

世界华人消化杂志[®]

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018年11月28日 第26卷 第33期 (Volume 26 Number 33)



33/2018

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。本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

述评

1907 莫迪司、普美显增强磁共振与肝纤维化分期的相关性研究

肖曼君, 肖恩华

基础研究

1914 从多项行为学测评分析慢传输型便秘大鼠的精神心理异常及其意义

张桢, 贺平

临床研究

1920 综合预见性护理联合延续护理对脑卒中吞咽障碍患者出院后的护理效果分析

蔡文焕

1927 原发性胆汁性肝硬化的早期诊断运用

李建柱, 周琛, 王剑飞

1933 微生态制剂对老年肠道菌群失调相关性腹泻的影响分析

章科清, 江琴, 张海兵

文献综述

1939 胃癌新辅助治疗进展和展望

张顺, 蒋小华

1947 重症急性胰腺炎早期液体复苏

刘爱茹, 胡端敏

临床实践

1953 复方嗜酸乳杆菌预处理在根除幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效评价

王立明, 尚惺杰

消 息

- 1913 《世界华人消化杂志》正文要求
- 1926 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 1932 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 1952 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 1958 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

孙学英,教授,博士生导师,哈尔滨医科大学第一附属医院肝脾外科中心。主要从事消化道肿瘤的基础研究及抗癌药物研发。现任国家教育部肝脾外科重点实验室副主任,山东省泰山学者,新西兰奥克兰大学医学院高级研究员;国家自然基金委员会医学领域学科评审组成员,科技部科研评审和成果奖励评审专家; *Associate Editor of Clinical Cancer Drugs* 和5种英文杂志编委,国外基金委Cancer Research UK, National Science Centre(Poland)和Netherland Cancer research Fund评审专家,100余种英文杂志审稿人。先后承担国家科技部重点研发计划、国家自然基金、英国Wellcome Trust等国内外课题20余项。共发表研究论文200余篇,其中SCI收录152篇。获得9项国际发明专利,16项国家发明专利。

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 2018-11-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

编辑委员会

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

编辑部

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

出版

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

制作

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议,开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

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

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.

EDITORIAL

1907 Staging of liver fibrosis using Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA enhanced magnetic resonance imaging

Xiao MJ, Xiao EH

BASIC RESEARCH

1914 Behavioral analysis of mental and psychological abnormalities and their significance in rats with functional constipation

Zhang Z, He P

CLINICAL RESEARCH

1920 Effect of comprehensive predictive nursing combined with continuous nursing on dysphagia in stroke patients

Cai WH

1927 Clinical value of inflammatory factors in early diagnosis of primary biliary cirrhosis with bacterial infection

Li JZ, Zhou C, Wang JF

1933 Therapeutic effect of microecological preparation plus Rifaximin on diarrhea associated with intestinal flora imbalance in elderly patients

Zhang KQ, Jiang Q, Zhang HB

REVIEW

1939 Neoadjuvant therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives

Zhang S, Jiang XH

1947 Early fluid resuscitation in severe acute pancreatitis

Liu AR, Hu DM

CLINICAL PRACTICE

1953 Therapeutic efficacy of pretreatment with compound *Acidophilus lactobacillus* tablets followed by quadruple therapy in gastric ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection

Wang LM, Shang XJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology

Volume 26 Number 33 Nov 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Ying Sun, Professor, Supervisor for PhD students, The Hepatosplenic Surgery Center, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

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

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 November 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wcjd@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.



莫迪司、普美显增强磁共振与肝纤维化分期的相关性研究

肖曼君, 肖恩华

肖曼君, 肖恩华, 中南大学湘雅二医院放射科 湖南省长沙市 410011

肖曼君, 主治医师, 研究方向为腹部影像学.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81571784.

作者贡献分布: 本述评由肖恩华老师指导; 写作由肖曼君完成.

通讯作者: 肖恩华, 教授, 主任医师, 410011, 湖南省长沙市人民中路169号, 中南大学湘雅二医院放射科. xiaoenhua64@csu.edu.cn

电话: 0731-85292116

收稿日期: 2018-08-17

修回日期: 2018-09-19

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-11-28

Staging of liver fibrosis using Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA enhanced magnetic resonance imaging

Man-Jun Xiao, En-Hua Xiao

Man-Jun Xiao, En-Hua Xiao, Department of Radiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81571784.

Corresponding author to: Man-Jun Xiao, Professor, Chief Physician, Department of Radiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, 169 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. xiaoenhua64@csu.edu.cn

Received: 2018-08-17

Revised: 2018-09-19

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-11-28

Abstract

The severity of cirrhosis is closely related to its clinical

treatment. Therefore, it is important to stage liver fibrosis accurately. Although liver biopsy can accurately stage the degree of cirrhosis, it has certain limitations in clinical application because of its invasive nature. Magnetic resonance imaging (MRI) has been used in the diagnosis of liver diseases. In recent years, two new contrast agents, gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) and gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA), have been successfully used for noninvasive liver imaging. They can be used for liver fibrosis staging and assessment of liver function. Cirrhotic patients with different liver function levels have a statistical difference in the liver parenchyma enhancement after giving contrast agents. This article briefly summarizes the progress of Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA enhanced MRI in staging liver fibrosis stage.

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

Key Words: Liver fibrosis; Magnetic resonance imaging; Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid; Gadobenate dimeglumine

Xiao MJ, Xiao EH. Staging of liver fibrosis using Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA enhanced magnetic resonance imaging. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(33): 1907-1913 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1907.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1907>

摘要

肝硬化的严重程度与临床治疗密切相关, 因此, 对肝纤维化进行准确分期尤为重要. 穿刺活检虽然能对肝硬化程度进行准确分期, 因其为有创检查, 在临床应用中有一定的限制. 临床磁共振(magnetic resonance image, MRI)检查已常规用于肝脏疾病的诊断. 近年来, 两种新型对比剂莫迪司和普美显已成功用于肝

脏成像, 可以无创地用于肝纤维化分期以及肝功能的评估, 肝功能不同程度的肝硬化患者的肝实质强化程度具有统计学差异. 本文将近十年来莫迪司、普美显增强MRI用于评估肝纤维化分期的研究现状与进展进行简要综述.

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

关键词: 肝纤维化; 磁共振; 莫迪司; 普美显

核心提要: 莫迪司、普美显增强磁共振根据肝实质的强化程度不同可以对肝纤维化程度进行分期, 为临床治疗提供参考依据.

肖曼君, 肖恩华. 莫迪司、普美显增强磁共振与肝纤维化分期的相关性研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(33): 1907–1913 URL: <http://www.wjnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1907.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1907>

0 引言

肝硬化是临幊上常见的一种慢性进行性肝病, 由一种或多种病因长期或反复作用而导致的弥漫性肝损害. 它的病因复杂, 在我国大多数由病毒性肝炎引起, 尤其是乙型或丙型肝炎^[1], 少部分为酒精性肝硬化和血吸虫性肝硬化. 增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振(magnetic resonance image, MRI)扫描是临幊上广泛应用的无创性检查技术, 增强扫描对比剂的应用可以反映肝脏的血供情况和内部结构, 为临床病变定性、定量诊断提供客观依据, 但临幊中最适合进行肝硬化诊断的对比剂仍然存在争论. 临幊及科研中的肝脏MRI对比剂大致可分为五类: 肝细胞特异性对比剂、非特异性细胞外间隙(extracellular fluid space, ECS)对比剂、血池对比剂、网状内皮系统摄取的对比剂以及其它对比剂等.

钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA), 其商品名称为普美显, 是MRI的一种非特异性ECS对比剂, 它能够通过细胞膜上用于转运多肽的有机阴离子有选择性地转运至肝细胞^[2]. 还有其特有的亲脂性EOB基团, 能够使得大约50%的Gd-EOB-DTPA被正常的肝细胞摄取^[3], 在团注这种对比剂20 min后能够获得较为清晰的肝细胞特异性图像, 在国内外研究中成为热点. 可以合理推测, 在晚期肝硬化患者中, 功能性肝细胞的数目将减少. 正确评估肝脏储备功能可指导临幊医师对肝脏疾病病人采取正确的治疗方案, 提高病人生存率及生活质量. 以往的研究表明硬变的肝脏内, 其血管的走行关系紊乱可用于提示肝硬化的诊断^[4-6]. 然而, 对于Gd-EOB-DTPA

MRI增强扫描后, 肝功能与肝实质信号或者T1弛豫时间的相关性, 这一方面的临幊研究报道较少^[7-10].

钆贝葡胺(gadobenate dimeglumine, Gd-BOPTA), 商品名莫迪司(MultiHance, Bracco SpA, Milano), 是一种钆类MRI对比剂. 临幊主要用于肝脏成像、中枢神经系统成像、血管成像以及心脏成像. Gd-BOPTA是用一个苯氧甲基基团替换了Gd-DTPA的一个乙酰基部分, 从而增加了Gd-BOPTA的亲脂性, 这使它能被肝细胞选择性的摄取并排入胆道. 所以, 通过Gd-BOPTA可以获得肝脏的延迟静态图像^[11]. 对Gd-BOPTA进入肝细胞及胆道排泄的具体机制还有待进一步明确, 以期对病强化信号的正确分析提供更多的信息和依据.

本文结合国内外最新文献综述了莫迪司、Gd-EOB-DTPA对肝肝纤维化分期诊断价值的研究现状与进展, 旨在引领读者对该领域的研究兴趣.

1 Gd-EOB-DTPA和Gd-BOPTA概述

Gd-EOB-DTPA对比剂分子中存在一个亲脂的EOB基环, 这个亲脂的EOB基环使得它与血浆蛋白结合, 进而通过肝细胞膜上的阴离子转运系统转运多肽8(organic anion transporter, OATP8)被肝细胞选择性地吸收, 与常规的Gd-DTPA一样, 分子中顺磁性的Gd可以有缩短T1的作用, 也具有动态增强的作用, 注药后10-20 min, 有约50%的剂量与常规Gd-DTPA一样经肾脏排泄, 另外有大概50%的剂量可通过位于肝血窦的肝细胞膜表面的有机阴离子转运系统[organic anion transporter, OATP(OATP8)]被正常肝细胞吸收, 再通过位于胆道面的肝细胞膜上的多耐药蛋白载体[multi-drug resistance protein, MRP(MRP2)]排入胆道系统, 达肝脏强化的平台期^[12]. 在动态增强过程中, 肝实质强化特点与Gd-DTPA动态增强扫描类似, 注射后20 min延迟期扫描时, 肝实质信号进一步增高, 为各期内最高, 较平扫信号强度增加了79.07%^[13].

研究表示注射Gd-EOB-DTPA维持2 h, 在20 min时肝实质的强化效果最好, 此时具有最高的信号强化^[14]. 在动态灌注和肝脏特异性肝胆磁共振图像上肝胆管均可强化. 有研究表明, Gd-EOB-DTPA与Gd-DTPA的动脉强化效果类似^[15]. Gd-EOB-DTPA的标准注射剂量低于Gd-DTPA, 另外, 在正常肝脏, 50%的Gd-EOB-DTPA经胆道排泄, 对于轻度肾功能不全的患者, Gd-EOB-DTPA是一种很好的造影剂.

Gd-BOPTA是一种新型对比剂, 由顺磁性钆离子和螯合剂BOPTA结合形成, 不仅可以缩短人体组织氢原子的纵向弛豫时间(T1), 还能轻微缩短横向弛豫时间(T2)^[16,17]. 许多II、III期临床试验结果也已证实^[18-20], 对

于临床最大剂量(0.3 mol/kg体重)以下的剂量给药, Gd-BOPTA是一种安全的对比剂, 患者耐受性良好, 其不良反应的发生率<10%.

2 Gd-EOB-DTPA和Gd-BOPTA对肝纤维化的分析

有大量文献报道了肝硬化与Gd-EOB-DTPA摄取的相关性, 肝硬化患者的肝细胞对Gd-EOB-DTPA的摄取延迟并减^[21-40], 另有研究对患者行1.5T MRI Gd-EOB-DTPA增强扫描, 肝硬化患者肝功能的Child分级和正常肝实质强化的相关性进行了研究报告^[8,41-49]. 肝硬化患者的肝细胞功能受损比非肝硬化患者严重. 因此, 在1.5T磁共振上, 与非肝硬化的肝实质相比, 硬化的肝实质肝细胞期期强化程度减低, 导致肝硬化患者的病变-肝脏强化对比度降低^[9]. 随着场强强度的增加, 造影剂缩短T1时间的效应会增强. 肝功能A级的患者提示轻度肝硬化, 在注射Gd-EOB-DTPA 20 min后的肝胆期表现为肝实质显著强化, 随着时间的增加, 其相对信号强度(relative enhancement, RE)值显著增加^[49]. RE的增加以及肝胆期肝脏的强化与非肝硬化患者表现类似. 然而, 肝功能A级的患者, 其RE的升高程度不及肝功能正常的患者. 部分严重肝脏疾病的患者, 比如肝功能B级或C级的患者, 门脉期平均RE并没有增高. 可能是由于晚期肝硬化患者的肝功能不全所致. 采用3.0 T MRI进行Gd-EOB-DTPA增强扫描, 对Child分期不同的肝硬化患者的强化效果进行比较分析, 这方面的相关研究报道较少.

动物模型已经显示晚期肝脏疾病与肝细胞内转运多肽的有机阴离子的下调或低表达相关. 在肝脏的动脉期和门脉期, 肝硬化的影响因素仍存在争议. Annet等^[50]报道在晚期肝硬化患者中, 整个肝脏灌注在动脉期增高. 患有严重肝脏疾病的患者在肝胆期的RE有降低, 可能是由于Gd-EOB-DTPA的摄取减低所致, 也就是由于患者的肝细胞功能低下或功能性的肝细胞数量减少, 导致患者肝脏聚集造影剂的量较正常减少所致. 此外, 晚期肝硬化的患者由于肝纤维化程度较重, 导致Gd-EOB-DTPA的摄取延迟. 所有这些因素都可能导致注射造影剂20 min之后肝胆期的强化程度降低.

Gd-EOB-DTPA对肝脏疾病的敏感性在晚期肝硬化患者中有所降低, 是由于这些患者肝脏实质的RE明显降低. RE的降低可能导致肝脏-病变的对比度降低. 尽管在肝细胞期, RE也会降低, 但仍可以用于肝硬化的分期, 反之亦然.

Gd-EOB-DTPA增强MRI在肝脏疾病的诊断方面较常规对比剂MRI增强具有明显的优势, 达到分子级别^[51-53], 具有更高的敏感度和特异度, 极大提高了肝硬化分期诊断的准确率. 由于其高胆管排泄率, 能提供更

多肝内外胆道系统的解剖结构与通畅情况的信息. 该技术在肝硬化分期评估应用中同样具有明显的优势, 可以为临床治疗提供重要参考依据^[54], 未来有可能在临幊上广泛推广, 为临幊判断肝脏储备功能提供更多参考依据, 可成为肝脏的“一站式”检查. 限于Gd-EOB-DTPA投入的临幊应用还不太久, 很多潜在的应用尚没有完全开发, 还需要进一步的深入研究, 去积累更多经验.

肝硬化患者肝实质Gd-BOPTA的动态强化百分比较正常肝实质的强化百分比明显降低, 而且呈不均匀结节样强化, 静态正常肝实质强化百分比为102%±30%, 肝硬化者, 61%±13%. Child A级和B级肝硬化患者增强后图像中肝实质的强化程度的差异有近似统计学显著性.

3 Gd-EOB-DTPA和Gd-BOPTA对肝功能的评价

Gd-EOB-DTPA是一种能够被功能正常肝细胞特异性摄取的MRI对比剂, 其摄取的多少取决于功能正常肝细胞的数目. 因此, 通过对比增强前、后肝实质的强化程度可以无创地评价患者肝功能, 对肝纤维化进行分期. 根据肝细胞摄取Gd-EOB-DTPA的机制, 对比剂的量与肝细胞摄取、肝脏功能相关联, 肝细胞特异对比剂由肝脏摄取, 再经胆道排泄. 经静脉注入对比剂后行动态MRI扫描, 除了平扫、动脉期、门脉期以及延迟期外, 还增加了肝细胞期(肝脏实质显像期: 主要体现了肝细胞对对比剂的摄取能力), 可以无创地定量评估肝病患者的肝功能.

有研究通过进行Gd-EOB-DTPA特异性增强扫描前后得到的信号强度(signal intensity, SI)肝/脾值与Child分级、是否存在肝硬化以及临幊指标的关系进行分析, 发现随着Child分级的增加肝实质的MRI强化信号程度逐渐减低, 肝硬化患者较未发生肝硬化患者的信号强化程度明显减低, 肝脏信号强度上升趋势平缓^[22]. 正是由于随着受损肝细胞数目增加, 肝细胞膜上有机阴离子转运多肽表达减少, 影响对Gd-EOB-DTPA的摄取, 导致肝实质的MRI强化程度逐渐减低^[4]. Gd-EOB-DTPA特异性增强扫描能够反映一般患者肝功能的变化, 为临幊评估肝功能提供更多影像方面的信息, 研究表明注射对比剂20 min后SI肝/脾数值与肝功能密切相关, 可以为肝功能的判断提供直观无创的方法^[5-7].

Nilsson等^[31]研究者使用Gd-EOB-DTPA对原发性胆汁性肝硬化患者行动态肝细胞特异性对比增强磁共振成像(dynamic hepatic specific contrast enhancement, DHCE-MRI)检查, 通过图像后处理获得不同肝段的参数: 相对摄入血流量(relative blood flow, rBF)、平均通过时间(mean transit time, MTT)以及肝细胞排泄率(HEF),

得到全肝中位数(global liver median, GLM), 这些指标与正常对照组比较, 有显著的差异, 并与肝功能、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分有比较好的相关关系。另有国外学者Yamada等^[55]也使用Gd-EOB-DTPA对患者行增强的MRI检查, 获得肝脏体积、肝摄取率和吲哚氰绿(ICG)清除率有很好的相关性, 根据肝脏和脾脏的MRI图像上的体积和信号强度对肝功能定量分析, DHCE-MRI凭借图像的高分辨率和特异性造影剂可以准确评估区域肝功能水平。国外学者Utsunomiya等^[56]研究者采用Gd-EOB-DTPA评估50例肝移植患者的肝储备功能, 对肝肿瘤患者行Gd-EOB-DTPA磁共振成像, 得出结论, Gd-EOB-DTPA对肝储备功能的评估与吲哚氰绿15 min滞留(ICG-R15)、二烯三胺五醋酸半乳糖人血清白蛋白受体指数以及凝血酶原时间具有相关性, 可以作为一种区域肝储备功能的临床评价的方法。

有研究报道^[8], Gd-EOB-DTPA磁共振增强扫描(肝脏或胆总管信号强度或信号强度比)可以定量体现肝功能水平, 与ICG-R15具有显著关联性。采用Gd-EOB-DTPA动态增强的磁共振成像扫描得到主动脉和肝脏的时间-强度曲线, 再采用去卷积方法分析处理肝摄取分数, 可以用来评价肝脏功能, 并且发现肝脏摄取分数和ICG-R15具有显著相关性^[57]。

另外Yamada等^[55]学者大量研究发现, ICG清除率能够通过磁共振成像的肝脏信号强度进行定量分析。因此, ICG排泄试验和Gd-EOB-DTPA磁共振增强扫描与肝脏功能的定量评估相结合的可能性是值得进一步研究, 结合Gd-EOB-DTPA和ICG排泄试验以评估肝功能ICG也许会是未来的ICG排泄试验综合应用的新方向。另一项研究表明GD-EOB-DTPA磁共振增强扫描中, 血浆凝血酶原时间以及血清白蛋白的与肝脏增强有显著的相关关系^[58,59], 凝血酶原时间、血清白蛋白可预测肝胆期肝脏强化的情况。Gd-EOB-DTPA对比增强磁共振成像速率的示踪动力学分析的细胞有可能成为新评价肝脏功能的指标。

Gd-BOPTA的动态强化特点同Gd-DTPA, 延迟相肝实质呈高信号, 但肝实质强化的程度受肝功能影响。患者的肝功能越差从正常至Child C级, 图像显示的对比噪声就越大^[20,60-62]。

4 结论

对于肝实质病变, Gd-EOB-DTPA和Gd-BOPTA基于分析动态灌注时期和肝细胞期的双相图像, 对临床诊断非常有用。此外, Gd-EOB-DTPA和Gd-BOPTA MRI增强扫描通过评估他们的强化形式, 可以对肝纤维化分期提供有

意义的临床价值。

5 参考文献

- 徐瑞, 常江, 黄华, 邓振华, 计洋洋. 慢性乙型肝炎患者临床指标与肝脏纤维化程度关系及明显肝纤维化危险因素的Logistic回归分析. 世界华人消化杂志 2016; 24: 279-286 [DOI: 10.11569/wcj.v24.i2.279]
- Ding Y, Zeng M, Rao S, Chen C, Zhou X. Potential values for diagnosis and assessment of nonalcoholic fatty liver disease staging using Gd+-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2015; 23: 297-299 [PMID: 26427081]
- Granata V, Catalano O, Fusco R, Tatangelo F, Rega D, Nasti G, Avallone A, Piccirillo M, Izzo F, Petrillo A. The target sign in colorectal liver metastases: an atypical Gd-EOB-DTPA "uptake" on the hepatobiliary phase of MR imaging. *Abdom Imaging* 2015; 40: 2364-2371 [PMID: 26105523 DOI: 10.1007/s00261-015-0488-7]
- Endrikat J, Sieber MA, Agris J, Pietsch H. Comments on the article "Tissue gadolinium deposition in hepatorenally impaired rats exposed to Gd-EOB-DTPA: evaluation with inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)" by Tomohiro Sato, Tsutomu Tamada, Shigeru Watanabe et al. DOI 10.1007/s11547-014-0492-y. *Radiol Med* 2016; 121: 238-239 [PMID: 26576550 DOI: 10.1007/s11547-015-0591-4]
- Sato T. Response to the Comments by Dr. Endrikat et al. on the article "Tissue gadolinium deposition in hepatorenally impaired rats exposed to Gd-EOB-DTPA: evaluation with inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)" by Tomohiro Sato, Tsutomu Tamada, Shigeru Watanabe et al. DOI 10.1007/s11547-014-0492-y. *Radiol Med* 2016; 121: 240-241 [PMID: 26576549 DOI: 10.1007/s11547-015-0592-3]
- Jung J, Yoon SM, Cho B, Choi YE, Kwak J, Kim SY, Lee SW, Ahn SD, Choi EK, Kim JH. Hepatic reaction dose for parenchymal changes on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016; 60: 96-101 [PMID: 26503671 DOI: 10.1111/1754-9485.12393]
- Nakayama T, Yoshiura T, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Kakihara D, Takayama Y, Hatakenaka M, Obara M, Honda H. Balanced MR cholangiopancreatography with motion-sensitised driven-equilibrium (MSDE) preparation: feasibility of Gd-EOB-DTPA-enhanced biliary examination. *Clin Radiol* 2016; 71: 1284-1288 [PMID: 27146898 DOI: 10.1016/j.crad.2016.03.019]
- Inoue T, Hyodo T, Korenaga K, Murakami T, Imai Y, Higaki A, Suda T, Takano T, Miyoshi K, Koda M, Tanaka H, Iijima H, Ochi H, Hirooka M, Numata K, Kudo M. Kupffer phase image of Sonazoid-enhanced US is useful in predicting a hypervascularization of non-hypervascular hypointense hepatic lesions detected on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: a multicenter retrospective study. *J Gastroenterol* 2016; 51: 144-152 [PMID: 26373860 DOI: 10.1007/s00535-015-1094-8]
- Hata H, Inoue Y, Nakajima A, Komi S, Miyatake H. Influence of the Magnetic Field Strength on Image Contrast in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR Imaging: Comparison between 1.5T and 3.0T. *Magn Reson Med Sci* 2017; 16: 109-114 [PMID: 27151747 DOI: 10.2463/mrms.mp.2015-0158]
- Colagrande S, Castellani A, Nardi C, Lorini C, Calistri L, Filippone A. The role of diffusion-weighted imaging in the detection of hepatic metastases from colorectal cancer: A comparison with unenhanced and Gd-EOB-DTPA enhanced MRI. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1027-1034 [PMID: 27130067 DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.02.011]
- Bussi S, Penard L, Bonafè R, Botteron C, Celeste R, Coppo A, Queliti R, Kirchin MA, Tedoldi F, Maisano F. Non-

- clinical assessment of safety and gadolinium deposition after cumulative administration of gadobenate dimeglumine (MultiHance®) to neonatal and juvenile rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018; 92: 268-277 [PMID: 29278694 DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.12.016]
- 12 Ying SH, Teng XD, Wang ZM, Wang QD, Zhao YL, Chen F, Xiao WB. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for bile duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7824-7833 [PMID: 26167082 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7824]
- 13 Ngu S, Lebron-Zapata L, Pomeranz C, Katz S, Gerst S, Zheng J, Moskowitz C, Do RK. Inter-observer agreement on the assessment of relative liver lesion signal intensity on hepatobiliary phase imaging with gadoxetate (Gd-EOB-DTPA). *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 50-55 [PMID: 26830611 DOI: 10.1007/s00261-015-0609-3]
- 14 Lee Y, Kim SY, Kim KW, Lee SS, Park SH, Byun JH, Lee MG. Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA for preoperative biliary mapping: correlation with intraoperative cholangiography. *Acta Radiol* 2015; 56: 773-781 [PMID: 25080516 DOI: 10.1177/0284185114542298]
- 15 Schelhorn J, Best J, Dechène A, Göbel T, Bertram S, Lauenstein T, Kinner S. Evaluation of combined Gd-EOB-DTPA and gadobutrol magnetic resonance imaging for the prediction of hepatocellular carcinoma grading. *Acta Radiol* 2016; 57: 932-938 [PMID: 26586852 DOI: 10.1177/0284185115616293]
- 16 Daire JL, Leporq B, Vilgrain V, Van Beers BE, Schmidt S, Pastor CM. Liver Perfusion Modifies Gd-DTPA and Gd-BOPTA Hepatocyte Concentrations Through Transfer Clearances Across Sinusoidal Membranes. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2017; 42: 657-667 [PMID: 27778300 DOI: 10.1007/s13318-016-0382-x]
- 17 Xu CC, Tang YF, Ruan XZ, Huang QL, Sun L, Li J. The value of Gd-BOPTA- enhanced MRIs and DWI in the diagnosis of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma. *Neoplasma* 2017; 64: 945-953 [PMID: 28895422 DOI: 10.4149/neo_2017_619]
- 18 Kirchin MA, Lorusso V, Pirovano G. Compensatory biliary and urinary excretion of gadobenate ion after administration of gadobenate dimeglumine (MultiHance®) in cases of impaired hepatic or renal function: a mechanism that may aid in the prevention of nephrogenic systemic fibrosis? *Br J Radiol* 2015; 88: 20140526 [PMID: 25651409 DOI: 10.1259/bjr.20140526]
- 19 Mamone G, Marrone G, Caruso S, Carollo V, Gentile G, Crino' F, Milazzo M, Luca A. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: enhancement pattern on Gd-BOPTA-MRI with emphasis of hepatobiliary phase. *Abdom Imaging* 2015; 40: 2313-2322 [PMID: 25962708 DOI: 10.1007/s00261-015-0445-5]
- 20 Zhao X, Huang M, Zhu Q, Wang T, Liu Q. The relationship between liver function and liver parenchymal contrast enhancement on Gd-BOPTA-enhanced MR imaging in the hepatocyte phase. *Magn Reson Imaging* 2015; 33: 768-773 [PMID: 25842259 DOI: 10.1016/j.mri.2015.03.006]
- 21 Renzulli M, Biselli M, Brocchi S, Granito A, Vasuri F, Tovoli F, Sessagesimi E, Piscaglia F, D'Errico A, Bolondi L, Golfieri R. New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: a new diagnostic algorithm. *Gut* 2018; 67: 1674-1682 [PMID: 29437912 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315384]
- 22 Wu JW, Yu YC, Qu XL, Zhang Y, Gao H. Optimization of hepatobiliary phase delay time of Gd-EOB-DTPA- enhanced magnetic resonance imaging for identification of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis of different degrees of severity. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 415-423 [PMID: 29391764 DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.415]
- 23 Jeon I, Cho ES, Kim JH, Kim DJ, Yu JS, Chung JJ. Feasibility of 10-Minute Delayed Hepatocyte Phase Imaging Using a 30° Flip Angle in Gd-EOB-DTPA-Enhanced Liver MRI for the Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis or Cirrhosis. *PLoS One* 2016; 11: e0167701 [PMID: 27936106 DOI: 10.1371/journal.pone.0167701]
- 24 Lee S, Choi D, Jeong WK. Hepatic enhancement of Gd-EOB-DTPA-enhanced 3 Tesla MR imaging: Assessing severity of liver cirrhosis. *J Magn Reson Imaging* 2016; 44: 1339-1345 [PMID: 27197633 DOI: 10.1002/jmri.25288]
- 25 Higaki A, Ito K, Tamada T, Sone T, Kanki A, Noda Y, Yasokawa K, Yamamoto A. Prognosis of small hepatocellular nodules detected only at the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging as hypointensity in cirrhosis or chronic hepatitis. *Eur Radiol* 2014; 24: 2476-2481 [PMID: 25030460 DOI: 10.1007/s00330-014-3293-8]
- 26 Ma C, Liu A, Wang Y, Geng X, Hao L, Song Q, Sun B, Wang H, Zhao G. The hepatocyte phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in the evaluation of hepatic fibrosis and early liver cirrhosis in a rat model: an experimental study. *Life Sci* 2014; 108: 104-108 [PMID: 24881519 DOI: 10.1016/j.lfs.2014.05.016]
- 27 Zhang T, Lu J, Zhang X, Liang H, Miao X, Jiang J, Ding D, Yang X. Diagnostic value of hepatobiliary phase imaging with GD-EOB-DTPA for hepatocellular carcinomas in cirrhosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94: 517-520 [PMID: 24767294]
- 28 Kim HY, Choi JY, Park CH, Song MJ, Song DS, Kim CW, Bae SH, Yoon SK, Lee YJ, Rha SE. Clinical factors predictive of insufficient liver enhancement on the hepatocyte-phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1180-1187 [PMID: 23354621 DOI: 10.1007/s00535-012-0740-7]
- 29 Higaki A, Ito K, Tamada T, Teruki S, Yamamoto A, Higashi H, Kanki A, Sato T, Noda Y. High-risk nodules detected in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in cirrhosis or chronic hepatitis: incidence and predictive factors for hypervascular transformation, preliminary results. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1377-1383 [PMID: 23172841 DOI: 10.1002/jmri.23933]
- 30 Park YS, Lee CH, Kim BH, Lee J, Choi JW, Kim KA, Ahn JH, Park CM. Using Gd-EOB-DTPA-enhanced 3-T MRI for the differentiation of infiltrative hepatocellular carcinoma and focal confluent fibrosis in liver cirrhosis. *Magn Reson Imaging* 2013; 31: 1137-1142 [PMID: 23688409 DOI: 10.1016/j.mri.2013.01.011]
- 31 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Janczewska I, Näslund E, Jonas E. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for the assessment of liver function and volume in liver cirrhosis. *Br J Radiol* 2013; 86: 20120653 [PMID: 23403453 DOI: 10.1259/bjr.20120653]
- 32 Haimerl M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Müller-Wille R, Schreyer AG, Stroszczynski C, Wiggemann P. Assessment of clinical signs of liver cirrhosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced 3T MRI. *PLoS One* 2013; 8: e85658 [PMID: 24392025 DOI: 10.1371/journal.pone.0085658]
- 33 Verloh N, Haimerl M, Rennert J, Müller-Wille R, Nießen C, Kirchner G, Scherer MN, Schreyer AG, Stroszczynski C, Fellner C, Wiggemann P. Impact of liver cirrhosis on liver enhancement at Gd-EOB-DTPA enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1710-1715 [PMID: 23806531 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.033]
- 34 Pastor CM. Hepatic parenchymal enhancement at Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: correlation with morphological grading of severity in cirrhosis chronic hepatitis. *Magn Reson Imaging* 2012; 30: 1541-1542 [PMID: 22770685 DOI: 10.1016/j.mri.2012.07.011]

- j.mri.2012.04.006]
- 35 Kanki A, Tamada T, Higaki A, Noda Y, Tanimoto D, Sato T, Higashi H, Ito K. Hepatic parenchymal enhancement at Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: correlation with morphological grading of severity in cirrhosis and chronic hepatitis. *Magn Reson Imaging* 2012; 30: 356-360 [PMID: 22227353 DOI: 10.1016/j.mri.2011.11.002]
- 36 Tsuda N, Matsui O. Signal profile on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in non-alcoholic steatohepatitis and liver cirrhosis induced in rats: correlation with transporter expression. *Eur Radiol* 2011; 21: 2542-2550 [PMID: 21830099 DOI: 10.1007/s00330-011-2228-x]
- 37 Hino K, Doi N, Toyama Y. [Q & A. Hepatic nodules complicated with alcoholic liver cirrhosis and presenting low signals in Gd-EOB-DTPA-contrasted MRI hepatocyte phase]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2011; 108: 1288-1289, 1291-1292 [PMID: 23029704]
- 38 Golfieri R, Renzulli M, Lucidi V, Corcioni B, Trevisani F, Bolondi L. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (≤ 2 cm) HCC in cirrhosis. *Eur Radiol* 2011; 21: 1233-1242 [PMID: 21293864 DOI: 10.1007/s00330-010-2030-1]
- 39 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Jonas E. Assessment of liver function in primary biliary cirrhosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 567-576 [PMID: 20887325 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00223.x]
- 40 Tschirch FT, Struwe A, Petrowsky H, Kakales I, Marincek B, Weishaupt D. Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA in patients with liver cirrhosis: visualization of the biliary ducts in comparison with patients with normal liver parenchyma. *Eur Radiol* 2008; 18: 1577-1586 [PMID: 18369632 DOI: 10.1007/s00330-008-0929-6]
- 41 Harada TL, Saito K, Araki Y, Matsubayashi J, Nagao T, Sugimoto K, Tokuyue K. Prediction of high-stage liver fibrosis using ADC value on diffusion-weighted imaging and quantitative enhancement ratio at the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 1.5T. *Acta Radiol* 2018; 59: 509-516 [PMID: 28853292 DOI: 10.1177/0284185117725778]
- 42 Sheng RF, Wang HQ, Yang L, Jin KP, Xie YH, Fu CX, Zeng MS. Assessment of liver fibrosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 789-795 [PMID: 28237298 DOI: 10.1016/j.dld.2017.02.006]
- 43 Haimerl M, Utpatel K, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Nickel D, Teufel A, Fichtner-Feigl S, Evert M, Stroszczynski C, Wiggemann P. Gd-EOB-DTPA-enhanced MR relaxometry for the detection and staging of liver fibrosis. *Sci Rep* 2017; 7: 41429 [PMID: 28128291 DOI: 10.1038/srep41429]
- 44 Verloh N, Utpatel K, Haimerl M, Zeman F, Fellner C, Fichtner-Feigl S, Teufel A, Stroszczynski C, Evert M, Wiggemann P. Liver fibrosis and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: A histopathologic correlation. *Sci Rep* 2015; 5: 15408 [PMID: 26478097 DOI: 10.1038/srep15408]
- 45 Zhang W, Kong X, Wang ZJ, Luo S, Huang W, Zhang LJ. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging with Gd-EOB-DTPA for the Evaluation of Liver Fibrosis Induced by Carbon Tetrachloride in Rats. *PLoS One* 2015; 10: e0129621 [PMID: 26076199 DOI: 10.1371/journal.pone.0129621]
- 46 Xie S, Sun Y, Wang L, Yang Z, Luo J, Wang W. Assessment of liver function and liver fibrosis with dynamic Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Acad Radiol* 2015; 22: 460-466 [PMID: 25601305 DOI: 10.1016/j.acra.2014.11.006]
- 47 Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Tajima T, Kakihara D, Nakayama T, Takayama Y, Okamoto D, Taketomi A, Shirabe K, Fujita N, Obara M, Yoshimitsu K, Honda H. MR prediction of liver fibrosis using a liver-specific contrast agent: Superparamagnetic iron oxide versus Gd-EOB-DTPA. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 664-671 [PMID: 22532503 DOI: 10.1002/jmri.23691]
- 48 Chen BB, Hsu CY, Yu CW, Wei SY, Kao JH, Lee HS, Shih TT. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Eur Radiol* 2012; 22: 171-180 [PMID: 21879400 DOI: 10.1007/s00330-011-2249-5]
- 49 Tsuda N, Okada M, Murakami T. New proposal for the staging of nonalcoholic steatohepatitis: evaluation of liver fibrosis on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur J Radiol* 2010; 73: 137-142 [PMID: 19026502 DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.09.036]
- 50 Annet L, Materne R, Danse E, Jamart J, Horsmans Y, Van Beers BE. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension. *Radiology* 2003; 229: 409-414 [PMID: 12970464 DOI: 10.1148/radiol.2292021128]
- 51 Haimerl M, Fuhrmann I, Poelsterl S, Fellner C, Nickel MD, Weigand K, Dahlke MH, Verloh N, Stroszczynski C, Wiggemann P. Gd-EOB-DTPA-enhanced T1 relaxometry for assessment of liver function determined by real-time ^{13}C -methacetin breath test. *Eur Radiol* 2018; 28: 3591-3600 [PMID: 29532241 DOI: 10.1007/s00330-018-5337-y]
- 52 Lee JH, Kim B, Kim HJ, Kim BW, Wang HJ, Kim JK. High spatial resolution navigated 3D T1-weighted hepatobiliary MR cholangiography using Gd-EOB-DTPA for evaluation of biliary anatomy in living liver donors. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 1703-1712 [PMID: 29450611 DOI: 10.1007/s00261-018-1474-7]
- 53 Zhang Y, Xiao XP, Shu T, Cai J, Xiao XL, Li YS, Zhang ZW, Tang Q. Preclinical evaluation of severely defective manganese-based nanocrystal as a liver-specific contrast media for MR imaging: comparison with Gd-EOB-DTPA and MnDPDP. *Nanotechnology* 2018; 29: 225101 [PMID: 29528845 DOI: 10.1088/1361-6528/aab5fe]
- 54 Zhang W, Wang X, Miao Y, Hu C, Zhao W. Liver function correlates with liver-to-portal vein contrast ratio during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MR at 3 Tesla. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 2262-2269 [PMID: 29476347 DOI: 10.1007/s00261-018-1462-y]
- 55 Yamada T, Obata A, Kashiwagi Y, Rokugawa T, Matsushima S, Hamada T, Watabe H, Abe K. Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in the inflammation stage of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in mice. *Magn Reson Imaging* 2016; 34: 724-729 [PMID: 26979540 DOI: 10.1016/j.mri.2016.03.009]
- 56 Utsunomiya T, Shimada M, Hanaoka J, Kanamoto M, Ikemoto T, Morine Y, Imura S, Harada M. Possible utility of MRI using Gd-EOB-DTPA for estimating liver functional reserve. *J Gastroenterol* 2012; 47: 470-476 [PMID: 22170416 DOI: 10.1007/s00535-011-0513-8]
- 57 Okada M, Murakami T, Yada N, Numata K, Onoda M, Hyodo T, Inoue T, Ishii K, Kudo M. Comparison between T1 relaxation time of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and liver stiffness measurement of ultrasound elastography in the evaluation of cirrhotic liver. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 329-338 [PMID: 24343840 DOI: 10.1002/jmri.24529]
- 58 Fujinaga Y, Ohya A, Tokoro H, Yamada A, Ueda K, Ueda H, Kitou Y, Adachi Y, Shiobara A, Tamaru N, Nickel MD, Maruyama K, Kadoya M. Radial volumetric imaging breath-hold examination (VIBE) with k-space weighted image contrast (KWIC) for dynamic gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced MRI of the liver: advantages over Cartesian VIBE in the arterial phase. *Eur Radiol* 2014; 24: 1290-1299 [PMID: 24633374 DOI: 10.1007/s00330-014-3122-0]
- 59 Yonetomi D, Kadosawa T, Miyoshi K, Nakao Y, Homma E,

- Hanazono K, Yamada E, Nakamura K, Ijiri A, Minegishi N, Maetani S, Hirayama K, Taniyama H, Nakade T. Contrast agent Gd-EOB-DTPA (EOB ·Primovist®) for low-field magnetic resonance imaging of canine focal liver lesions. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 371-380 [PMID: 22548505 DOI: 10.1111/j.1740-8261.2011.01919.x]
- 60 Schneider G, Schürholz H, Kirchin MA, Bücker A, Fries P. Safety and adverse effects during 24 hours after contrast-enhanced MRI with gadobenate dimeglumine (MultiHance) in children. *Pediatr Radiol* 2013; 43: 202-211 [PMID: 23179483 DOI: 10.1007/s00247-012-2498-8]
- 61 马聪, 肖恩华. 钆塞酸二钠增强磁共振在肝脏疾病应用的系列研究. 湖南省: 中南大学, 2016
- 62 Li XM, Chen Z, Xiao EH, Shang QL, Ma C. Diagnostic value of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatocyte-phase magnetic resonance imaging in evaluating hepatic fibrosis and hepatitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3133-3141 [PMID: 28533670 DOI: 10.3748/wjg.v23.i17.3133]

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》正文要求

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

从多项行为学测评分析慢传输型便秘大鼠的精神心理异常及其意义

张桢, 贺平

张桢, 重庆市中医院肛肠科 重庆市 400021

贺平, 成都肛肠专科医院肛肠外科 四川省成都市 610015

贺平, 主任医师, 主要从事肛肠外科、功能性胃肠病及炎症性肠病方面的研究.

基金项目:四川省卫生厅资助项目, No. 110101; 成都市科学技术局资助项目, No. 11PPYB014SF-289; 重庆市(第三批)青年医学高端后备人才项目, No.渝卫人(2016)45号.

作者贡献分布:本文由张桢完成; 贺平指导审校.

通讯作者:贺平, 主任医师, 610015, 四川省成都市青羊区大墙东街152号, 成都肛肠专科医院肛肠外科. 1327255153@qq.com

收稿日期: 2018-08-31

修回日期: 2018-10-30

接受日期: 2018-11-08

在线出版日期: 2018-11-28

Received: 2018-08-31

Revised: 2018-10-30

Accepted: 2018-11-08

Published online: 2018-11-28

Abstract

AIM

To observe, compare, and analyze the behavior of rats with functional constipation and evaluate the psychological basis for their behavior.

METHODS

Sixty SD rats with a male-female ratio of 1:1 were randomly and equally divided into three groups: a severe constipation group, a mild constipation group, and a control group. Constipation was induced in rats by intragastric administration of compound diphenoxylate. The difference between the severe constipation group and mild constipation group was the severity of constipated symptoms, which was caused by the difference in the dose of compound diphenoxylate used. The weight and defecation of each group were recorded after constipation was modeled successfully. Behaviors of all the groups were assessed by the empty bottle stress test (aggression, modification, and exploration), elevated plus-maze test (anxiety), and sucrose preference test (depression). The data obtained were then statistically analyzed.

RESULTS

In the empty bottle stress test, neither aggressive behavior nor modified behavior in both mild and severe constipation rats had a significant change compared with the control group; however, exploratory behavior showed a statistical change which seemed to be related with the severity of symptoms. No significant difference was observed among all groups in the elevated plus-maze test. As to the sucrose preference test, the sugar

Behavioral analysis of mental and psychological abnormalities and their significance in rats with functional constipation

Zhen Zhang, Ping He

Zhen Zhang, Department of Anorectal Medicine, Chongqing Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

Ping He, Department of Anorectal Surgery, Chengdu Anorectal Specialist Hospital, Chengdu 610015, Sichuan Province, China

Supported by: Sichuan Provincial Health Department Fund, No. 110101; Chengdu Science and Technology Bureau Fund, No. 11PPYB014SF-289; Chongqing (the Third Batch) Youth Medical High-end Reserve Talents Project, Chongqing Health Department, No. Yu Wei Ren (2016)45.

Corresponding author to: Ping He, Chief Physician, Department of Anorectal Surgery, Chengdu Anorectal Specialist Hospital, 152 Daqiang East St, Qingyang District, Chengdu 610015, Sichuan Province, China. 1327255153@qq.com

water consumption and preference degree of rats with severe constipation were significantly lower than those of the control group, while no difference was observed between the mild constipation group and control group.

CONCLUSION

The severity of constipate symptoms might be related to the dosage of modeling drugs. Also, the severity of symptoms is positively correlated with the behavioral abnormality. However, the behavioral performance of constipation rats is complicated, and the psychological state is generally inclined to depression.

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

Key Word: Slow transit constipation; Rat model; Behavior; Psychological disease

Zhang Z, He P. Behavioral analysis of mental and psychological abnormalities and their significance in rats with functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(33): 1914-1919 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1914.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1914>

摘要

目的

观察、对比、分析功能性便秘大鼠动物模型的行为,评价其行为反映出的心理学基础。

方法

60只清洁级SD大鼠, 雌雄各半。按性别随机分为3组, 分别为重度便秘组、轻度便秘组、对照组, 每组各20只。便秘模型按复方苯乙哌啶灌胃造模, 按给药剂量区分重度及轻度便秘模型组。造模成功后记录各组体重与排便情况, 观察并记录每组大鼠的应激行为表现, 包括攻击、修饰及探究行为; 并以高架十字迷宫评价其焦虑行为、糖水偏爱试验评价其抑郁行为。将记录结果进行统计学分析。

结果

轻度、重度便秘模型大鼠的攻击行为、修饰行为与对照组相比无明显变化, 仅探究行为有统计学意义, 并与病情严重程度有关。高架十字迷宫结果各组间无显著性差异; 糖水偏爱试验提示重度便秘模型大鼠的糖水消耗量与偏爱程度明显低于对照组, 而轻度模型组则与对照组差异不显著。

结论

造模药物剂量与便秘严重程度有关, 而便秘严重程度与行为学异常程度之间呈正向关联。但便秘大鼠的行为学表现较复杂, 总体来说心理状态倾向于抑郁。

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

关键词: 慢传输型便秘; 大鼠模型; 行为学; 心理异常

核心提要: 本文通过对功能性便秘大鼠行为的观察与分析, 评价其行为的心理学基础与类型。结果提示(1)便秘严重程度与行为学异常程度之间呈正向关联; (2)便秘大鼠的行为学表现倾向于抑郁。

张桢, 贺平. 从多项行为学测评分析慢传输型便秘大鼠的精神心理异常及其意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(33): 1914-1919 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1914.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1914>

0 引言

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是功能性便秘的常见类型, 是消化系统常见病症。其确切病因不明, 但发病与年龄呈正相关。STC症状顽固, 严重影响患者生活质量; 在老年人群中还是心脑血管意外的常见诱因之一, 危害很大。我国老龄化趋势日渐明显, 可STC的临床诊疗现状却存在管理不系统、治疗欠规范的问题^[1], 长期疗效并不满意。有学者认为STC患者中有相当比例伴有需要干预的精神心理疾病, 甚至便秘本身即作为躯体症状而出现。2013年版的《中国慢性便秘诊治指南》中明确将精神心理治疗作为治疗措施写入指南^[2]。

但目前, 由于对心理异常与便秘之间的相互关系(如因果关系、治疗重点等)究竟如何存在许多争论^[3], 且精神心理异常包括多种类型(如焦虑、抑郁、强迫等), 因此对于临床中被广泛采用的量表评估法无法满足实际需要。首先, 具体的量表通常被用于评估特定类型的心理障碍, 患者就诊时应填写哪几种量表并无定论^[4]; 其次, 患者也往往因对量表填写目的不理解、要求不明确而选择隐藏真实情况、提供不真实数据, 从而误导医生。

因此, 能排除社会环境因素, 而单纯考量便秘与心理异常之间的关系将对临床决策有所帮助。动物实验与临床试验相比, 具有不受人类特有的矫饰行为干扰的优点; 因此我们试图通过对成熟STC动物模型进行研究, 以探讨此问题。研究方法为对STC大鼠进行多项行为学的观察与测评, 包括心理学实验研究中普遍采用^[5]的空瓶应激行为观察(包括攻击行为、修饰行为与探索行为等, 测试焦虑)、高架十字迷宫(测试焦虑)、糖水偏好试验(激励行为, 测试抑郁), 对观察结果进行分析可归纳出模型动物常见的精神心理异常类型。同时, 结合实验动物的体重、排便情况等综合分析, 推知STC大鼠是否

因便秘而出现心理异常, 又属于何种类型。这些结论将对临床诊治STC有积极意义。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及分组: 实验于成都中医药大学药学院中药制剂新技术与新剂型实验室完成。健康清洁级SD大鼠60只, 体重 $200\text{ g}\pm20\text{ g}$, 雌雄各半。动物来源: 成都达硕实验动物有限公司(许可证号: 0017656), 标准饲养。用SPSS 13.0中random seeds程序将60只清洁级SD大鼠按性别随机分为6组, 分别为重度便秘组、轻度便秘组、对照组, 每组各20只。分组后各组间体重无显著性差异。

1.1.2 主要试剂及仪器: 复方地芬诺酯(主要成分为苯乙哌啶), 购自河北赛克药业。蔗糖, 上海上棠食品有限公司生产市售蔗糖。

仪器包括: (1)自制大鼠用高架十字迷宫^[6](elevated plus-maze, EPM), 由两个开放臂(open arm, 长×宽为 $50\text{ cm}\times10\text{ cm}$)、两个相对封闭臂(close arm, 长×宽×高为 $50\text{ cm}\times10\text{ cm}\times40\text{ cm}$)、一个中央平台(central platform, $10\text{ cm}\times10\text{ cm}$)构成, 材料黑色塑胶。开放臂、封闭臂相互垂直成十字状; 迷宫固定于十字支架, 支架高50 cm。(2)称量仪, BAS224S型电子天平, 赛多利斯科学仪器有限公司(北京)公司。(3)摄像机, 市售数码摄像头, 接于电脑。

1.2 方法

1.2.1 造模方法: 按慢传输型便秘的发病机理, 以复方地芬诺酯灌肠以使大鼠的结肠蠕动减慢, 同时促进水的重吸收, 以使其大便含水量下降、停留结肠时间长, 达到便质干、硬、排便频率下降的目的, 类似于慢传输型便秘。

1.2.2 给药途径及方法^[7]: 便秘组采用灌胃构建慢传输型便秘模型大鼠, 重度便秘组给药剂量为 12 mg/kg , 中度便秘组给药剂量为 8 mg/kg , 持续时间为30 d。实验期间每周记录1次大鼠粪便粒数、粪便干质量及大鼠体质量, 并根据粪便及体重变化适当增减给药剂量, 避免动物死亡。至慢传输便秘模型组大鼠粪便粒数、首粒黑便排出时间与正常组有显著性差异则建模成功。

1.2.3 观察指标及检测方法: (1)排便情况^[8]: 便秘大鼠总体情况, 以及粪便的质量、硬度、粒型等。(2)应激行为观察: 空瓶应激试验, 包攻击行为(攻击、撕咬空水瓶或笼子), 修饰行为(梳理毛皮和洗脸); 探究行为(前后左右运动情况或前往水瓶位置)。选取大鼠生理活跃时间进行观察(夜间9点到11点), 每2只动物观察10 min、每天观察一组, 共9 d, 每只动物计3次, 取平均值。每次观察, 以10分钟内出现1次行为记1分。(3)高架十字迷宫测

评: 观察指标: 进入开放臂次数(open arm entry, OE): 进入到任一开放臂的次数, 大鼠中心点进入算一次, 中心点退出, 即算一次探索结束; 进入开放臂时间(open arm time, OT): 大鼠在开放臂内停留的时间, 单位s; 进入闭臂次数(close arm entry, CE): 进入到任一闭臂的次数, 大鼠中心点进入算一次, 中心点退出, 即算一次探索结束; 进入封闭臂时间(close arm time, CT): 大鼠在闭臂内停留的时间, 单位s。分别计算出进入开放臂和闭臂的总次数(OE+CE)、开放臂进入次数比[OE%, 即 $\text{OE}/(\text{OE}+\text{CE})\times100\%$]、开放臂停留时间比[OT%, 即 $\text{OT}/(\text{OT}+\text{CT})\times100\%$]。每只大鼠高架十字迷宫实验结束后, 均立即断头处死, 取脑称重。观察方法: 大鼠置于昏暗实验环境下的中央臂后实验人员立即离开。以遮挡了指示灯的摄影机观察下5分钟内大鼠置于十字迷宫的表现, 并记录上述数据。每只大鼠实验结束后, 清除粪便, 并用75%乙醇清理迷宫, 以掩盖气味。(4)糖水偏爱试验测定: 动物模型建立成功后, 即实验第31天大鼠单笼饲养, 对大鼠进行基础糖水/纯水消耗实验。应激前先训练动物适应含糖饮水, 每笼同时给予装有1%蔗糖水的2个小瓶。24 h后同时给予每只大鼠事先量好的2瓶水, 1个瓶装1%蔗糖水, 1个瓶装纯水。1 h后取走2瓶并称质量。每只大鼠进行1次液体消耗实验, 实验前禁水24 h, 其余操作同前。计算应激后动物的液体总消耗、糖水消耗、纯水消耗及糖水偏爱百分比(糖水偏爱百分比 = 糖水消耗/总液体消耗×100%)。

统计学处理 以SPSS 16.0进行数据分析。计量资料以单因素方差分析、计量资料以独立样本t检验进行统计学分析, 其中计量资料以mean±SD表示。以 $P<0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物情况 60只大鼠分3组, 每组均20只; 其中重度便秘模型组中3只动物退出, 轻度便秘模型组1只退出。各组均补充至20只, 计入最终结果。

2.2 排便情况 与对照组比较, 便秘大鼠总体精神差、活动减少, 体重减轻, 进食量小; 同时大便较干、硬, 粒型较小。体重测量方面, 重度STC组大鼠造模后体重低于对照组($P<0.05$); 但轻度STC组及对照组、重度组与轻度组相比, 结果无统计学差异。

重度STC组大鼠日均粪便粒数小于轻度STC组及对照组, 日均排便粒数减少($P<0.05$); 轻度STC组与对照组之间大鼠日均粪便粒数差异无统计学意义($P>0.05$)。粪便干质量在3组间的差异无显著性意义($P>0.05$)。重度STC模型组与轻度模型组均较对照组首粒黑便排出时间延长($P<0.05$)(表1)。

2.3 应激行为观察 对于攻击行为及修饰行为, 各组间两两比较均未见结果具有统计学意义($P>0.05$). 仅探究行为, 重度、轻度STC组均较对照组有显著性差异, 且重度模型组差异尤其明显($P<0.01$); 两模型组间无统计学差异($P>0.05$)(表2).

2.4 高架十字迷宫测评 各组间分别进行开放臂进入总次数百分比、开放臂滞留时间比以及进入两臂总次数的对比, 均未发现彼此间存在统计学显著性差异($P>0.05$)(表3).

2.5 糖水偏爱试验 重度STC模型组大鼠糖水消耗量显著小于对照组($P<0.01$); 轻度模型组与对照组及重度组之间大鼠糖水消耗量无显著性意义($P = 0.17$). 重度STC模型组大鼠糖水偏爱百分比小于对照组($P<0.05$)及轻度组($P<0.05$); 轻度模型组与正常组之间大鼠糖水偏爱百分比差异无显著性意义($P>0.05$)(表3).

3 讨论

长期以来, 慢性便秘的合理诊治都是消化胃肠领域关注的热点. 目前普遍认为慢性便秘是一种功能性胃肠病, 目前采用“功能性胃肠病”的罗马标准进行诊断, 此标准已于2016年发表第IV版^[9].

便秘作为一种独立的疾病概念被接受的时间并不长. 以往, 便秘通常被定义为“由多种疾病导致的排便困难或费时费力的症状”. 因此, 对便秘的治疗也正在经历从单纯对症处理到系统诊治、慢病管理的转向过程. 然而这一过程数年来进展缓慢: 便秘患者在就诊时仍有很大机率被单纯处以刺激性泻剂, 有学者指出^[10], STC的诊治疗效不满意, 与罗马标准关于功能性便秘的诊断建立在以症状和患者主观感受为诊断要点上有一定关系. 即由于本病诊断、疗效都以症状改善为评价方法, 那患者的排便感受的重要作用不可替代. 而排便感受相对主观, 客观评价指标欠缺; 这或许导致STC患者的精神情绪、切身感受将对治疗效果满意度产生直接影响.

鉴于便秘与心理异常存在密切关联, 医师在临床中如何基于其症状以及行为方式按《指南》进行诊断、治疗? 就每位具体患者而言, 医师应该如何评判是否应给予患者进行精神心理干预? 甚至, 治疗应以胃肠病为主, 还是精神心理异常为主? 上述问题目前常采用填写相关标准化量表进行精神心理评估, 但由于我国文化环境、患者理解偏差等原因, 常常导致较为准确地评估患者情况不容易. 有学者建议^[11]对慢性便秘患者常规进行专业心理咨询, 以便明确便秘的分期后采取相应的治疗方法; 但患者易出现抵触心理. 因此, 本研究通过实验动物建立STC模型并观察其相应行为, 目的即在于排除

患者自身的矫饰, 以慢传输型便秘是否将导致行为异常进行观察分析, 再由此推知此类行为可能与何种心理精神异常有关.

从实验结果来看, STC模型大鼠总体精神差、活动减少, 体重减轻; 大便较干、硬, 粒型较小. 而重、轻度两组STC组大鼠较正常对照组首粒黑便排出时间延长; 重度组日均粪便粒数较轻度组及对照组少. 可见重度与轻度STC组大鼠由于造模药物剂量不同而出现了较好的区分. 造模成功后, 空瓶应激实验中, 攻击行为、修饰行为两项指标三组间均未见无明显统计学差异; 仅探究行为上, 两模型组较对照组均有明显提高, 其中重度组显著高于对照组($P<0.01$). 这能部分说明探究行为的增强与病情严重程度有关. 不确定性的空瓶应激通常是作为给实验动物复制焦虑模型时使用的, 其攻击、修饰与探究三种行为的观察本身既可以作为评判焦虑建模成功与否的指标, 有可以用之观察动物是否有焦虑的行为. 本实验复制便秘动物模型成功后, 直接观察动物的空瓶应激行为以评价其是否符合焦虑表现.

在高架十字迷宫实验中, 各组间实验结果无显著性差异; 糖水偏爱试验中的糖水消耗量指标, 重度组低于对照组; 糖水偏爱百分比指标, 重度组则高于轻度组及正常对照组. 这说明便秘模型动物存在一些行为学异常, 且异常程度与便秘严重程度之间存在正向关联. 但本实验中并未出现区分度非常好的观察结果, 提示可能存在的三个原因: 一是本实验中动物模型建立时间可能不足; 而临床中许多患者的病史长达数十年. 在实验中, 便秘这一刺激因素的作用时长不够, 故实验动物的许多行为改变尚未充分显露. 二是精神心理疾患分为不同的类型如焦虑、抑郁、强迫等, 但这些不同类型常可同时存在于同一患者. 在本实验中, 便秘大鼠的行为学表现可能是多种精神心理异常类型的复合表现, 故特征性不强. 三是最重要的, 即本实验是通过建立STC便秘模型后, 观察大鼠行为的; 应与构建焦虑、抑郁的大鼠模型后观察其排便习惯相互参考^[3]. 因慢性便秘与焦虑、抑郁等精神心理异常何者为因、何者为果的问题并无定论, 目前研究仅能说明此二者存在关联. 这也许是当今《指南》中没有说明心理异常的评估方式, 以及进一步给出干预的具体方案的原因.

但本实验结果仍能带给我们有意义的提示: 便秘因素的确可使实验动物出现行为异常; 这些行为与便秘症状的严重程度有关. 这些行为背后的心理异常类型可能较为复杂, 但在本实验中总体来看倾向于抑郁. 虽然实验动物的观察结果不可套用至临床, 但仍有一定启发意义. 如本实验中, 单纯便秘因素下的大鼠在一定时期内并未出现严重地行为学异常, 提示临床诊治便秘应

表 1 大鼠排便及体重情况表

指标	对照组	重度便秘组	轻度便秘组
粪便粒数(粒/d)	42.17 ± 7.01	27.79 ± 4.33 ^{ac}	36.25 ± 5.29
粪便干质量(g/d)	6.43 ± 2.21	5.87 ± 1.96	6.26 ± 2.50
造模前体重(g)	200.10 ± 10.94	203.07 ± 12.06	207.15 ± 15.07
造模成功后首日体重(g)	390.53 ± 86.53	313.87 ± 64.14 ^a	335.72 ± 95.41

^aP<0.05, 与对照组相比; ^bP<0.05, 与轻度组相比.

表 2 应激行为观察表

	攻击行为	修饰行为	探究行为
对照组	1.55 ± 1.05	1.75 ± 0.92	2.85 ± 0.99
重度便秘组	2.65 ± 1.18	1.70 ± 0.73	3.60 ± 1.39 ^b
轻度便秘组	2.05 ± 1.00	1.25 ± 0.91	3.25 ± 1.52 ^a

^aP<0.05, ^bP<0.01与对照组相比.

表 3 高架迷宫与糖水消耗试验观察表

	对照组	重度便秘组	轻度便秘组
开臂入次百分比(%)	30.69 ± 25.86	32.15 ± 12.72	28.23 ± 18.98
闭臂滞留时间比(%)	16.15 ± 18.64	19.32 ± 14.11	24.18 ± 19.15
进臂总次数(次)	14.65 ± 6.92	22.67 ± 13.88	15.67 ± 8.84
糖水消耗量(g)	7.12 ± 2.86	3.54 ± 1.73 ^b	5.97 ± 3.01
糖水偏爱百分比(%)	79.98 ± 20.16	62.15 ± 17.82 ^{ac}	70.55 ± 26.57

^aP<0.05, ^bP<0.01与对照组相比; ^cP<0.05, 与轻度组相比.

正规、积极. 另外, 严重且长期的便秘, 应将排除心理疾病的躯体症状摆在诊治关键位置. 如有可能, 应加强多学科联合诊治以取得更加满意的远期疗效, 进一步推进STC的正规化诊治.

文章亮点

实验背景

功能性便秘属于功能性胃肠病范畴, 是临床常见疾病. 其病程长、治疗不易, 是目前胃肠病领域的研究热点问题之一. 在治疗本病的同时应处理患者的精神心理异常是诊治共识, 但二者的相互关系尚不清楚. 本文拟通过对便秘模型大鼠的行为学观察, 推测二者的相互关系.

实验动机

本文通过对便秘模型大鼠的行为学观察来分析其心理异常类型, 并推测功能性便秘与心理异常之间的关系. 由于临床中患者可能出现对心理状态的刻意隐瞒, 因此往往很难在确知二者的关系. 本文通过实验研究, 可以

比较客观地评价功能性便秘、行为与心理异常间的关联性.

实验目标

本文拟找出便秘模型大鼠的行为学体现了其何种心理异常. 试验结果提示为抑郁. 这对功能性便秘的临床诊治过程中应加强对患者的心理干预有重要的指导作用.

实验方法

本文采用了大鼠造模, 通过对模型动物包括攻击行为、高架十字迷宫试验和糖水消耗试验等行为观察得到数据后进行统计学分析, 认为便秘大鼠的行为倾向于抑郁. 既往研究中未见类似方法.

实验结果

本文的研究内容基本实现了试验设计目的, 研究结果对临床诊治功能性便秘有指导意义. 由于动物实验能排除患者刻意地隐瞒真实心理状态, 因此结果相对客观, 对功能性便秘的动物实验研究有一定启发.

实验结论

本研究发现功能性便秘能引起模型动物的行为改变, 但不能说明便秘通常会引起心理异常。便秘与心理异常之间的关联可能是多因素的, 短期的便秘症状并不一定会造成明显心理异常。便秘如能得到正确治疗、及时缓解以缩短其病程, 对降低治疗难度将是有益的。

展望前景

本研究的不足在于造模时间短, 不能对便秘与心理异常之间的关系做进更有力的进一步说明。今后, 同类型研究应将动物模型的时间延长以进一步说明便秘与心理异常之间的关系。

4 参考文献

- 1 卜佳, 许翠萍. 慢性便秘和慢病管理. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4162-4168 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4162]
- 2 中华医学会消化病学分会胃肠动力组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 胃肠病学 2013; 18: 605-612
- 3 张郭莺, 蒋燕萍, 帮慧玲. 构建慢传输型便秘与慢性应激抑郁模

型大鼠: 揭示便秘与抑郁的关系. 中国组织工程研究 2015; 19: 4356-4360

- 4 周思远, 刘婷, 覃海知. 临床常用便秘诊断和疗效评价量表的特征. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2611-2616 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i25.2611]
- 5 李宁, 唐启盛, 赵瑞珍. 慢性焦虑应激大鼠行为学的变化及中药丹梔逍遙散的干预作用. 中国现代应用药学 2009; 32: 826-829
- 6 宗绍波, 魏盛, 苏云祥. 焦虑大鼠模型高架十字迷宫实验的复测信度检验及参数相关性分析. 中国医药导报 2012; 8: 5-7
- 7 王郁金, 周永学, 张红. 功能性便秘大鼠在体结肠肌电及血清中胃动素、胃泌素的变化. 陕西中医 2014; 35: 1255-1256
- 8 庄茜, 张彩云, 程昱. 结肠传输颗粒诊断慢传输型便秘大鼠的实验研究. 中国现代应用药学 2017; 34: 1675-1678
- 9 徐三荣. 功能性胃肠道疾病罗马诊断标准的历史变迁及标准IV. 中华诊断学电子杂志 2016; 4: 184-190
- 10 Tack J, Boardman H, Layer P, Schieke I, Jayne D, Scarpignato C, Fox M, Frieling T, Ducrotte P, Hamdy S, Gill K, Ciriza de Los Rios C, Felt-Bersma R, De Looze D, Stanghellini V, Drewes AM, Simrén M, Pehl C, Hoheisel T, Leodolter A, Rey E, Dalrymple J, Emmanuel A. An expert consensus definition of failure of a treatment to provide adequate relief (F-PAR) for chronic constipation - an international Delphi survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 434-442 [PMID: 27910115 DOI: 10.1111/apt.13874]
- 11 杨向东, 魏雨. 便秘的分度标准与临床策略. 中华结直肠疾病电子杂志 2015; 4: 62-64

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



综合预见性护理联合延续护理对脑卒中吞咽障碍患者出院后的护理效果分析

蔡文焕

蔡文焕, 天津市环湖医院护理部 天津市 300350

蔡文焕, 主管护师, 研究方向为脑卒中患者的护理.

作者贡献分布: 本课题设计、研究过程、数据分析及写作均由蔡文焕完成.

通讯作者: 蔡文焕, 主管护师, 300350, 天津市津南区吉兆路6号, 天津市环湖医院护理部. 3234325286@qq.com
电话: 022-59065906

收稿日期: 2018-08-19

修回日期: 2018-10-16

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-11-28

Effect of comprehensive predictive nursing combined with continuous nursing on dysphagia in stroke patients

Wen-Huan Cai

Wen-Huan Cai, Department of Nursing, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

Corresponding author to: Wen-Huan Cai, Nurse-in-Charge, Department of Nursing, Tianjin Huanhu Hospital, 6 Jizhao Road, Jinnan District, Tianjin 300350, China. 3234325286@qq.com

Received: 2018-08-19

Revised: 2018-10-16

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-11-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of predictive nursing combined with continuous nursing on dysphagia in stroke patients.

METHODS

One hundred and forty-seven elderly stroke patients with dysphagia were enrolled from July 2014 to October 2016, and they were randomly divided into a control group and a study group. The patients in the control group received routine care, and the patients in the study group received comprehensive predictive nursing combined with continuous nursing. Psychological status, complications, and swallowing ability upon admission, before discharge, and at 6 mo after discharge were compared between the two groups.

RESULTS

The Self-rating Anxiety Scale (SAS) scores before discharge and at 6 mo after discharge were both significantly higher in the control group than in the study group (47.82 ± 11.42 vs 43.53 ± 12.76 , $t = 2.15$, $P = 0.03$; 40.89 ± 10.41 vs 30.31 ± 10.56 , $t = 6.12$, $P < 0.01$). Although the Self-rating Depression Scale (SDS) score before discharge did not differ significantly between the control group and the study group (52.82 ± 11.02 vs 50.13 ± 10.76 , $t = 1.50$, $P = 0.15$), the score at 6 mo after discharge was significantly lower in the study group (46.89 ± 11.41 vs 35.31 ± 11.56 , $t = 6.11$, $P < 0.01$). The complication rate was significantly higher in the control group than in the study group (12.2% vs 6.54% , $\chi^2 = 6.54$, $P = 0.01$). The swallowing ability score before discharge did not differ significantly between the control group and the study group (5.02 ± 1.02 vs 5.13 ± 1.76 , $t = 0.46$, $P = 0.64$), but the score at 6 mo after discharge was significantly lower in the control group than in the study group (6.19 ± 2.41 vs 7.91 ± 2.56 , $t = 4.19$, $P < 0.01$).

CONCLUSION

Comprehensive predictive nursing combined with continuous nursing is more effective than traditional

nursing in improving the psychological status, reducing the incidence of complications, increasing the ability of swallowing, and improving the quality of life of stroke patients with dysphagia.

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

Key Words: Comprehensive predictive nursing; Continuous care; Dysphagia

Cai WH. Effect of comprehensive predictive nursing combined with continuous nursing on dysphagia in stroke patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(33): 1920-1926 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1920.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1920>

摘要

目的

回顾性分析综合预见性护理联合延续护理对脑卒中合并吞咽障碍患者出院后的护理效果。

方法

选取2014-07/2016-10符合条件的147例脑卒中合并吞咽障碍的老年患者，随机分为对照组及试验组。对照组接受常规护理，试验组接受综合预见性护理联合延续护理。统计并分析两组患者入院后、出院前、出院后6 mo的心理状态、并发症发生情况以及吞咽能力。

结果

对照组患者出院前焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)评分为 47.82 ± 11.42 ，试验组为 43.53 ± 12.76 ，差异具有统计学意义($t = 2.15, P = 0.03$)。对照组患者出院后6 mo SAS评分为 40.89 ± 10.41 ，试验组为 30.31 ± 10.56 ，差异具有统计学意义($t = 6.12, P < 0.01$)。对照组患者出院前抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分为 52.82 ± 11.02 ，试验组为 50.13 ± 10.76 ，无统计学差异($t = 1.50, P = 0.15$)。对照组患者出院后6 mo SDS评分为 46.89 ± 11.41 ，试验组为 35.31 ± 11.56 ，差异具有统计学意义($t = 6.11, P < 0.01$)。对照组出院后6 mo内并发症发生率为12.2%，试验组为6.54%，差异具统计学意义($\chi^2 = 6.54, P = 0.01$)。对照组患者出院前吞咽能力评分为 5.02 ± 1.02 ，对照组为 5.13 ± 1.76 ，无统计学差异($t = 0.46, P = 0.64$)。对照组患者出院后6 mo吞咽能力评分为 6.19 ± 2.41 ，对照组为 7.91 ± 2.56 ，差异具有统计学意义($t = 4.19, P < 0.01$)。

结论

综合预见性护理联合延续护理较常规护理更有效的改善患者心理状态，降低并发症发生率，提高吞咽能力，从而提高患者生存质量。该护理方法值得在临床

上推广。

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

关键词: 综合预见性护理；延续护理；吞咽障碍

核心提要: 基于脑卒中合并吞咽功能障碍患者常规护理基础上试验组给予综合预见性护理联合延续护理干预，追踪观察至患者出院后6 mo。为脑卒中合并吞咽障碍患者出院后的功能恢复及生存质量的提高探索新型护理模式提供新思路。

蔡文焕. 综合预见性护理联合延续护理对脑卒中吞咽障碍患者出院后的护理效果分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(33): 1920-1926 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1920.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1920>

0 引言

吞咽功能障碍是老年患者常见并发症，主要病因包括脑卒中、老年痴呆症等疾病^[1,2]。患者的吞咽功能需经历较长时间的康复才能达到理想状态，某些患者吞咽障碍症状甚至会伴随终身，严重影响患者及其家属的生活质量。院内短暂的应对性护理方案已不能满足患者长期生存的需求。综合预见性护理是通过评估患者吞咽功能，了解患者个体情况，推断患者可能出现的吞咽问题与存在的风险而制定个性化防范护理方案，最大程度上预防患者可能出现的潜在问题，减轻患者痛苦^[3,4]。延续护理，是患者出院后仍能得到专业护理人员的远程护理，得到系统的、完整的优质照顾^[5,6]。延续护理可使患者及家属在家中即可得到专业的照顾及护理指导^[7,8]。我院通过借鉴已有的成功经验，为我院符合条件的患者制定综合预见性护理联合延续护理方案，研究该护理方案的效果，为该护理方式的进一步推广提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-07/2016-10期间在天津市环湖医院进行治疗的吞咽困难147例患者被纳入此次研究。患者年龄65-79岁，平均年龄71.3岁 \pm 9.6岁。男性患者115例，女性患者32例。洼田饮水试验3级患者数为75例，4级患者数为42例，5级患者数为30例。纳入标准：(1)符合脑卒中诊断标准；(2)均为脑卒中首次发病；(3)未合并其他系统严重疾病者；(4)患者意识清楚，自愿参与研究。排除标准为：(1)存在呼吸道、消化道疾病者；(2)无固定照顾人员者。将147例患者根据自身情况平均且随机分为试验组及对照组，试验组73例患者，对照组74例患者。对照组患者接受常规护理，试验组在常规护理基础上接受综合预

表 1 患者一般情况

分组	患者(n)	患者年龄(岁)	男性患者数(n)	住院时间(d)
对照组	74	70.5 ± 7.6	59 (79.2)	9.8 ± 4.4
试验组	73	72.6 ± 8.6	56 (76.7)	10.3 ± 4.3
P	--	0.12	0.67	0.49

见性护理联合延续护理。两组患者年龄、性别、住院时间均无明显差异($P>0.05$)，研究数据具可比性，具体数据见表1。该研究所遵循的程序符合本院负责人体试验委员会所制定的伦理学标准，取得了委员会的批准。所有受试患者及家属均了解该研究的背景、目的、方法。

1.2 方法

1.2.1 对照组护理方法：对症护理：护理人员需定时帮助行动不便患者翻身并对肢体进行按摩，防止压疮、肌肉萎缩的发生。病床需设置防护措施，防止跌落。辅助行动不便患者行动，防止行动过程中摔倒，从而预防小血栓的形成而加重病情。饮食护理：患者在监护人帮助下食用清淡流食，并根据患者自身情况制定个性化饮食方案。饮食过程中切勿急躁，防止误吸引起吸入性肺炎。心理护理：脑卒中患者患病后可出现抑郁、失落、急躁等不良情绪，不利于神经、肌肉协调，加重吞咽困难的发生及程度。医护人员需对患者进行心理疏导及治疗，使患者保持平和的心态，积极面对疾病。摒除急躁可有效改善吞咽困难，减少呛咳等不良事件的发生。康复护理：住院期间医护人员针对患者的自身情况制定个性化的康复训练程序，包括患者口轮匝肌、咀嚼肌等肌肉群的训练。

1.2.2 试验组护理方法：试验组实施成员包括一名神经科主治医生、一名专业康复医师、一名资深护士，所选成员均对试验组患者有较深的了解，且均在研究开始前接受了相应培训。护理方式如下：患者档案的建立：患者进入病房后即与患者及家属共同完成一般情况调查表，确定主要照顾者及固定的联系方式。对患者身体及心理状态进行评估，了解患者所需要的护理及帮助，作为综合预见性护理联合延续护理的参考资料。

综合预见性护理：对患者进行吞咽功能评估，并根据患者吞咽功能等自身情况制定个性化训练及护理方案。(1)对于轻度吞咽功能障碍的患者，离院前对其及家属进行进食指导，出院后患者需在家属护理及指导下食用流食。患者精神放松情况下方可进食，进食过程中环境需安静，患者需集中注意力，避免交谈，防止患者呛咳造成吸入性肺炎。患者床头抬高40°以防止食物返流，缓慢吞咽，少食多餐。患者进食过程中家属需全程陪伴，以便患者出现呛咳后可迅速得到帮助。饭后对口腔

进行彻底清洁以防止口腔炎症引起的吸入性肺炎。(2)对于中度吞咽功能障碍的患者，急性发病期需留置胃管进行鼻饲，出院后可依据情况进行吞咽康复训练并逐渐进食流食。患者床头抬高40°以防止食物返流。(3)对于重度吞咽功能障碍的患者，需以鼻饲为主，床头抬高40°防止食物返流。鼻饲插管前需对其进行消毒并使用温开水浸泡以防止消化道及呼吸道感染。鼻饲推注食物前需确定胃管已到达胃内，并在推注食物过程中时刻注意患者反应，一旦出现异常立即停止推注并立即远程联系责任护士及医生，讲述原委以便医生及护理人员向患者及家属提供准确的帮助，必要时需立即返回医院进行救治。脑卒中患者多数消化能力较弱，勿进食过多，初期每次进食不可超过200 mL。

康复过程中的心理护理：家属在长期家庭护理过程中需对患者进行心理护理，告知患者该疾病的可逆性，以及所丧失功能的可恢复性，增强患者自信心，使患者更加积极主动参与自我护理中。鼓励患者做一些自己喜欢的事情，以分散注意力，增加患者愉悦感，以改善心理状态。医护人员及患者家属可通过改善患者住居环境，如：减少噪音、净化空气等，来降低患者压抑的心理状态。必要时，请心理专家会诊，通过专业的心理疏导，改善患者心理状态。

出院前对患者及家属进行健康宣教，护理人员需向患者普及脑卒中病理知识及诱发因素，使患者及家属在出院后生活中主动避免脑卒中的再次发生。向患者普及正确的康复训练方法及最佳康复时间，帮助患者最大程度恢复神经支配功能。

综合预见性护理贯穿整个院外护理，通过预见性推断患者可能出现的问题及存在的危险，而在问题发生前进行有计划的避免。

延续护理：(1)评估居住环境并进行家属的培训。由负责护士专门入户调查，查看康复环境是否安静，房间是否整洁明亮，患者床铺头端是否可调节高度，并对不能满足上述条件家庭提出并督促实施改善措施。(2)对患者及家属进行健康宣教并分发宣传手册，并对提示可能出现的危险。内容如下：讲解该疾病发生的机制以及不利影响因素，以便家属督促患者防止不利因素的出现，以防病情加重。患者进食时需集中注意力且环境

安静, 切勿出现易分散患者注意力的事情, 以防出现呛咳、吸入性肺炎等不良事件。患者在进食后, 家属需督促患者靠于床内, 半小时后方可躺下休息。家属还需固定患者每日进食量范围, 保证患者营养均衡, 切勿摄入过少或过多。(3)院外吞咽功能康复护理: 护理人员在患者出院时为患者制定康复计划, 并在出院后每周通过电话对患者及家属进行指导, 同时答疑解惑, 使患者在家中即受到正规、有效的康复护理。颈部张力过大是患者吞咽困难的原因之一, 家属在患者出院后仍为患者进行颈部活动度的训练, 降低颈部张力。口轮匝肌功能异常是患者食物洒落的主要原因, 患者出院后护理人员仍通过电话等远程指导口轮匝肌的训练, 患者于三餐前进行吸允、缩唇等训练。使用牵拉法缓解舌肌紧张, 使用压舌板对舌部进行按摩及力量训练来缓解舌肌松弛, 以便增强舌头对食物的递送、搅拌及吞咽功能。患者闲暇时分可多次进行叩齿动作, 增强咀嚼肌力量, 并通过触摸患者咀嚼肌紧张度判断患者咀嚼肌功能恢复情况, 以便实时变更后期护理方案。(4)患者出院后当天护理人员进行入户调查, 之后每星期进行电话随访, 答疑解惑患者及家属所遇到的问题, 嘱咐注意事项, 并对患者状态及康复情况进行记录。

1.3 评价指标

1.3.1 心理状态自评量表分析: 使用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)及抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)于患者入院后、出院前及出院后6 mo对患者心理状态进行分析。SAS与SDS自评量表均由20个条目组成, 四级评分, 从无症状到显著症状。将表内20个项目所得分数 $\times 1.25$, 以便与其他研究结果相统一。取所得结果整数部分, 所得分值越高, 症状越严重。

1.3.2 并发症发生率: 患者出院后半年内出现吸入性肺炎、营养不良等的发生率。吸入性肺炎评定标准: 患者在进食过程中或刚刚进食后, 出现剧烈呛咳, 无法平复, 入院后检查发现肺部存在吸入的异物, 并出现吸入性肺炎。营养不良评定标准: 出院前完成身高体重指数(BMI, 正常值为18.5-22.9 kg/m²), 肱三头肌皮褶厚度(参考日本男女正常值分别为8.3 mm和15.3 mm)和血清白蛋白(正常值为40, 55 g/L)的检测, 出院半年后再次检测以上指标, 若3项中1项或多项下降至正常值下限的20%或以下为营养不良。

1.3.3 自主吞咽能力: 使用Barthel指数数量表中进食部分评定患者住院后、出院前、出院后6 mo进食能力。

统计学处理 使用SPSS 19.0统计学软件对本次实验所得的数据进行统计学分析。采用t检验对连续性变量进行比较, χ^2 检验用于计数资料的检验, $P<0.05$ 表明具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者SAS评分比较 两组患者SAS评分随时间呈倒“U”形, 入院后较低, 出院时出现最高峰, 出院后康复期间数值有所回落。两组患者入院后初始SAS评分无差别, 出院前试验组评分低于对照组, 经检验, 差异具有统计学意义($t = 2.15, P = 0.03$)。出院后6 mo试验组评分明显低于对照组, 差异具有统计学意义($t = 6.12, P<0.01$)(表2)。

2.2 两组患者SDS评分比较 两组患者SDS评分随时间呈倒“U”形, 入院后较低, 出院时出现最高峰, 出院后康复期间数值有所回落。两组患者入院后初始SDS评分无差别, 出院前试验组评分略低于对照组, 差异不具有统计学意义($t = 1.50, P = 0.14$)。出院后6 mo试验组评分明显低于对照组, 经检验, 差异具有统计学意义($t = 6.11, P<0.01$)(表3)。

2.3 两组患者出院后半年内并发症发生率比较 Barthel指数数量表吞咽能力评定标准可得进食完全独立为10; 需部分帮助为5; 需极大帮助为0。试验组出院后半年内并发症发生率低于试验组, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.54, P = 0.01$)。

2.4 两组患者自主吞咽能力评分比较 两组患者入院时吞咽能力无差异; 出院前试验组吞咽能力略好于对照组, 无统计学差异($t = 0.46, P = 0.64$); 出院后6 mo试验组吞咽能力明显高于对照组, 经检验, 差异具有统计学意义($t = 4.19, P<0.01$)。具体数据见表5。

3 讨论

脑卒中是神经内科常见疾病, 随着我国老龄化不断加剧, 发病率不断上升且呈年轻化趋势^[9-12]。吞咽功能障碍是脑卒中独立危险因素, 吞咽障碍易引起坠积性肺炎、营养不良和脱水, 严重影响患者的生活质量及生命健康^[13-16]。常规护理已逐渐不能满足现代医疗需求, 探索更加有效的护理方法至关重要。综合预见性护理根据患者自身情况, 推测可能出现的问题及危险, 而做出防范性的护理, 使问题出现前即得到解决, 降低并发症等发生率, 改善预后^[17-20]。延续护理旨在通过医护人员的共同努力, 制定规范、合理的康复计划, 并通过电话等通讯设施实现实时跟踪护理。使得患者出院后仍可得到规范、有效、正确的护理照顾。出院后将综合预见性护理融合到延续护理中, 可使护理效果事半功倍。综合预见性护理联合延续护理能更有效减低患者焦虑、抑郁等不良心理问题。

本文回顾性分析了综合预见性护理联合延续护理对脑卒中吞咽障碍患者出院后的护理效果。结果显示, 两组患者SAS及SDS评分随时间呈倒“U”形, 入院后

表 2 两组患者SAS评分比较

分组	患者(n)	入院后	出院前	出院后6 mo
对照组	74	23.23 ± 9.61	47.82 ± 11.42	40.89 ± 10.41
试验组	73	23.34 ± 8.92	43.53 ± 12.76	30.31 ± 10.56
t	--	0.07	2.15	6.12
P	--	0.94	0.03	< 0.01

表 3 两组患者SDS评分比较

分组	患者(n)	入院后	出院前	出院后6 mo
对照组	74	26.23 ± 9.51	52.82 ± 11.02	46.89 ± 11.41
试验组	73	26.34 ± 8.72	50.13 ± 10.76	35.31 ± 11.56
t	--	0.07	1.50	6.11
P	--	0.94	0.14	< 0.01

表 4 两组患者出院后半年内并发症发生率比较

分组	患者(n)	吸入性肺炎患者数(n)	营养不良患者数(n)	出院后半年内并发症发生率(%)
对照组	74	5	4	12.2
试验组	73	1	1	2.7
χ^2	--	--	--	6.54
P	--	--	--	0.01

表 5 两组患者自主吞咽能力评分比较

分组	患者(n)	入院后	出院前	出院后6 mo
对照组	74	4.23 ± 1.51	5.02 ± 1.02	6.19 ± 2.41
试验组	73	4.34 ± 1.72	5.13 ± 1.76	7.91 ± 2.56
t	--	0.41	0.46	4.19
P	--	0.68	0.64	< 0.01

较低, 出院时出现最高峰, 出院后康复期间数值有所回落. 这可能与患者刚入院后对疾病缺乏了解, 集中于疾病治疗, 尚不了解该疾病所造成的并发症及其对日后生活的影响有关. 出院时患者对疾病已有较为充分的了解, 而此时吞咽困难等后遗症尚未得到全面缓解, 故此时抑郁和焦虑评分最高, 心理状态较差. 吞咽功能障碍的患者伴随流涎、口角歪斜、饮水呛咳等症状时易出现悲观绝望心理^[21], 经过出院后有效地心理护理, 患者的心理问题得到及时疏导, 延续护理使后遗症得到有效改善, 患者心理状态得到提高. 试验组患者出院时及出院后半年SAS、SDS评分均低于对照组, 说明综合预见性护理联合延续护理较常规护理能更有效地改善患者心理状态. 综合预见性护理联合延续护理通过心理上增加患者康复积极性, 通过缓解颈部张力、改善舌肌及口

轮匝肌等肌肉群功能增强吞咽功能, 从而有效缓解吞咽障碍. 综合预见性护理联合延续护理能更有效降低并发症发生率, 如呛咳引发的吸入性肺炎, 摄入量过少造成长期营养不良.

总之, 综合预见性护理联合延续护理等长期照护类公共护理制度更有利于患者康复, 逐渐被越来越多的患者认可. 其能持续给与患者具有指导意义的、专业的、有计划及预见性的院内及院外远程护理, 能有效改善患者异常心理状态、提高吞咽能力、降低并发症发生率. 该护理方式值得在临幊上推广.

文章亮点

实验背景

吞咽障碍是脑卒中的常见并发症, 需要长时间的康复,

严重影响患者的生活质量。院内短暂的应急应对性护理不能满足患者长期生存的需求。综合预见性护理联合延续护理可更加全面的提高护理质量与患者生活质量，降低发生误吸造成下呼吸道感染的风险。

实验动机

通过病例对照研究，探究综合预见性护理联合延续护理的策略干预对合并吞咽障碍的脑卒中患者出院后护理质量的影响，为临床新型护理模式的建立和实行提供新的科学依据。

实验目标

采用病例对照研究，对照组采用常规护理策略，试验组采用综合预见性护理合并延续护理策略，观察对比合并吞咽障碍的脑卒中患者出院前后的吞咽功能与并发症发生情况。

实验方法

选取本院2014-07/2016-10收治的147例脑卒中后发生吞咽功能障碍的老年患者，将患者随机分为对照组与试验组，计量资料表示为 $mean \pm SD$ ，两组间综合预见性护理联合延续护理策略干预前后比较采用成组t检验，采用 χ^2 检验进行率的比较。

实验结果

综合预见性护理联合延续护理策略干预后，试验组患者焦虑自评量表评分显著低于对照组。出院6 mo以后，试验组抑郁自评量表评分及并发症发生率显著低于对照组，吞咽能力评分显著高于对照组。

实验结论

根据患者情况制定个性化训练及护理方案的综合预见性护理联合延续护理策略干预有助于改善脑卒中合并吞咽功能障碍患者出院后的心理状态，降低并发症的发生率，提高吞咽能力。

展望前景

通过针对脑卒中合并吞咽功能障碍患者的自身情况制订个性化的综合预见性护理联合延续护理干预策略成功案例为基础，为医疗服务机构建立和完善相关医疗管理机制，倡导提供优质的综合预见性护理联合延续护理干预，发展新型护理模式提供理论支撑。

4 参考文献

- 1 柏慧华, 姚秋近, 祝晓娟, 王卉, 张峰极, 张一. 脑出血患者术后早期吞咽障碍筛查及康复护理. 中华护理杂志 2013; 48:

299-301 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2013.04.003]

- 2 贾秀贤, 雷少军, 刘卫霞, 荣铁成. 综合康复训练对脑卒中后吞咽障碍及吸入性肺炎发生率的影响. 河北医药 2018; 40: 778-780; 783 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.05.03610.3969]
- 3 蒋蕾. 综合性护理在老年脑卒中吞咽障碍患者中的应用效果. 护理实践与研究 2013; 10: 51-52 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2013.11.028]
- 4 吴江平, 苏骅, 蓝桂美, 曾玲. 前瞻性护理在脑卒中后吞咽障碍及误吸中的应用研究. 护理研究 2013; 27: 2476-2477 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2013.23.021]
- 5 庄红花, 尹玉珊, 米红艳. 中风护理门诊与电话随访相结合在吞咽障碍患者延续性护理中的应用效果. 国际护理学杂志 2017; 36: 1186-1188 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2017.09.010]
- 6 王爱丽, 王燕, 梅现红, 李宝兰. 延续分级护理对116例脑卒中吞咽障碍患者吞咽能力和护理满意度的影响. 重庆医学 2015; 44: 2866-2868 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.20.048]
- 7 孙宜南, 郭艳霞. 延伸护理对脑卒中后吞咽障碍的临床效果分析. 中国煤炭工业医学杂志 2016; 19: 303-305 [DOI: 10.11723/mtgyyx1007-9564]
- 8 黄慧敏, 朱建英, 李蕴奕, 高永霞. 延续护理在吞咽障碍留置胃管患者中的应用. 中华现代护理杂志 2015; 21: 926-928 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2015.08.017]
- 9 Aarnio K, Rodríguez-Pardo J, Siegerink B, Hardt J, Broman J, Tulkki L, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T, Putala J. Return to work after ischemic stroke in young adults: A registry-based follow-up study. *Neurology* 2018 [PMID: 30315074 DOI: 10.1212/WNL.0000000000006510]
- 10 Ezekiel L, Collett J, Mayo NE, Pang L, Field L, Dawes H. Factors Associated With Participation in Life Situations for Adults With Stroke: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil* 2018 [PMID: 29981316 DOI: 10.1016/j.apmr.2018.06.017]
- 11 安德连, 陈妙霞, 陈琼梅, 李慧娟, 谢东霞, 霍建珊. 吞咽障碍护理门诊的构建. 中华护理杂志 2017; 52: 219-221 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2017.02.021]
- 12 杨晨晨, 纪小凤, 马海丽, 黎亚玲, 郑丽维. 进食体位对脑卒中后吞咽障碍患者相关并发症影响的Meta分析. 护士进修杂志 2016; 31: 2223-2227 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2016.24.006]
- 13 董自娟, 李明, 王丽, 李贤侠, 魏洁, 卜凡芳. 优质护理在合并吞咽障碍脑卒中患者中的应用及效果. 国际护理学杂志 2013; 32: 2447-2448 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2013.11.020]
- 14 陈兴连, 温梦玲, 李春霞, 谢春雷, 符小敏. 吞咽障碍患者家属参与康复护理方案的研究. 中华护理杂志 2015; 50: 1308-1312 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2015.11.005]
- 15 邵秀芹, 冯珍, 郑茶凤. 冷热口腔刷洗对脑卒中摄食吞咽障碍患者防止误吸的效果. 中国康复医学杂志 2013; 28: 361-363 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2013.04.019]
- 16 陈璐. 时间护理结合酸刺激在脑卒中吞咽障碍病人护理中的应用. 护理研究 2014; 28: 995-996 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2014.08.046]
- 17 程丽楠, 吕会玲, 崔文香, 金锦华. 国内早期护理干预对脑卒中患者吞咽障碍康复的Meta分析. 中国实用护理杂志 2014; 30: 36-40 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2014.15.012]
- 18 赵岩, 周染云, 张敏, 王岩. 脑卒中后吞咽障碍的护理研究进展. 中华现代护理杂志 2014; 20: 3526-3528 [DOI: 10.3760/j.issn.1674-2907.2014.27.047]
- 19 Park YH, Han HR, Oh BM, Lee J, Park JA, Yu SJ, Chang H. Prevalence and associated factors of dysphagia in nursing home residents. *Geriatr Nurs* 2013; 34: 212-217 [PMID: 23528180 DOI: 10.1016/j.gerinurse.2013.02.014]
- 20 肖群, 刘朝晖, 刘睿, 朱银星, 金葵花, 郎红娟. 协同护理在脑卒中后吞咽障碍康复训练中的应用研究. 护士进修杂志 2016;



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

原发性胆汁性肝硬化的早期诊断运用

李建柱, 周琛, 王剑飞

李建柱, 周琛, 王剑飞, 天津医科大学第二医院检验科 天津市 300210

李建柱, 技师, 研究方向为临床检验.

作者贡献分布: 此课题由李建柱、周琛及王剑飞设计; 研究过程由李建柱、周琛及王剑飞操作完成; 本论文写作由李建柱完成.

通讯作者: 李建柱, 技师, 300210, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院检验科. xund3306@163.com

电话: 022-88326817

收稿日期: 2018-09-13

修回日期: 2018-10-19

接受日期: 2018-11-08

在线出版日期: 2018-11-28

Clinical value of inflammatory factors in early diagnosis of primary biliary cirrhosis with bacterial infection

Jian-Zhu Li, Chen Zhou, Jian-Fei Wang

Jian-Zhu Li, Chen Zhou, Jian-Fei Wang, Clinical Laboratory, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300210, China

Corresponding author to: Jian-Zhu Li, Technician, Clinical Laboratory, Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300210, China. xund3306@163.com

Received: 2018-09-13

Revised: 2018-10-19

Accepted: 2018-11-08

Published online: 2018-11-28

Abstract

AIM

To investigate the changes of procalcitonin, neutrophil percentage, and immunoglobulin expression in patients with primary biliary cirrhosis and bacterial infection, and

to determine their clinical value in the early diagnosis of primary biliary cirrhosis with bacterial infection.

METHODS

The medical records of 83 patients with primary biliary cirrhosis admitted to Second Hospital of Tianjin Medical University from March 2014 to May 2016 were retrospectively analyzed. According to the presence or absence of bacterial infection, the patients were divided into an infected group ($n = 47$) and a non-infected group ($n = 36$). Serum procalcitonin (PCT) levels, neutrophil percentage (N%), white blood cell count (WBC), and immunoglobulins such as IgM and IgG were tested and compared between the two groups.

RESULTS

Statistical analysis showed that the mean serum PCT level of the infected group was significantly higher than that of the uninfected group ($2.99 \text{ ng/mL} \pm 1.48 \text{ ng/mL}$ vs $0.11 \text{ ng/mL} \pm 0.05 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$), and half of the patients in the infected group had a serum PCT level $\geq 2 \text{ ng/mL}$. Inflammatory markers such as N%, WBC, IgM, and IgG in the infected group were significantly higher than the normal range and those of the control group ($84.52\% \pm 11.87\%$ vs $56.04\% \pm 8.15\%$, $8.44 \times 10^9/\text{L} \pm 3.05 \times 10^9/\text{L}$ vs $3.10 \times 10^9/\text{L} \pm 1.29 \times 10^9/\text{L}$, $7.33 \text{ g/L} \pm 2.82 \text{ g/L}$ vs $3.18 \text{ g/L} \pm 1.03 \text{ g/L}$, $32.18 \text{ g/L} \pm 8.61 \text{ g/L}$ vs $18.09 \text{ g/L} \pm 6.14 \text{ g/L}$, $P < 0.05$ for all). The levels of PCT, N%, WBC, IgM, and IgG in patients with different types of infection had no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Serum PCT, N%, and immunoglobulin levels in patients with primary biliary cirrhosis and bacterial infection are significantly higher than the normal reference value, and serum PCT level is of great value in assessing the inflammatory level of patients. Combined detection of serum PCT, N%, and immunoglobulin levels is of great

significance for the early diagnosis of primary biliary cirrhosis with bacterial infection.

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

Key Words: Primary biliary cirrhosis; Bacterial infection; Procalcitonin; Percentage of neutrophils; Immunoglobulin

Li JZ, Zhou C, Wang JF. Clinical value of inflammatory factors in early diagnosis of primary biliary cirrhosis with bacterial infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(33): 1927-1932 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1927.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1927>

摘要

目的

探究分析原发性胆汁性肝硬化合并细菌感染患者体内降钙素原、中性粒细胞百分比及免疫球蛋白表达水平的变化情况, 明确上述指标对合并感染患者早期诊断的临床价值。

方法

回顾性分析2014-03/2016-05天津医科大学第二医院收治的83例原发性胆汁性肝硬化患者病历资料, 根据患者有无合并细菌感染将入组患者分为感染组($n = 47$)和未感染组($n = 36$), 统计感染组患者控制感染前血清降钙素原(pre-infection serum procalcitonin, PCT)水平、中性粒细胞百分率(neutrophil percentage, N%)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)及IgM、IgG等免疫球蛋白的表达情况。

结果

统计显示, 感染组患者平均血清PCT水平显著高于未感染组 $2.99 \text{ ng/mL} \pm 1.48 \text{ ng/mL}$ vs $0.11 \text{ ng/mL} \pm 0.05 \text{ ng/mL}$ ($P < 0.05$), 且感染组患者超半数血清PCT水平 $\geq 2 \text{ ng/mL}$; 纳入N%、WBC及IgM、IgG等炎性指标的统计发现, 感染组患者上述指标水平均显著高于正常范围, 且与对照组具有明显差异, 分别为 $84.52\% \pm 11.87\%$ vs $56.04\% \pm 8.15\%$ 、 $8.44 \times 10^9/\text{L} \pm 3.05 \times 10^9/\text{L}$ vs $3.10 \times 10^9/\text{L} \pm 1.29 \times 10^9/\text{L}$ 、 $7.33 \text{ g/L} \pm 2.82 \text{ g/L}$ vs $3.18 \text{ g/L} \pm 1.03 \text{ g/L}$ 、 $32.18 \text{ g/L} \pm 8.61 \text{ g/L}$ vs $18.09 \text{ g/L} \pm 6.14 \text{ g/L}$ (均 $P < 0.05$); 分析不同类型感染患者血清PCT水平、N%、WBC及IgM、IgG水平等炎性指标水平发现, 上述指标比较均无明显差异(均 $P > 0.05$)。

结论

原发性胆汁性肝硬化合并细菌感染患者血清PCT、N%、WBC水平均显著高于正常参考值, 血清PCT水平对反应患者机体炎性水平具有重要价值, 联合检

测血清PCT、N%及WBC对合并感染患者早期临床诊断具有重要意义。

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

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 细菌感染; 降钙素原; 中性粒细胞百分比; 免疫球蛋白

核心提要: 联合检测血清降钙素原、中性粒细胞百分率和白细胞计数对早期诊断合并感染的原发性胆汁性肝硬化患者具有重要临床意义。

李建柱, 周琛, 王剑飞. 原发性胆汁性肝硬化的早期诊断运用. 世界华人消化杂志 2018; 26(33): 1927-1932 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1927.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1927>

0 引言

原发性胆汁性肝硬化属原因不明性疾病, 是以胆汁淤积为主的慢性、进行性肝脏病变, 患者病变特征以肝内细小胆管的慢性非化脓性破坏、胆汁淤积、汇管区炎症及肝脏纤维化为主, 最终将发展为肝纤维化或肝硬化。肝硬化患者合并细菌感染风险升高是其出现肝衰竭及死亡等问题的重要原因^[1,2]。统计显示, 患者住院期间合并细菌感染比例高达35%, 约为普通人群的5倍之多, 常见类型包括自发性细菌性腹膜炎、尿路感染、肺部感染及血液感染等。肝硬化患者免疫功能常处于较低水平, 临床表现相对隐匿, 相关病原学培养结果阳性率不高, 也是导致合并细菌感染患者早期被不易发现的重要原因, 严重影响了患者预后及生存率^[3-5]。降钙素原(procalcitonin, PCT)、免疫球蛋白(Immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白(Immunoglobulin G, IgG)等均为目前临床普遍认可的细菌感染诊断标志物, 机体因细菌感染而出现全身性炎性反应时, PCT水平可显著升高, 目前临床已通过检测血清PCT水平对腹腔、血液及肺部感染进行诊断^[6,7]。有研究称, 对于肝硬化合并细菌感染患者的早期诊断, 血清PCT水平的检测效果显著优于超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及白细胞计数(White blood cell, WBC)等传统检测指标, 且血清PCT水平联合WBC可有效提高患者诊断的准确性。目前针对PCT、中性粒细胞百分率(Neutrophil, N%)及免疫球蛋白联合检测的研究相对较少, 且关于N%对肝硬化合并细菌感染患者的早期诊断价值也尚未达成统一意见^[8]。本文旨在通过回顾

性分析患者病历资料, 统计入组患者早期血清PCT、N%及免疫球蛋白水平, 明确PCT、N%及免疫球蛋白对患者早期诊断的临床价值, 为提高合并细菌感染的肝硬化患者早期诊断效果提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2014-03/2016-05天津医科大学第二医院收治的83例原发性胆汁性肝硬化患者病历资料, 入组患者均符合胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识(2013年版)^[9], 主要包括: (1)机体出现以碱性磷酸酶水平升高为主要特点的胆汁淤积相关生化改变; (2)出现小叶间胆管破坏、非化脓性破坏性胆管炎等典型组织学改变; (3)特异性自身抗体阳性, 抗线粒体抗体滴度>1:100、M2型抗线粒体抗体阳性等; 患者满足上述指标中至少2项即可确诊。排除标准: (1)合并存在原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎等患者; (2)心肺功能不足者; (3)哺乳期或妊娠期妇女; (4)病历资料缺失者。本研究中所有内容均征得入组患者同意下实施, 并经我院伦理委员会批准实施, 符合医学伦理学相关规定。

根据患者有无合并细菌感染将入组患者分为感染组($n = 47$)和未感染组($n = 36$), 合并细菌感染的诊断标准: (1)患者体液或血液细菌培养结果显示为阳性; (2)影像学检查发现感染病灶; (3)患者出现特征性感染症状及体征, 如体温>38.5 °C、白细胞计数水平显著升高等^[10]。感染组中男性21例, 女26例, 年龄36-71岁, 平均年龄49.13岁±8.44岁, 中位年龄52岁; 未感染组中男性17例, 女19例, 年龄35-69岁, 平均年龄47.25岁±9.01岁, 中位年龄49岁, 两组患者一般病历资料比较无明显差异, 具有可比性($P>0.05$)。

1.2 方法 回顾性分析入组患者病历资料, 统计感染组患者使用抗生素等控制感染前血清PCT、N%、WBC及IgM、IgG等免疫球蛋白的表达情况, 并与未感染组患者进行对比, 以明确原发性胆汁性肝硬化工并细菌感染患者早期血清学变化。

入组患者血清降钙素原水平检测采用全自动酶联荧光分析仪(生产厂家: 法国梅里埃公司, 型号: VIDAS)进行定量测定, 正常参考值为: <0.05 ng/mL; 白细胞计数和中性粒细胞百分率检测采用全自动血液分析仪(生产厂家: 日本希森美康公司, 型号: XN2000)进行, 正常参考值分别为: $4.0 \times 10^9/L$ - $10.0 \times 10^9/L$ 、40.0%-75.0%。免疫球蛋白水平测定采用全自动特种蛋白分析仪(美国Beckman Coulter Array 360)进行, 正常参考值为: IgM 0.40-3.45 g/L、IgG 6.00-16.00 g/L。

统计学处理 本次实验数据处理选择SPSS 11.5软

件包进行, 用mean±SD来表示计量资料, 对计量资料进行t检验, 计数资料采用n(%)表示, 采用卡方检验进行比较, 采用秩和检验进行等级资料的比较, $P<0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 比较两组患者血清PCT水平的差异 统计显示, 感染组患者平均血清PCT水平显著高于未感染组, 比较具有统计学意义($P<0.05$), 且进一步分析显示, 感染组患者超半数血清PCT水平≥2 ng/mL, 详见表1。

2.2 比较两组患者N%、WBC及IgM、IgG水平等炎性指标的差异 统计可知, 感染组患者N%、WBC及IgM、IgG水平等炎性指标水平均较正常指标显著升高, 且与未感染组患者具有显著差异($P<0.05$), 详见表2。

2.3 比较感染组患者不同类型感染炎性指标的水平差异 统计可知, 肝硬化合并原发性细菌性腹膜炎、血液感染及肺部感染等不同类型感染患者血清PCT水平、N%、WBC及IgM、IgG水平等炎性指标水平比较均无明显差异, 分别为($F = 3.9905, P = 0.1360$)、($F = 0.4101, P = 0.8146$)、($F = 1.0700, P = 0.5857$)、($F = 1.4975, P = 0.4730$)、($F = 1.8182, P = 0.4029$), 详见表3。

3 讨论

细菌感染作为原发性胆汁性肝硬化常见并发症之一, 也是引起患者死亡的常见原因之一。总结近年来研究成果可知, 原发性胆汁性肝硬化患者易合并细菌感染的原因主要包括: (1)肝硬化引起的门静脉高压和低蛋白血症等问题可导致机体对细菌防御能力降低, 肠道内细菌移位, 细菌透过肠壁侵入患者腹腔的机会增加, 易引发细菌感染; (2)肝脏功能不足导致其免疫球蛋白合成水平降低, 引起机体出现免疫缺陷, 细菌清除率显著降低, 感染风险明显加大; (3)统计显示部分肝硬化患者可以合并脾功能亢进导致白细胞水平较低, 肝硬化合并细菌感染患者发展为败血症、菌血症、脓毒血症及多器官功能衰竭的速度较快, 症状显现或细菌培养结果显示为阳性时通常已错失最佳治疗时间, 这也是此类患者死亡率较高及预后效果不佳的重要因素^[11-13]。

PCT由116个氨基酸组成, 其化学本质为糖蛋白。近年来多项针对PCT的研究表明, 机体各器官中的单核细胞和巨噬细胞均可产生该物质, 且肝脏组织中的单核细胞和巨噬细胞是PCT的主要来源。正常状态下PCT可被机体降解, 血液中几乎不会检测到其存在, 浓度低于0.05 ng/mL^[14]。而当机体出现真菌、细菌或寄生虫感染时, 血清PCT水平将出现大幅度升高。PCT由单拷贝基因编码, 转录后进入甲状腺滤泡旁细胞的内质网进行翻

表 1 两组患者血清PCT水平差异的比较

分组	≥2	1~2	0.05~1	≤0.05	平均水平
感染组(<i>n</i> = 47)	26 (55.32%)	15 (31.91%)	6 (12.77%)	0 (0%)	2.99 ± 1.48
未感染组(<i>n</i> = 36)	0 (0%)	0 (0%)	12 (33.33%)	24 (66.67%)	0.11 ± 0.05
<i>t/u/t</i> 值	7.7215				11.6538
<i>P</i> 值	0.0000				0.0000

表 2 两组患者N%、WBC及Ig M、Ig G水平等炎性指标差异的比较

分组	N%	WBC ($\times 10^9/L$)	IgM (g/L)	IgG (g/L)
感染组(<i>n</i> = 47)	84.52 ± 11.87	8.44 ± 3.05	7.33 ± 2.82	32.18 ± 8.61
未感染组(<i>n</i> = 36)	56.04 ± 8.15	3.10 ± 1.29	3.18 ± 1.03	18.09 ± 6.14
<i>t</i> 值	12.3326	9.8414	8.4010	8.3254
<i>P</i> 值	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

N%: 中性粒细胞百分率; WBC: 白细胞计数; IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G.

表 3 感染组患者不同类型感染炎性指标水平差异的比较

指标	原发性细菌性腹膜炎(<i>n</i> = 23)	血液感染(<i>n</i> = 11)	肺部感染(<i>n</i> = 13)
PCT(ng/mL)	3.01 ± 1.96	2.18 ± 1.13	3.02 ± 1.44
N(%)	86.08 ± 10.45	84.05 ± 10.77	82.44 ± 13.08
WBC($\times 10^9/L$)	7.05 ± 2.96	9.23 ± 2.54	10.16 ± 3.49
IgM(g/L)	6.01 ± 1.77	7.49 ± 2.02	8.05 ± 2.41
IgG(g/L)	28.10 ± 6.85	33.19 ± 9.33	34.04 ± 9.07

PCT: 降钙素原; N%: 中性粒细胞百分率; WBC: 白细胞计数; IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G.

译, 得到无激素活性的前体肽, 机体正常状态下其单拷贝基因在甲状腺位置的转录过程将被抑制, 而当机体发生感染时此抑制作用失效, 转录过程受到诱导, 导致机体应激性释放高水平PCT^[15]. 目前美国传染病学会、重症医学会已将血清PCT水平作为机体细菌感染和众多炎性反应的诊断指标, 随着近年来研究的进展, 血清PCT水平检测已用于败血症、脓毒症、急性呼吸窘迫综合症等多种疾病, 且为上述疾病早期诊断过程中特异性、敏感性最高的检测指标^[16,17].

本研究通过检测有无合并细菌感染的肝硬化患者血清PCT水平的差异以明确血清PCT水平检测对原发性胆汁性肝硬化合并细菌感染的早期诊断效果及价值, 统计结果显示合并细菌感染的肝硬化患者早期血检PCT平均水平较未合并感染患者明显升高, 为明确患者血清PCT水平升高的同时机体的炎性反应水平, 本研究纳入N%、WBC及IgM、IgG水平的统计比较, 结果则显示合并感染组患者上述指标水平均显著高于未合并感染组患者, 从而进一步证实合并细菌感染患者早期

可出现一定程度的炎性反应且伴随血清PCT水平的显著升高. 本研究认为机体出现上述变化一方面与患者肝功能异常刺激肝脏组织单核细胞和巨噬细胞应激性生成高水平PCT有关, 此外由于肝硬化患者对细菌防御能力降低, 从而出现肠道菌群紊乱等问题, 其表现可包括肠道细菌数目的明显增加、细菌内毒素释放水平的升高及肠道黏膜对细菌通透能力的改变等, 上述表现均可引起机体血液中内毒素水平升高, 进而刺激相应细胞应激性生成PCT^[18]. 针对包括原发性细菌性腹膜炎、血液感染、肺部感染、胆道感染或尿路感染在内的不同部位细菌感染对比发现, 不同类型感染患者血清PCT及N%、WBC及IgM、IgG水平等炎性指标未见明显差异, 这也在一定程度上表明血清PCT水平的升高是细菌感染患者普遍存在的现象, 这与Sargent等^[19]的研究结果一致.

总之, 原发性胆汁性肝硬化合并细菌感染患者血清PCT、N%及免疫球蛋白水平均显著高于正常参考值, 血清PCT水平对反应患者机体炎性水平具有重要价值,

联合检测血清PCT、N%及免疫球蛋白水平对合并感染患者早期临床诊断具有重要意义。

文章亮点

实验背景

原发性胆汁性肝硬化患者合并感染发生率高, 导致患者预后不佳, 影响其生活质量, 现针对肝硬化合并感染患者早期的临床诊断尚不成熟, 研究降钙素原(*pre-infection serum procalcitonin, PCT*)、中性粒细胞百分比(*neutrophil percentage, N%*)及免疫球蛋白表达对患者早期临床诊断的意义能帮助临床找到肝硬化工合感染患者早期诊断的较佳方式。

实验动机

探究降钙素原、中性粒细胞百分比及免疫球蛋白表达对患者早期临床诊断的意义, 以期提高临床对肝硬化工合感染患者早期诊断的水平。

实验目标

观察降钙素原、中性粒细胞百分比及免疫球蛋白表达对患者早期临床诊断的意义。

实验方法

回顾性分析患者临床资料, 比较有无合并感染患者血清降钙素原水平、中性粒细胞百分率、白细胞计数(*white blood cell count, WBC*)及IgM、IgG表达的差异。

实验结果

合并感染患者PCT、N%、WBC及IgM、IgG表达均高于未合并感染患者。

实验结论

合并感染患者PCT、N%、WBC及IgM、IgG表达更高, 与未合并感染患者差异明显, 上述指标对反映患者是否合并感染具有一定意义。

展望前景

本研究纳入样本相对较少, 仅就研究结果来看, PCT、N%、WBC及IgM、IgG表达水平对反映患者是否合并感染具有一定作用, 但仍需扩大样本例数, 进一步研究。

4 参考文献

- 焦栓林, 赵晓蕊, 欧阳洪, 杜世奇, 秦建增, 王全楚. 降钙素原在肝硬化工合细菌性腹膜炎中的临床意义. 肝脏 2018; 23: 145-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.02.015]

- 李沛然, 陈霖, 刘爱霞, 杨丽华, 孙杰, 陈伟蛟, 闫梦迪, 郭桐生, 李伯安. 原发性胆汁性肝硬化的实验室指标分析. 肝脏 2018; 23: 221-223 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.03.011]
- 邱英锋. 肝硬化合并细菌感染患者感染细菌的类型和细菌耐药性的研究. 当代医药论丛 2018; 16: 177-178 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2018.01.132]
- Thévenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, Rudler M, Heurgué-Berlot A, Rosa I, Talbodec N, Dao T, Ozenne V, Carbonell N, Causse X, Goria O, Minello A, De Ledinghen V, Amathieu R, Barraud H, Nguyen-Khac E, Becker C, Paupard T, Botta-Fridlung D, Abdelli N, Guillermot F, Monnet E, Di Martino V. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015; 62: 822-830 [PMID: 25463545 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.017]
- 刘娟, 凌颖, 袁聪, 王俊, 席春晖. 血清降钙素原在肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎中的诊断及预后评估价值研究. 湖南师范大学学报(医学版) 2018; 15: 64-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2018.01.021]
- 徐晶晶, 翁亚丽. 肝硬化并发细菌感染诊断与治疗研究进展. 实用肝脏病杂志 2017; 20: 509-512 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.04.038]
- Lontos S, Shelton E, Angus PW, Vaughan R, Roberts SK, Gordon A, Gow PJ. A randomized controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin for the prevention of infection in cirrhotic patients. *J Dig Dis* 2014; 15: 260-267 [PMID: 24612987 DOI: 10.1111/1751-2980.12132]
- 马建平, 姚小健, 马洪德, 刘百舸. 血清降钙素原水平与肝硬化预后的相关性研究. 肝脏 2018; 23: 329-331 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.04.019]
- 李春梦, 张红, 王荔敏, 沈璐, 白妮. 原发性胆汁性肝硬化患者血清免疫球蛋白及补体水平检测的临床应用. 山西医药杂志 2018; 47: 951-953 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2018.08.044]
- 杨智娟, 陈春, 李耀才. 高敏C反应蛋白及降钙素原检测评价肝硬化患者全身炎性反应综合征的效果分析. 临床医学工程 2018; 25: 749-750 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2018.06.0749]
- 张维燕, 王晓杰, 黄容海, 刘志达, 马捷, 申戈, 成军. 肝硬化工合细菌感染患者的临床特点及死亡危险因素分析. 中国医疗 2016; 51: 86-90 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2016.08.024]
- 何丽芬, 赖伊杰, 赖力英, 罗开忠, 王文龙, 田沂, 龚国忠, 张旻. 原发性胆汁性肝硬化的临床特点. 中南大学学报(医学版) 2015; 40: 1333-1339 [DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.12.008]
- 刘华, 韩涛, 李莹. 细菌感染诱发肝性脑病的乙型肝炎肝硬化患者临床特点分析. 山东医药 2015; 19: 8-10 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.19.003]
- 韩涛. 肝硬化并发细菌感染的原因及防治措施. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1415-1417 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.09.012]
- 王晓明, 郭平, 殷剑, 钱希铭. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在原发性胆汁性肝硬化中的诊断意义分析. 安徽医药 2018; 22: 1729-1732 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.09.023]
- Kim J, Kang CI, Joo EJ, Ha YE, Cho SY, Gwak GY, Chung DR, Peck KR, Song JH. Risk factor of community-onset spontaneous bacterial peritonitis caused by fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2014; 34: 695-699 [PMID: 24267669 DOI: 10.1111/liv.12374]
- 郑俊福, 蔡照华, 张鑫, 娄金丽, 赵文敏, 李鹏, 李冰, 李磊, 董培玲, 丁惠国. 降钙素原和外周血白细胞/血小板单独或联合检测对肝硬化工合细菌感染患者早期诊断的价值. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 209-213 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.02.016]
- 王晗, 杨宁, 李妍, 李沛然, 谢娜, 苑雯文, 耿伟, 何叶莉, 郭桐生. 肝硬化工合革兰阳性菌和阴性细菌感染患者的血清降钙素原水平研究. 检验医学与临床 2014; 11: 3107-3108; 3111 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.22.008]

19 Sargent K, Prytz H, Nilsson E, Bertilsson S, Kalaitzakis E. Bacterial infections in alcoholic and nonalcoholic liver

cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1080-1086 [PMID: 26011234 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000396]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

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

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

微生态制剂对老年肠道菌群失调相关性腹泻的影响分析

章科清, 江琴, 张海兵

章科清, 江琴, 杭州市老年病医院检验科 浙江省杭州市 310000

张海兵, 杭州市第一人民医院消化内科 浙江省杭州市 310000

章科清, 检验技师, 主要从事微生物研究.

作者贡献分布: 本课题由章科清、江琴及张海兵共同设计, 贡献均等; 临床病例的管理及数据收集由江琴与张海兵共同完成; 数据分析与论文撰写由章科清完成.

通讯作者: 章科清, 检验技师, 310000, 浙江省杭州市拱墅区沈半路469号, 杭州市老年病医院检验科. shu44844@163.com

收稿日期: 2018-09-04

修回日期: 2018-10-10

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-11-28

Therapeutic effect of microecological preparation plus Rifaximin on diarrhea associated with intestinal flora imbalance in elderly patients

Ke-Qing Zhang, Qin Jiang, Hai-Bing Zhang

Ke-Qing Zhang, Qin Jiang, Clinical Laboratory, Hangzhou Geriatric Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Hai-Bing Zhang, Department of Gastroenterology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author to: Ke-Qing Zhang, Laboratory Technician, Clinical Laboratory, Hangzhou Geriatric Hospital, 469 Shenban Road, Gongshu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. shu44844@163.com

Received: 2018-09-04

Revised: 2018-10-10

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-11-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of microecological preparation (Bifecan) plus Rifaximin on inflammatory factors and intestinal barrier function in elderly patients with diarrhea associated with intestinal flora imbalance.

METHODS

From August 2015 to December 2017, 333 elderly patients with diarrhea associated with intestinal flora imbalance were selected as subjects. The patients were randomly divided into an observation group (167 cases) and a control group (166 cases). The observation group was treated with Bifecan plus Rifaximin, while the control group was treated with Bifecan alone. The effect of Bifecan plus Rifaximin on inflammatory factors and intestinal barrier function was then analyzed.

RESULTS

There was no significant difference in NIHSS score, mRS score, plasma viscosity, or erythrocyte aggregation index between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the inflammatory factors and clinical symptom scores were significantly reduced in both groups, and the inflammatory factors (TNF- α : $254.18 \text{ ng/L} \pm 38.71 \text{ ng/L}$, IL-10: $74.36 \text{ ng/L} \pm 19.22 \text{ ng/L}$) and clinical symptom score (2.22 ± 0.71) were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the numbers of cases with decreased intestinal bacteria (5), inverse ratio between bacilli and cocci (4), and fungal infection (3) were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The overall effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (94.03% vs 87.69%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Bifecan combined with Rifaximin can improve the levels of inflammatory factors and intestinal barrier function and alleviate clinical symptoms in elderly patients with diarrhea associated with intestinal flora imbalance.

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

Key Words: Microecological preparation; Bifecan; Rifaximin; Elderly; Diarrhea associated with intestinal flora imbalance; Inflammatory factors; Intestinal barrier function

Zhang KQ, Jiang Q, Zhang HB. Therapeutic effect of microecological preparation plus Rifaximin on diarrhea associated with intestinal flora imbalance in elderly patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(33): 1933-1938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1933.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v26.i33.1933>

摘要

目的

分析研究微生态制剂培菲康联合利福昔明对老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者炎性因子及肠道屏障功能的影响。

方法

医院选择2015/08-2017/12收治的333例老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者作为研究对象。按照随机数表法将患者分至观察组(167例)及对照组(166例)。观察组采用微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗,对照组采用微生态制剂培菲康治疗。分析研究微生态制剂培菲康联合利福昔明对老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者炎性因子及肠道屏障功能的影响。

结果

治疗前,两组患者TNF- α 、IL-10水平、临床症状评分无统计学差异($P>0.05$)。治疗后,两组患者的炎性因子及临床症状评分均得到明显降低,且观察组炎性因子[TNF- α : 254.18 ng/L±38.71 ng/L、IL-10: 74.36 ng/L±19.22 ng/L]和临床症状评分(2.22±0.71)更低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组出现肠道细菌减少(5)、杆球比例倒置(4)、真菌感染(3)例数均少于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组的治疗总体有效率为94.01%,对照组仅为68.67%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗过程中,两组均出现恶心呕吐、头痛头晕、肝功能损伤,观察组发生率为2.36%,对照组为1.98%,差异不具有统计学意义($P>0.05$),且通过对症治疗均能够得到改善。

结论

微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗老年人肠道菌

群失调相关性腹泻患者可以更好的改善降低炎症因子水平,改善肠道屏障功能,减轻临床症状,有助于提高治疗效果,值得推广应用。

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

关键词: 微生态制剂; 培菲康; 利福昔明; 老年; 肠道菌群失调相关性腹泻; 炎性因子; 肠道屏障功能

核心提要: 肠道菌群对于人体的消化、免疫等方面具有非常重要的作用。肠道菌群失调易导致腹泻的发生,本研究探讨微生态制剂培菲康联合利福昔明对老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者炎性因子及肠道屏障功能的影响。

章科清, 江琴, 张海兵. 微生态制剂对老年肠道菌群失调相关性腹泻的影响分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(33): 1933-1938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1933.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v26.i33.1933>

0 引言

在健康成人的消化道内,寄居了数量巨大的微生物,其菌群的构成按照一定的组合比例,菌种间相互依存、相互制约,在正常生理状况下,肠道菌群可以帮助人体消化分解食物,并可阻止外来病原体侵入,起到了良好的肠道屏障功能作用^[1,2]。腹泻是日常生活中最常见的疾病表现之一,而常见的病因为肠道菌群失调。当因内在环境失衡或外在因素干扰下肠道内菌群发生数量、种类改变,有益菌与致病菌比例降低,肠道黏膜屏障功能降低就会导致炎性肠病,临床表现为腹痛、腹泻等。肠道菌群失调相关性腹泻以老年人居多,这主要与年龄、基础疾病、抗菌药物使用情况等密切相关,临幊上治疗常常采用对因治疗,即补充合适的益生菌,帮助机体恢复菌群平衡^[3,4]。近些年来,微生态制剂培菲康被广泛应用于临幊,并且取得了良好的临幊效果^[5]。在最新的研究报道中发现利福昔明是广谱肠道抗生素,属于利福霉素SV的半合成衍生物,口服时胃肠道吸收率很低,可以在消化道内起到杀菌作用,很好的辅助肠道菌群失调相关性腹泻治疗,提高治疗效果^[6,7]。故医院选择2015-08/2017-12收治的333例老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者展开研究,分析研究微生态制剂培菲康联合利福昔明对老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者炎性因子及肠道屏障功能的影响。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 整个研究开展均得到患者知情同意,并经医院

医学伦理委员会批准实施。医院选择2015-08/2017-12收治的333例老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者作为研究对象。按照随机数表法将患者分至观察组(167例)及对照组(166例)。观察组采用微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗, 对照组采用微生态制剂培菲康治疗。两组患者在性别、年龄、体重指数、病程、原发感染等无统计学意义差异($P>0.05$)。详见表1。

纳入标准: (1)年龄超过65岁; (2)临床表现为每日腹泻超过3次, 呈柏油黏液便或蛋花样便, 伴或不伴腹痛、腹胀等症状; (3)大便常规提示无白细胞、红细胞出现, 但涂片提示肠道细菌总数减少, 且阴性杆菌/阳性杆菌比例低于10:1; (4)细菌学检查可培养出大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、白色念球菌等; (5)患者及家属愿意配合此次研究的开展, 遵从治疗方案。

排除标准: (1)患抗菌药物引起的腹泻、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征、旅行相关性腹泻、肠道息肉、寄生虫感染等患者; (2)合并恶性肿瘤者; (3)严重的肝肾功能障碍者。

1.2 方法 (1)对照组接受微生态制剂培菲康治疗: 采用微生态制剂培菲康(生产厂家: 上海信谊药厂有限公司 批准文号: 国药准字S10970104), 一次2包, 3/d. (2)观察组给予微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗: 微生态制剂培菲康使用的规格和方法与对照组一致, 联合利福昔明(生产厂家: 四川百利药业有限责任公司 批准文号: 国药准字H20010025), 每次0.2 g, 3/d. 上述药物治疗周期均为半个月。

观察指标: (1)治疗前后分别抽取静脉血5 mL, 利用ELISA法检测TNF- α 及IL-10水平, 试剂盒由上海抚生生物科技有限公司提供; (2)治疗后观察粪便检测结果, 主要包括肠道细菌减少、杆球比例倒置、真菌感染等情况; (3)于治疗前后, 临床症状评分具体内容如下: ①大便性质: 成型便计0分, 软便计1分, 糊状便计2分, 稀水样便计3分; ②每日大便次数: 1-2次计0分, 3次计1分, 4-5次计2分, 超过6次计3分; ③腹痛: 无腹痛计0分, 轻度腹痛计1分, 中度腹痛计2分, 重度腹痛计3分; ④血便: 没有血计0分, 少量血计1分, 明显有血计2分, 以血为主计3分; ⑤腹胀: 无计0分, 有计1分; ⑥里急后重: 无计0分, 有计1分。分数越高, 代表临床症状越重; (4)评价治疗效果: ①显效: 临床症状评分降低75%以上, 结直肠镜观察黏膜基本正常; ②有效: 临床症状评分降低了25%-75%, 结直肠镜检查显示轻度炎症反应; ③无效: 临床症状评分降低低于25%, 结直肠镜检查发现无明显改善。总体有效率为显效及有效之和; (5)记录两组患者发生不良反应情况, 包括恶心呕吐、头痛头晕、肝功能损伤等。

统计学处理 数据处理选择SPSS 18.5软件包进行。

用n(%)来表示计数资料, 比较采用 χ^2 检验。用mean±SD来表示计量资料, 比较采用t检验, 用n(%)来表示等级资料, 比较采用秩和检验。当 $P<0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后炎症因子比较分析 治疗前, 两组患者TNF- α 及IL-10水平无统计学差异($P>0.05$)。治疗后, 两组患者的炎症因子水平均得到明显降低, 且观察组TNF- α : 254.18 ng/L±38.71 ng/L, IL-10: 74.36 ng/L±19.22 ng/L, 均更低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.2 两组患者治疗后粪检结果比较分析 治疗后, 观察组出现肠道细菌减少5例、杆球比例倒置4例、真菌感染3例, 均少于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

2.3 两组患者治疗前后临床症状评分比较分析 治疗前, 两组患者临床症状评分无统计学差异($P>0.05$)。治疗后, 两组患者的临床症状评分均得到明显降低, 且观察组(2.22±0.71)低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

2.4 两组患者治疗效果比较分析 观察组的治疗总体有效率为94.01%, 对照组仅为68.67%, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表5)。

2.5 两组患者发生不良反应情况比较分析 治疗过程中, 两组均出现恶心呕吐、头痛头晕、肝功能损伤, 观察组发生率为2.36%, 对照组为1.98%, 差异不具有统计学意义($P>0.05$), 且通过对症治疗均能够得到改善。

3 讨论

临幊上大部分肠道菌群失调患者均表现为腹泻的症状, 是消化科常见的腹泻疾病病因之一, 主要病理机制为消化道内正常益生菌群数量、种类减少, 替代寄生的致病菌过度繁殖, 导致细菌数量减少、真菌侵入增多、球菌与杆菌比例改变等菌群失调情况发生, 最终导致肠道屏障功能降低, 发生炎症性肠病^[8,9]。有相关资料显示^[10,11], 肠道菌群失调相关性腹泻以老年人居多, 且多因胃肠功能降低、使用抗菌药物不规范、大面积烧伤、多种基础疾病、全麻手术、其他系统感染等引起。为更好的提高肠道菌群失调相关性腹泻的治疗质量, 医院选2015-08/2017-12收治的333例老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者展开研究。结果发现, 老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者机体内TNF- α 及IL-10含量均较高, 提示炎症反应明显, 相对应的临床症状也较重。故有专家学者提出, 机体内炎症因子水平是反应肠道菌群失调

表 1 两组患者一般资料比较

分组	观察组(<i>n</i> = 167)	对照组(<i>n</i> = 166)	统计值	<i>P</i> 值
性别比例			0.0762	0.7826
男	85 (50.90)	87 (52.41)		
女	82 (49.10)	79 (47.59)		
平均年龄(岁)	69.12 ± 4.44	69.58 ± 4.32	0.9581	0.3387
病程(d)	3.28 ± 1.12	3.46 ± 1.09	1.4861	0.1382
体重指数BMI(kg/m ²)	24.58 ± 2.04	24.31 ± 2.67	1.0373	0.3004
原发感染				
呼吸道感染	84 (50.30)	81 (48.80)	0.0754	0.7837
胆道感染	39 (23.35)	42 (25.30)	0.1716	0.6787
泌尿系统感染	44 (26.35)	43 (25.90)	0.0085	0.9266

表 2 两组患者治疗前后炎症因子比较

	TNF- α (ng/L)		IL-10(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> = 167)	441.36 ± 54.19	254.18 ± 38.71 ^a	184.02 ± 31.04	74.36 ± 19.22 ^a
对照组(<i>n</i> = 166)	443.19 ± 57.08	351.32 ± 41.90 ^a	184.69 ± 32.98	132.11 ± 24.59 ^a
<i>t</i> 值	0.3000	21.9756	0.1909	23.8847
<i>P</i> 值	0.7643	<0.0001	0.8487	<0.0001

与治疗前比较, ^a*P*<0.05. TNF- α : 肿瘤坏死因子; IL-10: 白介素10.

表 3 两组患者治疗后粪检结果比较 *n* (%)

	肠道细菌减少	杆菌比例倒置	真菌感染
观察组(<i>n</i> = 167)	5 (2.99)	4 (2.40)	3 (1.80)
对照组(<i>n</i> = 166)	19 (11.45)	15 (9.04)	17 (10.24)
χ^2 值	8.8919	6.8241	10.5159
<i>P</i> 值	0.0029	0.0090	0.0012

表 4 两组患者治疗前后临床症状评分比较(mean ± SD)

	临床症状评分	
	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> = 167)	8.16 ± 2.09	2.22 ± 0.711
对照组(<i>n</i> = 166)	8.29 ± 2.08	4.12 ± 1.601
<i>t</i> 值	0.5689	14.0200
<i>P</i> 值	0.5698	<0.0001

相关性腹泻疾病程度的重要参考指标之一^[12].

临幊上对于老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者的治疗, 以微生态制剂培菲康为主, 其含有嗜酸乳杆菌、肠球菌、双歧杆菌等主要益生菌, 可为人体直接补充所需. 微生态制剂培菲康口服进入胃内时, 因特殊包衣的保护作用, 可防止胃酸的腐蚀, 顺利到达肠道后释

放益生菌, 调节肠道菌群失衡, 提高肠道屏障功能, 并辅助清除抑制消化道致病菌的数量、种类, 减少肠源性毒素的产生, 促进机体对营养物的消化, 合成机体所需的维生素, 有利于提高机体免疫力^[13-15]. 但最新文献报道称单用微生态制剂培菲康治疗老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者的效果不佳, 这可能与老年人胃肠道黏膜

表 5 两组患者治疗效果比较 n (%)

分组	显效	有效	无效	总体有效率
观察组(n = 167)	89 (53.29)	68 (40.72)	10 (5.99)	157 (94.01)
对照组(n = 166)	71 (42.77)	43 (25.90)	52 (31.33)	114 (68.67)
χ^2 值	36.1046	35.2718		
P值	<0.0001	<0.0001		

萎缩、供血不足、蠕动能力差、频繁不合理接受抗菌药物等导致的微生态环境难以恢复密切相关, 这与本次研究报道一致, 在单用微生态制剂培菲康的患者中, 治疗总体有效率仅为68.67%, 不甚理想^[16,17]. 故Kane等^[18]提出, 建议联合肠道广谱抗生素利福昔明辅助老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者的治疗. 利福昔明的抗菌谱包含了革兰阴性菌及革兰阳性菌, 具有很好的杀菌作用, 提高致病菌的清除率, 有助于菌群恢复平衡. 另外, 利福昔明还具有抑制局部炎症反应的发生, 降低炎症因子的释放, 有助于内环境的恢复. 在国外的研究中已经证实了利福昔明应用于成年人腹泻的疗效, 且耐药性较低^[19]. 在本次研究中, 尝试微生态制剂培菲康联合利福昔明对老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者, 结果提示联合治疗的患者TNF- α 及IL-10水平分别降为254.18 ng/L \pm 38.71 ng/L、74.36 ng/L \pm 19.22 ng/L, 较单用微生态制剂培菲康的患者下降的更为明显, 且前者的临床症状改善更好, 治疗有效率高达94.01%, 取得了非常不错的临床效果, 与王巍等^[20]研究较为一致, 分析原因为微生态制剂培菲康有效改善肠道菌群失衡及提高肠道屏障功能, 促进患者的消化及加强营养物质的吸收, 进而增强患者体质与免疫力, 同时联合使用利福昔明可起到杀菌及抑制炎症反应作用, 进而有效降低了炎症因子的水平及提高了治疗效果. 分析治疗后患者的粪检情况, 联合治疗的患者出现肠道细菌减少、杆球比例倒置、真菌感染例数显著少于单用微生态制剂培菲康的患者, 说明微生态制剂培菲康联合利福昔明更加有助于菌群失调的调节, 分析原因为联合治疗中利福昔明可有效调整菌群结构, 这可能与其有效杀菌或清除不良菌群后有助于肠道正常菌群存活有关, 进而改善了患者预后. 另外利福昔明经肠道吸收率低, 基本以药物原形的方式从粪便中排出, 且对重要脏器如肝、肾等影响极低, 安全性良好, 对于老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者可以放心使用.

总之, 老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者联合微生态制剂培菲康及利福昔明治疗, 可显著降低机体炎症反应, 改善临床症状, 帮助肠道菌群的恢复, 提高临床治疗效果, 值得在临幊上推广使用.

文章亮点

实验背景

肠道菌落对于人体肠道平衡发挥着重要的作用, 一旦菌落失调, 易导致腹泻等疾病发生, 减弱人体的肠道屏障功能. 而老年群体由于年龄、身体素质等影响, 更容易受到肠道菌落失调的影响. 因此, 对于老年肠道菌群失调相关性腹泻患者炎性因子及肠道屏障功能的研究具有重要意义.

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式, 通过观察组和对照组的对比验证, 旨在探究微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗腹泻的效果, 为临床治疗提供客观参考和治疗依据.

实验目标

采用对照试验的方式, 探究微生态制剂培菲康以及利福昔明对于肠道菌群的作用, 分析其作用机理, 旨在探究微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗腹泻的相关原理.

实验方法

将治疗患者分为观察组和对照组, 观察组采用微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗, 每次0.2 g, 3/d. 对照组采用微生态制剂培菲康治疗, 一次2包, 3/d. 上述药物治疗周期均为半个月.

实验结果

本研究的实验目标基本达到, 治疗后, 观察组和对照组炎症因子分子水平降低, 观察组优于对照组; 观察组出现肠道细菌减少、杆球比例倒置、真菌感染例数均少于对照组; 观察组和对照组临床症状评分均降低, 观察组优于对照组; 观察组治疗效果优于对照组.

实验结论

微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗腹泻的方式, 相较于单独使用微生态制剂培菲康, 能够有效地降低患者炎症因子水平, 减少肠道细菌、真菌感染例数, 降低患者

临床症状评分, 治疗效果好等优点.

展望前景

本研究旨在探究微生态制剂培菲康联合利福昔明对老年肠道菌群失调相关性腹泻患者炎性因子及肠道屏障功能的影响, 结果证实此方式能够有力与腹泻患者的治疗, 减少炎性因子水平, 提高患者肠道屏障功能. 但是, 本研究也存在不足之处, 例如对于菲康联合利福昔明之间的相关关系未做进一步研究, 研究方案还需进一步完善.

4 参考文献

- 1 徐永金. 微生态制剂培菲康经结肠途径给药联合补中益气丸治疗老年人肠道菌群失调相关性腹泻的临床研究. 中国微生态学杂志 2016; 28: 420-424 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201604012]
- 2 Dogan B, Fu J, Zhang S, Scherl EJ, Simpson KW. Rifaximin decreases virulence of Crohn's disease-associated *Escherichia coli* and epithelial inflammatory responses. *J Antibiot (Tokyo)* 2018; 71: 485-494 [PMID: 29410518 DOI: 10.1038/s41429-017-0022-y]
- 3 谭建良, 张学泉, 李华象. 培菲康保留灌肠在胃肠道术后肠道菌群失调中的诊疗体会. 实用临床医学 2013; 7: 53; 56 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-8194.2013.04.022]
- 4 El-Soud NH, Said RN, Mosallam DS, Barakat NA, Sabry MA. *Bifidobacterium lactis* in Treatment of Children with Acute Diarrhea. A Randomized Double Blind Controlled Trial. *Open Access Maced J Med Sci* 2015; 3: 403-407 [PMID: 27275258 DOI: 10.3889/oamjms.2015.088]
- 5 尹立岩. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌防治小儿抗生素相关性腹泻的临床观察. 中国基层医药 2014; 6: 829-831 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2014.06.013]
- 6 Cash BD, Lacy BE, Rao T, Earnest DL. Rifaximin and eluxadoline - newly approved treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: what is their role in clinical practice alongside alosetron? *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 311-322 [PMID: 26559529 DOI: 10.1517/14656566.2016.1118052]
- 7 侯晓华, 李英. 老药新用: 利福昔明能有效治疗非便秘型肠易激综合征. 中华消化杂志 2016; 36 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.05.003]
- 8 刘响, 曹海龙, 姜葵, 王邦茂. 利福昔明防治肠道疾病的作用机制及疗效的研究进展. 国际消化病杂志 2016; 36: 277-279 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2016.05.005]
- 9 Lopetuso LR, Napoli M, Rizzatti G, Gasbarrini A. The intriguing role of Rifaximin in gut barrier chronic inflammation and in the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27: 543-551 [PMID: 29865875 DOI: 10.1080/13543784.2018.1483333]
- 10 田景波, 张长青, 曲燕, 李京军, 刘建军. 复方嗜酸乳杆菌联合利福昔明治疗急性细菌性腹泻疗效观察. 中国微生态学杂志 2012; 24: 10 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2012.10.021]
- 11 Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016; 151: 1113-1121 [PMID: 27528177 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.003]
- 12 夏艳丽, 陈宏伟, 王友春, 肖鸿丽, 靳四海. 微生态调节剂对急性感染性腹泻患者血清炎性因子、肠黏膜屏障功能、肠道菌群的影响研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4844-4846 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-161850]
- 13 DuPont HL, Wolf RA, Israel RJ, Pimentel M. Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus* Isolates from the Skin of Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Treated with Repeat Courses of Rifaximin. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 61 [PMID: 27795384 DOI: 10.1128/AAC.02165-16]
- 14 宋远勤. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌防治小儿抗生素相关性腹泻分析. 临床医学研究与实践 2016; 1: 87; 89 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.2016.17.048]
- 15 陈先华, 宋洁, 刘引, 刘雪梅, 杨陵. 香连片联合培菲康治疗非感染性腹泻临床观察. 中国中医急症 2012; 21: 88 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2012.08.080]
- 16 Bruzzese E, Pesce M, Sarnelli G, Guarino A. Pharmacokinetic drug evaluation of rifaximin for treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 753-760 [PMID: 29897844 DOI: 10.1080/17425255.2018.1488964]
- 17 Chen Q, Feng X, Ni L, Tian H, Li G, Jiang J, Li N, Li J. [Effects of perioperative intestinal microecological treatment on postoperative complications and gastrointestinal function in patients with refractory functional constipation]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2017; 20: 1365-1369 [PMID: 29280118]
- 18 Kane JS, Ford AC. Rifaximin for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 431-442 [PMID: 26753693 DOI: 10.1586/17474124.2016.1140571]
- 19 Dai C, Jiang M, Sun MJ. Rifaximin in the Treatment of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 1629-1630 [PMID: 28376323 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.068]
- 20 王巍, 崔立红. 利福昔明片联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗中老年急性感染性腹泻84例. 中国新药杂志 2016; 25: 1036-1039

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



胃癌新辅助治疗进展和展望

张顺, 蒋小华

张顺, 蒋小华, 上海市东方医院(同济大学附属东方医院)肛肠外科
上海市 200120

张顺, 主治医师, 主要从事肛肠外科研究.

作者贡献分布: 本文综述由张顺与蒋小华完成; 蒋小华审校.

通讯作者: 蒋小华, 主任医师, 教授, 200120, 上海市浦东新区云台路1800号, 上海市东方医院胃肠肛肠外科. jiangxiaoahuash@163.com
电话: 021-38804518

收稿日期: 2018-09-17

修回日期: 2018-10-10

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-28

Neoadjuvant therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives

Shun Zhang, Xiao-Hua Jiang

Shun Zhang, Xiao-Hua Jiang, Department of Gastrointestinal Surgery, Shanghai East Hospital, Shanghai 200120, China

Corresponding author to: Xiao-Hua Jiang, Chief Physician, Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, Shanghai East Hospital, 1800 Yuntai Road, Pudong New Area, Shanghai 200120, China. jiangxiaoahuash@163.com

Received: 2018-09-17

Revised: 2018-10-10

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-28

Abstract

Gastric cancer (GC) remains one of the most common tumors in China. Most patients with GC in China are already in a locally advanced stage at the time of diagnosis. Neoadjuvant therapy has attracted increasing attention. Clinical literature and meta-analyses show that neoadjuvant therapy results in a significant survival benefit for resectable locally advanced GC,

and preoperative chemoradiotherapy also should be a standard treatment for advanced GC vs surgery alone. The optimal regimens of neoadjuvant therapy and comparisons between preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy still need to be studied further.

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

Key Words: Advanced gastric cancer; Gastric cancer; Neoadjuvant radiotherapy; Neoadjuvant chemotherapy; Neoadjuvant chemoradiotherapy

Zhang S, Jiang XH. Neoadjuvant therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(33): 1939-1946 URL: <http://www.wjnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1939.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1939>

摘要

胃癌在我国发病率较高, 预后较差。多数患者确诊时已处于局部进展期, 单纯手术治疗局部复发率高, 生存状况较差, 因此新辅助治疗受到关注。目前相关临床研究显示新辅助治疗使进展期患者获得临床受益, 而有关新辅助治疗的最佳方式以及新辅助化疗和新辅助放疗的疗效比较仍需要更多前瞻性临床研究数据。

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

关键词: 进展期胃癌; 胃癌; 新辅助放疗; 新辅助化疗; 新辅助放化疗

核心提要: 新辅助治疗对局部进展期胃癌(gastric cancer, GC)的治疗效果较以前有了很大的提高, 本文主要阐述了GC新辅助治疗的临床研究进展, 包括新辅助化疗及放疗, 同时也对联合靶向药物的临床研究做了阐述。

张顺, 蒋小华. 胃癌新辅助治疗进展和展望. 世界华人消化杂志 2018; 26(33): 1939–1946 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1939.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1939>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)的病死率在全球恶性肿瘤中位居第3位^[1]. 在中国恶性肿瘤发病及死亡位居第3位^[2], 目前根治性手术仍是治愈GC的唯一手段. 在我国进展期GC比例高达50%-60%, 此类患者手术切除率低, 获得根治性切除的比例更少. 提高手术切除率、寻求更有效的手术治疗以外的其他治疗手段是GC治疗手段研究的发展方向^[3]. 近20年来, GC研究领域一系列著名临床试验的发表, 使得我们对GC的诊治认识有了翻天覆地的变化. 新辅助治疗(neoadjuvant therapy)在GC患者中的应用逐渐成为治疗进展期GC的研究热点^[4].

1 新辅助治疗的理论基础

术前治疗包括术前新辅助治疗和术前转化治疗(conversion therapy). 前者的目的是通过肿瘤降期达到提高手术根治性的目的, 而后者则是在晚期病例中努力争取手术切除的机会. 新辅助治疗通常包括了新辅助放疗(neo-adjuvant radiotherapy)、新辅助化疗(neo-adjuvant chemotherapy)、新辅助放化疗(neo-adjuvant chemoradiotherapy). 理论上, 新辅助治疗能够使患者得到以下收益: 使肿瘤缩小, 降低分期; 提高手术的可切除性; 消灭或预防术前可能存在的微转移.

2 新辅助化疗

化疗对于进展期GC有效的研究开始于上世纪70年代末, 但是直到90年代初, 关于化疗对初始不可切除GC患者的研究才取得令人鼓舞的结果, Wilke等^[5]和Plukker等^[6]的两项研究表明对于初始不可切除的患者, 化疗能增加40%-50%的治疗后手术切除率, 同时延长中位生存期到18 mo. 随着研究成果的发表, 人们对新辅助化疗对可切除进展期GC的研究不断地展开(表1). 但是早期的临床研究往往存在一些方法学的缺陷, 例如纳入研究患者的标准不统一, 部分研究甚至包括了食管癌患者. 研究缺少统一的术前分期手段, 对可切除与不可切除缺乏清晰的定义, 手术方式存在D0/D1/D2各种不同的处理^[4].

1993年荷兰GC研究组(Dutch Gastric Cancer Group, DGCG)开展了世界上第一项关于GC新辅助化疗的研究的随机对照试验^[7]. 53例患者被随机分为试验组(术前化疗方案为FAMTX, 3周期)和对照组(单纯手术). 但是该实验中期分析时发现使用FAMTX并不能提供15%可

治愈性切除而提前中止, 在83 mo的随访期内, 术前化疗组和单纯手术.

直到2006年*N Engl J Med*发表的英国MAGIC III期临床试验(开始于1994年)^[8]和2007年*J Clin Oncol*发表了法国FNLCC ACCORD 07 FFCD9703临床试验(开始于1996年)^[9], 才使人们重新认识了新辅助化疗的效果. MAGIC试验被称为GC新辅助化疗中具有里程碑的临床研究, 其试验组术前和术后各行3周期ECF方案化疗, 对照组为单纯手术组, 研究对象为GC和胃与食管交界部癌患者. 结果发现, 新辅助化疗可明显的降低肿瘤大小和手术时患者分期, 并且围手术期ECF方案可提高患者的OS($P = 0.009$)和PFS($P < 0.001$). FFCD9703研究结果显示, 224例患者被随机分为试验组(术前化疗应用5-Fu+顺铂, 2-3周期)和对照组(单纯手术); 如果术前化疗有效, 则推荐术后继续该方案化疗. 结果显示, 试验组和对照组的根治性切除率分别为84%和73%, 5年无病生存率分别为34%和19%, 总生存率分别为38%和24%, 差异均有统计学意义. 但MAGIC研究和FFCD9703研究的最大问题是术前分期手段缺乏, 无法准确筛选局部进展期GC患者. 另外患者手术治疗不足, 淋巴清扫仅为D0或D1.

来自日本多项临床研究也值得关注. 2014年日本的II期COMPASS临床研究报道了4个周期的S-1/顺铂或紫杉醇/顺铂的新辅助化疗方案能够使术后病理完全缓解率达到10%, 同时又不明显增加药物毒性^[10]. 针对远处淋巴结转移的患者, 日本的研究提示相对单纯化疗, 术前辅助化疗联合手术可能取得更理想的效果. 日本JCOG 0405研究采用的治疗方案为S-1+顺铂2周期新辅助化疗方案, 后续进行D2+腹主动脉旁淋巴结清扫手术(ara-aortic lymph node dissection, PAND)手术. 研究共纳入53例患者并完成了5年随访, 最终R0切除率为82%, 3年和5年的总生存率分别为59%和53%. 对于单纯腹主动脉旁淋巴结转移患者, 5年生存率为57%; 而具有多处淋巴结转移的患者, 5年生存率仅为17%. 研究提示对于存在广泛淋巴结转移的进展期GC患者, 术前S-1联合顺铂方案化疗后接受根治手术联合主动脉旁淋巴结清扫对于部分患者安全有效^[11]. 基于JCOG 0405研究的结果, 日本学者启动了JCOG 1301和JCOG 1002研究, 分别探讨对于此类广泛淋巴结转移的患者, 术前靶向治疗及三药方案能否进一步改善生存.

3 靶向药物在新辅助化疗的研究

除了传统的化疗药物以外, 新辅助治疗也把靶向药物纳入研究. 对于HER-2阳性的局部进展期GC, 目前的一些II期临床研究表明曲妥珠单抗联合化疗是高度有效的

表 1 可切除胃癌的新辅助化疗研究

作者	时间	分期	纳入标准	研究分组	患者数	R0切除率(%)	病理CR率(%)	中位生存时间(mo)
Ajani ^[30]	1991	II	可切除M0+EGJ	EFP 2+手术+EFP 3	25	72	0	15
Leichman ^[31]	1992	II	可切除M0	PFL 2+手术	8	88	8	>17
Kang	1992	III RCT	局部进展M0	1. EFP 3+手术+EFP 3-6 2. 手术+EFP 3-6	53 54	79 61	8	43 30
Ajani ^[32]	1993	II	可切除M0	EAP 3+手术+EAP 2	48	90	0	16
Rougier ^[33]	1994	II	局部进展M0+EGJ	FP 6+手术	30	78	0	16
Kelsen ^[4]	1996	II	局部进展M0	FAMTX 3+手术+IP FP+F	56	77	NS	15
Crookes ^[34]	1997	II	可切除M0+EGJ	PFL 2+手术	59	71	9	52
Songun ^[7]	1999	II RCT	T2-4 M0	1.FAMTX 3+手术 2.手术	27 29	75 75	NS	18 30
Schuhmacher ^[35]	2001	II	III-IV(M0)+EGJ	EAP+手术	42	86	0	19
D'Ugo ^[36]	2006	II	T3-4 Nx M0或T≤2N+ M0	EEP 3/ECF 3+手术+EEP 3/ECF 3	34	82	3	>28
Cunningham ^[8] (MAGIC)	2006	III RCT	可切除胃癌+EGJ腺癌	1.ECF 3+手术+ECF 3 2.手术	250 253	74 68	NS	1.18 30
Ychou ^[9] (ACCORD)	2011	III RCT	可切除胃癌+EGJ腺癌	1.FP 2-3+手术+FP 3-4 2.手术	113 111	84 73	NS	NS
Schuhmacher ^[37] (EORTC)	2010	III RCT	T3-4NxM0	1.PFL 2 2.手术	72 72	81.9 66.7	NS	>36
Kinoshita ^[38]	2009	II	T2-3/N+或T4aN0	S-1 2+手术	55	80.8	0	NS
Biffi ^[39]	2010	III RCT	T3-4 Nx或Tx N1-3 M0+EGJ	1.TCF 4+手术 2.手术 1.SC 2+手术 2.SC 4+手术 3.PC 2+手术 4.PC 4+手术	34 35 21 20 21 21	85 NS	11.7 NS	NS
Yoshikawa ^[10]	2014	II RCT	T2-3/N+或T4aN0+EGJ	2.PC 4+手术 3.PC 2+手术 4.PC 4+手术	20 21 21	NS	NS	NS
Cunningham ^[13] ST03	2017	III RCT	可切除胃癌+EGJ腺癌+食管癌	1.贝伐单抗+ECX+手术 2. ECX+手术	530 533	64 61	NS	NS

RCT: 随机对照实验; CR: 完全缓解; EGJ: 胃食管结合部; EFP: 依匹替康、氟尿嘧啶、顺铂; PFL: 顺铂、氟尿嘧啶、SC: S1、顺铂; TCF: 多西他赛、顺铂、氟尿嘧啶; EEP: 依匹替康、表柔比星、顺铂; EAP: 依匹替康、阿霉素、顺铂; FP: 氟尿嘧啶、顺铂; F: 氟尿嘧啶; ECX: 表柔比星、顺铂、卡培他滨; PC: 紫杉醇、顺铂; NS: 没有提及.

新辅助治疗方案. 2014年ASCO报道的德国HER-FLOT研究表明4个周期的曲妥珠单抗联合FLOT新辅助化疗方案, 结果达到主要研究终点, R0切除率为93%, 12例患者达到pCR, 13例患者接近病理完全缓解^[12]. 2015年ASCO报道的西班牙NEO-HX研究报道了曲妥珠单抗联合XELOX治疗可切除GC或胃食管结合部癌的疗效, ORR为39%, pCR为8%, 研究者认为疗效确切, 但仍需要大型III期随机对照研究来证实. 2017年发表的英国ST03研究, 这是一项对比术前ECX联合贝伐单抗在可切除性GC、食管胃结合部癌和食管癌中的II/III临床研究^[13]. 该研究共入组1063例患者(530人贝伐联合ECX, 533人ECX), 中位随访33 mo, 联合贝伐单抗组与对照组3年总生存率(48.1% vs 50.3%)和无病生存期差异均无统计学意义; 联合使用贝伐单抗, 未见R0切除率和肿瘤反应率提高. 联合贝伐单抗组术后吻合口瘘发生率较高. 该研

究表明增加贝伐单抗并不会使患者获得生存益处.

4 新辅助放疗(联合化疗)

新辅助放疗的目的是为了提高R0切除率和降低局部或区域复发率. 随着INT-0116/SWOG9008试验研究结果的发表^[14], 围手术期联合放疗越来越引起人们的注意, 尤其是新辅助放疗对于进展期GC的疗效更加引起人们的关注. 关于术前放疗的临床研究的设计主要在以下三个方面: (1)术前放疗联合手术对比单纯手术治疗; (2)术前放化疗联合手术对比单纯手术; (3)术前放化疗对比术前化疗. 目前已经有许多重要的关于术前放疗的单中心随机研究(表2).

1998年中国医学科学院肿瘤医院发表了关于术前放疗联合手术对比单纯手术治疗的随机对照试验的研究结果, 共入组370例贲门癌病人, 随机分为术前放疗

表 2 可切除胃癌的新辅助放化疗的研究

作者	时间	分期	纳入标准	研究分组	患者数	R0切除率(%)	病理CR(%)	中位生存时间
Zhang ^[40]	1998	RCT	EGJ	1.40Gy EBRT+手术	171	89.5	0	5-yr OS 30%
				2.手术	199			20%
				1.手术	98			5-yr OS 21%
Shchepotin ^[41]	1994	RCT	任何M0	2.20Gy EBRT	100	NS	NS	
				3.20Gy EBRT+Hy	95			
Skoropad ^[42]	2002	RCT	可切除M0+EGJ	1.20Gy EBRT + Hy + 20Gy IORT	59	66	0	16
				2.手术	53			
Safran ^[43]	1997	I	不可切除的M0	45 Gy EBRT + 紫杉醇	27	NS	11	2-yr OS 35%
Lowy ^[44]	2001	I	T>2, N±, M0	45 Gy EBRT, 5-FU	24	75	11	NS
Ajani ^[45]	2004	II	T>2, N±	5-FU, LV, P+45 Gy EBRT, 5-FU	33	70	30	34 mo
Ajani ^[46]	2005	II	可切除M0+EGJ	FP, 紫杉醇+45 Gy EBRT	41	78	20	>36 mo
Allal ^[47]	2005	I	T3-T4, N+	FP, 亚叶酸钙+31.2-45.6 Gy EBRT	19	NS	5	5-yr OS 35%
Ajani ^[48]	2006	II	可切除M0	FP, LV, P + 45Gy EBRT, 5-FU, cis	49	63	26	23 mo
Stahl ^[16]	2009	III	EGJ	1. PFL 3+30 Gy+顺铂/依托泊苷+手术	62	72	15.6	33.1 mo
POET trial	RCT			2. PFL 2,5+手术	64	69	2.0	21.1 mo
Van Hagen ^[15]				1.卡铂+紫杉醇+41.1 Gy+手术	178	92		49.9 mo
CROSS trial	2012	III	食管癌或EGJ	2.手术	188	69		24 mo

EBRT: 体外放射治疗; IORT: 术中放射治疗; Hy: 热疗; EGJ: 胃食管结合部; FP: 福莫司汀; 顺铂; LV: 亚叶酸钙; NS: 没有提及; OS: 总生存期.

联合手术组和单纯手术组, 放疗剂量为40 Gy(分20次给予), 结果显示, 术前放疗可提高肿瘤切除率(89.5% vs 74.9%)和R0切除率(80.1% vs 60.8%), 且提高了病人的长期存活率(10年存活率: 20.3% vs 13.3%). 但研究中手术质量、淋巴结清扫及肿块侵犯范围有限的描述导致其治疗存在一定的缺陷; 另外, 其采用的放射治疗方式、分割剂量和总剂量均不统一, 因而存在内部偏倚.

2012年发表多中心随机对照CROSS研究是关于术前放疗联合手术对比单纯手术治疗的III期临床试验^[15]. 研究对象为可切除食管癌或胃食管结合部癌, 共入组366例病人. 试验组给予新辅助放化疗+手术治疗, 放疗剂量为41.4 Gy(分23次给予), 同期化疗方案为每周给予卡铂+紫杉醇. 结果显示, 新辅助放化疗显著提高mo vs 24.0 mo)和总生存期(HR = 0.657, 95%CI: 0.495-0.871)均显著高于单纯手术组. 但由于该研究中多数为食管癌病人, 胃食管结合部癌患者所占比例<26%, 故其结果不一定适用于GC病人.

2009年发表的德国的POET研究是关于术前放化疗对比术前化疗的临床研究^[16]. 该研究纳入局部进展期胃食管结合部腺癌病人(Siewert分型I - III型), 研究终点为3年总体生存期, 其2017年的更新结果显示, 术前放化疗组无局部进展存活率、3年和5年存活率均高于术前化疗组^[17]. 故认为对于局部晚期AEG病人, 在术前化疗的基础上联合放疗可提高局部无进展存活率. 然而此项研究同样是针对于AEG病人, 而对于GC病人仍须更进一

步的研究证实.

2018年*Lancet Oncol*发表了荷兰的CRITICS研究^[18], 这是首次头对头比较了围手术期化疗与术前化疗+术后放疗在可切除胃腺癌患者中的疗效的III期临床研究. 其初步结果表明, 在接受过术前化疗的可切除GC患者中, 术后放化疗作用并不明显, 术后局部复发率无显著性差异(15% vs 11%). 但也有学者指出造成这样的原因是入组病例中完成研究方案的比例较低(50%). 值得注意的是, 化疗组和放化疗组中只有一半的患者按计划完成术后治疗, 术后治疗比较困难, 在其他研究中也是如此. 鉴于术后治疗患者的依从性差, 未来的研究应着重于优化术前治疗策略.

5 进行中的临床研究

可切除进展期GC的治疗中尚有许多问题没有解决. 而目前尚在进行的临床试验在不久的将来可能会给出相应的答案(表3).

2017年*Ann Surg Oncol*刊登了澳大利亚肿瘤放疗协作组主导的TOPGEAR国际多中心III期临床研究初步结果. TOPGEAR是评估术前同步放化疗的模式, 研究同样将MAGIC研究的术前+术后化疗模式设定TOPGEAR研究包括II期和III期研究两部分, 预期分别入组患者120例和632例. 初期结果表明术前放化疗并不会显著增加治疗毒副作用等^[19].

2017年ASCO发表了德国的AIO-FLOT4研究, 这是

表 3 正在开展的有关可切除胃癌的放化疗临床研究

国家	研究题目	分期	研究分组	研究注册号
澳大利亚及新西兰	TOPGEAR	II/III	ECF+45 Gy+手术 vs ECF+手术	NCT01924819
中国		III	ECX+手术 vs XP+手术	NCT01558947
韩国	PRODIGY	III	DOS+手术+S-1 vs 手术+S-1	NCT01515748
爱尔兰	MAGIC vs CROSS	III	MAGIC vs CROSS	NCT01726452
德国	FLOT-AIO	III	FLOT vs ECF/ECX	NCT01216644
日本	JCOG1301C	II	HER-2+SP+曲妥珠单抗 vs SP	UMIN000016920

一项比较术前使用FLOT方案[氟尿嘧啶(5-FU)、四氢叶酸、奥沙利铂和多西他赛]对比ECF方案(表柔比星、顺铂和5-FU)对可切除胃/胃食管结合部腺癌患者的围手术期化疗, 一项多中心、随机的三期临床研究, 共随机分配患者716人(360人ECF/ECX, 356人FLOT)^[20]. FLOT方案显示了对比ECF方案在临幊上疗效获益, 以及安全性的优势, 与ECF/ECX相比, FLOT延长了PFS(30 mo对18 mo, HR = 0.77, P = 0.004)和OS(50 mo对35 mo, HR = 0.77, P = 0.012). 该研究结果公布后, 对欧美术前治疗产生较大的影响, 但其在亚洲人群中还需要验证.

6 新辅助治疗客观评价体系

进展期GC的治疗的不同过程中都应当进行疗效评估, 以便为临床医师制定/改变治疗方案提供准确依据.

解剖影像学评价是评估新辅助治疗是否有效的主要手段, 其中CT、MRI、内镜、超声等是主要方法. 评价的标准有许多, 1979年WHO确定了实体瘤双径测量的疗效评价标准, 即将所有病灶的最长径与垂直径乘积之后作为判断依据, 将治疗前后进行比较. 但该标准存在一定的局限, 如对于肿瘤数目多、直径小的病灶难以准确评估疗效等缺点. 因此2000年美国、加拿大及欧洲的研究组织提出了实体肿瘤治疗反应评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST), 此方法将双径测量方法(最长径及其垂直径的乘积)改为单径测量法(最长径之和), 明确定义了可测量、不可测量病灶、靶病灶及肿瘤负荷^[21]. 疗效评价标准和WHO标准相同, 但简单易行, 重复性更高. 2009年欧洲癌症组织(European Cancer Organisation, ECCO)发布了RECIST 1.1实体瘤评价标准, 此版本具有循证性, 以文献为基础, 采用了欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)实体瘤临床试验数据库中6500例患者、18000多处靶病灶的检验数据, 主要针对靶病灶的数目、疗效确认的必要性及淋巴结的测量等方面作了更新, 并肯定了PET-CT的应用价值^[22]. 2010年mRECIST疗效评价标准发布, 将评估对象改为存活肿瘤, 排除坏死肿瘤的干扰^[23]. 日本GC联合会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)推荐使用

JGCA治疗评估标准^[24]. 依据气钡造影和/或胃镜检查结果, 将进展期GC分为三类: (1)类为可测量病变, 测量其最长径治疗前后变化率; (2)类为可评估而无法测量病变, 针对凸起、凹陷病变, 以肿瘤进展、稳定、退缩、扁平和消失来描述; (3)类为广泛浸润性病变, 依据钡餐检查结果, 估算胃腔容积, 计算治疗前后胃腔扩大百分比作为疗效评估指标.

组织病理反应评价是基于新辅助治疗患者术后标本的病理特征、肿瘤残留情况来判定肿瘤对治疗有无反应, 进而评价其疗效. 目前欧美普遍采用的是Becker评分: 1级, 完全或次全退缩(每个肿瘤床少于10%的肿瘤残留, 1a为完全, 1b为次全); 2级, 部分肿瘤退缩(每个肿瘤床10%-50%肿瘤残留); 3级, 少量或无肿瘤退缩(每个肿瘤床超过50%肿瘤残留). 评分为1a和1b者判断为新辅助治疗有反应, 2级和3级者无反应^[25]. 而JGCA推荐依据手术后肿瘤标本病理切片中降解或坏死的组织细胞比例进行评估. 0级, 无治疗反应; 1级, 又分为1a和1b, 1a级为存活肿瘤细胞超过检查区域的2/3. 1b级为存活肿瘤细胞超过1/3但小于2/3; 2级, 为存活肿瘤细胞少于1/3的检查区域; 3级, 无存活肿瘤细胞残留^[24].

7 基于临床研究临床指南

由于前瞻性随机对照临床研究的进行, 新辅助化疗对于进展期GC患者的作用是显而易见的. 美国NCCN指南推荐临床分期T≥2 N0-3 M0的可切除GC患者接受术前新辅助化疗, 证据等级为1级^[26]. 欧洲ESMOGC诊疗指南基于MAGIC和FNCLCC/FFCD两项研究, 推荐所有临床分期高于T≥2 M0的患者接受术前新辅助化疗^[27]. 由于日本GC筛查普及, 以早期GC为主, 进展期GC相对较少, 且GCD2淋巴结清扫普及较广, 手术治疗预后较佳, 故今年发布第五版日本JGCAGC治疗指南仍未将新辅助化疗列入其中, 该指南指出仍需等待正在进行的临床研究结果^[28]. 而韩国GC发病情况与日本类似, 但目前仍没有权威性的多学科GC治疗指南推出. 我国卫生部GC诊疗规范则推荐T3-4N1-3M0的局部进展期GC接受新辅助化疗^[29], 但是我国仍缺乏大型III期临床研究评估新辅助

治疗联合GCD2淋巴结清扫术的最佳适应症。

8 新辅助治疗目前存在的问题

(1)新辅助治疗的适应证, 究竟如何准确判断可切除进展期GC. (2)新辅助方案的选择、治疗周期、对HER2阳性病例是否需联合靶向治疗, 新辅助化疗时间过长是否会错过最佳手术时机, 而时间过短是否会达不到术前化疗所期望的效果? (3)新辅助化疗肿瘤退缩后能否真正使患者获得OS获益. (4)新辅助治疗后术后是否继续需要放疗/化疗. 这些问题已成为GC新辅助化疗在临床具体应用中遇到的难点.

9 结论

进展期GC的治疗原则在于选择合适的患者, 通过适当的化疗/放疗, 并最终通过合理的手术方式为患者带来生存获益. 而对于这些环节每一个节点, 都需要进一步临床试验进行解答. 相信随着时间推移, 随着临床研究的不断开展, 进展期GC的治疗效果会越来越好, 未来在进展期GC的研究领域中, 会有更多值得期待的结果.

10 参考文献

- 1 Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
- 2 Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-1721 [PMID: 21444866 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597]
- 3 Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, Hirabayashi N, Mikata S, Iwahashi M, Fukushima R, Takiguchi N, Miyashiro I, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 213-219 [PMID: 23838904 DOI: 10.1245/s10434-013-3055-x]
- 4 Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M; Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014; 101: 653-660 [PMID: 24668391 DOI: 10.1002/bjs.9484]
- 5 Hofheinz R, H-B S, Peter C, Thuss-Patience, Kunzmann V, Fuchs M, Graeven U, Homann N, Heinemann V, Pohl M, Tannapfel A, Al-Batran SE. Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4073-4073 [DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4073]
- 6 Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH, Rowley S, Stevenson L, Grabsch HI, Alderson D, Crosby T, Griffin SM, Mansoor W, Coxon FY, Falk SJ, Darby S, Sumpter KA, Blazeby JM, Langley RE. Perioperative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 357-370 [PMID: 28163000 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8]
- 7 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730 [PMID: 11547741 DOI: 10.1056/NEJMoa010187]
- 8 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084 [PMID: 22646630 DOI: 10.1056/NEJMoa1112088]
- 9 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenzchild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced

- adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856 [PMID: 19139439 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506]
- 17 Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenchild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, Wilke H, Budach W. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* 2017; 81: 183-190 [PMID: 28628843 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.027]
- 18 Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, Meershoek-Klein Kranenborg E, Boot H, Trip AK, Swellengrebel HAM, van Laarhoven HWM, Putter H, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Hartgrink HH, van Tinteren H, van de Velde CJH, Verheij M; CRITICS investigators. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 616-628 [PMID: 29650363 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3]
- 19 Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, Gebski V, Miller D, Zalberg J, Boussioutas A, Findlay M, O'Connell RL, Verghis J, Willis D, Kron T, Crain M, Murray WK, Lordick F, Swallow C, Darling G, Simes J, Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2252-2258 [PMID: 28337660 DOI: 10.1245/s10434-017-5830-6]
- 20 Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, Schmiegel WH, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Thuss-Patience PC, Fischbach W, Trojan J, Koenigsmann M, Pauligk C, Goetz TO, Jaeger E, Meiler J, Schuler MH, Hofheinz R. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4004-4004 [DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4004]
- 21 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216 [PMID: 10655437]
- 22 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247 [PMID: 19097774 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026]
- 23 Fournier L, Ammari S, Thiam R, Cuénod CA. Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson. *Diagn Interv Imaging* 2014; 95: 689-703 [PMID: 24951349 DOI: 10.1016/j.diii.2014.05.002]
- 24 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-112 [PMID: 21573743 DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5]
- 25 Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Meyer zum Buschenfelde C, Engel J, Friess H, Hofler H. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg* 2011; 253: 934-939 [PMID: 21490451 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318216f449]
- 26 Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, Denlinger CS, Fanta P, Farjah F, Fuchs CS, Gerdes H, Gibson M, Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, Johung KL, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Leong S, Linn C, Lockhart AC, Ly QP, Mulcahy MF, Orringer MB, Perry KA, Poulsides GA, Scott WJ, Strong VE, Washington MK, Weksler B, Willett CG, Wright CD, Zelman D, McMillian N, Sundar H. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 1286-1312 [PMID: 27697982]
- 27 Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v38-v49 [PMID: 27664260 DOI: 10.1093/annonc/mdw350]
- 28 日本胃癌学会. 胃癌治疗. 5版. 2018, 东京: 金原出版株式会社
- 29 中华人民共和国卫生部. 胃癌诊疗规范(2011年版). 2011
- 30 Ajani JA, Ota DM, Jessup JM, Ames FC, McBride C, Boddie A, Levin B, Jackson DE, Roh M, Hohn D. Resectable gastric carcinoma. An evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. *Cancer* 1991; 68: 1501-1506 [PMID: 1893349]
- 31 Leichman L, Silberman H, Leichman CG, Spears CP, Ray M, Muggia FM, Kiyabu M, Radin R, Laine L, Stain S. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: a University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1933-1942 [PMID: 1453207 DOI: 10.1200/JCO.1992.10.12.1933]
- 32 Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, Evans D, Roh M, Sugarbaker DJ, Dumas P, Gray C, Vena DA. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1839-1844 [PMID: 8230264]
- 33 Rougier P, Lasser P, Ducreux M, Mahjoubi M, Bognel C, Elias D. Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 3: 59-68 [PMID: 8204531]
- 34 Crookes P, Leichman CG, Leichman L, Tan M, Laine L, Stain S, Baranda J, Casagrande Y, Groshen S, Silberman H. Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy: a final report. *Cancer* 1997; 79: 1767-1775 [PMID: 9128994]
- 35 Schuhmacher CP, Fink U, Becker K, Busch R, Dittler HJ, Mueller J, Siewert JR. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up. *Cancer* 2001; 91: 918-927 [PMID: 11251943]
- 36 D'Ugo D, Persiani R, Rausei S, Biondi A, Vigorita V, Boccia S, Ricci R. Response to neoadjuvant chemotherapy and effects of tumor regression in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 1105-1109 [PMID: 16930932 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.07.009]
- 37 Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Van Cutsem E, Siewert JR, Schlag PM. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5210-5218 [PMID: 21060024 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6114]
- 38 Kinoshita T, Sasako M, Sano T, Katai H, Furukawa H, Tsuburaya A, Miyashiro I, Kaji M, Ninomiya M. Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhous gastric cancer (JCOG 0002). *Gastric Cancer* 2009; 12: 37-42 [PMID: 1945

- 19390930 DOI: 10.1007/s10120-008-0496-1]
- 39 Biffi R, Fazio N, Luca F, Chiappa A, Andreoni B, Zampino MG, Roth A, Schuller JC, Fiori G, Orsi F, Bonomo G, Crosta C, Huber O. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 868-874 [PMID: 20143466]
- 40 Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 929-934 [PMID: 9869212]
- 41 Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P, Shabahang M, Nauta RJ. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol* 1994; 3: 37-44 [PMID: 8186869]
- 42 Skoropad V, Berdov B, Zagrebin V. Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial. *J Surg Oncol* 2002; 80: 72-78 [PMID: 12173383 DOI: 10.1002/jso.10102]
- 43 Safran H, King TP, Choy H, Hesketh PJ, Wolf B, Altenhein E, Sikov W, Rosmarin A, Akerley W, Radie-Keane K, Cicchetti G, Lopez F, Bland K, Wanbo HJ. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 901-907 [PMID: 9060526 DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.901]
- 44 Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PW, Ajani JA, Mansfield PF. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 519-524 [PMID: 11456051]
- 45 Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, Gunderson LL. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-2780 [PMID: 15254045 DOI: 10.1200/JCO.2004.01.015]
- 46 Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, Janjan N, Feig B, Faust J, Yao JC, Nivers R, Morris J, Pisters PW. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1237-1244 [PMID: 15718321 DOI: 10.1200/JCO.2005.01.305]
- 47 Allal AS, Zwahlen D, Bründler MA, de Peyer R, Morel P, Huber O, Roth AD. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1286-1289 [PMID: 16137836 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.033]
- 48 Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3953-3958 [PMID: 16921048 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4840]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



重症急性胰腺炎早期液体复苏

刘爱茹, 胡端敏

刘爱茹, 胡端敏, 苏州大学附属第二医院消化内科 江苏省苏州市 215004

刘爱茹, 医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

作者贡献分布: 本综述由刘爱茹写作完成, 胡端敏修改审校.

通讯作者: 胡端敏, 主任医师, 215004, 江苏省苏州市三香路1055号, 苏州大学附属第二医院消化内科. huduanmin@163.com

收稿日期: 2018-09-20

修回日期: 2018-10-18

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-11-28

resuscitation is the cornerstone of therapy. However, at present, the fluid type, the amount of fluid resuscitation, and the rehydration rate are still in dispute. Early goal-directed fluid therapy as an important individualized liquid resuscitation strategy has great significance to improve the prognosis of SAP. This article reviews the pathophysiological mechanisms of microcirculation disturbance, the related dispute of liquid resuscitation therapy, and the application of early goal-directed treatment strategy.

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

Key Word: Severe acute pancreatitis; Fluid resuscitation; Early goal-directed therapy

Liu AR, Hu DM. Early fluid resuscitation in severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(33): 1947-1952
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1947.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1947>

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的临床急症, 发病率逐年升高, 尤其重症急性胰腺炎(severe AP, SAP), 起病凶险、病死率高. 微循环障碍、血流动力学改变是SAP主要病理生理机制之一, 早期液体复苏是SAP治疗的基石. 而目前对于早期补液类型、补液量、补液速率等仍处于争议中, 早期目标导向性液体治疗是一项重要的个体化液体复苏策略, 对改善SAP的预后具有重要意义. 本文就SAP微循环病理生理改变的发生机制、液体复苏的相关治疗及早期目标导向性液体治疗策略的应用做一综述.

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

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is a common clinical emergency disorder, and its morbidity is increasing gradually. Severe AP (SAP) often occurs with a sudden onset and high mortality. Microcirculation disturbance and hemodynamic abnormality is one of the main pathophysiological mechanisms of SAP. Early fluid

关键词: 重症急性胰腺炎; 液体复苏; 早期目标导向性液体治疗

核心摘要: 本文以重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期液体复苏为重点, 对早期补液类型、补液量、补液速率等进行综述, 并结合最新文献提出早期目标导向性液体治疗作为一项重要的个体化液体复苏策略, 在SAP早期补液中的应用及对改善SAP预后的意义。

刘爱茹, 胡端敏. 重症急性胰腺炎早期液体复苏. 世界华人消化杂志 2018; 26(33): 1947–1952 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1947.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1947>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺的急性炎症反应, 起病急, 病情变化快, 具有较高的发病率与病死率^[1]。AP临床表现多样, 2012年修订的亚特兰大标准分为轻症、中度重症和重症三类, 并将发病后1 wk定义为疾病的早期阶段^[2]。轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)症状轻, 为自限性疾病, 通常1-2 wk内恢复, 中度重症急性胰腺炎(moderate severe acute pancreatitis, MSAP)伴有局部或全身并发症, 可出现一过性(48 h内)器官功能衰竭, 器官衰竭超过48 h, 即可进展为重症急性胰腺炎(severe AP, SAP), 病死率高达30%–50%^[3], 发病急性期是全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的高发期, 积极对症支持治疗是重要的治疗手段, 其中有效液体复苏是SAP急性期治疗的基石。然而关于早期规范化的液体复苏治疗国内外尚未形成统一共识。以个体为标准的早期目标导向性液体疗法, 在其他重症患者中的应用价值已经被证实^[4-8], 其中液体复苏是其治疗的核心, 因此目标导向性液体复苏策略在SAP中的应用应该引起临床医生的重视。

1 SAP微循环障碍的病理生理机制

微循环障碍是SAP发生发展的重要生理机制之一。在胆道梗阻、高脂血症、酒精等始动因素下, 胰蛋白酶原异常激活, 消化自身胰腺组织, 同时促进机体大量炎症介质、血管活性因子等的释放^[9,10], 这些促炎介质可以激活血管内皮细胞, 引起血管收缩, 增加血管通透性, 引发毛细血管渗漏综合征(systemic capillary leak syndrome, SCLS), 血管内的大量液体渗漏到血管外, 机体血容量减少和组织间隙水肿, 导致组织器官缺血缺氧^[11]。此外, 炎症介质与活化的粒细胞及血管内皮的相

互作用激活凝血与抗凝血系统, 促进弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的发生, 进一步加重组织器官的乏氧。微循环障碍可引起肠黏膜缺血坏死及缺血再灌注损伤, 导致肠道黏膜屏障破坏, 可伴有麻痹性肠梗阻, 肠道细菌及内毒素易位即出现肠源性感染^[12]。

AP时, 胰腺微循环改变明显加重了胰腺的缺血程度, 导致胰腺坏死。在全身表现为血流动力学改变, 低血容量、低血压甚至休克。同时, 瀑布式的炎症级联反应诱发SIRS^[11], 加重全身组织器官损害, 进而发展为MODS^[13,14], 增加患者病死率。发病急性期是SIRS、MODS的高发期, 因此对于SAP发病早期及时有效的液体复苏对疾病的预后至关重要^[15]。

2 补液类型

目前临床上最常用的两种液体类型即晶体和胶体。最常用的晶体主要有生理盐水(normal saline, NS)、乳酸盐林格溶液(lactated ringer's solution, LR), 而丙酮酸乙酯林格溶液、高渗盐水为目前新的晶体类型。最常用的胶体主要有低分子右旋糖酐、羟乙基淀粉、白蛋白、血浆等。目前对于最佳补液类型的选择仍未有定论。

在胆源性胰腺炎的动物模型中发现, 大量LR的补充可以明显改善胰腺微循环状态^[16]。Wu等^[17]人比较了NS与LR补液组对AP预后的影响, 结果显示补液24 h后, LR补液组的SIRS的发生率、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平显著降低。该试验也因此奠定了LR在未来补液治疗中的重要地位。丙酮酸乙酯林格溶液是一种新型的液体类型, 丙酮酸盐具有潜在的抗氧化作用, 可以减少胰腺水肿或坏死, 通过下调炎症因子减少远隔脏器的损伤, 并在坏死性胰腺炎老鼠模型中, 显著提高其生存率^[18], 可见丙酮酸乙酯林格溶液可以代替乳酸钠林格溶液用于液体复苏治疗。最近多项动物研究发现在AP中, 高渗盐水液体复苏可以调节细胞毒素反应^[18-20], 显著改善胰腺微循环, 促进心脏的收缩, 增加外周组织的血流灌注^[21], 高渗盐水补液可明显降低补液量, 进而降低肺水肿的发生风险。然而高渗盐水补液导致脑桥脱髓鞘、肾脏衰竭等严重副反应已经被报道^[20], 其临床的应用也因此受到了挑战。

大部分动物研究表明胶体补液明显优于晶体。Schmidt等^[22]人在胰腺炎老鼠模型中发现, 大量右旋糖酐补液组的胰腺坏死发生率及病死率显著低于LR和NS补液组。在一项纳入了13例非胆源性SAP患者的I期临床试验中, 采用右旋糖酐扩容6 h后, 胰腺微循环明显改善, 且胰腺坏死发生率为15%, 病死率只有7.7%^[23]。此外, 羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES)作为另一种人

工合成胶体在临床中被广泛应用。Cheng等^[24]研究显示在SAP早期, HES补液组可明显降低白介素(Interleukin, IL)-1、IL-8的水平, 缩短液体负平衡出现的时间, 稳定机体免疫状态, 降低SAP腹腔内高压的发生风险^[25], 且HES联合NS补液组与单纯NS补液组相比, 器官衰竭和感染的发生率显著降低^[26]。此外, 有研究指出HES的应用可以加重肾脏的损伤^[27]及凝血功能的障碍^[28], 而人血白蛋白的影响较小^[29]。另一项研究发现, 采用新鲜冰冻血浆进行液体复苏可以减少血清-2巨球蛋白水平的下降^[30], 提示其在SAP早期可能具有潜在的治疗作用。

此外, 在血流动力学方面, 胶体可维持血管内胶体渗透压, 减少毛细血管渗漏, 降低第三间隙液体潴留^[31], 及抑制炎症因子, 预防炎症反应的进展^[32]。晶体可分布于血管内和血管外间隙, 不仅补充血容量, 同时对体内的炎症因子起到稀释作用^[33]。然而过多的晶体或胶体均不利于患者整体预后^[34], 早期以晶体为主的大量低渗透性补液可能增加毛细血管的渗漏, 加重第三间隙液体潴留和肺水肿的发生, 增加急性呼吸衰竭的发生率。而过量的胶体则可能增加血管内的容量负荷, 引起血液黏滞, 凝血功能障碍及多器官氧合障碍, 增加病死率。因此合适的晶胶比是取得最佳治疗效果的关键。目前晶胶联合补液也被推荐优于单一补液治疗^[25,35], 而对于晶胶补液的最佳比例仍未有定论。

多项临床试验对SAP的晶胶补液比例进行探究, 一些研究专家指出3:1晶胶比早期补液效果更佳, 但缺乏高质量临床研究证据^[31]。一项纳入47例SAP患者的回顾性研究分析^[36], 入院第一个24 h晶胶比1.5-3.0组患者的机械通气率、死亡率、液体潴留量均显著低于<1.5、>3.0晶胶比组。冯永文等^[37]人研究指出, SAP患者液体复苏72 h后, 与低晶胶比组(<3:1)相比, 高晶胶比组(>3:1)的补液量、血管外肺水指数、膀胱内压、心房钠尿肽均显著增高, 氧合指数PaO₂/FiO₂显著降低。

综上, 在SAP早期选择何种液体类型进行液体复苏仍处于争议中。美国胃肠协会推荐首选晶体补液, LR优于NS溶液, 且在红细胞比容<25%并且白蛋白<2 g/dL时考虑增加含红细胞的胶体补液^[38]。我国共识意见中指出早期液体复苏应采取合适的晶胶比, 晶体首选LR, 次之NS, 胶体首选人血白蛋白或血浆, 关于羟乙基淀粉存在争议, 因其对肾脏和凝血功能有一定影响需慎用^[3]。

3 补液量及速率

目前国内外研究对于在SAP早期选择积极性补液还是限制性补液仍各持己见。积极性补液被定义为在入院24 h内接受的输液总量大于入院72 h内输液总量的1/3^[39]。我国研究专家则将补液量超过15 mL/kg·h定义

为积极性补液, 补液量5-10 mL/kg·h则定义为限制性补液^[35]。

Gardner等^[32]在2项回顾性研究中指出, 积极的补液可以减少患者器官衰竭的发生率, 提高生存率。Talukdar等^[40]认为在胰腺炎早期予以积极的液体治疗有助于维持血流动力学的稳定。Li等^[41]从动物实验中证实大量的液体灌注可以减少血液中的炎症递质, 进而延缓疾病进展。

然而其他研究对于积极性补液则持有相反的意见。一项纳入247例AP患者的前瞻性研究指出, 入院24 h内补液量>4.1 L的液体复苏组持续器官衰竭的发生率显著高于补液量3.1-4.1 L液体复苏组^[41]。瑞典学者Eckerwall等^[42]研究发现, 在发病初的24 h内输液大于4.0 L的SAP患者, 发生呼吸系统并发症的可能性增大(66%:53%, P<0.001), 且转入ICU继续治疗的患者比率也较高。毛恩强等人的研究指出, SAP早期积极性补液组(15 mL/kg/h)的并发症的发生率及病死率均高于限制性补液组(5-10 mL/kg·h)^[35], 其另一项研究发现快速扩容组SAP患者的生存率显著低于缓慢扩容组^[43], 且28 d内脓毒症的发生率也明显增加。

鉴于SAP早期补液治疗的重要性, 目前部分指南推荐SAP早期积极性补液治疗^[32,38,44,45]。我国共识意见^[3]则推荐, 补液速度5-10 mL/kg·h, 特殊情况下可达到12 mL/kg·h, 并评估复苏终点指导补液治疗。综上, 由于SAP病情的严重性及复杂性, 补液治疗受多种复杂因素的影响, 早期规范化液体复苏共识尚较难达成。而以个体化为基础, EGDFT可能成为今后最佳液体复苏治疗策略。

4 早期目标导向性液体治疗

EGDFT是以恢复血流动力学为目标的个体化液体复苏策略, 至今已经有超过15年的研究史。该治疗策略的重要价值在高风险的手术^[5]或围手术期患者^[6-8], 严重脓毒血症或脓毒性休克^[4]以及高乳酸血症患者^[46]中的应用已经被证实。并且在脓毒症治疗的国际指南中被推荐。目前该策略在AP中的应用罕见报道, 大部分AP的发生具有相似的病理生理机制及危险因素, 尤其SAP早期快速血流动力学的改变是其病情发生发展的基础, 因此以血流动力学参数为导向, 采用该策略指导液体复苏可能有效改善SAP患者的预后。

首先基于对患者病情严重程度及潜在临床结局的评估, 快速明确是否应该选择EGDFT。在严重脓毒血症及脓毒性休克患者中, 以20-30 mL/kg的补液速度扩容超过30 min, 收缩压仍持续低于90 mmHg, 或高乳酸血症(>4 mmol/L), 则需开始EGDFT^[46]。SAP患者ICU转入率

高达80%, 存在持续器官功能的衰竭, 病死率高, 预后差。实时分析反应组织器官氧合灌注的相关参数, 如心率、血压、血氧饱和度、尿素氮、乳酸水平等, 采用中心静脉置管监测中心静脉压(central venous pressure, CVP), 留置导尿监测尿量及腹腔内压力等措施对患者病情实时密切监测, 评估AP的严重程度及结局预后, 一旦符合SAP标准, 立即在治疗开始6-8 h内启动EGDFT。目前关于AP病情严重程度的早期预测指标还需进一步研究。其中难治性低血压、持续高乳酸血症仍是提示病情严重, 临床预后差的有效指标。

此外, 明确复苏终点, 密切监测血流动力学参数, 评估治疗的有效性。EGDFT旨在初始复苏6 h内达到以下目标^[47]: (1)中心静脉压达到8-12 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa); (2)平均动脉压≥65 mmHg; (3)尿量≥0.5 mL/kg·h; (4)上腔静脉血氧饱和度或混合静脉血氧饱和度≥0.7或0.65。每30 min对复苏终点进行评估^[46], 同时在治疗过程中动态监测CVP、心输出量、中心静脉氧饱和度等反映循环功能等指标, 及时调整治疗方案。Constantin等^[48]人在SAP的动物模型研究中指出以左心室每搏量变异度指导液体复苏组, 氧合指数、存活率均明显优于CVP组。

EGDFT指导液体复苏, 可以有效降低重症患者的病死率, 改善患者的预后, 同时减少医疗资源的消耗。国内一项研究指出EGDFT组SAP患者48 h液体输入量、48 h乳酸水平、血淀粉酶恢复时间、血管活性药物使用时间、机械通气时间均少于或小于传统补液组, 且并发症发生率和28 d死亡率均低于传统补液组^[49]。Yang等^[50]人指出SAP患者及时实施EGDFT方案可明显降低腹腔内高压, 改善组织器官的氧合, 减少脏器功能的衰竭。

综上, EGDFT是一种贯穿治疗始终的液体治疗理念, 实时监控, 并结合患者对液体治疗的敏感性和耐受性, 以血流动力学参数为指导, 综合考虑患者病情, 适时调整液体类型的选择、补液速率及补液量, 从而避免补液量不足导致的循环衰竭, 又可以避免补液过度引起的心衰、呼衰等并发症。然而目前EGDFT主要在高风险手术及脓毒性休克等重症患者中有所研究, 但基于其在重症患者早期复苏救治中的重要价值, 值得临床医生对其在SAP早期液体复苏中的应用开展广泛研究探讨。

5 结论

SAP早期的液体复苏是最有效的治疗方式, 正确有效的液体治疗可以改善胰腺的微循环障碍, 增加组织器官氧合灌注, 进而延缓病情进展, 改善预后。但基于SAP患者病情的多变性、影响因素的多样性及治疗过程的复杂性, 其早期补液类型、补液量、补液速率仍未有定论。

而以恢复血流动力学为目标的个体化治疗策略EGDFT在重症患者早期液体复苏治疗中有着重要价值, 通过动态实时监测血流动力学参数指导液体复苏方案, 其可能成为未来临幊上重要的补液方式, 促使SAP早期液体复苏治疗进入一个新的时代。

6 参考文献

- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 97-103 [PMID: 19281696]
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos 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]
- 杜奕奇, 李维勤, 毛恩强. 中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见(草案). 中国实用内科杂志 2015; 15: 1004-1010
- Rivers EP, Cobb V, Whitmire M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 128-140 [PMID: 18443478 DOI: 10.1097/ACO.0b013e3282f4db7a]
- Shoemaker WC, Appel P, Bland R. Use of physiologic monitoring to predict outcome and to assist in clinical decisions in critically ill postoperative patients. *Am J Surg* 1983; 146: 43-50 [PMID: 6346913]
- Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2009; 103: 637-646 [PMID: 19837807 DOI: 10.1093/bja/aep279]
- Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, Ball J, Grounds RM, Rhodes A, Cecconi M. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014; 112: 648-659 [PMID: 24413429 DOI: 10.1093/bja/aet466]
- Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 510-517 [PMID: 23447502 DOI: 10.1093/bja/aet020]
- Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 2007; 132: 1127-1151 [PMID: 17383433 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.055]
- Foitzik T, Eibl G, Buhr HJ. Therapy for microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: comparison of delayed therapy with ICAM-1 antibodies and a specific endothelin A receptor antagonist. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 240-246; discussion 247 [PMID: 10769086]
- Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29: S21-S27 [PMID: 11445730]
- Tian R, Tan JT, Wang RL, Xie H, Qian YB, Yu KL. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 349-355 [PMID: 23426538]
- Mentula P, Kylänpää-Bäck ML, Kemppainen E, Takala A, Jansson SE, Kautiainen H, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Decreased HLA (human leucocyte antigen)-DR expression on peripheral blood monocytes predicts the development of organ failure in patients with acute pancreatitis. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 409-417 [PMID: 12780344 DOI: 10.1042/CS20030058]

- 14 Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 738-744 [PMID: 16671062 DOI: 10.1002/bjs.5290]
- 15 Mole DJ, Olabi B, Robinson V, Garden OJ, Parks RW. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records. *HPB (Oxford)* 2009; 11: 166-170 [PMID: 19590643 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00038.x]
- 16 Knol JA, Inman MG, Strodel WE, Eckhauser FE. Pancreatic response to crystalloid resuscitation in experimental pancreatitis. *J Surg Res* 1987; 43: 387-392 [PMID: 3682803]
- 17 Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Conwell DL. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 710-717.e1 [PMID: 21645639 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.04.026]
- 18 Yang R, Uchiyama T, Alber SM, Han X, Watkins SK, Delude RL, Fink MP. Ethyl pyruvate ameliorates distant organ injury in a murine model of acute necrotizing pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32: 1453-1459 [PMID: 15241088]
- 19 Horton JW, Dunn CW, Burnweit CA, Walker PB. Hypertonic saline-dextran resuscitation of acute canine bile-induced pancreatitis. *Am J Surg* 1989; 158: 48-56 [PMID: 2472751]
- 20 Huang PP, Stucky FS, Dimick AR, Treat RC, Bessey PQ, Rue LW. Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. *Ann Surg* 1995; 221: 543-554; discussion 554-557 [PMID: 7748036]
- 21 Shields CJ, Sookhai S, Winter DC, Dowdall JF, Kingston G, Parfrey N, Wang JH, Kirwan WO, Redmond HP. Attenuation of pancreatitis-induced pulmonary injury by aerosolized hypertonic saline. *Surg Infect (Larchmt)* 2001; 2: 215-223; discussion 223-224 [PMID: 12593711 DOI: 10.1089/109629601317202696]
- 22 Schmidt J, Ferández-del Castillo C, Rattner DW, Lewandrowski KB, Messmer K, Warshaw AL. Hyperoncotic ultrahigh molecular weight dextran solutions reduce trypsinogen activation, prevent acinar necrosis, and lower mortality in rodent pancreatitis. *Am J Surg* 1993; 165: 40-44; discussion 45 [PMID: 7678189]
- 23 Klar E, Foitzik T, Buhr H, Messmer K, Herfarth C. Isovolemic hemodilution with dextran 60 as treatment of pancreatic ischemia in acute pancreatitis. Clinical practicability of an experimental concept. *Ann Surg* 1993; 217: 369-374 [PMID: 7682053]
- 24 Chen QJ, Yang ZY, Wang CY, Dong LM, Zhang YS, Xie C, Chen CZ, Zhu SK, Yang HJ, Wu HS, Yang C. Hydroxyethyl starch resuscitation downregulates pro-inflammatory cytokines in the early phase of severe acute pancreatitis: A retrospective study. *Exp Ther Med* 2016; 12: 3213-3220 [PMID: 27882140 DOI: 10.3892/etm.2016.3744]
- 25 Du XJ, Hu WM, Xia Q, Huang ZW, Chen GY, Jin XD, Xue P, Lu HM, Ke NW, Zhang ZD, Li QS. Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40: 1220-1225 [PMID: 21775917 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182217f17]
- 26 Zhao G, Zhang JG, Wu HS, Tao J, Qin Q, Deng SC, Liu Y, Liu L, Wang B, Tian K, Li X, Zhu S, Wang CY. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2044-2052 [PMID: 23599623 DOI: 10.3748/wjg.v19.i13.2044]
- 27 Garnacho-Montero J, Fernández-Mondéjar E, Ferrer-Roca R, Herrera-Gutiérrez ME, Lorente JA, Ruiz-Santana S, Artigas A. Crystalloids and colloids in critical patient resuscitation. *Med Intensiva* 2015; 39: 303-315 [PMID: 25683695 DOI: 10.1016/j.medint.2014.12.007]
- 28 Sevcikova S, Vymazal T, Durila M. Effect of Balanced Crystallloid, Gelatin and Hydroxyethyl Starch on Coagulation Detected by Rotational Thromboelastometry In Vitro. *Clin Lab* 2017; 63: 1691-1700 [PMID: 29035463]
- 29 Zazzeron L, Gattinoni L, Caironi P. Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22: 428-436 [PMID: 27467273 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000341]
- 30 Leese T. FFP in pancreatitis. *Br J Surg* 1987; 74: 75 [PMID: 3828747]
- 31 Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2012; 41: 827-834 [PMID: 22781906 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31824c1598]
- 32 Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1070-1076 [PMID: 18619920 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.05.005]
- 33 Martin DT, Kopolovic R, Gower WR, Steinberg SM, Cloutier CT, Carey LC. Colloid vs. crystalloid resuscitation in experimental hemorrhagic pancreatitis. *Curr Surg* 1984; 41: 189-192 [PMID: 6744942]
- 34 Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Cox M, Mackenzie T, Robinson S, Burchard PR, Gordon SR, Gardner TB. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 705-709 [PMID: 21554987 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.032]
- 35 Mao EQ, Tang YQ, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, Min D, Zhang SD. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 169-173 [PMID: 19187641]
- 36 Chang YS, Fu HQ, Zou SB, Yu BT, Liu JC, Xia L, Lv NH. The impact of initial fluid resuscitation with different ratio of crystalloid-colloid on prognosis of patients with severe acute pancreatitis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013; 25: 48-51 [PMID: 23611098 DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.01.013]
- 37 冯永文, 吴明, 曾晶晶, 李颖, 崔曼丽. 不同晶胶比液体复苏对重症急性胰腺炎血管外肺水指数的影响. 中国广东广州. 中华医学学会第五次全国重症医学大会 2011
- 38 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
- 39 Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Levy MJ, Sarr MG. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* 2009; 9: 770-776 [PMID: 20110744 DOI: 10.1159/000210022]
- 40 Talukdar R, Swaroop Vege S. Early management of severe acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 123-130 [PMID: 21243452 DOI: 10.1007/s11894-010-0174-4]
- 41 Li W, Yan X, Wang H, Zhang Z, Yu W, Ji D, Gong D, Quan Z, Li J. Effects of continuous high-volume hemofiltration on experimental severe acute pancreatitis in pigs. *Pancreas* 2007; 34: 112-119 [PMID: 17198192 DOI: 10.1097/01.mpa.0000240605.03441.1f]
- 42 Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006; 25: 497-504 [PMID: 16337067 DOI: 10.1016/j.clnu.2005.10.012]
- 43 Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD.

- Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1639-1644 [PMID: 20819621]
- 44 Tennen S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2489-2494 [PMID: 15571599 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40329.x]
- 45 Whitcomb DC. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis* 2005; 23: 247-254 [PMID: 16508289 DOI: 10.1159/000090172]
- 46 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377 [PMID: 11794169 DOI: 10.1056/NEJMoa010307]
- 47 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM,
- Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873 [PMID: 15090974]
- 48 Trepte CJ, Bachmann KA, Stork JH, Friedheim TJ, Hinsch A, Goepfert MS, Mann O, Izicki JR, Goetz AE, Reuter DA. The impact of early goal-directed fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 717-726 [PMID: 23287870 DOI: 10.1007/s00134-012-2775-x]
- 49 周小棠. 血容量监测下早期目标导向性液体治疗在重症急性胰腺炎中的应用. 中国医药导报 2013; 10: 65-67
- 50 Yang ZY, Wang CY, Jiang HC, Sun B, Zhang ZD, Hu WM, Ou JR, Hou BH. Effects of early goal-directed fluid therapy on intra-abdominal hypertension and multiple organ dysfunction in patients with severe acute pancreatitis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2009; 47: 1450-1454 [PMID: 20092756]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能写V_{max}, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

复方嗜酸乳杆菌预处理在根除幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效评价

王立明, 尚惺杰

王立明, 尚惺杰, 浙江省丽水市人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

尚惺杰, 主任医师, 主要从事消化内科以胃肠内科为主的相关工作.

作者贡献分布: 王立明与尚惺杰对本文所作贡献均等; 此课题由尚惺杰设计; 研究过程由王立明与尚惺杰操作完成; 数据分析由王立明与尚惺杰完成, 本论文写作由王立明与尚惺杰完成.

通讯作者: 尚惺杰, 主任医师, 323000, 浙江省丽水市大众街15号, 浙江省丽水市人民医院消化内科. sxj1366@sina.com
电话: 0578-2780124

收稿日期: 2018-07-30
修回日期: 2018-09-09
接受日期: 2018-09-26
在线出版日期: 2018-11-28

Therapeutic efficacy of pretreatment with compound *Acidophilus lactobacillus* tablets followed by quadruple therapy in gastric ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection

Li-Ming Wang, Xing-Jie Shang

Li-Ming Wang, Xing-Jie Shang, Department of Gastroenterology, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author to: Xing-Jie Shang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Lishui City People's Hospital, 15 Dazhong Street, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. sxj1366@sina.com

Received: 2018-07-30
Revised: 2018-09-09
Accepted: 2018-09-26
Published online: 2018-11-28

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of pretreatment with compound

Acidophilus lactobacillus tablets followed by quadruple therapy in gastric ulcer patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS

One hundred and eighty patients with gastric ulcer associated with *H. pylori* infection treated at Department of Gastroenterology, Lishui City People's Hospital, from June 2015 to December 2017 were selected. All patients were diagnosed by gastroscopy and carbon-14 breath test positive. The patients were randomly divided into three groups: A, B, and C (60 cases each). All groups received pantoprazole 40 mg, amoxicillin 1.0 g, clarithromycin 500 mg, colloidal bismuth capsules 200 mg twice a day for 2 wk, followed by treatment with pantoprazole 20 mg once a day for 6 wk. Group B was additionally given compound *Lactobacillus acidophilus* tablets three times a day for the initial 2 wk. Group C was given compound *Lactobacillus acidophilus* tablets three times a day for 2 wk before quadruple therapy. The effective rate for ulcer, eradication rate of *H. pylori*, and the incidence of adverse reactions at 2 mo after treatment were compared among the three groups.

RESULTS

The effective rates for ulcer in groups A, B, and C were 73.3%, 88.3%, and 93.3%, respectively; the effective rates in groups B and C were significantly higher than that of group A ($P < 0.05$). The eradication rates of *H. pylori* in groups A, B, and C were 65.00%, 80.00%, and 91.67%, respectively; the eradication rate was significantly higher in groups B and C than in group A ($P < 0.05$), and in group C than in group B ($P < 0.05$). The incidence rates of adverse reactions in groups A, B, and C were 16.67%, 8.33%, and 6.67%, respectively; the incidence rates in groups B and C were significantly lower than that of group A ($P < 0.05$), although there was no significant difference between groups B and C ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Pretreatment with compound *Acidophilus lactobacillus* tablets for 2 wk followed by quadruple therapy in gastric ulcer patients with *H. pylori* infection can effectively improve the eradication rate of *H. pylori* and reduce adverse drug reactions.

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

Key Words: Compound *Acidophilus lactobacillus* tablets; Gastric ulcer; *Helicobacter pylori*; Curative effect

Wang LM, Shang XJ. Therapeutic efficacy of pretreatment with compound *Acidophilus lactobacillus* tablets followed by quadruple therapy in gastric ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(33): 1953-1958 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1953.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1953>

摘要

目的

观察使用复方嗜酸乳杆菌片在四联疗法治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染胃溃疡的疗效。

方法

选择2015-06/2017-12在浙江省丽水市人民医院消化内科诊治的180例胃溃疡患者作为研究对象, 均经胃镜及¹⁴C呼气试验检查确诊。将180例胃溃疡患者采用随机数字表法随机分为3组, 每组60例。A组予泮托拉唑每次40 mg, 每天2次, 口服; 阿莫西林每次1.0 g, 每天2次, 口服; 克拉霉素每次500 mg, 每天2次, 口服; 果胶铋胶囊每次200 mg, 每天2次, 口服; 疗程为2 wk; 继续服用泮托拉唑每次20 mg, 每天1次, 持续6 wk。B组在A组方案上第1-2周联用复方嗜酸乳杆菌每次1 g, 每天3次, 口服, 疗程为2 wk; C组在A组方案前口服复方嗜酸乳杆菌每次1 g, 每天3次, 口服, 疗程为2 wk。治疗2 mo后复查胃镜, 停药1 mo后复查¹⁴C尿素呼气试验了解*H. pylori*根除情况及不良反应发生率情况。

结果

180例完成治疗和随访, 结果显示, A、B、C组溃疡有效率分别为73.3%、88.3%、93.3%, B组、C组显著高于A组($P<0.05$); A、B、C组*H. pylori*根除率分别为65.00%、80.00%、91.67%; B、C组显著高于A组($P<0.05$); C组高于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$); A、B、C组的不良反应发生率分别为16.67%、8.33%、6.67%; B组、C组显著低于A组($P<0.05$), B组、C组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论

复方嗜酸乳杆菌治疗*H. pylori*感染胃溃疡临床疗效确切, 能有效提高*H. pylori*根除率, 安全性, 减少药物

不良反应, 在四联疗法前服用复方嗜酸乳杆菌2 wk预处理更妥当, 值得推广和应用。

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

关键词: 复方嗜酸乳杆菌; 胃溃疡; 幽门螺杆菌感染; 疗效分析

核心提要: 联用益生菌制剂可减轻或消除根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗导致的胃肠道微生态失衡日益得到关注。本研究观察评价给予复方嗜酸乳杆菌预处理治疗*H. pylori*感染胃溃疡临床疗效确切, 能有效提高*H. pylori*根除率, 安全性, 减少药物不良反应。

王立明, 尚惺杰. 复方嗜酸乳杆菌预处理在根除幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效评价. 世界华人消化杂志 2018; 26(33): 1953-1958 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1953.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1953>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)由澳大利亚学者 Marshall 和 Warren 于1982年首次临床研究发现。1994年世界卫生组织/国家癌症研究机构将*H. pylori*定为I类致癌因子, 全球自然人群*H. pylori*感染率超过50%, 中国现症总感染率约为56.22%^[1], 且呈升高趋势。因此根除*H. pylori*可促进胃溃疡愈合, 能显著降低溃疡的复发率。但受*H. pylori*耐药性的增加及药物不良反应等诸多因素影响, 相关研究观察提示*H. pylori*根除失败率逐年升高^[2,3], 益生菌在*H. pylori*根除治疗中的作用日益得到关注, 最新的Maastricht V共识^[4]指出联用益生菌制剂可减轻或消除根除*H. pylori*治疗导致的肠道微生态失衡。对于*H. pylori*感染的胃溃疡患者, 使用复方嗜酸乳杆菌可降低根除相关不良反应, 但其剂量及疗程问题有待进一步商讨。本研究旨在评价复方嗜酸乳杆菌不同给药时机及用药疗程在治疗*H. pylori*感染胃溃疡的有效性和安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-06/2017-12在浙江省丽水市人民医院消化内科诊治的180例胃溃疡患者作为研究对象, 均经胃镜及¹⁴C呼气试验检查确诊。纳入标准: (1)经胃镜检查确诊为胃溃疡; (2)¹⁴C呼气试验证实*H. pylori*阳性。排除标准: (1)年龄<18岁或>70岁; (2)妊娠或哺乳期妇女; (3)4 wk内使用质子泵抑制剂或H2受体阻滞剂、铋剂、抗生素、阿司匹林及非甾体类抗炎药物史者; (4)合并幽门梗阻、穿孔及消化道大出血等并发症;

(5)既往有消化道手术史; (6)其他系统严重疾病如心、肺、肝、肾功能不全及精神障碍不能配合治疗者; (7)既往内镜疑诊恶性溃疡或恶性病变者; (8)有相关治疗药物过敏史者。180例胃溃疡患者中, 男114例, 女66例, 年龄28~68岁。将180例胃溃疡患者采用随机数字表法随机分为A、B、C组每组60例, 按照实验方案, 与患者及家属沟通后均签署知情同意后再行入组。各组入选患者在性别、年龄等方面比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗分组: 按随机数字表法将180例患者分为三组, 每组各60例, A组予泮托拉唑钠肠溶胶囊(商品名为泮立苏, 40 mg/片, 杭州中美华东制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20010032), 40 mg, 每天2次, 口服; 阿莫西林胶囊(商品名为阿莫灵, 250 mg/粒、香港澳美制药公司, 医药产品注册证号: HC20080020) 1.0 g, 每天2次, 口服; 克拉霉素片(商品名为卡斯迈欣, 250 mg/粒、杭州中美华东制药有限公司, 批准文号: 国药准字H10970216) 500 mg, 每天2次, 口服; 胶体果胶铋胶囊(100 mg/粒, 山西振东制药厂) 200 mg, 每天2次, 口服; 疗程为2 wk; 继续服用泮托拉唑20 mg, 每天1次, 持续6 wk。B组在A组方案上第1周及第2周联用复方嗜酸乳杆菌片(商品名为益君康, 0.5 g/片、通化金马药业集团股份有限公司, 批准文号: 国药准字H10940114) 1 g, 每天3次, 口服, 疗程为2 wk; C组在A组方案前口服复方嗜酸乳杆菌片1 g, 每天3次, 口服, 疗程为2 wk。泮托拉唑钠肠溶胶囊、胶体果胶铋胶囊、复方嗜酸乳杆菌片均为餐前服用, 阿莫西林胶囊和克拉霉素片均为餐后服用; 复方嗜酸乳杆菌片与抗菌药物服药时间至少间隔2 h。治疗2 mo后复查胃镜, 停药1 mo后复查¹⁴C尿素呼气试验了解*H. pylori*根除情况及并注意服药期间不良反应情况。

1.2.2 通过胃镜检查评价溃疡的愈合程度: 治愈: 溃疡面消失、形成瘢痕; 好转: 溃疡面积与治疗前比较减小50%, 但周围黏膜仍有炎症; 无效: 溃疡面积与治疗前比较减小不足50%, 炎症较严重。治愈+好转为总有效率。

1.2.3 *H. pylori*根除率: 治疗结束至少4 wk后复查¹⁴C呼气试验, 阴性即为根除。

1.2.4 不良反应: 治疗开始后至复查¹⁴C呼气试验前每周复诊1次, 记录不良反应情况如恶心、呕吐、腹泻、味觉异常等。

统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件处理数据, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用t检验(校正t检验); 计数资料以n(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 共纳入180例患者, 男114例, 女66例; A组

60例, 男36例, 女24例, 平均年龄39.5岁±10.4岁; B组60例, 男32例, 女27例, 平均年龄38.6岁±12.3岁; C组60例, 男34例, 女26例, 平均年龄40.3岁±11.5岁; 3组患者在性别、年龄、疾病诊断、既往用药治疗等方面相比, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2.2 三组临床疗效比较 A组、B组、C组患者治疗后的总有效率分别为73.3%、88.3%、93.3%。B、C组与A组总有效率比较, 差异具有统计学意义 $\chi^2 = 4.36, 12.1$ ($P<0.05; P<0.01$)。B、C组两组有效率比较, 差异无统计学意义 $\chi^2 = 0.40, (P>0.05)$ (表1)。

2.3 不同方案*H. pylori*根除率比较

180例符合条件的患者中, A、B、C组*H. pylori*根除率依次为: 65.00%、80.00%、91.67%; B、C组显著高于A组($P<0.05$); C组根除率显著高于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.4 3组患者不良反应的比较 主要不良反应为腹泻、恶心呕吐、腹胀、便秘、口中异味(口苦)等。其中A组10例, 腹泻2例、恶心呕吐2例、腹胀2例, 便秘1例、口中异味(口苦)3例发生率为16.67%; B组5例, 恶心呕吐2例, 腹胀1例、口中异味(口苦)2例, 发生率为8.33%; C组4例, 口中异味(口苦)1例, 恶心呕吐2例, 腹胀1例, 发生率为6.67%(表3)。A组不良反应发生率高于B、C组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而B、C组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

*H. pylori*于1983年首次被报道, 是一种定植于胃黏膜上的螺旋状微需氧菌。全球*H. pylori*的感染率呈升高趋势^[1]。因此根除*H. pylori*为治疗胃溃疡的关键, 可促进胃溃疡愈合, 显著降低溃疡的复发率。胃溃疡是临床常见的慢性消化系统疾病, 病程长, 复发率高且难彻底治愈, 现相关研究表明, *H. pylori*与胃溃疡的发生及发展具有明显的相关性, 其中80%以上是由*H. pylori*感染所致^[5]。最新共识指南均提倡积极根除*H. pylori*治疗。随着根除用药种类的增加, 疗程延长, 根除相关不良反应亦增多, 尤以腹泻、腹胀、恶心呕吐等消化道不良反应最常见^[6]。大量研究结果显示, 益生菌是指具有生物活性, 适当摄入可以对宿主产生有益作用的微生物, 对*H. pylori*具有间接或直接的抑制作用。最新共识意见^[3]均指出特定益生菌, 如乳杆菌、布拉酵母和双歧杆菌可降低*H. pylori*根除过程中的不良反应, 但益生菌的剂量和疗程问题及使用时期有待进一步研究。

本研究选用的复方嗜酸乳杆菌片是由中国株嗜酸乳杆菌、日本株嗜酸乳杆菌、粪链球菌和枯草杆菌组成的复方片剂。本研究结果发现, A组、B组、C组患者治疗后的胃溃疡的总有效率分别为73.3%, 88.3%,

表 1 三组临床疗效比较($n = 60$)

分组	治愈	好转	无效	总有效率
A组	26	18	16	73.3%
B组	29	24	7	88.3% ^a
C组	31	25	4	93.3% ^a

^a $P < 0.05$, 与A组相比.表 2 不同方案根除率比较($n = 60$)

分组	治疗后 <i>H. pylori</i> 阴性(n)	治疗后 <i>H. pylori</i> 阳性(n)	总有效率
A组	39	21	65.0%
B组	48	12	80.0% ^a
C组	55	5	91.67% ^a

^a $P < 0.05$, 与A组相比. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 3 三组不良反应的比较(校正/检验)

分组	腹泻	恶心呕吐	腹胀	便秘	口中异味	发生率
A组	2	2	2	1	3	16.67%
B组	0	2	1	0	2	8.33% ^a
C组	0	2	1	0	1	6.67% ^a

^a $P < 0.05$, 与A组相比.

93.3%, 复方嗜酸乳杆菌片联合含铋剂的四联疗法均能显著提高胃溃疡的临床疗效, B、C组与A组总有效率比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 同时结果发现, 复方嗜酸乳杆菌联合铋剂的四联疗法均能显著提高*H. pylori*根除率, B、C组与A组比较, 差异有统计学意义, 这与益生菌辅助*H. pylori*患者的结果一致^[7]; 其可能原因考虑如下相关: *H. pylori*主要借助毒力因子在胃黏膜上皮定植, 进而引起局部免疫反应和炎症, 对局部黏膜的防御和修复产生阻碍, 在此基础上还会提升胃泌素的分泌和释放, 提升其侵袭性, 引起十二指肠黏膜和胃黏膜溃疡和损害. 复方嗜酸乳杆菌片先预处理或联合四联疗法可提高*H. pylori*的根除率, 从而提高胃溃疡疗效, 可以通过抑制*H. pylori*感染的定植, 竞争性抑制*H. pylori*和胃黏膜上皮细胞相黏附, 抑制*H. pylori*生长, 同时抑制*H. pylori*引起的炎性反应. 研究结果进一步显示, C组根除率显著高于B组, 差异有统计学意义, 提示实施前给予2 wk复方嗜酸乳杆菌片口服, *H. pylori*根除疗效优于同时服药治疗. 由此可见, 复方嗜酸乳杆菌片在治疗前的预处理能有效改善*H. pylori*根除率, 与部分临床研究^[8,9]结果一致. 同时结果发现, A组不良反应发生率高于B、C组, 差

异有统计学意义, 而B、C组间比较, 差异无统计学意义. 研究还显示, 使用复方嗜酸乳杆菌片较未使用者均可明显减少药物治疗过程产生的胃肠道不良反应发生率, 并且在抗*H. pylori*四联用药前更妥当, 提示益生菌的加入预处理能明显提高治疗的耐受性并降低药物不良反应发生率. 其中的原因可能为: (1)益生菌能够有效控制体内致病菌的定植和有害物质的分泌, 从而促进人体胃肠道菌群平衡, 增强黏膜对致病菌和毒素的抵抗力, 其原因可能为复方嗜酸乳杆菌片预处理能降低耐药菌株的负荷量有关, 与既往研究提示特定益生菌包括布拉氏酵母菌和乳杆菌等可降低*H. pylori*根除过程中的不良反应^[5]相一致. (2)能够有效抑制促炎因子IL-8的分泌, 有效阻止NF- κ B的传导途径, 从而促进人体免疫功能的平衡^[4]. (3)益生菌可以改善胃肠道的微生态环境, 降低抗菌药物的不良反应, 进而提高患者的治疗依从性^[4]. 同时具有调整肠道菌, 分解糖类产生的乳酸, 提高胃肠道酸度, 从而抑制肠道致病菌的繁殖及生长繁殖, 减弱对胃黏膜的黏附力. (4)同时复方嗜酸乳杆菌片能够缓解*H. pylori*感染后的胃部炎症反应, 对胃黏膜血流的分布进行平衡, 促进胃酸分泌, 还能够逆转*H. pylori*感染

导致的胃黏膜中环氧合酶2的升高^[10], 对Bax蛋白的表达产生抑制, 进而对胃上皮细胞的凋亡产生抑制, 对胃黏膜屏障进行稳定充分的保护^[8]. (5)同时考虑需考虑药物间相互作用复杂, 本研究结果显示, 将复方嗜酸乳杆菌片加入铋剂四联疗法中2 wk部分提高H. pylori根除率, 其原因可能是胶体状态的铋剂在胃内酸性环境下沉积于胃黏膜表面从而影响了复方嗜酸乳杆菌片与胃黏膜上皮接触^[11,12], 从而影响益生菌在胃内的抗H. pylori作用, 先给予复方嗜酸乳杆菌预处理更为妥当, 提高H. pylori根除率, 从而提高胃溃疡的治疗效果.

总之, 联合复方嗜酸乳杆菌预处理2 wk与四联疗法相结合治疗胃溃疡, 能够有效提高H. pylori根除率, 降低药物的不良反应, 效果比较理想, 值得推广应用.

文章亮点

实验背景

胃溃疡是临床常见的慢性消化系统疾病, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃溃疡的发生及发展具有明显的相关性. 最新共识指南均提倡积极根除*H. pylori*治疗. 随着根除用药种类的增加, 疗程延长, 根除相关不良反应亦增多. 益生菌是指具有生物活性, 适当摄入可以对宿主产生有益作用的微生物, 对*H. pylori*具有间接或直接的抑制作用. 但益生菌的剂量和疗程问题及使用时期有待进一步研究.

实验动机

对于*H. pylori*感染的胃溃疡患者, 使用复方嗜酸乳杆菌可降低根除相关不良反应, 但其剂量及疗程问题有待进一步商讨.

实验目标

本研究旨在评价复方嗜酸乳杆菌不同给药时机及用药疗程在治疗*H. pylori*感染胃溃疡的有效性和安全性. 通过复方嗜酸乳杆菌预处理来提高根除*H. pylori*, 从而提示胃溃疡的疗效.

实验方法

选择180例胃溃疡患者作为研究对象, 均经胃镜及14C呼气试验检查确诊. 随机分为3组. A组为对照组. B组在A组方案上第1-2周联用复方嗜酸乳杆菌, 疗程为2 wk; C组在A组方案前口服复方嗜酸乳杆菌疗程为2 wk. 治疗2 mo后复查胃镜, 停药1 mo后复查14C尿素呼气试验了解*H. pylori*根除情况及不良反应发生率情况.

实验结果

180例完成治疗和随访, A、B、C组胃溃疡有效率分别为73.3%、88.3%、93.3%, B组、C组显著高于A组; A、B、C组*H. pylori*根除率分别为65.00%、80.00%、91.67%; B、C组显著高于A组; C组高于B组, 差异有统计学意义; A、B、C组的不良反应发生率分别为16.67%、8.33%、6.67%; B组、C组显著低于A组.

实验结论

复方嗜酸乳杆菌联合铋剂的四联疗法均能显著提高*H. pylori*根除率, B、C组与A组比较, 差异有统计学意义, 同时C组*H. pylori*根除率显著高于B组, A组不良反应发生率高于B、C组, 差异有统计学意义, 而B、C组间比较, 差异无统计学意义. 使用复方嗜酸乳杆菌片较未使用者均可明显减少药物治疗过程产生的胃肠道不良反应发生率, 并且在抗*H. pylori*四联用药前更妥当, 提示益生菌的加入预处理能明显提高治疗的耐受性并降低药物不良反应发生率. 联合复方嗜酸乳杆菌预处理2 wk与四联疗法相结合治疗胃溃疡, 能够有效提高*H. pylori*根除率, 降低药物的不良反应, 效果比较理想, 值得推广应用.

展望前景

益生菌是指具有生物活性, 适当摄入可以对宿主产生有益作用的微生物, 对*H. pylori*具有间接或直接的抑制作用. 本研究观察病例数不多, 使用益生菌为复发嗜酸乳杆菌, 其剂量和疗程问题以及其它益生菌药物有待进一步研究及调整疗程以观察其疗效.

4 参考文献

- 1 欧廷宏, 向平, 周卫华. 幽门螺杆菌感染现状及临床治疗研究进展. 中国当代医药 2018; 23: 1674-4721
- 2 Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Current options for the treatment of *Helicobacter pylori*. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 211-223 [PMID: 23331077 DOI: 10.1517/14656566.2013.763926]
- 3 Georgopoulos SD, Papastergiou V, Martinez-Gonzalez B, Xirouchakis E, Familias I, Sgouras D, Mentis A, Karatapanis S. Hybrid therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance area: a prospective open-label trial. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 205-210 [PMID: 29507467 DOI: 10.20524/aog.2017.0221]
- 4 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [PMID: 27707777 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288]
- 5 高昳, 王芳军, 刘鹏飞. 复方嗜酸乳杆菌片在首次根治失败的幽

- 门螺杆菌感染的再次根治率中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 892-895
- 6 Zhernakova A, Kurihikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, Mujagic Z, Vila AV, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Imhann F, Brandsma E, Jankipersadsing SA, Joossens M, Cenit MC, Deelen P, Swertz MA; LifeLines cohort study, Weersma RK, Feskens EJ, Netea MG, Gevers D, Jonkers D, Franke L, Aulchenko YS, Huttenhower C, Raes J, Hofker MH, Xavier RJ, Wijmenga C, Fu J. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 2016; 352: 565-569 [PMID: 27126040 DOI: 10.1126/science.aad3369]
- 7 Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, Dierssen-Sotos T, Cobo M, Campos MR, Ayestarán B, Fernández-Pousa A, González-Colomina E, Aresti-Zárate S, Hernández M, Pascual EL. Levofloxacin versus clarithromycin in a 10 day triple therapy regimen for first-line Helicobacter pylori eradication: a single-blind randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2254-2259 [PMID: 22687889 DOI: 10.1093/jac/dks209]
- 8 Du YQ, Su T, Fan JG, Lu YX, Zheng P, Li XH, Guo CY, Xu P, Gong YF, Li ZS. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6302-6307 [PMID: 23180952 DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6302]
- 9 金雷, 戴萌, 代凤玲. 美常安在根除幽门螺杆菌补救治疗方案中的疗效评价. 胃肠病学和肝病学杂志 2018; 27: 160-163
- 10 Medeiros JA, Pereira MI. The use of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 1-5 [PMID: 23222208 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182702dbc]
- 11 Zojaji H, Ghobakhloo M, Rajabalinia H, Ataei E, Jahani Sherafat S, Moghimi-Dehkordi B, Bahreiny R. The efficacy and safety of adding the probiotic *Saccharomyces boulardii* to standard triple therapy for eradication of *H.pylori*: a randomized controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013; 6: S99-S104 [PMID: 24834296 DOI: 10.1093/jac/dks209]
- 12 Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, De'Angelis GL. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter* 2012; 17: 254-263 [PMID: 22759324 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00944.x]

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。

《世界华人消化杂志》投稿指南

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》 (*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 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719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验, 概率P和相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l), 例如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), n-butyl acetate (醋酸正丁酯), N-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), o-cresol (邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline (3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), p-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m (质量), V (体积), F (力), p (压力), W (功), v (速度), Q (热量), E (电场强度), S (面积), t (时间), z (酶活性, kat), t (摄氏温度, °C), D (吸收剂量, Gy), A (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c (浓度, mol/L), j (体积分数, mL/L), w (质量分数, mg/g), b (质量摩尔浓度, mol/g), l (长度), b (宽度), h (高度), d (厚度), R (半径), D (直径), Tmax, Cmax, Vd, T1/2 CI等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白。

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为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Ar (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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ±1.2 °C, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用 $1\times 10^{12}/L$, WBC数用 $1\times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. Mr明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^3 g与 5×10^7 g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量g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、复数的区别, 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χ²; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写v; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee 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志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对本文所

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 , $c/(mol/L)$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ C$ 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

33>

A standard linear barcode is positioned next to the ISSN number, with the digits "9 771009 307056" printed below it.