

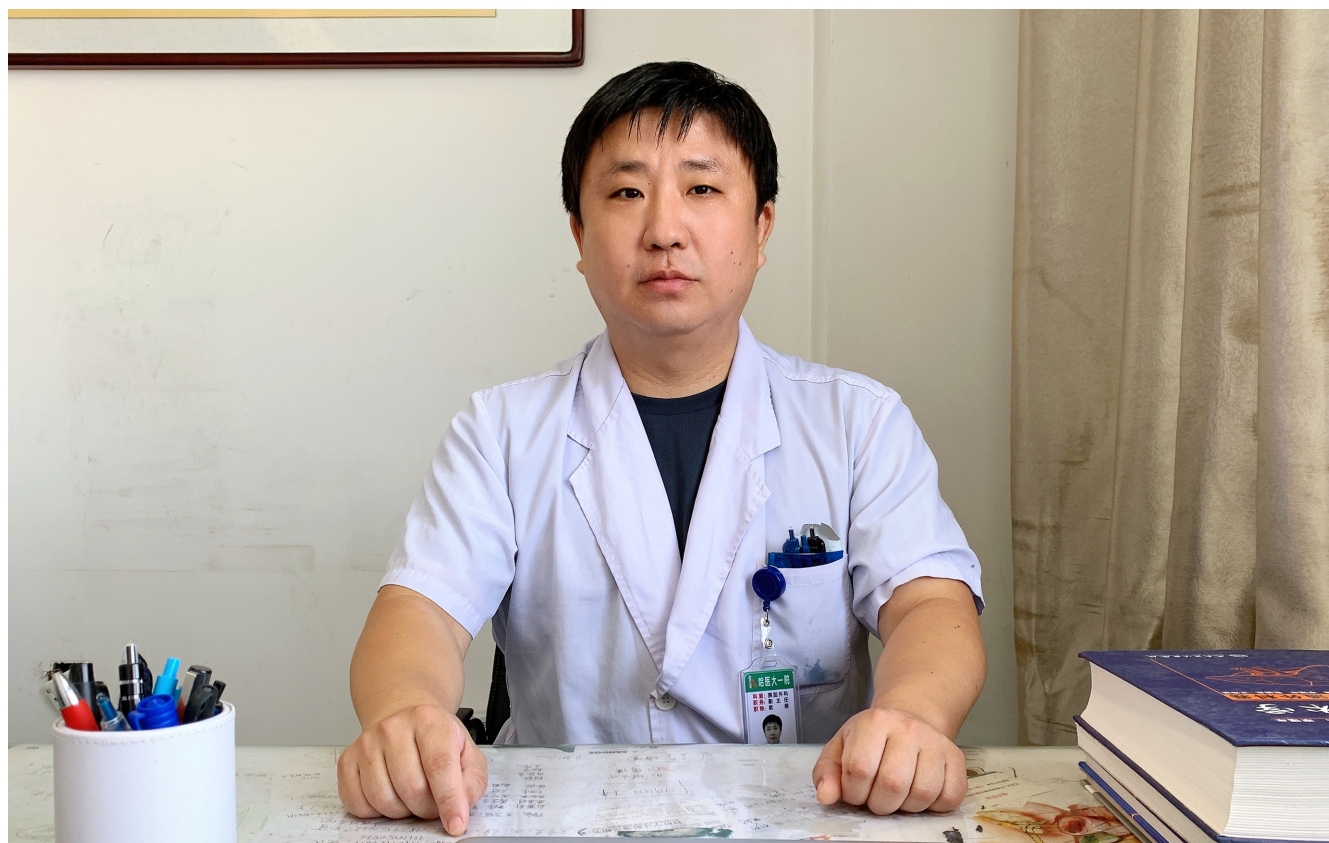
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 11 月 28 日 第 29 卷 第 22 期 (Volume 29 Number 22)



22 / 2021

ISSN 1009-3079



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



述评

- 1269 肠道菌群与胰腺炎: 现状及未来

温华, 李茜, 路宁, 苏媛媛, 马培晗, 张明鑫

基础研究

- 1276 circ_0000212靶向miR-139-5p对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响

张惠忠, 张晓东, 黄建新

临床研究

- 1286 80岁及以上高龄患者原始乳头治疗性内镜逆行胰胆管造影术的临床分析

倪志, 张荣春, 潘阳林

- 1292 乳酸钠林格液和生理盐水治疗急性胰腺炎的荟萃分析

谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王肃, 刘晓智

文献综述

- 1298 减肥手术对反流性食管炎影响的研究进展

魏金平, 崔宏力

- 1304 结肠镜腺瘤检出率的近期研究进展

朱晓佳, 杨力

- 1311 生物制剂时代炎症性肠病的外科治疗

刘威, 周伟

临床实践

- 1316 叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响

冯小华, 沈胜娟, 金根娟

消 息

- 1275 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1285 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1303 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1310 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1322 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

王刚, 主任医师、教授、博士生导师, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科病房副主任. 现任《中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会青委会》副主任委员、《黑龙江省医学会胰腺外科分会青委会》副主任委员等30余项学术兼职. 现已发表学术论文145篇, 第一作者及通讯作者92篇, 其中SCI收录文章36篇, 第一及通讯作者25篇, 单篇最高影响因子8.71, 单篇最高他引次数181次. 作为项目负责人, 主持国家自然科学基金4项、中国博士后基金1项、中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会“晨星计划”基金1项.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 马玉洁; 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 2021-11-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, 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

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, 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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 29 Number 22 November 28, 2021

EDITORIAL

- 1269 Intestinal flora and pancreatitis: Present and future

Wen H, Li Q, Lu N, Su YY, Ma PH, Zhang MX

BASIC RESEARCH

- 1276 Circ_0000212 affects proliferation, migration, invasion, apoptosis, and paclitaxel sensitivity of liver cancer cells by targeting miR-139-5p

Zhang HZ, Zhang XD, Huang JX

CLINICAL RESEARCH

- 1286 Safety and efficacy of therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients with a native papilla

Ni Z, Zhang RC, Pan YL

- 1292 Meta-analysis of lactated Ringer's solution and normal saline for management of acute pancreatitis

Gu YY, Wang JL, Chen ZN, Wang S, Liu XZ

REVIEW

- 1298 Progress in understanding of influence of bariatric surgery on reflux esophagitis

Wei JP, Cui HL

- 1304 Progress in understanding of factors related to colonoscopic adenoma detection rate

Zhu XJ, Yang L

- 1311 Surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologics

Liu W, Zhou W

CLINICAL PRACTICE

- 1316 Effect of narrative nursing model on self-management ability and quality of life of patients with advanced pancreatitis and diabetes

Feng XH, Shen SJ, Jin GJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 22 November 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gang Wang, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. wjlu79@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yu-Jie Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 28, 2021

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
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER
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>

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
© 2021 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.

肠道菌群与胰腺炎: 现状及未来

温 华, 李 茜, 路 宁, 苏媛媛, 马培晗, 张明鑫

温华, 苏媛媛, 西安医学院 陕西省西安市 710000

温华, 李茜, 路宁, 苏媛媛, 张明鑫, 西安医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710077

马培晗, 张明鑫, 陕西中医药大学第二临床医学院 陕西省咸阳市 712046

温华, 主要从事肠道菌群与消化道疾病的研究。

基金项目: 陕西省教育厅专项项目, No.19JK0765; 陕西省自然科学基金基础研究计划一般项目(面上), No.2018JM7090.

作者贡献分布: 温华、李茜、路宁、苏媛媛及马培晗主要负责文献的收集与初稿的撰写; 温华及李茜负责文献的系统分析; 温华与路宁负责文章图表的制作; 张明鑫负责文稿的审校。

通讯作者: 张明鑫, 副主任医师, 博士, 710077, 西安市莲湖区丰镐西路48号, 西安医学院第一附属医院消化内科. zmx3115@163.com

收稿日期: 2021-07-30

修回日期: 2021-08-28

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-11-28

Intestinal flora and pancreatitis: Present and future

Hua Wen, Qian Li, Ning Lu, Yuan-Yuan Su, Pei-Han Ma, Ming-Xin Zhang

Hua Wen, Yuan-Yuan Su, Xi'an Medical University, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Hua Wen, Qian Li, Ning Lu, Yuan-Yuan Su, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Pei-Han Ma, Ming-Xin Zhang, The Second Clinical Medical College, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China

Supported by: Special Project of Education Department of Shaanxi Province, No. 19JK0765; Natural Science Basic Research Program of Shaanxi Province, No. 2018JM7090.

Corresponding author: Ming-Xin Zhang, Associate Chief

Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, No. 48 Fenghao West Road, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. zmx3115@163.com

Received: 2021-07-30

Revised: 2021-08-28

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-11-28

Abstract

The role of intestinal flora in human health and diseases has attracted more and more attention. At present, there have been some reports on the relationship between intestinal flora and pancreatitis. These reports reveal that intestinal flora plays some important roles in the occurrence and development of pancreatitis. The specific mechanisms of action are unclear, but there is a preliminary consensus that intestinal microbiome dysregulation promotes inflammatory changes in the pancreas. This paper summarizes the correlation between intestinal flora and pancreatitis, in order to provide some references and ideas for further research.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Acute pancreatitis; Chronic pancreatitis; Autoimmune pancreatitis

Citation: Wen H, Li Q, Lu N, Su YY, Ma PH, Zhang MX. Intestinal flora and pancreatitis: Present and future. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(22): 1269-1275

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1269.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i22.1269>

摘要

肠道菌群在人类健康和疾病中的作用逐渐被人们重视。目前已有一些关于肠道菌群与胰腺炎关系的研究报道, 这些报道揭示了肠道菌群在胰腺炎发生发展过程中发挥着某些重要作用。目前还不清楚这些具体作

用机制, 但肠道菌群失调被认为促进胰腺炎症变化的假说已经有了初步的共识. 本文概述了肠道菌群与胰腺炎的相关性, 旨在为今后的进一步研究提供某些参考思路.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎

核心提要: 肠道的微生物丰富, 物种多样性高, 肠道菌群与疾病密不可分. 菌群与胰腺炎也不例外, 它们之间存在着一个生物交互系统, 即菌群-肠道-胰腺轴. 肠道细菌通过“肠漏”、影响胰腺外分泌、分子交叉或模拟等机制来促进胰腺炎症的发生. 益生菌及其相关微生物制剂的使用可以改善胰腺炎症程度及减轻症状.

文献来源: 温华, 李茜, 路宁, 苏媛媛, 马培培, 张明鑫. 肠道菌群与胰腺炎: 现状及未来. 世界华人消化杂志 2021; 29(22): 1269-1275

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1269.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1269>

0 引言

健康人肠道菌群的特点是微生物丰富, 物种多样性高. 有人把肠道菌群称作“第二基因组”. 据报道人类肠道菌群包含 10^{13} - 10^{14} 个微生物, 以及超过 5×10^6 个决定了肠道菌群的基因^[1,2]. 在这种微环境中, 细菌为优势菌, 分为有害菌、中性菌及有益菌. 其中厚壁菌门和拟杆菌门是主要的细菌门, 占微生物总数的85%-90%, 而放线菌门和变形菌门数量较少, 最多占10%^[3](表1). 一般情况下, 中性菌及有益菌种类比有害细菌种类多. 但是, 当肠道微生态被打乱时, 有害细菌就会增多, 一些菌群生理功能就会相应丧失^[4,5]. 在这种不良环境中, 肠细胞之间的紧密连接减少, 导致粘膜屏障完整性的功能受损; 这种被称为“肠漏”的变化有时会导致细菌移位(图1), 并在胃肠道和全身性疾病的发展中起着关键作用^[6]. 近年来, 人们逐渐意识到肠道菌群在人类健康和疾病中起着重要的作用, 如炎症性肠病、肠易激综合征、阿尔茨海默病和糖尿病等疾病均跟肠道菌群有关^[1-10]. 同理, 肠道菌群对胰腺炎也有着重要的作用及影响^[11], 研究者们相信肠道菌群与胰腺之间存在着一个生物交互系统, 即“菌群-肠道-胰腺轴”^[12]. 本文就肠道菌群与胰腺炎的相互影响, 做了相关论述, 希望能为这方面的研究者提供一些借鉴和思考.

1 肠道菌群与急性胰腺炎

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是腺泡内胰蛋白酶原

和其他蛋白水解酶过早激活的结果, 导致胰腺腺泡损伤、炎症介质上调、细胞因子释放、全身炎症反应和微循环损伤^[13], 多跟暴饮暴食、胆石症、酒精、高脂血症、高钙血症及家族遗传史等这些因素有关. 多项研究表明肠道菌群跟AP也密切相关.

1.1 肠道菌群与AP密切相关 Zhang等^[14]研究显示AP患者的样本含有更多的拟杆菌和变形杆菌, 而厚壁菌和放线菌较少(表1). 既往研究也发现AP患者肠球菌、肠杆菌等潜在致病菌含量显著高于非感染组, 而双歧杆菌等益生菌含量显著低于非感染组; 由此可见, 肠道菌群失衡可能是导致AP易位感染的重要原因. 尽管细菌可能不是胰腺炎的诱因, 但炎症环境可能使这些微生物进入胰腺, 并使局部和全身炎症状况恶化. 有研究表明AP患者的淋巴结样本、浆膜标本、血液标本中可以培养出细菌, 这些细菌大多来自下消化道, 其中最常见的微生物是大肠杆菌(54%)^[15].

AP改变肠道菌群的机制可能是炎症导致肠屏障功能受损^[16](图1), 从而增加了肠道的通透性. 这可能是通过降低claudin 2/4的表达改变肠道的紧密连接来实现的^[17]. 器官衰竭和更大程度坏死的AP患者中具有较多的致病菌群^[18,19]. Tsiotos等^[20,21]研究也显示约30%胰腺坏死的无菌病例, 最终会被感染致病菌群, 而且具有更高的致死率(20%-30%). 这些研究都为“肠漏”机制提供了证据.

1.2 胰腺分泌抗菌肽可以抑制肠道菌群 抗微生物肽(CRAMP)是一种通过细菌膜具有抗微生物活性的蛋白质^[22,23]. 这种胰腺分泌的抗菌肽可以抑制肠道菌群(图1)^[24,25]. Orai1是胰腺抗菌肽胞吐所需的 Ca^{2+} 通道, 在AP发展过程中, 由于胰腺腺泡损伤或者Orai1通道的破坏导致胰腺分泌抗菌肽减少, 可能使肠道菌群失调, 有害菌群大量繁殖. 而有害菌群的增多又可能通过“肠漏”及炎症等机制反过来加重胰腺炎.

1.3 改变AP相关肠道菌群, 有望改善疾病预后 日本相关指南认为急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)及胰腺坏死应早期使用抗菌药物. 其依据来自一项临床研究, 该研究结果显示预防用药组显著降低了死亡率及胰腺感染性坏死发生率^[26]. 有研究认为乳酸杆菌和双歧杆菌等益生菌可能有助于维持肠道屏障功能, 限制致病菌群的生长^[27,28]. 也有研究发现高负荷益生菌混合物可能对治疗有害^[29]. 由于目前益生菌对SAP患者的影响存在较大争议, 故还需要进一步的研究予以证明.

2 肠道菌群与慢性胰腺炎

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种以胰腺腺泡、导管和胰岛细胞持续性破坏及进行性纤维化为主要特征的慢性炎症性疾病, 因为胰腺结构的破坏从而导致外分泌和内分泌功能受损^[30,31]. 临床表现主要有腹痛、胰

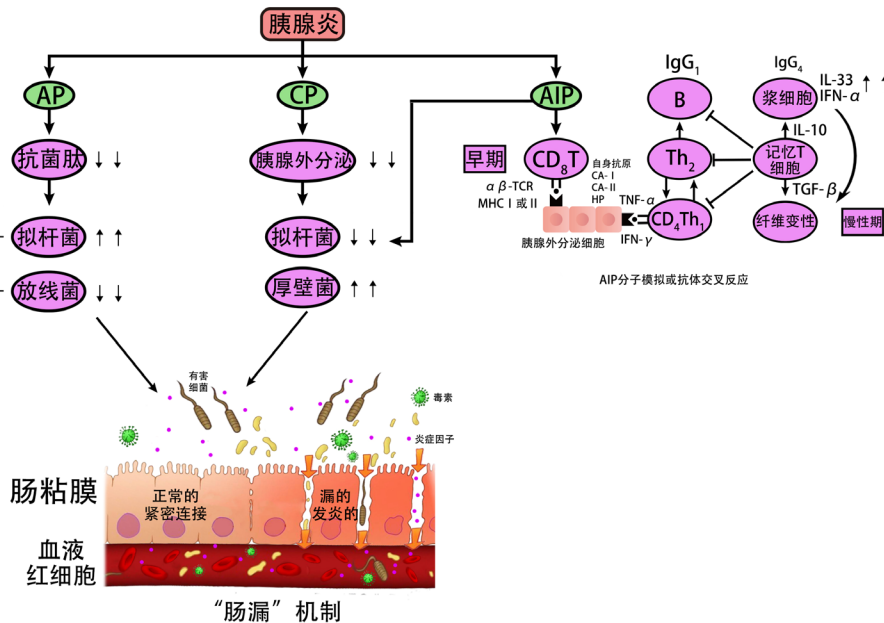


图1 肠道菌群与胰腺炎的相关机制. AP使胰腺腺泡损伤或者Orai1通道的破坏导致胰腺分泌抗菌肽减少, 从而使肠道变形菌和拟杆菌增加, 厚壁菌和放线菌减少, 有害菌的增多又可能导致肠道屏障受损从而形成“肠漏”. CP和AIP主要通过影响胰腺外分泌功能, 从而改变肠道菌群的种类和数量, 在有害菌和炎症的刺激下使肠道屏障受损形成“肠漏”. 在AIP早期, 对自身抗原或分子拟态(*H. pylori*)的初始反应是通过减少CD₈T细胞, 诱导产生IFN- γ 、TNF- α 等炎症因子, 补体系统的经典通路可能被IgG免疫复合物激活, 从而通过浆细胞样树突状细胞产生IFN- α 和IL-33, 最终介导慢性纤维炎症反应. AP: 急性胰腺炎; CP: 慢性胰腺炎; AIP: 自身免疫性胰腺炎; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

腺外分泌功能不全和高血糖等, 严重影响生活质量^[32], 同时CP患者也表现出与病原菌生长相关的生物失调^[33].

2.1 肠道菌群与CP的相互作用 和AP一样, 肠道菌群与CP也存在着相互影响. 有研究指出CP患者肠道菌群中拟杆菌的相对丰度显著增加, 厚壁菌的相对丰度降低^[34]. CP通过影响胰腺外分泌功能, 从而可以改变肠道菌群的种类和数量^[35]. 肠道菌群的改变可以使肠道屏障功能受损及通透性增加, 进而促使肠道菌群移位至胰腺, 进一步加重CP^[36-38](图1). 目前肠道菌群具体通过什么途径进入胰腺还不清楚, 需要进一步的研究.

2.2 胰酶替代疗法可以改善CP患者的肠道菌群 胰酶替代疗法(pancreatic enzyme replacement therapy, PERT)是胰腺外分泌不足(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)治疗的基石. 通常认为粪便排泄异常, 脂肪泻和体重减轻的患者是PERT的适用人群, PERT可以帮助CP患者脂肪吸收, 改善患者的营养状况^[39]. 一些研究认为PERT可以直接改变肠道菌群, 但具体机制目前仍不清楚. 有研究发现用PERT治疗的小鼠中有相对丰富的阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)和罗伊拉杆菌(*Latobacillus reuteri*). 特别是阿克曼菌, 在PERT组中发现高达58倍, 它可以通过促进粘液厚度和紧密连接蛋白表达来增强肠屏障功能, 从而减少“肠漏”^[40,41]. 综上, PERT可能有助于改善肠道菌群, 从而缓解CP患者症状.

2.3 微生物制剂可能改善CP患者的临床症状 Dos

Santos等^[42]发现使用由干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌和果寡糖组成的合生元能改变CP患者的肠道微环境, 从而改善CP患者的临床和实验室结果. Dylag等^[43]也认为益生元可以使双歧杆菌增多, 致病菌减少, 从而维持肠道微生态^[44]. 这提示微生物制剂可能是一种治疗选择, 但其临床相关性还需要更多的研究支持.

3 肠道菌群与自身免疫性胰腺炎

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种特殊类型的胰腺炎, 常以梗阻性黄疸或腹痛为主要症状, 且伴有胰腺组织淋巴浆细胞浸润及纤维化, 治疗上对类固醇激素敏感^[45,46]. 它有两种不同的表型, 分为1型和2型. 目前, 1型AIP被认为是系统性免疫球蛋白G4相关疾病(IgG4-RD)的胰腺表现^[47], 它与血清IgG4浓度升高、淋巴浆细胞浸润和胰腺静脉炎有关. 与1型AIP不同, 2型AIP只影响胰腺, 血清IgG4浓度正常, 组织学上表现为中性粒细胞炎症^[48]. 有研究指出AIP和CP的肠道菌群在门类水平上无明显差异, 但是卵形拟杆菌、芦苇链球菌、戈登链球菌、乳酸发酵梭菌、拉瓦尔梭菌在CP患者中较AIP患者更常见^[49](表1).

3.1 肠道菌群可能与AIP相关 近期有人研究了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与AIP之间的可能联系^[50-53]. Guarnieri等^[53]提出*H. pylori*感染可能通过分子模拟

表 1 胰腺炎患者肠道菌群的变化

疾病谱	菌群变化	参考文献
健康者	厚壁菌门和拟杆菌门占85%–90%，放线菌门和变形菌门占10%.	[3]
急性胰腺炎患者	拟杆菌门和变形菌门的相对丰度显著增加，厚壁菌门和变形菌门的相对丰度显著降低.	[14]
慢性胰腺炎患者	拟杆菌门的相对丰度显著增加，厚壁菌门的相对丰度降低.	[34]
自身免疫性胰腺炎患者	在门水平上，自身免疫性胰腺炎和慢性胰腺炎患者之间没有差异. 然而，有些菌种比如卵形拟杆菌、产 芽链球菌、戈登链球菌、乳酸发酵梭菌、拉瓦尔梭菌在慢性胰腺炎患者中更常见.	[5]

表 2 肠道菌群与胰腺炎关系的研究

参考文献	研究类型	方法	疾病	结果	结论
[27]	前瞻性随机对照试验	45例AP患者: 22例植物乳杆菌 299(LP299) 活菌, 23例热杀灭LP299; 各 治疗1周	AP	治疗组感染性胰腺炎1/22例, 对照 组7/23例($P = 0.023$)	补充活LP299可以减少 手术治疗和胰腺相关脓 毒症的次数
[28]	前瞻性随机对照试验	74例AP患者中, 36例给予植物乳杆菌肠 内喂养, 38例给予肠外营养	AP	肠内营养组38.9%的患者被多种 微生物定植, 肠外营养组73.7% ($P < 0.01$); 肠内营养组30.6%的患者 被潜在致病菌定植, 肠外营养组为 50% ($P < 0.05$)	经肠内喂养可降低疾病 严重程度, 并有较好的 临床效果
[40]	前瞻性随机对照试验	对照组给予自来水. 胰酶处理组用胰淀 粉酶、脂肪酶和蛋白酶的混合物处理	CP	经胰酶处理的小鼠的细菌组成与对 照组有显著差异. AKK菌是肠道中的 一种关键的有益细菌, 在胰酶处理的 样本中显示出更高的相对丰度	PERT诱导有益细菌的 定植, 从而有助于减少 PEI相关症状, 并改善营 养状态
[42]	前瞻性随机对照试验	60例慢性胰腺炎患者: 干预组给予联合 用药, 对照组给予麦芽糊精12g/d	CP	治疗组大便次数明显减少: 治疗前平均 每天次数: 2.33($P < 0.153$); 治疗2月: 1.47 ($P = 0.002$); 治疗3月: 1.37 ($P =$ 0.012); 对照组大便次数无变化($P =$ 0.157)	益生元改善了CP患者 的临床和实验室结果, 这提示合生剂可能是一 种治疗选择
[50]	前瞻性随机对照试验	从20例自身免疫性胰腺炎患者中筛选免 疫球蛋白混合肽库. 从患者血清标本中 检测肽特异性抗体	AIP	18/20例血清标本识别出肽AIP(1– 7). 该肽与幽门螺杆菌PBP的氨基酸 序列和胰腺腺泡细胞中高表达的泛 素–蛋白连接酶E3组分n–识别蛋白 2(UBR2)同源	在大多数自身免疫性胰 腺炎患者中检测出特异 性抗体
[57]	前瞻性随机对照试验	我们研究了反复给药100 g聚肌苷–胞苷 酸(poly (I:C))对MRL/MpJ小鼠实验性AIP 诱导的肠道菌群先天免疫的作用	AIP	广泛使用抗生素的肠道灭菌可以抑 制产生IFN–和IL–33的pDCs的胰腺 积累, 从而抑制AIP的发展	肠道失调通过激活产生 IFN–和IL–33的pDCs增 加小鼠对实验性AIP的 敏感性

AP: 急性胰腺炎; CP: 慢性胰腺炎; AIP: 自身免疫性胰腺炎.

或抗体交叉反应在遗传个体中引发AIP(图1). Frulloni等^[50]研究表明*H. pylori*的α-碳酸酐酶(α-CA)与人类的α-碳酸酐酶-II (α-CA-II)以及*H. pylori*的纤溶酶原结合蛋白(PBP)与胰腺腺泡上皮细胞的泛素蛋白连接酶E3-n识别蛋白2存在一定同源性, 同区段含有DRB1*0405的结合序, 大多数AIP患者也表现出IgG反应活性. 同时, 95%的AIP患者血清抗体PBP阳性, 这提示*H. pylori*与胰腺自身蛋白的分子拟态可能是AIP发病的刺激因子. 所以, *H. pylori*感

染易感人群后可能会通过分子模拟诱发异常的免疫应答, 造成严重的组织损伤, 导致AIP发病.

3.2 肠道菌群的先天免疫反应参与了AIP的发展 先天免疫激活有助于AIP和IG4相关性疾病(IG4-RD)的发生发展^[54-56]. IG4-RD的特点是浆细胞样树突状细胞(pDCs)产生IFN-α和IL-33, 从而介导慢性纤维炎症反应. 有研究发现肠道菌群失调可以通过激活pDCs, 从而增加对AIP的敏感性; 另外, 使用广谱抗生素可以抑制胰腺产

生IFN- α 和IL-33介导的血小板聚集, 从而抑制AIP的发展^[57].

4 未来展望

近年来已有一些关于肠道菌群与胰腺炎关系的研究报道(表2). 肠道有益菌群可以通过维持肠道完整性和调节肠道屏障通透性可以抵御病原微生物, 所以理论上菌群的调节可能有助于胰腺炎和相关并发症的治疗. 但目前SAP患者是否应该使用益生菌治疗尚未达成共识. 益生菌可能对于改善SAP的肠黏膜屏障有一定作用, 但尚需进一步临床评价^[58]. 另外, 不同菌株的表现也不尽相同, 因为不同的细菌有不同的粘附位点和不同的免疫效果^[59,60]. 因此, 益生菌的种类可能导致临床结果的差异. 比如Cui等^[61]发现类似于双歧杆菌的益生菌可以显著改善感染程度及减轻症状. 而Gou等^[62]认为益生菌对预测SAP患者的临床结局既无益处也无副作用; 他们的研究还发现在益生菌的类型、剂量和治疗时间方面存在显著的异质性, 这可能导致了临床结局的异质性.

目前在不同研究中使用的益生菌类型和治疗策略还有较大差异, 所以在进行临床试验之前, 应考虑益生菌及其制剂的适当剂量和治疗时间. 另外, 考虑到一些益生菌的风险, 进一步的临床试验应该仔细设计, 以避免任何潜在的有害影响. 同时, 对胰腺炎相关菌群检测技术的选择及升级也很重要, 菌群检测常见的方法有细菌培养、聚合酶链式反应技术(PCR)、基于PCR基础上的16SrRNA技术、荧光原位杂交、基因芯片、宏基因组测序以及单一菌株或者人体完整菌群的移植、用免疫系统确认致病原因、用机器学习等高级算法整合多组学数据等, 有时候选择合适的检测技术及方法, 往往能达到事半功倍的效果. 当然, 菌群特异性改变的分析还可以利用易于收集的样本, 如根据血液、唾液和粪便等来开发出用于相应检测的新工具.

5 参考文献

- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016; 65: 330-339 [PMID: 26338727 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990]
- Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016; 535: 65-74 [PMID: 27383981 DOI: 10.1038/nature18847]
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019; 7 [PMID: 30634578 DOI: 10.3390/microorganisms7010014]
- Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 7493-7519 [PMID: 25849657 DOI: 10.3390/ijms16047493]
- Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol* 2016; 7: 1081 [PMID: 27462309 DOI: 10.3389/fmicb.2016.01081]
- Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019; 68: 1516-1526 [PMID: 31076401 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427]
- Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, Hamdieh M, Soheili M, Alinaghpour A, Esmaeili Taba SM, Salami M. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Front Neurol* 2018; 9: 662 [PMID: 30158897 DOI: 10.3389/fneur.2018.00662]
- Fischer M. Recent Research on Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2019; 15: 44-47 [PMID: 30899209]
- Wang Z, Xu CM, Liu YX, Wang XQ, Zhang L, Li M, Zhu SW, Xie ZJ, Wang PH, Duan LP, Zhu HQ. Characteristic dysbiosis of gut microbiota of Chinese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by an insight into the pan-microbiome. *Chin Med J (Engl)* 2019; 132: 889-904 [PMID: 30958430 DOI: 10.1097/CM9.000000000000192]
- Zhang B, Yue R, Chen Y, Yang M, Huang X, Shui J, Peng Y, Chin J. Gut Microbiota, a Potential New Target for Chinese Herbal Medicines in Treating Diabetes Mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 2634898 [PMID: 30906411 DOI: 10.1155/2019/2634898]
- Pagliari D, Saviano A, Newton EE, Serricchio ML, Dal Lago AA, Gasbarrini A, Cianci R. Gut Microbiota-Immune System Crosstalk and Pancreatic Disorders. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 7946431 [PMID: 29563853 DOI: 10.1155/2018/7946431]
- Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 53-64 [PMID: 31811279 DOI: 10.1038/s41575-019-0242-7]
- Lerch MM, Gorelick FS. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1180-1193 [PMID: 23622127 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.043]
- Zhang XM, Zhang ZY, Zhang CH, Wu J, Wang YX, Zhang GX. Intestinal Microbial Community Differs between Acute Pancreatitis Patients and Healthy Volunteers. *Biomed Environ Sci* 2018; 31: 81-86 [PMID: 29409589 DOI: 10.3967/bes2018.010]
- O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, Sagar PM, Sedman PC. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998; 42: 29-35 [PMID: 9505882 DOI: 10.1136/gut.42.1.29]
- Llorente C, Jepsen P, Inamine T, Wang L, Bluemel S, Wang HJ, Loomba R, Bajaj JS, Schubert ML, Sikaroodi M, Gillevet PM, Xu J, Kisseleva T, Ho SB, DePew J, Du X, Sørensen HT, Vilstrup H, Nelson KE, Brenner DA, Fouts DE, Schnabl B. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal Enterococcus. *Nat Commun* 2017; 8: 837 [PMID: 29038503 DOI: 10.1038/s41467-017-00796-x]
- Sonika U, Goswami P, Thakur B, Yadav R, Das P, Ahuja V, Saraya A. Mechanism of Increased Intestinal Permeability in Acute Pancreatitis: Alteration in Tight Junction Proteins. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 461-466 [PMID: 27466164 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000612]
- Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000; 232: 619-626 [PMID: 11066131 DOI: 10.1097/00000658-200011000-00001]
- Isenmann R, Rüinzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG; German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004 [PMID: 15057739 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.050]
- Tsitos GG, Luque-de León E, Söreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Baerga-Varela Y, Sarr MG. Management of necrotizing

- pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *Am J Surg* 1998; 175: 91-98 [PMID: 9515522 DOI: 10.1016/s0002-9610(97)00277-8]
- 21 Ahuja M, Schwartz DM, Tandon M, Son A, Zeng M, Swaim W, Eckhaus M, Hoffman V, Cui Y, Xiao B, Worley PF, Muallem S. Orai1-Mediated Antimicrobial Secretion from Pancreatic Acini Shapes the Gut Microbiome and Regulates Gut Innate Immunity. *Cell Metab* 2017; 25: 635-646 [PMID: 28273482 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.02.007]
- 22 Gallo RL, Kim KJ, Bernfield M, Kozak CA, Zanetti M, Merluzzi L, Gennaro R. Identification of CRAMP, a cathelin-related antimicrobial peptide expressed in the embryonic and adult mouse. *J Biol Chem* 1997; 272: 13088-13093 [PMID: 9148921 DOI: 10.1074/jbc.272.20.13088]
- 23 Kościuczek EM, Lisowski P, Jarczak J, Strzałkowska N, Józwiak A, Horbańczyk J, Krzyżewski J, Zwierzchowski L, Bagnicka E. Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. A review. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 10957-10970 [PMID: 23065264 DOI: 10.1007/s11033-012-1997-x]
- 24 Bradley EL 3rd. A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 215-222 [PMID: 8356492]
- 25 Haruta I, Yanagisawa N, Kawamura S, Furukawa T, Shimizu K, Kato H, Kobayashi M, Shiratori K, Yagi J. A mouse model of autoimmune pancreatitis with salivary gland involvement triggered by innate immunity via persistent exposure to avirulent bacteria. *Lab Invest* 2010; 90: 1757-1769 [PMID: 20733561 DOI: 10.1038/labinvest.2010.153]
- 26 Ukai T, Shikata S, Inoue M, Noguchi Y, Igarashi H, Isaji S, Mayumi T, Yoshida M, Takemura YC. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 316-321 [PMID: 25678060 DOI: 10.1002/jhbp.221]
- 27 Oláh A, Belágyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103-1107 [PMID: 12190674 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.22511.x]
- 28 Qin HL, Zheng JJ, Tong DN, Chen WX, Fan XB, Hang XM, Jiang YQ. Effect of Lactobacillus plantarum enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 923-930 [PMID: 17579653 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602792]
- 29 Morrow LE, Gogineni V, Malesker MA. Synbiotics and probiotics in the critically ill after the PROPATRIA trial. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 147-150 [PMID: 22248590 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834fcea8]
- 30 Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 499-512 [PMID: 32798493 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0]
- 31 Patel V, Willingham F. The Management of Chronic Pancreatitis. *Med Clin North Am* 2019; 103: 153-162 [PMID: 30466672 DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.012]
- 32 Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 345-354 [PMID: 25360312 DOI: 10.1177/2050640614548208]
- 33 Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-1573 [PMID: 17466744 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.001]
- 34 Han MM, Zhu XY, Peng YF, Lin H, Liu DC, Li L. The alterations of gut microbiota in mice with chronic pancreatitis. *Ann Transl Med* 2019; 7: 464 [PMID: 31700900 DOI: 10.21037/atm.2019.08.18]
- 35 Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, Rao GV, Reddy DN, Subramanyam C, Sasikala M, Talukdar R. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep* 2017; 7: 43640 [PMID: 28255158 DOI: 10.1038/srep43640]
- 36 Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 294: 1-8 [PMID: 19222573 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x]
- 37 Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V, Philippe C, Bridonneau C, Cherbuy C, Robbe-Masselot C, Langella P, Thomas M. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol* 2013; 11: 61 [PMID: 23692866 DOI: 10.1186/1741-7007-11-61]
- 38 Martín R, Miquel S, Chain F, Natividad JM, Jury J, Lu J, Sokol H, Theodorou V, Bercik P, Verdu EF, Langella P, Bermúdez-Humarán LG. Faecalibacterium prausnitzii prevents physiological damages in a chronic low-grade inflammation murine model. *BMC Microbiol* 2015; 15: 67 [PMID: 25888448 DOI: doi:10.1186/s12866-015-0400-1]
- 39 Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 2: 12-16 [PMID: 21323992 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x]
- 40 Nishiyama H, Nagai T, Kudo M, Okazaki Y, Azuma Y, Watanabe T, Goto S, Ogata H, Sakurai T. Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495: 273-279 [PMID: 29106956 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.130]
- 41 Grandeur C, Adolph TE, Wieser V, Lowe P, Wrzosek L, Gyongyosi B, Ward DV, Grabherr F, Gerner RR, Pfister A, Enrich B, Ciocan D, Macheiner S, Mayr L, Drach M, Moser P, Moschen AR, Perlemuter G, Szabo G, Cassard AM, Tilg H. Recovery of ethanol-induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut* 2018; 67: 891-901 [PMID: 28550049 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313432]
- 42 Dos Santos PQ, Guedes JC, de Jesus RP, Santos RRD, Fiaccone RL. Effects of using symbiotics in the clinical nutritional evolution of patients with chronic pancreatitis: Study prospective, randomized, controlled, double blind. *Clin Nutr ESPEN* 2017; 18: 9-15 [PMID: 29132740 DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.01.005]
- 43 Dylag K, Hubalewska-Mazgaj M, Surmiak M, Szmyd J, Brzozowski T. Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1149-1155 [PMID: 23755726 DOI: 10.2174/1381612811319990422]
- 44 Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-395 [PMID: 2050373 DOI: 10.1016/0046-8177(91)90087-6]
- 45 Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568 [PMID: 7628283 DOI: 10.1007/BF02285209]
- 46 Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 39-51 [PMID: 25770706 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.010]
- 47 Sureka B, Rastogi A. Autoimmune Pancreatitis. *Pol J Radiol* 2017; 82: 233-239 [PMID: 28507644 DOI: 10.12659/PJR.900899]
- 48 Hamada S, Masamune A, Nabeshima T, Shimosegawa T. Differences in Gut Microbiota Profiles between Autoimmune Pancreatitis and Chronic Pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 2018; 244: 113-117 [PMID: 29434076 DOI: 10.1620/tjem.244.113]
- 49 Raderer M, Wrba F, Kornek G, Maca T, Koller DY, Weinlaender G, Hejna M, Scheithauer W. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. *Oncology* 1998; 55: 16-19 [PMID: 9428370 DOI: 10.1159/000011830]

- 50 Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, Benini L, Vantini I, Corrocher R, Puccetti A. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 361: 2135-2142 [PMID: 19940298 DOI: 10.1056/NEJMoa0903068]
- 51 Khan J, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S, Sand J, Nordback I. Helicobacter pylori in alcohol induced acute pancreatitis. *Scand J Surg* 2009; 98: 221-224 [PMID: 20218418 DOI: 10.1177/145749690909800405]
- 52 Risch HA, Lu L, Kidd MS, Wang J, Zhang W, Ni Q, Gao YT, Yu H. Helicobacter pylori seropositivities and risk of pancreatic carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 172-178 [PMID: 24234587 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0447]
- 53 Guarneri F, Guarneri C, Benvenia S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9: 741-744 [PMID: 16202223 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00506.x]
- 54 Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, Chiba T, Watanabe T. Plasmacytoid Dendritic Cell Activation and IFN- α Production Are Prominent Features of Murine Autoimmune Pancreatitis and Human IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *J Immunol* 2015; 195: 3033-3044 [PMID: 26297761 DOI: 10.4049/jimmunol.1500971]
- 55 Watanabe T, Yamashita K, Arai Y, Minaga K, Kamata K, Nagai T, Komeda Y, Takenaka M, Hagiwara S, Ida H, Sakurai T, Nishida N, Strober W, Kudo M. Chronic Fibro-Inflammatory Responses in Autoimmune Pancreatitis Depend on IFN- α and IL-33 Produced by Plasmacytoid Dendritic Cells. *J Immunol* 2017; 198: 3886-3896 [PMID: 28373582 DOI: 10.4049/jimmunol.1700060]
- 56 Kamata K, Watanabe T, Minaga K, Strober W, Kudo M. Autoimmune Pancreatitis Mouse Model. *Curr Protoc Immunol* 2018; 120: 15.31.1-15.31.8 [PMID: 29512140 DOI: 10.1002/cpim.41]
- 57 Kamata K, Watanabe T, Minaga K, Hara A, Yoshikawa T, Okamoto A, Yamao K, Takenaka M, Park AM, Kudo M. Intestinal dysbiosis mediates experimental autoimmune pancreatitis via activation of plasmacytoid dendritic cells. *Int Immunol* 2019; 31: 795-809 [PMID: 31287532 DOI: 10.1093/intimm/dxz050]
- 58 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编委会, 《中华消化杂志》编委会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019年, 沈阳). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2706-2711 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.013]
- 59 Meijerink M, van Hemert S, Taverne N, Wels M, de Vos P, Bron PA, Savelkoul HF, van Bilsen J, Kleerebezem M, Wells JM. Identification of genetic loci in Lactobacillus plantarum that modulate the immune response of dendritic cells using comparative genome hybridization. *PLoS One* 2010; 5: e10632 [PMID: 20498715 DOI: 10.1371/journal.pone.0010632]
- 60 Macho Fernandez E, Valenti V, Rockel C, Hermann C, Pot B, Boneca IG, Grangette C. Anti-inflammatory capacity of selected lactobacilli in experimental colitis is driven by NOD2-mediated recognition of a specific peptidoglycan-derived muropeptide. *Gut* 2011; 60: 1050-1059 [PMID: 21471573 DOI: 10.1136/gut.2010.232918]
- 61 Cui LH, Wang XH, Peng LH, Yu L, Yang YS. [The effects of early enteral nutrition with addition of probiotics on the prognosis of patients suffering from severe acute pancreatitis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013; 25: 224-228 [PMID: 23660099 DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.011]
- 62 Gou S, Yang Z, Liu T, Wu H, Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18: R57 [PMID: 24684832 DOI: 10.1186/cc13809]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

circ_0000212靶向miR-139-5p对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响

张惠忠, 张晓东, 黄建新

张惠忠, 张晓东, 黄建新, 金华广福肿瘤医院肝胆胰胃外科 浙江省金华市 321111

张惠忠, 主治医师, 研究方向为肝胆胰胃外科

作者贡献分布: 课题由张惠忠设计; 研究过程及文章初稿写作由张晓东、黄建新完成; 文章修订由张惠忠完成。

通讯作者: 张惠忠, 本科, 主治医师, 321111, 浙江金华环城北路1296号, 金华广福肿瘤医院肝胆胰胃外科. drzhanghuizhong@163.com

收稿日期: 2021-09-09

修回日期: 2021-08-25

接受日期: 2021-10-14

在线出版日期: 2021-11-28

Circ_0000212 affects proliferation, migration, invasion, apoptosis, and paclitaxel sensitivity of liver cancer cells by targeting miR-139-5p

Hui-Zhong Zhang, Xiao-Dong Zhang, Jian-Xin Huang

Hui-Zhong Zhang, Xiao-Dong Zhang, Jian-Xin Huang, Department of Hepatobiliary and Pancreatogastric Surgery, Jinhua Guangfu Cancer Hospital, Jinhua 321111, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hui-Zhong Zhang, Bachelor, Attending Doctor, Department of Hepatobiliary and Pancreatogastric Surgery, Jinhua Guangfu Cancer Hospital, No. 1296 Huancheng North Road, Jinhua 321111, Zhejiang Province, China. drzhanghuizhong@163.com

Received: 2021-09-09

Revised: 2021-08-25

Accepted: 2021-10-14

Published online: 2021-11-28

Abstract

BACKGROUND

Circ_0000212 is a newly discovered non-coding RNA whose high expression promotes the progression of colorectal

cancer. However, the expression patterns and roles of circ_0000212 in liver cancer remain unknown.

AIM

To investigate the effect of circ_0000212 targeting miR-139-5p on cell proliferation, migration, invasion, apoptosis, and paclitaxel sensitivity in liver cancer.

METHODS

RT-qPCR was applied to detect the expression of circ_0000212 and miR-139-5p in liver cancer tissues and adjacent tissues. Pearson correlation analysis was performed to determine the relationship between circ_0000212 and miR-139-5p expression in liver cancer tissues. Dual luciferase reporter assay was used to verify the targeting relationship between circ_0000212 and miR-139-5p. Liver cancer HCC9204 cells were divided into a control group, circ_0000212 interference group, circ_0000212 interference + miR-139-5p inhibitor group, paclitaxel group, paclitaxel + circ_0000212 interference group, and paclitaxel + circ_0000212 interference + miR-139-5p inhibitor group. The rate of inhibited HCC9204 cells was detected using CCK-8 method; the number of clones formed by HCC9204 cells was calculated using colony formation assay; the apoptotic rate of HCC9204 cells was evaluated by flow cytometry; and the migration and invasion of HCC9204 cells were detected by Transwell assay.

RESULTS

Compared with adjacent tissue, the expression level of circ_0000212 in liver cancer tissue was significantly increased ($P < 0.05$), while the expression level of miR-139-5p was significantly decreased ($P < 0.05$). There was a negative correlation between the expression of circ_0000212 and miR-139-5p in liver cancer tissues. Circ_0000212 directly interacted with miR-139-5p. Compared with the control group, circ_0000212 expression in HCC9204 cells in the paclitaxel group was significantly reduced ($P < 0.05$), while

miR-139-5p expression was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the numbers of clones formed and migrating and invading HCC9204 cells in the interference circ_0000212 group and paclitaxel group were significantly reduced ($P < 0.05$), and the inhibition rate and apoptosis rate were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the circ_0000212 interference group, the numbers of clone formed and migrating and invading HCC9204 cells in the interference circ_0000212+miR-139-5p inhibitor group were significantly increased ($P < 0.05$), and the inhibition rate and apoptosis rate were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with the paclitaxel group, the numbers of clones formed and migrating and invading HCC9204 cells in the paclitaxel + circ_0000212 interference group were significantly reduced ($P < 0.05$), and the inhibition rate and apoptosis rate were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the paclitaxel + circ_0000212 interference group, the numbers of clones formed and migrating and invading HCC9204 cells in the paclitaxel + circ_0000212 interference + miR-139-5p inhibitor group were significantly increased ($P < 0.05$), and the inhibition rate and apoptosis rate were significantly reduced ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Interfering with circ_0000212 can inhibit cell proliferation, migration, and invasion, induce cell apoptosis, and increase its sensitivity to paclitaxel in liver cancer cells by targeting and up-regulating miR-139-5p.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: circ_0000212; miR-139-5p; Liver cancer; Cell proliferation; Apoptosis; migration; Invasion; Paclitaxel sensitivity

Citation: Zhang HZ, Zhang XD, Huang JX. Circ_0000212 affects proliferation, migration, invasion, apoptosis, and paclitaxel sensitivity of liver cancer cells by targeting miR-139-5p. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1276-1285
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1276.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1276>

摘要

背景

circ_0000212是一种新发现的非编码RNA, 其高表达可促进结直肠癌进展。然而, circ_0000212在肝癌中的表达模式和作用仍然未知。

目的

探讨circ_0000212靶向miR-139-5p对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响。

方法

RT-qPCR检测circ_0000212和miR-139-5p在肝癌组织、癌旁组织中的表达。Pearson相关分析确定肝癌组

织中circ_0000212和miR-139-5p表达的关系。双荧光素酶报告实验验证circ_0000212和miR-139-5p靶向关系。将肝癌细胞HCC9204分为对照组、干扰circ_0000212组、干扰circ_0000212+miR-139-5p抑制物组、紫杉醇组、紫杉醇+干扰circ_0000212组、紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p抑制物组。CCK-8法检测HCC9204细胞抑制率; 集落形成实验检测HCC9204细胞集落形成数; 流式细胞术检测HCC9204细胞凋亡率; Transwell实验检测HCC9204细胞迁移和侵袭数。

结果

与癌旁组织比较, 肝癌组织中circ_0000212表达水平显著升高($P < 0.05$), miR-139-5p表达水平显著降低($P < 0.05$)。肝癌组织中circ_0000212和miR-139-5p表达呈负相关关系。circ_0000212和miR-139-5p存在直接相互作用。与对照组比较, 紫杉醇组HCC9204细胞circ_0000212表达水平显著降低($P < 0.05$), miR-139-5p表达水平显著升高($P < 0.05$)。与对照组比较, 干扰circ_0000212组、紫杉醇组HCC9204细胞克隆形成数、迁移数、侵袭数显著降低($P < 0.05$), 抑制率、凋亡率显著升高($P < 0.05$)。与干扰circ_0000212组比较, 干扰circ_0000212+miR-139-5p抑制物组HCC9204细胞克隆形成数、迁移数、侵袭数显著升高($P < 0.05$), 抑制率、凋亡率显著降低($P < 0.05$)。与紫杉醇组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212组HCC9204细胞克隆形成数、迁移数、侵袭数显著降低($P < 0.05$), 抑制率、凋亡率显著升高($P < 0.05$)。与紫杉醇+干扰circ_0000212组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p抑制物组HCC9204细胞克隆形成数、迁移数、侵袭数显著升高($P < 0.05$), 抑制率、凋亡率显著降低($P < 0.05$)。

结论

干扰circ_0000212通过靶向上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导细胞凋亡, 并提高其对紫杉醇的敏感性。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: circ_0000212; miR-139-5p; 肝癌; 细胞增殖; 凋亡; 迁移; 侵袭; 紫杉醇敏感性

核心提要: 肝癌组织中circ_0000212表达上调, miR-139-5p表达下调。circ_0000212可靶向负调控miR-139-5p表达。干扰circ_0000212通过靶向上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导细胞凋亡, 并提高其对紫杉醇的敏感性。circ_0000212和miR-139-5p可能是紫杉醇化疗增敏、抑制肝癌进展的潜在靶点。

文献来源: 张惠忠, 张晓东, 黄建新. circ_0000212靶向miR-139-5p对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响. *世界华人消化杂志*

0 引言

肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 具有恶性程度高、预后差等特点, 严重危害人们的生命健康. 手术切除、经导管动脉化疗栓塞、靶向药物治疗的应用虽然延长了肝癌患者的生存时间, 但由于肝血供丰富, 术后复发和转移仍是肝癌患者死亡的主要原因^[1]. 紫杉醇是治疗肝癌的常用化疗药物, 然而在连续治疗后肝癌细胞通常对紫杉醇脱敏, 这严重限制其临床疗效^[2]. 阐明肝癌进展、紫杉醇耐药的分子机制, 对开发新的肝癌治疗策略至关重要. 环状RNA (circRNA)是起源于外显子、内含子或基因间区域的闭环结构RNA分子, 其可能通过与特定微小RNA (miRNA)结合而扮演竞争性内源RNA (ceRNAs)角色, 从而调控下游基因表达, 参与癌细胞增殖、转移、耐药等一系列生物学过程^[3,4]. 研究报道circ_0000212在结直肠癌组织中表达增加, circ_0000212通过靶向miR-491和调节叉头框蛋白4(FOXP4)表达来促进结直肠癌细胞增殖^[5]. 生物信息学分析发现miR-139-5p是circ_0000212的潜在靶点. miR-139-5p低表达报道与肝癌患者预后差相关, 上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞的糖酵解代谢、增殖和转移^[6]. 然而, circ_0000212是否靶向miR-139-5p参与癌症进展仍有待研究. 本研究从细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡和紫杉醇耐药角度探讨circ_0000212和miR-139-5p在肝癌进展中的作用, 旨在为抑制肝癌进展、克服紫杉醇耐药提供可用靶点.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 肝癌组织和对应癌旁组织(正常组织)取自2018-05/2019-05在我院接受手术治疗的41例肝癌患者. 男性37例, 女性4例, 年龄在48-73岁之间, 中位年龄57岁. 切除后将组织快速冷冻, 然后在-80℃下保存.

1.1.2 细胞和试剂: 人肝癌细胞HCC9204购自美国ATCC; Trizol试剂盒、逆转录试剂盒购自美国Thermo fisher公司; SYBR Green mix试剂盒购自大连Takara公司; DMEM培养基、青链霉素混合液、胎牛血清购自武汉普诺赛生物公司; 紫杉醇(纯度99.9%)购自上海研生生化试剂有限公司; 细胞计数试剂盒(CCK-8)、si-circ_0000212、miR-139-5p inhibitor购自上海生工生物工程公司; 膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素/碘化丙啶(Annexin V-FITC/PI)细胞凋亡检测试剂盒购自南京诺维赞生物公司; Transwell小室购自美国Corning公司; 山羊抗兔IgG二抗

(ab205718)、兔cleaved-caspase3多克隆抗体(ab2302)兔磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)多克隆抗体(ab245355)购自美国Abcam公司.

1.2 方法

1.2.1 RT-qPCR检测肝癌组织中circ_0000212和miR-139-5p表达: 用Trizol试剂盒从组织中提取总RNA, 根据逆转录试剂盒说明书合成cDNA, 采用SYBR Green mix试剂盒进行RT-qPCR. 反应条件为94℃ 2 min; 然后94℃ 15 s和60℃ 1 min, 循环40次. $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算circ_0000212和miR-139-5p表达水平. circ_0000212上游引物5'-GTT TGG GAG GCT TCT TGG TAA T-3', circ_0000212下游引物5'-AAA GCC AGT TTC CTC CAA GC-3'; GAPDH上游引物5'-CAC CCA CTC CTC CAC CTT TG-3', GAPDH下游引物5'-CCA CCA CCC TGT TGC TGT AG-3'; miR-139-5p上游引物5'-TCT ACA GTG CAC GTG TCT CCA G-3', miR-139-5p下游引物5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'; U6上游引物5'-TGC GGG TGC TCG CTT CGG CAG C-3', U6下游引物5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'.

1.2.2 细胞培养: HCC-9204细胞接种到1%青链霉素双抗+10%胎牛血清+89%DMEM培养基的培养皿, 置于37℃、CO₂体积分数为5%的培养箱孵育. 当细胞融合度达到80%时, 胰蛋白酶消化细胞, 1:2-1:3传代.

1.2.3 紫杉醇浓度筛选: 将对数期HCC-9204细胞按照 5×10^3 个/孔接种于96孔板, 分别用含1-40 nmol/L紫杉醇的培养液孵育细胞48 h, 向各孔内添加10 μL CCK-8试剂, 在37℃下继续孵育2 h. 酶标仪检测450 nm处各孔的光密度(OD)值. 存活率(%) = 实验A/对照A × 100%. 选择12 nmol/L紫杉醇进行实验.

1.2.4 实验分组: 将对数期HCC-9204细胞按照 2×10^4 个/孔接种于96孔板, 用Lipofectamine 2000分别将si-circ_0000212、si-circ_0000212+miR-139-5p inhibitor分别转染融合度为50%HCC-9204细胞, 培养48 h后收集细胞. 实验分组: 未做任何处理的HCC-9204细胞记为对照组; 转染si-circ_0000212、转染si-circ_0000212+miR-139-5p inhibitor的细胞分别记为干扰circ_0000212组、干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; 用含12 nmol/L紫杉醇培养液孵育HCC-9204细胞, 记为紫杉醇组; 用含12 nmol/L紫杉醇培养液孵育转染si-circ_0000212、转染si-circ_0000212+miR-139-5p inhibitor的细胞, 分别记为紫杉醇+干扰circ_0000212组、紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

1.2.5 双荧光素酶报告基因实验: 含有野生型(WT)circ_0000212序列的荧光素酶报告载体WT-circ_0000212, 或者含有突变型(MUT)circ_0000212序列的荧光素酶报告载体MUT-circ_0000212由上海生工公司提供. 将WT-

circ_0000212分别与miR-NC或miR-139-5p mimic共转染到HCC9204细胞中;同时,将MUT-circ_0000212分别与miR-NC或miR-139-5p mimic共转染到HCC9204细胞中。培养48 h后,收集细胞并使用双荧光素酶检测试剂盒测定相对荧光素酶活性。

1.2.6 CCK-8和集落形成实验检测细胞增殖: CCK-8法:将未转染细胞、转染si-circ_0000212细胞或转染si-circ_0000212+miR-139-5p inhibitor细胞按照 5×10^3 个/孔接种于96孔板,根据1.2.4实验分组分别给予紫杉醇(12 nmol/L)或不加药物的含血清培养基孵育细胞48 h。向各孔内添加10 μ L CCK-8试剂,在37 $^{\circ}$ C下继续孵育2 h。酶标仪检测450 nm处各孔的OD值。抑制率(%) = (1-实验OD/对照OD) $\times$ 100%

集落形成实验:将各组HCC9204细胞按照 5×10^2 个/孔接种于6孔板,每2-3 d更换一次培养液,培养约2 w直到HCC9204细胞形成集落,用甲醇固定细胞集落,用0.1%结晶紫染色。在显微镜下计数大于50个细胞的集落数。

1.2.7 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭:每组取 1×10^4 个HCC9204细胞重悬在200 μ L无血清培养基中,并接种在包被matrigel涂层的Transwell上室。同时,向24孔板下室加入600 μ L含10%胎牛血清的培养基。培养48 h后,棉签擦去未侵袭细胞,用4%聚甲醛固定膜下表面附着细胞,然后用0.1%结晶紫染色。显微镜下随机选择5个视野拍照并计数,以平均值表示HCC9204细胞侵袭数量。迁移测定选择未包被matrigel涂层的Transwell上室,其余步骤同侵袭实验一致。

1.2.8 流式细胞仪检测细胞凋亡:收集各组HCC9204细胞,2000 rpm离心5 min, PBS洗涤3次。用500 μ L的1 $\times$ 结合缓冲液重悬细胞,分别加入5 μ L annexin V/FITC和碘化丙啶(PI)。暗室孵育15 min后,使用流式细胞仪分析HCC9204细胞的凋亡情况。annexin V或PI染色的细胞计数为凋亡细胞。

1.2.9 Western blot检测Cleaved-caspase3蛋白表达:使用RIPA缓冲液裂解各组细胞,取约40 μ g的提取蛋白经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,并湿法转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜。用5%牛血清白蛋白阻断PVDF膜,并与抗Cleaved-caspase3的一抗溶液4 $^{\circ}$ C孵育12 h。随后将PVDF至于辣根过氧化物酶偶联的二抗中室温孵育1 h。将PVDF膜置于塑料薄膜上,滴加化学发光试剂进行显色反应。以Image J软件测得的Cleaved-caspase 3和GAPDH条带灰度值的比值表示蛋白表达水平。

统计学处理 每组设置3个复孔,实验独立重复3次,所有数据以均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示,采用SPSS 22.0进行统计学分析。两组间差异采用独立样本

*t*检验,多组间差异采用单因素方差分析和SNK-*q*检验。Pearson相关分析确定circ_0000212和miR-139-5p表达在肝癌组织中的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 circ_0000212和miR-139-5p在肝癌组织中表达的分析 与癌旁组织比较,肝癌组织中circ_0000212表达水平显著升高($P < 0.05$),miR-139-5p表达水平显著降低($P < 0.05$),见图1A和图1B。肝癌组织中circ_0000212和miR-139-5p表达水平呈负相关关系($r = -0.9928$),见图1C。

2.2 紫杉醇对HCC9204中circ_0000212和miR-139-5p表达的影响 用不同浓度的紫杉醇处理HCC9204细胞48 h,随着紫杉醇浓度的增加HCC9204细胞存活率逐渐降低,紫杉醇对HCC9204细胞的IC₅₀值为11.89 nmol/L。见图2。用12 nmol/L的紫杉醇孵育HCC9204细胞,与对照组比较,紫杉醇组HCC9204细胞circ_0000212表达水平显著降低($P < 0.05$),miR-139-5p表达水平显著升高($P < 0.05$),见图3。

2.3 circ_0000212和miR-139-5p靶向关系 Circular RNA interactome预测结果见图4A, circ_0000212和miR-139-5p存在互补的核苷酸序列。miR-139-5p mimics和WT-circ_0000212共转染组HCC9204细胞的相对荧光素酶活性与miR-NC和WT-circ_0000212共转染组比较显著降低($P < 0.05$);miR-139-5p mimics和MUT-circ_0000212共转染组HCC9204细胞的相对荧光素酶活性与miR-NC和MUT-circ_0000212共转染组比较差异无统计学意义,见图4B。干扰circ_0000212组HCC9204细胞miR-139-5p表达水平与对照组比较显著升高($P < 0.05$),见图4C。

2.4 观察转染后紫杉醇对HCC9204增殖的影响 与对照组比较,干扰circ_0000212组、紫杉醇组HCC9204细胞抑制率显著升高($P < 0.05$),克隆形成数显著减少($P < 0.05$);与干扰circ_0000212组比较,干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞抑制率显著降低($P < 0.05$),克隆形成数显著增加($P < 0.05$);与紫杉醇组比较,紫杉醇+干扰circ_0000212组HCC9204细胞抑制率显著升高($P < 0.05$),克隆形成数显著减少($P < 0.05$);与紫杉醇+干扰circ_0000212组比较,紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞抑制率显著降低($P < 0.05$),克隆形成数显著增加($P < 0.05$),见图5和表1。

2.5 观察转染后紫杉醇对HCC9204迁移侵袭的影响 与对照组比较,干扰circ_0000212组、紫杉醇组HCC9204细胞迁移数、侵袭数显著减少($P < 0.05$);与干扰circ_0000212组比较,干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞迁移数、侵袭数显著增加($P < 0.05$);与紫杉醇组比较,紫杉醇+干扰circ_0000212

表 1 转染后各组加入紫杉醇对HCC9204增殖的检测(mean ± SD, n = 9)

分组	抑制率/%	克隆形成数/个
对照组	0.00 ± 0.00	111.33 ± 5.77
干扰circ_0000212组	43.77 ± 1.96 ^a	74.11 ± 3.00 ^a
干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	16.78 ± 1.10 ^b	93.67 ± 3.06 ^b
紫杉醇	53.62 ± 4.31 ^a	61.33 ± 3.89 ^a
紫杉醇+干扰circ_0000212组	81.07 ± 6.30 ^c	32.22 ± 1.81 ^c
紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	67.36 ± 3.37 ^d	48.44 ± 3.37 ^d
F	678.042	564.059
P	<0.001	<0.001

与对照组相比, ^a*P*<0.05; 与干扰circ_0000212组相比, ^b*P*<0.05; 与紫杉醇组相比, ^c*P*<0.05; 与紫杉醇+干扰circ_0000212组相比, ^d*P*<0.05。

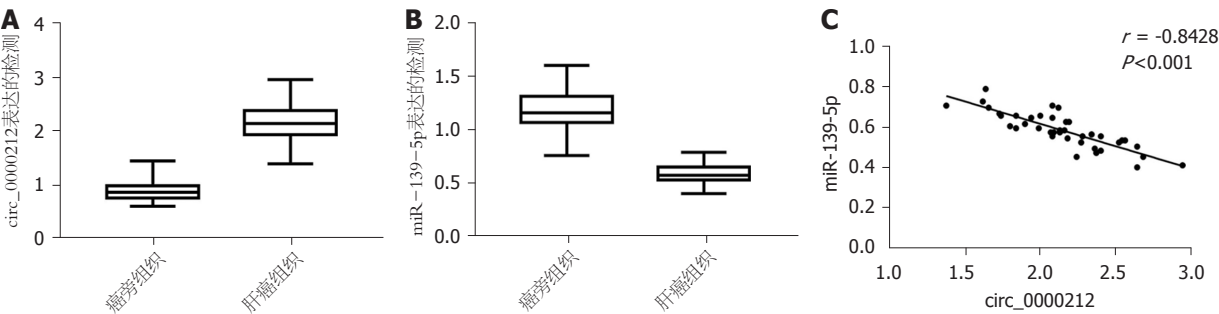


图 1 circ_0000212和miR-139-5p表达的检测及相关性分析. A: 肝癌组织中circ_0000212高表达; B: 肝癌组织中miR-139-5p低表达; C: circ_0000212和miR-139-5p负相关。

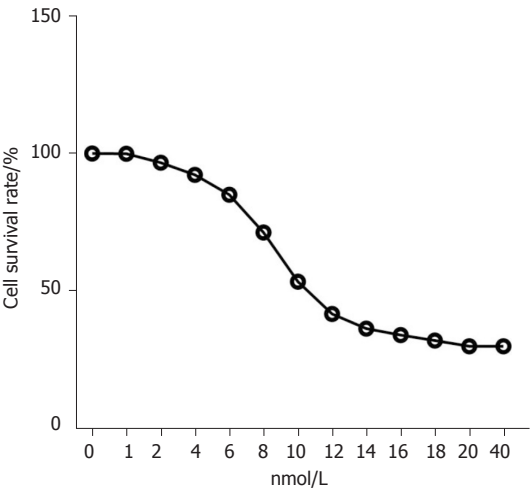


图 2 不同浓度紫杉醇对HCC9204细胞存活率的检测. IC50 = 11.89 nmol/L。

组HCC9204细胞迁移数、侵袭数显著减少(*P*<0.05); 与紫杉醇+干扰circ_0000212组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞迁移数和侵袭数显著增加(*P*<0.05), 见图6、图7和表2。
2.6 观察转染后紫杉醇对各组HCC9204凋亡的影响 与对照组比较, 干扰circ_0000212组、紫杉醇组HCC9204细胞凋亡率、Cleaved-caspase3蛋白表达显著升高(*P*<0.05);

与干扰circ_0000212组比较, 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞凋亡率、Cleaved-caspase3蛋白表达显著降低(*P*<0.05); 与紫杉醇组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212组HCC9204细胞抑凋亡率、Cleaved-caspase3蛋白表达显著升高(*P*<0.05); 与紫杉醇+干扰circ_0000212组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212 +miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞凋亡率、Cleaved-

表 2 转染后各组加入紫杉醇对HCC9204迁移侵袭的检测(mean $\pm$ SD, $n = 9$)

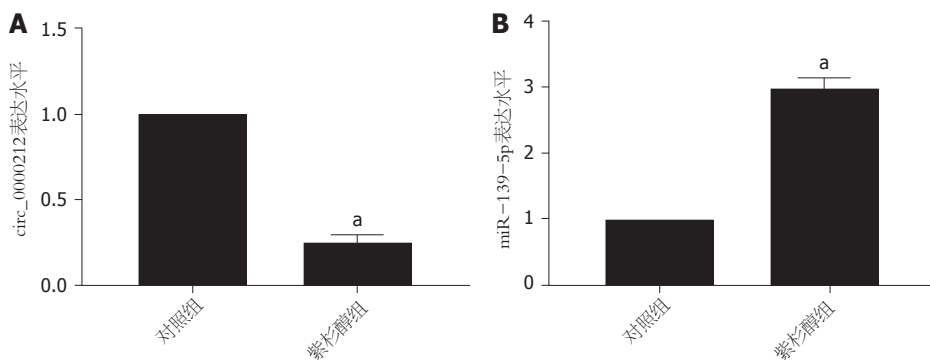
分组	细胞数/个	
	迁移	侵袭
对照	174.56 $\pm$ 9.81	155.67 $\pm$ 7.33
干扰circ_0000212组	94.44 $\pm$ 4.57 ^a	80.89 $\pm$ 4.65 ^a
干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	149.33 $\pm$ 4.97 ^b	134.44 $\pm$ 7.57 ^b
紫杉醇	82.11 $\pm$ 7.00 ^a	72.89 $\pm$ 3.78 ^a
紫杉醇+干扰circ_0000212组	43.89 $\pm$ 2.56 ^c	33.89 $\pm$ 1.66 ^c
紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	64.67 $\pm$ 1.63 ^d	54.56 $\pm$ 2.41 ^d
<i>F</i>	687.128	767.957
<i>P</i>	<0.001	<0.001

与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与干扰circ_0000212组相比, ^b $P < 0.05$; 与紫杉醇组相比, ^c $P < 0.05$; 与紫杉醇+干扰circ_0000212组相比, ^d $P < 0.05$.

表 3 转染后各组加入紫杉醇对HCC9204凋亡的检测(mean $\pm$ SD, $n = 9$)

分组	凋亡率/%	Cleaved-caspase3
对照组	8.06 $\pm$ 0.70	0.19 $\pm$ 0.02
干扰circ_0000212组	19.08 $\pm$ 0.9 ^a	0.47 $\pm$ 0.04 ^a
干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	14.12 $\pm$ 0.79 ^b	0.26 $\pm$ 0.03 ^b
紫杉醇	23.55 $\pm$ 1.55	0.55 $\pm$ 0.03
紫杉醇+干扰circ_0000212组	34.63 $\pm$ 1.67 ^c	0.86 $\pm$ 0.06 ^c
紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	26.39 $\pm$ 1.37 ^d	0.66 $\pm$ 0.04 ^d
<i>F</i>	528.195	
<i>P</i>	<0.001	<0.001

与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与干扰circ_0000212组相比, ^b $P < 0.05$; 与紫杉醇组相比, ^c $P < 0.05$; 与紫杉醇+干扰circ_0000212组相比, ^d $P < 0.05$.

图 3 紫杉醇对circ_0000212和miR-139-5p表达的检测. 与对照组相比, ^a $P < 0.05$.

caspase3蛋白表达显著降低($P < 0.05$), 见图8、图9和表3.

3 讨论

circRNA已被报道参与肝癌进展的各个方面, 例如circ_100395表达水平与肝癌肿瘤分化、微血管浸润和门静脉肿瘤血栓形成有关, 上调circ_100395表达可诱导肝癌细胞凋亡, 抑制上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 降低迁移和侵袭能力^[7]. circ_0091570低

表达能够促进肝癌细胞周期转换, 促进细胞增殖能力, 促进体内肿瘤生长^[8]. circ_0003418通过Wnt/ β 连环蛋白(β -catenin)通路抑制肝癌肿瘤发生和顺铂化疗耐药^[9]. circRNA杆状病毒IAP重复序列蛋白6基因(circ-BIRC6)低表达介导紫杉醇对肝癌肿瘤发生的抑制作用^[10]. 本研究发现circ_0000212在肝癌组织中的表达显著升高, 提示circ_0000212可能参与肝癌进展. 体外功能分析表明, 干扰circ_0000212可抑制肝癌HCC9204细胞增殖、迁移和

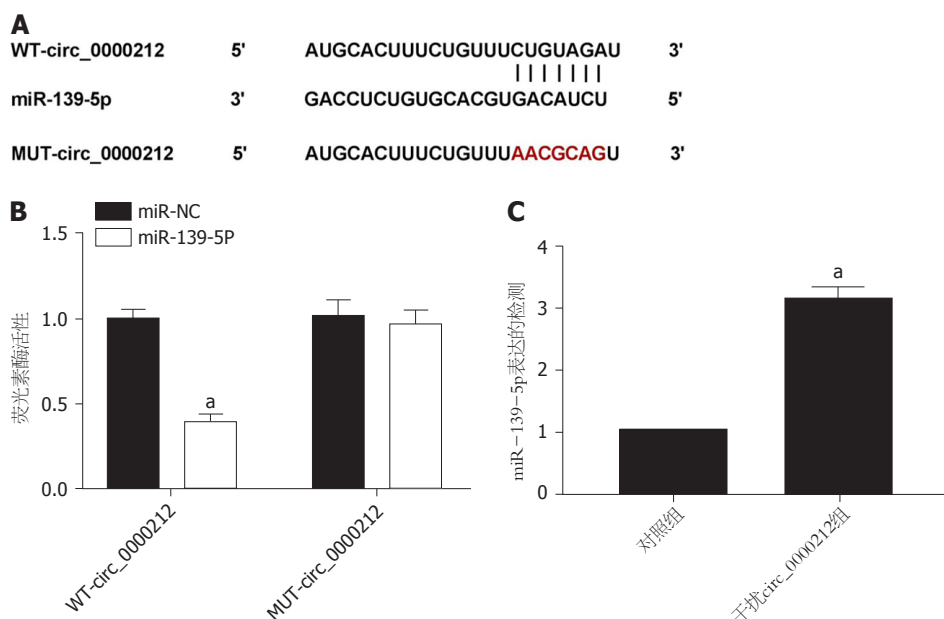


图 4 circ_0000212靶向调控miR-139-5p. A: circ_0000212和miR-139-5p的互补序列; B: 双荧光素酶报告实验; C: circ_0000212调控miR-139-5p的表达.

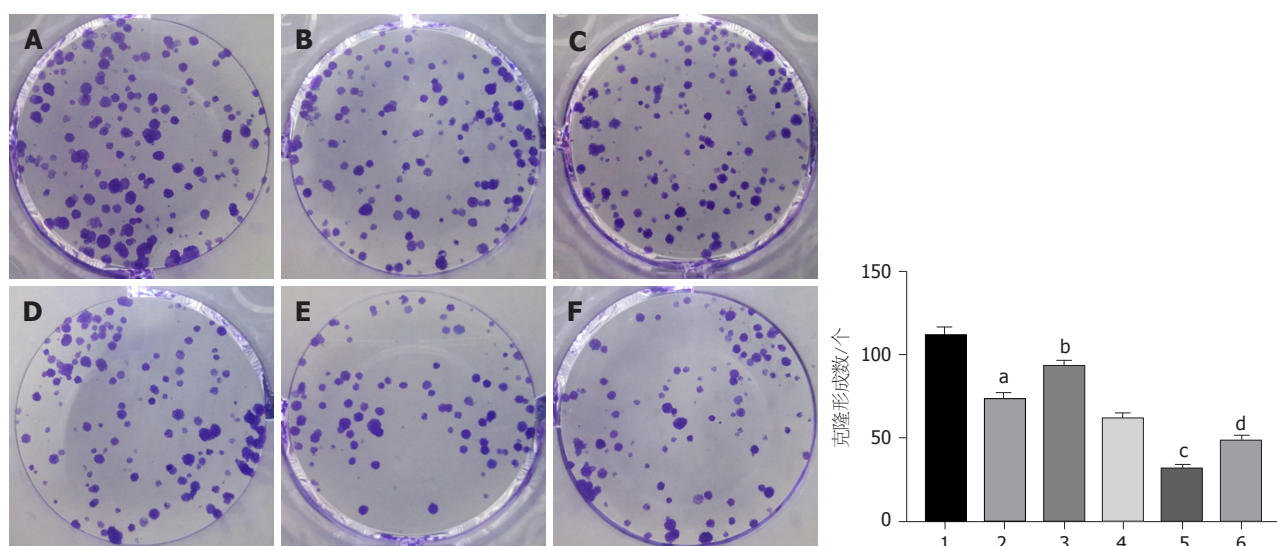


图 5 HCC9204克隆形成数的检测. A: 对照组; B: 干扰circ_0000212组; C: 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; D: 紫杉醇; E: 紫杉醇+干扰circ_0000212组; F: 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

侵袭能力, 上调Cleaved-caspase3蛋白表达, 诱导细胞凋亡, 表明circ_0000212在肝癌中发挥致癌作用. Wang等^[11]报道circ_0000212可促进宫颈癌细胞的增殖和侵袭能力, 抑制细胞凋亡, 在宫颈癌中起促肿瘤作用, 这与本研究发现类似. 紫杉醇处理可抑制HCC9204细胞增殖、迁移和侵袭能力, 上调Cleaved-caspase3蛋白表达, 诱导细胞凋亡, 下调circ_0000212表达水平, 且干扰circ_0000212表达显著增强紫杉醇对HCC9204细胞的抗增殖、抗迁移、抗侵袭和促凋亡作用, 这提示干扰circ_0000212表达可提高HCC9204细胞对紫杉醇的敏感性. 以上研究表明, 干扰

circ_0000212表达可能是抑制肝癌进展、紫杉醇化疗增敏的重要靶点.

目前研究显示circ_0000212在癌症进展中的作用均与调控miRNA表达有关^[5,11]. miR-139-5p为子宫内膜癌^[12]、乳腺癌^[13]等多种肿瘤的抑制因子, 研究报道miR-139-5p低表达与非小细胞肺癌临床分期、病理分型、肿瘤大小、淋巴结转移相关^[14]. 过表达miR-139-5p可抑制结直肠癌细胞体外增殖、迁移和侵袭能力, 使肿瘤对化疗敏感, 抑制肿瘤体内生长和转移^[15]. 在肝癌中miR-139-5p对癌细胞活力、侵袭均有抑制作用, 并抑制肝癌

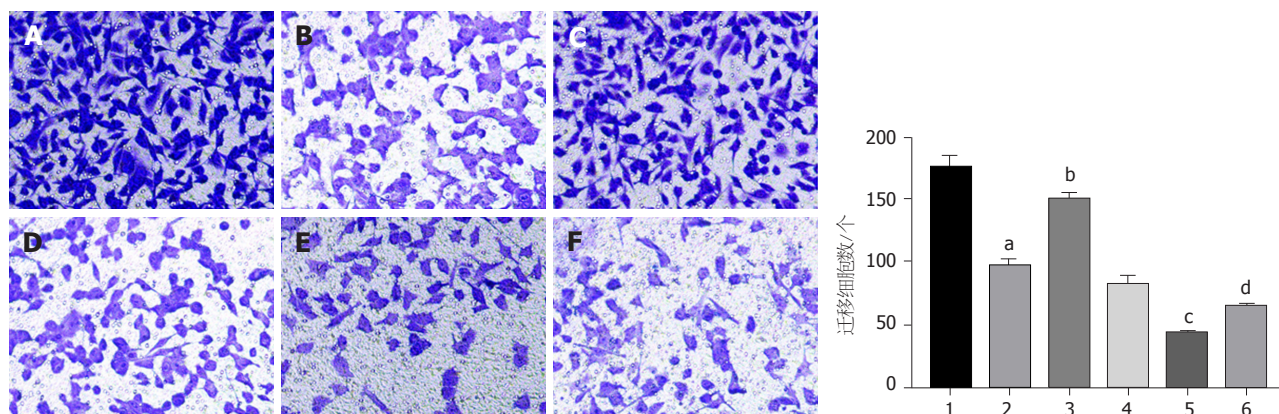


图 6 HCC9204迁移细胞数的检测. A: 对照组; B: 干扰circ_0000212组; C: 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; D: 紫杉醇; E: 紫杉醇+干扰circ_0000212组; F: 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

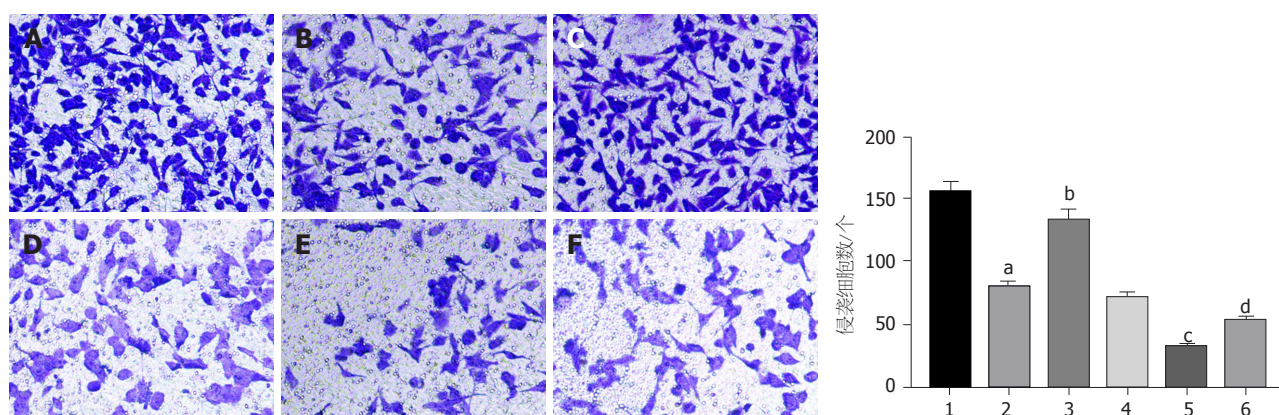


图 7 HCC9204侵袭细胞数的检测. A: 对照组; B: 干扰circ_0000212组; C: 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; D: 紫杉醇; E: 紫杉醇+干扰circ_0000212组; F: 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

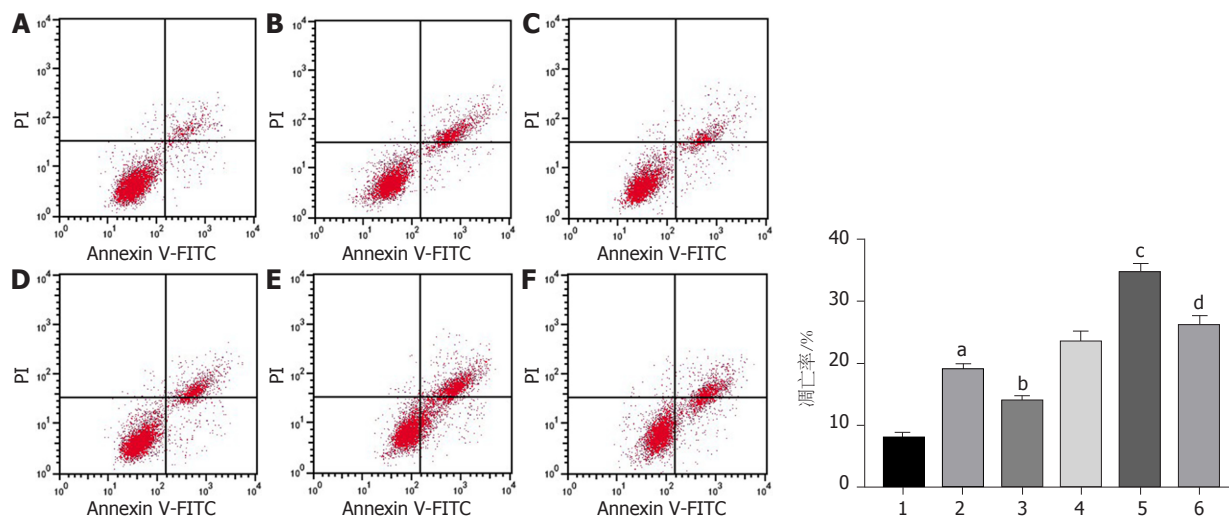


图 8 HCC9204凋亡率的检测. A: 对照组; B: 干扰circ_0000212组; C: 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; D: 紫杉醇; E: 紫杉醇+干扰circ_0000212组; F: 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

EMT和转移^[16,17]. 本研究发现miR-139-5p在肝癌组织表达下调, 且肝癌组织中miR-139-5p和circ_0000212表达呈负相关关系. 此外, 紫杉醇处理显著上调miR-139-5p

表达水平. 双荧光素酶报告基因检测证实miR-139-5p是circ_0000212的特异性靶点, 这提示circ_0000212可能靶向miR-139-5p调控肝癌进展和紫杉醇敏感性. 深入研究

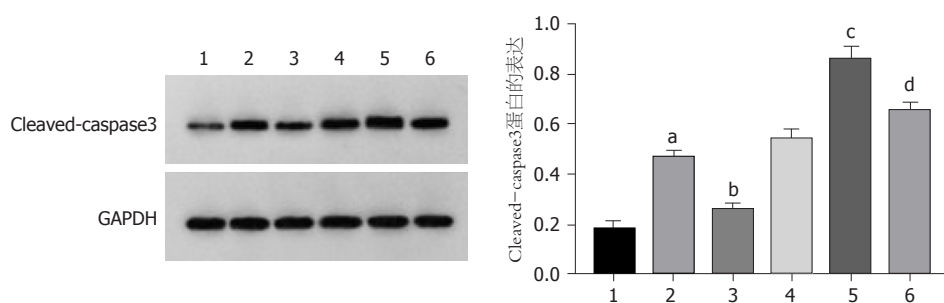


图 9 Cleaved-caspase3蛋白表达的检测。

发现, 抑制miR-139-5p表达显著减弱干扰circ_0000212表达对HCC9204细胞恶性生物行为的抑制作用, 且减弱干扰circ_0000212表达联合紫杉醇处理对HCC9204细胞恶性生物行为的抑制作用, 这进一步证实circ_0000212靶向miR-139-5p调控肝癌进展和紫杉醇敏感性。

4 结论

综上所述, circ_0000212在肝癌组织中表达增加, 干扰circ_0000212通过靶向上调miR-139-5p表达诱导肝癌细胞凋亡, 抑制其增殖、迁移和侵袭能力, 并提高其对紫杉醇的敏感性。这些发现表明, circ_0000212和miR-139-5p可能是紫杉醇化疗增敏、抑制肝癌进展的潜在靶点。

文章亮点

实验背景

手术切除、经导管动脉化疗栓塞、靶向药物治疗的应用虽然延长了肝癌患者的生存时间, 但由于肝血供丰富, 术后复发和转移仍是肝癌患者死亡的主要原因。紫杉醇是治疗肝癌的常用化疗药物, 然而在连续治疗后肝癌细胞通常对紫杉醇脱敏, 这严重限制其临床疗效。circRNA作为非编码RNA, 其可吸附miRNA参与癌细胞增殖、转移、耐药等一系列生物学过程。因此, 亟需寻找新型circRNA作为肝癌的治疗靶点。

实验动机

circ_0000212在结直肠癌中表达升高, 并可作为癌基因参与结直肠癌进展, 但circ_0000212在肝癌中的表达方式和作用尚不清楚。靶基因预测显示miR-139-5p与circ_0000212存在结合位点, miR-139-5p在肝癌中表达降低, 上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞的糖酵解代谢、增殖和转移, 因此本研究主要探索circ_0000212靶向miR-139-5p在肝癌进展中的作用。

实验目标

验证circ_0000212在肝癌进展中发挥致癌作用, circ_0000212通过靶向调控miR-139-5p从而调控肝癌细

胞恶性行为和紫杉醇敏感性。

实验方法

采用RT-qPCR检测circ_0000212和miR-139-5p在肝癌组织、癌旁组织中的表达。双荧光素酶报告实验验证circ_0000212和miR-139-5p靶向关系。CCK-8法检测细胞增殖抑制率; 集落形成实验检测细胞集落形成能力; 流式细胞术检测细胞凋亡率; Transwell实验检测细胞迁移和侵袭数。

实验结果

肝癌组织中circ_0000212表达上调, miR-139-5p表达下调。circ_0000212可靶向负调控miR-139-5p表达。干扰circ_0000212可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导细胞凋亡, 并提高其对紫杉醇的敏感性。circ_0000212靶向负调控miR-139-5p表达。抑制miR-139-5p表达显著减弱干扰circ_0000212表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响。

实验结论

干扰circ_0000212通过靶向上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导细胞凋亡, 并提高其对紫杉醇的敏感性。

展望前景

circ_0000212和miR-139-5p可能是紫杉醇化疗增敏、抑制肝癌进展的潜在靶点。

5 参考文献

- 1 Kudo M. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update. *Oncology* 2017; 93 Suppl 1: 135-146 [PMID: 29258077 DOI: 10.1159/000481244]
- 2 Zhou L, Ding L, Liu J, Zhang Y, Luo X, Zhao L, Ren J. Four-and-a-half LIM protein 1 promotes paclitaxel resistance in hepatic carcinoma cells through the regulation of caspase-3 activation. *J Cancer Res Ther* 2018; 14: S767-S773 [PMID: 30249901 DOI: 10.4103/0973-1482.187304]
- 3 Sang Y, Chen B, Song X, Li Y, Liang Y, Han D, Zhang N, Zhang H, Liu Y, Chen T, Li C, Wang L, Zhao W, Yang Q. circRNA_0025202 Regulates Tamoxifen Sensitivity and Tumor Progression via Regulating the miR-182-5p/FOXO3a Axis in Breast Cancer.

- Mol Ther* 2019; 27: 1638-1652 [PMID: 31153828 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.05.011]
- 4 Wang L, Wang P, Su X, Zhao B. Circ_0001658 promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells via regulating miR-382-5p/YB-1 axis. *Cell Biochem Funct* 2020; 38: 77-86 [PMID: 31758574 DOI: 10.1002/cbf.3452]
 - 5 Wu H, Tao Y, Zhang W, Wang G, Zhang Q. circ_0000212 promotes cell proliferation of colorectal cancer by sponging miR-491 and modulating FOXp4 expression. *Mol Med Rep* 2021; 23 [PMID: 33649850 DOI: 10.3892/mmr.2021.11939]
 - 6 Hua S, Lei L, Deng L, Weng X, Liu C, Qi X, Wang S, Zhang D, Zou X, Cao C, Liu L, Wu D. miR-139-5p inhibits aerobic glycolysis, cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma via a reciprocal regulatory interaction with ETS1. *Oncogene* 2018; 37: 1624-1636 [PMID: 29335523 DOI: 10.1038/s41388-017-0057-3]
 - 7 Chen Q, Chen Z, Cao S, Guo B, Chen Y, Feng Z, Wang J, Guo G, Chen X, Huang X. Role of CircRNAs_100395 in Proliferation and Metastases of Liver Cancer. *Med Sci Monit* 2019; 25: 6181-6192 [PMID: 31421050 DOI: 10.12659/MSM.915963]
 - 8 Wang YG, Wang T, Ding M, Xiang SH, Shi M, Zhai B. hsa_circ_0091570 acts as a ceRNA to suppress hepatocellular cancer progression by sponging hsa-miR-1307. *Cancer Lett* 2019; 460: 128-138 [PMID: 31207319 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.06.007]
 - 9 Chen H, Liu S, Li M, Huang P, Li X. circ_0003418 Inhibits Tumorigenesis And Cisplatin Chemoresistance Through Wnt/ β -Catenin Pathway In Hepatocellular Carcinoma. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 9539-9549 [PMID: 31807029 DOI: 10.2147/OTT.S229507]
 - 10 Liu Y, Guo J, Shen K, Wang R, Chen C, Liao Z, Zhou J. Paclitaxel Suppresses Hepatocellular Carcinoma Tumorigenesis Through Regulating Circ-BIRC6/miR-877-5p/YWHAZ Axis. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 9377-9388 [PMID: 33061425 DOI: 10.2147/OTT.S261700]
 - 11 Wang Y, Miao C, Gao X. TCEB3 is Regulated by Circ-0000212/miR-140-3p Axis to Promote the Progression of Cervical Cancer. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 2853-2865 [PMID: 33953570 DOI: 10.2147/OTT.S278710]
 - 12 Liu J, Li C, Jiang Y, Wan Y, Zhou S, Cheng W. Tumor-suppressor role of miR-139-5p in endometrial cancer. *Cancer Cell Int* 2018; 18: 51 [PMID: 29618950 DOI: 10.1186/s12935-018-0545-8]
 - 13 Gu SQ, Luo JH, Yao WX. The regulation of miR-139-5p on the biological characteristics of breast cancer cells by targeting COL11A1. *Math Biosci Eng* 2019; 17: 1428-1441 [PMID: 32233587 DOI: 10.3934/mbe.2020073]
 - 14 Yong-Hao Y, Xian-Guo W, Ming X, Jin-Ping Z. Expression and clinical significance of miR-139-5p in non-small cell lung cancer. *J Int Med Res* 2019; 47: 867-874 [PMID: 30614351 DOI: 10.1177/0300060518815379]
 - 15 Du F, Cao T, Xie H, Li T, Sun L, Liu H, Guo H, Wang X, Liu Q, Kim T, Franklin JL, Graves-Deal R, Han W, Tian Z, Ge M, Nie Y, Fan D, Coffey RJ, Lu Y, Zhao X. KRAS Mutation-Responsive miR-139-5p inhibits Colorectal Cancer Progression and is repressed by Wnt Signaling. *Theranostics* 2020; 10: 7335-7350 [PMID: 32641995 DOI: 10.7150/thno.45971]
 - 16 Qiu G, Lin Y, Zhang H, Wu D. miR-139-5p inhibits epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by targeting ZEB1 and ZEB2. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 463: 315-321 [PMID: 26022123 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.05.062]
 - 17 Li P, Xiao Z, Luo J, Zhang Y, Lin L. MiR-139-5p, miR-940 and miR-193a-5p inhibit the growth of hepatocellular carcinoma by targeting SPOCK1. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 2475-2488 [PMID: 30710422 DOI: 10.1111/jcmm.14121]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

80岁及以上高龄患者原始乳头治疗性内镜逆行胰胆管造影术的临床分析

倪志, 张荣春, 潘阳林

倪志, 张荣春, 福建医科大学附属厦门弘爱医院消化内科 福建省厦门市 361009

潘阳林, 空军军医大学附属西京医院消化内科 陕西省西安市 710032

倪志, 副主任医师, 主要从事肝胆胰疾病内镜治疗与临床的研究。

作者贡献分布: 病例收集、数据分析和文章起草由倪志完成; 病例选择、临床资料整理倪志与张荣春完成; 课题设计、病例收集、文章修改和审阅由潘阳林完成。

通讯作者: 倪志, 副主任医师, 361009, 福建省厦门市湖里区仙岳路3777号, 福建医科大学附属厦门弘爱医院消化内科. hknizhi@163.com

收稿日期: 2021-07-23

修回日期: 2021-08-29

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-11-28

Safety and efficacy of therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients with a native papilla

Zhi Ni, Rong-Chun Zhang, Yang-Lin Pan

Zhi Ni, Rong-Chun Zhang, Department of Gastroenterology, Xiamen Humanity Hospital, Fujian Medical University, Xiamen 361009, Fujian Province, China

Yang-Lin Pan, Department of Gastroenterology, Xijing Hospital of Digestive Diseases, The Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shanxi Province, China

Corresponding author: Zhi Ni, Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xiamen Humanity Hospital, Fujian Medical University, No. 3777 Xianyu Road, Huli District, Xiamen 361009, Fujian Province, China. hknizhi@163.com

Received: 2021-07-23

Revised: 2021-08-29

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-11-28

Abstract

BACKGROUND

The diagnosis and treatment of biliary and pancreatic diseases in elderly patients are a challenge for clinicians, while population ageing is becoming a prominent social issue. However, there are few clinical studies on therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients.

AIM

To evaluate the safety, efficacy, clinical characteristics, and influencing factors related to therapeutic ERCP in patients aged above 80 years.

METHODS

Data of 446 elderly patients (aged above 80 years) with a native papilla who underwent therapeutic ERCP from July 2011 to December 2020 were retrospectively analyzed. Their clinical characteristics, procedures of ERCP, and complications after ERCP were evaluated.

RESULTS

Mean age of included patients was (83.2 ± 3.3) years old. Significant comorbidities were found in 308 cases. One hundred and twenty-four cases had biliary, pancreatic, or papillary carcinomas. There was no significant difference in post-ERCP complications with regard to comorbidities or timing of ERCP. Overall complications were comparable between patients undergoing difficult and non-difficult cannulation. The incidence of complications in the malignant disease group was higher than that in the benign disease group (15.32% vs 7.86%, $P < 0.05$). The rate of biliary infection was higher in patients with malignant diseases than in those with benign diseases (6.45% vs 1.57%, $P < 0.01$). However, the rate of bleeding was higher in patients undergoing urgent ERCP than in those undergoing selective

operation (8.33% vs 1.52%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

The current study showed that therapeutic ERCP for patients aged 80 years or above is safe and effective. To avoid post-ERCP complications in elderly patients with high risk, detailed peri-ERCP evaluation may be necessary.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Elderly; 80 and over; Biliary pancreatic diseases; Complications

Citation: Ni Z, Zhang RC, Pan YL. Safety and efficacy of therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients with a native papilla. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1286-1291

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1286.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1286>

摘要

背景

人口老龄化日益成为一个突出的社会问题,而高龄患者的胆胰疾病的诊疗方式的合理选择是临床医师经常面临的挑战;而治疗性内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)对高龄患者的疗效及安全性的临床研究尚不多。

目的

探讨首次治疗性ERCP对80岁以上高龄患者的疗效、安全性、临床特征及影响因素。

方法

回顾性分析2011-07/2020-12期间446例80岁及以上原始乳头ERCP手术患者资料,对其临床特征、ERCP操作情况及术后并发症进行统计分析。

结果

患者平均年龄(83.2 ± 3.3)岁;308例(69.06%)伴有心肺等重要脏器合并症;124例为胆胰及壶腹部恶性疾病(27.80%)。手术成功率98.43%(439/446),术后并发症发生率9.95%(44/442),手术死亡率0.67%(3/446)。恶性疾病组并发症发生率明显高于良性疾病组,差异具有统计学意义, $P < 0.05$;对于ERCP常见并发症[术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)、出血及胆道感染]统计分析,发现恶性疾病组ERCP术后胆道感染发生率显著高于良性疾病组,差异具有统计学意义, $P < 0.01$;急诊ERCP术后出血的发生率明显高于择期手术(8.33% vs 1.52%, $P < 0.05$),差异具有统计学意义。

结论

高龄患者首次行治疗性ERCP是安全有效的;但应加

强患者的围手术期管理,注意防范高危患者的相关术后并发症。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内镜逆行胰胆管造影术; 高龄; 80以上; 胆胰疾病; 并发症

核心提要: 人口老龄化是目前面临的一个日益突出的社会问题,而高龄患者的胆胰疾病的诊疗方式的合理选择是临床医师经常面临的挑战;本研究发现治疗性内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)对于高龄患者是安全有效的治疗手段,但仍需加强围手术期管理。

文献来源: 倪志, 张荣春, 潘阳林. 80岁及以上高龄患者原始乳头治疗性内镜逆行胰胆管造影术的临床分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(22): 1286-1291

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1286.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1286>

0 引言

近年来随着我国经济的发展及医疗卫生服务水平的不断提升,人口老龄化的问题逐渐凸显;对于超过80岁的高龄人群的胆胰疾病的诊疗过程中的矛盾也日益凸出。罹患胆胰疾病高龄群体多伴有其他系统疾病,往往麻醉风险高,难以耐受传统的外科手术。治疗性内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)因其治疗方法成熟、微创,而逐渐成为高龄人群胆胰疾病治疗的主要方法,但对其安全性的问题仍有争议^[1-4]。我们回顾性分析近9年446例80岁以上高龄患者首次治疗性ERCP相关数据,进一步探讨对于高龄人群治疗性ERCP疗效、安全性、临床特征及影响因素。

1 材料和方法

1.1 材料 作者医院2011-07/2020-12既往未行ERCP术,年龄 ≥ 80 岁患者446例,其中男257例,女189例,年龄80-96岁,平均(83.2 ± 3.3)岁。术前均行B超、CT和(或)MRI检查,拟诊为胆总管结石290例(65.02%)、肝内外胆管扩张139例(31.17%)、慢性胰腺炎9例(2.02%),其余8例为腹痛伴肝酶学改变(1.79%)。本组48例(10.8%)行急诊ERCP治疗,其余均为择期治疗。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 术前详细交待病情、告知手术获益及风险,并签署知情同意书。术前均需完善B超、CT和(或)MRI等影像学检查;术前均常规完善血常规、凝血功

能、肝肾功能、心电图等检查, 排除手术禁忌; 对有心肺肾等重要脏器有合并疾病患者, 予积极治疗相关合并症, 以达到可耐受ERCP诊疗条件。术前常规肌注盐酸哌替啶50 mg, 山莨菪碱3-10 mg, 地西洋3-10 mg。

1.2.2 ERCP操作: 按ERCP常规先行胆道或胰管造影, 再根据ERCP造影结果结合病史资料决定相应内镜手术方法。胆管结石予以取石、碎石及胆道清理, 并可置入鼻胆管引流; 对于各种原因导致结石难以取出者予以胆道塑料支架置入。对于恶性胆道梗阻予以置入胆道塑料或金属支架, 对于肿瘤累及十二指肠造成肠道狭窄、梗阻者, 同时置入肠道支架。对于良性胆道狭窄予以置入胆道塑料、覆膜金属支架或鼻胆管, 必要时可对胆道狭窄部位予以术中扩张治疗。对于慢性胰腺炎可予以置入胰管塑料支架, 必要时清理胰管结石。术中出现心肺并发症时立即给予处理, 若出现可能危及患者生命的情况时立即终止ERCP。

1.2.3 术后处理: 术后常规禁食水12 h, 术后密切观察腹部体征, 动态监测血常规、血淀粉酶、脂肪酶及肝功能等指标, 如病情需要可预防性使用头孢类抗生素, 并根据胆汁细菌培养及药敏结果及时调整抗生素的用法及用量。若出现相关并发症立即予以相应处理。

统计学处理 统计分析使用SPSS 22.0软件, 计量资料采用mean±SD表示, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验或F检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点 本组446例中伴有其它重要脏器疾病的共308例(69.06%), 其中合并2种及以上疾病者71例(15.92%)。其中心血管疾病213例(47.76%), 脑血管疾病41例(9.19%), 糖尿病56例(12.56%), 呼吸功能不全38例(8.52%), 肾功能不全24例(5.38%), 肝硬化5例(1.12%), 其它部位恶性肿瘤7例(1.57%)。另有消化道重建16例(3.59%)。结合患者病史、实验室检验及影像学检查和ERCP术中所见, 患者术后病例诊断分布如下: 胆总管结石297例(66.59%), 胆胰及壶腹部恶性疾病124例(27.80%), 胆胰及壶腹部良性疾病25例(5.60%)。胆总管结石病例中96例合并急性胆管炎, 其中17例为化脓性胆管炎; 46例合并胆源性胰腺炎。胆胰及壶腹部恶性疾病包括胰腺癌49例, 胆管癌46例, 胆囊癌7例, 壶腹癌11例, 十二指肠恶性肿瘤10例, 胰腺导管内乳头状黏液腺瘤(IPMN)1例。胆胰及壶腹部良性疾病包括胆管炎性狭窄14例, 慢性胰腺炎9例, Mirizzi综合征1例, Oddi括约肌功能障碍1例。

2.2 ERCP操作数据 本组446例患者均尝试ERCP手术, 7例未完成ERCP手术, 手术成功率(98.43%); 其中困难插管95例(95/442 21.49%), 困难插管者中67例(67/95

70.53%)通过乳头预切开, 26例(26/95 27.37%)通过双导丝法插管成功, 42例(42/95 44.21%)置入胰管支架预防PEP; 7例未完成者包括3例Roux-en-Y术后无法接近乳头, 2例十二指肠恶性肿瘤致肠腔狭窄置入肠道支架后插管失败, 1例憩室内乳头插管失败, 1例术中生命体征不稳定终止操作。消化道重建的病例手术成功13例(13/16, 81.25%)。

2.3 并发症 本组术后并发症共44例(9.95%), 其中术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)16例(3.61%), 胆管炎13例(2.94%), 消化道出血10例(2.26%), 急性左心衰合并肾功能不全1例, 急性左心衰1例, 肺部感染1例, 肠梗阻1例, 肾功能不全1例, 本组病例未发现穿孔等其它并发症。其中3例胆胰及壶腹部恶性疾病患者术后分别因出现急性左心衰合并肾功能不全、急性左心衰、肺部感染, 抢救无效死亡; 死亡率为(0.67%)。

将本组病例按良恶性疾病、有无合并症、是否为困难插管及是否为急诊手术进行分层分析(表1), 发现恶性疾病组并发症发生率明显高于良性疾病组, 差异具有统计学意义, $P<0.05$; 而其他亚组间并发症发生率无显著性差异。对于良恶性疾病、有无合并症、是否为困难插管各亚组所发生的ERCP常见并发症(PEP、出血及胆道感染)统计分析(表2-4), 发现恶性疾病组ERCP术后胆道感染发生率显著高于良性疾病组, 差异具有统计学意义, $P<0.01$; 而其他亚组间各并发症发生率无显著性差异。急诊ERCP术后出血的发生率明显高于择期手术(8.33% vs 1.52%, $P<0.05$), 差异具有统计学意义, $P<0.05$ 。

3 讨论

随着社会的发展, 人口逐步老龄化已成为目前社会的发展趋势; 而胆胰疾病随着年龄增长发。

病率逐渐升高^[5]。但对于高龄患者的胆胰疾病诊疗, 往往因其合并有其他脏器疾病或身体各器官储备功能下降而难以耐受麻醉及外科手术; 而ERCP作为胆胰疾病常用的诊疗手段, 广泛的应用于临床, 其有效性及安全性是肯定的; 治疗性ERCP术因微创、有效、操作时间短、术后恢复快等优点对于此类患者的治疗具有明显优势, 这意味着高龄者对于ERCP的需求愈来愈大^[4,6]。ERCP虽有上述优势, 但对于治疗性ERCP术后诸如PEP、出血、胆道感染等并发症风险亦不能忽视, 近期我国ERCP术后并发症总体发生率为5.60%-7.92%^[7,8], 手术相关死亡率为0.26%^[8]。

高龄患者常有如下特点: (1)合并其它重要脏器疾病发生率高, 本组病例中有69.06%的病例合并有其它重要脏器疾病; (2)胆胰系统疾病中恶性梗阻性疾病发生率高, 本组病例中此类病人占27.80%; (3)患者耐受力较

表 1 患者术后并发症情况亚组分析, $n(\%)$

	不同亚组							
	良性疾病	恶性疾病	有合并症	无合并症	常规插管	困难插管	择期手术	急诊手术
并发症例数(%)	25(7.86)	19(15.32)	29(9.51)	15(10.95)	34(9.80)	10(10.53)	39(9.90)	5(10.42)
P 值	0.021		0.834		0.888		0.910	

表 2 良恶性疾病ERCP术后常见并发症比较, $n(\%)$

	PEP	出血	胆道感染
良性疾病	13(4.09)	7(2.20)	5(1.57)
恶性疾病	3(2.42)	3(2.42)	8(6.45)
P 值	0.399	0.890	0.006

PEP: 术后胰腺炎; ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术。

表 3 有无合并症ERCP术后常见并发症比较, $n(\%)$

	PEP	出血	胆道感染
有合并症	10(3.28)	7(2.30)	8(2.62)
无合并症	6(4.38)	3(2.19)	5(3.65)
P 值	0.567	0.945	0.555

PEP: 术后胰腺炎; ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术。

表 4 常规插管与困难插管ERCP术后常见并发症比较, $n(\%)$

	PEP	出血	胆道感染
常规插管	11(3.17)	8(2.31)	10(2.88)
困难插管	5(5.26)	2(2.11)	3(3.16)
P 值	0.333	0.907	0.887

PEP: 术后胰腺炎; ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术。

差, 潜在术后并发症发生几率相对较高, 本组病例中术后并发症发生率为9.95%, 死亡率0.67%, 略高于我国一般人群水平, 但对比于国内外高龄患者相关研究, 此类患者行ERCP术后并发症发生率在2.5%-13.0%之间, 且超过80岁的高龄患者ERCP术后死亡相关风险为一般人群的2倍, 本研究结果与之相近^[2,9-11]; (4)ERCP术后并发症与一般人群比较PEP发生率较低, 而出血及胆管炎发生率较高^[8,11,12], 本研究结果PEP 3.61%, 胆管炎2.94%, 出血2.26%, 与上述特点相符。

本组研究中发现伴或不伴其他重要脏器合并症患者的术后并发症发生率无显著差异(9.42% vs 10.87%), 提示是否有其他重要脏器的合并症并不是治疗性ERCP的绝对禁忌症, 这与多项研究结果一致^[2,13]; 术前充分评

估并积极管理合并疾患, 合理设计手术并减少操作时间可以使此类病人获益。

本组研究中胆胰及壶腹部恶性疾病患者的术后并发症率15.32%, 明显高于其它良性疾病的7.86% ($P<0.05$), 尤其是胆管炎的发生率显著升高($P<0.01$); 高龄、引流不充分及因梗阻解除后胆肠反流等因素会导致胆管炎的发生率会增高^[11,13-15]; 另外, 此类患者尤其是壶腹部肿瘤的患者ERCP手术操作难度大、插管时间相对较长, 且患者多为晚期肿瘤耐受较差, 会明显增加其他相关手术并发症发生几率^[16]; 对于此类患者术前应严格进行评估, 合理选择病人, 加强ERCP围手术时期全程管理。

本研究发现急诊ERCP与择期ERCP患者的术后并发

症发生率无显著差异(10.42% vs 9.90%), 这提示高龄不是急诊ERCP的禁忌症, 这与多项研究结果是一致的^[12]; 然而急诊ERCP出血的并发症显著高于择期手术者(8.33% vs 1.52%, $P<0.05$), 分析原因急诊ERCP的病例多为急性胆管炎或伴有结石嵌顿, 急诊ERCP多以胆道引流减压为主要目的, 手术损伤性操作相对较少, 这可能导致整体术后并发症与择期ERCP无显著差异; 然而此类病例多因胆管炎、梗阻性黄疸导致凝血功能障碍, 且部分患者因其他合并症服用抗血小板或抗凝药物, 上述因素均会增加ERCP术后出血并发症的风险, 这与多项国内外报道相似^[12,17,18]。

本研究还发现常规插管与困难插管的术后并发症发生率无显著差异(9.80% vs 10.53%), 常规插管与困难插管的术后PEP发生率亦无显著差异(3.17% vs 5.26%); 这组数据与一般人群相关研究存在差异^[8,18], 一般认为ERCP困难插管会导致术后并发症增加, 尤其是PEP独立危险因素; 本组病例中困难插管的PEP发生率较常规插管高, 但两者无统计学差异, 可能与高龄人群胰腺外分泌功能减退相关^[12], 另外本组困难插管中有42例置入胰管支架, 这也提示对于高龄困难插管的病人胰管支架的置入具有明显预防PEP的作用^[19,20]。

另外, 本组对于有消化道重建的患者手术成功率为81.25%, 但成功率略低于常规操作, 其中有3例因无法到达乳头而操作失败, 均为Roux-en-Y术后患者。提示对于Roux-en-Y术后者应加强术前评估, 部分患者因输入襻过长, 常规内镜无法到达乳头, 而小肠镜辅助的ERCP操作时间可能较长, 高龄患者可能难以耐受, 可选用其他治疗手段。

基于上述特点对于高龄患者行治疗性ERCP的诊疗过程我们有如下体会: (1)充分的知情同意; (2)积极管理其他合并症; (3)尽量简化不必要操作, 缩短手术时间; (4)对于困难插管者, 应尽量置入胰管支架预防PEP; (5)急诊手术者应注意出血风险; (6)严格围手术期管理, 对于并发症应防控并举。

4 结论

综上所述, 治疗性ERCP对于高龄患者是安全有效的治疗手段, 但此类患者需认真做好术前评估, 注意加强围手术期管理, 针对并发症应加强预防, 重在及时发现、早期干预。

文章亮点

实验背景

人口老龄化是目前面临的一个日益突出的社会问题, 而高龄患者的胆胰疾病的诊疗方式的合理选择是临床

医师经常面临的挑战; 治疗性内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)因其微创、方法成熟、可重复性好而广泛地应用于临床胆胰系统疾病的诊疗中。

实验动机

截至目前, 对于治疗性ERCP在高龄患者中的应用的大样本临床研究不多; 本研究希望通过一组大样本临床病例, 回顾性分析高龄患者首次治疗性ERCP的相关临床资料, 探讨治疗性ERCP在高龄患者中的应用情况。

实验目标

对于446例80岁以上高龄患者首次治疗性ERCP进行回顾性分析, 以期对高龄患者的胆胰疾病的ERCP诊疗的疗效、安全性提供更多临床依据。

实验方法

回顾性分析2011-07/2020-12期间446例80岁及以上原始乳头ERCP手术患者资料, 对其临床特征、ERCP操作情况及术后并发症进行统计分析。

实验结果

本研究发现高龄患者首次治疗性ERCP恶性疾病组并发症发生率明显高于良性疾病组, 尤以胆道感染为著; 急诊ERCP术后出血的发生率明显高于择期手术。

实验结论

治疗性ERCP对于高龄患者是安全有效的治疗手段, 在临床工作中可参考本研究结果早期辨识高龄患者行治疗性ERCP的相对高危人群, 以利于围手术期对相关危险因素综合管理, 尽可能降低ERCP相关并发症的发生率。

展望前景

本研究系回顾性研究, 未来仍需开展相关前瞻性研究, 为胆胰系统疾病的高龄患者提供个体化诊疗方案, 以期提高ERCP的安全性、减少相关并发症、避免不必要的ERCP手术, 使患者获益。

5 参考文献

- Ukkonen M, Siiki A, Anttila A, Tyrvaäinen T, Sand J, Laukkanen J. Safety and Efficacy of Acute Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Elderly. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3302-3308 [PMID: 27565508 DOI: 10.1007/s10620-016-4283-2]
- Galeazzi M, Mazzola P, Valcarcel B, Bellelli G, Dinelli M, Pasinetti GM, Annoni G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the elderly: results of a retrospective study and a geriatricians' point of view. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 38 [PMID: 29540171 DOI: 10.1186/s12876-018-0764-4]
- 张迎春, 麻树人, 杨卓, 高飞, 张宁, 赵志峰, 高峰, 赵云峰, 宫

- 照杰. 1158例高龄胆胰疾病患者临床特征及内镜诊疗效果分析. *中华消化内镜杂志* 2014; 31: 143-147 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.03.007]
- 4 Holt BA. Increased severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications in the elderly: an issue to be addressed. *Dig Endosc* 2014; 26: 534-535 [PMID: 25040209 DOI: 10.1111/den.12298]
 - 5 Lukens FJ, Howell DA, Upender S, Sheth SG, Jafri SM. ERCP in the very elderly: outcomes among patients older than eighty. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 847-851 [PMID: 19337836 DOI: 10.1007/s10620-009-0784-6]
 - 6 Mazzola P, Rimoldi SM, Rossi P, Noale M, Rea F, Facchini C, Maggi S, Corrao G, Annoni G. Aging in Italy: The Need for New Welfare Strategies in an Old Country. *Gerontologist* 2016; 56: 383-390 [PMID: 26553737 DOI: 10.1093/geront/gnv152]
 - 7 Hu LH, Xin L, Liao Z, Pan J, Qian W, Wang LW, Li ZS; Endoscopy Audit of the Chinese Society of Digestive Endoscopy. ERCP development in the largest developing country: a national survey from China in 2013. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 659-666 [PMID: 26996289 DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.1328]
 - 8 中华医学会消化内镜分会ERCP学组. ERCP诊治指南(2010版). *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 113-117 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.03.001]
 - 9 Tohda G, Ohtani M, Dochin M. Efficacy and safety of emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute cholangitis in the elderly. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8382-8388 [PMID: 27729744 DOI: 10.3748/wjg.v22.i37.8382]
 - 10 ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS, Fanelli RD, Fisher DA, Fukami N, Hwang JH, Ikenberry SO, Jue TL, Khan KM, Krinsky ML, Malpas PM, Maple JT, Sharaf RN, Shergill AK, Dominitz JA. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 467-473 [PMID: 22341094 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.010]
 - 11 Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, Barthet M, Domagk D, Dumonceau JM, Gigot JF, Hritz I, Karamanolis G, Laghi A, Mariani A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Swahn F, Ter Steege RWF, Tringali A, Vezakis A, Williams EJ, van Hooft JE. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2019; 51: 472-491 [PMID: 30943551 DOI: 10.1055/a-0862-0346]
 - 12 Katsinelos P, Paroutoglou G, Kountouras J, Zavos C, Beltsis A, Tzovaras G. Efficacy and safety of therapeutic ERCP in patients 90 years of age and older. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 417-423 [PMID: 16500389 DOI: 10.1016/j.gie.2005.09.051]
 - 13 Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, Beyna T, Dinis-Ribeiro M, Hritz I, Mariani A, Paspatis G, Radaelli F, Lakhtakia S, Veitch AM, van Hooft JE. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020; 52: 127-149 [PMID: 31863440 DOI: 10.1055/a-1075-4080]
 - 14 Chen M, Wang L, Wang Y, Wei W, Yao YL, Ling TS, Shen YH, Zou XP. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: A single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 55-58 [PMID: 29428105 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.002]
 - 15 柴慈曼, 宋国栋, 范绪. 经PTCD与ERCP途径胆道金属支架置入治疗恶性胆道梗阻对比研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 1027-1034 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i16.1027]
 - 16 张荣春, 秦斌, 张林慧, 王向平, 黄蕊, 潘阳林, 郭学刚. 80岁以上高龄患者治疗性ERCP的临床分析. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 21-23 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.01.006]
 - 17 梅永, 贾继虎, 曾鹏飞, 王俊, 王国兴, 杜超, 刘凯, 李文平, 冯春林, 冷凯, 陈炜. 治疗性内镜逆行胰胆管造影术后十二指肠乳头出血的客观危险因素分析. *中国内镜杂志* 2017; 23: 6-10 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.09.002]
 - 18 Oh HC, El Hajj II, Easler JJ, Watkins J, Fogel EL, McHenry L, Lehman GA, Choi JS, Kang H, Sherman S. Post-ERCP Bleeding in the Era of Multiple Antiplatelet Agents. *Gut Liver* 2018; 12: 214-218 [PMID: 29212315 DOI: 10.5009/gnl17204]
 - 19 Phillip V, Pukitis A, Epstein A, Hapfelmeier A, Haf D, Schwab M, Demir IE, Rosendahl J, Hoffmeister A, Schmid RM, Weber A, Algül H. Pancreatic stenting to prevent post-ERCP pancreatitis: a randomized multicenter trial. *Endosc Int Open* 2019; 7: E860-E868 [PMID: 31281872 DOI: 10.1055/a-0886-6384]
 - 20 Shou-Xin Y, Shuai H, Fan-Guo K, Xing-Yuan D, Jia-Guo H, Tao P, Lin Q, Yan-Sheng S, Ting-Ting Y, Jing Z, Fang L, Hao-Liang Q, Man L. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic stents in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e22672 [PMID: 33080710 DOI: 10.1097/MD.00000000000022672]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



乳酸钠林格液和生理盐水治疗急性胰腺炎的荟萃分析

谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王 肃, 刘晓智

谷优优, 王珏磊, 天津市第五中心医院内分泌科 天津市 300450

王珏磊, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450

陈宗南, 天津市第五中心医院普外科 天津市 300450

刘晓智, 天津市第五中心医院中心实验室; 天津市早产儿器官发育表观遗传重点实验室 天津市 300450

谷优优, 硕士, 主要从事胰腺内分泌及外分泌疾病诊治方面的研究.

基金项目: 天津市自然科学基金资助项目, No. 19JCZDJC35200; 国家自然科学基金资助项目, No. 81471175.

作者贡献分布: 此课题由谷优优与王珏磊设计; 文献检索由谷优优、王珏磊、陈宗南完成; 研究过程由谷优优、王珏磊、陈宗南、王肃、刘晓智完成; 数据分析由陈宗南、刘晓智完成; 本论文写作由谷优优完成.

通讯作者: 王肃, 主任医师, 300450, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市第五中心医院内分泌科. wsrealm@126.com

收稿日期: 2021-07-23

修回日期: 2021-08-24

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-11-28

Meta-analysis of lactated Ringer's solution and normal saline for management of acute pancreatitis

You-You Gu, Jue-Lei Wang, Zong-Nan Chen, Su Wang, Xiao-Zhi Liu

You-You Gu, Su Wang, Department of Endocrinology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Jue-Lei Wang, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Zong-Nan Chen, Department of General Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Xiao-Zhi Liu, Department of Central Laboratory, The Fifth Central Hospital of Tianjin; Tianjin Key Laboratory of Organ Development Epigenetics for Premature Infants, Tianjin 300450, China

Supported by: Tianjin Natural Science Foundation, No. 19JCZDJC35200;

National Natural Science Foundation of China, No. 81471175.

Corresponding author: Su Wang, Chief Physician, Department of endocrinology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Street, Binhai New District, Tianjin 300450, China. wsrealm@126.com

Received: 2021-07-23

Revised: 2021-08-24

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-11-28

Abstract

BACKGROUND

Fluid resuscitation is one of the most important measures in the treatment of acute pancreatitis, and normal saline and lactated Ringer's solution are commonly used in clinic. Normal saline is cheap and easy to store, and has wide application. Lactated Ringer's solution is more like extracellular fluid, which can effectively replenish the body's water and electrolytes, reduce body damage, and reduce kidney replacement therapy. In recent years, a number of studies have found that the advantages of using lactated Ringer's solution or normal saline for fluid resuscitation are still controversial.

AIM

To compare the therapeutic efficacy of lactated Ringer's solution and normal saline for the management of acute pancreatitis.

METHODS

The databases of Weipu, CNKI, Wanfang, Web of Science, and PubMed were searched by computer, and the search time was up to December 2020. After data extraction, RevMan 5.4 software was used for statistical analyses.

RESULTS

A total of five studies were included, including 162 cases who used lactated Ringer's solution and 189 cases who

used normal saline. Meta-analysis showed that compared with the normal saline group, the lactated Ringer's solution group had a lower ICU admission rate (odds ratio [OR] = 0.33, 95% confidence interval [CI]: 0.13-0.81, $P = 0.02$); however, there was no significant difference in length of stay (mean difference [MD] = -0.59, 95% CI: -1.26-0.08, $P = 0.08$), mortality (OR = 1.39, 95% CI: 0.44-4.40, $P = 0.57$), systemic inflammatory response syndrome at 24 h (OR = 0.73, 95% CI: 0.41-2.33, $P = 0.28$), or pancreatic necrosis (OR = 0.71, 95% CI: 0.35-1.45, $P = 0.35$) between the two groups.

CONCLUSION

Liquid resuscitation with lactated Ringer's solution can reduce ICU admission rate for patients with acute pancreatitis compared with normal saline. However, there are no significant differences in length of stay, mortality, systemic inflammatory response syndrome at 24 h, or pancreatic necrosis after treatment with lactated Ringer's solution compared with normal saline.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lactated Ringer's solution; Normal saline; Acute pancreatitis

Citation: Gu YY, Wang JL, Chen ZN, Wang S, Liu XZ. Meta-analysis of lactated Ringer's solution and normal saline for management of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1292-1297
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1292.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1292>

摘要

背景

液体复苏是急性胰腺炎治疗的最重要的措施之一, 生理盐水及乳酸钠林格液是临床常用晶体液。生理盐水价格便宜、易储藏, 且应用经验丰富。乳酸钠林格液化学成分更接近于细胞外液, 能有效补充机体的水份和电解质, 减轻机体损伤, 并可以减少肾脏替代治疗。近年来有多项研究结果发现, 应用乳酸钠林格液或生理盐水进行液体复苏的优越性尚存在一定争议。

目的

比较乳酸钠林格液和生理盐水治疗急性胰腺炎的疗效。

方法

计算机检索维普、中国知网、万方、Web of Science、PubMed数据库, 检索时限截止至2020-12。进行资料提取后, 采用RevMan 5.4软件进行统计分析。

结果

最终共纳入文献5篇, 包括乳酸钠林格液组162例, 生

理盐水组189例。分析结果显示, 乳酸钠林格液组的ICU住院率显著小于生理盐水组(OR = 0.33, 95%CI: 0.13-0.81, $P = 0.02$); 而在住院天数(MD = -0.59, 95%CI: -1.26-0.08, $P = 0.08$)、死亡率(OR = 1.39, 95%CI: 0.44-4.40, $P = 0.57$)、24 h内出现全身炎症反应综合症(OR = 0.73, 95%CI: 0.41-2.33, $P = 0.28$)及胰腺坏死(OR = 0.71, 95%CI: 0.35-1.45, $P = 0.35$)方面, 两组无统计学差异。

结论

与生理盐水相比, 在急性胰腺炎时应用乳酸钠林格液进行液体复苏可减少ICU住院率; 但乳酸钠林格液治疗急性胰腺炎在住院天数、死亡率、24小时内出现全身炎症反应综合症及胰腺坏死方面与生理盐水无明显差别。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乳酸钠林格液; 生理盐水; 急性胰腺炎

核心提要: 液体复苏是急性胰腺炎治疗的最重要的措施之一, 本荟萃分析结果表明, 乳酸钠林格液和生理盐水对急性胰腺炎患者进行液体复苏时, 乳酸钠林格液可降低ICU住院率, 应考虑乳酸钠林格液作为一线复苏治疗。

文献来源: 谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王肃, 刘晓智. 乳酸钠林格液和生理盐水治疗急性胰腺炎的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(22): 1292-1297

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1292.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1292>

0 引言

急性胰腺炎是多种病因导致胰腺组织自身消化所致的胰腺水肿、出血及坏死等炎性损伤^[1]。多数患者病情较轻, 少数患者可伴有多器官功能障碍及胰腺局部并发症, 死亡率高^[2]。急性胰腺炎(任何严重程度)和重症急性胰腺炎的死亡率分别为3.8%和16.3%^[3]。液体复苏是急性胰腺炎治疗的最重要的措施之一, 尤其是在发病的最初几个小时内, 可降低死亡率和胰腺并发症的发生率^[4]。生理盐水及乳酸钠林格液是临床常用晶体液, 前者使用价格便宜、易储藏, 且经验丰富, 可帮助患者加快病情稳定, 改善组织灌注不足现象^[5]。乳酸钠林格液化学成分更接近于细胞外液, 能有效补充机体的水份和电解质, 减轻机体损伤, 并可以减少肾脏替代治疗^[5,6]。近年来有多项研究结果发现, 应用乳酸钠林格液或生理盐水进行液体复苏的优越性尚存在一定争议^[5,6]。鉴于此, 本研究通过荟萃分析评价乳酸钠林格液和生理盐水对急性胰腺炎的疗效, 以期临床实践提供科学依据。

表 1 纳入研究的基本资料

纳入研究	研究类型	例数			年龄(SD)		男性n (%)		液体复苏方法	BISAP>2, n (%)	
		总例数	LR组	NS组	LR组	NS组	LR组	NS组		LR组	NS组
Wu ^[7] , 2011	RCT	40	19	21	53.3 (9.5)	52 (5.8)	8 (42.1%)	14 (66.7%)	20 mL/kg单次剂量, 3 mL/kg/h连续	NR	NR
Lipinski ^[8] , 2015	回顾性	103	40	63	49.2 (18.0)	52.5 (17.6)	30 (75%)	38 (60.3%)	1000 mL/24 h	8 (20%)	8 (12.7%)
De-Madaria ^[9] , 2018	RCT	40	19	21	63.8 (19.1)	61.4 (15.5)	8 (42.1%)	11 (52.4%)	10 mL/kg单次剂量, 1 mL/kg/h连续	NR	NR
Choosakul ^[10] , 2018	RCT	47	23	24	54.8 (20.4)	48.3 (13.6)	12 (52.2%)	17 (70.8%)	20 mL/kg单次剂量, 3 mL/kg/h连续	6 (26.1%)	9 (37.5%)
Lee ^[11] , 2021	RCT	121	61	60	42.3 (14.0)	43.5 (14.2)	30 (49.2%)	33 (55%)	10 mL/kg单次剂量, 3 mL/kg/h连续	NR	NR

BISAP: 急性胰腺炎严重程度的床边指数, 包括: BUN > 25 mg/dL, 意识障碍, 全身炎症反应综合征, 年龄>60岁, 胸腔积液5项进行评分; BISAP>2表示急性胰腺炎严重程度的床边指数评分大于2分; RCT: 随机对照研究; LR: 乳酸钠林格液; NS: 生理盐水。

1 材料和方法

1.1 材料 文献检索: 计算机检索维普、中国知网、万方、Web of Science、PubMed数据库, 检索时限截止至2020-12。中文检索词包括乳酸钠林格液、生理盐水、急性胰腺炎。英文检索词包括Lactated Ringer's、Ringer's Lactate、Lactated Ringer、Normal saline、0.9% Saline、Acute pancreatitis。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 18岁及以上的急性胰腺炎患者; 观察组为乳酸钠林格液, 对照组为生理盐水; 研究结果中至少包括其中一项: 住院天数、ICU住院率、死亡率、24 h内出现全身炎症反应综合征、胰腺坏死; 公开发表的中英文文献。排除标准: 病例报告; 重复发表; 没有可用的数据报告。

1.2.2 文献资料的提取: 由两名文献搜集人员对纳入文献资料进行提取, 对意见不一致的文献资料, 通过第三方协商裁定。

1.2.3 研究的质量评价: 随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)采用Cochrane偏倚风险评价工具、回顾性队列研究采用纽卡斯尔-渥太华评分量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)对研究质量及偏倚风险进行评价。

统计学处理 采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。计量资料采用均数差(MD)及95%CI为效应分析统计量, 计数资料采用相对危险度(OR)及95%CI为效应分析统计量。通过 I^2 统计量评价各研究间的异质性, 当 $I^2<50\%$, $P>0.1$ 时说明异质性较小或者没有异质性, 采用固定效应模型合并分析。若 $I^2\geq 50\%$, $P<0.1$, 说明存在异质性, 则选用随机效应模型合并分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果 通过计算机检索共获得文献81篇, 认真阅读题目、摘要, 筛选出全文25篇。阅读全文后, 最终共纳入文献5篇^[7-11], 均为英文文献。经Cochrane偏倚风险评价工具进行研究质量的评价后, 4项^[7,9-11]RCT中有1项^[7]为高偏倚风险, 其余3项^[9-11]为低偏倚风险; 经NOS进行研究质量的评价后, 1篇^[8]回顾性队列研究评分为7分。共纳入351例患者, 包括乳酸钠林格液组162例, 生理盐水组189例。各个纳入研究的基本特征见表1。

2.2 乳酸钠林格液与生理盐水治疗急性胰腺炎疗效比较(表2)

2.2.1 住院天数: 4项研究^[7,9-11]对急性胰腺炎住院天数进行了描述, 分析结果显示, 两组患者住院天数差异无统计学意义(MD = -0.59, 95%CI: -1.26-0.08, $P = 0.08$), 即乳酸钠林格液组、生理盐水组患者住院天数无差别, 见图1。

2.2.2 ICU住院率: 3个研究^[7,9,11]比较了急性胰腺炎的ICU住院率。分析结果表明两组间差异有统计学意义(OR = 0.33, 95%CI: 0.13-0.81, $P = 0.02$), 即乳酸钠林格液组的ICU住院率显著小于生理盐水组, 见图2。

2.2.3 死亡率: 5篇研究^[7-11]比较了急性胰腺炎的死亡率。分析结果发现, 两组的死亡率的差异无统计学意义(OR = 1.39, 95%CI: 0.44-4.40, $P = 0.57$), 即乳酸钠林格液组、生理盐水组患者死亡率无差别, 见图3。

2.2.4 24 h内出现全身炎症反应综合征: 4项研究^[7,9-11]对24 h内出现全身炎症反应综合征进行了比较。分析结果显示, 两组间差别无统计学意义(OR = 0.73, 95%CI: 0.41-2.33, $P = 0.28$), 即乳酸钠林格液组、生理盐水组患者在24 h内出现全身炎症反应综合征的概率无差别, 见图4。

表 2 纳入研究的结果分析

纳入研究	住院时间, 天(SD)		ICU住院率, <i>n</i> (%)		死亡率, <i>n</i> (%)		24 h SIRS, <i>n</i> (%)		胰腺坏死, <i>n</i> (%)	
	LR组	NS组	LR组	NS组	LR组	NS组	LR组	NS组	LR组	NS组
Wu ^[7] , 2011	4.8 (0.8)	6 (0.9)	1 (4.3%)	3 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	4 (19%)	0 (0%)	1 (4.8%)
Lipinski ^[8] , 2015	NR	NR	NR	NR	5 (12.5%)	3 (4.7%)	NR	NR	10 (25%)	12 (19%)
De-Madaria ^[9] , 2018	9.2 (2.1)	9.8 (3.2)	0 (0%)	1 (4.8%)	0 (0%)	1 (4.8%)	4 (21.1%)	4 (19%)	4 (40%)	10 (71.4%)
Choosakul ^[10] , 2018	6.3 (1.5)	6 (1.4)	NR	NR	0 (0%)	1 (4.2%)	2 (8.7%)	9 (37.5%)	0 (0%)	2 (8.3%)
Lee ^[11] , 2021	3.7 (1.1)	4.9 (1.3)	6 (9.8%)	15 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (37.5%)	19 (32.2%)	NR	NR

LR: 乳酸钠林格液; NS: 生理盐水; 24 h SIRS: 24 h内出现全身炎症反应综合征; NR:未记录; ICU: 重症监护室。

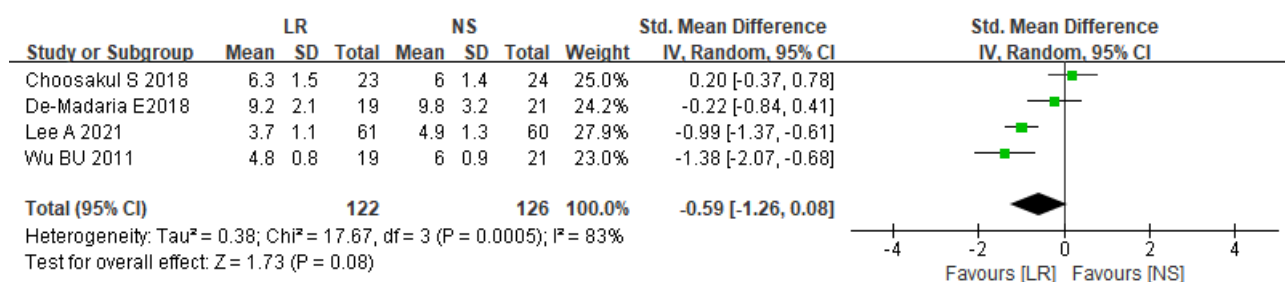


图 1 乳酸钠林格液组和生理盐水组住院天数的Meta分析。

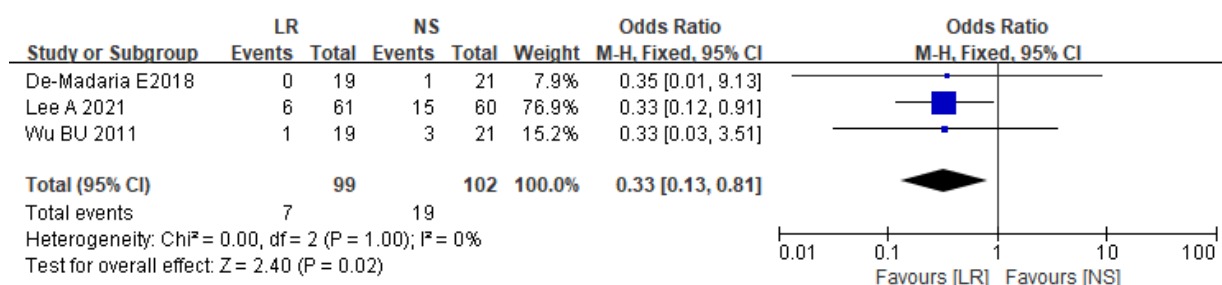


图 2 乳酸钠林格液组和生理盐水组 ICU 住院率的Meta分析。

2.2.5 胰腺坏死: 4个研究^[7-10]评估了胰腺坏死情况, 结果发现两组差别无统计学意义(OR = 0.71, 95%CI: 0.35-1.45, $P = 0.35$), 即乳酸钠林格液组与生理盐水组发生胰腺坏死的概率无差别, 见图5。

3 讨论

本荟萃分析结果表明, 乳酸钠林格液和生理盐水对急性胰腺炎患者进行液体复苏时, 乳酸钠林格液可降低ICU住院率(OR = 0.33, 95%CI: 0.13-0.81, $P = 0.02$)。然而两组患者在住院天数、死亡率、24 h内出现全身炎症反应综合征及胰腺坏死方面差别并没有统计学意义($P > 0.05$)。

急性胰腺炎液体治疗的专家共识提出急性胰腺炎的液体复苏一旦确诊即应开始, 时间越早越好, 早期24 h内液体复苏对改善病情进展及预后尤其重要^[12]。液体复苏可维持机体正常血容量, 为机体提供日常基础液体需

求, 对细胞内液体流失进行补偿, 纠正机体代谢紊乱, 从而改善微循环、预防胰腺坏死^[13]。生理盐水使用方便、价格低廉, 是临床上进行液体复苏最常用晶体溶液, 但其离子组成成分与人体血浆相似性较低, 生理盐水中氯离子浓度高于血浆50%, 钠离子的渗透压及浓度均略高于血浆, 长时间大量使用可能会出现高氯血症, 并且加重代谢性酸中毒^[14]。

乳酸钠林格液是一种含有乳酸盐、不含重碳酸盐的等渗电解质溶液, 其电解质浓度、酸碱度、渗透压都接近于细胞外液, 可纠正电解质紊乱、保持细胞内外渗透压平衡、快速提高机体有效血容量^[15]。乳酸钠进入人体后的终末产物为碳酸氢钠, 当机体出现高钾血症并伴酸中毒时, 其可纠正酸中毒状态, 并促使钾离子进入细胞内^[16,17]。目前亚太胰腺病学会及美国消化病协会均推荐乳酸钠林格液作为急性胰腺炎液体治疗的首选^[4]。De-

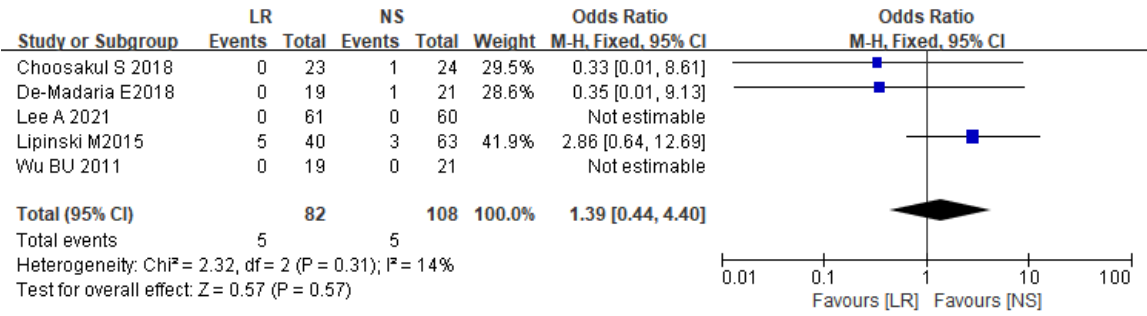


图 3 乳酸钠林格液组和生理盐水组死亡率的Meta分析.

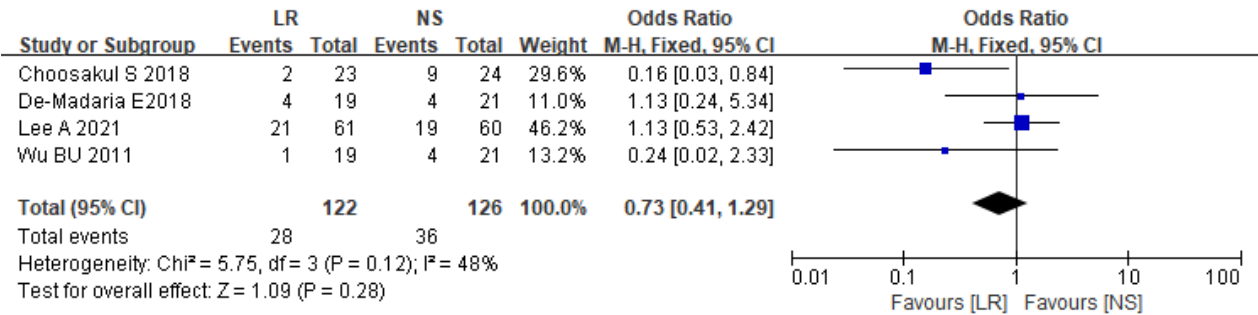


图 4 乳酸钠林格液组和生理盐水组24 h内出现全身炎症反应综合症的Meta分析.

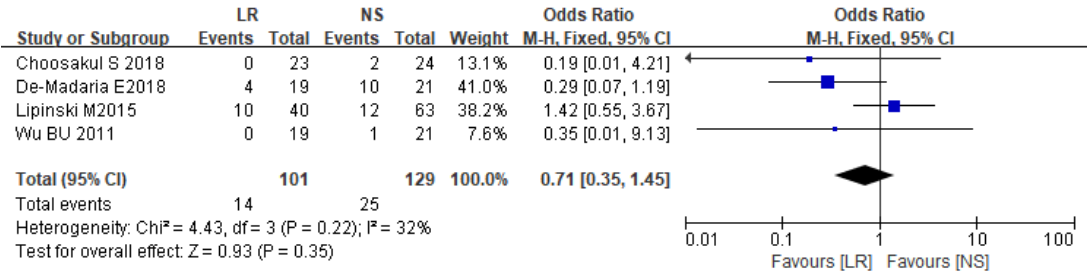


图 5 乳酸钠林格液组和生理盐水组胰腺坏死的Meta分析.

Madaria等^[9]研究证实, 乳酸钠林格液可减轻急性胰腺炎患者的炎症反应, 具有抗炎作用.

本研究存在局限性, 比如纳入研究数量较少; 纳入的五项研究中, 其中有三项研究未描述急性胰腺炎的严重程度; 由于条件所限, 未能对患者年龄、种族、性别、急性胰腺炎的病因及严重程度等亚组进行进一步详细分析以获得更多有价值的信息; 可能存在其他未知的潜在混杂因素, 增加选择偏倚风险等.

4 结论

综上所述, 对于急性胰腺炎患者, 予乳酸钠林格液进行液体复苏可减少ICU住院率. 但乳酸钠林格液治疗急性胰腺炎在住院天数、死亡率、24 h内出现全身炎症反应综合症及胰腺坏死方面与生理盐水无明显差别. 以上结论受纳入研究的样本量及方法学质量限制, 有待日后纳

入更多长期随访且设计严格的大样本随机对照试验加以验证.

文章亮点

实验背景

近年多项研究结果发现, 应用乳酸钠林格液或生理盐水对急性胰腺炎患者进行液体复苏的优越性尚存在一定争议.

实验动机

本研究通过荟萃分析评价乳酸钠林格液和生理盐水对急性胰腺炎的疗效, 以期为临床实践提供科学依据.

实验目标

比较乳酸钠林格液和生理盐水治疗急性胰腺炎的疗效.

实验方法

计算机检索维普、中国知网、万方、Web of Science、PubMed数据库。进行资料提取后, 采用RevMan 5.4软件进行统计分析。

实验结果

乳酸钠林格液组的ICU住院率显著小于生理盐水组。但在死亡率、24 h内出现全身炎症反应综合症及胰腺坏死方面, 乳酸钠林格液组和生理盐水组无明显差别。

实验结论

与生理盐水相比, 应用乳酸钠林格液对急性胰腺炎患者进行液体复苏可减少ICU住院率, 应考虑乳酸钠林格液作为一线复苏治疗。

展望前景

本研究受纳入文献的样本量及方法学质量限制, 有待日后纳入更多设计严格的大样本随机对照试验进一步补充研究。

5 参考文献

- 1 高强, 熊辉, 汪波. 急性胰腺炎的液体复苏. 中国急救医学 2019; 39: 1003-1006 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.10.017]
- 2 曾岚珍, 黄才斌, 林中琪. 重症急性胰腺炎的液体复苏. 赣南医学院学报 2019; 39: 738-743 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2019.07.023]
- 3 刘爱茹, 胡端敏. 重症急性胰腺炎早期液体复苏. 世界华人消化杂志 2018; 26: 1947-1952 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i33.1947]
- 4 宋英晓, 朱惠云, 刘爱茹, 曾彦博, 杜奕奇. 液体复苏在急性胰腺炎治疗中的研究进展. 中华胰腺病杂志 2018; 18: 350-353 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2018.05.016]
- 5 彭杨, 秦花, 覃岭, 吕亚萍. 不同液体复苏方法治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察. 实用临床护理学电子杂志 2019; 4: 73
- 6 吴冠祺, 袁满涓, 霍保善. 乳酸钠林格液和生理盐水对脓毒性休克患者的临床疗效观察. 中国实用医药 2020; 15: 126-128 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.23.055]
- 7 Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith

- B, Banks PA, Conwell DL. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 710-717.e1 [PMID: 21645639 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.04.026]
- 8 Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewska G. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: Normal saline or lactated Ringer's solution? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9367-9372 [PMID: 26309362 DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9367]
- 9 de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vázquez N, Almenta-Saavedra I, Miralles-Maciá C, Acevedo-Piedra NG, Roger-Ibáñez M, Sánchez-Marin C, Osuna-Ligero R, Gracia Á, Llorens P, Zapater P, Singh VK, Moreu-Martín R, Closa D. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 63-72 [PMID: 29435315 DOI: 10.1177/2050640617707864]
- 10 Choosakul S, Harinwan K, Chirapongsathorn S, Opuchar K, Sanpajit T, Piyanirun W, Puttapitakpong C. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, A randomized controlled trial. *Pancreatology* 2018; 18: 507-512 [PMID: 29754857 DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.016]
- 11 Lee A, Ko C, Buitrago C, Hiramoto B, Hilson L, Buxbaum J; NS-LR Study Group. Lactated Ringers vs Normal Saline Resuscitation for Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Trial. *Gastroenterology* 2021; 160: 955-957.e4 [PMID: 33159924 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.044]
- 12 徐贺, 尚东. 急性胰腺炎液体治疗的争议与共识. 中华胰腺病杂志 2015; 15: 282-284 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2015.04.019]
- 13 周洁, 杨耀鹏. 大容量液体复苏降低重症急性胰腺炎死亡风险. 临床荟萃 2019; 34: 140-143 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2019.02.010]
- 14 毛小强, 楼炳恒, 吴德军. 乳酸林格氏液与生理盐水对脓毒性休克患者临床疗效的比较. 中国医学科学院学报 2018; 40: 349-355 [DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2018.03.009]
- 15 孙翰, 柏小寅, 吴东. 急性胰腺炎早期干预的时效性. 协和医学杂志 2019; 10: 514-517 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.05.015]
- 16 黄泽辉, 林震群, 周文博, 施宗明, 张毅娜, 张婷婷, 苏玲玲, 王珊娜, 黄国榕, 陈焘. 早期两路补液联合大黄芒硝散治疗急性胰腺炎临床观察及作用机制. 中国中医药现代远程教育 2020; 18: 132-134 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2020.17.052]
- 17 刘蓉安, 黄晓波. 急性胰腺炎的早期病理生理改变与液体复苏的意义. 实用医院临床杂志 2018; 15: 249-252 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2018.03.079]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



减肥手术对反流性食管炎影响的研究进展

魏金平, 崔宏力

魏金平, 崔宏力, 清华大学附属垂杨柳医院普外科 北京市 100022

魏金平, 主治医师, 主要从事普外科胃肠道病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 魏金平负责撰写文章初稿; 崔宏力负责文章校正修改.

通讯作者: 崔宏力, 主任医师, 100022, 北京市朝阳区垂杨柳南街2号, 清华大学附属垂杨柳医院普外科. cuihongli2075697@sina.com

收稿日期: 2021-07-14

修回日期: 2021-08-27

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-11-28

Progress in understanding of influence of bariatric surgery on reflux esophagitis

Jin-Ping Wei, Hong-Li Cui

Jin-Ping Wei, Hong-Li Cui, Department of General Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing 100022, China

Corresponding author: Hong-Li Cui, Chief Physician, Department of General Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, No. 2 Chuiyangliu South Street, Chaoyang District, Beijing 100022, China. cuihongli2075697@sina.com

Received: 2021-07-14

Revised: 2021-08-27

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-11-28

Abstract

In today's society, as the number of obese people increases year by year, the incidence of gastroesophageal reflux disease (GERD) continues to rise. Although bariatric surgery has brought good news to these patients who are unable to lose weight on their own, it is still unclear whether it is effective in relieving GERD, or even inducing or aggravating GERD. In this article, we will review and provide evidence

of the effect of bariatric surgery on GERD.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bariatric surgery; Gastroesophageal reflux disease; Laparoscopic sleeve gastrectomy; Roux-en-Y gastric bypass surgery; Internal gastric balloon surgery

Citation: Wei JP, Cui HL. Progress in understanding of influence of bariatric surgery on reflux esophagitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1298-1303

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1298.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i22.1298>

摘要

当今社会, 随着肥胖人群逐年增加, 这使得胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发病率不断提升. 虽然减肥手术给这些依靠自身力量无法完成减重的患者带来了福音, 但它是否对缓解GERD有效, 甚至诱发或加重GERD目前尚无定论. 而在这篇文章中, 我们将回顾并提供减肥手术对GERD影响的证据.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 减肥手术; 胃食管反流病; 腹腔镜袖状胃切除; Roux-en-Y胃旁路手术; 内置胃球囊术

核心提要: 随着肥胖人群逐年增加, 这使得胃食管反流病的发病率不断提升. 虽然减肥手术给肥胖患者带来了福音, 但它是否对缓解胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)有效, 甚至诱发或加重GERD目前尚无定论. 而在这篇文章中, 重新回顾近几年文献中讨论的减肥手术对GERD的影响, 总结出腹腔镜下袖状胃切除(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG)术后患者新生

GERD和Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)发生率最高, 而诸如Roux-en-Y胃旁路手术(Roux-en-Y gastric bypass surgery, RYGB)和腹腔镜可调节胃束带(laparoscopic adjustable gastric band, LAGB)术后发生GERD及BE的报道则明显降低。

文献来源: 魏金平, 崔宏力. 减肥手术对反流性食管炎影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(22): 1298-1303

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1298.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1298>

0 引言

据美国疾病控制中心(Centers for Disease Control, CDC)统计, 近9330万(39.8%)美国成年人符合肥胖标准, 这使其成为主要的公共卫生问题之一^[1]。肥胖是一种慢性医学疾病, 与多种疾病相关, 包括心脏病, 阻塞性睡眠呼吸暂停, 2型糖尿病, 高血压和胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)等^[2]。肥胖及其相关合并症的综合治疗费用每年高达2千多亿美元。因此, 肥胖症治疗是许多国家的当务之急^[3]。

就目前为止, 人类已经发明了各种各样的外科手术和腔内手术来治疗肥胖症及其代谢性并发症。全世界范围内最常见的减肥手术是腹腔镜下袖状胃切除术(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG), 其次是Roux-en-Y胃旁路手术(Roux-en-Y gastric bypass surgery, RYGB)^[4]。最近, 内窥镜减肥疗法由于其微创性质和临床上显著的减肥效果而变得流行。外科手术和内窥镜减肥疗法以非体重依赖的方式影响肥胖相关的代谢合并症。例如, RYGB后糖尿病的改善与体重减轻无关。但是, 尽管体重增加与GERD之间存在线性关系, 但减肥手术与GERD之间的关系要复杂得多, 最近的研究表明, 减肥手术(例如LSG和垂直胃束带)可能与先前无症状的GERD患者的GERD复发有关^[5,6], 而RYGB已成为患有GERD肥胖患者的首选手术方式^[7]。内窥镜减肥疗法和GERD之间的关系尚未明确阐明, 一项回顾性研究表明^[8], 与LSG相比, 内窥镜套管胃成形术(endoscopic sleeve gastropasty, ESG)与新发GERD的风险较低。这篇综述的目的是重新回顾近几年文献中讨论的减肥手术对GERD的影响。

1 胃食管反流病

GERD是一种已知的肥胖相关合并症^[9]。肥胖患者中导致GERD的病理生理学表现为食管裂孔疝, 弱食管下括约肌, 胃食管连接压力梯度改变或短暂的食管下括约肌松弛。患者通常有胃灼热, 反流, 吞咽困难以及咳嗽、胸痛等症状。在美国, 大约20%的人口存在这种情况^[10]。长期的GERD可能导致Barrett食管(Barrett's esophagus, BE), 这是远端食管的癌前病变, 正常的鳞状上皮细胞发生化生,

变成柱状上皮, 增加了患食管腺癌的风险^[11]。GERD的一线治疗方案是改变生活方式, 其次是药物治疗, 然后可能升级为腔内治疗, 最后进行手术。有多种外科治疗方法可用于GERD的治疗, 例如Nissen胃底折叠术和电磁括约肌增强术。而侵入性较小的内窥镜疗法也有一定效果, 例如经口无切口胃底折叠术和抗反流粘膜切除术。由于GERD对生活质量的严重影响以及其增加癌症患病风险, 减肥手术相关文献中越来越多地讨论了GERD。了解不同类型的减肥疗法和GERD之间的关系已变得至关重要, 它会影响患者的手术方案选择、患者的治疗以及术后的随访。

2 外科减肥手术

对于许多无法通过改变饮食习惯和生活方式, 并且药物治疗不理想的肥胖患者, 减肥手术是一种较好的选择。它已被证实是在肥胖人群中实现显著且可持续减肥最有效的方法^[12]。根据美国代谢和减肥手术协会的统计, 2017年美国进行的代谢和减肥手术总人数为228000, 其中LSG是目前最常用的减肥手术方式, 其次是RYGB和腹腔镜可调节胃束带(laparoscopic adjustable gastric band, LAGB)。然而, 减肥手术有其较为明显的缺点, 例如胃肠道不可逆转的重塑, 围手术期及术后并发症的发生, 包括重要的维生素和矿物质吸收不良等。

2.1 LSG 最初, LSG是十二指肠分流术中胆胰分流的限制性部分。微创方法结合显著的减肥效果, 促使LSG成为主要的减肥手术之一。手术主要包括沿His角和距幽门3-6 cm之间的胃大弯连线切除大部分胃。这样, 在不影响幽门功能的情况下, 将胃体和胃底的80%切除。多年来, 有关LSG术后GERD发生率的文献报道较少, 而且相互矛盾。一些研究报道了LSG后GERD得到改善^[13,14], 而另一些研究则认为LSG术后GERD恶化甚至从头发展^[15-17]。

Yeung等^[18]最近在《外科年鉴》上发表了较为系统的Meta分析。作者旨在评估LSG术后GERD, 食管炎和BE的发病率。该文章分析了2000年至2018年之间的46项研究, 包括了10718例接受LSG的患者。就食管反流的变化而言, 来自35项研究的汇总数据发现, 在进行LSG术后, 出现反流症状患者增加了19%。此外, 来自30项研究的汇总数据显示, 在进行LSG术后, GERD的复发率为23%, 而20项长期研究(9-24个月)结果表明GERD的发生率为20%。其他结果还包括: BE发生率为6%, 食管裂孔疝为41%, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的使用率为38%, 以及由于严重反流而加做RYGB手术的发生率为4%。

欧洲最近的一项多中心研究^[19], 包括对90例5年前进行了LSG的患者, 通过上消化道内窥镜进行了食道

表 1 LSG与RYGB术后并发症

术式	LSG(n = 339)	RYGB(n = 295)
术后死亡人数	7	1
胃肠痿	5	1
贫血	12	14
GERD	32	5
倾倒综合征	0	8
减重不明显(%EWL<50%)	45	19
复胖	48	25

LSG: 腹腔镜下袖状胃切除; RYGB: Roux-en-Y胃旁路手术; GERD: 胃食管反流病; EWL: 额外体重减轻。

评估。手术前患者均没有发现BE的证据。平均随访时间为(78±15)个月, 研究显示, 在90名患者中, 有17名患有BE, 相当于术后5年或更长时间的患病率为18.8%。而患者GERD患病率从手术前的21%显著增加到随访时的76%。其中12例患者为轻度GERD, 56例患者为中、重度GERD。

2.2 Roux-en-Y胃旁路手术 Roux-en-Y胃旁路手术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)是经典的抗反流减重手术方式, 它具有明显抗反流效果及良好的减重效果。但由于其复杂程度的差异, 以及维生素、矿物质吸收困难等并发症, 自2014年以来, RYGB的数量有所减少, 并在全世界范围内被LSG所取代。根据2016年肥胖外科国际联盟的调查, 在美国, RYGB占有所有减肥手术的20%^[4]。最近有多项研究通过内窥镜检查, pH值测定和随访问卷记录了RYGB术后GERD症状的缓解^[20-22]。2014年对肥胖结果纵向数据库的研究发现, RYGB术后GERD发生情况优于LAGB和LSG^[23]。在2016年发布的一项1107例患者的7年临床研究中也证实了这一结果^[24], 同时, 文中也对RYGB与LSG术后其他并发症进行了比较(表1)。

Madalosso等^[25]人对GERD与RYGB之间的关系进行了更为客观的研究。53名接受RYGB治疗的患者在以下三个时间点接受了GERD的客观评估: 手术前(E1), 手术后6个月(E2)和手术后30个月或更长时间(E3)。作者应用了标准化GERD评估方案, 包括使用《蒙特利尔共识》, 上消化道内窥镜检查, 24小时门诊食管pH值测定和钡餐研究的临床评估。评估前7天停用所有抗反流药物。研究结果显示, 术后返流症状显著减少, 术后6个月从58%降至15%, 再到(39±7)个月降至9%。在瑞典进行了一项全国性队列研究^[26], 研究对象是接受RYGB手术且术前已有反流症状的成年人。该研究的中位随访时间为4.6年, 纳入了2454名患者。结果显示, 在RYGB后的第一年, 症状的发生或复发患者为55.8%, 第二年后降至48.8%, 作者报告在术后10年内患病率约为50%。

最近, Adil等^[27]人再次进行了系统的综述分析, 评估RYGB对Barrett食管的影响。八项研究包括117例术前伴有BE患者。RYGB后1年以上的内镜检查显示BE明显消退, 而组织学显示的结果为54.7%的患者BE出现好转, 但有1.7%的患者显示进展。RYGB与Barrett食管术后消退密切相关。

2.3 LAGB LAGB是一种经腹腔镜在胃底周围安装可调式绑带, 将胃分为一个小的近端小袋和一个连接到小肠的较大的远端小袋^[28]。使用盐水注射逐渐填充束带, 从而限制进入胃的食物量。自成立以来, 关于LAGB对GERD的影响一直存在相互矛盾的数据。

De Jong等^[29]的系统性回顾综述中, 包括了20项针对3307例接受LAGB的患者的研究。它发现该方法具有抗反流特性, 并降低了短期(6个月)GERD发生率。术后反流症状的患病率从33.3%下降到7.7%, 药物使用率从27.5%下降到9.5%。此外, 术后食管炎的患病率也从33.3%下降到27.5%。同样, 病理性反流的发生率从术前的55.8%降低到术后的29.4%。作者还假设, 术后体重减轻可在短期内缓解GERD症状。然而, 在较长的随访期内, 一部分患者发生了新发的食管炎(29.4%)和反流症状(15%)。Woodman及其同事^[30]对122名LAGB患者进行了2年的随访, 发现使用肥胖和体重减轻生活质量仪器可解决80%的患者GERD症状。而其余的参与者中, 有11%的患者描述了症状的改善, 而7%的患者则没有变化, 只有2%的患者表示症状恶化。

为了了解LAGB的远期效果, Burton等^[31]人进行了前瞻性研究, 在第一时间点[T1, LAGB后(3.3±1.2)年]和第二时间点[T2, LAGB后(8.3±1.2)年]比较了160名LAGB术后患者相关情况。患者报告的与GERD相关的结论显示, 反流评分(0到72)在T1时维持在6.0(2.3-11)的较低水平, 而在T2时则保持在7.0(3-17)的较低水平, 0代表无反流, 而72代表最大回流。并且, 在两个时间点之间反流的发生率保持较为稳定。

但由于胃束带手术的普及程度下降, 最近三年未像其他手术一样对LAGB和GERD之间的关系进行过严格的研究。

3 内镜减肥疗法

3.1 内置胃球囊术 在很大程度上, 内置胃球囊术(intra gastric balloon, IGB)被认为是诱导肥胖患者体重减轻的安全有效方法^[32]。它的设计者Nieben在1982年提出了一个理论, 即一个临时的气球将占据胃中一定空间并增加饱腹感, 从而导致食物摄入减少。自理论提出以来, 其诱导减肥的确切机制仍在争论中, 胃底延迟排空及舒张反应性胃机械感受器的激活被认为是可能的机制^[33,34]。

众多研究中, IGB对GERD的影响是相互矛盾的。一项Meta分析研究中, 在接受全程IGB治疗的患者中, 有14.3%的患者发生了GERD^[35]。Mathus-Vliegen等人^[36]的另一项研究结果显示, 接受IGB患者术前和术后食管pH值测定结果存在的显著差异($P = 0.015$)。Farina等人^[37]报道, 有8/30的患者经胃内球囊治疗后出现胃灼热症状。然而, 其他研究并未将GERD报告为IGB的并发症^[38,39]。最近的Meta分析显示, 与气体填充的IGB相比, 液体填充的IGB患者术后总重量减少(total body weight loss, TBWL)更高^[40]。但是, 液体填充IGB具有更高的不耐受率和早清除率。

据认为, 由于球囊引起的胃扩张导致下食管括约肌压力降低会促进反流。然而, 下食管括约肌压力与GERD之间的相关性尚未得到证实, 病因仍有争议^[33]。

3.2 ESG 作为LSG的替代方法, ESG术将胃的前壁和后壁缝合在一起, 形成类似于LSG的管状结构^[41]。但与LSG不同, 在此过程中没有切除任何组织, 并且保留了胃底, 改变了胃动力, 导致饱腹感^[42]。最近发表的系统回顾性分析, 包括2016年至2019年之间8项原始研究的1772名患者数据。结果显示, 6个月平均TBWL为15.1%, 体重指数(body mass index, BMI)平均下降5.65 kg/m², 额外体重减轻(excess weight loss, EWL)为57.7%。ESG术后1年内体重持续减轻, 18个月和24个月的TBWL分别为16.5%和17.2%。有趣的是, 所有纳入的ESG研究均未将GERD列为严重不良事件, 其报告的不良事件包括术后因疼痛或恶心需住院治疗($n = 18$, 1.08%), 上消化道出血($n = 9$, 0.56%), 胃漏($n = 8$, 0.48%), 肺栓塞($n = 1$, 0.06%)和气腹($n = 1$, 0.06%)。此外, Fayad等人^[8]发表了一项病例匹配研究。文中对ESG和LSG进行了比较。在54例ESG患者和83例LSG患者中, 术前评估两组患者GERD患病率相似(ESG组为16.7%, LSG组为25.3%, $P = 0.27$)。术后ESG组GERD的发生率显著降低, 为1.9%, 而LSG组为14.5%。

4 结论与展望

综上所述, LSG术后患者新生GERD和BE发生率最高, 而

诸如RYGB和LAGB术后发生GERD及BE的报道则明显降低。IGB术后与GERD的增加可能有关, 而没有足够的证据将ESG与GERD相关联。GERD可以通过一些减肥手术来治疗, 但由于解剖结构的改变, 它有时会从头发展。根据目前研究结果, 外科减肥手术与内镜减肥疗法各有各的优势, 但两者比较孰优孰劣尚无明确定论。就减肥手术对GERD影响而言, RYGB和LAGB手术无疑有较大的优势。准备进行减肥手术的患者可从术前内镜检查中受益, 以选择更合适的治疗方法。

肥胖对GERD及其并发症(包括食管腺癌)构成重大风险。减肥手术是实现肥胖患者减肥和合并症的有效手段, 但通常都得以胃食管反流和食管动力障碍做代价。而RYGB和LAGB除了带给肥胖患者显著且可持续的体重减轻外, 也已被证明是解决GERD的最合适的减肥疗法。由于LSG与反流发生率的增加密切相关, 考虑到它在世界范围内的普及, 打算接受LSG的患者, 尤其是有反流症状的患者, 可能会从术前上消化道内镜检查和食道pH测量中受益, 以排除该手术的禁忌症。

5 参考文献

- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* 2017; 1-8 [PMID: 29155689]
- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22 Suppl 2: S5-39 [PMID: 24961825 DOI: 10.1002/oby.20821]
- 郭梦舟, 孟立娜. 难治性胃食管反流病: 现状与进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2921-2928 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i33.2921]
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, Buchwald H, Scopinaro N. IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes Surg* 2018; 28: 3783-3794 [PMID: 30121858 DOI: 10.1007/s11695-018-3450-2]
- Elder KA, Wolfe BM. Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. *Gastroenterology* 2007; 132: 2253-2271 [PMID: 17498516 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.057]
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-1737 [PMID: 15479938 DOI: 10.1001/jama.292.14.1724]
- Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD; SAGES Guidelines Committee. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2010; 24: 2647-2669 [PMID: 20725747 DOI: 10.1007/s00464-010-1267-8]
- Fayad L, Adam A, Schweitzer M, Cheskin LJ, Ajayi T, Dunlap M, Badurdeen DS, Hill C, Paranjy N, Lalezari S, Kalloo AN, Khashab MA, Kumbhari V. Endoscopic sleeve gastropasty versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a case-matched study.

- Gastrointest Endosc* 2019; 89: 782-788 [PMID: 30148991 DOI: 10.1016/j.gie.2018.08.03]
- 9 朱乾坤, 任海洋, 李小东, 翟博. 合并肥胖的胃食管反流病外科策略选择. *世界华人消化杂志* 2020; 28: 43-49 [DOI: 10.11569/wcjd.v28.i2.43]
 - 10 El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]
 - 11 Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyratzopoulos G, de Caestecker J; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42 [PMID: 24165758 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372]
 - 12 Maggard MA, Shugarman LR, Suttrop M, Maglione M, Sugarman HJ, Livingston EH, Nguyen NT, Li Z, Mojica WA, Hiltun L, Rhodes S, Morton SC, Shekelle PG. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 547-559 [PMID: 15809466 DOI: 10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00013]
 - 13 Rebecchi F, Allaix ME, Giaccone C, Uglicione E, Scozzari G, Morino M. Gastroesophageal reflux disease and laparoscopic sleeve gastrectomy: a physiopathologic evaluation. *Ann Surg* 2014; 260: 909-14; discussion 914-5 [PMID: 25379861 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000967]
 - 14 Berry MA, Urrutia L, Lamoza P, Molina A, Luna E, Parra F, Domínguez MJ, Alonso R. Sleeve Gastrectomy Outcomes in Patients with BMI Between 30 and 35.3 Years of Follow-Up. *Obes Surg* 2018; 28: 649-655 [PMID: 28975492 DOI: 10.1007/s11695-017-2897-x]
 - 15 Chang DM, Lee WJ, Chen JC, Ser KH, Tsai PL, Lee YC. Thirteen-Year Experience of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Surgical Risk, Weight Loss, and Revision Procedures. *Obes Surg* 2018; 28: 2991-2997 [PMID: 29931481 DOI: 10.1007/s11695-018-3344-3]
 - 16 Genco A, Soricelli E, Casella G, Maselli R, Castagneto-Gissey L, Di Lorenzo N, Basso N. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus after laparoscopic sleeve gastrectomy: a possible, underestimated long-term complication. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 568-574 [PMID: 28089434 DOI: 10.1016/j.soard.2016.11.029]
 - 17 Chiu S, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Effect of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2011; 7: 510-515 [PMID: 21130052 DOI: 10.1016/j.soard.2010.09.011]
 - 18 Yeung KTD, Penney N, Ashrafian L, Darzi A, Ashrafian H. Does Sleeve Gastrectomy Expose the Distal Esophagus to Severe Reflux?: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2020; 271: 257-265 [PMID: 30921053 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003275]
 - 19 Sebastianelli L, Benois M, Vanbiervliet G, Bailly L, Robert M, Turrin N, Gizard E, Foletto M, Bisello M, Albanese A, Santonicola A, Iovino P, Piche T, Angrisani L, Turchi L, Schiavo L, Iannelli A. Systematic Endoscopy 5 Years After Sleeve Gastrectomy Results in a High Rate of Barrett's Esophagus: Results of a Multicenter Study. *Obes Surg* 2019; 29: 1462-1469 [PMID: 30666544 DOI: 10.1007/s11695-019-03704-y]
 - 20 Frezza EE, Ikramuddin S, Gourash W, Rakitt T, Kingston A, Luketich J, Schauer P. Symptomatic improvement in gastroesophageal reflux disease (GERD) following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2002; 16: 1027-1031 [PMID: 11984683 DOI: 10.1007/s00464-001-8313-5]
 - 21 Perry Y, Courcoulas AP, Fernando HC, Buenaventura PO, McCaughan JS, Luketich JD. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for recalcitrant gastroesophageal reflux disease in morbidly obese patients. *JSLs* 2004; 8: 19-23 [PMID: 14974657]
 - 22 Velanovich V. The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument. *Dis Esophagus* 2007; 20: 130-134 [PMID: 17439596 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00658.x]
 - 23 Pallati PK, Shaligram A, Shostrom VK, Oleynikov D, McBride CL, Goede MR. Improvement in gastroesophageal reflux disease symptoms after various bariatric procedures: review of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10: 502-507 [PMID: 24238733 DOI: 10.1016/j.soard.2013.07.018]
 - 24 Jammu GS, Sharma R. A 7-Year Clinical Audit of 1107 Cases Comparing Sleeve Gastrectomy, Roux-En-Y Gastric Bypass, and Mini-Gastric Bypass, to Determine an Effective and Safe Bariatric and Metabolic Procedure. *Obes Surg* 2016; 26: 926-932 [PMID: 26337694 DOI: 10.1007/s11695-015-1869-2]
 - 25 Madalosso CA, Gurski RR, Callegari-Jacques SM, Navarini D, Mazzini G, Pereira Mda S. The Impact of Gastric Bypass on Gastroesophageal Reflux Disease in Morbidly Obese Patients. *Ann Surg* 2016; 263: 110-116 [PMID: 25607766 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001139]
 - 26 Holmberg D, Santoni G, Xie S, Lagergren J. Gastric bypass surgery in the treatment of gastro-oesophageal reflux symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 159-166 [PMID: 31165515 DOI: 10.1111/apt.15274]
 - 27 Adil MT, Al-Taani O, Rashid F, Munasinghe A, Jain V, Whitelaw D, Jambulingam P, Mahawar K. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass on Barrett's Esophagus. *Obes Surg* 2019; 29: 3712-3721 [PMID: 31309524 DOI: 10.1007/s11695]
 - 28 Lo Menzo E, Szomstein S, Rosenthal RJ. Changing trends in bariatric surgery. *Scand J Surg* 2015; 104: 18-23 [PMID: 25269945 DOI: 10.1177/1457496914552344]
 - 29 de Jong JR, Besselink MG, van Ramshorst B, Gooszen HG, Smout AJ. Effects of adjustable gastric banding on gastroesophageal reflux and esophageal motility: a systematic review. *Obes Rev* 2010; 11: 297-305 [PMID: 19563457 DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00622.x]
 - 30 Woodman G, Cywes R, Billy H, Montgomery K, Cornell C, Okerson T; APEX Study Group. Effect of adjustable gastric banding on changes in gastroesophageal reflux disease (GERD) and quality of life. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 581-589 [PMID: 22356120 DOI: 10.1185/03007995.2012.666962]
 - 31 Burton PR, Ooi GJ, Laurie C, Anderson M, Parker K, Paul E, Hebbard G, O'Brien PE, Brown WA. Changes in Outcomes, Satiety and Adverse Upper Gastrointestinal Symptoms Following Laparoscopic Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg* 2017; 27: 1240-1249 [PMID: 27822766 DOI: 10.1007/s11695-016-2434-3]
 - 32 Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Intra-gastric balloon for treatment-resistant obesity: safety, tolerance, and efficacy of 1-year balloon treatment followed by a 1-year balloon-free follow-up. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 19-27 [PMID: 15672051 DOI: 10.1016/s0016-5107(04)02406-x]
 - 33 Gómez V, Woodman G, Abu Dayyeh BK. Delayed gastric emptying as a proposed mechanism of action during intra-gastric balloon therapy: Results of a prospective study. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24: 1849-1853 [PMID: 27465076 DOI: 10.1002/oby.21555]
 - 34 Mion F, Napoléon B, Roman S, Malvoisin E, Trepo F, Pujol B, Lefort C, Bory RM. Effects of intra-gastric balloon on gastric emptying and plasma ghrelin levels in non-morbid obese patients. *Obes Surg* 2005; 15: 510-516 [PMID: 15946431 DOI: 10.1381/0960892053723411]
 - 35 Yorke E, Switzer NJ, Reso A, Shi X, de Gara C, Birch D, Gill R, Karmali S. Intra-gastric Balloon for Management of Severe Obesity: a Systematic Review. *Obes Surg* 2016; 26: 2248-2254 [PMID: 27444806 DOI: 10.1007/s11695-016-2307-9]
 - 36 Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1246-

- 1252 [PMID: 12465720 DOI: 10.1080/00365520276]
- 37 Farina MG, Baratta R, Nigro A, Vinciguerra F, Puglisi C, Schembri R, Virgilio C, Vigneri R, Frittitta L. Intra-gastric balloon in association with lifestyle and/or pharmacotherapy in the long-term management of obesity. *Obes Surg* 2012; 22: 565-571 [PMID: 21901285 DOI: 10.1007/s11695-011-0514-y]
- 38 Hirsch DP, Mathus-Vliegen EM, Dagli U, Tytgat GN, Boeckstaens GE. Effect of prolonged gastric distention on lower esophageal sphincter function and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1696-1704 [PMID: 12907321 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07588.x]
- 39 Świdnicka-Siergiejko AK, Wróblewski E, Hady HR, Łuba M, Dadan J, Dąbrowski A. Esophageal pH and impedance reflux parameters in relation to body mass index, obesity-related hormones, and bariatric procedures. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128: 594-603 [PMID: 30238932 DOI: 10.20452/pamw.4334]
- 40 Bazerbachi F, Haffar S, Sawas T, Vargas EJ, Kaur RJ, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Abu Dayyeh BK. Fluid-Filled Versus Gas-Filled Intra-gastric Balloons as Obesity Interventions: a Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Obes Surg* 2018; 28: 2617-2625 [PMID: 29663250 DOI: 10.1007/s11695-018-3227-7]
- 41 Majumder S, Birk J. A review of the current status of endoluminal therapy as a primary approach to obesity management. *Surg Endosc* 2013; 27: 2305-2311 [PMID: 23344508 DOI: 10.1007/s00464-012-2765-7]
- 42 Gys B, Plaeke P, Lamme B, Lafullarde T, Komen N, Beunis A, Hubens G. Endoscopic Gastric Plication for Morbid Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis of Published Data over Time. *Obes Surg* 2019; 29: 3021-3029 [PMID: 31230201 DOI: 10.1007/s11695-019-04010-3]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。

结肠镜腺瘤检出率的近期研究进展

朱晓佳, 杨力

朱晓佳, 杨力, 江西省景德镇市第三人民医院消化内科 江西省景德镇 333000

朱晓佳, 研究方向为消化系统疾病及内镜下诊断与治疗.

基金项目: 江西省卫健委科技计划项目, No. 20197262; 江西省景德镇市科技计划项目, No. 20202SFZC001.

作者贡献分布: 本文综述由朱晓佳完成; 杨力审校.

通讯作者: 杨力, 本科, 主任医师, 333000, 江西省景德镇市珠山区东郊新厂陶阳路76号, 江西省景德镇市第三人民医院消化内科.
yanglijdz@sina.com

收稿日期: 2021-07-09

修回日期: 2021-07-27

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-11-28

Progress in understanding of factors related to colonoscopic adenoma detection rate

Xiao-Jia Zhu, Li Yang

Xiao-Jia Zhu, Li Yang, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Supported by: Jiangxi Provincial Health Commission Science and Technology Project, No. 20197262; Science and Technology Project of Jingdezhen City, Jiangxi Province, No. 20202SFZC001.

Corresponding author: Li Yang, Bachelor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Jingdezhen, No. 76 Taoyang Road, Dongjiao Xinchang, Zhushan District, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China.
yanglijdz@sina.com

Received: 2021-07-09

Revised: 2021-07-27

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-11-28

Abstract

Adenoma detection rate (ADR) is the proportion of average-risk patients undergoing screening colonoscopy in whom an adenoma is found, and it is an important quality indicator of colonoscopy. ADR is closely related to the risk of interval colorectal cancer. A deeply study of ADR is essential for endoscopists. In this paper, we review the progress in the understanding of factors related to ADR before, during, and after colonoscopy, as well as several issues worthy of attention.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adenoma detection rate; Colonoscopic; Colorectal cancer

Citation: Zhu XJ, Yang L. Progress in understanding of factors related to colonoscopic adenoma detection rate. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(22): 1304-1310

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1304.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i22.1304>

摘要

腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)是指接受结肠镜筛查的一般风险人群中腺瘤检出的比例, ADR是结肠镜检查重要的质量指标. ADR与间期结直肠癌发生风险密切相关, 深入认识ADR对于内镜医师而言至关重要. 本文现就结肠镜检查前、结肠镜检查中与结肠镜检查后与ADR相关因素的研究进展, 以及值得关注的几个问题, 结合近年来国外文献进行了综述.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腺瘤检出率; 结肠镜; 结直肠癌

核心提要: 腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)是结肠镜检查重要的质量指标。大样本研究结果表明ADR与间期结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发生风险密切相关, ADR<20%的内镜医师其间期CRC发生率较ADR>20%者高10倍。ADR每增加1%, 间期CRC发生风险可降低3%, 致死性间期CRC降低5%。积极提高内镜医师自身的ADR有助于降低间期CRC及其相关死亡风险。

文献来源: 朱晓佳, 杨力. 结肠镜腺瘤检出率的近期研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(22): 1304–1310

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1304.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1304>

0 引言

腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)是指接受结肠镜筛查的一般风险人群中腺瘤检出的比例, ADR是结肠镜检查重要的质量指标^[1]。大样本研究结果表明ADR与间期结直肠癌(colorectal cancer: CRC; 即筛查未发现而在下一次筛查或监测之前发现的CRC)发生风险密切相关, ADR<20%的内镜医师其间期CRC发生率较ADR>20%者高10倍^[2]。ADR每增加1%, 间期CRC发生风险可降低3%, 致死性间期CRC降低5%^[3]。2015年美国胃肠病协会(American Gastroenterological Association, ACG)与美国胃肠内镜学会(American Society of Gastrointestinal Endoscopy, ASGE)联合工作组推荐行结肠镜筛查的≥50岁人群总体ADR≥25%, 其中男性≥30%、女性≥20%^[4]。积极提高内镜医师自身的ADR有助于降低间期CRC及其相关死亡风险^[5]。因此, 深入认识ADR对于内镜医师而言至关重要, 本文现就其近期研究进展加以综述如下。

1 结肠镜检查前与ADR相关的因素

1.1 肠道准备 分次剂量(检查前1 d+检查当天各服用1/2剂量)方案是目前推荐使用的结肠镜肠道准备方法^[4]。3项荟萃分析评估了分次剂量肠道准备对ADR的影响, 结果发现与检查前1 d肠道准备比较, 分次剂量的肠道清洁度明显更优^[6], ADR亦增加^[7], 与检查当天肠道准备比较, 两者肠道清洁度相似^[8], ADR也无统计学差异^[7,8]。加用消泡剂西甲硅油有助于进一步改善肠道准备质量, 特别是对于基线ADR低(<25%)的内镜医师更利于改善其ADR^[9]。

充分的肠道准备为内镜医师提供了良好的检查视野, ADR也明显优于不充分准备者^[4]。Guo等^[10]的研究在充分肠道准备基础上进一步提高其质量, 发现随波士顿肠道准备评分(boston bowel preparation scale, BBPS)增加, ADR亦随之增加(BBPS 6分, 21.8%; BBPS 7分,

27.8%; BBPS 8分, 28.2%; BBPS 9分, 32.6%), 肠段(右半结肠, 横结肠, 左半结肠) BBPS 3分者ADR最高。然而, Calderwood等^[11]的研究却发现随BBPS增加, ADR呈现下降趋势(BBPS 6分, 40.4%; BBPS 7分, 40.6%; BBPS 8分, 38.8%; BBPS 9分, 34.3%), 各肠段BBPS 2分者较3分的ADR高。随后Choi等^[12]的研究同样发现肠道准备良好(BBPS = 6, 7)组的ADR明显高于肠道准备优秀(BBPS = 8, 9)组, 认为进一步提高肠道准备质量对于ADR可能没有帮助。分析其原因, 考虑可能是优质的肠道准备易于麻痹分散内镜医师的注意力, 盲目地增加其自信心^[11], 而肠道粪便残渣和/或粘液的存在有助于突显息肉, 增加内镜医师的关注以及冲洗和吸引次数, 延长了内镜检查时间, 从而增加ADR^[12]; 其次, 应注意到的是, 肠道准备评分仍然存在一定的主观性, 相同的肠道条件下不同的内镜医师可能会分别给出2分或3分, 从而出现评分上的差异^[11,12]。

1.2 内镜时间安排 近期一项系统评价及荟萃分析评估了上午或下午结肠镜检查对ADR的影响, 总体分析显示结肠镜检查时间安排并不影响ADR, 但亚组分析发现内镜医师全天工作会导致下午的ADR明显降低^[13]。另一项荟萃分析亦发现上午或下午结肠镜检查的ADR无统计学差异, 但亚组分析并未发现内镜医师全天工作或仅半天工作对下午的ADR会产生明显影响^[14]。Lee等^[15]的一项基于社区的大样本研究也显示内镜医师疲劳不影响ADR。然而, 来自社区的研究结果并不一定完全适用于高强度的内镜中心工作^[16], 由于每个内镜医师的耐力各不相同, 有些内镜医师可能更容易受到疲劳的影响^[13]。因此, 内镜医师应注意保持清晰的意识, 积极监测自身疲劳, 从而避免影响结肠镜检查质量^[16]。

1.3 内镜医师特征与性格 一项来自美国克利夫兰医学中心的大样本回顾性研究, 在调整了已知与ADR相关的临床、患者和结肠镜检查变量之后, 通过多层次混合效应逻辑回归分析显示ADR与内镜医师的特征(专业、性别、就读的医学院所在地、培训结束后时间、每年结肠镜检查例数、所在医院以及结肠镜检查时存在学员)之间并无明显相关性, 认为上述特征并不影响腺瘤的检出^[17]。Ezaz等^[18]在统计美国多家医院117名内镜医师的ADR后对他们进行了问卷调查, 以评估ADR与内镜医师性格及经济之间的关系, 结果发现ADR与经济奖励、对医疗事故的担心、以及对ADR作为质量指标的了解之间无明显相关性, 但ADR与内镜医师自我报告更具强迫性或更细致明显相关。另一项来自韩国的多中心研究, 采用明尼苏达多相人格调查表(minnesota multiphasic personality inventory, MMPI-2)评估了20名内镜医师性格与ADR之间的关系, 结果发现两组内镜医师(ADR≥45% vs

<45% 各有10名)比较, MMPI-2临床评分(如疑病和精神病)、内容量表(如强迫性和A型性格)以及补充量表(如支配地位和社会责任)无明显差异, 在调整患者因素之后, 逻辑回归分析显示ADR与MMPI-2评估的自我力量显著相关, 认为自我力量强的内镜医师受各种环境因素的影响较小, 可以更细致的在退镜过程中去观察^[19]. 目前有关内镜医师性格与ADR的相关资料尚少, 在结肠镜筛查过程中是否应考虑到这一因素, 还有待于进一步的研究证实.

2 结肠镜检查中与ADR相关的因素

2.1 镇静药物 镇静药物辅助的结肠镜检查对ADR的影响文献报道不一, 两项回顾性研究报道镇静药物辅助结肠镜检查较清醒状态明显提高患者的ADR, 多因素分析显示镇静药物辅助结肠镜检查与ADR独立相关^[20,21], 但另一项大样本的回顾性研究却显示使用镇静药物并不增加患者的ADR (13.0% vs 12.44%, $P = 0.337$)^[22]. 近期一项纳入11项研究共计177016例患者的系统评价及荟萃分析, 比较了深度镇静(丙泊酚)与中度镇静(阿片类/苯二氮卓类药物)对ADR的影响, 结果发现丙泊酚并不优于阿片类/苯二氮卓类药物, 两者ADR相似, 建议临床应根据患者的风险, 个体化选择镇静药物^[23].

2.2 插镜 盲肠插镜时间是结肠镜检查的能力指标^[1]. Hsieh等^[24]汇总4项有关盲肠插镜时间与ADR的研究, 结果发现盲肠插镜时间延长并未对ADR产生不利影响. 水交换结肠镜检查是有别于常规注气的一种新的进镜技术, 一项纳入17项RCT的荟萃分析显示, 与水浸泡、注入空气、注入CO₂比较, 水交换检查方法尽管插镜时间有所延长, 但显著增加总体ADR以及右半结肠ADR, 并明显改善肠道清洁度^[25]. 另一项荟萃分析在调整患者年龄、性别以及退镜时间之后, 同样发现水交换检查方法可以最大程度改善ADR^[26]. 在插镜过程中是否需要仔细观察及息肉切除, 对此近期一项包括7项RCT的系统评价及荟萃分析显示, 与仅在退镜时仔细观察以及息肉切除比较, 在插镜时附加仔细观察及息肉切除尽管缩短了总体操作时间, 但并不改善ADR^[27].

2.3 变换体位 结肠镜退镜过程中患者常位于左侧卧位或仰卧位, 适时变换体位有利于肠腔扩张, 从而更好的观察肠道黏膜^[4]. 近期一项包括5项RCT的荟萃分析, 评估了退镜时动态变换体位(左侧卧位观察右半结肠, 仰卧位观察横结肠, 右侧卧位观察左半结肠)的效果, 结果显示与静态体位比较, 动态变换体位明显增加总体ADR, 特别是在横结肠段, 而退镜时间没有明显延长^[28]. 另一项荟萃分析同样发现与静态左侧卧位比较, 退镜时动态

变换体位显著增加ADR, 退镜时间两组并无统计学差异 (12.43 min vs 11.46 min, $P = 0.27$), 提示根据所检查肠段的不同, 动态变换体位有利于腺瘤的检出^[29]. 但是, 对于体重偏大者, 特别是镇静患者多次变换体位往往较为困难, 这也是其不足之处.

2.4 二次检查 目前常规结肠镜检查仍有可能漏诊结肠腺瘤, 特别是位于右半结肠的腺瘤^[1]. Kushnir等^[30]的一项多中心平行随机对照研究, 比较了结肠镜二次检查(第一次插镜到盲肠后退镜观察至肝曲, 然后再次插镜到盲肠第二次退镜观察)对右半结肠ADR的影响, 结果发现前视下二次退镜检查与倒镜下二次退镜检查的ADR相似, 两者与常规的一次退镜检查比较, 均可增加右半结肠ADR. Desai等^[31]系统评价了结肠镜二次检查, 结果发现与一次退镜检查比较, 前视或倒镜二次退镜检查均可明显提高右半结肠的ADR, 前视下二次退镜检查可增加10%的右半结肠ADR, 倒镜下二次退镜检查可增加6%的右半结肠ADR. 考虑到有10%的内镜医师倒镜仍然会有所困难^[30], 前视下二次退镜检查简单方便, 值得内镜医师在结肠镜检查时常规应用.

2.5 内镜与染色 近期一项包括6项RCT共计4594例患者的荟萃分析显示高清白光结肠镜的ADR显著高于普通白光内镜 (40% vs 35%, $P = 0.001$)^[32]. 染色亦有助于提高ADR^[33]. Kim等^[34]的一项多中心随机对照研究比较了退镜过程中喷洒靛胭脂对ADR的影响, 结果显示与常规结肠镜检查比较, 染色内镜明显改善ADR (54.4% vs 44.9%, $P < 0.001$), 但染色内镜的退镜时间亦长于常规内镜 (11.2 min vs 9.2 min, $P < 0.001$). 既往的研究显示应用窄带成像(NBI)、智能分光(FICE)或智能光学染色(i-scan)技术并不改善ADR^[33], 然而, 随着内镜设备以及电子染色技术的不断更新及应用, 近期Atkinson等^[35]纳入11项RCT进行荟萃分析, 结果发现总体而言NBI较高清白光明显增加ADR (45.2% vs 42.3%, $P = 0.04$), 在肠道准备优良时效果最好, 亚组分析显示二代NBI改善ADR, 而一代NBI则否. Shinozaki等^[36]的荟萃分析显示联动成像(LCI)较白光显著提高ADR. Kidambi等^[37]的一项大样本RCT研究同样发现i-scan较高清白光明显增加ADR (47.2% vs 37.7%, $P = 0.01$). 现今已有几种安装在结肠镜头端的黏膜暴露装置用于临床, 多项荟萃分析显示透明帽、EndoRings并不改善ADR^[26,33,38], 而Endocuff则有助于提高ADR^[26]. 近年来, 基于深度学习的计算机辅助检查(computer-aided detection, CAdE)亦被应用于结肠镜检查当中, Hassan等^[39]纳入5项RCT共计4354例患者的荟萃分析显示, CAdE较对照组显著提高总体ADR (36.6% vs 25.2%, $P < 0.01$).

2.6 退镜时间 退镜时间是指结肠镜自盲肠开始退镜直至退出肛门所花费的时间, 并除外切除息肉耗费的时间^[1]. 推荐的退镜时间应 ≥ 6 min^[4]. 一项来自韩国的前瞻性研究通过多因素分析发现, 右半结肠退镜时间 ≥ 2 min、近端结肠退镜时间 ≥ 4 min、左半结肠退镜时间 ≥ 3 min与ADR显著相关^[40]. 但另一项随机研究却显示与常规的自由退镜时间(≥ 6 min)比较, 固定的退镜时间(盲肠、升结肠 ≥ 2 min, 横结肠 ≥ 1 min, 左半结肠 ≥ 3 min)并未改善ADR (39.8% vs 42.1%, $P = 0.43$), 认为重要的是保持足够的退镜时间以利于仔细检查^[41]. 近期一项来自国内的多中心随机对照研究也证实, 进一步延长退镜时间至9 min较6 min显著增加ADR (36.6% vs 27.1%, $P = 0.001$)^[42].

3 结肠镜检查后与ADR相关的因素

3.1 反馈信息 一项研究对美国117名内镜医师进行了问卷调查, 发现大多数内镜医师(67.5%)并未接受到自身ADR信息的反馈, 而接受反馈的医师其ADR趋向高于未接受者(31.5% vs 28.4%, $P = 0.08$)^[18]. Bishay等^[43]的一项涉及154名内镜医师的荟萃分析, 评估了反馈结肠镜质量控制指标(ADR、盲肠插管率与退镜时间)对内镜医师的ADR影响, 结果发现总体ADR由反馈前的30.5%明显增加至反馈后的36.0%. Boregowda等^[44]涉及超过217名内镜医师的系统评价及荟萃分析, 同样发现与接受反馈之前比较, 主动或被动接受任何形式的质量反馈均可显著提高内镜医师的ADR (36.18% vs 26.75%, $P < 0.001$).

3.2 教育培训 内镜医师个体的ADR是间期CRC独立的预测因素^[2,3]. 研究表明通过培训可提高内镜医师的ADR, 降低间期CRC的发生风险^[5]. Lim等^[45]包括3项研究的系统评价及荟萃分析显示, 针对性的培训干预措施趋向于增加ADR. 另一项纳入8项研究的荟萃分析评估了教育干预对于ADR的影响, 结果发现总体ADR从教育之前的26.5%增加至教育干预之后的35.4%, 近端结肠ADR从之前的9.3%增加至教育干预之后的13.1%, 认为教育干预是提高结肠镜检查质量重要的改进措施^[46]. 近期美国ACG亦推荐ADR低于25%的内镜医师应接受继续教育^[1].

4 值得关注的几个问题

ADR是用于结肠镜筛查的质量指标^[4], 2017年欧洲胃肠内镜学会的质量改进计划指出ADR($\geq 25\%$)不仅仅局限于筛查结肠镜, 亦适用于所有的结肠镜检查^[47]. 两项来自美国的大样本研究发现, 监测结肠镜的ADR高于筛查结肠镜, 而筛查结肠镜的ADR又高于诊断性结肠镜, 总

体ADR (包括筛查、监测和诊断性结肠镜)与基于筛查结肠镜的ADR平均绝对差异仅为2.6%, 显示总体ADR同样可以有效地评估结肠镜质量, 并可增加用于检测ADR的患者例数^[48,49]. 2021年美国结直肠癌筛查指南亦指出, 当筛查结肠镜检查例数较少时, 可合并监测和诊断性结肠镜检查^[1]. 值得注意的是, 当前的ADR仅指常规腺瘤, 并不包括无蒂锯齿状病变(sessile serrated lesions, SSL), 后者与常规腺瘤属于不同的类别, 不计入ADR当中^[1,4]. 目前推荐的ADR $\geq 25\%$ 是指大于50岁的筛查人群^[4,47], 一项来自亚洲的大样本多中心研究评估了小于50岁(30-49岁)筛查人群的腺瘤检出情况, 结果发现ADR最佳的目标值与大于50岁的人群不同, 小于50岁筛查人群建议其ADR目标值 $\geq 20\%$ ^[50]. 尽管ADR有着诸多优点, 但也有其不足之处^[51,52]; (1)有可能导致“一劳永逸”的实践模式; 由于ADR与腺瘤数量无关, 使得内镜医师可能仅满足于发现1个腺瘤, 而忽略对其它可能存在的腺瘤进行检测; (2)ADR不能区分进展期或非进展期腺瘤, 而前者有更高的CRC发生风险, 且两者的随访监测策略也有所不同; (3)对于关注重点不是息肉检出的患者(如炎症性肠病), ADR价值有限; (4)ADR并不能反映内镜医师的腺瘤切除能力, 而完整的切除所检测到的腺瘤可能较腺瘤检出本身更为重要. 近年来, 有学者提出SSL检出率与进展期腺瘤检出率作为结肠镜质量指标, 但目前尚无这两者与间期CRC相关的文献报道, 仍需进一步的资料研究证实^[1].

5 结论

总之, 内镜医师的ADR与结肠镜检查术前、术中以及术后多种因素密切相关, 深入认识并积极改进对于提高内镜医师的ADR, 降低间期CRC发生风险十分重要. 然而, 目前尚不清楚ADR是否存在最大获益的上限值, 在此之上获益将不再增加, 对此仍然需要将来的研究进一步深入探讨.

6 参考文献

- Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 458-479 [PMID: 33657038 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001122]
- Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1795-1803 [PMID: 20463339 DOI: 10.1056/NEJMoa0907667]
- Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE, Quinn VP, Ghai NR, Levin TR, Quesenberry CP. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014; 370: 1298-1306 [PMID: 24693890 DOI: 10.1056/NEJMoa1309086]

- 4 Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 31-53 [PMID: 25480100 DOI: 10.1016/j.gie.2014.07.058]
- 5 Kaminski MF, Wieszczyn P, Rupinski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Kraszewska E, Kobiela J, Franczyk R, Rupinska M, Kocot B, Chaber-Ciopinska A, Pachlewski J, Polkowski M, Regula J. Increased Rate of Adenoma Detection Associates With Reduced Risk of Colorectal Cancer and Death. *Gastroenterology* 2017; 153: 98-105 [PMID: 28428142 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.006]
- 6 Martel M, Barkun AN, Menard C, Restellini S, Kherad O, Vanasse A. Split-Dose Preparations Are Superior to Day-Before Bowel Cleansing Regimens: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 149: 79-88 [PMID: 25863216 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.004]
- 7 Zawaly K, Rumbolt C, Abou-Setta AM, Neilson C, Rabbani R, Zarychanski R, Singh H. The Efficacy of Split-Dose Bowel Preparations for Polyp Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 884-892 [PMID: 30865011 DOI: 10.14309/ajg.000000000000155]
- 8 Cheng YL, Huang KW, Liao WC, Luo JC, Lan KH, Su CW, Wang YJ, Hou MC. Same-day Versus Split-dose Bowel Preparation Before Colonoscopy: A Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 392-400 [PMID: 28727630 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000860]
- 9 Yeh JH, Hsu MH, Tseng CM, Chen TH, Huang RY, Lee CT, Lin CW, Wang WL. The benefit of adding oral simethicone in bowel preparation regimen for the detection of colon adenoma: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 830-836 [PMID: 30311262 DOI: 10.1111/jgh.14508]
- 10 Guo R, Wang YJ, Liu M, Ge J, Zhang LY, Ma L, Huang WY, Zhai HH. The effect of quality of segmental bowel preparation on adenoma detection rate. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 119 [PMID: 31286888 DOI: 10.1186/s12876-019-1019-8]
- 11 Calderwood AH, Thompson KD, Schroy PC 3rd, Lieberman DA, Jacobson BC. Good is better than excellent: bowel preparation quality and adenoma detection rates. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 691-699.e1 [PMID: 25708756 DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.032]
- 12 Choi JM, Seo JY, Lee J, Han YM, Jin EH, Bae JH, Lim JH. Longer Withdrawal Time Is More Important than Excellent Bowel Preparation in Colonoscopy of Adequate Bowel Preparation. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 1168-1174 [PMID: 32419115 DOI: 10.1007/s10620-020-06321-3]
- 13 Wu J, Zhao SB, Wang SL, Fang J, Xia T, Su XJ, Xu C, Li ZS, Bai Y. Comparison of efficacy of colonoscopy between the morning and afternoon: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 661-667 [PMID: 29776746 DOI: 10.1016/j.dld.2018.03.035]
- 14 Barakat M, Panchal A, Abdelfatah MM, Elhanafi S, Carr-Locke DL, Othman MO. Morning versus afternoon adenoma detection rate: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 467-474 [PMID: 31834052 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001596]
- 15 Lee A, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Doubeni CA, Zauber AG, Quinn VP, Levin TR, Corley DA. Endoscopist fatigue estimates and colonoscopic adenoma detection in a large community-based setting. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 601-610.e2 [PMID: 27702568 DOI: 10.1016/j.gie.2016.09.033]
- 16 Almario CV, Spiegel BM. Does endoscopist fatigue impact adenoma detection rate? A review of the evidence to date. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 611-613 [PMID: 28215770 DOI: 10.1016/j.gie.2016.11.024]
- 17 Sarvepalli S, Garber A, Rothberg MB, Mankaney G, McMichael J, Morris-Stiff G, Vargo JJ, Rizk MK, Burke CA. Association of Adenoma and Proximal Sessile Serrated Polyp Detection Rates With Endoscopist Characteristics. *JAMA Surg* 2019; 154: 627-635 [PMID: 30994911 DOI: 10.1001/jamasurg.2019.0564]
- 18 Ezaz G, Leffler DA, Beach S, Schoen RE, Crockett SD, Gourevitch RA, Rose S, Morris M, Carrell DS, Greer JB, Mehrotra A. Association Between Endoscopist Personality and Rate of Adenoma Detection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1571-1579.e7 [PMID: 30326300 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.019]
- 19 Jung Y, Cha JM, Lee NH, Joo YE, Lee YJ, Kim HG, Jeon SR, Shin JE, Yang HJ, Lee J, Kim KO, Kim JW, Na SY, Boo SJ, Kim JH, Han MJ, Hwangbo Y, Huh KC. Impact of Endoscopists' Personality Traits on Adenoma and Polyp Detection Rates in Colonoscopy: A KASID Multicenter Study. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 2302-2310 [PMID: 32157497 DOI: 10.1007/s10620-020-06158-w]
- 20 Khan F, Hur C, Lebowitz B, Krigel A. Unsedated Colonoscopy: Impact on Quality Indicators. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 3116-3122 [PMID: 32696236 DOI: 10.1007/s10620-020-06491-0]
- 21 Zhang Q, Dong Z, Jiang Y, Zhan T, Wang J, Xu S. The Impact of Sedation on Adenoma Detection Rate and Cecal Intubation Rate in Colonoscopy. *Gastroenterol Res Pract* 2020; 2020: 3089094 [PMID: 33381166 DOI: 10.1155/2020/3089094]
- 22 Zhao S, Deng XL, Wang L, Ye JW, Liu ZY, Huang B, Kan Y, Liu BH, Zhang AP, Li CX, Li F, Tong WD. The impact of sedation on quality metrics of colonoscopy: a single-center experience of 48,838 procedures. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 1155-1161 [PMID: 32300884 DOI: 10.1007/s00384-020-03586-y]
- 23 Aziz M, Weissman S, Fatima R, Khan Z, Mohan BP, Mehta TI, Lee-Smith W, Hassan A, Sciarra M, Nawras A, Adler DG. Impact of propofol sedation versus opioid/benzodiazepine sedation on colonoscopy outcomes: a systematic review with meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020; 8: E701-E707 [PMID: 32490152 DOI: 10.1055/a-1135-8681]
- 24 Hsieh YH, Koo M. Cecal Insertion Time and the ADR: Patience Is Good for Patients. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 2823-2825 [PMID: 29948564 DOI: 10.1007/s10620-018-5166-5]
- 25 Fuccio L, Frazzoni L, Hassan C, La Marca M, Paci V, Smania V, De Bortoli N, Bazzoli F, Repici A, Rex D, Cadoni S. Water exchange colonoscopy increases adenoma detection rate: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 589-597.e11 [PMID: 29981753 DOI: 10.1016/j.gie.2018.06.028]
- 26 Shao PP, Bui A, Romero T, Jia H, Leung FW. Adenoma and Advanced Adenoma Detection Rates of Water Exchange, Endocuff, and Cap Colonoscopy: A Network Meta-Analysis with Pooled Data of Randomized Controlled Trials. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 1175-1188 [PMID: 32451757 DOI: 10.1007/s10620-020-06324-0]
- 27 Chandan S, Mohan BP, Khan SR, Bhogal N, Ramai D, Bilal M, Aziz M, Shah AR, Mashiana HS, Jha LK, Bhat I, Singh S, Adler DG. Adenoma and polyp detection rates during insertion versus withdrawal phase of colonoscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 68-76.e2 [PMID: 32540312 DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.015]
- 28 Li P, Ma B, Gong S, Zhang X, Li W. Effect of dynamic position changes during colonoscopy withdrawal: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2021; 35: 1171-1181 [PMID: 32128607 DOI: 10.1007/s00464-020-07483-x]
- 29 Nutalapati V, Desai M, Thoguluva-Chandrasekar VS, Olyaei M, Rastogi A. Effect of dynamic position changes on adenoma detection rate during colonoscopy withdrawal:

- systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020; 8: E1842-E1849 [PMID: 33269319 DOI: 10.1055/a-1265-6634]
- 30 Kushnir VM, Oh YS, Hollander T, Chen CH, Sayuk GS, Davidson N, Mullady D, Murad FM, Sharabash NM, Ruetters E, Dassopoulos T, Easler JJ, Gyawali CP, Edmundowicz SA, Early DS. Impact of retroflexion vs. second forward view examination of the right colon on adenoma detection: a comparison study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 415-422 [PMID: 25732415 DOI: 10.1038/ajg.2015.21]
 - 31 Desai M, Bilal M, Hamade N, Gorrepati VS, Thoguluva Chandrasekar V, Jegadeesan R, Gupta N, Bhandari P, Repici A, Hassan C, Sharma P. Increasing adenoma detection rates in the right side of the colon comparing retroflexion with a second forward view: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 453-459.e3 [PMID: 30222971 DOI: 10.1016/j.gie.2018.09.006]
 - 32 Tziatzios G, Gkolfakis P, Lazaridis LD, Facciorusso A, Antonelli G, Hassan C, Repici A, Sharma P, Rex DK, Triantafyllou K. High-definition colonoscopy for improving adenoma detection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1027-1036.e9 [PMID: 31954133 DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.052]
 - 33 Omata F, Ohde S, Deshpande GA, Kobayashi D, Masuda K, Fukui T. Image-enhanced, chromo, and cap-assisted colonoscopy for improving adenoma/neoplasia detection rate: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 222-237 [PMID: 24328858 DOI: 10.3109/00365521.2013.863964]
 - 34 Kim SY, Park HJ, Kim HS, Park DI, Cha JM, Park SJ, Choi H, Shin JE, Eun CS, Kim JO, Kim HG, Kim SE, Park CH, Kim TI, Hong SN. Cap-Assisted Chromoendoscopy Using a Mounted Cap Versus Standard Colonoscopy for Adenoma Detection. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 465-472 [PMID: 31972618 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000510]
 - 35 Atkinson NSS, Ket S, Bassett P, Aponte D, De Aguiar S, Gupta N, Horimatsu T, Ikematsu H, Inoue T, Kaltenbach T, Leung WK, Matsuda T, Paggi S, Radaelli F, Rastogi A, Rex DK, Sabbagh LC, Saito Y, Sano Y, Saracco GM, Saunders BP, Senore C, Soetikno R, Vemulapalli KC, Jairath V, East JE. Narrow-Band Imaging for Detection of Neoplasia at Colonoscopy: A Meta-analysis of Data From Individual Patients in Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology* 2019; 157: 462-471 [PMID: 30998991 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.014]
 - 36 Shinozaki S, Kobayashi Y, Hayashi Y, Sakamoto H, Sunada K, Lefor AK, Yamamoto H. Colon polyp detection using linked color imaging compared to white light imaging: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2020; 32: 874-881 [PMID: 31869487 DOI: 10.1111/den.13613]
 - 37 Kidambi TD, Terdiman JP, El-Nachef N, Singh A, Kattah MG, Lee JK. Effect of I-scan Electronic Chromoendoscopy on Detection of Adenomas During Colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 701-708.e1 [PMID: 29935326 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.024]
 - 38 Facciorusso A, Mohan BP, Crinò SF, Muscatiello N. Impact of EndoRings on colon adenoma detection rate: A meta-analysis of randomized trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 337-343 [PMID: 33140884 DOI: 10.1111/jgh.15321]
 - 39 Hassan C, Spadaccini M, Iannone A, Maselli R, Jovani M, Chandrasekar VT, Antonelli G, Yu H, Areia M, Dinis-Ribeiro M, Bhandari P, Sharma P, Rex DK, Rösch T, Wallace M, Repici A. Performance of artificial intelligence in colonoscopy for adenoma and polyp detection: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 77-85.e6 [PMID: 32598963 DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.059]
 - 40 Jung Y, Joo YE, Kim HG, Jeon SR, Cha JM, Yang HJ, Kim JW, Lee J, Kim KO, Song HK, Hwangbo Y, Shin JE. Relationship between the endoscopic withdrawal time and adenoma/polyp detection rate in individual colonic segments: a KASID multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 523-530 [PMID: 30267654 DOI: 10.1016/j.gie.2018.09.016]
 - 41 Coghlan E, LaFerrere L, Zenon E, Marini JM, Rainero G, San Roman A, Posadas Martinez ML, Nadales A. Timed screening colonoscopy: a randomized trial of two colonoscopic withdrawal techniques. *Surg Endosc* 2020; 34: 1200-1205 [PMID: 31144121 DOI: 10.1007/s00464-019-06873-0]
 - 42 Zhao S, Yang X, Wang S, Meng Q, Wang R, Bo L, Chang X, Pan P, Xia T, Yang F, Yao J, Zheng J, Sheng J, Zhao X, Tang S, Wang Y, Wang Y, Gong A, Chen W, Shen J, Zhu X, Wang S, Yan C, Yang Y, Zhu Y, Ma RJ, Wang R, Ma Y, Li Z, Bai Y. Impact of 9-Minute Withdrawal Time on the Adenoma Detection Rate: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 33220526 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.11.019]
 - 43 Bishay K, Causada-Calo N, Scaffidi MA, Walsh CM, Anderson JT, Rostom A, Dube C, Keswani RN, Heitman SJ, Hilsden RJ, Shorr R, Grover SC, Forbes N. Associations between endoscopist feedback and improvements in colonoscopy quality indicators: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 1030-1040.e9 [PMID: 32330506 DOI: 10.1016/j.gie.2020.03.3865]
 - 44 Boregowda U, Desai M, Nutalapati V, Paleti S, Olyae M, Rastogi A. Impact of feedback on adenoma detection rate: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2021; 34: 214-223 [PMID: 33654362 DOI: 10.20524/aog.2021.0591]
 - 45 Lim S, Hammond S, Park J, Hochman D, Lê ML, Rabbani R, Abou-Setta A, Zarychanski R. Training interventions to improve adenoma detection rates during colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2020; 34: 3870-3882 [PMID: 31595401 DOI: 10.1007/s00464-019-07153-7]
 - 46 Causada-Calo NS, Gonzalez-Moreno EI, Bishay K, Shorr R, Dube C, Heitman SJ, Hilsden RJ, Rostom A, Walsh C, Anderson JT, Keswani RN, Scaffidi MA, Grover SC, Forbes N. Educational interventions are associated with improvements in colonoscopy quality indicators: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020; 8: E1321-E1331 [PMID: 33015334 DOI: 10.1055/a-1221-4922]
 - 47 Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, Hoff G, Jover R, Suchanek S, Ferlitsch M, Anderson J, Roesch T, Hultcranz R, Racz I, Kuipers EJ, Garborg K, East JE, Rupinski M, Seip B, Bennett C, Senore C, Minozzi S, Bisschops R, Domagk D, Valori R, Spada C, Hassan C, Dinis-Ribeiro M, Rutter MD. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2017; 49: 378-397 [PMID: 28268235 DOI: 10.1055/s-0043-103411]
 - 48 Kahi CJ, Vemulapalli KC, Johnson CS, Rex DK. Improving measurement of the adenoma detection rate and adenoma per colonoscopy quality metric: the Indiana University experience. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 448-454 [PMID: 24246797 DOI: 10.1016/j.gie.2013.10.013]
 - 49 Rex DK, Ponugoti PL. Calculating the adenoma detection rate in screening colonoscopies only: Is it necessary? Can it be gamed? *Endoscopy* 2017; 49: 1069-1074 [PMID: 28753699 DOI: 10.1055/s-0043-113445]
 - 50 Yoon JY, Cha JM, Shin JE, Kim KO, Yang HJ, Kim HG, Cho YS, Boo SJ, Lee J, Jung Y, Lee HJ, Koo HS, Joo YE; Intestinal Cancer Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). An Adjusted Level of Adenoma Detection Rate is Necessary for Adults Below 50 Years Old. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 703-708 [PMID: 28787362 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000901]
 - 51 May FP, Shaikat A. State of the Science on Quality Indicators for Colonoscopy and How to Achieve Them. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1183-1190 [PMID: 32759620 DOI: 10.14309/



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

生物制剂时代炎症性肠病的外科治疗

刘威, 周伟

刘威, 周伟, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院普外科/炎症性肠病中心 浙江省杭州市 310016

刘威, 研究方向为胃肠道肿瘤及炎症性肠病的外科治疗.

作者贡献分布: 本文综述由刘威完成; 周伟审校.

通讯作者: 周伟, 主任医师, 310016, 浙江省杭州市江干区庆春东路3号, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院普外科. zhouweisrrs@zju.edu.cn

收稿日期: 2021-07-14

修回日期: 2021-07-31

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-11-28

Surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologics

Wei Liu, Wei Zhou

Wei Liu, Wei Zhou, Department of General Surgery, IBD Center, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei Zhou, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, No. 3 East Qingchun Road, Jiangnan District, Hangzhou 310016, Zhejiang Province, China. zhouweisrrs@zju.edu.cn

Received: 2021-07-14

Revised: 2021-07-31

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-11-28

Abstract

Therapy for inflammatory bowel diseases (IBD) has changed dramatically in recent years with the wide use of biologics. Despite these advances in medical therapy, surgery still plays an indispensable role in the management of IBD. And with more and more patients receiving biologics, surgeons also need to adapt to the impact of biologics on the disease. The purpose of this article is to review the role of surgery in

the treatment of IBD in the era of biologics and the impact of these medications on perioperative outcomes.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Biologics; Surgery

Citation: Liu W, Zhou W. Surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologics. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1311-1315

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1311.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i22.1311>

摘要

随着生物制剂的广泛应用, 炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)的治疗发生了巨大的变化. 外科手术在治疗中仍然起到了必不可少的作用. 且随着越来越多的患者接受生物制剂治疗, 外科手术也需适应生物制剂时代对疾病产生的影响. 本文旨在综述生物制剂时代外科治疗在IBD治疗中的作用, 以及这些药物对围手术期的影响.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 生物制剂; 手术

核心提要: 手术是炎症性肠病治疗中不可或缺的治疗措施. 本文根据炎症性肠病生物制剂及手术治疗的现状及相关文献, 较为详实的总结了生物制剂时代对手术率及围手术期所产生的影响, 以期临床决策提供借鉴.

文献来源: 刘威, 周伟. 生物制剂时代炎症性肠病的外科治疗. *世界华人消化杂志* 2021; 29(22): 1311-1315

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1311.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i22.1311>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一种慢性非特异性肠道疾病, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 其主要治疗方式为药物治疗, 自从1991年第一种生物制剂抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α)制剂英夫利西单抗(IFX)用于治疗CD以来, 生物制剂应被广泛应用于临床. 目前临床所应用的生物制剂主要有三类: 抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体(包括英夫利昔单抗、阿达木单抗及其类似物)、抗白介素(IL)-12/23抗体(乌司奴单抗)、新型整合素拮抗剂(维得利珠单抗)三类. 尽管IBD的治疗已经进入生物制剂时代, 外科手术仍然是IBD治疗中不可或缺的一环. 且随着越来越多的患者接受生物制剂治疗, 外科手术也需适应生物制剂时代对疾病产生的影响.

1 克罗恩病

1.1 生物制剂与手术率及适应证 尽管CD的药物治疗一直进步, 仍有60%-80%的CD患者将要接受手术治疗. 一项荟萃分析显示, CD患者在诊断后的1、5和10年的手术风险分别为14%、28%和39%^[1]. 这个比例随着生物制剂的使用, 呈现下降趋势. 研究显示接受英夫利昔单抗或阿达木单抗治疗的患者在1年和5年的手术率分别为6.2%和24.9%^[2]. 随机对照研究也证实相比于安慰剂, 生物制剂可明显降低CD患者的手术率^[3]. 最近一篇分析了2015年至2020年间接受生物制剂治疗的CD患者的研究表明, 与未接受生物制剂治疗的CD患者(12.1%)相比, 接受生物制剂治疗的CD患者的肠切除率(9.3%)显著降低^[4].

随着越来越多的患者使用生物制剂治疗, 整个CD患者人群手术比例是否下降则存在争议. 一项回顾性研究显示, 在生物治疗开始后的几年中, CD患者的1年和5年手术率分别为10%-20%和20%-35%^[5,6], 与之前相仿. 而在另一项回顾了21273例CD患者的研究中发现, 腹部手术发生率从1990-1995年的54%下降到1996-2000年的40%($P<0.001$), 从2002-2008年的19%下降到2009-2014年的17%($P<0.001$). 而5年的再次手术率从1990-1995年的18.9%下降到1996-2000年的16.0%($P=0.009$), 2000年以后, 手术率没有再出现明显下降^[7]. 研究认为: 随着生物制剂的使用, CD患者5年的初次手术率有下降, 但是再次手术率维持稳定. Sanjay的研究显示, 随着生物制剂的上市, CD的手术率并没有明显的降低, 反而医疗费用增加3倍, 这或许跟生物制剂的使用不当有关^[8]. 而加拿大的最新一项研究显示从1996年到2013年, 每年生物制剂使用增加率为36.2%, 每年的手术减少率为8.4%. 虽然生物制剂的使用起到了重要作用, 但是手术率减少是吸烟率降低, 早诊断早治疗, 患者教育程度提高综合因素的结果^[9]. 由

此可见虽然生物制剂广泛应用, 手术仍然在治疗中占据重要的价值及地位.

随着生物制剂的使用, CD外科手术的指征(穿透、狭窄或耐药等)变化不明显, 但急诊手术较之前减少明显, 造口率较前下降. 手术部位方面, 小肠手术及右半结肠手术率大致不变, 而左半结肠及直肠手术较前减少^[10-12].

1.2 生物制剂与术后并发症 相较于其他腹部手术, CD患者围手术期并发症的发生率明显升高. 并发症的危险因素包括低蛋白血症, 腹腔脓肿, 术前使用激素等. 而术前使用生物制剂对手术安全性的影响存在一定争议. 一些荟萃分析及随机对照试验取得了相反的结果, 这可能跟不同的人群, 缺乏精确定义的术前生物使用时间有关. 一部分研究显示术前接受生物治疗的患者围手术期并发症的风险增加, 尤其是感染性并发症^[13,14]. 而更多的研究显示术前生物制剂不会增加术后并发症的发生风险. 至于不同生物制剂对手术影响, 目前的研究指出不同的生物制剂对于术后并发症的发生并无明显差异. ECCO指南提出: 术前抗肿瘤坏死因子制剂、维得利珠单抗或乌司奴单抗不会增加CD患者腹部手术后并发症的风险, 术前无需停止相关药物的使用^[15]. 国内指南给出了相似的建议: 对于迫切需要手术的患者, 不能因为没有停用生物制剂或者停用时间不足而推迟手术, 但应重视术前预康复^[16].

生物制剂血清浓度可用于检测药物反应性及预测治疗结果. 对于术前是否需要检测生物制剂药物浓度目前没有共识. 一项研究发现术前血清中能否检测到生物制剂对术后并发症的发生没有差异, 且并发症与血清药物浓度无关^[17]. 而另一项研究则发现在可检测到生物制剂浓度的患者中, 并发症风险随着血清药物浓度的升高而增加^[18]. 本中心对于术前使用生物制剂的患者不强制定止使用生物制剂及不常规检测生物制剂药物浓度. 如果情况允许, 可在使用生物制剂2-3 wk后手术, 这样一方面有利于药物洗脱, 另一方面可保证术后及时衔接下一周期生物制剂使用, 避免重新诱导过程.

1.3 术后生物制剂使用 CD术后复发概率较高, 90%的患者在1年内会有复发的迹象, 生物制剂是目前预防术后复发最有效的药物. 而关于术后何时开始生物治疗的研究有限. Lightner研究显示术后使用生物制剂并不会增加90 d内并发症及不良的发生率^[19]. 随机对照研究也显示在术后启动早期治疗时, 生物制剂对比安慰剂及硫唑嘌呤, 不良事件风险没有明显增加^[20]. 基于此美国胃肠病协会指南建议在手术后8 wk内进行生物制剂预防是安全的, 部分复发风险高的患者可以在4 wk内开始治疗^[21].

1.4 肛周手术与生物制剂 20%-40%的CD患者会出现肛周病变, 其中以肛瘘、肛周脓肿及肛管狭窄为主要特征.

其中约20%合并肛周疾病的患者需要接受手术治疗。在生物制剂应用之前, CD肛周疾病治疗措施主要包括手术引流、抗生素和免疫抑制剂。研究显示生物制剂治疗后瘘管闭合率及维持缓解率明显优于免疫抑制剂或安慰剂^[22]。且随着生物制剂的使用, 肛周疾病所导致的直肠切除及造口率较前降低明显^[23]。指南建议使用IFX作为复杂性肛瘘的一线治疗药物, 可减少肛瘘瘘管的数量, 促进并维持瘘管愈合^[24]。联合手术引流、非切割挂线和生物制剂可能是生物制剂时代CD合并肛瘘最好的治疗方法^[25]。

2 溃疡性结肠炎

2.1 生物制剂与手术率及适应证 溃疡性结肠炎目前以内科治疗为主, 但仍有10%-30%的患者最终需要手术治疗。全结直肠切除回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)目前是UC患者手术治疗的标准手术方式。UC的手术指征主要包括内科治疗无效的急重症UC, 出现严重并发症(如中毒性巨结肠, 大出血, 穿孔等), 慢性难治性UC及癌变等。随着生物制剂的使用, 手术指征中急诊手术比例较前降低, 而异型增生及癌变的手术比例较之前增加^[26]。对于生物制剂对于UC患者手术率的影响, 研究结果证实使用生物制剂的患者手术率低于未接受生物制剂的患者(7.3% vs 11.0%)^[4]。一项随机对照研究显示中重度活动性UC患者在54 wk的随访中, 英夫利昔单抗治疗组结肠切除率为较安慰剂组降低明显(10% vs 17%)^[27]。而对于长期手术率的影响, 研究提示行英夫利昔单抗挽救治疗的激素难治性UC患者在3 mo时结肠切除率为29%, 1年及5年的结肠切除率分别为36%及47%^[28]。慢性UC接受生物制剂治疗的患者, 在随访近3年时结肠切除率为27%^[29]。一项基于人群的研究比较了生物制剂引入前后的结肠切除率, 对比1992-1997年、1998-2005年和2006-2010年的UC患者, 检查早期(诊断后<90 d)和晚期(诊断后>90 d)结肠切除率。早期结肠切除率从1992-1997年的1.5%下降到1998-2005年和2006-2010年的0.5%及0.3%; 晚期结肠切除率分别为4.0%、5.2%和3.6%; 后两组的生物制剂使用率分别为4.4%和10.6%^[30], 显示随着生物制剂的使用, 早期手术率降低, 而晚期手术率变化不明显。这些研究结果提示: 生物制剂可以降低重症结肠炎患者的结肠切除风险, 尤其是早期手术风险; 在最初对生物治疗无反应的人中, 结肠切除术的比率明显较高, 且绝大多数结肠切除发生在开始治疗后的前2年。另一个需要注意的是, 生物制剂的使用使急诊手术减少, 延迟了部分患者手术时间^[31]。但是延迟手术可能会增加术后并发症及死亡率^[32], 所以内外科医师应该针对不同的患者做出个体化的评估和决策, 在内外科

科转换治疗中把握平衡。

2.2 生物制剂与手术并发症及手术方式 生物制剂对于UC患者围手术期并发症的影响一直存在争议。一些研究显示术前使用IFX的患者围手术期早期并发症, 尤其是感染性并发症及吻合口漏的风险增高^[33,34]。一项超过7000人的研究显示2005年之后UC手术的患者较之前手术的患者并发症发生率及死亡率更高, 住院时间更长^[34]。另外一些研究则显示了相反的研究结果, 提示术前使用生物制剂并不会增加围手术期并发症的发生率^[35,36]。基于以上尚有争议的结果, UC外科指南指出对于术前使用IFX的患者, 不建议一期行全结直肠切除+储袋成型手术^[37]。

Gu的研究显示在接受二期手术的患者中, 术前使用生物制剂患者1年内盆腔感染的发生率为32%, 不使用生物制剂的患者为16%; 而这种差异在一期行次全结肠切除的患者中不明显^[33]。基于这种情况, 改良二期手术在UC手术中应用越来越多, 即一期行结肠次全切除控制症状, 二期行储袋成型肛管吻合。一些研究结果也证实, 相比于传统二期手术, 改良二期手术后吻合口漏的发生率明显降低^[38]。除了IPAA外, 回肠直肠吻合在经过严格的选择后也是可以选择的手术方式。回直吻合减少了术后并发症的发生风险, 对生育功能影响较小, 但是需要警惕直肠癌变风险及关注大便次数的控制^[39]。

3 结论

生物制剂的使用改变了IBD的治疗方式及管理策略, 然而并没有实质性地降低手术在IBD治疗中的作用。而使用生物制剂患者的增多对外科医生提出了更多的挑战, 手术时机的选择, 围手术期管理及手术方案的制定都会影响患者的预后。针对不同的患者, 选择合适的手术时机, 制定合适的手术决策将会给患者带来更大的获益。

4 参考文献

- 1 Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyne J, Jette N, Fiest KM, Frolkis T, Barkema HW, Rioux KP, Panaccione R, Ghosh S, Wiebe S, Kaplan GG. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013; 145: 996-1006 [PMID: 23896172 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.041]
- 2 Peyrin-Biroulet L, Salleron J, Filippi J, Reenaers C, Antunes O, Filipe V, Louis E, Hébuterne X, Roblin X. Anti-TNF Monotherapy for Crohn's Disease: a 13-year Multicentre Experience. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 516-524 [PMID: 26802084 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw008]
- 3 Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ, Loftus EV Jr, Lomax KG, Yu AP, Wu EQ, Chao J, Mulani P. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1493-1499 [PMID: 18848553 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.069]
- 4 Khoudari G, Mansoor E, Click B, Alkhayyat M, Saleh MA, Sinh

- P, Katz J, Cooper GS, Regueiro M. Rates of Intestinal Resection and Colectomy in Inflammatory Bowel Disease Patients After Initiation of Biologics: A Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 33065311 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.008]
- 5 Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut* 2011; 60: 1178-1181 [PMID: 21610273 DOI: 10.1136/gut.2010.234617]
- 6 Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, Lakatos PL, Moum B; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut* 2012; 61: 622-629 [PMID: 22267595 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301397]
- 7 Kalman TD, Everhov ÅH, Nordenvall C, Sachs MC, Halfvarson J, Ekblom A, Ludvigsson JF, Myrelid P, Olén O. Decrease in primary but not in secondary abdominal surgery for Crohn's disease: nationwide cohort study, 1990-2014. *Br J Surg* 2020; 107: 1529-1538 [PMID: 32452553 DOI: 10.1002/bjs.11659]
- 8 Murthy SK, Begum J, Benchimol EI, Bernstein CN, Kaplan GG, McCurdy JD, Singh H, Targownik L, Taljaard M. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: a population-based interrupted time series study. *Gut* 2020; 69: 274-282 [PMID: 31196874 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318440]
- 9 Dittrich AE, Sutton RT, Haynes K, Wang H, Fedorak RN, Kroeker KI. Incidence Rates for Surgery in Crohn's Disease Have Decreased: A Population-based Time-trend Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 1909-1916 [PMID: 31895949 DOI: 10.1093/ibd/izz315]
- 10 Jones DW, Finlayson SR. Trends in surgery for Crohn's disease in the era of infliximab. *Ann Surg* 2010; 252: 307-312 [PMID: 20585239 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e61df5]
- 11 Ma C, Almutairdi A, Tanyingoh D, Seow CH, Novak KL, Lu C, Panaccione R, Kaplan GG, Kotze PG. Reduction in surgical stoma rates in Crohn's disease: a population-based time trend analysis. *Colorectal Dis* 2019; 21: 1279-1287 [PMID: 31206974 DOI: 10.1111/codi.14731]
- 12 Lazarev M, Ullman T, Schraut WH, Kip KE, Saul M, Regueiro M. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: experience from a large tertiary care center. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 830-835 [PMID: 19798731 DOI: 10.1002/ibd.21118]
- 13 Justiniano CF, Aquina CT, Becerra AZ, Xu Z, Boodry CI, Swanger AA, Monson JRT, Fleming FJ. Postoperative Mortality After Nonelective Surgery for Inflammatory Bowel Disease Patients in the Era of Biologics. *Ann Surg* 2019; 269: 686-691 [PMID: 29232213 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002628]
- 14 Brouquet A, Maggiori L, Zerbib P, Lefevre JH, Denost Q, Germain A, Cotte E, Beyer-Berjot L, Munoz-Bongrand N, Desfourneaux V, Rahili A, Duffas JP, Pautrat K, Denet C, Bridoux V, Meurette G, Faucheron JL, Loriau J, Guillon F, Vicaut E, Benoist S, Panis Y; GETAID chirurgie group. Anti-TNF Therapy Is Associated With an Increased Risk of Postoperative Morbidity After Surgery for Ileocolonic Crohn Disease: Results of a Prospective Nationwide Cohort. *Ann Surg* 2018; 267: 221-228 [PMID: 29300710 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002017]
- 15 Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, Doherty G, El-Hussuna A, Ellul P, Fiorino G, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gisbert JP, Gomollon F, González Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Kucharzik T, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Stassen L, Torres J, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Zmora O. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 155-168 [PMID: 31742338 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz187]
- 16 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病外科治疗专家共识. *中华炎症性肠病杂志* 2020; 4: 180-199
- 17 Fumery M, Seksik P, Auzolle C, Munoz-Bongrand N, Gornet JM, Boschetti G, Cotte E, Buisson A, Dubois A, Pariente B, Zerbib P, Chafai N, Stefanescu C, Panis Y, Marteau P, Pautrat K, Sabbagh C, Filippi J, Chevrier M, Houze P, Jouven X, Treton X, Allez M; REMIND study group investigators. Postoperative Complications after Ileocecal Resection in Crohn's Disease: A Prospective Study From the REMIND Group. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 337-345 [PMID: 27958285 DOI: 10.1038/ajg.2016.541]
- 18 Lau C, Dubinsky M, Melmed G, Vasiliaskas E, Berel D, McGovern D, Ippoliti A, Shih D, Targan S, Fleshner P. The impact of preoperative serum anti-TNFα therapy levels on early postoperative outcomes in inflammatory bowel disease surgery. *Ann Surg* 2015; 261: 487-496 [PMID: 24950263 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000757]
- 19 Lightner AL, Grass F, Alsughayer AM, Harmsen WS, Petersen M, Loftus EV Jr. Are Biologics Safe in the Immediate Postoperative Period? A Single-Center Evaluation of Consecutive Crohn's Surgical Patients. *Dis Colon Rectum* 2020; 63: 934-943 [PMID: 32149787 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001649]
- 20 López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E, Taxonera C, Vega Ruiz V, Marín-Jiménez I, Guardiola J, Castro L, Esteve M, Iglesias E, Ceballos D, Martínez-Montiel P, Gisbert JP, Mínguez M, Echarri A, Calvet X, Barrio J, Hinojosa J, Martín-Arranz MD, Márquez-Mosquera L, Bermejo F, Rimola J, Pons V, Nos P; Spanish GETECCU group [APPRECIATE study]. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1293-1301 [PMID: 28402454 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx051]
- 21 Nguyen GC, Loftus EV Jr, Hirano I, Falck-Ytter Y, Singh S, Sultan S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterology* 2017; 152: 271-275 [PMID: 27840074 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.038]
- 22 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405 [PMID: 10228190 DOI: 10.1056/NEJM199905063401804]
- 23 Chhaya V, Saxena S, Cecil E, Subramanian V, Curcin V, Majeed A, Pollok RC. Emerging trends and risk factors for perianal surgery in Crohn's disease: a 20-year national population-based cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 890-895 [PMID: 27128719 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000651]
- 24 Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4-22 [PMID: 31711158 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180]
- 25 Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RK, Hart AL. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 741-749 [PMID: 25115149 DOI: 10.1111/apt.12906]
- 26 Wong DJ, Roth EM, Feuerstein JD, Poylin VY. Surgery in the age of biologics. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2019; 7: 77-90 [PMID: 31742338 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz187]

- 30976420 DOI: 10.1093/gastro/goz004]
- 27 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-60; quiz 1520 [PMID: 19596014 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.061]
 - 28 Sjöberg M, Magnuson A, Björk J, Benoni C, Almer S, Friis-Liby I, Hertervig E, Olsson M, Karlén P, Eriksson A, Midhagen G, Carlson M, Lapidus A, Halfvarson J, Tysk C; Swedish Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (SOIBD). Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 377-387 [PMID: 23799948 DOI: 10.1111/apt.12387]
 - 29 Gornet JM, Couve S, Hassani Z, Delchier JC, Marteau P, Cosnes J, Bouhnik Y, Dupas JL, Modigliani R, Taillard F, Lemann M. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 175-181 [PMID: 12869077 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01686.x]
 - 30 Jeuring SF, Bours PH, Zeegers MP, Ambergen TW, van den Heuvel TR, Romberg-Camps MJ, van Bodegraven AA, Oostenbrug LE, Breukink SO, Stassen LP, Hameeteman WH, Masclee AA, Jonkers DM, Pierik MJ. Disease Outcome of Ulcerative Colitis in an Era of Changing Treatment Strategies: Results from the Dutch Population-Based IBDL Cohort. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 837-845 [PMID: 26188352 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv129]
 - 31 Ferrari L, Krane MK, Fichera A. Inflammatory bowel disease surgery in the biologic era. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 363-370 [PMID: 27231514 DOI: 10.4240/wjgs.v8.i5.363]
 - 32 Leeds IL, Sundel MH, Gabre-Kidan A, Safar B, Truta B, Efron JE, Fang SH. Outcomes for Ulcerative Colitis With Delayed Emergency Colectomy Are Worse When Controlling for Preoperative Risk Factors. *Dis Colon Rectum* 2019; 62: 600-607 [PMID: 30451754 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001276]
 - 33 Gu J, Renzi FH, Shen B, Vogel JD, Kiran RP. Operative strategy modifies risk of pouch-related outcomes in patients with ulcerative colitis on preoperative anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1243-1252 [PMID: 24104999 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a0e702]
 - 34 Abelson JS, Michelassi F, Mao J, Sedrakyan A, Yeo H. Higher Surgical Morbidity for Ulcerative Colitis Patients in the Era of Biologics. *Ann Surg* 2018; 268: 311-317 [PMID: 28448381 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002275]
 - 35 Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, Declerck S, Noman M, Van Assche G, Hoffman I, Rutgeerts P, Penninckx F. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1062-1070 [PMID: 19161179 DOI: 10.1002/ibd.20863]
 - 36 Gainsbury ML, Chu DI, Howard LA, Coukos JA, Farraye FA, Stucchi AF, Becker JM. Preoperative infliximab is not associated with an increased risk of short-term postoperative complications after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 397-403 [PMID: 21246415 DOI: 10.1007/s11605-010-1385-6]
 - 37 Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, Marteau P, Zmora O, Kotze PG, Espin-Basany E, Turet E, Sica G, Panis Y, Faerden AE, Biancone L, Angriman I, Serclova Z, de Buck van Overstraeten A, Gionchetti P, Stassen L, Warusavitarne J, Adamina M, Dignass A, Eliakim R, Magro F, D'Hoore A; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 4-25 [PMID: 25304060 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.012]
 - 38 Zittan E, Wong-Chong N, Ma GW, McLeod RS, Silverberg MS, Cohen Z. Modified Two-stage Ileal Pouch-Anal Anastomosis Results in Lower Rate of Anastomotic Leak Compared with Traditional Two-stage Surgery for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 766-772 [PMID: 26951468 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw069]
 - 39 da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2010; 97: 65-69 [PMID: 20013930 DOI: 10.1002/bjs.6809]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响

冯小华, 沈胜娟, 金根娟

冯小华, 沈胜娟, 金根娟, 杭州市余杭区第二人民医院心内科 浙江省杭州市 311121

沈胜娟, 余杭区第二人民医院十病区 浙江省杭州市 311121

金根娟, 浙江萧山医院内分泌科 浙江省杭州市 311200

冯小华, 副主任护师, 研究方向为老年慢性心衰患者康复护理

作者贡献分布: 冯小华、沈胜娟对此文所作贡献两均等; 此课题由冯小华、沈胜娟及金根娟设计; 研究过程由冯小华、沈胜娟、金根娟操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由金根娟提供; 数据分析由冯小华、沈胜娟完成; 本论文写作由冯小华、沈胜娟完成。

通讯作者: 冯小华, 副主任护师, 311121, 杭州市余杭区安乐路80号, 杭州市余杭区第二人民医院心内科. huashai377913@163.com

收稿日期: 2021-04-30

修回日期: 2021-06-23

接受日期: 2021-10-14

在线出版日期: 2021-11-28

Effect of narrative nursing model on self-management ability and quality of life of patients with advanced pancreatitis and diabetes

Xiao-Hua Feng, Sheng-Juan Shen, Gen-Juan Jin

Xiao-Hua Feng, Department of Cardiology, Second People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Sheng-Juan Shen, Tenth Ward, Second People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Gen-Juan Jin, Department of Endocrinology, Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Hua Feng, Deputy Chief Nurse, Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou, No. 80 Anle Road, Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China. huashai377913@163.com

Received: 2021-04-30

Revised: 2021-06-23

Accepted: 2021-10-14

Published online: 2021-11-28

Abstract

BACKGROUND

Pancreatic inflammation can cause the destruction and reduction of pancreatic islet β cells in patients, elicit stress-induced hyperglycemia, and induce complications such as diabetes, which not only prolongs the course of the disease, but also reduces the patient's quality of life. Therefore, strengthening nursing interventions during treatment to improve the quality of life of patients with advanced pancreatitis and diabetes is of great significance.

AIM

To evaluate the impact of narrative nursing mode on the self-management ability and quality of life of patients with advanced pancreatitis and diabetes.

METHODS

This study is a single-center, prospective, randomized controlled study. Forty-eight patients with advanced pancreatitis and diabetes who were admitted to our hospital from March 2019 to February 2021 were included in the study. The patients were numbered in sequence according to the time of admission. The digital table method was used to divide the patients randomly into a control group and an experimental group, each with 24 cases. Both groups received routine nursing, and the experimental group received a narrative nursing model on this basis. The two groups were compared for disease recovery, intestinal dysfunction, blood sugar control, healthy behavior ability, healthy lifestyle, mental flexibility, self-management ability, quality of life, and complications.

RESULTS

In the experimental group, urinary amylase returned to normal, abdominal pain and bloating subsided, body temperature returned to normal, and the time to the first defecation and hospitalization were shorter compared with the control group ($P < 0.05$). After nursing care, intestinal dysfunction and diabetes quality of life specific scale scores, fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose, and glycosylated hemoglobin levels were significantly lower, and Self-rating Health Behavior Ability Scale, Health Promotion Lifestyle Scale II, and Psychological Resilience Scale scores were significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of complications in the experimental group was slightly lower than that in the control group (8.33% vs 16.67%), but the difference was not statistically significant ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The implementation of narrative care mode for patients with advanced pancreatitis and diabetes has a significant effect, which helps to improve self-management ability and healthy behavior ability, relieve clinical symptoms and signs, control blood sugar level, improve health, and promote lifestyle and quality of life.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced pancreatitis; Diabetes; Narrative nursing model; Self-management ability; Quality of life

Citation: Feng XH, Shen SJ, Jin GJ. Effect of narrative nursing model on self-management ability and quality of life of patients with advanced pancreatitis and diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1316-1322

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1316.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1316>

摘要

背景

胰腺炎会造成患者胰岛β细胞破坏、减少,产生应激性高血糖情况,诱发糖尿病等并发症,不仅延长病程,且会降低患者生活质量。因此,在治疗同时加强护理干预在提升进展期胰腺炎并发糖尿病患者生活质量具有重要意义。

目的

评价叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响。

方法

本研究为单中心、前瞻性、随机对照研究,将2019-03/2021-02就诊的48例进展期胰腺炎并发糖尿病患者纳入研究,按照患者入院时间统一依次编号,根据随机数字表法分为对照组、试验组,各24例。两组均接

受常规护理,试验组在此基础上开展叙事护理模式。对比两组疾病恢复情况、肠功能障碍及血糖控制情况、健康行为能力、健康生活方式、心理弹性、自我管理能力和生活质量、并发症。

结果

试验组尿淀粉酶恢复正常、腹痛腹胀消退、体温恢复正常、首次排便及住院所用时间均短于对照组($P < 0.05$);试验组护理后肠功能障碍评分、糖尿病生存质量特异性量表评分(diabetes quality of life specific scale, DSQL)及空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(blood glucose 2 h after meal, 2hPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平均比对照组低,健康行为能力自评量表(self-rated abilities health practices scale, SRAHP)、健康促进生活方式量表 II (health promoting lifestyle profile- II, HPLP- II)、心理韧性量表(mental resilience scale, RS)-14评分均比对照组高($P < 0.05$);试验组并发症发生率略低于对照组(8.33% vs 16.67%),但差异无统计学意义($P < 0.05$)。

结论

针对进展期胰腺炎并发糖尿病患者实施叙事护理模式的效果显著,有助于提升自我管理能力和健康行为能力,缓解临床症状体征,控制血糖水平,改善健康,促进生活方式及生活质量。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 进展期胰腺炎; 糖尿病; 叙事护理模式; 自我管理能力和生活质量

核心提要: 本研究发现叙事护理模式可有效改善进展期胰腺炎并发糖尿病患者的临床症状,提高生活质量,具有临床推广意义。

文献来源: 冯小华, 沈胜娟, 金根娟. 叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2021; 29(22): 1316-1322

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1316.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1316>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引发的慢性迁延性炎症性疾病,以胰腺组织形态及功能不可逆性改变为主要特点,会导致胰腺组织及周期脏器充血、水肿、炎症渗出、出血或坏死^[1,2]。根据形态学改变、临床表现及胰腺内外分泌功能受损情况,可将慢性胰腺炎分为早期、进展期、并发症期及终末期^[3]。研究发现^[4],胰腺炎会造成患者胰岛β细胞

破坏、减少,产生应激性高血糖情况,诱发糖尿病等并发症,不仅延长病程,且会降低患者生活质量。因此,在治疗同时加强护理干预在提升进展期胰腺炎并发糖尿病患者生活质量、自护能力中尤为重要。哥伦比亚大学Charon教授^[5]于2001年首次提出“叙事医学”一词,随后国内研究学者将叙事医学与护理专业特色相结合提出,叙事护理是由护理人员吸收、倾听患者故事,深入了解患者生活状态及疾病体检,关注患者身-心-社会-精神,通过“外化、解构、改写、外部见证人、治疗文件”5个叙事技巧鼓励患者说出内心想法,以帮助患者实现生活、疾病故事意义重构及树立健康信念,进而提升心理弹性、减轻疾病痛苦^[6]。为进一步探讨叙事护理模式在慢性病患者中的可行性,本研究就叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响进行分析。现总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将2019-03/2021-02就诊的48例进展期胰腺炎并发糖尿病患者纳入研究,纳入标准:符合《慢性胰腺炎诊治指南(2018)》^[7]、《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[8]中相关诊断标准;意识清楚,无神经系统疾病;急性慢性状况评分(acute and chronic condition score, APACHE II)≥8分;糖耐量异常发生在CP发病后;自愿签署知情同意书。排除标准:需手术治疗;住院前已出现感染性休克;伴有交流障碍、认知功能障碍、精神性疾病;既往有胰腺外科手术切除、胰腺外伤、胰腺肿瘤、胰腺先天畸形等疾病;合并严重重要脏器疾病或严重的躯体疾病;凝血功能障碍;传染性疾病、恶性肿瘤;妊娠期及哺乳期。按照患者入院时间统一依次编号,根据随机数字表法分为对照组、试验组。对照组24例,男15例,女9例;年龄39-64岁,平均(50.18±4.29)岁;病程15-29 mo,平均(21.29±5.02) mo;APACHE II 9-18分,平均(14.09±2.43)分;文化程度:初中及以下10例,高中或中专26例,大学及以上12例。试验组24例,男14例,女10例;年龄35-65岁,平均(51.03±3.85)岁;病程13-30 mo,平均(20.09±4.16) mo;APACHE II 9-19分,平均(13.35±3.02)分;文化程度:初中及以下8例,高中或中专25例,大学及以上15例。两组一般资料差异无统计学意义,可对比。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的相关要求。

1.2 方法

1.2.1 对照组:常规护理:维持水电解质平衡及补液等抗休克治疗;常规禁食、胃肠减压、质子泵抑制剂等抑制胰腺分泌治疗;抗感染、解痉镇痛;评估病因及症状,密切观察患者病情变化,动态监测血糖水平;根据病情特点制定合理的运动计划、口腔护理、饮食计

划,遵医嘱用药;根据患者文化程度、接受能力及学习需求的不同,制定相应的健康宣教目标及方法;经常与患者交流,提供科学手册,帮助患者克服心理问题。

1.2.2 试验组:

在常规护理基础上开展叙事护理模式:
(1)建立叙事护理小组。由1名护士长、1名副主任医生、2名主管护师、1名心理医生及3名护师构成护理小组,由护士长担任组长,带领组员阅读《护士人文修养与沟通技能》,并展开关于叙事护理的理论知识、实践操作等方面的培训。培训完成后,进行理论技能双向考核,合格方可上岗;
(2)叙事护理时间及形式。采用一对一个体访谈方式对患者进行叙事护理干预,每周3次,每次20-30 min,连续干预4 wk;
(3)叙事护理具体内容。
①建立关系(第1周)。为患者营造良好、舒适的访谈环境,缓解其紧张、担忧等不良心理状态,减轻身心压力,建立良好的信任关系;掌握患者病情、家庭情况等个体化资料,鼓励患者以讲故事方式诉说内心真实想法,如:患病后心理感受、对疾病治疗效果的期望等,并给予患者充分的支持与尊重。
②问题外化与解构(第2周)。以共情的态度聆听患者患病经过及患病后生活状态,从不同观点及视角引发支线故事,通过多元化的叙述方式,对患者事件、实践等问题进行解构。将患者问题重新命名,如命名为“胰腺炎君”、“糖尿病君”、“麻烦”等,帮助患者从旁观者的角度分析问题,如“胰腺炎合并糖尿病如何对您进攻?您如何回击?”等,帮助患者探索“麻烦”的发展过程、来源及对自身、家庭的影响,增强患者对疾病的掌控感、确定感及面对问题的勇气。
③改写(第3周)。探索患者经历过的其他成功事件,把事件中的积极意义、自我认同迁移至因目前疾病所带来的困境中,产生出新的动作计划,描绘意义蓝图、行动蓝图,扩展患者生活视野及增大心理空间。如:“当独自承受疾病困扰时,是如何建立健康信念的?坚强及力量的来源是什么?”等。
④外部见证人(第4周)。选择患者家属、朋友或同事等作为外部见证人,通过“触动、共鸣、表达、好奇、意向”等陪伴、见证患者整个过程,外部见证人给予患者信心与鼓励,让患者的改变真实化、具体化,使其感到自身价值感与存在感。
⑤治疗文件(第4周)。根据患者性格特点、情感需求、记忆力等不同,采用工艺品、视频、信件、证书、图片等不同形式的治疗文件详细记录患者治疗期间的心路历程,帮助患者建立健康信念及正确的人生观。

1.3 观察指标 (1)疾病恢复情况。记录患者尿淀粉酶恢复正常、腹痛腹胀消退、体温恢复正常、首次排便及住院所用时间;(2)肠功能障碍及血糖控制情况。肠道功能障碍评分:0分:排便正常,肠鸣音无减弱;1分:无自

表 1 两组疾病恢复指标对比($n = 24$, mean $\pm$ SD, d)

分组	尿淀粉酶恢复正常	腹痛腹胀消退	体温恢复正常	首次排便	住院时间
对照组	6.34 $\pm$ 2.01	5.31 $\pm$ 1.72	5.29 $\pm$ 1.34	4.13 $\pm$ 1.19	10.94 $\pm$ 2.75
试验组	5.13 $\pm$ 1.49	4.35 $\pm$ 1.15	4.07 $\pm$ 0.97	3.02 $\pm$ 0.76	8.03 $\pm$ 2.16
t 值	3.351	3.215	5.110	5.446	5.765
P 值	0.001	0.002	0.000	0.000	0.000

主排便,且肠鸣音减弱或消失;2分:口服泻药后仍无法自主排便,肠鸣音减弱或消失;3分:灌肠后仍无法自主排便,肠鸣音减弱或消失;4分:使用各种通便方式均无法自主排便,肠鸣音减弱或消失.血糖控制情况:采集3 mL空腹静脉血,离心10 min(离心率3000 r/min,半径为6 cm),分离血清,使用葡萄糖己糖激酶法测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h葡萄糖(blood glucose 2 hours after meal, 2hPG)水平,乳胶凝集法测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平(评估时间为护理前、护理后1个月);(3)健康行为能力、健康生活方式、心理弹性.健康行为能力自评量表(self-rated abilities health practices scale, SRAHP)涉及4个维度(28个条目),即心理安适、营养、健康责任、运动,每条目0-4分,总分值0-112分,健康行为能力与分值呈正相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.95^[9];健康促进生活方式量表II(health promotion lifestyle scale II, HPLP II)量表涉及6个维度(52个条目),即运动和锻炼、健康责任、自我实现、营养、人际间支持、压力面对,每条目1-4分,总分值52-208分,健康促进行为水平与分值呈正相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.93;心理韧性量表(mental resilience scale, RS)-14量表涉及2个维度(14个条目),即对自我和生活的接纳、个人能力,各条目1-7分,总分值7-98分,心理弹性水平与分值呈正相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.91;(4)自我管理能力和生活质量.ESCA量表涉及4个维度(43个条目),即自护动机、自护知识、自我概念、自护技能,每条目0-4分,分值43-172分,自我管理能力和分值呈正相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.90^[10];糖尿病生存质量特异性量表评分(diabetes quality of life specific scale, DSQL)涉及4个维度(24个条目),即生理、心理、治疗、社会关系,每条目0-4分,分值0-24分,生活质量与分值呈负相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.89(各量表评估时间为护理前、护理后1个月);(5)并发症.包括低血糖、腹膜炎、酮症酸中毒、胰腺脓肿.

统计学处理 采用SPSS 24.0统计分析软件,以mean $\pm$ SD来表示计量资料,组间、组内比较分别采用独立样本 t 、配对样本 t 检验;计数资料用率来表示,并用 χ^2

检验,当 $P < 0.05$ 时,差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 疾病恢复情况 试验组尿淀粉酶恢复正常、腹痛腹胀消退、体温恢复正常、首次排便及住院所用时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表1.

2.2 肠功能障碍及血糖控制情况 试验组护理前肠功能障碍评分及FBG、2hPG、HbA1c水平相比对照组,差异无统计学意义;试验组护理后肠功能障碍评分及FBG、2hPG、HbA1c水平均比对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),表2.

2.3 健康行为能力、健康生活方式、心理弹性 试验组护理前SRAHP、HPLP-II、RS-14评分相比对照组,差异无统计学意义;试验组护理后SRAHP、HPLP-II、RS-14评分均比对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$),表3.

2.4 自我管理能力和生活质量 试验组护理前ESCA、DSQL评分相比对照组,差异无统计学意义;试验组护理后ESCA评分比对照组高,DSQL评分比对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),表4.

2.5 并发症 试验组并发症发生率略低于对照组(8.33% vs 16.67%),但差异无统计学意义($P < 0.05$),表5.

3 讨论

进展期胰腺炎患者除了多食、多尿、多饮等症状外,还常伴有不同程度的情志活动异常及心理改变,故在常规处理基础上需消除或纠正外界环境带来的不良心理因素刺激,加强患者心理干预、家庭及社会支持^[11].

叙事护理是一种以“生理-心理-社会”为理念的沟通疗法,护理人员通过回馈、倾听等行为与患者开展交流,重视患者在生理层面的感知及内在诉求,并站在患者角度分析问题,与其产生精神情感层面的共鸣^[12].叙事护理主要包括5个叙事技巧,其中外化通过探索患者问题发生的原因及影响因素,从而制定针对性的解决方案;解构逐一剖析患者问题,改写则属于一个探索过程,评价患者以往经历过的其他成功事件,把事件中的积极意义、自我认同迁移至因所处困境中,以此形成良好的自我认可;外部见证则是通过家属、朋友等陪伴、见证整个过程,

表 2 两组肠功能障碍及血糖控制情况对比($n = 24$, mean $\pm$ SD)

分组	肠功能障碍评分(分)		FBG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)		HbA1c(%)	
	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	2.03 $\pm$ 0.34	1.53 $\pm$ 0.25	8.95 $\pm$ 1.03	6.99 $\pm$ 0.53	12.32 $\pm$ 2.76	9.56 $\pm$ 1.72	10.86 $\pm$ 3.34	8.03 $\pm$ 1.48
试验组	2.11 $\pm$ 0.38	0.92 $\pm$ 0.23	8.86 $\pm$ 1.24	6.03 $\pm$ 0.57	13.34 $\pm$ 2.85	7.37 $\pm$ 1.08	10.57 $\pm$ 3.29	6.83 $\pm$ 1.05
<i>t</i> 值	1.087	12.441	0.387	8.545	1.781	7.471	0.429	4.582
<i>P</i> 值	0.280	0.000	0.700	0.000	0.078	0.000	0.669	0.000

FBG: 空腹血糖; 2hPG: 餐后2 h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白。

表 3 两组健康行为能力、健康生活方式、心理弹性对比($n = 24$, mean $\pm$ SD, 分)

分组	SRAHP		HPLP-II		RS-14	
	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	72.31 $\pm$ 6.02	80.16 $\pm$ 8.19	125.63 $\pm$ 11.09	149.62 $\pm$ 15.17	53.03 $\pm$ 7.25	68.26 $\pm$ 6.09
试验组	73.64 $\pm$ 7.15	89.92 $\pm$ 8.11	123.97 $\pm$ 10.86	158.86 $\pm$ 14.92	53.98 $\pm$ 8.02	72.37 $\pm$ 8.11
<i>t</i> 值	0.986	5.867	0.741	3.009	0.609	2.808
<i>P</i> 值	0.327	0.000	0.461	0.003	0.544	0.006

SRAHP: 健康行为能力自评量表; HPLP-II: 健康促进生活方式量表 II; RS-14: 心理韧性量表。

表 4 两组自我管理能力和生活质量对比($n = 24$, mean $\pm$ SD, 分)

分组	ESCA		DSQL	
	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	95.26 $\pm$ 8.02	116.67 $\pm$ 10.25	73.16 $\pm$ 6.09	65.26 $\pm$ 7.11
试验组	97.11 $\pm$ 7.29	132.94 $\pm$ 11.19	74.06 $\pm$ 8.16	60.31 $\pm$ 6.42
<i>t</i> 值	1.183	7.428	0.612	3.580
<i>P</i> 值	0.240	0.000	0.542	0.001

ESCA: 自我护理能力量表; DSQL: 糖尿病生存质量特异性量表评分。

使患者感受到存在价值; 治疗文件则是通过不同形式的沟通方式, 记录患者心路历程^[13,14]。Fioretti等^[15]在一项荟萃分析中提出, 基于叙事医学的护理措施可改善患者整体生活质量。梁首勤等^[16]研究表明, 叙事护理可纠正患者认知层面的错误, 使其从心理维度上获得支持。李玉梅等^[17]研究报道, 叙事护理可减轻晚期肺癌患者症状群困扰, 降低癌痛程度, 改善生活质量及睡眠质量, 满足患者心理健康及康复需求。可见叙事护理可改善患者心理状态及生活质量, 但目前临床尚未见关于叙事护理用于胰腺炎并发糖尿病患者中可行性的报道。

本研究结果发现, 试验组病情恢复指标用时比对照组短, 肠功能障碍评分、DSQL评分、血糖水平比对照组低, SRAHP、HPLP-II及RS-14评分比对照组高, 表明叙事护理用于进展期胰腺炎并发糖尿病患者中有助于加快病情缓解, 提升自我管理能力、健康行为能力, 降低血

糖水平, 改善健康促进生活方式及生活质量。丁丽麒等^[18]研究中, 叙事组健康信念、心理弹性状态评分、生活质量评分均优于常规组, 与本研究结果相似, 再次证实叙事护理可降低患者因疾病及治疗而产生的不良情绪, 提升健康信念及心理弹性。分析原因在于叙事护理增强护理人员具备叙事能力及熟练的护理技巧, 充分体验、理解患者疾病遭遇, 构建医患情感-命运共同体, 建立医患间有效交流及良好关系, 进而帮助患者解决困难^[19]; 护理人员通过叙事技巧引导患者说出内心感受及想法, 耐心倾听患者故事, 并给予情感回应, 使患者产生被理解的满足感, 帮助患者正确反思自我、认识困境、重构自我生命价值, 进而形成健康生活方式, 改善健康行为能力; 此外, 充分挖掘患者潜力, 引导其想象美好的生活画面, 循序渐进的激发患者正向认同及积极力量, 以积极心态面对、正视疾病, 使其向良好的应对方式发展, 从而提高自我管

表 5 两组并发症对比[n = 24, 例(%)]

分组	低血糖	腹膜炎	酮症酸中毒	胰腺脓肿	总发生
对照组	2(6.25)	1(4.17)	1(1)	0(0)	4(16.67)
试验组	0	1(2.08)	0	1(2.08)	2(8.33)
χ^2 值					0.191
P值					0.663

理能力及心理弹性^[20].

本研究结果显示, 试验组并发症发生率略低于对照组(8.33% vs 16.67%), 但差异无统计学意义, 考虑与本研究样本量小, 导致的数据存在偏倚有关. 但临床观察显示, 叙事护理模式确实能够降低患者并发症发生率, 提高患者康复效果, 下一步将扩大病例数进一步验证. 此外, 本研究仍存在一定不足, 如样本来源单一, 且样本量较少, 导致结果可能存在一定局限性, 故后期需展开大样本、多中心的前瞻性研究, 以深入分析叙事护理的可行性.

4 结论

综上所述, 针对进展期胰腺炎并发糖尿病患者实施叙事护理模式的效果显著, 有助于提升自我管理能力、健康行为能力, 缓解临床症状体征, 控制血糖水平, 改善健康促进生活方式及生活质量.

文章亮点

实验背景

胰腺炎症会造成患者胰岛 β 细胞破坏、减少, 产生应激性高血糖情况, 诱发糖尿病等并发症, 不仅延长病程, 且会降低患者生活质量, 而积极给予加强护理干预能够有效提升进展期胰腺炎并发糖尿病患者生活质量及自护能力.

实验动机

叙事护理能够帮助患者实现生活、疾病故事意义重构及树立健康信念, 进而提升心理弹性、减轻疾病痛苦, 本研究重在探讨叙事护理模式在慢性病患者中的可行性.

实验目标

评价叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响.

实验方法

根据随机数字表法进展期胰腺炎并发糖尿病患者分为对照组、试验组, 各24例. 两组均接受常规护理, 试验组

在此基础上开展叙事护理模式. 对比两组疾病恢复情况、肠功能障碍及血糖控制情况、健康行为能力、健康生活方式、心理弹性、自我管理能力、生活质量、并发症.

实验结果

试验组尿淀粉酶恢复正常、腹痛腹胀消退、体温恢复正常、首次排便及住院所用时间、护理后肠功能障碍评分、糖尿病生存质量特异性量表评分(diabetes quality of life specific scale, DSQL)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(blood glucose 2 h after meal, 2hPG)及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平均比对照组低, 健康行为能力自评量表(self-rated abilities health practices scale, SRAHP)、健康促进生活方式量表 II (health promoting lifestyle profile- II, HPLP- II)、心理韧性量表(mental resilience scale, RS)-14评分均比对照组高; 试验组并发症发生率略低于对照组(8.33% vs 16.67%), 但差异无统计学意义.

实验结论

叙事护理模式能够提高进展期胰腺炎并发糖尿病患者的护理效果, 有助于提升自我管理能力、健康行为能力, 缓解临床症状体征, 控制血糖水平, 改善健康, 促进生活方式及生活质量.

展望前景

叙事护理模式确实能够降低患者并发症发生率, 提高患者康复效果, 值得在慢性病患者中推广应用.

5 参考文献

- 邵茗, 罗和生. 合并与不合并2型糖尿病的急性胰腺炎患者临床特点比较及病情严重程度分析. 胃肠病学和肝病杂志 2019; 28: 81-83, 87 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.09.015]
- 韦慧芬, 唐国都, 梁志海, 覃蒙斌, 杨慧莹, 吴青, 唐永凤, 张琪月, 许梦桃. 不同年龄段人群发生急性胰腺炎的临床特点回顾分析. 世界华人消化杂志 2019; 27: 624-631 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i10.624]
- 吕农华, 祝荫, 何文华, 朱悦, 郑西. 2018年欧洲消化内镜学会急性坏死性胰腺炎内镜治疗多学科循证指南解读. 中华消化内镜杂志 2019; 36: 160 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.03.002]
- 刘东梅. 综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26: 999-1004

- [DOI: 10.11569/wjcd.v26.i16.999]
- 5 Charon R. Narrative medicine: form, function, and ethics. *Ann Intern Med* 2001; 134: 83-87 [PMID: 11187429 DOI: 10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00024]
 - 6 马婉贞, 顾平, 石志宜, 戎明梅. 基于PubMed数据库的叙事护理研究热点分析. *护理研究* 2018; 32: 3018-3024
 - 7 中国医师协会胰腺病专业委员会. 慢性胰腺炎诊治指南(2018·广州). *中华胰腺病杂志* 2018; 18: 289-296 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.11.002]
 - 8 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). *中国实用内科杂志* 2018; 38: 292-344
 - 9 Chilton JM, Gosselin KP, Haas BK. Development of the Self-Rated Abilities for Health Practices-Adolescent Version: A Self-Efficacy Measure. *J Nurs Meas* 2018; 26: 134-141 [PMID: 29724284 DOI: 10.1891/1061-3749.26.1.134]
 - 10 Guo L, Zauszniewski JA, Ding X, Zhang L, Gao H, Guo Q, Liu K. The Appraisal of Self-Care Agency Scale-Revised (ASAS-R): Reliability and Validity Among Older Chinese People. *West J Nurs Res* 2017; 39: 1459-1476 [PMID: 27703077 DOI: 10.1177/0193945916672821]
 - 11 郭晓钟. 重症急性胰腺炎致全身炎症反应综合征的诊治策略. *中华消化杂志* 2019; 39: 289-291 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.05.001]
 - 12 宋成成, 刘培培, 陈娟娟, 李莉, 戴明红, 夏艳, 夏潘. 叙事护理对缓解儿科重症监护室糖尿病酮症酸中毒患儿焦虑及抑郁的效果观察. *蚌埠医学院学报* 2018; 43: 127-129 [DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.12.036]
 - 13 鲁敏敏, 张晓义. 叙事医学教育模式对中高危糖尿病足患者血压、血糖水平和足部知识掌握的影响. *西部中医药* 2019; 32: 128-131 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2019.02.038]
 - 14 Yang N, Xiao H, Cao Y, Li S, Yan H, Wang Y. Does narrative medicine education improve nursing students' empathic abilities and academic achievement? A randomised controlled trial. *J Int Med Res* 2018; 46: 3306-3317 [PMID: 29976109 DOI: 10.1177/0300060518781476]
 - 15 Fioretti C, Mazzocco K, Riva S, Oliveri S, Masiero M, Pravettoni G. Research studies on patients' illness experience using the Narrative Medicine approach: a systematic review. *BMJ Open* 2016; 6: e011220 [PMID: 27417197 DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011220]
 - 16 梁首勤, 成巧梅, 贺春艳. 叙事护理对改善住院肝衰竭患者焦虑抑郁负性情绪的研究. *护士进修杂志* 2018; 33: 937-939 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2018.10.023]
 - 17 李玉梅, 黄瑛, 薛智颖, 侯黎莉. 叙事护理对晚期肺癌患者心境与症状群管理的效果. *解放军护理杂志* 2018; 35: 28-31 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2018.21.007]
 - 18 丁丽麒, 李玉梅. 叙事护理对肺癌免疫治疗患者心理弹性状况、健康信念及不良情绪的影响. *国际护理学杂志* 2021; 40: 247-250 [DOI: 10.3760/cma.j.cn221370-20190816-00074]
 - 19 Fitzpatrick JJ. Teaching Through Storytelling: Narrative Nursing. *Nurs Educ Perspect* 2018; 39: 60 [PMID: 29461432 DOI: 10.1097/01.NEP.0000000000000298]
 - 20 张宽新, 屈清荣, 石佩玉, 王碧轩. 叙事疗法对永久性肠造口患者病耻感影响的研究. *中华护理杂志* 2019; 54: 1125-1129 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2019.08.001]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

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

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

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, 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》编辑部主任王金磊, 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: j.l.wang@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, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

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

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

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

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密密度, 例如6347意指6000分之一的精密密度. 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.

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任。

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对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

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 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词。必要时可采用惯用的自由词。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。
A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

4.7 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

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

