

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 4 月 8 日 第 27 卷 第 7 期 (Volume 27 Number 7)



7/2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 415 微信平台在提高胃肠肿瘤癌痛出院患者服药依从性中的应用及其影响因素分析
王杰, 陈友红, 李琬

临床研究

- 420 弥散加权成像预测食管癌放疗近期疗效的临床研究
吴隆秋, 施华付, 卢绍辉
- 427 麻醉胃镜检查中低氧血症的危险因素分析
封莉莉, 丁文霞, 孙媛媛, 张莹莹, 袁宁平, 张丽君, 韩文军, 席惠君
- 435 出院计划在直肠癌造口患者中的应用效果
罗小红, 邓丽彩, 张燕飞, 黄秀荣, 陈德凤
- 442 加速康复外科对消化道肿瘤患者长期生存率影响的Meta分析
冀海斌, 陈强谱, 张帆, 朱文涛, 赵宝磊, 魏强, 孙宝房, 杨祯, 王霄霄

文献综述

- 450 原发性肝癌靶向药物治疗试验与临床研究进展
杨哲, 李建基, 黄赞松
- 459 中西医整合理念在肝癌诊治中的应用
王凯峰, 陈艺丹, 莫丽钦, 张珍, 刘雅娟, 陈健翔, 隋新兵, 谢恬, 吴式琇

临床实践

- 467 不同时机肠梗阻导管置入术在小肠梗阻治疗中的疗效分析
董显文, 江州华, 黄莎, 张学松

病例报告

- 472 超声内镜诊断自发性直肠穿孔: 1例病例报告
付国静, 杨正德

更正

- 476 关于“ALA-PDT对SW480结肠癌细胞周期阻滞作用及对G1/S关卡调控因子的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12(5): 1048-1052”一文中作者出生年份的更正
肖卫东

消 息

- 426 《世界华人消化杂志》参考文献要求
434 《世界华人消化杂志》外文字符标准
449 《世界华人消化杂志》栏目设置
466 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

黎观红, 博士, 教授, 博士生导师, 江西农业大学动物科技学院. 先后留学加拿大、英国和美国. 主要从事营养与肠道黏膜免疫、益生菌免疫调节作用机理及生物活性肽的基础研究. 国家自然科学基金项目通讯评审专家、江西省青年科学家培养对象和江西省新世纪百千万人才工程人选, *Journal of Cell Signaling*和《江西农业大学学报》等杂志编委. 先后主持包括国家自然科学基金项目5项和省部级等各级各类科研项目10余项. 获省部级科技进步三等奖1项, 江西省高校科技成果一、二等奖各1项. 发表学术论文100余篇, 主编著作1部、参编著作3部.

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; 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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-04-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 7 Apr 8, 2019

EDITORIAL

- 415 Application of WeChat platform in improving medication compliance of discharged patients with gastrointestinal cancer pain

Wang J, Chen YH, Li L

CLINICAL RESEARCH

- 420 Diffusion-weighted imaging for predicting short-term curative effect of radiotherapy for esophageal cancer
Wu LQ, Shi HF, Lu SH
- 427 Risk factors for hypoxemia during routine anesthesia for gastrointestinal endoscopy
Feng LL, Ding WX, Sun YY, Zhang YY, Yuan NP, Zhang LJ, Han WJ, Xi HJ
- 435 Application of discharge planning in rectal cancer patients with a stoma
Luo XH, Deng LC, Zhang YF, Huang XR, Chen DF
- 442 Impact of enhanced recovery after surgery programs on long-term survival among patients undergoing digestive tract tumor surgery: A meta-analysis
Ji HB, Chen QP, Zhang F, Zhu WT, Zhao BL, Wei Q, Sun BF, Yang Z, Wang XX

REVIEW

- 450 Progress in basic and clinical research of targeted drugs for primary hepatocellular carcinoma
Yang Z, Li JJ, Huang ZS
- 459 Integrated traditional Chinese and Western medicine in hepatocellular carcinoma treatment
Wang KF, Chen YD, Mo LQ, Zhang Z, Liu YJ, Chen JX, Sui XB, Xie T, Wu SX

CLINICAL PRACTICE

- 467 Effects of timing of nasointestinal tube placement in management of small-bowel obstruction
Dong XW, Jiang ZH, Huang S, Zhang XS

CASE REPORT

- 472 Endoscopic ultrasonography for diagnosis of spontaneous rectal perforation: A case report
Fu GJ, Yang ZD

CORRECTION

- 476 Corrigendum to the author's birth year of the article entitled "Involvement of G1/S checkpoint regulators during photodynamic-therapy-mediated cell cycle arrest in human colon carcinoma SW480 cells" published in *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004; 12(5): 1048-1052
Xiao WD

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 7 Apr 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Guan-Hong Li, Professor of nutritional immunology at College of Animal Science and Technology, Jiangxi Agricultural University, 1101 Zhimin Avenue, Nanchang Economic and Technological Development Zone, Nanchang 330045, Jiangxi Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ 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* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 8, 2019

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://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

<https://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 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

微信平台在提高胃肠肿瘤癌痛出院患者服药依从性中的应用及其影响因素分析

王 杰, 陈友红, 李 琰

王杰, 海南医学院研究生院 海南省海口市 570100

陈友红, 海南医学院第二附属医院消化内科 海南省海口市 570100

李琰, 海南医学院第二附属医院护理部 海南省海口市 570100

王杰, 研究生, 主要从事胃肠肿瘤等方面的研究.

基金项目: 海南省自然科学基金资助项目, No.818MS152.

作者贡献分布: 本论文写作由王杰与陈友红完成; 李琰负责校审.

通讯作者: 李琰, 主任护师, 570100, 海南省海口市白水塘路48号, 海南医学院第二附属医院护理部. hklilong@163.com
电话: 0898-66808418

收稿日期: 2018-12-10

修回日期: 2019-01-21

接受日期: 2019-02-24

在线出版日期: 2019-04-08

Application of WeChat platform in improving medication compliance of discharged patients with gastrointestinal cancer pain

Jie Wang, You-Hong Chen, Long Li

Jie Wang, Graduate School of Hainan Medical College, Haikou 570100, Hainan Province, China

You-Hong Chen, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, Hainan Province, China

Long Li, Department of Nursing, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, Hainan Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hainan Province, No. 818MS152.

Corresponding author: Long Li, Chief Nurse, Department of

Nursing, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, 48 Baishuitang Road, Haikou 570100, Hainan Province, China. hklilong@163.com

Received: 2018-12-10

Revised: 2019-01-21

Accepted: 2019-02-24

Published online: 2019-04-08

Abstract

Cancer pain has become the main factor affecting the quality of life of cancer patients in China. The effective control of cancer pain is largely determined by the compliance of cancer patients, especially for discharged patients, due to the lack of timely supervision by medical staff. For patients with cancer pain, whether or not drugs can still be taken in time after hospitalization has become a key step in controlling cancer pain. At present, smart terminals such as WeChat have become a common communication tool with good practicability and acceptance. This article discusses the use of WeChat platform to improve the drug compliance in discharged patients with cancer pain, in hopes of providing a reference for clinical care of cancer pain.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: WeChat; Improvement; Medication compliance; Application; Factor analysis

Wang J, Chen YH, Li L. Application of WeChat platform in improving medication compliance of discharged patients with gastrointestinal cancer pain. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(7): 415-419

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/415.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i7.415>

摘要

癌痛目前已经成为影响我国癌症患者生活质量的主要原因,而癌痛是否得到有效控制很大程度上是由于癌症患者服药的依从性所决定,尤其是对于出院患者,其缺乏医护人员的及时督促,处于治疗的空白期,院后是否能够依旧及时服药成为了控制癌痛的关键步骤,目前微信等智能终端已经成为普遍的通讯工具,具有良好的实用性、接纳性,本文就利用微信平台提高癌痛出院患者服药依从性做一综述,希望为临床癌痛护理提供参考依据。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微信; 提高; 服药依从性; 应用; 因素分析

核心提要: 癌痛目前已经成为威胁癌症患者最主要的主观感受,癌痛的治疗与院后患者服药依从性息息相关,故院后随访显得尤为重要,微信有着广泛的客户群体,基于微信的随访模式已经越来越被利用在医疗院后追踪上。

王杰, 陈友红, 李珑. 微信平台在提高胃肠肿瘤癌痛出院患者服药依从性中的应用及其影响因素分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(7): 415-419

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/415.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i7.415>

0 引言

癌痛(cancer pain)^[1]即癌性疼痛,是肿瘤原发病灶侵犯其神经或包膜组织,使机体引起的不愉快的感觉和情感体验,是患者的主观感受,据统计,全球癌症患者约有1400万^[2],每年新发生的癌症患者多达700万^[3],其中约有30%-60%伴有不同程度的疼痛^[4-8],且得不到有效的镇痛治疗,因此,癌痛也成为癌症患者最常见的不舒适的主观表现之一,有研究表明,癌痛的有效控制主要与医生的精准用药及患者的服药依从性息息相关.因此如何提高癌症出院患者服药依从性成为控制癌痛的关键步骤,近年来,随着时代的发展,信息化平台相继出现,而其中微信有着更为广泛的用户群体^[9],其除了能够满足朋友间日常交流的需要,更能够满足医护、医患之间的沟通,本文就利用微信平台提高癌痛出院患者服药依从性及其影响因素进行综述。

1 癌痛的现状

癌痛目前已经成为继血压、心跳、呼吸、脉搏等生命体征后的第五大生命体征^[10],因其给患者带来严重的舒适度的改变及生活质量的降低,故得到越来越多医护人员的重视,目前在我国,即使整体的环境对癌痛给予了

足够的重视,但每年新发的癌性疼痛中仍有30%-60%无法得到有效的镇痛治疗^[11].国外的研究显示,其国家的癌痛仅仅3%-5%得不到有效的镇痛治疗^[12],大部分癌性疼痛可以被缓解,甚至不出现疼痛症状.造成这一现状的主要原因是,医生精准的用药与患者积极的服药,众所周知,在院患者癌痛控制情况好于出院患者,因其在院期间有医护人员的督促,故服药较为积极主动,进而癌痛控制较为理想,而出院患者缺乏医护人员的照护与治疗,处于治疗“空白期”不仅生理上得不到照护,心理上也多处于焦虑,国外完善的院后随访甚至家庭到访不仅可以提高癌症出院患者服药依从性亦可以给予及时的心理疏导^[13],故出院患者癌痛控制情况往往好于国内.而就目前癌症治疗的现状来看,比服药依从性更重要的是医生精准化的用药与治疗,因为这是疾病控制与治疗的关键步骤。

2 癌痛的治疗

2.1 癌痛药物治疗的必要性 癌痛患者之所以要持续性规范化用药^[14],是因为在癌痛治疗的过程中,血液要持续性的达到药物浓度的峰值,进而使药物现有剂量对疼痛进行有效阻断,患者一旦停止或中断止痛药物的服用,更易产生耐药性,使癌痛控制难上加难,所以出院患者癌痛要想得到良好的控制,服药依从性显得尤为重要^[15]。

2.2 癌痛药物治疗的方式 目前国际上通用的癌痛药物治疗方式即三阶梯镇痛治疗^[16],强调全面评估疼痛是合理选择镇痛方案的重要前提,根据疼痛程度三个等级即轻中重的不同及与不同成分的药物,非麻醉类药物为第一阶梯用药,适用于轻度慢性疼痛患者;麻醉镇痛药中的弱阿片类药物,如曲马多,可待因等为第二阶梯用药,同时辅助第一阶梯药物,适用于中度疼痛;麻醉类药物中的强阿片类药物,如吗啡,羟考酮,美沙酮等为第三阶梯用药,同时辅助第一阶梯药物,适用于中重度疼痛的患者^[17].另外临床上往往根据患者疼痛程度和精神心理情况联合使用辅助药物,比如镇静药,抗焦虑药等,以达到更好的镇痛效果.多阶段的联合用药使得癌痛生理和心理的痛苦均得到减轻^[18],即使这样,但仍有调查指出,癌症出院患者有37%-62%癌痛没有得到有效控制,造成这种局面的原因是多方面的。

3 影响癌痛有效控制的因素

有文献指出^[19],影响癌痛有效控制的因素主要与管床医生的精准用药,在院患者的积极服药,出院患者的自觉服药等息息相关,只有多角度全方位医护人员的互相配合才能最大限度的控制癌痛的发生。

3.1 管床医生用药的精准性 癌性疼痛的发生是因其实质肿瘤的存在, 包膜组织受到肿瘤压迫, 故患者多采取手术切除病灶, 辅以放化疗^[20], 当患者出现疼痛, 医生具有较大的主动权, 个性化的精准用药是癌痛控制最核心的部分, 医生在秉承三阶梯镇痛用药的前提下, 根据患者个体情况, 使得癌痛得到有效的控制。

3.2 在院患者服药的配合性 有文献指出^[21], 在院患者服药依从性比出院患者高出39.7%, 造成这种情况的原因主要是在院患者相比于出院患者有较高的优势, 患者在院期间, 护理人员往往服药到口, 不仅避免了护理差错, 而且对患者而言起到了监督的作用, 医护人员及时的服药提醒与照护使得服药依从性大大提高, 患者处于治疗的环境中, 心理上对治疗产生顺应性, 因而如何继续保持住院患者服药的配合性成为了在院照护的重点。

3.3 出院患者服药的自觉性 随访的发展使得延续性护理有了新的平台, 对于出院患者随访的及时跟进在稳定出院患者病情中有着重要作用, 使诊疗链更加完善, 而出院患者因其出院处于治疗的“空白期”此阶段患者多有焦虑的发生^[22], 对院后的持续性治疗松懈, 有些患者也往往因为其在院期间花费了过高的金额导致对院外的延续性治疗失去信心, 所以如何提高出院患者的服药依从性一直是近几年随访的重要内容。

4 随访是提高癌痛出院患者服药依从性的重要方式

提高癌痛出院患者服药依从性的主要方面即加强院后的随访, 随访的及时跟进使得诊疗链完整, 避免了因患者出院诊疗链断裂, 治疗无法衔接的情况, 现有的随访方式有传统的电话随访、登门到访、QQ群随访、微信随访等诸多方式^[23], 目前, 应用最广的随访当属电话随访, 其简洁便利成为了现代随访的主要方式, 而随着手机时代的到来, 智能化平台也逐渐应用到院后随访^[24-28]。

4.1 传统的电话随访模式存在一定缺陷 国内现有的随访大多以电话随访的模式, 但也有文献指出^[18,29], 电话随访对于出院随访并无作用, 反倒会增加护士及患者的负担, 由于护士在进行电话随访的时间节点不固定, 无法保证随访时患者有充分的时间接受随访, 此刻的患者疲于应对护士的随访, 故随访时患者回答的准确性无法保证。而患者入院时留下的联系方式存在偏差的可能, 这就造成了随访断裂, 故电话进行电话随访时失访、漏访较多。而有些年纪较大的患者在接听电话随访时, 受到文化水平、听力、配合性、方言等影响, 更加无法完全配合完成护士院后随访^[30-34]。电话随访基于电话沟通的模式, 频繁的电话随访使得很多患者疲于应对, 甚至不耐烦, 当护士进行随访给予患者指导时, 无法被实时记录, 患者无法过浏览, 遗忘性较大, 电话随访存在的

诸多缺点使得新型的智能化平台异军突起, 其中使用率最高的当属微信平台^[35-37]。

4.2 新型的微信平台具有诸多优势 现代生活中, 人工智能的发展使得手机成为主要的交沟通平台, 最新数据显示^[38-40], 移动设备已经成为亚洲人群的主要应用平台, 亚洲已经成为全球移动应用领先者, 而其中中国的比例达74%, 远高于美国的57%, 手机的高使用率大大带动了软件的开发, 而在2017年中国社交应用使用率排名中, 微信与QQ用户使用率分别为85.8%与67.8%^[41-43], 由此说明微信相比于其他社交软件有着更为广泛的用户群体。因此, 医护人员利用微信平台进行院后随访、提高癌痛出院患者服药依从性有着人群的优势。

庞大的用户群体为微信提高癌痛出院患者服药依从性提供了一定的基础, 智能化的平台使得护理人员在微信群中的健康知识推送、个性化的健康宣教等可以被实时记录, 方便患者过浏览, 微信群聊的功能亦可以减缓出院患者治疗空白期的焦虑, 交流的增加使得医患关系更为密切。

对于年纪稍大不适合电话随访的老年患者, 微信群内医护人员推送的健康知识宣教等, 将会以视频、动画等形式进行推送, 内容生动, 语言易懂。诸多的优势使得国内争相出现利用微信平台提高癌痛出院患者服药依从性, 胥秀^[44]的研究显示, 将微信公众号、群号、二维码、使用说明等印在一张卡片上。在患者出院前一天发放给患者, 并帮助患者添加关注。患者出院后在微信群里每天早8:00进行服药提醒, 并且进行专业知识的推送及个性化的健康宣教, 涉及到癌痛的知识及服药、不良反应的处理等, 王松峰等^[45]的研究, 还可以在群内进行平台互动, 患友之间互相鼓励, 医护人员及时对患者的问题进行解答, 聂洁的研究^[46]在利用微信平台提高癌痛出院患者服药依从性时还对癌痛出院患者病情进行记录, 以word文档的形式用来记录患者在群里反馈的病情及服药副作用的情况, 准确的记录方便了研究人员进行数据的对比。目前, 微信平台虽被广泛利用, 但仍有部分癌痛无法得到有效控制, 其原因是利用微信平台提高癌痛出院患者服药依从性尚有一定的局限性^[47-50]。

5 影响微信提高癌痛出院患者服药依从性的因素

微信平台有着广泛的用户群体, 但也受到一定的局限。首先, 其要求患者有一定的文化水平, 能够听懂、看懂随访人员的健康宣教, 会使用智能手机, 以上的局限性使得护理人员利用微信提高癌痛出院患者服药依从性的用户群体偏年轻化, 全面性欠缺^[51-54]。其次, 随访人员在线下时间, 患者在群内反应的病情情况及服药副作用情况, 可能无法被及时回复, 这就丧失了消息回复的时

效性, 导致患者对利用微信平台提高服药依从性此失去信心^[55].

6 结论

信息化时代的到来, 促使微信等社交平台有着较高的使用率, 给院后随访及健康教育带来了新的生机与活力, 进一步促进了服药依从性的及时性、科学性, 给患者带来了福音, 癌症出院患者院后持续性的服药使得患者癌痛减轻, 缓解患者生理上的痛苦, 利用微信平台频繁的群内交流抚慰了出院患者焦虑心情, 安抚患者脱离治疗环境后产生无助感, 缓解了患者心理上的痛苦, 为人文关怀及心理护理奠定了基础. 即使有诸多优点, 但出院患者癌痛控制情况依然不容乐观, 是因其存在一定的局限性, 包括部分老年患者在使用智能手机时存在阅读、操作的障碍, 不能及时回复随访人员的消息, 亦不能有效获取群内咨询讯息, 消息接收的延迟直接影响了癌痛出院患者的服药依从性, 因此, 护理同仁在利用信息化平台进行院后跟踪随访时应充分考虑到各个年前段不同的需求及实际情况, 使电话随访与微信随访相结合, 进一步完善信息化平台在提高癌痛出院患者服药依从性中的作用.

7 参考文献

- 董亚冰, 王楠娅, 赵恒军. 影响肿瘤患者癌痛治疗相关因素的研究进展. *现代肿瘤医学* 2018; 26: 1311-1314 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.08.041]
- Tesarz J, Eich W. A conceptual framework for "updating the definition of pain". *Pain* 2017; 158: 1177-1178 [PMID: 28514255 DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000878]
- Zhu J, Ebert L, Liu X, Chan SW. A mobile application of breast cancer e-support program versus routine Care in the treatment of Chinese women with breast cancer undergoing chemotherapy: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2017; 17: 291 [PMID: 28446141 DOI: 10.1186/s12885-017-3276-7]
- Harder H, Holroyd P, Burkinshaw L, Watten P, Zammit C, Harris PR, Good A, Jenkins V. A user-centred approach to developing bWell, a mobile app for arm and shoulder exercises after breast cancer treatment. *J Cancer Surviv* 2017; 11: 732-742 [PMID: 28741202 DOI: 10.1007/s11764-017-0630-3]
- 陶剑芳, 陶建双, 陶俊洁. 癌痛规范化管理结合微信平台宣教对肿瘤患者镇痛的影响. *护理学杂志* 2018; 33: 89-91 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.05.089]
- 范祖燕, 林金香, 吴丹纯. 疼痛全程管理对癌痛患者服药依从性及爆发痛的影响. *护理学杂志* 2017; 32: 33-36 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2017.01.033]
- 宋健, 胡君娥, 胡欢欢, 杨栋梁. 住院癌痛患者服药依从性现状及影响因素分析. *护理管理杂志* 2017; 17: 463-465 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2017.17.035]
- 刘萍, 刘利, 郑伟. 全程疼痛护理干预对直肠癌癌痛患者负性情绪和服药依从性及爆发性疼痛的影响. *中国肿瘤临床与康复* 2018; 25: 202-205 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2018.02.21]
- Ann-Yi S, Bruera E, Wu J, Liu DD, Agosta M, Williams JL, Balankari VR, Carmack CL. Characteristics and Outcomes of Psychology Referrals in a Palliative Care Department. *J Pain Symptom Manage* 2018; 56: 344-351 [PMID: 29885458 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2018.05.022]
- Pukrittayakamee P, Sapinum L, Suwan P, Harding R. Validity, Reliability, and Responsiveness of the Thai Palliative Care Outcome Scale Staff and Patient Versions Among Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2018; 56: 414-420 [PMID: 29885457 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2018.05.025]
- Riaz S, Bashir H, Hassan A, Khan AH. Kohler disease: Imaging King Tut's foot in 21st century. *J Pak Med Assoc* 2018; 68: 822 [PMID: 29885195]
- Tanaka H, Uemura N, Nishikawa D, Oguri K, Abe T, Higaki E, Hosoi T, An B, Hasegawa Y, Shimizu Y. Boerhaave syndrome due to hypopharyngeal stenosis associated with chemoradiotherapy for hypopharyngeal cancer: a case report. *Surg Case Rep* 2018; 4: 54 [PMID: 29884971 DOI: 10.1186/s40792-018-0462-z]
- 李由, 郭敏, 冯玉娟. 癌症患者心理护理的研究现状. *中国健康心理学杂志* 2018; 26: 473-476 [DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2018.03.042]
- 刘晓红. 晚期癌症患者的心理、心灵关怀和社会支持探讨. *中国护理管理* 2018; 18: 289-293 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2018.03.001]
- 强万敏. 终末期癌症患者尊严照护的研究进展. *中国护理管理* 2018; 18: 320-325 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2018.03.008]
- 卢帆, 黄鹤, 田杰, 董击夫. 阿片类药物静脉应用及多模式镇痛下的癌痛治疗. *中国肿瘤临床* 2018; 45: 265-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.05.339]
- 张志国, 郭宏伟, 韩磊, 李莉, 高峰. 癌痛规范化治疗对患者癌痛临床疗效的影响. *肿瘤药学* 2018; 8: 240-243 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2018.02.26]
- 范晓凡, 滕雪, 刘爽, 董梅. 中国10家肿瘤专科医院2013年至2016年应用镇痛治疗药物使用趋势分析. *中国肿瘤临床* 2018; 45: 408-412 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.08.423]
- 王秀蓓, 王海芳, 钮美娥, 梁永春, 蔡建政. 癌症患者报告结局的研究进展. *中国护理管理* 2018; 18: 423-427 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2018.03.031]
- 周丹丹, 王美玲, 王娟, 魏优志, 唐杰, 胡冬霞, 邓雪英. 癌症患者疾病获益感对自我管理效能感影响的研究. *护理管理杂志* 2018; 18: 158-161 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-315x.2018.03.002]
- 吴玲燕, 傅月美. 肿瘤内科癌痛患者治疗中全程疼痛管理的应用. *中医药管理杂志* 2018; 10: 35-37 [DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2018.10.015]
- 谢磊, 黄爱苹, 谷桢, 顾爱娜, 王振鹏, 王开强. 信息管理中自控鞘内镇痛治疗晚期癌痛与传统管理的比较. *中国疼痛医学杂志* 2018; 24: 296-300 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.04.012]
- 乔世娜, 刘敏君, 田素明, 何非方, 马晓旭, 林姣姣, 杨丽黎, 叶志弘. 行动研究法在居家癌痛病人电话随访中的应用效果评价. *中国疼痛医学杂志* 2018; 24: 149-152 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.02.016]
- 刘密密, 王燕, 王林娟, 左扬. 疼痛管理路径在非小细胞肺癌癌痛患者中的应用. *中国肿瘤临床与康复* 2018; 25: 182-185 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2018.02.16]
- 李芳, 李莉, 王传英, 郑艳, 王珊珊, 孙东晗, 李月华. 疼痛规范化管理模式在癌痛病人中的应用效果. *护理研究* 2018; 32: 266-268 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2018.02.026]
- 王婷婷, 吴贤翠. 院外延续管理在癌痛患者镇痛治疗中的应用. *川北医学院学报* 2018; 33: 291-293 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2018.02.041]
- 刘亚玲. 个体化疼痛管理对癌痛患者疼痛程度及生活质量的影响. *中国卫生标准管理* 2018; 9: 175-177 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2018.03.097]
- 孙峰, 鲍扬漪, 葛磊, 刘柳, 鲍健, 李玉芝, 孙媛媛. 癌痛对抑郁及免疫功能的影响. *现代肿瘤医学* 2018; 26: 1263-1265 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.08.029]
- 刘海波, 胡大勇, 周娟, 杜清瑞, 丁乐, 黄文琴, 彭涛, 刘波, 王蕾,

- 熊虎, 刘勇, 于洋. 盐酸羟考酮缓释片不同给药途径治疗中重度癌痛的临床观察. 现代肿瘤医学 2018; 56: 1917-1921 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.12.029]
- 30 汤学丽. 微信公众号在服用阿片类药物中晚期癌痛患者健康教育中的应用. 中医药管理杂志 2018; 26: 8-10 [DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2018.06.003]
- 31 殷东风, 高宏, 潘玉真, 邢玉庆, 邢向荣, 周跃华, 朱颖, 唐广义, 李夏平, 张惠子, 潘琳, 崔小天, 周立江. 吗啡快速滴定治疗中、重度癌痛的临床效果研究. 实用癌症杂志 2018; 33: 519-522 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.03.049]
- 32 屠金娟, 李泽芳. 一站式癌痛门诊服务模式的构建与实践. 护理学报 2018; 25: 14-17 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2018.06.014]
- 33 李秋萍, 郑礼平, 王卫, 王德文, 段晓琳. 两种不同镇痛药物缓释片对中、重度癌痛患者镇痛效应和不良反应的影响. 肿瘤药学 2018; 8: 101-103 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2018.01.23]
- 34 安润花, 绳静雅, 陶晓云, 贾艳庆, 樊如心. 癌症患者疼痛管理与护理干预. 中国药物与临床 2018; 18: 224-226 [DOI: 10.11655/zgywylc2018.02.025]
- 35 周小伟, 楼燕凤. 综合性护理干预在癌痛病人治疗中的效果观察. 全科护理 2018; 16: 1568-1570 [DOI: 10.12104/j.issn.1674-4748.2018.13.010]
- 36 芦夏. 综合护理干预对原发性肝癌慢性癌痛患者的镇痛效果和生存质量的影响. 慢性病学杂志 2018; 5: 1-2 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.20180515.009]
- 37 胡静, 徐燕. 100例晚期癌痛患者采用心理护理的临床价值. 中国健康心理学杂志 2018; 26: 870-872 [DOI: 10.13342/J.CNKI.CJHP.2018.06.020]
- 38 刘婕, 王娜, 周媛媛. 规范化流程护理对肿瘤晚期患者癌痛发生的干预效果. 中国医药指南 2018; 16: 245-246 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2018.13.187]
- 39 胡晓晓, 李茂全, 姜金霞. 多元文化护理在晚期癌痛患者中的应用进展. 中国肿瘤临床与康复 2018; 25: 509-512 [DOI: 10.13455/j.cnki.Cjcor.2018.04.33]
- 40 刘红, 蒋远静, 刘水霞. 癌痛规范化治疗提高中重度癌痛患者生活质量的临床及护理分析. 第三军医大学学报 2018; 40: 934-938 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201711131]
- 41 钟小清, 李旭霞, 兰美娟, 林森. 规范化癌痛护理措施在肿瘤内科癌痛患者中的应用. 中医药管理杂志 2018; 26: 48-50 [DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2018.06.022]
- 42 陈燕. 人本原理和能级对应原理在癌痛患者护理中的应用. 中医药管理杂志 2018; 26: 61-63 [DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2018.06.028]
- 43 李德霞. 鞘内吗啡泵用于晚期癌痛病人镇痛的效果观察与护理. 全科护理 2018; 16: 591-592 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2018.05.033]
- 44 胥秀, 陈萍, 冯丹. 微信平台在癌痛出院患者延续性护理中的应用. 护理管理杂志 2017; 17: 67-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2017.17.069]
- 45 王松峰, 英静静, 刘志明, 邓壮红. 基于微信的延续性护理在患者PICC院外自我维护中的应用. 护理管理杂志 2015; 15: 215-216 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201515215]
- 46 聂洁, 李光焰, 周红娟, 肖涵秋, 王洁. 基于微信平台的延续性护理在肠造口患者院外自我护理中的应用. 齐鲁护理杂志 2017; 23: 35-37 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2017.04.015]
- 47 薛东霞, 杨桐. 心理干预与健康教育支持对老年肺癌患者癌痛及生活质量的影响. 中国卫生标准管理 2018; 9: 193-194 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2018.03.107]
- 48 黄珍珍, 吴慧莉, 丁群芳, 季晶晶, 李振玲. 重度癌痛患者误服超大剂量盐酸羟考酮缓释片致呼吸抑制的抢救与护理. 护理与康复 2018; 17: 104-106 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-9875.2018.01.036]
- 49 张至英, 黎燕红, 程珂. 胃肠道肿瘤疼痛患者的延续护理效果分析. 实用临床护理学电子杂志 2018; 3: 141-150
- 50 张艳荣, 陈红宇. 癌症幸存者心理弹性、症状负担现状及其相互影响的护理进展. 护理研究 2018; 32: 685-689 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2018.05.005]
- 51 袁阳, 唐起岚. 临终关怀护理干预癌症晚期病人生活质量的研究进展. 全科护理 2018; 16: 535-537 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2018.05.008]
- 52 宁晓东, 张永炼, 张娟, 杨春, 李玲娟, 文峰华, 万恩桂. 尊严护理干预对晚期住院癌症患者尊严水平及焦虑抑郁的影响. 护理学杂志 2018; 33: 83-85 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.01.083]
- 53 林毅, 李秋萍, 徐英华, 周慧雅. 基于医院的晚期癌症患者居家延伸服务的可行性研究. 护理学杂志 2018; 33: 85-88 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.05.085]
- 54 胡文奕, 汪和美, 倪晓莎, 楼妍. 住院癌症患者使用移动健康服务的体验研究. 中华护理教育 2018; 15: 52-56 [DOI: 10.3761/j.issn.1672-9234.2018.01.012]
- 55 王锦琳. 晚期癌症病人临终关怀需求的研究进展. 全科护理 2018; 16: 33-37 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2018.01.011]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



弥散加权成像预测食管癌放疗近期疗效的临床研究

吴隆秋, 施华付, 卢绍辉

吴隆秋, 施华付, 卢绍辉, 赣南医学院第一附属医院肿瘤科 江西省赣州市 341000

吴隆秋, 副主任医师, 研究方向为胸部肿瘤的放化综合治疗、靶向治疗。

作者贡献分布: 吴隆秋负责课题设计、具体研究过程及论文撰写; 施华付负责材料收集数据分析; 卢绍辉负责市场调研。

通讯作者: 吴隆秋, 副主任医师, 341000, 江西省赣州市青年路23号, 赣南医学院第一附属医院肿瘤科. o0552100deyish@163.com

收稿日期: 2018-12-05

修回日期: 2019-02-26

接受日期: 2019-03-15

在线出版日期: 2019-04-08

Diffusion-weighted imaging for predicting short-term curative effect of radiotherapy for esophageal cancer

Long-Qiu Wu, Hua-Fu Shi, Shao-Hui Lu

Long-Qiu Wu, Hua-Fu Shi, Shao-Hui Lu, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Long-Qiu Wu, Associate Chief Physician, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, 23 Youth Road, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. o0552100deyish@163.com

Received: 2018-12-05

Revised: 2019-02-26

Accepted: 2019-03-15

Published online: 2019-04-08

Abstract

BACKGROUND

The mortality of esophageal cancer ranks fourth among all malignant tumors, and the 5-year survival rate is only 5%-20%. Although precise radiotherapy is an

important means of obtaining long term local control and survival in patients with esophageal cancer, the curative effect evaluation standard for solid tumors (response evaluation criteria in solid tumors) based on tumor size does not apply to esophageal cancer.

AIM

To assess the clinical value of diffusion-weighted imaging (DWI) in predicting the short-term efficacy of radiotherapy for esophageal cancer.

METHODS

A total of 49 patients with esophageal squamous cell carcinoma who were scheduled to be treated with radiotherapy at the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College from January 2011 to July 2014 were enrolled in the study. All of the patients underwent MRI-DWI 1 wk before radiotherapy, during radiotherapy, and after radiotherapy. The curative effect of radiotherapy was evaluated by referring to the evaluation standard of the curative effect on solid tumor. The patients were grouped according to the effect of radiotherapy. The apparent diffusion coefficient (ADC) values at 1 wk before radiotherapy, during radiotherapy, and after radiotherapy, and the change rate of ADC (Δ ADC) before and during radiotherapy were compared between the two groups. The optimal threshold of ADC in predicting the short-term curative effect of radiotherapy for esophageal cancer was analyzed by ROC curve analysis.

RESULTS

The length of the affected esophagus was significantly shortened during and after radiotherapy ($P < 0.05$). There were 38 (77.55%) cases of objective effectiveness (77.55%) and 11 (22.45%) cases of objective ineffectiveness. The mean value of ADC during radiotherapy was significantly higher than that at 1 week before

radiotherapy ($P < 0.05$). The ADC values during radiotherapy and after radiotherapy and Δ ADC in the objectively effective group were significantly higher than those in the objectively ineffective group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the areas under the ROC curves of ADC change value and Δ ADC were 0.950 and 0.941, respectively. When the threshold value of ADC change value was $0.280 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value were 88.47%, 100.00%, 86.17%, 95.77%, and 39.92%, respectively. When the threshold of ADC was 2.238%, the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value of Δ ADC for predicting the curative effect of radiotherapy were 84.57%, 100.00%, 86.17%, 100.00%, and 43.04%, respectively.

CONCLUSION

DWI is of certain clinical value in predicting the short-term curative effect of radiotherapy for esophageal cancer with regard to the change value of ADC and Δ ADC.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diffusion weighted imaging; Esophageal cancer; Radiotherapy; Short-term curative effect

Wu LQ, Shi HF, Lu SH. Diffusion-weighted imaging for predicting short-term curative effect of radiotherapy for esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(7): 420-426
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/420.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i7.420>

摘要

背景

食管癌死亡率位居恶性肿瘤第四位,五年生存率仅为5%-20%,预后较差。精确放疗虽是食管癌患者获得长期局部控制及生存获益的重要手段,但实体瘤疗效评价标准基于肿瘤体积缩小评价疗效具一定滞后性,并不适用于食管癌。

目的

研究弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)预测食管癌放疗近期疗效的临床价值。

方法

将2011-01/2014-07间拟在赣南医学院第一附属医院接受放疗的49例食管鳞癌患者纳入研究范围,患者均分别于放疗前一周时、放疗中、放疗后行MRI-DWI,参照实体瘤疗效标准评价化疗疗效,以是否客观有效暴露分组,对比两组放疗前一周时、放疗中、放疗后表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)及放疗前中ADC变化率(Δ ADC),并采用ROC曲线分析ADC预测食管癌近期放疗疗效的

最佳阈值。

结果

49例食管癌患者放疗中、放疗后食管病变长度均显著缩短($P < 0.05$),客观有效38(77.55%)例,客观无效11(22.45%)例;同时,放疗中ADC平均值显著高于放疗前一周时($P < 0.05$);且客观有效组放疗中ADC值、放疗后ADC值、 Δ ADC均显著高于客观无效组($P < 0.05$),经ROC曲线下分析,ADC变化值、 Δ ADCROC曲线下面积分别为0.950、0.941,以 $0.280 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为AUC变化值阈值时,其预测食管癌放疗疗效的敏感度为88.47%、特异度为100.00%、准确度为86.17%、阳性预测值为95.77%、阴性预测值仅为39.92%;以2.238%为ADC阈值时, Δ ADC预测放疗的敏感度为84.57%、特异度为100.00%、准确度为86.17%、阳性预测值为100.00%、阴性预测值为43.04%。

结论

DWI用于食管癌放疗近期疗效预测有一定临床价值,ADC变化值、 Δ ADC的高特异度、高阳性预测值均值得重视。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 弥散加权成像; 食管癌; 放疗; 近期疗效

核心提要: 精确放疗是食管癌获取长期局部控制及生存获益的重要手段,但常规实体瘤疗效评价标准并不适用于食管癌。弥散加权成像则是磁共振成像方式之一,放疗前后表观扩散系数变化情况可对食管癌精确放疗疗效发挥一定预测价值。

吴隆秋, 施华付, 卢绍辉. 弥散加权成像预测食管癌放疗近期疗效的临床研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(7): 420-426

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/420.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i7.420>

0 引言

食管癌在恶性肿瘤性疾病中发病率位居第五,多数患者待有临床症状而就诊时已处于进展期,五年生存率仅为5%-20%,预后较差,其死亡率位居恶性肿瘤第四位^[1]。放疗是治疗进展期食管癌的主要治疗手段,尤其是精确放疗手段,虽当前对治疗过程中大体肿瘤区、靶区范围的确定、放化疗综合模式等仍未见统一行业化标准,但有研究指出,经精确放疗后,食管癌长期局部控制及生存获益显著优于普通放射治疗^[2]。于食管癌患者而言,如何有效评估放疗近期疗效,并依据治疗情况制定后续治

疗方案于患者预后具有重要意义. 实体瘤疗效评价标准虽可用于大部分肿瘤治疗效果评估, 但基于肿瘤体积缩小评价疗效具一定滞后性^[3]. 磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)在表达肿瘤形态学特点的临床优势已十分明确, 弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)作为MRI新型功能成像技术, 可通过对组织内水分子的弥散运动状态表达来反映肿瘤组织的形态学改变、功能性特征; 恶性肿瘤代谢旺盛, 细胞增殖速率快, 细胞排列密度高, 多表现为细胞内外水分子自由扩散运动受限, 表达为DWI高信号, 表面弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)低信号^[4,5]. 为探寻更全面、客观、严谨的食管癌放疗疗效预测方式, 进一步本研究将DWI用于食管癌放疗近期疗效预测, 具体报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 将2011-01/2014-07间, 拟在赣南医学院第一附属医院接受放疗的49例食管鳞癌患者纳入研究范围, 其中男性30例, 女性19例, 年龄47-75岁, 平均年龄61.20岁 \pm 4.17岁, 肿瘤长径1.45-13.27 cm, 平均5.27 cm \pm 1.09 cm, 病灶位置分别如下: 颈段10例、胸上段19例、胸中段12例、胸下段8例, 参照“非手术治疗食管癌临床分期”^[6], TNM I 期7例, II 期30例, III期12例, 35例有区域性淋巴结转移, 锁上转移6例, 纵膈转移12例, 胃左转移10例, 肺门区域转移7例.

纳入标准: (1)均符合食管鳞癌诊断要求, 并有明确胃镜活检病理佐证; (2)术前有明确钡餐造影结果, 有明确可测量病灶; (3)放疗前、放疗中及放疗后MRI、DWI、CT影像资料完整无缺失; (4)均为首次针对食管鳞癌进行治疗.

排除标准: (1)卡氏评分<70分; (2)MRI检查禁忌症; (3)合并远处转移; (4)碘对比剂过敏患者; (5)不能配合持续随访患者.

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 治疗设备为飞利浦Pinnacles3计算机治疗计划系统, 先行CT定位及图像融合, 取仰卧位, 双臂上举抱头, 平静呼吸后依次扫描颈部、胸部、上腹部, 扫描层厚3 mm、层间距3 mm, 扫描上下界分别为胸廓入口、肾脏下极, 将所采集图像上传至Pinnacle系统, 采用Syntegra完成图像融合, 综合脊髓、椎体、胸骨等重要解剖标记点进行刚性配准, 再由两位以上高年资放疗科医师依据所得CT影像勾勒肿瘤靶区(gross target volume, GTV), 包括原发灶、区域淋巴结, 依据所勾勒的GTV层面数计算病变长度, 综合钡餐造影、胃镜活检、DEMRI等信息确定最终治疗靶区, 再行适形放疗或调强放疗, 处方剂量54-67 Gy, 评价1.80-2.0 Gy/次, 放

疗频率为1次/d, 5次/wk, PTV 95%体积接受100%以上处方剂量照射, 心脏、脊髓所接受最大剂量分别不得>1500 cGy、4500 cGy.

1.2.2 MRI检查: 设备为飞利浦Intera 3.0T MRI, 先行常规MRI平扫, 扫描范围、体位参照CT定位; 依次完成横轴位T1WI(TR/TE 140 ms/2.5 ms、翻转角70°、BW 280、矩阵256 \times 256、AVERAGE 2、层厚6 mm、层间隔20%)、T2WI(TR/TE 1580 ms/72 ms、翻转角140°、BW 315、矩阵384 \times 276、AVERAGE 1、层厚6 mm、层间隔20%)、DWI横轴位(SE-EIP序列, TR/TE 6800 ms/70 ms、BW 260、矩阵128 \times 128、AVERAGE 8、层厚4 mm、层间隔0), b值0、600 s/mm², 高信号区视为参考GTV范围, 将对应图像融合获取ADC图. 记录ADC影像上食管癌病变、淋巴结肿大、正常食管的ADC值, 选取合适肿瘤层面作为感兴趣区域(ROI), 单个ROI重复测量三次, 取平均值为最终ADC, MRI扫描时间为放疗前1 wk、放疗中(放疗后3 wk)、放疗后(放疗后6 wk), 记录对应ADC变化值(放疗中ADC值-放疗前1周ADC值)及放疗前中ADC变化率(Δ ADC = 放疗中ADC值-放疗前1周ADC值/ADC放疗前).

1.2.3 Recist^[7]近期疗效评价方式: 参照放疗前影像资料, 确认放疗后原食管病变范围、区域淋巴结, 对放疗后的食管最大管壁厚度、对应淋巴结长短径、体积进行测量, 综合《肿瘤放射治疗学》中食管癌部分将近期疗效分为完全缓解(PR, 放疗前钡餐造影、CT所见病灶消失, CT测得病变区域最大管壁厚度 \leq 1.2 cm)、部分缓解(PR, 病灶长径总和降低30%, CT测得病变区域最大管壁厚度>1.2 cm)、疾病稳定(SD, 病灶长径总和缩小不足30%, 且未达PR标准或病灶长径增加不足20%, 未达PD标准), 疾病进展(PD, 病灶长径总和增加20%及以上、或出现新病灶), CR+PR为客观有效, PD+SD为客观无效.

统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析, 病变食管长度、ADC值、 Δ ADC等计量资料用mean \pm SD表示, 采用独立样本t检验行两两比较, 多组计量资料用F方差分析, 计数资料用%表达, 行 χ^2 检验, 并以ADC变化值、ADC变化率为检验变量, 疗效为状态变量绘制ROC曲线分析ADC变化值、ADC变化率对食管癌近期疗效的预测价值; $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 放疗前、放疗中、放疗后49例患者食管病变长度比较 49例患者放疗前、放疗中、放疗后食管病变长度比较 放疗中、放疗后食管病变长度均显著缩短, 较放疗前, 差异均有统计学意义; 结合放疗前、后食管病变长度, 参照Recist实体瘤疗效标准, 完全缓解11例, 部分缓

表 1 放疗前、放疗中、放疗后49例患者食管病变长度比较(mean ± SD, cm)

时间	放疗前1 wk	放疗中
ADC平均值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.43 ± 0.39	2.27 ± 0.74
ADC值范围($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.96–2.33	1.35–3.72
放疗前中ADC变化值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.95 ± 0.80	
△ADC(%)	71.16 ± 66.38	

ADC: 表观扩散系数; △ADC: ADC变化率.

表 2 放疗前、放疗中食管病变表观扩散系数值比较(mean ± SD)

时间	放疗前1 wk	放疗中
ADC平均值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.43 ± 0.39	2.27 ± 0.74
ADC值范围($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.96–2.33	1.35–3.72
放疗前中ADC变化值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.95 ± 0.80	
△ADC(%)	71.16 ± 66.38	

ADC: 表观扩散系数; △ADC: ADC变化率.

表 3 不同化疗疗效患者表观扩散系数值比较(mean ± SD)

ADC值	客观有效	客观无效	<i>t</i>	<i>P</i> 值
放疗前ADC值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.41 ± 0.40	1.60 ± 0.28	1.469	0.148
放疗中ADC值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	2.33 ± 0.75	1.75 ± 0.30	2.492	0.016
放疗后ADC值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.03 ± 0.79	0.24 ± 0.26	3.244	0.002
△ADC(%)	78.25 ± 66.57	9.87 ± 11.26	3.263	0.001

ADC: 表观扩散系数; △ADC: ADC变化率.

解27例, 11例SD, PD 0例, 客观有效38例, 客观无效11例, 见表1.

2.2 放疗前、放疗中食管病变ADC值比较 放疗中ADC平均值显著高于放疗前一周时, 差异有统计学意义, 见表2.

2.3 不同化疗疗效患者ADC值比较 客观有效组、客观无效组放疗前ADC值比较无差异; 但客观有效组放疗中ADC值、放疗后ADC值、△ADC均显著高于客观无效组, 差异有统计学意义, 见表3.

2.4 ROC曲线分析ADC变化值、△ADC早期预测放疗疗效的敏感阈值 经ROC曲线下分析, ADC变化值ROC曲线下面积为0.950, △ADC为0.941, 当ADC变化值为 $0.280 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时, ADC变化值预测食管癌放疗疗效的敏感度为88.47%、特异度为100.00%、准确度为86.17%、阳性预测值为95.77%、阴性预测值仅为39.92%; 而当以22.38%为ADC临界点时, ADC值预

测放疗的敏感度为84.57%、特异度为100.00%、准确度为86.17%、阳性预测值为100.00%、阴性预测值为43.04%, 见图1.

3 讨论

于无手术机会的中晚期食管癌患者而言, 放疗是取得生存获益的主要治疗方案, 于放疗疗效佳患者, 可继续放疗会手术治疗, 而对疗效不佳患者, 则应及时调整治疗方案, 考虑靶向或免疫治疗、早期手术干预等, 以最大限度提升治疗有效率, 延长生存期^[8]. 但当前用于评价肿瘤疾病治疗疗效的Rescis是基于形体学的改变, 但因肿瘤体积缩小的滞后性、加之食管为形态不规则的空腔脏器, 因此, 基于形体学的Rescist疗效评价标准并不适用^[9].

研究指出, 组织器官含水量变化有关的病理生理学改变要早于肿瘤形态学变化, 而DWI则可有效表达组织

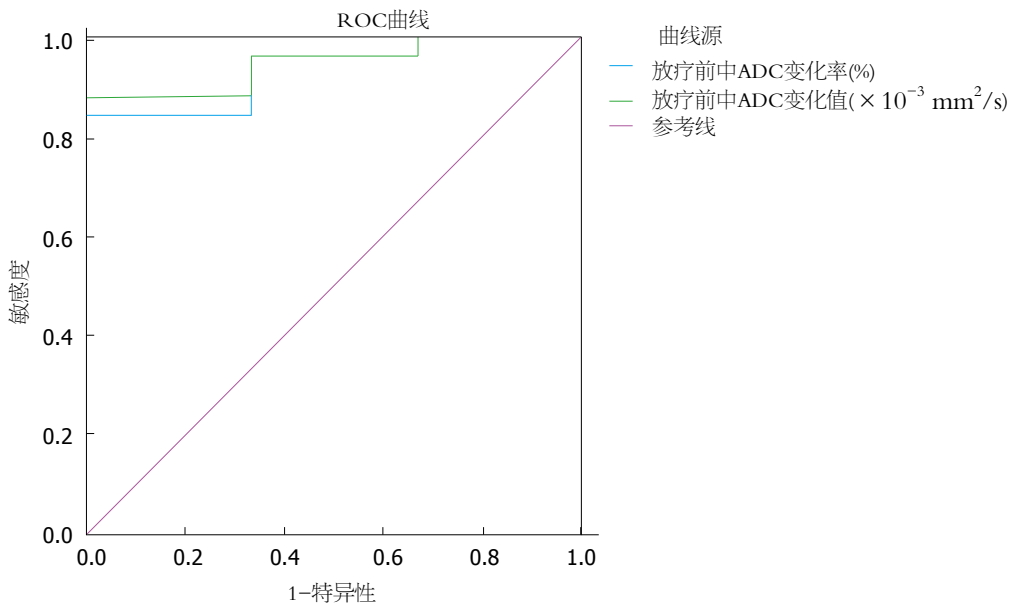


图1 表观扩散系数变化值、表观扩散系数变化率早期预测放疗疗效的ROC曲线分析。

水分子弥散活动情况, 基于DWI的ADC值可对水分子扩散程度进行量化^[10]。通常来说, 恶性肿瘤细胞增殖活跃, 故肿瘤组织细胞数量要多于正常细胞, 最终发生形态改变, 导致细胞外容积减少, 限制水分子扩散, 对应ADC值处于低水平; 而放疗后肿瘤细胞膜被破坏, 细胞坏死溶解, 血管内皮生长因子大量释放, 致使血管通透性增加, 细胞外间隙扩大, 水分子扩散也随即增加, ADC值则相应上升, 既往有学者将其用于颅内肿瘤、头颈部肿瘤、乳腺癌等的化疗疗效评级均取得满意结果^[11-14], 这一变化趋势在本研究亦得以体现, 研究显示, 较放疗前, 放疗中ADC值明显上升, 且差异有统计学意义, 与^[15]的报道相符, 进一步证实DWI用于食管癌化疗疗效评估有重要价值。

同时, 放疗后, 肿瘤形态学在早期可因组织炎症反应出现假阳性, 加之放疗后食物黏膜反应仍十分显著, 行内窥镜等有创检查并不适用, 且食管黏膜表面大量纤维蛋白渗出物也导致肿瘤组织采集困难, 从而出现假阴性^[16], 因此, 为获取最大限度的Rescist疗效评价效能, 研究以放疗结束4 wk后MRI检查所测得的食管长度为客观评价表标准, 并以客观有效、客观无效暴露分组, 客观有效组放疗中、放疗后的ADC值均高于客观无效组, 且差异有统计学意义。进一步经ROC曲线确定ADC敏感阈值, 以 $0.280 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为ADC变化值临界点时, ADC变化值预测放疗的敏感度为88.47%、特异度为100.00%、准确度为86.17%、阳性预测值为95.77%、阴性预测值仅为39.92%; 王澜等^[17]的报道放疗第三周时ADC预测食管癌放疗近期疗效的ROC曲线下面积0.857, 阈值 $2.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 亦提示ADC用于食

管癌患者放疗近期疗效预测有重要临床价值, 但本研究主要基于ADC变化值、变化率等预测, 充分考虑放疗后病灶病理生理变化过程; 且其研究中未分析 ΔADC 最佳阈值, 而本研究以22.38%为临界点时, ΔADC 值预测放疗的敏感度为84.57%、特异度为100.00%、准确度为86.17%、阳性预测值为100.00%、阴性预测值为43.04%。当前研究虽在ADC预测食管癌放疗近期疗效的最佳阈值上存在一定差异, 且无统一规范标准, 但张安度等^[18]的报道也指出, 经多因素Cox模型分析ADC或可为预测食管癌预后的独立因素, 可有效预测食管癌治疗反应及预后, 由此也可见, DWI用于预测食管癌治疗的近期疗效有重要意义, 但仍需大量临床试验予以持续补充及完善。

总之, DWI用于食管癌放疗近期疗效预测有重要价值, 但本研究也存在一定不足之处, 如样本数量相对狭窄对统计学的影响、未对ADC值与食管癌疾病进展及长期生存的相关性进行探究, 总而言之, ADC用于食管癌治疗疗效的预测值得探究, 仍有极大深入探究空间, 需大量临床试验予以持续补充及完善。

文章亮点

实验背景

食管癌精确放疗的临床价值已然明确, 但在疗效评价上多沿用实体瘤疗效评价标准, 不具时效性优势。而当前基于食管癌疗效评价的临床报道虽并不少见, 但针对性研究弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)对食管癌近期放疗疗效预测价值类报道鲜见, 本研究拟通

过分析DWI对食管癌近期放疗疗效预测价值, 为食管癌的临床治疗提供理论依据。

实验动机

本研究着重分析食管癌患者放疗不同阶段及不同疗效等级患者不同时间段的表观弥散系数变化情况, 并通过对上述资料绘制受试者工作特征曲线明确表观弥散系数变化值及变化率对食管癌疗效的预测价值, 为食管癌患者后续治疗方案的制定提供参考意见。

实验目标

本研究通过分析食管癌患者放疗不同阶段及不同疗效等级患者不同时间段的表观弥散系数变化情况、ROC曲线绘制明确DWI或可用于评价食管癌放疗近期疗效, 并具高特异度及高阳性预测效能, 临床或可依据这一参数值预测食管癌疗效, 对预测疗效不佳患者及时更改治疗方案, 以获取最佳治疗获益。

实验方法

本研究重点在于绘制ROC曲线, ROC曲线能有效识别任意界限值时的对疾病的识别能力, 且ROC曲线越靠近左上角, 试验的准确性就越高, 最靠近左上角的ROC曲线的点是错误最少的最好阈值, 其假阳性和假阴性的总数最少, ROC曲线下的面积越大, 则哪一种试验的诊断预测价值越好。

实验结果

本研究中食管癌患者放疗中、放疗后食管病变长度较放疗前均显著缩短, 客观有效率达77.55%, 且放疗中表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)平均值显著高于放疗前一周时; 同时, 客观有效组放疗中ADC值、放疗后ADC值、ADC变化率(Δ ADC)均显著高于客观无效组, 经ROC曲线下分析, ADC变化值、 Δ ADC ROC曲线下面积分别为0.950、0.941, 提示均可对食管癌放疗疗效发挥一定预测价值, 或可为食管癌患者临床治疗方案的制定提供更高价值影像学参考意见。

实验结论

基于DWI参数预测食管癌放疗疗效, 不仅可为食管癌患者放疗治疗、疗效预测及后续治疗方案的制定提供参考意见, 亦可进一步补充及完善当前食管癌的疗效评价方式, 规范食管癌放疗疗效评价。

展望前景

本研究样本量狭窄, 且未进一步分析ADC值与食管癌进展及长期生存的关系。本研究未来研究的方向是探

究ADC值与远期疗效、疾病复发等的关系, 进一步印证本研究结论。本研究未来研究的最佳方法是拟采集更大样本量后设计更严谨的研究思路, 避免样本量限制所引起的统计学核算误差、进一步规范统计学分析, 最大限度排除病情分期、病理类型等混杂因素对研究结果的影响; 并拟对研究对象进行长时程随访, 进一步明确DWI相关参数与食管癌患者疾病进展、长期生存间的相关性, 持续补充及完善本次研究结论。

4 参考文献

- 1 Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1247-1255 [PMID: 28585555 DOI: 10.1038/ajg.2017.155]
- 2 Liu M, Zhao K, Chen Y, Jiang GL. Evaluation of the value of ENI in radiotherapy for cervical and upper thoracic esophageal cancer: a retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2014; 9: 232 [PMID: 25344056 DOI: 10.1186/s13014-014-0232-4]
- 3 King AD, Thoeny HC. Functional MRI for the prediction of treatment response in head and neck squamous cell carcinoma: potential and limitations. *Cancer Imaging* 2016; 16: 23 [PMID: 27542718 DOI: 10.1186/s40644-016-0080-6]
- 4 谢铁明, 邵国良, 庞佩佩. DWI和DCE-MRI定量评价食管癌放疗疗效的应用. *放射学实践* 2017; 32: 755-757 [DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.07.020]
- 5 刘辉, 时高峰, 邵嫻, 许茜, 贾立涛, 翟英敏. 磁共振弥散加权成像在食管癌放疗疗效中的应用以及评价价值. *中国现代医学杂志* 2014; 24: 57-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2013.22.018]
- 6 中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组. 非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案). *中华放射肿瘤学杂志* 2010; 19: 179-180 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2010.03.001]
- 7 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST. *循证医学* 2004; 4: 85-90 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2004.02.012]
- 8 李广虎, 钱立庭. 磁共振弥散加权成像(DWI)在食管癌放疗中的应用进展. *中华放射肿瘤学杂志* 2017; 26: 239-242 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.02.023]
- 9 Yang L, Son J B, Ma J, Cheng J. MO-F-CAMPUS-I-05: Quantitative ADC Measurement of Esophageal Cancer Before and After Chemoradiation. *Medical Physics* 2015; 42: 3579-3579 [DOI: 10.1118/1.4925471]
- 10 蒋鸣, 陶华, 沈波, 徐池. MR扩散加权成像对食管癌患者同步放化疗疗效的预测价值. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 3563-3567 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.22.012]
- 11 Wu X, Reinikainen P, Kapanen M, Vierikko T, Ryymin P, Kellokumpu-Lehtinen PL. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging provides a useful biomarker for evaluation radiotherapy efficacy in patients with prostate cancer. *Anticancer Res* 2017; 16: e2716 [PMID: 28870929 DOI: 10.21873/anticancer.11917]
- 12 Liu YH, Xu L, Liu LH, Liu XS, Hou ZY, Hou DL, Chen ZQ, Li WW, Huang Y. 3.0T MR-CAD: Clinical Value in Diagnosis of Breast Tumor Compared with Conventional MRI. *J Cancer* 2014; 5: 585-589 [PMID: 25057309 DOI: 10.7150/jca.9785]
- 13 张前芳, 杨星, 詹利平. IVIM双指数模型多b值DWI在脑肿瘤诊断及分级中的应用. *现代肿瘤医学* 2018; 26: 603-608 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.04.031]
- 14 张立, 刘璋, 吴恩柱, 邱子维, 王博, 肖海松, 高文, 王潇. 磁共振全身弥散加权成像结合磁共振常规扫描在恶性肿瘤个体化介入治疗中的应用. *中国数字医学* 2018; 13: 98-100 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7571.2018.02.032]

- 15 张明, 吴献华. 磁共振弥散加权成像对食管癌患者同期放化疗前后表观弥散系数以及病变长度的影响. 中国临床研究 2016; 29: 389-391 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.03.033]
- 16 王鑫, 屈东, 肖泽芬. MRI在食管癌诊断及放疗中的应用进展. 中华放射肿瘤学杂志 2017; 26: 1338-1341 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.11.021]
- 17 王澜, 刘丽虹, 韩春, 田华, 任雪姣, 时高峰, 王琦, 高超, 王光大. 用DWMRI预测食管癌原发灶放化疗疗效的临床研究. 中华放射肿瘤学杂志 2016; 25: 1074-1078 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.10.011]
- 18 张安度, 韩晶, 时高峰, 韩春, 王澜, 王燕飞, 张钧, 田华, 孔洁. MRI在预测食管癌放化疗治疗反应及疗效评估中的应用研究. 中华放射医学与防护杂志 2016; 36: 822-826 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.11.005]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

麻醉胃镜检查中低氧血症的危险因素分析

封莉莉, 丁文霞, 孙媛媛, 张莹莹, 袁宁平, 张丽君, 韩文军, 席惠君

封莉莉, 孙媛媛, 张莹莹, 袁宁平, 张丽君, 韩文军, 上海长海医院麻醉科 上海市 200433

丁文霞, 席惠君, 上海长海医院消化内镜中心 上海市 200433

封莉莉, 护师, 研究方向为消化内镜麻醉护理.

作者贡献分布: 本文贡献封莉莉与丁文霞贡献相同; 此课题由席惠君与封莉莉设计; 研究过程由丁文霞、孙媛媛、张莹莹及袁宁平实施完成; 数据分析由封莉莉与张丽君完成; 本论文写作由封莉莉与丁文霞完成; 由席惠君与韩文军修改审核.

通讯作者: 席惠君, 副主任护师, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 上海长海医院消化内镜中心. xhj_cn@126.com
电话: 021-31161381

收稿日期: 2019-01-14

修回日期: 2019-02-19

接受日期: 2019-03-01

在线出版日期: 2019-04-08

Risk factors for hypoxemia during routine anesthesia for gastrointestinal endoscopy

Li-Li Feng, Wen-Xia Ding, Yuan-Yuan Sun, Ying-Ying Zhang, Ning-Ping Yuan, Li-Jun Zhang, Wen-Jun Han, Hui-Jun Xi

Li-Li Feng, Yuan-Yuan Sun, Ying-Ying Zhang, Ning-Ping Yuan, Li-Jun Zhang, Wen-Jun Han, Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Wen-Xia Ding, Hui-Jun Xi, Digestive Endoscopy Center, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Hui-Jun Xi, Associate Chief Nurse, Digestive Endoscopy Center, Changhai Hospital, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. xhj_cn@126.com

Received: 2019-01-14

Revised: 2019-02-19

Accepted: 2019-03-01

Published online: 2019-04-08

Abstract

BACKGROUND

Gastrointestinal endoscopy under anesthesia has been carried out as a routine procedure in China. Hypoxemia is still an adverse event with a high incidence in routine anesthesia for gastrointestinal endoscopy, but the incidence of hypoxemia varies greatly across countries (< 1% to 85%), and there is a lack of relevant high-quality reports in China. Propofol, as a sedative for anesthetic gastroscopy in outpatients, has been recognized for its safety and effectiveness and is recommended by the expert consensus on Sedation/Anesthesia for Digestive Endoscopic Diagnosis and Treatment in China (2014). However, there are still some debate over its safety in foreign countries. In this study, we used propofol as a sedative for gastroscopy in outpatients to observe its effect on the incidence of hypoxemia.

AIM

To observe and analyze the incidence of and risk factors for hypoxemia in anesthesia for gastrointestinal endoscopy.

METHODS

A total of 580 outpatients who were sedated with propofol from September 1, 2018 to November 30, 2018 in Digestive Endoscopy Center of Shanghai Changhai Hospital were included in the study. These patients were divided into either a hypoxemia ($n = 110$) group or a non-hypoxemia group ($n = 470$). The basic information, anesthesia procedure, and endoscopic operation related information of the two groups were recorded.

RESULTS

The information of patients in the two groups was compared and analyzed. It was found that there were

significantly differences between the two groups in snoring history, biopsy, age, body mass index, abdominal circumference, endoscopic operation time, propofol dosage, ASA classification, and endoscopic physician classification ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age (>5 years, OR = 8.955, 95 %CI: 2.070-38.746) and propofol dosage (>197 mg, OR = 2.360, 95 %CI: 1.320-4.219) were independent risk factors for hypoxemia.

CONCLUSION

Intervention is needed for elderly patients (especially patients over 75 years old) and patients requiring large amounts of propofol (especially >197 mg) to prevent the occurrence of hypoxemia.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anesthesia/sedation; Gastrointestinal endoscopy; Hypoxemia; Risk factors

Feng LL, Ding WX, Sun YY, Zhang YY, Yuan NP, Zhang LJ, Han WJ, Xi HJ. Risk factors for hypoxemia during routine anesthesia for gastrointestinal endoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(7): 427-434

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/427.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i7.427>

摘要

背景

麻醉胃镜检查已经作为一种常规胃镜检查方式在国内开展。低氧血症仍然是麻醉胃镜检查中发生率较高的不良事件,但国外就其发生率的报道情况相差较大($<1\%$ 至 85%),国内缺乏相关高质量报道。丙泊酚作为用于门诊患者麻醉胃镜检查的镇静药物,其安全、有效性已经得到认可,《中国消化内镜诊疗镇静/麻醉的专家共识意见》(2014年)推荐使用,国外仍然有对其安全性的质疑,本研究中,我们将其作为门诊患者胃镜检查的镇静药物使用,观察其对低氧血症发生率的影响。

目的

观察麻醉胃镜检查中低氧血症的发生率,并分析其危险因素。

方法

纳入上海长海医院消化内镜中心2018-09-01/2018-11-30经麻醉医师施行丙泊酚镇静的门诊麻醉胃镜检查患者,共计580例。观察患者在检查过程中有无低氧血症,记为发生低氧血症(110例)和未发生低氧血症(470例)两组,记录两组患者的基本信息、麻醉过程和内镜操作相关信息。

结果

单因素分析发现打鼾史、活检、年龄、体重指数、腹围、内镜操作时间、丙泊酚的量、患者ASA分级、内镜医师分级在两组间存在差异($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析,发现年龄(>75 岁, OR值8.955, 95%CI: 2.070-38.746)和丙泊酚用量(>197 mg, OR值2.360, 95%CI: 1.320-4.219)是低氧血症的独立危险因素。

结论

对高龄患者(特别是 >75 岁患者)和需要较大量丙泊酚(特别是 >197 mg)镇静的患者需要加以主动干预,以预防低氧血症的发生。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 麻醉/镇静; 胃镜; 低氧血症; 危险因素

核心提要: 通过观察上海长海医院消化内镜中心低氧血症的发生率及其危险因素,以期制定预防策略,保障麻醉胃镜顺利实施,即在保障患者安全的前提下,让患者体验无痛医疗。

封莉莉, 丁文霞, 孙媛媛, 张莹莹, 袁宁平, 张丽君, 韩文军, 席惠君. 麻醉胃镜检查中低氧血症的危险因素分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(7): 427-434

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/427.htm> DOI:

<https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i7.427>

0 引言

消化内镜检查是诊断和治疗许多胃肠道疾病的标准工具。据估计,每1000名成人患者中有8.6人需要胃镜检查^[1]。由于丙泊酚的短效药代动力学特性,国际指南建议在胃镜检查中使用丙泊酚,以消除患者的疼痛、改善患者舒适度^[2-4]。然而,丙泊酚可引起呼吸抑制、气道阻塞和血流动力学不稳定^[5]。缺氧是胃镜检查中常见的情况,长期缺氧则心脏心律失常和冠状动脉缺血的最常见原因^[6-8]。据报道低氧血症发生率在 $<1\%$ - 85% ^[9-11],这和“低氧血症”的定义及医护人员的主观判断有关。本研究旨在通过对580例连续门诊麻醉胃镜检查患者的观察,评价麻醉胃镜检查中低氧血症的发生率及其危险因素,以期制定预防策略。

1 材料和方法

1.1 材料 选取上海长海医院自2018-09-01/2018-11-30经麻醉医师施行丙泊酚镇静的门诊麻醉胃镜检查患者,共计580例,其中男性257例,女性323例,年龄14-80周岁,

平均年龄58.1岁±9.3岁。所有患者均由麻醉医生询问病史, 在与患者及家属充分沟通麻醉风险后, 取得患者与家属的知情同意, 最后判断是否纳入研究。纳入标准: (1)接受胃镜检查的门诊患者; (2)年龄14-80周岁; (3)签署知情同意书; 排除标准: (1)凝血功能不全; (2)明确诊断心脏疾病(心力衰竭、心绞痛、心肌梗死等); (3)明确诊断肺部疾病(哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺栓塞、肺水肿或肺癌); (4)怀孕; (5)肝脏疾病; (6)肾脏疾病; (7)颅内压增高等紧急情况或多系统创伤; (8)ASA IV以上身体状况分类; (9)上呼吸道感染; (10)对异丙酚、鸡蛋、大豆或白蛋白过敏。即为了确保患者的安全, 我们排除了复杂病情患者。本研究经过我院的伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 研究过程: 所有患者入检查室后开始给予鼻导管吸氧(2 L/min), 并行三导联模拟心电图、脉氧饱和度和无创右上臂血压监测。开放左上肢外周静脉通道, 给予乳酸钠林格注射液静滴。通过静脉通道上的三通接头给予丙泊酚静注, 诱导剂量为1 mg/kg。30-60 s后观察患者反应并判断是否给予补充剂量, 每次补充剂量为10-20 mg。术中根据患者的疼痛反应继续追加丙泊酚。术中严密监测患者生命体征, 根据呼吸、循环系统的反应分别给予对症处理。检查或操作结束后, 转移患者至术后恢复室, 继续监测模拟心电图、脉氧饱和度、无创血压, 并给予鼻导管吸氧(2 L/min), Alderete评分(出复苏室标准)≥9分者准予出室。

1.2.2 临床资料收集: 包括是否出现低氧血症、内镜检查医师分级、麻醉医师分级、丙泊酚使用量、内镜操作时间、是否病理活检、患者年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、腹围、吸烟史、饮酒史、ASA分级、高血压病史、糖尿病史、心电图诊断(正常或者异常)、心脏疾病史、呼吸系统疾病史、过敏史、手术史、既往普通胃镜检查史、既往无痛胃镜检查史。其中, 内镜检查医师及麻醉医师分级: 初学者=1、进修医师=2、专科培训医师=3、住院医师=4、主治医师及以上=5。术中及苏醒期生命体征记录患者心率、血压和氧饱和度, 每5分钟记录一次。氧饱和度记录最低值。

1.2.3 低氧血症定义: 在监护功能正常的情况下, 患者氧饱和度低于90%, 持续时间>10 s。

1.2.4 计量资料转换成等级资料: (1)年龄分为4个级别: <45岁=1; 45-60岁=2; 61-75岁=3; >75岁=4。(2)丙泊酚使用量按照百分位数分为4个级别: <140 mg=1; 140-162 mg=2; 163-197 mg=3; >197 mg=4。(3)BMI用体重/身高平方(kg/m²)计算, 分为4个级别: <18.5 kg/m²=1; 18.5-25.0 kg/m²=2; 25.1-30.0 kg/m²=3; >30.0 kg/m²=4。(4)内镜操作时间分别4个级别: <5 min=1; 5-7 min=

2; 7.1-10分钟=3; >10 min=4。(5)腹围用毫米皮尺测量。测量腰围时, 皮尺放置与髂嵴上3-4横指处。按照性别分为3个级别: 男性, <94 cm=1; 94-101.9 cm=2; ≥102 cm=3; 女性: <80 cm=1; 80-87.9 cm=2; ≥88 cm=3。

统计学处理 采用SPSS 21.0 Windows软件进行统计学处理。性别、吸烟史等计数资料采用 χ^2 检验; 本课题计量资料均为非正态分布, 用中位数(下四分位数, 上四分位数)表示, 采用Mann-Whitney *U*非参数检验, 当 $P<0.05$ 时, 差异具有统计学意义。为便于临床分析, 在后续统计分析中将计量数据根据“1.2.4 计量资料转换成等级资料”进行分级。低氧血症发生率的多因素分析采取用Logistic回归统计模型。 $P<0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析 计数资料单因素分析: 麻醉胃镜检查中出现低氧血症(110例)与未出现低氧血症(470例)两组间各因素对比。结果显示: 打鼾史[(52, 47.3%) and (157, 33.4%)]和胃镜检查过程中活检[(61, 55.5%) and (204, 43.4%)]这两个因素的组间差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表1。

计量资料及等级资料的单因素分析: 使用Kolmogorov-Smirnov检验对计量资料的正态性进行检验, 分析结果显示本研究中的计量资料均不服从正态分布, 均为偏态, 因此选择Mann-Whitney *U*非参数检验分析。按照分级规定, 将计量资料转换为等级资料。结果显示: 年龄、BMI、腹围、内镜操作时间、丙泊酚的量、患者ASA分级、内镜医师分级, 差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表2。

因此, 经单因素分析得到低氧血症的9项危险因素, 包括: 打鼾史、活检、年龄、BMI、腹围、内镜操作时间、丙泊酚的量、患者ASA分级、内镜医师分级。

2.2 多因素分析 为排除混杂因素影响, 采用Logistic回归分析, 结果显示打鼾史、活检、BMI、腹围、内镜操作时间、患者ASA分级、内镜医师分级均不是低氧血症的独立危险因素, 而年龄和丙泊酚用量为麻醉胃镜检查中出现低氧血症的独立危险因素。分析显示年龄(45-60岁, OR值2.031, 95%CI: 1.211-3.404); (61-75岁, OR值2.231, 95%CI: 1.249-3.986); (>75岁, OR值8.955, 95%CI: 2.070-38.746)和丙泊酚用量(140-162 mg, OR值0.874, 95%CI: 1.249-3.986); (163-197 mg, OR值1.467, 95%CI: 0.740-2.909); (>197 mg, OR值2.360, 95%CI: 1.320-4.219)(表3)是低氧血症的独立危险因素。

2.3 发生低氧血症和患者苏醒时间的关系 发生低氧血症的患者中, 苏醒时间为21.0 min±6.85 min, 最短苏醒时间

表 1 计数资料单因素分析 n (%)

变量		低氧血症 ($n = 110$)	非低氧血症 ($n = 470$)	χ^2	P 值
性别	男	50 (45.5)	207 (44.0)	0.072	0.788
	女	60 (54.5)	263 (56.0)		
吸烟史	有	27 (24.5)	91 (19.4)	1.478	0.224
	无	83 (75.5)	379 (80.6)		
饮酒史	有	24 (21.8)	71 (15.1)	2.932	0.087
	无	86 (78.2)	399 (84.9)		
打鼾史	有	52 (47.3)	157 (33.4)	7.438	0.006
	无	58 (52.7)	313 (66.6)		
高血压病史	有	28 (25.5)	93 (19.8)	1.734	0.188
	无	82 (74.5)	377 (80.2)		
糖尿病史	有	6 (5.5)	15 (3.2)	1.308	0.253
	无	104 (94.5)	455 (96.8)		
心电图诊断	异常	19 (17.3)	93 (19.8)	0.362	0.548
	正常	91 (82.7)	377 (80.2)		
心脏疾病史	有	7 (6.4)	29 (6.2)	0.006	0.940
	无	103 (93.6)	441 (93.8)		
呼吸系统疾病史	有	11 (10.0)	49 (10.4)	0.017	0.895
	无	99 (90.0)	421 (89.6)		
过敏史	有	19 (17.3)	96 (20.4)	0.557	0.455
	无	91 (82.7)	374 (79.6)		
手术史	有	51 (46.4)	236 (50.2)	0.528	0.467
	无	59 (53.6)	234 (49.8)		
既往普通胃镜史	有	54 (49.1)	235 (50.0)	0.029	0.864
	无	56 (50.9)	235 (50.0)		
既往无痛胃镜史	有	42 (38.2)	202 (43.0)	0.842	0.359
	无	68 (61.8)	268 (57.0)		
活检	有	61 (55.5)	204 (43.4)	5.216	0.022
	无	49 (44.5)	266 (56.6)		

10 min, 最长苏醒时间42.75 min, 平均时间21 min; 未发生低氧血症的患者中, 苏醒时间为20.0 min \pm 5.9 min, 最短苏醒时间8 min, 最长苏醒时间43.3 min. 具体分布情况详见图1.

3 讨论

我们共纳入580例麻醉胃镜检查患者, 其中110例患者发生低氧血症. 单因素分析发现打鼾史、活检、年龄、BMI、腹围、内镜操作时间、丙泊酚的量、患者ASA分级、内镜医师分级在两组间存在差异($P < 0.05$); 多因素Logistic回归分析发现年龄(>75 岁, OR = 8.955, 95%CI: 2.070-38.746)和丙泊酚用量(>197 mg, OR = 2.360, 95%CI: 1.320-4.219)是低氧血症的独立危险因素. 因此, 对高龄患者(特别是 >75 岁患者)和需要较大剂量丙泊酚(特别是 >197 mg)镇静的患者需要加以主动干预, 以预防低氧血症的发生.

内窥镜诊疗中使用镇静已经是临床常规实践内容.

在美国, 近98%的上消化道内窥镜检查是在镇静状态下进行的, 以消除疼痛和改善患者舒适^[12,13]. 内窥镜诊疗期间的镇静有两方面益处: 第一, 通过减少手术过程中的疼痛, 从而使患者更加舒适; 第二, 通过减少任何不必要的患者运动, 从而减少内镜检查时的并发症^[14,15]. 本研究中未出现因不良事件而需要院内留滞、住院观察、死亡的情况.

在研究中我们发现, 随着患者年龄增长, 麻醉胃镜检查中发生低氧血症的风险增加, 特别是年龄 >75 岁的患者(OR = 8.955, 95%CI: 2.070-38.746), 该研究结果和国外研究相符合. 美国的一项麻醉胃镜风险评估项目中, 年龄被认为主要和ASA分级相关, 随着年龄增加, ASA等级越高, 而麻醉风险也相应增高^[16]. 而在澳大利亚, 共纳入墨尔本大学附属九家医院的2132位患者, 该研究发现, 年龄是预测麻醉内镜检查中和检查后不良事件的独立危险因素, 年龄 >80 岁的患者不仅在诊疗期间发生不良事件的风险明显升高(OR = 3.39, 95%CI:

表 2 计量及等级资料单因素分析 n (%)

变量	低氧血症 ($n = 110$)	非低氧血症 ($n = 470$)	Z	P 值
年龄 (岁)			-3.392	0.001
<45	28 (25.5)	194 (41.3)		
45-60	48 (43.6)	171 (36.4)		
61-75	30 (27.3)	101 (21.5)		
>75	4 (3.6)	4 (0.9)		
BMI (kg/m^2)			-3.351	0.001
<18.5	5 (4.5)	30 (6.4)		
18.5-25	63 (57.3)	326 (69.4)		
25.1-30	38 (34.5)	104 (22.1)		
>30	4 (3.6)	10 (2.1)		
内镜操作时间 (min)			-2.618	0.009
<5	15 (13.6)	104 (22.1)		
5-7	28 (25.5)	131 (27.9)		
7.1-10	37 (33.6)	140 (29.8)		
>10	30 (27.3)	95 (20.2)		
丙泊酚的量 (mg)			-3.103	0.002
<140	22 (20.0)	122 (26.0)		
140-162	22 (20.0)	146 (31.1)		
163-197	20 (18.2)	80 (17.0)		
>197	46 (41.8)	122 (26.0)		
ASA分级			-2.282	0.022
1	52 (47.3)	279 (59.4)		
2	56 (50.9)	184 (39.1)		
3	2 (1.8)	7 (1.5)		
4	0	0		
腹围 (男, cm)			-4.958	0.000
<94	29 (58.0)	130 (62.8)		
94-101.9	16 (32.0)	44 (21.3)		
≥ 102	5 (10.0)	33 (15.9)		
腹围 (女, cm)				
<80	35 (58.3)	156 (59.3)		
80-87.9	11 (18.3)	72 (27.4)		
≥ 88	14 (23.3)	35 (13.3)		
内镜医师分级			-1.987	0.047
1	6 (5.5)	25 (5.3)		
2	3 (2.7)	8 (1.7)		
3	7 (6.4)	15 (3.2)		
4	35 (31.8)	122 (26.0)		
5	59 (53.6)	300 (63.8)		
麻醉医师分级			-0.352	0.725
1	59 (53.6)	253 (53.8)		
2	7 (6.4)	20 (4.3)		
3	38 (34.5)	156 (33.2)		
4	2 (1.8)	17 (3.6)		
5	4 (3.6)	24 (5.1)		

BMI: 体重指数; ASA分级: 美国麻醉医师协会于麻醉前根据病人体质状况和对手术危险性进行分类.

表 3 Logistic回归分析结果

因素	偏回归系数	标准误	Wald检验统计量	P值	OR值	95%置信区间	
						下限	上限
年龄			14.623	0.002			
年龄45-60岁	0.708	0.264	7.223	0.007	2.031	1.211	3.404
年龄61-75岁	0.803	0.296	7.354	0.007	2.231	1.249	3.986
年龄>75岁	2.192	0.747	8.603	0.003	8.955	2.070	38.746
丙泊酚			14.757	0.002			
丙泊酚140-162 mg	-0.135	0.331	0.166	0.684	0.874	0.457	1.672
丙泊酚163-197 mg	0.383	0.349	1.203	0.273	1.467	0.740	2.909
丙泊酚>197 mg	0.858	0.297	8.382	0.004	2.360	1.320	4.219
常量	-2.302	0.302	58.065	0.000	0.100		

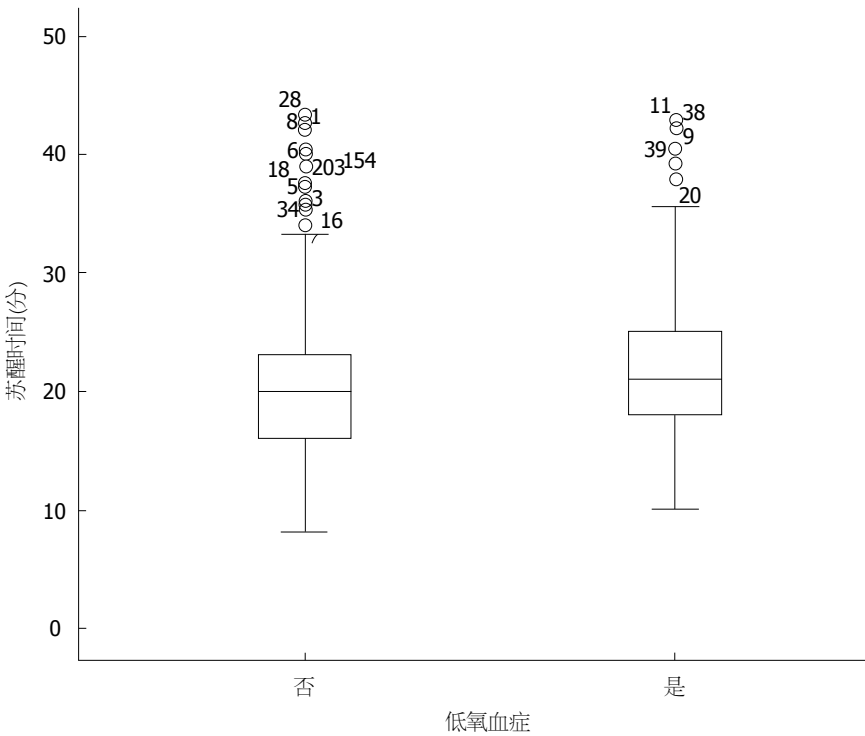


图 1 低氧血症与苏醒时间关系.

1.65-6.97), 诊疗后30 d死亡率也明显升高(HR = 3.54, 95%CI: 1.40-8.96)^[17].

丙泊酚是内镜诊疗中常用的镇静剂. 其药代动力学和短半衰期使其成为内镜诊疗中理想的麻醉药物^[14,15]. 丙泊酚用于胃肠内镜手术的数量在过去十年中有所增加, 但普遍认为它会导致较高的心肺不良事件. 一项系统回顾研究比较在内窥镜诊疗中使用丙泊酚和非丙泊酚药物发生的镇静相关不良事件, 其中共有26项研究报告了低氧血症事件, 13项研究支持使用丙泊酚, 因为与非丙泊酚药物相比, 基本内镜(胃、肠镜)诊疗中使用丙泊酚出现低氧血症的OR为0.77(95%CI: 0.49-1.19), 而在相对复杂内镜(ERCP、小肠镜等)诊疗中使用丙泊酚出

现低氧血症的OR为0.85(95%CI: 0.61-1.20). 该研究指出, 在麻醉胃肠镜检查中, 与接受非丙泊酚药物麻醉的患者相比, 使用丙泊酚麻醉的患者出现不良事件的概率降低了39%^[18].

我们纳入580例门诊麻醉胃镜检查患者, 检查中均使用丙泊酚镇静, 低氧血症发生率为19%. 通过数据整理分析, 我们发现低氧血症的发生与患者年龄和检查中丙泊酚的使用量有关, 即患者年龄越大, 丙泊酚使用量越高, 患者在麻醉胃镜检查中出现低氧血症的可能性越高, 低氧血症的发生延长了患者的平均苏醒时间. 该研究结论提示我们: 在门诊患者中, 对高龄患者(特别是>75岁患者)以及需要较大量丙泊酚(特别时>197 mg)镇

静的患者需要关注并主动干预, 比如持续辅助托患者下颌, 提高患者吸入氧流量, 经声门给氧等。

文章亮点

实验背景

麻醉胃镜检查已经作为一种常规胃镜检查方式在国内开展。低氧血症仍然是麻醉胃镜检查中发生率较高的不良事件, 但国外就其发生率的报道情况相差较大(<1%至85%), 国内缺乏相关高质量报道。丙泊酚作为用于门诊患者麻醉胃镜检查的镇静药物, 其安全、有效性已经得到认可, 《中国消化内镜诊疗镇静/麻醉的专家共识意见》(2014年)推荐使用, 但国外仍然有一些质疑其安全的争论, 本研究中, 我们将其作为门诊患者胃镜检查的镇静药物使用, 观察其对低氧血症发生率的影响。

实验动机

麻醉胃镜对于提高胃镜检查患者的舒适度及满意度有很大帮助。低氧血症是发生率较高的不良事件, 持续的低氧血症容易引发心脏疾病。我们设计此课题是为了观察上海长海医院消化内镜中心低氧血症的发生率及其危险因素。从而帮助我们制定防止低氧血症发生的预防措施, 以保障麻醉胃镜顺利实施, 即在保障患者安全的前提下, 让患者体验无痛医疗。

实验目标

本研究比较了发生低氧血症和未发生低氧血症两组患者的基本信息、麻醉信息和胃镜操作相关信息, 分析两组间信息的差异, 从而发现低氧血症的独立危险因素, 具有临床实用性和可操作性。

实验方法

本研究选取了2018-9/2018-9-11长海医院门诊麻醉胃镜检查的患者, 根据纳入排除标准共计580例进入研究, 详细记录了患者低氧血症的发生情况, 患者的基本信息和检查中的麻醉、内镜操作信息, 采用统计分析的方法, 对两组患者的各种信息进行对比分析。

实验结果

低氧血症的发生率和患者的年龄及检查中丙泊酚使用量有关, 它们是麻醉胃镜检查发生低氧血症的独立危险因素($P<0.05$)。

实验结论

麻醉胃镜总体安全、舒适, 伴有低氧血症的发生。患者的年龄及检查中丙泊酚使用量是麻醉胃镜检查发生低

氧血症的独立危险因素。对高龄患者(特别是>75岁患者)以及需要较大量丙泊酚(特别是>197 mg)镇静的患者需要加以关注, 比如持续辅助托患者下颌, 提高患者吸入氧流量, 经声门给氧等。

展望前景

尽管通过本研究我们看到麻醉胃镜和丙泊酚的应用能使患者舒适而且基本安全, 但低氧血症等不良事件依然存在。麻醉监护任重道远。本研究存在病例数较少的不足之处, 未来的研究应当采取增加研究中心、扩大样本量等措施, 以反映国内麻醉胃镜检查的安全现状、不良事件发生率及其危险因素, 以期制定预防策略, 保障患者安全。

4 参考文献

- 1 Scott BB. Gastroenterology in the Trent Region in 1992 and a review of changes since 1975. *Gut* 1995; 36: 468-472 [PMID: 7698712 DOI: 10.1136/gut.36.3.468]
- 2 Cohen LB, Wechsler JS, Gaetano JN, Benson AA, Miller KM, Durkalski V, Aisenberg J. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 967-974 [PMID: 16573781 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00500.x]
- 3 Vargo JJ, Cohen LB, Rex DK, Kwo PY; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Position statement: Nonanesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Gastroenterology* 2009; 137: 2161-2167 [PMID: 19961989 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.050]
- 4 Dumonceau JM, Riphaus A, Aparicio JR, Beilenhoff U, Knappe JT, Ortmann M, Paspatis G, Ponsioen CY, Racz I, Schreiber F, Vilmann P, Wehrmann T, Wientjes C, Walder B; NAAP Task Force Members. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anaesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 1016-1030 [PMID: 21068575 DOI: 10.1097/EJA.0b013e32834136bf]
- 5 Beitz A, Riphaus A, Meining A, Kronshage T, Geist C, Wagenpfeil S, Weber A, Jung A, Bajbouj M, Pox C, Schneider G, Schmid RM, Wehrmann T, von Delius S. Capnographic monitoring reduces the incidence of arterial oxygen desaturation and hypoxemia during propofol sedation for colonoscopy: a randomized, controlled study (ColoCap Study). *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1205-1212 [PMID: 22641306 DOI: 10.1038/ajg.2012.136]
- 6 Bell GD, Bown S, Morden A, Coady T, Logan RF. Prevention of hypoxaemia during upper-gastrointestinal endoscopy by means of oxygen via nasal cannulae. *Lancet* 1987; 1: 1022-1024 [PMID: 2883355 DOI: 10.1016/S0140-6736(87)92282-3]
- 7 Hart R, Classen M. Complications of diagnostic gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 1990; 22: 229-233 [PMID: 2147002 DOI: 10.1055/s-2007-1010734]
- 8 Jurell KR, O'Connor KW, Slack J, Fraiz J, Shaar CJ, Kent L, Callon R. Effect of supplemental oxygen on cardiopulmonary changes during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 665-670 [PMID: 7859961 DOI: 10.1016/

- S0016-5107(94)70106-7]
- 9 Vaessen H, Bruens E, Knappe J. Clinical analysis of moderate-to-deep-sedation by nonmedical sedation practitioners in 597 patients undergoing gastrointestinal endoscopy: a retrospective study. *Endosc Int Open* 2016; 4: E564-E571 [PMID: 27227116 DOI: 10.1055/s-0042-103238]
 - 10 Sieg A; bng-Study-Group, Beck S, Scholl SG, Heil FJ, Gotthardt DN, Stremmel W, Rex DK, Friedrich K. Safety analysis of endoscopist-directed propofol sedation: a prospective, national multicenter study of 24441 patients in German outpatient practices. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 517-523 [PMID: 24716213 DOI: 10.1111/jgh.12458]
 - 11 Qadeer MA, Lopez AR, Dumot JA, Vargo JJ. Hypoxemia during moderate sedation for gastrointestinal endoscopy: causes and associations. *Digestion* 2011; 84: 37-45 [PMID: 21304242 DOI: 10.1159/000321621]
 - 12 Bell GD. Premedication, preparation, and surveillance. *Endoscopy* 2002; 34: 2-12 [PMID: 11778125 DOI: 10.1055/s-2002-19389]
 - 13 Keeffe EB, O'Connor KW. 1989 A/S/G/E survey of endoscopic sedation and monitoring practices. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S13-S18 [PMID: 2351253 DOI: 10.1016/S0016-5107(90)71146-7]
 - 14 Vargo JJ, Zuccaro G Jr, Dumot JA, Shermock KM, Morrow JB, Conwell DL, Trolli PA, Maurer WG. Gastroenterologist-administered propofol versus meperidine and midazolam for advanced upper endoscopy: a prospective, randomized trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 8-16 [PMID: 12105827 DOI: 10.1053/gast.2002.34232]
 - 15 Vargo JJ. Propofol: a gastroenterologist's perspective. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 313-323 [PMID: 15121145 DOI: 10.1016/j.giec.2004.01.005]
 - 16 Nie X, Mattke S, Predmore Z, Liu H. Upcoding and Anesthesia Risk in Outpatient Gastrointestinal Endoscopy Procedures. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 855-856 [PMID: 27136129 DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1244]
 - 17 Leslie K, Allen ML, Hessian EC, Peyton PJ, Kasza J, Courtney A, Dhar PA, Briedis J, Lee S, Beeton AR, Sayakkara D, Palanivel S, Taylor JK, Haughton AJ, O'Kane CX. Safety of sedation for gastrointestinal endoscopy in a group of university-affiliated hospitals: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 2017; 118: 90-99 [PMID: 28039246 DOI: 10.1093/bja/aew393]
 - 18 Wadhwa V, Issa D, Garg S, Lopez R, Sanaka MR, Vargo JJ. Similar Risk of Cardiopulmonary Adverse Events Between Propofol and Traditional Anesthesia for Gastrointestinal Endoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 194-206 [PMID: 27451091 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.07.013]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

出院计划在直肠癌肠造口患者中的应用效果

罗小红, 邓丽彩, 张燕飞, 黄秀荣, 陈德凤

罗小红, 邓丽彩, 张燕飞, 黄秀荣, 陈德凤, 广西壮族自治区人民医院
胃肠外科 广西壮族自治区南宁市 530021

罗小红, 主管护师, 主要从事造口伤口护理研究.

基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会基金资助项目, No. 桂卫Z2016767; No. 桂卫Z20170406.

作者贡献分布: 罗小红与陈德凤对此文所作贡献均等; 此课题由陈德凤与罗小红设计; 研究过程由罗小红、邓丽彩、张燕飞、黄秀荣及陈德凤共同完成; 数据分析由陈德凤与罗小红完成; 本论文写作由陈德凤与罗小红完成.

通讯作者: 陈德凤, 副主任护师, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院胃肠外科. 1169617319@qq.com
电话: 0771-2186306

收稿日期: 2018-12-31
修回日期: 2019-02-11
接受日期: 2019-03-15
在线出版日期: 2019-04-08

Application of discharge planning in rectal cancer patients with a stoma

Xiao-Hong Luo, Li-Cai Deng, Yan-Fei Zhang, Xiu-Rong Huang, De-Feng Chen

Xiao-Hong Luo, Li-Cai Deng, Yan-Fei Zhang, Xiu-Rong Huang, De-Feng Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous, China

Supported by: Foundation of Guangxi Health and Family Planning Commission, No. Z2016767 and No. Z20170406.

Corresponding author: De-Feng Chen, Associate Chief Nurse, Department of Gastrointestinal Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous, China. 1169617319@qq.com

Received: 2018-12-31
Revised: 2019-02-11
Accepted: 2019-03-15
Published online: 2019-04-08

Abstract

BACKGROUND

Rectal cancer is a common malignant tumor of the digestive system. Surgery is the main method of treatment for rectal cancer. Enterostomy affects the patient's body structure, lifestyle, psychological adjustment, and social adaptability. Exploring ways to improve the stoma adaptability and quality of life in patients with rectal cancer can help patients return to their families and society smoothly.

AIM

To evaluate the effects of discharge planning in rectal cancer patients with a stoma.

METHODS

Using the convenience sampling method, 100 rectal cancer patients with a stoma were selected and randomly divided into a control group and an observation group, with 50 cases in each group. The control group received routine nursing intervention and telephone follow-up, while the observation group received planned nursing intervention at discharge and routine nursing intervention. The adaptation level to stoma, quality of life, and incidence of colostomy complications were compared between the two groups.

RESULTS

Three and six mo after discharge, the ostomy adjustment inventory (OAI) scores in the observation group were significantly higher than those of the control group ($t = 2.136$ and 6.713 , $P < 0.05$). The scores of quality of life in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t = 22.52$ and 24.87 , $P < 0.05$). The incidence of colostomy complications in the observation group was significantly lower than that of the control group ($\chi^2 = 15.072$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

The application of discharge planning in rectal cancer patients with a stoma can help improve the adaptation level to stoma, effectively improve the quality of life, and reduce the incidence rate of colostomy complications.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Stoma; Adaptation level to stoma; Quality of life; Continued nursing

Luo XH, Deng LC, Zhang YF, Huang XR, Chen DF. Application of discharge planning in rectal cancer patients with a stoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(7): 435-441
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/435.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i7.435>

摘要

背景

直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 手术是治疗的主要方式, 术后肠造口影响患者的躯体结构、生活方式、心理调试、社会适应性。探索提高直肠癌肠造口患者造口适应性和生活质量的方法有助于患者顺利回归家庭与社会。

目的

探讨出院计划服务对直肠癌肠造口患者造口适应性、生活质量与造口并发症的影响。

方法

采用便利抽样法选择2016-10/2018-03在广西壮族自治区人民医院治疗的直肠癌肠造口患者100例为研究对象。采用随机数字表将其分为对照组与观察组, 每组50例。对照组采用常规护理及电话随访, 观察组在常规护理的基础上实施出院计划模式进行延续性护理, 两组病人干预时间均为6 mo。比较两组患者的造口适应性、生活质量、造口并发症发生率等指标。

结果

出院3 mo和6 mo, 观察组造口适应性明显高于对照组, 差异均有统计学意义($t = 2.136$ 和 6.713 , $P < 0.05$); 观察组总体生活质量高于对照组, 差异均有统计学意义($t = 22.52$ 和 24.87 , $P < 0.05$); 6 mo内, 观察组造口并发症发生率低于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 15.072$, $P < 0.05$)。

结论

出院计划模式应用于直肠癌肠造口患者的延续护理中, 能提高患者造口适应性及生活质量, 降低造口并发症发生率, 值得进一步推广应用。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 直肠癌; 造口; 造口适应性; 生活质量; 延续护理

核心提要: 直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 手术是治疗的主要方式, 术后肠造口影响患者的躯体结构、生活方式、心理调试和社会适应性。本文主要研究出院计划服务模式对直肠癌肠造口患者造口适应性、生活质量和造口并发症的影响, 并与常规护理模式比较。

罗小红, 邓丽彩, 张燕飞, 黄秀荣, 陈德凤. 出院计划在直肠癌肠造口患者中的应用效果. *世界华人消化杂志* 2019; 27(7): 435-441

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/435.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i7.435>

0 引言

直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 每年全球新发结直肠癌患者约136万, 我国每年新增病例近37.63万, 死亡19.10万, 手术仍是目前治疗的主要方式^[1-3]。虽然直肠癌根治术后, 可以延长患者的生存时间, 但大部分患者行永久性造口术后需要终身佩戴造口袋, 这对患者的躯体结构、生活方式、心理调试、社会适应等方面带来巨大挑战^[4-6], 如何让患者得到延续性的治疗和护理显得尤为重要。出院计划是一个多学科的合作过程, 从患者住院时就有计划地向患者提供健康照护, 并整合其所需的健康资源, 使患者能安心出院, 让患者从医院延伸到家庭得到完整且持续性的照护^[7], 目前在国内多种慢性病种得到广泛应用^[8-11]。2015年美国伤口造口护理学会提出新造口患者的出院计划指南^[12], 我国有关肠造口患者的出院计划实践仍在摸索之中。本研究通过拟制定与实施肠造口患者出院计划, 探索出院计划的实施对直肠癌肠造口患者造口适应性与生活质量的影响, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 采用便利抽样法选择2016-10/2018-03在广西壮族自治区人民医院胃肠外科住院行手术治疗的直肠癌患者100例为研究对象。采用随机数字表将其分为对照组与观察组, 每组50例。术前行肠镜检查均已确诊为直肠癌。纳入标准: (1)低位直肠癌, 需永久结肠造口手术病人; (2)年龄18周岁及以上。排除标准: (1)残疾或精神异常疾病、自理缺陷; (2)严重的心、脑血管疾病。两组研究对象的性别、年龄、文化教育程度等一般资料方面比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会同意。

1.2 方法 对照组: 给予胃肠外科常规护理, 包括入院评估、肠造口定位、术前肠道准备、饮食指导、造口护理知识教育、更换造口袋操作示教(含发放《肠造口

护理手册》), 出院指导与定期电话随访, 电话随访时间在出院后2 wk、1 mo、3 mo、6 mo, 每次通话时间5-15 min. 随访的主要内容包含患者的饮食安排、排便情况、运动、有无造口并发症, 同时要求患者按时复查. 观察组: 在实施胃肠外科常规护理基础上实施出院计划模式

1.2.1 组建出院计划团队: 出院计划团队由多学科人员组成共10人, 由包括3名造口治疗师、3名胃肠外科护士、2名胃肠外科医生、2名医务社工、1名营养师组成, 组长由1名造口师担任. 研究开始前, 对出院计划模式的概念、流程等相关内容统一培训, 明确具体任务. 组长负责每天检查出院计划中各项目的完成情况, 协调解决实施中的问题和困难.

1.2.2 建立出院计划档案模板: 采用咨询法分别对3名从事2年以上造口师工作的护理人员、2名社区护士、1名随访人员、2名医生、1名医务社工、1名营养师进行咨询, 汇总意见与建议并查阅文献资料后, 拟定出院计划服务档案模板. 出院计划服务档案主要包括患者评估表、出院计划、计划执行表、随访表4部分. 出院计划内容包括造口护理、造口并发症观察处理、造口相关护理产品采购与复诊安排、日常饮食指导、生活指导.

1.2.3 实施出院计划: 住院期间(1)患者评估: 首先, 入院后3 d内, 患者签署知情同意后, 由责任护士与医务社工对患者与家属进行访谈, 时间35-40 min, 访谈地点在一个相对独立的房间内进行. 访谈主要了解并记录患者的一般资料、心理感受及来自家庭与社会支持情况等, 由责任护士与医务社工整理后完成患者评估报告, 指导加入“肠呵护 常快乐”微信群. 其次, 造口师术前评估患者的造口接受程度、术后2 d、5 d、7 d评估造口相关知识的掌握情况, 责任护士每天评估患者病情与自理能力. 同时, 术前及术后3 d、7 d及出院前由营养师评估患者的营养状态、医务社工评估心理状态. (2)拟定计划: 根据评估结果, 干预小组成员与患者和家属讨论并制定个体化治疗护理方案, 拟定肠造口出院计划标准护理服务单. (3)实施计划: 根据肠造口出院计划标准护理服务单做好患者的围手术护理. 造口师对患者与家属进行造口护理操作示教, 并指导饮食、活动、生活起居, 讲解造口袋更换注意事项, 常见并发症的观察与处理, 并向患者发放《肠造口护理手册》, 结合手册为患者讲解造口手术的原因、术前准备内容、造口产品更换流程、衣食住行、造口并发症的预防及解决、造口护理产品的购买渠道及保存方法等. 责任护士每天评价患者与家属对相关知识的知晓情况. 造口师每周一、三、五指导患者, 组长每周动态掌握计划执行情况. 医生与营养师根据营养状态给予个体化肠内与肠外营养指导, 护

士与医务社工根据心理状态和社会支持情况共同对患者进行心理疏导.

出院当天: 出院计划团队成员对患者再次评估, 记录患者未掌握的内容, 详细解答患者及家属的问题, 记录随访时重点关注的内容, 将个体化治疗护理方案、造口护理宣传册、出院随访追踪评估表通过微信发给患者. 运用肠造口患者出院计划核查单检查患者出院教育执行情况及复诊安排等. 发放《肠造口护理手册》, 结合手册再次为患者及家属讲解肠造口术后的饮食、生活起居、造口护理、常见并发症及预防措施等知识, 强调正确护理对预防造口及周围并发症的重要性.

出院后: 出院后根据出院随访追踪评估表对患者进行微信与电话随访, 分别在出院后2 wk、1 mo、3 mo、6 mo. 随访的主要内容包含患者的饮食、排便、运动、有无造口并发症、是否按时复查, 同时要求患者微信上传造口图片或更换造口的视频. 随访过程中饮食营养问题由营养师详细讲解与指导, 医务社工介入患者心理与社会支持, 不定期举办造口联谊会活动.

评价方法: (1)造口适应性: 采用中文版造口病人适应量表(ostomy adjustment inventory, OAI-20)^[13]对患者出院后3 mo和6 mo的适应水平进行得分, OAI-20采用5级计分法, 按照非常同意、同意、不确定、不同意、非常不同意依次计分4分、3分、2分、1分、0分, 共20个条目, 其中9个条目为反向计分, 量表总分范围为0-80分, 得分越高, 说明适应水平越好. OAI-20包括持续担忧、接受与积极的生活态度三个维度, 其中持续担忧9个条目共36分, 接受5个条目共20分, 积极的生活态度6个条目共24分. (2)生活质量: 生活质量问卷选择汉化的造口患者生活质量问卷^[14]进行评价. 包含人口统计学资料、工作、造口护理、饮食、工作和活力等43个条目, 共四个维度, 分别是生理、心理、社会、精神健康, 采用0-10来计分, 0表示最差, 10表示最好, 总分为各个条目得分相加之后再除以43. (3)造口及周围皮肤并发症: 由造口师统计患者出院后6 mo内发生造口及周围皮肤并发症的例数, 包括根据患者复查时与患者上传的微信图片.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件分析数据, 以 n (%)表示计数资料, 采用 χ^2 检验; 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示计量资料, 采用 t 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者的一般情况比较 出院6 mo内, 干预组死亡1例, 失访3例, 对照组死亡1例, 失访4例. 排除死亡与失访病例后, 将两组患者的基本情况进行比较, 对照组46例, 其中男29例, 女17例, 平均年龄 55.52 ± 12.09 岁, 小学及以

下8例, 中学26例, 大专及以上12例; 干预组45例, 其中男27例, 女18例, 平均年龄 56.09 ± 11.33 岁, 小学及以下6例, 中学29例, 大专及以上10例. 两组研究对象在性别、年龄、文化教育程度、基础疾病、TNM分期、术前放疗、术后化疗等一般资料方面比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 见表1.

2.2 两组患者术后3 mo与6 mo OAI-20得分比较 干预组患者术后3 mo与6 mo OAS-20得分均明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见表2.

2.3 两组患者术后3 mo与6 mo生活质量得分得分比较 干预组患者术后3 mo与6 mo生活质量得分均明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见表3.

2.4 两组患者6 mo造口并发症发生率比较 干预组术后6 mo各种造口并发症发生例次均低于对照组, 总并发症发生率低于对照组($P<0.05$), 见表4和图1.

3 讨论

3.1 肠造口出院计划项目的制定与实施 出院计划是为患者得到完整且持续的照顾而制定和实施的一整套计划, 趋于医疗整合团队服务^[7]. 肠造口患者出院后, 面临着诸多问题, 如何确保患者出院后得到有效的延续性护理一直是研究的热点^[15-19]. 目前国内社区医护人员主要负责居民慢性病管理, 缺乏专科理论知识与对病情判断能力, 由社区医护人员承担肠造口患者延续性护理的条件仍不成熟. 本研究在患者住院期间就拟定出院计划, 整合患者的社会支持资源, 评估患者的身体功能状态、心理状态、社会及经济支持情况、出院后护理需求、居住环境等, 出院计划管理团队包括造口治疗师、专科护士、胃肠外科医生、医务社工、营养师. 在实施过程中, 患者有良好的接受度, 畅通的沟通交流, 并及时上传造口图片、操作视频, 研究结果表明, 该模式可明显减少并发症的发生率. 学者指出^[14], 出院计划与临床随访及出院指导相比, 出院计划在住院期间就有计划地实施, 包括治疗与康复全过程, 是一种资源的整合, 更具有科学性与合理性.

3.2 出院计划有助于提高造口适应性 本研究中, 术后3 mo两组造口患者的造口适应性均处于较低水平, 与王婷等^[20]的研究结果一致. 研究显示^[21]术后3 mo与6 mo是造口适应的分界点, 患者的生理、心理、社会状况都处于重要的调整阶段. 本研究中患者6 mo后造口适应性均有所提高, 干预组高于对照组, 表明出院计划有助于提高造口患者的造口适应性. 适应是主动的、动态的自我调整过程, 包括生理、心理、社会文化等全身性的反应. 直肠癌永久性造口患者比其他癌症患者面临更大

的身心压力^[22]. 造口患者术后的生理适应方面包括饮食和营养、排便习惯改变、造口并发症等, 心理适应方面主要由于造口带来的巨大精神压力, 同时术后在家庭、工作、社会交往等社会方面也同样需要适应^[23-25]. 学者对提高造口患者的适应性进行多项研究, 史莉娜等^[26]应用同伴教育在改善永久性结肠造口患者的社会心理适应状况的过程中起到了积极的作用, 张双等^[27]在永久性结肠造口病人中应用ADOPT(态度、定义、开放性思维、计划、试验)护理模式, 能显著缓解造口病人负性情绪, 提高病人生理、心理和社会适应水平, 促进病人身心康复. 本研究应用出院计划服务模式提高患者的造口适应性, 一方面, 该模式符合患者个性化的护理需求, 住院时医师、造口师、医务社工、营养师就能根据患者的情况制定个体化出院指导, 调动患者的积极性, 使病人主动、愉快地参与到造口护理实践中; 另一方面在出院计划服务模式中, 患者加入微信群, 参加联谊会及医务社工安排的各种俱乐部活动, 可以让造口患者获得了强有力的社会支持和心理疏导, 能够客观理性地看待自己的疾病和身体外观的变化, 降低内心的病耻感, 减轻对社会的恐惧感, 更快回归正常生活与融入社会.

3.3 出院计划提高造口患者生活质量 生活质量是一种个人体验, 会受到个体内部环境和外界环境影响, 并随着时间和所处环境的变化而变化^[28]. 直肠癌行肠造口的目的是为了提高患者生活质量, 但造口改变生理功能与身体形象, 带给患者的不仅是心理的困扰, 更是生活方式和社会活动的改变. 研究显示, 造口患者的造口并发症发生率、自我护理能力、社会支持等因素均明显影响患者的生活质量^[29]. 本研究干预组患者3 mo与6 mo的生活质量明显高于对照组, 说明出院计划服务模式可以提高生活质量. 出院计划服务模式中肠造口患者在住院时得到强化造口知识教育, 出院后的不定期上传造口图片与操作视频, 护士指导保持造口周围皮肤清洁干燥, 改善造口周围皮炎, 控制体重增长、避免腹压增加等因素, 能及时观察造口及周围皮肤情况, 可预防和减少造口周围皮炎、造口皮炎、造口回缩、造口脱垂等并发症, 从而提高患者生活质量, 这与学者的研究结果一致^[30]. 本研究病例的年纪偏大, 肿瘤分期较晚, 并发症的发生率明显高于国内的同期研究数据. 常规护理及电话随访中, 有可能未能直观看到患者造口情况以及造口更换视频操作, 在并发症的初期未能及时干预, 等到患者门诊复查时, 造口并发症已相对严重, 因此对照组的并发症发生率较高. 肠造口的长期护理过程, 需要家庭与其他社会资源的支持, 积极的社会交往, 可以提高自信

表 1 两组患者一般情况比较

分组项目		干预组(<i>n</i> = 46)	对照组(<i>n</i> = 45)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别	男	27	29	0.089	0.765
	女	18	17		
年龄		56.09 ± 11.33	55.52 ± 12.09	0.232	0.817
文化程度	小学及以下	6	8	0.620	0.733
	中学	29	26		
	大专及以上	10	12		
基础疾病(糖尿病与心血管病)	有	15	17	0.267	0.606
	无	31	28		
TNM分期	I - II	9	7	0.252	0.615
	III-IV	37	38		
术前放疗	是	4	3	0.132	0.716
	否	42	42		
术后化疗	是	26	23	0.268	0.605
	否	20	22		

表 2 两组患者术后3 mo与6 mo造口适应量表得分比较

分组	<i>n</i>	术后3 mo				术后6 mo			
		持续担忧	接受	积极的生活态度	总分	持续担忧	接受	积极的生活态度	总分
干预组	46	18.98 ± 4.35	12.34 ± 3.05	13.85 ± 3.43	42.38 ± 3.82	19.34 ± 3.23	14.79 ± 2.12	15.45 ± 3.56	49.68 ± 4.92
对照组	45	16.18 ± 3.79	11.03 ± 2.01	11.79 ± 2.98	40.59 ± 4.17	17.39 ± 3.82	11.22 ± 1.96	13.03 ± 2.05	42.79 ± 4.87
<i>t</i> 值		2.103	2.413	3.055	2.136	2.631	8.336	3.962	6.713
<i>P</i> 值		0.038	0.017	0.003	0.035	0.010	0.000	0.000	0.000

表 3 两组造口患者术后3 mo与6 mo生活质量比较

分组	<i>n</i>	术后3 mo					术后6 mo				
		生理维度	心理维度	社会维度	精神维度	总分	生理维度	心理维度	社会维度	精神维度	总分
干预组	46	5.78 ± 0.12	5.16 ± 0.08	4.88 ± 0.12	5.19 ± 0.10	5.32 ± 0.09	6.35 ± 0.12	5.79 ± 0.12	5.35 ± 0.06	5.63 ± 0.08	5.89 ± 0.11
对照组	45	5.09 ± 0.11	4.78 ± 0.10	4.32 ± 0.09	5.01 ± 0.07	4.82 ± 0.12	5.65 ± 0.09	5.06 ± 0.07	4.98 ± 0.11	5.28 ± 0.07	5.29 ± 0.12
<i>t</i> 值		28.57	20.04	25.14	9.93	22.52	31.43	35.34	19.98	22.19	24.87
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 两组患者术后6 mo造口及周围并发症比较

分组	<i>n</i>	造口周围皮炎	造口出血	造口脱垂	造口狭窄	造口坏死	总发生例数
干预组	46	4	4	1	2	1	12
对照组	45	12	7	2	5	3	30
χ^2 值		5.070	1.007	0.368	1.465	1.093	15.072
<i>P</i> 值		0.024	0.316	0.544	0.226	0.296	0.000

心,减轻孤独感,并有助于自身对造口的控制感,提高生活质量^[30,31]。本研究中干预组患者参加联谊会,加入微信群等方式,获得更多的同伴支持,在交流、娱乐中提

高重归生活和社会的信心。出院计划团队采用多学科合作模式,可针对患者生理、心理、社会三方面需求,及时全程信息共享,患者能得到专业人士的帮助与支持,

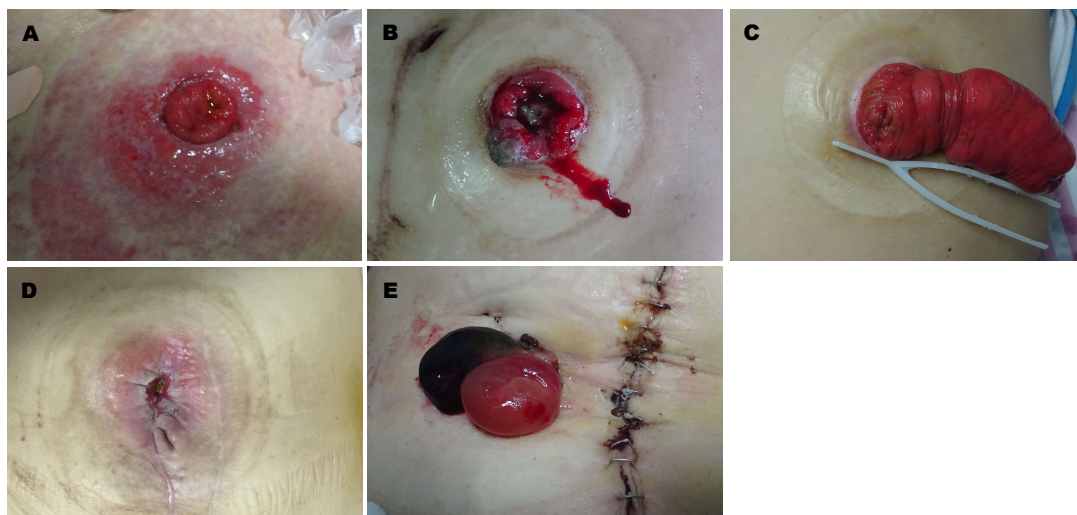


图 1 对照组术后6 mo各种造口并发症. A: 造口周围皮炎; B: 造口出血; C: 造口脱垂; D: 造口狭窄; E: 造口坏死.

获得更有效的自我护理技能, 有效提高生活质量.

本研究采用出院计划服务可降低直肠癌肠造口患者造口并发症发生率、提高造口适应性与生活质量. 研究尚在初步探索阶段, 仍需继续完善与长期的观察. 对于出院计划团队的建设、干预的时机和频次等问题有待于进一步研究, 未来需要继续加强多学科团队间的合作, 同时需要充足时间保障才能真正为造口患者的延续护理提供保障.

文章亮点

实验背景

直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 手术是治疗的主要方式, 术后肠造口影响患者的躯体结构、生活方式、心理调试、社会适应性. 研究如何让患者从医院到家庭得到完整且持续性的照护有着重要意义.

实验动机

本研究主要探讨出院计划服务模式对直肠癌肠造口患者造口适应性、生活质量、造口并发症的影响.

实验目标

出院计划模式应用于直肠癌肠造口患者的延续护理中, 能提高患者了造口适应性及生活质量, 降低造口并发症的发生.

实验方法

选择2016-10/2018-03在广西壮族自治区人民医院接受直肠癌肠造口患者100例为研究对象. 对照组采用常规护理及电话随访, 观察组在常规护理的基础上实施出院计划模式进行延续性护理. 比较两组患者的造口适应

性、生活质量、造口并发症发生率.

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, 出院计划服务模式对造口适应性及生活质量的评分优于对照组, 造口并发症的发生率低于对照组.

实验结论

本研究发现在直肠癌肠造口患者中应用出院计划服务模式, 能提高患者了造口适应性及生活质量, 降低造口并发症发生率. 实验结果可以为直肠癌肠造口患者的延续护理提供参考.

展望前景

本研究病例数较少, 为单中心样本, 说服力不够高. 未来可通过前瞻性、多中心、大样本的随机对照研究, 对直肠癌肠造口患者出院计划服务团队的建设、干预的时机和频次等问题进行深入研究.

4 参考文献

- 1 王锡山. 中美结直肠癌流行病学特征及防治策略的对比分析. 中华结直肠疾病电子杂志 2017; 6: 447-453 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2017.06.002]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Kunitake H, Russell MM, Zheng P, Yothers G, Land SR, Petersen L, Fehrenbacher L, Giguere JK, Wickerham DL, Ko CY, Ganz PA. Quality of life and symptoms in long-term survivors of colorectal cancer: results from NSABP protocol LTS-01. *J Cancer Surviv* 2017; 11: 111-118 [PMID: 27562475 DOI: 10.1007/s11764-016-0567-y]
- 4 姜红涛, 张宇, 杨洋, 郭京, 王欣然. 结肠造口患者生活质量现状及影响因素研究. 中国护理管理 2018; 18: 829-834 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2018.06.024]
- 5 Downing A, Glaser AW, Finan PJ, Wright P, Thomas JD,

- Gilbert A, Corner J, Richards M, Morris EJA, Sebag-Montefiore D. Functional Outcomes and Health-Related Quality of Life After Curative Treatment for Rectal Cancer: A Population-Level Study in England. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018 [PMID: 30553942 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.005]
- 6 Haviland J, Sodergren S, Calman L, Corner J, Din A, Fenlon D, Grimmett C, Richardson A, Smith PW, Winter J; members of Study Advisory Committee, Foster C. Social support following diagnosis and treatment for colorectal cancer and associations with health-related quality of life: Results from the UK ColoRectal Wellbeing (CREW) cohort study. *Psychooncology* 2017; 26: 2276-2284 [PMID: 29094430 DOI: 10.1002/pon.4556]
 - 7 卢珏, 薛小玲. 出院计划的研究进展. *中华护理杂志* 2014; 49: 709-711 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.06.017]
 - 8 王志霞, 徐惠丽, 王飞杰, 沈云, 卫晓静, 侯梦晓. 出院准备计划在长期卧床患者压力性损伤管理中的应用. *护理学杂志* 2018; 33: 15-17 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.16.015]
 - 9 朱映梅, 李红, 严菊霞, 谢淑娟. 精神分裂症患者采用出院计划干预的对照研究. *护理学报* 2018; 25: 65-68 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2018.14.065]
 - 10 谭春苗, 周向东, 伊焕英, 陈丽燕. 出院计划模式在慢性阻塞性肺疾病患者护理中的应用. *中国康复医学杂志* 2018; 33: 845-849
 - 11 罗冷. 支气管哮喘患儿个体化出院计划方案的构建及应用效果评价. *山西医科大学*, 2018
 - 12 Prinz A, Colwell JC, Cross HH, Mantel J, Perkins J, Walker CA. Discharge planning for a patient with a new ostomy: best practice for clinicians. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2015; 42: 79-82 [PMID: 25333690 DOI: 10.1097/WON.0000000000000094]
 - 13 皋文君, 袁长蓉. 中文版造口患者适应量表的信效度测评. *中华护理杂志* 2011; 46: 811-813 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2011.08.028]
 - 14 陈如男, 刘砚燕, 姚静静, 袁长蓉. 造口患者生活质量测评工具的研究进展. *中华护理杂志* 2012; 47: 1052-1054 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2012.11.034]
 - 15 Lee JY, Lee MK, Kim NK, Chu SH, Lee DC, Lee HS, Lee JW, Jeon JY. Serum chemerin levels are independently associated with quality of life in colorectal cancer survivors: A pilot study. *PLoS One* 2017; 12: e0176929 [PMID: 28475614 DOI: 10.1371/journal.pone.0176929]
 - 16 肖桑, 唐莉. 配偶同步心理干预对永久性结肠造口患者生活质量和社会心理适应的影响. *广东医学* 2015; 36: 3189-3191 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2015.20.020]
 - 17 张俊娥, 吕琳, 黄漫容, 罗宝嘉, 郑美春, 李琼. 综合延续护理对出院早期直肠癌结肠造口患者的效果研究. *中国护理管理* 2017; 17: 453-457 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2017.04.005]
 - 18 高杰, 吴小妍. 集束化延续性护理干预在直肠癌术后永久性造口患者中的应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2654-2659 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i29.2654]
 - 19 王春艳, 崔丽君, 邓敏, 任冬梅. 基于微信平台的延续性护理对直肠癌造口术后患者康复的影响. *结直肠肛门外科* 2017; 23: 788-791
 - 20 王婷, 陈湘玉. 造口患者适应水平现状及影响因素分析. *护理学报* 2015; 22: 1-4 DOI 10.16460/j.issn1008-9969.2015.01.001]
 - 21 Hu A, Pan Y, Zhang M, Zhang J, Zheng M, Huang M, Ye X, Wu X. Factors influencing adjustment to a colostomy in Chinese patients: a cross-sectional study. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2014; 41: 455-459 [PMID: 25188801 DOI: 10.1097/WON.0000000000000053]
 - 22 Cheng F, Meng AF, Yang LF, Zhang YN. The correlation between ostomy knowledge and self-care ability with psychosocial adjustment in Chinese patients with a permanent colostomy: a descriptive study. *Ostomy Wound Manage* 2013; 59: 35-38 [PMID: 23846005]
 - 23 González N, Prieto I, Del Puerto-Nevado L, Portal-Nuñez S, Ardura JA, Corton M, Fernández-Fernández B, Aguilera O, Gomez-Guerrero C, Mas S, Moreno JA, Ruiz-Ortega M, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Rojo F, Vivanco F, Esbrit P, Ayuso C, Alvarez-Llamas G, Egido J, García-Foncillas J, Ortiz A; DiabetesCancerConnect Consortium. 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. *Oncotarget* 2017; 8: 18456-18485 [PMID: 28060743 DOI: 10.18632/oncotarget.14472]
 - 24 宋秋香, 赵晓艳, 李婧婧, 孙慧卿, 丰艳, 李敏, 靳璐璐. 53例结肠造口病人适应状况及相关因素调查. *护理研究* 2016; 30: 946-949 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.08.015]
 - 25 王婷, 陈湘玉, 吴玲. 应对方式对造口患者适应水平的影响研究. *护理管理杂志* 2015; 15: 383-385
 - 26 史莉娜, 马玉芬, 王光健. 同伴教育对永久性结肠造口患者生活质量及社会心理适应状况的影响. *解放军护理杂志* 2017; 34: 66-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2017.24.016]
 - 27 张双, 张志茹, 潘翠柳. ADOPT护理模式对结肠造口病人护理知识和适应水平的影响. *护理研究* 2016; 30: 3244-3246 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.26.014]
 - 28 彭雪, 陈文字, 王爽, 高元鹏, 祝筠. 直肠癌永久性结肠造口患者症状群及其自我效能感、生活质量研究进展. *护士进修杂志* 2018; 33: 1953-1955 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsxx.2018.21.008]
 - 29 Parmar KL, Zammit M, Smith A, Kenyon D, Lees NP; Greater Manchester and Cheshire Colorectal Cancer Network. A prospective audit of early stoma complications in colorectal cancer treatment throughout the Greater Manchester and Cheshire colorectal cancer network. *Colorectal Dis* 2011; 13: 935-938 [PMID: 20478001 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02325.x]
 - 30 Knowles SR, Tribbick D, Connell WR, Castle D, Salzberg M, Kamm MA. Exploration of health status, illness perceptions, coping strategies, and psychological morbidity in stoma patients. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2014; 41: 573-580 [PMID: 25377108 DOI: 10.1097/WON.0000000000000073]
 - 31 陈德凤, 罗小红, 张燕飞, 李月, 邓丽彩, 黄秀荣, 张馨. 小组教育在直肠癌肠造口家属中的实施与效果评价. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 147-152 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i1.147]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



加速康复外科对消化道肿瘤患者长期生存率影响的Meta分析

冀海斌, 陈强谱, 张帆, 朱文涛, 赵宝磊, 魏强, 孙宝房, 杨祯, 王霄霄

冀海斌, 陈强谱, 张帆, 朱文涛, 赵宝磊, 魏强, 孙宝房, 杨祯, 王霄霄, 滨州医学院附属医院肝胆外科 山东省滨州市 256603

冀海斌, 住院医师, 滨州医学院附属医院肝胆外科.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81502069; 山东省普外科临床重点专科建设基金, No. ZDZK2013SJ09; 山东省自然科学基金资助项目, No. BS2015YY025.

作者贡献分布: 文献检索和初稿由冀海斌、张帆及朱文涛完成; 数据提取与文献质量评价由冀海斌、赵宝磊及魏强完成; 图片制作由孙宝房、杨祯及王霄霄完成; 研究设计、审校及修改由陈强谱完成.

通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256603, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科. drcqp@263.net
电话: 0543-3256797

收稿日期: 2018-12-20
修回日期: 2019-01-30
接受日期: 2019-03-10
在线出版日期: 2019-04-08

Impact of enhanced recovery after surgery programs on long-term survival among patients undergoing digestive tract tumor surgery: A meta-analysis

Hai-Bin Ji, Qiang-Pu Chen, Fan Zhang, Wen-Tao Zhu, Bao-Lei Zhao, Qiang Wei, Bao-Fang Sun, Zhen Yang, Xiao-Xiao Wang

Hai-Bin Ji, Qiang-Pu Chen, Fan Zhang, Wen-Tao Zhu, Bao-Lei Zhao, Qiang Wei, Bao-Fang Sun, Zhen Yang, Xiao-Xiao Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81502069; Shandong Provincial General Surgery Clinical Key Specialist Construction Fund, No. ZDZK2013SJ09; Shandong Provincial Natural Science Foundation Project, No. BS2015YY025.

Corresponding author: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University

Hospital, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. drcqp@263.net

Received: 2018-12-20
Revised: 2019-01-30
Accepted: 2019-03-10
Published online: 2019-04-08

Abstract BACKGROUND

Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs refer to a series of optimization measures based on evidence-based medical evidence to reduce perioperative stress response and speed up the recovery of organ function after surgery through a multi-disciplinary collaboration model. ERAS has been popularized in many disciplines and proved to improve the short-term prognosis of patients, while the study of long-term prognosis of patients is limited.

AIM

To evaluate the impact of ERAS programs on the long-term survival among patients undergoing digestive tract tumor surgery.

METHODS

Computer searches were performed in databases including Wanfang, CNKI, VIP, PubMed, Cochrane Library, and EMBASE for randomized controlled trials or case-control studies describing ERAS programs in patients undergoing digestive tract tumor surgery published between January 1995 and November 2018. Two researchers independently evaluated the quality of studies that met the inclusion criteria and performed a meta-analysis using RevMan5.3.5 software.

RESULTS

A total of ten studies including 2477 patients were

selected for the meta-analysis, including the ERAS group ($n = 751$) and the control group ($n = 1726$, undergoing traditional perioperative management). Compared with the control group, the ERAS group had improved 3-year survival ($OR = 0.48$, 95%CI: 0.30-0.78, $P < 0.05$) and 5-year survival ($OR = 0.51$, 95%CI: 0.40-0.65, $P < 0.05$). However, no significant difference was observed in 1-year survival ($OR = 1.13$, 95%CI: 0.63-2.02, $P > 0.05$) or 2-year survival ($OR = 1.19$, 95%CI: 0.38-3.73, $P > 0.05$) between the two groups.

CONCLUSION

Perioperative implementation of ERAS programs can improve outcomes and 3- and 5-year survival among patients undergoing digestive tract tumor surgery.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enhanced recovery after surgery; Survival; Tumor prognosis; Meta-analysis

Ji HB, Chen QP, Zhang F, Zhu WT, Zhao BL, Wei Q, Sun BF, Yang Z, Wang XX. Impact of enhanced recovery after surgery programs on long-term survival among patients undergoing digestive tract tumor surgery: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(7): 442-449

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/442.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i7.442>

摘要

背景

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)是指在围手术期通过多学科协作模式采取一系列基于循证医学证据的最优化措施,降低围手术期应激反应,加快患者术后各器官功能恢复。ERAS已在多个学科得到推广,并被证实可以提高患者近期预后,而针对患者远期预后的研究正在初步进行。

目的

评价围手术期应用ERAS对消化道肿瘤患者生存率的影响。

方法

应用计算机检索1995-01/2018-11万方、CNKI、维普、PubMed、Cochrane Library、EMBASE数据库有关消化道肿瘤患者围手术期应用ERAS的随机对照试验、病例对照研究,由两名研究者分别对符合纳入标准的研究进行质量评价和数据提取,采用RevMan5.3.5软件进行Meta分析。

结果

共纳入10篇研究进行Meta分析,共计2477例患者,其中ERAS组751例,对照组(采取传统围手术期管

理)1726例。与对照组相比,ERAS组术后3年生存率提高($OR = 0.48$, 95%CI: 0.30-0.78, $P < 0.05$),术后5年生存率提高($OR = 0.51$, 95%CI: 0.40-0.65, $P < 0.05$);两组术后1年生存率差异无统计学意义($OR = 1.13$, 95%CI: 0.63-2.02, $P > 0.05$),术后2年生存率差异无统计学意义($OR = 1.19$, 95%CI: 0.38-3.73, $P > 0.05$)。

结论

消化道肿瘤手术围手术期实施ERAS可以改善预后,3年生存率,5年生存率。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 加速康复外科; 生存率; 肿瘤预后; Meta分析

核心提要: 加速康复外科通过多学科合作模式采取一系列基于循证医学证据的最优化措施,减少围手术期应激反应,改善患者围手术期的免疫抑制状态,可以提高肿瘤患者的远期预后。

冀海斌, 陈强谱, 张帆, 朱文涛, 赵宝磊, 魏强, 孙宝芳, 杨祯, 王霄霄. 加速康复外科对消化道肿瘤患者长期生存率影响的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(7): 442-449

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/442.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i7.442>

0 引言

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)或快速通道外科(fast track surgery)由丹麦医生Kehlet^[1]于1997年首次提出,其核心理念是指在外科围手术期通过多学科合作模式采取一系列基于循证医学证据的最优化措施,减少围手术期应激反应,加快患者术后器官功能恢复,缩短术后住院时间。ERAS已经在多个学科得到推广,并被证实围手术期实施ERAS不仅可以缩短术后住院时间,还可以减少术后并发症发生率,减少患者住院费用,节约医疗资源^[2]。研究证实,肿瘤患者手术创伤可使血液循环中的自然杀伤细胞、细胞毒性T淋巴细胞等免疫细胞数目减少,而引起免疫抑制,围手术期应用ERAS(如,麻醉理念、镇痛方式的转变等)可以改善患者围手术期的免疫抑制状态,或许可以改善肿瘤患者的远期预后^[3]。本研究经检索国内外相关文献,运用Meta分析评价围手术期应用ERAS理念对消化道肿瘤患者远期生存率的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 应用计算机检索1995-01/2018-11万方、CNKI、维普、PubMed、Cochrane Library、EMBASE

表 1 纳入文献与文献质量评价

纳入文献	发表时间	国家	研究类型	样本量		MINORS评分
				ERAS组	对照组	
叶松 ^[4]	2017	中国	随机对照试验	47	38	a
张威庆等 ^[5]	2018	中国	随机对照试验	48	48	a
Oakley等 ^[6]	2016	英国	病例对照研究	66	81	14/24
方法等 ^[7]	2016	中国	病例对照研究	35	32	14/24
Gustafsson等 ^[8]	2016	瑞典	病例对照研究	273	638	16/24
林威等 ^[9]	2017	中国	病例对照研究	32	30	14/24
Askild等 ^[10]	2017	瑞典	病例对照研究	145	753	17/24
许国定等 ^[11]	2017	中国	病例对照研究	22	21	12/24
陈诚等 ^[12]	2018	中国	病例对照研究	38	40	13/24
刘刚等 ^[13]	2018	中国	病例对照研究	45	45	16/24

^a采用Cochrane偏倚风险评价工具进行质量评价。ERAS: 加速康复外科。

数据库, 语种为中文或英文; 中文检索词为“快速康复外科”、“加速康复外科”、“快通道外科”、“生存率”、“生存期”、“消化道肿瘤”、“胃肠肿瘤”; 英文检索词为“enhanced recovery after surgery”、“fast track surgery”、“ERAS”、“clinical pathways”、“survival rate”、“digestive tract tumor”、“gastrointestinal cancer”。

纳入标准: (1)研究对象为接受手术的消化道肿瘤患者; (2)实验组围手术期应用ERAS理念, 对照组则采用传统围手术期管理; (3)研究必须对ERAS组和对照组的主要围手术期管理措施进行描述; (4)观察结局需要包括对患者出院后的随访并记录不同时间段的生存率。

排除标准: (1)单个研究样本量低于20例; (2)评论、综述、病例报告和单一队列等非对照性研究; (3)针对同一研究人群而重复发表的文献; (4)病例临床资料不完整。

1.2 方法

1.2.1 文献质量评价: 两名研究者分别对纳入的所有研究进行独立评价, 若有分歧, 则由第三名研究者参与协商或裁定。两名研究者可根据MINORS(Methodological Index for Non-Randomized Studies)条目对纳入的病例对照研究进行评价; MINORS质量评价工具共包括12个质量条目, 第1-8个条目适于评价非随机无对照研究, 增添第9-12个条目用于评价非随机对照研究, 每个条目评分0-2分(0分, 未报道; 1分, 不完全报道; 2分, 完全报道)。同时, 两名研究者根据Cochrane协作网工作组制定的Cochrane偏倚风险评价工具对纳入的随机对照研究进行评价, 评价内容包括6个方面: (1)随机序列的产生; (2)是否进行分配隐藏; (3)是否对受试者、研究人员和结局评价者施盲; (4)结局资料是否完全; (5)是否说明

没有选择性结局报告; (6)是否说明没有其他偏倚来源; “是”表明低偏倚风险, “否”表明高偏倚风险, “不清楚”表明无法判断偏倚风险。

1.2.2 数据提取: 两名研究者分别对纳入研究进行全文阅读, 按预先制定的方案独立提取数据, 主要包括: 纳入研究的一般资料(题目、第一作者、发表年份、文献来源等)、研究方法(实验设计、样本量、研究人群特征、干预措施等)及观察结局。

统计学处理 利用国际Cochrane协作网提供的RevMan5.3.5软件进行统计分析, 二分类数据采用比值比(OR)作为合并统计量; 所有的统计量均计算95%CI。采用 χ^2 评估各项研究之间的异质性, $P>0.05$ 认为研究之间异质性不显著; 反之, 异质性显著; I^2 检验被用来评估统计学异质性, $I^2<50\%$ 可认为异质性低, 采用固定效应模型; 反之, $I^2\geq 50\%$ 认为异质性高, 采用随机效应模型。此外, 以5年生存率制作漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选与质量评价 初步检索获得558篇相关文献, 依据预先制定的纳入/排除标准, 最终纳入10篇文献(见图1), 研究人群均为消化道肿瘤患者, 包括中文文献7篇, 英文文献3篇; 随机对照试验2篇, 病例对照研究8篇。本研究分析2477例患者, 其中ERAS组751例, 对照组(传统围手术期管理)1726例。纳入的随机对照试验和病例对照研究分别采用Cochrane偏倚风险评价工具、MINORS条目进行文献质量评价。纳入文献的一般资料与文献质量评价情况见表1和图2。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 术后1年生存率: 3篇文献报道了术后1年生存率, 均为病例对照研究。各研究之间异质性不显著($P = 0.51$,

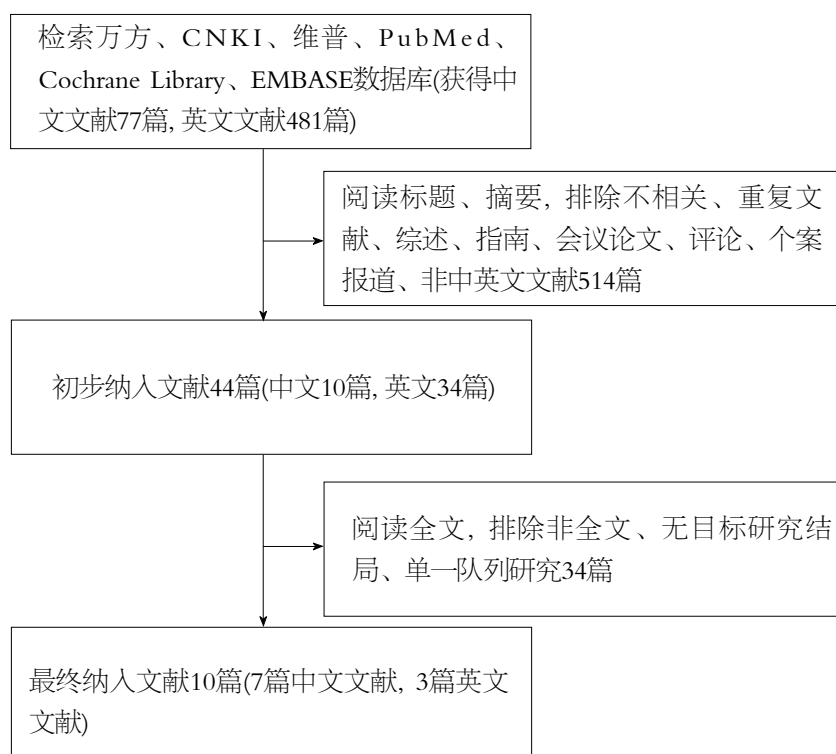


图1 文献筛选流程.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
叶松	●	?	?	?	+	+	+
张威庆	+	?	?	?	+	+	+

图2 随机对照试验采取Cochrane偏倚风险评价工具.

$I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型. 合并统计量分析显示: 两组术后1年生存率差异无统计学意义($OR = 1.13$, $95\%CI: 0.63-2.02$, $P > 0.05$)(图3A).

2.2.2 术后2年生存率: 4篇文献报道了术后2年生存率, 其中, 3篇病例对照研究, 1篇随机对照试验. 各研究之间

存在异质性($P = 0.02$, $I^2 = 69\%$), 采用随机效应模型. 合并统计量分析显示: 两组术后2年生存率差异无统计学意义($OR = 1.19$, $95\%CI: 0.38-3.73$, $P > 0.05$)(图3B).

2.2.3 术后3年生存率: 5篇文献报道了术后3年生存率, 其中, 4篇病例对照研究, 1篇随机对照试验. 各研究之间异质性不显著($P = 0.89$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型. 合并统计量分析显示: 与对照组相比较, ERAS组术后3年生存率提高($OR = 0.48$, $95\%CI: 0.30-0.78$, $P < 0.05$)(图3C).

2.2.4 术后5年生存率: 4篇文献报道了术后5年生存率, 均为病例对照研究. 各研究之间异质性不显著($P = 0.44$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型. 合并统计量分析显示: 与对照组相比较, ERAS组术后5年生存率提高($OR = 0.51$, $95\%CI: 0.40-0.65$, $P < 0.05$)(图3D).

2.3 发表偏倚风险评估 以术后3年生存率为指标制作漏斗图, 以评价本研究是否存在发表偏倚, 散点大致对称的分布在倒漏斗图内, 说明本次Meta分析存在发表偏倚的可能性较低(见图4).

3 讨论

ERAS是指由外科、护理、麻醉、营养等学科共同参与, 采取一系列基于循证医学证据的最优化围手术期管理措施, 形成一种全新理念, 其核心在于减少患者围手术期应激反应, 不仅可以减少术后并发症, 缩短住院时间, 还可改善患者术后免疫功能抑制, 影响肿瘤患者预

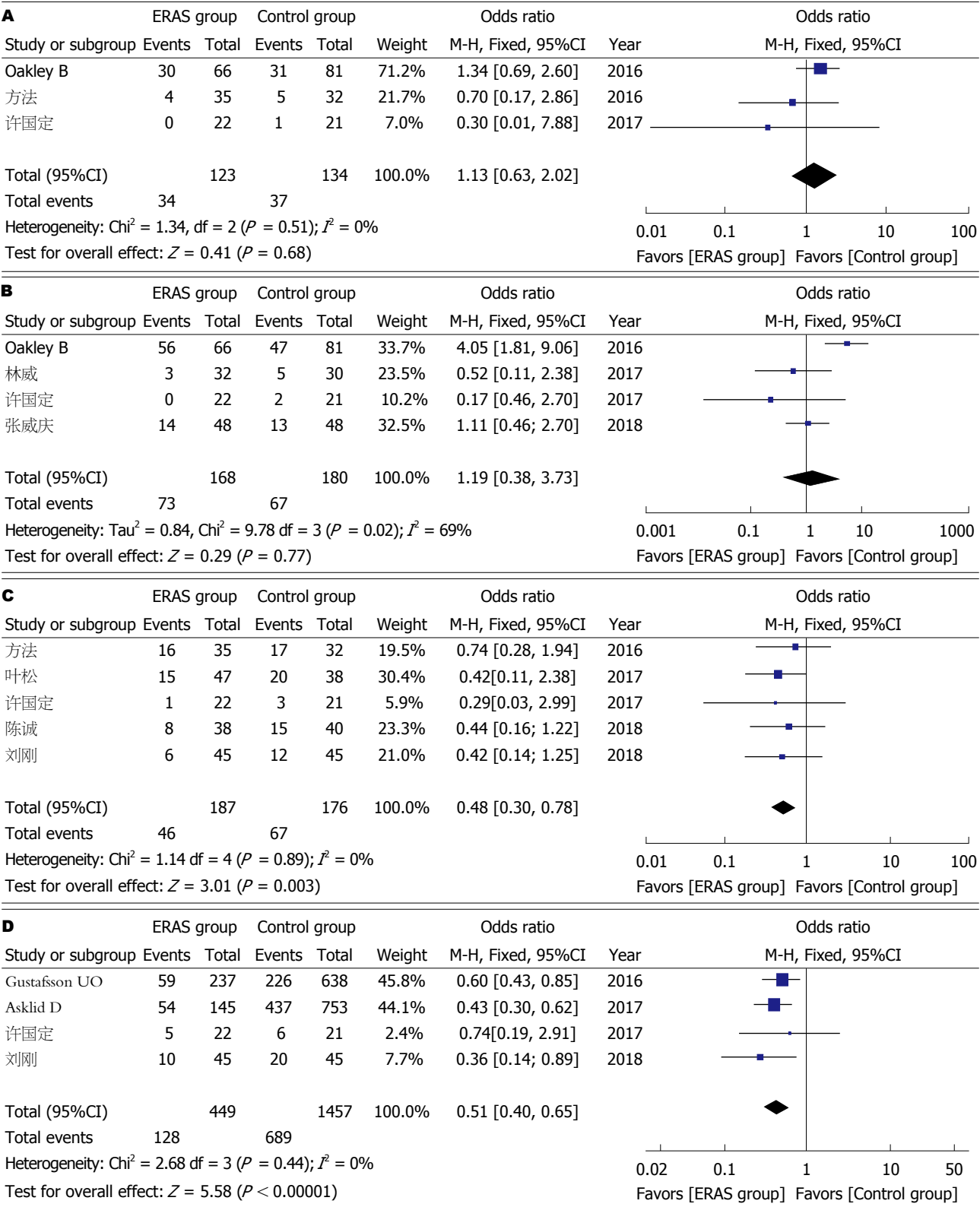


图 3 加速康复外科组与对照术后生存率比较: A: 1年; B: 2年; C: 3年; D: 5年.

后^[2,14]. ERAS已经在胃肠外科、胰腺外科、骨科、妇科等学科实施,可以降低患者围手术期并发症发生率^[15-18]. 临床研究证实,消化道肿瘤患者围手术期实施ERAS不仅可以降低手术创伤应激引起的机体过度炎症反应,还

能够提高患者术后血清IgA、IgM、IgG、CD³⁺T细胞、CD⁴⁺T细胞水平及CD⁴⁺/CD⁸⁺T细胞比例,改善患者免疫功能,进一步影响患者术后远期预后^[19,20]. 外科手术是治愈消化道肿瘤的有效措施,但手术创伤对于机体又是

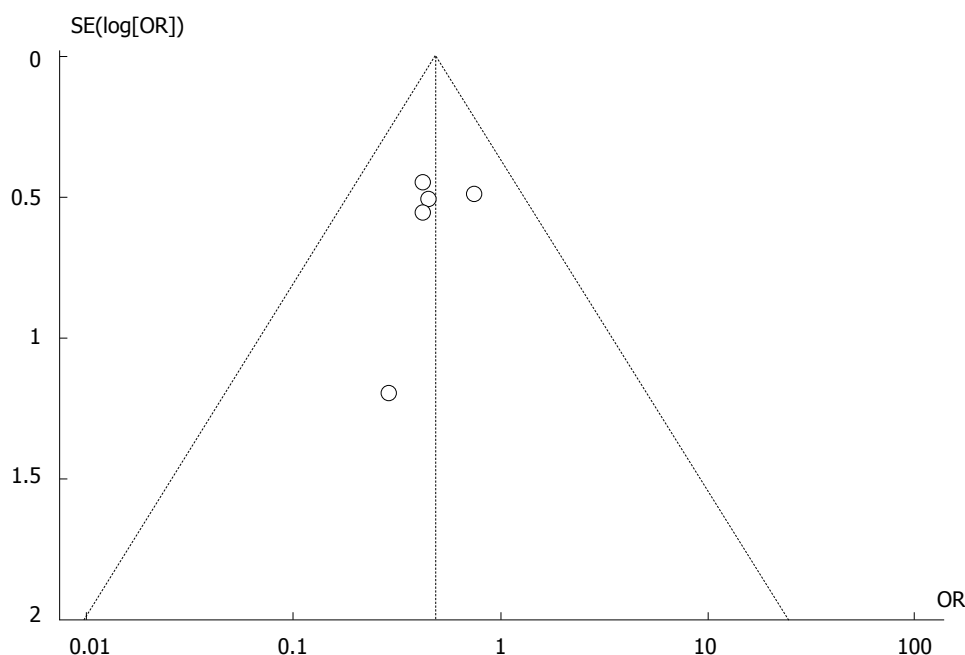


图4 以术后3年生存率为指标。

一种“打击”，导致机体产生应激反应和免疫功能抑制，同时机体处于分解代谢状态，不及时进行干预，则会延长患者术后恢复时间和免疫抑制状态。ERAS提倡在微创、精准及损伤控制理念下完成手术，降低创伤后应激反应。Martínez等^[21]进行的一项研究证实，围手术期实施ERAS可以大幅度的减少外科手术对结肠癌患者术后免疫功能的影响，同时腹腔镜等微创手术对免疫功能的影响更小。此外，ERAS提出新的麻醉理念和镇痛方案，可以拮抗手术创伤、术后切口疼痛刺激等引起的应激反应，改善肿瘤患者术后免疫功能抑制。

消化道肿瘤患者常伴有不同程度的营养不良和免疫功能低下。ERAS更加注重患者围手术期的营养管理，包括及时的营养评估和营养支持方案的制定^[22]。ERAS提倡患者缩短术前禁饮食时间、术后早期恢复经口进食和下床活动，不仅可以促进胃肠道运动和屏障功能的恢复，还可以改善患者的营养状态，纠正负氮平衡，增强机体免疫功能，降低患者近期感染、瘘等并发症发生率，改善患者远期生活质量及生存率^[23-25]。有研究证实，术前2 h饮用口服补液溶液或葡萄糖溶液，不仅可缓解肿瘤患者术前焦虑、饥渴感，还可提高患者术后胰岛素的敏感性，促进机体合成代谢，改善机体免疫功能^[26]。另有研究证实，结肠癌患者术后早期的肠内喂养可刺激胃肠激素和免疫球蛋白的分泌，改善患者免疫功能^[27]。

先前的动物实验证实，原发性肿瘤灶完整切除后将会引起体内微小转移灶内的肿瘤细胞快速增殖，此时肿瘤细胞对化疗药物较为敏感，因此，术后早期给予辅助性化疗可有效抑制、杀灭肿瘤细胞，降低肿瘤复发率，

提高远期生存率^[28]。外科手术创伤引起患者术后器官功能受损，采取传统的围手术期管理措施患者通常不能耐受术后早期的辅助性放化疗。ERAS通过采取一系列优化措施减少围手术期应激反应，加快肿瘤患者术后器官功能恢复，使术后早期开始辅助性放化疗成为可能，最大程度的杀灭残留的肿瘤细胞，从而改善肿瘤患者的远期生存率。Biagi等^[29]进行的一项Meta分析表明，术后尽早开始辅助性化疗可提高结直肠癌患者远期生存率。另有研究表明，围手术期实施ERAS的结直肠癌肿瘤患者辅助性化疗开始时间可提前至术后2 wk内，与对照组相比，术后并发症及化疗相关的副作用发生率并不增加^[30]。因此，ERAS亦可通过提前术后放化疗时间而对消化道肿瘤患者的远期生存率产生影响。

目前，国内外学者们关于ERAS对消化道肿瘤患者生存率的影响得出的结论尚不统一。本研究共纳入10篇国内外与消化道肿瘤相关的文献，ERAS组围手术期均采用一种或多种优化措施，对照组采取传统的围手术期管理措施。年龄、性别、基础疾病、营养状况、围手术期的辅助放化疗、肿瘤分期、手术切除率等诸多因素都可以对患者术后近期和远期生存率和生存质量产生重要影响。因此，在本研究中我们对纳入文献进行分析，ERAS组与对照组患者的年龄分布、伴发基础疾病、肿瘤分期、围手术期放化疗治疗和手术切除率之间差异无统计学意义，基本可以排除这些因素对研究结果的影响。

本研究也存在一些不足：(1)纳入随机对照试验较少，而病例对照研究较多，可能会对研究结果造成一定

的影响; (2)各个研究之间采取的ERAS措施不完全相同, 可能对研究结果的评估产生偏倚; (3)研究之间患者对ERAS措施的依从性有差异, 可能会对研究结果产生一定的影响。

本研究结果表明, 围手术期应用ERAS理念可以提高消化道肿瘤患者的3年生存率和5年生存率, 两组之间1年、2年生存率差异无统计学意义。但是, 本结果仍需要纳入更多的高质量、严格的随机对照试验进一步评价。

文章亮点

实验背景

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)通过一系列基于循证医学证据的优化管理措施, 降低围手术期应激反应, 改善患者免疫功能。相关研究发现ERAS可能对肿瘤患者远期预后产生重要影响。

实验动机

近年来, 随着ERAS的不断推广, 多项研究发现围手术期实施ERAS可以改善患者的近期临床效果, 但是对于肿瘤患者长期生存率的相关研究结果并不统一, 因此我们通过检索国内外相关研究, 针对消化道肿瘤患者围手术期实施ERAS措施的临床效果进行系统、科学的评价。

实验目标

本研究首次通过Meta分析的方式, 总结和分析前期的相关研究进行探讨ERAS对消化道肿瘤患者长期生存率的影响。

实验方法

根据预定的纳入/排除标准, 检索万方、CNKI、维普、PubMed、Cochrane Library、EMBASE数据库有关消化道肿瘤患者围手术期应用ERAS的随机对照试验、病例对照研究, 提取数据并最终合并分析。

实验结果

本次Meta分析结果表明, 与对照组相比, ERAS组术后3年生存率提高($OR = 0.48$, $95\%CI: 0.30-0.78$, $P < 0.05$), 术后5年生存率提高($OR = 0.51$, $95\%CI: 0.40-0.65$, $P < 0.05$); 两组术后1年、2年生存率差异无统计学意义。

实验结论

本研究对近几年关于ERAS和消化道肿瘤患者远期生存率相关的研究进行了检索、归纳和总结, 研究结果表明, 围手术期应用ERAS理念可以提高消化道肿瘤患者的3年、5年生存率, 两组之间1年、2年生存率差异无统

计学意义。本研究发现, ERAS对肿瘤患者远期生存率的影响可能与增强免疫功能、提高术后放化疗耐受性和提前术后放化疗时间有关, 这或许能为提高肿瘤患者手术后的临床效果提供新的思路。

展望前景

本结果仍需要纳入更多的高质量、严格的随机对照试验进一步评价。

3 参考文献

- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606-617 [PMID: 9175983]
- 黎介寿, 江志伟. 加速康复外科的临床意义不仅仅是缩短住院日. *中华消化外科杂志* 2015; 1: 22-24 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.01.005]
- Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010; 105: 106-115 [PMID: 20627881 DOI: 10.1093/bja/aeq164]
- 叶松. ERAS对青中年胃癌手术治疗近远期疗效的影响分析. *实用癌症杂志* 2017; 9: 1511-1514 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.09.034]
- 张威庆, 张花花. 腹腔镜辅助下D2根治术联合快速康复理念对进展期胃癌患者近期预后的影响. *中国内镜杂志* 2018; 24: 67-72 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.08.011]
- Oakley B, Lamb C, Vohra R, Catton J. Achieving long term survival in oesophagectomy patients aged over 75. *Ann Med Surg (Lond)* 2016; 9: 15-21 [PMID: 27358728 DOI: 10.1016/j.amsu.2016.05.016]
- 方法, 于涛, 王海江. 腹腔镜局部进展期胃窦癌根治术后加速康复外科对血浆VEGF水平的影响及临床意义. *腹腔镜外科杂志* 2016; 1: 19-23 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2016.01.019]
- Gustafsson UO, Oppelstrup H, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *World J Surg* 2016; 40: 1741-1747 [PMID: 26913728 DOI: 10.1007/s00268-016-3460-y]
- 林威, 龚瑾, 方丁玲, 包真. 加速康复外科理念在完全腹腔镜右半结肠切除术中的应用研究. *消化肿瘤杂志(电子版)* 2017; 3: 173-177 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7402.2017.03.005]
- Askild D, Segelman J, Gedda C, Hjern F, Pekkari K, Gustafsson UO. The impact of perioperative fluid therapy on short-term outcomes and 5-year survival among patients undergoing colorectal cancer surgery - A prospective cohort study within an ERAS protocol. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1433-1439 [PMID: 28528188 DOI: 10.1016/j.ejso.2017.04.003]
- 许国定, 孙兴, 刘锦新, 黄海, 冯关荣. 快速康复治疗在胃肠道恶性肿瘤中的应用. *微创医学* 2017; 1: 57-60 [DOI:10.11864/j.issn.1673.2017.01.17]
- 陈诚, 唐成武. 加速康复外科对II~III期结直肠癌患者术后长期生存的影响. *中国现代医生* 2018; 56: 42-45
- 刘刚, 蔡安庆, 朱振飞, 戚玉龙, 花京文. 加速康复理念在胃癌根治术中的应用效果及对生存期的影响研究. *中华肿瘤防治杂志* 2018; 25: 101-102 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.20181102.020]
- 江志伟, 黎介寿. 快速康复外科——优化的临床路径. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 12-13 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.01.005]
- Zhu S, Qian W, Jiang C, Ye C, Chen X. Enhanced recovery after surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J* 2017; 93: 736-742 [PMID: 28751437 DOI: 10.1136/postgradmedj-2017-134991]
- Li MZ, Wu WH, Li L, Zhou XF, Zhu HL, Li JF, He YL. Is

- ERAS effective and safe in laparoscopic gastrectomy for gastric carcinoma? A meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2018; 16: 17 [PMID: 29373978 DOI: 10.1186/s12957-018-1309-6]
- 17 Ji HB, Zhu WT, Wei Q, Wang XX, Wang HB, Chen QP. Impact of enhanced recovery after surgery programs on pancreatic surgery: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1666-1678 [PMID: 29686474 DOI: 10.3748/wjg.v24.i15.1666]
 - 18 de Groot JJ, Ament SM, Maessen JM, Dejong CH, Kleijnen JM, Slangen BF. Enhanced recovery pathways in abdominal gynecologic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 382-395 [PMID: 26613531 DOI: 10.1111/aogs.12831]
 - 19 严莲, 宋美璇, 李飞, 李显蓉. 加速康复外科对结直肠癌患者围术期炎症反应与免疫功能影响的Meta分析. *中国普通外科杂志* 2018; 4: 474-487 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.013]
 - 20 宫为一, 鲍峰, 吴宗阳, 夏禹, 许瑞. ERAS理念对食管癌围术期患者血清免疫、肿瘤指标的变化及其生理功能恢复的影响分析. *东南大学学报(医学版)* 2018; 1: 142-145 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2018.01.031]
 - 21 Martínez AB, Longás J, Ramírez JM. A model for lymphocyte activation in open versus laparoscopic surgery in colorectal cancer patients in enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 913-916 [PMID: 27900463 DOI: 10.1007/s00384-016-2731-2]
 - 22 陈强谱, 冀海斌, 魏强. 加速康复外科理念下围手术期营养管理. *中华普通外科学文献(电子版)* 2018; 12: 289-291 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2018.05.001]
 - 23 Hur H, Si Y, Kang WK, Kim W, Jeon HM. Effects of early oral feeding on surgical outcomes and recovery after curative surgery for gastric cancer: pilot study results. *World J Surg* 2009; 33: 1454-1458 [PMID: 19399550 DOI: 10.1007/s00268-009-0009-3]
 - 24 Marano L, Porfida R, Pezzella M, Grassia M, Petrillo M, Esposito G, Braccio B, Gallo P, Boccardi V, Cosenza A, Izzo G, Di Martino N. Clinical and immunological impact of early postoperative enteral immunonutrition after total gastrectomy in gastric cancer patients: a prospective randomized study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3912-3918 [PMID: 23838912 DOI: 10.1245/s10434-013-3088-1]
 - 25 Valdés-Ramos R, Benítez-Arciniega AD. Nutrition and immunity in cancer. *Br J Nutr* 2007; 98 Suppl 1: S127-S132 [PMID: 17922950 DOI: 10.1017/S0007114507833009]
 - 26 李成付, 夏瑞, 朱斌. 术前饮水与加速康复外科实践. *中国现代普通外科进展* 2017; 11: 876-880 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2017.11.011]
 - 27 陈光, 陈亚红, 赵文军, 张锐利, 邱振明. 早期肠内营养支持对结肠癌患者术后免疫功能的影响. *现代实用医学* 2013; 2: 201-202 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2013.02.048]
 - 28 Berg J, Gebhardt MC, Rand WM. Effect of timing of postoperative chemotherapy on survival of dogs with osteosarcoma. *Cancer* 1997; 79: 1343-1350 [PMID: 9083156]
 - 29 Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2335-2342 [PMID: 21642686 DOI: 10.1001/jama.2011.749]
 - 30 茅晔, 莫晓东, 徐健, 姚豪杰, 董旭, 贺祥昆, 吴国忠. 加速康复外科理念下结直肠癌患者术后早期行XELOX方案辅助化疗的安全性评价. *中国肿瘤外科杂志* 2018; 3: 160-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2018.03.007]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

原发性肝癌靶向药物治疗试验与临床研究进展

杨哲, 李建基, 黄赞松

杨哲, 李建基, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

杨哲, 在读硕士, 主要从事肝癌的基础及临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 桂财教2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. 桂科AD17129025; 广西医药卫生自筹经费计划课题, No. 桂卫 Z20170224.

作者贡献分布: 文献综述由杨哲完成; 文献查阅由李建基完成; 黄赞松负责选题、论文修改及审核.

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西肝胆疾病临床医学研究中心. 1019846481@qq.com
电话: 0776-2825103

收稿日期: 2018-12-27

修回日期: 2019-01-22

接受日期: 2019-03-15

在线出版日期: 2019-04-08

Progress in basic and clinical research of targeted drugs for primary hepatocellular carcinoma

Zhe Yang, Jian-Ji Li, Zan-Song Huang

Zhe Yang, Jian-Ji Li, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Clinical Research Center for Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guangxi Natural Science Foundation Project, No. Guicai Education 2014GXNSFAA118143; Guangxi Science and Technology Base and Talent Special Project (Guangxi Hepatobiliary

Disease Clinical Medical Research Center Research Project), No. Guike AD17129025; Guangxi Medical and Health Self-financing Project, No. Wei Z20170224.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 18 Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2018-12-27

Revised: 2019-01-22

Accepted: 2019-03-15

Published online: 2019-04-08

Abstract

Hepatocellular carcinoma is one of the most common malignancies of the digestive system. Traditional treatment is not effective for advanced hepatocellular carcinoma. Sorafenib is the first molecule-targeted drug for hepatocellular carcinoma treatment. The emergence of molecule-targeted drugs provided a new choice for patients with advanced hepatocellular carcinoma. In recent years, thanks to the development of immunotherapy, many new molecule-targeted drugs have been found to significantly improve the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Therefore, targeted drugs have become a research hotspot. This article reviews the progress in basic and clinical research of molecule-targeted drugs for hepatocellular carcinoma.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Targeted drugs; Therapeutic trial; Clinical research

Yang Z, Li JJ, Huang ZS. Progress in basic and clinical research of targeted drugs for primary hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(7): 450-458

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/450.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i7.450>

摘要

肝癌是一种高发的消化系统恶性肿瘤, 传统的治疗方法对于中晚期肝癌疗效不佳, 索拉非尼是第一个用于肝癌治疗的分子靶向药物, 靶向药物的出现为中晚期肝癌患者提供了新的选择. 近年来, 特别是免疫治疗的加入, 已发现许多新型靶向药物可明显改善中晚期肝癌患者的预后, 因此靶向药物成为了研究热点. 本文就近年来肝癌靶向药物治疗试验及临床研究进展做一综述.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; 靶向药物; 治疗试验; 临床研究

核心提要: 自索拉非尼问世后, 靶向治疗成为肝癌治疗的热点, 许多研究相继开展, 但均未取得明显效果. 近两年肝癌靶向药物有较大进展, 出现了新的一线及二线肝癌靶向药物, 逐渐成为新的治疗方向, 在未来有极大的发展潜力.

杨哲, 李建基, 黄赞松. 原发性肝癌靶向药物治疗试验与临床研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(7): 450–458

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/450.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i7.450>

0 引言

原发性肝癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 国内资料显示, 在年龄小于60岁的人群中, 肝癌是最常见的癌症, 也是导致男性癌症患者死亡的主要原因^[1]. 肝癌在发病早期往往没有明显临床症状及体征, 在出现明显症状而就诊时, 肝癌很可能已经进展到中晚期(巴塞罗那分期为B期、C期或D期). 由于中国的肝癌患者大部分有乙型肝炎病毒感染, 在晚期肝癌时其肝功能常受损严重且全身状态较差, 失去了手术治疗机会. 这部分患者只能进行放/化疗、局部介入或生物治疗等, 但预后往往不佳^[2].

靶向药物是近年肿瘤治疗研究的热点, 因其良好的特异性、高效性及耐受性而备受关注. 索拉非尼(Sorafenib)是一种多激酶抑制剂, 早先进行的SHARP研究^[3]、研究^[4]强有力地证明了索拉非尼对于中晚期肝癌的疗效及安全性. 索拉非尼也因此成为了第一个被美国食品药品监督管理局(United States Food and Drug Administration, FDA)与欧洲药品评价局(European Medicines Evaluation Agency, EMEA)批准用于晚期肝癌患者的靶向药物. 在索拉非尼取得成功以后, 大家对肝癌靶向药物的研究热情高涨, 各类研究结果不断见诸报道, 尤其在近两年, 针对肝癌靶向药物研究取得许多重大成果, 索拉非尼不再是一线药物唯一的选择, 并且发现了可供备选的二线药

物, 极大改善了肝癌患者的预后. 本文对部分肝癌靶向药物相关信号通路进行简要介绍, 并阐述近年来的肝癌靶向药物治疗试验与临床研究进展.

1 肝癌靶向药物相关信号通路

1.1 血管内皮生长因子通路 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路是目前研究较多的分子通路, 是由Napoleone Ferrara于1989年发现的, 在新生血管形成中扮演了非常重要的角色, 其家族包括VEGF、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF). 目前已知包括肝癌在内的许多肿瘤细胞均可大量表达VEGF, 可作用于肿瘤血管内皮细胞上的特异性VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)并通过酪氨酸激酶介导的信号转导, 调控内皮细胞分化和血管形成. 有研究发现在下调VEGF表达时, 肝癌细胞的增殖会受到明显抑制^[5,6]. 此外还有更多的证据提示VEGF与肝癌的恶性行为(肿瘤的复发、转移等)具有密切关系^[7].

1.2 表皮生长因子通路 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)最早是由Stanley Cohen、Rita Levi-Montalcini于1962年发现的, 它可直接诱导表皮细胞的生长, 因此命名为EGF. 它在体内外均可诱导细胞生长, 并使细胞分化的基因表达, 从而促进细胞生长. 其受体EGF受体(EGF receptor, EGFR)属于酪氨酸激酶受体的一种, 是人类表皮细胞中正常的表达成分之一. EGFR常通过以下信号转导通路发挥作用: 丝裂原活化蛋白激酶-细胞外调节蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases-extracellular regulated protein kinases, MAPK-ERK)途径、磷脂酰肌醇三激酶-蛋白激酶B(phosphoinositide-3 kinase-protein kinase B, PI3K-PKB)途径、信号传导及转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription, STAT3)途径. 它通过调节细胞生长及分裂, 在恶性肿瘤细胞增殖、损伤修复、侵袭、血管形成等多方面起到了重要的作用, 近年来EGFR与其同一家族的人表皮生长因子(human epidermal growth factor receptor, HER)成为了目前肿瘤研究的热点. 有研究发现EGFR不但在肝癌组织中有大量表达, 而且与VEGF的阳性表达呈正相关的关系, 可能在肿瘤的进展过程中与VEGF一同发挥了协同作用^[8].

1.3 成纤维细胞生长因子通路 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)通过作用于其受体(FGF receptor, FGFR), 在胚胎形成、创伤修复、血管生成等过程中, 发挥着很重要的作用. FGFR属于受体酪氨酸激酶家族(receptor tyrosine kinases, RTKs), 包含有四种亚型(FGFR-1、2、3、4). FGFRs活化后可激活下游的信号

通路: MAPK信号通路与FGFR介导的细胞增殖和转移相关, PI3K/AKT信号通路与细胞的运动性和存活相关. 在2013年ASCO就认为关于FGF的研究可改善肿瘤患者治疗及生活质量. 近年许多研究已经发现FGF/FGFR信号通路是肿瘤的驱动因子, 与肿瘤增殖、分化关系密切. 施露等^[9]发现FGF19在肝癌中表达明显高于癌旁组织, FGF19低表达的患者拥有更长的生存时间, 说明FGF19蛋白表达与肝癌细胞的侵袭能力及生存时间有关.

1.4 肝细胞生长因子通路 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是其受体c-Met(Cellular-mesenchymal to epithelial transition factor)的唯一天然配体, 两者结合后对肝细胞的增殖具有很强的促进作用. c-Met受体与HGF结合后会进一步激活下游的MAPK、PI3K-Akt、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)以及核因子 κ B(nuclear factor of kappa B, NF- κ B)等通路从而发挥作用. 既往的研究结论认为HGF对肝炎治疗有一定作用, 甚至可以抑制肝癌发展. 但后来的研究逐渐发现HGF/c-Met在人体中会促进肝癌细胞的增殖与发展. c-Met受体在不同肝癌细胞中会有不同的表达, 与肿瘤的恶性程度紧密相关, 在上皮表型的肝癌细胞呈较低水平的表达, 由间叶细胞组成的肝癌细胞中则表达水平较高^[10].

1.5 MAPK信号通路 MAPK是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 它介导的细胞反应信号系统存在于大部分哺乳动物的细胞内, 对细胞的生命过程有重要影响. 其包括四个信号通路, 分别是ERK、RAF、JNK以及p38等^[11], ERK最早被证实可以介导丝裂原的信号转导, 但近年的研究提示多种物质均可通过不同的途径激活此信号通路, Raf1蛋白激酶就是其中之一, RAF是于20世纪80年代在猪肉瘤病毒中发现的一种蛋白, 随后发现其原癌基因c-raf-1也存在于正常细胞中, 并且受其编码的蛋白也存在于多种细胞中. 生长因子受体、细胞因子受体等通道激活均可激活Raf, 进而激活下游的MAPK, 起到调节细胞增殖、凋亡及分化的作用^[12].

1.6 磷脂肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR), 是PI3K/Akt信号通路下游的一种重要的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 是雷帕霉素的作用位点, 可以调节细胞的生长代谢、控制细胞转录及蛋白质表达、调节细胞凋亡及自噬, 还参与了细胞的免疫抑制. 它其中一部分与PI3K的催化域同源从而具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性, 能够磷酸化蛋白底物的对应残基从而发挥作用. 有研究发现该通路与新生肿瘤血管的关系十分密切^[13]并且可以通过抑制该通路来减少肿瘤的增

殖和转移^[14].

由上可见, 原发性肝癌治疗相关的信号通路较多(图1), 靶向药物可选择性阻断其中一种或数种信号通路, 从而靶向性地抑制肿瘤细胞的生长.

2 靶向药物研究进展

2.1 多靶点激酶抑制剂

2.1.1 索拉非尼(Sorafenib): 索拉非尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs), 它可作用于VEGFR (包括VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptors, PDGF-R)、RAS/RAF/MAPK/ERK信号通路、原癌基因c-KIT、Fms样酪氨酸激酶3(fms-like tyrosine kinase 3, Flt-3)等, 起到阻止HCC细胞增殖以及阻止血管生成的双重作用. 索拉非尼是晚期肝癌的一线治疗药物, 为进一步挖掘索拉非尼的疗效, 国内外陆续开展了一系列以索拉非尼为基础的联合治疗研究.

大规模的START试验证明了索拉非尼联合肝动脉栓塞灌注化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)的疗效安全性^[15]. 一项III期临床研究对比索拉非尼单药(s-m组)与索拉非尼联合局部治疗(包括动脉内化疗及局部放射治疗, s-lrts组)晚期肝癌患者的疗效, 在290名患者中, s-lrts组的总体生存期(overall survival, OS)(8.5 mo)和无进展生存期(progression free survival, PFS)(5.3 mo)比s-m组要长. 并且在无论是否合并肝外转移及区域淋巴结转移的情况下, s-lrts组的OS均比s-m组要长(不合并转移: 18.0 mo: 7.8 mo, 合并肝外及区域淋巴结转移: 8.3 mo: 4.8 mo). 并且治疗中发现s-lrts组没有增加额外的毒性反应^[16], 可以看到TACE联合索拉非尼的疗效显著, 若患者无TACE相关禁忌症, 是一种疗效颇佳的晚期肝癌综合治疗方法. 一项多中心II期临床研究以评价索拉非尼联合mFOLFOX化疗的有效性及其安全性, 结果显示中位疾病进展期(median time to progression, mTTP)为7.7 mo, 客观反应率(objective response rate, ORR)为18%, mOS为16.1 mo, 均优于早先进行的SHARP试验(mTTP为5.5 mo, ORR为2%, mOS为10.7 mo), 且没有表现出过大的肝毒性, 该研究中患者的预后与高水平VEGFR-1表达、调节性T细胞及CD56dimNK细胞的升高有关, 为预测预后提供了新的途径^[17].

索拉非尼作为晚期肝癌的一线治疗药物, 提高肿瘤对索拉非尼敏感性的研究成为该药基础研究的重点. Guan等^[18]研究发现肝癌细胞中TSC-AKT级联反应程度反应了其对于索拉非尼的耐药性大小, TSC-2的表达与预后成负相关的关系, 并且发现全反式维甲酸能够降低AKT活性, 减少了上皮细胞黏附分子细胞的数量, 可以

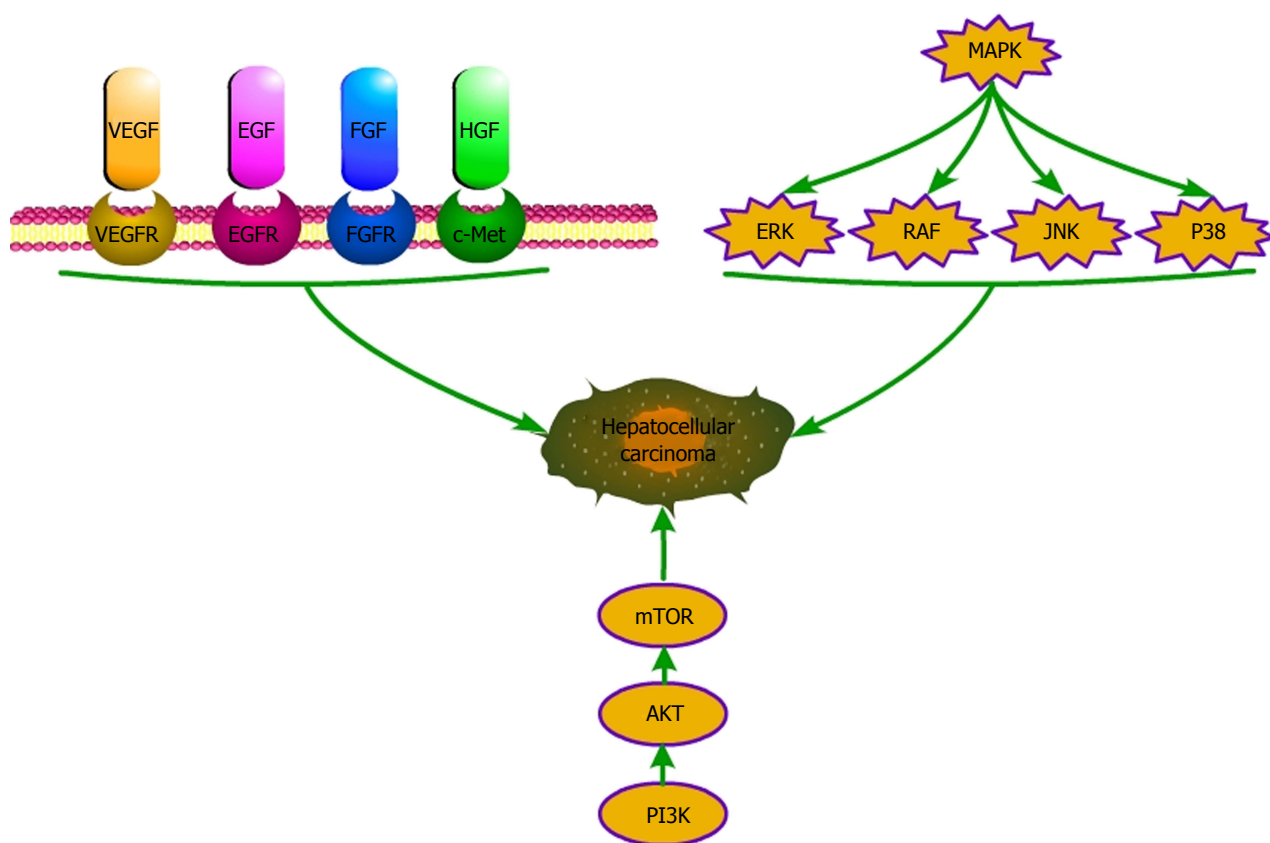


图 1 肝癌靶向治疗相关的重要信号通路。

改善对索拉非尼耐药型HCC的预后。Dong等^[19]对缺氧诱导因子-2 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-2 α)进行研究, 结果提示环氧化酶-2/prostaglandin E-2, COX-2/PGE-2提高了HIF-2 α 的活性, 间接引起VEGF、细胞周期蛋白D1(cyclin-D1)和TGF- α /EGFR通路活性增强, 从而介导肝癌的发生, 也降低了对索拉非尼的敏感性, 提示了特异性COX-2抑制剂在治疗肝癌方面的潜力。Sun等^[20]发现索拉非尼可以明显增强肝癌细胞中MT-1G的mRNA和蛋白质表达从而导致耐药性的发生, 通过基因和药理的方式抑制MT-1G的表达能够增强索拉非尼在体外和肿瘤移植模型中的抗癌活性, 这是一种新的索拉非尼耐药机制。

2.1.2 瑞戈非尼(Regorafenib): 其结构与索拉非尼类似, 可作用于血管生成和肿瘤发生的相关靶点, 包括VEGFR-2和-3、人血管生成素受体酪氨酸激酶-2(tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 2, TIE-2)、PDGFR- β 、b FGFR-和原癌基因Ret、c-Kit、c-Raf等, 从而发挥抗肿瘤作用。已被批准用于转移性结肠癌、经系统治疗后病情进展的胃肠道间质肿瘤等的治疗。

Bruix等^[21]进行的国际性、随机、双盲、安慰剂对照III期临床研究中, 瑞戈非尼作为二线方案取得了令

人鼓舞的效果, 接受瑞戈非尼治疗的肝癌患者mOS为10.6 mo, 而安慰剂组则为7.8 mo, 明显提高了生存期, 因此瑞戈非尼已经被FDA批准肝癌靶向治疗的二线药物, 使得肝癌的靶向治疗体系拥有了“第二梯队”。D'Alessandro等^[22]发现瑞戈非尼诱导的细胞凋亡能够被EGF所阻断, 且相关癌细胞迁移、入侵的减少效应也会被EGF抑制, 提示瑞戈非尼与EGF、EGFR及其下游途径的抑制剂或者抗血小板药物联合使用可能有更好的抗癌效果, 但其实际效果仍需进一步临床试验检验。另有研究发现瑞戈非尼可通过解除SHP-1结构域中的N-SH2自动抑制并同时抑制p-STAT3信号来诱导肝细胞凋亡, 该研究还发现在晚期肝癌和低分化肿瘤患者中STAT3的表达水平更高, STAT有可能成为HCC的预后标志物及瑞戈非尼的药物敏感筛选标志物^[23]。

2.1.3 乐伐替尼(Lenvatinib): 乐伐替尼作为一种多靶点激酶抑制剂可作用于VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、RET、FGFR(1-4)、c-KIT、PDGFR- α 和PDGFR- β 等位点, 能够同时抑制肿瘤的新生血管形成及肿瘤细胞的增殖。Kudo等^[24]最新公布的研究中对比了乐伐替尼和索拉非尼的疗效及安全性, 结果显示乐伐替尼组的mOS(13.6 mo)与索拉非尼组(12.3 mo)没有明显差异, 而乐伐替尼则在PFS(7.4 mo: 3.4 mo)、TTP(8.9 mo:

3.7 mo)、ORR(24.1%: 9.2%)方面全面优于索拉非尼, 且两种药物不良反应的发生率相当, 此研究结果的公布令人为振奋, 提示乐伐替尼作为一线药物的疗效及安全性丝毫不逊色于索拉非尼, 因此乐伐替尼也被多个国家批准成为治疗肝癌的第二个一线靶向药物^[25], 大有全面超越索拉非尼的趋势, 但目前一线药物首选索拉非尼还是乐伐替尼, 仍然需要研究进一步找出差异, 明确不同选择的获益大小。Kimura等^[26]研究了乐伐替尼和程序性细胞死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)抗体联合使用, 以了解乐伐替尼的抗肿瘤与免疫调节活性, 研究发现在小鼠中乐伐替尼的抗肿瘤活性联合PD-1抗体后得到增强, 具有更好的肿瘤消退率和反应率, 乐伐替尼联合PD-1抗体的方案值得进一步研究。

2.2 血管生长因子通路抑制类药物

2.2.1 贝伐单抗(Bevacizumab):

是一种能作用在人VEGF的重组人源化单克隆IgG1抗体, 贝伐单抗可结合VEGF并防止其与内皮细胞表面的受体结合进而抑制其活性, 起到阻断肿瘤血管生成的作用。是第一个获得FDA批准上市的抑制肿瘤血管生成药物。已被批准用于转移性结直肠癌、转移性乳腺癌、晚期非小细胞肺癌、转移性肾细胞癌的治疗。

Hsu等^[27]研究了贝伐单抗联合厄洛替尼晚期肝癌患者安全性与有效性, 以PFS = 16 wk为主要终点, 达到终点的病例为35.3%, mPFS为2.9 mo, mOS为10.7 mo。主要不良反应有皮疹、痤疮(10%), 腹泻(6%)和胃肠道出血(4%), 表现出良好的适应与耐受性。DE Pasquale等^[28]报道了5名儿童肝癌患者接受贝伐单抗联合铂类化疗的研究, 结果54 mo后4名患者仍存活, OS范围为20-85 mo, 由于仅纳入5例儿童肝癌患者, 其疗效需进一步验证。

2.2.2 雷莫芦单抗(Ramucirumab):

是作用于VEGFR-2的人源化免疫球蛋白G1单克隆抗体, 可以干扰配体与VEGFR-2的结合从而抑制肿瘤的新生血管形成。Zhu等^[29]进行的REACH研究, 显示雷莫芦单抗作为二线治疗药物并没有显著提高晚期肝癌患者的生存期, 雷莫芦单抗组OS为9.2 mo, 安慰剂组为7.6 mo, 但在甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP) ≥ 400 ng/mL的患者中能显著提高其生存期(7.8 mo: 4.2 mo)。根据肝功能进行分组后的分析表明, 雷莫芦单抗只能改善child-pugh评分为5分和6分的患者的总体生存率^[30]。对REACH研究中日本人亚组的数据进行分析, 同样也发现了在AFP ≥ 400 ng/mL的患者中, 雷莫芦单抗能够为患者带来更大的获益^[31], 提示AFP的表达水平可能是雷莫芦单抗治疗的预后预测指标。随后的REACH-2研究对此开展针对性的探索, 初步结果在2018年的ASCO年会上得到公布^[32], 雷莫芦单抗组相对安慰剂组拥有更长的OS(8.5:7.3), 雷莫芦单抗

对AFP明显升高的肝癌患者获益更加明显, 对于该类患者雷莫芦单抗将可能成为有效的二线治疗药物。

2.2.3 bd0801:

中国新发现的抗VEGF单克隆抗体bd0801在体内体外均能抑制肝癌细胞的增殖并诱导凋亡, 其机制可能为BD0801可抑制AKT、ERK1/2、磷酸化Rb基因及Cyclin D1的表达。该研究还发现在体内及体外BD0801均比贝伐单抗有更强的抑制细胞生长及诱导细胞凋亡的作用^[33], BD0801很有希望成为新型国产抗肝癌药物。

2.3 EGF通路抑制类药物

2.3.1 拉帕替尼(Lapatinib):

为新型的酪氨酸酶抑制剂, 能够通过抑制EGFR以及HER2这两种受体起到抑瘤作用, 常与卡培他滨联合治疗晚期乳腺癌。有研究提示拉帕替尼能够诱导自噬性细胞死亡从而抑制肝癌生长, 其可能成为新型的抗肝癌药物^[34]。Chen等^[35]发现拉帕替尼可通过诱导ErbB3(也称HER3)表达增强HCC细胞对EGFR/ErbB2抑制剂的敏感性, 提示拉帕替尼与其他EGFR/ErbB2抑制剂联合使用有可能获得更好的疗效。

2.3.2 西妥昔单抗(Cetuximab):

是抗EGFR的IgG1单克隆抗体, 可以与EGFR的配体转化生长因子- β (transforming growth factor- α , TGF- α)、EGF进行竞争, 并最终与EGFR结合, 阻止其异常活化, 从而抑制肿瘤进展。有研究发现雷帕霉素的治疗显著地恢复了HCC细胞对西妥昔单抗的敏感性, 并降低该细胞中的mTOR信号表达^[36]。另一项研究也发现了西妥昔单抗与雷帕霉素的协同作用, 提示EGFR和PI3K/Akt信号通路抑制剂联合治疗可能是治疗肝癌的一种新方法^[37]。Xue等^[38]报道Let-7a和STAT3这两个信号通路在提高肝癌细胞对西妥昔单抗的敏感性方面有功能上的联系, 为西妥昔的耐药机制研究提供了新思路。

2.4 肝细胞生长因子通路抑制类药物

2.4.1 Tivantinib:

是一种口服的高选择性C-met抑制剂, 对多种肿瘤均有不同程度疗效, 它的抗肿瘤机制包括抑制靶点酪氨酸激酶、蛋白激酶、C-met受体酪氨酸激酶以及抑制肿瘤血管生成。Tivantinib安全性的研究结果提示其不良反应是可控的、轻微的, 并表现出了一定的抗癌活性^[39]。一项多中心、随机、安慰剂对照、双盲、二期研究中, Tivantinib作为二线药物对比安慰剂治疗拥有更长的TTP(1.6 mo: 1.4 mo), 在MET高活性的肿瘤中, Tivantinib组的mTTP更长(2.7 mo: 1.4 mo), 提示Tivantinib成为二线治疗药物的潜力^[40]。但随后的METIV-HCC试验^[41]得出了相反的结论, 此研究共纳入340名患者, 均通过病理检测确定其肿瘤为MET高活性表达, 结果发现tivantinib组与安慰剂组相比并未拥有更长的生存时间(mOS: 8.4 mo: 9.1 mo), 目前看来, Tivantinib作为一种

表 1 部分肝癌治疗靶向药物试验状态

类型	药名	试验阶段	试验数量
PD-1通路抑制剂	Pembrolizumab	3	24
	Durvalumab	2	8
	SHR-1210	3	7
	Tremelimumab	3	7
	PDR001	1/2	3
	Atezolizumab	3	3
	Avelumab	1/2	3
	BGB-A317	3	2
	Sintilimab	2/3	1
	KN035	1	1
	阿帕替尼	3	21
血管生成抑制剂	贝伐单抗	3	8
	雷莫芦单抗	3	3
	Rh-endostatin	2	2
	Brivanib	2	1
	Carotuximab	1/2	1
多靶点激酶抑制剂	索拉非尼	获批临床应用	108
	乐伐替尼	获批临床应用	13
	卡博替尼	3	8
	Vorolanib	1	1
	Chiauranib	1	1
CDK抑制剂	Abemaciclib	2	1
	LEE011	2	1
CTLA-4抑制剂	Lpilimumab	2	6
表皮生长因子抑制剂	Varlitinib	1/2	1
磷脂酰丝氨酸抗体	Bavituximab	2	1
mTor通路抑制剂	ATG-008	2	1

数据来源于www.clinicaltrials.gov, 截止2019-01-17.

MET抑制剂对于晚期肝癌患者的疗效并不明确。

2.4.2 卡博替尼(Cabozantinib): 是一种原癌基因(RET)、c-Met及VEGFR抑制剂, 可以抑制多种肿瘤靶点。2012年获得FDA批准用于治疗晚期甲状腺髓样癌。在Kelley报道的一项二期、安慰剂对照、随机临床试验中, 12周达到部分缓解(partial response, PR)的为66%, 结果提示卡博替尼提高了肝癌患者的PFS(试验组及安慰剂组的mOS为2.5 mo、1.4 mo)并能降低AFP水平^[42]。更大规模的研究中纳入了707例经过系统治疗仍出现进展的肝癌患者, 结果显示卡博替尼组的OS及PFS均优于安慰剂组(mOS: 10.2 mo: 8.0 mo, PFS: 5.2 mo: 1.9 mo), 提示卡博替尼能够使之之前接受过系统治疗仍进展的晚期肝癌患者获益^[43]。

2.5 mTOR通路抑制类药物 雷帕霉素(Rapamycin, Sirolimus)与依维莫司(Everolimus)均为口服的mTOR抑制剂, 依维莫司是雷帕霉素的衍生物。已有研究发现雷帕霉素对于晚期肝癌患者有一定疗效(mTTP为3.8 mo,

mOS为6.6 mo)^[44], 早期也发现了依维莫司对于肝癌细胞生长及肿瘤新生血管形成起到了明显的抑制作用^[45], 然而进一步多个大规模的临床试验表明, 单独使用依维莫司^[46]或是与联合索拉非尼进行治疗^[47], 均无法使患者得到更多的获益。但近来发现, mTOR拮抗剂与雄激素受体拮抗剂联合使用对治疗肝癌具有协同作用^[48], 这两种药物组合的疗效值得进一步检验。

2.6 其他类型靶向药物

2.6.1 硼替佐米(bortezomib): 是第一个在临床得到应用的可逆性蛋白酶体抑制剂, 它是一种二肽硼酸盐, 可以与蛋白酶体活性位点的苏氨酸结合来抑制其26S亚基的活性, 从而抑制与细胞增殖相关基因的表达。硼替佐米联合肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)可以选择性诱导肝肿瘤细胞凋亡, 但在健康的肝细胞中却不会引起凋亡, 为肝癌治疗提供了一种新的探索方向^[49]。

2.6.2 纳武单抗(Nivolumab): 是PD-1的人源化单克隆抗体, 可以阻止PD-1与程序性细胞死亡受体-配体

1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)及程序性细胞死亡受体-配体 1(programmed cell death-ligand 2, PD-L2)发生相互作用, 启动PD-1信号通路相关的免疫反应, 使得T淋巴细胞的抗肿瘤活性及免疫应答得以恢复, 发挥抑制肿瘤细胞增殖及杀伤肿瘤细胞的作用. 纳武单抗在2015年被FDA批准用于无法切除或有转移的黑色素瘤, 随后在转移性鳞状非小细胞肺癌上也得到应用, 收到了良好的疗效. 随着PD-1通路药物在许多肿瘤治疗上相继取得成功, 其对于肝癌治疗的潜力也正逐渐被开发. Check Mate 040研究共262名患者参与研究(包括既往曾接受过索拉非尼治疗的患者), 其中完成剂量递增试验的为48名, 完成剂量扩展试验的为214名, 在剂量递增试验中的发生3/4级治疗相关不良反应率为25%(12例), 剂量扩展试验中, 纳武单抗的客观有效率为20%, 疾病控制率为64%, 9 mo的生存期达74%, 无进展生存期的中位数为4.0 mo, 结果显示纳武单抗应用于晚期肝癌患者的安全性及有效性^[50], 许多国家在2017年批准了其用于晚期肝癌的二线治疗^[51]. 纳武单抗由于其独特的抗癌通路, 是目前对多靶点激酶抑制剂耐药患者的新选择, 即使服用过多种TKIs后发生耐药, 纳武单抗仍然能够产生抗癌作用. 以PD-1通路药物为代表的免疫治疗正在迅速发展, 众多该类新药试验正在开展, 未来在肝癌治疗上的表现非常值得期待.

3 结论

肝癌, 作为一种全世界范围内高发的消化系统恶性肿瘤, 给人类带来极大的经济、精神负担, 而传统疗法对于晚期肝癌收效甚微, 晚期肝癌如何治疗才能最大获益是我们长期的困扰. 靶向药物的诞生, 特别是索拉非尼的成功为肝癌的治疗翻开了新的篇章, 许多靶向药物的研究相继开展(表1), 但到目前为止, 取得明确疗效的靶向药物依然只有寥寥2-3种. 究其原因, 是因为肝癌发生发展的因素众多, 在进展过程中多种信号通路均发挥着不同的作用, 单一的抑制某一通路难以带来预期的效果, 靶向治疗若想进一步发展, 需要明确能够促进肝癌进展的主要通路, 从而在其主要通路上进行治疗.

目前肿瘤的治疗仍以综合治疗为主, 要想提高靶向治疗的疗效, 不但要在提高药物靶向性、寻找最佳剂量及疗程等方面加强研究, 还要大力发掘靶向药物结合其他治疗方法的潜力, 发挥各自所长、综合施治. 并进一步寻找预测靶向药物敏感的标记物, 在治疗前就能为不同的患者定制个体化的治疗方案, 以期省时省力达到精准治疗的效果. 靶向药物治疗用于肝癌治疗只有十余年的历史, 肝癌靶向的道路刚起步不久, 仍然需要长时间大量基础及临床研究将其治疗体系逐渐完善, 随着研究

的逐渐深入, 相信未来靶向药物能够在肝癌治疗上有进一步的突破.

4 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Lan T, Chang L, Rahmathullah MN, Wu L, Yuan YF. Comparative Efficacy of Interventional Therapies for Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Network Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3185 [PMID: 27082558 DOI: 10.1097/MD.0000000000003185]
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
- Zhu AX. Beyond sorafenib: novel targeted therapies for advanced hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 663-672 [PMID: 20367287 DOI: 10.1517/13543781003767426]
- 赵海亮, 黄桂柳, 黄赞松, 周喜汉, 邓志华, 覃月秋. 苦参碱抑制人肝癌HepG2细胞增殖及其对VEGF、MMP-9表达的影响. *右江民族医学院学报* 2016; 38: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2016.01.001]
- 胡静, 黄赞松, 胡高裕, 黄明宜. 苦参素与顺铂合用对人肝癌裸鼠皮下移植瘤组织VEGF、CD31表达的影响和意义. *第三军医大学学报* 2018; 40: 136-140 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201708092]
- 高建芝, 杜经丽, 李佳, 姬翔, 韦立新. VEGF相关信号通路在肝癌组织中的表达及临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2014; 30: 75-78 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2014.01.021]
- 高潺潺, 吴平平, 金潇潇. VEGF、EGFR在原发性肝癌中的表达及其临床意义. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2016; 36: 1436-1439 [DOI: 10.7655/NYDXBNS20161206]
- 施露, 崔世昌, 宫琳, 袁伟升, 徐珞. 成纤维细胞生长因子19(FGF-19)在肝细胞癌组织中的表达及临床意义. *军事医学* 2014; 38: 893-896 [DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2014.11.013]
- You H, Ding W, Dang H, Jiang Y, Rountree CB. c-Met represents a potential therapeutic target for personalized treatment in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 879-889 [PMID: 21618573 DOI: 10.1002/hep.24450]
- Chong H, Vikis HG, Guan K. Mechanisms of regulating the Raf kinase family. *Cell Signal* 2003; 15: 463-469 [PMID: 12639709]
- Huang M, Huang B, Li G, Zeng S. Apatinib affect VEGF-mediated cell proliferation, migration, invasion via blocking VEGFR2/RAF/MEK/ERK and PI3K/AKT pathways in cholangiocarcinoma cell. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 169 [PMID: 30400838 DOI: 10.1186/s12876-018-0870-3]
- 刘斐, 谭布珍. PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路在上皮性卵巢癌细胞增殖与耐药中的作用. *天津医药* 2013; 41: 614-616 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9896.2013.06.033]
- Li JX, Bi YP, Wang J, Yang X, Tian YF, Sun ZF. JTC-801 inhibits the proliferation and metastasis of ovarian cancer cell SKOV3 through inhibition of the PI3K - AKT signaling pathway. *Pharmazie* 2018; 73: 283-287 [PMID: 29724295 DOI: 10.1691/ph.2018.7326]
- Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N,

- Geschoind JF. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3960-3967 [PMID: 21911714 DOI: 10.1200/JCO.2011.37.1021]
- 16 Lee S, Kim BK, Kim SU, Park Y, Chang S, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Han KH. Efficacy of sorafenib monotherapy versus sorafenib-based loco-regional treatments in advanced hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e77240 [PMID: 24155932 DOI: 10.1371/journal.pone.0077240]
 - 17 Goyal L, Zheng H, Abrams TA, Miksad R, Bullock AJ, Allen JN, Yurgelun MB, Clark JW, Kambadakone A, Muzikansky A, Knowles M, Galway A, Afflitto AJ, Dinicola CF, Regan E, Hato T, Mamessier E, Shigeta K, Jain RK, Duda DG, Zhu AX. A Phase II and Biomarker Study of Sorafenib Combined with Modified FOLFOX in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 80-89 [PMID: 30190369 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0847]
 - 18 Guan DX, Shi J, Zhang Y, Zhao JS, Long LY, Chen TW, Zhang EB, Feng YY, Bao WD, Deng YZ, Qiu L, Zhang XL, Koeffler HP, Cheng SQ, Li JJ, Xie D. Sorafenib enriches epithelial cell adhesion molecule-positive tumor initiating cells and exacerbates a subtype of hepatocellular carcinoma through TSC2-AKT cascade. *Hepatology* 2015; 62: 1791-1803 [PMID: 26257239 DOI: 10.1002/hep.28117]
 - 19 Dong XF, Liu TQ, Zhi XT, Zou J, Zhong JT, Li T, Mo XL, Zhou W, Guo WW, Liu X, Chen YY, Li MY, Zhong XG, Han YM, Wang ZH, Dong ZR. COX-2/PGE2 Axis Regulates HIF2 α Activity to Promote Hepatocellular Carcinoma Hypoxic Response and Reduce the Sensitivity of Sorafenib Treatment. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 3204-3216 [PMID: 29514844 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2725]
 - 20 Sun X, Niu X, Chen R, He W, Chen D, Kang R, Tang D. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis. *Hepatology* 2016; 64: 488-500 [PMID: 27015352 DOI: 10.1002/hep.28574]
 - 21 Bruix J, Tak WY, Gasbarrini A, Santoro A, Colombo M, Lim HY, Mazzaferro V, Wiest R, Reig M, Wagner A, Bolondi L. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3412-3419 [PMID: 23809766 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.05.028]
 - 22 D'Alessandro R, Refolo MG, Lippolis C, Carella N, Messa C, Cavallini A, Carr BI. Modulation of Regorafenib effects on HCC cell lines by epidermal growth factor. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75: 1237-1245 [PMID: 25907508 DOI: 10.1007/s00280-015-2751-6]
 - 23 Tai WT, Chu PY, Shiau CW, Chen YL, Li YS, Hung MH, Chen LJ, Chen PL, Su JC, Lin PY, Yu HC, Chen KF. STAT3 mediates regorafenib-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5768-5776 [PMID: 25248379 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0725]
 - 24 Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173 [PMID: 29433850 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1]
 - 25 Kudo M. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Latest Advances. *Cancers (Basel)* 2018; 10: pii: E412 [PMID: 30380773 DOI: 10.3390/cancers10110412]
 - 26 Kimura T, Kato Y, Ozawa Y, Kodama K, Ito J, Ichikawa K, Yamada K, Hori Y, Tabata K, Takase K, Matsui J, Funahashi Y, Nomoto K. Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model. *Cancer Sci* 2018; 109: 3993-4002 [PMID: 30447042 DOI: 10.1111/cas.13806]
 - 27 Hsu CH, Kang YK, Yang TS, Shun CT, Shao YY, Su WC, Sandoval-Tan J, Chiou TJ, Jin K, Hsu C, Cheng AL. Bevacizumab with erlotinib as first-line therapy in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter phase II study. *Oncology* 2013; 85: 44-52 [PMID: 23838576 DOI: 10.1159/000350841]
 - 28 DE Pasquale MD, de Ville de Goyet J, Monti L, Grimaldi C, Crocoli A, Castellano A. Bevacizumab Combined with Chemotherapy in Children Affected by Hepatocellular Carcinoma: a Single-center Experience. *Anticancer Res* 2017; 37: 1489-1493 [PMID: 28314323 DOI: 10.21873/anticancer.11475]
 - 29 Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T, Kubackova K, Trojan J, Sastre J, Chau I, Chang SC, Abada PB, Yang L, Schwartz JD, Kudo M; REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859-870 [PMID: 26095784 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9]
 - 30 Zhu AX, Baron AD, Malfertheiner P, Kudo M, Kawazoe S, Pezet D, Weissinger F, Brandi G, Barone CA, Okusaka T, Wada Y, Park JO, Ryoo BY, Cho JY, Chung HC, Li CP, Yen CJ, Lee KD, Chang SC, Yang L, Abada PB, Chau I. Ramucirumab as Second-Line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Analysis of REACH Trial Results by Child-Pugh Score. *JAMA Oncol* 2016 [PMID: 27657674 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4115]
 - 31 Kudo M, Hatano E, Ohkawa S, Fujii H, Masumoto A, Furuse J, Wada Y, Ishii H, Obi S, Kaneko S, Kawazoe S, Yokosuka O, Ikeda M, Ukai K, Morita S, Tsuji A, Kudo T, Shimada M, Osaki Y, Tateishi R, Sugiyama G, Abada PB, Yang L, Okusaka T, Zhu AX. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Japanese subgroup analysis of the REACH trial. *J Gastroenterol* 2017; 52: 494-503 [PMID: 27549242 DOI: 10.1007/s00535-016-1247-4]
 - 32 Kudo M. Ramucirumab as Second-Line Systemic Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2018; 7: 305-311 [PMID: 30488020 DOI: 10.1159/000492534]
 - 33 Liu L, Qin S, Zheng Y, Han L, Zhang M, Luo N, Liu Z, Gu N, Gu X, Yin X. Molecular targeting of VEGF/VEGFR signaling by the anti-VEGF monoclonal antibody BD0801 inhibits the growth and induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther* 2017; 18: 166-176 [PMID: 28368741 DOI: 10.1080/15384047.2017.1282019]
 - 34 Chen YJ, Chi CW, Su WC, Huang HL. Lapatinib induces autophagic cell death and inhibits growth of human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2014; 5: 4845-4854 [PMID: 24947784 DOI: 10.18632/oncotarget.2045]
 - 35 Chen JY, Chen YJ, Yen CJ, Chen WS, Huang WC. HBx sensitizes hepatocellular carcinoma cells to lapatinib by up-regulating ErbB3. *Oncotarget* 2016; 7: 473-489 [PMID: 26595522 DOI: 10.18632/oncotarget.6337]
 - 36 Chen W, Hu QD, Xia XF, Liang C, Liu H, Zhang Q, Ma T, Liang F, Liang TB. Rapamycin enhances cetuximab cytotoxicity by inhibiting mTOR-mediated drug resistance in mesenchymal hepatoma cells. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 992-999 [PMID: 24800850 DOI: 10.4161/cbt.29113]
 - 37 Geng J, Li X, Lang X, Qiao C, Hu M, Yang J, Feng J, Lv M. Combination of cetuximab and rapamycin enhances the therapeutic efficacy in hepatocellular carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2014; 13: 377-385 [PMID: 24325131 DOI: 10.1155/2014/377-385]

- 10.7785/tcrt.2012.500389]
- 38 Xue F, Liu Y, Zhang H, Wen Y, Yan L, Tang Q, Xiao E, Zhang D. Let-7a enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to cetuximab by regulating STAT3 expression. *Oncotargets Ther* 2016; 9: 7253-7261 [PMID: 27932893 DOI: 10.2147/OTT.S116127]
- 39 Santoro A, Simonelli M, Rodriguez-Lope C, Zucali P, Camacho LH, Granito A, Senzer N, Rimassa L, Abbadessa G, Schwartz B, Lamar M, Savage RE, Bruix J. A Phase-1b study of tivantinib (ARQ 197) in adult patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Br J Cancer* 2013; 108: 21-24 [PMID: 23287988 DOI: 10.1038/bjc.2012.556]
- 40 Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, Trojan J, Kolligs FT, Weiss A, Miles S, Gasbarrini A, Lencioni M, Cicalese L, Sherman M, Gridelli C, Buggisch P, Gerken G, Schmid RM, Boni C, Personeni N, Hassoun Z, Abbadessa G, Schwartz B, Von Roemeling R, Lamar ME, Chen Y, Porta C. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 55-63 [PMID: 23182627 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70490-4]
- 41 Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, Pracht M, Zagonel V, Mathurin P, Rota Caremoli E, Porta C, Daniele B, Bolondi L, Mazzaferro V, Harris W, Damjanov N, Pastorelli D, Reig M, Knox J, Negri F, Trojan J, López López C, Personeni N, Decaens T, Dupuy M, Sieghart W, Abbadessa G, Schwartz B, Lamar M, Goldberg T, Shuster D, Santoro A, Bruix J. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 682-693 [PMID: 29625879 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30146-3]
- 42 Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang TS, Su WC, Burris H, Braith F, Vogelzang N, Spira A, Foster P, Lee Y, Van Cutsem E. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol* 2017; 28: 528-534 [PMID: 28426123 DOI: 10.1093/annonc/mdw651]
- 43 Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54-63 [PMID: 29972759 DOI: 10.1056/NEJMoa1717002]
- 44 Decaens T, Luciani A, Itti E, Hulin A, Roudot-Thoraval F, Laurent A, Zafrani ES, Mallat A, Duvoux C. Phase II study of sirolimus in treatment-naïve patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 610-616 [PMID: 22459565 DOI: 10.1016/j.dld.2012.02.005]
- 45 Huynh H, Chow KH, Soo KC, Toh HC, Choo SP, Foo KF, Poon D, Ngo VC, Tran E. RAD001 (everolimus) inhibits tumour growth in xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1371-1380 [PMID: 18466352 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00364.x]
- 46 Finn RS, Poon RT, Yau T, Klumpen HJ, Chen LT, Kang YK, Kim TY, Gomez-Martin C, Rodriguez-Lope C, Kunz T, Paquet T, Brandt U, Sellami D, Bruix J. Phase I study investigating everolimus combined with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 1271-1277 [PMID: 23928403 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.029]
- 47 Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57-67 [PMID: 25058218 DOI: 10.1001/jama.2014.7189]
- 48 Zhang H, Li XX, Yang Y, Zhang Y, Wang HY, Zheng XFS. Significance and mechanism of androgen receptor overexpression and androgen receptor/mechanistic target of rapamycin cross-talk in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 2271-2286 [PMID: 29220539 DOI: 10.1002/hep.29715]
- 49 Wahl K, Siegemund M, Lehner F, Vondran F, Nüssler A, Länger F, Krech T, Kontermann R, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Pfizenmaier K, Bantel H. Increased apoptosis induction in hepatocellular carcinoma by a novel tumor-targeted TRAIL fusion protein combined with bortezomib. *Hepatology* 2013; 57: 625-636 [PMID: 22991197 DOI: 10.1002/hep.26082]
- 50 El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH Rd, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492-2502 [PMID: 28434648 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2]
- 51 Nivolumab Approved for Liver Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: OF3 [PMID: 28978557 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-138]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



中西医整合理念在肝癌诊治中的应用

王凯峰, 陈艺丹, 莫丽钦, 张珍, 刘雅娟, 陈健翔, 隋新兵, 谢恬, 吴式琇

王凯峰, 陈艺丹, 莫丽钦, 张珍, 刘雅娟, 吴式琇, 杭州市肿瘤医院腹部肿瘤科 浙江省杭州市 310002

陈健翔, 隋新兵, 谢恬, 杭州师范大学整合药学院 浙江省杭州市 310002

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划, Nos. 2017KY528, 2019316411; 杭州市科技局引导项目, No. 20163501Y07; 杭州师范大学附属医院院内人才项目, No. KY673; 浙江省基础公益计划项目, No. LGF18H030002.

作者贡献分布: 本文综述由王凯峰完成; 陈艺丹、莫丽钦、张珍、刘雅娟、陈健翔、隋新兵及谢恬参与文献收集整理; 吴式琇审校。

通讯作者: 吴式琇, 教授, 主任医师, 310002, 浙江省杭州市严官巷34号, 杭州市肿瘤医院腹部肿瘤科. kaifengw@aliyun.com
电话: 0571-56006262

收稿日期: 2018-10-16

修回日期: 2018-11-14

接受日期: 2018-12-11

在线出版日期: 2019-04-08

Integrated traditional Chinese and Western medicine in hepatocellular carcinoma treatment

Kai-Feng Wang, Yi-Dan Chen, Li-Qin Mo, Zhen Zhang, Ya-Juan Liu, Jiang-Xiang Chen, Xin-Bing Sui, Tian Xie, Shi-Xiu Wu

Kai-Feng Wang, Yi-Dan Chen, Li-Qin Mo, Zhen Zhang, Ya-Juan Liu, Shi-Xiu Wu, Department of Abdominal Oncology, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310002, Zhejiang Province, China

Jiang-Xiang Chen, Xin-Bing Sui, Tian Xie, Institute of Integrative Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310002, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Medical and Health Science and Technology Program, No. 2017KY528 and No. 2019316411; Hangzhou Science and Technology Bureau Guiding Project, No. 20163501Y07; Hangzhou Normal University Hospital, No. KY673; Zhejiang Basic Public Welfare Program, No. LGF18H030002.

Corresponding author: Shi-Xiu Wu, Professor, Department of Abdominal Oncology, Hangzhou Cancer Hospital, No. 34, Yanguan Lane, Hangzhou 310002, Zhejiang Province,

China. kaifengw@aliyun.com

Received: 2018-10-16

Revised: 2018-11-14

Accepted: 2018-12-11

Published online: 2019-04-08

Abstract

As the branches of oncology become more and more detailed, its deficiencies gradually appear in clinical work in recent years. With the development of modern medicine, individualized treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) has already been more emphasized in clinical work. This article reviews the diagnosis and treatment of HCC, which can be regarded as an organic systemic disease, based on a concept of integrated medicine. It is suggested that simply eliminating cancer lesions does not mean curing HCC. In clinical practice, it is necessary to use integrative thoughts such as basic study combined with clinical practice, medicine with pharmacy, traditional Chinese medicine with Western medicine, local with whole, etc, so as to find new integrative methods for diagnosis and treatment of HCC.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Integrative medicine; Hepatocellular carcinoma; Diagnosis; Treatment

Wang KF, Chen YD, Mo LQ, Zhang Z, Liu YJ, Chen JX, Sui XB, Xie T, Wu SX. Integrated traditional Chinese and Western medicine in hepatocellular carcinoma treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(7): 459-466

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/459.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i7.459>

摘要

随着肿瘤学科分支越来越细, 其不足之处也逐渐

显现. 现代医学思维模式下, 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的诊治也存在着过于细化, 碎片化的趋势, 这导致HCC诊治缺乏整体观. 随着医学的发展, 临床对HCC的治疗越来越强调个体化、整体化及整合理念的应用. 本文从当今整合医学角度出发, 把HCC的诊治过程视为一个有机的、具有中西医整合特征的全身性疾病, 提出单纯消灭癌灶不等于治愈了HCC. 同时指出, 在临床实践中需要有机地运用基础临床整合、医学药学整合、中医西医整合、局部整体整合的思路对HCC进行重新的再认识, 以期发现HCC诊治的新方法, 新思路, 建立新的HCC整合治疗医学观.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 整合医学; 肝恶性肿瘤; 诊断; 治疗

核心提要: 目前肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的诊治存在缺乏整体观趋势, 这一弊端逐渐明显. 本文从整合医学角度出发, 提出运用整合医学理念实现HCC诊治的基础与临床、医学与药学、中医与西医、局部整体的整合, 为控制HCC提供新的治疗方法、新理念.

王凯峰, 陈艺丹, 莫丽钦, 张珍, 刘雅娟, 陈健翔, 隋新兵, 谢恬, 吴式琇. 中西医整合理念在肝癌诊治中的应用. 世界华人消化杂志 2019; 27(7): 459-466

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/459.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i7.459>

0 引言

当前, 肿瘤学科越分越细, 各种专科、亚专科应运而生. 这种专科化一定程度上促进了肿瘤学科的发展, 但由此也带来了严重的弊端: 如中医肿瘤与西医肿瘤分离, 临床与实践分离, 教学与科研分离, 研究与转化分离, 基础与应用分离. 这些导致肿瘤总体治疗效果欠佳, 患者受益率不高, 肿瘤研究出现新的瓶颈. 如何在现有条件下实现肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)诊治的有机整合, 提高HCC诊治效率, 是今后需要迫切解决的问题^[1]. 整合医学观的建立为解决这个问题提供了新的途径^[2,3].

西方医学认为, 整合医学属于“补充疗法”、“替代疗法”范畴, 即运用“自然医学”的方法进行辅助治疗, 是常规治疗的积极有效的补充^[4]. 在美国大约有一半的肿瘤病人需要接受“补充或者替代医疗”^[5,6], 本文中暂称之为“狭义整合医学”. 日本学者将整合医学定义为: “以现代西医为基础, 旨在通过将补充与替代医学与传统医学结合, 以医学为主的多学科交叉, 通过相应的诊治以进一步提高患者生活质量”^[7]. 国内学者的

观点是, 整合医学是基于整体观的方法, 将各个学科相关的理论知识和研究成果分别加以有机融合, 并根据科学发展观的方法进行不断地自我更新, 使之成为更加全面、科学、可实施的新的医学诊疗体系.

实际上, 整合医学的观点不同于“结合”, 或者“混合”, 前者是没有内在联系性地放在一起, 后者则是没有规律地杂乱无章, 都无法很好实现学科地有机融合. 换言之, 整合医学是对有效知识进行有机整合, 为医学服务, 可以称之为“广义整合医学”. 我国学者的整合医学理念更加倾向于“整体医学”^[8,9]范畴.

1 整合医学理念的发展过程

整合医学的诞生, 最早可以追溯到2000多年前中国《黄帝内经》的时期. 古人运用朴素的“天人合一”的方法, 提出了人体需遵循自然规律, 需要与四时相适应的理念, 同时提出了“整体观”的观点. 大约同一时期的西方, 亚里士多德等提出把地球的变化与人类的一些基本现象相联系的理念. 这是较早树立的朴素整合观的理念开始. 此后整合理念在中国中医体系中逐渐发扬光大. 虽然在中医典籍中未明确提出“整合”的概念, 但是在实践中已经加以运用. 医学从无到有, 再由下滑期步入上升期, 总结为“整合化-专科化-整合化”的发展轨迹^[10].

整合医学的核心主要体现在四个方面: 中医与西医的整合、基础与临床的整合、医学与药学的整合、研究与转化的整合. 在临床实践中, 整合医学不仅仅是病因、病理、诊治的整合, 更是一种基于哲学基础上多学科的有机整合, 其核心目标是基于整体的观点, 整合目前科学证实的、实践证实的、理论经得起推敲的多学科知识, 为临床诊治服务.

目前肿瘤诊治中, 许多肿瘤常常是诊断明确, 但病因不明. 病因研究更被视为疾病研究的“黑洞”, 即便可以统计出大量相关因素, 也难以分清它们之间的因果和主次. 因此临床上常采取的是避难就易、只对症不对因的诊疗策略, 这甚至是很多诊疗指南中的无奈选择. 因此, 灵活应用好整合医学这个工具, 对于提高临床诊治水平就显得至关重要. 虽然国外的整合医学理念与国内略有不同, 但都在一定程度上弥补了现代医学的不足, 目前已经在国外中进行常规推荐^[11].

目前, 临床对肿瘤的治疗越来越强调个体化治疗. 同一种肿瘤由于基因表达的不同, 采用不同的治疗方法; 不同的肿瘤, 因为具有相同的基因表达, 而采用相同的治疗方法. 即“同病异治”或“异病同治”^[12]. 这表明在现在临床工作中已经贯彻了“整合”的理念. 这在其它恶性肿瘤中有较多的例证, 例如肺癌中的靶向

治疗^[13]、抗血管生成等相关临床及基础研究^[14-18]。但在HCC的研究领域的结果尚未令人满意^[19]。

2 HCC诊治整合观的建立

近年来,随着基因组学、蛋白组学、转录和代谢等组学的应用,发现了与HCC发生发展有关的重要分子及发病机制。关于肿瘤微环境,包括免疫治疗的进展,也为HCC的发生发展提供了新的方法、思路及治疗药物^[20-23]。

HCC诊治的整合观是建立在HCC综合治疗基础之上。最新数据发现,中国台湾地区报道的HCC 5年生存率最高,为27.9%^[24],仍大大低于其它肿瘤,可见治疗疗效仍不乐观。虽然HCC的基础研究不断有新的成果涌现,但是极少有转化成果报道。临床上几个靶向药物也以失败告终。近年来上市的靶向、免疫治疗的新药物,为HCC的治疗提供了新的手段,也成为基础科研与临床转化整合的典范,其研究理念及思路是今后的一个重要发展方向^[25-27]。

此外,中西医的整合在HCC诊治中也体现了巨大的生命力。通过中药调理患者机体状态,改善症状,提高免疫力,抗御或减缓病邪的进一步发展,提高生存质量,对中老年及伴有肝硬化的HCC患者尤为重要。由此诞生了一系列HCC中西医整合的诊治方法^[28],并逐渐将中西医的整合治疗逐渐应用于临床^[29,30]。

3 整合观在HCC预防中的应用

目前,肿瘤标准的预防观念是“三级预防”^[31]。整合医学模式提倡多学科基础上的“尽早预防”,以全面加强肿瘤预防工作,这有助于早期发现和治疗肿瘤,并最终提高肿瘤患者的5年生存率。尽管近半个世纪以来我国HCC的防治工作取得了长足的进步,但根据《2012中国肿瘤登记年报》^[32],HCC的死亡率仍位列恶性肿瘤的第2位。

HCC和其它任何恶性肿瘤一样,都是由环境、营养、饮食、遗传、病毒、感染、情志和生活方式等多种不同的因素相互作用而引起的^[33]。《全国第三次死因回顾抽样调查报告》中指出^[34],大多数原高发地区相应恶性肿瘤死亡率明显下降,其中就包括江苏海门、浙江嘉善、福建长乐地区的HCC。2015年发表于*CA-Cancer J Clin*的数据表明^[35],不论是对于男性还是女性,在10种最普遍的癌症中,以时间趋势分析,从2000年到2011年HCC有下降趋势。这提示我国的HCC预防工作取得了一定的成效。

为了有效预防HCC发生发展,应在目前“三级防癌”体系的基础之上,运用整合理念,本着预防为主、防治结合的原则,联合临床各个学科,从确立HCC高危

人群着手,建立涵盖对这些高危人群的随访、教育、心理干预和医疗干预的多层次、立体的医疗预防体系。

3.1 内因和外因的整合 内因指导致HCC发生的内在因素,包括HCC的易感性、基因变异、免疫微环境改变等。外因主要是指环境因素,以及家族史、个人史等。

关于基因变异与HCC发生的关系,目前国内外研究较多^[36]。很多学者研究认为lncRNA的相关变异和乙肝相关HCC有关^[37,38]。Rao等^[39]综述了HCC发生的易感基因及染色体不稳定性,提出了HCC防治的基因治疗理念。邹洋^[40]检索并筛选出2667篇相关文献,共纳入69个与HCC相关的易感位点,并采用3种遗传模型进行荟萃分析,结果显示,31个突变的25个基因与HCC易感性显著相关。这些研究结果对于深入理解和揭示HCC的发生发展机制,进一步推动整合理念基础上的HCC个体化防治以及预后判断有重要理论意义和潜在的应用价值。

环境因素属于“外因”。国外基于空间流行病学、生态流行病学、环境流行病学、分析流行病学一系列的HCC防治研究已经有了大量数据加以证实。国内研究者在这方面做了大量工作。张军等^[41]研究发现,长时间引用污染源水源时,可使HCC发生的增高;饮用周边30 m范围内无污染源水源、饮用深井水具有保护作用。但刘浩^[42]的研究发现,常年饮用渗水井(土井)可能是HCC的危险因素。总之,饮用水源的改善是至关重要的。HCC患者的家族IGF-2 R基因多态性可能与HCC发生相关^[43]。樊春笋等^[44]研究表明,HCC与年龄增加、男性、HCC家族史史原发性HCC升高的独立危险因素。曾昭华等^[45]研究发现,土壤中64个元素中有18种元素与HCC死亡率有关,同时得到了相应的等级相关系数。

20世纪70年代,根据我国HCC的流行病学调查结果,提出了“改水、防霉、防肝炎”的HCC预防7字方针,这在我国HCC高发地区起到了实质性作用。实际上,不论是环境因素,还是宿主因素,HCC的发生是内因和外因共同作用的结果。在HCC的预防过程中,应全面考虑,而不是专注于一点进行。

3.2 生理和心理的整合 生理因素主要是导致正常HCC细胞发生癌变的一个多步骤、长时间的渐进过程。心理因素则是注重从精神、情志角度上分析HCC的成因。在HCC的预防中,应将二者综合加以考虑。

截至目前的研究表明,HCC的发生与不健康的生活方式关系密切。包括吸烟、饮酒^[46]、黄曲霉素暴露、病毒感染以及脂肪肝等均有密切关系。此外,HCC也与肥胖^[47]、糖尿病^[48,49]等代谢性疾病密切相关。这些是HCC发生的生理因素。在HCC的预防工作中,有些高危人群尽管有乙肝、肝硬化病史,但是并没有发展成为HCC,除了目前还未知的一些生理因素外,实际上,和良好的

心理状态是密切相关的。

中医认为,“虚”、“郁”是HCC发生的两大主线^[50]。肖跃红等^[51]认为, HCC中医病机的本质因素正气亏虚, 关键因素是癌毒内发, 促进因素是血瘀、痰湿、热毒、气滞; 其预防以鼓舞正气、未病先防为主。因此, 从整合角度出发, HCC的预防首先是改正不健康的生活方式, 其次是行情志调节, 恬淡平静, 知足少欲, 平心顺气。《黄帝内经》云:“精神内守, 病安从来”。医圣孙思邈曾言:“安身之本必资于食。”又言“饮食不节以生百病”, 表明宿主因素对肿瘤预防的重要性。乔明琦等^[52]发现, 社会事件是引起情绪反应的始发因素, 其致病方式是多种情绪致病而非单一情绪致病, 伤脏规律为多情交织共同致病首先伤肝。

因此, 在HCC的预防过程中, 应该兼顾生理和心理因素的整合, 真正实现HCC的有效预防。

3.3 多学科的整合 中医认为, 癌毒是许多病理因素交结混合而成。癌毒于火毒、热毒等有明显区别, 是疾病发生本质改变的决定因素, 具有毒性强、进展快的显著特点, 且其为阴毒, 潜伏性强, 发病隐匿且病势缠绵, 顽固难愈。癌毒在原发性HCC的发生发展中的关键病理因素得到诸多专家的公认^[53]。癌毒既是产生HCC发病直接因素, 也是HCC发展的病理产物, 是决定HCC发生发展的关键因素。其与西医中的病毒^[54]及化学致癌物有相似之处, 因此中西医整合在HCC中的诊治有着很多共同之处。

HCC的发生是一个复杂的过程, 任何单一发病因素难以成为HCC发生的决定性因素。多种因素的结合才导致HCC的高发。例如, 乙肝背景的病人合并肝硬化, 同时有情志障碍, 则较为容易发生HCC。长期的脂肪肝, 如果同时有酗酒并且存在HCC家族史, 则发生HCC风险会增加。因此在HCC的预防工作实施中, 应该注重多学科的整合。特别是不能忽视身心因素的影响。

总之, 开展HCC预防需要多学科的共同参与。如传染病专家协助抗病毒治疗, 流行病学专家利用流行病学调研结果进行科学普及教育, 心理学家协助疏导不良情绪, 遗传学、病理学、检验学和影像学专家运用各种检测手段协助临床医生进行随访和监测等等。临床医学专家更是承担了对高危人群教育、随访和医疗干预的主要任务。在临床各学科中, 除肿瘤科外, 肝病科、普外科、消化内科也会接触到HCC的高危人群, 他们也是协助肿瘤科医生对这些高危人群进行教育、随访和医疗干预不可或缺的力量。

4 整合观在HCC治疗中的应用

在HCC的整合治疗中, 需要进行合理的综合治疗, 同时

要注意个体化, 运用最前沿的技术和药物; 又不能否定行之有效的传统治疗; 需要关注患者客观疗效, 也需要关注患者的心理因素; 既要关注肿瘤杀伤效果, 也要关注患者的疼痛、营养等姑息治疗。具体应在以下几个方面进行。

4.1 基础与临床的整合 2018年, 关于肿瘤免疫检查点抑制剂(PD-1/PD-L1)的研究已经获得了诺贝尔奖^[55]。这是基础向临床转化的整合医学理念发展的巨大成就。近年来, 基础研究的成果, 转化为临床治疗的速度越来越快。例如EGFR-TKI在肺癌中的运用, *ras*基因研究在肠癌中的应用等等。在HCC研究中, 索拉非尼、瑞戈菲尼等均获得了具有显著统计学意义上的疗效, PD-1抗体也在HCC的II期研究中表现出较好的优势^[56]。中医领域, 在辨证及治法治则的指导下选择合适的对应的方剂药物进行HCC的治疗, 并且联合TACE、放化疗、消融、分子靶向治疗, 起到了很好的辅助治疗作用。这些均提示了整合理念已经在HCC治疗中逐渐普及。

此外, “同病异治”或“异病同治”的整合理念也在HCC治疗中充分体现。比如, pazopanib在HCC中的研究^[57]、免疫治疗在HCC中的研究等。尽管大部分研究都以失败告终^[58], 但是, 基于整合理念的HCC治疗是今后重要的发展方向, 科学家们也一直在努力发现一些新的靶点和新的药物^[59]。

4.2 中医与西医的整合 目前, 西医是当今的主流医学。但是非主流医学有其自身独特的优势。传统中药由于其独特的理论体系及整体观的原则, 在抗肿瘤治疗中已经越来越引起研究者重视。在我国以中医药、针灸为主要代表, 创造性建立了中西医结合理论。随着学者们对医学本质认识的深入, 中西医整合研究理念是传统中西医结合的深化和外延, 已经引起世界各国有远见的专家的注意。

在HCC中, 随着研究的深入, 运用西医的研究手段进行中医抗癌研究已经成为目前研究的热点领域^[60]。杨弘等^[61]研究了白花蛇舌草对HCC细胞凋亡的影响。魏丽慧等^[62]研究了片仔癀, 王斌等^[63]研究了姜黄素在HCC中的分子作用机制。

很多学者进行了HCC治疗疗效的研究。王国泰等^[64]研究了松香联合索拉非尼的疗效。付淑娟等^[65]研究了补肾健脾汤在HCC术后恢复中的疗效。丁可等^[66]研究了龙胆泻肝汤在HCC TACE术后并发症的疗效。王彤^[67]则基于西医的研究方法, 探讨了西黄丸可以调节HCC患者的免疫功能。

实现两种医学相互补充, 提高疾病的预防和治疗效果, 是整合医学的具体体现。在肿瘤治疗领域, 将二者恰当地整合, 可能会是攻克肿瘤的突破点^[68]。比如, 三氧化

二砷(砒霜)联合索拉非尼^[69]、青蒿素^[70,71]在HCC中的基础及临床研究, 这些都是整合医学在中西医结合领域的具体体现。

4.3 整体观与个体化治疗整合 樊代明院士^[72]提出: “癌症是一种全身性疾病, 是整体调节失常促发局部某种癌变关键分子事件的恶果。这种恶果又反作用于整体, 形成恶性循环”。何裕民教授^[73]指出, 促成癌症的发生, 几乎都有着“同花顺”现象: 即生活中一连串的因素, 包括持续的压力、基因的变异、免疫的偏差、饮食的不当、代谢的失衡、神经内分泌功能等的紊乱, 又加上环境污染、个人嗜好不良(抽烟酗酒)等, 再遭遇某些小概率事件, 诱发了“蝴蝶效应”最后促成癌症发展”。因此, 在HCC的治疗中, 单一的基因、靶点乃至免疫检查点, 都无法最终解决肿瘤根治的问题, 应该在现有的科学研究成果基础上进行基于整体观的综合治疗。

随着综合治疗手段的增多, 并不意味着一个病人“十八般武器”都用上, 而是要具体问题具体分析。在肿瘤发生的不同阶段, 有一定侧重点, 如HCC早期, 则应以手术、微创治疗等根治性方法为主; 到了中晚期, 则应以延长患者生存期, 提高生活质量为主。在整个治疗期间, 需要兼顾心理、营养、疼痛、中医、经济条件等相关治疗手段及影响因素。从病人的具体特点出发, 制定适合病人的治疗方案。

尽管HCC的治疗方法众多, 但是严格意义上讲, HCC具体的生物学特性以及HCC患者的整体特征应是制定HCC治疗方案的前提, 也是影响这类病人预后的决定因素^[74]。首先, 应该根据患者的实际情况, 联合多学科建立一个MDT团队, 实现HCC的多学科治疗^[75-77]。在我国, HCC MDT模式已形成共识, 为尽快推广和普及该模式, 应转变HCC诊疗传统的“一对一”模式为“多对一”模式, 真正以病人为中心, 提高医疗质量和水平, 最终达到改善HCC病人预后及提高生存质量的目的。其次, 根据现有的临床指南和专家共识, 已有各种诊疗分期和指南^[78-80], 如TNM分期、BCLC分期、中国HCC诊疗规范等应用于临床制定适合病人实际情况的个体化治疗方案。比如, 有些学者建立了HCC诊断治疗的数学预测模型^[81,82]。

5 结论

整合医学虽然从概念上是一种新的医学模式, 但是, 其哲学基础并非近年来形成。随着当前医学从生物医学模式向生物-心理-社会现代医学模式的转变, 整合医学的重要性逐渐突出起来。整合医学是目前医学领域的一个变革, 其是一种哲学观。在HCC诊治整合观的建立方面, 还有很长的路要走。其存在一些问题, 主要表现在以下

几个方面。

5.1 目前整合医学尚未形成系统的理论体系, 在肿瘤诊治上, 其尚未达到有效的整合。目前的整合医学理念是在经过现代医学多年的发展, 因其存在过于片面化、机械化的基础上提出来的。医学是多个学科的整合, 远非现在医学院校教学中所提及的解剖学、生理学、病理学、诊断学、药理学、组织胚胎学以及内外妇儿五官核心理学所涵盖。其在运用中, 还要融合哲学、社会学、心理学、伦理学乃至人类学、美学等诸多学科。所以, 关于整合医学的争论, 还要继续下去。实际上, 仅就HCC诊治方面, 其治疗在西医或者中医都有自身的指南及理论体系, 整合医学仅仅还体现在理论探讨方面, 也有很长的路要走。

5.2 整合医学的理念还有很多不同声音。由于理论体系不完善, 难以有说服力的证据来佐证其先进性。对于当今医学的弊端, 虽然学者们发现了其存在一定不足, 也寻找了解决的原则或者理念, 但是一直没有具体的方法。这就导致了学界反复讨论的所谓“科学”之争。爱因斯坦曾经说过“一切科学, 不论是自然科学还是心理学, 其目的都在于使我们的经验相互协调, 并且把它们纳入一个逻辑体系”^[83]。又说: “对于科学, 就我们的目的来说, 不妨把它定义为: 寻求我们感觉经验之间规律性关系的有条理的思想”^[84]。如果从这个角度上理解, 中医是科学, 整合医学也是科学。

5.3 整合医学理念和HCC的结合仍需要继续探讨。总之, 整合医学是在现有方法或内容基础上的医学知识整体化、系统化。整合医学就是基于生物-心理-社会模式下, 将医学各领域最先进的知识理论和临床各专科最有效的实践经验分别加以有机整合, 并根据社会、环境、心理的现实, 以人体全身状况为根本进行修整、调整, 使之成为更加符合、更加适合人体健康和疾病治疗的新的医学体系^[85]。“贵在整合, 难在整合, 赢在整合”(樊代明院士语), 我们认为, 其代表了未来医学发展的趋势和方向。我国HCC患者占全球HCC患者的一半以上, 我们如能积极运用创新思维, 构建更好的医学体系, 为HCC患者服务, 走出一条成功的HCC防治之路, 不仅造福中国人民, 也将惠及全球, 为人类健康造福。

6 参考文献

- 1 Ling CQ, Fan J, Lin HS, Shen F, Xu ZY, Lin LZ, Qin SK, Zhou WP, Zhai XF, Li B, Zhou QH; Chinese Integrative Therapy of Primary Liver Cancer Working Group. Clinical practice guidelines for the treatment of primary liver cancer with integrative traditional Chinese and Western medicine. *J Integr Med* 2018; 16: 236-248 [PMID: 29891180 DOI: 10.1016/j.joim.2018.05.002]
- 2 Zollman C, Walther A, Seers HE, Jolliffe RC, Polley MJ.

- Integrative Whole-Person Oncology Care in the UK. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2017; 2017 [PMID: 29140483 DOI: 10.1093/jncimonographs/lgx002]
- 3 Gorski DH. Integrative oncology: really the best of both worlds? *Nat Rev Cancer* 2014; 14 [PMID: 25230880 DOI: 10.1038/nrc3822]
- 4 Rossi E, Noberasco C, Picchi M, Stefano MD, Rossi A, Nurra L, Ventura L. Complementary and Integrative Medicine to Reduce Adverse Effects of Anticancer Therapy. *J Altern Complement Med* 2018; 24: 933-941 [PMID: 30247968 DOI: 10.1089/acm.2018.0143]
- 5 Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; 280: 1569-1575 [PMID: 9820257]
- 6 Koenig CJ, Ho EY, Yadegar V, Tarn DM. Negotiating complementary and alternative medicine use in primary care visits with older patients. *Patient Educ Couns* 2012; 89: 368-373 [PMID: 22483672 DOI: 10.1016/j.pec.2012.02.020]
- 7 Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare. Review meeting on the nature of "integrative medicine" 2013. Available from: URL: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002vsub-att/2r9852000002vsy2.pdf>
- 8 袁冰. 走向整合时代: 现代医学的整合与中西医学的整合(二)——兼与樊代明院士商榷. *中医药导报* 2018; 24: 4-8
- 9 袁冰. 走向整合时代: 现代医学的整合与中西医学的整合(一)——兼与樊代明院士商榷. *中医药导报* 2018; 24: 1-6
- 10 Fan D. Holistic integrative medicine: toward a new era of medical advancement. *Front Med* 2017; 11: 152-159 [PMID: 28044221 DOI: 10.1007/s11684-017-0499-6]
- 11 Witt CM. Training Oncology Physicians to Advise Their Patients on Complementary and Integrative Medicine. *J Altern Complement Med* 2018; 24: 1016-1017 [PMID: 30247966 DOI: 10.1089/acm.2018.0146]
- 12 Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Ann Oncol* 2017; 28: 34-43 [PMID: 28177494 DOI: 10.1093/annonc/mdw413]
- 13 Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113-125 [PMID: 29151359 DOI: 10.1056/NEJMoa1713137]
- 14 Zhang Y, Zheng D, Zhou T, Song H, Hulsurkar M, Su N, Liu Y, Wang Z, Shao L, Ittmann M, Gleave M, Han H, Xu F, Liao W, Wang H, Li W. Androgen deprivation promotes neuroendocrine differentiation and angiogenesis through CREB-EZH2-TSP1 pathway in prostate cancers. *Nat Commun* 2018; 9: 4080 [PMID: 30287808 DOI: 10.1038/s41467-018-06177-2]
- 15 Wang S, Xiao Z, Hong Z, Jiao H, Zhu S, Zhao Y, Bi J, Qiu J, Zhang D, Yan J, Zhang L, Huang C, Li T, Liang L, Liao W, Ye Y, Ding Y. FOXF1 promotes angiogenesis and accelerates bevacizumab resistance in colorectal cancer by transcriptionally activating VEGFA. *Cancer Lett* 2018; 439: 78-90 [PMID: 30253191 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.09.026]
- 16 Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 702 [PMID: 28745937 DOI: 10.1056/NEJMx170002]
- 17 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193-1203 [PMID: 25692915 DOI: 10.1056/NEJMoa1414264]
- 18 Cremolini C, Loupakis F, Falcone A. FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 291-292 [PMID: 25587960 DOI: 10.1056/NEJMc1413996]
- 19 Berretta M, Rinaldi L, Di Benedetto F, Lleshi A, De Re V, Facchini G, De Paoli P, Di Francia R. Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Front Pharmacol* 2016; 7: 428 [PMID: 27881963 DOI: 10.3389/fphar.2016.00428]
- 20 Seehawer M, Heinzmann F, D'Artista L, Harbig J, Roux PF, Hoenicke L, Dang H, Klotz S, Robinson L, Doré G, Rozenblum N, Kang TW, Chawla R, Buch T, Vucur M, Roth M, Zuber J, Luedde T, Sips B, Longerich T, Heikenwälder M, Wang XW, Bischof O, Zender L. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer. *Nature* 2018; 562: 69-75 [PMID: 30209397 DOI: 10.1038/s41586-018-0519-y]
- 21 Shalpour S, Lin XJ, Bastian IN, Brain J, Burt AD, Aksenov AA, Vrbanc AF, Li W, Perkins A, Matsutani T, Zhong Z, Dhar D, Navas-Molina JA, Xu J, Loomba R, Downes M, Yu RT, Evans RM, Dorrestein PC, Knight R, Benner C, Anstee QM, Karin M. Inflammation-induced IgA+ cells dismantle anti-liver cancer immunity. *Nature* 2017; 551: 340-345 [PMID: 29144460 DOI: 10.1038/nature24302]
- 22 Ko E, Seo HW, Jung ES, Ju S, Kim BH, Cho H, Kim YJ, Park YM, Kim JS, Jung G. PI3Kδ Is a Therapeutic Target in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2018; 68: 2285-2300 [PMID: 30300952 DOI: 10.1002/hep.30307]
- 23 Finkelmeier F, Waidmann O, Trojan J. Nivolumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18: 1169-1175 [PMID: 30304963 DOI: 10.1080/14737140.2018.1535315]
- 24 Allemanni C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-1075 [PMID: 29395269 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3]
- 25 Ikeda K. Recent advances in medical management of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2018 [PMID: 30308081 DOI: 10.1111/hepr.13259]
- 26 Longo L, de Freitas LBR, Santos D, Grivicich I, Álvares-da-Silva MR. Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Real-Life Experience. *Dig Dis* 2018; 36: 377-384 [PMID: 30007984 DOI: 10.1159/000490378]
- 27 Liu P, Chen L, Zhang H. Natural Killer Cells in Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma and the NK Cell-Based Immunotherapy. *J Immunol Res* 2018; 2018: 1206737 [PMID: 30255103 DOI: 10.1155/2018/1206737]
- 28 He K, Yu X, Wang X, Tang L, Cao Y, Xia J, Cheng J. Baicalein and Ly294002 induces liver cancer cells apoptosis via regulating phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway. *J Cancer Res Ther* 2018; 14: S519-S525 [PMID: 29970718 DOI: 10.4103/0973-1482.235356]
- 29 Ma L, Wang B, Long Y, Li H. Effect of traditional Chinese medicine combined with Western therapy on primary hepatic carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Front Med* 2017; 11: 191-202 [PMID: 28349301 DOI: 10.1007/

- s11684-017-0512-0]
- 30 Gu Z, Qi X, Zhai X, Lang Q, Lu J, Ma C, Liu L, Yue X. Study on TCM Syndrome Differentiation of Primary Liver Cancer Based on the Analysis of Latent Structural Model. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 761565 [PMID: 25815040 DOI: 10.1155/2015/761565]
 - 31 谢静波, 王启俊. 北京市肿瘤三级预防工作的实施与回顾. *中国肿瘤* 1992; 8: 18-19
 - 32 赫捷, 赵平, 陈万青. 2012中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2012
 - 33 Tornai I. Role of environmental factors in the etiology of hepatocellular carcinoma. *Orv Hetil* 2010; 151: 1132-1136 [PMID: 20570793 DOI: 10.1556/OH.2010.28913]
 - 34 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008
 - 35 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]
 - 36 Cho HJ, Kim SS, Wang HJ, Kim BW, Cho H, Jung J, Cho SS, Kim JK, Lee JH, Kim YB, Yang MJ, Yoo BM, Lee KJ, Cho SW, Cheong JY. Detection of Novel Genomic Markers for Predicting Prognosis in Hepatocellular Carcinoma Patients by Integrative Analysis of Copy Number Aberrations and Gene Expression Profiles: Results from a Long-Term Follow-Up. *DNA Cell Biol* 2016; 35: 71-80 [PMID: 26624274 DOI: 10.1089/dna.2015.3026]
 - 37 林志丰. 基于GWAS的lncRNA遗传变异与HBV感染结局的关联研究. 广东药科大学, 2017
 - 38 Peng L, Yuan XQ, Zhang CY, Peng JY, Zhang YQ, Pan X, Li GC. The emergence of long non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma: an update. *J Cancer* 2018; 9: 2549-2558 [PMID: 30026854 DOI: 10.7150/jca.24560]
 - 39 Rao CV, Asch AS, Yamada HY. Frequently mutated genes/pathways and genomic instability as prevention targets in liver cancer. *Carcinogenesis* 2017; 38: 2-11 [PMID: 27838634 DOI: 10.1093/carcin/bgw118]
 - 40 邹洋. 基于整合数据的肝癌基因突变分析. 华东师范大学, 2018
 - 41 张军. 淮河流域沈丘县上消化道癌症环境流行病学研究. 中国疾病预防控制中心, 2010
 - 42 刘浩. 奎碓河沿岸居民原发性肝癌的环境流行病学研究. 安徽医科大学, 2005
 - 43 秦艳霞. IGFs基因多态性、环境暴露因素及其交互作用与肝癌易感性关系的研究. 广西医科大学, 2012
 - 44 樊春笋, 朱健, 王宇婷, 李沈杰, 严永锋, 陆健泉, 陈陶阳, 曲春枫. 基于启东的中国农村原发性肝癌发病危险因素及高危人群筛选分析的队列研究. *中国循证医学杂志* 2018; 18: 428-433
 - 45 曾昭华, 曾雪萍. 中国肝癌与土壤环境中化学元素的相关性研究. *江苏环境科技* 2001; 3: 3-4
 - 46 Hagström H. Alcohol, smoking and the liver disease patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 537-543 [PMID: 29195673 DOI: 10.1016/j.bpg.2017.09.003]
 - 47 Lee JE, Nam CM, Lee SG, Park S, Kim TH, Park EC. The Health Burden of Cancer Attributable to Obesity in Korea: A Population-Based Cohort Study. *Cancer Res Treat* 2018 [PMID: 30282445 DOI: 10.4143/crt.2018.301]
 - 48 Saarela K, Tuomilehto J, Sund R, Keskimäki I, Hartikainen S, Pukkala E. Cancer incidence among Finnish people with type 2 diabetes during 1989-2014. *Eur J Epidemiol* 2018 [PMID: 30182324 DOI: 10.1007/s10654-018-0438-0]
 - 49 Singh MK, Das BK, Choudhary S, Gupta D, Patil UK. Diabetes and hepatocellular carcinoma: A pathophysiological link and pharmacological management. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 991-1002 [PMID: 30119271 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.095]
 - 50 史国军, 山广志. 原发性肝癌中医病机新论. *浙江中医杂志* 2012; 7: 500-501 [DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2012.07.020]
 - 51 肖跃红. 原发性肝癌的中医病机及防治探讨. *中国中医基础医学杂志* 2013; 19: 617-664
 - 52 乔明琦, 张惠云. 中医情志学. 人民卫生出版社, 2009
 - 53 王书杰, 韦艾凌. 肝癌“湿热伏邪”——“癌毒”发病机制及疗法探讨. *中国中西医结合杂志* 2013; 33: 266-269
 - 54 Mak LY, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Torres HA, LoConte NK, Rice JP, Foxhall LE, Sturgis EM, Merrill JK, Bailey HH, Méndez-Sánchez N, Yuen MF, Hwang JP. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; 38: 262-279 [PMID: 30231359 DOI: 10.1200/EDBK_200939]
 - 55 Ledford H, Else H, Warren M. Cancer immunologists scoop medicine Nobel prize. *Nature* 2018; 562: 20-21 [PMID: 30279600 DOI: 10.1038/d41586-018-06751-0]
 - 56 Kim HD, Song GW, Park S, Jung MK, Kim MH, Kang HJ, Yoo C, Yi K, Kim KH, Eo S, Moon DB, Hong SM, Ju YS, Shin EC, Hwang S, Park SH. Association Between Expression Level of PD1 by Tumor-Infiltrating CD8+ T Cells and Features of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 155: 1936-1950.e17 [PMID: 30145359 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.030]
 - 57 Zhu XD, Zhang JB, Fan PL, Xiong YQ, Zhuang PY, Zhang W, Xu HX, Gao DM, Kong LQ, Wang L, Wu WZ, Tang ZY, Ding H, Sun HC. Antiangiogenic effects of pazopanib in xenograft hepatocellular carcinoma models: evaluation by quantitative contrast-enhanced ultrasonography. *BMC Cancer* 2011; 11: 28 [PMID: 21251271 DOI: 10.1186/1471-2407-11-28]
 - 58 Llovet JM, Hernandez-Gea V. Hepatocellular carcinoma: reasons for phase III failure and novel perspectives on trial design. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2072-2079 [PMID: 24589894 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0547]
 - 59 Kudo M. Signaling pathway/molecular targets and new targeted agents under development in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6005-6017 [PMID: 23155330 DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6005]
 - 60 Abdel-Hamid NM, Abass SA, Mohamed AA, Muneam Hamid D. Herbal management of hepatocellular carcinoma through cutting the pathways of the common risk factors. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 1246-1258 [PMID: 30257339 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.104]
 - 61 杨弘, 靳伟伟, 林露敏, 林珊, 魏丽慧, 林久茂. 复方白花蛇舌草对肝癌细胞增殖和凋亡的影响. *福建中医药* 2018; 49: 64-67
 - 62 魏丽慧, 齐飞, 彭军, 严茂林, 邱福南, 白燕南, 王耀东. 片仔癀对肝癌细胞增殖及凋亡的影响. *福建中医药* 2017; 48: 27-30
 - 63 王斌, 潘战宇, 闫祝辰, 刘东颖, 兰岚, 王琮, 姜战胜. 姜黄素对人肝癌细胞SMCC-7721增殖及干细胞标志物表达的影响及机制. *河北中医* 2016; 38: 1778-1783
 - 64 王国泰, 杨兴武, 王旗, 王鑫. 松香联合索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌疗效评价. *实用肝脏病杂志* 2016; 19: 614-615
 - 65 付淑娟, 吴伟忠, 高东梅, 吴婷婷, 张士强, 杨蕴, 蒋海燕, 夏晓婷, 吕俊强, 周张杰, 钟意. 补肾健脾方对裸鼠原位肝癌切除术后复发瘤体血管生成拟态形成以及肺转移影响的研究. *北京中医药* 2017; 36: 425-428; 481
 - 66 丁可, 韩菲菲, 张瑞, 徐庆, 黄力建, 商健彪. 胆泻肝汤联合常规西医治疗原发性肝癌TACE术后栓塞综合征的可行性分析. *实用中西医结合临床* 2018; 18: 105-107
 - 67 王彤, 李京. 西黄丸在原发性肝癌治疗中应用及其对免疫功能影响. *临床军医杂志* 2018; 46: 480-483
 - 68 赵彪, 潘慧. 从整合医学谈肿瘤治疗的新模式. *医学争鸣* 2016; 7: 43-46
 - 69 Wang L, Min Z, Wang X, Hu M, Song D, Ren Z, Cheng Y, Wang Y. Arsenic trioxide and sorafenib combination therapy for human hepatocellular carcinoma functions via up-regulation of TNF-related apoptosis-inducing ligand. *Oncol Lett* 2018; 16: 3341-3350 [PMID: 30127933 DOI: 10.3892/ol.2018.8981]

- 70 Ilamathi M, Santhosh S, Sivaramakrishnan V. Artesunate as an Anti-Cancer Agent Targets Stat-3 and Favorably Suppresses Hepatocellular Carcinoma. *Curr Top Med Chem* 2016; 16: 2453-2463 [PMID: 26873192]
- 71 Vandewynckel YP, Laukens D, Geerts A, Vanhove C, Descamps B, Colle I, Devisscher L, Bogaerts E, Paridaens A, Verhelst X, Van Steenkiste C, Libbrecht L, Lambrecht BN, Janssens S, Van Vlierberghe H. Therapeutic effects of artesunate in hepatocellular carcinoma: repurposing an ancient antimalarial agent. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 861-870 [PMID: 24987823 DOI: 10.1097/MEG.000000000000066]
- 72 樊代明. 浅议肿瘤本质. 医学争鸣 2011; 2: 3-5
- 73 何裕民. 癌症生存者“中国化”管理模式刍议. 医学与哲学, 2017, 38: 9-11
- 74 陈孝平, 朱鹏. 以手术治疗为主的肝癌个体化综合治疗. 中国实用外科杂志 2016; 36: 596-598; 602
- 75 陈孝平, 张志伟. 肝癌多学科综合治疗团队建立与运作. 中国实用外科杂志 2014; 34: 685-687
- 76 Gish RG, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Raoul JL, Mazzaferro V. Role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 173-185 [PMID: 22375523 DOI: 10.1586/egh.11.105]
- 77 Saini KS, Taylor C, Ramirez AJ, Palmieri C, Gunnarsson U, Schmoll HJ, Dolci SM, Ghenne C, Metzger-Filho O, Skrzypski M, Paesmans M, Ameye L, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E. Role of the multidisciplinary team in breast cancer management: results from a large international survey involving 39 countries. *Ann Oncol* 2012; 23: 853-859 [PMID: 21821551 DOI: 10.1093/annonc/mdr352]
- 78 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范 (2017年版). 临床肝胆病杂志 2017; 33: 1419-1431
- 79 Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Saenz DA, Are C, Brown DB, Chang DT, Covey AM, Hawkins W, Iyer R, Jacob R, Karachristos A, Kelley RK, Kim R, Palta M, Park JO, Sahai V, Scheffter T, Schmidt C, Sicklick JK, Singh G, Sohal D, Stein S, Tian GG, Vauthey JN, Venook AP, Zhu AX, Hoffmann KG, Darlow S. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 563-573 [PMID: 28476736]
- 80 European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236 [PMID: 29628281 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019]
- 81 Li J, Zhou J, Yang PH, Xia Y, Shi YH, Wu D, Lv G, Zheng W, Wang K, Wan XY, Lau WY, Wu MC, Fan J, Shen F. Nomograms for survival prediction in patients undergoing liver resection for hepatitis B virus related early stage hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2016; 62: 86-95 [PMID: 27232330 DOI: 10.1016/j.ejca.2016.04.011]
- 82 Qiao G, Li J, Huang A, Yan Z, Lau WY, Shen F. Artificial neural networking model for the prediction of post-hepatectomy survival of patients with early hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 2014-2020 [PMID: 24989634 DOI: 10.1111/jgh.12672]
- 83 爱因斯坦(许良英, 范岱年译). 爱因斯坦文集. 商务印书馆 1976, 第一卷: 56
- 84 爱因斯坦(许良英, 范岱年译). 爱因斯坦文集. 商务印书馆 1976, 第三卷: 251
- 85 樊代明. 整合医学初探. 医学争鸣 2012; 3: 3-11

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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

不同时机肠梗阻导管置入术在小肠梗阻治疗中的疗效分析

董显文, 江州华, 黄莎, 张学松

董显文, 黄莎, 张学松, 宁波市医疗中心李惠利医院消化科 浙江省宁波市 315040

江州华, 宁波市医疗中心李惠利医院东部医院胃肠外科 浙江省宁波市 315040

董显文, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病的内镜诊治.

基金项目: 宁波市自然科学基金, No. 2015A610175.

作者贡献分布: 此课题由张学松设计; 董显文、江州华、黄莎及张学松收集病例; 董显文与江州华进行数据分析; 董显文与张学松撰写.

通讯作者: 张学松, 副主任医师, 315040, 浙江省宁波市兴宁路57号, 宁波市医疗中心李惠利医院消化科. zhangxuesonghl@126.com
电话: 0574-87018586

收稿日期: 2018-12-19

修回日期: 2019-02-19

接受日期: 2019-03-10

在线出版日期: 2019-04-08

Effects of timing of nasointestinal tube placement in management of small-bowel obstruction

Xian-Wen Dong, Zhou-Hua Jiang, Sha Huang, Xue-Song Zhang

Xian-Wen Dong, Sha Huang, Xue-Song Zhang, Department of Gastrointestinal Surgery, Li Huili Hospital, Ningbo Medical Center, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Zhou-Hua Jiang, Department of Gastrointestinal Surgery, Li Huili Eastern Hospital, Ningbo Medical Center, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Ningbo, No. 2015A610175.

Corresponding author: Xue-Song Zhang, Department of Gastrointestinal Surgery, Li Huili Hospital, Ningbo Medical Center, 57 Xingning Road, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China. zhangxuesonghl@126.com

Received: 2018-12-19

Revised: 2019-02-19

Accepted: 2019-03-10

Published online: 2019-04-08

Abstract

BACKGROUND

There are currently unanimous opinions regarding the clinical effectiveness of nasointestinal tubes (NITs) in the treatment of small-bowel obstruction (SBO). However, the effects of timing of NITs in the management of SBO are still unknown.

AIM

To compare the effects of NIT placement at different time points in the management of SBO.

METHODS

Patients with SBO admitted to our hospital from January 2015 through February 2018 were divided into an experiment group and a control group. Patients in the experiment group were treated with NIT within 48 h, while those in the control group underwent delayed NIT placement. Comparative analysis of the two groups was performed, including the therapeutic effect of tube decompression and the incidence of postoperative complications. Statistical analysis was performed with SPSS 19.0.

RESULTS

A total of 133 patients were included in the study, and 65 were managed with NITs within 48 h. Baseline characteristics of the patients were similar in the two groups ($P > 0.05$). NIT decompression within 48 h could increase the efficiency of single treatment ($P = 0.04$) and decrease the rate of emergency operation within 48 h ($P = 0.04$), but it could not decrease the rate of operation within 6 mo ($P = 0.43$). The hospital stay ($P = 0.91$) and postoperative complications ($P = 0.29$) were not significantly different between the two groups.

CONCLUSION

Our retrospective data demonstrates the superiority of NIT decompression within 48 h over after 48 h in the treatment of patients with SBO.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Small-bowel obstruction; Nasointestinal tubes; Early treatment; Delayed treatment

Dong XW, Jiang ZH, Huang S, Zhang XS. Effects of timing of nasointestinal tube placement in management of small-bowel obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(7): 467-471
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/467.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i7.467>

摘要

背景

目前的研究显示经鼻型肠梗阻导管(nasointestinal tubes, NITs)减压在小肠梗阻(small-bowel obstruction, SBO)的治疗中取得了较好的疗效, 但肠梗阻导管置入的时机目前尚无定论。

目的

对比胃镜下早期(<48 h)及延期(≥48 h)经NITs置入术在SBO治疗中的疗效差异。

方法

回顾性收集2015-01/2018-02宁波大学医学院附属李惠利医院确诊的非绞窄性SBO病例, 分为治疗组和对照组, 治疗组采用早期经NITs置入, 对照组采用延期经NITs置入。对比分析两组的效果和术后并发症发生情况。采用SPSS19.0软件进行统计分析。

结果

本研究共纳入133名SBO患者, 其中治疗组65名。两组患者间临床特征无明显统计学差异($P>0.05$)。早期肠梗阻导管减压能增加单次治疗有效率($P=0.04$), 同时减少48 h内急诊手术率($P=0.04$), 但无法减少6 mo内手术率($P=0.43$)。治疗组与对照组相比住院时间($P=0.91$)和手术并发症($P=0.21$)无明显统计学差异。

结论

早期经NITs置入能够增加SBO患者的单次治疗有效率, 同时减少48 h内急诊手术率。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 小肠梗阻; 肠梗阻导管; 早期治疗; 延期治疗

核心提要: 小肠梗阻(small-bowel obstruction, SBO)作为外科急症之一, 有较高的发病率和死亡率。研究显示经鼻肠梗阻导管减压是SBO安全有效的治疗方法, 但其置入时机尚无定论。本研究提示早期置入能增加患者的单次治疗有效率和减少48 h内急诊手术率。

董显文, 江州华, 黄莎, 张学松. 不同时机肠梗阻导管置入术在小肠梗阻治疗中的疗效分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(7): 467-471

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/467.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i7.467>

0 引言

小肠梗阻(small-bowel obstruction, SBO)是常见外科急腹症之一, 具有较高的发病率和死亡率, 给社会带来了沉重的负担^[1-3]。在英国, 51%急诊剖腹探查手术是由SBO导致的^[4]。术后粘连是SBO的最常见病因, 占全部病因的60%, 随着腹部手术量的日益增多, 其占的比率越来越高^[5]。SBO传统保守疗法包括胃肠道减压、液体复苏、纠正水电解质紊乱和酸碱平衡失调、有效的抗生素治疗及营养支持治疗。经鼻型肠梗阻导管(nasointestinal tubes, NITs)作为SBO减压治疗的主要措施之一, 其疗效在临床实践中得到证实, 但肠梗阻导管置入的时机目前尚无定论, 为此我们进行了相关研究。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-01/2018-02宁波大学医学院附属李惠利医院本部和东部医院收治的急性SBO病例。纳入标准: (1)症状和体征符合SBO的表现; (2)腹部增强CT诊断为SBO。排除标准: (1)发病24 h内无法确诊; (2)入院诊断为绞窄性SBO或怀疑为血栓性疾病导致的SBO; (3)诊断为小肠原发性肿瘤或异物等导致的急性SBO; (4)病例资料不完整或出院后随访时间小于6 mo的患者; (5)其它属于肠梗阻导管置入禁忌的病例: 如食管狭窄、幽门狭窄、肠扭转、肠套叠等。本研究为回顾性分析, 无需伦理学委员会批准。

1.2 方法 入组患者除经NITs置入时机不同外, 其余保守治疗原则如液体复苏、维持水电解质和酸碱平衡、抗感染及营养支持等相同。治疗组入院后均在清醒状态下由胃镜置入大连库利艾特医疗制品有限公司生产的亲水性肠梗阻导管(图1)。导管为前端开口的纯硅胶透明管, 具有双气囊, 管径16 Fr, 全长3000 cm, 其中亲水导丝长3500 cm, 直径1.24 mm。患者采用左侧卧位, 将置入导丝的肠梗阻导管从鼻腔插入55 cm至胃内。从口腔插入GIF HQ260型胃镜, 用异物钳夹住导管头端, 直视下送

入十二指肠水平段, 退出胃镜至胃体上部, 收回异物钳, 在胃内用异物钳夹持胃内肠梗阻导管再次送入十二指肠, 重复送入多次, 最后在充分吸气后退出胃镜, 同时助手用手在鼻腔开口处固定肠梗阻导管, 随后拔出导丝, 前气囊注入10-15 mL灭菌蒸馏水. 将导管在鼻腔外预留15-20 cm后妥善固定. 术后常规X线检查确认肠梗阻导管位置, 如导管进入空肠认为置入成功. 置入后如鼻腔外预留管变短重新预留15-20 cm后再次固定. 对照组纳入后立即插入长125 cm的医用一次性普通胃管, 管径16 Fr, 插入长度55-68 cm, 随后接负压吸引袋. 如患者48 h内症状未完全缓解及时胃镜下行经NITs置入术, 具体方法与治疗组相同, 最终共有47名患者行肠梗阻导管置入术.

在治疗过程中详细记录患者的生命体征如体温、心率、血压和症状如腹胀、腹痛、恶心呕吐、停止排气排便等情况. 入院48 h常规复查血常规、超敏反应蛋白、生化及腹部X线, 同时根据具体病情及时调整治疗方案. 如患者出现持续性发热、腹部压痛反跳痛、白细胞计数增高、复查腹部CT液气平加重等提示可能出现肠坏死的情况及时外科手术, 如症状消失、恢复自主排气排便、无腹部体征、影像学检查提示液气平面基本消失及经口进食流质7 d无不考虑拔除肠梗阻导管. 比较两组患者间的平均住院时间、单次治疗有效率、48 h内中转手术的比率、6 mo内手术率和6 mo内复发率等. 患者首次经肠梗阻导管治疗后能够成功拔管并维持症状完全缓解1 mo认定为单次治疗有效, 如需要中转外科手术即认定为无效. 6 mo内手术率为6 mo内转外科手术人数与入组人数的比率. 6 mo内复发率为6 mo复发的人数与入组人数的比率. 同时记录术后1 mo内切口感染、肺炎、腹腔感染、心脑血管疾病和死亡等并发症情况.

统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行分析, 计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验, 两组间计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义, 同时计算两组间的OR及其95%CI.

2 结果

2.1 患者的临床特征 共149名患者入选, 其中16名因随访资料不完整而被剔除. 最终共纳入133名急性SBO患者, 其中治疗组65名, 对照组68名. 两组患者的基本临床特征详见表1.

2.2 早期经NITs置入组与延期置入组疗效的对比结果 两组间的疗效对比结果详见表2. 治疗组住院时间与对照组相比无统计学差异($P = 0.91$). 107名患者保守治疗有效, 其中治疗组57名, 两组间单次治疗有效率有统计学差异($P = 0.04$). 早期肠梗阻导管置入减少SBO患者48 h内的急诊手术比率($P = 0.04$), 但并没有减少发病6 mo内总的手术率($P = 0.43$). 治疗组患者保守治疗成功后6 mo

内复发率与对照组相比无明显统计学差异($P = 0.41$).

2.3 早期经NITs置入组与延期置入组术后并发症的对比结果 总共有39名患者行外科手术治疗, 其中治疗组17名. 治疗组与对照组相比术后并发症的发生率无统计学差异($P = 0.21$). 治疗组有2名患者发生切口感染, 对照组3名患者发生切口感染. 治疗组术后肺炎发生的人数较对照组明显增多(5:2), 但无统计学差异($P = 0.12$). 治疗组有1名患者术后发生小肠瘘. 对照组有1名患者术后发生脑血管疾病. 对照组有一名患者发生术后肠出血. 两组所有患者均未发生死亡并发症.

3 讨论

虽然随着医疗技术的进步, SBO的死亡率明显降低, 但目前医学界对其治疗仍存很大的争议. 有研究认为早期充分的液体复苏后应尽快手术, 因为延迟手术将导致更高的死亡率^[6-9]. 与此相反, 另外一些研究推荐包括胃肠减压在内的保守治疗手段首先用于SBO的治疗, 因为在严密观察下的保守治疗能够使大部分患者获得缓解, 外科手术应该作为二线治疗手段^[10-12]. 目前, 比较早期或延期经NITs置入术在急性SBO保守治疗中疗效的研究较少. 我们的研究证实对非绞窄性SBO采用肠梗阻导管减压治疗是较为安全的, 它能够让80%的患者获得缓解, 其中治疗组有效率为88%.

早期经NITs置入能够增加SBO患者的单次治疗有效率, 同时减少48 h内急诊手术率, 因其具有以下优势: (1)减压更充分, 伴随着头端的重力和肠蠕动的的作用, 能够更加好的接近梗阻点, 降低肠管内压力, 改善血供, 减少菌群移位; (2)越过梗阻点的肠梗阻导管类似肠内支架, 能够将肠袢按序列盘状排列并保持通畅的序列环境. 在随后的随访中我们发现治疗组长期的手术率并没有减低. 随着治疗时间的延长肠梗阻导管经常发生堵塞, 导致引流不畅, 有3名患者的肠梗阻导管气囊破裂. 治疗组有9名患者因症状无法完全缓解或肠梗阻导管无法拔除而行外科手术, 同时有5名患者因出院6 mo内反复发作放弃保守治疗. 因肠梗阻导管减压并没有去除肠梗阻的病因, 虽然其能够缓解大部分患者的临床症状, 但有部分患者无法完全治愈或拔管后短期复发, 他们只能通过手术治愈. Williams等^[13]的研究发现由于腹腔镜技术的进步, 手术能够减少SBO的复发率和延缓发病时间.

治疗组与对照组相比并发症的发生率无统计学差异($P = 0.21$), 但是治疗组肺炎的发生比例明显高于对照组(29%: 9%). Brodin等^[14]认为肠梗阻导管减压可使部分必须手术处理的患者延期手术, 而这将导致并发症的增高. 与此同时对照组因部分患者经胃肠减压后症状好转未行肠梗阻导管置入术. 有研究认为肠梗阻导管头端的引流孔远离胃腔, 对胃腔的吸引效果与鼻胃管相比较

表 1 患者的基本临床特征

基本特征	治疗组(65)	对照组(68)	P值	OR值(95%CI)
平均年龄(岁)	63	62	0.24	—
性别(男)	31	33	0.92	0.97 (0.49, 1.91)
腹部手术史	51	52	0.78	1.12 (0.50, 2.53)
症状				
腹胀	57	59	0.10	1.09 (0.39, 3.01)
腹痛	60	63	0.94	0.95 (0.26, 3.46)
恶心呕吐	48	51	0.88	0.94 (0.43, 2.05)
停止排气排便(> 24 h)	39	41	0.97	0.99 (0.49, 1.98)
体征				
发热(> 38 ℃)	6	7	0.84	0.89 (0.28, 2.79)
心率(> 100 bpm)	7	6	0.71	1.25 (0.40, 3.93)
收缩压(< 90 mmHg)	2	3	0.69	0.69 (0.11, 4.26)
实验室检查				
白细胞增多(> 10.0 × 10 ⁹ /L)	60	65	0.43	0.55 (0.13, 2.42)
肠梗阻类型				
黏连性肠梗阻	50	51	0.80	1.11 (0.50, 2.46)
非黏连性肠梗阻	15	17	0.80	0.90 (0.41, 2.00)

表 2 早期经鼻型肠梗阻导管置入组与延期置入组疗效的对比结果

临床指标	治疗组	对照组	P值	OR值(95%CI)
平均住院时间(d)	20.5 ± 11.6	19.4 ± 12.3	0.91	—
单次治疗有效率	88% (57/65)	74% (50/68)	0.04	2.56 (1.03, 6.41)
48 h内手术率	5% (3/65)	16% (11/68)	0.04	0.25 (0.07, 0.94)
6 mo内手术率	26% (17/65)	32% (22/68)	0.43	0.74 (0.35, 1.57)
6 mo内复发率	18% (12/65)	13% (9/68)	0.41	1.48 (0.58, 3.80)

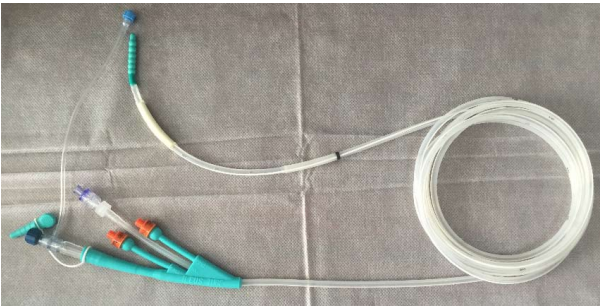


图 1 经鼻插入型肠梗阻导管。

差, 容易在胃内形成袢和引起胃腔扩张, 使胃内容物容易返流导致误吸, 麻醉和手术创伤后, 容易导致感染加重并发肺炎^[15,16]。

总之, 对非绞窄性SBO采用经NITs减压的保守治疗方法是较为安全的。尽管临床上对经NITs置入时机尚无定论, 本项回顾性研究认为早期经NITs置入能够增加SBO患者的单次治疗有效率, 同时减少48 h内急诊手术率。其临床结论有待大规模前瞻性研究进一步证实。

文章亮点

实验背景

小肠梗阻(small-bowel obstruction, SBO)作为外科急腹症之一, 具有较高的发病率和死亡率。目前研究显示经鼻肠梗阻导管减压在SBO的治疗中取得了较好的疗效, 但肠梗阻导管置入的时机目前尚无定论, 为此我们进行了相关研究。

实验动机

本文主要研究在SBO治疗中肠梗阻导管置入的时机, 探讨早期(<48 h)及延期(≥48 h)置入的疗效差异, 以确定肠梗阻导管置入的最佳时机, 指导临床运用。

实验目标

对比胃镜下早期及延期经鼻型肠梗阻导管(nasointestinal tubes, NITs)置入术在SBO治疗中的效果和术后并发症发生情况。用相对翔实的数据对上述问题进行回答, 为临床治疗非绞窄性肠梗阻的治疗时机选择提

供比较可靠的研究。

实验方法

本研究通过回顾性收集3年来宁波市中心李惠利医院确诊的非绞窄性SBO病例, 分为早期经NITs置入组和延期经NITs置入组。对比分析两组间的临床治疗差异。采用SPSS 19.0软件进行统计分析。

实验结果

本研究达到预期目标。两组患者间临床特征无明显差异。研究证实对非绞窄性SBO采用早期肠梗阻导管减压有效率为88%, 而采用延期肠梗阻导管减压有效率为74%, 两组间单次治疗有效率有统计学差异。早期肠梗阻导管减压48 h内急诊手术率和发病6 mo内总的手术率分别为5%和26%, 而延期肠梗阻导管减压分别为16%和32%。早期肠梗阻导管置入减少SBO患者48 h内的急诊手术比率, 但并没有减少发病6 mo内总的手术率。两组相比住院时间和手术并发症无明显统计学差异。

实验结论

我们认为对于非绞窄性肠梗阻患者, 尤其是内环境不稳定、年龄较大、有基础疾病的患者, 肠梗阻导管减压的保守治疗方法是应该优先考虑的选择。早期经NITs置入能够增加SBO患者的单次治疗有效率, 同时减少48 h内急诊手术率。在临床实践中我们对上述患者应该尽早置入肠梗阻导管进行减压治疗, 它能够提高患者治疗的成功率, 或至少是避免急诊手术的一个选择。

展望前景

本研究属于回顾性研究, 不是随机对照分组, 混杂因素较多, 其临床结论有待大规模前瞻性研究进一步证实。未来可以采用随机对照试验进行研究, 以获得更详实的数据, 为临床置入肠梗阻导管的时机选择提供更加充分的证据。

4 参考文献

- 1 Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000; 232: 52-59 [PMID: 11232493 DOI: 10.1080/003655200750024452]
- 2 Scott JW, Olufajo OA, Brat GA, Rose JA, Zogg CK, Haider AH, Salim A, Havens JM. Use of National Burden to Define Operative Emergency General Surgery. *JAMA Surg* 2016; 151: e160480 [PMID: 27120712 DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0480]
- 3 Springer JE, Bailey JG, Davis PJ, Johnson PM. Management

- and outcomes of small bowel obstruction in older adult patients: a prospective cohort study. *Can J Surg* 2014; 57: 379-384 [PMID: 25421079 DOI: 10.1503/cjs.029513]
- 4 NELA Project Team. Second Patient Report of the National Emergency Laparotomy Audit, RCoA London, 2016 [DOI: 10.13140/RG.2.2.32437.88803]
- 5 ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, Bouvy ND, Kruitwagen RF, Jeekel J, Bakkum EA, Rovers MM, van Goor H. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5588 [PMID: 24092941 DOI: 10.1136/bmj.f5588]
- 6 Aquina CT, Becerra AZ, Probst CP, Xu Z, Hensley BJ, Iannuzzi JC, Noyes K, Monson JR, Fleming FJ. Patients With Adhesive Small Bowel Obstruction Should Be Primarily Managed by a Surgical Team. *Ann Surg* 2016; 264: 437-447 [PMID: 27433901 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001861]
- 7 Franklin ME Jr, Gonzalez JJ Jr, Miter DB, Glass JL, Paulson D. Laparoscopic diagnosis and treatment of intestinal obstruction. *Surg Endosc* 2004; 18: 26-30 [PMID: 14625729 DOI: 10.1007/s00464-003-8804-7]
- 8 Bilderback PA, Massman JD 3rd, Smith RK, La Selva D, Helton WS. Small Bowel Obstruction Is a Surgical Disease: Patients with Adhesive Small Bowel Obstruction Requiring Operation Have More Cost-Effective Care When Admitted to a Surgical Service. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 7-13 [PMID: 26095546 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.054]
- 9 Teixeira PG, Karamanos E, Talving P, Inaba K, Lam L, Demetriades D. Early operation is associated with a survival benefit for patients with adhesive bowel obstruction. *Ann Surg* 2013; 258: 459-465 [PMID: 24022438 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a1b100]
- 10 Rami Reddy SR, Cappell MS. A Systematic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Small Bowel Obstruction. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 28 [PMID: 28439845 DOI: 10.1007/s11894-017-0566-9]
- 11 Thornblade LW, Truitt AR, Davidson GH, Flum DR, Lavalley DC. Surgeon attitudes and practice patterns in managing small bowel obstruction: a qualitative analysis. *J Surg Res* 2017; 219: 347-353 [PMID: 29078904 DOI: 10.1016/j.jss.2017.06.052]
- 12 Kothari AN, Liles JL, Holmes CJ, Zapf MA, Blackwell RH, Kliethermes S, Kuo PC, Luchette FA. "Right place at the right time" impacts outcomes for acute intestinal obstruction. *Surgery* 2015; 158: 1116-1125; discussion 1125-1127 [PMID: 26243347 DOI: 10.1016/j.surg.2015.06.032]
- 13 Williams SB, Greenspon J, Young HA, Orkin BA. Small bowel obstruction: conservative vs. surgical management. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1140-1146 [PMID: 15906139 DOI: 10.1007/s10350-004-0882-7]
- 14 Brolin RE, Krasna MJ, Mast BA. Use of tubes and radiographs in the management of small bowel obstruction. *Ann Surg* 1987; 206: 126-133 [PMID: 3606237 DOI: 10.1097/0000658-198708000-00002]
- 15 Snyder CL, Ferrell KL, Goodale RL, Leonard AS. Nonoperative management of small-bowel obstruction with endoscopic long intestinal tube placement. *Am Surg* 1990; 56: 587-592 [PMID: 2221605 DOI: 10.1097/0000478-199010000-00015]
- 16 Gowen GF. Long tube decompression is successful in 90% of patients with adhesive small bowel obstruction. *Am J Surg* 2003; 185: 512-515 [PMID: 12781876 DOI: 10.1016/S0002-9610(03)00074-6]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



超声内镜诊断自发性直肠穿孔: 1例病例报告

付国静, 杨正德

付国静, 杨正德, 解放军第80集团军医院消化内科 山东省潍坊市 261021

付国静, 主治医师, 主要从事消化系统疾病、内镜诊疗等方面的研究.

作者贡献分布: 论文撰写由付国静完成; 病例信息收集由付国静与杨正德完成; 疾病诊治由杨正德与付国静完成; 论文审校由杨正德完成.

通讯作者: 杨正德, 主任医师, 261021, 山东省潍坊市潍城区北宫西街 256号, 解放军第80集团军医院消化内科. 13792670038@163.com
电话: 0536-8439135

收稿日期: 2018-12-20

修回日期: 2019-02-02

接受日期: 2019-03-15

在线出版日期: 2019-04-08

Endoscopic ultrasonography for diagnosis of spontaneous rectal perforation: A case report

Guo-Jing Fu, Zheng-De Yang

Guo-Jing Fu, Zheng-De Yang, Department of Gastroenterology, the 80th Military Hospital of the People's Liberation Army, Weifang 261021, Shandong Province, China

Corresponding author: Zheng-De Yang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 80th Military Hospital of the People's Liberation Army, 256 Beigong West Street, Xiangcheng District, Weifang 261021, Shandong Province, China. 13792670038@163.com

Received: 2018-12-20

Revised: 2019-02-02

Accepted: 2019-03-15

Published online: 2019-04-08

Abstract

BACKGROUND

Spontaneous rectal perforation in young patients is clinically rare with few endoscopic data and easy to be

misdiagnosed.

CASE SUMMARY

A 37-year-old female patient with abdominal pain, cessation of defecation and exhaust, and atypical signs of peritonitis was misdiagnosed as intestinal obstruction for enteroscopy. White light endoscopy revealed local protuberance and ulceration on the surface of the rectum. Pathological examination could not determine the nature of the lesion. With the help of endoscopic ultrasonography (EUS), we found that the echoes of the muscular layer and serosa layer of the intestinal wall were discontinuous, and the muscular layer was hypoechoic and thicker. During follow-up, we observed that the rectal ulcer was replaced by granulation tissue, and the echoes of the intestinal wall returned to normal.

CONCLUSION

For patients with gastrointestinal perforation in the healing period, after peritonitis is controlled, EUS can directly help monitor the healing of perforated site, but it cannot be used as a routine examination.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal perforation; Spontaneity; Endoscopic ultrasonography; Case report

Fu GJ, Yang ZD. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of spontaneous rectal perforation: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(7): 472-475

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/472.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i7.472>

摘要

背景

青年患者自发性直肠穿孔临床少见, 内镜资料少, 临

床易误诊。

病例概述

现报道1例37岁女性患者突发下腹痛、停止排便排气, 腹膜炎体征不典型, 临床误诊为肠梗阻行肠镜检查。白光内镜发现直肠局部隆起, 表面有溃疡, 病理检查无法确定病变性质。借助超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)探查肠壁各层结构, 发现穿孔处肠壁肌层、浆膜层回声不连续, 肌层呈低回声, 较厚, 经随访观察直肠溃疡被肉芽组织替代, 肠壁回声恢复正常。

结论

对于愈合期的胃肠穿孔患者, 在腹膜炎得到控制后, EUS检查可直接对穿孔部位的愈合情况提供帮助, 但仍不能作为常规检查。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠穿孔; 自发性; 超声内镜; 病例报告

核心提要: 青年患者自发性肠穿孔少见, 穿孔部位隆起表面有溃疡, 覆厚苔、干净, 周围炎症反应重, 超声内镜可直接探查穿孔处管壁各层次结构, 与一般肠道溃疡特点不同。考虑到该病例临床内镜资料少, 有很好临床指导意义, 以供临床消化内科医师参考。

付国静, 杨正德. 超声内镜诊断自发性直肠穿孔: 1例病例报告. 世界华人消化杂志 2019; 27(7): 472-475

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/472.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i7.472>

0 引言

自发性直肠穿孔是指直肠本身无任何病变及未受到外伤等情况下, 突然发生穿孔, 继而发生弥漫性腹膜炎及感染性休克。该病多发生于长期便秘、患高血压及动脉粥样硬化的老年患者, 青年患者自发性直肠穿孔的病例少见, 且内镜下资料少有报道, 现将我院1例自发性直肠穿孔误诊后行内镜检查一例报道如下。

1 病例报告

患者, 女, 37岁, 因“下腹痛2 d”于2018-05-22收入院。2 d前无明显诱因突发下腹部疼痛, 疼痛呈持续性胀痛, 伴恶心, 呕吐2次, 呕吐物为当餐所进食水, 肛门停止排气排便, 伴发热, 体温最高38.5℃, 无寒战, 无呕血、便血。查体: 痛苦面容, 血压100/55 mmHg, 体温38.0℃, 脉搏90次/分, 腹部膨隆, 腹式呼吸减弱, 未见肠型及蠕动波, 腹肌略紧张, 下腹部有压痛, 无明显反跳痛, 全腹部未触及

包块, 肝脾肋下未触及, Morphy征(-), 移动性浊音(-), 肝区叩击痛(-)。肠鸣音弱, 未闻及血管杂音。腹部透视: 中上腹小肠肠曲胀气并显示数个气液平面, 未见明显膈下游离气体。实验室检查: 血常规示白细胞 $17.10 \times 10^9/L$ 、中性细胞比率90.3%。临床诊断为肠梗阻, 予禁食水、留置胃肠减压管, 静脉输注头孢米诺钠、奥硝唑、兰索拉唑及肠外营养支持等治疗, 10 d后患者腹痛减轻并消失, 体温降至正常。肠镜检查: 直乙交界见一直径约1.5 cm局部肿胀隆起病变, 表面可见2处溃疡, 表面覆厚白苔, 溃疡之间为正常黏膜。组织活检病理结果为: 溃疡。病变性质不能明确, 进一步行超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)显示: 病变处肠管壁肌层及浆膜层回声连续性中断, 中间裂隙较大, 裂隙两侧肌层探及较厚的低回声区, 其黏膜层及黏膜下层尚完整(图1)。

2 最后诊断

自发性直肠穿孔。

3 治疗

初次肠镜检查时, 黏膜层及黏膜下层已愈合, 肌层及浆膜层仍不连续。嘱其卧床休息, 口服乳果糖保持大便通畅。

4 结果和随访

半月后复查肠镜: 原直肠隆起性病变及表面溃疡消失, 代之肉芽组织形成。EUS显示: 病变处肌层及浆膜层回声仍不连续, 裂隙较前变小, 肌层低回声区变小(图2)。连续追踪患者信息, 10-24 EUS显示原直肠肉芽肿明显变小, 超声探及肠壁层次清晰, 未见明显中断。提示穿孔愈合(图3)。

5 讨论

自发性肠穿孔也称自发性肠破裂, 是指结直肠在没有明显病变或外伤的情况下突然发生的破裂^[1]。该病多发生于老年患者, 极少数发生于青壮年患者, 其好发部位多在直乙交界或乙状结肠的系膜对侧缘, 分为粪性穿孔和特发性破裂穿孔。

由于早期缺乏特异性临床表现, 且病情发展迅速, 本病误诊率高, 有报道死亡率可达35%-47%^[2]。其发生机制可能与以下因素有关: 腹内直肠段与下端乙状结肠相对薄弱, 血供仅有肠系膜下动脉之细小终末支供应, 故直肠与乙状结肠交界处存在生理性缺血, 当肠内压增大时可致薄弱处穿孔。另外该病多发生于长期便秘的病人, 坚硬的粪便长期压迫肠壁, 导致黏膜缺血、坏死, 使局部肠壁变薄, 产生溃疡。而直肠与乙状结肠交界处管腔狭窄, 易受坚硬粪块压迫, 当患者用力排便时, 腹内压

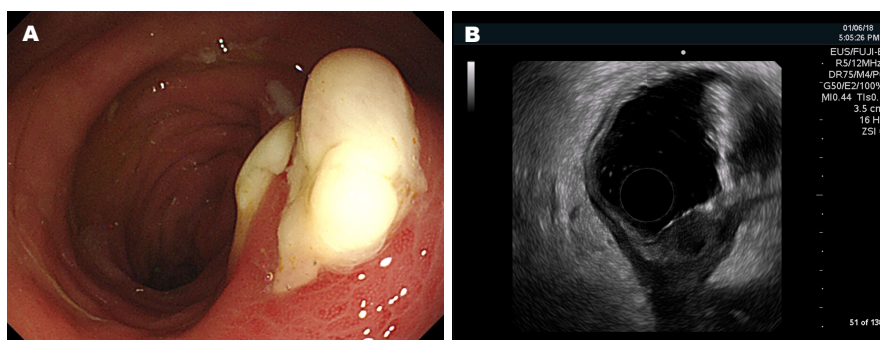


图 1 首次肠镜检查. A: 隆起表面表面有溃疡, 覆厚苔、干净, 周围炎症反应重; B: 超声内镜显示肠壁层次不连续, 肌层回声增厚.

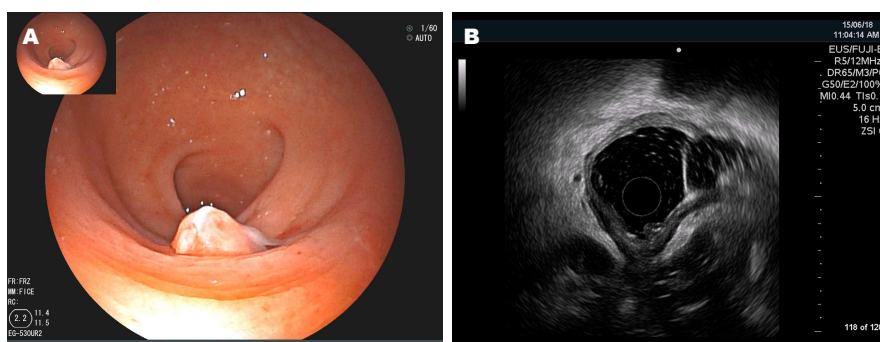


图 2 半月后复查内镜. A: 原隆起型溃疡被肉芽组织取代; B: 超声内镜显示肠壁层次仍不连续, 肌层回声变均匀.

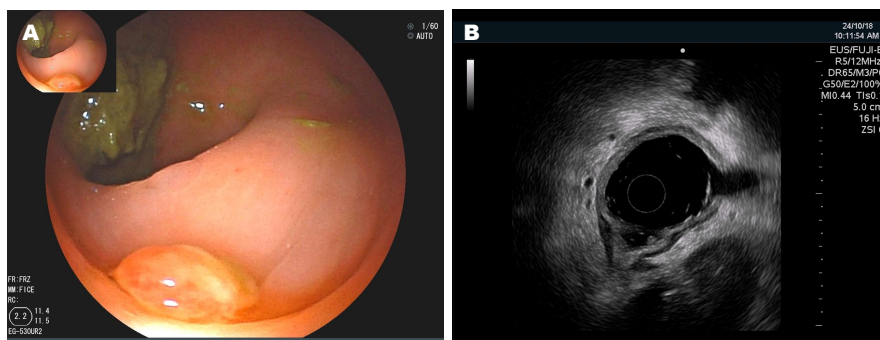


图 3 三月后复查. A: 原穿孔部位仍可见较小的肉芽组织; B: 超声内镜显示肠壁肉芽组织处肠壁层次结构清晰.

致肠内压骤然增大, 促使溃疡处穿孔, 这也是此处发生穿孔的原因^[3]. 张宝杭等^[4]认为该病与交感、迷走神经功能失调产生畸形假性结肠梗阻有关. 此时肠管扩张, 肠壁组织发生缺血、坏死, 此时肠内压增大, 继而发生穿孔.

结肠穿孔多表现为局部或弥漫性腹膜炎, 而经外科行剖腹探查术, 少有肠镜下资料. 本例发病于青年女性, 无便秘病史, 可能因穿孔部位在直肠, 位于腹膜反折以下, 腹膜炎的体征不明显, 未能引起临床医生的关注, 加之X线检查显示有气液平面, 治疗后临床症状已消失因而行肠镜检查. 镜下观察隆起表面有溃疡, 其表面覆厚苔, 周围炎症反应重, 其溃疡表面干净, 与一般肠道溃疡的特点不同. 但普通肠镜难以确定病变性质, 病理活检

不能提供更多价值的信息. EUS因同时拥有内镜检查及超声扫描的功能近年来逐渐被广泛用于临床. 它能清晰显示消化道管壁的层次结构, 能够明确病变的大小、浸润深度, 是目前公认诊断消化道黏膜下病变的最佳方法^[5]. 它可以直接探查穿孔部位的肠壁层次结构, 典型的穿孔征象表现为裂孔部位肠壁连续性中断, 即所谓的“肠壁裂隙征”, 间接征象主要表现为: 腹腔内游离气体、腹腔积液和腹部包块^[6]. 通过对该患者的追踪检查发现直肠壁的愈合时间不似胃、十二指肠时间, 自黏膜层、黏膜下层开始逐渐至固有肌层、浆膜层可长达数月, 且固有肌层、浆膜层愈合时间相对较长, 可能与该部位血供较少有关.

消化道穿孔系内镜检查的禁忌, 该患者临床被误诊

为肠梗阻行肠镜检查, 险致严重后果. 因此临床医生应引以为戒, 不断扩充业务知识, 增加知识面, 对于直肠单个孤立的隆起溃疡, 尤其存在便秘的患者, 要警惕直肠穿孔的可能, 不要盲目强行进镜. EUS可直接对穿孔部位的愈合情况提供帮助, 但仍不能作为常规检查.

6 参考文献

- 1 张明金, 吴建斌. 自发性大肠穿孔诊治体会: 附9例报告. 中华普通外科杂志 2005; 14: 769-771 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6947.2005.10.016]
- 2 Maurer CA, Renzulli P, Mazzucchelli L, Egger B, Seiler CA, Büchler MW. Use of accurate diagnostic criteria may increase incidence of stercoral perforation of the colon. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 991-998 [PMID: 10910249]
- 3 Huang WS, Wang CS, Hsieh CC, Lin PY, Chin CC, Wang JY. Management of patients with stercoral perforation of the sigmoid colon: report of five cases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 500-503 [PMID: 16489660 DOI: 10.3748/wjg.v12.i3.500]
- 4 张宝杭, 牛军民, 刘璐庆, 薛重豪. 自发性大肠穿孔13例诊治分析. 浙江医学 2007; 29: 581-582 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2007.06.029]
- 5 Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, Nishida Y. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Dig Endosc* 2013; 25: 479-489 [PMID: 23902569 DOI: 10.1111/den.12149]
- 6 宇雪豹. 胃十二指肠穿孔的超声影像学分析. 医学信息 2015; 28: 351 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.37.535]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



关于“ALA-PDT对SW480结肠癌细胞周期阻滞作用及对G1/S关卡调控因子的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12(5): 1048-1052”一文中作者出生年份的更正

肖卫东

肖卫东, 陆军军医大学附属新桥医院普通外科 重庆市 400037

肖卫东, 副教授, 副主任医师, 主要从事肠黏膜屏障与肠稳态调控领域研究.

作者贡献分布: 本文写作由肖卫东完成.

通讯作者: 肖卫东, 副教授, 副主任医师, 400037, 重庆市沙坪坝区新桥正街183号, 陆军军医大学附属新桥医院普通外科. weidong.xiao@126.com 电话: 023-68763180

收稿日期: 2019-01-29

修回日期: 2019-02-06

接受日期: 2019-03-18

在线出版日期: 2019-04-08

Corrigendum to the author's birth year of the article entitled "Involvement of G1/S checkpoint regulators during photodynamic-therapy-mediated cell cycle arrest in human colon carcinoma SW480 cells" published in *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004; 12(5): 1048-1052

Wei-Dong Xiao

Wei-Dong Xiao, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China

Corresponding author: Wei-Dong Xiao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital, Army Medical University, 183 Xinqiaozheng Street, Shapingba District, Chongqing 400037, China. weidong.xiao@126.com

Received: 2019-01-29

Revised: 2019-02-06

Accepted: 2019-03-18

Published online: 2019-04-08

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Xiao WD. Corrigendum to the author's birth year of the article entitled "Involvement of G1/S checkpoint regulators during photodynamic-therapy-mediated cell cycle arrest in human colon carcinoma SW480 cells" published in *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004; 12(5): 1048-1052. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(7): 476-476

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/476.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i7.476>

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

肖卫东. 关于“ALA-PDT对SW480结肠癌细胞周期阻滞作用及对G1/S关卡调控因子的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12(5): 1048-1052”一文中作者出生年份的更正. 世界华人消化杂志 2019; 27(7): 476-476

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i7/476.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i7.476>

1 修正

2004年发表在《世界华人消化杂志》2004年12卷第5期第1048页所刊登的“肖卫东, 男, 1972-08-12生”^[1], 现更正为“肖卫东, 男, 1975-08-12生”. 特此更正声明.

2 参考文献

- 1 肖卫东, 陈炜, 葛海燕, 陈祖林. ALA-PDT对SW480结肠癌细胞周期阻滞作用及对G1/S关卡调控因子的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1048-1052 [DOI: 10.11569/wcjd.v12.i5.1048]



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, 半月刊, 每月8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领域多学科的前沿进展和原创文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 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>

<https://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>

<https://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: yj.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: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>.

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 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 英文摘要包括背景、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: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

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

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

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

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

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

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



ISSN 1009-3079

