

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 11 月 28 日 第 27 卷 第 22 期 (Volume 27 Number 22)



22 / 2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《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

1349 快速康复理念下胃癌腹腔镜手术患者营养管理研究现状

苗瑛铭, 王杰, 刘君儿, 李琬

基础研究

1356 LincRNA-p21调控PI3K/AKT信号通路逆转结肠癌细胞伊立替康耐药性

戴丹平, 余灵芝, 叶梦飞

临床研究

1365 循环miRNAs对乙肝患者肝纤维化诊断价值的荟萃分析

路晴晴, 陈敏, 王晓林, 曹仕琼

1375 口服S-1方案治疗转移性结直肠癌疗效与安全性的Meta分析

赵娟娟, 雷鑫明

临床实践

1383 血清G-17、PG I、PG II、Hcy在胃黏膜癌变进展中的表达及临床意义

南寿山, 靳荣, 贾惠娟, 王珏磊, 赵春美, 王柏清

研究快报

1391 老年功能性消化不良患者心理弹性、感知压力及睡眠质量间的相关性分析

童丽琴

1396 金华市某三级医院老年功能性消化不良患者生存质量及其影响因素分析

章肖平

1402 基于Wexner评分系统的综合护理干预对缺血性脑卒中合并便秘患者便秘症状及生活质量的影响分析

贾苹苹

消 息

- 1355 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1374 《世界华人消化杂志》栏目设置
1382 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1390 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

施宏, 主任医师, 福建省肿瘤医院、福建医科大学附属肿瘤医院内镜中心主任. 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会副主任委员、结直肠癌肿瘤学组组长, 福建省抗癌协会肿瘤内镜专业委员会主任委员, 中国医师协会内镜医师分会委员、消化内镜专业委员会委员, 中国医师协会ESD医师培训中心主任、内镜医师培训中心导师, 福建省医学会消化内镜学分会常委、NOTES学组副组长, 福建省医师协会消化医师分会委员, 欧洲消化内镜协会会员;《微创医学》杂志常务编委、《世界华人消化杂志》编委、*World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*编委、《中国肿瘤临床》审稿专家. 擅长各种消化内镜诊疗, 并在消化道肿瘤内镜早诊早治、EUS-FNA、内镜腔镜联合手术、经自然腔道内镜外科、机器人内镜等领域开展相关研究, 主持多项省级科研课题. 发表SCI、省级、国家级论文五十余篇, 参与多项共识指南修订并主编、主译多本科普书籍及专业书籍.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部 主任 吴云晓健; 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 2019-11-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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 22 Nov 28, 2019

EDITORIAL

1349 Nutritional management of patients undergoing laparoscopic surgery for gastric cancer based on the concept of rapid rehabilitation

Miao YM, Wang J, Liu JE, Li L

BASIC RESEARCH

1356 LincRNA-p21 reverses irinotecan resistance in colon cancer cells via the PI3K/AKT signaling pathway

Dai DP, Yu LZ, Ye MF

CLINICAL RESEARCH

1365 Meta-analysis of diagnostic value of circulating microRNAs in hepatitis B-related fibrosis

Lu QQ, Chen M, Wang XL, Cao SQ

1375 Meta-analysis of safety and efficacy of S-1-based regimens in treatment of metastatic colorectal cancer

Juan-Juan Zhao, Xin-Ming Lei

CLINICAL PRACTICE

1383 Clinical significance of expression of serum gastrin-17, pepsinogen I, pepsinogen II, and homocysteine in evolution of gastric cancer

Nan SS, Jin R, Jia HJ, Wang JL, Zhao CM, Wang BQ

RAPID COMMUNICATION

1391 Correlation among mental resilience, perceived stress, and sleep quality in elderly patients with functional dyspepsia

Tong LQ

1396 Quality of life and its influencing factors in elderly patients with functional dyspepsia in a tertiary hospital in Jinhua

Zhang XP

1402 Effects of comprehensive nursing intervention based on Wexner scoring system on constipation symptoms and quality of life in patients with ischemic stroke complicated with constipation

Ping-Ping Jia

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 22 Nov 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shi Hong, Chief physician, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital. Endoscopy Center, Fujian Cancer Hospital, 420# FuMa Road, Jin'an District, Fuzhou 350014, Fujian 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: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 28, 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.

快速康复理念下胃癌腹腔镜手术患者营养管理研究现状

苗瑛铭, 王杰, 刘君儿, 李珑

苗瑛铭, 王杰, 刘君儿, 李珑, 海南医学院第二附属医院护理部 海南省海口市 570100

基金项目: 海南省重点研发计划资助项目, No. ZDYF2018145.

作者贡献分布: 本论文写作由苗瑛铭、王杰及刘君儿完成; 李珑负责校审.

通讯作者: 李珑, 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: 2019-04-26

修回日期: 2019-05-27

接受日期: 2019-08-02

在线出版日期: 2019-11-28

Nutritional management of patients undergoing laparoscopic surgery for gastric cancer based on the concept of rapid rehabilitation

Ying-Ming Miao, Jie Wang, Jun-Er Liu, Long Li

Ying-Ming Miao, Jie Wang, Jun-Er Liu, Long Li, Department of Nursing, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, Hainan Province, China

Supported by: Key Research and Development Plan of Hainan Province, No. ZDYF2018145.

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: 2019-04-26

Revised: 2019-05-27

Accepted: 2019-08-02

Published online: 2019-11-28

Abstract

As a common malignant tumor, patients with gastric cancer (GC) are prone to malnutrition during the development and treatment of the disease. Fast track

surgery (FTS), as a perioperative medical concept based on evidence-based medicine, plays an important role in nutrition management, including preoperative malnutrition screening and treatment, preoperative nutritional management, postoperative early oral feeding, accelerated promotion of gastrointestinal function recovery, and nutritional support. Based on a series of small sample studies, the safety and importance of FTS in laparoscopic nutrition management of GC are gradually emerging, but clinical implementation is difficult. This article will review the research progress of FTS in the field of laparoscopic nutrition management of GC in the past decade.

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

Key Words: Gastric cancer laparoscopy; Fast track surgery; Malnutrition; Nutrition management

Miao YM, Wang J, Liu JE, Li L. Nutritional management of patients undergoing laparoscopic surgery for gastric cancer based on the concept of rapid rehabilitation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1349-1355

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1349.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i22.1349>

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)作为一种常见的恶性肿瘤,在疾病的发生、发展及手术的过程中极易发生营养不良的情况. 快速康复(fast track surgery, FTS)作为一种基于循证医学的围手术期医疗理念,在营养管理中发挥着重要的作用,包括术前营养不良筛查和治疗、术前营养管理,术后早期口服喂养、加速促进胃肠道功能的恢复、提供营养支持. 基于一系列的小样本研究,FTS在GC腹腔镜营养管理中的安全性和重要性逐渐显现,而临床实施中却进展困难. 本文将就近年来FTS在GC腹腔镜营养管理领域的研究

进展进行综述。

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

关键词: 胃癌腹腔镜; 快速康复; 营养不良; 营养管理

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)及胃癌术后导致的营养不良严重影响患者的生存质量, 快速康复(fast track surgery, FTS)在术前和术后营养层面的管理为GC患者提供了更高的生存获益, 为更好的发挥FTS的作用效果, 要进一步推动FTS在GC腹腔镜营养管理领域的发展。

苗瑛铭, 王杰, 刘君儿, 李珑. 快速康复理念下胃癌腹腔镜手术患者营养管理研究现状. 世界华人消化杂志 2019; 27(22): 1349–1355

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1349.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1349>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)作为全球第四大常见恶性肿瘤, 同时也在全球所有恶性肿瘤的致死率中占据第二位, 全球发病率差异很大, 其中中国、日本、拉丁美洲和东欧的发病率最高, 尽管在过去的30-40年中, 我国总生存率稳定保持为30%-40%^[1], 同时GC的发病率稳步下降^[2], 但相较术后生存率高达90%的日本仍有很大的差距^[3]. GC根治术是GC的主要治疗手段^[4], 除传统的开腹手术外, 近年来腹腔镜手术也逐渐在临床上应用发展, 但术后发生营养不良及其并发症的情况仍屡见不鲜, 这严重影响了患者术后康复情况, 因此GC术后营养管理成为临床中评估和实施的重点内容^[5]. 近年来, 快速康复(fast track surgery, FTS)已被广泛证实, 在结直肠癌、妇科手术中对患者的营养管理有重要意义^[6]; 目前, 这一理念也引入GC腹腔镜领域, 一系列小样本研究和Meta分析也证实FTS在GC营养管理方面取得了令人欣喜的结果. 本文将近年FTS理念下GC腹腔镜手术患者营养管理的研究现状进行简要综述。

FTS, 又称术后加速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS), 是指通过多学科的合作, 遵循基于循证医学证据的围手术期医疗理念, 对常规临床和护理措施进行优化和改良, 从而加速术后病人的FTS的重要理念^[7]. 腹腔镜手术与FTS理念相结合的治疗方式, 更好的实现了对GC手术患者的营养管理, FTS^[6]主要包括术前营养不良筛查和治疗、术前营养管理, 术后早期口服喂养、提供营养支持和加速促进胃肠道功能的恢复。

1 术前营养不良筛查和治疗

1.1 术前营养不良筛查和治疗的意义 受到肿瘤的机械

作用造成的上消化道阻塞, 可能会导致GC患者出现吞咽困难、早饱、恶心和呕吐, 这些情况可能导致癌症相关性营养不良^[8]. 根据2018年西班牙医学肿瘤学会癌症患者营养临床指南^[9], 营养缺乏症已经影响了15%-40%的癌症患者, 晚期癌症确认中度或重度营养不良的发生率为52%, 其中GC的发生率为50%, 仅次于食管癌之后; 另还有36.4%的肿瘤患者在出院时处于营养风险中^[10]. 15%诊断为GC的患者在前6 mo内体重损失>10%, 在GC的高级阶段中, 80%的GC患者发生营养不良^[11,12], 尽管如此, 临床上仅有1/3的患者获得了营养支持^[13]. 因此营养不良的筛查和治疗是GC手术患者治疗的一项重要内容, 也是开展GC患者营养管理的重要前提。

但也并非全部的GC患者都存在营养不良的问题, 因此首先要对患者进行营养不良筛查和营养状态的评估. 在传统观念下, 营养不良筛查被认为是护理领域中对住院患者进行的常规评定项目, 其测量结果常被用来评估是否存在压疮风险. 在FTS领域, 营养不良筛查与营养状态的评定是术前评估的重要内容, 也是术后并发症的独立预后因素, 在促进FTS方面具有重要意义. 具体来说: (1)GC患者大都有明显的食欲减退、恶心、呕吐等影响营养物质消化吸收的症状, 导致GC患者的淋巴细胞、免疫球蛋白、补体及细胞因子普遍较低, 使机体的免疫功能的受损, 机体肿瘤抑制功能的减弱, 增加肿瘤复发转移的风险, 因此改善GC手术患者的营养状况至关重要^[14]; (2)纠正术前营养不良, 可以减少术后感染和吻合口瘘的发生率等并发症的发生^[15]; (3)肿瘤患者会因为疼痛、焦虑和食欲不振等原因导致术后营养不良的发生, 因此术前的营养支持能够对改善围手术期患者的营养状态进行优化处理, 保证患者营养物质充足^[16], 术前的营养支持会根据患者个体情况设定每日营养目标, 并优先选择经口营养或肠内营养。

1.2 营养评分 在当前FTS领域中建立有循证医学的术前评估标准和评估体系, 是推动GC营养管理的重要任务^[17]. 营养评分是进行良好营养支持的重要前提, 术前营养不良的患者应根据术前营养评分进行相应的营养支持. 影响营养评分的因素主要包括营养不良风险筛查人员和筛查工具本身: 首先, 与未接受过营养不良风险筛查培训的卫生专业人员相比, 接受过营养不良风险筛查培训的卫生专业人员能进一步提升营养不良风险筛查的准确性, 因此, 确保筛查人员得到适当的教育、培训和支持, 以实施营养不良筛查和转诊的途径, 是为患者实施更具成本效益的重要策略^[18], 也是作为良好营养支持的重要开端. 我国临床实际工作中, 对营养不良筛查人员进行专业的培训并未得到足够的重视, 相比于国外研究机构仍处于起步阶段. 其次, 更大的影响因素还

是筛查工具本身。我国临床上常用的营养不良筛查工具有:主要有传统营养评价方法、主观全面评价法、营养不良筛查方法、营养风险筛查(nutritional risk screening 2002, NRS2002)等。其中,“NRS2002”由欧洲肠外肠内营养学会于2003年提出并推荐使用,同时也被中华医学会肠外肠内营养学会推荐,中国2016年FTS围手术期管理专家共识^[6]也更推荐使用“NRS2002”,它通过四个方面来判断患者是否存在营养风险:(1)人体测量;(2)近期体重变化;(3)膳食摄入情况;(4)疾病严重程度。

肖端等^[19]的一项研究中,相比于常规组,FTS组术后第3天、第7天血清营养状况指标(血清清蛋白、前清蛋白、转铁清蛋白和免疫球蛋白、T淋巴亚群水平明显高于对照组。这说明FTS理念下GC腹腔镜手术能进一步改善患者的营养状态,改善机体的免疫功能,对增强术后患者抗肿瘤转移和复发的能力、改善远期预后具有积极的意义。

2 术前营养管理

2.1 术前营养管理的意义 对于择期手术的GC患者,纠正营养不良、维持良好的营养状态是术前准备阶段中一项有意义的措施,在FTS中同样强调术前营养的维持。营养咨询(包括口服营养补充剂)是第一个,也是最常用的干预措施,已被证实可以改善体重、能量摄入、PG-VSG分数和生活质量的某些方面,应向所有能够进食但营养不良或有营养不良风险的癌症患者推荐营养咨询。其次是人工营养,包括肠内和肠外营养(parenteral nutrition, PN),这取决于GC的程度、并发症、营养状况评分情况和持续时间^[20]。

2.2 术前禁食和口服碳水化合物 为保证术前空腹状态、避免误吸,传统术前一夜禁食水的做法在临床应用已超过一个世纪,但最近的研究^[21]显示在患者麻醉诱导前1.5-2 h内口服250 mL水或5%的葡萄糖溶液,其平均残留胃液量为15-19 mL,最大存留胃液量是34-50 mL,远低于可能引起被动性胃液反流和吸入性肺炎的200 mL容量;反而是术前长时间禁食会使患者处于代谢的应激状态,可致胰岛素抵抗,增加术后并发症的发生率。美国麻醉医师协会明确规定允许患者在术前2 h外进食透明液体^[22],并认为这不会增加胃容量^[23]。基于循证医学的FTS理念认为术前6 h内应禁食固态食物,麻醉前2 h应口服葡萄糖液,可明显降低术后胰岛素抵抗,改善患者饥饿、口渴、焦虑的症状,获得良好的总体蛋白质平衡,减少术后骨骼肌分解^[24]。也有研究^[25]认为,与禁食组相比,FTS组的术前准备并不能使患者肌肉力量和营养状况有明显改善,其原因是两组患者术前、术后一周、术后一个月的血清蛋白、体重、握力无明显差异,但

FTS组的住院时间明显短于常规组1 d。特别强调,糖尿病合并神经病变患者可能存在胃排空延迟,增加误吸和反流的风险,无并发症的2型糖尿病患者胃排空正常;对于合并梗阻的GC患者应通过静脉注射来实现术前碳水化合物的补充^[26]。

2.3 术前机械性胃肠道准备 FTS外科手术术前已不再进行常规肠道准备。机械性灌肠将导致应激反应、脱水、水电解质紊乱,特别是老年患者。国内的研究者认为GC患者FTS组术前未常规清洁灌肠,并不增加腹胀发生率,也不影响术后排气时间,因此没有必要行机械性的肠道准备^[27]。但若GC侵犯到胃大弯或术前评估肿瘤有侵犯横结肠时,则需进行术前机械性肠道准备^[27]。

3 早期口服喂养

在GC手术中,由于担心术后早期进食对吻合口的直接刺激和腔内压力升高而导致吻合口瘘而实施术后早期禁食^[28]。但越来越多的实践证明了术后早期口服喂养的安全性、可行性和益处,这得益于FTS的发展。FTS鼓励患者术后早期进食,这不仅不会增加患者的不适感,反而可以促进胃肠功能的FTS^[29]。Tweed等^[30]将4篇随机对照研究进行对比,结果表明,与常规护理相比,早期口服喂养术后第一次排便时间更快,从6.5 h-1.5 d不等,且不会增加术后并发症的风险,同时能够降低住院天数^[20,30,31]。日本的一项研究对354家每年至少做50例GC手术的医生和患者进行了调查,结果显示,术后天数是开始口服喂养的最常用指标,术后平均住院时间与开始口服喂养时间呈正相关,住院时间越短,开始口服喂养越早($P<0.01$)^[32]。术后早期进食水和食物能够更快地刺激肠道功能恢复,但过度水合会导致肠水肿^[33,34]。因此,建议GC术后尽早开展口服喂养。

4 促进肠功能恢复

4.1 不常规使用鼻胃管和腹腔引流管 既往影响患者术后早期进食的一个重要问题是肠麻痹,一般是通过术后肠道休息和鼻胃管减压等措施来解决,并且在术后肠道功能完全恢复后才开始进食,这通常需要4-5 d。2014年欧洲《胃切除术加速康复外科指南》^[34],强烈推荐GC患者术后不常规使用鼻胃管。Wang等^[35]的一项研究认为患者术后使用腹腔引流管对胃切除术后患者胃胀气、半流质饮食的摄入、住院时间及术后30 d并发症无影响,因此患者术后使用腹腔引流管证据不足。

4.2 术后咀嚼口香糖 麻痹性肠梗阻是腹部手术的常见并发症,并且会导致疼痛、呕吐和腹胀,这将延迟术后病人胃肠道功能的恢复。中国加速康复外科围手术期管理专家共识(2016)^[6]明确建议预防术后肠麻痹的措施包

括咀嚼口香糖. 在既往结直肠和妇科手术的研究中咀嚼口香糖被证实会通过激活迷走神经-传出纤维来响应与食物有关的感官刺激. 口香糖咀嚼刺激人体进食和增加肠蠕动, 由于头-迷走神经反射的作用加速肠梗阻的恢复. 但也有研究证实在GC切除术中咀嚼口香糖不足以对胃肠功能产生作用: 首先, 接受GC手术的患者, 在进行腹腔镜下胃切除术期间迷走神经干被分开, 这可能会阻断头部-迷走神经反应并且在理论上使得口香糖咀嚼无效; 其次, 假性喂养促进肠蠕动的效果可能被FTS计划中规定的早期喂养程序所抵消; 最后, 由咀嚼口香糖导致的微弱改善在腹腔镜检查后不足以观察到, 相反会在术后第二天增加患者疼痛, 因此仍需进一步的调查研究^[36].

4.3 术后早期下床活动 通过多因素分析, 术后下床活动开始的时间是GC腹腔镜手术术后恢复的独立影响因素, 术后下床活动时间与术后肠音恢复时间、术后第一次排便时间密切相关^[37], 这主要因为术后活动会加速新陈代谢, 刺激交感神经、加速血液循环、加速肠音的恢复、促进术后第一次排便, 从而促进胃肠道功能的恢复; 同时术后活动通过改善患者的精神状态, 增加肌张力, 也能加速胃肠的蠕动, 减少大便功能恢复时间^[38]. 术后第一次排便被用来预测肠道恢复时间和评估肠梗阻, FTS组的第一次排便时间更快, 这意味着FTS方案刺激了更快的肠功能恢复.

5 术后营养支持

5.1 术后营养支持的意义 胃切除术后体重减轻是不可避免的重要因素, 其发生机制主要是手术应激引起的炎症反应引起高分解代谢, 因储存功能的丧失而减少的食物摄入量, 以及血饥饿素水平的降低^[39], 若营养管理较差会导致患者术后营养状况不良, 降低生活质量和辅助化疗的依存性, 进而导致生存不良^[40]. 营养支持是术后机体恢复的基础, 富含免疫刺激营养素的围手术期营养支持能够减少GC手术后的并发症的发病率、改善早期和长期术后营养状况、缩短住院时间.

5.2 营养支持的时机 根据大宗病例的结果: 术后应重视营养支持, 但并非营养支持越早越好. 一个多中心的随机对照研究报道了4640例ICU患者的营养支持, 常规组术后一周内行早期肠内营养(early enteral nutrition, EEN)支持, 同时由PN进行热量补充, 对照组也在一周内行EEN支持, 但在一周后对热量不足部分进行PN补充, 与预期结果相反, 对照组病人的结果更好^[41]. 因此, 可以认为蛋白质及脂肪的储存可以维持数周, 营养支持的适应症应修正为当有营养缺乏时进行营养支持^[42].

近年来肠内免疫营养(immune enteral nutrition, IEN)成为一种新型营养支持方法, IEN是在标准营养

配方中补充一些特殊营养素, 主要包括 ω -3脂肪酸(ω -3-FAs)、谷氨酰胺(Gln)、精氨酸(Arg)等, ω -3-FAs具有免疫调节和抗炎作用; Gln是肠黏膜细胞代谢所必需的营养物质, 在手术、感染等严重应激下, 谷氨酰胺的肠黏膜上皮细胞迅速耗竭, 导致肠道免疫功能受损; Arg是一种在细胞代谢中起多重作用的半必需氨基酸. 此外, IEN已被认为是减少胃肠道癌症患者术后感染和非感染性并发症, 提高宿主免疫力, 改善预后的重要手段^[43]. 一项Meta分析^[44]证实了IEN组中T细胞的CD4升高, 肺部并发症发生率(不包括肺炎)显著降低、60 d死亡率降低, 证明与标准肠内营养相比, 术后IEN可提高机体免疫能力、减少呼吸系统并发症、降低术后死亡率. 因此, 在临床实施是可行和安全的, 可作为GC手术的主要营养支持方式.

6 GC患者FTS营养管理的机遇与挑战

多项Meta分析证实FTS成功的关键在于术后肠功能的快速恢复, FTS组的GC患者第一次排气时间、住院时长、体重减轻、经济成本、血清炎症反应、静脉输液的时间将较常规组有明显优势^[45,46]. 目前, 有关FTS的研究逐步渗透到GC患者领域. 波兰一项研究^[47]对接受腹腔镜手术的患者进行了接受FTS的态度调查, 结果显示出院后有100%的患者同意并推荐FTS, FTS方案引入日常的临床实践会对GC手术患者的主观体验产生积极的影响^[47,48].

但许多研究组织中发现FTS的实际应用率很低^[28,49]. 韩国一项调查显示仅有50%的胃外科医生积极地为患者应用FTS, 在进一步的详细调查中显示, 这些医生并未将FTS完全应用到临床实际工作中来, 例如术后早期口服营养并未开展, 在实践中FTS的执行率仅有10%-40%^[50], 这表明许多证明不必要的甚至产生损害的传统做法仍在进行. 这可能是由于缺乏对FTS的认识, 同时也没有足够的证据来说服外科医生改变原始的行为规范, 或者是自己认为所处的医疗机构不足以承担实施FTS的风险、受到传统习惯的阻碍等. 欧洲的调查也显示, 虽然FTS成绩显著, 目前仅有1/3的医院真正的开展.

7 结论

FTS理念是继腹腔镜手术的又一大外科革命, 腹腔镜手术在FTS理念的基础上能进一步发挥外科微创手术的优势. 术前营养状况直接影响术后预后, 术前和术后营养层面的管理为FTS对GC患者提供了更高的生存获益, 带来了一系列以证据为基础的益处(图1). 对于接受GC手术的患者, FTS的一系列证据都在改善患者营养状态层面发挥着重要的意义. 因此, 在这个GC手术治疗已

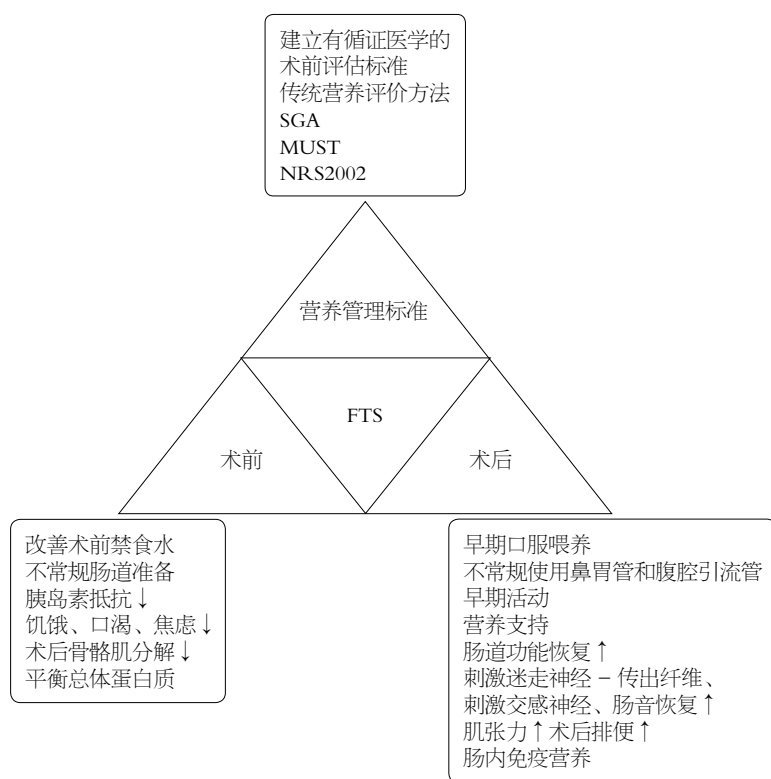


图 1 快速康复对胃癌腹腔镜手术营养管理的作用机制示意图. FTS: 快速康复; SGA: 主观全面评价法; MUST: 营养不良筛查方法; NRS2002: 营养风险筛查.

进入精细化管理时代, 是时候大力发挥FTS在GC患者营养管理层面的重要作用. 同时, 为了进一步推广FTS在GC外科领域的发展, 医生本身和学术团队应付出更多的努力.

8 参考文献

- Ang YL, Yong WP, Tan P. Translating gastric cancer genomics into targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100: 141-146 [PMID: 26947813 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.02.007]
- Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex* 1997; 39: 318-330 [PMID: 9337564 DOI: 10.1590/S0036-36341997000400010]
- Tan MC, Balakrishnan M, Graham DY. Gastric Cancer Worldwide Except Japan: With Special Focus on Studies from Japan. *Gastric Cancer* 2018; 3: 17-28 [DOI: 10.1007/978-981-13-1120-8_2]
- Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 239-248 [PMID: 29445300 DOI: 10.2147/CMAR.S149619]
- Imamura H, Nishikawa K, Kishi K, Inoue K, Matsuyama J, Akamaru Y, Kimura Y, Tamura S, Kawabata R, Kawada J, Fujiwara Y, Kawase T, Fukui J, Takagi M, Takeno A, Shimokawa T. Effects of an Oral Elemental Nutritional Supplement on Post-gastrectomy Body Weight Loss in Gastric Cancer Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2928-2935 [PMID: 27084538 DOI: 10.1245/s10434-016-5221-4]
- 中国加速康复外科专家组. 中国加速康复外科围手术期管理专家共识(2016). *中华外科杂志* 2016; 54: 413-418 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.06.004]
- 田慧子, 王会英, 李静燃. 快速康复护理对中青年胃癌术后病人康复和心理复原力的影响. *护理研究* 2019; 5: 859-862 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2019.05.030]
- Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerito M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointest Tumors* 2016; 2: 178-187 [PMID: 27403412 DOI: 10.1159/000445188]
- de Las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizuela JA, Cancer E, Diz P, Donnay O, Hurtado A, Jimenez-Fonseca P, Ocon MJ. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 87-93 [PMID: 30617923 DOI: 10.1007/s12094-018-02009-3]
- Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de Las Peñas R, García-Cabrera E, Luz Azuara M, Casadó J, Gómez-Candela C. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24: 801-814 [PMID: 15993517 DOI: 10.1016/j.clnu.2005.05.001]
- Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 704-709 [PMID: 16765273 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.08.020]
- Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, Ross JA, de Beaux AC, Paterson-Brown S, Fearon KC. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 63-69 [PMID: 19127266 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604828]
- Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A; PREDyCES® researchers. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer* 2016; 24: 429-435 [PMID: 26099900 DOI: 10.1007/s00520-015-2813-7]

- 14 Shimura T, Toiyama Y, Tanaka K, Saigusa S, Kitajima T, Kondo S, Okigami M, Yasuda H, Ohi M, Araki T, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Angiopoietin-like Protein 2 as a Predictor of Early Recurrence in Patients After Curative Surgery for Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 4633-4639 [PMID: 26254352]
- 15 马俊, 王华, 吴雪松, 段永庆, 马旭东, 杨彦龙. 结直肠癌根治术后并发症及相关影响因素分析. *中国综合临床* 2016; 32: 815-819 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2016.09.014]
- 16 高峰善, 傅志海. 术前营养支持在腹腔镜右半结肠癌根治术快速康复治疗中的临床意义. *双足与保健* 2018; 27: 107; 109 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2017.08.003]
- 17 Ni X, Jia D, Chen Y, Wang L, Suo J. Is the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program Effective and Safe in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg* 2019 [PMID: 30859422 DOI: 10.1007/s11605-019-04170-8]
- 18 Marshall S, Young A, Isenring E. The Malnutrition Screening Tool in Geriatric Rehabilitation: A Comparison of Validity When Completed by Health Professionals With and Without Malnutrition Screening Training Has Implications for Practice. *J Acad Nutr Diet* 2018; 118: 118-124 [PMID: 28476323 DOI: 10.1016/j.jand.2017.03.019]
- 19 肖端, 朱代华, 唐云昊, 邹开鹏. 快速康复外科对胃癌患者腹腔镜术后免疫功能及营养状态的影响. *现代医药卫生* 2018; 34: 211-214 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.02.015]
- 20 Ida S, Hiki N, Cho H, Sakamaki K, Ito S, Fujitani K, Takiguchi N, Kawashima Y, Nishikawa K, Sasako M, Aoyama T, Honda M, Sato T, Nunobe S, Yoshikawa T. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2017; 104: 377-383 [PMID: 28072447 DOI: 10.1002/bjs.10417]
- 21 Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 189-198 [PMID: 18650627 DOI: 10.1097/sla.0b013e31817f2c1a]
- 22 Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. *Anesthesiology* 2017; 126: 376-393 [PMID: 28045707 DOI: 10.1097/ALN.0000000000001452]
- 23 de Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB. Reducing preoperative fasting time: A trend based on evidence. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2: 57-60 [PMID: 21160851 DOI: 10.4240/wjgs.v2.i3.57]
- 24 Scholcover F, Gillan DJ. Using Temporal Sensitivity to Predict Performance Under Latency in Teleoperation. *Hum Factors* 2018; 60: 80-91 [PMID: 28967794 DOI: 10.1109/ICCA.2002.1229533]
- 25 Makuuchi R, Sugisawa N, Kaji S, Hikage M, Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Enhanced recovery after surgery for gastric cancer and an assessment of preoperative carbohydrate loading. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 210-217 [PMID: 27554250 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.07.140]
- 26 杨林东, 王向东, 李芹, 梁玉河, 陈瑜, 吴明君, 许峰. 快速康复外科在大于60岁老年胃癌患者中的适用性分析. *现代肿瘤医学* 2015; 19: 2814-2817 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.19.31]
- 27 韩超, 解曙哲, 连长红, 宋应明, 赵强. 加速康复外科理念在全腹腔镜远端胃癌根治、胃十二指肠三角吻合术中的应用研究. *中华普外科手术学杂志(电子版)* 2019; 13: 80-82 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2019.01.025]
- 28 Li YJ, Huo TT, Xing J, An JZ, Han ZY, Liu XN, Zhao QC. Meta-analysis of efficacy and safety of fast-track surgery in gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg* 2014; 38: 3142-3151 [PMID: 25228170 DOI: 10.1007/s00268-014-2690-0]
- 29 Tanaka R, Lee SW, Kawai M, Tashiro K, Kawashima S, Kagota S, Honda K, Uchiyama K. Protocol for enhanced recovery after surgery improves short-term outcomes for patients with gastric cancer: a randomized clinical trial. *Gastric Cancer* 2017; 20: 861-871 [PMID: 28062937 DOI: 10.1007/s10120-016-0686-1]
- 30 Tweed T, van Eijden Y, Tegels J, Brenkman H, Ruurda J, van Hillegersberg R, Sosef M, Stoot J. Safety and efficacy of early oral feeding for enhanced recovery following gastrectomy for gastric cancer: A systematic review. *Surg Oncol* 2019; 28: 88-95 [PMID: 30851919 DOI: 10.1016/j.suronc.2018.11.017]
- 31 Liu XX, Pan HF, Jiang ZW, Zhang S, Wang ZM, Chen P, Zhao Y, Wang G, Zhao K, Li JS. "Fast-track" and "Minimally Invasive" Surgery for Gastric Cancer. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 2294-2300 [PMID: 27647187 DOI: 10.4103/0366-6999.190659]
- 32 Shimizu N, Hatao F, Fukatsu K, Aikou S, Yamagata Y, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Seto Y. Results of a nationwide questionnaire-based survey on nutrition management following gastric cancer resection in Japan. *Surg Today* 2017; 47: 1460-1468 [PMID: 28600636 DOI: 10.1007/s00595-017-1552-4]
- 33 Kang SH, Lee Y, Min SH, Park YS, Ahn SH, Park DJ, Kim HH. Multimodal Enhanced Recovery After Surgery (FTS) Program is the Optimal Perioperative Care in Patients Undergoing Totally Laparoscopic Distal Gastrectomy for Gastric Cancer: A Prospective, Randomized, Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 3231-3238 [PMID: 30051365 DOI: 10.1245/s10434-018-6625-0]
- 34 Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, Carli F, Demartines N, Griffin SM, Lassen K; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Group. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg* 2014; 101: 1209-1229 [PMID: 25047143 DOI: 10.1002/bjs.9582]
- 35 Wang Z, Chen J, Su K, Dong Z. Abdominal drainage versus no drainage post gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD008788 [PMID: 21833971 DOI: 10.1002/14651858.CD008788.pub2]
- 36 Ge B, Zhao H, Lin R, Wang J, Chen Q, Liu L, Huang Q. Influence of gum-chewing on postoperative bowel activity after laparoscopic surgery for gastric cancer: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6501 [PMID: 28353600 DOI: 10.1097/MD.00000000000006501]
- 37 Shi J, Li S, Wang Y, Zheng L. Retrospective study on recovery of 521 gastrointestinal tumor patients after laparoscopic surgery. *Oncol Lett* 2018; 16: 3531-3536 [PMID: 30127958 DOI: 10.3892/ol.2018.9064]
- 38 Shoji Y, Nunobe S, Ida S, Kumagai K, Ohashi M, Sano T, Hiki N. Surgical outcomes and risk assessment for anastomotic complications after laparoscopic proximal gastrectomy with double-flap technique for upper-third gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019 [PMID: 30838469 DOI: 10.1007/s10120-019-00940-0]
- 39 Ryan AM, Healy LA, Power DG, Rowley SP, Reynolds JV. Short-term nutritional implications of total gastrectomy for malignancy, and the impact of parenteral nutritional support. *Clin Nutr* 2007; 26: 718-727 [PMID: 17949863 DOI: 10.1016/j.clnu.2007.08.013]
- 40 Aoyama T, Sato T, Maezawa Y, Kano K, Hayashi T, Yamada T, Yukawa N, Oshima T, Rino Y, Masuda M, Ogata T, Cho H, Yoshikawa T. Postoperative weight loss leads to poor survival through poor S-1 efficacy in patients with stage II/III gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 476-483 [PMID: 28176023 DOI: 10.1007/s10147-017-1089-y]
- 41 Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van

- Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 506-517 [PMID: 21714640 DOI: 10.1056/NEJMoa1102662]
- 42 Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD008344 [PMID: 22592729 DOI: 10.1002/14651858.CD008344.pub2]
- 43 Pérez Cruz E, Reyes Marín A, Asbun Bojalil J, Arteaga Morfin JI. Effectiveness of Immunonutrition on Inflammatory Markers in Patients with Cancer; Randomized Clinical Trial. *Nutr Hosp* 2015; 32: 1676-1682 [PMID: 26545535 DOI: 10.3305/nh.2015.32.4.9507]
- 44 Fujita F, Fujita M, Sakamoto Y, Shimoizuma K, Inaba H, Taguchi T. [Combination chemotherapy with 3 or 4 drugs on human breast and gastrointestinal cancer xenografts in nude mice (II)]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987; 14: 1252-1259 [PMID: 2953310 DOI: 10.1080/01635581.2018.1445770]
- 45 Beamish AJ, Chan DS, Blake PA, Karran A, Lewis WG. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in gastric cancer surgery. *Int J Surg* 2015; 19: 46-54 [PMID: 26004350 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.05.021]
- 46 Ding J, Sun B, Song P, Liu S, Chen H, Feng M, Guan W. The application of enhanced recovery after surgery (ERAS)/fast-track surgery in gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 75699-75711 [PMID: 29088903 DOI: 10.18632/oncotarget.18581]
- 47 Zychowicz A, Pisarska M, Łaskawska A, Czyż M, Witowski J, Kisielewski M, Kulawik J, Budzyński A, Pędziwiatr M. Patients' opinions on enhanced recovery after surgery perioperative care principles: a questionnaire study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2019; 14: 27-37 [PMID: 30766626 DOI: 10.5114/wiitm.2018.77261]
- 48 Sugisawa N, Tokunaga M, Makuuchi R, Miki Y, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. A phase II study of an enhanced recovery after surgery protocol in gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 2016; 19: 961-967 [PMID: 26260875 DOI: 10.1007/s10120-015-0528-6]
- 49 Kehlet H, Wilmore DW. Fast-track surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 3-4 [PMID: 15635603 DOI: 10.1002/bjs.5085]
- 50 Jeong O, Kim HG. Implementation of Enhanced Recovery after Surgery (FTS) Program in Perioperative Management of Gastric Cancer Surgery: a Nationwide Survey in Korea. *J Gastric Cancer* 2019; 19: 72-82 [PMID: 30944760 DOI: 10.5230/jgc.2019.19.e3]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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)

LincRNA-p21调控PI3K/AKT信号通路逆转结肠癌细胞伊立替康耐药性

戴丹平, 余灵芝, 叶梦飞

戴丹平, 余灵芝, 叶梦飞, 台州恩泽医疗中心(集团)台州医院药剂科 浙江省台州市 317000

戴丹平, 主管药师, 主要从事临床药理学和基础药理学方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由戴丹平设计; 研究过程由戴丹平与余灵芝操作完成; 试剂由戴丹平提供; 数据分析由戴丹平与叶梦飞完成; 论文撰写由戴丹平完成。

通讯作者: 戴丹平, 主管药师, 浙江省台州市临海市西门街150号, 台州恩泽医疗中心(集团)台州医院药剂科. zhangyanyyhha@163.com
电话: 0576-85131150

收稿日期: 2019-10-22

修回日期: 2019-11-14

接受日期: 2019-11-20

在线出版日期: 2019-11-28

LincRNA-p21 reverses irinotecan resistance in colon cancer cells via the PI3K/AKT signaling pathway

Dan-Ping Dai, Ling-Zhi Yu, Meng-Fei Ye

Dan-Ping Dai, Ling-Zhi Yu, Meng-Fei Ye, Department of Pharmacy, Taizhou Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Dan-ping Dai, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Taizhou Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), No. 150, Ximen Street, Linhai City, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China. zhangyanyyhha@163.com

Received: 2019-10-22

Revised: 2019-11-14

Accepted: 2019-11-20

Published online: 2019-11-28

Abstract

BACKGROUND

Irinotecan (camptothecin-11, CPT-11) is a first-line chemotherapy drug for advanced colon cancer, but CPT-

11 resistance limits its efficacy. Studying the mechanism of CPT-11 resistance in colon cancer and restoring the sensitivity of colon cancer cells to CPT-11 are of great clinical value in prolonging the life time of colon cancer patients.

AIM

To investigate the effect and mechanism of long intergenic non-coding RNA-p21 (lincRNA-p21) on CPT-11 resistance in colon cancer cells.

METHODS

HCT-8 and SW480 cells were used to construct irinotecan-resistant HCT-8/CPT-11 and SW480/CPT-11 cell lines by continuously exposing them to increasing concentrations of CPT-11, and the expression of lincRNA-p21 in the cells was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). After transfection with pcDNA-lincRNA-p21 or si-lincRNA-p21, the effect of CPT-11 on the viability of HCT-8/CPT-11 cells or SW480/CPT-11 cells was measured by cell counting kit-8 (CCK-8) assay. The regulatory effect of lincRNA-p21 on the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) pathway was preliminarily analyzed by Western blot. After pretreatment with PI3K/AKT pathway inhibitor LY294002 prior to transfection with si-lincRNA-p21, or pretreatment with PI3K/AKT pathway agonist Recilisib prior to transfection with pcDNA-lincRNA-p21, the effect of CPT-11 on cell viability in HCT-8/CPT-11 cells or SW480/CPT-11 cells was measured by CCK-8 assay.

RESULTS

LincRNA-p21 expression in CPT-11 resistant cells was significantly lower than that in parental cells. Overexpression of lincRNA-p21 inhibited the resistance of HCT-8/CPT-11 cells and SW480/CPT-11 cells to CPT-11, while knockdown of lincRNA-p21 enhanced the resistance of HCT-8/CPT-11 cells and SW480/CPT-

11 cells to CPT-11. Western blot results showed that overexpression of lincRNA-p21 inhibited the activity of the PI3K/AKT pathway, while knockdown of lincRNA-p21 enhanced the activity of the PI3K/AKT pathway. LY294002 inhibited the promotive effect of lincRNA-p21 knockdown on CPT-11 resistance, while Recilisib inhibited the inhibitive effect of lincRNA-p21 overexpression on CPT-11 resistance.

CONCLUSION

Up-regulation of lincRNA-p21 can inhibit the CPT-11 resistance of colorectal cancer cells, while down-regulation of lincRNA-p21 can promote their CPT-11 resistance, which may be related to the regulation of the PI3K/AKT signaling activity by lincRNA-p21.

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

Key Words: lincRNA-p21; Colon cancer; Irinotecan; PI3K/AKT; Resistance

Dai DP, Yu LZ, Ye MF. lincRNA-p21 reverses irinotecan resistance in colon cancer cells via the PI3K/AKT signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1356-1364
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1356.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1356>

摘要

背景

伊立替康(camptothecin-11, CPT-11)为晚期结肠癌的一线化疗用药,但CPT-11耐药性限制了CPT-11的化疗效果. 研究结肠癌CPT-11耐药的机制,并恢复结肠癌细胞对CPT-11的敏感性,对延长结肠癌患者的生命时间具有十分重要的临床价值.

目的

探讨长链基因间非编码RNA-p21(long intergenic non-coding RNA-p21, lincRNA-p21)对结肠癌细胞CPT-11耐药的作用和机制.

方法

采用结肠癌HCT-8细胞和SW480细胞利用CPT-11持续接触浓度递增法分别构建伊立替康耐药HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞,并利用实时定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)检测细胞内lincRNA-p21表达. HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞分别转染pcDNA-lincRNA-p21或si-lincRNA-p21后,细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)实验检测CPT-11对细胞活性的影响;蛋白质免疫印迹(Western blot)初步分析了lincRNA-p21对磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路是否有调节作用. 采用PI3K/AKT

通路抑制剂LY294002预处理已转染si-lincRNA-p21的HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞或采用PI3K/AKT通路激动剂Recilisib预处理已转染pcDNA-lincRNA-p21的HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞, CCK-8实验检测CPT-11对细胞活性的影响.

结果

与亲本细胞相比, CPT-11耐药细胞中lincRNA-p21表达明显降低. 过表达lincRNA-p21抑制HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞对CPT-11耐药性,而敲低lincRNA-p21增强HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞对CPT-11耐药性. Western blot结果显示, lincRNA-p21过表达抑制PI3K/AKT通路活性;而敲低lincRNA-p21增强PI3K/AKT通路活性. LY294002能抑制lincRNA-p21敲低对CPT-11耐药的促进作用; Recilisib能抑制lincRNA-p21过表达对CPT-11耐药的抑制作用.

结论

上调lincRNA-p21能抑制结肠癌细胞CPT-11耐药性,而下调lincRNA-p21能增强结肠癌细胞CPT-11耐药性,这种调节作用可能与lincRNA-p21调控PI3K/AKT信号通路活性相关.

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

关键词: 长链基因间非编码RNA-p21; 结肠癌; 伊立替康; PI3K/AKT; 耐药

核心提要: lincRNA-p21在HCT-8/CPT-11和SW480/CPT-11细胞中低表达. 过表达lincRNA-p21能部分逆转HCT-8/CPT-11和SW480/CPT-11细胞的CPT-11耐药性并伴随抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B活性; 敲减lincRNA-p21以上指标呈相反结果.

戴丹平, 余灵芝, 叶梦飞. lincRNA-p21调控PI3K/AKT信号通路逆转结肠癌细胞伊立替康耐药性. *世界华人消化杂志* 2019; 27(22): 1356-1364
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1356.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1356>

0 引言

结肠癌是一种常见的消化道肿瘤,是全球癌症患者死亡的常见原因^[1]. 化疗是常见的结肠癌治疗手段之一,但结肠癌的化疗效果常受到化疗药物耐药性的制约^[2]. 而鉴定逆转结肠癌化疗耐药的生物标志物并阐明潜在的分子机制有助于开发新的治疗结肠癌的策略^[3]. 伊立替康(camptothecin-11, CPT-11)为晚期结肠癌的一线用药,但经过一段时间化疗后,往往造成化疗耐药性增加. 因此,深入研究结肠癌CPT-11耐药的机制,并恢复结肠癌

细胞对CPT-11的敏感性,对延长结肠癌患者的生命时间具有十分重要的临床价值及社会意义。

长链基因间非编码RNA-p21(long intergenic non-coding RNA-p21, lincRNA-p21)被称为p53直接转录靶,已发现其在多种人类实体瘤中下调^[4,5],且lincRNA-p21可以抑制肝癌、肺癌和胃癌等肿瘤的发生发展^[5-7]。而, lincRNA-p21在结肠癌中对化疗耐药性影响的研究尚少。因此本实验主要研究lincRNA-p21对结肠癌细胞CPT-11耐药性的调节作用,并初步研究其作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人结肠癌细胞HCT-8和SW480购自于美国典型培养物保藏中心(american type culture collection, ATCC);胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)和PRMI-1640培养基购于美国Gibco公司;细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)、辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)耦合的二抗和二喹啉甲酸(bicinchoninic acid disodium, BCA)试剂盒购于江苏碧云天公司;CPT-11粉剂由江苏恒瑞公司赠予;TRIZol试剂、逆转录试剂盒和SYBR Green I 购于日本Takara公司;磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、磷酸化PI3K(phospho-PI3K, p-PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)和磷酸化AKT(phospho-AKT, p-AKT)抗体购于美国CST公司。PI3K/AKT通路抑制剂LY294002和激动剂Recilisib购自美国Med Chem Express公司;包含全长lincRNA-p21的克隆载体(pcDNA-lincRNA-p21)和靶向抑制lincRNA-p21的siRNA(si-lincRNA-p21)(序列为:GAUAGAUAAUGUCCUCAA)以及pcDNA空载体(pcDNA-vector)和阴性siRNA(siRNA-Negative control, si-NC)(序列为:UUCUCCGAACGUGUCACGU)由上海吉玛公司合成。

1.2 方法

1.2.1 CPT-11耐药的细胞株的诱导与构建:按照文献^[8]中描述的方法,采用药物持续接触浓度递增法逐步诱导HCT-8细胞和SW480细胞对CPT-11耐药。取对数期生长状态良好的HCT-8细胞和SW480细胞用胰酶消化,离心后弃上清并重悬,取约 1×10^6 细胞数的细胞接种于含CPT-11初浓度为 $5 \mu\text{mol/L}$ 的培养基中,每48 h后换液一次。同一浓度的药物反复处理3代细胞,当细胞能维持生长且存活率大于80%时,根据细胞存活状况不断增加药物浓度,并依此反复处理,直至其能在 $50 \mu\text{mol/L}$ 的药物浓度中稳定生长,命名为HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞。使用耐药细胞株前,将其培养在含有 $25 \mu\text{mol/L}$ CPT-11的细胞培养液中持续培养1 wk。

1.2.2 细胞培养: HCT-8、SW480、HCT-8/CPT-11和

SW480/CPT-11细胞在含有10%FBS的PRMI-1640培养液中,置在 37°C 和5% CO_2 的条件下培养,并且每隔2 d换液一次,每周用0.25%胰蛋白酶消化传代。

1.2.3 结肠癌CPT-11耐药细胞转染: HCT-8/CPT-11和SW480/CPT-11细胞接种于6孔板中,贴壁后利用Lipofectamine 3000辅助转染si-lincRNA-p21、si-NC、pcDNA-lincRNA-p21和pcDNA-vector,6 h后更换为新鲜培养基,继续培养细胞48 h。细胞经实时定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)确定已经转染成功后,用于后续实验。

1.2.4 RT-qPCR实验:使用TRIZol试剂提取待测细胞的总RNA,利用逆转录试剂盒合成基因cDNA链。以cDNA为模板,加入SYBR Green I 及引物混合后用7500 Fast Applied Biosystems进行RT-qPCR实验。lincRNA-p21反应条件: 95°C 5 min, 40个循环: 95°C 1min, 74°C 30s, 72°C 34s。GAPDH引物(5'-3'):正向引物:GGGAAATTCAACGGCACAGT,反向引物:AGATGGTGATGGGCTGCCC; lincRNA-P21引物(5'-3'):正向引物:GGGTGGCTCACTCTTCTGGC,反向引物:TGGCCTTGCCCCGGGCTTGTC。以GAPDH为内参,行 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法进行量化lincRNA-p21表达。

1.2.5 CCK-8检测细胞活性:细胞按照4000个/孔的密度接种于96孔板培养板中,按照实验指定的要求,采用或者不采用LY294002($10 \mu\text{mol/L}$)^[9]和Recilisib($10 \mu\text{mol/L}$)^[10]预处理细胞30 min,再采用不同浓度(25, 50, 100, 150, $200 \mu\text{mol/L}$)^[8] CPT-11培养细胞24 h。实验达到终点时间后,加入 $10 \mu\text{L}$ CCK-8染色液,在细胞培养箱中孵育2 h后,在450 nm处测定各孔吸光度。

1.2.6 蛋白质免疫印迹(Western blot):以裂解液(10 mmol/L Tris-HCl、 150 mmol/L NaCl、0.11% SDS、1% Triton-100、 $2 \mu\text{g/mL}$ Aprotinin、 $2 \mu\text{g/mL}$ Leupeptin、 1 mmol/L PMSF)抽提已转染细胞的总蛋白,BCA法定量蛋白含量。每样品取 $20 \mu\text{g}$ 细胞总蛋白进行电泳,然后转移蛋白至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上,5%脱脂奶粉室温封闭2 h,随后,将膜与p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT一抗(稀释度1:500)在 4°C 温育过夜。第二天,洗涤膜后,将膜与HRP标记的二抗(稀释度1:10000)一起室温孵育1 h。洗涤膜后,使用Tanon GIS凝胶成像系统ECL显影,曝光成像。用Image J软件扫描灰度值,以GAPDH内参灰度值为对照,用其比值作图。

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的数据表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 。两组数据比较,采用成组 t 检验;多组间数据两两比较,先行方差分析齐性检验,满足方差齐的条件下,运用方差分析的后续检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CPT-11耐药细胞的鉴定 HCT-8细胞的IC₅₀值为44.62 $\mu\text{mol/L} \pm 5.14 \mu\text{mol/L}$, HCT-8/CPT-11细胞的IC₅₀值为172.35 $\mu\text{mol/L} \pm 8.26 \mu\text{mol/L}$, 耐药指数为3.86; SW480细胞的IC₅₀值为47.83 $\mu\text{mol/L} \pm 4.02 \mu\text{mol/L}$, SW480/CPT-11细胞的IC₅₀值为219.64 $\mu\text{mol/L} \pm 11.18 \mu\text{mol/L}$, 耐药指数为4.59; 与HCT-8细胞或SW480细胞比较, HCT-8/CPT-11细胞(图1A)或的SW480/CPT-11细胞(图1B)的细胞活性均明显升高($P < 0.01$). 以上结果表明CPT-11耐药细胞构建成功.

2.2 CPT-11耐药细胞中lincRNA-p21表达 通过RT-qPCR检测CPT-11耐药细胞和亲本细胞中lincRNA-p21相对表达量. 结果如图2显示, 分别与HCT-8细胞或SW480细胞比较, HCT-8/CPT-11细胞(图2A)或SW480/CPT-11细胞(图2B)中lincRNA-p21的相对表达量均明显降低($P < 0.01$).

2.3 敲低lincRNA-p21增强CPT-11耐药细胞对CPT-11耐药性 分别对HCT-8/CPT-11细胞或SW480/CPT-11细胞转染si-lincRNA-p21, CCK-8法检测敲低lincRNA-p21对CPT-11耐药细胞的敏感性的影响. HCT-8/CPT-11细胞敲低lincRNA-p21(图3A)后, 与si-NC组比较, si-lincRNA-p21组HCT-8/CPT-11细胞在100、150、200 $\mu\text{mol/L}$ CPT-11浓度下的细胞活性均明显升高($P < 0.05$; $P < 0.01$; $P < 0.001$), 见图3B. 在SW480/CPT-11细胞中也得到了类似的结果, 见图3C和3D. 以上结果提示, lincRNA-p21敲低能增强CPT-11耐药性.

2.4 过表达lincRNA-p21促进CPT-11耐药细胞对CPT-11敏感性 分别对HCT-8/CPT-11细胞或SW480/CPT-11细胞转染pcDNA-lincRNA-p21, CCK-8法检测过表达lincRNA-p21对CPT-11耐药细胞的敏感性的影响. HCT-8/CPT-11细胞过表达lincRNA-p21(图4A)后, 与pcDNA-vector组比较, pcDNA-lincRNA-p21组HCT-8/CPT-11细胞在CPT-11处理下的细胞活性均明显降低($P < 0.001$), 见图4B. 在SW480/CPT-11细胞中也得到了类似的结果, 见图4C和4D. 以上结果提示, lincRNA-p21过表达能对CPT-11增敏.

2.5 lincRNA-p21对PI3K/AKT通路的调控作用 Western blot检测敲低或过表达lincRNA-p21对PI3K/AKT通路的调控作用: 转染si-lincRNA-p21后, 与si-NC组比较, si-lincRNA-p21组HCT-8/CPT-11细胞(图5A)或SW480/CPT-11细胞(图5B)中p-PI3K和p-AKT的相对表达量均明显升高($P < 0.01$). 转染pcDNA-lincRNA-p21后, 与pcDNA-vector组比较, pcDNA-lincRNA-p21组HCT-8/CPT-11细胞(图5C)或SW480/CPT-11细胞(图5D)中p-PI3K和p-AKT的相对表达量均明显降低($P < 0.01$). 结果提示, lincRNA-p21敲低促进CPT-11耐药细胞p-PI3K和p-AKT的表达, 而lincRNA-p21过表达抑制CPT-11耐药细胞

p-PI3K和p-AKT的表达.

2.6 PI3K/AKT信号通路参与lincRNA-p21对CPT-11耐药性的调节作用 LY294002预处理的转染si-lincRNA-p21的CPT-11耐药细胞或Recilisib预处理的转染pcDNA-lincRNA-p21的CPT-11耐药细胞对PI3K/AKT通路信号的影响见图6.

采用CCK-8检测LY294002预处理的转染si-lincRNA-p21的CPT-11耐药细胞对CPT-11敏感性的影响. 结果显示, 与si-lincRNA-p21组比较, si-lincRNA-p21+LY294002组HCT-8/CPT-11细胞(图7A)或SW480/CPT-11细胞(图7B)分别在100、150、200 $\mu\text{mol/L}$ CPT-11下的细胞活性均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$). 提示, LY294002预处理能抑制lincRNA-p21敲低对CPT-11耐药性的促进作用.

采用CCK-8检测Recilisib预处理的转染pcDNA-lincRNA-p21的CPT-11耐药细胞对CPT-11敏感性的影响. 结果显示, 与pcDNA-lincRNA-p21组比较, pcDNA-lincRNA-p21+Recilisib组HCT-8/CPT-11细胞(图7C)或SW480/CPT-11细胞(图7D)在CPT-11下的细胞活性均明显升高($P < 0.001$). 结果提示, Recilisib预处理能抑制lincRNA-p21过表达对CPT-11增敏作用.

以上实验结果共同提示, PI3K/AKT信号通路参与lincRNA-p21对CPT-11耐药性的调节作用.

3 讨论

CPT-11耐药是晚期结肠癌患者治疗失败的主要原因之一^[11]. 而探索逆转结肠癌CPT-11耐药的机制有助于对延长结肠癌患者的生命时间. 近年研究^[6,12,13]发现, lincRNA-p21在非小细胞肺癌, 食管癌和结直肠癌等多种肿瘤中下调表达, 而上调lincRNA-p21抑制肿瘤细胞的生长和侵袭. 有研究^[14]报道lincRNA-p21具有增强结直肠癌细胞对放疗敏感性的作用, 然而lincRNA-p21对缓解结肠癌细胞CPT-11耐药性的作用目前尚未见报道. 本研究发现, 相对于结肠癌亲本细胞, lincRNA-p21在结肠癌CPT-11耐药细胞上低表达, 且敲低lincRNA-p21表达增强结肠癌CPT-11耐药细胞的耐药性, 而过表达lincRNA-p21能部分恢复结肠癌CPT-11耐药细胞对CPT-11的敏感性. 这一结果提示, lincRNA-p21是治疗结肠癌CPT-11耐药潜在的靶点.

本研究对lincRNA-p21调控结肠癌CPT-11耐药的机制进行了探索, 结果显示敲低lincRNA-p21促进p-PI3K和p-AKT的表达; 而过表达lincRNA-p21则抑制p-PI3K和p-AKT表达. 而PI3K/AKT信号传导在结肠癌发生发展中起着重要作用^[15-16], 并且有已有研究报道化疗耐药结直肠癌组织或奥沙利铂耐药结直肠癌细胞中p-PI3K和p-AKT高表达, 而抑制PI3K/AKT信号活性能抑制顺

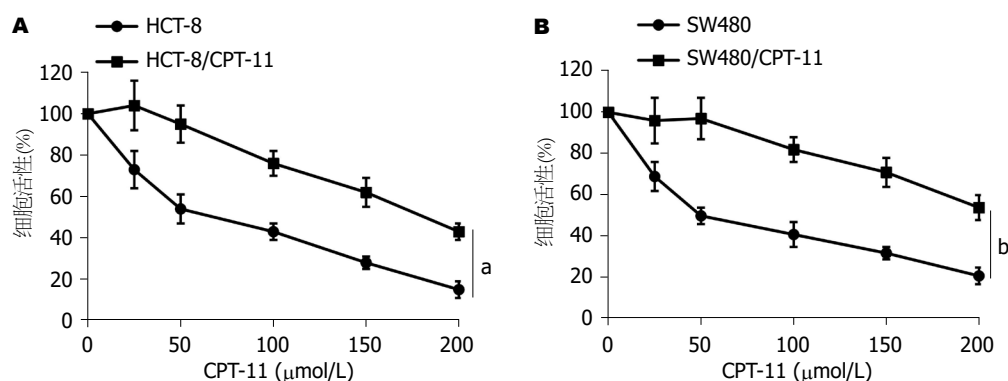


图 1 通过CCK-8法对构建的CPT-11耐药细胞进行鉴定($n = 4$). A: 鉴定HCT-8/CPT-11细胞, 与HCT-8细胞比较, $^aP = 0.003$; B: 鉴定SW480/CPT-11细胞, 与SW480细胞比较, $^bP = 0.000$. CCK-8: 细胞计数试剂盒-8; CPT-11: 伊立替康.

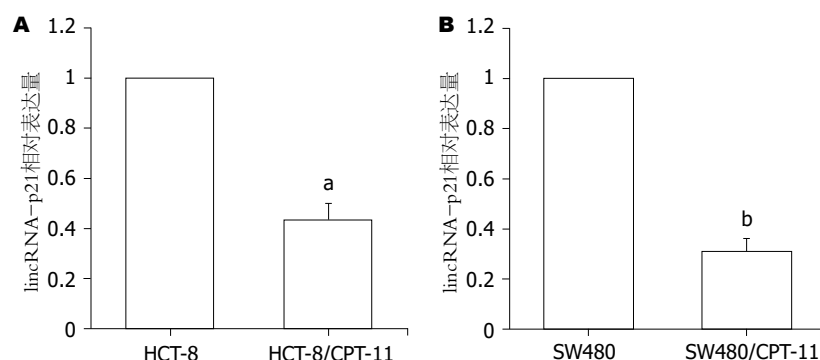


图 2 RT-qPCR检测CPT-11耐药细胞中lincRNA-p21的表达($n = 3$). A: lincRNA-p21在HCT-8细胞和HCT-8/CPT-11细胞中的表达, 与HCT-8细胞比较, $^aP = 0.005$; B: lincRNA-p21在SW480细胞和SW480/CPT-11细胞中的表达, 与SW480细胞比较, $^bP = 0.000$. RT-qPCR: 实时定量聚合酶链式反应; CPT-11: 伊立替康; lincRNA-p21: 长链基因间非编码RNA-p21.

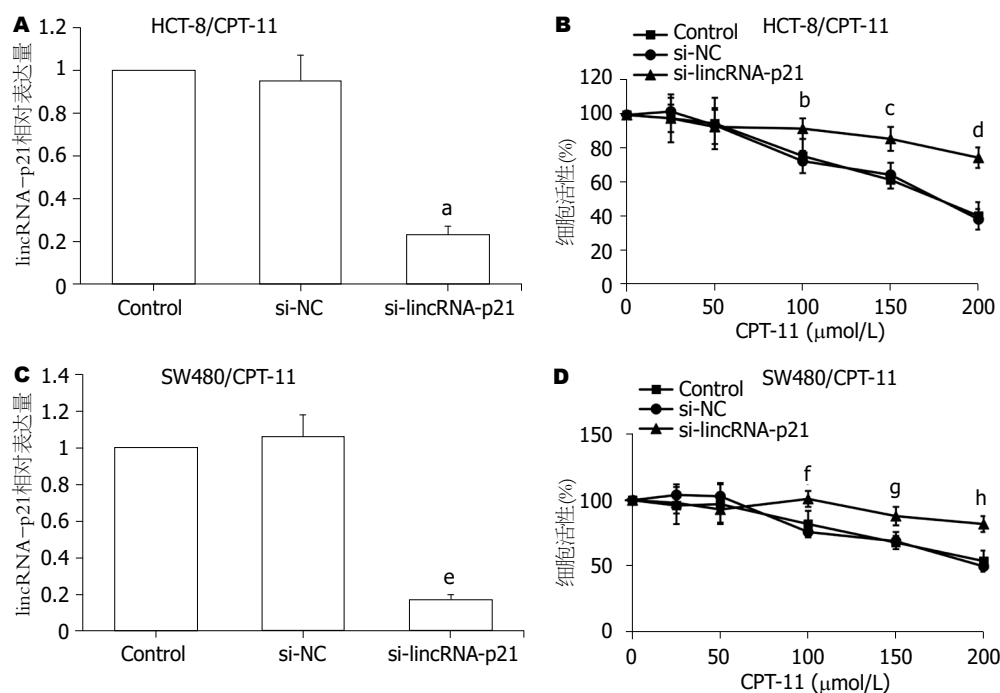


图 3 lincRNA-p21敲低增强CPT-11耐药细胞对CPT-11耐药性($n = 4$). A: RT-qPCR鉴定si-lincRNA-p21在HCT-8/CPT-11细胞中转染效率, 与si-NC组比较, $^aP = 0.000$; B: si-lincRNA-p21转染后, HCT-8/CPT-11细胞在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性, 与si-NC组比较, $^bP = 0.023$, $^cP = 0.006$, $^dP = 0.000$; C: RT-qPCR鉴定si-lincRNA-p21在SW480/CPT-11细胞中转染效率, 与si-NC组比较, $^eP = 0.000$; D: si-lincRNA-p21转染后, SW480/CPT-11细胞在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性, 与si-NC组比较, $^fP = 0.032$, $^gP = 0.015$, $^hP = 0.000$. lincRNA-p21: 长链基因间非编码RNA-p21; CPT-11: 伊立替康; RT-qPCR: 实时定量聚合酶链式反应.

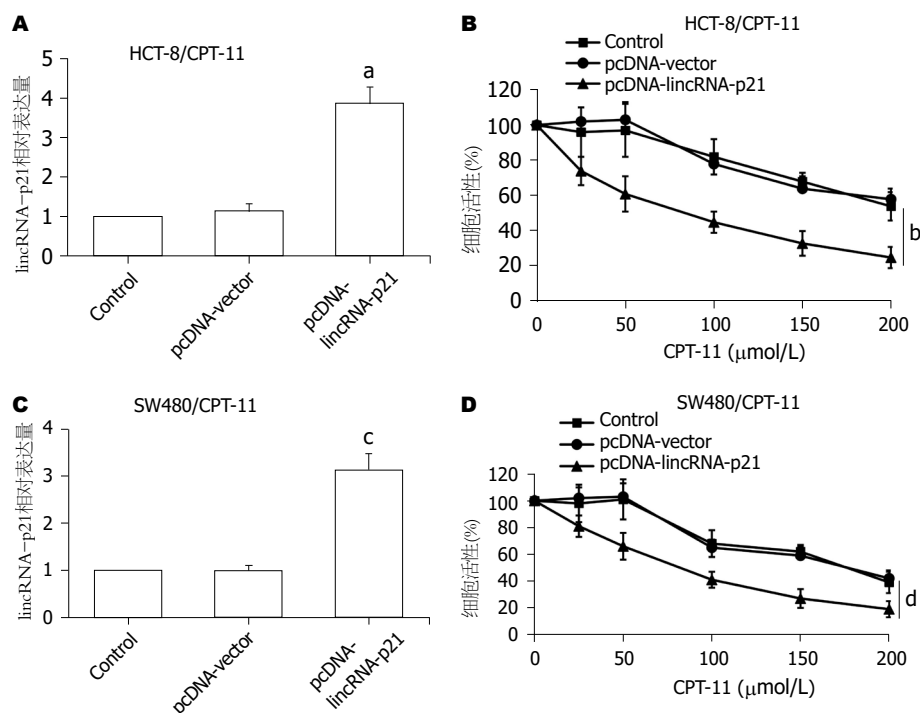


图 4 LincRNA-p21过表达抑制CPT-11耐药细胞对CPT-11耐药性($n = 4$)。A: RT-qPCR鉴定pcDNA-lincRNA-p21在HCT-8/CPT-11细胞中的转染效率,与pcDNA-vector组比较,^a $P = 0.000$; B: pcDNA-lincRNA-p21转染后, HCT-8/CPT-11细胞在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性,与pcDNA-vector组比较,^b $P = 0.000$; C: RT-qPCR鉴定pcDNA-lincRNA-p21在SW480/CPT-11细胞中的转染效率,与pcDNA-vector组比较,^c $P = 0.000$; D: pcDNA-lincRNA-p21转染后, SW480/CPT-11细胞在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性,与pcDNA-vector组比较,^d $P = 0.000$ 。lincRNA-p21: 长链基因间非编码RNA-p21; CPT-11: 伊立替康; RT-qPCR: 实时定量聚合酶链式反应。

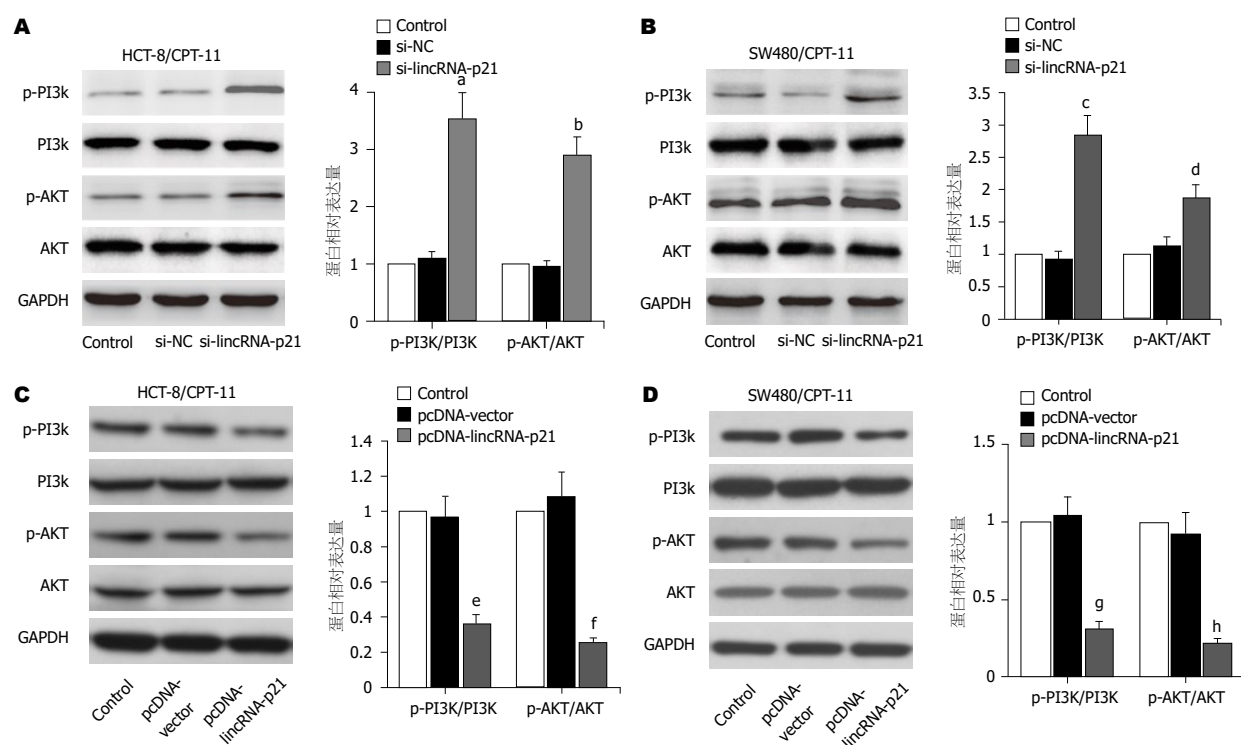


图 5 LincRNA-p21对PI3K/AKT通路的调控作用($n = 3$)。A: si-lincRNA-p21转染后, Western blot检测HCT-8/CPT-11细胞中p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT的蛋白表达,与si-NC组比较,^a $P = 0.000$,^b $P = 0.002$; B: si-lincRNA-p21转染后, Western blot检测SW480/CPT-11细胞中p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT的蛋白表达,与si-NC组比较,^c $P = 0.000$,^d $P = 0.015$; C: pcDNA-lincRNA-p21转染后, Western blot检测HCT-8/CPT-11细胞中p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT的蛋白表达,与pcDNA-vector组比较,^e $P = 0.006$,^f $P = 0.003$; D: pcDNA-lincRNA-p21转染后, Western blot检测SW480/CPT-11细胞中p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT的蛋白表达,与pcDNA-vector组比较,^g $P = 0.004$,^h $P = 0.001$ 。lincRNA-p21: 长链基因间非编码RNA-p21; CPT-11: 伊立替康; PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶; p-PI3K: 磷酸化PI3K; AKT: 蛋白激酶B; p-AKT: 磷酸化AKT。

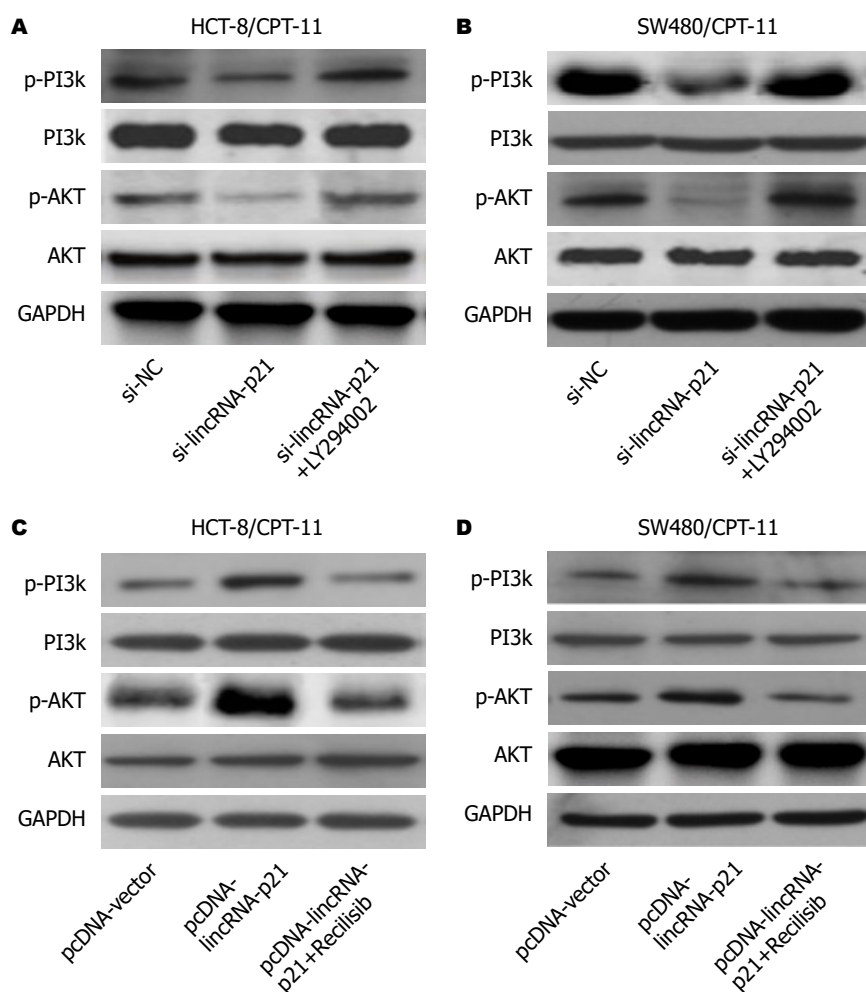


图 6 LY294002和Recilisib对敲减或过表达lincRNA-p21的CPT-11耐药细胞PI3K/AKT信号活性的影响($n = 3$). A和B: LY294002预处理已转染si-lincRNA-p21的HCT-8/CPT-11(A)和SW480/CPT-11(B)细胞后, Western blot检测p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT的蛋白表达; C和D: Recilisib预处理已转染pcDNA-lincRNA-p21的HCT-8/CPT-11(C)和SW480/CPT-11(D)细胞后, Western blot检测p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT的蛋白表达. LY294002: PI3K/AKT抑制剂; Recilisib: PI3K/AKT激动剂; lincRNA-p21: 长链基因间非编码RNA-p21; CPT-11: 伊立替康; PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶; p-PI3K: 磷酸化PI3K; AKT: 蛋白激酶B; p-AKT: 磷酸化AKT.

铂耐药性^[17]. 故, 我们推测lincRNA-p21调节CPT-11耐药性可能与其调控PI3K/AKT信号活性相关. 并且本研究进一步研究发现, PI3K/AKT抑制剂LY294002能逆转lincRNA-p21敲低对CPT-11耐药性的促进作用, PI3K/AKT激动剂Recilisib能抑制lincRNA-p21过表达对CPT-11增敏作用. 以上结果说明, lincRNA-p21通过调节PI3K/AKT信号活性来调控CPT-11耐药性.

另外, 众所周知PI3K/AKT抑制剂可以抑制肿瘤生长、侵袭、转移以及逆转多种化疗药物耐药性^[18], 但PI3K/AKT信号活性同样也是正常细胞赖以生存、生长、代谢与维持功能的重要信号^[19]. 在正常的组织或细胞中, PI3K/AKT信号同样也处于激活状态, 而抑制此信号活性可能会造成一系列级联的副作用^[18,19]. 另外, 一些研究^[20-22]数据显示, 高活性的PI3K/AKT信号能对抗老年痴呆、帕金森和抑郁等中枢神经疾病, 而PI3K/AKT抑制剂可加重这类疾病. 目前, 仅有西罗莫司和哌立福

新应用于临床, 而其他PI3K/AKT抑制剂仍处于研究阶段. 而lincRNA-p21不但在众多肿瘤中下调^[5-7,12,13], 并且也在其他非肿瘤疾病如动脉硬化与冠心病等疾病中下调表达^[23,24], 且上调lincRNA-p21表达能一定程度减轻该类疾病的进展. 虽然在本研究中, lincRNA-p21抑制结肠癌CPT-11耐药细胞的PI3K/AKT信号活性, 但若开发针对特异性低表达lincRNA-p21疾病的靶向恢复lincRNA-p21表达的制剂, 可能会避开PI3K/AKT抑制剂的不良反应. 这项研究对于筛选PI3K/AKT抑制剂也起到了一定的启示作用. 当然, 靶向恢复lincRNA-p21表达是否真能应用于PI3K/AKT抑制剂的筛选仍需大量的研究, 毕竟在其他细胞、组织或不同的处理条件中lincRNA-p21也能影响众多信号通路活性.

综上所述, lincRNA-p21是结肠癌CPT-11耐药治疗的潜在靶点, 上调lincRNA-p21通过抑制PI3K/AKT信号传导抑制结肠癌细胞CPT-11耐药, 从而起到部分恢复CPT-

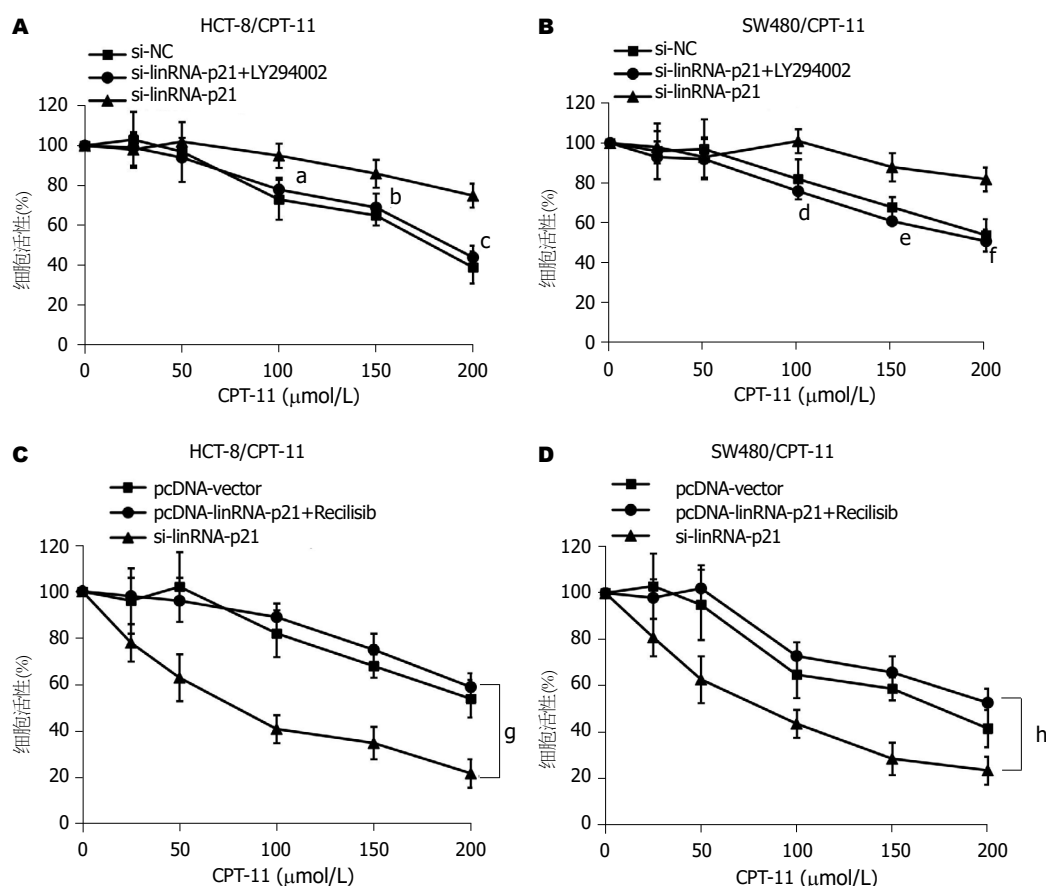


图 7 PI3K/AKT信号通路参与lincRNA-p21对CPT-11耐药性的调节作用($n = 3$)。A: LY294002预处理已转染si-lincRNA-p21的HCT-8/CPT-11细胞后, 检测在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性, 与si-lincRNA-p21组比较, $^aP = 0.000$, $^bP = 0.015$, $^cP = 0.000$; B: LY294002预处理已转染si-lincRNA-p21的SW480/CPT-11细胞后, 检测在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性, 与si-lincRNA-p21比较, $^dP = 0.034$, $^eP = 0.008$, $^fP = 0.000$; C: Recilisib预处理已转染pcDNA-lincRNA-p21的HCT-8/CPT-11细胞后, 检测在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性, 与pcDNA-lincRNA-p21组比较, $^gP = 0.000$; D: Recilisib预处理已转染pcDNA-lincRNA-p21的SW480/CPT-11细胞后, 检测在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性, 与pcDNA-lincRNA-p21组比较, $^hP = 0.000$ 。LY294002: PI3K/AKT抑制剂; Recilisib: PI3K/AKT激动剂; lincRNA-p21: 长链基因间非编码RNA-p21; CPT-11: 伊立替康; PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶; AKT: 蛋白激酶B。

11化疗敏感性的作用。这些发现可能为结肠癌CPT-11化疗耐药患者提供了一个新的生物标记物和治疗策略。

文章亮点

实验背景

伊立替康(camptothecin-11, CPT-11)耐药是晚期结肠癌患者CPT-11化疗失败的主要原因之一。而探索逆转结肠癌CPT-11耐药的机制对提高晚期结肠癌患者的CPT-11化疗具有重大意义。

实验动机

长链基因间非编码RNA-p21(long intergenic non-coding RNA-p21, lincRNA-p21)在多种人类实体瘤中下调, 且其可以抑制多种肿瘤的发生与进展。而, 关于lincRNA-p21在结肠癌中对CPT-11耐药性影响的研究尚未见报道。

实验目标

探讨lincRNA-p21在结肠癌CPT-11耐药细胞中对CPT-11化疗敏感性的调节作用和机制。

实验方法

构建结肠癌CPT-11耐药细胞, 并利用实时定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)检测细胞lincRNA-p21表达。敲减或过表达lincRNA-p21后, 通过细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)法检测结肠癌CPT-11耐药细胞对CPT-11敏感性的变化; 并通过Western blot检测改变lincRNA-p21表达对磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路活性的影响。

实验结果

结肠癌CPT-11耐药细胞中lincRNA-p21低表达。上调lincRNA-p21表达增强CPT-11耐药细胞对CPT-11敏感性并伴随抑制PI3K/AKT通路活性, 下调lincRNA-p21表达降低CPT-11耐药细胞对CPT-11敏感性并伴随增强PI3K/

AKT通路活性.

实验结论

lincRNA-p21可通过调控PI3K/AKT信号通路活性进而调节结肠癌耐药细胞对CPT-11敏感性的变化.

展望前景

本研究为结肠癌CPT-11化疗耐药患者提供了一个潜在靶点和治疗策略. 另外, 这项研究对于筛选PI3K/AKT抑制剂也起到了一定的启示作用.

4 参考文献

- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383: 1490-1502 [PMID: 24225001 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9]
- Hawkins AT, Hunt SR. Watch and Wait: Is Surgery Always Necessary for Rectal Cancer? *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17: 22 [PMID: 27032644 DOI: 10.1007/s11864-016-0398-0]
- De Mattia E, Cecchin E, Toffoli G. Pharmacogenomics of intrinsic and acquired pharmacoresistance in colorectal cancer: Toward targeted personalized therapy. *Drug Resist Updat* 2015; 20: 39-70 [PMID: 26027741 DOI: 10.1016/j.drug.2015.05.003]
- Chen S, Liang H, Yang H, Zhou K, Xu L, Liu J, Lai B, Song L, Luo H, Peng J, Liu Z, Xiao Y, Chen W, Tang H. lincRNA-p21: function and mechanism in cancer. *Med Oncol* 2017; 34: 98 [PMID: 28425074 DOI: 10.1007/s12032-017-0959-5]
- Ding G, Peng Z, Shang J, Kang Y, Ning H, Mao C. lincRNA-p21 inhibits invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma through miR-9/E-cadherin cascade signaling pathway molecular mechanism. *Oncotargets Ther* 2017; 10: 3241-3247 [PMID: 28721075 DOI: 10.2147/OTT.S134910]
- 张颖, 马月, 郑雨虹, 刘冉, 浦跃朴, 尹立红. lincRNA-p21抑制食管癌细胞增殖的机制. *环境与职业医学* 2018; 35: 479-484 [DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17712]
- Chen Y, Wei G, Xia H, Yu H, Tang Q, Bi F. Down regulation of lincRNA-p21 contributes to gastric cancer development through Hippo-independent activation of YAP. *Oncotarget* 2017; 8: 63813-63824 [PMID: 28969031 DOI: 10.18632/oncotarget.19130]
- 苏鹏飞, 陈小伍, 朱达坚, 王国新, 黄燕峰, 杨勇, 罗勇, 张小聪. 姜黄素对结肠癌细胞耐药性的影响及机制. *中华实验外科杂志* 2018; 35: 450-452 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.03.018]
- Kim DH, Kim MJ, Sung B, Suh H, Jung JH, Chung HY, Kim ND. Resveratrol analogue, HS-1793, induces apoptotic cell death and cell cycle arrest through downregulation of AKT in human colon cancer cells. *Oncol Rep* 2017; 37: 281-288 [PMID: 27840966 DOI: 10.3892/or.2016.5219]
- Kang AD, Cosenza SC, Bonagura M, Manair M, Reddy MV, Reddy EP. ON01210.Na (Ex-RAD®) mitigates radiation damage through activation of the AKT pathway. *PLoS One* 2013; 8: e58355 [PMID: 23505494 DOI: 10.1371/journal.pone.0058355]
- 刘凌翔, 刘平. 伊立替康治疗结直肠癌的耐药及其解救的研究进展. *实用临床医药杂志* 2005; 9: 38-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2005.11.011]
- Castellano JJ, Navarro A, Viñolas N, Marrades RM, Moises J, Cordeiro A, Saco A, Muñoz C, Fuster D, Molins L, Ramirez J, Monzo M. lincRNA-p21 Impacts Prognosis in Resected Non-Small Cell Lung Cancer Patients through Angiogenesis Regulation. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2173-2182 [PMID: 27496652 DOI: 10.1016/j.jtho.2016.07.015]
- Wang J, Lei ZJ, Guo Y, Wang T, Qin ZY, Xiao HL, Fan LL, Chen DF, Bian XW, Liu J, Wang B. miRNA-regulated delivery of lincRNA-p21 suppresses β -catenin signaling and tumorigenicity of colorectal cancer stem cells. *Oncotarget* 2015; 6: 37852-37870 [PMID: 26497997 DOI: 10.18632/oncotarget.5635]
- Wang G, Li Z, Zhao Q, Zhu Y, Zhao C, Li X, Ma Z, Li X, Zhang Y. lincRNA-p21 enhances the sensitivity of radiotherapy for human colorectal cancer by targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncol Rep* 2014; 31: 1839-1845 [PMID: 24573322 DOI: 10.3892/or.2014.3047]
- 唐剑, 贺菊乔, 杨怡玲, 王振冉. PI3K/Akt信号通路对人结肠癌 HT-29 细胞增殖的影响. *中华实用诊断与治疗杂志* 2018; 32: 218-221 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2018.03.004]
- 石雪萍, 李静, 冉建华, 熊伟, 李海星, 郭珮, 陈地龙. 人参皂苷 R_{h2} 调控 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路诱导人结肠癌细胞凋亡. *中国药理学通报* 2017; 33: 114-119 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2017.01.020]
- Zhang Y, Xu Z, Sun Y, Chi P, Lu X. Knockdown of KLK11 reverses oxaliplatin resistance by inhibiting proliferation and activating apoptosis via suppressing the PI3K/AKT signal pathway in colorectal cancer cell. *Oncotargets Ther* 2018; 11: 809-821 [PMID: 29497313 DOI: 10.2147/OTT.S151867]
- Brown JS, Banerji U. Maximising the potential of AKT inhibitors as anti-cancer treatments. *Pharmacol Ther* 2017; 172: 101-115 [PMID: 27919797 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.12.001]
- Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway. *Mol Biosyst* 2015; 11: 1946-1954 [PMID: 25924008 DOI: 10.1039/c5mb00101c]
- Yi J, Chen B, Yao X, Lei Y, Ou F, Huang F. Upregulation of the lncRNA MEG3 improves cognitive impairment, alleviates neuronal damage, and inhibits activation of astrocytes in hippocampus tissues in Alzheimer's disease through inactivating the PI3K/Akt signaling pathway. *J Cell Biochem* 2019; 120: 18053-18065 [PMID: 31190362 DOI: 10.1002/jcb.29108]
- Nakano N, Matsuda S, Ichimura M, Minami A, Ogino M, Murai T, Kitagishi Y. PI3K/AKT signaling mediated by G protein-coupled receptors is involved in neurodegenerative Parkinson's disease (Review). *Int J Mol Med* 2017; 39: 253-260 [PMID: 28000847 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2833]
- Pazini FL, Cunha MP, Rosa JM, Colla AR, Lieberknecht V, Oliveira Á, Rodrigues AL. Creatine, Similar to Ketamine, Counteracts Depressive-Like Behavior Induced by Corticosterone via PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 6818-6834 [PMID: 26660117 DOI: 10.1007/s12035-015-9580-9]
- 尹来波, 刘瑞英, 侯量, 胡思远, 朱志军, 朱佳龙. 长链非编码 RNA-p21 诱导细胞凋亡在动脉粥样硬化中的作用. *东南大学学报(医学版)* 2017; 36: 816-821 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2017.05.027]
- Boon RA, Jaé N, Holdt L, Dimmeler S. Long Noncoding RNAs: From Clinical Genetics to Therapeutic Targets? *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1214-1226 [PMID: 26965544 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.051]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



循环miRNAs对乙肝患者肝纤维化诊断价值的荟萃分析

路晴晴, 陈敏, 王晓林, 曹仕琼

路晴晴, 王晓林, 曹仕琼, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化内科 湖北省武汉市 430061

陈敏, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院急诊内科 湖北省武汉市 430061

路晴晴, 住院医师, 研究方向为病毒性肝炎及肝纤维化的诊断及治疗.

作者贡献分布: 初步想法、检索式的构建、数据提取分析和文章起草由路晴晴完成; 文献筛选、质量评估、临床资料整理由王晓林和曹仕琼完成; 课题设计、文章修改和审阅由陈敏完成.

通讯作者: 陈敏, 主治医师, 430061, 湖北省武汉市武昌区沿湖大道39号, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院急诊内科. 513769446@qq.com 电话: 027-86779697

收稿日期: 2019-09-19

修回日期: 2019-10-17

接受日期: 2019-11-12

在线出版日期: 2019-11-28

Meta-analysis of diagnostic value of circulating microRNAs in hepatitis B-related fibrosis

Qing-Qing Lu, Min Chen, Xiao-Lin Wang, Shi-Qiong Cao

Qing-Qing Lu, Xiao-Lin Wang, Shi-Qiong Cao, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430061, Hubei Province, China

Min Chen, Department of Emergency Medicine, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430061, Hubei Province, China.

Corresponding author: Min Chen, Associate Chief Physician, Department of Emergency Medicine, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 39, Yanhu Avenue, Wuchang District, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. 513769446@qq.com.

Received: 2019-09-19

Revised: 2019-10-17

Accepted: 2019-11-12

Published online: 2019-11-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major cause of viral hepatitis, liver fibrosis, and liver cirrhosis worldwide. Liver fibrosis is initially reversible, but without early diagnosis and timely treatment, it can progress to end-stage liver diseases such as cirrhosis, liver failure, and even liver cancer. Therefore, the accurate diagnosis of hepatic fibrosis plays a decisive role in the management and treatment of chronic hepatitis B (CHB) patients. However, accurate diagnostic markers are still lacking.

AIM

To systemically evaluate the diagnostic accuracy of circulating microRNAs (miRNAs) in hepatitis B-related fibrosis.

METHODS

The PubMed, Cochrane Library, and Embase databases were searched for all eligible studies using the following search terms: ("serum" or "plasma" or "circulating" or "blood") and ("microRNA" or "miRNA" or "miR*") and ("hepatitis B" or "CHB" or "viral hepatitis*" or "chronic hepatitis") and ("liver fibrosis" or "liver cirrhosis" or "hepatic fibrosis*"). The sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, diagnostic odds ratio, and area under the summary receiver operating characteristics curve (AUROC) were pooled to assess the accuracy of circulating miRNAs for the diagnosis of early fibrosis, advanced fibrosis, and cirrhosis.

RESULTS

A total of 15 studies with 1623 CHB patients were enrolled in this meta-analysis. The pooled sensitivity, specificity, and AUROC of using circulating miRNAs for the diagnosis of hepatitis B-related early fibrosis were 0.76 (95%CI: 0.69-0.82), 0.64 (95%CI: 0.47-0.78), and 0.78 (95%CI: 0.74-0.81), respectively. The pooled sensitivity,

specificity, and AUROC of using circulating miRNAs for the diagnosis of hepatitis B-related advanced fibrosis were 0.79 (95%CI: 0.72-0.85), 0.81(95%CI: 0.63-0.91), and 0.82 (95%CI: 0.79-0.85), respectively. Only two studies assessed the diagnostic accuracy of circulating miRNAs for predicting cirrhosis, and the results suggested that circulating miRNAs provided a high diagnostic accuracy for CHB-related cirrhosis (AUROC = 0.882; accuracy, 93.7%).

CONCLUSION

Circulating miRNAs show pretty good diagnostic accuracy for hepatitis B-related fibrosis, especially for advanced fibrosis and cirrhosis, and can be used as potential circulating biomarkers for the diagnosis of liver fibrosis in CHB patients.

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

Key Words: Serum; MicroRNA; Hepatitis B; Liver cirrhosis; Meta-analysis

Lu QQ, Chen M, Wang XL, Cao SQ. Meta-analysis of diagnostic value of circulating microRNAs in hepatitis B-related fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1365-1374
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1365.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1365>

摘要

背景

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球病毒性肝炎、肝纤维化及肝硬化(liver cirrhosis, LC)的主要病因。肝纤维化最初是可逆的,但如果缺乏早期诊断和及时治疗,它将进展至终末期肝病,如LC、肝衰竭,甚至肝癌。因此,肝纤维化的准确分期在慢性乙肝(chronic hepatitis B, CHB)患者的管理和治疗起着决定性的作用。然而,目前尚缺乏被认可并广泛应用于临床的诊断标记物。

目的

采用荟萃分析的方法评价循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断价值。

方法

以“serum/plasma/circulating/blood”和“microRNA/miRNA*”和“Hepatitis B/CHB/viral hepatitis*/chronic hepatitis”和“liver fibrosis/liver cirrhosis/hepatic fibrosis*”为关键词,系统检索PubMed、Cochrane图书馆和Embase数据库的相关临床研究文献。并对纳入文献进行归纳和统计学分析,评估循环miRNAs诊断早期肝纤维化、进展期肝纤维化以及LC的敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比、以及受试者工作特征曲线下面积(the

area under the receiver operating characteristic curves, AUROC)。

结果

最终15项研究共计1623例CHB患者被纳入。其中9项研究评估了循环miRNAs对早期肝纤维化的诊断效能,结果显示合并的敏感度、特异度及AUROC值分别为0.76(95%CI: 0.69-0.82)、0.64(95%CI: 0.47-0.78)和0.78(95%CI: 0.74-0.81)。4项研究评估了循环miRNAs对进展期肝纤维化的诊断效能,结果显示合并的敏感度、特异度及AUROC值分别为0.79(95%CI: 0.72-0.85)、0.81(95%CI: 0.63-0.91)和0.82(95%CI: 0.79-0.85)。2项研究评估了循环miRNAs对LC患者的诊断效能,结果显示AUROC = 0.882,诊断准确性高达93.7%。

结论

循环miRNAs对CHB患者的肝纤维化具有良好的诊断效能,尤其对于进展期肝纤维化及LC,可用作CHB患者肝纤维化诊断的潜在血清生物标记物。

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

关键词: 血清; miRNA; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 荟萃分析

核心提要: 本研究通过荟萃分析,证实了循环miRNAs尤其联合miRNAs或miRNAs模型,可作为一种稳定、优良的生物标志物,用于诊断慢性乙肝相关肝纤维化,其中对LC的诊断准确率高达93.7%。同时,也为其他病因所致肝纤维化的诊断提供了有前景的新手段。

路晴晴, 陈敏, 王晓林, 曹仕琼. 循环miRNAs对乙肝患者肝纤维化诊断价值的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(22): 1365-1374
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1365.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1365>

0 引言

慢性乙肝(chronic hepatitis B, CHB)病毒感染是全球病毒性肝炎及肝硬化(liver cirrhosis, LC)的主要原因。据估计,CHB患者总数超过3.5亿,每年死亡人数高达100多万^[1]。大多数CHB患者存在肝纤维化。肝纤维化最初是可逆的,但如果缺乏早期诊断、及时治疗,将会进展至终末期肝病,如LC、肝衰竭,甚至肝癌^[2]。因此,肝纤维化的准确诊断在CHB患者的管理和治疗中发挥着至关重要的作用。miRNAs是一种短的,包含18-25个核苷酸的非编码RNA,在转录后水平调控基因表达。近年来,由于其在分化、发育、代谢、增殖、凋亡、病毒感染、肿瘤发生等众多生物学过程中所发挥的重要作用而备受关注^[3-5]。既往研究表明,部分miRNAs的表达呈阶段性依

赖性, 不同程度肝纤维化患者的miRNAs表达谱存在差异^[6-8]. 近年来, 越来越多的学者尝试探索循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断效能, 但结果并不一致, 受试者工作特征曲线下面积(the area under the receiver operating characteristic curves, AUROC)从0.635至0.99不等^[6-13]. 循环miRNAs是否可作为CHB相关肝纤维化的潜在诊断标记物一直存在争议. 为了解决这一争议, 我们进行了此项meta分析, 首次全面评估了循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断效能.

1 材料和方法

1.1 材料 以“serum/plasma/circulating/blood”和“microRNA/miRNA/miR*”和“Hepatitis B/CHB/viral hepatitis*/chronic hepatitis”和“liver fibrosis/liver cirrhosis/hepatic fibrosis*”为关键词, 同时结合对应的主题词, 检索建库至2019年PubMed, Cochrane Library以及Embase数据库的所有相关研究文献, 并对相关文献的参考文献列表进行二次扩大范围检索以防遗漏. 文献检索对语言和地域不做限制. 纳入标准: (1)研究评价了循环miRNAs对乙肝相关肝纤维化的诊断性能; (2)以组织病理学检查为金标准; (3)根据METAVIR评分系统或Scheuer评分系统或者其他可比较的分期系统对肝纤维化程度进行分级; (4)研究包括足够的数据(包括真阳性、假阳性、真阴性、假阴性)来构建四格表用于评价诊断性能. 排除标准: (1)主题不相关; (2)研究对象为儿童; (3)动物或细胞实验; (4)综述性文献; (5)读者来信或会议摘要; (6)患者同时合并感染其他肝炎病毒; (7)重复发表和报道.

1.2 方法 由两位研究者(路和王)严格依据纳入和排除标准独立地对研究进行选择, 并从符合条件的研究中提取信息, 这些信息包括第一作者姓名、发表年份、地区、样本量、纤维化评分系统、对照组的组成、miRNAs的类型、纤维化的分期、真阳性数(true-positive, TP)、真阴性数(true-negative, TN)、假阳性数(false-positive, FP)、假阴性数(false-negative, FN). 纳入研究的方法学质量根据诊断准确性实验质量评价量表(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS)进行评估^[14]. 研究人员之间的分歧通过讨论达成共识, 如果共识不能达成, 则由第三名调查人员(曹)介入作出最终决定.

统计学处理 统计分析采用Stata 14.0, Meta-Disc 1.4软件完成. 计算合并的敏感度(sensitivity, SE)、特异度(specificity, SP)、阳性似然比(positive likelihood ratios, PLR)、阴性似然比(negative likelihood ratios, NLR)、诊断比值比(diagnostic odds ratios, DOR)及AUROC作为血清miRNAs诊断CHB相关肝纤维化的效能评

价指标. 诊断效能的评价标准: AUROC = 1.00时为完美, AUROC > 0.90时为优秀, AUROC > 0.80时为良好, AUROC < 0.80时为中等^[15]. 纳入研究的方法学质量评估则是通过Review Manager 5.3软件完成. 应用 χ^2 检验对各研究间的异质性进行检验, 用不一致性指数 I^2 评价异质性的程度. $I^2 > 50\%$ 或 $I^2 > 25\%$, $P < 0.01$, 表明异质性显著, 应采用随机效应模型进行数据合并, 否则应选择固定效应模型. 采用meta回归分析和亚组分析探索研究间异质性的潜在来源. 此外, 利用斯皮尔曼相关系数验证阈值效应的存在. Deeks漏斗图被用来检测发表偏倚. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究的基本特征 共检索到243篇文献, 其中PubMed 64篇、Cochrane 14篇、Embase 163篇, 手工检索2篇. 去除59篇重复文献后, 通过浏览标题和摘要去除166篇主题不相关文献. 对余下18篇文献仔细阅读全文, 最终, 6篇文献共包括15项研究符合要求被纳入(图1). 纳入研究的基本特征见表1^[6-11], 所有研究均发表于2013-2017年, 共包含1623例乙肝患者. 除了1项研究来自日本外, 其余研究均来自中国. 研究间使用的组织学评分系统不完全相同, 其中3项研究使用METAVIR评分系统^[7,11], 11项研究使用Scheuer评分系统^[6,8,10]. 早期纤维化被定义为METAVIR评分 $\leq F2$, 或Scheuer评分 $\leq S2$; 进展期纤维化被定义为METAVIR评分 $\geq F3$ 或Scheuer评分 $S3 \geq F3$; LC被定义为METAVIR评分 = F4或Scheuer评分 = S4.

2.2 研究质量评估 使用QUADAS-2量表从“病例选择、指标测试、参考标准、流程与进展”四个方面对纳入研究的方法学进行评估, 结果如图2. 大部分研究是回顾性的, 尽管部分研究明确了纳入病例的具体时段, 但没有一项研究表明病例的选择是随机的或连续的, 因此, 病例选择的偏倚风险被列为“不清楚”. 没有一项研究事先设立诊断阈值, 因此, 在这些研究中, 检验指标的实施和解释都被标记为具有“高”的偏倚风险. 在参考标准、流程与进展方面, 纳入荟萃分析的研究均符合所有项目, 因此偏倚风险被标注为“低”.

2.3 诊断早期肝纤维化 总共9项研究评估了循环miRNAs对乙肝患者早期肝纤维化的诊断效能. 如图3和表2所示, 合并的敏感度和特异度分别为76%和64%. 接下来, 我们绘制了受试者工作特征曲线, 如图4, AUROC为0.78, 说明循环miRNAs具有中等程度的准确性, 可以作为一种有前景的非侵入性的工具用于早期肝纤维化的识别.

2.4 诊断进展期肝纤维化 总共4项研究评估了循环

表 1 纳入研究的基本特征

作者	出版年份	地区	<i>n</i>	评分系统	病例组	对照组	miRNAs	TP	FP	FN	TN
Bao等 ^[6]	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-29a	50	41	19	13
Bao等 ^[6]	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-29b	40	15	29	39
Bao等 ^[6]	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-29c	42	6	27	48
Bao等 ^[6]	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-143	53	16	16	38
Bao等 ^[6]	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-223	59	22	10	32
Bao等 ^[6]	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-21	59	24	10	30
Bao等 ^[6]	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-374	55	26	14	28
Li等 ^[7]	2016	中国	20	METAVIR	早期纤维化	健康人	miR-185	15	1	5	20
Li等 ^[7]	2016	中国	24	METAVIR	进展期纤维化	健康人	miR-185	21	1	3	20
Chen等 ^[8]	2013	中国	182	Scheuer	肝硬化	健康人	miR106b+181b	77	23	13	69
Long等 ^[9]	2017	中国	63	unclear	肝硬化	其他肝脏疾病	miRNA 模型	14	3	1	45
Xie等 ^[10]	2014	中国	140	Scheuer	进展期纤维化	早期纤维化	miR-101	46	13	15	66
Xie等 ^[10]	2014	中国	91	Scheuer	进展期纤维化	健康人	miR-101	49	6	12	24
Xie等 ^[10]	2014	中国	109	Scheuer	早期纤维化	健康人	miR-101	67	18	12	12
Nakamura ^[11]	2017	日本	91	METAVIR	进展期纤维化	早期纤维化	miR-122	23	26	7	35

n: 样本量; Scheuer: Scheuer评分系统; METAVIR: METAVIR评分系统; TP: 真阳性; FP: 假阳性; FN: 假阴性; TN: 真阴性.

表 2 microRNA诊断肝纤维化的诊断效能和亚组分析结果

	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>P</i> 值	Se[95%CI]	Sp[95%CI]	PLR[95%CI]	NLR[95%CI]	DOR[95%CI]	AUROC
早期纤维化	9	0.410	0.273	0.76[0.69, 0.82]	0.64[0.47, 0.78]	2.1[1.4, 3.2]	0.37[0.29, 0.49]	6[3, 10]	0.78
进展期纤维化	4	-0.400	0.600	0.79[0.72, 0.85]	0.81[0.63, 0.91]	4.1[1.9, 8.6]	0.26[0.18, 0.39]	16[5, 46]	0.82
亚组1	8	0.419	0.301	0.76[0.69, 0.83]	0.59[0.44, 0.73]	1.9[1.3, 2.6]	0.40[0.30, 0.52]	5[3, 8]	0.76
亚组2	7	0.487	0.268	0.75[0.67, 0.82]	0.62[0.45, 0.76]	2.0[1.3, 2.9]	0.40[0.30, 0.54]	5[3, 9]	0.76
亚组3	8	0.419	0.301	0.76[0.69, 0.83]	0.59[0.44, 0.73]	1.9[1.3, 2.6]	0.40[0.30, 0.52]	5[3, 8]	0.76

n: 研究数量; *r*: 斯皮尔曼相关系数; *P*<0.05有统计学意义; Se: 敏感性; Sp: 特异性; PLR: 阳性似然比; NLR: 阴性似然比; DOR: 诊断优势比; AUROC: 受试者工作特征曲线下面积; 亚组1: Scheuer系统评分组; 亚组2: 对照组为纤维化人群组; 亚组3: 样本量大于100组.

miRNAs对CHB进展期肝纤维化的诊断效能. 如图5和表2, 合并的敏感度和特异度分别为79%和81%. SROC曲线如图6, 使用循环miRNAs诊断进展期肝纤维化的AUROC值高达0.82, 表明循环miRNAs对进展期肝纤维化具有良好的诊断性能.

2.5 诊断LC 2项研究评估了循环miRNAs对CHB患者LC的诊断价值. Chen等^[8]构建了一个包含两个miRNAs(miR-106b and miR-181b)的诊断工具, 它对CHB相关的LC具有较高的诊断准确性, AUROC高达0.882. 在另一项研究中, 一个包含88个miRNAs的诊断模型被用来诊断LC, 在发现集中, 诊断准确性为100%, 在验证集中, 其诊断准确性仍高达93.7%^[9]. 这些结果表明循环miRNAs, 尤其是联合miRNAs或miRNAs模型, 是诊断CHB相关性LC的有前景的标志物. 然而, 由于研究数量有限, 且均来自中国人群, 循环miRNAs对乙肝LC的诊断效能还需要更多大规模的、精心设计的、多国家、多中心的临床研究来进一步证实.

2.6 阈值效应、异质性及发表偏倚的评估 共15项研究被纳入, 异质性检验结果显示: $I^2>50\%$, 这表明纳入的研究间存在显著的异质性. 因此随机效应模型被选择用于数据的合并分析. 一般来说, 阈值效应是诊断性试验中最常见的异质性来源之一. 我们通过斯皮尔曼相关分析确定阈值效应. 如表2所示, $P>0.05$, 无统计学意义, 说明不存在阈值效应. 随后, 我们根据组织学评分系统、对照组的组成及样本量的大小进行了亚组分析, 如表2, 与总体研究结果相似, 三个亚组的结果显示循环miRNAs对CHB患者的早期肝纤维化均表现出良好的诊断性能, 而不受组织学评分系统、对照组的组成及样本量大小的影响. 漏斗图不对称线性回归检验显示漏斗图对称性, 表明不存在发表偏倚($P = 0.19$ 和 0.48 ; 图7A、7B). 考虑到纳入的研究数量有限, 本研究没有进行meta回归分析.

3 讨论

由于缺乏准确的诊断方法, CHB相关肝纤维化已成为

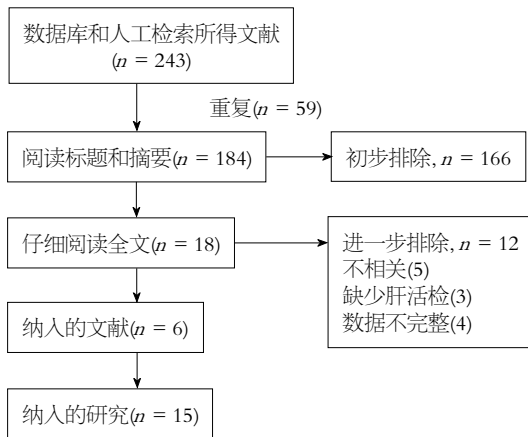


图 1 研究选择流程图.

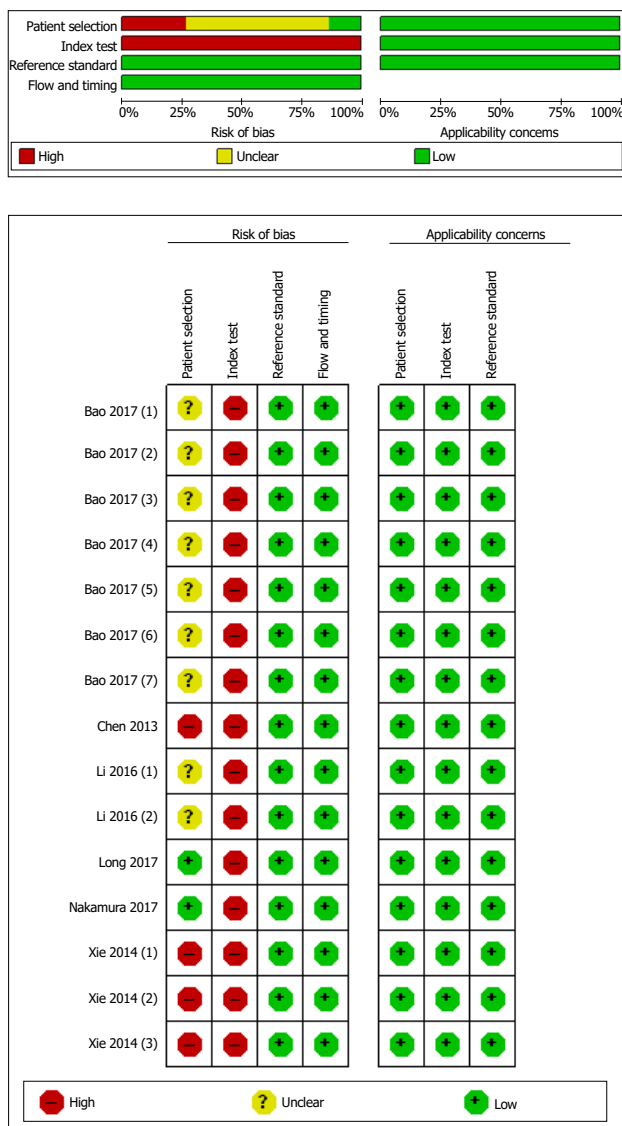


图 2 研究质量评估结果. Patient Selection: 病例选择; Index Test: 指标测试; Reference Standard: 参考标准; Flow and Timing: 流程与进展; Risk of Bias: 偏倚风险; Applicability Concerns: 适用性问题; High: 高; Unclear: 不清楚; Low: 低.

导致全球肝功能衰竭甚至肝癌的主要原因之一. 肝脏活检一直被认为是肝纤维化诊断和分级的金标准. 然而, 肝活检的一系列缺陷如样本误差大, 出血风险高, 医疗负担重, 以及观察者间的不一致性等限制了其在临床实践中的广泛应用^[16]. 此外, 由于无法避免的有创性, 重复的组织病理学检查是不切实际的. 因此, 越来越多的研究者致力于探索可靠的, 无创的手段以取代肝活检. 这些无创诊断方式包括基于血清学指标的评分模型, 以及基于肝脏硬度的影像学成像技术. 其中一些血清学评分模型如天冬氨酸转氨酶-血小板计数比值 (aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)^[17] 及纤维化指数 (fibrosis-four index, FIB-4)^[18] 是基于慢性丙型肝炎患者的数据构建的, 他们对于CHB患者肝纤维化诊断的适用性仍存在争议^[19]. 另外一些模型, 包括增强的肝纤维化评分及Fibro Test, 则很难将肝纤维化患者与慢性肝炎患者进行准确区分. 过去十年间, 涌现了许多新兴的有前景的影像学技术, 包括瞬时弹性成像 (transient elastography, TE), 剪切波弹性成像 (shear wave elastography, SWE), 声辐射脉冲弹性成像 (acoustic radiation pulse imaging, ARFI), 以及磁共振弹性成像 (magnetic resonance elastography, MRE) 等. 既往研究表明这些影像学技术对肝纤维化诊断效能良好, 且优于实验室指标^[20-23]. 因此, 已被广泛应用于肝纤维化的临床诊断. 然而, 他们价格不菲, 且诊断准确性易受到诸如肥胖、腹水、急性炎症、肝淤血、门脉高压等一系列因素的影响^[24,25], 降低了诊断结果的可信度. 因此, 迫切需要一种无创、高效、可重复的工具用于肝纤维化的准确诊断和长期监测. 作为一种非侵袭性的生物标志物, 循环miRNAs在诊断肝纤维化方面具有巨大潜力^[26]. 近年来, 越来越多的学者尝试探索循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断性能, 但结果不一. 因此, 我们进行了此项荟萃分析, 首次全面评估循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断价值.

此项荟萃分析纳入了来自6篇文献的15项研究, 共包括1623例CHB患者. 大部分研究来自我国人群, 而我国长期以来一直是一个乙型肝炎高发国家. 由于研究间存在异质性 ($I^2 > 50\%$), 我们选择随机效应模型进行数据合并和分析. 其中9项研究评估了循环miRNAs对早期肝纤维化的诊断效能, 结果显示合并的敏感度、特异度及AUROC分别为0.76(95%CI: 0.69-0.82)、0.64(95%CI: 0.47-0.78)和0.78(95%CI: 0.74-0.81). 4项研究评价了循环miRNAs对进展期肝纤维化的诊断效能, 结果显示合并的敏感度、特异度及AUROC分别为0.79(95%CI: 0.72-0.85)、0.81(95%CI: 0.63-0.91)和0.82(95%CI: 0.79-0.85).

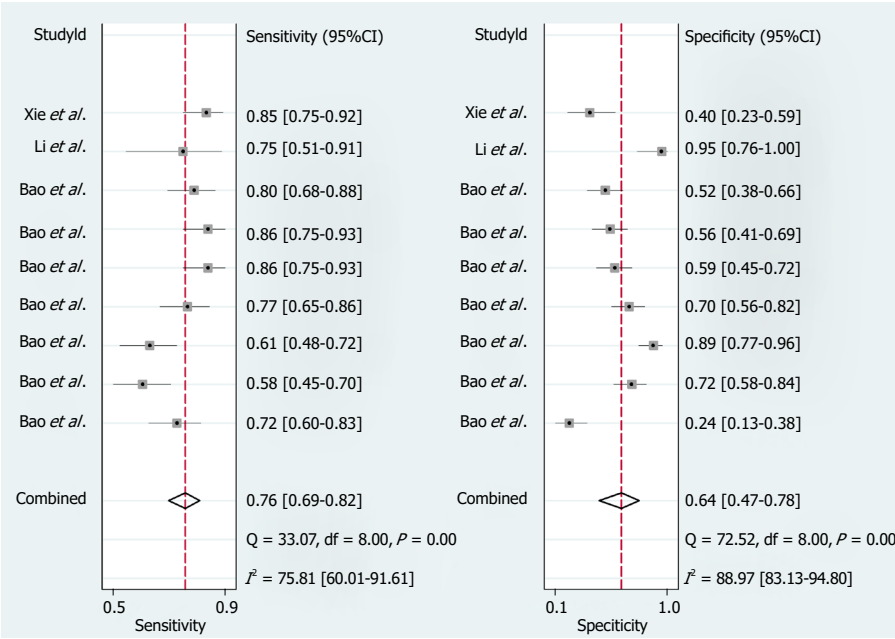


图 3 使用microRNAs诊断CHB相关早期肝纤维化的灵敏度和特异度的森林图.

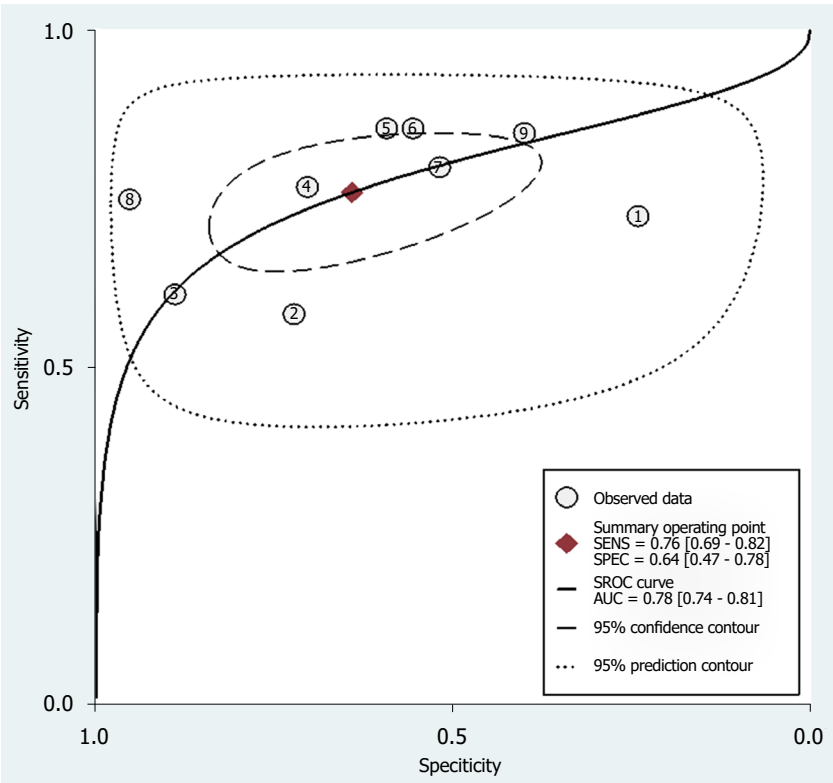


图 4 使用microRNAs诊断CHB相关早期肝纤维化的综合受试者工作特征曲线.

这些结果表明, 循环miRNAs可作为一种稳定、优良的分子生物标志物, 用于诊断CHB相关肝纤维化, 尤其是晚期纤维化. 仅有两项研究评估了循环miRNAs对LC的诊断效能, 结果表明, 循环miRNAs对CHB相关LC具有较高的诊断准确率, AUROC = 0.882, 准确率高达93.7%.

这些数据表明, 循环miRNAs, 尤其是联合miRNAs或miRNAs模型, 是诊断CHB相关LC的有前景的标志物. 上述研究结果也使得通过无创方法监测肝纤维化进展成为可能.

此项荟萃分析有几项优点. 首先, 这是首个全面评

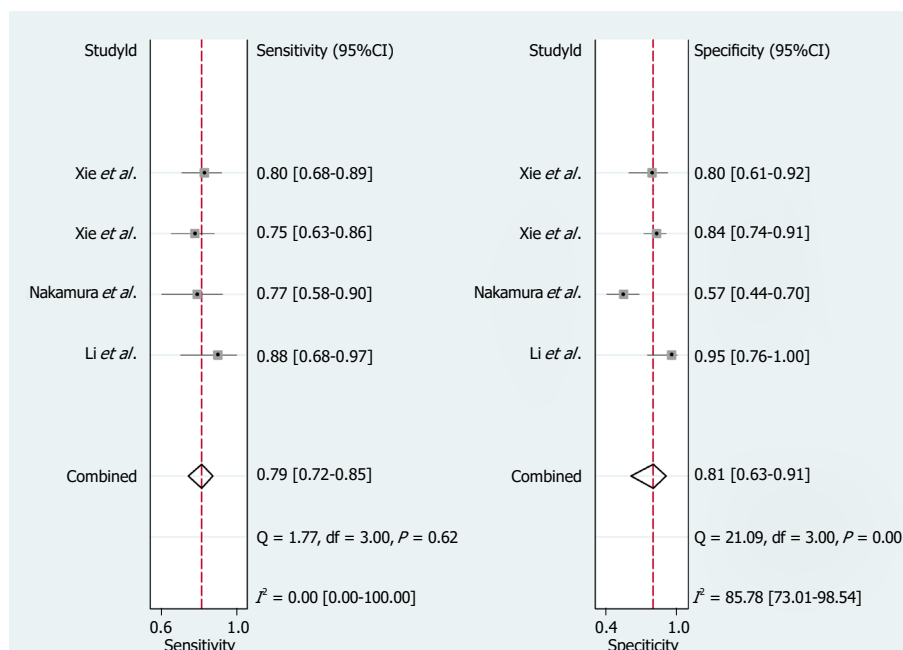


图 5 使用microRNAs诊断CHB相关进展期肝纤维化的灵敏度和特异度的森林图。

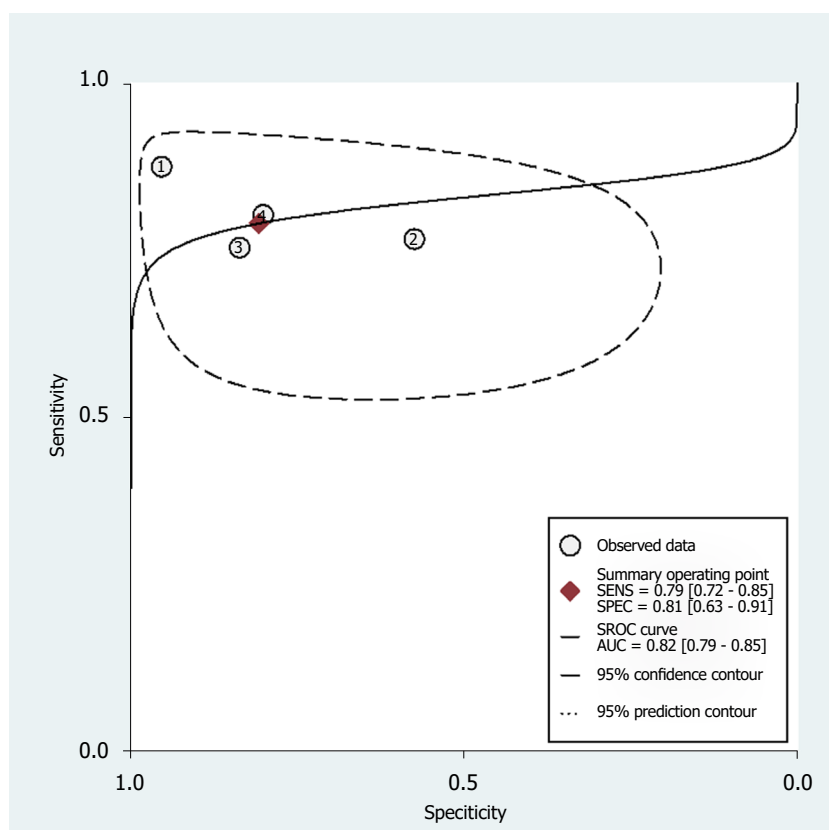


图 6 使用miRNA诊断乙肝相关早期肝纤维化的综合受试者工作特征曲线。

估循环miRNAs对CHB相关肝纤维化诊断效能的荟萃分析,并解决了循环miRNAs是否可以作为CHB相关肝纤维化的潜在诊断标志物的争议。其次,研究设计是根据PRISMA声明(系统回顾和荟萃分析的规范报告条

目)完成的^[27]。此外,纳入的研究的是由两名研究者根据严格的纳入和排除标准独立进行选择的。然而,必须指出的是,我们的研究仍存在一些局限性。首先,在本荟萃分析中,纳入的研究之间存在显著的异质性。尽管我

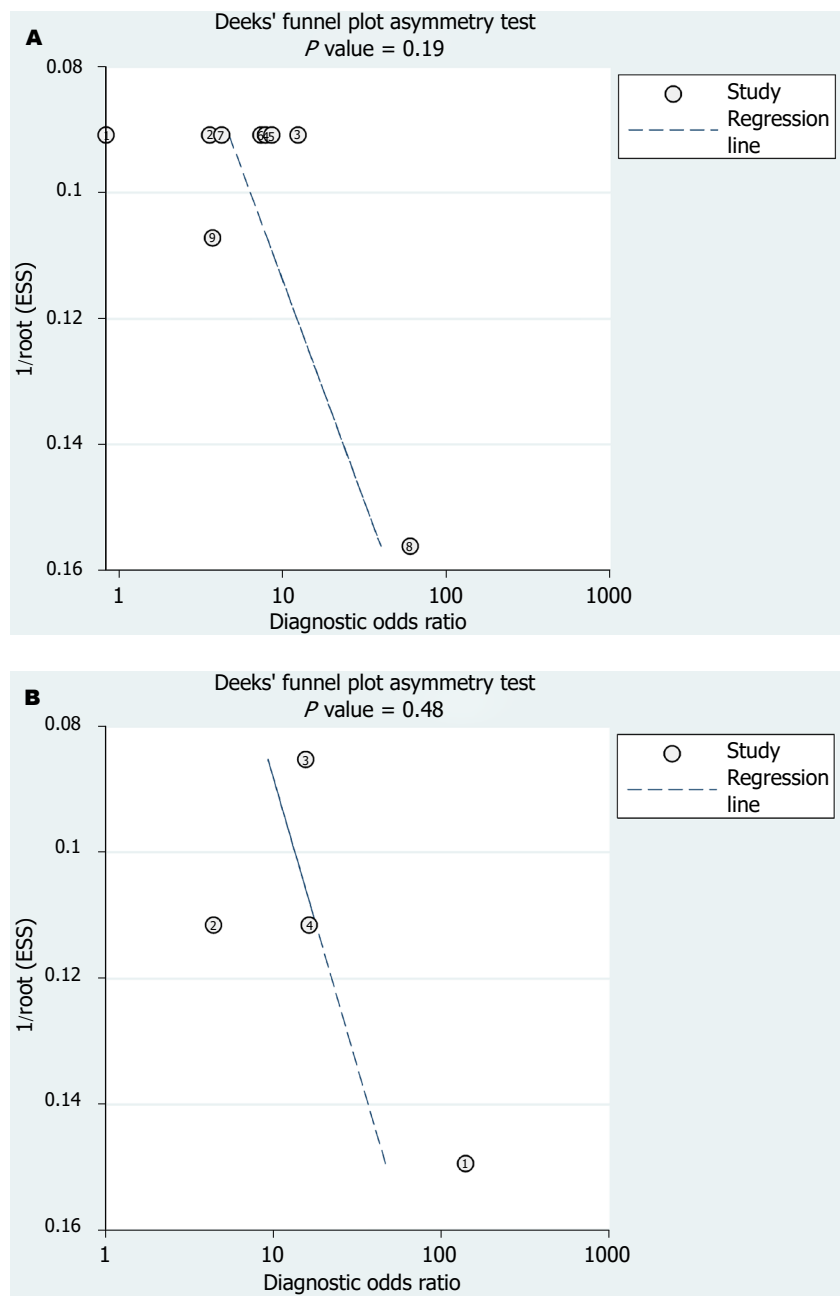


图 7 漏斗图的线性回归检验图. A: miRNAs诊断早期肝纤维化; B: miRNAs诊断进展期肝纤维化.

们实施了各种探索异质性的统计分析方法, 遗憾的是, 仍未能确定异质性的潜在来源. 由于各研究间所检测的miRNAs不完全相同, 我们推测, 异质性可能来源于miRNAs类型的差别. 其次, 虽然进行了系统全面的文献检索, 但最终纳入荟萃分析的相关研究数量仍然不足. 他们仅来自两个国家, 中国和日本. 循环miRNAs在其他国家和地区诊断CHB相关肝纤维化的适用性仍未可知. 因此, 在循环miRNAs被作为CHB相关肝纤维化的诊断工具之前, 需要进行一系列大规模、前瞻性、多中心、多国家的临床研究以提供高质量的循证医学证据.

综上所述, 本荟萃分析证实了循环miRNAs可以作为CHB相关肝纤维化诊断的潜在生物标记物, 尤其对

于晚期肝纤维化和LC. 未来需要更多的研究探索循环miRNAs的联合应用及基于miRNAs的诊断模型的构建, 使其在临床应用中更加准确和可行.

文章亮点

实验背景

乙肝相关肝纤维化是导致肝功能衰竭及终末期肝病的主要病因, 其早期诊断对慢性肝病的预后至关重要. 传统诊断采用组织病理学检查, 因其有创性, 不可重复性, 难以普及, 且无法动态评估治疗效果. 因此, 临床上迫切需要一种灵敏、特异、可重复的无创检测指标. 近年

来,越来越多的学者尝试探索循环miRNAs对慢性乙肝(chronic hepatitis B, CHB)相关肝纤维化的诊断价值,但结论不一,循环miRNAs是否可作为CHB相关肝纤维化的潜在诊断标记物尚存争议。

实验动机

通过对包含1623例CHB患者的15项研究进行荟萃分析,全面评估循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断价值,旨在为CHB相关肝纤维化及其他病因所致肝纤维化的诊断提供有前景的、无创的、可重复的新手段。

实验目标

通过分别评价循环miRNAs对CHB相关早期肝纤维化、进展期肝纤维化以及肝硬化(liver cirrhosis, LC)等三种不同程度肝纤维化的诊断价值,为循环miRNAs在临床中用于CHB相关肝纤维化的诊断及分期提供客观依据。

实验方法

本研究采用荟萃分析的方法,严格依据纳入和排除标准对研究进行选择,并根据QUADAS量表对研究的方法学进行评估,以保证纳入研究的高质量。全面评价了循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断价值。在此基础上,为增加结论的稳定性,可靠性,我们进行了亚组分析寻找研究间异质性的潜在来源,利用斯皮尔曼相关系数否定了阈值效应的存在,使用Deeks漏斗图证实不存在发表偏倚。

实验结果

本研究共纳入1623例CHB患者,证实了循环miRNAs对CHB相关肝纤维化具有良好的诊断效能。其中循环miRNAs诊断早期肝纤维化的敏感度、特异度及AUROC值分别为0.76、0.64和0.78;诊断进展期肝纤维化的敏感度、特异度及AUROC值分别为0.79、0.81和0.82;诊断LC的AUROC = 0.882,诊断准确性高达93.7%。

实验结论

本研究证实循环microRNAs对CHB相关肝纤维化具有良好的诊断效能,尤其对于进展期肝纤维化及LC,可作为CHB患者肝纤维化诊断的血清标记物。

展望前景

循环microRNAs对CHB相关肝纤维化诊断效能优良,有望作为肝纤维化的血清标记物被广泛应用于临床。

4 参考文献

1 Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J*

- Clin Gastroenterol* 2004; 38: S158-S168 [PMID: 15602165 DOI: 10.1097/00004836-200411003-00008]
- 2 Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1670-1681 [PMID: 18471546 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.001]
- 3 Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 175-205 [PMID: 17506695 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123406]
- 4 Miska EA. How microRNAs control cell division, differentiation and death. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 563-568 [PMID: 16099643 DOI: 10.1016/j.gde.2005.08.005]
- 5 Giordano S, Columbano A. MicroRNAs: new tools for diagnosis, prognosis, and therapy in hepatocellular carcinoma? *Hepatology* 2013; 57: 840-847 [PMID: 23081718 DOI: 10.1002/hep.26095]
- 6 Bao S, Zheng J, Li N, Huang C, Chen M, Cheng Q, Yu K, Chen S, Zhu M, Shi G. Serum MicroRNA Levels as a Noninvasive Diagnostic Biomarker for the Early Diagnosis of Hepatitis B Virus-Related Liver Fibrosis. *Gut Liver* 2017; 11: 860-869 [PMID: 28750488 DOI: 10.5009/gnl16560]
- 7 Li BB, Li DL, Chen C, Liu BH, Xia CY, Wu HJ, Wu CQ, Ji GQ, Liu S, Ni W, Yao DK, Zeng ZY, Chen DG, Qin BD, Xin X, Yan GL, Dan Tang, Liu HM, He J, Yan H, Zhu WJ, Yu HY, Zhu L. Potentials of the elevated circulating miR-185 level as a biomarker for early diagnosis of HBV-related liver fibrosis. *Sci Rep* 2016; 6: 34157 [PMID: 27677421 DOI: 10.1038/srep34157]
- 8 Chen YJ, Zhu JM, Wu H, Fan J, Zhou J, Hu J, Yu Q, Liu TT, Yang L, Wu CL, Guo XL, Huang XW, Shen XZ. Circulating microRNAs as a Fingerprint for Liver Cirrhosis. *PLoS One* 2013; 8: e66577 [PMID: 23805240 DOI: 10.1371/journal.pone.0066577]
- 9 Long XR, Zhang YJ, Zhang MY, Chen K, Zheng XFS, Wang HY. Identification of an 88-microRNA signature in whole blood for diagnosis of hepatocellular carcinoma and other chronic liver diseases. *Aging (Albany NY)* 2017; 9: 1565-1584 [PMID: 28657540 DOI: 10.18632/aging.101253]
- 10 Xie Y, Yao Q, Butt AM, Guo J, Tian X, Bao X, Li H, Meng Q, Lu J. Expression profiling of serum microRNA-101 in HBV-associated chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 1248-1255 [PMID: 24971953 DOI: 10.4161/cbt.29688]
- 11 Nakamura M, Kanda T, Jiang X, Haga Y, Takahashi K, Wu S, Yasui S, Nakamoto S, Yokosuka O. Serum microRNA-122 and Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein are useful tools for liquid biopsy of the patients with hepatitis B virus and advanced liver fibrosis. *PLoS One* 2017; 12: e0177302 [PMID: 28475652 DOI: 10.1371/journal.pone.0177302]
- 12 Jin BX, Zhang YH, Jin WJ, Sun XY, Qiao GF, Wei YY, Sun LB, Zhang WH, Li N. MicroRNA panels as disease biomarkers distinguishing hepatitis B virus infection caused hepatitis and liver cirrhosis. *Sci Rep* 2015; 5: 15026 [PMID: 26456479 DOI: 10.1038/srep15026]
- 13 Hou T, Wang Z, Jin W, Liu C, Sun X, Li N, Zhang Y, Chen Y, Zhang W, Li Y. A Two-layer Model to Identify Hepatitis B Virus Related Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis Based on Plasma microRNA Biomarkers. *Comb Chem High Throughput Screen* 2017; 20: 123-132 [PMID: 28000564 DOI: 10.2174/1386207319666161220120617]
- 14 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529-536 [PMID: 22007046 DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009]
- 15 Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems.

- Science* 1988; 240: 1285-1293 [PMID: 3287615 DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009]
- 16 Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 544-555 [PMID: 23423795 DOI: 10.1002/jmri.23731]
- 17 Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526 [PMID: 12883497 DOI: 10.1053/jhep.2003.50346]
- 18 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325 [PMID: 16729309 DOI: 10.1002/hep.21178]
- 19 Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, Janssen HL, Lampertico P, Lau D, Bornstein JD, Schall RE, Dinh P, Yee LJ, Martins EB, Lim SG, Loomba R, Petersen J, Buti M, Marcellin P. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2016; 64: 773-780 [PMID: 26626497 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.012]
- 20 Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1486-1501 [PMID: 28586172 DOI: 10.1002/hep.29302]
- 21 Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR, de Campos Mazo DF, Pessoa MG, Oliveira CP, Alves VAF, Carrilho FJ. Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics (Sao Paulo)* 2017; 72: 516-525 [PMID: 29069254 DOI: 10.6061/clinics/2017(09)01]
- 22 Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, Filice C, Castera L, Vilgrain V, Ronot M, Dumortier J, Guibal A, Pol S, Trebicka J, Jansen C, Strassburg C, Zheng R, Zheng J, Francque S, Vanwolleghem T, Vonghia L, Manesis EK, Zoumpoulis P, Sporea I, Thiele M, Krag A, Cohen-Bacrie C, Criton A, Gay J, Deffieux T, Friedrich-Rust M. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 260-272 [PMID: 28370257 DOI: 10.1002/hep.29179]
- 23 Pfeifer L, Zopf S, Siebler J, Schwitulla J, Wildner D, Wachter D, Neurath MF, Strobel D. Prospective Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography and High-Frequency B-Mode Ultrasound in Compensated Patients for the Diagnosis of Liver Fibrosis/Cirrhosis in Comparison to Mini-Laparoscopic Biopsy. *Ultraschall Med* 2015; 36: 581-589 [PMID: 26529354 DOI: 10.1055/s-0041-107831]
- 24 Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650-659 [PMID: 21146892 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.033]
- 25 Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Venkatesh SK, Chen J, Manduca A, Ehman RL. Dynamic postprandial hepatic stiffness augmentation assessed with MR elastography in patients with chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 64-70 [PMID: 21701012 DOI: 10.2214/AJR.10.5989]
- 26 Chang CC, Lin CC, Hsieh WL, Lai HW, Tsai CH, Cheng YW. MicroRNA expression profiling in PBMCs: a potential diagnostic biomarker of chronic hepatitis C. *Dis Markers* 2014; 2014: 367157 [PMID: 25505813 DOI: 10.1155/2014/367157]
- 27 Moher D, Shamseer L, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4: 1 [PMID: 25554246 DOI: 10.1186/2046-4053-4-1]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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.

口服S-1方案治疗转移性结直肠癌疗效与安全性的Meta分析

赵娟娟, 雷鑫明

赵娟娟, 义乌市中心医院肛肠科 浙江省义乌市 322000

雷鑫明, 义乌市中心医院消化内科 浙江省义乌市 322000

赵娟娟, 主管护师, 主要从事肠癌治疗及护理方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由赵娟娟设计、研究过程、数据分析及写作均为赵娟娟完成; 雷鑫明主要负责英文摘要的撰写.

通讯作者: 赵娟娟, 主管护师, 322000, 浙江省金华市义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院肛肠科. za19920213@163.com

收稿日期: 2019-09-04

修回日期: 2019-10-10

接受日期: 2019-11-12

在线出版日期: 2019-11-28

Meta-analysis of safety and efficacy of S-1-based regimens in treatment of metastatic colorectal cancer

Juan-Juan Zhao, Xin-Ming Lei

Juan-Juan Zhao, Department of Anorectal Medicine, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Xin-Ming Lei, Department of Gastroenterology, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Juan-Juan Zhao, Chief Nurse, Department of Anorectal Medicine, Yiwu City Central Hospital, No. 699, Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. za19920213@163.com

Received: 2019-09-04

Revised: 2019-10-10

Accepted: 2019-11-12

Published online: 2019-11-28

Abstract

BACKGROUND

In recent years, some studies have found that oral S-1-

based regimens are more effective than intravenous FOLFOX4/FOLFIRI regimen in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC).

AIM

To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of S-1-based regimens in the treatment of patients with refractory mCRC by meta-analysis, and to provide evidence-based medicine-related evidence.

METHODS

Controlled trials evaluating S-1-based regimens for the treatment of mCRC from January 2009 to January 2019 were retrieved from VIP database, Wanfang Data, Chinese Biomedical Literature Database, CNKI database, The Cochrane Library, PubMed, and Embase. Meta-analysis of the included studies was conducted with Revman 5.3 software and estimated by odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

RESULTS

The results of meta-analysis showed that the 3-year overall survival rate and 3-year recurrence-free survival rate were significantly higher in the study group (OR = 0.65, 95%CI: 0.47-0.89, $P = 0.008$; OR = 1.45, 95%CI: 1.03-2.06, $P = 0.04$). The study group had less adverse events than the control group (OR = 0.68, 95%CI: 0.53-0.87, $P = 0.002$). The incidence of bone marrow suppression, alopecia, nausea and vomiting, and skin reactions in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

S-1-based regimens have better efficacy and adverse event profile in the treatment of refractory mCRC than FOLFOX4/FOLFIRI regimen.

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

Key Words: Metastatic colorectal cancer; S-1; FOLFOX4; FOLFIRI; Meta-analysis

Juan-Juan Zhao, Xin-Ming Lei. Meta-analysis of safety and efficacy of S-1-based regimens in treatment of metastatic colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1375-1382
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1375.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1375>

摘要

背景

近年来,有研究发现口服S-1方案较静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)具有比较好的疗效. 本研究旨在运用Meta分析的研究方法系统性评价口服S-1方案在治疗mCRC中的治疗效果和安全性,进而提供循证医学相关的依据.

目的

运用Meta分析的研究方法系统性评价口服S-1方案在治疗mCRC中的治疗效果和安全性.

方法

检索口服S-1方案治疗mCRC的对照试验,时间范围2009-01/2019-01,以Cochrane系统评价手册所制定的评价标准对于所选择的文献进行系统评价,检索的数据库包括:维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库、The Cochrane Library、PubMed、Embase,用Revman 5.3软件对于所筛选的文献进行Meta分析,以95%可信区间估计.

结果

Meta分析结果表明:实验组患者在3年总生存率和3年无瘤生存率方面的生存率高于对照组,差异有统计学意义($OR = 0.65$, 95%CI: 0.47, 0.89, $P = 0.008$)、($OR = 1.45$, 95%CI: 1.03, 2.06, $P = 0.04$). 实验组患者在总不良反应方面的发生率低于对照组患者,二者差异有统计学意义($OR = 0.68$, 95%CI: 0.53, 0.87, $P = 0.002$),在骨髓抑制、脱发、恶心呕吐、皮肤反应发生率均低于对照组,二者差异有统计学意义($P < 0.05$).

结论

口服S-1方案较静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC的效果好且不良反应少、安全性较高.

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

关键词: 结直肠癌; S-1; FOLFOX4; FOLFIRI; Meta分析

核心提要: 近年来,有研究发现口服S-1方案较静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)具有比较好的疗效,但此类研究样本量太少,目前尚无多中心、双盲、大样本、随机的对照实验的出现且无国内关于此类的随机对照研究和系统性评价. 本研究旨在运用Meta分析的研究方法系统性评价口服S-1方案在治疗mCRC中的治疗效果和安全性,进而提供循证医学相关的依据.

赵娟娟, 雷鑫明. 口服S-1方案治疗转移性结直肠癌疗效与安全性的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(22): 1375-1382

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1375.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1375>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在全世界发病率极高,仅次于肺癌和肝癌,且新增病例在100万人以上,死亡率也有逐渐上升的趋势^[1]. 这是由于早期CRC并无明确特异性表现,且人们尚缺乏体检意识,故众多患者在确诊CRC后已伴有局部或全身转移,这样就无法通过手术根治CRC^[2]. 随着科学、医疗技术的飞速发展,目前对于CRC的诊疗水平也在不断的提升,对于转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的患者来说,主要的方案为化疗,其中化疗方案主要以静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案为代表,然而疗效往往不尽如人意^[3]. 近年来,有研究发现口服S-1方案较静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC具有比较好的疗效^[4],但此类研究样本量太少,目前尚无多中心、双盲、大样本、随机的对照实验的出现且无国内关于此类的随机对照研究和系统性评价. 本研究旨在运用Meta分析的研究方法系统性评价口服S-1方案在治疗mCRC中的治疗效果和安全性,进而提供循证医学相关的依据^[5].

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: (1)所选择的研究对象必须有影像学检查,且通过手术病理标本或肠镜病理标本,确诊为CRC,且必须为初诊患者;(2)所选择的研究对象必须远处转移无法手术;(3)所选择对象需排除其它治疗方式;排除标准: (1)动物实验;(2)以往接受过手术治疗且不存在远处转移的患者;(3)非初诊或者非原发性CRC的患者;(4)随访时间过短,失访率过高且观察指标过少,样本量过小的研究对象.

1.2 方法 检索国内外公开数据库,检索时间范围为2009-01/2019-01,检索词主要为:“S-1”、“结直肠癌”、“metastatic colorectal cancer”. 检索员为2人,检索的数

数据库主要包括: 中文数据库中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库, 国外数据库PubMed、The Cochrane Library、Embase. 检索语种主要为英文和中文, 且必须为随机对照实验. 将所选择的文献多次选择直至选出最佳的文献. 干预方法: 含口服S-1组为试验组; 静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI组为对照组; 一般资料方面如: 性别、病理类型、年龄等方面差异无统计学意义($P>0.05$)且两组患者具有可比性. 结局指标: 3年总生存率, 3年无瘤生存率, 不良反应(骨髓抑制、脱发、恶心呕吐、皮肤反应等)发生率.

相关文献评价: 以Cochrane系统评价手册为文献评价标准^[6], 由2名研究者对选中的文献进行筛选和评价并相互核对, 对于结论不一致的文献, 通过征求第三方、文献作者的意见的方式得出最终结论. 评价标准主要包括6个方面: (1)随机方法是否正确; (2)是否做到分配隐藏, 分配方法是否正确; (3)是否实施盲法; (4)是否报告失访和退出情况; (5)基线是否可比; (6)是否存在其他影响真实性的因素.

统计学处理 用RevMan 5.3进行Meta分析. 采用OR值及其95%CI描述, 用 I^2 表示其异质性, 当 $I^2<50\%$, $P>0.1$ 时, 则提示各研究之间异质性较低或者异质性不存在, 此时Meta分析采用固定效应模型. 然而当 $I^2\geq 50\%$, $P\leq 0.1$ 时, 则提示异质性较高, 此时Meta分析采用随机效应模型, 最终运用漏斗图进行偏倚评价.

2 结果

2.1 文献搜索结果和文献、患者基本情况 在所有文献数据库中输入以上关键词, 得出总文献312篇, 剔除重复文献, 会议记录等得到文献19篇, 并筛选文章标题、摘要及全文内容后最终得到6篇文献^[7-12]. 其中均为随机对照实验文献, 均为A级, 各文献质量评价见表1, 各文献中患者基本情况见表2, 具体搜索过程详见流程图(图1).

2.2 Meta分析情况

2.2.1 3年总生存率: 共纳入6篇文献, 对实验组和对照组间异质性检测得出 $P<0.00001$, $I^2 = 98\%$, 存在异质性, 则用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示OR = 0.65, 95%CI: 0.47, 0.89, $P = 0.008$, 两组差异有统计学意义($P<0.05$)(图2).

2.2.2 3年无瘤生存率: 共纳入6篇文献, 对实验组和对照组间异质性检测得出 $P<0.00001$, $I^2 = 99\%$, 存在异质性, 则用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示(OR = 1.45, 95%CI: 1.03-2.06, $P = 0.04$)两组差异有统计学意义($P<0.05$)(图3).

2.2.3 不良反应: 共纳入6篇文献, 对实验组和对照组间异质性检测得出 $P = 0.004$, $I^2 = 71\%$, 存在异质性, 则

用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示OR = 0.68, 95%CI: 0.53, 0.87, $P = 0.002$, 两组差异有统计学意义($P<0.05$). 常见的不良反应主要包括: 骨髓抑制、脱发、恶心呕吐、皮肤反应. Meta分析提示: 实验组中以上不良反应的发生率均低于对照组, 两组差异均有统计学意义($P<0.05$)(图4-8).

3 讨论

早期CRC并无明确特异性表现, 仅仅表现为排便习惯改变, 或者粪便隐血试验阳性, 且人们尚缺乏体检意识, 故众多患者在确诊CRC后已伴有局部或全身转移, 已经处于晚期, 对于mCRC的患者来说, 主要的方案为化疗, 其中化疗方案主要以静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案为代表, 然而疗效往往不尽如人意^[13,14].

S-1作为一种口服的氟嘧啶制剂, 是一种由替加氟、吉美嘧啶、氧嗪酸钾组成的复合制剂, 其合成比例为1:0.4:1. 目前S-1在国内外应用都非常广泛, 尤其是对于处于进展期、晚期的胃癌, 肺癌, 以及胰腺癌的患者疗效尚佳, 美国FDA和EMA已批准新型口服S-1制剂应用于mCRC患者的治疗, 仍有大量的相关研究正在进展当中^[15].

已有多项研究证实S-1治疗mCRC具有较好的疗效. 在日本进行的一项临床研究发现, 运用S-1治疗mCRC的患者的中位生存期较运用FOLFOX4的中位生存期长, 此外, 在欧洲进行的另一项研究结果表明, 实验组S-1患者中位生存期为17.8 mo, 而对照组FOLFOX4患者的中位生存期为17.4 mo, 两者差异具有统计学意义(HR = 0.90, 95%CI: 0.728, 1.112, $P = 0.001$), 在一项有关S-1的I期中, 研究者将实验组CRC的患者用口服S-1方案治疗, 对照组用FOLFIRI静脉注射治疗, 并观察两组患者的疾病控制率、无进展生存期, 结果发现实验组患者的疾病控制率为73%, 中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)为7.56 mo, 明显长于单纯FOLFIRI治疗晚期CRC的患者(HR = 0.80, 95%CI: 2.63-9.60, $P = 0.003$)^[16-19]. 一项III期一线临床试验的研究共收集1226例mCRC患者入组, 按照随机抽签分组的方法把符合入选标准的患者分别分配至试验组(口服S-1方案治疗)和对照组(FOLFOX4患者)中, 研究结果发现, 实验组中位OS、PFS相比于对照组中位OS、PFS明显延长(14.51 mo: 12.01 mo; HR = 0.807, 95%CI: 0.731-0.957, $P = 0.002$; 6.81 mo: 4.53 mo; HR = 0.745, 95%CI: 0.662-0.870, $P<0.0001$). 且实验组的肿瘤总缓解率较对照组明显提高(17.8%: 9.1%, $P<0.001$)^[20]. 但目前国内关于此药物的疗效及安全性研究仍然较少, 本研究在国内外研究的基础上进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据^[21].

表 1 文献质量评价

作者	发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	失访	基线	其他因素	质量
Yasui等 ^[7]	2015	正确	未描述	正确	描述	可比	无	A
Chen等 ^[8]	2019	正确	完善	正确	描述	可比	无	A
Imai等 ^[9]	2015	正确	完善	未描述	描述	可比	无	A
Yamada等 ^[10]	2018	正确	完善	正确	未描述	可比	无	A
Yamazaki等 ^[11]	2015	未描述	完善	正确	描述	可比	无	A
Yoshioka等 ^[12]	2009	正确	完善	未描述	描述	可比	无	A

表 2 患者基本情况

作者	治疗方法	每组人数(人)	平均年龄(岁)	随访时间(月)	并发症人数(人)	3年总生存率(%)	3年无瘤生存率(%)
Yasui等 ^[7]	S-1组	426	37(21-69)	50	200	48	39
	FOLFOX4/FOLFIRI组	426	63(32-94)	51	256	23	15
Chen等 ^[8]	S-1组	250	56(34-85)	33 ± 15	65	47	39
	FOLFOX4/FOLFIRI组	250	53(26-76)	45 ± 15	108	43	22
Imai等 ^[9]	S-1组	526	66(35-96)	45 ± 13	184	67	45
	FOLFOX4/FOLFIRI组	195	59(29-84)	44 ± 19	86	43	20
Yamada等 ^[10]	S-1组	452	63(36-96)	34	95	56	31
	FOLFOX4/FOLFIRI组	326	53(31-85)	44	56	39	18
Yamazaki等 ^[11]	S-1组	562	52(30-85)	38.3	125	52	29
	FOLFOX4/FOLFIRI组	562	57(28-95)	47.5	162	30	13
Yoshioka等 ^[12]	S-1组	352	56(33-79)	52.5	56	56	42
	FOLFOX4/FOLFIRI组	306	59(29-84)	46.5	75	35	21

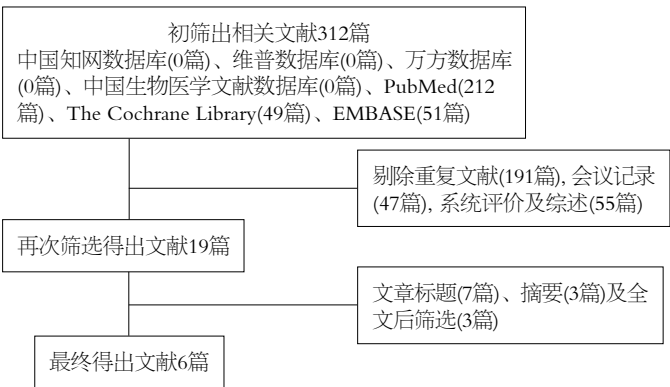


图 1 文献基本情况.

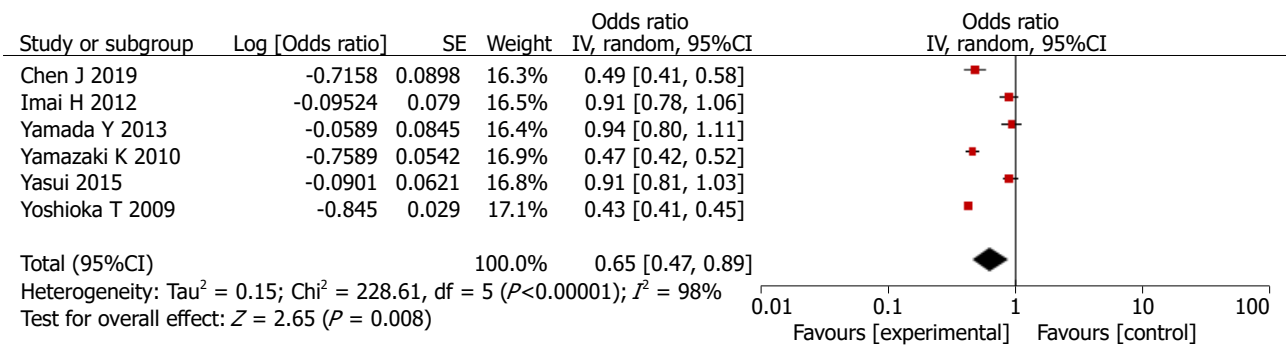


图 2 3年总生存率比较.

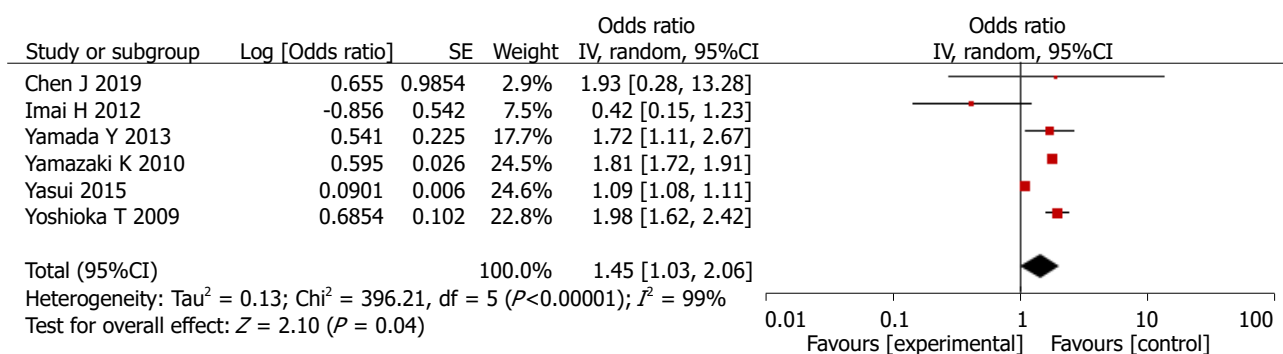


图 3 3年无瘤生存率比较.

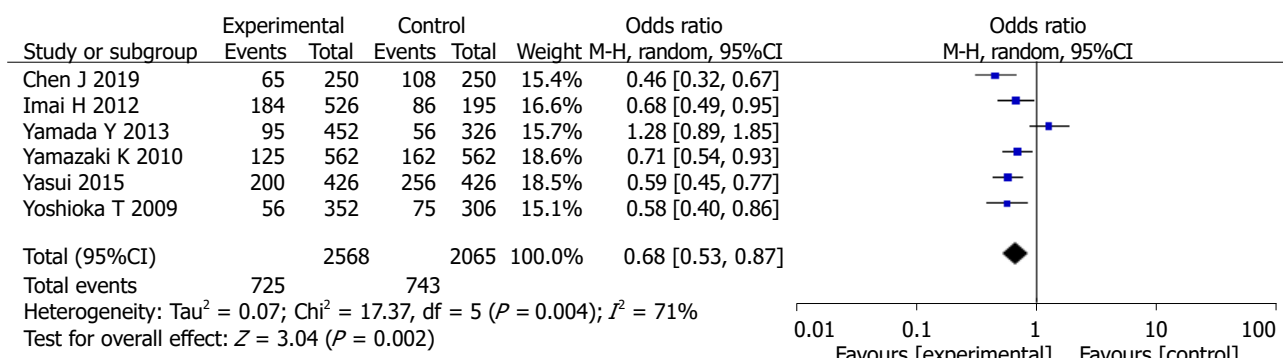


图 4 不良反应比较.

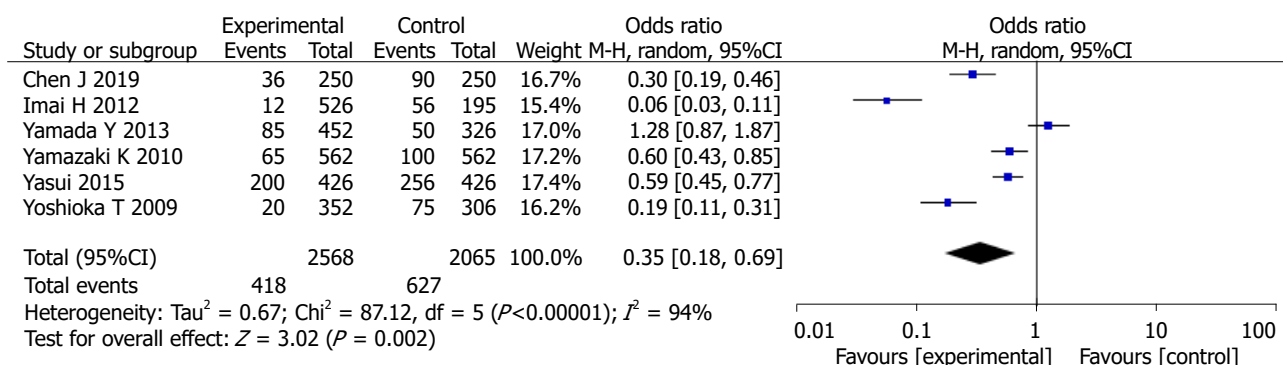


图 5 骨髓抑制比较.

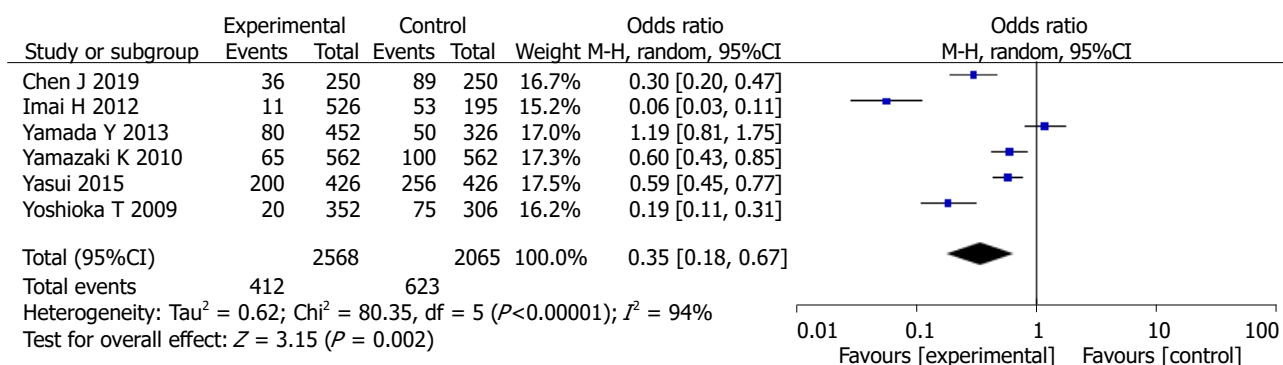


图 6 脱发比较.

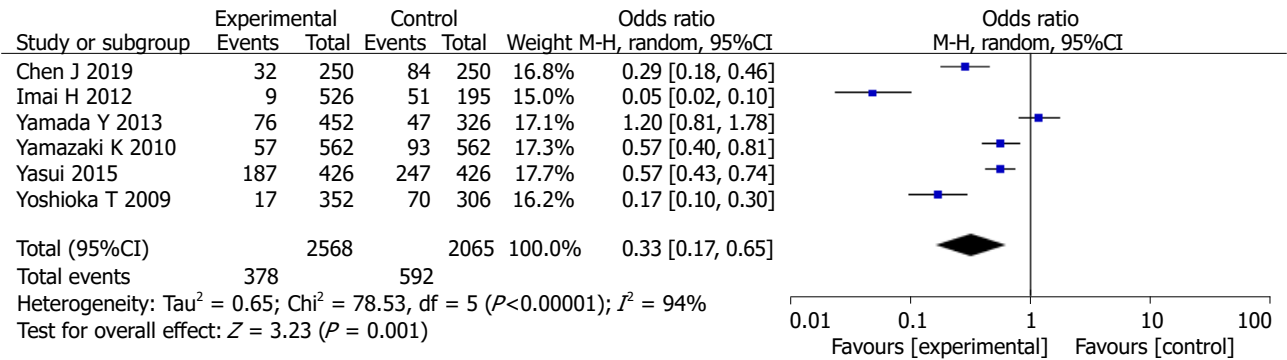


图 7 恶心呕吐比较.

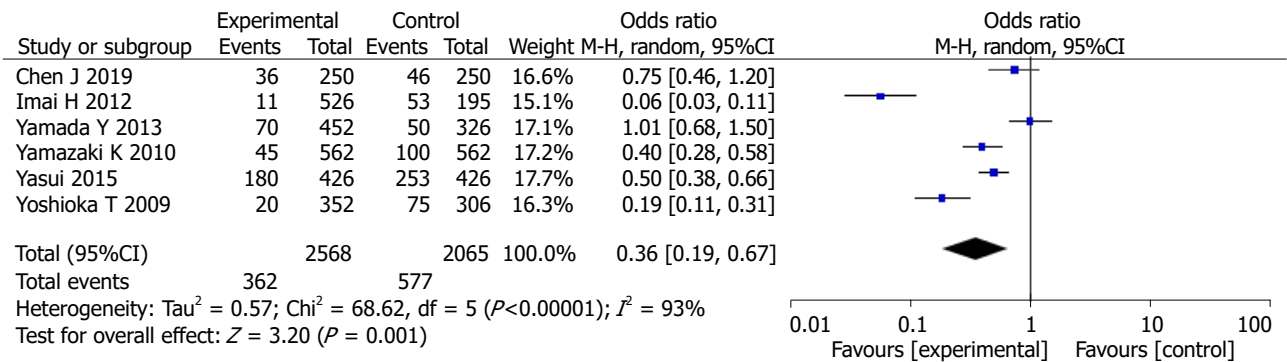


图 8 皮肤反应比较.

本研究共纳入6篇文献, Meta分析结果表明: 在3年总生存率和3年无瘤生存率方面, 实验组患者的生存率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 在不良反应方面, 实验组患者发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义($P < 0.05$). 笔者认为可能存在多种因素影响口服S-1方案的疗效, 有研究认为, S-1主要通过调节细胞色素P4502 A6(CYP2 A6)进而抑制肿瘤细胞的复制, 进而促进其凋亡, 从而提高患者的远期生存率^[22]. 然而, 该研究对于S-1对于P4502 A6调控的机制尚未阐明, 故需要进一步的研究. 另一种研究认为可能与化疗药物的剂量相关, 临床上应用口服S-1方案的治疗剂量为40 mg/mL每日两次, 较单纯使用FOLFOX4方案的剂量更佳, 故治疗效果较好, 但具体的机制仍然需要进一步的研究^[23].

然而, 本研究也存在以下不足: (1)但由于此次研究文献数目少, 且总的样本量仅有2000例左右, 对结果的偏倚可能较大; (2)纳入的文献主要来源于欧洲; (3)纳入的每项研究中无法从获得每个患者的精确数据; (4)部分研究存在较大的异质性.

综上所述, 口服S-1对于mCRC的治疗具有良好的疗效和较高的安全性. 因此希望将来有更多的希望将来有更多的多中心、双盲、大样本、随机的对照研究出现, 为临床医师提供重要指导^[24].

文章亮点

实验背景

对于转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的患者来说, 目前主要的方案为化疗, 其中化疗方案主要以静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案为代表, 然而疗效往往不尽如人意, 近年来, 有研究发现口服S-1方案较静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC具有比较好的疗效, 但此类研究样本量太少, 目前尚无多中心、双盲、大样本、随机的对照实验的出现且无国内关于此类的随机对照研究和系统性评价.

实验动机

本研究旨在运用Meta分析的研究方法系统性评价口服S-1方案在治疗mCRC中的治疗效果和安全性, 进而提供循证医学相关的依据.

实验目标

本研究主要的目标在于通过搜集国内外大量文献, 口服S-1方案在治疗mCRC中的治疗效果和安全性比较进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据. 进而对于临床医师在治疗结肠癌肺转移的患者上提供重要的参考.

实验方法

检索口服S-1方案治疗mCRC的对照试验, 时间范围2009-01/2019-01, 以Cochrane系统评价手册内的质量评价标准进行筛选和评价, 用Revman 5.3软件进行系统Meta分析. 对于二分类变量而言, 采用OR值及其95%CI描述, 采用 χ^2 检验检验各研究间异质性, 运用漏斗图进行偏倚评价.

实验结果

Meta分析结果表明: 实验组患者在3年总生存率和3年无瘤生存率方面的生存率高于对照组, 差异有统计学意义($OR = 0.65$, 95%CI: 0.47, 0.89, $P = 0.008$)、($OR = 1.45$, 95%CI: 1.03, 2.06, $P = 0.04$). 实验组患者在总不良反应方面的发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义($OR = 0.68$, 95%CI: 0.53, 0.87, $P = 0.002$), 在骨髓抑制、脱发、恶心呕吐、皮肤反应发生率均低于对照组, 二者差异有统计学意义($P < 0.05$).基本达到实验目标.

实验结论

口服S-1方案较静脉注射FOLFOX4/FOLFIR方案治疗mCRC的效果好且不良反应少、安全性较高.

展望前景

此次研究纳入的文献数目仍较少,且无法对每一篇文章进行进一步的亚组分析, 因此希望将来有更多关于SBRT治疗结肠癌肺转移的双盲、多中心、随机、大样本的对照实验的出现.

4 参考文献

- Okamura S, Murata K, Wada Y, Kato R, Makino S, Ohwada Y, Nishigaki T, Murakami M, Okada K, Yanagisawa T, Ebisui C, Yokouchi H, Kinuta M. [A case of peritoneal dissemination that exhibited a complete response to systemic chemotherapy following the resection of primary colon cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39: 2270-2272 [PMID: 23268046]
- Hong L, Guo Z, Yu H, Li B, Si T, Liu C. [Efficacy and safety of low-dose high intensity focused ultrasound combined with S-1 and oxaliplatin in metastatic colorectal patients with pelvic masses]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94: 1929-1932 [PMID: 25253003]
- Harada K, Hatanaka K, Kinoshita K, Kawamoto Y, Yamato H, Ogawa K, Yamamoto Y, Naruse H. [Successful treatment of advanced sigmoid colon cancer with liver metastases with cetuximab monotherapy as first-line treatment-a case report]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 897-900 [PMID: 25131880]
- Baba H, Yamada Y, Takahashi D, Matsumoto H, Yoshida K, Nakamura M, Yoshida M, Iwamoto S, Shimada K, Komatsu Y, Sasaki Y, Satoh T, Takahashi K, Mishima H, Muro K, Watanabe M, Sakata Y, Morita S, Shimada Y, Sugihara K. S-1 and oxaliplatin (SOX) plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival analyses of the open-label, non-inferiority, randomised phase III: SOFT study. *ESMO Open* 2017; 2: e000135 [PMID: 28761727 DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000135]
- Koyama R, Maeda Y, Minagawa N, Shinohara T, Hamada T. Laparoscopic Resection of an Abdominal Wall Metastasis 5 Years after Primary Colorectal Cancer Resection. *Case Rep Gastroenterol* 2019; 13: 78-84 [PMID: 31043933 DOI: 10.1159/000497098]
- Hsu HC, Chou WC, Kuan FC, Lee KD, Rau KM, Huang JS, Yang TS. A Phase II study of S-1 plus oral leucovorin in heavily treated metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 6061-6070 [PMID: 30538555 DOI: 10.2147/CMAR.S179345]
- Yasui H, Muro K, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, Yamaguchi K, Esaki T, Tokunaga S, Kuwano H, Boku N, Komatsu Y, Watanabe M, Hyodo I, Morita S, Sugihara K. A phase 3 non-inferiority study of 5-FU/l-leucovorin/irinotecan (FOLFIRI) versus irinotecan/S-1 (IRIS) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: updated results of the FIRIS study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 153-160 [PMID: 25106731 DOI: 10.1007/s00432-014-1783-3]
- Chen J, Wang J. Efficacy and safety assessment of S-1-based regimens comparing to intravenous fluorouracil-based ones in Asian patients with metastatic colorectal carcinoma: A system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15999 [PMID: 31169742 DOI: 10.1097/MD.00000000000015999]
- Imai H, Sawada K, Sato A, Nishi K, Sasaki T, Takahashi T, Ohori H. [Complete resection of liver metastases of colorectal cancer after high efficacy bevacizumab, S-1, and CPT -11 combination chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42: 101-104 [PMID: 25596689]
- Yamada Y, Denda T, Gamoh M, Iwanaga I, Yuki S, Shimodaira H, Nakamura M, Yamaguchi T, Ohori H, Kobayashi K, Tsuda M, Kobayashi Y, Miyamoto Y, Kotake M, Shimada K, Sato A, Morita S, Takahashi S, Komatsu Y, Ishioka C. S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLOR): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol* 2018; 29: 624-631 [PMID: 29293874 DOI: 10.1093/annonc/mdx816]
- Yamazaki K, Kuwano H, Ojima H, Otsuji T, Kato T, Shimada K, Hyodo I, Nishina T, Shirao K, Esaki T, Ohishi T, Denda T, Takeuchi M, Boku N. A randomized phase II study of combination therapy with S-1, oral leucovorin, and oxaliplatin (SOL) and mFOLFOX6 in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75: 569-577 [PMID: 25575764 DOI: 10.1007/s00280-015-2676-0]
- Yoshioka T, Kato S, Gamoh M, Chiba N, Suzuki T, Sakayori N, Kato S, Shibata H, Shimodaira H, Otsuka K, Kakudo Y, Takahashi S, Ishioka C. Phase I/II study of sequential therapy with irinotecan and S-1 for metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1972-1977 [PMID: 19920821 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605432]
- Tominaga K, Kurumiya Y, Sekoguchi E, Kobayashi S, Kawai K, Kiriya M. [Severe Liver Injury Due to Sinusoidal Obstruction Syndrome Induced by Oxaliplatin in a Patient with Resectable Colorectal Liver Metastases]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018; 45: 989-992 [PMID: 30026429]
- Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15: 171-185 [PMID: 22302382 DOI: 10.1007/s10456-011-9249-6]
- Nagase S, Iyoda T, Kanno H, Akase T, Arakawa I, Inoue T,

- Uetsuka Y. [Comparison of the Cost-Effectiveness of the SOX and COX Regimens in Patients with Unresectable Advanced and Recurrent Colorectal Cancer Using a Clinical Decision Analysis Approach]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016; 43: 1201-1205 [PMID: 27760938]
- 16 Yoshida M, Takagane A, Miyake Y, Shimada K, Nagata N, Sato A, Ogata Y, Fukunaga M, Otsuka K, Takahashi T, Matsumoto H, Kagimura T, Tsuji A. A Phase II Study of Third-Line Combination Chemotherapy with Bevacizumab Plus S-1 for Metastatic Colorectal Cancer with Mutated KRAS (SAVIOR Study). *Oncology* 2016; 91: 24-30 [PMID: 27229742 DOI: 10.1159/000446372]
 - 17 Bai M, Deng T, Han R, Zhou L, Ba Y. Gemcitabine plus S-1 versus cetuximab as a third-line therapy in metastatic colorectal cancer: an observational trial. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 21159-21165 [PMID: 26885049]
 - 18 Yoshida M, Muro K, Tsuji A, Hamamoto Y, Yoshino T, Yoshida K, Shirao K, Miyata Y, Takahari D, Takahashi T, Ohtsu A. Combination chemotherapy with bevacizumab and S-1 for elderly patients with metastatic colorectal cancer (BASIC trial). *Eur J Cancer* 2015; 51: 935-941 [PMID: 25837882 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.007]
 - 19 Imagawa A, Okumura S, Toyoda S, Kawashima H, Yasuda H, Yamamoto K, Ito A, Mizumura N, Yoo K, Maehira H, Ogawa M, Kawasaki M, Kameyama M, Yoneda G. [A Case of Metastatic Carcinoma of Anal Fistula]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018; 45: 148-150 [PMID: 29362337]
 - 20 Kawahara T, Shimozuma K, Shiroyiwa T, Hagiwara Y, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. Patient-Reported Outcome Results from the Open-Label Randomized Phase III SELECT BC Trial Evaluating First-Line S-1 Therapy for Metastatic Breast Cancer. *Oncology* 2018; 94: 107-115 [PMID: 29145211 DOI: 10.1159/000484142]
 - 21 Shitara K, Yuki S, Yoshida M, Takahari D, Utsunomiya S, Yokota T, Sato Y, Inaba Y, Tajika M, Kawai H, Yamaura H, Kato M, Yamazaki K, Komatsu Y, Muro K. Phase II study of combination chemotherapy with biweekly cetuximab and irinotecan for wild-type KRAS metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *Invest New Drugs* 2012; 30: 787-793 [PMID: 21174225 DOI: 10.1007/s10637-010-9615-z]
 - 22 Matsuda Y, Saoo K, Yamakawa K, Yokohira M, Suzuki S, Kuno T, Kamataki T, Imaida K. Overexpression of CYP2A6 in human colorectal tumors. *Cancer Sci* 2007; 98: 1582-1585 [PMID: 17683511 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00572.x]
 - 23 Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1063-1069 [PMID: 19818685 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70259-1]
 - 24 Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Letter to the editor: "Phase II trial of S-1 monotherapy in elderly or frail patients with metastatic colorectal cancer". *Invest New Drugs* 2011; 29: 1515-1516 [PMID: 21161325 DOI: 10.1007/s10637-010-9617-x]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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。

血清G-17、PG I、PG II、Hcy在胃黏膜癌变进展中的表达及临床意义

南寿山, 靳荣, 贾惠娟, 王珏磊, 赵春美, 王柏清

南寿山, 王珏磊, 赵春美, 王柏清, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450

靳荣, 天津市第五中心医院妇产科 天津市 300450

贾惠娟, 天津市第五中心医院胃镜室 天津市 300450

南寿山, 副主任医师, 研究方向为消化道肿瘤及消化内镜.

基金项目: 天津市滨海新区卫健委科技项目, No. 2013BWKY031.

作者贡献分布: 此课题由南寿山、靳荣、贾惠娟、王珏磊、赵春美及王柏清设计; 研究过程由南寿山、王珏磊、赵春美及王柏清操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由贾惠娟提供; 数据分析由南寿山、靳荣及贾惠娟完成; 本论文写作由南寿山、靳荣、贾惠娟及王珏磊完成.

通讯作者: 南寿山, 副主任医师, 300450, 天津市滨海新区塘沽浙江路41号, 天津市第五中心医院. beautiful_218@163.com
电话: 022-65665412

收稿日期: 2019-09-25
修回日期: 2019-11-05
接受日期: 2019-11-12
在线出版日期: 2019-11-28

Clinical significance of expression of serum gastrin-17, pepsinogen I, pepsinogen II, and homocysteine in evolution of gastric cancer

Shou-Shan Nan, Rong Jin, Hui-Juan Jia, Jue-Lei Wang, Chun-Mei Zhao, Bai-Qing Wang

Shou-Shan Nan, Jue-Lei Wang, Chun-Mei Zhao, Bai-Qing Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Rong Jin, Department of Obstetrics and Gynecology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Hui-Juan Jia, Gastroscopy Room, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Supported by: Science and Technology Project of Tianjin Binhai New Area Health Committee, No. 2013BWKY031.

Corresponding author: Shou-Shan Nan, deputy chief physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Fifth Central Hospital, No. 41, Zhejiang Road, Tanggu, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. beautiful_218@163.com

Received: 2019-09-25
Revised: 2019-11-05
Accepted: 2019-11-12
Published online: 2019-11-28

Abstract BACKGROUND

Abnormalities of multiple serum factors occur in the early stage of gastric cancer. Among them, serum gastrin-17 (G-17), pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II), and homocysteine (Hcy) have attracted wide attention. The combined detection of these four factors may be of important clinical significance for the diagnosis of early gastric cancer.

AIM

To detect the levels of serum G-17, PG I, PG II, and Hcy in early gastric cancer and analyze their clinical value in the diagnosis of early gastric cancer.

METHODS

The clinical data of 230 patients with suspected gastric cancer were retrospectively analyzed. According to the results of endoscopy and pathological diagnosis, the patients were divided into three groups: patients with benign gastric lesions (136 cases), those with early gastric cancer (53 cases), and those with advanced gastric cancer (41 cases). The clinical data of 118 healthy subjects were included as a healthy control group. The levels of serum

G-17, PG I, PG II, and Hcy were compared between the four groups. The differences in possible factors between the gastric cancer and non-gastric cancer group were compared. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for gastric cancer. The diagnostic value of serum G-17, PG I, PG II, and Hcy, alone or in combination, for early gastric cancer and advanced gastric cancer were assessed by receiver operating curve (ROC) analysis.

RESULTS

Serum G-17, PG II, and Hcy showed a decreasing trend from the advanced gastric cancer group to early gastric cancer group, benign gastric lesion group, and healthy control group ($P < 0.05$), while serum PG I showed an increasing trend ($P < 0.05$). The proportions of patients with intake of hot food and high-salt diet as well as serum levels of G-17, PG II, and Hcy in the gastric cancer group were significantly higher than those in the non-gastric cancer group ($P < 0.05$), while serum PG I was significantly lower than that in the non-gastric cancer group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis confirmed that all of these were risk factors for gastric cancer. ROC analysis showed that the best cut-off points for serum G-17, PG I, PG II, and Hcy for the diagnosis of early gastric cancer were 13.46 pmol/L, 60.98 ng/mL, 27.56 ng/mL, and 23.01 μ mol/L, respectively, and the corresponding areas under the curves (AUCs) were 0.71, 0.70, 0.71, and 0.78, respectively. The best cutoff points for serum G-17, PG I, PG II, and Hcy for the diagnosis of advanced gastric cancer were 18.53 pmol/L, 47.56 ng/mL, 28.41 ng/mL, and 27.63 μ mol/L, respectively, and the corresponding AUCs were 0.71, 0.68, 0.73, and 0.75, respectively. The AUCs of combined detection of the four factors for the diagnosis of early gastric cancer and advanced gastric cancer were 0.83 and 0.80, respectively.

CONCLUSION

Serum G-17, PG II, and Hcy show abnormally high expression in early gastric cancer, and serum PG I shows abnormally low expression. The combined detection of the four factors has appreciated clinical value for the diagnosis of early gastric cancer.

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

Key Words: Gastrin-17; Pepsinogen I; Pepsinogen II; Homocysteine; Early gastric cancer

Nan SS, Jin R, Jia HJ, Wang JL, Zhao CM, Wang BQ. Clinical significance of expression of serum gastrin-17, pepsinogen I, pepsinogen II, and homocysteine in evolution of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1383-1390
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1383.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1383>

摘要

背景

早期胃癌阶段机体多项血清因子异常, 其中血清胃泌素-17(gastrin-17, G-17)、胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I)、胃蛋白酶原 II (pepsinogen II, PG II)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)广受临床关注, 推测四者联合检测可作为早期胃癌的诊断参考依据。

目的

检测血清G-17、PG I、PG II、Hcy在早期胃癌中的表达水平, 并分析其对早期胃癌诊断的临床价值。

方法

回顾性分析本院230例高度怀疑为胃癌的患者的临床资料, 根据胃镜及病理诊断结果将患者分为胃良性病变组(136例), 早期胃癌组(53例), 进展期胃癌组(41例)。另回顾性分析同期118例健康受试者的临床资料, 将其设置为健康组。比较4组血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平; 对比胃癌组、非胃癌组可能影响因素的差异, 并采用Logistic回归分析法分析导致胃癌的危险因素; 通过绘制受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC), 分析血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独及联合检测对早期胃癌、进展期胃癌的诊断价值。

结果

进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组血清G-17、PG II、Hcy呈降低趋势($P < 0.05$), 血清PG I呈升高趋势($P < 0.05$), 组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 胃癌组喜食烫食占比、高盐饮食占比, 血清G-17、PG II、Hcy水平均显著高于非胃癌组, 血清PG I显著低于非胃癌组($P < 0.05$), 经Logistic回归分析证实均为导致胃癌的危险因素; ROC结果显示, 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独检测诊断早期胃癌的最佳截断点分别为13.46 pmol/L、60.98 ng/mL、27.56 ng/mL、23.01 μ mol/L, 曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.71、0.70、0.71、0.78、0.83; 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独检测诊断进展期胃癌的最佳截断点分别为18.53 pmol/L、47.56 ng/mL、28.41 ng/mL、27.63 μ mol/L, AUC分别为0.71、0.68、0.73、0.75、0.80。

结论

血清G-17、PG II、Hcy在早期胃癌中呈异常高表达, 血清PG I呈异常低表达, 四者联合检测对早期胃癌的诊断具有一定临床价值。

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

关键词: 胃泌素-17; 胃蛋白酶原I; 胃蛋白酶原II; 同型半

胱氨酸; 早期胃癌

核心提要: 本研究通过分析血清G-17、PG I、PG II、Hcy在胃癌中的变化, 得出对上述指标进行检测可用于早期胃癌筛查的结论, 为临床早期确诊提供帮助。

南寿山, 靳荣, 贾惠娟, 王珏磊, 赵春美, 王柏清. 血清G-17、PG I、PG II、Hcy在胃黏膜癌变进展中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2019; 27(22): 1383-1390

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1383.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1383>

0 引言

胃癌为高发消化系统疾病, 发病率、致死率均居恶性肿瘤前列^[1]. 该病早期无特异性症状, 部分患者在确诊时已处于进展期, 错失最佳治疗时机, 预后不良. 因此, 早期确诊并对应治疗是延长患者生存期限、改善预后的关键. 目前胃镜筛查是胃癌诊断的可靠方式, 但具有侵入性, 且费用较高, 患者接受度低. 故探究更为安全、经济的诊断方式是临床亟待解决的问题. 胃泌素-17(gastrin-17, G-17)、胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)均由胃黏膜分泌, 其含量可反映出胃部变化, 已有研究证实胃黏膜病变时其浓度将随之变化^[2]. 同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)为蛋氨酸代谢途径的中间产物, 国内外学者认为其在结肠癌、肝癌、肺癌等恶性肿瘤中表达异常^[3-5], 且高水平Hcy可增加胃癌患病风险. 鉴于此, 本研究将测定早期胃癌中血清G-17、胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I)、胃蛋白酶原 II (pepsinogen II, PG II)、Hcy表达水平, 并探究其单独与联合检测对该病的诊断价值. 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2014-08/2018-08期间本院230例高度怀疑为胃癌的患者的临床资料, 均接受胃镜及病理诊断, 根据诊断结果将患者分为胃良性病变组(136例), 早期胃癌组(53例), 进展期胃癌组(41例). 另回顾性分析同期118例健康受试者的临床资料, 将其设置为健康组. 4组性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1). 纳入标准: (1)230例高度怀疑为胃癌的患者均表现为上腹部疼痛、嗝气、反酸等上消化道症状, 有胃息肉、萎缩性胃炎等病史; (2)健康组无消化道、胃痛病史, 幽门螺杆菌感染史, 经体检各项指标正常; (3)近1 mo未使用过质子泵抑制剂、 H^+ 拮抗剂及胃黏膜保护药物、抗凝药物; (4)胃癌患者经病理诊断证实, 并经3位具有相关资质病理专家审核; (5)早期胃癌符合《早期胃癌内镜鉴

别诊断手册》中诊断标准, 癌组织限于胃黏膜层及黏膜下层; (6)进展期胃癌癌组织浸润到黏膜下层, 进入肌层或已穿过肌层达浆膜, 经内镜检查确诊. 排除标准: (1)入组前2 wk内服用质子泵抑制剂、 H^+ 受体拮抗剂等对本研究造成影响的药物; (2)肝、肾、心等器官功能异常; (3)胃部手术史(包括内镜下手术及外科手术); (4)精神分裂、抑郁症、妄想症等精神疾病; (5)临床资料缺失. 本研究开展前获本院伦理委员会批准(批号: TJWZXYXEC-2019-03).

1.2 方法 血清G-17、PG I、PG II、Hcy检测: 在所有受试者空腹状态下采集其5 mL左右静脉血, 2800 r/s离心15 min, 取上清置于-80 °C环境中待用. 血清G-17、PG I、PG II采用双抗体夹心酶联免疫法检测, 严格按照试剂盒要求操作, 酶联免疫试剂盒购自上海沪鼎生物科技有限公司, 采用THERMO Multiskan FC全自动酶标仪(美国Thermo Scientific)测定吸光光度值, 根据标准曲线计算样本浓度. 血清G-17、PG I、PG II参考值分别为: 1.00-15.00 pmol/L、60.00-240.00 ng/mL、0-20.00 ng/mL; 血清Hcy采用循环酶法检测, Hcy诊断试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司, 采用AU5800全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter)测定样本浓度. 血清Hcy参考值为: 5-15 μ mol/L. 联合检测: 血清G-17、PG I、PG II、Hcy四者水平均异常视为阳性.

临床资料调查: 将进展期胃癌与早期胃癌患者设置为胃癌组, 将胃良性病变患者与健康受试者分为非胃癌组, 收集2组临床资料, 包括性别、年龄、BMI、家族史、抽烟(每天>1支, 且连续6 mo以上)、饮酒(每周>1次, 且连续6 mo以上)、饮食不规律(三餐不按时, 用餐时间不固定)、喜食烫食(入口食物超过60 °C, 且连续6 mo以上)、高盐饮食(摄入食盐>6 g/d)、高血压、糖尿病, 血清G-17、PG I、PG II、Hcy. 对上述可能导致胃癌的因素进行赋值, 性别(女=0、男=1)、家族史(否=0、是=1)、抽烟(否=0、是=1)、饮酒(否=0、是=1)、饮食不规律(女=0、男=1)、喜食烫食(否=0、是=1)、高盐饮食(否=0、是=1)、高血压(否=0、是=1)、糖尿病(否=0、是=1), 以年龄、BMI、血清G-17、血清PG I、血清PG II、血清Hcy为连续变量, 以是否发生胃癌(否=0、是=1)为因变量进行Logistic回归分析.

观察指标: (1)进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组基线资料比较; (2)进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平比较; (3)胃癌组、非胃癌组可能影响因素的差异对比; (4)Logistic回归分析法分析导致胃癌的危险因素; (5)血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断早期胃癌的价值; (6)血清G-17、PG I、

表 1 4组性别、年龄、BMI资料比较

组别	例数	性别(%)		年龄(岁)	BMI (kg/m ²)
		男	女		
进展期胃癌组	41	29(70.73)	12(29.27)	60.01 ± 6.47	23.90 ± 3.01
早期胃癌组	53	36(67.92)	17(32.08)	59.96 ± 5.18	23.35 ± 1.50
胃良性病变组	136	79(58.09)	57(41.91)	59.33 ± 5.23	23.36 ± 1.70
健康组	118	74(62.71)	44(37.29)	58.88 ± 5.93	23.10 ± 2.49
χ ² /F值		0.653	0.672	1.416	
P值		0.741	0.570	0.238	

PG II、Hcy单独与联合检测诊断进展期胃癌的价值。

统计学处理 数据的处理与分析采用SPSS 26.0, 计量资料均采用mean±SD表示, 两两样本比较采用独立样本t检验; 多样本计量资料比较用单因素方差分析, 进一步两两比较采用SNK-q检验; 计数资料均采用n(%)表示及χ²检验; 经Logistic回归分析法计算导致胃癌的危险因素比值比(odd ratio, OR)及95%可信区间(credibility interval, CI)。P<0.05有统计学意义; 建立受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)分析血清因子对早期胃癌、进展期胃癌的诊断价值, 并计算曲线下面积(area under curve, AUC), AUC>0.5提示该模型对早期胃癌有诊断价值, 且该值越大, 诊断价值越高。采用Z检验比较AUC, P<0.05差异有统计学意义。

2 结果

2.1 进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组基线资料比较 4组性别、年龄、BMI资料比较差异均无统计学意义(P>0.05)(表1)。

2.2 进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平比较 4组血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平比较差异有统计学意义(P<0.05); 进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组血清G-17、PG II、Hcy呈降低趋势(P<0.05), 血清PG I呈升高趋势(P<0.05), 组间比较差异均有统计学意义(P<0.05)(表2)。胃良性病变组中低级别上皮内瘤变(low grade intraepithelial neoplasia, LGIN)42例, 经4年随访发现其中28例病变消失, 血清G-17、PG II、Hcy水平呈降低趋势最终平稳; 10例发展为高级别上皮内瘤变(high grade intraepithelial neoplasia, HGIN), 4例发生癌变, 血清G-17、PG II、Hcy水平均呈上升趋势。

2.3 胃癌组、非胃癌组可能影响因素的差异对比 胃癌组、非胃癌组年龄、性别、BMI、家族史、抽烟、饮酒、饮食不规律、高血压、糖尿病临床资料比较差异无统计学意义(P>0.05); 胃癌组喜食烫食占比、高盐饮食占比, 血清G-17、PG II、Hcy水平均显著高于非胃癌

组, 血清PG I显著低于非胃癌组(P<0.05)(表3)。

2.4 Logistic回归分析法分析导致胃癌的危险因素 经Logistic回归分析, 喜食烫食、高盐饮食, 血清G-17、PG I、PG II、Hcy均为导致胃癌的危险因素(P<0.05)(表4)。

2.5 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断早期胃癌的价值 ROC结果显示, 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独检测诊断早期胃癌的最佳截断点分别为13.46 pmol/L、60.98 ng/mL、27.56 ng/mL、23.01 μmol/L, 单独检测与联合检测的AUC分别为0.71、0.70、0.71、0.78、0.83。四者单独检测的AUC与联合检测差异具有统计学意义(P<0.01)(表5、图1)。

2.6 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断进展期胃癌的价值 ROC结果显示, 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独诊断进展期胃癌的最佳截断点分别为18.53 pmol/L、47.56 ng/mL、28.41 ng/mL、27.63 μmol/L, 单独检测与联合检测的AUC分别为0.71、0.68、0.73、0.75、0.80。四者单独检测的AUC与联合检测差异具有统计学意义(P<0.01)(表6、图2)。

3 讨论

胃癌起源于胃黏膜上皮, 恶性程度较高, 且具侵袭性与转移性, 患者面临着很高的死亡风险^[6]。早期胃癌阶段癌细胞仅存在于黏膜及黏膜下层, 经手术切除后5年生存率可达90%, 随着癌细胞侵袭至肌层间质发展至进展期, 实行化疗及胃大部分切除术等综合治疗后, 5年生存率仅为30%-50%^[7]。由此可见, 确诊时机与胃癌预后关系密切。目前胃癌诊断主要依靠内镜筛查, 但该诊断方式存在操作难度高、过程痛苦等劣势, 大规模普查受限^[8]。因此, 临床研究人员逐渐将研究重点转向血清学肿瘤标志物水平的检测, 为早期胃癌筛查提供新的途径。

本研究中, 进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组血清G-17、PG II、Hcy呈降低趋势, 血清PG I呈升高趋势, 提示早期胃癌血清G-17、PG II、Hcy水平异常升高, PG I水平异常降低。G-17是十二指肠、胃窦、胃肠黏膜中G细胞分泌的酰胺化肠胃激素^[9], 主

表 2 4组血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平比较(mean ± SD)

组别	例数	G-17 (pmol/L)	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	Hcy (μmol/L)
进展期胃癌组	41	17.16 ± 2.36	42.85 ± 5.21	27.30 ± 3.52	25.40 ± 4.53
早期胃癌组	53	12.15 ± 3.09 ^a	59.95 ± 6.43 ^a	24.54 ± 3.01 ^a	21.58 ± 3.71 ^a
胃良性病变组	136	8.12 ± 1.64 ^{ac}	62.33 ± 9.17 ^a	20.50 ± 2.69 ^{ac}	15.26 ± 3.06 ^{ac}
健康组	118	6.40 ± 0.89 ^{ace}	93.58 ± 14.76 ^{ace}	14.71 ± 2.33 ^{ace}	10.31 ± 1.97 ^{ace}
F值		404.263	312.326	294.033	322.154
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸. ^aP<0.05, 相较于进展期胃癌组; ^cP<0.05, 相较于早期胃癌组; ^eP<0.05, 相较于胃良性病变组.

表 3 胃癌组、非胃癌组可能影响因素的差异对比

可能影响因素	胃癌组(n = 94)	非胃癌组(n = 254)	t/χ ²	P值
年龄(岁)	60.42 ± 6.15	59.12 ± 6.21	1.738	0.083
性别(男)	65(69.15)	153(60.24)	2.329	0.127
BMI (kg/m ²)	23.59 ± 1.74	23.24 ± 1.83	1.605	0.109
家族史(%)	16(17.02)	26(10.24)	2.976	0.084
抽烟(%)	33(35.11)	64(25.20)	3.351	0.067
饮酒(%)	39(41.49)	80(31.50)	3.045	0.081
饮食不规律(%)	65(69.15)	148(58.27)	3.421	0.064
喜食烫食(%)	42(44.68)	72(28.35)	8.310	0.004
高盐饮食(%)	39(41.49)	71(27.95)	5.816	0.016
高血压(%)	19(20.21)	32(12.60)	3.180	0.075
糖尿病(%)	25(26.60)	45(17.72)	3.366	0.067
血清G-17 (pmol/L)	14.34 ± 2.04	7.32 ± 0.96	43.431	0.000
血清PG I (ng/mL)	52.49 ± 6.95	76.85 ± 8.54	24.778	0.000
血清PG II (ng/mL)	25.74 ± 3.06	17.81 ± 2.03	27.932	0.000
血清Hcy (μmol/L)	23.25 ± 3.14	12.96 ± 1.02	46.150	0.000

G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸.

表 4 Logistic回归分析法分析导致胃癌的危险因素

变量	β	SE	Wald χ ²	P值	OR	95%CI
喜食烫食	1.76	0.53	10.90	0.004	5.79	2.56–5.96
高盐饮食	1.06	0.39	7.62	0.006	2.90	1.86–3.52
血清G-17	1.23	0.26	22.55	0.000	1.15	1.02–2.56
血清PG I	1.36	0.40	11.44	0.002	3.88	3.01–5.86
血清PG II	1.13	0.33	11.98	0.002	3.08	1.53–4.96
血清Hcy	0.96	0.20	23.66	0.000	2.62	2.01–4.68
常数项		-0.96	0.33	0.002	0.00	

G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸.

要生理功能为促进胃酸分泌、维持消化道解剖结构, 并可为黏膜提供营养, 促进其生长, 调节胃肠功能. 胃黏膜萎缩性病变将减少G细胞数量, 血清G-17水平降低. 近

年来有研究显示^[10,11], G-17与胃癌的发生、发展关系密切, 并可显著影响癌细胞的生长、恶性转化. PG为胃蛋白酶前体, 在适宜酸性条件下可被激活, 转化为胃蛋白

表 5 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断早期胃癌的价值

项目	最佳截断点	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	AUC	95%CI
G-17	13.46 pmol/L	77.36(41/53)	77.97(138/177)	77.83(179/230)	0.71	0.62–0.85
PG I	60.98 ng/mL	71.70(38/53)	77.40(137/177)	76.09(175/230)	0.70	0.61–0.74
PG II	27.56 ng/mL	73.58(39/53)	77.97(138/177)	76.96(177/230)	0.71	0.69–0.72
Hcy	23.01 μmol/L	79.25(42/53)	79.10(140/177)	79.13(182/230)	0.78	0.75–0.81
联合检测	–	81.13(43/53)	79.66(141/177)	80.00(184/230)	0.83	0.78–0.84

G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸; AUC: 曲线下面积.

表 6 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断进展期胃癌的价值

项目	最佳截断点	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	AUC	95%CI
G-17	18.53 pmol/L	73.17(30/41)	79.37(150/189)	78.26(180/230)	0.71	0.65–0.81
PG I	47.56 ng/mL	70.73(29/41)	77.25(146/189)	76.09(175/230)	0.68	0.65–0.74
PG II	28.41 ng/mL	70.73(29/41)	78.31(148/189)	76.96(177/230)	0.73	0.70–0.78
Hcy	27.63 μmol/L	75.61(31/41)	79.37(150/189)	78.70(181/230)	0.75	0.71–0.77
联合检测	–	80.49(33/41)	80.42(152/189)	80.43(185/230)	0.80	0.75–0.82

G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸; AUC: 曲线下面积.

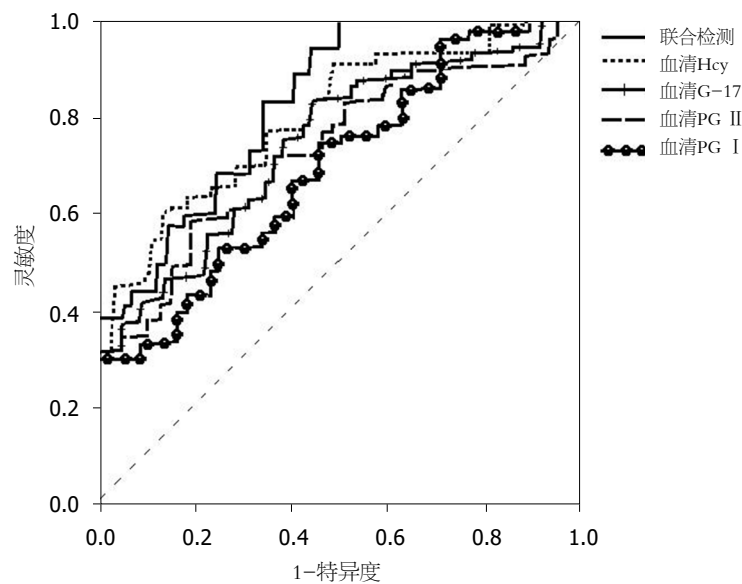


图 1 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断早期胃癌的ROC曲线. G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸.

酶, 分解蛋白质为机体提供营养, 其水平是胃黏膜形态与功能的反映^[12]. 当胃黏膜与胃基底出现病变时, 部分胃腺、主细胞、胃窦G细胞数量显著减少, 相关功能丧失, PG基因突变, PG I分泌量明显减少, PG II分泌量增加, 且与病情严重程度相关^[13,14]. PG II与PG I变化趋势不同的原因可能为分泌PG II的细胞及腺体分布广泛, 且推测与胃黏膜肠上皮化生及异型增生有关. Hcy属含硫

氨基酸, 通常由蛋氨酸去甲基后合成. 由于恶性肿瘤分裂、增殖速度快, 叶酸与维生素B₁₂消耗量大, 加上胃癌患者吸收、消化功能异常, 叶酸吸收率降低, 蛋氨酸循环速度受到影响, 导致血液中Hcy聚集^[15]. 另有研究认为^[16], Hcy代谢产物硫内酯毒性与细胞癌变密不可分, 提示Hcy在恶性肿瘤进程中的重要作用.

本研究采用Logistic回归分析法证实喜食烫食、高

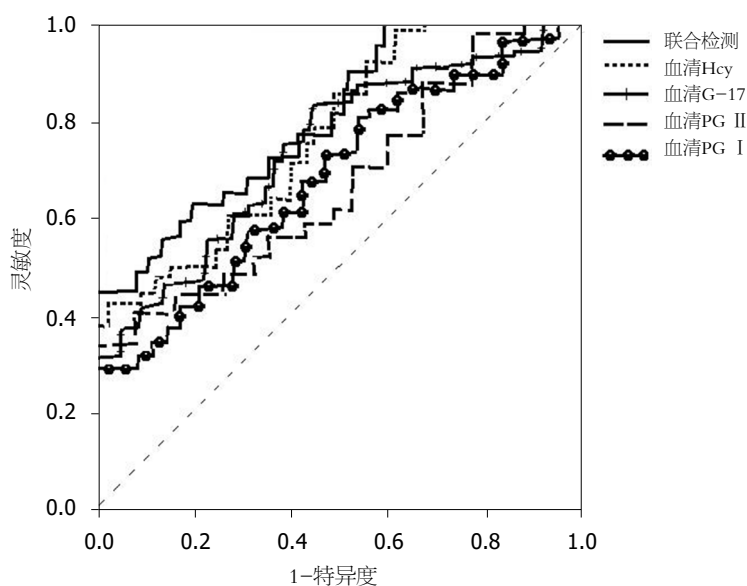


图 2 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断进展期胃癌的ROC曲线. G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸.

盐饮食, 血清G-17、PG I、PG II、Hcy均为导致胃癌的危险因素, 通过建立ROC曲线显示血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独及联合检测诊断早期胃癌的AUC分别为0.71、0.70、0.71、0.78、0.83, 诊断进展期胃癌的AUC分别为0.71、0.68、0.73、0.75、0.80, 表明四者联合检测价值优于单独检测. 血清G-17、PG I、PG II、Hcy在进展期胃癌、早期胃癌及胃良性病变患者中均发生异常变化, 且多种恶性肿瘤, 高血压、脑梗死、慢性心衰等疾病中血清Hcy均异常升高, 故四者并非胃癌的特异性表达物质, 单独诊断价值较低, 故建议行四者联合检测, 为早期胃癌诊断提供更有价值的参考. 综上所述, 早期胃癌患者血清G-17、PG II、Hcy水平异常升高, 血清PG I水平异常降低, 四者联合检测可为早期胃癌的诊断提供参考.

文章亮点

实验背景

胃癌为发病率高、致死率高的消化道恶性肿瘤, 早期无特异性症状, 难以被发现, 导致治疗时机延误. 当前临床上病理检查与胃镜筛查应用广泛, 但具有较多缺点. 为更好地筛查早期胃癌, 本研究特分析血清相关肿瘤标志物在早期胃癌中的表达水平及临床价值.

实验动机

探究血清胃泌素-17(G-17)、胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II)、同型半胱氨酸(Hcy)在早期胃癌中的表达水平及对其诊断价值, 为临床该病筛查提供依据.

实验目标

早期胃癌患者血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平异常, 可作为早期胃癌诊断的有效指标, 从而早期确诊并及时治疗, 改善预后.

实验方法

采用双抗体夹心酶联免疫法测定受试者血清G-17、PG I、PG II水平, 采用循环酶法测定血清Hcy水平, 比较进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组各指标水平变化, 建立ROC曲线比较各指标单独及联合检测诊断早期胃癌的价值.

实验结果

早期胃癌患者血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平异常, 联合检测可作为早期胃癌筛查的有效手段.

实验结论

早期胃癌患者血清G-17、PG II、Hcy水平异常较高, 血清PG I水平异常较低, 并通过ROC曲线得出四者联合检测对早期胃癌的诊断价值高于四者单独检测的结论, 相较于目前临床上对两个或三个因子单独诊断早期胃癌所开展的研究而言更加全面, 可进一步提升早期胃癌诊断的准确性. 此外, 本研究发现胃癌患者血清PG II水平异常, 与部分学者观点存在分歧, 进而推测PG II水平对早期胃癌有一定诊断价值, 而非仅依靠PG I/PG II诊断该病.

展望前景

探究其他血清肿瘤标志物与早期胃癌的关系, 以期获取

更为灵敏、精确的检测标志物。

4 参考文献

- 1 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. 中国肿瘤临床 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
- 2 朱延红, 吴英杰, 孟存英, 李晓莉, 曹青梅. PG I、PG II和胃泌素-17在慢性胃窦部萎缩性胃炎中的诊断价值. 北京医学 2017; 39: 412-414 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2017.04.026]
- 3 郭秀丽, 姚士伟, 崔培林, 赵晖, 徐有青. 血清同型半胱氨酸水平对结肠癌的诊断价值分析. 中国综合临床 2017; 33: 408-410 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2017.05.006]
- 4 Jin B, Gong Z, Yang N, Huang Z, Zeng S, Chen H, Hu S, Pan G. Downregulation of betaine homocysteine methyltransferase (BHMT) in hepatocellular carcinoma associates with poor prognosis. *Tumour Biol* 2016; 37: 5911-5917 [PMID: 26592251 DOI: 10.1007/s13277-015-4443-6]
- 5 Yang J, Li H, Deng H, Wang Z. Association of One-Carbon Metabolism-Related Vitamins (Folate, B6, B12), Homocysteine and Methionine With the Risk of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2018; 8: 493 [PMID: 30430082 DOI: 10.3389/fonc.2018.00493]
- 6 Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA. Characteristics of gastric cancer in Asia. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4483-4490 [PMID: 24782601 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4483]
- 7 Rajendran S, Benna C, Monticelli H, Spiro G, Menin C, Mocellin S. Germline variation of circadian pathway genes and prognosis of gastric cancer patients. *Gut* 2018; 67: 779-780 [PMID: 28790161 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314740]
- 8 王天骄, 王贵齐. 中国胃癌内镜诊治现状. 中国实用内科杂志 2018; 38: 271-274 [DOI: 10.19538/j.nk2018040102]
- 9 Wang X, Ling L, Li S, Qin G, Cui W, Li X, Ni H. The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3599 [PMID: 27149493 DOI: 10.1097/MD.0000000000003599]
- 10 Zhao WX, Liu ZF, Li XL, Li Z. Correlations of serum homocysteine, VEGF and gastrin 17 with gastric cancer and precancerous lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 4192-4198 [PMID: 31173290 DOI: 10.26355/eurrev_201905_17922]
- 11 张正勋, 邱光艳. 联合检测PG I、PGR及G-17在胃癌诊断中的价值研究. 现代医药卫生 2017; 33: 204-206 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2017.02.014]
- 12 桓伟华, 黄芳, 贾正艳, 刘印桐. 慢性胃炎患者血清PG变化及临床意义. 海南医学院学报 2017; 23: 749-751 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20161229.003]
- 13 高洪亮, 李宁, 张清禄. 血清PG I、PG II及G-17检测在胃癌及萎缩性胃炎中的诊断价值分析. 癌症进展 2017; 15: 654-656 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.06.14]
- 14 李梦颖, 马晨, 焦晨阳, 陈卫昌. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17在胃癌和癌前病变筛查中的价值. 胃肠病学 2017; 22: 539-543 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.09.006]
- 15 Hasan T, Arora R, Bansal AK, Bhattacharya R, Sharma GS, Singh LR. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med* 2019; 51: 21 [PMID: 30804341 DOI: 10.1038/s12276-019-0216-4]
- 16 黄宁江, 黄海, 姜卓, 黄仕芳, 胡昊良. 同型半胱氨酸疏内酯-内质网应激途径促进HUVECs黏附. 基础医学与临床 2018; 38: 1274-1279 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2018.09.011]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °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.

老年功能性消化不良患者心理弹性、感知压力及睡眠质量间的相关性分析

童丽琴

童丽琴, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

童丽琴, 主管护师, 主要从事老年睡眠临床研究.

作者贡献分布: 本文由童丽琴独立完成.

通讯作者: 童丽琴, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区宾虹路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. tongliqin0101@126.com
电话: 0579-82271716

收稿日期: 2019-10-10

修回日期: 2019-10-31

接受日期: 2019-11-12

在线出版日期: 2019-11-28

Correlation among mental resilience, perceived stress, and sleep quality in elderly patients with functional dyspepsia

Li-Qin Tong

Li-Qin Tong, the Second Hospital of Jinhua City, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Qin Tong, Nurse-in-Charge, the Second Hospital of Jinhua City, No. 158, Fangyan Street, Binhong Road, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. tongliqin0101@126.com

Received: 2019-10-10

Revised: 2019-10-31

Accepted: 2019-11-12

Published online: 2019-11-28

Abstract

BACKGROUND

Repeated episodes of functional dyspepsia (FD) in the elderly tend to affect the psychological mood and sleep quality of patients. Sleep disorders and negative

psychological mood can affect each other, forming a vicious circle. In this study, the psychological resilience, perceived pressure, and sleep quality of elderly FD patients were investigated, in order to provide important objective evidence for clinical management of this population.

AIM

To analyze the correlation among perceived stress, mental resilience, and sleep quality in elderly FD patients.

METHODS

One hundred and twenty elderly patients with FD admitted to the Second Hospital of Jinhua City, Zhejiang Province from March 2017 to June 2019 were selected as study subjects, and Pittsburgh sleep quality index (PSQI), perceived stress scale (PSS), and mental resilience scale (CD-RISC-10) were used to analyze the sleep quality, perceived stress, and mental resilience.

RESULTS

Mean PSS score was 15.3 ± 4.8 , mean mental resilience score was 26.1 ± 6.2 , and mean PSQI score was 7.3 ± 2.7 . Mean mental resilience scores were negatively correlated with PSS scores and PSQI scores ($r = -0.58, -0.41, P < 0.05$). PSS scores were positively correlated with PSQI scores ($r = 0.33, P < 0.05$). PSS scores can positively predict PSQI scores ($\beta = 0.31, P < 0.05$), and negatively predict PSQI scores ($\beta = -0.28, P < 0.05$).

CONCLUSION

Elderly FD patients have poor sleep quality, and perceived pressure and mental resilience are risk factors affecting sleep quality. In clinical practice, sleep can be improved by reducing psychological pressure.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Old age; Functional dyspepsia; Mental resilience; Perceived stress; Quality of sleep

Tong LQ. Correlation among mental resilience, perceived stress, and sleep quality in elderly patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1391-1395
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1391.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i22.1391>

摘要

背景

老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)反复发作易影响患者心理情绪和睡眠质量. 睡眠障碍和负面心理情绪相互影响, 长期形成恶性循环. 本研究对老年FD患者心理弹性、感知压力及睡眠质量进行调查分析, 旨在为临床提供重要客观依据.

目的

旨在探讨老年FD患者感知压力、心理弹性及睡眠质量的关系.

方法

选取2017-03/2019-06在浙江省金华市第二医院就诊的老年FD患者120例为研究对象, 采用匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI), 感知压力量表(perceived stress scale, PSS)及心理弹性量表分别调查并分析.

结果

老年FD患PSQI总得分2-17, 7.4分 \pm 2.9分, 其中72.50%(87/120)的患者PSQI评分 >5 分, 睡眠质量较差. 老年FD患者PSS评分为15.3分 \pm 4.8分, 心理弹性评分为26.1分 \pm 6.2分, PSQI评分为7.3分 \pm 2.7分. 心理弹性评分与PSS和PSQI评分呈负相关($r = -0.58, -0.41, P < 0.05$), PSS评分与PSQI评分呈正相关($r = 0.33, P < 0.05$). PSS能正性预测PSQI评分($\beta = 0.31, P < 0.05$), 心理弹性能负性预测PSQI评分($\beta = -0.28, P < 0.05$), 且PSS对PSQI的预测作用降低($\beta = -0.58, P < 0.05$); Bootstrap检验中介效应95%CI: 0.127-0.325, $P < 0.01$.

结论

老年FD患者睡眠质量较差, 感知压力和心理弹性是影响睡眠质量的危险因素, 在临床中可通过疏导心理压力改善睡眠.

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

关键词: 老年; 功能性消化不良; 心理弹性; 感知压力; 睡眠质量

核心提要: 探讨老年功能性消化不良患者心理弹性、感知压力及睡眠质量之间的关系是重要的研究课题, 对临床干预具有重要指导价值和意义.

董丽琴. 老年功能性消化不良患者心理弹性、感知压力及睡眠质量间的相关性分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(22):1391-1395

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1391.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i22.1391>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见疾病之一, 多见于老年人, 病情易反复发作, 严重者影响患者心理情绪和睡眠质量. 有研究表明, 睡眠障碍是重要的行为危险因素, 能够预测FD的发生和进展^[1,2]. 老年FD患者睡眠质量的高低将影响其健康结局, 增加负面心理情绪^[3,4]. 研究表明, 压力将影响患者个体睡眠生理过程紊乱和睡眠结构改变^[5], 这主要以与压力增大影响下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴调节功能紊乱有关, 引起5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)分泌增多和觉醒期皮质醇水平增加, 导致睡眠减少^[6]. 同时, 压力增大将使个体处于应激状态, 能够实现良好适应的过程称为心理弹性. 心理弹性与心理社会适应能力和良好身体健康呈正相关^[7]. 基于以上认识, 可推测心理弹性、感知压力及睡眠质量之间存在一定关系. 本研究通过对120例老年FD患者的资料进行调查分析, 旨在为临床提供重要客观依据. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-03/2019-06在浙江省金华市第二医院就诊的老年FD患者120例为研究对象, 其中男62例, 女58例; 年龄62-78岁, 平均68.4岁 \pm 7.2岁; 病程1-12年, 平均6.8年 \pm 3.4年; BMI为24.1-29.7 kg/m², 平均26.4 kg/m² \pm 3.2 kg/m²; 其中有吸烟史82例, 饮酒史68例; 合并冠心病者26例, 高血压者34例, 糖尿病24例, 高脂血症36例. 纳入标准: (1)诊断均符合罗马IV功能性消化不良标准, 且均为住院患者; (2)年龄 >60 岁, 意识清晰, 能正常交流者; (3)均经过患者及家属知情同意; (4)均经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)消化系统有器质性病变者, 或有手术史者; (2)有精神系统或神经系统疾病者; (3)有严重心肝肾疾病及血液系统疾病者; (4)有认知、意识障碍, 或语言沟通障碍者; (5)配合调查欠佳者; (6)有使用安眠药、精神类药物者.

1.2 方法 课题负责人参照文献制定调查表, 在问卷调查

前认真细心向患者讲解研究目的, 注意事项等, 要求患者均独立完成问卷调查, 时间控制在1 h内完成, 完成后回收问卷。(1)匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[8], 包括19个条目, 7个维度, 总分为21分, 各维度得分之和为量表总分, 得分越高睡眠质量越差, 该量表内部一致性系数为0.71; (2)感知压力量表(perceived stress scale, PSS)^[9], 该量表共有10个条目, 5级评分, 总分40分, 得分越高PSS越大. 该量表内部一致性系数为0.86; (3)心理弹性量表^[10], 包括10个条目, 5级评分, 总分40分, 得分越高心理弹性越高. 该量表内部一致性系数为0.93.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验; 采用Pearson相关分析感知压力、心理弹性及睡眠质量间的相关关系; 线性回归分析和Bootstrap法对心理弹性、感知压力及睡眠质量间的相关性分析. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 本研究共发放问卷120份, 回收有效问卷120份, 问卷有效回收率100.0%.

2.2 120例老年FD患者PSQI总得分及各维度分布状况 老年FD患PSQI总得分2-17, 7.4分 \pm 2.9分, 其中72.50%(87/120)的患者PSQI评分 >5 分, 睡眠质量较差(表1).

2.3 老年FD患者PSS评分、心理弹性评分及PSQI评分相关性分析 老年FD患者PSS评分为15.3分 \pm 4.8分, 心理弹性评分为26.1分 \pm 6.2分, PSQI评分为7.3分 \pm 2.7分. 心理弹性评分与PSS和PSQI评分呈负相关($r = -0.58, -0.41, P < 0.05$), PSS评分与PSQI评分呈正相关($r = 0.33, P < 0.05$)(表2).

2.4 老年FD患者心理弹性在PSS与PSQI关系间的相关性分析 PSS能正性预测PSQI评分($\beta = 0.31, P < 0.05$), 心理弹性能负性预测PSQI评分($\beta = -0.28, P < 0.05$), 且PSS对PSQI的预测作用降低($\beta = -0.58, P < 0.05$); Bootstrap检验中介效应95%CI: 0.127-0.325, $P < 0.01$ (表3).

3 讨论

近年来, 随着生活压力的增加, 老年FD患者呈上升趋势, 严重影响老年患者身心健康和心理情绪. 本研究结果表明, 72.50%的老年FD患者睡眠质量较差. 既往有研究表明^[11], 感知压力能预测睡眠质量, 且呈正相关. 因此, 本研究对老年FD患者进行感知压力、心理弹性和睡眠质量进行分析.

失眠是老年人常见症状之一, 与其对压力事件的反应密切相关. 感知压力越大, 睡眠质量较差, 这可能与

压力增大影响个体HPA轴的调节功能, 导致睡眠质量降低^[12]. 由于老年FD患者病情反复, 病程较长, 久之导致心理压力累积进而造成出现睡眠质量的降低和焦虑情绪的发生. 因此, 对老年FD患者采用合理的心理疏导是提高睡眠质量的关键所在^[13]. 本研究中FD患者心理弹性能够预测较好的睡眠质量, 说明心理弹性越高, 睡眠质量越好, 从而能够维持良好的睡眠状态, 积极面对治疗和乐观的生活态度.

心理弹性是个体在面对各种压力时采取积极有效的保护性方案, 使患者通过内部调整尽快恢复身体功能并得以发展, 心理弹性评分较高的个体能有效调动机体心理资源, 调整心理状态, 正确认知心理水平, 从而减少感知压力对身体的负面影响, 以更好的维持良好的睡眠质量和积极向上的乐观态度^[14,15]. 表3结果表明, 感知压力能正性预测睡眠质量, 可见老年FD患者心理弹性在PSS与PSQI间发挥一定作用, 由此说明, 感知压力可直接作用于睡眠质量, 也可通过心理弹性影响睡眠, 三者之间具有相关性. 反之, 睡眠质量的高低也会影响心理弹性, 在一定程度上增加心理压力.

本研究不足之处: 样本量小, 且为单中心研究, 对人口学资料统计不完善, 在今后的研究中将进一步补充和完善, 以更好的为临床大数据提供客观依据. 总之, 老年FD患者睡眠质量较差, 感知压力和心理弹性是影响睡眠质量的危险因素, 在临床中可通过疏导心理压力改善睡眠.

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)反复发作易影响患者心理情绪和睡眠质量. 睡眠障碍是重要的行为危险因素, 能够预测FD的发生和进展. 老年FD患者睡眠质量的高低将影响其健康结局, 增加负面心理情绪. 本研究对老年FD患者心理弹性、感知压力及睡眠质量进行调查分析, 旨在为临床提供重要客观依据.

实验动机

睡眠障碍已经是困扰老年患者的重要疾病之一, 本研究通过调查分析以探讨老年FD患者感知压力、心理弹性及睡眠质量的关系.

实验目标

本研究通过调查分析探讨老年FD患者感知压力、心理弹性及睡眠质量的关系.

实验方法

本研究采用匹兹堡睡眠质量指数量表, 感知压力量表及

表 1 120例老年FD患者PSQI各维度分布状况

PSQI不同维度	等级	n (%)
主观睡眠质量	很好	16 (13.33)
	较好	64 (53.33)
	较差	35 (29.17)
	很差	5 (4.17)
睡眠困扰	0	8 (6.67)
	1-9	82 (68.33)
	10-18	28 (23.33)
	19-27	2 (1.67)
入睡时长(h)	0	25 (20.83)
	1-2	53 (44.17)
	3-4	39 (32.50)
	5-6	3 (25.00)
睡眠药物使用	0	106 (88.33)
	1-9	10 (8.33)
	10-18	3 (25.0)
	19-27	1 (0.83)
睡眠持续时间(h)	<5	32 (26.67)
	5-6	33 (27.50)
	6-7	40 (33.33)
	>7	5 (4.17)
日间功能紊乱	0	15 (12.50)
	1-2	50 (41.67)
	3-4	33 (27.50)
	5-6	22 (18.33)
睡眠效率(%)	<65	50 (41.67)
	66-75	33 (27.50)
	76-85	18 (15.0)
	>85	19 (15.83)
PSQI总得分	≤5	33 (27.50)
	>5	87 (72.50)

PSQI: 睡眠质量指数量表.

表 2 老年FD患者PSS、心理弹性得分、PSQI评分及相关性分析(n)

变量	范围	得分	年龄	PSS	心理弹性	PSQI
年龄	62-78	57.2 ± 11.9	1.00	-	-	-
PSS	3-28	15.3 ± 4.8	-0.08	1.00	-	-
心理弹性	4-39	26.1 ± 6.2	-0.01	-0.58	1.00	-
PSQI	2-17	7.3 ± 2.7	0.02	0.29	-0.41	1.00

PSS: 感知压力量表; PSQI: 睡眠质量指数量表.

心理弹性量表对老年FD患者进行调查分析.

实验结果

72.50%的患者睡眠质量较差. 心理弹性评分与感知压力量表(perceived stress scale, PSS)评分和匹兹堡睡眠质量

指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI),评分呈负相关, PSS评分与PSQI评分呈正相关.

实验结论

老年FD患者睡眠质量较差, 感知压力和心理弹性是影

表 3 老年功能性消化不良患者心理弹性在PSS与PSQI关系间的相关性分析

因变量	自变量	β 值	t 值	R^2 值	F 值
PSQI	PSS	0.31	5.289	0.175	12.987
心理弹性	PSS	-0.58	11.76	0.389	36.271
PSQI	心理弹性	-0.28	3.526	0.224	12.584

PSS: 感知压力量表; PSQI: 睡眠质量指数量表。

响睡眠质量的危险因素,

展望前景

通过对老年FD患者睡眠质量, 感知压力和心理弹性进行分析, 以明确影响睡眠质量的危险因素, 为临床干预提供重要参考价值。

4 参考文献

- Charles LE, Slaven JE, Mnatsakanova A, Ma C, Violanti JM, Fekedulegn D, Andrew ME, Vila BJ, Burchfiel CM. Association of perceived stress with sleep duration and sleep quality in police officers. *Int J Emerg Ment Health* 2011; 13: 229-241 [PMID: 22900457]
- Liu Y, Li T, Guo L, Zhang R, Feng X, Liu K. The mediating role of sleep quality on the relationship between perceived stress and depression among the elderly in urban communities: a cross-sectional study. *Public Health* 2017; 149: 21-27 [PMID: 28528223 DOI: 10.1016/j.puhe.2017.04.006]
- Durbin A, Nisenbaum R, Kopp B, O'Campo P, Hwang SW, Stergiopoulos V. Are resilience and perceived stress related to social support and housing stability among homeless adults with mental illness? *Health Soc Care Community* 2019; 27: 1053-1062 [PMID: 30734374 DOI: 10.1111/hsc.12722]
- Strid C, Andersson C, Öjehagen A. The influence of hazardous drinking on psychological functioning, stress and sleep during and after treatment in patients with mental health problems: a secondary analysis of a randomised controlled intervention study. *BMJ Open* 2018; 8: e019128 [PMID: 29511011 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019128]
- Yeung NCY, Ramirez J, Lu Q. Perceived stress as a mediator between social constraints and sleep quality among Chinese American breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2017; 25: 2249-2257 [PMID: 28190157 DOI: 10.1007/s00520-017-3632-9]
- Pengpid S, Peltzer K. Vigorous physical activity, perceived stress, sleep and mental health among university students from 23 low- and middle-income countries. *Int J Adolesc Med Health* 2018 [PMID: 29331097 DOI: 10.1515/ijamh-2017-0116]
- Rao RM, Vadiraja HS, Nagaratna R, Gopinath KS, Patil S, Diwakar RB, Shahsidhara HP, Ajaikumar BS, Nagendra HR. Effect of Yoga on Sleep Quality and Neuroendocrine Immune Response in Metastatic Breast Cancer Patients. *Indian J Palliat Care* 2017; 23: 253-260 [PMID: 28827927 DOI: 10.4103/IJPC.IJPC_102_17]
- Edman JS, Greeson JM, Roberts RS, Kaufman AB, Abrams DI, Dolor RJ, Wolever RQ. Perceived Stress in Patients with Common Gastrointestinal Disorders: Associations with Quality of Life, Symptoms and Disease Management. *Explore (NY)* 2017; 13: 124-128 [PMID: 28094229 DOI: 10.1016/j.explore.2016.12.005]
- Endrighi R, Dimond AJ, Waters AJ, Dimond CC, Harris KM, Gottlieb SS, Krantz DS. Associations of perceived stress and state anger with symptom burden and functional status in patients with heart failure. *Psychol Health* 2019; 34: 1250-1266 [PMID: 31111738 DOI: 10.1080/08870446.2019.1609676]
- Lee JY, Kim SY, Bae KY, Kim JM, Shin IS, Yoon JS, Kim SW. The association of gratitude with perceived stress and burnout among male firefighters in Korea. *Pers Individ Dif* 2018; 123: 205-208 [DOI: 10.1016/j.paid.2017.11.010]
- Ogba FN, Ede MO, Onyishi CN, Agu PU, Ikechukwu-Ilomuanya AB, Igbo JN, Egenti N, Manafa I, Amoke C, Nwosu NC, Omeke FC, Nwafor BN, Amadi KC, Nwokenna EN, Ugwoke SC. Effectiveness of music therapy with relaxation technique on stress management as measured by perceived stress scale. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15107 [PMID: 30985665 DOI: 10.1097/MD.00000000000015107]
- Iorga M, Dondas C, Zugun-Eloae C. Depressed as Freshmen, Stressed as Seniors: The Relationship between Depression, Perceived Stress and Academic Results among Medical Students. *Behav Sci (Basel)* 2018; 8 [PMID: 30081444 DOI: 10.3390/bs8080070]
- Drew M, Vlahovich N, Hughes D, Appaneal R, Burke LM, Lundy B, Rogers M, Toomey M, Watts D, Lovell G, Praet S, Halson SL, Colbey C, Manzanero S, Welvaert M, West NP, Pyne DB, Waddington G. Prevalence of illness, poor mental health and sleep quality and low energy availability prior to the 2016 Summer Olympic Games. *Br J Sports Med* 2018; 52: 47-53 [PMID: 29056598 DOI: 10.1136/bjsports-2017-098208]
- Liptak P, Tonhajzerova I, Mestanik M. Su1629 - Impaired Autonomic Response to Mental and Physical Stressors in Functional Dyspepsia[J]. *Gastroenterology* 2018; 154:S-554-S-555 [DOI: 10.1016/S0016-5085(18)32051-1]
- Eskildsen A, Fentz HN, Andersen LP, Pedersen AD, Kristensen SB, Andersen JH. Perceived stress, disturbed sleep, and cognitive impairments in patients with work-related stress complaints: a longitudinal study. *Stress* 2017; 20: 371-378 [PMID: 28605986 DOI: 10.1080/10253890.2017.1341484]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



金华市某三级医院老年功能性消化不良患者生存质量及其影响因素分析

章肖平

章肖平, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

章肖平, 主管护师, 主要从事老年病临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由章肖平独立完成.

通讯作者: 章肖平, 主管护师, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. zhangxiaoping0101@126.com
电话: 0579-82272830

收稿日期: 2019-10-16

修回日期: 2019-11-10

接受日期: 2019-11-24

在线出版日期: 2019-11-28

Quality of life and its influencing factors in elderly patients with functional dyspepsia in a tertiary hospital in Jinhua

Xiao-Ping Zhang

Xiao-Ping Zhang, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Ping Zhang, Supervisor Chief Nurse, No. 158, Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. zhangxiaoping0101@126.com

Received: 2019-10-16

Revised: 2019-11-10

Accepted: 2019-11-24

Published online: 2019-11-28

Abstract

BACKGROUND

Functional dyspepsia (FD) is a clinically common disease that mainly occurs in middle-aged and elderly patients. It is now believed that mental factors and somatization

are risk factors affecting the quality of life of elderly FD patients. Because of the uneven distribution of medical resources in China, the quality of life in elderly Chinese patients with FD is insufficiently understood. Therefore, analyzing the factors influencing their quality of life is particularly necessary.

AIM

To explore the quality of life and its influencing factors in elderly patients with FD in a tertiary hospital in Jinhua.

METHODS

A total of 134 elderly patients with FD admitted to our hospital from June 2017 to August 2019 were selected as study subjects. Quality of life scale, mental and psychological status scale, and health behavior self-efficacy scale were used for evaluations, and the factors influencing the quality of life of elderly FD patients were analyzed.

RESULTS

The total score of the Functional Digestive Disorders Quality of Life (FDDQL) questionnaire in the elderly patients with FD was 57.62 ± 8.16 ; the score of daily activities was least influenced (75.48 ± 7.23), while the score of healthy feeling was most seriously influenced (45.61 ± 9.57), followed by the score of disease control (47.38 ± 10.36). FDDQL scores differed significantly between patients with different genders, Self-rating Anxiety Scale (SAS) scores, Self-rating Depression Scale (SDS) scores, self-efficacy, drinking history, disease course, residence, symptom severity, mood self-regulation, and regular exercise ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but did not between patients with different body mass indexes (BMI). FDDQL scores were positively correlated with gender, self-efficacy, BMI, drinking history, disease course, residence, and regular exercise ($r = 0.147-0.215$,

$P < 0.05$), but negatively correlated with SAS and SDS scores, symptom severity, and mood self-regulation [$r = -0.765(-0.284)$, $P < 0.05$]. Multiple regression analysis showed that anxiety, symptom severity, disease course, self-efficacy, and depression were the factors influencing the quality of life of elderly FD patients.

CONCLUSION

There are many factors affecting the quality of life of elderly FD patients, with anxiety, severity of symptoms, course of disease, self-efficacy, and depression being important risk factors. Reasonable intervention targeting the above risk factors should be taken to improve the quality of life of these patients in clinical work.

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

Key Words: A tertiary hospital; Old age; Functional dyspepsia; Quality of life; Self-efficacy

Zhang XP. Quality of life and its influencing factors in elderly patients with functional dyspepsia in a tertiary hospital in Jinhua. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1396-1401
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1396.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1396>

摘要

背景

老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见疾病之一,多以中老年患者为主。目前认为精神心理因素导致的躯体化是影响老年FD生存质量的危险因素。由于我国医疗资源分布不平衡,对老年FD患者生存质量认识不足,再加上很多患者症状可能较轻,自身对疾病缺乏正确认识,对其生存质量的影响因素进行分析尤为必要。

目的

旨在探讨金华市某三级医院老年FD患者生存质量及其影响因素分析。

方法

选择2017-06/2019-08在我院就诊的134例老年FD患者为研究对象。采用生存质量量表、精神心理状况量表及健康行为自我效能量表卷进行测评,并分析老年FD患者生存质量的影响因素。

结果

老年FD患者功能性消化不良生存质量量表(functional digestive disorder quality of life questionnaire, FDDQL)总分为57.62分±8.16分,其中日常活动得分为75.48分±7.23分,受损最轻;健康感觉得分为45.61分±9.57分,受损最严重;其次疾病控制得分为47.38分±10.36分。不同性别、焦虑自评量表(self-rating

anxiety scale, SAS)评分、抑郁自评量表(depression self-rating scale, SDS)评分、自我效能、体质指数(body mass index, BMI)、饮酒史、病程、居住情况、症状严重程度、自我调节情绪及是否规律运动等FDDQL得分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$, 或 $P < 0.01$);不同BMI患者FDDQL得分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。老年FD患者的性别、自我效能、BMI、饮酒史、病程、居住情况及规律运动等与FDDQL呈正相关($r = 0.147-0.215$, $P < 0.05$);老年FD患者的SAS、SDS评分、症状严重程度及自我调节等与FDDQL呈负相关($r = -0.765(-0.284)$, $P < 0.05$)。通过多元回归分析发现,焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是老年FD患者生存质量的影响因素。

结论

老年FD患者生存质量影响因素较多,而焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是重要危险因素,在临床工作中应通过上述影响因素采取合理的干预以提高患者生存质量。

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

关键词: 某三级医院; 老年; 功能性消化不良; 生存质量; 自我效能

核心提要: 影响老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者生活质量因素较多,精神心理因素是目前最为主要的因素之一。通过对其生活质量的影响因素进行分析,为今后改善FD患者生存质量提供客观数据。

章肖平. 金华市某三级医院老年功能性消化不良患者生存质量及其影响因素分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(22): 1396-1401
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1396.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1396>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见疾病之一,主要以餐后饱胀和(或)上腹部疼痛为临床表现。流行病学调查显示^[1],我国患病率约为32.6%,多以中老年患者为主。由于病情反复发作,迁延不愈,严重影响老年患者生活质量。近年来,老年FD患者的生存质量已备受医护人员、家庭人员及整个社会的高度关注,认为精神心理因素导致的躯体化是影响老年FD生存质量的危险因素^[2]。由于我国医疗资源分布不平衡,对老年FD患者生存质量认识不足,再加上很多患者症状可能较轻,自身对疾病缺乏正确认识,对其生存质量的影响因素缺乏关注。因此,本研究对在我院就诊的老年FD患者生存质量影响因素进行分析,旨在为今后改善FD患者生存

质量提供客观数据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-06/2019-08在我院就诊的134例老年FD患者为研究对象,住院72例,门诊62例。其中男性76例,女性58例;年龄61-76岁,平均 68.2 ± 9.3 岁;病程0.5-8年,平均 4.9 ± 2.7 年;体质指数(body mass index, BMI)为 $22.5-28 \text{ kg/m}^2$,平均 $26.2 \text{ kg/m}^2 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ 。纳入标准: (1)诊断均符合罗马IV FD标准; (2)年龄>60岁,意识清晰,能正常交流者; (3)均经过患者知情同意; (4)均经过医院伦理委员会批准同意者。排除标准: (1)既往消化系统行手术治疗者; (2)有精神系统或神经系统疾病者; (3)有冠心病、糖尿病、肾脏病及免疫系统等慢性病史者; (4)有意识障碍,或语言沟通障碍者; (5)配合调查欠佳者。

1.2 方法 课题负责人参照指南制定生存质量量表、精神心理状况量表及健康行为自我效能量表,在调查问卷前认真细心向患者讲解研究目的,注意事项等,要求患者均独立完成问卷调查,时间控制在1 h内完成,完成后回收问卷。(1)功能性消化不良生存质量量表(functional digestive disorder quality of life questionnaire, FDDQL)^[3]: 该量表包括日常活动、忧虑、饮食、睡眠、不适、健康感觉、疾病控制和压力8个维度,共43个条目。对每个条目进行分级打分,得出总分后通过公式校正,量表总分为各维度均数,计分为0-100分,分数越高生存质量越高。Cronbach's α 系数>0.7,重测系数>0.95,量表模型的拟合优度指数为0.890; (2)精神心理状况评定: 采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(depression self-rating scale, SDS)评定^[4],共20个条目,每个条目按程度由轻到重分1-4级评分。所有条目的各项分数累加为总分,然后求平均值即为最终得分。最终得分 ≥ 50 分为伴发抑郁或焦虑,分数越高抑郁或焦虑症状越严重。SDS与SAS重测信度系数>0.8; (3)健康行为自我效能量表: 该量表包括饮食、运动、心理调适、社会活动和健康责任5个维度^[5],共35个条目。根据条目由轻到重按0-4分评分,计分0-140分,分数越高自我效能越好。得分 ≥ 98 分为自我效能水平高,即完成某任务的自信心高,行为发生可能性大,反之亦然。量表总Cronbach's α 系数为0.924,一周重测系数>0.9,内容效度CVI为0.953。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验;采用Pearson相关和Spearman相关分析各变量与生存质量相关性,多因素分析采用多元线性逐步回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 本研究共发放问卷134份,

回收有效问卷134份,问卷有效回收率100.0%。

2.2 134例老年FD患者FDDQL评分情况 老年FD患者FDDQL总分为 57.62 ± 8.16 分,其中日常活动得分为 75.48 ± 7.23 分,受损最轻;健康感觉得分为 45.61 ± 9.57 分,受损最严重;其次疾病控制得分为 47.38 ± 10.36 分(表1)。

2.3 老年FD患者生存质量的单因素分析 不同性别、SAS评分、SDS评分、自我效能、BMI、饮酒史、病程、居住情况、症状严重程度、自我调节情绪及是否规律运动等FDDQL得分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$,或 $P < 0.01$);不同BMI患者FDDQL得分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.4 老年FD患者一般资料与生存质量的相关性分析 老年FD患者的性别、自我效能、BMI、饮酒史、病程、居住情况及规律运动等与FDDQL呈正相关($r = 0.147-0.215$, $P < 0.05$);老年FD患者的SAS、SDS评分、症状严重程度及自我调节等与FDDQL呈负相关[$r = -0.765(-0.284)$, $P < 0.05$](表3)。

2.5 老年FD患者生存质量影响因素的多元回归分析 通过多元回归分析发现,焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是老年FD患者生存质量的影响因素(表4)。

3 讨论

FD是消化系统常见疾病之一,其发病原因和发病机理尚未阐明,近年来随着对心身疾病的研究,认为精神心理因素是重要的致病因素,从而导致胃肠功能紊乱^[6,7]。本研究对老年FD患者生存质量影响因素进行分析,结果发现老年FD患者FDDQL总分同各维度得分较低,健康感觉得分最低,日常活动得分最高。本研究有84患者与家人居住,生存质量较高,可能与家人的支持和心理疏导有很大关系。但由于FD病情反复,长期用药容易导致患者战胜疾病的信心,使得患者健康感觉和疾病控制得分较低^[8-10]。因此,在临床中要对老年FD患者给予健康宣教、心理疏导以缓解病情,提高生存质量。

本研究通过对老年FD患者生存质量进行单因素分析得出,性别、SAS评分、SDS评分、自我效能、BMI、饮酒史、病程、居住情况、症状严重程度、自我调节情绪及是否规律运动等均可影响患者生存质量($P < 0.05$,或 $P < 0.01$)。而通过多元回归分析得出,焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是老年FD患者生存质量的影响因素。既往有研究表明^[11,12],精神心理因素和消化系统疾病关系最为密切。本研究也分析得出老年FD患者焦虑、抑郁是影响生存质量的重要危险因素。因此,在临床工作中要及早做好干预,调节患者心理状态,让患者树立信心战胜疾病。

表 1 134例老年FD患者FDDQL评分情况(mean \pm SD, 分)

项目	评分
日常活动	75.48 \pm 7.23
忧虑	54.73 \pm 9.82
饮食	62.51 \pm 8.65
睡眠	64.23 \pm 11.36
不适	63.78 \pm 7.24
健康感觉	45.61 \pm 9.57
疾病控制	47.38 \pm 10.36
压力	48.52 \pm 8.73
总分	57.62 \pm 8.16

FD: 功能性消化不良; FDDQL: 功能性消化不良生存质量量表.

表 2 老年FD患者生存质量的单因素分析

项目	<i>n</i>	FDDQL得分	<i>t</i> /F值	<i>P</i> 值
性别	男	76	63.56 \pm 10.82	-2.384 0.018
	女	58	59.84 \pm 9.74	
病程(年)	<1	26	52.89 \pm 6.75	26.897 <0.001
	1-5	62	58.90 \pm 6.12	
	>5	48	65.02 \pm 6.53	
SAS评分(分)	≤ 50	72	62.81 \pm 6.02	15.982 <0.001
	>50	62	53.95 \pm 4.93	
SDS评分(分)	≤ 53	50	59.27 \pm 6.25	13.894 <0.001
	>53	84	52.08 \pm 5.92	
自我效能(分)	≥ 98	64	62.37 \pm 7.19	-5.281 <0.001
	<98	70	55.26 \pm 6.81	
BMI	18.5-25	68	57.76 \pm 6.92	0.147 0.862
	>25	66	56.31 \pm 7.28	
是否饮酒	有	52	64.89 \pm 7.02	-4.893 <0.001
	无	82	56.25 \pm 6.54	
居住状况	与家人居住	84	59.16 \pm 7.82	-2.784 <0.001
	独居	50	52.04 \pm 7.93	
	轻	20	65.28 \pm 6.13	
症状严重程度	中	68	59.30 \pm 6.74	36.924 <0.001
	重	46	50.81 \pm 5.96	
	良好	30	61.02 \pm 5.89	
自我情绪调节	一般	48	57.83 \pm 5.74	11.853 <0.001
	欠佳	56	54.90 \pm 6.15	
是否规律运动	是	62	60.27 \pm 7.04	-3.872 <0.001
	否	72	55.34 \pm 6.95	

FD: 功能性消化不良; FDDQL: 功能性消化不良生存质量量表; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; BMI: 体质指数.

本研究还表明, FD的症状和病程也是生存质量的影响因素. 本研究中症状轻者20例, 生存质量评分较高, 而症状重者46例, 生存质量评分较低; 可见症状与生存质量成反比; 病程越短, 患者生存质量越差, 病程<1年者生存质量为52.89分 \pm 6.75分, 而病程>5年者生存质量为

65.02分 \pm 6.53分, 这可能与患者认知程度不同有一定关系. 因此, 在临床工作中要提前做好健康宣教, 采取积极有效的方法提高FD患者对疾病的认知度, 避免增加负面情绪.

自我效能是指个体在执行某一行为操作之前对自

表 3 老年FD患者一般资料与生存质量的相关性分析

项目	r值	P值
性别	0.147	0.004
SAS	-0.765	<0.001
SDS	-0.632	<0.001
自我效能	0.428	<0.001
BMI	0.256	0.007
饮酒史	0.128	0.001
病程	0.659	0.006
居住情况	0.179	0.002
症状严重程度	-0.613	<0.001
自我调节	-0.284	0.001
规律运动	0.215	0.028

FD: 功能性消化不良; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; BMI: 体质指数.

表 4 老年FD患者生存质量影响因素的多元回归分析

变量	β值	β'值	t值	P值
常数项	86.578	3.435	24.654	<0.001
焦虑	0.623	-0.367	-8.458	<0.001
症状严重程度	-3.785	-0.326	-11.4742	<0.001
病程	2.867	0.325	9.456	<0.001
自我效能	0.069	0.125	3.768	<0.001
抑郁	-0.145	-0.086	-2.012	<0.001

FD: 功能性消化不良.

己能在什么水平上完成该行为活动所具有的信念、判断或主体自我感受. 有研究表明^[13-15], 自我效能是FD患者生存质量的重要危险因素, 是机体活动和生存质量的病变过程. 本研究多元回归分析发现, 自我效能影响老年FD患者生存质量($P<0.01$). 这可能与患者对自身疾病认知水平提升和自我管理能力增强有关系, 使患者能积极面对生活, 正确调节负面情绪, 从而提高生存质量.

本研究不足之处: (1)本研究仅仅对老年FD患者生存质量进行分析, 尚未对其餐后不适综合征和上腹疼痛综合征2个亚型进行亚组分析, 在今后的研究中有待完善; (2)本研究在进行单因素分析时, 尚未考虑患者生存环境这一影响因素, 在今后的研究中进一步深入细化研究; (3)本研究为单中心研究, 可能受地域差异的影响对生存质量的分析存在统计偏倚, 在今后工作中将进行多中心、多地域、多层次的研究; (4)尽管目前有临床报道老年FD患者生存质量, 但大多数均为单中心研究, 样本量也较小, 由于中国地域性差异很大, 本研究可代表金华市地区老年FD患者生存质量的统计结果为临床大数据提供客观数据.

综上所述, 老年FD患者生存质量影响因素较多, 而焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是重要危险因素, 在临床工作中应通过上述影响因素采取合理的干预以提高患者生存质量.

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见疾病之一, 精神心理因素导致的躯体化是影响老年FD生存质量的危险因素. 因此, 对老年FD患者生存质量影响因素进行分析非常重要.

实验动机

对老年FD患者生存质量影响因素进行分析, 旨在为今后改善FD患者生存质量提供客观数据.

实验目标

旨在探讨金华市某三级医院老年FD患者生存质量及其影响因素分析.

实验方法

采用调查分析134例老年FD患者生存质量量表、心理健康状况量表及健康行为自我效能量表卷进行测评, 以为老年FD患者生存质量的影响因素提供客观依据。

实验结果

老年FD患者性别、焦虑评分、抑郁评分、自我效能、体质指数(body mass index, BMI)、饮酒史、病程、居住情况、症状严重程度、自我调节情绪及是否规律运动等均可影响患者功能性消化不良生存质量量表(functional digestive disorder quality of life questionnaire, FDDQL)($P<0.05$, 或 $P<0.01$)。而性别、自我效能、BMI、饮酒史、病程、居住情况及规律运动等与FDDQL呈正相关; SAS、SDS评分, 症状严重程度及自我调节等与FDDQL呈负相关。通过多元回归分析发现, 焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是老年FD患者生存质量的影响因素。

实验结论

影响老年FD患者生存质量因素较多, 而焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是重要危险因素。

展望前景

通过分析老年FD患者生活质量的影响因素, 对采取合理的干预具有重要意义。

4 参考文献

- 1 李桂敏, 谭涛. 消痞五穴针刺疗法对老年功能性消化不良患者的胃动力学功能和生活质量的影响. *中华全科医学* 2017; 15: 2129-2132 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.12.038]
- 2 Herreros Martínez B, Almela Notari P, Amorós García C. Measuring health-related quality of life (HRQoL) in functional dyspepsia: is it really important? *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 7-9 [PMID: 29284270 DOI: 10.17235/reed.2017.5418/2017]
- 3 Choi YJ, Park YS, Kim N, Kim YS, Lee SM, Lee DH, Jung HC. Gender differences in ghrelin, nociception genes, psychological factors and quality of life in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8053-8061 [PMID: 29259381 DOI: 10.3748/wjg.v23.i45.8053]
- 4 Li QH. Effects of changing cognitive factors on the quality of life in patients with functional dyspepsia. *China Medical Abstracts (Internal Medicine)* 2017; 1: 41-42
- 5 Kim J, Park JW, Ko SJ, Jeon SH, Kim JW, Yeo I, Kim J.

- Effects of a Herbal Medicine, Yukgunja-Tang, on Functional Dyspepsia Patients Classified by 3-Dimensional Facial Measurement: A Study Protocol for Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: 2894507 [PMID: 28400841 DOI: 10.1155/2017/2894507]
- 6 Chung VCH, Wong CHL, Ching JYL, Sun WZ, Ju YL, Hung SS, Lin WL, Leung KC, Wong SYS, Wu JCY. Electroacupuncture plus standard of care for managing refractory functional dyspepsia: protocol of a pragmatic trial with economic evaluation. *BMJ Open* 2018; 8: e018430 [PMID: 29593017 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018430]
- 7 Ko SJ, Park JW, Leem J, Kapthuk TJ, Napadow V, Kuo B, Gerber J, Dimisko L, Yeo I, Lee J, Kim J. Influence of the patient-practitioner interaction context on acupuncture outcomes in functional dyspepsia: study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 363 [PMID: 28709452 DOI: 10.1186/s12906-017-1869-y]
- 8 Chiarioni G, Pesce M, Fantin A, Sarnelli G. Complementary and alternative treatment in functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 5-12 [PMID: 29435308 DOI: 10.1177/2050640617724061]
- 9 Shetty AJ, Balaraju G, Shetty S, Pai CG. Quality of life in dyspepsia and its subgroups using EQ-5D (EuroQol) questionnaire. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23: 112-116 [PMID: 28361842 DOI: 10.4103/sjg.SJG_487_16]
- 10 Hantoro IF, Syam AF, Mudjaddid E, Setiati S, Abdullah M. Factors associated with health-related quality of life in patients with functional dyspepsia. *Health Qual Life Outcomes* 2018; 16: 83 [PMID: 29720190 DOI: 10.1186/s12955-018-0913-z]
- 11 陈赛庆. PDCA循环护理管理模式在伴有功能性消化不良脑梗死患者中的临床应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1486-1490 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i16.1486]
- 12 Bonnert M, Olén O, Lalouni M, Hedman-Lagerlöf E, Särnholm J, Serlachius E, Ljótsson B. Internet-Delivered Exposure-Based Cognitive-Behavioral Therapy for Adolescents With Functional Abdominal Pain or Functional Dyspepsia: A Feasibility Study. *Behav Ther* 2019; 50: 177-188 [PMID: 30661558 DOI: 10.1016/j.beth.2018.05.002]
- 13 Yang JW, Zhang LW, Shi GX, Du Y, Wang J, Zhao JJ, Cao Y, Tu JF, Zhang S, Tan C, Chen SS, Liu CZ. Acupuncture for postprandial distress syndrome (APDS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18: 537 [PMID: 29132415 DOI: 10.1186/s13063-017-2285-9]
- 14 Potter MDE, Wood NK, Walker MM, Jones MP, Talley NJ. Proton pump inhibitors and suppression of duodenal eosinophilia in functional dyspepsia. *Gut* 2019; 68: 1339-1340 [PMID: 29982192 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316878]
- 15 Yamawaki H, Futagami S, Wakabayashi M, Sakasegawa N, Agawa S, Higuchi K, Kodaka Y, Iwakiri K. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9: 23-32 [PMID: 29344328 DOI: 10.1177/2040622317725479]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



基于Wexner评分系统的综合护理干预对缺血性脑卒中合并便秘患者便秘症状及生活质量的影响分析

贾苹苹

贾苹苹, 浙江省义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

贾苹苹, 主要从事临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由贾苹苹独立完成.

通讯作者: 贾苹苹, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院. jppyiwu@126.com
电话: 0579-85209624

收稿日期: 2019-10-16

修回日期: 2019-11-07

接受日期: 2019-11-12

在线出版日期: 2019-11-28

Effects of comprehensive nursing intervention based on Wexner scoring system on constipation symptoms and quality of life in patients with ischemic stroke complicated with constipation

Ping-Ping Jia

Ping-Ping Jia, Nurse Practitioner, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ping-Ping Jia, Yiwu Central Hospital, No. 699, Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. jppyiwu@126.com

Received: 2019-10-16

Revised: 2019-11-07

Accepted: 2019-11-12

Published online: 2019-11-28

Abstract

BACKGROUND

Stroke patients have a variety of complications, among which constipation has an incidence of up to 30% to

60%, seriously affecting the quality of life of patients. Therefore, it is particularly important to implement reasonable nursing intervention for stroke patients. In this study, the Wexner scoring system was used for comprehensive nursing intervention for patients with ischemic stroke complicated with constipation to provide reference for clinical treatment of these patients.

AIM

To evaluate the effects of comprehensive nursing intervention based on Wexner scoring system on constipation symptoms and quality of life in patients with ischemic stroke complicated with constipation.

METHODS

Eighty patients with ischemic stroke treated at Yiwu Central Hospital from June 2017 to June 2019 were included and randomly divided into either a control group or an observation group ($n = 40$ each). Both groups were given routine care, such as psychological counseling, dietary guidance, health education, medication guidance, and exercise intervention. The observation group was additionally given comprehensive nursing intervention based on the Wexner scoring system. Constipation symptoms and quality of life scores were compared between the two groups.

RESULTS

The defecation frequency, defecation difficulty, sensation of incomplete evacuation, pain, defecation time, assisted defecation, and defecation failure after intervention in the two groups were all significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and these indexes after intervention were significantly lower in the observation than in the control group ($P < 0.05$). Compared with the scores before intervention, the scores of physiological function, physiological function, physical pain, overall

health, vitality, social function, emotional function, and mental health increased significantly after intervention in both groups ($P < 0.05$), and these scores after intervention were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention based on the Wexner scoring system can effectively improve the constipation symptoms of patients with ischemic stroke combined with constipation and improve their quality of life.

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

Key Words: Wexner scoring system; Comprehensive nursing intervention; Ischemic stroke; Constipation; Quality of life

Ping-Ping Jia. Effects of comprehensive nursing intervention based on Wexner scoring system on constipation symptoms and quality of life in patients with ischemic stroke complicated with constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(22): 1402-1406
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1402.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i22.1402>

摘要

背景

脑卒中患者会出现多种并发症, 尤其便秘发生率较高, 达30%-60%, 严重影响患者生活质量。因此, 对脑卒中患者实施合理的护理干预尤为重要。本研究采用Wexner评分系统对缺血性脑卒中合并便秘患者进行综合护理干预, 以为临床治疗提供参考价值。

目的

基于Wexner评分系统探讨综合护理干预对缺血性脑卒中合并便秘患者便秘症状及生活质量的影响分析。

方法

选取2017-06/2019-06在浙江省义乌市中心医院住院治疗的缺血性脑卒中患者80例为研究对象, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表随机分为对照组和观察组各40例。对照组在常规治疗的基础上给予常规护理, 如心理疏导、饮食指导、健康宣教、用药指导及运动干预等。观察组在对照组基础上采用Wexner评分系统进行综合护理干预。干预后观察2组患者便秘症状改善情况及生活质量评分情况。

结果

2组干预后大便次数、大便困难、排空不净感、疼痛、排便时间、协助排便、排便失败等评分均较治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组($P < 0.05$); 而2组患者病程比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与干预前比较, 干预后2组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命

活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分均增加($P < 0.05$); 且干预后观察组评分明显优于对照组($P < 0.05$)。

结论

基于Wexner评分系统的综合护理干预能有效改善缺血性脑卒中合并便秘患者的便秘症状, 提高生活质量, 值得临床借鉴。

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

关键词: Wexner评分系统; 综合护理干预; 缺血性脑卒中; 便秘; 生活质量

核心提要: 便秘已成为影响脑卒中患者生活质量的常见并发症之一, 发病率逐年上升, 病情严重者将增加脑卒中患者发病率, 二者相互影响。因此, 对脑卒中便秘患者采取合理的护理干预尤为重要。

贾苹苹. 基于Wexner评分系统的综合护理干预对缺血性脑卒中合并便秘患者便秘症状及生活质量的影响分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(22): 1402-1406

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1402.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i22.1402>

0 引言

近年来, 脑卒中已经成为我国致残和死亡原因的首要疾病, 发病率呈逐年上升趋势, 严重危害人们的生命健康^[1]。脑卒中后会出现多种神经系统症状, 如肢体运动障碍、语言障碍和认知功能障碍等^[2]。但有研究表明^[3], 部分患者会出现非神经系统并发症, 如感染、静脉血栓和吞咽障碍、消化道出血及便秘等消化系统症状, 尤其便秘发生率高达30%-60%, 严重影响患者生活质量^[4]。本研究采用Wexner评分系统对缺血性脑卒中合并便秘患者进行综合护理干预, 效果满意。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2019-06在浙江省义乌市中心医院住院治疗的缺血性脑卒中患者80例为研究对象, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表随机分为对照组和观察组各40例。对照组男24例, 女16例; 年龄56-70岁, 平均62.1岁±7.6岁。观察组男22例, 女18例; 年龄56-74岁, 平均63.4岁±7.9岁。2组患者性别、年龄、疾病严重程度等资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。缺血性脑卒中诊断均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》中标准^[5], 并经头部CT或(和)MRI检查证实。便秘诊断符合罗马IV标准^[6]。纳入标准: (1)均符

合上述诊断标准; (2)急性发病, 存在神经系统缺损症状; (3)经患者或家属知情同意者; (4)均经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)医源性或颅脑外伤并发脑梗死; (2)有其他颅内病变, 或严重老年痴呆者; (3)肠道有器质性病变者; (4)无症状性脑梗死; (5)有影响肢体功能的骨关节疾病; (6)患者脑卒中前存在便秘者; (7)依从性差者.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 在常规治疗的基础上给予常规护理, 如心理疏导、饮食指导、健康宣教、用药指导及运动干预等.

1.2.2 观察组: 在对照组基础上进行综合护理干预. 具体如下: (1)养成定时排便习惯: 加强对患者及家属的健康宣教, 了解和掌握便秘的基本知识, 每天定时养成排便习惯, 最好在早餐后30 min, 因为进食后食物入胃后引起“胃肠反射”, 促进胃肠蠕动, 出现蠕动波, 易于产生排便反射, 促进排便; (2)养成正确的排便姿势: 排便姿势本身是一种反射性活动, 正确的排便姿势可增强条件反射促进排便. 要求患者每天排便时采取蹲姿, 蹲姿时耻骨直肠肌完全放松, 肛肠角角度增大, 排便使用力气小, 容易排便. 而马桶坐姿时耻骨直肠肌不够放松, 肛肠角角度受压减小, 排便使用力气大, 排便困难. 或使用马桶坐姿时, 要双脚垫高, 身体前倾, 呈蹲姿排便; (3)养成良好的排便习惯: 排便时注意力要集中, 克服看手机看报纸、听广播等不良习惯, 尽量缩短排便时间; (4)养成良好的饮食习惯: 要求患者饮食以粗粮为主, 不能偏食. 养成能吃五谷杂粮, 蔬菜果肉的习惯. 因为粗粮、蔬菜中含有大量的纤维素. 纤维素对形成粪便, 吸收水分, 防止粪便干燥, 以及刺激胃肠蠕动, 促进排便等均有重要作用. 如果食物过于精细则易造成便秘. 如果偏食, 尤以过食辛温燥热之品, 如喜食辣椒等, 可使肠胃积热, 损伤肠中津液水分而造成便秘; (5)养成良好的运动习惯: 要求患者适当散步, 或做健身操, 对于卧床患者可由家属协助进行肢体运动康复训练, 增强胃肠蠕动, 促进排便; (6)养成腹部按摩的习惯: 要求患者或家属协助进行腹部顺时针按摩, 按摩时双手示指、中指、无名指重叠在腹部, 根据结肠走行方向, 由升结肠向横结肠, 降结肠至乙状结肠做环形按摩, 刺激结肠蠕动, 增加腹内压, 促进排便; (7)特定穴位按摩: 2次/d, 早晚一次. 取足三里、中脘、合谷穴、天枢, 每穴按摩2 min. 按摩时用拇指指腹按压各穴位, 按压力量由轻到重, 以患者局部出现酸、胀、麻、痛为度, 按摩频率200次/min, 由家属协助按摩. 2组患者均干预2 wk.

1.2.3 观察指标: 观察2组患者便秘症状改善情况及生活

质量评分情况. (1)Wexner评分系统主要由大便次数、困难、排空、疼痛、排便时间、协助排便、排便失败、病史8项内容组成^[7], 除协助排便按照0-2分分级评分, 其余各项根据0-4分分级评分, 总分为30分. (2)生活质量评分采用SF-36量表^[8], 共有8个维度, 即生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力, 社会功能, 情感职能、精神健康. 分数越高生活质量越好. 分别制作量表, 在干预前后进行评分, 然后计算每个(项)维度的总和, 加权求平均值, 最后得分即为各(项)维度得分.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件包进行统计学分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者便秘症状评分比较 2组干预后大便次数、大便困难、排空不净感、疼痛、排便时间、协助排便、排便失败等评分均较治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组($P < 0.05$); 而2组患者病程比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.2 2组患者干预后生活质量评分 与干预前比较, 干预后2组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分均增加($P < 0.05$); 且干预后观察组评分明显优于对照组($P < 0.05$)(表2).

3 讨论

便秘是缺血性脑卒中患者常见并发症之一, 近年来已备受广大医护工作中的关注. 既往研究表明^[9,10], 新入院脑卒中患者便秘发病率高达33%, 入院后第2天便秘发病率高达40%, 对于长期卧床者发病率更高, 达90%. 脑卒中并发便秘的原因可能与长期卧床, 肢体活动受限, 排便习惯改变, 饮食结构改变, 膳食纤维摄入减少, 肠蠕动减弱, 体质下降, 排便力减弱等因素有关. 便秘不仅影响患者生活质量, 而且用力排便时腹压增大, 引起血压和颅内压增高, 可能导致再出血加重脑卒中的发生^[11,12]. 因此, 对便秘患者采取合理的干预尤为重要.

本研究结果表明, 基于Wexner评分系统的护理干预后能明显改善观察组患者的便秘情况($P < 0.05$), 提高生活质量($P < 0.05$). 主要从养成定时排便习惯、养成正确的排便姿势、养成良好的排便习惯、养成良好的饮食习惯和运动习惯、养成腹部按摩的习惯及特定穴位按摩等方面进行. 国外有学者研究发现^[13], 脑卒中发生便秘后严重影响患者生活质量, 且脑卒中病情程度和便秘程度呈正相关. 国内有学者研究表明^[14,15], 腹部按摩

表 1 2组患者干预前后便秘症状评分比较($n=40$, mean \pm SD, 分)

组别		大便次数	大便困难	排空不净感	腹痛	排便时间	协助排便	排便失败	病史(病程)
对照组	干预前	3.02 \pm 0.64	2.65 \pm 0.54	2.78 \pm 0.56	1.76 \pm 0.53	2.95 \pm 0.53	1.65 \pm 0.24	2.14 \pm 0.56	2.30 \pm 0.49
	干预后	2.12 \pm 0.34 ^a	2.01 \pm 0.42 ^a	1.94 \pm 0.44 ^a	1.17 \pm 0.36 ^a	2.14 \pm 0.44 ^a	0.87 \pm 0.12 ^a	1.67 \pm 0.38 ^a	
观察组	干预前	3.04 \pm 0.71	2.68 \pm 0.56	2.85 \pm 0.55	1.78 \pm 0.54	2.96 \pm 0.54	1.66 \pm 0.29	2.15 \pm 0.63	2.31 \pm 0.52
	干预后	1.25 \pm 0.53 ^{ac}	1.16 \pm 0.33 ^{ac}	1.18 \pm 0.43 ^{ac}	0.68 \pm 0.27 ^{ac}	1.08 \pm 0.37 ^{ac}	0.26 \pm 0.13 ^{ac}	0.79 \pm 0.29 ^{ac}	

^a $P<0.05$, 与干预前相比; ^c $P<0.05$, 与对照组相比。表 2 2组患者干预后生活质量评分比较($n=40$, mean \pm SD, 分)

组别		生理功能	生理职能	躯体疼痛	总体健康	生命活力	社会功能	情感职能	精神健康
对照组	干预前	62.56 \pm 11.65	43.84 \pm 11.51	46.34 \pm 10.63	50.78 \pm 9.35	56.68 \pm 7.56	55.43 \pm 10.02	4.76 \pm 2.83	57.56 \pm 9.38
	干预后	74.72 \pm 10.13 ^a	53.74 \pm 10.28 ^a	57.45 \pm 9.28 ^a	61.36 \pm 8.36 ^a	67.29 \pm 6.37 ^a	65.45 \pm 9.62 ^a	16.33 \pm 5.12 ^a	66.51 \pm 7.34 ^a
观察组	干预前	61.98 \pm 10.25	42.95 \pm 11.48	47.92 \pm 10.32	50.83 \pm 9.37	56.89 \pm 7.32	54.64 \pm 10.52	4.68 \pm 2.57	56.92 \pm 9.58
	干预后	86.69 \pm 9.56 ^{ac}	73.56 \pm 9.63 ^{ac}	74.82 \pm 9.53 ^{ac}	74.56 \pm 7.66 ^{ac}	74.36 \pm 6.43 ^{ac}	75.43 \pm 8.26 ^{ac}	27.39 \pm 4.28 ^{ac}	74.69 \pm 7.62 ^{ac}

^a $P<0.05$, 与干预前相比; ^c $P<0.05$, 与对照组相比。

和特定穴位按摩能改善便秘症状的发生。本研究腹部按摩主要是根据结肠的解剖位置和走行进行按摩,以更好促进肠道蠕动功能。特定穴位主要有足三里穴,属足阳明胃经,主治胃肠病证,能燥化脾湿,生发胃气;中脘属任脉穴,胃之募穴,主治胃痛、呕吐、呃逆等症,有和胃健脾之效;合谷属手阳明大肠经穴,有调理肠胃,宽中理气之效;天枢属于足阳明胃经,是手阳明大肠经募穴,为腹泻要穴,升降清浊之枢纽,可治疗胃肠道疾病;诸穴共用可促进胃肠道蠕动功能,改善便秘。既往研究也发现Wexner评分系统和SF-36生活质量量表具备较好的信度和效度,值得临床推广应用。

本研究结果也表明,Wexner评分系统和SF-36生活质量量表同样较好地适用于缺血性脑卒中便秘患者。因此在护理工作中应重视循证医学证据,重视排便习惯、排便姿势、健康教育、饮食指导、肢体功能锻炼及腹部按摩等工作,针对患者进行个体化干预,能有效改善患者便秘症状,从而提高生活质量。

文章亮点

实验背景

脑卒中患者便秘是常见并发症之一,发病率逐年上升,高达30%-60%,严重影响患者生活质量,甚至加重脑卒中发生率。因此本研究采用Wexner评分系统对缺血性脑卒中合并便秘患者进行综合护理干预,以为临床治疗提供参考价值。

实验动机

为脑卒中便秘患者临床护理方法提供新的思路。

实验目标

通过采用Wexner评分系统对缺血性脑卒中合并便秘患者实施综合护理干预提供新方法。

实验方法

采用随机对照研究进行分组研究,对照组在常规治疗的基础上给予常规护理,如心理疏导、饮食指导、健康宣教、用药指导及运动干预等。观察组在对照组基础上采用Wexner评分系统进行综合护理干预。

实验结果

观察组患者大便次数、大便困难、排空不净感、疼痛、排便时间、协助排便、排便失败等评分均降低($P<0.05$),且观察组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分均增加($P<0.05$)。

实验结论

基于Wexner评分系统的综合护理干预能有效改善缺血性脑卒中合并便秘患者的便秘症状,提高生活质量,值得临床医护人员借鉴和推广。

展望前景

针对便秘患者采用新的方法进行评分和干预是值得研

究的课题。

4 参考文献

- 1 黄萍, 张彩艳. 缺血性脑卒中后便秘相关因素的分析评价及护理. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3365-3368 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i22.3365]
- 2 乔静平. 护理干预对急性缺血性脑卒中患者便秘的效果观察. *基层医学论坛* 2015; 24: 3434-3435
- 3 吴琼, 梁爽, 王一沙. 老年脑卒中合并认知障碍患者恢复期便秘症状表现调查. *中国老年保健医学* 2017; 15: 56,59 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4860.2017.05.021]
- 4 孙倩. 护理干预对维持性血液透析便秘患者便秘情况、睡眠质量及生活质量的影响作用. *世界华人消化杂志* 2017; 15: 1422-1426 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1422]
- 5 姜楠. 脐疗联合耳穴压豆治疗缺血性脑卒中恢复期脾肾两虚型便秘的效果. *中国当代医药* 2019; 26: 120-123 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2019.06.038]
- 6 Watson KL Jr, Kim SC, Boyle BM, Saps M. Prevalence and Impact of Functional Abdominal Pain Disorders in Children With Inflammatory Bowel Diseases (IBD-FAPD). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 212-217 [PMID: 27906801 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001479]
- 7 郁彩霞. 对脑卒中并发便秘患者进行针对性护理对其便秘症状的影响. *当代医药论丛* 2017; 15: 270-271 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2017.24.194]
- 8 Camara-Lemarroy CR, Ibarra-Yruegas BE, Gongora-Rivera F. Gastrointestinal complications after ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2014; 346: 20-25 [PMID: 25214444 DOI: 10.1016/j.jns.2014.08.027]
- 9 Mahmood S, Farooqui SM, Madhoun MF. Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 819-826 [PMID: 29847488 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001175]
- 10 涂小花, 邓阳丹, 梁彩琼, 马运连, 郑妙云. 实施护理干预对脑卒中便秘患者认知功能的效果分析. *中国医药科学* 2017; 7: 81-83 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2017.07.024]
- 11 Zhang T, Wang G, Li B, Wang L, Guo J, Hu J, Du X, Hong Q, Sun J, Liu C. Effect of acupuncture for constipation after ischemic stroke: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19: 454 [PMID: 30134942 DOI: 10.1186/s13063-018-2750-0]
- 12 Liu Z, Ge Y, Xu F, Xu Y, Liu Y, Xia F, Lin L, Chen JDZ. Preventive effects of transcutaneous electrical acustimulation on ischemic stroke-induced constipation mediated via the autonomic pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315: G293-G301 [PMID: 29746169 DOI: 10.1152/ajpgi.00049.2018]
- 13 Ren J, Li X, Sun J, Han M, Yang GY, Li WY, Robinson N, Lewith G, Liu JP. Is traditional Chinese medicine recommended in Western medicine clinical practice guidelines in China? A systematic analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e006572 [PMID: 26041487 DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006572]
- 14 Felberg RA, Naidech AM. The 5 Ps of acute ischemic stroke treatment: parenchyma, pipes, perfusion, penumbra, and prevention of complications. *South Med J* 2003; 96: 336-342 [PMID: 12916550 DOI: 10.1097/01.SMJ.0000063573.56033.A6]
- 15 Li J, Yuan M, Liu Y, Zhao Y, Wang J, Guo W. Incidence of constipation in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7225 [PMID: 28640117 DOI: 10.1097/MD.0000000000007225]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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 $^aP<0.05$ 或 $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用 $^cP<0.05$ 和 $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$ 和 $^fP<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 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: +1-925-223-8242
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

