

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 5 月 8 日 第 23 卷 第 13 期 (Volume 23 Number 13)



13/2015

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。



编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由507位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委

消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授

崔立红教授

戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授

马欣主任医师

毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
邹敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师
消化外科学
白松主任医师

白雪副主任医师

白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
顾建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授

兰平教授

李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师

王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐决副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
郑绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学
白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双主任医师
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授

杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学
杜群研究员
郭潮潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赞副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学
曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张佃主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学
白彬主任医师
管樑主任医师
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学
陈泽雄主任医师
杜业勤主任医师
唐文富教授
王学美研究员
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究
曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师

田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赫宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学
陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
李慧副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学
安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师

李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琰主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云主任护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师



述评

- 2029 细胞自噬在肝细胞癌侵袭转移中的作用及生物学意义

朱朋飞, 秦建民

基础研究

- 2036 桃红芪术软肝煎基于TGF- β /Smad信号通路逆转上皮-间质转化抗肝纤维化作用

王靖思, 王逊, 刘玉琴, 陈兰羽, 朱昱翎, 顾蓓, 孙桂芝

- 2050 转录组测序结合蛋白组学技术筛选肝癌转移基因

秦荔荣, 周怡, 邓小芳, 李洪涛, 臧宁, 何敏

- 2058 温和灸对溃疡性结肠炎小鼠IL-2、TGF- β 的影响

孙军刚, 耿煜, 吴巧凤, 王程玉林, 杨惠, 张何骄子, 王祥, 余曙光

临床研究

- 2064 RhoGDI2蛋白的高表达促进胃癌的侵袭和转移

鲁守堂, 杨建树, 李成军, 徐忠法

文献综述

- 2071 Kupffer细胞与肝脏脂质代谢紊乱的研究进展

周天智, 何堃, 龚建平

- 2077 肠道菌群与肠易激综合征的研究进展

朱慧婷, 王森, 王慧芬, 张艳丽

- 2084 代谢组学在炎症性肠病研究中的应用

朱维娜, 隆红艳

- 2091 糖尿病胃肠病变动物模型的建立与评估

田佳星, 李敏, 甄仲, 李君玲, 曹洋, 闫韶花, 仝小林

研究快报

- 2098 载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡的制备及其在超声介导下对肝癌细胞生物效应的评价

葛建丽, 唐杰

- 2104 母婴分离大鼠血浆nesfatin-1与内脏敏感性的关系

周小平, 黄琳, 李学良, 林琳

临床经验

- 2111 泮托拉唑在防治老年患者经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床意义
赵金河, 卢钰
- 2116 内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效
靳玉红, 张彩凤, 李琨, 李贞娟, 高明, 常廷民
- 2121 改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用
马宏丽, 朱高洁
- 2126 新型路径淋巴结清扫联合胃周血管阻断术治疗pIIIC期胃癌的临床疗效
刘健
- 2130 降脂药物诱导自身免疫性肝炎的系统评价
朱振, 曹海龙, 朱海杭, 徐永居, 印健
- 2135 不同种类血浆用于慢加急肝衰竭患者血浆置换的疗效比较
王淑英, 王开利, 冯艳青, 刘振红, 刘志国, 牛国涛
- 2143 胆囊微创手术患者气道管理的效果
王玲玲, 高洁, 彭贵青
- 2149 人性化护理在改善急诊胆结石患者心理及疼痛中的应用价值
王秀云, 耿立轩, 张超, 冯秀芳, 舒研
- 2154 内镜下经胆管十二指肠乳头瘘口球囊扩张治疗胆总管结石的疗效
邵东, 陈建平
- 2159 ERCP诊断和治疗十二指肠乳头癌39例
韩岩智, 郑勇, 尚国臣, 陈卫刚
- 2164 复方阿嗝米特与阿普唑仑联合治疗功能性消化不良的临床疗效
王华, 邢益门
- 2168 腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术与传统手术治疗学龄前儿童腹股沟斜疝的临床对比
朱信强, 管文贤
- 2174 画本阅读对住院胃肠道疾病患儿焦虑、抑郁和孤独感的影响
王凤娟
- 2180 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响
陈娟, 徐梅玉, 梅小美, 刘霞妃
- 2185 胃转流术对糖尿病患者糖代谢的影响
罗小兵, 岳应万, 姚辉

病例报告

- 2189 胃癌术后脑膜转移1例
乔振国, 陈易, 汪立峰, 祝建红

目次

世界华人消化杂志
2015年5月8日 第23卷 第13期

附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
2015年国内国际会议预告

志 谢

志谢世界华人消化杂志编委

消 息

2035 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
2103 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2173 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2179 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2192 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 秦建民, 教授, 主任医师, 博士生导师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院普外科. 主要从事肝胆胰脾疾病为主的外科临床和肝癌复发与转移机制、药物靶向治疗的研究, 在肝胆肿瘤根治性切除及术后肿瘤复发和转移防治方面具有较深的造诣. 目前担任世界中医药翻译协会理事、上海市循证医学专业委员会委员、上海市肿瘤微创与靶向治疗专业委员会委员; 担任世界华人消化杂志、*World J Hepatol*、中国医药科学杂志编委, 中国组织工程研究与临床康复杂志执行编委, *J Drug Targeting* 特约审稿人. 2008年荣获上海市普陀区政府及卫生系统领军人才. 承担国家级科研项目2项、省部级科研项目6项. 国内外发表学术论文106篇, 获国家发明专利4项, 主编专著1部, 参编专著3部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 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 2015-05-08

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, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

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: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, 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》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录.

《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学领域52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 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

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有



Contents

Volume 23 Number 13 May 8, 2015

EDITORIAL

- 2029 Role of cell autophagy in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma
Zhu PF, Qin JM

BASIC RESEARCH

- 2036 Taohong Qizhu Ruangan Jian reverses epithelial-mesenchymal transition via transforming growth factor beta/Smad signaling pathway
Wang JS, Wang X, Liu YQ, Chen LY, Zhu YL, Gu B, Sun GZ
- 2050 Identification of genes related to hepatocellular carcinoma metastasis by a combined transcriptomics and proteomics approach
Qin LR, Zhou Y, Deng XF, Li HT, Zang N, He M
- 2058 Warming moxibustion increases serum levels of interleukin-2 and transforming growth factor beta in ulcerative colitis mice
Sun JG, Geng Y, Wu QF, Wang CYL, Yang H, Zhang HJZ, Wang X, Yu SG

CLINICAL RESEARCH

- 2064 Expression of RhoGDI2 protein in gastric cancer promotes tumor invasion and metastasis
Lu ST, Yang JS, Li CJ, Xu ZF

REVIEW

- 2071 Kupffer cells and hepatic lipid metabolism disorder
Zhou TZ, He K, Gong JP
- 2077 Intestinal flora and irritable bowel syndrome
Zhu HT, Wang M, Wang HF, Zhang YL
- 2084 Application of metabonomics in research of inflammatory bowel disease
Zhu WN, Long HY
- 2091 Establishment and evaluation of animal models of diabetic gastroparesis
Tian JX, Li M, Zhen Z, Li JL, Cao Y, Yan SH, Tong XL

RAPID COMMUNICATION

- 2098 Paclitaxel loaded polylactide-lecithin nanobubbles: Preparation and antitumor effect after ultrasound-mediated delivery
Ge JL, Tang J
- 2104 Effect of neonatal maternal separation on serum level of nesfatin-1 in rats
Zhou XP, Huang L, Li XL, Lin L

CLINICAL PRACTICE

- 2111 Pantoprazole for prevention and treatment of gastrointestinal bleeding in elderly patients after percutaneous coronary intervention
Zhao JH, Lu Y

- 2116 Clinical effects of endoscopic titanium clipping combined with proton pump inhibitor therapy in treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding
Jin YH, Zhang CF, Li K, Li ZJ, Gao M, Chang TM
- 2121 Application of improved care interventions in elderly patients with gastrointestinal bleeding
Ma HL, Zhu GJ
- 2126 Clinical efficacy of new path lymph node resection with perigastric vessel occlusion in treatment of stage pIIIC gastric cancer
Liu J
- 2130 Lipid-lowering agents-induced autoimmune hepatitis: A systematic review
Zhu Z, Cao HL, Zhu HH, Xu YJ, Yin J
- 2135 Effects of plasma exchange using different kinds of frozen plasma in patients with acute-on-chronic liver failure
Wang SY, Wang KL, Feng YQ, Liu ZH, Liu ZG, Niu GT
- 2143 Efficacy of laryngeal mask airway I-gel for airway management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy
Wang LL, Gao J, Peng GQ
- 2149 Humanistic nursing care improves mentality and pain in emergency patients with gallstones
Wang XY, Geng LX, Zhang C, Feng XF, Shu Y
- 2154 Endoscopic duodenal papillary balloon dilatation *via* fistula for treatment of patients with common bile duct stones and papillary choledochoduodenal fistula
Shao D, Chen JP
- 2159 Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for diagnosis and treatment of duodenal papillary carcinoma: Analysis of 39 cases
Han YZ, Zheng Y, Shang GC, Chen WG
- 2164 Clinical efficacy of intimidate combined with alprazolam for functional dyspepsia
Wang H, Xing YM
- 2168 Laparoscopic assisted extraperitoneal hernia sac high ligation vs traditional surgery for inguinal hernia in preschool children
Zhu XQ, Guan WX
- 2174 Effect of picture-book reading on anxiety, depression and loneliness in hospitalized children with gastrointestinal disease
Wang FJ
- 2180 Effect of evidence-based nursing on life quality and treatment compliance in elderly patients with peptic ulcer
Chen J, Xu MY, Mei XM, Liu XF
- 2185 Effect of gastric bypass on glycometabolism in patients with diabetes mellitus
Luo XB, Yue YW, Yao H

CASE REPORT

- 2189 Meningeal metastasis of gastric cancer after surgery: A case report
Qiao ZG, Chen Y, Wang LF, Zhu JH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 13 May 8, 2015

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT

Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Affiliated Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 8, 2015

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, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-59080035 13901166126

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, 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

© 2015 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 www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

细胞自噬在肝细胞癌侵袭转移中的作用及生物学意义

朱朋飞, 秦建民

朱朋飞, 秦建民, 上海中医药大学附属普陀医院普外科 上海市 200062
秦建民, 教授, 主任医师, 主要从事肝癌术后复发与侵袭转移机制与靶向治疗的研究。
上海市普陀区肝胆胰重点专科基金资助项目, No. 2012B162
作者贡献分布: 本文综述由朱朋飞完成; 秦建民审校。
通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 博士生导师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院普外科. jianminqin68@hotmail.com
电话: 021-22233219
收稿日期: 2015-03-06 修回日期: 2015-03-27
接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-08

Role of cell autophagy in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma

Peng-Fei Zhu, Jian-Min Qin

Peng-Fei Zhu, Jian-Min Qin, Department of General Surgery, Affiliated Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China
Supported by: the Key Specialty Program of Hepatobiliary & Pancreas of Putuo District of Shanghai, No. 2012B162
Correspondence to: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Affiliated Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. jianminqin68@hotmail.com
Received: 2015-03-06 Revised: 2015-03-27
Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-08

Abstract

Invasion and metastasis often occur in hepatocellular carcinoma. Since there have been no effective preventive or therapeutic modalities currently available, patients with hepatocellular carcinoma have a poor prognosis. Autophagy is an important mechanism that regulates and controls cell proliferation, differentiation and death.

Autophagy can be induced when nutrients and oxygen of which tumor cells need are lack. Nutrients and energy can be supplied by degrading the intracellular organelles and proteins to maintain the tumor cell growth, but excessive autophagy leads to cell death. Autophagy is bidirectionally regulated during the occurrence and development of hepatocellular carcinoma. Studying cell autophagy may provide key molecules and therapeutic targets being closely related to invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma, which will provide a new theoretical basis and direction for the prevention and treatment of invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Invasion; Autophagy; Metastasis

Zhu PF, Qin JM. Role of cell autophagy in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2029-2035 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2029.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2029>

摘要

肝细胞癌极易发生侵袭转移, 目前尚未有特效防治方法, 严重影响患者生存和预后。自噬是细胞生长发育、成熟分化及死亡的重要调控机制, 肿瘤细胞生长需要的营养物质和氧不足时诱发自噬发生, 通过降解细胞内蛋白质及细胞器提供营养及能量, 利于肿瘤细胞生长和转移, 但过度自噬导致细胞死亡。自噬在肝细胞癌发生与发展中具有双向调

■背景资料
肝细胞癌极易发生侵袭转移, 目前尚未有特效防治方法, 严重影响患者生存和预后。自噬在肝细胞癌发生与发展中具有双向调节作用, 利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和治疗靶点, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的理论依据和方向。

■同行评议者
虞必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

■ 研究前沿

自噬在肝细胞癌发生与发展的不同阶段具有不同的生物学作用, 在营养物质缺乏时, 肝癌细胞不仅通过自噬促进肝癌细胞侵袭转移, 当自噬相关蛋白如Beclin-1表达异常时, 自噬又可抑制肝癌细胞侵袭转移, 但关于自噬双向调节作用的时机和确切机制目前仍不清楚, 深入阐明自噬双向调节作用的时机和机制, 是防治肝癌细胞侵袭转移的关键。

节作用, 利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和治疗靶点, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的理论依据和方向。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞癌; 侵袭; 自噬; 转移

核心提示: 自噬对肝细胞癌的发生与发展具有“双刃剑”作用, 肝癌细胞既可以通过提高自噬活性来增强其对代谢应激的耐受能力, 维持其生存; 亦可通过吞噬受损的细胞器或胞质蛋白, 细胞可能会因为过度自噬而导致死亡。

朱鹏飞, 秦建民. 细胞自噬在肝细胞癌侵袭转移中的作用及生物学意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2029-2035
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2029.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2029>

0 引言

肝细胞癌是全球第五大最常见的恶性肿瘤, 居男性恶性肿瘤发病率第5位, 癌症死亡原因的第2位, 居女性发病率第7位, 癌症死亡原因的第6位^[1,2]。在中国, 每年超过10万例癌症患者死于肝癌, 肝切除或肝移植是治疗肝癌最有效的方法, 但肝细胞癌恶性程度高, 大多数肝细胞癌确诊时已属中晚期, 手术切除率仅为20%-30%, 术后5年生存率为30%-50%, 复发转移率超过60%, 严重影响疗效和患者预后^[3-6]。其他非手术治疗如化疗、肝动脉栓塞化疗、消融治疗、立体定向放射治疗, 受患者肝功能、肿瘤大小和数目、化疗药物不良反应及多药耐药等因素影响, 不能有效防止肿瘤复发与转移^[7-9]。分子靶向治疗是近年来新兴的肝细胞癌治疗方法, 针对肝癌细胞基因、酶、信号转导通路中关键分子等, 采用封闭受体、抑制血管生成、阻断信号转导通路等方法作用于肿瘤细胞特定的靶点, 特异性地抑制肿瘤细胞生长, 显著改善肝癌疗效和提高总生存期, 但很难做到精准靶向, 存在耐药、“非靶向作用”及其引起的不良反应^[10,11]。因此深入探讨肝细胞癌发生、发展的机制, 是提高肝细胞治疗效果和预后的关键所在。

侵袭和转移是肝细胞癌最具有的特征之一, 肿瘤细胞侵袭、转移涉及癌细胞

局部浸润、血管内渗、运输、外渗和定植。上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)在促进肿瘤细胞转移中发挥至关重要的作用, 癌细胞经过EMT的形态变化, 通过黏附分子与其他细胞或与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)相连, 在黏附分子如E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白等参与导致细胞连接松动, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)如MMP-2和MMP-9帮助消化ECM, 使癌细胞获得侵袭、转移能力^[12,13]。肿瘤微环境中细胞如肝星状细胞、成纤维细胞、免疫细胞、内皮细胞等分泌生长因子促进肿瘤细胞的生长及血管形成, 或产生有助于恶性转化的促炎性细胞因子和趋化因子^[14]。在上述因素作用下使肝癌细胞获得较强的侵袭和迁移能力。

自噬(autophagy)是细胞生长发育、成熟分化及死亡的重要调控机制, 是一种进化上高度保守的以降解细胞内大分子物质和受损细胞器等来维持代谢平衡及细胞环境稳定的分解代谢途径^[15,16]。近年来研究^[17-19]发现细胞自噬在肿瘤的发生发展中具有重要的生物学作用, 肿瘤生长需要大量的氧和营养物质, 当其营养和氧不足以提供其生长时, 就诱发自噬发生。细胞自噬通过降解细胞内蛋白质及细胞器为肿瘤细胞的生长提供营养及能量, 使肿瘤细胞免受凋亡和坏死, 肿瘤的晚期出现较多, 尤其在肿瘤中心区域肿瘤细胞发生自噬, 为肿瘤细胞的转移提供了有利的条件。然而应用二乙基亚硝胺化学致癌物诱发大鼠肝癌过程中研究^[20,21]发现癌变前期的肝细胞自噬活性下降, 自噬相关基因*Beclin-1*缺失与肝细胞癌的恶性行为和预后密切相关, 自噬具有抑制肝癌发生的作用。细胞自噬与肿瘤的发生具有一些相同的上游信号调控通路, P13K/Akt能够抑制细胞自噬, 同时有促进肿瘤细胞增生的作用; 而PTEN、UVRAG、Beclin-1可以增强细胞自噬, 同时抑制肿瘤发生^[22,23]。自噬在肝癌细胞耐受缺氧环境、抵抗化疗和发展等过程中发挥着重要作用, 不同条件下自噬是发挥促进还是抑制肿瘤生长的作用, 主要取决于细胞状态以及所处的环境和刺激因素^[24-26]。因此, 本文结合相关文献, 分析各种条件下肝癌细胞的自噬情况对肝细胞癌发生、发展的抑制或促进双向作用, 探讨细胞自噬在肝癌细胞侵袭、转移的

生物学作用, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供理论基础。

1 自噬在肝细胞癌侵袭转移中双向调控作用

1.1 自噬促进肝细胞癌侵袭转移 营养物质缺乏时, 细胞会向营养丰富的地方转移, 这是细胞的生物特性所决定的, 而在营养缺乏时, 细胞的自噬功能被激活。李俊等^[27]针对营养剥夺时自噬与肝癌细胞的侵袭研究, 结果发现营养缺乏时肝癌细胞内的点状自噬体明显增多, 自噬特异性蛋白LC3由LC3-I到LC3-II的表型转换和自噬底物蛋白P62的表达明显减少, 表明营养缺乏时肝癌细胞自噬能力增强, 同时肝癌细胞的侵袭能力增强; 而沉默自噬基因*Atg3*和*Atg5*抑制肝癌细胞自噬时, 发现营养缺乏不能增强肝癌细胞的侵袭能力, 说明自噬可能是肝癌细胞在应激时侵袭能力增强的重要机制之一。Bif-1(Bax interacting factor-1)通过与自噬相关蛋白Beclin-1相互作用影响肝癌细胞自噬过程中自噬体形成, Fan等^[28]通过免疫组织化学技术检测肝癌组织发现肝癌组织细胞Bif-1表达显著高于邻近肝组织, Bif-1过表达与肝癌组织低分化和低生存密切相关, 表明*Bif-1*作为一种癌基因诱发肝癌细胞发生自噬参与肝癌形成与发展。Li等^[29]研究发现肝癌患者肿瘤组织区域内有大量中性粒细胞, 肝癌患者中性粒细胞显著表达自噬相关蛋白LC3, 应用透明质酸片段能够触发中性粒细胞功能性LC3表达增加和自噬体形成, 抑制Erk1/2、P38和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号激活能够显著消弱肿瘤引起的自噬。同时发现中性粒细胞自噬增加能够增加转移相关蛋白致瘤素M和MMP-9表达, 导致肝癌细胞迁移与转移发生。自噬除了能够促进肝癌的发生发展以外, 能够诱导肝癌细胞侵袭转移相关基因表达, 从而增强肝癌细胞侵袭能力。Lock等^[30]研究发现发现自噬可以促进致癌基因*Ras*的表达, 将致癌基因*Ras*导入上皮细胞中, 当自噬相关基因被抑制时, 细胞的运动能力及转移能力均被抑制; 不抑制自噬相关基因时, 细胞的侵袭能力得到恢复, 表明这些自噬缺陷的细胞不能表达细胞侵袭相关致癌基因*Ras*, 导致自噬通过协调产生多种分泌因子促进癌细胞侵袭作用降低。

LC3是酵母自噬相关蛋白8(Atg9)基因的

哺乳类同源基因, 是自噬过程中必不可少的蛋白。LC3存在两种形式: LC3-I及LC3-II, 在自噬发生时, I型LC3经过泛素样修饰, 与自噬泡膜表面的磷脂酰乙醇胺(PE)结合, 形成II型LC3(即LC3-II), LC3-II特异性结合于自噬泡膜表面, 在自噬泡的形成过程中起到必要作用, 可以作为自噬体的标志蛋白, 反映细胞自噬的活性^[31]。Peng等^[32]证实肝癌的转移组织中自噬是高表达的, 免疫沉淀显示LC3-II/LC3-I比值明显升高, P62明显下降, 提示肝癌组织中自噬通路是激活的。宋孟琦等^[33]研究发现LC3-II在肝细胞癌组织中的阳性表达率显著低于正常肝组织(47.92% vs 83.33%, $P < 0.05$), TNM分期为III+IV期的患者LC3-II的阳性表达率显著低于TNM分期为I+II期的患者, 且分化程度越差, LC3-II的表达阳性率越低, 说明LC3-II的表达与TNM分期、分化程度呈负相关, 结果表明肝癌细胞中的自噬活性受到抑制或者自噬潜能降低, 参与了肝细胞癌的发生和恶性程度的进展。Wu等^[34]采用组织芯片技术发现肝细胞癌组织LC3B表达与血管侵犯、淋巴结转移和Beclin-1表达密切相关, 高表达LC3B的肝癌患者5年生存率显著低于低表达LC3B的肝癌患者, 研究表明LC3B可以作为判断肝细胞癌患者预后指标和潜在分子靶向治疗的靶点。

1.2 自噬抑制肝细胞癌的侵袭转移 Twist1是EMT的调控因子, 促进内皮细胞的增殖、迁移以及ECM重塑, 改善局部微循环, 有利于肝癌的发生与发展^[35]。Qiang等^[36]体内、外研究发现自噬底物蛋白P62通过Twist1促进肝癌细胞增殖、迁移和肿瘤生长。在有自噬能力的细胞中, Twist1可能会被自噬作用和蛋白酶体降解, 但在自噬缺陷的细胞中, Twist1的降解过程会被自噬体阻断, 因为积累的P62会和Twist1结合, 抑制Twist1被蛋白酶降解, 从而抑制自噬导致P62蛋白的积累, 促进肝癌的侵袭转移, 而激活自噬可以抑制肝癌的侵袭转移。肿瘤分泌血管生成因子, 调节肿瘤血管的生成。肝细胞癌是一种高度血管化的肿瘤, 需要大量的滋养血管为肝癌细胞的生长和增殖提供足够的血液氧和营养物质, 因此血管的形成在肿瘤的恶性转化、生长、侵袭和转移具有重要作用。Beclin-1基因定位于高尔基体, 参与PI3K复合物的形成和自噬体的组成, Beclin-1表达缺失

□ 相关报道
国内外相关文献通过检测肝癌组织与自噬相关蛋白表达情况和肝癌临床分期与预后进行相关分析; 通过体外饥饿培养肝癌细胞采用分子生物学技术干预与自噬相关蛋白表达, 观察自噬发生时肝癌细胞侵袭能力变化, 说明自噬在肝癌侵袭与转移中重要生物学作用。

创新盘点

本文通过复习近3-5年来国内外有关自噬与肝细胞癌研究的文献, 首次较为系统地阐述自噬的双向调节作用在肝细胞癌侵袭转移中的生物学作用, 为能够更好地利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和确定治疗新靶点, 以及对肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的研究方向。

导致细胞自噬能力下降是肿瘤发生的主要原因之一^[37]。Qiu等^[38]在肝癌组织中检测到自噬相关蛋白Beclin-1显著表达, 而在正常肝癌组织中表达明显较低, 并且Beclin-1的表达与肝细胞癌的病理分级、肝硬化背景和血管侵袭呈负相关。肝细胞癌组织病理Edmondson分级I-II级中Beclin-1的表达明显高于III-IV级, 肝硬化和血管侵袭的肝癌组织中Beclin-1表达明显低于没有肝硬化和血管侵袭的肝癌组织。研究表明肝癌细胞的增殖、浸润、转移和血管的形成与自噬基因*Beclin-1*的表达缺失密切相关, Beclin-1蛋白具有抑制肝癌细胞的增殖、浸润、转移和血管的形成作用。Shi等^[39]通过体外培养高度恶性肝癌细胞HCC-LM3和HCC-LM6, 研究发现自噬缺乏与肝癌细胞高度恶性表型密切相关, 自噬相关基因*Beclin-1*在肝癌组织低表达, 结果表明肝癌细胞自噬缺乏和凋亡能力的改变与肿瘤进展和差的预后密切相关。Osman等^[40]通过免疫组织化学技术检测肝癌组织发现Beclin-1表达缺失率为49.2%, Beclin-1表达与低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达密切相关, 在缺氧情况下, Beclin-1表达与肝细胞癌肿瘤数目、组织分级、大小和分期呈负相关, Beclin-1低表达与HIF-1 α 高表达导致肝细胞癌发展和较差的预后。Yang等^[41]应用桑叶多酚提取物(polyphenol from the mulberry leaves extract, MLPE)作用于转染*p53*基因的Hep3B肝癌细胞, 结果发现MLPE通过AMPK/PI3K/Akt和Bcl-2家族信号通路诱导肝癌细胞自噬相关基因*LC3*和*Beclin-1*表达增加, 导致肝癌死亡, 抑制肝癌细胞增殖和侵袭。Lan等^[42]通过建立大鼠原位移植肝癌模型和乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)转基因小鼠模型, 结果发现肝癌细胞自噬水平与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关肝细胞癌组织中miR-224表达呈负相关, miR-224通过沉默他的靶基因*Smad4*发挥癌基因作用, 促进肝肿瘤形成和肝癌细胞迁移。诱导细胞自噬或抑制miR-224表达能够有效抑制肝肿瘤形成。通过降解miR-224, 自噬能够抑制HBV相关肝细胞癌的形成与发展。杨威等^[43]研究发现肝癌组织Beclin-1的表达与肿瘤病理分级、有无门静脉或胆管癌栓有关, 表明Beclin-1的表达缺失在肝细胞癌恶性增殖、浸润、转移过程中具有重要生物学作用。

2 自噬在肝细胞癌侵袭转移防治中的作用

肝细胞癌极易发生侵袭转移, 严重影响患者生存和预后, 虽然化疗、生物免疫和分子靶向药物等治疗在一定程度上防治肝癌侵袭转移, 但目前尚未有特效的防治方法, 针对肝癌细胞自噬的研究, 为肝细胞癌侵袭转移防治提供了理论基础。叶献词等^[44]联合细胞自噬促进剂雷帕霉素体外作用于HepG2肝癌细胞, 结果发现雷帕霉素显著提高了HepG2细胞对顺铂药物的敏感性, 降低HepG2细胞的体外侵袭能力。Peng等^[45]通过建立鼠HCC-LM3肝细胞癌肺转移模型, 肿瘤内应用自噬抑制剂(AFP-Cre/LoxP-shRNA)能显著抑制肝癌细胞肺转移, 表明基于肝细胞癌组织自噬的特异性靶向治疗是防治肝细胞癌转移新的治疗策略。美洛昔康作为环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)抑制剂, 通过上调肝癌细胞E-cadherin的表达和下调MMP-2表达抑制肝癌细胞的迁移能力, 但同时上调肝癌细胞Beclin-1和LC3-II诱导肝癌细胞自噬而保护肝癌细胞不受美洛昔康诱导凋亡作用, 抑制肝癌细胞自噬显著提高美洛昔康抑制肝癌细胞增殖、迁移能力^[46]。Li等^[47]在饥饿状态下激发HepG2和BEL-7402肝癌细胞自噬发生, 从而诱导肝癌细胞EMT使肝癌细胞侵袭能力增加, 通过siRNA技术沉默HepG2和BEL-7402肝癌细胞自噬相关基因*Atg3*和*Atg7*, 结果发现在饥饿状态下能够抑制肝癌细胞侵袭, 表明抑制肝癌细胞自噬能够降低肝癌细胞侵袭转移能力。Liao等^[48]应用AZD2014作为小分子mTOR抑制剂, 能够特异抑制mTOR复合物1和2, 分别作用于体外培养人不同肝癌细胞HCC-LM3、Huh-7、SMMC-7721和HepG2, 结果发现AZD2014通过抑制肝癌细胞自噬作用, 显著抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和EMT, 诱导肝癌细胞凋亡, 是一种有潜在应用前景的分子靶向治疗制剂。

3 结论

肝细胞癌侵袭与转移过程中, 细胞自噬所起的作用有所差异, 转移早期自噬能限制肿瘤中的坏死与炎症, 间接抑制肝癌细胞的转移; 而在转移后期当肝癌细胞穿过血管或定居身体其他器官时, 自噬会保护应激的肿瘤细胞, 从而促进肝癌细胞的转移^[49,50]。因此自噬对肝细胞癌的发生与发展具有“双刃剑”作用, 肝癌细

胞既可以通过提高自噬活性来增强其对代谢应激的耐受能力, 维持其生存; 亦可通过吞噬受损的细胞器或胞质蛋白, 细胞可能会因为过度自噬而导致死亡^[26,51]。由此可见自噬在肝细胞癌侵袭转移中具有复杂而重要的生物学作用, 深入研究自噬在肝细胞癌发生发展不同阶段中的活性程度及具体调控机制, 能够更好地利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和确定治疗新靶点, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的理论依据和方向。

4 参考文献

- Liu K, Shi Y, Guo XH, Ouyang YB, Wang SS, Liu DJ, Wang AN, Li N, Chen DX. Phosphorylated AKT inhibits the apoptosis induced by DRAM-mediated mitophagy in hepatocellular carcinoma by preventing the translocation of DRAM to mitochondria. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1078 [PMID: 24556693 DOI: 10.1038/cddis.2014.51]
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- Yang T, Zhang J, Lu JH, Yang LQ, Yang GS, Wu MC, Yu WF. A new staging system for resectable hepatocellular carcinoma: comparison with six existing staging systems in a large Chinese cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 739-750 [PMID: 20607551 DOI: 10.1007/s00432-010-0935-3]
- Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M. Strategies for the management of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 424-432 [PMID: 17597707]
- Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, Yeung C, Leung Liu C, Yuen WK, Ming Lam C, Ng KK, Ching Chan S. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience. *Ann Surg* 2011; 253: 745-758 [PMID: 21475015 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182111195]
- Vivarelli M, Rinaldi A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: strategies to avoid tumor recurrence. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4741-4746 [PMID: 22147974 DOI: 10.3748/wjg.v17.i43.4741]
- Kim DG. Differentially expressed genes associated with hepatitis B virus HBx and MHBs protein function in hepatocellular carcinoma. *Methods Mol Biol* 2006; 317: 141-155 [PMID: 16264227]
- Shi M, Chen JA, Lin XJ, Guo RP, Yuan YF, Chen MS, Zhang YQ, Li JQ. Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 264-269 [PMID: 20066748 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.264]
- Germano D, Daniele B. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3087-3099 [PMID: 24696596 DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3087]
- 张文杰, 禄韶英. 肝细胞癌的分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2011; 19: 331-337
- Shin JW, Chung YH. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: current and future. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6144-6155 [PMID: 24115810 DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6144]
- Wang Y, Bu F, Royer C, Serres S, Larkin JR, Soto MS, Sibson NR, Salter V, Fritzsche F, Turnquist C, Koch S, Zak J, Zhong S, Wu G, Liang A, Olofsen PA, Moch H, Hancock DC, Downward J, Goldin RD, Zhao J, Tong X, Guo Y, Lu X. ASPP2 controls epithelial plasticity and inhibits metastasis through β -catenin-dependent regulation of ZEB1. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 1092-1104 [PMID: 25344754 DOI: 10.1038/ncb3050]
- Liu M, Jiang L, Guan XY. The genetic and epigenetic alterations in human hepatocellular carcinoma: a recent update. *Protein Cell* 2014; 5: 673-691 [PMID: 24916440 DOI: 10.1007/s13238-014-0065-9]
- Yang JD, Nakamura I, Roberts LR. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 35-43 [PMID: 20946957 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.10.007]
- Wang XY, Fan XS, Cai L, Liu S, Cong XF, Chen X. Lysophosphatidic acid rescues bone mesenchymal stem cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Apoptosis* 2015; 20: 273-284 [PMID: 25633408 DOI: 10.1007/s10495-014-1074-0 14-1074-0]
- Kim DG, Jung KH, Lee DG, Yoon JH, Choi KS, Kwon SW, Shen HM, Morgan MJ, Hong SS, Kim YS. 20(S)-Ginsenoside Rg3 is a novel inhibitor of autophagy and sensitizes hepatocellular carcinoma to doxorubicin. *Oncotarget* 2014; 5: 4438-4451 [PMID: 24970805]
- Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature* 2006; 441: 437-443 [PMID: 16724055]
- Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, Mukherjee C, Shi Y, Gélinas C, Fan Y, Nelson DA, Jin S, White E. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 10: 51-64 [PMID: 16843265]
- Brech A, Ahlquist T, Lothe RA, Stenmark H. Autophagy in tumour suppression and promotion. *Mol Oncol* 2009; 3: 366-375 [PMID: 19559660 DOI: 10.1016/j.molonc.2009.05.007]
- Kisen GO, Tessitore L, Costelli P, Gordon PB, Schwarze PE, Baccino FM, Seglen PO. Reduced autophagic activity in primary rat hepatocellular carcinoma and ascites hepatoma cells. *Carcinogenesis* 1993; 14: 2501-2505 [PMID: 8269618]
- Ding ZB, Shi YH, Zhou J, Qiu SJ, Xu Y, Dai Z, Shi GM, Wang XY, Ke AW, Wu B, Fan J. Association of autophagy defect with a malignant phenotype and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 9167-9175 [PMID: 19010888 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1573]
- Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 489-501 [PMID: 12094235]
- Liang C, Feng P, Ku B, Dotan I, Canaani D, Oh

应用要点
通过系统地阐述自噬的双向调节作用在肝细胞癌侵袭转移中的不同生物学作用, 能够更好地利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和确定治疗新靶点, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的理论依据和方向。

■名词解释

肿瘤细胞定植: 是指原发灶肿瘤细胞不断增生, 离开主灶进入循环系统, 随血流传播滞留于合适的环境进一步聚集生长。

- BH, Jung JU. Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 688-699 [PMID: 16799551]
- 24 Du H, Yang W, Chen L, Shi M, Seewoo V, Wang J, Lin A, Liu Z, Qiu W. Role of autophagy in resistance to oxaliplatin in hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Rep* 2012; 27: 143-150 [PMID: 21935576 DOI: 10.3892/or.2011.1464]
- 25 Guo XL, Li D, Hu F, Song JR, Zhang SS, Deng WJ, Sun K, Zhao QD, Xie XQ, Song YJ, Wu MC, Wei LX. Targeting autophagy potentiates chemotherapy-induced apoptosis and proliferation inhibition in hepatocarcinoma cells. *Cancer Lett* 2012; 320: 171-179 [PMID: 22406827 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.03.002]
- 26 Choi KS. Autophagy and cancer. *Exp Mol Med* 2012; 44: 109-120 [PMID: 22257886 DOI: 10.3858/emmm.2012.44.2.033]
- 27 李俊, 杨斌, 郭瑜, 郑启昌, 彭滔, 柯文波, 张磊, 熊俊. 营养剥夺通过诱导自噬促进肝癌细胞侵袭. 华中科技大学学报(医学版) 2012; 41: 513-517
- 28 Fan R, Miao Y, Shan X, Qian H, Song C, Wu G, Chen Y, Zha W. Bif-1 is overexpressed in hepatocellular carcinoma and correlates with shortened patient survival. *Oncol Lett* 2012; 3: 851-854 [PMID: 22741005]
- 29 Li XF, Chen DP, Ouyang FZ, Chen MM, Wu Y, Kuang DM, Zheng L. Increased autophagy sustains the survival and pro-tumourigenic effects of neutrophils in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015; 62: 131-139 [PMID: 25152203 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.023]
- 30 Lock R, Kenific CM, Leidal AM, Salas E, Debnath J. Autophagy-dependent production of secreted factors facilitates oncogenic RAS-driven invasion. *Cancer Discov* 2014; 4: 466-479 [PMID: 24513958 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0841]
- 31 Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict? *J Clin Invest* 2005; 115: 2679-2688 [PMID: 16200202]
- 32 Peng YF, Shi YH, Shen YH, Ding ZB, Ke AW, Zhou J, Qiu SJ, Fan J. Promoting colonization in metastatic HCC cells by modulation of autophagy. *PLoS One* 2013; 8: e74407 [PMID: 24058558 DOI: 10.1371/journal.pone.0074407]
- 33 宋孟琦, 薛寅凯, 孙运秀, 龚东伟, 程平, 陈立波. 自噬相关哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、微管相关蛋白1轻链3-β在肝细胞癌组织中的表达及其临床意义. 中华实验外科杂志 2014; 31: 1108-1110
- 34 Wu DH, Jia CC, Chen J, Lin ZX, Ruan DY, Li X, Lin Q, Min-Dong XK, Wan XB, Cheng N, Chen ZH, Xing YF, Wu XY, Wen JY. Autophagic LC3B overexpression correlates with malignant progression and predicts a poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 12225-12233 [PMID: 25256671 DOI: 10.1007/s13277-014-2531-7]
- 35 陈婧, 孙保存. Twist1、MMP-2及MMP-9在肝细胞肝癌血管生成中的表达及意义. 天津医药 2011; 39: 193-195
- 36 Qiang L, Zhao B, Ming M, Wang N, He TC, Hwang S, Thorburn A, He YY. Regulation of cell proliferation and migration by p62 through stabilization of Twist1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 9241-9246 [PMID: 24927592 DOI: 10.1073/pnas.1322913111]
- 37 郭晓东, 皋月娟, 万维, 李瑞生, 周艳贤, 赵景民, 段学章, 李进. 原发性肝细胞癌组织中Beclin-1的表达及其意义. 现代生物医学进展杂志 2013; 13: 85-87
- 38 Qiu DM, Wang GL, Chen L, Xu YY, He S, Cao XL, Qin J, Zhou JM, Zhang YX, E Q. The expression of beclin-1, an autophagic gene, in hepatocellular carcinoma associated with clinical pathological and prognostic significance. *BMC Cancer* 2014; 14: 327 [PMID: 24885292 DOI: 10.1186/1471-2407-14-327]
- 39 Shi YH, Ding ZB, Zhou J, Qiu SJ, Fan J. Prognostic significance of Beclin 1-dependent apoptotic activity in hepatocellular carcinoma. *Autophagy* 2009; 5: 380-382 [PMID: 19145109]
- 40 Osman NA, Abd El-Rehim DM, Kamal IM. Defective Beclin-1 and elevated hypoxia-inducible factor (HIF)-1α expression are closely linked to tumorigenesis, differentiation, and progression of hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2015 Jan 17. [Epub ahead of print] [PMID: 25596085]
- 41 Yang TP, Lee HJ, Ou TT, Chang YJ, Wang CJ. Mulberry leaf polyphenol extract induced apoptosis involving regulation of adenosine monophosphate-activated protein kinase/fatty acid synthase in a p53-negative hepatocellular carcinoma cell. *J Agric Food Chem* 2012; 60: 6891-6898 [PMID: 22676643 DOI: 10.1021/jf302183x]
- 42 Lan SH, Wu SY, Zuchini R, Lin XZ, Su IJ, Tsai TF, Lin YJ, Wu CT, Liu HS. Autophagy suppresses tumorigenesis of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma through degradation of microRNA-224. *Hepatology* 2014; 59: 505-517 [PMID: 23913306 DOI: 10.1002/hep.26659]
- 43 杨威, 杨红杰, 莫瑞祥, 李西融, 廖文胜, 张慧明, 崔凌飞. Beclin-1在人肝癌组织中的表达及TGF-β对肝癌细胞增殖的影响. 国际检验医学杂志 2015; 36: 108-109
- 44 叶献词, 薛刚, 束庆文. 雷帕霉素联合顺铂诱导肝癌细胞凋亡和自噬及对细胞侵袭力的影响. 中华临床医师杂志 2014; 8: 1293-1297
- 45 Peng YF, Shi YH, Ding ZB, Ke AW, Gu CY, Hui B, Zhou J, Qiu SJ, Dai Z, Fan J. Autophagy inhibition suppresses pulmonary metastasis of HCC in mice via impairing anoikis resistance and colonization of HCC cells. *Autophagy* 2013; 9: 2056-2068 [PMID: 24157892 DOI: 10.4161/auto.26398]
- 46 Dong X, Li R, Xiu P, Dong X, Xu Z, Zhai B, Liu F, Jiang H, Sun X, Li J, Qiao H. Meloxicam executes its antitumor effects against hepatocellular carcinoma in COX-2- dependent and -independent pathways. *PLoS One* 2014; 9: e92864 [PMID: 24675684 DOI: 10.1371/journal.pone.0092864.eCollection]
- 47 Li J, Yang B, Zhou Q, Wu Y, Shang D, Guo Y, Song Z, Zheng Q, Xiong J. Autophagy promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through activation of epithelial-mesenchymal transition. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1343-1351 [PMID: 23430956 DOI: 10.1093/carcin/bgt063]
- 48 Liao H, Huang Y, Guo B, Liang B, Liu X, Ou H, Jiang C, Li X, Yang D. Dramatic antitumor effects of the dual mTORC1 and mTORC2 inhibitor AZD2014 in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 125-139 [PMID: 25628925]

- 49 Kuang DM, Zhao Q, Peng C, Xu J, Zhang JP, Wu C, Zheng L. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. *J Exp Med* 2009; 206: 1327-1337 [PMID: 19451266 DOI: 10.1084/jem.20082173]
- 50 Zhang J, Yang Z, Xie L, Xu L, Xu D, Liu X. Statins, autophagy and cancer metastasis. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 745-752 [PMID: 23147595 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.11.001]
- 51 Apel A, Zentgraf H, Büchler MW, Herr I. Autophagy-A double-edged sword in oncology. *Int J Cancer* 2009; 125: 991-995 [PMID: 19452527 DOI: 10.1002/ijc.24500]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



□ 同行评价
该文系统分析了各种条件下肝癌细胞的自噬情况对肝细胞癌发生、发展的抑制或促进双向作用, 探讨细胞自噬在肝癌细胞侵袭、转移的生物学作用, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供理论基础, 对肝细胞癌侵袭和转移方面的研究有重要的参考价值。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。

桃红芪术软肝煎基于TGF- β /Smad信号通路逆转上皮-间质转化抗肝纤维化作用

王靖思, 王逊, 刘玉琴, 陈兰羽, 朱昱翎, 顾蓓, 孙桂芝

背景资料

我国是乙型肝炎大国, 同时肝癌发病率持续升高, 死亡率居第3位, 研究发现肝纤维化甚至早期肝硬化是可以通过抑制纤维化反应来逆转的, 因此, 开展逆转肝纤维化及早期肝硬化的研究, 具有防止其向终末期肝硬化甚至肝癌进展的重大意义。本研究主要观察孙桂芝教授的经验方-桃红芪术软肝煎通过作用于转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)/Smad信号通路逆转上皮-间质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)从而抗肝纤维化的作用研究。

王靖思, 王逊, 孙桂芝, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科北京市 100053
 刘玉琴, 顾蓓, 中国医学科学院中国协和医科大学基础医学研究所北京市 100005
 陈兰羽, 中国中医科学院广安门医院感染病科北京市 100053
 朱昱翎, 中国中医科学院广安门医院脾胃病科北京市 100053
 王靖思, 在读博士, 主要从事中西医结合防治肿瘤学的研究。中国中医科学院博士研究生创新人才基金项目资助
 作者贡献分布: 课题设计由孙桂芝、刘玉琴、陈兰羽及王靖思共同完成; 实验设计部分由王逊完成; 实验过程由王靖思、顾蓓共同完成; 数据分析及论文写作由王靖思、朱昱翎完成。
 通讯作者: 王逊, 副主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科。f322@yahoo.com
 电话: 010-88001630
 收稿日期: 2015-01-29 修回日期: 2015-02-23
 接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-05-08

Taohong Qizhu Ruangan Jian reverses epithelial-mesenchymal transition *via* transforming growth factor beta/Smad signaling pathway

Jing-Si Wang, Xun Wang, Yu-Qin Liu, Lan-Yu Chen, Yu-Ling Zhu, Bei Gu, Gui-Zhi Sun

Jing-Si Wang, Xun Wang, Gui-Zhi Sun, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital of China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053, China
 Yu-Qin Liu, Bei Gu, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Union Medical University Institute for Medical Research, Beijing 100005, China
 Lan-Yu Chen, Department of Infectious Diseases, Guang'anmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100053, China
 Yu-Ling Zhu, Department of Spleen and Stomach Diseases, Guang'anmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100053, China
 Supported by: Doctoral Graduate Student Innovation Fund of China Academy of Traditional Chinese Medicine
 Correspondence to: Xun Wang, Associate Chief Physician,

Department of Oncology, Guang'anmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Science, 5 Beixiang, Xicheng District, Beijing 100053, China. f322@yahoo.com
 Received: 2015-01-29 Revised: 2015-02-23
 Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To explore whether Taohong Qizhu Ruangan Jian (TQRJ) reverses epithelial-mesenchymal transition (EMT) and the underlying mechanism.

METHODS: HepG2 cells were divided into seven groups: a blank group, an EMT group, low-, medium- and high-dose TQRJ groups, a Fuzheng Huayu recipe group (FZHY group), and a colchicine group (QSXJ group). Immunofluorescence and Western blot were used to detect the expression of E-cadherin, Vimentin, Smad2, and transforming growth factor beta (TGF- β) R1. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), and alpha fetoprotein (AFP) in cell supernatants were also determined.

RESULTS: AFP concentration significantly decreased after 3 d in the EMT group ($P < 0.05$). After drug intervention, ALT and AST levels decreased significantly compared with the EMT group ($P < 0.05$). ALT levels were significantly lower in the low- and medium-dose TQRJ groups than in the FZHY and QSXJ groups ($P < 0.05$), and AST levels were significantly lower in the medium- and high-dose TQRJ groups than in the FZHY and QSXJ groups ($P < 0.05$). TQRJ could improve EMT,

同行评议者
 鲁玉辉, 副教授,
 福建中医药大学
 中医学院

especially in the medium- and high-dose TQRJ groups. TQRJ could increase E-cadherin expression and reduce the expression of Smad2, TGF- β R1 and Vimentin.

CONCLUSION: TQRJ can reverse EMT possibly *via* the TGF- β /Smad signaling pathway and thus may has anti-liver fibrotic effects.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Taohong Qizhu Ruangan Jian; Epithelial-mesenchymal transition; Transforming growth factor beta/Smad signaling pathway

Wang JS, Wang X, Liu YQ, Chen LY, Zhu YL, Gu B, Sun GZ. Taohong Qizhu Ruangan Jian reverses epithelial-mesenchymal transition *via* transforming growth factor beta/Smad signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2036-2049 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2036.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2036>

摘要

目的: 观察桃红芪术软肝煎从(transforming growth factor beta, TGF- β)/Smad信号通路逆转上皮-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)抗肝纤维化的作用。

方法: 取对数生长期的HepG2细胞进行试验, 将细胞分为7组: 空白组、TGF- β 诱导EMT组、TGF- β +中药[低剂量组(peach stilbene low dose group, THQL)、中剂量组(peach stilbene middle dose group, THQM)、高剂量组(peach stilbene high dose group, THQH)]、TGF- β +扶正祛瘀胶囊组(Fuzheng Huayu recipe, FZHY组)、TGF- β +秋水仙碱组(colchicine group, QSXJ组), 采用免疫荧光和Western blot方法检测E-cadherin、Vimentin、Smad2、TGF- β R1表达情况, 并检测细胞上清液中的谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)表达情况。

结果: 诱导组AFP诱导第3天浓度明显降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 用药干预后, 用药组ALT、AST水平均低于模型组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), THQL及TRQM的ALT水平均低于FZHY和QSXJ, 差异具有统计学意义($P<0.05$), THQM及THQH的

AST水平均低于FZHY和QSXJ, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 桃红芪术软肝煎可以改善HepG2细胞被诱导发生EMT的形态, 其中THQM组和THQH组形态改变较为明显; 桃红芪术软肝煎可以上调E-cadherin表达, 下调Smad2、TGF- β R1、Vimentin表达。

结论: 桃红芪术软肝煎可以通过作用于TGF- β /Smad信号通路逆转上皮-间质转化, 从而起到抗肝纤维化的作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 桃红芪术软肝煎; 上皮-间充质细胞转化; 转化生长因子 β /Smad信号通路

核心提示: 本研究主要观察桃红芪术软肝煎从(transforming growth factor beta)/Smad信号通路逆转上皮-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition)从而抗肝纤维化的作用研究, 具有重大意义。

王靖思, 王逊, 刘玉琴, 陈兰羽, 朱昱翎, 顾蓓, 孙桂芝. 桃红芪术软肝煎基于TGF- β /Smad信号通路逆转上皮-间质转化抗肝纤维化作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2036-2049 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2036.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2036>

0 引言

肝纤维化是由针对肝脏慢性、持续损伤进行修复而引起的病理过程^[1], 导致瘢痕组织形成, 正常组织结构的丧失和器官的衰竭。肝纤维化和他的终末期表现-肝硬化是肝脏长期慢性炎症刺激的结果^[2]。研究发现肝纤维化甚至早期肝硬化是可以通过抑制纤维化反应来逆转的^[3-4], 因此, 开展逆转肝纤维化及早期肝硬化的研究, 具有防止其向终末期肝硬化甚至肝癌进展的重大意义。

孙桂芝主任医师基于多年诊治肝癌并肝纤维化、肝硬化患者的经验, 研制出经验方“桃红芪术软肝煎”, 临证诊治肝癌并肝硬化患者具有改善症状、防治并发症、延长生存期、提高生活治疗的作用。本研究主要观察桃红芪术软肝煎通过作用于转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)/Smad信号通路逆转上皮-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)从而抗肝纤维化的作用研究。

研究背景

研究发现各种创伤和TGF- β 引起的EMT是导致肝纤维化的重要因素, 同时EMT也是目前肝纤维化领域研究热点; 如何改善肝纤维化的炎性微环境是目前亟待研究的问题。

□ 相关报道

李星霞等研究发现木犀草素抗肝纤维化的作用可能与其抑制肝细胞EMT的作用相关, 而更明确的作用机制有待进一步深入研究。陈少隆等发现随着肝纤维化的进展EMT相关指标的表达逐渐增强, 给予BMP-7治疗后可以抑制EMT的发生。

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞株HepG2细胞株(由中国协和医科大学基础医学院细胞中心提供), Recombinant Human TGF- β 1(购自R&D systems公司, 美国), Vimentin Rabbit mAb(购自Cell Signaling Technology公司, 美国), E-Cadherin Rabbit mAb(购自Cell Signaling Technology公司, 美国), Smad2 Rabbit mAb(购自Cell Signaling Technology公司, 美国), Anti-TGF- β Receptor I 抗体(购自abcam公司, 美国), FITC标记山羊抗兔IgG(购自中衫金桥), 抗荧光淬灭封片剂、免疫荧光封闭液、免疫染色一抗稀释液、免疫染色二抗稀释液、DAPI染色液、TritonX-100(购自碧云天生物技术有限公司), RIPA裂解缓冲液、蛋白酶抑制剂混合物、过硫酸胺(APS)、TEMED、BCA法蛋白质定量试剂盒、预染色蛋白质分子量标准、5 \times SDS-PAGE Sample/Loading Buffer、4 \times 分离胶缓冲液、4 \times 浓缩胶缓冲液购自北京普利莱基因技术有限公司。倒置荧光显微镜(Olympus 1 \times 51), 多聚赖氨酸防脱载玻片(北京中衫金桥), 盖玻片(无锡耐思生物科技有限公司), 蛋白电泳槽(Bio-Rad mini型), Nanodrop紫外分光光度计(Thermo)(由中国医学科学院基础医学研究所中心实验室提供), 电泳仪(北京六一仪器厂DYY-6C型), 蛋白转膜仪(北京六一仪器厂), 自动X线胶片洗片机(购自上海申贝电影机械厂)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人肝癌细胞株HepG2于含10%胎牛血清及1%NEAA的MEM-EBSS培养液中, 37 $^{\circ}$ C, 50 mL/L CO₂培养, 2-3 d用0.05%胰酶消化传代, 取对数生长期的细胞进行试验。

1.2.2 桃红芪术软肝煎含药血清制备: 70只SD大鼠, 体质量在200-220 g左右, 随机分为空白对照组、模型对照组、对照药物组(秋水仙碱组、扶正祛瘀胶囊组)、桃红芪术软肝煎组(低剂量组、中剂量组、高剂量组), 每组10只, 每组每天灌胃2次, 灌胃2 d, 第3天灌胃1次, 1 h后大鼠腹主动脉采血, 40 $^{\circ}$ C离心, 3000 r/min, 离心5 min, 取上层血清, 分装, 保持与-80 $^{\circ}$ C冰箱, 使用前于56 $^{\circ}$ C水浴箱中灭活。

1.2.3 免疫发光法检测甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)变化: 培养对数生长期的HepG2细胞, 使用胰酶消化液消化并计数, 重悬于含10%FBS

和1%NEAA的MEM-EBSS培养基中, 制备成含1 \times 10⁵/L的单细胞悬液备用。使用2块六孔板, 向每孔加入2 mL的单细胞悬液。使用2块六孔板, 向每孔加入2 mL的单细胞悬液。于50 mL/L CO₂, 37 $^{\circ}$ C培养箱继续培养, 过夜, 待细胞单层贴壁后, 分为7组, 分别为: 空白对照组(kongbai group, KB组)、模型组(moxing group, MX组)、桃红芪术低剂量组(peach stilbene low dose group, THQL组)、桃红芪术中剂量组(peach stilbene middle dose group, THQM组)、桃红芪术高剂量组(peach stilbene high dose group, THQH组)、扶正祛瘀胶囊组(Fuzheng Huayu recipe group, FZHY组)、秋水仙碱组(colchicine group, QSXJ组)。待细胞铺满六孔板底部60%-70%, 向MX组、THQL组、THQM组、THQH组、FZHY组、QSXJ组6孔加入配置好的Recombinant Human TGF- β 1溶液, 每孔2 μ L。每天放置在倒置显微镜下观察并换液, 留取细胞上清液, 使用免疫发光法检测AFP变化。

1.2.4 酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST): 分组后, 连续使用Recombinant Human TGF- β 1诱导3 d, 使用酶联免疫吸附测定法检测ALT、AST变化。

1.2.5 桃红芪术软肝煎对HepG2细胞形态的影响: 分组后, 连续使用Recombinant Human TGF- β 1诱导3 d, 向THQL、THQM、THQH、FZHY、QSXJ各孔相应加入配置好的含10%含药血清MEM-EBSS培养基。加药24 h后, 将六孔板放置在倒置显微镜下观察并拍照。

1.2.6 免疫荧光检测E-cadherin、Vimentin、Smad2、TGF- β R1表达: 分组后, 连续使用Recombinant Human TGF- β 1诱导3 d, 向THQL、THQM、THQH、FZHY、QSXJ各孔相应加入配置好的含10%含药血清MEM-EBSS培养基。加药24 h后, 用移液器将各孔培养液轻轻吸出, 用适量PBS缓冲液洗1次; 固定: 每孔加入4%多聚甲醛, 固定10 min; 洗涤: 吸除多聚甲醛, 用PBS缓冲液洗涤3次, 每次洗涤5 min; 通透: 加入0.5%的TritonX-100溶液, 通透10 min, 使用PBS缓冲液洗涤3次, 每次洗涤5 min; 封闭: 加入免疫染色封闭液, 室温封闭1

表 1 不同时间点培养基中AFP、ALT及AST的浓度 (mean \pm SD)

指标	0 d	1 d	3 d	4 d
AFP(μ g/L)	508.27 \pm 37.50	469.75 \pm 14.12	136.54 \pm 15.70	63.43 \pm 8.47
ALT(U/L)	1.86 \pm 0.34	-	39.71 \pm 1.85	3.57 \pm 0.53
AST(U/L)	2.85 \pm 0.34	-	44.71 \pm 0.64	15.14 \pm 0.91

AFP: 甲胎蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶。

表 2 加药24 h后各组间的ALT、AST的比较 (mean \pm SD, U/L)

分组	ALT	AST
KB组	1.86 \pm 0.90	2.86 \pm 0.90
MX组	39.71 \pm 4.89	44.71 \pm 1.70
THQL组	11.71 \pm 2.87	22.86 \pm 1.35
THQM组	5.00 \pm 1.41	15.14 \pm 2.41
THQH组	13.29 \pm 1.11	16.86 \pm 4.30
FZHY组	18.43 \pm 2.82	22.57 \pm 2.82
QSXJ组	13.28 \pm 2.30	22.71 \pm 2.43

KB组: 空白对照组; MX组: 模型组; THQL组: 桃红芪术低剂量组; THQM组: 桃红芪术中剂量组; THQH组: 桃红芪术高剂量组; FZHY组: 扶正化瘀胶囊组; QSXJ组: 秋水仙碱组; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶。

h; 染一抗: 吸除封闭液, 加入免疫荧光染色一抗(Vimentin Rabbit mAb、E-Cadherin Rabbit mAb、Smad2 Rabbit mAb), 4 $^{\circ}$ C过夜, 一抗的具体稀释倍数参照说明书; 洗涤: 吸除一抗, 使用PBS缓冲液洗涤3次, 10 min/次; 染二抗: 加入FITC标记山羊抗兔IgG, 37 $^{\circ}$ C孵育箱中孵育30 min; 洗涤: 使用PBS缓冲液洗涤3次, 1 min/次; 染细胞核: 加入细胞核染色液(DAPI), 室温染色5 min; 洗涤: 吸除DAPI, 洗涤染色液3次, 5 min/次; 封片: 滴加适量抗荧光淬灭封片液; 使用倒置荧光显微镜拍照。

1.2.7 Western blot法检测E-cadherin、Vimentin、Smad2、TGF- β R1蛋白表达: 分组后, 连续使用Recombinant Human TGF- β 1诱导3天, 向THQL组、THQM组、THQH组、FZHY组、QSXJ组各孔相应加入配置好的含10%含药血清MEM-EBSS培养基。加药24 h后, 提取细胞总蛋白, BCA法测定细胞蛋白浓度, 配胶、电泳、转膜, 封闭后孵育一抗、二抗, 进行曝光、显影, 应用Quantity one软件进行分析。

统计学处理 数据采用SPSS18.0软件进行

分析, 数据描述采用mean \pm SD, 多组间比较采用单因素方差分析, 用Dunnett T3法进行各组间的多重比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞诱导前后AFP、ALT、AST变化 诱导组AFP诱导第1天浓度与诱导前无明显差异($P > 0.05$)(表1), 诱导第3天浓度明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 加药24 h后浓度继续降低, 并且与诱导前相比差异具有统计学意义($P < 0.05$), 此外, 加药24 h后浓度与诱导第3天浓度差异具有统计学意义($P < 0.05$)。ALT第3天浓度较诱导前明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 加药24 h后浓度较诱导第3天下降, 并且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。AST第3天浓度较诱导前明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 加药24 h后浓度较诱导第3天下降, 并且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。模型组及用药组的ALT水平平均高于空白组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 用药干预后, 用药组ALT水平平均低于模型组(表2), 差异具有统计学意义($P < 0.05$), THQL及TRQM的ALT水平平均低于FZHY和QSXJ, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。模型组及用药组的AST水平平均高于空白组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 用药干预后, 用药组AST水平平均低于模型组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), THQM及THQH的AST水平平均低于FZHY和QSXJ, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 桃红芪术软肝煎对HepG2细胞形态的影响 正常的HepG2细胞形态呈卵圆形或者多边形, 以贴壁叠堆状方式生长; 经过连续使用Recombinant Human TGF- β 1诱导3 d后, 发生纤维化的HepG2细胞变化成长梭形, 出现黏连、弯曲、拉丝状; 加药干预后, 细胞变短, 黏连、拉丝、弯曲等纤维化现象好转, 其中THQM组和THQH组形态改变较为明显(图1)。

创新亮点

本文从桃红芪术软肝煎对于体外肝纤维化细胞模型上皮-间充质转化从TGF- β /Smad信号通路调节从而抗肝纤维化的作用进行研究探讨, 具有创新性 & 科学性。

应用要点

本文章对于孙桂芝教授的经验方-桃红芪术软肝煎进行抑制肝纤维化的基础实验研究,具有一定的研究前景及临床意义.

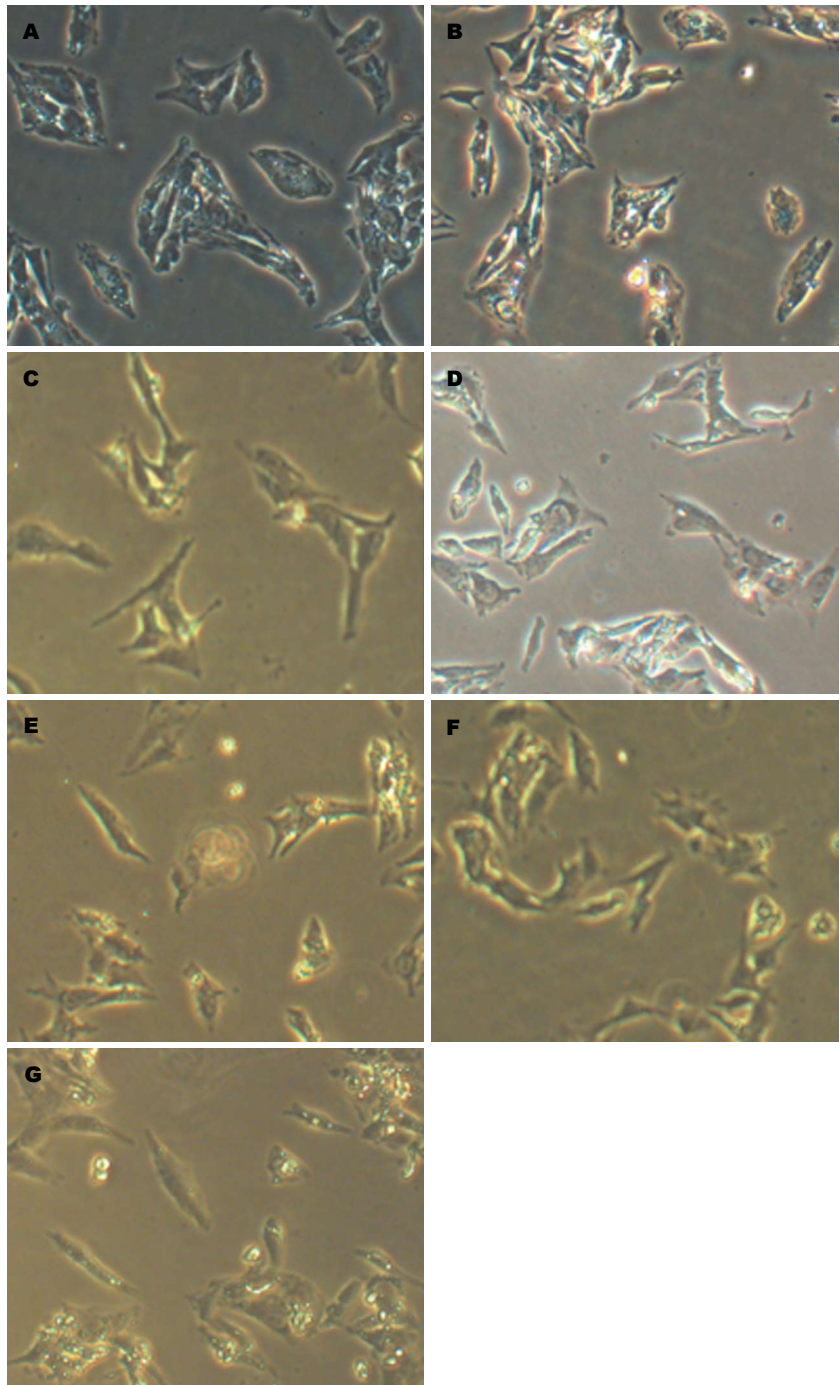


图1 桃红芪术软肝煎对HepG2细胞形态的影响(倒置显微镜 $\times 200$). A: 正常HepG2细胞; B: TGF- β 诱导后; C: 桃红芪术低剂量组; D: 桃红芪术中剂量组; E: 桃红芪术高剂量组; F: 扶正化瘀胶囊组; G: 秋水仙碱组. TGF- β : 转化生长因子- β .

2.3 免疫荧光检测E-cadherin、Vimentin、Smad2、TGF- β R1表达情况 E-cadherin: E-cadherin主要表达于HepG2细胞胞浆及胞膜内, 绝大部分以细胞膜为主, 部分胞浆染色阳性, 模型组细胞E-cadherin表达较空白组下降; 而用药各组E-cadherin表达较模型组上调, 其中以THQL组、THQM组、THQH组、FZHY组表达较明显(图2).

Smad2: Smad2主要表达于HepG2细胞核内, 模型组细胞Smad2表达较空白组明显; 而用药组THQL组、THQM组、THQH组、FZHY组表达较模型组下降(图3).

TGF- β R1: TGF- β R1主要表达于HepG2细胞胞浆及胞膜内, 绝大部分以细胞膜为主, 部分胞浆染色阳性, 模型组细胞TGF- β R1表达较空白组下降; 而用药THQL组、THQH组、

FZHY组、QXSJ组TGF- β R1表达较模型组明显减弱(图4)。

Vimentin: Vimentin主要表达于HepG2细胞胞浆内, 模型组细胞Vimentin表达较空白组明显; 而用药THQL组、THQM组、THQH组、FZHY组、QXSJ组TGF- β R1表达较模型组明显减弱(图5)。

2.4 Western blot法检测E-cadherin、Vimentin、Smad2、TGF- β R1蛋白表达情况 表3示MX组E-cadherin表达较KB组表达下降($P<0.05$); THQM组、THQH组、FZHY组、QXSJ组E-cadherin表达较MX组表达升高($P<0.05$)(图6), 用药各组组间比较无统计学意义。THQM组、THQH组、FZHY组、QXSJ组Smad2表达较MX组下调($P<0.05$), 用药各组组间比较无统计学意义。MX组Vimentin、TGF- β R1表达较KB组表达上升($P<0.05$)(图6); THQL组、THQM组、THQH组、FZHY组、QXSJ组Vimentin表达较MX组下降($P<0.05$), THQL组、QXSJ组TGF- β R1表达较MX组下降($P<0.05$), 用药各组组间比较无统计学意义。

3 讨论

EMT是Greenberg等^[5]在1982年首次提出的概念, 他们在凝胶中培养的晶状体上皮细胞失去了极性, 转变成成为具有伪足的间质样细胞。EMT是指上皮细胞在一些因素的作用下, 失去极性, 细胞间紧密连接和黏附连接, 获得了浸润性和游走迁移能力, 变成具备间质细胞形态和特性的细胞^[6]。近年来, 研究发现^[7,8]各种创伤和TGF- β 引起的EMT是导致肝纤维化的重要因素, 同时EMT也是目前肝纤维化领域研究热点, 近期的研究^[9]发现EMT过程正是纤维化发生发展中重要的参与者, EMT过程贯穿纤维化的过程, 而其逆过程MET能够改善纤维化的进展。

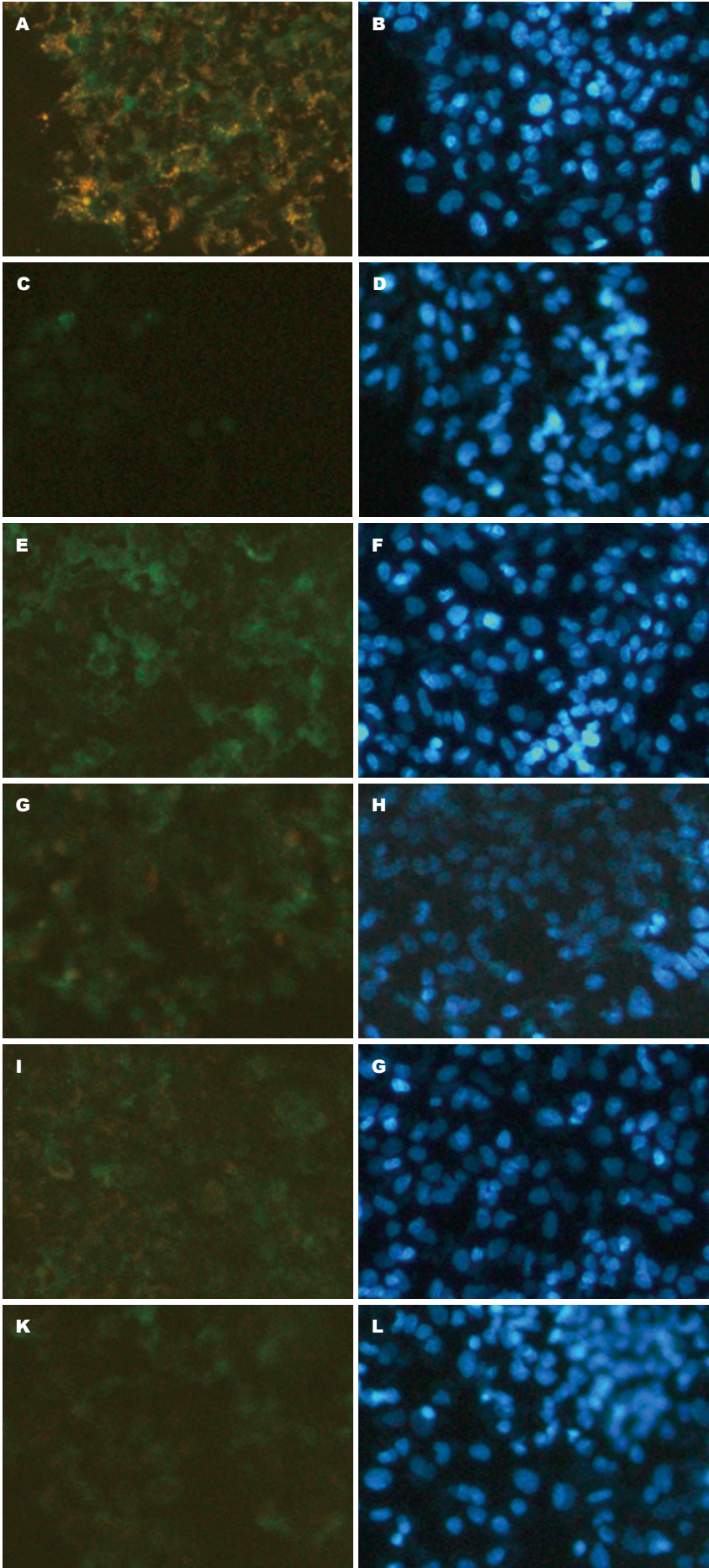
EMT以细胞黏附相关分子E-cadherin表达降低, 纤连蛋白(fibronectin)、Vimentin、Snail、Twist等间质标记蛋白的表达上调为主要标志^[10]。E-cadherin^[11,12]是一种上皮细胞的跨膜蛋白, 他在建立固定附着力, 维持细胞极性和上皮紧密度方面起着关键作用。EMT的发生涉及多个信号转导通路, 主要通路有TGF- β /Smad通路、Wnt/ β -catenin通路、PI3K/AKT通路、Src通路及整合素通路等^[13-15]。

1978年, de Larco等^[16]从培养小鼠肉瘤病毒细胞株的培养基中鉴定出肉瘤生长因子(sarcoma growth factor, SGF), 并且发现SGF具有细胞转化的特性, 因此称其为转化生长因子。TGF家族数目庞大, 他包括9个亚族共27类因子, 其中TGF- β 是非常重要的亚类之一。TGF- β 1是目前公认的EMT诱导剂^[17], 他可以单独诱发并完成整个EMT的过程, 从而导致纤维化的发生发展, 因此被认为是目前最重要的致肝纤维化的细胞因子之一。TGF- β 分子主要通过 β -整合素信号传导通路诱导Smad分子依赖的细胞转录过程的发生, SMADS蛋白共有8种, 根据功能的不同可分为3大类: (1)受体调节型SMAD(R-SMAD): Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8; (2)通用型SMAD(CO-SMAD): Smad4; (3)抑制型SMAD(I-SMAD): Smad6、Smad7^[18,19]。在这3类中, TGF- β R1直接磷酸化激活的是R-SMAD, 转导TGF- β 信号的是Smad2、Smad3, 转导骨形态发生蛋白信号的是Smad1、Smad2、Smad5、Smad8。吴雄健等^[20]研究TGF- β 1-Smad3-ILK信号转导通路与大鼠肝纤维化的关系, 发现ILK和TGF- β 1-Smad3的表达可能与大鼠肝纤维化有联系。李星霞等^[21]研究木犀草素抑制肝纤维化进程中肝细胞上皮间质转化的作用, 发现TGF- β 1、Vimentin表达减弱, E-cadherin表达增强, 认为木犀草素具有明显抗肝纤维化的作用, 其机制可能与木犀草素抑制肝细胞上皮间质转化作用有关。胡代曦等^[22]将空载体Ad-GFP以及表达Wnt3的腺病毒Ad-GFP-Wnt3转到小鼠肝前体细胞内, 发现其间质标志物Vimentin、N-cadherin和Twist表达上调, 说明Wnt3可以使小鼠肝前体细胞发生EMT, 认为其可能参与了肝纤维化的发生、发展。Yue等^[23]发现肝细胞核因子4 α (hepatocyte nuclear factor 4 alpha, HNF4 α)可以抑制TGF- β 诱导的肝星状细胞及肝细胞的EMT, 可以减轻大鼠的肝纤维化。Kaimori等^[24]发现, 运用TGF- β 刺激新鲜分离的肝星状细胞和肝祖细胞, 能够使EMT相关指标波形蛋白和I型胶原蛋白的表达上调而E-cadherin的表达下调。

导师孙桂芝主任医师基于多年诊治肝癌并肝纤维化、肝硬化患者的经验, 研制出经验方“桃红芪术软肝煎”, 桃红芪术软肝煎由生

□ 同行评价

EMT在肝纤维化形成中起着重要作用, TGF- β 是最为重要的诱导分子, 本研究从TGF- β /Smad信号通路逆转上皮-间充质细胞转化探讨经验方桃红芪术软肝煎抗肝纤维化的作用机制, 研究方法和科学性和创新性, 实验对照设计较为合理, 实验证据充足, 科学结论较明确。



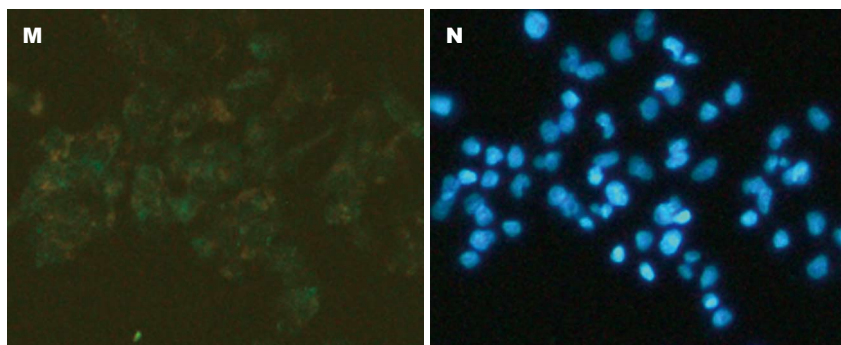
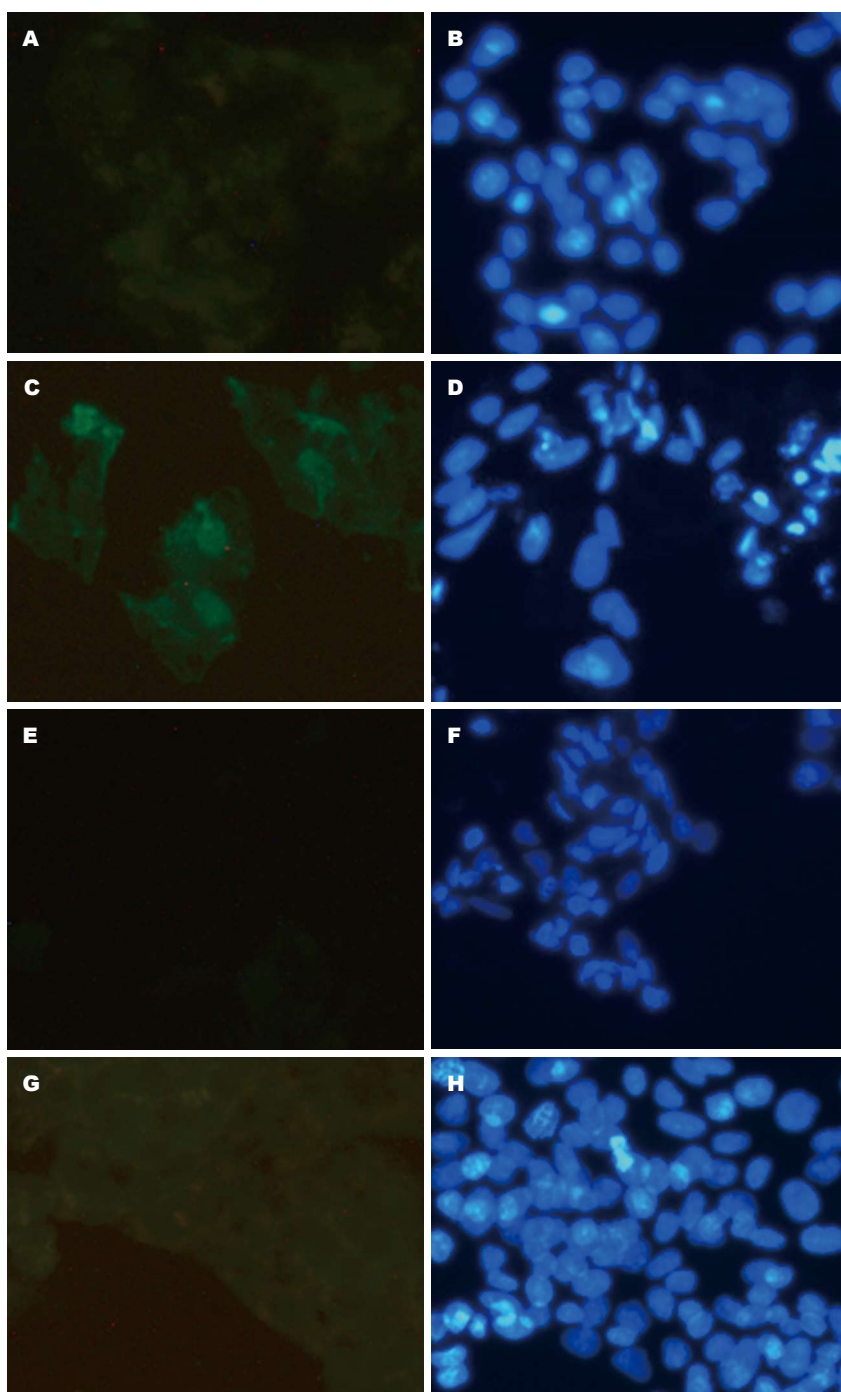


图 2 桃红芪术软肝煎对HepG2细胞E-cadherin表达的影响(倒置显微镜 $\times 200$). A, C, E, G, I, K, M: 分别是空白组、模型组、桃红芪术低剂量组、桃红芪术中剂量组、桃红芪术高剂量组、扶正化瘀胶囊组、秋水仙碱组; B, D, F, H, J, L, N: 分别为对应各组DAPI染色结果.



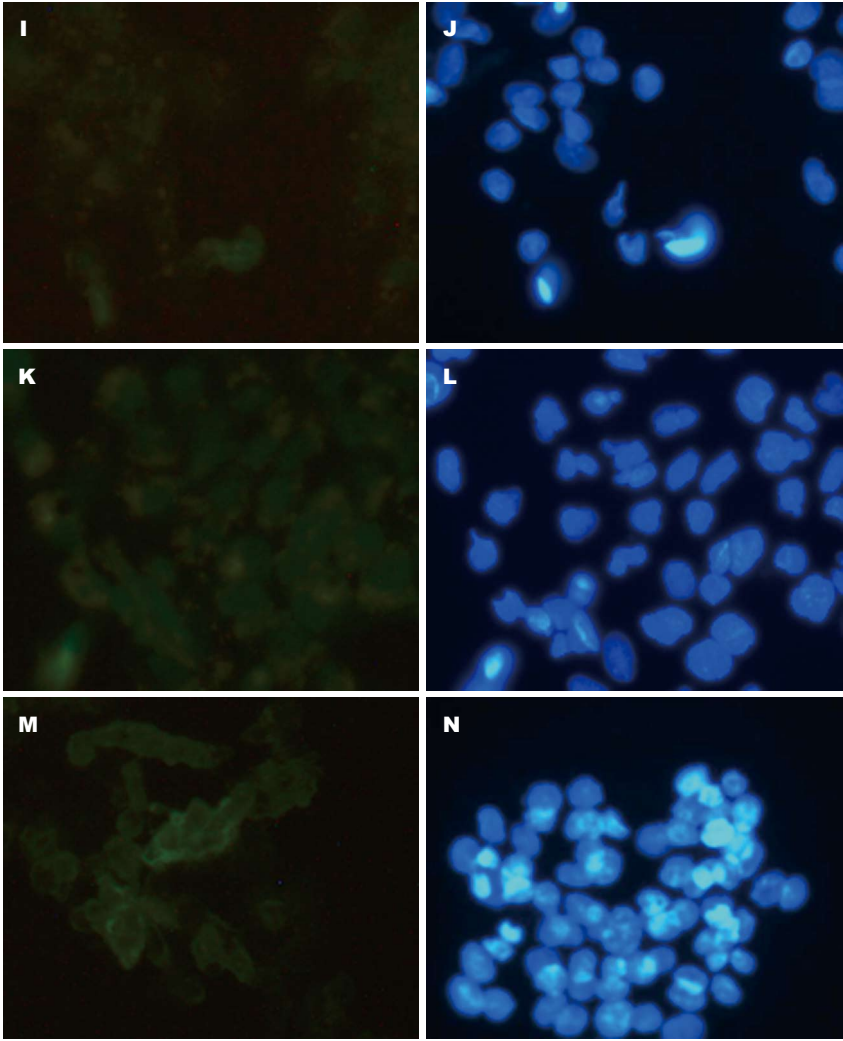
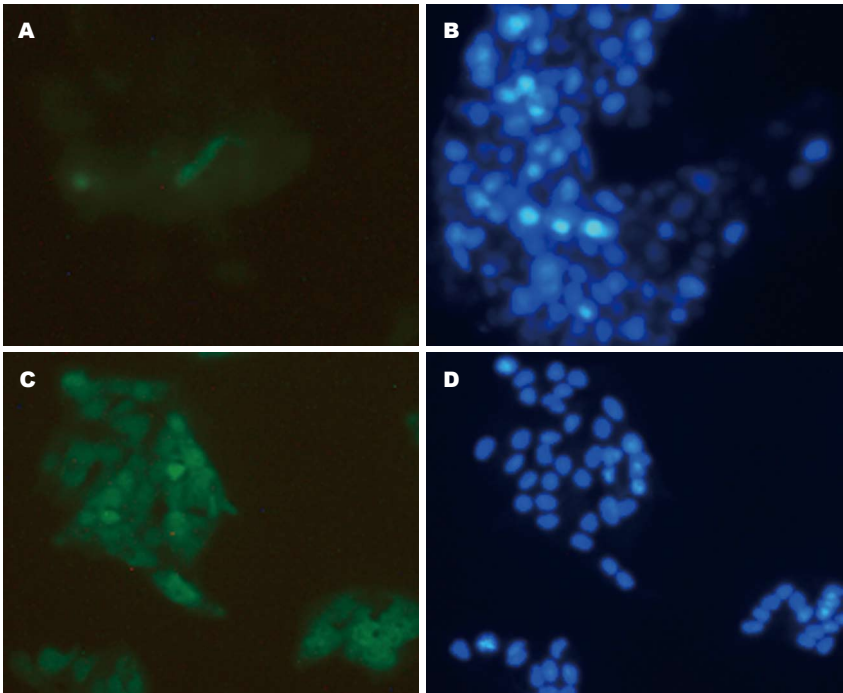


图 3 桃红芪术软肝煎对HepG2细胞Smad2表达的影响(倒置显微镜×200). A, C, E, G, I, K, M: 分别是空白组、模型组、桃红芪术低剂量组、桃红芪术中剂量组、桃红芪术高剂量组、扶正化瘀胶囊组、秋水仙碱组; B, D, F, H, J, L, N: 分别为对应各组DAPI染色结果.



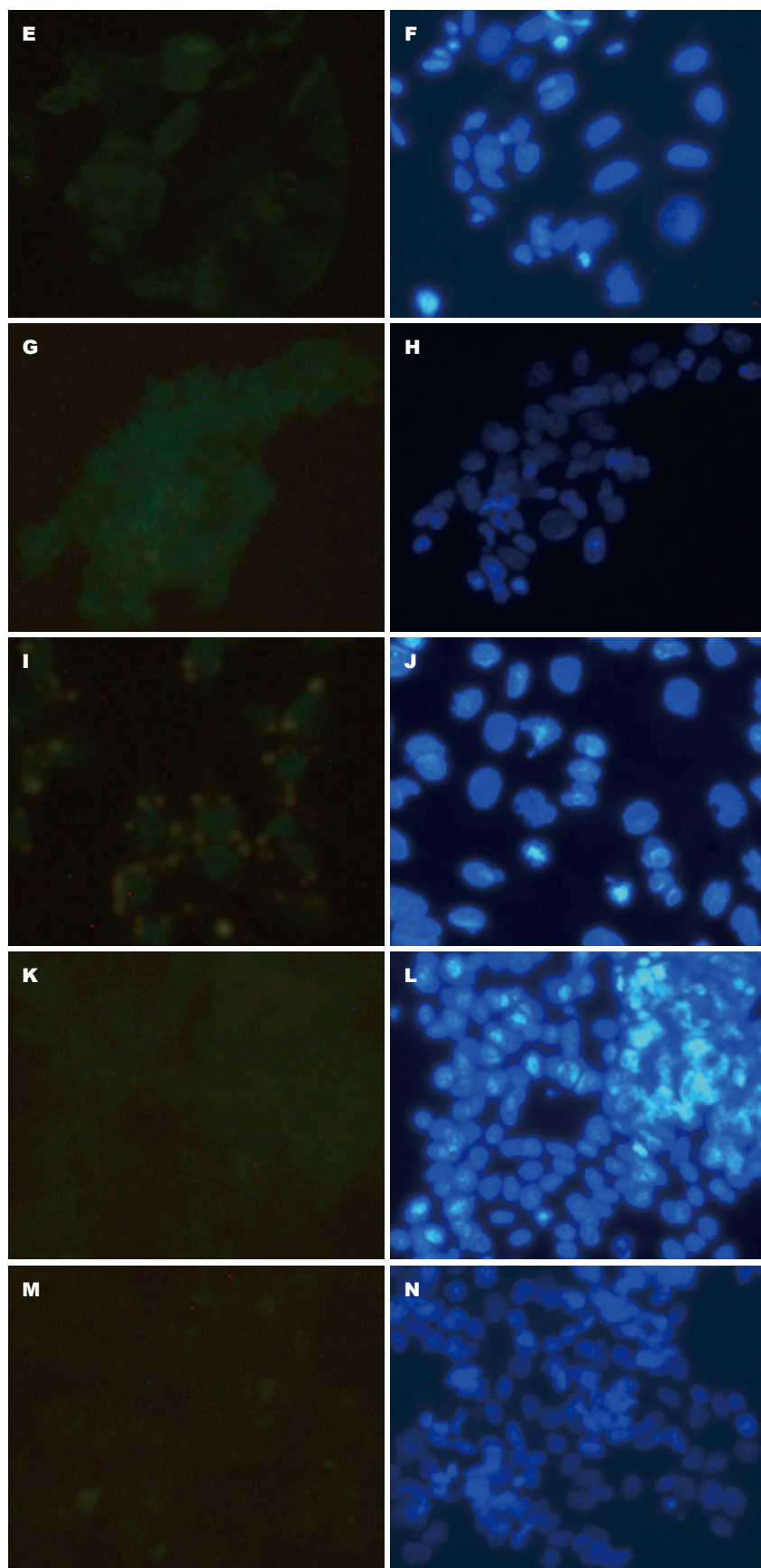
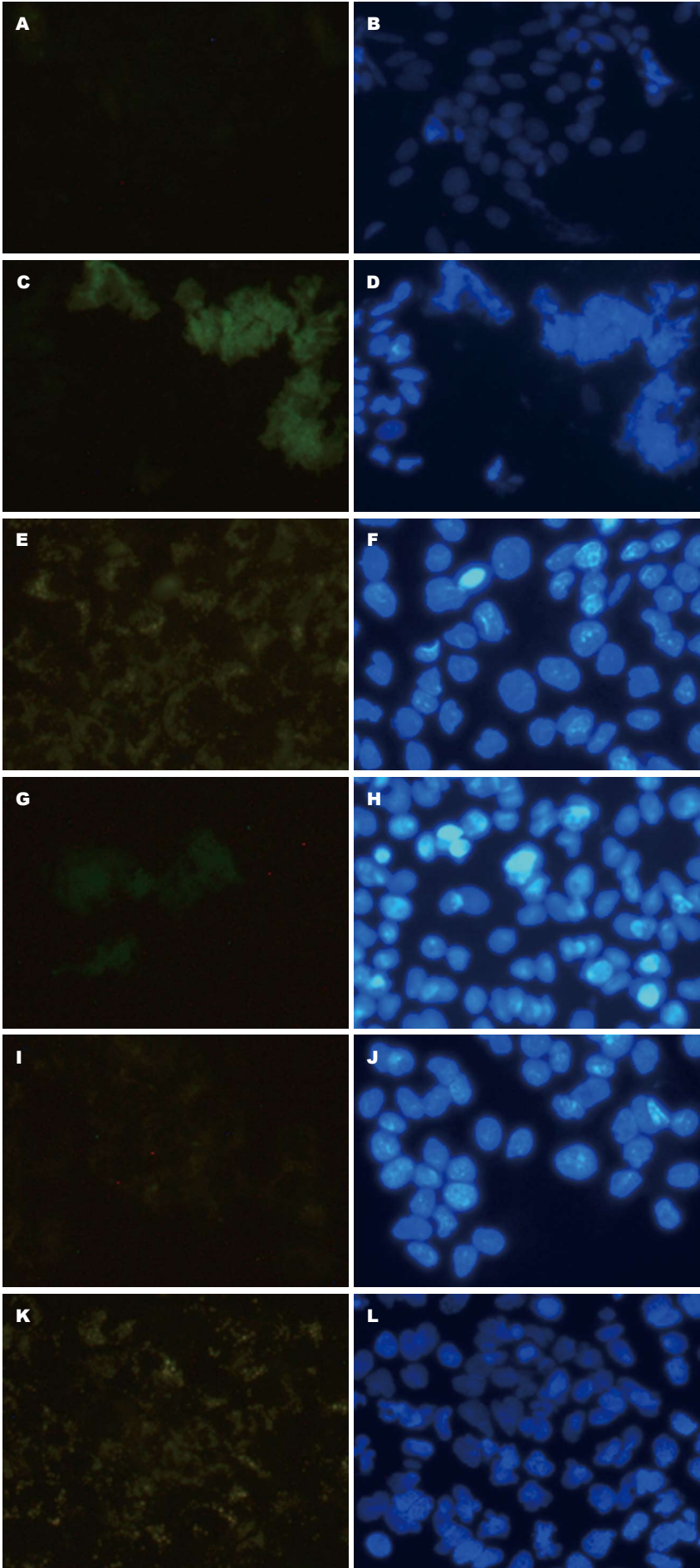


图 4 桃红芪术软肝煎对HepG2细胞TGF- β R1表达的影响(倒置显微镜 $\times 200$). A, C, E, G, I, K, M: 分别是空白组、模型组、桃红芪术低剂量组、桃红芪术中剂量组、桃红芪术高剂量组、扶正化瘀胶囊组、秋水仙碱组; B, D, F, H, J, L, N: 分别为对应各组DAPI染色结果. TGF- β R1: 转化生长因子- β 受体1.



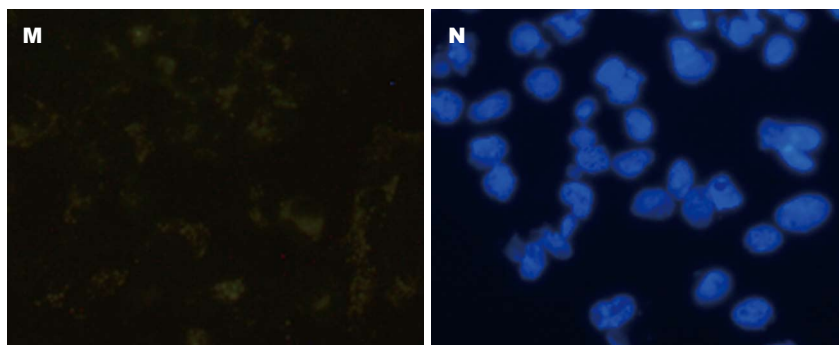


图 5 桃红芪术软肝煎对HepG2细胞Vimentin表达的影响(倒置显微镜 $\times 200$). A, C, E, G, I, K, M: 分别是空白组、模型组、桃红芪术低剂量组、桃红芪术中剂量组、桃红芪术高剂量组、扶正化瘀胶囊组、秋水仙碱组; B, D, F, H, J, L, N: 分别为对应各组DAPI染色结果.

表 3 各组E-cadherin、Smad2、TGF- β R1、Vimentin蛋白的相对表达量 (mean \pm SD)

分组	E-cadherin	Smad2	TGF- β R1	Vimentin
KB组	0.566 \pm 0.064 ^a	0.539 \pm 0.290	0.134 \pm 0.019 ^a	0.154 \pm 0.095 ^a
MX组	0.261 \pm 0.153	0.583 \pm 0.368	0.400 \pm 0.030	0.443 \pm 0.080
THQL组	0.458 \pm 0.227	0.513 \pm 0.313	0.183 \pm 0.055 ^a	0.195 \pm 0.095 ^a
THQM组	0.540 \pm 0.124 ^a	0.177 \pm 0.108 ^a	0.370 \pm 0.110	0.143 \pm 0.018 ^a
THQH组	0.653 \pm 0.278 ^a	0.167 \pm 0.088 ^a	0.375 \pm 0.19	0.180 \pm 0.050 ^a
FZHY组	0.485 \pm 0.128 ^a	0.223 \pm 0.067 ^a	0.293 \pm 0.064	0.226 \pm 0.072 ^a
QXSJ组	0.494 \pm 0.097 ^a	0.183 \pm 0.063 ^a	0.198 \pm 0.167 ^a	0.161 \pm 0.046 ^a

^a $P < 0.05$ vs MX组. KB组: 空白对照组; MX组: 模型组; THQL组: 桃红芪术低剂量组; THQM组: 桃红芪术中剂量组; THQH组: 桃红芪术高剂量组; FZHY组: 扶正化瘀胶囊组; QXSJ组: 秋水仙碱组. TGF- β R1: 转化生长因子 β 受体1.

黄芪、炒白术、太子参、桃仁、莪术等药物组成, 具有“益气活血, 软坚散结, 通络消积”之功, 孙桂芝认为肝癌的治疗重在“防”, 包括“未病先防”和“既病防变”两个方面, “未病先防”即防止肝硬化向肝癌进展; “既病防变”即防治肝癌复发转移. 肝癌起病隐匿, 一经发现多已经是晚期, 肝硬化是肝癌最主要的独立危险因素. 因此, 如果能够有效地逆转肝纤维化, 防止其向肝硬化进展, 那么就有可能减少并控制肝癌的发生.

近年来研究^[25]证实, 在人体许多器官中存在着成体干细胞, 而且这些干细胞在组织损伤修复和再生中起着极为重要的作用. 干细胞是一类具有自我更新和多向分化增殖潜能的原始细胞, 研究显示^[26]肝损伤过程中, 干细胞参与了肝细胞再生和肝损伤修复的过程, 来源于骨髓、胚胎等的干细胞也具有向肝细胞分化的潜能, 因此从干细胞的角度探讨抗肝纤维化的途径具有可行性和重要性.

本研究选择低分化的HepG2作为肝脏干细胞的体外细胞模型, 加入重组TGF- β 蛋白诱导, 作为肝纤维化体外模型^[27], HepG2细胞是低分化的肝细胞, 具备已向肝细胞方向定向的肝脏干细胞的特点. 因此, 将其作为肝脏干细胞的模型, 在不同诱导环境下, 观察其向成纤维细胞分化的情况, 从而模拟肝纤维化发生的过程.

AFP是反映肝细胞增殖分化良好的指标之一^[28-30], 是不成熟肝细胞合成分泌的一种蛋白质, 在细胞增殖分化的时期合成量多, 而在细胞分化成熟的时期合成量少. 本研究发现诱导组AFP诱导第3天浓度明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 说明低分化的肝细胞逐渐分化成熟, 加药24 h后浓度继续降低, 并且与诱导前相比具有统计学意义($P < 0.05$), 此外, 加药24 h后浓度与诱导第3天浓度也具有显著性差异($P < 0.05$), 说明桃红芪术软肝煎可以降低AFP的表达.

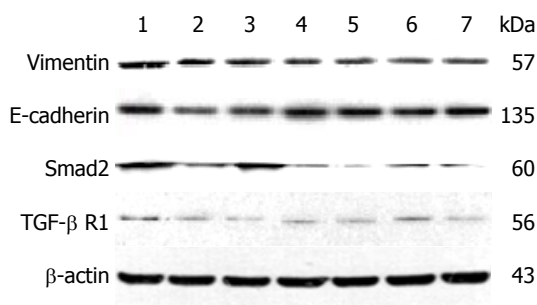


图 6 Western blot检测各组E-cadherin、Vimentin、Smad2、TGF- β R1蛋白的表达情况。1: 空白对照组; 2: 模型组; 3: 桃红芪术低剂量组; 4: 桃红芪术中剂量组; 5: 桃红芪术高剂量组; 6: 扶正化瘀胶囊组; 7: 秋水仙碱组。TGF- β R1: 转化生长因子 β 受体1。

ALT第3天浓度较诱导前明显升高, 具有统计学意义($P<0.05$), 加药24 h后浓度较诱导第3天下降, 并且差异具有统计学意义($P<0.05$)。AST第3天浓度较诱导前明显升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 加药24 h后浓度较诱导第3天下降, 并且差异具有统计学意义($P<0.05$)。说明诱导后肝细胞向成纤维细胞方向分化, 并且开始分泌较高水平的ALT、AST; 加药24 h后, 模型组及用药组的ALT水平平均高于空白组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 用药干预后, 用药组ALT水平平均低于模型组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), THQL及TRQM的ALT水平平均低于FZHY和QSXJ, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。模型组及用药组的ALT水平平均高于空白组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 用药干预后, 用药组AST水平平均低于模型组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), THQM及THQH的AST水平平均低于FZHY和QSXJ, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 说明桃红芪术软肝煎可以降低ALT、AST的表达水平。

免疫荧光和Western blot检测发现THQL组、THQM组、THQH组可以上调E-cadherin表达水平, 降低Smad2、TGF- β R1、Vimentin的表达水平, 说明桃红芪术软肝煎可以从TGF- β /Smad信号通路通过逆转EMT防治肝纤维化进展, 并且较扶正化瘀胶囊和秋水仙碱具有较好的疗效。

4 参考文献

- 1 Anthony B, Allen JT, Li YS, McManus DP. Hepatic stellate cells and parasite-induced liver fibrosis. *Parasit Vectors* 2010; 3: 60 [PMID: 20663176 DOI: 10.1186/1756-3305-3-60]
- 2 Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP

- 3 Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Kew Yoon S, Bessone F, Wu SS, Kryczka W, Lurie Y, Gadano A, Kitis G, Beebe S, Xu D, Tang H, Iloeje U. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 274-276 [PMID: 21145419 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.11.040]
- 4 Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886-893 [PMID: 20683932 DOI: 10.1002/hep.23785]
- 5 Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *J Cell Biol* 1982; 95: 333-339 [PMID: 7142291]
- 6 邹莎琳, 凌光辉, 夏运成, 袁曙光, 彭佑铭, 孙林, 刘伏友. EMT在腹膜纤维化中的作用及意义. *中国中西医结合肾病杂志* 2009; 10: 645-648
- 7 Bi WR, Yang CQ, Shi Q. Transforming growth factor- β 1 induced epithelial-mesenchymal transition in hepatic fibrosis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1960-1963 [PMID: 22369740 DOI: 10.5754/hge11750]
- 8 王靖思, 刘玉琴, 陈兰羽, 顾蓓, 孙桂芝. 上皮-间质转化与肝纤维化的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2857-2862
- 9 陈少隆, 宋梅, 阳韬, 陈永平. EMT在肝纤维化过程中的变化和骨形成蛋白-7对其影响. *医学研究杂志* 2012; 41: 133-137
- 10 胡彦建, 韩明子, 胡彦华. 上皮间质转化在原发性肝癌侵袭转移中的作用. *胃肠病学和肝病杂志* 2014; 23: 117-120
- 11 Nightingale J, Patel S, Suzuki N, Buxton R, Takagi KI, Suzuki J, Sumi Y, Imaizumi A, Mason RM, Zhang Z. Oncostatin M, a cytokine released by activated mononuclear cells, induces epithelial cell-myofibroblast transdifferentiation via Jak/Stat pathway activation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 21-32 [PMID: 14694154 DOI: 10.1097/01.ASN.0000102479.92582.43]
- 12 Vleminckx K, Kemler R. Cadherins and tissue formation: integrating adhesion and signaling. *Bioessays* 1999; 21: 211-220 [PMID: 10333730 DOI: 10.1002/(SICI)1521-1878(199903)21]
- 13 王静, 姜达. EMT与肿瘤的关系及其相关机制. *肿瘤基础与临床* 2011; 24: 83-85
- 14 李旭, 齐明华. 肝内细胞上皮-间质转化: 肝纤维化发生的新机制. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 811-817
- 15 成志云, 彭俊纯, 吕颖慧. 上皮-间质转化对肝纤维化作用的研究进展. *中国临床药理学与治疗学* 2013; 18: 928-936
- 16 de Larco JE, Todaro GJ. Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75: 4001-4005 [PMID: 211512]
- 17 Roberts AB, Tian F, Byfield SD, Stuelten C, Ooshima A, Saika S, Flanders KC. Smad3 is key to TGF-beta-mediated epithelial-to-mesenchymal transition, fibrosis, tumor suppression and

- metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 19-27 [PMID: 16290023 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.09.008]
- 18 刘玺, 郑勇, 陈卫刚. TGF- β /SMADS通路及其Smad4基因在胃癌中的研究现状. 医学综述 2013; 19: 3841-3843
- 19 顾红兵, 李继坤. TGF- β /Smads信号通路与胃癌关系研究进展. 现代生物医学进展 2010; 10: 574-577
- 20 吴雄健, 毛忠懿. TGF β 1-Smad3-ILK信号转导通路与大鼠肝纤维化的相关性研究. 中国当代医药 2013; 20: 14-21
- 21 李星霞, 李婕, 王绍展, 郭澄, 张俊平. 木犀草素对肝纤维化进程中肝细胞上皮间质转化的抑制作用. 中国药房 2014; 25: 1729-1732
- 22 胡代曦, 张锡峰, 张超, 钟沁, 冯涛, 黄佳祎. Wnt3诱导小鼠肝前体细胞上皮-间质转化. 第二军医大学学报 2013; 34: 1167-1171
- 23 Yue HY, Yin C, Hou JL, Zeng X, Chen YX, Zhong W, Hu PF, Deng X, Tan YX, Zhang JP, Ning BF, Shi J, Zhang X, Wang HY, Lin Y, Xie WF. Hepatocyte nuclear factor 4 α attenuates hepatic fibrosis in rats. *Gut* 2010; 59: 236-246 [PMID: 19671543 DOI: 10.1136/gut.2008.174904]
- 24 Kaimori A, Potter JJ, Choti M, Ding Z, Mezey E, Koteish AA. Histone deacetylase inhibition suppresses the transforming growth factor beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocytes. *Hepatology* 2010; 52: 1033-1045 [PMID: 20564330 DOI: 10.1002/hep.23765]
- 25 Forbes S, Vig P, Poulson R, Thomas H, Alison M. Hepatic stem cells. *J Pathol* 2002; 197: 510-518 [PMID: 12115866 DOI: 10.1002/path.1163]
- 26 朱英, 刘平. 黄芪汤对肝硬化大鼠肝组织卵圆细胞肝向分化的作用. 中西医结合肝病杂志 2012; 22: 293-295
- 27 Wang QL, Yuan JL, Tao YY, Zhang Y, Liu P, Liu CH. Fuzheng Huayu recipe and vitamin E reverse renal interstitial fibrosis through counteracting TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition. *J Ethnopharmacol* 2010; 127: 631-640 [PMID: 20015471 DOI: 10.1016/j.jep.2009.12.011]
- 28 车媛梅, 张一, 汪决. 人骨髓间充质干细胞向肝系细胞分化的实验研究. 国际流行病学传染病学杂志 2006; 33: 150-156
- 29 王悍, 滕皋军, 缪竞陶, 张贵祥. 酸性成纤维细胞生长因子和肝细胞生长因子在肝干细胞分化成熟中的作用. 中华放射学杂志 2004; 38: 124-128
- 30 霍立, 刘海林, 王磊. 奥曲肽对人肝癌细胞生长增殖合成及细胞凋亡的作用. 中华消化杂志 2002; 22: 331-334

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



转录组测序结合蛋白组学技术筛选肝癌转移基因

秦荔荣, 周怡, 邓小芳, 李洪涛, 臧宁, 何敏

背景资料

肝癌的转移与复发是导致肝癌具有较高病死率的原因, 至今对肝癌转移的机制不清。蛋白组学、转录组学、代谢组学等新技术都是发现功能基因和标志物的新方法, 各种组学技术的有机结合将为肝癌转移相关重要基因和标志物研究提供有价值的线索。

秦荔荣, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021
 周怡, 李洪涛, 臧宁, 广西医科大学医学科学实验中心 广西壮族自治区南宁市 530021
 邓小芳, 何敏, 广西医科大学公共卫生学院 广西壮族自治区南宁市 530021
 何敏, 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室 广西壮族自治区南宁市 530021
 秦荔荣, 副教授, 主要从事消化系统疾病的防治研究。
 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260445, 30960332
 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室研究基金资助项目, Nos. GK2013-13-A-01-02, GK2014-ZZ04
 作者贡献分布: 此课题由秦荔荣与何敏设计; 转录组测序及验证分析由周怡与邓小芳完成; 血清蛋白组学检测由李洪涛与臧宁完成; 本文数据分析、撰写由秦荔荣完成; 文章修改和审阅由何敏完成。
 通讯作者: 何敏, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学公共卫生学院。m_h_m868@sina.com
 电话: 0771-5358146
 收稿日期: 2015-02-10 修回日期: 2015-03-06
 接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260445 and 30960332; the Fund of Key Laboratory of High- Incidence-Tumor Prevention & Treatment, Nos. GK2013-13-A-01-02, GK2014-ZZ04
 Correspondence to: Min He, Professor, Public Health School of Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. m_h_m868@sina.com
 Received: 2015-02-10 Revised: 2015-03-06
 Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To screening key genes related to hepatocellular carcinoma (HCC) metastasis by high-throughput transcriptomics sequencing and serum proteomics.

METHODS: Differentially expressed genes between liver cancer cells Smmc-7721 and normal liver cells L-02 were analyzed by Ion Proton™ high-throughput sequencing. Bioinformatics methods were used to perform GO annotation, clustering and enrichment analysis. Ten serum samples from HCC patients and 10 normal serum samples were recruited to detect the differential protein expression by isobaric tags for relative and absolute quantitation (iTRAQ) and matrix-assisted laser desorption/ionization tandem time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS). The transcriptomics data and serum proteomics data were analyzed together to screen key genes related to HCC metastasis. Then, a screened key gene was verified by immunohistochemistry in 76 HCC and adjacent tissues.

RESULTS: A total of 618 differentially expressed genes (DEGs) in liver cancer cells were identified by transcriptome sequencing,

Identification of genes related to hepatocellular carcinoma metastasis by a combined transcriptomics and proteomics approach

Li-Rong Qin, Yi Zhou, Xiao-Fang Deng, Hong-Tao Li, Ning Zang, Min He

Li-Rong Qin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
 Yi Zhou, Hong-Tao Li, Ning Zang, Scientific Research Center of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
 Xiao-Fang Deng, Min He, Public Health School of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
 Min He, Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment (Guangxi Medical University), Ministry of Education, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

同行评议者

王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗科

and the gene functions were enriched in 14 terms, including metastasis process, transcription and REDOX process, among which metastasis process owned the most DEGs [15.05% (93/618)]. The proteomics data showed that a total of 69 differentially expressed proteins in HCC were detected, including 33 up-regulated and 36 down-regulated ones. Combination analysis found three common factors in transcriptomics and proteomics, among which heat shock protein 90 AA1 (HSP90AA1) was up-regulated in HCC and presented the most significant ratio. According to the immunohistochemical results, the strongly positive rates of HSP90 α in HCC with portal vein metastasis and without were 66.7% (16/24) and 25% (13/52), respectively ($P < 0.005$). HSP90 α was overexpressed in HCC with portal vein metastasis.

CONCLUSION: Transcriptomics and proteomics analysis revealed that HSP90AA1 might be a key gene related to HCC metastasis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Serum Proteomics; Transcriptome sequencing; HSP90AA1; Metastasis

Qin LR, Zhou Y, Deng XF, Li HT, Zang N, He M. Identification of genes related to hepatocellular carcinoma metastasis by a combined transcriptomics and proteomics approach. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2050-2057 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2050.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2050>

摘要

目的: 通过高通量转录组测序和相对定量血清蛋白组学技术筛选肝癌转移相关的关键基因。

方法: 利用Ion Proton™测序仪比较人肝癌细胞株(Smmc-7721)和正常人肝细胞株(L-02)的差异表达基因, 对差异表达基因进行聚类分析、GO功能注释和富集分析, 获得肝癌细胞转移相关基因; 收集10例肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者血清及匹配10例正常人血清, 通过相对和绝对定量的同位素标记(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)联合基质辅助激光解吸电离串联飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization tandem

time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF/MS)检测肝癌与正常对照组血清差异表达蛋白; 将两组学结果进行交集分析, 确定肝癌转移关键基因, 并在76例HCC和癌旁组织中进行免疫组织化学验证。

结果: 对肝癌细胞及正常肝细胞进行转录组测序分析, 共得到肝癌细胞差异表达基因618个, 生物信息学分析差异表达基因主要聚集在转移相关、转录因子相关、氧化还原过程等14个分子功能, 其中转移相关功能基因所占比例最大, 达15.05%(93/618); 血清蛋白组学分析共得到69个肝癌血清差异表达蛋白, 其中在肝癌组上调33个, 下调36个; 将转录组测序筛选的与转移功能相关基因与蛋白质组学进行交集分析, 发现有3个共同交集的差异因子, 其中差异最明显的是肝癌中表达上调的热休克蛋白90 AA1(heat shock protein 90 AA1, HSP90AA1); 免疫组织化学验证结果显示, HSP90 α 表达强阳性在门脉转移和无门脉转移HCC组织中的比例分别为66.7%(16/24)和25%(13/52)($P < 0.005$), HSP90 α 在有门脉转移的肝癌组织表达明显增高。

结论: 利用转录组结合血清蛋白组策略, 发现HSP90AA1可能是在肝癌转移重要基因。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞癌; 血清蛋白组学; 转录组测序; HSP90AA1; 转移

核心提示: 转录组测序是发现标志物的可行方法。但转录组测序数据庞大, 本研究将转录组学与血清蛋白质组学结合, 发现热休克蛋白90 AA1(heat shock protein 90 AA1)是肝癌转移相关的重要基因。HSP90 α 已被证明是全新的肿瘤标志物, 其抑制剂成为抗癌药研究热点。

秦荔荣, 周怡, 邓小芳, 李洪涛, 臧宁, 何敏. 转录组测序结合蛋白组学技术筛选肝癌转移基因. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2050-2057 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2050.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2050>

0 引言

肝癌的转移与复发是导致肝癌具有较高病死率的原因, 至今对肝癌转移的机制不清^[1,2]. 转录组测序是发现功能基因和标志物的一种可

■研究前沿

转录组学是发现功能基因和标志物的一种可行方法。由于转录组测序的结果数据庞大, 如何从中挖掘出有价值的基因, 除经典的差异表达基因聚类分析、GO功能注释、富集分析, Kegg Pathway功能富集分析, COG功能注释分析等, 本研究尝试将转录组学与血清蛋白质组学技术结合, 发现热休克蛋白90 AA1(heat shock protein 90 AA1, HSP90AA1)是肝癌转移相关的重要基因。

□ 相关报道

现有研究发现: HSP90 α 是HSP90AAA1编码的蛋白质, 作为一个分子伴侣蛋白, 主要是促进目标蛋白的成熟与结构维护, 参与ATP酶活性有关的功能循环, 维持蛋白的正常功能发挥; HSP90 α 被发现在多种肿瘤呈上调表达, 被证明为一个全新的肿瘤标志物; HSP90 α 在恶性肿瘤的转移过程中可以与基质金属蛋白酶基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)、MMP9等共同作用影响肿瘤细胞运动能力和侵袭能力; 目前HSP90抑制剂已成为抗癌药物研究热点。

行方法^[3]。20世纪70年代诞生第一代化学降解法测序, 到二代测序技术已经具备高通量、高度并行等特点, 但昂贵的费用成本成为其大范围应用的绊脚石, 新发展起来的第三代测序技术以较低成本、长度长及高碱基识别率为测序技术发展带来广阔的前景, 已经广泛应用于包括结肠癌、前列腺癌等肿瘤标志物研究^[4,5]。由于转录组测序的结果数据庞大, 如何从中挖掘出有价值的基因, 除经典的差异表达基因聚类分析、GO功能注释、富集分析, Kegg Pathway功能富集分析, COG功能注释分析等, 本研究尝试利用多组学交集分析策略, 为肝癌转移相关重要基因和标志物研究提供有价值的线索。

1 材料和方法

1.1 材料 正常人肝细胞株(L-02)、人肝癌细胞株(Smmc-7721)均购于中国科学院细胞库; RNA纯化免疫磁珠试剂盒(Life Technologies, USA); 一抗[Anti-热休克蛋白90 α (heat shock protein 90 α , HSP90 α)antibody2G5.G3, abcam, USA]; 相对和绝对定量的同位素标记(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)试剂盒(AB, USA)。10例肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者血清, 来自广西医科大学附属肿瘤医院的住院患者, 10例健康对照者血清来自广西医科大学第一附属医院体检中心。76例肝癌组织及癌旁组织标本收集于2011-11/2013-09广西医科大学第一附属医院肝胆外科。

1.2 方法

1.2.1 转录组测序分析肝癌差异表达基因: (1)转录组学测序检测: 正常人肝细胞株(L-02)、人肝癌细胞株(Smmc-7721)均购于中国科学院细胞库。提取总RNA, NanoDrop分光光度计测定RNA样品纯度和浓度, 2%琼脂糖凝胶电泳检测RNA完整性。使样本的RNA含量均在100 μ g以上, RNA纯化免疫磁珠试剂盒分离纯化mRNA, 使其含量达5-400 ng。纯化的mRNA片段化处理后, 反转录反应合成cDNA, 再用聚合酶扩增构建成功的测序文库。利用Ion Proton™测序仪对样品进行高通量测序; (2)生物信息学分析: Proton™ Torrent服务器预加载了Torrent Suite软件, 测序分析获得的数据自动传至Proton™ Torrent服务器, 对转录组测序数据进行数据覆

盖度、对比信息统计, 作覆盖分析、作图、变异识别等检测, FPKM法计算样本的表达量, Fold-change法分析基因的差异表达, 发现新基因或新转录本Ion Reporter™软件进行生物学功能注释和常见变异体的鉴定, 对差异表达进行聚类分析、GO功能注释富集分析, Kegg Pathway功能富集分析。基因表达水平在肝癌细胞和正常肝细胞分别用A和B表示, 计算每个基因的log2(A/B), log2(A/B) \geq 3或log2(A/B) \leq -3为明显表达差异基因。

1.2.2 iTRAQ联合基质辅助激光解吸电离串联飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization tandem time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF/MS)筛选和鉴定肝癌血清差异表达蛋白: (1)相对定量蛋白组学检测: 10例HCC和10例健康对照血清, 均为清晨空腹采集, 3000 g离心10 min, -80 $^{\circ}$ C保存。血清经除高丰度蛋白, 蛋白酶解, iTRAQ标记(HCC标记116, 对照标记113), SCX强阳离子交换柱分离蛋白与反相色谱分离与点靶, 5800 MALDI质谱仪检测。详细操作参照文献[6]; (2)血清差异表达蛋白筛选和鉴定: 所得的数据用IPI数据库(ipi.HUMAN.V3.62.fasta)进行蛋白搜库检索, 鉴定报告的蛋白至少有一个95%以上置信度的肽段, 116:113>1.2或<0.8, $P<0.05$ 。同时, 经含正反两种人类蛋白获得模式的数据库评估错检率(false discovery rate, FDR), 评估值低于5.0%。

1.2.3 免疫组织化学验证: (1)样本: 采集76例肝癌组织及癌旁组织, 患者术前证实未接受过化疗和介入治疗并经病理检查证实为肝癌患者, 术前签署知情同意书; (2)免疫组织化学染色SP法: 按照北京中杉金桥生物技术公司的试剂说明书操作, 一抗浓度1:400; 4 $^{\circ}$ C冰箱孵育过夜。染色, 细胞核复染用苏木精染色40 s, 盐酸乙醇分化后充分洗涤、晾干、封片镜检; (3)结果判定: 免疫组织化学组织切片以胞浆内出现棕黄色颗粒为目标蛋白阳性细胞, 采用半定量方法分析表达水平, 参照Liu等^[7]的研究。200倍显微镜下观察切片, 随机观察每个视野内的细胞, 染色强度记分: 无染色为0分, 浅黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分。染色阳性细胞占比例: <5%为0分; 5%-25%为1分; 26%-50%为2分; 51%-75%为3分; 76%-100%为4分。蛋白表达为两种评分之和, 表达强度分三个等级, 0分: “0”; 1-2分: “1+”; 3-5分: “2+”; 6-7分: “3+”; “3+”为

表 1 蛋白质组学与转录组学交集转移相关因子

编号	基因	表达水平	log2(A/B)	log2(I16/I13)	P值
ENSG00000173432	<i>SAA1</i>	上调	1.8194	1.970412	<0.05
ENSG00000080824	<i>HSP90AA1</i>	上调	4.9306	4.929744	<0.05
ENSG00000138207	<i>RBP4</i>	下调	-4.1720	-1.522430	<0.05

SAA1: 血清淀粉样蛋白A; HSP90AA1: 热休克蛋白90 AA1; RBP4: 视黄醇结合蛋白4.

创新亮点

本课题首先利用新一代转录组学测序的方法筛选肝癌转移相关基因; 其次利用转录组与血清蛋白质组结合的策略, 快速确定肝癌转移相关的关键基因; 最后经验证首次报道 *HSP90AA1* 是肝癌转移相关的重要基因。

非参数检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 转录组测序数据 测序原始数据经质量评估和过滤之后, 肝癌组与正常对照组各得到10.5 G和8.2 G可用的数据产量, 平均读长在110 bp左右, 可信读段百分比分别为65%和59%。FPKM法计算基因的表达量, 绝对表达值倍数变化(Fold-change)法比较两组的差异表达, 共得出差异基因618个(Fold-change ≥ 1.0 或 Fold-change ≤ -1.0)。对618个差异表达基因GO功能分类, 包括binding, cellular process, biological regulation在内的63个功能组, 这些差异表达基因主要聚集在转移相关、转录因子相关、氧化还原过程等14个分子功能。其中转移相关功能基因所占比例最大, 达15.05%(93/618), 其次为转录因子相关基因8.09%(50/618), 氧化还原过程相关基因6.63%(41/618)。本研究将93个转移相关功能基因作为主要的关注对象, 其中在肝癌细胞明显表达增高基因20个, 明显表达水平降低的基因12个, 如图1所示。

2.2 iTRAQ筛选肝癌与正常对照组血清的差异表达蛋白 质谱检测结果经IPI数据库检索鉴定, 识别的蛋白共189个, 按照差异蛋白的纳入标准筛选, 共得到69个差异蛋白, 其中在肝癌患者血清中上调33个, 下调36个。对报告的69个蛋白作PANTHER蛋白分类分析, 发现大部分蛋白属于防御/免疫蛋白类(20.5%)、酶调节类(20.5%)及转移/载体蛋白类(16.4%)。69个差异蛋白确认的相互作用图如图2所示。

2.3 转录组结合蛋白质组数据分析 血清差异蛋白结合转录组测序筛选的与转移功能相关基因分析, 发现蛋白质组学与转录组学可得到3个共同的交集差异因子如图3所示, 其中肝癌中表达上调的*HSP90AA1*基因, 在蛋白质组学和转录组学均显示差异表达变化最明显如表1所示, 因此, 将该基因作为验证的目标基因。

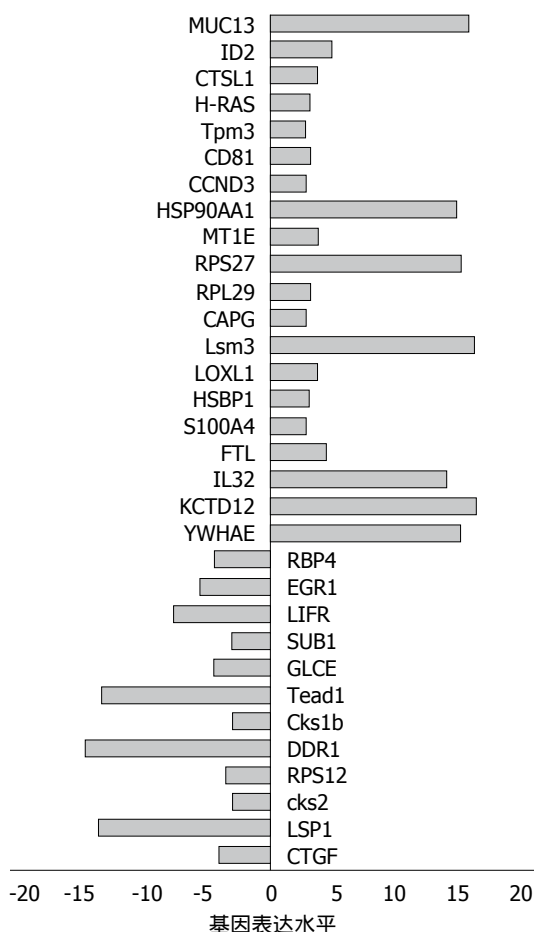


图 1 肝癌细胞中明显表达差异的转移相关功能基因。正值表示与对照相比基因在肝癌细胞中表达水平明显增高, 负值表示明显降低。CTGF: 结缔组织生长因子; LSP1: 淋巴细胞特异性蛋白1; cks2: 正周期蛋白依赖性激酶亚基2; RPS12: 核糖体蛋白rps12; DDR1: 盘状结构域受体1; Cks1b: CDC28蛋白激酶调节亚基1B; Tead1: TEA域家庭成员1; GLCE: 葡萄糖醛酸差向异构酶; SUB1: SUB1同族体; LIFR: 白血病抑制因子受体; EGR1: 早期生长转录因子; RBP4: 视黄醇结合蛋白4; KCTD12: 钾通道四聚体12; IL32: 白介素32; FTL: 铁蛋白轻链; S100A4: 钙结合蛋白S100A4; HSBP1: 热休克因子结合蛋白1; LOXL1: 赖氨酰氧化酶样蛋白1; Lsm3: LSM3同族体; CAPG: 肌动蛋白调节蛋白; RPL29: 核糖体蛋白L29; RPS27: 核糖体蛋白S27; MT1E: 金属硫蛋白1E; HSP90AA1: 热休克蛋白90 AA1; CCND3: 细胞周期素D3; Tpm3: 人原肌球蛋白3.

强阳性。

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行

应用要点

(1)利用转录组与血清蛋白质组结合的策略,不仅可以快速确定肝癌转移相关的关键基因,也可用于快速确定转录因子、氧化还原、凋亡等相关基因;(2)首次报道肝癌转移相关的重要基因 *HSP90AA1*,其编码蛋白在血清和组织有一致表达水平,是具有可操作性和应用价值的潜在标志物.

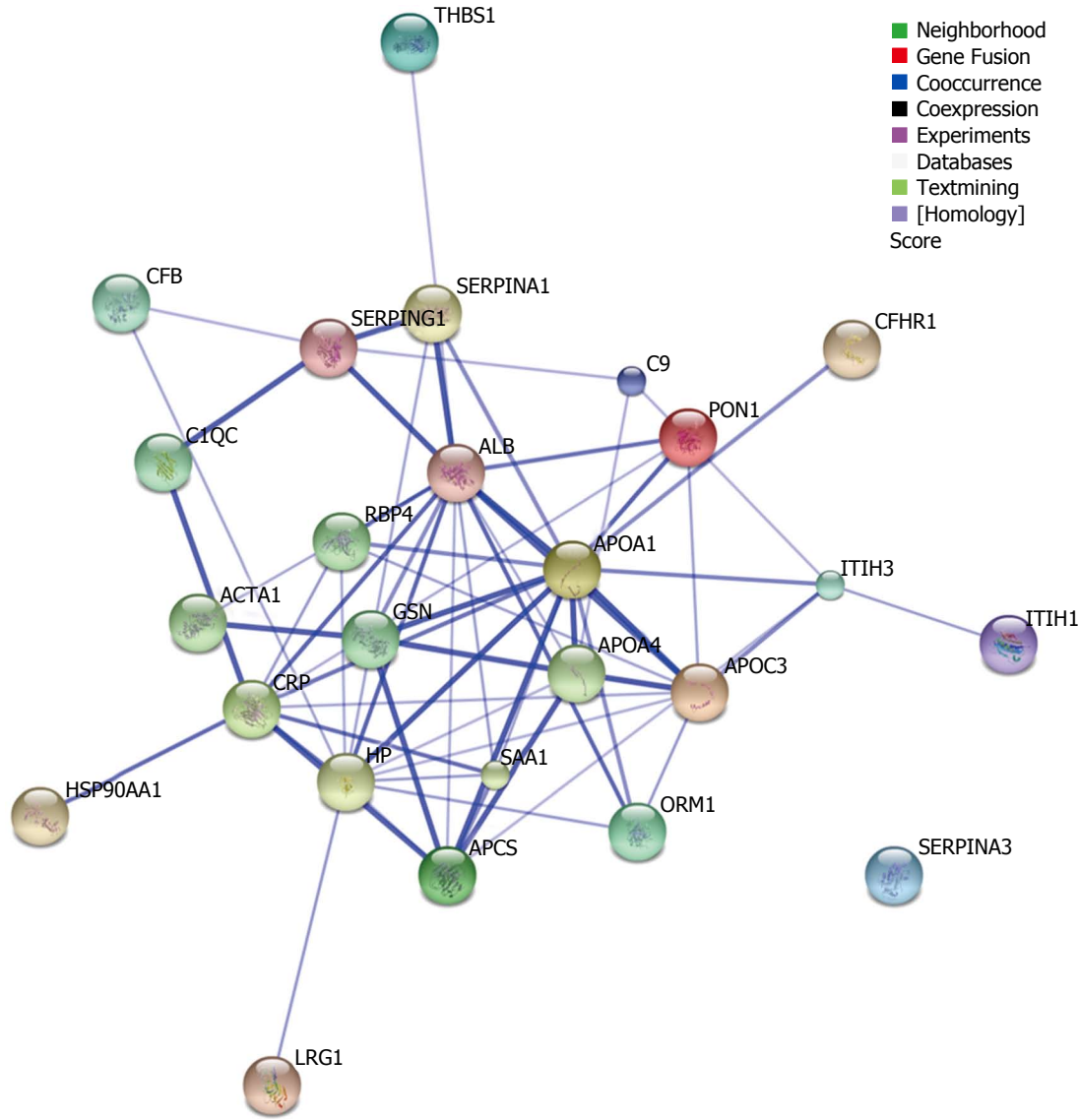


图 2 iTRAQ筛选的肝癌血清差异表达蛋白相互作用图. SERPINA1: 抗胰蛋白酶; SAA1: 血清淀粉样蛋白A; CRP: C反应蛋白; HP: 结合珠蛋白; SERPING1: 血浆蛋白酶C1抑制剂; LRG1: 富亮氨酸 α -2糖蛋白; SERPINA3: 抗胰凝乳蛋白酶; ORM1: α -1酸性糖蛋白; ITIH3: 间 α 胰蛋白酶抑制剂重链H3; C1QC: 补体C1q子基C; HSP90AA1: 热休克蛋白90 AA1; C9: 补体成分9; CFB: 补体因子B; APOA4: 载脂蛋白A-IV; APOA1: 载脂蛋白A-1; GSN: 凝溶胶蛋白; ACTA1: 肌动蛋白 α 骨骼肌; PON1: 芳香酯酶1(对氧磷酶); ITIH1: 间 α 胰蛋白酶抑制剂重链H1; APCS: 血清淀粉样P物质; THBS1: 血小板反应素-1; RBP4: 视黄醇结合蛋白4; APOC3: 载脂蛋白C3; ALB: 血清白蛋白; CFHR1: 人补体因子H相关蛋白1; iTRAQ: 相对和绝对定量的同位素标记.

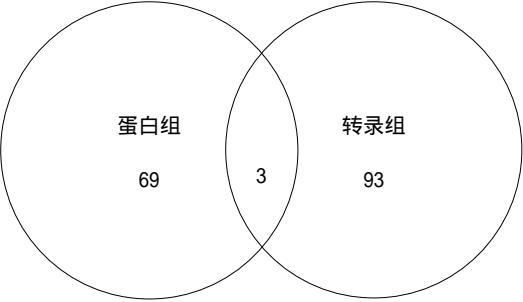


图 3 蛋白质组学与转录组学交集维恩图.

2.4 免疫组织化学验证情况 经过RT-PCR验证

HSP90AA1在肝癌细胞和肝癌组织中表达水平明显增高,免疫组织化学结果显示, HSP90AA1编码的蛋白HSP90 α 强阳性病例的比例,在门脉转移和无门脉转移HCC患者组织中分别为66.7%(16/24)和25%(13/52)($P<0.001$), HSP90 α 在有门脉转移的肝癌组织表达明显增高,如图4所示.

3 讨论

比较基因组学研究为探索肝癌致病机制带来全新思路^[8,9],他的主要目标是研究肝癌与对

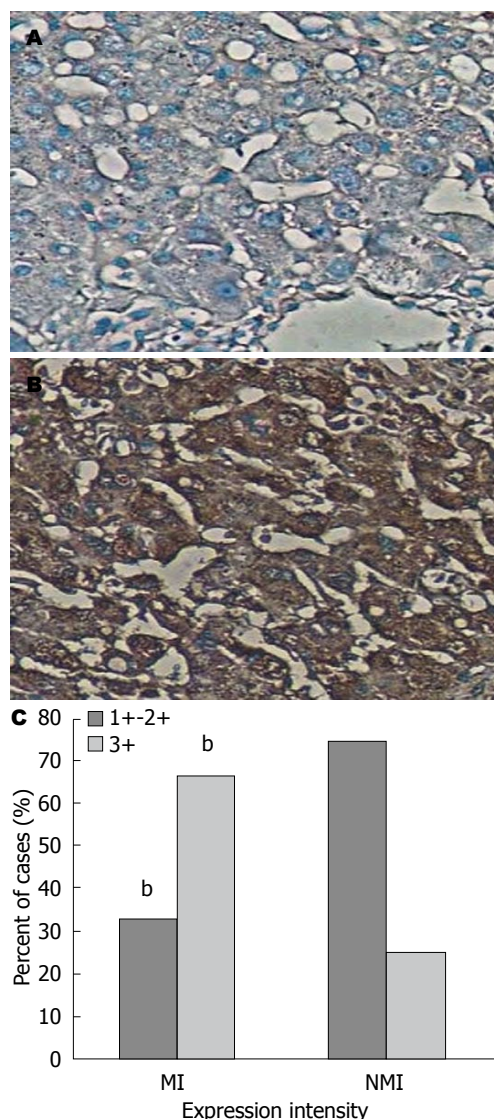


图4 免疫组织化学法验证HSP90 α 在组织中的表达。A: HSP90 α 阴性(观察倍数 $\times 200$); B: HSP90 α 强阳性(观察倍数 $\times 200$); C: 不同表达等级在MI与NMI的分布。^b $P < 0.01$ vs NMI组。MI: 转移; NMI: 非转移; HSP90 α : 热休克蛋白90 α 。

照的基因差异表达, 进而筛选肝癌相关生物标志物。直接测序技术即第三代测序, 包括Heliscope测序技术、纳米孔单分子测序技术、Ion Torrent测序技术等^[10-12]。Ion Torrent测序技术使用一种布满小孔的高密度半导体芯片, 一个小孔就是一个测序反应池。当DNA聚合酶把核苷酸聚合到延伸中的DNA链上时, 释放出一个氢离子, 反应池中的PH发生改变, 位于池下的离子感受器感受到信号, 把化学信号直接转化为数字信号。该技术平台测序分析获得的数据均可以自动传至其服务器预加载的Torrent Suite软件, 将原始的半导体测序数据直接识别为DNA碱基序列。本研究利用Ion

Proton™测序仪对肝癌细胞Smmc-7721及对照组正常肝细胞L-02进行转录组测序, 筛选肝癌与正常对照组的差异表达基因, 两组样本均得到了较高质量的数据结果, 通过FPKM法计算基因表达水平及Fold-change法比较两组样本的差异表达分析, 共得到618个肝癌与正常对照组的差异表达基因。利用生物信息学GO功能分类分析发现差异表达基因中, 转移相关功能基因所占百分比最大, 共93个(15.05%), 其次为转录因子相关基因50个(11.14%), 氧化还原过程相关基因41个(9.13%), 因而与转移相关的基因值得关注。

在转录组学这些相对海量的改变中, 既含有肿瘤形成所必需的关键性改变, 也含有仅仅因肿瘤基因组的不稳定性而产生的伴随性改变。因此, 如何将那些影响肿瘤发生发展的关键性分子改变从伴随性改变中识别出来, 即如何从93个肝癌转移相关的基因中挖掘出关键基因, 本研究采用转录组与血清蛋白组联合分析的策略, 这主要出于两种考虑: (1)近年来许多疾病标志物研究采用转录组结合蛋白组的策略取得新进展^[13,14]; (2)对于其他的临床标本, 人类血清具有含量相当丰富、收集安全、保存方便等优点, 分析外周血中蛋白质图谱的变化可以反映病变组织中蛋白质图谱的改变, 如果通过转录组发现关键基因其转录翻译的蛋白同时在血清中检测到趋势一致的表达水平, 其实用性和应用价值将大大提高。因此, 本研究将转录组测序结果与同位素相对标记与绝对定量技术筛选肝癌血清差异蛋白相结合, 筛选到3个共同出现在蛋白质组学与基因组学差异因子, 其中在肝癌中表达上调的HSP90AA1在蛋白质组学和转录组学差异表达值均最大, 已有研究表明HSP90AA1编码的蛋白HSP90 α 在前列腺癌血清呈上调表达^[15], 而其他两个因子与肿瘤转移的关系研究则刚刚开始起步, 为此确定HSP90AA1为进一步验证的关键基因。

HSP90 α 是一个分子伴侣蛋白, 属于人类HSP90的4个亚型之一HSP90AA1编码的蛋白质, 目前认为HSP90 4个亚型的作用方式几乎一致, 主要是促进目标蛋白的成熟与结构维护, 参与ATP酶活性有关的功能循环, 维持蛋白的正常功能发挥^[16]。早在1992年, 苯醌安莎霉素类(benzoquinone ansamycins)抗生素被发现具有强大的抗肿瘤活性而成为肿瘤抑制

名词解释

高通量测序技术: 是对传统测序一次革命性的改变, 一次对几十万到几百万条DNA分子进行序列测定, 因此在有些文献中称其为下一代测序技术, 足见其划时代的改变, 同时高通量测序使得对一个物种的转录组和基因组进行细致全貌的分析成为可能, 所以又被称为深度测序。

□ 同行评价
本文研究方法创新性好, 内容新颖, 结果有新意, 具有较好的科学意义。

剂, 该类抗生素的结合蛋白就是HSP90^[17]。近年来HSP90 α 陆续被发现在多种肿瘤呈上调表达, 包括肺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、恶性胶质瘤等^[18-22], 被证明为一个全新的肿瘤标志物。HSP90 α 在恶性肿瘤的转移过程中的作用也倍受关注, 作为分子伴侣, HSP90 α 可以与基质金属蛋白酶基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)、MMP9等共同作用影响肿瘤细胞运动能力和侵袭能力, 过表达的HSP90 α 可以增强细胞运动和侵袭能力, 反之则产生抑制作用^[23-25]。肿瘤细胞内HSP90 α 与细胞增殖、凋亡功能密切相关, Chu等^[22]研究发现卵巢癌细胞SKOV3内HSP90AA1的RNAi干扰抑制了细胞的增殖, 并使凋亡增加; 乳腺癌细胞株经HSP90-shRNA处理使HSP90活性被抑制后, 细胞停留在G₁/S期^[26]。因此, 目前HSP90抑制剂已成为抗癌药物研究热点。

虽然目前有关HSP90AA1与肝癌的关系研究很少, 本课题利用转录组学测序的方法发现转移相关基因HSP90AA1在肝癌细胞中高表达, 利用血清蛋白质组学发现该基因编码的蛋白HSP90 α 在肝癌患者血清中表达水平也增高, HSP90 α 在肝癌组织中表达增高与肝癌门静脉转移相关, 提示HSP90AA1是肝癌转移相关的重要基因。

4 参考文献

- Shen H, Zhong F, Zhang Y, Yu H, Liu Y, Qin L, He F, Tang Z, Yang P. Transcriptome and proteome of HCC reveal shared metastatic pathways with significant genes. *Proteomics* 2015 Feb 4. [Epub ahead of print] [PMID: 25652264 DOI: 10.1002/pmic.201400275]
- Chen CY, Zhong JH, Liu JL. Retrobulbar metastasis and intracranial invasion from postoperative hepatocellular carcinoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2015; 9: 721-726 [PMID: 25624898 DOI: 10.3892/ol]
- Lindskog C, Fagerberg L, Hallström B, Edlund K, Hellwig B, Rahnenführer J, Kampf C, Uhlén M, Pontén F, Micke P. The lung-specific proteome defined by integration of transcriptomics and antibody-based profiling. *FASEB J* 2014; 28: 5184-5196 [PMID: 25169055 DOI: 10.1096/fj.14-254862]
- Løvf M, Nome T, Bruun J, Eknaes M, Bakken AC, Mpindi JP, Kilpinen S, Rognum TO, Nesbakken A, Kallioniemi O, Lothe RA, Skotheim RI. A novel transcript, VNN1-AB, as a biomarker for colorectal cancer. *Int J Cancer* 2014; 135: 2077-2084 [PMID: 24687856 DOI: 10.1002/ijc.28855]
- Long Q, Xu J, Osunkoya AO, Sannigrahi S, Johnson BA, Zhou W, Gillespie T, Park JY, Nam RK, Sugar L, Stanimirovic A, Seth AK, Petros JA, Moreno CS. Global transcriptome analysis of formalin-fixed prostate cancer specimens identifies biomarkers of disease recurrence. *Cancer Res* 2014; 74: 3228-3237 [PMID: 24713434 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2699]
- He X, Wang Y, Zhang W, Li H, Luo R, Zhou Y, Liao CL, Huang H, Lv X, Xie Z, He M. Screening differential expression of serum proteins in AFP-negative HBV-related hepatocellular carcinoma using iTRAQ -MALDI-MS/MS. *Neoplasma* 2014; 61: 17-26 [PMID: 24195504 DOI: 10.4149/neo_2014_001]
- Liu XK, Zhang XR, Zhong Q, Li MZ, Liu ZM, Lin ZR, Wu D, Zeng MS. Low expression of PTK6/Brk predicts poor prognosis in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *J Transl Med* 2013; 11: 59 [PMID: 23497344 DOI: 10.1186/1479-5876-11-59]
- Na K, Jeong SK, Lee MJ, Cho SY, Kim SA, Lee MJ, Song SY, Kim H, Kim KS, Lee HW, Paik YK. Human liver carboxylesterase 1 outperforms alpha-fetoprotein as biomarker to discriminate hepatocellular carcinoma from other liver diseases in Korean patients. *Int J Cancer* 2013; 133: 408-415 [PMID: 23319432 DOI: 10.1002/ijc.28020]
- Zhong DN, Ning QY, Wu JZ, Zang N, Wu JL, Hu DF, Luo SY, Huang AC, Li LL, Li GJ. Comparative proteomic profiles indicating genetic factors may involve in hepatocellular carcinoma familial aggregation. *Cancer Sci* 2012; 103: 1833-1838 [PMID: 22726459 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02368.x]
- Harris TD, Buzby PR, Babcock H, Beer E, Bowers J, Braslavsky I, Causey M, Colonell J, Dimeo J, Efcavitch JW, Giladi E, Gill J, Healy J, Jarosz M, Lapen D, Moulton K, Quake SR, Steinmann K, Thayer E, Tyurina A, Ward R, Weiss H, Xie Z. Single-molecule DNA sequencing of a viral genome. *Science* 2008; 320: 106-109 [PMID: 18388294 DOI: 10.1126/science.1150427]
- Clarke J, Wu HC, Jayasinghe L, Patel A, Reid S, Bayley H. Continuous base identification for single-molecule nanopore DNA sequencing. *Nat Nanotechnol* 2009; 4: 265-270 [PMID: 19350039 DOI: 10.1038/nnano.2009.12]
- Sandberg J, Werne B, Dessing M, Lundberg J. Rapid flow-sorting to simultaneously resolve multiplex massively parallel sequencing products. *Sci Rep* 2011; 1: 108 [PMID: 22355625 DOI: 10.1038/srep00108]
- Lin LL, Hsia CR, Hsu CL, Huang HC, Juan HF. Integrating transcriptomics and proteomics to show that tanshinone IIA suppresses cell growth by blocking glucose metabolism in gastric cancer cells. *BMC Genomics* 2015; 16: 41 [PMID: 25652794 DOI: 10.1186/s12864-015-1230-0]
- Azimzadeh O, Sievert W, Sarioglu H, Merl-Pham J, Yentrapalli R, Bakshi MV, Janik D, Ueffing M, Atkinson MJ, Multhoff G, Tapio S. Integrative proteomics and targeted transcriptomics analyses in cardiac endothelial cells unravel mechanisms of long-term radiation-induced vascular dysfunction. *J Proteome Res* 2015; 14: 1203-1219 [PMID: 25590149 DOI: 10.1021/pr501141b]

- 15 Burgess EF, Ham AJ, Tabb DL, Billheimer D, Roth BJ, Chang SS, Cookson MS, Hinton TJ, Cheek KL, Hill S, Pietenpol JA. Prostate cancer serum biomarker discovery through proteomic analysis of alpha-2 macroglobulin protein complexes. *Proteomics Clin Appl* 2008; 2: 1223 [PMID: 20107526 DOI: 10.1002/prca.200780073]
- 16 Martínez-Ruiz A, Villanueva L, González de Orduña C, López-Ferrer D, Higuera MA, Tarín C, Rodríguez-Crespo I, Vázquez J, Lamas S. S-nitrosylation of Hsp90 promotes the inhibition of its ATPase and endothelial nitric oxide synthase regulatory activities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 8525-8530 [PMID: 15937123 DOI: 10.1073/pnas.0407294102]
- 17 Xie Q, Wondergem R, Shen Y, Cavey G, Ke J, Thompson R, Bradley R, Daugherty-Holtrop J, Xu Y, Chen E, Omar H, Rosen N, Wenkert D, Xu HE, Vande Woude GF. Benzoquinone ansamycin 17AAG binds to mitochondrial voltage-dependent anion channel and inhibits cell invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 4105-4110 [PMID: 21368131 DOI: 10.1073/pnas.1015181108]
- 18 Senju M, Sueoka N, Sato A, Iwanaga K, Sakao Y, Tomimitsu S, Tominaga M, Irie K, Hayashi S, Sueoka E. Hsp90 inhibitors cause G2/M arrest associated with the reduction of Cdc25C and Cdc2 in lung cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 150-158 [PMID: 16283383 DOI: 10.1007/s00432-005-0047-7]
- 19 Chang W, Ma L, Lin L, Gu L, Liu X, Cai H, Yu Y, Tan X, Zhai Y, Xu X, Zhang M, Wu L, Zhang H, Hou J, Wang H, Cao G. Identification of novel hub genes associated with liver metastasis of gastric cancer. *Int J Cancer* 2009; 125: 2844-2853 [PMID: 19569046 DOI: 10.1002/ijc.24699]
- 20 Cheng Q, Chang JT, Geradts J, Neckers LM, Haystead T, Spector NL, Lysterly HK. Amplification and high-level expression of heat shock protein 90 marks aggressive phenotypes of human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012; 14: R62 [PMID: 22510516 DOI: 10.1186/bcr3168]
- 21 Com E, Clavreul A, Lagarrigue M, Michalak S, Menei P, Pineau C. Quantitative proteomic Isotope-Coded Protein Label (ICPL) analysis reveals alteration of several functional processes in the glioblastoma. *J Proteomics* 2012; 75: 3898-3913 [PMID: 22575386 DOI: 10.1016/j.jprot.2012.04.034]
- 22 Chu SH, Liu YW, Zhang L, Liu B, Li L, Shi JZ, Li L. Regulation of survival and chemoresistance by HSP90AA1 in ovarian cancer SKOV3 cells. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 1-6 [PMID: 23135731 DOI: 10.1007/s11033-012-1930-3]
- 23 Eustace BK, Sakurai T, Stewart JK, Yimlamai D, Unger C, Zehetmeier C, Lain B, Torella C, Henning SW, Beste G, Scroggins BT, Neckers L, Ilag LL, Jay DG. Functional proteomic screens reveal an essential extracellular role for hsp90 alpha in cancer cell invasiveness. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 507-514 [PMID: 15146192 DOI: 10.1038/ncb1131]
- 24 Eustace BK, Jay DG. Extracellular roles for the molecular chaperone, hsp90. *Cell Cycle* 2004; 3: 1098-1100 [PMID: 15326368 DOI: 10.4161/cc.3.9.1088]
- 25 Stellas D, El Hamidieh A, Patsavoudi E. Monoclonal antibody 4C5 prevents activation of MMP2 and MMP9 by disrupting their interaction with extracellular HSP90 and inhibits formation of metastatic breast cancer cell deposits. *BMC Cell Biol* 2010; 11: 51 [PMID: 20602761 DOI: 10.1186/1471-2121-11-51]
- 26 Zuo K, Li D, Pulli B, Yu F, Cai H, Yuan X, Zhang X, Lv Z. Short-hairpin RNA-mediated Heat shock protein 90 gene silencing inhibits human breast cancer cell growth in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 421: 396-402 [PMID: 22521890 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.04.032]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



温和灸对溃疡性结肠炎小鼠IL-2、TGF- β 的影响

孙军刚, 耿煜, 吴巧凤, 王程玉林, 杨惠, 张何骄子, 王祥, 余曙光

背景资料

临床灸法治疗溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 简单有效, 有文献提出艾灸是通过 T 细胞的影响达到治疗效果, 但具体影响到那些细胞因子有待深入研究。

孙军刚, 耿煜, 吴巧凤, 王程玉林, 杨惠, 张何骄子, 王祥, 余曙光, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

孙军刚, 四川省中西医结合医院预防保健科 四川省成都市 610041

孙军刚, 主治医师, 在读博士, 主要从事针灸调整神经-内分泌-免疫机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81373737

教育部霍英东青年教师基础研究基金资助项目, No. 141041

四川省科技厅青年基金资助项目, No. 2015JQ0058

作者贡献分布: 实验中动物饲养、造模、治疗、取材、取图由孙军刚与耿煜完成; 本文写作、数据分析由孙军刚完成; 吴巧凤为实验和后期论文撰写总体指导; 王程玉林、杨惠、张何骄子及王祥协助完成动物实验以及粪便隐血实验等的检测; 余曙光为课题思路指导。

通讯作者: 吴巧凤, 副研究员, 610075, 四川省成都市十二桥路37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. rwqfrwqf@163.com
电话: 028-87526671

收稿日期: 2015-02-11 修回日期: 2015-03-10

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Warming moxibustion increases serum levels of interleukin-2 and transforming growth factor beta in ulcerative colitis mice

Jun-Gang Sun, Yu Geng, Qiao-Feng Wu, Cheng-Yu-Lin Wang, Hui Yang, He-Jiao-Zi Zhang, Xiang Wang, Shu-Guang Yu

Jun-Gang Sun, Yu Geng, Qiao-Feng Wu, Cheng-Yu-Lin Wang, Hui Yang, He-Jiao-Zi Zhang, Xiang Wang, Shu-Guang Yu, College of Acupuncture and Massage, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Jun-Gang Sun, Department of Prevention and Health Care, Sichuan Integrative Medicine Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373737; Yin-Dong Huo Foundation of Ministry of Education, No. 141041; Youth Funds of Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2015JQ0058

Correspondence to: Qiao-Feng Wu, Associate Researcher,

College of Acupuncture and Massage, Chengdu University of TCM, 37 Shierqiao Road, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. rwqfrwqf@163.com

Received: 2015-02-11 Revised: 2015-03-10

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To explore the effect of warming moxibustion on serum levels of interleukin-2 (IL-2) and transforming growth factor β (TGF- β) in ulcerative colitis mice.

METHODS: Thirty-six male Kunming mice were randomly divided into a control group, a model group and a warming moxibustion group. Ulcerative colitis was induced by treatment with 3% dextran sulfate sodium salt (DSS) for 7 d. The warming moxibustion group received treatment at "Zusanli" and "Guanyuan" acupoints for 5 d. Disease activity index (DAI) score was evaluated in the three groups. Tissue morphology and ultrastructure were evaluated by light microscopy and transmission electron microscopy (TEM), respectively. Mouse blood samples were taken to test serum levels of IL-2 and TGF- β by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS: Compared with the control group, DAI score was significantly increased, inflammatory cells were seen in the intestinal mucosal, and serum levels of IL-2 and TGF- β decreased significantly in the model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, DAI score was decreased significantly, intestinal mucosal structure and micro-structures were improved, and serum levels of IL-2 and TGF- β were significantly increased in the warming moxibustion group ($P < 0.05$).

同行评议者

吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海市针灸经络研究所

CONCLUSION: Warming moxibustion inhibits the inflammation reactions in UC, promotes the repair of the intestinal mucosa, and increases the levels of serum IL-2 and TGF- β , which indicates that warming moxibustion exerts a therapeutic effect on UC by regulating IL-2 and TGF- β levels.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Warming moxibustion; Ulcerative colitis; Interleukin-2; Transforming growth factor β

Sun JG, Geng Y, Wu QF, Wang CYL, Yang H, Zhang HJZ, Wang X, Yu SG. Warming moxibustion increases serum levels of interleukin-2 and transforming growth factor beta in ulcerative colitis mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2058-2063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2058.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2058>

摘要

目的: 本研究利用动物实验探讨温和灸法对葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)模型小鼠肠道病理形态及血清中细胞因子白介素-2(interleukin-2, IL-2)、转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)影响, 探讨温和灸治疗UC的相关免疫机制。

方法: 36只体质量在 34 ± 2 g的 δ 昆明小鼠(KM)随机分为空白组、模型组、模灸组。采用3%DSS连续7 d自由饮用法复制UC模型, 用温和灸法从造模第5天开始选用关元、足三里(右侧)、关元、足三里(左侧)交替连续治疗5 d, 每次10 min。造模及治疗结束后比较小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)。治疗结束后剖取小鼠远端结肠组织, 光学显微镜和透射电镜观察结肠组织病理形态变化, 取动物血清, 运用ELISA法检测血清中IL-2、TGF- β 的含量。

结果: 造模结束后, 模型组、模灸组DAI明显增高, 两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗结束后, 模灸组DAI明显降低, 与模型组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。光镜下、电镜下空白组、模型组、模灸组形态结构有明显差异, 模型组腺体结构破坏, 黏膜及黏膜下层水肿、炎细胞浸润, 微绒毛稀疏, 杯状细胞明显增多, 线粒体肿胀, 细胞内存在大量空泡; 模灸组组织细胞形态接近空白组。治疗结束后对比空白组, 模型组血清

中IL-2、TGF- β 含量明显降低, 模灸组稍增高, 空白组及模型组比较差异有统计学意义($P<0.05$), 空白组与模灸组比较差异无统计学意义($P>0.05$), 模型组与模灸组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 温和灸可以明显改善UC模型小鼠受损肠黏膜的形态及升高血清中的IL-2、TGF- β 含量, 说明艾灸具有通过抗炎和调节免疫反应的作用发挥治疗UC的作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 温和灸; 溃疡性结肠炎; 白介素-2; 转化生长因子- β

核心提示: 3%葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)自由饮用7 d复制溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠模型, 选取足三里、关元穴温和灸连续治疗5 d, 结合光学显微镜、透射电镜对比治疗前后远端结肠形态结构差异, 观察血清中白介素-2(interleukin-2)和转化生长因子- β (transforming growth factor β)含量变化, 探讨温和灸治疗UC机制。

孙军刚, 耿煜, 吴巧凤, 王程玉林, 杨惠, 张何骄子, 王祥, 余曙光. 温和灸对溃疡性结肠炎小鼠IL-2、TGF- β 的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2058-2063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2058.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2058>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)全称为非特异性UC, 临床表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等症状, 其病变主要位于大肠黏膜和黏膜下层, 呈连续性弥漫性分布, 病情轻重不等, 为反复发作的慢性疾病^[1]。其病因复杂, 机制不明。多数学者认为UC属于慢性炎症的自身免疫性疾病, 发病机制涉及机体的免疫异常。在临床实践中, 灸法对UC治疗效果确切, 但效应机制不明。本研究采用动物实验的方法观察温和灸法对UC模型小鼠疗效及免疫因子影响, 以期为温和灸治疗UC的机制提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 δ 清洁级KM小鼠36只, 体质量 34 ± 2 g, 由四川大学实验动物中心提供。葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS):

■研究前沿
灸法治疗是通过
对T细胞的影响,
尤其是机体免疫
反应及应答的主
要参与者CD4⁺ T
细胞的影响, 发
挥了治疗UC的
作用, 其效应机
制一直是针灸领
域研究的热点。

■ 相关报道

早先研究者认为Th1/Th2失衡是UC发病的主要原因, 当Treg细胞亚群被发现后, 人们认识到Th17/Treg失衡是UC发病的另一原因, 两种学说互相补充, 为研究者认识UC的发病机制提供了更全面的视角. 那么灸法的有效性是否是通过影响Th1、Th2、Th17、Treg相关细胞因子而体现, 文献证据还不够充足.

表 1 DAI量表			
体质量下降率(%)	大便黏稠度	大便出血	计分(分)
体质量不变	正常 ¹	正常	0
1-5			1
6-10	松散 ²	隐血阳性	2
11-15			3
16	稀便 ³	显性出血	4

¹正常大便: 成形的大便; ²松散大便: 不黏附于肛门的糊状、半成形的大便; ³稀便: 可黏附于肛门的稀水样便. DAI: 疾病活动指数.

MPBiomedicals, LLC. 批号: M8667, 规格: 100 GM; Blue Gene 48T的白介素-2(interleukin-2, IL-2)、转化生长因子-β(transforming growth factor β, TGF-β)试剂盒. 联苯胺、无水乙醇、苏木精、伊红为上海化学试剂厂生产, 屈臣氏蒸馏水(400 mL/瓶), 动物用小艾条.

1.2 方法

1.2.1 动物分组: 采用随机数字表法按体质量将36只KM小鼠随机分为空白组12只、模型组12只、模灸组12只.

1.2.2 模型制备: 在查阅文献及前期反复预实验基础上, 采用3%DSS连续自由饮用7 d, 其余时间自由饮用蒸馏水方法复制UC模型. 采用观察小鼠一般状况, 包括饮水、摄食、行动等行为学表现及毛发颜色、精神状态并结合DAI量表结果判断造模是否成功^[2-5].

1.2.3 选穴与治疗: 在前期研究的基础上, 确定选用关元、足三里穴位进行治疗. 具体取穴参照《实用动物针灸手册》, 以比较解剖学方法为依据模拟定位. 关元: 脐下2 mm; 足三里: 后肢膝关节后外侧, 腓骨小头下约5 mm处^[6-8]. 从造模第5天开始, 选取关元、足三里(右侧), 关元、足三里(左侧)交替使用温和灸. 小鼠仰面固定在自制的小鼠固定器上, 灸条固定在自制的艾灸固定器上, 使用动物用小灸条距离穴位1.5 cm处温和灸, 每次10 min, 连续治疗5 d. 模型组与空白组相同捆绑法捆绑, 每次10 min, 连续5 d.

1.2.4 取材与评价: 治疗结束后, 摘眼球取血后立即解剖截取远端结肠并放于4%多聚甲醛固定液和2.5%戊二醛固定液中, 待后续检测使用. 评价方法: (1)小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI): DAI值 = (体质量指数+大

表 2 治疗前后各组DAI比较 (mean ± SD)		
分组	造模结束	治疗后
模型组	0.59 ± 0.42	1.49 ± 0.73
模灸组	0.90 ± 0.26	0.59 ± 0.40 ^a
空白组	-	-

^aP<0.05 vs 模型组. DAI: 疾病活动指数.

便黏稠度+出血情况)/3^[8,9](表1); (2)粪便隐血实验: 联苯胺隐血测试按照《全国临床检验操作规程》^[10]标准进行试剂配置和检测操作. 按显色反应的强弱, 可分为四级反应: 1 min内立即产生深蓝色, 报告为强阳性(+++); 1 min后逐渐产生蓝色或蓝绿色, 报告为阳性(++); 5 min内慢慢产生淡蓝绿色, 报告为弱阳性(+); 若5 min内无任何颜色反应, 则报告为阴性(-); (3)HE染色: 将截取的浸泡于4%多聚甲醛中的远端结肠用不同浓度的乙醇依次进行脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋, 脱蜡, 苏木精-伊红染色, 染色后再进行脱水与透明、封片, 电镜下观察结果; (4)酶联免疫组织化学检测: 取血后37 ℃水浴30 min, 1700 r/min离心15 min, 取上清-20 ℃保存待用, 后双抗体夹心法检测; (5)电镜超微结构: 远端结肠经2.5%戊二醛固定后, 1%四氧化锇再固定. 丙酮逐级脱水, Epon812包埋, 半薄切片光学定位, 超薄切片, 醋酸铀及枸橼酸铅双重染色, 日立H-600IV型投射电镜观察采图.

统计学处理 采用SPSS13.0软件包对数据进行统计分析, 计量资料以means±SD表示, 采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行两两比较, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 DAI比较 造模结束后, 模灸组与模型组比较差异无统计学意义(P>0.05), 治疗结束后, 模灸组与模型组比较差异有统计学意义(P<0.05). 表明温和灸可以明显改善小鼠的粪便性状和出血情况, 有治疗效应(表2).

2.2 温和灸治疗后光镜下细胞结构比较 空白组肠黏膜及腺体结构完整, 无水肿、充血及组织坏死; 模型组肠黏膜不完整, 腺体结构被破坏, 杯状细胞增多, 黏膜及黏膜下层可见中度水肿、充血及大量炎细胞浸润(以中性粒为主), 有溃疡面及坏死; 模灸组肠黏膜不完整, 可见

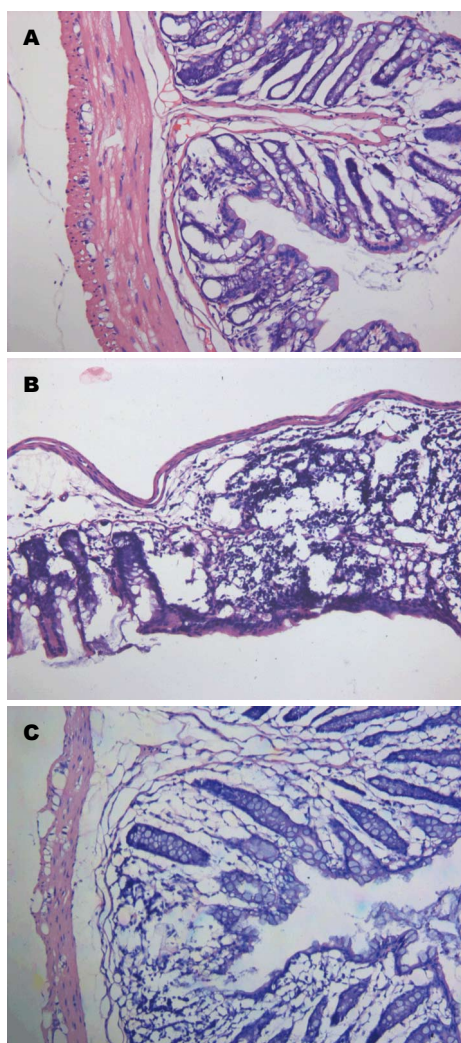


图 1 光镜下远端结肠染色结果(HE × 200). A: 空白组; B: 模型组; C: 模灸组.

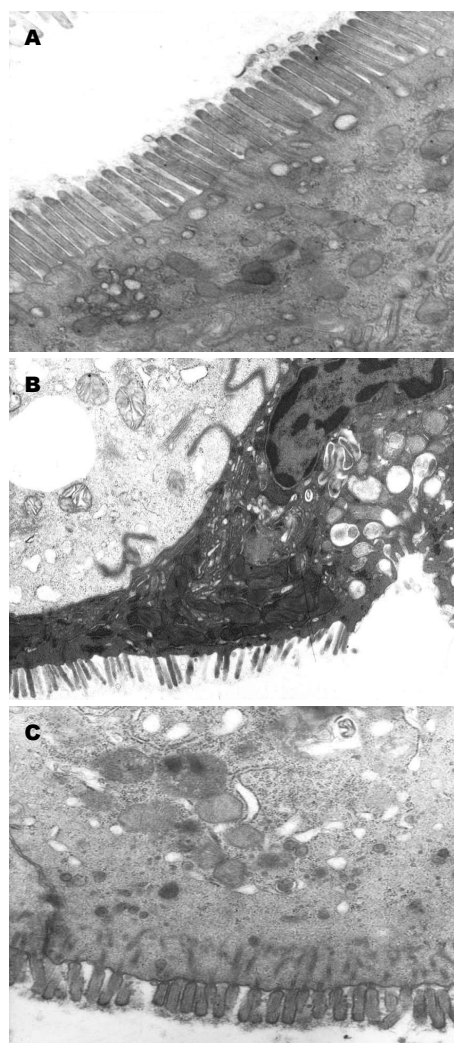


图 2 电镜下远端结肠细胞超微结构图(×10000). A: 空白组; B: 模型组; C: 模灸组.

创新亮点
通过结合光学显微镜、透射电镜客观的观察治疗前后远端结肠组织的微观形态结构,具有一定的新颖性.

少量浅表性溃疡, 部分腺体被破坏, 炎症主要累及黏膜及黏膜下层, 其中黏膜下层轻度水肿(图1).

2.3 温和灸治疗后电镜下细胞结构比较 空白组结肠黏膜上皮表面微绒毛完整, 排列整齐, 大小一致, 上皮细胞连接紧密, 细胞间隙未见增宽. 模型组黏膜上皮的微绒毛稀疏、变短、缺失, 细胞内存在大量空泡, 可见嗜酸粒细胞及浆细胞浸润, 线粒体肿胀明显. 模灸组肠黏膜上皮表面微绒毛基本整齐完整, 细胞质内线粒体丰富、无明显肿胀, 上皮细胞正常, 杯状细胞及粗面内质网较丰富(图2).

2.4 温和灸治疗后细胞因子IL-2、TGF- β 比较 经过温和灸治疗后, 模灸组小鼠血清中IL-2、TGF- β 含量较模型组明显升高, 与模型组比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 与空白组差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3).

3 讨论

UC是一种严重影响患者身体健康和生活质量的慢性迁延性炎症性疾病. 目前UC发病机制尚不明确, 有遗传学说、环境学说、微生物学说、免疫学说等多种学说^[11,12].

由于UC发病特点是病程久, 反复发作, 迁延不愈, 中医辨证多属虚证, 属于灸法的适应症, 故临床上常用灸法治疗并且疗效确切. 如有研究者采用温和灸、隔药饼灸、隔姜灸治疗UC, 效果明显且操作简单, 无不良反应^[13-15], 对腹痛、腹泻症状缓解明显. 目前多项实验研究表明, 艾灸的效应机制是通过抑制异常增高的结肠黏膜上皮细胞凋亡、调节免疫T、B淋巴细胞、中性粒细胞、吞噬细胞、自然杀伤细胞及红细胞等从整体上调节机体的免疫功能, 从而改善和修复受损的结肠黏膜^[16-18]. 其中, 对T细胞的影响被认为是艾灸治疗UC的重

■名词解释

温和灸：间接灸法的一种，点燃的艾条与施灸部位的皮肤保持一定距离，使患者只有温热感而无灼痛。

表 3 治疗后各组血清中IL-2、TGF-β含量 (mean ± SD, pg/mL)

分组	IL-2	TGF-β
空白组	26.15 ± 4.09	47.32 ± 5.62
模型组	19.36 ± 2.05	32.75 ± 9.47
模灸组	28.80 ± 6.07 ^a	50.38 ± 8.48 ^a

^aP<0.05 vs 模型组. IL-2: 白介素-2; TGF-β: 转化生长因子-β.

要途径.

CD4⁺ T细胞是机体免疫反应及应答的主要参与者，幼稚CD4⁺ T在相关细胞因子的作用下，可以分化Th1、Th2、Th17、调节性T(regulatory T, Treg)细胞亚群，这些细胞亚群可以分泌干扰素(interferon, IFN)-γ、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-17、IL-23、TGF-β等细胞因子，这些细胞因子共同作用发挥机体抗感染、介导体液免疫和超敏反应，维护机体的免疫平衡的作用^[19]。现有文献[20,21]均证明Th1/Th2、Th17/Treg失衡是UC发病的主要病因，两种学说互相补充，是人们对UC发病机制的逐步深入认识。IL-2是Th1型细胞分泌的特征性细胞因子，又称T细胞生长因子，是具有广泛活性的细胞生长因子，可刺激CD4⁺ T细胞和B细胞的增殖引起体液免疫反应，体内IL-2水平正常，可减少自身免疫抗体产生，从而减弱自身免疫反应，减轻组织损伤，若其分泌减少，自身免疫抗体增多，加重自身免疫反应，加重组织损伤，因此IL-2表达减弱是诱发Th1/Th2失衡导致UC发病的主要机制之一^[22,23]。TGF-β是Treg细胞分泌的主要细胞因子，也是Th17分化的必需因子，其参与自身免疫耐受调节、免疫反应调控、外界抗原应答及预防移植排斥等免疫反应^[24-26]，一方面在TGF-β单独存在条件下，TGF-β是诱导初始CD4⁺ T细胞分化为具有免疫抑制作用的CD25⁺Foxp3⁺ Treg的主要细胞因子，另一方面TGF-β可促进幼稚T淋巴细胞分化为Th17细胞，分泌前炎症因子IL-17，促进自身免疫和炎症的发生^[27-30]。

本实验中，由于DSS的连续刺激，使小鼠体内免疫失衡，发生了炎症反应，在小鼠一般状况上表现为毛色粗糙、大便性状改变，出现稀便、脓血便，表现在细胞结构上在镜下所见

黏膜下层明显充血水肿、大量炎性细胞浸润，电镜下所见结肠组织微绒毛稀疏、变短、上皮细胞间有大量空泡、线粒体肿胀、炎细胞广泛浸润。Th1型细胞在UC病因中发挥抑炎和抑制自身免疫反应的作用，实验中模型组血清中IL-2含量低下，不能抑制炎症反应和自身免疫反应，导致了UC的发生。经过温和灸法治疗后，血清IL-2含量明显升高，达到了抑炎和减轻自身免疫反应损伤的作用。同样Treg细胞具有免疫抑制功能，可控制肠道炎症、防止自身免疫病的发生，其分泌TGF-β可产生广泛非特异性的抑炎、抗感染作用，实验中，模型组血清含量明显降低，不能发挥抗感染的作用，经过灸法治疗后血清TGF-β含量明显升高，发挥了抑炎和抗感染作用。因此，本研究表明，DSS造模后IL-2与TGF-β相关的免疫平衡被打破，血清中含量降低，经过灸法治疗后，血清中IL-2和TGF-β血清含量明显升高，小鼠抗感染和免疫介导作用增强，免疫平衡重新建立，结肠组织细胞结构明显趋于好转接近正常组织。本研究后续将对更多的免疫细胞因子及相关免疫平衡进行深入研究，以便为温和灸防治UC的机制提供更充分的科学证据。

4 参考文献

- 1 叶任高, 陆再英. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2004
- 2 张艳丽, 王承党. 葡聚糖硫酸钠结肠炎模型的制作方法特点和影响因素. 胃肠病学 2006; 11: 56-58
- 3 韩晓霞, 侯天舒, 杨阳, 赵纪岚, 吴巧凤, 余曙光. 葡聚糖硫酸钠致溃疡性结肠炎大鼠模型的肠道微生态. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3445-3451
- 4 张忠, 程富胜, 贾宁, 车清明, 尹凤琴, 祝艳华. 小鼠溃疡性结肠炎模型的建立及病理组织学比较. 中国实验动物学报 2013; 20: 69-72
- 5 Perše M, Cerar A. Dextran sodium sulphate colitis mouse model: traps and tricks. J Biomed Biotechnol 2012; 2012: 718617 [PMID: 22665990 DOI: 10.1155/2012/718617]
- 6 胡元亮. 实用动物针灸手册. 北京: 中国农业出版社, 2003
- 7 王晓梅, 吴焕淦, 刘慧荣, 朱毅, 口锁堂, 赵琛. 中医学对溃疡性结肠炎病因病机及其针灸治疗取穴特点评述. 辽宁中医杂志 2007; 34: 891-893
- 8 侯天舒. 电针对溃疡性结肠炎模型大鼠肠道微生态及宿主代谢的影响研究. 成都: 成都中医药大学, 2012
- 9 侯天舒, 韩晓霞, 杨阳, 赵纪岚, 任亚东, 余曙光. 电针对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态的保护作用. 针刺研究 2014; 39: 27-34
- 10 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程. 南京: 东南大学出版社, 2006
- 11 于海食, 洪纛, 王玉蓉. 溃疡性结肠炎发病机制. 实用医学杂志 2010; 26: 323-325

- 12 赵祥运, 陈尼维. 炎症性肠病的流行病学研究进展. 国际消化病杂志 2011; 31: 342-344
- 13 王旭. 温和灸治疗溃疡性结肠炎脾肾阳虚证的临床研究. 武汉: 湖北中医学院, 2009
- 14 董万青. 隔药饼灸治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的临床观察. 北京: 北京中医药大学, 2014
- 15 王轶. 隔姜灸治疗肝郁脾虚型溃疡性结肠炎的实验研究. 北京: 北京中医药大学, 2008
- 16 刘慧荣, 赵琛, 施茵, 龚烨靓. 隔药灸对溃疡性结肠炎大鼠中性粒细胞凋亡的调节作用. 中国临床康复 2005; 9: 236-238, F003
- 17 崔云华, 周爽, 吴焕淦, 王晓梅, 谭琳莹, 刘慧荣. 从细胞凋亡角度验证隔药灸对溃疡性结肠炎大鼠环氧合酶2及前列腺素E2的调节作用. 中国组织工程研究与临床康复 2008; 12: 4680-4684
- 18 陆嫒, 包春辉, 吴璐一, 张程, 奚传字, 竺益芳. 艾灸治疗溃疡性结肠炎的临床与实验研究进展. 中华中医药学刊 2013; 31: 1261-1264
- 19 彭小青. Th1/Th2细胞炎症因子在大鼠溃疡性结肠炎治疗模型中的表达研究. 长沙: 中南大学, 2012
- 20 张静, 李弼民, 冷芳, 方年富. 维甲酸对Th17/Treg平衡的影响及与炎症性肠病的关系. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 139-141
- 21 晁康, 钟碧慧, 张盛洪, 龚晓蓉, 姚佳燕, 陈旻湖. CD4+T细胞亚群失衡与溃疡性结肠炎发病的关系. 中华医学杂志 2011; 91: 1605-1608
- 22 崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升. 溃疡性结肠炎患者肠黏膜Th1/Th2类细胞因子m-RNA的表达. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1524-1527
- 23 邹阳, 王兴友. 溃疡性结肠炎大鼠IL-2, CD44, CD54的实验研究. 江西医学检验 2002; 20: 281-282
- 24 桑力轩, 刘汉立, 姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2249-2254
- 25 赵翠娟, 王承党. 溃疡性结肠炎发病相关的免疫机制. 医学综述 2008; 14: 3435-3438
- 26 姚宏凤, 沈洪. Th17/Treg失衡与溃疡性结肠炎. 河南中医 2013; 33: 1022-1024
- 27 Wu HG, Zhou LB, Pan YY, Huang C, Chen HP, Shi Z, Hua XG. Study of the mechanisms of acupuncture and moxibustion treatment for ulcerative colitis rats in view of the gene expression of cytokines. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 515-517 [PMID: 11819501]
- 28 Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238 [PMID: 16648838 DOI: 10.1038/nature04753]
- 29 Burchill MA, Yang J, Vang KB, Moon JJ, Chu HH, Lio CW, Vegoe AL, Hsieh CS, Jenkins MK, Farrar MA. Linked T cell receptor and cytokine signaling govern the development of the regulatory T cell repertoire. *Immunity* 2008; 28: 112-121 [PMID: 18199418 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.11.022]
- 30 葛婷, 唐志鹏, 王亮, 张亚利. Th17/Treg失衡与炎症性肠病的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 689-694

□ 同行评价

本文创新性好, 对于基础研究具有一定参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



RhoGDI2蛋白的高表达促进胃癌的侵袭和转移

鲁守堂, 杨建树, 李成军, 徐忠法

背景资料

RhoGTP酶解离抑制因子2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, RhoGDI2)最初在膀胱癌中被发现, 并证实是膀胱癌的转移抑制因子, 其后人们对该因子进行了一系列的研究, 发现RhoGDI2在不同肿瘤细胞的表达不同, 在卵巢癌、乳腺癌、胃癌中正向调节肿瘤进展, 而在膀胱癌、霍奇金淋巴瘤中起负向调节作用。

鲁守堂, 杨建树, 李成军, 徐忠法, 山东省医学科学院附属医院普通外科 山东省医学科学院 山东省济南市 250031
鲁守堂, 主要从事普通外科疾病及消化系统肿瘤的研究。

山东省医学科学院青年基金资助项目, No. 2012(35)
作者贡献分布: 鲁守堂与徐忠法对此文所作贡献均等; 此课题由徐忠法与鲁守堂设计; 研究过程由鲁守堂与杨建树操作完成; 数据分析由李成军完成; 本论文写作由鲁守堂与杨建树完成。

通讯作者: 徐忠法, 主任医师, 250031, 山东省济南市无影山路38号, 山东省医学科学院附属医院普通外科, 山东省医学科学院. sdlust@163.com

电话: 0531-58628660

收稿日期: 2015-02-13 修回日期: 2015-03-05

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Expression of RhoGDI2 protein in gastric cancer promotes tumor invasion and metastasis

Shou-Tang Lu, Jian-Shu Yang, Cheng-Jun Li, Zhong-Fa Xu

Shou-Tang Lu, Jian-Shu Yang, Cheng-Jun Li, Zhong-Fa Xu, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences, Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250031, Shandong Province, China

Supported by: the Youth Foundation of Shandong Academy of Medical Sciences, No. 2012(35)

Correspondence to: Zhong-Fa Xu, Chief Physician, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Academy of Medical Sciences, Shandong Academy of Medical Sciences, 38 Wuyingshan Road, Ji'nan 250031, Shandong Province, China. sdlust@163.com

Received: 2015-02-13 Revised: 2015-03-05

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To detect the expression of RhoGTP enzymatic dissociation inhibitory factor 2 (RhoGDI2) in gastric cancer, and to explore the relationship between RhoGDI2 expression and

invasion and metastasis of gastric cancer.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of RhoGDI2 protein in 127 pairs of gastric cancer and adjacent tissue specimens.

RESULTS: RhoGDI2 was expressed mainly in hematopoietic tissues (leukomonocytes, granulocytes, and macrophagocytes). RhoGDI2 was also expressed in gastric cancer, mainly in the cytoplasm of tumor cells. The positive rate of RhoGDI2 protein expression was significantly higher in gastric cancer than in normal gastric tissues (65.4% vs 0.00%, $P < 0.05$). RhoGDI2 expression in gastric cancer tissue in the low differentiation group was significantly higher than in the high and moderate differentiation group. The expression of RhoGDI2 protein in gastric cancer was significantly correlated with grade of differentiation ($\chi^2 = 9.702$, $P < 0.05$), depth of invasion ($\chi^2 = 8.029$, $P < 0.05$), lymph node metastasis ($\chi^2 = 18.53$, $P < 0.05$), distant metastasis ($\chi^2 = 24.1$, $P < 0.05$) and clinical stage ($\chi^2 = 8.530$, $P < 0.05$). RhoGDI2 expression in gastric cancer was negatively correlated with gender ($\chi^2 = 0.126$, $P > 0.05$), age (< 60 years vs ≥ 60 years; $\chi^2 = 0.916$, $P > 0.05$), and diameter of primary tumor (< 5 cm vs ≥ 5 cm; $\chi^2 = 2.620$, $P > 0.05$).

CONCLUSION: The expression of RhoGDI2 has a positive correlation with the invasion and metastasis of gastric cancer, and RhoGDI2 may participate in the occurrence and development of gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights

同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

reserved.

Key Words: Gastric cancer; RhoGDI2; Metastasis

Lu ST, Yang JS, Li CJ, Xu ZF. Expression of RhoGDI2 protein in gastric cancer promotes tumor invasion and metastasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2064-2070 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2064.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2064>

摘要

目的: 通过检测RhoGTP酶解离抑制因子2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, RhoGDI2)在胃癌和癌旁组织中的表达并结合临床病理特点进行分析, 探讨RhoGDI2的蛋白表达水平与胃癌组织侵袭转移的关系及在肿瘤发生发展中的作用。

方法: 采用免疫组织化学方法检测127例肿瘤组织标本和癌旁标本中RhoGDI2蛋白的表达。

结果: RhoGDI2阳性表达主要在血液淋巴细胞、粒细胞、巨噬细胞。胃癌细胞中也有表达, 主要为胞浆表达。实验中发现胃癌组织中RhoGDI2阳性表达率为65.4%(83/127)。且大多数在细胞浆中表达, 低分化癌细胞核也有表达。在癌旁正常胃黏膜组织中表达阴性, 胃癌组织中RhoGDI2的表达在低分化组显著高于高中分化组($\chi^2 = 9.702, P < 0.05$), 随着原发肿瘤的浸润深度阳性表达率增高(浸润深度T3-4, 或T1-2)($\chi^2 = 8.029, P < 0.05$), 有淋巴结转移的阳性表达率显著高于无淋巴结转移($\chi^2 = 18.53, P < 0.05$), 有远处转移较无远处转移的表达高($\chi^2 = 24.1, P < 0.05$)临床分期(III-IV)显著高于临床分期(I-II)($\chi^2 = 8.530, P < 0.05$)。RhoGDI2表达与性别($\chi^2 = 0.126, P > 0.05$)、年龄(<60岁, ≥ 60 岁)($\chi^2 = 0.916, P > 0.05$)、原发灶直径(<5 cm, ≥ 5 cm)($\chi^2 = 2.620, P > 0.05$)无相关性。

结论: RhoGDI2的表达与胃癌的发生发展和转移过程呈正相关, RhoGDI2可能参与胃癌发生发展中的侵袭及转移过程。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 鸟嘌呤核苷酸解离抑制因子2; 转移

核心提示: RhoGTP酶解离抑制因子2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, RhoGDI2)是恶性肿瘤侵袭

和转移因子RhoGTP酶的关键调节因子, 其在胃癌中表达明显高于正常胃黏膜组织, 并且与胃癌的组织分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和TNM分期呈正相关。证实RhoGDI2参与胃癌侵袭和转移。

鲁守堂, 杨建树, 李成军, 徐忠法. RhoGDI2蛋白的高表达促进胃癌的侵袭和转移. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2064-2070 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2064.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2064>

0 引言

胃癌是消化系最常见的恶性肿瘤, 全世界范围内恶性肿瘤中发病率位于第4位, 是目前癌症死亡的第2位, 据世界卫生组织/国际癌症研究中心公布的统计数据显示中国2012年新发胃癌病例及相关死亡人数占全球的首位, 超过40%。在我国胃癌的死亡率居恶性肿瘤第2位, 胃癌患者往往就诊时即处于晚期, 约42.4%处于IV期^[1,2]。影响其治疗和预后的因素中, 侵袭和转移是主要的因素。近年来关于影响侵袭和转移的基因研究引起了人们的重视。发现RhoGTP酶在肿瘤细胞骨架和细胞黏附中发挥重要作用, 其高表达通过促进血管生成因子的表达而促进血管生成和肿瘤细胞入血, 从而促进了肿瘤的侵袭和转移^[3]。其中鸟嘌呤核苷酸解离抑制因子2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, RhoGDI2)是RhoGDI家族成员之一, 以往研究^[4]发现RhoGDI2是膀胱癌的抑制因子, 但近来研究^[5]表明RhoGDI2在不同肿瘤细胞中的表达不同, 并在一些肿瘤组织中具有促进肿瘤生长的侵袭转移功能。鉴于其在不同肿瘤中的不同作用, 对于其在肿瘤中的作用处于争议中。目前较少研究RhoGDI2在胃癌组织中的作用及表达水平。为了研究RhoGDI2在胃癌中的表达水平和参与胃癌细胞侵袭和转移的作用, 探讨其相关作用机制。我们应用免疫组织化学方法检测RhoGDI2在胃癌组织及癌旁正常组织中的表达, 并分析其与临床病理因素的关系, 研究其在胃癌侵袭和转移的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 石蜡切片: 样本选取山东省医学科学院附属医院2011-07/2013-07采取手术切除的

研究前沿

RhoGDI2在不同的肿瘤类型和肿瘤分期中表达不同, 在肿瘤的侵袭和转移中呈现双重作用, RhoGDI2是乳腺癌的肿瘤促进因子并且与Ets1、基质金属酶表达增加和肿瘤侵袭相关, 通过调节 $\beta 1$ 整合蛋白在肿瘤细胞侵袭和转移中发挥重要的作用。在大多数恶性上皮细胞中降低RhoGDI2的表达与淋巴结转移具有显著相关性。

□ 相关报道

Cho等通过蛋白质组学分析发现RhoGDI2在胃癌组织中高表达, 更在进展期胃癌组织中高表达, 并且RhoGDI2表达与淋巴结转移相关。超表达RhoGDI2可以增强胃癌细胞的侵袭和转移能力, 抑制RhoGDI2的表达可以抑制胃癌细胞的侵袭和转移能力。在胃癌组织中的作用机制的研究中发现RhoGDI2通过增加细胞生长因子水平, 上调血管内皮生长因子, 促进细胞生长因子介导的胃癌侵袭和转移。

127例胃癌病例, 所有病例均有完整的临床资料, 均病理证实, 并未接受术前放化疗(病例资料如表1)。胃癌TNM分期依据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第七版分期标准。本试验经山东省医学科学院伦理委员会论证通过, 并全部已与患者签署知情同意书, 标本经石蜡包埋、标准条件存放。所有病例标本包含肿瘤组织及癌旁组织两部分。兔抗人RhoGDI2抗体购自ABCAM公司; SP免疫染色试剂盒, DAB显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 切片, 70 °C 30 min脱蜡, 二甲苯浸泡5 min×2次, 梯度乙醇脱水, 水洗, PBS冲洗1遍, 枸橼酸浸泡, 热修复, 3% H₂O₂去离子水避光孵育10 min, PBS冲洗3次×3 min, 滴加一抗(1:200), 4 °C过夜; PBS洗3次×3 min, 滴加聚合物辅助剂(试剂A)室温孵育20 min, PBS洗3次×3 min, 滴加辣根素过氧化物酶标记羊抗兔/小鼠IgG多聚体(试剂B), 37 °C孵育20 min, PBS洗3次×3 min, 新鲜配制DAB显色, 蒸馏水洗涤, 苏木素复染, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片。以PBS替代一抗作为阴性对照, 用已知阳性胎盘切片作为阳性对照。

1.2.2 免疫组织化学染色结果评定: 用光学显微镜观察免疫组织化学切片, 进行半定量评估, 在高倍显微镜下对每张切片随机选择5视野, 判断结果依据Shimizu方法^[6]。对每张切片阳性细胞的阳性强度按无着色、淡黄色、棕黄色和棕褐色分别为0、1、2、3分, 着色阳性细胞比率按无、0%-10%; 11-50%; 51-80%; >80%分别为0、1、2、3、4分, 然后根据两项分数之和判断其结果, 分数≥3分为阳性。本试验所有切片均由两名有经验的病理科医生采取双盲法评估。

统计学处理 统计学分析借助于SPSS19.0软件, 将病例资料按照性别、年龄、原发灶直径、原发灶浸润深度、组织学分级、淋巴结转移、远处转移、疾病分期分为两组, 分别将RhoGDI2阳性表达率进行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在选取的127例胃癌组织中, RhoGDI2蛋白在

胃腺癌的阳性率为65.4%。RhoGDI2蛋白在胃癌旁组织不表达, 两者之间差异有统计学意义。其中高中分化阳性率44.4%, 低分化阳性率73.6% ($\chi^2 = 9.702, P<0.05$)。TNM分期 I、II期组阳性率42.9%, III、IV期组阳性率71.7% ($\chi^2 = 8.530, P<0.05$)。两者有显著的统计学意义。有淋巴结转移组阳性率77.9%, 无淋巴结转移阳性率39.0% ($\chi^2 = 18.53, P<0.05$)。两者有显著的统计学意义。原发灶浸润深度(T1-2)阳性率42.9%, T3-4阳性率71.7% ($\chi^2 = 8.029, P<0.05$)。两者有统计学意义。RhoGDI2蛋白阳性表达率与性别($P>0.05$)、年龄(<60岁, ≥60岁)($P>0.05$)原发灶直径(肿瘤直径<5 cm, ≥5 cm)($P>0.05$)无关(表1, 图1)。

3 讨论

胃癌是消化系最常见的恶性肿瘤, 居于癌症死亡的第2位。侵袭和转移是影响预后的主要因素。有关胃癌侵袭和转移的分子机制尚未完全阐明, 探讨和研究导致胃癌发生侵袭和转移的相关基因具有重要的意义。

恶性肿瘤的侵袭和转移的发生是具有遗传不稳定的肿瘤细胞与原发灶外的组织微环境的适应和发展过程, 这一过程涉及肿瘤细胞的选择性和相伴随的原发性肿瘤细胞补充等特性, 包括细胞间黏连的改变、运动侵袭性的获得, 微环境的适应性生存, 进入血管和淋巴管循环, 涉及很多基因的变化和作用^[7]。在诸多基因中, RhoGTP酶超家族参与了很多关键步骤; 控制很多细胞传导通路、调节许多生物过程, 包括基因的表达、细胞生长的控制、细胞骨架的重排, 微管结构、细胞膜内外信号的传导。主要有RhoA、Rac1和Cdc42^[8,9]。

RhoGDI2是Rho家族中的一员, 通过调节RhoGTP酶的活性而发挥作用, 是RhoGTP酶家族的关键调节因子^[10]。最初发现RhoGDI2在造血组织及B和T淋巴细胞优先表达^[11,12], 其后的研究发现RhoGDI2也在非造血组织肿瘤组织中表达, 并在肿瘤中的作用不尽相同。2002年, Gildea等^[4]发现RhoGDI2在膀胱癌中低表达, 进一步研究中发现RhoGDI2在膀胱癌低侵袭性细胞株中高表达, 而在高侵袭性细胞株中不表达。在高侵袭性细胞株中强制表达RhoGDI2, 抑制细胞的入侵、运动和转移从而抑制膀胱肿瘤的侵袭和转移^[13]。并且

表 1 RhoGDI2表达与胃癌患者临床病理特点的关系

临床病理特点	n	RhoGDI2表达			χ^2 值	P值
		阳性	阴性	阳性率(%)		
性别					0.126	0.722
男	72	48	24	66.7		
女	55	35	20	63.6		
年龄(岁)					0.916	0.339
<60	68	47	21	69.1		
60	59	36	23	61.0		
原发灶直径(cm)					2.620	0.106
<5	54	31	23	57.4		
5	73	52	21	71.2		
组织学分级					9.702	0.002
高-中分化	36	16	20	44.4		
低分化	91	67	24	73.6		
原发灶浸润深度					8.029	0.005
T1-2	28	12	16	42.9		
T3-4	99	71	28	71.7		
淋巴结转移					18.530	0.000
N0	41	16	25	39.0		
N1-3	96	67	19	77.9		
远处转移					24.100	0.000
M0	72	34	38	47.2		
M1	55	49	6	89.1		
临床分期					8.530	0.003
I - II 期	23	9	14	39.1		
III - IV 期	104	74	30	71.2		

创新盘点
本实验对RhoGDI2在127例胃癌组织中蛋白水平的表达进行检测,证实大多数胃癌组织中RhoGDI2的表达高于正常胃黏膜组织,与组织分化程度、浸润深度、淋巴结转移和TNM分期呈正相关,促进肿瘤侵袭和转移。

RhoGDI2: RhoGTP酶解离抑制因子2.

发现降低RhoGDI2蛋白表达与5年无病生存率和疾病相关存活率相关,是膀胱癌独立的预后预测因子^[14].也发现在肺癌^[15]和霍奇金淋巴瘤中表达下调^[16].其后Tapper等^[17]研究发现RhoGDI2在紫杉醇耐药的卵巢癌中高表达,可能是紫杉醇化疗耐药的预测指标之一^[18].RhoGDI2在卵巢癌中与Rac活性相关,RhoGDI2高表达增强Rac的活性从而促进肿瘤的生长、侵袭和转移^[19].在乳腺癌中的研究,Hu等^[20]发现伴随乳腺上皮细胞的增殖和癌变,RhoGDI2的表达呈现先升高后降低的两阶段变化模式,并且表达的降低与淋巴结转移相关,具有抑制肿瘤转移的作用.RhoGDI2在不同的肿瘤表达水平不尽相同,也发挥不同的功能:促进和抑制肿瘤的侵袭和转移.其在不同肿瘤的表达及作用机制目前尚没有定论,需要更进一步的研究.目前国内外关于RhoGDI2在胃癌组织的表达研究较少,Cho等^[21]通过蛋

白组学分析152例胃癌组织和正常组织,发现RhoGDI2在胃癌组织中高表达,是癌旁正常组织的2.34倍($P<0.001$).其后又通过对26例外科切除胃癌标本进行检测,发现RhoGDI2在进展期胃癌组织中高表达,在正常胃组织中低表达或不表达.在早期胃癌中不表达或低表达.更发现RhoGDI2表达与淋巴结转移相关.实验中他们发现RhoGDI2在高侵袭性的细胞系中高表达,在低侵袭性的细胞系中不表达,RhoGDI2超表达可以增强胃癌细胞的侵袭和转移能力,抑制RhoGDI2的表达可以抑制胃癌细胞的侵袭和转移能力.在低侵袭性的细胞系中强制表达RhoGDI2可以促进肿瘤生长,血管生成和肺转移.降低RhoGDI2的表达可以降低胃癌入侵静脉系统和淋巴结转移^[22].在胃癌组织中的作用机制的研究中发现RhoGDI2通过增加细胞生长因子水平,上调血管内皮生长因子,促进细胞生长因子介导的胃肿瘤侵袭

应用要点

RhoGDI2在很多肿瘤中过表达, 并且在一部分肿瘤组织的侵袭和转移呈正相关, 进一步研究其信号传导途径及上下游作用因子, 可以将其作为药物应用的靶点, 作为治疗策略的一种选择。

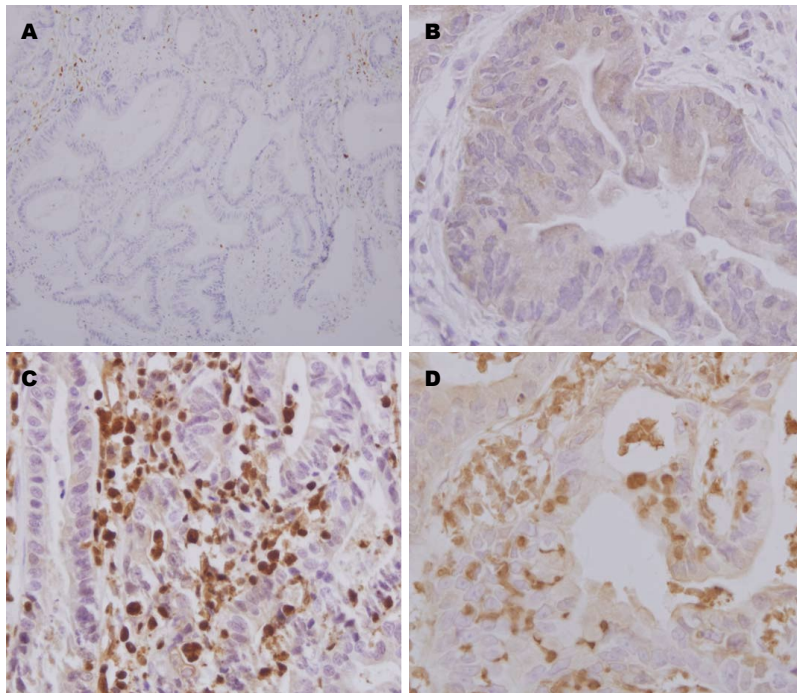


图 1 RhoGDI2蛋白在正常及胃癌组织中表达. A: 正常组织RhoGDI2表达阴性($\times 100$); B: 高分化腺癌RhoGDI2表达阳性($\times 400$); C: 中分化腺癌RhoGDI2表达阳性($\times 400$); D: 低分化腺癌RhoGDI2表达阳性($\times 400$). RhoGDI2: RhoGTP酶解离抑制因子2.

和转移^[23]. RhoGDI2也与促进肿瘤细胞侵袭和转移的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-C因子表达呈正相关^[24].

国内尚欠缺胃癌组织中RhoGDI2因子的蛋白表达及机制的研究. 本实验通过免疫组织化学染色方法, 检测RhoGDI2在胃癌组织中蛋白水平的表达. 结果表明RhoGDI2蛋白在65.4%胃癌组织中的表达阳性, 而癌旁正常胃黏膜组织中的表达阴性, 进一步分析显示RhoGDI2的表达与胃癌分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移、及临床分期密切相关. 在低分化、T3-4期、淋巴结转移、远处转移和TNM分期晚的胃癌组织中显著升高, 且大多数在细胞浆中表达, 低分化癌细胞核也有表达. 实验表明RhoGDI2在胃癌的发生发展和侵袭转移的过程中发挥重要的作用. 但RhoGDI2在胃癌中作用机制及相关因子的关系及信号传导途径仍需进一步研究. 我们可以借鉴RhoGDI2在其他肿瘤中的机制研究的成果. 回顾相关文献, 我们可以看到Schunke等^[25]发现RhoGDI2是乳腺癌的肿瘤促进因子Ets1的靶基因, Ets1通过结合RhoGDI2基因的上游启动子调节RhoGDI2的表达, 并且与基质金属酶表达增加和肿瘤侵袭相关^[26,27]. Hood等^[28]发现RhoGDI2通过调节 $\beta 1$ 整合蛋白在肿瘤细胞侵

袭和转移中发挥重要的作用. Jiang等^[29]发现在有阳性淋巴结转移的乳腺癌组织中RhoGDI2的表达水平高于无淋巴结转移乳腺癌组织. 另外出现了相对使人困惑的结果, Hu等^[20]发现在乳腺上皮细胞增殖和致癌作用及侵袭转移中RhoGDI2的表达呈现双相性. 但是在大多数恶性上皮细胞中降低RhoGDI2的表达与淋巴结转移具有显著相关性($P < 0.01$)^[30].

RhoGDI2在不同的肿瘤组织中, 对肿瘤侵袭和转移的作用不同, RhoGDI2在肿瘤中的作用机制是否呈现双相性? 其在上下游因子的信号传导途径中具体作用我们仍然不清楚, 需进一步在分子水平检测RhoGDI2的表达, 研究其作用机制, 探讨胃癌组织中参与的信号通路, 对其上下游调节因子进行深入的研究, 有望成为临床上针对胃癌转移治疗的新方法, 同时对其结构和功能的研究也可以为其作用机制进行研究提供依据, 也将可能为未来治疗肿瘤药物的研发提供新的治疗策略.

4 参考文献

- 1 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-2150

- [PMID: 16682732 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2308]
- 2 World Health Organization. WHO Global status report on noncommunicable diseases 2014. Available from: <http://www.who.int/topics/cancer/en/>
- 3 Bagheri-Yarmand R, Mazumdar A, Sahin AA, Kumar R. LIM kinase 1 increases tumor metastasis of human breast cancer cells via regulation of the urokinase-type plasminogen activator system. *Int J Cancer* 2006; 118: 2703-2710 [PMID: 16381000 DOI: 10.1002/ijc.21650]
- 4 Gildea JJ, Seraj MJ, Oxford G, Harding MA, Hampton GM, Moskaluk CA, Frierson HF, Conaway MR, Theodorescu D. RhoGDI2 is an invasion and metastasis suppressor gene in human cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 6418-6423 [PMID: 12438227]
- 5 Cho HJ, Baek KE, Kim IK, Park SM, Choi YL, Nam IK, Park SH, Im MJ, Yoo JM, Ryu KJ, Oh YT, Hong SC, Kwon OH, Kim JW, Lee CW, Yoo J. Proteomics-based strategy to delineate the molecular mechanisms of RhoGDI2-induced metastasis and drug resistance in gastric cancer. *J Proteome Res* 2012; 11: 2355-2364 [PMID: 22364609 DOI: 10.1021/pr2011186]
- 6 Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues. *Hum Pathol* 1990; 21: 607-612 [PMID: 2161789 DOI: 10.1016/S0046-8177(96)90006-4]
- 7 Steeg PS, Theodorescu D. Metastasis: a therapeutic target for cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 206-219 [PMID: 18253104 DOI: 10.1038/ncponc1066]
- 8 Nobes CD, Hall A. Rho, rac and cdc42 GTPases: regulators of actin structures, cell adhesion and motility. *Biochem Soc Trans* 1995; 23: 456-459 [PMID: 8566347]
- 9 Aznar S, Lacal JC. Rho signals to cell growth and apoptosis. *Cancer Lett* 2001; 165: 1-10 [PMID: 11248412 DOI: S0304-3835(01)00412-8]
- 10 Dovas A, Couchman JR. RhoGDI: multiple functions in the regulation of Rho family GTPase activities. *Biochem J* 2005; 390: 1-9 [PMID: 16083425 DOI: 10.1042/BJ20050104]
- 11 Lelias JM, Adra CN, Wulf GM, Guillemot JC, Khagad M, Caput D, Lim B. cDNA cloning of a human mRNA preferentially expressed in hematopoietic cells and with homology to a GDP-dissociation inhibitor for the rho GTP-binding proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 1479-1483 [PMID: 8434008]
- 12 Scherle P, Behrens T, Staudt LM. Ly-GDI, a GDP-dissociation inhibitor of the RhoA GTP-binding protein, is expressed preferentially in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 7568-7572 [PMID: 8356058 DOI: 10.1073/pnas.90.16.7568]
- 13 Seraj MJ, Harding MA, Gildea JJ, Welch DR, Theodorescu D. The relationship of BRMS1 and RhoGDI2 gene expression to metastatic potential in lineage related human bladder cancer cell lines. *Clin Exp Metastasis* 2000; 18: 519-525 [PMID: 11592309]
- 14 Theodorescu D, Sapinoso LM, Conaway MR, Oxford G, Hampton GM, Frierson HF. Reduced expression of metastasis suppressor RhoGDI2 is associated with decreased survival for patients with bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3800-3806 [PMID: 15173088 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0653]
- 15 Niu H, Li H, Xu C, He P. Expression profile of RhoGDI2 in lung cancers and role of RhoGDI2 in lung cancer metastasis. *Oncol Rep* 2010; 24: 465-471 [PMID: 20596634 DOI: 10.3892/or_00000880]
- 16 Ma L, Xu G, Sotnikova A, Szczepanowski M, Giefing M, Krause K, Krams M, Siebert R, Jin J, Klapper W. Loss of expression of LyGDI (ARHGDI2), a rho GDP-dissociation inhibitor, in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007; 139: 217-223 [PMID: 17897297 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06782.x]
- 17 Tapper J, Kettunen E, El-Rifai W, Seppälä M, Andersson LC, Knuutila S. Changes in gene expression during progression of ovarian carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 128: 1-6 [PMID: 11454421 DOI: 10.1016/S0165-4608(01)00386-7]
- 18 Goto T, Takano M, Sakamoto M, Kondo A, Hirata J, Kita T, Tsuda H, Tenjin Y, Kikuchi Y. Gene expression profiles with cDNA microarray reveal RhoGDI as a predictive marker for paclitaxel resistance in ovarian cancers. *Oncol Rep* 2006; 15: 1265-1271 [PMID: 16596196 DOI: 10.3892/or.15.5.1265]
- 19 Stevens EV, Banet N, Onesto C, Plachco A, Alan JK, Nikolaishvili-Feinberg N, Midkiff BR, Kuan PF, Liu J, Miller CR, Vigil D, Graves LM, Der CJ. RhoGDI2 antagonizes ovarian carcinoma growth, invasion and metastasis. *Small GTPases* 2011; 2: 202-210 [PMID: 22145092 DOI: 10.4161/sgtp.2.4.17795]
- 20 Hu LD, Zou HF, Zhan SX, Cao KM. Biphasic expression of RhoGDI2 in the progression of breast cancer and its negative relation with lymph node metastasis. *Oncol Rep* 2007; 17: 1383-1389 [PMID: 17487395 DOI: 10.3892/or.17.6.1383]
- 21 Cho HJ, Baek KE, Park SM, Kim IK, Choi YL, Cho HJ, Nam IK, Hwang EM, Park JY, Han JY, Kang SS, Kim DC, Lee WS, Lee MN, Oh GT, Kim JW, Lee CW, Yoo J. RhoGDI2 expression is associated with tumor growth and malignant progression of gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2612-2619 [PMID: 19351766 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2192]
- 22 Shida A, Fujioka S, Takahashi N, Aoki H, Okamoto T, Mitsumori N, Omura N, Yanaga K. Reduced expression of Rho GDP dissociation inhibitor 2 mRNA is associated with lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Oncol Lett* 2013; 6: 463-467 [PMID: 24137348 DOI: 10.3892/ol.2013.1379]
- 23 Koh SA, Kim MK, Lee KH, Kim SW, Kim JR. RhoGDI2 is associated with HGF-mediated tumor invasion through VEGF in stomach cancer. *Clin Exp Metastasis* 2014; 31: 805-815 [PMID: 25253431 DOI: 10.1007/s10585-014-9671-4]
- 24 Cho HJ, Kim IK, Park SM, Baek KE, Nam IK, Park SH, Ryu KJ, Choi J, Ryu J, Hong SC, Jeong SH, Lee YJ, Ko GH, Kim J, Won Lee C, Soo Kang

□ 同行评价

本文通过免疫组化染色方法检测了胃癌组织中的RhoGDI蛋白表达情况,证实其在肿瘤侵袭和转移中呈相关,为进一步研究作用机制提供了依据,具有一定指导意义。

- S, Yoo J. VEGF-C mediates RhoGDI2-induced gastric cancer cell metastasis and cisplatin resistance. *Int J Cancer* 2014; 135: 1553-1563 [PMID: 24585459 DOI: 10.1002/ijc.28801]
- 25 Schunke D, Span P, Ronneburg H, Dittmer A, Vetter M, Holzhausen HJ, Kantelhardt E, Krenkel S, Müller V, Sweep FC, Thomssen C, Dittmer J. Cyclooxygenase-2 is a target gene of rho GDP dissociation inhibitor beta in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 10694-10702 [PMID: 18006811]
- 26 Puzovic V, Brcic I, Ranogajec I, Jakic-Razumovic J. Prognostic values of ETS-1, MMP-2 and MMP-9 expression and co-expression in breast cancer patients. *Neoplasma* 2014; 61: 439-446 [PMID: 24645837 DOI: 10.4149/neo_2014_054]
- 27 Seth A, Watson DK. ETS transcription factors and their emerging roles in human cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2462-2478 [PMID: 16213704 DOI: 10.1016/j.ejca.2005.08.013]
- 28 Hood JD, Cheresch DA. Role of integrins in cell invasion and migration. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 91-100 [PMID: 12635172 DOI: 10.1038/nrc727]
- 29 Jiang WG, Watkins G, Lane J, Cunnick GH, Douglas-Jones A, Mokbel K, Mansel RE. Prognostic value of rho GTPases and rho guanine nucleotide dissociation inhibitors in human breast cancers. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 6432-6440 [PMID: 14695145]
- 30 Rivera Rosado LA, Rodriguez-Canales J, Zhang B. Association of D4-GDI expression with breast cancer progression. *Cancer Biomark* 2011-2012; 10: 163-173 [PMID: 22674302 DOI: 10.3233/CBM-2012-0240]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



Kupffer细胞与肝脏脂质代谢紊乱的研究进展

周天智, 何堃, 龚建平

周天智, 重庆市江津区第二人民医院外一科 重庆市 402289

何堃, 龚建平, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 重庆市 400010

周天智, 副主任医师, 主要从事肝胆外科学研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 31370753

作者贡献分布: 本文综述由周天智与何堃完成; 龚建平审校。

通讯作者: 龚建平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 400010, 重庆市临江路76号, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科。gongjianping11@126.com

电话: 023-63693532 传真: 023-63693532

收稿日期: 2015-02-10 修回日期: 2015-03-16

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Kupffer cells and hepatic lipid metabolism disorder

Tian-Zhi Zhou, Kun He, Jian-Ping Gong

Tian-Zhi Zhou, Department of Surgery I, the Second People's Hospital of Jiangjin District, Chongqing 402289, China

Kun He, Jian-Ping Gong, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 31370753

Correspondence to: Jian-Ping Gong, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 76 Linjiang Road, Chongqing 400010, China. gongjianping11@126.com

Received: 2015-02-10 Revised: 2015-03-16

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common liver disorder of our times in both developed and developing countries, which is associated with insulin resistance and genetic susceptibility. Simple steatosis, a seemingly innocent manifestation of early stage NAFLD, may progress into

steatohepatitis and cirrhosis, which may even progress into hepatocellular carcinoma. Kupffer cells (KCs) constitute the first firewall of the liver, representing 80%-90% of all tissue macrophages in the body and taking part in various acute and chronic inflammatory reactions. It is deemed that the genesis and development of NAFLD are closely related to the chronic metabolic inflammation induced by KCs. KCs could be activated by lipids accumulated in the liver, and activated KCs participate in metabolic inflammation through releasing pro-inflammatory factors. In this review, we focus on recently uncovered aspects of the biochemical, immunological and molecular events that are responsible for the development and progression of this highly prevalent and potentially serious disease, and summarize the role of KCs in the pathogenesis of NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Kupffer cell; Non-alcoholic fatty liver disease; Insulin resistance

Zhou TZ, He K, Gong JP. Kupffer cells and hepatic lipid metabolism disorder. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2071-2076 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2071.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2071>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)目前已成为发达国家及发展中国家最常见的慢性肝病之一, 是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代

背景资料

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)目前已成为发达国家及发展中国家最常见的慢性肝病之一, 是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢性肝脏疾病, 该病发展的初期为单纯性脂肪肝, 其危害较小, 但有可能进一步发展为脂肪性肝炎及脂肪性肝硬化, 后者甚至有可能发展为肝细胞肝癌。

同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

研究前沿

目前关于单纯性脂肪肝到脂肪性肝炎的发病机制的研究为NAFLD研究的热点, 目前认为Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)参与的慢性代谢性炎症与NAFLD的发生发展密切相关, 但具体机制尚不清楚。

谢性肝脏疾病, 该病发展的初期为单纯性脂肪肝, 其危害较小, 但有可能进一步发展为脂肪性肝炎及脂肪性肝硬化, 甚至发展为肝细胞肝癌。Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)为聚集于肝内的巨噬细胞, 占全身巨噬细胞的80%-90%, 是肝脏的第一道防御屏障。目前认为KCs参与的慢性代谢性炎症与NAFLD的发生发展密切相关, 肝脏蓄积脂质激活的KCs通过释放促炎因子参与代谢性炎症的发生, 但具体机制尚不清楚。本综述结合国内外最新相关文献, 总结KCs在NAFLD中发挥的重要作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Kupffer细胞; 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素抵抗

核心提示: 随着非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率逐年上升, 对于Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)参与脂肪性肝炎的分子机制的研究已成为肝脏脂质代谢研究领域的热点, 发现了KCs中许多潜在的在NAFLD发生发展过程中发挥重要作用的信号通路, 今后还应将各种信号通路整合起来, 进行更为系统的研究。

周天智, 何堃, 龚建平. Kupffer细胞与肝脏脂质代谢紊乱的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2071-2076
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2071.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2071>

相关报道

体型肥胖尤其是躯干性肥胖、高脂血症、胰岛素抵抗等仍是NAFLD发病的重要危险因素。由于肝脏有强大的代偿功能, 肝损害的临床表现并不能准确反映肝脏内的炎症及纤维化程度, 在肝功能失代偿征象显现之前, 只有肝组织病理检查才能准确区分脂肪性肝炎或肝硬化等进展期肝病。由于肝活检病理检查不仅能排除其他原因导致的肝功能异常及明确脂肪肝诊断, 还可对肝组织标本进行分级分期, 这对于NAFLD合并进展性肝纤维化或肝硬化患者的早期干预治疗具有指导作用。

肝硬化甚至肝癌^[2,3]。

NAFLD的发生机制尚不清楚, Day等^[4]于1998年提出了“二次打击”学说, 认为在第一次打击(肝细胞脂肪变)的基础上, 各种炎症刺激参与了第二次打击, 促使由NAFL向NASH的转变。目前认为NAFLD的产生与发展与代谢性炎症密切相关, 后者是一种低度的慢性炎症, 是NAFLD发生发展的一个重要节点^[5,6], 我们的研究^[7]也已证实鼠γ疱疹病毒68感染小鼠可促进小鼠脂肪肝及IR的形成。因此, 理解这种代谢性炎症的发生机制对于阐明NAFLD的发病机制及改进NAFLD的治疗手段具有重要的意义。

1 肝脏脂质蓄积可激活KCs, 改变KCs的生物学活性

肝细胞脂质聚集是NAFL的一个重要的形态学特点, 也是NAFLD发展初期肝脏的主要病理学改变^[8]。脂肪肝肝组织中脂质的量与构成的改变可通过以下机制控制KCs的生物学活性: (1)脂肪病变肝细胞的“间隙占据”效应可导致肝血窦灌注障碍, 聚集于狭窄间隙的中性粒细胞可吸引KCs参与微循环的炎症反应; (2)KCs与游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的过度接触可通过与细胞表面的受体发生反应调控炎症及IR; (3)肝细胞的异常脂质积聚可被KCs视为有害物质, 对其进行吞噬破坏, 进一步促进肝细胞的损伤^[9]。KCs在NAFLD的发病过程中发挥的作用具有一定的争议。有研究^[9]报道在用蛋氨酸与胆碱缺乏的饲料(MCD饲料)喂养的小鼠体内注射脂质体包裹的氯膦酸盐剔除KCs后, 小鼠肝脏脂肪变的严重程度较未注射氯膦酸盐的小鼠明显减轻; 另有研究^[10]报道用脂质体包裹的氯膦酸盐剔除小鼠肝脏中的KCs可促进小鼠脂肪肝的发生, 该研究认为KCs是抗炎因子白介素-10(interleukin-10, IL-10)的主要来源, 可能与剔除KCs后导致IL-10分泌减少有关。

2 激活的KCs促进NAFLD的进展

2.1 KCs促进肝脏IR的发生 已有研究^[11]表明, 几乎所有的NAFLD患者的肝脏与脂肪组织都存在IR, IR的严重程度与NAFLD的病情进展呈正相关。IR通过脂肪分解, 释放FFA增加, 一方面激活线粒体反应性氧体系致不饱和脂

0 引言

肝脏固有免疫系统的激活在维持稳态、肝细胞再生及各种肝脏疾病的发病机制中发挥重要的作用^[1]。目前认为在肝脏固有免疫中占有重要的地位Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)的激活与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生发展密切相关。NAFLD是一种与胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢性肝脏疾病, 疾病谱包括单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、脂肪性肝炎(steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝硬化, 部分患者甚至有可能最终发展为肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。目前认为NAFL属于良性病变, 具有自限性, 对身体危害较小; 然而, 一旦发展为NASH, 就有可能进一步进展为脂肪性

肪酸氧化,引起脂质过氧化后活化核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)激酶亚基 β 途径导致NAFL的发生;另一方面FFA增加可加重IR,引起高胰岛素血症,影响甘油三酯及胆固醇代谢,致甘油三酯在肝细胞内积聚^[12,13]. NF- κ B信号通路下游的细胞因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)可导致肝脏及全身组织的IR,而这个过程与KCs的激活密切相关. Tomita等^[14]在小鼠的NASH模型中发现,通过激活KCs的TNF- α 信号通路,可导致NASH的进展,而在这一过程中, KCs为TNF- α 的主要来源. 由此可见, KCs与NAFLD中IR的发生有密切的关系.

2.2 KCs促进肝脏炎症发生 体内许多有害物质可作为危险相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)或病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)激活KCs,导致后者发生炎症反应,产生炎症因子,导致NAFL发生炎症,向NASH转变,例如脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、FFA、细菌及胆固醇等^[15-17].

LPS是一个重要的内生的有害分子^[18-20]. 在大多数NAFLD动物实验模型中,体循环中LPS的水平明显增高,并且肝脏对LPS非常敏感. Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是LPS的主要配体,在KCs激活的过程中发挥着核心的作用,TLR4激活后可吸引下游分子髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)与Toll/IL-1的接头蛋白(Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein, TIRAP),导致NF- κ B及激活蛋白1(activator protein, AP-1)转录因子的激活,促炎因子TNF- α 及IL-6产生增多,促进NAFLD的发生与发展^[21-24]. 我们研究^[25]发现S腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)可以明显改善内毒素血症小鼠的生存率和肝脏炎症,并且证实这种效应至少有一部分是通过下调KCs中TLR4的表达来完成的,甘氨酸可能也是通过抑制KCs中TLR4/NF- κ B信号通路的激活,改善内毒素导致的肝脏炎症^[26];另外我们发现过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ)可阻止NF- κ B信号通路中的关键分子kappa B alpha抑制物(inhibitor of kappa B alpha, I κ B α)的磷酸化降解,阻止LPS激活巨噬细胞中NF- κ B信号

通路及促进巨噬细胞胆固醇的外流,发挥抗炎作用^[27]. 清道夫受体A(scavenger receptor A, SR-A)是位于脂筏结构域的跨膜蛋白,具有清除及解毒LPS的功能, KCs表达高水平的SR-A,后者对修饰的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)具有高亲和力,并且可以摄取LPS^[28,29]. 我们研究^[30]证实用LPS刺激巨噬细胞株RAW264.7,可以通过上调SR-A的表达及下调低密度脂蛋白受体(lower-density lipoprotein receptor, LDL-R)的表达促进KCs发生泡沫化,产生炎症. 另有研究^[31]发现由高脂、高糖及蛋氨酸及胆碱缺乏的饲料建立的小鼠NASH模型肝脏中TLR4及其附件分子髓样细胞分化蛋白2(myeloid differentiation protein-2, MD-2)与CD14的表达均有增加,而TLR4^{-/-}小鼠肝脏损伤及炎症程度均明显减轻;剔除NASH小鼠肝脏KCs后,小鼠肝脏TLR4的表达水平较正常小鼠明显下降,表明NASH中炎症的产生有一部分是依赖KCs中TLR4信号通路的,并且KCs中TLR4的表达占有非常大的比重.

IL-1 β 是一个重要的促炎因子,在NAFLD的发展中扮演重要的角色. 我们前期研究^[32]发现用促炎因子IL-1 β 刺激HepG2细胞后,细胞内胆固醇水平明显增高,证实了IL-1 β 可导致小鼠肝脏脂质代谢紊乱. 机体内IL-1 β 的生物学功能主要受两个信号通路的控制,其中TLR4信号通路控制其在细胞内的转录及合成,而NOD样受体蛋白3(NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3, NLRP3)炎症小体信号通路控制其成熟与分泌^[33,34]. NLRP3炎症小体是一个巨大的蛋白复合体,包括NLRP3、配体分子凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)以及效应分子胱冬肽酶-1 pro-Caspase1;刺激该小体激活后, pro-Caspase1变为有催化活性的Caspase1,后者催化IL-1 β 的前体pro-IL-1 β 变为成熟的IL-1 β , IL-1 β 释放到细胞外发挥炎症效应^[35-38]. NLRP3炎症小体及IL-1 β 信号通路已被证实在NASH的形成过程中发挥重要的作用^[39-43]. 有实验证实, FFA可作为DAMPs激活KCs中的NLRP3炎症小体,导致KCs炎症的发生,并且KCs是NASH小鼠血清及肝组织中IL-1 β 的主要来源,用高脂饲料喂养NLRP3^{-/-}小鼠,该小鼠肝脏脂肪变严重程度较正常小鼠明显减轻^[44]. Baroja-Mazo等^[45]的最新成果证

创新点 白介素(interleukin, IL)-1 β 是一个重要的促炎因子,在NAFLD的发展中扮演重要的角色. 我们前期研究发现用促炎因子IL-1 β 刺激HepG2细胞后,细胞内胆固醇水平明显增高,证实了IL-1 β 可导致小鼠肝脏脂质代谢紊乱. 机体内IL-1 β 的生物学功能主要受两个信号通路的控制,其中Toll样受体4(Toll-like receptor 4)信号通路控制其在细胞内的转录及合成,而NOD样受体蛋白3(NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3, NLRP3)炎症小体信号通路控制其成熟与分泌.

应用要点

KCs在NAFLD发生发展中的重要性已得到全世界的认可,且KCs在该病的发病过程中扮演的角色具有“两面性”,在遇到外来有害物质时适度激活,可发挥防御作用,但过度激活又会释放许多炎症因子,对细胞及组织造成损伤,因此,如何使KCs发挥防御效应的同时并控制其不被过度激活将成为下一步研究的重点。

实NLRP3炎症小体可以释放到细胞外,进入血液循环,产生炎症放大效应。目前我们通过构建硫氧还原蛋白反应蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)与NLRP3基因敲除小鼠,正在进一步研究FFA导致NAFLD形成的具体机制,并在外周血中寻找NLRP3炎症小体释放的证据。KCs亦可通过依赖IL-1 β 的途径抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR- α)的活性,促进肝脏脂质蓄积,从而导致PPAR- α 靶基因表达及脂肪氧化下降^[46]。

肝脏X受体(liver X receptor, LXR)在胆固醇代谢及炎症信号通路中发挥重要的作用^[47-49]。有研究^[50]证实使用LXR激动剂可以明显减轻LPS导致的肝脏炎症及NAFLD的发生。

3 结论

目前, KCs在NAFLD发生发展中的重要性已得到全世界的认可,且KCs在该病的发病过程中扮演的角色具有“两面性”,在遇到外来有害物质时适度激活,可发挥防御作用,但过度激活又会释放许多炎症因子,对细胞及组织造成损伤,因此,如何使KCs发挥防御效应的同时并控制其不被过度激活将成为下一步研究的重点。随着NAFLD患病率逐年上升,在过去20年间,对于KCs参与NAFL发展为NASH的分子机制的研究已成为肝脏脂质代谢研究领域的热点,发现了KCs中许多潜在的在NAFLD发生发展过程中发挥重要作用的分子信号通路,今后还应将各种信号通路整合起来,进行更为系统的研究,才能全面的理解NAFLD的发病机制及改进NAFLD的治疗手段。

4 参考文献

- 1 Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 627-636 [PMID: 23958599 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.149]
- 2 Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, Ratziu V. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013; 59: 550-556 [PMID: 23665288 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.027]
- 3 Kwan HY, Niu X, Dai W, Tong T, Chao X, Su T, Chan CL, Lee KC, Fu X, Yi H, Yu H, Li T, Tse AK, Fong WF, Pan SY, Lu A, Yu ZL. Lipidomic-based investigation into the regulatory effect of Schisandrin B on palmitic acid level in non-

- alcoholic steatotic livers. *Sci Rep* 2015; 5: 9114 [PMID: 25766252 DOI: 10.1038/srep09114]
- 4 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]
- 5 Sanders FW, Griffin JL. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2015 Mar 4. [Epub ahead of print] [PMID: 25740151 DOI: 10.1111/brv.12178]
- 6 Shabani P, Naeimi Khaledi H, Beigy M, Emamgholipour S, Parvaz E, Poustchi H, Doosti M. Circulating Level of CTRP1 in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Is It through Insulin Resistance? *PLoS One* 2015; 10: e0118650 [PMID: 25767880 DOI: 10.1371/journal.pone.0118650]
- 7 Zhao L, Chen YX, Varghese Z, Huang AL, Tang RK, Jia B, Moorhead JF, Gong JP, Ruan XZ. Murine gamma herpes virus 68 infection promotes fatty liver formation and hepatic insulin resistance in C57BL/6J mice. *Hepatol Int* 2011 Jun 24. [Epub ahead of print] [PMID: 21701901 DOI: 10.1007/s12072-011-9283-x]
- 8 Sumida Y, Kanemasa K, Imai S, Mori K, Tanaka S, Shimokobe H, Kitamura Y, Fukumoto K, Kakutani A, Ohno T, Taketani H, Seko Y, Ishiba H, Hara T, Okajima A, Yamaguchi K, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Itoh Y. Helicobacter pylori infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2015 Jan 28. [Epub ahead of print] [PMID: 25622927 DOI: 10.1007/s00535-015-1039-2]
- 9 Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol* 2009; 51: 212-223 [PMID: 19447517 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.008]
- 10 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]
- 11 Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 670-678 [PMID: 18666225 DOI: 10.1002/hep.22399]
- 12 Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein CO, Brunt EM, Kleiner DE, McCullough AJ, Sanyal AJ, Diehl AM, Lavine JE, Chalasani N, Kowdley KV. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 913-924 [PMID: 20648476 DOI: 10.1002/hep.23784]
- 13 Li S, Wang CX, Liu NZ, Liu P. Anti-inflammatory effects of propofol on lipopolysaccharides-treated rat hepatic Kupffer cells. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 845-850 [PMID: 25296958 DOI: 10.1007/s12013-014-0272-2]
- 14 Tomita K, Tamiya G, Ando S, Ohsumi K, Chiyo T, Mizutani A, Kitamura N, Toda K, Kaneko T, Horie Y, Han JY, Kato S, Shimoda M, Oike Y, Tomizawa M, Makino S, Ohkura T, Saito H, Kumagai N, Nagata H, Ishii H, Hibi T. Tumour necrosis factor α signalling through activation of Kupffer

- cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut* 2006; 55: 415-424 [PMID: 16174657 DOI: 10.1136/gut.2005.071118]
- 15 Negrin KA, Roth Flach RJ, DiStefano MT, Matevossian A, Friedline RH, Jung D, Kim JK, Czech MP. IL-1 signaling in obesity-induced hepatic lipogenesis and steatosis. *PLoS One* 2014; 9: e107265 [PMID: 25216251 DOI: 10.1371/journal.pone.0107265]
 - 16 Aigner E, Weiss G, Datz C. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J Hepatol* 2015; 7: 177-188 [PMID: 25729473 DOI: 10.4254/wjh.v7.i2.177]
 - 17 Meli R, Mattace Raso G, Calignano A. Role of innate immune response in non-alcoholic Fatty liver disease: metabolic complications and therapeutic tools. *Front Immunol* 2014; 5: 177 [PMID: 24795720 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00177]
 - 18 Feng J, Xiao B, Chen W, Ding T, Chen L, Yu P, Xu F, Zhang H, Liu Z, Liang G. Synthesis and Anti-Inflammatory Evaluation of Novel C66 Analogs for the Treatment of LPS-Induced Acute Lung Injury. *Chem Biol Drug Des* 2015 Feb 26. [Epub ahead of print] [PMID: 25727339 DOI: 10.1111/cbdd.12548]
 - 19 Durairaj H, Steury MD, Parameswaran N. Paroxetine differentially modulates LPS-induced TNF α and IL-6 production in mouse macrophages. *Int Immunopharmacol* 2015; 25: 485-492 [Epub ahead of print] [PMID: 25744603 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.02.029]
 - 20 Hutchins AP, Takahashi Y, Miranda-Saavedra D. Genomic analysis of LPS-stimulated myeloid cells identifies a common pro-inflammatory response but divergent IL-10 anti-inflammatory responses. *Sci Rep* 2015; 5: 9100 [PMID: 25765318 DOI: 10.1038/srep09100]
 - 21 Vespasiani-Gentilucci U, Carotti S, Perrone G, Mazzarelli C, Galati G, Onetti-Muda A, Picardi A, Morini S. Hepatic toll-like receptor 4 expression is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with NAFLD. *Liver Int* 2015; 35: 569-581 [PMID: 24649857 DOI: 10.1111/liv.12531]
 - 22 Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7381-7391 [PMID: 24966608 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7381]
 - 23 Liu H, Li J, Tillman B, Morgan TR, French BA, French SW. TLR3/4 signaling is mediated via the NF κ B-CXCR4/7 pathway in human alcoholic hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis which formed Mallory-Denk bodies. *Exp Mol Pathol* 2014; 97: 234-240 [PMID: 24997224 DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.07.001]
 - 24 Wenfeng Z, Yakun W, Di M, Jianping G, Chuanxin W, Chun H. Kupffer cells: increasingly significant role in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2014; 13: 489-495 [PMID: 25152980]
 - 25 Li PZ, Zhang Z, Gong JP, Zhang Y, Zhu XW. S-Adenosylmethionine attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury by downregulating the Toll-like receptor 4 signal in Kupffer cells. *Hepatol Int* 2014; 8: 275-284 [DOI: 10.1007/s12072-014-9528-6]
 - 26 Xu FL, You HB, Li XH, Chen XF, Liu ZJ, Gong JP. Glycine attenuates endotoxin-induced liver injury by downregulating TLR4 signaling in Kupffer cells. *Am J Surg* 2008; 196: 139-148 [PMID: 18565339 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.09.045]
 - 27 He K, Li Y, Yang K, Gong JP, Li PZ. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor γ on the cholesterol efflux of peritoneal macrophages in inflammation. *Mol Med Rep* 2014; 10: 373-378 [PMID: 24788275 DOI: 10.3892/mmr.2014.2200]
 - 28 Li XY, Wang C, Xiang XR, Chen FC, Yang CM, Wu J. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide increases lipid accumulation by affecting CD36 and ATP-binding cassette transporter A1 in macrophages. *Oncol Rep* 2013; 30: 1329-1336 [PMID: 23835648 DOI: 10.3892/or.2013.2600]
 - 29 Józefowski S, Biedroń R, Sróttek M, Chadzińska M, Marcinkiewicz J. The class A scavenger receptor SR-A/CD204 and the class B scavenger receptor CD36 regulate immune functions of macrophages differently. *Innate Immun* 2014; 20: 826-847 [PMID: 24257313 DOI: 10.1177/1753425913510960]
 - 30 Su T, Zhao L, Ruan X, Zuo G, Gong J. Synergistic effect of scavenger receptor A and low-density lipoprotein receptor on macrophage foam cell formation under inflammatory stress. *Mol Med Rep* 2013; 7: 37-42 [PMID: 23139052 DOI: 10.3892/mmr.2012.1170]
 - 31 Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, Tagalicud A, Allman M, Wallace M. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007; 47: 571-579 [PMID: 17644211 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.019]
 - 32 Zhao L, Chen Y, Tang R, Chen Y, Li Q, Gong J, Huang A, Varghese Z, Moorhead JF, Ruan XZ. Inflammatory stress exacerbates hepatic cholesterol accumulation via increasing cholesterol uptake and de novo synthesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 875-883 [PMID: 21488946 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06560.x]
 - 33 Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 397-411 [PMID: 23702978 DOI: 10.1038/nri3452]
 - 34 Wen H, Miao EA, Ting JP. Mechanisms of NOD-like receptor-associated inflammasome activation. *Immunity* 2013; 39: 432-441 [PMID: 24054327 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.037]
 - 35 Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2012; 28: 137-161 [PMID: 22974247 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155745]
 - 36 Onuora S. Inflammation: Potent small molecule extinguishes the NLRP3 inflammasome. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 198 [PMID: 25734976 DOI: 10.1038/nrrheum.2015.23]
 - 37 Dos Santos G, Rogel MR, Baker MA, Troken JR, Urich D, Morales-Nebreda L, Sennello JA, Kutuzov MA, Sitikov A, Davis JM, Lam AP, Cheresch P, Kamp D, Shumaker DK, Budinger GR, Ridge KM. Vimentin regulates activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Commun* 2015; 6: 6574 [PMID: 25762200 DOI: 10.1038/ncomms7574]
 - 38 Tomalka J, Hise AG. Inflammasomes in aspergillosis

■名词解释

NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体: 是一个巨大的蛋白复合体, 包括NLRP3、配体分子凋亡相关微粒蛋白以及效应分子胱冬肽酶-1(pro-Caspase1); 刺激该小体激活后, pro-Caspase1变为有催化活性的Caspase1, 后者催化IL-1 β 的前体pro-IL-1 β 变为成熟的IL-1 β 。

□ 同行评价

本文综述了KCs在NAFLD中发挥的重要作用。文笔流畅, 内容反映了最新的进展。对于了解KCs在代谢性肝病炎症反应有一定的作用。

- it takes two to tango. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 290-292 [PMID: 25766289 DOI: 10.1016/j.chom.2015.02.017]
- 39 Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012; 481: 278-286 [PMID: 22258606 DOI: 10.1038/nature10759]
- 40 Szabo G, Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol* 2012; 57: 642-654 [PMID: 22634126 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.035]
- 41 Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JL, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179-185 [PMID: 22297845 DOI: 10.1038/nature10809]
- 42 Wree A, McGeough MD, Peña CA, Schlattjan M, Li H, Inzaugarat ME, Messer K, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *J Mol Med (Berl)* 2014; 92: 1069-1082 [PMID: 24861026 DOI: 10.1007/s00109-014-1170-1]
- 43 Ioannou GN, Van Rooyen DM, Savard C, Haigh WG, Yeh MM, Teoh NC, Farrell GC. Cholesterol-lowering drugs cause dissolution of cholesterol crystals and disperse Kupffer cell crown-like structures during resolution of NASH. *J Lipid Res* 2015; 56: 277-285 [PMID: 25520429 DOI: 10.1194/jlr.M053785]
- 44 Csak T, Ganz M, Pespisa J, Kodys K, Dolganiuc A, Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology* 2011; 54: 133-144 [PMID: 21488066 DOI: 10.1002/hep.24341]
- 45 Baroja-Mazo A, Martín-Sánchez F, Gomez AI, Martínez CM, Amores-Iniesta J, Compan V, Barberà-Cremades M, Yagüe J, Ruiz-Ortiz E, Antón J, Buján S, Couillin I, Brough D, Arostegui JI, Pelegrín P. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nat Immunol* 2014; 15: 738-748 [PMID: 24952504 DOI: 10.1038/ni.2919]
- 46 Stienstra R, Saudale F, Duval C, Keshtkar S, Groener JE, van Rooijen N, Staels B, Kersten S, Müller M. Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity. *Hepatology* 2010; 51: 511-522 [PMID: 20054868 DOI: 10.1002/hep.23337]
- 47 Zhu R, Ou Z, Ruan X, Gong J. Role of liver X receptors in cholesterol efflux and inflammatory signaling (review). *Mol Med Rep* 2012; 5: 895-900 [PMID: 22267249 DOI: 10.3892/mmr.2012.758]
- 48 Cannon MV, Yu H, Candido WM, Dokter MM, Lindstedt EL, Silljé HH, van Gilst WH, de Boer RA. The liver X receptor agonist AZ876 protects against pathological cardiac hypertrophy and fibrosis without lipogenic side effects. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 273-282 [PMID: 25684370 DOI: 10.1002/ehf.243]
- 49 Choi JY, Seo JY, Yoon YS, Lee YJ, Kim HS, Kang JL. Mer signaling increases the abundance of the transcription factor LXR to promote the resolution of acute sterile inflammation. *Sci Signal* 2015; 8: ra21 [PMID: 25714463 DOI: 10.1126/scisignal.2005864]
- 50 Liu Y, Han X, Bian Z, Peng Y, You Z, Wang Q, Chen X, Qiu D, Ma X. Activation of liver X receptors attenuates endotoxin-induced liver injury in mice with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 390-398 [PMID: 21948338 DOI: 10.1007/s10620-011-1902-9]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



肠道菌群与肠易激综合征的研究进展

朱慧婷, 王淼, 王慧芬, 张艳丽

朱慧婷, 河北医科大学研究生院 河北省石家庄市 050017
朱慧婷, 王淼, 王慧芬, 张艳丽, 中日友好医院消化内科
北京市 100029

朱慧婷, 主要从事胃肠动力学研究。

作者贡献分布: 本文综述由朱慧婷、王淼及王慧芬完成; 张艳丽审核。

通讯作者: 张艳丽, 副教授, 副主任医师, 100029, 北京市朝阳区樱花园东街2号, 中日友好医院消化内科。

janetzyl@aliyun.com

电话: 010-84205503

收稿日期: 2015-02-15 修回日期: 2015-03-11

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Intestinal flora and irritable bowel syndrome

Hui-Ting Zhu, Miao Wang, Hui-Fen Wang,
Yan-Li Zhang

Hui-Ting Zhu, Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China
Hui-Ting Zhu, Miao Wang, Hui-Fen Wang, Yan-Li Zhang, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Correspondence to: Yan-Li Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, 2 Yinghuayuan East Street, Chaoyang District, Beijing 100029, China. janetzyl@aliyun.com
Received: 2015-02-15 Revised: 2015-03-11

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common gastrointestinal disorders. The pathogenesis of IBS is not fully clear up to now, but numerous studies suggest that it is related to multiple factors, such as abnormal intestinal motility, visceral hypersensitivity, intestinal infection and immunoreaction, and imbalanced intestinal microbiota. The dysbiosis of the gastrointestinal tract microbiota is considered one of the most important factors responsible

for the development of IBS. In this article, we will discuss the relationship between intestinal microbiota and IBS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal flora; Irritable bowel syndrome; High-throughput technologies

Zhu HT, Wang M, Wang HF, Zhang YL. Intestinal flora and irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2077-2083 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2077.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2077>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是胃肠道功能紊乱的一种较为常见的疾病。到目前为止, IBS的发病机制尚不完全清楚, 但通过大量的实验研究提示可能与肠道动力障碍、内脏高敏感性、肠道免疫炎症反应及肠道菌群失调等有密切相关性。随着研究的不断深入, 发现肠道菌群在IBS疾病的发生发展中扮演着重要角色, 本文则从肠道菌群情况与IBS关系的研究现状做一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠道菌群; 肠易激综合征; 高通量测序

核心提示: 肠道菌群失调可能在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病机制中起重要作用。本文将从IBS患者的肠道菌群状况、肠道菌群参与IBS发病机制及在IBS治疗中的作用等多个方面进行综述。

背景资料

目前生活环境的变化和工作压力的增加, 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)已成为较常见的功能性胃肠病。随着分子生物学技术和菌群检测技术的不断创新, 很多学者开始重视并研究肠道菌群紊乱参与IBS的发病并将其作为IBS的治疗靶点之一。

同行评议者

柏愚, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

研究前沿

本文综述了IBS患者肠道菌群失调状况、菌群检测技术、菌群紊乱的致病机制及改善肠道菌群紊乱状态的治疗方法。但目前黏膜菌群状况分析及治疗IBS菌群失调的有效个体化方案仍有待进一步研究。

朱慧婷, 王森, 王慧芬, 张艳丽. 肠道菌群与肠易激综合征的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2077-2083
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2077.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2077>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种目前较为常见的胃肠道疾病, 患病率高达10%-20%^[1]. 女性的患病率明显高于男性, 且存在更多的临床症状^[2]. 疾病主要表现为腹痛、腹胀或腹部不适并伴有排便习惯的改变, 这些症状不能用消化系结构异常及其他可引起该症状的一切器质性疾病来解释. 然而功能性胃肠病尚没有相应的实验室测试及生物学标志物, IBS的诊断目前只能根据以往临床症状和严格体检排查来完成^[3]. 严重的IBS显著地降低了患者的生活质量, 干扰着日常生活, 持续就医的同时也带来了严重的经济负担. 目前认为IBS的发生与结肠动力障碍、内脏高敏感性、脑肠轴功能异常、炎症、免疫因素、肠道菌群失调、饮食因素、肠内分泌细胞等均有关联^[3]. 前瞻性研究^[4]提示3%-36%的肠道感染可以继发IBS. 随着对IBS病理生理学机制的不断探索, 肠道菌群失调作为IBS发病机制之一便逐渐得到了重视.

1 正常肠道菌群情况

健康成年人体的肠道是一极其复杂而又庞大的微生态系统, 包括30属500种需氧菌、兼性厌氧菌和厌氧菌组成. 由于胃酸的存在, 除可引起胃炎及溃疡病的致病因子幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)外, 胃内菌群大多为革兰阳性菌且浓度较低; 小肠是个过渡区域, 含菌浓度随着接近结肠而不断升高, 菌种也由革兰阳性菌为主转变为革兰阴性菌; 而通过回盲瓣到达结肠后, 细菌浓度急剧上升, 高达 10^{10} /mL- 10^{12} /mL, 厌氧菌超过需氧菌 10^2 - 10^4 倍, 主要的菌种为拟杆菌、真杆菌和双歧杆菌以及厌氧的革兰阳性球菌. 同时, 根据定植部位的不同, 肠道菌群可分为3个生物层: 紧贴黏膜表面的深层并与黏膜上皮细胞黏连形成细菌生物膜的菌群称为膜菌群, 主要由双歧杆菌和乳杆菌组成; 中层为类杆菌等厌氧菌; 表层主要为大肠杆菌、肠球菌等好氧和兼性好氧菌^[5]. 这些菌群正常均衡的存

在, 是机体消化、吸收等生理活动不可缺少的一部分.

2 肠道菌群的检测方法

随着生物学技术的不断发展与进步, 微生物检测的方法越来越多, 检测技术的准确性也随之不断提高, 这也就为人们进一步了解肠道菌群的组成结构、进行菌群分析提供了强有力的技术支持, 对于IBS肠道菌群的分析、诊断与治疗都存在着巨大的临床指导意义.

目前肠道菌群的检测方法颇多, 从临床最常用、最简便的粪便涂片法、检测小肠细菌过增长的甲烷呼气试验和氢呼气试验、再到粪便培养法, 人们已经由粗略判断菌群结构和数量到可以对目标菌群进行针对性的培养(如双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌等), 然而肠道内大部分细菌是不能通过培养的方式而被检测出来的, 并且培养的方法敏感性也较差, 因此这些方法已无法满足对IBS患者肠道菌群准确性分析的较高科研要求.

随着人们对分子学、基因学的不断探索与研究, 荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)、16S rRNA探针、多重PCR、实时荧光定量PCR技术、变性梯度凝胶电泳技术(denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE)以及基因芯片技术逐渐被应用于IBS患者肠道微生物多样性以及菌群结构动态变化的研究, 尤其是对于不可培养的微生物的分析. 但是这些对微生物鉴定的检测手段或因某些微生物细胞膜通透性较差而无法进行荧光染色、或因操作复杂易污染、基因片段特异性及稳定性差、且在很大程度上依赖于微生物基因序列数据库等原因在大范围的应用检测推广中受到限制^[6].

近年来高通量测序技术(high-throughput sequencing)逐渐进入人们的视野, 作为一种新的菌群检测方式正日益受到人们的重视. 他是将从样本中提取出的DNA作为模板, 进行PCR的扩增, 将纯化后的扩增产物采用高通量测序仪进行测序, 将测序结果进行生物信息学分析, 包括菌群多样性分析、菌群分类学分析、菌群群落结构分析等. 陈娜等^[7]应用高通量测序技术分析早产儿出生后肠道菌群情况, 共检测到18个菌门, 共检测到172个菌科, 其中63科在7份样本是共有的, 而相

对丰度>1%的菌科共检测到10个。同样用高通量测序技术对2例患者进行胃黏膜分析: 患者A胃黏膜菌群主要由58个属的细菌构成, 患者B胃黏膜菌群构成与患者A相似, 由64个属的细菌构成, 归属于19个菌门^[8]。可见高通量测序技术可以更能深入、具体、准确的了解人体肠道微生物的种类和多样性, 为探究疾病的发病机制及治疗提供了技术支持和理论依据。

3 IBS患者肠道菌群情况

IBS患者肠道菌群较之健康人肠道菌群无论是在种类还是数量上均存在着明显的差异。

3.1 胃、十二指肠和空回肠 Zhang等^[9]应用FISH技术对儿童胃黏膜组织进行检验得出 *H. pylori* 可能在IBS的发病机制中起着重要的作用。由于近端小肠蠕动较强, 因而增加了菌群定植的难度, 当出现消化系功能性疾病时, 则会引起不同程度的小肠细菌过增长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)。目前, 国内常采用的是经内镜插管或小肠导管抽取小肠液, 当细菌总数超过 $10^5/\text{mL}$ 时, 即可诊断SIBO。Kerckhoff等^[10]应用PCR-DGGE技术分析IBS患者十二指肠黏膜刷片提示所含铜绿假单胞菌数量显著升高。近年来, 实验通过乳果糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)证实IBS患者存在着SIBO, 而后者又可能引起腹胀、腹泻等腹部不适症状的发生。Majewski等^[11]通过葡萄糖氢呼气试验再次印证了相同的结果。

3.2 结肠 不同分型的IBS患者结肠菌群同样存在着种类与数量的紊乱: 腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)患者粪便中肠杆菌明显增加, 双歧杆菌及乳杆菌明显减少, 肠道定植抗力B/E值(粪便中双歧杆菌与肠杆菌的数量比值) <1 , 这就提示肠道定植抗力降低; 用基因芯片的方法分析得出便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)大鼠模型的结直肠内细菌种类增加, 硬壁菌门细菌与拟杆菌属之比明显改变, 拟杆菌属也明显增加^[12]; 而混合型肠易激综合征(mixed irritable bowel syndrome, IBS-M)患者粪便中肠杆菌显著增加, 乳杆菌明显减少, 肠道定植抗力也是降低的^[13]。Carroll等^[14]对腹泻型IBS

患者和健康对照者的远端结肠黏膜细菌进行对比, 结果发现IBS-D患者结肠黏膜上皮的需氧菌数量显著减少。

4 肠道菌群失调导致IBS发病的可能机制

4.1 发酵食物产生气体 正常饮食情况下, 在小肠内未被完全消化吸收的淀粉、纤维素等会在结肠内进行发酵, 如碳水化合物在菌群的作用下可在肠道内产生氢气和二氧化碳^[15]。然而在IBS患者中小肠的吸收能力是减弱的, 从而使得肠道内代谢所产生的气体无法被充分吸收。在IBS患者与健康人腹部平片的对照研究中, IBS患者肠内气体明显增多^[16]。在相同且标准的饮食条件下, IBS患者较正常人的排气总量要高, 这也提示了结肠菌群产气的活跃。现在学者们普遍认为, 一部分的IBS患者的腹胀症状同肠道菌群异常发酵存在相关性, 而便秘与产生的甲烷增多有关^[17,18]。

4.2 破坏黏膜屏障功能 肠道有着吸收水分和营养物质等供给人体正常生理活动所需的功能。免疫球蛋白IgA、肠道菌群、胃肠分泌的溶菌酶和黏液以肠上皮细胞为中心结构组成了肠道主要的黏膜屏障^[19]。黏膜屏障将机体内环境与肠腔分隔, 选择性的调节着水、离子及营养物质的平衡, 防御外源性抗原的入侵, 防止肠道菌群的易位。然而肠致病性大肠杆菌可抑制肠上皮细胞的紧密连接蛋白ZO-2的表达, 破坏肠上皮组织^[20]。有实验证实肠道菌群的失调可以减慢肠道黏膜上皮的增生、增加肠道黏膜通透性、减少肠道黏膜黏液层的形成, 并抑制抗菌蛋白的表达从而破坏肠道黏膜的屏障功能^[21,22]。同时肠内发酵后的硫化氢等物质对上皮细胞具有直接毒性作用, IBS患者中弯曲杆菌感染同样可使肠道黏膜通透性增加^[23], 这些就使得正常黏膜上皮组织和黏膜屏障功能遭到破坏, 且愈合缓慢。

4.3 激活免疫炎症反应 细菌在肠道内与胆盐形成结合物可刺激结肠黏液的分泌引起腹泻, 之后游离的胆汁酸可引起黏膜的炎症反应, 并促进炎性细胞因子的释放。现已有实验证实SIBO与促炎细胞因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)水平升高存在相关性^[24,25], 而IL-8对特异性和非特异性的免疫细胞均具有强烈的趋化作用。在感染后的IBS患者外周血中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、

□相关报道
IBS患者肠道菌群失调已经引起许多中外专家学者的重视。很多研究通过从粪便涂片到高通量测序技术等不同检测技术对IBS患者的黏膜及粪便菌群进行定性和定量分析, 并结合基础研究, 探讨菌群紊乱在IBS发病机制中的作用。

创新盘点

本文综述IBS患者肠道黏膜菌群与粪便菌群的变化情况、多种先进的菌群检测技术, 重点归纳肠道菌群失调参与IBS发病的机制、针对菌群失调治疗IBS的常用方案及疗效对比。

IL-1、IL-6等细胞因子的水平升高, 在肠黏膜中可见CD3、CD25细胞和淋巴细胞^[26,27]。低水平的炎症反应和结肠神经周围肥大细胞的激活与腹痛的发作密切相关。与此同时, 黏膜活检肥大细胞及中性粒细胞的浸润^[28]、促炎产物的增多、抑炎物质的减少均参与了IBS的发生。

4.4 改变胃肠动力功能 肠道细菌刺激机体产生细胞趋化性肽N-甲酰-L-甲硫氨酰-L-亮氨酰-L-苯丙氨酸(N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine, fMLP)三肽等可以刺激肠道神经系统和传入神经, 影响胃肠动力, 同样细菌细胞壁的内毒素脂多糖也可以影响肠道的能动性^[29]。碳水化合物和糖蛋白通过细菌发酵产生的代谢产物短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA), 如乙酸盐、丙酸盐、丁酸等增加了结肠的运动, 随着SCFAs浓度的增加, 结肠头部的收缩和结肠尾部的舒张幅度不断增加^[30]。SCFAs也使回肠释放多肽YY、神经降压肽及胰高血糖素样肽-1引起近端小肠动力的减弱^[31]。Cuoco等^[32]通过口-盲肠传递时间(orocecal transit time, OCTT)试验同样证实了SIBO患者的小肠运动较健康人是减慢的。可见, 若改变肠道菌群可能导致胃肠动力的改变。

4.5 增加内脏高敏感性 肠道菌群的平衡有利于维持正常的内脏感觉。动物实验证实, 失调的肠道菌群可引起乳酸杆菌NCC2461的分泌产物减少, 使得小鼠内脏敏感性增加^[33]。乳酸杆菌可以使异常的内脏高敏感通过核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路进行调节并使之恢复至正常状态, 这条通路是通过诱导MOR1受体和CB2受体来实现的^[34]。感染后继发IBS大鼠外周胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)显著升高, 而CCK可以增加结肠黏膜机械感受器的敏感性, 降低IBS患者的内脏痛觉感受器的阈值或拮抗内源性鸦片样物质的镇痛作用, 使得患者出现腹痛症状^[35]。

4.6 引起“脑-肠-菌”轴失调 近年来发现“脑-肠-菌”轴(brain-gut-enteric microbiota axis, BGMA)在IBS的发病机制中存在一定影响作用。胃肠道在中枢神经系统(central nervous system, CNS)、自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)3个层次的神经调控作

用下分泌胃肠激素及细胞因子等改变肠道环境, 使得肠道中菌群组成和功能发生改变。同样, 肠道菌群的改变也通过多种方式直接或间接的影响神经系统和肠功能的改变^[36]。肠道菌群不但可以合成影响中枢神经系统功能与应激反应发生的Putrescine、Spermidine等物质^[37], 而且也可以通过影响NO、CO等信号分子的合成来调控神经和中枢神经系统。特定的病原体可以干扰脑功能和行为: 如结核杆菌感染后可引起轻度的焦虑和抑郁^[38], *H. pylori*感染也可引起焦虑行为的增多^[39], 而厌氧菌合成的短链脂肪酸可促进大脑皮层脑源性神经营养因子的合成增强来诱导抗抑郁、焦虑等效应。同时肠道菌群可直接与神经系统进行交互作用。Bravo等^[40]发现神经系统与肠道菌群之间可以通过肠固有层嗜铬细胞在疼痛、免疫应答及情绪稳定调控方面发挥重要作用。

5 调节肠道菌群对IBS的影响

5.1 使用益生菌治疗IBS 益生菌是一类对宿主有益的活性微生物。目前常用的益生菌主要是乳酸杆菌类和双歧杆菌类。适当的补充外源性益生菌可以改善紊乱的肠道菌群, 达到缓解IBS症状的目的。益生菌不但可以通过竞争性生长来抑制有害菌, 而且还可以改善肠黏膜屏障功能, 并调节肠道免疫功能和内脏高敏感。Mukai等^[41]发现罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*, *L. reuteri*)通过与*H. pylori*竞争上皮细胞表面相同的糖基位点, 使得*H. pylori*失去黏附位点而被排出体外。Niedzielin等^[42]及Nobaek等^[43]使用乳酸杆菌治疗组较安慰剂对照组IBS症状尤其是腹痛、腹胀症状均明显缓解。在IBS小鼠模型中, 婴儿双歧杆菌可以抑制肠黏膜肥大细胞上CRF-R1的表达, 继而抑制肥大细胞的激活及其免疫因子的释放, 从而降低了结肠黏膜PAR-2的表达, 这就可以减轻肠黏膜屏障功能障碍^[44]。大量的研究证实, 益生菌在治疗IBS的效果不容小觑。郑秀丽等^[45]实验得出奥曲溴铵联合益生菌治疗SIBO转阴率高达73.7%, 较奥曲溴铵单独治疗症状积分和OCTT均有明显下降。Zeng等^[46]研究发现, 64.3%的IBS-D患者在口服4 wk益生菌后肠道黏膜通透性得到了明显的改善。同时双歧三联活菌可显著降低血浆中DAO活性(DAO是肠黏膜上层绒

毛细胞胞质中具有高度活性的细胞内酶)和D-乳酸浓度,降低肠黏膜的通透性,基于这些理论,为益生菌显著减轻IBS患者腹痛及胃肠胀气等IBS症状提供了理论支持^[47]。

5.2 使用抗生素治疗IBS 抗生素可以抑制细菌生长或杀死细菌,是治疗菌群失调的又一利器。在以往的IBS治疗中,首先应用的抗生素为新霉素,实验证实,新霉素治疗组(43%)与安慰剂对照组(23%)比较,可以显著的改善IBS症状^[48]。新霉素同时还可以使IBS氢呼气试验阳性者在治疗后转为阴性,但根除率较低^[49],由于有着不良反应且存在临床耐药性等因素,使得新霉素在临床的广泛应用受到了限制。

近年来,又一抗生素利福昔明治疗IBS的良好疗效逐渐被人们所重视,利福昔明是利福霉素的衍生物,与利福霉素具有同样广泛的抗菌谱,是一种具有高效抑制肠道内细菌生长且安全性好的非肠道吸收抗生素,已被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗旅行者腹泻和肝性脑病,并在一些国家已被批准用于治疗IBS^[50]。Scarpellini等^[51]对LHBT阳性率为66%的一组IBS患病儿童进行了疗程为1 wk的利福昔明治疗,治疗剂量为600 mg/d,在治疗过程中依从性良好且无任何相关不良反应发生。一项实验中有150例IBS患者,其中LHBT的阳性率为71%,经利福昔明治疗后胃肠胀气、腹泻及腹痛症状有明显的改善,并且症状缓解情况可以延长至停药后3 mo^[52]。Low等^[53]研究发现,应用利福昔明、新霉素和二者联合治疗LHBT阳性的IBS患者,临床有效率分别为56%、67%、85%,且LHBT转阴率为33%、28%、87%。利福昔明对结肠菌群也有着一定的调节功能。王巧民等^[54]给予IBS-D患者利福昔明400 mg, bid的10 d治疗,在治疗前和治疗后2 wk采用光冈法对肠道菌群进行分析得出:粪便中肠杆菌明显减少($t = 3.447, P < 0.05$),乳杆菌明显增加($t = -3.182, P < 0.05$),肠道定植抗力B/E值明显上升($t = -3.16, P < 0.05$),而双歧杆菌又呈增加的趋势,与此同时IBS-D的相关症状得到了显著的改善,并持续到停药后4 wk。但Lauritano等^[55]对80例IBS合并SIBO的患者进行利福昔明治疗时,部分患者出现了SIBO的复发。由此可见,IBS与细菌过度增长存在相关性,利福昔明可以通过调节小

肠和结肠菌群紊乱来治疗IBS,而利福昔明和新霉素联合的疗法较单独用药效果更佳,但有一点要强调的是,面对停药后复发的情况,仍需进一步研究。

6 结论

肠道菌群失调是IBS发病机制中的重要环节,因此纠正菌群紊乱、调节各种菌属恢复正常平衡状态对预防及治疗IBS均有重要意义。然而目前对于IBS患者肠道菌群的研究多集中在肠腔内菌群(即粪便菌群)为主,对肠黏膜菌群分析尚少。随着分子生物学技术的不断创新发展,黏膜菌群在IBS发病机制中的作用的研究将不断深入。此外,在治疗方面,对不同程度、不同菌种紊乱的IBS患者应用益生菌或是抗生素治疗的有效个体化方案,仍有待进一步研究。

7 参考文献

- 1 Basseri RJ, Weitsman S, Barlow GM, Pimentel M. Antibiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2011; 7: 455-493 [PMID: 22298980]
- 2 Quigley EM, Bytzer P, Jones R, Mearin F. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 717-723 [PMID: 16807154]
- 3 Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2456-2469 [PMID: 24627583]
- 4 Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136: 1979-1988 [PMID: 19457422]
- 5 华梦婷, 史维. 肠易激综合征与肠道微生态关系的研究进展. *西部医学* 2014; 26: 394-396, F0003
- 6 朱义芳, 赵聪, 孙晓滨, 郭元彪. 肠道菌群检测方法学评价及其在肠易激综合征中的应用. *国际消化病杂志* 2011; 31: 78-91
- 7 陈娜, 杨毅, 张澜, 方剑火, 郎继东, 曹云, 田埂. Illumina高通量测序技术分析早产儿出生后肠道菌群变化的初步研究. *中国循证儿科杂志* 2014; 9: 359-364
- 8 王莉莉, 董开芯, 周建华, 于新娟, 贾盛佼, 董全江. 正常胃黏膜菌群特征分析2例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1250-1255
- 9 Zhang L, Day A, McKenzie G, Mitchell H. Nongastric Helicobacter species detected in the intestinal tract of children. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2276-2279 [PMID: 16757639]
- 10 Kerckhoffs AP, Ben-Amor K, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Akkermans LM. Molecular analysis of faecal and duodenal samples reveals significantly higher prevalence and numbers of *Pseudomonas aeruginosa* in irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol* 2011; 60: 236-245 [PMID: 20947663 DOI: 10.1099/jmm.0.022848-0]

应用要点

通过本文可全面了解IBS患者肠道菌群紊乱状况和目前最新菌群检测技术,为肠道菌群失调与该病发病机制的进一步研究提供理论支持,为制定IBS患者菌群失调治疗的个体化方案提供依据。

■名词解释

“脑-肠-菌”轴: 基本构成是中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统、相关内分泌和免疫系统、肠道菌群。各部分相互作用, 通过神经-免疫-内分泌网络调控构成复杂的反馈性网络, 整合与协同胃肠道生理功能与病理过程。

- 11 Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci* 2007; 52: 139-142 [PMID: 18217406]
- 12 Nelson TA, Holmes S, Alekseyenko AV, Shenoy M, Desantis T, Wu CH, Andersen GL, Winston J, Sonnenburg J, Pasricha PJ, Spormann A. PhyloChip microarray analysis reveals altered gastrointestinal microbial communities in a rat model of colonic hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 169-177, e41-42 [PMID: 21129126]
- 13 胡巧义, 王巧民, 姜彬言, 王海浪, 宋继中, 叶飞. 肠易激综合征患者肠道菌群的变化及意义. *安徽医科大学学报* 2012; 47: 86-89
- 14 Carroll IM, Chang YH, Park J, Sartor RB, Ringel Y. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Pathog* 2010; 2: 19 [PMID: 21143915 DOI: 10.1186/1757-4749-2-19]
- 15 Suarez F, Furne J, Springfield J, Levitt M. Insights into human colonic physiology obtained from the study of flatus composition. *Am J Physiol* 1997; 272: G1028-G1033 [PMID: 9176210]
- 16 Iovino P, Bucci C, Tremolattera F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastrointestinal disorders: where are we and where are we going? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14407-14419 [PMID: 25339827 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14407]
- 17 Chatterjee S, Park S, Low K, Kong Y, Pimentel M. The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 837-841 [PMID: 17397408]
- 18 Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, Park S, Kong Y, Conklin J. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089-G1095 [PMID: 16293652]
- 19 Martínez-Augustín O, Rivero-Gutiérrez B, Mascaraque C, Sánchez de Medina F. Food derived bioactive peptides and intestinal barrier function. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 22857-22873 [PMID: 25501338 DOI: 10.3390/ijms151222857]
- 20 Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKC ζ redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol* 2007; 9: 804-816 [PMID: 17087734]
- 21 Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol* 2007; 19: 59-69 [PMID: 17118672]
- 22 Kandori H, Hirayama K, Takeda M, Doi K. Histochemical, lectin-histochemical and morphometrical characteristics of intestinal goblet cells of germfree and conventional mice. *Exp Anim* 1996; 45: 155-160 [PMID: 8726140]
- 23 Swan C, Duroudier NP, Campbell E, Zaitoun A, Hastings M, Dukes GE, Cox J, Kelly FM, Wilde J, Lennon MG, Neal KR, Whorwell PJ, Hall IP, Spiller RC. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): association with TNFSF15 and TNF α . *Gut* 2013; 62: 985-994 [PMID: 22684480 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301213]
- 24 Shindo K, Machida M, Koide K, Fukumura M, Yamazaki R. Deconjugation ability of bacteria isolated from the jejunal fluid of patients with progressive systemic sclerosis and its gastric pH. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1643-1650 [PMID: 9840121]
- 25 Wanitschke R, Ammon HV. Effects of dihydroxy bile acids and hydroxy fatty acids on the absorption of oleic acid in the human jejunum. *J Clin Invest* 1978; 61: 178-186 [PMID: 338629]
- 26 Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, Downie-Doyle S, Smith E, Drew P, Talley NJ, Holtmann G. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913-920 [PMID: 17383420 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.046]
- 27 Spiller R, Lam C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 258-268 [PMID: 22837873 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.3.258]
- 28 Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-1783 [PMID: 12055584]
- 29 Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Di Nardo G, De Giorgio R, Corinaldesi R. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2560-2568 [PMID: 16279914 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x]
- 30 Grider JR, Piland BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G429-G437 [PMID: 16973914]
- 31 Dumoulin V, Moro F, Barcelo A, Dakka T, Cuber JC. Peptide YY, glucagon-like peptide-1, and neurotensin responses to luminal factors in the isolated vascularly perfused rat ileum. *Endocrinology* 1998; 139: 3780-3786 [PMID: 9724030]
- 32 Cuoco L, Montalto M, Jorizzo RA, Santarelli L, Arancio F, Cammarota G, Gasbarrini G. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth and oro-cecal transit in diabetics. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1582-1586 [PMID: 12397741]
- 33 Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang XX, Blennerhassett P, Jackson W, Mao Y, Wang L, Rochat F, Collins SM. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 2006; 55: 182-190 [PMID: 16105890 DOI: 10.1136/gut.2005.066100]
- 34 Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, Dubuquoy C, Merour E, Geboes K, Chamillard M, Ouwehand A, Leyer G, Carcano D, Colombel JF, Ardidi D, Desreumaux P.

- Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35-37 [PMID: 17159985 DOI: 10.1038/nm1521]
- 35 袁海鹏, 李福康. 大鼠急性肠道感染后内脏敏感性及血浆胃肠激素变化的研究. *泰山医学院学报* 2009; 30: 905-907
 - 36 安荣, 丁维俊, 韩佩玉. “脑-肠-菌”轴在肠易激综合征发病中的作用. *海南医学* 2014; 25: 2569-2572
 - 37 Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466 [PMID: 21750565 DOI: 10.1038/nrn3071]
 - 38 Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170: 1179-1188 [PMID: 20696216 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005]
 - 39 Gonzalez A, Stombaugh J, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Gordon JL, Knight R. The mind-body-microbial continuum. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 55-62 [PMID: 21485746]
 - 40 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16050-16055 [PMID: 21876150 DOI: 10.1073/pnas.1102999108]
 - 41 Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 32: 105-110 [PMID: 11821231]
 - 42 Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1143-1147 [PMID: 11711768]
 - 43 Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1231-1238 [PMID: 10811333]
 - 44 刘思濛, 于泳, 黄煌, 丁一芮, 白利梅, 李付广, 郑鹏远. 益生菌对肠易激综合征小鼠肠道黏膜CRF-R1表达及肠道屏障功能的影响. *中国微生态学杂志* 2014; 26: 993-1001
 - 45 郑秀丽, 符雪松, 王玉刚, 张艳华, 赵侠, 李红寅. 奥替溴铵联合益生菌治疗腹泻型肠易激综合征疗效. *临床荟萃* 2014; 29: 1168-1170
 - 46 Zeng J, Li YQ, Zuo XL, Zhen YB, Yang J, Liu CH. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 994-1002 [PMID: 18671775 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03818.x]
 - 47 孙莹杰, 曹惠娟, 张铁铮, 陈卫民. 益生菌对体外循环后大鼠肠黏膜通透性和细菌易位的影响. *沈阳部队医药* 2010; 23: 224-227
 - 48 Parodi A, Dulbecco P, Savarino E, Giannini EG, Bodini G, Corbo M, Isola L, De Conca S, Marabotto E, Savarino V. Positive glucose breath testing is more prevalent in patients with IBS-like symptoms compared with controls of similar age and gender distribution. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 962-966 [PMID: 19525858 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a099a5]
 - 49 Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-419 [PMID: 12591062]
 - 50 Trinkley KE, Nahata MC. Medication management of irritable bowel syndrome. *Digestion* 2014; 89: 253-267 [PMID: 24992947 DOI: 10.1159/000362405]
 - 51 Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Filoni S, Vitale G, Tortora A, Ojetti V, Gigante G, Fundaro C, Gasbarrini A. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1314-1320 [PMID: 23740443]
 - 52 Meyrat P, Safroneeva E, Schoepfer AM. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1084-1093 [PMID: 23066911 DOI: 10.1111/apt.12087]
 - 53 Low K, Hwang L, Hua J, Zhu A, Morales W, Pimentel M. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 547-550 [PMID: 19996983 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c64c90]
 - 54 王巧民, 胡乐义. 利福昔明治疗腹泻型肠易激综合征在肠道菌群变化及疗效观察. *中华消化杂志* 2012; 32: 482-484
 - 55 Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Novi M, Sottili S, Vitale G, Cesario V, Serricchio M, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2031-2035 [PMID: 18802998]

□ 同行评价
本文有一定的学术价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



代谢组学在炎症性肠病研究中的应用

朱维娜, 隆红艳

背景资料

近年来, 基于代谢组学的评价体系用以找寻炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)生物标志物并探讨其发病机制, 逐渐成为IBD研究的一种很重要的方法。本文主要介绍代谢组学各类技术方法在研究IBD中的应用, 并对其今后的发展趋势作出展望。

朱维娜, 隆红艳, 南京市中医院中心实验室 江苏省南京市 210001

朱维娜, 技师, 主要从事炎症性肠病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由朱维娜完成; 隆红艳审校。

通讯作者: 隆红艳, 副教授, 210001, 江苏省南京市金陵路1号, 南京市中医院中心实验室。hongyan3128@163.com

电话: 025-52276380 传真: 025-52276381

收稿日期: 2015-02-03 修回日期: 2015-03-19

接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Application of metabonomics in research of inflammatory bowel disease

Wei-Na Zhu, Hong-Yan Long

Wei-Na Zhu, Hong-Yan Long, Central Laboratory, Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong-Yan Long, Associate Professor, Central Laboratory, Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1 Jinling Road, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. hongyan3128@163.com

Received: 2015-02-03 Revised: 2015-03-19

Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is a chronic non-specific inflammatory disorder of the gastrointestinal tract. The etiology and pathogenesis of IBD are still not entirely understood today and are thought to be caused by the interaction of multiple factors, including environmental, genetic, infectious and immune factors. The lack of typical clinical features also leads to a difficult diagnosis of IBD. In recent years, metabonomics is becoming a very important way to find biomarkers and investigate disease mechanisms. In this

paper we review the main technologies of metabonomics and their present application in IBD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metabonomics; Inflammatory bowel disease; Biomarkers

Zhu WN, Long HY. Application of metabonomics in research of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2084-2090 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2084.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2084>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是胃肠道慢性非特异性炎症性疾病。目前认为该疾病由多种因素相互作用所致, 主要包括环境、遗传、感染和免疫因素, 但其病因和发病机制尚未完全明确, 加之临床症状不典型, 故临床诊断的难度颇大。近年来, 基于代谢组学的评价体系用以找寻IBD生物标志物并探讨其发病机制, 逐渐成为IBD研究的一种很重要的方法。本文主要介绍代谢组学各类技术方法在研究IBD中的应用, 并对其今后的发展趋势作出展望。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 代谢组学; 炎症性肠病; 生物标志物

核心提示: 本文主要介绍代谢组学各类技术方法在研究炎症性肠病(inflammatory bowel

同行评议者

鄧敏, 副教授, 中山大学附属第六医院

disease)中的应用, 针对动物模型和临床实验, 从尿液、血清血浆、组织三大方面对于筛选的差异代谢产物的归纳与总结, 最后结合现状以及不足对其今后的发展趋势作出展望。

朱维娜, 隆红艳. 代谢组学在炎症性肠病研究中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2084-2090 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2084.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2084>

0 引言

代谢组学的概念来源于代谢组, 代谢组是指细胞、组织或器官中所有代谢组分的集合, 尤其是指分子质量在1000以下的小分子物质^[1]。目前, 代谢组学的概念已得到公认, 其是一门在新陈代谢的动态过程中, 系统研究代谢产物的变化规律、揭示机体生命活动代谢本质的科学^[2]。

代谢组是指一个细胞、组织或器官中所有代谢物的集合, 包含一系列不同化学型的分子, 比如肽、碳水化合物、脂类、核酸以及异源物质的催化产物等^[3,4]。代谢组学研究是通过定量系统分析生物系统中内源性代谢物的变化来评价外源性刺激的效果并探讨其机制。完整的代谢组学包括样品的采集、制备; 代谢产物的检测、鉴定; 数据分析、建模; 建立代谢物时空变化与生物体特征的关系^[5,6]。代谢组学是继基因组学、蛋白质组学、转录组学后出现的新兴“组学”, 代谢组学的优势在于其研究的是生物体中小分子物质产生和代谢的最终结果, 而基因组、蛋白质组则具有累加性和补偿作用, 他们有效的微小变化都会在代谢物上得到放大, 因此, 代谢物的识别更容易、更能准确地反映生物体系的状态^[7]。

近几年, 研究者们利用代谢组学方法开始对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的代谢物进行研究, 解释未确定的病因学以及改善治疗效果。在诊断和评估方面, 迄今为止, 还没有一个可靠的实验室检测指标可以区分IBD中两个亚型, 即溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD); 常规炎症相关的血液学指标, 如血小板参数、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C reactive protein, CPR)等, 可以判断与IBD炎症活动度的相关性,

预测治疗效果及预后, 但此类检查不能及时有效的筛选IBD患者^[8,9]。因此, 关于IBD新的生物学标志物依然在寻找, 而代谢组学技术的出现, 可以有助于更好地分析和解决这些关键问题。本文对代谢组学的技术特点做简要介绍, 主要综述当前IBD的代谢组学研究进展。

1 代谢组学技术及其优点

代谢组学的技术平台包括核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)和质谱(mass spectrometry, MS)。NMR是代谢组学最常见的分析技术。其波谱常用氢谱(¹H-NMR)、碳谱(¹³C-NMR)及磷谱(³¹P-NMR), 最常见的是¹H-NMR。NMR可用于体液、组织提取液和活体分析。其样品前处理简单, 检测具有非破坏性、非选择性, 但敏感低、分辨率不高的特点^[10,11]。

另一种常见的代谢组学分析技术是MS。直接应用MS进行代谢物分析虽然速度也较快, 但具有灵敏度以及分辨率较低的缺点^[12]。随着电喷雾等软电离技术的出现, MS联用亦越来越多地应用于代谢组学的研究中, 如将气质联用(GC-MS、GC-QTOF-MS-MS), 液质联用(LC-MS、UPLC-MS、UPLC-MS-MS), 电泳-质谱联用(CE-MS)和等离子体质谱(ICP-MS)等联用技术^[13-15]。联用技术虽然降低了分析速度, 但却提高了分析灵敏度以及分辨率, 并且有可供参考的标准图库。而且基于质谱的分析技术已长期用于代谢物指纹图谱分析, 具有比较成熟的样品制备、数据采集以及分析等操作程序^[16]。但其缺陷主要在于选择性检测能力不高、大量谱峰的识别力差、不同离子化程度对代谢物定量有影响等。

但无论采用哪种分析技术, 代谢组学要处理海量的原始数据信息, 通过统计学处理, 充分抽提数据中的潜在信息, 解读数据中蕴藏的生物学意义, 这是代谢组学研究的关键内容。目前用于代谢组学研究中的数据处理方法主要有主成分分析(principal components analysis, PCA)、非线性映射(nonlinear mapping, NLM)、簇类分析(hierarchical cluster analysis, HCA)等非监督(un-supervised)方法和SIMCA(soft independent modeling of class analogy)、PLS-DA(PLS discriminant analysis)、ANN(artificial neural network)等有监督(supervised)方法^[17-20]。

■ 研究前沿
代谢组学对于IBD的研究日益增多, 针对动物模型、人体标本已从尿液、血浆血清、组织方面进行差异代谢物的鉴定, 但代谢组学对技术条件的要求高, 各研究结果差异较大, 同时大多停留在筛选出这些差异代谢物, 进一步验证和深入的工作较少。

□ 相关报道

《世界华人消化杂志》于2014-08发表的《炎症性肠病的实验室检查及代谢组学的研究进展》也有关于IBD在代谢组学的研究, 同时还有IBD实验室检查指标的统计, 同样可以为读者更快更全面的了解IBD在代谢组学的进展提供指导意义。

对于炎症性疾病(如IBD)的代谢组学研究, 最早见于2007年, Marchesi等^[21]利用¹H-NMR来分析IBD患者的粪便与健康人群的区别。紧接着, 世界各地利用NMR研究各种动物模型不同组织的代谢特征^[22-24]。2011年, 日本研究团队^[25,26]首次利用GC/MS技术开展IBD的研究, 分别分析回肠炎小鼠模型以及人类UC疾病的代谢组学特征。Baur等^[27]则尝试结合NMR和LC-MS的各自优势研究模拟人类的CD的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)缺失回肠炎小鼠模型。

2 IBD相关的生物标志物

2.1 尿液代谢组学 研究^[28]表示, 尿液个体间差异比血清中要大, 具体来说, 比起血清或血浆代谢物, 尿液的代谢物更受环境等影响(如饮食、作息、年龄、性别以及文化)。但是, 尿液代谢物却可以指示胃肠中微生物在代谢中所产生的影响。研究^[29]表明, 胃肠细菌的代谢产物在尿液是可以被检测到的。事实上, 很多关于肠道菌群的作用都是通过不同代谢物的研究发现的, Williams等^[30]通过对CD和UC患者尿液的长期研究, 用¹H-NMR和多变量、PLS-DA分析, 在IBD患者的尿液中发现马尿酸盐, 同样地, 其他两个课题组^[31,32]也在IBD患者同健康人对比中发现这一现象, 由此, 我们认为, 马尿酸盐可以成为潜在的生物标志物。马尿酸盐与肠道的梭状芽孢杆菌有关, 而这一细菌又广泛存在于CD患者肠道内。也有研究^[33]发现除马尿酸盐外, ¹H-NMR还发现如柠檬酸盐、2-氧戊二酸盐等指标具有特异性, 同时肌酸酐也会在一些体质量变化的情况下显示出差异, 只是这种变化是一般压力指标而不是特异性的生物标志物。

其他研究却没有找到CD与UC的尿液代谢谱, 更加表明了尿液的代谢物受环境变化等多因素的影响。事实上, 在IBD的诊断上, 也因其表型的高度变异性和严重程度不同而导致研究的难度, 如UC与CD和不确诊的结肠炎就很容易混淆。

Zhang等^[34]2012年首次用UPLS-ESI-QTOF-MS的手段, 对2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导的实验性结肠炎大鼠进行研究, 发现5个尿液代谢产物的不同, 2个色氨酸代谢物

[4-(2-aminophenyl)-2,4-dioxobutanoic acid和4,6-cihydroxyquinoline], 2个肠道菌群代谢物(phenylacetyl-glycine和p-cresol glucuronide), 以及胆汁酸(12 α -hydroxy-3-oxocholadienic acid)。这些代谢物与肠道屏障功能、微生物稳态、免疫调节和炎症性反应相关, 在IBD发病过程中起重要作用。其中phenylacetyl-glycine作为肠道微生物的共代谢物会打破肠道微生物的稳态^[35,36], p-cresol glucuronide在尿液中显著的排泄, 其常常出现在受感染的动物中代谢物中^[34]。因此, p-cresol glucuronide水平的升高可能指示在炎症过程中, 微生物稳态受到破坏。总之, phenylacetyl-glycine和p-cresol glucuronide的共同升高, 预示着肠内生态失调。而4-(2-aminophenyl)-2,4-dioxobutanoic acid和4,6-cihydroxyquinoline是色氨酸的降解中间体, 另外, 4,6-cihydroxyquinoline还是5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)前体, 这两者的升高提示增强了色氨酸和5-HT的代谢, 提示影响神经和免疫调节过程以及IBD中结肠的肠动力。代谢谱的变化结果揭示了IBD的病理过程: 肠内皮的屏障的损伤、微生物稳态的破坏以及免疫系统的唤醒/炎症反应。

2.2 血清、血浆代谢组学 由葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate, DSS)诱导的结肠炎动物模型中, 用¹H-NMR检测对照组与模型组的血清代谢物发现肌酸、肉毒碱和甲胺增加, 其中酮体次黄嘌呤和色氨酸增加最显著。抗氧化代谢物减少, 葡萄糖, Krebs cycle代谢物减少最明显^[24]。同样地, 另一项研究^[26]采用GC-MS发现77个血清代谢物, 其中谷氨酰胺在结肠炎的发病阶段起重要作用, 研究还揭示, 在此模型的急性阶段, 补充谷氨酰胺可以减轻炎症反应。

另有一项研究^[37], 对比IBD患者与健康人群, CD患者与UC患者血清, 分析其氨基酸谱差异。统计结果提示, 氨基酸代谢谱有助于监测IBD活动性及病程, 其中组氨酸和色氨酸在IBD患者中显著减少。另一报道也用GC/MS技术显示IBD患者包括UC和CD能从氨基酸以及相关三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)循环分子得到区分, 在UC和CD患者的结肠病变组织中发现20个低于对照组水平的氨基酸和7个TCA循环因子^[25]。

总之, 这些研究显示, 血清与血浆代谢组

谱可以区分健康人群与IBD患者, 同时也可以区分CD与UC, 利用血清血浆能更好地衡量代谢谱. 但是, 血清的分析可能不能提供肠道菌群的变化情况.

2.3 粪便提取物代谢组学 IBD的发病、发展与微生物的参与有关, 这也促进了对于粪便提取物的代谢谱的研究以寻找生物标志物. 2007年最早1篇炎症性疾病代谢组学的报道中, Marchesi等^[21]研究发现基于¹H-NMR的代谢谱在IBD患者的粪便提取物中提示短链脂肪酸水平的下降, 其与健康人群有重要区别. 近来另一项研究^[38]也是用¹H-NMR分析粪便样本, 分辨UC与其他健康人群, 然而, 却区分不了肠易激综合征与健康人群. 在此研究中, ¹H-NMR分析可以很好的做肠道菌群谱与粪便代谢组分的联系, 提示粪便样本代谢不仅仅能区分患者与健康人群, 还可以解释肠道菌群的紊乱. 粪便提取物或者可能提供关于微生物怎么在IBD发生发展过程中起作用的一个新的视角. Jansson等^[1]用ICR-FT/MS超高质谱分辨率研究CD患者的粪便提取物. 他们发现成千种区分健康与患者的物质, 主要有氨基酸通路的成分, 胆汁酸代谢, 饱和和不饱和脂肪酸, 花生四烯酸. 这个观点又一次证实了在IBD中炎症脂质介质的作用, 以及其在区分IBD患者和健康人群的代谢谱.

2.4 结肠组织代谢组学 IBD中对于结肠组织活检代谢物的研究是另一角度. 利用回肠病变发展病程与CD相似的TNF小鼠模型, 用¹H-NMR和LC-MS发现代谢变化集中在回肠的脂质代谢以及组织的炎症反应上. 疾病的晚期状态出现发生炎症反应的回肠以及相邻的肠道(靠近结肠的部位)处胆固醇、甘油三酯、磷脂质、缩醛磷脂的改变^[27]. 另一项报道利用GC/MS研究氨基酸谱和TCA循环相关因子时, 发现在UC患者的结肠病变组织中16个氨基酸和5个参与TCA的循环因子低于健康人群水平^[20].

Sharma等^[39]评估带息肉与不带息肉的IBD患者有相似的代谢谱. 但是, 另一研究^[40]用¹H-NMR光谱法却发现IBD患者与健康人群在氨基酸、膜成分、乳酸不同. 用多变量分析, Bjerrum等^[41]提示活动性UC可以通过活体组织和分离的结肠细胞与非活动性的UC区分开. 更有趣的是, 研究人员^[42]发现, 20%的活动期

UC患者与非活动期患者有相同的代谢谱. 由此, 作者推断出, 这部分活动性溃疡代谢谱的患者可能预示着病程即将发生的变化, 而不是代表亚临床炎症.

3 结论

在阐述IBD机制上, 代谢谱可能是一个重要的线索. 在CD小鼠模型中, 发现胆固醇、甘油三酯、磷脂的变化^[27], 提示为IBD重要炎症脂质介质的潜在生物指标. 肝螺杆菌Rag2^{-/-}敲除小鼠, 另一个IBD重要模型, 则发现色氨酸、脂肪酸和嘌呤在疾病和健康模型中的区别, 这些是蛋氨酸-同型半胱氨酸和TCA的中间体^[43]. 在色氨酸代谢和TCA中产物的变化情况在其他IBD的实验中也得到验证^[23,24]. 另外, IL-10^{-/-}敲除小鼠, 自发性结肠炎模型, 基于¹H-NMR分析发现一些能量管家如乳酸、丙酮酸和柠檬酸的变化^[7,23]. 再者, 在DSS诱导的急性结肠炎模型中, 用GC-MS测定来区分急性结肠炎和恢复期, 以代谢产物来评价病程发展过程^[26], 还有报道^[44]用NMR可以成功检测小鼠尿液和粪便代谢谱情况来监测抗生素的作用.

代谢组学研究的目的是定量分析一个细胞、组织或器官内所有代谢物的含量, 化学分析技术和数据分析技术对于代谢组研究是必需的. 尽管化学分析技术与数据分析技术都取得了长足进步, 但这些技术仍需要进一步发展以满足研究需要. 比如, 尽管代谢组学研究的最终目标是无偏性的检测细胞、组织或器官中的全部代谢物, 但目前所有的化学分析技术距离这一目标都还很遥远^[45]. 再比如, 如前文所述, 较为简单的PCA分析有时并不能得到令人满意的结果. 然而, 在所有已发表的进行代谢组学研究的论文中, PCA仍是最主要的数据分析方法, 尽管PLS、OPLS等较为复杂的分析方法可以使人们获得更多的信息, 但目前这些方法的应用仍远低于PCA的应用^[46,47]. 将其他组学与代谢组学相结合成为解释科学理论的重要趋势, 如将蛋白质组学数据与代谢组学数据进行整合, 生物代谢的终点(代谢物)有助于验证基于蛋白质组学研究提出的假设^[48], 并且在2014年也有报道, 通过结合转录组学和代谢组学来指导诊断、确定生物标志物以及探索UC可能的分子表型^[49].

代谢组学作为一个新兴的技术手段, 从最

创新盘点
本文结合最新的文献报道, 从代谢组学技术及其优点、IBD相关的生物标志物方面进行归纳总结, 与同类文章相比, 是对代谢组学在IBD研究比较集中的最新概述. 读者可以通过阅读本文获得在IBD在代谢组学方面的最新研究的情况.

应用要点

本文可以指导 IBD 代谢组学研究人员更加全面认识现在这一领域的研究情况, 为进一步做验证和深入提供快速的理论依据。

开始的极力推崇, 到大量的实践, 然后发现其不理想之处, 进而到现在广大科研人员的正确认识与冷静对待, 他需要走的路还很长, 不过随着技术和研究的越来越深入, 相信最终会找到指导临床的最佳方式。

4 参考文献

- Jansson J, Willing B, Lucio M, Fekete A, Dicksved J, Halfvarson J, Tysk C, Schmitt-Kopplin P. Metabolomics reveals metabolic biomarkers of Crohn's disease. *PLoS One* 2009; 4: e6386 [PMID: 19636438 DOI: 10.1371/journal.pone.0006386]
- 李燕云, 徐丛剑. 妇科肿瘤的代谢组学研究进展. *中华妇产科杂志* 2008; 43: 300-302
- Fiehn O. Metabolomics--the link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol Biol* 2002; 48: 155-171 [PMID: 11860207 DOI: 10.1023/A: 1013713905833]
- Saghatelian A, Cravatt BF. Global strategies to integrate the proteome and metabolome. *Curr Opin Chem Biol* 2005; 9: 62-68 [PMID: 15701455 DOI: 10.1016/j.cbpa.2004.12.004]
- 唐惠儒, 王玉兰. 代谢组学: 一个迅速发展的新兴学科. *生物化学与生物物理进展* 2006; 33: 401-417
- Nobeli I, Thornton JM. A bioinformatician's view of the metabolome. *Bioessays* 2006; 28: 534-545 [PMID: 16615085 DOI: 10.1002/bies.20414]
- Henty CM. New "OMR" in town chem. *Eng News* 2002; 80: 66-70 [DOI: 10.1021/cen-v080n014b.p066]
- 刘维新, 张坤, 戴聪, 任益. 血液学检查常见指标与炎症性肠病炎症活动度及严重程度的相关性. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3654-3660
- 张媛, 刘国通, 孙江涛. 血小板参数、C反应蛋白对炎症性肠病患者活动性的评价. *临床消化病杂志* 2009; 21: 23-24, 48
- Griffiths JR, McSheehy PM, Robinson SP, Troy H, Chung YL, Leek RD, Williams KJ, Stratford IJ, Harris AL, Stubbs M. Metabolic changes detected by in vivo magnetic resonance studies of HEPA-1 wild-type tumors and tumors deficient in hypoxia-inducible factor-1beta (HIF-1beta): evidence of an anabolic role for the HIF-1 pathway. *Cancer Res* 2002; 62: 688-695 [PMID: 11830521]
- Brindle JT, Antti H, Holmes E, Tranter G, Nicholson JK, Bethell HW, Clarke S, Schofield PM, McKilligin E, Mosedale DE, Grainger DJ. Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using 1H-NMR-based metabolomics. *Nat Med* 2002; 8: 1439-1444 [PMID: 12447357 DOI: 10.1038/nm802]
- Allen J, Davey HM, Broadhurst D, Heald JK, Rowland JJ, Oliver SG, Kell DB. High-throughput classification of yeast mutants for functional genomics using metabolic footprinting. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 692-696 [PMID: 12740584 DOI: 10.1038/nbt823]
- Idborg H, Zamani L, Edlund PO, Schuppe-Koistinen I, Jacobsson SP. Metabolic fingerprinting of rat urine by LC/MS Part 2. Data pretreatment methods for handling of complex data. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005; 828: 14-20 [PMID: 16198158 DOI: 10.1016/j.jchromb.2005.07.049]
- Jonsson P, Johansson ES, Wuolikainen A, Lindberg J, Schuppe-Koistinen I, Kusano M, Sjöström M, Trygg J, Moritz T, Antti H. Predictive metabolite profiling applying hierarchical multivariate curve resolution to GC-MS data--a potential tool for multi-parametric diagnosis. *J Proteome Res* 2006; 5: 1407-1414 [PMID: 16739992 DOI: 10.1021/pr0600071]
- Yang J, Song SL, Castro-Perez J, Plumb RS, Xu GW. [Metabonomics and its applications]. *Shengwu Gongcheng Xuebao* 2005; 21: 1-5 [PMID: 15859320 DOI: 10.3321/j.issn: 1000-3061.2005.01.001]
- 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]
- Ebbels TM, Keun HC, Beckonert OP, Bollard ME, Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Prediction and classification of drug toxicity using probabilistic modeling of temporal metabolic data: the consortium on metabonomic toxicology screening approach. *J Proteome Res* 2007; 6: 4407-4422 [PMID: 17915905 DOI: 10.1021/pr0703021]
- Chen M, Su M, Zhao L, Jiang J, Liu P, Cheng J, Lai Y, Liu Y, Jia W. Metabonomic study of aristolochic acid-induced nephrotoxicity in rats. *J Proteome Res* 2006; 5: 995-1002 [PMID: 16602708 DOI: 10.1021/pr050404w]
- Mitchell S, Holmes E, Carmichael P. Metabonomics and medicine: the Biochemical Oracle. *Biologist (London)* 2002; 49: 217-221 [PMID: 12391413]
- Dieterle F, Schlotterbeck G, Ross A, Niederhauser U, Senn H. Application of metabonomics in a compound ranking study in early drug development revealing drug-induced excretion of choline into urine. *Chem Res Toxicol* 2006; 19: 1175-1181 [PMID: 16978021 DOI: 10.1021/tx060094b]
- Marchesi JR, Holmes E, Khan F, Kochhar S, Scanlan P, Shanahan F, Wilson ID, Wang Y. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J Proteome Res* 2007; 6: 546-551 [PMID: 17269711 DOI: 10.1021/pr060470d]
- Murdoch TB, Fu H, MacFarlane S, Sydora BC, Fedorak RN, Slupsky CM. Urinary metabolic profiles of inflammatory bowel disease in interleukin-10 gene-deficient mice. *Anal Chem* 2008; 80: 5524-5531 [PMID: 18558774 DOI: 10.1021/ac8005236]
- Martin FP, Rezzi S, Philippe D, Tornier L, Messlik A, Hölzlwimmer G, Baur P, Quintanilla-Fend L, Loh G, Blaut M, Blum S, Kochhar S, Haller D. Metabolic assessment of gradual development of moderate experimental colitis in IL-10 deficient mice. *J Proteome Res* 2009; 8: 2376-2387 [PMID: 19323467 DOI: 10.1021/pr801006e]
- Schicho R, Nazyrova A, Shaykhtudinov R, Duggan G, Vogel HJ, Storr M. Quantitative metabolomic profiling of serum and urine in DSS-induced

- ulcerative colitis of mice by $(1)H$ NMR spectroscopy. *J Proteome Res* 2010; 9: 6265-6273 [PMID: 20886908 DOI: 10.1021/pr100547y]
- 25 Ooi M, Nishiumi S, Yoshie T, Shiomi Y, Kohashi M, Fukunaga K, Nakamura S, Matsumoto T, Hatano N, Shinohara M, Irino Y, Takenawa T, Azuma T, Yoshida M. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis. *Inflamm Res* 2011; 60: 831-840 [PMID: 21523508 DOI: 10.1007/s00011-011-0340-7]
 - 26 Shiomi Y, Nishiumi S, Ooi M, Hatano N, Shinohara M, Yoshie T, Kondo Y, Furumatsu K, Shiomi H, Kutsumi H, Azuma T, Yoshida M. GCMS-based metabolomic study in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2261-2274 [PMID: 21287666 DOI: 10.1002/ibd.21616]
 - 27 Baur P, Martin FP, Gruber L, Bosco N, Brahmabhatt V, Collino S, Guy P, Montoliu I, Rozman J, Klingenspor M, Tavazzi I, Thorimbert A, Rezzi S, Kochhar S, Benyacoub J, Kollias G, Haller D. Metabolic phenotyping of the Crohn's disease-like IBD etiopathology in the TNF(Δ ARE/WT) mouse model. *J Proteome Res* 2011; 10: 5523-5535 [PMID: 22029571 DOI: 10.1021/pr2007973]
 - 28 Lenz EM, Bright J, Wilson ID, Morgan SR, Nash AF. A $1H$ NMR-based metabolomic study of urine and plasma samples obtained from healthy human subjects. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 33: 1103-1115 [PMID: 14656601 DOI: 10.1016/S0731-7085(03)00410-2]
 - 29 Nicholls AW, Mortishire-Smith RJ, Nicholson JK. NMR spectroscopic-based metabolomic studies of urinary metabolite variation in acclimatizing germ-free rats. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 1395-1404 [PMID: 14615964 DOI: 10.1021/tx0340293]
 - 30 Williams HR, Cox IJ, Walker DG, North BV, Patel VM, Marshall SE, Jewell DP, Ghosh S, Thomas HJ, Teare JP, Jakobovits S, Zeki S, Welsh KI, Taylor-Robinson SD, Orchard TR. Characterization of inflammatory bowel disease with urinary metabolic profiling. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1435-1444 [PMID: 19491857 DOI: 10.1038/ajg.2009.175]
 - 31 Schicho R, Shaykhtudinov R, Ngo J, Nazyrova A, Schneider C, Panaccione R, Kaplan GG, Vogel HJ, Storr M. Quantitative metabolomic profiling of serum, plasma, and urine by $(1)H$ NMR spectroscopy discriminates between patients with inflammatory bowel disease and healthy individuals. *J Proteome Res* 2012; 11: 3344-3357 [PMID: 22574726 DOI: 10.1021/pr300139q]
 - 32 Stephens NS, Siffledeen J, Su X, Murdoch TB, Fedorak RN, Slupsky CM. Urinary NMR metabolomic profiles discriminate inflammatory bowel disease from healthy. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e42-e48 [PMID: 22626506 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.04.019]
 - 33 Connor SC, Wu W, Sweatman BC, Manini J, Haselden JN, Crowther DJ, Waterfield CJ. Effects of feeding and body weight loss on the $1H$ -NMR-based urine metabolic profiles of male Wistar Han rats: implications for biomarker discovery. *Biomarkers* 2004; 9: 156-179 [PMID: 15370873 DOI: 10.1080/13547500410001720767]
 - 34 Zhang X, Choi FF, Zhou Y, Leung FP, Tan S, Lin S, Xu H, Jia W, Sung JJ, Cai Z, Bian Z. Metabolite profiling of plasma and urine from rats with TNBS-induced acute colitis using UPLC-ESI-QTOF-MS-based metabolomics--a pilot study. *FEBS J* 2012; 279: 2322-2338 [PMID: 22520047 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08612.x]
 - 35 Kinross JM, Alkhamesi N, Barton RH, Silk DB, Yap IK, Darzi AW, Holmes E, Nicholson JK. Global metabolic phenotyping in an experimental laparotomy model of surgical trauma. *J Proteome Res* 2011; 10: 277-287 [PMID: 21105667 DOI: 10.1021/pr1003278]
 - 36 Wang Y, Utzinger J, Xiao SH, Xue J, Nicholson JK, Tanner M, Singer BH, Holmes E. System level metabolic effects of a *Schistosoma japonicum* infection in the Syrian hamster. *Mol Biochem Parasitol* 2006; 146: 1-9 [PMID: 16337285 DOI: 10.1016/j.molbiopara.2005.10.010]
 - 37 Hisamatsu T, Okamoto S, Hashimoto M, Muramatsu T, Andou A, Uo M, Kitazume MT, Matsuoka K, Yajima T, Inoue N, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Yamakado M, Sakai R, Ono N, Ando T, Suzuki M, Hibi T. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2012; 7: e31131 [PMID: 22303484 DOI: 10.1371/journal.pone.0031131]
 - 38 Le Gall G, Noor SO, Ridgway K, Scovell L, Jamieson C, Johnson IT, Colquhoun IJ, Kemsley EK, Narbad A. Metabolomics of fecal extracts detects altered metabolic activity of gut microbiota in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *J Proteome Res* 2011; 10: 4208-4218 [PMID: 21761941 DOI: 10.1021/pr2003598]
 - 39 Sharma U, Singh RR, Ahuja V, Makharia GK, Jagannathan NR. Similarity in the metabolic profile in macroscopically involved and un-involved colonic mucosa in patients with inflammatory bowel disease: an in vitro proton $(1)H$ MR spectroscopy study. *Magn Reson Imaging* 2010; 28: 1022-1029 [PMID: 20418044 DOI: 10.1016/j.mri.2010.03.039]
 - 40 Balasubramanian K, Kumar S, Singh RR, Sharma U, Ahuja V, Makharia GK, Jagannathan NR. Metabolism of the colonic mucosa in patients with inflammatory bowel diseases: an in vitro proton magnetic resonance spectroscopy study. *Magn Reson Imaging* 2009; 27: 79-86 [PMID: 18599242 DOI: 10.1016/j.mri.2008.05.014]
 - 41 Bjerrum JT, Nielsen OH, Hao F, Tang H, Nicholson JK, Wang Y, Olsen J. Metabonomics in ulcerative colitis: diagnostics, biomarker identification, and insight into the pathophysiology. *J Proteome Res* 2010; 9: 954-962 [PMID: 19860486 DOI: 10.1021/pr9008223]
 - 42 Olsen J, Gerds TA, Seidelin JB, Csillag C, Bjerrum JT, Troelsen JT, Nielsen OH. Diagnosis of ulcerative colitis before onset of inflammation by multivariate modeling of genome-wide gene expression data. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1032-1038 [PMID: 19177426 DOI: 10.1002/ibd.

■名词解释

炎症性肠病 (IBD): 是一种特殊的慢性肠道炎症性疾病, 主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎; 代谢组学: 是效仿基因组学和蛋白质组学的研究思想, 对生物体内所有代谢物进行定量分析, 并寻找代谢物与生理病理变化的相对关系的研究方式, 是系统生物学的组成部分。其研究对象大都是相对分子质量1000以内的小分子物质。

□ 同行评价

代谢组学是继基因组学、蛋白质组学、转录组学后出现的新兴“组学”, 对于疾病或生物体的状态可更敏感的评估。对于IBD, 代谢组学的研究还处于基础阶段, 研究较少, 因此, 加之作者充分的复习文献背景, 本文对代谢组学在IBD的研究进展做相应综述, 具有一定的新意。

- 20879]
- 43 Lu K, Knutson CG, Wishnok JS, Fox JG, Tannenbaum SR. Serum metabolomics in a *Helicobacter hepaticus* mouse model of inflammatory bowel disease reveal important changes in the microbiome, serum peptides, and intermediary metabolism. *J Proteome Res* 2012; 11: 4916-4926 [PMID: 22957933 DOI: 10.1021/pr300429x]
- 44 Romick-Rosendale LE, Goodpaster AM, Hanwright PJ, Patel NB, Wheeler ET, Chona DL, Kennedy MA. NMR-based metabolomics analysis of mouse urine and fecal extracts following oral treatment with the broad-spectrum antibiotic enrofloxacin (Baytril). *Magn Reson Chem* 2009; 47 Suppl 1: S36-S46 [PMID: 19768747 DOI: 10.1002/mrc.2511]
- 45 Morgenthal K, Weckwerth W, Steuer R. Metabolomic networks in plants: Transitions from pattern recognition to biological interpretation. *Biosystems* 2006; 83: 108-117 [PMID: 16303239 DOI: 10.1016/j.biosystems.2005.05.017]
- 46 Trygg J, Holmes E, Lundstedt T. Chemometrics in metabolomics. *J Proteome Res* 2007; 6: 469-479 [PMID: 17269704 DOI: 10.1021/pr060594q]
- 47 Wang C, Kong H, Guan Y, Yang J, Gu J, Yang S, Xu G. Plasma phospholipid metabolic profiling and biomarkers of type 2 diabetes mellitus based on high-performance liquid chromatography/electrospray mass spectrometry and multivariate statistical analysis. *Anal Chem* 2005; 77: 4108-4116 [PMID: 15987116 DOI: 10.1021/ac0481001]
- 48 李灏, 姜颖, 贺福初. 代谢组学技术及其在临床研究中的应用. *遗传* 2008; 30: 389-399
- 49 Bjerrum JT, Rantalainen M, Wang Y, Olsen J, Nielsen OH. Integration of transcriptomics and metabolomics: improving diagnostics, biomarker identification and phenotyping in ulcerative colitis. *Metabolomics* 2014; 10: 280-290 [PMID: 25221466 DOI: 10.1007/s11306-013-0580-3]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



糖尿病胃肠病变动物模型的建立与评估

田佳星, 李敏, 甄仲, 李君玲, 曹洋, 闫韶花, 全小林

田佳星, 李敏, 甄仲, 闫韶花, 全小林, 中国中医科学院广安门医院内分泌科 北京市 100053
田佳星, 李君玲, 曹洋, 北京中医药大学研究生院 北京市 100029

田佳星, 主要从事糖尿病及其并发症中医药防治的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81173259

作者贡献分布: 本文撰写由田佳星完成; 文献检索由李君玲、曹洋及闫韶花完成; 选题、指导由李敏、甄仲及全小林完成。

通讯作者: 全小林, 教授, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院内分泌科。

tina_yai@126.com

电话: 010-88001166

收稿日期: 2015-01-31 修回日期: 2015-03-17

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Establishment and evaluation of animal models of diabetic gastroparesis

Jia-Xing Tian, Min Li, Zhong Zhen, Jun-Ling Li, Yang Cao, Shao-Hua Yan, Xiao-Lin Tong

Jia-Xing Tian, Min Li, Zhong Zhen, Shao-Hua Yan, Xiao-Lin Tong, Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Jia-Xing Tian, Jun-Ling Li, Yang Cao, Graduate School, Beijing University of TCM, Beijing 100029, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173259

Correspondence to: Xiao-Lin Tong, Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiang, Xicheng District, Beijing 100053, China. tina_yai@126.com

Received: 2015-01-31 Revised: 2015-03-17

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

The incidence of diabetic gastrointestinal disease, one of the most common complication of diabetes, is growing in recent years.

Establishing an adequate animal model of diabetic gastrointestinal disease could effectively lay a solid foundation for the exploration of its mechanism and treatment. The rate of gastric emptying in diabetic gastrointestinal disease varies from acceleration to deceleration in different stages, and there is a lack of objective indicators to evaluate it. The establishment and evaluation of animals with diabetic gastrointestinal disease is still in the exploration stage. In this paper we summarize the establishment and evaluation of animal models of diabetic gastrointestinal disease. We compare the advantages and disadvantages of these animal models, in order to provide a reference for further study and treatment of this disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetic gastrointestinal disease; Animal model; Evaluation

Tian JX, Li M, Zhen Z, Li JL, Cao Y, Yan SH, Tong XL. Establishment and evaluation of animal models of diabetic gastroparesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2091-2097 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2091.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2091>

摘要

糖尿病胃肠病变是糖尿病常见的并发症之一, 近年来发病率逐年提高, 引起人们的普遍关注, 成功有效地建立糖尿病胃肠病变动物模型, 对于探索其发病机制及治疗手段是十分必要的, 然而目前糖尿病胃肠病变模型的建立方法及评估手段尚无完善统一的

■背景资料
糖尿病胃肠病变作为糖尿病常见的并发症之一, 近年来发病率逐年提高, 目前对于该病的实验动物模型的造模方法及评估手段尚无完善统一的标准。

■同行评议者
刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所; 于珊, 主任医师, 天津医科大学代谢病医院

■ 研发前沿

近年来, 国内外许多学者通过建立糖尿病胃肠病变动物模型, 进行干预及基础研究, 为探索其发病机制及治疗手段打下坚实基础。

标准, 缺乏系统化的评述及指导。我们通过检索近年来国内外学者在糖尿病胃肠病变方面开展的基础实验研究, 总结概括了实验者所运用的模型建立方法及评估手段。模型建立方法分别从1型糖尿病胃肠病变动物模型、2型糖尿病胃肠病变动物模型、自发性糖尿病胃肠病变动物模型及其他动物模型的应用展开论述; 模型的评估方法具体包括¹³C-辛酸呼气试验、单光子发射计算机断层成像术、酚红液体测定法、小肠推进率测定和胃运动曲线的测定。结合文献报道, 我们将对各方法存在相应的优势与不足作以进一步的论述, 对于该病的基础研究具有一定的启示, 为更深入地干预防治本病提供理论依据。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 糖尿病胃肠病变; 动物模型; 评估

核心提示: 本文针对目前已有的糖尿病胃肠病变动物模型的建立及评估方法进行系统阐释与比较, 各方法存在相应的优势与不足, 研究者可根据需要酌情选择, 不断完善的技术将为糖尿病胃肠病变干预研究带来新的希望。

田佳星, 李敏, 甄仲, 李君玲, 曹洋, 闫韶花, 仝小林. 糖尿病胃肠病变动物模型的建立与评估. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2091-2097 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2091.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2091>

0 引言

糖尿病胃肠病变是一种以糖尿病患者胃机械梗阻致胃排空延迟的综合征, 这是糖尿病常见的并发症之一, 1958由学者Kassander^[1]首次提出, 其主要症状包括餐后饱胀, 恶心, 呕吐, 腹胀^[2,3]。在一项糖尿病病史超过10年的临床观察中, 5%-12%的患者伴有胃肠病变症状^[4,5], 糖尿病胃肠病变一旦确定, 良好的血糖控制难以逆转其发生发展^[6], 严重地降低了患者的生活质量^[7]。本病的发病机制尚未阐明, 根据目前研究可包括: 自主神经功能紊乱、高血糖、胃肠道激素分泌失常、微小血管病变导致的平滑肌变性等^[8,9]。现有治疗措施虽能部分改善临床症状, 但引起胃肠病变的基本因素仍旧存在, 停药后复发率极高, 不能从根本上逆转胃肠道紊乱, 导致病情进一步发展恶化。因此, 建立理想

的糖尿病胃肠病变动物模型, 深入探讨其发病机制, 将为临床防治本病提供依据。我们将近年来糖尿病胃肠病变相关动物模型的建立以及评估方法作以概述。

1 糖尿病胃肠病变动物模型建立

1.1 1型糖尿病胃肠病变模型 文献报道中多选择大鼠模拟糖尿病胃肠病变模型, 考虑与其评估方法密切相关。对于1型糖尿病大鼠模型的制备, 常用的诱发药物是链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)和四氧嘧啶(alloxan, ALX)。STZ和ALX通过破坏动物胰岛β细胞^[10], 使其丧失分泌功能, 形成不可逆的胰岛素依赖性的糖尿病, 随着病程的进展形成糖尿病胃肠病变。二者相比, STZ对模型动物的损伤轻、死亡率低、成模率较高, 故利用该药诱导造模较多^[11]。STZ腹腔注射剂量为50-100 mg/kg不等, 常用剂量为60 mg/kg^[12], 其造模周期为糖尿病成模后2-24 wk。用于造模的小鼠品系包括C57BL/6昆明小鼠等, STZ注射剂量在100-200 mg/kg之间, 造模周期为成模后4-24 wk^[13], ALX制备模型药物剂量为50-200 mg/kg不等, 造模周期为糖尿病成模后4-12 wk。有学者针对糖尿病胃肠病变特点, 在ALX诱导糖尿病模型基础上进行了方法改进, 联合运用熟地持续灌服2 wk, 检测到胃排空率显著下降^[14]。

在制备1型糖尿病胃肠病变大鼠模型的研究中, 有研究^[15]表明大鼠4、8、12 wk时胃窦致密蛋白95(postsynaptic density protein 95, PSD95)、突出蛋白-I (synapsin-I)及磷酸化状态(p-synapsin-I)的表达降低, 且随着病程进展而递减, 提示在糖尿病进展过程中胃肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)突触结构功能的减退致胃动力的减弱。另有研究^[16,17]报道糖尿病大鼠成模后6 wk下丘脑生长激素促分泌素受体(growth-hormone secretagogues, GHSs-R)免疫阳性神经元的表达减少, Ghrelin及中枢神经系统中Ghrelin受体表达水平下降。学者对STZ诱导的糖尿病大鼠成模8 wk后胃底腺的壁细胞和幽门部胃黏膜的G细胞进行立体计量研究^[18], 结果显示壁细胞和G细胞的体积增大而数量显著减少, 考虑是大鼠在胰岛素缺乏的情况下, 胃底腺峡部的干细胞向壁细胞分化成熟的功能及G细胞

的分裂增殖活动受到一定程度的抑制, 而易出现胃黏膜萎缩、胃酸分泌减少和胃肠病变. 有研究^[19]发现糖尿病大鼠12 wk时, 胃窦与结肠的5-羟色胺受体显著增多, 黏膜内分泌细胞的 $\beta 2$ -肾上腺素能受体在肠道均有减少; Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)与其他细胞之间的缝隙连接显著减少, 细胞器数量减少, 线粒体肿胀、空泡样变^[20], 引致胃肠道节律减慢或紊乱, 出现胃部症状. 有关糖尿病胃肠排空变化的实验中, 国外已有多篇文献报道了糖尿病胃肠病变的排空变化是由加速转为延迟的趋势^[21,22], 国内学者卢静等^[23]通过观察糖尿病成模后1 wk和4 wk胃排空的对比亦证实了这一过程.

1.2 2型糖尿病胃肠病变模型 制备过程通过饲喂2-16 wk高能饮食, 包括高糖、高脂及高糖高脂饮食, 可诱发胰岛素抵抗, 联合小剂量STZ(25-40 mg/kg)破坏胰岛 β 细胞的部分功能, 减少胰岛素分泌, 从而形成非胰岛素依赖性糖尿病, 随病程进展为糖尿病胃肠病变. 造模动物以大鼠应用最为广泛, 品系以Wistar和SD为主, 给药途径为腹腔和尾静脉注射, 造模周期为糖尿病成模后10-24 wk. 在进食与禁食中, 有学者运用STZ联合单日进食, 双日禁食的不规律高热量饮食(高糖高脂)模拟糖尿病胃肠病变模型^[24]; 另有报道^[25]在此造模方法基础上, 考虑长时间禁食易致动物低血糖休克甚至致死, 改进进食方式, 即单日上午进食, 双日下午禁食, 增加了动物的成模率.

在制备2型糖尿病胃肠病变大鼠模型的研究中, 有报道检测胃壁组织干细胞因子(stem cell factor, SCF)表达水平降低, 可致胃ICC网络损害和功能紊乱, 从而使胃动力失调^[26]. 另有研究^[27]观察4、24 wk血内皮素、血栓调节蛋白和血管性假性血友病因子, 结果显示4 wk轻度升高, 24 wk时指标显著增高; 并在显微镜下观察胃血管的病理变化, 早期血管内皮轻度损害, 微血管代偿性增加, 胃动力加快, 随病程进展, 血管内皮损害加重, 胃黏膜微血管减少, 毛细血管扩张, 管壁增厚管腔狭窄, 胃动力延缓. 血浆孤啡肽为胃肠道内的活性肽类物质和胃肠功能的内源性神经调节剂, 有学者研究发现2型糖尿病成模后20 wk其表达水平与胃肠病变之间呈负相关关系, 致胃动力减弱^[28,29].

1.3 自发性糖尿病胃肠病变动物模型 该类动物模型是指动物未经任何人工处置, 在自然情况下发生糖尿病, 进而发展成为糖尿病胃肠病变的动物模型, 文献中该类动物模型的成模周期为8-24 wk^[30-32]. 在已用于研究的自发性糖尿病动物中大致可分为两类: 一类为缺乏胰岛素, 起病快、症状明显, 并伴有酮症酸中毒, 这些动物无肥胖, 发病之初呈现胰腺炎的症状, 可作为1型糖尿病胃肠病变的动物模型; 另一类为胰岛素抵抗性高血糖症, 其特点是病程长, 不合并酮症, 为2型糖尿病胃肠病变的动物模型. 以NOD小鼠(non obese diabetes mouse)为代表, 是自发性1型糖尿病胃肠病变很好的模型, 该类小鼠为JCL-ICR品系小鼠衍生的CTS(白内障易感亚系)糖尿病小鼠近亲杂交而来, 其发病多突然, 表现明显多饮、多尿、消瘦, 血糖显著升高, 不用胰岛素治疗, 动物存活不足1 mo, 通常死于酮血症, 实验操作时需根据造模周期定时注射相应剂量的胰岛素以保证胃肠病变的产生^[33]. db/db小鼠(diabetes mouse)可用于制备2型糖尿病胃肠病变模型, 由C57BL/KsJ近亲交配株常染色体隐性遗传衍化而来, 动物在1 mo时开始贪食及发胖, 继而产生高血糖、高血胰岛素, 胰高血糖素也升高, 通常在10 mo内死亡^[32]. ob/ob小鼠同样可作为糖尿病胃排空延迟的模型, 其发生机制是由于 $leptin$ 基因变异, 发生肝糖原异生, 引起血糖升高, 同时刺激胰岛素分泌而产生胰岛素抵抗, 有学者利用ob/ob小鼠模拟糖尿病胃肠病变模型发现22-27 wk的胃排空率显著低于10-11周龄^[34].

1.4 糖尿病胃肠病变其他动物模型的应用 Onoma等^[35]联合静脉注射STZ(30 mg/kg)、ALX(50 mg/kg)进行糖尿病胃肠病变犬模型的建立, 实验发现血糖出现升高5年后出现胃排空延迟, 且模型组犬的背部迷走神经和膈神经较正常犬神经纤维数目少. 另有研究^[36]联合运用双侧迷走神经干切断术并小隐静脉注射胰高血糖素建立犬的胃动力紊乱的模型. Takeda等^[37]观察在注射STZ(30 mg/kg)诱导成糖尿病犬后15 mo, 约有2/5的犬出现了胃排空延迟. 张玉等^[38]运用家兔模拟糖尿病胃肠病变模型, 每日以300 μ g/kg剂量腹腔注射ALX 3次, 联合不规律高糖高脂进食2 wk可成功制备模型. 此外, Ozaki等^[39]选择5周龄minipig, 以300 mg/kg剂

应用要点
本文总结了学者们对糖尿病胃肠病变相关动物模型的建立以及评估方法, 对于该病的基础研究具有一定的指导作用, 并为进一步研究防治本病提供理论依据.

□ 同行评价

本文选题有一定的新颖性, 结合临床的实际情况, 从基础研究领域寻找相关研究重点, 较全面的复习相关国内外文献, 进行提炼总结, 展示糖尿病胃肠病变动物模型研究现状。

量静脉注射STZ诱导血糖升高超过80 wk制备minipig糖尿病胃肠病变模型。考虑到成模率、资金投入及推广应用等因素, 目前实验研究中依然多使用大鼠及小鼠制备糖尿病胃肠病变模型。

2 糖尿病胃肠病变动物模型评估

2.1 ^{13}C -辛酸呼气试验 自20世纪80年代, ^{13}C -辛酸呼气试验开始广泛应用于检测胃排空, 运用于临床中具有无放射性和操作简便的特点, 运用于动物实验中具有可重复、无侵入性的特点, 并可以避免显像实验过程中固定动物产生压力的影响。该呼气实验中将碳同位素富集的辛酸作为标记, 辛酸在胃中不会被吸收, 而会迅速通过小肠在肝脏中代谢释放 $^{13}\text{CO}_2$ ^[40,41], 这个过程的限速步骤是胃排空阶段, 从 $^{13}\text{CO}_2$ 水平变化来反映胃的排空速度^[42]。具体操作多选择小鼠, 试验前将隔夜禁食不禁水的小鼠置于chamber中适应腔室中较狭小的环境, 将含 ^{13}C -辛酸熟蛋黄喂予小鼠, 利用红外线同位素分析仪收集给药前0时相及给药后的呼出气样, 得到各时相的 $^{13}\text{CO}_2$ 值, 与0时相的 $^{13}\text{CO}_2$ 值之差即为该时相 $^{13}\text{CO}_2$ 变化值, 绘制 $^{13}\text{CO}_2$ 变化值和时间关系的曲线, 计算曲线下面积达到总面积一半所用的时间, 即为半排空时间, 比较小鼠 $^{13}\text{CO}_2$ 变化峰值和半排空时间^[43]。

2.2 单光子发射计算机断层成像术(single photon emission-computer tomography, SPE-CT) SPE-CT目前被认为是测定胃排空的金标准, 可采取液体胃排空、固体胃排空以及液体-固体胃排空联合测定, 具有灵敏方便、安全无创、重复性好、符合生理过程等特点^[44]。具体操作多选择大鼠, 隔夜禁食不禁水, 将含 $^{99\text{mTc}}$ -DTPA的固体/液体灌入胃内后, 立即将大鼠仰卧绑缚于特制固定架上, 用单光子发射计算机断层照相仪, 以大鼠腹部为目标区行放射性活性采集, 通过软件计算出胃的排空曲线及全胃半排时间(GET1/2)^[45]。

2.3 酚红液体测定法 该方法具体操作为予禁食不禁水的模型动物定量的酚红溶液灌胃, 15 min后处死, 剖腹并结扎贲门和幽门, 取出整个模型动物的胃, 沿胃大弯切开, 以蒸馏水冲洗胃内容物, 将冲洗液一并转移至离心管中定容, 加入定量NaOH搅拌混匀静置, 取定量上清液加入三氯乙酸去蛋白, 离心后取上清液, 以分

光光度计测定实测酚红吸光度值。另取定量的酚红溶液并加入相应比例的蒸馏水、NaOH和三氯乙酸搅拌混匀, 测定吸光度值作为标准酚红吸光度值。模型动物的胃排空率为 $(1 - \text{实测酚红吸光度值} / \text{标准酚红吸光度值}) \times 100\%$ ^[18,46]。酚红液体测定法不适于重复测定, 故在评估模型建立具有相当的局限性。

2.4 小肠推进率测定 给予模型动物炭粉混悬液/墨粉/墨水灌胃, 15 min后处死, 剖腹取出全部小肠并计算无张力下小肠推进指数 = 碳粉前端至幽门括约肌距离(cm)/幽门括约肌至小肠末端距离(cm) $\times 100\%$ ^[47]。小肠推进率同酚红液体测定法不适于重复测定。

2.5 胃运动曲线测定 该方法运用范围较少, 具体操作为实验前将模型动物置于特制笼内适应环境, 用胃运动记录仪连续描记胃运动曲线, 以模型前测定胃运动幅度或频率值为正常值, 造模后不同时间点测定胃运动幅度和频率的效应值, 据此换算成不同时间点的变化率, 变化率 = $(\text{效应值} - \text{正常值}) / \text{正常值} \times 100\%$ 。可用于计算不同时间点胃运动频率^[13]。

3 结论

Choung等^[48]临床观察病史超过10年的1型和2型糖尿病患者, 发现糖尿病胃肠病变的发病比例分别为1.0%和0.2%, 提示发生胃肠病变的风险1型高于2型糖尿病患者; 另有针对糖尿病患者存在上消化道症状而进行胃扫描检测的三级转诊研究中, 1型和2型糖尿病比例基本一致^[5]。目前研究报道中模拟糖尿病胃肠病变动物模型1型多于2型, 符合临床流行病学的报道, 但临床中2型糖尿病胃肠病变发病率会随着患者人群持续升高, 在糖尿病并发症中占有非常重要的地位。在模型制备中, 2型糖尿病动物模型因饮食诱导平均造模周期较1型糖尿病动物模型延长, 具体可依据不同的干预措施及机制研究的方向进行选择; 二者的并发症成模的稳定性不及自发性糖尿病动物模型, 该类模型造模周期与1型糖尿病大致相同, 资金投入较前两者大, 但成模稳定性最佳; 其他类型的糖尿病动物模型周期长, 投入大, 成模率低, 目前处于探索阶段, 尚未广泛应用。在未来基础研究中, 一方面应加强糖尿病胃肠病变病理机制的深入挖掘; 另一方面不能忽视不同类型糖尿病引起胃肠病变的本质区别, 从而引起可能

的治疗策略的差异, 对进一步针对性的靶点用药具有重要意义。

在动物模型建立过程中, 相对于ALX对胰岛分泌功能破坏程度较为严重, STZ对模型动物的损伤轻、死亡率低、成模率较高, 出于安全性与成模率的考虑, 故现多用STZ作为造模剂。现对动物模型建立的血糖定义尚无统一标准, 文献报道11.1-16.9 mmol/L不等, 但实际操作中, 动物模型的胰岛功能具有较强的自愈性, 且需要动物在高血糖状态下保持稳定的周期进而出现并发症症状, 故建议制备模型时可适当提高成模血糖的定义标准。目前对于造模周期的描述依然存在较大的异议, 在检索范围中糖尿病胃肠病变成模周期为糖尿病模型建立后的2-24 wk, 分布差异较大, 值得关注的是, 相关报道已验证糖尿病胃肠病变模型是一个由胃排空加快至减慢的变化过程^[18,19], 从已有文献研究在2-6 wk胃肠病变以排空加快为主, 8 wk以上胃排空逐渐延迟较为确定, 故建议根据实验研究的模型需要定义成模后观察时间, 以防建立模型不符合相应的干预研究, 由此有效的评估与更为细化的造模周期对糖尿病胃肠病变模型确立是极其必要的。

在模型评估方面, 相比另一常见的糖尿病并发症糖尿病性肾病可结合明确的蛋白尿及血糖水平明确模型是否建立, 糖尿病胃肠病变缺乏类似精确的评估标准。目前使用较为广泛的方法包括酚红法及小肠推进率的测定, 两种方法皆为处死动物后体外检测, 操作简便, 用于胃肠排空的粗略检测, 不可重复。诊断糖尿病胃肠病变人群金标准尽管逐渐运用在动物实验中的SPE-CT方法, 该方法即成为糖尿病胃肠病变动物模型成模检测的金标准, 具有精确性好、安全无创、可重复、符合生理过程的特点, 但在操作过程中存在一定的局限性, 即检测中为保证模型动物胃肠蠕动的准确性不注射麻药, 然而检测时间内为保证动物的相对静止状态, 通常予动物适当的压力以固定, 这种行为势必会对实验结果产生误差, 故该方法的广泛运用仍需要进一步的完善。相对于以上几种检测方法, ¹³C-辛酸呼气试验可避免上述检测的不足, 无放射性、无侵入性、操作简便及可重复, 国外已多有应用, 国内文献报道不多, 今后研究中可尝试运用呼气试验进行确

定动物成模的检测。

糖尿病胃肠病变的动物模型相对于制备糖尿病及其他糖尿病并发症模型, 造模周期评估手段仍需进一步的完善统一, 随着糖尿病胃肠病变发病率的增高, 其发病基础、药理机制亟需制备成熟的动物模型阐释。另外, 糖尿病胃肠病变发病受多因素影响, 单纯动物模型模拟人类糖尿病胃肠病变的结构功能改变尚存在着一定的差距, 因此, 可尽量选择自发性糖尿病动物模型, 以更符合糖尿病胃肠病变发病的自然规律, 进一步完善模型制备技术, 为不断深入地研究防治糖尿病胃肠病变提供依据和参考。

4 参考文献

- 1 Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann Intern Med* 1958; 48: 797-812 [PMID: 13521605 DOI: 10.7326/0003-4819-48-4-797]
- 2 Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 141-150 [PMID: 12848636 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01612.x]
- 3 Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1589-1591 [PMID: 15521025 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.054]
- 4 Maleki D, Locke GR, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, Melton LJ. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2808-2816 [PMID: 11025791 DOI: 10.1001/archinte.160.18.2808]
- 5 Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-1996 [PMID: 11525701 DOI: 10.1001/archinte.161.16.1989]
- 6 Jones KL, Russo A, Berry MK, Stevens JE, Wishart JM, Horowitz M. A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2002; 113: 449-455 [PMID: 12427492 DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01228-7]
- 7 Punkkinen J, Färkkilä M, Mätzke S, Korppi-Tommola T, Sane T, Piirilä P, Koskenpato J. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy. *Diabet Med* 2008; 25: 570-577 [PMID: 18445170 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02428.x]
- 8 Kashyap P, Farrugia G. Oxidative stress: key player in gastrointestinal complications of

- diabetes. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 111-114 [PMID: 21226884 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01659.x]
- 9 Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnavaz N, Kooby D, Staley C, Mwangi S, Jones DP, Sitaraman SV, Srinivasan S. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 131-138, e26 [PMID: 20939847 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01611.x]
 - 10 Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 2001; 50: 537-546 [PMID: 11829314]
 - 11 杨润军, 李青旺, 赵蕊. 四氧嘧啶与链脲佐菌素诱导小鼠糖尿病模型的效果比较. 西北农林科技大学学报(自然科学版) 2006; 34: 17-20
 - 12 李伟, 张红, 殷松楼, 褚璇. 不同剂量链脲佐菌素诱导SD大鼠糖尿病肾病模型的研究. 徐州医学院学报 2006; 26: 52-55
 - 13 Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S, Blackshaw S, Barrow RK, Snyder SH, Ferris CD. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy. *J Clin Invest* 2000; 106: 803 [PMID: 10995791 DOI: 10.1172/JCI8273C1]
 - 14 孙泽庭, 吴光炯, 隋艳华. 四氧嘧啶和熟地诱导糖尿病胃轻瘫大鼠模型初探. 中国中医基础医学杂志 2003; 9: 37-39
 - 15 田爱霞, 钱伟, 刘诗. 糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦PSD95和Synapsin- 的表达和意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1417-1421
 - 16 侯滕菲, 徐珞. 下丘脑弓状核Ghrelin对糖尿病大鼠胃运动的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2665-2671
 - 17 邱文才, 王维刚, 王志刚, 郑起. Ghrelin对糖尿病小鼠胃排空的影响及机制. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3617-3620
 - 18 赵超, 叶光福, 王庆堂, 秦光明, 李肇春, 张敏海, 张亦农, 汪薇曦. 对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠壁细胞和G细胞的体视学研究. 中国糖尿病杂志 1997; 5: 156-159
 - 19 张亚萍, 石德红, 张宽学, 罗金燕. 糖尿病大鼠胃肠功能紊乱时 β 2-肾上腺素能受体与5-羟色胺受体表达的变化. 中国糖尿病杂志 2004; 12: 297-299
 - 20 张亚萍, 张宽学, 罗金燕, 石德红. 糖尿病大鼠胃部Cajal间质细胞超微结构变化的研究. 中华消化杂志 2003; 23: 116-117
 - 21 Ariga H, Imai K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Does ghrelin explain accelerated gastric emptying in the early stages of diabetes mellitus? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R1807-R1812 [PMID: 18385464 DOI: 10.1152/ajpregu.00785.2007]
 - 22 Ariga H, Nakade Y, Tsukamoto K, Imai K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Ghrelin accelerates gastric emptying via early manifestation of antro-pyloric coordination in conscious rats. *Regul Pept* 2008; 146: 112-116 [PMID: 17913258 DOI: 10.1016/j.regpep.2007.08.022]
 - 23 卢静, 魏良洲, 于卫星, 孔心涓, 李新华. 糖尿病大鼠胃排空功能与胃组织瘦素的关系. 胃肠病学 2008; 13: 35-38
 - 24 肖万泽, 付伟, 叶松, 周毅, 毕会民, 涂晋文. 糖胃康对糖尿病胃轻瘫大鼠胃肽能神经的影响. 中国中西医结合杂志 2004; 24: 98-100
 - 25 张琴, 刘文全. 联合饮食失节法诱导糖尿病胃轻瘫大鼠模型方法探讨. 中国中医急症 2005; 14: 672-673
 - 26 商文静, 王继红, 陈辉, 程大林. SCF在糖尿病胃轻瘫大鼠胃壁中表达的研究. 重庆医科大学学报 2006; 31: 824-891
 - 27 张喜娟, 严祥, 孙少华, 陈明, 尹红, 王薇. 糖尿病大鼠胃动力变化与胃血管变化的关系. 中国老年学杂志 2011; 31: 2260-2262
 - 28 Osinski MA, Brown DR. Orphanin FQ/nociceptin: a novel neuromodulator of gastrointestinal function? *Peptides* 2000; 21: 999-1005 [PMID: 10998534 DOI: 10.1016/S0196-9781(00)00240-0]
 - 29 张新华, 严祥, 赵丽, 陈明, 刘纯, 李艳芬. 孤啡肽对DGP胃动力的影响. 第四军医大学学报 2008; 29: 822-825
 - 30 Choi KM, Kashyap PC, Dutta N, Stoltz GJ, Ordog T, Shea Donohue T, Bauer AJ, Linden DR, Szurszewski JH, Gibbons SJ, Farrugia G. CD206-positive M2 macrophages that express heme oxygenase-1 protect against diabetic gastroparesis in mice. *Gastroenterology* 2010; 138: 2399-2409, 2409.e1 [PMID: 20178793 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.02.014]
 - 31 Ordög T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000; 49: 1731-1739 [PMID: 11016458 DOI: 10.2337/diabetes.49.10.1731]
 - 32 Crowell MD, Mathis C, Schettler VA, Yunus T, Lacy BE. The effects of tegaserod, a 5-HT receptor agonist, on gastric emptying in a murine model of diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 738-743 [PMID: 16185313 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00681.x]
 - 33 Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, Stoltz GJ, Lurken MS, Ordog T, Szurszewski JH, Farrugia G. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2055-2064, 2064.e1-e2 [PMID: 18926825 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.003]
 - 34 Asakawa A, Inui A, Ueno N, Makino S, Uemoto M, Fujino MA, Kasuga M. Ob/ob mice as a model of delayed gastric emptying. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 27-28 [PMID: 12505753 DOI: 10.1016/S1056-8727(02)00198-8]
 - 35 Onoma M, Ozaki K, Yogo K, Monnai M, Muramatsu H, Kamei K, Kawabe Y, Hayashi S, Shiga T, Matsuo S, Suzuki M, Itoh Z, Omura S, Takanashi H. Mitomycin (GM-611), an orally active motilin receptor agonist, improves delayed gastric emptying in a canine model of diabetic gastroparesis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 788-796 [PMID: 18346169 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.04924.x]
 - 36 杨敏, 房殿春, 龙庆林, 隋建峰, 李前伟, 孙念绪, 甘露. 胃起搏对胃动力紊乱犬胃排空及胃肌电活动的影响. 中华消化杂志 2003; 23: 267-270
 - 37 Takeda M, Mizutani Y, Yamano M, Tsukamoto K, Suzuki T. Gastric emptying in diabetic gastroparetic dogs: effects of SK-951, a novel prokinetic agent. *Pharmacology* 2001; 62: 23-28

- [PMID: 11150919 DOI: 10.1159/000056068]
- 38 张玉, 李昌祁, 冯佳庆, 戴红双, 张东友, 潘飒, 李秀莉, 黄晓玲, 王华, 张海梅, 刘春英. 四氧嘧啶联合饮食失节法诱导家兔糖尿病胃轻瘫模型探讨. *中国现代医生* 2008; 46: 36-37
 - 39 Ozaki K, Monnai M, Onoma M, Muramatsu H, Yogo K, Watanabe T, Oda Y, Katagiri K, Arakawa H, Itoh Z, Omura S, Takanashi H. Effects of mitemcinal (GM-611), an orally active erythromycin-derived prokinetic agent, on delayed gastric emptying and postprandial glucose in a new minipig model of diabetes. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 339-347 [PMID: 18413164 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2007.03.005]
 - 40 Bennink RJ, De Jonge WJ, Symonds EL, van den Wijngaard RM, Spijkerboer AL, Benninga MA, Boeckstaens GE. Validation of gastric-emptying scintigraphy of solids and liquids in mice using dedicated animal pinhole scintigraphy. *J Nucl Med* 2003; 44: 1099-1104 [PMID: 12843228]
 - 41 Symonds E, Butler R, Omari T. Noninvasive breath tests can detect alterations in gastric emptying in the mouse. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 341-344 [PMID: 12027874 DOI: 10.1046/j.1365-2362.2002.00991.x]
 - 42 Schoonjans R, Van Vlem B, Van Heddeghem N, Vandamme W, Vanholder R, Lameire N, Lefebvre R, De Vos M. The ¹³C-octanoic acid breath test: validation of a new noninvasive method of measuring gastric emptying in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 287-293 [PMID: 12061914 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2002.00334.x]
 - 43 Choi KM, Zhu J, Stoltz GJ, Vernino S, Camilleri M, Szurszewski JH, Gibbons SJ, Farrugia G. Determination of gastric emptying in nonobese diabetic mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1039-G1045 [PMID: 17884976 DOI: 10.1152/ajpgi.00317.2007]
 - 44 Parkman HP, Harris AD, Krevsky B, Urbain JL, Maurer AH, Fisher RS. Gastrointestinal motility and dysmotility: an update on techniques available for evaluation. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 869-892 [PMID: 7771415]
 - 45 张新华, 高峰, 严祥, 陈明, 刘纯. 中药单体氢溴酸槟榔碱对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动力的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 975-980
 - 46 Ando K, Takagi K. Solid gastric emptying mediated by the serotonin (5-HT)₃ receptor in mice is a simple marker to predict emesis. *J Toxicol Sci* 2011; 36: 23-29 [PMID: 21297338 DOI: 10.2131/jts.36.23]
 - 47 乔娴, 刘劲松, 吴汉妮, 侯晓华. 糖尿病大鼠胃肠运动障碍的实验研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 1998; 7: 242-244
 - 48 Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 82-88 [PMID: 22085818 DOI: 10.1038/ajg.2011.310]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡的制备及其在超声介导下对肝癌细胞生物效应的评价

葛建丽, 唐杰

背景资料
超声造影剂 (ultrasound contrast agent, UCA)除了应用于增强声学造影外, 目前已经广泛地应用于基因治疗、药物输送、溶栓溶栓及肿瘤治疗等领域, 并向纳米级和功能化方向发展。

葛建丽, 濮阳市油田总医院超声科 河南省濮阳市 457001
唐杰, 中国人民解放军总医院超声医学科 北京市 100853
葛建丽, 主治医师, 主要从事临床超声医学的研究。
作者贡献分布: 葛建丽负责论文研究的设计和论文写作、资料收集、实验研究等; 唐杰负责文章的审核、校对、指导等。
通讯作者: 唐杰, 教授, 主任医师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院超声医学科。
gejianli082@126.com
电话: 010-66887329
收稿日期: 2014-11-11 修回日期: 2014-12-06
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-05-08

Paclitaxel loaded polylactide-lecithin nanobubbles: Preparation and antitumor effect after ultrasound-mediated delivery

Jian-Li Ge, Jie Tang

Jian-Li Ge, Department of Ultrasound, Oilfield General Hospital of Puyang City, Puyang 457001, He'nan Province, China
Jie Tang, Department of Ultrasonic Medicine, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China
Correspondence to: Jie Tang, Professor, Chief Physician, Department of Ultrasonic Medicine, General Hospital of PLA, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. gejianli082@126.com
Received: 2014-11-11 Revised: 2014-12-06
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To prepare paclitaxel loaded polylactide-lecithin nanobubbles and assess their antitumor effect after ultrasound-mediated delivery.

METHODS: Paclitaxel-loaded polylactide

(PLA)-lecithin nano-scale bubbles were prepared using the modified ultrasonic double emulsion solvent evaporation technology (UDES). The impact of preparing ultrasonic time and lecithin content on chemical and physical properties of drug-loaded microbubbles (including drug load, particle size, morphology, *in vitro* release characteristics and encapsulation efficiency) was assessed. Then, the inhibitory effect of the bubbles after ultrasound-mediated delivery on H22 tumors in mice derived from human hepatoma cells was evaluated.

RESULTS: The obtained paclitaxel-loaded PLA-lecithin nano-scale bubbles had a relatively uniform size of around 615 nm, and the drug load rate was 8.26%. The drug entrapment efficiency could reach 90.90%. The drug was amorously dispersed in the shell of the bubble. The *in vitro* drug release test showed zero-order release and retained release, which could be speeded up by ultrasound. HepG2 cell only had a proliferation rate of 43.37% ± 3.23% when the paclitaxel concentration was at 10 µg/mL.

CONCLUSION: Ultrasound-mediated delivery of PLA-lecithin nanobubbles might have potential anticancer effects.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Polylactide-lecithin nanobubbles; Paclitaxel; Nano-scale bubble; Ultrasound contrast agent

同行评议者
毛高平, 教授, 中国人民解放军总医院

Ge JL, Tang J. Paclitaxel loaded polylactide-lecithin nanobubbles: Preparation and antitumor effect after ultrasound-mediated delivery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2098-2103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2098.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2098>

摘要

目的: 本文旨在了解在超声介导下载药微泡对肝癌的治疗作用。

方法: 我们的研究中以聚乳酸(poly lactic acid, PLA)和卵磷脂为药物载体, 以紫杉醇为模型药物, 通过冷冻干燥技术以及改良的超声复乳-溶剂挥发法制备载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡, 考察主要的制备参数: (1)超声时间对载药微泡理化特性(包括: 粒径、形态、载药量、包封率和超声介导下体外释药特性)的影响; (2)卵磷脂含量, 优化其制备最佳条件; 然后考察其对于人肝癌细胞的细胞毒性, 及其在超声介导下对荷瘤小鼠的抑瘤率和治疗效果。

结果: 在制备初乳和复乳过程中我们发现在超声时间均为100 s、PLA与卵磷脂质量比为250:50时可以制得较好的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡。其平均粒径为615 nm、内部为空心的纳米级微泡, 药物包封率可达90.90%±5.79%, 载药率可达到8.26%±0.53%, 紫杉醇以无定型状态分布在微泡的壳内; 其在体外药物释放具有零级释放、缓释以及在超声介导下加快药物释放的特点。并且在紫杉醇浓度为10 μg/mL时HepG2人肝癌细胞的增殖率仅为43.37%±3.23%。

结论: 相对于单纯的紫杉醇注射剂而言, 在超声介导下载药纳米级微泡注射剂可以提高抑瘤率并且还能减少对小鼠的不良反应。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 聚乳酸-卵磷脂; 紫杉醇; 纳米级微泡; 超声造影剂

核心提示: 本文结合本实验室以往的研究成果, 本文以聚乳酸为载体, 以紫杉醇为模型药物, 采用SPG(shirasu porous glass)膜乳化法制备出一定粒径、高载药量和包封率的缓释微泡, 并通过MTT细胞毒性实验和小鼠肝癌模型的体内抑瘤实验考察所得微泡本身以及采用联合超声协同作用的抑瘤效果。

葛建丽, 唐杰. 载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡的制备及其在超声介导下对肝癌细胞生物效应的评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2098-2103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2098.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2098>

0 引言

超声造影剂(ultrasound contrast agent, UCA)除了应用于影像学帮助诊断疾病以外, 目前还被广泛地应用于溶栓治疗、基因治疗、药物运送及肿瘤治疗等领域, 并向纳米级和功能化方向发展^[1-3]。由于超声波可以破坏载药微泡从而可以让微泡在特定的组织器官释放其包含的药物, 所以超声介导已经开创了药物靶向传递的新方法。目前既具有超声造影又具有载药功能的常规药物微泡平均粒径为2-5 μm, 不能透过血管到相应组织发挥作用, 而且其载药率相对较低; 而纳米级载药微泡由于其尺寸小因此具有极强的血管穿透力, 可穿过血管到达组织器官, 从而实现了血管外的靶向诊断与治疗^[4-6]。原发性肝癌是一种严重危害人类健康的疾病, 目前肝癌的治疗手段主要还是手术和化疗, 然而手术切除治愈率低易复发且对患者伤害比较大; 传统化疗由于没有器官及组织靶向性, 所以不良反应较大^[7,8]。因此, 寻找一种治疗效果好的, 组织器官靶向性好, 对正常组织伤害小的治疗方法显得尤为重要。近年来, 载药超声微泡已经引起了不少人的关注, 并且已经有不少学者载药微泡联合超声治疗肿瘤方面做出了一些研究成果^[9,10]。我们结合以往的研究成果, 以紫杉醇为模型药物选用聚乳酸为载体, 采用SPG(shirasu porous glass)膜乳化法制备出粒径均匀、载药量高和包封率高的缓释药物微泡, 通过小鼠肝癌模型的体内抑瘤实验和MTT细胞毒性实验考察制得的微泡本身以及在采用联合超声协同作用下的对肝癌细胞的抑制作用。

1 材料和方法

1.1 材料 紫杉醇标准品(中国食品药品鉴定研究院, 批号100578-200401); 海藻糖(美国Amresco公司); 透析袋(MD77, 8000-14000, 北京索莱宝科技有限公司); 利福平标准品(中国食品药品鉴定研究院, 批号110757-200206); 吐温-80(美国Amresco公司); 聚乳酸(PLA, MW20000, 山东

■ 研发前沿

由于超声破坏载药微泡可使微泡在特定组织释放药物, 超声介导治疗开创了靶向药物传递的新途径。具有超声造影和载药双功能的常规微泡平均粒径为2-5 μm, 不能透过血管, 且载药率较低; 纳米级载药微泡由于其尺寸小而具有极强的穿透力, 可穿过血管内皮细胞间隙实现血管外的靶向诊断与治疗, 具有巨大的发展潜力。

■ 相关报道

原发性肝癌是威胁人类健康的重要疾病之一, 目前关于肝癌的治疗手段以手术切除和化疗为主, 然而手术切除治愈率低且易复发; 传统的化疗药物无靶向性, 不良反应较大。因此, 寻找更安全有效、靶向性高、不良反应小的治疗方法非常必要。

□ 创新亮点

我们通过技术创新, 制得粒径为 $60.5 \text{ nm} \pm 4.6 \text{ nm}$ 的INH-RFP-BSA-NPs, 以及得到载药量19.8%、包封率87.8%的紫杉醇, 载药量20.1%、包封率98%的利福平, 由此所获得的载药纳米粒的载药量和包封率均明显优于文献报道。

省医疗器械研究所); 牛血清白蛋白(BSA)(美国Amresco公司); 紫杉醇原料药(武汉富驰生物科技有限公司); 桂皮醛(上海楷洋生物技术有限公司, 批号Q0324); 甘露醇(上海楷洋生物技术有限公司); 磷酸二氢钠、三氯醋酸、磷酸二氢钾为分析纯; 试验用水为纯化水; 甲醇和乙腈为色谱纯。

1.2 方法

1.2.1 聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡的制备及表面测定: (1)水相的制备: 使用200 mL纯水将1.00 g牛血清白蛋白和0.40 g紫杉醇溶解, 并使用超声使二者充分溶解, 使之成为水相。将所得的水相分成4份; (2)有机相的制备: 用34 mL丙酮并借助磁力搅溶解0.16 g聚乳酸, 在聚乳酸充分溶解后向溶液中加入0.42 g利福平; 取400 μL 吐温-80缓慢滴加到34 mL无水乙醇中, 充分搅拌, 使其溶解; 把获得的吐温-80溶液在充分搅拌下加入先前制备得到的利福平溶液中; (3)制备纳米微粒注射液: 在磁力搅拌下向50 mL水相中缓慢滴加入有机相17 mL, 为使得两者可以充分互溶, 在滴加完毕后再继续磁力搅拌10 min。充分搅拌后, 将所得溶液在避光下放于通风橱内, 使有机溶剂完全挥发, 从而制得半透明砖红色的纳米液。最后将2%(质量体积比)甘露醇和3%(质量体积比)海藻糖加入制得的上述纳米液, 在 $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ ~ $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻干燥后, 获得分散性好的白蛋白纳米微粒粉末。

1.2.2 微观形态观察及粒径测定: 将微泡分散液加蒸馏水稀释50倍后, 应用NICOMPTM380亚微粒径分析仪测定粒径分布及大小。取适量纳米微粒粉末滴至铜筛网上, 用2%磷钨酸染色, 然后在室温下放置。直至形成薄膜后使用透射电镜观察其形态, 并拍摄照片。

1.2.3 在体外状态下载药微泡对人肝癌细胞的细胞毒性测定: 使用MTT法检测FFC对HepG2细胞增殖的抑制作用, 选取对数生长期的HepG2细胞, 用完全培养基将细胞稀释成为 $1 \times 10^5/\text{mL}$ 细胞悬液, 加入96孔板中, 每孔100 μL 。在培养箱培养24 h后, 分别加入不同浓度的载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡10 μL , 使得各孔载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡终浓度分别为1、2、5、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 阴性对照组加入紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡。每组设定5个平行孔, 各组细胞分别在培养

箱培养24、36、48 h, 在孵育结束后每孔加入MTT(5 mg/mL)10 μL , 再继续培养4 h, 弃去培养基, 每孔分别加入150 μL 二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO), 然后震荡15 min, 使用酶标仪490 nm测定在参考波长620 nm下测定每孔光密度(A)值, 并计算FFC对细胞增殖的抑制率。抑制率(%) = $(1 - \text{实验组}A / \text{对照组}A) \times 100\%$ 。

1.2.4 在超声介下载药纳米级微泡对荷瘤小鼠的治疗效果和抑瘤率: 肝癌动物模型的建立: 用颈椎脱臼法处死BALB/c HGC-27荷瘤裸鼠, 然后剥离荷瘤鼠的肿瘤组织, 并去除坏死瘤组织, 筋膜以及结缔组织。将瘤组织剪成大约1 mm^3 大小的组织块, 将20号穿刺针塞入瘤组织, 并将瘤组织接种到25只BABL/c裸鼠的右腋下, 在约15 d后肿瘤长至约0.7 cm后, 测量肿瘤大小并将25只荷瘤鼠利用随机分组分成5组, 每组5只, 1组为生理盐水组作为阴性对照组, 2组为接受低剂量载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡治疗组(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 3组为接受中低剂量载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡治疗组(2 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 4组为接受中高剂量载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡治疗组(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 5组为接受高剂量载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡治疗组(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。所有的实验组动物均为隔天接受瘤内注射药物1次, 每次注射0.2 mL药物, 共处理4次, 观察荷瘤鼠生长状态, 在最后1次用药2 d后用颈椎脱臼法处死荷瘤鼠, 取下肿瘤组织, 并用电子天平称质量, 计算抑瘤率[抑瘤率(%) = $(\text{阴性对照组平均瘤质量} - \text{实验组平均瘤质量}) / \text{阴性对照组平均瘤质量} \times 100\%$]。

统计学处理 使用SPSS13.0统计软件进行统计数据处理, 结果以mean \pm SD表示, 各实验小组均数与阴性对照组比较用LSD-*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡表征的评价 白蛋白纳米粒外观为砖红色, 得到分散性较好的冻干粉末, 借助透射电镜可以观察到白蛋白纳米微粒的大小均匀, 粒径较为一致, 互不黏连, 所有纳米颗粒表面光滑, 无突起及毛糙, 外观圆整。通过激光衍射粒度分析仪测定, 纳米微粒粒径分布范围窄, 微粒粒径为 $60.5 \text{ nm} \pm 4.6 \text{ nm}$, 粒径大小波动在30-110 nm之间。具体图像如图1。

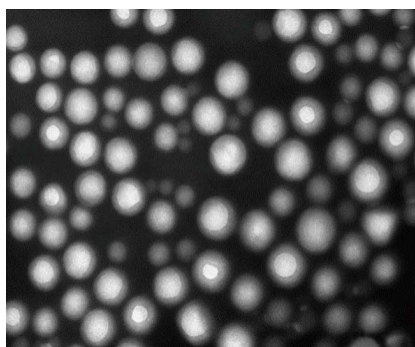


图 1 聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡在透射电镜下放大不同倍数后的结构($\times 2000$).

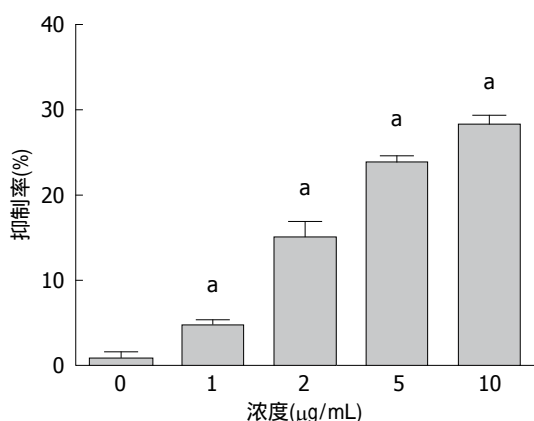


图 2 不同浓度的载药微泡对肝癌细胞增殖抑制率的影响。 $^*P<0.05$ vs 对照组。

2.2 载药微泡对人肝癌细胞增殖的抑制作用评价 通过对人肝癌细胞HepG2细胞给予不同浓度的载药微泡处理后, 现将对细胞的抑制率经计算后发现在添加不同浓度载药微泡处理后, 肝癌细胞增殖能力受到不同程度的抑制, 在载药微泡浓度为 $10 \mu\text{g/mL}$ 时达到抑制能力达到最大($48.0\% \pm 2.2\%$)。各浓度载药微泡处理组人肝癌细胞增殖抑制率如图2显示。

2.3 在超声介导下载药微泡对荷瘤小鼠的治疗效果和抑瘤率的评价 同对照组比较后发现, 在接受不同浓度载药微泡治疗后, 小鼠接种的肿瘤大小均有不同程度的减小, 这表明载药微泡在不同浓度下对肿瘤生长均有抑制作用, 当给药浓度为 $10 \mu\text{g/mL}$ 时, 抑制作用达到最大, 对肿瘤的抑制率达到45%左右, 达到此浓度后再加大给药剂量对肿瘤的抑制率改变不大。具体各组抑制率情况如图3。

3 讨论

合格的纳米药须要兼备较高的包封率和载

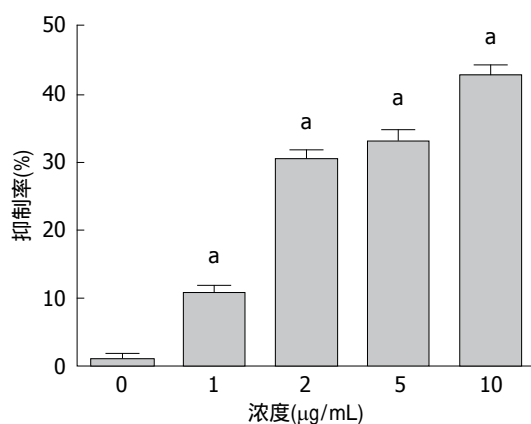


图 3 载药微泡对荷瘤鼠的肿瘤组织肝癌模型小鼠肿瘤的抑制率。 $^*P<0.05$ vs 对照组。

药量, 因此我们需要对制备载药微泡的技术条件进行优化以达到所得的载药微泡可以达到较高水准的目的。有文献提示, 有学者通过改良后的自乳化-溶剂蒸发法制得了具有较高包封率的载利福平聚乳酸-羟基乙酸共聚物的纳米微粒, 其粒径为 128 nm , 包封率 65.84% , 虽然制得的利福平具有较高的包封率^[11], 但是其载药量仅为 3.78% , 还比较低, 难以起到治疗结核病的功效。现在我们在先前研究基础上对原有的方法进行了改良和优化。我们选用聚乳酸和白蛋白两种物质共同来作为载药基质。有机相则创新地选用了无水乙醇和丙酮, 因为他们可以和水互溶。不仅如此, 我们还调整了原有方法中中加入溶剂丙酮与无水乙醇的次序: 我们先将利用丙酮溶解聚乳酸, 待丙酮完全将PLA溶解以后, 再向丙酮中加入利福平^[12]。同时我们为了能够提高利福平的载药量, 我们将吐温-80($0.1\%, \text{V/V}$)引入到体系中, 把他加入到无水乙醇中, 然后再向丙酮中加入这种无水乙醇和吐温-80混合液。通过技术的优化, 我们的到了粒径更大 $60.5 \text{ nm} \pm 4.6 \text{ nm}$, 封包率和载药量更高的异烟肼-利福平-牛血清蛋白-囊泡(isonicotinic acid hydrazide-rifampicin-bovine serum albumin-vesicle, INH-RFP-BSA), 载药量包封率分别达到了 20.1% 、 98.0% 。而通过这种方法制得的紫杉醇纳米微粒的载药量和包封率也分别达到了 19.8% 、 87.8% 。通过这种方式得到的药品可以更好地应用于治疗疾病^[13,14]。

绝大部分的纳米级药物, 因为选择的载体及制备方法的差异, 其粒径差异较大, 文献报

应用要点

本文结合本实验室以往的研究成果, 本文以聚乳酸为载体, 以紫杉醇为模型药物, 采用SPG膜乳化法制备出一定粒径、高载药量和包封率的缓释微泡, 并通过MTT细胞毒性实验和小鼠肝癌模型的体内抑瘤实验考察所得微泡本身以及采用联合超声协同作用的抑瘤效果。

□名词解释

超声造影剂: 是指应用于超声成像中以增强图像对比度的物质。多为微米量级粒径的有包膜的微气泡, 由静脉注射进入血液, 用来达到增强超声波的反射强度的目的, 从而得以实现超声造影成像的目的。

道采用原有方法制备的INH-RFP-BSA-NPs, 大多为粒径在186-290 nm之间的纳米粒^[15]。由于粒径<5 μm的微粒在通过肺循环的时候容易被血管内皮摄取, 而当粒径<150 nm时, 纳米粒则因为具有穿越骨髓-血屏障的能力可以靶向分布于骨髓^[16,17]。所以通过原有方法制得的载药微粒虽然封包率高, 但是由于无法透过血骨髓屏障而无法治疗骨关节结核病。但是我们改良后方法制得的纳米微粒其粒径仅为60.5 nm±4.6 nm, 可以透过血骨髓屏障, 为应用与治疗骨关节结核打下了理论基础。

本研究中同时使用聚乳酸和白蛋白作为载药基质, 主要是由于以下的几点原因: (1)白蛋白分子具有空间网状空隙, 因此有了镶嵌药物的能力; (2)白蛋白这种载药基质还可以负载亲水性药物; (3)聚乳酸这种载药基质由于本生无抗原性不会引起过敏反应, 而且可以生物降解无毒性所以他被我们选为骨架材料。我们的研究证明了使用这两种载药基质可以将两种极性完全相反的药物(INH、RFP)同时包埋在一个微粒中为治疗结核病提供了新的思路。

我们制备的载药微粒其粒径较小(<150 nm)并且可以透过血-骨髓屏障, 并且在体外研究中显示, 载紫杉醇微粒体外释药时间可达144 h以上, 载利福平微粒体外释放也达到了120 h。体内药物释放显示本纳米微粒中INH、RFP的 C_{max} <普通制剂, 而半衰期($t_{1/2\alpha}$)、平均驻留时间也远大于普通制剂。给药后纳米微粒组INH的血药浓度更加相对稳定, 给药后120 h仍能检测到药物在血液中的存在; 其RFP的血药浓度也相对更稳定, 药物浓度曲线下降较缓慢, 给药后48 h仍能检测到。而对照组的INH血药浓度下降更快速, 给药后24 h即检测不到血液中药物的存在; RFP血药浓度也迅速下降, 给药12 h即检测不到血液中药物存在。这显示了本纳米药微粒的缓释特性比较好, 已经超越了现有的口服抗结核药物。

4 参考文献

- 1 Ke H, Wang J, Dai Z, Jin Y, Qu E, Xing Z, Guo C, Yue X, Liu J. Gold-nanoshelled microcapsules: a theranostic agent for ultrasound contrast imaging and photothermal therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2011; 50: 3017-3021 [PMID: 21404389 DOI: 10.1002/anie.201008286]

- 2 Liu P, Wang X, Zhou S, Hua X, Liu Z, Gao Y. Effects of a novel ultrasound contrast agent with long persistence on right ventricular pressure: Comparison with SonoVue. *Ultrasonics* 2011; 51: 210-214 [PMID: 20825961 DOI: 10.1016/j.ultras.2010.07.008]
- 3 Klibanov AL. Microbubble contrast agents: targeted ultrasound imaging and ultrasound-assisted drug-delivery applications. *Invest Radiol* 2006; 41: 354-362 [PMID: 16481920]
- 4 Pochon S, Tardy I, Bussat P, Bettinger T, Brochot J, von Wronski M, Passantino L, Schneider M. BR55: a lipopeptide-based VEGFR2-targeted ultrasound contrast agent for molecular imaging of angiogenesis. *Invest Radiol* 2010; 45: 89-95 [PMID: 20027118 DOI: 0.1097/RLI.0b013e3181c5927c]
- 5 Anderson CR, Hu X, Zhang H, Tlaxca J, Declèves AE, Houghtaling R, Sharma K, Lawrence M, Ferrara KW, Rychak JJ. Ultrasound molecular imaging of tumor angiogenesis with an integrin targeted microbubble contrast agent. *Invest Radiol* 2011; 46: 215-224 [PMID: 21343825 DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182034fed]
- 6 Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54: 463-471 [PMID: 21538440 DOI: 10.1002/hep.24397]
- 7 Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, Hohmeyer A, Gereke M, Rudalska R, Potapova A, Iken M, Vucur M, Weiss S, Heikenwalder M, Khan S, Gil J, Bruder D, Manns M, Schirmacher P, Tacke F, Ott M, Luedde T, Longerich T, Kubicka S, Zender L. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature* 2011; 479: 547-551 [PMID: 22080947 DOI: 10.1038/nature10599]
- 8 康娟, 吴小翎, 张勇, 冉海涛, 王志刚. 载多西紫杉醇脂质微泡联合超声靶向微泡破裂对兔VX2肝癌微血管的作用. *中国介入影像与治疗学* 2011; 8: 431-434
- 9 李蓉, 周琦, 王志刚, 伍星, 黄海洋. 超声联合载药微泡对卵巢癌移植瘤的抑瘤作用及对P53, VEGF表达的影响. *中国超声医学杂志* 2010; 26: 500-503
- 10 蔡鑫君, 徐颖颖, 李范珠, 叶晓莉. 利福平聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒的成型工艺及制剂学性质分析. *中国临床药理学杂志* 2012; 21: 210-213
- 11 丁小力, 王自立, 戈朝晖, 王文萍, 马小明, 牛宁奎, 李平, 杨小英. 载异烟肼利福平聚乳酸纳米粒的制备及体外释药. *中国组织工程研究* 2012; 16: 2909-2912
- 12 Ahmad Z, Pandey R, Sharma S, Khuller GK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic behaviour of antitubercular drugs encapsulated in alginate nanoparticles at two doses. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 409-416 [PMID: 16624533]
- 13 Booysen LL, Kalombo L, Brooks E, Hansen R, Gilliland J, Gruppo V, Lungenhofer P, Semete-Makokotela B, Swai HS, Kotze AF, Lenaerts A, du Plessis LH. In vivo/in vitro pharmacokinetic and pharmacodynamic study of spray-dried poly-(dl-lactic-co-glycolic) acid nanoparticles encapsulating rifampicin and isoniazid. *Int J Pharm* 2013; 444: 10-17 [PMID: 23357255 DOI: 10.1016/j.jpharm.2013.05.008]

- 10.1016/j.ijpharm.2013.01.038]
- 14 Pandey R, Sharma A, Zahoor A, Sharma S, Khuller GK, Prasad B. Poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticle-based inhalable sustained drug delivery system for experimental tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 981-986 [PMID: 14613962]
- 15 忻志鸣, 叶根深. 纳米粒制剂研究进展. 中国药业 2009; 19: 15-17
- 16 张阳德. 纳米药理学. 北京: 化学工业出版社, 2006: 28-29
- 17 Murakami H, Kobayashi M, Takeuchi H, Kawashima Y. Preparation of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method. *Int J Pharm* 1999; 187: 143-152 [PMID: 10502620]

□ 同行评价
本文选题较新颖, 设计合理, 载药微泡制备技术上有一定创新, 对超声介导的靶向药物治疗具有临床参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•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; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[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.

母婴分离大鼠血浆nesfatin-1与内脏敏感性的关系

周小平, 黄琳, 李学良, 林琳

□背景资料

内脏高敏感性是肠易激综合征的重要发病因素, 新生儿母婴分离可诱导大鼠成年后的内脏高敏感性。Nesfatin-1参与了应激反应过程。目前为止, 尚未有关于新生儿母婴分离对血浆nesfatin-1的影响及其与内脏敏感性的相关性的报道。

周小平, 黄琳, 李学良, 林琳, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

周小平, 主要从事消化科胃酸分泌及胃肠动力方向的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81070308

作者贡献分布: 课题设计由周小平、李学良及林琳完成; 研究过程由周小平与黄琳完成; 研究所用试剂及分析工具由李学良提供; 数据分析由周小平与黄琳完成; 本论文写作由周小平与李学良完成。

通讯作者: 李学良, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科。

ligakur@aliyun.com

电话: 025-83718836

收稿日期: 2015-03-04 修回日期: 2015-03-20

接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-05-08

Effect of neonatal maternal separation on serum level of nesfatin-1 in rats

Xiao-Ping Zhou, Lin Huang, Xue-Liang Li, Lin Lin

Xiao-Ping Zhou, Lin Huang, Xue-Liang Li, Lin Lin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81070308

Correspondence to: Xue-Liang Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ligakur@aliyun.com

Received: 2015-03-04 Revised: 2015-03-20

Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To explore the effect of neonatal maternal separation on the concentration of serum nesfatin-1 in rats.

METHODS: Newborn male Sprague-Dawley rats were randomly divided into either

a maternal separation group or a control group. Rats in the maternal separation group received maternal separation from postnatal days 2-15. At the 8th postnatal week, the abdominal withdrawal reflex (AWR) and electromyographic (EMG) amplitude of the external oblique muscle in response to graded colorectal distension (CRD) were examined. The levels of serum nesfatin-1 and glucocorticoid were detected using ELISA.

RESULTS: At the 8th postnatal week, the body weight of rats in the maternal separation group was significantly lower than that in the normal control group. The levels of serum nesfatin-1 and glucocorticoid in maternal separation group were statistically higher than those in the control group. The level of glucocorticoid was positively correlated with serum nesfatin-1 level. When the balloon pressure was set at 40, 60 and 80 mmHg, AWR score and EMG amplitude in the maternal separation group were significantly higher than those in the normal control group. AWR score and EMG amplitude in the maternal separation group were positively correlated with the level of serum nesfatin-1.

CONCLUSION: Rats subjected to maternal separation showed a higher AWR score and EMG amplitude, as well as elevated levels of serum nesfatin-1. Visceral hypersensitivity induced by neonatal maternal separation may be associated with elevated level of serum nesfatin-1.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

□同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属医院消化内科

Key Words: Irritable bowel syndrome; Visceral hypersensitivity; Maternal separation; Nesfatin-1

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2104.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2104>

Zhou XP, Huang L, Li XL, Lin L. Effect of neonatal maternal separation on serum level of nesfatin-1 in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2104-2110
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2104.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2104>

摘要

目的: 探讨新生期母婴分离对成年大鼠血浆nesfatin-1的影响及其与大鼠内脏敏感性的关系。

方法: 新生♂SD大鼠随机分为母婴分离组和正常组。母婴分离组大鼠自出生后第2-15天, 每天上午8:00-11:00将幼鼠与母鼠分开, 其余时间与母鼠共笼饲养, 正常组幼鼠不做处理。第8周时, 大鼠接受结肠扩张(colorectal distension, CRD), 检测腹壁撤退反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)和腹外斜肌放电活动(electromyographic, EMG), ELISA法检测血浆nesfatin-1和糖皮质激素(glucocorticoid, GC)水平。

结果: 第8周时, 母婴分离大鼠的体质量明显低于正常对照组。母婴分离大鼠血浆nesfatin-1、GC水平均明显高于正常大鼠, 且血浆nesfatin-1水平与GC水平呈正相关。当CRD压力为40、60和80 mmHg时, 母婴分离大鼠的AWR评分和EMG曲线下面积均明显高于正常对照。并且母婴分离大鼠的AWR评分和EMG曲线下面积均与血浆nesfatin-1水平呈正相关关系。

结论: 新生期母婴分离诱导成年大鼠的内脏高敏感性和血浆nesfatin-1水平的升高。内脏高敏感性可能与血浆nesfatin-1水平的升高有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠易激综合征; 内脏高敏感; 母婴分离; Nesfatin-1

核心提示: 本研究通过母婴分离方法建立内脏高敏感大鼠模型, 发现母婴分离大鼠血浆nesfatin-1水平明显升高, 并且血浆nesfatin-1与大鼠的内脏敏感性呈正相关关系。

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(13): 2104-2110

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠疾病, 其特征是腹痛或腹部不适伴有排便习惯的改变, 但缺乏引起这些症状的器质性病变及生物学异常。到目前为止, IBS的发病机制不完全清楚。多种因素包括遗传因素、胃肠道动力异常、肠道黏膜的低度炎症、内脏高敏感性、脊髓感觉传入神经功能异常以及脑-肠轴功能失调等均参与了IBS的发病过程^[1-3]。内脏高敏感性是指内脏组织对各种刺激的敏感性增加。近年来, 有学者将内脏高敏感性作为IBS的生物学标记, 其在IBS的发生发展过程中具有重要的作用^[4]。他的形成包含了中枢和外周机制。

应激在IBS的发生发展中的作用已经得到广泛证实, 既可以导致IBS的发生也可以加重IBS患者的症状; 幼年时期有过精神创伤史的人, 其发生IBS的几率明显增加。促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing factor, CRF)在IBS内脏高敏感的发生发展过程中具有重要作用^[5]。研究^[6]发现, IBS患者存在下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA轴)的功能异常。

Nesfatin-1是2006年由日本学者新发现的一种摄食调节肽, 他是由核组蛋白2(nucleobindin-2, NUCB2)在激素原转化酶的作用下裂解而来的包含第1-82位的氨基酸残基构成的蛋白分子片段, 在中枢, nesfatin-1主要分布于一些与摄食调节相关的神经核团, 比如下丘脑室旁核、孤束核以及蓝斑等^[7,8]。中枢nesfatin-1可呈剂量依赖性的降低大鼠体质量^[7]。此外, nesfatin-1还参与了应激调节过程, 有文献报道, nesfatin-1可能激活大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)^[9]。第三脑室内注射nesfatin-1增加大鼠的焦虑和恐惧行为^[10]。另有文献^[11]报道, 束缚应激可增加下丘脑视上核、视旁核、孤束核、蓝斑等核团的nesfatin-1免疫阳性细胞数。在下丘脑中, nesfatin-1与CRF共表达^[12], 并且可使下丘脑CRF神经元发生去极化^[13]; 以上结果均提示nesfatin-1在应激反应过程中有重要作用。

我们的前期研究^[14]发现, 在结直肠灌肠

研究前沿

内脏高敏感是肠易激综合征的重要病理生理学基础; nesfatin-1是2006年新发现的摄食调节肽, 参与了应激反应过程, 并且可以激活下丘脑-垂体-肾上腺轴; 目前关于nesfatin-1对大鼠内脏敏感性的影响及机制的研究较少。

□ 相关报道

目前关于nesfatin-1与大鼠内脏敏感性的研究较少, 本课题组的前期实验采用醋酸灌肠法造的内脏高敏感大鼠模型, 结果发现nesfatin-1可能通过中枢CRF-CRFR途径影响大鼠的内脏敏感性。

所致IBS内脏高敏感大鼠模型中, 侧脑室注射抗nesfatin-1(anti-nesfatin-1/NUCB2)抗体可明显降低模型鼠的AWR评分以及EMG曲线下面积, 并证实nesfatin-1可能通过CRF/CRFR1途径参与了内脏高敏感的发生。众所周知, 应激在IBS的发生发展中具有重要的作用, 精神心理应激亦是内脏高敏感发生的重要因素之一。新生儿经过母婴分离处理的大鼠, 成年后可表现为内脏高敏感。那么新生儿母婴分离对大鼠血浆nesfatin-1有何影响? 其是否与大鼠的内脏敏感性有关? 本研究主要探讨新生儿母婴分离对血浆nesfatin-1及HPA轴的影响及血浆nesfatin-1与大鼠内脏敏感性的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 健康初产Sprague-Dawley(SD)孕大鼠[南京医科大学实验动物中心, 合格证号: scxk(苏)2008-0004]在明暗各12 h(6:00-18:00)周期, 温度21℃-23℃, 湿度60%的室温环境中饲养, 大鼠自由饮食及饮水。分娩后, 根据新生大鼠的肛门距尿道的距离来判断大鼠的性别, 因♂大鼠对各种刺激的耐受性及反应性较好, 故本实验剔除♀大鼠。PowerLab电生理记录分析仪、ML132生物电放大器(澳大利亚AD公司)。Nesfatin-1ELISA试剂盒(美国Phoenix Pharmaceuticals公司)、糖皮质激素(glucocorticoid, GC)ELISA试剂盒(美国RD公司)。

1.2 方法

1.2.1 母婴分离: 参考文献中母婴分离方法^[15], 新生♂SD大鼠随机分成母婴分离组(maternal separation, MS)和正常对照组。MS组大鼠, 从出生后第2-16天, 每天早晨8:00-11:00将幼鼠置于单独的老鼠笼内, 每天与母鼠分离3 h。对照组不与母鼠分离, 其余处理与母婴分离组一致。第16天以后, 两组大鼠均与母鼠共同饲养至第22天断奶, 待大鼠成年后(第8周)进行下一步实验。

1.2.2 内脏敏感性的检测: 通过检测腹部撤退反射(abdominal withdrawal reflex, WAR)评分和腹外斜肌肌电活动(electromyographic, EMG)来反映大鼠的内脏敏感性。依据文献中介绍的方法^[16], 大鼠用乙醚轻微麻醉后, 将自制的橡胶球囊(约5 cm长)通过肛门插入到直

肠和降结肠, 将球囊末端用医用胶布固定于大鼠尾巴根部。通过观察不同的结肠扩张(colorectal distension, CRD)压力(20、40、60、80 mmHg)的刺激下大鼠的AWR评分。CRD刺激时, 每个压力持续20 s, 重复3次, 每次之间间隔2 min。AWR的评分标准如下: 1分: CRD刺激时, 无任何反应或仅有头部活动增多; 2分: 腹部肌肉收缩; 3分: 腹部收缩并抬离桌面; 4分: 腹部肌肉明显收缩使身体呈弓形抬起。

用PowerLab电生理记录分析仪和ML132生物电放大器记录在不同压力(20、40、60、80 mmHg)下大鼠腹外斜肌的放电活动(参数设置: 高频滤过3 kHz, 时间常数0.001 s, 采样频率为40 Hz, 灵敏度500 μV, 走纸速度200 ms/div)^[17]。

1.2.3 血浆nesfatin-1和GC检测: 乙醚轻微麻醉大鼠, 内眦静脉采血约1 mL。将新采的血离心(3000 r/min, 15 min)后取上清, 放于-80℃冰箱保存, 按照ELISA试剂盒说明书检测大鼠血浆nesfatin-1和GC的含量。每组样品和标准品重复检测两次取平均值, 浓度均以ng/mL表示。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件处理, 所用数据以mean±SD表示, 大鼠AWR评分采用Mann-Whitney秩和检验, EMG数据采用重复测量方差分析, 两组间的其他比较采用独立样本的t检验, 相关性分析采用一般线性回归分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠体质量 在大鼠出生后第20天和第8周分别称其体质量, 观察两组大鼠之间体质量的差别。结果发现, 出生后20 d, 经过母婴分离处理的大鼠的体质量与正常大鼠相比差异无统计学意义(正常组 vs 模型组: 38.76 g±2.38 g vs 36.35 g±3.49 g), 但是在第8周时, 母婴分离组大鼠的体质量明显低于正常大鼠(正常组 vs 模型组: 309.84 g±5.01 g vs 289.76 g±9.46 g, P<0.01)。

2.2 大鼠内脏敏感性检测

2.2.1 AWR评分: CRD压力为20 mmHg时, 母婴分离大鼠的AWR评分与正常对照组相比无差别。但在扩张压力为40、60和80 mmHg时, 母婴分离大鼠的AWR评分显著高于正常对照组

表 1 结直肠扩张时两组大鼠的AWR评分 ($n = 9$, mean \pm SD, 分)

分组	20 mmHg	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg
对照组	0.89 \pm 0.29	2.18 \pm 0.24	2.89 \pm 0.29	3.33 \pm 0.41
母婴分离组	1.05 \pm 0.38	2.71 \pm 0.39 ^a	3.37 \pm 0.26 ^a	3.78 \pm 0.24 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组. AWR: 腹部撤退反射.表 2 结直肠扩张时两组大鼠的EMG曲线下面积 ($n = 9$, mean \pm SD)

分组	20 mmHg	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg
对照组	108.90 \pm 25.59	131.60 \pm 25.34	222.24 \pm 38.48	294.72 \pm 49.34
母婴分离组	135.80 \pm 25.06	192.41 \pm 36.85 ^a	330.18 \pm 52.97 ^a	413.30 \pm 76.02 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组. EMG: 腹外斜肌肌电活动. $(P < 0.05)$ (表1).

2.2.2 EMG曲线下面积: 在CRD压力为20 mmHg时, 母婴分离组大鼠的EMG曲线下面积与正常对照组没有明显差别. 在压力为40、60和80 mmHg时, 母婴分离大鼠的EMG曲线下面积明显高于正常对照组($P < 0.05$)(表2).

2.3 血浆nesfatin-1及GC水平 母婴分离大鼠血浆nesfatin-1水平明显高于正常大鼠($89.32 \text{ pg/mL} \pm 1.77 \text{ pg/mL}$ vs $80.33 \text{ pg/mL} \pm 5.22 \text{ pg/mL}$, $P = 0.0015$). 与正常对照组大鼠相比, 母婴分离大鼠血浆GC水平明显升高($130.2 \text{ pg/mL} \pm 8.64 \text{ pg/mL}$ vs $90.44 \text{ pg/mL} \pm 5.79 \text{ pg/mL}$, $P < 0.0001$).

2.4 相关性分析 血浆GC水平与nesfatin-1水平之间呈正相关关系($r = 0.807$, $P = 0.015$)(图1A). 母婴分离大鼠血浆nesfatin-1水平与CRD刺激压力为40、60、80 mmHg时的AWR评分呈正相关(40 mmHg: $r = 0.786$, $P = 0.012$; 60 mmHg: $r = 0.833$, $P = 0.005$; 80 mmHg: $r = 0.759$, $P = 0.0178$)(图1B-D). CRD压力为40、60、80 mmHg时, 母婴分离大鼠血浆nesfatin-1水平与大鼠EMG曲线下面积呈正相关(40 mmHg: $r = 0.795$, $P = 0.011$; 60 mmHg: $r = 0.951$, $P < 0.0001$; 80 mmHg: $r = 0.855$, $P = 0.0033$)(图1E-G).

3 讨论

本研究发现, 新生期经过母婴分离处理的大鼠, 成年后其体质量明显低于正常大鼠、内脏敏感性增加、血浆nesfatin-1及GC水平明显升高;

并且在CRD压力为40、60和80 mmHg时, 血浆nesfatin-1水平与大鼠的AWR评分及EMG曲线下面积均呈正相关关系. 提示早期母婴分离可使血浆nesfatin-1水平升高, 并可能与大鼠的内脏高敏感性有关.

IBS是以腹痛或腹部不适为主要表现的功能性胃肠疾病, 其发病机制不完全清楚. 内脏高敏感作为其主要的发病机制之一近年来受到广泛关注^[18,19]. 多种因素参与了内脏高敏感的形成, 越来越多的研究提示, 早期的负性生活事件在内脏高敏感的发生发展过程中具有重要作用. 新生期母婴分离可导致成年大鼠内脏高敏感的发生, 这一结果已得到国内外研究^[15,20]的证实. 本研究通过新生期母婴分离处理的大鼠, 成年后接受CRD时AWR评分和EMG曲线下面积均明显高于正常对照组.

Nesfatin-1是2006年新发现的一种厌食肽, 在中枢神经系统和外周都有广泛的分布, nesfatin-1主要通过黑皮质激素途径及CRF途径抑制摄食, 可呈剂量依赖性的减少大鼠体质量的增加^[7,21]. 本研究发现, 母婴分离大鼠成年后的体质量要明显低于正常大鼠, 但血浆nesfatin-1水平要明显高于正常大鼠, 这可能与nesfatin-1的抑制摄食及降低体质量的增加有关. Nesfatin-1除了参与摄食调节之外, 还可以增加下丘脑CRF神经元c-Fos的表达, 第三脑室注射nesfatin-1可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 增加血浆皮质酮水平^[13,22]. 本研究发现, 母婴分离大鼠血浆GC水平升高, 且与nesfatin-1水平呈正相关关系. 应激是内脏高敏感的形成

创新点

本文章中, 首次探讨了母婴分离大鼠的血浆nesfatin-1水平, 通过检测血浆GC水平来提示下丘脑-垂体-肾上腺轴的状态, 探讨了血浆nesfatin-1水平与大鼠内脏敏感性之间的相关性.

应用要点

本研究旨在探讨nesfatin-1对大鼠内脏敏感性的影响, 为将来研究其可能的机制打下基础, 以期在将来为可能开发该物质相关药物用于IBS治疗提供理论基础。

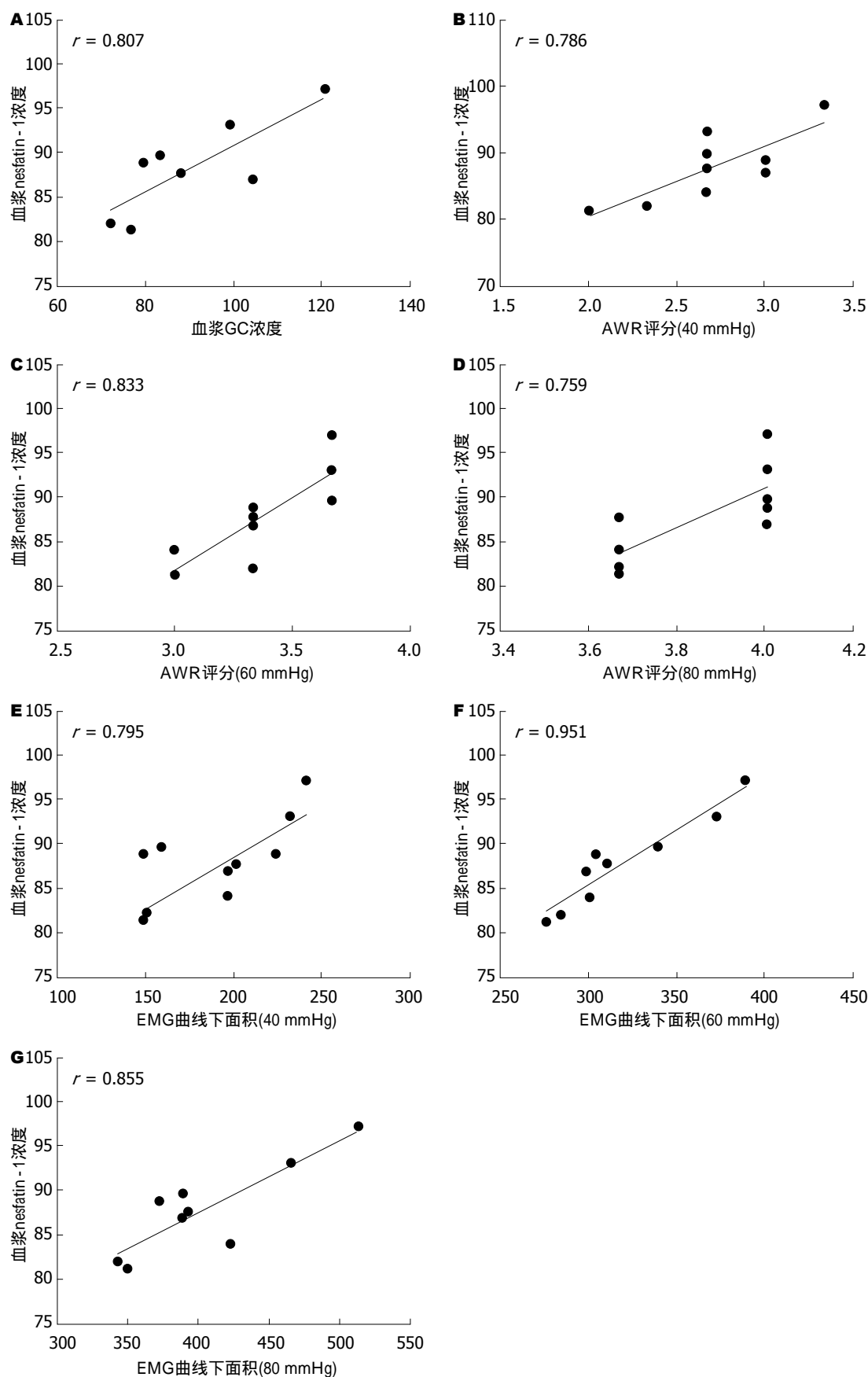


图 1 相关性分析。A: 血浆nesfatin-1浓度与血浆GC浓度的相关性; B: CRD压力为40 mmHg时, 血浆nesfatin-1浓度与AWR评分的相关性; C: CRD压力为60 mmHg时, 血浆nesfatin-1浓度与AWR评分的相关性; D: CRD压力为80 mmHg时, 血浆nesfatin-1浓度与AWR评分的相关性; E: CRD压力为40 mmHg时, 血浆nesfatin-1浓度与EMG曲线下面积的相

关性; F: CRD压力为60 mmHg时, 血浆nesfatin-1浓度与EMG曲线下面积的相关性; G: CRD压力为80 mmHg时, 血浆nesfatin-1浓度与EMG曲线下面积的相关性. WAR: 腹部撤退反射; EMG: 腹外斜肌肌电活动; CRD: 结直肠扩张; GC: 糖皮质激素.

成与症状加重的重要因素之一. 有研究^[23,24]报道, 应激可增加中枢nesfatin-1阳性细胞数, 但是关于早期负性生活事件等精神心理应激对nesfatin-1的影响方面的研究较少. 本研究发现, 新生期母婴分离大鼠的内脏敏感性明显增加, 血浆nesfatin-1水平显著高于正常大鼠, 并且血浆nesfatin-1水平与CRD刺激时的AWR评分与EMG曲线下面积均呈正相关, 提示血浆nesfatin-1水平的升高可能与大鼠的内脏高敏感的形成有关.

总之, 新生期母婴分离可诱导大鼠内脏高敏感的发生, 升高血浆nesfatin-1水平, 且nesfatin-1水平的升高可能与母婴分离大鼠的内脏高敏感性有关.

4 参考文献

- Bengtson MB, Rønning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006; 55: 1754-1759 [PMID: 17008364]
- Fukudo S, Kanazawa M. Gene, environment, and brain-gut interactions in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 110-115 [PMID: 21443722 DOI: 10.1111/j.1440-1746]
- Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 2: 1-9 [PMID: 15335408]
- Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 40-52 [PMID: 7797041]
- Fukudo S, Saito K, Sagami Y, Kanazawa M. Can modulating corticotropin releasing hormone receptors alter visceral sensitivity? *Gut* 2006; 55: 146-148 [PMID: 16407379]
- Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, O'Mahony S, Shanahan F, Keeling PW. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006; 130: 304-311 [PMID: 16472586]
- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-712 [PMID: 17036007]
- Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology* 2007; 148: 5088-5094 [PMID: 17627999]
- Könczöl K, Bodnár I, Zelena D, Pintér O, Papp RS, Palkovits M, Nagy GM, Tóth ZE. Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Neurochem Int* 2010; 57: 189-197 [PMID: 20435076 DOI: 10.1016/j.neuint.2010.04.012]
- Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 201: 115-123 [PMID: 18670764 DOI: 10.1007/s00213-008-1252-2]
- Goebel M, Stengel A, Wang L, Taché Y. Restraint stress activates nesfatin-1-immunoreactive brain nuclei in rats. *Brain Res* 2009; 1300: 114-124 [PMID: 19733157 DOI: 10.1016/j.brainres.2009.08.082]
- Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 2008; 156: 563-579 [PMID: 18761059 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.054]
- Price CJ, Hoyda TD, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurones. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 245-250 [PMID: 18088358]
- Jia FY, Li XL, Li TN, Wu J, Xie BY, Lin L. Role of nesfatin-1 in a rat model of visceral hypersensitivity. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3487-3493 [PMID: 23801843 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3487]
- Gosselin RD, O'Connor RM, Tramullas M, Julio-Pieper M, Dinan TG, Cryan JF. Riluzole normalizes early-life stress-induced visceral hypersensitivity in rats: role of spinal glutamate reuptake mechanisms. *Gastroenterology* 2010; 138: 2418-2425 [PMID: 20226190 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.003]
- Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology* 2000; 119: 1276-1285 [PMID: 11054385]
- 王承党, 郑雪雁, 郑玮玮. 结肠黏膜低度炎症对大鼠内脏感觉的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1621-1625
- Xu D, Wu X, Grabauskas G, Owyang C. Butyrate-induced colonic hypersensitivity is mediated by mitogen-activated protein kinase activation in rat dorsal root ganglia. *Gut* 2013; 62: 1466-1474 [PMID: 22833396 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302260]
- Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M, Mayer EA, Poitras P, Serra J, Spiller RC. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 62-88 [PMID: 17280586]
- Coutinho SV, Plotsky PM, Sablad M, Miller JC, Zhou H, Bayati AI, McRoberts JA, Mayer EA. Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to viscerosomatic nociceptive

□ 同行评价

本文对母婴分离大鼠内脏敏感性进行研究, 结果证实新生期母婴分离诱导成年大鼠的内脏高敏感性, 血浆nesfatin-1水平升高可能是其机制之一, 对揭示IBS的发病机制具有一定意义.

- stimuli in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G307-G316 [PMID: 11804852]
- 21 Gotoh K, Masaki T, Chiba S, Ando H, Shimasaki T, Mitsutomi K, Fujiwara K, Katsuragi I, Kakuma T, Sakata T, Yoshimatsu H. Nesfatin-1, corticotropin-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and neuronal histamine interact in the hypothalamus to regulate feeding behavior. *J Neurochem* 2013; 124: 90-99 [PMID: 23106615 DOI: 10.1111/jnc.12066]
- 22 Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B, Takano E, Gantulga D, Iwasaki Y, Kurashina T, Onaka T, Dezaki K, Nakata M, Mori M, Yada T. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging* (Albany NY) 2010; 2: 775-784 [PMID: 20966530]
- 23 Xu L, Bloem B, Gaszner B, Roubos EW, Kozicz T. Stress-related changes in the activity of cocaine- and amphetamine-regulated transcript and nesfatin neurons in the midbrain non-preganglionic Edinger-Westphal nucleus in the rat. *Neuroscience* 2010; 170: 478-488 [PMID: 20638450 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.07.001]
- 24 Okere B, Xu L, Roubos EW, Sonetti D, Kozicz T. Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 in the mouse Edinger-Westphal nucleus. *Brain Res* 2010; 1317: 92-99 [PMID: 20043894 DOI: 10.1016/j.brainres.2009.12.053]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



泮托拉唑在防治老年患者经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床意义

赵金河, 卢钰

赵金河, 卢钰, 武汉市武昌医院心血管内科 湖北省武汉市 430063

赵金河, 副主任医师, 主要从事冠心病的相关研究.

作者贡献分布: 赵金河负责病历资料的收集及数据的分析; 赵金河与卢钰负责课题的设计和论文的写作.

通讯作者: 卢钰, 主治医师, 430063, 湖北省武汉市杨园街116号, 武汉市武昌医院心血管内科. zhaojinhe008@163.com

电话: 027-51153423

收稿日期: 2014-12-14 修回日期: 2015-03-05

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-05-08

Pantoprazole for prevention and treatment of gastrointestinal bleeding in elderly patients after percutaneous coronary intervention

Jin-He Zhao, Yu Lu

Jin-He Zhao, Yu Lu, Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Wuchang Hospital, Wuhan 430063, Hubei Province, China

Correspondence to: Yu Lu, Attending Physician, Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Wuchang Hospital, 116 Yangyuan Street, Wuhan 430063, Hubei Province, China. zhaojinhe008@163.com

Received: 2014-12-14 Revised: 2015-03-05

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To assess the effect of pantoprazole in the prevention and treatment of gastrointestinal bleeding in elderly patients after percutaneous coronary intervention (PCI).

METHODS: Three hundred elderly patients who underwent PCI for coronary heart disease from

May 2011 to May 2013 at Wuchang Hospital were randomly divided into a control group and an observation group. Both groups were given clopidogrel and aspirin antiplatelet therapy, and the observation group was additionally given pantoprazole. Gastrointestinal bleeding and gastrointestinal adverse reactions such as cardiovascular and cerebrovascular adverse events and platelet aggregation (PA) were compared for the two groups.

RESULTS: In the observation group, no patients developed gastrointestinal bleeding and 6 patients had gastrointestinal discomfort. In the control group, 14 patients developed gastrointestinal bleeding and 31 patients had gastrointestinal discomfort. The rates of gastrointestinal bleeding and gastrointestinal discomfort for the observation group were significantly lower than those for the control group ($P < 0.05$). After 1 wk of treatment, PA levels decreased significantly in both groups compared with the levels before treatment ($P < 0.05$). As time went on, PA levels decreased progressively. PA levels between the two groups at any time point did not differ significantly ($P > 0.05$). The incidence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events was 8.67% for patients in the observation group, slightly higher than 8% of the control group ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The application of pantoprazole after PCI reduces the incidence of gastrointestinal bleeding and gastrointestinal discomfort, and does not significantly affect the patient's PA or increase the incidence of cardiovascular and

背景资料

冠心病患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的围手术期以及术后,需常规行氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板抗血小板治疗,以此来预防支架内血栓的形成,降低老年患者PCI术后的心脑血管不良事件的发生率,但是却能增加患者术后消化道出血以及不适反应的发生率.

同行评议者

王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

研发前沿

我们通过给予行PCI的冠心病患者预防性应用泮托拉唑, 观察患者消化系出血和消化系不适的发生率以及治疗前后血小板聚集率(platelet aggregation, PA)情况, 为临床应用提供参考。

cerebrovascular adverse events.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Percutaneous coronary intervention; Gastrointestinal bleeding; Pantoprazole

Zhao JH, Lu Y. Pantoprazole for prevention and treatment of gastrointestinal bleeding in elderly patients after percutaneous coronary intervention. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2111-2115 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2111.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2111>

摘要

目的: 分析泮托拉唑在防治老年患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后并发上消化道出血的临床效果。

方法: 对在2011-05/2013-05于武昌医院住院的行PCI的300例老年冠心病患者, 随机分为给予氯吡格雷、阿司匹林抗血小板治疗的对照组, 和在对照组基础上口服泮托拉唑治疗的观察组, 然后将两组患者术后消化系出血、消化系不良反应等情况、心脑血管不良事件、血小板聚集率(platelet aggregation, PA)进行比较。

结果: 在观察组患者中, 未有患者出现消化系出血, 有6例患者出现消化系的不适, 对照组患者中, 有14例患者发生消化系出血, 31例患者出现消化系的不适, 观察组消化系出血以及消化系不适的发生率均低于对照组的患者, 组间差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗1 wk后的PA水平均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 并随着时间的延长, PA水平进行性下降, 但两组间各时间段的PA值比较, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$); 在观察组患者中, 心脑血管不良事件的发生率为8.67%, 稍高于对照组患者的8%, 但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 应用泮托拉唑可以降低PCI术后使用双联抗血小板治疗引起消化系出血以及消化系不适的发生率, 并且没有明显影响患者的PA, 并且没有增加患者发生心脑血管不良事件的发生率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 经皮冠状动脉介入术; 消化系出血; 泮托

拉唑

核心提示: 双联抗血小板的治疗方案明显增加了患者消化系发生出血的可能, 阿司匹林抑制胃黏膜上前列腺素的合成, 造成了胃黏膜的损伤, 氯吡格雷能够抑制血小板释放血管内皮生长因子, 延长了溃疡部位的愈合时间, 因而寻找预防经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention)术后消化系出血的方法, 有重要的临床意义。

赵金河, 卢钰. 泮托拉唑在防治老年患者经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2111-2115 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2111.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2111>

0 引言

冠心病患者皮冠状动脉介入术的围手术期以及术后, 需常规行氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板抗血小板治疗, 以此来预防支架内血栓的形成, 然而愈来愈多的临床研究发现, 上述两种药物虽然降低了老年患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的心脑血管不良事件的发生率, 但是却能增加患者术后消化系出血以及不适反应的发生率, 影响着患者的健康^[1]. 武昌医院在2011-05/2013-05对收治的行PCI双联抗血小板治疗的老年冠心病患者同时给予泮托拉唑的治疗方案, 取得了理想的治疗效果, 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2011-05/2013-05于武昌医院住院的行PCI的300例冠心病患者, 均与欧洲心脏病协会2010年制定的冠心病诊断标准^[2]相符合。所选患者均无肝功能及肾功能不全; 半年内均未有过脑卒中、消化系出血、外科手术史; 均无血液系统疾病、严重的心脏瓣膜疾病、恶性肿瘤肿瘤等疾病。将上述患者随机分为观察组和对照组, 每组分别150例患者; 观察组患者中, 男性85例, 女性65例, 患者年龄在57-76岁之间, 患者平均年龄61.5岁±6.3岁; 其中有21例患者并发高血压, 20例患者有血脂血症, 9例患者患有2型糖尿病; 对照组患者, 男性86例, 女性64例, 患者年龄在58-78岁, 患者平均年龄62.1岁±6.5岁; 其

相关报道

曹月娟等认为消化系发生出血是急性冠脉综合征患者在半年内死亡的独立因素。泮托拉唑是质子泵抑制剂, 能够抑制胃酸的分泌, 使胃内pH值增高, 从而降低胃蛋白酶的活性, 从而能有效的治疗消化系的溃疡, 另外, 胃内pH值的增高还可以激动胃黏膜的凝血机制, 从而促进血小板的聚集, 因此能够有效的预防消化系出血与溃疡的发生。

表 1 两组患者的一般情况比较 ($n = 150$)

分组	性别		年龄(岁)	高血压(n)	高脂血症(n)	2型糖尿病(n)
	男	女				
观察组	85	65	61.5 ± 6.3	21	20	9
对照组	86	64	62.1 ± 6.5	22	19	10
P 值	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

■ 创新盘点

我们通过给予行PCI的冠心病患者预防性应用泮托拉唑, 观察患者消化系出血和消化系不适的发生率以及治疗前后PA情况, 为临床用药提供参考。

表 2 两组患者消化系出血与消化系不适症状的对比 ($n = 150, n(\%)$)

分组	消化系出血			消化系不适
	轻度出血	重度出血	总计	
观察组	0(0)	0(0)	0(0)	6(4.00)
对照组	11(7.33)	3(2.0)	14(9.33)	31(20.67)
χ^2 值	11.41	3.03	14.65	19.26
P 值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

中有22例患者并发高血压, 19例患者有高脂血症, 10例患者患有2型糖尿病. 观察组与对照组患者的性别、年龄、伴发疾病等情况差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 如表1.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者在PCI前均给予阿司匹林(江苏平光制药有限公司生产)300 mg/d和氯吡格雷(浙江赛诺菲安万特制药有限公司生产)300 mg/d治疗; 在术后, 氯吡格雷的剂量改为75 mg/d, 服用12 mo后, 可停药, 在术后1 mo后, 阿司匹林剂量减至100 mg, 终身服药; 观察组在此基础上, 在行PCI之前口服泮托拉唑(吉林圣元药业有限公司生产), 每天40 mg, 1 mo后改为20 mg/d, 直至氯吡格雷停止服用; 对照组不口服泮托拉唑. 12 mo后, 将两组患者消化系出血以及消化系不适情况进行比较.

1.2.2 观察指标: 对两组患者进行12 mo的随访, (1)观察患者有无恶心呕吐、腹胀、腹痛等消化系不适的症状; (2)患者住院以及随访期间检测其血、尿、大便常规以及大便隐血, 计算两组患者消化系发生出血的几率, 轻度出血: 大便隐血检查阳性, 血红蛋白轻度减低; 重度出血: 血红蛋白低于50 g/L, 出现血压低的表现, 需要给予升压药物治疗, 甚至手术止血; (3)在患者使用阿司匹林和氯雷他定联合治疗前、治疗后1周以及随访的1、3、6、12 mo时, 测定血小板聚集率(platelet aggregation, PA); (4)

随访期间记录两组患者的心脑血管不良事件, 包括脑卒中、非致死性心肌梗死、紧急靶血管血运重建、死亡.

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, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 消化系出血与消化系不适症状的对比 在观察组患者中, 未有患者出现消化系出血, 有6例患者出现消化系的不适, 对照组患者中, 有14例患者发生消化系出血, 31例患者出现消化系的不适, 观察组消化系出血以及消化系不适的发生率均低于对照组的患者, 组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.2 两组患者不同时间段PA情况的比较 两组患者治疗1 wk后的PA水平均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 并随着时间的延长, PA水平进行性下降, 但两组间各时间段的PA值比较, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$)(表3).

2.3 两组患者心脑血管不良事件发生率的比较 在观察组患者中, 心脑血管不良事件的发生率为8.67%, 稍高于对照组的8%, 但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)(表4).

3 讨论

冠心病好发于老年人群, 该病的发生与发展, 是一个较为复杂的病理过程, 先后有过脂质学说、动脉血栓机化学说以及损伤反应假说等解释其发病机制, 其中血小板的活化是动脉粥样硬化形成以及发展中的一个重要环节^[3]. 大量研究证明, 阿司匹林可以通过抑制血小板的聚集而抑制动脉内粥样斑块的形成与发展^[4]; 氯吡格雷可以使斑块内的组成发生改变, 降低粥样斑块内的巨噬细胞和脂质, 而使平滑肌细

■ 应用要点

可以给予行PCI的冠心病患者口服泮托拉唑治疗, 来预防消化系出血的发生.

■名词解释

血小板聚集实验: 血小板之间相互黏着的能力, 血小板膜上存在着ADP特殊受体, ADP可使血小板聚集. ADP主要来源于血管损伤部位发生血小板黏附后的损伤组织及红细胞释放的ADP, 但主要是由血小板释放内源性ADP可使血小板聚集. 如果血小板释放内源性ADP量不足或不能释放, 血小板就会解聚而恢复正常形态, 升高常见于静脉血栓栓塞、高β-脂蛋白血症、多发性硬化症、糖尿病、手术后、静脉注射葡萄糖后等.

表 3 两组患者治疗前后PA情况的比较 (n = 150, mean ± SD, %)

分组	治疗前	治疗1 wk后	治疗1 mo后	治疗3 mo后	治疗6 mo后	治疗12 mo后
观察组	56.3 ± 12.3	45.3 ± 11.3	41.5 ± 10.6	39.1 ± 5.3	40.5 ± 8.3	37.8 ± 6.7
对照组	55.9 ± 11.8	44.2 ± 10.5	41.9 ± 10.8	38.5 ± 6.5	39.6 ± 7.9	36.9 ± 7.1
t值	0.287	0.873	0.323	0.876	0.962	1.130
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

PA: 血小板聚集率.

表 4 两组患者心脑血管不良事件发生率的比较 (n = 150)

分组	脑卒中	非致死性心肌梗死	紧急靶血管血运重建	死亡	发生率(%)
观察组	2	5	5	1	8.67
对照组	3	4	4	1	8.00
χ ² 值					0.044
P值					0.135

胞相对性增多, 能够使斑块破裂的几率降低, 有效的预防急性以及亚急性血栓的形成^[5]. 因此, 在临床上, 阿司匹林和氯吡格雷作为心脑血管的一级以及二级预防广泛应用, 多数学者认为, PCI后给予患者阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗, 能够降低再发心肌梗死和紧急靶血管血运重建的发生率, 还能够降低术后患者发生脑卒中以及心源性猝死的几率^[6], 因此双联抗血小板方案作为标准方案用于PCI术后的老年患者. 但是, 双联抗血小板的治疗方案明显增加了患者消化系发生出血的可能, 阿司匹林抑制胃黏膜上前列腺素的合成, 造成了胃黏膜的损伤^[7], 氯吡格雷能够抑制血小板释放血管内皮生长因子, 延长了溃疡部位的愈合时间^[8], 冯雪等^[9]报道在PCI后给予双联抗血小板治疗发生消化系出血的几率为9%左右, 与本次研究中对照组患者的消化系出血发生率接近. PCI术后一旦发生消化系出血, 会激活凝血系统, 使患者的血容量、心肌灌注和治疗方案都受到影响, 另外对原有的治疗方案造成严重影响, 多需停止给予阿司匹林以及氯吡格雷口服治疗^[10]. 曹月娟等^[11]认为消化系发生出血是急性冠脉综合症患者在半年内死亡的独立因素. 泮托拉唑是质子泵抑制剂, 能够抑制胃酸的分泌, 使胃内pH值增高, 从而降低胃蛋白酶的活性, 从而能有效的治疗消化道的溃疡, 另外, 胃内pH值的增高还可以激动胃黏膜的凝血机制, 从而促进血小板的聚集, 因此能够有效

的预防消化系出血与溃疡的发生^[12]. 在本次研究中, 在观察组患者中, 未有患者出现消化系出血, 有6例患者出现消化系的不适, 对照组患者中, 有14例患者发生消化系出血, 31例患者出现消化系的不适, 观察组消化系出血以及消化系不适的发生率均低于对照组的患者, 组间差异均有统计学意义(P<0.05), 充分说明泮托拉唑能够显著降低PCI术后抗血小板治疗过程中所发生的消化系不适以及消化系出血. 氯吡格雷经肝中的细胞色素P450酶的代谢后, 才能发挥其药理作用, 其活性产物可以不可逆的与二磷酸腺苷受体发生结合, 从而抑制纤维蛋白原受体的活化, 降低PA^[13,14], 有研究^[15]报道有部分质子泵抑制剂能够抑制这一转化过程, 影响氯吡格雷的药理作用, 同时泮托拉唑与阿司匹林都是经过肝肾代谢, 两种药物联合应用时, 会降低其抗血小板的药理作用. 但是经过多年研究, 多数研究^[16,17]发现, 在PCI术后双联抗血小板治疗过程中, 给予泮托拉唑治疗防治消化系出血时, 阿司匹林与氯吡格雷的抗血小板作用未见受到明显影响. 在本次研究中, 两组患者治疗1 wk后的PA水平平均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义(P<0.05), 并随着时间的延长, PA水平进行性下降, 但两组间各时间段的PA值比较, 差异不具有统计学意义(P>0.05); 在观察组患者中, 心脑血管不良事件的发生率为8.67%, 稍高于对照组患者的8%, 但差异不具有统计学意义(P>0.05).

总之, 应用泮托拉唑可以降低PCI术后使用双联抗血小板治疗引起消化系出血以及消化系不适的发生率, 并且没有明显影响患者的PA, 并且没有增加患者发生心脑血管不良事件的发生率。

4 参考文献

- Nadatani Y, Watanabe T, Tanigawa T, Sogawa M, Yamagami H, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Yoshiyama M, Arakawa T. Incidence and risk factors of gastrointestinal bleeding in patients on low-dose aspirin therapy after percutaneous coronary intervention in Japan. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 320-325 [PMID: 23298342 DOI: 10.3109/00365521.2012.758771]
- 沈迎, 张奇, 沈卫峰. 美国和欧洲稳定性冠心病诊治指南解读. *中华心血管病杂志* 2014; 42: 70-72
- Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 787-796 [PMID: 20653354 DOI: 10.1592/phco.30.8.787]
- Chen YL, Chang CL, Chen HC, Sun CK, Yeh KH, Tsai TH, Chen CJ, Chen SM, Yang CH, Hang CL, Wu CJ, Yip HK. Major adverse upper gastrointestinal events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1704-1709 [PMID: 21924391 DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.039]
- 王娟. 质子泵抑制剂应用于PCI术后抗血小板治疗致上消化道出血的临床价值. *现代中西医结合杂志* 2013; 22: 2074-2076
- 赵新国, 岳玉国, 陈伟良, 邸军军. 经皮冠状动脉介入治疗1年内上消化道出血分析. *临床心血管病杂志* 2011; 27: 346-348
- Bhurke SM, Martin BC, Li C, Franks AM, Bursac Z, Said Q. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 809-818 [PMID: 22744772 DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01112.x]
- 郑小芳. 质子泵抑制剂对经皮冠状动脉支架植入术后抗血小板治疗导致上消化道出血影响的研究进展. *医学综述* 2011; 17: 548-551
- 冯雪, 张志广, 李熾. 双联抗血小板聚集药物对PCI患者上消化道出血的影响. *天津医药* 2014; 42: 251-253
- 杨肖波, 俞丽芬, 徐琛莹, 李薇薇, 孙露莹, 常显星. 既往胃镜检查对评估经皮冠状动脉介入术后非急性冠脉综合症患者是否联用质子泵抑制剂的作用. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 133-137
- 曹月娟, 许静, 王佩显, 付乃宽, 卢凤民. 质子泵抑制剂防治老年冠状动脉介入术后上消化道出血并发的疗效观察. *中华老年心脑血管病杂志* 2011; 13: 129-131
- Wallace MC, Rankin J, Forbes GM. Acute gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 211-221 [PMID: 22375526 DOI: 10.1586/egh.11.104]
- Chua SK, Liao CS, Hung HF, Cheng JJ, Chiu CZ, Chang CM, Lee SH, Lin SC, Liou JY, Lo HM, Kuan P, Shyu KG. Gastrointestinal bleeding and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Crit Care* 2011; 20: 218-225 [PMID: 21532042 DOI: 10.4037/ajcc2011683]
- 刘娟, 占义军. 质子泵抑制剂在经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板治疗中的价值. *胃肠病学和肝病杂志* 2013; 22: 1244-1246
- Shivaraju A, Patel V, Fonarow GC, Xie H, Shroff AR, Vidovich MI. Temporal trends in gastrointestinal bleeding associated with percutaneous coronary intervention: analysis of the 1998-2006 Nationwide Inpatient Sample (NIS) database. *Am Heart J* 2011; 162: 1062-1068.e5 [PMID: 22137080]
- 孙忠实. 正确认识与合理使用质子泵抑制剂. *中华内科杂志* 2012; 51: 417-419
- 陈斗仁. 质子泵抑制剂对PCI术后氯吡格雷抗血小板作用的影响. *山东医药* 2013; 53: 66-68

□ 同行评价
该研究有重要的
临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效

靳玉红, 张彩凤, 李琨, 李贞娟, 高明, 常廷民

背景资料

发生于屈氏韧带以上, 包括食道、胃、十二指肠、胰腺和胆在内的消化系统发生的非静脉曲张性的急性出血虽然发病率较临床上其他常见病低, 但病情凶险, 进展快, 不及时妥善处理后果严重。因此, 探讨非静脉曲张性上消化道出血的内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗的临床疗效显得很有必要。

靳玉红, 张彩凤, 李琨, 李贞娟, 常廷民, 新乡医学院第一附属医院内镜科 河南省新乡市 453000

高明, 新乡医学院第一附属医院血液病研究室 河南省新乡市 453000

靳玉红, 主管护师, 主要从事消化系统疾病的内镜下治疗配合研究。

作者贡献分布: 此文主要由靳玉红完成; 此课题由靳玉红与张彩凤设计; 研究过程由李贞娟、李琨、常廷民及高明操作完成; 数据分析由靳玉红完成; 本论文写作由靳玉红与张彩凤共同完成。通讯作者: 张彩凤, 副主任医师, 453000, 河南省新乡卫辉市健康路88号, 新乡医学院第一附属医院内镜科。

2338254487@qq.com

电话: 0373-4402307

收稿日期: 2015-01-27 修回日期: 2015-03-05

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Clinical effects of endoscopic titanium clipping combined with proton pump inhibitor therapy in treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding

Yu-Hong Jin, Cai-Feng Zhang, Kun Li, Zhen-Juan Li, Ming Gao, Ting-Min Chang

Yu-Hong Jin, Cai-Feng Zhang, Kun Li, Zhen-Juan Li, Ting-Min Chang, Department of Endoscopy, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453000, He'nan Province, China

Ming Gao, Blood Disease Research Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453000, He'nan Province, China

Correspondence to: Cai-Feng Zhang, Associate Chief Physician, Department of Endoscopy, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, 88 Jiankang Road, Weihui City, Xinxiang 453000, He'nan Province, China. 2338254487@qq.com

Received: 2015-01-27 Revised: 2015-03-05

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of endoscopic titanium clipping combined with proton pump inhibitor therapy in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding.

METHODS: One hundred and forty-six patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding treated at our hospital from January 2012 to December 2013 were divided into a research group and a control group according to the method of treatment. The study group (73 cases) received endoscopic titanium clipping together with proton pump inhibitor therapy, and the control group (73 cases) only received proton pump inhibitor treatment. Treatment effectiveness, time to hemostasis, blood loss, total amount of blood transfusion, rebleeding rate, and incidence of adverse reactions during follow-up period were recorded and compared for the two groups.

RESULTS: The effective rate in the research group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The time to hemostasis was significantly shorter and the blood loss and total amount of blood transfusion were significantly less in the research group than in the control group ($P < 0.05$). The rebleeding rate in the research group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), but no significant difference was found in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Endoscopic titanium clipping combined with proton pump inhibitor therapy

同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

has a higher effective rate than the single use of proton pump inhibitors in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding, and the combination therapy is associated with a shorter time to hemostasis and a low incidence of rebleeding, without serious adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-variceal upper gastrointestinal bleeding; Endoscopic therapy; Titanium clips; Proton pump inhibitor

Jin YH, Zhang CF, Li K, Li ZJ, Gao M, Chang TM. Clinical effects of endoscopic titanium clipping combined with proton pump inhibitor therapy in treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2116-2120 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2116.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2116>

摘要

目的: 探讨内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床疗效。

方法: 将新乡医学院第一附属医院于2012-01/2013-12收治的146例急性非静脉曲张性上消化道出血患者根据治疗方法分为研究组和对照组, 研究组(73例)采用内镜钛夹止血联合质子泵抑制剂治疗, 对照组(73例)仅使用质子泵抑制剂进行治疗。评价两组患者治疗的有效率, 比较止血时间、治疗出血量和总输血量, 以及随访期内的再出血率和不良反应发生率。

结果: 研究组患者的治疗有效率明显高于对照组患者($P < 0.05$); 前者的止血时间较对照组短, 治疗中出血量和总输血量也明显少于对照组($P < 0.05$); 研究组的再出血率低于对照组($P < 0.05$), 两者不良反应的发生率差异没有统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血疗效较单用质子泵抑制剂高, 其止血迅速有效, 再出血的发生率低, 无严重不良反应, 值得临床推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非静脉曲张性上消化道出血; 内镜治疗; 钛夹止血; 质子泵抑制剂

核心提示: 内镜下钛夹止血联合药物注射的有效止血率较单独使用钛夹进行止血显著提高, 因为对于有活动性出血的患者, 不预先用药物减少出血, 内镜下视野较模糊, 寻找出血点的确切位置有困难, 盲目用钛夹进行钳夹准确性较低; 而用药物减缓出血后视野清晰, 出血点得到充分显露, 夹闭出血血管的成功率大大提高。

靳玉红, 张彩凤, 李琨, 李贞娟, 高明, 常廷民. 内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2116-2120 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2116.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2116>

0 引言

发生于屈氏韧带以上, 包括食道、胃、十二指肠、胰腺和胆在内的消化系发生的非静脉曲张性的急性出血虽然发病率较临床上其他常见病低, 但病情凶险, 进展快, 不及时妥善处理后果严重, 病死率达6%-10%^[1]. 非静脉曲张性的上消化道出血占有上消化道出血70%以上, 消化性溃疡, 上消化系肿瘤, 血管畸形以及胃黏膜病变是其主要病因, 患者常以呕血或黑便为首发症状, 严重者可出现外周循环衰竭、休克以及多脏器功能不全^[2]. 传统的治疗方法是使用止血以及抑制胃酸的药物进行内科治疗, 质子泵抑制剂为作用较强的抑制胃酸药物, 临床应用已证实其可以有效止血, 降低再出血率, 缩短住院时间, 但对于病情较重的患者治疗效果仍不理想^[3]. 内镜下手术钳夹止血可对出血情况有全面了解, 且直视下操作方便, 止血迅速、有效, 已经成为临床上治疗上消化道出血的首选方案. 本研究为对照组的急性上消化道出血患者给予质子泵抑制剂进行治疗, 研究组给予内镜下钛夹止血联合质子泵抑制剂治疗, 比较这两种方案止血的有效性和预后情况, 进一步指导临床用药, 现将结果总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为2012-01/2013-12在新乡医学院第一附属医院住院并确诊为非静脉曲张性上消化道出血的患者146例, 将其随机分为研究组和对照组(各73例). 病例纳入标准^[4]: (1)患者在12 h内有呕血、黑便等上消化道出血表现以及口渴、尿少、头晕心悸等失血症

■ 研发前沿

传统的治疗方法是使用止血以及抑制胃酸的药物进行内科治疗, 质子泵抑制剂为作用较强的抑制胃酸药物, 临床应用已证实其可以有效止血, 降低再出血率, 缩短住院时间, 但对于病情较重的患者治疗效果仍不理想. 内镜下手术钳夹止血可对出血情况有全面了解, 且直视下操作方便, 止血迅速、有效, 已经成为临床上治疗上消化道出血的首选方案。

■ 相关报道

临床中对于非静脉曲张性上消化道出血的诊断方法已经有报道, 多是使用止血以及抑制胃酸的药物进行内科治疗. 而本研究对临床中常见的诊断方法进行分析, 并进一步的非静脉曲张性上消化道出血的治疗方法。

创新点

内镜下钛夹止血与质子泵抑制剂联合治疗非静脉曲张性上消化道出血, 两者互为补充, 各取所长, 能提高治疗的有效率, 缩短出血时间, 减少患者的出血量, 且治疗后再出血的发生率低, 没有明显的不良反应, 安全有效, 临床应用价值大。

状; (2) 急诊胃镜检查有消化溃疡或糜烂性胃炎所致出血者; (3) 生命体征较平稳者; (4) 知情本研究并签署同意书者。病例排除标准^[4]: (1) 胃镜检查发现有食管或胃底静脉曲张并且为其出血原因者; (2) 白血病、再生障碍性贫血等其他疾病继发性上消化道出血者; (3) 24 h内使用过其他抑制胃酸分泌药物或止血药物者; (4) 有精神疾患或神智不清者; (5) 合并严重的心功能不全、肝肾功能障碍不能耐受手术者或对治疗药物过敏者; (6) 不能按要求参加随访者。两组患者的一般资料: 研究组(73例): 男38例, 女35例; 年龄35-73岁, 平均42.7岁±10.2岁; 病程2-35 h, 平均19.1 h±6.4 h; 病因: 胃溃疡32例, 十二指肠溃疡15例, 复合性溃疡12例, 糜烂性胃炎14例; 对照组(73例): 男37例, 女36例; 年龄31-78岁, 平均43.8岁±11.4岁; 病程3-32 h, 平均18.2 h±5.8 h; 病因: 胃溃疡34例, 十二指肠溃疡14例, 复合性溃疡11例, 糜烂性胃炎14例。研究组和观察组患者性别、年龄、出血原因及病程上差异无统计学意义($P>0.05$), 组间分布均衡, 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者迅速建立静脉通道, 补足血容量, 给予抗休克、吸氧、禁食等常规治疗。对照组患者在此基础上使用埃索美拉唑注射液(阿斯利康制药有限公司生产, 国药准字: H20093314)进行治疗: 静脉推注40 mg埃索美拉唑后, 每40 mg配伍0.9%注射用生理盐水100 mL, 静脉滴注, 1次/12 h, 维持应用72 h。研究组在对照组基础上行内镜钛夹止血治疗(使用奥林巴斯公司生产GIF-240电子胃镜、HX-110UR钛夹释放器和HX 610-135金属钛夹): 使用胃镜沿食道、胃、十二指肠下降观察消化系统情况, 用生理盐水冲洗消化管壁使视野清晰, 抽吸胃内积血, 明确出血位置。将钛夹释放器与钛夹连接好, 经内镜钳道置入, 瞄准出血位置, 将两侧组织连同病灶一起压紧固定并释放钛夹。根据出血点的大小和形态调整钛夹数量, 一般使用2-6枚, 出血点被夹闭后使用生理盐水进行冲洗, 确认无出血后退出内镜。72 h后对两组患者再行内镜检查, 观察止血效果。1 mo后随访两组患者再出血和不良反应的发生情况。

1.2.2 观察指标: (1) 根据患者的临床症状改善

情况以及实验室检查结果对治疗效果进行评估, 比较两种方案治疗的有效率; (2) 记录两组患者的止血时间、治疗出血量以及输血量, 比较两种方案的止血效率; (3) 初次治疗有效止血后, 再次出现呕血、黑便, 隐血试验阳性, 血红蛋白及血压下降, 或经内镜证实有活动出血病灶为再出血, 比较两组患者再出血的发生率以及腹胀腹痛、恶心呕吐、头晕心悸等不良反应的发生情况。

1.2.3 疗效评价: 出血停止判定标准^[5]: 胃镜下证实出血停止; 无呕血、黑便, 大便转黄, 隐血试验阴性; 血红蛋白计数、血压、脉搏稳定; 胃管抽出物无咖啡色或血性液体, 肠鸣音正常。以上指标任一项达标即认为出血停止。疗效判断: (1) 显效: 治疗24 h内达到上述出血停止标准; (2) 有效: 治疗24-72 h内达上述出血停止标准; (3) 无效: 治疗72 h后仍不能达到停止出血标准。总有效率(%) = (显效患者例数+有效患者例数)/所有患者数×100%。

统计学处理 本次研究数据均使用SPSS19.0统计软件进行相关分析, 数值变量资料以mean±SD表示, 采用独立样本资料的 t 检验或配对 t 检验; 分类计数资料以百分率表示, 采用R×C列联表的 χ^2 检验。检验水准取 $\alpha = 0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗有效率对比 使用钛夹止血联合质子泵抑制剂的研究组其总有效率为93%, 使用质子泵抑制剂的对照组的总有效率为79%, 经 χ^2 检验差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者具体疗效情况如表1。

2.2 止血情况比较 对比两组患者治疗过程中的各项止血指标, 研究组的止血时间明显短于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗过程中的出血量和输血量均显著低于对照组, 差异经 t 检验差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 再出血及不良反应情况比较 研究组再出血的发生率(3%)明显低于对照组(12%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组有7例患者发生腹胀腹痛、3例恶心呕吐、2例头晕心悸; 研究组有8例发生腹胀腹痛、5例恶心呕吐、1例头晕心悸; 症状均较轻微, 后自行好转, 其不良反应的发生率经 χ^2 检验差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

应用要点

通过本文的研究分析对以后非静脉曲张性上消化道出血的临床诊断与治疗具有较好的指导作用, 并且对该病的预后具有重要的作用。

表 1 研究组与对照组治疗有效率的比较 [$n = 73, n(\%)$]

分组	显效	有效	无效	有效率
研究组	35(48) ^a	33(45)	5(7) ^a	68(93) ^a
对照组	22(30)	36(49)	15(21)	58(79)
χ^2 值	4.864	0.247	5.794	5.794
P 值	0.027	0.619	0.016	0.016

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 2 研究组及对照组止血指标对比 (mean \pm SD)

分组	止血时间(d)	治疗出血量(mL)	输血量(mL)
研究组	1.4 \pm 0.7 ^a	213.8 \pm 52.6 ^a	452.4 \pm 108.0 ^a
对照组	3.6 \pm 1.2	423.1 \pm 97.2	966.5 \pm 229.6
t 值	13.530	16.180	17.311
P 值	0.000	0.000	0.000

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 3 研究组与对照组再出血及不良反应发生率的比较 [$n = 73, n(\%)$]

分组	再出血	腹胀腹痛	恶心呕吐	头晕心悸
研究组	2(3) ^a	10(14)	2(3)	4(5)
对照组	9(12)	13(18)	3(4)	3(4)
χ^2 值	4.818	0.464	0.207	0.150
P 值	0.028	0.496	0.649	0.698

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

3 讨论

消化性溃疡是急性非静脉曲张性上消化道出血最主要的病因, 由他引起出血的70%以上, 非甾体类抗炎药的大量使用是胃溃疡发生率上升的一大诱因, 当胃的黏液-碳酸氢盐屏障受损时, 胃酸中的氢离子逆向渗透至胃黏膜, 导致其损伤糜烂, 引起出血^[6-8]. 有研究^[9,10]指出, 胃内的酸性环境不利于止血药物发挥其作用, 高活性的胃蛋白酶使血小板聚集也存在一定障碍; 当消化系的pH升至6以上时, 止血的效果可明显增强, 因而提高胃内pH值是有效地控制消化系出血的首要步骤. 质子泵抑制剂通过抑制胃壁细胞内的H⁺与分泌小管的K⁺间的交换, 阻断胃酸分泌的最后通道, 作用高效而快速, 成为治疗非静脉曲张性上消化道出血的首选药.

研究所用埃索美拉唑是奥美拉唑的纯左

旋异构体, 作为新型的质子泵抑制剂, 其起效更快, 抑酸效果更好, 不仅可有效抑制胃泌素以及迷走神经兴奋所致的胃酸分泌, 对H₂受体拮抗剂治疗无效的丁二酸环腺苷介导的胃酸分泌也有较强作用, 可较持久地维持胃内的pH值在6.0以上, 从而降低酸性环境下血痂的不稳定性, 同时促进血小板聚集释放^[11]. 尽管保守的内科疗法对大多数患者均有良好疗效, 仍有少数患者的出血难以控制, 过去这部分患者常常转为外科手术治疗, 虽可有效控制出血, 但对患者创伤大, 术后功能恢复慢, 患者承受痛苦大, 成本高. 内镜及其辅助设施技术在近年来取得了较大进展, 微创、安全、简便、有效是其最大的特点, 内镜下的止血方法主要有4类, 分别是注射止血、钛夹止血、微波热凝固止血和喷洒止血; 其中有效率最高的是钛夹止血, 这种机械止血方式利用钳道将钛夹送入消

■名词解释

非静脉曲张性上消化道出血: 消化性溃疡, 上消化系肿瘤, 血管畸形以及胃黏膜病变是其主要病因, 患者常以呕血或黑便为首发症状, 严重者可出现外周循环衰竭、休克以及多脏器功能不全.

□ 同行评价

本研究采取的是回归性分析, 总结了临床中非静脉曲张性上消化道出血的临床诊断方法和治疗方法, 对临床指导意义较大。

化系, 将出血点与周围组织一齐夹闭, 直视下操作简便, 尤其适用于溃疡活动性出血、贲门黏膜撕裂以及息肉切除后引起的直径 $<2\text{ mm}$ 的血管出血, 止血迅速, 效果可靠, 其止血的有效率可达97%以上^[12,13]。

本研究对比内镜钛夹止血联合质子泵抑制剂埃索美拉唑治疗非静脉曲张性上消化道出血与单用埃索美拉唑治疗的临床疗效, 结果显示接受联合治疗的患者的其有效率明显高于对照组患者($P<0.05$); 前者的止血时间较对照组明显缩短, 治疗中出血量和总输血量也明显少于对照组($P<0.05$); 术后随访研究组的再出血率低于对照组($P<0.05$), 但两者不良反应的发生率没有统计学差异($P>0.05$)。陈步吉等^[14]观察内镜止血联合大剂量埃索美拉唑治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的临床效果, 结果发现该方案治疗下患者的治疗后出血时间、输血量 and 住院时间均显著小于采取大剂量埃索美拉唑治疗的对照组患者, 且前者中患者的剖腹手术率以及再出血的发生率均低于后者, 差异有统计学意义, 与本研究结论相一致。有学者的研究^[15]证实内镜下钛夹止血联合药物注射的有效止血率较单独使用钛夹进行止血显著提高, 因为对于有活动性出血的患者, 不预先用药物减少出血, 内镜下视野较模糊, 寻找出血点的确切位置有困难, 盲目用钛夹进行钳夹准确性较低; 而用药物减缓出血后视野清晰, 出血点得到充分显露, 夹闭出血血管的成功率大大提高。

总之, 内镜下钛夹止血与质子泵抑制剂联合治疗非静脉曲张性上消化道出血, 两者互为

补充, 各取所长, 能提高治疗的有效率, 缩短出血时间, 减少患者的出血量, 且治疗后再出血的发生率低, 没有明显的不良反应, 安全有效, 临床应用价值大。

4 参考文献

- 1 张东伟, 许树长, 王志荣, 杨长青. 内镜下金属钛夹与注射止血治疗急性非静脉曲张性上消化道出血疗效观察. 中华实用诊断与治疗杂志 2013; 27: 931-932
- 2 张晓春, 陈瑞红. 63例非静脉曲张性上消化道出血的内镜治疗分析. 实用临床医药杂志 2013; 17: 115-117
- 3 赵妍. 奥美拉唑、奥曲肽单独与联合应用对非静脉曲张性上消化道出血的疗效. 济南: 山东大学, 2011
- 4 邓全军, 李永芹, 谢立群, 任万英, 李华. 内镜下金属钛夹联合纤维蛋白胶治疗Dieulafoy病上消化道出血疗效观察. 中华实用诊断与治疗杂志 2011; 24: 1212-1213
- 5 侯俊. 内镜止血在治疗急性非静脉曲张性上消化道出血中的应用. 现代临床医学 2014; 40: 426-427
- 6 李晓明. 内镜下上消化道出血的诊断和治疗疗效观察. 中国医学创新 2012; 9: 136-137
- 7 左键. 急诊内镜诊治非静脉曲张性上消化道出血临床分析. 中外医学研究 2012; 10: 17-18
- 8 高卓. 急性非静脉曲张上消化道出血病因、诱因及内镜下治疗时机与方法分析. 长春: 吉林大学, 2014
- 9 龚好. 急诊内镜在急性非静脉曲张性上消化道出血中的诊疗价值. 胃肠病学 2011; 16: 367-368
- 10 李毅云. 急性非静脉曲张性上消化道出血的急诊和治疗探究. 中国医学创新 2013; 10: 38-39
- 11 吴炳卓, 庞方雨. 质子泵抑制剂联合生长抑素治疗非静脉曲张性上消化道大出血的临床观察. 中国医药导报 2012; 9: 156-157
- 12 杨力. 内镜下金属钛夹治疗急性非静脉曲张性上消化道出血. 医药论坛杂志 2012; 33: 34-35
- 13 张静, 张佳莹, 丁士刚, 王晔, 周丽雅. 内镜止血在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗中的临床价值. 北京大学学报(医学版) 2012; 44: 582-587
- 14 陈步吉, 游旭东. 经胃镜钛夹治疗非静脉曲张上消化道出血53例的临床分析. 现代消化及介入诊疗 2013; 18: 383-384
- 15 陆华生, 钱俊波, 陈天敏, 孔社女. 急性消化道出血内镜下金属钛夹治疗. 中华消化内镜杂志 2010; 2: 32-34

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用

马宏丽, 朱高洁

马宏丽, 朱高洁, 上虞第二人民医院消化内科 浙江省绍兴市 312365

马宏丽, 主管护师, 主要从事内科临床护理研究。

作者贡献分布: 马宏丽与朱高洁对此文所作贡献均等; 此课题由马宏丽设计; 研究过程由马宏丽与朱高洁操作完成; 数据分析由马宏丽完成; 本论文写作由马宏丽与朱高洁完成。

通讯作者: 马宏丽, 主管护师, 312365, 浙江省绍兴市崧厦镇百崧路328号, 上虞第二人民医院消化内科。

mahongli@163.com

电话: 0575-82686585

收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-03-02

接受日期: 2015-03-09 在线出版日期: 2015-05-08

Application of improved care interventions in elderly patients with gastrointestinal bleeding

Hong-Li Ma, Gao-Jie Zhu

Hong-Li Ma, Gao-Jie Zhu, Department of Gastroenterology, Shangyu Second People's Hospital, Shaoxing 312365, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Li Ma, Nurse-in-Charge, Department of Gastroenterology, Shangyu Second People's Hospital, 328 Baisong Road, Songxia County, Shaoxing 312365, Zhejiang Province, China. mahongli@163.com

Received: 2015-01-22 Revised: 2015-03-02

Accepted: 2015-03-09 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the application of improved nursing interventions in elderly patients with gastrointestinal bleeding.

METHODS: One hundred and eight elderly patients with gastrointestinal bleeding treated at Shangyu Second People's Hospital from January 2011 to January 2014 were randomly divided into an observation group and a control group,

with 54 cases in each group. The control group received routine care, and the observation group was given improved nursing interventions. Bleeding amount, time to achieve hemostasis, rebleeding, complications, life quality and patient satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS: Bleeding amount and time to achieve hemostasis were significantly less in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Rebleeding and complication rates were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Life quality scores were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of patient satisfaction with nursing was significantly higher in the observation group than in the control group (96.26% vs 81.47%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Improved nursing interventions can improve therapeutic effects, the patient's quality of life and satisfaction with care in elderly patients with upper gastrointestinal bleeding.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Improved nursing intervention; Upper gastrointestinal bleeding; Elderly

Ma HL, Zhu GJ. Application of improved care interventions in elderly patients with gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2121-2125 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2121.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2121>

背景资料

对老年上消化道出血患者进行护理干预是临床中常用的康复手段, 在临床中也具有较高的应用价值。但是采取何种护理干预方案能够达到较好的临床效果成为医师们关注的重点。

同行评议者

王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科

研究前沿

本研究中对改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用进行探究,就临床中的常规护理干预方式和改进护理干预措施的临床疗效进行分析,了解其可行性与临床效果。

摘要

目的: 探讨改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用。

方法: 选取2011-01/2014-01来上虞第二人民医院治疗上消化道出血的108例老年患者,采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组,每组各54例。给予对照组患者常规护理,给予观察组患者改进护理干预。比较两组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症情况,对比两组患者护理后的生活质量和患者对护理的满意度。

结果: 观察组患者的出血量和止血时间均少于对照组患者,观察组患者的再出血和并发症发生率均低于对照组患者,比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。护理后观察组患者的生活质量各项评分均优于对照组患者,比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。护理后观察组患者对护理的满意率为96.26%,对照组患者对护理的满意率为81.47%,观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者,比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 对老年上消化道出血患者采取改进护理干预较常规护理能够改善治疗的临床疗效,提高患者的生活质量和对护理的满意度,可以在临床上进一步推广和使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 改进护理干预; 上消化道出血; 老年

核心提示: 临床中将改进护理干预措施应用于老年上消化道出血患者中是可行的,术后恢复也比较快,患者满意度较高,对以后该病的治疗具有较好的指导意义。

马宏丽, 朱高洁. 改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2121-2125 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2121.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2121>

相关报道

临床中对于护理干预对老年上消化道出血患者的临床疗效已经有较多的报道,并且临床中采取的护理干预方式也比较多。而本研究中重点对改进护理干预措施的临床疗效进行分析。

快,若病情严重的患者得不到及时抢救可能会危及生命^[2]。有研究指出,采取改进护理干预能够有效改善患者的预后^[3]。因此本文选取2011-01/2014-01来上虞第二人民医院治疗上消化道出血的108例老年患者为研究对象,对改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用进行了探讨。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2014-01来上虞第二人民医院治疗上消化道出血的老年患者108例。其中男性61例,女性47例,年龄50-81岁,平均年龄 61.4 ± 9.1 岁,平均出血量为 $751.3 \text{ mL} \pm 122.4 \text{ mL}$ 。采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组,各54例。其中观察组中男性33例,女性21例,年龄为52-79岁,平均年龄为 59.2 ± 8.2 岁。对照组中男性28例,女性26例,年龄为51-80岁,平均年龄为 63.9 ± 8.5 岁。两组患者的性别、年龄、病史和住院时间等方面差异不具有统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准: (1)经临床诊断为上消化道出血患者; (2)年龄 ≥ 50 岁; (3)已经签署知情书并自愿参加本项研究者。排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)由其他疾病等导致的内部出血; (3)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病者; (4)严重的精神疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组: 对照组患者采用常规护理方法。其中包括对患者病情的密切观察,准确的估量患者的出血量,密切注意患者有无活动性出血,不定时检测患者的粪、血常规和各项生化指标,做好饮食指导和对重要脏器功能的检测工作等。

观察组: 心理护理干预: 上消化道出血属于急症,对于突然出血的便血和呕血等症状,患者常常没有心理准备,因而会出现焦虑和恐惧的心理。因而护理人员应当给予患者关心和心理支持,不断稳定患者的情绪,避免因心理带来的加重出血。(1)通过运用自己掌握的专业知识,采用图片、幻灯片等多种形式对患者耐心的讲解关于疾病的相关知识,告知患者应当注意的事项,消除患者的担忧,帮助患者树立战胜疾病的信心;(2)由于病情反复,患者多次出血,处于痛苦和绝望之中,因而在对患者进行各方面的护理时,还应该做好其家属的心理

0 引言

上消化道出血是常见的消化内科急症,是屈氏韧带以上的消化系包括食管、十二指肠、胃和胰胆等发生病变而引起的出血,以及胃空肠吻合术后的空肠病变出血^[1]。主要症状表现为黑便、呕血。且发病突然,病情发展较

工作, 与患者家长多进行有效的沟通, 了解其家庭情况, 尽可能解决患者实际困难. 指导家属多陪在患者身边, 给予其关心和照顾, 争取得到家庭和社会的支持; (3) 帮助患者稳定情绪. 以体贴和蔼, 热情主动、自信从容的态度接待患者, 采用亲切和蔼的语气询问患者的感受, 倾听患者的诉说. 耐心向患者讲解关于上消化出血的相关知识, 树立其战胜疾病的信心. 患者呕血时, 护士应当陪伴在身边, 及时清理污物和血迹, 减少其对患者造成的心理影响. 要叮嘱患者注意大便的颜色和大便量, 便后要防止摔倒, 缓慢起立.

预见性护理干预: 预见性护理干预就是对可能发生的各种情况进行预见性准备, 提前做好各方面的协调工作, 密切配合, 缩短救治时间, 提高抢救成功率. 降低再出血的发生率, 减少院内获得性发病, 提高疾病的预后. (1) 患者入院时对患者进行全面的护理评估, 了解患者的既往病史、生活习惯、饮食习惯等, 及时发现潜在的危险因素, 能够做到从容应对病情的变化; (2) 患者出现大出血时对出血量和颜色进行评估, 对可能出血的失血性休克进行预见, 在建立多条静脉通道、备血、卧位、补液、输血等急救措施上做好准备, 及时纠正休克. 在补液时要确保使用最大安全输血速度, 减少输血时管道的不畅或堵塞, 降低输血反应的发生率, 确保没有输血管脱落和针刺现象的发生; (3) 对患者进行补液、止血、输血后应当对患者的病情进行分析, 若发现患者尿素氮和血红蛋白在补液后仍然持续增高, 且休克的临床症状也未见好转, 说明患者出血未停止, 应当及时给予止血治疗. 密切关注患者的病情, 预防出血并穿孔的发生.

饮食护理干预: 合理的饮食护理有利于患者的康复. (1) 急性大出血期间需要禁食禁水, 确保绝对卧床休息. 并给予患者禁食期间所需的营养供给; (2) 出血停止后, 指导患者及家属采用开放饮食的原则, 进食逐步过渡, 禁食-全流质饮食-半流饮食-少渣饮食-软食-普食. 同时饮食应当以通里攻下、清凉止血为主.

器械检查及治疗的护理干预: 胃镜既可以作为检查方式也可以作为治疗方式. 内镜下使用钛夹钳夹止血对溃疡性出血进行治疗, 快速、微创、准确、疗程疗效较好. 使用食管静脉曲张套扎术对食管静脉曲张出血进行治疗. 术前

对器械和药物进行积极准备, 术中进镜前要密切观察不良反应. 同时护理人员应当具有较高的专业素养, 掌握操作规程, 协助做好各种检查和治疗.

其他护理干预: (1) 环境: 将患者安置在安静、光线柔和、整洁、通风良好、温度适宜、相对私密的诊治室进行接待, 做到说话轻、走路轻、关门窗轻、操作轻, 及时给患者让座、递水、扶持等. 帮助同室患者建立好融洽的关系, 消除患者的孤独感; (2) 身体: 保证患者有充足的休息时间, 协助料理患者日常生活, 指导患者通过一些自己喜爱的娱乐活动来分散和转移注意力. 适当对患者进行肢体按摩理疗等, 使其身体上感到舒适放松. 对于出血期的患者应当保持绝对的卧床休息, 可以采取平卧的体位来保证心脑血管供血充足. 患者呕血时, 将患者的头偏向一侧, 同时略微抬高下肢, 防止血液吸入呼吸道引起患者窒息. 为患者做好鼻腔、口腔的保护, 保持口腔清洁舒适, 消除异味, 必要时可以给予雾化吸入用于改善口腔环境.

1.2.2 观察指标: 比较两组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症情况, 对比两组患者护理后的生活质量和患者对护理的满意度. (1) 采用生活质量指数问卷^[4](quality of life index, QL-INDEX) 对患者的生活质量进行评定. QL-INDEX共有6个条目, 分别对患者的活动、健康、日常生活、近期支持、生活质量总指数、总体精神进行评定, 每项使用3级积分(0, 1, 2分), 分数越高表示患者的生活质量越好; (2) 满意度: 采用上虞第二人民医院自行设计的满意度调查表进行问卷调查. 调查内容包括护士的业务水平、责任感、工作态度、实施护理的能力、对患者的关心度、病房环境的舒适度6个方面. 共25道题, 总分为100分. 其中分数>90分的为非常满意, 75-90分的为满意, 60-74分的为一般, <60分的为不满意. 满意率 = [(满意+非常满意)/108] × 100%.

统计学处理 使用统计学处理软件SPSS13.0对两组患者的各项指标进行对比分析, 计量资料用 t 检验, 计数资料用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的出血量、止血时间、再出血

创新点 对老年上消化道出血患者的护理干预一直以来是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述改进护理干预措施的临床疗效, 且这种护理干预方案的临床疗效较好, 能够缩短康复时间, 提高患者对护理的满意度.

应用要点 本研究是从临床角度出发, 进一步说明改进护理干预措施在老年上消化道出血患者中的应用, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义.

■名词解释

生活质量指数: 是用来对一个国家或者地区的卫生保健、人民营养和国民教育水平进行综合评估的指标, 生活质量指数 = (婴儿死亡率指数+识字率指数+1岁平均寿命指数)/3, 生活质量指数 <60 为低素质人口, 生活质量指数 >80 为高素质人口。

表 1 两组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症情况 (n = 54)

分组	出血量(ml)	止血时间(h)	再出血[n(%)]	并发症[n(%)]
观察组	456.75 ± 28.87	29.75 ± 4.72	1(1.85)	2(3.70)
对照组	678.98 ± 34.68	36.97 ± 5.69	7(12.96)	9(16.66)
t/χ ² 值	2.365	2.274	5.398	4.397
P值	0.021	0.035	0.017	0.041

表 2 两组患者护理干预后生活质量评分比较 (mean ± SD, n = 54, 分)

分组	活动	日常生活	健康	近期支持	总体精神	总指数
观察组	1.88 ± 0.36	1.69 ± 0.23	1.62 ± 0.51	1.66 ± 0.33	1.89 ± 0.24	8.65 ± 1.86
对照组	1.51 ± 0.53	1.50 ± 0.34	1.30 ± 0.48	1.35 ± 0.47	1.63 ± 0.43	7.12 ± 1.98
t值	2.435	2.383	2.276	2.293	2.365	2.175
P值	0.013	0.019	0.031	0.027	0.021	0.041

表 3 两组患者对护理的满意度情况比较 (n = 54, n(%))

分组	非常满意	满意	一般	不满意	满意率
观察组	33(61.11)	19(35.18)	2(3.71)	0(0.00)	52(96.26)
对照组	23(42.59)	21(38.88)	8(14.82)	2(3.71)	44(81.47)
χ ² 值	6.397	7.236	5.376	4.963	5.983
P值	0.025	0.016	0.038	0.044	0.031

和并发症情况 研究结果显示, 观察组患者的出血量和止血时间均少于对照组患者, 观察组患者的再出血和并发症发生率均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05)(表1)。

2.2 护理后两组患者的生活质量 研究结果显示, 护理后观察组患者的生活质量各项评分均优于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05)(表2)。

2.3 两组患者对护理的满意度情况 研究结果显示, 护理后观察组患者对护理的满意率为96.26%, 对照组患者对护理的满意率为81.47%, 观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05)(表3)。

3 讨论

上消化道出血主要表现为黑便、呕血、发热, 急性大出血时还会危及患者的生命, 严重影响了患者的生活质量^[5]。随着医学的不断发展, 人们对护理服务的需求治疗在不断提高, 护理干

预是一种以患者为中心的护理, 是使患者获得心理、生理、社会等方面均和谐统一的有效途径, 能够显著改善患者住院期间的焦虑、抑郁心理状况, 有效改善患者治疗的临床疗效^[6]。改进护理干预措施是指在常规临床护理服务的基础上, 加强个性化和人性化的服务理念及措施, 能够显著提高护理人员的良好形象, 提高患者对护理的满意度, 创造良好的诊疗氛围^[7]。因此本文对改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用进行了探讨, 以期能找到更好的护理方式。

改进护理干预是指以患者为中心, 对基础护理进行强化, 深化护理专业的内涵, 全面落实护理人员的护理责任制度, 提高护理人员的整体业务水平^[8]。本文研究结果显示, 观察组患者的出血量和止血时间均少于对照组患者, 观察组患者的再出血和并发症发生率均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05)。这与任敏^[9]的研究结果相同。这是由于本文中观察组患者所采用的护理方法将改进护理干预观念深入贯穿在整个日常护理

过程中, 并且采取预见性护理干预, 因而能够在患者出现异常情况的第一时间给予患者救助^[10]. 同时改进护理干预能够缓解患者的不良心理状况, 为患者建立对抗疾病的信心, 有助于患者维持较好的心态^[11]. 在上消化道出血造成机体丢失大量血液, 使机体变得虚弱时, 给予患者良好的住院环境, 能够减少感染和便秘的发生, 进而减少肝性脑病和消化系再出血的发生^[12]. 同时本文研究结果显示, 护理后观察组患者的生活质量各项评分均优于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$). 护理后观察组患者对护理的满意率为96.26%, 对照组患者对护理的满意率为81.47%, 观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$). 这在左悦等^[13]的研究中提到过. 这是由于护士在给予患者护理时, 依靠自己精湛的技术、轻柔的动作和丰富的专业知识给予了患者体贴入微的护理^[14]. 同时对患者进行心理护理, 并给予患者舒适的住院环境, 增加患者心理和生理的舒适度. 因此, 给予患者改进护理干预较常规护理能够显著提高患者的满意率和生活质量^[15].

总之, 对老年上消化道出血患者采取改进护理干预较常规护理能够改善治疗的临床疗效, 提高患者的生活质量和对护理的满意度, 可以在临床上进一步推广和使用.

4 参考文献

- 1 Wen J, Liu Q, Song J, Tong M, Peng L, Liang H. Lactulose is highly potential in prophylaxis

of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Digestion* 2013; 87: 132-138 [PMID: 23485720 DOI: 10.1159/000346083]

- 2 宋明芳. 护理干预在肝硬化并发上消化道出血患者中应用的效果评价. *中国实用护理杂志* 2012; 28: 7-8
- 3 蒋林珍, 姚红英, 邱梅. 改进护理干预对减少老年鼻饲患者并发症的效果观察. *护理与康复* 2013; 12: 1150-1151
- 4 斯春玲. 系统护理措施在上消化道出血护理中的应用. *中国基层医药* 2013; 20: 614-615
- 5 Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 439-447 [PMID: 23356751 DOI: 10.3109/00365521.2012.763174]
- 6 宋艳燕, 许伟, 杨昌霞. 心理干预对肝硬化合并上消化道出血患者的影响. *中国误诊学杂志* 2010; 10: 5593, 5627
- 7 刘淑艳. 普通外科消化道出血患者护理潜在危险因素分析. *河北医药* 2013; 35: 623-624
- 8 孙兰珍, 王素珍, 李晓琴. 晚间护理干预对肝硬化消化道出血患者影响的研究. *护士进修杂志* 2013; 28: 1263-1265
- 9 任敏. 86例上消化道出血患者护理体会. *河南职工医学院学报* 2013; 25: 489-491
- 10 黄明宜, 梁秀华, 韦惠云. 预见性护理联合优质护理在急性上消化道出血患者中的应用. *中国医药导刊* 2013; 15: 226-227
- 11 李霞秋, 朱佳瑛. 预见性及针对性护理对肝硬化合并上消化道出血患者的影响. *中国实用护理杂志* 2010; 26: 6-7
- 12 王秀梅, 邹玉敏, 朱劲松. 护理干预对溃疡性结肠炎合并下消化道出血患者治疗效果及焦虑自评量表、抑郁自评量表评分的影响. *中国医药导报* 2013; 10: 136-137, 140
- 13 左悦, 仇森. 1例急性肾梗死合并冠心病患者使用抗凝及抗血小板药物致消化道出血的护理. *中国实用护理杂志* 2013; 29: 52-53
- 14 彭习兰. 循证护理与预见性护理在上消化道出血急救中的应用. *护士进修杂志* 2012; 27: 271-273
- 15 陈群, 罗惠群, 郭世莉. 舒适护理在上消化道出血患者中的应用价值. *西部医学* 2012; 24: 596-597

□ 同行评价

本研究中阐述改进护理干预措施应用于老年上消化道出血患者的可行性和临床疗效, 且对以后的治疗具有较好的指导作用. 同时, 立意新颖, 可行性强, 值得临床中推广.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



新型路径淋巴结清扫联合胃周血管阻断术治疗pIIIC期胃癌的临床疗效

刘 健

□背景资料

pIIIC期胃癌手术
治疗一直以来是
临床医师关注的
重点, 如何更
好的提高手术后
远期效果在临床
中具有重要的作
用。因此, 加强
术后远期效果在
临床中具有重要
的意义。

刘健, 四川省人民医院急救中心外科 四川省成都市
610072

刘健, 主治医师, 主要从事胃肠外科的研究。

作者贡献分布: 本文由刘健独立完成。

通讯作者: 刘健, 主治医师, 610072, 四川省成都市一环路西
二段32号, 四川省人民医院急救中心外科。

18981838157@163.com

电话: 028-87393551

收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-10

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Clinical efficacy of new path lymph node resection with perigastric vessel occlusion in treatment of stage pIIIC gastric cancer

Jian Liu

Jian Liu, Surgical Emergency Center, Sichuan Provincial
People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province,
China

Correspondence to: Jian Liu, Attending Physician,
Surgical Emergency Center, Sichuan Provincial People's
Hospital, 32 West Erduan, the 1st Ring Road, Chengdu
610072, Sichuan Province, China. 18981838157@163.com

Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-10

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of new path lymph node resection with perigastric vessel occlusion in the treatment of stage pIIIC gastric cancer.

METHODS: One hundred and twelve patients with stage pIIIC gastric cancer who received radical total gastrectomy from June 2009 to June 2012 were randomly divided into a study

group and a control group. The control group received new path lymph node resection, and the study group received new path lymph node resection with perigastric vessel occlusion. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: Operation time, bleeding volume, the number of resected lymph nodes, gastrointestinal function recovery time, and hospitalization time showed no significant differences between the study group and control group (183.5 min \pm 21.3 min *vs* 181.2 min \pm 20.9 min, 287.3 mL \pm 33.6 mL *vs* 300.3 mL \pm 32.7 mL, 27.8 \pm 3.8 *vs* 28.1 \pm 4.0, 95.7 h \pm 7.4 h *vs* 96.1 h \pm 7.2 h, 13.5 d \pm 2.6 d *vs* 12.9 d \pm 2.8 d, $P > 0.05$). At 1 year, there were no deaths in either group. The 3-year survival rates in the study group *vs* control group were 87.5% *vs* 83.9%, showing no significant difference ($P > 0.05$). The 1-year metastasis rates in the study group *vs* control group were 7.1% *vs* 8.9% ($P > 0.05$), and the 3-year metastasis rates were 28.6% and 51.1% ($P < 0.05$).

CONCLUSION: New path lymph node resection with perigastric vessel occlusion combined with radical total gastrectomy in patients with stage pIIIC gastric cancer can reduce the rate of postoperative metastasis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; New path lymph node resection; Perigastric vessel occlusion; Clinical efficacy

Liu J. Clinical efficacy of new path lymph node

□同行评议者

姜春萌, 教授, 大
连医科大学附属
第二医院消化科

resection with perigastric vessel occlusion in treatment of stage pIIIC gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2126-2129 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2126.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2126>

摘要

目的: 探讨新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗pIIIC期胃癌的临床效果。

方法: 将2009-06/2012-06的112例pIIIC期胃癌根治性全胃切除手术患者随机分为研究组与对照组, 对照组采取新型路径淋巴结清扫术治疗, 研究组采取新型路径淋巴结清扫术联合胃周血管阻断术治疗, 观察两组的临床治疗效果。

结果: 研究组 *vs* 对照组患者手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数量、胃肠功能恢复时间、住院时间为($183.5 \text{ min} \pm 21.3 \text{ min}$ 、 $287.3 \text{ mL} \pm 33.6 \text{ mL}$ 、 $27.8 \text{ 个} \pm 3.8 \text{ 个}$ 、 $95.7 \text{ h} \pm 7.4 \text{ h}$ 、 $13.5 \text{ d} \pm 2.6 \text{ d}$) *vs* ($181.2 \text{ min} \pm 20.9 \text{ min}$ 、 $300.3 \text{ mL} \pm 32.7 \text{ mL}$ 、 $28.1 \text{ 个} \pm 4.0 \text{ 个}$ 、 $96.1 \text{ h} \pm 7.2 \text{ h}$ 、 $12.9 \text{ d} \pm 2.8 \text{ d}$), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者术后1年无死亡病例, 生存率100.0%。研究组 *vs* 对照组术后3年生存率87.5% *vs* 83.9%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组 *vs* 对照组术后1年肿瘤远处转移率7.1% *vs* 8.9% ($P > 0.05$); 术后3年肿瘤远处转移率为28.6% *vs* 51.1%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合在pIIIC期胃癌根治性全胃切除术中阻断胃癌细胞随着淋巴与血液回流, 从而减少术中癌细胞远处传播。同时, 降低术后肿瘤远处转移率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 新型路径淋巴结清扫术; 胃周血管阻断术; 临床疗效

核心提示: pIIIC期胃癌患者采取新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗效果显著, 阻断胃癌细胞中的淋巴与血液的回流, 提高远期的临床效果。

刘健. 新型路径淋巴结清扫联合胃周血管阻断术治疗pIIIC期胃癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2126-2129 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2126.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2126>

0 引言

胃癌是消化内科中常见的疾病, 是临床中常见的恶性肿瘤之一, 对患者的生活质量具有严重的影响。而pIIIC期胃癌属于晚期的胃癌类型, 临床中可以采取根治性手术进行治疗, 从而防止肿瘤扩散, 最终提高患者的生存期^[1]。传统的根治性手术术后复发率高, 并且远期效果也不理想。因此, 如何有效地提高胃癌患者的远期效果是医师们关注的重点问题^[2,3]。此次研究对新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗方案的效果进行分析, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将2009-06/2012-06的112例pIIIC期胃癌患者随机分为研究组与对照组, 每组均56例。研究组与对照组患者的性别和年龄以及病灶部位等基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组的患者采取新型路径淋巴结清扫术治疗, 首先应紧贴其左肝脏面进行切断肝胃韧带, 并切开其食管腹腔将腹膜进行返折, 紧接着游离其食管腹腔段, 在距离肿瘤上方3.0 cm位置进行断离食管和两侧的迷走神经。同时, 进入到腹腔之后患者食管远端和胃向前拉动, 充分的使腹膜后间隙暴露。最后, 对腹主动脉水平面实施清扫腹膜后脂肪淋巴组织(主要为第16组淋巴结), 并继续清扫第9组、7组、8组、10组和11组淋巴结, 且包括胃周的第1-6组淋巴结^[4]。

研究组患者实施新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗, 患者在开腹后实施清扫淋巴结, 其中新型路径淋巴结清扫术的操作方法参照对照组。之后进行胃周血管阻断术, 胃周血管阻断术操作的过程中应缝扎胃周围的动静脉, 并依次的缝扎其胃网膜左侧和右侧动静脉以及胃左侧动静脉根部与胃冠状静脉根部汇入的静脉位置, 之后应对胃后静脉和胃短动静脉以及食管腹腔段的两侧奇静脉和半奇静脉进行缝扎。同时, 需要阻断胃癌静脉, 防止血液回流到纵膈和肺部。脾脏切除应预先对距离脾动脉根部5.0 cm位置进行阻断结扎其脾动静脉, 从而避免胰体尾部出现缺血萎缩的情况^[5,6]。

■ 研究前沿

临床中对于胃癌淋巴结清扫一直是关注的重点, 降低术后肿瘤远处转移是手术中急需解决的重要问题。

■ 相关报道

临床中对于胃癌患者实施腹腔镜淋巴结清扫术已经有相关的报道, 均认为是可行的, 但是远期效果并不理想。而此次研究重点分析了新型路径淋巴结清扫术联合胃周血管阻断术的临床效果。

创新亮点

此次研究重点阐述了pIIIC期胃癌远期治疗方法,并说明新型路径淋巴结清扫术联合胃周血管阻断术在临床中的优越性.

表 1 研究组与对照组患者的基本资料对比

分组	性别(男/女)	年龄(岁)	病灶部位(n)			
			胃底贲门部	胃窦部	胃体部	胃角部
研究组	30/26	62.7 ± 5.3	20	15	11	10
对照组	32/24	62.9 ± 5.0	22	14	10	10
χ^2/t 值	0.203	0.173		0.427		
P值	>0.05	>0.05		>0.05		

表 2 研究组与对照组手术中和术后的相关临床指标对比分析 (n = 56, mean ± SD)

分组	手术时间(min)	术中出血量(mL)	淋巴结清扫数量(个)	胃肠功能恢复时间(h)	住院时间(d)
研究组	183.5 ± 21.3	287.3 ± 33.6	27.8 ± 3.8	95.7 ± 7.4	13.5 ± 2.6
对照组	181.2 ± 20.9	300.3 ± 32.7	28.1 ± 4.0	96.1 ± 7.2	12.9 ± 2.8
t值	0.134	0.201	0.128	0.362	0.414
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 研究组与对照组术后1年和3年肿瘤远处转移率对比分析 n1/n(%)

分组	术后1年肿瘤远处转移率	术后3年肿瘤远处转移率
研究组	4/56(7.1)	14/49(28.6)
对照组	5/56(8.9)	24/47(51.1)
χ^2 值	0.263	6.274
P值	>0.05	<0.05

1.2.2 观察指标: (1)手术时间; (2)术中出血量; (3)淋巴结清扫数量; (4)胃肠功能恢复时间; (5)住院时间; (6)术后3年生存状况; (7)随访肿瘤转移情况.

1.2.3 转移评定: 术后1年两组的对象均经过门诊和住院医技电话等方式对其进行随访, 术后半年之后每3 mo进行1次复查, 包括彩色多普勒超声和腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)等, 对于可疑的转移病灶通过细胞学或者病理学检查确诊, 判断转移状况.

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean ± SD进行表示, 独立样本采取t检验, 计数资料采取 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组手术中和术后相关指标对比观察 研究组与对照组患者手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数量、胃肠功能恢复时间、住院时间对比差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.2 生存状况观察 两组患者术后1年无死亡病例, 生存率100.0%. 研究组术后3年7例死亡, 49例生存, 生存率87.5%; 对照组术后3年9例死亡, 47例生存, 生存率83.9%. 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.524, P > 0.05$).

2.3 随访肿瘤转移情况观察 研究组与对照组术后1年肿瘤远处转移率比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 研究组与对照组术后3年肿瘤远处转移率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

pIIIC期胃癌是胃癌中常见的类型之一, 在临床中具有较高的发病率, 传统的方法采取手术进行治疗, 而腹腔静动脉系淋巴结清扫术是常见的手术方法, 在临床中具有较好的清除效果, 但是这种手术方法不能够及时的阻断胃淋巴和血液的回流, 且不符合胃肠道肿瘤的中央入路方式, 甚至还会导致癌细胞的远处转移^[7,8]. 随着临床中对该病的研究, 有学者提出在胃癌病灶周围采取闭合器将其双层胃壁完全的钉合, 从而有效的阻断病灶的血流与淋巴回流,

应用要点

此次研究在临床中的应用价值高, 对以后临床治疗具有较好的指导意义, 且新型路径淋巴结清扫术应用前景广泛.

然后进行后续的手术治疗, 最终达到防止术中肿瘤细胞的转移^[9-11].

通过此次的临床研究分析, 临床中对于pIIIC期胃癌患者采取新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗是可行的, 能够大大的降低术后远期肿瘤转移率. 主要是由于新型的路径淋巴结清扫术改善传统的清扫路径, 从而更好的建立腹膜之后扩大间隙面积, 更好的清除淋巴结^[12,13]. 同时, 手术的过程中还能有效的依据患者的基本情况来控制腹腔动脉和其他的分支, 从而降低手术中的出血量, 且符合肿瘤中央入路的方式, 更好的缩短手术的治疗时间, 提高整体治疗效果^[14]. 临床数据也显示, 研究组与对照组患者手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数量、胃肠功能恢复时间、住院时间对比差异无统计学意义($P>0.05$). 进一步说明, 临床中采取新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗是可行的, 可更好的治疗胃癌. 临床中二者联合治疗能够有效的阻断胃的淋巴与血液回流, 从而大大地降低了肿瘤的远处转移. 另外, 研究还显示, 研究组与对照组术后3年肿瘤远处转移率比较差异有统计学意义. 由此说明, 在降低远期肿瘤转移的治疗过程中, 采取新型路径淋巴结清扫术联合胃周血管阻断术效果显著, 可以更好的阻断癌细胞的转移, 提高远期的临床效果^[15].

总之, pIIIC期胃癌患者采取新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗是可行的, 可以较好的阻断胃癌细胞随着淋巴与血液的回流, 大大地降低肿瘤术后远处的转移, 提高远期的临床效果.

4 参考文献

- 1 陈广龙. 早期离断十二指肠在腹腔镜下根治性全胃切除术中的应用. 郑州: 郑州大学, 2014
- 2 杨爱国, 毛顺宝, 陈智勇, 聂凯. 胃癌 C期新型腹腔动脉系淋巴结清扫路径. 中华消化外科杂志 2013; 12: 34-37
- 3 余江, 张策, 王亚楠, 胡彦锋, 李国新. 腹腔镜全胃切除和D2淋巴结清扫的手术步骤及解剖要点. 中华消化外科杂志 2011; 10: 71-73
- 4 李育泉, 陈燕, 窠文博, 魏茂强, 姜雷. D1和D2淋巴结清扫术治疗胃癌的系统评价. 中国老年学杂志 2014; 21: 4123-4126
- 5 韩方海. 胃癌淋巴结转移与淋巴结清扫范围的临床研究. 广东: 2008年胃肠肿瘤学术研讨会, 2008
- 6 陈纯白, 季宪晚, 郑旭东, 胡永启, 阮战伟, 林则明. 保留贲门及腹腔动脉干区淋巴结广泛清扫在中上段食管癌切除术中的临床疗效观察. 现代实用医学 2013; 25: 293-294
- 7 李国立, 赵志惠. 胃癌前哨淋巴结导航手术的研究. 临床外科杂志 2013; 21: 763-764
- 8 Shinohara T, Hanyu N, Kawano S, Tanaka Y, Murakami K, Watanabe A, Yanaga K. Clinical significance of medial approach for suprapancreatic lymph node dissection during laparoscopic gastric cancer surgery. *Surg Endosc* 2014; 28: 1678-1685 [PMID: 24380991 DOI: 10.1007/s00464-013-3370-0]
- 9 郭志斌. 进展期胃癌病人门静脉周围淋巴结(No12p LN)清扫研究. 临床医学工程 2014; 21: 191-193
- 10 于雪峰. 胃癌D2淋巴结清扫术对肿瘤细胞腹腔播散的影响. 北京: 第9届全国胃癌学术会议暨第二届阳光长城肿瘤学术会议, 2014
- 11 朱伟毅. 胃癌根治术治疗50例胃癌患者临床疗效分析. 吉林医学 2013; 34: 6314
- 12 况飞. 胃周淋巴结的解剖定位与腹腔镜胃癌根治术淋巴清扫的相关性研究. 江西: 南昌大学, 2013
- 13 任宝清. 进展期胃癌腹腔镜淋巴结清扫的研究进展. 肿瘤研究与临床 2013; 25: 353-355
- 14 李国新, 牟廷裕, 余江, 王亚楠, 胡彦锋. 胰后入路保留胰脾的原位脾门淋巴结清扫在腹腔镜胃癌根治术中的应用. 中华消化外科杂志 2012; 11: 58-60
- 15 杨爱国, 毛顺宝, 陈智勇, 聂凯. 胃癌 C期腹腔动脉系淋巴结清扫路径改进的效果观察. 腹部外科 2012; 25: 222-224

■名词解释

生活质量: 又被称为生存质量或生命质量, 全面评价生活优劣的概念;
胃癌根治术: 原发肿瘤连同转移淋巴结及受累浸润的组织一并被切除, 无肿瘤残存, 从而有可能治愈的手术.

■同行评价

此次研究临床应用前景好, 且对以后的临床治疗具有较高的指导意义. 同时, 文章中观点鲜明, 结果真实可信, 实际应用价值高.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



降脂药物诱导自身免疫性肝炎的系统评价

朱 振, 曹海龙, 朱海杭, 徐永居, 印 健

背景资料

降脂药物临床应用广泛, 有无症状性肝功能异常和药物性肝损伤等潜在的肝脏毒性. 近年来, 研究发现降脂药物还可以诱发自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH). 本研究主要系统评价国内外降脂药物诱导AIH的临床特点, 为全面认识该病提供依据.

朱振, 朱海杭, 徐永居, 印健, 扬州大学临床医学院附属医院 苏北人民医院消化科 江苏省扬州市 225001

曹海龙, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

朱振, 主要从事慢性肝病和消化系早期癌变的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81300272

作者贡献分布: 主要数据分析和文章起草由朱振完成; 病例选择、临床资料整理由朱海杭、徐永居及印健完成; 课题设计、文章修改和审阅由曹海龙完成.

通讯作者: 曹海龙, 副主任医师, 博士, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科.

cao_hailong@163.com

电话: 0514-87373385 传真: 0514-87373385

收稿日期: 2015-02-11 修回日期: 2015-03-12

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Lipid-lowering agents-induced autoimmune hepatitis: A systematic review

Zhen Zhu, Hai-Long Cao, Hai-Hang Zhu, Yong-Ju Xu, Jian Yin

Zhen Zhu, Hai-Hang Zhu, Yong-Ju Xu, Jian Yin, Hospital Affiliated to Clinical Medical College of Yangzhou University; Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Hai-Long Cao, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81300272

Correspondence to: Hai-Long Cao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. cao_hailong@163.com

Received: 2015-02-11 Revised: 2015-03-12

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To identify the clinical characteristics of lipid-lowering agents-induced autoimmune

hepatitis (AIH).

METHODS: The clinical data for patients with lipid-lowering agents-induced AIH were retrieved from Chinese Biomedical Database, VIP Medical information resource system and PubMed (January 1983 to October 2014) to conduct a systematic review.

RESULTS: Multiple lipid-lowering agents could induce AIH. A total of 14 cases due to 7 kinds of drugs were identified, and 64.3% (9/14) of the patients were females. No significant differences were found in clinical manifestations or liver histology compared to sporadic AIH, and lipid-lowering agents-induced AIH patients might have extrahepatic manifestations such as systemic lupus erythematosus and rhabdomyolysis. Different statins might have cross-toxicity, liver injury with a shorter latency period and more serious symptoms could occur when other statins were reused. Discontinuation of offending drugs was the essential treatment when the diagnosis was established; however, liver function in 6 patients was even worse although the drugs were stopped and 28.6% (4/14) of the patients finally developed cirrhosis. Immunosuppressive therapy was needed in 92.9% (13/14) of patients. Most patients responded well and the liver function was gradually improved, while antinuclear antibody titer might also significantly decrease and even turn negative. Long-term immunosuppressive therapy was not needed generally because relapse seldom occurred.

CONCLUSION: Different characteristics can be

同行评议者

姚定康, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科

found in lipid-lowering agents-induced AIH patients compared to sporadic AIH patients. Liver function and antinuclear antibody tests with intensive follow-up may promote an immediate diagnosis and treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lipid-lowering agents; Autoimmune hepatitis; Systematic review

Zhu Z, Cao HL, Zhu HH, Xu YJ, Yin J. Lipid-lowering agents-induced autoimmune hepatitis: A systematic review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2130-2134 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2130.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2130>

摘要

目的: 系统评价国内外关于降脂药物诱导的自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的临床特点。

方法: 在中国生物医学文献光盘数据库、维普医药信息资源系统和PubMed数据库中检索1983-01/2014-10所有降脂药物诱导的AIH中英文病例资料进行分析。

结果: 多种降脂药物可诱导AIH发生, 共检索到7种药物14例报道, 女性占64.3% (9/14)。与散发性AIH相比, 临床表现及肝组织学改变相似, 还可引起系统性红斑狼疮、横纹肌溶解等肝外表现。他汀类降脂药物之间可能存在交叉毒性, 再用不同他汀类药物后仍可发生肝损害, 潜伏期更短且症状更严重。确诊后需立即停药, 6例停药后肝功能异常仍继续加重, 其中28.6%(4/14)进展为不同程度肝硬化, 92.9%(13/14)患者经免疫抑制治疗。该病较少复发, 通常不需长期治疗。

结论: 降脂药物诱导的AIH特点与散发性AIH存在异同之处, 监测肝功能和自身抗体的动态变化以及加强随访便于及时发现和诊治。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 降脂药物; 自身免疫性肝炎; 系统评价

核心提示: 多种降脂药物可诱导自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)发生, 以女性多见, 其临床表现及肝组织学改变与散发性AIH相似。

确诊后需立即停药, 大多数经免疫抑制治疗有效。长期服用降脂药物需详细记录患者用药情况, 动态监测肝功能和自身抗体。

朱振, 曹海龙, 朱海杭, 徐永居, 印健. 降脂药物诱导自身免疫性肝炎的系统评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2130-2134 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2130.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2130>

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的病因并不明确, 目前认为是存在遗传易感性的个体在环境因素作用下激发针对肝脏抗原特异性免疫应答反应所导致的炎症病变。近年来, 有报道多种药物包括降脂药物、抗微生物药物和生物制剂等均可诱导AIH, 统称药物诱导的自身免疫性肝炎(drug-induced autoimmune hepatitis, DAIH)^[1-3]。降脂药物临床应用广泛, 其肝脏毒性日益受到重视。本研究主要系统评价国内外降脂药物诱导AIH的临床特点, 为全面认识该病提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 检索1983-01/2014-10中国生物医学文献光盘数据库、维普医药信息资源系统和PubMed数据库, 通过参考文献追溯检索相关资料, 并与相关参考文献通讯作者联系索取详细病例资料。检索词为“自身免疫性肝炎、药物诱导(的)自身免疫性肝炎、药物诱导的自身免疫性肝损害、Autoimmune hepatitis、AIH、Drug-induced autoimmune hepatitis、Drug-induced autoimmune-like hepatitis、Drug-related autoimmune hepatitis及DAIH”。收集所有相关病例报道的文献, 从中逐一筛选出降脂药物诱导的AIH。

1.2 方法 收集符合纳入标准的中英文文献, 排除无详细病例描述、与本研究无关及同一单位和相同作者的文献, 全部查找到原文。逐篇复习文献全文, 进行质量评估。对一般人口学特征、用药史、临床表现、肝穿刺病理、诊断及治疗转归等有关变量特征的数据进行转换和摘录。结合国际AIH组的简化诊断标准重新进行评分核对, 评分 ≥ 7 分: 确诊AIH; ≥ 6 分: AIH可能^[4]。2个评论员独立提取资料, 如遇不一致, 通过讨论协商解决。

□ 研究前沿

多种药物包括降脂药物、抗微生物药物和生物制剂等均可诱导AIH, 降脂药物诱导AIH临床报道较少, 其确切发病机制和临床特点目前尚未完全明了。

□ 相关报道

John等报道1例75岁女性服用辛伐他汀后出现腹胀、黄疸和下肢乏力等症状, 经肝功能、免疫球蛋白、病毒性肝炎、自身抗体、肝穿刺活检等检查诊断为降脂药物诱导AIH, 经硫唑嘌呤和强的松治疗后症状缓解。

创新盘点

国内外关于降脂药物诱导AIH的研究多为个案或少数病例的报道, 本文通过文献再回顾, 对国内外降脂药物诱导AIH病例的临床表现、实验室检查、肝穿刺病理及治疗转归进行详细汇总, 具有一定的临床参考价值。

表 1 降脂药物诱导的AIH临床资料

药物	性别/年龄 (岁)	服药时间 (mo)	黄疸	自身抗体	肝脏病理积分	AIH简化评分	治疗	治疗反应
阿托伐他汀 ^[8-12]	男/71	36 ¹	有	ANA: 1 : 40 SMA: 1 : 320	1	7	激素	良好
	女/55	3	有	ANA: 1 : 160 SMA: 1 : 80	1	7	激素+硫唑嘌呤	良好
	男/47	5	有	SMA: 1 : 40	2	7	激素+硫唑嘌呤	良好
	男/51	4	有	SMA: 1 : 160	1	7	激素+麦考酚酸酯	良好
	女/65	1	有	ANA: 1 : 1280 SMA: 1 : 1280	1	7	激素	良好
	女/58	7	有	ANA: 1 : 640 抗核小体抗体+	1	7	激素+他克莫司+ 麦考酚酸酯	差
瑞舒伐他汀 ^[8]	女/58	3	有	ANA: 1 : 640 SMA+	1	7	激素	良好
氟伐他汀 ^[13]	男/67	4	无	ANA: 1 : 640 抗甲状腺抗体+	1	6	激素+硫唑嘌呤	良好
辛伐他汀 ^[10,14]	女/51	4	有	ANA: 1 : 80 SMA: 1 : 40	1	7	激素+硫唑嘌呤	良好
	女/76	12 ¹	有	ANA: 1 : 320 抗双链DNA抗体+	1	7	激素+硫唑嘌呤	良好
罗舒伐他汀 ^[15]	女/46	2 ¹	有	SMA: 1 : 160	1	7	激素	良好
洛伐他汀 ^[16]	女/64	24	有	ANA: 1 : 640	-	-	激素	良好
依折麦布 ^[17,18]	男/58	3	无	SMA +	1	6	激素	良好
	女/50	3	有	ANA: 1 : 160 抗双链DNA抗体+	-	-	仅停药对症治疗	良好

¹超过: 超过36 mo, 超过12 mo等. AIH: 自身免疫性肝炎; ANA: 抗核抗体; SMA: 抗平滑肌抗体.

统计学处理 对每篇文章中涉及临床、病理及诊断等有关变量特征的描述性资料数据采用Excel统计软件进行分类汇总分析. 计数资料采用卡方检验或确切概率计算法. 应用SPSS13.0统计软件包处理, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 关于降脂药物诱导AIH的文献共18篇, 其中中文文献2篇, 1篇报道的药物和临床资料不明确无法进行评价^[5], 另1篇报道的降脂药物诱导AIH未做具体分析^[6]; 2篇关于氯贝特和非诺贝特诱导AIH的报道为法语文献; 1篇为氟伐他汀诱导AIH合并原发性胆汁性肝硬化的重叠综合征^[7]; 1篇阿托伐他汀的报道系重复报道, 均予以剔除, 累计获取14例降脂药物诱导AIH的详细资料. 其中根据AIH简化诊断标准评分结果, 确诊AIH 10例, AIH可能2例, 其余2例的资料记录不完整, 结合临床综合分析考虑符合AIH的诊断. 本组资料女性9例, 占

64.3%(9/14), 年龄46-76岁(58.36岁±9.17岁), 发病前用药时间在1-36 mo, 常在服药后隐匿发生. 多种降脂药物能诱导AIH发生, 其中他汀类包括: 阿托伐他汀^[8-12]、舒瑞伐他汀^[8]、氟伐他汀^[13]、辛伐他汀^[10,14]、罗舒伐他汀^[15]和洛伐他汀^[16]; 还有选择性胆固醇吸收抑制剂依折麦布^[17,18], 如表1.

2.2 临床表现 降脂药物诱导AIH患者通常无慢性活动性肝病病史, 其发生与药物剂量无关. 其中3例患者为服用氟伐他汀或普伐他汀引起肝损伤, 停用后改服阿托伐他汀而发病, 发生肝损害的潜伏期更短, 症状更严重(该3例患者服用氟伐他汀或普伐他汀后出现肝损伤, 查自身抗体、病毒性肝炎均阴性, 仅为药物性肝损伤, 不考虑为药物诱导的自身免疫性肝炎. 停用后改服阿托伐他汀再次出现肝损伤, 查抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, SMA)阳性, 故考虑为阿托伐他汀诱导的自身免疫性肝炎)^[9-11]. 临床表现与散发性AIH相似, 主要包

应用要点

长期服用降脂药物时需要警惕其诱导AIH的可能性, 建议对此类患者动态监测肝功能和自身抗体的变化、加强随访. 如发现降脂药物诱导AIH, 需立即停药、及时应用免疫抑制治疗并进行长期随访观察.

括: (1)肝功能异常的表现: 患者出现恶心、乏力、疲劳、厌食、黄疸及肝大等表现. 多数停药后可缓解, 1例患者停药2 mo后再次出现肝功能异常^[8], 6例患者出现停药后短期内肝功能异常继续加重^[9-13], 4例停药后仍进展为不同程度肝硬化^[9,11,12], 显著高于国外一组关于抗微生物药物诱导AIH的报道(4/14 vs 0/22, $P = 0.033$)^[1]. 85.7%(12/14)患者出现肝细胞性黄疸或肝内胆汁淤积, 严重者还可引起肝衰竭^[12]; (2)肝外表现: 可出现发热、关节痛及血白细胞减少等表现, 阿托伐他汀、洛伐他汀和依折麦布还可同时引起系统性红斑狼疮样症状^[12,16,18], 辛伐他汀可同时引起横纹肌溶解症状^[14].

2.3 实验室检查 (1)肝功能: 主要表现为谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)明显升高, ALT波动在263-3074 U/L, AST波动在95-2566 U/L, 总胆红素波动在15.0-239.4 $\mu\text{mol/L}$, γ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyltransferase, GGT)和碱性磷酸酶亦可升高; (2)自身抗体: 血清中可检测到多种自身抗体, 最常见的是ANA和SMA, 滴度较高, 通常 $>1:80$, 3例患者治疗后自身抗体滴度可显著下降甚至转阴^[9,15,18]. 另外, 有些患者还可检测出抗甲状腺抗体、抗核小体抗体和抗双链DNA抗体等^[12,14,18]; (3)免疫球蛋白: 患者血清免疫球蛋白G(IgG)升高, 多为正常高值的1.1倍以上; (4)人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA): 6例患者进行HLA检测, 均为DR3、DR4或DR7型.

2.4 肝穿刺病理学检查 共12例患者进行肝穿刺病理学检查, 仅1例同时存在汇管区和小叶内淋巴细胞和浆细胞浸润、界面性炎症以及玫瑰花结形成3项表现, 为典型AIH病理表现积2分^[10], 其余为符合AIH表现积1分, 如表1. 汇管区还可出现少量嗜酸性粒细胞浸润; 严重者可表现为桥接坏死、显著胆汁淤积以及不同程度的肝纤维化和肝硬化. 与散发性AIH患者肝组织病理改变无明显差别^[1], 未见其他特殊病理改变.

2.5 治疗及转归 所有病例均有治疗和转归记录. 92.9%(13/14)患者需要使用糖皮质激素或联合免疫抑制剂(硫唑嘌呤及麦考酚酯)治疗, 肝功能可显著改善或者恢复正常. 一般不需长期治疗, 免疫抑制治疗撤药后进行随访, 3例停用糖皮质激素后肝酶再次升高, 其中2例加用

硫唑嘌呤后恢复正常^[9,10], 其余均未见复发. 1例联合应用多种免疫抑制剂才避免进行肝移植, 但最终仍进展为肝硬化^[14].

3 讨论

在应用药物治疗过程中, 由药物本身或其代谢产物引起的肝损伤被称为药物性肝损伤, 表现为各种类型的急慢性肝病. AIH是由自身免疫反应介导的慢性肝脏炎症性疾病, 以血清转氨酶升高、自身抗体阳性、肝组织学特征性改变(界面性肝炎、汇管区淋巴浆细胞浸润和玫瑰花结样变)及对免疫抑制治疗应答为特点. 药物触发自身免疫反应而引起的肝细胞损伤并出现自身免疫性肝炎的临床和病理表现即为DAIH^[1-3].

随着血脂异常症及相关疾病的日益增多, 降脂药物特别是他汀类成为临床上最常用的处方药之一, 目前对其肝脏毒性包括无症状性肝功能异常以及致死性肝损伤等已有充分认识^[12]. 近年来, 临床发现降脂药物还可以诱发AIH, 可能的发病机制是在某些特异质个体中, 药物直接在肝脏或通过肠肝循环进行代谢的产物作为半抗原与内源性蛋白质结合形成药物-蛋白质加合物, 具有免疫原性. 转运到肝细胞膜后, 形成具有抗原性的靶位, 能诱导产生抗肝细胞抗体, 最终导致自身免疫反应^[1-3]. 本组资料还显示调控免疫反应的HLA均为DR3、DR4或DR7型, 这也提示降脂药物可能更易对有遗传易感性人群触发AIH.

国内外的研究多为个案或少数病例的报道, 未见对所有降脂药物诱导AIH病例的临床特点以及治疗转归的详细汇总. 本系统评价发现降脂药物诱导的AIH仍以女性多见, 通常无慢性活动性肝病病史, 其发生与药物剂量无关. 起病较为隐蔽, 与散发性AIH相比临床表现及肝组织学改变相似, 还可以引起系统性红斑狼疮、横纹肌溶解等肝外表现. 另外, 值得注意的是他汀类药物之间可能存在交叉肝脏毒性, 再用不同他汀类药物后仍可发生肝损害, 潜伏期更短且症状更严重, 可能是通过免疫回忆应答更快地导致严重肝损害^[9-11]. 因此, 服药史的详细记录、分析服药与AIH的关系、停药后和再用药的反应以及长期的随访对于DAIH准确诊断至关重要^[1-3]. 然而本组资料病例较少, 可

■名词解释

AIH: 是由自身免疫反应介导的慢性肝脏炎症性疾病, 以血清转氨酶升高、自身抗体阳性、肝组织学特征性改变(界面性肝炎、汇管区淋巴浆细胞浸润和玫瑰花结样变)及对免疫抑制治疗应答为特点; 药物诱导的自身免疫性肝炎(drug-induced autoimmune hepatitis, DAIH): 药物触发自身免疫反应而引起的肝细胞损伤并出现自身免疫性肝炎的临床和病理表现即为DAIH.

□ 同行评价

药物触发自身免疫反应而引起的肝细胞损伤并出现自身免疫性肝炎的临床和病理表现即为DAIH. 降脂药物可以引起DAIH, 本文通过文献再回顾, 系统阐述了降脂药物诱导AIH特点, 内容较新, 有临床参考价值.

能与临床上对该病认识不足以及未能规范报道有关, 充分认识其临床特点可能有助于更多病例的及时发现.

一旦确诊应立即停药, 部分患者停药后肝功能即可逐渐恢复正常. 治疗方案与散发性AIH类似, 通过激素或免疫抑制剂治疗, 数月后肝功能可以改善或者恢复正常. 大多数患者治疗反应较好, 自身抗体可显著下降甚至转阴, 往往不需要长期治疗, 停用免疫抑制治疗后较少复发, 这与散发性AIH显著不同^[1,2]. 然而由于自身免疫机制一旦被激活很难停止, 有些患者停用降脂药物后病情仍可继续进展^[9-13], 甚至激素联合免疫抑制剂治疗还可进展为不同程度肝硬化, 进展为肝硬化的比例明显高于抗微生物药物诱导AIH的报道^[1], 这也提示降脂药物激活的自身免疫反应往往更严重更易造成持续的肝脏损伤, 需要引起足够重视.

由此可见, 长期服用降脂药物时需要警惕其诱导AIH的可能性, 临床特点与散发性AIH存在异同之处. 有必要对患者的用药情况详细记录, 监测肝功能和自身抗体的动态变化, 及时应用免疫抑制治疗并进行长期随访观察.

4 参考文献

- 1 Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhauser M, Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010; 51: 2040-2048 [PMID: 20512992 DOI: 10.1002/hep.23588]
- 2 Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 958-976 [PMID: 21327704 DOI: 10.1007/s10620-011-1611-4]
- 3 江宇泳. 药物诱导的自身免疫性肝炎. 药物不良反应杂志 2008; 10: 199-204
- 4 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-176 [PMID: 18537184 DOI: 10.1002/hep.22322]
- 5 郭希菊. 药物诱导的自身免疫性肝炎5例临床分析. 临床医学 2009; 29: 49-50
- 6 柳芳芳, 段学章, 臧红, 申力军, 赵攀, 胡瑾华, 郭晓

- 东, 辛绍杰. 药物诱导自身免疫样肝炎的临床病理分析. *肝脏* 2013; 7: 444-447
- 7 Nakayama S, Murashima N. Overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis triggered by fluvastatin. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 97-99 [PMID: 21503830 DOI: 10.1007/s12664-011-0092-x]
- 8 Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE, Chalasani N, Bonkovsky HL. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology* 2014; 60: 679-686 [PMID: 24700436 DOI: 10.1002/hep.27157]
- 9 Russo MW, Scobey M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 412-422 [PMID: 19826975 DOI: 10.1055/s-0029-1240010]
- 10 Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP, Bonkovsky HL. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 757-761 [PMID: 16940892 DOI: 10.1097/0004836-200609000-00018]
- 11 Pelli N, Setti M, Ceppa P, Toncini C, Indiveri F. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 921-924 [PMID: 12867804 DOI: 10.1097/00042737-200308000-00014]
- 12 Graziadei IW, Obermoser GE, Sepp NT, Erhart KH, Vogel W. Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus* 2003; 12: 409-412 [PMID: 12765306 DOI: 10.1191/0961203303lu313cr]
- 13 Castiella A, Fernandez J, Zapata E. Autoimmune hepatitis after treatment with fluvastatin. *Liver Int* 2007; 27: 592 [PMID: 17403199 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01498.x]
- 14 John SG, Thorn J, Sobonya R. Statins as a potential risk factor for autoimmune diseases: a case report and review. *Am J Ther* 2014; 21: e94-e96 [PMID: 23782756 DOI: 10.1097/MJT.0b013e31828e5bfb]
- 15 Wolters LM, Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 589-590 [PMID: 15827453 DOI: 10.1097/00042737-200505000-00019]
- 16 Ahmad S. Lovastatin-induced lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1667-1668 [PMID: 1872674 DOI: 10.1001/archinte.1991.0040080147030]
- 17 Stolk MF, Bex MC, Kuypers KC, Seldenrijk CA. Severe hepatic side effects of ezetimibe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 908-911 [PMID: 16797241 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.04.014]
- 18 van Heyningen C. Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 402-404 [PMID: 16168199 DOI: 10.1258/0004563054890105]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



不同种类血浆用于慢加急肝衰竭患者血浆置换的疗效比较

王淑英, 王开利, 冯艳青, 刘振红, 刘志国, 牛国涛

王淑英, 冯艳青, 刘振红, 刘志国, 牛国涛, 中国人民解放军第302医院临床输血中心 北京市 100039
 王开利, 中国人民解放军第302医院血液净化中心 北京市 100039

2012年中国人民解放军第302医院基金资助项目,
 No. YNKT2012032

作者贡献分布: 本课题由冯艳青与王开利共同设计; 研究过程由王淑英、冯艳青、刘振红、刘志国、牛国涛及王开利共同完成; 数据分析和论文写作由王淑英完成; 冯艳青审核。

通讯作者: 冯艳青, 副主任技师, 100039, 北京丰台区西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院临床输血中心。
 fengyanqing68@163.com

电话: 010-66933357

收稿日期: 2014-11-08 修回日期: 2014-11-24

接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-05-08

Effects of plasma exchange using different kinds of frozen plasma in patients with acute-on-chronic liver failure

Shu-Ying Wang, Kai-Li Wang, Yan-Qing Feng,
 Zhen-Hong Liu, Zhi-Guo Liu, Guo-Tao Niu

Shu-Ying Wang, Yan-Qing Feng, Zhen-Hong Liu, Zhi-Guo Liu, Guo-Tao Niu, Clinical Transfusion Center, the 302nd Military Hospital of China, Beijing 100039, China
 Kai-Li Wang, Blood Purification Center, the 302nd Military Hospital of China, Beijing 100039, China

Supported by: the Funded Project of the 302nd Hospital of PLA in 2012, No. YNKT2012032

Correspondence to: Yan-Qing Feng, Associate Chief Technician, Clinical Transfusion Center, the 302nd Military Hospital of China, 100 West Fourth Ring Middle Road, Fengtai District, Beijing 100039, China. fengyanqing68@163.com

Received: 2014-11-08 Revised: 2014-11-24

Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To compare the therapeutic efficacy of

plasma exchange using fresh frozen plasma (FFP), frozen plasma (FP) or FFP + FP (1 : 1) in patients with acute-on-chronic liver failure.

METHODS: One hundred and fourteen patients with acute-on-chronic liver failure hospitalized at our hospital from June 2013 to December 2013 were divided into three groups, including 38 cases who underwent plasma exchange with FFP, 38 cases with FP, and 38 cases with FFP + FP (1 : 1). Before plasma exchange, we compared the activation of coagulation factors and clotting function of FFP, FP and FFP + FP. Biochemical and clotting indicators before and after plasma exchange in the three groups of patients were tested and compared.

RESULTS: The activation levels of FII:C ($104.25\% \pm 5.43\%$ vs $86.42\% \pm 8.76\%$ vs $94.95\% \pm 7.52\%$) and FVII:C ($88.26\% \pm 21.49\%$ vs $89.59\% \pm 12.10\%$ vs $88.63\% \pm 14.46\%$) in FFP, FP and their mixture showed no significantly differences ($P > 0.05$); however, the activation level of FV:C ($103.28\% \pm 25.32\%$ vs $72.13\% \pm 21.49\%$ vs $89.98\% \pm 22.33\%$), prothrombin time, activated partial prothrombin time, prothrombin activity, international normalized ratio, and the contents of Fig were significantly different ($P < 0.05$). There were no significant differences in clotting and biochemical indicators after plasma exchange, the incidence of adverse reactions during the procedure, rebound percentage of some indicators after 7 d, or the mortality and improvement rates when discharged in the three groups.

CONCLUSION: FFP can be replaced by FP in

背景资料

在肝衰竭治疗指南中建议用新鲜冰冻血浆进行血浆置换, 但对于肝病患者而言, FVIII:C 的活性并不减低甚至增加, 而新鲜冰冻血浆的数量有限, 很多患者因为没有血浆而耽误治疗的最佳时机。普通冰冻血浆是否可以用于血浆置换?

同行评议者

郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

■ 研发前沿
国内外此类研究甚少, 有些文章并未对生化指标、置换后反弹和死亡情况进行分析。

plasma exchange when there is a shortage of FFP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fresh frozen plasma; Frozen plasma; Plasma exchange; Acute-on-chronic liver failure

Wang SY, Wang KL, Feng YQ, Liu ZH, Liu ZG, Niu GT. Effects of plasma exchange using different kinds of frozen plasma in patients with acute-on-chronic liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2135-2142 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2135.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2135>

摘要

目的: 比较新鲜冰冻血浆、普通冰冻血浆及二者各半用于血浆置换治疗慢加急肝衰竭的疗效, 评价普通冰冻血浆在血浆置换中应用价值。

方法: 选择2013-06/2013-12符合条件的慢加急肝衰竭患者114例, 分为3组: 38例用2000 mL普通冰冻血浆, 38例用2000 mL新鲜冰冻血浆, 38例用1000 mL普通冰冻血浆+1000 mL新鲜冰冻血浆两种血浆进行血浆置换。对3组患者血浆置换前后凝血功能和生化指标、治疗过程中的不良反应发生率、血浆置换后7 d生化指标和凝血指标反弹百分比及出院时好转率和死亡率进行比较。

结果: 新鲜冰冻血浆和普通冰冻血浆及二者各半的混合血浆中FⅡ:C($104.25\% \pm 5.43\%$ vs $86.42\% \pm 8.76\%$ vs $94.95\% \pm 7.52\%$)、FⅦ:C($88.26\% \pm 21.49\%$ vs $89.59\% \pm 12.10\%$ vs $88.63\% \pm 14.46\%$)差异无统计学意义($P>0.05$); FⅤ:C($103.28\% \pm 25.32\%$ vs $72.13\% \pm 21.49\%$ vs $89.98\% \pm 22.33\%$)差异显著($P<0.01$); 凝血功能的差异具有显著性($P<0.05$)。3组患者血浆置换前生化指标和凝血因子及凝血功能没有显著性差异($P>0.05$); 置换术后凝血因子、凝血功能及生化指标、治疗过程中不良反应发生率、血浆置换术后7 d生化指标和凝血指标反弹百分比及出院时好转率和死亡率没有显著性差异($P>0.05$)。

结论: 在新鲜冰冻血浆短缺时, 普通冰冻血浆可以部分或全部代替新鲜冰冻血浆进行血浆置换。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 新鲜冰冻血浆; 普通冰冻血浆; 血浆置换; 慢加急肝衰竭

核心提示: 在新鲜冰冻血浆短缺的时候, 普通冰冻血浆(frozen plasma)可以部分或全部代替新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma)进行血浆置换治疗肝衰竭患者, 为他们的肝功能恢复争取宝贵的时间。

王淑英, 王开利, 冯艳青, 刘振红, 刘志国, 牛国涛. 不同种类血浆用于慢加急肝衰竭患者血浆置换的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2135-2142 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2135.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2135>

0 引言

肝衰竭时, 由于肝脏细胞合成和代谢能力减弱引起黄疸, 凝血功能不足和氨的代谢速度下降, 这些毒性物质进一步损害肝细胞, 形成恶性循环^[1]. 每个国家肝衰竭的死亡率不同, 但是都很高. 中国是一个很大的病毒性肝炎国家, 患病比例达到10%, 病毒性肝炎是肝衰竭发生的重要诱因之一. 目前肝衰竭的治疗方式有以下3种: 常规的内科支持治疗, 人工肝支持及肝移植. 内科支持治疗不能去除损害肝细胞的毒性物质, 肝移植尽管是治疗肝衰竭的最佳治疗方式, 但是肝源的供应远远不能满足患者的需求, 因此人工肝的支持就成为治疗肝衰竭的不二之选, 目前用于临床的人工肝包括血液透析、血液滤过、血浆置换(plasma exchange, PE)、血浆灌流、特异性胆红素吸附和分子吸附循环系统, 连续性血液净化治疗, 血浆置换不仅能够清除血液内大、中、小分子毒素物质, 更重要的是成本较低, 价格低廉, 因此成为应用最广泛的人工肝方式. 血浆置换主要通过血浆分离器将病理血浆从全血中迅速有效地分离出来并去除, 同时补充等量的新鲜冰冻血浆, 在清除毒素物质的同时补充凝血因子、蛋白和肝脏再生刺激因子, 为肝功能恢复争取宝贵的时间. 冰冻血浆根据从采集到分离的间隔时间不同分为新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)和普通冰冻血浆(frozen plasma, FP), 二者的区别是新鲜冰冻血浆内含有不稳定的凝血因子FⅤ和FⅧ较多. 在肝衰竭诊疗指南中建议用新鲜冰冻血浆进行血浆置换^[1], 但对于肝病患

者而言, FVIII:C的活性并不减低甚至增加^[2-3], 而且新鲜冰冻血浆的数量有限, 很多患者因为没有血浆而耽误治疗的最佳时机, 普通冰冻血浆是否可以用于血浆置换? 国内外此类研究甚少, 有些只是关注了凝血功能的变化^[4], 肝衰竭患者进行血浆置换不仅是为了改善患者的凝血功能, 一些毒素如总胆红素(total bilirubin, TBIL)、肌酐(creatinine, CRE)的去除效果也是需要关心的主要问题^[5]. 本文通过比较3组患者用不同血浆进行血浆置换后凝血功能、生化指标、治疗过程中不良反应发生率、治疗结束后7 d关键指标的反弹百分比及出院时好转率和死亡率, 评价普通冰冻血浆在血浆置换中的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-06/2013-12在中国人民解放军第302医院做血浆置换的慢加急性肝衰竭患者, 诊断标准为: 在慢性肝病基础上, 短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿的临床症候群, 表现为: (1)极度乏力, 有明显的消化道症状; (2)黄疸迅速加深, TBIL>正常值上限10倍或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$; (3)出血倾向, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PT) $\leq 40\%$ 或国际标准化比值(international normalized ratio, INR) ≥ 1.5 , 并排除其他原因者; (4)失代偿性腹水; (5)伴或不伴有肝性脑病. 肝衰竭原因明确为乙型肝炎病毒感染者, 不合并其他原因引起的肝衰竭. 排除标准: 入院时合并有活动性出血、弥漫性血管内凝血者、妊娠者; 对治疗过程中所用药品或血制品如鱼精蛋白、肝素和血浆等高度过敏者; 合并肝癌或其他系统的恶性肿瘤者.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者入院后均按肝衰竭进行综合治疗, 包括卧床休息, 维持水电解质酸碱平衡、抗病毒治疗、补充白蛋白、凝血因子、保肝、降酶及应用利尿剂药物等. 针对不同并发症(原发性细菌性腹膜炎、肝性脑病)及感染等进行相应处理, 在患者病情许可的情况下, 应用PE, PE治疗次数根据患者的病情等情况决定.

1.2.2 血浆置换: 3组患者均使用日本Kuraray产KM-8900型人工肝治疗仪. 对患者行颈内静脉插管建立体外循环通路, 选用日本生产的

Evacure-4A选择性膜型血浆分离器, 治疗时间为1.5-4.0 h, 血液流量为110-150 mL/min, 血浆分离速度为20-30 mL/min, 治疗过程中由经验丰富的医护人员监测生命体征及各种不良反应的发生并记录. 实验用血浆均来自北京市红十字血液中心, FFP和FP分别是血液采集后经CPD抗凝全血8 h内和8-24 h内分离制备而成. 操作严格按照《中国输血技术操作规程》进行制备.

1.2.3 疗效判定: 临床好转标准: (1)乏力、纳差、腹胀、出血倾向等临床症状明显好转, 肝性脑病消失; (2)黄疸、腹水等体征明显好转; (3)肝功能指标明显好转[TBIL降至正常的5倍以下, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) $>40\%$]临床无效: 治疗后消化系症状未减轻或继续恶化, 血清TBIL未降低或继续升高, PT未缩短或继续延长, 出现严重并发症(出院时TBIL未降至正常的5倍以下, PTA $<40\%$)或病情进展, 转外科行肝移植. 死亡: 脑死亡或治疗无效后患者自动放弃治疗.

1.2.4 检测指标: 血浆置换前将血浆在37 °C水浴融化, 融化后留取血袋小辫子内的新鲜冰冻血浆和普通冰冻血浆1 mL于无任何抗凝剂的无菌干燥试管内, 普通冰冻血浆、新鲜冰冻血浆各留样30份, 二者混合后留样30份, 混匀后1 h内进行凝血因子和凝血功能的测定. 血浆置换前和最后一次治疗后2 h内分别测定患者的凝血指标和生化指标. 凝血指标和生化指标分别由法国STAGO全自动血凝分析仪和COBAS-FARA-II全自动生化分析仪进行检测. 各指标的参考值范围如表1所示, 检测所用试剂均为厂家提供的与相应检测仪器配套的试剂.

1.2.5 研究项目: 比较置换前两种血浆及各半混匀后的凝血功能; 比较血浆置换前、最后一次血浆置换2 h内测定患者的凝血指标和生化指标; 比较3组患者在治疗过程中出现的不良反应, 不良反应包括过敏、出血、电解质紊乱及其他. 过敏反应是指开始治疗后至治疗结束后6 h之内出现的高热、寒战、皮疹、瘙痒、潮红、畏冷, 经盐酸异丙嗪或地塞米松治疗后好转且排除感染引起的发热. 出血是指PE治疗结束后0.5-6.0 h出现颈内静脉置管处少量渗血、渗液. 电解质紊乱: 低电解质血症指治疗前血清某离子正常范围内, 治疗

□ 相关报道
王云英老师报道的新鲜冰冻血浆和普通冰冻血浆用于血浆置换后凝血功能的比较, 启发了我们进行深入研究.

■创新亮点

本文除了研究不同血浆置换后凝血功能的比较, 进行了生化指标的分析, 重要的是还进行了反弹情况、不良反应和出院时的好转率及死亡率的比较分析, 研究比较全面, 连续性较强。

表 1 检测指标及参考值范围

指 标	参考值范围
PT(s)	12 - 14
PTA(%)	65 - 130
APTT(s)	22 - 36
INR	0.85 - 1.15
Fig(g/L)	2.0 - 4.0
FⅡ:C(%)	80 - 100
FⅤ:C(%)	80 - 100
FⅦ:C(%)	80 - 100
TP(g/L)	55.00 - 85.00
ALB(g/L)	35.00 - 55.00
TBA(μmol/L)	0 - 10
TBIL(μmol/L)	3.4 - 20.5
DBIL(μmol/L)	0.0 - 6.8
CHE(U/L)	4000 - 13000
CRE(μmol/L)	36.00 - 132.00
Na ⁺ (mmol/L)	135 - 155
K ⁺ (mmol/L)	3.5 - 5.5
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.25 - 2.70
Cl ⁻ (mmol/L)	95 - 115

PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; APTT: 活化部分凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; Fig: 纤维蛋白原; FⅡ:C: 凝血因子Ⅱ活度; FⅤ:C: 凝血因子Ⅴ活度; FⅦ:C: 凝血因子Ⅶ活度; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; TBA: 总胆汁酸; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; CHE: 胆碱酯酶; CRE: 肌酐; Na⁺: 钠离子; K⁺: 钾离子; Ca²⁺: 钙离子; Cl⁻: 氯离子。

后低于正常值下限; 高电解质血症指治疗前血清某离子正常范围内, 治疗后高于正常值下限。比较血浆置换后第7天3组患者的反弹情况: 最后一次PE治疗结束7 d检测意义较大的生化指标和凝血指标, 得到的指标值减去最后一次PE治疗结束后复查的指标值, 两者相减结果除以最后一次血浆治疗结束后复查的指标值为反弹百分比。比较3组患者出院时的好转率和死亡率。

统计学处理 所有数据采用SPSS17.0软件统计处理, 计量资料用mean±SD表示, 3组进行方差分析, 计数资料用%表示, 3组进行Pearson χ^2 检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象人口学特征 根据纳入标准和排除标准共有114例分别用3种血浆进行PE治疗。所有患者均在肝衰竭综合治疗的基础上加用PE治疗, 其中男性97例, 女性17例, 共计治疗次数

267次, 平均2.34次/人, 每例治疗1-7次, 1次28例, 2次22例, 3次27例, 4次10例, 5次7例、6、7次各3例。

2.2 3种血浆凝血因子和凝血功能的比较 3种血浆中凝血因子FⅡ、FⅦ活度比较差异没有统计学意义(P>0.05), 凝血因子FⅤ的活度和凝血时间差异具有统计学意义(P<0.05)(表2)。

2.3 3组患者术前基线比较 对3组患者的术前的生化指标、凝血指标及年龄进行比较, 差异均没有统计学意义(P>0.05)(表3)。普通冰冻血浆组患者男31例(81.58%), 新鲜冰冻血浆组男33例(86.84%), 混合血浆组男33例(86.84%), 差异没有统计学意义(P>0.05)。

2.4 3组患者血浆置换术后生化指标和凝血指标的比较 3组患者血浆置换术后生化指标和凝血指标与术前比较除了白蛋白、球蛋白、总蛋白和肌酐外, 其他指标差异均有统计学意义(P<0.05)(本文未提供具体结果); 3组患者之间术后凝血和生化指标差异没有统计学意义(表4, 5)。

2.5 治疗过程中不良反应的比较 3组患者在治疗过程中各种不良反应的发生率差异没有统计学意义(P>0.05), 如表6所示。

2.6 3组患者的术后7 d反弹情况的比较 血浆置换第7天3组患者的反弹情况差异没有统计学意义(P>0.05)(表7), 由于患者死亡或无效自动出院, 导致FFP组、FP组和FFP+FP组随访的人数分别为33、32、33例。

2.7 3组患者出院时的好转率、死亡率的比较 患者出院时的好转率、死亡率差异没有统计学意义(P>0.05), 如表8所示, 出院时FFP组、FP+FFP组和FP组分别死亡12、15和13例。

3 讨论

在所有凝血因子中, FⅤ和FⅧ是半衰期较短且不稳定的凝血因子, 在体外的半衰期分别是12-15 h和8-12 h, 肝衰竭时多种凝血因子多会出现缺乏现象, 唯独FⅧ活性升高, 机制尚不明确^[6], 因此本实验未测定Ⅷ因子活度从表1中可以看出, FⅤ在FFP与FP中的活度差异有统计学意义。而稳定凝血因子FⅡ和FⅦ活度差异有统计学意义。FFP的凝血时间比FP短, 凝血酶原活动度高。因此, 理论上血浆置换用FFP是最好的。中国人民解放军第302医院是肝病专科医院, 新鲜冰冻血浆用于血浆置换往往是供不应求, 因此延误了很多患者血浆置换

表 2 3种血浆凝血指标的比较 (mean ± SD)

分组	FII:C(%)	FV:C(%)	FVII:C(%)	PT(s)	PTA(%)	APTT(s)	INR	Fig(g/L)
FP组	86.42 ± 8.76	72.13 ± 21.49	88.26 ± 24.92	11.88 ± 0.54	82.45 ± 7.04	41.31 ± 5.97	0.99 ± 0.04	1.87 ± 0.59
FFP组	104.25 ± 5.43	103.28 ± 25.32	89.59 ± 12.10	12.42 ± 0.86	87.44 ± 5.62	32.28 ± 3.81	1.304 ± 0.07	2.34 ± 0.65
FP+FFP组	94.95 ± 7.52	89.98 ± 22.33	88.63 ± 14.46	10.93 ± 0.56	84.71 ± 6.35	36.12 ± 4.59	1.08 ± 0.03	2.13 ± 0.54
F值	0.6782	13.7289	0.0434	38.0822	4.6260	25.9507	317.9838	4.6969
P值	0.5102	0.0000	0.9575	0.0000	0.0123	0.0000	0.0000	0.0116

PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; APTT: 活化部分凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; Fig: 纤维蛋白原; FII:C: 凝血因子II活性; FV:C: 凝血因子V活性; FVII:C: 凝血因子VII活性; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆。

表 3 3组患者术前基线情况的比较 (mean ± SD)

指标	FFP组	FFP+FP组	FP组	F值	P值
TP(g/L)	53.63 ± 13.07	53.86 ± 7.29	51.23 ± 6.413	0.9125	0.4045
ALB(g/L)	28.81 ± 2.72	28.35 ± 2.43	28.77 ± 2.67	0.3623	0.6969
DBIL(μmol/L)	281.38 ± 105.77	282.47 ± 38.36	277.80 ± 72.424	0.0281	0.9723
TBIL(μmol/L)	406.37 ± 159.60	398.41 ± 123.56	390.85 ± 109.00	0.1305	0.8778
TBA(μmol/L)	229.18 ± 100.33	260.32 ± 105.25	251.35 ± 100.33	0.9385	0.3943
CHE(U/L)	2812.61 ± 1627.89	2875.52 ± 1403.38	2891.64 ± 1107.50	0.0340	0.9666
CRE(μmol/L)	100.19 ± 57.43	103.50 ± 48.32	111.41 ± 80.18	0.3141	0.7311
PT(s)	26.06 ± 10.15	27.62 ± 9.25	25.83 ± 7.89	0.4310	0.6509
PTA(%)	37.46 ± 20.22	33.27 ± 16.91	35.00 ± 15.48	0.5409	0.5838
INR	2.10 ± 0.62	2.07 ± 0.54	2.12 ± 0.80	0.0549	0.9466
FIG(g/L)	1.41 ± 0.80	1.39 ± 0.75	1.46 ± 0.66	0.0905	0.9136
APTT(S)	79.60 ± 31.50	83.24 ± 30.58	81.42 ± 32.43	0.1268	0.8811
FII:C(%)	27.02 ± 12.39	33.42 ± 13.57	32.76 ± 23.18	1.6144	0.2037
FV:C(%)	38.82 ± 26.04	36.99 ± 22.55	37.80 ± 21.33	0.0584	0.9433
FVII:C(%)	49.02 ± 12.23	47.40 ± 11.19	48.28 ± 10.21	0.1978	0.8208
年龄(岁)	43.46 ± 13.01	42.88 ± 12.25	46.74 ± 11.17	1.1121	0.3325

PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; APTT: 活化部分凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; Fig: 纤维蛋白原; FII: 凝血因子II; FV: 凝血因子V; FVII: 凝血因子VII; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; TBA: 总胆汁酸; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; CHE: 胆碱酯酶; CRE: 肌酐; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆。

的最佳时机, 本研究通过比较新鲜冰冻血浆、普通冰冻血浆及二者各半混合血浆用于血浆置换后凝血功能和生化指标的变化, 评价普通冰冻血浆在血浆置换中的应用。

本研究的3组患者治疗前的基线情况及表示肝衰竭严重程度的凝血指标和生化指标不存在显著性差异(表2和表3), 因此治疗后的结果具有可比性。在胆红素的代谢过程中, 肝细胞承担着摄取、结合、排泄的功能, 检测TBIL是肝功能检测中的一项常规项目, 患者血清胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)活性高,

提示肝脏合成和储备功能较好, 预后较好, 血清CHE活性明显降低, 则提示肝功能受损加重, 预后差^[7], 3组患者术前的TBIL在300-400 μmol/L之间, CHE在2000-3000 U/L之间, 可见患者的肝衰竭程度很严重, 血浆置换后3组患者的TBIL、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)显著降低, CHE显著升高(表2和表4可看出), 但是置换后差异却没有显著性, 降低了这些毒性物质对肝脏的损伤, 提升了肝脏的储备功能, 减少肝性脑病的发生^[8]。肝脏是合成清蛋白的唯一场所, 清蛋白量的减少与肝脏损

应用要点

在临床中, 当新鲜冰冻血浆缺乏时, 可以用普通冰冻血浆代替部分或全部新鲜冰冻血浆用于血浆置换。

■名词解释

反弹百分比: 最后1次PE治疗结束7 d检测意义较大的生化指标和凝血指标, 得到的指标值减去最后1次PE治疗结束后复查的指标值, 两者相减结果除以最后1次血浆治疗结束后复查的指标值为反弹百分比.

表 4 3组患者血浆置换后生化指标比较 (mean ± SD)

指标	TP(g/L)	ALB(g/L)	DBIL(μmol/L)	TBIL(μmol/L)	TBA(μmol/L)	CHE(U/L)	CRE(μmol/L)
FFP组	50.38 ± 11.96	28.47 ± 12.17	159.39 ± 52.83	210.51 ± 83.56	200.10 ± 72.71	4869.53 ± 1243.86	106.08 ± 81.05
	49.87 ± 13.26	28.31 ± 12.52	165.87 ± 52.33	230.46 ± 130.22	210.51 ± 83.56	4923.56 ± 1356.35	106.63 ± 78.93
FFP+FP组	51.97 ± 9.55	28.12 ± 12.22	186.43 ± 70.78	260.51 ± 99.67	224.68 ± 82.20	5088.08 ± 1389.42	98.61 ± 52.35
	0.3335	0.3327	2.1560	2.1322	0.9120	0.2778	0.1472
FP组	0.7171	0.7177	0.1206	0.1234	0.4047	0.7856	0.8633
F值							
P值							

PT: 凝血酶原时间; ALB: 白蛋白; DBIL: 直接胆红素; TBIL: 总胆红素; TBA: 总胆汁酸; CHE: 胆碱酯酶; CRE: 肌酐; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

表 5 3组患者血浆置换后凝血指标比较 (mean ± SD)

指标	PT(S)	PTA(%)	INR	Fig(g/L)	APTT(S)	F II :C(%)	F V :C(%)	FVII:C(%)
FFP组	17.96 ± 5.29	54.42 ± 17.19	1.44 ± 0.31	1.84 ± 0.75	55.59 ± 14.86	46.24 ± 17.27	69.08 ± 32.88	46.99 ± 23.56
	18.54 ± 9.25	50.33 ± 16.92	1.51 ± 0.82	1.84 ± 0.65	53.30 ± 15.99	44.26 ± 11.36	68.27 ± 29.53	43.29 ± 28.59
FFP+FP组	19.01 ± 10.44	51.33 ± 14.82	1.56 ± 0.82	1.81 ± 0.88	54.42 ± 16.75	41.95 ± 9.03	66.17 ± 33.69	39.60 ± 25.53
	0.1403	0.6466	0.2932	0.0180	0.3828	1.030	0.0831	0.7698
FP组	0.8693	0.5258	0.7465	0.9822	0.6829	0.3602	0.9203	0.4656
F值								
P值								

PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值; Fig: 纤维蛋白原; APTT: 活化部分凝血酶原时间; F II :C: 凝血因子 II 活性; F V :C: 凝血因子 V 活性; FVII:C: 凝血因子 VII 活性; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

表 6 3组患者在治疗过程中出现的不良反应 n/n(%)

不良反应	过敏反应	出血	低钾血症	低钠血症	低氯血症	低钙血症	高钙血症	其他
FFP组	5/88(5.68)	2/88(2.27)	29/88(32.95)	7/88(7.95)	15/88.00(17.05)	3/88(3.41)	6/88(6.82)	4/88(4.55)
FP+FFP组	7/87(8.05)	1/87(1.15)	26/87(29.89)	9/87(10.34)	12/13.79(20.65)	1/87(1.15)	11/87(12.64)	7/87(8.05)
FP组	6/92(6.52)	3/92(3.37)	24/92(26.09)	10/92(10.87)	19/92.00(20.65)	5/92(5.43)	9/92(9.78)	3/92(3.30)
χ ² 值	0.3997	0.9774	1.0237	0.4889	1.4783	2.5217	1.6894	2.1479
P值	0.8188	0.6134	0.5994	0.7831	0.4775	0.2834	0.4297	0.3417

FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

害程度相平行, 清蛋白持续下降者预后多不良^[9]. 血清总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)和球蛋白(globulin, GLO)置换前后3组均没有显著改变($P>0.05$), 研究^[10]证明, 血浆置换的不良反应之一是可能降低患者血浆蛋白的含量, 可通过与其他置换方式联合消除这一影响, 本研究中血浆置换后蛋白类指标略有下降, 但差异不具有统计学意义, 不影响血浆置换的效果, 与应用何种血浆没有关

系. CRE属于小分子物质, 血浆置换术前后没有统计学差异, 血浆置换对小分子毒性物质的清除能力差, 是血浆置换的缺点^[11], 与应用哪种血浆无关. 由表2可以看出肝衰竭患者的PT、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)均延长, PTA在30%-40%, F II、F V、F VII降低至40%甚至20%以下. 术后3组患者的PT和APTT均显著缩短, F II、F V、F VII升高至40%甚至60%以上,

表 7 血浆置换结束后第7天肝功能、PT、PT-INR反弹情况比较

分组	TBIL(μ mol/L)	CHE(U/L)	ALB(g/L)	PT(s)	PTA(%)	INR
FFP组	44.38 \pm 40.25	-20.38 \pm 15.55	11.25 \pm 10.21	39.26 \pm 20.12	-30.13 \pm 15.42	32.96 \pm 16.23
FFP+FP组	42.17 \pm 50.13	-17.56 \pm 13.28	15.32 \pm 11.46	31.65 \pm 19.98	-27.37 \pm 16.47	25.66 \pm 13.44
FP组	40.45 \pm 49.79	-18.35 \pm 14.91	16.28 \pm 9.37	31.39 \pm 20.41	-22.68 \pm 15.34	28.52 \pm 16.16
F值	0.0582	0.3295	2.1832	1.6133	1.8878	1.8703
P值	0.9435	0.7201	0.1183	0.2046	0.1570	0.1597

TBIL: 总胆红素; CHE: 胆碱酯酶; ALB: 白蛋白; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆。

表 8 患者出院时的好转率、死亡率 $n/n(\%)$

分组	好转率	死亡率
FFP组	13/38(34.21)	12/38(31.58)
FP+FFP组	15/38(42.11)	15/38(39.47)
FP组	12/38(26.32)	13/38(34.21)
χ^2 值	2.1046	0.5392
P值	0.3491	0.7637

FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆。

与术前比较具有显著性差异($P<0.01$), 凝血因子活性需下降到30%-40%才有可能引起PT和APTT的变化^[12], 置换后PT和APTT仍稍微有所延长, 这与王云英老师的研究^[4]结果相同, 可能与肝衰竭患者凝血相关的异常物质含量较多有关。

本文随访了置换结束后7 d的反弹百分比, 有些患者由于死亡或强行出院, 随访人数共计98例, 发现3组患者TBIL、ALB、CHE、INR、PT、PTA治疗结束后第7天反弹百分比没有显著性差异, 血浆置换治疗后, 由于只是短暂的代替肝功能, 一般2-3 d后会发生反弹, 因此需要反复进行^[13], 反弹的速度与血浆种类无关。

血浆置换过程中会发生各种不良反应^[14], 包括感觉异常、穿刺部位的血肿、凝血异常、过敏反应、出血和电解质紊乱, 不良反应的发生与血浆的复杂成分有关^[15]。本研究出现的不良反应为过敏、出血、电解质紊乱及感觉异常, 经过积极对症处理后均有所好转, 与血浆置换使用的血浆无关。

肝衰竭已经成为世界第七大人类死亡的原因, 其死亡率为40%左右^[15], 本研究死亡率较低, 与部分患者自动放弃治疗及随访仅到出

院有关。血浆置换对肝衰竭患者的治疗效果及对死亡率的影响国内外报道不一致, 有些人认为血浆置换对于改善肝衰竭患者的存活率没有明显的效果^[16]; 有些则认为能明显降低死亡率^[17], 本研究的结果显示血浆的种类不会影响死亡率。

总之, 在新鲜冰冻血浆短缺的时候, FP可以部分或全部代替FFP进行血浆置换治疗肝衰竭患者, 为他们的肝功能恢复争取宝贵的时间。

4 参考文献

- 中华医学会感染病分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会感染病分会重型肝病与人工肝组. 肝衰竭诊疗指南(2012年版). 中华临床感染病杂志 2012; 5: 321-327
- Agarwal B, Wright G, Gatt A, Riddell A, Vemala V, Mallett S, Chowdary P, Davenport A, Jalan R, Burroughs A. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 780-786 [PMID: 22735303 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.020]
- Chen J, Duan ZP, Bai L, Zhao J, Ding M, Tong XY, Cong YL. [Changing characteristic of blood coagulation factors and their correlation with blood coagulation status in different hepatic diseases]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2012; 20: 206-210 [PMID: 22475141 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.03.014]
- 王云英, 叶跃红, 李兴绿, 张莉萍. 普通、新鲜冰冻血浆用于血浆置换治疗慢性重型肝炎凝血因子的变化. 重庆医学 2005; 34: 1679-1680
- Yilmaz AA, Can OS, Oral M, Unal N, Ayyildiz E, Ilhan O, Tulunay M. Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience. *Transfus Apher Sci* 2011; 45: 161-166 [PMID: 21835700 DOI: 10.1016/j.transci.2011.04.008]
- 李曼辉. 探讨凝血因子检测在重症肝病患者的临床意义. 现代预防医学 2011; 38: 3149-3150
- 马晓莉, 胡建国. 血清胆碱酯酶AST/ALT测定在肝病患者中的临床诊断价值. 宁夏医学杂志 2010; 32: 231-233
- Paton E, Baldwin IC. Plasma exchange in the intensive care unit: a 10 year retrospective audit. *Aust Crit Care* 2014; 27: 139-144 [PMID: 24252643]

□ 同行评价
因新鲜冰冻血浆短缺, 本研究比较了3种不同血浆的血浆置换疗效, 有一定临床意义。

- DOI: 10.1016/j.aucc.2013.10.001]
- 9 姚峻. 肝病患者血清蛋白电泳与总胆红素测定的临床应用价值. *内科* 2012; 7: 255-257
 - 10 Yin GC, Ya CM, Li Q, Feng HL, Wang L. [Clinical experience of double plasma molecular absorption with a combination of two hemoperfusion machines in treatment of liver failure]. *Zhonghua Weizhongbing Jiji Yixue* 2013; 25: 738-742 [PMID: 24447355]
 - 11 Nakae H, Igarashi T, Tajimi K. Selective plasma exchange with dialysis in patients with acute liver failure. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 467-471 [PMID: 23046372 DOI: 10.1111/j.1744-9987.2012.01112.x]
 - 12 郝良纯. 输血医学在凝血异常性疾病中的应用. *中国实用儿科杂志* 2005; 20: 15-17
 - 13 Xu X, Liu X, Ling Q, Wei Q, Liu Z, Xu X, Zhou L, Zhang M, Wu J, Huang J, Sheng J, Zheng S, Li L. Artificial liver support system combined with liver transplantation in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2013; 8: e58738 [PMID: 23516546 DOI: 10.1371/journal.pone.0058738]
 - 14 Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher* 2007; 22: 270-276 [PMID: 17722046]
 - 15 Podoll AS, DeGolovine A, Finkel KW. Liver support systems--a review. *ASAIO J* 2012; 58: 443-449 [PMID: 22820917 DOI: 10.1097/MAT.0b013e31825f3446]
 - 16 Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, de Silva HJ, Hamid SS, Jalan R, Komolmit P, Lau GK, Liu Q, Madan K, Mohamed R, Ning Q, Rahman S, Rastogi A, Riordan SM, Sakhuja P, Samuel D, Shah S, Sharma BC, Sharma P, Takikawa Y, Thapa BR, Wai CT, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 269-282 [PMID: 19669378]
 - 17 Yu JW, Wang GQ, Zhao YH, Sun LJ, Wang SQ, Li SC. The MELD scoring system for predicting prognosis in patients with severe hepatitis after plasma exchange treatment. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 492-496 [PMID: 17897912]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



胆囊微创手术患者气道管理的效果

王玲玲, 高洁, 彭贵青

王玲玲, 高洁, 彭贵青, 天津海河医院麻醉科 天津市 300350

王玲玲, 主治医师, 主要从事临床麻醉研究。

作者贡献分布: 本文由王玲玲、高洁及彭贵青共同写作完成。

通讯作者: 王玲玲, 主治医师, 300350, 天津市津南区双港镇津沽路890号, 天津海河医院麻醉科。wllingling@yeah.net

电话: 022-58830308

收稿日期: 2015-02-03 修回日期: 2015-03-17

接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Efficacy of laryngeal mask airway I-gel for airway management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

Ling-Ling Wang, Jie Gao, Gui-Qing Peng

Ling-Ling Wang, Jie Gao, Gui-Qing Peng, Department of Anesthesiology, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China

Correspondence to: Ling-Ling Wang, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Tianjin Haihe Hospital, 890 Jingu Road, Shuanggang Town, Jinnan District, Tianjin 300350, China. wllingling@yeah.net

Received: 2015-02-03 Revised: 2015-03-17

Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of laryngeal mask airway I-gel for airway management in patients who underwent insertion of a nasogastric tube before laparoscopic cholecystectomy.

METHODS: Eighty-seven patients who would undergo laparoscopic surgery were randomly divided into three groups: I, II and III ($n = 29$ each). Group I underwent insertion of a nasogastric tube through the drain tube

of laryngeal mask airway I-gel; group II underwent insertion of a nasogastric tube through the nostril before surgery, retained the nasogastric tube during surgery, and then underwent insertion of a nasogastric tube not through the drain tube after placing laryngeal mask airway I-gel; group III underwent insertion of a nasogastric tube through the nostril before surgery, retained the nasogastric tube during surgery, and then underwent insertion of a nasogastric tube through the drain tube after placing laryngeal mask airway I-gel. The anesthesia time, operative time, recovery time, laryngeal mask airway placement time, success rate of laryngeal mask airway placement at the first attempt, depth of placement, the time to laryngeal mask airway removal, bloodstains, gastroesophageal reflux and adverse reactions within 24 h after surgery were recorded. The fiberoptic laryngoscopy score, airway sealing pressure, and pH values at the tip of laryngeal mask airway and on the dorsal and ventral sides of the body of laryngeal mask airway were assessed after successful laryngeal mask airway placement.

RESULTS: The laryngeal mask airway placement time, depth of placement, success rate of laryngeal mask airway placement at the first attempt, airway sealing pressure, peak airway pressure, the time to laryngeal mask airway removal, and leakage of laryngeal mask airway showed no significant differences among the three groups ($P > 0.05$). The peak airway pressures in group I ($25.3 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 4.7 \text{ cmH}_2\text{O}$ vs $28.1 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 5.6 \text{ cmH}_2\text{O}$), group II ($24.6 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 3.8 \text{ cmH}_2\text{O}$ vs $29.2 \text{ cmH}_2\text{O}$

背景资料

食管引流型喉罩作为一种气道管理工具,经喉罩的引流管置入胃管,在腹腔镜手术麻醉中有利于维持麻醉诱导期与苏醒期血流动力学的稳定。在某些手术中需术前经鼻放置并术中保留胃管,从而对围术期胃肠减压。

同行评议者

江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

研究前沿

I-gel喉罩是一种食管引流型喉罩, 其设计结构符合咽喉部的解剖结构, 能够维持麻醉诱导期, 并稳定苏醒期血液动力学。然而, 关于腹腔镜手术麻醉的患者是否能直接放置I-gel喉罩进行机械通气的研究较少。

$\pm 5.8 \text{ cmH}_2\text{O}$), and group III ($24.3 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 3.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ vs $30.4 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 6.2 \text{ cmH}_2\text{O}$) were significantly lower than airway sealing pressure ($P < 0.05$). There were no differences in mean arterial pressure, saturation of pulse oximetry or heart rate before and after placing laryngeal mask airway among the three groups ($P > 0.05$). The scores of fiberoptic laryngoscopy among the three groups did not differ significantly ($P > 0.05$). The rates of bloodstains, gastroesophageal reflux, pharyngalgia, and hoarseness among the three groups also showed no significant differences ($P > 0.05$). The pH values at the tip of laryngeal mask airway and on the dorsal and ventral sides of the body of laryngeal mask airway among the three groups also showed no significant differences ($P > 0.05$).

CONCLUSION: When patients undergo insertion of a nasogastric tube before laparoscopic cholecystectomy, insertion of laryngeal mask airway I-gel is easy, and laryngeal mask airway I-gel can assure a good airway sealing and adequate ventilation. The airway management using laryngeal mask airway I-gel is secure and efficient.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic cholecystectomy; Laryngeal mask; Airway management

Wang LL, Gao J, Peng GQ. Efficacy of laryngeal mask airway I-gel for airway management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2143-2148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2143.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2143>

摘要

目的: 探讨I-gel喉罩于术前经鼻置入胃管对胆囊微创手术患者气道管理效果。

方法: 将87例行腹腔镜胆囊切除术患者, 随机分为3组: I组($n = 29$)经喉罩引流管置入胃管; II组($n = 29$)术前经鼻置入胃管且术中保留, 放置I-gel喉罩后不经引流管置入胃管; III组($n = 29$)术前经鼻置入胃管且术中保留, 放置I-gel后经引流管置入胃管。术中记录麻醉与手术时间、苏醒时间、胃管引流情况、喉罩置入与拔除情况, 以及术后24 h内不良反应。喉罩置入成功后测定纤维支气管镜检查评分、气道密封压, 以及喉罩尖端、

罩体腹侧、背侧的pH值。

结果: 3组置入时间、置入刻度、首次置入成功率、气道密封压、拔除时间、气道峰压、喉罩漏气发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。I组($25.3 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 4.7 \text{ cmH}_2\text{O}$ vs $28.1 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 5.6 \text{ cmH}_2\text{O}$)、II组($24.6 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 3.8 \text{ cmH}_2\text{O}$ vs $29.2 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 5.8 \text{ cmH}_2\text{O}$)、III组($24.3 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 3.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ vs $30.4 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 6.2 \text{ cmH}_2\text{O}$)的气道峰压均低于气道密封压 ($P < 0.05$)。3组患者血流动力学平稳, 其纤维支气管镜检查评分、不良反应的发生率差异无统计学意义, 且术后喉罩尖端、罩体的背侧与腹侧的pH值差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: 胆囊微创手术患者于术前经鼻置入胃管时, I-gel喉罩置入较易, 其气道密封性可靠, 通气效果良好, 气道管理安全有效。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹腔镜胆囊切除术; 喉罩; 气道管理

核心提示: 本研究发现, 术前经鼻置入胃管且术中保留, 放置I-gel喉罩后经或不经引流管置入胃管患者的气道通气均未受影响, 且无反流。这表明术前经鼻置入胃管时, I-gel喉罩置入较易, 气道密封性可靠, 通气效果良好, 气道管理安全有效。

王玲玲, 高洁, 彭贵青. 胆囊微创手术患者气道管理的效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2143-2148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2143.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2143>

0 引言

近年来, 在临床麻醉与治疗中, 食管引流型喉罩作为一种气道管理工具, 介于气管插管和面罩, 经喉罩的引流管置入胃管, 能够预防术中胃胀气、胃内容物反流, 在腹腔镜手术麻醉中有利于维持麻醉诱导期与苏醒期血液动力学的稳定。在某些手术中需术前经鼻放置并术中保留胃管, 从而对围术期胃肠减压。然而, 关于该类患者是否能直接放置食管引流型喉罩进行机械通气的研究尚需进一步探讨。I-gel喉罩是一种新型的、应用于临床的一次性食管引流型喉罩, 其设计结构符合咽喉部的解剖结构^[1,2]。本研究探讨I-gel喉罩对胆囊微创手术患者气道

相关报道

García-Navia等认为声门上气道用于腹腔镜手术的主要问题是气道密封压的可靠性。汤洁等发现经鼻成功置入胃管后, 再置入喉罩, 通气效果均未受到影响。但均未探讨腹腔镜手术麻醉的患者是否能直接放置I-gel喉罩进行机械通气。

管理的临床效果。

1 材料和方法

1.1 材料 选自2012-03/2014-10天津海河医院收治的择期全麻下拟行腹腔镜胆囊切除术患者87例, 均无张口受限、头颈部活动障碍, 并无肺功能异常、咽喉部炎症。其中, 男性34例, 女性53例; 年龄28-63岁; 体质量53-87 kg, 平均体质量为 $64.1 \text{ kg} \pm 10.6 \text{ kg}$; 美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级标准^[3]: ASA I-II级; Mallampati分级 I-III级。按照随机数字表法, 将患者分为3组: I组($n=29$)、II组($n=29$)和III组($n=29$)。3组的年龄、性别、体质量、ASA分级、Mallampati分级、麻醉时间、手术时间、苏醒时间等各指标差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。经医院伦理委员会批准及患者与家属知情同意后, 完成本研究。

1.2 方法

1.2.1 喉罩置入: 入室后监测患者的舒张压、收缩压、平均动脉压、脉搏血氧饱和度、心率、脑电双频谱指数, 建立静脉通道, 平稳后记录基础值。采用I-gel喉罩(Intersurgical公司, 英国), 并依据患者的体质量选择喉罩的型号, $30 \text{ kg} \leq \text{体质量} < 60 \text{ kg}$ 使用3号喉罩, $60 \text{ kg} \leq \text{体质量} \leq 90 \text{ kg}$ 使用4号喉罩, 体质量 $>90 \text{ kg}$ 使用5号喉罩。经靶控分别输注血浆靶浓度2.5-4.0 $\mu\text{g/mL}$ 的异丙酚、3-6 ng/mL 的瑞芬太尼, 待患者意识消失后静脉注射0.1 mg/kg 的顺苯磺酸阿曲库铵, 麻醉诱导后放置喉罩。3组患者放置喉罩的操作相同: 将水溶性润滑剂均匀涂抹于喉罩的背侧面, 手持通气管的近端, 待脑电双频谱指数为40-60时将喉罩沿腭咽曲线置入。

胃管放置方法: (1) I组: 在喉罩引流管中注入少量利多卡因凝胶后, 将胃管缓慢置入, 当胃管吸引可见少量气体或胃液时, 则提示胃管置入成功; (2) II组: 于术前, 经鼻置入胃管, 术中一直保留胃管, 于麻醉诱导前将胃管的位置确定, 待胃管充分吸引后, 继续保持胃管原有的位置, 在放置I-gel喉罩后经引流管置入胃管; (3) III组: 于术前, 经鼻置入胃管, 术中一直保留胃管, 于麻醉诱导前将胃管的位置确定, 待胃管充分吸引后, 继续保持胃管原有的位置, 在放置I-gel喉罩后经引流管中注入少量利多卡因凝胶后, 将胃管缓慢置入,

当胃管吸引可见少量气体或胃液时, 则提示胃管置入成功。

成功置入喉罩的标准: 两侧胸廓起伏良好、无气体从口腔或引流管漏出、呼气末二氧化碳波形正常、出现呼气平台、气道峰压在正常范围、门齿临近或达到喉罩上的标识刻度。机械通气时的通气频率为10-12次/min, 潮气量为8-10 mL/kg。

1.2.2 临床指标: 记录的临床指标包含: 麻醉与手术时间、术毕至呼之睁眼的间隔时间即苏醒时间、术毕至喉罩拔除的间隔时间即拔除喉罩时间、从开始放置至放置成功的时间即喉罩置入时间、置入刻度、首次置入成功情况、胃管引流情况, 以及术后24 h内吞咽困难、咽痛、声音嘶哑等咽部不良反应情况。记录于喉罩放置前与放置后1、3、5 min, 以及拔除前和拔除后1 min时的平均动脉压、脉搏血氧饱和度、心率。

喉罩置入成功后, 对患者进行: (1)纤维支气管镜检查评分^[4], 用于评价患者发生胃管位移情况, 未见声带为-1分, 看见会厌前部、声带为-2分, 看见声带、会厌后部为-3分, 只见声带为-4分; (2)气道密封压的测定^[5], 氧气流量调至5 L/min, 停止机械通气, 关闭通气环路内的呼气活瓣, 以口咽部出现漏气时的气道压力作为气道密封压, 当气道压力 $>40 \text{ cmH}_2\text{O}$ 时停止测试, 气道密封压视为 $40 \text{ cmH}_2\text{O}$ 。同时, 观察罩体周围是否漏气, 并在拔除喉罩后记录罩体内有无反流物或血液, 并使用pH试纸分别检测喉罩尖端、罩体腹侧、背侧的pH值。

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计分析, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料用百分比(%)表示。计量数据采用 t 检验、方差分析, 计数数据采用 χ^2 检验或Fisher精确概率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组喉罩放置、拔除与漏气情况分析 由表1可知, 方差分析发现, 3组喉罩置入时间、置入刻度、首次置入成功率、气道密封压、气道峰压、拔除喉罩时间、喉罩漏气发生率各指标差异无统计学意义($P>0.05$)。经 t 检验, I组、II组、III组的气道峰压均低于气道密封压($P<0.0$)。

2.2 3组患者喉罩放置前、后以及拔除前后的

创新点

关于腹腔镜手术麻醉的患者是否能直接放置I-gel喉罩进行机械通气的研究较少, 故本研究分析I-gel喉罩于术前经鼻置入胃管且术中保留, 放置I-gel喉罩后经或不经引流管置入胃管对胆囊微创手术患者气道管理效果。

应用要点

在胆囊微创手术中, I-gel喉罩放置容易, 通气效果好, 气道密封性可靠, 是一种安全有效的呼吸道管理, 可安全有效的应用于腹腔镜胆囊手术患者的气道管理, 可为手术创造有利条件.

表 1 3组喉罩放置、拔除与漏气情况比较 (n = 29, mean ± SD)							
分组	置入时间 (min)	置入刻度 (cm)	首次置入 成功率[n(%)]	拔除喉罩 时间(min)	喉罩漏气 发生率[n(%)]	气道密封压 (cmH ₂ O)	气道峰压 (cmH ₂ O)
I 组	16.1 ± 8.3	-1.1 ± 0.7	28(96.6)	7.2 ± 4.5	1(3.4)	28.1 ± 5.6	25.3 ± 4.7
II 组	14.8 ± 6.9	-0.9 ± 0.6	28(96.6)	7.1 ± 4.4	1(3.4)	29.2 ± 5.8	24.6 ± 3.8
III 组	15.9 ± 7.8	-1.0 ± 0.6	28(96.6)	7.9 ± 5.1	2(6.9)	30.4 ± 6.2	24.3 ± 3.1
统计值	F = 0.240	F = 0.719	χ ² = 0.000	F = 0.252	χ ² = 0.524	F = 0.439	F = 0.219
P 值	0.787	0.490	1.000	0.778	0.769	0.646	0.804

表 2 3组喉罩放置前、后以及拔除前后的平均动脉压比较 (n = 29, mean ± SD, mmHg)						
分组	喉罩置入前	置入后			拔除喉罩前1 min	拔除喉罩后1 min
		1 min	3 min	5 min		
I 组	80.4 ± 14.7	79.7 ± 13.3	75.8 ± 12.9	81.5 ± 16.2	81.7 ± 13.5	83.5 ± 15.2
II 组	76.8 ± 12.4	80.6 ± 15.1	79.6 ± 13.8	83.4 ± 16.8	85.6 ± 16.2	84.1 ± 13.8
III 组	79.2 ± 13.5	82.7 ± 16.2	81.5 ± 15.4	78.6 ± 12.9	84.5 ± 15.6	79.7 ± 14.2
F 值	0.529	0.309	1.234	0.715	0.511	0.795
P 值	0.591	0.735	0.296	0.492	0.602	0.455

表 3 3组喉罩放置前、后以及拔除前后的脉搏血氧饱和度比较 (n = 29, mean ± SD, %)						
分组	喉罩置入前	置入后			拔除喉罩前1 min	拔除喉罩后1 min
		1 min	3 min	5 min		
I 组	99.4 ± 20.5	99.5 ± 21.4	99.7 ± 21.6	99.8 ± 21.9	99.7 ± 21.3	99.7 ± 21.2
II 组	97.6 ± 18.2	99.6 ± 20.8	99.7 ± 21.2	99.7 ± 21.2	99.6 ± 21.1	99.7 ± 21.8
III 组	97.5 ± 16.3	99.5 ± 20.2	99.5 ± 20.8	99.5 ± 20.8	99.6 ± 20.4	99.6 ± 20.5
F 值	0.098	0.000	0.001	0.001	0.000	0.000
P 值	0.907	1.000	0.999	0.999	1.000	1.000

表 4 3组喉罩放置前、后以及拔除前后的心率比较 (n = 29, mean ± SD, 次/min)						
分组	喉罩置入前	置入后			拔除喉罩前1 min	拔除喉罩后1 min
		1 min	3 min	5 min		
I 组	81.5 ± 11.7	80.3 ± 10.2	79.8 ± 9.5	84.2 ± 15.7	85.1 ± 15.8	84.7 ± 15.2
II 组	83.7 ± 12.5	79.6 ± 10.8	80.6 ± 10.3	79.8 ± 10.9	82.4 ± 12.3	81.2 ± 14.3
III 组	84.1 ± 13.2	83.2 ± 12.4	82.4 ± 11.6	81.9 ± 11.4	83.5 ± 13.1	84.5 ± 15.9
F 值	0.365	0.847	0.466	0.851	0.280	0.488
P 值	0.695	0.433	0.629	0.431	0.756	0.615

平均动脉压、脉搏血氧饱和度、心率分析 由表2-4可知, 3组喉罩放置前、后以及拔除前后的平均动脉压、脉搏血氧饱和度、心率差异均无统计学意义($P>0.05$).

2.3 3组纤维支气管镜检查评分情况 由表5可知, 3组纤维支气管镜检查评分差异无统计学意义($P>0.05$).

2.4 3组不良反应及拔除喉罩后的pH值情况 由表6, 7可知, 3组的罩体内带血、反流物, 及术后咽痛、吞咽困难、声音嘶哑不良反应的发生率差异均无统计学意义($P>0.05$), 且术后喉罩尖端、罩体的背侧与腹侧的pH值比较差异无统计学意义($P>0.05$). II、III组经鼻胃管均未发生位移.

表 5 3组纤维支气管镜检查评分比较 ($n = 29, n(\%)$)

分组	纤维支气管镜检查评分			
	1分	2分	3分	4分
I 组	1(3.4)	4(13.8)	10(34.5)	14(48.3)
II 组	0(0.0)	6(20.7)	6(20.7)	17(58.6)
III 组	0(0.0)	6(20.7)	10(34.5)	13(44.8)
χ^2 值	-	0.613	1.755	1.196
P 值	-	0.736	0.416	0.550

表 6 3组不良反应比较 ($n = 29, n(\%)$)

分组	罩体内带血	罩体内反流物	咽痛	吞咽困难	声音嘶哑
I 组	3(10.3)	1(3.4)	3(10.3)	0(0.0)	0(0.0)
II 组	3(10.3)	3(10.3)	3(10.3)	0(0.0)	0(0.0)
III 组	1(3.4)	3(10.3)	3(10.3)	0(0.0)	0(0.0)
χ^2 值	1.243	1.243	0.000	-	-
P 值	0.537	0.537	1.000	-	-

表 7 3组拔除喉罩后的pH值比较 ($n = 29, \text{mean} \pm \text{SD}$)

分组	喉罩尖端腹侧pH值	喉罩尖端背侧pH值	罩体腹侧pH值	罩体背侧pH值
I 组	6.9 \pm 3.5	6.7 \pm 2.7	6.6 \pm 2.2	6.7 \pm 2.3
II 组	6.9 \pm 3.1	6.6 \pm 2.5	6.7 \pm 2.6	6.8 \pm 2.2
III 组	7.0 \pm 3.6	6.6 \pm 2.4	6.8 \pm 3.1	6.7 \pm 2.7
F 值	0.008	0.015	0.041	0.017
P 值	0.992	0.985	0.960	0.983

名词解释

气道峰压: 是通气过程中气道内的最高压力值, 出现于吸气末。在机械通气过程中应尽量将气道峰压维持在 3.9 kPa 以内。根据气道峰压的改变, 应及时调节导管气囊内压大于气道峰压, 否则将不能达到有效的通气效果。

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术具有创伤小、手术时间短、预后快等优势^[6], 是治疗胆囊炎、胆囊结石最有效的办法^[7], 术中麻醉期、术后苏醒期患者气道管理对于预后至关重要。在各种气道管理工具中, I-gel 喉罩是一次性食管引流型喉罩, 其罩体质地柔软, 通气管的旁侧带有引流管, 通气管的弯曲度与人体口咽喉部的生理解剖曲度一致^[8,9]。在腹腔镜手术麻醉中使用喉罩能够有利于麻醉诱导期与苏醒期血液动力学的稳定。关于腹腔镜手术麻醉的患者是否能直接放置 I-gel 喉罩进行机械通气的研究较少, 因此, 本研究分析 I-gel 喉罩于术前经鼻置入胃管对胆囊微创手术患者气道管理效果。

腹腔镜手术气腹后患者腹内压升高, 导致膈肌的上移、胸肺顺应性降低、气道峰压增高^[10], 声门上气道用于腹腔镜手术的主要问题是气道密封压的可靠性^[11]。本研究结果发现,

对于术前经鼻置入胃管且术中保留胃管的患者, I-gel 喉罩置入操作顺利, 气道峰压、气道密封压均在正常范围, 且气道密封压高于气道峰压, 这表明术前经鼻置入胃管后置入 I-gel 喉罩的通气效果与经 I-gel 喉罩置入胃管的通气效果无差异, 其气道密封性可靠。这与已往研究^[12]的结论一致, 在全麻下经鼻成功置入胃管后, 再置入喉罩, 其通气效果均未受到影响。术前经鼻置入胃管且术中保留, 放置 I-gel 喉罩后经或不经引流管置入胃管患者的喉罩置入时间、置入刻度、首次置入成功率、气道密封压、气道峰压、拔除喉罩时间、纤维支气管镜检查评分、喉罩漏气发生率与经 I-gel 喉罩置入胃管患者差异无统计学意义。可能原因是 I-gel 喉罩通气管设计的弯曲度与人体口咽喉部的生理曲度一致, 柔软的罩体是温度热塑性体, 将其放置后与喉部周围组织呈镜像吻合^[13], 从而 I-gel 喉罩的放置操作简单、方便, 且对位

□ 同行评价

本研究应用价值较大, 可对临床腹腔镜胆囊手术有一定的指导价值, 并为手术创造有利条件。

准确, 故其气道密封效果较好。

本研究的结果还发现, 术前经鼻置入胃管且术中保留, 放置I-gel喉罩后经或不经引流管置入胃管患者与经I-gel喉罩置入胃管患者的喉罩放置前、后以及拔除前后的平均动脉压、脉搏血氧饱和度、心率差异均无统计学意义, 这提示三者的血流动力学均平稳。而且, 三者的罩体内带血、反流物, 及术后咽痛、吞咽困难、声音嘶哑不良反应的发生率差异均无统计学意义。原因可能是与I-gel喉罩的构造有关, 其前部是用柔软的硅胶制成, 无充气套餐, 故降低了喉罩对咽喉部周围组织黏膜的压迫^[14], 一定程度上减少了术后不良反应。同时, 喉罩拔除后, 喉罩尖端、罩体的背侧与腹侧的pH值均约7.0。根据已往研究^[15], 当pH值<4时提示出现胃液反流, 结合本研究的结果则表明喉罩拔除后未发生反流。

总之, 胆囊微创手术患者于术前经鼻置入胃管且术中保留胃管时, 其I-gel喉罩放置容易, 通气效果好, 气道密封性可靠, 减少了气管插管的刺激以及术后的带气管插管率, 减少术后肺部感染的机会, 是一种安全有效的气道管理。

4 参考文献

- 1 Sen I, Bhardwaj N, Latha Y. Reverse technique for I-gel supraglottic airway insertion. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29: 128-129 [PMID: 23495271 DOI: 10.4103/0970-9185.105826]
- 2 Kini G, Devanna GM, Mukkapati KR, Chaudhuri S, Thomas D. Comparison of I-gel with proSeal LMA in adult patients undergoing elective surgical procedures under general anesthesia without paralysis: A prospective randomized study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30: 183-187 [PMID: 24803754 DOI: 10.4103/0970-9185.130008]
- 3 Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, Blitt CD, Connis RT, Nickinovich DG, Hagberg CA, Caplan RA, Benumof JL, Berry FA, Blitt CD, Bode RH, Cheney FW, Connis RT, Guidry OF, Nickinovich DG, Ovassapian A. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2013; 118: 251-270 [PMID: 23364566 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827773e9]

- 4 Brimacombe JR, 岳云, 田鸣, 左明章译. 喉罩麻醉原理与实践(2版). 北京: 人民卫生出版社, 2006: 516-518
- 5 黎阳, 刘金凤, 李春莲, 张伟, 于大勇. ProSeal喉罩, Supreme喉罩与I-gel喉罩用于腹腔镜胆囊切除术患者气道管理效果的比较. *中华麻醉学杂志* 2013; 31: 1146-1148
- 6 蔡治方, 兑丹华, 兰天罡, 刘尧, 黄辉. 腹腔镜胆囊切除手术治疗“高危”胆囊结石93例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2734-2738
- 7 肖庆华, 杨丽, 陈荣萍, 邱卫东. 腹腔镜胆囊摘除术高低气腹压对患者血流动力学的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2451-2455
- 8 Hashimoto Y, Asai T, Arai T, Okuda Y. Effect of cricoid pressure on placement of the I-gel™: a randomised study. *Anaesthesia* 2014; 69: 878-882 [PMID: 24866121 DOI: 10.1111/anae.12731]
- 9 Kim YB, Chang YJ, Jung WS, Byen SH, Jo YY. Application of PEEP using the i-gel during volume-controlled ventilation in anesthetized, paralyzed patients. *J Anesth* 2013; 27: 827-831 [PMID: 23649920 DOI: 10.1007/s00540-013-1628-2]
- 10 Kang F, Li J, Chai X, Yu J, Zhang H, Tang C. Comparison of the I-gel laryngeal mask airway with the LMA-supreme for airway management in patients undergoing elective lumbar vertebral surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015; 27: 37-41 [PMID: 24978063 DOI: 10.1097/ANA.0000000000000088]
- 11 García-Navia JT, Vázquez-Gutiérrez T, Cayuela A, Guerola-Delgado A, Gómez-Reja P, Echevarría-Moreno M, Egea-Guerrero JJ. Airway sealing pressure behavior of the Laryngeal Mask Airway Supreme in patients undergoing surgery with general anesthesia: a pilot study. *J Clin Anesth* 2014; 26: 246-247 [PMID: 24809788 DOI: 10.1016/j.jclinane.2013.11.012]
- 12 汤洁, 张锦. Supreme双管喉罩用于术前置入鼻胃管的腹腔镜手术患者气道管理的可行性. *实用药物与临床* 2013; 15: 799-801
- 13 Kapoor S, Jethava DD, Gupta P, Jethava D, Kumar A. Comparison of supraglottic devices i-gel(®) and LMA Fastrach(®) as conduit for endotracheal intubation. *Indian J Anaesth* 2014; 58: 397-402 [PMID: 25197106 DOI: 10.4103/0019-5049.138969]
- 14 Kus A, Gok CN, Hosten T, Gurkan Y, Solak M, Toker K. The LMA-Supreme versus the I-gel in simulated difficult airway in children: a randomised study. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 280-284 [PMID: 24632572 DOI: 10.1097/EJA.0000000000000062]
- 15 Wong DT, Tam AD, Mehta V, Raveendran R, Riad W, Chung FF. New supraglottic airway with built-in pressure indicator decreases postoperative pharyngolaryngeal symptoms: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth* 2013; 60: 1197-1203 [PMID: 24097301 DOI: 10.1007/s12630-013-0044-2]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



人性化护理在改善急诊胆结石患者心理及疼痛中的应用价值

王秀云, 耿立轩, 张超, 冯秀芳, 舒研

王秀云, 耿立轩, 张超, 冯秀芳, 舒研, 唐山市工人医院肝胆外科 河北省唐山市 063000
王秀云, 主管护师, 主要从事肝胆外科护理的研究。
作者贡献分布: 课题设计、研究过程及论文书写由王秀云完成; 数据分析由耿立轩、张超、冯秀芳及舒研完成。
通讯作者: 王秀云, 主管护师, 063000, 河北省唐山市路北区文化路27号, 唐山工人医院肝胆外科。519986753@qq.com
电话: 0315-3728688
收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Humanistic nursing care improves mentality and pain in emergency patients with gallstones

Xiu-Yun Wang, Li-Xuan Geng, Chao Zhang, Xiu-Fang Feng, Yan Shu

Xiu-Yun Wang, Li-Xuan Geng, Chao Zhang, Xiu-Fang Feng, Yan Shu, Department of Hepatic Surgery, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Correspondence to: Xiu-Yun Wang, Nurse-in-Charge, Department of Hepatic Surgery, Tangshan Gongren Hospital, 27 Wenhua Road, Lubei District, Tangshan 063000, Hebei Province, China. 519986753@qq.com
Received: 2015-01-17 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To assess the value of humanistic nursing care in improving mentality and pain in emergency patients with gallstones.

METHODS: One hundred and twenty-one emergency patients with gallstones were randomly divided into either an observation group or a control group. Both groups received

routine care, and the observation group was additionally given humanistic nursing care. The Hamilton anxiety scale (HAMA), Hamilton depression scale (HAMD), pain degree, neurotransmitter levels, and nursing satisfaction were compared for the two groups.

RESULTS: The pre-operation HAMA and HAMD scores for the two group were significantly lower than those on admission (5.71 ± 1.33 vs 44.78 ± 4.32 , 10.49 ± 1.53 vs 57.91 ± 1.88 , 13.26 ± 1.99 vs 45.18 ± 4.61 , 22.14 ± 2.05 vs 54.62 ± 2.83 ; $P < 0.05$). The pre-operation HAMA and HAMD scores for the observation group were significantly lower than those for the control group (5.71 ± 1.33 vs 13.26 ± 1.99 , 10.49 ± 1.53 vs 22.14 ± 2.05 , $P < 0.05$). The rates of severe pain and moderate pain for the observation group were significantly lower than those for the control group (4.92% vs 13.33% , 1.64% vs 10.00% , $P < 0.05$). The levels of norepinephrine (NE), dopamine (DA), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) for the observation group were significantly higher than those for the control group (72.24 ng/L ± 1.55 ng/L vs 53.48 ng/L ± 1.48 ng/L, 217.44 μ g/L ± 10.25 μ g/L vs 168.37 μ g/L ± 9.58 μ g/L, 336.97 μ g/L ± 8.49 μ g/L vs 278.55 μ g/L ± 11.38 μ g/L, $P < 0.05$). The total rate of nursing satisfaction for the observation group was significantly higher than that for the control group (98.36% vs 83.33% , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Humanistic nursing care can improve anxiety and depression, reduce pain degree, improve the levels of neurotransmitters, and increase nursing

背景资料
急性胆结石的发病机制多是由于胆囊管或胆总管发生突然阻塞。机体发生急性胆结石后, 要及时排除, 避免发生感染性中毒休克、败血症、心律不齐、胆囊穿孔等各种并发症。

同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

■研究前沿

急性胆结石患者因病变部位不同, 而表现为不同的临床特点, 其基本共同点为上腹部不适、胃饱胀、食欲欠佳等。急性胆结石发作后, 患者往往会出现焦虑、抑郁等不良情绪。

satisfaction in emergency patients with gallstones.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Humanistic nursing; Emergency; Gallstones; Mentality; Pain

Wang XY, Geng LX, Zhang C, Feng XF, Shu Y. Humanistic nursing care improves mentality and pain in emergency patients with gallstones. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2149-2153 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2149.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2149>

摘要

目的: 探讨人性化护理在改善急诊胆结石患者心理及疼痛中的应用价值。

方法: 按照随机数字表法将唐山市工人医院收治的急性胆结石患者121例分为观察组和对照组, 对照组患者进行常规护理, 观察组患者在对照组常规护理的基础上, 进行人性化护理服务, 比较两组患者汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分、疼痛程度、神经递质水平及护理满意度。

结果: 两组患者手术前HAMA评分和HAMD评分均显著低于入院时(5.71分 \pm 1.33分 *vs* 44.78分 \pm 4.32分、10.49分 \pm 1.53分 *vs* 57.91分 \pm 1.88分, 13.26分 \pm 1.99分 *vs* 45.18分 \pm 4.61分、22.14分 \pm 2.05分 *vs* 54.62分 \pm 2.83分), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者手术前HAMA评分和HAMD评分均显著低于对照组(5.71分 \pm 1.33分 *vs* 13.26分 \pm 1.99分、10.49分 \pm 1.53分 *vs* 22.14分 \pm 2.05分), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者重度疼痛、中度疼痛发生率均显著低于对照组(4.92% *vs* 13.33%、1.64% *vs* 10.00%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平均显著高于对照组(72.24 ng/L \pm 1.55 ng/L *vs* 53.48 ng/L \pm 1.48 ng/L、217.44 μ g/L \pm 10.25 μ g/L *vs* 168.37 μ g/L \pm 9.58 μ g/L、336.97 μ g/L \pm 8.49 μ g/L *vs* 278.55 μ g/L \pm 11.38 μ g/L), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者护理总满意度显著高于对照组(98.36% *vs* 83.33%), 差异具有统计学意义

($P<0.05$).

结论: 人性化护理能够有效改善急诊胆结石患者焦虑、抑郁情况, 降低疼痛程度, 改善神经递质水平, 提高护理满意度, 临床推广价值较高。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 人性化护理; 急诊; 胆结石; 心理; 疼痛

核心提示: 本研究结果显示, 采取人性化护理对急性胆结石患者进行护理, 以期改善患者的心理状态和疼痛情况。结果表明, 观察组患者汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale)评分、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale)评分、重度疼痛、中度疼痛发生率、去甲肾上腺素(norepinephrine)、多巴胺(dopamine)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine)水平、护理满意度均优于对照组。

王秀云, 耿立轩, 张超, 冯秀芳, 舒研. 人性化护理在改善急诊胆结石患者心理及疼痛中的应用价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2149-2153 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2149.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2149>

0 引言

随着社会的发展, 人们饮食结构的改变, 胆结石的发病率在不断增加。急性胆结石临床表现为剧烈绞痛、发热等。急性胆结石的发病机制多是因胆囊管或胆总管发生突然阻塞。机体发生急性胆结石后, 要及时排除, 避免发生感染性中毒休克、败血症、心律不齐、胆囊穿孔等各种并发症^[1]。急性胆结石患者因病变部位不同, 而表现为不同的临床特点, 其基本共同点为上腹部不适、胃饱胀、食欲欠佳等。急性胆结石发作后, 患者往往会出现焦虑、抑郁等不良情绪^[2]。采取有效的干预措施改善患者心理状况, 对于缓解患者疼痛、提高预后具有重要意义。唐山市工人医院采取人性化护理对急诊胆结石患者进行护理干预, 探讨其对患者心理及疼痛方面的改善作用。具体结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-11唐山市工人医院收治的急性胆结石患者121例作为研究对

表 1 两组患者HAMA、HAMD评分比较 (mean ± SD, 分)

分组	n	HAMA评分		HAMD评分	
		入院时	手术前	入院时	手术前
观察组	61	44.78 ± 4.32	5.71 ± 1.33 ^{ac}	57.91 ± 1.88	10.49 ± 1.53 ^{ac}
对照组	60	45.18 ± 4.61	13.26 ± 1.99 ^a	54.62 ± 2.83	22.14 ± 2.05 ^a

^a $P < 0.05$ vs 同组入院时, ^c $P < 0.05$ vs 对照组. HAMA: 汉密尔顿焦虑量表; HAMD: 汉密尔顿抑郁量表.

应用要点

采取有效的干预措施改善患者心理状况, 对于缓解患者疼痛、提高预后具有重要意义.

象. 患者均确诊为急性胆结石, 且排除精神疾病史、意识障碍情况者. 患者均签署知情协议书. 按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 观察组61例, 对照组60例. 观察组: 男性患者18例, 女性患者43例; 患者年龄范围为45-58岁, 平均年龄为50.33岁 ± 1.27岁; B超检查结果显示, 胆囊功能良好者39例, 胆囊功能较差者22例; 结实部位位于胆总管位置处的患者14例, 位于肝内胆管者17例, 位于胆囊者30例; 病程1-12 h, 平均病程为5.66 h ± 1.28 h; 结实直径达8 mm及以上者19例, 结实直径低于8 mm者42例. 对照组: 男性患者19例, 女性患者41例; 患者年龄范围为45-57岁, 平均年龄为50.49岁 ± 1.35岁; B超检查结果显示, 胆囊功能良好者38例, 胆囊功能较差者22例; 结石部位位于胆总管位置处的患者15例, 位于肝内胆管者16例, 位于胆囊者29例; 病程1-12 h, 平均病程为5.42 h ± 1.18 h; 结实直径达8 mm及以上者19例, 结实直径低于8 mm者41例. 经统计学分析, 两组患者在性别、年龄等一般资料方面, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 护理: 两组患者均接受基础治疗. 对照组患者进行常规护理, 包括用药护理、术前准备、并发症预防等.

观察组患者在对照组常规护理的基础上, 进行人性化护理服务. 具体如下: (1)急诊护理. 护理人员和患者沟通, 对患者的基本情况进行了解, 知晓患者的疼痛、呕吐症状严重程度, 根据医师的指导进行干预, 改善患者疼痛情况^[3]; (2)操作护理. 护理人员在护理过程中, 与患者进行交流, 以熟练的动作对患者进行护理, 避免因操作不当造成患者痛苦^[4]; (3)心理护理. 护理人员对患者的心理状况进行了解, 根据患者的情绪变化情况采取针对性的护理^[5]. 同患

者进行交流, 告知患者该病症是能够治愈的, 提高患者战胜病魔的信心; (4)其他护理. 患者接受治疗过程中, 护理人员要做好相关的监测工作, 掌握药物使用规则^[6]; 护理人员还应该指导患者合理饮食, 做适当的运动, 告知患者戒烟戒酒的重要性^[7].

1.2.2 观察指标: 观察两组患者入院时和手术前汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分, 比较患者术后疼痛程度、神经递质水平及护理满意度.

HAMA评分总分为56分, 分值越高, 患者焦虑程度越严重; HAMD评分总分为68分, 分值越高, 患者抑郁程度越严重^[8]. 疼痛程度分为4级, 分别为无痛、轻度疼痛、中度疼痛、重度疼痛^[9]. 护理满意度分为非常满意、满意、一般满意、不满意, 以非常满意率、满意率、一般满意率之和为护理总满意度^[10].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean ± SD表示, 治疗前后及组间比较用 t 检验, 计数资料以构成比表示, 用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者HAMA、HAMD评分比较 两组患者入院时HAMA评分和HAMD评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组患者手术前HAMA评分和HAMD评分均显著低于入院时, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者手术前HAMA评分和HAMD评分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 两组患者疼痛程度比较 观察组患者重度疼痛、中度疼痛发生率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 两组患者神经递质水平比较 观察组患者去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺

□ 同行评价
该文选题明确, 思路清楚, 分组合理, 观察指标比较具体, 有一定临床实用价值。

表 2 两组患者疼痛程度比较 $n(\%)$

分组	n	无痛	轻度疼痛	中度疼痛	重度疼痛
观察组	61	36(59.02)	21(34.43)	3(4.92) ^a	1(1.64) ^a
对照组	60	18(30.00)	28(46.67)	8(13.33)	6(10.00)

^a $P<0.05$ vs 对照组.

表 3 两组患者神经递质水平比较 (mean \pm SD)

分组	n	NE(ng/L)	DA(μ g/L)	5-HT(μ g/L)
观察组	61	72.24 \pm 1.55 ^a	217.44 \pm 10.25 ^a	336.97 \pm 8.49 ^a
对照组	60	53.48 \pm 1.48	168.37 \pm 9.58	278.55 \pm 11.38

^a $P<0.05$ vs 对照组. NE: 去甲肾上腺素; DA: 多巴胺; 5-HT: 5-羟色胺.

表 4 两组患者护理比较 $n(\%)$

分组	n	非常满意	满意	一般满意	不满意	总满意
观察组	61	38(62.30)	21(34.43)	1(1.64)	1(1.64)	60(98.36) ^a
对照组	60	17(28.33)	29(48.33)	4(6.67)	10(16.67)	50(83.33)

^a $P<0.05$ vs 对照组.

(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3).

2.4 患者护理满意度比较 观察组患者护理总满意度显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表4).

3 讨论

胆结石的发病和多种因素有关, 能够影响胆固醇和胆汁酸浓度比例的因素均会使得机体发生胆结石. 胆结石还和肥胖、妊娠、长期肠外营养、糖尿病等有关. 急性胆结石给患者造成巨大疼痛, 恶心、呕吐等临床反应使得患者抑郁、焦虑情况凸显. 患者情绪变化过大对治疗效果有着严重影响^[11]. 患者情绪反应过大, 会使得神经功能紊乱, 内分泌系统受到影响, 致使患者免疫功能下降^[12].

人性化护理是一种科学的护理方法, 可包括环境护理、心理干预、健康教育等内容.

环境护理: 护理人员要为患者创造人性化的服务环境. 对病室、走廊等进行良好的环境建设, 对病房进行消毒、整理, 为患者创

造优雅舒适的住院环境. 通过宣传画、报纸等改善患者的注意状况, 缓解患者焦虑、抑郁等情绪^[13].

人际关系护理: 患者在住院后, 周围人员较少, 患者往往感觉周围的人对自己的关心少. 护理人员要实时的对患者的家属进行叮嘱、沟通, 让患者家属对患者给予足够的关心, 从而减轻患者的心理负担^[14].

心理干预: 对患者进行心理干预, 是缓解患者抑郁等不良情绪的有效方法. 在护理过程中, 护理人员通过了解患者的文化程度、性格特点等, 进行针对性的护理^[15]. 主要包括倾听、沟通、鼓励、关心等.

健康教育: 护理人员可以向患者讲解胆结石相关的知识, 引发疾病的原因等, 护理人员还应该向患者讲解手术的注意事项等, 提高治疗效果^[16]. 另外, 护理人员还应该向患者进行饮食指导和运动指导, 提高免疫能力, 利于病症康复.

急性胆结石患者在发病时, 会伴有不同程度的疼痛. 通过有效的护理干预, 能够改善患者疼痛情况, 减少重度疼痛的发生比率. 另

外,血清神经递质NE、DA、5-HT水平与机体焦虑抑郁状态有紧密联系,作为大脑情感环路中的中药神经递质,能够准确反映患者对外界情感和认知的反映水平。本研究中选择NE、DA、5-HT水平配合HAMA评分、HAMD评分对人性化护理在改善患者焦虑抑郁状态中的效果进行评价,可靠性较高。本研究结果显示,采取人性化护理对急性胆结石患者进行护理,以期改善患者的心理状态和疼痛情况。结果表明,观察组患者HAMA评分、HAMD评分、重度疼痛、中度疼痛发生率、NE、DA、5-HT水平、护理满意度均优于对照组。

总之,对急性胆结石患者进行人性化护理干预,能够有效提高护理效果,改善患者心理状况,提高预后。

4 参考文献

- 1 Simmons S. Gallstones. *Nursing* 2010; 40: 37 [PMID: 20975428 DOI: 10.1097/01.NURSE.0000389020.72770.37]
- 2 黄珍柳. 人性化护理在急诊科的应用. *全科护理* 2009; 7: 336-337
- 3 贾大红. 急诊科人性化护理. *全科护理* 2010; 8: 2131
- 4 王晓芬. 人性化护理对胆结石手术患者术前焦虑的影响分析. *长治医学院学报* 2012; 26: 67-68
- 5 董旭卉, 周吉雅. 心理护理干预模式对食管癌患者生命体征及焦虑程度的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4321-4324
- 6 刘启华, 王玉玲, 吴秀媛, 楚蔚琳. 人性化护理品牌服务的探索与实践. *护理管理杂志* 2004; 4: 41-42
- 7 王宁, 韩宇洲, 贺敏, 康馨匀, 熊露宁, 卢伟燕. 人性化护理对恶性肿瘤患者生存质量的影响. *实用预防医学* 2013; 20: 209-211
- 8 李则攀, 彭代辉, 黄佳, 苑成梅, 王志阳, 栗幼嵩, 王勇, 陈俊, 洪武, 易正辉, 卢卫红, 胡莺燕, 吴志国, 曹岚, 方贻儒. 国产与进口文拉法辛对抑郁症患者汉密尔顿抑郁及焦虑量表因子影响的比较. *中国神经精神疾病杂志* 2012; 38: 760-763
- 9 Huang J, Perlis RH, Lee PH, Rush AJ, Fava M, Sachs GS, Lieberman J, Hamilton SP, Sullivan P, Sklar P, Purcell S, Smoller JW. Cross-disorder genomewide analysis of schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1254-1263 [PMID: 20713499 DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.09091335]
- 10 马香玉, 康东红, 刘静. 人性化护理干预对急诊科患者满意度的影响. *宁夏医科大学学报* 2011; 33: 979-980
- 11 倪俊霞, 汪学芹. 人性化护理在急诊分诊中的应用. *中国医药导报* 2009; 6: 94-95
- 12 孙波. 人性化护理在急诊流程中实施. *临床和实验医学杂志* 2009; 8: 161
- 13 崔苏敏. 循证护理在急诊科人性化护理服务中的应用. *齐鲁护理杂志* 2011; 17: 93-94
- 14 周红卫, 李智. 人性化护理对急诊输液患者心理状况的影响分析. *中国现代医生* 2013; 51: 108-110
- 15 朱志华, 黄敏, 王娜, 赵红玲, 刘英. 人性化护理在普外科围术期患者中的应用效果观察. *现代生物医学进展* 2012; 12: 99, 127-129
- 16 董菊, 李艳霞. 儿科门急诊护士人性化护理培训前后满意度调查. *新疆医科大学学报* 2012; 35: 1416-1420

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



内镜下经胆管十二指肠乳头瘘口球囊扩张治疗胆总管结石的疗效

邵东, 陈建平

背景资料

胆总管十二指肠乳头内瘘为临床少见疾病, 以往诊断依据为腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)发现胆管积气及胃肠钡餐造影钡剂反流入胆管系统。近年来随着逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)的广泛开展, 临床发现此种病例越来越多。因其常常合并胆总管结石, 临床治疗较为棘手。以往行ERCP+括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)取石时往往由于十二指肠乳头切开余地有限, 常常导致取石较为困难、并发症发生率增加。

同行评议者

毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院; 刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

邵东, 陈建平, 常州市第一人民医院消化科 江苏省常州市 213003

邵东, 副主任医师, 主要从事胆胰疾病的内镜治疗研究。

作者贡献分布: 邵东与陈建平对论文的贡献均等。

通讯作者: 陈建平, 主任医师, 213003, 江苏省常州市局前街 185号, 常州市第一人民医院消化科。cjp7668@sina.com

电话: 0519-68871103

收稿日期: 2014-12-30 修回日期: 2015-03-19

接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Endoscopic duodenal papillary balloon dilatation *via* fistula for treatment of patients with common bile duct stones and papillary choledochoduodenal fistula

Dong Shao, Jian-Ping Chen

Dong Shao, Jian-Ping Chen, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jian-Ping Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Changzhou, 185 Juqian Street, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China. cjp7668@sina.com

Received: 2014-12-30 Revised: 2015-03-19

Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of endoscopic duodenal papillary balloon dilatation *via* fistula in the treatment of patients with common bile duct stones and papillary choledochoduodenal fistula.

METHODS: Twenty-eight patients with bile duct stones and papillary choledochoduodenal

fistula who received endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) examination from June 2009 to October 2014 at our hospital were divided into either an endoscopic sphincterotomy (EST) group or a balloon dilatation group to receive the two procedures, respectively. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: Stones were successfully removed in all patients. Bleeding occurred in four patients in the EST group and one in the balloon dilatation group. Perforation did not occur in either group. The operation time was longer in the EST group than in the balloon dilatation group ($P < 0.01$). With regard to intraoperative complications, the balloon dilatation group was better than the EST group ($P < 0.05$). Mild abdominal pain occurred in four patients in the EST group and one in the balloon dilatation group. Fever occurred in one patient in the EST group and did not occur in the balloon dilatation group. Delayed perforation, hemorrhage, severe acute pancreatitis, and suppurative cholangitis did not occur in either group. Postoperative complications in the two groups were different significantly ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Endoscopic duodenal papillary balloon dilatation *via* fistula for treatment of patients with common bile duct stones and papillary choledochoduodenal fistula is safe and effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Choledochoduodenal fistula; Common bile duct stones; Papillary balloon dilatation

Shao D, Chen JP. Endoscopic duodenal papillary balloon dilatation *via* fistula for treatment of patients with common bile duct stones and papillary choledochoduodenal fistula. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2154-2158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2154.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2154>

摘要

目的: 探讨内镜下经胆管十二指肠乳头瘘口球囊扩张治疗胆总管结石的有效性及安全性。

方法: 选取2009-06/2014-10常州市第一人民医院消化科住院治疗并行逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)检查患者, 其中经ERCP检查提示胆管结石合并十二指肠乳头内瘘患者共28例, 分为十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)组和球囊扩张组。

结果: 所有患者均成功取出结石; EST组有4例取石过程中出现乳头渗血, 球囊扩张组有1例扩张后渗血; 两组均无术中穿孔发生。在取石时间上, 球囊扩张组明显少于EST组($P<0.01$); 在术中并发症上, 球囊扩张组优于EST组($P<0.05$)。术后并发症比较: EST组轻度腹痛4例、发热1例; 球囊扩张组有轻度腹痛1例, 无发热情况发生。两组均无迟发型穿孔、出血、重症胰腺炎、化脓性胆管炎发生。两组术后并发症比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 经瘘口直接行气囊扩张治疗胆总管十二指肠乳头内瘘合并胆管结石是安全及有效的。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆管十二指肠乳头瘘; 胆总管结石; 乳头球囊

核心提示: 胆总管十二指肠乳头内瘘合并胆管结石临床较为少见, 逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography)联合球囊扩张术直接通过瘘口行扩张术, 部分较大结石联合碎石术, 减少了操作时间及括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy)后出血、

穿孔并发症的发生率, 同时绕开了胰管开口, 避免了胰腺炎的发生。

邵东, 陈建平. 内镜下经胆管十二指肠乳头瘘口球囊扩张治疗胆总管结石的疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2154-2158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2154.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2154>

0 引言

胆总管十二指肠乳头内瘘为临床少见疾病, 以往诊断依据为腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)发现胆管积气及胃肠钡餐造影钡剂反流入胆管系统。近年来随着逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)的广泛开展, 临床发现此种病例越来越多。因其常常合并胆总管结石, 临床治疗较为棘手; 近年来常州市第一人民医院消化科采用球囊直接扩张瘘口后再行取石法治疗胆总管十二指肠乳头内瘘合并胆总管结石取得良好疗效, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 采用回顾性研究对2009-06/2014-10常州市第一人民医院消化科住院治疗并行ERCP检查患者, 其中经ERCP检查提示胆管结石合并十二指肠乳头内瘘患者共28例, 年龄为42-82岁, 结石直径0.8-1.9 cm, 其中多发结石8例, 10例患者曾行胆囊切除术, 3例患者同时合并胆囊结石; 所有患者都无ERCP检查及取石禁忌症。分为十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)组和球囊扩张组。Olympus TJF260电子十二指肠镜, 高频电装置, 标准及超滑亲水导丝, Olympus聪明刀, 标准造影导管, 取石气囊, 取石网篮, 机械碎石网篮, 鼻胆引流管, 扩张球囊, 充盈后球囊直径10-15 mm, 球囊压力表。

1.2 方法

1.2.1 手术: EST组: 常规术前准备, 插镜至十二指肠乳头, 发现乳头胆管瘘口, 经瘘口插管造影; 直接经瘘口行EST, 根据结石的大小及切开的余地尽量完全切开乳头括约肌, 插入网篮后套取结石, 如结石过大, 先插入碎石网篮碎石后再行取石术, 所有患者均术后置入鼻胆管1根, 常规引流3-5 d不等。

球囊扩张组: 常规术前准备, 插镜至十二

研究前沿

本研究中, 对于十二指肠乳头内瘘合并胆管结石的患者, 联合行乳头球囊扩张术后取石术, 对于较大结石结合碎石术, 可提高取石成功率及减少并发症的发生率, 减少操作时间, 此方法安全有效, 对于其术后的结石复发率需进一步观察。

相关报道

由于胆总管十二指肠乳头内瘘合并胆管结石为临床少见疾病, 对于ERCP治疗此种疾病的文章较少, 以往多为经过瘘口直接取石, 操作较为简单, 并发症发生率低, 但只适合于瘘口较大而结石较小的患者; 而对于EST后取石, 由于避开了胰管开口, 术后胰腺炎发生率较低, 但对于结石较大而EST切开余地有限的患者, 常常取石极为困难, 增加了并发症的发生率。

创新点

本文中采用球囊扩张瘘口后取石法优点如下: (1) 不需要行EST, 防止了EST后导致出血、穿孔的发生; (2) 球囊扩张后对于较大结石可直接取出, 减少了操作时间及并发症的发生率; (3) 对于巨大结石, 球囊扩张可结合碎石法分次取出结石, 避免了外科手术治疗。

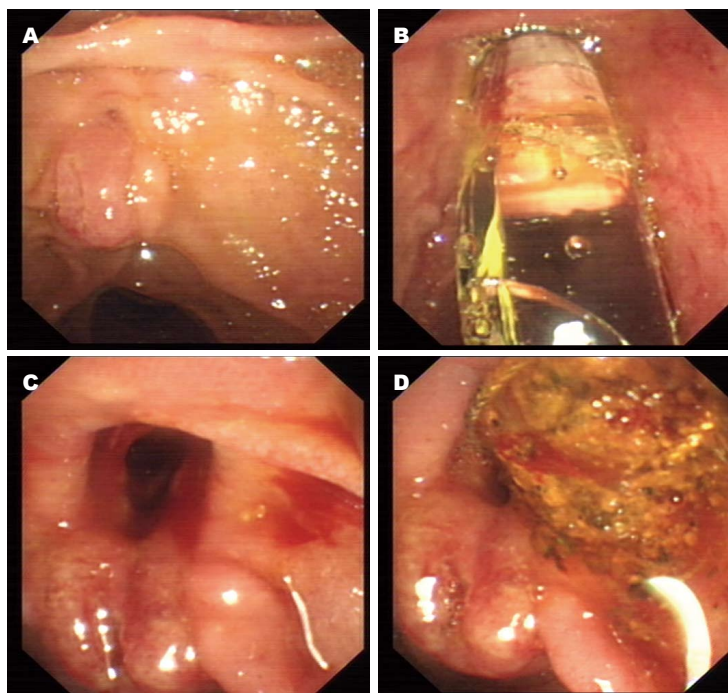


图 1 内镜操作图片. A: 乳头开口及内瘘口; B: 经瘘口气囊扩张; C: 扩张后瘘口; D: 取出的结石。

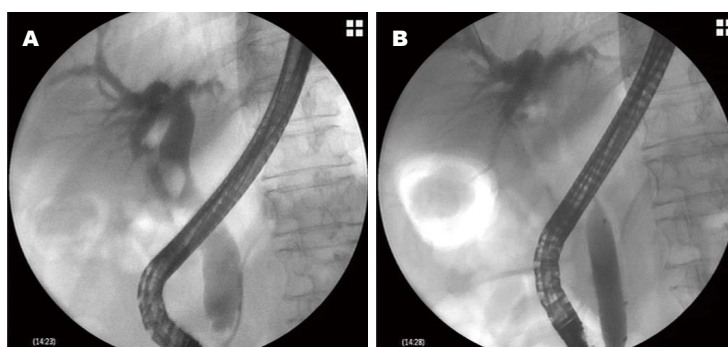


图 2 胆管造影及乳头气囊扩张X线片. A: 经瘘口插管成功后造影; B: 直径1.5 cm球囊扩张瘘口造影图。

十二指肠乳头, 发现乳头胆管瘘口(图1A), 经瘘口插管造影(图2A); 造影成功后根据胆管直径、结石直径及瘘口的位置选择合适的扩张球囊, 沿胆管导丝置入扩张球囊, 扩张时缓慢充填造影剂, 在X线和内镜监视下进行扩张(图1B), 直至X线下腰线消失(图2B), 停留1 min后抽出造影剂、退出球囊(图1C); 如结石直径<扩张球囊直径, 插入网篮直接套取出结石(图1D); 如结石直径>扩张球囊直径, 置入碎石网篮先行碎石, 再次插入取石网篮分次取出结石, 所有患者均术后置入鼻胆管1根, 常规引流3-5 d不等。

1.2.2 术后处理: 常规抗感染、止血、补液等处理, 分别于术后2 h及24 h查血淀粉酶, 术后24 h查血常规, 并记录患者腹痛、腹胀、恶心呕吐、发热、出血等临床症状。

统计学处理 数据整理统计使用SPSS13.0统计软件, 两样本率比较采用卡方检验, 两样

本均数比较采用两样本 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 两组患者年龄、结石直径差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 取石过程比较 所有患者均成功取出结石; EST组有4例取石过程中出现乳头渗血, 予以局部喷洒肾上腺素冰盐水、针形刀局部电凝止血后出血停止; 球囊扩张组有1例扩张后渗血, 后自行停止; 两组均无术中穿孔发生。在取石时间上, 球囊扩张组明显少于EST组($P<0.01$); 在术中并发症上, 球囊扩张组优于EST组($P<0.05$)(表2)。

2.3 术后并发症比较 EST组轻度腹痛4例、发热1例; 球囊扩张组有轻度腹痛1例, 无发热情况发生。两组均无迟发型穿孔、出血、重症胰腺炎、化脓性胆管炎发生。腹痛、发

应用要点

球囊扩张术在ERCP中已经广泛应用于临床并取得良好效果, 在治疗胆总管十二指肠乳头内瘘合并胆管结石患者中, 可减少操作时间、减少并发症的发生率, 尤其对于较大结石的患者, 球囊扩张术优势明显, 值得临床进一步推广。

表 1 两组患者基本资料比较 (mean \pm SD)

基本资料	EST组	球囊扩张组	P值
<i>n</i>	10	18	
年龄(岁)	57.20 \pm 11.46	63.00 \pm 11.24	0.270
结石直径(cm)	1.30 \pm 0.40	1.54 \pm 0.22	0.106

EST: 括约肌切开术。

表 2 两组患者取石情况比较

分组	<i>n</i>	取石时间(min)	术中出血(<i>n</i>)
EST组	10	42.20 \pm 11.66	4
球囊扩张组	18	19.78 \pm 4.05	1
P值		0.007	0.041

EST: 括约肌切开术。

热考虑轻度胆管炎, 予以抗感染治疗, 症状很快恢复。两组并发症比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表3)。

3 讨论

ERCP+EST取石术已经成为治疗胆总管结石治疗的首选方法, 它具有创伤小、术后恢复快等优点, 20世纪70年代已应用于临床^[1,2]。ERCP发现结石后, 行EST, 再利用碎石术/取石术取出结石。文献[3-5]报道ERCP的并发症较高, 主要为术后胰腺炎、出血、穿孔等, 尤以治疗性ERCP较为明显。近年来随着十二指肠乳头球囊扩张术的应用, 使临床取石更为方便; 对于结石 <3 枚、直径 <1.0 cm胆管结石, 可直接行乳头球囊扩张后取石, 这样可以保留乳头部分功能, 防止肠液反流至胆管导致炎症及结石复发^[6-8]; 而对于多发、较大结石, 行括约肌切开后再行乳头球囊扩张可提高清除大结石的便利性和成功率, 同时降低术后感染、出血等并发症的风险^[9-11]。

胆总管十二指肠瘘是一种特殊类型的胆肠内瘘, 其表现为胆总管与十二指肠之间形成异常通道, 而胆总管十二指肠乳头内瘘为其一种表现形式, 以往本病的报道甚少, 随着目前ERCP技术的发展, 胆总管十二指肠乳头瘘的诊断病例不断增加。ERCP检查通过侧视的十二指肠镜可以直接观察到瘘口情况, 从瘘口插管很容易进入胆管, 是目前确诊的主要手段。

表 3 两组患者取石后并发症比较 (*n*)

分组	<i>n</i>	并发症		总计
		腹痛	发热	
EST组	10	4	1	5
球囊扩张组	18	1	0	1
P值		0.013		

EST: 括约肌切开术。

按日本Ikeda等^[12]方法分型, 瘘口位于乳头开口近侧纵行皱襞的十二指肠内壁为I型, 瘘口位于乳头开口近侧纵行皱襞上方的横行皱襞内为II型。医源性损伤、结石、消化系溃疡、肿瘤等是其形成的主要原因^[13-15]。

在胆管结石合并胆管乳头内瘘时, 如瘘口较大, 发现胆汁从瘘口流出, 可直接经瘘口插管造影, 避免了反复插管导致乳头水肿或者多次进入胰管至术后胰腺炎的发生。对于较小的结石, 可直接插入网篮取出, 不必切开十二指肠乳头括约肌, 这样既保持乳头正常生理功能, 又避免EST的并发症, 也使操作简单, 缩短操作时间。但如果瘘口较小或偏位, 首先瘘口往往难以发现, 而且瘘口形成后, 乳头常为废弃型, 正常插管非常困难; 在临床操作过程中如果反复插管未能成功, 应该仔细观察乳头四周, 反复吸引, 如有胆汁从异常通道流出, 应该想到胆管乳头内瘘的可能。同时经过瘘口行EST余地有限, 常常导致取石较为困难, 尤其结石较大时, 常常需要频繁碎石, 增加操作时间, 导致取石失败, 并容易发生穿孔、结石嵌顿等并发症。我们在临床操作中采用气囊直接扩张瘘口, 气囊直径根据瘘口位置及胆管直径来定, 一般不大于胆管直径, 扩张后大部分结石可直接取出; 对于巨大结石, 可插入碎石网篮先行碎石后再分次取出, 这样可减少频繁进出器械, 降低术后感染的发生率, 同时大的开口可以防止结石嵌顿于乳头开口, 减少穿孔、胆管炎的发生, 并可大大减少操作时间; 同时避开了胰管开口, 术后胰腺炎的发生率大大降低, 本研究发现球囊扩张组在取石时间、术中及术后并发症方面明显优于EST组。

总之, 经瘘口直接行气囊扩张联合机械碎石术治疗胆总管十二指肠乳头内瘘合并胆管结石是安全及有效的, 值得临床推广。

■名词解释

胆总管十二指肠瘘: 是一种特殊类型的胆肠内瘘, 其表现为胆总管与十二指肠之间形成异常通道。

□ 同行评价

本研究探讨内镜下经胆管十二指肠乳头瘘口球囊扩张治疗胆总管结石的有效性及安全性, 结果发现球囊扩张组与EST组相比, 操作简便, 安全性好, 并发症少, 具有一定优势, 有一定的临床参考价值。

4 参考文献

- 1 Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974; 20: 148-151 [PMID: 4825160 DOI: 10.1016/S0016-5107(74)73914-1]
- 2 Classen M, Demling L. [Endoscopic sphincterotomy of the papilla of vater and extraction of stones from the choledochal duct (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 496-497 [PMID: 4835515 DOI: 10.1055/s-0028-1107790]
- 3 Wojtun S, Gil J, Gietka W, Gil M. Endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a prospective single-center study on the short-term and long-term treatment results in 483 patients. *Endoscopy* 1997; 29: 258-265 [PMID: 9255528 DOI: 10.1055/s-2007-1004186]
- 4 Peterlejtner T, Szweczyk T, Firkowski P, Zdrojewski M. Endoscopic treatment of the choledocholithiasis-effectiveness, safety and limitations of the method. *Pol Przegl Chir* 2012; 84: 333-340 [PMID: 22935454 DOI: 10.2478/v10035-012-0056-6]
- 5 Tham TC, Carr-Locke DL, Collins JS. Endoscopic sphincterotomy in the young patient: is there cause for concern? *Gut* 1997; 40: 697-700 [PMID: 9245919 DOI: 10.1136/gut.40.6.697]
- 6 Minami A, Nakatsu T, Uchida N, Hirabayashi S, Fukuma H, Morshed SA, Nishioka M. Papillary dilation vs sphincterotomy in endoscopic removal of bile duct stones. A randomized trial with manometric function. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2550-2554 [PMID: 8536511 DOI: 10.1007/BF02220440]
- 7 Mathuna PM, White P, Clarke E, Merriman R, Lennon JR, Crowe J. Endoscopic balloon sphincteroplasty (papillary dilation) for bile duct stones: efficacy, safety, and follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 468-474 [PMID: 8566640 DOI: 10.1016/S0016-5107(95)70052-8]
- 8 Yasuda I, Tomita E, Enya M, Kato T, Moriwaki H. Can endoscopic papillary balloon dilation really preserve sphincter of Oddi function? *Gut* 2001; 49: 686-691 [PMID: 11600473 DOI: 10.1136/gut.49.5.686]
- 9 Kim HG, Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Park do H, Lee TH, Choi HJ, Park SH, Lee JS, Lee MS. Small sphincterotomy combined with endoscopic papillary large balloon dilation versus sphincterotomy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4298-4304 [PMID: 19750573 DOI: 10.3748/wjg.15.4298]
- 10 Lee JH, Kang DH, Park JH, Kim MD, Yoon KT, Choi CW, Kim HW, Cho M. Endoscopic removal of a bile-duct stone using sphincterotomy and a large-balloon dilator in a patient with situs inversus totalis. *Gut Liver* 2010; 4: 110-113 [PMID: 20479922 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.1.110]
- 11 Maroy B. Life-threatening angiocholitis following clot formation after balloon dilation for extraction of a large stone in the lower bile duct. *Endoscopy* 2013; 45 Suppl 2 UCTN: E97-E98 [PMID: 23526540 DOI: 10.1055/s-0032-1326248]
- 12 Ikeda S, Okada Y. Classification of choledochoduodenal fistula diagnosed by duodenal fiberoscopy and its etiological significance. *Gastroenterology* 1975; 69: 130-137 [PMID: 1150018]
- 13 Byard RW. Lethal aorto-oesophageal fistula - characteristic features and aetiology. *J Forensic Leg Med* 2013; 20: 164-168 [PMID: 23472796 DOI: 10.1016/j.jflm.2012.06.008]
- 14 Hu CT, Lei WY, Chen MC, Chou AS. An unusual complication of peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 433-434; discussion 434 [PMID: 20627290 DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.004]
- 15 Amar A, Ribeyre D, Lombard F, Yonneau L, Egarnes M, Valyi L, Marry JP, Edouard A. [Choledochoduodenal fistula: an unusual complication of duodenal ulcer]. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 394-396 [PMID: 8758506]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ERCP诊断和治疗十二指肠乳头癌39例

韩岩智, 郑勇, 尚国臣, 陈卫刚

韩岩智, 郑勇, 尚国臣, 陈卫刚, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000
韩岩智, 主治医师, 主要从事消化系统肝胆胰肿瘤的研究。
作者贡献分布: 韩岩智与陈卫刚对此文所作贡献均等; 此课题由韩岩智及尚国臣设计; 技术操作由郑勇、陈卫刚、韩岩智操作完成; 数据分析及论文写作由韩岩智与尚国臣完成。
通讯作者: 陈卫刚, 主任医师, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科。
cwg_sh@126.com
电话: 0993-2859284
收稿日期: 2015-01-13 修回日期: 2015-03-17
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-05-08

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for diagnosis and treatment of duodenal papillary carcinoma: Analysis of 39 cases

Yan-Zhi Han, Yong Zheng, Guo-Chen Shang, Wei-Gang Chen

Yan-Zhi Han, Yong Zheng, Guo-Chen Shang, Wei-Gang Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Wei-Gang Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. cwg_sh@126.com

Received: 2015-01-13 Revised: 2015-03-17

Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To assess the value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the diagnosis and treatment of duodenal papillary carcinoma.

METHODS: Thirty-nine patients with duodenal papillary carcinoma underwent ERCP and histopathologic examination. After that, different endoscopic treatments were taken according to the patients' condition and their wishes, which included endoscopic metal biliary drainage (EMBD), endoscopic retrograde biliary drainage (ERBD), endoscopic naso-biliary drainage (ENBD) and so on.

RESULTS: All the 39 patients who were considered to have duodenal papillary carcinoma by endoscopic examination were precisely diagnosed with the disease by histopathologic examination, and the rate of accurate diagnosis was 100%. With a success rate of 82.1%, 32 patients accepted endoscopic biliary drainage (EBD) successfully, of whom 7 received EMBD, 15 adopted ERBD, 6 underwent ENBD, and the left 4 were treated by both ENBD and EMBD/ERBD. 1 wk after EBD, the discomforts such as abdominal pain and distension were evidently relieved compared with the condition before operation. The levels of serum total bilirubin (STB), direct bilirubin (DB), alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), glutamyltranspetidase (GGT), and alanine aminotransferase (ALT) were significantly decreased compared with the values before EBD ($P < 0.05$).

CONCLUSION: ERCP is an effective method for the diagnosis and palliative treatment of duodenal papillary carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

十二指肠乳头癌是一类原发于十二指肠大乳头的恶性肿瘤, 临床罕见。经内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)可在内镜直视下直接观察十二指肠乳头的形态及开口, 如发现乳头病变还可直接取活组织行病理检查, 是目前诊断十二指肠乳头癌的最好检查方法。

同行评议者

崔立红, 教授, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 海军总医院消化内科; 毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

研究前沿

目前对十二指肠乳头癌的筛选主要为影像学检查, 包括腹部超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等, 近几年随着超声内镜的不断开展, 应用范围越来越广, 有研究认为超声内镜和导管内超声检查判定壶腹部癌分期的准确率可达90%。

Key Words: Duodenal papillary carcinoma; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Endoscopic biliary drainage

Han YZ, Zheng Y, Shang GC, Chen WG. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for diagnosis and treatment of duodenal papillary carcinoma: Analysis of 39 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2159-2163 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2159>

摘要

目的: 经内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)诊断和治疗十二指肠乳头癌的应用价值分析。

方法: 39例十二指肠乳头癌患者均行ERCP并钳取病变组织行活组织病理检查, 而后根据患者的病情及意愿分别采取不同的内镜治疗方法, 包括金属支架置入引流(endoscopic metal biliary drainage, EMBD)、塑料支架置入引流(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)、鼻胆管引流(endoscopic nose-biliary drainage, ENBD)等。

结果: 39例内镜检查考虑诊断为十二指肠乳头癌的患者均经病理学检查确诊, 确诊率100%。39例患者中32例成功行内镜下胆道引流, 成功率82.1%。其中行金属支架引流者7例, 塑料支架引流者15例, 鼻胆管引流者6例, 支架联合鼻胆管引流者4例。胆管内放置引流1 wk后, 患者腹痛、腹胀等不适症状较术前明显缓解, 血清总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶、谷氨酸转氨酶、天门冬氨酸氨基转移酶水平术后均明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: ERCP是诊断和姑息性治疗十二指肠乳头癌的重要手段之一。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 十二指肠乳头癌; 内镜下逆行胰胆管造影; 胆道引流

核心提示: 本文利用内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography)对十二指肠乳头癌进行诊断和治疗, 发现在治疗后患者腹痛、腹胀等不适症状较术前明显缓解, 术后肝功能明显改善, 并发症少, 简便安全, 是目前诊断和姑息性治疗十二指肠乳头癌的重

要的诊疗方法。

韩岩智, 郑勇, 尚国臣, 陈卫刚. ERCP诊断和治疗十二指肠乳头癌39例. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2159-2163 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2159>

0 引言

十二指肠乳头癌是一类原发于十二指肠大乳头的恶性肿瘤, 临床罕见。研究^[1]表明, 十二指肠乳头癌手术切除率和预后优于其他壶腹部周围癌。近年来, 局部切除的疗效已被广泛认可。因此, 早期诊断已成为正确选择治疗时机和治疗策略以提高远期生存率的关键^[2]。但由于该病起病隐匿, 临床发现时, 部分已属于中、晚期, 并失去根治性手术机会, 只能获益于姑息治疗^[3]。Shu等^[4]研究指出十二指肠乳头癌的患者早期并且有效的胆汁引流是必要的, 他能改善患者的预后, 其在延长生存期方面发挥重要作用。所以为延长生存期和改善生活质量, 解除梗阻以引流胆汁已成为治疗的关键。本文就石河子大学医学院第一附属医院消化内科自2010-01/2013-12经常规胃镜下钳取组织行病理检查检查明确十二指肠乳头癌, 并行经内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术治疗39例总结分析, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择十二指肠乳头癌患者39例, 其中男22例, 女17例, 年龄39-89岁, 平均62.47岁。其中首发症状为无痛性黄疸者19例, 腹痛者16例, 腹胀、纳差者4例。所有患者无内镜检查禁忌症, 术前均完善计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查, 其中30例合并壶腹周围淋巴结肿大、胆管或胰腺转移, 7例合并壶腹周围淋巴结肿大, 未见周围脏器转移征象, 2例未见明确浸润或转移征象, 因患者拒绝或无法行外科手术故未行超声内镜检查。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: 充分术前准备后患者取侧卧腹卧位行纤维十二指肠镜检查, 将纤维十二指肠镜(JF-260型或TJF-260型)循腔插入至十二指肠降部后, 观察十二指肠乳头情况, 经内镜活检

孔插入带导丝的切开刀行十二指肠乳头插管, X线下见导丝顺利插入胆总管, 插入造影管, 推注造影剂, 造影可显示胆道梗阻的部位、范围、程度, 必要时可行乳头肌切开, 撤出切开刀, 插入导丝并逾越狭窄段, 根据胆道的部位和程度置入预先选择好的支架或鼻胆管, 支架的远端一般置于狭窄段2 cm以上, 近端置于乳头外, 放置鼻胆管位于合适的引流部位, 对于胆道阻塞明显者可先行胆道狭窄段扩张, 后再根据患者病情及其意愿选择不同的胆道引流方法, 单纯鼻胆管引流(endoscopic nose-biliary drainage, ENBD)、塑料支架引流(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)、金属支架引流(endoscopic metal biliary drainage, EMBD)或支架联合鼻胆管引流。放置胆道引流完毕后重复吸引可见胆汁流出, X线下复透见支架或鼻胆管位置佳, 扩张好, 胆道内造影剂显影淡, 流出通畅。

1.2.2 术后处理: 手术后常规禁食24 h并给予患者抗菌药物预防胆道感染及抑酸、抑酶药物预防急性胰腺炎、高淀粉酶血症等对症治疗, 并于术毕4、12 h分别查血、尿淀粉酶, 记录患者生命体征, 观察患者腹痛、腹胀、黄疸等症状的变化情况, 次日复查血常规, 分别于术后3 d、1 wk复查肝功能。行胆汁外引流者还需观察引流胆汁的量及颜色, 并根据患者腹痛、腹胀及黄疸的缓解情况选择合适的时间行鼻胆管拔除术。

统计学处理 统计学分析采用SPSS17.0软件, 计量资料用mean±SD表示, 术前、术后肝功能比较采用Wilcoxon符号秩和检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术结果 39例内镜检查考虑诊断为十二指肠乳头癌的患者均经病理学检查确诊, 确诊率100%, 其中腺癌29例(高分化腺癌5例、中分化腺癌14例、低分化腺癌7例)、黏液腺癌3例, 高级别上皮内瘤变8例, 乳头状瘤2例。39例患者中32例成功行内镜下胆道引流, 成功率82.1%。其中行金属支架引流者7例, 塑料支架引流者15例, 鼻胆管引流者6例, 支架联合鼻胆管引流者4例。其余7例内镜治疗失败的患者中5例因十二指肠乳头表面溃烂, 质脆易出血, 导丝无法进入或考虑导丝进入后

出血穿孔风险较大, 1例因十二指肠乳头表面新生物生长, 未能找到乳头开口, 另1例因合并胆总管癌致胆总管狭窄, 导丝无法通过狭窄段, 7例治疗失败的患者中有1例行经皮经肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD), 其余6例至外院进一步治疗或放弃治疗。

2.2 术后肝功能及临床症状变化情况 胆管内放置引流1 wk后, 患者腹痛、腹胀等不适症状均明显缓解, 皮肤及巩膜黄染、大便发白、小便深黄等体征减弱或消失。血清总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶、谷氨酸转氨酶、天门冬氨酸氨基转移酶水平术后均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.3 术后并发症发生情况 2例术前合并化脓性胆管炎的患者给予及时行胆道引流后患者病情得到控制。7例放置胆道金属支架的患者中, 有2例于术后5 mo发生支架阻塞, 行胆泥清理并置入塑料支架后金属支架引流通畅。6例行鼻胆管引流的患者经2次ERCP减黄并行十二指肠乳头活组织病理检查后明确诊断, 且患者肝功能恢复正常, 为患者争取了外科根治性手术治疗的机会。但由于经济方面的原因或患者本人的意愿, 32例患者均未行进一步的外科手术治疗, 也未进行辅助的放化疗治疗。15例行胆管塑料支架植入的患者中, 3例于术后2 wk出现血清总胆红素水平再次上升, 行ERCP检查明确为支架阻塞, 给予更换塑料支架1 mo后, 再次出现支架阻塞, 给予更换为金属支架。1例于术后2 mo患者发热、黄疸加重, ERCP发现塑料支架移位, 给予放置塑料双支架, 另1例患者于术后6 mo塑料支架发生阻塞, 给予更换支架后患者症状缓解。本组32例患者中有4例同时伴有胆总管结石并行胆道取石术, 10例患者术后有并发症发生, 其中高淀粉酶血症者6例, 出现发热、恶心、呕吐等急性胆管炎症状者3例, 及时给予抗感染等对症治疗, 1例放置金属支架的患者术后出现上腹部隐痛, 患者给予保守治疗后症状均好转。无因行ERCP术而死亡的病例。

3 讨论

十二指肠乳头癌是指发生于十二指肠乳头区域内的肿瘤, 包括乳头内胆管及胰管的肿瘤^[5], 属于壶腹部病变, 有研究证明壶腹癌和

□相关报道 ERCP可在内镜直视下直接观察十二指肠乳头的形态及开口, 如发现乳头病变还可直接取活组织行病理检查, 是目前诊断十二指肠乳头癌的最好检查方法。

■ 创新点

十二指肠癌发病率低, 常以黄疸、腹痛、腹胀、纳差为主要表现就诊, 且于发现时多已合并黏膜下浸润或转移, 错过最佳手术时机, ERCP对于不能手术或者拒绝接受手术患者不失为一种有效的治疗方法。

表 1 十二指肠癌患者术前及术后1 wk的肝功能情况比较 (n = 32, mean ± SD)

时间	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TBL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	ALP(IU/L)	GGT(IU/L)
术前	171.80 ± 118.96	132.30 ± 62.85	556.70 ± 675.67	460.50 ± 255.19	497.52 ± 280.61	527.38 ± 436.30
术后	93.44 ± 53.69 ^a	77.12 ± 41.94 ^a	366.70 ± 332.23 ^a	359.90 ± 174.46 ^a	363.00 ± 172.34 ^a	360.00 ± 298.67 ^a

^aP<0.05 vs 术前。TBL: 血清总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转氨酶; ALT: 谷氨酸转氨酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶。

十二指肠乳头癌的组织来源基本相同, 预后较胰头癌及胆总管下段癌好, 可统称为十二指肠乳头癌^[6]。该病早期大多数患者无明显症状或缺乏特异性的临床表现, 故早期诊断困难。晚期主要表现为逐渐加重的黄疸, 部分患者以上腹部胀痛首发或不伴乏力、恶心、呕吐等不适。本组39例患者中首发症状为黄疸者19例, 腹痛者16例, 腹胀、纳差者4例。目前对十二指肠乳头癌的筛选主要为影像学检查, 包括腹部超声、CT、MRI等, 近几年随着超声内镜的不断开展, 应用范围越来越广, 有研究认为超声内镜和导管内超声检查判定壶腹部癌分期的准确率可达90%^[7,8]。虽然这些检查能初步定位, 但不能定性, 因此不能为进一步的手术治疗提供可靠的依据。ERCP可在内镜直视下直接观察十二指肠乳头的形态及开口, 如发现乳头病变还可直接取活组织行病理检查, 是目前诊断十二指肠乳头癌的最好检查方法^[9]。本组39例患者均成功经ERCP行活组织病理检查而确诊, 从而为进一步的手术治疗提供了重要的诊断依据。

对于十二指肠乳头癌的治疗根治性切除术仍然是最重要的方法, 胰十二指肠切除术是目前主要的手术方式。有研究^[10]报道其5年生存率为25%-37%。国外学者^[11]报道认为淋巴结转移是十二指肠乳头癌复发和影响患者5年生存率的主要因素。有国内学者潘金铎等^[12]通过对52例十二指肠乳头癌患者行胰十二指肠切除术后的效果进行分析显示肿瘤最大直径、局部淋巴结转移、十二指肠壁浸润、胰腺浸润、肿瘤分化程度及术后化疗等因素有关。因此对十二指肠乳头的早期发现、早期诊断及治疗直接关系到患者的预后。本组39例患者中有8例患者初次行ERCP检查, 活组织病理检查提示为高级别上皮内瘤变, 并给予行鼻胆管引流以争取手术时机, 但8例患者由于各方面的

原因均未同意行外科根治性手术治疗, 因此后期给予放置了塑料支架或金属支架以延长患者的生存期, 提高了患者的生存质量。临床研究^[13]也证明ERCP术在十二指肠乳头癌的早期诊断和治疗方面有着不可替代的作用。由于胰十二指肠切除术创伤大, 局部解剖关系较为复杂, 对患者的体质要求相对严格, 而且术后并发症发生率高, 国外文献报道^[14]为30%-50%, 死亡率为5%-10%, 所以此类手术方式的应用到一定程度的限制。而内镜下胆道引流术不仅能有效地解除胆道梗阻, 降低胆管内压力, 恢复胆汁的通畅引流, 发挥胆汁在肠道内的消化吸收等生理功能, 同时在提高患者免疫力、减少内毒素血症的发生等方面也具有明显的作用^[13]。而且ERCP相对于其他姑息减黄手段来说创伤小、并发症少、简便安全。对于术前患有心肺肝肾等基础疾病的病例, 同时合并有急性化脓性胆管炎且黄疸较重时, 可考虑通过ERCP放置鼻胆管或胆道支架引流减黄来改善患者的一般情况, 提高对手术的耐受力, 即ERCP胆管引流作为胰十二指肠切除术的术前过渡措施^[15]。

近年有国内医院开展的十二指肠乳头肿瘤内镜下切除治疗十二指肠早癌也取得了一定的疗效, 但其有一定的适应证, 即暴露型腺瘤和原位癌, 十二指肠黏膜肌层及胰胆管未受侵犯时^[16]。其并发症发生率约为23%, 死亡率约为0.4%^[17]。而且对于术后随访发现病变复发者可再次经内镜切除病变组织或APC治疗。因此经内镜十二指肠乳头切除术对于不能耐受手术或不愿手术的早期十二指肠乳头癌患者具有微创、可重复手术等优势。随着内镜技术的不断发展及内镜医师操作技术的进步, 纤维十二指肠镜在十二指肠乳头癌的治疗方面会有更为广阔的前景。

总之, ERCP是目前诊断和姑息性治疗

十二指肠乳头癌的重要手段之一。

4 参考文献

- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349: 2117-2127 [PMID: 14645640 DOI: 10.1056/NEJMsa035205]
- 顾宗廷, 张永杰. 十二指肠乳头癌诊断的现状与进展. *国际消化病杂志* 2014; 34: 203-205
- 张新, 刘澜. 58例恶性梗阻性黄疸的治疗分析. *现代肿瘤医学* 2010; 18: 1802-1803
- Shu JC, Yang QH, Lv X, Zhang WR, Li ME, Zhang XY, Song HD, Ye GR, Wang LX. Percutaneous endoscopic gastrostomy/jejunostomy combined with percutaneous transhepatic biliary drainage in treating malignant biliary obstruction. *Med Princ Pract* 2011; 20: 47-50 [PMID: 21160214 DOI: 10.1159/000322073]
- 胡秋灵, 淦勤, 邹勇. 局部切除术治疗十二指肠乳头肿瘤的影响因素分析. *中国当代医药* 2014; 21: 21-24
- Sarmiento JM, Nagomey DM, Sarr MG, Farnell MB. Periapillary cancers: are there differences? *Surg Clin North Am* 2001; 81: 543-555 [PMID: 11459270]
- Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi J, Takasawa O, Obana T. Preoperative evaluation of ampullary neoplasm with EUS and transpapillary intraductal US: a prospective and histopathologically controlled study. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 740-747 [PMID: 17905017]
- 梅俏, 张磊, 宋育林, 王亚雷, 陈熙, 杨桂芳, 许建明, 谢惠君, 胡乃中. 超声内镜在胰腺及壶腹周围占位术前评估中的临床作用. *肝胆外科杂志* 2014; 22: 175-177
- Zhang S, Cui Y, Zhong B, Xiao W, Gong X, Chao K, Chen M. Clinicopathological characteristics and survival analysis of primary duodenal cancers: a 14-year experience in a tertiary centre in South China. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 219-226 [PMID: 20931208]
- Pedicone R, Adham M, Hervieu V, Lombard-Bohas C, Guibal A, Scoazec JY, Chayvialle JA, Partensky C. Long-term survival after pancreaticoduodenectomy for endocrine tumors of the ampulla of Vater and minor papilla. *Pancreas* 2009; 38: 638-643 [PMID: 19531971 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181a9d41f]
- Inoue Y, Hayashi M, Hirokawa F, Egashira Y, Tanigawa N. Clinicopathological and operative factors for prognosis of carcinoma of the ampulla of vater. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1573-1576 [PMID: 22683975 DOI: 10.5754/hge10742]
- 潘金铎, 侯元凯, 张东, 吴辉, 刘兴国, 刘江伟, 郑文建, 李廷军, 高伟. 十二指肠乳头癌行胰十二指肠切除术疗效及预后因素分析. *肝胆胰外科杂志* 2012; 24: 362-366
- 闫卫锋, 周信远, 魏秋亚, 王琛. 内镜逆行胰胆管造影术与经皮肝穿刺胆道引流术治疗肝外胆管梗阻性黄疸的对比研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2015; 9: 569-572
- Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP. Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1410-1427 [PMID: 15499648]
- 李建国, 卢燕辉, 陈宇峰, 林志川, 江小杰, 许晨晖. 胰十二指肠切除术165例临床分析. *中华胰腺病杂志* 2011; 11: 41-42
- 覃华, 赵秋, 李德民, 高红宇, 李荣香, 张敏, 胡继芬, 王渝. 内镜下十二指肠乳头切除术在乳头部肿瘤诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2305-2309
- 王雷, 李兆申. 十二指肠乳头腺瘤内镜切除术临床应用进展. *中华消化内镜杂志* 2007; 24: 315-318

同符评价

本文回顾总结、分析近三年石河子大学医学院第一附属医院胃镜下钳取组织病理检查明确十二指肠乳头癌的病例, 认为ERCP是目前诊断和姑息性治疗十二指肠乳头癌的重要的诊疗方法, 这对十二指肠乳头癌诊断及姑息性治疗具有一定的指导作用。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



复方阿嗝米特与阿普唑仑联合治疗功能性消化不良的临床疗效

王 华, 邢益门

□背景资料

功能性消化不良具有较高发病率, 严重的影响患者的生活质量, 常规以抑酸剂和促动力药进行治疗, 且多数以单一用药, 效果并不是很理想。联合用药在临床中得到应用, 且效果显著。

王华, 海口市第三人民医院药剂科 海南省海口市 571100
邢益门, 海口市第三人民医院消化内科 海南省海口市 571100

王华, 主管药师, 主要从事医院药学方面的研究。

作者贡献分布: 此文主要由王华完成; 研究过程由王华与邢益门操作完成; 试剂提供和数据分析由王华与邢益门负责; 本论文写作由王华完成。

通讯作者: 王华, 主管药师, 571100, 海南省海口市琼山区建国路15号, 海口市第三人民医院药剂科。whhuawang@163.com
电话: 0898-65882829

收稿日期: 2015-02-07 修回日期: 2015-03-19

接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Clinical efficacy of intimate combined with alprazolam for functional dyspepsia

Hua Wang, Yi-Men Xing

Hua Wang, Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Haikou City, Haikou 571100, Hainan Province, China

Yi-Men Xing, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Haikou City, Haikou 571100, Hainan Province, China

Correspondence to: Hua Wang, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Haikou City, 15 Jianguo Road, Qionghua District, Haikou 571100, Hainan Province, China. whhuawang@163.com

Received: 2015-02-07 Revised: 2015-03-19

Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

dyspepsia patients treated at the Third People's Hospital of Haikou City from January 2013 to December 2014 were included in this study, and they were randomly divided a combination treatment group and a conventional treatment group. The conventional treatment group was given intimate alone, and the combination group was given intimate and alprazolam. Clinical efficacy was compared for the two groups.

RESULTS: The total effective rate was significantly higher in the combination group than in the conventional treatment group (91.7% vs 73.3%, $P < 0.05$). After treatment, the clinical symptom score was significantly lower in the combination group than in the conventional treatment group (5.3 ± 0.8 vs 8.8 ± 1.5 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Azintamide and alprazolam combination therapy is associated with significantly improved clinical efficacy and fewer side effects in patients with functional dyspepsia compared with azintamide alone.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional dyspepsia; Intimate; Kalamazoo; Clinical efficacy

□同行评议者

齐清会, 教授, 大连医科大学附属第一医院; 戴菲, 副主任医师, 西安交通大学医学院第二附属医院

Abstract

AIM: To investigate the clinical efficacy of intimate combined with alprazolam in the treatment of functional dyspepsia.

METHODS: One hundred and twenty functional

Wang H, Xing YM. Clinical efficacy of intimate combined with alprazolam for functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2164-2167
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2164.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2164>

摘要

目的:探讨临床中复方阿嗝米特与阿普唑仑联合治疗功能性消化不良的效果。

方法:选取海口市第三人民医院2013-01/2014-12 120例功能性消化不良患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为联合组与常规组, 常规组给予复方阿嗝米特治疗, 联合组给予复方阿嗝米特与阿普唑仑联合治疗, 观察两组疗效。

结果:联合组 *vs* 常规组临床治疗总有效率 91.7% *vs* 73.3%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后联合组与常规组临床症状积分比较 (5.3分 \pm 0.8分 *vs* 8.8分 \pm 1.5分), 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论:临床中对于功能性消化不良患者采取复方阿嗝米特与阿普唑仑联合治疗效果显著, 提高临床疗效, 不良反应少, 值得临床中应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 功能性消化不良; 复方阿嗝米特; 阿普唑仑; 临床疗效

核心提示: 复方阿嗝米特与阿普唑仑联合治疗功能性消化不良效果显著, 能够提高临床治疗有效率。同时, 对改善患者临床症状和降低不良反应方面更具优越性。

王华, 邢益门. 复方阿嗝米特与阿普唑仑联合治疗功能性消化不良的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2164-2167 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2164.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2164>

0 引言

功能性消化不良是消化内科常见疾病, 且临床中具有较高发病率, 患者表现为胃肠动力异常和胃酸过多等临床症状, 严重的影响患者的生活质量^[1,2]。临床中常常采取抑酸剂和促动力药进行治疗, 改善患者临床症状^[3]。临床中常规的单一用药导致复发率高, 且整体效果并不是很理想。随着临床中进一步研究, 我们采取联合用药治疗功能性消化不良, 并且取得了较好的治疗效果, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取海口市第三人民医院2013-01/2014-

12 120例功能性消化不良患者, 且多数的患者伴有不同程度的不良情绪, 将其随机分为联合组与常规组, 均60例。联合组男性28例, 女性32例, 年龄为24-79岁, 平均年龄为45.2岁 \pm 4.5岁。病程时间1 mo-2年, 平均病程时间10.5 mo \pm 3.2 mo。其中, 焦虑16例, 抑郁19例。常规组男性27例, 女性33例, 年龄为25-78岁, 平均年龄为44.8岁 \pm 5.1岁。病程时间1 mo-1.8年, 平均病程时间10.1 mo \pm 3.4 mo。其中, 焦虑17例, 抑郁19例。联合组与常规组基本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 治疗: 两组对象均给予生活干预, 保持良好的作息习惯, 避免使用胃肠黏膜刺激性药物。常规组给予口服复方阿嗝米特肠溶片(批准文号: 国药准字H20000232, 扬州一洋制药有限公司), 3次/d, 连续治疗4 wk^[4]。联合组在常规治疗基础上应用0.4 mg阿普唑仑, 3次/d, 连续治疗4 wk^[5]。

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗有效率; (2)症状积分; (3)不良反应。

1.2.3 评定: 症状积分评定: 主要记录患者餐后饱胀、上腹痛以及食欲不振3个临床症状, 且按照Glasgow评分标准进行评估, 按照频度和程度以及是否服用自购药物与处方药物, 频度分值为0-4分, 程度和是否服用自购药物与处方药物分值为0-2分, 总症状积分为上述分值乘积之和^[6]。

疗效评定: 主要依据治疗前后临床症状积分进行评估^[7], 将其分为4个等级: (1)痊愈: 治疗后临床症状积分较治疗前下降, 下降值在95.0%以上; (2)显效: 治疗后临床症状积分较治疗前下降, 下降值高于70.0%且不低于95.0%; (3)有效: 治疗后临床症状积分较治疗前下降, 下降值在30.0%-70.0%之间; (4)无效: 治疗后临床症状积分较治疗前下降, 下降值不足30.0%。临床治疗总有效率 = [(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数] \times 100.0%。

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean \pm SD进行表示, 独立样本采取*t*进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床治疗有效率对比观察 联合组临床治

研究前沿

此次研究重点探讨了功能性消化不良患者临床联合用药的效果和安全性, 重点阐述了联合用药效果优于传统单一用药。

相关报道

功能消化不良的治疗在临床中已经有较多的报道, 且均认为单一用药可以改善患者的临床症状, 但是联合用药的效果优于单一用药的效果。报道也显示, 复方阿嗝米特与阿普唑仑在消化不良中的应用价值。

创新点

本研究重点探讨了复方阿嗝米特与阿普唑仑联合治疗效果, 且从不同的角度分析其临床应用优越性。同时, 采取的联合用药方案符合临床要求, 安全性高。

表 1 联合组与常规组临床治疗总有效率对比 (n = 60)

分组	痊愈(n)	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率n(%)
联合组	32	17	6	5	55(91.7)
常规组	20	14	10	16	44(73.3)
χ^2 值					6.251
P值					<0.05

表 2 联合组与常规组治疗前后临床症状积分对比 (n = 60, mean \pm SD, 分)

分组	治疗前	治疗后
联合组	15.6 \pm 2.6	5.3 \pm 0.8
常规组	14.9 \pm 3.0	8.8 \pm 1.5
t值	0.561	4.294
P值	>0.05	<0.05

疗总有效率91.7%, 常规组临床治疗总有效率73.3%, 联合组高于常规组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)(表1)。

2.2 两组治疗前后症状积分比较 治疗前联合组与常规组临床症状积分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后联合组与常规组临床症状积分较治疗前明显的降低, 联合组优于常规组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)(表2)。

2.3 两组不良反应观察 联合组1例头晕, 2例乏力。对照组2例口干, 1例上腹不适。两组的对象治疗过程中不良反应较轻, 且不影响整个治疗。

3 讨论

功能性消化不良在消化内科比较常见, 在临床中也具有较高的发病率。该病的发病机制尚不明确, 若采取生物-心理-社会的模式比较容易理解, 且在这种模式下, 临床症状主要是由于胃肠道异常的生理与社会心理因素综合作用所导致, 胃肠动力异常和胃底容受性功能障碍, 最终导致消化酶的含量不足。Lee等^[8]研究显示, 功能性消化不良患者中有31.7%的患者伴有抑郁状况, 26.4%患者伴有焦虑症状。且消化不良症状的临床程度与焦虑与抑郁呈现正相关性。此次的临床研究也显示, 联合组中焦虑16例, 抑郁19例。而常规组中焦虑17例, 抑郁19例。这一研究结果与上述的研究相似, 进一步说明功能性消化不良与不良情绪之间具有紧密的联系。在常规消化不良的治疗基础上应用抗抑郁与镇静药物可以改善患者的焦虑

与抑郁, 最终控制消化不良临床症状, 提高临床疗效^[9]。

经过此次的临床研究分析, 临床中采取复方阿嗝米特与阿普唑仑联合用药效果明显的优于单一复方阿嗝米特的临床效果。数据也显示, 联合组临床治疗总有效率达到91.7%, 显著地高于常规组的73.3%, 差异有统计学意义。进一步说明, 临床中联合用药的优越性。复方阿嗝米特主要是由胰酶、纤维素酶和阿嗝米特以及二甲基硅油所制成的肠溶药物^[10,11]。其中, 阿嗝米特是一种促进胆汁分泌的药物, 可以更好的增加患者胃部胆汁的含量。而胰酶中含有丰富的淀粉酶和蛋白酶以及脂肪酶, 从而更好的改善碳水化合物和脂肪的消化和吸收, 最终恢复人体正常的消化功能。纤维素酶能够大大的提高胰酶活性, 而二甲基硅油可以更好的降低胃肠道内液体表面的张力, 从而消除胃肠道压力。临床研究也显示, 复方阿嗝米特可以更好的用于消化不良治疗中。资料显示, 复方阿嗝米特在消化不良治疗中已经有较多的报道, 但是上述的研究均是针对消化不良, 也包括功能性与器质性的消化不良^[12]。而阿普唑仑属于一种新型的BDZ类药物, 在临床中具有较强的抗抑郁和镇静效果^[13,14]。阿普唑仑在消化不良治疗中的作用机制是改善患者的焦虑与抑郁以及失眠等临床症状, 并且通过调节“脑-肠轴”系统, 改善胃肠道的感觉和运动以及分泌功能, 最终达到临床治疗的效果。二者联合用药能够达到药物协调的效果, 并进一步提高临床疗效^[15]。同时, 还能够较好的改善患者临床症状。数据也显示, 联合用药后患者的临床症状积分明显的低于单一用药的临床症状积分。进一步说明, 联用用药的优越性。同时, 整个治疗的过程中患者并未见严重并发症, 且治疗安全性高。

总之, 复方阿嗝米特与阿普唑仑联合治疗

应用要点

此研究对以后临床功能消化不良的治疗具有较强的指导作用。进一步说明功能性消化不良联合用药的优越性, 其临床应用前景也比较广泛。

功能性消化不良是可行的, 改善患者临床症状, 不良反应少, 值得临床中应用。

4 参考文献

- 1 房玉亮, 周磊. 复方阿嗝米特肠溶片治疗功能性消化不良疗效观察. 中华全科医学 2010; 8: 604-605
- 2 钱晶瑶, 高建新, 齐艳荣, 乔岩. 复方阿嗝米特肠溶片治疗慢性胰腺炎化学性消化不良疗效观察. 河北医药 2010; 32: 32-33
- 3 朱宏斌. 功能性消化不良38例临床分析. 中国基层医药 2011; 18: 2273-2274
- 4 周祥慧, 罗文杰, 何海凤, 罗玲. 复方阿嗝米特治疗功能性消化不良疗效及安全性观察. 成都医学院学报 2014; 9: 319-321
- 5 陶婉俐. 复方阿嗝米特联合阿普唑仑治疗功能性消化不良的临床效果和安全性. 延边医学 2014; 4: 136-137
- 6 孙结球, 钱门贵. 复方阿嗝米特联合阿普唑仑治疗功能性消化不良临床分析. 中国实用医刊 2014; 5: 58-59
- 7 蒋海军. 复方阿嗝米特肠溶片联合心理疗法对功能性消化不良的临床治疗效果. 中国医师进修杂志 2013; 36: 66-67
- 8 Lee YY, Chua AS. Role of *Helicobacter pylori* in Functional Dyspepsia: More Controversies Than Answers. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 417 [PMID: 23875114 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.3.417]
- 9 Park JW, Ko SJ, Han G, Yeo I, Ryu B, Kim J. The Effects of Banha-sasim-tang on Dyspeptic Symptoms and Gastric Motility in Cases of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Two-Center Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 265035 [PMID: 23861702 DOI: 10.1155/2013/265035]
- 10 刘建生, 田怡, 张晓红, 袁耀宗. 复方阿嗝米特治疗功能性消化不良重叠腹泻型肠易激综合征的研究. 中国医师杂志 2013; 15: 396-398
- 11 田晓鹏. 复方阿嗝米特联合莫沙必利对老年胃肠疾病相关性消化不良的疗效探讨. 临床消化病杂志 2014; 26: 206-208
- 12 房玉亮, 周磊. 复方阿嗝米特肠溶片治疗功能性消化不良疗效观察. 中华全科医学 2010; 8: 604-605
- 13 马文青, 张南征, 朱云. 阿普唑仑联合氟桂利嗪治疗老年人功能性消化不良疗效观察. 徐州医学院学报 2012; 32: 390-392
- 14 雷登芳, 郭德忠, 李伟. 阿普唑仑加西沙必利治疗罪犯人员功能性消化不良的疗效观察. 临床荟萃 2011; 26: 1805-1806
- 15 沈煜伟, 毕丽红. 复方阿嗝米特联合阿普唑仑治疗功能性消化不良疗效观察. 现代消化及介入诊疗 2013; 18: 41-43

□名词解释

功能性消化不良: 称消化不良, 是指具有上腹痛、上腹胀、早饱、嗝气、食欲不振、恶心、呕吐等不适症状, 经检查排除引起上述症状的器质性疾病的一组临床综合征。

□同行评价

该文章观点鲜明, 阐述联合用药在临床中的应用优越性。同时, 文章中的统计学方法正确, 指标观察具有典型性, 指导意义强。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术与传统手术治疗学龄前儿童腹股沟斜疝的临床对比

朱信强, 管文贤

背景资料

学龄前儿童腹股沟斜疝, 是生活中的常见病, 治疗多是采取简单的开放手术, 行疝囊的高位结扎, 对已经形成或正在形成的腹股沟结构或多或少都有损伤, 以及对精索、输精管会造成不同程度的黏连, 甚至永久性损伤。本文采取腹腔镜微创治疗, 另选入路, 经腹腔镜采取腹膜外高位结扎疝囊, 达到同样的治疗效果, 并有创伤小、恢复快等优点。还能检查对侧腹股沟内环口, 发现隐匿疝气。

同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科; 王忠裕, 教授, 大连医科大学附属第一医院普通外科二科

朱信强, 南京大学医学院附属鼓楼医院集团宿迁市人民医院普外科 江苏省宿迁市 223800

管文贤, 南京大学医学院附属鼓楼医院普外科 江苏省南京市 210000

朱信强, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 此课题由朱信强与管文贤设计; 临床操作过程由朱信强完成; 试验结果判定由管文贤完成; 数据分析由朱信强与管文贤完成; 本论文写作由朱信强与管文贤完成。

通讯作者: 管文贤, 教授, 主任医师, 博士, 210000, 南京市中山路321号, 南京大学附属南京鼓楼医院普外科。

15850502391@163.com

电话: 025-68182098

收稿日期: 2015-01-15 修回日期: 2015-03-14

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Laparoscopic assisted extraperitoneal hernia sac high ligation vs traditional surgery for inguinal hernia in preschool children

Xin-Qiang Zhu, Wen-Xian Guan

Xin-Qiang Zhu, Department of General Surgery, Suqian People's Hospital, Nanjing Gulou Hospital Group, Nanjing University Medical School, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

Wen-Xian Guan, Department of General Surgery, Nanjing Gulou Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wen-Xian Guan, Department of General Surgery, Nanjing Gulou Hospital, Nanjing University Medical School, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. 15850502391@163.com

Received: 2015-01-15 Revised: 2015-03-14

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of laparoscopic assisted extraperitoneal hernia

sac high ligation with traditional surgery in the management of inguinal hernia in preschool children.

METHODS: Preschool children with inguinal hernia treated at Suqian People's Hospital from March 2013 to January 2015 were divided into two groups to receive either laparoscopic assisted extraperitoneal hernia sac high ligation (observation group, $n = 53$) or traditional surgery (control group, $n = 49$). Operative time, hospital stay, and postoperative complications were compared for the two groups.

RESULTS: All surgical procedures were successful in the two groups. The mean operation time and hospital stay were significantly better in the observation group than in the control group ($15.35 \text{ min} \pm 2.11 \text{ min}$ vs $20.45 \text{ min} \pm 3.74, 2.0 \text{ d}$ vs 3.5 d , $P < 0.05$). The postoperative follow-up duration was 6 mo, during which no postoperative recurrence was observed in the observation group. One case of contralateral hernia developed in patients with unilateral inguinal hernia in the observation group. In the control group, 7 cases of contralateral hernia appeared.

CONCLUSION: Laparoscopic assisted extraperitoneal hernia sac high ligation treatment of inguinal hernia in preschool children is feasible and convenient, with shorter hospital stay and fewer postoperative complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic; Extraperitoneal; Hernia sac high ligation; Traditional surgery; Preschool children; Inguinal hernia

Zhu XQ, Guan WX. Laparoscopic assisted extraperitoneal hernia sac high ligation vs traditional surgery for inguinal hernia in preschool children. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2168-2173 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2168.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2168>

摘要

目的: 探讨腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术与传统手术治疗学龄前儿童腹股沟斜疝的临床优越性。

方法: 分析南京大学医学院附属鼓楼医院集团宿迁市人民医院普外科2013-03/2015-01收治的儿童腹股沟斜疝患儿, 采用腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术治疗学龄前儿童腹股沟斜疝53例(观察组), 采用传统腹横纹小切口治疗学龄前儿童腹股沟斜疝49例(对照组), 手术均由同一组医师完成。分别对2组患者的手术时间、住院日、术后并发症进行比较。

结果: 2组患者均手术成功, 观察组手术时间 $15.35 \text{ min} \pm 2.11 \text{ min}$, 平均住院日2.0 d。对照组手术时间 $20.45 \text{ min} \pm 3.74 \text{ min}$, 平均住院日3.5 d, 观察组的手术时间、住院日优于对照组, 有统计学意义($P < 0.05$)。术后随访6 mo, 观察组术后无复发, 单侧腹股沟斜疝者, 对侧1例新发疝。对照组7例患儿出现对侧新发疝。

结论: 腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术治疗学龄前儿童腹股沟斜疝是可行的, 手术操作简便, 住院日短, 术后并发症少, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹腔镜; 腹膜外; 疝囊高位结扎; 传统手术; 学龄前儿童; 腹股沟斜疝

核心提示: 本文针对学龄前儿童腹股沟斜疝多发, 采取腹腔镜辅助的微创治疗, 以自制的简单器械, 经皮腹膜外完成疝囊的高位结扎。手术操作简单, 成功率高, 易于掌握并推广。同时该术式可观察对侧, 可早期发现隐匿疝, 一并处理, 节省再次住院费用。

朱信强, 管文贤. 腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术与传

统手术治疗学龄前儿童腹股沟斜疝的临床对比. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2168-2173 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2168.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2168>

0 引言

腹股沟疝是外科常见病, 因年龄不同, 治疗方式方法不同^[1]。学龄前儿童腹股沟疝, 较为多见, 而且以腹股沟斜疝居多。治疗根本是采取疝囊高位结扎^[2,3], 术式入路选择目前国内大多采用传统腹横纹切口手术及腹腔镜疝囊高位结扎术。随着腹腔镜技术的不断演变, 腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术, 具有创伤小, 恢复快, 术后并发症少, 住院日缩短的特点^[4,5], 在临床上广泛使用。南京大学医学院附属鼓楼医院集团宿迁市人民医院2013-03/2015-01收治的学龄前腹股沟斜疝患者102例, 其中腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术治疗(观察组)53例, 传统腹横纹切口手术(对照组)49例, 比较2组的手术完成情况, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 102例患儿以抛硬币方式分为观察组53例和对照组49例。腹腔镜辅助腹膜外腹股沟疝手术为观察组, 其中男性35例, 女性18例, 年龄7-61 mo, 平均23.5 mo。术前诊断单侧42例, 双侧11例, 术中发现对侧隐匿性疝8例。其中急诊手术单侧嵌顿12例, 对侧隐匿疝2例。传统腹横纹小切口腹股沟疝气手术为对照组, 其中男性36例, 女性13例; 年龄7-63 mo, 平均21.5 mo, 术前诊断单侧34例, 双侧15例, 急诊嵌顿手术8例, 无隐匿疝的发现。所有患儿术前行彩超检查, 明确诊断, 无基础疾病。入选标准: (1)学龄前儿童, 年龄下限>12 mo, 急诊患儿除外; (2)术前彩超检查明确所有患者均有腹股沟斜疝, 一侧或双侧; (3)无腹部手术史; (4)2组患者经血液学指标检查无异常; (5)除外精索囊肿, 鞘膜积液, 隐睾; (6)所有患儿无其他疾病史如上呼吸道感染。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: 均采用气管插管全麻, 术前禁食排空膀胱, 取头低脚高30度, 仰卧位。观察组: 建立脐孔自然通道后, 以血管钳分离进入腹腔, 再置入5 mm trocar和5 mm腹腔镜镜头, 建立二氧化碳气腹, 压力8-10 mmHg^[6]。于脐

研究前沿

对于小儿腹股沟斜疝治疗的难点, 就是术后复发和术中副损伤, 手术的不断改进和创新, 都是为了减少损伤, 减少复发。

相关报道

对小儿腹股沟斜疝的治疗, 有采取腹腔镜辅助的术式, 腹腔内内环口缝合, 操作过于繁琐, 手术时间偏长。

创新点

本研究从临床实际问题出发, 利用腹腔镜微创的优势, 结合简单的操作装置对学龄前儿童腹股沟斜疝治疗, 操作便捷, 具有一定的创新性和实用价值。

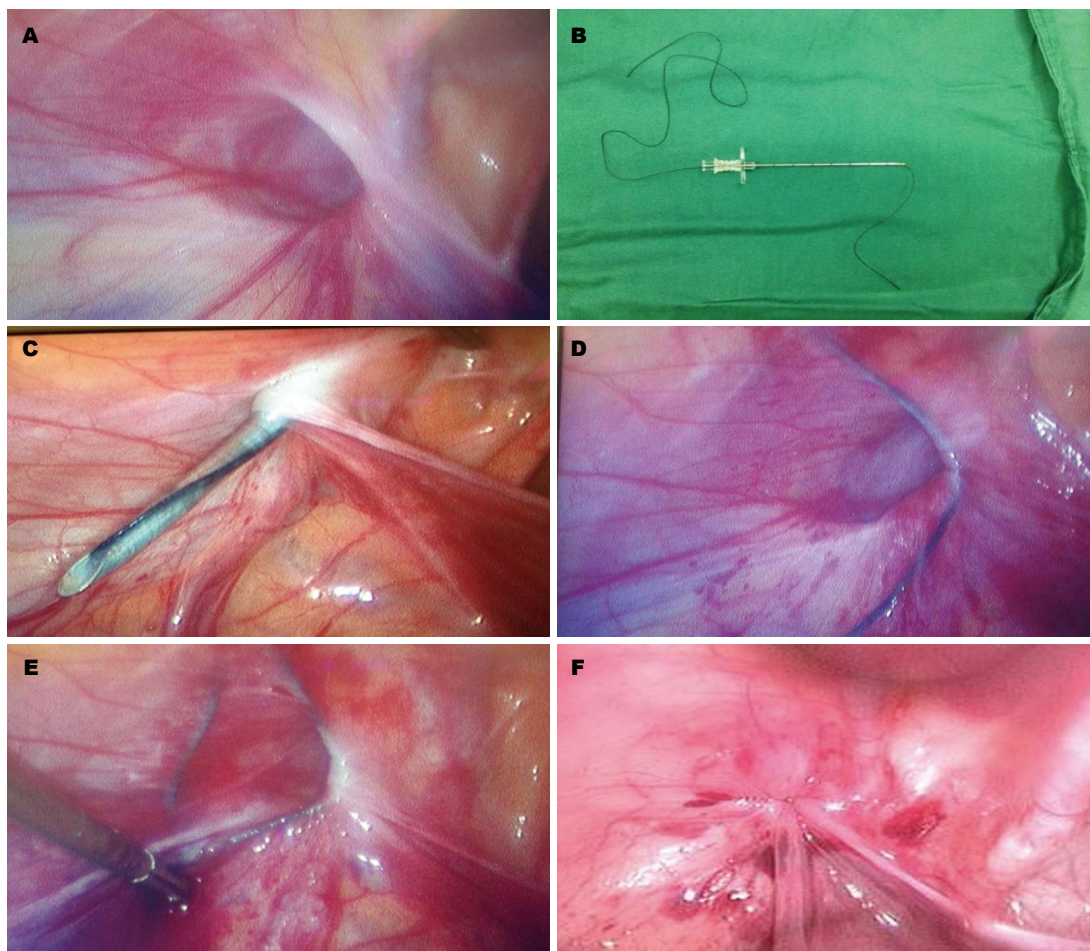


图1 腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术过程: A: 内环口; B: 操作器械; C: 开始操作; D: 操作半圈后; E: 操作1圈; F: 内环口收紧打结。

水平线左侧、腹直肌外缘建立1个操作孔, 置入3 mm trocar, 放入操作钳, 协助操作。先在腹腔镜下观察腹股沟区, 明确疝环口(图1A), 同时检查对侧, 以明确是否有隐匿疝。然后在患侧内环体表投影中心处采用尖刀片取2 mm小切口, 自该小切口刺入自制的硬膜外带线针(图1B), 注意避开腹壁下血管, 刺入腹腔。退针至腹膜外, 与腹腔内操作钳相配合, 从内环口上方约1 cm腹膜外潜行分离、缝合内环口内侧腹膜半周(图1C), 注意避开输精管, 女性患儿将子宫圆韧带包括在结扎之内。再以操作钳拉住硬膜外口7号缝线, 退出带线针, 7号线留在腹腔内(图1D)。从同一个戳孔再次刺入带线硬膜外针, 从内环口外侧腹膜进针, 与内侧交接处刺入腹腔, 操作钳拉出针口外线, 形成圈套, 将内侧半腹腔中尾线, 置入圈套中, 然后退针, 将内侧半线带出体表, 完成内环口的带线一周(图1E)^[7]。挤压疝囊, 将疝囊内气液体挤入腹腔, 收紧内环口线, 打结,

线结缚在戳孔皮下, 内环即被关闭(图1F)。探查对侧, 可同时处理。最后解除气腹, 退出腹腔镜, 缝合脐孔。对照组: 采用经腹横纹相当于内环口处横切口长约1 cm, 逐层分离至腹外斜肌腱膜, 血管钳向外环口方向探查, 提到精索或子宫圆韧带在其内侧找到疝囊, 打开确认, 锐性分离至腹膜外脂肪, 行高位结扎缝扎。彻底止血后缝合切口。

1.2.2 观察指标: (1)手术时间, 单位采用min; (2)住院日, 患者入住院时间; (3)术后并发症, 近期观察有无阴囊肿胀, 远期观察有无对侧新发疝。

统计学处理 采用SPSS17.0软件对所得数据进行分析, 计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 。对比资料采用具体数值和百分比表示, 采用 t 检验。计数资料采用 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

全部102例患儿均完成手术并获成功。观察组:

表 1 观察组与对照组手术及术后临床因素比较

分组	n	手术时间(min)	住院日(d)	术后阴囊肿胀(n)	术后对侧新发疝(n)
观察组	53	15.35 ± 2.11	2.0	2	1
对照组	49	20.45 ± 3.74	3.5	19	7
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

应用要点

巧妙运用腹腔镜和自制简易装置治疗学龄前儿童腹股沟斜疝, 治疗规范, 符合手术操作标准, 提高手术效果, 简化手术步骤, 减少复发。

手术时间15.35 min ± 2.11 min, 患儿在麻醉清醒6 h后开始进食, 适当活动, 无中转手术病例。术后患儿恢复好, 无腹痛, 2例患儿出现阴囊肿胀, 考虑疝囊积气, 其他患儿无积血、积液等并发症, 所有患儿住院时间2.0 d。对照组: 手术时间20.45 min ± 3.74 min, 术后患儿有不同程度的阴囊水肿, 水肿消退时间约1 wk。术后第1天下床活动, 进食, 无不适。平均住院日3.5 d, 随访6 mo, 观察组术后无复发, 单侧腹股沟斜疝者, 对侧1例新发疝。对照组7例患儿出现对侧新发疝(表1)。

3 讨论

3.1 腹腔镜辅助腹膜外治疗儿童腹股沟斜疝的可能性 腹腔镜儿童腹股沟斜疝治疗有3方面必备因素: (1)解剖理论因素。传统手术采取腹股沟区横切口或斜切口, 解剖腹股沟区, 分离疝囊达到高位后结扎, 是一种单纯疝囊高位结扎术, 不需要行疝修补术。基于该理论, 腹腔镜下治疗小儿腹股沟斜疝成为可能, 采用辅助性3 mm的小切口, 经皮腹膜外行疝囊的高位结扎, 达到和传统手术一样的治疗效果, 而且安全性高^[8-10]。在处理疝囊颈部时方法多样, 国外多家学者报道, 腹腔镜治疗小儿腹股沟斜疝, 采用疝囊颈部高位结扎或者腹腔内颈部切开重新缝合, 甚至采用自体组织镜下加强缝合, 其治疗效果相当^[11,12], 所以经皮腹膜外疝囊的高位结扎具有操作简便、临床治疗确切的治疗优势; (2)物理因素。建立腹腔镜的气腹, 儿童不同于成人, 腹腔容积小。成人腹腔气腹压设定在14 mmHg, 因为该压力符合毛细血管的压力, 不至于引起气体弥散入血, 导致高碳酸血症。气腹压力小没有足够的治疗空间, 手术进行就会很困难, 影响手术成功率和手术时间。相反压力过高, 超出儿童承受范围, 会引起很多并发症^[13], 高碳酸血症、腹腔压力综合症等, 并影响呼吸, 引起气道压力增高, 导致肺损伤等。最近有报道^[14]称, 压力过高会对腹股沟神经的

压迫刺激, 会导致术后的疼痛, 疝气复发。综合考虑, 压力定在8-10 mmHg, 术中麻醉监测以及术后恢复情况未发现异常变化^[15]; (3)麻醉问题, 也是手术中的关键因素。气腹压对小儿的呼吸、循环系统有干扰, 术中常需加深麻醉来抑制心血管反应, 结果导致术后苏醒时间延长。动物实验以及临床治疗^[16,17]表明, 低剂量预处理氯胺酮在全身麻醉中可降低二氧化碳气腹压损失和炎症反应。并采用新型μ-受体激动剂: 瑞芬太尼, 其药效强, 起效迅速, 作用消失快, 无蓄积作用, 对麻醉深度和清醒速度更易于调控, 血流动力学稳定, 可安全用于麻醉的维持, 本组患者均采用此种麻醉技术, 而且国内儿童气管插管麻醉中运用也较多^[18,19], 同时在术中监测患者的气道压力, 适时调整因气腹压造成对麻醉的影响。

3.2 腹腔镜辅助腹膜外疝气手术的临床优势

(1)腹腔镜的微创不单是手术切口的缩小, 而是对患者机体组织的局部和整体损伤的缩小。传统小切口, 对腹股沟的结构破坏是存在的, 尤其是肌肉神经的破坏, 术后疼痛明显^[20,21], 并且是术后疝复发的潜在因素, 小儿腹股沟疝术后复发率达到1.0%-2.5%^[22]。腹腔镜技术可有效避免这些问题, 文献报道腹腔镜治疗腹股沟斜疝的复发率接近于零^[23,24]; (2)经脐孔的天然通道, 进一步减少对腹壁的组织损伤, 术后重新对脐孔的缝合, 也降低了脐疝的发生; (3)术中可清楚看到疝囊, 以及发现对侧的隐匿疝^[25], 本组中发现隐匿疝占19%。术中能明显看到精索、输精管, 在操作中可以有效避免, 防止误损伤精索、输精管, 而且术中无需剥离疝囊, 对比数据显示, 节省手术时间, 进一步减少阴囊血肿的发生。文献报道剥离疝囊约有10%的阴囊血肿发生率, 男性患儿损伤输精管、附睾, 术后出血睾丸萎缩的几率为0.5%-1.0%^[26]。

3.3 腹腔镜辅助腹膜外腹股沟斜疝手术的操作

要点 (1)腹腔镜气腹的建立, 不同于常规气腹针建立方法, 儿童脐部腹壁组织薄弱, 在切开

■名词解释

腹膜外疝囊高位结扎: 等同于疝囊高位结扎。在开放手术中, 我们以见到腹膜外脂肪, 为判断高位的指标, 是小儿腹股沟疝的手术要点, 是防止术后复发的关键指标。

皮肤后, 以血管钳分离脐部组织, 可顺利进入腹腔, 减少因气腹针的不良损伤; (2)腹膜外操作要确定在腹膜外, 进针直接刺入腹腔, 退至腹膜外操作。直观疝环口, 在气腹的影响下, 要正确辨别, 疝环的高位所在, 腹腔镜下疝环组织增厚, 容易辨别; (3)在腹膜外操作时, 注意避开腹壁下血管, 损伤出血会严重影响术野和操作。男性患儿输精管显露清晰, 沿腹膜外组织操作时易于避开, 传统手术在剥离疝囊时往往全程剥离输精管, 无论锐性钝性都对输精管有不同程度的损伤; (4)在行疝囊的结扎时, 疝囊内的积气积液要挤压进入腹腔, 防止术后因阴囊积气积液, 导致阴囊肿胀。

总之, 我们建议对学龄前儿童腹股沟斜疝, 采用腹腔镜下经皮腹膜外疝囊高位结扎术是有利的, 手术操作简便, 治疗效果确切。同时, 能更好地观察对侧, 发现隐匿疝, 一并处理, 避免再次住院手术, 提高住院经济效益比, 值得临床推广普及^[27]。

4 参考文献

- 唐健雄. 腹股沟疝修补的现状与进展. 中华普通外科学杂志(电子版) 2007; 1: 65-67
- 梁红华. 小儿腹股沟斜疝疝囊高位结扎术的手术配合. 中华疝与腹壁外科杂志(电子版) 2010; 4: 327-328
- 张金哲. 中国小儿消化外科的现状. 世界华人消化杂志 2000; 8: 489-490
- 郑民华, 马君俊. 腹腔镜腹股沟疝修补术的现状与前景展望. 中华疝与腹壁外科杂志(电子版) 2007; 1: 65-67
- Al-Salem AH, Zamakhshary M, Al Mohaidly M, Al-Qahtani A, Abdulla MR, Naga MI. Congenital Morgagni's hernia: a national multicenter study. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 503-507 [PMID: 24726101 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.08.029]
- 田鹏, 王旺河, 张超, 王志凯, 赵淑坤. 腹腔镜及开腹手术治疗小儿复杂性阑尾炎268例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 848-850
- Li S, Liu L, Li M. Single-port laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure using an innovative apparatus for pediatric inguinal hernia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 188-193 [PMID: 24568586 DOI: 10.1089/lap.2013.0288]
- Shalaby R, Ismail M, Samaha A, Yehya A, Ibrahim R, Gouda S, Helal A, Alsamhy O. Laparoscopic inguinal hernia repair; experience with 874 children. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 460-464 [PMID: 24650478 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.10.019]
- Zhou X, Peng L, Sha Y, Song D. Transumbilical endoscopic surgery for incarcerated inguinal hernias in infants and children. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 214-217 [PMID: 24439612 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.10.024]
- Saka R, Okuyama H, Sasaki T, Nose S, Yoneyama C.

- Safety and efficacy of laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for inguinal hernias and hydroceles in children: a comparison with traditional open repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 55-58 [PMID: 24180356 DOI: 10.1089/lap.2013.0109]
- Pant N, Aggarwal SK, Ratan SK. Laparoscopic repair of hernia in children: Comparison between ligation and nonligation of sac. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19: 76-79 [PMID: 24741209 DOI: 10.4103/0971-9261.129597]
- Wolak PK, Patkowski D. Laparoscopic inguinal hernia repair in children using the percutaneous internal ring suturing technique - own experience. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2014; 9: 53-58 [PMID: 24729810]
- Zhong H, Wang F. Contralateral metachronous hernia following negative laparoscopic evaluation for contralateral patent processus vaginalis: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 111-116 [PMID: 24180355 DOI: 10.1089/lap.2013.0429]
- Celebi S, Aksoy D, Cevik B, Yildiz A, Kurt S, Dokucu AI. An electrophysiologic evaluation of whether open and laparoscopic techniques used in pediatric inguinal hernia repairs affect the genitofemoral nerve. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 2160-2163 [PMID: 24094974 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.01.038]
- Hypolito O, Azevedo JL, Gama F, Azevedo O, Miyahira SA, Pires OC, Caldeira FA, Silva T. Effects of elevated artificial pneumoperitoneum pressure on invasive blood pressure and levels of blood gases. *Braz J Anesthesiol* 2014; 64: 98-104 [PMID: 24794451 DOI: 10.1016/j.bjan.2013.03.020]
- Xingwei X, Xin G, Peng Z, Tao F, Bowen D, Xiaoming K, Wu J, Ning L, Jieshou L. Low-dose ketamine pretreatment reduces oxidative damage and inflammatory response following CO₂ pneumoperitoneum in rats. *Clin Invest Med* 2014; 37: E124 [PMID: 24895987]
- 谢丽帕·艾比不拉, 吴育, 克里木. 腹腔镜下小儿腹股沟斜疝手术的麻醉分析. 中华疝与腹壁外科杂志(电子版) 2010; 4: 373-377
- Liu HC, Tao WK, Zeng RF, ShangGuang WN, Li J, Huang WG, Dong ZL, Wang X, Lian QQ. Dose requirements of remifentanyl for intubation in nonparalyzed Chinese children. *Paediatr Anaesth* 2014; 24: 505-509 [PMID: 24708453 DOI: 10.1111/pan.12354]
- 杜耘. 丙泊酚复合氯胺酮在小儿腹腔镜疝修补术中的应用. 重庆医学 2006; 35: 1885-1886
- Bjurstrom MF, Nicol AL, Amid PK, Chen DC. Pain control following inguinal herniorrhaphy: current perspectives. *J Pain Res* 2014; 7: 277-290 [PMID: 24920934]
- 刘斌, 陈金辉. Lichtenstein无张力疝修补术中腹股沟区神经处理的体会. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 314-318
- 张冬, 黄永. 腹腔镜下内外环联合修补术治疗小儿复发疝163例报道. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 1344-1346
- Boo YJ, Han HJ, Ji WB, Lee JS. Laparoscopic hernia sac transection and intracorporeal ligation show very low recurrence rate in pediatric

- inguinal hernia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 720-723 [PMID: 22734890 DOI: 10.1089/lap.2012.0040]
- 24 Chen K, Xiang G, Wang H, Xiao F. Towards a near-zero recurrence rate in laparoscopic inguinal hernia repair for pediatric patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011; 21: 445-448 [PMID: 21235425 DOI: 10.1089/lap.2009.0294]
- 25 Mishra PK, Burnand K, Minocha A, Mathur AB, Kulkarni MS, Tsang T. Incarcerated inguinal hernia management in children: 'a comparison of the open and laparoscopic approach'. *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 621-624 [PMID: 24805115 DOI: 10.1007/s00383-014-3507-9]
- 26 杨勇, 王敏, 胡雄辉, 李鑫, 李冲, 陈渝, 叶美廷, 蒲国士. 腹腔镜治疗小儿腹股沟疝的临床价值. *四川医学* 2013; 34: 632-633
- 27 Zani A, Eaton S, Hoellwarth M, Puri P, Tovar J, Fasching G, Bagolan P, Lukac M, Wijnen R, Kuebler J, Cecchetto G, Rintala R, Pierro A. Management of pediatric inguinal hernias in the era of laparoscopy: results of an international survey. *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24: 9-13 [PMID: 24000130]

□ 同行评价
本文进一步论述了腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎的理论及实际意义. 研究紧贴临床实际. 具有现实的临床推广价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•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)

画本阅读对住院胃肠道疾病患儿焦虑、抑郁和孤独感的影响

王凤娟

背景资料

儿童由于各个系统的功能不够完善,免疫力较低,且自控力多较差,很容易发生炎症、溃疡等胃肠道疾病。不仅可引起身体的不适,不利于营养物质的消化和吸收,而且影响患儿的心理健康。画本,即绘本,是一种以绘画为主,并配以少量文字的故事本,与一般故事本不同,画本注重图文之间的相互联合进行叙事,能影响儿童的情绪与智力。

王凤娟, 天津医科大学第二医院儿科 天津市 300211

王凤娟, 护师, 主要从事儿内科学的研究。

作者贡献分布: 本文设计、研究过程、数据分析以及写作由王凤娟独立完成。

通讯作者: 王凤娟, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院儿科。wffengjuan@126.com

收稿日期: 2015-02-03 修回日期: 2015-03-02

接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-05-08

Effect of picture-book reading on anxiety, depression and loneliness in hospitalized children with gastrointestinal disease

Feng-Juan Wang

Feng-Juan Wang, Department of Pediatrics, the Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Feng-Juan Wang, Senior Nurse, Department of Pediatrics, the Second Hospital, Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. wffengjuan@126.com

Received: 2015-02-03 Revised: 2015-03-02

Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of picture-book reading on anxiety, depression and loneliness in hospitalized children with gastrointestinal disease.

METHODS: One hundred and two children with gastrointestinal disease treated from January 2013 and November 2014 at our hospital were selected and randomly divided into an

observation group and a control group, with 51 cases in each group. Cases in the control group were given conventional treatment and psychological nursing. Based on these, children in the observation group were additionally guided by a trained nurse to conduct picture-book reading. The scores of Screen for Children Anxiety Related Emotional Disorders (SEARED), Depression Self-rating Scale for Children (DSRSC), Children's Loneliness Scale (CLS) and satisfaction of children's families were compared between the two groups before and after intervention.

RESULTS: The total scores of SEARED, DSRSC and CLS were, respectively, 17.63 ± 4.72 , 10.09 ± 4.51 and 21.54 ± 4.49 in the observation group after intervention, which were statistically lower than 23.51 ± 4.93 , 13.26 ± 4.78 and 23.96 ± 4.58 in the control group ($t = 6.152, 3.445, 2.695; P < 0.05$). The degree of satisfaction of children's families in the observation group was significant higher than that in the control group ($\chi^2 = 11.304, P < 0.05$).

CONCLUSION: The picture-book reading introduced into the psychological nursing of hospitalized children with gastrointestinal disease could significantly reduce the levels of anxiety and depression and improve their sense of loneliness.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Picture-book; Reading treatment;

同行评议者

尹安春, 教授, 主任护师, 大连医科大学附属第一医院护理部

Gastrointestinal disease; Psychological nursing

Wang FJ. Effect of picture-book reading on anxiety, depression and loneliness in hospitalized children with gastrointestinal disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2174-2179 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2174.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2174>

摘要

目的: 探讨画本阅读对住院胃肠道疾病患儿焦虑抑郁和孤独感的影响。

方法: 选取2013-01/2014-11于天津医科大学第二医院收治的102例胃肠道疾病患儿为研究对象, 按照随机数字表分为观察组和对照组, 两组各51例。对照组患儿给予常规治疗和护理, 观察组患儿在此基础上由经过专门培训的责任护士指导患儿进行画本阅读。比较干预前后两组患儿的儿童焦虑障碍自评量表(Screen for Children Anxiety Related Emotional Disorders, SEARED)、儿童抑郁自评量表(Depression Self-rating Scale for Children, DSRSC)、儿童孤独量表(Children's Loneliness Scale, CLS)评分及患儿家属的满意度。

结果: 干预后观察组的SEARED、DSRSC和CLS总分分别为17.63分 \pm 4.72分, 10.09分 \pm 4.51分, 21.54分 \pm 4.49分, 均显著低于对照组(23.51分 \pm 4.93分, 13.26分 \pm 4.78分, 23.96分 \pm 4.58分), 差异有统计学意义($t = 6.152, 3.445, 2.695; P < 0.05$)。观察组患儿家属满意度显著优于对照组, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 11.304, P < 0.05$)。

结论: 将画本阅读引入对住院胃肠道疾病患儿的心理护理过程中可显著降低患儿的焦虑和抑郁水平, 改善其孤独感, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 画本; 阅读疗法; 胃肠道疾病; 心理护理

核心提示: 画本是一种以绘画为主, 并配以少量文字的故事本。护士在向患儿讲述画本故事的情节的同时, 引导患儿将其与自身的生活经验比较, 形成新的认识, 然后在实际生活中运用, 逐渐消除焦虑、抑郁等负面情绪和孤独感。

孤独感的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2174-2179
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2174.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2174>

0 引言

儿童由于各个系统的功能不够完善, 免疫力较低, 且自控力多较差, 很容易发生炎症、溃疡等胃肠道疾病, 不仅可引起身体的不适, 不利于营养物质的消化和吸收, 而且影响患儿的心理健康, 慢性胃肠道疾病甚至可引起焦虑、抑郁等负面情绪, 使患儿产生孤独感。以往的研究^[1-3]均证实阅读疗法对失读症、低视力等疾病上有显著疗效, 近年来也有报道将阅读疗法引入儿科的护理中^[4,5]。画本, 即绘本, 是一种以绘画为主, 并配以少量文字的故事本, 与一般故事本不同, 画本注重图文之间的相互联合进行叙事, 能影响儿童的情绪与智力^[6]。本研究将画本阅读引入住院胃肠道疾病患儿的护理干预中, 旨在探讨画本阅读对患儿的负面情绪和孤独感的影响, 为儿科护理寻找更加有效的心理护理方法, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-11于天津医科大学第二医院儿科收治的102例胃肠道疾病患儿为研究对象, 纳入标准: (1)以腹泻、呕吐、腹痛等胃肠道症状为主入院; (2)病程 ≥ 2 wk, 住院时间为5 d左右; (3)临床资料完整可靠。排除标准: (1)合并肝、肾等其他器官疾病; (2)合并遗传代谢疾病。按照随机数字表分为观察组和对照组, 两组各51例。观察组中男29例, 女22例, 年龄7-14岁, 平均9.5岁 \pm 1.4岁, 其中慢性活动性胃炎23例, 十二指肠溃疡11例, 胃溃疡9例, 慢性非活动性胃炎8例。对照组中男30例, 女21例, 年龄8-15岁, 平均9.7岁 \pm 1.6岁, 其中慢性活动性胃炎21例、十二指肠溃疡12例、胃溃疡10例、慢性非活动性胃炎8例。两组的性别、年龄、病因等资料方面比较, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 心理护理: 所有患儿均进行个体化的治疗, 对照组患儿给予常规心理护理, 即适当运动爱称和抚摸, 亲切地与患儿进行交谈并进

■ 研究前沿

随着传统生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变, 临床上越来越重视心理因素对疾病的发生、发展和预后的影响, 心理护理已经成为护理工作中的一个重要部分, 尤其是儿科, 由于儿童的身心都不够完善, 故患儿不仅需要常规的治疗和护理, 还需要心理干预来缓解患儿的焦虑、抑郁等负面情绪, 提高患儿的治疗依从性, 促进疾病康复。已有研究报道阅读疗法有助于改善患儿及其家属的心理状况, 提高患儿的适应能力, 减少住院时间。

■ 相关报道

诸佳男将20名小学四年级儿童随机分为实验组和控制组, 实验组进行绘本阅读, 结果提示绘本阅读对儿童的情绪和智力有显著的辅导效果。谢琴红等对96例门诊择期手术患儿分成实验组和对照组, 分别进行绘本阅读和一般心理护理, 结果显示实验组患儿的孤独感和遵医行为的改善程度优于对照组。

王凤娟. 画本阅读对住院胃肠道疾病患儿焦虑、抑郁和孤独感的影响.

□ 创新点

本研究采用画本这个以绘画为主,并配以少量文字的故事本,与一般故事本不同,画本注重图文之间的相互联合进行叙事,能影响儿童的情绪与智力。画本阅读方法在国内外的研究较少见,尚未见有研究报道画本阅读对胃肠道疾病患儿的负面情绪和孤独感的影响的相关报道。由于儿童的文字理解能力有限,但对图画的兴趣性强烈,因此,对慢性胃肠道患儿进行画本阅读及心理护理,有助于消除焦虑抑郁和孤独感。

行引导,并对患儿家属宣传患儿的健康知识,对其教育方法给予建议。观察组患儿在此基础上由经过专门培训的责任护士指导患儿进行画本阅读,阅读均在护士与患儿建立初步的信任后进行,且患儿的症状已基本控制,不适感较低,对学习和生活没有显著影响的情况下进行阅读。阅读次数根据具体情况而定,一般在3-6次,每次阅读一篇画本,持续20-40 min,1次/d,内容包括:(1)《我为什么快乐》^[6]:通过提问和回答的方式介绍高兴、无聊、生气等儿童的常见情绪及原因;(2)《没有人喜欢我》^[6]:巴迪通过与其他小动物的交流和沟通化解了误会,并成为了好朋友,通过此故事告诉患儿沟通的重要性,通过交流来感受社会支持及降低孤独水平;(3)《我才不怕呢》^[6]:彩虹鱼和小蓝鱼克服了对魔鬼谷的恐惧带回了红海草,通过此故事告诉患儿疾病其实同样并没有那么可怕,只要配合护士和爸爸妈妈的话就可以战胜疾病,回归正常生活;(4)《菲菲生气了-非常、非常的生气》^[6]:被抢了玩具的菲菲非常生气地离开了家,但看到周围的小动物和大海,并经历了一些故事后平静地回家了,一家人又开心地在一起了,通过此故事告诉患儿那些令人不快的事情及负面情绪只是暂时的,只要跟周围人进行沟通后即可恢复正常;(5)《鳄鱼怕怕牙医怕怕》^[7]:通过鳄鱼看牙医的故事除了告诉患儿保护牙齿的重要性外,还要教育患儿要理解和支持医护人员,有助于降低焦虑情绪,提高依从性;(6)《大熊有一个小麻烦》^[6]:害怕孤独的大熊想找人陪她,但朋友们中只有小苍蝇愿意花时间倾听大熊说话并帮助其解决麻烦,通过此故事告诉患儿孤独并不可怕,只要跟朋友仔细交流沟通就可以战胜孤独。

1.2.2 评价指标:在所有患儿干预前、出院时采用王凯^[8]修订的儿童焦虑障碍自评量表(Screen for Children Anxiety Related Emotional Disorders, SEARED)、苏林雁等^[9]修订的儿童抑郁自评量表(Depression Self-rating Scale for Children, DSRSC)和儿童孤独量表(Children's Loneliness Scale, CLS)分别评价患儿焦虑、抑郁和孤独感。SEARED包括5个因子,41个条目,每个条目评为0-2分,分别代表没有、有是有、经常有此问题,分数越高提示焦虑倾向越明显,总分超过23分即有焦

虑障碍的可能。DSRSC包括18个条目,同样按0-2三级计分,分别代表没有、有是有、经常有此问题,分数越高提示抑郁倾向越明显,总分超过15分即有焦虑障碍的可能。CLS包括24个条目(包16个基本条目和8个插入条目),每个条目采用1-3级计分,分别代表一直这样、有时这样、从不这样,计算16个基本条目的总分,总分越高提示孤独感越重^[10]。并在患儿出院时采用天津医科大学第二医院自制的患者家属满意度调查表进行评价其对本次护理的满意度,包括非常满意、满意、一般、不满意、非常不满意5个可选结果。

统计学处理 所有资料均采用SPSS17.0统计学软件进行统计分析,定量资料以mean±SD表示,用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组干预前后SEARED评分比较 干预前两组的SEARED各因子评分和总分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。干预后两组患儿的评分均有所降低,而观察组的SEARED各因子评分和总分均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 两组干预前后DSRSC和CLS评分比较 干预前两组的DSRSC和CLS总分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。干预后两组患儿的评分均有所降低,而观察组的DSRSC和CLS总分均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 两组患儿家属满意度调查结果比较 观察组患儿家属满意度显著优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

3 讨论

随着传统生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变,临床上越来越重视心理因素对疾病的发生、发展和预后的影响,心理护理已经成为护理工作中的一个重要部分^[11-13],尤其是儿科,由于儿童的身心都不够完善,故患儿不仅需要常规的治疗和护理,还需要心理干预,近年来越来越多的研究^[14,15]报道有效的心理护理可显著缓解患儿的焦虑、抑郁、恐惧、自卑等负面情绪,提高患儿的治疗依从性,促进疾病康复。在心理护理方法中,已有研

表 1 两组干预前后儿童焦虑障碍自评量表评分比较 ($n = 51$, mean \pm SD, 分)

分组	躯体化/惊恐	广泛性焦虑	分离性焦虑	社交恐怖	学校恐怖	总分
干预前						
观察组	6.78 \pm 1.84	6.54 \pm 1.73	6.43 \pm 1.90	6.51 \pm 1.76	1.38 \pm 0.35	27.64 \pm 3.95
对照组	6.90 \pm 1.96	6.78 \pm 1.66	6.61 \pm 2.03	6.76 \pm 1.93	1.43 \pm 0.40	28.48 \pm 4.08
t 值	0.288	0.715	0.462	0.684	0.672	1.056
P 值	0.751	0.476	0.644	0.496	0.503	0.293
干预后						
观察组	4.21 \pm 2.05	4.10 \pm 1.85	4.33 \pm 1.96	4.01 \pm 2.05	0.98 \pm 0.30	17.63 \pm 4.72
对照组	5.76 \pm 2.20	5.59 \pm 1.98	5.73 \pm 2.08	5.28 \pm 2.13	1.15 \pm 0.33	23.51 \pm 4.93
t 值	3.681	3.927	3.498	2.672	2.527	6.152
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	0.008	<0.001

表 2 两组干预前后DSRSC评分比较 ($n = 51$, mean \pm SD, 分)

分组	DSRSC	CLS
干预前		
观察组	16.52 \pm 3.26	25.86 \pm 4.01
对照组	16.94 \pm 3.84	26.33 \pm 4.26
t 值	0.595	0.534
P 值	0.553	0.567
干预后		
观察组	10.09 \pm 4.51	21.54 \pm 4.49
对照组	13.26 \pm 4.78	23.96 \pm 4.58
t 值	3.445	2.695
P 值	<0.001	0.008

DSRSC: 儿童抑郁自评量表; CLS: 儿童孤独量表。

究报道阅读疗法有助于改善患儿及其家属的心理状况, 提高患儿的适应能力, 减少住院时间。对于阅读疗法而言, 书籍的选择至关重要, 由于儿童的文字理解能力有限, 但对图画的兴趣性浓烈, 因此, 画本, 又称为绘本, 是通过图文之间的相互联合进行叙述故事, 以图画为主, 文字一般较少, 甚至没有, 主题、人物、情节和图画是画本最重要的4个要素。本研究将画本阅读引入胃肠道疾病患儿的护理中, 效果突出。

对于胃肠道疾病患儿而言, 腹痛、呕吐等消化道症状不仅可影响患儿的营养状况, 还能对患儿的心理造成创伤, 特别是病程较长的患儿常常因消化道不适显著增加心理压力, 多存在焦虑、抑郁等负面情绪, 感觉自己“异于常人”, 难以融入朋友们的生活中, 孤独感显著升高。焦虑和抑郁是临床上患儿常

见的两大负面情绪, 部分患儿因病程较长、消化道不适感未减轻而出现焦虑症状, 不愿意配合医护人员的治疗与护理, 部分患儿因对疾病的恐惧而出现抑郁表现, 情绪低落, 不愿意与医护人员交流。对于患儿而言, 他们多不愿与医护人员沟通, 不愿意谈及自身的疾病、情感, 故其焦虑等情绪通常较难被监护人察觉到^[16], 但他们对故事依然十分感兴趣, 更喜欢谈论故事中人物的情绪及行为, 而故事中的情节和图画或多或少地对患儿自身产生影响。因此, 本研究选取了《我为什么快乐》、《菲菲生气了一非常、非常的生气》、《我才不怕呢》等数本与情绪有关的画本, 患儿在阅读期间通过护士的引导首先对画本中的人物产生认同感, 然后从旁观者的角度与人物分享情绪、挫折等, 通过将自身的情绪和行为等与人物进行对照, 达到领悟人物面对问题时的态度, 进而释放内心压力, 消除负面情绪。例如, 通过阅读《我才不怕呢》中克服了对魔鬼谷的恐惧的彩虹鱼和小蓝鱼的故事, 引导患儿正确认识疾病, 告知患儿疾病同样并不可怕, 只要配合医生和护士的工作就无需担忧。总之, 在阅读画本的过程中, 护士不仅要向患儿讲述故事的情节, 帮助其理解图文, 还要引导患儿将其与自身的生活经验比较, 形成新的认识, 然后在实际生活中运用。既往有研究结果表明, 个体的孤独感与其社会支持、家庭状况、认知水平等密切相关。对于慢性胃炎、十二指肠溃疡等胃肠道疾病患儿而言, 需要长期的药物治疗和饮食控制, 这可能让患儿难以融入朋友们的正常交流中, 也难以向朋友讲述自己的不适,

应用要点

儿童的身心发育都不成熟, 腹痛、腹泻等胃肠道疾病可影响患儿的心理状态, 容易出现焦虑、抑郁等负面情绪, 产生孤独感。因此, 对患儿进行心理护理是非常重要的, 但常规的心理护理方法对儿童的效果一般, 阅读画本可增加患儿的代入感, 引导患儿将其与自身的生活经验比较, 形成新的认识, 然后在实际生活中运用, 逐渐消除焦虑、抑郁等负面情绪和孤独感, 临床应用前景良好。

■名词解释

画本: 即绘本, 是一种以绘画为主, 并配以少量文字的故事本, 与一般故事本不同, 画本注重图文之间的相互联合进行叙事, 能影响儿童的情绪与智力。

表 3 两组患儿家属满意度调查结果比较 [n = 51, n(%)]

分组	非常满意	满意	一般	不满意	非常不满意
观察组	30(58.8)	12(23.5)	7(13.7)	2(3.9)	0(0.0)
对照组	16(31.4)	14(27.5)	11(21.6)	6(11.8)	4(7.8)
χ^2 值	11.304				
P值	0.023				

孤独感逐渐降低。因此, 本研究选取了《没有人喜欢我》、《鳄鱼怕怕牙医怕怕》、《小熊有一个小麻烦》等数本画本, 通过阅读让患儿感受到交流和沟通的重要性, 疾病虽然可能让患儿在短时间内增加其与周巍然的距离, 但只要认真与其进行沟通, 疾病非但不能减少患儿的交际圈, 反而可让患儿拉近与周围人的距离。例如, 《没有人喜欢我》通过巴迪与小朋友们的故事可让患儿感受到沟通的重要性, 帮助患儿形成沟通的观念, 促进父母、朋友、医护人员的交流。《鳄鱼怕怕牙医怕怕》通过鳄鱼的故事增进患儿对医护人员的理解, 在促进遵医行为的同时有助于降低孤独感。同时, 护士还采用热情的态度、温和的语气及爱抚、爱称等行为, 也能促进护患之间的沟通, 消除敌对情绪, 降低孤独感水平。

本研究采用SEARED、DSRSC和CLS分别评价患儿焦虑、抑郁水平和孤独感, 结果表明, 干预前两组患儿的焦虑、抑郁水平和孤独感无显著差异, 具有可比性, 干预后两组患儿的评分均有所降低, 这肯定了我科心理护理的效果。两组比较, 观察组3个量表的评分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。这提示与常规心理护理相比, 画本阅读在降低焦虑、抑郁水平和孤独感方面更具有优势, 患儿的心理康复更加理想。本研究还采用自制的患者家属满意度调查表进行评价其对本次护理的满意度, 结果表明, 观察组患儿的家属中的“非常满意”占58.8%, 且无“非常不满意”, 总体满意程度显著优于对照组($P<0.05$)。因此, 在进行画本阅读过程中不仅能改善患儿的心理状况, 释放心理压力, 还能提高患儿家属对护理工作的认可程度及其依从性, 让患儿和家属更好地配合治疗和护理, 改善了护患关系。

总之, 将画本阅读引入对住院胃肠道疾

病患儿的心理护理过程中, 可显著降低患儿的焦虑和抑郁水平, 改善其孤独感, 值得临床推广。

4 参考文献

- Atasavun Uysal S, Düger T. Writing and reading training effects on font type and size preferences by students with low vision. *Percept Mot Skills* 2012; 114: 837-846 [PMID: 22913024]
- Wanzek J, Vaughn S, Roberts G, Fletcher JM. Efficacy of a Reading Intervention for Middle School Students Identified with Learning Disabilities. *Except Child* 2011; 78: 73-87 [PMID: 22485052]
- Henry ML, Meese MV, Truong S, Babiak MC, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Treatment for apraxia of speech in nonfluent variant primary progressive aphasia. *Behav Neurol* 2013; 26: 77-88 [PMID: 22713405 DOI: 10.1155/2013/824302]
- 程双云, 万婷. 阅读疗法在情绪障碍患儿健康教育中的应用. *护理实践与研究* 2014; 11: 76-77
- 李天红, 郭汉萍, 张华, 肖翠萍, 姚文艳. 阅读疗法对减轻围术期患儿及家长焦虑的影响研究. *护士进修杂志* 2010; 24: 2246-2247
- 诸佳男. 基于读书治疗的绘本阅读对儿童情绪智力的影响研究. 金华: 浙江师范大学, 2010
- 谢琴红, 张智群, 别芸, 粟绍洁, 田时亚. 绘本阅读对外科患儿孤独感、自尊及遵医行为干预的效果评价. *中国实用护理杂志* 2014; 30: 7-9
- 王凯. 儿童焦虑性情绪障碍筛查表的中国城市常模(英文). *中国临床康复* 2005; 9: 254-256
- 苏林雁, 王凯, 朱焱, 罗学荣, 杨志伟. 儿童抑郁量表全国协作组. 儿童抑郁障碍自评量表的中国城市常模. *中国心理卫生杂志* 2003; 17: 547-549
- 王磊. 山东省农村地区留守儿童与非留守儿童孤独现状比较研究. 济南: 山东大学, 2013
- Cheng QM, Kong CQ, Chang SY, Wei AH. Effects of psychological nursing intervention on personality characteristics and quality of life of patients with esophageal cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 283-288 [PMID: 23117050 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.08.009]
- Xiong MJ, Gong CX, Zhou XR. [Psychological nursing after cleft lip and palate surgery with precardium area pain: a case report]. *Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi* 2010; 28: 221-222 [PMID: 20480674]
- 董旭卉, 周吉雅. 心理护理干预模式对食管癌患者生命体征及焦虑程度的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4321-4324
- Gong C, Yan M, Jiang F, Chen Z, Long Y, Chen L, Zheng Q, Shi B. [Nursing intervention and

- evaluation of postoperative pain in preschool children with cleft lip and palate]. *Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi* 2014; 32: 263-266 [PMID: 25033643]
- 15 Chiang LC, Ma WF, Huang JL, Tseng LF, Hsueh KC. Effect of relaxation-breathing training on anxiety and asthma signs/symptoms of children with moderate-to-severe asthma: a

- randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2009; 46: 1061-1070 [PMID: 19246041 DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2009.01.013]
- 16 Simon E, Bögels SM. Screening for anxiety disorders in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18: 625-634 [PMID: 19415415 DOI: 10.1007/s00787-009-0023-x]

□ 同行评价
本文选题较新颖，
设计合理，结论
明确。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•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, 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*-methylethanilide(*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.

循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响

陈娟, 徐梅玉, 梅小美, 刘霞妃

背景资料

消化性溃疡是老年中比较常见的疾病之一, 如何有效地提高患者的临床治疗依从性和生活质量是医护人员关注的重点。随着医疗水平的不断提高, 循证护理模式得到临床中应用, 且效果明显。

陈娟, 徐梅玉, 梅小美, 刘霞妃, 丽水市第二人民医院内科浙江省丽水市 323000

陈娟, 副主任护师, 主要从事老年护理方面研究。

作者贡献分布: 此课题由陈娟、徐梅玉及刘霞妃设计; 研究过程及数据分析由陈娟、徐梅玉及梅小美共同实施完成; 本文写作由陈娟完成。

通讯作者: 陈娟, 副主任护师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大洋路115号, 丽水市第二人民医院内科。

butterflychj817@163.com

电话: 0578-2156919

收稿日期: 2015-02-02 修回日期: 2015-03-19

接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Effect of evidence-based nursing on life quality and treatment compliance in elderly patients with peptic ulcer

Juan Chen, Mei-Yu Xu, Xiao-Mei Mei, Xiao-Fei Liu

Juan Chen, Mei-Yu Xu, Xiao-Mei Mei, Xiao-Fei Liu, Department of Internal Medicine, Lishui Second People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Juan Chen, Associate Chief Nurse, Department of Internal Medicine, Lishui Second People's Hospital, 115 Great Ocean Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. butterflychj817@163.com

Received: 2015-02-02 Revised: 2015-03-19

Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To assess the effect of evidence-based nursing on life quality and treatment compliance in elderly patients with peptic ulcer.

METHODS: One hundred and eleven elderly

patients with peptic ulcer treated from November 2012 to November 2014 at Lishui Second People's Hospital were divided into a control group (55 cases) and a study group (56 cases). The control group received routine nursing care, and the study group received evidence-based nursing. Nursing effects, treatment compliance, quality of life, and satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS: The total effective rate in the study group was 98.21%, significantly higher than that (74.55%) in the control group ($P < 0.05$). The rate of treatment compliance was significantly higher in the study group than in the control group (92.86% vs 54.55%, $P < 0.05$). The scores of daily activities, mental outlook, sleep quality, appetite and disease cognition were comparable before intervention between the two groups ($P > 0.05$), but were significantly higher in the study group than in the control group after intervention ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Evidence-based nursing in elderly patients with peptic ulcer can help improve treatment compliance and life quality.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peptic ulcer; Evidence based nursing; Life quality; Effect; Treatment compliance

Chen J, Xu MY, Mei XM, Liu XF. Effect of evidence-based nursing on life quality and treatment compliance in elderly patients with peptic ulcer. *Shijie Huaren*

同行评议者
王春英, 副主任护师, 山东省肿瘤医院外三病区

Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2180-2184 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2180.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2180>

摘要

目的: 探讨循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响。

方法: 选取2012-11/2014-11丽水市第二人民医院接收的老年消化性溃疡病例111例, 依据护理方法分为对照组(55例)、研究组(56例), 对照组行常规护理, 研究组行循证护理, 观察比较两组护理效果、治疗依从性、生活质量、满意度等情况。

结果: (1)研究组护理总有效率为98.21%, 对照组护理总有效率为74.55%, 两者对比差异有统计学意义($P<0.05$); (2)研究组依从率为92.86%, 对照组依从率为54.55%, 两者对比差异有统计学意义($P<0.05$); (3)干预前, 两组患者在日常活动、精神面貌、睡眠质量、食欲及自身疾病认知5方面的评分相当, 两者对比差异无统计学意义($P>0.05$), 干预后, 研究组患者在日常活动、精神面貌、睡眠质量、食欲及自身疾病认知5方面的评分均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 对老年消化性溃疡患者实施循证护理, 有助于患者治疗依从性的提高与生活质量的改善, 值得推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 消化性溃疡; 循证护理; 生活质量; 效果; 治疗依从性

核心提示: 老年消化性溃疡患者临床护理的过程中实施循证护理是可行的, 能够较好的提高患者的临床治疗依从性。同时, 还能够改善其生活质量。

陈娟, 徐梅玉, 梅小美, 刘露妃. 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2180-2184 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2180.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2180>

0 引言

消化性溃疡是一种较为常见的消化内科疾病, 主要发病于十二指肠与胃部, 临床表现为反

酸、恶心呕吐、嗝气及节律性疼痛等, 具有病程长、周期性发作等特点, 患者的正常生活及工作深受影响, 尤其是老年患者, 无腹部节律性疼痛等病状表现, 常因出现急性穿孔等并发症而就诊^[1]。帮助患者改善生活方式, 增强其疾病认知能力, 提升其生活质量对巩固疗效、防止疾病复发具有积极意义。有研究^[2]指出, 循证护理在改善消化性溃疡患者健康及精神状况、生活质量方面具有显著作用。本文选取了2012-11/2014-11丽水市第二人民医院接收的老年消化性溃疡患者111例实施相关研究, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-11/2014-11丽水市第二人民医院接收的老年消化性溃疡病例111例, 均经胃镜检查确诊, 且均无高血压、糖尿病等慢性并发症。其中男性71例, 女性40例, 年龄60-75岁, 平均年龄65.1岁 \pm 3.16岁, 全部患者均接受质子泵抑制剂、呋喃唑酮等药物治疗。依据护理方法将111例患者分为对照组(55例)、研究组(56例), 两组年龄、病情等一般资料对比, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组55例给予饮食指导、不定期健康教育等常规护理, 研究组56例行循证护理, 具体如下:

循证支持: 对患者个体情况(病情、精神状况等)进行全面评估, 并提出可能发生的各种问题, 之后依照临床护理经验、参考相关资料对所提出的问题进行考证、明确, 通过讨论、分析或查阅相关资料找出相应的证据与解决方法, 然后通过实践探讨解决方法的合理性及实用性, 从而归整出最终实施方案。

循证护理: (1)健康教育。循证问题: 大部分老年患者对疾病本身不够了解, 防治知识十分匮乏。认知水平差是造成老年消化性溃疡患者缺乏自我护理能力及治疗依从性不高的根本因素。护理方法: 向患者讲解消化性溃疡疾病的相关知识, 例如: 该病的诱发因素; 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与该病的关系; 该病的发病原因; 不良生活习惯、吸烟及负性情绪、应用非甾体抗炎药等因素对消化性溃疡病的影响。然后向患者讲解健康的生活方式, 以促使患者自觉改正不利于自身

■研究前沿

此次的临床研究重点探讨循证护理在老年消化性溃疡患者护理中的应用效果, 并且全面的分析循证护理在其中的应用和方法以及效果。但是, 需要客观的指标进行全面分析, 阐述其临床应用优越性。

■相关报道

临床中已经有较多的文献报道, 老年性消化性溃疡的护理方法和效果, 针对性的护理方法可以提高患者的生活质量。同时, 循证护理对改善患者的生活质量也有较多的报道。

创新亮点

此次研究提出老年消化性溃疡护理中循证护理的应用优越性, 对提高患者的生活质量和治疗依从性具有重要的作用. 通过客观指标的分析, 更好的说明循证护理对提高老年消化性溃疡患者治疗依从性与生活质量具有重要的作用.

健康的不良行为, 使患者知道戒烟、限酒的重要性, 尤其是服药期间, 要指导患者保持作息的规律性, 以获取高质量、充足的睡眠. 为了降低 *H. pylori* 感染发生率, 告知患者于日常聚餐时要注意使用公筷. 叮嘱患者日常可多做游泳、慢跑等运动; (2) 用药指导. 循证问题: 因患者需长期大量用药, 极易产生抵抗心理, 加上多数患者对所用药了解不足, 因此极易发生误服药物、漏服药物等不合理用药行为, 从而使治疗依从性降低. 合理的用药指导对提升患者用药依从性与临床疗效极其重要. 护理方法: 向患者讲明坚持遵医嘱用药的重要意义与所用药物的药理作用及可能出现的不良反应、用量用法等, 从而使患者长期坚持遵医嘱用药; (3) 心理护理. 循证问题: 心理因素对患者疗效、预后有着至关重要的影响. 大部分患者因受医院环境、疾病本身等因素的影响, 极易产生压抑、焦虑等负面情绪, 从而使病情加重, 给临床护理及治疗造成了极大的困难. 护理方法: 告知患者负性心理对疾病复发及预后的影响, 鼓励患者多向护理人员或家属表达内心的感受, 从而使不良情绪得到抒发与宣泄, 多安慰、开解患者, 以最大限度地改善其不良情绪, 从而帮助其树立乐观向上的生活态度, 使患者尽量保持轻松、愉悦的心情^[3]. 另外, 还应向患者讲解要随时释放自身的精神压力, 同时教导患者掌握一些心理调节法, 如呼吸控制训练、情绪转移法等; (4) 饮食护理. 循证问题: 不良饮食习惯是导致溃疡复发的高危因素之一. 纠正不良饮食习惯对提升患者生活质量极具意义. 护理方法: 告知患者要合理饮食, 遵循“细嚼慢咽、少食多餐、定时定量”的原则, 严禁餐间零食、睡前进食; 不可进食过甜、过酸、过咸或过热、过冷、辛辣刺激、咖啡等食物^[4]. 在疾病发作期, 当进食易消化、温和无刺激的食物, 如牛奶、菜汁、藕粉等; 出院之前, 当结合患者住院期间饮食方式与胃镜复查结果, 为患者拟定3份左右的食谱以供患者出院后参考使用. 为了防止疾病复发, 还可指导患者服用适量的维生素B^[5]; (5) 并发症护理. 循证问题: 幽门梗阻、上消化道出血等均为消化性溃疡的常见并发症, 具有引发患者休克、死亡的风险. 护理方法: 密切监测患者于治疗期间的生命体征, 并详细记录其心率、脉搏等指标变化情况, 如有异常, 及时报

告医生, 以为抢救赢得最佳时机; 了解幽门梗阻、上消化道出血等并发症的发病特点, 同时做好预防与早期处理工作. 如患者呕吐物呈鲜红色, 大便呈柏油样, 并伴随休克、心悸、头晕等病状, 则表明有大出血症状; 如患者有恶心呕吐、血压下降等病状, 且短时间内疼痛难忍, 则表明为穿孔, 当立即实施输血、补液等措施, 同时做好手术的准备^[6]. 在临床中, 幽门梗阻患者多有恶心、嗝气、上腹饱胀等病状, 仅适当禁食即可.

1.2.2 观察指标及标准: (1) 护理效果. 显效: 患者病状消失, 且无并发症; 有效: 病状体征改善, 出现幽门梗阻等并发症; 无效: 病状体征未改善或恶性发展^[7]; (2) 治疗依从性. 由丽水市第二人民医院自制问卷, 调查患者对自身疾病相关知识的掌握情况, 满分100分. 患者疾病知识知晓率为80%-100%, 坚持遵医嘱规范治疗即为完全依从; 疾病知识知晓率为70%-79%, 基本遵从医嘱, 有被动配合治疗情况即为基本依从; 疾病知识知晓率不足70%, 且不遵医嘱用药, 甚至中断治疗即为不依从; (3) 生活质量. 参照国际上应用最广泛的肿瘤患者生活质量评定量表QLQ-C30对患者在日常活动、精神面貌、睡眠质量、食欲及自身疾病认知5方面的分值进行评定, 满分5分, 分值与生活质量呈正比.

统计学处理 数据统计应用软件包为SPSS 15.0, 计数资料行 χ^2 检验, 计量资料行 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组护理效果对比 研究组: 护理总有效率为98.21%(55/56); 对照组: 护理总有效率为74.55%(41/55), 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 两组治疗依从性对比 研究组: 依从率为92.86%(52/56); 对照组: 依从率为54.55%(30/55), 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 两组生活质量情况对比 干预前, 两组患者在日常活动、精神面貌、睡眠质量、食欲及自身疾病认知5方面的评分相当, 两者对比差异无统计学意义($P>0.05$); 干预后, 研究组患者在日常活动、精神面貌、睡眠质量、食欲及自身疾病认知5方面的评分均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3).

应用要点

本研究实际应用价值高, 分析了循证护理在临床中的应用效果. 对以后老年消化性溃疡患者的临床护理具有重要的指导意义, 且循证护理的方法临床应用前景也比较广泛.

表 1 两组护理效果对比

分组	<i>n</i>	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效 n (%)
研究组	56	36	19	1	55(98.21) ^a
对照组	55	20	21	14	41(74.55)

^a $P<0.05$ vs 对照组.

表 2 两组治疗依从性对比

分组	<i>n</i>	完全依从(<i>n</i>)	基本依从(<i>n</i>)	不依从(<i>n</i>)	总依从 n (%)
研究组	56	40	12	4	52(92.86) ^a
对照组	55	16	14	25	30(54.55)

^a $P<0.05$ vs 对照组.

表 3 两组生活质量评分统计分析 (mean \pm SD, 分)

分组	日常活动	精神面貌	睡眠质量	食欲	自身疾病认知
研究组					
治疗前	1.8 \pm 0.2	2.0 \pm 0.6	1.7 \pm 0.5	2.0 \pm 0.1	1.5 \pm 0.6
治疗后	4.3 \pm 0.7 ^a	4.2 \pm 1.2 ^a	4.2 \pm 0.5 ^a	4.0 \pm 0.4 ^a	4.3 \pm 0.2 ^a
对照组					
治疗前	1.9 \pm 0.1	2.0 \pm 0.3	1.6 \pm 0.4	2.1 \pm 0.1	1.4 \pm 0.6
治疗后	2.3 \pm 0.3	2.5 \pm 0.6	2.1 \pm 0.3	3.0 \pm 0.2	1.9 \pm 0.5

^a $P<0.05$ vs 对照组.

3 讨论

消化性溃疡属于一种多发病,各年龄段患者皆有癌变的可能,尤其是老年患者,发病率极高.大量研究^[8,9]表明,消化性溃疡的发生与人们长期饮食习惯的改变密切相关,近年该病的发病率日渐升高.在临床中,采用抗生素与质子泵抑制剂对消化性溃疡患者进行治疗,能够取得一定的效果,但具有易复发的缺点,严重降低了患者的生活质量.也有研究^[10]表明,消化性溃疡之所以具有极高的复发率,与*H. pylori*感染、社会生活环境、气候季节变化及生活方式、饮食习惯、应用非甾体抗炎药等因素有直接关联.因此,如仅对患者实施药物治疗,并不能根治溃疡.帮助患者正确认识自身疾病,并了解相应的健康知识,提升患者自护能力,使患者长期坚持规范治疗对降低消化性溃疡复发率、提升患者生活质量具有极其重要的意义.

循证护理学产生于20世纪90年代,是一种严谨、科学性极强的护理观念,以临床实际问题为依据,通过研究与科学评价寻找可靠证据,以此进行护理实践,最终通过对相关护理措施的实施来达到防治疾病、改善患者健康状况与生活质量的效果^[11].在循证护理实践中,要求护理人员将临床经验与经过实证分析所得出的科研成果和患者感受、愿望相结合,从而准确、谨慎地利用研究所得的科研结论,结合疾病特点对患者进行有针对性的护理^[12,13].循证护理模式对规范护理行为、提升服务同质性具有极强重要的作用.研究^[14,15]显示,对老年消化性溃疡患者实施循证护理,不仅可起到改善负性心理状况的作用,还可起到提升治疗依从性与生活质量的作用.在本研究中,我们结合老年消化性溃疡在临床中可能出现的问题,对研究组56例患者实施了健康教育、心理护理、用药指导、饮食指导等循证护理措施.结果显示,研究

名词解释
消化性溃疡: 主要指发生于胃和十二指肠的慢性溃疡,是一多发病、常见病.溃疡的形成有各种因素,其中酸性胃液对黏膜的消化作用是溃疡形成的基本因素; 依从性: 也称顺从性、顺应性,指患者按医生规定进行治疗、与医嘱一致的行为,习惯称患者“合作”; 反之则称为非依从性.

□ 同行评价

此文章临床实际应用价值高, 详细的阐述循证护理的科学性和优越性。同时, 文章观点鲜明, 观察指标客观, 统计学方法正确, 临床意义高。

组护理总有效率为98.21%, 对照组护理总有效率为74.55%, 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 研究组依从率为92.86%, 对照组依从率为54.55%(30/55), 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 干预后, 研究组患者在日常活动、精神面貌、睡眠质量、食欲及自身疾病认知5方面的评分均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。提示相较于常规护理, 循证护理能够帮助患者建立健康生活方式, 改善患者的不良饮食习惯, 提升患者对疾病本身的认知能力, 从而使患者护理效果、治疗依从性及生活质量得到提升。

总之, 我们认为, 对老年消化性溃疡患者实施循证护理, 有助于患者治疗依从性的提高与生活质量的改善, 值得推广应用。

4 参考文献

- 1 蒋传林, 宋佳, 吕晓光, 董卫国. 胃溃疡合并非静脉曲张性上消化道出血的循证治疗. 中国全科医学 2013; 16: 1263-1267
- 2 夏瑾, 龚建平, 王小梅. 门静脉高压症断流术后并发腹腔内出血和门静脉系统血栓的循证护理. 重庆医学 2014; 43: 2067-2070
- 3 张洪芬, 张琪韵, 鲁亚丽. 循证护理在老年痴呆患者中的应用. 重庆医学 2013; 42: 1317-1318
- 4 肖春香, 钟小兰. 循证护理对消化性溃疡疗效的影响. 基层医学论坛 2011; 15: 689-690
- 5 倪猛, 樊宏伟. 老年消化性溃疡患者血清胃泌素水平

- 6 与外周血红细胞免疫功能的相关性. 中国老年学杂志 2014; 12: 1835-1836
- 7 覃敏珍. 老年上消化道出血124例相关因素分析及临床治疗. 中国老年学杂志 2013; 33: 442-443
- 8 沈娟, 章静, 冯敏萍. 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 2012; 50: 130-132
- 9 李小冬, 胡昇庠, 刘子君. 老年消化性溃疡穿孔患者腹腔镜下胃穿孔修补术与开腹手术比较. 中国老年学杂志 2012; 32: 3997-3998
- 10 Meneses K, Gisiger-Camata S, Schoenberger YM, Weech-Maldonado R, McNees P. Adapting an evidence-based survivorship intervention for Latina breast cancer survivors. *Womens Health (Lond Engl)* 2015; 11: 109-119 [PMID: 25776285 DOI: 10.2217/whe.14.65]
- 11 周玉琛. 循证护理对高血压脑出血患者预后的影响. 中国实用护理杂志 2011; 27: 22-23
- 12 杨晓丽. 循证护理模式对改善围手术期胃癌患者生存质量及情绪状态的效果评价. 中国实用护理杂志 2011; 27: 36-38
- 13 杨秀英. 消化道溃疡合并出血的观察与护理以及临床特征分析. 中国现代药物应用 2014; 8: 169-170
- 14 Wilson M, Ice S, Nakashima CY, Cox LA, Morse EC, Philip G, Vuong E. Striving for evidence-based practice innovations through a hybrid model journal club: A pilot study. *Nurse Educ Today* 2015 Feb 21. [Epub ahead of print] [PMID: 25765227 DOI: 10.1016/j.nedt.2015.01.026]
- 15 Jackson C, Shahsahebi M, Wedlake T, DuBard CA. Timeliness of Outpatient Follow-up: An Evidence-Based Approach for Planning After Hospital Discharge. *Ann Fam Med* 2015; 13: 115-122 [PMID: 25755032 DOI: 10.1370/afm.1753]
- 16 黄灏梓. 心理护理对消化道溃疡患者情绪的影响及临床价值研究. 中国临床护理 2014; 6: 245-247

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



胃转流术对糖尿病患者糖代谢的影响

罗小兵, 岳应万, 姚辉

罗小兵, 岳应万, 姚辉, 川北医学院附属三台医院胃肠烧伤科 四川省绵阳市 621100

罗小兵, 主治医师, 主要从事胃肠外科研究.

作者贡献分布: 罗小兵主导课题设计、论文写作; 岳应万主要完成研究过程设计及各项试剂的提供; 姚辉主导完成临床数据分析.

通讯作者: 罗小兵, 主治医师, 621100, 四川省绵阳市三台县潼川镇解放下街139号, 川北医学院附属三台医院胃肠烧伤科. abcde1718@163.com

电话: 0816-5229571

收稿日期: 2015-01-29 修回日期: 2015-03-10

接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Effect of gastric bypass on glycometabolism in patients with diabetes mellitus

Xiao-Bing Luo, Ying-Wan Yue, Hui Yao

Xiao-Bing Luo, Ying-Wan Yue, Hui Yao, Department of Burn and Gastric & Intestine, Santai Hospital, North Sichuan Medical College, Mianyang 621100, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiao-Bing Luo, Attending Physician, Department of Burn and Gastric & Intestine, Santai Hospital, North Sichuan Medical College, 139 Jiefang Down Street, Tongchuan Town, Santai County, Mianyang 621100, Sichuan Province, China. abcde1718@163.com

Received: 2015-01-29 Revised: 2015-03-10

Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of gastric bypass on glucometabolism in patients with diabetes mellitus.

METHODS: Clinical data for 47 diabetes patients who underwent gastric bypass at our hospital from November 2012 to November 2013 were retrospectively analyzed. The changes in leptin levels, serum adiponectin, insulin resistance index and blood glucose

between before operation and 3, 6, or 12 mo after operation were monitored.

RESULTS: Compared with preoperative values, insulin resistance index, fasting blood glucose, and fasting insulin levels decreased significantly 3 mo after operation. At 6 and 12 mo, fasting insulin levels showed no obvious changes, and insulin resistance index and fasting blood sugar continued to decrease. Compared with preoperative levels, leptin and adiponectin levels showed no significant changes 3 mo after operation. At 6 mo, leptin levels significantly decreased and adiponectin levels significantly increased compared with the preoperative levels, and the changes were more significant at 12 mo.

CONCLUSION: Gastric bypass for the treatment of diabetes mellitus has good curative effect and can decrease blood glucose and insulin resistance index *via* mechanisms possibly associated with altering leptin and adiponectin levels.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes; Gastric bypass; Glucose metabolism; Leptin

Luo XB, Yue YW, Yao H. Effect of gastric bypass on glycometabolism in patients with diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2185-2188
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2185.aspx>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2185>

摘要

目的: 探讨胃转流术对糖尿病患者糖代谢的影响.

背景资料

目前糖尿病是临床上最为常见的代谢性疾病之一, 其主要特征就是高血糖. 临床症状表现为多食、多尿、多饮等, 采用胃转流手术对患者糖尿病代谢有积极作用.

同行评议者

宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

研究前沿

胃转流术后患者进食的食物能够直接进入近端空肠, 刺激抑制胃肽和胰高血糖素对血糖含量变化的敏感度, 促进胰岛素样生长因素的上调, 从而调控血糖。

方法: 结合与2012-11/2013-11在川北医学院附属三台医院进行胃转流术治疗的47例糖尿病患者临床资料。观察手术之前与手术后3、6、12 mo时患者的瘦素水平、血清脂联素水平、胰岛素抵抗指数和血糖水平变化情况。

结果: 与手术前相比, 患者的胰岛素抵抗指数、空腹血糖水平均于术后3 mo下降, 空腹胰岛素升高; 术后6 mo与12 mo空腹胰岛素水平未发生明显变化, 胰岛素抵抗指数、空腹血糖水平则继续降低; 与术前相比, 术后3 mo时患者的瘦素与血清脂联素水平的变化并不明显, 术后6 mo瘦素水平降低, 脂联素水平升高, 与术前相比差异显著, 术后12 mo时二者的变化更加显著。

结论: 采用胃转流术治疗糖尿病患者能够取得良好的临床疗效, 可使其血糖水平与胰岛素抵抗指数降低, 作用机制可能与瘦素和脂联素的表达有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 糖尿病; 胃转流术; 糖代谢; 瘦素

核心提示: 胃转流术后患者的胰岛素抵抗指数、空腹血糖水平均明显下降, 空腹胰岛素升高, 瘦素水平降低, 脂联素水平升高, 患者糖代谢能力增强。

罗小兵, 岳应万, 姚辉. 胃转流术对糖尿病患者糖代谢的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2185-2188 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2185.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2185>

0 引言

目前糖尿病是临床上最为常见的代谢性疾病之一, 其主要特征就是高血糖, 临床症状表现为多食、多尿、多饮等, 发病机制是机体内部组织抵抗胰岛素与胰岛素分泌不足^[1]. 糖尿病患者若长期血糖过高, 很容易引起神经、血管、心脏、肾等组织的功能障碍和慢性损伤^[2]. 近几年, 川北医学院附属三台医院采用胃转流术治疗糖尿病患者获得了理想的治疗效果, 现将该手术对患者糖代谢的影响分析报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-11/2013-11于川北医学院附

属三台医院进行胃转流术治疗的糖尿病患者47例, 均与诊断糖尿病的有关标准相符合, 其中男性26例, 女性21例; 年龄45-72岁, 平均61.5岁±5.4岁; 病程3-11年, 平均5.5年±1.7年; 体质指数(body mass index, BMI)22.1-35.6 kg/m², 平均24.2 kg/m²±2.5 kg/m², 本次研究排除严重糖尿病并发症患者以及心、肝、肾等功能严重障碍者。所有患者均知晓手术风险和内 容, 并且自愿参与本次研究, 签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 手术之前将所有患者控制血糖的方式改为注射胰岛素, 早晚餐前选取诺和灵30R进行皮下注射, 将血糖控制在正常范围内, 尿酮体(-), 尿糖(-/+). 手术之间进行消化系准备和常规检查评估, 实行气管插管全麻后开始操作, 进腹切口选择为经腹正中切口, 在胃体大小弯处适当游离, 在胃近端利用切割闭合器将胃体横断, 保留大约100 mL的近端胃容积. 在与屈氏韧带距离15-30 cm处进行操作, 使大弯侧胃空肠端侧、空肠近端二者相吻合, 完成手术后采用抗生素常规预防感染, 并给予营养支持. 通过胰岛素对患者的血糖水平加以控制, 早期给药时可利用静脉微泵, 可以进食后改为餐前将药物于皮下注射即可。

1.2.2 观察指标与检测: 术后对患者进行为期1年的随访, 观察其各项指标, 包括患者的瘦素水平、血清脂联素水平、胰岛素抵抗指数和血糖水平在手术之前与手术后3、6、12 mo时的变化情况. 上述指标的检测方法如下. 利用自动生化分析仪对血糖水平进行检测, 通过比色法检测瘦素与脂联素水平, 稀释标准品的梯度浓度后测定吸光度A值(在相应波长处采用加样后的比色板通过721型分光光度计进行检测), 并进行标准曲线的绘制, 以标准曲线为参照, 对检测物浓度进行计算, 严格依照使用说明操作各种试剂和仪器, 采用医用计算软件MEDIX对胰岛素敏感指数进行自动生成计算。

统计学处理 本次研究中得到的数据均采用统计学软件SPSS17.0进行分析和处理, 采用mean±SD的方式表示计量资料, 并采用 χ^2 检验组间比较. $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者胰岛素抵抗指数、胰岛素与空腹血

相关报道

钟历勇等采用胃转流术治疗8例2型糖尿病合并胃肠道疾病的患者, 证明胃转流术可使2型糖尿病患者的血糖水平降低, 并且与体质量的降低无关, 而是通过改善胰岛 β 细胞功能, 增加内源性胰岛素分泌而实现的。

表 1 患者胰岛素抵抗指数、胰岛素与空腹血糖的变化 ($n = 47$, mean \pm SD)

观察指标	手术前	手术后3 mo	手术后6 mo	手术后12 mo
胰岛素抵抗指数	6.52 \pm 0.93	6.13 \pm 1.08	5.38 \pm 0.81	4.12 \pm 0.68
空腹胰岛素(mU/L)	10.38 \pm 2.87	12.28 \pm 2.56	11.38 \pm 2.67	12.62 \pm 2.96
空腹血糖(mmol/L)	14.25 \pm 2.58	12.58 \pm 1.87	10.41 \pm 2.12	7.83 \pm 1.56
糖化血红蛋白(mmol/L)	12.12 \pm 0.41	10.18 \pm 0.38	8.17 \pm 0.55	6.58 \pm 0.35

表 2 手术前后患者瘦素与血清脂联素水平变化 ($n = 47$, mean \pm SD, μ g/mL)

观察指标	手术前	手术后3 mo	手术后6 mo	手术后12 mo
瘦素	4.31 \pm 7.08	4.05 \pm 6.18	3.78 \pm 8.59	3.03 \pm 6.11
脂联素	54.5 \pm 1.58	58.3 \pm 8.54	76.4 \pm 6.23	98.4 \pm 7.09

钟历勇得出胃转流术可使2型糖尿病患者的血糖水平降低,并且与体质量的降低无关,而是通过改善胰岛 β 细胞功能,增加内源性胰岛素分泌而实现的。同本文相符,但本文也讨论了患者体质量指数变化。

糖(fasting plasma glucose, FPG)的变化 所有患者均顺利完成手术,且没有发生任何有关的并发症,与手术前相比,患者的胰岛素抵抗指数、FPG水平均于术后3 mo下降,空腹胰岛素升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);术后6 mo与12 mo空腹胰岛素水平没有发生明显变化($P > 0.05$),胰岛素抵抗指数、FPG水平则继续降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);患者手术前后糖化血红蛋白变化明显,术后12 mo的水平达到6.58 mmol/L \pm 0.35 mmol/L,较为理想(表1)。

2.2 手术前后患者瘦素与血清脂联素水平变化 与术前相比,术后3 mo时患者的瘦素与血清脂联素水平的变化并不明显($P > 0.05$),术后6 mo瘦素水平降低,脂联素水平升高,与术前相比差异具有统计学意义($P < 0.05$),术后12 mo时二者的变化更为显著($P < 0.05$)(表2)。

2.3 手术前后患者BMI分析及病症改善相关性 术后6 mo采集入选患者的体质量数据, BMI 18.8-30.6 kg/m², 平均23.2 kg/m² \pm 2.5 kg/m², 同术前的平均BMI 20.2 kg/m² \pm 2.5 kg/m²相比,差异有统计学意义($t = 3.947$, $P = 0.018$)。随访对比发现患者术后的体质量均有不同程度缓解,同时患者糖尿病症状如多饮、多食、多尿均好转,因此说明患者体质量的增加同疾病改善具有相关性。

糖尿病在内科疾病的范畴中是非常多见的一种疾病,一般的治疗方式只是对患者的饮食进行控制、服用降低血糖的药物以及采用胰岛

素进行治疗等。患者的糖尿病主要是因为胰岛素的原因导致的,可能是胰岛素过少,也可能是附近的组织对胰岛素不敏感而使患者的血糖升高^[3]。此外还可能由于患者体内的胰岛素分泌水平出现问题,导致饮食后不能够分泌出足够的胰岛素而使血糖上升。糖尿病患者采用常规的治疗方式不能够确保治疗的效果,也不能确保由糖尿病引起的其他病症得到控制^[4]。胃转流手术的应用能够使患者的血糖得到有效降低,并且还可以避免肥胖症和糖耐量受损的患者转变为2型糖尿病,使患者发生并发症的几率与病死率得到大幅度的下降。近年来,很多医院都在采用胃转流手术对糖尿病患者进行治疗,并且取得了非常好的治疗效果^[5,6]。

在郭莹等^[7]的研究中,采用胃转流术治疗8例2型糖尿病合并胃肠道疾病的患者,对其BMI、糖负荷后2 h血浆C肽(2 h C肽)、空腹血浆C肽(空腹C肽)、糖负荷后2 h血浆胰岛素(2 h insulin, 2 h Ins)、空腹血浆胰岛素(fasting insulin, Fins)、糖负荷后2 h血糖(2 h plasma glucose, 2 h PG)与空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)在术前及术后1 wk、2 wk、1 mo、3 mo时的变化情况,糖尿病术后3 mo的转归情况与糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)在术前和术后3 mo的变化进行了分析研究。结果所有患者手术1 wk后2 h PG和FPG均降低,术后1 mo 2 h C肽、空腹C肽、2 h Ins、Fins均升高,术后HbA1c显著降低, BMI无显著变化,症状缓解者6例,有效者8例。说明胃转流术可使2型糖尿病患者的血糖水平降低,并且与体质量的降低无关,而是通过改善胰岛

采用胃转流术治疗糖尿病患者能够取得良好的临床疗效,可使其血糖水平与胰岛素抵抗指数降低,作用机制可能与瘦素和脂联素的表达有关。

■名词解释

胃肠激素: 内分泌细胞分泌的特殊化学物质。

β 细胞功能, 增加内源性胰岛素分泌而实现的。

本次研究结果显示, 与手术前相比, 患者的胰岛素抵抗指数、FPG水平均于术后3 mo下降, 空腹胰岛素升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 术后6 mo与12 mo空腹胰岛素水平未发生明显变化($P>0.05$), 胰岛素抵抗指数、FPG水平则继续降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与术前相比, 术后3 mo时患者的瘦素与血清脂联素水平的变化并不明显($P>0.05$), 术后6 mo瘦素水平降低, 脂联素水平升高, 与术前相比差异有统计学意义($P<0.05$), 术后12 mo时二者的变化更加显著($P<0.05$)。说明患者胰岛素水平上升可能是其血糖水平前期降低的原因, 而胰岛素抵抗减轻则是血糖水平后期下降的原因。胃肠道激素会影响胰腺分泌胰岛素的功能, 而胰腺的内分泌功能还可以受到生长抑制素、胃泌素、胰高血糖素等激素的调节^[8,9]。胃转流术后患者进食的食物能够直接进入近端空肠, 刺激抑胃肽和胰高血糖素对血糖含量变化的敏感度, 促进胰岛素样生长因素的上调, 从而调控血糖。脂细胞分泌的瘦素和脂联素的表达水平则与腹腔内脂肪水平关系密切, 瘦素抑制机体分泌胰岛素, 使其敏感指数降低, 脂联素可增强周围组织对胰岛素的敏感性, 所以胰岛素抵抗性的降低可能受到二者的表达水平的影响^[10-15]。

总之, 采用胃转流术治疗糖尿病患者能够取得良好的临床疗效, 可使其血糖水平与胰岛素抵抗指数降低, 作用机制可能与瘦素和脂联素的表达有关。

4 参考文献

- 1 陈守坤, 孔燕, 张蓬波, 魏华, 张秀忠, 任泽强. 胃转流术对2型糖尿病大鼠的降糖作用及对血清二肽基肽酶-4和胰高血糖素样肽-1的影响. 世界华人消化

- 杂志 2014; 22: 3281-3285
- 2 杨建江, 倪银星, 何洪波, 钟健, 赵志钢, 陈静, 孙芳, 郑洲, 宋媛媛, 闫振成, 童卫东, 祝之明. 腹腔镜Roux-en-Y胃转流术对2型糖尿病患者术后近期血压的影响. 第三军医大学学报 2013; 35: 828-831
- 3 雒洪志, 陈宏, 王尧, 邓辉洲, 郭志刚, 李继延. 腹腔镜Roux-en-Y胃空肠转流术对肥胖型2型糖尿病糖代谢的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2945-2949
- 4 邓治洲, 王烈, 林忆阳, 王瑜. 胃转流术对非肥胖型2型糖尿病的疗效观察及其对胰高血糖素样肽-1的影响. 中国普外基础与临床杂志 2009; 16: 466-469
- 5 苏德望, 杨春佳, 王跃生, 马淑霞, 王春敏. 胃转流术对2型糖尿病患者近期肠道菌群的影响. 中国微生态学杂志 2014; 26: 1146-1147
- 6 李心翔, 郑成竹, Raul J. 腹腔镜Roux-en-Y胃分流术治疗病态性肥胖合并2型糖尿病. 中华消化外科杂志 2008; 8: 24-26
- 7 郭莹, 闫文貌, 李有国, 白日星, 宋茂民, 钟历勇. 胃转流术对2型糖尿病患者糖代谢影响的初步观察: 八例临床资料分析及文献复习. 中国医师进修杂志 2011; 34: 6-9
- 8 贺志宽, 董文星, 孟继明, 陈健民. 腹腔镜下胃转流术治疗2型糖尿病的疗效分析及可行性研究. 医学与哲学 2013; 34: 56-58
- 9 Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2608-2615 [PMID: 15181031 DOI: 10.1210/jc.2004-0433]
- 10 温雨晴, 谭迎春, 吕嫩波, 张蓬波, 任泽强. 胃转流术对2型糖尿病大鼠胰腺胰岛素抵抗的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1431-1435
- 11 沈宏, 赵冬雨, 张宁. 胃转流术治疗2型糖尿病的疗效及影响疗效的相关因素. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 223-225
- 12 徐定银, 金凯, 戴华卫. 胃转流手术对2型糖尿病患者糖代谢的影响. 实用医学杂志 2011; 27: 795-797
- 13 董光龙, 徐晓. 胃转流术治疗2型糖尿病的机制. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 1247-1249
- 14 Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222: 339-350; discussion 350-352 [PMID: 7677463 DOI: 10.1097/0000658-199509000-00011]
- 15 吕强生, 程辉, 戴佳鸿. 胃转流术治疗2型糖尿病11例. 实用医学杂志 2010; 24: 277-278

■同行评价

本文对47例施行胃转流术的糖尿病患者开展手术对糖代谢影响临床研究, 发现胃转流术明显改善胰岛素抵抗及血糖水平, 效果可能与瘦素及脂联素水平变化有关, 具有一定的应用价值。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



胃癌术后脑膜转移1例

乔振国, 陈易, 汪立峰, 祝建红

乔振国, 陈易, 南通大学附属吴江医院消化内科 江苏省苏州市 215200

汪立峰, 南通大学附属吴江医院影像科 江苏省苏州市 215200

祝建红, 苏州大学附属第二医院消化内科 江苏省苏州市 215006

乔振国, 住院医师, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文收集病例资料及撰写主要由乔振国完成; 陈易与汪立峰查阅文献等共同参与完成; 祝建红审校。

通讯作者: 祝建红, 主治医师, 215006, 江苏省苏州市三香路1055号, 苏州大学附属第二医院消化内科。

zhujianhong1980@sina.com

电话: 0512-67784809

收稿日期: 2015-02-17 修回日期: 2015-03-09

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Meningeal metastasis of gastric cancer after surgery: A case report

Zhen-Guo Qiao, Yi Chen, Li-Feng Wang, Jian-Hong Zhu

Zhen-Guo Qiao, Yi Chen, Department of Gastroenterology, Affiliated Wujiang Hospital of Nantong University, Suzhou 215200, Jiangsu Province, China

Li-Feng Wang, Department of Radiology, Affiliated Wujiang Hospital of Nantong University, Suzhou 215200, Jiangsu Province, China

Jian-Hong Zhu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jian-Hong Zhu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, 1055 Sanxiang Road, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China. zhujianhong1980@sina.com

Received: 2015-02-17 Revised: 2015-03-09

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

The metastasis of gastric cancer is mainly seen in abdominal organs, and the central nervous system is infrequently affected. This paper

reports a case of meningeal metastasis of gastric cancer after surgery. We also discuss the clinical characteristics, treatment methods and prognosis of meningeal metastasis of gastric cancer after surgery.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Meningeal metastasis; Gastric cancer after surgery; Misdiagnosis

Qiao ZG, Chen Y, Wang LF, Zhu JH. Meningeal metastasis of gastric cancer after surgery: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2189-2192
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2189.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2189>

摘要

胃癌转移一般以腹腔脏器为主, 较少侵及中枢神经系统。本文报道了胃癌术后脑膜转移1例, 探讨了胃癌术后脑膜转移的临床特点、治疗方法及预后转归, 并重点探讨胃癌术后脑膜转移的诊断要点。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 脑膜转移; 胃癌术后; 误诊

核心提示: 胃癌术后脑膜转移常以神经系统症状起病, 临床表现缺乏特异性, 因此较易被误诊, 增强磁共振和脑脊液检查是检出该病较为敏感和有效的方法。及早明确诊断, 进行积极处理是该病的治疗基础。

乔振国, 陈易, 汪立峰, 祝建红. 胃癌术后脑膜转移1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2189-2192 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2189.asp>

■背景资料
胃癌术后脑膜转移临床罕见, 早期难发现, 容易误诊, 治疗效果及预后均极差。

■同行评议者
王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰腺外科(普外二科)

□ 研发前沿

脑膜癌病预后极差, 治疗效果不佳, 目前全身化疗、鞘内注射、局部放射治疗等均属姑息性治疗, 因此, 对该病的治疗尚需多方合作以积累更多资料及更深入的研究。

wjgnet.com/1009-3079/23/2189.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2189>

0 引言

胃癌转移途径以淋巴转移和腹腔种植转移为主, 本例患者胃癌术后2年余以头痛为主要症状起病, 通过脑脊液细胞学检查诊断脑膜转移, 期间多次行胸腹盆计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫+增强、胃镜及病理检查, 未见明显肿瘤复发或转移表现。为使临床医师拓宽思路, 减少误诊, 现将1例胃癌术后脑膜转移的临床资料分析报告如下。

1 病例报告

患者, 男性, 68岁, 2009-07因纳差、乏力和消瘦查胃镜示: 贲门癌, 胃窦黏膜隆起(图1A), 病理示: (贲门胃窦)腺癌(图2A)。遂于2009-07-30行“近端胃癌根治术+脾脏切除术”, 术中探及肿瘤侵及全层, 两切端未见癌累及, 淋巴结见癌转移(3/13), 另见癌结节, 术后病理示: 贲门中低分化腺癌。免疫组织化学染色结果: CK20、CK均(+), Ki-67约30%(+), CK7、Her-2、S-100、syn均(-)。手术过程顺利, 患者恢复良好。术后行FOLFOX方案(奥沙利铂+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙)静脉化疗6个周期, 过程顺利, 末次化疗时间为2010-01-07。后患者定期随访复查, 于2010-01-06、2010-03-10、2011-06-16查癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)分别为: 1.46、0.98、20.64 ng/mL。2011-06-16查胸腹盆CT平扫+增强示: 胃癌术后改变, 脾脏缺如, 肝右叶海面状血管瘤, 两肺未见明显异常; 胃镜示: 残胃吻合口炎。2011-08-29患者因“胃癌术后2年余, 头痛20余天”入院, 主要为双颞部及额部胀痛, 伴头晕、恶心呕吐, 曾有数次双眼外翻, 呼之不应发作, 无明显肢体抽搐及二便失禁, 并有纳差、乏力。体格检查: 生命体征平稳, 神志清楚, 颈项稍强直, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏, 四肢肌力5级, 双侧病理征未引出。辅助检查: CEA>100 ng/mL, 胸腹盆CT平扫+增强示: 胃癌术后改变, 考虑肝右叶血管瘤, 脾脏未见显示; 右上肺尖段钙化结节。胃镜示: 残胃吻合口炎(图1B), 胃镜病理示: (食道-胃吻合口黏膜)轻度慢性浅表性炎(图2B)。头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging,

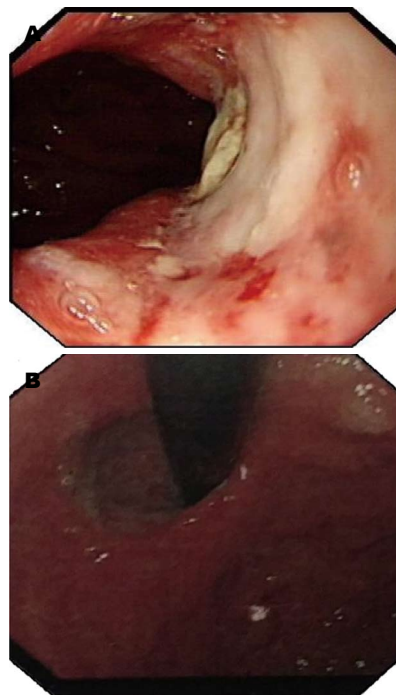


图1 患者胃镜检查结果。A: 发病初; B: 复查时。

MRI)+磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)+增强示: 脑积水, 双额叶小缺血灶(图3)。患者2011-09-01行腰椎穿刺, 测压>400 mmH₂O, 留10 mL脑脊液送检查, 脑脊液外观: 无色透明; 脑脊液潘氏试验: 阴性; 脑脊液糖半定量: (1-5滴)阳性; 脑脊液白细胞计数: $20 \times 10^6/L$, 脑脊液红细胞计数: $0 \times 10^6/L$; 脑脊液生化: 氯: 112.6 mmol/L; 蛋白: 0.38 g/L; 糖: 2.42 mmol/L; 腺苷脱氨酶: 1.1 U/L; 乳酸脱氢酶: 44 U/L。脑脊液脱落细胞检查: 见核大异型细胞(图4)。临床诊断: 胃癌术后脑膜转移, 予加强脱水降颅压, 对症止痛支持治疗, 患者病情进展迅速, 于2011-09-02出现昏迷, 家属放弃进一步诊治, 自动出院, 患者于2011-09-03死亡。

2 讨论

脑膜转移癌又称脑膜癌病(meningeal carcinomatosis, MC), 是恶性肿瘤由原发病灶向颅内转移, 侵犯脑膜从而发生的一种严重病变, 是恶性肿瘤致死的重要原因之一。MC绝大多数为颅外恶性肿瘤转移所致, 其中以乳腺癌、肺癌、恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤居多。胃癌脑膜癌病较少见, 约占全部MC的0.19%左右^[1]。MC的主要症状有头痛、恶心呕吐、脑膜刺激征等, 由于其临床表现缺乏

□ 相关报道

胃癌术后脑膜转移罕见, 国内外公开报道少, 报道的焦点主要是脑膜癌病的诊断与鉴别诊断要点。

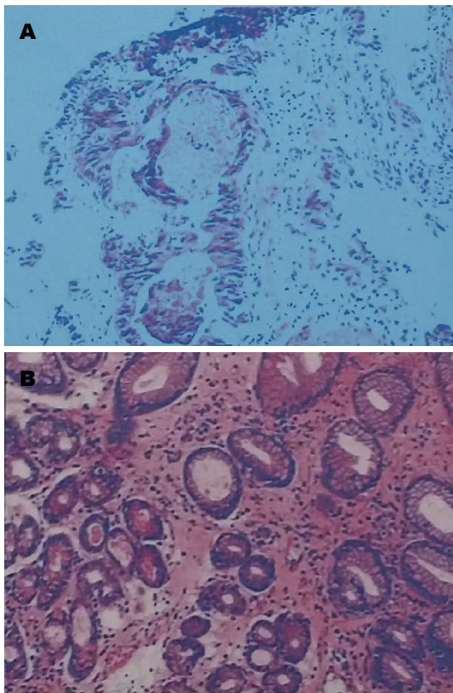


图 2 患者病理检查结果(HE × 200). A: 发病初; B: 复查时.

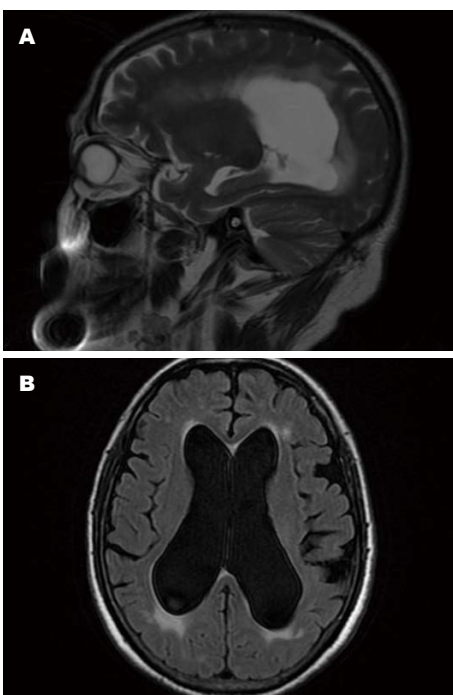


图 3 头颅磁共振成像提示脑积水. A: 矢状面; B: 横断面.

特异性, 因此极易被误诊. 另一方面, MC未形成实体肿瘤, 故患者常缺乏定位体征, 且常规影像学检查如脑CT及MRI平扫多正常, 增强MRI是检出MC较为敏感和有效的方法^[2], 本例患者头颅MRI检查提示脑积水, 对该病的诊断有一定价值. 脑脊液检查是诊断MC的常用手段^[3], 大部分患者脑脊液压力升高, 本

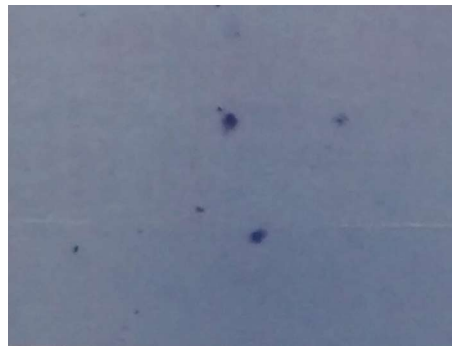


图 4 脑脊液脱落细胞检查. 检查出核大异型细胞.

例患者测压>400 mmH₂O, 而脑脊液细胞学检查对该病诊断往往起到关键作用, Collie等^[4]报道41例脑膜转移瘤中常规脑脊液细胞学检查的阳性率为85%, 本例患者脑脊液脱落细胞检查找到核大异型细胞, 为诊断提供了重要依据. 胃癌转移途径以淋巴转移和腹腔种植转移为主, 血行转移较为少见. 其中淋巴转移通常按淋巴引流顺序, 即由近及远, 由浅及深的规律转移, 故胃癌转移一般以腹腔脏器为主, 较少侵及中枢神经系统^[3]. 本例患者胃癌术后2年余以MC的主要症状起病, 通过脑脊液细胞学检查诊断脑膜转移, 期间多次行胸腹盆CT平扫+增强、胃镜及病理检查, 未见明显肿瘤复发或转移表现, 在临床上极为罕见. 但该患者2011-06-16、2011-09-01日查CEA分别为: 20.64 ng/mL、>100 ng/mL, 较前进行性升高, 高度提示可能病情进展. MC预后极差, 治疗效果不佳, 目前的治疗方法属姑息性, 包括全身化疗、鞘内注射、局部放射治疗等. 多数患者经过治疗后可改善神经系统症状、提高生活质量^[5]. 本例患者确诊后病情迅速恶化, 短期出现昏迷、死亡. 因此, 对于消化系肿瘤患者, 如出现不明原因的头痛、呕吐、眼底水肿、癫痫发作、视力丧失、听力及前庭功能障碍、四肢无力、偏瘫、大小便失禁等症状, 颅脑CT或MRI未见明显占位, 且排除颅内原发疾病、中枢神经系统感染时, 即使患者无原发肿瘤症状且未见明显腹腔转移, 亦应高度警惕MC可能. 尽早行头颅MRI增强或腰椎穿刺检查, 及时明确诊断并予相应治疗, 以期改善患者症状, 延长生存期.

3 参考文献

- Giglio P, Weinberg JS, Forman AD, Wolff R,

创新点

本例患者胃癌术后2年余以脑膜癌病起病, 期间定期体检未见明显肿瘤复发或转移表现. 临床医师应加强对该疾病的认识, 重视相关检查的诊断价值.

应用要点

对于消化系肿瘤患者, 如出现不明原因的神经系统症状, 临床医师应警惕脑膜癌病可能. 尽早行相应检查, 及时明确诊断并予积极治疗, 以期改善患者预后.

□ 同行评价

本文报道了1例胃癌术后脑膜转移的病例, 对指导临床工作具有重要的参考意义.

- 2 Groves MD. Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. *Cancer* 2005; 103: 2355-2362 [PMID: 15856426 DOI: 10.1002/cncr.21082]
- 3 汪若弟, 毛明伟. 脑膜转移瘤的磁共振成像表现及诊断价值. *中华肿瘤杂志* 1998; 20: 443-444
- 4 Oh SY, Lee SJ, Lee J, Lee S, Kim SH, Kwon HC, Lee GW, Kang JH, Hwang IG, Jang JS, Lim HY, Park YS, Kang WK, Kim HJ. Gastric leptomeningeal carcinomatosis: multi-center retrospective analysis of 54 cases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5086-5090 [PMID: 19860003 DOI: 10.3748/wjg.15.5086]
- 5 Collie DA, Brush JP, Lammie GA, Grant R, Kunkler I, Leonard R, Gregor A, Sellar RJ. Imaging features of leptomeningeal metastases. *Clin Radiol* 1999; 54: 765-771 [PMID: 10580769 DOI: 10.1016/S0009-9260(99)91181-9]
- 5 李宏亮, 严研, 李刚, 周立庆, 杨爱民. 实体瘤脑膜转移的放射治疗. *现代肿瘤医学* 2010; 18: 1514-1515

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 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.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由507位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。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。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文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, 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)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 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

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

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,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 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,*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,℃),*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},*Vd*,*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 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6℃±1.2℃,45.6岁±24岁,56.4 d±0.5 d,3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg),RBC数用1×10¹²/L,WBC数用1×10⁹/L,WBC构成比用0.00表示,Hb用g/L。*M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示,不明确者用g/L表示。1 M硫酸,改为1 mol/L硫酸,1 N硫酸,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;胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、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;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。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值的文句中,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,15 d;15克,15 g;10%福尔马林,40 g/L甲醛;95%酒精,950 mL/L乙醇;5%CO₂,50 mL/L CO₂;1:1 000肾上腺素,1 g/L肾

上腺素;胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg,改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g;10%葡萄糖改为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)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 (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 $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值,则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$;第三套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995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g,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。末尾数字,小于5则舍,大于5则进,如恰等于5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可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1486800.475 65。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 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容,鲜明而有特色,阿拉伯数字不宜开头,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,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。作者标准为: (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,并对文章的重要的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, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中。作者署名的次序按贡献大小排列,多作者时姓名间用逗号,如是单名,则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格)。《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。世界华人消化杂志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

□ 《世界华人消化杂志》编辑部, 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: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

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 同行评议者 为了确保刊出文章的质量,本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略,将同行评议者姓名、职称、机构的名称与文章一同在脚注出版。格式如:房静远,教授,上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

3.8 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

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

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

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: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

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

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

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. wejd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(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, 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, 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、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(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 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: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 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。

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……,潘伯荣等^[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: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: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。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如

E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要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,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 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、职称、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。

6.2 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,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、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、作者符合要点承诺书、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;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《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: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

陈光 教授

吉林大学第一医院消化器官外科

陈海龙 教授

大连医科大学附属第一医院院办

陈进宏 副主任医师

复旦大学附属华山医院外科

陈卫昌 教授

苏州大学附属第一医院消化内科

陈泽雄 主任医师

中山大学附属第一医院中医科

程树群 教授

中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

程英升 教授

上海交通大学附属第六人民医院放射科

戴菲 副主任医师

西安交通大学医学院第二附属医院

邓庆 副研究员

上海人类基因组研究中心功能基因组部

杜雅菊 教授

哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

高泽立 副教授

周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

郭炜 教授

河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

郭永红 副主任医师

西安交通大学医学院第二附属医院感染科

英卫东 教授

安徽省立医院肝脏外科

江建新 副主任医师

贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师

青岛市市立医院消化科

靳雁 副主任护师

中国人民解放军第四军医大学西京医院消化一科

李勇 教授

上海中医药大学附属市中医医院消化科

梁国刚 教授

大连医科大学附属第一医院

王学美 研究员

北京大学第一医院中西医结合研究室

王铮 副研究员

西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病肝胆外科

吴建兵 教授

南昌大学第二附属医院肿瘤科

杨江华 副教授

皖南医学院弋矶山医院感染科

张力为 主任医师

新疆医科大学第一附属医院胸外科

张明辉 副主任医师

河北医科大学第一医院肝病中心(传染病)

张倜 主任医师

天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

张宗明 教授

清华大学第一附属医院消化医学中心

赵铁建 教授

广西中医药大学基础医学院生理学教研室

郑鹏远 教授

郑州大学第二附属医院消化科

庄林 主任医师

昆明市第三人民医院肝病科

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:

2012年1月





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, 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

