

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 7 月 18 日 第 26 卷 第 20 期 (Volume 26 Number 20)



20 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

1219 Sirt家族与肠道疾病

林思睿, 张群, 吴巧凤

1225 你眼中的“循证医学”是循证医学吗?

陈凤媛

基础研究

1229 OR2W3在人胰腺癌中的表达及临床意义

石程剑, 赵炎, 王敏, 田锐, 李旭, 郭兴军, 彭丰, 张航, 冯业晨, 秦仁义

1234 FXR和TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达变化

张洋, 张桂信, 汪凯, 谭用, 詹晨

临床研究

1241 奥曲肽联合奥美拉唑对急性胰腺炎患者胃肠激素及肠道黏膜屏障功能的影响

马志兰, 姚杰, 高润民

1247 TPF-DM对急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者免疫功能的影响

王博, 陈飞翔, 孙崖霄, 张存海

1253 原发性小肠肿瘤临床症状与病理类型相关性分析

邵永顺, 樊晓金, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 王依明

文献综述

1259 胃食管反流病的中西医治疗概况及展望

耿囡囡, 王凡, 东红升

1263 Th9细胞与IL-9在炎症性肠病中的作用

吴梦瑶, 王冬, 李辉, 张晓岚

临床实践

1268 聚乙二醇电解质散不同联合方案对于老年便秘患者肠道准备的效果观察

俞志斌, 姜景平, 屈志英

消 息

- 1240 《世界华人消化杂志》栏目设置
1252 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1258 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

沙杰, 博士, 副主任医师, 214500, 江苏省靖江市中洲路28号, 靖江市人民医院消化科主任, 擅长消化道肿瘤的诊治及消化内镜技术, 江苏省“333高层次人才培养工程”培养对象, 江苏省中青年学术技术带头人, 《世界华人消化杂志》编委, 主要从事消化道早期肿瘤诊治的研究, 2016年受邀在美国消化疾病周(Digestive Disease Week, DDW)作学术报告, 论文多次在美国DDW大会壁报交流, 目前主持省级科研项目一项, 市级科研项目二项, 在国内外期刊发表论文20余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-07-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 20 July 18, 2018

EDITORIAL

- 1219 Sirtuins and intestinal diseases

Lin SR, Zhang Q, Wu QF

- 1225 What is the true face of evidence-based medicine?

Chen FY

BASIC RESEARCH

- 1229 Clinical significance of expression of olfactory receptor family 2 subfamily W member 3 in human pancreatic cancer

Shi CJ, Zhao Y, Wang M, Tian R, Li X, Guo XJ, Peng F, Zhang H, Feng YC, Qin RY

- 1234 Obstructive jaundice induced kidney damage is mediated by down-regulation of bile acid receptors FXR and TGR5

Zhang Y, Zhang GX, Wang K, Tan Y, Zhan C

CLINICAL RESEARCH

- 1241 Impact of octreotide combined with omeprazole on gastrointestinal hormones and intestinal mucosal barrier function in patients with acute pancreatitis

Ma ZL, Yao J, Gao RM

- 1247 Effect of enteral nutrition suspension on immune function in severe acute pancreatitis patients with intestinal bacterial translocation

Wang B, Chen FX, Sun YL, Zhang CH

- 1253 Correlation between clinical symptoms and pathological types in 197 cases of primary small intestinal tumors

Gao YS, Fan XJ, Huang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Wang YM

REVIEW

- 1259 Overview of treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine and Western medicine

Geng NN, Wang F, Dong HS

- 1263 Role of Th9 cells and IL-9 in inflammatory bowel disease

Wu MY, Wang D, Li H, Zhang XL

CLINICAL PRACTICE

- 1268 Effects of polyethylene glycol electrolyte powder combined with different agents in bowel preparation for colonoscopy in elderly patients with constipation

Yu ZB, Jiang JP, Qu ZY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 20 July 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie Sha, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jingjiang People's Hospital. No. 28, Zhongzhou Road, Jingjiang 214500, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date July 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

Sirt家族与肠道疾病

林思睿, 张群, 吴巧凤

林思睿, 张群, 吴巧凤, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

林思睿, 张群, 吴巧凤, 成都中医药大学针灸与内稳态调节研究所 四川省成都市 610075

林思睿, 研究生在读, 主要从事针灸调整神经-内分泌-免疫机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81373737, 81330087; 四川省科技厅课题, No. 18YYJC0999; 四川省教育厅课题, No. 18TD0018.

作者贡献分布: 本文述评的撰写由林思睿与吴巧凤完成; 文献收集资料查询由林思睿和张群共同完成; 此文章设计和审核由吴巧凤完成.

通讯作者: 吴巧凤, 研究员, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. rwqfrwqf@163.com

收稿日期: 2018-04-13

修回日期: 2018-05-29

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-18

Sirtuins and intestinal diseases

Si-Rui Lin, Qun Zhang, Qiao-Feng Wu

Si-Rui Lin, Qun Zhang, Qiao-Feng Wu, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Si-Rui Lin, Qun Zhang, Qiao-Feng Wu, Institute of Acupuncture and Homeostasis, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373737 and No. 81330087; Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 18YYJC0999; Education Department of Sichuan Province, No. 18TD0018.

Correspondence to: Qiao-Feng Wu, Researcher, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shi Er Qiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. rwqfrwqf@163.com

Received: 2018-04-13

Revised: 2018-05-29

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-18

Abstract

Sirtuins (Sirts) are a family of histone deacetylases relying on highly conservative nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺). Sirts are involved in gene expression silencing, metabolism, apoptosis, repair of DNA damage, and other cellular life processes. In recent years, studies have found that Sirts play an important role in the process of multisystem diseases. In the gut, Sirts are involved in intestinal inflammation, repair of intestinal barrier damage, regulating intestinal dynamics and so on. Sirts regulate the occurrence and development of intestinal diseases (e.g., inflammatory bowel disease and colorectal cancer) at the levels of gene transcription, protein expression, and post-translational modification. This article reviews the role of Sirts in the development of intestinal diseases.

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

Key Words: Sirtuins; Histone deacetylase; Intestinal diseases

Lin SR, Zhang Q, Wu QF. Sirtuins and intestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1219-1224 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1219.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1219>

摘要

Sirtuins蛋白家族(Sirt家族)是一类高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖的去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC). Sirts家族参与了基因表达沉默、新陈代谢、细胞凋亡、DNA损伤修复等细胞生命过程. 近年来研究发现, Sirts家族蛋白在多系统疾病的发生发展过程中扮

演了重要角色. 在肠道研究领域, 现研究认为Sirts家族蛋白参与肠道炎症反应、肠屏障损伤修复以及调节肠道动力等多个过程, 在基因转录、蛋白表达及修饰等多水平调控炎症性肠病、结直肠癌等肠道疾病的发生和发展. 本文就Sirt家族在肠道疾病发生、发展过程中所起的作用作一述评.

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

关键词: Sirt家族; 去乙酰化酶; 肠道疾病

核心提要: 近年来, 研究认为Sirt家族蛋白参与肠道炎症反应、肠屏障损伤修复以及调节肠道动力等多个过程. 本文结合文献研究, 对Sirt家族在溃疡性结肠炎、结直肠癌等肠道疾病中的作用进行了综述, 对揭示相关疾病的发病机理、筛选疾病的临床标志物、鉴定药物的靶点等方面具有重要意义及参考价值.

林思睿, 张群, 吴巧凤. Sirt家族与肠道疾病. 世界华人消化杂志 2018; 26(20): 1219-1224 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1219.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1219>

0 引言

Sirtuins蛋白家族(Sirt家族), 是沉默信息调节因子2(silence information regulator 2, Sir2)在哺乳动物中的同源蛋白. Sir2^[1]最早在酵母菌中被发现, 其作为染色质上的一种调节因子, 能够导致基因表达沉默. Sirt家族共包含7种Sirt蛋白, 分别被命名为Sirt1-7. Sirt蛋白分布于细胞各结构中^[2]: 其中Sirt1、Sirt6和Sirt7主要分布在细胞核中, Sirt2定位于细胞质, Sirt3、Sirt4、Sirt5则定位于线粒体.

对Sirts的结构研究发现, Sirtuins是一类高度保守的去乙酰化酶, 并具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖的特性. NAD⁺是一种辅酶, 为细胞能量代谢所必需. 在细胞的节律、衰老、癌变和凋亡等重大生命过程中, NAD⁺的水平产生直接影响并发挥重要作用. Sirt结构中包含高度保守的NAD⁺结合域和催化域. Sirt家族蛋白利用NAD⁺中的ADP-核糖基, 结合已经乙酰化的蛋白质中的赖氨酸, 形成一个烟酰胺(Nam)和乙酰化蛋白质, 乙酰化的ADP-核糖基可以自身重组形成乙酰化的ADP-核糖^[3], 从而参与到基因表达沉默、新陈代谢、细胞凋亡、DNA损伤修复等细胞生命过程.

近年来, 大量研究表明, Sirt家族蛋白在心血管系统、呼吸系统、神经系统等多系统疾病的发展过程中

扮演了重要角色, 特别是在多种肿瘤疾病中都检测到了Sirt家族蛋白的异常表达. 在肠道疾病研究领域, Sirt家族也正在成为一个新的研究热点, 现研究认为Sirt家族蛋白参与肠道炎症反应、肠屏障损伤修复以及调节肠道动力等多个过程.

1 Sirt1与肠道疾病

Sirt1是目前研究和报道最多的Sirt家族成员(表1)^[2,4]. 研究认为, Sirt1在发育及细胞分化、转录调节、染色质修饰和能量代谢等方面发挥了重要作用. 在肠道方面, 现研究认为Sirt1参与肠屏障损伤修复、抑制肠上皮细胞增殖、降低肠动力等过程. 在肠道疾病的研究中, 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)与Sirt1的相关报道最多.

1.1 Sirt1与IBD IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一类慢性非特异性肠道炎性疾病, 其病因尚未明确. IBD的发病率在全球范围内逐年上升, 据有资料估算, 到2025年在中国将会有超过150万的IBD病例^[5]. 对IBD发病机制的研究认为, 遗传、环境(包括微生物环境)及免疫等多因素与其相关^[6].

在遗传病因研究方面, 与健康人群比较, 溃疡性结肠炎患者的肠组织中Sirt1 mRNA表达水平明显上升^[7]. Sirt1的缺陷表达诱导肠道炎性通路. 潘氏细胞(Paneth)和肠杯状细胞在肠中的功能障碍被认为是导致IBD和结肠炎相关性结肠直肠癌(colitis-associated colorectal cancer, CAC)的原因之一. 研究发现^[8], 以野生型小鼠作为对照, 具有肠道特异性Sirt1缺陷的小鼠(*Sirt1int-/-*)的Paneth和杯状细胞数量增多, 并伴随核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)应激通路的激活, 发生自发性炎症. 小鼠肠细胞成熟由Sirt1介导的SPDEF(Paneth和杯状细胞的主要调节因子)的乙酰化水平所决定^[8]. Wei等^[9]研究认为, 横波蛋白(3,3', 5-trihydroxy-4'-methoxystilbene-3-O-glucoside, Rhapontin)依赖于Sirt1激活, 能够阻断NLRP3启动级联反应, 改善结肠上皮功能.

另一方面, 肠道菌群失调和肠内抗原应激反应被认为是触发IBD和导致其复发的关键原因之一. Wellman等^[7]研究认为, Sirt1可能是宿主微生物组相互作用的重要介质. 与对照组小鼠相比, Sirt1基因敲除小鼠肠道菌群发育不良, 结肠炎症较对照组更为严重.

在免疫异常相关的研究中, IBD的发病机制被认为与各免疫细胞、免疫因子关系密切. 主要由活化的巨噬细胞和单核细胞产生的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)是一种促炎性细胞因子, 与各种炎症性疾病的发病有密切联系. TNF- α 导致肠屏障功能障碍是

表 1 Sirt家族成员简况表^[2,4]

| Sirt | 亚细胞定位 | 酶活性 | 功能参与 |
|-------|---------|---------------------|-------------------------|
| Sirt1 | 细胞核、细胞质 | 去乙酰化酶 | 发育及细胞分化、转录调节、染色质修饰和能量代谢 |
| Sirt2 | 细胞质、核仁 | 去乙酰化酶 | 细胞周期的调控、氧化应激反应和微管动力学 |
| Sirt3 | 线粒体 | 去乙酰化酶 | 脂肪酸氧化、酮体生成、三羧酸循环以及氧化应激 |
| Sirt4 | 线粒体 | ADP-核糖转移酶 | 胰岛素分泌的调节、脂肪酸氧化 |
| Sirt5 | 线粒体 | 去乙酰化酶、去丙二醛基酶、去琥珀酰基酶 | 尿素循环、三羧酸循环的调节 |
| Sirt6 | 细胞核 | ADP-核糖转移酶、去乙酰化酶 | 维持基因的稳定、DNA损伤的修复、肿瘤抑制 |
| Sirt7 | 核仁 | 去乙酰化酶 | rDNA转录 |

其诱导肠渗透性增加的结果。研究认为, Sirt1对肠屏障具有保护作用。TNF- α 处理后的肠道组织中Sirt1表达水平降低, 而上调Sirt1水平可促进闭锁小带蛋白ZO-1、Occludin蛋白的表达, 从而减轻TNF- α 对肠上皮Caco-2细胞构成的上皮屏障功能的损伤^[10]。TNF- α 转换酶(TACE)能够促膜上TNF- α 的释放。Sharma等^[11]研究认为TACE参与了结肠炎症的发生, 白藜芦醇作为Sirt1激活剂能够显著升高Sirt1的表达, 并抑制TACE mRNA表达, 直接或间接改善结肠炎症状。岩白菜素(bergenin)^[12]可以通过调节PPAR γ /SIRT1/NF- κ B-p65通路抑制巨噬细胞的活化来改善小鼠结肠炎症状。

在葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的肠易激综合征小鼠模型中, 药物抑制Sirt1表达, 结果促进了iTreg细胞的生成, 并缓解了结肠炎症状。Akimova等^[13]将野生型(C57BL/6)或*I-Sirt1/CD4cre*小鼠的CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺效应T细胞移植到*B6/Rag1*^{-/-}小鼠中, 并对小鼠进行监测。与野生型TE细胞移植的小鼠相比, 敲除Sirt1的TE细胞移植的*B6/Rag1*^{-/-}小鼠, iTreg细胞数目增加了2.8倍, 且结肠炎相关症状及体重下降程度缓解。在IBD小鼠模型实验中, 与接受多周期的DSS与纯净水交替饮用的对照组小鼠相比, 接受循环DSS和Sirt1抑制剂(EX-527)的交替饮用的实验组小鼠体重下降程度减轻, 且iTreg细胞数量增加。因此认为, 抑制Sirt1的表达可能诱导iTreg细胞的生成和分化。

近年在肠道炎症中对细胞自噬作用的研究方兴未艾。细胞自噬是受内外环境中胁迫信号所诱导, 在饥饿状态下胞质中部分细胞器及可溶性蛋白被降解成氨基酸等小分子物质, 用于保障供能和生物合成的一种自我保护机制。自噬功能初始激活能消除受损细胞器或异常蛋白质, 以此降低机体受损伤的风险。自噬功能障碍与天然和适应性免疫反应、细菌清除缺陷和杯状细胞功能障碍有关, 这些异常变化都与IBD和CRC发病有关^[14]。而在对IL-10缺陷小鼠模型的研究中^[15], Sirt1-AMPK-自噬通路被认为参与了慢性炎症发生。IL-10缺陷小鼠结肠中Sirt1低水平表达可能与TNF- α 水平升高

及严重炎症和恶性肿瘤相关。但具体Sirt1功能与自噬通路影响IBD等疾病的相关机制还有待进一步研究阐明。另有研究认为^[16], 提高Sirt1活性, 促进FoxO1去乙酰化以激活FoxO1活性, 上调FoxO1表达, 能够降低结肠肌性细胞自噬活性, 调节肌性细胞数量, 改变结肠动力。

1.2 Sirt1与结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床常见恶性肿瘤之一, 多项临床研究表明^[16-21]Sirt1在CRC组织中高表达, 肿瘤浸润深度、临床分期、淋巴结转移情况、多药耐药性等都与表达水平相关, 被认为可能参与了CRC的发生发展及耐药作用。在包括CRC^[19]在内的多种癌症中, Sirt1被认为是肿瘤启动因子。肿瘤细胞耐药作用的产生可能与Sirt1靶向调节肿瘤抑制因子(p53、p73、E2F1和FOXO3a)的活性有关, 即转录因子的Sirt依赖性去乙酰化调节基因表达的功能被肿瘤细胞所利用以逃避对化疗作用导致的细胞增殖抑制和细胞凋亡^[22]。

而李军等^[23]在研究中发现, *Sirt1*作为miRNA-34a的靶基因, Sirt1的表达影响结肠癌细胞的生物学行为, 上调miRNA-34a激活Sirt1的表达能够抑制结肠癌细胞的生长。而二十二碳六烯酸(docosahexenoic acid, DHA)可以通过上调Sirt1来抑制胰岛素诱导的SREBP-1的激活和COX-2的表达, 从而预防肥胖相关的炎症和结肠癌^[24]。

白藜芦醇能抑制CRC细胞的增殖和侵袭, 而Sirt1-ASO瞬时转染后的CRC细胞, 白藜芦醇对CRC细胞的抗肿瘤作用被消除, 证明了Sirt1在白藜芦醇信号通路中的重要作用。白藜芦醇的抗肿瘤作用至少部分通过靶向瞄准Sirt1及抑制NF- κ B的激活^[25]。

2 Sirt2与肠道疾病

主要位于细胞质中的Sirt2被认为参与了细胞有丝分裂、氧化应激反应和微管动力学等调控过程, 并且研究认为Sirt2可能是一种高效广谱抗癌长寿蛋白。

通过同源重组, 删除编码部分Sirt2去乙酰化酶域的外显子5-7, 构成Sirt2缺失的小鼠(*Sirt2*^{-/-})^[26]。DSS诱导年龄、性别等因素基线一致的*Sirt2*^{-/-}和*Sirt2*^{+/+}小鼠

形成结肠炎模型. *Sirt2*^{-/-}小鼠与野生型小鼠相比, 在DSS结肠炎造模后临床症状和组织学表现皆更为典型. 但在基础条件下, *Sirt2*缺陷不影响基础表型和肠道形态, 但影响巨噬细胞极化, 在免疫细胞中产生促炎环境. 实验证明, *Sirt2*缺失会促进炎症反应, 其机制可能与NF- κ B乙酰化增加、减少M2抗炎通路相关, 故认为*Sirt2*在炎症过程中对肠道组织具有保护作用.

在外源性褪黑素(melatonin, MLT)对衰老过程中*Sirt2*、NF- κ B和FoXO1的水平变化以及结肠黏膜的氧化参数的变化的影响研究中^[27], 分别使用3 mo龄和24 mo龄的雄性Wistar大鼠, 采用随机化法分为对照组和MLT治疗组. 3 mo龄组与24 mo龄组相比, 后者结肠黏膜的脂质过氧化产物丙二醛(malonaldehyde, MDA)水平和*Sirt2*表达显著增加, 但24 mo龄组FoXO1转录因子水平显著降低. 实验结果证明, MLT能够降低*Sirt2*的表达, 从而抑制结肠组织的衰老.

3 *Sirt3*与肠道疾病

*Sirt3*是位于线粒体中的去乙酰化酶, 其功能可能与生热作用相关. 多项临床研究表明^[28,29], *Sirt3*在CRC组织中呈低水平表达, 且CRC组织中*Sirt3*表达水平明显低于癌旁正常组织. 大肠组织的浸润程度与*Sirt3*的表达水平负相关; 大肠癌的分化程度与*Sirt3*的表达水平正相关; 临床分期越与*Sirt3*的表达水平负相关. 在结直肠腺瘤性息肉中, *Sirt3*可以作为结直肠息肉恶变的参考指标, 结直肠息肉组织中*Sirt3*的阳性表达率与绒毛含量负相关^[30]. 故认为*Sirt3*在CRC中可能起到保护作用, 但具体机制仍有待进一步研究. 此外, 有实验研究发现^[31], *Sirt3*在肠神经元中表达, 但不参与氧化应激反应.

4 *Sirt4*与肠道疾病

与其他*Sirt*蛋白相比, 主要位于线粒体中的*Sirt4*的酶活性及其在代谢过程中的总体作用机制尚不明确的. 研究认为^[32], *Sirt4*是一种控制着亮氨酸代谢和胰岛素分泌的赖氨酸脱酰酶. 与正常结直肠组织相比, *Sirt4*在CRC组织的表达量中明显降低, 且*Sirt4*表达水平与病理分化程度、术后总体生存率正相关. 激活*Sirt4*过表达能抑制结直肠癌细胞在体外和体内的增殖. *Sirt4*通过抑制CRC细胞的谷氨酰胺代谢, 与糖酵解抑制剂产生协同效应, 从而诱导CRC细胞死亡^[33]. 此外, *Sirt4*还可以通过抑制细胞周期增加结直肠癌细胞对化疗药物5-氟尿嘧啶的敏感性, 取得更好的化疗效果.

5 *Sirt5*与肠道疾病

*Sirt5*是目前Sirtuin家族中研究最少的成员. 目前研究认

为, *Sirt5*是一种NADH依赖的蛋白质赖氨酸脱酰酶和脱硫酶^[34]. 与Sirts家族成员相比较, *Sirt5*功能更为丰富, 不仅具有去乙酰化作用, 还参与涉及包括尿素循环等多种代谢过程中关键酶的去琥珀酰化修饰^[35]. 在肿瘤转移中上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的作用一直是肿瘤研究领域的热点, 已有研究证据证明, 结肠癌细胞的迁移和侵袭等过程与EMT密切相关^[36,37]. 王佳琪等^[38]研究认为, *Sirt5*-siRNA可以降低*Sirt5*在结肠癌高转移细胞株LoVo中的表达, 以此调控EMT, 抑制基质金属蛋白酶的表达, 从而影响结肠癌细胞迁移和侵袭的能力. 新近实验研究^[39]表明, 在CRC中, *Sirt5*通过激活谷氨酸脱氢酶1(glutamate dehydrogenase 1, GLUD1)来补充谷氨酰胺进入三羧酸(tricarboxylic-acid, TCA)循环.

6 *Sirt6*与肠道疾病

*Sirt6*通过脱酰基作用和ADP核糖基化作用两个酶催化作用执行其功能, *Sirt6*表现出对细胞内稳态的调节作用, 其机制可能涉及DNA修复、新陈代谢及影响端粒染色质结构. 齐佳等^[40]研究发现, 与癌旁正常组织相比, *Sirt6*在结直肠癌组织中的表达水平显著降低. 在mRNA水平, 利用实时荧光定量PCR技术检测*Sirt6*基因的表达, 发现与癌旁正常组织相比, *Sirt6* mRNA在结直肠癌组织中的表达显著降低, 结果与蛋白水平的表达趋势一致. 由此证明, 结直肠癌的多基因改变中可能存在*Sirt6*基因突变, *Sirt6*基因及蛋白表达的缺失参与了结直肠癌的发生. 而井浩人等^[41]研究认为, *Sirt6*是miR-33a的一个靶基因, miR-33a可以通过抑制*Sirt6*的表达来促进结直肠癌细胞的增殖. 另有研究^[42]发现miR-34c-5p也能够减少*Sirt6*表达, 并通过JAK2/STAT3信号通路抑制细胞凋亡促进结直肠癌增殖.

7 *Sirt7*与肠道疾病

随着当前研究的深入, 发现对*Sirt7*对特定底物具有脱乙酰化酶的活性, 可通过多种途径参与基因转录、蛋白质合成、细胞氧化应激和染色体重构等过程的调节^[43]. Yu等^[44]应用逆转录PCR法检测发现*Sirt7* mRNA在结肠癌组织中明显高于癌旁组织, 提示*Sirt7*过表达可能与结肠癌相关; 经进一步应用免疫组织化学法检测, 发现在结肠癌组织中*Sirt7*蛋白高表达, *Sirt7*蛋白与TNM分期和淋巴结转移成正相关; 对相关患者的预后情况进行分析发现, *Sirt7*蛋白高表达者总体生存率较*Sirt7*蛋白低表达者明显下降. 而临床研究^[45]发现, 化疗药物5-氟尿嘧啶能够有效降解*Sirt7*并导致结直肠癌细胞的放射增敏性增强. 5-氟尿嘧啶处理导致*Sirt7*降解, 结直肠癌患者治疗效果更好.

8 结论

Sirt家族是广泛存在于机体各项生理过程中的调节因子, 为维持细胞内环境稳定中发挥了重要作用。目前, 在肠道疾病研究领域, Sirt1是Sirts中研究最多的沉默蛋白, 对于其他Sirts蛋白的研究较少或研究尚未深入。对于肠道疾病的研究, IBD和CRC报道最多。

在IBD中Sirts家族成员多呈为低水平表达, 激活Sirts蛋白可能对机体有益。Sirts家族, 尤其是Sirt1, 能够通过乙酰化NF- κ B RelA/p65 310位点赖氨酸, 抑制PPAR γ 活性, 诱导HIF α 抑制慢性炎症疾病所致促炎因子的产生, 减少氧化应激反应的发生, 维持机体免疫代谢稳态。推测Sirts家族其他成员在慢性炎症疾病中可能发挥与Sirt1相类似的作用, 引起炎症和代谢的变化。而Sirts在包括结直肠癌在内的多种肿瘤发生及发展中的作用尚未形成共识, 在有的报道中, 其被认为是为致癌基因/肿瘤激活蛋白, 与之相对的部分研究认为Sirts是抑癌基因/肿瘤抑制蛋白。例如, Sirt1被看做作为肿瘤启动因子, 其介导了p53、p73、E2F1和FOXO3a等肿瘤抑制蛋白的脱乙酰化, 包括从而拮抗肿瘤细胞的凋亡。但是Sirt1也被认为是抑癌基因, 能够通过如NF- κ B的脱乙酰化作用, 诱导敏感细胞凋亡。此外, Sirt1已经被证明能够抑制包括结肠癌细胞HCT116在内的多种癌细胞的生长。但除Sirt1以外, 其他Sirts蛋白与各肠道肿瘤(包括结直肠癌)相关试验及实验报道较少, 尚无有力证据阐明Sirts在肠道肿瘤中的作用。除IBD与CRC外, 有研究认为, Sirt1在调节肠道动力方面起重要作用, 但有待进一步深入研究, 并可探索其他Sirts是否有类似作用。

在Sirts与肠道疾病相关研究中, 尚有大量科学问题待进一步解决, 如肠道组织中怎样调控Sirts基因表达; 肠道组织中各Sirts蛋白活动怎样互相协调; 肠道组织Sirts的翻译后修饰对其活性有什么影响; 肠道菌群的新陈代谢对于肠道疾病的影响是否取决于Sirts的功能; Sirts在肠道肿瘤及其他疾病发生的什么阶段表达开始下调以及怎样下调Sirts是否还有其他别的生物学作用, 等等。

因此, 对Sirts的研究认识仍有待进一步挖掘, 深入研究Sirts家族生物学特性、功能, 将为肠道疾病的基础研究和临床实践提供更多的参考和借鉴。

9 参考文献

- 1 Klar AJ, Fogel S, Macleod K. MAR1-a Regulator of the HMA and HMalpha Loci in SACCHAROMYCES CEREVISIAE. *Genetics* 1979; 93: 37-50 [PMID: 17248968]
- 2 崔清明, 彭英林. Sirt2和Sirt3基因的研究进展. *猪业科学* 2017; 34: 110-113
- 3 Imai S, Armstrong CM, Kaeberlein M, Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an

- NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* 2000; 403: 795-800 [PMID: 10693811 DOI: 10.1038/35001622]
- 4 Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 225-238 [PMID: 22395773 DOI: 10.1038/nrm3293]
- 5 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
- 6 于海食, 洪纛, 王玉蓉. 溃疡性结肠炎发病机制. *实用医学杂志* 2010; 26: 323-325
- 7 Wellman AS, Metukuri MR, Kazgan N, Xu X, Xu Q, Ren NSX, Czopik A, Shanahan MT, Kang A, Chen W, Azcarate-Peril MA, Gulati AS, Fargo DC, Guarente L, Li X. Intestinal Epithelial Sirtuin 1 Regulates Intestinal Inflammation During Aging in Mice by Altering the Intestinal Microbiota. *Gastroenterology* 2017; 153: 772-786 [PMID: 28552621 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.022]
- 8 Lo Sasso G, Ryu D, Mouchiroud L, Fernando SC, Anderson CL, Katsyuba E, Piersigilli A, Hottiger MO, Schoonjans K, Auwerx J. Loss of Sirt1 function improves intestinal antibacterial defense and protects from colitis-induced colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e102495 [PMID: 25013930 DOI: 10.1371/journal.pone.0102495]
- 9 Wei W, Wang L, Zhou K, Xie H, Zhang M, Zhang C. Rhapontin ameliorates colonic epithelial dysfunction in experimental colitis through SIRT1 signaling. *Int Immunopharmacol* 2017; 42: 185-194 [PMID: 27930969 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.11.024]
- 10 马远航, 杨松巍, 孙礼刚. Sirt1在TNF- α 介导的肠上皮屏障破坏中的作用及机制研究. *重庆医学* 2014; 43: 1969-1971, 1974
- 11 Sharma M, Mohapatra J, Wagh A, Patel HM, Pandey D, Kadam S, Argade A, Deshpande SS, Shah GB, Chatterjee A, Jain MR. Involvement of TACE in colon inflammation: a novel mechanism of regulation via SIRT-1 activation. *Cytokine* 2014; 66: 30-39 [PMID: 24548422 DOI: 10.1016/j.cyt.2013.12.010]
- 12 Wang K, Li YF, Lv Q, Li XM, Dai Y, Wei ZF. Berberine, Acting as an Agonist of PPAR γ , Ameliorates Experimental Colitis in Mice through Improving Expression of SIRT1, and Therefore Inhibiting NF- κ B-Mediated Macrophage Activation. *Front Pharmacol* 2018; 8: 981 [PMID: 29375382 DOI: 10.3389/fphar.2017.00981]
- 13 Akimova T, Xiao H, Liu Y, Bhatti TR, Jiao J, Eruslanov E, Singhal S, Wang L, Han R, Zacharia K, Hancock WW, Beier UH. Targeting sirtuin-1 alleviates experimental autoimmune colitis by induction of Foxp3+ T-regulatory cells. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 1209-1220 [PMID: 24549276 DOI: 10.1038/mi.2014.10]
- 14 García-Mauriño S, Alcaide A, Domínguez C. Pharmacological control of autophagy: therapeutic perspectives in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3853-3873 [PMID: 22632751]
- 15 Talero E, Alcaide A, Ávila-Román J, García-Mauriño S, Vendramini-Costa D, Motilva V. Expression patterns of sirtuin 1-AMPK-autophagy pathway in chronic colitis and inflammation-associated colon neoplasia in IL-10-deficient mice. *Int Immunopharmacol* 2016; 35: 248-256 [PMID: 27085036 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.03.046]
- 16 马静静, 郭淑芹, 张云良. 结直肠癌中沉默信息调节因子1与耐药基因的表达及临床意义. *临床荟萃* 2012; 27: 2145-2148, 2112
- 17 曹琼, 黄朝凤, 金戈. Sirt1表达与结肠癌细胞多药耐药性的关系. *中国老年学杂志* 2012; 32: 339-340
- 18 马静静, 张云良, 李志红. 结直肠癌中Sirt1和Survivin的表达及临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2013; 29: 74-77
- 19 齐晓莹, 蒋中秀, 刘洋. 沉默信息调节因子2相关酶1在直肠癌中的表达及临床意义. *中国医科大学学报* 2015; 44: 606-609, 613
- 20 王静, 崔敏, 张骞. Sirt1在结直肠癌组织中的表达及其与MDR-1

- 的关系. *山东医药* 2016; 56: 17-19
- 21 Lv L, Shen Z, Zhang J, Zhang H, Dong J, Yan Y, Liu F, Jiang K, Ye Y, Wang S. Clinicopathological significance of SIRT1 expression in colorectal adenocarcinoma. *Med Oncol* 2014; 31: 965 [PMID: 24816737 DOI: 10.1007/s12032-014-0965-9]
 - 22 莫兴兴, 葛勤敏. 去乙酰化酶在慢性炎症中的作用. *上海交通大学学报(医学版)* 2016; 36: 1800-1803
 - 23 李军, 许荣华, 周晓华. 上调miRNA-34a表达对人结肠癌细胞体外生长的影响. *中国普通外科杂志* 2016; 25: 524-528
 - 24 Song NY, Na HK, Baek JH, Surh YJ. Docosahexaenoic acid inhibits insulin-induced activation of sterol regulatory-element binding protein 1 and cyclooxygenase-2 expression through upregulation of SIRT1 in human colon epithelial cells. *Biochem Pharmacol* 2014; 92: 142-148 [PMID: 25199460 DOI: 10.1016/j.bcp.2014.08.030]
 - 25 Buhmann C, Shayan P, Popper B, Goel A, Shakibaei M. Sirt1 Is Required for Resveratrol-Mediated Chemopreventive Effects in Colorectal Cancer Cells. *Nutrients* 2016; 8: 145 [PMID: 2659057 DOI: 10.3390/nu8030145]
 - 26 Lo Sasso G, Menzies KJ, Mottis A, Piersigilli A, Perino A, Yamamoto H, Schoonjans K, Auwerx J. SIRT2 deficiency modulates macrophage polarization and susceptibility to experimental colitis. *PLoS One* 2014; 9: e103573 [PMID: 25072851 DOI: 10.1371/journal.pone.0103573]
 - 27 Olmos Y, Brosens JJ, Lam EW. Interplay between SIRT proteins and tumour suppressor transcription factors in chemotherapeutic resistance of cancer. *Drug Resist Updat* 2011; 14: 35-44 [PMID: 21195657 DOI: 10.1016/j.drug.2010.12.001]
 - 28 康昆波, 黄小伟, 黄箕然. 去乙酰化酶3在大肠癌组织中的表达及临床意义. *医疗装备* 2017; 30: 40-41
 - 29 俞文秀, 朱海杭, 乐安君. Sirt3和Skp2在结直肠癌中的表达及意义. *国际消化病志* 2015; 35: 431-433
 - 30 俞文秀. Sirt3、Skp2在结直肠息肉、结直肠癌中的表达及临床意义. 江苏省: 扬州大学, 2016
 - 31 Bubenheimer RK, Brown IA, Fried DE, McClain JL, Gulbransen BD. Sirtuin-3 Is Expressed by Enteric Neurons but It Does not Play a Major Role in Their Regulation of Oxidative Stress. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 73 [PMID: 27047337 DOI: 10.3389/fncel.2016.00073]
 - 32 Anderson KA, Huynh FK, Fisher-Wellman K, Stuart JD, Peterson BS, Douros JD, Wagner GR, Thompson JW, Madsen AS, Green MF, Sivley RM, Ilkayeva OR, Stevens RD, Backos DS, Capra JA, Olsen CA, Campbell JE, Muoio DM, Grimsrud PA, Hirschey MD. SIRT4 Is a Lysine Deacylase that Controls Leucine Metabolism and Insulin Secretion. *Cell Metab* 2017; 25: 838-855.e15 [PMID: 28380376 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.03.003]
 - 33 Huang G, Cheng J, Yu F, Liu X, Yuan C, Liu C, Chen X, Peng Z. Clinical and therapeutic significance of sirtuin-4 expression in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2016; 35: 2801-2810 [PMID: 26986234 DOI: 10.3892/or.2016.4685]
 - 34 Du J, Zhou Y, Su X, Yu JJ, Khan S, Jiang H, Kim J, Woo J, Kim JH, Choi BH, He B, Chen W, Zhang S, Cerione RA, Auwerx J, Hao Q, Lin H. Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. *Science* 2011; 334: 806-809 [PMID: 22076378 DOI: 10.1126/science.1207861]
 - 35 Gertz M, Steegborn C. Function and regulation of the mitochondrial sirtuin isoform Sirt5 in Mammalia. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804: 1658-1665 [PMID: 19766741 DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.09.011]
 - 36 Wu ZH, Wang XL, Tang HM, Jiang T, Chen J, Lu S, Qiu GQ, Peng ZH, Yan DW. Long non-coding RNA HOTAIR is a powerful predictor of metastasis and poor prognosis and is associated with epithelial-mesenchymal transition in colon cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 395-402 [PMID: 24840737 DOI: 10.3892/or.2014.3186]
 - 37 Shi L, Jackstadt R, Siemens H, Li H, Kirchner T, Hermeking H. p53-induced miR-15a/16-1 and AP4 form a double-negative feedback loop to regulate epithelial-mesenchymal transition and metastasis in colorectal cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 532-542 [PMID: 24285725 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2203]
 - 38 王佳琪, 张萌, 张迪. Sirt5基因沉默对结肠癌细胞的迁移和侵袭能力的影响. *华南国防医学杂志* 2017; 2017: 225-228
 - 39 Wang YQ, Wang HL, Xu J, Tan J, Fu LN, Wang JL, Zou TH, Sun DF, Gao QY, Chen YX, Fang JY. Sirtuin5 contributes to colorectal carcinogenesis by enhancing glutaminolysis in a deglutarylation-dependent manner. *Nat Commun* 2018; 9: 545 [PMID: 29416026 DOI: 10.1038/s41467-018-02951-4]
 - 40 齐佳, 崔春晖, 陈日红. Sirt6在结直肠癌组织中的表达及其临床意义. *安徽医科大学学报* 2017; 52: 281-285
 - 41 井浩人, 周毅. miR-33a通过抑制Sirt6的表达促进结直肠癌细胞的增殖. *临床医学研究与实践* 2017; 2: 5-8
 - 42 Li N, Mao D, Cao Y, Li H, Ren F, Li K. Downregulation of SIRT6 by miR-34c-5p is associated with poor prognosis and promotes colon cancer proliferation through inhibiting apoptosis via the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Int J Oncol* 2018; 52: 1515-1527 [PMID: 29512698 DOI: 10.3892/ijo.2018.4304]
 - 43 韩艳艳, 于世鹏. Sirt7研究进展. *济宁医学院学报* 2016; 39: 353-356, 361
 - 44 Yu H, Ye W, Wu J, Meng X, Liu RY, Ying X, Zhou Y, Wang H, Pan C, Huang W. Overexpression of sirt7 exhibits oncogenic property and serves as a prognostic factor in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 3434-3445 [PMID: 24771643 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2952]
 - 45 Tang M, Lu X, Zhang C, Du C, Cao L, Hou T, Li Z, Tu B, Cao Z, Li Y, Chen Y, Jiang L, Wang H, Wang L, Liu B, Xu X, Luo J, Wang J, Gu J, Wang H, Zhu WG. Downregulation of SIRT7 by 5-fluorouracil induces radiosensitivity in human colorectal cancer. *Theranostics* 2017; 7: 1346-1359 [PMID: 28435470 DOI: 10.7150/thno.18804]
 - 46 颜帅, 甄曙光, 乐音子. 通便汤调节Sirt1通路恢复慢传输型便秘大鼠结肠动力的机制研究. *辽宁中医杂志* 2017; 44: 1539-1543

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



你眼中的“循证医学”是循证医学吗?

陈凤媛

陈凤媛, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化科 上海市 200240

陈凤媛, 复旦大学循证医学中心 上海市 200032

陈凤媛, 主任医师, 主要研究领域包括肠道炎症性疾病发病机制与治疗学基础、消化内镜的诊断与治疗、循证医学在消化病诊断与治疗中的应用。

作者贡献分布: 本文由陈凤媛完成。

通讯作者: 陈凤媛, 主任医师, 200240, 上海市鹤庆路801号, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化科。cfy429@163.com
电话: 021-24289561

收稿日期: 2018-04-18

修回日期: 2018-05-21

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-18

What is the true face of evidence-based medicine?

Feng-Yuan Chen

Feng-Yuan Chen, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China

Feng-Yuan Chen, Evidence-based medicine center of Fudan University, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China. cfy429@163.com

Received: 2018-04-18

Revised: 2018-05-21

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-18

Abstract

Evidence-based medicine (EBM) is a scientific approach to help doctors to make right care decisions based on research evidence integrating clinical state and

circumstance as well as patient's preference and actions. At present, EBM has been abused and misunderstood in some cases. In this paper, I discuss the evolution of the concept of EBM, the relationship between translational medicine and precision medicine, and the debate on EBM, with an aim to help doctors correctly understand EBM and use EBM methods to make right care decisions.

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

Key Words: Evidence-based medicine; Research evidence; Clinical decision; Right care

Chen FY. What is the true face of evidence-based medicine? *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1225-1228 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1225.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1225>

摘要

循证医学(evidence-based medicine, EBM)是科学做出临床决策的方法学, 要求医生以遵循证据为基础, 同时结合临床状态和环境以及病人的意愿和行动做出合理医疗。目前出现了被滥用的情况。本文结合EBM概念的演变、与转化医学和精准医学的关系、以及关于EBM的争论展开讨论, 期望能帮助临床医生合理认识EBM, 正确应用EBM方法做出合理医疗决策。

关键词: 循证医学; 研究证据; 临床决策; 合理医疗

核心提要: 循证医学(evidence-based medicine, EBM)是科学做出临床决策的方法学, 实际应用中出现了被滥用的情况。随着转化医学和精准医学的出现, 有人认为EBM已经过时了。目前合理医疗日益受到关注, 合理认识EBM将有助于正确应用EBM方法做出合理医疗决策。

陈凤媛. 你眼中的“循证医学”是循证医学吗? 世界华人消化杂志 2018; 26(20): 1225-1228 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1225.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1225>

0 引言

随着转化医学和精准医学的出现,有人说:循证医学(evidence-based medicine, EBM)已经过时了. 近年来有学者在《英国医学杂志》(British Medical Journal, BMJ)上发文称:EBM正在崩溃. 事实果真如此吗? 你眼中的“EBM”是真正的EBM吗? 本文将围绕EBM概念的演变、与转化医学和精准医学的关系、以及关于EBM的争论展开讨论, 期望能帮助临床医生合理认识EBM, 正确应用EBM方法做出合理医疗决策.

1 EBM的概念及其更新

EBM指的是遵循证据的临床医学, 被誉为二十一世纪的临床医学. 最早由EBM工作组于1992年提出, 当时他们在《美国医学会杂志》(the Journal of the American Medical Association, JAMA)杂志发表文章“EBM: 医学实践教学新模式(Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine)”, 最初是描述医学实践中的教学方法^[1]. 而在此之前, “evidence-based” (遵循证据)一词则是由David M Eddy在他的研究工作中提出的, 他指出在诸如临床实践指南和新技术保险费等群体政策的制定时应“evidence-based” (遵循证据)^[2-4]. 1992年EBM在医学教育和医疗决策中的五步法原则被提出^[5], EBM开始走入临床. 1996年王吉耀教授将evidence-based medicine翻译为“EBM”引入我国.

最早的EBM的概念是指将医生的个人临床经验(clinical expertise)与科学的证据(research evidence)结合起来, 结合病人的意愿(patient preferences)使病人得到最佳的诊疗. 由此可见, 这三个要素的完美结合才是EBM. 到了2002年, EBM的概念出现了更新^[6], 三个要素分别为研究证据(research evidence)、临床状态和环境(clinic state and circumstance)和病人的意愿和行动(patient's preference and actions). 临床状态和环境是指病人就诊时的疾病状态和所就诊的场所, 病人的意愿和行动往往取决于他们每个人的状态、个人经历和价值观、是否有医疗保险、家属的意愿、是否愿意接受治疗、手头可获得的信息是否正确等, 这些都会影响患者的医疗决策. 而医生的临床经验(clinical expertise)此时就需要权衡这三方面的因素, 最后做出EBM(图1). 虽然EBM的概念以后仍有更新, 研究证据(research evidence)这一要素依然是必不可少的, 但是做决策的是人(医生和病人), 而不是研究证据本身^[6]. 实际应用中, “研究证据”这一要素被夸大, 而另外两个要素, 尤其是将三者

的完美结合, 却被忽视, 从而导致了EBM的误解.

2 EBM与转化医学

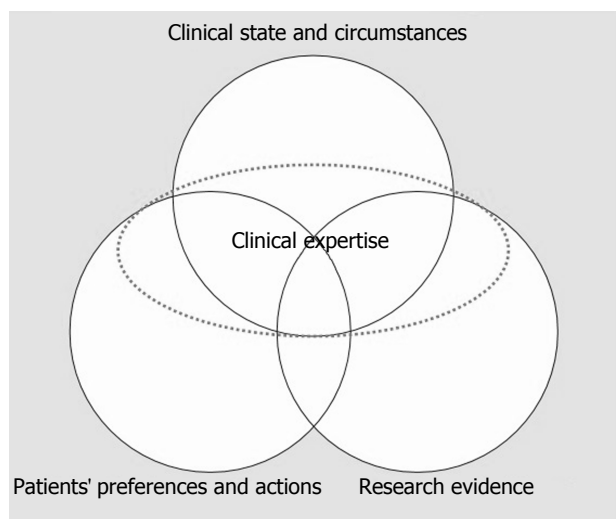
转化或转换医学(translational medicine)是将基础医学研究和临床治疗连接起来的一种新的思维方式, 强调的是从实验室到病床旁的联接, 这通常被称为“从实验台到病床旁”的定义.

血培养结核分枝杆菌的检测在临床上不是常规检测项目, 刘晓清等^[7]在国际上首次报道了在非人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)患者中发现的48例结核分枝杆菌血培养阳性结核患者的临床特征. 这48例结核分枝杆菌血培养阳性的患者是基于6000余例患者基础之上的, 也就是说, 有6000余例患者既做了T-SPOT. TB检查, 又做了结核分枝杆菌血培养检查, 只有48例结核分枝杆菌血培养阳性, 但是有些患者T-SPOT. TB检查却是阴性的. 一方面说明, 对于非HIV患者而言, 大多数T-SPOT阴性患者不需要做结核分枝杆菌血培养检查; 另一方面也说明, 的确有一些患者通过此项检查才能确诊结核分枝杆菌血流感染. 结核分枝杆菌血流感染会导致高热而且影响多器官功能, 即使免疫正常的患者发生此类感染预后也非常差, 及时诊断和治疗是非常关键的. 作者对这些患者的临床特点和实验室检查结果(包括CD4和ALC的水平)进行了分析发现, 这些患者的特点是高热(100%, 体温中位数40 °C)、体重下降(48%)和咳嗽咳痰(46%), 多数患者(81%)有一个或多个器官受累. 这些患者中, $CD4 < 100/mm^3$ 而T-SPOT阴性者占60%, $ALC < 500/mm^3$ 而T-SPOT阴性者占48%. 从发热起病至确诊的中位数时间是8 wk (IQR 5-14), 其中有6例患者确诊后1 wk内死亡. 有17例患者接受了完善的治疗, 其中82%的患者痊愈而且没有发生严重并发症^[7]. 这一报道提示临床, 遇到此类患者既需要做T-SPOT. TB检查, 也需要做结核分枝杆菌的血培养.

刘晓清等^[7]所应用的MGIT960分枝杆菌血培养方法是近10年来国际上的通用的, 但并未广泛使用, 而且以往仅用于HIV患者的结核诊断. 有了这样的临床证据, MGIT960分枝杆菌血培养这项并非常规的实验室检测方法将会应用于临床上的非HIV患者, 使更多的高热患者受益. 这个案例反映出EBM与转化医学并不矛盾, 而且用EBM的方法, 可以使转化医学更好的应用于临床.

3 EBM与精准医学

美国医学界在2011年首次提出了“精准医学”的概念, 其本质是通过基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术, 对一种疾病不同状态和过程进行精确分类, 从而精确寻找到疾病的原因和治疗的靶点, 最终实现对于疾病和特定患者进行个体化精准治疗的目的, 提高疾病诊治与预防的效益.

图1 更新的循证医学概念^[6].

关于西妥昔单抗应用于晚期结直肠癌姑息一线治疗的研究就是一个很好的例子. 在最早的CRYSTAL研究中, 西妥昔单抗使用对晚期结直肠癌的总生存率无改变^[8]. 当进行了Kras和Ras/Raf基因筛选后, 发现Ras/Raf全野生型的患者获益最多^[9]. 通过进一步临床研究发现, 左半结肠癌的患者疗效好. 于是2017年NCCN指南^[10]推荐西妥昔单抗用于Ras/Raf野生型的晚期左半结肠癌患者. 通过基因组学检测这一“精准医学”的方式, 西妥昔单抗得以使此类患者获益, 对于其他不满足该应用条件的患者也不必浪费医疗资源.

那么, NCCN指南是否适用于中国患者呢? 由秦叔逵和李进教授领衔的TAILOR研究(研究编号: NCT01228734)是一个全国多中心研究, 该研究发现中国患者的确可以从中受益. 有了这样的临床证据, 精准医学在临床的应用可以更广泛, 而且有理有据. 精准医学的证据来自于EBM, EBM是精准医学的基础之一.

4 EBM broken or unbroken? ---BMJ杂志上的争论

“人不知而不愠, 不亦君子乎”, 在国际顶级杂志BMJ上的争论是怎么回事呢? 2014年1月Spence D医生^[11]在BMJ上发文“evidence based medicine is broken”. Spence D是一位英国的全科医生, 他在文中指出各家药企与EBM结为盟友, 联合为一些漏洞百出的理论提供证据支持, 由大公司支持的试验及其对指南产生巨大影响. 他指出, 如今的EBM如同“一把上了膛的枪”, 顶着医生的头, “你最好乖乖地按照证据说的做”. 他认为, “EBM”常常强迫医生去做未必正确的事, “助长了过度诊断和过度治疗”. 2014-04, 王吉耀教授^[12]在关于这篇文章的“回应”栏目中发文“Evidence based medicine will not be broken”. 王教授在文章中指出, EBM的实施是用最少的钱让病人得到最大的利益; 做

临床决策时必须考虑病人的需求, 衡量获益和风险, 坚决反对过度的诊断和过度的治疗; 只有少数医生搜索和阅读文献, 更多的医生只是通过学术会议或讲座获取相关知识; 真正要质疑的并非EBM本身, 而是要警惕其被不恰当的利用. 其实, 关于D Spence医生这篇文章的讨论非常激烈, BMJ上关于此文的回应文章就有39篇, 分别从不同角度阐述了对EBM的看法^[12].

古今中外, 只要与金钱和利益相关, 总会有见利忘义的事发生. Spence D医生的观点无可厚非, 这正是EBM被滥用的表现. 真实的临床研究结果本身很单纯, 而应用研究结果的人出于什么样的目的就比较复杂. 在利益追逐的驱使下, 不择手段的事情就会发生. 在研究过程中造假的情况也不能说没有, 应该说国内外都有, 到了大家忍无可忍的程度. 近期, 我国最高人民法院和最高人民检察院原则通过“临床试验造假入刑”^[13].

王吉耀教授^[14]强调的是, 真正要质疑的并非EBM本身, 而要警惕其被不恰当的利用. 实际上, BMJ上的争论是真正的君子之战, 双方都公正客观地表达了自己的观点. 两位学者的观点表面上针锋相对, 实则殊途同归——警惕EBM被滥用. 但现实情况是, Spence D医生的文章出来后, 针对EBM的批判铺天盖地. 大家打开常用的国内网上检索引擎, Spence D医生的这篇文章可以轻易地被找到, 并能发现大量类似文章. 而对于王吉耀教授和其他学者的观点却很少有人问津, 国内网站上也找不到相关文章.

近年来, 由医学大公司资助的临床试验对指南产生了巨大影响, 特别是有些药厂为了商业利益在宣传药品时强调是多中心的研究结果, 隐瞒阴性结果, 夸大治疗效果, 为过度治疗打开了方便之门^[14]. 从而出现了Spence D医生对EBM的批判, 认为EBM常常强迫医生去做未必正确的事情, 可能是导致过度医疗的推手. 其实早在2004年王吉耀教授曾经在文章中指出在EBM推广中出现的误区, 例如将随机临床试验或系统综述的结果等同于EBM, 并提出警惕有人借EBM名义宣传药品的阳性临床试验结果^[15]. 在循证临床实践中, 无论是诊断、治疗还是预防, 均要优先考虑当前最佳的证据. 最佳证据应具有真实性、重要性和适用性三大特征^[14], 而且任何证据使用前, 必须经过严格地评价, 与临床实际相结合才有助于合理医疗, 而不是简单的强调某个研究中的某个研究结果.

5 EBM与合理医疗

就医学而言, 最根本是要解决病人的问题. 如何合理利用现有证据和医疗条件解决病人的问题是关键. 合理医疗(right care)^[16]包括避免过度诊疗和诊疗不足, 是人类面临的挑战, 是世界性难题, 日益受到关注. 如何

解决好这个难题, 离不开EBM三要素均衡发展的循证实践. 单纯强调证据不是完整的EBM, 也不可能单靠证据给患者带来最合适的诊疗, 对其它两个要素的忽视会带来很多问题. EBM对现代医学的贡献是将医疗实践建立在科学的基础上, 发展了复杂多层次的证据评定系统, 发展了能产生可信赖的推荐意见的方法学, 强调患者价值观及意愿在临床决策中的重要地位. 因此, 按照EBM理念做临床决策, 能够减少过度医疗, 而不是像某些人说的是产生过度医疗^[14].

在临床工作中, 从EBM的本质出发, 着力提高、完善、丰富和普及EBM三个要素的理论和实践, 可以使EBM为合理医疗做出应有的贡献. 医疗过程中涉及很多问题, 临床医生首先要深刻理解现有的研究证据, 临床决策时除了考虑疗效, 更要重视安全性、不良反应和生命质量. 同时, 还要关注患者的价值观、需求和情感, 在使患者充分明确目前研究证据和医生经验及建议的前提下, 医患共同做出决策. 此外, 医疗环境和经济成本也是决策时需要考虑的重要因素. 推广和应用循证临床指南, 重视卫生经济学评价, 规范医疗行为, 不仅需要医务人员的积极参与, 也需要政府部门和教育部门的参与, 从制度建设和社会氛围上保证合理医疗.

6 结论

EBM是科学做出临床决策的方法学, 要求医生以遵循证据为基础, 同时结合临床状态和环境以及病人的意愿和行动做出合理医疗. 正确认识和应用EBM方法, 有助于做出合理医疗决策.

7 参考文献

- 1 Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-2425 [PMID: 1404801 DOI: 10.1001/jama.268.17.2420]
- 2 Eddy DM. Practice policies: where do they come from? *JAMA* 1990; 263: 1265, 1269, 1272 passim [PMID: 2304243 DOI: 10.1001/jama.263.9.1265]
- 3 Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Practice policies--guidelines for methods. *JAMA* 1990; 263: 1839-1841 [PMID: 2313855 DOI: 10.1001/jama.263.13.1839]
- 4 Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Guidelines for policy statements: the explicit approach. *JAMA* 1990; 263: 2239-2240, 2243 [PMID: 2319689 DOI: 10.1001/jama.1990.03440160101046]
- 5 Cook DJ, Jaeschke R, Guyatt GH. Critical appraisal of therapeutic interventions in the intensive care unit: human monoclonal antibody treatment in sepsis. Journal Club of the Hamilton Regional Critical Care Group. *J Intensive Care Med* 1992; 7: 275-282 [PMID: 10147956 DOI: 10.1177/088506669200700601]
- 6 Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 2002; 324: 1350 [PMID: 12052789]
- 7 Liu X, Bian S, Zhang Y, Zhang L, Yang Q, Wang P, Xu Y, Shi X, Zhang Y, Chemaly RF. The characteristics of patients with mycobacterium tuberculosis blood stream infections in Beijing, China: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 750 [PMID: 27955709 DOI: 10.1186/s12879-016-2084-z]
- 8 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417 [PMID: 19339720 DOI: 10.1056/NEJMoa0805019]
- 9 Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, Beier F, Stroh C, Rougier P, van Krieken JH, Ciardiello F. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 692-700 [PMID: 25605843 DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4812]
- 10 Benson AB 3rd, Venook AP, Cederquist L, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines. *NCCN Clinical Practice Guidelines* 2017.0036
- 11 Spence D. Evidence based medicine is broken. *BMJ* 2014; 348: g22 [DOI: 10.1136/bmj.348.g22]
- 12 Re: Evidence based medicine is broken. Available from: URL: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g22/rapid-responses>
- 13 临床试验造假入刑!《司法解释》已获两高原则通过. Available from: URL: <http://mt.sohu.com/20170413/n488208965.shtml>
- 14 王吉耀, 唐金陵, 陈世耀. 再谈EBM. *中国循证儿科医学杂志* 2017; 12: 161-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2017.03.001]
- 15 王吉耀. 走出循证医学的误区. *中华医学杂志* 2004; 12: 969-970 [DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2004.12.001]
- 16 Kleinert S, Horton R. From universal health coverage to right care for health. *Lancet* 2017; 390: 101-102 [PMID: 28077231 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32588-0]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



OR2W3在人胰腺癌中的表达及临床意义

石程剑, 赵炎, 王敏, 田锐, 李旭, 郭兴军, 彭丰, 张航, 冯业晨, 秦仁义

石程剑, 赵炎, 王敏, 田锐, 李旭, 郭兴军, 彭丰, 张航, 冯业晨, 秦仁义, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科 湖北省武汉市 430030

石程剑, 讲师, 主治医师, 主要从事胰腺胆道肿瘤的临床和基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81301860, 81402443, 81600482, 81502633, 81372353, 81602475.

作者贡献分布: 此课题由石程剑与秦仁义设计; 研究过程由石程剑、赵炎、王敏、田锐、李旭、郭兴军及冯业晨操作完成; 数据分析由彭丰与张航完成; 本论文写作由石程剑与赵炎完成.

通讯作者: 秦仁义, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科.
ryqin@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83665274

收稿日期: 2018-04-06
修回日期: 2018-05-18
接受日期: 2018-05-28
在线出版日期: 2018-07-18

Clinical significance of expression of olfactory receptor family 2 subfamily W member 3 in human pancreatic cancer

Cheng-Jian Shi, Yan Zhao, Min Wang, Rui Tian, Xu Li, Xing-Jun Guo, Feng Peng, Hang Zhang, Ye-Chen Feng, Ren-Yi Qin

Cheng-Jian Shi, Yan Zhao, Min Wang, Rui Tian, Xu Li, Xing-Jun Guo, Feng Peng, Hang Zhang, Ye-Chen Feng, Ren-Yi Qin, Department of Pancreaticobiliary Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81301860, No. 81402443, No. 81600482, No. 81502633, No. 81372353, and No. 81602475.

Correspondence to: Ren-Yi Qin, Professor, Chief Physician, Department of Pancreaticobiliary Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Dadao, Wuhan 430030, Hubei

Province, China. ryqin@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2018-04-06
Revised: 2018-05-18
Accepted: 2018-05-28
Published online: 2018-07-18

Abstract AIM

To examine the expression of olfactory receptor family 2 subfamily W member 3 (OR2W3) in human pancreatic cancer (PC) and to analyze its clinical significance.

METHODS

The expression of OR2W3 in 50 paraffin-embedded PC tissues and tumor adjacent tissues was detected by immunohistochemistry, and the relationship between the expression of OR2W3 protein and the clinicopathological factors was analyzed.

RESULTS

The high expression and low expression rates of OR2W3 protein in PC tissues and tumor adjacent tissues were 78% (39/50) vs 12% (6/50) and 22% (11/50) vs 88% (44/50), respectively, and the differences between them were statistically significant ($\chi^2 = 44.00$, $P < 0.05$). Single factor analysis showed that the expression of OR2W3 was closely related to the degree of tissue differentiation, clinical stage, and lymph node metastasis of PC ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Overexpression of OR2W3 may play an important role in the development and progression of PC.

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

Key Words: Pancreatic cancer; OR2W3; Immunohistochemistry; Clinicopathologic features

Shi CJ, Zhao Y, Wang M, Tian R, Li X, Guo XJ, Peng F, Zhang H, Feng YC, Qin RY. Clinical significance of expression of olfactory receptor family 2 subfamily W member 3 in human pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1229-1233 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1229.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1229>

摘要

目的

探讨嗅觉受体家族2亚家族W成员3(olfactory receptor family 2 subfamily W member, OR2W3)在胰腺癌(pancreatic cancer, PC)组织中的表达及其临床意义。

方法

采用免疫组织化学法检测50例PC组织及癌旁组织石蜡切片中的OR2W3的表达, 分析OR2W3蛋白表达与临床病理因素的关系。

结果

OR2W3蛋白在PC组织中高表达和低表达率分别为78.0%(39/50)和22.0%(11/50), 而在癌旁组织中高表达和低表达率分别为12.0%(6/50)和为88.0%(44/50), 两者差异有统计学意义($\chi^2 = 44.00$, $P < 0.05$)。单因素分析显示OR2W3表达与PC的组织分化程度、临床分期、淋巴结转移密切相关, 该3因素分组间的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

结论

OR2W3的高表达可能在PC发生、发展中起重要作用。

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

关键词: 胰腺癌; OR2W3; 免疫组化; 临床病理

核心提要: 胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 其生物学机制中涉及到多个癌基因和抑癌基因的复杂变化。本研究采用免疫组织化学方法观察到嗅觉受体家族2亚家族W成员3在PC组织中呈高表达, 且表达与肿瘤分化程度、临床病理分期及淋巴结转移有关, 可作为PC预后分析的重要指标, 而其在PC中的生物学功能需进一步研究。

石程剑, 赵炎, 王敏, 田锐, 李旭, 郭兴军, 彭丰, 张航, 冯业晨, 秦仁义. OR2W3在人胰腺癌中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(20): 1229-1233 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1229.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1229>

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是最具侵袭性的恶性肿瘤

之一, 由于起病隐蔽, 多数患者确诊时处于疾病晚期, 失去手术机会, 目前患者总体5年存活率只有8%左右, 而其发生、发展的生物学机制尚未明确^[1-7], 其中涉及到多个癌基因和抑癌基因的复杂变化。嗅觉受体(olfactory receptor family, OR)蛋白主要在嗅觉上皮的神经元表面表达^[8], 近来的研究发现OR家族的表达与肿瘤具有密切的关系, 逐渐在肿瘤研究领域受到关注^[9,10]。本研究采用免疫组织化学方法, 检测50例PC组织及癌旁组织嗅觉受体家族2亚家族W成员3(olfactory receptor family 2 subfamily W member, OR2W3)蛋白的表达, 并对OR2W3蛋白的表达与临床病理特征之间的关系进行分析。

1 材料和方法

1.1 材料 50例PC及相应的癌旁组织石蜡标本来自2016-05/2017-12华中科技大学同济医院临床手术切除标本, 临床和病理诊断均为PC。选取的癌旁组织距癌灶距离 ≥ 1 cm, 术后病理检查未发现癌细胞。所有患者均行手术治疗, 术前均未进行放、化疗等辅助治疗, 男37例, 女13例; 平均年龄54.4(37-74)岁; 按国际抗癌联盟(UICC)制定的TNM分期进行临床病理分期。本研究由华中科技大学同济医院伦理委员会审核批准, 并且所有标本均征得患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂及实验方法: OR2W3多克隆抗体购于Sigma公司, 按1:100比例稀释。免疫组化染色试剂盒及DAB试剂盒购于美国Santa Cruz公司。将切片置于65℃烤箱中脱蜡后, 放至95℃1×枸橼酸钠中进行抗原修复60 min, 用免疫组化染色试剂盒中山羊血清封闭标本后, 加入由PBS稀释的BVES抗体置于4℃冰箱过夜, 用PBS替代一抗作阴性对照; 次日依次与二抗、辣根酶标记的链霉卵白素孵育, 用DAB显色、苏木素反染。

1.2.2 免疫组化染色判断: 双盲条件下由2名病理科的医师观察切片, 400倍光镜下随机选择20个视野, 胞浆被黄染者为阳性, 计算出阳性细胞百分率。染色结果判断采用二级计分法, 参考Luo等^[11]的方法, 阳性细胞计数: $\leq 5\%$ 为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, $> 50\%$ 为3分; 染色强度分类: 包膜无黄染为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕色为3分; 两者计分相乘 ≥ 4 为高表达, ≤ 3 为低表达。

统计学处理 所有数据均采用SPSS17.0统计软件进行分析, OR2W3表达的组间差异比较采用 χ^2 检验或者Fisher确切概率法检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 OR2W3在PC及癌旁组织中的表达 免疫组织化学

表 1 在胰腺癌组织及癌旁正常组织中的表达 [n = 50, n (%)]

| 分组 | OR2W3的表达情况 | | χ^2 | P |
|--------|------------|---------|----------|--------|
| | 高表达 | 低表达 | | |
| 胰腺癌组织 | 39 (78) | 11 (22) | 40.00 | 0.0001 |
| 癌旁正常组织 | 6 (12) | 44 (88) | | |

OR2W3: 癌旁组织嗅觉受体家族2亚家族W成员3.

表 2 OR2W3表达与胰腺癌临床病理因素的关系

| 临床病理因素 | n | OR2W3的表达情况 | | χ^2 | P |
|--------|----|------------|-----|----------|-------|
| | | 高表达 | 低表达 | | |
| 年龄(岁) | | | | | |
| < 50 | 39 | 31 | 8 | 0.228 | 0.633 |
| ≥50 | 11 | 8 | 3 | | |
| 性别 | | | | | |
| 男 | 32 | 25 | 7 | 0.000 | 0.977 |
| 女 | 18 | 14 | 4 | | |
| 分化程度 | | | | | |
| 高分化 | 9 | 4 | 5 | 7.355 | 0.025 |
| 中分化 | 17 | 14 | 3 | | |
| 低分化 | 24 | 21 | 3 | | |
| TNM分期 | | | | | |
| I – II | 31 | 28 | 3 | 7.219 | 0.007 |
| III–IV | 19 | 11 | 8 | | |
| 淋巴结转移 | | | | | |
| 有 | 32 | 28 | 4 | 4.675 | 0.031 |
| 无 | 18 | 11 | 7 | | |

OR2W3: 癌旁组织嗅觉受体家族2亚家族W成员3.

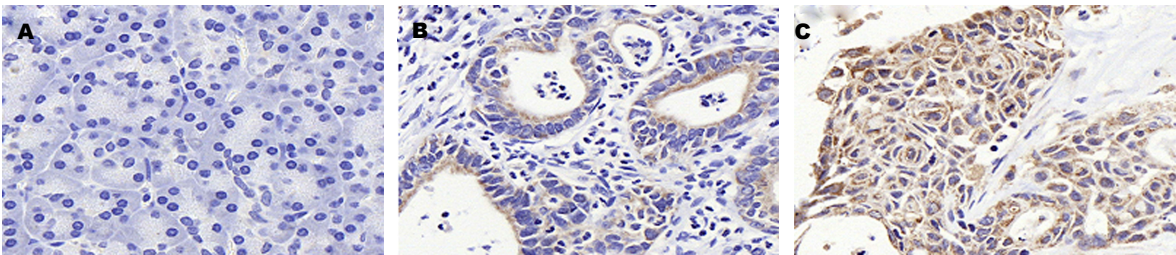


图 1 免疫组织化学法检测OR2W3蛋白在癌旁胰腺组织和胰腺癌组织中的表达. A: OR2W3在癌旁胰腺组织中呈阴性表达; B: OR2W3在高分化癌胰腺组织中呈阳性表达; C: OR2W3在低分化癌胰腺组织中呈强阳性表达.

结果显示, OR2W3蛋白阳性主要定位于细胞胞浆, 少量定位于细胞核上, 染色呈棕黄色(图1); OR2W3蛋白在PC组织中呈高表达(图1B和C), 而在癌旁胰腺组织中OR2W3蛋白呈低表达(图1A). 50例PC组织中OR2W3蛋白高表达39例(78.0%), 低表达11例(22.0%), 癌旁胰腺组织中OR2W3蛋白高表达6例(12.0%), 低表达44例(88.0%); OR2W3蛋白在PC组织和癌旁胰腺组织之间表

达差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 OR2W3在PC组织中的表达与临床病理因素的关系
OR2W3在高分化PC组织和低分化PC组织中表达强度存在差异性, 在高分化和低分化PC组织中表达强度依次增加; TNM分期中, III, IV期OR2W3阳性表达强度明显强于 I , II 期的阳性表达强度; 有淋巴结转移组的阳性表达强度明显高于无淋巴结转移组, 差异均有统计学

意义($P<0.05$)(表2), 说明OR2W3表达与PC的肿瘤分化程度、临床病理分期及淋巴结转移有关。

3 讨论

OR基因超家族是Buck和Axel^[12]于1991年首先在褐家鼠中发现并阐明其在嗅觉系统中的作用, 是由嗅觉细胞表达的一种蛋白质, 属于G蛋白偶联受体超家族^[13]。所有的嗅觉受体结构都相似, 都具有7个长度为19-26个氨基酸疏水区即7次 α -螺旋跨膜蛋白形成的结构域, 总长度约为300-350个氨基酸^[14]。氨基酸链的N端在膜外侧, C端在膜内侧, 这样在细胞膜的两侧各形成3个环。OR主要在嗅觉上皮的神经元表面表达^[8], 但有研究发现在前列腺^[15]、肾小管上皮细胞^[16]甚至原始胚胎细胞^[17]上也有表达, 这表明OR的功能并不局限于嗅觉。

近来的研究发现, OR家族的表达与肿瘤具有密切的关系。2016年Cui等^[9]报道在对70例小肠神经内分泌肿瘤的研究中, 发现OR51E1在原发肿瘤和肠系膜、肝脏的转移灶中均有明显的表达, 并发现其亚细胞定位表达同囊泡单胺转运体1(SLC18A1)表达具有相关性, 被认为可作为小肠神经内分泌肿瘤的潜在治疗靶点。2016年, Guo等^[10]研究报道长链非编码OR3A4基因在胃癌组织中的表达明显高于正常胃组织, 并在胃癌细胞中应用基因过表达和基因沉默实验发现, OR3A4具有促进胃癌细胞生长、肿瘤形成和远处转移的功能; 更有研究发现OR7C1是结肠癌干细胞的一个新的标志物, 体外研究发现OR7C1⁺结肠癌细胞较OR7C1⁻细胞具有更强的增殖能力和形成肿瘤细胞球的能力, 表明OR7C1可作为结肠癌的一个潜在的治疗靶点^[18]。

PC是最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 完整的手术切除是这种恶性肿瘤的唯一的潜在可治愈性治疗方法, 术后5年存活率可达到20%左右, 然而由于PC起病隐蔽, 多数患者确诊时已经失去手术机会。尽管近年来治疗方法不断得到改进, 但总体5年存活率仍徘徊在8%左右^[1,2], 因此, 新的辅助治疗及治疗靶点仍需进一步研究。目前OR家族蛋白在PC中的作用尚未见报道。本研究用免疫组织化学法检测50例PC及相应的癌旁组织中OR2W3的表达, 观察到OR2W3在PC组织中呈高表达, 且表达与肿瘤分化程度、临床病理分期及淋巴结转移有关, 可作为PC预后分析的重要指标。

OR2W在PC中到底发挥怎样的生物学功能尚不清楚。有研究^[18]发现 OR7C1是结肠癌干细胞的一个新的标志物。目前认为, 肿瘤干细胞是肿瘤发生、发展、治疗后复发和转移的根源^[19-24], 并在多种肿瘤中鉴定并进行研究^[25-30]。因此笔者猜测OR2W3可能通过PC干细胞发挥作用, 而这种猜测须待进一步研究证实。

文章亮点

实验背景

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 目前患者总体5年存活率只有8%左右, 而其发生、发展的生物学机制中涉及到多个癌基因和抑癌基因的复杂变化。近来的研究发现嗅觉受体(olfactory receptor family, OR)家族的表达与肿瘤具有密切的关系, 逐渐在肿瘤研究领域受到关注。

实验动机

目前OR家族蛋白在PC中的作用尚未见报道, 本研究用免疫组织化学法检测癌旁组织嗅觉受体家族2亚家族W成员3(olfactory receptor family 2 subfamily W member, OR2W3)在PC及相应的癌旁组织中的表达差异, 初步明确OR2W3在PC中的表达特征, 为进一步研究其在PC中的功能奠定基础。

实验目标

研究分析OR2W表达与临床病理的关系, 为进一步研究其机制提供了临床病理学基础。

实验方法

检测分析50例PC及相应的癌旁组织中OR2W3的表达, 并分析其表达与肿瘤分化程度、临床病理分期及淋巴结转移的相关性。

实验结果

本研究发现, OR2W3在PC组织中呈高表达, 且表达与肿瘤分化程度、临床病理分期及淋巴结转移有关, 可作为PC预后分析的重要指标。

实验结论

OR2W3在PC组织中呈高表达; 有研究发现 OR7C1是结肠癌干细胞的一个新的标志物。目前认为, 肿瘤干细胞是肿瘤发生、发展、治疗后复发和转移的根源。因此笔者猜测OR2W3可能通过PC干细胞发挥作用。

展望前景

本研究仅为OR2W3在PC中的表达特征, 且样本量偏小; 下一步我们将进一步扩大样本量, 并进一步通过干预OR2W3表达, 研究其在胰腺中的功能。

4 参考文献

- 1 Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913-2921

- [PMID: 24840647 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155]
- 2 Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v56-v68 [PMID: 26314780 DOI: 10.1093/annonc/mdv295]
- 3 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
- 4 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73-85 [PMID: 26830752 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0]
- 5 Lin QJ, Yang F, Jin C, Fu DL. Current status and progress of pancreatic cancer in China. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7988-8003 [PMID: 26185370 DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.7988]
- 6 段睿男, 钟翔宇, 崔云甫. 胰腺导管腺癌的治疗进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 1206-1212 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i8.1206]
- 7 焦锋, 韩婷, 崔玖洁, 王理伟. 晚期胰腺癌内科治疗策略. *中国实用外科杂志* 2017; 37: 751-753
- 8 Young JM, Trask BJ. The sense of smell: genomics of vertebrate odorant receptors. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1153-1160 [PMID: 12015274]
- 9 Cui T, Tsolakis AV, Li SC, Cunningham JL, Lind T, Öberg K, Giandomenico V. Olfactory receptor 51E1 protein as a potential novel tissue biomarker for small intestine neuroendocrine carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 253-261 [PMID: 23184910 DOI: 10.1530/EJE-12-0814]
- 10 Guo X, Yang Z, Zhi Q, Wang D, Guo L, Li G, Miao R, Shi Y, Kuang Y. Long noncoding RNA OR3A4 promotes metastasis and tumorigenicity in gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 30276-30294 [PMID: 26863570 DOI: 10.18632/oncotarget.7217]
- 11 Luo D, Huang H, Lu ML, Zhao GF, Chang J, Zheng MY, Wang Y. Abnormal expression of adhesion protein Bves is associated with gastric cancer progression and poor survival. *Pathol Oncol Res* 2012; 18: 491-497 [PMID: 22109561 DOI: 10.1007/s12253-011-9472-x]
- 12 Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65: 175-187 [PMID: 1840504]
- 13 Gaillard I, Rouquier S, Chavanieu A, Mollard P, Giorgi D. Amino-acid changes acquired during evolution by olfactory receptor 912-93 modify the specificity of odorant recognition. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 771-780 [PMID: 14962981 DOI: 10.1093/hmg/ddh086]
- 14 Floriano WB, Vaidehi N, Goddard WA 3rd. Making sense of olfaction through predictions of the 3-D structure and function of olfactory receptors. *Chem Senses* 2004; 29: 269-290 [PMID: 15150141 DOI: 10.1093/chemse/bjh030]
- 15 Yuan TT, Toy P, McClary JA, Lin RJ, Miyamoto NG, Kretschmer PJ. Cloning and genetic characterization of an evolutionarily conserved human olfactory receptor that is differentially expressed across species. *Gene* 2001; 278: 41-51 [PMID: 11707321]
- 16 Kalbe B, Schlimm M, Wojcik S, Philippou S, Maßberg D, Jansen F, Scholz P, Luebbert H, Ubrig B, Osterloh S, Hatt H. Olfactory signaling components and olfactory receptors are expressed in tubule cells of the human kidney. *Arch Biochem Biophys* 2016; 610: 8-15 [PMID: 27693121 DOI: 10.1016/j.jabb.2016.09.017]
- 17 Goto T, Salpekar A, Monk M. Expression of a testis-specific member of the olfactory receptor gene family in human primordial germ cells. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 553-558 [PMID: 11385110]
- 18 Morita R, Hirohashi Y, Torigoe T, Ito-Inoda S, Takahashi A, Mariya T, Asanuma H, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kubo T, Kutomi G, Mizuguchi T, Terui T, Ishitani K, Hashino S, Kondo T, Minagawa N, Takahashi N, Taketomi A, Todo S, Asaka M, Sato N. Olfactory Receptor Family 7 Subfamily C Member 1 Is a Novel Marker of Colon Cancer-Initiating Cells and Is a Potent Target of Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3298-3309 [PMID: 26861454 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1709]
- 19 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111 [PMID: 11689955 DOI: 10.1038/35102167]
- 20 Scadden DT. Cancer stem cells refined. *Nat Immunol* 2004; 5: 701-703 [PMID: 15224098 DOI: 10.1038/ni0704-701]
- 21 Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea—a paradigm shift. *Cancer Res* 2006; 66: 1883-90; discussion 1895-6 [PMID: 16488983 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3153]
- 22 O'Brien CA, Kreso A, Dick JE. Cancer stem cells in solid tumors: an overview. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19: 71-77 [PMID: 19249644 DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.11.001]
- 23 Islam F, Gopalan V, Lam AK. Identification of Cancer Stem Cells in Esophageal Adenocarcinoma. *Methods Mol Biol* 2018; 1756: 165-176 [PMID: 29600369 DOI: 10.1007/978-1-4939-773-4-5_15]
- 24 Liu Y, Gao X, Wang S, Yuan X, Pang Y, Chen J, Wang J. Cancer Stem Cells are Regulated by STAT3 Signalling in Wilms Tumour. *J Cancer* 2018; 9: 1486-1499 [PMID: 29721059 DOI: 10.7150/jca.23277]
- 25 Benoit YD. Identification of Novel Molecules Targeting Cancer Stem Cells. *Methods Mol Biol* 2018; 1765: 333-347 [PMID: 29589319 DOI: 10.1007/978-1-4939-7765-9_22]
- 26 Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63: 5821-5828 [PMID: 14522905]
- 27 Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005; 65: 10946-10951 [PMID: 16322242 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2018]
- 28 Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1030-1037 [PMID: 17283135 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2030]
- 29 Zhang S, Balch C, Chan MW, Lai HC, Matei D, Schilder JM, Yan PS, Huang TH, Nephew KP. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res* 2008; 68: 4311-4320 [PMID: 18519691 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0364]
- 30 Suvà ML, Riggi N, Stehle JC, Baumer K, Tercier S, Joseph JM, Suvà D, Clément V, Provero P, Cironi L, Osterheld MC, Guillou L, Stamenkovic I. Identification of cancer stem cells in Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 2009; 69: 1776-1781 [PMID: 19208848 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2242]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



FXR和TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达变化

张洋, 张桂信, 汪凯, 谭用, 詹晨

张洋, 张桂信, 汪凯, 谭用, 詹晨, 大连医科大学中西医结合研究院
辽宁省大连市 116044

张桂信, 大连医科学附属第一医院腹部急症外科 辽宁省大连市
116011

张桂信, 主任医师, 主要从事腹部急症外科疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81303110; 辽宁省教育厅重点实验室
基础研究项目, No. LZ2015028.

作者贡献分布: 此课题由张桂信与谭用设计; 研究过程由张洋与汪凯操
作完成; 数据分析由张洋与詹晨完成; 本论文写作由张洋与张桂信完成.

通讯作者: 张桂信, 教授, 主任医师, 116011, 辽宁省大连市中山路222
号, 大连医科学附属第一医院腹部急症外科. zgx0109@126.com

收稿日期: 2018-04-02

修回日期: 2018-05-23

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-07-18

Obstructive jaundice induced kidney damage is mediated by down-regulation of bile acid receptors FXR and TGR5

Yang Zhang, Gui-Xin Zhang, Kai Wang, Yong Tan, Chen Zhan

Yang Zhang, Gui-Xin Zhang, Kai Wang, Yong Tan, Chen Zhan, Institute of Integrative Medicine, Dalian Medical University,
Dalian 116044, Liaoning Province, China

Gui-Xin Zhang, Department of Acute Abdominal Surgery, the First
Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011,
Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.
81303110; the Basic Research Project Fund of Key Laboratory of
Education Department of Liaoning, No. LZ2015028.

Correspondence to: Gui-Xin Zhang, Professor, Chief Physician,
Department of Acute Abdominal Surgery, the First Affiliated
Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road,
Dalian 116011, Liaoning Province, China. zgx0109@126.com

Received: 2018-04-02

Revised: 2018-05-23

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-07-18

Abstract

AIM

To investigate the changes in the expression of bile acid receptors FXR and TGR5 in obstructive jaundice (OJ) induced renal injury.

METHODS

Twelve male Sprague-Dawley rats were randomly divided into two groups to undergo either sham operation (CON) or bile duct ligation (BDL). The animals were operated by surgical ligation of the common bile duct to establish an OJ model. Two weeks post operation, serum samples were collected to assess renal associated biochemical markers including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bile acid (TBA), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), serum urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), and uric acid (UA). In addition, the urine of the rats was collected for urine chemistry analysis. Transcription and translation of FXR and TGR5 genes were detected by qRT-PCR and Western blot, respectively. Tissue sections of the kidneys were stained with hematoxylin and eosin (HE) and examined for microscopically pathological changes.

RESULTS

Compared with the CON group, the protein and mRNA expression of FXR and TGR5 was significantly decreased in the kidneys of the BDL rats. HE staining revealed that the kidneys of the BDL rats had decreased glomerular density and the local epithelial cells of the tubules shed. Also, the small tube lacuna was expanded, accompanied with the presence of a large number of unstructured substances.

CONCLUSION

This *in vivo* study demonstrated significant down-regulation of the bile acid receptors FXR and TGR5 in the kidneys of OJ rats, suggesting their role in kidney damage.

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

Key Words: Obstructive jaundice; FXR; TGR5; Renal injury

Zhang Y, Zhang GX, Wang K, Tan Y, Zhan C. Obstructive jaundice induced kidney damage is mediated by down-regulation of bile acid receptors FXR and TGR5. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1234-1240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1234.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1234>

摘要

目的

研究胆汁酸受体FXR、TGR5在梗阻性黄疸(obstruction-jaundice, OJ)肾脏中的表达变化。

方法

通过结扎胆总管建立OJ模型, 12只SD大鼠随机分成两组, 胆总管结扎组(bile duct ligation, BDL)6只, 和对照组(control group, CON)6只。建立模型两周后检测两组血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)以及直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)的浓度变化; 检测两组血清尿素氮(serum urea nitrogen, BUN), 肌酐(creatinine, Cr), 尿酸(uric acid, UA)的浓度变化, 并收集两组大鼠尿液进行尿干化学分析。Western blot方法定量检测大鼠肾组织中FXR和TGR5蛋白表达水平, qRT-PCR检测FXR和TGR5的mRNA表达水平, HE染色检测SD大鼠肾脏病理改变。

结果

同CON组比较, BDL组大鼠肾脏FXR和TGR5蛋白表达量和mRNA表达量均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。HE染色显示, BDL组大鼠肾脏组织中, 肾小球密度减少; 肾小管局部上皮细胞脱落、消失; 小管腔隙扩张, 内含大量粉染无结构物质。

结论

梗阻性黄疸时, 会引起大鼠肾脏的损害; 胆汁酸受体FXR和TGR5在肾脏的蛋白和mRNA表达量均显著降低, 可能同肾脏损伤有关。

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

关键词: 梗阻性黄疸; FXR; TGR5; 肾损伤

核心提要: 梗阻性黄疸引起的肾脏损伤早已经被证实, 其机制复杂, 研究者众多, 但是胆汁酸受体FXR、TGR5在梗阻性黄疸时肾脏中的表达以及对肾脏损伤的意义鲜有报道, 笔者则通过FXR、TGR5在肾脏的表达变化探讨与肾损伤的关系。

张洋, 张桂信, 汪凯, 谭用, 詹晨. FXR和TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达变化. *世界华人消化杂志* 2018; 26(20): 1234-1240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1234.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1234>

0 引言

梗阻性黄疸(obstruction-jaundice, OJ)是一种由于胆管堵塞引起的胆汁流受阻而导致血清胆红素水平升高的疾病, 临床主要表现为巩膜和皮肤黄染, 尿色变深黄, 重度黄疸出现白陶土便和身体瘙痒。患者会出现各种病理生理变化从而影响肝、肾、心脏和免疫系统功能。OJ发病的常见原因包括胆总管结石和壶腹周围恶性肿瘤等, 常可导致肝功肾功不全甚至衰竭, 凝血机制异常, 心脏功能障碍, 以及身体免疫功能异常等^[1]。

法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)是1995年发现的胆汁酸核受体, 在胆汁酸的代谢过程中起着重要作用^[2,3]。FXR主要在肝脏和小肠中表达, 负责调节脂肪酸、胆固醇、胆汁酸和葡萄糖在体内平衡。最近研究表明, FXR也在肾脏中高度表达^[4]。

G蛋白偶联受体5(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)是2003年发现的胆汁酸膜受体, TGR5也称为M-BAR, GPBAR或GPR131, 在多种细胞和器官中有不同程度的表达, 其中包括肝、肾、肠、脾和棕色(褐色)脂肪组织等, 且TGR5在多种疾病中对肝脏起保护作用^[5-7]。梗阻性黄疸时, 肾脏胆汁酸受体FXR和TGR5表达情况及同肾脏功能损伤之间的关系鲜有报道。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级SD雄性大鼠12只, 体重200 g±20 g, 购于大连医科大学重大疾病基因工程模式动物研究所, 于大连医科大学附属第一医院二部中心实验室饲养、造模和观察。

β -actin、FXR、TGR5抗体均购自北京博奥森生物技术有限公司, 二抗辣根酶标记山羊抗兔IgG(H+L)购自北京中山金桥生物技术有限公司; RT-PCR试剂盒购自大连宝生物公司, 引物为通用生物系统公司合成, β -actin上游引物序列5'-CCCATCTATGAGGGTTACGC-3', 下游引物序列5'-TTTAATGTACACGCACGATTTC-3'; FXR

上游引物序列5'-CAGCAGACCCTCCTGGATTA-3', 下游引物序列5'-ACGTGACTGGTAGCCATTTC-3'。TGR5上游引物序5'-CCTGGACCGCCACTTACG-3', 下游引物序列5'-CCCTGTGAGTAGCCAGCTAGT-3'; 免疫组化DAB显色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司, ECL发光液(Advansta, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组: 将12只SD大鼠随机分为对照组(control group, CON)和胆总管结扎组(bile duct ligation, BDL), 每组各6只。正常饲养, 光线充足, 空气流通, 饲料和水充足, 在实验开始之前, 将大鼠在实验室饲养7 d以适应条件。

1.2.2 模型制备: 术前禁食12 h, 自由饮水, 10%水合氯醛0.33 mL/100 g腹腔注射麻醉。CON组大鼠剖腹游离胆总管后行腹部缝合, BDL组大鼠剖腹游离胆总管后行胆总管结扎术, 近肝门部双线结扎, 远端单线结扎, 腹部缝合, 术后两组分笼饲养。于代谢笼收取两组大鼠术后第14 d的尿液; 取术后14 d两组大鼠动脉血液和肾脏组织。将获得的肾脏组织1/2用4%的多聚甲醛固定, 进行石蜡包埋及切片用于HE染色; 余下1/2肾脏组织冻入-80 °C冰箱, 用于Western blot和qRT-PCR蛋白及基因测定。提取大鼠腹主动脉血液静置1 h后, 3000 r/min离心15 min取血清, 进行各项血清指标检测。

1.2.3 肾脏组织HE染色: 将两组肾脏组织石蜡切片脱蜡、水化, PBS洗涤后放入苏木素染色3 min, 流动自来水冲洗, 放入盐酸乙醇1-2 s, 自来水冲洗, 放入伊红1 min, 冲洗后梯度脱水, 封片。

1.2.4 血清标本的检测: 抽取两组大鼠腹腔动脉血, 3000 rp/min离心15 min, 提取血清, 全自动生化分析仪检测血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、尿素氮(serum urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)指标。

1.2.5 尿液标本的检测: 两组大鼠术后14 d于代谢笼收取尿液进行尿干化学分析: 尿蛋白(urine protein, PRO)、尿胆红素(urine bilirubin, BIL)、尿胆原(urine urobilinogen, URO)、白细胞、尿液颜色。

1.2.6 Western blot蛋白质免疫印迹法: 取100 mg大鼠肾脏组织, 剪成3 mm×3 mm左右小块, 用RIPA裂解液(强)在低温情况下进行裂解, 将组织匀浆离心, 取上清, 煮沸5 min。配制10% SDS-PAGE胶上样, 琼脂糖凝胶电泳对蛋白进行分离, 半干转膜器将蛋白转移到PVDF膜上, 5%脱脂奶粉37 °C摇床封闭1 h, 一抗(FXR 1: 200; TGR5 1: 200; β -actin 1: 5000)4 °C孵育过夜。PBST洗膜10 min×3次, 辣根酶标记山羊抗兔IgG(H+L)37 °C摇床孵育1 h,

PBST洗膜10 min×3次, 覆盖ECL发光液使用凝胶成像系统FluorChem3进行曝光, 曝光后用ImageJ软件分析其灰度值, 并计算各组与 β -actin的比值。

1.2.7 qRT-PCR相对定量反转录聚合酶连锁反应: RnaEx tm(上海捷瑞生物工程有限公司)提取各组肾脏组织Total RNA, 使用紫外分光光度法测Total RNA的浓度和纯度。使用5×PrimeScript RT Master Mix(大连宝生物工程有限公司)并按其说明书配制20 μ L体系的反应液, 反转录37 °C 15 min, 85 °C 5 s, 4 °C保存; 使用SYBR Premix Ex Taqtm II配制20 μ L反应体系: SYBR Premix Ex Taqtm II 10 μ L, 上游引物0.8 μ L, 下游引物0.8 μ L, Rox 0.4 μ L, DEPC水6 μ L, c DNA 2 μ L。使用StepOne Plus测出其CT值及RQ值。

统计学处理 采用SPSS Statistics V 21.0统计学软件对结果进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 两组之间的比较用独立样本t检验。以 $P<0.05$ 视为结果有统计学意义, 以 $P<0.01$ 视为有显著差异。

2 结果

2.1 大鼠一般情况及大体形态观察 BDL组大鼠术后出现尿液变黄, 尿量减少, 粪便颜色变浅, 皮肤及巩膜黄染, 毛发无光泽, 精神萎靡, 饮食减少, 随梗阻时间延长而加重。取组织时见肝脏组织明显增大, 颜色变淡黄或暗黄; 胆管明显扩张; 肾脏及肠组织外观变化不明显。

2.2 肾脏组织切片HE染色结果 组织切片HE染色×400显示(图1)CON大鼠肾脏肾小球形态饱满, 肾小管上皮细胞无水肿脱落, 小管腔隙无扩张; 大鼠胆总管结扎14 d后, BDL大鼠的肾脏中肾小球周围血管扩张充血, 局部肾小球轻微萎缩呈现分叶状; 肾小管局部上皮细胞水肿成颗粒状, 部分上皮细胞脱落、消失(图1D); 小管上皮细胞大量脱落消失, 小管腔隙扩张, 内含大量粉染无结构物质(图1C)。

2.3 肝脏功能结果 与CON组相比, BDL组血清检测值AST($P<0.05$)、ALT($P<0.01$)、TBIL($P<0.01$)、DBIL($P<0.01$)、TBA($P<0.01$)均有显著升高, 且差异有统计学意义(表1)。

2.4 肾脏功能结果 与CON组相比, BDL组血清检测值BUN有所升高, 但结果没有统计学差异($P>0.05$); Cre、UA均显著升高且有统计学意义($P<0.01$)。

2.5 尿液干化学法检测分析结果 CON组胆红素、尿胆原、蛋白质均为阴性, 白细胞个数为零, 尿液颜色为淡黄色。BDL组胆红素+4±1、尿胆原+1、蛋白质+1, 白细胞50±25, 尿液颜色为深褐色、深黄色。两组尿液干化学法分析结果差异显著。

2.6 各组大鼠FXR和TGR5蛋白表达水平 取五次重复实

表 1 两组血清生化肝功能检测结果比较 (mean \pm SD, U/L)

| 分组 | ALT (U/L) | AST (U/L) | TBIL (μ mol/L) | DBIL (μ mol/L) | TBA (μ mol/L) |
|-----|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| CON | 43.20 \pm 14.60 | 158.00 \pm 36.67 | < 1 | < 0.8 | 32.96 \pm 9.60 |
| BDL | 299.80 \pm 105.08 ^b | 1439.4 \pm 662.10 ^a | 101.28 \pm 11.34 ^b | 91.64 \pm 11.03 ^b | 175.78 \pm 25.43 ^b |

^a P <0.05, ^b P <0.01, 与CON组比较. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; TBA:总胆汁酸.

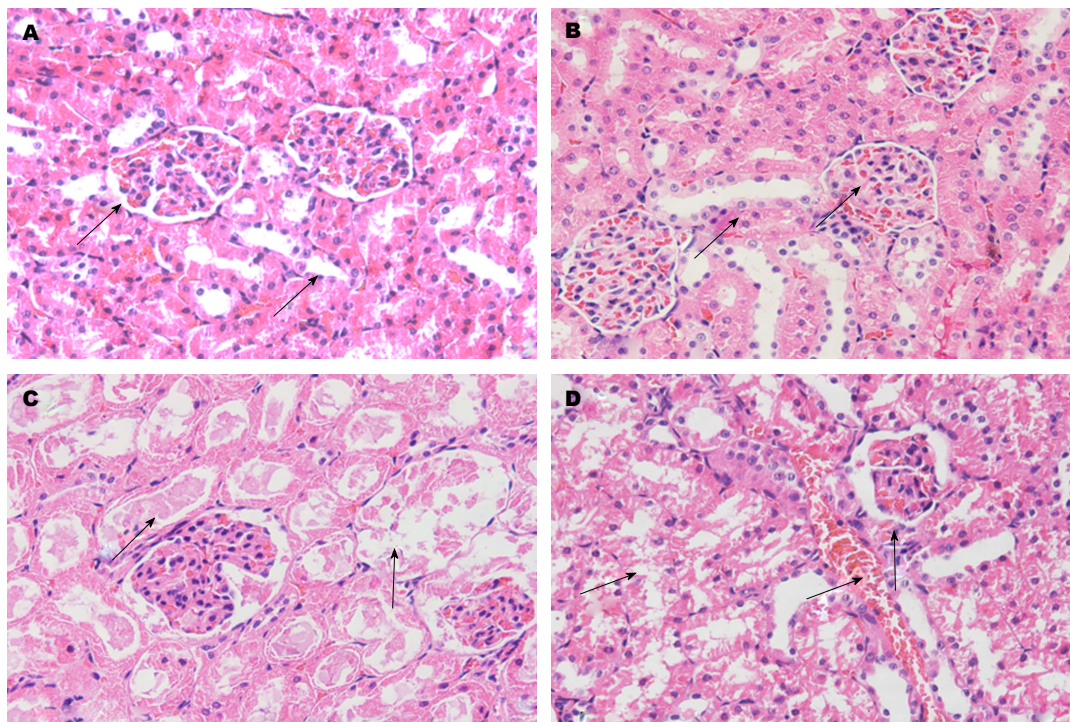


图 1 CON(对照组)和BDL(胆总管结扎组)大鼠肾脏组织HE染色. A和B: CON组, 肾小球形态饱满、肾小管上皮细胞无水腫脱落、小管腔隙无扩张(箭头所示); C: BDL组, 肾小管上皮细胞大量脱落消失、小管腔隙扩张、内含大量粉染无结构物质(箭头所示); D: BDL组, 肾小球周围血管扩张充血、局部肾小球轻微萎缩呈现分叶状, 肾小管局部上皮细胞水肿成颗粒状、部分上皮细胞脱落、消失(箭头所示).

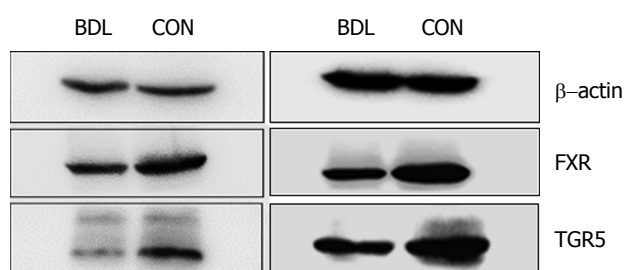


图 2 FXR、TGR5在CON(对照组)、BDL(胆总管结扎组)两组大鼠肾脏中蛋白表达水平的差异(P <0.05).

验的结果, 目的蛋白的相对表达量为目的蛋白灰度值比内参蛋白灰度值. BDL组大鼠FXR、TGR5在肾脏中的表达量均少于CON组, 差异均具有统计学意义(图2-3, P <0.05).

2.7 各组大鼠FXR和TGR5 mRNA表达水平 每个基因做三个副孔, 实验重复三次, 模型组FXR、TGR5mRNA表达水平均比对照组的降低, 且差异有统

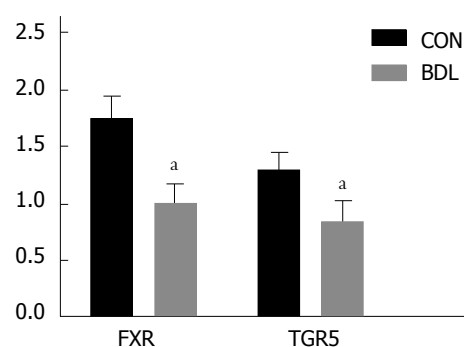


图 3 FXR、TGR5在CON(对照组)、BDL(胆总管结扎组)两组大鼠肾脏中蛋白表达水平的差异. ^a P <0.05, 与CON组比较.

计学意义(图4, P <0.05).

3 讨论

胆汁酸是胆固醇的最终代谢物. 胆汁酸可以帮助消化, 调节胆固醇, 脂质和葡萄糖代谢, 并可作为信号分子, 调

表 2 两组血清肾功生化检测结果比较 (mean ± SD, U/L)

| 分组 | BUN (μmol/L) | Cre (μmol/L) | UA (μmol/L) |
|-----|--------------|----------------------------|-----------------------------|
| CON | 7.54 ± 0.63 | 38.40 ± 2.88 | 100.80 ± 25.01 |
| BDL | 9.26 ± 2.32 | 61.60 ± 14.55 ^b | 174.00 ± 28.32 ^b |

^b*P* < 0.01, 与CON组比较. Urea: 尿素; Cre: 肌酐; UA: 尿酸; CON: 对照组; BDL: 胆总管结扎组.

表 3 两组尿液干化学检测结果比较

| 分组 | 胆红素 | 尿胆原 | 蛋白质 | 白细胞 | 颜色 |
|-----|--------|-----|-----|---------|-------|
| CON | — | — | — | 0 | 淡黄色 |
| BDL | +4 ± 1 | +1 | +1 | 50 ± 25 | 深褐、深黄 |

CON: 对照组; BDL: 胆总管结扎组.

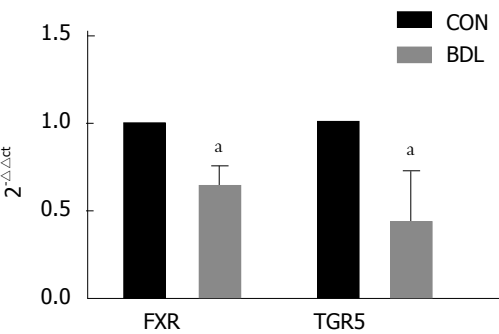


图 4 FXR、TGR5在CON(对照组)和BDL(胆总管结扎组)两组大鼠肾脏中mRNA表达水平的差异. ^a*P* < 0.05, 与CON组比较.

节炎症反应等.

研究发现^[8]内源性胆汁酸结合并激活FXR, 其在调节胆汁酸代谢中具有关键的作用. FXR除了在肝、肠、肾上腺中高度表达外, 在肾脏中也有很高的表达. 疏水性胆汁酸鹅脱氧胆酸及其结合形式是FXR最有效的内源性激动剂, FXR的激活在维持肠肝系统中的葡萄糖、脂质和胆汁酸稳态中都起到了重要作用.

TGR5是一种新型胆汁酸膜受体, 由330个氨基酸组成的膜型G蛋白偶联受体, 在胆汁酸的调节中起关键作用. 它在各种人体器官中广泛表达, 脾脏和胎盘中最高, 其次是肾、肺、肝、胃、小肠、脂肪组织和骨髓. TGR5也在其他组织如乳腺、子宫组织和骨骼肌也有表达^[9,10]. TGR5不仅调节代谢性疾病、能量稳态, 也参与炎症相关疾病, 包括肿瘤发生和生长的调控. 关于TGR5在肾脏相关疾病中所起作用的报道还很少见^[11], 但最近研究表明, TGR5能够通过诱导线粒体增殖和抵抗氧化应激和脂质积累来抑制肾脏疾病^[10].

OJ病因包括胆道系统结石、肿瘤或壶腹部炎症和肿瘤等引起的胆汁流出受阻. 梗阻性黄疸时体内网状内皮系统功能障碍, 除了直接引起肝脏功能损伤, 还引

起心血管系统、肾脏系统和呼吸系统功能损伤甚至衰竭, 严重者危及生命. 急性肾功能衰竭是OJ常见的相关并发症. 自1910年以来OJ与肾功能衰竭之间的关联就已经得到认可, 当时Clairmont报道了5例OJ患者术后因发生急性肾功能衰竭而死亡^[12]. OJ时大量胆汁淤积, 胆汁酸排泄受阻, 肾脏排泄成为胆汁酸消除的主要途径^[13], 因此OJ除了与肝脏紧密相关外也与肾脏密切相关. 此外有研究发现TGR5是肾癌细胞增殖和迁移的抑制因子^[11].

由OJ所引起的肾损伤的病理机制很复杂, 大致可分为以下几种: 内毒素、氧化应激的损伤作用, Bcl-2、Bax介导的细胞凋亡作用, 肿瘤坏死因子α、NO等细胞因子的作用, 血清白蛋白的下降阻碍了肾脏的自身修复作用; 除此之外, 还可能与细胞自噬作用相对不足以致细胞凋亡增加及氧化应激水平的升高等因素有关^[14]. 有文章显示TGR5高表达于肝窦内皮细胞表面, 其通过环磷酸腺苷途径抑制黏附分子、核转录因子-κB的表达保护内皮细胞受到氧化应激的损伤^[15]. 到目前为止, 国内外尚没有关于OJ时肾脏胆汁酸受体表达同肾脏损伤相关性的报道. 本研究则是通过检测胆汁酸核受体FXR以及胆汁酸膜受体TGR5在OJ大鼠模型肾脏组织中表达的变化, 探讨FXR、TGR5与梗阻性黄疸大鼠肾脏损伤的相关性.

Wang等^[16]人研究证明了FXR和TGR5在肾脏中活化的有益作用, 推测FXR和TGR5可能会是很有效的治疗靶点. FXR和TGR5激动剂可能在预防和/或逆转年龄相关的肾功能衰退中发挥重要作用. 有研究结果表明靶向TGR5具有治疗肾脏炎症甚至肾癌的治疗潜力. 活化的TGR5抑制NF-κB和STAT3信号通路, 揭示TGR5配体在肾脏中具有抗炎和抗癌作用^[11]. FXR在肝及其以外的组织激活, 如肝脏, 肾脏和脂肪组织, 在代谢疾病中发挥

作用^[17].

笔者研究显示:胆总管结扎14 d后,梗阻性黄疸大鼠模型会导致肝脏、肾脏损伤,胆红素会从肾脏排出. FXR和TGR5在梗阻性黄疸大鼠模型肾脏中的蛋白及基因水平表达量均减少(图1-2),与CON组相比, BDL组大鼠肾脏HE染色显示肾脏出现损伤, 肝功生化(表1)、肾功生化(表2)也显示肝肾脏器受到损伤, 但与CON组相比, BDL组血清检测值BUN有所升高, 但结果没有统计学差异($P>0.05$); Cre、UA均显著升高且有统计学意义($P<0.01$). 肾脏的损伤可能是与FXR和TGR5的表达减少有关. 一项研究^[18]表明FXR在糖尿病肾病中发挥重要作用, 糖尿病病人肾脏中的FXR表达降低. 糖尿病小鼠模型FXR敲除后加速其肾脏损伤. 相反, 使用FXR激动剂INT-747的小鼠能够通过减少蛋白尿, 肾小管间质纤维化和肾小球硬化并且调节肾脏脂质代谢从而改善肾脏损伤. 另外, FXR的激活可以通过抗纤维化, 抗炎和抗细胞凋亡作用预防肾脏损伤. FXR和TGR5激动剂在预防肾脏疾病, 动脉粥样硬化和血管钙化的进展中发挥重要作用. 该研究还发现除了激活FXR能减轻肾损伤之外, 通过INT-777激活TGR5也有减少肾脏中的蛋白尿, 足细胞损伤, 肾小球膜扩张, 纤维化和CD68巨噬细胞浸润的作用, 从而减轻肾损伤. 本文的研究与上述结果相吻合. 另一项研究^[7]显示, 分别通过qRT-PCR和Western blot在经过高糖处理24 h后的大鼠肾小球系膜细胞中检测TGR5的mRNA水平和TGR5的蛋白表达, 其表达量均降低. 免疫染色显示TGR5在2型糖尿病肾病模型小鼠中的蛋白及mRNA表达显著低于C57小鼠. 该研究还显示 TGR5可以抑制NF- κ B信号, 影响TGF- β 1表达, 抑制糖尿病肾病的发展. 因此, 可以看出TGR5对糖尿病肾病具有保护作用, 且在糖尿病肾病时其蛋白表达量降低, 笔者研究与其有相似之处.

总之, OJ时会出现肾脏组织病理学及功能损伤伴随胆汁酸核受体FXR及膜受体TGR5蛋白及基因水平表达量的降低. FXR、TGR5表达的变化可能同肾脏损伤相关, 但OJ引起肾脏损伤机制复杂, 目前未有明确文章支持FXR、TGR5对OJ肾损伤的保护作用及其作用机制, 因此在未来的实验中我们将对其具体的分子机制进行更深入的研究.

文章亮点

实验背景

梗阻性黄疸(obstruction jaundice, OJ)是一种由于胆管堵塞引起的胆汁流受阻而导致血清胆红素水平升高的疾病, 该疾病会影响身体的多种器官损伤. 胆汁酸受体

TGR5、FXR在胆汁酸代谢过程中起到了重要作用. 通过胆汁酸受体TGR5、FXR表达的变化探讨治疗梗阻性黄疸的新思路.

实验动机

胆汁酸受体FXR、TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏的表达变化与肾损伤的关系, 可通过进一步机制研究提供治疗梗阻性黄疸肾损伤的新思路.

实验目标

观察探讨胆汁酸受体FXR、TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏的表达变化与肾损伤的关系, 未来可对进一步研究梗阻性黄疸肾损伤与胆汁酸受体之间的相关性提供依据, 为治疗梗阻性黄疸造成的脏器损伤提供新的方向.

实验方法

通过Western blot蛋白质免疫印迹法、qRT-PCR相对定量反转录聚合酶连锁反应检测胆汁酸受体FXR、TGR5蛋白及mRNA水平, HE染色观察肾脏病理变化, 血清及尿液分析证明大鼠梗阻性黄疸模型成功; 数据采用SPSS statistics V 21.0统计学软件对结果进行统计学分析.

实验结果

BDL组大鼠FXR、TGR5在肾脏中的蛋白表达水平均少于CON组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); BDL组FXR、TGR5基因表达水平均比对照组的降低, 且差异有统计学意义($P<0.05$). 本研究为胆汁酸受体在梗阻性黄疸肾损伤中的作用做了初步研究, 为以后进一步的作用机制以及临床治疗提供了新的思路方向.

实验结论

本文发现与CON组相比BDL组FXR、TGR5蛋白及基因表达水平均下降, FXR和TGR5的表达减少可能与梗阻性黄疸引起肾脏损伤有关, 因此提高FXR和TGR5在肾脏的表达可能会减轻肾损伤, 可以作为新的研究方向, 更深入探讨其机制, 以期临床治疗梗阻性黄疸及其并发症提供新的思路.

展望前景

本研究实验方法有进一步完善的空间, 在今后的实验当中增加实验大鼠样本量, 减少误差, 提高数据准确性. 未来研究将从梗阻性黄疸肾损伤的机制入手, 探讨加入药物干预之后, 多组之间FXR、TGR5在肾脏的表达变化及比较情况, 实验方法上除了Western blot蛋白质免疫印迹法、qRT-PCR相对定量反转录聚合酶连锁反应等方法外, 也会加入免疫组织化学检测蛋白表达情况.

4 参考文献

- Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, Wang C. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD005444 [PMID: 22972086 DOI: 10.1002/.CD005444.pub3]
- Lieu T, Jayaweera G, Bunnett NW. GPBA: a GPCR for bile acids and an emerging therapeutic target for disorders of digestion and sensation. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 1156-1166 [PMID: 24111923 DOI: 10.1111/bph.12426]
- Zhang Y, Kast-Woelbern HR, Edwards PA. Natural structural variants of the nuclear receptor farnesoid X receptor affect transcriptional activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 104-110 [PMID: 12393883 DOI: 10.1074/jbc.M209505200]
- Zhang XY, Wang B, Guan YF. Nuclear Receptor Regulation of Aquaporin-2 in the Kidney. *Int J Mol Sci* 2016; 17: E1105 [PMID: 27409611 DOI: 10.3390/ijms17071105]
- Jonker JW, Liddle C, Downes M. FXR and PXR: potential therapeutic targets in cholestasis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 130: 147-158 [PMID: 21801835 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2011.06.012]
- Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, Harada M, Yoshida H, Miwa M, Fukusumi S, Habata Y, Itoh T, Shintani Y, Hinuma S, Fujisawa Y, Fujino M. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 9435-9440 [PMID: 12524422 DOI: 10.1074/jbc.M209706200]
- Xiong F, Li X, Yang Z, Wang Y, Gong W, Huang J, Chen C, Liu P, Huang H. TGR5 suppresses high glucose-induced upregulation of fibronectin and transforming growth factor- β 1 in rat glomerular mesangial cells by inhibiting RhoA/ROCK signaling. *Endocrine* 2016; 54: 657-670 [PMID: 27470217 DOI: 10.1007/s12020-016-1032-4]
- Levi M. Nuclear receptors in renal disease. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 1061-1067 [PMID: 21511032 DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.04.003]
- Yang Z, Li J, Xiong F, Huang J, Chen C, Liu P, Huang H. Berberine attenuates high glucose-induced fibrosis by activating the G protein-coupled bile acid receptor TGR5 and repressing the S1P2/MAPK signaling pathway in glomerular mesangial cells. *Exp Cell Res* 2016; 346: 241-247 [PMID: 27292312 DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.06.005]
- Yang Z, Xiong F, Wang Y, Gong W, Huang J, Chen C, Liu P, Huang H. TGR5 activation suppressed S1P/S1P2 signaling and resisted high glucose-induced fibrosis in glomerular mesangial cells. *Pharmacol Res* 2016; 111: 226-236 [PMID: 27317945 DOI: 10.1016/j.phrs.2016.05.035]
- Su J, Zhang Q, Qi H, Wu L, Li Y, Yu D, Huang W, Chen WD, Wang YD. The G-protein-coupled bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) protects against renal inflammation and renal cancer cell proliferation and migration through antagonizing NF- κ B and STAT3 signaling pathways. *Oncotarget* 2017; 8: 54378-54387 [PMID: 28903349 DOI: 10.18632/oncotarget.17533]
- Naranjo A, Cruz A, López P, Chicano M, Martín-Malo A, Sitges-Serra A, Muntané J, Padillo J. Renal function after dopamine and fluid administration in patients with malignant obstructive jaundice. A prospective randomized study. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 161-167 [PMID: 21725513]
- Wang L, Hartmann P, Haimerl M, Bathena SP, Sjöwall C, Almer S, Alnouti Y, Hofmann AF, Schnabl B. Nod2 deficiency protects mice from cholestatic liver disease by increasing renal excretion of bile acids. *J Hepatol* 2014; 60: 1259-1267 [PMID: 24560660 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.012]
- 范迪欢, 邬善敏. 梗阻性黄疸肾脏损伤机制的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2017; 12: 1432-1435 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.12.027]
- 谭用, 张桂信, 毕伟. G蛋白偶联受体5在梗阻性黄疸中的作用及分子机制研究进展. 中华消化外科杂志 2017; 16: 437-442 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673.9752.2017.04.023]
- Wang XX, Luo Y, Wang D, Adorini L, Pruzanski M, Dobrinskikh E, Levi M. A dual agonist of farnesoid X receptor (FXR) and the G protein-coupled receptor TGR5, INT-767, reverses age-related kidney disease in mice. *J Biol Chem* 2017; 292: 12018-12024 [PMID: 28596381 DOI: 10.1074/jbc.C117.794982]
- Halilbasic E, Fuchs C, Traussnigg S, Trauner M. Farnesoid X Receptor Agonists and Other Bile Acid Signaling Strategies for Treatment of Liver Disease. *Dig Dis* 2016; 34: 580-588 [PMID: 27332721 DOI: 10.1159/000445268]
- Levi M. Role of Bile Acid-Regulated Nuclear Receptor FXR and G Protein-Coupled Receptor TGR5 in Regulation of Cardiorenal Syndrome (Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease). *Hypertension* 2016; 67: 1080-1084 [PMID: 27045028 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06417]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

奥曲肽联合奥美拉唑对急性胰腺炎患者胃肠激素及肠道黏膜屏障功能的影响

马志兰, 姚杰, 高润民

马志兰, 姚杰, 高润民, 固原市人民医院消化内科 宁夏回族自治区固原市 756000

马志兰, 主治医师, 主要从事消化内科疾病的诊治及消化内镜的操作。

作者贡献分布: 马志兰与姚杰二人对此文所作贡献均等; 本课题由马志兰、姚杰及高润民共同完成共同设计、操作完成; 数据分析由姚杰与高润民完成; 论文撰写由马志兰与姚杰完成。

通讯作者: 马志兰, 主治医师, 756000, 宁夏回族自治区固原市经济开发区九龙路, 固原市人民医院消化内科. 41783508@qq.com

收稿日期: 2018-05-03

修回日期: 2018-05-18

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-07-18

Impact of octreotide combined with omeprazole on gastrointestinal hormones and intestinal mucosal barrier function in patients with acute pancreatitis

Zhi-Lan Ma, Jie Yao, Run-Min Gao

Zhi-Lan Ma, Jie Yao, Run-Min Gao, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guyuan, Guyuan 75600, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Zhi-Lan Ma, Attending Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guyuan, Kowloon Road, Guyuan Economic Development Zone, Guyuan 75600, Ningxia Hui Autonomous Region, China. 41783508@qq.com

Received: 2018-05-03

Revised: 2018-05-18

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-07-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of octreotide combined with

omeprazole on gastrointestinal hormones and intestinal mucosal barrier function in patients with acute pancreatitis (AP).

METHODS

One hundred and twenty-four patients with AP treated from July 2016 to June 2017 at People's Hospital of Guyuan were divided into an observation group and a control group. The control group was given omeprazole alone, and the observation group was given octreotide combined with omeprazole. Two weeks after treatment, the clinical efficacy, clinical symptoms, gastrointestinal hormones, intestinal mucosal barrier function, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

The effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group [90.32% (59/62) vs 80.65% (50/62), $\chi^2 = 6.143$, $P < 0.05$]. Time to disappearance of fever, abdominal pain, nausea and vomiting, abdominal distension, abdominal tenderness, and other clinical symptoms and signs was significantly shorter in the observation group than in the control group (2.12 d \pm 0.55 d vs 4.56 d \pm 0.72 d, 1.75 d \pm 0.42 d vs 4.34 d \pm 0.70 d, 2.23 d \pm 0.56 d vs 4.65 d \pm 0.74 d, 2.54 d \pm 0.60 d vs 4.12 d \pm 0.76 d, 2.12 d \pm 0.53 d vs 4.24 d \pm 0.75 d; $t = 21.205, 24.982, 20.533, 20.185, 18.177$, $P < 0.01$). Serum MTL was significantly higher and serum GAS and VIP were significantly lower in the observation group than in the control group (318.36 pg/mL \pm 30.24 pg/mL vs 256.45 pg/mL \pm 34.23 pg/mL, 14.12 μ mol/L \pm 16.25 μ mol/L vs 130.24 μ mol/L \pm 16.45 μ mol/L, 58.12 pg/mL \pm 7.25 pg/mL vs 64.36 pg/mL \pm 8.12 pg/mL; $t = 10.673, 5.489, 4.514$, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). Serum ET, DLA, DAO, and AMY were significantly lower in the observation group than in the control group (53.12 ng/L \pm 7.25 ng/L

vs 64.20 ng/L \pm 7.36 ng/L, 4.45 μ g/L \pm 0.78 μ g/L vs 6.42 μ g/L \pm 0.86 μ g/L, 6.47 U/L \pm 1.12 U/L vs 9.10 U/L \pm 1.26 U/L, 124.36 U/L \pm 24.35 U/L vs 160.21 U/L \pm 26.54 U/L; $t = 8.445, 13.360, 12.284, 7.818, P < 0.05$ or $P < 0.01$). The rate of adverse reactions was significantly lower in the observation group than in the control group [8.06% (5/62) vs 24.19% (15/62), $\chi^2 = 5.962, P < 0.05$].

CONCLUSION

Octreotide combined with omeprazole can improve clinical symptoms and clinical curative effect and reduce adverse reactions in patients with AP, which may be related to regulating gastrointestinal hormones and improving intestinal mucosal barrier function.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Octreotide; Omeprazole; Gastrointestinal hormone; Intestinal mucosal barrier function

Ma ZL, Yao J, Gao RM. Impact of octreotide combined with omeprazole on gastrointestinal hormones and intestinal mucosal barrier function in patients with acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1241-1246 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1241.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1241>

摘要

目的

探讨奥曲肽联合奥美拉唑对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者胃肠激素及肠道黏膜屏障功能的影响。

方法

选择2016-07/2017-06宁夏回族自治区固原市人民医院收治的AP患者124例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各62例。在常规治疗基础上, 对照组同时给予奥美拉唑钠治疗, 观察组同时给予奥曲肽奥美拉唑治疗。治疗2周后, 比较两组患者临床疗效、临床症状、胃肠激素、肠道黏膜屏障功能、不良反应等指标。

结果

观察组有效率90.32%(59/62)明显高于对照组80.65%(50/62)($\chi^2 = 6.143, P < 0.05$); 发热、腹痛、恶心呕吐、腹胀、腹部压痛等临床症状及体征消失时间均明显短于对照组(2.12 d \pm 0.55 d vs 4.56 d \pm 0.72 d, 1.75 d \pm 0.42 d vs 4.34 d \pm 0.70 d, 2.23 d \pm 0.56 d vs 4.65 d \pm 0.74 d, 2.54 d \pm 0.60 d vs 4.12 d \pm 0.76 d, 2.12 d \pm 0.53 d vs 4.24 d \pm 0.75 d) ($t = 21.205, 24.982, 20.533, 20.185, 18.177, P < 0.01$); 血清胃动素含量明显高于对照组, 胃泌素、血管活性肽含量明显低于对照组[(318.36 pg/mL \pm 30.24 pg/mL vs 256.45 pg/mL \pm

34.23 pg/mL), (14.12 μ mol/L \pm 16.25 μ mol/L vs 130.24 μ mol/L \pm 16.45 μ mol/L), (58.12 pg/mL \pm 7.25 pg/mL vs 64.36 pg/mL \pm 8.12 pg/mL)]($t = 10.673, 5.489, 4.514, P < 0.05, P < 0.01$); 血清内毒素、D-乳酸二胺氧化酶、淀粉酶等含量明显低于对照组[(53.12 ng/L \pm 7.25 ng/L vs 64.20 ng/L \pm 7.36 ng/L), (4.45 μ g/L \pm 0.78 μ g/L vs 6.42 μ g/L \pm 0.86 μ g/L), (6.47 U/L \pm 1.12 U/L vs 9.10 U/L \pm 1.26 U/L), (124.36 U/L \pm 24.35 U/L vs 160.21 U/L \pm 26.54 U/L)]($t = 8.445, 13.360, 12.284, 7.818, P < 0.05, P < 0.01$); 不良反应8.06%(5/62)明显低于对照组24.19%(15/62)($\chi^2 = 5.962, P < 0.05$)。

结论

奥曲肽联合奥美拉唑有助于改善AP患者临床症状, 提高临床疗效, 减少不良反应发生, 可能与调节胃肠激素、改善肠道黏膜屏障功能等因素有关。

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

关键词: 急性胰腺炎; 奥曲肽; 奥美拉唑; 胃肠激素; 肠道黏膜屏障功能

核心提要: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症, 多因胰酶过度激活造成胰腺组织自身消化引起胰腺局部组织炎症反应, 如不及时治疗, 可致感染、休克甚至死亡。奥美拉唑可特异性抑制胃酸分泌, 缓解炎症症状, 但多用于轻型AP治疗。奥曲肽为一种人工合成生长抑素类似物, 能有效抑制胰腺消化酶、胰液分泌, 阻断炎症反应病理基础, 促进胰腺组织细胞修复。两者联合应用效果值得肯定, 但具体作用机制尚不十分清楚。本文以胃肠激素、肠道黏膜屏障功能为切入点, 分析奥曲肽联合奥美拉唑治疗AP临床疗效及可能作用机制。

马志兰, 姚杰, 高润民. 奥曲肽联合奥美拉唑对急性胰腺炎患者胃肠激素及肠道黏膜屏障功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(20): 1241-1246 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1241.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1241>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是因多种病因所致胰腺局部组织炎症反应, 发病急促, 进展迅速, 如不及时治疗, 可致感染、休克甚至死亡^[1]。奥美拉唑为一种质子泵抑制剂, 能持久抑制胃酸分泌、缓解炎症症状, 常被用于治疗AP一线用药^[2]。奥曲肽为人工合成八肽环状化合物, 能有效抑制参与AP发生发展的炎症介质与细胞因子的释放, 修复胰腺细胞, 保护肠黏膜完整性^[3]。两者联合治疗效果值得肯定, 但具体作用机制尚不十分清楚。相关研究表明, AP主要病理基础为炎症因子过度激活破坏肠道黏膜屏障功能, 导致血管通透性增加,

表 1 两组急性胰腺炎患者临床症状改善时间比较 [$n = 62$, (mean \pm SD, d)]

| 分组 | 发热 | 恶心呕吐 | 腹痛 | 腹胀 | 腹部压痛 |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 观察组 | 2.12 \pm 0.55 | 1.75 \pm 0.42 | 2.23 \pm 0.56 | 2.54 \pm 0.60 | 2.12 \pm 0.53 |
| 对照组 | 4.56 \pm 0.72 | 4.34 \pm 0.70 | 4.65 \pm 0.74 | 4.12 \pm 0.76 | 4.24 \pm 0.75 |
| t | 21.205 | 24.982 | 20.533 | 20.185 | 18.177 |
| P | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

致使胃肠功能紊乱^[4]. 本文以胃肠激素、肠道黏膜屏障功能为切入点, 分析奥曲肽联合奥美拉唑治疗AP临床疗效及可能作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-07/2017-06收治的宁夏回族自治区固原市人民医院AP患者124例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各62例. 观察组: 男44例, 女18例; 年龄25-70岁, 平均年龄42.36岁 \pm 5.24岁; 病程3-23 h, 平均病程10.21 h \pm 1.32 h; 发病原因: 胆道感染26例, 饮酒/暴饮暴食20例, 高脂血症6例; 参照2012亚特兰大严重程度分类标准^[5]: 轻型46例, 重型16例. 对照组: 男45例, 女17例; 年龄26-70岁, 平均年龄42.42岁 \pm 5.36岁; 病程4-23 h, 平均病程10.18 h \pm 1.24 h; 发病原因: 胆道感染25例, 饮酒/暴饮暴食20例, 高脂血症7例; 严重程度: 轻型48例, 重型14例. 两组患者性别等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$).

奥美拉唑钠注射剂: 江苏奥赛康药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字H20059053, 规格40 mg; 奥曲肽: 江苏奥赛康药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字H20040639, 规格0.1 g.

纳入标准: (1)均符合《中国AP诊治指南(2013上海)》^[6]诊断标准; (2)发病时间 <24 h; (3)经医院伦理委员会批准, 所有患者或家属均签署知情同意书. 排除标准: (1)妊娠及哺乳期妇女; (2)严重代谢性疾病者; (3)严重慢性脏器功能障碍者; (4)对治疗药物过敏者.

1.2 方法 所有患者入院后均给予禁食、肠外营养支持、抗感染、纠正酸碱电解质平衡等常规治疗. 对照组同时给予奥美拉唑钠注射剂静脉滴注, 40 mg加入100 mL生理盐水, 2次/d. 观察组同时给予奥曲肽奥美拉唑治疗. 奥美拉唑同对照组, 奥曲肽0.4 mg加入50 mL生理盐水, 泵注速度25-50 μ g/h, 1次/d. 两组均连续治疗2周.

1.3 观察指标 (1)临床疗效: 参照《中国AP诊治指南(2013上海)》^[6]拟定疗效判断标准. 显效: 治疗3 d, 临床症状与体征消失, 相关实验室指标恢复正常; 有效: 治疗4-7 d, 临床症状与体征消失, 相关实验室指标恢复正常; 无效: 治疗1 wk后, 临床症状与体征无明显改善甚至

加重, 相关实验室指标未恢复正常; (2)临床症状改善时间: 包括发热、腹痛、恶心呕吐、腹胀、腹部压痛等消失时间; (3)胃肠激素: 治疗前, 治疗2周, 采集患者受伤静脉血4 mL, 3000 r/min离心10 min取血清, 采用日立7600型全自动生化分析仪检测血清胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)、血管活性肽(vasoactive intestine peptide, VIP)含量. 检测方法: 酶联免疫吸附法, 试剂均购自北京晶美生物工程有限公司; (4)肠道黏膜屏障功能: 同上取血清, 采用日立7600全自动生化分析仪检测血清内毒素(Endotoxin, ET)、D-乳酸(D- lactic acid, DLA)、二胺氧化酶(Diamine oxidase, DAO)、淀粉酶(Amylase, AMY)含量. 检测方法: ET采用萤试剂酶反应显色法, DLA采用酶学分光光度法, DAO采用双抗体夹心法, AMY采用EPS-G7底物法; (5)不良反应: 统计分析两组治疗期间胰腺假性囊肿、急性窘迫综合征、急性心力衰竭、消化道出血等不良反应发生率.

统计学方法 采用SPSS 21.0 软件进行统计学分析, 计量资料用(mean \pm SD)表示, 采用 t 检验, 计数资料用频数或率表示, 采用 χ^2 或秩和检验, $P<0.05$, 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效 观察组显效32例, 有效27例, 无效3例; 对照组显效27例, 有效23例, 无效12例. 观察组有效率90.32%(59/62)明显高于对照组80.65%(50/62)($\chi^2 = 6.143$, $P<0.05$).

2.2 临床症状改善时间 观察组发热、腹痛、恶心呕吐、腹胀、腹部压痛等临床症状及体征消失时间均明显短于对照组($t = 21.205, 24.982, 20.533, 20.185, 18.177$, $P<0.01$)(表1).

2.3 胃肠激素 治疗前, 两组患者血清MTL、GAS、VIP含量比较, 差异无统计学意义($t = 0.228, 0.268, 0.247$, $P>0.05$); 治疗2 wk, 两组患者血清MTL含量明显高于同组治疗前, GAS、VIP含量明显低于同组治疗前($t = 32.705, 16.351, 14.837, 17.779, 12.296, 10.199$, $P<0.01$), 观察组患者血清MTL含量明显高于对照组, GAS、VIP含量明显低于对照组($t = 10.673, 5.489, 4.514$, $P<0.05$,

表 2 两组急性胰腺炎患者治疗前后胃肠激素指标比较 ($n = 62$, (mean \pm SD))

| 分组 | 时间 | MTL (pg/mL) | GAS (μ mol/L) | VIP (pg/mL) |
|-----|--------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 162.25 \pm 22.32 | 168.36 \pm 20.45 | 80.25 \pm 9.24 |
| | 治疗2 wk | 318.36 \pm 30.24 ^{bd} | 114.12 \pm 16.25 ^{bd} | 58.12 \pm 7.25 ^{bc} |
| 对照组 | 治疗前 | 163.18 \pm 23.12 | 167.45 \pm 17.24 | 79.85 \pm 8.78 |
| | 治疗2 wk | 256.45 \pm 34.23 ^f | 130.24 \pm 16.45 ^f | 64.36 \pm 8.12 ^f |

两组治疗前比较, $t = 0.228, 0.268, 0.247$; ^b $P < 0.01$, 观察组治疗前、治疗2 wk比较, $t = 32.705, 16.351, 14.837$; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$, 两组治疗2 wk比较, $t = 10.673, 5.489, 4.514$; ^f $P < 0.01$, 对照组治疗前、治疗2 wk比较, $t = 17.779, 12.296, 10.199$. MTL: 血清胃动素; GAS: 胃泌素; VIP: 血管活性肽.

表 3 两组急性胰腺炎患者治疗前后肠道黏膜屏障功能比较 ($n = 62$, (mean \pm SD))

| 分组 | 时间 | ET (ng/L) | DLA (μ g/L) | DAO (U/L) | AMY (U/L) |
|-----|--------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 92.15 \pm 12.24 | 11.24 \pm 1.45 | 18.12 \pm 2.45 | 620.25 \pm 72.12 |
| | 治疗2 wk | 53.12 \pm 7.25 ^{ac} | 4.45 \pm 0.78 ^{bd} | 6.47 \pm 1.12 ^{bd} | 124.36 \pm 24.35 ^{bc} |
| 对照组 | 治疗前 | 91.74 \pm 13.12 | 12.10 \pm 1.34 | 17.65 \pm 3.20 | 618.45 \pm 74.21 |
| | 治疗2 wk | 64.20 \pm 7.36 ^a | 6.42 \pm 0.86 ^a | 9.10 \pm 1.26 ^a | 160.21 \pm 26.54 ^a |

两组治疗前比较, $t = 0.180, 0.558, 0.918, 0.137$; ^b $P < 0.01$, 观察组治疗前、治疗2 wk比较, $t = 14.415, 23.539, 19.324, 51.324$; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$, 两组治疗2 wk比较, $t = 8.445, 13.360, 12.284, 7.818$; ^f $P < 0.01$, 对照组治疗前、治疗2 wk比较, $t = 14.415, 23.539, 19.324, 45.791$. ET: 血清内毒素; DLA: D-乳酸; DAO: 二胺氧化酶; AMY: 淀粉酶.

表 4 两组急性胰腺炎不良反应比较 ($n = 62, n$ (%))

| 分组 | 胰腺假性囊肿 | 急性窘迫综合征 | 急性心力衰竭 | 消化道出血 | 合计 |
|----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| 观察组 | 2 (3.23) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (4.84) | 5 (8.06) |
| 对照组 | 3 (4.84) | 3 (4.84) | 4 (6.45) | 5 (8.06) | 15 (24.19) |
| χ^2 | | | | | 5.962 |
| P | | | | | 0.010 |

$P < 0.01$)(表2).

2.4 肠道黏膜屏障功能 治疗前, 两组患者血清ET、DLA、DAO、AMY等含量比较, 差异无统计学意义($t = 0.180, 0.558, 0.918, 0.137, P > 0.05$); 治疗两周, 两组患者血清ET、DLA、DAO、AMY等含量明显低于同组治疗前($t = 14.415, 23.539, 19.324, 51.324, 14.415, 23.539, 19.324, 45.791, P < 0.01$); 观察组患者血清ET、DLA、DAO、AMY等含量明显低于对照组($t = 8.445, 13.360, 12.284, 7.818, P < 0.05, P < 0.01$)(表3).

2.5 不良反应 观察组胰腺假性囊肿等并发症8.06% (5/62)明显低于对照组24.19%(15/62)($\chi^2 = 5.962, P < 0.05$)(表4).

3 讨论

AP是临床常见的一种急腹症, 多因胰酶过度激活造成胰腺组织自身消化, 从而诱发多种炎症因子与细胞因子级联反应, 临床主要表现为恶心呕吐、腹痛、腹胀、肠

麻痹, 常合并胃肠动力障碍, 表现为肠道黏膜保护功能低下, 黏膜通透性增加, 导致肠内菌群移位与过度增长, 进而诱发多脏器功能衰竭、脓毒血症, 是导致重症AP死亡的始动力^[7,8]. 如何抑制患者胰腺分泌、缓解炎症症状、改善胃肠动力障碍就成为临床医师关注的焦点^[9].

奥美拉唑是常用抑制胃酸分泌用药, 可特异性抑制基础胃酸以及应激状态所引的胃酸分泌, 能有效阻止胰腺高分泌状态, 且抑制效果呈剂量依赖性关系^[10]. 多用于轻型AP治疗. 奥曲肽为一种人工合成生长抑素类似物, 比天然生长抑素作用效果更强更持久. 进入人体后, 能有效抑制胰腺消化酶、胰液分泌, 阻断炎症反应病理基础, 促进胰腺组织细胞修复^[11]. 也有学者研究认为, 奥曲肽具有松弛Oddi括约肌、启动腺泡细胞自我机制、保护胃肠道的功能^[12,13]. 胃肠激素是由胃肠道黏膜细胞、胰腺内分泌细胞等分泌的一类小分子活性物质, 是反应胃肠功能状态的客观性指标^[14]. GAS可促进胃体收缩、增强胃肠道运动, MTL、VIP属抑

制型胃肠激素,可引起胃反射性松弛^[15,16]。相关研究表明,AP患者血清GAS、MTL、VIP均为异常表达状态,且与AP严重程度明显相关^[17]。张葆等^[18]研究认为,奥曲肽有助于刺激AP患者胃动素、胆囊素分泌,抑制胃泌素表达水平,本文通过比较两组血清MTL、GAS、VIP含量,所得结论也支持上述文献观点。

肠道黏膜屏障功能受损AP发生级联反应的关键之一,AP发生后,大量炎症因子进入肠道内,而且消化酶也会破坏肠黏膜细胞与肠道益生菌,损伤肠道黏膜屏障功能^[19]。ET、DLA、DAO、AMY是反应肠黏膜通透性的有效指标,ET多由肠道移位而来,与肠壁血管通透性明显相关^[20];DLA是细胞发酵的代谢产物,当肠道屏障功能受损时,DLA可大量入血^[21];DAO是一种具有高度活性的位于人肠黏膜上皮绒毛中细胞内酶,与肠道机械屏障完整性明显相关^[22];AMY是诊断早期AP有效指标,单一诊断灵敏度、特异度、准确度分别为74.2%、60.0%、73.6%^[23]。相关研究表明,ET、DLA、DAO、AMY可特异反应肠道黏膜屏障功能受损程度^[24,25]。奥美拉唑、奥曲肽均可能抑制胃酸分泌、炎症介质释放,保护肠道黏膜屏障功能,拮抗ET、DLA、DAO、AMY的攻击^[26,27]。本文研究中,术后2 wk时,观察组血清ET、DLA、DAO、AMY明显低于对照组,奥美拉唑可抑制胃黏膜壁细胞H⁺-K⁺-ATP酶活性,阻断胃酸生成路径,奥曲肽能抑制胃肠内生长抑素^[28,29],两者联合治疗可发挥协同作用。

本文研究结果表明,奥曲肽联合奥美拉唑有助于改善AP临床症状,提高治疗效果,减少不良反应发生,可能与调节胃肠激素、改善肠道黏膜屏障功能等因素有关。本文研究的局限性在于缺乏联合治疗对胃肠激素、肠道黏膜屏障功能影响可能作用机制的深入分析,也缺乏对不同严重程度患者胃肠激素、肠道黏膜屏障功能的比较研究,需要后续研究中去不断完善。

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种临床常见急腹症,多因胰酶过度激活造成胰腺组织自身消化引起胰腺局部组织炎症反应,常合并胃肠动力障碍。如何抑制患者胰腺分泌、缓解炎症症状、改善胃肠动力障碍是治疗的关键。奥美拉唑可特异性抑制基础胃酸以及应激状态所引的胃酸分泌,有效阻止胰腺高分泌状态。奥曲肽能有效抑制胰腺消化酶、胰液分泌,阻断炎症反应病理基础,促进胰腺组织细胞修复。两者联合治疗效果值得肯定,但具体作用机制尚不十分清楚。目前国内外学者

多从炎症因子、免疫功能、胃肠动力学展开研究,少有从胃肠激素、肠道黏膜屏障功能进行比较的文献报道。

实验动机

本文旨在从胃肠激素、肠道黏膜屏障功能着手,分析奥曲肽联合奥美拉唑治疗AP的临床疗效及可能作用机制。

实验目标

探讨奥曲肽联合奥美拉唑对AP患者胃肠激素及肠道黏膜屏障功能的影响,为奥曲肽联合奥美拉唑治疗AP患者提供参考。

实验方法

采用前瞻性研究的方法,将124例AP患者随机分为观察组和对照组各62例,在常规对症治疗的基础上,对照组给予奥美拉唑治疗,观察组给予奥曲肽联合奥美拉唑治疗,比较两组临床疗效、临床症状改善时间、胃肠激素、肠道黏膜屏障功能、不良反应等指标。

实验结果

本文研究目的已经达到:观察组有效率90.32%(59/62)明显高于对照组80.65%(50/62)($P<0.05$);发热、腹痛、恶心呕吐、腹胀、腹部压痛等临床症状及体征消失时间均明显短于对照组($P<0.01$);血清胃动素含量明显高于对照组,胃泌素、血管活性肽含量明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);血清内毒素、D-乳酸二胺氧化酶、淀粉酶等含量明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);不良反应8.06%(5/62)明显低于对照组24.19%(15/62)($P<0.05$)。

实验结论

奥曲肽联合奥美拉唑有助于改善AP患者临床症状,提高临床疗效,降低不良反应,可能与调节胃肠激素、改善肠道黏膜屏障功能等因素有关。

展望前景

本文研究对奥曲肽联合奥美拉唑治疗作用机制分析不足,缺乏对胃肠激素、肠道黏膜屏障功能的动态观察。未来将扩大样本,采用多组对照研究的方法,动态观察胃肠激素、肠道黏膜屏障功能治疗前后变化情况,分析临床疗效与胃肠激素、肠道黏膜屏障功能的相关性。

4 参考文献

- Ozer Cakir O, Esen H, Toker A, Ataseven H, Demir A, Polat H. Effects of diclofenac sodium and octreotide on treatment of caerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 17551-17564 [PMID: 26770346]
- 贾会文, 赵永刚, 张磊, 甘晓, 冯延冰, 刘向业. 生长抑素对老年胆源性急性胰腺炎患者C反应蛋白、内皮素-1及肿瘤坏死因子

- α的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 3686-3687 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.13.095]
- 3 曾俊, 李林青, 程洁, 王双, 陈欣, 姜政. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3119-3127 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i20.3119]
- 4 Smits MM, Muskiet MH, Tonneijck L, van Raalte DH. Comment on Thomsen et al. Incretin-Based Therapy and Risk of Acute Pancreatitis: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Diabetes Care* 2015;38:1089-1098. *Diabetes Care* 2015; 38: e106-e107 [PMID: 26106231 DOI: 10.2337/dc15-0367]
- 5 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 6 中华医学会消化病学学会胰腺疾病学组. 《中华胰腺病杂志》编辑委员会. 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). 中国实用内科杂志 2013; 33: 530 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.04.011]
- 7 高玉霞. 血液净化联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的临床疗效. 中国现代医药杂志 2017; 19: 32-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2017.06.010]
- 8 Gorsky VA, Agapov MA, Khoreva MV, Leonenko IV. The effect of lornoxicam on TLR2 and TLR4 messenger RNA expression and tumor necrosis factor-α, interleukin-6, and interleukin-8 secretion in patients with systemic complications of acute pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 824-830 [PMID: 25872171 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000344]
- 9 马晓, 唐承薇, 黄志寅, 张铭光, 刘芳, 王春晖, 王瑞, 童欢, 刘苓. 抑制胃酸分泌治疗重症急性胰腺炎的前瞻性随机对照研究. 四川大学学报(医学版) 2017; 48: 933-936
- 10 张艳冰, 丁佑铭, 陈祖兵, 秦琦, 程红琴. 头孢曲松治疗急性胰腺炎的临床效果及对患者血清炎症因子的影响. 现代生物医学进展 2017; 17: 2453-2455, 2516 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.13.013]
- 11 叶倩倩, 钟继红. 奥曲肽辅助治疗对急性胰腺炎患者血清CRP、淀粉酶水平影响研究. 中国生化药物杂志 2016; 1: 106-108
- 12 方跃君, 王建军, 胡丛岗, 洪强, 汪勇. 四黄通腑汤联合奥曲肽治疗急性胰腺炎的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4101-4105 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i125.4101]
- 13 马丽, 伏添, 王成立, 何明森, 王学莉. 奥曲肽联合持续性血液滤过治疗重症急性胰腺炎合并急性呼吸窘迫综合征患者的效果观察. 疑难病杂志 2018; 17: 46-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.01.012]
- 14 Juel J, Brock C, Olesen SS, Madzak A, Farmer AD, Aziz Q, Frøkjær JB, Drewes AM. Acute physiological and electrical accentuation of vagal tone has no effect on pain or gastrointestinal motility in chronic pancreatitis. *J Pain Res* 2017; 10: 1347-1355 [PMID: 28615966 DOI: 10.2147/JPR.S133438]
- 15 郑建涛, 周婵娟. 奥曲肽对急性胰腺炎患者胃肠激素及胃肠动力的影响研究. 北方药学 2016; 13: 107-107, 108
- 16 姜朴, 杜联艳. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者胃肠功能及炎症应激状态的影响价值分析. 中国急救医学 2017; 37: 15
- 17 刘芳, 姚树坤, 张艳丽, 杜时雨, 王淼, 吴晓敏. 急性胰腺炎患者胃肠动力紊乱与胃肠激素的关系分析. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 426-428 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.03.019]
- 18 张葆, 武侠, 吴萍. 奥曲肽联合电针治疗对急性胰腺炎患者胃肠动力及胃肠激素的影响. 中国医学前沿杂志(电子版) 2014; 6: 110-112 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2014.11.041]
- 19 邢宝鹏, 李海峰, 金小渊, 王洪. 不同剂量醋酸奥曲肽对重症急性胰腺炎患者临床疗效的影响. 中国中西医结合杂志 2017; 24: 622-624 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.014]
- 20 Shen QX, Xu GX, Shen MH. Effect of early enteral nutrition (EN) on endotoxin in serum and intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 2764-2768 [PMID: 28678307]
- 21 Zhu Q, Pan X, Cao Y, Wang H, Yu N, Liu F, Yang S, Wang Y, Sun Y, Wang Z. Clinical Evaluation of Continuous Renal Replacement Therapy in Combination with Ultrasound-Guided Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage for Acute Severe Biliary Pancreatitis: a Retrospective Study. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42: 1023-1032 [PMID: 29212080 DOI: 10.1159/000485437]
- 22 汪亨通, 项和平, 李贺, 王天鹏, 张长乐. 血清二胺氧化酶在重症急性胰腺炎胃肠道功能及病情评估中的作用. 中华急诊医学杂志 2014; 23: 1381-1384 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.12.018]
- 23 陈斌. C反应蛋白、淀粉酶及脂肪酶联合检测在急性胰腺炎早期诊断中的作用. 国际检验医学杂志 2015; 36: 298-300 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.03.005]
- 24 高静, 陈曦, 杨梅, 张亚梅. 重症急性胰腺炎血清降钙素原含量对感染程度、肠黏膜屏障功能的评估价值. 海南医学院学报 2018; 24: 527-529, 533 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.2018205.002]
- 25 Li HC, Fan XJ, Chen YF, Tu JM, Pan LY, Chen T, Yin PH, Peng W, Feng DX. Early prediction of intestinal mucosal barrier function impairment by elevated serum procalcitonin in rats with severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2016; 16: 211-217 [PMID: 26804005 DOI: 10.1016/j.pan.2015.12.177]
- 26 叶建华, 俞松山. 急性胰腺炎患者奥曲肽治疗对肠黏膜屏障功能的影响及疗效观察. 放射免疫学杂志 2013; 26: 529-530 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9810.2013.04.086]
- 27 赵岳, 李永祥, 凌铿, 钱雅琴, 张晓燕. 奥曲肽配合乳果糖灌肠对急性胰腺炎患者体内炎症因子及肠黏膜屏障水平的作用. 中国生化药物杂志 2016; 37: 110-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.05.34]
- 28 高改云, 李静, 樊宏伟, 倪猛, 孙晓. 小剂量奥曲肽预防内镜逆行胰胆管造影术后高淀粉酶血症及急性胰腺炎的临床观察. 中国药房 2017; 28: 1095-1097 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0480.2017.08.024]
- 29 侯海燕. 奥曲肽联合肠内营养对急性胰腺炎患者炎症因子和肠黏膜屏障功能影响研究. 创伤与急危重病医学 2018; 6: 38-40 [DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2018.01.12]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



TPF-DM对急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者免疫功能的影响

王 博, 陈飞翔, 孙崖霄, 张存海

王博, 陈飞翔, 孙崖霄, 张存海, 解放军一一七医院九里松院区重症医学科 浙江省杭州市 310013

王博, 住院医师, 研究方向为重症消化病。

作者贡献分布: 王博与张存海对此文所作贡献两均等; 此课题由王博、陈飞翔、孙崖霄及张存海设计; 研究过程由陈飞翔、孙崖霄及张存海操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈飞翔、孙崖霄及张存海提供; 本论文写作由王博完成。

通讯作者: 张存海, 副主任医师, 310013, 浙江省杭州市灵隐路14号, 解放军一一七医院九里松院区重症医学科. qianqian.xiyu@163.com

收稿日期: 2018-06-05

修回日期: 2018-07-02

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-07-18

Effect of enteral nutrition suspension on immune function in severe acute pancreatitis patients with intestinal bacterial translocation

Bo Wang, Fei-Xiang Chen, Ya-Li Sun, Cun-Hai Zhang

Bo Wang, Fei-Xiang Chen, Ya-Li Sun, Cun-Hai Zhang, Department of Critical Illness, Jiuli Songyuan District People's Liberation Army No.117 Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Cun-Hai Zhang, Associate Chief Physician, Department of Critical Illness, Jiuli Songyuan District People's Liberation Army No.117 Hospital, 14 Lingyin Road, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. qianqian.xiyu@163.com

Received: 2018-06-05

Revised: 2018-07-02

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-07-18

Abstract

AIM

To observe the effect of enteral nutrition suspension (TPF-

DM) on the immune function of acute severe pancreatitis patients with intestinal flora translocation.

METHODS

One hundred and ten acute severe pancreatitis patients with intestinal flora translocation treated at Jiuli Songyuan District People's Liberation Army No.117 Hospital were randomly divided into either a control group or a TPF-DM group ($n = 55$ each). The control group was treated with conventional therapy, while the TPF-DM group were treated with TPF-DM. The levels of inflammatory indexes [white blood cell (WBC) and C-reactive protein (CRP)], biochemical indicators [albumin (ALB), amylase (AMY), and endothelin (ET)], and immune markers (IgG, IgM, and IgA) were recorded at admission, 7 and 14 d after treatment. Time to abdominal pain disappearance, hospitalization time, hospitalization costs, and mortality rate were also compared in the two groups.

RESULTS

At admission, there was no significant difference in the levels of WBC, CRP, ALB, AMY, ET, IgG, IgM, or IgA between the two groups ($P > 0.05$). At 7 d and 14 d after treatment, the WBC and CRP levels of the two groups showed a decreasing trend ($P < 0.05$). The WBC and CRP levels at 7 and 14 d after treatment were significantly lower in the TPF-DM group than in the control group ($P < 0.05$). At 7 d and 14 d after treatment, ALB showed a decreasing trend in both groups, and the AMY and ET levels showed a trend of increasing ($P < 0.05$). The ALB levels in the TPF-DM group were significantly higher than those in the control group at 7 d and 14 d after treatment, and the levels of AMY and ET were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the time to disappearance of abdominal pain, hospital stay, hospitalization costs, or mortality between the two

groups ($P > 0.05$). At 7 d and 14 d after treatment, the levels of IgG, IgM, and IgA in both groups showed a trend of increase ($P < 0.05$), and the levels of IgG, IgM, and IgA at 7 and 14 d after treatment in the TPF-DM group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

TPF-DM can effectively treat severe acute pancreatitis patients with intestinal bacterial translocation by improving their inflammatory status and immune function.

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

Key Words: Acute severe pancreatitis; Enteral nutrition suspension; Immune function; Enteral nutrition

Wang B, Chen FX, Sun YL, Zhang CH. Effect of enteral nutrition suspension on immune function in severe acute pancreatitis patients with intestinal bacterial translocation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1247-1252 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1247.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1247>

摘要

目的

观察分析肠内营养混悬液(enteral nutrition suspension, TPF-DM)对急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者免疫功能的影响。

方法

随机选取解放军一一七医院治疗的急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者110例,采用随机数字表法将其分为两组,对照组55例采用常规治疗,TPF-DM组55例采用TPF-DM联合治疗。统计两组患者入院时、治疗后7 d、治疗后14 d的炎症因子白细胞(white blood cell, WBC)和快速C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平、生化指标[白蛋白(albumin, ALB); 淀粉酶(amylase, AMY); 内皮素(endothelin, ET)]水平、免疫指标(IgG、IgM、IgA)水平。统计分析两组患者的腹痛消失时间、住院时间、住院费用、死亡率,分析其应用价值。

结果

入院时,两组患者WBC、CRP、ALB、AMY、ET、IgG、IgM、IgA水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后7 d、14 d,两组患者WBC、CRP水平均呈现出降低趋势($P < 0.05$),且TPF-DM组治疗后7 d、14 d的WBC、CRP水平均明显低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后7 d、14 d,两组患者ALB呈现出降低趋势,且AMY、ET水平均呈现出升高趋势($P < 0.05$)。TPF-DM组治疗后7 d、14 d的ALB水平明

显高于对照组,且AMY、ET水平均明显低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的腹痛消失时间、住院时间、住院费用、死亡率无明显差异,无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后7 d、14 d,两组患者IgG、IgM、IgA水平均呈现出升高趋势($P < 0.05$),且TPF-DM组治疗后7 d、14 d的IgG、IgM、IgA水平均明显高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

TPF-DM可有效治疗急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者,改善其炎症状态及免疫功能,值得临床推广。

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

关键词: 急性重症胰腺炎; 肠内营养混悬液; 免疫功能; 肠内营养

核心提要: 急性重症胰腺炎是因各种病因引起的胰酶异常激活,发病急,发展迅速,致死率高。肠内营养混悬液在早期肠内营养辅助治疗中,效果明显,在改善患者营养状况的同时,提高患者机体免疫功能,对降低感染程度、减轻多器官功能负担,改善预后具有重要价值。

王博, 陈飞翔, 孙崖霄, 张存海. TPF-DM对急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者免疫功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(20): 1247-1252 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1247.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1247>

0 引言

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是因各种病因引起的胰酶异常激活,从而导致胰腺发生局部炎症反应、水肿分解^[1]。急性重症胰腺炎具有起病急、发展迅速、并发症多的特点,是临床致死率较高的急腹症之一^[2,3]。据统计,我国急性重症胰腺炎并发多器官功能衰竭发生率超过35%,患者死亡率超过20%^[4,5]。纠正紊乱的代谢状态,恢复自身营养摄入,控制患者炎症状态,是维持及治疗急性重症胰腺炎的重要手段。急性重症胰腺炎发病过程中可导致患者免疫功能低下,进一步诱发肠道菌群移位,加重患者全身炎症反应情况。肠内营养混悬液(enteral nutrition suspension, TPF-DM)是调整患者营养摄入,改善肠道菌群的营养物质混合物,可为患者提供肠内营养的同时加速患者免疫功能恢复,提高整体治疗效果^[6,7]。本研究采用TPF-DM为重症胰腺炎肠道菌群移位患者提供肠内营养,探讨其对患者免疫功能的影响。现将报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取解放军一一七医院自2016-01/2018-01收

表 1 两组患者治疗前一般情况比较 ($n = 55$, mean \pm SD)

| 分组 | 年龄(岁) | 性别比(男/女) | Ranson评分 | APACHE-II 评分 | 是否合并脏器功能障碍 | |
|------------|----------------|----------|---------------|----------------|------------|----|
| | | | | | 是 | 否 |
| 对照组 | 49.8 \pm 7.8 | 37/18 | 3.8 \pm 1.6 | 10.6 \pm 2.9 | 40 | 15 |
| TPF-DM组 | 50.4 \pm 8.1 | 36/19 | 3.7 \pm 1.5 | 10.8 \pm 3.0 | 39 | 16 |
| t/χ^2 | 0.3957 | 0.0407 | 0.3381 | 0.3555 | 0.0449 | |
| P | 0.6931 | 0.8401 | 0.7359 | 0.7229 | 0.8322 | |

治的急性重症胰腺炎肠道菌群移位患者共计110例, 其中男性73例, 女性37例, 年龄41-64岁, 平均年龄50.21岁 \pm 5.3岁, 患者合并有其他脏器功能损伤55例。急性重症胰腺炎肠道菌群移位诊断标准^[7]: (1)患者肠系膜淋巴结或门静脉血中发现肠源性细菌或内毒素; (2)肠系膜淋巴结、门静脉血或全身血液循环中检出细菌DNA或蛋白; (3)无菌组织中发现肠源性细菌; 患者发生病原菌为肠源性细菌的感染并发症。纳入标准^[8,9]: 均经影像学、实验室检查及查体明确诊断为急性重症胰腺炎, 合并有肠道菌群移位患者; 患者入院时发病时间 \leq 48 h; 经APACHE-II (急性生理学及慢性健康健康状况评分)评分 \geq 8分。排除标准^[10]: 患者经鼻肠管注入营养后, 出现严重胃潴留现象; 患者合并有胰腺、胆道或毗邻结构恶性肿瘤; 合并严重肾功能、心功能、呼吸系统疾病; 患者或家属依从性差, 无法完成研究相关内容。本研究通过本院伦理委员会批注, 患者或家属签署知情同意书。采用随机数字表法对患者进行分组, 对照组患者55例, TPF-DM组患者55例, 两组患者在性别比、年龄、Ranson评分、APACHE-II 评分等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 两组患者均行常规急性胰腺炎治疗, 包括: 控制、除去急性胰腺炎病因, 给予禁食水、抑酸、抑酶、胃肠减压、纠正水电质及酸碱平衡紊乱、抗感染等对症治疗^[11,12]。对照组患者在此基础上给予肠外营养, 采用静脉输注葡萄糖、脂肪乳剂、氨基酸支持治疗, 热量补给量控制在146.4 kJ/kg。TPF-DM组患者采用输注肠内营养混悬液提供营养, 具体操作为待患者消化道梗阻相对缓解后, 采用盲插法将鼻肠营养管插至屈氏韧带, 插入完成后经X线检测位置正确后给予肠内营养混悬液(纽迪希亚制药有限公司提供, 规格: 0.75 kcal/mL \times 500 mL, 生产批号: 20160331)剂量控制以500 mL/d, 维持至患者能自行饮食。

分别在入院时、治疗后7 d、治疗后14 d采集患者清晨空腹肘静脉血, 采用全自动生化分析仪测定患者血清炎症因子(white blood cell, WBC)和快速C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平、生化指标[白蛋白(albumin, ALB); 淀粉酶(amylase, AMY); 内皮

素(endothelin, ET)]水平, 采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定免疫指标(IgG、IgM、IgA)水平。统计分析两组患者的腹痛消失时间、住院时间、住院费用、死亡率。

统计学处理 本研究采用SPSS18.0软件处理试验数据, 性别比等计数资料采用 χ^2 检验, WBC、CRP、IgG、IgM、IgA水平等计量资料采用mean \pm SD表示, 采用 t 检验, 当 $P<0.05$ 时, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前一般情况 两组患者治疗前一般情况比较无明显差异($P>0.05$), 具体数据见表1。

2.2 两组患者不同时段WBC、CRP水平比较 入院时, 两组患者WBC、CRP水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后7 d、14 d, 两组患者WBC、CRP水平均呈现出降低趋势($P<0.05$), 且TPF-DM组治疗后7 d、14 d的WBC、CRP水平均明显低于对照组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表2。

2.3 两组患者不同时段相关生化指标比较 入院时, 两组患者ALB、AMY、ET水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后7 d、14 d, 两组患者ALB呈现出降低趋势, 且AMY、ET水平均呈现出升高趋势($P<0.05$)。TPF-DM组治疗后7 d、14 d的ALB水平明显高于对照组, 且AMY、ET水平均明显低于对照组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表3。

2.4 两组患者不同时段免疫指标比较 入院时, 两组患者免疫指标水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后7 d、14 d, 两组患者IgG、IgM、IgA水平均呈现出升高趋势($P<0.05$), 且TPF-DM组治疗后7 d、14 d的IgG、IgM、IgA水平均明显高于对照组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表4。

2.5 两组患者医疗指标比较结果 TPF-DM组患者腹痛消失时间、住院时间、住院费用、死亡率均略低于对照组患者, 差异无统计学意义($P>0.05$)。具体数据见表5。

3 讨论

急性重症胰腺炎是消化内科常见的急腹症之一, 常病

表 2 两组患者不同时段炎症水平比较 (n = 55, mean ± SD)

| 分组 | WBC (× 109/L) | | | CRP (mg/L) | | |
|---------|---------------|------------|-----------|--------------|--------------|-------------|
| | 入院时 | 7 d | 14 d | 入院时 | 7 d | 14 d |
| 对照组 | 17.2 ± 5.2 | 13.8 ± 2.1 | 7.8 ± 1.8 | 355.7 ± 48.6 | 198.6 ± 25.9 | 66.2 ± 16.6 |
| TPF-DM组 | 16.9 ± 4.9 | 12.1 ± 2.2 | 6.2 ± 1.4 | 358.9 ± 50.8 | 169.7 ± 19.4 | 51.1 ± 12.7 |
| t | 0.3114 | 4.1453 | 5.2035 | 0.3376 | 6.6232 | 5.3579 |
| P | 0.7561 | 0.0001 | <0.001 | 0.7363 | <0.001 | <0.001 |

WBC: 白细胞; CRP: 快速C反应蛋白.

表 3 两组患者不同时段相关生化指标比较 (n = 55, mean ± SD)

| 分组 | ALB (g/L) | | | AMY (U/L) | | | ET (EU/mL) | | |
|---------|------------|------------|------------|---------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| | 入院时 | 7 d | 14 d | 入院时 | 7 d | 14 d | 入院时 | 7 d | 14 d |
| 对照组 | 33.1 ± 2.7 | 35.5 ± 2.6 | 36.4 ± 2.9 | 985.5 ± 148.2 | 724.5 ± 98.1 | 158.7 ± 41.1 | 0.49 ± 0.12 | 0.38 ± 0.07 | 0.22 ± 0.04 |
| TPF-DM组 | 33.4 ± 2.6 | 37.1 ± 2.8 | 38.3 ± 3.1 | 976.8 ± 141.7 | 607.3 ± 80.6 | 129.6 ± 34.8 | 0.51 ± 0.11 | 0.33 ± 0.06 | 0.10 ± 0.02 |
| t | 0.5936 | 3.1055 | 3.3194 | 0.3147 | 6.8458 | 4.0073 | 0.9111 | 4.0220 | 19.8997 |
| P | 0.5540 | 0.0024 | 0.0012 | 0.7536 | <0.001 | 0.0001 | 0.3642 | 0.0001 | <0.001 |

ALB: 白蛋白; AMY: 淀粉酶; ET: 内皮素.

表 4 两组患者不同时段免疫指标比较 (n = 55, mean ± SD)

| 分组 | IgG (g/L) | | | IgM (g/L) | | | IgA (g/L) | | |
|---------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 入院时 | 7 d | 14 d | 入院时 | 7 d | 14 d | 入院时 | 7 d | 14 d |
| 对照组 | 13.8 ± 2.1 | 15.7 ± 2.2 | 17.4 ± 2.1 | 1.48 ± 0.29 | 1.67 ± 0.32 | 1.74 ± 0.33 | 1.41 ± 0.24 | 1.58 ± 0.25 | 1.69 ± 0.26 |
| TPF-DM组 | 13.9 ± 2.2 | 17.7 ± 2.3 | 19.1 ± 2.4 | 1.51 ± 0.31 | 1.71 ± 0.34 | 1.96 ± 0.35 | 1.40 ± 0.22 | 1.72 ± 0.27 | 1.89 ± 0.28 |
| t | 0.2438 | 4.6602 | 3.9534 | 0.5241 | 0.6354 | 3.3917 | 0.2278 | 2.8216 | 3.8670 |
| P | 0.8078 | <0.001 | 0.0001 | 0.6013 | 0.5265 | 0.0010 | 0.8202 | 0.0057 | 0.0002 |

IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M; IgA: 免疫球蛋白A.

表 5 两组患者医疗指标比较 (n = 55)

| 分组 | 腹痛消失时间 | 住院时间 | 住院费用 | 死亡率 |
|---------|------------|------------|-----------|-----------|
| 对照组 | 12.5 ± 2.8 | 18.7 ± 3.6 | 7.8 ± 1.1 | 6 (10.90) |
| TPF-DM组 | 11.8 ± 2.5 | 17.6 ± 3.4 | 7.4 ± 1.2 | 3 (5.45) |
| 统计值 | 1.3830 | 1.6475 | 1.8223 | 1.0891 |
| P值 | 0.1695 | 0.1024 | 0.0712 | 0.2967 |

情凶险, 具有较高的死亡率^[13]. 急性重症胰腺炎患者影像学常可见胰腺轮廓结构模糊, 周边组织浸润, 多与胰腺消化酶被激活而发生自我分解, 严重时侵及周围脏器^[14]. 这也是急性重症胰腺炎患者发病初期便合并其他脏器功能损伤和全身性炎症反应的重要原因. 既往研究表明, 急性重症胰腺炎常伴有肠道菌群移位, 导致患者通过正常摄入方式获得营养难度大, 进一步加重了

患者蛋白质丢失、负氮平衡失调及电解质紊乱, 降低患者机体抵抗力^[15,16]. 本实验基于早期肠内营养可提高患者机体器官功能, 有利于提高预后效果, 为寻求更佳的营养摄入方式而设计, 本试验可为临床急性重症胰腺炎的辅助治疗提供参考. 早期恢复患者营养摄入, 提供相对全面的营养支持对改善患者营养状况、恢复免疫功能、提高治疗效果具有重要意义.

临床对急性重症胰腺炎的营养支持治疗主要包括两大类, 肠外营养和早期肠内营养^[17,18]。近年来随着肠内营养制剂的不断发展, 其组成配比日趋完善, 更符合患者营养需求及吸收特点。早期肠内营养的支持作用并不低于普通肠外营养已被大量临床研究证实^[19]。本研究针对肠内营养混悬液对患者免疫功能的影响做了深入探讨, 发现其对患者机体免疫功能的恢复也有较强的积极作用。本研究中, 治疗后7 d、14 d患者IgG、IgM、IgA水平均呈现出升高趋势, 且TPF-DM治疗后的IgG、IgM、IgA水平明显高于肠外营养患者, TPF-DM支持治疗后患者免疫功能恢复较好。分析其原因, 急性重症胰腺炎患者禁食后胃肠道功能减退, 肠道菌群失衡, 肠外营养并不能改善患者胃肠道功能。但TPF-DM可恢复患者长期禁食后的胃肠道功能, 同时调整患者肠道菌群, 重建微生物平衡, 增强机体免疫力。在对比二者血清炎症因子时也发现, TPF-DM支持治疗后患者的血清WBC、CRP水平明显更低。

ALB、AMY、ET水平作为临床诊断胰腺炎的重要指标, 其水平变化对胰腺炎病情进展也有重要参考价值^[20]。本研究中, 营养支持后患者的ALB水平明显升高, 说明患者自身营养状况逐步得到恢复, 肠内营养ALB水平更高, 更有利于患者恢复。同时, 患者AMY、ET水平呈现出降低确实, 且TPF-DM支持治疗患者相对更低, 证明TPF-DM营养支持患者康复速度相对更快。在对比住院指标时尽管不同营养支持类型患者的腹痛消失时间、住院时间、住院费用等比较差异并不明显, 但TPF-DM支持患者治疗效果整体较理想。

总之, 采用TPF-DM可为急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者提供相对完善的营养支持, 有利于患者恢复胃肠道功能, 改善其炎症状态及免疫功能, 提高整体治疗效果。

文章亮点

实验背景

目前已有关于重症胰腺炎患者早期肠内营养对其免疫功能影响的相关报道, 但尚缺乏统一的肠内营养物的定论和具体数据支撑, 对肠内营养混悬液(enteral nutrition suspension, TPF-DM)这类肠内营养物质的具体报道可为临床治疗提供理论基础。

实验动机

本文旨在研究TPF-DM在急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位中的应用价值, 及其对患者免疫功能的影响。研究关于TPF-DM使用效果, 患者早期肠内营养辅助治疗后免疫功能、机体抵抗力变化, 患者炎症状态改善等问

题, 指导临床肠内营养物的选择。

实验目标

主要目标是寻求更合理的肠内营养物用于临床辅助治疗, 为临床TPF-DM的早期营养方案提供新的理论依据, 进一步充实了TPF-DM的治疗方案, 可为临床对TPF-DM的治疗提供依据。

实验方法

本研究通过对比试验方法, 对比了TPF-DM肠内营养与肠外支持患者的炎症反应情况和免疫功能, 对试验结果进行数据分析, 结合临床治疗效果统计, 具有独创性及临床参考价值。

实验结果

本研究通过对比研究, 证明了TPF-DM肠内营养较常规肠外支持更有利于改善患者炎症状态提高其免疫功能, 提高治疗效果, 为临床选择更有辅助治疗价值的手段提供了依据。

实验结论

本研究在探讨肠内营养与肠外支持治疗差异的基础上, 对二者与患者炎症情况、免疫功能变化进行了分析, 发现TPF-DM肠内营养可影响患者炎症水平, 间接调节患者免疫功能, 具有一定创新性。并在文中对现有的肠内营养研究进展和缺失进行了阐述, 提出了肠内营养物的选择与患者治疗效果之间的联系, 为肠内营养物的进一步研究提供了思路。

展望前景

本研究病例数较少, 缺乏大样本研究和统计, 后续研究中需要提高病例数, 减少误差, 提高准确性。下一步计划对不同肠内营养物对患者免疫功能、预后等的影响进行研究, 并通过不断试验分析其作用机理, 为临床肠内营养物的选择提供参考。

4 参考文献

- 1 吕一鸣, 黄玉军, 俞雷来, 曹利平, 阙日升. 重症急性胰腺炎患者出现肠源性感染的炎症指标与肠内营养支持治疗分析. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 373-376
- 2 Puiggròs C, Molinos R, Ortiz MD, Ribas M, Romero C, Vázquez C, Seguro H, Burgos R. Experience in Bedside Placement, Clinical Validity, and Cost-Efficacy of a Self-Propelled Nasojejunal Feeding Tube. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 815-823 [PMID: 26214512 DOI: 10.1177/0884533615592954]
- 3 李锦春, 钱传云, 蔡乙明, 崔若玫. 微生态制剂联合肠内营养对急性重症胰腺炎患者全身炎症反应、细菌移位以及免疫功能的影响. 中国现代医学杂志 2018; 28: 85-89
- 4 Dupont B, Musikas M, Dao MT, Piquet MA. Timing and Route of Enteral Nutrition in Severe Acute Pancreatitis? *Pancreas* 2016; 45: e20 [PMID: 27077719 DOI: 10.1097/

- MPA.0000000000000560]
- 5 彭富治, 李卉, 田丰. 急性胰腺炎早期肠内营养研究进展. 肠外与肠内营养 2017; 24: 249-252
 - 6 Párnitzky A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, Czimmer J, Sarlós P, Bajor J, Gódi S, Vincze Á, Illés A, Szabó I, Pár G, Takács T, Czako L, Szepes Z, Rakonczay Z, Izbéki F, Gervain J, Halász A, Novák J, Crai S, Hritz I, Góg C, Sümegi J, Golovics P, Varga M, Bod B, Hamvas J, Varga-Müller M, Papp Z, Sahin-Tóth M, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PLoS One* 2016; 11: e0165309 [PMID: 27798670 DOI: 10.1371/journal.pone.0165309]
 - 7 罗旭娟, 唐川康, 汪敏, 陈霞, 石蕾, 彭燕. 鼻胃管肠内营养对中一重度急性胰腺炎的临床疗效研究. 肠外与肠内营养 2017; 24: 271-276
 - 8 Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, Fruhwald S, Hiesmayr M, Ichai C, Jakob SM, Loudet CI, Malbrain ML, Montejo González JC, Paugam-Burtz C, Poeze M, Preiser JC, Singer P, van Zanten AR, De Waele J, Wendon J, Wernerman J, Whitehouse T, Wilmer A, Oudemans-van Straaten HM; ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 2017; 43: 380-398 [PMID: 28168570 DOI: 10.1007/s00134-016-4665-0]
 - 9 温怡洪, 李国伟, 方海星. 早期肠内营养治疗对急性重症胰腺炎所致SIRS转归的影响. 中国普通外科杂志 2015; 24: 446-448
 - 10 胡毅, 博涛, 高文彪. 早期肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者炎症反应和免疫功能的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 2083-2084
 - 11 Hamada S, Masamune A, Shimosegawa T. Transition of early-phase treatment for acute pancreatitis: An analysis of nationwide epidemiological survey. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2826-2831 [PMID: 28522901 DOI: 10.3748/wjg.v23.i16.2826]
 - 12 田笑笑, 杜浩, 白艳丽, 朱晶晶, 张瑜, 张亚历. 埃索美拉唑联合早期肠内生态免疫营养对重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能的影响. 中国全科医学 2015; 18: 2471-2474
 - 13 杜宗汉, 王文强, 陈龙, 罗君, 周丽峰, 周晓晴. 经鼻胃管肠内营养在重症急性胰腺炎病人的应用. 肠外与肠内营养 2015; 22:168-170
 - 14 Majidi S, Golembioski A, Wilson SL, Thompson EC. Acute Pancreatitis: Etiology, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *South Med J* 2017; 110: 727-732 [PMID: 29100225 DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000727]
 - 15 王海燕, 李增宁, 陈立荣, 刘佳, 武丽萍. 肠外营养联合肠内营养对危重胰腺炎患者免疫水平与感染的影响. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 112-114
 - 16 Roberts KM, Nahikian-Nelms M, Ukleja A, Lara LF. Nutritional Aspects of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 77-94 [PMID: 29413020 DOI: 10.1016/j.gtc.2017.10.002]
 - 17 Abu-El-Hajja M, Uc A, Werlin SL, Freeman AJ, Georgieva M, Jojkić-Pavkov D, Kalnins D, Kochavi B, Koot BGP, Van Biervliet S, Walkowiak J, Wilschanski M, Morinville VD. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis: A Position Paper from the NASPHAN Pancreas Committee and ESPHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: 131-143 [PMID: 29927872 DOI: 10.1097/MPG.0000000000002023]
 - 18 张著杰, 张振名, 赵晓晨. 不同配方肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者应用效果比较. 中国普通外科杂志 2016; 25: 339-344
 - 19 Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y. Comparative effectiveness of elemental formula in the early enteral nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 69 [PMID: 29869095 DOI: 10.1186/s13613-018-0414-6]
 - 20 许守明. 早期肠内营养与延迟肠内营养对重症急性胰腺炎患者腹内高压及免疫功能的影响. 中国全科医学 2016; 19: 1711-1714

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

原发性小肠肿瘤临床症状与病理类型相关性分析

郜永顺, 樊晓金, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 王依明

郜永顺, 樊晓金, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 王依明, 郑州大学第一附属医院郑东院区胃肠外科 河南省郑州市 450000

黄晶晶, 河南省中医药大学第一附属医院普外科 河南省郑州市 450000

郜永顺, 教授, 主任医师, 主要从事消化道肿瘤研究.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析及文章起草由樊晓金完成; 病例选择与临床资料整理由黄晶晶、张云飞、陈鹏、闫西忠、孙建刚及王依明完成; 课题设计、文章修改及审阅由郜永顺完成.

通讯作者: 郜永顺, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市郑东新区龙湖中环与北三环交叉口, 郑州大学第一附属医院郑东院区胃肠外科. gaoyys@zzu.edu.cn
电话: 0371-66279151

收稿日期: 2018-05-07

修回日期: 2018-05-24

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-18

Correlation between clinical symptoms and pathological types in 197 cases of primary small intestinal tumors

Yong-Shun Gao, Xiao-Jin Fan, Jing-Jing Huang, Yun-Fei Zhang, Peng Chen, Xi-Zhong Yan, Jian-Gang Sun, Yi-Ming Wang

Yong-Shun Gao, Xiao-Jin Fan, Yun-Fei Zhang, Peng Chen, Xi-Zhong Yan, Jian-Gang Sun, Yi-Ming Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Zheng Dong Hospital, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 45000, He'nan Province, China

Jing-Jing Huang, Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 45000, He'nan Province, China

Correspondence to: Yong-Shun Gao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Zheng Dong Hospital, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zheng Dong New District, Intersection of Longhu Central and North Third Ring Road, Zhengzhou 45000, He'nan Province, China. gaoyys@zzu.edu.cn

Received: 2018-05-07

Revised: 2018-05-24

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-18

Abstract

AIM

To improve the primary and preoperative diagnosis of different pathological types of primary small intestinal tumors.

METHODS

The clinical and pathological data of 197 cases of primary intestinal tumors confirmed by surgery and pathology were retrospectively analyzed at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from August 2011 to February 2017.

RESULTS

The most common clinical symptoms of different types of primary small bowel tumors were different. Abdominal mass was the most common symptom of high risk stromal tumors (38/63). Gastrointestinal bleeding was the most common symptom of low/middle risk stromal tumors (35/60). Abdominal pain was the most common symptom of malignant lymphomas (25/32) and polyps (6/6), and abdominal distension (3/5) was the most common symptom of adenocarcinoma patients. The primary diagnosis rate of primary small bowel tumors was 11.2% (22/197), of which 90.91% (20/22) were confirmed by CT examination.

CONCLUSION

The most common symptoms of different pathological types of primary small intestine tumor are different. Combining the imaging features of different pathological types of tumor and selecting the way of examination reasonably can improve the primary and preoperative diagnosis of tumor pathology, help choose the treatment

plan reasonably, and improve the survival of the patients.

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

Key Words: Small intestine; Neoplasms; Pathology; Diagnosis

Gao YS, Fan XJ, Hang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Wang YM. Correlation between clinical symptoms and pathological types in 197 cases of primary small intestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1253-1258 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1253.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1253>

摘要

目的

提高原发性小肠肿瘤病理类型的初步及术前诊断率。

方法

回顾性分析郑州大学第一附属医院2011-08/2017-02所有经手术治疗及病理证实的197例原发性小肠肿瘤的临床症状与病理类型特征。

结果

原发性小肠肿瘤不同的病理类型最常见临床症状不同。腹部包块是高危度间质瘤患者(38/63)最常见症状, 消化道出血是低中危险度间质瘤患者(35/60)最常见症状, 腹痛是恶性淋巴瘤(25/32)、息肉(6/6)患者最常见症状, 腹胀(3/5)是腺癌患者最常见症状。原发性小肠肿瘤初步确诊率为11.2%(22/197), 其中90.91%(20/22)的患者为CT检查所明确。

结论

原发性小肠肿瘤不同病理类型最常见症状不同, 结合不同病理类型肿瘤影像学表现特点, 合理选择检查方式, 可提高肿瘤病理类型初步及术前诊断率, 合理选择治疗方案, 提高患者生存率。

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

关键词: 小肠; 肿瘤; 病理; 诊断

核心提要: 通过对原发性小肠肿瘤患者的临床症状与病理类型特征进行回顾性分析发现, 不同病理类型最常见临床症状不同, 结合不同病理类型肿瘤影像学表现, 可降低术前误诊、漏诊率, 提高患者早期诊断率及生存率。

郜永顺, 樊晓金, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 王依明. 原发性小肠肿瘤临床症状与病理类型相关性分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(20): 1253-1258 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1253.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1253>

0 引言

原发性小肠肿瘤在消化道肿瘤中比较少见, 临床表现缺乏特异性, 且无有效的检查手段。原发性小肠肿瘤种类繁多, 具有不同的组织类型、来源, 因此, 小肠肿瘤的诊断相对困难。2011-08/2017-02, 郑州大学第一附属医院经手术及病理证实的原发性小肠肿瘤共197例, 现分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 (1)197例患者中, 男性106例, 女性91例, 男女比例为1.17:1; (2)发病年龄在3-84岁, 平均年龄54岁, 中位年龄57岁。发病年龄主要集中于45-70岁, 占68%; (3)病程在1 d到18年, 平均值285 d; (4)肿瘤部位: 病变最多见于空肠88例(44.7%), 其次是回肠64例(32.5%), 多发者26例(13.2%), 位于小肠位置不明者14例(7.1%), 十二指肠5例(2.5%); (5)肿瘤大小: 最大直径24 cm, 最小0.5 cm, 平均值5.85 cm(表1)。

临床表现与肿瘤病理类型: (1)本组患者中, 三大首发临床表现依次为腹痛(67/197)、消化道出血(58/197)、腹部包块(24/197), 但在患者表现的全部临床表现中腹部包块(82/197)较消化道出血(71/197)更为常见, 其次腹胀、乏力、恶心、体重下降等亦为较常见症状。主要病理类型及常见临床症状分布(表2和图1); (2)小肠肿瘤病理类型复杂, 经尸检得出多达40余种。本组197例原发性小肠肿瘤中, 恶性肿瘤117例(58.4%), 良性肿瘤80例(41.6%)。恶性肿瘤病理类型为: 恶性间质瘤、恶性淋巴瘤、腺癌、肉瘤、炎性肌纤维母细胞瘤等共11种类型。良性肿瘤为: 息肉、错构瘤、腺瘤、脂肪瘤、血管瘤等, 共8种类型。常见病理类型及部位分布见表3; (3)根据临床症状及病理类型分析可知, 不同病理类型小肠肿瘤其最常见临床症状并不一致(图1)。

1.2 方法 本组患者中初步诊断确诊为原发性小肠肿瘤者22例(11.2%), 20例明确诊断方式为CT, 1例为胶囊内镜, 1例经过组织活检明确诊断。术前诊断明确71例(36%)。初诊及术前明确诊断的最常用检查方法均为腹部CT检查。初步诊断首选检查方式及结果见表4。

本组患者根治性手术切除者187例, 姑息性手术者7例, 因远处多发转移无法行手术者3例, 其中有2例淋巴瘤, 1例类癌。

统计学处理 实验数据采用SPSS15.0软件统计分析, 计量资料数据采用mean±SD表示, 多组间均数差异性比较采用单因素方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

原发性小肠肿瘤不同的病理类型最常见临床症状不同。

表 1 197例原发性小肠肿瘤患者一般情况

| 分组 | n (197) | 百分比 (%) | 极小值 | 极大值 | 均值 | 中值 | P值 |
|------------|---------|---------|-----|------|-----------------|----|------|
| 性别 | | | | | | | |
| 男 | 106 | 53.81 | | | | | |
| 女 | 91 | 46.19 | | | | | |
| 年龄 (岁) | | | | | | | |
| 1-20 | 4 | 2.03 | 3 | 84 | 54.68 ± 1.98 | 57 | 0.49 |
| 21-40 | 25 | 12.69 | | | | | |
| 41-60 | 90 | 46.70 | | | | | |
| 61-80 | 75 | 38.07 | | | | | |
| > 80 | 3 | 1.52 | | | | | |
| 肿瘤最大径 (cm) | | | | | | | |
| 0.1-6 | 136 | 69.34 | 0.1 | 24 | 5.85 ± 0.53 | 5 | 0.42 |
| 6.1-12 | 45 | 22.84 | | | | | |
| 12.1-18 | 15 | 7.61 | | | | | |
| 18.1-24 | 1 | 0.05 | | | | | |
| 病程(d) | | | | | | | |
| 1-30 | 113 | 57.36 | 1 | 6570 | 285.00 ± 102.64 | 30 | |
| 31-180 | 44 | 22.34 | | | | | |
| 181-365 | 11 | 5.58 | | | | | |
| > 365 | 29 | 14.72 | | | | | |
| 肿瘤部位 | | | | | | | |
| 十二指肠 | 5 | 2.54 | | | | | |
| 空肠 | 88 | 44.67 | | | | | |
| 回肠 | 64 | 32.49 | | | | | |
| 多发 | 26 | 13.20 | | | | | |
| 位置不明 | 14 | 7.11 | | | | | |
| 病理类型 | | | | | | | |
| 良性 | 80 | 40.61 | | | | | |
| 恶性 | 117 | 59.39 | | | | | |

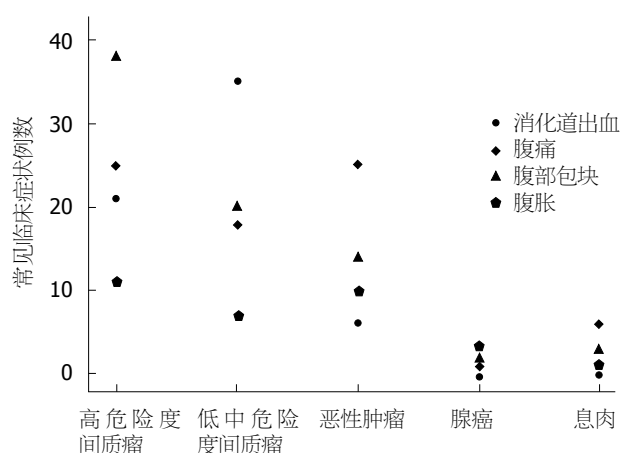


图 1 肿瘤主要病理类型及常见临床症状分布图. 不同病理类型小肠肿瘤其最常见临床症状并不一致.

腹部包块是高危度间质瘤患者(38/63)最常见症状, 消化道出血是低中危险度间质瘤患者(35/60)最常见症状, 腹痛是恶性淋巴瘤(25/32)、息肉(6/6)患者最常见症状,

腹胀(3/5)是腺癌患者最常见症状. 原发性小肠肿瘤初步确诊率为11.2%(22/197), 其中90.91%(20/22)的患者为CT检查所明确.

3 讨论

原发性小肠肿瘤发病率较低, 仅占有胃肠道肿瘤的约3%-6%, 占有胃肠道恶性肿瘤的1%-2%^[1]. 在美国, 小肠肿瘤每年的新发病例估计为5300例, 其中有1100人死亡^[2]. 腹痛、腹部包块及消化道出血是原发性小肠肿瘤常见三大症状, 可合并乏力、体重下降、消化道梗阻及消化道穿孔等并发症. 有明显症状的肿瘤通常处于晚期阶段, 有部分病例出现周围淋巴结、邻近或远处器官转移^[2]. 原发性小肠肿瘤病理类型复杂多变, 经尸检结果的出多达40余种^[10]. 良、恶性肿瘤均可出现, 恶性肿瘤的发生率高于良性肿瘤, 本组资料中良恶性比例为1:1.46(80/117), 恶性肿瘤中常见病理类型为恶性间质瘤、恶性淋巴瘤、腺癌, 不常见类型如类癌、肉瘤、神

表 2 主要病理类型及常见临床症状 *n* (%)

| 主要病理类型 | <i>n</i> | 常见临床表现 (%) | | | |
|----------|----------|------------|------------|------------|------------|
| | | 消化道出血 | 腹痛 | 腹部包块 | 腹胀 |
| 高危度间质瘤 | 63 | 21 (33.33) | 25 (39.68) | 38 (60.32) | 11 (17.46) |
| 低中危险度间质瘤 | 60 | 35 (58.33) | 18 (30.00) | 20 (33.33) | 7 (11.67) |
| 恶性淋巴瘤 | 32 | 6 (18.75) | 25 (78.13) | 14 (43.75) | 10 (31.25) |
| 腺癌 | 5 | 0 (0) | 1 (20.00) | 2 (40.00) | 3 (60.00) |
| 息肉 | 6 | 0 (0) | 6 (100.00) | 3 (50.00) | 1 (16.67) |

*n*表示197例病人中不同病理类型所占例数。由表中数据可知腹部包块是高危度间质瘤患者最常见症状，消化道出血是低中危险度间质瘤患者最常见症状，腹痛是恶性淋巴瘤、息肉患者最常见症状，腹胀是腺癌患者最常见症状。

表 3 肿瘤部位及常见病理类型

| 肿瘤部位 | 常见病理类型 | | | | |
|------|-----------------|-----------------|----|----|----------------|
| | 间质瘤 | 淋巴瘤 | 腺癌 | 肉瘤 | 息肉 |
| 十二指肠 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 空肠 | 73 ¹ | 8 | 1 | 1 | 0 |
| 回肠 | 31 | 12 ¹ | 0 | 2 | 5 ¹ |
| 多发 | 10 | 9 | 1 | 2 | 0 |
| 位置不明 | 8 | 3 | 0 | 0 | 1 |
| 合计 | 123 | 32 | 5 | 5 | 6 |

¹所指示数字可知本组资料中间质瘤主要见于空肠，淋巴瘤、息肉主要见于回肠。

表 4 初步诊断首选检查方法及结果

| | 首选检查方法 | | | | | | | | |
|--------------|---------|-----------|-----------|------------|---------|-----------|---------|----------|---------|
| | 消化道造影 | 普通内镜 | 胶囊内镜 | CT | MRI | 超声 | 组织活检 | 腹部平片 | 其他 |
| <i>n</i> (%) | 3 (1.5) | 41 (20.8) | 3 (1.5) | 89 (45.2) | 4 (2.0) | 42 (21.3) | 1 (0.5) | 12 (6.1) | 2 (1.0) |
| 误诊 (%) | 3 (100) | 41 (100) | 2 (66.67) | 69 (86.25) | 4 (100) | 42 (100) | 0 (0) | 12 (100) | 2 (100) |

经源恶性肿瘤等。良性病变常见息肉、腺瘤，不常见类型如脂肪瘤、血管瘤、错构瘤等。由于临床表现的非特异性、复杂多变的病理类型及有效检查手段的缺失，导致原发性小肠肿瘤诊断率低，漏诊、误诊率高，多数病人经反复误诊才得以最终确诊。故提高原发性小肠肿瘤术前诊断率是目前需要解决问题之一。

根据本组资料分析，虽然腹痛、腹部包块及消化道出血是原发性小肠肿瘤常见三大症状，但不同病理类型，最常见临床症状表现并不完全相同。腹部包块是间质瘤患者最常见症状，其次是消化道出血、腹痛，可有头晕、乏力等伴随症状。但不同危险度间质瘤主要症状亦不相同，高危度间质瘤以腹部包块为最常见症状，而中低危险度则以消化道出血为首要症状。考虑与间质瘤的生物学特性相关。胃肠道间质瘤可分为黏膜下型、浆膜下型及腔内型三种类型^[3]。黏膜下型在行

消化道造影中可见管腔内平滑、圆形至椭圆形充盈缺损；浆膜下型间质瘤可外向或内向生长并向相邻肠管移位；腔内型则以血管性病变为主，常见出血和溃疡。结合既往病理诊断高危度间质瘤常见浆膜下型。由于腹腔空间相对较大，此类间质瘤在最初时无明显临床表现，只在体检发现占位或患者自行触及腹部包块时才被发现。而中低危险度间质瘤常见黏膜下型或腔内型，质地较脆、体积增大到一定程度时肿瘤易出现广泛瘤内出血或坏死，进而出现消化道出血表现。腹痛是恶性淋巴瘤患者最常见症状，其次为腹部包块、腹胀，早期病变可能表现为斑块状粘膜扩张，而晚期浸润性病变则表现为肠壁增厚和粘膜溃疡。瘤细胞对肠壁外层的侵入往往会广泛渗透肌层及肌间神经丛，导致肠动力衰竭和继发性肠梗阻^[4]，从而出现腹痛、腹胀症状。但T细胞淋巴瘤发热更为常见，可伴肠穿孔，临

床症状较B细胞淋巴瘤更重,也更凶险,需给予重视。腺癌在本组资料中较间质瘤、淋巴瘤少见,临床症状以腹胀最为常见,其次为体重下降、腹部包块。原发性小肠腺癌主要发病部位是十二指肠,向远端肠管发病率呈降低趋势^[5]。由于本组资料中腺癌例数较少,其最常见临床症状与既往文献记载不同:即最常见症状为消化不良,包括恶心、呕吐、打嗝和厌食,其次为腹痛、体重减轻、黄疸等^[5]。

由于小肠位置的特殊性,其有效检查手段缺乏。常用检查手段包括:消化道造影、CT、MRI、普通内镜、胶囊内镜、小肠镜、腹腔镜探查等^[7,11]。根据众多文献记录,目前消化道造影仍被认为是原发性小肠肿瘤有效的检查方式^[6]。但是,消化道造影的实施需要患者直接口服钡餐,多数患者对于钡餐的耐受性较差。且要完成全消化道造影耗费时间过长,这都会导致消化道造影对小肠肿瘤的检出的阳性率减低^[7]。消化道造影对于腔内生长肿瘤具有一定的检出率,但对于外生性肿瘤及早期肿瘤的检出能力较差。本组资料中仅有三例首选消化道造影检查,且均无阳性结果。CT尤其是多螺旋CT对于炎性疾病和早期肿瘤的诊断具有明显的优势^[7]。本组资料中,肿瘤初步确诊及术前确诊率均不高,但确诊患者中有超过70%是CT检查诊出。且不同肿瘤的形态及生物学特性不尽相同,故CT可根据肿瘤形态、大小、生长部位等作出相应的病理类型推测。CT检查对于明确肿瘤与周围组织脏器及血管关系、有无淋巴结及远处转移均较其他检查方式具有不可替代的优势。但CT对于小肠黏膜内肿瘤的检出阳性率相对较低。由于小肠处于消化道中段,故普通胃镜及肠镜由于镜身长度的不足限制了对小肠肿瘤的检出。本组资料中亦无阳性结果。小肠镜是近些年开展的小肠疾病诊治的新技术,可经口或经肛完成对全部小肠的检查,而且相比于胶囊内镜,它具有可随意控制方向、反复观察、行组织活检及镜下治疗等优势,适合恶性肿瘤等需结合病理作出相应诊治的小肠肿瘤^[1,6]。但小肠镜的实施具有一定难度,可开展小肠镜检查的研究单位有限,本组资料中无行小肠镜检查的患者。随着腹腔镜技术的发展,腹腔镜探查也逐渐成为原发性小肠肿瘤的一项检查手段。腹腔镜可以对全部小肠进行腔外探查,可发现其他辅助检查无法发现的肿瘤,且可在发现肿瘤的同时实施手术治疗。而腹腔镜下手术较传统开腹探查手术更具直观性、创伤小、恢复快等优势^[8]。但腹腔镜探查属于有创性检查,较其他辅助检查方式风险增加,故在确定实施前需明确病人意愿及身体状况,排除相应禁忌症。

原发性小肠肿瘤发病率随着检查方法的增多、临

床医师认识的提高而较以往增高^[9]。但由于小肠位置的特殊性,众多检查手段中仍无简单有效的确诊方法,临床表现也无特异性,这对于术前明确诊断及病理类型仍具困难。根据本组资料分析,不同病理类型肿瘤最常见临床症状不同,可结合不同肿瘤影像学特异性,合理选择检查方式,提高原发性小肠肿瘤早期诊断率,以便合理选择治疗方式,进而提高生存率。而本组资料对于术后随访资料的欠缺,是不足之处,也是今后研究的方向。

文章亮点

实验背景

原发性小肠肿瘤相对于消化道其他肿瘤发病率低,恶性肿瘤在临床更为少见,约在消化道恶性肿瘤1%-2%。其临床表现无特殊性,尤其早期临床表现不具典型性。因其病理类型复杂多变、有效检查方式缺失,使得原发性小肠肿瘤患者依然面临诊断困难、误诊漏诊率高、诊疗不规范及生存率低等诸多问题。提高原发性小肠肿瘤患者诊断率、降低漏诊误诊率,是目前亟需解决的问题。

实验动机

通过对本研究单位原发性小肠肿瘤患者分析,明确本地区该疾病特点,拟提高原发性小肠肿瘤病理类型的初步及术前诊断率,以便合理选择治疗方案,提高患者生存率。

实验目标

通过对既往经手术及病理检验确诊的原发性小肠肿瘤患者进行回顾性分析,拟明确临床特征与病理类型之间关系,明确本研究单位原发性小肠肿瘤检查方法、确诊、误诊、漏诊率及明确该疾病目前的治疗方法。旨在提高术前病理诊断率,合理选择治疗方式,改善患者预后。

实验方法

回顾性分析临床资料,重点对比分析临床特征及病理类型关系。

实验结果

经分析发现原发性小肠肿瘤不同病理类型分析,常见首发临床表现并不相同:腹部包块是高危度间质瘤患者最常见症状,消化道出血是低中危度间质瘤患者最常见症状,腹痛是恶性淋巴瘤、息肉患者最常见症状,腹胀是腺癌患者最常见症状。本研究单位对该疾病主要诊

断方法为CT, 初步确诊率为11.2%, 其中90.91%的患者为CT检查所明确. 通过患者首发临床表现, 结合不同病理类型影像学表现, 有助于选择合适的检查方法, 提高原发性小肠肿瘤患者的诊断率及术前病理诊断率, 选择合适治疗方案, 提高生存率.

实验结论

本研究通过对原发性小肠肿瘤患者临床特征及病理分析发现, 不同病理类型分析常见首发临床表现并不相同, 且本研究单位原发性小肠肿瘤的主要检查手段是CT检查. 结合上述发现, 可在术前推断患者病理类型, 以便合理选择检查方式及治疗方案, 改善患者生存现状. 本研究通过不同病理类型对比分析, 将该疾病临床表现依据不同病理分型归类; 通过对检查方法分析, 进一步了解该疾病目前诊断率及误诊率. 通过分析发现可以通过患者临床表现, 结合影像学检查结果, 在术前推断病理分型, 提高术前病理类型诊断率, 有望早期发现疾病, 使临床医生更合理的制定治疗方案, 改善患者预后.

展望前景

由于本研究的样本量相对较小, 研究单位单一, 选择病例时间跨度较小, 故研究结果可能存在局限性. 由于欠缺术后随访资料, 故未对患者进行生存分析, 这是本研究未来的研究方案. 通过对多研究中心的原发性小肠肿瘤患者进行随访, 运用统计学方法进行生存分析, 明确该疾病患者生存现状.

4 参考文献

1 Cheung DY, Choi MG. Current advance in small bowel

- tumors. *Clin Endosc* 2011; 44: 13-21 [PMID: 22741107 DOI: 10.5946/ce.2011.44.1.13]
- 2 Zonča P, Peteja M, Richter V, Vávra P, Ihnát P. [Primary malignant small bowel tumors]. *Rozhl Chir* 2016; 95: 344-349 [PMID: 27653302]
- 3 Fraser K. Malignant tumours of the small intestine a review of the literature and report of 21 cases. *Brit J Surg* 2010; 32: 479-491
- 4 Vaidya R, Habermann TM, Donohue JH, Ristow KM, Maurer MJ, Macon WR, Colgan JP, Inwards DJ, Ansell SM, Porrata LF, Micallef IN, Johnston PB, Markovic SN, Thompson CA, Nowakowski GS, Witzig TE. Bowel perforation in intestinal lymphoma: incidence and clinical features. *Ann Oncol* 2013; 24: 2439-2443 [PMID: 23704194 DOI: 10.1093/annonc/mdl188]
- 5 Zhang S, Yuan W, Zhang J, Chen Y, Zheng C, Ma J, Jiang Q, Zhao Y, Xu Q, Wang C. Clinicopathological features, surgical treatments, and survival outcomes of patients with small bowel adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7713 [PMID: 28767610 DOI: 10.1097/MD.00000000000007713]
- 6 赵志勋, 关旭, 陈瑛, 王锡山. 原发性小肠恶性肿瘤诊疗进展. *中华胃肠外科杂志* 2017; 20: 117-120
- 7 Anzidei M, Napoli A, Zini C, Kirchin MA, Catalano C, Passariello R. Malignant tumours of the small intestine: a review of histopathology, multidetector CT and MRI aspects. *Br J Radiol* 2011; 84: 677-690 [PMID: 21586504 DOI: 10.1259/bjr/20673379]
- 8 Rockall TA, Demartines N. Laparoscopy in the era of enhanced recovery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 133-142 [PMID: 24485261 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.11.001]
- 9 Scélo G, Boffetta P, Hemminki K, Pukkala E, Olsen JH, Andersen A, Tracey E, Brewster DH, McBride ML, Kiewer EV, Tonita JM, Pompe-Kirn V, Chia KS, Jonasson JG, Martos C, Colin D, Brennan P. Associations between small intestine cancer and other primary cancers: an international population-based study. *Int J Cancer* 2006; 118: 189-196 [PMID: 16003748 DOI: 10.1002/ijc.21284]
- 10 Reynolds I, Healy P, Mcnamara DA. Malignant tumours of the small intestine. *Surgeon* 2014; 12: 263-270 [PMID: 24637026 DOI: 10.1016/j.surge.2014.02.003]
- 11 Williamson JM, Williamson RC. Small bowel tumors: pathology and management. *J Med Assoc Thai* 2014; 97: 126-137 [PMID: 24701741]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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

胃食管反流病的中西医结合治疗概况及展望

耿囡囡, 王凡, 东红升

耿囡囡, 东红升, 上海市针灸经络研究所免疫实验室 上海市 200030

王凡, 上海中医药大学 上海市 201203

耿囡囡, 在读硕士, 主要从事针灸治疗消化内科疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由耿囡囡完成; 东红升与王凡审核。

通讯作者: 东红升, 副研究员, 200030, 上海市徐汇区宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所免疫实验室。dhsdoctor2005@126.com
电话: 021-64644238

收稿日期: 2018-03-30

修回日期: 2018-05-29

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-07-18

Overview of treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine and Western medicine

Nan-Nan Geng, Fan Wang, Hong-Sheng Dong

Nan-Nan Geng, Hong-Sheng Dong, Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China

Fan Wang, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Correspondence to: Hong-Sheng Dong, Associate Researcher, Immunology Laboratory, Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, 650 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200030, China. dhsdoctor2005@126.com

Received: 2018-03-30

Revised: 2018-05-29

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-07-18

Abstract

In recent years, traditional Chinese medicine and

Western medicine have made some progress in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Through literature retrieval, this paper reviews the relevant literature on gastroesophageal reflux disease in recent three years and summarizes the current situation of treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine and Western medicine. In order to seek a more extensive and effective treatment for gastroesophageal reflux disease, this paper also puts forward our own view and prospect on the treatment of this disease.

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

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Treatment; Review

Geng NN, Wang F, Dong HS. Overview of treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine and Western medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1259-1262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1259.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1259>

摘要

近年来, 中医、西医对于胃食管反流病的治疗均取得了一定进展, 本文通过文献检索, 以“胃食管反流病&治疗”和“反流性食管炎&治疗”为主题词, 在中国知网、万方医学网、维普、PubMed等数据库中查阅了近三年关于胃食管反流病治疗的相关文献, 共纳入有效文献184篇, 其中中文文献136篇、英文文献48篇, 总结了目前中、西医治疗该病的现状, 并提出了自己对于该病治疗的思考及展望, 以期对胃食管反流病的治疗寻求更为广泛、优效的治疗方法。

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

关键词: 胃食管反流病; 治疗; 综述

核心提要: 针灸治疗脾胃病具有悠久的历史和丰富的经验, 近年来针灸在治疗胃食管反流病方面取得了一定疗效, 在改善患者症状的同时, 可克服药物、手术等其它疗法的不足, 在临床上有着广阔的应用前景。

耿国国, 王凡, 东红升. 胃食管反流病的中西医治疗概况及展望. 世界华人消化杂志 2018; 26(20): 1259-1262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1259.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1259>

0 引言

胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流入食管引起的反流相关症状和(或)并发症的一种疾病, 典型症状为反流和烧心并可伴有胸痛、吞咽困难、慢性咳嗽等一些非典型症状^[1,2]。目前GERD主要分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)和Barrett食管(Barrett esophagus, BE)三大临床类型^[2]。该病在西方国家的患病率为10%-20%^[3], 在我国的发病率原来的不足5%上升至12.6%^[4]。GERD给人们带来了严重的经济负担、降低患者的生活质量^[2,3]并有导致食管腺癌的可能^[5], 因此该病日益引起人们的重视。本文查阅了近三年西医以及中医治疗GERD的相关文献, 总结了当前国内外对于该病的治疗概况, 现综述如下。

1 中医疗法

目前, 中医对于GERD的治疗主要有中药疗法、针灸疗法、中药联合针灸疗法, 中药疗法中主要分为辨证分型治疗和中成药治疗; 针灸疗法主要有毫针刺法和火针、腹针、电针等一些特殊针法, 其中以毫针刺法最为常用。

1.1 中药疗法 《胃食管反流病中医诊疗专家共识》将GERD主要分为肝胃郁热、胆热犯胃、气郁痰阻、瘀血阻络、中虚气逆、脾虚湿热六大证型, 分别用柴胡疏肝散合左金丸、小柴胡汤合温胆汤、半夏厚朴汤、血府逐瘀汤、旋覆代赭汤和黄连汤进行治疗^[6]。

1.1.1 辨证分型论治: 李力强等^[7]用左金丸治疗反流性食管炎60例, 针对不同证型调整剂量、配伍不同药物, 可显著改善患者的症状。李影华等^[8]用柴胡疏肝散治疗反流性食管炎患者49例, 认为随症加减药物、疗效显著, 充分体现了中医辨证施治的优势所在。

1.1.2 中成药治疗 张洁玉等^[9]用左金胶囊治疗反流性食管炎患者165例, 认为左金胶囊可提高中医证候疗效, 明显改善GERD症状。孟玲^[10]用留仙颗粒治疗反流性食管

炎患者64例, 认为本药可以减少胃酸分泌、促进胃肠蠕动从而起到治疗GERD的作用。

1.2 针灸疗法 针灸治疗GERD是通过辨证取穴来和胃降逆、调畅气机以恢复脾胃功能。临床上主要取足太阴脾经、足阳明胃经的穴位, 其中以中脘、内关、足三里、太冲、脾俞、胃俞等穴位最为常用^[6]。

1.2.1 毫针疗法: 周璇等^[11]针刺夹脊穴治疗肝胃郁热型胃食管反流病30例, 认为背部肌肉丰厚便于行针, 且消化系统的疾病在背部多有反应点, 故取夹脊穴可治疗GERD。刘谦等^[12]针刺中脘、内关、足三里、太冲、公孙等穴位治疗GERD患者32例, 认为针灸可以通过提高食管下括约肌压力、提高食管的廓清能力、提高食管体部的蠕动功能来改善GERD的症状。

1.2.2 特殊针法: 李永红等^[13]用火针疗法选取脾俞、胃俞、中脘、上脘、足三里等穴位治疗胃食管反流病患者28例, 认为火针疗法有引气和发散之功, 可使邪气外散, 用于胃食管反流病肝胃郁热者。张超贤等^[14]用电针结合达利通颗粒治疗胃食管反流病患者125例, 电针主要选取中脘、内关、足三里、太冲、公孙等穴位, 认为电针能显著抑制食管内酸和胆汁反流, 降低内镜评分, 缓解胃食管反流症状, 从而提高生活质量。毛军伟^[15]用腹针疗法治疗胃食管反流病患者28例, 认为天枢、中脘、关元三个穴位结合可以疏肝行气解郁, 从而可以改善胃食管反流的症状。

1.3 针灸加中药疗法 刘兴勤等^[16]用半夏泻心汤结合针刺治疗GERD患者40例, 认为服用半夏泻心汤结合针刺中脘、内关、足三里、太冲、公孙等穴能调节GERD患者的血浆胃动素(motilin, MTL)、血清胃泌素(gastrin, GAS)从而促进食管下括约肌功能的恢复。徐晓阳等^[17]用乌贝散联合针灸治疗GERD患者51例, 认为服用乌贝散联合针刺中脘、足三里、不容、阳陵泉、侠溪等穴可改善GERD患者症状、降低复发率且不良反应小。

2 西医疗法

目前, 西医对于胃食管反流病的治疗主要是生活方式的干预、药物治疗和手术治疗, 近几年也出现了食管下括约肌注射、食管下括约肌电刺激法及呼吸及训练法等新型治疗方法, 但其中仍以药物治疗最为常见。

2.1 生活方式干预 目前, 针对胃食管患者的生活方式干预主要包括以下几个方面: (1)饮食方面: 不吃刺激性的食物(如: 辛辣、高脂、酸性、甜食、硬食等); 睡前3 h 尽量避免摄入食物; 避免进食过快、进食过饱、进食过烫; 避免饮浓茶, 但对于咖啡与胃食管反流病的发病关系目前尚存在争议^[2,18]; (2)情绪方面: 研究^[19]显示: 胃食管反流病患者的心理状态明显差于正常人, 故而要让

患者充分认识、了解该病,减轻心理负担,提高自我调节能力;(3)日常生活习惯方面:主要包括抬高床头、减肥、戒烟、适当的运动等。

2.2 药物治疗 目前西药疗法主要是抑制胃酸分泌^[20],常用药物包括质子泵抑制剂(如奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑等);H₂受体拮抗剂(如西米替丁、雷尼替丁、法莫替丁等)。如果抑酸类药物效果不理想联合胃肠动力药,如:多潘立酮、莫沙必利等。必要时加上胃黏膜保护剂(如铝制剂、铋制剂,米索前列醇等)、抗焦虑药和抗抑郁药物(如黛力新等)^[21-23]。

霍贵云^[24]用奥美拉唑、西沙比利、黛力新3种药物联合治疗反流性食管炎伴抑郁症状的患者40例,认为三种药物联合使用在治疗反流性食管炎伴抑郁症状这一类患者上效果显著;项婷婷等^[25]用埃索美拉唑、莫沙必利、镁加铝三种药物联合治疗反流性食管炎患者49例,认为这3种药物联合应用,可有效抑制胃酸分泌,减少反流次数,改善反流性食管炎的相关症状,促进其愈合。

2.3 手术治疗 手术治疗是当药物治疗效果不理想、患者不接受西药疗法尤其是GERD合并食管裂孔疝病人的理想选择^[26]。手术主要分为传统抗返流手术(开腹手术)、腹腔镜下抗返流手术。近年来,腹腔镜下抗反流手术以其创伤小、恢复快而更为人所接受。腹腔镜下抗反流手术主要包括腹腔镜食管裂孔疝的修补术、腹腔镜胃底折叠术^[27,28]。

李春雷^[29]等为探讨腹腔镜手术治疗胃食管反流病的临床效果,回顾性分析33例胃食管反流病患者行腹腔镜食管裂孔疝修补和胃底折叠术的临床资料,发现全组患者手术均获成功,无中转开腹及死亡病例,无术后严重并发症。术后随访1-24 mo,32例临床症状完全消失,1例明显好转。

3 中西医结合疗法

中西医结合治疗胃食管反流病包括中药加西药疗法、针灸加西药疗法。中西医结合疗法可以实现西医、中医优势互补,标本兼治。

郭金伟^[30]等采用半夏泻心汤合旋覆代赭汤及奥美拉唑治疗反流性食管炎患者25例,认为半夏泻心汤合旋覆代赭汤及奥美拉唑在改善症状及促进胃镜下黏膜愈合情况方面有明显疗效;侯志鹏等^[31]采用电针结合走罐加口服埃索美拉唑肠溶片共同治疗胃食管反流病患者40例,认为电针结合走罐加口服埃索美拉唑肠溶片在改善患者烧心感、反食、反酸及胸骨后灼痛等症状方面,疗效显著。

4 结论

临床上治疗GERD的方法多种多样,西药疗法主要以抑酸为主,抑酸药物以质子泵抑制剂应用最为广泛,但长期使用PPI也会带来很多问题:如增加急慢性肾损害、低镁血症、骨折等风险^[32],且单用抑酸药物治疗仅能改善反酸、胃灼热等症状,并不能改善胃动力和根治胃食管反流病,而对于难治性胃食管反流病患者来说,其胃酸缺乏者却仍有烧灼感,主要是因为胆汁反流所致,因此抑酸药物治疗效果欠佳。手术疗法目前以腹腔镜下抗返流手术为主,以其微创、易恢复的优点为人们所接受,但因为对于手术前的适应人群评估、手术人员的专业水平以及术后的护理等不当导致术后仍需要服药或重复进行手术治疗^[33]。近年来中药以其不良反应少、价格低廉、可通过辨证而实现个体化治疗等优点日益引起人们重视,但与西医相比,起效较慢,而且由于不同医生之间的水平参差不齐、药材的质量下降等也会影响治疗效果。

中医认为脾胃虚弱、胃失和降是GERD的发病基础,在治疗时单纯选择西药或中药疗法不仅会带来上述的问题,同时也会加重脾胃的负担,针灸在治疗脾胃病方面拥有较为悠久的历史和丰富的临床经验,且恰好能够克服以上治疗方法的不足,关于针灸治疗脾胃病医籍中早有记载,如《灵枢·邪气脏腑病形》中:胃病者,腹膜胀,胃脘当心而痛,上支两胁,膈咽不通,饮食不下,取之三里也;《标幽赋》中:脾冷胃痛,泻公孙而立愈;《扁鹊神应玉龙经》中:九般心痛及脾痛,上脘穴中宜用针,脾败还将中脘泻,两针成败免灾侵;《针灸大成》:腹内疼痛,内关、足三里、中脘。而近几年关于针灸治疗GERD的临床研究的报道也正在逐渐增多,其研究结果较为乐观,在整体改善患者临床症状和少或无不良反应等方面具有明显优势,关于针灸治疗GERD的机制可能是通过针灸来调节人体神经-内分泌-免疫网从而发挥增加食管LES压力、抑制一过性松弛、增加食管廓清功能、促进胃肠动力、降低内脏高敏感性的作用^[34]。研究^[35,36]表明,针刺GERD患者的内关、公孙、中脘、足三里等穴位后,可以使食管LES静息压力明显增加;电针刺激内关穴可以抑制暂时性食管下段括约肌松弛的频率;针刺足三里可以增加食管蠕动峰值、明显改善胃肠动力、促进胃排空。一项研究表明:精神和心理因素是导师胃食管反流病发病的独立因素^[37],而针刺内关、太冲等穴位可理气解郁、调畅情志。故临床上在治疗胃食管反流病时,可将针灸作为一种主要或辅助的治疗方法。

虽然, 近年来针灸治疗GERD取得了一定进展, 但仍然存在一些问题, 如关于针灸治疗本病的机制上认识仍然不足、有待进一步明确; 临床研究上, 许多研究设计不够严谨、部分研究样本量较少; 选取进行对照的中药或西药没有统一的标准; 在治疗过程中, 选取穴位差别较大尚无统一标准等; 因此, 建议增加一些关于针灸治疗该病的动物实验研究和临床研究, 解决当前针灸治疗本病存在的问题, 从而为GERD的治疗提供一种更为合理、更为优效的治疗方法。

5 参考文献

- Kethman W, Hawn M. New Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1544-1552 [PMID: 28623447 DOI: 10.1007/s11605-017-3439-5]
- Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 105-112 [PMID: 25133039 DOI: 10.4292/wjgpt.v5.i3.105]
- Sharma P, Wani S, Romero Y, Johnson D, Hamilton F. Racial and geographic issues in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2669-2680 [PMID: 19032462 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02089.x]
- 屈坤鹏, 成晓舟. 我国部分地区胃食管反流患病率的Meta分析. *中华胃食管反流病电子杂志* 2015; 1: 34-44
- Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut* 2005; 54 Suppl 1: 1 [DOI: 10.1136/gut.2004.041517]
- 张声生, 朱生樑, 王宏伟, 周秉舵. 胃食管反流病中医诊疗专家共识意见. *中国中西医结合消化杂志* 2017; 5: 321-326
- 李力强, 张贵锋, 曾艺文, 王芳, 宾建平, 温鸿源, 谢君. 左金丸加味辨证治疗反流性食管炎的临床研究. *中药新药与临床药理* 2016; 27: 286-290
- 李影华, 苏冬梅, 白桦. 柴胡疏肝散加减治疗肝胃不和型反流性食管炎98例的临床观察. *世界中医药* 2016; 11: 1437-1439
- 张洁玉, 李振宇, 谢晶日. 左金胶囊治疗反流性食管炎(肝胃不和证)有效性和安全性临床研究. *中医药学报* 2016; 44: 41-44
- 孟玲. 留仙颗粒治疗反流性食管炎的临床研究. *世界中医药* 2015; 10: 457-458
- 周璇, 王祚邦. 针刺夹脊穴治疗肝胃郁热型胃食管反流病疗效观察. *广州中医药大学学报* 2017; 34: 677-680
- 刘谦, 夏兴洲, 许晓芳, 齐义军. 针刺对食管运动障碍NERD患者临床症状及食管动力的影响研究. *重庆医学* 2013; 42: 1929-1931
- 李永红, 张万龙, 汪芎, 杨文婷, 钟亚彬, 王丹, 张俞. 火针治疗胃食管反流病临床观察. *世界中西医结合杂志* 2015; 11: 1600-1602
- 张超贤, 郭李柯, 郭宝瑞. 电针联合达立通颗粒治疗胃食管反流病的临床疗效及其作用机制. *中国针灸* 2012; 32: 491-498
- 毛军伟. 半夏泻心汤联合腹针治疗胃食管反流病的临床疗效分析. *世界临床学* 2017; 11: 130
- 刘兴勤, 江超先, 张莉. 半夏泻心汤配合针刺对胃食管反流病患者血胃动素及胃泌素的影响. *中国中医急症* 2010; 19: 1300-1300
- 徐晓阳, 黄小民. 乌贝散联合针灸治疗胃食管反流病临床研究. *浙江中西医结合杂志* 2016; 26: 1109-1111
- Yuan L, Tang D, Peng J, Qu N, Yue C, Wang F. Study on lifestyle in patients with gastroesophageal reflux disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2017; 42: 558-564 [PMID: 28626103 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.05.013.]
- 鱼富丽, 吴苗, 马媛, 许栗晓媛, 郑荣心. 反流性食管炎患者心理状态分析及护理对策研究. *实用临床医药杂志* 2016; 20: 40-42
- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1383-1391, 1391.e1-1391.e5 [PMID: 18789939 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.045]
- 李敏, 张红, 冯培民. 中西医诊疗胃食管反流病简况. *实用中医内科杂志* 2016; 30: 120-123
- 赵王磊, 陈欣, 陈凤英. 质子泵抑制剂在治疗反流性食管炎中的疗效: 网状Meta分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2017; 26: 697-703
- 张红文, 王准. 镁加铝辅助治疗反流性食管炎患者的疗效及其对生存质量的影响. *广西医科大学学报* 2016; 33: 641-644
- 霍贵云. 黛力新辅助治疗伴抑郁焦虑反流性食管炎疗效观察. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 3506-3508
- 项婷婷, 徐鑫钢, 徐清喜. 埃索美拉唑、莫沙必利、镁加铝治疗反流性食管炎的临床效果. *中国生化药物杂志* 2017; 6: 213-214
- Schlottmann F, Herbella FA, Allaix ME, Rebecchi F, Patti MG. Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg* 2017; 41: 1685-1690 [PMID: 28258448 DOI: 10.1007/s00268-017-3955-1]
- Peters MJ, Mukhtar A, Yunus RM, Khan S, Pappalardo J, Memon B, Memon MA. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic anti-reflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1548-1561; quiz 1547, 1562 [PMID: 19491872 DOI: 10.1038/ajg.2009.176]
- 克力木, 阿力木江·麦斯依提, 张成, 阿扎提江, 皮尔地瓦斯, 王志. 腹腔镜手术治疗胃食管反流病合并食管裂孔疝650例临床分析. *中国实用外科杂志* 2014; 34: 416-418
- 李春雷, 邵沁文, 张金辉, 曹新玲. 胃食管反流病的腹腔镜外科治疗. *中国普通外科杂志* 2012; 21: 192-195
- 郭金伟, 葛惠男. 半夏泻心汤合旋覆代赭汤及奥美拉唑治疗反流性食管炎临床观察. *现代中西医结合杂志* 2017; 26: 187-189
- 侯志鹏, 相永梅, 包永欣, 王健, 郝长宏. 电针结合走罐为主治疗胃食管反流病临床观察. *辽宁中医杂志* 2015; 12: 2419-2421
- 张薇, 王海音, 苗新芳. 长期应用质子泵抑制剂的不良反应. *医药论坛杂志* 2014; 32: 141-144
- Worrell SG, Greene CL, DeMeester TR. The state of surgical treatment of gastroesophageal reflux disease after five decades. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 819-830 [PMID: 25241236 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.05.018]
- 刘小曼, 陈朝明. 针灸治疗胃食管反流病进展及机制探讨. *针灸临床杂志* 2015; 12: 75-78
- Wang C, Zhou DF, Shuai XW, Liu JX, Xie PY. Effects and mechanisms of electroacupuncture at PC6 on frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation in cats. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4873-4880 [PMID: 17828819]
- Shuai X, Xie P, Liu J, Xiang Y, Li J, Lan Y. Different effects of electroacupuncture on esophageal motility and serum hormones in cats with esophagitis. *Dis Esophagus* 2008; 21: 170-175 [PMID: 18269654 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00757.x]
- Barcelo M, Alvarez Sanchez A, Garcia Sanchez R, Diaz-Rubio M, Rey E. Weight Gain and Somatization are Associated With the Onset of Gastroesophageal Reflux Diseases: Results of Two 5-year Follow-up Studies. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 202-207 [PMID: 26084009 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000364]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



Th9细胞与IL-9及其在炎症性肠病中的作用

吴梦瑶, 王冬, 李辉, 张晓岚

吴梦瑶, 王冬, 李辉, 张晓岚, 河北医科大学第二医院东院区消化内科
河北省石家庄市 050035

吴梦瑶, 在读博士, 主要从事炎症性肠病方面的相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金项目, No. 81600433.

作者贡献分布: 本文综述由吴梦瑶、王冬及李辉完成; 张晓岚审校.

通讯作者: 张晓岚, 教授, 主任医师, 050035, 河北省石家庄市黄河大道
80号, 河北医科大学第二医院东院区消化内科. xiaolanzh@126.com
电话: 0311-66007370

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-06-01

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-07-18

Role of Th9 cells and IL-9 in inflammatory bowel disease

Meng-Yao Wu, Dong Wang, Hui Li, Xiao-Lan Zhang

Meng-Yao Wu, Dong Wang, Hui Li, Xiao-Lan Zhang,
Department of Gastroenterology, the East Branch of Second
Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, Hebei
Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81600433.

Correspondence to: Xiao-Lan Zhang, Professor, Chief
Physician, Department of Gastroenterology, the East Branch of
Second Hospital of Hebei Medical University, 80 Huanghe Road,
Shijiazhuang 050035, Hebei Province, China. xiaolanzh@126.com

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-06-01

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-07-18

Abstract

Th9 cells, a novel subset of CD4⁺ T cells, mainly produce

IL-9 and have a critical role in allergic disease, autoimmune disease, and tumors. IL-9 can promote inflammation by increasing the number of inflammatory cells and the secretion of inflammatory mediators and thus play an important role in the development of inflammatory bowel disease (IBD). Th9 cells and IL-9 aggravate inflammation of the colon in both experimental models of colitis and in patients with IBD. The blockade of IL-9 is suited to significantly ameliorate the disease activity and severity of IBD.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Th9 cells; Interleukin-9; Immune response

Wu MY, Wang D, Li H, Zhang XL. Role of Th9 cells and IL-9 in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1263-1267 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1263.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1263>

摘要

Th9细胞是一种新发现的CD4⁺T细胞亚群, 主要分泌白介素-9(Interleukin-9, IL-9), 与过敏性疾病、自身免疫性疾病以及肿瘤等疾病密切相关. IL-9主要通过促进炎症细胞的增殖并分泌炎症介质而引起炎症, 其在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生发展中亦发挥着重要的作用. 不管是在实验性结肠炎模型还是IBD患者中, Th9细胞与IL-9均加重结肠炎症, 而IL-9抗体的应用能够明显缓解结肠炎症.

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

关键词: 炎症性肠病; Th9细胞; IL-9; 免疫反应

核心提要: Th9细胞是一种新发现的CD4⁺T细胞亚群, 通过分泌IL-9, 加重结肠炎症, 并通过调控紧密连接蛋白、抑制肠上皮细胞增殖破坏肠黏膜屏障功能; 而应用IL-9抗体对实验性结肠炎具有治疗作用, 表明Th9细胞与IL-9可能成为炎症性肠病治疗的新靶点。

吴梦瑶, 王冬, 李辉, 张晓岚. Th9细胞与IL-9在炎症性肠病中的作用. 世界华人消化杂志 2018; 26(20): 1263-1267 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1263.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1263>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种由免疫介导的慢性肠道炎症疾病, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). IBD病因复杂, 肠黏膜免疫异常是其重要病因之一, 其中CD4⁺T细胞是主要的效应细胞, 参与IBD的免疫应答过程. 既往研究多集中于IBD与Th1、Th2和Th17细胞之间的关系, 近年研究发现, Th9细胞及IL-9在IBD发病过程中起着至关重要的作用, 得到越来越多的关注. 本文就Th9细胞与IL-9的生物学功能以及在IBD发病中的作用与机制做一详尽综述.

1 Th9细胞与IL-9的生物学特点

1.1 IL-9的来源与Th9细胞的确认 IL-9最早发现于Th2细胞株中, 因此, 起初认为IL-9是一种Th2类型的细胞因子. 然而, 其他细胞也能够产生IL-9, 如调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、Th17细胞、自然杀伤性T细胞(natural killer T cell, NKT)、肥大细胞以及固有淋巴细胞均可成为IL-9的来源^[1].

此后, 更多的证据表明, IL-9主要是由一种专门的T细胞亚群产生. 2008年, Dardalidhon等^[2]和Veldhoen等^[3]两个实验小组同时发现, 在转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和IL-4的联合作用下, 小鼠CD4⁺T细胞将被诱导分化成一种新型效应T细胞亚群, 以特定分泌大量的IL-9为特征, 但并不产生其他Th2类型细胞因子, 当TGF- β 低表达时, 未能诱导这种大量分泌IL-9的T细胞. 而且在诱导Naïve CD4⁺T细胞向Th1、Th2、Th17、Treg细胞分化时并不产生IL-9; 但是加入TGF- β 和IL-4后, IL-9分泌量明显增加, 外源性加入IL-9, 使得IL-9 mRNA的表达水平进一步升高, 表明这种Th9细胞以分泌IL-9为主, 且IL-9的产生存在正反馈机制.

1.2 IL-9及其受体的分子结构与基因表达调控 IL-9是

一种分子量为14000的糖蛋白, 包括144个氨基酸和一段18个氨基酸的信号肽. 小鼠和人类的IL-9基因构成类似, 包括5个外显子和4个内含子, 小鼠的IL-9基因位于第13号染色体上, 而人类的该基因位于第5号染色体上.

IL-9受体(IL-9 receptor, IL-9R)包括两条基因链, 一条是 α 链(IL-9R α), 另一条是与IL-2、IL-4以及IL-17等细胞因子共用的 γ 链. 小鼠IL-9R基因包括9个外显子和8个内含子, 编码的蛋白质含有468个氨基酸. 而人类IL-9R基因编码的蛋白质含有522个氨基酸, 与小鼠IL-9R的同源性为53%. IL-9R是红细胞生成素受体超家族成员之一, 并在T淋巴细胞上表达, 其中Th2细胞具有最高的表达水平, 但不在初始T淋巴细胞上表达. 同时, IL-9R也在肥大细胞、巨噬细胞、树突状细胞、气道上皮细胞和未成熟神经元的表面广泛表达. IL-9与IL-9R结合并激活细胞中的Janus激酶1(Janus kinase 1, JAK1)和Janus激酶3, 然后下游的转录激活因子STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)、STAT3和STAT5被激活, 启动一系列相关基因的表达, 并发挥其相应的生物学效应.

每一种T细胞亚群都有其相应的转录因子, 作为Th9细胞的关键转录因子, 干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, IRF4)、B细胞激活转录因子(B-cell-activating transcription factor, BATF)与转录因子家族成员之一的PU.1均是直接结合到IL-9的启动子进而增加IL-9转录^[4](表1). IRF4促进IL-9表达, 并且呈剂量依赖性, 而干扰素调节因子1(interferon regulatory factor 1, IRF1)与IRF4作用相反, IRF1还导致抑制Th9细胞分化的干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)分泌增多^[5]. BATF与IRF4类似, 二者协同作用下, IL-9表达量显著增加^[6]. PU.1也是IL-9的重要转录因子, 抑制小鼠和人的T细胞表达PU.1时, 能明显降低IL-9的表达水平; 而加入TGF- β 时PU.1可以抑制Th2细胞分泌细胞因子, 并促使其向Th9细胞转化^[7]. 最新研究发现, 叉头框(forkhead box, Fox)转录因子家族成员之一的Foxo1是Th9细胞的另一种转录因子, 同时, 该转录因子还能够调控表达低水平IL-9的Th17、Treg细胞^[8]. Foxo1能够激活Th9和Th17细胞产生IL-9, 并且在TGF- β 诱导下Foxo1能够促进Treg细胞表达IL-9. 从机制上来讲, 是因为Foxo1能够结合并激活IL-9的转录因子IRF4. 另外, 抑制Foxo1表达后小鼠和人Th9、Th17细胞表达IL-9明显减少, 进而哮喘中的过敏反应得到明显缓解.

1.3 Th9细胞的诱导通路 Th9细胞主要在JAK/STAT(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路的调控下诱导分化. 将STAT6缺陷小鼠的原始CD4⁺T细胞在IL-4和TGF- β 条件下培育, 结果发现并无IL-9和IL-10产生, 而是继续高表达抑制IL-9的叉

表 1 影响IL-9产生的因子

| 因子 | 机制 | 对Th9细胞分化的影响 | 参考文献 |
|---------------|----------------------|-------------|------|
| IRF4 | 与BATF相互作用结合至IL-9的启动子 | 促进 | [4] |
| IRF1 | 抑制IRF4的转录作用 | 抑制 | [5] |
| BATF | 与IRF4相互作用结合至IL-9的启动子 | 促进 | [6] |
| PU.1 | 结合至IL-9的启动子 | 促进 | [7] |
| Foxo1 | 激活转录因子IRF4 | 促进 | [8] |
| IFN- γ | 诱导STAT1磷酸化 | 抑制 | [5] |
| IL-4 | 诱导STAT6磷酸化 | 促进 | [9] |
| TL1A | 与DR3结合并诱导STAT5磷酸化 | 促进 | [11] |

IRF: 干扰素调节因子; BATF: B细胞激活转录因子; TL1A: 肿瘤坏死因子样配体1A.

头框蛋白3(Forkhead box P3, FOXP3), 表明STAT6在Th9细胞的分化中发挥重要作用^[9]. 促进Th9细胞分化的主要转录因子IRF4与BATF都依赖于STAT6, 并且STAT6抑制FOXP3和转录因子T-bet表达, 而这二者均抑制IL-9的表达. 研究表明IL-2-JAK-STAT5信号是Th9细胞分化所必需的, IL-2缺陷CD4⁺T细胞分泌IL-9明显减少, 而外源性加入IL-2后, STAT5被激活, IL-9水平随之升高^[10]. 此外, 近期研究发现肿瘤坏死因子样配体1A(tumor necrosis factor ligand-related molecule1A, TL1A)与死亡受体3(death receptor 3, DR3)结合也对Th9细胞具有调控作用, 并且受IL-2-STAT5通路激活. 过敏性肺炎相关研究显示, 小鼠DR3基因被敲除后, 明显降低了IL-9 mRNA的表达水平, 减少了T细胞的活化, 同时缓解了肺组织炎症; 进一步的细胞实验证实用TL1A刺激Naïve CD4⁺T细胞后, 可诱导其向Th9细胞分化, 并且与剂量相关^[11].

2 Th9细胞与IL-9的主要靶细胞

IL-9主要作用于CD4⁺T细胞. 在TGF- β 共同作用下, IL-9可促进Th17细胞分化、增殖, 而IL-9R缺陷或应用抗IL-9抗体中和IL-9均可以导致Th17细胞减少, 同时Th17细胞分泌的IL-23对IL-9起负调节作用^[12]. 体内研究发现, 实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠模型中, IL-9R缺陷小鼠体内Th1细胞数量明显增多, Th17细胞数量则降低^[12]. 此外, Th2细胞和Th17细胞的分化也受IL-9的特异性转录因子IRF4调节. 因此, Th9细胞与其他T细胞亚群密切相关.

Th9细胞与IL-9对肥大细胞的生成及其功能均有重要影响. 在过敏反应中IL-9能够促进肥大细胞扩增和募集, 并且转移Th9细胞的小鼠肥大细胞数目和蛋白酶表达量明显增多, 在此过程中IL-9起到了明显的促进作用. 进一步研究发现, PU.1基因缺陷小鼠中IL-9

表达量降低与肥大细胞数目、蛋白酶表达量降低密切相关^[13].

IL-9作为哮喘致病因子, 主要作用于呼吸道上皮细胞和平滑肌细胞, 进而加重肺部炎症. 在IL-9转基因小鼠的呼吸道上皮细胞, 可见IL-9基因表达量明显升高, 同时亦促进上皮细胞分泌IL-13增多, 进而加重呼吸道炎症^[14]. 另一方面, 体内外实验均表明IL-9促进呼吸道上皮细胞黏蛋白MUC2和MUC5AC的表达. 哮喘患者与正常人群呼吸道平滑肌细胞表面均存在IL-9R, IL-9通过调控趋化因子CCL11作用于呼吸道平滑肌细胞^[15].

3 Th9细胞及IL-9在炎症性肠病中的作用

IBD作为一种慢性复发性疾病, 其重要发病因素之一为免疫因素, 其中CD4⁺T细胞作为免疫应答的重要细胞, 参与维持免疫平衡的稳定. 既往主要研究Th1、Th2和Th17细胞在IBD中的作用, 近期, Th9细胞及IL-9成为研究热点得到广泛关注, 越来越多的研究显示, Th9细胞和IL-9在IBD发病中发挥重要作用^[16,17].

3.1 IBD患者高表达IL-9 UC患者血清中IL-9水平与肠黏膜组织中IL-9 mRNA水平较正常人表达明显升高, 不仅与疾病活动度相关^[18,19], 而且与其他炎症因子IL-6、IL-13与IL-17AmRNA水平存在明显相关性^[19]. 最新研究表明IL-9在CD发病中同样重要, 活动性CD患者血清中IL-9水平升高, 并且IL-9与CD患者炎症标志物C-反应蛋白、内镜严重程度评分和疾病活动度评分呈强相关性. 更重要的是, CD患者应用英夫利昔单抗(Infliximab, IFX)治疗第14周时的IL-9水平可以预测IFX在第30周的治疗效果. 因此, IL-9可能成为IBD疾病严重程度与IFX治疗效果的标志物^[20].

不仅如此, IL-9的转录因子IRF4、PU.1 mRNA高表达于活动期UC患者肠黏膜固有层T细胞中. 利用IL-9R和上皮细胞表面标志物EpCAM进行双染, 发现IL-9R表达于UC患者肠上皮细胞中, 表明肠上皮细胞是

IL-9的靶细胞^[21].

3.2 Th9细胞与IL-9加重实验性结肠炎 在T细胞转移结肠炎小鼠模型中, 单独转移Th9细胞的小鼠体重减轻并引起结肠炎, 将Th9细胞连同效应性T细胞转移至小鼠体内后形成更为严重的结肠炎, 表明Th9细胞能够诱导小鼠结肠炎的发生^[3]. 不仅如此, Th9细胞和IL-9亦加重结肠炎症, DSS诱导的实验性结肠炎模型中, TL1A转基因型小鼠与野生型相比, 肠黏膜固有层中检测到大量的Th9细胞, 导致小鼠体重下降, 疾病活动指数(daily activity index, DAI)评分升高, 肠黏膜炎症加重^[22]. 恶唑酮和TNBS诱导的实验性结肠炎有类似的实验结果, 小鼠肠黏膜组织中IL-9、IL-9 mRNA、IL-9⁺CD4⁺T细胞以及IL-9R水平明显升高, 肠黏膜炎症水平随之升高. 进一步应用IL-9敲除小鼠制备结肠炎模型, 与野生组相比IL-9敲除小鼠肠黏膜病理评分和肠道内镜评分均明显降低, 炎症明显减轻, 表明抑制IL-9对结肠炎起到保护作用^[21,23].

3.3 Th9细胞与IL-9破坏肠黏膜屏障 Th9细胞与IL-9通过直接破坏肠黏膜屏障参与IBD的发生发展. 应用IL-9敲除小鼠建立TNBS和恶唑酮诱导的结肠炎模型, 与野生型小鼠相比, 敲除IL-9后小鼠肠黏膜炎症减轻, 同时紧密连接蛋白也发生了明显的变化. TNBS诱导的结肠炎模型中, IL-9敲除小鼠结肠组织中紧密连接蛋白Claudin-4、Claudin-7、Occludin以及连接黏附分子A(junctional adhesion molecule A, JAM-A)表达上调, 而Claudin-1表达下降, Claudin-2无明显变化^[23]. 恶唑酮诱导的结肠炎模型中, IL-9敲除小鼠则主要抑制Claudin-2的表达, Claudin-3和Occludin表达上调, Claudin-1无明显变化^[21]. 另一方面, IL-9R表达于肠黏膜上皮细胞, 是IL-9的靶细胞, 因此在恶唑酮诱导的结肠炎模型中, IL-9作用于上皮细胞, 抑制其增殖, 促进其凋亡^[21]. 以上实验结果表明IL-9通过选择性调控紧密连接蛋白、抑制肠上皮细胞增殖而破坏肠黏膜屏障, 进而增加其通透性, 引起肠道菌群移位, 诱发异常的黏膜免疫应答, 干扰溃疡愈合、扩大炎症反应加重结肠炎的进展.

IL-9不仅破坏肠黏膜的屏障功能, 而且还削弱了肠黏膜损伤后的修复能力. 给予结肠炎小鼠IL-9干预后, 分别于4 h、24 h、48 h观察肠黏膜恢复状况, 结果发现给予IL-9局部干预的野生型小鼠肠黏膜依旧充血糜烂, 恢复情况最差, 而以磷酸盐缓冲液干预的IL-9敲除小鼠肠黏膜基本痊愈, 表明IL-9抑制了肠黏膜的修复^[21].

3.4 封闭IL-9可以缓解结肠炎症 以上研究表明Th9细胞与IL-9促进IBD发生发展, 并且IL-9水平与IBD疾病活动性呈正相关, 那么研究封闭IL-9对IBD的影响尤为重要. 恶唑酮和DSS诱导的结肠炎模型中, 与对照组相比, 应

用抗IL-9抗体后, 小鼠病理评分和内镜严重程度评分均明显降低, 证实IL-9抗体对结肠炎具有治疗作用^[21,24].

除了应用IL-9抗体直接封闭IL-9治疗结肠炎, 还可以通过调控IL-9的信号通路来抑制其表达. 研究显示UC患者肠黏膜固有层淋巴细胞中转录因子GATA结合蛋白3(GATA-binding protein-3, GATA3)表达量明显升高, 在进一步的动物研究中, 以GATA3特异性脱氧核酶作用于恶唑酮诱导的结肠炎小鼠, 能够缓解结肠炎症, 同时显著抑制了炎症因子IL-9的表达^[25]. IBD患者T细胞表面整合素 $\alpha E\beta 7$ 表达明显升高, 单克隆抗体Etrolizumab作为一种新型选择性抗-整合素抗体, 在二期临床试验中发现, 中重度溃疡性结肠炎患者经Etrolizumab治疗后, 与应用安慰剂的患者相比, 更容易达到临床缓解^[26], 而在Etrolizumab的治疗过程中, Th9细胞数量明显降低, 同时IBD患者临床症状减轻^[27].

4 结论

Th9细胞通过分泌IL-9, 加重结肠炎症, 并通过调控紧密连接蛋白、抑制肠上皮细胞增殖破坏肠黏膜屏障功能; 而应用IL-9抗体对实验性结肠炎具有治疗作用, 表明Th9细胞与IL-9可能成为IBD治疗的新靶点, 并且IL-9有可能成为未来监测IBD疾病活动和药物疗效的新型生物标志物. 因此, Th9细胞及IL-9在IBD诊断和治疗中具有广泛应用前景, 但其生物学作用仍需进一步研究.

5 参考文献

- 1 Rojas-Zuleta WG, Sanchez E. IL-9: Function, Sources, and Detection. *Methods Mol Biol* 2017; 1585: 21-35 [PMID: 28477184 DOI: 10.1007/978-1-4939-6877-0_2]
- 2 Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, Galileos G, Gao W, Sobel RA, Mitsdoerffer M, Strom TB, Elyaman W, Ho IC, Khoury S, Oukka M, Kuchroo VK. IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3+ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 1347-1355 [PMID: 18997793 DOI: 10.1038/ni.1677]
- 3 Veldhoen M, Uytendhoeve C, van Snick J, Helmsby H, Westendorf A, Buer J, Martin B, Wilhelm C, Stockinger B. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008; 9: 1341-1346 [PMID: 18931678 DOI: 10.1038/ni.1659]
- 4 Kaplan MH. The transcription factor network in Th9 cells. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 11-20 [PMID: 27837254 DOI: 10.1007/s00281-016-0600-2]
- 5 Campos Carrascosa L, Klein M, Kitagawa Y, Lückel C, Marini F, König A, Guralnik A, Raifer H, Hagner-Benes S, Rädler D, Böck A, Kang C, Lohoff M, Garn H, Schaub B, Berberich-Siebelt F, Sakaguchi S, Bopp T, Huber M. Reciprocal regulation of the IL9 locus by counteracting activities of transcription factors IRF1 and IRF4. *Nat Commun* 2017; 8: 15366 [PMID: 28497800 DOI: 10.1038/ncomms15366]
- 6 Jabeen R, Goswami R, Awe O, Kulkarni A, Nguyen ET, Attanasio A, Walsh D, Olson MR, Kim MH, Tepper RS, Sun J, Kim CH, Taparowsky EJ, Zhou B, Kaplan MH. Th9 cell

- development requires a BATF-regulated transcriptional network. *J Clin Invest* 2013; 123: 4641-4653 [PMID: 24216482 DOI: 10.1172/JCI69489]
- 7 Chang HC, Sehra S, Goswami R, Yao W, Yu Q, Stritesky GL, Jabeen R, McKinley C, Ahyi AN, Han L, Nguyen ET, Robertson MJ, Perumal NB, Tepper RS, Nutt SL, Kaplan MH. The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation. *Nat Immunol* 2010; 11: 527-534 [PMID: 20431622 DOI: 10.1038/ni.1867]
 - 8 Malik S, Sadhu S, Elesela S, Pandey RP, Chawla AS, Sharma D, Panda L, Rathore D, Ghosh B, Ahuja V, Awasthi A. Transcription factor Foxo1 is essential for IL-9 induction in T helper cells. *Nat Commun* 2017; 8: 815 [PMID: 28993609 DOI: 10.1038/s41467-017-00674-6]
 - 9 Goswami R, Jabeen R, Yagi R, Pham D, Zhu J, Goenka S, Kaplan MH. STAT6-dependent regulation of Th9 development. *J Immunol* 2012; 188: 968-975 [PMID: 22180613 DOI: 10.4049/jimmunol.1102840]
 - 10 Liao W, Spolski R, Li P, Du N, West EE, Ren M, Mitra S, Leonard WJ. Opposing actions of IL-2 and IL-21 on Th9 differentiation correlate with their differential regulation of BCL6 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 3508-3513 [PMID: 24550509 DOI: 10.1073/pnas.1301138111]
 - 11 Richard AC, Tan C, Hawley ET, Gomez-Rodriguez J, Goswami R, Yang XP, Cruz AC, Penumetcha P, Hayes ET, Pelletier M, Gabay O, Walsh M, Ferdinand JR, Keane-Myers A, Choi Y, O'Shea JJ, Al-Shamkhani A, Kaplan MH, Gery I, Siegel RM, Meylan F. The TNF-family ligand TL1A and its receptor DR3 promote T cell-mediated allergic immunopathology by enhancing differentiation and pathogenicity of IL-9-producing T cells. *J Immunol* 2015; 194: 3567-3582 [PMID: 25786692 DOI: 10.4049/jimmunol.1401220]
 - 12 Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, Dardalhon V, Awasthi A, Imitola J, Bettelli E, Oukka M, van Snick J, Renauld JC, Kuchroo VK, Khoury SJ. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 12885-12890 [PMID: 19433802 DOI: 10.1073/pnas.0812530106]
 - 13 Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Glosson-Byers NL, Akhtar N, Zhou B, Kaplan MH. TH9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 433-440.e1 [PMID: 25746972 DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.021]
 - 14 Temann UA, Laouar Y, Eynon EE, Homer R, Flavell RA. IL9 leads to airway inflammation by inducing IL13 expression in airway epithelial cells. *Int Immunol* 2007; 19: 1-10 [PMID: 17101709 DOI: 10.1093/intimm/dxl117]
 - 15 Gounni AS, Hamid Q, Rahman SM, Hoeck J, Yang J, Shan L. IL-9-mediated induction of eotaxin1/CCL11 in human airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2004; 173: 2771-2779 [PMID: 15294996]
 - 16 Matusiewicz K, Iwańczak B, Matusiewicz M. Th9 lymphocytes and functions of interleukin 9 with the focus on IBD pathology. *Adv Med Sci* 2018; 63: 278-284 [PMID: 29567622 DOI: 10.1016/j.advms.2018.03.002]
 - 17 Shohan M, Elahi S, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M, Bagheri N, Soltani E. Th9 Cells: Probable players in ulcerative colitis pathogenesis. *Int Rev Immunol* 2018; 1-14 [PMID: 29672174 DOI: 10.1080/08830185.2018.1457659]
 - 18 Defendenti C, Sarzi-Puttini P, Saibeni S, Bollani S, Bruno S, Almasio PL, Declich P, Atzeni F. Significance of serum IL-9 levels in inflammatory bowel disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015; 28: 569-575 [PMID: 26377844 DOI: 10.1177/0394632015600535]
 - 19 Nalleweg N, Chiriac MT, Podstawa E, Lehmann C, Rau TT, Atreya R, Krauss E, Hundorfean G, Fichtner-Feigl S, Hartmann A, Becker C, Mudter J. IL-9 and its receptor are predominantly involved in the pathogenesis of UC. *Gut* 2015; 64: 743-755 [PMID: 24957265 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305947]
 - 20 Feng T, Chen B, Li L, Huang S, Ben-Horin S, Qiu Y, Feng R, Li M, Mao R, He Y, Zeng Z, Zhang S, Chen M. Serum Interleukin 9 Levels Predict Disease Severity and the Clinical Efficacy of Infliximab in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1817-1824 [PMID: 28644181 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001172]
 - 21 Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Dornhoff H, Steiner S, Lehr HA, Wirtz S, Vieth M, Waisman A, Rosenbauer F, McKenzie AN, Weigmann B, Neurath MF. TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 676-686 [PMID: 24908389 DOI: 10.1038/ni.2920]
 - 22 魏芳, 刘美玉, 韩菲, 郑力搏, 郭金波, 王冬, 李辉, 张晓岚. TL1A过表达慢性实验性结肠炎中Th9细胞的变化研究. *中华消化杂志* 2018; 38: 238-243 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.04.006]
 - 23 Gerlach K, McKenzie AN, Neurath MF, Weigmann B. IL-9 regulates intestinal barrier function in experimental T cell-mediated colitis. *Tissue Barriers* 2015; 3: e983777 [PMID: 25838986 DOI: 10.4161/21688370.2014.983777]
 - 24 Yuan A, Yang H, Qi H, Cui J, Hua W, Li C, Pang Z, Zheng W, Cui G. IL-9 antibody injection suppresses the inflammation in colitis mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 468: 921-926 [PMID: 26603936 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.11.057]
 - 25 Popp V, Gerlach K, Mott S, Turowska A, Garn H, Atreya R, Lehr HA, Ho IC, Renz H, Weigmann B, Neurath MF. Rectal Delivery of a DNase That Specifically Blocks the Transcription Factor GATA3 and Reduces Colitis in Mice. *Gastroenterology* 2017; 152: 176-192.e5 [PMID: 27639807 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.005]
 - 26 Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, Lamb CA, Feagan BG, Panes J, Salas A, Baumgart DC, Schreiber S, Dotan I, Sandborn WJ, Tew GW, Luca D, Tang MT, Diehl L, Eastham-Anderson J, De Hertogh G, Perrier C, Egen JG, Kirby JA, van Assche G, Rutgeerts P. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384: 309-318 [PMID: 24814090 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60661-9]
 - 27 Zundler S, Schillinger D, Fischer A, Atreya R, López-Posadas R, Watson A, Neufert C, Atreya I, Neurath MF. Blockade of $\alpha\text{E}\beta 7$ integrin suppresses accumulation of CD8+ and Th9 lymphocytes from patients with IBD in the inflamed gut in vivo. *Gut* 2017; 66: 1936-1948 [PMID: 27543429 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312439]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



聚乙二醇电解质散不同联合方案对于老年便秘患者肠道准备的效果观察

俞志斌, 姜景平, 屈志英

俞志斌, 姜景平, 屈志英, 景德镇市第一医院消化内科 江西省景德镇 333000

俞志斌, 副主任医师, 主要从事功能性消化不良、功能性便秘等相关疾病研究。

基金项目: 景德镇市科技局计划项目, No. 20162SFZC059.

作者贡献分布: 此课题由俞志斌与姜景平设计完成; 研究过程由俞志斌、姜景平及屈志英操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由姜景平与屈志英提供; 数据分析由俞志斌与姜景平完成; 本论文写作由俞志斌及姜景平完成。

通讯作者: 俞志斌, 副主任医师, 333000, 江西省景德镇市中华北路317号, 景德镇市第一医院消化内科. 13979811660@163.com
电话: 0798-8560101

收稿日期: 2018-05-03

修回日期: 2018-06-04

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-07-18

Effects of polyethylene glycol electrolyte powder combined with different agents in bowel preparation for colonoscopy in elderly patients with constipation

Zhi-Bin Yu, Jing-Ping Jiang, Zhi-Ying Qu

Zhi-Bin Yu, Jing-Ping Jiang, Zhi-Ying Qu, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Supported by: Ministry of Science and Technology of Jingdezhen, No. 20162SFZC059.

Correspondence to: Zhi-Bin Yu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jingdezhen, 317 Zhonghua North Road, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China. 13979811660@163.com

Received: 2018-05-03

Revised: 2018-06-04

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-07-18

Abstract

AIM

To evaluate the effects of polyethylene glycol electrolyte powder combined with different agents in bowel preparation for colonoscopy examination in elderly constipation patients.

METHODS

A total of 108 elderly patients with constipation who would undergo bowel preparation for colonoscopy were enrolled from March 2016 to May 2017, and they were prospectively randomized into three groups: A, B, and C ($n = 36$ each). Patients of group A only took polyethylene glycol electrolyte powder, patients of group B took polyethylene glycol electrolytes powder combined with lactulose, and patients of group C took polyethylene glycol electrolytes powder combined with folium sennae. The colon cleaning quality, gastrointestinal complications, and patient compliance were evaluated.

RESULTS

The bowel preparation score of group B (7.96 ± 0.75 , 94.3%) was better than those of groups A (5.11 ± 1.02 , 66.7%) and C (5.83 ± 1.13 , 22.2%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The rate of gastrointestinal complications in group B (2.7%, 8.3%) was much lower than that of group C (13.8%, 25%). No significant difference was observed in patient compliance between groups A (66.7%), B (63.8%) and C (55.6%).

CONCLUSION

Polyethylene glycol electrolyte powder combined with

lactulose could improve the cleaning quality of bowel preparation in elderly patients with constipation and has no obvious gastrointestinal complications, representing a more effective and safer method for bowel preparation.

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

Key Words: Polyethylene glycol electrolyte powder; Constipation; Bowel preparation

Yu ZB, Jiang JP, Qu ZY. Effects of polyethylene glycol electrolyte powder combined with different agents in bowel preparation for colonoscopy in elderly patients with constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1268-1272 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1268.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1268>

摘要

目的

对比观察在结肠镜检查前,使用三种不同的复方聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol electrolyte powder, PEG-EP)方案对于老年便秘患者的肠道准备效果。

方法

2016-03/2017-05在景德镇市第一医院行结肠镜检查的老年便秘患者108例随机分为A、B、C三组,每组36例,肠道准备方法:A组单用复方PEG-EP、B组复方PEG-EP+乳果糖口服液、C组复方PEG-EP+番泻叶,比较三组患者的肠道清洁评分、不良反应发生率、服药依从性。

结果

比较三组肠道评分及有效率(A组 5.11 ± 1.02 、66.7%; B组 7.96 ± 0.75 、94.3%; C组 5.83 ± 1.13 、22.2%), B组总分及有效率高于A组和C组,差异有统计学意义($P < 0.05$); B组的胃肠道不良反应如呕吐、腹痛的发生率低于C组(B组2.7%、8.3%, C组13.8%、25%),差异有统计学意义($P < 0.05$),三组的服药依从性无明显差异(I级A组66.7%、B组63.8%、C组55.6%)。

结论

对于老年便秘患者,复方PEG-EP联合乳果糖口服液可明显提高结肠镜检查前的肠道清洁质量,且不良反应少,是一种安全、有效的肠道准备方案。

关键词: 聚乙二醇电解质散; 便秘; 肠道准备

核心提要:我们在临床中发现,单独使用聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol electrolyte powder, PEG-EP)作为肠镜前的清洁方案,尤其是便秘患者,其肠腔内常

有粪水或粪渣残留,影响进镜及观察。本课题通过观察PEG-EP分别与番泻叶、乳果糖联合使用的肠道清洁效果、不良反应及服药依从性,为老年便秘患者寻找一种安全、有效的肠道准备方法。

俞志斌, 姜景平, 屈志英. 聚乙二醇电解质散不同联合方案对于老年便秘患者肠道准备的效果观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(20): 1268-1272 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1268.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1268>

0 引言

众所周知,结肠镜检查前的肠道准备质量是影响进镜时间、病变观察及微小病变检出率的重要决定因素。理想的肠道准备方法应该是不但可以在短时间内有效排空肠道大部分液体和结肠内所有固体成分,同时不影响结肠黏膜组织学外观,而且耐受性好,不会导致明显的水电解质平衡紊乱等不良反应^[1,2]。近年来,聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol electrolyte powder, PEG-EP)作为一种新型的口服肠道清洁剂,已经在国内外广泛推广应用于肠镜前的肠道准备^[3,4],但人们在临床实践中逐渐发现,如果单独使用PEG-EP,尤其是对于慢性便秘患者,其肠道清洁效果往往不尽如人意^[5,6]。由于老年人是肠道疾患的高发人群,是结肠镜的重点筛查对象,而且其便秘的发生率较高,多伴有心脑血管等慢性基础疾病,因此提高肠道准备的有效性、保障服药安全性,显得尤为重要。本研究通过PEG-EP分别与番泻叶、乳果糖联合使用,对比观察不同的复方PEG-EP联合方案的肠道清洁效果、不良反应发生率,为老年便秘患者寻找一种更为适宜的肠道准备方案。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2016-03/2017-05在景德镇市第一医院消化内镜中心接受结肠镜检查的老年便秘患者共108例,年龄 ≥ 60 岁,符合罗马III功能性便秘诊断标准: (1)必须 \geq 下列2项:至少1/4的排便感到费力,至少1/4的排便有不尽感,至少1/4的排便肛门直肠梗阻感和/或堵塞感,至少1/4的排便需手法辅助,每周排便少于3次; (2)不用泻药时很少出现稀便; (3)不符合肠易激综合征的诊断。诊断前症状出现至少6 mo,且近3 mo症状符合以上标准。排除标准: 消化道梗阻、胃潴留、严重脏器功能衰竭、精神疾病不能配合、对本研究药物成分过敏者。所有入组对象均被充分告知研究的性质和风险,并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核批准。将108例患者按照随机数字表法随机分为A组、B组、C组,每组36例,其中男51例,女57例,年龄60-75岁。

1.2 方法 所有患者肠镜检查前2 d均少渣半流饮食,检查

表 1 三组患者肠道清洁评分(mean ± SD)及临床3效果的比较 (n = 36, n (%))

| 分组 | 总分 | 显效 | 有效 | 无效 |
|----|--------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| A组 | 5.11 ± 1.02 ^a | 3 (8.3) ^a | 24 (66.7) ^a | 12 (33.3) ^a |
| B组 | 7.96 ± 0.71 | 15 (41.7) | 34 (94.3) | 2 (5.5) |
| C组 | 5.87 ± 0.83 ^a | 6 (16.7) ^a | 28 (77.6) ^a | 8 (22.2) ^a |

^aP < 0.05, 与B组比较.

表 2 三组患者胃肠道不良反应比较 (n = 36, n (%))

| 分组 | 恶心 | 呕吐 | 腹痛 | 腹胀 |
|----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| A组 | 2 (5.5) ^a | 0 (0) ^a | 1 (2.7) ^a | 1 (2.7) ^a |
| B组 | 1 (2.7) ^a | 1 (2.7) ^a | 3 (8.3) ^a | 2 (5.5) ^a |
| C组 | 6 (16.7) | 5 (13.8) | 9 (25.0) | 7 (19.4) |

^aP < 0.05, 与C组比较.

前1 d晚餐后开始禁食. 给药方法: (1)A组为复方PEG-EP组, 于检查前4 h口服PEG-EP 2盒(恒康正清, 江西恒康药业, 规格为每盒3包: A包0.74 g、B包1.46 g、C包60 g)溶化于2 L温开水中, 大约1.5-2 h内服完); (2)B组为PEG-EP+乳果糖口服液组, 于检查前2 d口服乳果糖液 20 mL/次、2-3次/d, PEG服用法同A组; (3)C组为PEG-EP+番泻叶组, 前1 d晚餐后取番泻叶10 g, 沸水300-500 mL冲泡后口服, PEG-EP服用同A组.

1.3 观察指标

1.3.1 肠道清洁效果评定: 采用目前国内外常用的波士顿肠道准备量表(Boston bowel preparation scale, BBPS)来评价患者肠道清洁程度^[7-9]. 评价方法: 0分: 结肠腔内有无法清除的固体大便, 黏膜无法看清; 1分: 结肠腔内残留粪便和(或)不透明液体, 能看清部分黏膜; 2分: 结肠内有少量粪便和(或)不透明液体, 黏膜显示清楚; 3分: 所有黏膜显示清楚, 结肠内无粪便或不透明液体残留. 分别对右半结肠(盲肠和升结肠)、横结肠、左半结肠(降结肠、乙状结肠和直肠)进行评分, 三段肠道评分之和为总分, 总分8-9分为I级, 6-7分为II级, 5分为III级, 0-4分为IV级. I级为显效, I级+II级为有效, III+IV级为无效. 由2名内镜操作经验丰富的医生进行肠道准备情况的评估, 并填写肠道评分表.

1.3.2 安全性评定: 通过问卷调查的形式随访记录每位患者服药后的胃肠道不良反应, 包括腹痛、腹胀、恶心、呕吐等不适.

1.3.3 服药依从性评估: 包括药物口味、药物服用量、备药难易程度, I级为备用很方便, 药物口味较好, 能顺利服用全部药物溶液; II级为备用比较方便, 药物口味

一般, 尚能坚持服用全部药物溶液; III级为备用不方便, 药物口味差, 不能坚持服用全部药物溶液.

统计学处理 采用SPSS15.0软件进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料用以mean ± SD表示, 各组间比较采用单因素方差分析; 两组间比较采用t检验, P < 0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基线资料比较 A组男19例、女17例、平均年龄68.37岁 ± 2.56岁; B组男16例、女20例、平均年龄70.35岁 ± 4.12岁; C组男21例、女15例、平均年龄67.37岁 ± 3.41岁; 三组患者在性别、年龄进行比较, 不存在显著性差异(P > 0.05), 具有可比性.

2.2 肠道清洁效果比较 根据BBPS评分结果进行比较发现, A组总分为5.11 ± 1.02、B组总分为7.96 ± 0.75、C组总分为5.83 ± 1.13, B组总分及有效率高A组和C组, 差异有统计学意义(P < 0.05), 见表1.

2.3 不良反应发生率 C组的不良反应发生率明显高于A组和B组, 差异有统计学意义(P < 0.05). A组和B组比较无明显差异, 见表2.

2.4 患者服药依从性比较 通过问卷调查的形式记录每位患者对于药物口味、药物服用量以及备药难易程度的评价, 结果发现三组患者的肠道准备药物依从性无明显差异(P > 0.05), 见表3.

3 讨论

电子结肠镜检查目前仍是临床诊断大肠疾病最主要的检查手段, 如何保障其诊断的准确性和操作的安全性, 肠道清洁质量是关键因素. 传统的肠道准备方法较多,

表 3 三组患者服药依从性比较 $n = 36, n (\%)$

| 分组 | I 级 | II 级 | III 级 |
|----|-----------|-----------|---------|
| A组 | 24 (66.7) | 12 (33.4) | 0 (0) |
| B组 | 23 (63.8) | 13 (36.1) | 0 (0) |
| C组 | 20 (55.6) | 15 (41.6) | 1 (2.7) |

如口服甘露醇、硫酸镁、番泻叶、磷酸钠盐、电解质液等,但以上方法不良反应常见,如腹痛、腹胀、呕吐等,尤其对于老年患者,这部分人群多伴心脑血管等慢性疾病,传统的肠道清洁方法易造成水电解质平衡紊乱、心血管负荷增加,可能诱发心律失常、心血管意外等风险。

因此,良好的肠道准备方案是顺利完成结肠镜检查的前提条件。近些年,复方PEG-EP作为新一代的口服全肠道清肠剂,具有良好的安全性和耐受性,已成为国内广泛应用的肠道准备方法的^[10]。2013年中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(草案)指出:PEG-EP是国内外目前最推荐的肠道清洁剂^[11],作为一种等渗性全肠灌洗液,PEG不影响机体水电解质平衡,不产酸、不产气,且温和和无刺激,短时间内不会引起体液大量外渗而导致脱水等反应^[12,13]。

然而,人们在临床实践中逐渐发现,单纯使用PEG行肠道准备肠腔内残留液体较多,尤其对于老年或慢性便秘患者,其肠道清洁程度较低,影响进镜及观察。如何提高便秘患者的肠道准备质量是函待解决的重要问题。中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南建议:伴有长期便秘的患者可采用分次预先使用缓泻剂或联合使用促进胃肠动力药物的方法可提高效果。乳果糖口服液是临床治疗慢性便秘的常用药物,它口感好,对肠黏膜作用温和,可用于老年、儿童,甚至妊娠期妇女。该药在肠道不被吸收,且具有双糖活性,可保留水份和电解质,增加粪便容积,软化粪便,从而达到通便效果,具有很高的安全性和耐受性^[14,15]。本研究结果显示PEG-EP联合乳果糖口服液进行肠道准备,其肠道清洁质量优于单用PEG-EP组、番泻叶+PEG-EP组,而且其不良反应发生率明显低于番泻叶组。另外,我们发现部分患者口服番泻叶后出现腹痛、腹胀、肛门坠胀感等不适,却无有效的导泻作用,影响患者依从性及肠道准备效果。而乳果糖液服用方便,胃肠道不良反应少,并能达到良好的预先缓泻作用,同时,可减少口服药物溶液的剂量,从而减轻老年患者的心肾容量负荷。总之,乳果糖口服液联合PEG-EP进行肠道准备,简单易行、不良反应少,可提高PEG-EP的肠道清洁质量,是一种安全、有效的肠道准备方法。

文章亮点

实验背景

近些年,我国结直肠肿瘤的发病率呈明显上升趋势,而老年人为肠道肿瘤的高发人群,是重点筛查对象。目前结肠镜检查依然是临床首选的检查方法。然而,这部分人群多伴有便秘及心脑血管疾病,肠道准备往往不甚理想。目前聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol electrolyte powder, PEG-EP)已是国内外最推荐的肠道清洁剂,但对于慢性便秘患者,单独使用效果欠佳,肠腔内往往残留较多粪渣粪水,影响观察,造成检查时间延长,并可能遗漏一些早期的肠道病变。因此,如何改善老年便秘患者的肠道准备质量、提高早期肠道肿瘤的诊断率,是临床工作者经常面对的难题之一。

实验动机

本课题通过探讨PEG-EP不同联合方案的肠道清洁效果、服药安全性以及服药依从性,为老年便秘患者寻找一种更为理想的肠道准备方法,从而提高肠道早期肿瘤的诊断率,达到早诊早治的目的。

实验目标

本课题在使用PEG-EP前,预先服用番泻叶、乳果糖以到达缓泻作用,对比观察不同药物联合PEG-EP的肠道清洁质量、胃肠道不良反应发生率、服药依从性的差别,旨在提高老年便秘患者的肠道准备质量,为临床应用提供一定的实验数据。

实验方法

将108例老年便秘患者按随机数字表法随机分为A、B、C三组,每组36例:A组为单用PEG-EP、B组为PEG-EP+乳果糖口服液、C组PEG-EP+番泻叶,比较三组患者的肠道清洁评分、不良反应发生率、服药依从性。患者肠道清洁效果的评定采用的是波士顿肠道准备量表;服药安全性评定采用问卷调查的形式记录服药后的胃肠道不良反应;服药依从性评估通过随访记录患者服药后的感受包括药物口味、药物服用量、备药难易程度。实验数据采用SPSS15.0软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,各组间比较采用单因素方差分析;两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

实验结果

通过研究结果发现乳果糖口服液可以提高PEG-EP的肠道清洁质量,方法安全、有效,达到此次课题的实验

目标. 本研究结果显示乳果糖+PEG-EP联合进行肠道准备, 其肠道清洁质量明显优于单用PEG-EP组、番泻叶+PEG-EP组, 而且不良反应发生率明显低于番泻叶组, 并具有良好的服药依从性. 我国肠道准备指南建议伴有长期便秘者可预先使用缓泻剂以提高效果, 但关于具体药物及服药剂量、服药时间尚未有明确指导意见. 本课题在结肠镜检查前2 d预先口服乳果糖液20 mL/次、2-3次/d, 以达到缓泻作用, 为进一步探讨乳果糖液作为肠镜前的缓泻剂的最佳用法、用量, 提供一定的实验依据.

实验结论

本研究结果显示在老年便秘患者结肠镜检查前的肠道准备中, 联合使用乳果糖口服液+PEG-EP方法, 其肠道清洁质量明显优于单用PEG-EP组、番泻叶+PEG-EP组, 而且不良反应发生率明显低于番泻叶组, 并具有良好的服药依从性. 另外, 有一部分患者口服番泻叶后出现明显腹痛, 却无导泻作用, 影响患者的依从性及肠道准备效果. 近年来人们研究发现乳果糖液可改善PEG-EP的肠道清洁效果, 但目前尚未明确最佳的用法、用量. 在本课题中我们在结肠镜检查前2 d开始预先使用乳果糖口服液, 每日2-3/d, 每次20 mL, 以促进肠道蠕动, 减轻便秘, 达到预先缓泻作用, 结果证实可提高PEG-EP的肠道清洁程度, 并且预先使用乳果糖液可明显减少肠道准备的口服药物溶液剂量, 从而减轻老年人的心血管容量负荷. 此方法简单方便、安全、有效, 是一种较为理想的肠道准备方法, 易于在临床实践中推广.

展望前景

我们在此次课题研究中发现, 便秘患者服药肠道泻药后, 出现首次排便时间较长, 导致肠道准备时间延长, 可造成患者一定程度的心情焦虑. 因此, 我们希望今后能在以下几个方面来进一步探讨、研究: (1)进一步探讨乳果糖的不同剂量、不同服药时间对于肠道准备效果的影响. (2)预先使用促进消化道动力药物是否可进一步提高乳果糖+PEG-EP法的肠道清洁效果? 未来研究中可增加样本数量, 增加实验分组, 寻找预先使用乳果糖的最佳服药次数、剂量; 预先使用新型的肠道动力药物如普卢卡必利, 观察对于乳果糖+PEG-EP肠道准备质量的改善.

4 参考文献

- 1 Barkun A, Chiba N, Enns R, Marcon M, Natsheh S, Pham C, Sadowski D, Vanner S. Commonly used preparations for colonoscopy: efficacy, tolerability, and safety--a Canadian Association of Gastroenterology position paper. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 699-710 [PMID: 17111052]
- 2 Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzzello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 142-150 [PMID: 23335011 DOI: 10.1055/s-0032-1326186]
- 3 赵莉, 许乐, 刚锐, 李琪. 复方聚乙二醇电解质散对老年患者肠道准备效果的随机对照研究. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 164-166 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.03.008]
- 4 赵金芳, 朱良如, 任宏宇, 刘俊, 侯晓华, 吴杰, 孙圣斌, 丁一娟, 谭诗云, 黄梅芳, 陈敏, 但自力, 梅青涛, 余卫中. 三种口服复方聚乙二醇电解质散方案进行肠道准备的比较研究. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 613-616 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.09.008]
- 5 刘方旭, 许乐. 乳果糖口服液联合聚乙二醇电解质散进行结肠镜肠道准备效果临床观察. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 375-377 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.06.005]
- 6 张红霞, 吴金球, 蔡虹, 马靓. 慢性便秘者结肠镜检查前肠道准备的方法. *上海护理* 2009; 9: 36-38 [DOI: 10.3969/cma.j.issn.1009-8399.2015.03.011]
- 7 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]
- 8 高燕, 张厚德, 林木贤, 程春生, 吴盛州, 牛岁松. Boston肠道准备量表应用的信度评估. *中华消化杂志* 2012; 29: 78-80 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2012.02.006]
- 9 吉娜·伊利, 高峰. 肠道准备评分量表在结肠镜检查中的应用. *国际消化病杂志* 2015; 35: 328-330 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2015.05.010]
- 10 周丽雅, 杨云生, 袁耀宗, 李兆申, 胡品津, 林三仁. 复方聚乙二醇用于内镜检查前结肠准备的多中心随机对照临床研究. *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 324-327 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2004.05.009]
- 11 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(草案). *中华消化内镜杂志* 2013; 46: 147-154 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.09.001]
- 12 陈洁, 李兆申, 姚银珍, 吴仁培. 改良的复方聚乙二醇电解质散进行肠道准备的效果观察. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 315-316 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.06.016]
- 13 段伯平, 欧阳文献, 徐斌. 乳果糖口服液用于儿童结肠镜检查前肠道准备. *护理学杂志* 2010; 25: 40-41 [DOI: 10.3870/hlxzz.2010.21.040]
- 14 梁彩桃, 尚俊芳, 白艳辉. 乳果糖联合微生态制剂治疗小儿功能性便秘的效果观察. *中国综合临床* 2013; 29: 884-886 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2013.08.038]
- 15 刘亚萍, 刘欣, 董蕾. 乳果糖联合枯草二联活菌治疗老年功能性便秘. *中华医学杂志* 2012; 92: 2961-2964 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0367-2491.2012.42.003]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区和美国.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》和Scopus数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

