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

2020 年 2 月 8 日　　第 28 卷　　第 3 期　　(Volume 28 Number 3)



3/2020

《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.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 3 >

世界华人消化杂志　https://www.wjgnet.com　二零二零年二月八日　第二十八卷　第三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年2月8日 第28卷 第3期 (总第647期)

## 述评

81 急性胆源性胰腺炎肝损伤研究进展
高广周, 郝英霞

## 基础研究

86 毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化的保护作用
张晓恒, 姚佳, 秦冬梅

## 临床研究

92 黄芪建中汤肠内灌注对抗生素相关性腹泻患者肠道菌群、粘膜功能及炎性因子表达的影响
钟琴娟, 叶建樑, 唐宁, 邵兴

## 文献综述

98 辣椒素对消化系统肿瘤防治的研究进展
马乃箐, 陈世钻, 俞富祥

## 研究快报

103 超声引导下两种硬化剂药物治疗单纯性肝囊肿的疗效及并发症观察研究
杨琴琴, 张红
108 超声造影定量评估新辅助治疗后直肠癌的微循环血流及与微血管密度相关性
梅晓丽, 张红, 杨琴琴, 欧阳骏

## 消　　息

102 《世界华人消化杂志》外文字符标准
107 《世界华人消化杂志》参考文献要求
112 《世界华人消化杂志》栏目设置

## 封面故事

郝英霞, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师. 河北省保定市第一中心医院消化二科. 科研经历和科研专长: 消化身心疾病和胃食管反流病的诊治. 学术兼职: 中华医学会消化病学分会消化心身协作组委员; 中华消化心身联盟理事; 《世界华人消化杂志》编委; 河北省消化心身联盟副主任委员; 河北省医学会消化内镜学分会委员; 保定市医师协会消化医师分会主任委员; 保定市医学会消化病学分会副主任委员.

## 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 李香; 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** 2020-02-08
**原刊名** 新消化病学杂志

**期刊名称**
世界华人消化杂志

**国际标准连续出版物号**
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

**主编**
**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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@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
Telephone: +1-925-3991568
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: +86-10-85381892

《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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 3 February 8, 2020

## EDITORIAL

81 Progress in research of liver injury induced by acute biliary pancreatitis
*Gao GZ, Hao YX*

## BASIC RESEARCH

86 Protective effects of *Cichorium glandulosum Boiss* extracts against liver fibrosis in mice
*Zhang XH, Yao J, Qin DM*

## CLINICAL RESEARCH

92 Effect of intestinal perfusion of Huangqi Jianzhong decoction on intestinal flora, mucosal function, and expression of inflammatory factors in patients with antibiotic-associated diarrhea
*Zhong QJ, Ye JL, Tang N, Shao X*

## REVIEW

98 Progress in understanding role of capsaicin in prevention and treatment of digestive system tumors
*Ma NQ, Chen SZ, Yu FX*

## RAPID COMMUNICATION

103 Efficacy and complications of ultrasound-guided injection of different sclerosing agents in treatment of simple hepatic cyst
*Yang QQ, Zhang H*

108 Quantitative assessment of microcirculation perfusion state of rectal cancer patients after neoadjuvant treatment by contrast-enhanced ultrasound
*Mei XL, Zhang H, Yang QQ, Ou-Yang J*

**Contents**

*World Chinese Journal of Digestology*
**Volume 28 Number 3 February 8, 2020**

**COVER**

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hao Ying-Xia, Chief Physician, Department of Gastroenterology Ⅱ, Baoding First Central Hospital, No. 320, Changcheng North Street, Lianchi District, Baoding 071300, Hebei 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: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993
**Renamed** on January 25, 1998
**Publication date** February 8, 2020

**NAME OF JOURNAL**
*World Chinese Journal of Digestology*

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

**EDITOR-IN-CHIEF**

**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
**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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

**PUBLISHER**

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
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

**PRINT SUBSCRIPTION**

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

**COPYRIGHT**

© 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 81-85

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.81

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

述评 EDITORIAL

# 急性胆源性胰腺炎肝损伤研究进展

高广周, 郝英霞

高广周, 郝英霞, 保定市第一中心医院消化二科 河北省保定市 071300

郝英霞, 主任医师, 主要从事消化身心疾病和肝胆胰疾病的研究.

**基金项目**: 中国肝炎防治基金会—天晴肝病研究基金, No. TQBG20170448.

**作者贡献分布**: 本文主要由郝英霞指导; 由高广周撰写完成.

**通讯作者**: 郝英霞, 主任医师, 071300, 河北省保定市莲池区长城北大街320号, 保定市第一中心医院消化二科. haoyingxia3125@qq.com

收稿日期: 2019-10-30
修回日期: 2019-11-18
接受日期: 2019-12-03
在线出版日期: 2020-02-08

## Progress in research of liver injury induced by acute biliary pancreatitis

Guang-Zhou Gao, Ying-Xia Hao

Guang-Zhou Gao, Ying-Xia Hao, Department of Gastroenterology (Division II), Baoding First Central Hospital, Baoding 071300, Hebei Province, China

Supported by: Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control - TianQing Liver Disease Research fund, No. TQBG20170448.

Corresponding author: Ying-Xia Hao, Chief Physician, Department of Gastroenterology (Division II), Baoding First Central Hospital, No. 320, Changcheng North Street, Lianchi District, Baoding 071300, Hebei Province, China. haoyingxia3125@qq.com

Received: 2019-10-30
Revised: 2019-11-18
Accepted: 2019-12-03
Published online: 2020-02-08

## Abstract

Acute biliary pancreatitis (ABP) not only causes acute inflammation of the pancreas, but also leads to obstruction or infection of the biliary system. Liver injury is one of the most common complications of ABP. The pathological mechanisms mainly include infection and endotoxin, cholestasis, pancreatic enzyme damage, microcirculatory disorders, and oxidative stress, and the research conclusions are mostly derived from animal experiments. On the basis of routine medical treatment of ABP, active anti-infective treatment and rapid relief of biliary obstruction can promote the recovery of ABP-related liver injury.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Acute biliary pancreatitis; Liver injury; Biliary obstruction; Biliary tract infection

Gao GZ, Hao YX. Progress in research of liver injury induced by acute biliary pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 81-85
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/81.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.81

## 摘要

急性胆源性胰腺(acute biliary pancreatitis, ABP)不仅存在胰腺的急性炎症, 还往往合并胆道系统的梗阻或感染, 肝功能损伤是ABP最常见的并发症之一, 病理机制主要包括感染和内毒素、胆汁淤积、胰酶损伤、微循环障碍和氧化应激等, 其研究结论多来源于动物实验. 在内科常规治疗ABP基础上, 积极抗感染治疗和尽快解除胆道梗阻能促进ABP相关肝损伤的恢复.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆源性胰腺炎; 肝损伤; 胆道梗阻; 胆道感染

**核心提要**: 肝功能损伤是急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)最常见的并发症, 其发病机制有感染和内毒素损伤、胆汁淤积、胰酶损伤、微循环障碍和氧

化应激等, 内科常规治疗ABP的基础上, 尽快解除胆道梗阻、积极抗感染治疗能有效缓解病情, 迅速改善ABP相关肝损伤, 适时选用抗炎保肝药物也有助肝功能恢复.

高广周, 郝英霞. 急性胆源性胰腺炎肝损伤研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 81-85
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/81.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.81

## 0 引言

急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)是指胆道系统结石、炎症或胆管结构异常所导致的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP). ABP是AP中最常见类型, 约占60%以上. ABP发病机制主要与结石活动有关: 结石沿胆道下行可导致胰胆管共同通道梗阻或胆石进入十二指肠致Oddi括约肌痉挛水肿, 致使胆汁和胰液排泄不畅, 逆流进入胰腺后使胰管压力增高, 导致胰腺腺泡损伤和胰酶提前激活, 最终引起胰腺自身消化, 发生胰腺炎[1,2]. AP出现胰腺坏死和出血, 其释放的消化酶和坏死组织液通过血液循环和淋巴管途径进入全身, 引起多器官损害, 常并发肝、肺、肾、肠道等器官损伤及全身炎症反应综合征. 肝功能损伤是ABP最常见的并发症, 其发病机制有感染和内毒素损伤、胆汁淤积、胰酶损伤、微循环障碍和氧化应激等, 其研究结论多来源于动物实验. 本文就其病发病机制综述如下.

## 1 ABP肝损伤的临床特点

肝脏自身血供丰富, 且毗邻胰腺. AP发生时胰酶、炎性细胞因子和内毒素等可通过局部扩散或门静脉血流进入肝脏, 肝内Kupffer细胞被激活后产生大量的细胞因子, 后者释放入血进一步放大全身炎症反应, 使得肝脏不仅成为AP最主要的胰腺外受损靶器官, 也是全身炎症反应的放大器和加速器[3]. ABP相关肝损害在组织学上可表现为肝细胞的变性坏死和肝小叶细胞内线粒体和溶酶体破坏, 多合并胆管扩张和胆汁淤积. 非胆源性AP并发肝损伤主要表现为肝细胞性黄疸, 血清胰酶、肝酶和胆红素水平较低, 且肝功能损伤出现时间相对较晚[4], 而ABP多在发病24 h内出现以直接胆红素升高为主的梗阻性黄疸. 由于ABP的胆道梗阻多数为暂时性或不完全性, 其血清转氨酶和胆红素水平通常高于非胆源性胰腺炎所致肝损伤[5], 其中丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)至少升高3倍以上, 总胆红素水平多<256 μmol/L, 且常伴有碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶增高, 在胆道梗阻解除后上述指标则会迅速下降[6,7]. 需要指出的是, ABP患者肝功能损伤的程度, 尤其是转氨酶水平的高低与病情程度无关[8].

## 2 ABP肝损伤的发病机制

2.1 感染和内毒素 胆道系统通过十二指肠乳头与消化道相通, 当各种原因导致胆管梗阻时, 会出现细菌逆行性感染. 当胆总管内压>8 mmHg时, 胆总管壁静脉开放, 胆管内的细菌和内毒素可进入血液循环, 引发败血症及其他部位感染[9,10]. ABP发生后机体处于高代谢及组织低灌注状态, 炎性细胞迁移至肝窦, 与活化的肝窦内皮细胞结合, 导致内皮细胞损伤和纤维素微血栓形成[11], 以致肝窦闭塞, 供血供氧的减少引起肝细胞线粒体氧化磷酸化功能障碍, 干扰肝细胞能量代谢.

内毒素来源于革兰阴性菌胞壁外层的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS). 胆道细菌感染或肠道菌群移位导致细菌迅速繁殖, 菌体死亡裂解后可释放大量内毒素, 肝脏是清除内毒素的主要器官, 大量内毒素经溶酶体降解被肝细胞摄取后, 其线粒体的脂质过氧化反应增强, 氧化产物直接攻击肝细胞膜, 使膜的通透性增加, 破坏细胞膜完整性及酶的功能, 引起肝细胞能量代谢障碍[12]. 肝内Kupffer细胞吞噬内毒素后可释放一系列花生四烯酸产物及细胞因子, 如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)、血栓素等, 形成级联瀑布反应, 上调Fas/FasL及其下游的P38-MAPK和caspase-3蛋白表达, 从而诱导DNA裂解和肝细胞凋亡[13-15]. ABP患者起病时, 血清中IL-6、IL-18和TNF-α水平即出现异常, 且随着病情进展上述指标逐步升高[16]. 在急性重症胰腺炎大鼠模型中, 酪氨酸磷酸化抑制剂AG490 则能通过JAK2/STAT3信号途径, 下调TNF-α、IL-6和IL-18表达而发挥抗炎作用, 能明显减轻肝损伤[17]. 由于细胞因子间的复杂关联以及给药时机的等因素影响, 使用细胞因子拮抗剂(如TNF-α单克隆抗体)来治疗严重感染的患者, 其疗效均是让人失望的[18].

2.2 胆汁淤积 生理情况下胆汁是无菌的, 富含分泌型IgA的胆汁酸盐随着胆汁进入肠道后可以抑制细菌生长, 胆汁酸盐能与细菌LPS结合形成难吸收的复合物或将LPS裂解为无毒的亚单位和聚合物. ABP多伴不同程度的胆道梗阻和胆汁淤积, 进入肠道的胆汁酸盐缺乏及分泌型IgA减少, 使肠道内细菌大量繁殖, 内毒素释放增多, 加之AP常合并有肠黏膜屏障功能障碍[19], 黏附在肠黏膜上皮的细菌发生移位, 大量内毒素进入血循环, 产生严重的内毒素血症. 高胆红素血症还会损伤网状内皮系统功能, 肝脏 Kupffer 细胞吞噬活性被抑制, 但分泌功能异常亢进, 释放出过量TNF-α、IL-6等炎性因子, 其与内毒素协同作用于肝组织, 诱导可溶性一氧化氮合酶的合成[20], 促进肝细胞产生大量NO, 破坏肝细胞线粒体DNA, 从而抑制线粒体呼吸链, 损伤肝脏细胞[21].

正常肝脏75%血供来源于门静脉, 在ABP合并胆道梗阻时肝内外胆管扩张, 压迫门静脉分支, 使门静脉血流减少, 加之同时存在的门静脉-腔静脉分流使流经肝脏血液减少. Wakui等[22]研究表明, 当胆管梗阻胆管内压上升时, 肝内动脉系统扩张, 血流量增加, 而门静脉血流量减少, 使得肝组织血流动力学紊乱, 出现缺血和乏氧, 加重肝损伤.

2.3 胰酶损伤 ABP所释放大量胰酶如弹性蛋白酶、胰蛋白酶、脂肪酶和溶血卵磷脂等, 可经过门静脉系统入肝直接造成肝损伤. 其中胰弹性蛋白酶在肝脏损伤中扮演的角色最为重要, 也是研究的最为深入一类蛋白酶. 胰弹性蛋白酶能诱导人体组织中最大的巨噬细胞群Kupffer细胞通过p38-MAPK途径介导激活产生TNF-α, 大量TNF-α的合成直接导致肝细胞肿胀, 肝血窦微循环障碍, 反过来又可刺激Kupffer细胞产生氧自由基, 从而引起肝细胞的大量坏死[23]. 生长抑素及类似的多酶抑制剂可抑制胰酶, 保护肝脏的同时还可减轻AP相关的肺损伤[24].

2.4 微循环障碍 ABP多数合并胆道感染, 其所释放的多种炎性因子可导致肝、肾、肠道等重要脏器的微循环障碍. AP时炎症反应及内毒素等外界刺激使得一氧化氮合酶活性增强, 产生过量的NO, 后者可致使血管过度扩张, 使肝脏呈现低灌注状态, 发生微循环障碍, 加重缺血再灌注损伤[25]. TNF-α不仅可直接导致肝窦内皮细胞肿胀, 引起肝血窦微循环障碍, 还可以刺激IL-6等炎症因子的产生, 与之协同作用, 促进中性粒细胞向肝脏内皮细胞表面粘附, 释放弹力蛋白酶和氧自由基等有害物质, 使得微循环血流淤滞, 促发血管内凝血, 从而影响肝脏的血供, 造成肝细胞损害[26]. Fg12凝血酶原酶可催化凝血酶原转变为凝血酶, 发生AP时其过度表达促进肝脏微血管原位血栓形成, 加重肝脏微循环障碍[27], 连续应用低分子肝素则能够显著改善机体血流动力学, 改善组织的氧合和外周血供[28].

2.5 氧化应激 ABP的肝细胞中细胞色素P450介导产生大量的代谢性有毒物质, 破坏正常的氧化灭活途径, 导致大量的氧自由基被激活而加重肝细胞损伤. Abu-Hilal等[29]研究发现在AP患者血细胞中的抗氧化剂超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量显著下降, 而补充SOD类似物M40401能显著减轻脂质过氧化, 下调硝基酪氨酸、聚ADP核糖聚合酶表达水平, 减轻胰腺和他重要脏器损伤[30]. 黏液溶解剂N-乙酰半胱氨酸具有清除氧自由基、减少细胞因子的合成和释放的作用, 急性胰腺炎大鼠模型中应用N-乙酰半胱氨酸, 其通过抑制NF-κB的活性从而下调一氧化氮合酶mRNA的表达, 对AP并发的肝损伤具有保护作用[31]. 在AP动物模型胃内灌注沙利度胺、羟苯磺酸钙也观察到类似的抗氧化应激、减轻肝损伤的效果[32,33]. 接受全胃肠外营养的急性胰腺炎患者, 静脉输注具有抗氧化作用的谷氨酰胺能降低死亡率和感染并发症[34]. 一项随机、双盲、安慰剂对照的研究则认为急性重症胰腺炎患者持续应用N-乙酰半胱氨、硒或维生素C等抗氧剂, 并没有改善患者器官功能障碍和预后[35].

## 3 ABP肝损伤的诊断和治疗

在ABP诊断标准中, 不仅需要腹部影像学检查发现胆道系统结石或胆道扩张证据, 肝功能异常也是重要的参考指标. ALT是ABP最好的预测指标, ALT升高至正常上限3倍, 其阳性预测值可达到95%[6], 其血清浓度水平越高, 诊断ABP的特异性和阳性率越高. 早期Fölsch等[36]研究表明: 在腹部超声发现胆道系统结石基础上, 以下3项指标中: ALT>75 U/L、ALP>125 U/L、血清胆红素>40 μmol/L, 其中有1项升高者即提示ABP可能, 二项均升高者要高度怀疑ABP可能. 随着患者症状好转, 如ALT和AST水平快速下降, 则进一步支持ABP诊断[8]. 腹部CT不仅能评估胰腺炎症病情的轻重, 还能反映肝损伤的变化. ABP可出现肝实质细胞水肿、变性、坏死和组织灌注异常, 在CT表现为肝脏密度值减低, 当肝功能指标好转, 肝脏CT值也随之恢复正常, 可以与AP合并脂肪肝时CT表现相鉴别.

ABP多数合并胆道系统感染, 需要在常规治疗方案, 包括禁食、抑酸, 抑制胰酶分泌、抑制胰酶活性和液体复苏等基础上加用抗生素, 根据胆汁培养或血培养及药敏试验结果有针对性应用抗生素. 抗感染治疗在杀灭胆道病原微生物同时, 能减少内毒素和炎症因子的生成和释放, 稳定肝脏血流动力学, 改善肝脏组织灌注. 解除胆道系统梗阻仍是针对ABP病因的根本性治疗, 内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为ABP的一线治疗方法. 国内外指南均推荐对出现黄疸或合并胆管炎的ABP患者应早期行ERCP[37,38], 在引流胆汁、降低胰胆管压力同时能够迅速减轻胆管感染, 促进肝功能恢复. 临床工作中针对肝功能异常也会经验性应用保肝药物, 常用的抗炎保肝药物包括抗炎类药物、细胞膜修复剂、解毒类和抗氧化类等[39], 动物实验和临床试验观察到还原型谷胱甘肽[40]、N-乙酰半胱氨酸[31]、异甘草酸镁[41,42]可有效抑制急性胰腺炎NF-κB信号通路, 减轻氧化应激和炎症反应, 降低转氨酶和胆红素水平(图1). 需要指出的是, 药物治疗ABP相关肝损伤治疗的报道较少, 且主要以动物实验为主, 还需要进一步的临床研究来指导保肝药的选择与应用.

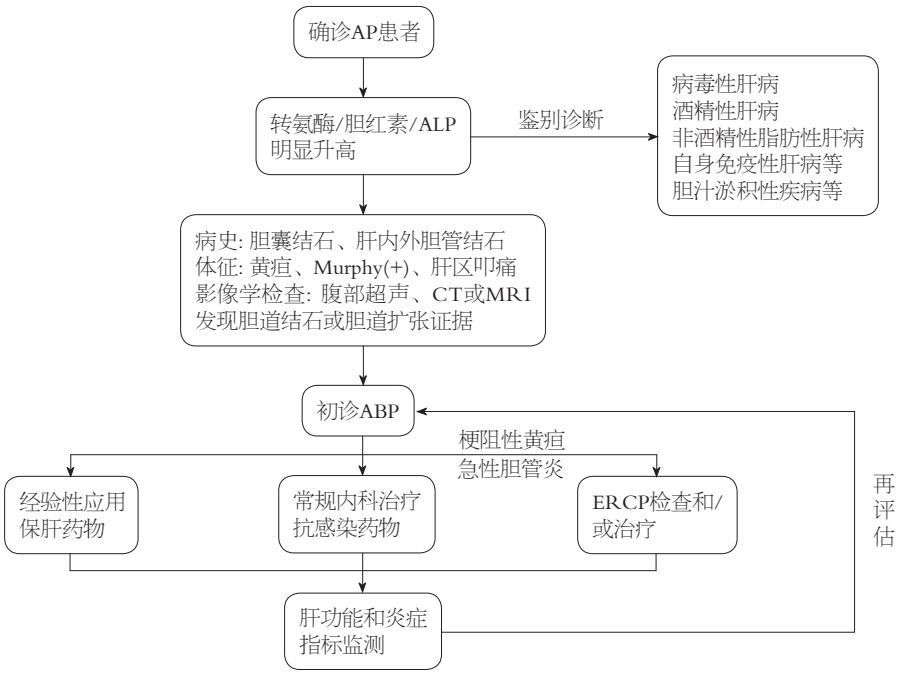



**图 1　胆源性胰腺炎肝损伤诊治流程.**

## 4 结论

ABP相关肝损伤是多因素共同参与的过程, 在胆道梗阻和感染基础上各种细胞因子、炎症介质、信号通路间相互协同, 加重了肝脏损伤. 随着肝脏对代谢产物和炎症因子清除能力下降, 大量致病因子进入体循环, 对全身多器官造成广泛损害, 成为多器官功能衰竭的重要诱因. 在内科常规治疗ABP的基础上, 尽快解除胆道梗阻、积极抗感染治疗能有效缓解病情, 迅速改善ABP相关肝损伤, 适时选用抗炎保肝药物也有助肝功能恢复.

## 5 参考文献


1 Bougard M, Barbier L, Godart B, Le Bayon-Bréard AG, Marques F, Salamé E. Management of biliary acute pancreatitis. *J Visc Surg* 2019; 156: 113-125 [PMID: 30385271 DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2018.08.002]

2 van Geenen EJ, van der Peet DL, Bhagirath P, Mulder CJ, Bruno MJ. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 495-502 [PMID: 20703238 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.114]

3 Wu L, Li H, Zheng SZ, Liu X, Cai H, Cai BC. Da-Huang-Fu-Zi-Tang attenuates liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *J Ethnopharmacol* 2013; 150: 960-966 [PMID: 24161994 DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.051]

4 王志毅, 许春芳, 陆婷, 张煜. 高脂血症性与胆源性胰腺炎的临床特点分析. 临床医药实践 2019; 28: 587-591

5 刘玉兰, 王洋. 重症急性胰腺炎致肝损伤的诊断和治疗. 中华消化杂志 2019; 39: 292-294 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.05.002]

6 Cucher D, Kulvatunyou N, Green DJ, Jie T, Ong ES. Gallstone pancreatitis: a review. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 257-280 [PMID: 24679420 DOI: 10.1016/j.suc.2014.01.006]

7 Portincasa P, Molina-Molina E, Garruti G, Wang DQ. Critical Care Aspects of Gallstone Disease. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2019; 5: 6-18 [PMID: 30766918 DOI: 10.2478/jccm-2019-0003]

8 赵琦, 王兵, 李振方, 房春芳, 李聪, 李森林. 肝功能异常对急性胰腺炎病因和病情分级判定的临床意义. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 152-156 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.01.031]

9 Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, Kozaka K, Endo I, Deziel DJ, Miura F, Okamoto K, Hwang TL, Huang WS, Ker CG, Chen MF, Han HS, Yoon YS, Choi IS, Yoon DS, Noguchi Y, Shikata S, Ukai T, Higuchi R, Gabata T, Mori Y, Iwashita Y, Hibi T, Jagannath P, Jonas E, Liau KH, Dervenis C, Gouma DJ, Cherqui D, Belli G, Garden OJ, Giménez ME, de Santibañes E, Suzuki K, Umezawa A, Supe AN, Pitt HA, Singh H, Chan ACW, Lau WY, Teoh AYB, Honda G, Sugioka A, Asai K, Gomi H, Itoi T, Kiriyama S, Yoshida M, Mayumi T, Matsumura N, Tokumura H, Kitano S, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 41-54 [PMID: 29032636 DOI: 10.1002/jhbp.515]

10 郭颂一, 朱继业. 急性胆管炎的临床诊疗进展. 中华普通外科杂志 2018; 33: 709-711 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2018.08.031]

11 张书娟, 韩丽丽, 万献尧. 脓毒症肝损伤的特点. 中华医学杂志 2017; 97: 1828-1830 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.23.015]

12 Singer G, Stokes KY, Neil Granger D. Reactive oxygen and nitrogen species in sepsis-induced hepatic microvascular dysfunction. *Inflamm Res* 2013; 62: 155-164 [PMID: 23076073 DOI: 10.1007/s00011-012-0562-3]

13 Gallagher SF, Yang J, Baksh K, Haines K, Carpenter H, Epling-Burnette PK, Peng Y, Norman J, Murr MM. Acute pancreatitis induces FasL gene expression and apoptosis in the liver. *J Surg Res* 2004; 122: 201-209 [PMID: 15555619 DOI: 10.1016/j.jss.2004.05.019]

14 Yang J, Gallagher SF, Haines K, Epling-Burnette PK, Bai F, Gower WR Jr, Mastorides S, Norman JG, Murr MM. Kupffer cell-derived Fas ligand plays a role in liver injury and hepatocyte death. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 166-174 [PMID: 15036192 DOI: 10.1016/j.gassur.2003.10.016]

15 Gallagher SF, Peng Y, Haines K, Baksh K, Epling-Burnette PK, Yang J, Murr MM. Fas/FasL play a central role in pancreatitis-

induced hepatocyte apoptosis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 467-74; discussion 474-5 [PMID: 15797225 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.12.008]
16 Jakkampudi A, Jangala R, Reddy R, Mitnala S, Rao GV, Pradeep R, Reddy DN, Talukdar R. Acinar injury and early cytokine response in human acute biliary pancreatitis. *Sci Rep* 2017; 7: 15276 [PMID: 29127325 DOI: 10.1038/s41598-017-15479-2]
17 Li M, Zhang X, Wang B, Xu X, Wu X, Guo M, Wang F. Effect of JAK2/STAT3 signaling pathway on liver injury associated with severe acute pancreatitis in rats. *Exp Ther Med* 2018; 16: 2013-2021 [PMID: 30186433 DOI: 10.3892/etm.2018.6433]
18 Akinosoglou K, Gogos C. Immune-modulating therapy in acute pancreatitis: fact or fiction. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15200-15215 [PMID: 25386069 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15200]
19 Machado MCC, Souza HP. The increased severity of acute pancreatitis in the elderly is mainly related to intestinal barrier dysfunction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 575-577 [PMID: 30292687 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.09.018]
20 Hong JY, F Sato E, Hiramoto K, Nishikawa M, Inoue M. Mechanism of Liver Injury during Obstructive Jaundice: Role of Nitric Oxide, Splenic Cytokines, and Intestinal Flora. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40: 184-193 [PMID: 18398495 DOI: 10.3164/jcbn.40.184]
21 韩树旺, 李忠廉, 张西波. 梗阻性黄疸大鼠肝组织iNOS蛋白表达与线粒体ND_1 DNA损伤的关系. 山东医药 2015; 26: 29-30
22 Wakui N, Takeda Y, Nishinakagawa S, Ueki N, Otsuka T, Oba N, Hashimoto H, Kamiyama N, Sumino Y, Kojima T. Effect of obstructive jaundice on hepatic hemodynamics: use of Sonazoid-enhanced ultrasonography in a prospective study of the blood flow balance between the hepatic portal vein and hepatic artery. *J Med Ultrason (2001)* 2015; 42: 513-520 [PMID: 26576976 DOI: 10.1007/s10396-015-0629-1]
23 Wei S, Huang Q, Li J, Liu Z, You H, Chen Y, Gong J. Taurine attenuates liver injury by downregulating phosphorylated p38 MAPK of Kupffer cells in rats with severe acute pancreatitis. *Inflammation* 2012; 35: 690-701 [PMID: 21833764 DOI: 10.1007/s10753-011-9362-0]
24 Mota R, Sánchez-Bueno F, Berenguer-Pina JJ, Hernández-Espinosa D, Parrilla P, Yélamos J. Therapeutic treatment with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors attenuates the severity of acute pancreatitis and associated liver and lung injury. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 998-1005 [PMID: 17533414 DOI: 10.1038/sj.bjp.0707310]
25 Rau B, Bauer A, Wang A, Gansauge F, Weidenbach H, Nevalainen T, Poch B, Beger HG, Nussler AK. Modulation of endogenous nitric oxide synthase in experimental acute pancreatitis: role of anti-ICAM-1 and oxygen free radical scavengers. *Ann Surg* 2001; 233: 195-203 [PMID: 11176125 DOI: 10.1097/00000658-200102000-00008]
26 Zhang T, Xia M, Zhan Q, Zhou Q, Lu G, An F. Sodium Butyrate Reduces Organ Injuries in Mice with Severe Acute Pancreatitis Through Inhibiting HMGB1 *Expression. Dig Dis Sci* 2015; 60: 1991-1999 [PMID: 25686746 DOI: 10.1007/s10620-015-3586-z]
27 Chen T, Ye X, Huang Z, Chen R, Zhuge X, Chen X, Du Y. Fgl2 prothrombinase is involved in severe acute pancreatitis-associated liver injury. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1225-1229 [PMID: 22456282 DOI: 10.5754/hge12117]
28 Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. Efficacy of continuous regional arterial infusion with low-molecular-weight heparin for severe acute pancreatitis in a porcine model. *Shock* 2014; 41: 443-448 [PMID: 24430546 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000129]
29 Abu-Hilal M, McPhail MJ, Marchand L, Johnson CD. Malondialdehyde and superoxide dismutase as potential markers of severity in acute pancreatitis. *JOP* 2006; 7: 185-192 [PMID: 16525202]
30 Cuzzocrea S, Genovese T, Mazzon E, Di Paola R, Muià C, Britti D, Salvemini D. Reduction in the development of cerulein-induced acute pancreatitis by treatment with M40401, a new selective superoxide dismutase mimetic. *Shock* 2004; 22: 254-261 [PMID: 15316396 DOI: 10.1097/01.shk.0000132490.79498.11]
31 刘石龙, 廖雯俊, 邬林泉. N-乙酰半胱氨酸对大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的抑制作用. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1046-1050 [DOI: 10.11569/wcjd.v18.i10.1046]
32 Unal Y, Tuncal S, Kosmaz K, Kucuk B, Kismet K, Cavusoglu T, Celepli P, Senes M, Yildiz S, Hucumenoglu S. The Effect of Calcium Dobesilate on Liver Damage in Experimental Obstructive Jaundice. *J Invest Surg* 2019; 32: 238-244 [PMID: 29589984 DOI: 10.1080/08941939.2018.1451936]
33 Lv P, Fan LJ, Li HY, Meng QS, Liu J. Protective Effect of Thalidomide on Liver Injury in Rats with Acute Pancreatitis via Inhibition of Oxidative Stress. *Ann Clin Lab Sci* 2015; 45: 508-514 [PMID: 26586701]
34 Kambhampati S, Park W, Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16868-16880 [PMID: 25493000 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16868]
35 Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, Bagul A, Galloway S, Formela L, Hardman JG, Jamdar S. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut* 2007; 56: 1439-1444 [PMID: 17356040 DOI: 10.1136/gut.2006.115873]
36 Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-242 [PMID: 8995085 DOI: 10.1056/NEJM199701233360401]
37 Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg* 2016; 59: 128-140 [PMID: 27007094 DOI: 10.1503/cjs.015015]
38 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014版). 中华消化外科杂志 2015; 14: 1-5 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.01.001]
39 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 94-103 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.006]
40 李江海, 王宏星. 三联营养支持在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2619-2623 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2619]
41 易文轶, 刘正金. 异甘草酸镁对急性胰腺炎NF-κB通路的影响以及肝损伤的保护作用. 肝脏 2018; 23: 92-94 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.01.031]
42 Mei F, Yu J, Li M, Xiang M, Hong Y, Zhou Y, You Y, Xia H, Jin H, Wang W. Magnesium isoglycyrrhizinate alleviates liver injury in obese rats with acute necrotizing pancreatitis. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 106-114 [PMID: 30396756 DOI: 10.1016/j.prp.2018.10.030]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 86-91

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.86

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

基础研究 BASIC RESEARCH

# 毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化的保护作用

张晓恒, 姚 佳, 秦冬梅

张晓恒, 江阴市中医肝胆医院 江苏省江阴市 214431

姚佳, 秦冬梅, 石河子大学药学院 新疆维吾尔自治区石河子市 832002

张晓恒, 主管药师, 主要从事中医药肝病治疗的研究.

**基金项目**: 国家自然科学基金资助项目, No. 81560680.

**作者贡献分布**: 此课题由张晓恒设计; 研究过程由张晓恒指导姚佳操作完成; 研究所用药材、实验动物由秦冬梅提供; 数据分析由姚佳完成; 本论文写作在秦冬梅指导下由姚佳完成.

**通讯作者**: 秦冬梅, 副教授, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学药学院. dongmeiqinli@163.com

收稿日期: 2019-12-23
修回日期: 2020-01-17
接受日期: 2020-02-06
在线出版日期: 2020-02-08

## Protective effects of *Cichorium glandulosum Boiss* extracts against liver fibrosis in mice

Xiao-Heng Zhang, Jia Yao, Dong-Mei Qin

Xiao-Heng Zhang, Jiangyin Hepatobiliary Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangyin 214431, Jiangsu Province, China

Jia Yao, Dong-Mei Qin, College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560680.

Corresponding author: Dong-Mei Qin, Associate Professor, College of Pharmacy, Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. dongmeiqinli@163.com

Received: 2019-12-23
Revised: 2020-01-17
Accepted: 2020-02-06
Published online: 2020-02-08

## Abstract

### BACKGROUND

Hepatic fibrosis is the basic pathological process of cirrhosis. Chicory, as a traditional Chinese medicine, has been known to be able to protect the liver. In this study, animal experiments were conducted to verify and further explore the hepatoprotective effects of chicory.

### AIM

To investigate the hepatoprotective effects of *Cichorium glandulosum Boiss* extracts CG-Ⅰ (95% ethanol extract), CG-Ⅱ (70% ethanol extract), CG-Ⅲ (50% ethanol extract), and CG-Ⅳ (water extract) in mice with alcohol-induced liver fibrosis.

### METHODS

Liver fibrosis was induced in mice by subcutaneous injection of 20% carbon tetrachloride and administration of 10% edible alcohol in drinking water. The mice were divided into a blank control group, a model group, and four drug groups (CG-Ⅰ, CG-Ⅱ, CG-Ⅲ, and CG-Ⅳ groups). The liver and spleen indexes; aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) in serum; alkaline phosphatase (AKP), lactate dehydrogenase (LDH), and glutathione peroxidase (GSH-Px) in liver homogenate; and the histopathological changes of the liver were assayed.

### RESULTS

Compared with the blank control group, AST, ALT, AKP and LDH levels in serum and liver tissues of the model group were significantly increased, indicating that the model was successfully established. Compared with the model group, the spleen coefficient was significantly decreased in the CG-Ⅲ group ($P < 0.05$); serum ALT and AST were significantly decreased in all the drug groups

($P < 0.01$); the activities of GSH-Px were significantly increased in all the drug groups except the CG-Ⅲ group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$); serum AKP and LDH were significantly decreased in the CG-Ⅰ and CG-Ⅱ groups ($P < 0.01$); and liver pathology was improved in all the drug groups, with the improvement more remarkable in the CG-Ⅰ and CG-Ⅱ groups.

***CONCLUSION***

CG-Ⅰ and CG-Ⅱ have significant protective effects against alcohol-induced liver fibrosis in mice.

**© The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Cichorium glandulosum boiss*; Alcoholic liver disease; Carbon tetrachloride; Mice

Zhang XH, Yao J, Qin DM. Protective effects of *Cichorium glandulosum Boiss* extracts against liver fibrosis in mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 86-91
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/86.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.86

## 摘要

***背景***

肝纤维化是肝硬化发生的基础病理过程, 逆转和治疗肝纤维化是防止肝硬化发生的重要治疗手段. 毛菊苣, 作为传统中药材, 已知其保肝作用, 本文通过动物实验验证并进一步探索其发挥作用的有效部位.

***目的***

研究毛菊苣提取物: CG-Ⅰ(95%乙醇提取物)、CG-Ⅱ(70%乙醇提取物)、CG-Ⅲ(50%乙醇提取物)、CG-Ⅳ(水提取物)对小鼠肝纤维化的保护作用.

***方法***

采用10%食用酒精代饮用水, 背部皮下注射20% $CCl_4$造肝纤维化模型, 造模成功后分为空白对照组、模型组、药物治疗组(CG-Ⅰ组、CG-Ⅱ组、CG-Ⅲ组、CG-Ⅳ组), 考察肝脏系数、脾脏系数,血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、肝组织碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、谷光甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的水平, 并观察肝脏病理组织学变化.

***结果***

与空白对照组相比, 模型组小鼠血清及肝组织中的AST、ALT、AKP及LDH水平都显著升高, 说明造模成功; 与模型组相比, CG-Ⅲ组可以降低脾脏系数($P$<0.05); 药物治疗组均可降低小鼠血清中AST、ALT的水平($P$<0.01); 药物治疗组除了CG-Ⅲ组均可以升高小鼠肝组织中GSH-Px的活性水平($P$<0.01或$P$<0.05); 药物治疗组CG-Ⅰ和CG-Ⅱ可降低小鼠肝组织中AKP、LDH的含量, 具有极显著性差异($P$<0.01); 通过HE染色和Masson染色切片, 可以看出药物治疗组均可不同程度地改善肝脏病理组织纤维化, 而CG-Ⅰ组和CG-Ⅱ组效果显著.

***结论***

维药毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化具有一定的保护作用, 其中CG-Ⅰ组和CG-Ⅱ组即95%和70%乙醇提取物组的治疗效果最佳.

**© The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词: 毛菊苣; 酒精性肝纤维化; 四氯化碳; 小鼠**

**核心提要**: 本研究探讨了毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化的保护作用, 结果表明毛菊苣95%和70%醇提取物对$CCl_4$造成的化学性肝纤维化具有治疗作用, 可为进一步探究毛菊苣中有效成分及其作用机制奠定前期基础.

张晓桓, 姚佳, 秦冬梅. 毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化的保护作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 86-91
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/86.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.86

## 0 引言

毛菊苣为菊科菊苣属植物, 系我国维吾尔习用药材, 具有清肝利胆, 健胃消食, 利尿消肿功效; 用于湿热黄疸, 胃痛食少, 水肿尿少[1,2]. 肝纤维化是许多肝脏疾病的一个中间发展环节, 延缓或阻止肝纤维化的形成, 对防治肝硬化具有重要意义[3]. 经实验研究, 毛菊苣根95%(CG-Ⅰ)与乙醇50%(CG-Ⅲ)乙醇提取物中主要有倍半萜内酯类、三萜、山莴苣苦素、莴苣苦素等[4,5], 70%(CG-Ⅱ)乙醇提取物中主要有黄酮、香豆素类及生物碱等, 水提取物(CG-Ⅳ)中主要有有机酸及糖类等[6].为了阐明毛菊苣的药效物质基础, 根据文献[7,8]作者对毛菊苣的根进行了药材有效部位的提取、分离与动物体内活性验证实验等一系列的研究.本实验的主要目的在于评价毛菊苣根95%、70%、50%的乙醇提取物及其水提取物对肝纤维化小鼠的影响, 比较获得相对更加有效的提取物, 为毛菊苣生物活性成分研究以及新药的研究与开发提供科学依据.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物: 清洁级KM小鼠, ♂, 体重20 g± 2 g, 购

自新疆医科大学动物中心新医动字SYXK(新)2012-0001. 标准饲料, 自由饮水.

1.1.2 药品与试剂: 四氯化碳($CCl_4$, 分析纯), 甲醛(HCHO, 分析纯), 植物油(市售大豆油, 中粮食品营销有限公司), 0.9%NaCl生理盐水, 蒸馏水, CG-Ⅰ、CG-Ⅱ、CG-Ⅲ与CG-Ⅳ(实验室自制, 根据人体剂量换算给药), 水飞蓟宾胶囊(天津天士力制药股份有限公司, 生产批号: 150511), 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)(生产批号: 20151224); 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)(生产批号: 20151223); 肝组织碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)(生产批号: 20151231); 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)(生产批号: 20150113); 谷光甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)(生产批号: 20151221); 考马斯亮兰蛋白试剂盒(生产批号: 20151227), 试剂盒均购于南京建成生物工程研究所.

1.1.3 仪器与设备: TDL-50型台式离心机(上海安亭科学仪器厂制造), TS-8型旋涡混匀器(江苏海门其林医用仪器厂), FA210B电子天平(上海精密科学仪器有限公司), 电热恒温水浴锅(北京长安科学仪器厂), 多功能酶标仪(Thermo 3001), Optima TM MAX-XP超速冷冻离心机(美国贝克曼库尔特公司).

1.2 方法

1.2.1 动物分组及处理: 清洁级KM小鼠70只, ♂, 随机分为7组, 每组10只. 分别为空白对照组、模型组、阳性药物组(200 mg/kg)和药物治疗组(CG-Ⅰ 150 mg/kg、CG-Ⅱ 150 mg/kg、CG-Ⅲ 150 mg/kg和CG-Ⅳ 150 mg/kg). 自造模之日起, 除空白对照组外, 其余各组背部皮下注射20% $CCl_4$植物油溶液10 mL/kg, 2次/wk, 持续6 wk. 从第7周开始, 除空白对照组、模型组给予蒸馏水外, 其他各组动物给予相应剂量的提取物灌胃, 每日一次, 持续8 wk. 末次给药2 h后, 小鼠摘眼球取血, 并颈部脱臼处死, 解剖取肝脏、脾脏组织.

1.2.2 生化指标测定: 小鼠摘眼球取血后处死, 取肝脏、脾脏, 称重, 计算肝脏、脾脏系数. 试剂盒检测血清中ALT、AST的活性. 肝组织反复匀浆3次制成10%的组织匀浆, 使用冷冻离心机4 ℃, 3500 r/min, 离心10 min, 取上清液, 测定肝组织中AKP、LDH、GSH-Px的活性.

1.2.3 肝组织HE染色石蜡包埋切片: 取小鼠的肝组织, 用10%甲醛溶液固定, 石蜡包埋切片, 厚度约1 μm, HE染色后观察组织病理变化.

1.2.4 肝组织Masson染色石蜡包埋切片: 小鼠肝组织石蜡包埋后切片厚度约1 μm, Masson染色后观察组织病理变化.

**统计学处理** 数据以mean±SD表示, 应用SPSS 17.0统计软件进行分析, 比较采用单因素方差分析, 组间比较采用LSD法, $P<0.05$表示差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 对肝脏、脾脏系数的影响 模型组小鼠与空白对照组相比, 肝脏系数明显增加, 具有极显著性差异($P<0.01$), 脾脏系数虽有增加的趋势, 但不具有显著性差异($P>0.05$), 说明造模比较成功. 药物治疗组与模型组比较, 毛菊苣提取物均可降低肝脏系数, 但其差异无统计学意义; CG-Ⅲ组可以显著降低脾脏系数($P<0.05$)(表1).

2.2 对血清AST、ALT活性的影响 模型组小鼠与空白对照组相比, 血清中的AST、ALT活性显著升高($P<0.01$).药物治疗组与模型组比较, 各组均可降低小鼠血清AST、ALT的活性, 且具有极显著性差异($P<0.01$), 结果见表2.

2.3 对肝组织AKP、LDH、GSH-Px含量的影响 模型组与空白对照组比较, 肝组织中GSH-Px含量降低, 具有极显著性差异($P<0.01$), 而AKP与LDH的活性升高, 具极显著性差异($P>0.05$). 与模型组比较, 药物治疗组除了CG-Ⅲ组均可以升高小鼠肝组织GSH-Px含量($P<0.01$或$P<0.05$), 具有显著性差异.药物治疗组CG-Ⅰ和CG-Ⅱ对小鼠肝组织AKP、LDH含量有降低的趋势, 具有极显著性差异($P<0.01$), 结果见表3.

2.4 组织病理学检查

2.4.1 HE染色: 空白对照组小鼠肝窦及汇管区无异常, 肝小叶较完整, 肝索排列规则[9,10], 肝细胞及细胞核相对比较完整(图1A). 模型组小鼠肝小叶分割明显, 肝窦不明显, 肝细胞呈气球样变性, 有大量的炎细胞浸润[11,12], 胞质疏松(图1B). 阳性药对照组与模型组比较, 肝索排列较规则, 肝细胞的胞质均匀, 炎细胞浸润显著减少(图1C). 药物治疗组对$CCl_4$所致小鼠酒精性肝纤维化的病理改变均具有恢复作用, CG-Ⅰ和CG-Ⅱ肝小叶分割显著减轻, 肝窦明显, 气球样变性显著减少, 炎性细胞浸润减轻(图1).

2.4.2 Masson染色: 空白对照组小鼠的肝组织正常, 无胶原纤维增生, 组织结构正常(图2A). 模型组肝组织与空白对照组比较, 胶原纤维增多, 形成胶原沉积, 破坏正常肝小叶结构, 纤维结缔组织增生进入肝小叶达中央静脉周围(图2B), 说明造模成功[13,14]. 阳性药对照组与模型组比较, 胶原纤维从汇管区周围向外轻度延伸(图2C). 药物治疗组与模型组比较, 减少胶原纤维向外延伸, 无假肝小叶形成. 表明毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化具有保护作用(图2D-G).

## 3 讨论

肝纤维化是肝脏中纤维结缔组织的长期沉积进而发展

表 1　毛菊苣对肝纤维化小鼠肝脏、脾脏系数的影响(mean ± SD, $n$ = 10)

| 组别 | 剂量(mg/kg · d) | 肝脏系数 | 脾脏系数 |
|---|---|---|---|
| 空白对照组 | – | 0.0392 ± 0.0033 | 0.0048 ± 0.0028 |
| 模型组 | – | 0.0653 ± 0.0112 | 0.0056 ± 0.0048 |
| 阳性药物组 | 200 | 0.0608 ± 0.0107 | 0.0068 ± 0.0025 |
| CG-Ⅰ | 150 | 0.0609 ± 0.0049 | 0.0091 ± 0.0057 |
| CG-Ⅱ | 150 | 0.0669 ± 0.0085 | 0.0061 ± 0.0024 |
| CG-Ⅲ | 150 | 0.0655 ± 0.0103 | 0.0050 ± 0.0015[a] |
| CG-Ⅳ | 150 | 0.0685 ± 0.0056 | 0.0079 ± 0.0051 |

[a]$P$<0.05, [b]$P$<0.01, 与模型组比较.

表 2　毛菊苣对肝纤维化小鼠血清AST、ALT活性的影响(mean ± SD, $n$ = 10)

| 组别 | 剂量(mg/kg · d) | AST | ALT |
|---|---|---|---|
| 空白对照组 | – | 15.93 ± 4.05 | 15.76 ± 5.21 |
| 模型组 | – | 66.90 ± 18.56 | 131.26 ± 19.09 |
| 阳性药物组 | 200 | 101.98 ± 17.16[b] | 64.62 ± 13.68[b] |
| CG-Ⅰ | 150 | 51.96 ± 19.33[b] | 61.72 ± 15.83[b] |
| CG-Ⅱ | 150 | 61.10 ± 20.14[b] | 83.25 ± 19.10[b] |
| CG-Ⅲ | 150 | 54.58 ± 20.73[b] | 72.69 ± 20.80[b] |
| CG-Ⅳ | 150 | 55.53 ± 14.68[b] | 91.48 ± 22.23[b] |

[a]$P$<0.05, [b]$P$<0.01, 与模型组比较. AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶.

表 3　毛菊苣对肝纤维化小鼠肝组织的AKP、LDH、GSH-Px含量的影响(mean ± SD, $n$ = 10)

| 组别 | 剂量(mg/kg · d) | AKP | LDH | GSH-Px |
|---|---|---|---|---|
| 空白对照组 | – | 4.99 ± 2.48 | 19.39 ± 2.42 | 46.07 ± 7.28 |
| 模型组 | – | 7.789 ± 3.00 | 39.64 ± 3.57 | 24.63 ± 3.85 |
| 阳性药物组 | 200 | 6.93 ± 2.18 | 17.30 ± 2.86[b] | 45.99 ± 4.34[b] |
| CG-Ⅰ | 150 | 5.08 ± 3.02[b] | 20.86 ± 3.42[b] | 44.02 ± 4.58[b] |
| CG-Ⅱ | 150 | 5.11 ± 2.40[b] | 16.87 ± 5.11[b] | 47.10 ± 6.12[b] |
| CG-Ⅲ | 150 | 7.08 ± 2.59 | 20.48 ± 3.35 | 33.11 ± 8.11 |
| CG-Ⅳ | 150 | 7.24 ± 3.72 | 18.66 ± 2.17 | 45.88 ± 5.63[b] |

[a]$P$<0.05, [b]$P$<0.01, 与模型组比较. AKP: 肝组织碱性磷酸酶; LDH: 乳酸脱氢酶; GSH-Px: 谷光甘肽过氧化物酶.

形成的. $CCl_4$是实验研究中常用的化学诱导剂, 其通过脂质过氧化导致细胞损伤, 长时间刺激到一定程度后形成实验性肝纤维化, 该造模方法比较成熟, 常被用于实验动物肝纤维化模型中. 实验中所用阳性药为水飞蓟宾胶囊, 其有效成分水飞蓟宾为临床使用保肝药物. 本实验中, 小鼠经过造模后, 表现出了肝纤维化的症状, 而CG-Ⅲ组即50%乙醇提取物可以降低脾脏系数, 对肝纤维化小鼠的肝、脾肿胀有一定抑制作用; 肝纤维化形成意味着细胞损伤, 肝细胞质及线粒体中的ALT、AST释放入血, 而药物治疗组均可使肝纤维化模型小鼠血清中的AST、ALT水平显著降低, 从而实现保肝作用, 根据肝组织中AKP、LDH、GSH-Px含量的变化趋势, 可以初步判断, CG-Ⅰ组和CG-Ⅱ组相较于模型组都有相当大程度的改善, 可以看出其具有抗氧化活性, 并且可能通过这一途径来起到抗肝纤维化的作用; 病检结果可以看出药物治疗组小鼠的肝细胞变性、坏死和肝纤维化明显减轻, 说明毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化有一定的防治作用. CG-Ⅰ组和CG-Ⅱ组对肝纤维化小鼠的肝小

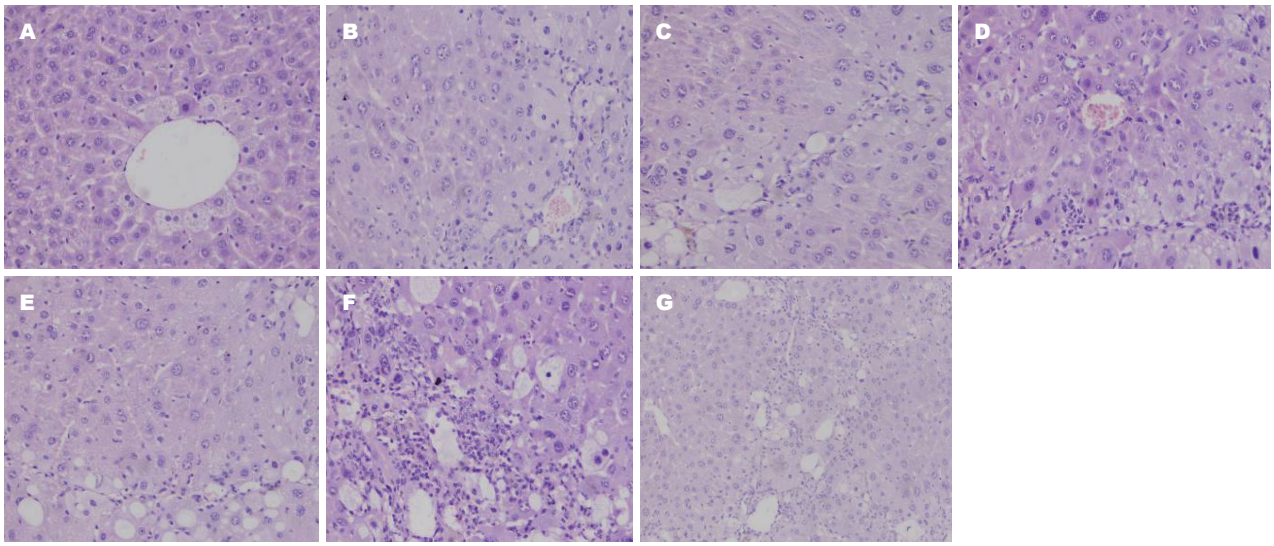



**图 1　各组小鼠肝纤维化病理变化(HE × 200, 1:100 μm).** A:空白对照组; B:模型组; C:阳性药物组; D:CG-Ⅰ组; E:CG-Ⅱ组; F:CG-Ⅲ组; G:CG-Ⅵ组.

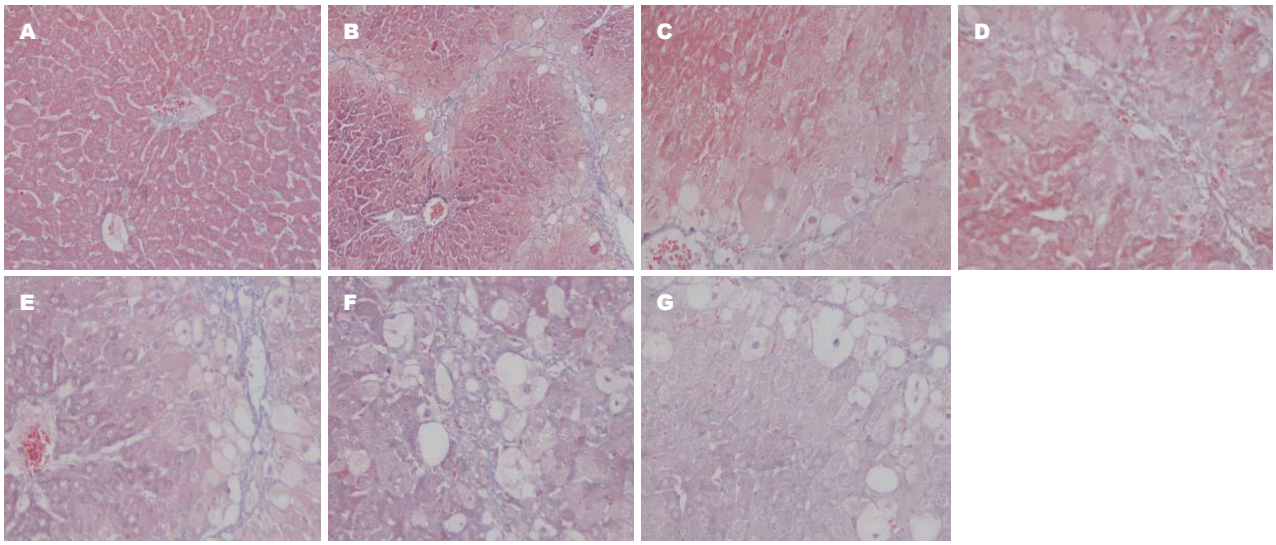



**图 2　各组小鼠肝纤维化病理变化(Masson × 200, 1:100 μm).** A:空白对照组; B:模型组; C:阳性药物组; D:CG-Ⅰ组; E:CG-Ⅱ组; F:CG-Ⅲ组; G:CG-Ⅵ组.

叶分割减轻尤其显著.

综上所述, 通过对毛菊苣根的95%、70%、50%乙醇提取物与水提取物对小鼠肝纤维化的防治作用研究, 表明维药毛菊苣确有保肝作用, 相比较而言, CG-Ⅰ组和CG-Ⅱ组即95%和70%乙醇提取物组的治疗效果最佳, 该提取物主要含有倍半萜内酯、三萜类、黄酮和香豆素等化合物[15], 该研究分析比较了毛菊苣不同提取物在体内动物实验层面的效用, 从结果可以初步判定, 毛菊苣醇提物中的成分对于肝纤维化具有良好改善作用, 这对我们课题组后期对毛菊苣的活性成分及其对肝纤维化治疗的作用机制奠定了物质、理论基础.

## 文章亮点

### *实验背景*

洗衣疗法对于肝纤维化的治疗具有很多的副作用, 所以现代治疗倾向于中医药, 治疗肝纤维化的方法主要分为两种, 一种是针对于病因, 另外就是专注于肝纤维化形成本身的治疗. 毛菊苣作为新疆特色中药, 研究其保肝机制有益于更好的解释、推广其保肝疗效, 对于肝脏疾病的治疗领域来说, 是更深一步的探索.

### *实验动机*

本文探究了毛菊苣不同溶剂及不同溶剂浓度提取物对

化学诱导剂引起的小鼠肝纤维化的治疗作用, 通过比较得到疗效最好的粗提物, 为后期进一步研究其发挥作用的成分及发挥作用的机制提供理论基础.

### *实验目标*

本篇论文研究主要目标是确定毛菊苣抗肝纤维化的作用以及有效成分所在部位, 初步确定其保肝机制. 研究结果表明, 毛菊苣保肝活性主要体现在其95%、70%醇提物中, 而其保肝机制初步判定可能为抗脂质过氧化. 研究达到预期目标, 研究结果对课题组深入研究其保肝机制有重大意义.

### *实验方法*

为实现本文预期目标, 过程中进行动物实验, 通过试剂盒、H&E染色、MASSON染色进行生化及组织病理学分析, 用SPASS进行数据处理. 其中$CCl_4$背部皮下注射是经典的造肝纤维化模型的方法, 该方法能相当程度上体现临床患者肝纤维化的各项临床表现, 符合试验目的, 贴合实验要求.

### *实验结果*

毛菊苣醇提物及水提物对$CCl_4$引起的肝纤维化具有一定的逆转作用, 能够抑制肝脏肿胀度, 降低肝细胞损伤引起的谷草转氨酶、谷丙转氨酶、肝组织碱性磷酸酶及乳酸脱氢酶的升高, 降低谷光甘肽过氧化物酶的水平, 从病理切片可以看出毛菊苣能够减轻肝脏气球样变性, 减少炎症浸润, 治疗组相较于模型组, 肝小叶也更完整, 趋近于正常肝组织切片状态.

### *实验结论*

本文是首次对比毛菊苣不同溶剂提取物抗小鼠肝纤维化的活性, 对抗肝纤维化动物实验效果对比, 从给药成分的不同这个角度缩小了毛菊苣抗肝纤维化的有效成分的范围, 对毛菊苣在肝纤维化治疗方面的成分不明确这一传统中药成见的打破是有效的铺垫. 文章结论对未来临床用药具有借鉴意义.

### *展望前景*

随着现代中医药的发展, 中药治疗各种疾病的优势渐渐突出, 但始终存在有效成分不明确的现象, 而限制中药的推广使用, 本实验研究希望通过动物实验明确有效成分所在部位, 确定有效成分及其作用机制将是本课题组下一步重点研究方向.

## 4 参考文献


1 中华人民共和国药典(第一部). 北京: 中国医药科技出版社 2015; 310
2 维吾尔药志(上册). 乌鲁木齐市: 新疆卫生出版社 2005; 100
3 刘晓亚, 刘瑞霞, 崔立建, 侯斐, 文艳, 阴赫宏. 胆管结扎和四氯化碳诱导Wistar大鼠肝纤维化模型的建立及相关指标的对比分析. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 219-224 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.02.018]
4 Wu HK, Aisa HA, Rakhmanberdyeva RK, Zhauynbaeva KS, Xin XL. Polysaccharides from Cichorium glandulosum seeds. *Chem Nat Compd* 2008; 44: 79-80 [DOI: 10.1007/s10600-008-0021-0]
5 Wu H, Su Z, Yang Y, Ba H, Aisa HA. Isolation of three sesquiterpene lactones from the roots of Cichorium glandulosum Boiss. et Huet. by high-speed counter-current chromatography. *J Chromatogr A* 2007; 1176: 217-222 [PMID: 18037424 DOI: 10.1016/j.chroma.2007.11.013]
6 Wu HK, Xin XL, Su Z, Aisa HA. 2-Isopropyl-6-methylpyrimidin-4(3H)-one and taraxasterol from the stems of Cichorium glandulosum. *Chem Nat Compd* 2011; 47: 664-666 [DOI: 10.1007/s10600-011-0027-x]
7 Pei LP, Zhou XY, Cui J, Pang ZR, Liu HB, Ge L. [Determination of eight metal elements in Cichorium glandulosum Boiss et Huet by microwave digestion-FAAS]. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi* 2009; 29: 3412-3415 [PMID: 20210183 DOI: 10.3964/j.issn.1000-0593(2009)12-3412-04]
8 Upur H, Amat N, Blazeković B, Talip A. Protective effect of Cichorium glandulosum root extract on carbon tetrachloride-induced and galactosamine-induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 2022-2030 [PMID: 19477217 DOI: 10.1016/j.fct.2009.05.022]
9 Yin M, Bradford BU, Wheeler MD, Uesugi T, Froh M, Goyert SM, Thurman RG. Reduced early alcohol-induced liver injury in CD14-deficient mice. *J Immunol* 2001; 166: 4737-4742 [PMID: 11254735 DOI: 10.4049/jimmunol.166.7.4737]
10 周学东, 刘庆涛. 荔枝核总黄酮对肝纤维化模型大鼠肝细胞损伤的改善作用. 中国药房 2015; 22: 80-83 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.22.23]
11 Houglum K, Bedossa P, Chojkier M. TGF-beta and collagen-alpha 1 (I) gene expression are increased in hepatic acinar zone 1 of rats with iron overload. *Am J Physiol* 1994; 267: G908-G913 [PMID: 7977754 DOI: 10.1152/ajpgi.1994.267.5.G908]
12 Pietrangelo A, Gualdi R, Casalgrandi G, Montosi G, Ventura E. Molecular and cellular aspects of iron-induced hepatic cirrhosis in rodents. *J Clin Invest* 1995; 95: 1824-1831 [PMID: 7706489 DOI: 10.1172/JCI117861]
13 彭向欣, 王泰龄. 肝脏疾病临床病理学. 化学工业出版社 2010; 6: 174
14 Liang TJ, Yuan JH, Tan YR, Ren WH, Han GQ, Zhang J, Wang LC, Qin CY. Effect of ursodeoxycholic acid on TGF beta1/Smad signaling pathway in rat hepatic stellate cells. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 1209-1213 [PMID: 19493473]
15 马春梅. 维药毛菊苣全草主要化学成分的研究. 乌鲁木齐: 新疆大学 2010


编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 92-97

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.92

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

# 黄芪建中汤肠内灌注对抗生素相关性腹泻患者肠道菌群、粘膜功能及炎性因子表达的影响

钟琴娟, 叶建樑, 唐 宁, 邵 兴

钟琴娟, 叶建樑, 唐宁, 绍兴市柯桥区中医医院 浙江省绍兴市 312000

邵兴, 金华市中心医院重症医学科 浙江省金华市 321000

钟琴娟, 主治中医师, 研究方向为消化内科与内镜诊疗.

**基金项目**: 2019年金华市中医药科学技术研究计划项目, No. 2019jzk015.

**作者贡献分布**: 钟琴娟主导课题研究及文章撰写; 叶建樑, 唐宁及邵兴负责课题研究资料整理及数据统计.

**通讯作者**: 钟琴娟, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市柯桥区笛扬路868号, 绍兴市柯桥区中医医院. tffbfv@163.com

收稿日期: 2019-11-01
修回日期: 2019-12-28
接受日期: 2020-01-07
在线出版日期: 2020-02-08

# Effect of intestinal perfusion of Huangqi Jianzhong decoction on intestinal flora, mucosal function, and expression of inflammatory factors in patients with antibiotic-associated diarrhea

Qin-Juan Zhong, Jian-Liang Ye, Ning Tang, Xing Shao

Qin-Juan Zhong, Jian-Liang Ye, Ning Tang, Keqiao District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Xing Shao, Department of Critical Care Medicine, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Supported by: Traditional Chinese Medicine Science and Technology Research Project of Jinhua in 2019, No. 2019jzk015.

Corresponding author: Qin-Juan Zhong, Physician, Shaoxing Keqiao District Traditional Chinese Medicine Hospital, 868 Diyang Road, Keqiao District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. tffbfv@163.com

Received: 2019-11-01
Revised: 2019-12-28
Accepted: 2020-01-07
Published online: 2020-02-08

## Abstract

### BACKGROUND

Clinically, there is no specific treatment for antibiotic-associated diarrhea (AAD). Generally, supportive treatment and reconstruction of normal microbial flora with microbial preparations are used, but the curative effect is not satisfactory. Huangqi Jianzhong decoction, derived from Zhong-Jing Zhang's "Golden Chamber", is a typical recipe of warming Yang and strengthening spleen, which has the effects of regulating stomach to relieve pain and warming middle energizer to strengthen spleen.

### AIM

To analyze the effect of Huangqi Jianzhong decoction on intestinal flora structure, intestinal mucosal function damage, and expression of inflammatory factors in patients with AAD.

### METHODS

One hundred and forty-eight patients with AAD of spleen and stomach deficiency type who were treated at our hospital from December 2016 to December 2018 were enrolled. The patients were randomly divided into either a control group or an observation group ($n$ = 74 each). Both groups were given oral bifidobacteria, and the observation group was additionally given Huangqi Jianzhong decoction by intestinal perfusion. The clinical efficacy, serum inflammatory factor contents, T lymphocyte subsets, intestinal flora structure, and intestinal mucosal barrier function improvement were observed and compared between the two groups.

***RESULTS***

The total effective rate of the observation group was 94.59%, which was higher than that of the control group (79.73%; $P < 0.05$). After treatment, serum levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α), procalcitonin (PCT), and C-reactive protein (CRP) were significantly lower than those before treatment in both groups, and the decrease of these indicators was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the bifidobacteria, Enterobacter, and Lactobacillus in the feces of the two groups were higher than those before treatment, and the increase in the observation group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum endotoxin (BT), D-lactic acid (D-LC), and diamine oxidase (DAO) were significantly lower than those before treatment in both groups, and the decrease in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$).

***CONCLUSION***

The effective rate of Huangqi Jianzhong decoction combined with bifidobacteria in the treatment of AAD is higher than that of bifidobacteria alone. The combination therapy can reduce the levels of serum inflammatory factors in AAD patients, strengthen their body immunity, and improve the intestinal mucosal barrier function and intestinal flora structure.


**© The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Antibiotic-associated diarrhea; Inflammatory factors; Immunity; Intestinal flora; Intestinal barrier function

Zhong QJ, Ye JL, Tang N, Shao X. Effect of intestinal perfusion of Huangqi Jianzhong decoction on intestinal flora, mucosal function, and expression of inflammatory factors in patients with antibiotic-associated diarrhea. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 92-97
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/92.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.92

## 摘要


***背景***

临床对抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)尚无特效疗法, 一般采用支持治疗与重建正常菌群-微生物制剂, 但疗效不理想. 黄芪建中汤源自张仲景《金匮要略》, 为温阳健脾代表方, 具有和胃止痛、温中健脾等功效.

***目的***

分析黄芪建中汤肠内灌注对抗生素相关性腹泻患者肠道菌群结构、肠粘膜功能损伤及炎性因子表达的影响.

***方法***

选取2016-12/2018-12于本院接受治疗的脾胃虚寒型AAD患者148例, 随机数字表法将患者分成2组, 分别为对照组(74例)口服双歧杆菌四联活菌片, 观察组(74例)在对照组基础上采用黄芪建中汤肠内灌注. 观察患者临床疗效、血清炎性因子含量、T淋巴细胞亚群、肠道菌群结构及肠粘膜屏障功能改善情况.

***结果***

观察组患者总有效率为94.59%, 高于对照组79.73%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后2组患者血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、降钙素原(procalcitonin, PCT)及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)含量较治疗前降低, 且观察组血清IL-6、TNF-α、PCT及CRP含量低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后2组患者粪便内双歧杆菌、肠杆菌及乳杆菌较治疗前升高, 观察组粪便内双歧杆菌、肠杆菌及乳杆菌高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后2组患者血清细菌内毒素(endotoxin, BT)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LC)及二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)含量较治疗前降低, 观察组患者血清BT、D-LC及DAO含量低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

***结论***

黄芪建中汤肠内灌注治疗AAD有效率高于双歧杆菌四联活菌片, 能够可降低AAD患者血清炎性因子水平, 加强机体免疫力, 改善患者肠粘膜屏障功能与肠道菌群结构.


**© The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词: 抗生素相关性腹泻; 炎性因子; 免疫力; 肠道菌群; 肠粘膜屏障功能**

**核心提要**: 黄芪建中汤肠内灌注可降低抗生素相关性腹泻患者血清炎性因子水平, 加强机体免疫力, 改善患者肠粘膜屏障功能与肠道菌群结构.

钟琴娟, 叶建樑, 唐宁, 邵兴. 黄芪建中汤肠内灌注对抗生素相关性腹泻患者肠道菌群、粘膜功能及炎性因子表达的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 92-97
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/92.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.92

## 0 引言

抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)为采用抗生素后出现的、且无法用其他原因说明、以

腹泻为主要表现肠道菌群异位症, 为抗生素常见不良反应之一[1]. 临床AAD发生率和患者采用药物种类有联系, 相关研究显示其临床发生率是5%-39%[2]. 症状较轻AAD患者仅表征是腹泻症状, 但病情严重者可出现脱水、电解质紊乱、低蛋白血症或者败血症等, 严重的还可导致胃肠功能衰竭, 且还可能会出现肠穿孔. 有研究显示, 临床22%左右AAD患者在抗生素停药3 d后其症状会得到缓解[3], 目前, 临床对ADD尚无特效疗法, 一般采用支持治疗与重建正常菌群-微生物制剂, 但疗效不理想. ADD在中医学属于“泄泻”等范畴, 其临床分型较多, 而脾胃虚寒型为主要证型之一, 主要病因为脾胃阳气素虚, 腹感邪寒而发病, 所以对此类患者应以消除虚寒为主. 黄芪建中汤源自张仲景《金匮要略》, 为温阳健脾代表方, 具有和胃止痛、温中健脾等功效. 因此, 本研究经过分析黄芪建中汤肠内灌注对抗生素相关性腹泻患者肠道菌群结构、肠粘膜功能损伤及炎性因子表达的影响, 为临床患者诊疗提供一些借鉴.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-12/2018-12于本院接受治疗的脾胃虚寒型AAD患者148例, 随机数字表法将患者分成2组, 分别为对照组(74例)与观察组(74例), 其中对照组患者年龄20-65岁, 平均36.83岁±10.29岁, 男性41例, 女性33例, 平均体质指数(body mass index, BMI) 23.41 kg/m²±3.28 kg/m², 应用抗生素方面: 采用一联抗生素13例, 二联抗生素46例, 三联抗生素15例; 观察组年龄19-66岁, 平均35.92岁±10.17岁, 男性43例, 女性31例, 平均BMI 23.16 kg/m²±3.05 kg/m², 应用抗生素方面: 采用一联抗生素12例, 二联抗生素51例, 三联抗生素11例, 2组患者临床资料差异无统计学意义($P$>0.05), 有可比性. 本研究经医院伦理委员会批准. 纳入标准: (1)西医诊断符合《医院感染诊断标准(试行)》[4]内相关诊断; (2)中医诊断符合《中医病证诊断疗效标准》[5]内脾胃虚寒型标准; (3)出现AAD前已采用抗生素时间>1 mo; (4)肠道功能正常; (5)排便次数、粪便性状评分至少一项≥2分, 同时另一项>0分; (6)粪便为糊样或者水样, 伴随有乏力、腹痛、恶心、腹胀等症状, 伴或者不伴粘液, 无血便≥3次/d, 持续2 d以上; (7)患者或家属知情并签署同意书. 排除标准: (1)对本试验药物过敏或者高敏体质者; (2)处于哺乳或妊娠期者; (3)合并上消化道出血、消化系统恶性肿瘤、肠结核、严重肝病、炎症性肠病、尿毒症、肠道寄生虫感染、甲状腺功能亢进症及慢性心力衰竭Ⅳ级.

1.2 方法 对照组行常规西医治疗, 维持水电解质平衡、抗感染治疗等支持治疗, 口服双歧杆菌四联活菌片(规格0.5 g×24片/盒, 杭州远大生物制药公司, 国药准字: S20060010, 生产批号: 20161012), 2-3片/次, 3次/d. 观察组在上述基础上肠内灌注黄芪建中汤(饴糖25 g, 黄芪10 g, 大枣10 g, 白芍15 g, 生姜10 g, 桂枝10 g), 加入清水煎熬后取药液50-100 mL, 温度控制在37-38 ℃, 睡前灌肠1次. 2组患者均连续治疗2 wk. 疗效判定: 依据治疗前后患者排便次数和粪便性状评分[6], 其中排便次数: 0-2次/d为0分, 3-5次/d为1分, 6-8次/d为2分, ≥9次/d为3分; 粪便性状: 成形便或正常软便为0分, 不成形便(粪质较多)或糊状便为1分, 稀便(粪质较少)为2分, 水样便为3分. 治疗后两项评分均为0分则判定是显效, 任一项1分同时另一项≤1分则判定是有效, 任一项≥2分则判定是无效, 总有效率 = (显效+有效)/总例数×100%. 观察指标: (1)采集治疗前1 d及治疗后1 d患者空腹静脉血6mL, 酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)含量, 化学发光免疫分析法检测降钙素原(procalcitonin, PCT)含量, 干化学层析法检测C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)含量, 试剂盒购自上海将来实业公司, 具体步骤依据试剂盒说明书进行; 北京中科盟科技公司生产的BD FACSria Ⅱ分选型流式细胞仪检测T淋巴细胞含量($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$, 计算$CD4^+/CD8^+$比值); (2)肠道菌群, 采集患者治疗前1 d及治疗后1 d新鲜粪便1.0 g, 精确称重后放置于有稀释液带玻璃珠无菌三角瓶内, 充分震荡使其均质化, 稀释后依次接种于双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌及肠杆菌选择性培养基内, 肠球菌及肠杆菌于37 ℃下需氧培养48 h, 双歧杆菌及乳杆菌于37 ℃下厌氧菌培养48 h, 计数目的菌落数, lg cfu/g粪便表示结果; (3)患者肠粘膜屏障功能, 治疗前后采用肠道屏障功能检测仪(JY-DLT系统)检测患者细菌内毒素(endotoxin, BT)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LC)及二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)含量, 参考范围, BT≤20 U/L, D-LC≤15 mg/L, DAO≤10 U/L.

**统计学处理** 采用SPSS 19.0统计软件行数据分析, 患者年龄、BMI、血清炎症因子、T淋巴细胞亚群、肠道菌群等计量资料符合正态分布, mean±SD表示, 独立样本$t$检验, 患者性别、疗效等计数资料采用比率表示, $\chi^2$检验, $P$<0.05差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 2组患者临床治疗效果情况 观察组患者总有效率为94.59%, 高于对照组79.73%, 差异有统计学意义($P$<0.05)(表1).

2.2 治疗前后患者血清炎性因子含量改变情况 治疗后2组患者血清IL-6、TNF-α、PCT及CRP含量较治疗前降低, 且观察组血清IL-6、TNF-α、PCT及CRP含量低于对照组, 差异有统计学意义($P$<0.05)(表2).

表 1　2组患者临床治疗效果情况对比($n$ = 74, $n$ (%))

| 组别 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 59 (79.73) | 11 (14.86) | 4 (5.41) | 94.59[a] |
| 对照组 | 36 (48.65) | 23 (31.08) | 15 (20.27) | 79.73 |

[a]$P$<0.05, 与对照组对比.

表 2　治疗前后患者血清炎性因子含量改变情况对比($n$ = 74)

| 组别 | | IL-6 (ng/L) | TNF-α (ng/L) | PCT (ng/mL) | CRP (mmol/L) |
|---|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 治疗前 | 37.82 ± 3.85 | 13.85 ± 2.17 | 3.84 ± 0.26 | 61.83 ± 5.82 |
| | 治疗后 | 14.93 ± 3.62[ac] | 6.96 ± 2.10[ac] | 0.41 ± 0.21[ac] | 16.39 ± 5.30[ac] |
| 对照组 | 治疗前 | 38.29 ± 3.91 | 13.64 ± 2.31 | 3.81 ± 0.24 | 60.52 ± 5.66 |
| | 治疗后 | 23.94 ± 3.50[a] | 9.15 ± 2.24[a] | 0.62 ± 0.20[a] | 31.07 ± 5.14[a] |

[a]$P$<0.05, 与治疗前对比; [c]$P$<0.05, 与对照组对比. IL-6: 白细胞介素-6; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; PCT: 降钙素原; CRP: C反应蛋白.

2.3 治疗前后患者血清T淋巴细胞亚群含量情况　治疗后2组患者血清$CD4^+$、$CD3^+$水平及$CD4^+/CD8^+$比值较治疗前升高, $CD8^+$水平较治疗前降低; 观察组血清$CD4^+$、$CD3^+$水平及$CD4^+/CD8^+$比值较对照组升高, $CD8^+$水平较对照组降低, 差异有统计学意义($P$<0.05)(表3).

2.4 治疗前后患者肠道菌群改变情况　治疗后2组患者粪便内双歧杆菌、肠杆菌及乳杆菌较治疗前升高, 观察组粪便内双歧杆菌、肠杆菌及乳杆菌高于对照组, 差异有统计学意义($P$<0.05)(表4).

2.5 治疗前后患者肠粘膜屏障功能改变情况　治疗后2组患者血清BT、D-LC及DAO含量较治疗前降低, 观察组患者血清BT、D-LC及DAO含量低于对照组, 差异有统计学意义($P$<0.05)(表5).

## 3 讨论

相关研究显示, 临床抗生素滥用使患者肠道内菌群紊乱, 这是导致患者腹泻最主要因素[7]. 另外, 滥用抗生素还会造成肠道内生理性细菌下降, 减少了多糖发酵为短链脂肪酸, 体内未发酵多糖不易吸收, 在肠道内滞留而发生渗透性腹泻. 抗生素所造成毒性影响和变态反应能够直接导致肠上皮纤毛萎缩及肠粘膜受损, 降低细胞内酶活性[8,9]. 另外, 临床还有一些抗生素为胃动素受体激动剂, 胃动素可刺激十二指肠与胃窦收缩, 改变肠蠕动, 进而使患者出现呕吐、肠痉挛和腹泻的症状[10]. 特别是近些年来, 临床广谱抗生素种类逐渐增多, 抗生素滥用现象也越多越多, 患者联合采用广谱抗生素导致了AAD高发.

ADD属中医“泄泻”等范畴, 患者病因较多, 包含命门火衰、感受外邪、情志失调及饮食所伤等, 上述病理因素均为造成患者脾胃虚寒, 湿气泛滥, 并最终使患者大小肠传化功能失常、清浊不分、升降失调, 而成泄泻. 中医学认为, 大小肠的传导与分清别浊改变功能可采用脾胃升清降浊与运化功能概括, 脾胃是泄泻之本, 脾胃虚寒患者水湿无法运化、健运失职, 并夹杂食、寒、湿及热等内外之邪而诱发. 当前, 伴随胃肠道生态学不断发展, 一些专家从实际出发, 结合理论来探究胃肠道微生态学与中医药学间联系情况. 段智璇等[11]研究显示, 中药内有效成分可保护肠道菌群. 于姣等[12]研究显示, 中药灌肠结合美沙拉嗪肠溶片对溃疡性结肠炎患者疗效理想, 能够使患者肠道菌群失调改善. 黄芪建中汤源自张仲景《金匮要略》, 为温阳健脾代表方剂, 方内生姜可温养脾胃, 黄芪益气生血、补益脾胃, 大枣与甘草可甘温益气、补益脾胃, 饴糖补益脾胃、缓急止痛、生化气血, 白芍养血补血, 桂枝温阳化气, 全方配伍共起和胃止痛、温中健脾功效. 现代药理显示, 黄芪建中汤可增大机体IL-2、干扰素及自然杀伤细胞活性, 改善机体免疫功能, 提升患者防御功能.

肠粘膜主要由上皮表层菌膜、肠上皮细胞、上皮基底膜及上皮细胞侧面细胞连接所构成. 乳杆菌为体内主要原籍菌, 可结合肠上皮表层特异性受体, 在肠上皮表面有序定植, 同时和其他厌氧菌构成了有层次厌氧菌菌膜[13-15]. 一方面有占位性保护影响, 可使肠粘膜免受病原菌的侵入和黏附, 另一方面可经形成过氧化氢、有机酸等对病原菌的繁殖、生长与黏附抑制. 乳杆菌可加速受损肠粘膜内上皮的修复, 预防肠上皮细胞间致病菌出现易位. 本文研究显示, 观察组粪便内双歧杆菌、肠杆

表 3　治疗前后患者血清T淋巴细胞亚群含量情况对比($n$ = 74)

| 组别 | | $CD4^+$ (%) | $CD8^+$ (%) | $CD3^+$ (%) | $CD4^+/CD8^+$ (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 治疗前 | 30.19 ± 3.05 | 26.49 ± 2.41 | 51.80 ± 5.77 | 1.14 ± 0.25 |
| | 治疗后 | 40.52 ± 3.28$^{ac}$ | 22.68 ± 2.05$^{ac}$ | 67.92 ± 5.26$^{ac}$ | 1.79 ± 0.22$^{ac}$ |
| 对照组 | 治疗前 | 30.31 ± 3.17 | 26.55 ± 2.72 | 51.88 ± 5.49 | 1.14 ± 0.24 |
| | 治疗后 | 35.01 ± 3.46$^{a}$ | 25.10 ± 2.43$^{a}$ | 57.61 ± 5.33$^{a}$ | 1.39 ± 0.21$^{a}$ |

$^{a}P$<0.05, 与治疗前对比; $^{c}P$<0.05, 与对照组对比.

表 4　治疗前后患者肠道菌群改变情况对比($n$ = 74)

| 组别 | | 双歧杆菌(lg cfu/g) | 肠杆菌(lg cfu/g) | 乳杆菌(lg cfu/g) | 肠球菌(lg cfu/g) |
|---|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 治疗前 | 3.86 ± 1.52 | 4.10 ± 1.15 | 3.99 ± 1.05 | 6.36 ± 1.94 |
| | 治疗后 | 8.79 ± 1.67$^{ac}$ | 6.48 ± 1.07$^{ac}$ | 8.57 ± 1.32$^{ac}$ | 6.50 ± 1.85$^{ac}$ |
| 对照组 | 治疗前 | 3.82 ± 1.42 | 4.21 ± 1.21 | 4.02 ± 1.09 | 6.29 ± 1.82 |
| | 治疗后 | 6.03 ± 1.59$^{a}$ | 5.21 ± 1.13$^{a}$ | 6.49 ± 1.26$^{a}$ | 6.42 ± 1.90 |

$^{a}P$<0.05, 与治疗前对比; $^{c}P$<0.05, 与对照组对比.

表 5　治疗前后患者肠粘膜屏障功能改变情况对比($n$ = 74)

| 组别 | | BT (U/L) | D–LC (mg/L) | DAO(U/L) |
|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 治疗前 | 57.06 ± 2.86 | 65.70 ± 4.92 | 31.02 ± 2.17 |
| | 治疗后 | 4.67 ± 2.15$^{ac}$ | 11.29 ± 4.27$^{ac}$ | 9.82 ± 2.10$^{ac}$ |
| 对照组 | 治疗前 | 56.93 ± 2.74 | 66.37 ± 4.80 | 30.96 ± 2.35 |
| | 治疗后 | 10.71 ± 2.35$^{a}$ | 24.16 ± 4.15$^{a}$ | 11.47 ± 2.21$^{a}$ |

$^{a}P$<0.05, 与治疗前对比; $^{c}P$<0.05, 与对照组对比. BT: 细菌内毒素; D–LC: D–乳酸; DAO: 二胺氧化酶.

菌及乳杆菌高于对照组, 差异有统计学意义, 说明黄芪建中汤肠内灌注可改善患者肠道菌群含量, 刺激双歧杆菌等有益菌的增殖.

胃肠道为机体内和外界接触面积最大器官, 除皮肤外, 肠道为隔绝外界和机体直接接触最主要屏障和保护层, 肠道血供充足、毛细血管丰富, 且为细菌最大储源, 对于缺氧、缺血非常敏感[16]. 临床AAD患者肠道粘膜受损, 导致内毒素与肠道病原体异位与迁移, 同时可释放大量炎性因子, 加剧全身炎症反应程度, 造成病情恶化. 李晶菁等[17]报道称机体肠粘膜屏障功能可有效预防全身炎症反应的进一步发展, 使机体免疫功能改善. DAO为占据绒毛和小肠上皮细胞90%以上高活性酶, 保护肠粘膜, 患者在肠道功能受损、上皮细胞破裂后血清内DAO含量才会上升. D-LC为肠道细胞的发酵代谢物, 正常情况下血清内D-LC含量较低, 一旦肠道发生感染、缺氧及缺血等损伤时, 肠粘膜通透性增大, 肠道内细菌代谢的D-LC进入血液内, 使其含量上升. BT多存在细胞壁的外层, 在细菌大量死亡或者大量繁殖时才释放内毒素, 诱发不同程度炎症反应[18]. 本文研究显示, 治疗后观察组患者血清BT、D-LC及DAO含量低于对照组, 差异有统计学意义, 说明黄芪建中汤肠内灌注可降低AAD患者肠粘膜屏障受损程度, 修复肠道通透性. 另外, 本文研究显示, 治疗观察组患者血清炎性因子含量低于对照组, 血清$CD4^+$、$CD3^+$水平及$CD4^+/CD8^+$比值较对照组升高, $CD8^+$水平较对照组降低, 差异有统计学意义, 说明黄芪建中汤肠内灌注可加强患者机体免疫功能, 且抗炎效果显著.

综上所述, 黄芪建中汤肠内灌注可降低AAD患者血清炎性因子水平, 加强机体免疫力, 改善患者肠粘膜屏障功能与肠道菌群结构. 由于人力和时间等因素限制, 本研究部分数据难免存在偏颇, 在今后还需进一步学习相关理论知识, 以进行更大样本量、更深入探究,

为祖国医学的发展尽绵薄之力.

## 文章亮点

### *实验背景*

造成临床患者腹泻主要因素之一为滥用抗生素, 使机体内肠道菌群紊乱. 特别是当前临床广谱抗生素种类日益增加, 患者联合采用广谱抗生素导致了抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)的居高不下, 而当前关于ADD无特效药物.

### *实验动机*

ADD主要中医证型为脾胃虚寒型, 对此类患者应以消除虚寒为主. 黄芪建中汤源自张仲景《金匮要略》, 为温阳健脾代表方, 具有和胃止痛、温中健脾等功效.

### *实验目标*

探究黄芪建中汤肠内灌注对ADD患者肠道菌群结构、肠粘膜功能损伤及炎性因子表达的影响.

### *实验方法*

选取在本院接受治疗的脾胃虚寒型AAD患者, 一组口服双歧杆菌四联活菌片, 另一组黄芪建中汤肠内灌注, 对比两组患者的治疗效果、机体免疫功能、学清炎性因子含量和肠道菌群结构情况.

### *实验结果*

采用黄芪建中汤肠内灌注患者治疗效果、机体免疫功能及肠道菌群结构优于未服用患者, 血清炎性因子含量低于未服用患者.

### *实验结论*

黄芪建中汤肠内灌注可降低抗生素相关性腹泻患者血清炎性因子水平, 加强机体免疫力, 改善患者肠粘膜屏障功能与肠道菌群结构.

### *展望前景*

今后还需进一步学习相关理论知识, 以进行更大样本量、更深入探究, 为祖国医学的发展尽绵薄之力.

## 4 参考文献


1 李述宏, 黄卫, 高源泽. 一次性吸痰管连接输液器保留灌肠在抗生素相关性腹泻患者中的应用. 实用临床医药杂志 2017; 21: 210-211 [DOI: 10.7619/jcmp.201714074]

2 陈晨, 伍三兰, 韩勇, 刘易慧. 老年重症细菌性肺炎患者抗生素相关性腹泻的临床特征与治疗策略. 实用医学杂志 2017; 33: 2843-2846 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.17.009]

3 于志娟. 慢阻肺急性加重期抗生素相关性腹泻临床特征分析. 临床肺科杂志 2016; 21: 762-764 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.04.054]

4 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行). 中华医学杂志 2001; 81: 460-465 [DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2001.05.027]

5 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社 1944: 5-7

6 包永欣, 吕冠华, 邵丽春, 孙希良, 曹玺, 王丽丹, 朱成慧, 贾金玲. 肝脾肾同调对腹泻型肠易激综合征患者腹痛视觉模拟评分及排便情况的影响. 中华中医药学刊 2015; 33: 650-652 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.03.042]

7 肖桂珍, 易万华, 苏磊. 肠道菌群变化对中暑肠黏膜屏障的影响. 解放军医学杂志 2017; 42: 94-98 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.09.16]

8 Zhang W, Zhu B, Xu J, Liu Y, Qiu E, Li Z, Li Z, He Y, Zhou H, Bai Y, Zhi F. Bacteroides fragilis Protects Against Antibiotic-Associated Diarrhea in Rats by Modulating Intestinal Defenses. *Front Immunol* 2018; 9: 1040 [PMID: 29868005 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01040]

9 Xue M, Ji X, Liang H, Liu Y, Wang B, Sun L, Li W. The effect of fucoidan on intestinal flora and intestinal barrier function in rats with breast cancer. *Food Funct* 2018; 9: 1214-1223 [PMID: 29384543 DOI: 10.1039/c7fo01677h]

10 陈思敏, 毛杰, 陈志茹. 益生菌联合水溶性膳食纤维对老年抗生素相关性腹泻的防治效果. 天津医药 2018; 46: 284-287 [DOI: 10.11958/20171269]

11 段智璇, 田维毅. 中药对肠道菌群及肠黏膜屏障功能的影响. 内蒙古医学杂志 2016; 48: 35-39 [DOI: 10.16096/J.cnki.nmgyxzz.2016.48.09.010]

12 于姣, 何瑾瑜, 张蕾. 中药灌肠对溃疡性结肠炎患者的临床疗效及其对肠道菌群的影响. 中国微生态学杂志 2017; 29: 1323-1325 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201711022]

13 谢玲林. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. 基因组学与应用生物学 2017; 8: 4570-4573 [DOI: 10.13417/j.gab.036.004570]

14 Chai Y, Huang Y, Tang H, Tu X, He J, Wang T, Zhang Q, Xiong F, Li D, Qiu Z. Role of stem cell growth factor/c-Kit in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med* 2017; 13: 1187-1193 [PMID: 28413456 DOI: 10.3892/etm.2017.4133]

15 袁榴翼, 李小锦, 尹清晟, 许梦习, 韩娟, 张艳军, 庄朋伟. 中药干预肠道菌群改善肠黏膜屏障功能的研究进展. 中草药 2018; 49: 1932-1938 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.08.030]

16 Liu HW, Li K, Zhao JS, Deng W. Effects of chestnut tannins on intestinal morphology, barrier function, pro-inflammatory cytokine expression, microflora and antioxidant capacity in heat-stressed broilers. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2018; 102: 717-726 [PMID: 29119618 DOI: 10.1111/jpn.12839]

17 李晶菁, 沈雁波. 胃肠功能障碍与脓毒症严重程度及预后相关性分析. 交通医学 2013; 3: 337-338 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2440.2013.04.006]

18 杨大亮, 罗丹, 王蓉. 微生态制剂联合低聚果糖治疗对抗生素诱发腹泻患儿肠道菌群的影响. 西部医学 2017; 29: 1389-1392 [DOI: 10.3969/j.issn. 1672-3511.2017.10.013]


编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 98-102

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.98

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

文献综述 REVIEW

# 辣椒素对消化系统肿瘤防治的研究进展

马乃箐, 陈世钻, 俞富祥

马乃箐, 陈世钻, 俞富祥, 温州医科大学附属第一医院肝胆外科 浙江省温州市 325000

马乃箐, 主要研究消化系统肿瘤.

**基金项目**: 浙江省医药卫生科技项目, No. 2019KY104.

**作者贡献分布**: 马乃箐负责文章的撰写; 陈世钻负责文献搜集与统计; 本论文由俞富祥负责校对修改.

**通讯作者**: 俞富祥, 副教授, 325000, 浙江省温州市瓯海区南白象上蔡村, 温州医科大学附属第一医院肝胆外科. 351224822@qq.com

收稿日期: 2019-11-19
修回日期: 2020-01-15
接受日期: 2020-02-06
在线出版日期: 2020-02-08

## Progress in understanding role of capsaicin in prevention and treatment of digestive system tumors

Nai-Qing Ma, Shi-Zuan Chen, Fu-Xiang Yu

Nai-Qing Ma, Shi-Zuan Chen, Fu-Xiang Yu, Department of Hepatological Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Supported by: Medical and Health Science and Technology Projects of Zhejiang Province, No. 2019KY104.

Corresponding author: Fu-Xiang Yu, Associate Professor, Department of Hepatological Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Shangcai Village, Nanbai Xiang, Ouhai District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. 351224822@qq.com

Received: 2019-11-19
Revised: 2020-01-15
Accepted: 2020-02-06
Published online: 2020-02-08

## Abstract

Radiation and chemotherapy are still the main treatments for malignant tumors, but their side effects are significant. Thus, searching natural active substances for the prevention and treatment of tumor has attracted wide attention. Capsaicin (Cap) is the main active ingredient in chili hot material. Since the 20th century, more and more studies have been performed on the clinical effects of Cap, and its antitumor function has become a currently hot research topic. The antitumor mechanism of Cap is complex, and it can cause tumor cell proliferation inhibition, apoptosis, and autophagy, inhibit tumor cell migration and invasion, and have an anti-angiogenesis property. As a potential anti-tumor drug, Cap has a broad prospect to increase the efficacy of other chemotherapy drugs. This paper reviews the role of Cap in the prevention and treatment of digestive system tumors and discusses the possible mechanisms involved.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Capsaicin; Anti-tumor; Gastrointestinal tumors; Molecular mechanism

Ma NQ, Chen SZ, Yu FX. Progress in understanding role of capsaicin in prevention and treatment of digestive system tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 98-102
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/98.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.98

## 摘要

放化疗仍是目前恶性肿瘤的主要治疗方式, 但是放化疗的副作用依然无法忽视, 寻找天然活性物质对肿瘤进行防治则引起了广泛的关注. 辣椒素(capsaicin, Cap)是辣椒辣味物质的主要活性成分, 自20世纪以来, 人们对于Cap的临床作用的研究越来越多, Cap的抗肿瘤作用也正是目前研究的热点, 其抗肿瘤作用机制复杂, 可引起肿瘤细胞增殖抑制、凋亡、自噬, 抑制肿瘤细胞迁移及侵袭, 抗血管生成, 以

及增加其他化疗药物疗效等作用, 是抗肿瘤的潜在药物, 具有广阔前景. 本文就Cap对消化系统肿瘤的防治作用及机制进行综述.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词: 辣椒素; 抗肿瘤; 消化道肿瘤; 分子机制**

**核心提要**: 目前辣椒素(capsaicin, Cap)进行预防和治疗肿瘤是目前研究的热点, 其抗肿瘤作用机制复杂, 可引起肿瘤细胞增殖抑制、凋亡、自噬, 抑制肿瘤细胞迁移及侵袭, 抗血管生成, 以及增加其他化疗药物疗效等作用, 是抗肿瘤的潜在药物, 具有广阔前景. 本文就Cap对消化系统肿瘤的防治作用及机制进行综述.

马乃箐, 陈世钻, 俞富祥. 辣椒素对消化系统肿瘤防治的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 98-102
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/98.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.98

## 0 引言

辣椒素(capsaicin, Cap)是辣椒中的主要辛辣成分, 为香草酰胺衍生物, 它在辣椒中的含量为0.1%-1%, 约占Cap类物质的70%. Cap的热稳定性高, 通常条件下晶体颜色为白色, 针状微晶体, 无毒性, 但刺激性强. 随着分子生物学的发展, 近年来, 对于Cap在肿瘤防治方面的研究更是引起了广泛关注. 许多研究表明, Cap在非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和前列腺癌等多种恶性肿瘤细胞系中都显示了较强地抗肿瘤作用[1,2]. 本文就Cap对消化系统肿瘤防治作用及机制的相关研究进展进行综述.

## 1 Cap抗肿瘤机制

近年来国内外研究结果表明, Cap可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞周期阻滞、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移、侵袭和转移及抑制肿瘤血管生成、调控肿瘤细胞自噬和增加抗癌药物的敏感性[3-7], 从而产生抗癌的生物活性. 有研究发现, 肿瘤相关的NADH氧化酶(tumor-associated NADH oxidase, tNOX)是Cap的细胞靶点, Cap与tNOX结合, 并触发tNOX的蛋白酶体降解, 减少还原的NADH转化为氧化的$NAD^+$, 从而抑制$NAD^+$依赖的SIRT1去乙酰化酶, 最终致使c-Myc和p53的乙酰化水平增强, 从而抑制G1细胞周期蛋白/周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)复合物的激活, 并触发癌细胞的细胞周期阻滞, 抑制肿瘤细胞增殖[3]. Lin等[4]研究报道, Cap能通过增加自噬标志物LC3-Ⅱ和Atg5水平, 明显降低自噬特异性底物p62和Fap-1的表达, 并增加半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(caspase-3)活性诱导细胞凋亡, 产生抑制人鼻咽癌细胞的生长并诱导自噬的疗效. Chakraborty等[5]发现, Cap通过诱导p53-SMAR1自调节环, 下调非小细胞肺癌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 从而抑制血管生成. Xu等[6]报道, Cap是一种强效的瞬时受体电位型(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1)激动剂, Cap可通过调节TRPV1通道抑制人甲状腺乳头状癌细胞的转移. 还有报道指出Cap通过激活膀胱癌细胞上的TRPV1诱导S期阻滞, 提高了吡柔比星(一种蒽环类药物)的化疗疗效, 产生协同抗癌的活性[7]. 总而言之, Cap可通过多种机制发挥其抗肿瘤活性, 本文就将探讨Cap在消化道肿瘤中的防治进展及机制.

## 2 Cap与消化道肿瘤

**2.1 Cap与食管癌** 食管癌是世界上最致命的恶性肿瘤之一, 因为缺乏早期临床症状, 在诊断时往往已是食管癌晚期. 与此同时也越来越多地采用由新辅助放化疗和食管切除术联合的治疗方式. 而天然生物制剂已被用作辅助治疗, 以减轻化疗或放疗的副作用, 并提高癌症患者的生活质量. 众所周知, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族参与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解. 其中, MMP家族的MMP-2和MMP-9在肿瘤侵袭转移过程中具有降解Ⅳ型胶原的作用, 促进肿瘤细胞的迁移. Guo等[8]报道, Cap不仅能抑制食管鳞癌的增殖, 还能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)-抑制核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路, 从而下调MMP-9的表达, 抑制食管鳞癌的迁移与侵袭, 从而通过抑制食管癌细胞增殖及浸润侵袭而达到抗癌作用.

**2.2 Cap与胃癌** 胃癌(gastric cancer, GC)是癌症死亡的第三大原因[9], 外科手术目前被认为是唯一的根治性治疗方法, 且早期GC术后5年生存率可达95%. 虽然随着内镜技术的发展, 早期GC的诊断率上升, 但其早期诊断率仍是偏低, 多为晚期疾病, 错过了最佳手术时机. 因此, 晚期GC的主要治疗方法是新辅助放化疗、分子靶向治疗和免疫治疗相结合的联合治疗方式. Fei等[10]研究报道, 在MGC-80以及SGC-7901 GC细胞系中, Cap可以重新激活GC细胞中低表达的表观遗传调控酶(h-males absent on the first, hMOF), 提高其蛋白表达量并催化组蛋白H4K16乙酰基化的酶活性, 从而抑制GC细胞的增殖. 有研究发现, 人类GC细胞中Pit-Oct-Unc(POU)域转录因子(POU domain, class 3, transcription factor 2,

POU3F2)超表达可上调tNOX的表达, POU3F2介导的tNOX表达不仅缩短了细胞倍增时间, 还可增强细胞迁移和侵袭; 而Cap则通过抑制POU3F2的表达起到抑制GC细胞的增殖及迁移侵袭的作用[11]. Meral等[12]报道, Cap不但具有明显的抗癌作用, 还可以增强GC细胞对化疗药5-氟尿嘧啶(5-flourouracil, 5-FU)的敏感性, 从而减低有效5-FU的使用剂量, 减少化疗副反应, 提高GC患者生活质量.

2.3 Cap与结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率排名第三, 但死亡率排名第二[9], 许多无法切除的患者接受无症状原发性肿瘤的手术, 有证据表明这通常是无效的干预, 故而全身性化疗是转移性CRC患者的主要治疗手段, 但也存在疗效不持久、毒副作用有限等缺点, 寻找更多的低毒性、少副作用的化疗药正是未来的目标. Caspases是一类半胱氨酸蛋白酶, 在细胞凋亡的执行阶段起核心作用[13]. 祝丽丽等[14]. 报道, Cap通过抑制肿瘤细胞中热休克蛋白27的表达, 从而促进了细胞色素C从线粒体释放到细胞质中, 进而激活了凋亡关键因子caspase-3介导的凋亡途径, 对裸鼠体内CRC HT-29细胞移植瘤的生长产生抑制作用. Caetano等[15]报道, Cap可抑制1, 2-二甲肼诱导的细胞毒性和基因毒性, 其作用是通过表达结肠粘膜上参与细胞凋亡、细胞周期抑制和细胞/组织分化的基因, 促进抗增殖和促凋亡反应. Clark等[16]发现, Cap与3, 3'-二吲哚甲烷在人类中的协同抗癌作用.

2.4 Cap与HCC HCC在全球病例中排名第五, 在男性死亡中排名第二[9], HCC有放化疗、介入治疗、外科手术治疗、肝移植等综合治疗的手段, 但患者仍需要新的治疗方案, 使用天然化合物可能为患者提供更好的结果, 更低的系统毒性和更少的副作用, 改进的治疗可以导致更好的预后. Chen等[17]研究报道, 抑制自噬可增强Cap诱导的人HCC细胞凋亡, Cap可以在HCC细胞中触发活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成, 并破坏线粒体膜电位, 促进HCC细胞凋亡, 同时刺激活性氧清除剂n -乙酰半胱氨酸(N-acetyl-cysteine, NAC)的作用, NAC消除了Cap对信号转导子和转录3依赖性自噬的影响, 从而增强人HCC细胞凋亡. Bu等[18]亦有类似发现, Cap通过ROS生成和激活JNK和p38 MAPK通路诱导HCC细胞SMMC-7721凋亡. 并且在Cap诱导HCC凋亡的同时, 还能增强化疗药物的敏感性. Dai等[19]报道, Cap与索拉非尼联合处理HCC细胞LM3系, 增加凋亡相关的关键蛋白caspase 3、Bax和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[the poly(ADP-ribose) polymerases, PARPs]活性，抑制抗凋亡蛋白(B cell lymphoma-2, Bcl 2), 通过上调自噬相关基因beclin 1和LC3A/B Ⅱ的水平, 促进特殊自噬蛋白P62降解, 显著增强了凋亡的诱导作用; 其联合还可通过上调钙粘蛋白E、下调钙粘蛋白N、波形蛋白、MMP-2和MMP-9来抑制癌细胞的侵袭和转移.

2.5 Cap与胆管癌 胆管癌是最难治愈的恶性肿瘤之一. 转移是一个重要的影响预后因素, 它妨碍了根治性手术切除, 且对目前可用的化疗药物具有耐药性, 故寻找一种新的抗癌药物迫在眉睫. Wutka等[20]研究发现, Cap通过阻断Hedgehog基因通路的激活, 可降低人胆管癌细胞的生存能力, 诱导细胞凋亡; 与此同时, 还可抑制人胆管癌细胞的迁移、侵袭和集落形成, 破坏人胆管癌细胞系上皮间质转化. Lee等[21]报道, Cap通过抑制AMPK-SIRT1和AMPK-IκBα信号通路抑制核转录因子NF-κB p65, 随后导致MMP-9表达被抑制, 从而抑制胆管癌细胞的迁移和侵袭. Hong等[22]发现, 胆管癌细胞对5-FU的耐药性(multi-drug resistance, MDR)可能与自噬有关, 而Cap可以通过激活胆管癌细胞的自噬的关键调控因子(protein kinase B/mammalian target of rapamycin, Akt/mTOR)通路, 抑制5-FU诱导的自噬, 从而增强胆管癌的药物敏感性.

2.6 Cap与胰腺癌 胰腺腺癌对目前所有的抗癌治疗方法都具有高度的耐药性, 因此有必要采用促进细胞死亡的新方法. Zhang等[23]实验报道, Cap是胰腺癌细胞PANC-1细胞生长的抑制剂,通过激活caspase-3胰腺癌细胞PANC-1细胞凋亡; 与此同时还发现另一个通路, 磷酸肌醇激酶3/Akt(The phosphoinositide 3-kinase/Akt, PI3K/Akt)通路, Cap诱导的细胞凋亡还可能与Cap致使PI3K/Akt通路的下调有关. 还有研究报道[24], Cap通过抑制核转录因子NF-κB的表达, 下调多耐药基因MDR1的表达, 最终使胰腺癌细胞膜上的多耐药蛋白P-糖蛋白表达下降, 使化疗药物的外排作用减弱, 药物在细胞内的浓度增加, 从而增强了吉西他滨化疗效果.

## 3 结论

综上所述, 对于消化道肿瘤而言, Cap主要是通过抑制增殖、促进凋亡、促进自噬、抑制迁移和侵袭、增加抗癌药物的敏感性等多种途径产生了抗消化道肿瘤的作用(图1). 在Cap抗不同消化道肿瘤机制中可发现许多重复出现的Cap发挥作用的靶点, 比如凋亡关键因子caspase 3、核转录因子NF-κB. 凋亡关键因子caspase 3是Cap发挥其致使肿瘤细胞凋亡的重要关键因子, Cap激活caspase 3, 启动肿瘤细胞的凋亡通路, 从而引起肿瘤整体的生长抑制与凋亡. 核转录因子NF-κB具有多条下游通路, 下调MMP-9的表达, 从而抑制肿瘤细胞的迁移与侵袭; 还可下调多耐药基因MDR1的表达, 增强肿瘤细胞对化疗药物敏感性. 这或许就是Cap可应用于临床的通路.

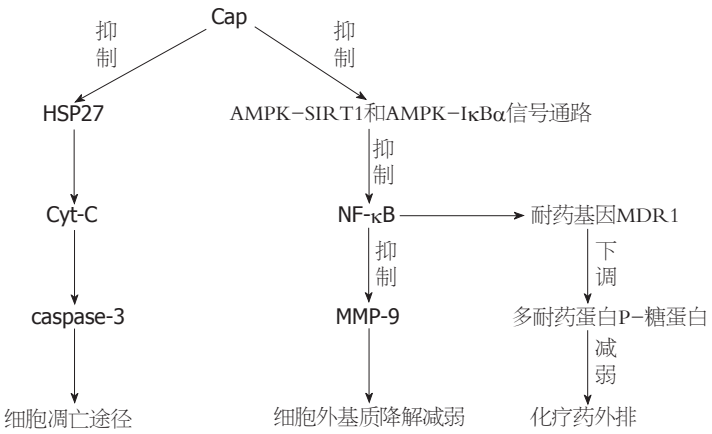



**图 1 Cap的作用途径**. Cap: 辣椒素; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; NF−κB: 抑制核因子κB; MMP: 基质金属蛋白酶.

Cap是良好的癌症预防和治疗的潜在药物, 具有广泛的应用前景. 与许多昂贵的、副反应大的传统化疗药物相比, Cap及其衍生物作为世界普遍使用的香辛料, 具有成本低、毒性小、取材方便的优点, 且能从多个方面及机制发挥其抗消化系统肿瘤的作用. 然而Cap抗消化系统肿瘤作用机制十分复杂, 目前确切的机制尚未完全清楚, 还需深入研究, 立足已知的Cap靶点, 深入探究其有效机制, 才可将Cap及其衍生物作为新辅助化疗药物引入临床. 因此, 未来的研究方向是更加全面系统地阐明Cap抗肿瘤作用的具体有效的机制, 细化到其分子机制, 进一步的探索如何应用Cap使其发挥最大抗肿瘤活性, 直至全面地应用于临床, 让“谈癌色变”成为历史.

## 4 参考文献


1 Chapa-Oliver AM, Mejía-Teniente L. Capsaicin: From Plants to a Cancer-Suppressing Agent. *Molecules* 2016; 21 [PMID: 27472308 DOI: 10.3390/molecules21080931]
2 Clark R, Lee SH. Anticancer Properties of Capsaicin Against Human Cancer. *Anticancer Res* 2016; 36: 837-843 [PMID: 26976969]
3 Islam A, Su AJ, Zeng ZM, Chueh PJ, Lin MH. Capsaicin Targets tNOX (ENOX2) to Inhibit G1 Cyclin/CDK Complex, as Assessed by the Cellular Thermal Shift Assay (CETSA). *Cells* 2019; 8 [PMID: 31635402 DOI: 10.3390/cells8101275]
4 Lin YT, Wang HC, Hsu YC, Cho CL, Yang MY, Chien CY. Capsaicin Induces Autophagy and Apoptosis in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Downregulating the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28644386 DOI: 10.3390/ijms18071343]
5 Chakraborty S, Adhikary A, Mazumdar M, Mukherjee S, Bhattacharjee P, Guha D, Choudhuri T, Chattopadhyay S, Sa G, Sen A, Das T. Capsaicin-induced activation of p53-SMAR1 auto-regulatory loop down-regulates VEGF in non-small cell lung cancer to restrain angiogenesis. *PLoS One* 2014; 9: e99743 [PMID: 24926985 DOI: 10.1371/journal.pone.0099743]
6 Xu S, Zhang L, Cheng X, Yu H, Bao J, Lu R. Capsaicin inhibits the metastasis of human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells through the modulation of the TRPV1 channel. *Food Funct* 2018; 9: 344-354 [PMID: 29185571 DOI: 10.1039/c7fo01295k]
7 Zheng L, Chen J, Ma Z, Liu W, Yang F, Yang Z, Wang K, Wang X, He D, Li L, Zeng J. Capsaicin enhances anti-proliferation efficacy of pirarubicin via activating TRPV1 and inhibiting PCNA nuclear translocation in 5637 cells. *Mol Med Rep* 2016; 13: 881-887 [PMID: 26648574 DOI: 10.3892/mmr.2015.4623]
8 Guo Y, Liu N, Liu K, Gao M. Capsaicin inhibits the migration and invasion via the AMPK/NF-κB signaling pathway in esophagus sequamous cell carcinoma by decreasing matrix metalloproteinase-9 expression. *Biosci Rep* 2019; 39 [PMID: 31324733 DOI: 10.1042/BSR20190819]
9 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
10 Wang F, Zhao J, Liu D, Zhao T, Lu Z, Zhu L, Cao L, Yang J, Jin J, Cai Y. Capsaicin reactivates hMOF in gastric cancer cells and induces cell growth inhibition. *Cancer Biol Ther* 2016; 17: 1117-1125 [PMID: 27715462 DOI: 10.1080/15384047.2016.1235654]
11 Chen HY, Lee YH, Chen HY, Yeh CA, Chueh PJ, Lin YM. Capsaicin Inhibited Aggressive Phenotypes through Downregulation of Tumor-Associated NADH Oxidase (tNOX) by POU Domain Transcription Factor POU3F2. *Molecules* 2016; 21 [PMID: 27271588 DOI: 10.3390/molecules21060733]
12 Meral O, Alpay M, Kismali G, Kosova F, Cakir DU, Pekcan M, Yigit S, Sel T. Capsaicin inhibits cell proliferation by cytochrome c release in gastric cancer cells. *Tumour Biol* 2014; 35: 6485-6492 [PMID: 24682934 DOI: 10.1007/s13277-014-1864-6]
13 Green DR, Llambi F. Cell Death Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; 7 [PMID: 26626938 DOI: 10.1101/cshperspect.a006080]
14 祝丽丽, 胡万乐, 张林君, 俞志高, 黄崇杰, 姜明哲, 滕明星, 刘建录, 刘长宝. 辣椒素对结直肠癌裸鼠皮下移植瘤的抑制作用及机制. 中华肿瘤杂志 2013; 35: 256-261 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.04.004]
15 Caetano BFR, Tablas MB, Pereira NEF, de Moura NA, Carvalho RF, Rodrigues MAM, Barbisan LF. Capsaicin reduces genotoxicity, colonic cell proliferation and preneoplastic lesions induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 338: 93-102 [PMID: 29155087 DOI: 10.1016/j.taap.2017.11.008]
16 Clark R, Lee J, Lee SH. Synergistic anticancer activity of capsaicin and 3,3'-diindolylmethane in human colorectal cancer. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 4297-4304 [PMID: 25876645 DOI: 10.1021/jf506098s]
17 Chen X, Tan M, Xie Z, Feng B, Zhao Z, Yang K, Hu C, Liao N, Wang T, Chen D, Xie F, Tang C. Inhibiting ROS-STAT3-dependent autophagy enhanced capsaicin-induced

apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Free Radic Res* 2016; 50: 744-755 [PMID: 27043357 DOI: 10.3109/10715762.2016.1173689]
18 Bu HQ, Cai K, Shen F, Bao XD, Xu Y, Yu F, Pan HQ, Chen CH, Du ZJ, Cui JH. Induction of apoptosis by capsaicin in hepatocellular cancer cell line SMMC-7721 is mediated through ROS generation and activation of JNK and p38 MAPK pathways. *Neoplasma* 2015; 62: 582-591 [PMID: 25997958 DOI: 10.4149/neo_2015_070]
19 Dai N, Ye R, He Q, Guo P, Chen H, Zhang Q. Capsaicin and sorafenib combination treatment exerts synergistic anti-hepatocellular carcinoma activity by suppressing EGFR and PI3K/Akt/mTOR signaling. *Oncol Rep* 2018; 40: 3235-3248 [PMID: 30272354 DOI: 10.3892/or.2018.6754]
20 Wutka A, Palagani V, Barat S, Chen X, El Khatib M, Götze J, Belahmer H, Zender S, Bozko P, Malek NP, Plentz RR. Correction: Capsaicin Treatment Attenuates Cholangiocarcinoma Carcinogenesis. *PLoS One* 2016; 11: e0162673 [PMID: 27649309 DOI: 10.1371/journal.pone.0162673]
21 Lee GR, Jang SH, Kim CJ, Kim AR, Yoon DJ, Park NH, Han IS. Capsaicin suppresses the migration of cholangiocarcinoma cells by down-regulating matrix metalloproteinase-9 expression via the AMPK-NF-κB signaling pathway. *Clin Exp Metastasis* 2014; 31: 897-907 [PMID: 25217963 DOI: 10.1007/s10585-014-9678-x]
22 Hong ZF, Zhao WX, Yin ZY, Xie CR, Xu YP, Chi XQ, Zhang S, Wang XM. Capsaicin Enhances the Drug Sensitivity of Cholangiocarcinoma through the Inhibition of Chemotherapeutic-Induced Autophagy. *PLoS One* 2015; 10: e0121538 [PMID: 25933112 DOI: 10.1371/journal.pone.0121538]
23 Zhang JH, Lai FJ, Chen H, Luo J, Zhang RY, Bu HQ, Wang ZH, Lin HH, Lin SZ. Involvement of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in apoptosis induced by capsaicin in the human pancreatic cancer cell line PANC-1. *Oncol Lett* 2013; 5: 43-48 [PMID: 23255891 DOI: 10.3892/ol.2012.991]
24 刘南, 张兆伟, 孙刚. 辣椒素抑制胰腺癌裸鼠皮下移植瘤生长的实验研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2013: 2555-2558 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.06.050]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**• 消息 •**

# 《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 103-107

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.103

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

# 超声引导下两种硬化剂药物治疗单纯性肝囊肿的疗效及并发症观察研究

杨琴琴, 张 红

杨琴琴, 绍兴市柯桥区中医医院临床药学室, 浙江省绍兴市 312000

张红, 浙江萧山医院超声科 浙江省杭州市 311200

杨琴琴, 主管药师, 主要从事药物应用研究方向.

**作者贡献分布**: 此课题由杨琴琴设计; 研究过程由杨琴琴与张红共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张红提供; 数据分析及论文写作由杨琴琴完成.

**通讯作者**: 杨琴琴, 主管药师, 312000, 浙江省绍兴市柯桥区笛扬路868号, 绍兴市柯桥区中医医院临床药学室. yangqinqin@163.com

收稿日期: 2019-12-10
修回日期: 2019-12-29
接受日期: 2020-01-07
在线出版日期: 2020-02-08

## Efficacy and complications of ultrasound-guided injection of different sclerosing agents in treatment of simple hepatic cyst

Qin-Qin Yang, Hong Zhang

Qin-Qin Yang, Department of Clinical Pharmacy, Shaoxing Keqiao Traditional Chinese Medicine Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Hong Zhang, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qin-Qin Yang, Chief Pharmacist, Department of Clinical Pharmacy, Shaoxing Keqiao Traditional Chinese Medicine Hospital, No. 868, Diyang Road, Keqiao District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. yangqinqin@163.com

Received: 2019-12-10
Revised: 2019-12-29
Accepted: 2020-01-07
Published online: 2020-02-08

## Abstract

### BACKGROUND

In recent years, ultrasound intervention technology has developed rapidly. Ultrasound-guided injection of sclerosing agent in the treatment of simple hepatic cyst has the advantages of less trauma, less complications, simpler operation, and significant effect, which has attracted more and more attention in clinical practice, and become the first-choice treatment for simple hepatic cyst. However, its clinical effects are closely related to the type of sclerosing agent used.

### AIM

To investigate the clinical effects of ultrasound-guided injection of different sclerosing agents in the treatment of simple hepatic cyst.

### METHODS

The clinical data of 126 patients with simple hepatic cyst (a total of 126 simple hepatic cysts) treated at our hospital were analyzed retrospectively. According to the sclerosing agent used, they were divided into either a polidocanol group (63 cases, ultrasound-guided injection of polidocanol) or a hyperosmolar glucose group (63 cases, ultrasound-guided injection of hyperosmolar glucose). The complications during operation and at 1 mo after operation, and the clinical effects at 3 mo were compared between the two groups.

### RESULTS

The total effective rate (98.41%) of the polidocanol group was significantly higher than that of the hyperosmotic glucose group (73.02%) ($P < 0.05$). The total incidence of postoperative complications (7.94%) of the polidocanol group was significantly lower than that of the hyperosmotic glucose group (22.22%) ($P < 0.05$).

***CONCLUSION***
Ultrasound-guided injection of sclerosing agents in the treatment of simple hepatic cyst is effective, while the efficacy and safety of injection of polidocanol are better than those of hypertonic glucose.

**© The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ultrasound-guided; Sclerosing agent; Hepatic cyst; Curative effect

Yang QQ, Zhang H. Efficacy and complications of ultrasound-guided injection of different sclerosing agents in treatment of simple hepatic cyst. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 103-107
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/103.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.103

## 摘要

*背景*
近年来, 超声介入技术发展迅速, 超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿具有创伤小、并发症少、操作简便、疗效显著等优点, 越来越受到临床重视, 并成为单纯性肝囊肿的首选治疗手段. 而其临床治疗效果与所使用的硬化剂种类密切相关.

*目的*
探讨超声引导下注射不同药物治疗单纯性肝囊肿的效果及其临床应用价值.

*方法*
回顾性分析我院收治的126例单纯性肝囊肿患者(共126个单纯性肝囊肿)的临床资料, 按硬化剂药物不同分为聚桂醇组(63例, 超声引导下注射聚桂醇治疗)和高渗葡萄糖组(63例, 超声引导下注射高渗葡萄糖治疗), 比较两组术中、术后1 mo的并发症情况以及术后3 mo的临床疗效.

*结果*
聚桂醇组治疗总有效率(98.41%)明显高于高渗葡萄糖组(73.02%), 差异有统计学意义($P$<0.05); 聚桂醇组术后并发症总发生率(7.94%)明显低于高渗葡萄糖组(22.22%), 差异有统计学意义($P$<0.05).

*结论*
超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿疗效确切, 而注射聚桂醇的疗效及安全性优于高渗葡萄糖, 值得临床推广应用.

**© The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词: 超声引导; 硬化剂; 肝囊肿; 疗效**

**核心提要**: 超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿具有创伤小、操作简便、疗效显著等优点, 而其临床治疗效果与所使用的硬化剂种类关系密切. 深入研究不同硬化剂的疗效有助于指导临床用药.

杨琴琴, 张红. 超声引导下两种硬化剂药物治疗单纯性肝囊肿的疗效及并发症观察研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 103-107
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/103.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.103

## 0 引言

肝囊肿是一种较为常见的肝脏良性病变, 其生长缓慢, 当体积较小时症状往往不明显, 无需特别治疗, 而当体积较大时, 可挤压周围器官组织引起不适症状, 同时较大的肝囊肿容易发生破裂、出血、感染等风险, 需及时治疗[1]. 以往临床常采用外科手术和腹腔镜下囊肿开窗术进行治疗, 但因其创伤大、术后恢复慢、潜在并发症多等不足, 其临床应用受到限制[2]. 随着超声介入技术的发展, 超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿具有创伤小、并发症少、操作简便、疗效显著等优点越来越受到临床重视[3]. 本研究旨在探讨超声引导下注射不同硬化剂治疗单纯性肝囊肿的效果及其临床应用价值.

## 1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2017-04/2019-11期间, 我院收治的126例单纯性肝囊肿患者的临床资料(共126个单纯性肝囊肿). 部分患者具有腹胀、不适、感染和发热等临床症状. 纳入标准: (1)均经超声、增强MRI或增强CT等影像学方法确诊为单纯性肝囊肿; (2)均为首次手术治疗; (3)术前患者均签署知情同意书. 排除标准: (1)合并严重肝肾功能不全、心脏疾病或全身性疾病者; (2)凝血功能障碍者; (3)高渗葡萄糖、聚桂醇过敏者; (4)不能耐受手术者. 按硬化剂药物不同分为聚桂醇组(63例, 超声引导下注射聚桂醇治疗)和高渗葡萄糖组(63例, 超声引导下注射高渗葡萄糖治疗). 其中, 聚桂醇组: 男26例, 女37例, 年龄25-60岁, 平均40.97岁±11.42岁;囊肿最大直径5-11 cm, 平均7.37 cm±1.41 cm; 高渗葡萄糖组: 男22例, 女41例, 年龄22-63岁, 平均43.30岁±11.06岁; 囊肿最大直径5-10 cm, 平均7.13 mo± 1.30 cm. 两组性别($\chi^2$ = 0.54, $P$ = 0.46)、年龄($t$ = -1.16, $P$ = 0.25)、最大直径($t$ = 0.99, $P$ = 0.33)等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P$>0.05), 具有可比性. 本研究获得我院医学伦理委员会审批通过.

1.2 方法 嘱患者取合适体位, 首先行常规超声检查观察囊肿位置、大小、周围组织关系等一般情况, 确定最

佳穿刺路径[4,5]. 常规消毒铺巾后, 穿刺点下使用2%利多卡因行局部麻醉. 超声引导下使用18G穿刺套管针沿穿刺路径刺入囊腔, 拔出针芯, 抽尽囊液后, 行囊内注射硬化剂治疗(如果囊液性质混浊, 即使用生理盐水冲洗囊腔至囊液清澈后, 再行硬化剂治疗). 聚桂醇组行囊内注射聚桂醇治疗, 按照4:1混合空气和聚桂醇, 制备成泡沫状硬化剂, 按照囊肿直径≤6 cm, 聚桂醇注入剂量为100 mg; 囊肿直径>6 cm, 聚桂醇注入剂量为200 mg, 注入20 min后, 嘱患者适当调整体位, 加大聚桂醇与囊壁接触面积. 高渗葡萄糖组行囊内注射高渗葡萄糖治疗, 注入50%葡萄糖注射液, 注入剂量为1/3囊液量(最大剂量≤300 mL), 保留10 min后, 抽尽囊内液体(图1、图2).

疗效判定: 观察并记录术中、术后1 mo的并发症发生情况. 术后3 mo评估疗效, 疗效判定标准: (1)治愈, 临床体征症状基本消失, 超声检查显示囊肿基本或完全消失; (2)显效, 临床体征症状改善明显, 超声检查显示囊肿体积减小1/3-2/3; (3)有效: 临床体征症状缓解, 超声检查显示囊肿体积减小<1/3; (4)无效: 临床体征症状无缓解或加重, 超声检查显示囊肿体积无变化或加大. 总有效率＝(治愈＋显效＋有效)/$n$×100%.

**统计学处理** 采用SPSS 20.0软件处理数据, 计量资料以(mean±SD)表示, 组间比较采用独立样本$t$检验, 计数资料以(%)表示, 组间比较采用$\chi^2$检验. $P$<0.05差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组间疗效情况 聚桂醇组的治疗总有效率(98.41%)明显高于高渗葡萄糖组(73.02%), 差异有统计学意义($P$<0.05)(表1).

2.2 两组间并发症情况 聚桂醇组术后并发症总发生率(7.94%)明显低于高渗葡萄糖组(22.22%), 差异有统计学意义($P$<0.05)(表2).

## 3 讨论

以往临床治疗单纯性肝囊肿常采用外科手术和腹腔镜下囊肿开窗术, 因其治疗费用高、术后恢复慢, 其临床应用受到一定限制. 随着超声介入技术的发展, 超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿具有操作简单、创伤小、疗效显著等优势, 目前已成为单纯性肝囊肿的首选治疗手段.

传统的硬化剂有高渗葡萄糖、聚桂醇、四环素、无水乙醇、皮维碘等, 各种硬化剂在作用原理上有细微差别. 目前临床应用较多有聚桂醇和高渗葡萄糖. 聚桂醇的作用原理是通过破坏囊壁内皮细胞, 促进机体产生无菌性炎症介质, 最终导致内皮组织萎缩, 囊腔组织发生黏连而闭合[6]; 高渗葡萄糖的作用原理是通过囊腔内高渗透压, 引起囊壁内皮细胞脱水, 发生凝固性坏死, 从而丧失分泌功能而达到消除囊肿目的[7]. 本次研究结果中, 聚桂醇组的治疗总有效率(98.41%)明显高于高渗葡萄糖组(73.02%)($P$<0.05). 提示超声引导下注射聚桂醇的临床疗效明显优于高渗葡萄糖, 具有更高的临床应用价值. 原因可能是: 聚桂醇是一种具有独特黏附性、致密性的泡沫状硬化剂, 注入囊腔后, 其药液成分不易被稀释, 能有效保持其药液浓度并持续作用于囊壁, 从而提高治疗效果. 而高渗葡萄糖的疗效与囊肿大小、囊壁内皮细胞脱水效果密切相关. 确保疗效的关键是维持囊内高渗环境, 当囊腔体积较大, 囊内残留或后续分泌囊液较多, 囊内高渗葡萄糖浓度易被稀释, 导致高渗环境破坏, 影响囊壁内皮细胞脱水效果[8].

超声引导下所注射硬化剂可出现腹胀、腹痛、纳差、囊内出血等并发症[9]. 因不同硬化剂具有自身性质特征, 导致其在并发症方面存在差异. 本研究结果中, 聚桂醇组术后并发症总发生率(7.94%)明显低于高渗葡萄糖组(22.22%)($P$<0.05). 提示超声引导下注射聚桂醇治疗单纯性肝囊肿能有效减少并发症发生, 其安全性优于高渗葡萄糖. 原因可能是: 聚桂醇是一种无刺激性硬化剂, 可留存于体内, 并具有镇痛、止血作用, 故能有效降低并发症的发生风险[10,11]. 值得指出的是超声引导下硬化剂治疗单纯性肝囊肿存在一定的局限性, 如: 不适合肝周腹水患者, 容易受胃肠道气体干扰, 囊腔完全闭合时间长等.

综上所述, 超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿疗效确切, 而注射聚桂醇的疗效及安全性优于高渗葡萄糖, 值得临床推广应用.

## 文章亮点

### *实验背景*

超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿是一种微创性治疗单纯性肝囊肿的重要方法. 不同硬化剂的治疗效果以及并发症发生率存在一定差异.

### *实验动机*

比较分析超声引导下注射不同硬化剂药物治疗单纯性肝囊肿的治疗效果, 以期为临床治疗单纯性肝囊肿选用合适的硬化剂提供参考.

### *实验目标*

本篇论文研究的主要目标是探讨超声引导下注射不同药物治疗单纯性肝囊肿的治疗效果及其临床应用价值. 结果表明超声引导下注射聚桂醇治疗单纯性肝囊肿的

表 1　两组间疗效比较, *n* (%)

| 组别 | 治愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 | $\chi^2$/*P*值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 聚桂醇组 | 33(52.38) | 21(33.33) | 8(12.70) | 1(1.59) | 62(98.41) | 16.59/0.000 |
| 高渗葡萄糖组 | 12(19.05) | 19(30.16) | 15(23.81) | 17(26.98) | 46(73.02) | |

表 2　两组并发症比较, *n* (%)

| 组别 | 腹痛 | 纳差 | 腹胀 | 囊内出血 | 总发生率 | $\chi^2$/*P*值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 聚桂醇组 | 0(0) | 1(1.59) | 3(4.76) | 1(1.59) | 5(7.94) | 5.02/0.025 |
| 高渗葡萄糖组 | 2(3.17) | 4(6.35) | 6(9.52) | 2(3.17) | 14(22.22) | |



图 1　穿刺针刺入肝囊肿内.

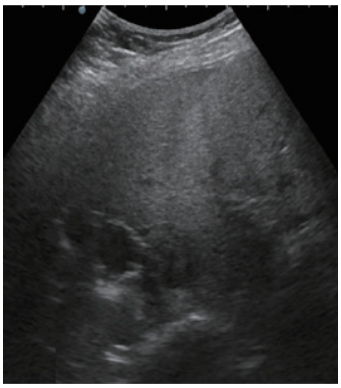


图 2　穿刺针抽取囊液.

疗效及安全性均优于高渗葡萄糖, 值得临床推广应用.

### *实验方法*

本篇论文采用超声引导下注射不同药物治疗单纯性肝囊肿. 该治疗方法具有创伤小、并发症少、操作简便、疗效显著等优点.

### *实验结果*

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示聚桂醇组治疗总有效率明显高于高渗葡萄糖组($P$<0.05), 且聚桂醇组术后并发症总发生率明显低于高渗葡萄糖组($P$<0.05). 本研究结果说明超声引导下注射聚桂醇治疗单纯性肝囊肿的疗效及安全性优于高渗葡萄糖, 具有较高应用价值.

### *实验结论*

超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿时, 聚桂醇是一种较为理想的硬化剂药物, 具有独特黏附性、致密性. 其药液成分不易被稀释, 能在囊腔内保持较高的药液浓度并持续作用于囊壁, 可获得较理想的疗效. 超声引导下注射聚桂醇治疗单纯性肝囊肿的疗效及安全性优于高渗葡萄糖, 值得临床推广应用.

### *展望前景*

抽尽囊液后采用生理盐水灌洗, 嘱患者适当调整体位以加大药物与囊壁接触面积, 有助于进一步提高疗效. 而超声引导下注射聚桂醇治疗不同大小单纯性肝囊肿的疗效以及超声引导下注射聚桂醇联合其它药物共同治疗单纯性肝囊肿的临床价值将是本研究未来研究的方向重点.

## 4　参考文献


1 李甜甜, 白亮亮, 周乃春, 李建生. 影像引导下穿刺硬化术与腹腔镜下开窗引流术治疗非寄生虫性肝囊肿:Meta分析. 中国介入影像与治疗学 2018; 15: 473-476 [DOI: 10.1007/s11547-015-0514-4]

2 祁莉娜, 颜梅, 郭建琴. 腹腔镜下肝囊肿开窗术与超声引导下穿刺介入治疗单纯性肝囊肿患者疗效对比研究. 实用肝脏病杂志 2019; 4: 581-584 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.04.033]

3 刘会侠, 桂普国. 彩超引导下经皮无水酒精硬化治疗肝囊肿的疗效分析. 临床医学研究与实践 2017; 2: 53-54 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201712027]

4 包作伟, 张伟民, 邵珍, 符文育. 超声引导下聚桂醇硬化治疗单纯性肝囊肿疗效及安全性分析. 介入放射学杂志 2014; 23: 520-522 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.06.015]

5 沈水春, 沈继斌, 魏育英. 高渗葡萄糖囊内注射治疗老年性巨大

肝囊肿疗效分析. 肿瘤影像学 2005; 14: 293-294 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-617X.2005.04.016]
6 Dell'Atti L. Comparison between the use of 99% ethanol and 3% polidocanol in percutaneous echoguided sclerotherapy treatment of simple renal cysts. *Urol Ann* 2015; 7: 310-314 [PMID: 26229316 DOI: 10.4103/0974-7796.152026]
7 杜鲲, 管生, 胡小波, 李明省, 刘朝, 陈振. DSA引导下注射高渗葡萄糖及无水乙醇对巨大肝囊肿硬化治疗效果的对照分析. 介入放射学杂志 2012; 21: 127-130 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.02.010]
8 鲁朝学, 姜志明, 赵萍, 黄新, 李秀兰. 超声引导下经皮穿刺置管引流并注入高渗葡萄糖治疗老年人巨大肝囊肿. 中国现代医生 2009; 47: 83-83 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2009.03.040]
9 周立平, 刘尚忠, 李明贤, 肖雨雄, 陈越锋. 超声介入聚桂醇硬化剂治疗肝囊肿疗效的分析. 现代生物医学进展 2014; 14: 4943-4945 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.25.036]
10 Yonguc T, Sen V, Aydogdu O, Bozkurt IH, Yarimoglu S, Polat S. The comparison of percutaneous ethanol and polidocanol sclerotherapy in the management of simple renal cysts. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 603-607 [PMID: 25778818 DOI: 10.1007/s11255-015-0953-9]
11 张卫兵, 刘华, 颜朝晖, 陈建. 超声引导下经皮穿刺置管引流联合聚桂醇硬化治疗巨大肝囊肿. 江苏医药 2016; 4: 1463-1465 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.04.043]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**• 消息 •**

# 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 108-112

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.108

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

# 超声造影定量评估新辅助治疗后直肠癌的微循环血流及与微血管密度相关性

梅晓丽, 张 红, 杨琴琴, 欧阳骏

梅晓丽, 欧阳骏, 浙江德清县人民医院超声科, 浙江省湖州市 313200

张红, 浙江萧山医院超声科 浙江省杭州市 311200

杨琴琴, 绍兴市柯桥区中医医院药剂科 浙江省绍兴市 312030

梅晓丽, 主治医师, 主要从事超声诊断研究方向.

**作者贡献分布**: 此课题由梅晓丽设计; 研究过程由梅晓丽、张红、杨琴琴及欧阳骏共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张红、杨琴琴及欧阳骏提供; 数据分析及论文写作由梅晓丽完成.

**通讯作者**: 张红, 副主任医师, 311200, 浙江省杭州市萧山区育才北路728号, 浙江萧山医院超声科. zhanghong201999@163.com

收稿日期: 2019-12-03
修回日期: 2020-01-01
接受日期: 2020-01-07
在线出版日期: 2020-02-08

## Quantitative assessment of microcirculation perfusion state of rectal cancer patients after neoadjuvant treatment by contrast-enhanced ultrasound

Xiao-Li Mei, Hong Zhang, Qin-Qin Yang, Jun Ou-Yang

Xiao-Li Mei, Jun Ou-Yang, Department of Ultrasound, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Hong Zhang, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Qin-Qin Yang, Department of Pharmacy, Shaoxing Keqiao Traditional Chinese Medicine Hospital, Shaoxing 3120303, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hong Zhang, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, No. 728, Yucai North Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. zhanghong201999@163.com

Received: 2019-12-03
Revised: 2020-01-01
Accepted: 2020-01-07
Published online: 2020-02-08

## Abstract

### BACKGROUND

Neoadjuvant treatment is helpful to improve the postoperative curative effect, reduce the recurrence rate, and improve the life quality of patients with rectal cancer. It is of great significance to evaluate the curative effect accurately. As a new ultrasound technology, contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can display the microcirculation state of target tissue in real time, thus providing reliable hemodynamic information for clinical evaluation.

### AIM

To evaluate the changes of microcirculation perfusion state of rectal cancer patients after neoadjuvant treatment by CEUS, and its correlation with microvessel density (MVD).

### METHODS

One hundred and six patients with advanced rectal cancer who underwent neoadjuvant treatment were selected at our hospital. All patients underwent CEUS before and after treatment. The parameters of microcirculation perfusion were measured by CEUS, and compared with MVD of the samples after the operation.

### RESULTS

The maximum diameter of the lesion after treatment was significantly reduced than that before treatment ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) and the peak intensity (PI) of the lesion after treatment were significantly

decreased than those before treatment ($P < 0.05$). The PI and AUC after treatment were positively correlated with MVD ($r = 0.82$, $P < 0.05$; $r = 0.79$, $P < 0.05$), respectively.

***CONCLUSION***

CEUS can objectively reflect the microcirculation perfusion state of rectal cancer patients, and its perfusion parameters have a good correlation with MVD, which can provide hemodynamic information for clinical evaluation of neoadjuvant treatment of rectal cancer.

**© The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Rectal cancer; Neoadjuvant treatment; Pathology; Microvessel density

Mei XL, Zhang H, Yang QQ, Ou-Yang J. Quantitative assessment of microcirculation perfusion state of rectal cancer patients after neoadjuvant treatment by contrast-enhanced ultrasound. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 108-112
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/108.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.108

## 摘要

***背景***

新辅助治疗有助于进一步提高直肠癌患者的术后疗效, 降低肿瘤复发率, 改善患者生活质量. 准确评估其疗效意义重大. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)作为一种能实时显示目标组织微循环状态的超声新技术, 能为临床评估疗效提供可靠的血流动力学参考.

***目的***

探讨CEUS定量评估新辅助治疗后直肠癌的微循环血流灌注状态变化, 及其与微血管密度(microvessel density, MVD)相关性.

***方法***

选取在我院行新辅助治疗的进展期直肠癌患者106例, 所有患者于治疗前后行CEUS检查, 测定病灶微循环血流灌注参数, 并与手术后标本MVD进行比较分析.

***结果***

新辅助治疗后病灶最大直径较治疗前明显减少, 差异有统计学意义($P<0.05$); 新辅助治疗后病灶曲线下面积(area under the curve, AUC)、峰值强度(peak intensity, PI)较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 新辅助治疗后病灶PI、AUC分别与MVD呈正相关($r = 0.82$, $P<0.05$; $r = 0.79$, $P<0.05$).

***结论***

CEUS能客观反映直肠癌微循环血流灌注状态, 其血流灌注参数与MVD有较好相关性, 可为临床评估直肠癌新辅助治疗效果提供血流动力学参考.

**© The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词: 超声造影; 直肠癌; 新辅助治疗; 病理; 微血管密度**

**核心提要**: 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能实时显示病灶组织的微循环血流状态, 故本研究采用CEUS定量评估新辅助治疗后直肠癌的微循环血流及其与微血管密度相关性, 有望为临床评估新辅助治疗对直肠癌的效果提供参考.

梅晓丽, 张红, 杨琴琴, 欧阳骏. 超声造影定量评估新辅助治疗后直肠癌的微循环血流及与微血管密度相关性. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 108-112
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/108.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.108

## 0 引言

直肠癌是一种常见恶性消化道肿瘤[1]. 术前给予直肠癌患者新辅助治疗, 有助于进一步提高术后疗效[2]. 因此, 寻找一种客观、准确的疗效评估手段有着重要临床意义. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)作为一种全新的超声检查技术, 能实时动态反映组织的微循环血流灌注状态[3]. 本研究运用CEUS定量分析新辅助治疗对直肠癌病灶的微循环血流灌注影响, 及其与微血管密度(microvessel density, MVD)相关性, 以期为临床治疗决策提供有价值的血流动力学依据.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-05/2019-10期间在我院行新辅助治疗的106例进展期直肠癌患者, 其中男85例, 女21例, 年龄30-72岁, 平均54.08岁±8.50岁. 高分化24例, 中分化54例, 低分化28例. 纳入标准: (1)均为进展期直肠癌; (2)活检病理证实为直肠腺癌. 排除标准: (1)有新辅助治疗禁忌证者; (2)有严重消化道溃疡、混合痔、肠道狭窄梗阻者; (3)曾接受过任何形式分子靶向治疗、放化疗者; (4)合并肝肾功能严重不全者. 本研究获得我院医学伦理委员会审批通过, 患者均知情同意并签署知情同意书.

1.2 方法 所有患者分别于治疗前1 d、治疗3个周期后行CEUS检查. 采用GE Logiq E9彩色多普勒超声诊断仪, 直肠腔内探头(频率5-9 MHz). 清洁灌肠后, 嘱患者左侧卧位, 屈髋屈膝. 取适量耦合剂涂抹探头表面, 套上乳胶套, 将探头经肛门缓慢置入直肠, 多切面多角度仔细扫查, 观察病灶位置、形态、大小、内部结构、边界、血供等一般情况. 启动CEUS模式, 以团注方式经肘部浅静脉推注CEUS剂Sono Vue(Bracco公司)约1.6 mL, 尾随生

理盐水5 mL冲洗, 同步计时, 实时观察并连续存储动态CEUS图像,作后续分析. 选取感兴趣区, 通过定量分析软件获得感兴趣区的时间-强度曲线, 测量CEUS灌注参数: 曲线下面积(area under the curve, AUC)、峰值强度(peak intensity, PI)、到达时间、达峰时间. 数据均连续测量3次, 取平均值. 由一名经验丰富的高级职称超声科医生进行超声检查(图1、图2).

新辅助治疗方案: 选用三维适形放疗, 照射剂量48-50 Gy, 1次/d, 1.8-2.0 Gy/次, 每周连续照射5 d. 同时行FOLFOX6 化疗: 第1天, 奥沙利铂85 mg/m$^2$静脉滴注, 2 h滴完; 5-氟尿嘧啶400 mg/m$^2$推注; 5-氟尿嘧啶2400 mg/m$^2$持续静脉滴注; 第1、2天, 亚叶酸钙200 mg/m$^2$静脉滴注, 2 h滴完. 每2周为1周期, 共3周期.

MVD计数: 采用抗CD34单克隆抗体SP法对已切片的术后组织标本行免疫组化染色. 采用光学显微镜低倍镜进行最密集血管区选择, 然后计数5个高倍视野内微血管数, 以平均数作为MVD计数值. 内皮细胞簇染色后呈“棕色”, 与邻近微血管界限清晰, 视为独立微血管.

**统计学处理** 采用SPSS 20.0软件处理数据资料. 计量资料表示为(mean±SD), 治疗前后数据比较采用配对样本$t$检验. 两变量间相关性分析, 采用Pearson直线相关分析. 以$P$<0.05为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 患者临床基本特征 106例患者均为进展期直肠癌, 病理证实均为直肠腺癌, 高分化24例, 中分化54例, 低分化28例. 男85例, 女21例, 平均年龄54.08岁±8.50岁(表1).

2.2 治疗前后超声参数变化 新辅助治疗后病灶最大直径较治疗前明显减少, 差异有统计学意义($P$<0.05); 新辅助治疗后病灶AUC、PI较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P$<0.05); 新辅助治疗后病灶到达时间、达峰时间与治疗前比较, 差异无统计学意义($P$>0.05)(表2).

2.3 PI、AUC与MVD相关性 新辅助治疗后病灶PI与MVD呈正相关($r$ = 0.82, $P$<0.05); 新辅助治疗后病灶AUC与MVD呈正相关($r$ = 0.79, $P$<0.05)(表3).

## 3 讨论

直肠癌是一种较为常见的消化道恶性肿瘤, 近年来人们生活习惯的改变, 其发病率有着上升趋势[4]. 目前, 随着新辅助治疗手段的应用, 直肠癌治疗策略获得较大改进, 在提高保肛率及患者生活质量同时, 能有效降低直肠癌复发率[5]. 因此, 寻找一种无创、有效的新辅助治疗效果评估手段具有重要意义.

超声检查是评估新辅助治疗效果的常用影像学手段. 本研究结果显示, 新辅助治疗后病灶最大直径较治疗前明显减少($P$<0.05). 提示通过常规超声检查观察直肠癌病灶治疗前后的大小变化, 能在一定程度上初步判定新辅助治疗效果. 这与以往文献[6]报道相一致. 但常规超声检查容易受检查者测量偏倚、周围组织纤维化等因素影响, 导致测量结果不能真实反映病灶治疗前后变化, 且常规超声难以有效反映病灶微循环血管灌注变化.

CEUS能有效反映病灶组织内微循环血流灌注状态, 在肿瘤诊断、疗效判定方面发挥着越来越重要的作用[7]. 通过时间-强度曲线量化分析能准确测定病灶血流量状态, 客观反映其新生血管生成情况, 可为肿瘤治疗提供精准的血流动力学信息[8]. 本研究结果显示, 新辅助治疗后病灶AUC、PI较治疗前明显下降($P$<0.05). 提示直肠癌经新辅助治疗后病灶组织内微循环血管遭到破坏, 血流灌注量减少. 而运用CEUS能直观反映病灶组织的微小血管网分布及数量状态, 通过量化分析能准确测定病灶组织内血流灌注量变化, 从而为直肠癌新辅助治疗提供精准的量化结果, 帮助临床决策、调整剂量以及评估预后, 具有一定临床应用价值.

新辅助治疗后, 直肠癌病灶及其周围组织发生坏死、纤维化, 其微循环血流灌注状态也随之发生改变. 新生血管活动性是目前新辅助治疗效果及预后评估的金标准, 临床上常采用病理学MVD计数进行反应, 但该方法具有创伤性、只适用于术中及术后, 术前难以实行, 不利于术前评估、指导治疗[9]. 本研究结果显示, 新辅助治疗后病灶PI、AUC分别与MVD呈正相关($r$ = 0.82, $P$<0.05; $r$ = 0.79, $P$<0.05), 提示利用PI和AUC能客观反映直肠癌MVD, 有效评估直肠癌微血管生成状态. 即病灶血流灌注量越大, 其MVD越大, 新生微血管数量越多.

综上所述, CEUS能客观反映直肠癌微循环血流灌注状态, 其血流灌注参数与MVD有较好相关性, 可为临床评估直肠癌新辅助治疗效果提供有价值的血流动力学参考.

## 文章亮点

### *实验背景*

新辅助治疗是目前临床治疗直肠癌的常用治疗方法, 准确有效的疗效评估有助于指导临床治疗.

### *实验动机*

通过超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)定量分析直肠癌病灶治疗后的微循环状态变化, 并与术后微血管密度(microvessel density, MVD)结果比较, 探讨CEUS在新辅助治疗疗效评估中的应用价值.

### *实验目标*

本篇论文研究的实验目标是探讨CEUS定量评估新辅助

表 1　患者临床基本特征(例)

| 临床基本特征 | 进展期直肠癌 | 直肠腺癌 | 高分化 | 中分化 | 低分化 | 男 | 女 | 年龄(岁) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 106 | 106 | 24 | 54 | 28 | 85 | 21 | 54.08 ± 8.50 |

表 2　组间新辅助治疗后超声参数比较(mean ± SD, $n$ = 43)

| 时间 | 最大直径(cm) | 峰值强度(dB) | 曲线下面积 | 到达时间(s) | 达峰时间(s) |
|---|---|---|---|---|---|
| 治疗前 | 2.02 ± 0.75 | 23.36 ± 7.85 | 152.01 ± 50.01 | 12.54 ± 6.40 | 24.20 ± 7.06 |
| 治疗后 | 1.52 ± 0.69[a] | 17.33 ± 6.68[a] | 87.15 ± 29.82[a] | 13.10 ± 6.66 | 25.45 ± 8.08 |
| $t$值 | 28.755 | 21.958 | 17.353 | −1.939 | −1.885 |
| $P$值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.055 | 0.062 |

[a]$P$<0.05, 新辅助治疗前后比较.

表 3　峰值强度、曲线下面积与微血管密度相关性

| 参数 | $r$值 | $P$值 |
|---|---|---|
| 峰值强度(dB) | 0.82 | $P$<0.05 |
| 曲线下面积 | 0.79 | $P$<0.05 |

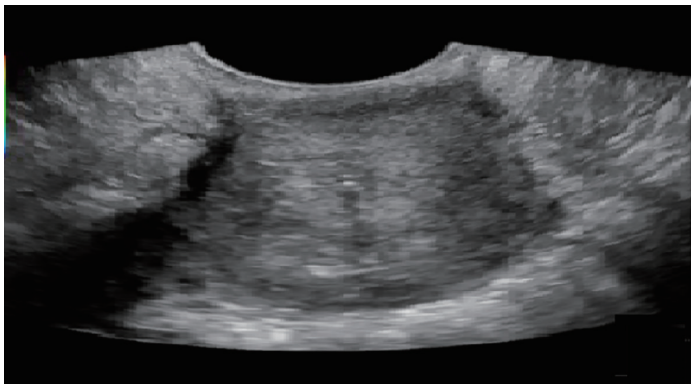


**图 1　直肠癌常规超声图像**. 病灶呈低回声, 局部边界不清.

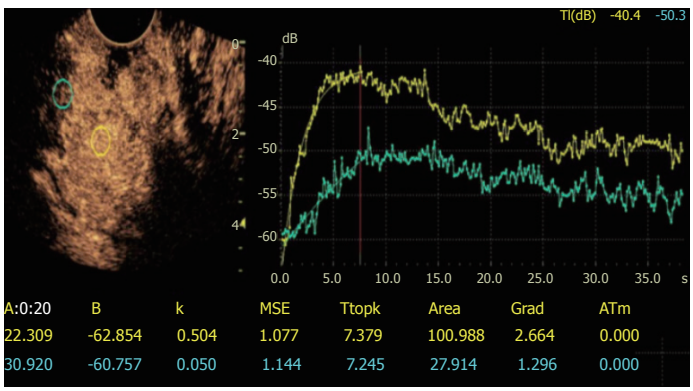



**图 2　直肠癌超声造影图像**. 时间−强度曲线显示, 病灶组织的曲线下面积、峰值强度大于邻近正常肠壁组织.

治疗后直肠癌的微循环变化, 及其与MVD相关性. 结果证实了CEUS能有效反映新辅助治疗后病灶的微循环状态, 其参数与MVD有较好相关性, 可有效评估新辅助治疗对直肠癌的效果.

### *实验方法*

本篇论文为了达到目标采用了CEUS分析新辅助治疗后直肠癌的微循环变化. CEUS不仅能直观显示病灶组织的微循环状态, 而且能通过时间-强度曲线定量分析其血流灌注参数变化.

### *实验结果*

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示新辅助治疗后病灶曲线下面积(area under the curve, AUC)、峰值强度(peak intensity, PI)较治疗前明显下降, 且分别与MVD呈正相关. 本研究结果说明CEUS能定量分析直肠癌微循环状态变化, 能为临床评估新辅助治疗对直肠癌的效果提供参考.

### *实验结论*

CEUS在肿瘤鉴别诊断以及疗效评估方面均能发挥重要作用. 采用CEUS定量分析新辅助治疗后直肠癌的微循环参数变化, 可有效评估新辅助治疗对直肠癌的治疗效果. 新辅助治疗后直肠癌病灶AUC、PI较治疗前明显下降, 且与MVD密切相关. CEUS可为临床评估新辅助治疗对直肠癌的疗效提供一种全新的超声技术手段.

### *展望前景*

采用CEUS观察直肠癌病灶时, 易受邻近肠道气体干扰而影响检查结果. 本研究未来研究的方向是CEUS在肠道肿瘤临床分期中的应用价值, 而最佳方法是运用动态三维超声评估新辅助治疗对直肠癌的疗效.

## 4 参考文献


1 韩涛, 郑振东. 直肠癌治疗进展的概述及展望. 中国临床实用医学 2019; 10: 2-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-8799.2019.01.002]
2 张建生, 王涛, 杜海鹏, 吴岭. 中晚期直肠癌新辅助治疗后的手术时机研究. 中华肿瘤杂志 2018; 40: 833 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.11.007]
3 Saidha NK, Aggarwal R, Sen A. Identification of Sentinel Lymph Nodes Using Contrast-Enhanced Ultrasound in Breast Cancer. *Indian J Surg Oncol* 2018; 9: 355-361 [PMID: 30287998 DOI: 10.1007/s13193-017-0646-1]
4 陈鹏, 夏冬. 阿司匹林预防结直肠癌的研究进展. 肿瘤研究与临床 2018; 30: 141-144 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2018.02.018]
5 罗燕, 徐崇明, 张用, 段丽群. 新辅助放化疗中放疗周期控制对直肠癌手术患者保肛率及远期效果的影响. 结直肠肛门外科 2016; 11: 126-129 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.06.005]
6 Memon S, Lynch AC, Bressel M, Wise AG, Heriot AG. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of MRI and endorectal ultrasound in the restaging and response assessment of rectal cancer following neoadjuvant therapy. *Colorectal Dis* 2015; 17: 748-761 [PMID: 25891148 DOI: 10.1111/codi.12976]
7 Zhang Y, Luo Y, Zhang M, Yang M, Zhang Y, Li J, Tang J. Value of Contrast-enhanced Ultrasound and Conventional Ultrasound in the Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma with Cervical Lymph Node Metastases. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2017; 39: 177-182 [PMID: 28483014 DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.02.003]
8 Broholm R, Pingel J, Simonsen L, Bülow J, Johannsen F. Applicability of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of plantar fasciitis. *Scand J Med Sci Sports* 2017; 27: 2048-2058 [PMID: 28241395 DOI: 10.1111/sms.12865]
9 Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Correlation Between $K_{trans}$ and Microvessel Density in Different Tumors: A Meta-analysis. *Anticancer Res* 2018; 38: 2945-2950 [PMID: 29715121 DOI: 10.21873/anticanres.12543]


编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)



## 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学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

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
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
E-mail: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: 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, *T*1/2不能写成tl/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, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用$1\times10^{12}$/L, WBC数用$1\times10^{9}$/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r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、$CO_2$结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把$1\times10^{-3}$ g与$5\times10^{-7}$ 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% $CO_2$应为50 mL/L $CO_2$; 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 = $45\times10^{-6}$; 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$\chi^2$; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

## 3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用$^{a}P$<0.05或$^{b}P$<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^{c}P$<0.05和$^{d}P$<0.01; 第3套为$^{e}P$<0.05和$^{f}P$<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, $t$ = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用$t$/min, $c$/(mol/L), $p$/kPa, $V$/mL, $t$/℃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**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.