间缩短10 min^[41]。实际上, 对于非毁损伤一期修补的步骤包括探查确诊, 适当清创去除边缘失活组织, 单层缝合, 并用附近的肠脂垂或网膜覆盖支撑^[1]。

由于襻式造口容易还纳, 常成为分期手术时的首选, 但可能担心其转流不全, 无法达到预期的效果。实际上可以通过自动缝合器钉合或手法缝合关闭远侧肠襻, 形成“远端肠道关闭法襻式造口”。另外, 结直肠修补或吻合后近侧肠道保护性造口, 是选择结肠还是回肠也常令外科医师困惑, 今天这个问题的答案已经很明显: 选择回肠襻式造口, 无异味, 体积更小, 技术上

更简单, 使用器械更方便。

3.2.3 腹部切口的不当缝合: 在结直肠损伤时, 剖腹手术切口处的皮肤可以保持开放或关闭。回顾性分析223例火器伤导致结肠损伤的患者发现, 其手术部位感染发生率为13%, 其中皮肤关闭或开放感染率无差异^[42]。也有前瞻性随机试验发现如果切口保持开放, 与一期缝合相比, 伤口感染率下降一半(65%/36%)^[43]。结直肠损伤的腹壁切口属污染切口, 保持皮肤开放的延期缝合是值得推荐的方法。另外一个选择是彻底冲洗伤口后缝合切口, 在皮肤表面覆盖负压封闭引流, 也有助于降低切口感染, 这点在择期结直肠手术中已经有证据支持^[44]。

总之, 结直肠损伤常被归类为非毁损性或毁损性。通常情况下, 在稳定患者需行CT扫描, 而血流动力学不稳定者常应直接手术, 在犹豫时果断探查腹腔可能是更安全的策略, 早期探查并控制污染可显著降低并发症发生率和死亡率。所有的结直肠损伤都需要手术治疗, 是否行分期手术应综合考虑损伤的等级、伤后到手术的时间间隔、粪便污染情况、合并损伤及休克情况等, 损害控制策略时是否延迟吻合取决于患者的整体生理状况。

4 参考文献

- Cheong JY, Keshava A. Management of colorectal trauma: a review. *ANZ J Surg* 2017; 87: 547-553 [PMID: 28320053 DOI: 10.1111/ans.13908]
- Stone HH, Fabian TC. Management of perforating colon trauma: randomization between primary closure and exteriorization. *Ann Surg* 1979; 190: 430-436 [PMID: 384941]
- Georgoff P, Perales P, Laguna B, Holena D, Reilly P, Sims C. Colonic injuries and the damage control abdomen: does management strategy matter? *J Surg Res* 2013; 181: 293-299 [PMID: 22884449 DOI: 10.1016/j.jss.2012.07.011]
- Hatch Q, Causey M, Martin M, Stoddard D, Johnson E, Maykel J, Steele S. Outcomes after colon trauma in the 21st century: an analysis of the U.S. National Trauma Data Bank. *Surgery* 2013; 154: 397-403 [PMID: 23889967 DOI: 10.1016/j.surg.2013.05.011]
- Greer LT, Gillern SM, Vertrees AE. Evolving colon injury management: a review. *Am Surg* 2013; 79: 119-127 [PMID: 23336650]
- 张连阳. 结直肠损伤. 创伤外科杂志 2012; 14: 287-289 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2012.03.036]
- Flint LM, Vitale GC, Richardson JD, Polk HC Jr. The injured colon: relationships of management to complications. *Ann Surg* 1981; 193: 619-623 [PMID: 7235766]
- Moore EE, Dunn EL, Moore JB, Thompson JS. Penetrating abdominal trauma index. *J Trauma* 1981; 21: 439-445 [PMID: 7230296]
- Adesanya AA, Ekanem EE. A ten-year study of penetrating injuries of the colon. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2169-2177 [PMID: 15657670 DOI: 10.1007/s10350-004-0726-5]
- Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, Jurkovich GJ, Champion HR, Gennarelli TA, McAninch JW, Pachter HL, Shackford SR, Trafton PG. Organ injury scaling, II: Pancreas, duodenum, small bowel, colon, and rectum. *J Trauma* 1990; 30: 1427-1429 [PMID: 2231822]
- El Kafsi J, Kraus R, Guy R. A report of three cases and review of the literature on rectal disruption following abdominal seatbelt trauma. *Ann R Coll Surg Engl* 2016; 98: 86-90 [PMID: 26741660 DOI: 10.1308/rcsann.2016.0050]
- Wu K, Posluszny Jr JA, Branch J, Dray E, Blackwell R, Hannick J, Hannick J, Luchette FA. Trauma to the pelvis: injuries to the rectum and genitourinary organs. *Curr Trauma Rep* 2015; 1: 8-15 [DOI: 10.1007/s40719-014-0006-3]
- Shanmuganathan K, Mirvis SE, Chiu WC, Killeen KL, Scalea TM. Triple-contrast helical CT in penetrating torso trauma: a prospective study to determine peritoneal violation and the need for laparotomy. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 1247-1256 [PMID: 11717058 DOI: 10.2214/ajr.177.6.1771247]
- Allen TL, Mueller MT, Bonk RT, Harker CP, Duffy OH, Stevens MH. Computed tomographic scanning without oral contrast solution for blunt bowel and mesenteric injuries in abdominal trauma. *J Trauma* 2004; 56: 314-322 [PMID: 14960973 DOI: 10.1097/01.TA.0000058118.86614.51]
- Bircher M. Rectal perforation in unstable pelvic fractures: the use of flexible sigmoidoscopy. *Injury* 2003; 34: 247 [PMID: 12623265]
- Zantut LF, Ivatury RR, Smith RS, Kawahara NT, Porter JM, Fry WR, Poggetti R, Birolini D, Organ CH Jr. Diagnostic and therapeutic laparoscopy for penetrating abdominal trauma: a multicenter experience. *J Trauma* 1997; 42: 825-9; discussion 829-31 [PMID: 9191663]
- 张连阳. 肠道损伤紧急救治策略. 创伤外科杂志 2017; 19: 641-645 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2017.09.001]
- Gonzalez RP, Turk B. Surgical options in colorectal injuries. *Scand J Surg* 2002; 91: 87-91 [PMID: 12075843 DOI: 10.1177/145749690209100114]
- Arthurs Z, Kjorstad R, Mullenix P, Rush RM Jr, Sebesta J, Beekley A. The use of damage-control principles for penetrating pelvic battlefield trauma. *Am J Surg* 2006; 191: 604-609 [PMID: 16647345 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.02.009]
- Sharpe JP, Magnotti LJ, Weinberg JA, Shahan CP, Cullinan DR, Marino KA, Fabian TC, Croce MA. Applicability of an established management algorithm for destructive colon injuries after abbreviated laparotomy: a 17-year experience. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 636-641 [PMID: 24529811 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.028]
- Gonzalez RP, Falimirski ME, Holevar MR. Further evaluation of colostomy in penetrating colon injury. *Am Surg* 2000; 66: 342-6; discussion 346-7 [PMID: 10776870]
- Torba M, Gjata A, Buci S, Bushi G, Zenelaj A, Kajo I, Koceku S, Kagjini K, Subashi K. The influence of the risk factor on the abdominal complications in colon injury management. *G Chir* 2015; 36: 57-62 [PMID: 26017103]
- Demetriades D, Murray JA, Chan L, Ordoñez C, Bowley D, Nagy KK, Cornwell EE 3rd, Velmahos GC, Muñoz N, Hatzitheofilou C, Schwab CW, Rodriguez A, Cornejo C, Davis KA, Namias N, Wisner DH, Ivatury RR, Moore EE, Acosta JA, Maull KI, Thomason MH, Spain DA; Committee on Multicenter Clinical Trials. American Association for the Surgery of Trauma. Penetrating colon injuries requiring resection: diversion or primary anastomosis? An AAST prospective multicenter study. *J Trauma* 2001; 50: 765-775 [PMID: 11371831]
- Nelson R, Singer M. Primary repair for penetrating colon injuries. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD002247 [PMID: 12917927 DOI: 10.1002/14651858.CD002247]
- Bulger EM, McMahon K, Jurkovich GJ. The morbidity of penetrating colon injury. *Injury* 2003; 34: 41-46 [PMID: 12531376 DOI: 10.1016/S0020-1383(02)00090-6]
- DuBose J. Colonic trauma: indications for diversion vs. repair. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 403-404 [PMID: 19083067 DOI: 10.1007/s10053-009-0009-0]

- 10.1007/s11605-008-0783-5]
- 27 Raines A, Garwe T, Albrecht R, Havron W, Hoge S, Ademola A, Glenn J, Motghare P, Irvan J, Patel A, Lees J. Immediate versus delayed repair of destructive bowel injuries in patients with an open abdomen. *Am Surg* 2015; 81: 458-462 [PMID: 25975328]
 - 28 Tatebe LC, Jennings A, Tatebe K, Handy A, Prajapati P, Smith M, Do T, Ogola GO, Gandhi RR, Duane TM, Luk S, Petrey LB. Traumatic colon injury in damage control laparotomy-A multicenter trial: Is it safe to do a delayed anastomosis? *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 82: 742-749 [PMID: 28323788 DOI: 10.1097/TA.0000000000001349]
 - 29 Ordoñez CA, Pino LF, Badiel M, Sánchez AI, Loaiza J, Ballestas L, Puyana JC. Safety of performing a delayed anastomosis during damage control laparotomy in patients with destructive colon injuries. *J Trauma* 2011; 71: 1527; discussion 1518 [PMID: 22182861 DOI: 10.1097/TA.0b013e31823d0691]
 - 30 Ulger BV, Turkoglu A, Oguz A, Uslukaya O, Aliosmanoglu I, Gul M. Is ostomy still mandatory in rectal injuries? *Int Surg* 2013; 98: 300-303 [PMID: 24229012 DOI: 10.9738/INTSURG-D-12-00007.1]
 - 31 Gümüş M, Kapan M, Önder A, Büyük A, Girgin S, Taçyıldız I. Factors affecting morbidity in penetrating rectal injuries: a civilian experience. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg* 2011; 17: 401-406 [PMID: 22090324]
 - 32 Burch JM, Feliciano DV, Mattox KL. Colostomy and drainage for civilian rectal injuries: is that all? *Ann Surg* 1989; 209: 600-10; discussion 610-1 [PMID: 2705824]
 - 33 Franko ER, Ivatury RR, Schwab DM. Combined penetrating rectal and genitourinary injuries: a challenge in management. *J Trauma* 1993; 34: 347-353 [PMID: 8483173]
 - 34 Gonzalez RP, Falimirski ME, Holevar MR. The role of presacral drainage in the management of penetrating rectal injuries. *J Trauma* 1998; 45: 656-661 [PMID: 9783600]
 - 35 Kuy S, Codner PA, Guralnick M, Dua A, Paul J. Combined rectovesicular injuries from low velocity penetrating trauma in an adult. *WMJ* 2013; 112: 32-34 [PMID: 23513312]
 - 36 Ivatury RR, Licata J, Gunduz Y, Rao P, Stahl WM. Management options in penetrating rectal injuries. *Am Surg* 1991; 57: 50-55 [PMID: 1796798]
 - 37 Schnüriger B, Inaba K, Wu T, Eberle BM, Belzberg H, Demetriades D. Crystalloids after primary colon resection and anastomosis at initial trauma laparotomy: excessive volumes are associated with anastomotic leakage. *J Trauma* 2011; 70: 603-610 [PMID: 21610349 DOI: 10.1097/TA.0b013e3182092abb]
 - 38 Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378: 1852-1853 [PMID: 29742379 DOI: 10.1056/NEJMc1802361]
 - 39 Demetriades D, Murray JA, Chan LS, Ordoñez C, Bowley D, Nagy KK, Cornwell EE 3rd, Velmahos GC, Muñoz N, Hatzitheofilou C, Schwab CW, Rodriguez A, Cornejo C, Davis KA, Namias N, Wisner DH, Ivatury RR, Moore EE, Acosta JA, Maull KI, Thomason MH, Spain DA. Handsewn versus stapled anastomosis in penetrating colon injuries requiring resection: a multicenter study. *J Trauma* 2002; 52: 117-121 [PMID: 11791061]
 - 40 Ceraldi CM, Rypins EB, Monahan M, Chang B, Sarfeh IJ. Comparison of continuous single layer polypropylene anastomosis with double layer and stapled anastomoses in elective colon resections. *Am Surg* 1993; 59: 168-171 [PMID: 8476155]
 - 41 Burch JM, Franciose RJ, Moore EE, Biffl WL, Offner PJ. Single-layer continuous versus two-layer interrupted intestinal anastomosis: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000; 231: 832-837 [PMID: 10816626]
 - 42 Fabian TC, Croce MA, Payne LW, Minard G, Pritchard FE, Kudsk KA. Duration of antibiotic therapy for penetrating abdominal trauma: a prospective trial. *Surgery* 1992; 112: 788-94; discussion 794-5 [PMID: 1411952]
 - 43 Dellinger EP, Wertz MJ, Lennard ES, Oreskovich MR. Efficacy of short-course antibiotic prophylaxis after penetrating intestinal injury. A prospective randomized trial. *Arch Surg* 1986; 121: 23-30 [PMID: 3942496]
 - 44 Rao M, Burke D, Finan PJ, Sagar PM. The use of vacuum-assisted closure of abdominal wounds: a word of caution. *Colorectal Dis* 2007; 9: 266-268 [PMID: 17298627 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01154.x]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



消化系统疾病住院患者并发静脉血栓栓塞症的防治进展

程捷, 朱秀琴

程捷, 华中科技大学同济医学院附属同济医院内科 湖北省武汉市 430030

朱秀琴, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

朱秀琴, 副主任护师, 主要研究消化系统疾病护理, 护理管理.

作者贡献分布: 本文综述由程捷完成; 朱秀琴指导、修改及审校.

通讯作者: 朱秀琴, 副主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. zhuxq214@126.com
电话: 027-83663359

收稿日期: 2018-04-10

修回日期: 2018-05-26

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-06-28

Progress in research of venous thromboembolism in hospitalized patients with digestive system diseases

Jie Cheng, Xiu-Qin Zhu

Jie Cheng, Department of Internal Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Xiu-Qin Zhu, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiu-Qin Zhu, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhuxq214@126.com

Received: 2018-04-10

Revised: 2018-05-26

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-06-28

Abstract

Hospitalized patients with digestive system diseases are at high risk of venous thromboembolism (VTE) due to a variety of factors such as advanced age, prolonged bed rest, medication and so on. VTE can affect the quality of life of patients, the number of days of hospitalization, and the cost of treatment and even threaten their life. This article gives a brief overview of the pathogenesis, risk factors, assessment tools, and preventive methods for VTE to promote better prevention of this disease.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Venous thromboembolism; Hospitalized patients; Digestive system; Research progress

Cheng J, Zhu XQ. Progress in research of venous thromboembolism in hospitalized patients with digestive system diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(18): 1089-1094 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1089.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i18.1089>

摘要

消化系统疾病住院患者在高龄、长期卧床、药物治疗等多种因素的综合作用下, 是静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的高发人群. 而VTE不仅影响患者的生活质量、增加住院天数及治疗费用, 甚至威胁患者的生命安全. 本文笔者将对消化系统疾病住院患者并发VTE的发病机制、危险因素、评估工具和预防方法进行简要综述, 帮助临床医护人员进行积极有效的预防及护理.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 静脉血栓栓塞症; 住院患者; 消化系统; 研究进展

核心提要: 消化系统疾病住院患者是静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的高发人群, 正确认识消化系统疾病住院患者VTE的发病机制、危险因素, 对其进行合理评估, 筛选高危人群, 并进行积极有效的预防及护理是十分重要的。

程捷, 朱秀琴. 消化系统疾病住院患者并发静脉血栓栓塞症的防治进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(18): 1089-1094 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1089.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1089>

0 引言

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是指血液中的纤维蛋白、血小板或红细胞等成分在静脉内不正常地凝结, 导致血管腔阻塞及静脉回流受阻。临床中最常见的类型为深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT), 而当血栓堵塞肺动脉或其分支时即为肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE), 可导致患者死亡。

近年来, 研究表明消化系统疾病住院患者常常由于接受内镜、化疗药物治疗导致血管内皮细胞损伤, 炎症性肠病等炎症改变致使血液处于高凝状态^[1], 高龄、长期卧床患者的血流速度滞缓等多种因素的综合作用^[2], 是VTE的高发人群。VTE患者由于血栓位置的不同, 其临床表现也各有不同, 如肢体深部血栓栓塞可引起局部组织麻木、疼痛、肿胀及肢体远端紫绀甚至坏死; 门静脉栓塞时可出现腹水、脾脏增大和反复胃肠道出血等一系列症状; 脑血管栓塞可导致头痛、神志改变、感觉及运动障碍; 而肺栓塞可引起突发性的呼吸困难、胸痛、咯血、循环障碍甚至死亡。VTE不仅影响住院患者的生活质量、增加住院天数及治疗费用, 甚至威胁患者生命安全^[3]。因此正确认识消化系统疾病住院患者VTE的发病机制、危险因素, 对其进行合理评估, 从而筛选高危人群, 并进行积极有效的预防及护理是十分重要的。本文笔者将对消化系统疾病住院患者并发VTE的发病机制、危险因素、评估工具和预防方法进行简要综述。

1 流行病学数据

目前的研究显示, 消化系统住院患者常常并发VTE的疾病主要包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)、消化道恶性肿瘤、肝硬化等疾病。

IBD患者是VTE的高发人群, 有数据显示, IBD患者血栓栓塞事件的发生率和病死率比普通人群相比增加3.6倍^[4]。同时IBD并发血栓事件不仅局限于消化道,

而且可发生在肠外, 严重影响患者的生活质量^[5]。据统计1%-8%的IBD患者可伴血栓形成^[6]。而在尸检结果中, 甚至高达41%的患者存在着血栓^[7]。

SAP患者体内胰酶激活导致胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死, 常继发感染、腹膜炎和休克等。胰腺坏死的患者, 其VTE风险更高。国外学者通过超声检查发现在无胰腺坏死的SAP患者中DVT的发生率仅为3%, 而在胰腺坏死的SAP患者中其发生率高达57%^[8]。

恶性肿瘤合并血栓的发生率约为2.4%, 其中消化系统恶性肿瘤是除血液肿瘤和卵巢癌外, 最易合并血栓栓塞性的肿瘤疾病, 例如胰腺癌患者罹患血栓栓塞性疾病的风险可增加6.1倍, 肝癌患者为5.6倍, 而结直肠癌和胃癌患者出现血栓栓塞性疾病的风险也可增加约3倍^[9]。统计显示, 胰腺癌、结肠癌等消化系统恶性肿瘤中发生静脉血栓的危险性高达18%-26%^[10,11]。

肝硬化患者并发VTE最常见的类型是门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)(0.6%-26%)^[12-14]。而对于临床中较关注的DVT及PE两种类型, 数据表明肝硬化患者DVT的发生率(0.4%-4.7%)高于PE的发生率(0%-0.9%), 此外DVT合并PE的发生率为0.05%-0.28%, 肝硬化失代偿期的VTE发生率为(0.82%-2.6%)稍高于代偿期患者的发生率^[15]。有研究认为, PE已成为肝硬化患者合并VTE最常见的死亡原因^[16]。

2 发病机制

VTE的发生主要是静脉血流滞缓、静脉内膜损伤、凝血机制活化所导致的血液高凝状态3种机制^[17]相互作用的结果。具体到上述几种消化系统疾病, 其发病机制略有不同。

IBD本身作为一个VTE的高危因素, 其血栓形成机制引起各界的广泛关注。研究表明, IBD患者在不同凝血阶段会出现凝血参数异常, 包括血小板活性增高^[18], 凝血-抗凝系统异常^[19], 纤溶功能的降低^[20]3方面。而患者体内的炎性机制会打破止血平衡, 激活血液凝固系统^[21], 血管内皮细胞、循环血细胞(白细胞、血小板)和肠道上皮细胞过度的氧化应激能进一步打破促凝、抗凝和纤溶系统之间的平衡^[22]。同时IBD患者内皮细胞在高水平促炎因子和生长因子的刺激下, 短时间内发生剧烈变化导致内皮功能紊乱^[23], 此外遗传变异^[24]和IBD治疗药物^[25]参与了IBD患者VTE的形成。

SAP患者是发生VTE的高危人群, 与此同时VTE也是SAP严重并发症之一^[26]。SAP患者由于腹腔内压增高以及横膈抬高所致的胸腔高压直接和间接压迫下腔静脉和门静脉, 使下肢回心血量明显减少, 增加

血栓形成的危险性^[27]; 同时患者体内胰酶及炎症因子的激活可引起的全身性毛细血管渗漏综合征(systemic capillary leakage syndrome, SCLS)、微循环障碍致使大量液体渗出、循环血容量骤然下降最终发生难治性低容量性休克^[28], 低血容量进一步增加血栓风险。同时SAP患者体内产生的各种坏死因子、细胞介素可介导血管壁炎症反应, 导致凝血、纤溶系统紊乱及血管内皮损伤。此外SAP患者全血黏度会随病情变化而进行性加重, 导致血液流速缓慢, 而脂质代谢紊乱也可能是静脉血栓发生的重要病理生理机制^[29]。

消化道恶性肿瘤患者发生VTE的机制较为复杂, 一方面, 肿瘤细胞可直接激活凝血系统产生凝血酶, 改变血管通透性后通过促凝因子激活全身凝血系统^[30]。另一方面, 肿瘤细胞表达纤溶系统调节蛋白, 可引起高凝状态, 并增加血液粘稠度, 促进细胞聚集^[31]。此外, 消化道恶性肿瘤患者肝脏合成抗凝物质减少, 肝脏清除凝血因子减少以及自身免疫反应; 化学治疗可导致血管内皮的损伤^[32]也是VTE形成的重要机制。

目前研究结果认为, 肝硬化患者形成PVT的主要机制是由于肝内假小叶的形成导致门静脉血流受阻、门静脉压力升高, 血流速度随之减慢^[33]; 同时患者存在肝脏功能不全, 肝脏清除能力下降和纤溶蛋白抑制物合成减少, 导致体内凝血与抗凝机制紊乱^[34]; 尤其对于脾切除的患者, 血小板膜蛋白因肝脏灭活减少及手术血管壁受损而激活, 解剖结构的改变致使血流速度减慢, 脾静脉的残端可形成盲端的湍流, 这些血流动力学改变致使肝硬化患者并发PVT^[35]。同时肝硬化患者并发食管胃静脉曲张采用内镜治疗时, 使用的硬化剂进入门脉系统后可引起门静脉脉管炎, 增加血栓发生率^[36]。也有研究表明, 凝血酶原及凝血因子基因突变也可能增加血栓形成的风险^[37]。

3 危险因素

美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)指南^[38]中提到的静脉血栓危险因素, 包括静脉受压、VTE病史、怀孕及同产期、口服避孕药或激素替代治疗、口服选择性雌激素受体调节剂、肾病综合征、骨髓增生障碍、阵发性夜间血红蛋白尿、遗传性或获得性血栓形成倾向, 除此之外消化系统疾病住院患者常存在的危险因素还包括手术、创伤、长期制动、癌症、癌症放化疗及激素治疗、中心静脉置管等。

结合发病机制具体分析, 消化系统疾病住院患者常常接受中心静脉置管、外科手术、内镜下治疗^[39], 这些创伤可直接损伤血管内皮或相关菌血症促进血栓

形成; IBD及SAP并发的炎症反应, 及肿瘤细胞释放坏死因子等改变致使血液处于高凝状态。

另外长期服用抗凝剂及非甾体类药的心肌梗塞或脑梗塞患者, 易发生消化道出血, 此类患者在入院后接受常规止血治疗时, 凝血功能的平衡极易被打乱, 极可能引起血栓的发生。此外, 部分消化道疾病患者, 因高龄、严重营养不良及长期卧床时, 静脉血流滞缓, 血液粘稠度改变, 出现深静脉血栓的风险急剧增高。

4 评估量表

VTE发生时, 患者可无明显症状, 因此容易被临床人员所忽视, 而利用评估量表能够帮助临床医护人员及早发现高危人群, 及时预防和药物干预。目前可用于消化系统疾病住院患者的个体评估工具主要有Caprini量表、Kucher模型、Padua预测评分和IMPROVE风险评估模型。

Caprini量表是目前临床运用最为广泛的VTE筛查量表, 包括了对体重指数BMI、手术、创伤、恶性肿瘤、妊娠等30多个危险因素的评估, 依据评估结果可将患者分为超高危、高危、中危、低危4个级别^[40]。Caprini量表评估内容不仅包括客观的实验室检查, 而且考虑到女性特殊的生理和病理情况对VTE的影响, 其内容全面具体且可行性强。在我国的运用结果也证实, 对于包括消化系统疾病在内的大部分患者是有效的^[41]。但Caprini量表评估内容较多, 需对患者进行全面、系统、动态的评估, 花费时间较长, 临床应用存在一定困难。

Kucher模型中包括了恶性肿瘤、VTE病史、血液高凝状态、中等手术、高龄、肥胖、卧床和雌激素替代治疗或口服避孕药8个常见危险因素。作者设计之初, 计算机可在患者入院时对其进行评估, 并提示医务者总分>4分的高危患者, 因而该量表与计算机系统相结合, 能够减轻临床工作量^[42]。但该模型目前汉化后的使用效果报道较少, 后续需要进一步进行验证。

Padua预测评分是在Kucher模型设计的基础上, 增加了活跃癌症、VTE病史、活动度降低、血栓形成倾向、1个月内、高龄(≥ 70 岁)、心/肺衰竭、急性心肌梗死/脑卒中、急性感染/风湿性疾病、肥胖($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$)、正在进行激素治疗11个危险因素, 可将病人分为低危(<4分)、高危(≥ 4 分)两个等级^[43]。研究表明, Padua预测评分与发生VTE死亡患者呈高度相关, 可反映发病率和疾病严重程度^[44], 也可适用于消化道疾病患者的VTE风险评估。

IMPROVE风险评估模型包含年龄>60岁、VTE史、住重症监护病房(ICU)或冠心病监护病房(CCU)、下肢瘫痪、制动、血栓体质、癌症7个危险因素, 用于

区分VTE高危患者, 主要是重症疾病患者具有较好的适用性^[45], 因此对于SAP患者更加适用。

对于手术患者建议采用Caprini评分量表, 非手术患者建议采用Padua评分量表^[46]。

5 预防措施

通过评估量表区分出高危人群后, 可从患者健康宣教、护理措施、物理预防和药物预防4个方面对高危人群进行干预。

5.1 患者健康宣教方面 鼓励多饮水, 每日饮水量大于3000 mL, 避免脱水; 改变生活方式, 健康饮食、戒烟酒、控制血糖及血脂; 避免增加腹压相关因素, 如剧烈咳嗽和用力大便等。制动的患者, 可建议患者多做深呼吸及咳嗽动作(2-3次/d、10-20 min/次); 抬高下肢; 尽可能早期下床活动; 鼓励患者的被动运动及主动运动。主动运动包括: 踝泵锻炼、直腿抬高锻炼、关节伸曲锻炼、股四头肌收缩锻炼、四肢功能主动锻炼等, 每日每侧肢体300-600次, 分3次完成, 每次20-30 min。被动运动主要指人力挤压法: 每日每侧肢体150-300次, 分3次完成, 每次20-30 min。此外老年人应注意肢体保暖, 防止冷刺激引起下肢血液瘀积或静脉痉挛。

5.2 护理操作方面 由于深静脉血栓常常发生在下肢, 因此穿刺部位原则上不选择下肢; 避免在同一静脉部位反复穿刺及输液; 在四肢或盆腔邻近静脉周围的操作应轻巧、精细, 避免静脉内膜损伤; 术后抬高下肢时, 不要在腘窝或小腿下单独垫枕, 以免影响小腿深静脉回流^[47]。

5.3 物理预防 措施包括: 抗栓压力泵、空气波压力循环治疗仪、微波治疗、足底静脉泵等辅助运动仪器, 每次30-60 min, 每日1-2次; 也可合理使用逐级加压弹性袜达到改善患者的下肢血液循环, 预防下肢深静脉血栓的形成^[48]。对于出血或高出血风险的患者, 机械预防措施尤其适用。

5.4 药物预防 对于出血风险较低的患者, 可采用药物预防, 但药物预防具有较大的疾病和个体差异性。例如, 在ACCP中^[38]给出SAP患者的VTE预防措施中提到, 由于患者胃肠道功能紊乱, 不适合应用口服抗凝剂, 建议使用低分子肝素或小剂量普通肝素进行预防。而对于IBD患者VTE的药物预防, 有学者提出虽然IBD高凝态的病因并未十分明确, 但VTE的发生率和病死率逐渐增加, 因此应高度重视凝血功能变化, 对于院内中低出血风险的患者及早使用低分子肝素药物进行药物预防^[49]。在2014年加拿大IBD与静脉血栓防治共识意见中也提出: IBD住院患者如果没有合并活动性出血或非大量出血推荐予以抗凝治疗^[50]。

6 结论

近年来对于消化系统疾病住院患者并发VTE的研究越来越深入。笔者认为, 临床医务人员应加强对消化系统疾病患者并发VTE的防治工作, 监测血管B超及凝血功能, 对重点人群加强观察、评估, 筛选出高危风险人群; 及早进行多学科合作规范处理, 以降低VTE发生率, 从提高医疗质量及患者生活质量。未来研究可进一步阐述消化系统疾病住院患者并发VTE的发病机制、开发国内个体化的有效评估工具、探讨积极有效的预防措施。

7 参考文献

- 1 李延青, 张岩. 炎症性肠病高凝状态与干预策略. 医学与哲学 2017; 31: 14-14 [DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.04b.03]
- 2 Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712-1723 [PMID: 23908465 DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121]
- 3 Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-69 [PMID: 17433897 DOI: 10.1053/j.seminhematol.2007.02.004]
- 4 Magro F, Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4857-4872 [PMID: 24803797 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4857]
- 5 Zezos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13863-13878 [PMID: 25320522 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13863]
- 6 Nguyen GC, Wu H, Gulamhusein A, Rosenberg M, Thanabalan R, Yeo EL, Bernstein CN, Steinhart AH, Margolis M. The utility of screening for asymptomatic lower extremity deep venous thrombosis during inflammatory bowel disease flares: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1053-1058 [PMID: 23429463 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182802a65]
- 7 Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 617-628 [PMID: 16206491 DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00154-0]
- 8 Dörfel T, Wruck T, Rückert RI, Romaniuk P, Dörfel Q, Wermke W. Vascular complications in acute pancreatitis assessed by color duplex ultrasonography. *Pancreas* 2000; 21: 126-133 [PMID: 10975705 DOI: 10.1097/00006676-200008000-00004]
- 9 Iodice S, Gandini S, Löhr M, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 781-788 [PMID: 18284604 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02928.x]
- 10 Lee AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res* 2003; 110: 167-172 [PMID: 14512077 DOI: 10.1016/S0049-3848(03)00347-5]
- 11 Mandalà M, Reni M, Cascinu S, Barni S, Floriani I, Cereda S, Berardi R, Mosconi S, Torri V, Labianca R. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol* 2007; 18: 1660-1665 [PMID: 17660490 DOI: 10.1093/annonc/mdm284]
- 12 Congly SE, Lee SS. Portal vein thrombosis: should anticoagulation be used? *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 306 [PMID: 23314804 DOI: 10.1007/s11894-012-0306-0]

- 13 Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5014-5020 [PMID: 23049208 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5014]
- 14 Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 1465-1476 [PMID: 22734713 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02839]
- 15 陈淑靖, 朱蕾, 蒋进军. 肝硬化合并静脉血栓栓塞症的临床诊治. *中国临床医学* 2017; 24: 60-65 [DOI: 10.1025/j.issn.1008-6358.2017.20160805]
- 16 Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Montomoli J, Vilstrup H, Sørensen HT. Cirrhosis is Associated with an Increased 30-Day Mortality After Venous Thromboembolism. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e97 [PMID: 26133110 DOI: 10.1038/ctg.2015.27]
- 17 Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest* 2012; 122: 2331-2336 [PMID: 22751108 DOI: 10.1172/JCI60229]
- 18 Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3180-3190 [PMID: 24696603 DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3180]
- 19 Landman C, Nahon S, Cosnes J, Bouhnik Y, Brixi-Benmansour H, Bouguen G, Colombel JF, Savoye G, Coffin B, Abitbol V, Filippi J, Laharie D, Moreau J, Veyrac M, Allez M, Marteau P; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Portomesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 582-589 [PMID: 23385240 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827ee5f]
- 20 Üstün Y, Kilincalp S, Çoban Ş, Coşkun Y, Yüksel İ, Ongun A, Soykan İ, Bektaş M, Törünler M, Çetinkaya H, Örmeci N. Evaluation of Early Atherosclerosis Markers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Med Sci Monit* 2016; 22: 3943-3950 [PMID: 27773920 DOI: 10.12659/MSM.898160]
- 21 Mian HS, Lawlor R. Venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *CMAJ* 2015; 187: 55 [PMID: 25452320 DOI: 10.1503/cmaj.140251]
- 22 Senchenkova E, Seifert H, Granger DN. Hypercoagulability and Platelet Abnormalities in Inflammatory Bowel Disease. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 582-589 [PMID: 26270113 DOI: 10.1055/s-0035-1556590]
- 23 Koutroubakis IE. The relationship between coagulation state and inflammatory bowel disease: current understanding and clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11: 479-488 [PMID: 25719625 DOI: 10.1586/1744666X.2015.1019475]
- 24 Zhong M, Dong XW, Zheng Q, Tong JL, Ran ZH. Factor V Leiden and thrombosis in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Thromb Res* 2011; 128: 403-409 [PMID: 21831411 DOI: 10.1016/j.thromres.2011.07.014]
- 25 Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SR, Murray JJ, Holubar SD. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 1138-1144 [PMID: 23044674 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182698f60]
- 26 浙江省医学会重症医学分会. 浙江省重症急性胰腺炎诊治专家共识. *浙江医学* 2017; 14: 1131-1150
- 27 Reitsma J, Schumacher B. Nursing Assessment of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in the Neonate. *Adv Neonatal Care* 2018; 18: 7-13 [PMID: 29373344 DOI: 10.1097/ANC.0000000000000466]
- 28 Grant JP. Nutritional support in acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2011; 91: 805-820, viii [PMID: 21787969 DOI: 10.1016/j.suc.2011.04.005]
- 29 Ay C, Tengler T, Vormittag R, Simanek R, Dorda W, Vukovich T, Pabinger I. Venous thromboembolism--a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica* 2007; 92: 374-380 [PMID: 17339187 DOI: 10.3324/haematol.10828]
- 30 Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 1: S59-S62 [PMID: 23452745 DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70024-0]
- 31 Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013; 119: 648-655 [PMID: 22893596 DOI: 10.1002/cncr.27772]
- 32 Ali MM, Janic B, Babajani-Feremi A, Varma NR, Iskander AS, Anagli J, Arbab AS. Changes in vascular permeability and expression of different angiogenic factors following anti-angiogenic treatment in rat glioma. *PLoS One* 2010; 5: e8727 [PMID: 20090952 DOI: 10.1371/journal.pone.0008727]
- 33 Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-156 [PMID: 21751907 DOI: 10.1056/NEJMra1011170]
- 34 Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S25-S38 [PMID: 22300463 DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60004-X]
- 35 Sun L, Zhou H, Gu L, Jiang C, Liu Y, Xu Q. Effects of surgical procedures on the occurrence and development of postoperative portal vein thrombosis in patients with cirrhosis complicated by portal hypertension. *Int J Surg* 2015; 16: 31-35 [PMID: 25701619 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.02.005]
- 36 刘金芝, 胡乃中, 许建明. 肝硬化合并门静脉血栓形成危险因素及预后研究. *安徽医科大学学报* 2016; 51: 280-283
- 37 Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di Maurizio L, Bombardieri G, De Cristofaro R, De Gaetano AM, Landolfi R, Gasbarrini A. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 143-155 [PMID: 20066733 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.143]
- 38 Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, Crowther M, Vandvik PO, Eikelboom JW, McDonagh MS, Lewis SZ, Gutterman DD, Cook DJ, Schünemann HJ. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 53S-70S [PMID: 22315256 DOI: 10.1378/chest.11-2288]
- 39 李陈婕, 羊志辉, 施小六, 卢放根, 刘德良. 肝硬化门静脉血栓形成危险因素的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 241-251 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i3.241]
- 40 Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, Fisher Wachtman C, Zumsteg JW, Jaber RM, Hamill JB, Hume KM, Rubin JP, Neligan PC, Kalliaianen LK, Hoxworth RE, Pusic AL, Wilkins EG. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 105-112 [PMID: 21093314 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.018]
- 41 张晓勤, 何丹, 黎嘉嘉, 黄晓波. Caprini血栓风险评估量表评估重症住院患者静脉血栓栓塞风险的有效性研究. *四川大学学报(医学版)* 2015; 46: 732-735
- 42 Spirk D, Stuck AK, Hager A, Engelberger RP, Aujesky D, Kucher N. Electronic alert system for improving appropriate thromboprophylaxis in hospitalized medical patients: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 2138-2146 [PMID: 28836340 DOI: 10.1111/jth.13812]
- 43 Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, De Bon E, Tormene D, Pagnan A, Prandoni P. A

- risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450-2457 [PMID: 20738765 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x]
- 44 Vardi M, Ghanem-Zoubi NO, Zidan R, Yurin V, Bitterman H. Venous thromboembolism and the utility of the Padua Prediction Score in patients with sepsis admitted to internal medicine departments. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 467-473 [PMID: 23279085 DOI: 10.1111/jth.12108]
- 45 Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, Spyropoulos AC, Merli GJ, Zotz RB, Bergmann JF, Pavanetto R, Turpie AG, Nakamura M, Piovella F, Kakkar AK, Spencer FA, Fitzgerald G, Anderson FA Jr; IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132: 936-945 [PMID: 17573514 DOI: 10.1378/chest.06-2993]
- 46 中国健康促进基金会血栓与血管专项基金专家委员会等. 医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议. *中华医学杂志* 2018; 98: 1383-1388 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.18.003]
- 47 Iverson RE, Gomez JL. Deep venous thrombosis: prevention and management. *Clin Plast Surg* 2013; 40: 389-398 [PMID: 23830747 DOI: 10.1016/j.cps.2013.04.002]
- 48 谢煜, 张成欢, 刘云. 机械装置预防深静脉血栓形成依从性: 基于观察性研究的Meta分析. *中国组织工程研究* 2016; 20: 5304-5312 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.35.020]
- 49 柳婧, 高翔, 陈烨, 梅俏, 朱良如, 韩英, 田丰, 张虎, 张晓岚, 廖应雷, 于晓峰, 施华秀, 王承党, 刘玉兰, 王晓艳, 李学锋, 钱家鸣, 胡品津, 曹倩. 中国炎症性肠病患者深静脉血栓情况调查: 一项全国多中心回顾性研究. *中华炎症肠病杂志: 中英文* 2017; 1: 24-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.007]
- 50 Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, Geerts W, Bressler B, Butzner JD, Carrier M, Chande N, Marshall JK, Williams C, Kearon C. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014; 146: 835-848.e6 [PMID: 24462530 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.042]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, 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. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *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.

化痰活血扶正方及其拆方后的相关药组对模型大鼠肝纤维化指标的影响

林唐唐, 郑保平, 刘海华, 唐杨, 肖海, 韩立民

林唐唐, 郑保平, 刘海华, 唐杨, 赣南医学院第一附属医院中医科 江西省赣州市 341000

肖海, 赣南医学院第一附属医院病理科 江西省赣州市 341000

韩立民, 赣南医学院校长办公室 江西省赣州市 341000

林唐唐, 副主任医师, 从事中医消化病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81460707; 江西省教育厅科学技术研究项目基金, No. 14686.

作者贡献分布: 林唐唐与郑保平对此文所作贡献两均等; 此课题由郑保平、韩立民及林唐唐设计; 研究过程由郑保平、林唐唐、刘海华、唐杨及肖海操作完成; 研究所用试剂由刘海华提供; 数据分析由郑保平与林唐唐完成; 本论文写作由林唐唐、郑保平及唐杨完成.

通讯作者: 郑保平, 教授, 主任医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院中医科. baopingzheng@163.com 电话: 0797-8685613

收稿日期: 2018-03-20

修回日期: 2018-05-15

接受日期: 2018-05-19

在线出版日期: 2018-06-28

Influence of phlegm reducing, blood activating, and body resistance strengthening decoction and its decomposed formulas on liver fibrosis in rats

Tang-Tang Lin, Bao-Ping Zheng, Hai-Hua Liu, Yang Tang, Hai Xiao, Li-Min Han

Tang-Tang Lin, Bao-Ping Zheng, Hai-Hua Liu, Yang Tang, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Hai Xiao, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Li-Min Han, Headmaster's Office of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460707; Jiangxi Provincial Department of Education Science and Technology Research Project, No. 14686.

Correspondence to: Bao-Ping Zheng, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, 23 Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. baopingzheng@163.com

Received: 2018-03-20

Revised: 2018-05-15

Accepted: 2018-05-19

Published online: 2018-06-28

Abstract

AIM

To observe the effect of phlegm reducing, blood activating, and body resistance strengthening decoction and its decomposed formulas on liver function and hepatic fibrosis indexes in rats with liver fibrosis, and to explore the underlying mechanism.

METHODS

One hundred and twenty male SD rats were randomly divided into a normal group, a model group, a positive drug (silybin) group, low-, middle-, and high-dose phlegm reducing groups (HTL, HTM, and HTH), low-, middle-, and high-dose blood activating groups (HXHYL, HXHYM, and HXHYH), low-, middle-, and high-dose body resistance strengthening groups (FZL, FZM, and FZH), and low-, middle-, and high-dose phlegm reducing, blood activating, and body resistance strengthening decoction groups (HTHXFZL, HTHXFZM, and HTHXFZH). Except the normal group, the rats in the other groups were injected with 4% TAA in water at a

dose of 200 mg/kg, twice a week for 8 wk. The next day after modelling, the low-, middle-, and high-dose groups were intragastrically given corresponding drugs at 0.25, 0.5, and 1.0 g/kg (once daily), respectively, and the positive drug group was given silybin 50 mg/kg body weight once daily for 8 wk. The liver function [aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), total protein (TP), Alb, and GLB] and hepatic fibrosis indexes [laminin, COL₄, hyaluronic acid (HA)] were observed before and after treatment.

RESULTS

After intervention, serum AST and ALT decreased in all groups except the FZL group, and the differences between the other groups and the model group were statistically significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$, or $P < 0.001$). Serum TP in the HTM and HTHXFZ groups was significantly different from that in the model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Serum Alb in the HTM, HTH, HXHYM, FZM, FZH, HTHXFZM, and HTHXFZH groups was significantly different from that in the model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$, or $P < 0.001$). Serum LN decreased in each treatment group, and except the HXHYM and FZM groups, the difference between the other groups and the model group was significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$ or $P < 0.001$). Serum COL₄ decreased in each treatment group, and except the HTL, HTH, HXHYM, HXHYH, FZL, and FZH groups, there was a significant difference between the other groups and the model group ($P < 0.05$ or $P < 0.001$). Serum HA decreased in each treatment group, and there was a significant difference between the HXHYM, FZL, and HTHXFZH groups and the model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$).

CONCLUSION

Phlegm reducing, blood activating, and body resistance strengthening decoction and its decomposed formulas can significantly improve liver function and liver fibrosis in rats with liver fibrosis.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Reducing phlegm; Phlegm reducing; Blood activating; Body resistance strengthening decoction; Decomposed formulas

Lin TT, Zheng BP, Liu HH, Tang Y, Xiao H, Han LM. Influence of phlegm reducing, blood activating, and body resistance strengthening decoction and its decomposed formulas on liver fibrosis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(18): 1095-1101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1095.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1095>

摘要

目的

观察化痰活血扶正方拆方后的相关药组对肝纤维化大鼠模型肝功能及肝纤维化指标的影响, 并探讨其

作用机制。

方法

选择雄性SD大鼠120只, 随机分为正常组(control)、模型组(model)、阳性药物组(Silybin)、低中高剂量化痰组(HTL、HTM、HTH)、低中高剂量活血化痰组(HXHYL、HXHYM、HXHYH)、低中高剂量扶正方(FZL、FZM、FZH)、低中高剂量化痰活血扶正方(HTHXFZL、HTHXFZM、HTHXFZH)。除正常对照组外, 其余各组大鼠均腹腔注射4% TAA(水为溶剂)0.05 mL/kg体重, 剂量200 mg/kg, 每周2次, 持续8 wk。造模开始次日, 各低、中、高剂量组分别按照0.25, 0.5, 1.0 g/kg剂量, 每日1次、予10 mL/kg体重不同浓度的药物灌胃, 阳性药物组给予水飞蓟宾50 mg/kg体重灌胃, 每日1次, 用药8 wk。观察治疗前后的肝功能[谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总蛋白(total protein, TP)、Alb、GLB]、肝纤维化指标[层粘连蛋白(laminin, LN)、COL₄、透明质酸(hyaluronic acid, HA)]。

结果

干预后, 各组血清的AST、ALT均有下降, 除FZL组外, 其余各组与模型组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$); HTM、HTHXFZH的TP与模型组相比差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), HTM、HTH、HXHYM、FZM、FZH、HTHXFZM、HTHXFZH的Alb与模型组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。各治疗组的LN均有下降, 除HXHYM组、FZM组外, 其余各组与模型组相比差异显著, 均有统计学意义($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$); 各治疗组的COL₄均有下降, 除HTL、HTH、HXHYM、HXHYH、FZL、FZH组外, 其余各组与模型组相比差异显著, 均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$); 各治疗组的HA均有下降, 其中HXHYM、FZL、HTHXFZH与模型组相比差异显著, 均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

结论

化痰活血扶正方拆方后各药组可显著改善肝纤维化模型大鼠的肝功能及肝纤维化指标, 减缓肝纤维化进展速度。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝纤维化; 化痰法; 化痰活血扶正方; 拆方

核心提要: 肝纤维化的形成和发展取决于胶原的合成、沉积、降解和吸收的动态平衡。本研究显示, 化痰方能促进蛋白合成、抑制肝脏胶原纤维的合成和释放, 抑制纤维增生, 有抗肝纤维化的作用; 活血化痰扶正方对肝细胞损伤有保护作用。

林唐唐, 郑保平, 刘海华, 唐杨, 肖海, 韩立民. 化痰活血扶正方及其拆方后的相关药组对模型大鼠肝纤维化指标的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(18): 1095-1101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1095.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1095>

0 引言

我国南方是一个肝病高发的区域, 慢性肝病进一步发展, 逐渐由肝纤维化成肝硬化、肝癌而危害人体健康, 给患者家庭及社会造成很大的影响. 目前西药在早期逆转或抗肝纤维化治疗方面无优势, 疗效欠佳且毒副作用明显. 中医认为肝纤维化的基本病机多为: 正虚血瘀^[1]治法上, 众多中医学者从安络化纤^[2]、益气化痰化瘀养阴^[3,4]、化痰行瘀^[5,6]、益气活血解毒^[7]等方面研究肝纤维化. 抗肝纤维化的现代中医药研究主要是以其基本病机认识为依据, 在不同治法的指导下, 针对复方或单味中药及其单体展开的. 复方制剂有如: 上海中医药大学肝病研究所研制的“扶正化瘀胶囊”、北京友谊医院研制的“复方861合剂”、解放军第302医院研制的“复方鳖甲软肝片”等; 单味药有白芥子、桃仁、红花、三七、丹参、赤芍、黄芪、川芎等20余种^[8-19]. 根据相关文献报道, 上述复方或单味药物对改善症状及早期逆转肝纤维化均有统计学意义. 我们针对该病“瘀阻、血瘀、正虚”的基本病机, 组创的“化痰活血扶正方”在临床上取得了较好疗效, 为了进一步探讨作用机制, 对其进行了拆方研究, 现做如下报道.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 120只雄性SD大鼠, 体重160-200 g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司(动物许可证号: SCXK(湘)2013-0004, 合格证号: 43004700022265).

1.1.2 试剂: 层黏连蛋白(laminin, LN)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、四型胶原(IV-C)放免试剂盒(北京北方生物技术研究所); 天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)等试剂盒(南京建成生物工程研究所).

1.1.3 药物: 硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA), 货号172502-500G. 白芥子, 法半夏, 炙甘草, 黄芪, 党参, 陈皮, 莪术, 当归, 桃仁, 茯苓, 白术等所用药材均由赣南医学院第一附属医院中药房提供(供货商: 江西赣隆药业有限公司, 执行标准: 《中国药典》2015版第一部, 生产许可证号: 赣20140001).

中药制备: 上述方药拆分为化痰药(芥子二陈汤)、活血化瘀药组(桃仁、莪术等)、扶正药组(黄

芪、党参、当归等)、化痰活血扶正药组(全方). 每组药物均水浸过药面2 cm, 浸泡12 h以上, 第1煎, 加水3 L, 第2煎, 加水1.5 L, 均300 °C煮开. 每遍煮开后200 °C续煎30 min. 将两次煎煮药液合并, 旋转蒸发仪浓缩至1000 mL. 4 °C冰箱保存备用.

1.2 方法

1.2.1 分组: 大鼠称重并按体重编号, 随机数字法分为15组: 正常组(control)、模型组(model)、阳性药物组(Silybin)、低中高剂量化痰组(HTL、HTM、HTH)、低中高剂量活血化瘀组(HXHYL、HXHYM、HXHYH)、低中高剂量扶正组(FZL、FZM、FZH)、低中高剂量化痰活血扶正组(HTHXFZL、HTHXFZM、HTHXFZH).

1.2.2 造模方法: 按照文献记载^[20]进行造模, 除正常组外, 各组大鼠均腹腔注射4% TAA水溶剂, 200 mg/kg, 一周2次, 连用8 wk.

1.2.3 给药: 于造模开始次日给药, 每日1次, 各低、中、高剂量组分别按照0.25 g/kg, 0.5 g/kg, 1.0 g/kg剂量, 按10 mL/kg体重不同浓度的药物灌胃. 阳性药物组给予水飞蓟宾50 mg/kg体重, 每日1次灌胃; 给药8 wk. 对照组及模型组给予等体积的生理盐水.

1.2.4 生化指标检测: 给药8 wk后, 禁食12 h, 称重, 10%的水合氯醛麻醉(0.35 mL/100 g体重), 腹主动脉取血, 室温静置30 min; 4 °C, 3500 rpm/min, 离心10 min分离血清, 分别检测血清HA、AST、ALT、Alb、TP、TBG含量. 取300 mg左右肝组织, 生理盐水为介质, 在冰上制成20%的匀浆, 生理盐水稀释成1%的匀浆, 检测LN、COL₄.

统计学处理 应用Prism5.0统计学软件分析. 组间比较采用单因素方差分析, 各项指标数据以(mean±SD)表示.

2 结果

2.1 各组大鼠肝功能比较 表1所示, 模型组与对照组相比, 血清AST、ALT显著升高, 差异有统计学意义(前者 $P<0.05$, 后者 $P<0.001$); 干预治疗后, 各组血清的AST、ALT均有下降, 除FZL组与模型组相比无统计学意义外, 其余各组与模型组相比差异均有统计学意义($P<0.05$ 、 $P<0.01$ 或 $P<0.001$). 其中HTL、FZH的AST与模型组相比 $P<0.05$; HXHYL、HXHYM、HTHXFZL的AST与模型组相比 $P<0.01$; HTM、HTH、HXHYH、FZM、HTHXFZM、HTHXFZH的AST与模型组相比 $P<0.001$. HTHXFZL的ALT与模型组相比 $P<0.01$; HTL、HTM、HTH、HXHYL、HXHYM、HXHYH、FZM、FZH、HTHXFZM、HTHXFZH的ALT与模型

表 1 各药组对肝纤维化大鼠模型血清AST、ALT、TP、Alb、GLB的影响 (n = 8)

分组	AST (U/L)	ALT (U/L)	TP (g/L)	Alb (g/L)	GLB (g/L)
Model	126.2 ± 29.80	49.2 ± 6.43	58.8 ± 3.33	25.9 ± 1.13	33.2 ± 2.36
Silybin	195.5 ± 46.63 ^a	101.3 ± 28.09 ^a	51.7 ± 2.64 ^a	23.8 ± 0.63 ^a	27.1 ± 1.56 ^a
HTL	151.6 ± 44.65	76.0 ± 15.76	55.3 ± 2.79	27.1 ± 1.63 ^e	27.3 ± 0.43
HTM	125.3 ± 31.26 ^c	62.8 ± 11.99 ^e	51.5 ± 2.12	25.6 ± 0.79	25.9 ± 1.81
HTH	91.5 ± 19.06 ^e	55.3 ± 10.73 ^e	58.5 ± 4.44 ^d	28.8 ± 2.07 ^e	29.6 ± 2.51
HXHYL	91.8 ± 25.10 ^e	53.6 ± 11.08 ^e	55.9 ± 2.20	27.7 ± 0.86 ^e	29.0 ± 1.23
HXHYM	109.6 ± 21.84 ^d	59.0 ± 9.11 ^e	55.7 ± 1.68	25.8 ± 0.92	30.0 ± 1.63
HXHYH	119.7 ± 26.54 ^d	57.7 ± 11.43 ^e	54.9 ± 2.25	26.1 ± 1.10 ^c	28.8 ± 1.30
FZL	107.6 ± 23.96 ^e	53.8 ± 9.15 ^e	52.4 ± 1.04	24.7 ± 1.78	26.7 ± 2.04
FZM	143.8 ± 28.09	80.4 ± 17.81	52.5 ± 3.27	25.7 ± 1.25	26.4 ± 2.58
FZH	87.2 ± 31.09 ^e	46.4 ± 10.83 ^e	52.8 ± 4.14	27.7 ± 0.64 ^e	25.9 ± 2.12
HTHXF	113.2 ± 43.81 ^c	61.2 ± 23.92 ^e	53.2 ± 3.42	26.9 ± 1.39 ^e	27.5 ± 3.01
ZL	121.8 ± 29.65 ^d	65 ± 19.24 ^d	50.6 ± 2.59	25.1 ± 0.66	25.4 ± 1.95
HTHXF	105.2 ± 29.85 ^e	60.6 ± 9.81 ^e	52.9 ± 1.60	26.6 ± 0.43 ^d	26.1 ± 1.38
ZM	102.8 ± 25.59 ^e	63.0 ± 12.73 ^e	56.6 ± 2.70 ^c	27.5 ± 1.42 ^e	29.1 ± 2.52
HTHXF					
ZH					

^a*P*<0.05与正常组比较; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01, ^e*P*<0.001与模型组比较. AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; TP: 总蛋白; Alb: 白蛋白; GLB: 球蛋白.

表 2 各药组对肝纤维化大鼠模型LN、COL₄、HA的影响 (n = 8)

分组	LN	COL ₄	HA
Contrl	659.4 ± 87.34	314.8 ± 24.21	10.2 ± 0.79
Model	1021.6 ± 68.75 ^a	400.8 ± 58.07 ^a	13.8 ± 1.36 ^a
Silybin	587.8 ± 44.10 ^e	420.0 ± 31.40	11.0 ± 1.77
HTL	778.1 ± 123.46 ^d	328.9 ± 53.50	12.8 ± 0.65
HTM	817.9 ± 93.64 ^c	312.3 ± 63.74 ^c	12.7 ± 1.78
HTH	630.1 ± 50.82 ^e	353.3 ± 47.93	12.4 ± 1.75
HXHYL	818.7 ± 61.19 ^c	282.0 ± 27.33 ^e	13.2 ± 2.22
HXHYM	887.6 ± 94.67	348.7 ± 47.40	11.6 ± 1.01 ^c
HXHYH	754.4 ± 114.4 ^d	350.1 ± 57.72	11.7 ± 1.08
FZL	837.0 ± 103.79 ^c	336.0 ± 42.03	11.7 ± 1.51 ^c
FZM	838.2 ± 142.65	314.3 ± 59.28 ^c	12.0 ± 1.11
FZH	695.7 ± 70.64 ^e	344.6 ± 50.74	11.6 ± 1.07
HTHXFZL	801.3 ± 123.81 ^c	274.4 ± 47.09 ^e	12.2 ± 1.42
HTHXFZ	502.4 ± 122.0 ^e	246.9 ± 22.2 ^e	12.4 ± 1.05
M	720.6 ± 136.14 ^e	252.9 ± 30.8 ^e	11.4 ± 0.89 ^d
HTHXFZH			

^a*P*<0.05与正常组比较; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01, ^e*P*<0.001与模型组比较. LN: 层黏连蛋白; COL₄: IV型胶原蛋白; HA: 透明质酸酶.

组相比*P*<0.001.

表1所示, 模型大鼠血清TP、Alb、GLB降低, 与对照组相比, 差异有统计学意义(*P*<0.05或*P*<0.001); 干预治疗后, HTL、HTHXFZL的TP及HTL、HXHYH、FZL、FZM、HTHXFZL、HTHXFZM的GLB外, 其它方药组大鼠血清的TP、Alb、GLB均有所升高; 尤以

HTM、HTHXFZH的TP与模型组相比差异有统计学意义(*P*<0.05或*P*<0.01), HTM、HTH、HXHYM、FZM、FZH、HTHXFZM、HTHXFZH的Alb与模型组相比差异均有统计学意义(*P*<0.05、*P*<0.01或*P*<0.001).

2.2 各组大鼠肝纤维化指标比较 表2所示, 模型组与对照组相比, 肝脏组织LN显著升高, 差异有统计学意义

($P<0.001$); 干预治疗后, 各治疗组的LN均有下降, 除HXHYM组、FZM组与模型组相比无统计学意义外, 其余各组与模型组相比差异显著, 均有统计学意义($P<0.05$ 、 $P<0.01$ 或 $P<0.001$); 其中HTM、HXHYL、FZL、HTH XFZL与模型组相比 $P<0.05$; HTL、HXHYH与模型组相比 $P<0.01$; HTH、FZH、HTH XFZM、HTH XFZH与模型组相比 $P<0.001$ 。

表2所示, 模型组与对照组比较, 肝脏组织COL₄显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 干预治疗后, 各治疗组的COL₄均有下降, 除HTL、HTH、HXHYM、HXHYH、FZL、FZH组与模型组相比无统计学意义外, 其余各组与模型组相比差异显著, 均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.001$); 其中HTM、FZM与模型组相比 $P<0.05$; HXHYL、HTH XFZL、HTH XFZM、HTH XFZH与模型组相比 $P<0.001$ 。

表2所示, 模型组与对照组比较, 血清HA显著升高, 差异有统计学意义($P<0.001$); 干预治疗后, 各治疗组的HA均有下降, 其中HXHYM、FZL、HTH XFZH与模型组相比差异显著, 均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3 讨论

目前认为, 保护肝功能可减少肝细胞的炎症破坏, 而炎症破坏是肝纤维化过程中的必要环节。除肝细胞破坏之外, 肝星状细胞合成ECM沉积于肝脏也被认为是肝纤维化形成的重要环节^[21], 其中ECM的主要成分为LN、HA、IV-C和PC-III, 肝纤维化患者病情进展过程中ECM的血清含量亦随之相应变化^[22]。

ALT和AST是反映肝细胞是否损伤及损伤程度的重要指标。在肝纤维化的进程中, 由于肝细胞不同程度损伤酶系外渗到血液, 从而造成ALT、AST在血中的浓度显著上升。本研究显示: 经低中高剂量化痰组(HTL、HTM、HTH)、低中高剂量活血化痰组(HXHYL、HXHYM、HXHYH)、低中高剂量扶正组(FZL、FZM、FZH)、低中高剂量化痰活血扶正组(HTH XFZL、HTH XFZM、HTH XFZH)干预治疗后, 各组大鼠血清的AST、ALT均有下降, 除FZL组与模型组相比无统计学意义外, 其余各组与模型组相比差异均有统计学意义($P<0.05$ 、 $P<0.01$ 或 $P<0.001$)。其中HTL、FZH的AST与模型组相比 $P<0.05$; HXHYL、HXHYM、HTH XFZL的AST与模型组相比 $P<0.01$; HTM、HTH、HXHYH、FZM、HTH XFZM、HTH XFZH的AST与模型组相比 $P<0.001$ 。HTH XFZL的ALT与模型组相比 $P<0.01$; HTL、HTM、HTH、HXHYL、HXHYM、HXHYH、FZM、FZH、HTH XFZM、HTH XFZH的ALT与模型组相比 $P<0.001$ 。上述研究结果不仅再次佐

证了现代研究表明的活血化瘀、扶正等中医治法及相关中医药对肝细胞损伤的保护作用, 同时也在一定程度上表明化痰治法及其相关的中医药亦对肝细胞的损伤具有保护作用。

蛋白是反映肝细胞合成代谢功能的指标。总蛋白为白蛋白和球蛋白之和。白蛋白在体内起到营养细胞和维持血管内渗透压的作用。白蛋白的水平能在一定程度上反映正常肝细胞的数量。肝功能受损时, 白蛋白产生减少, 其降低程度与肝炎的严重程度相平行。肝纤维化患者常会出现白蛋白产生减少球蛋白产生增加, 导致A/G比值倒置。本研究显示: 经低中高剂量化痰组(HTL、HTM、HTH)、低中高剂量活血化痰组(HXHYL、HXHYM、HXHYH)、低中高剂量扶正组(FZL、FZM、FZH)、低中高剂量化痰活血扶正组(HTH XFZL、HTH XFZM、HTH XFZH)干预治疗后, HTL、HTH XFZL的TP及HTL、HXHYH、FZL、FZM、HTH XFZL、HTH XFZM的GLB外, 其它方药组大鼠血清的TP、Alb、GLB均有所升高; 尤以HTM、HTH XFZH的TP与模型组相比差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$), HTM、HTH、HXHYM、FZM、FZH、HTH XFZM、HTH XFZH的Alb与模型组相比差异均有统计学意义($P<0.05$ 、 $P<0.01$ 或 $P<0.001$)。上述结果表明化痰法为指导下的化痰药组对肝纤维化乃至肝硬化过程中肝细胞受损导致的蛋白合成降低亦有较好的治疗作用。

肝纤维化的形成和发展取决于胶原的合成、沉积、降解和吸收的动态平衡。当慢性肝损伤时, 活化的HSC产生大量的间质胶原和其他ECM成分沉积于狄氏间隙引起肝纤维化。动物试验及临床研究均表明HA、LN、IV-C与肝纤维化程度呈正相关, 是反映肝脏增生的指标^[23], 这些指标含量越高, 说明肝纤维化越严重。有研究表明^[24]化痰行瘀对实验性肝纤维化大鼠具有护肝、抗纤维化的功效。本研究显示: 经低中高剂量化痰组(HTL、HTM、HTH)、低中高剂量活血化痰组(HXHYL、HXHYM、HXHYH)、低中高剂量扶正组(FZL、FZM、FZH)、低中高剂量化痰活血扶正组(HTH XFZL、HTH XFZM、HTH XFZH)干预治疗后, 各治疗组的LN均有下降, 除HXHYM组、FZM组与模型组相比无统计学意义外, 其余各组与模型组相比差异显著, 均有统计学意义($P<0.05$ 、 $P<0.01$ 或 $P<0.001$); 其中HTM、HXHYL、FZL、HTH XFZL与模型组相比 $P<0.05$; HTL、HXHYH与模型组相比 $P<0.01$; HTH、FZH、HTH XFZM、HTH XFZH与模型组相比 $P<0.001$; 各治疗组的COL₄均有下降, 除HTL、HTH、HXHYM、HXHYH、FZL、FZH组与模型组相比无统

计学意义外, 其余各组与模型组相比差异显著, 均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.001$); 其中HTM、FZM与模型组相比 $P<0.05$; HXHYL、HTHXFZL、HTHXFZM、HTHXFZH与模型组相比 $P<0.001$; 各治疗组的HA均有下降, 其中HXHYM、FZL、HTHXFZH与模型组相比差异显著, 均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$). 上述结果表明化痰药组可抑制肝脏胶原纤维的合成和释放, 抑制纤维增生, 具有抗肝纤维化的作用.

文章亮点

实验背景

肝纤维化是由病毒、酒精、药物、毒物等各种损伤因素长期刺激肝脏引起炎症反应, 肝脏内的星状细胞活化, 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成和降解失衡, 胶原纤维逐渐沉积的病理过程. 中医学虽无肝纤维化的概念, 但近几十年来中医对肝纤维化研究积累了丰富的经验. 根据“痰、瘀、虚”机理, 前期我们已经对化痰活血扶正方进行研究, 结果显示该方能显著升高模型组大鼠的SOD活性、明显降低其MDA水平. 这表明: 化痰活血扶正方通过清除自由基和抑制自由基的过氧化反应, 可达到抗肝纤维化的作用. 本研究是上述实验的基础上, 进一步探究化痰活血扶正方及其拆方对肝纤维化指标的影响.

实验动机

在临床上, 很多病人在“血瘀、正虚”基础上兼有“痰”的症候, 因此我们以“痰、瘀、虚”基本病机理论为指导, 创立的“化痰活血扶正方”在临床上取得了较好疗效. 本研究将“化痰、活血、扶正”相结合, 对化痰活血扶正方及其拆方深入探讨, 探究其基本病机的现代生物学支持.

实验目标

此项实验研究的主要目标为: 论证化痰活血扶正及拆方对肝功能的保护作用, 及其对肝纤维化指标的影响. 实现本目标的意义: 对“化痰扶正活血方”不同药组抗肝纤维化的机制进行研究, 探讨“化痰法、活血化瘀法、扶正法”各自抗肝纤维化的主要作用靶点及其初步机制. 寻求其基本病机中“痰”、“瘀”、“虚”各自的细胞生物学支持, 深化中医学对肝纤维化“痰瘀互阻, 正气不足”基本病机理论的认识, 为肝纤维化从“痰、瘀、虚”论治提供实验依据.

实验方法

对120只雄性SD大鼠随机分组, 分别为正常组、模型

组、阳性药物组、低中高剂量化痰组、低中高剂量活血化瘀组、低中高剂量扶正组、低中高剂量化痰活血扶正组. 除正常对照组外, 其余各组大鼠均腹腔注射4% TAA造模(具体方法详见正文). 造模开始次日, 开始予以上述各组中药药液灌胃, 阳性药物组给予水飞蓟宾灌胃(具体用量见正文), 每日1次, 用药8 wk. 观察治疗前后的肝功能(ALT、AST、TP、AIB、GLB)、肝纤维化指标(LN、COL₄、HA).

实验结果

从实验数据分析, 中药相关药组干预后, 治疗组与模型组疗效对照如下: 在肝功能的改善方面, 化痰组、活血化瘀组、化痰活血扶正组对降低AST、ALT均有统计学意义($P<0.05$ 、 $P<0.01$ 或 $P<0.001$); 化痰中剂量组和化痰活血扶正高剂量组能显著升高TP, 有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 化痰中高组、扶正中高组、化痰活血扶正中高组能显著升高AIB, 有统计学意义($P<0.05$ 、 $P<0.01$ 或 $P<0.001$), 上述结论表明化痰法为代表的相应药组对保护肝细胞、改善肝功能有显著疗效. 在改善肝纤维化方面, 化痰活血扶正高剂量组对肝纤维化三个指标(LN、COL₄、HA)均能显著降低, 表明该药组具有抗肝纤维化的作用.

实验结论

实验结果显示, 化痰活血扶正高剂量药组除能改善肝功能外, 还有抗肝纤维化的作用, 而其他药组在综合疗效上则各有差异, 为抗肝纤维化从“痰、瘀、虚”论治提供了实验数据支持.

展望前景

肝纤维化、肝硬化在祖国医学中属于“胁痛、积聚、臌胀”等范畴, 其病机: 本虚标实, 标为“痰、瘀”, 故临床治疗多从“化痰、活血化瘀、扶正”方面着手. 本研究在实验室数据上有了一定的佐证, 但动物实验与临床病例中的疗效是否有差异, 仍需进一步的研究探讨.

5 参考文献

- 1 王雅君, 王思鉴. 抗纤丸治疗肝硬化病人抗纤维化的疗效. 中国老年学杂志 2016; 36: 3758-3759 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.15.069]
- 2 王统华, 周嘉汉, 何守搞, 苏建伟, 蒋旗, 胡高裕. 安络化纤丸辅助治疗对乙型肝炎肝硬化患者血清炎症因子、肝纤维化指标及免疫功能的影响. 海南医学院学报 2017; 23: 2184-2191
- 3 陈文龙, 曹文富, 何英, 高世娇. 不同剂量益气化痰化痰养阴中药对肝纤维化大鼠肝组织结构及PPAR γ 的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 3369-3372 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.12.073]
- 4 高世娇, 陈文龙, 何英, 曹文富, 赖国旗. 益气化痰化痰养阴剂

- 对肝纤维化模型大鼠肝脏上皮间质表型的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 2612-2615 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.10.007]
- 5 陈国中, 徐珊, 张永生, 朱飞叶. 化痰行瘀汤对肝纤维化大鼠组织病理学及羟脯氨酸含量的影响. 浙江医学 2013; 35: 1498-1501
 - 6 陈国中, 徐珊, 张永生, 朱飞叶. 化痰行瘀汤抗大鼠肝纤维化作用机制研究. 浙江中医药大学学报 2014; 38: 1369-1377
 - 7 徐学刚, 黄毓, 黄玉娟. 益气活血解毒方治疗慢性病毒性乙型肝炎肝纤维化的临床研究. 陕西中医 2015; 36: 1450-1452 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2015.11.004]
 - 8 曾文勇, 石小枫, 刘杞, 王志毅, 徐宁, 张丽旦. 三七总皂苷对肝纤维化大鼠胶原及TGF- β 1 mRNA表达的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 15: 795-798 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.09.006]
 - 9 吕琳琳, 戴立里, 唐静. 丹参素对PDGF-BB刺激下肝星状细胞的抑制作用. 第三军医大学学报 2011; 33: 1610-1614
 - 10 张巍. 赤芍对肝纤维化因子ECM等的影响. 临床合理用药杂志 2011; 9: 74-75
 - 11 张晓苹, 赵宏军, 陈芝芸. 丹参煎液对肝纤维化大鼠肝脏肾素-血管紧张素系统的影响. 中国中西医结合消化杂志 2010; 17: 102-105
 - 12 王蓉, 潘沛, 王杰, 吴岩, 原永芳. 丹参多酚酸盐对肝纤维化大鼠NF- κ B和 κ B α 表达的影响. 中国新药与临床杂志 2011; 30: 51-55
 - 13 陈涛, 常欣峰, 尹宝, 曹思, 郑宝平, 黄志华, 韩立民. 白芥子药组对TAA诱导肝纤维化模型大鼠肝功能指标的影响. 赣南医学院报 2017; 37: 38-41
 - 14 董婧婧, 刘艳菊, 陈祥胜, 付伟, 李鑫. 三七粉对四氯化碳(CCl₄)诱导的大鼠慢性肝损伤的保护作用. 中国现代医学杂志 2017; 27: 32-37 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.08.007]
 - 15 李雪梅, 冯琴, 彭景华. 苦杏仁苷对二甲亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化的防治作用. 中西医结合肝病杂志 2011; 21: 221-223
 - 16 吴建良, 王志勇, 孙丽伟, 郭赞, 付金龙, 刘成海. 冬虫夏草对肝纤维化小鼠Smad3蛋白表达的影响. 中国中医急症 2011; 20: 1786-1788 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2011.11.035]
 - 17 郑保平, 姚乃礼, 牛阳, 陶夏平. 白芥子抗肝纤维化的理论探讨. 时珍国医国药 2011; 22: 2754-2755
 - 18 李成浩, 张红英. 黄芪提取物对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用. 中国实用方剂学杂志 2011; 37: 217-220 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2011.20.061]
 - 19 蒋征奎, 王学方. 茯苓皮水提取物对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的改善作用. 中国药房 2017; 28: 3065-3068 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.11]
 - 20 Abdulaziz Bardi D, Halabi MF, Abdullah NA, Rouhollahi E, Hajrezaie M, Abdulla MA. In vivo evaluation of ethanolic extract of Zingiber officinale rhizomes for its protective effect against liver cirrhosis. Biomed Res Int 2013; 2013: 918460 [PMID: 24396831 DOI: 10.1155/2013/918460]
 - 21 李静, 刘艳丽, 李同进. 中成药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察. 中国临床医生 2015; 43: 59-60 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2015.02.018]
 - 22 曾峥, 全晖, 程莉惠, 蔡明燕. 慢性乙型肝炎肝纤维化中血清肝纤维化指标与肝功能指标联合检测的临床应用价值. 智慧健康 2017; 8: 18-20
 - 23 刘茂希. 骨桥蛋白在大鼠免疫性肝纤维化中的表达及与肝功能指标的相关性. 中国图书资料 2010; 21: 33
 - 24 陈国忠, 徐珊, 张永生, 朱飞叶. 化痰行瘀汤对肝纤维化大鼠血清肝功能及透明质酸含量的影响. 浙江中医药大学学报 2013; 37: 1236-1239 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5509.2013.10.030]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



表面增强拉曼光谱在胃癌诊断和分期中的应用

刘燕玲, 黄丽韞, 钟会清, 卢敏, 侯雨晴, 毛华

刘燕玲, 黄丽韞, 卢敏, 毛华, 南方医科大学珠江医院消化内科 广东省广州市 510282

钟会清, 侯雨晴, 华南师范大学生物光子学研究院 国家中医药管理局中医药与光子技术三级实验室 广东省广州市 510631

刘燕玲, 硕士研究生, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 广州市科技计划项目, No. 201604020168.

作者贡献分布: 本课题由毛华与刘燕玲设计; 研究对象的内镜诊断由黄丽韞完成; 研究所用实验仪器由钟会清提供; 研究过程由刘燕玲与侯雨晴完成; 统计数据由卢敏与刘燕玲完成; 本论文写作由刘燕玲与毛华完成.

通讯作者: 毛华, 教授, 主任医师, 510282, 广东省广州市海珠区工业大道中253号, 南方医科大学珠江医院消化内科. huam@fimmu.com
电话: 020-62782273

收稿日期: 2018-03-26

修回日期: 2018-05-09

接受日期: 2018-05-19

在线出版日期: 2018-06-28

Application of surface-enhanced Raman spectroscopy in diagnosis and staging of gastric cancer

Yan-Ling Liu, Li-Yun Huang, Hui-Qing Zhong, Min Lu, Yu-Qing Hou, Hua Mao

Yan-Ling Liu, Li-Yun Huang, Min Lu, Hua Mao, Department of Gastroenterology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Hui-Qing Zhong, Yu-Qing Hou, SATCM Third Grade Laboratory of Chinese Medicine and Photonics Technology, College of Biophotonics, South China Normal University, Guangzhou 510631, Guangdong Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Guangzhou, No. 201604020168.

Correspondence to: Hua Mao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Zhuhai District, 253 Gongye Dadao, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China. huam@fimmu.com

Received: 2018-03-26

Revised: 2018-05-09

Accepted: 2018-05-19

Published online: 2018-06-28

Abstract

AIM

To investigate the value of surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) in the diagnosis of gastric cancer (GC) as well as its feasibility in distinguishing GC of different TNM stages.

METHODS

InVia laser confocal microscope-Raman spectrometer was used to examine the sera of patients with pathologically confirmed GC (63 cases), those with gastric precursor lesions (45 cases), and healthy volunteers (50 cases). One-way ANOVA, Student's *t* test, principal component analysis (PCA), and linear discriminant analysis (LDA) were used to process and analyze the Raman spectral data, and the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the diagnostic efficiency.

RESULTS

The average SERS spectra of sera differed significantly among GC patients, patients with precancerous lesions, and healthy volunteers. The intensity of Raman spectra located at 725, 1099, 1133, and 1589/cm was significantly stronger in GC patients than in normal controls, while the intensity of Raman spectra at 1004, 1328, 1446, and 1657/cm was significantly stronger in normal persons. A strong enhancement in the intensity of the peak at approximately 815/cm was observed in the spectra of the serum of GC patients. At the Raman shift of 1133, 1446, and 1589/cm, Raman intensity for serum samples was significantly stronger in GC patients with TNM stage III/IV disease than in those with stage I / II

disease, while the Raman intensity at the Raman shift of 1004/cm was significantly stronger in patients with stage I / II disease. The sensitivity, specificity, and accuracy of SERS combined with multivariate PCA-LDA in diagnosing GC were 96.8% (61/63), 78% (39/50), and 88.5% (100/113), respectively, and the area under the ROC curve was 0.927. The sensitivity, specificity, and accuracy of SERS combined with multivariate PCA-LDA in distinguishing TNM stage I / II GC and stage III/IV disease were 97.5% (39/40), 73.9% (17/23), and 88.9% (56/63), respectively, and the area under the ROC curve was 0.857.

CONCLUSION

Detection and analysis of sera based on SERS can effectively identify patients with GC, those with gastric precancerous lesions, and healthy volunteers. Furthermore, it can effectively distinguish GC of different stages. SERS is expected to become a new method for early diagnosis, clinical decision guidance, and prognosis evaluation of GC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Surface-enhanced Raman spectroscopy; Gastric cancer; Serum; Diagnosis; Tumor staging

Liu YL, Huang LY, Zhong HQ, Lu M, Hou YQ, Mao H. Application of surface-enhanced Raman spectroscopy in diagnosis and staging of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(18): 1102-1110 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1102.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i18.1102>

摘要

目的

探讨表面增强拉曼光谱技术(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)在胃癌(gastric cancer, GC)诊断中的应用价值,并评估SERS在GC分期中的可行性。

方法

利用InVia+Plus型激光共焦显微拉曼光谱仪检测63例经病理学确诊GC患者,45例GC前病变患者,50例健康志愿者的血清,分析不同血清SERS光谱的特征,采用单因素方差分析(ANOVA)、独立样本t检验、主成分分析(principal component analysis, PCA)、线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)等统计分析方法进行统计学处理,利用受试样品工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价诊断效能。

结果

GC、GC前病变、正常组血清的平均SERS光谱存在

差异,在725、1099、1133、1589/cm位移处,GC组血清SERS强度高于正常组;在1004、1328、1446、1657/cm位移处,GC前病变组和GC组血清SERS强度均弱于正常组。相比正常组和癌前病变组,GC患者血清在815/cm处有特征峰。在1133、1446、1589/cm位移处,GC TNM III-IV期患者血清SERS强度明显强于I-II期;在1004/cm位移处,I-II期血清SERS谱峰强度则明显强于III-IV期。利用PCA-LDA统计方法得到SERS技术诊断GC的灵敏度、特异性和准确率分别为96.8%(61/63),78%(39/50)和88.5%(100/113);ROC曲线下面积为0.927;SERS技术区分GC TNM I-II期和III-IV期的灵敏度、特异性和准确率分别为97.5%(39/40),73.9%(17/23)和88.9%(56/63);ROC曲线下面积为0.857。

结论

基于表面增强拉曼光谱技术对GC、GC前病变及健康人的血清进行检测和分析,可有效鉴别GC、GC前病变及健康人,并且能够对不同分期的GC做出有效区分,有望成为GC的早期诊断、临床决策指导以及预后评估的新方法。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 表面增强拉曼光谱; 胃癌; 血清; 诊断; 分期

核心提要: 表面增强拉曼光谱(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)可以在分子水平反映疾病的变化规律,胃癌(gastric cancer, gc)、癌前病变和正常人之间,以及不同分期GC之间的SERS光谱存在差异, SERS可有效鉴别GC、GC前病变及健康人,对于鉴别不同肿瘤分期的GC有一定价值。

刘燕玲, 黄丽娟, 钟会清, 卢敏, 侯雨晴, 毛华. 表面增强拉曼光谱在胃癌诊断和分期中的应用. *世界华人消化杂志* 2018; 26(18): 1102-1110 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1102.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i18.1102>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是严重威胁人们生存的常见消化道恶性肿瘤之一,也是全球死亡率较高的肿瘤之一。流行病学资料显示^[1],全球每年大约有90多万新发GC患者,其中70万以上死于GC相关疾病,是严重威胁人类生命最主要的恶性肿瘤,但不同分期GC预后差别很大,早期发现是GC诊治的关键。目前GC常用的筛查方法包括便隐血试验、血清学检查、影像学检查、内镜检查及组织活检等,并以内镜检查结合病理活检为金标准,但该检查为有创操作,给患者造成一定痛苦,不

表 1 研究对象的一般资料 *n* (%)

分组病理类型	性别		总例数	年龄 (mean ± SD, 岁)
	男性	女性		
正常组 (<i>n</i> = 50)	23 (46)	27 (54)	50 (100)	55.86 ± 10.13
萎缩性胃炎	1 (2.2)	2 (4.4)	3 (6.6)	
胃癌前病变 (<i>n</i> = 45)	16 (35.6)	9 (20)	25 (55.6)	
轻-中度肠上皮化生	0	1 (2.2)	1 (2.2)	57.11 ± 12.63
重度肠上皮化生	7 (15.6)	9 (20)	16 (35.6)	
胃腺瘤性息肉	25 (39.7)	17 (27)	42 (66.7)	
胃癌组 (<i>n</i> = 63)	9 (14.3)	5 (7.9)	14 (22.2)	59.87 ± 9.95
低分化腺癌	2 (3.2)	0	2 (3.2)	
中分化腺癌	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (7.9)	
高分化腺癌	8 (12.7)	4 (6.3)	12 (19)	59.87 ± 9.95
印戒细胞癌	5 (7.9)	6 (9.5)	11 (17.5)	
I 期	16 (25.4)	13 (20.6)	29 (46)	
胃癌TNM分期 (<i>n</i> = 63)	9 (14.3)	2 (3.2)	11 (17.5)	
II 期				
III 期				
IV 期				

适合人群的普查. 因此, 有必要建立一种无损、客观、准确性高的GC检测方法.

表面增强拉曼光谱(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)是一种物质成分的分析手段, 可以根据分子的转动及振动能级对应的化学键或官能团来获得分子结构特征和物质成分信息^[2,3], 被认为是研究分子结构和功能的有效方法之一. 相比常规的拉曼光谱, SERS不仅在检测效应上使拉曼信号增强 10^{13} - 10^{14} 倍, 同时能够抑制生物样品荧光背景的干扰^[4], 具有灵敏度高、无损、快速、痕量等特点, 近年来已广泛应用于生物医学与疾病诊断的领域^[5-9]. 目前GC的SERS研究^[10-12]多数集中在GC与正常人的鉴别诊断, 对于GC前病变以及GC分期的研究甚少, 本研究利用SERS技术检测了GC患者、GC前病变患者和健康志愿者的血清, 并结合多元统计分析方法进行对比分析, 探索SERS技术在GC诊断中的应用价值, 同时评估SERS技术在GC分期中的可行性.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 纳入及排除标准: (1)GC患者: ①经手术病理确诊; ②样本采集前均未接受外科手术、放化疗等; ③无合并全身其他系统肿瘤; ④无其他胃肠道疾病; ⑤无心、肝、肾等其他器官功能障碍者; (2)GC前病变患者: ①经胃镜病理确诊; ②无恶性肿瘤病史; ③无其他胃肠道疾病; ④无心、肝、肾等其他器官功能障碍者; (3)正常对照组: ①无恶性肿瘤病史; ②无心、肝、肾等其他器官功能障碍者. 本研究符合人体试验伦理学标准, 获得医院伦理委员会的批准. 所有受试者均签署知情同意书,

允许使用其血液样品进行研究.

1.1.2 一般资料: 收集2016-10/2017-10在南方医科大学珠江医院消化内科、普外科、肿瘤科住院的经病理学检查确诊的GC患者共63例, GC前病变组织45例, 健康志愿者50例. 受试者的一般资料见表1. 各组年龄及性别构成比均无统计学差异($P>0.05$).

标本采集及处理: 受试者禁食8 h后, 在次日早晨6-7点抽取空腹静脉血2 mL, 不加入抗凝剂, 经过离心机4000 r/min离心10 min后取上层血清作为样本, 冻存于-80 ℃冰箱待测.

1.1.3 实验装置及参数 实验仪器采用InVia+Plus型激光共焦显微拉曼光谱仪(英国Renishaw公司). 激发光波长为785 nm, 20倍物镜, 每条光谱CCD积分时间为3 s, 累加3次, 取谱区间为600-1800/cm, 50%激光功率, 光谱分辨率为1/cm. 检测前采用520/cm硅片振动峰对仪器进行校准.

1.2 方法

1.2.1 SERS基底的制备: 参考Lee和Meisel^[13]报道的化学还原法制备银溶胶: 取47.5 mL浓度为0.53 mmol/L的AgNO₃溶液, 搅拌状态下缓慢加入600 μL 1%的柠檬酸钠溶液, 继续加热1 h, 均匀搅拌至溶液呈灰绿色后停止加热, 自然冷却至室温, 得到银溶胶.

1.2.2 血清SERS光谱检测: 将待测血清与银纳米溶胶以1:1的比例混合, 并用移液枪使之混合均匀, 在23 ℃环境下静置30 min. 然后取一滴该混合液点至硅片上进行SERS检测. 每个样品测量不同位置的3条光谱, 实验于暗室中进行, 均由同一人操作. 应用WiRE3.4软件包收集数据.

1.2.3 拉曼光谱数据的预处理: 应用Vancouver Raman

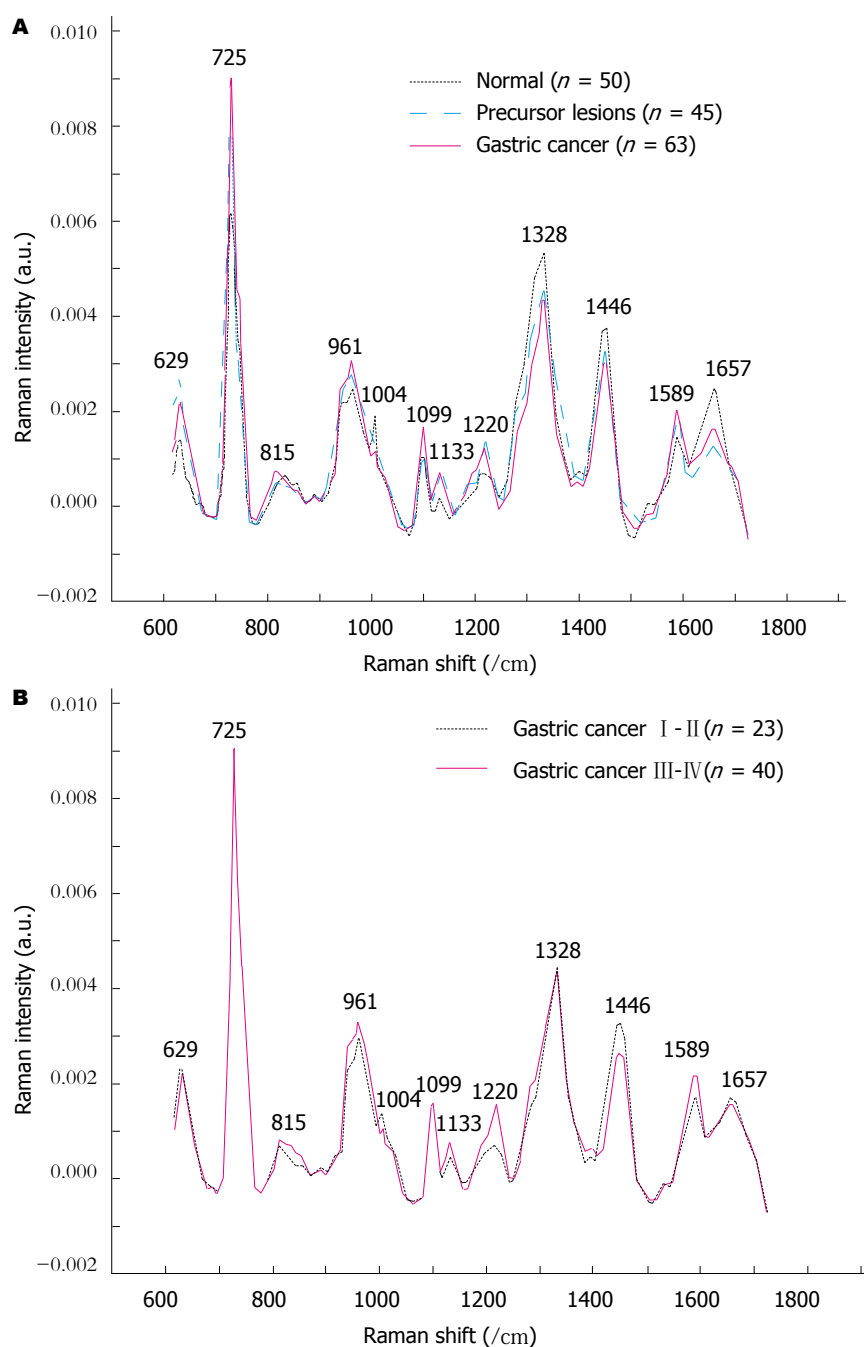


图1 归一化后血清平均SERS光谱. A: 胃癌组、胃癌前病变组和正常组 B: 胃癌TNM I-II期和III-IV期. SERS: 表面增强拉曼光谱技术.

Algorithm软件^[14]对采集的SERS谱线进行平滑以消除噪声以及荧光背景的扣除, 得到血清的SERS信号. 继而在600-1800/cm波数范围对每条谱线进行面积归一化处理, 最后将同一样品不同位置的3条光谱取平均作为一个病例的血清SERS信号.

统计学处理 根据预实验采用公式 $\eta = \Psi^2(\sum(S_i^2)/K)/[\sum(X_i - \bar{X})^2/(K-1)]$ 计算得出每组观察对象至少12例. 采用SPSS20.0统计软件, 对各组SERS光谱强度值均数比较进行单因素方差分析(ANOVA), 三组间两

两比较使用LSD检验, 两独立样本之间的均数比较采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. 在Matlab2016软件中, 采用主成分分析法(principal component analysis, PCA)对数据进行降维, 从多维变量系统中提取出少数具有代表性的综合变量, 从而最大限度地反映原有数据的特征. 进一步使用线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)对数据进行判别分类. 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积用于评价判别分析结果的诊断效能.

表 2 PCA-LDA诊断算法分析

诊断组合	预测参数			
	灵敏度	特异性	准确性	AUC
癌前病变组 vs 正常组	45 (45)	42 (84)	87 (91.6)	0.976
胃癌组 vs 正常组	61 (96.8)	39 (78)	100 (88.5)	0.954
癌前病变组 vs 胃癌组	52 (82.5)	37 (82.2)	89 (82.4)	0.927
TNM III-IV期 vs I-II期	39 (97.5)	17 (73.9)	56 (88.9)	0.857

PCA: 主成分分析; LDA: 线性判别分析.

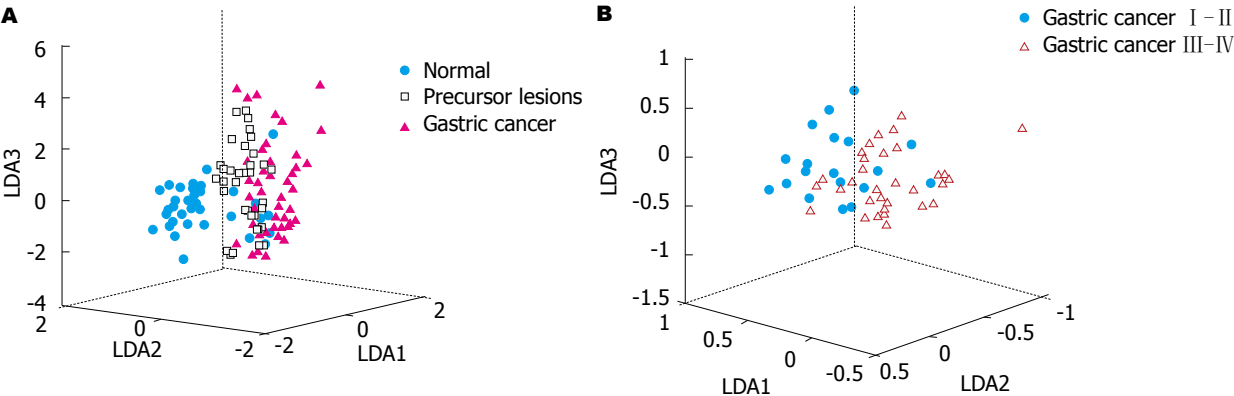


图 2 PCA-LDA诊断模型判别函数得分的三维散点图. A: 胃癌、胃癌前病变、正常组; B: 胃癌TNM I-II期和III-IV期. PCA: 主成分分析; LDA: 线性判别分析.

2 结果

2.1 血清SERS光谱的特征 图1显示了GC组、癌前病变组、正常组以及GC TNM I-II与III-IV期血清面积归一化后的平均SERS光谱. GC组、癌前病变组、正常组血清的平均SERS光谱形态和谱峰大体相似, GC前病变组SERS谱峰强度大致位于正常组和GC组之间, 主要的谱峰位于位移629、725、815、830、961、1004、1099、1133、1220、1328、1446、1589、1657/cm处, 但谱峰强弱存在差异. 这些峰与已有研究报道的GCSERS峰相似^[10,12]. 在725、1099、1133、1589/cm位移处, GC组血清SERS强度高于正常组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 在1004、1328、1446、1657/cm位移处, GC前病变组和GC组血清SERS强度均弱于正常组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 正常组血清SERS光谱中出现的830/cm谱峰, 在GC前病变组及GC组血清SERS光谱中消失, 并向左偏移至815/cm, 并且GC组该谱峰强度强于癌前病变组及正常组, 三组间两两比较 $P<0.05$, 差异有统计学意义.

GC TNM I-II与III-IV期血清的平均SERS光谱形态和拉曼位移基本相似, 差异主要体现在谱峰强度上. 在1133、1446、1589/cm位移处, TNM III-IV期血清

SERS谱峰强度明显强于I-II期, 差异有统计学意义($P<0.05$); 在1004/cm位移处, III-IV期血清SERS谱峰强度明显弱于I-II期, 差异有统计学意义($P<0.05$).

2.2 血清SERS光谱的多元统计分析 采用PCA分析法对光谱数据进行降维和主成分提取, GC组、癌前病变组、正常组的血清SERS光谱数据前3个主成分累计贡献率达到82.2%, TNM I-II期和III-IV期GC则达到90.4%. 进一步对PCA提取出的主成分进行LDA分析, 建立判别诊断模型, 将LDA产生的线性判别函数绘制散点图(图2), 通过PCA-LDA诊断模型得到: 判别诊断GC前病变的灵敏度、特异性和准确率分别为100%(45/45), 84%(42/50)和91.6%(87/95); 判别诊断GC TNM I-II期和III-IV期的灵敏度、特异性和准确率分别为97.5%(39/40), 73.9%(17/23)和88.9%(56/63), 见表2.

2.3 ROC曲线分析 对PCA-LDA诊断模型产生的判别得分构建ROC曲线(图3), 以评价模型的诊断效能, 正常组—癌前病变组、癌前病变组—GC组和正常组—GC组ROC曲线下面积分别为0.976, 0.927和0.954. GC TNM I-II期—III-IV期ROC曲线下面积为0.857. 表明运用PCA-LDA统计方法分类诊断的准确性较高, 能有效地鉴别GC患者、癌前病变患者和正常人, 并在GC分期的诊断中具有较高的准确性.

表 3 人体血清SERS谱峰的生物分子归属^[10,11,15-18]

拉曼位移/cm)	振动模式	物质归属
629	C-C=O弯曲振动	苯丙氨酸
725	C-H弯曲振动	腺嘌呤, 辅酶A
815	C-C伸缩振动	胶原蛋白
961	C-N形变振动	核酸
1004	C-C环呼吸振动	苯丙氨酸
1099	PO ₂ 对称伸缩	鸟嘌呤、磷酸骨架
1133	C-N对称伸缩	D-甘露糖
1220	C-C ₆ H ₅ 伸缩振动	苯丙氨酸, 色氨酸
1328	C-H弯曲振动	脂质
1446	CH ₂ 弯曲振动	蛋白质、磷脂
1589	C=C弯曲振动	核酸
1657	C=O伸缩振动	α -螺旋, 酰胺 I

SERS: 表面增强拉曼光谱技术.

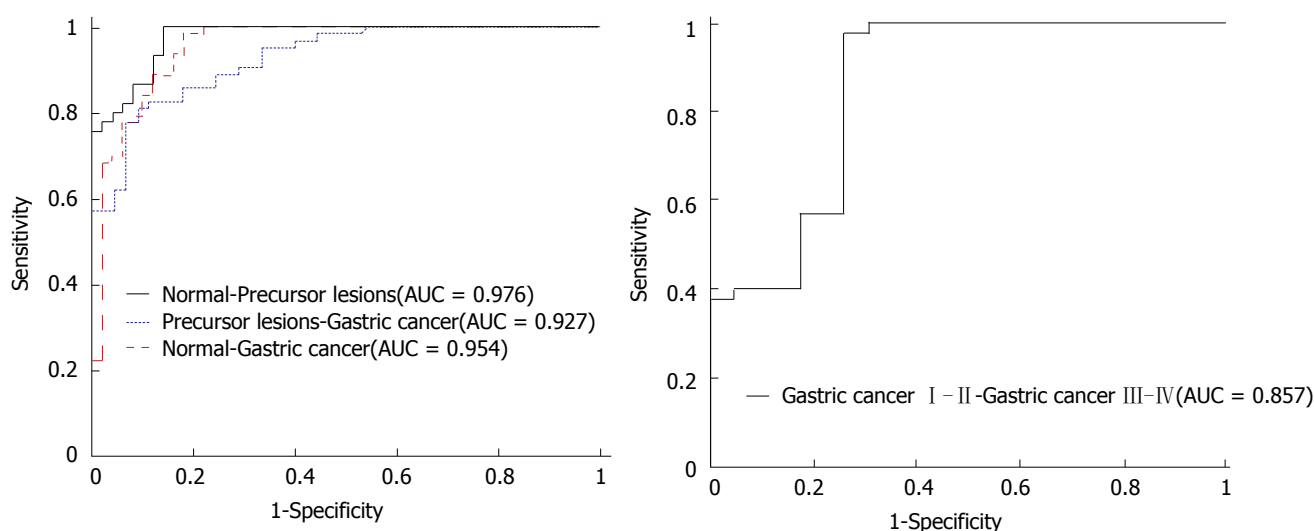


图 3 基于PCA-LDA模型构建的判别结果的ROC曲线图. A: 胃癌组、癌前病变组、正常组; B: 胃癌TNM I-II期和III-IV期. PCA: 主成分分析; LDA: 线性判别分析; ROC: 受试样品工作特征曲线.

3 讨论

GC的早期诊断和早期治疗对于改善患者的预后, 提高生存率具有重要的意义. 通常早期GC并不引起临床症状和医学影像学的异常, 而在疾病发生发展的过程中, 血清中的蛋白质、核酸、糖类、脂质等生物大分子的含量或构象会随着细胞的坏死和凋亡等生物代谢过程而发生改变, 这些生化改变可以通过SERS检测得以体现, 不同的拉曼位移、谱峰强度及宽度, 可以在分子水平上反映不同病例的化学成分和分子结构的差异. 人体血清SERS谱峰的生物分子归属见表3.

有学者利用表面增强拉曼光谱技术对GC患者的血清进行研究, 发现GC血清和正常人血清的SERS谱峰强度存在明显差异, GC血清中归属于核酸的拉曼峰强

度较正常人高, 而归属于蛋白质的特征峰强度低于正常人^[19]. 本研究的实验结果发现, GC患者、GC前病变患者、正常人血清的平均SERS光谱形态和谱峰大体相似, GC前病变组血清SERS谱峰强度大致位于正常组和GC组之间, 表明各组血清中化学成分分子结构或含量变化相近, 且癌前病变是正常人向GC转变的一个过渡阶段. 从正常组发展到癌前病变组和GC组, 与核酸相关的血清SERS信号逐渐增强, 主要在725、1099、1133、1589/cm位移处, 表明GC患者血清中核酸的含量高于正常人, 这可能是由于恶性肿瘤细胞无限增殖、转化, 细胞核内核酸或其成分明显增多, 在肿瘤细胞坏死、凋亡的过程中被释放至循环系统, 导致血液中的核酸含量升高, 这种游离态核酸的变化, 有可能成

为GC早期诊断的标志物以及预后监测的动态指标^[20]. 与文献报道相似^[10,21-23], 725/cm谱峰在GC、结直肠癌、鼻咽癌、肝癌等肿瘤中相对正常人增强, 因此被认为是恶性肿瘤诊断的“指纹峰”. 在1004、1328、1446、1657/cm位移处, GC前病变组和GC组血清SERS强度均弱于正常组, 这些谱峰分别归属于苯丙氨酸、脂质、蛋白质、酰胺 I, 说明GC患者血清中蛋白质和脂质等生物大分子明显降低, 这可能与恶性肿瘤细胞生长代谢活跃, 蛋白质、氨基酸、脂类等消耗增长相关. 此外, 我们观察到在正常组中归属于酪氨酸残基的830/cm谱峰, 在GC前病变组及GC组血清SERS光谱中均消失, 并在815/cm位移处出现特征峰, 而且谱带增宽, 此特征峰来自胶原蛋白C-C伸缩振动的贡献. 研究发现^[24,25], GC患者血清中IV型胶原含量高于正常对照组以及GC前病变组, 认为IV型胶原含量与疾病进展、癌细胞浸润和转移等生物学行为有关, 可作为GC的早期诊断、病情监测以及预后评估的血清标志物. 本研究发现, 属于胶原蛋白的815/cm谱峰在GC组中强度增大, 与前述研究结果一致. 可见, 该谱峰有可能成为早期诊断GC的特征峰.

不同分期的GC患者预后差异较大, 据研究报道, TNM I、II、III、IV期GC患者的5年生存率分别为93.5%, 77.7%, 43.6%和8.8%^[26]. GC合理的分期对于治疗方案的选择、疗效判断以及预后评估均具有重要的指导意义^[27]. Ito等^[28]在胃良性疾病和GC不同病理分期的血清SERS研究中发现, GC血清中归属于肽类的SERS谱峰强度明显强于胃良性疾病, 且进展期(TNM II-IV期)强于早期GC(TNM I期), 提示血清中的肿瘤相关肽含量随着癌症的进展而逐渐增加. 本研究结果显示, GC TNM I-II期和III-IV期患者血清SERS光谱存在差异, 在III-IV期血清SERS光谱中, 1133、1446、1589/cm三处谱峰强度明显增高, 表明D-甘露糖、蛋白质、磷脂及核酸等的含量明显多于I-II期血清, 提示肿瘤的晚期阶段机体处于增殖活跃状态. 在1004/cm谱峰处, I-II期血清SERS谱峰强度明显强于III-IV期, 反映了该谱峰所对应的生物分子苯丙氨酸随着GC的进展, 含量逐渐减少, 并且在血清SERS光谱上得到了很好的体现, 因此, 1004/cm谱峰可以作为鉴别诊断GC I-II期和III-IV期的依据. 由于SERS光谱数据庞大, 通过PCA法可以对多维数据进行降维, 提取用于诊断的有效信息, 并进一步运用LDA分析法, 对不同类型的血清SERS进行判别诊断. 本文对血清SERS光谱构建的PCA-LDA诊断模型, 对于鉴别正常人、GC前病变、GC患者, 以及在不同GC的分期中均得到了较高的灵敏度、特异性和准确率.

本研究利用银溶胶为增强基底, 通过InVia+Plus型激光共焦显微拉曼光谱系统, 检测了GC患者、癌前病变正常人的血清. 研究表明, SERS技术结合PCA-LDA统计分析方法可有效地鉴别正常人、GC前病变以及GC患者的血清标本; 运用SERS技术对不同分期GC血清进行检测, 结合PCA-LDA可以快速、简便地区分出不同分期GC, 该方法具有可行性, 值得进一步研究. 然而, 由于本实验的研究病例数较少, 肿瘤分层尚不精细, 因此存在一定的局限性. 下一步, 我们将扩大样本规模, 对GC患者进行疾病严重程度、甚至不同病理类型的分层研究, 建立GC的SERS光谱数据库, 为SERS技术在疾病的临床应用中提供依据和标准. 总之, 随着对SERS技术的深入研究, 其有望成为临床疾病诊断、决策指导以及预后评估的新方法.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化道恶性肿瘤, 其严重威胁着人类的生命健康, 肿瘤分期是GC预后的重要因素, 早期发现是GC诊治的关键. 早期GC较隐匿, 现有的检查手段难以对GC做出快速的早期诊断, 且对于肿瘤的分期需依赖术后病理学检查, 方法复杂. 表面增强拉曼光谱技术(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)是一种物质成分的分析手段, 可以在分子水平揭示疾病发展的物质变化规律, SERS对于细胞、组织、体液等生物样本具有超高的检测灵敏度, 目前已广泛应用于生物医学和疾病诊断领域, 本研究利用SERS技术分析比较了GC血清、癌前病变血清、健康人血清的SERS光谱的差异, 目的在于建立一种无损、客观、准确性高的GC早期诊断和肿瘤分期的方法.

实验动机

目前国内外对于GC的SERS研究多数集中在GC与正常人的鉴别诊断, 对于GC前病变以及GC分期的研究甚少, 本研究利用SERS技术对GC患者、GC前病变患者和健康志愿者进行鉴别诊断, 并探讨SERS技术在GC分期中的作用. 本研究的关键问题在于制备稳定的增强基底, 建立GC、GC前病变及健康人血清的SERS光谱数据, 同时, 分析不同分期GC的SERS光谱之间的差异, 观察疾病进展过程中, 生物分子含量或结构的变化引起的光谱改变, 从而为拓宽SERS技术在GC的诊断和分期中的应用提供理论依据.

实验目标

本研究旨在验证一种GC无损诊断的新方法, 通过对比

分析不同病例血清的SERS光谱特征, 以寻找能够反映GC早期无创诊断的参考指标, 为GC的早期诊断和快速鉴别肿瘤分期提供科学依据. 本研究结果发现GC、癌前病变患者和正常人血清的SERS光谱存在差异, 而且不同分期的GC血清之间的SERS光谱也有差别, GC血清有强度特异的SERS谱峰, 从而证明SERS技术对于GC的早期诊断和肿瘤分期的鉴别具有可行性, 为SERS技术在消化道肿瘤方面的深入研究奠定了实验基础.

实验方法

本研究利用银溶胶为增强基底, 通过InVia+Plus型激光共焦显微拉曼光谱系统, 检测了63例GC患者, 45例GC前病变患者, 50例健康人的血清, 获得不同病例血清SERS光谱的数据, 分析不同光谱的特征, 采用单因素方差分析、独立样本 t 检验、主成分分析、线性判别分析等统计分析方法对光谱数据进行统计学处理, 利用受试样品工作特征曲线评价诊断效能. 本研究创新性地研究了GC TNM I - II期和III-IV期的SERS光谱的差异, 评估了SERS技术用于鉴别GC不同分期的可行性. 拉曼光谱数据是一组复杂的多维变量, 在统计分析过程中采用了主成分分析(principal component analysis, PCA)和线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA); PCA是一种数学中的降维思想, 从多维变量系统中提取出少数具有代表性的综合变量, 从而最大限度地反映原有数据特征的统计方法. LDA是一种基于特征选择的算法提取判别特征, 利用已知信息对未知的信息进行鉴别、分类的统计方法, 建立PCA-LDA诊断模型对多组样本进行判别分类.

实验结果

本研究结果发现GC、GC前病变、正常组血清的平均SERS光谱存在差异, 在725、1099、1133、1589/cm位移处, GC组血清SERS强度高于正常组; 在1004、1328、1446、1657/cm位移处, GC前病变组和GC组血清SERS强度均弱于正常组. 相比正常组和癌前病变组, GC患者血清在815/cm处有特征峰. 在1133、1446、1589/cm位移处, GC TNM III-IV期患者血清SERS强度明显强于I - II期; 在1004、1446、1657/cm位移处, I - II期血清SERS谱峰强度则明显强于III-IV期. 利用PCA-LDA统计方法得到SERS技术诊断GC的灵敏度、特异性和准确率分别为96.8%(61/63), 78%(39/50)和88.5%(100/113); ROC曲线下面积分别为0.927; SERS技术区分GC TNM I - II期和III-IV期的灵敏度、特异性和准确率分别为97.5%(39/40), 73.9%(17/23)和88.9%(56/63); ROC曲线

下面积为0.857. 本研究结果表明基于表面增强拉曼光谱技术对GC、GC前病变及健康人的血清进行检测和分析, 可有效鉴别GC、GC前病变及健康志愿者人, 并且能够对不同分期的GC做出有效区分, 有望成为GC的早期诊断、临床决策指导以及预后评估的新方法.

实验结论

本研究证实了GC与癌前病变、健康人血清的SERS光谱存在差异, SERS技术可以在分子水平上对GC做出早期诊断, 并且对于同肿瘤分期的鉴别具有一定价值. 随着SERS技术的发展和推广, 其有望成为临床中GC或其他恶性肿瘤的筛查以及临床决策指导、预后评估的方法.

展望前景

本研究虽然通过SERS结合多元统计分析法能很好地鉴别GC和癌前病变、正常人血清, 但由于血清成分复杂, 且拉曼峰多数为多种物质的拉曼信号叠加而成, 因此对特征峰对应的生物分子定性及定量仍需进一步研究. 本研究中血清样品量较少, 虽然研究取得初步可喜的结果, 但不能完全排除随机样本可能存在的结果偏倚. 本研究未将其他消化道癌症或其他系统癌症患者血清纳入对比研究, 因此结果存在一定的局限性今后需开展其他肿瘤的血清拉曼光谱对比研究. 下一步, 我们将扩大样本规模, 对GC的肿瘤分期进行更精细的分层, 如根据肿瘤浸润深度(T)、淋巴结转移(N)、远处转移(M)等细化分组, 寻找不同肿瘤不同分期在SERS光谱中的规律, 建立GC的SERS光谱数据库. 同时采集相应的活体组织进行SERS检测, 对比不同生物样本(血清、胃组织等)SERS光谱的异同. 此外, 可进一步针对不同病理类型的GC进行研究, 探讨SERS在GC病理分类中的诊断价值. 对特征峰所对应的生物大分子进行定量分析, 进一步提高研究的准确性. 在本研究的基础上, 对消化系统其他恶性肿瘤的血清进行SERS研究, 分析对比SERS光谱诊断GC以及其他肿瘤的特异性. 完善实验设计, 细化分组, 从不同肿瘤以及不同生物样本着手, 改进检测设备和系统, 制备稳定性更高的增强基底, 优化统计模型.

4 参考文献

- 1 耿龙龙, 任鹏, 李延海, 蒋宏, 王荣华, 王珍, 李保松. 胃癌治疗现状及新进展. 医学理论与实践 2017; 30: 1744-1746
- 2 Kneipp J, Kneipp H, Kneipp K. SERS--a single-molecule and nanoscale tool for bioanalytics. *Chem Soc Rev* 2008; 37: 1052-1060 [PMID: 18443689 DOI: 10.1039/b708459p]
- 3 Fleischmann M, Hendra PJ, Mcquillan AJ. Raman spectra of pyridine adsorbed at a silver electrode. *Chem Phys Lett* 1974; 26: 163-166 [DOI: 10.1016/0009-2614(74)85388-1]

- 4 Jenkins CA, Lewis PD, Dunstan PR, Harris DA. Role of Raman spectroscopy and surface enhanced Raman spectroscopy in colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 427-438 [PMID: 27190582 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i5.427]
- 5 Huang X, O'Connor R, Kwizera EA. Gold Nanoparticle Based Platforms for Circulating Cancer Marker Detection. *Nanotheranostics* 2017; 1: 80-102 [PMID: 28217434 DOI: 10.7150/ntno.18216]
- 6 Chen N, Rong M, Shao X, Zhang H, Liu S, Dong B, Xue W, Wang T, Li T, Pan J. Surface-enhanced Raman spectroscopy of serum accurately detects prostate cancer in patients with prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL. *Int J Nanomedicine* 2017; 12: 5399-5407 [PMID: 28794631 DOI: 10.2147/IJN.S137756]
- 7 Vargas-Obieta E, Martínez-Espinosa JC, Martínez-Zerega BE, Jave-Suárez LF, Aguilar-Lemarroy A, González-Solís JL. Breast cancer detection based on serum sample surface enhanced Raman spectroscopy. *Lasers Med Sci* 2016; 31: 1317-1324 [PMID: 27289243 DOI: 10.1007/s10103-016-1976-x]
- 8 Li P, Chen C, Deng X, Mao H, Jin S. Drop coating deposition Raman spectroscopy of blood plasma for the detection of colorectal cancer. *J Biomed Opt* 2015; 20: 037004 [PMID: 25756306 DOI: 10.1117/1.JBO.20.3.037004]
- 9 Mert S, Özbek E, Ötünçtemur A, Çulha M. Kidney tumor staging using surface-enhanced Raman scattering. *J Biomed Opt* 2015; 20: 047002 [PMID: 25858595 DOI: 10.1117/1.JBO.20.4.047002]
- 10 Feng S, Chen R, Lin J, Pan J, Wu Y, Li Y, Chen J, Zeng H. Gastric cancer detection based on blood plasma surface-enhanced Raman spectroscopy excited by polarized laser light. *Biosens Bioelectron* 2011; 26: 3167-3174 [PMID: 21227679 DOI: 10.1016/j.bios.2010.12.020]
- 11 Feng S, Pan J, Wu Y, Lin D, Chen Y, Xi G, Lin J, Chen R. Study on gastric cancer blood plasma based on surface-enhanced Raman spectroscopy combined with multivariate analysis. *Sci China Life Sci* 2011; 54: 828-834 [PMID: 21809036 DOI: 10.1007/s11427-011-4212-8]
- 12 Wei Y, Zhu Y, Wang M. Surface-enhanced Raman spectroscopy of gastric cancer serum with gold nanoparticles/silicon nanowire arrays. *Optik* 2016; 127: 7902-7907
- 13 Lee PC, Meisel D. Adsorption and surface-enhanced Raman of dyes on silver and gold sols. *J Phys Chem* 1982; 86: 3391-3395
- 14 Leonbejarano M, Dorantesmendez G, Ramirezzelias M, Mendez MO, Alba A, Rodriguezleyva I. Fluorescence background removal method for biological raman spectroscopy based on empirical mode decomposition. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016; 3610-3613 [PMID: 28227296 DOI: 10.1109/EMBC.2016.7591509]
- 15 Li X, Yang T, Li S, Jin L, Wang D, Guan D, Ding J. Noninvasive liver diseases detection based on serum surface enhanced Raman spectroscopy and statistical analysis. *Opt Express* 2015; 23: 18361-18372 [PMID: 26191894 DOI: 10.1364/OE.23.018361]
- 16 金少琴, 毛华. 近红外线激光拉曼光谱具有在分子水平诊断胃癌的价值. *南方医科大学学报* 2014; 3: 391-395
- 17 Luo S, Chen C, Mao H, Jin S. Discrimination of premalignant lesions and cancer tissues from normal gastric tissues using Raman spectroscopy. *J Biomed Opt* 2013; 18: 67004 [PMID: 23736289 DOI: 10.1117/1.JBO.18.6.067004]
- 18 Chen Y, Chen G, Zheng X, He C, Feng S, Chen Y, Lin X, Chen R, Zeng H. Discrimination of gastric cancer from normal by serum RNA based on surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) and multivariate analysis. *Med Phys* 2012; 39: 5664-5668 [PMID: 22957632 DOI: 10.1118/1.4747269]
- 19 孟辰, 周涵婧, 史晓凤, 毛伟征, 马君. 胃癌血清的表面增强拉曼光谱研究. *激光生物学报* 2015; 24: 68-72
- 20 Kim K, Shin DG, Park MK, Baik SH, Kim TH, Kim S, Lee S. Circulating cell-free DNA as a promising biomarker in patients with gastric cancer: diagnostic validity and significant reduction of cfDNA after surgical resection. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 136-142 [PMID: 24761422 DOI: 10.4174/astr.2014.86.3.136]
- 21 Feng S, Wang W, Tai IT, Chen G, Chen R, Zeng H. Label-free surface-enhanced Raman spectroscopy for detection of colorectal cancer and precursor lesions using blood plasma. *Biomed Opt Express* 2015; 6: 3494-3502 [PMID: 26417518 DOI: 10.1364/BOE.6.003494]
- 22 Lin D, Pan J, Huang H, Chen G, Qiu S, Shi H, Chen W, Yu Y, Feng S, Chen R. Label-free blood plasma test based on surface-enhanced Raman scattering for tumor stages detection in nasopharyngeal cancer. *Sci Rep* 2014; 4: 4751 [PMID: 24756153 DOI: 10.1038/srep04751]
- 23 Shao L, Zhang A, Rong Z, Wang C, Jia X, Zhang K, Xiao R, Wang S. Fast and non-invasive serum detection technology based on surface-enhanced Raman spectroscopy and multivariate statistical analysis for liver disease. *Nanomedicine* 2018; 14: 451-459 [PMID: 29197594 DOI: 10.1016/j.nano.2017.11.022]
- 24 张军, 赵志泉, 孙士其. 胃癌患者血清型胶原、层粘连蛋白含量的测定及其临床意义. *南京医科大学学报* 2000; 20: 297-298
- 25 Ruan HL, Hong RT, Xie HJ, Hu NZ, Xu JM, Zhang W. Significance of elevated levels of collagen type IV and hyaluronic acid in gastric juice and serum in gastric cancer and precancerous lesion. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2001-2008 [PMID: 21264511 DOI: 10.1007/s10620-011-1571-8]
- 26 Kim SG, Seo HS, Lee HH, Song KY, Park CH. Comparison of the Differences in Survival Rates between the 7th and 8th Editions of the AJCC TNM Staging System for Gastric Adenocarcinoma: a Single-Institution Study of 5,507 Patients in Korea. *J Gastric Cancer* 2017; 17: 212-219 [PMID: 28970951 DOI: 10.5230/jgc.2017.17.e23]
- 27 仲海, 严超, 燕敏, 朱正纲. 胃癌术前分期的研究现状. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 48-56 [DOI: 10.11569/wcjd.v19.i1.48]
- 28 Ito H, Inoue H, Hasegawa K, Hasegawa Y, Shimizu T, Kimura S, Onimaru M, Ikeda H, Kudo SE. Use of surface-enhanced Raman scattering for detection of cancer-related serum-constituents in gastrointestinal cancer patients. *Nanomedicine* 2014; 10: 599-608 [PMID: 24103303 DOI: 10.1016/j.nano.2013.09.006]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



幽门螺杆菌耐药性及三种耐药检测方法的比较

孙 婷, 陈泽鑫, 李 鹏, 何向蕾

孙婷, 何向蕾, 浙江省人民医院/杭州医学院附属人民医院病理科
浙江省杭州市 310014

陈泽鑫, 浙江大学附属第二医院科教科 浙江省杭州市 310009

李鹏, 浙江省人民医院/杭州医学院附属人民医院消化内科 浙江省
杭州市 310014

孙婷, 技师, 主要研究癌症信号通路和微生物耐药机制.

基金项目: 浙江省自然科学基金项目资助, No. LY17H160065.

作者贡献分布: 此课题由孙婷设计和完善; 临床标本和实验试剂由何向蕾提供; 研究过程由孙婷操作完成; 文章润色和部分修改由李鹏完成; 数据分析由陈泽鑫完成.

通讯作者: 何向蕾, 主任医师, 兼职教授, 310014, 浙江省杭州市下城区上塘路158号, 浙江省人民医院/杭州医学院附属人民医院病理科.
hexianglei@hmc.edu.cn
电话: 0571-85893289

收稿日期: 2018-03-22

修回日期: 2018-05-10

接受日期: 2018-05-16

在线出版日期: 2018-06-28

Drug resistance of *Helicobacter pylori* in Zhejiang: Comparison of three methods for detection of drug resistance

Ting Sun, Ze-Xin Chen, Peng Li, Xiang-Lei He

Ting Sun, Xiang-Lei He, Department of Pathology, Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Ze-Xin Chen, Department of Science and Education, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China

Peng Li, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Provincial Natural Science Foundation,

No. LY17H160065.

Correspondence to: Xiang-Lei He, Chief Physician, Associate Professor, Department of Pathology, Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, 158 Shangtang Road, Xiacheng District, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China. hexianglei@hmc.edu.cn

Received: 2018-03-22

Revised: 2018-05-10

Accepted: 2018-05-16

Published online: 2018-06-28

Abstract

AIM

To investigate the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in Zhejiang, and to compare the consistency of different methods for antibiotic resistance detection.

METHODS

From June 2017 to September 2017, 127 *H. pylori* strains were isolated from gastric mucosa tissues of 305 patients who underwent gastroscopy. The sensitivity of these strains to six kinds of antibiotics was determined by the agar dilution method. The related gene mutations in 23S rRNA and *gyrA* were determined by quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) and gene sequencing.

RESULTS

Of the 127 *H. pylori* strains isolated, 124 were resistant strains and three were sensitive strains. There was no strain that was resistant to amoxicillin, tetracycline, and furazolidone. The resistance rates to clarithromycin, levofloxacin, or metronidazole were 33.86% (43/127), 44.88% (57/127), and 91.34% (116/127), respectively, and the resistance rates to the triple antibiotics was 33.86% (43/127). The main gene mutations associated with antibiotic resistance were 23S rRNA (A2143G) and *gyrA*

(C261A/G), with mutation frequencies of 42.5% (54/127) and 15% (19/127), respectively. The drug resistance detected by RT-PCR method was consistent with that by sequencing method, but had low consistency with traditional culture method.

CONCLUSION

The antibiotic resistance rates of *H. pylori* to clarithromycin and levofloxacin in Zhejiang Province are remarkably high. In clinical treatment, it is necessary to test antibiotic resistance to choose proper antibiotics individually to improve the eradication efficiency.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Antibiotic resistance; Gene mutations

Sun T, Chen ZX, Li P, He XL. Drug resistance of *Helicobacter pylori* in Zhejiang: Comparison of three methods for detection of drug resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(18): 1111-1118 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1111.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1111>

摘要

目的

分析浙江地区幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)耐药情况, 并比较不同耐药检测方法的一致性。

方法

选择2017-06/2017-09进行胃镜检查的305例患者, 取胃黏膜组织进行*H. pylori*菌株分离鉴定, 对分离的127个菌株进行6种抗生素的药敏实验, 提取菌株的DNA, 以荧光定量PCR法和测序法对克拉霉素耐药相关基因23S rRNA和左氧氟沙星耐药相关基因gyrA进行扩增和测序。

结果

在305份胃黏膜活检标本中, 分离出*H. pylori* 127株。127株*H. pylori*中124株为耐药菌株, 3株为敏感菌株。阿莫西林、盐酸四环素、呋喃唑酮无耐药菌株; 克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑耐药率分别为33.86%(43/127)、44.88%(57/127)、91.34%(116/127)、三重耐药率为18.90%(24/127); 克拉霉素和左氧氟沙星相关的主要耐药基因及其突变位点分别为23S rRNA(A2143G)、gyrA(C261A/G), 突变频率分别为42.5%(54/127)和15.0%(19/127)。不同耐药检测方法的一致性比较: 荧光定量PCR法与测序法检测耐药突变一致性较高, 与药敏培养法一致性相对较差。

结论

浙江地区对克拉霉素、左氧氟沙星耐药率均达到很高, 在临床应用这些抗生素需结合耐药性, 选择敏感的抗生素个体化地用药, 提高根除效率。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 耐药性; 耐药基因

核心提要: 现有的经验性抗生素用药治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)已经不能满足临床根治的需求, 就浙江地区来说, *H. pylori*对克拉霉素、左氧氟沙星的单药耐药率和双重耐药率均较高, 临床需要推行*H. pylori*耐药性检测, 首选荧光定量PCR法, 选择敏感的抗生素个体化地用药, 提高根除效率。

孙婷, 陈泽鑫, 李鹏, 何向蕾. 幽门螺杆菌耐药性及三种耐药检测方法的比较. *世界华人消化杂志* 2018; 26(18): 1111-1118 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1111.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1111>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃部感染最常见的病原体, 其可在人类胃黏膜上皮细胞和黏液层的长期定植, 几乎所有的*H. pylori*感染者都存在慢性活动性胃炎(chronic active gastritis, 亦即*H. pylori*胃炎), 15%-20% *H. pylori*感染者发生消化性溃疡, 包括十二指肠溃疡和胃溃疡, 5%-10% *H. pylori*感染者发生*H. pylori*相关消化不良^[1,2], 约1% *H. pylori*感染者会发生胃恶性肿瘤(胃癌、MALT淋巴瘤)。根除*H. pylori*能降低消化性溃疡并发症发生率, 还可使约80%的早期胃MALT淋巴瘤获得缓解^[3]。目前根除*H. pylori*的一线治疗方案首选含质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、铋剂及2种抗菌药物的铋剂四联方案^[4]。然而, 现阶段根除*H. pylori*临床均实行经验性用药, *H. pylori*的药物敏感性检测没有在临床工作中广泛开展, 容易造成*H. pylori*的耐药和根除失败, 首次根除失败后再次的根除治疗无疑延长了病人服用抗生素的时间, 不仅不利于经济效益, 且长期服用抗生素容易引起胃肠道、肝肾等器官的副作用, 影响肠道微生物的稳态^[5], 不利于自身免疫系统的稳定。*H. pylori*耐药性和基因型在不同地区、不同个体之间存在差异性^[6,7], 了解本地区*H. pylori*的耐药情况, 推进*H. pylori*耐药检测方法的改进和实施, 对于提高本地区*H. pylori*初次治疗根除率, 有的放矢, 精准地进行个体化治疗, 具有重要意义。

表 1 幽门螺杆菌23S rRNA基因与gyrA基因耐药突变

23S rRNA基因		gyrA基因	
核苷酸变化	突变名称	核苷酸变化	氨基酸变化
AAA>CAA	<i>Asn87Lys</i>	AAT>AAG	天冬酰胺到赖氨酸
		AAC>AAA	天冬酰胺到异亮氨酸
AAA>GAA	<i>Asn87Ile</i> <i>Asp91Asn</i>	AAT>ATT	天冬酰胺到异亮氨酸
		GAT>AAT	天冬氨酸到天冬酰胺
AAA>AGA	<i>Asp91Tyr</i> <i>Asp91Gly</i>	GAT>TAT	天冬氨酸到酪氨酸
		GAT>GGT	天冬氨酸到甘氨酸

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2017-09在浙江省人民医院接受胃镜检查患者, 按照如下要求选择入组。纳入标准: (1) 年龄18-70岁, 男女不限; (2) 有消化道症状, 如腹痛、腹胀、反酸、嗝气、恶心等; (3) 胃镜下诊断为胃、十二指肠消化性溃疡、慢性胃炎伴糜烂患者; (4) 近4 wk内未使用抗生素、铋剂、H₂受体拮抗剂或PPI; (5) 同意取胃黏膜活检组织标本进行*H. pylori*培养及药敏试验并签署知情同意书。排除标准: (1) 消化道急症, 如胃穿孔、消化性溃疡大出血、呕血、急性胰腺炎等; (2) 已接受*H. pylori*根除治疗者; (3) 近1 mo内曾经服用铋剂、PPI、H₂受体拮抗剂以及抗菌药物者; (4) 孕期及哺乳期者; (5) 患者同时服用非甾体抗炎药或酗酒, 或存在其他影响本研究结果的严重疾病, 如严重的肝病、心脏病、呼吸系统疾病等^[8]。共收集305例病人, 年龄19-69岁, 平均年龄53.9岁±13.0岁, 由消化内科医师在内镜下用灭菌活检钳于胃窦小弯侧距幽门5 cm内钳取胃镜深部黏膜组织, 置入含0.9% NaCl溶液的离心管, 于4 h内转送至实验室。在实验室无菌操作台中将胃镜标本对半均分2份, 其中一份置于脑心浸液肉汤中用于菌种分离培养及药敏检测。另一份置于无菌Ep管或细胞冻存管内, 做好编号和标记, 用于提取DNA。

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*分离培养和鉴定: 胃黏膜组织经全自动研磨仪充分研磨, 制成组织匀浆后接种于哥伦比亚血平板(5%脱纤维绵羊血), 37 °C三气培养箱(5% O₂、10% CO₂、85% N₂)微需氧环境下培养96 h, 选取菌落形态典型、经涂片镜检菌体形态符合, 且氧化酶、过氧化氢酶和尿素酶试验呈阳性者为*H. pylori*菌株, 采用生理盐水稀释调浓度至6×10⁸ CFU/mL, 用于后续药敏试验^[9]。

1.2.2 药物敏感性试验: 选取铋剂四联方案中包含的6种抗生素, 根据美国临床实验室标准化协会推荐方案和判读标准^[10], 采用耐药临界点药物琼脂稀释法进行

药敏试验: 将抗生素溶液加入琼脂中稀释至该抗生素对应的临界点浓度, 倾倒入平板, 接种菌悬液, 若平板上有菌生长则该菌判为耐药菌。各抗生素的临界点设定标准分别为: 克拉霉素1 μg/mL、左氧氟沙星2 μg/mL、阿莫西林2 μg/mL、盐酸四环素2 μg/mL、呋喃唑酮2 μg/mL、甲硝唑8 μg/mL。所有实验均重复两次。

1.2.3 耐药突变检测: 采用Qiagen试剂盒提取胃黏膜标本的DNA, 并将DNA浓度调整至10-100 ng/μL用于后续实验。

采用江苏默乐公司的试剂盒, 使用荧光定量PCR法检测*H. pylori*的克拉霉素及左氧氟沙星耐药突变。每管反应体系25 μL, 包括: 缓冲液12.5 μL、引物探针7.0 μL、混合酶液0.5 μL、DNA模板5 μL。PCR反应条件为: 42 °C, 2 min; 95 °C, 2 min后; 进行95 °C, 10 s; 58 °C 45 s循环40次。与克拉霉素耐药相关的23S rRNA基因的3种常见突变和喹诺酮类抗生素耐药相关的gyrA基因的6种常见突变如表1所示。

荧光信号的收集定为FAM(克拉霉素耐药突变)、HEX/VIC(喹诺酮类抗生素耐药突变)和CY5(内标), 数据的采集定在58 °C。采用ABI7500仪器时, 将“Quencher”一栏设置为“none”, “passive reference”一栏选为“none”。结果判读: 对于具有典型S扩增曲线, 且Ct值≤35.00, 判定为阳性。

1.2.4 耐药基因的扩增与测序: 分别针对检*H. pylori*左氧氟沙星耐药基因gyrA, 克拉霉素耐药基因23S rRNA的核酸序列设计用于PCR的引物, 引物序列如下, 由生物工程(上海)股份有限公司合成。

*H. pylori*上游引物1(*gyrA*): TGGGGATTGATTCTTCTATTGAAGA

*H. pylori*下游引物1(*gyrA*): TGCACTAAAGCGTCTATGATTCA

*H. pylori*上游引物2(23SrRNA): GGTAAGCGAAATTCCTTGTCGGTGA

*H. pylori*下游引物2(23SrRNA): GCTTGTGCCATTACTCAACTTG

表 2 荧光定量PCR法检测克拉霉素耐药与药敏法和测序法的比较

荧光定量PCR	药敏培养法		测序法	
	耐药	敏感	耐药突变	野生型
耐药突变	30	33	53	10
野生型	13	51	5	59

表 3 荧光定量PCR法检测左氧氟沙星耐药与药敏法和测序法的比较

荧光定量PCR	药敏培养法		测序法	
	耐药	敏感	耐药突变	野生型
耐药突变	39	33	52	20
野生型	18	37	3	52

每管PCR反应体系25 μL, 包括: 缓冲液7 μL, 上游引物0.6 μL, 下游引物0.6 μL, Hs Taq酶0.4 μL, ddH₂O 11.4 μL. *gyrA*扩增片段大小均约为550 bp, 23S rRNA扩增片段大小约为410 bp. PCR反应条件为: 95 ℃, 2 min; 95 ℃, 10 s; 58 ℃ 45 s; 72 ℃ 35 s, 共45个循环. PCR产物送生工生物工程(上海)股份有限公司.

测序结果使用Chromas软件进行分析, 并与*H. pylori*野生型基因做对比.

统计数处理 采用Excel软件记录和整理数据, 并运用SPSS 20.0统计软件进行数据分析, 选择: 分析-描述统计-交叉表, 统计量选择 κ 和McNemar.

2 结果

2.1 培养及药敏结果 在入组的305例行胃镜检查的病人胃黏膜标本中, 共培养出127株*H. pylori*菌株. 培养阳性率为41.64%(127/305). 在这127个菌株中, 共有43例对克拉霉素耐药, 57例对左氧氟沙星, 116例对甲硝唑耐药, 耐药率分别为: 33.86%、44.88%、91.34%, 双重耐药率为: 34.65%(44/127), 三重耐药率为18.90%(24/127), 阿莫西林、盐酸四环素、呋喃唑酮耐药率均为0(0/127).

2.2 耐药突变 使用荧光定量PCR法检测*H. pylori*的克拉霉素及左氧氟沙星耐药突变, 在127株*H. pylori*菌株中检测到63例带有23S rRNA基因突变, 72例带有*gyrA*基因突变.

2.3 耐药基因测序 使用PCR法对克拉霉素及左氧氟沙星耐药突变基因进行扩增, 在127份DNA标本中23S rRNA基因主要突变为A2143G, 54例, 突变频率42.5%(54/127), 其次为A2142G基因型3例, A2142C基因型1例; *gyrA*基因主要突变为C261A/G, 19例, 突变频率15.0%(19/127), 其次为G271A基因型12例, T261G基

因型11例. 使用Excel整理数据, 并运用SPSS 20.0统计软件进行分析, 比较三种耐药检测方法的符合性.

比较荧光定量PCR法检测克拉霉素耐药突变与药敏培养法(表2), 符合性参数Kappa为0.27<0.5, 2种方法一致性低, 灵敏度: 69.8%(30/43); 比较荧光定量PCR法检测克拉霉素耐药突变与测序法, 符合性参数Kappa为0.76>0.5, $P<0.05$, 表明2种方法一致性好, 灵敏度: 91.4%(53/58).

比较荧光定量PCR法检测左氧氟沙星耐药突变与药敏培养法(表3), 符合性参数Kappa为0.21<0.5, 2种方法一致性低, 灵敏度: 68.4%(39/57); 比较荧光定量PCR法检测左氧氟沙星耐药突变与测序法, 符合性参数Kappa为0.64>0.5, $P<0.05$, 表明2种方法一致性好, 灵敏度: 94.5%(52/55).

表4中记录了部分患者*H. pylori*通过培养法、荧光定量PCR法和测序法检测耐药性的实验结果, 便于比较和分析.

3 讨论

自1985年*H. pylori*首次被成功分离培养以来, 其在自然人群中的高感染率及在消化道疾患中的重要致病作用引起了日益广泛的关注. 我国*H. pylori*的平均感染率已达到50%以上^[11,12]. 作为致病菌, *H. pylori*能够引起胃黏膜炎症反应, 在溃疡的形成中起到重要作用^[4]. 根除*H. pylori*能够促进消化性溃疡愈合, 还可使约80%的早期胃MALT淋巴瘤获得缓解^[3,13]. *H. pylori*感染是目前预防胃癌最重要和可控的因素, 根除*H. pylori*应该成为预防胃癌的一级措施^[14,15].

当前国内的治疗方式主要是经验性治疗, *H. pylori*对不同抗菌药物的耐药率具有地域差异^[16], 检测当地*H. pylori*菌株对抗生素的耐药率情况, 根据不同抗菌药

表 4 部分患者幽门螺杆菌耐药检测结果

病人编号	克拉霉素			左氧氟沙星		
	培养	PCR法	测序法	培养	PCR法	测序法
1	<1敏感	26.76	A2143G	≥2耐药	24.69	C261A
2	<1敏感	无扩增	野生型	<2敏感	23.95	C261A
3	≥1耐药	21.53	A2143G	≥2耐药	27.92	C261A
4	≥1耐药	23.30	A2143G	≥2耐药	25.41	G271T
5	<1敏感	21.33	A2143G	<2敏感	38.79	野生型
6	≥1耐药	25.73	A2143G	≥2耐药	28.78	C261A
7	≥1耐药	22.08	A2143G	≥2耐药	21.91	T261G
8	<1敏感	24.03	A2143G	≥2耐药	28.73	A272G
9	≥1耐药	21.41	A2143G	<2敏感	36.00	野生型
10	<1敏感	无扩增	野生型	<1敏感	无扩增	野生型
11	<1敏感	25.06	A2143G	≥2耐药	29.44	G271A
12	≥1耐药	30.97	A2143G	<1敏感	无扩增	野生型
13	<1敏感	26.55	双峰A2143G	<2敏感	无扩增	野生型
14	≥1耐药	24.28	A2142G	≥2耐药	29.24	A272G
15	≥1耐药	21.50	A2143G	≥2耐药	19.96	T261G

PCR法中数字为扩增曲线Ct值, PCR试剂盒中有针对*H. pylori*的16S rRNA设计的引物探针, 检测标本是否感染*H. pylori*, 表格中标本*H. pylori*均为阳性, 故无扩增结果表示: 感染的*H. pylori*无耐药突变。

表 5 含铋剂幽门螺杆菌根除四联方案中抗生素组合

方案	抗生素1	抗生素2
1	阿莫西林	克拉霉素
2	阿莫西林	左氧氟沙星
3	阿莫西林	呋喃唑酮
4	四环素	甲硝唑
5	四环素	呋喃唑酮
6	阿莫西林	甲硝唑
7	阿莫西林	四环素
8	克拉霉素	左氧氟沙星

物的耐药情况指导本地区*H. pylori*的根除方案, 具有重要的临床价值。本实验未发现对阿莫西林、盐酸四环素、呋喃唑酮抗生素耐药的菌株。除甲硝唑基本与其他研究者的报道相符, 克拉霉素、左氧氟沙星耐药率均高于浙江地区之前的报道^[8,17], 当前*H. pylori*对多种抗生素耐药性增高的现状需要引起我们的关注。

目前, 国内外常用的根除*H. pylori*治疗方案包括: 三联法和铋剂四联法。三联法包括: 克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑, 随着近几年*H. pylori*对三联法中抗生素的耐药率(包括多重耐药率)上升, 三联法根除率下降, 2017-06中华医学会消化病学分会发布的共识推荐使用经典铋剂四联方案(PPI+铋剂+2种抗生素), 推荐7种方案^[4], 见表5中方案1-7。

然而实际应用中, 由于部分抗生素的特殊性, 四环

素和呋喃唑酮在国内难以广泛获得, 副反应风险相对较大, 甲硝唑耐药率持续较高且在2017-10被WHO列为2B类致癌物, 实际工作中, 仅有方案1和方案2在临床上认可度较高。特别是当病人对青霉素过敏时, 阿莫西林不能被使用^[18], 治疗方案更加受限, 方案8的抗生素组合使用较多^[4,19]。

整体上来说, 阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星这3种抗生素是在*H. pylori*根除治疗中使用最多的药物^[20]。在各地的分析报告中, 阿莫西林耐药率较低(0%-5%), 克拉霉素和左氧氟沙星耐药率(包括多重耐药率)已经很高^[21]。因此临床在使用这些药物前, 需要对病人体内*H. pylori*耐药情况做相应的评估和分析, 精准地进行个体化治疗, 对于提高病人*H. pylori*初次治疗根除率, 减少不必要的药物费用和不良反应, 具有重要意义。

*H. pylori*对克拉霉素和左氧氟沙星产生耐药性的原因^[22-24]: 克拉霉素进入细菌细胞后, 结合在核糖体23S rRNA的V区多肽转移环上, 抑制多肽转移酶的移位, 阻止肽链的延长, 从而抑制细菌蛋白质的合成, 达到杀菌目的。当*H. pylori*细菌23S rRNA的V区碱基序列发生突变造成空间构象改变, 克拉霉素不能与核糖体V区结构域紧密结合, 细菌蛋白质的合成不受抑制, 从而产生耐药。左氧氟沙星通过与细菌的DNA螺旋酶结合阻碍细菌复制, 当DNA螺旋酶的亚单位gyrA氨基酸序列改变造成空间构象改变后, 左氧氟沙星不能与

DNA螺旋酶紧密结合, 细菌复制不受抗生素限制, 产生耐药性. 再加上克拉霉素和左氧氟沙星的副作用较小, 抗菌谱较广, 在临床上广泛地应用于控制呼吸系统及泌尿系统感染, 加之早期国内存在抗生素滥用和不规范治疗等因素, 使得病人在进行*H. pylori*根除治疗前可能已经使用过这些抗生素, 天然性耐药和获得性耐药使得现如今病人体内的*H. pylori*对抗生素耐药性大大增高.

本实验通过荧光定量PCR法和测序法对临床分离的*H. pylori*菌株做了耐药性和耐药突变位点的检测, 并与传统的药物敏感实验检测耐药的结果相比较, 探寻不同耐药性检测方法之间的符合率, 用以评估三种耐药性检测方法的灵敏度和准确性. 通过本实验可以看出, 对于克拉霉素和左氧氟沙星耐药性检测, 使用荧光定量PCR的方法与药敏培养法相比较, 一致性不够理想, 灵敏度约70%, 以现有的数据分析结果看来, 本次实验中使用的荧光定量PCR试剂盒相比国外某品牌试剂盒在灵敏度和一致性方面尚有差距^[25], 尚需要进行优化, 筛选更好的探针和引物序列, 优化反应条件, 提高反应试剂的灵敏度的和特异性, 增强荧光定量PCR检测耐药突变与临床*H. pylori*菌株药敏培养的一致性. 值得一提的是, 对于该2种抗生素耐药突变检测, 使用荧光定量PCR的方法与测序法相比较具有很高的一致性和灵敏度. 这两种方法均依托于DNA的扩增, 但测序法需要在DNA扩增后将产物送检测序公司, 得到检测结果用时长, 检测结果需用软件分析比对, 对检测含有野生型和突变型的混合菌株敏感性低, 准确性低^[26]; 荧光定量PCR检测耐药突变用时少, 数据直观, 更适宜在临床推广和使用^[27].

目前临床判断*H. pylori*耐药情况主要通过药敏法, 药敏培养*H. pylori*诊断感染特异性高, 但培养操作步骤繁琐, 敏感性偏低, 药敏培养法不推荐单纯用于*H. pylori*感染的常规诊断^[25,28]. 随着分子生物学技术的发展, 用荧光定量PCR法检测*H. pylori*耐药基因突变已经成为当今时代临床用以预测耐药的大方向, 具有很高的临床实用价值和科研意义^[29].

文章亮点

实验背景

在我国, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的平均感染率高达50%以上. *H. pylori*能够引起胃黏膜炎症反应, 促进溃疡的形成. 根除*H. pylori*能够促进消化性溃疡愈合, 使约80%的早期胃MALT淋巴瘤获得缓解, 同时能预防胃癌发生. 当前国内的治疗方式主要是经验性治

疗, *H. pylori*对不同抗菌药物的耐药率具有地域差异, 检测当地*H. pylori*菌株的抗生素的耐药情况, 对于指导本地区*H. pylori*的根除方案, 具有重要的临床价值.

实验动机

分析浙江地区*H. pylori*对常用抗生素的耐药率, 包括阿莫西林、盐酸四环素、呋喃唑酮、克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑, 对于本地区治疗中选择敏感的抗生素和最佳根除方案提供指导, 有助于提高治疗*H. pylori*的根除率. 同时, 研究荧光定量PCR法与药敏法和测序法在检测*H. pylori*耐药性中的一致性和灵敏度, 分析荧光定量PCR法检测*H. pylori*耐药性的优点及可行性, 推行个体化治疗用药, 有助于提高*H. pylori*的首次根除率, 减少抗生素使用时间和花费, 防止长期服用抗生素引起肠道微生物失衡.

实验目标

本实验旨在研究浙江地区*H. pylori*对常用抗生素的耐药现状, 发现当今经验性治疗下*H. pylori*对抗生素耐药率较高的情况, 揭示基于耐药检测的*H. pylori*根除治疗具有必要性. 同时探讨荧光定量PCR法在检测*H. pylori*耐药性中可行性, 未来应在现有荧光定量PCR检测体系上做出改进和优化, 依靠与其他分子生物学方法相结合、探针和引物筛选、反应条件优化, 提高对*H. pylori*耐药检测的灵敏度和准确性, 才能更好地在临床推广和使用.

实验方法

在国内研究中, 同时使用三种方法检测*H. pylori*耐药性尚且不多, 本实验通过培养法、荧光定量PCR法及测序法检测*H. pylori*耐药性并利用一致性统计研究方法比较三种耐药检测方法的一致性. 本研究选择2017-06/2017-09进行胃镜检查的305例患者, 取胃黏膜组织进行*H. pylori*菌株分离鉴定, 对分离的127个菌株进行6种抗生素的药敏实验, 提取菌株的DNA, 以荧光定量PCR法和测序法对克拉霉素耐药相关基因23S rRNA和左氧氟沙星耐药相关基因gyrA进行扩增和测序.

实验结果

本实验分离的浙江地区*H. pylori*菌株中尚无阿莫西林、盐酸四环素、呋喃唑酮耐药菌株; 克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑耐药率分别为33.86%、44.88%、91.34%、三重耐药率为18.90%; 克拉霉素和左氧氟沙星相关的主要耐药基因及其突变位点分别为23S rRNA(A2143G)、gyrA(C261A/G). 针对铋剂四联法中抗生素在国内应用的情况进行分析, 阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星是

*H. pylori*根除治疗中使用最多的药物, 且*H. pylori*对克拉霉素、左氧氟沙星的耐药性较高, 因此临床在使用这些药物前, 需要根据*H. pylori*耐药情况。*H. pylori*耐药性检测方法包括药敏培养法、测序法和荧光定量PCR法。不同耐药检测方法的一致性比较: 荧光定量PCR法与测序法检测耐药突变一致性较高, 灵敏度均大于90%, 与药敏培养法一致性相对较差, 灵敏度分别为69.8%(克拉霉素)和68.4%(左氧氟沙星)。

实验结论

本研究未发现对阿莫西林、盐酸四环素、呋喃唑酮抗生素耐药的菌株。除甲硝唑基本与其他研究者的报道相符, 克拉霉素、左氧氟沙星耐药率均较高, 在临床应用这些抗生素需结合耐药性, 选择敏感的抗生素个体化地用药, 提高根除效率。三种耐药检测方法: 荧光定量PCR法与传统的药敏培养法检测耐药相比灵敏度为70%, 荧光定量PCR法与测序法相比较具有很高的一致性和灵敏度, 但荧光定量PCR法比测序法操作更加省时、直观、分析结果方便, 更适宜在临床推广和使用。

展望前景

荧光定量PCR体系包括: 引物、探针、模板DNA、底物、高品质的扩增酶及合适的反应条件, 本次实验中使用的荧光定量PCR试剂盒相比国外某品牌试剂盒在灵敏度和一致性方面尚有差距, 尚需要进行优化, 筛选更好的探针和引物序列, 优化反应条件, 提高反应试剂的灵敏度的和特异性, 增强荧光定量PCR检测*H. pylori*菌株耐药突变的能力。

4 参考文献

- Moayyedi P, Forman D, Braunholtz D, Feltbower R, Crocombe W, Liptrott M, Axon A. The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Leeds HELP Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1448-1455 [PMID: 10894577 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.2126]
- Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 895-905 [PMID: 26651251 DOI: 10.1016/j.bpg.2015.09.013]
- Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M, Tari A, Kitadai Y, Matsumoto H, Nagaya T, Kamoshida T, Watanabe N, Chiba T, Origasa H, Asaka M; JAPAN GAST Study Group. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut* 2012; 61: 507-513 [PMID: 21890816 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300495]
- 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈焯, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华消化杂志* 2017; 37: 364-378 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002]
- Yap TW, Gan HM, Lee YP, Leow AH, Azmi AN, Francois F, Perez-Perez GI, Loke MF, Goh KL, Vadivelu J. *Helicobacter pylori* Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. *PLoS One* 2016; 11: e0151893 [PMID: 26991500 DOI: 10.1371/journal.pone.0151893]
- Xie C, Lu NH. Review: clinical management of *Helicobacter pylori* infection in China. *Helicobacter* 2015; 20: 1-10 [PMID: 25382801 DOI: 10.1111/hel.12178]
- Hong J, Shu X, Liu D, Zhu Y, Xie C, Xie Y, Zhang K, Wang A, Xiong H, Zeng H, Yu H, Ma J, Chen Y, Zhu X, Lu N. Antibiotic resistance and CYP2C19 polymorphisms affect the efficacy of concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection: an open-label, randomized, single-centre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2280-2285 [PMID: 27107097 DOI: 10.1093/jac/dkw118]
- Ji Z, Han F, Meng F, Tu M, Yang N, Zhang J. The Association of Age and Antibiotic Resistance of *Helicobacter Pylori*: A Study in Jiaying City, Zhejiang Province, China. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2831 [PMID: 26937912 DOI: 10.1097/MD.0000000000002831]
- 胡玢婕, 赵付菊, 柴子岚, 保志军, 项平, 杨长青, 王一飞, 方毅, 张艳梅, 赵虎. 上海地区幽门螺杆菌的检出率及耐药性分析. *中国感染与化疗杂志* 2016; 16: 346-352 [DOI: 10.16718/j.1009-7708.2016.03.017]
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-second informational supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S23, CLSI, 2013
- 谢川, 吕农华. 京都全球共识对中国幽门螺杆菌感染治疗的启示. *浙江大学学报(医学版)* 2016; 45: 1-4 [DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2016.01.01]
- Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]
- Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, Almela P, Feu F, Bory F, Santolaria S, Aznárez R, Castro M, Fernández N, García-Grávalos R, Benages A, Cañete N, Montoro M, Borda F, Pérez-Aisa A, Piqué JM; H. pylori Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología (Spanish Gastroenterology Association). Long-term follow-up of 1,000 patients cured of *Helicobacter pylori* infection following an episode of peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1197-1204 [PMID: 22613904 DOI: 10.1038/ajg.2012.132]
- Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 492-501 [PMID: 23876852 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.07.004]
- Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis* 2011; 29: 459-464 [PMID: 22095010 DOI: 10.1159/000332213]
- Zhao LJ, Huang YQ, Chen BP, Mo XQ, Huang ZS, Huang XF, Wei LD, Wei HY, Chen YH, Tang HY, Huang GR, Qin YC, Li XH, Wang LY. *Helicobacter pylori* isolates from ethnic minority patients in Guangxi: resistance rates, mechanisms, and genotype. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4761-4770 [PMID: 24782630 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4761]
- 潘杰, 周晴接, 姜洋, 杨宁敏, 张建新. 浙江地区幽门螺杆菌对喹诺酮类药物体外耐药情况分析. *中华微生物学和免疫学杂志* 2015; 35: 836-839 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2015.11.009]
- 巩路. 常用抗菌药物作用特点及合理选择. *中国实用妇科与产科杂志* 2012; 28: 541-543

- 19 Assem M, El Azab G, Rasheed MA, Abdelfatah M, Shastery M. Efficacy and safety of Levofloxacin, Clarithromycin and Esomeprazol as first line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Middle East. Prospective, randomized, blind, comparative, multicenter study. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 310-314 [PMID: 20603042 DOI: 10.1016/j.ejim.2010.05.011]
- 20 Trespacios AA, Rimbara E, Otero W, Reddy R, Graham DY. Improved allele-specific PCR assays for detection of clarithromycin and fluoroquinolone resistant of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies: identification of N87I mutation in GyrA. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 81: 251-255 [PMID: 25600075 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.12.003]
- 21 Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, Zhang JZ, He LH, Ding Y. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2786-2792 [PMID: 25759550 DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2786]
- 22 Navarro-Jarabo JM, Fernández-Sánchez F, Fernández-Moreno N, Hervas-Molina AJ, Casado-Caballero F, Puente-Gutierrez JJ, Pallares-Manrique H, Rodríguez-Ramos C, Fernández-Gutierrez C, Pérez-Aisa A, Rivas-Ruiz F, Montiel Quezel-Guerraz N. Prevalence of Primary Resistance of *Helicobacter pylori* to Clarithromycin and Levofloxacin in Southern Spain. *Digestion* 2015; 92: 78-82 [PMID: 26227669 DOI: 10.1159/000435949]
- 23 Sakinc T, Baars B, Wüppenhorst N, Kist M, Huebner J, Opferkuch W. Influence of a 23S ribosomal RNA mutation in *Helicobacter pylori* strains on the in vitro synergistic effect of clarithromycin and amoxicillin. *BMC Res Notes* 2012; 5: 603 [PMID: 23110798 DOI: 10.1186/1756-0500-5-603]
- 24 Redondo JJ, Keller PM, Zbinden R, Wagner K. A novel RT-PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and identification of clarithromycin resistance mediated by mutations in the 23S rRNA gene. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 90: 1-6 [PMID: 29111147 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.09.014]
- 25 Atkinson NS, Braden B. *Helicobacter Pylori* Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 19-24 [PMID: 26391269 DOI: 10.1007/s10620-015-3877-4]
- 26 沈维祥, 胡泽斌, 陈春峰, 张小燕, 成虹, 郜恒骏. TaqMan-MGB 荧光探针法检测北京地区幽门螺杆菌gyrA基因第87位密码子和第91位密码子耐药突变. *中国医药生物技术* 2016; 34: 401-406 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2017.04.006]
- 27 Ierardi E, Giorgio F, Iannone A, Losurdo G, Principi M, Barone M, Pisani A, Di Leo A. Noninvasive molecular analysis of *Helicobacter pylori*: Is it time for tailored first-line therapy? *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2453-2458 [PMID: 28465629 DOI: 10.3748/wjg.v23.i14.2453]
- 28 楚艳, 陈凤媛. 幽门螺杆菌根除治疗: 观念更新与争论焦点. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2416-2426 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i27.2416]
- 29 Smith SM, O'Morain C, McNamara D. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* in times of increasing antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9912-9921 [PMID: 25110421 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9912]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

NLR联合RDW宽度对急性胰腺炎预后的预测价值探讨

曲娟, 杨继志

曲娟, 天津市南开医院消化内科 天津市 300100

杨继志, 天津市河西区陈塘庄医院中医科 天津市 300222

曲娟, 主治医师, 主要从事消化系统疾病诊治的研究.

作者贡献分布: 此课题由曲娟设计; 研究过程由曲娟与杨继志共同完成; 数据分析由杨继志完成; 本论文写作由曲娟完成.

通讯作者: 曲娟, 主治医师, 300100, 天津市南开区三纬路122号, 天津市南开医院消化内科. tjier0518@126.com
电话: 022-27435332

收稿日期: 2018-03-17

修回日期: 2018-05-10

接受日期: 2018-05-19

在线出版日期: 2018-06-28

Value of neutrophil to lymphocyte ratio combined with red blood cell distribution width for predicting severity of acute pancreatitis

Juan Qu, Ji-Zhi Yang

Juan Qu, Department of Gastroenterology, Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Ji-Zhi Yang, Department of Traditional Chinese Medicine, Chentangzhuang Hospital of Hexi District, Tianjin 300222, China

Correspondence to: Juan Qu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Nankai Hospital, 122 Sanwei Road, Nankai District, Tianjin 300100, China. tjier0518@126.com

Received: 2018-03-17

Revised: 2018-05-10

Accepted: 2018-05-19

Published online: 2018-06-28

Abstract

AIM

To explore the value of neutrophil to lymphocyte ratio

(NLR) combined with red blood cell distribution width (RDW) for predicting the severity of acute pancreatitis (AP).

METHODS

The clinical data of 120 patients with AP were retrospectively analyzed in this study. The patients were assigned to three groups: mild AP (MAP) group, moderately severe AP (MSAP) group, and severe AP (SAP) group. The clinical indexes (NLR and RDW) of the three groups of patients were measured at 24 h after hospitalization. All of these data were compared among the groups, and between dead patients and surviving cases. The receiver operator characteristic curves (ROCs) of NLR, RDW, and NLR plus RDW were plotted to assess their value in predicting the prognosis of AP.

RESULTS

With the increase of the severity of AP, the value of NLR increased significantly ($P < 0.05$). There was no significant difference in RDW between the MAP and MSAP groups ($P > 0.05$). The RDW value of the SAP group was significantly different from those of the MAP and MSAP groups ($P < 0.05$). The values of NLR and RDW in the death group were significantly higher than those in the survival group ($P < 0.05$). The area under the curve of NLR in predicting AP severity was 0.794, which was significantly higher than that of RDW (0.745; $P < 0.05$). The area under the NLR + RDW curve was 0.876 (sensitivity, 0.795; specificity, 0.852), which was significantly higher than that of NLR and RDW alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

NLR and RDW are both related to the severity of AP, and the combination of the two indexes can improve the sensitivity and specificity of predicting the severity of AP.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Neutrophil to lymphocyte ratio; Red blood cell distribution width; Acute pancreatitis; Prognosis

Qu J, Yang JZ. Value of neutrophil to lymphocyte ratio combined with red blood cell distribution width for predicting severity of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(18): 1119-1124 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1119.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1119>

摘要

目的

探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)及红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)预后的预测价值。

方法

选择120例AP患者作为研究对象, 分为轻度AP(mild acute pancreatitis, MAP)组、中度AP(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)组和重度AP(severe acute pancreatitis, SAP)组, 并记录其入院24 h时的NLR值及RDW值。比较3组NLR值及RDW值的差异, 比较存活组及死亡组NLR值及RDW值的差异。同时, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 通过ROC曲线, 测定NLR、RDW及联合指标的敏感性、特异性, 评价其在AP预后判断中的临床意义。

结果

随着AP病情严重程度的增加, NLR值逐步增大, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而MAP组与MSAP组RDW比较差异无统计学意义($P > 0.05$), SAP组RDW值与MAP及MSAP组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。死亡组NLR及RDW值均显著高于存活组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NLR预测AP严重程度的曲线下面积为0.794, 高于RDW(0.745), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。NLR+RDW曲线下面积为0.876, 灵敏度为0.795, 特异度为0.852, 均显著高于NLR及RDW($P < 0.05$)。

结论

NLR及RDW均与AP的严重程度相关, 但联合应用两指标可提高预测AP疾病严重程度的灵敏度及特异度。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 红细胞分布宽度; 急性胰腺炎; 预后

核心提要: 分析急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)及红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)与预后的关系, 结果表明NLR及RDW均与AP的严重程度相关, 但联合应用两指标可提高预测AP疾病严重程度的灵敏度及特异度。

曲娟, 杨继志. NLR联合RDW宽度对急性胰腺炎预后的预测价值探讨. *世界华人消化杂志* 2018; 26(18): 1119-1124 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1119.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1119>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由于胆囊结石、高脂血症等原因导致胰腺酶激活后引起的胰腺组织自身消化所导致的一类疾病, 具有较高的发病率及死亡率^[1,2]。据统计, 约20%的AP患者会进展成重症AP(severe acute pancreatitis, SAP), 后者死亡率高达36%-50%^[3]。因此, 早期对AP患者的病情变化趋势进行合理的评估有助于提高救治成功率, 具有重要的临床意义。目前, 临床上常采用Ranson评分、格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale, GCS)、急性生理与慢性健康评分II(acute physiology, age and chronic health evaluation II, APACHE-II)及床旁AP严重程度评分(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)等多种标准对AP的严重性及预后进行评价, 但并未形成统一的意见^[4-6]。Ranson评分标准判断因胆道疾病引起的AP的严重性和预后时存在缺陷, APACHE II评分对于局部病变情况的反映不充分, 而BISAP评分在评价持续的器官功能衰竭及预后上有一定局限性^[7,8]。近年来, 中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)^[9]及红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)^[10]均被证实可用于预测AP严重程度。既往有研究证实^[11], RDW联合NLR可作为AP患者预后的评估指标。然而, 该研究仅将AP患者分为轻度及重度。鉴于此, 本研究将AP患者细分为轻度、中度及重度, 旨在进一步探讨NLR联合RDW对AP预后的预测价值。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2015-01/2017-01在天津市南开医院住院治疗的120例AP患者作为研究对象, 其中男77例, 女43例, 平均年龄51.75岁±14.89岁。均符合如下纳入标准: (1)符合2013年中华医学会消化病学分会发布的《中国AP诊治指南》^[12]中相关的诊断标准; (2)年龄≥18岁; (3)发病至入院时间≤72 h, 且为首次发病。排除标准: (1)慢性胰腺炎急性发作及内镜下逆行胰胆

表 1 3组患者一般临床资料的比较

项目	MAP (<i>n</i> = 44)	MSAP (<i>n</i> = 40)	SAP (<i>n</i> = 36)
年龄 (岁)	51.62 ± 15.55	50.13 ± 15.31	51.82 ± 14.30
性别 (男/女)	28/16	26/14	23/13
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 2.6	23.5 ± 2.1	22.4 ± 3.0
病因构成 <i>n</i> (%)			
高脂血症	5 (11.36)	6 (15.00)	3 (8.33)
胆源性	28 (63.64)	22 (55.00)	24 (66.67)
酒精性	3 (6.82)	4 (10.00)	3 (8.33)
其他	8 (18.18)	8 (20.00)	6 (16.67)

MAP: 轻度急性胰腺炎; MSAP: 中度急性胰腺炎; SAP: 重度急性胰腺炎.

表 2 3组患者入院时NLR及RDW值的比较

分组	<i>n</i>	NLR	RDW(%)
MAP组	44	3.52 ± 0.73	14.54 ± 1.56
MSAP组	40	6.45 ± 1.56 ^a	16.42 ± 2.31
SAP组	36	17.43 ± 6.58 ^{abc}	20.46 ± 4.18 ^{bc}
<i>F</i>		147.815 ^a	44.957 ^a

^a*P* < 0.05与MAP组比较; ^b*P* < 0.05;与MSAP组比较. NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; RDW: 红细胞分布宽度; MAP: 轻度急性胰腺炎; MSAP: 中度急性胰腺炎; SAP: 重度急性胰腺炎.

表 3 死亡组与存活组NLR及RDW值的比较

分组	<i>n</i>	NLR	RDW (%)
死亡组	23	13.35 ± 8.25	25.59 ± 6.45
存活组	97	5.73 ± 3.24	15.32 ± 6.30
<i>t</i>		1.655 ^a	1.980 ^a

^a*P* < 0.05, 死亡组与存活组比较. NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; RDW: 红细胞分布宽度.

管造影术后胰腺炎; (2)临床资料不齐全、中途转院治疗、家属放弃治疗的患者.

根据2012年亚特兰大分类标准将患者分为轻度AP(mild acute pancreatitis, MAP)组、中度AP(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)组和重度AP(severe acute pancreatitis, SAP)组. 其中, MAP组是指无器官功能障碍及局部并发症, MSAP组是指出现一过性器官功能障碍(≤48 h)和(或)伴有局部或全身并发症, SAP组是指出现持续性器官功能障碍(>48 h). 器官功能障碍的定义是循环、呼吸、肾脏任何一个或多个系统的改良Marshall评分≥2分. 局部并发症的定义包括急性胰周液体积聚(acute peripancreatic fluid collection APFC)、急性坏死物积聚(acute necrotic collection, ANC)、胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst)和包裹性坏死(walled-off

necrosis, WON). 全身并发症的定义是指由于AP导致的既往共存疾病如冠状动脉疾病或慢性肺部疾病等的恶化. 并根据28 d患者生存情况分为生存组及死亡组.

1.2 方法 患者入院后均采取禁食禁水、胃肠减压、输液、抑制胰酶活性和分泌、预防感染等治疗. 采用回顾性分析方法, 记录患者的年龄、性别、病因、BMI及入院第1个24 h的实验室检查结果, 包括中性粒细胞计数、淋巴细胞计数及红细胞体积分布宽度, 计算NLR, 并统计28 d患者生存情况, 根据生存情况将患者分为死亡组及存活组两个亚组. 利用日本希森美康(Sysmex)公司的XT-4000i全自动血液分析仪和配套试剂检测入组患者性粒细胞计数、淋巴细胞计数及红细胞体积分布宽度. 分析AP患者年龄、性别、发病原因、并发症发生情况及其与疾病严重程度的关系, 同

表 4 NLR、RDW及两者联合应用预测AP严重程度的价值

项目	AUC	Cut off	P值	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
NLR	0.794 (0.691–0.897)	≥ 9.863	0.000	0.769	0.838	0.781	0.795
RDW	0.745 (0.621–0.873)	≥ 11.932	0.000	0.712	0.758	0.451	0.908
NLR+RDW	0.876 (0.813–0.935)	≥ 0.235	0.000	0.795	0.852	0.867	0.721

NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; RDW: 红细胞分布宽度; AP: 急性胰腺炎.

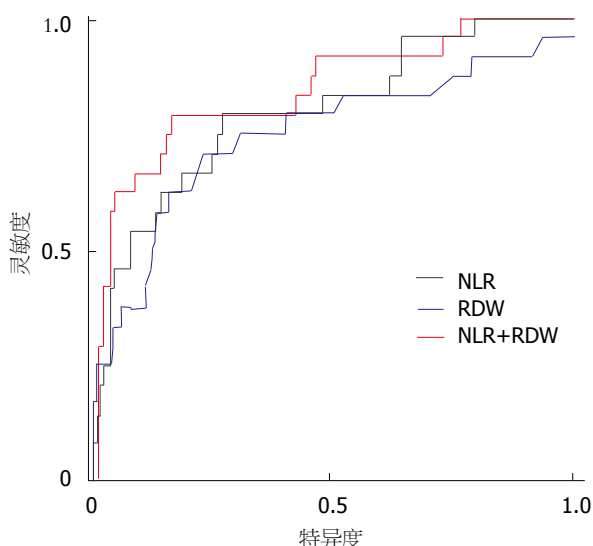


图 1 NLR、RDW及两者联合预测AP严重性的ROC曲线. NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; RDW: 红细胞分布宽度; AP: 急性胰腺炎.

时分析NLR联合RDW与AP患者病情严重程度的关系.

统计学处理 数据分析采用SPSS20.0统计软件, 计量资料以mean±SD表示, 多组间均数比较用单因素方差分析, 两两比较用LSD-t法, 率和构成比的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, 当 $P<0.05$ 为差异有统计学意义. 根据患者入院时外周血结果计算NLR、RDM, 绘制NLR、RDW受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 通过ROC曲线, 测定NLR、RDW及联合指标的敏感性、特异性, 评价其在AP预后判断中的临床意义.

2 结果

2.1 3组患者一般临床资料的比较 根据2012年亚特兰大分类标准, MAP44人, MASP40人, SAP36人. 3组患者在性别、年龄、BMI值及病因构成等基线资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 详见表1.

2.2 3组患者入院时NLR及RDW值的比较 结果表明, 随着AP病情严重程度的增加, NLR值逐步增大, 差异均有统计学意义($P<0.05$). 而MAP组与MSAP组RDW比较差异无统计学意义($P>0.05$), SAP组RDW值与MAP及MSAP组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 死亡组与存活组NLR及RDW值的比较 结果表明, 死亡组NLR及RDW值均显著高于存活组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)(表3).

2.4 NLR、RDW及两者联合应用预测AP严重程度的价值 结果表明, NLR预测AP严重程度的曲线下面积为0.794, 高于RDW(0.745), 差异有统计学意义($P<0.05$). NLR+RDW曲线下面积为0.876, 显著高于NLR及RDW($P<0.05$)(表4, 图1).

3 讨论

AP是临床常见的一种急腹症, 以起病急、进展快及死亡率高为特点. 因此, 临床工作中需我们能对此类患者的病情及预后进行快速且准确的判断. 既往常采用APACHE、Balthazar、MEWS和Ranson评分等系统对AP的严重程度及预后进行判断, 但是其准确性不够确切, 且各有优缺点. 例如, Ranson及APACHE评分系统使用白细胞总数作为危险因素, 但其不同亚型的数量在不同的生理条件下会发生改变, 如年老体弱、免疫功能受抑制或就医前使用过免疫抑制剂的患者的白细胞可在正常范围. 所以, 进一步探索新的预测AP病情严重程度及预后的方法具有重要的临床意义.

近年来, 研究证实NLR与动脉粥样硬化、哮喘、恶性肿瘤及SAP等炎症疾病的严重程度及预后密切相关^[13-17]. NLR是指中性粒细胞与淋巴细胞绝对计数的比值. 研究表明^[18,19], 大量聚集在AP患者的胰腺局部的中性粒细胞黏附到患者的内皮细胞上, 使得毛细血管后微静脉瘀滞, 促进血栓的形成, 从而导致胰腺的微循环障碍进一步加重. 与此同时, 活化的中性粒细胞可产生大量的氧气自由基和蛋白水解酶, 后者可直接损伤胰腺及其周围组织, 导致机体的炎症反应呈级联放大效应, 使得AP病情不断加重, 可造成远隔器官的功能发生障碍, 进展成MODS, 甚至导致患者死亡. 有研究就证实^[20-24], 中性粒细胞的浸润是导致AP患者发生急性肺损伤及ARDS、肝脏及肾脏损伤的主要原因. 而淋巴细胞的减少也被证实与AP的疾病严重程度密切相关^[25]. 据此, 我们推测随着AP疾病严重程度的不断加重, NLR值越高. 而本研究纳入120例AP患者, 并根

据2012年亚特兰大分类标准将患者分为轻度AP、中度AP和重度AP. 入院时检测其血常规, 计算NLR值. 结果表明, AP患者病情越重, NLR值越高, 差异有统计学意义($P<0.05$). 这说明, NLR值可一定程度的反应AP患者的病情严重程度. 同时, 本研究还发现, 死亡组NLR值也显著高于存活组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 这提示, 初始NLR值可能与AP的预后有关. 周天昀等^[9]人的研究也证实, NLR在预测AP严重程度具有一定的临床意义.

同时, 既往研究也发现, RDW升高与机体的应激、感染、组织损伤及炎性反应等也密切相关. 前述的病理生理状态下, 一方面可导致红细胞半衰期及变形能力发生改变, 另一面可抑制其成熟, 从而使得大量的未成熟红细胞进入机体血液循环, 导致RDW相对升高^[26-29]. 卢清龙等^[30]人证实RDW早期动态变化与AP患者病情严重程度相关, 可作为判断患者预后的指标, 但仅将AP患者分为MAP及SAP. 而本研究进一步根据新的分类标准, 将AP患者细分为MAP、MSAP及SAP3组, 结果发现, 随着AP患者病情的不断加重, RDW值也越高. 同时, 本研究还绘制了ROC曲线. 结果表明, NLR预测AP严重程度的曲线下面积为0.794, 高于RDW(0.745), 差异有统计学意义($P<0.05$). NLR+RDW曲线下面积为0.876, 显著高于NLR及RDW($P<0.05$).

总之, NLR及RDW均与AP的严重程度相关, 但联合应用两指标的临床意义更大, 值得临床进一步深入研究.

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)有较高的发病率及死亡率. 因此, 早期对AP患者的病情变化趋势进行合理的评估有助于提高救治成功率, 具有重要的临床意义. 近年来, 中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)及红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)均被证实可用于预测AP严重程度. 既往有研究证实RDW联合NLR可作为AP患者预后的评估指标. 然而, 该研究仅将AP患者分为轻度及重度. 本研究将AP患者细分为轻度、中度及重度, 旨在进一步探讨NLR联合RDW对AP预后的预测价值.

实验动机

本研究旨在进一步探讨NLR联合RDW对AP预后的预测价值, 以期临床提供更多预测此类疾病的选择指标, 最终提高救治率.

实验目标

本研究比较了NLR、RDW及两者联合与不同病情严重程度的AP患者预后的相关性.

实验方法

本研究采用回顾性研究的方法, 根据亚特兰大分类标准将AP患者分为轻、中及重组. 记录其入院24 h时的NLR值及RDW值. 比较3组NLR值及RDW值的差异, 比较存活组及死亡组NLR值及RDW值的差异. 同时, 绘制ROC曲线, 通过ROC曲线测定NLR、RDW及联合指标的敏感性、特异性, 评价其在AP预后判断中的临床意义.

实验结果

随着AP病情严重程度的增加, NLR值逐步增大. 而MAP组与MSAP组RDW比较差异无统计学意义, SAP组RDW值与MAP及MSAP组比较差异均有统计学意义. 死亡组NLR及RDW值均显著高于存活组. NLR预测AP严重程度的曲线下面积为0.794, 高于RDW(0.745). NLR+RDW曲线下面积为0.876, 灵敏度为0.795, 特异度为0.852, 均显著高于NLR及RDW.

实验结论

NLR与RDW均与AP的严重程度相关, 但联合应用两指标的临床意义更大.

展望前景

本研究对NLR及RDW与AP预后的关系进行了研究, 但仍需进一步进行大样本多中心随机对照研究予以证实, 并进一步探讨其他指标与其预后的关系.

4 参考文献

- 1 龚福林. 急性胰腺炎病因与其严重度的临床分析. 天津医药 2017; 45: 1195-1197 [DOI: 10.11958/20170321]
- 2 付杰, 刘强, 刘国兴, 徐迅迪. 重症急性胰腺炎诊疗现状与主要问题. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2851-2857 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i32.2851]
- 3 Goyal H, Guerreso K, Smith B, Harper K, Patel S, Patel A, Parikh P. Severity and outcomes of acute alcoholic pancreatitis in cannabis users. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 60 [PMID: 28815220 DOI: 10.21037/TGH.2017.06.03]
- 4 林素涵, 李耀浙, 吴青松, 杨倩倩, 杨斯琴, 宋彩云, 洪万东. BISAP 评分联合红细胞比容对急性胰腺炎严重程度的早期评估价值. 中华胰腺病杂志 2016; 16: 402-404 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2016.06.010]
- 5 Gao W, Yang HX, Ma CE. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0130412 [PMID: 26091293 DOI: 10.1371/journal.pone.0130412]
- 6 Chandra S, Murali A, Bansal R, Agarwal D, Holm A. The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis: a systematic review of prospective studies to determine predictive

- performance. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2017; 7: 208-213 [PMID: 29046745 DOI: 10.1080/20009666.2017.1361292]
- 7 喻冰君, 谢川, 吕农华. 急性胰腺炎早期评估方法的研究现状. *中华消化杂志* 2017; 37: 64-67 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.01.020]
- 8 Valverde-López F, Matas-Cobos AM, Alegría-Motte C, Jiménez-Rosales R, Úbeda-Muñoz M, Redondo-Cerezo E. BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1649-1656 [PMID: 28207167 DOI: 10.1111/jgh.13763]
- 9 周天昀, 潘婷婷, 刘嘉琳, 瞿洪平. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在亚特兰大新分类标准下预测急性胰腺炎严重程度的价值. *上海交通大学学报(医学版)* 2016; 36: 1023-1028 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2016.07.013]
- 10 Uçar Karabulut K, Narci H, Uçar Y, Uyar M. Association between red blood cell distribution width and acute pancreatitis. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2448-2452 [PMID: 25428195 DOI: 10.12659/MSM.891075]
- 11 乔方. 红细胞体积分布宽度中性粒细胞与淋巴细胞比值预测急性胰腺炎预后的价值. *贵州医学大学学报* 2017; 42: 1084-1087 [DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.09.020]
- 12 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). *中华胰腺病杂志* 2013; 13: 73-78 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2013.02.001]
- 13 Shi L, Qin X, Wang H, Xia Y, Li Y, Chen X, Shang L, Tai YT, Feng X, Acharya P, Acharya C, Xu Y, Deng S, Hao M, Zou D, Zhao Y, Ru K, Qiu L, An G. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Oncotarget* 2017; 8: 18792-18801 [PMID: 27852046 DOI: 10.18632/oncotarget.13320]
- 14 Wang Y, Ju M, Chen C, Yang D, Hou D, Tang X, Zhu X, Zhang D, Wang L, Ji S, Jiang J, Song Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. *J Thorac Dis* 2018; 10: 273-282 [PMID: 29600057 DOI: 10.21037/jtd.2017.12.131]
- 15 Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Yamada M, Uchida E. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 646-654 [PMID: 26416715 DOI: 10.1245/s10434-015-4869-5]
- 16 Zhang Y, Wu W, Dong L, Yang C, Fan P, Wu H. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts persistent organ failure and in-hospital mortality in an Asian Chinese population of acute pancreatitis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4746 [PMID: 27631223 DOI: 10.1097/MD.0000000000004746]
- 17 屠春平, 蔡云祥, 邢铭芬, 徐鸿斌. NLR和PLR对胸痛的冠心病患者心肌肌钙蛋白 I 升高的预测价值. *医学研究杂志* 2015; 44: 145-147 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.041]
- 18 Yang ZW, Meng XX, Xu P. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 2513-2520 [PMID: 26249268 DOI: 10.1111/jcmm.12639]
- 19 Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017; 8: 10-25 [PMID: 28217371 DOI: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10]
- 20 Yu C, Merza M, Luo L, Thorlacius H. Inhibition of Ras signalling reduces neutrophil infiltration and tissue damage in severe acute pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 2015; 746: 245-251 [PMID: 25460024 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.11.020]
- 21 邵国建, 王雷, 刘琦, 张浩, 潘达, 张一帆, 刘洋. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在急性胰腺炎并发急性肾损伤患者病情诊断中的价值. *中华胰腺病杂志* 2016; 16: 181-184 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2016.03.009]
- 22 何彩霞, 李鹏, 张艳婷, 杨少奇. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在急性胰腺炎并发急性肝损伤患者病情诊断中的价值. *宁夏医科大学学报* 2017; 4: 429-432 [DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2017.04.015]
- 23 刘江, 白杨, 阿孜古丽·阿不都热依木, 张亚历. 中性粒细胞单核细胞乘积联合血肌酐诊断急性胰腺炎严重程度的价值. *南方医科大学学报* 2017; 37: 1270-1273 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2017.09.23]
- 24 罗刚, 杨旭. 重症急性胰腺炎相关肾损伤的发病机制及治疗进展. *中国社区医师* 2015; 8: 8-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2015.8.3]
- 25 Pinhu L, Qin Y, Xiong B, You Y, Li J, Sooranna SR. Overexpression of Fas and FasL is associated with infectious complications and severity of experimental severe acute pancreatitis by promoting apoptosis of lymphocytes. *Inflammation* 2014; 37: 1202-1212 [PMID: 24566874 DOI: 10.1007/s10753-014-9847-8]
- 26 Luo R, Hu J, Jiang L, Zhang M. Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Non-Cardiovascular Critically or Acutely Patients: A Systematic Review. *PLoS One* 2016; 11: e0167000 [PMID: 27936006 DOI: 10.1371/journal.pone.0167000]
- 27 Goyal H, Awad H, Hu ZD. Prognostic value of admission red blood cell distribution width in acute pancreatitis: a systematic review. *Ann Transl Med* 2017; 5: 342 [PMID: 28936436 DOI: 10.21037/atm.2017.06.61]
- 28 Xanthopoulos A, Giamouzis G, Melidonis A, Kitai T, Paraskevopoulou E, Paraskevopoulou P, Patsilinos S, Triposkiadis F, Skoularigis J. Red blood cell distribution width as a prognostic marker in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 81 [PMID: 28683798 DOI: 10.1186/s12933-017-0563-1]
- 29 汪俏妹, 罗明武, 肖冰. 红细胞分布宽度评估急性胰腺炎严重程度的价值. *南方医科大学学报* 2017; 7: 993-996 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2017.07.25]
- 30 卢清龙, 赵萍, 李春艳, 张霞, 马增香, 王文生. 急性胰腺炎患者红细胞体积分布宽度的动态变化及其与病情的相关性. *检验医学与临床* 2016; 13: 512-513 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.031]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



右美托咪定用于高龄患者腹腔镜胆囊切除术中的麻醉维持效果及患者血流动力学情况观察

丁雷鸣, 王武, 雷李培, 李军

丁雷鸣, 王武, 雷李培, 丽水市中心医院麻醉科 浙江省丽水市 323000

李军, 温州医科大学附属第二医院麻醉科 浙江省温州市 325000

丁雷鸣, 麻醉医师, 温州医科大学附属第五医院麻醉科, 主要从事麻醉药物研究.

作者贡献分布: 本课题由丁雷鸣、王武、雷李培及李军共同设计; 临床病例的管理及数据收集由丁雷鸣、王武及雷李培共同完成; 数据分析、论文撰写由丁雷鸣与李军完成.

通讯作者: 李军, 博士, 主任医师, 325000, 浙江省温州市划龙桥路306号, 温州医科大学附属第二医院麻醉科. mn0445644@163.com

收稿日期: 2018-04-12

修回日期: 2018-05-09

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-06-28

Effect of dexmedetomidine on maintenance of anesthesia and hemodynamics in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

Lei-Ming Ding, Wu Wang, Li-Pei Lei, Jun Li

Lei-Ming Ding, Wu Wang, Li-Pei Lei, Department of Anesthesiology, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Jun Li, Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jun Li, Chief Physician, Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, 306 Hualongqiao Road, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. mn0445644@163.com

Received: 2018-04-12

Revised: 2018-05-09

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-06-28

Abstract

AIM

To explore the effect of dexmedetomidine on maintenance of anesthesia and hemodynamics in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

METHODS

One hundred patients aged > 70 years who were treated from September 2015 to September 2017 at the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University were randomly divided into a control group (50 cases) and an observation group (50 cases). All the patients received laparoscopic cholecystectomy. The control group was given propofol and remifentanyl for anesthesia maintenance, and the observation group was given dexmedetomidine and remifentanyl. Bispectral index (BIS), heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) before anesthesia (T0) and at insertion of mask (T1), beginning of surgery (T2), ending of surgery (T3), and withdrawal of mask (T4) as well as visual analogue scale (VAS) after awakening, improved OAA/S ratings, and adverse reactions were observed.

RESULTS

There was no significant difference in BIS between the two groups at different time points from T0 to T4 ($P > 0.05$). At the time points of T1-T4, HR, DBP, and SBP of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in VAS or improved OAA/S ratings between the two groups after resuscitation ($P > 0.05$). In addition, there was no statistical difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Treatment with dexmedetomidine in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy has a significant effect in maintaining intraoperative anesthesia and can effectively maintain hemodynamics with good safety.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic cholecystectomy; Dexmedetomidine; Propofol; Bispectral index; Hemodynamics; Visual analogue scale

Ding LM, Wang W, Lei LP, Li J. Effect of dexmedetomidine on maintenance of anesthesia and hemodynamics in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(18): 1125-1131 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1125.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1125>

摘要

目的

探讨右美托咪定在高龄患者腹腔镜胆囊切除术中的麻醉维持效果及患者血流动力学情况。

方法

选取温州医科大学附属第二医院从2015-09/2017-09收治的100例行腹腔镜胆囊切除术且年龄大于70岁的患者,按照随机数字表法均分为两组:对照组50例,术中给予丙泊酚联合瑞芬太尼麻醉维持;观察组50例,术中给予右美托咪定联合瑞芬太尼麻醉维持。观察两组患者麻醉前(T0)、插入喉罩(T1)、手术开始(T2)、手术结束(T3)以及拔出喉罩(T4)等不同时间点的脑电双频指数(bispectral index, BIS)、心率(heart rate, HR)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP),苏醒后的视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)和改良OAA/S评级以及两组患者不良反应的比较。

结果

两组患者在T0-T4不同时间点的BIS值差异无统计学意义($F = 1.289, P = 0.257$);两组患者在T1-T4不同时间点,观察组患者HR、DBP以及SBP均明显低于对照组患者,差异具有统计学意义($F = 806.7, P < 0.001$; $F = 75.55, P < 0.001$; $F = 445.5, P < 0.001$);两组患者苏醒VAS评级优良数分别为48例和50例,差异无统计学意义($\chi^2 = 3.560, P = 0.169$);OAA/S评级分别为37例、11例、3例和40例、9例、1例,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.545, P = 0.761$);此外,两组不良反应总发生率分别为22.0%和18.0%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.251, P = 0.617$)。

结论

右美托咪定应用于高龄腹腔镜胆囊切除术患者的术中麻醉维持效果显著,可以有效维持血流动力学稳定,且安全可靠,值得在临床推广应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔镜胆囊切除术; 右美托咪定; 丙泊酚; 脑电双频指数; 血流动力学; 视觉模拟评分法

核心提要: 右美托咪定是一种 α_2 -肾上腺素受体选择性激动剂,具有镇静、抑制交感神经和应激反应等作用,且对呼吸无明显抑制,本研究主要在于探讨其对高龄患者腹腔镜胆囊切除术中的麻醉维持效果以及患者血流动力学的变化。

丁雷鸣, 王武, 雷李培, 李军. 右美托咪定用于高龄患者腹腔镜胆囊切除术中的麻醉维持效果及患者血流动力学情况观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(18): 1125-1131 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1125.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1125>

0 引言

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)是临床应用较为成熟和广泛的一种微创手术,可切除整个胆囊。在手术过程中,患者需要进行全身麻醉,因此,需要稳定的维持患者的心率、血压等基本生命体征,才能确保手术的顺利完成,保证患者生命安全^[1,2]。目前临床多采用丙泊酚进行全身麻醉,有研究表明丙泊酚维持患者,尤其是老年患者的血流动力学的稳定性不太理想^[3-5]。因此,需要一种可更好稳定患者血流动力学的麻醉药物。

右美托咪定是一种 α_2 -肾上腺素受体特异选择的激动剂,具有镇静、镇痛、抑制交感神经以及抗焦虑的作用^[6]。有研究表明,该药对呼吸没有明显的抑制作用,同时还可以抑制患者的应激反应,同时该药对维持血流动力学的稳定性较好^[7,8]。因此,本研究主要在于探讨右美托咪定在高龄患者腹腔镜胆囊切除术中的麻醉维持效果以及患者血流动力学的变化情况,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将温州医科大学附属第二医院从2015-09/2017-09收治的100例行腹腔镜胆囊切除术且年龄大于70岁的患者,按随机数字表法均分为两组:对照组和观察组各50例,两组患者的年龄、性别、体重及合并症等基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1

表 1 两组一般资料比较 [$n = 50, n (\%)$]

一般资料	对照组	观察组	χ^2/t	P
年龄 (岁)	76.6 \pm 3.5	77.3 \pm 3.9	-0.944	0.347
男性	28 (56.0)	26 (52.0)	0.161	0.688
BMI (kg/m^2)	25.9 \pm 3.2	25.7 \pm 2.9	0.327	0.744
高血压	11 (22.0)	13 (26.0)	0.219	0.639
糖尿病	5 (10.0)	7 (14.0)	0.379	0.538
冠心病	6 (12.0)	8 (16.0)	0.332	0.564
高脂血症	9 (18.0)	11 (22.0)	0.251	0.617

BMI: 体质量指数.

入选标准: 所有患者行腹腔镜胆囊切除术; 年龄在 70-85 岁之间; 肝肾功能、心电图等检查结果无明显异常; 无其他严重慢性疾病; 知情同意; 通过我院伦理委员会. 排除标准: 患有严重心、肝、肾等脏器疾病; 对丙泊酚、右美托咪定、瑞芬太尼等麻醉药物过敏患者; 患有其他严重慢性疾病.

1.2 方法 (1)手术前: 所有患者术前均给予阿托品 0.5 mg, 静脉滴注, 进入手术室后按照常规监测患者心电图、脑电双频指数(bispectral index, BIS)、心率(heart rate, HR)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)等; (2)麻醉诱导前: 对照组患者直接进入麻醉诱导和插入喉罩; 观察组患者先给予盐酸右美托咪定注射液(商品名: 艾贝宁, 生产厂家: 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20090248, 2 mL: 200 $\mu\text{g}/\text{支}$), 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 静脉滴注, 10 min滴注完毕后, 进行麻醉诱导并插入喉罩. (3)麻醉诱导: 所有患者均给予咪达唑仑注射液(商品名: 力月西, 生产厂家: 江苏恩华药业股份有限公司, 国药准字H10980025, 1 mL: 5 mg/支), 0.06 mg/kg; 芬太尼(生产厂家: 宜昌人福药业有限责任公司, 国药准字H42022076, 2 mL: 0.1 mg/支), 3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 依托咪酯注射液(商品名: 福尔利, 生产厂家: 江苏恩华药业股份有限公司, 国药准字H20020511, 10 mL: 20 mg/支), 0.3 mg/kg; 顺式阿曲库铵(商品名: 恒瑞, 生产厂家: 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20060869, 10 mg/支), 0.15 mg/kg, 静脉滴注, 麻醉成功后, 插入喉罩. (4)麻醉维持: 对照组给予丙泊酚注射液(商品名: 静安, 生产厂家: 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字J20080023, 20 mL: 0.2 g/支), 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 与注射用盐酸瑞芬太尼(商品名: 瑞捷, 生产厂家: 宜昌人福药业有限责任公司, 国药准字H20030197, 1 mg/支), 5.0 ng/mL, 血浆靶控注入, 同时间断追加阿曲库铵维持麻醉. 观察组则给予右美托咪定 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{h}$ 持续注入, 并使用瑞芬太尼, 5.0 ng/mL, 血浆靶控注入, 同时

间断追加阿曲库铵维持麻醉.

1.3 观察指标 定义麻醉前为T0、插入喉罩时为T1、手术开始时为T2、手术结束时为T3、拔出喉罩时为T4, 观察两组患者从T0-T4不同时间点的脑电BIS、HR、SBP和DBP, 苏醒后的视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)和改良OAA/S评级以及两组患者不良反应的比较.

1.4 VAS和改良OAA/S评级标准 VAS评分用于评价患者的疼痛程度^[9], 从0-10分, 疼痛随评分增高逐渐加重, 常将其分为四级, 即优(0-2分)、良(3-5分)、中(6-8分)、差(9-10分). 改良OAA/S评分主要分为五级^[10]: 1级: 患者处于完全清醒状态, 回答反应正常; 2级: 不完全清醒状态, 反应迟钝; 3级: 反应更加迟钝, 大声呼唤才有反应; 4级: 大声呼唤无明显反应, 拍打患者身体才有反应; 5级: 拍打患者亦没有反应.

统计学处理 采用SPSS 21.0和GraphPad Prism 6统计分析数据, 所有计量资料均采用mean \pm SD表示, 两组组间计量资料采用 t 检验, 不同时间点比较采用重复测量方法, 两组组间计数资料采用 χ^2 检验. 若 $P < 0.05$, 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者不同时间的BIS比较 两组患者在T0-T4不同时间点的BIS值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.2 两组患者不同时间HR比较 两组患者HR在T0差异无统计学意义($P > 0.05$); 在T1-T4不同时间点, 观察组患者HR明显低于对照组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且观察组维持更加稳定(表3).

2.3 两组患者不同时间BP比较 两组患者SBP和DBP在T0差异无统计学意义($P > 0.05$); 在T1-T4不同时间点, 观察组患者SBP和DBP均明显低于对照组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4).

表 2 两组患者不同时间的BIS值比较 [$n = 50$, mean \pm SD]

分组	T0	T1	T2	T3	T4
对照组	91.1 \pm 5.5	39.5 \pm 2.2	46.9 \pm 3.5	52.6 \pm 4.6	82.6 \pm 5.9
观察组	90.6 \pm 6.2	38.7 \pm 1.9	46.1 \pm 3.7	51.5 \pm 4.0	81.7 \pm 5.1
组间比较	$F_{\text{组间}} = 1.289, P_{\text{组间}} = 0.257$				
不同时间点比较	$F_{\text{时间}} = 2468, P_{\text{时间}} < 0.001$				
组间与时间交互比较	$F_{\text{交互}} = 1.121, P_{\text{交互}} = 0.346$				

BIS: 双频指数.

表 3 两组患者不同时间HR比较 [$n = 50$, mean \pm SD, 次/分]

分组	T0	T1	T2	T3	T4
对照组	78.8 \pm 6.5	76.5 \pm 6.2	90.9 \pm 6.9	87.6 \pm 7.1	94.6 \pm 7.8
观察组	77.6 \pm 6.1	65.7 \pm 5.2 ^b	66.8 \pm 3.3 ^b	69.5 \pm 3.7 ^b	73.4 \pm 4.9 ^b
组间比较	$F_{\text{组间}} = 806.7, P_{\text{组间}} < 0.001$				
不同时间点比较	$F_{\text{时间}} = 60.00, P_{\text{时间}} < 0.001$				
组间与时间交互比较	$F_{\text{交互}} = 60.11, P_{\text{交互}} < 0.001$				

^b $P < 0.01$, 与对照组比较. HR: 心率.表 4 两组患者不同时间BP比较 [$n = 50$, mean \pm SD, mmHg]

分组	T0	T1	T2	T3	T4
SBP(mmHg)					
对照组	131.5 ± 15.6	127.3 ± 13.8	120.5 ± 11.5	128.3 ± 10.6	139.9 ± 13.3
观察组	133.2 ± 14.7	118.2 ± 8.5	109.9 ± 7.6	115.8 ± 8.2	125.3 ± 8.8
组间比较	$F_{\text{组间}} = 75.55, P_{\text{组间}} < 0.001$				
不同时间点比较	$F_{\text{时间}} = 41.15, P_{\text{时间}} < 0.001$				
组间与时间点交互比较	$F_{\text{交互}} = 7.460, P_{\text{交互}} < 0.001$				
DBP(mmHg)					
对照组	83.8 ± 9.9	86.9 ± 8.5	77.3 ± 5.6	92.5 ± 9.6	95.6 ± 11.3
观察组	82.6 ± 9.2	68.7 ± 5.6	62.6 ± 4.5	70.8 ± 6.7	75.6 ± 6.5
组间比较	$F_{\text{组间}} = 445.5, P_{\text{组间}} < 0.001$				
不同时间点比较	$F_{\text{时间}} = 57.96, P_{\text{时间}} < 0.001$				
组间与时间点交互比较	$F_{\text{交互}} = 26.22, P_{\text{交互}} < 0.001$				

^b $P < 0.01$, 与对照组比较. SBP: 收缩压; DBP: 舒张压.

2.4 两组患者苏醒后VAS及改良OAA/S评级比较 两组患者苏醒后VAS及改良的OAA/S评级差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表5).

2.5 两组患者不良反应比较 对照组在手术过程中出现低血压5例, 心率过缓6例, 不良反应总发生率为11/50(22.0%); 观察组在手术过程中出现低血压4例, 心率过缓5例, 不良反应总发生率为9/50(18.0%), 两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.251, P = 0.617$).

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术是临床应用较为成熟和广泛的一种微创手术, 具有手术时间短、创伤小、术后恢复快等特点. 近年来, 该手术方法在老年手术患者中逐渐开始应用增多. 在手术过程中, 患者需要进行全身麻醉, 因此, 需要稳定的维持患者的心率、血压等基本生命体征, 才能确保手术的顺利完成, 保证患者生命安全^[11-13]. 在手术过程中, 对患者的循环和呼吸系统有较大的影响, 对

表 5 都两组患者苏醒后VAS及改良的OAA/S评级比较 [$n = 50, n (\%)$]

分组	VAS评级			改良OAA/S评级		
	优	良	中	1级	2级	3级
对照组	43 (86.0)	5 (10.0)	2 (4.0)	37 (74.0)	11 (22.0)	2 (4.0)
观察组	48 (96.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	40 (80.0)	9 (18.0)	1 (2.0)
统计值	$\chi^2 = 3.560, P = 0.169$			$\chi^2 = 0.545, P = 0.761$		

VAS: 视觉模拟评分法.

于老年患者, 尤其是合并有心血管和呼吸系统疾病的老年患者影响更大, 对麻醉的要求和挑战也更大^[14-16]. 因此, 如何让老年患者在手术过程中保持稳定的血流动力学非常重要, 也是麻醉人员需要解决的难题.

右美托咪定是一种 α_2 -肾上腺素受体激动剂, α_2 主要分布在去甲肾上腺素能神经的突触前膜上, 故右美托咪定在机体内激动 α_2 受体后, 对去甲肾上腺素产生负反馈调节作用, 从而抑制去甲肾上腺素的释放, 起到具有镇静、镇痛、抑制交感神经以及抗焦虑的作用^[17]. 有研究表明, 该药对呼吸没有明显的抑制作用, 同时还可以抑制患者的应激反应^[18]. 另有研究表明, 右美托咪定可以有效的加强阿片药物的镇痛作用和减轻阿片类药物的耐受情况, 同时还可以增强丙泊酚的镇静麻醉作用^[19,20]. 瑞芬太尼是一种较为常用的阿片受体激动剂, 其起效快, 维持效果时间短, 镇静作用呈剂量依赖性, 与部分吸入性麻醉药物可发挥协同作用. 有研究报道, 在麻醉维持阶段, 应用右美托咪定联合瑞芬太尼麻醉可以有效维持患者血流动力学稳定, 减少患者不良反应的发生^[21,22]. 因此, 本研究主要在于探讨右美托咪定在高龄患者腹腔镜胆囊切除术中的麻醉维持效果以及患者血流动力学的变化情况, 取得了较为满意的效果.

BIS是临床常用的一种较为准确的用于判断镇静情况及麻醉深度的评价方法, 其数值从0到100, 0表示完全没有脑电活动, 而100表示处于完全清醒的状态. 一般认为, 在麻醉过程中BIS维持在40-65之间较为理想, 过低会导致过度抑制, 过高会导致麻醉过浅^[23]. 本研究表明: 右美托咪定组患者和丙泊酚组患者在T0-T4不同时间点的BIS值比较, 差异无统计学意义, 两组在麻醉过程中的BIS维持控制均较好, 无明显差异. 提示: 应用右美托咪定维持手术中患者的麻醉深度效果较好, 一直维持在理想的范围之内. 此结果与部分国内研究的结果一致^[24].

血流动力学在手术过程中直接关系到患者的生命安全, 故维持稳定的血流动力学至关重要. 由于老年人的心血管和呼吸系统大多合并有相关基础疾病, 故对于老年患者, 其血流动力学维持难度更大, 尤其关注的是HR、

DBP和SBP, 是患者血流动力学最重要的几个指标^[25,26]. 本研究表明: 在术中T1-T4不同时间点, 应用右美托咪定组患者HR、DBP以及SBP均明显低于应用丙泊酚组患者, 且前者在手术过程中的HR、DBP以及SBP波动幅度更小, 维持更加稳定. 提示, 右美托咪定联合瑞芬太尼在维持麻醉阶段, 对患者的血流动力学维持效果更好且更加稳定. 右美托咪定是一种特异选择的 α_2 -肾上腺素受体激动剂, α_2 -肾上腺素受体主要分布在去甲肾上腺素能神经的突触前膜上, 在机体内激动 α_2 受体后, 对去甲肾上腺素产生负反馈调节作用, 从而抑制去甲肾上腺素的释放, 达到具有镇静、镇痛、抑制交感神经的作用, 起到稳定血压和心率的作用; 其次, 右美托咪定可以有效的加强阿片药物的镇痛作用和减轻阿片类药物的剂量依赖和耐受; 瑞芬太尼是一种较为常用的阿片受体激动剂, 右美托咪定与瑞芬太尼联合, 可以起到协同作用, 增强麻醉作用, 维持血流动力学的稳定.

VAS评分是一种用于评价患者的疼痛程度的评价指标, 从0-10分, 疼痛随评分增高逐渐加重, 常将其分为四级, 即优(0-2分)、良(3-5分)、中(6-8分)、差(9-10分). 改良OAA/S评分是一种用于评价患者清醒状态的评价指标^[27-30]. 本研究表明: 右美托咪定组患者和丙泊酚组患者苏醒后VAS评分及改良的OAA/S评级差异均无统计学意义, 两者差异不明显. 提示右美托咪定主要对患者手术中的血流动力学维持起到较好作用, 对患者清醒后的疼痛和清醒状态无明显影响. 同时, 两组患者的不良反应发生率差异无统计学意义, 安全可靠.

总之, 右美托咪定应用于高龄腹腔镜胆囊切除术患者的术中麻醉维持效果显著, 可以有效维持血流动力学稳定, 且安全可靠, 值得在临床推广应用.

文章亮点

实验背景

在腹腔镜胆囊切除术手术过程中, 需要稳定的维持患者的心率、血压等基本生命体征, 才能确保手术的顺利完成. 目前临床多采用丙泊酚进行全身麻醉, 有研究

表明丙泊酚维持患者, 尤其是老年患者的血流动力学的稳定性不太理想. 右美托咪定是一种 α_2 -肾上腺素受体特异选择的激动剂, 具有镇静、镇痛、抑制交感神经以及抗焦虑的作用, 对维持血流动力学的稳定性研究较少. 本研究对此进行了探讨.

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式探讨右美托咪定对高龄患者腹腔镜胆囊切除术中的麻醉维持效果及患者血流动力学情况观察, 旨在为临床治疗提供客观参考和治疗依据.

实验目标

本研究通过前瞻性对照研究方式, 探讨探讨右美托咪定对高龄患者腹腔镜胆囊切除术中的麻醉维持效果及患者血流动力学的影响, 分析两组清醒后VAS评分和改良OAA/S评级的差异, 旨在选取一种对高龄患者腹腔镜胆囊切除术治疗效果更佳的治疗方法.

实验方法

将100例行腹腔镜胆囊切除术且年龄大于70岁的患者, 按照随机数字表法均分对照组50例, 术中给予丙泊酚联合瑞芬太尼麻醉维持; 观察组50例, 术中给予右美托咪定联合瑞芬太尼麻醉维持. 采用SPSS 21.0和GraphPad Prism 6统计分析数据, 所有计量资料均采用mean \pm SD表示, 两组组间计量资料采用 t 检验, 不同时间点比较采用重复测量方法, 两组组间计数资料采用 χ^2 检验.

实验结果

两组患者在T0-T4不同时间点的BIS值差异无统计学意义($F = 1.289$, $P = 0.257$); 两组患者在T1-T4不同时间点, 观察组患者HR、DBP以及SBP均明显低于对照组患者, 差异具有统计学意义($F = 806.7$, $P < 0.001$; $F = 75.55$, $P < 0.001$; $F = 445.5$, $P < 0.001$); 两组患者苏醒VAS评级优良数分别为48例和50例, 差异无统计学意义($\chi^2 = 3.560$, $P = 0.169$); OAA/S评级分别为37例、11例、3例和40例、9例、1例, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.545$, $P = 0.761$); 此外, 两组不良反应总发生率分别为22.0%和18.0%, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.251$, $P = 0.617$).

实验结论

本研究通过对比右美托咪定和丙泊酚对高龄腹腔镜胆囊切除术患者的术中麻醉维持效果比较, 得出了右美托咪定可以有效维持血流动力学稳定, 且安全可靠, 为今后临床治疗提供了一个可靠的治疗方法, 值得推广应用.

展望前景

本研究表明了右美托咪定对高龄腹腔镜胆囊切除术患者的术中麻醉维持效果显著, 且安全性较好. 但本研究也存在一些不足, 比如研究病例样本数量较少, 同时未行临床多中心研究. 总之, 研究方案可进一步改进.

4 参考文献

- 李建玉, 杨秀环, 董文芳, 陆建华. 右美托咪定对瑞芬太尼持续输注下腹腔镜胆囊切除术患者机械痛觉阈值的影响. 实用医学杂志 2015; 31: 3574-3577 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.2.1036]
- 马新, 蔡团序, 王克满. 右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术患者术后疼痛的影响. 江苏医药 2015; 41: 210-211 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2015.02.033]
- 张军, 侯立朝. 右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术患者瑞芬太尼痛觉过敏的影响. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 202-204 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.02.008]
- 范薇, 孙勇, 张钧, 李金玉. 右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术CO₂气腹不同压力水平下老年患者术后认知功能的影响. 实用医学杂志 2015; 31: 3577-3580 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.21.037]
- 郑洁, 胡滨, 张英, 刘庆. 右美托咪定对全麻腹腔镜胆囊切除术患者应激反应的影响. 实用临床医药杂志 2015; 19: 48-50 [DOI: 10.7619/jcmp.201519014]
- 崔超, 刘桂秀, 赵玉杰. 右美托咪定复合瑞芬太尼在腹腔镜胆囊切除术中的应用. 解放军医药杂志 2016; 28: 104-106 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2016.09.029]
- 钞海莲, 赵莉, 李荣, 张慧, 程晓红, 雷晓鸣. 右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术后早期认知功能的影响和炎症反应的关系. 陕西医学杂志 2015; 8: 1003-1005 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2015.08.031]
- Kataria AP, Attri JP, Kashyap R, Mahajan L. Efficacy of dexmedetomidine and fentanyl on pressor response and pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Essays Res* 2016; 10: 446-450 [PMID: 27746530 DOI: 10.4103/0259-1162.176407]
- 王新元, 甘建辉, 于虹, 钱宝民, 郑智文, 万向学. 不同剂量右美托咪定对合并高血压行腹腔镜胆囊切除术患者拔管期血流动力学的影响. 华西医学 2015; 11: 2059-2062 [DOI: 10.7507/1002-0179.20150584]
- 路圣成, 徐萍, 赵小娟. 右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术患者七氟烷麻醉苏醒期躁动的影响. 医学综述 2016; 22: 1777-1780 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.09.033]
- 吴蔚华. 右美托咪定复合舒芬太尼对高血压患者腹腔镜手术应激反应的影响. 当代医学 2017; 23: 138-139 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2017.28.066]
- 曹德钧, 祖存. 不同全麻方式在老年高血压患者行单孔腹腔镜胆囊切除术的比较. 昆明医科大学学报 2015; 36: 98-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2015.09.027]
- Khare A, Sharma SP, Deganwa ML, Sharma M, Gill N. Effects of Dexmedetomidine on Intraoperative Hemodynamics and Propofol Requirement in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Essays Res* 2017; 11: 1040-1045 [PMID: 29284872 DOI: 10.4103/aer.AER_107_17]
- 陈秀辉, 王志杰, 项巧敏, 郑晋伟. 右美托咪定单独用于腹腔镜胆囊切除手术术后镇痛的效果观察. 中华医学杂志 2017; 97: 295-299 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.04.012]
- 闫金龙, 王建球. 经脐单孔腹腔镜胆囊切除术并发症的影响因素及防治对策. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1682-1684 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.10.030]
- Sharma P, Gombar S, Ahuja V, Jain A, Dalal U. Sevoflurane sparing effect of dexmedetomidine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial.

- J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33: 496-502 [PMID: 29416243 DOI: 10.4103/joacp.JOACP_144_16]
- 17 王小梅, 王梦娜, 夏瑾, 许国琼. 术前评估清单在腹腔镜胆囊切除术前准备中的应用. *重庆医学* 2016; 45: 1029-1031 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.007]
 - 18 陈智勇, 陈文有, 杨爱国. 腹腔镜胆囊切除术并发症发生的相关影响因素分析. *中国普通外科杂志* 2016; 25: 214-218 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.010]
 - 19 张宇, 宋月坤. 腹腔镜胆囊切除术在急性胆囊炎患者中的应用. *实用临床医药杂志* 2015; 19: 163-164 [DOI: 10.7619/jcmp.201513060]
 - 20 马雪, 胡占升. 腹腔镜胆囊切除术与开腹胆囊切除术治疗老年急性胆囊炎的疗效比较. *实用医学杂志* 2015; 6: 931-933 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.06.021]
 - 21 王伟, 王峰, 宗光全, 刘仁民, 张宇飞, 成峰. 急性胆囊炎经腹腔镜胆囊切除术体会. *医学研究生学报* 2015; 1: 52-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2015.01.014]
 - 22 范育林, 唐为志, 盛华嵩, 张劲松, 丁蒙福, 李勇, 鲍恩武, 龚仁华. 腹腔镜胆囊切除术后迟发性胆漏的原因分析及处理对策. *肝胆胰外科杂志* 2015; 27: 331-333 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2015.04.022]
 - 23 王军. 60岁以上患者腹腔镜胆囊切除术并发症的相关因素分析. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1096-1098 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.07.023]
 - 24 柴鸣, 王忠义. 右美托咪定对腹腔镜手术患者苏醒期的影响. *现代仪器与医疗* 2016; 22: 69-71 [DOI: 10.11876/mimt201605026]
 - 25 翁延宏, 叶小利, 朱永龙, 韩聪, 程飞, 汪峰. 经脐单孔腹腔镜与常规腹腔镜胆囊切除术的临床研究. *中国临床研究* 2015; 28: 1154-1156 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2015.09.009]
 - 26 龙胜林, 杨华, 顾超, 唐海静, 舒易超. 影响腹腔镜胆囊切除术胆管损伤的相关危险因素研究. *重庆医学* 2015; 2: 224-225 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.02.027]
 - 27 杨斌. 影响腹腔镜胆囊切除术胆管损伤的相关危险因素分析. *临床合理用药杂志* 2017; 10: 172-173 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.20.118]
 - 28 王春晖. 我国腹腔镜胆囊切除术胆管损伤危险因素的Meta分析. *中国医院统计* 2015; 22: 448-450 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5253.2015.06.015]
 - 29 冯一浮, 莫经刚, 陈建辉. 急性胆囊炎腹腔镜胆囊切除术中转开腹相关风险因素的分析. *中国普通外科杂志* 2016; 25: 286-290 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.022]
 - 30 潘志明. 快速康复外科理念在腹腔镜胆囊切除术中的研究. *河北医药* 2015; 4: 553-556 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2015.04.028]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

“肺脾同护”对肺脾气虚型矽肺慢运输便秘患者临床症状和生活质量的影响

应春霞

应春霞, 中国水利水电第十二工程局有限公司医院内科 浙江省金华市 321027

应春霞, 主管护师, 主要从事临床护理工作研究。

作者贡献分布: 本文课题的设计, 研究过程, 数据分析及论文写作由应春霞完成。

通讯作者: 应春霞, 主管护师, 321027, 浙江省金华市白龙桥华电新村, 中国水利水电第十二工程局有限公司医院内科. nxyc1980@126.com

收稿日期: 2018-05-03

修回日期: 2018-05-30

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-06-28

Effect of lung and spleen co-protection on clinical symptoms and quality of life in slow transit constipation patients with silicosis due to deficiency of lung and spleen Qi

Chun-Xia Ying

Chun-Xia Ying, Department of Internal Medicine, China Water Conservancy and Hydropower No.12 Engineering Bureau Limited Hospital, Jinhua 321027, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chun-Xia Ying, Nurse-in-Charge, Department of Internal Medicine, China Water Conservancy and Hydropower No.12 Engineering Bureau Limited Hospital, Bailong Bridge, Jinhua Huadian New Village, Jinhua 321027, Zhejiang Province, China. nxyc1980@126.com

Received: 2018-05-03

Revised: 2018-05-30

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-06-28

Abstract

AIM

To observe the effect of lung and spleen co-protection on the clinical symptoms and quality of life in patients with slow transit constipation and silicosis due to deficiency of lung and spleen Qi.

METHODS

Eighty-six patients with slow transit constipation and silicosis due to deficiency of lung and spleen Qi were randomly divided into a control group and an observation group according to the order of treatment. The control group received routine care, and the observation group was given “lung and spleen co-protection” on the basis of routine care. The nursing care lasted 1 wk. The changes of clinical symptoms and quality of life of the two groups were compared.

RESULTS

After intervention, each symptom score of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After intervention, the scores of all dimensions of life quality of patients in the two groups were significantly higher than those before intervention ($P < 0.05$), and the scores of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Lung spleen co-protection can improve the clinical symptoms and quality of life in slow transit constipation patients with silicosis due to deficiency of lung and spleen Qi.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lung and spleen co-protection; Lung apoplexy; Silicosis; Slow transit; Constipation; Clinical symptoms; Quality of life

Ying CX. Effect of lung and spleen co-protection on clinical symptoms and quality of life in slow transit constipation patients with silicosis due to deficiency of lung and spleen Qi. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(18): 1132-1136 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1132.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1132>

摘要

目的

观察“肺脾同护”对肺脾气虚型矽肺慢运输便秘患者临床症状和生活质量的影响作用。

方法

将86例肺脾气虚型矽肺慢运输便秘患者按就诊顺序编号,随机分为对照组和观察组各43例。对照组给予常规护理;观察组在对照组基础上给予“肺脾同护”,均连续干预1 wk。观察2组患者临床症状积分和生活质量变化情况。

结果

2组患者排便困难、粪便性状、排便时间、排便频度及腹胀评分组内比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);且干预后观察组各症状评分明显低于对照组($P < 0.05$)。干预后2组患者生活质量各维度评分均较干预前提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且干预后观察组评分明显高于对照组($P < 0.05$)。

结论

“肺脾同护”能改善肺脾气虚型矽肺慢运输便秘患者便秘临床症状积分,提高生活质量,值得临床借鉴。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: “肺脾同护”;肺脾气虚型;矽肺;慢运输;便秘;临床症状;生活质量

核心提要:便秘是临床上一种常见而且难治的疾病,矽肺便秘属于其中之一,本课题采用脾肺同护方法解决矽肺便秘的问题,有一定的临床意义,本文通过采用耳穴压豆、穴位贴敷、穴位按摩等方法治疗便秘,疗效明显,值得临床借鉴。

应春霞.“肺脾同护”对肺脾气虚型矽肺慢运输便秘患者临床症状和生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(18): 1132-1136 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1132.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1132>

0 引言

矽肺是由于在生产过程中长期吸入大量含游离二氧化硅的粉尘后引起的以肺纤维化进行性改变的疾病,即使停止矽尘接触病变仍可进展,主要以咳嗽、咳痰,胸闷、气短,呼吸困难等为临床表现^[1,2],长期矽肺导致患者呼吸功能下降和慢性缺氧,胃肠蠕动功能减慢,从而发生便秘,严重影响患者的生活质量^[3,4]。因此,如何改善矽肺患者便秘临床症状和提高生活质量是临床医护人员关心的重要问题。矽肺归属于中医学“咳嗽、肺炎”等范畴,肺主宣发肃降,为“相傅之官”;便秘病变在大肠,大肠为“传导之官”,有传导糟粕功能。肺与大肠相表里,当肺受外邪侵犯时可影响及大肠,肺与大肠相互影响,相互作用。中医认为脾主运化,脾虚运化无力,肠道传输功能减慢,从而加重便秘。基于以上认识,笔者采用“肺脾同护”,即同时对肺和脾进行调节护理,以改善大肠蠕动功能促进排便。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-04/2018-02在中国水利水电第十二工程局有限公司医院住院的肺脾气虚型矽肺慢运输便秘患者86例,按就诊顺序编号,采用随机数字法分为对照组和观察组各43例。对照组男30例,女13例;年龄39-67岁,平均年龄54.2岁±12.1岁;便秘时间2.3-10年,平均便秘时间5.4年±3.5年;便秘程度按Bristol分级:1级12例,2级18例,3级13例;矽肺I期者10例,II期者16例,III期者17例。观察组男28例,女15例;年龄43-70岁,平均年龄58.7岁±10.3岁;便秘时间3.2-11年,平均便秘时间6.3年±0.5年;便秘程度按Bristol分级:1级14例,2级18例,3级11例;矽肺I期者8例,II期者15例,III期者20例。2组患者性别、年龄、便秘时间、便秘程度及矽肺分期等经统计学分析,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

诊断标准:矽肺符合《尘肺病诊断标准》^[5]中的诊断标准,均经X线检查证实;慢性功能性便秘诊断符合罗马IV标准^[6],且均符合结肠慢运输便秘。肺脾气虚型符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中标准,主要表现为咳声低弱,咳痰,咳喘气短,胸痛胸闷,神倦疲乏,面色紫暗,舌淡紫,脉细弱。纳入标准:(1)符合上述诊断标准;(2)均有矽肺病史;(3)均知情同意;(4)本研究经过医院伦理委员会同意批准者;(5)依从性好。排除标准:(1)非矽肺便秘者,或器质性便秘者及出口梗阻性便秘者;(2)严重心肝肾疾病及恶性肿瘤者;(3)有皮疹者或严重皮肤病者;(4)口服药物治疗便秘者;(5)同时参与其他研究或依从性差者。

1.2 方法 对照组给予常规护理,如心理护理、改变饮食结构护理、适当腹部按摩及规律排便等。观察组在对照

表 1 2组患者干预前后临床症状评分比较(*n* = 43, mean ± SD, 分)

分组	排便困难	粪便性状	排便时间	排便频度	腹胀
对照组					
干预前	2.89 ± 0.76	2.56 ± 0.88	2.78 ± 0.82	2.93 ± 0.84	2.86 ± 0.55
干预后	2.04 ± 0.63 ^a	1.95 ± 0.76 ^a	1.71 ± 0.67 ^a	1.78 ± 0.45 ^a	1.78 ± 0.34 ^a
观察组					
干预前	2.95 ± 0.75	2.58 ± 0.92	2.79 ± 0.86	2.90 ± 0.86	2.88 ± 0.61
干预后	1.45 ± 0.56 ^{ac}	0.86 ± 0.62 ^{ac}	0.89 ± 0.56 ^{ac}	0.98 ± 0.41 ^{ac}	0.83 ± 0.27 ^{ac}
<i>t</i> 值	1.034	2.223	2.012	1.894	1.766
<i>P</i> 值	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000

^a*P*<0.05, 与干预前相比; ^c*P*<0.05, 与对照组干预后相比.

表 2 2组患者干预后生活质量评分比较(*n*=43, mean ± SD, 分)

分组	生理功能	生理职能	总体健康	生命活力	社会功能	情感职能	精神健康
对照组							
干预前	73.56 ± 10.89	46.49 ± 11.27	52.87 ± 9.80	67.24 ± 9.87	66.02 ± 9.04	4.78 ± 2.12	69.73 ± 12.04
干预后	85.63 ± 10.56 ^a	55.93 ± 10.82 ^a	62.57 ± 9.28 ^a	78.45 ± 8.92 ^a	75.56 ± 10.46 ^a	16.82 ± 3.28 ^a	77.63 ± 10.14 ^a
观察组							
干预前	72.48 ± 10.58	45.53 ± 11.90	50.91 ± 10.23	65.45 ± 9.63	64.76 ± 10.92	4.65 ± 2.03	68.23 ± 11.56
干预后	96.56 ± 9.73 ^{ac}	76.52 ± 10.51 ^{ac}	74.02 ± 8.78 ^{ac}	85.46 ± 8.54 ^{ac}	85.92 ± 9.14 ^{ac}	30.45 ± 4.23 ^{ac}	88.92 ± 9.24 ^{ac}
<i>t</i> 值	3.454	2.890	3.021	2.988	2.786	3.023	2.652
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^a*P*<0.05, 与干预前相比; ^c*P*<0.05, 与对照组干预后相比.

组基础上给予“肺脾同护”护理. 具体如下: (1)耳穴压豆调护肺脾, 中医认为各脏腑组织在耳廓均有相应的反应区(耳穴). 刺激耳穴, 对相应的脏腑有一定的调节作用. 具体如下: 将王不留行籽粘帖于胶布上, 然后根据耳穴图选取肺经、脾经穴, 具体取穴如下: 肺俞、脾俞、便秘点、三焦、大肠、小肠穴、皮质下等穴位, 每个穴位按压30 s, 具有酸、麻、痛、胀等反应, 通过经络感传以宣肺降气、健脾益气、泻下导滞, 增强胃肠蠕动功能, 促进排便. 每天更换王不留行籽进行按压; (2)穴位贴敷调护肺脾, 采用穴位敷贴(上海丰泽园医药研究所研发)调护肺脾, 具体将穴位敷贴在肺俞、脾俞、天枢、中脘穴, 敷贴后每个穴位按压30-60 s, 1次/d; (3)穴位按摩调护肺脾, 选取尺泽穴、曲池穴, 二穴联合按摩能增强肺与大肠经之气, 促进排便. 选取大横穴、合谷穴, 二穴联合按摩可调节脾胃之和降功能, 促进排便. 护士以一侧拇指指腹按住穴位, 顺时针方向按揉穴位, 以酸胀感为宜, 每穴1 min, 2次/d. 均连续治疗1 wk.

观察2组患者便秘症状积分和生活质量评分变化情况. (1)便秘症状积分依据参考文献^[8]制定, 包括5项, 分别为排便困难、粪便性状、排便时间、排便频度及

腹胀情况, 由轻到重将各症状按照0-3分分为4个等级, 分别计为0, 1, 2, 3分, 得分越高症状越重, 各症状得分相加然后累及求平均值所得分数即为各症状评分; (2)生活质量评分参照SF-36量表^[9]设计, 共有7个维度, 即生理功能、生理职能、总体健康、生命活力, 社会功能, 情感职能、精神健康. 分数越高, 生活质量越好.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者临床症状评分比较 2组患者排便困难、粪便性状、排便时间、排便频度及腹胀评分组内比较, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 且干预后观察组各症状评分明显低于对照组(*P*<0.05) (表1).

2.2 2组患者生活质量评分比较 干预后2组患者生活质量各维度评分均较干预前提高, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 且干预后观察组评分明显高于对照组(*P*<0.05)(表2).

3 讨论

矽肺患者气道抵抗力较差,由于细支气管狭窄变形和长期的反复感染,加重肺组织纤维化,肺通气减少,肺容量减小,肺部代偿性改变,演变成气胸、肺气肿等,肺功能继续恶化,而且矽肺患者大多年龄较大,并发症多、生活质量较差。便秘是矽肺患者最常见的胃肠道并发症之一,可能与矽肺患者呼吸功能下降引起胃肠道缺氧,胃肠蠕动减慢有很大关系,严重者影响患者生活质量。中医学认为,肺与大肠互为表里,肺经与大肠经气血相互影响,相互为用。肺主宣发肃降与通调水道,矽肺患者肺功能失常,累及大肠,大肠传道功能失常,糟粕滞于肠内,故发生便秘;反之,大肠功能失常,气机阻滞,腑气不通,上逆于肺,加重矽肺病情,出现严重喘咳,呼吸困难等症。中医认为,脾主运化,胃主和降,脾虚运化功能失常,无力推动气血运行,肠道气机阻滞,传导失常,可加重便秘发生。便秘病变在大肠,与肺、脾胃之脏关系密切。因此,对矽肺便秘患者实施合理的护理干预尤为必要。

既往对矽肺便秘患者采用护理方法报道较多,但是通过中医“肺和大肠,脾和大肠”关系去探讨矽肺便秘报道较少,因此,本研究通过“肺脾同护”对矽肺便秘患者进行护理,主要采用耳穴压豆、穴位贴敷、穴位按摩等进行护理肺脾。

耳穴压豆是中医特色疗法之一^[10,11],具有简、便、效、廉等优点,副作用小,主要刺激穴位通过经络传感调节相应脏腑气血,本研究采用肺俞、脾俞、便秘点、三焦、大肠、小肠穴、皮质下等穴位调节肺经、脾经及大肠经之气血,从而达到宣肺降气、健脾益气、泻下导滞功效。穴位贴敷疗法^[12,13]通过药物直接作用于皮肤,并通过透皮吸收,使局部药物浓度明显高于其它部位,作用较为直接,直达病所,发挥药效,作用较强。本研究采用穴位敷贴调护肺脾,选取肺俞、脾俞、天枢、中脘穴以调节肺脾经络之气血。肺俞穴是肺气转输、输注之处,为治疗肺脏疾病的重要腧穴;脾俞穴是治疗脾胃疾病的要穴;天枢穴属于足阳明胃经,是手阳明大肠经募穴,主治便秘、腹胀;中脘穴是任脉、手太阳与少阳、足阳明之会,胃之募穴,八会穴之腑会,主治便秘。穴位按摩^[14,15]主要按摩尺泽穴,该穴为手太阴肺经穴位、曲池为手阳明大肠经穴位,肺与大肠互为表里,二穴联合按摩能增强肺与大肠经之气,促进排便。大横穴为足太阴脾经穴,主治便秘、腹痛病症;合谷穴就是手阳明大肠经的原穴,二穴联合按摩可调节脾胃之和降功能,促进排便。结果表明,干预后患者排便困难、粪便性状、排便时间、排便频度及腹胀评分明显得以改善($P<0.05$);且提高了患者生活质量($P<0.05$)。

总之,“肺脾同护”能改善肺脾气虚型矽肺慢运输便秘患者便秘临床症状积分,提高生活质量,值得临床借鉴。

文章亮点

实验背景

近年来随着饮食结果的改变和生活节奏的加快,便秘已经成为临床常见疾病之一,严重者将影响患者日常生活和工作。因此,积极寻找合适的治疗方法是医护人员当务之急要解决的重要问题。

实验动机

本文通过采用耳穴压豆、穴位贴敷、穴位按摩等方法治疗便秘,疗效明显,值得临床借鉴。

实验目标

本文通过采用中医特色护理方法治疗便秘,丰富护理内容,推动护理学科的发展。

实验方法

采用随机对照研究,将患者分为对照组和观察组,对照组给予常规护理;观察组在对照组基础上给予“肺脾同护”,均连续干预1 wk。观察2组患者临床症状积分和生活质量变化情况。

实验结果

2组患者排便困难、粪便性状、排便时间、排便频度及腹胀评分组内比较,差异有统计学意义($P<0.05$);且干预后观察组各症状评分明显低于对照组($P<0.05$)。干预后2组患者生活质量各维度评分均较干预前提高,差异有统计学意义($P<0.05$),且干预后观察组评分明显高于对照组($P<0.05$)。

实验结论

“肺脾同护”能改善肺脾气虚型矽肺慢运输便秘患者便秘临床症状积分,提高生活质量,值得临床借鉴和推广。

展望前景

中医药在治疗矽肺便秘方便、快捷、无明显毒副作用,疗效显著,值得发扬和推广。

4 参考文献

- 1 Aberkane S. Perceived Health Related Quality of Life Outcomes with Silicosis Patients. *Iran J Public Health* 2017; 46: 1299-1300 [PMID: 29026799]
- 2 Sanverdi I, Temizkan O, Vural F, Koc N, Polat M. Primary

- vaginal endometrial stromal sarcoma associated with endometriosis: a case report with a review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016; 37: 717-721 [PMID: 29787018]
- 3 郭志芹, 赵彩霞, 王海霞. 常规护理加心理干预对矽肺结核化疗患者便秘的影响. *临床肺科杂志* 2009; 14: 1720-1721 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2009.12.106]
- 4 曹梦华. 护理干预对改善矽肺合并慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的影响. *中国医药指南* 2017; 15: 223-224
- 5 娄慧丽. 应用GBZ70—2009与GBZ70—2002《尘肺病诊断标准》诊断结果对比分析. *中国城乡企业卫生* 2010; 6: 71-71
- 6 陆再英, 钟南山, 谢毅. 内科学. 北京: 人民卫生出版社 2010: 65-66
- 7 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社 2002: 69-80
- 8 中华医学会外科学分会肛肠外科学组. 便秘症状及疗效评估. *中华胃肠外科志* 2005; 8: 355-356
- 9 孟丽敏, 李卫, 刘伟, 陈英, 肖兴春. 中老年功能性便秘患者症状与生活质量的相关性. *中国老年学杂志* 2017; 37: 1754-1756 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.07.080]
- 10 任伟洁, 洪霞. 腹部穴位按摩联合耳穴埋豆治疗功能性便秘的临床疗效观察. *中国现代医生* 2016; 54: 116-119
- 11 罗春梅, 汪涓, 陈宇, 林玲, 骆书兰. 耳穴压豆防治便秘效果的系统评价. *中国护理管理* 2017; 17: 548-554
- 12 李艳慧, 詹珠莲, 罗丹娜, 黄奕珊. 穴位贴敷治疗便秘疗效观察. *世界针灸杂志* 2009; 27: 189-190 [DOI: 10.3321/j.issn.0255-2930.2007.03.009]
- 13 华诚峰, 潘佩婵, 刘晓文. 运用子午流注择时穴位贴敷法治疗气滞型功能性便秘的疗效观察. *中医临床研究* 2016; 8: 64-65 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2016.23.027]
- 14 王璇. 穴位按摩治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者便秘. *湖北中医杂志* 2016; 38: 57-58
- 15 张丽, 高丽, 盖海云, 张宏晨, 崔艳. 基于Delphi法的中医按摩治疗便秘高频穴位表的研究. *护理研究* 2016; 30: 2087-2090 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.17.012]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者IL-6、IL-8、TNF- α 的影响

陈健花, 金慧文

陈健花, 台州市第一人民医院 浙江省台州市 318020

金慧文, 嘉兴市第一医院内镜中心 浙江省嘉兴市 314000

陈健花, 主管护师, 研究方向为康复医学.

作者贡献分布: 陈健花负责课题设计和研究, 金慧文负责资料整理和评估.

通讯作者: 金慧文, 主管护师, 318020, 浙江省嘉兴市中环南路1882号, 嘉兴市第一医院内镜中心. jhw0756@163.com

收稿日期: 2018-04-04

修回日期: 2018-05-22

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-06-28

Effect of evidence-based nursing combined with nutritional intervention on serum levels of IL-6, IL-8, and TNF- α in patients after combined laparoscopic-endoscopic radical surgery for rectal cancer

Jian-Hua Chen, Hui-Wen Jin

Jian-Hua Chen, Taizhou First People's Hospital, Taizhou 318020, Zhejiang Province, China

Hui-Wen Jin, Endoscopic Center, Jiaying First Hospital, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hui-Wen Jin, Nurse-in-Charge, Endoscopic Center, Jiaying First Hospital, 1882 Zhonghuan South Road, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. jhw0756@163.com

Received: 2018-04-04

Revised: 2018-05-22

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-06-28

Abstract

AIM

To explore the effect of evidence-based nursing combined with nutritional intervention on serum levels of interleukin (IL)-6, IL-8, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients after radical resection for rectal cancer.

METHODS

A total of 48 patients who underwent combined laparoscopic-endoscopic radical surgery for rectal cancer from January 2016 to December 2016 were randomly divided into a control group and a study group. The control group was given evidence-based nursing alone, and the study group was given evidence-based nursing combined with nutritional intervention. The nursing quality, serum levels of IL-6, IL-8, and TNF- α , anxiety and depression scores, and nursing compliance were compared between the two groups.

RESULTS

Before intervention, there was no significant difference in nutritional indexes between the two groups ($P > 0.05$). After intervention, all the nutritional indexes were significantly better in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Serum levels of IL-6, IL-8, and TNF- α in the study group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The scores of anxiety and depression were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$), and the nursing compliance of the study group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The combination of evidence-based nursing and nutrition intervention has a positive effect on serum levels of IL-6, IL-8, and TNF- α in patients after radical resection for rectal cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Evidence-based nursing; Nutrition intervention; Radical resection; Rectal cancer; Cytokines

Chen JH, Jin HW. Effect of evidence-based nursing combined with nutritional intervention on serum levels of IL-6, IL-8, and TNF- α in patients after combined laparoscopic-endoscopic radical surgery for rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(18): 1137-1143 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1137.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i18.1137>

摘要

目的

探讨循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的影响。

方法

选取台州市第一人民医院在2016-01/2016-12收治的双镜联合直肠癌根治术患者共48例,按照数表法的原则随机分为对照组和研究组,对照组给予循证护理,研究组给予循证护理联合营养干预,对比研究两组患者在护理后的护理质量,血清中IL-6、IL-8、TNF- α 的水平,焦虑抑郁评分以及护理依从性。

结果

治疗1 d后,研究组患者的Alb、PAB、MAMC、Hb、TSF以及低蛋白血症的数值分别为 38.7 ± 4.3 、 231.1 ± 19.8 、 24.4 ± 4.3 、 131.8 ± 17.6 、 16.1 ± 4.4 、8,对照组患者的Alb、PAB、MAMC、Hb、TSF以及低蛋白血症的数值分别为 38.8 ± 3.9 、 229.3 ± 18.8 、 24.7 ± 2.5 、 131.1 ± 16.5 、 16.0 ± 4.7 、9,两组患者的各项营养指标不存在明显的差异($P > 0.05$),治疗14 d后研究组患者的Alb、PAB、MAMC、Hb、TSF以及低蛋白血症的数值分别为 36.5 ± 3.9 、 185.1 ± 17.8 、 24.4 ± 2.1 、 129.2 ± 16.8 、 14.4 ± 4.2 、9,对照组患者的Alb、PAB、MAMC、Hb、TSF以及低蛋白血症的数值分别为 33.2 ± 3.5 、 143.9 ± 15.5 、 22.3 ± 2.1 、 118.1 ± 17.9 、 12.5 ± 4.1 、23,研究组患者的各项营养指标均显著高于对照组患者($P < 0.05$);研究组患者血清中IL-6、IL-8、TNF- α 的水平均高于对照组患者($P < 0.05$);护理后研究组护理患者焦虑抑郁评分明显低于对照组护理患者($P < 0.05$);研究组护理患者护理依从性显著高于对照组护理患者($P < 0.05$)。

结论

循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者IL-6、IL-8、TNF- α 水平具有积极作用,值得在临床上进一步推广使用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 循证护理; 营养干预; 直肠癌根治术; 细胞因子; 临床效果

核心提要: 本文主要探究循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的影响。此类问题的解决,既有利于直肠癌患者身体恢复健康,又有助于我国现代医学快速发展。本次研究主要运用了调查问卷法、数据应用SPSS18.0进行分析、临床记录等方法,所用的试验方法具有强烈的针对性。实验结果显示循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者IL-6、IL-8、TNF- α 水平具有积极作用,值得在临床上进一步推广使用。

陈健花, 金慧文. 循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者IL-6、IL-8、TNF- α 的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(18): 1137-1143 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1137.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i18.1137>

0 引言

直肠癌的发病率不容小觑,为消化道疾病中的常见病,属于恶性肿瘤^[1]。临主要是运用双镜联合直肠癌根治术对患者进行治疗^[2],为了探究循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的影响,我院展开研究,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取台州市第一人民医院在2016-01/2016-12收治的双镜联合直肠癌根治术患者共48例,按数字表法随机分为对照组($n = 24$)和研究组($n = 24$)^[3]。对照组男10例,女14例,年龄36-69岁,平均年龄52岁 ± 1.2 岁,研究组男13例,女11例,年龄33-67岁,平均年龄54.9岁 ± 1.7 岁^[4]。两组患者在一般资料方面无明显区别($P > 0.05$),同时经过医院伦理委员会批准^[4]。纳入标准:被确诊为患有直肠癌的患者;自愿参与本研究,积极配合院方研究,并同意对其进行随访。排除标准:有精神病史、风湿、类风湿性关节炎病史;肝脏肾功能不正常的患者;一个月之内有感染病史;理解能力存在严重

表 1 两组患者治疗后各项营养指标的比较(mean \pm SD)

分组		Alb (g/L)	PAB (g/L)	MAMC (cm)	Hb (g/L)	TSF (mm)	低蛋白血症 n (%)
研究组	治疗1 d后	38.7 \pm 4.3	231.1 \pm 19.8	24.4 \pm 4.3	131.8 \pm 17.6	16.1 \pm 4.4	8 (17.78)
	治疗14 d后	36.5 \pm 3.9 ^a	185.1 \pm 17.8 ^a	24.4 \pm 2.1 ^a	129.2 \pm 16.8 ^a	14.4 \pm 4.2 ^a	9 (20.00) ^a
对照组	治疗1 d后	38.8 \pm 3.9	229.3 \pm 18.8	24.7 \pm 2.5	131.1 \pm 16.5	16.0 \pm 4.7	9 (20.00)
	治疗14 d后	33.2 \pm 3.5	143.9 \pm 15.5	22.3 \pm 2.1	118.1 \pm 17.9	12.5 \pm 4.1	23 (51.11)

^a $P < 0.05$, 与对照组相比。

障碍或依从性差的患者; 患者因其他原因出现中断治疗情况视为无效^[5]。

1.2 方法

1.2.1 对照组护理方法: 对照组患者给予循证护理, 护理人员可以参考相关的文献、询问相关专家同时根据患者的具体情况制定出不同的护理措施。具体的循证护理包括以下四步: (1)寻找临床实践中的具体问题^[6]。护理人员需根据患者的实际情况提出问题, 并将问题总结记录下来; (2)根据第一步总结的问题分析评价相关文献。从文献的科研性、可靠性、可行性等多个方面进行具体分析, 同时结合直肠癌疾病的相关知识和以往临床经验, 确定结论; (3)根据结论制循证护理的方案。将科研证据和病人实际需求结合起来, 制定个性化的护理方案^[7]。首先, 保证病房内空气流通, 温度、湿度适中, 帮助患者营造良好舒适的康复环境。 (4)通过自评、评审等方式监测循证护理计划的实施。给患者发放“患者护理计划实施效果自评表”, 利于计划的有效实施, 对患者起到监督作用。给予双镜联合直肠癌根治术患者相关方面的教学指导后加以实施, 观察护理效果。

1.2.2 研究组护理方法: 研究组给予循证护理联合营养干预。研究组患者在对照组患者的护理基础上再加上营养干预, 具体护理方法为, 叮嘱患者的饮食要多样化, 养成不偏食, 不挑食的习惯, 避免吃高脂肪高蛋白的食物, 常吃防癌的水果蔬菜, 如西红柿、芹菜、芥菜、大豆制品、柑橘类水果、麦芽及麦片、葱、酸奶等^[8]。护理人员要为患者制定一套完整合理的饮食方案, 本着营养结构均衡、荤素搭配的原则, 并督促患者每天的饮食按照方案来进食。同时, 要督促患者养成按时吃饭的习惯, 可以在除患者正常的进食给予患者营养支持。可制定一定的措施, 如加餐等等。除此之外, 医护人员可为患者讲解有关饮食方面的知识, 使得患者除了在外界的帮助下, 也对自己的饮食结构有一定的认识。

1.3 观察指标 观察并记录两组患者治疗1 d、治疗

7 d和治疗14 d后的血清白蛋白(Alb)、血清前蛋白(PAB)、上臂三头肌肌围(MAMC)、血红蛋白(Hb)、非瘫痪侧肱三头肌皮褶厚度(TSF)^[9]。

检测患者血清中IL-6、IL-8、TNF- α 的水平: 运用ELISA试剂盒进行检测, 具体操作过程按照说明书完成。焦虑抑郁评分: 在干预前后使用SAS(焦虑自评聊表)以及SDS(抑郁自评量表)评估患者的心理状态。SAS标准分低于50分属于无焦虑, 50-59属于轻度焦虑, 60-69属于中度焦虑, 超过70属于重度焦虑。SDS评分低于53分属于无抑郁, 53-62属于轻度抑郁, 63-72属于中度抑郁, 超过73分属于重度抑郁。护理依从性: 主要分为优、良、差^[10]。优指患者可按照医嘱用药, 具有健康的行为习惯和良好的生活规律, 合理饮食, 对直肠癌疾病的认知水平高; 良指患者基本可按照医嘱用药, 存在不健康的行为习惯, 存在生活习惯不规律的现象, 对直肠癌疾病的认知水平一般; 差指患者不按照医嘱用药, 行为习惯不健康, 生活不规律, 对直肠癌疾病的认知水平低。优良率 = (优+良)/总例数 \times 100%^[11]。

统计学处理 数据应用SPSS18.0进行分析, 其中计数进行 χ^2 检验, 计量进行 t 检测(mean \pm SD)检验, $P < 0.05$ 提示有显著差异。

2 结果

2.1 两组患者营养指标比较 护理前两组患者的各项营养指标不存在明显的差异($P > 0.05$), 护理后研究组患者的各项营养指标均显著由于对照组患者($P < 0.05$), 具体见表1。

2.2 两组患者血清中IL-6、IL-8、TNF- α 的水平 研究组患者血清中IL-6、IL-8、TNF- α 的水平均高于对照组患者($P < 0.05$), 具体见表2。

2.3 两组患者的焦虑抑郁评分对比 护理前两组患者的焦虑抑郁评分不存在明显差异($P > 0.05$), 护理后研究组护理患者焦虑抑郁评分明显低于对照组护理患者($P < 0.05$), 具体见表3。

2.4 两组患者的护理依从性对比 研究组患者的护理

表 2 两组患者血清中IL-6、IL-8、TNF-α的水平($n = 24$, mean \pm SD, pg/mL)

分组	IL-6	IL-8	TNF-α
对照组	27.83 \pm 9.03	30.39 \pm 9.02	24.31 \pm 8.32
研究组	29.62 \pm 7.45	33.39 \pm 10.06	26.04 \pm 7.59
t	11.391	12.815	11.935
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

IL: 白介素; TNF: 肿瘤坏死因子.

表 3 两组患者护理的焦虑抑郁评分对比($n = 24$, mean \pm SD, 分)

分组	SDS评分		SAS评分	
	干预前	干预后 ^a	干预前	干预后 ^{ac}
研究组	53.6 \pm 3.6	20.1 \pm 2.9	52.1 \pm 3.8	21.3 \pm 2.8
对照组	53.5 \pm 3.5	48.1 \pm 2.0	53.1 \pm 3.7	47.3 \pm 2.3
t	1.025	15.362	1.112	14.632
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

^a $P < 0.05$, 与干预前比较; ^c $P < 0.05$, 与SDS评分组的干预后相比较. SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表.

表 4 两组患者的护理依从性对比 ($n = 24$, n (%))

分组	优	良	差	优良率
对照组	14 (58.3)	5 (20.9)	5 (20.9)	79.1%
研究组	17 (70.9)	6 (25.0)	1 (4.2)	95.8%
χ^2	6.272	4.854	4.838	7.316
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

依从率为95.8%, 对照组患者的护理依从率为79.1%, 研究组护理患者依从性显著高于对照组护理患者 ($P < 0.05$), 具体见表4.

3 讨论

直肠癌疾病主要集中在45岁作用的人群中, 同时在青少年中的发病率也有显著增加的趋势, 引发该病的原因众多, 主要表现为与遗传因素、社会环境、饮食结构有关. 临床上, 治疗该病的方法有根治性手术治疗、姑息性手术治疗、放射治疗、化学治疗、转移和复发病人的治疗, 其中, 手术治疗是应用最为广泛的^[12-17]. 想要彻底治疗该病, 只是一味的临床治疗效果并不明显, 所以在临床上经常采用治疗联合护理的方式对患者进行双重治疗, 为了探究护理对患者的影响, 我院特此研究分析循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者IL-6、IL-8、TNF-α的影响, 下进行详细报道.

随着护理概念的普及, 我院为探究循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者IL-6、IL-8、

TNF-α的影响, 对收取的直肠癌患者进行了临床研究. 本项研究表明, 护理后研究组患者的各项营养指标均显著由于对照组患者($P < 0.05$), 研究结果可以得出, 循证护理联合营养干预更适合在临床治疗上进行, 循证护理是近几年刚刚兴起的一门学科, 主要核心思想是以客观的临床科学研究作为最佳证据来做出医疗方案和决策^[18-22]. 循证护理则是在循证医学的基础上发展起来的一种新型的护理模式, 护理过程中不仅可以降低患者焦虑抑郁评分, 同时可以显著改善患者的护理依从性, 根据本文研究结果显示, 护理前研究组护理患者与对照组护理患者焦虑抑郁评分无明显差异($P > 0.05$), 护理后研究组护理患者焦虑抑郁评分明显低于对照组护理患者($P < 0.05$), 经过循证护理联合营养干预的患者心理评分显著改善, 由此可见对双镜联合直肠癌根治术后的患者进行循证护理联合营养干预人员非常有必要的^[23-26]. 研究数据显示, 研究组患者血清中IL-6、IL-8、TNF-α的水平均高于对照组患者($P < 0.05$), IL-6、IL-8属于白细胞介素, 作用于肿瘤的免疫反应, IL-6可以诱导

B细胞和T细胞的分化、增值, IL-8可以有效对IL-2的合成, 从而抑制了的许多炎症细胞的生成, TNF- α 可以直接性的诱导肿瘤细胞坏死或凋亡, 从而使肿瘤细胞死亡, 由此可见, 这三种细胞因子都是对人体有利的, 运用循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后的患者进行护理, 可以有效增加三种细胞因子的水平, 有效调节肿瘤的转移, 发挥抗肿瘤的作用, 对患者的身体健康恢复具有一定的积极作用^[27-30], 从研究结果中可以看出, 三种细胞因子的含量变化决定着患者是否恢复身体健康, 对双镜联合直肠癌根治术后的患者进行循证护理联合营养干预, 可以有效增加三种细胞因子的含量水平, 从而对患者的身体健康有所保障, 从而大大降低该病的死亡率^[30-32]. 对于循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者IL-6、IL-8、TNF- α 的影响, 我院会在后续进行大样本研究, 从而进一步完善护理方法, 争取进一步提高对直肠癌患者的护理效果.

总之, 循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者IL-6、IL-8、TNF- α 水平具有积极作用, 值得在临床上进一步推广使用.

文章亮点

实验背景

本文主要探究循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的影响, 目前, 国内外对此项研究较少, 研究本项主题, 可以对直肠癌患者的健康恢复产生积极地作用.

实验动机

本文的主题是循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者IL-6、IL-8、TNF- α 的影响, 主要解决循证护理联合营养干预对直肠癌患者术后的影响以及对患者IL-6、IL-8、TNF- α 的影响. 解决此类问题, 有利于直肠癌患者的身体恢复健康, 有助于我国现代医学快速发展.

实验目标

本文主要针对循证护理和营养干预的护理效果为目标, 进一步证实两者对直肠癌患者产生的自己作用, 不仅仅对患者会产生积极地影响, 对我国医学的发展也会产生积极地影响.

实验方法

本次研究主要运用了调查问卷法、数据应用SPSS18.0进行分析、临床记录等方法, 所用的试验方法具有强烈的针对性, 对实验具有显著的积极作用.

实验结果

治疗1 d后, 研究组患者的Alb、PAB、MAMC、Hb、TSF以及低蛋白血症的数值分别为 38.7 ± 4.3 、 231.1 ± 19.8 、 24.4 ± 4.3 、 131.8 ± 17.6 、 16.1 ± 4.4 、8, 对照组患者的Alb、PAB、MAMC、Hb、TSF以及低蛋白血症的数值分别为 38.8 ± 3.9 、 229.3 ± 18.8 、 24.7 ± 2.5 、 131.1 ± 16.5 、 16.0 ± 4.7 、9, 两组患者的各项营养指标不存在明显的差异($P > 0.05$), 治疗14 d后研究组患者的Alb、PAB、MAMC、Hb、TSF以及低蛋白血症的数值分别为 36.5 ± 3.9 、 185.1 ± 17.8 、 24.4 ± 2.1 、 129.2 ± 16.8 、 14.4 ± 4.2 、9, 对照组患者的Alb、PAB、MAMC、Hb、TSF以及低蛋白血症的数值分别为 33.2 ± 3.5 、 143.9 ± 15.5 、 22.3 ± 2.1 、 118.1 ± 17.9 、 12.5 ± 4.1 、23. 在营养指标方面, 研究组患者的各项指标较对照组患者来说明显增高($P < 0.05$); 在血清中因子水平方面来说, 研究组患者较对照组患者明显增高($P < 0.05$); 在焦虑抑郁评分来说, 研究组患者较对照组患者明显降低($P < 0.05$); 在患者的护理依从性方面来分析, 研究组患者较对照组患者来说明显增高($P < 0.05$).

实验结论

循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者IL-6、IL-8、TNF- α 水平具有积极作用, 临床价值突出, 具有显著的治疗效果, 值得在临床上进一步推广使用.

展望前景

在本项研究中, 我院仍然存在样本数量较少, 研究不够透彻等问题和不足. 为此, 我院会在后续继续进行大样本研究, 争取进一步提高循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者的IL-6、IL-8、TNF- α 水平, 突出两者联合的临床价值, 为我国现代医学的进一步发展做出贡献. 对于本项研究来说, 未来的主要研究方向为提高循证护理联合营养干预对双镜联合直肠癌根治术后患者的治疗效果, 突出疗效价值. 除此之外, 本项研究所运用的调查问卷法、SPSS18.0以及临床记录等方法, 所用的试验方法具有强烈的针对性, 对实验具有显著的积极作用.

4 参考文献

- 王芬, 胡臻, 周英杰. 不同麻醉镇痛方式对腹腔镜结直肠癌根治术患者术后转归的影响. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 38-41
- Ernberg M, Christidis N, Ghafoori B, Bileviciute-Ljungar I, Löfgren M, Larsson A, Palstam A, Bjersing J, Mannerkorpi K, Kosek E, Gerdle B. Effects of 15 weeks of resistance exercise on pro-inflammatory cytokine levels in the vastus lateralis muscle of patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 137 [PMID: 27296860 DOI: 10.1186/s13075-016-1041-y]
- 孙叶飞, 张敬浩. 循证护理模式在结直肠癌患者腹腔镜根治术围术期中的应用. 中国医科大学学报 2016; 45: 936-938 [DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.10.017]
- 陈敬锋, 许礼旭, 陈磊, 余玮, 简国庆, 李文茂. 不同麻醉方式对直肠癌患者感染围术期细胞免疫功能的影响. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4029-4031 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-160296]
- Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Granville EO, Piner LW, Samsa GP, Setji TL, Muehlbauer MJ, Huffman KM, Bales CW, Kraus WE. Effects of exercise training alone vs a combined exercise and nutritional lifestyle intervention on glucose homeostasis in prediabetic individuals: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016; 59: 2088-2098 [PMID: 27421729 DOI: 10.1007/s00125-016-4051-z]
- 马辉, 唐帆, 侯吉学, 赵新春. 酪酸梭菌联合抗菌药物对急性阑尾炎患者腹腔镜术后炎症因子及胃肠功能的影响. 中国药房 2017; 28: 4978-4980 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.22]
- 王立维, 高树强, 李平, 路艳. 七氟烷联合丙泊酚对老年直肠癌患者腹腔镜术后苏醒期躁动及认知功能的影响. 山东医药 2017; 57: 95-97 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.30.031]
- Narasimhan VM, Hunt KA, Mason D, Baker CL, Karczewski KJ, Barnes MR, Barnett AH, Bates C, Bellary S, Bockett NA, Giorda K, Griffiths CJ, Hemingway H, Jia Z, Kelly MA, Khawaja HA, Lek M, McCarthy S, McEachan R, O'Donnell-Luria A, Paigen K, Parisinos CA, Sheridan E, Southgate L, Tee L, Thomas M, Xue Y, Schnall-Levin M, Petkov PM, Tyler-Smith C, Maher ER, Trembath RC, MacArthur DG, Wright J, Durbin R, van Heel DA. Health and population effects of rare gene knockouts in adult humans with related parents. *Science* 2016; 352: 474-477 [PMID: 26940866 DOI: 10.1126/science.aac8624]
- 许真真, 焦红军, 任明. 康复新联合小牛血清去蛋白治疗直肠癌术后放疗致急性放射性直肠炎的临床疗效及其对血小板功能的影响. 中国全科医学 2017; 20: 684-688 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.06.010]
- Aranalde LC, Pederzoli BS, Marten T, Barros FC, Basso RP, Silveira JM, Valle SC, Pieniz S, Araujo RC, Paredes-Gamero EJ, Schadock I, Schneider A, Barros CC. The ACTN3 R577X polymorphism affects the lipid profile and the prognosis of nutritional intervention in HIV-positive patients. *Nutr Res* 2016; 36: 564-574 [PMID: 27188902 DOI: 10.1016/j.nutres.2016.02.002]
- 谢忠士, 张海山, 侯睿智, 苏妍卓, 李国昌. 肥胖直肠癌患者行腹会阴双腹腔镜联合柱状切除术. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 710-711 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.06.026]
- 刘德宝, 孙子雯, 李岩, 慧丽娜, 徐忠法, 范开席. 直肠癌患者术后化疗联合CIK免疫治疗的临床疗效. 中国普通外科杂志 2016; 25: 1186-1192 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.017]
- 乔光超, 杨波, 张庆军, 孙永胜, 吴有军, 毛琳. 选择性区域灌注化疗联合氟尿嘧啶缓释剂区域植入对晚期结直肠癌患者术后预后的影响. 广东医学 2016; 37: 3590-3593 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2016.23.033]
- 赖林, 侯恩存, 陆运鑫, 陈柯帆, 朱文良, 莫苑君, 谭智威. 奥沙利铂一线治疗后再引入与雷替曲塞联合二线治疗晚期结直肠癌的临床观察. 中国肿瘤临床 2016; 43: 188-193 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.05.037]
- Noel P, Patel K, Durgampudi C, Trivedi RN, de Oliveira C, Crowell MD, Pannala R, Lee K, Brand R, Chennat J, Slivka A, Papachristou GI, Khalid A, Whitcomb DC, DeLany JP, Cline RA, Acharya C, Jaligama D, Murad FM, Yadav D, Navina S, Singh VP. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut* 2016; 65: 100-111 [PMID: 25500204 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308043]
- 姜桂艳, 张英霞. 耦合剂充盈法腔内超声联合弹性成像在直肠癌分期中的应用. 中国临床医学影像杂志 2017; 28: 861-864 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1062.2017.12.009]
- 吴建忠, 黄维贤, 郎建华, 钱正海. 双荷包技术在全腹腔镜下直肠癌根治术的应用. 重庆医学 2016; 45: 2550-2552 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.033]
- 何川, 侯凤艳, 王婷, 杨霞, 范霞, 梁华平, 龚建平. 胫下腋对严重创伤所致肝损伤的保护作用. 中华危重病急救医学 2016; 28: 319-323 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.006]
- 杨凡, 闫涵, 庞歆桥, 刘莲, 俞静. 鸦胆子油联合化疗治疗结直肠癌效果的系统评价. 山东医药 2016; 56: 45-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.13.017]
- 肖玲, 王国强, 李茁, 李丹, 郭慧玲. 循证护理在外科系统中预防医院感染的应用. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4286-4287 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-162075]
- 张智慧, 杨倩, 石亮, 孙蓉. 循证护理对妊娠期糖尿病患者血糖及妊娠结局的影响. 山东医药 2016; 56: 85-87 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.38.031]
- 王瑜, 黄雪汝, 林劲, 李隐月. 基于循证护理理念的急性冠脉综合征患者预后生活质量分析. 广东医学 2016; 37: 315-318
- 韩硕, 柯云楠, 张莉, 潘虹, 张立超, 赵璐, 刘权亮, 李素娅, 由美迪. 某省综合医院护理人员循证护理能力评估研究. 中国医院管理 2016; 36: 70-71
- 米元元, 沈月, 郝彬, 李锐, 黄辉辉, 胡蝶, 陈秋, 马婷婷, 喻姣花, 黄海燕. ICU患者肠内营养支持并发腹泻的循证护理实践. 中华护理杂志 2017; 52: 1291-1298 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2017.11.002]
- 张志伟, 赵文卓. 维吾尔族妊娠期糖尿病患者应用循证护理控制血糖的效果. 实用医学杂志 2016; 32: 1871-1873 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.11.045]
- 王明弘, 权峰松, 王利群. 评判性思维倾向对护理教学影响的研究. 中国卫生事业管理 2016; 33: 300-302
- 薛幼华, 芮治昊, 黄薛菲, 黄亚红. 快速康复理念在肝癌患者行肝动脉化疗栓塞中的应用. 介入放射学杂志 2016; 25: 78-80 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.01.019]
- 向希盈, 李颖, 李卓颖, 谭彦娟, 何利, 黑明燕. 中国新生儿重症监护病房中实施家长参与早产儿住院期间综合管理与常规护理平行对照研究. 中国循证儿科杂志 2016; 11: 177-181 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2016.03.004]
- 乐爱平, 刘威, 曹磊, 李建林, 龚建国, 李劲波, 向军, 熊伟, 范时海. 临床用血不良事件智能路径化实时控制与输血安全预警. 中国输血杂志 2017; 30: 116-119 [DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2017.02.003]
- 成磊, 陆春梅, 张玉侠, 顾莺, 刘晴, 袁皓, 钱葛平, 胡雁. 提升早产儿出院家庭准备度最佳循证实践方案的制订和应用. 中华护理杂志 2016; 51: 787-791 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2016.07.003]
- 任洁琼, 来颖, 杨宝忠, 孙彩霞, 冯群, 尚旭梁, 梁月红. 宁夏6所医疗机构护理人员对手术部位感染预防与控制的调查分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4987-4989 [DOI: 10.11816/



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

改进手术室综合护理干预策略对预防消化道手术切口感染的效果观察

欧阳芝, 欧阳增洪

欧阳芝, 江西省新余市人民医院手术室 江西省新余市 338004

欧阳增洪, 江西省新余市人民医院急诊外科 江西省新余市 338004

欧阳芝, 副主任护师, 研究方向为手术室护理临床与管理.

作者贡献分布: 欧阳芝提供课题设计和研究; 欧阳增洪提供试验材料和资料收集.

通讯作者: 欧阳增洪, 主治医师, 江西省新余市渝水区新欣北大道369号, 江西省新余市人民医院急诊外科. fnwuqm95gn99@163.com

收稿日期: 2018-03-13

修回日期: 2018-05-16

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-06-28

Effect of modified comprehensive nursing intervention strategy in operating room in preventing incision infection after digestive tract operation

Zhi Ouyang, Zeng-Hong Ouyang

Zhi Ouyang, Operating Room, People's Hospital of Xinyu, Xinyu 338004, Jiangxi Province, China

Zeng-Hong Ouyang, Department of Emergency Surgery, People's Hospital of Xinyu, Xinyu 338004, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Zeng-Hong Ouyang, Attending Physician, Department of Emergency Surgery, People's Hospital of Xinyu, 369 North Xinxin Avenue, Yushui District, Xinyu 338004, Jiangxi Province, China. fnwuqm95gn99@163.com

Received: 2018-03-13

Revised: 2018-05-16

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-06-28

Abstract

AIM

To explore the effect of modified comprehensive nursing intervention strategy in operating room in preventing incision infection after digestive tract operation.

METHODS

One hundred and seventy patients undergoing digestive tract operation in 2016 were selected as an observation group, and they were given comprehensive nursing intervention in operating room. Another 170 patients undergoing digestive tract operation in 2015 were selected as a control group, and they were given routine nursing intervention in operating room. The operative time, length of hospital stay, hospitalization expenses, and the qualification rate of implementing all nursing measures in the two groups were recorded. The situation of incision healing and incision infection rate were also compared between the two groups.

RESULTS

The operative time, length of hospital stay, and hospitalization expenses of the observation group were significantly shorter or less than those of the control group ($P < 0.05$). The qualification rates of skin preparation in operative region and intraoperative heat preservation in the observation group (98.82% and 98.24%) were significantly higher than those in the control group (94.12% and 92.94%; $P < 0.05$). The grade I healing rate of incision in the observation group was significantly higher than that in the control group (91.18% vs 82.94%, $P < 0.05$), and the incision infection rate was significantly lower than that in control group (0.59% vs 4.7%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

The modified comprehensive nursing intervention strategy in operating room can help implement various nursing measures, reduce the incision infection rate after operation, and shorten the length of hospital stay in patients undergoing digestive tract operation.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digestive tract operation; Comprehensive nursing in operating room; Incision infection

Ouyang Z, Ouyang ZH. Effect of modified comprehensive nursing intervention strategy in operating room in preventing incision infection after digestive tract operation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(18): 1144-1148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1144.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1144>

摘要

目的

探讨改进手术室综合护理干预策略预防消化道手术切口感染的效果。

方法

随机选取2016年行消化道手术的患者170例作为观察组,行手术室综合护理干预,选取2015年行消化道手术患者170例作为对照组,行常规手术室护理干预。记录两组手术时间、住院时间、住院费用及各项护理措施落实合格率,比较两组切口愈合情况及手术切口感染率。

结果

观察组手术时间、住院时间短于对照组,住院费用少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组术区备皮、术中保温落实合格率分别为98.82%、98.24%高于对照组的94.12%、92.94%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组切口甲级愈合率为91.18%高于对照组的82.94%,切口感染率为0.59%低于对照组的4.70%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

改进手术室综合护理干预策略可进一步落实各项护理措施,减少消化道手术切口感染率,缩短患者住院时间。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化道手术; 手术室综合护理; 切口感染

核心提要: 消化道切口手术属于II-III类切口,伤口污染率高,对术后康复造成影响,重视对消化道手术切口感

染的预防尤为重要。本研究对常规护理方法进行改进,对消化道手术患者进行手术室综合护理干预对策,降低围手术期感染风险。

欧阳芝, 欧阳增洪. 改进手术室综合护理干预策略对预防消化道手术切口感染的效果观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(18): 1144-1148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i18/1144.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i18.1144>

0 引言

手术室是对特殊人群进行救治的场所,手术属于一种侵入性操作,但手术切口感染问题不容忽视。彭玉华等^[1]指出,手术切口感染不仅会延长住院时间,增加经济负担,还可能引发全身感染。临床研究指出,手术切口感染涉及多个环节,如手术环境、医院人员因素、医疗器械消毒及灭菌质量等,加强手术室护理干预对预防手术切口感染有积极意义^[2,3]。本研究通过观察改进手术室综合护理干预策略对预防消化道手术切口感染的效果,为手术切口感染预防控制工作提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: 消化道手术适应证; 年龄18-65岁; 入组前无全身或局部感染; 患者及家属自愿签署知情同意书。排除标准: 合并严重心、肺、肝等脏器功能不全; 凝血功能紊乱; 电解质异常。选取2016年行消化道手术的患者170例作为观察组, 男性102例, 女性68例, 年龄18-65岁, 平均年龄48.49岁±5.13岁, 体重52-79 kg, 平均体重67.13 kg±5.94 kg; 基础疾病: 高血压36例, 糖尿病12例; 疾病类型及手术方法: 22例十二指肠穿孔: 修补+选择性迷走神经切断或胃大部分切除; 13例空肠间质(Treitz韧带10 cm内): 局部切除; 19例溃疡性结肠炎: 结直肠切除、回肠贮袋肛管吻合术; 23例直肠癌: Miles手术/Dixon手术; 20例肠系膜上动脉栓塞, 栓子取出术/肠系膜动脉-腹主动“架桥”手术; 18例急性胆囊炎: 胆囊切除术; 8例胆囊癌: 胆囊切除术+区域淋巴结清扫; 9例贲门癌: 根治性近端胃切除; 38例急性阑尾炎: 阑尾切除术。其中78例急诊手术, 92例非急诊手术。选取2015年行消化道手术患者170例作为对照组, 男性96例, 女性74例, 年龄18-65岁, 平均年龄49.51岁±4.09岁, 体重50-76 kg, 平均体重68.09 kg±6.12 kg; 疾病类型及手术方法: 21例十二指肠穿孔: 修补+选择性迷走神经切断或胃大部分切除; 16例空肠间质(Treitz韧带10 cm内): 局部切除; 13例溃疡性结肠炎: 结直肠切除、回肠贮袋肛管吻合术; 25例直肠癌: Miles手术/Dixon手术; 22例肠系膜上动脉栓塞, 栓子取出术/肠系膜动脉-腹主动“架桥”手术; 21例急性胆囊炎: 胆囊切除术; 7例胆

表 1 两组患者手术时间、住院时间及住院费用比较 ($n = 170$)

分组	手术时间 (min)	住院时间 (d)
观察组	101.06 ± 16.34	11.16 ± 2.10
对照组	115.73 ± 18.27	12.03 ± 2.67
t	7.803	3.339
P	< 0.01	< 0.01

表 2 两组患者各项操作落实合格率比较 ($n = 170, n (\%)$)

分组	术区备皮	合理物品管理	提高室内空气质量	六步洗手法	术中保温
观察组	168 (98.82)	162 (95.29)	164 (96.47)	170 (100)	167 (98.24)
对照组	160 (94.12)	159 (93.53)	158 (89.41)	169 (99.41)	158 (92.94)
χ^2	5.529	0.502	2.307		5.649
P	0.018	0.479	2.307	1	0.018

囊癌: 胆囊切除术+区域淋巴结清扫; 12例贲门癌: 根治性近端胃切除; 33例急性阑尾炎: 阑尾切除术. 其中83例急诊手术, 87例非急诊手术. 两组患者性别、年龄、体重、基础疾病、手术类型比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$).

1.2 方法 两组患者入院后均行手术治疗, 手术医师均有5年及以上工作经验, 手术室护士均有3年以上工作经验; 2015年-2016年医院均重视加强医院感染管理. 提高防范意识.

对照组: 给予常规手术室护理干预, 包括术前预防性应用抗生素、术前心理干预及健康教育、完善术前准备及备皮准备(严格术前备皮及肠道准备)、注重对无菌物品的管理、严格洗手制度、术中保温、术中配合. 观察组在对照组基础上给予改进改进手术室综合护理干预策略开展手术室干预: (1)术前备皮: 对照组仅术前24 h进行剃毛备皮; 观察组在不影响手术的前提下, 可不剃毛备皮, 减少对皮肤的刺激; 需剃毛备皮的患者术前2 h肥皂水清洁备皮部位, 再进行剃毛备皮; (2)术中保温: 对照组: 调节室内温度、预热床垫、盖小棉被等; 观察组: 在对照组基础上, 术中采用充气式升温毯覆盖下半身, 充气加温仪设定温度为41 ℃, 手术结束后停止; (3)术中配合: 对照组: 护理人员应熟练护理操作技巧及仪器操作, 术中积极配合医生完成手术; 观察组在对照组基础上: 根据手术医师个人习惯建立手术习惯档案, 提高手术配合默契度及熟练程度, 缩短手术时间.

1.3 观察指标 (1)记录两组手术时间、住院时间; (2)采用《手术室查对制度落实合格率评价表》评价术区备皮、合理物品管理、提高室内空气质量、“六步洗手法”、术中保温等措施的落实情况, 落实且符合要求为

落实合格, 未落实、不符合为要求或落实后仍存在缺陷为落实不合格; (3)记录两组切口愈合情况及切口感染率. 切口愈合评价标准^[4]: 甲级愈合: 切口愈合良好, 无不良反应; 乙级愈合: 切口愈合处有红肿、硬结、积液等, 但未出现化脓; 丙级愈合: 切口未愈且出现化脓, 需切开引流. 手术切口感染: 可疑切口感染病例经切口分泌物图片或细菌学检查确认.

统计学处理 采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法检验, 等级资料采用秩和检验, 计量资料采用mean ± SD表示, 采用 t 检验. $P < 0.05$ 提示有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者手术时间、住院时间及住院费用比较 观察组手术时间、住院时间短于对照组, 住院费用少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表1.

2.2 两组患者各项操作落实合格率比较 两组合理物品管理、六步洗手法落实合格率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组术区备皮、提高室内空气质量、术中保温落实合格率分别为98.82%、98.24%高于对照组的94.12%、92.94%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2.

2.3 两组患者切口愈合情况及切口感染率比较 观察组切口甲级愈合率为91.18%高于对照组的82.94%, 切口感染率为0.59%低于对照组的4.70%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3.

3 讨论

胃肠道是人体与外界物体主要接触系统之一, 内部多种病菌, 术后切口感染的发生率较高. 国内文献报告, 消化道的手术及其切口属于Ⅱ类或Ⅲ类切口, 术后出

表 3 两组患者切口愈合情况及切口感染率比较 [$n=170, n(\%)$]

分组	切口愈合情况			感染率
	甲级愈合	乙级愈合	丙级愈合	
观察组	155 (91.18)	14 (8.23)	1 (0.59)	1 (0.59)
对照组	141 (82.94)	20 (11.76)	9 (5.29)	8 (4.70)
χ^2/Z		8.121		4.109
P		0.017		0.043

现切口感染的几率高达9%-21%^[5,6]。手术切口感染是延长切口愈合、患者住院时间、降低手术效果的重要原因,部分可能引发败血症、全身感染等,甚至死亡^[7,8]。因此,重视对手术切口感染的预防尤为重要。

以往研究指出,术区备皮、术中保温、术闭切口冲洗等与切口感染有关^[9-11],因此,强化手术室综合护理干预,可降低术后切口感染率,故我院在常规护理的基础上给予强化手术室综合护理干预策略,主要包括术区备皮、术中保温、腹腔及切口冲洗、术中配合。以往多采用剃毛的方式进行术前备皮,可清除毛发污垢中携带的细菌,但备皮时可能造成微小损伤,增加术后感染风险^[12,13]。近年来,有研究指出术前不去毛备皮不会增加感染风险^[14,15];我们针对不影响手术的前提下,可不剃毛备皮;对于需备皮的患者,于术前2 h先用肥皂水清洁备皮区再剃毛备皮,其中肥皂水可减少皮肤表面细菌菌落数,术前2 h备皮可避免术前皮肤长期暴露,造成空气中的细菌在备皮取定植以及皮肤内毛囊细菌向表层迁移。术中低体温是麻醉和手术中较为常见的并发症之一,可能导致多种并发症,如免疫抑制、术后寒战、术后切口感染等^[16-19]。我院在控制室内温度问题、预加热输液液体和冲洗液等基础上采用充气加温仪进行保温,以维持核心体温正常。张俊烁等^[20]指出,术中维持核心体温正常,可降低手术切口感染率。手术时间延长会导致切口暴露时间增加,增加感染几率^[21-23]。成霞等^[24]对比手术时间2、2-4、 ≥ 4 h的腹部手术患者切口感染率,发现手术时间2、2-4、 ≥ 4 h患者术后切口感染率分别为0.97%、1.21%、1.80%。可见,提高医护人员的配合度,缩短手术时间,对降低术后切口感染有重要意义。王伟红等^[25]指出,手术时间 > 3 h是手术切口感染的独立危险因素($OR = 1.328, 95\%CI: 1.121-1.536$)。国内研究指出,缩短手术时间是降低术后切口感染的重要措施之一^[26,27]。

本研究中,观察组切口甲级愈合率高于对照组,手术切口感染率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。赵永青等^[28]指出,手术室综合护理干预可降低表浅切口感染率,本研究结果与其一致。观察组患者术前

备皮、术中保温落实合格率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),这可能是观察组手术切口感染率低的重要原因。观察组手术时间、住院时间短于对照组差异有统计学意义($P < 0.05$),与卜玲等^[29]、刘小丽等^[30]研究结果相符。

总之,强化手术室综合护理干预策略可提高术前健康教育、合理物品管理、提高室内空气质量、术中保温落实等落实合格率,缩短手术时间,降低切口感染发生率,缩短患者住院时间。

文章亮点

实验背景

手术切口感染是围手术期常见的感染类型之一,占医院感染的10%-19%,不仅会给患者带来生理上的痛苦,也会增加其经济负担。另外,发生术切口感染的手术患者,再次住院治疗可能性增加5倍的死亡危险性。因此,重视对手术切口感染的预防和护理干预意义重大。

实验动机

本研究选取消化道手术患者作为研究对象,通过给予手术室综合护理干预,与常规围手术期护理的对比,探讨改进手术室综合护理干预在预防切口感染的优势,以期为患者消化道手术患者提供优质护理。

实验目标

观察接受改进手术室综合护理干预的患者在手术时间、住院时间及各项操作落实合格率、切口愈合率、切口感染率与接受常规手术室护理的患者是否存在差异。

实验方法

随机选取2016年行消化道手术的患者170例作为观察组,行改进手术室综合护理干预,选取2015年行消化道手术患者170例作为对照组,行常规手术室护理干预。

实验结果

观察组手术时间、住院时间短于对照组,观察组术区

备皮、术中保温落实合格率、切口甲级愈合率高于对照组, 切口感染率低于对照组。

实验结论

本研究发现, 与常规手术护理相比, 手术室综合护理干预可提高操作落实合格率, 降低切口感染风险。

展望前景

本研究纳入样本量较少, 尚需要多中心、大样本、前瞻性的临床研究。通过多中心、大样本、前瞻性的研究, 验证本研究方法; 进一步探讨消化道手术切口感染危险因素, 对手术室综合护理干预措施进行持续质量改进。进一步扩大研究对象, 探讨手术室综合护理干预后手术切口感染的原因及危险因素, 并针对危险因素进行持续质量改进, 进一步降低切口感染率。

4 参考文献

- 1 彭玉华, 孔双红, 王华丽, 黄丽燕. 腹部手术切口感染病原菌分布与耐药性研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 622-624 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152004]
- 2 蒙光义, 王冬晓, 卢婷, 庞家莲, 彭评志, 岑凤兰. 外科 II 类切口手术切口感染危险因素的 Logistic 回归分析. 中国医院药学杂志 2016; 36: 54-58 [DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2016.01.14]
- 3 Itatsu K, Yokoyama Y, Sugawara G, Kamiya S, Terasaki M, Morioka A, Iyomasa S, Shirai K, Ando M, Nagino M. The Benefits of a Wound Protector in Preventing Incisional Surgical Site Infection in Elective Open Digestive Surgery: A Large-Scale Cohort Study. *World J Surg* 2017; 41: 2715-2722 [PMID: 28608019 DOI: 10.1007/s00268-017-4082-8]
- 4 张慧霞, 司保才, 刘路光, 赵丽娟, 曾庆兰. 应用慷舒灵含银抗菌敷料换药对术后切口感染的预防控制效果评价. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 2775-2778 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170196]
- 5 姜英, 谢春花. 胃肠道手术切口感染患者手术室护理干预的临床效果. 中国急救医学 2016; 36: 440-442
- 6 张希, 田兴松. 胃肠肿瘤术后不同部位感染的病原菌分布及耐药性分析. 山东医药 2016; 56: 81-83 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X]
- 7 Scalise A, Calamita R, Tartaglione C, Pierangeli M, Bolletta E, Gioacchini M, Gesuita R, Di Benedetto G. Improving wound healing and preventing surgical site complications of closed surgical incisions: a possible role of Incisional Negative Pressure Wound Therapy. A systematic review of the literature. *Int Wound J* 2016; 13: 1260-1281 [PMID: 26424609 DOI: 10.1111/iwj.12492]
- 8 Nickl S, Steindl J, Langthaler D, Nierlich-Hold A, Pona I, Hitzl W, Kocher A, Happak W, Radtke C, Tzou CH. First Experiences with Incisional Negative Pressure Wound Therapy in a High-Risk Poststernotomy Patient Population treated with Pectoralis Major Muscle Flap for Deep Sternal Wound Infection. *J Reconstr Microsurg* 2018; 34: 1-7 [PMID: 28992646 DOI: 10.1055/s-0037-1605379]
- 9 毛长坤, 刘付宝, 赵义军, 赵红川, 王国斌, 耿小平. 肝内胆管结

- 石手术切口感染危险因素分析. 中国普通外科杂志 2014; 23: 1049-1054 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947]
- 10 王临芳. 人工全膝关节置换术手术切口感染的危险因素分析. 中国消毒学杂志 2014; 31: 886-887
- 11 刘晓明. 引起阑尾炎手术切口感染的相关因素分析. 中国普通外科杂志 2015; 24: 440-442. [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947]
- 12 吴洪磊. 5% NaHCO₃ 溶液作为 CABG 取下肢静脉患者术前备皮的研究. 中国循环杂志 2016; 31: 150-150 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614]
- 13 黄泽云, 曾多多, 钟艳媛, 陆晓萍, 宁琼连, 苏雪梅. 经脐无疤痕腹腔镜手术术前皮肤准备研究. 中国消毒学杂志 2016; 33: 21-23 [DOI: 10.11726/j.issn.1001-7658]
- 14 彭笑, 曾庆松, 齐小伟. 术前非剃毛备皮与常规剃毛备皮对阴道分娩产妇预后比较的 Meta 分析. 重庆医学 2017; 46: 2665-2667 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.19.022]
- 15 刘德秀, 王正芸, 李家瑜. 不同皮肤准备方法术后切口感染的研究及预防. 中国感染与化疗杂志 2014; 14: 121-126
- 16 方茜, 王娟, 蒙婷婷, 罗梅梅, 许敏, 张艳春. 术中低体温对剖宫产产妇的临床影响. 重庆医学 2014; 43: 3677-3679 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348]
- 17 周学颖, 赵峰, 王萃, 周乐. 复合保温对降低老年患者手术部位感染的效果分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 1113-1115 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152174]
- 18 谢言虎, 陈旭, 吴运香, 董喆, 宗雨, 陶磊, 柴小青. 术中低体温危险因素分析. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 925-927
- 19 梁浩, 易杰. 主动充气保温系统预防大手术患者术中低体温的效果. 中国医学科学院学报 2017; 39: 411-415 [DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.03.019]
- 20 张俊烁, 褚忠华, 方喜, 彭准都. 不同术中保温对开腹手术患者低体温及手术部位感染的影响. 中国临床药理学杂志 2015; 31: 1834-1836 [DOI: 10.13699/j.cnki1001-6821]
- 21 王世芳, 杨先智, 赵旋, 母永亚, 郑迪红. 胃肠道手术患者术前免疫功能及手术时间对术后切口感染的风险评价. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4023-4025 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-161372]
- 22 马艳芳, 陈亮, 侯伟丽, 高丽娜, 侯燕花. 患者开颅术后颅内感染相关因素调查. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 2485-2487 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-153552]
- 23 王庆宇, 杨玉芳, 徐少毅. 重症监护病房开颅术后患者颅内感染的调查. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 1129-1132 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-163126]
- 24 成昌霞, 周学颖, 李福玮, 赵岩, 肖蒙, 刘翠. 手术时间对手术切口感染影响的研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 1111-1112 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-151658]
- 25 王伟红. 手术患者发生切口感染的手术室相关因素分析及护理对策. 护士进修杂志 2013; 28: 786-789 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-6975.2013.09.007]
- 26 王建聪, 卢晓燕, Bjune GA, Eriksen HM. 脊柱手术后患者外科手术部位感染及相关危险因素. 中国感染控制杂志 2017; 16: 16-22 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.01.004]
- 27 田晓玲, 孙吉花, 邢敏, 许红梅, 王玉果, 邹洁. 某三级医院高血压脑出血手术患者医院感染卫生经济学评价. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 4238-4241. [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-172530]
- 28 赵永青, 胡梦强, 李瑞博, 叶奇, 陈洁. 手术室综合护理干预策略对手术部位感染控制的效果评价. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 1670-1672 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-162688]
- 29 卜玲, 陈顺芳, 李志红. 手术室护理干预对颅脑损伤患者术后医院感染的控制作用研究. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 3499-3500 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-141988]
- 30 刘小丽, 王彩仙, 肖云勇, 孙海珍. 手术室细节管理对医院感染控制效果的影响. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 5270-5272 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-171890]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035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和美国.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》和Scopus数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: <https://www.baishideng.com/>.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^{\circ}\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

