

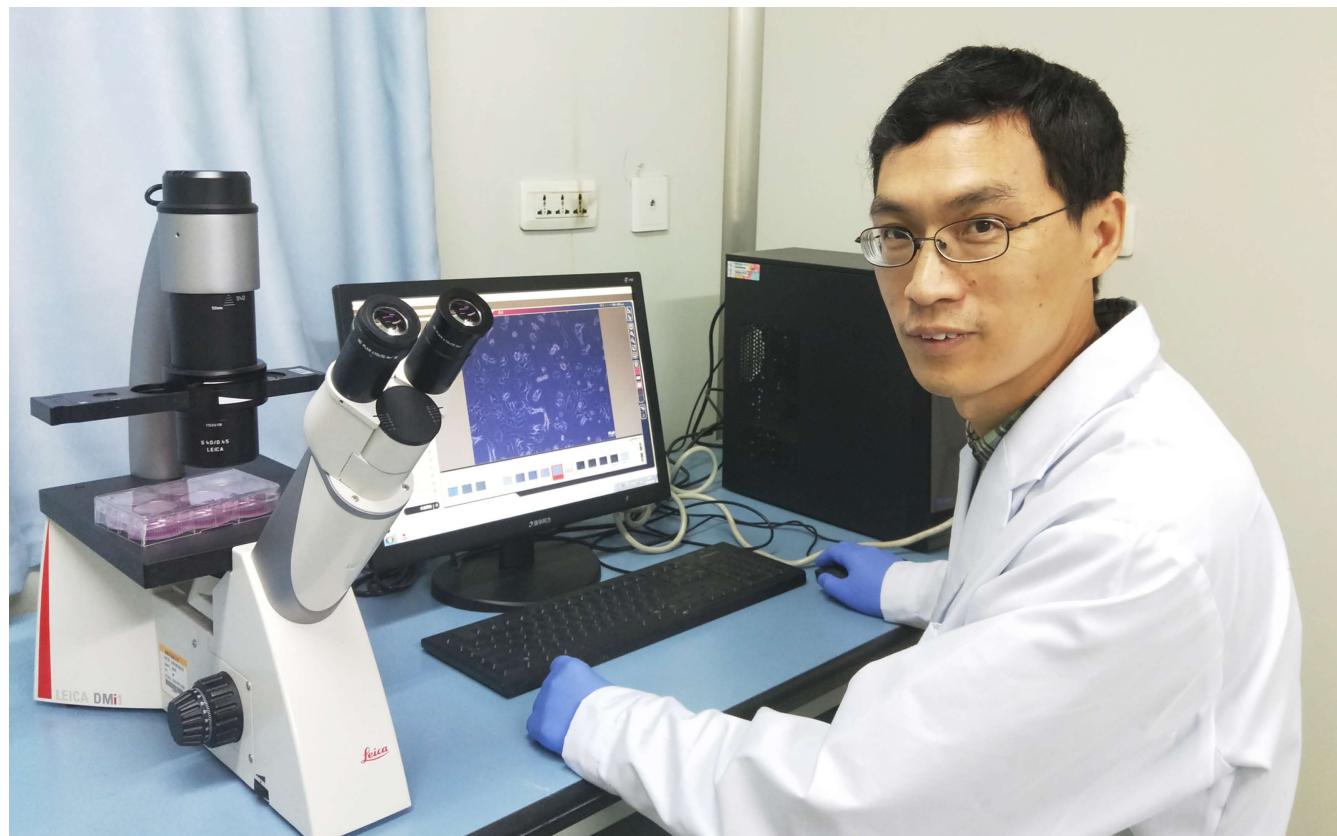
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志<sup>®</sup>

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018年2月28日 第26卷 第6期 (Volume 26 Number 6)



6/2018

ISSN 1009-3079



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

### 临床研究

353 大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案根除幽门螺杆菌

高采平, 肖迅, 刘培曦, 周洲, 李良平, 韩盛奎

360 纳洛酮在急性酒精中毒患者中的临床效果观察及对胃黏膜炎性细胞因子的影响研究

焦方刚

365 比较不同评分模型对酒精相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的评估

席蓉蓉, 韩涛, 吕佳昱, 蔡均均

373 双歧杆菌四联活菌片对轻中度溃疡性结肠炎患者Mayo评分及hs-CRP、IL-4、IL-8的影响

张杰

### 文献综述

378 黄芩昔治疗原发性肝癌的研究进展

向东, 杨金玉, 张程亮, 刘东

### 临床实践

384 幽门螺杆菌感染相关慢性胃病患者血清MTL与胃泌素及胃蛋白酶原含量水平表达差异性

张明龙, 詹雅珍

389 Tei指数监测肝硬化患者心得安治疗前后的左心功能状态

冯泽阳, 王文婷

394 勐海县少数民族上消化道疾病流行病学分析

朱励, 朱金水, 雷蜀云, 高春艳, 李耀红

401 介入治疗老年胰源性门脉高压症患者并发消化道出血的临床价值

王晓伟

406 丘脑出血患者应用谷氨酰胺联合泮托拉唑的治疗方案对预防应激性溃疡发生及其预后的影响

林松, 凌晖, 雒仁奎, 徐将荣

## 消 息

- |     |                  |
|-----|------------------|
| 359 | 《世界华人消化杂志》参考文献要求 |
| 372 | 《世界华人消化杂志》正文要求   |
| 383 | 《世界华人消化杂志》外文字符标准 |
| 388 | 《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, 唐勇, 研究员, 博士生导师, 610072, 四川省成都市十二桥路37号, 成都中医药大学中医药创新研究院. 现任成都中医药大学首批讲席教授, 四川省青年科技创新研究团队带头人, 四川省学术和技术带头人. 担任《世界华人消化杂志》、*Purinergic Signalling*、*Neuroscience Bulletin*、《上海针灸杂志》、*World Journal of Acupuncture-Moxibustion*杂志编委. 先后主持国家重点基础研究发展计划(973计划)课题、国家自然科学基金重大研究计划课题、中德科学中心国际合作项目等国家级课题, 连续组织两届中德“嘌呤信号-疼痛-针灸”双边研讨会(2012, 成都; 2017, 莱比锡), 推动嘌呤信号研究领域的国际发展.

## 本期责任人

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

# 世界华人消化杂志

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(旬刊)  
创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2018-02-28  
原刊名 新消化病学杂志

## 期刊名称

世界华人消化杂志

## 国际标准连续出版物号

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

## 主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科  
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科  
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科  
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科  
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科  
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科  
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

## 编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

## 编辑部

马亚娟, 主任  
《世界华人消化杂志》编辑部  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: wcj@wjgnet.com  
<http://www.wjgnet.com>

## 出版

百世登出版集团有限公司  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com  
<http://www.wjgnet.com>

## 制作

北京百世登生物科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: 010-85381892  
传真: 010-85381893

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

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

## 特别声明

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

## 定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**CLINICAL RESEARCH**

- 353 High-dose amoxicillin/esomeprazole dual therapy as a first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication  
*Gao CP, Xiao X, Liu PX, Zhou Z, Li LP, Han SX*
- 360 Naloxone for treatment of patients with acute alcoholism: Efficacy and effect on inflammatory cytokines in gastric mucosa  
*Jiao FG*
- 365 Comparison of five different scoring models for predicting short-term mortality in patients with alcohol-related acute-on-chronic liver failure  
*Xi RR, Han T, Lv JY, Cai JJ*
- 373 Effect of *Bifidobacterium* quadruple live bacteria on Mayo score and serum levels of hs-CRP, IL-4, and IL-8 in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis  
*Zhang J*

**REVIEW**

- 378 Research progress on baicalin in treatment of hepatocellular carcinoma  
*Xiang D, Yang JY, Zhang CL, Liu D*

**CLINICAL PRACTICE**

- 384 Different serum motilin, gastrin, and pepsinogen levels in patients with different chronic gastric diseases associated with *H. pylori* infection  
*Zhang ML, Zhan YZ*
- 389 Tei index for monitoring changes in left heart function in patients with cirrhosis before and after propranolol treatment  
*Feng ZY, Wang WT*
- 394 Epidemiological analysis of upper gastrointestinal diseases in people of China's ethnic minorities in Menghai County  
*Zhu L, Zhu JS, Lei SY, Gao CY, Li YH*
- 401 Clinical value of interventional treatment in pancreatogenic portal hypertension complicated by gastrointestinal bleeding in elderly patients  
*Wang XW*
- 406 Glutamine combined with pantoprazole for prevention of stress ulcer in patients with thalamic hemorrhage: Impact on prognosis  
*Lin S, Ling H, Luo RX, Xu JR*

## Contents

World Chinese Journal of Digestology  
Volume 26 Number 6 February 28, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yong Tang, Researcher, Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 28, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: wcd@wjgnet.com  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

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

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

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

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

# 大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案根除幽门螺杆菌

高采平, 肖迅, 刘培曦, 周洲, 李良平, 韩盛玺

高采平, 肖迅, 刘培曦, 周洲, 李良平, 韩盛玺, 电子科技大学医学院附属四川省人民医院消化科 四川省成都市 610072

高采平, 副主任医师, 主要从事幽门螺杆菌感染相关疾病的研究.

基金项目: 四川省科技厅基本科研项目, No. 2017YSKY0001; 四川省人民医院临床研究与转化基金, No. 2016LY06.

作者贡献分布: 此课题由高采平、李良平及韩盛玺设计; 研究过程由高采平、肖迅、刘培曦、周洲、李良平及韩盛玺操作完成; 数据分析由周洲完成; 本论文写作由高采平与周洲完成.

通讯作者: 高采平, 副主任医师, 610072, 四川省成都市一环路西二段32号, 电子科技大学医学院附属四川省人民医院消化科.  
gaocaiping@med.uestc.edu.cn  
电话: 028-87394213

收稿日期: 2018-01-03  
修回日期: 2018-01-15  
接受日期: 2018-01-22  
在线出版日期: 2018-02-28

Accepted: 2018-01-22

Published online: 2018-02-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the clinical efficacy and safety of high-dose amoxicillin/esomeprazole dual therapy as a first-line therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication.

### METHODS

One hundred and forty-two subjects infected with *H. pylori* and naive to treatment were randomly assigned to receive either 14-d high-dose amoxicillin/esomeprazole dual therapy (esomeprazole 20 mg and amoxicillin 0.75 g, four times a day; EA group) or bismuth-based quadruple therapy [esomeprazole 20 mg, bismuth potassium citrate 220 mg (elemental bismuth), amoxicillin 1 g, and clarithromycin 0.5 g, twice a day; EBAC group]. Six weeks after treatment, *H. pylori* eradication was assessed by using the urea breath test (<sup>13</sup>C or <sup>14</sup>C).

### RESULTS

A total of 131 subjects completed this clinical trial. *H. pylori* eradication rates by intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analysis in the EA group were 82.9% and 89.2%, respectively, and those in the EBAC group were 86.1% and 93.9%, respectively. No significant difference was found in *H. pylori* eradication rates by both ITT and PP analysis ( $P > 0.05$ ). The incidence of side effects by PP analysis in the EBAC group was significantly higher than that in the EA group (15.2% vs 3.1%,  $P < 0.05$ ). All the side effects disappeared after discontinuing the drugs.

### CONCLUSION

High-dose amoxicillin/esomeprazole dual therapy can be used as an effective and safe first-line therapy for

## High-dose amoxicillin/ esomeprazole dual therapy as a first-line therapy for *Helicobacter* *pylori* eradication

Cai-Ping Gao, Xun Xiao, Pei-Xi Liu, Zhou Zhou, Liang-Ping Li,  
Sheng-Xi Han

Cai-Ping Gao, Xun Xiao, Pei-Xi Liu, Zhou Zhou, Liang-Ping Li,  
Sheng-Xi Han, Department of Gastroenterology, Sichuan Provincial  
People's Hospital, University of Electronic Science and Technology,  
Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: Sichuan Provincial Science and Technology Department,  
No. 2017YSKY0001; Sichuan Provincial People's Hospital, No.  
2016LY06.

Correspondence to: Cai-Ping Gao, Associate Chief Physician,  
Department of Gastroenterology, Sichuan Provincial People's  
Hospital, University of Electronic Science and Technology, Chengdu  
610072, Sichuan Province, China. gaocaiping@med.uestc.edu.cn

Received: 2018-01-03

Revised: 2018-01-15

*H. pylori* infection.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Treatment; Amoxicillin; Clinical research; Dual therapy

Gao CP, Xiao X, Liu PX, Zhou Z, Li LP, Han SX. High-dose amoxicillin/esomeprazole dual therapy as a first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(6): 353-359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/353.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v26.i6.353>

## 摘要

### 目的

评估大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染初次治疗患者中的疗效及安全性。

### 方法

142例*H. pylori*感染的初次治疗患者随机进入大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案(EA)组(埃索美拉唑20 mg *qid*+阿莫西林0.75 g *qid*, 疗程14 d)和铋剂四联方案(EBAC)组(埃索美拉唑20 mg *bid*+枸橼酸铋钾220 mg *bid*+阿莫西林1.0 g *bid*+克拉霉素0.5 g *bid*, 疗程14 d), 治疗结束后6 wk复查尿素呼气试验, 判断*H. pylori*根除疗效。

### 结果

共131例患者完成研究, EA组按意向治疗(intention-to-treat, ITT)与按方案(per-protocol, PP)分析*H. pylori*根除率分别为82.9%和89.2%, EBAC组分别为86.1%和93.9%, 两组根除率的ITT、PP分析差异均无统计学意义( $P>0.05$ ). 按PP分析, EBAC组不良反应发生率明显高于EA组(15.2% vs 3.1%,  $P<0.05$ ).

### 结论

大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案可作为安全、有效的*H. pylori*感染初次治疗方案。

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

关键词: 幽门螺杆菌; 治疗; 阿莫西林; 临床研究; 二联方案

**核心提要:** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的耐药率不断增加, 治疗越来越困难。治疗*H. pylori*的常用抗生素中, 只有阿莫西林的原发耐药率和继发耐药率都低。本研究证实大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案可作为安全、有效的*H. pylori*感染初次治疗方案。

高采平, 肖迅, 刘培曦, 周洲, 李良平, 韩盛玺. 大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案根除幽门螺杆菌. 世界华人消化杂志 2018; 26(6): 353-359  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/353.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v26.i6.353>

## 0 引言

我国是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的高发地区<sup>[1]</sup>。目前国内多个关于*H. pylori*感染的共识意见均认为不管有无症状和并发症, *H. pylori*胃炎是一种感染性疾病, 根除*H. pylori*可作为预防胃癌的一级措施, 证实有*H. pylori*感染应考虑根除治疗<sup>[2-5]</sup>。然而, 由于*H. pylori*对克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑等抗生素的耐药率不断增加, 由质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)联合两种抗生素组成的三联方案对*H. pylori*的根除率越来越低<sup>[1,2,4-6]</sup>。如何克服*H. pylori*耐药、提高根除率已成为国内外研究热点。

治疗*H. pylori*的常用抗生素中, 只有阿莫西林的原发耐药率和继发耐药率都非常低<sup>[7,8]</sup>。而且越来越多的研究发现增加阿莫西林和PPI的剂量及给药频率可以提高阿莫西林/PPI二联方案的疗效<sup>[9-16]</sup>。一项Meta分析<sup>[17]</sup>显示, 在*H. pylori*根除失败的患者中, 采用大剂量阿莫西林/PPI二联方案, *H. pylori*根除率及安全性与目前国内指南推荐的补救治疗方案相当。然而, 关于大剂量阿莫西林/PPI二联方案在*H. pylori*初次治疗患者中的疗效及安全性的临床研究很少, 尤其是与我国指南推荐的铋剂四联方案对比, 尚未见报道。因此, 本研究旨在通过比较大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案与铋剂四联方案作为根除*H. pylori*感染一线治疗的安全性及有效性, 以期为*H. pylori*感染初次治疗的患者选择安全有效的根除方案提供更多的选择。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般情况: 选取2015-11/2017-05电子科技大学医学院附属四川省人民医院消化内科门诊就诊的*H. pylori*感染初次治疗患者, 共计142例患者入选, 随机进入EA组和EBAC组。EA组70例, 其中男性36例, 女性34例, 年龄19-80岁, 平均年龄50.1岁±13.5岁, 慢性胃炎44例、消化性溃疡13例、体检发现*H. pylori*感染要求治疗13例; EBAC组72例, 其中男33例, 女39例, 年龄23-72岁, 平均年龄48.8岁±11.4岁, 慢性胃炎48例、消化性溃疡15例、体检发现*H. pylori*感染要求治疗9例。两组患者的性别、年龄、疾病组成差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

1.1.2 入选和排除标准: 入选标准: <sup>13</sup>C-尿素呼气试验

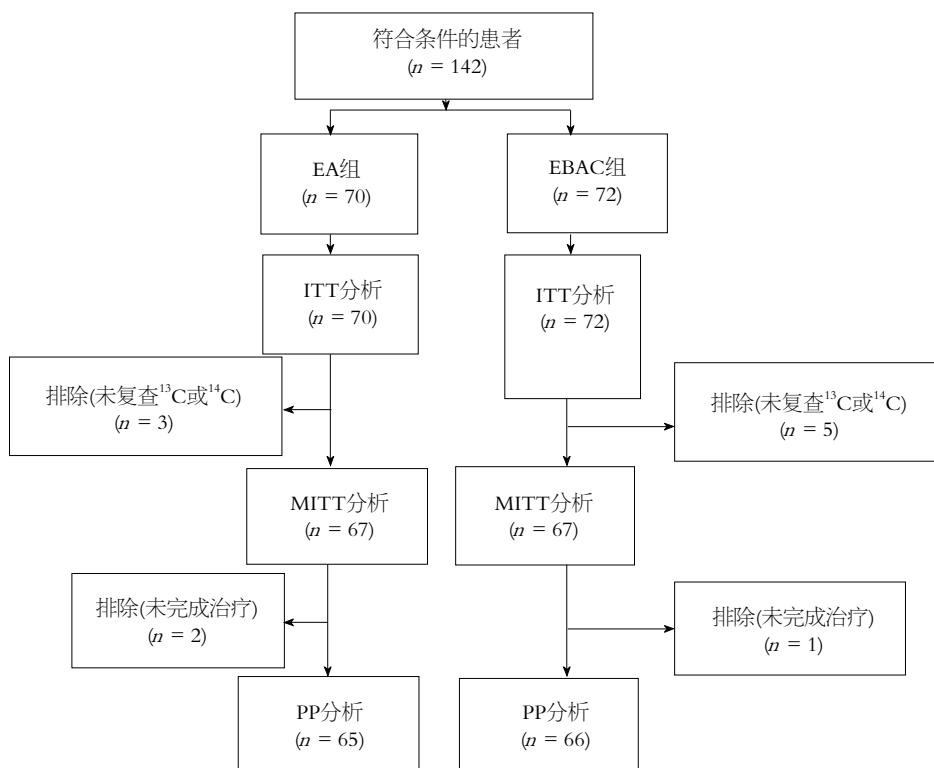


图 1 研究和分析的流程图. ITT: 意向治疗分析; MITT: 改良ITT; PP: 按方案分析.

(<sup>13</sup>C-UBT)或<sup>14</sup>C-尿素呼气试验(<sup>14</sup>C-UBT)阳性, 或者患者接受胃镜和病理检查, 病理诊断*H. pylori*感染. 排除标准: 年龄<18岁, 怀孕、哺乳、严重的伴随疾病、恶性肿瘤、研究药物过敏、严重的溃疡出血或穿孔、上消化道手术病史、既往抗*H. pylori*治疗、4 wk内服用过PPI或者抗生素. 本研究方案经电子科技大学医学院附属四川省人民医院伦理委员会批准, 所有入选者均签署知情同意书.

**1.2 方法** 患者入选后随机进入大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案(EA)组和铋剂四联方案(EBAC)组. EA组: 埃索美拉唑(阿斯利康制药有限公司)20 mg qid+阿莫西林(昆明贝克诺顿制药有限公司)0.75 g qid, 疗程14 d; EBAC组: 埃索美拉唑20 mg bid+枸橼酸铋钾(丽珠集团丽珠制药厂)220 mg bid+阿莫西林1.0 g bid+克拉霉素(上海雅培制药有限公司)0.5 g bid, 疗程14 d. 治疗过程中, 通过服药小卡片和电话提醒患者药物服用方法.

**1.3 疗效评价** 治疗期间随访所有患者, 并记录患者发生不良反应的情况. 两组患者均在治疗结束6 wk后复查<sup>13</sup>C-UBT或<sup>14</sup>C-UBT, 结果阳性者判断为*H. pylori*根除失败, 阴性者根除成功<sup>[18]</sup>.

**统计学处理** 应用SPSS21.0统计软件, *H. pylori*根除率分别以按意向治疗(intention-to-treat, ITT)分析和改良ITT(MITT)分析(对接受治疗并在治疗结束6 wk

后复查<sup>13</sup>C-UBT或<sup>14</sup>C-UBT的患者进行分析)以及按方案(per-protocol, PP)分析表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 治疗效果** 142例患者中, 共有11例患者未完成治疗方案, 其中EA组3例失访, 2例因过敏性皮疹退出试验, EBAC组5例失访, 1例因腹痛退出试验, 实际完成131例(92.3%). EA组、EBAC组分别有58、62例成功根除*H. pylori*(图1). 两组ITT、MITT和PP根除率差异均无统计学意义(ITT: 82.9% vs 86.1%,  $P>0.05$ ; MITT: 86.6% vs 92.5%,  $P>0.05$ ; PP: 89.2% vs 93.9%,  $P>0.05$ )(表2).

**2.2 不良反应** EA组仅有2例患者在治疗过程中出现不良反应, 均为过敏性皮疹, EBAC组有10例患者出现不良反应, 其中恶心、纳差4例, 失眠1例, 头痛1例, 腹痛1例, 味觉改变3例, 其余患者未诉任何不适. EA组、EBAC组按PP分析的不良反应发生率分别为3.1%(2/65)和15.2%(10/66), EBAC组的不良反应发生率显著高于EA组( $P<0.05$ ). 所有患者的不良反应在停药后均消失, 无严重不良反应发生.

## 3 讨论

这是一项在*H. pylori*感染初次治疗的患者中, 大剂量

表 1 两组患者一般资料的比较

项目	EA组	EBAC组	$\chi^2$ 值	P值
性别			0.445	0.615
男	36	33		
女	34	39		
疾病			1.024	0.607
慢性胃炎	44	48		
消化性溃疡	13	15		
体检	13	9		

EA组: 阿莫西林/埃索美拉唑二联方案组; EBAC组: (埃索美拉唑20 mg *qid* + 阿莫西林0.75 g *qid*, 疗程14 d)和铋剂四联方案组.

表 2 两组幽门螺杆菌根除率的比较

分组	纳入例数	未复查例数	完成例数	根除例数	ITT根除率(%)	MITT根除率(%)	PP根除率(%)
EA组	70	3	65	58	82.9	86.6	89.2
EBAC组	72	5	66	62	86.1	92.5	93.9
$\chi^2$ 值				0.287	1.276	0.944	
P值				0.381	0.199	0.257	

EA组: 阿莫西林/埃索美拉唑二联方案组; EBAC组: (埃索美拉唑20 mg *qid* + 阿莫西林0.75 g *qid*, 疗程14 d)和铋剂四联方案组; ITT: 意向治疗分析; MITT: 改良ITT; PP: 按方案分析.

阿莫西林/埃索美拉唑二联方案与铋剂四联方案对比的随机对照临床研究. 我国2012年《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》与2016年《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》均推荐以铋剂和PPI为基础联合两种抗生素的铋剂四联方案用于*H. pylori*的根除治疗<sup>[5,19]</sup>. 本研究共纳入142例*H. pylori*感染初次治疗的患者, 随机分为EA组和EBAC组, 比较两组根除*H. pylori*的有效性和安全性. EA组的PP根除率89.2%, EBAC组93.9%, 两种疗法的根除率(ITT、PP)差异无统计学意义(表2).

阿莫西林/PPI二联方案根除*H. pylori*的疗效存在明显争议. 一方面, 一些研究者采用标准剂量的阿莫西林(1 g/次) 和PPI每日两次给药方案, 发现该方案的*H. pylori*根除率多在40%-80%<sup>[20-34]</sup>. 参照Graham等<sup>[35]</sup>提出的*H. pylori*根除方案评定标准: A级的根除率>95%; B级的根除率为90%-94%; C级的根除率为85%-89%; D级的根除率为81%-84%; E级的根除率≤80%. 这些方案的*H. pylori*根除率多为E级, 不可接受. 另一方面, 缩短给药时间间隔、增加阿莫西林和PPI剂量的大剂量阿莫西林/PPI二联方案有较好的*H. pylori*根除率<sup>[9-16]</sup>. 比如, 在1995年德国的一项随机、多中心、双盲临床研究<sup>[9]</sup>就发现一日三次(*tid*)给予奥美拉唑40 mg联合阿莫西林0.75 g *tid*方案, *H. pylori*根除率

91%, 为B级. 2007年日本的研究<sup>[10]</sup>发现, 对于克拉霉素耐药的*H. pylori*感染患者, 在胃内pH>5时, 给予阿莫西林0.5 g *qid*的二联方案根除率95.5%, 为A级. 2015年, 台湾的一项随机多中心临床研究<sup>[15]</sup>显示雷贝拉唑10 mg *qid*、阿莫西林0.75 g *qid*方案, *H. pylori*根除率达到95%, 为A级, 疗效优于序贯治疗和含左氧氟沙星的三联方案. 本研究中, EA组的PP根除率89.2%, 为C级, 属于可以接受的治疗方案, 与其他关于大剂量阿莫西林/PPI二联方案研究结论一致<sup>[9-16]</sup>.

大剂量阿莫西林/PPI二联方案能够获得满意的*H. pylori*根除率可能与以下因素有关: (1)阿莫西林的有效血药浓度增加. 阿莫西林是时间依赖性抗生素, 给药后被快速吸收入血, 并在6-8 h后被排除体外<sup>[10]</sup>. 因此, 与每日两次给予1 g阿莫西林的方案相比, 间隔6-8 h给予0.50-0.75 g阿莫西林的方案可能维持更好的阿莫西林血药浓度; (2)胃内pH值增加. 在胃内pH值>6的环境中阿莫西林抗菌活性才稳定<sup>[36]</sup>. 胃内pH值与PPI服用剂量和时间间隔相关, 还受药物代谢基因CYP2C19基因型影响, 快代谢型患者PPI血药浓度下降快. Sahara等<sup>[37]</sup>研究显示无论CYP2C19基因型如何, 埃索美拉唑20 mg *qid*给药均能维持胃内pH多数时间在6以上; (3)*H. pylori*对治疗方案中的抗生素耐药是治疗失败的主要原因. 国内外研究均提示*H. pylori*对阿莫

西林的原发耐药率及继发耐药率都低<sup>[7,8]</sup>, (4) 患者依从性好, 本研究中通过服药小卡片和电话提醒患者, 避免漏服药物; 而且与铋剂四联方案对比, EA组患者服药过程中药物不良反应少可增加患者的依从性。

Gao等<sup>[17]</sup>的Meta分析发现在*H. pylori*根除治疗失败的患者中, 大剂量阿莫西林/PPI二联方案[每日3-4次给予PPI和阿莫西林( $\geq 2.0 \text{ g/d}$ , 14 d)]的安全性与指南推荐的补救方案疗效相当。该研究中, 我们发现EA组的不良反应的发生率明显低于EBAC组。EA组的主要不良反应是过敏性皮疹, 考虑与阿莫西林过敏有关, 停药后皮疹消失。阿莫西林为青霉素类药物, 安全性较好, 过敏反应是其最常见的严重不良反应, 少数患者可能出现肾功能损害<sup>[38]</sup>。EBAC组的不良反应较EA组明显, 包括恶心、纳差、失眠、头痛、腹痛和味觉改变, 可能与该方案中药物成分较EA组复杂, 增加了克拉霉素和铋剂有关。克拉霉素的不良反应主要包括过敏反应、恶心呕吐、头痛、心律失常、肝功异常、失眠等; 铋剂有关的不良反应以胃肠道系统最常见, 如恶心、呕吐、口腔异味、腹泻、腹痛、黑便、便秘等。这些不良反应大多轻微、短暂, 停药后消失<sup>[39,40]</sup>。

本研究存在以下问题: (1)部分患者青霉素皮肤实验阴性, 但用药后出现过敏性皮疹, 考虑与阿莫西林引起的IV型迟发型过敏反应有关<sup>[38]</sup>, 临床应用含阿莫西林的根除方案应在用药过程中注意观察; (2)本研究中所有患者在用药前未进行*H. pylori*培养和药物敏感性实验, 主要因为在我国大多数地区*H. pylori*对阿莫西林的耐药率低<sup>[7,8]</sup>, 同时含克拉霉素的铋剂四联方案可部分克服克拉霉素耐药获得满意的根除率<sup>[39,40]</sup>; 我国《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》也不推荐在*H. pylori*感染初次治疗患者中开展药物敏感性实验<sup>[5]</sup>。

总之, 每日四次给予埃索美拉唑20 mg、阿莫西林0.75 g, 疗程14 d的大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案在*H. pylori*感染的初次治疗患者中能取得满意的根除率, 而且不良反应较指南推荐的铋剂四联方案少, 基于药敏实验的多中心、大规模临床研究可进一步明确其疗效和安全性。此外, 对阿莫西林敏感而大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案根除失败的原因有待进一步研究。

## 文章亮点

### 实验背景

目前国内外多个关于幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的共识意见均认为不管有无症状和并发症, 证实有*H. pylori*感染应考虑根除治疗。然而, *H. pylori*

耐药不断增加, 治疗越来越困难, 如何选用耐药率低的抗生素进行有效的治疗是临床亟待解决的问题。

### 实验动机

验证大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案(*H. pylori*对阿莫西林的原发和继发耐药率都低)根除治疗*H. pylori*的有效性和安全性。

### 实验目标

寻找一种能获得满意根除率、药物组成简单、不良反应少、继发耐药率低的*H. pylori*感染初次治疗方案。

### 实验方法

前瞻性随即对照临床研究。

### 实验结果

大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案与含克拉霉素的铋剂四联方案对比, *H. pylori*根除率无差异(ITT、PP分析); 大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案组不良反应的发生率明显减少。

### 实验结论

研究发现大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案可作为安全、有效的*H. pylori*感染初次治疗方案。

### 展望前景

基于药敏实验的多中心、大规模临床研究可进一步明确大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案的疗效和安全性。对阿莫西林敏感且大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案根除失败的原因有待进一步研究。

## 4 参考文献

- 刘爱茹, 杜奕奇. 我国幽门螺杆菌感染现状和治疗策略的改变. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4396-4403 [DOI: 10.11569/wcjcd.v24.i32.4396]
- Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.e14 [PMID: 27102658 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006]
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the

- Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [PMID: 27707777 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288]
- 5 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈烨, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *胃肠病学* 2017; 22: 509-524
- 6 Wang B, Lv ZF, Wang YH, Wang H, Liu XQ, Xie Y, Zhou XJ. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14973-14985 [PMID: 25356059 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14973]
- 7 Hu Y, Zhang M, Lu B, Dai J. *Helicobacter pylori* and Antibiotic Resistance, A Continuing and Intractable Problem. *Helicobacter* 2016; 21: 349-363 [PMID: 26822340 DOI: 10.1111/hel.12299]
- 8 Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 514-533 [PMID: 26694080 DOI: 10.1111/apt.13497]
- 9 Bayerdörffer E, Miehlke S, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, Heldwein W, Klann H, Simon T, Schmitt W. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1995; 108: 1412-1417 [PMID: 7729633]
- 10 Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kuriyama S, Iwaizumi M, Yamade M, Terakawa I, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 521-528 [PMID: 17215846 DOI: 10.1038/sj.cpt.6100043]
- 11 Miehlke S, Hansky K, Schneider-Brachert W, Kirsch C, Morgner A, Madisch A, Kuhlisch E, Bästlein E, Jacobs E, Bayerdörffer E, Lehn N, Stolte M. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 395-403 [PMID: 16842467 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02993.x]
- 12 Miehlke S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, Haferland C, Neumeyer M, Bästlein E, Papke J, Jacobs E, Vieth M, Stolte M, Lehn N, Bayerdörffer E. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2003; 8: 310-319 [PMID: 12950604]
- 13 Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Ikuma M, Kajimura M, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A, Furuta T. Dual therapy with high doses of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole as a rescue regimen for *Helicobacter pylori* infection after the standard triple therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 743-749 [PMID: 17565490 DOI: 10.1007/s00228-007-0302-8]
- 14 Kim SY, Jung SW, Kim JH, Koo JS, Yim HJ, Park JJ, Chun HJ, Lee SW, Choi JH. Effectiveness of three times daily lansoprazole/amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 140-143 [PMID: 21689141 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04048.x]
- 15 Yang JC, Lin CJ, Wang HL, Chen JD, Kao JY, Shun CT, Lu CW, Lin BR, Shieh MJ, Chang MC, Chang YT, Wei SC, Lin LC, Yeh WC, Kuo JS, Tung CC, Leong YL, Wang TH, Wong JM. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 895-905.e5 [PMID: 25460556 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.036]
- 16 吕清, 朱凌音, 任玲, 李海燕, 陆红, 李晓波. 含芦氟沙星四联疗法和含大剂量阿莫西林二联疗法用于幽门螺杆菌根除失败后补救治疗的疗效分析. *胃肠病学* 2013; 18: 465-468
- 17 Gao CP, Zhou Z, Wang JZ, Han SX, Li LP, Lu H. Efficacy and safety of high-dose dual therapy for *Helicobacter pylori* rescue therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2016; 17: 811-819 [PMID: 27977071 DOI: 10.1111/1751-2980.12432]
- 18 Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut* 2015; 64: 1715-1720 [PMID: 26338726 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309900]
- 19 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *现代消化及介入诊疗* 2012; 17: 358-363
- 20 Attumi TA, Graham DY. Increasing the duration of dual amoxicillin plus omeprazole *Helicobacter pylori* eradication to 6 weeks: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 59-61 [PMID: 21793914 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06876.x]
- 21 Attumi TA, Graham DY. High-dose extended-release lansoprazole (dexlansoprazole) and amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Helicobacter* 2014; 19: 319-322 [PMID: 24698653 DOI: 10.1111/hel.12126]
- 22 Bell GD, Bate CM, Axon AT, Tildesley G, Kerr GD, Green JR, Emmas CE, Taylor MD. Addition of metronidazole to omeprazole/amoxycillin dual therapy increases the rate of *Helicobacter pylori* eradication: a double-blind, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 513-520 [PMID: 8580271]
- 23 Bell GD, Bate CM, Axon AT, Tildesley G, Martin JL, Taylor MD, Richardson PD. Symptomatic and endoscopic duodenal ulcer relapse rates 12 months following *Helicobacter pylori* eradication treatment with omeprazole and amoxycillin with or without metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 637-644 [PMID: 8853770]
- 24 Kagaya H, Kato M, Komatsu Y, Mizushima T, Sukenaga M, Nishikawa K, Hokari K, Takeda H, Sugiyama T, Asaka M. High-dose ecabet sodium improves the eradication rate of *helicobacter pylori* in dual therapy with lansoprazole and amoxicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1523-1527 [PMID: 11069325]
- 25 Pieramico O, Zanetti MV, Innerhofer M, Malfertheiner P. Omeprazole-based dual and triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease: a randomized trial. *Helicobacter* 1997; 2: 92-97 [PMID: 9432335]
- 26 Ren L, Lu H, Li HY, Zhu LY, Xu XQ, Gu LY, Ge ZZ, Li XB. New dual therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: A prospective randomized study in Shanghai, China. *J Dig Dis* 2014; 15: 622-627 [PMID: 25205201 DOI: 10.1111/1751-2980.12186]
- 27 Saito H, Murakami M, Takahashi Y, Sou Y, Kaitani K, Nishio K, Kita T. Factors influencing *Helicobacter pylori* eradication with 2 week combination therapy of lansoprazole and amoxycillin: intragastric distribution of colonization and gastric mucosal atrophy. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 725-731 [PMID: 9715425]
- 28 Schmid CH, Whiting G, Cory D, Ross SD, Chalmers TC. Omeprazole plus antibiotics in the eradication of *Helicobacter pylori* infection: a meta-regression analysis of randomized, controlled trials. *Am J Ther* 1999; 6: 25-36 [PMID: 10423644]
- 29 Wong BC, Xiao SD, Hu FL, Qian SC, Huang NX, Li YY, Hu PJ, Daldiyono, Manan C, Lesmana L, Carpio RE, Perez JY Jr, Fock KM, Kachintorn U, Phornphutkul K, Kullavanijaya P, Ho J, Lam SK. Comparison of lansoprazole-based triple and dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori*

- related duodenal ulcer: an Asian multicentre double-blind randomized placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 217-224 [PMID: 10651663]
- 30 Cottrill MR, McKinnon C, Mason I, Chesters SA, Slatcher G, Copeman MB, Turbitt ML. Two omeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication regimens for the treatment of duodenal ulcer disease in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 919-927 [PMID: 9354201]
- 31 Delchier JC, Elamine I, Goldfain D, Chaussade S, Barthelemy P, Idström JP. Omeprazole-amoxicillin versus omeprazole-amoxicillin-clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 263-268 [PMID: 8791948]
- 32 Goh KL, Peh SC, Parasakthi N, Wong NW, Tan KK, Lo YL. Omeprazole 40 mg o.m. combined with amoxicillin alone or with amoxicillin and metronidazole in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1789-1792 [PMID: 7942668]
- 33 Harford W, Lanza F, Arora A, Graham D, Haber M, Weissfeld A, Rose P, Siepmann N. Double-blind, multicenter evaluation of lansoprazole and amoxicillin dual therapy for the cure of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1996; 1: 243-250 [PMID: 9398875]
- 34 Laine L, Stein C, Neil G. Limited efficacy of omeprazole-based dual and triple therapy for *Helicobacter pylori*: a randomized trial employing "optimal" dosing. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1407-1410 [PMID: 7661158]
- 35 Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007; 12: 275-278 [PMID: 17669098 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00518.x]
- 36 Berry V, Jennings K, Woodnutt G. Bactericidal and morphological effects of amoxicillin on *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1859-1861 [PMID: 7486933]
- 37 Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Yamada M, Kagami T, Hamaya Y, Iwaizumi M, Osawa S, Sugimoto K, Miyajima H, Furuta T. Potent Gastric Acid Inhibition Over 24 Hours by 4-Times Daily Dosing of Esomeprazole 20 mg. *Digestion* 2015; 91: 277-285 [PMID: 25924819 DOI: 10.1159/000381419]
- 38 陈巧云, 周晓东, 袁力, 王楠. 阿莫西林不良反应国内文献回顾性分析. 抗感染药学 2007; 4: 31-35
- 39 Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut* 2016; 65: 870-878 [PMID: 26848181 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311019]
- 40 刘芳勋, 张晶, 张华, 刘揆亮, 宿慧, 吴静. 铋剂在幽门螺杆菌根除中的不良反应及预防. 临床药物治疗杂志 2014; 12: 59-62

编辑: 马亚娟 电编: 闫普利



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

# 纳洛酮在急性酒精中毒患者中的临床效果观察及对胃黏膜炎性细胞因子的影响研究

焦方刚

焦方刚, 天津市宁河区医院重症医学科 天津市 301500

焦方刚, 主治医师, 主要从事急危重症方向的研究.

作者贡献分布: 本文由焦方刚独立完成.

通讯作者: 焦方刚, 主治医师, 301500, 天津市宁河区芦台镇沿河路23号, 天津市宁河区医院重症医学科. [jiaofanggang@163.com](mailto:jiaofanggang@163.com)  
电话: 022-69595610

收稿日期: 2017-12-27

修回日期: 2018-01-16

接受日期: 2018-01-22

在线出版日期: 2018-02-28

## Naloxone for treatment of patients with acute alcoholism: Efficacy and effect on inflammatory cytokines in gastric mucosa

Fang-Gang Jiao

Fang-Gang Jiao, Department of Critical Care Medicine, Ninghe District Hospital of Tianjin, Tianjin 301500, China

Correspondence to: Fang-Gang Jiao, Attending Physician, Department of Critical Care Medicine, Ninghe District Hospital of Tianjin, 23 Yanhe Road, Lutai Town, Ninghe District, Tianjin 301500, China. [jiaofanggang@163.com](mailto:jiaofanggang@163.com)

Received: 2017-12-27

Revised: 2018-01-16

Accepted: 2018-01-22

Published online: 2018-02-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the clinical effect of naloxone in patients with acute alcoholism and its effect on inflammatory factors in the gastric mucosa.

### METHODS

One hundred and fifty patients with acute alcoholism were randomly divided into two groups: a Xingnaojing group ( $n = 75$  cases) and a naloxone group ( $n = 75$  cases). Both groups were given oxygen inhalation, gastric lavage, and gastric mucosa protecting drugs. The Xingnaojing group was additionally given Xingnaojing treatment, and the naloxone group was given naloxone treatment. Time to awakening, time to symptom disappearance, emergency observation time, time to recovery of limb motor function, and hospital stay were recorded. The levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-8 (IL-8) in the gastric mucosa at different time points were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Clinical efficacy and inflammatory cytokines in the gastric mucosa were compared between the two groups.

### RESULTS

Time to awakening, time to symptom disappearance, emergency observation time, time to recovery of limb motor function, and hospital stay were significantly shorter in the naloxone group than in the Xingnaojing group ( $P < 0.05$ ). The levels of TNF- $\alpha$  and IL-8 in the naloxone group at 1, 2, and 3 d were significantly lower than those in the Xingnaojing group ( $P < 0.05$ ). The score of Glasgow coma scale was also significantly lower in the naloxone group than in the Xingnaojing group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the naloxone group was 12.00%, which was significantly lower than that of the Xingnaojing group (26.67%,  $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

Naloxone can shorten the time to improvement of symptoms and reduce the inflammatory cytokines in patients with acute alcoholism.

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

**Key Words:** Naloxone; Xingnaojing; Enzyme-linked immunosorbent assay; Gastric mucosal inflammatory cytokines; GCS scale

Jiao FG. Naloxone for treatment of patients with acute alcoholism: Efficacy and effect on inflammatory cytokines in gastric mucosa. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(6): 360-364 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/360.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.360>

## 摘要

### 目的

探讨纳洛酮在急性酒精中毒患者中的临床效果及对炎症因子的影响。

### 方法

选择2015-05/2017-06自愿到科室接受治疗的急性酒精中毒患者150例，随机数字法分为醒脑静组( $n = 75$ 例)和纳洛酮组( $n = 75$ 例)。2组均给予吸氧、心电监护、洗胃及胃黏膜保护药物治疗，醒脑静组采用醒脑静治疗，纳洛酮组采用纳洛酮治疗，记录2组苏醒、症状消失、急诊留观、肢体运动功能恢复及住院时间；采用酶联免疫吸附试验测定2组治疗不同时间点胃黏膜肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)水平；采用格拉斯哥昏迷评分对2组治疗不同时间点睁眼反应、语言反应及肢体运动评分进行评估，比较2组临床疗效及对胃黏膜炎性细胞因子的影响。

### 结果

纳洛酮组经纳洛酮治疗后苏醒时间 $1.23 \text{ h} \pm 0.32 \text{ h}$ 、症状消失 $239.51 \text{ min} \pm 23.41 \text{ min}$ 、急诊留观时间 $4.53 \text{ d} \pm 1.21 \text{ d}$ 、肢体运动功能恢复时间 $3.12 \text{ h} \pm 0.74 \text{ h}$ 及住院时间 $1.23 \text{ d} \pm 0.32 \text{ d}$ ，短于醒脑静组( $P < 0.05$ )；纳洛酮组治疗后胃黏膜TNF- $\alpha$ ( $10.88 \mu\text{g/mL} \pm 2.09 \mu\text{g/mL}$ )及IL-8( $43.92 \text{ ng/mL} \pm 4.38 \text{ ng/mL}$ )，均低于醒脑静组( $P < 0.05$ )；纳洛酮组治疗后1 d(3.61分 $\pm 0.89$ 分)、2 d(2.11分 $\pm 0.72$ 分)及3 d(1.21分 $\pm 0.59$ 分)格拉斯哥昏迷评分低于醒脑静组( $P < 0.05$ )；纳洛酮组治疗后不良反应发生率12.00%，低于醒脑静组26.67%( $P < 0.05$ )。

### 结论

纳洛酮用于急性酒精中毒患者中有助于缩短症状改善时间，改善患者胃黏膜炎性细胞因子，药物安全性较高，值得推广应用。

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

**关键词:** 纳洛酮；醒脑静；酶联免疫吸附试验；胃黏膜炎性细胞因子；GCS量表

**核心提要:** 本文主要以急性酒精中毒患者作为对象，对患者随机分组后分别给予醒脑静、纳洛酮治疗，结果表明：纳洛酮用于急性酒精中毒患者中有助于缩短症状改善时间，改善患者胃黏膜炎性细胞因子，药物安全性较高，值得推广应用。

焦方刚. 纳洛酮在急性酒精中毒患者中的临床效果观察及对胃黏膜炎性细胞因子的影响研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(6): 360-364 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/360.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.360>

## 0 引言

急性酒精中毒又称为“醉酒”，是指人体一次性摄入大量酒精，导致机体血液中酒精浓度超过 $2500 \text{ mg/L}$ ，造成大脑中枢神经系统受到酒精作用的影响，导致脑组织从过度兴奋转变为抑制，从而引起昏迷，部分患者伴有呼吸、循环功能障碍，甚至会引起多器官功能衰竭，威胁患者生命<sup>[1]</sup>。从大的角度来说<sup>[2]</sup>：急性酒精中毒可以分为三个时期，兴奋期、共济失调期及昏迷期，影响我国居民健康。因此，临幊上采取有效的措施帮助患者恢复意识，降低并发症发生率对改善预后具有重要的意义<sup>[3]</sup>。醒脑静是酒精中毒患者中常用的中成药物，方药由<sup>[4]</sup>：麝香、郁金、冰片、梔子等组成，能发挥清热解毒、开窍醒脑等功效。但是，药物起效速度相对缓慢，导致患者治疗预后较差。纳洛酮属于阿片类受体拮抗剂，能通过血脑屏障，与阿片类受体具有较强的亲和力，并且药物对于脑部组织具有良好的保护作用<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>表明：将纳洛酮用于急性酒精中毒患者中效果理想，有助于降低胃黏膜炎性细胞因子水平，促进患者恢复，但是不同学者试验结果存在争议。因此，本课题以2015-05/2017-06自愿到科室接受治疗的急性酒精中毒患者150例，探讨纳洛酮在急性酒精中毒患者中的临床效果及对胃黏膜炎性细胞因子的影响，报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 临床资料：选择2015-05/2017-06自愿到科室接受治疗的急性酒精中毒患者150例，随机数字法分为醒脑静组和纳洛酮组。醒脑静组75例，男41例，女34例，年龄19-47岁，平均年龄 $24.58 \text{ 岁} \pm 3.51 \text{ 岁}$ ，饮酒到就诊时间 $60-148 \text{ min}$ ，平均就诊时间 $89.58 \text{ min} \pm 4.61 \text{ min}$ ，饮酒量 $460-721 \text{ mL}$ ，平均饮酒量 $604.84 \text{ mL} \pm 58.35 \text{ mL}$ 。纳

表 1 两组症状改善时间比较 ( $n = 75$ , mean  $\pm$  SD)

分组	苏醒时间 (h)	症状消失 (min)	急诊留观 (d)	肢体运动功能恢复 (h)	住院时间 (d)
纳洛酮组	1.23 $\pm$ 0.32	239.51 $\pm$ 23.41	4.53 $\pm$ 1.21	3.12 $\pm$ 0.74	1.23 $\pm$ 0.32
醒脑静组	3.42 $\pm$ 0.53	345.39 $\pm$ 25.06	6.78 $\pm$ 1.42	5.98 $\pm$ 0.81	2.48 $\pm$ 0.84
t值	19.581	20.448	18.396	14.895	17.381
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组治疗不同时间点黏膜炎性细胞因子水平比较 ( $n = 75$ , mean  $\pm$  SD)

分组	TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		IL-8 ( $\text{ng}/\text{mL}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
纳洛酮组	83.46 $\pm$ 4.71	10.88 $\pm$ 2.09	129.58 $\pm$ 5.61	43.92 $\pm$ 4.38
醒脑静组	84.51 $\pm$ 4.74	43.26 $\pm$ 3.17	130.94 $\pm$ 5.68	98.41 $\pm$ 4.95
t值	1.892	15.883	0.163	18.925
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IL: 白介素.

洛酮组75例, 男40例, 女35例, 年龄20-48岁, 平均年龄25.06岁 $\pm$ 3.55岁, 饮酒到就诊时间63-150 min, 平均时间90.17 min $\pm$ 4.65 min, 饮酒量454-715 mL, 平均饮酒量610.05 mL $\pm$ 57.04 mL.

1.1.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)入组患者均符合急性重度酒精中毒诊断标准<sup>[7]</sup>; (2)具有明确的饮酒史, 入院时伴有不同程度的昏睡、昏迷或呼吸抑制症状; (3)均无言语、听力及智力障碍, 能遵循医嘱完成相关检查、治疗者. 排除标准: (1)合并由于药物中毒或其他原因引起的昏睡、昏迷者; (2)合并明显的双相情感障碍、精神分裂症及偏执性精神障碍者; (3)合并严重心、肝、肾功能异常或病情危急威胁生命者.

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 2组均给予吸氧、心电监护、洗胃及胃黏膜保护药物治疗. 同时, 给予患者2000 mL浓度5%葡萄糖注射液补液治疗; 取40 mg奥美拉唑(山东省惠诺药业有限公司, 国药准字H20074104)混合1.0 g维生素B6注射液(吉林百年汉克制药有限公司, 国药准字H20053940)混合250 mL浓度为0.9%氯化钠溶液, 静滴; 取40 mg三磷酸腺苷(山东益康药业股份有限公司, 国药准字H37022434)混合100 U辅酶A(紫光吉汉集团衡阳制药有限公司, 国药准字H43021377)混合250 mL浓度为10.0%的葡萄糖, 静滴, 加速酒精的分解、代谢. 醒脑静组: 采用醒脑静治疗. 取20 mL醒脑静(大理药业股份有限公司, 国药准字Z53021638)混合250 mL浓度为5%葡萄糖注射液, 静滴, 连续治疗1-3 d(1个疗程). 纳洛酮组: 采用纳洛酮治疗. 取0.4 mg纳洛酮(山西普德药业股份有限公司, 国药准字H20065189)静脉推注, 然后

给予1.2 mg盐酸纳洛酮注射液混合250 mL浓度为5%葡萄糖注射液, 静滴, 连续治疗1-3 d(1个疗程).

1.2.2 观察指标: (1)恢复时间. 记录患者苏醒、症状改善、急诊留观、肢体运动功能恢复及住院时间; (2)黏膜炎性细胞因子. 采用酶联免疫吸附试验测定2组治疗不同时间点胃黏膜TNF- $\alpha$ 及IL-8水平, 有关操作严格遵循仪器操作说明书完成<sup>[8,9]</sup>; (3)格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma score, GCS)量表. 采用GCS量表对2组治疗前、治疗后1、2及3 d格拉斯哥昏迷评分情况, 从睁眼反应、语言反应及肢体运动方面进行评估, 总分15分, 得分越高, 昏迷程度越严重<sup>[10]</sup>; (4)安全性. 观察2组治疗后恶心呕吐、血压升高、头晕头痛、胸闷心悸发生率.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行 $\chi^2$ 检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean $\pm$ SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组治疗苏醒及肢体恢复时间比较 纳洛酮组经纳洛酮治疗后苏醒、症状消失、急诊留观、肢体运动功能恢复及住院时间短于醒脑静组( $t = 19.581$ 、20.448、18.396、14.895、17.381,  $P < 0.05$ )(表1).

2.2 两组治疗不同时间点黏膜炎性细胞因子水平比较 两组治疗前黏膜炎性细胞因子水平比较差异无统计学意义; 纳洛酮组治疗后胃黏膜TNF- $\alpha$ 及IL-8水平, 均低于醒脑静组( $t = 1.892$ 、15.883、0.163、18.925,  $P < 0.05$ )(表2).

2.3 两组治疗不同时间点GCS评分比较 两组治疗前格拉斯哥昏迷评分无统计学意义; 纳洛酮组治疗后1、2

表 3 两组治疗不同时间点格拉斯哥昏迷评分比较 ( $n = 75$ , mean  $\pm$  SD)

分组	治疗前	治疗后1 d	治疗后2 d	治疗后3 d
纳洛酮组	6.36 $\pm$ 1.05	3.61 $\pm$ 0.89	2.11 $\pm$ 0.72	1.21 $\pm$ 0.59
醒脑静组	6.41 $\pm$ 1.07	5.03 $\pm$ 1.03	4.38 $\pm$ 0.84	3.24 $\pm$ 0.71
t值	1.385	17.937	14.582	15.089
P值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组治疗后安全性比较 ( $n = 75$ , n (%))

分组	恶心呕吐	血压升高	头晕头痛	胸闷心悸	发生率
纳洛酮组	3 (4.00)	2 (2.67)	3 (4.00)	1 (1.33)	9 (12.00)
醒脑静组	5 (6.67)	6 (8.00)	5 (6.67)	4 (5.33)	20 (26.67)
$\chi^2$ 值					6.893
P值					<0.05

及3 d格拉斯哥昏迷评分, 均低于醒脑静组( $t = 1.385$ 、 $17.937$ 、 $14.582$ 、 $15.089$ ,  $P < 0.05$ )(表3).

2.4 两组治疗后安全性比较 纳洛酮组治疗后不良反应发生率, 低于醒脑静组( $\chi^2 = 6.893$ ,  $P < 0.05$ )(表4).

### 3 讨论

急性酒精中毒在临幊上比較常见, 是由于大量乙醇迅速进入血液, 并且随着血液进入大脑参与机体循环, 导致机体处于应激状态, 从而刺激中枢神经, 抑制前列腺素、儿茶酚胺分泌, 导致中枢神经发生不同程度的兴奋、共济失调、血压下降、意识不清等, 严重者甚至会威胁患者生命<sup>[11]</sup>. 文献报道<sup>[12]</sup>显示: 急性酒精中毒可以分为兴奋期、共济失调期及昏迷期, 并且不同时期临幊表现存在明显差异, 多与机体对酒精的耐受性有关. 数据报道<sup>[13]</sup>显示: 对于急性酒精中毒患者90.0%的酒精会经门静脉直接进入肝脏, 并且在肝脏组织的作用下会被氧化为乙酰辅酶A、二氧化碳、水等, 仅有少许酒精会由肺、肾脏等排除. 目前, 临幊上对于急性酒精中毒以洗胃、静脉输液等治疗为主, 虽然能稀释血液中的酒精浓度, 促进酒精从肾脏中排出, 但是远期疗效欠佳, 症状改善相对缓慢, 容易对大脑产生不同程度的损害.

近年来, 纳洛酮在急性酒精中毒患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 纳洛酮组经纳洛酮治疗后苏醒、症状消失、急诊留观、肢体运动功能恢复及住院时间, 均短于醒脑静组( $P < 0.05$ ). 由此看出纳洛酮的使用有助于提高急性酒精中毒患者临幊效果, 促进患者早期恢复. 患者用药后药物能迅速通过血脑屏障, 并且药物与阿片类受体具有较高的亲和力, 能实现脑部组织的保护作用. 现代药理研究表明: 纳洛酮药物使用后

1-2 min即可达到最高峰, 并且药效能持续1-4 h, 半衰期相对较短, 能在肝脏中与葡萄糖醛酸相互结合, 经过肾脏及时排出体外, 不会增加肝脏负荷, 促进急性酒精中毒患者恢复. 本研究中, 纳洛酮组治疗后1、2及3 d格拉斯哥昏迷评分, 均低于醒脑静组( $P < 0.05$ ). 由此看出: 纳洛酮的使用有助于快速改善患者症状, 促进患者早期恢复. 急性酒精中毒患者大脑内会产生大量的自由基, 而纳洛酮的使用则能清除自由基, 改善脑组织的缺氧状态, 从而实现脑细胞的保护作用, 帮助患者快速恢复意识, 缩短患者苏醒时间, 避免对周围其他脏器的损伤, 有利于患者肢体功能恢复<sup>[14]</sup>.

胃黏膜炎性细胞因子能在各种原因下引起胃黏膜发生不同程度的损伤, 容易增加炎症反应的联级作用. 文献报道显示: 急性酒精中毒患者常伴有不同程度的胃黏膜损伤, 会造成中性粒细胞发生激活, 能产生大量自由基, 从而能损伤胃黏膜, 刺激IL-8水平, 而IL-8则能趋化中性粒细胞发生聚集, 进一步损伤胃黏膜. 而TNF- $\alpha$ 属于是一种促炎症蛋白, 通过诱导中性粒细胞黏附、白细胞穿出血管壁, 从而能释放过氧化物酶水平, 导致胃黏膜内皮细胞发生不同程度的损伤, 使得血流减少, 加剧胃黏膜血流水平. 急性酒精中毒患者常伴有炎性因子的升高, 而纳洛酮的使用则能降低炎性反应, 从而降低炎性因子水平, 从根本上实现疾病治疗目的, 帮助患者快速稀释血液中的酒精浓度, 并且纳洛酮使用时药物安全性相对较高, 能促进患者早期恢复<sup>[15]</sup>. 本研究中, 纳洛酮组治疗后胃黏膜TNF- $\alpha$ 及IL-8水平低于醒脑静组( $P < 0.05$ ); 2组不良反应发生率有统计学意义( $P < 0.05$ ). 由此看出: 纳洛酮的使用能降低炎性细胞因子水平, 并且药物具有较高的安全性.

总之, 纳洛酮用于急性酒精中毒患者中有助于缩短症状改善时间, 改善患者胃黏膜炎性细胞因子, 药物安全性较高, 值得推广应用.

## 文章亮点

### 实验背景

急性酒精中毒又称为“醉酒”, 是指人体一次性摄入大量酒精, 导致机体血液中酒精浓度超过2500 mg/L, 造成大脑中枢神经系统受到酒精作用的影响, 导致脑组织从过度兴奋转变为抑制, 从而引起昏迷, 部分患者伴有呼吸、循环功能障碍, 甚至会引起多器官功能脏器衰竭, 威胁患者生命. 因此, 加强患者治疗对降低临床死亡率具有重要的意义.

### 实验动机

尝试将纳洛酮用于急性酒精中毒患者中, 探讨纳洛酮在急性酒精中毒患者中的临床效果, 为急性酒精中毒治疗提供依据和参考.

### 实验目标

探讨纳洛酮在急性酒精中毒患者中的临床效果.

### 实验方法

选择急性酒精中毒患者150例, 随机数字法分为醒脑静组( $n = 75$ )和纳洛酮组( $n = 75$ ). 2组均给予吸氧、心电监护、洗胃及胃黏膜保护药物治疗, 醒脑静组采用醒脑静治疗, 纳洛酮组采用纳洛酮治疗.

### 实验结果

纳洛酮组经纳洛酮治疗后苏醒、症状、急诊留观、肢体运动功能恢复及住院时间短于醒脑静组; 纳洛酮组治疗后胃黏膜肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及白细胞介素-8水平, 均低于醒脑静组; 纳洛酮组治疗后1、2及3 d格拉斯哥昏迷评分低于醒脑静组; 纳洛酮组治疗后不良反应发生率低于醒脑静组, 均有统计学意义.

### 实验结论

研究发现, 纳洛酮用于急性酒精中毒患者中有助于缩短症状改善时间和改善患者胃黏膜炎性细胞因子, 且药物安全性较高, 值得推广应用.

### 展望前景

急性酒精中毒发生率较高, 虽然通过醒脑静能改善患者症状, 但是远期疗效欠佳, 药物预后较差, 本文从小样本容量中得出纳洛酮用于急性酒精中毒有助于改善患者症状, 促进患者恢复, 需要大样本容量进一步研究与探讨.

## 4 参考文献

- 1 程益锋, 卢阳, 范笙艳. 参麦注射液联合布地奈德治疗急性酒精中毒合并吸入性肺炎的临床研究. 中国现代医学杂志 2015; 25: 100-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2015.07.025]
- 2 冯少丹, 江勇, 吴奕隆, 林志鸿, 林思铭, 蔡佩鸿. 纳洛酮注射液治疗急性左心衰竭的临床研究. 中国临床药理学杂志 2017; 33: 582-584 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.07.002]
- 3 黎志迪, 魏建功, 王士强, 李华晓, 张琦辉, 刘裕浩, 钟新云. 盐酸纳洛酮联合正中神经电刺激对脑出血昏迷患者脑血流及电生理变化的影响. 中国临床药理学杂志 2016; 32: 1549-1552 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.17.004]
- 4 Baek HS, Lee SJ. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with acute pancreatitis and chronic alcoholism. *Gen Hosp Psychiatry* 2015; 37: e3-192.e5 [PMID: 25578790 DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.12.004]
- 5 娄元俊, 史华, 单海军, 曹彩虹. 盐酸纳洛酮联合丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察. 中国药房 2016; 27: 3264-3266 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.33]
- 6 Kautiainen H. Decreased [H-3]naloxone Binding in the Dentate Gyrus of Cloninger Type 1 Anxiety-Prone Alcoholics: A Postmortem Whole-Hemisphere Autoradiography Study. *Hastings Center Report* 2015; 21: 27-29 [DOI: 10.1111/acer.12791]
- 7 高俊. 酒精中毒致精神障碍患者脑内神经递质功能研究. 国际神经病学神经外科学杂志 2015; 42: 439-442
- 8 陈爱男, 张志明, 祝兆林, 肖莹. 醒脑静联合纳洛酮对脑出血意识障碍患者的促醒作用. 中国中西医结合急救杂志 2016; 23: 649-650 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.024]
- 9 刘莉丽, 孟建斌, 王文欣, 瓦永禄, 姚茜, 张斌. 纳洛酮联合无创正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的临床研究. 中国临床药理学杂志 2016; 32: 1443-1445 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.16.001]
- 10 Rodríguez NR. Consumo de alcohol, sustancias ilegales y, violencia hacia la pareja en una muestra de, maltratadores en tratamiento psicológico. *Adicciones* 2015; 27: 27
- 11 罗凯. 美他多辛联合纳洛酮治疗急性重度酒精中毒的临床效果. 中国当代医药 2016; 23: 122-124
- 12 万亚巍, 郭晓红. 分析中药醒脑静联合纳洛酮治疗急性酒精中毒的临床疗效. 中西医结合研究 2016; 8: 143-144 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4616.2016.03.011]
- 13 李敏, 白伟娜. 大剂量纳洛酮联合醒脑静治疗重度急性酒精中毒效果观察. 临床合理用药杂志 2016; 9: 29-30 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.16.016]
- 14 高秀霞, 朱立恩, 王俊平. 加味葛花解醒汤联合纳洛酮治疗重症急性酒精中毒疗效观察. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 2328-2330 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.21.016]
- 15 葛璐, 胡昌龙, 胡江鸿, 邵秋萍, 崔恒熙, 王鹏. 甲氯芬酯联合纳洛酮治疗急性重度酒精中毒疗效的Meta分析. 江苏医药 2017; 43: 1157-1161 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.16.008]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



# 比较不同评分模型对酒精相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的评估

席蓉蓉, 韩涛, 吕佳昱, 蔡均均

席蓉蓉, 吕佳昱, 天津医科大学第三中心临床学院 天津市 300170

韩涛, 天津市第三中心医院消化(肝病)科 天津市肝胆疾病研究所 天津市人工细胞重点实验室, 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

蔡均均, 河北医科大学第二医院消化科 河北省石家庄市 050000

席蓉蓉, 在读硕士, 主要从事肝脏相关疾病研究。

基金项目: 国家“十三五”科技重大专项基金资助项目, No. 2017ZX10203201-007.

作者贡献分布: 韩涛与席蓉蓉进行设计与审校; 数据分析由席蓉蓉与吕佳昱完成; 论文写作由席蓉蓉与蔡均均完成。

通讯作者: 韩涛, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化(肝病)科, 天津市肝胆疾病研究所, 天津市人工细胞重点实验室, 卫生部人工细胞工程技术研究中心。hantaomd@126.com 电话: 022-84112298

收稿日期: 2018-01-02

修回日期: 2018-01-20

接受日期: 2018-01-29

在线出版日期: 2018-02-28

of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

**Supported by:** Major scientific and technological project of the 13<sup>th</sup> 5-year Plan, No. 2017ZX10203201-007.

**Correspondence to:** Tao Han, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. hantaomd@126.com

**Received:** 2018-01-02

**Revised:** 2018-01-20

**Accepted:** 2018-01-29

**Published online:** 2018-02-28

## Abstract

### AIM

To compare the performance of age, bilirubin, INR, and creatinine (ABIC), Maddrey's discriminant function (MDF), model for end-stage liver disease (MELD), chronic liver failure-sequential organ failure assessment (CLIF-SOFA), and Child-Turcotte-Pugh (CTP) in predicting short-term mortality in patients with alcohol-related acute-on-chronic liver failure (ACLF).

### METHODS

There were 462 consecutive patients with liver failure treated from August 2005 to June 2017 at Tianjin Third Central Hospital, of whom 152 with alcohol-related ACLF were finally enrolled in this study according to the inclusion criteria and exclusion criteria. We divided patients into either group A or group B. Patients in group A met the criteria of Asian Pacific Association for the Study of the Liver but did not meet the criteria of European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure (EASL-CLIF), and patients in group B met the criteria of EASL-CLIF on admission.

## Comparison of five different scoring models for predicting short-term mortality in patients with alcohol-related acute-on-chronic liver failure

Rong-Rong Xi, Tao Han, Jia-Yu Lv, Jun-Jun Cai

Rong-Rong Xi, Jia-Yu Lv, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Tao Han, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Tianjin 300170, China

Jun-Jun Cai, Department of Gastroenterology, the Second Hospital

The performance of different scoring models in predicting short-term mortality was assessed using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC).

## RESULTS

The 28-d mortality rate was 19% in group A and 50% in group B ( $P = 0.002$ ). In group A, the AUC of CLIF-SOFA for predicting the 28-d mortality was highest (0.889), followed by MELD (0.761), MDF (0.738), ABIC (0.718), and CTP (0.671), and there was a significant difference between CTP and the others. In group B, the AUC of CLIF-SOFA was 0.916, followed by MELD (0.804), MDF (0.770), ABIC (0.729), and CTP (0.647), and there was a significant difference between CLIF-SOFA and the others and between CTP and the others.

## CONCLUSION

The five scoring systems could all predict the short-term prognosis of the two groups of patients. However, CLIF-SOFA performs well compared to the others, regardless of patients in group A or group B.

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

Key Words: Alcohol; Acute-on-chronic liver failure; Prognosis; Scoring models; Different diagnostic criteria

Xi RR, Han T, Lv JY, Cai JJ. Comparison of five different scoring models for predicting short-term mortality in patients with alcohol-related acute-on-chronic liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(6): 365-372 URL: <http://www.wjnet.com/1009-3079/full/v26/i6/365.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.365>

## 摘要

### 目的

比较年龄、胆红素、INR、肌酸酐(age, bilirubin, INR, creatinine, ABIC), Maddrey's判别式函数(discriminant function, MDF), 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD), 慢性肝衰竭-序贯器官衰竭(chronic liver failure-sequential organ failure assessment, CLIF-SOFA)评分, Child-Turcotte-Pugh (CTP)五种评分系统对酒精相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者短期预后的预测价值。

### 方法

本研究回顾性收集并分析了从2005-08/2017-06在天津市第三中心医院住院的肝衰竭患者462例，并根据诊断标准和排除标准，最终纳入酒精相关的ACLF患者152例。其中入院时仅符合亚太肝脏研

究学会标准而不符合欧洲肝脏研究学会-慢性肝衰竭(European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure, EASL-CLIF)标准的归为A组，符合EASL-CLIF标准的归为B组，采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)下面积(area under the curve, AUC)分别评估五种评分系统对两组患者28 d预后的预测价值。

## 结果

A、B两组患者28 d死亡率分别为19%和50%，差异有统计学意义( $P = 0.002$ )。在A组患者中，CLIF-SOFA评分预测28 d死亡率的ROC曲线下面积(AUC)最大为0.889，随后依次为MELD(0.761)、MDF(0.738)、ABIC(0.718)和CTP(0.671)，CTP与其他四种评分模型相比有统计学差异。B组患者中，CLIF-SOFA评分预测28 d死亡率的ROC曲线下面积(AUC)最大为0.916，随后依次为MELD(0.804)、MDF(0.770)、ABIC(0.729)和CTP(0.647)，CLIF-SOFA与其他四种评分模型相比以及CTP和其他4种评分模型相比均有统计学差异。

## 结论

五种评分系统均能预测A、B两组患者短期预后。但无论A组和B组，CLIF-SOFA评分对28 d死亡率的预测能力均优于其他评分系统。

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

关键词: 酒精; 慢加急性肝衰竭; 预后; 评分模型; 不同诊断标准

**核心提要:** 目前国内外出现多种慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)诊断标准，且酒精相关的ACLF发生率逐年升高，本研究主要比较了符合不同标准酒精相关ACLF患者的预后情况。

席蓉蓉, 韩涛, 吕佳昱, 蔡均均. 比较不同评分模型对酒精相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的评估. 世界华人消化杂志 2018; 26(6): 365-372 URL: <http://www.wjnet.com/1009-3079/full/v26/i6/365.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.365>

## 0 引言

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上出现急性肝功能失代偿，导致患者出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的威胁生命的临床综合征<sup>[1]</sup>。近来，酒精相关ACLF患者比例逐年上升，占临床所有ACLF病例的25%<sup>[2]</sup>。酒精相关ACLF患者发生多器官衰竭的比例更高，其28 d死亡率高达50%<sup>[3]</sup>。因此，临床迫切需要一种

表 1 评分系统公式

评分系统	评分标准				
MELD <sup>[6]</sup>	公式: $3.78 \ln[\text{bilirubin (mg/dL)}] + 11.20 \ln(\text{INR}) + 9.57 \ln[\text{creatinine(mg/dL)}] + 6.43$				
ABIC <sup>[7]</sup>	公式: $(\text{age} \times 0.1) + [\text{serum bilirubin (mg/dL)} \times 0.08] + [\text{serum creatinine (mg/dL)} \times 0.3] + (\text{INR} \times 0.8)$				
MDF <sup>[8]</sup>	公式: $4.6 (\text{patient's PT-reference PT}) + \text{totalbilirubin (mg/dL)}$				
CLIF-SOFA <sup>[4]</sup>	0分	1分	2分	3分	4分
肝脏(总胆红, mg/dL)	<1.2	≥1.2~<2.0	≥2.0~<6.0	≥6.0~<12.0	≥12.0
肾脏(肌酐, mg/dL)	<1.2	≥1.2~<2.0	≥2.0~<3.5	≥3.5~<5.0	≥5.0
神经(肝性脑病分级)	无	I	II	III	IV
凝血功能(国际标准化比值)	<1.1	≥1.1~<1.25	≥1.25~<1.5	≥1.5~<2.5	≥2.5或 血小板≤ $20 \times 10^9/\text{L}$
循环[平均动脉压(mmHg)]	≥70	<70	多巴胺≤5或 多巴酚丁胺或特利加 压素	多巴胺>5或 肾上腺素≤0.1或 去甲肾上腺素≤0.1	多巴胺>15或 肾上腺素>0.1或 去甲肾上腺素>0.1
治疗用药[μg/(kg · min)]					
呼吸( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 或 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ )	>400	>300~≤400	>200~≤300	>100~≤200	≤100
	>512	>357~≤512	>214~≤357	>89~≤214	≤89
CTP评分 <sup>[9]</sup>	1分	2分	3分		
肝性脑病(级)	无	I~II级	III~IV级		
腹水	无	轻度	中到重度		
总胆红素(μmol/L)	<34	34~51	>51		
凝血酶原时间延长(s)	<4	4~6	>6		
血白蛋白(g/L)	>35	28~35	<28		

$\text{PaO}_2$ : 动脉氧分压;  $\text{FiO}_2$ : 吸入氧流量;  $\text{SpO}_2$ : 指脉氧浓度; CTP: 分级标准: A级为总分5~6分; B级为总分7~9分; C级为总分10~15分. MDF: Maddrey's判别式函数; MELD: 终末期肝病模型; CLIF-SOFA: 慢性肝衰竭-序贯器官衰竭.

可靠的预后评分系统评估疾病的严重程度和短期预后, 这在终末期肝病患者管理中尤为重要. 本文旨在比较不同评分模型对不同严重程度酒精相关ACLF患者预后的预测价值.

## 1 材料和方法

1.1 材料 本研究回顾性收集并分析了从2005-08/2017-06在天津市第三中心医院住院的肝衰竭患者462例, 并根据诊断标准和排除标准, 最终纳入酒精相关的ACLF患者152例. 其中入院时仅符合亚太肝脏研究学会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)标准<sup>[4]</sup>而不符合欧洲肝脏研究学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)标准<sup>[5]</sup>的归为A组( $n = 90$ 例), 符合EASL标准的归为B组( $n = 64$ 例). 排除标准: (1)合并病毒性肝炎; (2)自身免疫性肝病; (3)肝癌或其他恶性肿瘤; (4)肝脏或其他器官移植史; (5)HIV感染者; (6)合并严重其他脏器疾病如肾功能衰竭, 心力衰竭等.

1.2 方法 通过病历收集患者入院24 h内的临床与实验室指标并随访至28 d, 分别计算患者MELD<sup>[6]</sup>、ABIC<sup>[7]</sup>、MDF<sup>[8]</sup>、Chronic Liver Failure(CLIF)-SOFA<sup>[4]</sup>、CTP<sup>[9]</sup>分值, 各评分系统具体计算方式见表1. 采用受试者工作特

征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评估五种评分模型对A组和B组患者28 d预后的预测价值.

**统计学处理** 所有数据均采用SPSS 23.0软件进行统计学分析. 满足正态分布计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用t检验. 非正态计量资料以中位数(M)和四分位间距(QR)表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U检验. 计数资料采用数量及百分数表示, 两组间比较选用 $\chi^2$ 检验和Fisher's精确检验. 采用ROC曲线评估五种评分预测ACLF患者28 d死亡率的准确性. 采用Kaplan-Meier生存分析法评估患者的预后情况, 两组生存率的比较采用Log-rank检验.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组死亡率、临床资料及评分模型的比较 A组和B组患者28 d死亡率分别是19%和50%, 差异有统计学意义( $Z = 23.768, P = 0.002$ )(图1). 两组间白细胞、凝血酶原时间、INR、谷丙转氨酶、总胆红素、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、肌酐、血尿素氮、血小板及五种评分有统计学差异( $P < 0.01$ ), 而年龄、性别、 $\text{Na}^+$ 无统计学差异( $P > 0.05$ )(表2).

2.2 五种评分系统短期预后预测价值 ROC曲线显示,

表 2 一般临床资料及评分模型分值的比较

项目	A组 (n = 90)	B组 (n = 64)	t/U/ $\chi^2$	P值
年龄(岁)	49.74 ± 8.99	48.94 ± 8.97	0.542	0.580
性别(男)	88 (97.8)	60 (96.8)	-2.183	0.670
WBC (× 10 <sup>9</sup> /L)	8.3 (5.3, 11.8)	9.6 (6.2, 15.2)	-2.165	0.000
PLT (× 10 <sup>9</sup> /L)	92.5 (64.5, 151.3)	59.0 (36.5, 87.2)	3.946	0.000
PT (s)	21.7 (20.0, 24.5)	29.8 (25.0, 37.1)	-7.079	0.000
INR	2.02 ± 0.42	3.32 ± 1.62	-7.244	0.000
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	131.8 (127.5, 136.0)	131.3 (123.9, 134.7)	1.955	0.067
ALT (U/L)	34.0 (22.0, 51.5)	36.0 (25.0, 58.0)	-0.321	0.000
GGT (U/L)	150.5 (58.5, 301.0)	63.5 (31.7, 126.5)	3.543	0.000
TBIL (mg/dL)	11.0 (6.7, 18.3)	12.8 (8.5, 19.8)	-1.316	0.000
Cr (mg/dL)	0.75 ± 0.30	1.76 ± 1.56	-5.969	0.000
CTP	11.82 ± 1.19	12.45 ± 1.59	-2.799	0.009
MDF	46.06 ± 16.43	92.62 ± 58.35	-7.177	0.000
MELD	21.44 ± 5.94	30.94 ± 9.65	-7.510	0.000
ABIC	7.78 ± 1.07	9.28 ± 2.29	-5.704	0.000
CLIF-SOFA	6.64 ± 0.81	9.45 ± 2.04	-11.794	0.000
28 d死亡率 n (%)	17 (19)	31 (50)	13.768	0.002

WBC: 白细胞; PLT: 血小板; PT: 凝血酶原时间; ALT: 谷丙转氨酶; GGT:  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶; TBIL: 总胆红素; Cr: 肌酐; MDF: Maddrey's判别式函数; MELD: 终末期肝病模型; CLIF-SOFA: 慢性肝衰竭-序贯器官衰竭.

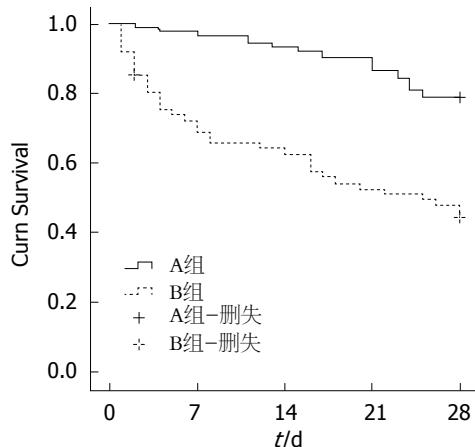


图 1 A、B两组患者28 d生存曲线.

五种评分模型对A组和B组预后均有较好的预测价值(表3, 4, 图2). A组中评分模型依据曲线下面积AUC从大到小分别为CLIF-SOFA(0.889), MELD(0.761), MDF(0.738), ABIC(0.718), CTP(0.671); CTP评分AUC与CLIF-SOFA、MELD、MDF、ABIC评分AUC相比有统计学差异( $Z = 2.768, 0.806, 1.035, 0.466, P < 0.05$ ); CLIF-SOFA、MELD、MDF、ABIC四种评分模型两两相比无统计学差异. B组中五种评分模型依据曲线下面积AUC从大到小分别是CLIF-SOFA(0.916)、MELD(0.804)、MDF(0.770)、ABIC(0.729)、CTP(0.647); CLIF-SOFA评分AUC与

ABIC、MDF、MELD、CTP评分AUC之间有统计学差异( $Z = 2.468, 1.801, 2.180, 3.453, P < 0.05$ ); CTP评分AUC与ABIC、MDF、MELD评分AUC相比有统计学差异( $Z = 0.714, 1.742, 1.414, P < 0.05$ ); MELD、MDF、ABIC三种评分模型两两相比无统计学差异.

### 3 讨论

随着酗酒成为全球性问题, 酒精相关的ACLF近年来呈上升趋势<sup>[4]</sup>. 酒精相关ACLF是在慢性肝病或肝硬化基础上, 肝内外损伤因素急性打击导致的急性肝功能失代偿, 伴多器官衰竭及短期高死亡率的临床综合征. 目前肝移植是其最有效的治疗手段, 由于肝源缺乏、移植排斥反应、医疗费用昂贵等, 限制了其在临幊上广泛应用<sup>[10,11]</sup>. 因此准确评估患者病情及其预后, 有可能逆转病情或者阻止其向更高级别ACLF发展.

在不同地区, ACLF患者的肝脏基础疾病、诱发因素和临床特征有很大差异, 目前国内外出现了多达十三种关于ACLF的定义<sup>[12]</sup>, 比较认可的ACLF诊断标准有东方的APASL标准和西方的EASL-CLIF标准, 而符合不同标准的患者, 其预后不同. 本研究发现, 与A组相比, B组死亡率更高, 一方面: 这可能与在B组诊断标准中, 胆红素、凝血功能等各项指标的界定水平较A组高有关, 另一方面在患者发展为ACLF的过程中, 伴随大量的肝细胞破坏, 对于A组患者, 其处于疾病早期, 肝脏损伤程度轻, 如果及时采取措施, 可极大逆转

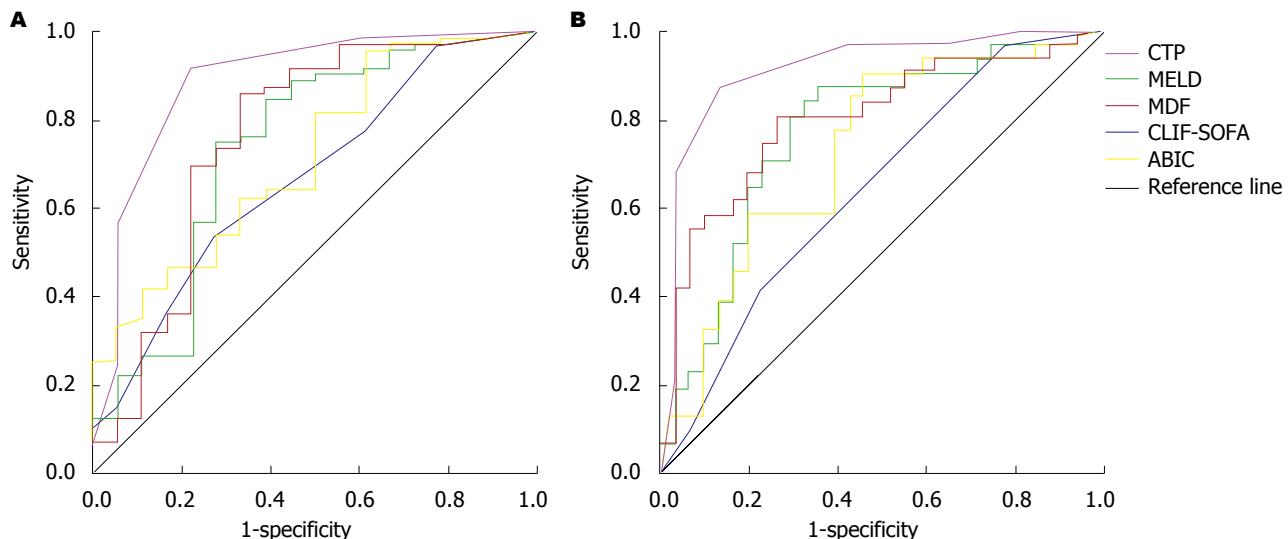


图 2 ROC曲线评估五种评分系统预后预测价值. A: 五种评分模型评估A组患者预后的ROC曲线; B: 五种评分模型评估B组患者预后的ROC曲线.

表 3 五种评分系统对A组预后预测价值

评分系统	AUC	95%CI	截断值	敏感性 (%)	特异性 (%)	+LR	-LR
CTP	0.671	0.563–0.766	11.00	72.22	54.17	1.58	0.51
MELD	0.761 <sup>a</sup>	0.659–0.844	24.00	71.26	75.00	2.89	0.37
MDF	0.738 <sup>a</sup>	0.635–0.825	55.00	66.67	86.11	4.80	0.39
CLIF-SOFA	0.889 <sup>a</sup>	0.805–0.945	7.00	77.78	91.67	9.33	0.24
ABIC	0.718 <sup>a</sup>	0.613–0.807	8.91	38.89	95.83	9.33	0.64

<sup>a</sup>P<0.05与CTP比较. +LR: 阳性似然比; -LR: 阴性似然比; MDF: Maddrey's判别式函数; MELD: 终末期肝病模型; CLIF-SOFA: 慢性肝衰竭-序贯器官衰竭.

表 4 5种评分系统对B组预后预测价值

评分系统	AUC	95%CI	截断值	敏感性 (%)	特异性 (%)	+LR	-LR
CTP	0.647 <sup>c</sup>	0.515–0.764	14.00	22.58	96.77	7.00	0.80
MELD	0.804 <sup>ac</sup>	0.684–0.894	24.93	74.19	80.65	3.83	0.32
MDF	0.770 <sup>ac</sup>	0.646–0.867	89.71	70.97	80.65	3.67	0.36
CLIF-SOFA	0.916 <sup>a</sup>	0.818–0.971	9.00	87.10	87.10	6.75	0.15
ABIC	0.729 <sup>ac</sup>	0.602–0.834	9.64	54.84	90.32	5.67	0.50

<sup>a</sup>P<0.05与CTP比较; <sup>c</sup>P<0.05与CLIF-SOFA比较. +LR: 阳性似然比; -LR: 阴性似然比; MDF: Maddrey's判别式函数; MELD: 终末期肝病模型; CLIF-SOFA: 慢性肝衰竭-序贯器官衰竭.

病情, 改善预后<sup>[13–15]</sup>. 但对于B组患者, 疾病进展迅速, 肝脏损害严重甚至会发生全身多器官衰竭<sup>[16,17]</sup>, 这可能与其死亡率较A组高有关.

本研究中, B组五种评分模型分值均高于A组, 提示病情较A组重, 可能由于B组处于ACLF晚期阶段, 出现了免疫麻痹. 酒精肝硬化基础上发生ACLF的初始阶段会出现促炎反应, 但随后会发生长时间免疫麻痹, 使

得患者易于继发感染, 继而导致脓毒症及多器官衰竭, 预后较差.

五种评分系统在判断患者28 d预后准确性方面, ROC曲线下面积AUC越大, 预估准确性越高. 长期大量饮酒会导致酒精性脂肪肝, 酒精性肝炎, 酒精性肝硬化甚至发生酒精性肝癌. 重症酒精型肝炎是酒精性肝炎的严重类型, 常伴随SIRS, 而SIRS的存在可诱发患

者多器官衰竭, 6 mo死亡率可达40%以上<sup>[18]</sup>. 本研究结果显示, CLIF-SOFA评分AUC在两组中均最高, 分析原因: 慢性肝病患者在急性损伤打击下, 机体会产生一系列炎症反应, 发生全身炎症反应综合征, 进而导致多器官衰竭, 这与其预后密切相关<sup>[19]</sup>, 而CLIF-SOFA评分模型是在CANONIC研究结果的基础上, 对原有的序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)量表进行改良, 提出了评估包含了肝脏、肾脏、凝血系统、循环系统、中枢神经系统、呼吸系统六个器官(系统)功能指标, 使其能准确地预测患者预后<sup>[20]</sup>. Kim等<sup>[21]</sup>也认为CLIF-SOFA可以更好的预测酒精相关的ACLF患者的短期预后. MDF是最早被提出用于酒精性肝病患者预后评估, MELD是由Malinchoc等提出, 已有多篇文献证实其对肝衰竭预后有良好的预测价值<sup>[22-24]</sup>. 本研究中MDF和MELD在两组中均有一定的预估价值, MELD评分AUC大于MDF评分AUC, 差异无统计学意义, Dunu等<sup>[25]</sup>也认为两者预测能力相当. MDF评分系统中, 反映凝血系统功能指标采用的是PT, 其缺乏标准化, 在不同实验室之间测量结果差异很大, 而MELD评分系统中不仅使用INR代替PT值, 还包含了血清肌酐, 而血清肌酐水平与酒精性肝病的生存有密切关系<sup>[26,27]</sup>, 这使MELD的临床使用价值高于MDF. ABIC评分系统在MELD的基础上增加了年龄因素, 但ABIC评分AUC低于MELD评分AUC, 这可能与年龄在两组之间无统计学差异有关. Papastergiou等<sup>[28]</sup>结果显示ABIC和MELD评分AUC(0.71 vs 0.79), 无统计学差异, 与本研究结果一致. CTP评分最早由Child和Turcotte提出, 经Pugh等修改形成的预后评估模型, 是目前判断肝病预后常用的评估系统<sup>[9]</sup>. 本文中CTP在两组中预测价值不如MELD、ABIC、MDF评分系统, 与既往研究结果一致<sup>[29]</sup>, 这可能与其包含了腹水, 肝性脑病等主观性较强的指标和反应病情严重程度范围较窄有关(只包含了有反映肝功能和中枢神经系统功能的指标).

总之, 五种评分系统对A、B两组短期预后均有一定的预测价值, 相比之下, 在两组中, CLIF-SOFA预测能力均优于其他评分系统, 尤其是对B组患者预后的预测. 由于本实验纳入病例数较少, 有待进一步扩大样本量, 对不同评分模型评估酒精相关ACLF患者短期预后的预测价值加以证实.

## 文章亮点

### 实验背景

目前国内外存在多种慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)诊断标准, 酒精因素引起的ACLF逐

年上升, 其具有病情进展迅速, 短期高死亡率等特点, 而符合不同诊断标准的患者其预后不同.

### 实验动机

随着对ACLF认识的不断加深, 东西方出现了不同的诊断标准, 对于符合不同标准的酒精相关ACLF患者预后的研究需要进一步加深.

### 实验目标

通过比较符合不同诊断标准酒精相关的ACLF短期预后, 加深对东西方不同标准的认识, 实现对患者早诊断, 早治疗, 最终改善其预后.

### 实验方法

本文将酒精相关的ACLF患者根据东方的亚太肝脏研究学会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)标准和西方的EASL-CLIF标准进行分组分析, 采用受试者工作特征曲线下面积, 分析比较不同评分模型对符合不同标准患者预后的预测价值.

### 实验结果

本研究结果显示对符合不同标准的患者, CLIF-SOFA的曲线下面积均最高, 可进一步研究和扩大CLIF-SOFA在临床上的应用. 通过对不同标准的比较, 从而提高临床医生对东西方标准差异的认识和理解, 推动国内外ACLF相关协作研究, 以望早日达成诊治共识, 最终降低患者死亡率.

### 实验结论

通过本研究发现五种评分模型对两组均有一定的预测价值, 相比较而言, CLIF-SOFA的预测能力更强, 不管是符合APASL标准还是符合EASL-CLIF标准的患者. 因此在未来临床实践中, 应用CLIF-SOFA评分模型结合患者的临床表现等评估患者预后, 能够有效指导临床医生进一步采取适当的措施.

### 展望前景

本课题组曾动态观察ACLF患者住院期间CTP评分, MELD评分, 以及CLIF-SOFA评分变化情况, 研究显示其均能够有效反映病情的进展及预后情况. 因此我们下一步将采用动态评分模型评估酒精相关的ACLF患者预后情况.

## 4 参考文献

- 1 Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Kamath PS. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-1348 [PMID: 22750750 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.026]

- 2 Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017; 66: 541-553 [PMID: 28053053 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312670]
- 3 Mehta G, Mookerjee RP, Sharma V, Jalan R. Systemic inflammation is associated with increased intrahepatic resistance and mortality in alcohol-related acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2015; 35: 724-734 [PMID: 24703488 DOI: 10.1111/liv.12559]
- 4 Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-1437, 1437.e1-1437.e9 [PMID: 23474284 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042]
- 5 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O; APASL ACLF Working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]
- 6 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470 [PMID: 11172350 DOI: 10.1053/jhep.2001.22172]
- 7 Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, García-Pagán JC, Fernández R, Moreno M, Bañares R, Arroyo V, Caballería J, Ginès P, Bataller R. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2747-2756 [PMID: 18721242 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02104.x]
- 8 Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-199 [PMID: 352788]
- 9 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649 [PMID: 4541913]
- 10 Shakil AO, Dvorchik I, Fung JJ, Rakela J. Liver transplantation for acute liver failure: outcome analysis. *J Viral Hepat* 1997; 4 Suppl 1: 107-110 [PMID: 9097288]
- 11 Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 165-169 [PMID: 21326095 DOI: 10.1097/MCC.0b013e328344b42d]
- 12 Włodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int* 2013; 33: 40-52 [PMID: 22429562 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02790.x]
- 13 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). 中华肝脏病杂志 2013; 21: 210-216
- 14 Cai J, Han T, Zhou J, Nie C, Li Y, Han L, Zhang Y. Comparison of different criteria to evaluate acute kidney injury and determine short-term prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2015; 23: 684-687 [PMID: 26524363]
- 15 Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, Wauters J, van Pelt J, Cassiman D, Wilmer A, Verslype C, Nevens F. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 523-537; quiz 537 [PMID: 21780899 DOI: 10.1586/egh.11.47]
- 16 Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; 42 Suppl: S100-S107 [PMID: 15777564 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.015]
- 17 Lee YH, Hsu CY, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, Loong CC, Chiou YY, Huo TI. Defining the severity of liver dysfunction in patients with hepatocellular carcinoma by the model for end-stage liver disease-derived systems. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 868-874 [PMID: 22647396 DOI: 10.1016/j.dld.2012.04.018]
- 18 朱萍, 韩涛. 《2017年美国胃肠病学会临床实践更新委员会:重症酒精性肝炎的医疗管理》摘译. 临床肝胆病杂志 2017; 7: 1246-1248 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.07.007]
- 19 Mitchell MC, Friedman LS, McClain CJ. Medical Management of Severe Alcoholic Hepatitis: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 5-12 [PMID: 27979049 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.047]
- 20 Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, Levesque E, Durand F, Angeli P, Caraceni P, Hopf C, Alessandria C, Rodriguez E, Solis-Muñoz P, Laleman W, Trebicka J, Zeuzem S, Gustot T, Mookerjee R, Elkrief L, Soriano G, Cordoba J, Morando F, Gerbes A, Agarwal B, Samuel D, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014; 61: 1038-1047 [PMID: 24950482 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012]
- 21 Kim HY, Kim CW, Kim TY, Song DS, Sinn DH, Yoon EL, Jung YK, Suk KT, Lee SS, Lee CH, Kim TH, Kim JH, Yim HJ, Kim SE, Baik SK, Lee BS, Jang JY, Kim YS, Kim SG, Yang JM, Sohn JH, Lee HJ, Park SH, Choi EH, Kim DJ; Korean Acute-on-Chronic Liver Failure Study Group. Assessment of scoring systems for acute-on-chronic liver failure at predicting short-term mortality in patients with alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9205-9213 [PMID: 27895407 DOI: 10.3748/wjg.v22.i41.9205]
- 22 Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Li SC. Prediction value of model for end-stage liver disease scoring system on prognosis in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure after plasma exchange and lamivudine treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1242-1249 [PMID: 18637053 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05484.x]
- 23 Yu JW, Wang GQ, Li SC. Prediction of the prognosis in patients with acute-on-chronic hepatitis using the MELD scoring system. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1519-1524 [PMID: 16928211 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04510.x]
- 24 Chen W, You J, Chen J, Zheng Q, Jiang JJ, Zhu YY. Modified model for end-stage liver disease improves short-term prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7303-7309 [PMID: 29142477 DOI: 10.3748/wjg.v23.i40.7303]
- 25 Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, Malinchoc M, Kamath PS, Shah V. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 353-358 [PMID: 15660383]

- DOI: 10.1002/hep.20503]
- 26 Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Théodore C, Chaput JC, Benhamou JP. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 507-512 [PMID: 1531090 DOI: 10.1056/NEJM199202203260802]
- 27 Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, Rueff B, Naveau S, Chaput JC, Poynard T. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36: 480-487 [PMID: 11943418]
- 28 Papastergiou V, Tsochatzis EA, Pieri G, Thalassinos E, Dhar A, Bruno S, Karatapanis S, Luong TV, O'Beirne J, Patch D, Thorburn D, Burroughs AK. Nine scoring models for short-term mortality in alcoholic hepatitis: cross-validation in a biopsy-proven cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 721-732 [PMID: 24612165 DOI: 10.1111/apt.12654]
- 29 Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42: 700-706 [PMID: 15826720 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.12.022]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

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

# 双歧杆菌四联活菌片对轻中度溃疡性结肠炎患者Mayo评分及hs-CRP、IL-4、IL-8的影响

张杰

张杰, 浙江衢化医院药剂科 浙江省衢州市 324004

张杰, 主管药师, 主要从事临床药学的研究。

作者贡献分布: 本文由张杰独立完成。

通讯作者: 张杰, 主管药师, 浙江省衢州市衢化文昌路62号, 浙江衢化医院药剂科. happydaychina@126.com

收稿日期: 2018-01-04

修回日期: 2018-01-20

接受日期: 2018-01-29

在线出版日期: 2018-02-28

(IL)-4, and IL-8 in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis.

## METHODS

Seventy-six patients with ulcerative colitis were randomly divided into either an observation group or a control group. The observation group was given mesalazine alone, and the control group was given mesalazine plus *Bifidobacterium quadruple live bacteria*. The treatment lasted 8 wk in both groups. Clinical manifestations and endoscopic features were evaluated at admission and 8 wk after treatment, and Mayo score was calculated. Serum level of hs-CRP was detected using the immunoturbidimetric method, and those of IL-4 and IL-8 were detected by ELISA.

## RESULTS

After 8 wk of treatment, Mayo score decreased by  $5.87 \pm 2.47$  in the observation group, and by  $3.13 \pm 2.17$  in the control group, and the decrease differed significantly between the two groups ( $t = 4.751, P < 0.001$ ). After treatment, serum levels of hs-CRP and IL-8 decreased significantly and that of IL-4 increased in both groups, and the changes differed significantly between the two groups ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

*Bifidobacterium quadruple live bacteria* have good efficacy in inducing remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis.

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

Key Words: *Bifidobacterium quadruple live bacteria*; Ulcerative colitis; Mayo score; hs-CRP; Interleukin-4; Interleukin-8

Zhang J. Effect of *Bifidobacterium quadruple live bacteria* on Mayo

## Abstract

### AIM

To observe the effect of *Bifidobacterium quadruple live bacteria* on Mayo score and serum levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin

score and serum levels of hs-CRP, IL-4, and IL-8 in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(6): 373-377 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/373.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.373>

## 摘要

### 目的

观察双歧杆菌四联活菌片对轻中度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者Mayo评分及hs-CRP、白介素(interleukin, IL)-4、IL-8的影响。

### 方法

将76例UC患者随机分为观察组和对照组，观察组予美沙拉嗪，对照组予美沙拉嗪联合双歧杆菌四联活菌片，疗程为8 wk，分别于入院时及治疗8 wk后，通过观察患者临床表现及结肠镜下表现，进行Mayo评分，运用免疫比浊法检测hs-CRP，取静脉血采用ELISA法检测IL-4、IL-8。

### 结果

经8 wk治疗后观察组Mayo评分下降5.87分±2.47分，对照组Mayo评分下降3.13分±2.17分，两组下降幅度有统计学意义( $t = 4.751, P < 0.001$ )，观察组与对照组hs-CRP、IL-8均下降，IL-4均上升，两组治疗前后差异有统计学意义，治疗后两组间差异也具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 结论

双歧杆菌四联活菌片在辅助轻中度UC患者诱导缓解治疗中有较好的疗效，适用于临床推广。

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

关键词: 双歧杆菌四联活菌片；溃疡性结肠炎；Mayo评分；hs-CRP；白介素-4；白介素-8

**核心提要:** 双歧杆菌是肠道主要共生菌之一，可从多方面调节阻止溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的炎症发生、进展与反复。本研究旨在通过测定敏感的炎症因子hs-CRP、白介素(interleukin, IL)-4、IL-8及进行Mayo评分来评估双歧杆菌用于治疗UC的临床疗效。

张杰. 双歧杆菌四联活菌片对轻中度溃疡性结肠炎患者Mayo评分及hs-CRP、IL-4、IL-8的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(6): 373-377 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/373.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.373>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特

异性结肠炎症，病变主要累及黏膜及黏膜下层，病变多起自乙状结肠和直肠，自远端逆向发展，可累及全结肠甚至回肠末端，治疗时间较长，且易常反复发作，病程较久还易导致癌变，严重影响患者生活质量和社会健康。关于其发病机制目前尚无定论，基因因素、免疫反应均被视为重要机制，随着人们对肠道菌群在UC发病机制中作用认识的不断深入，微生态制剂已逐渐运用于UC的治疗。双歧杆菌四联活菌片是临幊上常使用的一种微生态制剂，有研究表明其可有效调节UC患者的促炎、抗炎反应，从而有助于UC诱导缓解治疗。本研究旨在探讨双歧杆菌四联活菌片对轻中度UC患者的诱导治疗效果，通过Mayo评分、hs-CRP、白介素(interleukin, IL)-4、IL-8来反映疗效。

## 1 材料和方法

1.1 材料 本研究选取2013-01/2016-12于浙江衢化医院消化内科就诊的76例患者，随机分为观察组和对照组，各38例。其中观察组38例，男20例，女18例；年龄20-49岁，平均年龄36岁±6.9岁；病程9 mo-11年，平均病程5.1年±1.3年；轻度21例，重度17例；病变部位：左半结肠20例，全结肠18例；对照组38例，男22例，女16例；年龄21-47岁，平均年龄36岁±8.9岁；病程11 mo-10年，平均病程5.3年±1.4年；轻度19例，重度19例；病变部位：左半结肠18例，全结肠20例。两组患者在性别、年龄、病程、病情、病变部位的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

1.2.1 诊断、纳入与排除标准：诊断标准：采用中华中医药学会脾胃病分会制定的《溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》<sup>[1]</sup>，并依据患者临床表现、内镜检查及病理学检查进行诊断。纳入标准：(1)符合《溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》诊断标准；(2)年龄为19-50岁的患者。排除标准：(1)不符合诊断标准的患者；(2)年龄<19岁或者>50岁者；(3)感染性结肠炎、缺血性肠炎、放射性肠炎、结肠克罗恩病、结肠癌、直肠癌者；(4)有严重并发症如肠梗阻、肠穿孔、局部狭窄、中毒性巨结肠者；(5)妊娠或哺乳期妇女；(6)对研究中所用药物过敏者；(7)有严重的心、肺、腹基础疾病者；(8)重度及难治性患者；(9)有精神疾患不能配合治疗者<sup>[2]</sup>。

1.2.2 治疗：观察组与对照组均进行相同的营养支持治疗，及饮食与健康指导，对照单纯予美沙拉嗪肠溶片，规格：0.25 g/片，用法：1片/次，4次/d。观察组在对照组用药的基础上，给予双歧杆菌四联活菌片，规格：0.5 g/片，3片/次，3次/d。两组疗程均为8 wk，治疗前后，根据患者消化道症状、内镜检查结果及医师评价分别进行Mayo评分，Mayo评分如表1，Mayo评分下降=(治

表 1 Mayo疾病活动评分标准

项目	0分	1分	2分	3分
排便次数	正常	1~2次/分	3~4次/分	>5次/分
便血	无	少量	明显	大量
内镜下黏膜情况	正常	轻度病变(黏膜血管纹理轻度减少、红斑、轻度易脆)	中度病变(血管纹理缺乏、明显红斑、糜烂、易脆)	重度病变(自发性、出血溃疡形成)
医生评价	正常	轻度	中度	重度

表 2 治疗前后Mayo评分下降情况比较 ( $n = 38$ , 分)

分组	治疗前	治疗后	下降
对照组	8.61 ± 2.87	4.80 ± 2.76	3.11 ± 2.19
观察组	8.59 ± 2.93	2.73 ± 2.34	5.89 ± 2.47
t值	0.063	3.268	4.745
P值	0.965	0.001	<0.001

疗前Mayo评分-治疗后Mayo评分)/治疗前Mayo评分×100%<sup>[3-5]</sup>. 采用免疫比浊法测定血清中hs-CRP浓度, 取静脉血采用ELISA法测定血清中IL-4、IL-8浓度, 并统计不良反应发生情况, 观察药物治疗安全性问题.

**统计学处理** 数据采用SPSS14.0软件包进行统计学处理, 计数资料以率(%)来表示, 两组间进行比较采用 $\chi^2$ 来检验; 计量资料以mean±SD表示, 两组间进行比较则采用t来检验.  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 治疗前后Mayo评分下降情况比较** 治疗前, 对照组和观察组Mayo评分差异无统计学差异( $P>0.05$ ), 经过为期8 wk的治疗后, 对照组Mayo评分4.80分±2.76分, 观察组Mayo评分2.73分±2.34分, 两组评分均有所下降, 且差异具有统计学意义( $P<0.05$ , 表2).

**2.2 血清hs-CRP、IL-4、IL-8浓度变化情况** 治疗前, 对照组和观察组血清hs-CRP浓度差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 经过为期8 wk的治疗后, 对照组血清hs-CRP(5.14 mg/L±0.19 mg/L), 观察组血清hs-CRP(2.11 mg/L±1.31 mg/L)均下降, 且两组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ). 治疗前, 对照组和观察组血清IL-4、IL-8浓度无统计学意义( $P>0.05$ ), 经过为期8 wk的治疗后, 两组血清IL-4浓度均上升、IL-8浓度均下降, 且两组间差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表3).

**2.3 不良反应** 治疗期间, 对照组发生不良反应3例. 1例转氨酶升高, 2例胃部不适, 表现为食欲不振、恶心. 观察组发生3例不良反应, 1例上腹痛, 1例早饱、嗳气, 1例恶心、呕吐. 上述不良反应, 患者均可耐受, 且随着服药时间的延长, 不良反应逐渐消失. 两组间不良反应

发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ ).

## 3 讨论

UC是一种常见的肠道炎性疾病, 可发生于任何年龄段, 多见于20-40岁, 亦可见于儿童和老年人, 男女发病无明显差异. 我国近年患病率明显增加, 虽然患者病情较欧美国家的轻, 但重症也较常见. 病变主要局限于大肠黏膜与黏膜下层, 多呈连续性弥漫性分布. 病变多由直肠或乙状结肠开始, 逆行向近段发展, 可累及全部结肠乃至回肠末端. 临床表现中消化系统主要表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛、腹胀、食欲不振、恶心、呕吐等; 全身反应则多为发热、营养不良、电解质紊乱、消瘦、贫血等; 有些患者还表现为外周关节炎、结节性红斑、巩膜外层炎、前葡萄膜炎、口腔复发性溃疡、坏疽性脓皮病等. 约5%重症UC患者可表现为中毒性巨结肠, 易致急性肠穿孔, 甚至危及生命<sup>[6,7]</sup>. 此外, 广泛性结肠炎、幼年期病且病程长者, 病程>20年者结肠癌风险高于正常人10-15倍. UC患者一般病程较长, 且在治疗过程中病情易反复, 严重影响了患者的生活质量<sup>[8-10]</sup>.

UC的病因和发病机制一直是研究的热点, 但是至今仍无一个明确的结论, 讨论的重点集中于环境、遗传、免疫以及感染方面. 环境学说认为, 饮食、吸烟、卫生条件、生活方式或暴露于某些不明因素, 均是可能的环境因素. 近几十年来, 全球UC发病率均由持续增长的趋势, 且这一现象首先出现于经济高度发达的北美和北欧. 以往我国UC发病率低, 但现在已成为了一种常见病, 这一疾病谱的改变, 提示环境因素发挥了重要作用<sup>[11]</sup>; 遗传学说认为, UC患者的一级亲属发病率明显高于普通人, 但是患者的配偶的发病率不增加. UC发病率单卵双胞胎明显高于异卵双胞胎<sup>[12]</sup>. 更为重要的是免疫和感染这两种病因, 多种微生物参与了UC的发生与发展过程, 基于一些新近的研究, 可总结出UC是针对自身正常肠道菌群的异常免疫反应性疾病. (1)用转基因或者基因敲除的方法造成免疫缺陷的UC的小鼠模型, 此类小鼠在肠道无菌的环境下不发生肠道的炎症反应, 但在有肠道菌群状态下, 则出现了肠道

表 3 血清hs-CRP、IL-4、IL-8浓度变化情况 (n = 38)

分组	hs-CRP (mg/L)			血清IL-4 [p/(ng · L)]			血清IL-8 [p/(ng · L)]		
	治疗前	治疗后	P值	治疗前	治疗后	P值	治疗前	治疗后	P值
对照组	6.37 ± 1.23	5.14 ± 0.19	<0.05	25.76 ± 3.87	29.88 ± 4.81	<0.05	292.54 ± 13.87	218.41 ± 13.56	<0.05
观察组	6.41 ± 1.19	2.11 ± 1.31	<0.05	25.14 ± 3.54	32.41 ± 4.35	<0.05	302.31 ± 13.29	152.31 ± 10.91	<0.05
P值	>0.05	<0.05		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05	

IL: 白介素.

炎症反应; (2)临幊上也可觀察到, 肠道菌群滞留时易导致UC进入活动期<sup>[13]</sup>. 而关于免疫方面的发病机制可归结如下, 持续的天然免疫反应以及Th1、Th2细胞的异常激活等会导致各种炎症介质以及免疫调节因子的释放, 如IL-1、IL-6、IL-8、IL-4、IL-10、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、干扰素-γ等, 这些炎症介质及免疫调节因子参与了肠黏膜屏障的免疫损伤. 综上可将UC的发病机制概括如下: 各种各样的环境因素作用于遗传易感者, 在肠道菌群的参与下, 启动了发作与缓解交替的肠道天然免疫与获得性免疫反应, 从而导致了肠道黏膜屏障的损伤、溃疡的反复发作与经久不愈、炎性增生等病理改变.

本研究对照组予美沙拉嗪肠溶片诱导缓解, 期主要是通过减少前列腺素和白三烯的合成与释放、减少细胞内氧自由基的形成, 从而发挥抗炎作用, 是目前临幊的一线用药, 且疗效较好. 而肠道菌群在UC的发病机制中也有担任着重要角色, 益生菌在活动期UC的患者的治疗中有一定疗效. 而双歧杆菌是肠道主要的共生菌之一, 国内外有关研究结果显示, 短双歧杆菌的使用可改善UC患者的临床症状. 长双歧杆菌的使用可有效降低UC患者的Mayo评分. 本研究中对照组单纯予美沙拉嗪治疗, 患者治疗后Mayo评分下降, 观察组在对照组的基础上予双歧杆菌四联活片, 治疗后Mayo评分下降, 且Mayo评分下降较对照组显著, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ). 与此前的相关研究也是相符的.

炎症发生过程中, 促炎因子和抗炎因子的失调是重要的机制, 在UC的发病机制中, 促炎因子有IL-8、TNF-α等, 抗炎因子有IL-4、IL-10等<sup>[14]</sup>, 以及在炎症的发生发展过程中, 可通过检测hs-CRP, 来观察炎症的发生过程及严重程度. 故本实验在治疗前后检测了hs-CRP、IL-4、IL-8的变化情况, 以了解双歧杆菌四联活菌片的疗效. 本研究中, 治疗前, 对照组和观察组血清hs-CRP浓度差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 经过为期8 wk的治疗后, 两组血清hs-CRP均下降, 且两组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ). 治疗前, 对照组和观察组血清IL-4、IL-8浓度无统计学意义( $P>0.05$ ), 经过为期8 wk

的治疗后, 两组血清IL-4浓度均上升、IL-8浓度均下降, 且两组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ).

目前认为双歧杆菌治疗UC的可能机制如下: (1)抑制炎症因子的释放, 降低多种促炎因子的释放, 如IL-8、TNF-α等; 调节肠道免疫功能, 建立免疫屏障; (2)直接进入肠道并定植, 形成生物屏障, 增加有益菌、抑制致病菌的生长, 纠正肠道菌群的紊乱, 从而达到治疗的效果; (3)促进上皮细胞分泌黏液, 形成有效的保护层, 促进肠道上皮有关蛋白的合成, 修复受损的黏膜, 从而加强的完整性提高其抵御病菌的能力<sup>[15]</sup>.

总之, 双歧杆菌四联活菌片在治疗UC中的疗效是肯定的, 且本研究中对其不良反应的情况也进行了研究, 结果提示其安全可靠, 根据研究结果显示, 在使用一线用药美沙拉嗪的基础上予双歧杆菌四联活菌片, 疗效更佳, 且安全性可靠, 故双歧杆菌四联活菌片用于UC中的治疗可进一步推广.

## 文章亮点

### 实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种常见性疾病, 常反复发作, 难以治愈. 目前关于UC的发病机制仍无定论, 越来越多的研究聚焦于其炎症机制. 本研究同样从UC的炎症与抗炎机制紊乱出发, 以双歧杆菌可通过多种机制调节肠道炎症与抗炎失调, 阻遏炎症的进程从而达到治疗的作用.

### 实验动机

本文重点的研究内容是双歧杆菌在治疗UC中的临床疗效, 因UC的反复发作, 严重影响患者的生活质量甚至危及生命安全, 因双歧杆菌是肠道常驻菌群之一, 无明显不良反应, 若可有效治疗UC, 则可避免长期服用其他药物的不良反应, 从而提高患者服药的依从性.

### 实验目标

本研究的主要目标是寻求一种更有效更安全的方法以治疗UC, 通过本研究可发现双歧杆菌对UC的治疗有

较好的疗效, 故可进一步研究其他肠道益生菌是否同样具有较好的疗效, 并且可进一步探究双歧杆菌治疗UC的作用机制.

## 实验方法

将76例UC患者随机分为观察组和对照组, 观察组予美沙拉嗪, 对照组予美沙拉嗪联合双歧杆菌四联活菌片, 疗程为8 wk, 分别于入院时及治疗8 wk后, 通过观察患者临床表现及结肠镜下表现, 进行Mayo评分, 运用免疫比浊法检测hs-CRP, 取静脉血采用ELISA法检测白介素(interleukin, IL)-4、IL-8. 本研究采用的衡量双歧杆菌治疗UC疗效的指标是hs-CRP、IL-4、IL-8、Mayo评分, 因hs-CRP、IL-4、IL-8是典型且敏锐的炎症标志物, 故可提高研究结果的灵敏性, 而Mayo评分是针对UC的一种评分, 可提高研究的结果的特异性, 故本研究结果准确可靠.

## 实验结果

治疗前, 对照组和观察组Mayo评分、血清hs-CRP浓度、IL-4浓度、IL-8浓度均无统计学意义. 经过为期8 wk的治疗后, 对照组与观察组的Mayo评分、血清hs-CRP浓度均有所下降, IL-4浓度均上升、IL-8浓度均下降, 且差异有统计学意义. 治疗期间, 对照组发生不良反应3例. 观察组发生不良反应3例, 上述不良反应, 患者均可耐受, 且随着服药时间的延长, 不良反应逐渐消失. 两组间不良反应发生率差异无统计学意义. 因双歧杆菌是肠道常驻菌群之一, 无明显不良反应, 若可有效治疗UC, 不仅提高了UC的治疗疗效, 且可避免长期服用其他药物的不良反应, 从而提高患者服药的依从性.

## 实验结论

双歧杆菌可有效治疗UC, 且不良反应小, 安全性高. 肠道常驻菌可通过多种机制来改善肠道微环境, 调节炎症与抗炎机制, 控制炎症. 双歧杆菌四联活菌片用于

UC中的治疗可进一步推广.

## 展望前景

未来研究的方向是研究其他肠道常驻菌是否也有同样的疗效, 或者更好的疗效, 以及是否集中肠道常驻菌混合使用可以达到更好的疗效. 未来研究的最佳方法寻求更特异与灵敏的炎症指标, 以求根据说服力的研究数据.

## 4 参考文献

- 1 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见. 中华中医药杂志 2010; 25: 891-895
- 2 欧阳钦. 溃疡性结肠炎临床诊断指南. 临床消化病杂志 2013; 19: 4-6
- 3 赵瑞敏, 张志强, 李波. 美沙拉嗪联合双歧四联活菌片治疗溃疡性结肠炎. 临床医学 2014; 12: 38-39
- 4 徐燕君. 美沙拉嗪联合双歧三联活菌在溃疡性结肠炎治疗中的价值研究. 中国妇幼健康研究 2017; 28: 668-669
- 5 陈娟, 康靖东, 伍东升. 美沙拉嗪联合地衣芽孢杆菌活菌治疗溃疡性结肠炎的效果观察. 中国医药 2016; 11: 1804-1807
- 6 张峰睿, 缪应雷. 微生态制剂与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2792-2801 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i27.2792]
- 7 刘维新, 张绅, 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 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i33.3654]
- 8 古丽那尔·阿布拉江, 桑伟, 师晓莉, 张巍, 李新霞. 炎症性肠病的临床病理学特点. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1027-1032 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i7.1027]
- 9 罗凤燕, 白爱平. 溃疡性结肠炎动物模型的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 607-613 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i7.607]
- 10 李刚. 化浊消溃方配合中药灌肠对溃疡性结肠炎患者血清TNF- $\alpha$ , IL-6的影响. 中国医院药学 2016; 11: 133
- 11 岳原亦, 张强, 林连捷, 郑长青. 双歧杆菌四联活菌片联合美沙拉嗪对轻中度溃疡性结肠炎的疗效观察. 实用药物与临床 2017; 20: 517-520
- 12 郭晓鹤, 张彩凤, 夏永华, 朱艳丽, 秦咏梅, 韩宇. 双歧杆菌四联活菌片联合芪倍合剂对溃疡性结肠炎患者C细胞亚群及Fas/FasL系统表达的调节. 重庆医学 2014; 43: 1684-1686
- 13 龚文亮. 惠迪粒对溃疡性结肠炎患者血清IL-6, TNF- $\alpha$ 的影响. 中国医学创新 2013; 10: 17-18
- 14 杨世权, 彭良太, 向军, 李义超, 肖飞, 游云琼, 钟德辉. 中药灌注I号保留灌肠治疗溃疡性结肠炎54例疗效观察. 中国医学创新 2013; 10: 62-63
- 15 魏思忱, 郑国启, 田树英, 张秀刚, 孔郁, 李春英, 魏新亮. IL-10在溃疡性结肠炎患者血清中的表达及意义. 河北医药 2014; 32: 559-560

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



# 黄芩苷治疗原发性肝癌的研究进展

向东, 杨金玉, 张程亮, 刘东

向东, 杨金玉, 张程亮, 刘东, 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 湖北省武汉市 430030

向东, 在读博士, 主要从事中西医结合消化药理方向的研究.

作者贡献分布: 本文综述由向东与杨金玉完成; 张程亮与刘东修订审校.

通讯作者: 刘东, 教授, 主任药师, 40030, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部.

Id2069@outlook.com

电话: 027-83663641/83663519

收稿日期: 2018-01-03

修回日期: 2018-01-14

接受日期: 2018-01-22

在线出版日期: 2018-02-28

## Research progress on baicalin in treatment of hepatocellular carcinoma

Dong Xiang, Jin-Yu Yang, Cheng-Liang Zhang, Dong Liu

Dong Xiang, Jin-Yu Yang, Cheng-Liang Zhang, Dong Liu, Department of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Dong Liu, Professor, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. Id2069@outlook.com

Received: 2018-01-03

Revised: 2018-01-14

Accepted: 2018-01-22

Published online: 2018-02-28

## Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors. Traditional Chinese medicine (TCM) has shown special therapeutic effects

for HCC. *Scutellaria baicalensis* Georgi has antipyretic and hepatoprotective effects, and baicalin, the main active compound of *Scutellaria baicalensis* Georgi, has been widely reported for the treatment of HCC in recent years. The mechanisms of baicalin for inhibition of liver cancer growth involve inducing cancer cell apoptosis and differentiation, inhibiting protein synthesis and cancer cell migration, interfering with intercellular communication, reversing tumor drug resistance and so on. In addition, baicalin combined with traditional chemotherapeutic drugs or other anti-cancer TCMs has been demonstrated to exert good synergistic activity for HCC treatment. Based on the *in vivo* absorption characteristics and molecular structure of baicalin, researchers have developed solid lipid nanoparticles and metal-ion complexes of baicalin, which provides new insights into the use of baicalin in targeted therapy and improves anti-cancer effects. In this paper, we will review the recent advances in research of baicalin in the treatment of baicalin.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Baicalin; Apoptosis

Xiang D, Yang JY, Zhang CL, Liu D. Research progress on baicalin in treatment of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(6): 378-383 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/378.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.378>

## 摘要

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见恶性肿瘤之一, 中医药在治疗HCC领域具有独特的疗效。中药黄芩具有解热保肝之功效, 其主要有效活性成分黄芩苷治疗HCC的作用近年来被大量报道。其抑制HCC生长的机制涉及诱导癌细胞凋亡和分化、抑

制蛋白合成、抑制癌细胞迁徙、干扰细胞间通讯和逆转肿瘤耐药等。此外, 黄芩苷与传统化疗药物或其他抗癌中药用于治疗HCC也有较好的协同作用。基于黄芩苷的体内吸收特征和分子结构, 研究者亦开发出黄芩苷固体脂质纳米粒和黄芩苷金属离子复合物, 为黄芩苷的靶向治疗和提高抗癌效果提供了新视角。本文综述了近年来黄芩苷治疗HCC的国内外文献报道, 以期为临床和科研工作者提供有价值参考。

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

关键词: 原发性肝癌; 黄芩苷; 调亡

**核心提要:** 原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为常见恶性肿瘤, 中医药在治疗HCC领域具有独特的疗效。中药黄芩主要成分黄芩苷治疗HCC的作用近年来被大量报道。本文重点综述黄芩苷从诱导癌细胞凋亡和分化、抑制蛋白合成、抑制癌细胞迁徙、干扰细胞间通讯、逆转肿瘤耐药、协同增效和靶向新剂型开发等方面治疗HCC作用的进展。

向东, 杨金玉, 张程亮, 刘东. 黄芩苷治疗原发性肝癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(6): 378–383 URL: <http://www.wjnet.com/1009-3079/full/v26/i6/378.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.378>

## 0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上导致死亡的常见疾病之一, 在常见恶性肿瘤中位居前列<sup>[1]</sup>。由于其发病率较高, 预后不良, 极大地威胁着人类的生命健康, 因此在HCC的药物治疗研究一直是医学领域的难点和热点<sup>[2,3]</sup>。中医理论认为, 肿瘤的形成实为热毒内蕴, 如热灼血凝、凝结成块、热灼伤津, 久积成块等<sup>[4-6]</sup>。近代以来基于清热解毒的治法一直是中医药抗肿瘤的研究切入点<sup>[7-9]</sup>。黄芩是唇形科黄芩属(*Scutellaria Linn*)植物黄芩(*Scutellaria baicalensis Georgi*)的干燥根, 具有解热、保肝的作用, 在肝脏疾病、细菌病毒感染和炎症等治疗领域应用广泛<sup>[10]</sup>。黄芩的主要成分是黄酮、萜类、甾醇、有机酸和微量元素, 其中黄酮被认为是黄芩的主要药效活性成分, 包括黄芩苷、汉黄芩素和黄芩素<sup>[11]</sup>。近年来, 黄芩苷在HCC的治疗研究中亦有大量文献报道。本文综述了黄芩苷治疗HCC及其机制的研究进展, 以期为该药的进一步研究和应用提供参考。

## 1 黄芩苷治疗HCC作用概述

黄芩苷治疗HCC的报道可以追溯到20世纪90年代初, 日本学者陆续从小柴胡汤抑制HCC细胞增殖的实验

中发现黄芩苷的抑癌作用<sup>[12]</sup>。后来国内外学者发现黄芩中所含的黄酮能够有效抑制HCC细胞生长, 其中黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素等均显著有效。我国的郭昱等<sup>[13]</sup>过一系列体外研究, 评价了黄芩苷对人源HCC细胞BEL-7402的活性影响和作用机制。其研究结果发现, 黄芩苷在体外对于HCC细胞的抑制作用表现出较好的量效关系, 并随着作用时间延长, 抑制作用也愈加明显。黄芩苷在体外对于HCC细胞的抑制作用表现为剂量依赖性, 其对HepG2和SMMC-7221细胞的IC<sub>50</sub>均不超过40 μmol/L<sup>[14]</sup>。

黄芩苷在体内可以被代谢成为黄芩素, 有关黄芩苷和黄芩素在对抗HCC的作用方面孰优孰劣尚存在争议: Khanal等<sup>[15]</sup>研究发现黄芩苷对于HepG2细胞的抑制作用更强, 然而Chiu等<sup>[16]</sup>通过比较了两种单体在抑制HA22T/VGH和SK-Hep1细胞活性和侵袭能力的作用后, 发现黄芩苷的效果并不优于黄芩素。从药物在体内的动力学角度看, 黄芩苷在胃肠吸收后, 经肠道菌群和肝脏转化为黄芩素, 入血后又重新转化为黄芩苷<sup>[17]</sup>。因为肿瘤治疗的效果最终还需整体实验来证明, 两者在体内最终应主要以黄芩苷的形式发挥作用, 所以目前治疗HCC的报道主要还是以黄芩苷为主。

不仅黄芩苷单体, 以黄芩苷为主要成分的方剂如黄连解毒汤在HCC的治疗作用中也有报道<sup>[18]</sup>。其中黄芩苷是多组分中抑制癌症的重要成分之一。

## 2 黄芩苷治疗HCC的机制研究

2.1 诱导凋亡 黄芩苷不仅可以抑制信号转导子和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)向活化形式磷酸化P-STAT3转化, 而且下调STAT3 mRNA的表达, 降低STAT3蛋白的表达<sup>[19]</sup>。董明等<sup>[20]</sup>在裸鼠人HCC细胞株SMMC-7721移植瘤动物模型中观察了黄芩苷的抑癌能力, 研究显示黄芩苷可显著抑制肿瘤生长, 与其下调Cyclin D1表达抑制瘤体增殖和上调Caspase-3表达促进凋亡的作用相关。但是在保护免疫器官等方面, 黄芩苷并没有表现出相应的作用。Yu等<sup>[14]</sup>同样发现, 黄芩苷诱导HCC细胞凋亡的机制涉及上调Bax, 下调Bcl-2并增加Caspase-9、Caspase-3和聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶的裂解作用等。其中, 对于Caspase-9和Caspase-3的裂解增强作用在黄芩苷抑制荷瘤小鼠的实验中也得以证实。

线粒体被认为是诱导细胞凋亡的主要执行者<sup>[21]</sup>。在细胞凋亡的前期, 线粒体的结构和功能就已出现特征性改变, 同时线粒体中亦大量表达与凋亡相关的蛋白和酶类<sup>[22]</sup>。研究发现, 黄芩苷可剂量依赖性地诱导人HCC细胞BEL-7402的凋亡, 在这一过程中细胞的线粒

体结构发生了明显的改变, 例如肿胀、空泡等<sup>[23]</sup>. 同时黄芩苷可以增加细胞内Ca<sup>2+</sup>含量, 可进一步激活线粒体膜通透性转运孔, 从而使得线粒体膜电位降低. 在黄芩苷的作用下, 癌细胞内细胞色素(cytochrome C, Cyt)释放增加, 而这一效应可能与其抑制HCC细胞Bcl-2蛋白表达, 促进caspase-3活性增加有直接关联性. 综上所述发现, 线粒体损伤是黄芩苷诱导HCC细胞凋亡的重要途径.

内质网应激是黄芩苷诱导HCC细胞凋亡的另一种作用机制. Yu等<sup>[24]</sup>评价了诱导凋亡的转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)和蛋白激酶R样内质网激酶等对黄芩苷促进凋亡的影响, 通过小分子干扰RNA降低3种基因蛋白表达, 发现ATF6的沉默显著影响了黄芩苷诱导凋亡的作用. 随后, 通过比较S1P和S2P两种裂解ATF6的蛋白激酶在黄芩苷诱导凋亡中的作用, 结果发现S2P会显著影响黄芩苷的促凋亡活性. 因此, S2P被认为是黄芩苷介导HCC细胞凋亡的关键分子靶点.

**2.2 诱导癌细胞分化** 黄芩苷对HCC细胞的诱导分化作用也已经被证实. 在黄芩苷的作用下, 癌细胞的细胞质面积显著提高, 核面积减少(即核质比降低), 肝细胞的γ谷氨酰转肽酶(γ-glutamyltranspeptidase, γ-GT)活力也逐步降低, 细胞甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)的表达和分泌在黄芩苷的作用下均被下调. 通过细胞周期测定, 发现随着黄芩苷体外处理HepG2和SMMC-7221细胞的时间延长, S期细胞增多, G<sub>1</sub>期细胞减少<sup>[14]</sup>. 由于S期细胞是DNA合成和有丝分裂的准备期, 因此黄芩苷将HCC细胞阻滞在G<sub>1</sub>期从而达到了对HCC细胞诱导分化的作用. 同时癌细胞的细胞周期蛋白A(Cyclin A)、细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin-dependent kinase 2, CDK2)和Cyclin D1等有丝分裂的促进因子被黄芩苷下调, 这是其阻止细胞从S期进入有丝分裂期的内在机制<sup>[14]</sup>.

**2.3 抑制蛋白合成** 癌症细胞的增长与蛋白合成增加密切相关<sup>[25,26]</sup>. 许多研究报道了真核细胞延伸因子-2(eukaryotic elongation factor 2, eEF2)在调控肿瘤进展中的重要作用<sup>[27-29]</sup>, 过表达eEF2能够促进G<sub>2</sub>/M期细胞比例并促进肿瘤细胞增殖. 含有黄芩苷的黄连解毒汤能够有效抑制eEF2激酶的Thr56磷酸化, 从而干扰转录过程并阻断细胞蛋白的合成<sup>[18]</sup>. 同时也发现黄芩苷可以特异性地作用于eEF2, 灭活eEF2, 其作用机制可能是通过黄芩苷激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK), 抑制mTOR通路, 进而激活eEF2的负调控子eEF2激酶(eEF2 kinase, eEF2K)来实现.

**2.4 抑制癌细胞迁徙** 肿瘤转移是肿瘤患者死亡的主要原因之一<sup>[30,31]</sup>. 研究者通过Boyden小室模型和细胞迁徙实验测定了不同浓度黄芩苷处理后HCC细胞的侵袭力、黏附力以及细胞运动能力, 结果发现黄芩苷处理后的细胞较少表现出纤维母细胞样形态, 伪足数目也较少, 细胞的侵袭力、黏附力和迁徙能力均显著低于对照组. 黄芩苷直接抑制细胞迁徙运动的作用可能与以下机制有关: 一方面与下调基质金属蛋白酶2和促进金属蛋白酶组织抑制因子2的表达有关; 另一方面与抑制黏附分子上皮钙黏附素的表达, 促进整合素β1表达有关<sup>[13]</sup>.

**2.5 干扰细胞间通讯** 黄芩苷可以在转录水平上上调HCC细胞SMMC-7721的连接蛋白26(connexin 26, Cx26)的mRNA水平, 但在蛋白水平上可以同时增强Cx26和Cx43的表达, 从而导致HCC细胞的细胞间隙连接通讯恢复和增加, 最终抑制HCC细胞生长<sup>[32,33]</sup>.

**2.6 逆转肿瘤耐药现象** 除上述作用之外, 对于5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)耐药的HCC细胞, 黄芩苷也可以有效逆转耐药现象, 逆转倍数最高可达到46.7, 并与5-Fu表现出较好的协同作用, 其内在机制为黄芩苷可下调多药耐药蛋白1(multidrug resistance protein 1, MDR1)和P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的表达<sup>[13,34]</sup>. 不仅如此, 黄芩苷对耐阿霉素的人HCC细胞株BEL-7402/ADM也具有较好的逆转耐药能力, 其机制除上述下调MDR1和P-gp外, 还与诱导谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)表达和细胞凋亡有关<sup>[35]</sup>.

**2.7 协同增效** 尽管化疗药物在肿瘤治疗中的作用已经十分明确, 但是在临床应用过程中依然受限于严重的不良反应<sup>[36]</sup>. 黄芩苷和顺铂在单独应用时具有抗人HCC细胞HepG2的作用, 当两者联合应用时, 在体外表现出协同抗增殖和诱导凋亡的作用, 机制可能与下调Bcl-2, 上调Bax、Caspase-3和c-myc蛋白的表达有关<sup>[37,38]</sup>. 淫羊藿苷与黄芩苷联合ADM能够有效降低HepG2细胞中增殖诱导配体和血管内皮生长因子的表达, 从而达到了抑制血管内皮细胞ECV304生长的作用<sup>[39]</sup>. 从上述研究看来, 黄芩苷的应用可以有效降低化疗药物的剂量, 因此化疗不良反应也随之减小, 这一策略有望提高治疗依从性和有效率.

**2.8 抑制癌前病变** 张健等<sup>[40]</sup>使用二乙基亚硝胺诱发HCC前病变小鼠模型, 考察了黄芩苷的保护作用, 结果发现黄芩苷可以有效减少二乙基亚硝胺引起的肝脏纤维化、降低血清肝功能酶学指标, 因此其对于肝细胞的保护作用可能是黄芩苷抑制肝脏癌前病变的重要机制.

虽然在上述研究中已经证实黄芩苷治疗HCC的多种机制(图1). 然而, 黄芩苷并非对所有类型的HCC具有

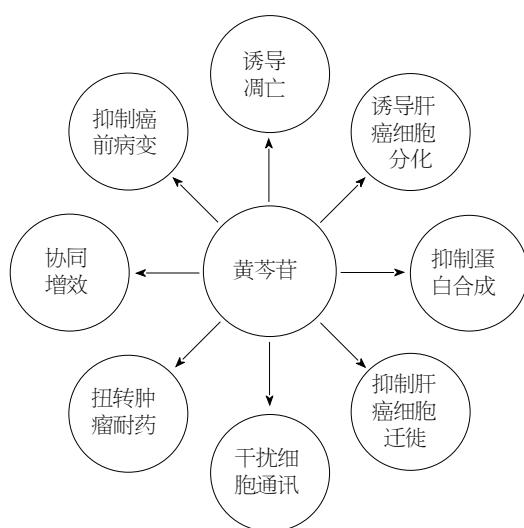


图 1 黄芩苷治疗原发性肝癌作用机制.

较好的抑制作用. 赖炫城等<sup>[41]</sup>比较了大黄素、黄芩苷和木犀草素对于大鼠HCC细胞株CBRH7919的体外抑制作用. 结果显示, 黄芩苷作用48 h的IC<sub>50</sub>为160 μmol/L, 这一数值远高于另外两种测试成分, 可见黄芩苷对CBRH7919细胞的生长抑制作用欠佳. 不过此研究采用的是大鼠肝细胞系, 考虑到种属差异性因素, 还需进一步深入研究.

### 3 黄芩苷治疗HCC作用的改进研究

黄芩苷在治疗HCC方面也有一定的局限性, 该药水溶液不稳定, 亲水性和亲油性较差<sup>[42]</sup>, 在肠道吸收不充分<sup>[43]</sup>, 因此口服的生物利用度偏低, 在体内的生物半衰期短<sup>[44]</sup>. 为提高药物作用的靶向性和稳定性, 洪怡等<sup>[45]</sup>采用薄膜分散法制备的黄芩苷脂质体对HepG-2细胞表现出更好的诱导凋亡作用. 此外, 研究者通过制备黄芩苷固体脂质纳米粒(baicalin solid lipid nanoparticles, BSLNs), 考察了其在动物体内的药动学和体外杀灭HCC细胞的作用. 结果发现BSLNs在大鼠体内具有较好的缓释作用, 该技术有效提高了黄芩苷的生物利用度, 并对HepG-2细胞的生长抑制作用强于黄芩苷<sup>[46]</sup>. 这些研究能够保证黄芩苷药效作用的充分发挥, 为该药的体内和临床应用提供了实验基础.

另外, 由于黄芩苷含有富含电子的羧基和羟基, 能够与金属离子铜、钴或镍等形成复合物. 研究者发现黄芩苷的金属离子复合物在抗菌和抗肿瘤方面比黄芩苷具有更好的效果, 其中黄芩苷-铜离子复合物在抗HCC细胞的作用中表现最佳<sup>[47]</sup>. 进一步考察发现黄芩苷-铜离子复合物是一种潜在的PI3K抑制剂, 可下调PI3K/Akt/mTOR信号通路, 可将细胞周期阻滞在G<sub>2</sub>/M期, 加之上述的诱导凋亡作用, 从而表现出显著抑制

HepG2细胞生长的效果<sup>[48]</sup>.

### 4 临床应用研究

目前黄芩苷对于HCC的治疗研究主要集中于体外尤其是细胞实验. 尽管已经有大量前期的基础研究, 黄芩苷用于HCC患者的治疗研究非常少见. 在临幊上, 黄芩苷与其他药物或治疗手段的联合应用有少量报道. 陕西中医药大学附属医院肝胆外科在原发性HCC患者肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)后, 给予患者口服黄芩苷胶囊治疗, 30 d为1个疗程, 连续服用3个疗程. 结果发现黄芩苷组在临床症状、体征、肝功能、肿瘤体大小、生存期和不良反应等方面均好于对照组. 因此认为黄芩苷联合TACE治疗HCC, 可以提高临幊疗效, 安全性较好<sup>[49]</sup>.

### 5 结论

有关黄芩苷抗肿瘤方面的报道日新月异, 均在不同角度显示出其在临幊应用的巨大潜力. 尽管黄芩苷在不同肿瘤类型中的治疗研究已有综述报道, 但是针对黄芩苷治疗肝脏的最新且全面的回顾尚缺乏<sup>[50]</sup>. 因此本文系统收集了黄芩苷在HCC治疗领域的国内外报道, 从不同的抗癌机制分析了目前对于其作用机制的新发现, 以期对研究者们提供详尽的参考. 但是当前的研究大多仍是处于体外或者动物的研究水平, 黄芩苷在临幊治疗HCC的报道极为少见, 因此进一步推进该药在患者体内的应用或者联合治疗是未来的发展方向.

### 6 参考文献

- Wu W, Liu S, Liang Y, Zhou Z, Liu X. MiR-7 inhibits progression of hepatocarcinoma by targeting KLF-4 and promises a novel diagnostic biomarker. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 31 [PMID: 28239300 DOI: 10.1186/s12935-017-0386-x]
- Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 394-399 [PMID: 23070690 DOI: 10.3322/caac.21161]
- Wilson CL, Mann DA, Borthwick LA. Epigenetic reprogramming in liver fibrosis and cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 121: 124-132 [PMID: 29079534 DOI: 10.1016/j.addr.2017.10.011]
- 曾英. 肿瘤从虚论治. 吉林中医药 2008; 28: 3-4
- 邬晓东. 癌瘤从“毒”论治的机理与证治. 中华中医药学刊 2003; 21: 1176
- 冯梓嘉. 络病久积成肿瘤. 中华养生保健 2015; (5): 12
- 刘磊磊, 陈娟, 师彦平. 清热解毒中药抗肿瘤作用研究进展. 中草药 2012; 43: 1203-1212
- 黄自丽, 黄修燕, 郑起. 中药抗肿瘤作用及其作用机制研究进展. 医学综述 2010; 16: 386-389
- 翟玉珍, 包剑刚. 中药三期疗法抗肿瘤治疗思路. 河北医药 2004; 26: 898-899
- 史雪靖. 黄芩药理作用研究进展. 中医药信息 2010; 27:

128-130

- 11 王雅芳, 李婷, 唐正海, 陈修平, 王一涛, 陆金健. 中药黄芩的化学成分及药理研究进展. 中华中医药学刊 2015; 33: 206-211
- 12 王淑娟, 艾群. 小柴胡汤抑制肝纤维化及肝癌的作用机制. 日本医学介绍 2004; 25: 42-44
- 13 郭昱. 黄芩甙对肝癌细胞体外作用及机制的实验研究. 石家庄: 河北医科大学, 2006
- 14 Yu Y, Pei M, Li L. Baicalin induces apoptosis in hepatic cancer cells in vitro and suppresses tumor growth in vivo. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 8958-8967 [PMID: 26309548]
- 15 Khanal T, Kim HG, Choi JH, Park BH, Do MT, Kang MJ, Yeo HK, Kim DH, Kang W, Jeong TC, Jeong HG. Protective role of intestinal bacterial metabolism against baicalin-induced toxicity in HepG2 cell cultures. *J Toxicol Sci* 2012; 37: 363-371 [PMID: 22467027 DOI: 10.2131/jts.37.363]
- 16 Chiu YW, Lin TH, Huang WS, Teng CY, Liou YS, Kuo WH, Lin WL, Huang HI, Tung JN, Huang CY, Liu JY, Wang WH, Hwang JM, Kuo HC. Baicalein inhibits the migration and invasive properties of human hepatoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 255: 316-326 [PMID: 21803068 DOI: 10.1016/j.taap.2011.07.008]
- 17 Yu J, Guo X, Zhang Q, Peng Y, Zheng J. Metabolite profile analysis and pharmacokinetic study of emodin, baicalin and geniposide in rats. *Xenobiotica* 2017 Oct 6. [Epub ahead of print] [PMID: 28967290 DOI: 10.1080/00498254.2017.1382748]
- 18 Wang N, Feng Y, Tan HY, Cheung F, Hong M, Lao L, Nagamatsu T. Inhibition of eukaryotic elongation factor-2 confers to tumor suppression by a herbal formulation Huanglian-Jiedu decoction in human hepatocellular carcinoma. *J Ethnopharmacol* 2015; 164: 309-318 [PMID: 25700642 DOI: 10.1016/j.jep.2015.02.025]
- 19 郭昱, 霍瑞静, 姚金锋. 黄芩甙对肝癌细胞SMMC-7721 JAK-STAT信号通路STAT3的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2363-2367 [DOI: 10.11569/wcj.v19.i22.2363]
- 20 董明, 侯俊明, 高美花, 魏辉. 黄芩甙对肝癌细胞株 SMMC-7721裸鼠移植瘤生长抑制作用及其机制. 现代肿瘤医学 2014; 22: 256-258
- 21 Tian S, Zhu F, Hu R, Tian S, Chen X, Lou D, Cao B, Chen Q, Li B, Li F, Bai Y, Wu Y, Zhu Y. The anti-apoptotic effect of fluid mechanics preconditioning by cells membrane and mitochondria in rats brain microvascular endothelial cells. *Neurosci Lett* 2018; 662: 6-11 [PMID: 28987818 DOI: 10.1016/j.neulet.2017.10.005]
- 22 Shoshan-Barmatz V, Krelin Y, Chen Q. VDAC1 as a Player in Mitochondria-Mediated Apoptosis and Target for Modulating Apoptosis. *Curr Med Chem* 2017; 24: 4435-4446 [PMID: 28618997]
- 23 郭霞, 郭昱. 黄芩甙对肝癌细胞BEL-7402线粒体膜电位、细胞内Ca(2+)和Cyt C的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 468-472 [DOI: 10.11569/wcj.v16.i5.468]
- 24 Yu Z, Luo X, Wang C, Ye J, Liu S, Xie L, Wang F, Bao J. Baicalin promoted site-2 protease and not site-1 protease in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells. *FEBS Open Bio* 2016; 6: 1093-1101 [PMID: 27833850 DOI: 10.1002/2211-5463.12130]
- 25 Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gascón S, Hatzios SK, Kagan VE, Noel K, Jiang X, Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC, Park J, Ran Q, Rosenfeld CS, Salnikow K, Tang D, Torti FM, Torti SV, Toyokuni S, Woerpel KA, Zhang DD. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell* 2017; 171: 273-285 [PMID: 28985560 DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021]
- 26 Yoshida S, Pacitto R, Inoki K, Swanson J. Macropinocytosis, mTORC1 and cellular growth control. *Cell Mol Life Sci* 2017 Nov 8. [Epub ahead of print] [PMID: 29119228 DOI: 10.1007/s00018-017-2710-y]
- 27 Xie CM, Liu XY, Sham KW, Lai JM, Cheng CH. Silencing of EEF2K (eukaryotic elongation factor-2 kinase) reveals AMPK-ULK1-dependent autophagy in colon cancer cells. *Autophagy* 2014; 10: 1495-1508 [PMID: 24955726 DOI: 10.4161/auto.29164]
- 28 Delaidelli A, Negri GL, Jan A, Janssonius B, El-Naggar A, Lim JKM, Khan D, Zarni Oo H, Carnie CJ, Remke M, Maris JM, Leprivier G, Sorensen PH. MYCN amplified neuroblastoma requires the mRNA translation regulator eEF2 kinase to adapt to nutrient deprivation. *Cell Death Differ* 2017; 24: 1564-1576 [PMID: 28574509 DOI: 10.1038/cdd.2017.79]
- 29 Sun W, Wei X, Niu A, Ma X, Li JJ, Gao D. Enhanced anti-colon cancer immune responses with modified eEF2-derived peptides. *Cancer Lett* 2015; 369: 112-123 [PMID: 26304717 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.002]
- 30 Loberg RD, Bradley DA, Tomlins SA, Chinnaiyan AM, Pienta KJ. The lethal phenotype of cancer: the molecular basis of death due to malignancy. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 225-241 [PMID: 17626119 DOI: 10.3322/canjclin.57.4.225]
- 31 Li Z, Kang Y. Emerging therapeutic targets in metastatic progression: A focus on breast cancer. *Pharmacol Ther* 2016; 161: 79-96 [PMID: 27000769 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.003]
- 32 王娜. 黄芩甙对肝癌细胞Cx26及Cx43表达的影响. 石家庄: 河北医科大学, 2012
- 33 郭昱, 王娜, 高咏梅, 姚金锋, 李元, 尹崇娇, 张文娟. 黄芩甙对肝癌细胞GJIC及Cx26、Cx43表达的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3197-3202 [DOI: 10.11569/wcj.v20.i33.3197]
- 34 郭霞, 郭昱. 黄芩甙体外抑制氟尿嘧啶耐药肝癌细胞的生长及作用机制. 第二军医大学学报 2008; 29: 24-29
- 35 王术华. 黄芩甙逆转人肝癌细胞耐药株Bel-7402/ADM多药耐药性的相关机制研究. 中国现代药物应用 2012; 6: 10-11
- 36 Huang W, Chen L, Kang L, Jin M, Sun P, Xin X, Gao Z, Bae YH. Nanomedicine-based combination anticancer therapy between nucleic acids and small-molecular drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 115: 82-97 [PMID: 28624478 DOI: 10.1016/j.addr.2017.06.004]
- 37 刘荣静, 袁伟曦, 朱锦宏, 习浩, 林艳芬. 黄芩甙联合顺铂对人肝癌细胞HepG2.0的生长抑制作用. 广东医学 2014; 35: 2986-2989
- 38 林艳芬, 刘荣静, 林梅双, 朱锦宏, 吴晓蔓. 黄芩甙联合顺铂体外诱导人肝癌细胞HepG2.0凋亡的实验研究. 热带医学杂志 2014; 14: 992-995
- 39 唐菁, 张玲, 李翠玲, 顾洪涛, 杨尚军, 阴海鹏, 温培娥, 姜国胜. 涅曲安利酮与黄芩甙联合多柔比星对肝癌细胞APRIL表达和血管内皮细胞生长抑制的研究. 中华肿瘤防治杂志 2009; 16: 1534-1537
- 40 张健, 冯丽莉, 毛文超, 王秀萍, 张东星, 王湘, 王明琦, 蔡大勇. 黄芩甙对乙二基亚硝胺诱发肝癌前病变小鼠肝脏功能的影响. 中华中医药杂志 2013; 28: 2730-2732
- 41 赖炫城, 宁异真, 丘鹏翔, 谭宇蕙, 吴映雅. 大黄素、黄芩甙和木犀草素对大鼠肝癌细胞的影响. 中国医药指南 2012; 10: 94-96
- 42 欧水平, 王森, 张海燕, 郑琴, 刘昊, 杨明. 黄芩甙溶解性能的测定与表征. 现代生物医学进展 2009; 9: 3954-3957
- 43 Zhu ML, Liang XL, Zhao LJ, Liao ZG, Zhao GW, Cao YC, Zhang J, Luo Y. Elucidation of the transport mechanism of baicalin and the influence of a Radix Angelicae Dahuriae extract on the absorption of baicalin in a Caco-2 cell monolayer model. *J Ethnopharmacol* 2013; 150: 553-559 [PMID: 24076259 DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.011]
- 44 Chen Y, Minh LV, Liu J, Angelov B, Drechsler M, Garamus VM, Willumeit-Römer R, Zou A. Baicalin loaded in folate-PEG modified liposomes for enhanced stability and tumor

- targeting. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016; 140: 74-82 [PMID: 26741267 DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.11.018]
- 45 洪怡, 何伟, 李丹, 何莉, 张伟. 黄芩苷脂质体的制备及体外抗肿瘤作用. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 29-31
- 46 曹越盛, 郭英雪, 于莲, 周实, 平洋. 黄芩苷固体脂质纳米粒的药代动力学和体外对肝癌细胞生长研究. 黑龙江医药科学 2017; 40: 53-56
- 47 郭明, 伍周玲, 王春歌, 高小艳. 黄芩苷-金属配合物的合成及其抗肿瘤活性研究. 药学学报 2014; 49: 337-345
- 48 Li X, Zou K, Gou J, Du Q, Li D, He X, Li Z. Effect of baicalin-copper on the induction of apoptosis in human hepatoblastoma cancer HepG2 cells. *Med Oncol* 2015; 32: 72 [PMID: 25694047 DOI: 10.1007/s12032-015-0527-9]
- 49 王国泰, 杨兴武, 王旗, 王鑫. 黄芩苷胶囊联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝细胞癌疗效观察. 中西医结合肝病杂志 2016; 26: 369-370
- 50 许聪, 张惠惠, 孙燕. 黄芩苷抗肿瘤作用及其研究进展. 沈阳医学院学报 2016; 18: 211-213

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, H pylori不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub>, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, po, vs; 用外文字符代表的物理量, 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), f(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<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, Vd, T<sub>1/2</sub> CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

# 幽门螺杆菌感染相关慢性胃病患者血清MTL与胃泌素及胃蛋白酶原含量水平表达差异性

张明龙, 詹雅珍

张明龙, 绍兴市柯桥区齐贤医院全科 浙江省绍兴市 312065

詹雅珍, 绍兴市中心医院消化内科 浙江省绍兴市 312030

张明龙, 主治医师, 主要从事全科医学工作.

**作者贡献分布:** 张明龙与詹雅珍对本文所作贡献均等; 课题设计与研究过程由张明龙与詹雅珍共同完成; 数据分析由詹雅珍完成; 论文写作由张明龙完成.

**通讯作者:** 张明龙, 主治医师, 312065, 浙江省绍兴市柯桥区齐贤镇群贤村前进80号, 绍兴市柯桥区齐贤医院全科. tar2886@sina.com

收稿日期: 2017-12-27

修回日期: 2018-01-12

接受日期: 2018-01-22

在线出版日期: 2018-02-28

## Different serum motilin, gastrin, and pepsinogen levels in patients with different chronic gastric diseases associated with *H. pylori* infection

Ming-Long Zhang, Ya-Zhen Zhan

Ming-Long Zhang, Department of General Practice, Qixian Hospital of Keqiao District, Shaoxing 312065, Zhejiang Province, China

Ya-Zhen Zhan, Department of Gastroenterology, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Ming-Long Zhang, Attending Physician, Department of General Practice, Qixian Hospital of Keqiao District, 80 Qianjing, Qunxian Village, Qixian Town, Keqiao District, Shaoxing 312065, Zhejiang Province, China. tar2886@sina.com

Received: 2017-12-27

Revised: 2018-01-12

Accepted: 2018-01-22

Published online: 2018-02-28

## Abstract

### AIM

To investigate the differences in the number of mast cells (MCs) and plasma motilin (MTL), gastrin, and pepsinogen (PG) levels in the gastric mucosa of patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection related chronic gastric disease.

### METHODS

From January 2015 to January 2017, 74 patients with *H. pylori* associated gastric ulcer (GU), 68 patients with *H. pylori* associated duodenal ulcer (DU), and 76 patients with chronic atrophic gastritis (CAG) treated at the Qixian Hospital of Keqiao District and Shaoxing Central Hospital were included in this study. Eighty healthy people who underwent medical examination in the same period at the Qixian Hospital of Keqiao District and Shaoxing Central Hospital were included as a control group (without *H. pylori* infection). The number of MCs and serum levels of motilin (MTL), gastrin, and PG were compared among the four groups.

### RESULTS

The number of MCs was significantly higher and serum level of MTL was significantly lower in the CAG, GU, and DU groups than in the control group ( $P < 0.05$ ). The DU group had the highest gastrin-17 level, followed by the GU, CAG, and control groups. PG I, PG II, and PG 1/2 ratio were significantly higher in the GU and DU groups than in the control group ( $199.74 \text{ mg/L} \pm 80.53 \text{ mg/L}$ ,  $13.72 \text{ mg/L} \pm 5.75 \text{ mg/L}$  vs  $14.53 \pm 5.42$ ), while PG I and PG 1/2 ratio were significantly lower in the CAG group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

*H. pylori* infection may promote the development of

GU, DU, and CAG by regulating serum levels of MTL, gastrin, and PG.

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

**Key Words:** *Helicobacter pylori* infection; Chronic gastric disease; Gastric mucosal mast cells; Plasma motilin levels

Zhang ML, Zhan YZ. Different serum motilin, gastrin, and pepsinogen levels in patients with different chronic gastric diseases associated with *H. pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(6): 384-388 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/384.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v26.i6.384>

## 摘要

### 目的

探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染相关慢性胃病患者胃黏膜肥大细胞数量、血浆胃动素及胃泌素水平差异性。

### 方法

选取2015-01/2017-01在绍兴市柯桥区齐贤医院和绍兴市中心医院接受治疗的*H. pylori*感染胃溃疡(gastric ulcer, GU)患者74例, *H. pylori*感染十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)患者68例, *H. pylori*感染慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者76例, 选取同一时间段内在绍兴市柯桥区齐贤医院和绍兴市中心医院接受体检的健康人80例作为对照组(无*H. pylori*感染), 观察组4组对象肥大细胞(mast cell, MC)数量及血清内胃动素(motilin, MTL)、胃泌素、胃蛋白酶原含量状况。

### 结果

CAG、GU、DU组MC数量均高于对照组(16.79个/HSP±2.64个/HSP), 血清MTL含量均低于对照组(307.05 ng/L±56.21 ng/L), 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 血清G17在DU、GU、对照组及CAG组依次降低, GU组与DU组的胃蛋白酶原(pepsinogen, PG) I、PG II、PG I / II水平均高于对照组的(199.74 mg/L±80.53 mg/L)、(13.72 mg/L±5.75 mg/L)、(14.53±5.42), CAG组PG I、PG I / II均低于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

*H. pylori*感染通过调节血清内MTL、胃泌素和胃蛋白酶原含量来促进GU、DU和CAG患者病情发展。

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

**关键词:** 幽门螺杆菌感染; 慢性胃病; 胃黏膜肥大细胞; 血

## 浆胃动素水平

**核心提要:** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)尿素酶可水解黏膜周边尿素, 分解成二氧化碳与氨, 造成胃黏膜局部氨含量升高, 胃黏膜上皮细胞Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性受到影响, *H. pylori*使患者机体内G17和胃蛋白酶原分泌增大, 增强了侵袭因素, 增大了胃黏膜屏障破坏。

张明龙, 詹雅珍. 幽门螺杆菌感染相关慢性胃病患者血清MTL与胃泌素及胃蛋白酶原含量水平表达差异性. 世界华人消化杂志 2018; 26(6): 384-388 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/384.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v26.i6.384>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染和慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)、消化性溃疡(peptic ulcer, PU)和低度恶性胃淋巴瘤出现有紧密联系, 世界卫生组织在1994年已把他列为I类致癌因子之一<sup>[1,2]</sup>。胃泌素为G细胞分泌促进胃蛋白酶和胃酸分泌多肽, 胃泌素17是主要存在形式, 他有营养与促进消化道黏膜生长、调整胃肠道功能及保持胃肠道结构完整性作用。胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃蛋白酶前体, 经胃酸作用后成为有活性胃蛋白酶进而水解不同蛋白质, 有其免疫和生化特性可分成PG I与PG II, PG I一般分布在胃体与胃底主细胞分泌, 而PG II除了主细胞分泌以外, 还可由十二指肠上端腺体、幽门腺、泌酸腺黏液颈细胞及贲门腺黏液细胞所分泌<sup>[3,4]</sup>。相关研究显示*H. pylori*感染相关胃炎患者体内胃黏膜脱颗粒比率和肥大细胞(mast cell, MC)数量比正常人明显增多, 而且他们所分解出来活性物质和胃肠神经互相影响在*H. pylori*感染患者病情发展中起到了重要影响。本文通过对*H. pylori*感染相关胃炎患者、PU患者和健康人群胃黏膜MC数量、血浆胃动素(motilin, MTL)及胃泌素和胃蛋白酶原水平差异性分析, 为临床患者治疗提供一些新的思路。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2017-01在绍兴市柯桥区齐贤医院和绍兴市中心医院接受治疗的*H. pylori*阳性胃溃疡(gastric ulcer, GU)患者74例, 男41例, 女33例, 平均年龄41.6岁±8.9岁; *H. pylori*阳性十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)患者68例, 男36例, 女32例, 平均年龄42.4岁±7.9岁; *H. pylori*阳性CAG患者76例, 男35例, 女41例, 平均年龄43.5岁±8.4岁; 选取同一时间段内在绍兴市柯桥区齐贤医院和绍兴市中心医院接受体检的健康人80例作为对照组(无*H. pylori*感染), 其中男45例, 女35

表 1 4组对象胃黏膜内MC数量及血浆MTL含量状况

分组	<i>n</i>	MC计数(个/HSP)	MTL(ng/L)
GU组	74	22.18 ± 3.29 <sup>a</sup>	241.33 ± 31.08 <sup>a</sup>
DU组	68	26.50 ± 3.18 <sup>a</sup>	275.23 ± 40.18 <sup>a</sup>
CAG组	76	36.01 ± 4.02 <sup>a</sup>	198.19 ± 21.54 <sup>a</sup>
对照组	80	16.79 ± 2.64	307.05 ± 56.21
<i>F</i> 值		11.389	12.054
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

<sup>a</sup>*P*<0.05与对照组比较. MC: 肥大细胞; MTL: 胃动素; GU: 胃溃疡; DU: 十二指肠溃疡; CAG: 慢性萎缩性胃炎.

例, 平均年龄41.5岁±8.2岁, 4组患者在性别、年龄等方面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 *H. pylori*感染诊断准则: 依据《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》意见, 血清*H. pylori* IgG抗体阳性为*H. pylori*感染, 阴性为*H. pylori*未感染者.

1.2.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)年龄18-80岁; (2)组织病理学检测确诊是十二指肠溃疡、胃溃疡或者萎缩性胃炎; (3)近期没有大量吸烟和饮酒者. 排除标准: (1)患有精神障碍; (2)患有可引发消化不良消化系统内器质性病变、自身免疫性疾病、肠易激综合征、慢性肝炎、胃食管反流、结缔组织病等; (3)处于哺乳或者妊娠期的患者; (4)有盆腔和腹部手术史患者; (5)合并有较为严重的造血系统、心、肾和肝等原发性疾病患者.

1.2.3 研究: (1)收集标本: GU、DU、CAG和对照组行电子胃镜检测, 活检标本要求至少达到黏膜肌层, 胃镜诊断依据《全国慢性胃炎共识意见》; (2)胃窦组织标本: 胃镜活检标本用10%福尔马林固定, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋, 以3 mm厚度进行间断切片, 对标本HE染色, 察看对象病理类型和胃黏膜内炎性细胞浸润状况<sup>[5]</sup>. 对标本进行免疫组化染色, 察看对象胃黏膜内MC数量情况[随机选取10个不同的视野在高倍镜(×400)下观察, 记录MC数量]; (3)使用双抗体夹心法来检测对象血浆内胃动素、胃泌素17、胃蛋白酶原I和为蛋白酶原II水平, 具体步骤依据说明书进行.

**统计学处理** 使用SPSS20.0统计软件进行数据分析, 计量资料使用mean±SD表示, 组间对比单因素方差分析和独立样本*t*检验, 计数资料 $\chi^2$ 检验, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 4组对象胃黏膜内MC数量及血浆MTL含量状况 CAG、GU、DU组MC数量分别为36.01个/HSP±4.02个/HSP、22.18个/HSP±3.29个/HSP、26.50个/HSP±

3.18个/HSP高于对照组(16.79个/HSP±2.64个/HSP), 血清MTL含量分别为198.19 ng/L±21.54 ng/L、241.33 ng/L±31.08 ng/L、275.23 ng/L±40.18 ng/L低于对照组(307.05 ng/L±56.21 ng/L), 差异有统计学意义(*P*<0.05, 表1).

2.2 4组对象血清胃蛋白酶原与胃泌素含量状况 血清G17在DU、GU、对照组及CAG组分别为390.10 ng/L±98.51 ng/L、320.06 ng/L±97.64 ng/L、94.09 ng/L±33.25 ng/L、44.63 ng/L±11.70 ng/L依次降低, GU组PG I、PG II、PG I/II水平分别为288.51 mg/L±79.40 mg/L、17.91 mg/L±5.43 mg/L、15.95±3.71, DU组PG I、PG II、PG I/II水平分别为355.06 mg/L±75.31 mg/L、18.89 mg/L±7.14 mg/L、18.20±3.43, 高于对照组(199.74 mg/L±80.53 mg/L、13.72 mg/L±5.75 mg/L、14.53±5.42), CAG组PG I、PG I/II分别为165.47 mg/L±70.80 mg/L、12.33±5.24均低于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05, 表2).

## 3 讨论

近些年来一些研究显示机体胃肠组织内MC能够释放出许多生物活性物质, 并经过和胃肠神经及局部受体互相影响而对内脏感觉与胃肠道运动进行调整<sup>[6,7]</sup>. MTL为消化间期内新发现的激素, 在机体内经过旁分泌、神经分泌或者内分泌等一些方式对胃肠道移行性收缩进行调整, 使胃肠运动所产生胃肠排空能力加强<sup>[8-11]</sup>.

胃溃疡、十二指肠溃疡及萎缩性胃炎患者体内MC数目变多, 那么脱颗粒所释放活性物质也对应增加, 易在体内出现级联放大反应. 既往研究<sup>[12]</sup>显示MC脱颗粒会造成机体内脏感觉阈降低, 这可能为MC所释放5-HT与组胺对神经兴奋性产生变化及5-HT受体受到影晌而出现; 国内还有一些研究显示MC所产生前列腺素、组胺和脑肠肽等有加强神经末梢对于致痛物质敏感性增加而直接导致疼痛作用. MTL在不同胃肠道动力障碍疾病中都有影响, 相关研究显示, 胃肠道动力障碍和胃溃疡及CAG等起病有紧密联系, 患者体内

表 2 4组对象血清胃蛋白酶原与胃泌素含量状况

分组	n	PG I (mg/L)	PG II (mg/L)	PG I / II	G17 (ng/L)
GU组	74	288.51 ± 79.40 <sup>a</sup>	17.91 ± 5.43 <sup>a</sup>	15.95 ± 3.71 <sup>a</sup>	320.06 ± 97.64 <sup>a</sup>
DU组	68	355.06 ± 75.31 <sup>a</sup>	18.89 ± 7.14 <sup>a</sup>	18.20 ± 3.43 <sup>a</sup>	390.10 ± 98.51 <sup>a</sup>
CAG组	76	165.47 ± 70.80 <sup>a</sup>	12.65 ± 5.21	12.33 ± 5.24 <sup>a</sup>	44.63 ± 11.70 <sup>a</sup>
对照组	80	199.74 ± 80.53	13.72 ± 5.75	14.53 ± 5.42	94.09 ± 33.25
F值		11.804	13.062	11.553	12.530
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

<sup>a</sup>P<0.05与对照组比较. GU: 胃溃疡; DU: 十二指肠溃疡; CAG: 慢性萎缩性胃炎; PG: 胃蛋白酶原.

MTL水平下降会导致患者胃肠动力发生变化, 在临幊上表征是胃排空出现障碍. 通过本研究认为, DU、GU及CAG组患者机体内有MTL的缺失和释放障碍, MTL主要生理作用是加速胃肠道运动, 患者血浆内MTL水平降低, 作用在受体上以后会使胃肠道的运动能力减弱, 临幊表征是胃内的容物排空的时间增加, 进一步造成患者出现呕吐、不适等一些症状<sup>[13-15]</sup>. 胃泌素被称为胃黏膜“血清学活检”指标, 有十二指肠和胃窦G细胞所分泌, 在G细胞内部, 胃泌素由胃泌素基因转录并剪切、加工后形成, 最终通过胞吐作用释放至血液内. G17主要生理作用为促进胃蛋白酶原和胃酸分泌, G17和*H. pylori*感染、消化性溃疡和萎缩性胃炎间有明显联系. *H. pylori*感染导致消化性溃疡及萎缩性胃炎机制可能为, *H. pylori*尿素酶可水解黏膜周边尿素, 分解成二氧化碳与氨, 造成胃黏膜局部氨含量升高, 胃黏膜上皮细胞Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性受到影响, 致使能力降低, 同时胃黏膜组织受到*H. pylori*升高损伤; *H. pylori*使患者机体内G17和胃蛋白酶原分泌增大, 增强了侵袭因素, 增大了胃黏膜屏障破坏.

总之, *H. pylori*感染可能通过调节血清内MTL、胃泌素和胃蛋白酶原含量来促进GU、DU和CAG患者病情发展.

## 文章亮点

### 实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染和慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)、消化性溃疡(peptic ulcer, PU)和低度恶性胃淋巴瘤现有紧密联系, 世界卫生组织在1994年已把他列为I类致癌因子之一.

### 实验动机

近些年来一些研究显示机体胃肠组织内肥大细胞(mast cell, MC)能够释放出许多生物活性物质, 并经过

和胃肠神经及局部受体互相影响而对内脏感觉与胃肠道运动进行调整. MTL为消化间期内新发现的激素, 在机体内经过旁分泌、神经分泌或者内分泌等一些方式对胃肠道移行性收缩进行调整, 使胃肠运动所产生胃肠排空能力加强.

### 实验目标

本文通过对*H. pylori*感染相关胃炎患者、PU患者和健康人群胃黏膜MC数量、血浆胃动素(motilin, MTL)及胃泌素和胃蛋白酶原水平差异性分析, 为临床患者治疗提供一些新的思路.

### 实验方法

选取接受治疗的*H. pylori*感染胃溃疡(gastric ulcer, GU)患者74例, *H. pylori*感染十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)患者68例, *H. pylori*感染CAG患者76例, 同一时间段内在本院接受体检的健康人80例作为对照组(无*H. pylori*感染), 观察组4组对象MC数量及血清内MTL、胃泌素、胃蛋白酶原含量状况.

### 实验结果

CAG、GU、DU组MC数量高于对照组, 血清MTL含量低于对照组, 差异有统计学意义; 血清G17在DU、GU、对照组及CAG组依次降低, GU、DU组胃蛋白酶原(pepsinogen, PG) I、PG II、PG I / II水平高于对照组, CAG组PG I、PG I / II低于对照组, 差异均有统计学意义.

### 实验结论

*H. pylori*感染可能通过调节血清内MTL、胃泌素和胃蛋白酶原含量来促进GU、DU和CAG患者病情发展.

### 展望前景

本文由于时间和人力资源有限, 实验数据难免出现一些误差, 在今后还需要对*H. pylori*感染胃溃疡患者、

*H. pylori*感染十二指肠溃疡患者、*H. pylori*感染CAG患者深入分析, 进行检测项目更多、观察时间更长的研究.

#### 4 参考文献

- 1 陈海山, 龚锦容, 黄朝忠, 林志辉. 功能性消化不良与胃黏膜肥大细胞、血浆胃动素的关系. 胃肠病学 2015; 77: 533-537
- 2 董洪娟, 徐晓明, 余泽波. 半夏泻心汤对功能性消化不良患者胃黏膜肥大细胞及血浆胃动素的影响. 海南医学 2017; 28: 566-568
- 3 潘坦, 闫丽辉, 穆标, 王春晨, 刘新宇, 王少真. 胃肠安丸对功能性消化不良肝郁脾虚大鼠胃动素的影响. 中草药 2016; 47: 3673-3676
- 4 Yuan HP, Li Z, Zhang Y, Li XP, Li FK, Li YQ. Anxiety and depression are associated with increased counts and degranulation of duodenal mast cells in functional dyspepsia. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 8010-8014 [PMID: 26221363]
- 5 饶珈琦, 布小玲, 陈浩, 沙卫红. 功能性消化不良患者外周血胃动素、神经肽Y和瘦素水平研究. 胃肠病学 2015; 73: 486-488
- 6 Kim SH, Kim JW, Byun J, Jeong JB, Kim BG, Lee KL. Plasma ghrelin level and plasma ghrelin/obestatin ratio are related to intestinal metaplasia in elderly patients with functional dyspepsia. *PLoS One* 2017; 12: e0175231 [PMID: 28419119 DOI: 10.1371/journal.pone.0175231]
- 7 连俊兰, 邵征洋, 周红, 詹璐, 张治国. 调中汤对脾虚肝旺型功能性消化不良幼鼠胃动素、干细胞因子的影响. 中华全科医学 2016; 14: 1214-1216
- 8 陈文剑, 樊春华, 胡瑾君, 卢燕霞. 半夏泻心汤加味配合穴位贴敷对功能性消化不良患者血清胃动素的影响及疗效分析. 中国中西医结合消化杂志 2016; 90: 530-533
- 9 Budzyński J, Kłopocka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5212-5225 [PMID: 24833851 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5212]
- 10 贺琼. 枳术宽中胶囊联合莫沙比利治疗功能性消化不良临床研究. 陕西中医 2017; 38: 471-472
- 11 Honarmand-Jahromy S, Siavoshi F, Malekzadeh R, Nejad Sattari T, Latifi-Navid S. Reciprocal impact of host factors and Helicobacter pylori genotypes on gastric diseases. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9317-9327 [PMID: 26309357 DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9317]
- 12 Sokic-Milutinovic A, Alempijevic T, Milosavljevic T. Role of Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11654-11672 [PMID: 26556993 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11654]
- 13 Chmiela M, Karwowska Z, Gonciarz W, Allushi B, Stączek P. Host pathogen interactions in Helicobacter pylori related gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1521-1540 [PMID: 28321154 DOI: 10.3748/wjg.v23.i9.1521]
- 14 杜杏坤, 王从梅, 金玉忠, 王芳玲. 八味安中方对功能性消化不良患者生活质量疗效评价研究. 河北中医药学报 2017; 32: 30-32
- 15 白一景, 李璇, 陈小林. 吗丁啉联合达吉对老年功能性消化不良患者胃动力及血清PG、G-17水平的影响. 国际消化病杂志 2017; 7: 49-53

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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

# Tei指数监测肝硬化患者心得安治疗前后的左心功能状态

冯泽阳, 王文婷

冯泽阳, 王文婷, 浙江省立同德医院超声科 浙江省杭州市 310012

冯泽阳, 住院医师, 主要从事心脏超声诊断工作。

作者贡献分布: 研究过程由冯泽阳与王文婷共同完成; 课题设计、试剂提供、数据分析及论文写作由冯泽阳完成。

通讯作者: 冯泽阳, 住院医师, 310012, 浙江省杭州市西湖区古翠路234号, 浙江省立同德医院超声科. fengzheyang1987@163.com

收稿日期: 2017-12-19

修回日期: 2018-01-18

接受日期: 2018-01-22

在线出版日期: 2018-02-28

## Tei index for monitoring changes in left heart function in patients with cirrhosis before and after propranolol treatment

Ze-Yang Feng, Wen-Ting Wang

Ze-Yang Feng, Wen-Ting Wang, Department of Ultrasound, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ze-Yang Feng, Resident Physician, Department of Ultrasound, Tongde Hospital of Zhejiang Province, 234 Gucui Road, Xihu District, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China. fengzheyang1987@163.com

Received: 2017-12-19

Revised: 2018-01-18

Accepted: 2018-01-22

Published online: 2018-02-28

## Abstract

### AIM

To investigate the clinical value of Tei index in monitoring the changes of left heart function in patients with cirrhosis before and after propranolol treatment.

### METHODS

One hundred and forty-three patients with cirrhosis treated at Tongde Hospital of Zhejiang Province from March 2015 to November 2017 were divided into either a control group or a study group. The control group ( $n = 70$ ), including 29 cases with Child-Pugh grade A liver function, 20 cases of grade B, and 21 cases of grade C, was given routine treatments (liver protection, diet control, and so on). The study group ( $n = 73$ ), including 27 cases with Child-Pugh grade A liver function, 22 cases of grade B, and 24 cases of grade C, was given propranolol on the basis of routine treatments. Eighty healthy volunteers who received physical examination in the same period were included as a normal control group. Tei index was measured in all subjects before and 1 mo after treatment.

### RESULTS

Before treatment, Tei index was significantly higher in the study group and control group than in the normal control group ( $0.48 \pm 0.13$ ,  $0.49 \pm 0.13$  vs  $0.32 \pm 0.14$ ,  $P < 0.05$ ). After treatment, Tei index in the study group was significantly lower than that before treatment ( $0.39 \pm 0.12$  vs  $0.48 \pm 0.13$ ,  $P < 0.05$ ) and that in the control group ( $0.39 \pm 0.12$  vs  $0.47 \pm 0.10$ ,  $P < 0.05$ ). After treatment, Tei index in patients with Child-Pugh grade A and B liver function in the study group were significantly lower than those before treatment ( $0.33 \pm 0.07$  vs  $0.46 \pm 0.11$ ,  $0.34 \pm 0.10$  vs  $0.48 \pm 0.15$ ,  $P < 0.05$ ), while Tei index in patients with grade C liver function in the study group did not differ significantly between before and after treatment ( $0.49 \pm 0.13$  vs  $0.51 \pm 0.13$ ,  $P > 0.05$ ).

### CONCLUSION

Tei index can objectively and sensitively reflect the change of left heart function in patients with cirrhosis, and is a simple and effective index to evaluate the

efficacy of propranolol.

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

Key Words: Tei index; Cirrhosis; Propranolol; Left ventricle; Cardiac function

Feng ZY, Wang WT. Tei index for monitoring changes in left heart function in patients with cirrhosis before and after propranolol treatment. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(6): 389-393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/389.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.389>

## 摘要

### 目的

探讨Tei指数监测肝硬化患者心得安治疗前后左心功能状态变化的临床价值。

### 方法

选取2015-03/2017-11在浙江省立同德医院住院治疗的143例肝硬化患者作为研究对象, 根据治疗方法不同分为: 对照组(70例, Child-Pugh肝功能分级: A级29例, B级20例, C级21例), 接受保肝治疗、饮食控制等常规治疗; 治疗组(73例, Child-Pugh肝功能分级: A级27例, B级22例, C级24例), 接受常规治疗基础上加以心得安。另同期选取健康体检者80例作为健康组。所有患者于治疗前及治疗1 mo后进行左心Tei指数测定并作比较分析。

### 结果

治疗组、对照组患者治疗前的左心Tei指数均明显高于健康组( $0.48 \pm 0.13$ 、 $0.49 \pm 0.13$  vs  $0.32 \pm 0.14$ ), 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后的左心Tei指数明显低于治疗前( $0.39 \pm 0.12$  vs  $0.48 \pm 0.13$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后的左心Tei指数明显低于对照组治疗后( $0.39 \pm 0.12$  vs  $0.47 \pm 0.10$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗组中肝功能A级、B级患者治疗后的左心Tei指数明显低于治疗前( $0.33 \pm 0.07$  vs  $0.46 \pm 0.11$ 、 $0.34 \pm 0.10$  vs  $0.48 \pm 0.15$ ), 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ ), 而肝功能C级患者治疗后的左心Tei指数与治疗前比较( $0.49 \pm 0.13$  vs  $0.51 \pm 0.13$ ), 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 结论

Tei指数能客观敏感地反映肝硬化患者的左心功能状态改变, 是评价心得安治疗效果的简便有效指标, 具有较高临床价值。

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

关键词: Tei指数; 肝硬化; 心得安; 左心室; 心功能

**核心提要:** 肝硬化患者的心血管系统长期处于高动力循环状态, 可损害心功能, 引起肝硬化心肌病。这种心功能的损害大多是潜在的, 较为隐匿, 容易被临床忽视。Tei指数能敏感反映肝硬化患者的左心功能状态, 评价心得安治疗效果。

冯泽阳, 王文婷. Tei指数监测肝硬化患者心得安治疗前后的左心功能状态. 世界华人消化杂志 2018; 26(6): 389-393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/389.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.389>

## 0 引言

肝硬化患者的心血管系统长期处于高动力循环状态, 可损害心脏的正常结构功能, 减弱心脏对药物及应激的反应, 即为肝硬化心肌病<sup>[1]</sup>。这种心脏结构功能的损害大多是潜在的, 较为隐匿, 因临床症状及体征并不典型而容易被临床忽视。Tei指数具有无创、简便、无角度依赖、不受心脏几何结构影响等优点, 能准确客观地评估心脏的整体收缩与舒张功能, 已被广泛应用于临床心脏功能的综合评价, 并得到临床的肯定<sup>[2]</sup>。而目前关于肝硬化患者心得安治疗前后左心Tei指数变化特点的相关研究鲜有报道<sup>[3]</sup>。本研究运用Tei指数观察分析肝硬化患者心得安治疗前后的左心功能状态变化, 探讨其临床价值, 以期为心得安的用药指导及疗效判定提供参考。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-03/2017-11在浙江省立同德医院住院治疗的143例肝硬化患者作为研究对象, 其中男88例, 女55例, 年龄36-68岁, 平均年龄57.76岁±7.53岁, 根据治疗方法不同分为: 对照组70例, 男42例, 女28例, 年龄37-67岁, 平均年龄58.01岁±7.10岁, 其中Child-Pugh肝功能分级: A级29例, B级20例, C级21例; 治疗组73例, 男46例, 女27例, 年龄36-68岁, 平均年龄57.52岁±7.96岁, 其中Child-Pugh肝功能分级: A级27例, B级22例, C级24例。另同期选取健康体检者80例作为健康组, 其中男55例, 女25例, 年龄36-68岁, 平均年龄56.83岁±7.76岁, 心电图、超声心动图及实验室检查均为正常。所有患者于治疗前及治疗1 mo后进行左心室Tei指数测定。3组间年龄( $F = 0.463, P = 0.630$ )、性别构成( $\chi^2 = 1.301, P = 0.522$ )比较, 治疗组与对照组间Child-Pugh肝功能分级( $\chi^2 = 0.304, P = 0.859$ )比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。本研究使用GE Vivid7超声心动图诊断仪(GE公司), 配备M3S心脏探头, 探头频率2-5 MHz。

### 1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 所有患者均符合2000年西安会

表 1 肝硬化患者治疗前左心功能比较

分组	n	LVEF (%)	E/A值	左心Tei指数
治疗组	73	66.98 ± 4.85	1.50 ± 0.17	0.48 ± 0.13 <sup>a</sup>
对照组	70	67.51 ± 5.22	1.52 ± 0.18	0.49 ± 0.13 <sup>a</sup>
健康组	80	67.18 ± 4.90	1.49 ± 0.19	0.32 ± 0.14
F值		0.206	0.477	40.376
P值		0.814	0.621	0.000

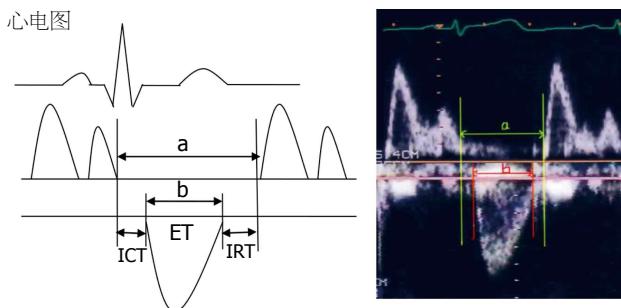
<sup>a</sup>P<0.05与健康组比较.

图 1 左心Tei指数测量示意图. ICT: 等容收缩时间; IRT: 等容舒张时间; ET: 左心室射血时间.

议《病毒性肝炎防治方案》制定的肝硬化诊断标准<sup>[4]</sup>,并根据病史、临床表现、心电图、超声心动图、实验室检查及磁共振心脏检查等明确肝硬化心肌病诊断<sup>[5]</sup>.排除标准: (1)近1 mo内有肝肾综合征、肝性脑病、上消化道出血者; (2)高血压、糖尿病、冠心病等原因所致的左心功能不全者; (3)β受体阻滞剂禁忌者; (4)不能配合检查者.

1.2.2 治疗: 对照组肝硬化患者接受保肝治疗、饮食控制等常规治疗. 治疗组肝硬化患者接受常规治疗基础上加以心得安治疗. 开始使用量为10-20 mg, 2次/d, 每2-3 d增加50%原使用量, 2 wk后增加到最大使用量(160 mmg), 2次/d<sup>[6]</sup>.

1.2.3 左心Tei指数测定: 嘱患者平静呼吸, 取左侧卧位, 连接心电图, 首先行常规超声心动图检查, 认真观察左心形态、结构、大小、室壁厚度及瓣膜等情况, 取心尖四腔心切面, 使用Simpson法获得左心室射血分数(LVEF, %); 清晰显示心尖四腔心切面, 于二尖瓣瓣尖水平放置脉冲多普勒取样容积, 获得舒张期二尖瓣血流频谱, 记录二尖瓣口血流速度E峰及A峰, 计算E/A值, 同时记录二尖瓣关闭-开放的时间间隔, 记为a; 清晰显示心尖五腔心切面, 于主动脉瓣口放置脉冲多普勒取样容积, 获得收缩期主动脉瓣血流频谱, 记录左心室射血时间, 记为ET, 根据公式Tei指数 = (a-ET)/ET, 计算左心Tei指数(Tei)<sup>[7]</sup>. 所有数据连续测量3个心动周期, 以平均值为最终取值(图1).

**统计学处理** 运用SPSS19.0统计软件包进行数据处理, 计量资料以mean±SD表示, 3组间比较使用方差分析; 组内治疗前后比较使用配对t检验; 2组间治疗前、后比较使用独立样本t检验; 计数资料以(%)表示, 组间比较使用χ<sup>2</sup>检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 肝硬化患者治疗前左心功能情况 治疗组、对照组患者治疗前的LVEF、E/A值与健康组比较(66.98±4.85, 67.51±5.22 vs 67.18±4.90; 1.50±0.17, 1.52±0.18 vs 1.49±0.19), 差异均无统计学意义(均P>0.05); 治疗组、对照组患者治疗前左心Tei指数均明显高于健康组, 差异均具有统计学意义(均P<0.05, 表1).

2.2 肝硬化患者治疗前后左心Tei指数情况 治疗组治疗前的左心Tei指数与对照组比较(0.48±0.13, 0.49±0.13 vs 0.32±0.14), 差异无统计学意义(P>0.05); 对照组治疗前后的左心Tei指数比较(0.49±0.13 vs 0.47±0.10), 差异无统计学意义(P>0.05); 治疗组治疗后的左心Tei指数明显低于治疗前(0.39±0.12 vs 0.48±0.13), 差异具有统计学意义(P<0.05); 治疗组治疗后的左心Tei指数明显低于对照组治疗后(0.39±0.12 vs 0.47±0.10), 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.2 治疗组患者左心Tei指数在不同Child-Pugh肝功能分级中的情况 治疗组中肝功能A级、B级患者治疗后的左心Tei指数均明显低于治疗前(0.33±0.07 vs 0.46±0.11, 0.34±0.10 vs 0.48±0.15), 差异均具有统计学意义(均P<0.05), 而治疗组中肝功能C级患者治疗后的左心Tei指数与治疗前比较(0.49±0.13 vs 0.51±0.13), 差异无统计学意义(P>0.05, 表3).

## 3 讨论

肝硬化是一种慢性进行性疾病, 在我国主要与肝炎病毒感染、喝酒等有关, 早期可无明显临床症状及体征, 随着病情发展, 神经-体液系统、心肌细胞膜理化性质、β肾上腺素能受体及门脉血流动力学等发生改变, 最终可导致肝功能障碍及多器官的结构功能受损, 累

表 2 肝硬化患者治疗前后左心Tei指数比较

分组	n	治疗前	治疗后	t值/P值
治疗组	73	0.48 ± 0.13	0.39 ± 0.12 <sup>ac</sup>	19.734/0.000
对照组	70	0.49 ± 0.13	0.47 ± 0.10	1.002/0.320

<sup>a</sup>P<0.05与治疗前比较; <sup>c</sup>P<0.05与对照组治疗后比较.

表 3 治疗组患者左心Tei指数在不同Child-Pugh肝功能分级中的情况

分级	n	治疗前	治疗后	t值/P值
A级	27	0.46 ± 0.11	0.33 ± 0.07 <sup>a</sup>	14.146/0.000
B级	22	0.48 ± 0.15	0.34 ± 0.10 <sup>a</sup>	8.935/0.000
C级	24	0.51 ± 0.13	0.49 ± 0.13	0.692/0.496

<sup>a</sup>P<0.05与治疗前比较.

及心脏时可导致肝硬化心肌病<sup>[8-10]</sup>. 肝硬化心肌病的主要临床表现为高动力循环状态、心脏结构功能改变以及外周血管阻力下降. 这些改变常常是潜在性的, 静息状态下可无明显表现, 一旦机体处于应激状态, 心脏负荷加重, 可诱发心力衰竭, 甚至导致死亡<sup>[11,12]</sup>. 因此, 早期准确地评估肝硬化患者心功能状态变化有着十分重要的临床意义.

Tei指数是由日本学者Tei所提出, 其不受心率、前后负荷、心脏几何形态、瓣膜反流及入射角度等因素影响, 具有测量精度高, 重复性好等优点, 可用于评估心脏整体收缩及舒张功能, 其应用价值已得到临床的肯定<sup>[13-15]</sup>. 本研究结果中, 治疗组、对照组患者治疗前的LVEF、E/A值与健康组比较, 差异均无统计学意义(均P>0.05), 而左心Tei指数均明显高于健康组, 差异均具有统计学意义(均P<0.05), 提示肝硬化患者存在着心脏整体功能受损, 常规超声心动图指标难以发现这种早期轻微的心功能异常改变, 而Tei指数能敏感地发现上述改变, 有利于早期准确评估肝硬化患者的心功能状态. 原因可能是常规超声心动图容易受心率、前后负荷、入射角度等因素影响, 使其准确性及客观性下降, 而Tei指数能克服常规超声心动图的上述不足<sup>[16]</sup>.

心得安属于β受体阻滞剂, 大量研究证实心得安应用于肝硬化患者中, 可有效降低门脉压, 减少食管静脉曲张破裂出血风险, 同时可影响患者的心功能状态<sup>[17]</sup>. 本研究结果中, 治疗组治疗后的左心Tei指数明显低于治疗前, 而且明显低于对照组治疗后, 差异均具有统计学意义(均P<0.05), 证实了心得安能有效改善肝硬化患者的心功能状态, 而利用Tei指数能有效反映心得安对肝硬化患者心功能的改善作用, 有助于评估心得安疗效. 本研究结果中, 治疗组肝功能A级、B

级患者治疗后的左心Tei指数均明显低于治疗前, 差异均具有统计学意义(均P<0.05), 进一步提示Tei指数能有效反映心得安对不同肝功能级别肝硬化患者心功能的改善效果, 有利于指导临床治疗. 原因可能是心得安一方面能阻断内脏血管的β<sub>2</sub>受体, 减少肝血流量, 降低门脉压, 减轻心脏容量负荷, 从而改善心脏舒张功能; 另一方面能阻断心脏的β<sub>1</sub>受体, 降低交感神经兴奋性, 减慢心率, 降低心肌耗氧量, 从而改善心肌缺血缺氧状态<sup>[18]</sup>. 本研究结果中, 治疗组肝功能C级患者治疗后的左心Tei指数与治疗前比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 提示心得安对肝功能C级患者心功能的改善作用并不明显. 原因可能是: β受体是G蛋白耦联受体, 起调节心肌收缩功能作用, 其数量和质量与心肌收缩功能密切相关. 大量研究已证实, 失代偿期肝硬化患者体内淋巴细胞膜表面β受体密度和心肌细胞膜β受体密度相一致, 并表现为密度和功能均下降的特点, 从而导致心得安对心脏β受体的作用下降, 对心功能的改善作用下降<sup>[19]</sup>.

总之, Tei指数具有无创、便捷、客观、准确等优点, 能早期敏感地反映肝硬化患者心得安治疗前后的左心功能状态, 是评价心得安疗效及指导用药的可靠指标, 能为临床提供及时且有价值的参考.

## 文章亮点

### 实验背景

肝硬化患者可发生肝硬化心肌病, 损害心功能, 因较为隐匿易被忽视. Tei指数能准确地评估心脏整体收缩与舒张功能. 运用Tei指数观察肝硬化患者心得安治疗前后的左心功能状态变化, 可为心得安的用药指导及疗

效判定提供参考.

## 实验动机

运用Tei指数监测肝硬化患者心得安治疗前后左心功能状态变化, 以期为心得安的用药指导及疗效判定提供参考.

## 实验目标

本研究探讨肝硬化患者心得安治疗前后的Tei指数变化特点, 发现经心得安治疗后肝硬化患者的心功能及Tei指数获得进一步改善. 运用Tei指数有利于指导临床用药及评估药物疗效.

## 实验方法

本研究采用Tei指数作为肝硬化患者心得安治疗前后心功能变化的监测指标, 观察患者治疗前后的心功能变化, 其具有无创、便捷、客观、准确等优点, 能敏感反映患者的心功能状态.

## 实验结果

本篇论文的研究达到了实验目标, 研究结果显示治疗组治疗后的左心Tei指数明显低于治疗前, 且明显低于对照组治疗后; 治疗组中肝功能A级、B级患者治疗后的左心Tei指数明显低于治疗前, 而C级患者治疗后的左心Tei指数与治疗前比较改善不明显. Tei指数是评价心得安疗效及指导用药的可靠指标, 能为临床提供及时且有价值的参考.

## 实验结论

本研究发现Tei指数较常规心功能指标(LVEF、E/A值)更敏感地反映肝硬化患者的左心功能状态变化, 可用于评价心得安疗效及指导用药. 心得安对肝功能C级患者的心功能改善不明显.

## 展望前景

本研究的经验: 测定Tei指数时应选择心动周期规则时进行测量; 未来研究方向是运用Tei指数观察肝硬化患者的右心功能状态, 以及评估经药物治疗后肝硬化患者的右心功能变化情况; 未来研究的最佳方法是应用斑点追踪技术定量分析肝硬化患者的局部心肌功能状态.

## 4 参考文献

- Abbas WA, Kasem Ahmed SM, Abdel Aal AM, Mahmoud AA, Abdelmalek MO, Mekky MA, Abozaid MA, Ibrahim AK. Galactin-3 and brain natriuretic peptide versus conventional echocardiography in the early detection of

cirrhotic cardiomyopathy. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 367-374 [PMID: 27458853 DOI: 10.5152/tjg.2016.16100]

- Goroshi M, Chand D. Myocardial Performance Index (Tei Index): A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian Heart J* 2016; 68: 83-87 [PMID: 26896273 DOI: 10.1016/j.ihj.2015.06.022]
- 王乾, 高伟波, 朱继红. 心源性肝病及肝硬化性心肌病的临床研究进展. *疑难病杂志* 2016; 15: 534-537 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2016.05.028]
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志* 2001; 19: 56-62 [DOI: 10.3760/j.issn:1000-6680.2001.05.027]
- 孙福荣, 王炳元. 肝硬化性心肌病. *胃肠病学和肝病学杂志* 2009; 18: 287-290 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2009.04.004]
- 崔祖丽. 心得安降低门静脉压力预防肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的临床疗效. *中国现代药物应用* 2016; 10: 118-119 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2016.22.078]
- Kilic A, Yarlioglu M, Ercan EA, Duran M, Ugurlu M, Oksuz F, Ozdemir S, Kurtul A, Karadeniz M, Murat SN, Korkmaz S, Demirtas S. Association of total serum antioxidant capacity with the Tei index in echocardiography in patients with microvascular angina. *Coron Artery Dis* 2015; 26: 620-625 [PMID: 26267745 DOI: 10.1097/MCA.0000000000000293]
- Mocarzel LOC, Rossi MM, Miliusse BM, Lanzieri PG, Gismondi RA. Cirrhotic Cardiomyopathy: A New Clinical Phenotype. *Arq Bras Cardiol* 2017; 108: 564-568 [PMID: 28699978 DOI: 10.5935/abc.20170066]
- 张悦, 赵旭, 高普均. 肝硬化心肌病诊治的研究进展. *中国老年学* 2015; 17: 1136-1138 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.04.127]
- 苗俊旺, 尹立雪. 肝硬化性心肌病的超声心动图研究进展. *中华超声影像学杂志* 2013; 22: 263-265 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2013.03.026]
- Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 177-186 [PMID: 24217347 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.210]
- 刘锄非, 周力, 陈晓琴. 肝硬化心肌病研究进展. *贵州医药* 2014; 21: 377-378 [DOI: 10.3969/j.ISSN.1000-744X.2014.04.035]
- Gerede DM, Turhan S, Kaya CT, Ozcan OU, Goksuluk H, Vurgun VK, Dincer I, Kutlay S, Erturk S, Erol C. Effects of Hemodialysis on Tei Index: Comparison between Flow Doppler and Tissue Doppler Imaging. *Echocardiography* 2015; 32: 1520-1526 [PMID: 25586920 DOI: 10.1111/echo.12895]
- 郝晓晔, 唐缨. 脉冲多普勒Tei指数评价原位肝移植术前肝硬化患者心功能的价值. *实用器官移植电子杂志* 2015; 15: 108-111 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.02.010]
- 何素焕. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者左心室Tei指数的临床评价. *河北医药* 2017; 39: 2830-2832 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.18.030]
- 叶玉玲, 权明珠, 叶萍, 温静, 田柳玲, 黄琛琛, 耿广安. 乙型肝炎肝硬化患者心电图和超声心动图检查异常及其临床意义. *实用肝脏病杂志* 2016; 19: 574-577 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2016.05.016]
- 周小平, 周新明. 普奈洛尔联合安体舒通预防肝硬化门静脉高压性再出血的临床疗效分析. *山西医药杂志* 2016; 45: 665-667 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2016.06.016]
- 尚华, 张国顺, 王娜, 张爱新, 马宁, 李姗姗, 付惠杰, 史瑞玲, 郑彩娟, 王芳, 李晓永. 异甘草酸镁联合心得安治疗乙型肝炎肝硬化性心肌病的效果观察. *中国综合临床* 2014; 21: 576-578 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2014.06.006]
- 陶国枢, 叶玲.  $\beta$ 受体阻滞剂临床精准应用. *中华保健医学杂志* 2016; 18: 268-270 [DOI: 10.3969/.issn.1674-3245.2016.04.002]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



## 勐海县少数民族上消化道疾病流行病学分析

朱励, 朱金水, 雷蜀云, 高春艳, 李耀红

朱励, 朱金水, 上海交通大学附属第六人民医院消化内科 上海市200233

雷蜀云, 高春艳, 李耀红, 勐海县人民医院内科 云南省勐海县 666200

朱励, 主治医师, 主要从事消化内镜的早期诊治, 胃癌的基础及临床研究。

作者贡献分布: 此课题由朱励与朱金水设计; 研究过程、数据收集及分析由朱励、雷蜀云、高春艳及李耀红完成; 本论文写作由朱励完成。

通讯作者: 朱励, 主治医师, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院消化内科. zl9841@sina.com  
电话: 021-64369181-58969

收稿日期: 2017-12-14

修回日期: 2018-01-07

接受日期: 2018-01-15

在线出版日期: 2018-02-28

### Epidemiological analysis of upper gastrointestinal diseases in people of China's ethnic minorities in Menghai County

Li Zhu, Jin-Shui Zhu, Shu-Yun Lei, Chun-Yan Gao, Yao-Hong Li

Li Zhu, Jin-Shui Zhu, Department of Gastroenterology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Shu-Yun Lei, Chun-Yan Gao, Yao-Hong Li, Department of Internal Medicine, Menghai People's Hospital, Menghai 666200, Yunnan Province, China

Correspondence to: Li Zhu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. zl9841@sina.com

Received: 2017-12-14

Revised: 2018-01-07

Accepted: 2018-01-15

Published online: 2018-02-28

### Abstract

#### AIM

To analyze the epidemiological characteristics of upper gastrointestinal diseases in people of China's ethnic minorities in Menghai County.

#### METHODS

The clinical data for 21020 patients who underwent gastroscopy at Menghai People's Hospital from September 2001 to September 2016 were analyzed retrospectively, including age, ethnic group, and the detection of upper gastrointestinal diseases.

#### RESULTS

In 21020 patients, the ratio of men to women was 1:1.1 and their age ranged from 9 to 85 years old, including 7858 Han people, 6831 Dai people, 3227 Hani people, 1904 Pulang people, 1016 Lahu people, 73 Yi people, and 111 people of other ethnic minorities. By yearly statistics, the number of cases who underwent gastroscopy began to rise year by year since 2011. By monthly statistics, the number of cases who underwent gastroscopy was significantly higher in May to September than in the other months each year. Non-atrophic gastritis was most common, followed by erosive gastritis, bile reflux, duodenal ulcer, gastric ulcer, duodenitis, gastric retention, reflux esophagitis, gastric cancer, esophageal varices, gastric polyps, gastric cardia tear, and duodenal polyps. There was no difference in the monthly detection rate of season-related upper gastrointestinal diseases. There was no difference in the incidence of upper gastrointestinal diseases among all ethnic groups, but it was higher than that in Shanghai.

#### CONCLUSION

The incidence of non-atrophic gastritis is highest

among upper gastrointestinal diseases in people of ethnic minorities in Menghai County. The incidence of upper gastrointestinal diseases is not significantly different among all ethnic groups, but higher than that in Shanghai.

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

**Key Words:** Ethnic minority; Upper gastrointestinal diseases; Epidemiological analysis

Zhu L, Zhu JS, Lei SY, Gao CY, Li YH. Epidemiological analysis of upper gastrointestinal diseases in people of China's ethnic minorities in Menghai County. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(6): 394-400 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/394.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.394>

## 摘要

### 目的

研究分析勐海县各少数民族胃镜下上消化道疾病的流行病学特点。

### 方法

对2001-09/2016-09在勐海县人民医院经胃镜检查的21020例患者的临床资料及相关信息进行回顾性分析, 包括年龄、民族、上消化道疾病检出情况等, 并参考当地饮食结构和各民族生活习惯等进行分析。

### 结果

21020例患者中男女之比为1:1.1; 胃镜检查人群年龄9-85岁, 其中汉族7858例, 傣族6831例, 哈尼族3227例, 布朗族1904例, 拉祜族1016例, 彝族73例, 其他民族111例。通过逐年统计, 胃镜量自2011年开始逐年上升。通过逐月统计, 每年5-9月胃镜量明显高于其他各月。其发病依次为非萎缩性胃炎、糜烂性胃炎、胆汁反流, 十二指肠溃疡、胃溃疡、十二指肠炎、胃储留、反流性食管炎、胃癌、食管胃底静脉曲张、胃息肉、贲门撕裂、十二指肠球部息肉等。与季节相关的上消化道疾病逐月检出率比较无差异。各民族的上消化道疾病发病率比较无差异, 但高于上海地区。

### 结论

勐海县少数民族人群中上消化道疾病中非萎缩性胃炎最多, 各民族的上消化道疾病发病率无明显差异, 但高于上海地区。

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

**关键词:** 少数民族; 上消化道疾病; 流行病学分析

**核心提要:** 本文通过回顾分析勐海县人民医院15年间接

受胃镜检查的21020例患者, 发现汉族就诊率明显高于各少数民族, 少数民族男性就诊率低于女性, 勐海县上消化道疾病无明显季节差异性, 要通过加强对少数民族地区人群的卫生知识宣传教育, 改变传统的不良饮食习惯与结构, 提高医护人员对消化道疾病的认识, 同时加强政府及医院的投入, 使医护人员能更好地为少数民族地区的医疗精准扶贫作出贡献。

朱励, 朱金水, 雷蜀云, 高春艳, 李耀红. 勐海县少数民族上消化道疾病流行病学分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(6): 394-400 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/394.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.394>

## 0 引言

勐海县地处少数民族聚集地区, 生活饮食习惯及药物使用等多种因素均造成各民族在上消化道疾病的流行病学上存在差异, 胃镜检查是目前诊断上消化道疾病较为可靠的手段。为了更好的防治上消化道疾病, 故对2001-09/2016-09在勐海县人民医院进行胃镜检查的21020例患者的临床资料及相关信息进行流行病学分析并报告如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集勐海县人民医院2001-09/2016-09有上消化道症状的门诊及住院接受胃镜检查的患者21020例; 其中男性10014例, 女性11006例, 男:女=1:1.1; 年龄9-85岁, 平均年龄40.08岁±12.64岁。其中汉族7858例, 傣族6831例, 哈尼族3227例, 布朗族1904例, 拉祜族1016例, 彝族73例, 其他民族111例。

1.2 方法 全部病例均经由两位专职胃镜医师完成, 采用日本产(奥林巴斯GIF-160)胃镜检查, 患者术前至少空腹8 h, 检查前了解相关疾病史, 对所有患者做心电图检查, 去除活动义齿, 采用左侧卧位, 解松衣领及裤带, 右下肢膝髋关节屈曲, 左下肢自然伸直, 头部后仰、放松情绪即可。

1.3 用药 为了消除患者的紧张情绪, 减少胃液分泌并驱除胃内泡沫, 所有患者于术前0.5 h服用润滑消泡止痛胶, 起到局部润滑、麻醉和消泡作用, 减轻插管时患者的痛苦并有利于胃镜检查时观察。无痛胃镜检查前常规开放静脉通道, 取左侧卧位, 给患者鼻导管吸氧, 流量5 L/min, 静脉推注异丙酚1.0-2.0 mg/kg至意识消失, 对刺激无反应后, 即开始行胃镜检查, 术中根据患者反应酌情追加异丙酚0.5-1.0 mg/kg。检查过程中监测BP、HR和SPO<sub>2</sub>, 至患者完全清醒。

**统计学处理** 按疾病检出率、民族、性别、年龄等进行病例收集统计分析, 删除不能明确诊断患者, 所取

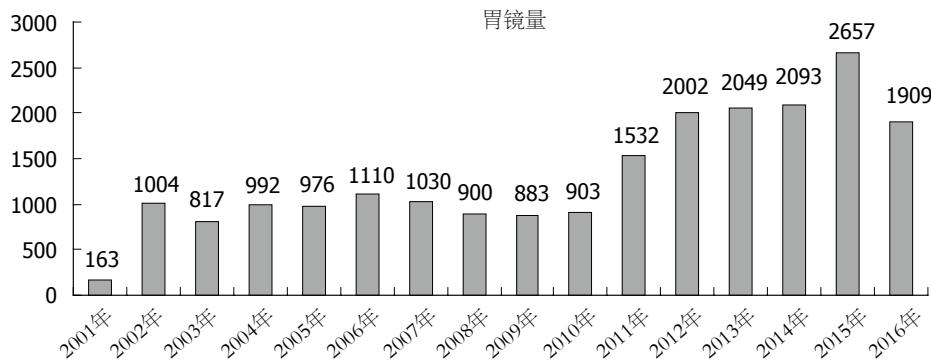


图 1 2001–2016年逐年胃镜量分布情况.

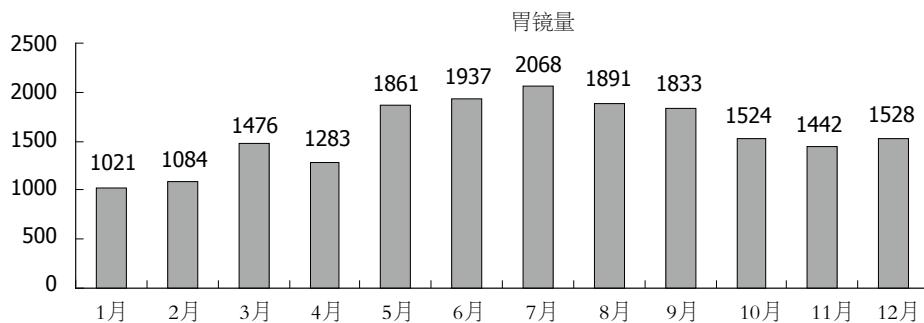


图 2 2002–2015年间各月胃镜量分布情况.

活检组织均送病理检查, 按胃镜诊断标准做出诊断。采用SPSS13.0统计软件进行处理, 阳性率的比较采用 $\chi^2$ 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ ,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 胃镜检查人群的民族、年龄及性别构成情况** 本组21020例患者, 年龄9~85岁, 平均年龄40.08岁±12.64岁。其中汉族7858例(37.38%), 平均年龄40.08岁±12.54岁, 男女性别之比为1.24:1。傣族6831例(32.50%), 平均年龄39.93岁±12.49岁, 男女性别之比为1:1.31。哈尼族3227例(15.35%), 平均年龄40.67岁±12.91岁, 男女性别之比为1:1.22。布朗族1904例(9.06%), 平均年龄38.89岁±12.73岁, 男女性别之比为1:1.56。拉祜族1016例(4.83%), 平均年龄41.41岁±13.04岁, 男女性别之比为1:1.36。彝族73例(0.35%), 平均年龄37.48岁±10.99岁, 男女性别之比为1:1.28。其他民族111例(0.53%), 平均年龄40.43岁±14.36岁, 男女性别之比为1:1.27。各族检查年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。而各族检查男女比例上, 汉族男性就诊比率明显高于各少数民族男性( $P<0.05$ , 表1)。

**2.2 逐年各月胃镜量分布情况** 勐海县人民医院自2001~09开展胃镜检查, 逐年统计2002年至2010年间年胃镜量维持在900例左右, 自2011年开始年胃镜量逐年上升至年2500例左右, 其中2016年胃镜量仅统计至9

月。由于2001年及2016年胃镜量数据并不完整加以剔除, 逐月统计下发现2002年至2015年间, 每年5月至9月完成胃镜量明显高于其他各月(图1, 2)。

**2.3 胃镜检查结果及性别分布情况** 21020例接受胃镜检查的患者中, 男性10014例, 女性11006例, 男女性别之比为1:1.1, 主要疾病检出依次为非萎缩性胃炎、糜烂性胃炎、胆汁反流, 十二指肠溃疡、胃溃疡、十二指肠炎、胃储留、反流性食管炎、胃癌、食管胃底静脉曲张、胃息肉、贲门撕裂、十二指肠球部息肉等; 以非萎缩性胃炎最多见, 检出率为67.76%。各组疾病检出性别间, 除非萎缩性胃炎及胃息肉女性多于男性, 其余均男性多于女性, 各组疾病性别间有统计学意义( $P<0.05$ )(表2)。

**2.4 各年龄段疾病的分布情况** 在本研究中, 上消化道炎症性及消化性溃疡在31~50岁多见, 其中41~50岁为检出高峰年龄。胃癌及胃十二指肠息肉好发于41岁以上人群, 在小于20岁的人群中少见(表3)。

**2.5 与季节相关的上消化道疾病各月分布情况** 选取完整的2002年至2015年数据, 与季节相关的上消化道疾病各月检出率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表4)。

**2.6 各民族的上消化道疾病分布情况** 21020例接受胃镜检查的病例中, 汉族7858例, 傣族6831例, 哈尼族3227例, 布朗族1904例, 拉祜族1016例, 彝族73例, 其他民族111例。各民族的上消化道疾病发病率比较无显著

表 1 胃镜检查人群的民族及性别构成情况 *n* (%)

民族	<i>n</i>	男	女	男女性别比
汉族	7858	4352 (55.38)	3506 (44.62)	1.24 : 1
傣族	6831	2953 (43.23)	3878 (56.77)	1 : 1.31
哈尼族	3227	1452 (44.99)	1775 (55.01)	1 : 1.22
布朗族	1904	745 (39.13)	1159 (60.87)	1 : 1.56
拉祜族	1016	431 (42.42)	585 (57.58)	1 : 1.36
彝族	73	32 (43.84)	41 (56.16)	1 : 1.28
其他	111	49 (44.14)	62 (55.86)	1 : 1.27

表 2 胃镜检查结果及性别分布情况 *n* (%)

检出疾病	<i>n</i>	男	女	检出率 (%)
非萎缩性胃炎	14243	6063 (42.57)	8180 (57.43)	67.76
糜烂性胃炎	3510	1930 (54.99)	1580 (45.01)	16.70
胆汁反流	3134	1603 (51.15)	1531 (48.85)	14.91
十二指肠溃疡	2604	1838 (70.58)	766 (29.42)	12.39
胃溃疡	1478	917 (62.04)	561 (37.96)	7.03
十二指肠炎	1096	687 (62.68)	409 (37.32)	5.21
胃储留	283	165 (58.30)	118 (41.70)	1.35
反流性食管炎	248	194 (78.23)	54 (21.77)	1.18
胃癌	134	96 (71.64)	38 (28.36)	0.64
食管胃静脉曲张	122	109 (89.34)	13 (10.66)	0.58
胃息肉	97	20 (20.62)	77 (79.38)	0.46
贲门撕裂	60	54 (90.00)	6 (10.00)	0.29
十二指肠息肉	51	32 (62.75)	19 (37.25)	0.24

差异( $P>0.05$ ). 但胃癌发病率各少数民族均高于汉族(表5).

### 3 讨论

勐海县位于云南省西南部, 属于少数民族聚集地区, 其中傣族、哈尼族、拉祜族及布朗族是本地的四大主体民族. 2017-04我有幸参加上上海交通大学附属第六人民医院援滇工作, 在勐海县生活工作半年, 通过回顾分析勐海县人民医院2001-09起15年间接受胃镜检查的21020例患者, 从而初步了解了勐海县各民族上消化道疾病的流行病学分布, 为卫生精准扶贫提供更好的临床数据支持.

本研究显示, 虽然勐海县以少数民族占人口主体, 其中傣族人口占全县总人数38.67%, 哈尼族占20.87%, 拉祜族占13.13, 布朗族占10.76%, 汉族占总人数不到10%<sup>[1]</sup>. 但行胃镜检查病例中汉族占37.38%, 傣族占32.50%, 哈尼族占15.35%, 布朗族占9.06%, 拉祜族占4.83%, 其中汉族就诊率明显高于各少数民族, 且检查男女比例上, 汉族男性就诊率高于女性, 而少数民族男性就诊率低于女性. 这可能由于汉族居民主要集中在县城

就诊方便, 同时外来汉族流动人口有所增加. 而少数民族居民多集中在山区交通不便, 同时少数民族居民普遍存在卫生健康意识较差, 特别是少数民族男性卫生意识更是淡薄, 许多患者病得后不愿来院医院就诊.

本文数据显示, 勐海县人民医院自2001-09开展胃镜检查, 逐年统计2001年至2010年, 年胃镜量常年维持在年均900例左右. 自2011年开始年胃镜量逐年上升, 维持在年均2000例左右, 这主要是由于勐海县人民医院胃镜室于2011年全面开展无痛胃镜检查, 由于胃镜舒适度明显改善, 减轻了患者对胃镜检查的恐惧, 提高患者依从性, 故年胃镜检查量明显增加. 在现已完成的近10000例无痛胃镜中, 患者从9岁至85岁, 未发生重大不良事件, 证明在县级医院开展无痛胃镜是安全可靠, 同时可以增加患者依从性而提高上消化道疾病检出率. 逐月统计下发现每年5月至9月完成胃镜量明显高于其他各月, 这可能由于每年5月至9月间为当地雨季相对农闲, 当地居民有更多空闲时间来院就诊, 同时也是如泼水节、开门节等当地各族重要节日聚集月份, 节日期间大量饮酒及暴饮暴食造成上消化道疾病高发.

本组研究表明, 21020例接受胃镜检查的患者中以

表 3 各年龄段疾病的分布情况

诊断	<20岁	20~30岁	31~40岁	41~50岁	51~60岁	>60岁
非萎缩性胃炎	884 (6.21)	3175 (22.29)	4053 (28.46)	3548 (24.91)	1966 (13.8)	617 (4.33)
糜烂性胃炎	84 (2.39)	498 (14.19)	911 (25.95)	1093 (31.14)	700 (19.94)	224 (6.38)
胆汁反流	231 (7.37)	735 (23.45)	735 (23.45)	786 (25.08)	483 (15.41)	164 (5.23)
十二指肠溃疡	116 (4.45)	411 (15.78)	659 (25.31)	710 (27.27)	482 (18.51)	189 (7.26)
胃溃疡	35 (2.37)	163 (11.03)	292 (12.99)	412 (27.88)	378 (25.58)	198 (13.4)
十二指肠炎	47 (4.29)	196 (17.88)	299 (27.28)	302 (27.55)	185 (16.88)	67 (6.11)
胃储留	16 (5.65)	56 (19.79)	57 (20.14)	76 (26.86)	51 (18.02)	27 (9.54)
反流性食管炎	6 (2.42)	44 (17.74)	46 (18.55)	75 (30.24)	55 (22.18)	22 (8.87)
胃癌 (病检确诊)	0 (0)	0 (0)	14 (10.45)	40 (29.85)	42 (31.34)	38 (28.36)
食管胃静脉曲张	0 (0)	10 (8.2)	23 (18.85)	43 (35.25)	34 (27.87)	12 (9.84)
胃息肉	0 (0)	9 (9.28)	18 (18.56)	35 (36.08)	22 (22.68)	13 (13.4)
贲门撕裂	3 (5)	17 (28.33)	18 (30)	10 (16.67)	9 (15)	3 (5)
十二指肠息肉	0 (0)	5 (9.8)	6 (11.76)	19 (37.25)	13 (25.49)	8 (15.69)

表 4 与季节相关的上消化道疾病各月分布情况

诊断	1月 (1021)	2月 (1084)	3月 (1476)	4月 (1283)	5月 (1861)	6月 (1937)	7月 (2068)	8月 (1891)	9月 (1833)	10月 (1524)	11月 (1442)	12月 (1528)
非萎缩性胃炎	650 (63.66)	744 (68.63)	1049 (71.07)	904 (70.46)	1349 (72.49)	1365 (70.47)	1403 (67.84)	1350 (71.39)	1223 (66.72)	984 (64.57)	936 (64.91)	1011 (66.16)
糜烂性胃炎	174 (17.04)	132 (12.18)	184 (12.47)	175 (13.64)	263 (14.13)	265 (13.68)	348 (16.83)	275 (14.54)	285 (15.55)	281 (18.44)	269 (18.65)	251 (16.43)
十二指肠溃疡	146 (14.30)	164 (15.13)	179 (12.13)	129 (10.05)	175 (9.40)	234 (12.08)	238 (11.51)	239 (12.64)	243 (13.26)	184 (12.07)	207 (14.36)	251 (16.43)
胃溃疡	84 (8.23)	72 (6.64)	104 (7.04)	84 (6.55)	109 (5.86)	136 (7.02)	141 (6.82)	115 (6.08)	146 (7.97)	110 (7.22)	97 (6.73)	123 (8.05)
十二指肠炎	52 (5.09)	36 (3.32)	70 (4.74)	55 (4.29)	85 (4.57)	119 (6.14)	110 (5.32)	94 (4.97)	118 (6.44)	56 (3.67)	79 (5.48)	89 (5.82)
反流性食管炎	20 (1.96)	13 (1.20)	18 (1.22)	8 (0.62)	27 (1.45)	17 (0.88)	24 (1.16)	11 (0.58)	12 (0.65)	26 (1.71)	9 (0.62)	19 (1.24)

表 5 各民族的上消化道疾病分布情况

诊断	汉族 (7858)	傣族 (6831)	哈尼族 (3227)	布朗族 (1904)	拉祜族 (1016)	彝族 (73)	其他 (111)
非萎缩性胃炎	5287 (67.28)	4680 (68.51)	2153 (66.72)	1332 (69.96)	665 (65.45)	56 (76.71)	72 (64.86)
糜烂性胃炎	1415 (18.01)	1037 (15.18)	583 (18.07)	297 (15.60)	157 (15.45)	5 (6.85)	16 (14.41)
胆汁反流	1170 (14.89)	1121 (16.41)	397 (12.30)	261 (13.71)	163 (16.04)	7 (9.59)	15 (13.51)
十二指肠溃疡	1024 (13.03)	880 (12.88)	393 (12.18)	146 (7.67)	141 (13.88)	8 (10.96)	12 (10.81)
胃溃疡	546 (6.95)	452 (6.62)	240 (7.44)	146 (7.67)	88 (8.66)	3 (4.11)	3 (2.70)
十二指肠炎	483 (6.15)	319 (4.67)	135 (4.18)	98 (5.15)	51 (5.02)	3 (4.11)	7 (6.31)
胃储留	99 (1.26)	74 (1.08)	62 (1.92)	29 (1.52)	16 (1.57)	1 (1.37)	2 (1.80)
反流性食管炎	121 (1.54)	66 (0.97)	34 (1.05)	11 (0.58)	16 (1.57)	0 (0)	0 (0)
胃癌 (病检确诊)	29 (0.37)	47 (0.69)	25 (0.77)	22 (1.16)	11 (1.08)	0 (0)	0 (0)
食管胃底静脉曲张	52 (0.66)	35 (0.51)	19 (0.59)	7 (0.37)	8 (0.79)	1 (1.37)	0 (0)
胃息肉	39 (0.50)	29 (0.42)	20 (0.62)	8 (0.42)	1 (0.10)	0 (0)	0 (0)
贲门撕裂	28 (0.36)	18 (0.26)	8 (0.25)	3 (0.16)	3 (0.30)	0 (0)	0 (0)
十二指肠球部息肉	18 (0.23)	21 (0.31)	7 (0.22)	2 (0.11)	2 (0.20)	0 (0)	1 (0.90)

非萎缩性胃炎最多见, 检出率为67.76%, 除非萎缩性胃炎及胃息肉女性检出多于男性, 其余均男性多于女性, 特别是十二指肠溃疡、反流性食管炎、胃癌、食管胃底静脉曲张、贲门撕裂等男性发病率明显高于女性, 在男性就诊率本已低于女性的情况下更显突出。这可能由于当地男性大量吸烟及饮酒造成胃黏膜及肝脏损伤有关。而非萎缩性胃炎及胃息肉女性检出多于男性, 与文献报道<sup>[2]</sup>男性明显多于女性不一致, 可能由于当地女性较男性更高的就诊率有关。

本文资料表明, 勐海县与季节相关的上消化道疾病的各月检出率无明显差异, 这可能与勐海县属热带、亚热带西南季风气候, 冬无严寒夏无酷暑, 年温差小, 常年气温维持在19℃左右, 因季节变化而造成的饮食及气候因素对上消化道疾病的作用减弱, 成当地上消化道疾病发病无明显季节性。

本文统计显示, 虽然各民族上消化道疾病胃镜检出率无明显差异, 但十二指肠溃疡检出率为12.39%, 胃溃疡检出率为7.03%, 与同期上海地区胃镜下十二指肠溃疡检出率4.3%, 胃溃疡检出率为1.9%, 相比<sup>[3,4]</sup>, 胃镜下消化性溃疡检出率明显增高。这可能由于(1)当地特殊饮食习惯: 勐海县属于少数民族集聚地区, 生活习惯上有大量、长期饮用高酒精浓度的自烤酒的习惯, 又常年喜食用小米辣等辛辣刺激食物, 还由于当地各族节日众多, 节日期间饮食无节制等, 长期多种因素对胃黏膜屏障的损害造成消化性溃疡高发; (2)药物因素: 由于勐海地处西南部山区靠近边境, 经济及医疗卫生条件落后同时交通不便, 很多患者特别是少数民族患者生病后不能及时就医仅在家中自行购买药物治疗, 经常使用头痛粉及国外不明止痛药物, 多为含有如阿咖酚散、安乃近等解热镇痛类的药物, 甚者含有肾上腺皮质激素而引起胃酸、胃蛋白酶的分泌增加, 胃黏液分泌抑制, 胃肠黏膜的抵抗力降低, 易使消化性溃疡形成<sup>[5-8]</sup>; (3)幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染: *H. pylori*感染是胃炎及消化性溃疡发生的重要病因<sup>[9-16]</sup>, 因当地还未建立独立消化内科, 故对*H. pylori*感染的认识及规范化治疗不足。本组病例仅有很少一部分行*H. pylori*的检测, 当地更没有对*H. pylori*的健康体检。本研究还发现当地胃癌检出率为0.64%, 同东南沿海地区检出率3.3%相比明显降低<sup>[17,18]</sup>, 但该组胃癌均为进展期肿瘤, 这与当地医院未设置病理科, 胃镜活检均需外送, 非绝对必要不取病理活检, 同时当地胃镜使用无放大功能的奥林巴斯GIF-160胃镜, 无法对胃内病变进行细致观察, 很难发现早期胃癌。

通过本次调查, 我们认为要减少勐海县上消化道疾病的发生, 首先要加强对少数民族地区人群的卫生

知识宣传教育, 提高少数民族人群对疾病知识, 加强就诊率; 改变传统的不良饮食习惯与结构, 减少烟草及自烤酒的消费; 提高医护人员对消化道疾病的认识, 开展培训, 做到科学合理用药; 加强政府及医院的投入, 配备齐相关科室及更为先进的胃镜检查设备, 以有利于消化道疾病特别是消化道肿瘤的早发现早治疗, 使当地医护人员能更好地为少数民族地区的精准扶贫作出贡献。

## 文章亮点

### 实验背景

生活饮食习惯及药物使用等多种因素均造成各民族在上消化道疾病的流行病学上存在差异, 而勐海县地处少数民族聚集地区, 胃镜检查又是目前诊断上消化道疾病较为可靠的手段。

### 实验动机

2017-04作者参加上上海交通大学附属第六人民医援滇工作, 在勐海县人民医院生活工作半年, 发现勐海县各民族上消化道疾病的流行病学分布存在差异。

### 实验目标

本文通过回顾分析勐海县人民医院接受胃镜检查各民族患者, 了解各民族上消化道疾病发病率的差异, 使医护人员能更好地为少数民族地区的医疗精准扶贫作出贡献。

### 实验方法

对2001-09起15年间在勐海县人民医院经胃镜检查的21020例患者的临床资料及相关信息进行回顾性分析, 包括年龄、民族、上消化道疾病检出情况等, 并参考当地饮食结构和各民族生活习惯等进行分析。

### 实验结果

在21020例患者中男女之比为1:1.1; 胃镜检查人群年龄9-85岁, 其中汉族7858例, 傣族6831例, 哈尼族3227例, 布朗族1904例, 拉祜族1016例, 彝族73例, 其他民族111例。通过逐年统计, 胃镜量自2011年开始逐年上升。通过逐月统计, 每年5月至9月胃镜量明显高于其他各月。其发病依次为非萎缩性胃炎、糜烂性胃炎、胆汁反流, 十二指肠溃疡、胃溃疡、十二指肠炎、胃储留、反流性食管炎、胃癌、食管胃底静脉曲张、胃息肉、贲门撕裂、十二指肠球部息肉等。与季节相关的上消化道疾病逐月检出率比较无差异。各民族的上消化道疾病发病率比较无差异, 但高于上海地区。

## 实验结论

虽然勐海县少数民族人群中上消化道疾病中非萎缩性胃炎最多, 但各民族的上消化道疾病发病率无明显差异, 但高于上海地区。

## 展望前景

将来继续关注少数民族人群中上消化道疾病流行病学的发展, 为相关地区的疾病发生及卫生预防、早期诊治提供更加有力的临床依据。

## 4 参考文献

- 1 勐海县志编委会. 勐海县志. 昆明: 云南人民出版社, 1997; 12
- 2 周慧萌, 范欣敏. 上消化道疾病9910例胃镜检查结果分析. 中国中西医结合消化杂志 2003; 11: 167-168
- 3 赵炜磊. 5126例胃镜检查诊断及分析. 中国实用医药 2009; 4: 113-114
- 4 孙波, 陆培芳, 赵炜磊. 胃镜检查6278例结果分析. 上海医药 2012; 33: 24-27
- 5 李益农, 陆星华. 消化内镜学. 北京: 科学出版社, 2004: 395-409
- 6 吴定渊, 少数民族地区特殊饮食结构人群3661例胃镜观察分析. 华西医学 2009; 24: 2659-2661
- 7 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]
- 8 Moy KA, Fan Y, Wang R, Gao YT, Yu MC, Yuan JM. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: a prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2287-2297 [PMID: 20699372 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0362]
- 9 Bzagheri V, Hassanshahi G, Mirzaee V, Khorramdelazad H. CXC chemokine CXCL12 tissue expression and circulating levels in peptic ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection. *Cytokine* 2016; 85: 1-4 [PMID: 27269177]
- 10 van Leerdam ME, Tytgat GN. Review article: *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl 1: 66-78 [PMID: 11849131 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.0160s1066.x]
- 11 Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 1-7 [PMID: 26372818 DOI: 10.1111/hel.12250]
- 12 Sgouras DN, Trang TT, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 8-16 [PMID: 26372819 DOI: 10.1111/hel.12251]
- 13 Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: pii djw132 [PMID: 27416750 DOI: 10.1093/jnci/djw132]
- 14 Helicobacter and Cancer Collaborative Group.. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347-353 [PMID: 11511555 DOI: 10.1136/gut.49.3.347]
- 15 Yeh JM, Goldie SJ, Kuntz KM, Ezzati M. Effects of *Helicobacter pylori* infection and smoking on gastric cancer incidence in China: a population-level analysis of trends and projections. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 2021-2029 [PMID: 19642005 DOI: 10.1007/s10552-009-9397-9]
- 16 O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 230-240 [PMID: 28053340 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.195]
- 17 上海市早期胃癌临床协作组. 上海不同等级10个医疗机构早期胃癌的筛选结果比较. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 19-21
- 18 姬发祥, 赵久达, 沈国双, 曹成珠, 贺菊香, 马新福, 王丽娟, 李进章, 耿排力. 藏、回、汉族胃癌患者发病特征分析1165例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1993-1995 [DOI: 10.11569/wcjdc.v17.i19.1993]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



# 介入治疗老年胰源性门脉高压症患者并发消化道出血的临床价值

王晓伟

王晓伟, 浙江省新昌县人民医院介入中心 浙江省新昌县 312500

王晓伟, 主治医师, 主要从事放射介入治疗工作。

作者贡献分布: 本文由王晓伟独立完成。

通讯作者: 王晓伟, 主治医师, 312500, 浙江省新昌县南明街道鼓山中路117号, 浙江省新昌县人民医院介入中心. huaer5263@163.com

收稿日期: 2017-12-21

修回日期: 2018-01-11

接受日期: 2018-01-22

在线出版日期: 2018-02-28

## Clinical value of interventional treatment in pancreatic portal hypertension complicated by gastrointestinal bleeding in elderly patients

Xiao-Wei Wang

Xiao-Wei Wang, Intervention Center, People's Hospital of Xinchang County, Xinchang 312500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Wei Wang, Attending Physician, Intervention Center, People's Hospital of Xinchang County, 117 Gushan Middle Road, Nanming Street, Xinchang County, Xinchang 312500, Zhejiang Province, China. huaer5263@163.com

Received: 2017-12-21

Revised: 2018-01-11

Accepted: 2018-01-22

Published online: 2018-02-28

## Abstract

### AIM

To investigate the value of interventional techniques in the treatment of gastrointestinal hemorrhage in elderly patients with pancreatic portal hypertension.

### METHODS

Sixty-five patients with pancreatic portal hypertension complicated by gastrointestinal bleeding treated at the People's Hospital of Xinchang County from May 2002 to May 2016 were included and divided into a control group to receive endoscopic treatment or an observation group to receive interventional treatment. Time to hemostasis, blood transfusion, re-bleeding within 1 wk and other indicators were compared between the two groups.

### RESULTS

The average time to hemostasis was significantly shorter in the observation group than in the control group ( $8.1 \text{ h} \pm 1.5 \text{ h}$  vs  $12.9 \text{ h} \pm 1.3 \text{ h}$ ,  $P < 0.05$ ). The mean volume of blood transfusion was significantly lower in the observation group than in the control group ( $620 \text{ mL} \pm 100 \text{ mL}$  vs  $750 \text{ mL} \pm 110 \text{ mL}$ ,  $P < 0.05$ ). The incidence of rebleeding within 1 wk was significantly lower in the observation group than in the control group (6.67% vs 14.29%,  $P < 0.05$ ). The total effective rate was significantly lower in the observation group than in the control group (90% vs 68.57%,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of upper abdominal pain, spleen abscess, or death between the two groups ( $P > 0.05$ ).

### CONCLUSION

In elderly patients with pancreatic portal hypertension complicated by gastrointestinal bleeding, interventional treatment can effectively achieve hemostasis and improve the efficiency of treatment.

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

Key Words: Pancreatic; Portal hypertension; Gastroin-

## testinal hemorrhage; Splenic arterial embolism

Wang XW. Clinical value of interventional treatment in pancreatic portal hypertension complicated by gastrointestinal bleeding in elderly patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(6): 401-405 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/401.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.401>

## 摘要

### 目的

探讨介入技术在老年胰源性门脉高压症(pancreatic portal hypertension, PPH)并发消化道出血中的治疗价值。

### 方法

选择2002-05/2016-05新昌县人民医院收治的65例老年PPH并发消化道出血患者, 根据治疗方案不同, 分为内镜治疗的对照组, 和介入治疗的观察组, 然后将两组患者的止血时间、输血量、1 wk内再次出血等指标及疗效情况进行比较。

### 结果

观察组患者的平均止血时间、平均输血量、1 wk内再出血发生率明显低于对照组( $8.1 \text{ h} \pm 1.5 \text{ h}$  vs  $12.9 \text{ h} \pm 1.3 \text{ h}$ 、 $620 \text{ mL} \pm 100 \text{ mL}$  vs  $750 \text{ mL} \pm 110 \text{ mL}$ 、 $6.67\% \text{ vs } 14.29\%$ ), 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者的治疗总有效率为90%, 显著高于对照组患者的68.57%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者在上腹部疼痛、脾肿大、死亡等发生率上无明显差异, 无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 结论

老年PPH并发消化道出血的患者中, 给予介入治疗方案, 具有止血确切可靠的特点, 提高治疗有效率, 为该病的临床治疗提供更多参考。

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

关键词: 胰源性; 门脉高压; 消化道出血; 脾动脉栓塞

**核心提要:** 对一般状态良好且能耐受手术的胰源性门脉高压症(pancreatic portal hypertension, PPH)并发出血患者, 推荐行手术治疗, 但临床中常有一些无法耐受手术的老年患者, 需要选择创伤小、患者能够耐受的治疗方式。本研究主要探讨在老年PPH并发消化道出血患者中, 通过给予脾动脉钢圈栓塞的介入治疗方案, 与内镜下注射组织胶的内镜治疗方案进行比较。

王晓伟. 介入治疗老年胰源性门脉高压症患者并发消化道出血的临床价值. 世界华人消化杂志 2018; 26(6): 401-405 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/401.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.401>

## 0 引言

胰源性门脉高压症(pancreatic portal hypertension, PPH)指的是各种类型胰腺疾病所导致脾静脉回流受阻引起的门脉高压<sup>[1]</sup>。PPH的常见病因包括慢性胰腺炎、急性胰腺炎、胰腺癌等, 占全部门脉高压的4%-5%左右, 也常常被临床医师忽视、误诊, 该病与肝硬化门脉高压的发病机制完全不同, 却是唯一一种可被治愈的门脉高压<sup>[2]</sup>。PPH可并发消化道出血, 病情复杂、发病急, 常因此危及生命, 该病确切有效的治疗方案, 对抢救患者生命、改善患者预后的意义重大。众多学者认为, 除了治疗原发病以外, 对一般状态良好且能耐受手术的PPH并发出血患者, 推荐行手术治疗, 包括贲门、胃底周围血管离断术、脾切除术等<sup>[3]</sup>。但临床中常有一些无法耐受手术的老年患者, 需要选择创伤小、患者能够耐受的治疗方式, 文献中有关于内镜下及介入治疗老年PPH并发消化道出血的报道, 关于二者的治疗效果比较尚无定论<sup>[4]</sup>。本研究主要探讨在老年PPH并发消化道出血患者中, 通过给予脾动脉钢圈栓塞的介入治疗方案, 与内镜下注射组织胶的内镜治疗方案在止血时间、输血量、1 wk内再次出血及治疗效果等指标上进行比较, 以期为临床提供参考资料, 现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于2002-05/2016-05新昌县人民医院收治后的65例老年PPH并发消化道出血患者, 所选患者均符合PPH的临床诊断: (1)经CT等影像学检查确诊为胰腺疾病; (2)脾大、脾功能亢进; (3)经胃镜或血管造影检查提示食管静脉曲张或孤立性胃底静脉曲张; (4)脾动脉造影检查提示脾静脉扩张、血流受阻, 脾静脉血栓, 胃黏膜下静脉曲张、胃短静脉、胃后静脉扩张; 均经胃镜检查, 符合消化道出血的临床诊断; 上述患者肝功能均正常, 均经影像学检查排除肝脏疾病。所选患者均签署内镜下检查及治疗知情同意书, 本次研究通过我院医学伦理委员会的批准。内镜(日本奥林巴斯公司生产, 型号: GIF100); 注射针(日本奥林巴斯公司生产, 型号NM-400L)。根据治疗方案不同, 分为内镜治疗的对照组和介入治疗的观察组。在对照组患者中, 共35例患者, 其中男性19例, 女性16例, 年龄65-83岁, 平均年龄 $72.8 \text{岁} \pm 7.0 \text{岁}$ ; 在病因上, 有慢性胰腺炎患者15例、急性胰腺炎患者10例、胰腺癌患者8例、胰腺囊肿2例, 出血量 $490-1000 \text{ mL}$ , 平均出血量 $550.8 \text{ mL} \pm 80.6 \text{ mL}$ , 脾脏大小在左锁骨中线肋缘下 $3.0-6.3 \text{ cm}$ , 平均 $4.9 \text{ cm} \pm 0.6 \text{ cm}$ ; 血小板计数为 $30 \times 10^9/\text{L}-76 \times 10^9/\text{L}$ , 平均血小板计数 $60.5 \times 10^9/\text{L} \pm 10.3 \times 10^9/\text{L}$ ; 在观察组患者中, 共30例患者, 男性17例, 女

表 1 两组患者的一般情况比较

分组	性别		年龄(岁)	平均出血量 (mL)	脾脏大小(左锁骨 中线肋缘下, cm)	血小板计数 ( $10^9/L$ )	病因			
	男	女					慢性胰腺炎	急性胰腺炎	胰腺癌	胰腺囊肿
对照组(n=35)	19	16	72.8 ± 7.0	550.8 ± 80.6	4.9 ± 0.6	60.5 ± 10.3	15	10	8	2
观察组(n=30)	17	13	73.3 ± 6.8	530.6 ± 82.5	5.1 ± 0.7	61.5 ± 9.8	12	10	7	1
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05				

表 2 两组患者在止血时间、输血量、转外科手术、1 wk内再次出血的比较

分组	止血时间 (mean ± SD, h)	输血量 (mean ± SD, mL)	1 wk内再次出血 (%)
对照组(n=35)	12.9 ± 1.3	750 ± 110	5 (14.29)
观察组(n=30)	8.1 ± 1.5	620 ± 100	2 (6.67)
t/ $\chi^2$ 值	13.823	4.952	0.976
P值	<0.05	<0.05	<0.05

性13例, 年龄62-85岁, 平均年龄73.3岁±6.8岁, 有12例慢性胰腺炎患者, 10例急性胰腺炎患者, 7例胰腺癌患者, 1例胰腺囊肿患者, 出血量500-1150 mL, 平均出血量530.6 mL±82.5 mL; 脾脏大小在左锁骨中线肋缘下3.2-6.1 cm, 平均5.1 cm±0.7 cm; 血小板计数31×10<sup>9</sup>/L-77×10<sup>9</sup>/L, 平均血小板计数61.5×10<sup>9</sup>/L±9.8×10<sup>9</sup>/L。两组患者的性别、年龄、病因、出血量等情况无明显差异, 具有可比性(表1)。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者在入院后均给予常规治疗, 包括治疗原发病、吸氧、快速输液、补充血容量、抑酸等治疗。对照组给予内镜下止血治疗: 内镜置入后, 使用生理盐水对出血处进行反复冲洗, 确定出血位置; 注射针经内镜活检孔, 在出血位置2 mm左右多处多点注射组织胶(德国贝朗医疗有限公司生产), 剂量2 mL, 反复注射直至成功止血。观察组患者给予介入治疗: 脾动脉栓塞, 使用seldinger技术穿刺右侧股动脉, 5F导管对腹腔干动脉、脾动脉及肠系膜上动脉进行造影, 了解脾脏情况及脾动脉走行情况; 通过门静脉间接造影了解脾静脉、门静脉及侧支循环等情况。最后选择性将5F导管插入脾动脉主干(避开胰腺供血动脉), 选择与脾动脉内口径相符的钢圈, 将其置入阻断脾动脉血流。治疗结束后, 监测患者的生命体征、记录黑便、呕血次数、化验潜血试验阳性强度、血常规等, 根据情况进行输血。

1.2.2 记录指标及疗效评价: 记录两组患者住院期间的止血时间、输血量、1 wk内再次出血等指标; 记录两组患者的上腹部疼痛、脾肿大、死亡情况。治疗后再出血的判断: 经治疗后出现下列情形时: (1)再次出现

黑便、柏油便、呕血、鼻胃管引流出血性液体等表现; (2)患者生命体征不稳定、血红蛋白进行性降低, 需要输入血液方能稳定在血红蛋白及血压; (3)内镜下有出血表现者。疗效评价: 无效: 静脉曲张未见明显消失或再出血; 有效: 未发生再出血, 静脉曲张较前缩小50%以上; 显效: 未发生再出血, 静脉曲张消失。总有效率=(有效/总例数+显效/总例数)100%。

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验或 $\chi^2$ 检验对相关数据进行比较分析, 在本次研究中, P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者的性别、年龄、病因、出血量、脾脏大小、血小板计数等情况无明显差异, 无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性(表1)。

2.2 两组患者在止血时间、输血量、转外科手术、1 wk内再次出血的比较 观察组患者的平均止血时间、平均输血量明显低于对照组(8.1 h±1.5 h vs 12.9 h±1.3 h, 620 mL±100 mL vs 750 mL±110 mL), 1 wk内再出血发生率明显低于对照组(6.67% vs 14.29%), 差异均有统计学意义( $P<0.05$ , 表2)。

2.3 两组患者的治疗效果比较 观察组患者的治疗总有效率显著高于对照组(90.0% vs 68.57%), 差异具有统计学意义( $P<0.05$ , 表3)。

2.4 两组患者的治疗并发症的比较 两组患者在上腹部疼痛、脾肿大、死亡等发生率上无明显差异, 无统计学意义( $P>0.05$ ), 观察组患者有1例出现脾肿大, 经治疗后康复出院(表4)。

表 3 两组患者的治疗效果比较

分组	无效	有效	显效	总有效率(%)
对照组(n=35)	11	18	6	68.57
观察组(n=30)	3	15	12	90.00
$\chi^2$ 值		4.389		
P值		<0.05		

表 4 两组患者并发症的比较

分组	上腹部疼痛	脾肿大	死亡
对照组(n=35)	5(14.28)	0(0)	2(5.71)
观察组(n=30)	6(20)	1(3.33)	3(10)
P值	>0.05	>0.05	>0.05

### 3 讨论

在PPH并发消化道出血的发病原因中, 约有70%左右有胰腺炎病史, 10%左右的患者患有胰腺肿瘤, 其他罕见原因包括淋巴瘤、腹膜后肿瘤、医源性损伤等。PPH的主要发病原因为脾静脉闭塞或栓塞。由胰腺炎症引起的纤维化或毗邻肿瘤压迫等外源性因素, 引起脾静脉血流受阻、闭塞, 炎性因子会刺激血管内皮细胞, 引起血管壁增厚、管腔阻塞, 导致形成脾静脉血栓<sup>[5]</sup>。胃-脾区域的静脉回流受阻, 导致脾脏淤血增大, 脾胃区的静脉压力升高, 肠系膜上静脉、门静脉压力正常, 引起侧支循环渐渐发展形成, 脾静脉周的血流分流, 导致PPH的发生。PPH主要导致孤立性胃底静脉曲张, 即多不合并食管下段静脉曲张, 以胃底静脉曲张为主要表现<sup>[6]</sup>。

PPH并发消化道出血的原因包括: (1)原发疾病引起的应激状态, 刺激胃酸分泌、消化道黏膜血管痉挛, 导致胃肠微循环障碍, 组织黏膜缺血乏氧, 引起消化道出血<sup>[7]</sup>; (2)急性胰腺炎患者中, 胰蛋白酶、胰弹性蛋白酶过度分泌, 导致血管弹力纤维溶解、坏死, 常损害胃十二指肠动脉、脾动脉、胰十二指肠动脉等大血管, 诱发出血, 另外胰蛋白酶进入血液能够促进凝血酶原激活成凝血酶, 导致纤溶亢进而发生弥漫性血管内凝血, 诱发包括胃肠道在内的全身广泛出血; (3)在慢性胰腺炎等存在胰腺功能降低的患者中, 碳酸氢盐等碱性物质分泌量降低, 对胃液中的胃酸中和效果减低, 易出现消化性溃疡而发生出血<sup>[8]</sup>; (4)胰腺癌、假性胰腺囊肿等胰腺占位长期压迫、浸润周围的十二指肠、胃壁, 引起胃肠组织水肿、糜烂、坏死, 破坏周围血管壁, 引起消化道出血; (5)PPH时, 患者常存在脾功能亢进, 引起血小板减少症, 患者多有出血倾向, 上述原因一旦引起胃底静脉曲张破裂出血, 常引起消化道大出血, 危及患者生命<sup>[9]</sup>。对于PPH合并消化道出血的患者, 早期确

诊、及时有效的治疗方案, 对抢救患者生命, 改善患者预后有着深远的意义。在PPH合并消化道出血的治疗上, 多数专家认为, 应该包括对症治疗和对因治疗两个组成部分, 前者包括有效的止血方案、积极予以抗体克治疗, 后者包括积极处理原发胰腺疾病。在患者病情稳定后, 可行包括脾切除术在内的确定性术式<sup>[10]</sup>。李宁等<sup>[11]</sup>认为, PPH合并消化道出血的治疗, 应强调个体化治疗, 根据患者的原发病制定合适的手术方案, 而手术方案应当既能祛除PPH发生出血的病理学基础, 又要达到确切的止血目的。临床中常存在一些患者无法耐受手术, 包括晚期胰腺癌患者、血流动力学不稳定患者、严重并发症及高龄患者, 需要寻找其他方案来进行治疗<sup>[12]</sup>。针对高龄PPH并发消化道出血的患者, 临床常选择消化内镜下止血及介入下止血两种治疗方案, 关于两种方案的止血效果尚存在争论。在本次研究中, 我们对观察组患者进行脾动脉栓塞介入治疗, 对照组患者进行内镜下注射组织胶治疗, 我们发现观察组患者的平均止血时间、平均输血量、1 wk内再出血发生率, 均明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 观察组患者的治疗总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。表明在老年PPH并发消化道出血的患者中, 应用脾动脉栓塞介入治疗的方案能够显著提高止血效果。通过内镜注射组织胶等硬化剂, 使局部血管收缩, 达到止血目的, 在肝源性门脉高压中应用较为成熟, 但无法很好的解除胰源性门脉高压的病理性基础, 因此再出血发生率较高, 止血效果不可靠<sup>[13,14]</sup>。全脾动脉栓塞治疗方案术后发生上腹部疼痛、脾肿大、死亡的几率较高, 甚至会引起患者的死亡, 我们对两组的并发症情况进行了比较发现两组患者在上腹部疼痛、脾肿大、死亡等发生率上无明显差异, 无统计学意义( $P>0.05$ )。在老年PPH并发消化道出血的患者中, 通过介入的手段能够获得较好的治疗效果, 通过钢圈栓塞脾动脉, 能够降低脾胃区静脉高压, 达到快速止血的目的, 对胃底曲张的静脉同样有很好的改善作用<sup>[15]</sup>。通过使用介入栓塞脾动脉能够达到生理性切除脾脏的效果, 对低血小板血症有治疗作用, 改善患者的出血倾向状态<sup>[16]</sup>。因此, 对于不适合手术治疗的老年PPH并发消化道出血患者, 脾动脉介入栓塞方案更为合适。

总之, 在老年PPH并发消化道出血的患者中, 给予介入治疗方案, 具有止血确切可靠的特点, 提高治疗有效率, 为该病的临床治疗提供更多参考。

### 文章亮点

#### 实验背景

胰源性门脉高压症(pancreatic portal hypertension, PPH)

指的是各种类型胰腺疾病所导致脾静脉回流受阻引起的门脉高压。PPH可并发消化道出血，病情复杂、发病急，常因此危及生命，该病确切有效的治疗方案，对抢救患者生命、改善患者预后的意义重大。

## 实验动机

本研究主要探讨在老年PPH并发消化道出血患者中，通过给予脾动脉钢圈栓塞的介入治疗方案，与内镜下注射组织胶的内镜治疗方案在止血时间、输血量、1 wk内再次出血及治疗效果等指标上进行比较，为临床提供参考。

## 实验目标

观察脾动脉栓塞治疗PPH并发上消化道出血在临床疗效、止血时间、输血量、1 wk内再次出血等指标上是否优于内镜下止血方案。

## 实验方法

回顾性分析2002-05/2016-05新昌县人民医院收治的65例老年PPH并发消化道出血患者的临床资料，根据治疗方案分为内镜治疗的对照组，和介入治疗的观察组，比较两组患者的临床疗效、止血时间、输血量、1 wk内再次出血等指标。

## 实验结果

脾动脉栓塞治疗PPH并发上消化道出血在临床疗效、止血时间、输血量、1 wk内再次出血等指标上均优于内镜下止血方案。

## 实验结论

本研究新发现全脾动脉栓塞治疗老年PPH患者并发消化道出血优于内镜下止血方案。对于老年PPH患者并发消化道出血，患者若无法耐受手术，使用全脾动脉栓塞治疗较为合适。

## 展望前景

本研究临床资料尚少，尚需要多中心、大样本、前瞻性的临床研究。未来的研究将通过多中心、大样本、前瞻性的研究，并长期对两组患者的预后进行随访。未来研

究的最佳方法是可观察内镜下止血失败患者，此时行全脾动脉栓塞，观察临床疗效等指标，并进行长期随访。

## 4 参考文献

- 1 倪晓凌, 顾大镛, 胡国华. 胰源性左侧门脉高压症的外科治疗及文献复习. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 342-343 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.05.016]
- 2 陈文清, 王雅锌, 王梅阑, 李亚军, 李玉琴. 孤立性胃底静脉曲张的临床特点分析. 中华胃肠内镜电子杂志 2017; 4: 23-25 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2017.01.006]
- 3 王要轩, 姜青峰, 李珂, 田玉伟, 张晶, 薛焕洲. 胰源性门静脉高压37例临床分析. 中华肝胆外科杂志 2017; 23: 114-116 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.02.010]
- 4 郭洪雷, 辛磊, 胡良皞, 李兆申. 慢性胰腺炎所致区域性门脉高压的诊治进展. 中华胰腺病杂志 2017; 17: 57-60 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2017.01.017]
- 5 董毅, 纪明哲, 陈军, 刘安安, 邵成浩, 陈丹磊. Von Hippel-Lindau病胰腺病变三例临床分析. 中华胰腺病杂志 2017; 17: 189-192 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2017.03.010]
- 6 苏振辉, 王雪松. 胰源性门脉高压症进展典型CT表现1例. 中国介入影像与治疗学 2017; 14: 324 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.201609040]
- 7 李萌, 刘迎娣, 孙国辉, 柴国君, 毛永平, 孙刚, 王娟, 杨竞, 申少华. 胰源性门脉高压症的诊治体会. 解放军医学院学报 2015; 36: 1201-1203, 1207 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.12.011]
- 8 董瑞强, 张丹凤. 腹腔镜脾切除术对肝硬化门脉高压症患者ET、TNF-α及DAO的影响. 国际医药卫生导报 2017; 23: 1519-1521 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017.10.015]
- 9 文峰, 陈东风. 左侧门脉高压症. 肝脏 2016; 21: 407-410 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2016.05.028]
- 10 时宇, 潘萌, 聂深钰, 高普均. 胰源性门脉高压症238例. 中国老年学杂志 2015; 35: 5000-5001 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.17.134]
- 11 李宁, 张艳梅, 颜慕先, 崔红利, 陈东风. 胰源性上消化道出血22例临床分析. 胃肠病学 2017; 22: 474-477 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.08.007]
- 12 宋扬, 卢昊, 刘全达. 胰源性门静脉高压症合并上消化道出血的治疗策略. 临床肝胆病杂志 2014; 10: 740-742 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2014.08.010]
- 13 张云利, 王兵, 金望迅. 胰体尾肿瘤伴胰源性门静脉高压根治性切除的临床疗效. 中华肝胆外科杂志 2016; 22: 329-331 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.05.012]
- 14 Hongwei C, Zhang L, Maoping L, Yong Z, Chengyou D, Dewei L. Era of liver transplantation: combined anatomic splenectomy and anticoagulant therapy in prevention of portal vein thrombosis after splenectomy. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 405-409 [PMID: 25916072]
- 15 张晓辉, 王锦波. 区域性门静脉高压17例诊疗分析. 临床军医杂志 2014; 42: 527-528 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2014.05.29]
- 16 钟翔宇, 赵学林, 温天富, 康鹏程, 姜兴明, 王志东, 崔云甫. 胰源性门静脉高压症23例诊治分析. 腹部外科 2015; 28: 381-385 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2015.06.002]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



# 丘脑出血患者应用谷氨酰胺联合泮托拉唑的治疗方案对预防应激性溃疡发生及其预后的影响

林松, 凌晖, 雒仁玺, 徐将荣

林松, 凌晖, 雒仁玺, 徐将荣, 宁波市鄞州第二医院神经外科 浙江省宁波市 315000

林松, 主治医师, 主要从事神经外科方向的研究。

作者贡献分布: 林松负责研究设计与论文撰写; 凌晖、雒仁玺及徐将荣负责病例收集; 凌晖负责数据分析。

通讯作者: 凌晖, 主治医师, 315000, 浙江省宁波市鄞州区前河北路1号,宁波市鄞州第二医院神经外科. wozhinihennanguo2@163.com  
电话: 0574-83032191

收稿日期: 2017-12-20  
修回日期: 2018-01-15  
接受日期: 2018-01-22  
在线出版日期: 2018-02-28

## Glutamine combined with pantoprazole for prevention of stress ulcer in patients with thalamic hemorrhage: Impact on prognosis

Song Lin, Hui Ling, Ren-Xi Luo, Jiang-Rong Xu

Song Lin, Hui Ling, Ren-Xi Luo, Jiang-Rong Xu, Department of Neurosurgery, Ningbo Yinzhou Second Hospital, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hui Ling, Attending Physician, Department of Neurosurgery, Ningbo Yinzhou Second Hospital, 1 Qianhebei Road, Yinzhou District, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China. wozhinihennanguo2@163.com

Received: 2017-12-20  
Revised: 2018-01-15  
Accepted: 2018-01-22  
Published online: 2018-02-28

## Abstract

### AIM

To investigate the effect of glutamine combined with

pantoprazole on the incidence of stress ulcer and prognosis in patients with thalamic hemorrhage.

### METHODS

The clinical data of 130 patients with thalamic hemorrhage treated at the Ningbo Yinzhou Second Hospital from May 2012 to May 2017 were retrospectively analyzed, of whom 60 were given pantoprazole to prevent stress ulcer (control group) and 70 were given glutamine and pantoprazole (observation group). Gastric juice pH value, plasma adreno-cortico-tropic hormone (ACTH), cortisol (Cor), the incidence of stress ulcer, bleeding duration, and mortality were compared between the two groups.

### RESULTS

One week after treatment, the pH value of gastric juice in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $5.19 \pm 0.81$  vs  $3.03 \pm 0.91$ ,  $P < 0.05$ ), and the concentrations of plasma ACTH and Cor in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $18.68 \pm 1.56$  vs  $25.22 \pm 2.58$  and  $431.5 \pm 213.1$  vs  $579.9 \pm 209.6$ , respectively;  $P < 0.05$ ). At 2 wk after treatment, the pH value of gastric juice in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $5.12 \pm 0.87$  vs  $2.92 \pm 0.93$ ,  $P < 0.05$ ), and plasma concentrations of ACTH and Cor in the observation group were significantly lower than those of the control group ( $17.32 \pm 1.41$  vs  $25.31 \pm 2.61$  and  $423.9 \pm 203.6$  vs  $531.8 \pm 210.7$ , respectively,  $P < 0.05$ ). The incidence of stress ulcer, duration of bleeding, and mortality in the observation group were significantly lower than those of the control group ( $14.29\%$  vs  $31.67\%$ ,  $2.56 \pm 1.89$  vs  $5.38 \pm 2.07$ , and  $11.43\%$  vs  $21.67\%$ , respectively;  $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

The application of glutamine combined with

pantoprazole in patients with thalamic hemorrhage can prevent the occurrence of stress ulcer and improve the prognosis of patients.

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

Key Words: Thalamus; Cerebral hemorrhage; Stress ulcer; Glutamine; Pantoprazole

Lin S, Ling H, Luo RX, Xu JR. Glutamine combined with pantoprazole for prevention of stress ulcer in patients with thalamic hemorrhage: Impact on prognosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(6): 406-410 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/406.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.406>

## 摘要

### 目的

探讨谷氨酰胺联合泮托拉唑对丘脑出血预防应激性溃疡及预后的影响。

### 方法

回顾性分析2012-05/2017-05鄞州第二医院收治的130例丘脑出血患者的临床资料, 其中60例患者给予泮托拉唑方案预防应激性溃疡, 将其作为对照组, 70例患者使用谷氨酰胺联合泮托拉唑方案预防应激性溃疡, 将其作为观察组。然后将两组患者的胃液pH值、血浆促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic hormone, ACTH)、血浆皮质醇(cortisol, Cor)等指标、应激性溃疡发生率、出血持续时间及死亡率等进行比较。

### 结果

在治疗后1 wk, 观察组患者的胃液pH值明显高于对照组( $5.19 \pm 0.81$  vs  $3.03 \pm 0.91$ ), 观察组患者的血浆ACTH、Cor浓度明显低于对照组( $18.68 \pm 1.56$  vs  $25.22 \pm 2.58$ 、 $431.5 \pm 213.1$  vs  $579.9 \pm 209.6$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在治疗后2 wk, 观察组患者的胃液pH值明显高于对照组( $5.12 \pm 0.87$  vs  $2.92 \pm 0.93$ ), 观察组患者的血浆ACTH、Cor浓度明显低于对照组( $17.32 \pm 1.41$  vs  $25.31 \pm 2.61$ 、 $423.9 \pm 203.6$  vs  $531.8 \pm 210.7$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者的应激性溃疡发生率、出血持续时间、死亡率明显低于对照组( $14.29\%$  vs  $31.67\%$ 、 $2.56 \pm 1.89$  vs  $5.38 \pm 2.07$ 、 $11.43\%$  vs  $21.67\%$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 结论

在丘脑出血患者中应用谷氨酰胺联合泮托拉唑的治疗方案, 能够预防应激性溃疡的发生, 改善患者预后。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 丘脑; 脑出血; 应激性溃疡; 谷氨酰胺; 泮托拉唑

**核心提要:** 应激性溃疡(stress ulcer, SU)是丘脑出血患者治疗期间的常见并发症, 是指在严重创伤、危重疾病等重度应激状态下, 机体发生的急性消化道黏膜糜烂、溃疡等病变, 甚至可引起消化道出血、穿孔, 是引起患者预后不良的重要因素。针对SU的有效预防方案也是丘脑出血治疗的热点, 对改善丘脑出血患者重要意义。

林松, 凌晖, 雒仁玺, 徐将荣. 丘脑出血患者应用谷氨酰胺联合泮托拉唑的治疗方案对预防应激性溃疡发生及其预后的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(6): 406-410 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i6/406.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i6.406>

## 0 引言

丘脑出血约占脑出血发病率的20%-25%, 由于出血位置深, 周围毗邻重要结构, 具有临床表现多变、并发症多, 致残致死率高等特点, 给家庭及社会带来沉重的经济负担<sup>[1]</sup>。应激性溃疡(stress ulcer, SU)是丘脑出血患者治疗期间的常见并发症, 是指在严重创伤、危重疾病等重度应激状态下, 机体发生的急性消化道黏膜糜烂、溃疡等病变, 甚至可引起消化道出血、穿孔。严重烧伤、创伤、脑出血、长期机械通气、全身严重感染、大手术、严重凝血功能障碍都是引起SU的常见因素。其中, 在临幊上丘脑出血合并SU最为常见, 是引起患者预后不良的重要因素<sup>[2]</sup>。因此针对SU的有效预防方案也是丘脑出血治疗的热点, 越来越多的临幊医师也意识到合理的预防SU方案, 对改善丘脑出血患者重要意义。在丘脑出血患者的管理中, 临幊中多选用以泮托拉唑为代表质子泵抑制剂来预防SU的发生, 但仍有较多的丘脑出血患者并发SU, 引起患者预后变差<sup>[3]</sup>, 因此需要更为有效的方案来预防SU的发生。本研究主要探讨在丘脑出血患者中, 给予谷氨酰胺联合泮托拉唑的方案, 对预防SU及其预后的影响, 以期为临幊提供参考资料, 现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2012-05/2017-05鄞州第二医院收治的130例丘脑出血患者的临床资料, 其中60例患者给予泮托拉唑方案预防应激性溃疡, 将其作为对照组, 70例患者使用谷氨酰胺联合泮托拉唑方案预防应激性溃疡, 将其作为观察组。上述患者均经CT检查确诊, 符合丘脑出血的诊断标准, 均伴有意识障碍及神经功能缺损, 均未破入脑室, 均行保守治疗。在对照组患者中, 男28例, 女32例, 年龄51-77岁, 平均年龄53.1岁±6.2岁,

表 1 两组患者的一般情况比较 (mean  $\pm$  SD)

分组	n	性别		年龄(岁)	颅内出血量(mL)	GCS评分(分)
		男	女			
对照组	60	28	32	53.1 $\pm$ 6.2	11.1 $\pm$ 3.3	6.5 $\pm$ 1.9
观察组	70	32	38	52.7 $\pm$ 6.1	12.0 $\pm$ 3.1	6.3 $\pm$ 1.8
P值		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05

GCS: 格拉斯哥昏迷评分.

表 2 两组患者治疗前后胃液pH值、血浆ACTH、Cor浓度的比较 (mean  $\pm$  SD)

检测指标	对照组 (n = 60)			观察组 (n = 70)		
	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk
胃液pH值	2.31 $\pm$ 0.18	3.03 $\pm$ 0.91	2.92 $\pm$ 0.93	2.36 $\pm$ 0.26	5.19 $\pm$ 0.81 <sup>a</sup>	5.12 $\pm$ 0.87 <sup>a</sup>
ACTH (pmol/L)	24.91 $\pm$ 2.69	25.22 $\pm$ 2.58	25.31 $\pm$ 2.61	24.86 $\pm$ 2.67	18.68 $\pm$ 1.56 <sup>a</sup>	17.32 $\pm$ 1.41 <sup>a</sup>
Cor (nmol/L)	541.6 $\pm$ 210.8	579.9 $\pm$ 209.6	531.8 $\pm$ 210.7	539.2 $\pm$ 208.2	431.5 $\pm$ 213.1 <sup>a</sup>	423.9 $\pm$ 203.6 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05与对照组治疗后1 wk、治疗后2 wk比较. ACTH: 促肾上腺皮质激素; Cor: 血浆皮质醇.

颅内出血量6-20 mL, 平均出血量11.1 mL  $\pm$  3.3 mL, 格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)为3-11分, 平均评分6.5分  $\pm$  1.9分; 在观察组患者中, 男32例, 女38例, 年龄54-79岁, 平均年龄52.7岁  $\pm$  6.1岁, 颅内出血量5-21 mL, 平均出血量12.0 mL  $\pm$  3.1 mL, GCS评分为4-11分, 平均评分6.3分  $\pm$  1.8分. 两组患者的性别、年龄、颅内出血量、GCS评分等情况无明显差异, 具有可比性(表1). 泮托拉唑钠(湖北荷普药业有限公司生产); 谷氨酰胺(成都力思特制药股份有限公司生产).

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予常规治疗, 包括控制血压、脱水降颅压、止血、神经营养、维持水电解质平衡等输液治疗. 对照组给予泮托拉唑钠, 80 mg加至100 mL生理盐水中, 静滴, bid, 疗程为1-2 wk; 观察组在此基础上给予谷氨酰胺100 mg/kg, 胃管注入, tid, 疗程为1-2 wk.

1.2.2 应激性溃疡判定标准<sup>[3]</sup>: (1)胃管内抽出鲜红色或咖啡样液体、患者呕吐物或胃管引流液呈++阳性或以上; (2)患者有便血或大量黑便, 粪便潜血呈++阳性或以上; 对于出现上述临床表现的患者, 均对其进行胃镜检查, 在胃体、幽门部、十二指肠、空肠等处可将多发性糜烂或溃疡表现, 均经消化内镜医师确诊.

1.2.3 检测与观察内容: (1)在治疗前、治疗后1 wk、治疗后2 wk, 使用pHS-25数字酸度计检测患者胃液pH, 使用放射免疫法检测患者的促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)及血浆皮质醇(cortisol, Cor)浓度; (2)记录两组患者病程中应激性溃

疡发生情况、出血持续时间及死亡情况.

统计学处理 采用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean  $\pm$  SD表示, 采用t检验或 $\chi^2$ 检验对相关数据进行比较分析, 在本次研究中, P<0.05为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组组患者的性别、年龄、颅内出血量、GCS评分等情况无明显差异, 无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1).

2.2 两组患者治疗前后胃液pH值、血浆ACTH、Cor浓度的比较 在治疗前, 两组患者在胃液pH值、血浆ACTH、Cor浓度指标上无明显差异, 不具有统计学意义(P>0.05); 在治疗后1 wk, 观察组患者的胃液pH值明显高于对照组(5.19  $\pm$  0.81 vs 3.03  $\pm$  0.91), 观察组患者的血浆ACTH、Cor浓度明显低于对照组(18.68  $\pm$  1.56 vs 25.22  $\pm$  2.58、431.5  $\pm$  213.1 vs 579.9  $\pm$  209.6), 差异均具有统计学意义(P<0.05); 在治疗后2 wk, 观察组患者的胃液pH值明显高于对照组(5.12  $\pm$  0.87 vs 2.92  $\pm$  0.93), 观察组患者的血浆ACTH、Cor浓度明显低于对照组((17.32  $\pm$  1.41 vs 25.31  $\pm$  2.61、423.9  $\pm$  203.6 vs 531.8  $\pm$  210.7), 差异均具有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 两组患者治疗期间应激性溃疡发生情况、出血持续时间、死亡情况的比较 观察组患者的应激性溃疡发生率、出血持续时间、死亡率明显低于对照组(14.29% vs 31.67%、2.56  $\pm$  1.89 vs 5.38  $\pm$  2.07、11.43% vs 21.67%), 差异具有统计学意义(P<0.05, 表3).

**表 3 两组患者治疗期间应激性溃疡发生情况、出血持续时间、死亡情况的比较**

分组	n	应激性溃疡 n (%)	出血持续时间 (mean ± SD, d)	死亡 n (%)
对照组	60	19 (31.67)	5.38 ± 2.07	13 (21.67)
观察组	70	10 (14.29)	2.56 ± 1.89	8 (11.43)
$\chi^2/t$ 值		5.631	8.115	2.500
P值		<0.05	<0.05	<0.05

### 3 讨论

丘脑出血并发应激性溃疡, 与下列因素有关: (1)丘脑与下丘脑位置相近, 丘脑发生出血后, 会刺激或破坏下丘脑功能, 通过下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴(HPA轴)调控, 引起内分泌紊乱, 尤其会影响肾上腺皮质激素(adrenal cortical hormone, ACH)的分泌<sup>[4]</sup>, 会促进消化液和消化酶的异常分泌, 尤其促进胃酸的分泌, 引起胃、十二指肠黏膜的损伤而发生应激性溃疡<sup>[5]</sup>; (2)在丘脑出血后, 颅内压力升高, 下丘脑、垂体等组织受到的压迫及损失更为明显, 下丘脑交感神经更容易被激活, 引起儿茶酚胺类激素释放量升高, 引起胃肠血管收缩、胃肠血流灌注减少, 使胃肠黏膜缺血缺氧, 另外迷走神经紧张性增高会引起胃酸及胃液的分泌<sup>[6]</sup>; (3)丘脑出血后, 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴会刺激肾上腺皮质分泌大量糖皮质激素, 抑制前列腺素的分泌、抑制胃肠黏膜上皮增生, 且使胃酸分泌量增加; 上述因素使丘脑出血患者更易发生应激性溃疡<sup>[7]</sup>. 据祝萍等<sup>[8]</sup>比较了不同出血部位患者SU的发生情况, 发现丘脑出血患者发生SU的概率明显高于其他部位. 据Heffren等<sup>[9]</sup>报道, 丘脑出血时, 患者多存在水电解质紊乱, 使胃液不能维持中性pH值, 易破坏胃黏膜渗透屏障. 上述因素使丘脑出血发生SU的几率更高, 死亡率也相应升高, 因此有效的预防SU发生的治疗方案对改善患者预后密切相关.

预防丘脑出血发生SU应当更加强调综合治疗, 除了控制血压、脱水降颅压、预防脑水肿外, 临床医师也认识到保护胃黏膜屏障及抑制胃酸分泌的重要性<sup>[10]</sup>, 临床中常选用泮托拉唑来进行治疗, 作为质子泵抑制剂, 其能够特异性的抑制胃黏膜壁细胞上的H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶的活性, 从而降低患者胃液中pH值, 保护胃黏膜, 从而起到预防SU的作用, 泮托拉唑也是消化性溃疡治疗的一线药物<sup>[11]</sup>. 但临床中仍有部分丘脑出血患者, 给予泮托拉唑后仍发生应激性溃疡, 因此需要联合其他药物提高预防效果<sup>[12]</sup>. 据代辉等<sup>[13]</sup>报道, 机体处于应激状态时, 内源性合成的谷氨酰胺减少, 甚至出现体内谷氨酰胺耗竭, 必须通过外源性补充, 谷氨酰胺对机体的应激反应具有一定的调控作用, 能够减轻机体的应激反

应, 缩短应激状态期. 处于应激状态的丘脑出血, 谷氨酰胺多存在不足, 会引起肠黏膜屏障受损, 引起细菌和内毒素易位, 胃肠功能紊乱, 因此发生应激性溃疡的几率也相应升高. 因此在丘脑出血的患者中, 还应补充谷氨酰胺来预防应激性溃疡的发生<sup>[14,15]</sup>.

在本次研究中, 我们回顾性分析了我院收治丘脑出血患者的临床资料, 给予泮托拉唑方案预防应激性溃疡的患者作为对照组, 给予谷氨酰胺联合泮托拉唑方案预防应激性溃疡作为观察组. 比较了两组患者的胃液pH值、血浆ACTH、Cor等指标、应激性溃疡发生率、出血持续时间及死亡率等情况. 我们发现在治疗后1、2 wk, 观察组患者的胃液pH值明显高于对照组, 观察组患者的血浆ACTH、Cor浓度明显低于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ). 在HPA轴的调控下, ACTH及Cor呈日周期的节律性波动分泌, 在丘脑出血后, 因应激反应, 患者血液中的应激激素指标如血浆ACTH、Cor浓度等会在短时间内快速升高. 血浆Cor浓度为肾上腺功能评价指标, 其浓度高低能够反应丘脑出血患者的应激水平, 与正常人相比, 处于应激状态患者的Cor明显升高, 且升高程度与应激强度状态呈正相关, 与病情的严重程度及预后也呈正相关, 在应激反应时, 患者血液ACTH的分泌也有所升高, ACH也相应增高, 增加儿茶酚胺类激素在应激反应中的作用, 因此可以将血浆ACTH及Cor作为反应丘脑出血患者应激状态水平的指标<sup>[7]</sup>. 因此可见, 给予谷氨酰胺后能够显著降低患者的应激状态水平, 减轻丘脑出血患者的过度应激状态. 我们进一步比较了两组患者治疗期间应激性溃疡发生情况、出血持续时间、死亡情况, 发现观察组患者的应激性溃疡发生率、出血持续时间、死亡率明显低于对照组, 可见给予谷氨酰胺后能够显著降低丘脑出血患者应激性溃疡的发生率, 进而降低死亡率, 改善患者预后.

总之, 在丘脑出血患者中应用谷氨酰胺联合泮托拉唑的治疗方案, 能够预防应激性溃疡的发生, 改善患者预后.

### 文章亮点

#### 实验背景

丘脑出血约占脑出血发病率的20%-25%, 由于出血位置深, 周围毗邻重要结构, 具有临床表现多变、并发症多, 致残致死率高等特点, 给家庭及社会带来沉重的经济负担. 应激性溃疡(stress ulcer, SU)是丘脑出血患者治疗期间的常见并发症, 是指在严重创伤、危重疾病等重度应激状态下, 机体发生的急性消化道黏膜糜烂、溃疡等病变, 甚至可引起消化道出血、穿孔. 在临幊上丘脑出血合并SU最为常见, 是引起患者预后不良

的重要因素。因此针对SU的有效预防方案也是丘脑出血治疗的热点, 越来越多的临床医师也意识到合理的预防SU方案, 对改善丘脑出血患者重要意义。

## 实验动机

在丘脑出血患者的管理中, 临床中多选用以泮托拉唑为代表质子泵抑制剂来预防SU的发生, 但仍有较多的丘脑出血患者并发SU, 引起患者预后变差, 因此需要更为有效的方案来预防SU的发生, 以期为临床提供参考资料。

## 实验目标

本文主要探讨在丘脑出血患者中, 给予谷氨酰胺联合泮托拉唑的方案, 对预防SU及其预后的影响。

## 实验方法

通过对鄞州第二医院收治的130例丘脑出血患者的临床资料进行回顾性分析, 其中60例患者给予泮托拉唑方案预防应激性溃疡, 将其作为对照组, 70例患者使用谷氨酰胺联合泮托拉唑方案预防应激性溃疡, 将其作为观察组。比较两组患者胃液pH值、血浆促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)及血浆皮质醇(cortisol, Cor)浓度浓度, 以及治疗期间应激性溃疡发生情况、出血持续时间、死亡情况。

## 实验结果

研究达到实验目标, 谷氨酰胺联合泮托拉唑方案能够预防应激性溃疡的发生, 改善患者预后, 为其临床用药提供更多选择。

## 实验结论

本研究新发现: 在丘脑出血患者中应用谷氨酰胺联合泮托拉唑方案能够升高胃液pH值, 降低血浆ACTH、Cor浓度, 减少应激性溃疡的发生, 进而改善预后。本研究提出新理论: 在丘脑出血患者中应用谷氨酰胺联合泮托拉唑方案能够减少应激性溃疡的发生, 进而改善患者预后。

## 展望前景

本研究样本量较少, 前瞻性的研究更有意义。未来研究的方向是: 进一步研究丘脑出血发生应激性溃疡的深入机制, 谷氨酰胺预防应激性溃疡的具体机制, 为有效

的靶点药物的研发提供更多参考。最佳方法是: 进行多中心、大样本、随机对照研究。

## 4 参考文献

- 1 官念, 吴碧华, 刘黎明, 杨云凤, 李永莉, 张蓉, 任丽君, 刘琳. 脑出血病因及相关机制的研究进展. 中华老年心脑血管病杂志 2016; 18: 670-672 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2016.06.032]
- 2 王树玲, 方军, 马丹, 柏愚, 李兆申. 质子泵抑制剂在临床预防应激性溃疡中的作用. 中华医学杂志 2016; 96: 2108-2110 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.26.018]
- 3 薛翔, 刘红梅, 郭旦兵, 张炜, 任艺, 孙兆瑞, 林金锋, 聂时南. 脑出血并发应激性溃疡危险因素的logistic回归分析. 中华危重病急救医学 2014; 15: 730-733 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.011]
- 4 Jung YJ, Lee JS, Shin WC. Surface electromyography analysis of contralateral lower extremity tremor following thalamic hemorrhage. *Neurol Sci* 2015; 36: 1281-1283 [PMID: 25502345 DOI: 10.1007/s10072-014-2023-y]
- 5 钮优生, 李坤正, 肖宗宇. 丘脑出血后肾上腺皮质激素变化的最新研究进展. 影像研究与医学应用 2017; 1: 2-4 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3807.2017.04.002]
- 6 van der Knaap LJ, Oldehinkel AJ, Verhulst FC, van Oort FV, Riese H. Glucocorticoid receptor gene methylation and HPA-axis regulation in adolescents. The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 58: 46-50 [PMID: 25951242 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.04.012]
- 7 周晓莉, 饶一武. 应激状态下患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的变化. 医学综述 2014; 20: 2439-2440 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.13.053]
- 8 祝萍. 脑出血并发应激性溃疡多因素回归分析. 黑龙江医学 2015; 10: 667-667, 668 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2015.06.030]
- 9 Heffren J, McIntosh AM, Reiter PD. Nimodipine for the prevention of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in 12 children. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 356-360 [PMID: 25585913 DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.003]
- 10 洪浩敏, 陈松深, 邱浩强, 金钦华. 脑钠肽与脑出血部位、出血量及脑出血后低钠血症的相关性研究. 重庆医学 2016; 11: 403-405 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.03.038]
- 11 李瑞黎. 泮托拉唑预防脑出血后应激性溃疡疗效观察. 河南科技大学学报(医学版) 2015; 33: 209-210 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-688X.2015.03.021]
- 12 薛翔, 陈娇, 祁伟, 杨润华. 奥美拉唑预防脑出血患者应激性溃疡的疗效观察. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2015; 23: 78-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2015.65.061]
- 13 代辉, 孟秋红. 谷氨酰胺对创伤性应激性胃肠道溃疡的临床疗效. 中国临床药理学杂志 2015; 11: 2287-2289 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.23.003]
- 14 王海燕, 武丽萍, 杨秀芬, 张晓伟, 徐向东, 康维钧, 刘佳. 谷氨酰胺强化的肠内营养在重症颅脑损伤患者中的临床应用. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 945-947 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.09.011]
- 15 陈凤, 刘文莉, 耿岚岚, 谢晓莉, 郭艳芳, 朱朝敏. L-谷氨酰胺呱仑酸钠颗粒联合奥美拉唑治疗儿童消化性溃疡病的临床研究及安全性观察. 中华实用儿科临床杂志 2014; 29: 493-497 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.07.004]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利





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



ISSN 1009-3079

06>

A standard linear barcode representing the ISSN number.

9 771009 307056