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

2022 年 3 月 8 日　　第 30 卷　　第 5 期　　(Volume 30 Number 5)

5/2022

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 05>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年三月八日 第三十卷 第五期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年3月8日 第30卷 第5期 (总第697期)

述评

217 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的肠道微生态机制研究进展
周康, 肖嫩群, 谭周进

基础研究

223 牵牛子提取物改善洛哌丁胺所致的大鼠功能性便秘和肠道菌群失调
陈肖敏, 王煦, 陈苗苗

文献综述

230 肝硬化食管胃静脉曲张再出血相关因素研究进展
顾达, 童聪, 赵祥安, 向晓星

临床实践

235 血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系
盛倩, 章国东, 温敏雅
242 不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇在老年肥胖无痛胃镜中的应用
黄晓敏, 陈颖, 任晓听
249 布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻患儿临床疗效观察
王军, 宋甜甜

消　　息

222　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
229　《世界华人消化杂志》正文要求
248　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

江学良, 教授, 博士研究生导师, 山东中医药大学第二附属医院消化中心主任, 擅长炎症性肠病与消化内镜诊治. 承担国家重点研发项目及中国博士后科研课题, 牵头制订了《中国炎症性肠病中西医结合共识》, 担任《世界华人消化杂志》主编及中国中西医结合学会炎症性肠病专家委员会主任委员, 主编《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗》等专著5部, 在*World Journal of Gastroenterology*等杂志发表论文100余篇.

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 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-03-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 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
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 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, 博士, 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, 博士, 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: +86-10-85381901

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

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

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 5 March 8, 2022

EDITORIAL

217 Intestinal microecological mechanism for Baohe Pill to treat food-stagnation-type gastrointestinal diarrhea
Zhou K, Xiao NQ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

223 Pharbitis nil extract ameliorates loperamide-induced functional constipation and intestinal microflora disorder in rats
Chen XM, Wang X, Chen MM

REVIEW

230 Progress in research of factors associated with esophageal and gastric variceal rebleeding in cirrhosis
Gu D, Tong C, Zhao XA, Xiang XX

CLINICAL PRACTICE

235 Value of serum G-17, PG Ⅰ, PG Ⅱ, and Hp-IgG in screening of gastric cancer and precancerous lesions and their relationship with depth of tumor invasion
Sheng Q, Zhang GD, Wen MY

242 Application of different doses of fentanyl combined with ketorolac tromethamine for painless gastroscopy in elderly obese patients
Huang XM, Chen Y, Ren XT

249 Clinical effects of *Saccharomyces boulardii* combined with aluminum phosphate in treatment of acute antibiotic-associated diarrhea in children
Wang J, Song TT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 5 March 8, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Liang Jiang, Professor, Doctoral Supervisor, Director of Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, No. 1 Jingba Road, Jinan 250001, Shandong Province, China. jiangxueliang678@126.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: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 8, 2022

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-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

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, 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: wcjd@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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年3月8日; 30(5): 217-222

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.217

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

述评 EDITORIAL

保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的肠道微生态机制研究进展

周 康, 肖嫩群, 谭周进

周康, 肖嫩群, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

基金项目: 湖南省自然科学基金, No. 2020JJ4468.

作者贡献分布: 本文综述由周康完成; 谭周进和肖嫩群审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2021-12-08
修回日期: 2021-12-21
接受日期: 2022-02-22
在线出版日期: 2022-03-08

Intestinal microecological mechanism for Baohe Pill to treat food-stagnation-type gastrointestinal diarrhea

Kang Zhou, Nen-Qun Xiao, Zhou-Jin Tan

Kang Zhou, Nen-Qun Xiao, Zhou-Jin Tan, School of Medicine, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Hunan Natural Science Foundation, No. 2020JJ4468.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2021-12-08
Revised: 2021-12-21
Accepted: 2022-02-22
Published online: 2022-03-08

Abstract

Food-stagnation-type gastrointestinal diarrhea is a common disease caused by improper diet and overeating in children, and Baohe Pill is a traditional effective way to treat the disease. With the development of the concept of intestinal microecology and metagenomics in recent years, it has been found that the mechanism of Baohe Pill in the treatment of food-stagnation-type gastrointestinal diarrhea is associated with intestinal microecology. This paper will discuss the progress in the research of intestinal microecology of Baohe Pill in the treatment of diarrhea due to food stagnation in the gastrointestinal tract, with an aim to provide a reference for the research on the pharmacodynamic mechanism of Baohe Pill.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Baohe Pill; Dyspeptic retention syndrome; Food retention; Intestinal enzyme; Intestinal microecology

Citation: Zhou K, Xiao NQ, Tan ZJ. Intestinal microecological mechanism for Baohe Pill to treat food-stagnation-type gastrointestinal diarrhea. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(5): 217-222
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/217.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.217

摘要

食滞胃肠证泄泻是由饮食不节、暴饮暴食引起的常见于小儿的一种疾病, 保和丸是治疗这种疾病的传统良方. 随着近年来肠道微生态、宏基因组学概念的发展, 人们发现保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的机理与肠道微生态具有一定的关联性, 因此本文将梳理保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的肠道微生态研究进展, 为保和丸药效机理方向的研究提供一定的参考意义.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 保和丸; 食滞胃肠; 泄泻; 肠道酶; 肠道微生态

核心提要: 保和丸可通过对肠道菌群、肠道酶及肠道环境的调节作用修复食滞胃肠证泄泻对机体肠道微生态造成的负面影响, 但具体的影响机制及影响哪些菌种和酶还有待研究深挖.

文献来源: 周康, 肖嫩群, 谭周进. 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的肠道微生态机制研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(5): 217-222
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/217.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.217

0 引言

食滞胃肠证泄泻又被称为“食积泄泻”、“伤食泄”, 指食物过多停滞在胃肠, 使机体消化功能运化困难, 导致腹泻的胃肠道疾病[1]. 西医常用促胃动力药、助消化药治疗食滞相应病症, 但常治标不治本, 如多潘立酮可直接对胃肠道的D2受体起作用, 使肠胃蠕动回复正常水平, 是临床上的常用西药. 但多潘立酮对胃肠道功能没有改善作用, 在治疗年龄偏大、机体衰弱人群时效果不理想, 且对功能性消化不良的治疗中常有腹痛、头晕等副作用[2]. 而保和丸根据具体病情在原方加减药味、灵活给药, 临床上用于消化不良、婴幼儿腹泻、急性胃炎、急慢性肠炎等病证时, 常能且达到标本兼治的效果[3]. 此外, 根据中医辨证用药理念, 使保和丸联合其他药味[4]、西药[5]和中医特色疗法[6], 治疗效果往往好于保和丸单用.

肠道微生态是一个动态、稳定的系统, 其中栖息着的菌群之间分泌物质互相制约或共生, 与肠道粘膜环境共同构成生物屏障, 并分泌大量的活性酶参与到机体食物的消化代谢中[7,8]. 正常肠道菌群中人体中需氧菌和厌氧菌比例约为1:1000, 其中厚壁菌门和拟杆菌门为主要的优势菌, 分别占据了总菌群60%和20%以上的数量[9]. 随着宏基因组测序技术的发展, 人们可以直接提取在环境样本中所有微生物的DNA进行测序分析. 这种方法不仅避免了环境培养中造成的污染, 而且获得的菌群数量远远大于传统的培养方式, 使肠道菌种在腹泻等疾病所发挥的作用进一步被阐明, 肠道菌群与肠道酶、肠道环境的作用关系更加明确[10,11]. 有研究报道, 肠道菌群失调、肠道酶活性变化、肠道环境受损都能对肠道微生态造成影响, 导致腹泻的发生. 同时部分中药复方治疗腹泻的机理也被证明与调节肠道菌群结构、肠道酶活性、改善肠道环境有关, 如参苓白术散能通过调节乳杆菌科菌种的数量来改善腹泻患者的临床症状[12]、痛泻要方能通过上调乳糖酶活性和修复上皮细胞功能来缓解肝气乘脾泄泻[13]、白术多糖能促进肠道粘膜的修复来缓解大肠杆菌腹泻[14]. 因此本文将通过肠道菌群、肠道酶、肠道环境三个方面阐述食滞泄泻对肠道微生态的影响, 及保和丸通过这三个方面对肠道微生态的作用, 为保和丸治疗食滞泄泻的微生态机制研究阐明思路.

1 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻与肠道菌群的关系

1.1 *食滞泄泻与肠道菌群* 肠道菌群的平衡可以侧面反映机体的健康程度, 同时也能有助于减少和预防食滞的发生. 如肠道菌群对体内的一些碳水化合物和植物多糖吸收转化而形成的代谢产物-短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA), SCFA具有给人体和微生物供能、维持肠道稳态、抗炎、减轻食物过敏等正向作用[15]. 有研究报道[16], SCFA可促进抑胃肽、胰高血糖素样肽-1等激素的分泌, 而这些激素能作用于大脑神经受体, 起到抑制食欲的作用, 从而使饮食节律, 降低食滞胃肠证泄泻发生的机率. 食滞泄泻会导致产SCFA菌种丰度的下降, 如王云等[17]按奶粉、豆粉、鱼松、面粉(1:2:1:1)制成高热量高蛋白饲料(以下简称精制饲料)喂养+50%牛奶灌胃制造食滞泄泻大鼠模型. 对大鼠盲肠肠道菌群进行测序后发现, 菌群Chao1指数和Observed-species指数明显降低, 疣微菌门菌种相对丰度显著上升, 厚壁菌门菌种相对丰度下降. 在属水平上, 有益菌属布劳特菌属、*Intestinimona*、真杆菌属、脱硫弧菌属、红蝽菌属、厌氧弧菌属和梭菌属菌种相对丰度降低, 醋弧菌属菌群相对丰度增加. 其中下降的多种菌种如乳杆菌、布劳特菌属、真杆菌属等都是可产生SCFA的有益菌种. 麦楚填等[18]用精制饲料喂养+奶粉和水(13:12)混合制成牛奶灌胃制造食滞泄泻小鼠模型. 造模结束后小鼠萎靡不振、毛色黄暗淡无光, 安静少动, 进食减少, 腹部涨满, 大便黏腻质软. 对小鼠粪便菌群测序后发现, 食滞泄泻模型小鼠盲肠中厚壁菌门、螺旋体门与瘤胃球菌属、密螺旋体属等菌数量下降, 而疣微菌门、迷踪菌门与脱硫弧菌属、普雷沃氏菌属等致病菌数量上升. 罗佳等[19]用冰水灌胃加饮食不节方法制造脾虚食积小鼠模型. 造模结束后模型小鼠精神萎靡, 体态瘦弱, 肠道推进率下降, 进食量降低, 大便溏软不成形. 对小鼠粪便菌群测序发现, 模型组门水平上厚壁菌门数量下降, 拟杆菌门数量上升; 属水平上酸杆菌属、双歧杆菌属数量减少, 大肠埃希菌-志贺菌数量增加. 食滞和肠道中的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)也具有一定的关联性, Zhang等[20]选取70例消化不良患者, 将其分为*H. pylori*阴性组(28例)、*H. pylori*阳性组(42例), 再将*H. pylori*阳性组分为*H. pylori*治疗组(21例)和常规治疗组(21例). *H. pylori*阴性组和常规治疗组均使用常规药物治疗, *H. pylori*治疗组给予*H. pylori*根除治疗加常规治疗, 并通过超声检查测定患者胃排空时间. 在对比不同组别患者治疗情况和胃

排空食积后发现*H. pylori*根除治疗对消化不良具有一定的改善作用.

上述部分动物实验表明食滞切实改变了肠道菌群的组成, 其中门水平上主要集中在优势菌厚壁菌门数量下降, 疣微菌门、拟杆菌门数量上升, 而厚壁菌门和拟杆菌门比值的变化是肠道功能紊乱的主要原因之一[21]. 在属水平上具体菌种变动结果则具有差异化, 但基本上是使潜在致病菌和需氧菌种数量上升、有益菌和厌氧菌种数量下降. 厌氧菌的减少会造成肠道菌群中生物屏障的能力下降、营养物质的吸收和生产能力减弱, 外来菌种的定植和攻击增加. 如以上研究结果中, 食滞泄泻导致的厌氧菌双歧杆菌、乳酸菌数量下降会使人肉毒素更加容易进入血液, 且使肠道屏障稳固度下降、肠道菌群平衡不稳并增加*H. pylori*在胃黏膜上的附着及感染密度[22,23]. 而普雷沃氏菌属是腹泻为主要症状的肠易激综合征的优势菌, 食滞动物中普雷沃氏菌属数量的上升会导致腹泻的产生[24], 大肠埃希菌-志贺菌的上升则会加重宿主的腹泻程度并增加肠道感染、败血症的风险[25]. 总之, 食滞对菌群的作用破坏了肠道的稳态平衡, 造成一系列负面影响, 使机体免疫力下降, 并提供病菌良好的生长环境和条件, 从而导致腹泻等症状的发生.

1.2 保和丸与肠道菌群 肠道菌群对药物的代谢和转化能力远胜于肝脏, 因此肠道菌群也被喻为人体的“潜在器官”[26]. 如蒋家璐等[27]对经肠道菌转化后的半枝莲提取液进行检测后发现, 提取液中木犀草素、汉黄芪素含量增加, 野黄芪素含量呈先增后降趋势, 半枝莲提取液对CYP1A1酶的抑制作用也得到了增强. 同时肠道菌群也能被中药中的成分所调节作用, 高脂食环境是食滞的主要成因, 而保和丸被服用后一部分物质能与肠道菌群产生交互, 并通过对肠道菌群的调节而起到调节血脂作用. 如李玉波等[28]用保和丸给药长期高脂饮食喂养大鼠, 发现保和丸在降低大鼠体内的血清总胆固醇、低密度脂蛋白、三酰甘油含量时, 增加肠道了中双歧杆菌目、梭菌目、脱硫弧菌目、产氢细菌目菌群数量, 减少红蝽菌目、拟杆菌目、芽孢肝菌目、乳杆菌目、丹毒丝菌目、伯克氏菌目、气单胞菌目、疣微菌目菌群数量. 有研究报道[29], 食积便秘小鼠肠道中上升的细菌、大肠埃希菌、乳酸菌数量经保和丸治疗后得到了下降, 说明保和丸能使食积导致的菌种异常生长回复到正常水平, 让肠道菌群的组成趋于正常化. 同时保和丸对*H. pylori*相关腹泻也具有良好作用, 如何红梅等[30]将120例饮食积滞型*H. pylori*相关腹泻患者随机分为对照组和治疗组, 每组60例, 对照组给予三联疗法, 治疗组在此基础上给与保和丸加减. 对患者不良反应和*H. pylori*根除率检查后发现加减保和丸在三联疗法的基础上能降低不良反应, 并在保证*H. pylori*根除率的前提下对患者体征具有改善作用.

2 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻与肠道酶的关系

肠道中具有丰富的碳水化合物活性酶, 这些酶大部分都由肠道菌群编码分泌, 属于肠道微生态系统的一环[31]. 人体的正常食物消化和能量代谢循环都需要肠道酶的参与和运作. 当食物过多摄入时会使机体缺乏足够的酶多来消化这些超出承受范围的食物, 造成肠道堵塞, 从而肠道内细菌上移而使肠道菌群失衡、肠道消化功能紊乱, 造成腹泻[32]. 因此肠道消化酶的活力与食滞的发生具有直接关系, 而保和丸能通过提高或降低肠道酶的活性来对食滞泄泻起到治疗作用.

2.1 食滞泄泻与肠道酶 肠道酶既是人体消化的主要动力也与腹泻联系紧密, 如乳糖酶作为小肠吸收消化功能的标志酶, 多个动物腹泻实验研究中均有检测到乳糖酶活性的下降[33,34]. 临床上常见的婴幼儿腹泻就是因乳糖酶缺乏而无法吸收母乳或奶粉中的乳糖导致的, 也是小儿消化不良的主要成因. Chumpitazi等[35]在不同时间对被诊断为功能性消化不良的101名平均年龄11.2岁儿童患者和28名平均年龄10.6岁的儿童患者统计后发现, 101名儿童患者中有47.5%至少患有一种二糖酶缺乏症、28名儿童患者中有46.4%患有至少一种二糖酶缺乏症, 两份调查中大部分二糖酶缺乏症都是缺乏乳糖酶. 乳糖酶、蔗糖酶、麦芽糖酶等二糖酶的缺乏会使宿主体内摄入的双糖缺乏消化, 双糖过多堆积后经转化生成有机酸和CO_2等气体, 进而刺激肠壁, 加快肠道蠕动, 使肠腔渗透压升高、水分由肠壁转向肠道, 引发渗透性腹泻. 同时一些肠道菌种也会被吸引聚集, 加快双糖至有机酸等成分的转化, 使腹胀、腹痛、腹泻等症状加剧[36]. 此外, 大量高热量高蛋白的食物堆滞所造成的不良刺激会导致应激反应过度、肾上腺皮质激素过量分泌, 使肠绒毛的再生受阻, 导致肠道酶生长环境的破坏, 从而为腹泻创造产生环境[37]. 有研究报道[38], 高脂肪食物中往往缺少能间接提高乳糖酶转录的蔗糖, 导致高脂肪摄入的小鼠乳糖酶活力低于低脂肪小鼠. 吴燕婷等[39]分别给小鼠喂食低、高脂肪食物发现, 高脂食环境的雄性小鼠体内乳糖酶活力比低脂食环境下更低. 食滞中的大量高脂肪食物也会造成肠道菌群失衡、肠道粘膜屏障脆化, 进而使主要分布在肠道黏膜微绒毛膜表面和肠道内容物的乳糖酶活性下降, 进而导致腹泻[40]. 肠道中的蛋白酶和淀粉酶能促进机体消化能力, 且淀粉酶对急性腹泻的持续时间具有减缓作用[41], 而食滞会导致消化酶活力的下降. 如王鹿萍[42]用玉米粉、猪油、鲜鸡蛋、白糖等制成的混合饲料制造食积内热大鼠模型, 发现模型大鼠的

胃蛋白酶显著下降. 刘成全等[43]用肉松、蛋黄粉、玉米粉、猪油、白糖 、牛奶粉制成的高脂高蛋白饲料喂养大鼠制造食滞泄泻模型, 造模后精神萎靡、少动、消瘦、毛色枯黄, 大便出现软便、溏便. 对消化相关指标进行检测后发现, 模型大鼠体内淀粉酶活性下降、胃泌素、胃动素分泌减少.

2.2 保和丸与肠道酶的关系 保和丸能增加胃蛋白酶的活性, 提高胃的排空能力, 使高脂食中部分活性过高的酶回复正常水平. 如何云山等[29]用精制饲料饲养制造食滞便秘模型, 发现模型小鼠体内的淀粉酶、蛋白酶、蔗糖酶、木聚糖酶的活性均高于正常组, 经保和丸治疗后以上酶和淀粉酶的活性均得到下降. 其中淀粉酶、蛋白酶等人体自身可生产, 但木聚糖酶需要依靠肠道菌群的分泌, 说明保和丸具有平衡机体酶活性的作用, 这种作用可能是通过调节分泌特种酶的肠道菌种丰度达到的.

3 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻与对肠道环境的关系

3.1 食滞泄泻对肠道环境的损害作用 食滞泄泻会对肠道微生态环境造成病理性改变, 使食滞泄泻小鼠较正常小鼠肠黏膜肌层厚度变薄, 肠绒毛变短、萎缩不齐且排列紊乱[19]. 白辰等[44]用白糖、奶粉、猪脂膏(2:1:2)配置的高脂饲料对大鼠灌胃制造食积胃热泄泻模型. 期间大鼠毛色较黄蓬乱, 体态消瘦, 第2 d大便色浅, 质粘、较松散不成形, 第4 d出现干硬大便. 对模型大鼠结肠组织切片观察发现, 结肠组织中黏膜肌层变薄、部分粘膜下方出现充血、纤维增生、水肿现象. 彭绍忠等[45]用奶粉、豆粉、面粉、鱼松制成高热量高蛋白饲料. 造模后小鼠皮毛色黄无光泽, 精神不振, 蜷缩扎堆, 食量减少; 腹部膨隆胀满, 粪便黏腻质软, 呈棕黄色. 用ELISA法检测结肠组织后发现食滞小鼠肠道粘膜中免疫球蛋白SIgA含量显著下降. SIgA能刺激肠道黏液的分泌, 增加肠道排出内毒素的能力, 因此食滞能通过降低SIgA含量来削弱肠道粘膜的免疫功能. 食物堆积产生的积热同样对肠道环境具有负面作用, 刘铁钢等[46]精制饲料和52%牛奶灌胃加FM1流感病毒感染制造食积肺炎模型, 造模后小鼠少动, 卷缩扎堆, 毛发暗淡无光, 大便质稀. 对小鼠肠黏膜进行检测, 发现食滞造成的积热对肺部感染产生的积热具有加成作用, 导致上皮细胞中的紧密连接蛋白ZO-1受损、肠上皮组织的间隙增大、炎症因子含量升高, 从而使肠黏膜通透性下降、肠黏膜机械屏障功能减弱. 此外, 有研究表明食滞对十二指肠的粘膜屏障功能具有破坏作用, 其原理可能是对ZO-1和IL-1β含量的减少[47].

3.2 保和丸对肠道环境的修复作用 游丰锋等[48]用右旋葡萄糖硫酸钠复制溃疡性结肠炎小鼠模型并用保和丸灌胃给药, 发现保和丸能改变肠道菌群的多样性, 并能增加具有免疫调节、胃肠肠道粘膜屏障稳定作用的*A.muciniphila*菌的丰度, 减少炎症细胞数量和浸润深度, 且对受损的结肠组织粘膜有修复作用. 因此, 保和丸对肠黏膜屏障具有一定的修复作用.

4 思考与讨论

如今大量油炸煎炒食物的出现和零食、肉食等厚味之品的易取便食, 不仅对人们饮食结构造成了极大的改变, 也使食滞更加易发. 尤其在脏腑发育不全、脾常不足、贪恋甘肥而不知节制的小儿上, 食滞胃肠证泄泻更为常见, 在中医小儿腹泻临床分布排名统计中排名第二[49]. 但目前食滞与肠道微生态的研究中很大一部分都是对食滞便秘的研究, 对食滞泄泻中的肠道微生态研究还较少. 在中医泄泻证型方面, 食滞泄泻动物模型微生态的研究数量也远不如脾虚泄泻, 这可能是食滞证泄泻模型的造模难度较大导致的, 因为食滞既可能造成泄泻也可能造成便秘. 何云山等[50]总结提出造模过程中要围绕 “食滞”、“脾虚”、“湿盛”这三个食滞泄泻的产生因素来进行, 即利用饮食不节律、暴饮暴食、生冷或偏味食物刺激, 营造外部环境的“食滞”与内部环境的“脾虚”相互影响作用, 并且“脾虚”推动内部环境进一步形成“湿盛”, “脾虚”和“湿盛”两者互相加重而形成泄泻. 故本文中引用的几个食滞泄泻造模过程中大都用到了牛奶或冰水以促进动物脾虚, 若只是给与高脂高热量食物则极易造成便秘, 因此食滞泄泻模型还需要进一步规范化. 同时在保和丸对食滞泄泻中肠道菌群产生的具体影响方面上, 也仍缺少具体实验研究. 此外, 本课题组在前期检测过七味白术散[51]、葛根芩连汤[52]等止泻复方对动物泄泻模型的影响, 发现动物体内内乳糖酶、淀粉酶、蔗糖酶、蛋白质酶等酶活性具有不同程度变化. 证明多种止泻复方的疗效与部分肠道酶具有紧密的关联性, 其止泻作用甚至与修复肠道菌群中受损的乳糖酶基因结构和多样性有关[53], 而目前保和丸对食滞泄泻中肠道酶的影响研究较少且酶的种类单一. 在宏基因组学测序技术方面, 主要有16S rRNA测序和全宏基因组散弹测序两种方法, 前者可以回答微生物菌群的“这里有什么”的问题, 后者在前者的基础上可以回答“能做什么”的问题且在物种鉴定上更加清晰[54]. 但目前在食滞泄泻肠道菌群的研究上基本上都只用到了16S rRNA测序技术, 在食滞泄泻对含肠道酶基因细菌的影响和保和丸是否对肠道酶基因是否具有修复作用上同样缺乏深入探究.

5 结论

保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的机制与肠道微生态关系

密切, 食滞胃肠证泄泻对肠道菌群、酶、环境均造成了不同程度的负面影响, 使患者肠道微生态功能失调, 而保和丸能通过对肠道微生态的调节使机体状态回复正常. 建议使用全宏基因组散弹测序, 从基因功能上深挖对保和丸对食滞胃肠证泄泻患者肠道酶和肠道菌群的影响, 以推进对保和丸药效机理的研究, 使保和丸这一传统良方更加标准化、国际化.

6 参考文献

1 王培远, 劳慧敏, 马婷, 邢晓丽. 从食积论治小儿疾病的体会. 中国中西医结合儿科学 2016; 8: 209-211
2 齐纪芳. 小儿功能性消化不良的诊断和治疗现状. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 557-559
3 郭子伦. 保和丸加味治疗小儿阳虚泄泻的证治体会. 中国中医药现代远程教育 2012; 10: 114
4 邹情. 保和丸加减联合中药封包治疗小儿泄泻伤食证的临床观察. 中医外治杂志 2021; 30: 51-52
5 孙晓鹏. 保和丸联合多潘立酮治疗老年功能性消化不良的效果观察. 中国现代药物应用 2020; 14: 208-209 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2020.01.107]
6 颜宇枭. 推拿联合保和丸敷脐治疗小儿腹泻伤食证的临床观察. 湖南中医药大学 2017
7 韩卓君, 吴小平, 严明煜, 史胜楠, 邓艳萍, 张露, 王培利. 中药与肠道菌群相互作用机制探讨[J/OL]. 世界中医药: 1-10 [2021-12-14]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20210914.1517.004.html
8 Turnbaugh PJ, Henrissat B, Gordon JI. Viewing the human microbiome through three-dimensional glasses: integrating structural and functional studies to better define the properties of myriad carbohydrate-active enzymes. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 2010; 66: 1261-1264 [PMID: 20944220 DOI: 10.1107/S1744309110029088]
9 周欣, 付志飞, 谢燕, 王晓明, 李楠, 张鹏.中药多糖对肠道菌群作用的研究进展. 中成药 2019; 41: 623-627
10 郭明璋. 宏基因组学技术在肠道微生物与宿主疾病相关性研究中的应用. 中国农业大学 2017 [DOI: 10.27628/d.cnki.gzndu.2017.000122]
11 Wang WL, Xu SY, Ren ZG, Tao L, Jiang JW, Zheng SS. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 803-814 [PMID: 25624713 DOI: 10.3748/wjg.v21.i3.803]
12 刘凯文. 基于高通量测序探讨参苓白术散对脾气亏虚型泄泻肠道菌群的影响.北京中医药大学 2019 [DOI: 10.26973/d.cnki.gbjzu.2019.000088]
13 吴仪, 唐圆, 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 痛泻要方对“肝气乘脾”泄泻小鼠肠黏膜及肠内容物消化酶活性的影响. 中国微生态学杂志 2020; 32: 745-749 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202007001]
14 尚秋辰. 白术多糖对大肠杆菌腹泻模型小鼠肠道黏膜修复机理研究. 扬州大学 2017
15 李心悦, 李在玲. 短链脂肪酸与食物过敏的肠道黏膜免疫. 临床儿科杂志 2021; 39: 471-475
16 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-371 [PMID: 22190648 DOI: 10.2337/db11-1019]
17 王云, 吕敏, 王婷, 孙静莹, 周霞, 钟振亚, 兰泽伦, 万军. 食积大鼠肠道菌群结构与胃肠动力的关系. 中国微生态学杂志 2019; 31: 1124-1129 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201910002]
18 麦楚填, 吴美媚, 屈畅, 王春丽, 黄晓丹, 张晓君, 彭绍忠. 小儿七星茶对食积模型小鼠肠道菌群的调节作用. 广州中医药大学学报 2018; 35: 881-886 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.05.023]
19 罗佳, 孙强, 马祖兵, 何祖新, 李小芳. 红曲发酵炮制前后对脾虚食积证小鼠的胃肠调节作用. 中国实验方剂学杂志 2019; 25: 108-114 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20192252]
20 Zhang CL, Geng CH, Yang ZW, Li YL, Tong LQ, Gao P, Gao YQ. Changes in patients' symptoms and gastric emptying after Helicobacter pylori treatment. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4585-4593 [PMID: 27182168 DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4585]
21 Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023 [PMID: 17183309 DOI: 10.1038/4441022a]
22 Sanz Y, Nadal I, Sánchez E. Probiotics as drugs against human gastrointestinal infections. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2007; 2: 148-156 [PMID: 18221171 DOI: 10.2174/157489107780832596]
23 任磊, 杨玲, 何方, 霍世和, 贾洪利, 赵林森. 乳酸菌功能研究进展及限制发展因素分析. 食品安全导刊 2021; 28: 135-136 [DOI: 10.16043/j.cnki.cfs.2021.28.076]
24 刘蓉蓓. 腹泻主导型肠易激综合征患者的肠道菌群研究. 浙江大学 2016
25 Sun J, Du L, Li X, Zhong H, Ding Y, Liu Z, Ge L. Identification of the core bacteria in rectums of diarrheic and non-diarrheic piglets. *Sci Rep* 2019; 9: 18675 [PMID: 31822779 DOI: 10.1038/s41598-019-55328-y]
26 Possemiers S, Bolca S, Verstraete W, Heyerick A. The intestinal microbiome: a separate organ inside the body with the metabolic potential to influence the bioactivity of botanicals. *Fitoterapia* 2011; 82: 53-66 [PMID: 20655994 DOI: 10.1016/j.fitote.2010.07.012]
27 蒋家璐, 孙溧, 倪姐, 徐坚成, 宋蒙蒙, 姚卫峰, 程海波, 康安, 孙东东. 肠道菌群对半枝莲中活性成分的代谢及其抑制CYP1A1酶的影响. 南京中医药大学学报 2021; 37: 225-230 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0225]
28 李玉波, 马雪玲, 李志更, 贾海骅, 梁媛, 郝改梅. 基于肠道菌群探讨保和丸对高脂饮食SD大鼠血脂的作用. 世界中医药 2018; 13: 2107-2110+2116
29 何云山, 谭周进, 李丹丹, 惠华英. 保和丸对食积小鼠的肠道微生物及酶活性的影响. 中国微生态学杂志 2019; 31: 763-767 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201907004]
30 何红梅, 袁敏华, 汤菲菲. 三联疗法联合保和丸治疗小儿幽门螺杆菌相关性胃炎临床观察. 新疆中医药 2017; 35: 19-21
31 Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr* 2018; 57: 1-24 [PMID: 28393285 DOI: 10.1007/s00394-017-1445-8]
32 董琳琳. 小儿急性腹泻中医临床路径的验证总结. 北京中医药大学 2012
33 郭艳芳, 龙承星, 刘又嘉, 贺璐, 舒兰, 谭周进. 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏与腹泻的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1345-1351 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1345]
34 吴仪, 谭周进. 腹泻与肠道乳糖酶活性的关系研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29: 571-576 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i11.571]
35 Chumpitazi BP, Robayo-Torres CC, Tsai CM, Opekun AR, Baker SS, Nichols BL, Gilger MA. Demographic and Clinical Correlates of Mucosal Disaccharidase Deficiencies in Children With Functional Dyspepsia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66 Suppl 3: S52-S55 [PMID: 29762379 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001859]
36 张晓利. 白头翁复方对腹泻小鼠肠道粘膜双糖酶的影响. 河北农业大学 2010
37 于健康. 复方白头翁散对小鼠的止泻作用研究. 四川农业大学 2018
38 Kuranuki S, Mochizuki K, Goda T. Dietary sucrose enhances intestinal lactase gene expression in euthyroid rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2006; 52: 347-351 [PMID: 17190105 DOI: 10.3177/jnsv.52.347]
39 吴燕婷, 刘健. 高低脂饮食差异对小鼠肠道乳糖酶活力的影响. 合肥工业大学学报(自然科学版) 2020; 43: 1689-1693
40 Zhang Y, Chen L, Hu M, Kim JJ, Lin R, Xu J, Fan L, Qi Y, Wang L, Liu W, Deng Y, Si J, Chen S. Dietary type 2 resistant starch

improves systemic inflammation and intestinal permeability by modulating microbiota and metabolites in aged mice on high-fat diet. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 9173-9187 [PMID: 32452830 DOI: 10.18632/aging.103187]
41 Ramakrishna BS, Subramanian V, Mohan V, Sebastian BK, Young GP, Farthing MJ, Binder HJ. A randomized controlled trial of glucose versus amylase resistant starch hypo-osmolar oral rehydration solution for adult acute dehydrating diarrhea. *PLoS One* 2008; 3: e1587 [PMID: 18270575 DOI: 10.1371/journal.pone.0001587]
42 王鹿萍. 消食清热膏对食积内热动物模型的实验研究. 长春中医药大学 2013
43 刘成全, 邓青, 谭志超, 杨华, 姜德建, 曾贵荣. 四磨汤口服液对幼年大鼠功能性消化不良腹泻的影响. 中南药学 2017; 15: 8-12
44 白辰, 郑子安, 徐竞男, 万宇翔, 王云辉, 于河, 刘铁钢, 谷晓红. 食积胃肠积热动物模型的探索与评价. 湖南中医药大学学报 2018; 38: 125-129
45 彭绍忠, 罗燕玉, 黄晓丹, 苏子仁, 张晓君, 郑荣波. 小儿七星茶对食积模型小鼠免疫功能调节作用及其机制研究. 中外医学研究 2018; 16: 179-181 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2018.32.085]
46 刘铁钢, 于河, 张望, 吕国凯, 甄建华, 李晓菲, 董斐, 谷晓红. 银莱汤对食积肺炎小鼠肠黏膜机械屏障的作用及机制. 中华中医药杂志 2014; 29: 2472-2475
47 Komori K, Ihara E, Minoda Y, Ogino H, Sasaki T, Fujiwara M, Oda Y, Ogawa Y. The Altered Mucosal Barrier Function in the Duodenum Plays a Role in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 3228-3239 [PMID: 30673985 DOI: 10.1007/s10620-019-5470-8]
48 游丰锋, 杨光勇, 涂小华, 何亚敏, 喻良锦, 李雨彤, 李灿, 田维毅, 何光志. 保和丸对溃疡性结肠炎模型小鼠肠道益生菌A.muciniphila菌变化及肠黏膜屏障的影响. 浙江中西医结合杂志 2021; 31: 303-307
49 彭超群, 许增华. 小儿腹泻病中医临床证型分布探讨. 江西中医药 2018; 49: 20-21
50 何云山, 谭周进, 患华英. 食滞胃肠泄泻动物模型制备思路与评价指标. 湖北中医药大学学报 2020; 22: 121-125
51 谢果珍, 唐圆, 吴仪, 黄莉莉, 谭周进. 七味白术散总苷对菌群失调腹泻小鼠肠道微生物及酶活性的影响[J/OL]. 生物技术通报: 1-8 [2021-12-14]
52 患华英. 葛根芩连汤对肠道湿热证泄泻小鼠疗效的微生态学机理研究. 湖南中医药大学 2020 [DOI: 10.27138/d.cnki.ghuzc.2020.000404]
53 龙承星. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道黏膜细菌及乳糖酶基因多样性的影响. 湖南中医药大学 2019 [DOI: 10.27138/d.cnki.ghuzc.2019.000013]
54 李俊锋. 基于16S rRNA和宏基因组高通量测序的微生物多样性研究. 清华大学 2015

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 © 2022 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年3月8日; 30(5): 223-229

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.223

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

基础研究 BASIC RESEARCH

牵牛子提取物改善洛哌丁胺所致的大鼠功能性便秘和肠道菌群失调

陈肖敏, 王 煦, 陈苗苗

陈肖敏, 王煦, 陈苗苗, 浙江省台州医院、台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科 浙江省台州市 318050

陈肖敏, 硕士, 药师, 主要从事临床药学方面的工作.

作者贡献分布: 此课题由陈肖敏及王煦设计; 研究过程由陈肖敏、王煦及及陈苗苗操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈肖敏提供; 数据分析由陈肖敏及陈苗苗完成; 本论文写作由陈肖敏完成.

通讯作者: 陈肖敏, 硕士, 主管药师, 318050, 浙江省台州市路桥区路桥街道下里桥西路1号, 浙江省台州医院、台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科. chenxiaominppoo@163.com

收稿日期: 2021-12-17
修回日期: 2022-01-17
接受日期: 2022-02-27
在线出版日期: 2022-03-08

Pharbitis nil extract ameliorates functional constipation and intestinal microflora disorder induced by loperamide in rats

Xiao-Min Chen, Xu Wang, Miao-Miao Chen

Xiao-Min Chen, Xu Wang, Miao-Miao Chen, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou Hospital of Zhejiang Province Affiliated to Wenzhou Medical University, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Min Chen, Master, Pharmacist, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou Hospital of Zhejiang Province Affiliated to Wenzhou Medical University, No.1 Xialiqiao West Road, Luqiao Street, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. chenxiaominppoo@163.com

Received: 2021-12-17
Revised: 2022-01-17
Accepted: 2022-02-27

Published online: 2022-03-08

Abstract

BACKGROUND

Semen pharbitidis can be used for the treatment of constipation; however, the specific pharmacological effect and mechanism of its main pharmacological active ingredient pharbitis nil extract (PN) on functional constipation (FC) are still not clear.

AIM

To investigate the regulatory effect of PN on constipation symptoms, intestinal motility, colonic myoelectric activity, colonic tissue morphology, intestinal microflora and neurotransmitters in FC rats.

METHODS

A rat model of FC was established by intragastric administration of loperamide (Lop) and then treated with PN. The number of fecal pellets within 6 h, fecal water content, intestinal transit rate, and colonic myoelectric activity were observed and recorded. The alteration of intestinal flora was measured by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis (PCR-DGGE). Hematoxylin-eosin (H&E) staining was used to detect the morphological changes of colon tissues. The expression levels of vasoactive intestinal peptide (VIP), substance P (SP), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS

PN could significantly increase the fecal pellet count and water content within 6 h, accelerate the intestinal ink propelling rate, and decrease the frequency and amplitude variation of colon myoelectric activity in FC rats. H&E

staining showed that PN improved the colon histological changes induced by Lop. PCR-DGGE demonstrated that PN rectified the abundance of Bacteroidetes and Verrucomicrobia and increased the abundance of Lactobacillaceae and Bifidobacteriaceae in FC rats. ELISA showed that PN significantly increased the SP and 5-HT expression and decreased the expression of VIP in colon tissues of FC rats.

CONCLUSION

PN alleviates FC caused by Lop and improves intestinal microflora and intestinal nervous system.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pharbitis nil extract; Functional constipation; Intestinal microflora; Intestinal nervous system

Citation: Chen XM, Wang X, Chen MM. Pharbitis nil extract ameliorates loperamide-induced functional constipation and intestinal microflora disorder in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(5): 223-229
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/223.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.223

摘要

背景

牵牛子可用于便秘的治疗,而其主要的药理活性成分-牵牛子提取物(pharbitis nil extract, PN)对功能性便秘(functional constipation, FC)的具体的药理作用及机制并不清楚.

目的

研究PN对FC大鼠便秘症状、小肠动力、结肠肌电活动、结肠组织形态、肠道菌群以及神经递质的影响.

方法

采用盐酸洛哌丁胺(loperamide, Lop)灌胃法构建FC大鼠模型, 并给予PN进行治疗. 观察并记录大鼠给药6 h内粪便粒数、粪便含水率、小肠推进率和结肠肌电活动;聚合酶链反应变性梯度凝胶电泳(polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis, PCR-DGGE)法检测大鼠肠道菌群的变化情况; 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, H&E)染色检测大鼠结肠组织的形态学变化; 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测大鼠结肠中P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的表达水平.

结果

PN可显著增加FC大鼠6 h内的粪便粒数和粪便含水量; 增快肠道墨汁推进率; 降低结肠肌电频率和振幅变异程度. H&E结果显示, PN可改善Lop所致的结肠组织形态学改变. PCR-DGGE的检测结果显示, PN可调整FC大鼠肠道内拟杆菌门和疣微菌门的表达, 升高乳杆菌科以及双歧杆菌科的表达丰度. ELISA结果显示, PN可显著上调FC大鼠结肠组织中SP和5-HT的表达, 下调VIP的表达水平.

结论

PN可缓解Lop所致的FC并改善肠道菌群和肠神经系统.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 牵牛子提取物; 功能性便秘; 肠道菌群; 肠神经系统

核心提要: 牵牛子提取物可缓解洛哌丁胺所致的功能性便秘大鼠的便秘症状, 促进便秘大鼠的肠道蠕动, 降低结肠肌电活动, 并改善结肠组织形态、肠道菌群失衡和肠神经系统失调.

文献来源: 陈肖敏, 王煦, 陈苗苗. 牵牛子提取物改善洛哌丁胺所致的大鼠功能性便秘和肠道菌群失调. 世界华人消化杂志 2022; 30(5): 223-229
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/223.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.223

0 引言

功能性便秘(functional constipation, FC)是一种常见的慢性胃肠功能紊乱性疾病, 主要是指排除全身及胃肠道器质性病变而引发的排便次数减少、排便困难以及便不尽感等为主要表现的一种消化系统多发病[1]. 便秘不仅会导致肛裂、痔疮等肛周病变的发生, 严重影响患者的生活质量及身心健康[2]. 甚至有研究[3,4]提示, 长期慢性便秘可诱发心血管事件, 增加肠癌等疾病的发病风险. 肠道微生态以及脑肠轴等胃肠病学新概念为探究FC的病因和治疗手段提供了新的思路. 且研究证实肠道菌群紊乱与FC的发生发展互为因果, 便秘人群中普遍存在肠道菌群失调, 表现为有益菌数量减少, 有害菌数量增多; 有害菌的大量繁殖又会进一步破坏肠粘膜的保护功能, 加重便秘[5-7]. 中医的整体观念与肠道的微生态平衡在理论上有着异曲同工之妙, 都是强调整体性和动态平衡; 故中医中药在治疗便秘上有着独特的优势且中药材中的一些生物活性成分被证实可防治便秘[8,9]. 牵牛子是旋花科植物裂叶牵牛或圆叶牵牛的干燥成熟种子, 常用于治疗二便不通、虫积腹痛以及水肿胀满等[10]. 药理作用研究显示, 牵牛子具有抑菌泻下、抗炎、抑制肿瘤细胞生长等多种作用[11,12]. 为研究牵牛子对功能性便秘的是否具有治疗作用, 本研究采用大鼠洛哌丁胺(loperamide,

Lop)致便秘模型观察牵牛子提取物(pharbitis nil extract, PN)对功能性便秘症状、肠道菌群平衡和肠神经系统的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 BL-420S生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司), 电热恒温干燥箱(南京苏恩瑞干燥设备有限公司), JY-SPCT水平琼脂糖凝胶电泳仪(北京君意东方电泳设备有限公司), JY04S-3C凝胶成像系统(辽宁赛亚斯科技有限公司), Axioplan 2 imaging E显微镜(德国Carl Zeiss AG公司), ELx808酶标仪(美国Bio-Tek公司).

血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、P物质(substance P, SP)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所), 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, H&E)染色试剂盒(广州赖德生物技术有限公司), E.Z.N.A.® Stool DNA试剂盒(美国Omega Bio-tek公司), 盐酸洛哌丁胺胶囊(西安杨森制药有限公司).

1.2 方法 实验动物及分组处理: 35只SPF级雄性SD大鼠(200 g±20 g)购自浙江维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(浙)2019-0001]. 实验动物均饲养在SPF级动物房内, 室温(23±1) ℃, 湿度65%-75%, 12 h光暗循环. 适应性饲养7 d后, 将其按照随机数表法分为对照组(每天灌胃等体积的生理盐水, Ctrl, 11只), 模型组(3 mg•kg^{-1}•d^{-1} Lop灌胃两周, Lop, 12只)和实验组(在Lop灌胃的第2周起, 增加1.5 g•kg^{-1}•d^{-1} PN灌胃, Lop+PN, 12只).

(1)排便实验: 给药方案结束后, 将各组大鼠置于代谢笼中自由活动6 h, 收集并记录6 h内大鼠粪便颗粒的数量. 称取并记录粪便重量(湿重), 而后将粪便于60 ℃干燥12 h后再次称重(干重). 粪便含水量 = (湿重-干重)/湿重×100%.

(2)小肠推进率检测(墨汁推进法): 给药方案结束后, 各组大鼠均灌胃墨汁2 mL, 6 h后麻醉处死大鼠, 打开腹腔, 取出上至幽门下至回盲部的肠管, 平置于桌面上轻轻拉成, 测量墨汁推进长度(cm)和小肠的总长度(cm). 墨汁推进率 = 墨汁推进长度/小肠总长度×100%.

(3)结肠肌电检测: 各组大鼠麻醉后取仰卧位固定于鼠台上, 腹部局部消毒备皮后, 沿腹部正中线做纵行切口, 充分暴露回盲部. 将银丝电极的一端放置于距盲肠2 cm处的结肠平滑肌肌层内; 另一端置于距离0.5 cm处, 之后缝合固定. 将导线接入生物机能实验系统进行结肠肌电测定. 系统参数设置: 标准电压2 mv•cm^{-1}, 高频滤波10 Hz, 时间常数3 s, 连续记录1 h. 实验结果以3 min为一个时间段, 统计慢波频率和振幅的均数、标准差及变异系数. 频率变异系数=频率标准差/频率均值×100%; 振幅变异系数=振幅标准差/振幅均值×100%.

(4)肠道微生态实验: 各组大鼠处死后, 经无菌容器收集盲肠内粪便, 并依据E.Z.N.A.® Stool DNA试剂盒说明书提取粪便DNA, 之后用1%琼脂糖凝胶电泳检测所提DNA的浓度及纯度. 以所提的DNA为模板, 选择16S rDNA V3V4可变区序列作为靶标进行扩增和测序. 之后再进行变性梯度凝胶电泳(denatured gradient gel electrophoresis, DGGE), 并经凝胶成像系统鉴定和分析粪便样本中微生物菌群的组成和差异. 引物为带有barcode的通用上游(338F)和下游(806R)引物. PCR反应条件为: 94 ℃ 30 s, 55 ℃ 30 s; 72 ℃ 30 s, 共30个循环. 反应结束后用1%琼脂糖凝胶电泳检测并回收聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)产物, 并送样品至广州永诺生物科技有限公司进行测序和分析.

(5)H&E染色: 麻醉后处死各组大鼠, 打开腹腔并解剖分离结肠组织. 取一部分经PBS清洗后置于4%福尔马林缓冲液中固定24 h, 脱水透明后, 石蜡包埋大鼠结肠组织, 并将组织切为5 μm厚的石蜡切片. 所得切片烤片后置于二甲苯中脱蜡, 并经梯度乙醇至水化处理. 然后按照H&E染色试剂盒说明书步骤, 对切片先后进行苏木精和伊红染液染色. 最后常规进行脱水、透明及封片后, 于显微镜下观察结肠组织的形态学特征.

(6)ELISA: 取各组大鼠结肠组织加冰生理盐水后, 于冰上用匀浆器匀浆, 1500 rpm、4 ℃离心15 min, 收集上清液, 依据试剂盒操作说明书检测组织中VIP、SP和5-HT的含量.

统计学处理 数据以平均数±标准差(mean±SD)表示, 使用GraphPad Prism 9.2软件进行统计学分析. 多组数据间比较采用单因素方差分析(one-way ANOWA). P<0.05认为差异有统计学意义.

2 结果

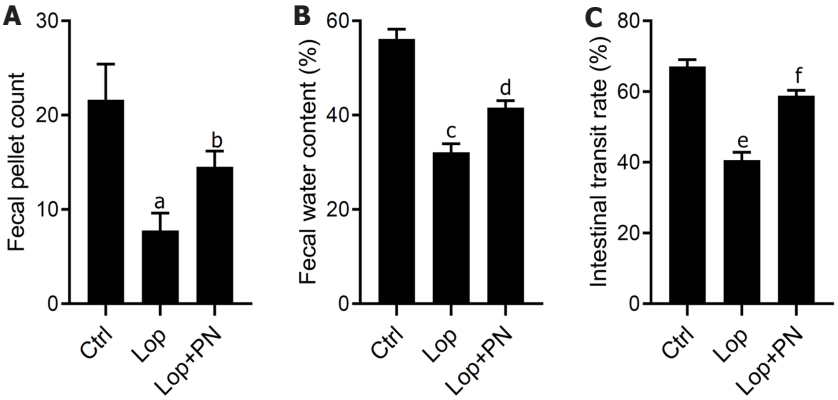
2.1 PN对便秘大鼠肠功能的影响 在排便观察的6 h内, 与对照组比较, Lop组大鼠的粪便粒数(图1A)、粪便含水率(图1B)和小肠推进率(图1C)均显著降低(P<0.05); 与Lop组比较, Lop+PN组大鼠粪便粒数(图1A)、粪便含水率(图1B)和小肠推进率(图1C)则显著升高(P<0.05). 结肠肌电检测结果显示(表1)显示, 与对照组比较, Lop组大鼠结肠慢波频率显著减慢, 同时频率和振幅的变异系数均显著升高; 与Lop组比较, 灌服PN显著增快结肠慢波频率,降低频率和振幅的变异系数.

2.2 PN对便秘大鼠肠道菌群的影响 各组大鼠粪便的PCR-DGGE菌群指纹图谱和相似性聚类分析结果如图2所示, DGGE图中每个泳道中不同条带代表了不同的菌

表 1 PN对功能性便秘大鼠结肠肌电活动的影响

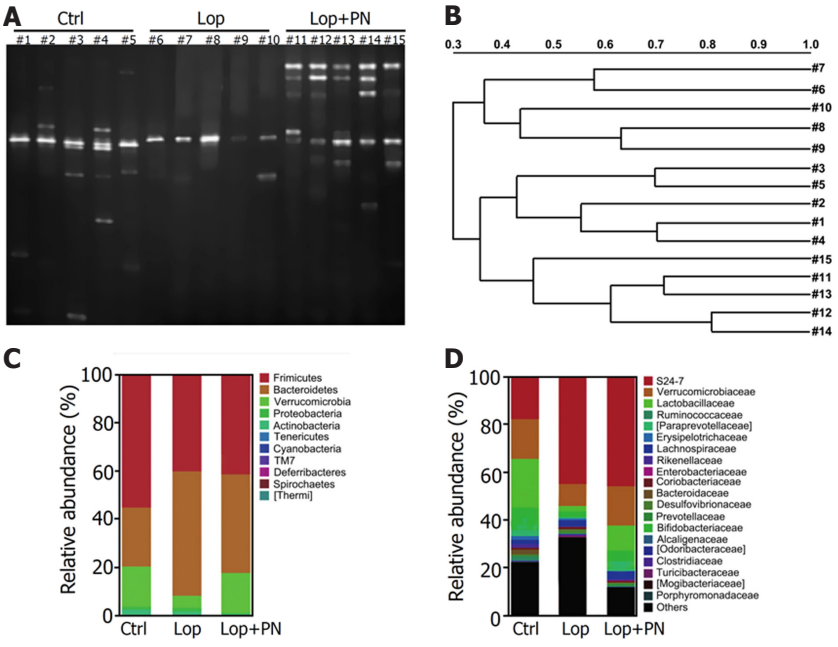
组别	例数	慢波频率 (次数/min)	慢波频率变异系数(%)	慢波振幅(mv)	慢波振幅变异系数(%)
Ctrl	11	12.14 ± 1.36	14.29 ± 1.31	0.97 ± 0.12	13.36 ± 1.45
Lop	12	6.52 ± 1.07[a]	31.57 ± 6.85[c]	1.63 ± 0.71	47.65 ± 10.33[e]
Lop+PN	12	10.48 ± 1.23[b]	10.07 ± 3.28[d]	0.93 ± 0.14	11.69 ± 1.74[f]

数据表示为mean ± SD, [a]P<0.05, [c]P<0.05, [e]P<0.05 *vs* Ctrl组; [b]P<0.05, [d]P<0.05, [f]P<0.05 *vs* Lop组. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.223 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

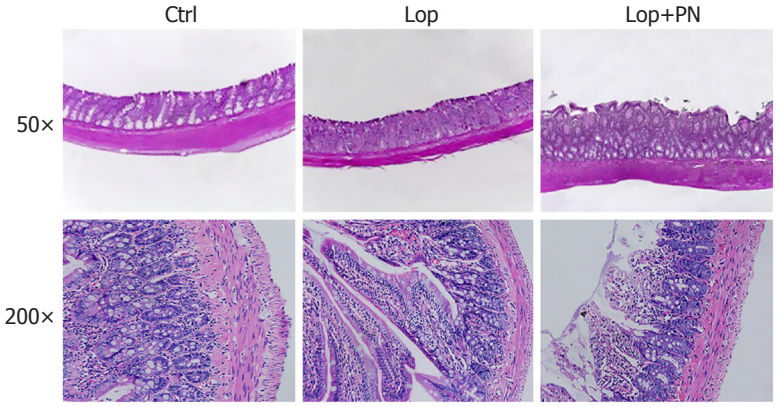
图 1 PN对功能性便秘大鼠肠功能的影响. A: 粪便颗粒计数; B: 粪便含水量; C: 肠道推进率. Ctrl组(n = 11), Lop组(n = 12), Lop+PN组(n = 12). 数据表示为mean ± SD, [a]P<0.05, [c]P<0.05, [e]P<0.05 *vs* Ctrl组; [b]P<0.05, [d]P<0.05, [f]P<0.05 *vs* Lop组. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.223 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

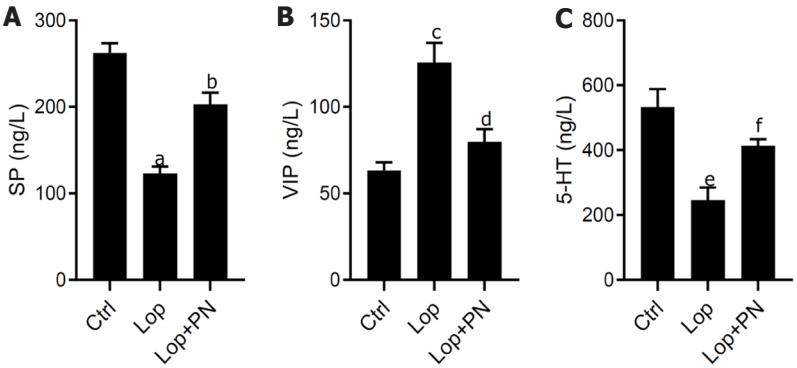
图 2 PN对功能性便秘大鼠肠道菌群的影响. A: 聚合酶链反应变性梯度凝胶电泳检测的菌群指纹图谱; B: 相似性聚类分析; C: 门类丰度; D: 科属丰度. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物.

群, 条带的亮度则可以反映菌群含量. 指纹图谱的结果显示(图2A), 相较于Ctrl组, Lop组大鼠肠道菌群种类显著减少, 而灌服PN可部分恢复肠道菌群的多样性. 相似性聚类分析的结果显示(图2B), Lop组大鼠的肠道菌群单独归为一类, 而Ctrl组和Lop+PN组归为一类; 说明灌服PN之后, 大鼠的肠道菌群结构与功能性便秘组之间存在显著差异. 16S rDNA测序结果显示, 各组大鼠的肠道菌群基本是由四个菌门组成(图2C), 相较于Ctrl组, Lop组大鼠



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.223 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　PN对功能性便秘大鼠结肠组织学形态的影响. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.223 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　PN对功能性便秘大鼠结肠组织中SP、VIP和5-HT水平的影响. A: SP水平; B: VIP水平; C: 5-HT水平. Ctrl组(n = 11), Lop组(n = 12), Lop+PN组(n = 12). 数据表示为mean ± SD, ^{a}P<0.05, ^{c}P<0.05, ^{e}P<0.05 *vs* Ctrl组; ^{b}P<0.05, ^{d}P<0.05, ^{f}P<0.05 *vs* Lop组. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物; SP: P物质; VIP: 血管活性肠肽; 5-HT: 5-羟色胺.

的拟杆菌门的表达丰度升高, 而厚壁菌门和疣微菌门的表达丰度降低; 灌服PN后, 拟杆菌门和疣微菌门的丰度有一定程度的恢复. 从科分类水平分析(图2D), 相较于Lop组, 灌服PN可显著增加大鼠肠道内乳杆菌科和双歧杆菌科的表达丰度.

2.3 PN对便秘大鼠结肠组织学形态影响 H&E染色(图3)结果显示, 与对照组相比, Lop组大鼠结肠肌层明显变薄, 肠绒毛排列紊乱, 杯状细胞数量减少; 灌服PN可显著改善这一变化, 肌层增厚且肠绒毛排列趋向正常, 杯状细胞数量也有一定程度的恢复.

2.4 PN对便秘大鼠结肠组织中SP、VIP和5-HT表达的影响 ELISA的检测结果显示, 与对照组比较, Lop组大鼠结肠组织中SP和5-HT(图4A和C)水平显著降低, VIP(图4B)水平显著升高; 与Lop组比较, 灌服PN可显著上调便秘大鼠结肠组织中SP和5-HT水平(图4A和C)的, 并显著下调VIP水平(图4B).

3 讨论

牵牛子是一种临床常用的传统中药, 其功效繁多, 可用于消化不良和便秘的治疗. 本研究的结果也证实, PN能促进Lop致功能性便秘大鼠的排便, 增加粪便含水量; 此外, PN还可增加小肠推进率, 增快结肠收缩频率. 这些结果提示, PN可促进肠蠕动, 缓解便秘.

寄生于肠道的微生物种类繁多, 数量庞杂, 彼此依存并互相制约, 维持动态平衡, 在此基础上调节肠道的功能以确保正常的生理机能[13]. 当内外环境发生变化导致菌群失调, 打破正常的生态平衡就会诱发或加重相关的肠道疾病, 功能性便秘即是其中之一, 同样修复肠道菌群失调能减轻功能性便秘的严重程度. 对便秘患者和正常人群肠道微生物的分析显示, 功能性便秘患者肠道中益生菌的数量显著降低[5-7]. Liang等[14]的研究提示, 在门水平上, Lop致便秘小鼠肠道中拟杆菌门丰度增加; 在属水平上, 便秘小鼠肠道中的拟杆菌属、*Alistipes*菌以及副拟杆菌属(*Parabacteroides*)等9种菌的表达丰度降低, 而乳杆菌属的表达丰度升高. 本研究的结果显示灌服PN可部分恢复便秘大鼠肠道中拟杆菌门和疣微菌门的丰度, 增加乳杆菌科和双歧杆菌科的表达. 其中拟杆菌是正常肠道中的优势菌, 乳杆菌科和双歧杆菌科均是肠道

中的有益微生物[15,16], 其表达上调侧面说明PN可改善肠道微生态, 缓解便秘; 但肠道菌群对PN的代谢具体有何影响及两者之间的相互作用还有待进一步的研究.

随着对便秘病因病机的深入研究, 其与肠神经系统之间的关系日渐受到关注. 其中, SP、VIP以及5-HT等均是已被证实与胃肠道蠕动密切相关的神经递质[17,18]. 其中SP是一种重要的兴奋性神经递质, 可通过传导内脏痛觉、刺激壁内神经从以及促进消化道平滑肌收缩等方式促进胃肠蠕动[17,19]. 5-HT是广泛存在于神经系统及消化系统的一种兴奋性递质, 可通过与相应的受体结合, 调控胃肠道运动及胃肠激素的分泌[18,20]. VIP既是胃肠激素也是抑制性神经递质, 可扩血管、松弛肠道平滑肌, 减慢肠道推进型蠕动[21,22]. 本研究发现, 灌服PN可显著上调便秘大鼠结肠组织中SP和5-HT的表达, 并显著下调VIP表达. 这些结果显示, PN改善便秘症状的作用可能与上调兴奋性神经递质SP、5-HT和下调抑制性神经递质VIP相关.

4 结论

综上所述, PN可缓解Lop所致的FC大鼠的便秘症状, 促进便秘大鼠的肠道蠕动,降低结肠肌电活动, 并改善结肠组织形态、肠道菌群失衡和肠神经系统失调.

文章亮点

实验背景

功能性便秘指排除器质性便秘之外的主要由胃肠功能紊乱所引起的便秘, 严重影响患者的生活质量. 目前临床常用的药物虽对功能性便秘症状有改善作用, 但部分药物存在心血管不良的副作用且不能根治停药后易复发.

实验动机

牵牛子具有泻下、利尿、消肿和抗炎的作用, 而其对功能性便秘的具体药理作用和机制并不完全清楚.

实验目标

探索牵牛子提取物对功能性便秘大鼠的改善作用及其初步机制.

实验方法

将大鼠分为对照组、模型组和牵牛子提取物治疗组. 观察各组大鼠的排便情况并测定各组大鼠的小肠运动、大肠肌电活动、结肠组织形态、肠道菌群以及神经递质.

实验结果

牵牛子提取物增加功能性便秘大鼠的排便和粪便含水量, 增强小肠运动, 降低结肠的慢波的频率和振幅的变异程度, 改善结肠组织形态学和肠道菌群失调, 并增加结肠组织中P物质和5-羟色胺水平, 降低血管活性肠肽水平.

实验结论

牵牛子提取物可通过促进肠蠕动, 修复肠道菌群失调, 上调兴奋性神经递质P物质和5-羟色胺以及下调抑制性神经递质血管活性肠肽, 进而缓解大鼠功能性便秘.

展望前景

牵牛子提取物有望成为功能性便秘的潜在治疗药物.

5 参考文献

1 Shin JE, Park KS, Nam K. [Chronic Functional Constipation]. *Korean J Gastroenterol* 2019; 73: 92-98 [PMID: 30845385 DOI: 10.4166/kjg.2019.73.2.92]
2 Prichard DO, Bharucha AE. Recent advances in understanding and managing chronic constipation. *F1000Res* 2018; 7 [PMID: 30364088 DOI: 10.12688/f1000research.15900.1]
3 Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Thomas F, Lu JL, Yamagata K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2019; 281: 114-120 [PMID: 30658186 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021]
4 Guérin A, Mody R, Fok B, Lasch KL, Zhou Z, Wu EQ, Zhou W, Talley NJ. Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 83-92 [PMID: 24832002 DOI: 10.1111/apt.12789]
5 陈启仪, 姜军. 功能型便秘与脑-肠-菌群轴的关系. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 1345-1347 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.12.005]
6 Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Front Med (Lausanne)* 2019; 6: 19 [PMID: 30809523 DOI: 10.3389/fmed.2019.00019]
7 Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. *Springerplus* 2016; 5: 1130 [PMID: 27478747 DOI: 10.1186/s40064-016-2821-1]
8 Xu Z, Liu T, Zhou Q, Chen J, Yuan J, Yang Z. Roles of Chinese Medicine and Gut Microbiota in Chronic Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 9372563 [PMID: 31239866 DOI: 10.1155/2019/9372563]
9 Dai L, Zhong LL, Ji G. Irritable bowel syndrome and functional constipation management with integrative medicine: A systematic review. *World J Clin Cases* 2019; 7: 3486-3504 [PMID: 31750331 DOI: 10.12998/wjcc.v7.i21.3486]
10 钮婧杰, 孙延平, 王秋红, 杨炳友, 姜海, 王知斌, 匡海学. 牵牛子药理作用最新研究进展. 辽宁中医杂志 2020; 47: 201-204 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.05.060]
11 Jung HJ, Kang JH, Choi S, Son YK, Lee KR, Seong JK, Kim SY, Oh SH. Pharbitis Nil (PN) induces apoptosis and autophagy in lung cancer cells and autophagy inhibition enhances PN-induced apoptosis. *J Ethnopharmacol* 2017; 208: 253-263 [PMID: 28729229 DOI: 10.1016/j.jep.2017.07.020]
12 Shao Y, Park B, Song YJ, Park DW, Sohn EH, Kang SC. Renal-

protective effects of n-hexane layer from morning glory seeds ethanol extract. *Biomed Pharmacother* 2017; 95: 1661-1668 [PMID: 28954385 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.101]
13 Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 630-638 [PMID: 28626231 DOI: 10.1038/nrmicro.2017.58]
14 Liang YX, Wen P, Wang Y, OuYang DM, Wang D, Chen YZ, Song Y, Deng J, Sun YM, Wang H. The Constipation-Relieving Property of d-Tagatose by Modulating the Composition of Gut Microbiota. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31739640 DOI: 10.3390/ijms20225721]
15 Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787-8803 [PMID: 26269668 DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787]
16 Nowak A, Paliwoda A, Błasiak J. Anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-oxidative activity of Lactobacillus and Bifidobacterium strains: A review of mechanisms and therapeutic perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59: 3456-3467 [PMID: 30010390 DOI: 10.1080/10408398.2018.1494539]
17 Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 195-219 [PMID: 24997035 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9]
18 Keating DJ, Spencer NJ. What is the role of endogenous gut serotonin in the control of gastrointestinal motility? *Pharmacol Res* 2019; 140: 50-55 [PMID: 29935946 DOI: 10.1016/j.phrs.2018.06.017]
19 Zhai X, Lin D, Zhao Y, Yang X. Bacterial Cellulose Relieves Diphenoxylate-Induced Constipation in Rats. *J Agric Food Chem* 2018; 66: 4106-4117 [PMID: 29627986 DOI: 10.1021/acs.jafc.8b00385]
20 Cao H, Liu X, An Y, Zhou G, Liu Y, Xu M, Dong W, Wang S, Yan F, Jiang K, Wang B. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep* 2017; 7: 10322 [PMID: 28871143 DOI: 10.1038/s41598-017-10835-8]
21 Yi R, Peng P, Zhang J, Du M, Lan L, Qian Y, Zhou J, Zhao X. Lactobacillus plantarum CQPC02-Fermented Soybean Milk Improves Loperamide-Induced Constipation in Mice. *J Med Food* 2019; 22: 1208-1221 [PMID: 31621475 DOI: 10.1089/jmf.2019.4467]
22 Yin J, Liang Y, Wang D, Yan Z, Yin H, Wu D, Su Q. Naringenin induces laxative effects by upregulating the expression levels of c-Kit and SCF, as well as those of aquaporin 3 in mice with loperamide-induced constipation. *Int J Mol Med* 2018; 41: 649-658 [PMID: 29207043 DOI: 10.3892/ijmm.2017.3301]

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 © 2022 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: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年3月8日; 30(5): 230-234

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.230

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

文献综述 REVIEW

肝硬化食管胃静脉曲张再出血相关因素研究进展

顾 达, 童 聪, 赵祥安, 向晓星

顾达, 童聪, 扬州大学医学院 江苏省扬州市 225009

童聪, 赵祥安, 向晓星, 江苏省苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

顾达, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

基金项目: 江苏省自然科学基金青年项目, No. SBK2020040678; 扬州市科技计划项目, No. YZ2020101.

作者贡献分布: 顾达负责论文撰写与修改; 童聪协助论文修改; 赵祥安、向晓星负责论文选题和指导.

通讯作者: 向晓星, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院. 1574025309@qq.com

收稿日期: 2021-12-23
修回日期: 2022-01-16
接受日期: 2022-02-26
在线出版日期: 2022-03-08

Progress in research of factors associated with esophageal and gastric variceal rebleeding in cirrhosis

Da Gu, Cong Tong, Xiang-An Zhao, Xiao-Xing Xiang

Da Gu, Cong Tong, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

Cong Tong, Xiang-An Zhao, Xiao-Xing Xiang, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Jiangsu Province of China, No. SBK202040678; Science and Technology Program of Yangzhou, No. YZ2020101.

Corresponding author: Xiao-Xing Xiang, Chief Physician, North Jiangsu People's Hospital, No. 98 West Nantong Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. 1574025309@qq.com

Received: 2021-12-23
Revised: 2022-01-16
Accepted: 2022-02-26
Published online: 2022-03-08

Abstract

Rebleeding of esophageal varices in cirrhosis is the focus of secondary prevention in patients with esophageal varices, which can significantly increase the risk of death and seriously affect the prognosis of patients with cirrhosis. At present, clinical focus is not only on the factors affecting the first bleeding and prognosis of esophageal and gastric varices in cirrhosis, but also on the analysis and summary of the factors related to rebleeding. This paper will summarize the impact of epidemiological and laboratory indexes, endoscopy and imaging, and common scoring systems on rebleeding in liver cirrhosis patients with esophageal varices, with an aim to help clinicians formulate individualized treatment plans and preventive strategies, reduce rebleeding rate and fatality rate, and improve patient prognosis.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocirrhosis esophagogastric variceal rebleeding; Portal hypertension; Review

Citation: Gu D, Tong C, Zhao XA, Xiang XX. Progress in research of factors associated with esophageal and gastric variceal rebleeding in cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(5): 230-234
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/230.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.230

摘要

肝硬化食管胃静脉曲张再出血是食管胃静脉曲张出血患者二级预防的重点, 其能显著增加患者死亡风险, 严重影响肝硬化患者的预后. 目前临床上不仅关注于影响肝硬化食管胃静脉曲张首次出血及其预后的相关因素, 对再出血相关因素分析总结也是关注的重点内容, 本文旨在从临床资料出发归纳总结肝硬化食管胃静脉曲张患者流行病学、实验室指标、内镜

及影像学、常用评分系统等方面对再出血的影响, 从而有助于临床医生制定个体化治疗方案和预防策略, 降低再出血率及病死率, 改善患者预后.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化食管胃静脉曲张再出血; 门静脉高压; 综述

核心提要: 肝硬化食管胃静脉曲张再出血是临床医生关注的重点内容, 本文旨在从临床资料角度分析肝硬化食管胃静脉曲张患者相关危险因素, 从而有助于临床医生制定个体化治疗方案和预防策略, 降低再出血率及病死率, 改善患者预后.

文献来源: 顾达, 童聪, 赵祥安, 向晓星. 肝硬化食管胃静脉曲张再出血相关因素研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(5): 230-234
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/230.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.230

0 引言

食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EGVB)是门静脉高压常见临床表现, 其具有病情发展迅速、控制困难、易复发的特点, 是消化系统常见急症之一[1,2]. 若出血后未经有效二级预防, 则1-2年内再出血率可达60%, 此外再出血可增加患者死亡风险, 严重影响肝硬化患者的预后[1,3]. 肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)是现在临床上诊断评估门静脉高压的金标准, 是预测食管静脉曲张出血及再出血最佳指标[4]. HVPG>20 mmHg 的EGVB患者发生药物或内镜治疗失败、早期再出血的风险较大, 死亡风险明显升高[3,5]. 然而HVPG是有创检查, 出血患者多无法耐受, 临床上很难作为常规检查. 故从临床资料出发对肝硬化食管胃静脉曲张再出血相关因素进行综述, 有助于提示临床医生尽早干预, 降低再出血率及病死率, 改善患者预后.

1 流行病学

病因、年龄及性别. 肝硬化病因多种多样, 在不同国家、地区及时期的不同, 肝硬化的病因也各有差异, 常见的病因为乙肝(hepatitis B virus, HBV)、丙肝(hepatitis C virus, HCV)、酒精性肝病和非酒精性(代谢相关性)脂肪性肝病[6]. 乙肝及酒精性肝硬化可能为肝硬化食管静脉曲张再出血的危险因素[7-9]. 其原因可能是在欧美国家, 酒精性及非酒精性脂肪性肝病是肝硬化的主要病因, 酒精(乙醇或乙醇分解为乙醛)可引起消化道黏膜损伤, 还可引起反流性食管炎、消化道溃疡等疾病增加再出血风险[9], 而我国仍以HBV感染为主, 并有报道称抗病毒治疗可以降低患者再出血发生[10,11], 其中马佳丽等[11]指出抗病毒疗程≥1年(HR = 0.504, 95%CI: 0.357-0.711, P<0.001)是再出血的独立危险因素, 但由于人们生活方式的改变、肥胖、代谢综合症和酒精摄入量的日益增加, 导致酒精性及非酒精性肝病患者数量增加[6,12]. 随着年龄增长肝硬化患者免疫功能降低, 机体恢复能力较年轻群体明显减弱, 此外老年患者血管条件差, 脆性增加, 当病程的不断延长, 老年患者更易因消化道出血引起的并发症, 如肝性脑病、肝衰竭等, 使病情更加不易控制, 进展迅速, 故再出血率及病死率增加[5,13,14]. 多项研究表明[10,14-16]: 性别也是危险甚至是独立危险因素, 男性患者更易发生再出血, 因激素水平差异、男性社会压力、不良生活习惯等. 有研究表明雌激素有一定抑制肝纤维化作用, 故女性在绝经前发病率低, 这也可解释Xu等[17]因入选患者平均年龄大, 致性别无差异性.

2 实验室指标

2.1 血常规及凝血功能 血红蛋白(hemoglobin, Hb)主要反应机体贫血严重程度, 食管静脉曲张出血患者出血量大, 不易控制, 使机体有效循环血量明显减少, 进而致肝脏灌注减少, 再者肝硬化患者常伴有脾大、脾亢使红细胞生成减少、破坏增加, 进一步加重了肝功能损害. 多项研究已表明[8,15,18]: 低Hb及首次出血量与再出血显著相关, 考虑除上述原因外, 还与感染有关. 有大量报道称贫血与感染的发生有较强的关联性, 低Hb可能是感染的一个重要的危险因素[15,19]. 再者EGVB患者更易发生感染, Mostafa等[15]及Grothaus等[18]指出感染是再出血的独立危险因素, EGVB患者由于基础情况差、免疫功能受损和粘膜屏障功能紊乱, 加之频繁的侵入性检查, 使细菌易位增加. Goulis等[20]提出, 对于静脉曲张大, 壁张力高的患者, 在细菌感染过程中内毒素释放入血导致门静脉压力进一步增加, 内毒素诱导的一氧化氮和前列环素可抑制血小板聚集, 从而导致静脉曲张破裂. 值得注意的是与感染相关炎症指标如白细胞计数(white blood cell count, WBC)是否与再出血相关仍需探讨, Grothaus等[18]观察到WBC在再出血组与未再出血组中有差异[9.5 *vs* 6.5 ($\times 10^9$/L), P = 0.030], 而Mostafa等[15]得出相反结论, WBC在两组间无差异, 其将原因归于脾亢, 致WBC减少, 掩盖了感染相关WBC增多.

EGVB患者出血量大, 不仅导致贫血, 还使大量凝血因子丢失, 加上肝硬化患者肝功能差, 凝血因子(除外FⅢ、Ⅳ、Ⅴ因子)及维生素K合成不足, 脾大、脾亢又致血小板(platelet count, PLT)破坏增加, 最终导致凝血

功能障碍, 主要表现为PT(prothrombin time, PT)延长、INR(international normalized ratio, INR)增高、凝血酶原活动度降低、PLT降低[15,17,18]. 皇甫朵娟[21]在一项基于325名EGVB患者的临床研究中指出PT(OR: 1.312, P<0.01)、INR(OR: 1.180, P = 0.032)、PLT(OR: 0.419, P<0.01)及血小板/脾脏直径(PC/SD)(OR: 0.083, P = 0.029)是肝硬化EGVB患者早期再出血的独立危险因素.

2.2 生化指标 血浆白蛋白(albumin, ALB)由肝脏合成, 反应肝脏的合成与储备功能. 肝硬化失代偿时患者的肝功能严重受损, 使ALB等生成较少. 有研究证实[21-23], 随着白蛋白水平升高, EGVB患者再出血的风险将下降, 白蛋白是其保护性因素. Wang等[24]在一项包含1503位EGVB患者的回顾性研究中指出输注白蛋白可降低患者再出血及死亡的风险, 改善预后, 这归因于白蛋白可在全身炎症反应及影响药代动力学过程上发挥作用. 白蛋白具有调节免疫, 抗炎及促进质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)和抗生素等药物运输的作用, 故能有效降低患者再出血率、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)是临床上最常用且最敏感的, 能反映急性肝损伤的指标. 当肝功能受损严重时, 导致肝细胞内线粒体受损, 使AST释放增加, 进而导致ALT/AST比值倒置[8]. 田朴[13]、金苏云[8]两位均在分析肝硬化静脉曲张再出血相关因素中得出ALT是再出血的独立危险因素. Mostafa等[15]在研究中发现再出血与未再出血患者血清AST水平相较于ALT水平差异性更高, AST是再出血的相关危险因素.

血清Na+浓度与肝硬化患者预后密切相关, 肝硬化患者因基础状态差, 营养欠佳, 又因腹水等原因低钠饮食、长期使用利尿剂、大量放腹水, 血浆晶体渗透压下降, 致使水电解质的紊乱, 持续重度低钠血症又易引起肝肾综合征. 张俊勇等[25]指出肝性脑病、肝肾综合征和自发性腹膜炎的发生率随血清钠水平的下降而升高(r值分别为-0.213、-0.342和-0.142, P值均<0.05), 腹水量也随血清钠水平的降低而增加(P<0.01). 有研究表明[8]低血钠是再出血的危险因素, 可能与低钠导致并发症增多有关.

3 内镜及影像学检查

3.1 内镜检查 食管静脉曲张根据静脉曲张形态、是否有红色征(red color sign, RC)及出血风险可分为轻、中、重度. 2015年防治指南[1]指出重度静脉曲张(直径＞20 mm)或伴RC、血疱征是再出血的高危因素, 多项研究[14,15,26]也证实上述观点. 除此之外, 有研究称曲张静脉数[26]、静脉曲张套扎点数[17,22]以及套扎间隔时间[26]是再出血患者的独立危险因素. 首次出血后患者门静脉压力若未能及时有效降低, 患者曲张静脉数仍会增加, 再出血风险也会增加. 当首次出血患者静脉曲张程度重, 曲张静脉数量多, 红色征(出血倾向), 这都间接反映了再出血风险高, 与此同时需要套扎点数也会增加, 点数的增加又会使EVL术后黏膜损伤加重、缺血坏死、术后溃疡发生更多, 再出血风险也会增加[22].

3.2 影像学检查 B型超声及彩色多普勒超声检查因费用低、无创、操作简便, 是慢性肝病患者最常用的影像学检查方法. B超可以测量门静脉内径、门静脉血栓、脾脏大小、腹水量及异常侧支循环, 而彩超可以实时观察门静脉血流动力学变化, 这些观测指标都与门静脉高压间接相关, 进而可以评估EGVB患者再出血的风险. 门静脉内径>13 mm常提示门静脉高压, 存在食管静脉曲张可能[1], 门脉高压时, 门静脉会形成侧支循环, 当门脉压不断增高, 门静脉内径也会增宽, 侧支循环压力也越高, 则再出血风险也越大. 曹影影等[27]指出门静脉内径宽度是EGVB患者治疗后5年内再出血及预后的重要影响因素, 多项研究[17,21]也得出相同结论. 肝硬化EGVB患者凝血功能异常, 加之门静脉血流缓慢, 使门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)易形成, 血栓形成过程中又消耗大量凝血因子, 这些因素都易导致患者肠道水肿、细菌易位增加, 加重患者肝功能损害, 最终使患者再出血风险增加, PVT形成是再出血相关危险因素[10,21,22]. Lv等[28]也在一项随机对照研究中证实门静脉再通可降低再出血风险, 有利于患者预后. 门静脉血流动力学的改变、肝硬化患者脾亢皆会导致患者脾大, 有研究表明[21]患者脾脏长度增加是再出血危险因素(OR: 6.59, P<0.01).

腹水的产生是门静脉高压和肝功能减退共同作用的结果, 其是肝硬化失代偿期患者最常见的并发症, 与肝硬化患者的不良预后密切相关, 其中合并顽固性腹水的患者预后更差, 两年内死亡率约为65%[29]. Pfisterer等[23]研究表示重度/难治性腹水(OR: 1.59, 95%CI: 1.04-2.44, P = 0.034)是二级预防中患者再出血的危险因素, 严重影响患者生存率(HR: 1.56 , 95%CI: 1.08-2.24, P = 0.017), Xu等[17]研究也得出相识结果, 其指出中、大量腹水(OR: 62.83, 95%CI: 9.39-420.56, P<0.001)是再出血的独立危险因素.

肝脏硬度值(1iver stiffness measurement, LSM)和脾脏硬度值(spleen stiffness measurement, SSM)可以通过弹性成像技术进行测量, 临床上该技术主要包括瞬时弹性成像(transient elastography, TE)和声辐射力冲击成像(acoustic radiation force impulse, ARFI). 大量研究[4,30,31]表明弹性成像技术与肝硬化程度、门静脉高压及其并发症的发生有良好的相关性. Baveno Ⅵ标准指出[32]因代偿性肝硬化患者其LSM<20kPa和PLT>150×10^9/L时, 发生高风险静脉曲张可能性低, 故可无需进行内镜检查. 孙

树申等[33]利用瞬时弹性成像技术(Fibro Scan)对乙型肝炎肝硬化患者肝脏及脾脏硬度的测量时发现, LSM对反复出血患者的预测其曲线下面积为0.857, 敏感度为83%, 特异度为74%,最佳界值为31.3 kpa, SSM的曲线下面积为0.928, 敏感度为94%, 特异度为85%, 最佳界值为68.5 kpa.

4 常用评分系统

4.1 Child-Turcotte-Pugh分级 目前临床上应用最为广泛的评估肝功能障碍严重程度的模型为 Child-Turcotte-Pugh(CTP)分级, 其应用至今已有40余年[34], 该模型包含腹水、肝性脑病、血清白蛋白、血清总胆红素、凝血酶原时间五个指标. 2015年防治指南指出肝硬化Child-Pugh C级是再出血危险因素[1]. Cho等[9]研究分析173名急性食管静脉曲张出血患者并对其进行平均18个月随访, 发现Child-Pugh C 级(HR: 1.94, 95%CI: 1.08-3.47, P = 0.027)是再出血的独立危险因素, 严重影响患者死亡率(HR: 2.91, 95%CI : 1.70-4.96, P<0.01). Pfisterer等[23]指出较高的Child-Pugh评分(OR: 1.11 ,95%CI: 1.02-1.20, P = 0.011)是二级预防中再出血的独立危险因素. 但CTP分级也有一定的局限性, 首先, 腹水分度和肝性脑病诊断、分期均会受到临床医师主观判断的影响, 其次, 各连续变量对应不同评分分组间的截断值是任意选择的, 精确度不高, 且CTP分级仅包含11个评分数值, 必然存在许多分值相同的患者, 但疾病严重程度可能存在差异, 这些均降低了CTP分级的区分能力.

4.2 终末期肝病模型和终末期肝病模型联合血清钠 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)包含血清总胆红素、血清肌酐、INR三个指标, 其最初是用于预测因门静脉高压相关并发症行TIPS治疗患者的预后, 后发现在多种肝病预后预测中均具有一定价值. 在预测再出血方面, Ardevol等[3]研究表面MELD评分模型(HR = 1.09, 95%CI: =1.03-1.14, P<0.001)是再出血的独立危险因素, 并且指出MELD评分>12分是早期再出血的最佳截断值. Pfisterer[23]同样研究指出较高的MELD评分(OR: 1.06 95%CI: 1.03-1.09, P<0.001)是二级预防中再出血的独立危险因素. 近期有很多研究对 MELD 进行了校正或补充, 终末期肝病模型联合血清钠(model for end-stage liver disease with incorporation of serum sodium, MELD-Na)即为其中一个, 其增加了血清钠这一指标. 在一项前瞻性研究结果显示, MELD-Na评分能够较为准确的预测肝硬化伴EGVB患者内镜治疗后三个月、一年内再出血率及其相关死亡率, 且其预测效能优于CTP评分和MELD评分[35]. 然而, MELD和MELD-Na也具有一定的局限性, 血清肌酐受到性别、年龄、种族、蛋白质摄入量、肌肉含量的影响, 合并大量或难治性腹水时, 使用利尿剂、大量放腹水或血浆扩容会导致血清肌酐在短期内有较大的波动, 此外, 不同测定方法测定出的血清肌酐值、血清总胆红素值存在差异, 而INR也并没有完全消除不同实验室之间PT测定产生的差异[36].

5 总结

本文总结了与肝硬化EGVB患者再出血相关的几个因素, 由于各研究纳入及排除标准等因素的不同, 得出相应研究结果也不尽相同, 但不可否认的是肝硬化EGVB患者再出血与反应肝功能状态及门静脉压力大小相关指标息息相关. 肝功能状态越差, 门静脉压力越大, 则再出血发生率越高, 预后不佳. 因此, 临床医生应尽早干预肝硬化EGVB患者, 努力改善肝功能状态、降低门静脉压力, 进而降低再出血率及死亡率.

6 参考文献

1 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 刘玉兰, 庄辉. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 203-219 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.002]
2 García-Pagán JC, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Acute variceal bleeding. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 46-54 [PMID: 22447260 DOI: 10.1055/s-0032-1301734]
3 Ardevol A, Alvarado-Tapias E, Garcia-Guix M, Brujats A, Gonzalez L, Hernández-Gea V, Aracil C, Pavel O, Cuyas B, Graupera I, Colomo A, Poca M, Torras X, Concepción M, Villanueva C. Early rebleeding increases mortality of variecal bleeders on secondary prophylaxis with β-blockers and ligation. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 1017-1025 [PMID: 32653417 DOI: 10.1016/j.dld.2020.06.005]
4 中国肝静脉压力梯度临床应用专家共识(2018版). 中华肝脏病杂志 2018; 26: 801-812 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.12.008]
5 Zhao JR, Wang GC, Hu JH, Zhang CQ. Risk factors for early rebleeding and mortality in acute variceal hemorrhage. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17941-17948 [PMID: 25548492 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17941]
6 单姗, 赵连晖, 马红, 欧晓娟, 尤红, 贾继东. 肝硬化的定义、病因及流行病学. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 14-16 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.003]
7 Ray G. Long-term outcome of endoscopic variceal band ligation of esophageal varices in patients with chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol* 2019; 38: 69-76 [PMID: 30868452 DOI: 10.1007/s12664-019-00938-7]
8 金苏云. TIPS、内镜预防肝硬化静脉曲张再出血疗效的多因素分析. 山东大学 2020
9 Cho H, Nagata N, Shimbo T, Sakurai T, Sekine K, Okubo H, Imbe K, Watanabe K, Mikami S, Yokoi C, Kobayakawa M, Mizokami M, Yanase M, Akiyama J, Uemura N. Recurrence and prognosis of patients emergently hospitalized for acute esophageal variceal bleeding: A long-term cohort study. *Hepatol Res* 2016; 46: 1338-1346 [PMID: 26946225 DOI: 10.1111/hepr.12692]
10 敬芙容. 乙肝肝硬化失代偿期食管胃底静脉曲张破裂再次出血的危险因素分析. 新疆医科大学 2020
11 马佳丽, 蒋煜, 胡居龙, 艾正琳, 何玲玲, 周玉玲, 梁秀霞, 林毅军, 魏红山, 李坪. 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术治疗乙型肝炎肝硬化伴急性静脉曲张出血患者再出血的危险因素分析. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 2569-2574 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.017]

12 Li M, Wang ZQ, Zhang L, Zheng H, Liu DW, Zhou MG. Burden of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases Caused by Specific Etiologies in China, 1990-2016: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Biomed Environ Sci* 2020; 33: 1-10 [PMID: 32029053 DOI: 10.3967/bes2020.001]
13 田朴. 食管胃静脉曲张出血首次内镜治疗后1年内再出血危险因素分析. 延安大学 2020
14 Salman AA, Shaaban HE, Atallah M, Yousef M, Ahmed RA, Ashoush O, Tourky M, Nafea MA, Elshafey MH, El-Ghobary M. Long-term outcome after endoscopic ligation of acute esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg* 2020; 83: 373-380 [PMID: 33094582]
15 Mostafa EF, Mohammad AN. Incidence and predictors of rebleeding after band ligation of oesophageal varices. *Arab J Gastroenterol* 2014; 15: 135-141 [PMID: 25499212 DOI: 10.1016/j.ajg.2014.10.002]
16 周嘉宁, 魏志, 孙自勤. 肝硬化食管静脉曲张套扎后早期再出血相关危险因素的多中心研究. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 486-492 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.07.002]
17 Xu L, Ji F, Xu QW, Zhang MQ. Risk factors for predicting early variceal rebleeding after endoscopic variceal ligation. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3347-3352 [PMID: 21876624 DOI: 10.3748/wjg.v17.i28.3347]
18 Grothaus J, Petrasch F, Zeynalova S, Mössner J, Schiefke I, Hoffmeister A. Risk factors for bleeding complications after endoscopic variceal ligation therapy. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 1200-1206 [PMID: 20886424 DOI: 10.1055/s-0029-1245435]
19 Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbeiy N, Eid A, Inderias LA, Phan HM, Solomon E. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 210-221 [PMID: 10941350 DOI: 10.1097/00005792-200007000-00002]
20 Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353: 139-142 [PMID: 10023916 DOI: 10.1016/s0140-6736(98)06020-6]
21 皇甫朵娟. 肝硬化食管胃静脉曲张早期再出血的危险因素分析. 延安大学2017
22 Gao Z, Zhao J, Liu X, Li S, Wang M, Gao Y. Portal vein thrombosis associated with high 14-day and 6-week rebleeding in patients after oesophageal variceal band ligation: a retrospective, multicentre, nested case-control study. *Hepatol Int* 2021; 15: 1183-1195 [PMID: 34292507 DOI: 10.1007/s12072-021-10224-4]
23 Pfisterer N, Dexheimer C, Fuchs EM, Bucsics T, Schwabl P, Mandorfer M, Gessl I, Sandrieser L, Baumann L, Riedl F, Scheiner B, Pachofszky T, Dolak W, Schrutka-Kölbl C, Ferlitsch A, Schöniger-Hekele M, Peck-Radosavljevic M, Trauner M, Madl C, Reiberger T. Betablockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 966-979 [PMID: 29388229 DOI: 10.1111/apt.14485]
24 Wang Z, Xie YW, Lu Q, Yan HL, Liu XB, Long Y, Zhang X, Yang JL. The impact of albumin infusion on the risk of rebleeding and in-hospital mortality in cirrhotic patients admitted for acute gastrointestinal bleeding: a retrospective study of a single institute. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 198 [PMID: 32576140 DOI: 10.1186/s12876-020-01337-5]
25 张俊勇, 秦成勇, 贾继东, 王宝恩. 肝硬化患者血清钠特点及含钠终末期肝病模型对预后的判断价值. 中华肝脏病杂志 2012; 2: 108-111 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.02.008]
26 Harewood GC, Baron TH, Song LM. Factors predicting success of endoscopic variceal ligation for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 237-241 [PMID: 16460480 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04169.x]
27 曹影影, 韩涛, 张钰, 刘芳, 梁静, 袁海霞, 李隽, 向慧玲. 肝硬化重度食管胃静脉曲张治疗后再出血及5年预后影响因素分析. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 1326-1330 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.06.022]
28 Lv Y, Qi X, He C, Wang Z, Yin Z, Niu J, Guo W, Bai W, Zhang H, Xie H, Yao L, Wang J, Li T, Wang Q, Chen H, Liu H, Wang E, Xia D, Luo B, Li X, Yuan J, Han N, Zhu Y, Xia J, Cai H, Yang Z, Wu K, Fan D, Han G; PVT-TIPS Study Group. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut* 2018; 67: 2156-2168 [PMID: 28970291 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314634]
29 Neong SF, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 293-305 [PMID: 30791777 DOI: 10.1080/17474124.2018.1555469]
30 刘林祥, 聂源, 朱萱. 瞬时弹性成像技术在肝硬化及其并发症中的应用. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 1362-1365 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.037]
31 Salavrakos M, Piessevaux H, Komuta M, Lanthier N, Stärkel P. Fibroscan Reliably Rules Out Advanced Liver Fibrosis and Significant Portal Hypertension in Alcoholic Patients. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 772-778 [PMID: 30106835 DOI: 10.1097/mcg.0000000000001119]
32 Jangouk P, Turco L, De Oliveira A, Schepis F, Villa E, Garcia-Tsao G. Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis. *Liver Int* 2017; 37: 1177-1183 [PMID: 28160373 DOI: 10.1111/liv.13379]
33 孙树申, 向慧玲, 刘芳, 王茂军, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛. 瞬时弹性成像技术对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复出血的预测价值. 世界华人消化杂志 2015; 23: 456-461 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i3.456]
34 Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1079-1089 [PMID: 16305721 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02691.x]
35 Wang J, Wang AJ, Li BM, Liu ZJ, Chen L, Wang H, Shi F, Zhu X. MELD-Na: effective in predicting rebleeding in cirrhosis after cessation of esophageal variceal hemorrhage by endoscopic therapy. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 870-877 [PMID: 24296420 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000043]
36 Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; 54: 1297-1306 [PMID: 21145851 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.008]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年3月8日; 30(5): 235-241

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.235

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系

盛 倩, 章国东, 温敏雅

盛倩, 章国东, 温敏雅, 金华文荣医院检验科 浙江省金华市 321000

盛倩, 主要从事医院检验专业免疫方向.

作者贡献分布: 盛倩负责项目总体指导实施和文章撰写; 章国东负责材料准备; 温敏雅负责数据分析和资料整理.

通讯作者: 盛倩, 主管技师, 321000, 浙江省金华市婺城区东莱路768号, 金华文荣医院检验科. quechen99111@163.com

收稿日期: 2021-09-03
修回日期: 2021-10-01
接受日期: 2022-02-28
在线出版日期: 2022-03-08

Value of serum G-17, PGⅠ, PGⅡ, and Hp-IgG in screening of gastric cancer and precancerous lesions and their relationship with depth of tumor invasion

Qian Sheng, Guo-Dong Zhang, Min-Ya Wen

Qian Sheng, Guo-Dong Zhang, Min-Ya Wen, Department of Laboratory Medicine, Jinhua Wenrong Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qian Sheng, Chief Technician, Department of Laboratory Medicine, Jinhua Wenrong Hospital, No. 768 Donglai Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. quechen99111@163.com

Received: 2021-09-03
Revised: 2021-10-01
Accepted: 2022-02-28
Published online: 2022-03-08

Abstract

BACKGROUND

Screening for gastric cancer is an effective method for early diagnosis of gastric cancer. Studies have found significant differences in serum gastrin-17, pepsinogen Ⅰ/Ⅱ and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) IgG (Hp-IgG) antibody levels between patients with gastric cancer and precancerous lesions. It was speculated that such screening can be used in the diagnosis and evaluation of gastric cancer.

AIM

To explore the feasibility of screening of gastric cancer and precancerous lesions by serum gastrin-17 (G-17), pepsinogen (PG) Ⅰ, PG Ⅱ, and Hp-IgG antibody levels and their relationship with the depth of tumor invasion.

METHODS

From August 2019 to March 2021, 90 patients with gastric cancer at our hospital were selected as a research group, 90 patients with gastric precancerous lesions during the same period were selected as a control group A, and 90 healthy subjects were selected as a control group B. The three groups were compared for general information, serum G-17, PG Ⅰ, and PG Ⅱ levels, as well as Hp-IgG positive rate. Serum G-17, PG Ⅰ, and PG Ⅱ levels were compared between Hp-IgG positive and negative patients to analyze the relationship of serum G-17, PG Ⅰ, and PG Ⅱ levels with Hp-IgG positive rate. The value of each index in the diagnosis of gastric cancer and their relationship with the depth of tumor invasion were also assessed.

RESULTS

Serum G-17 and PG Ⅱ levels and Hp-IgG positive rate were highest in the study group, followed by the control group A and control group B; serum PG Ⅰ level was lowest in the study group, followed by the control group A and control group B ($P < 0.05$). Serum G-17 and PG Ⅱ levels of Hp-IgG positive patients in the study group were higher than those of negative patients, and serum PG Ⅰ level was lower than that of negative patients ($P < 0.05$). Serum G-17

and PG Ⅱ levels were positively correlated with Hp-IgG positive rate, and serum PG Ⅰ was negatively correlated with Hp-IgG positive rate ($P < 0.05$). The areas under the curves (AUCs) of serum G-17, PG Ⅰ, PG Ⅱ, and Hp-IgG positive for diagnosis of gastric cancer were 0.828, 0.845, 0.821, and 0.650, respectively. The combined diagnosis of each index had the largest AUC, which was 0.887. The best diagnostic sensitivity and specificity were 80.03% and 84.46%, respectively. Serum G-17 and PG Ⅱ levels, and Hp-IgG positive rates gradually increased with the increase of tumor invasion depth, and serum PG Ⅰ levels gradually decreased with the increase of tumor invasion depth ($P < 0.05$). The depth of tumor invasion was positively correlated with serum G-17 and PG Ⅱ levels and Hp-IgG positive rate, but was negatively correlated with serum PG Ⅰ ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Serum levels of G-17, PG Ⅰ, and PG Ⅱ, and Hp-IgG have appreciated diagnostic value in the screening of gastric cancer and precancerous lesions, and are closely related to the depth of tumor invasion.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Precancerous lesions; Gastrin-17; Pepsinogen; *Helicobacter pylori* antibody; Tumor infiltration

Citation: Sheng Q, Zhang GD, Wen MY. Value of serum G-17, PG Ⅰ, PG Ⅱ, and Hp-IgG in screening of gastric cancer and precancerous lesions and their relationship with depth of tumor invasion. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(5): 235-241
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/235.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.235

摘要

背景

胃癌筛查是早期诊断胃癌的一种有效手段, 国内外研究发现胃癌与癌前病变患者血清胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)Ⅰ、Ⅱ、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)-免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)(Hp-IgG)抗体水平存在明显差异, 推测其能应用于胃癌的诊断及病情评估.

目的

探究G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG水平对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度的关系.

方法

选取2019-08/2021-03我院90例胃癌患者作为研究组, 另选同期90例胃癌前病变患者作为对照A组、90例健康体检者作为对照B组. 比较3组一般资料、血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率, 并比较Hp-IgG阳性与阴性患者血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平, 分析血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平与Hp-IgG阳性的关系, 分析各指标诊断胃癌的价值及与胃癌肿瘤浸润深度的关系.

结果

研究组血清G-17、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率均>对照A组>对照B组, 血清PGⅠ水平<对照A组<对照B组($P<0.05$); 研究组Hp-IgG阳性患者血清G-17、PGⅡ水平均高于阴性患者, 血清PGⅠ水平低于阴性患者($P<0.05$); 血清G-17、PGⅡ水平与Hp-IgG阳性呈正相关, 血清PGⅠ与Hp-IgG阳性呈负相关($P<0.05$); 血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG阳性诊断胃癌的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.828、0.845、0.821、0.650, 各指标联合诊断的AUC最大, 为0.887, 最佳诊断敏感度、特异度分别为80.03%、84.46%; 血清G-17、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率均随胃癌肿瘤浸润深度增加逐渐升高, 血清PGⅠ水平随胃癌肿瘤浸润深度增加逐渐降低($P<0.05$); 胃癌肿瘤浸润深度与血清G-17、PGⅡ、Hp-IgG阳性呈正相关, 与血清PGⅠ呈负相关($P<0.05$).

结论

血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平、Hp-IgG检测在胃癌与癌前病变筛查方面具有一定诊断价值, 且与胃癌肿瘤浸润深度密切相关.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 癌前病变; 胃泌素-17; 胃蛋白酶原; 幽门螺杆菌抗体; 肿瘤浸润

核心提要: 胃癌肿瘤浸润深度与血清胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)Ⅱ、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)-免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)阳性呈正相关, 与血清PGⅠ呈负相关, 证明以上指标检测在胃癌与癌前病变筛查方面具有一定诊断价值, 且与胃癌肿瘤浸润深度密切相关.

文献来源: 盛倩, 章国东, 温敏雅. 血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系. 世界华人消化杂志 2022; 30(5): 235-241
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/235.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.235

0 引言

胃癌为临床最常见恶性肿瘤之一, 积极防治胃癌一直是临床研究的重点和热点[1]. 国内专家共识明确指出, 慢性萎缩性胃炎和上皮内瘤变等均属于癌前病变, 具有罹患胃癌的风险, 正确应对和处理胃癌前病变, 对降低

我国胃癌发病率意义重大[2]. 胃泌素-17(gastrin 17, G-17)是与胃癌发生发展密切相关的重要胃肠激素, 胃窦黏膜萎缩会引起G-17水平明显下调, 但当胃部细胞发生恶性病变时, G-17水平会显著升高, 可应用于胃癌与癌前病变的鉴别诊断[3]. 国内外大量研究指出, 胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是临床检测胃部疾病的主要生物标志物, PGⅠ、PGⅡ水平变化可反映胃黏膜功能障碍和部分病变, 与胃癌的发生发展密切相关[4,5]. 此外, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在胃癌的发生发展机制中扮演重要角色, *H. pylori*-免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)(Hp-IgG)抗体检测也是胃癌早期筛查的常用方法[6]. 为进一步提高胃癌与癌前病变的筛查价值, 本研究尝试探讨血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG联合的筛查价值及与肿瘤浸润深度的关系. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-08/2021-03我院90例胃癌患者作为研究组, 纳入标准: ①参照胃癌诊断指南诊断为胃癌[7]; ②入组前未接受手术、放化疗等相关治疗; ③首次确诊; ④无其他原发性恶性肿瘤; ⑤自主行为能力良好, 能配合完成研究; ⑥知晓本研究, 已签署同意书. 依据1:1配对设计原则, 另选同期90例胃癌前病变患者作为对照A组, 纳入标准: ①参照胃癌前病变相关指南[8]诊断为胃癌前病变; ②入组前未接受相关治疗; ③无其他消化系统疾病; ④无其他原发性恶性肿瘤; ⑤自主行为能力良好, 能配合完成研究; ⑥知晓本研究, 已签署同意书. 另选同期90例健康体检者作为对照B组, 纳入标准: ①于我院进行健康体检, 未发现明显异常; ②无如何消化系统疾病、恶性肿瘤; ③自主行为能力良好, 能配合完成研究; ④知晓本研究, 已签署同意书. 3组排除标准: ①血液系统疾病患者; ②严重心脑血管疾病、肝肾功能不全者; ③自身免疫性疾病患者; ④感染性疾病患者; ⑤近3个月内服用过抗生素、质子泵抑制剂、抗酸药等药物者.

1.2 方法 所有患者均于入院当天采集空腹状态下外周静脉血5 mL, 以3500 r/min转速离心处理5 min, 取血清, 采用胶乳免疫比浊法测定血清PGⅠ、PGⅡ水平, 试剂盒为北京北方生物技术研究所有限公司; 采用酶联免疫吸附法进行血清G-17水平检测及Hp-IgG测定, G-17检测试剂盒购自郑州安图生物工程股份有限公司, Hp-IgG检测试剂盒为上海双赢生物科技有限公司, 当血清中Hp-IgG滴度≥10 U/mL时, 即可判断Hp-IgG阳性. 以上检测操作均由专业检测人员严格按照试剂盒说明书完成.

1.3 观察指标 (1)3组一般资料(性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、合并症、职业)、血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率; (2)研究组Hp-IgG阳性与阴性患者血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平, 分析血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平与Hp-IgG阳性的关系, 并分析血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG诊断胃癌的价值; (3)研究组不同肿瘤浸润深度[9]患者血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率, 分析各指标与胃癌肿瘤浸润深度的关系.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用χ^2检验; 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以mean±SD描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两组间比较采用SNK-q检验, 两组间比较采用独立样本t检验; 相关性分析采用Spearman相关系数模型; 诊断效能分析采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线; P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组一般资料、实验室指标比较 3组性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、合并症、职业比较, 差异无统计学意义; 研究组血清G-17、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率均较对照A组、对照B组高, 血清PGⅠ水平较对照A组、对照B组低(P<0.05); 对照A组血清G-17、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率均较对照B组高, 血清PGⅠ水平较对照B组低(P<0.05), 见表1.

2.2 研究组Hp-IgG阳性与阴性患者血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平比较 研究组Hp-IgG阳性患者血清G-17、PGⅡ水平均较阴性患者高, 血清PGⅠ水平较阴性患者低(P<0.05), 见表2.

2.3 血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平与Hp-IgG阳性的关系 经Spearman相关性分析显示, 血清G-17、PGⅡ水平与Hp-IgG阳性呈正相关, PGⅠ与Hp-IgG阳性呈负相关(P<0.05), 见表3.

2.4 血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG诊断胃癌的价值 以研究组患者为血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率为阳性样本, 对照A组各指标为阴性样本, 绘制各指标诊断胃癌的ROC曲线, 结果显示血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG阳性诊断胃癌的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.828、0.845、0.821、0.650, 各指标联合诊断的AUC最大为0.887, 见表4、图1.

2.5 研究组不同肿瘤浸润深度患者实验室指标比较 随着胃癌患者肿瘤浸润深度增加, 血清G-17、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率均呈逐渐升高趋势, 血清PGⅠ水平呈逐渐降低趋势(P<0.05), 见表5.

2.6 各指标与胃癌肿瘤浸润深度的关系 经Spearman相关性分析显示, 血清G-17、PGⅡ、Hp-IgG阳性与胃癌肿

表 1　3组一般资料、实验室指标比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

项目	研究组(*n* = 90)	对照A组(*n* = 90)	对照B组(*n* = 90)	H/χ^2	*P*
性别(男/女)	56/34	50/40	53/37	0.826	0.662
年龄(岁)	57.32 ± 8.87	55.61 ± 7.96	54.97 ± 8.21	1.903	0.151
体质量指数(kg/m^2)	21.85 ± 1.94	22.13 ± 2.07	22.40 ± 2.23	1.568	0.210
吸烟史(有/无)	35/55	30/60	28/62	1.279	0.528
饮酒史(有/无)	43/47	36/54	34/56	2.040	0.361
合并症					
高血压	18(20.00)	15(16.67)	–	0.334	0.563
糖尿病	9(10.00)	6(6.67)	–	0.654	0.419
高脂血症	20(22.22)	18(20.00)	–	0.133	0.715
职业				0.399	0.819
体力劳动	41(45.56)	45(50.00)	47(52.22)	0.830	0.660
脑力劳动	35(38.89)	33(36.67)	30(33.33)	0.609	0.738
无业	14(15.56)	12(13.33)	13(14.44)	0.180	0.914
G-17(pmol/L)	22.73 ± 6.74[b]	14.92 ± 3.17[d]	8.13 ± 2.04	241.653	< 0.001
PG Ⅰ (ng/mL)	72.16 ± 10.59[b]	109.53 ± 31.26[d]	175.36 ± 40.25	272.059	< 0.001
PG Ⅱ (ng/mL)	21.82 ± 2.31[b]	18.76 ± 1.54[d]	10.24 ± 1.39	1008.555	< 0.001
Hp-IgG阳性率	73(81.11)[b]	44(48.89)[d]	13(14.44)	80.140	< 0.001

“–”：无相关数据; 与对照A组比较, [b]*P* < 0.001; 与对照B组比较, [d]*P* < 0.001; G-17: 胃泌素-17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ、Hp-IgG: 幽门螺杆菌-IgG抗体.

表 2　研究组Hp-IgG阳性与阴性患者血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ水平比较(mean ± SD)

Hp-IgG情况	*n*	G-17(pmol/L)	PG Ⅰ (ng/mL)	PG Ⅱ (ng/mL)
阳性	73	25.61 ± 6.83[a]	68.39 ± 9.61[a]	23.52 ± 2.60[b]
阴性	17	19.85 ± 5.62	75.93 ± 10.76	20.12 ± 2.18
t		3.228	2.849	4.993
P		0.002	0.006	< 0.001

与阴性比较, [a]*P* < 0.05或[b]*P* < 0.001; G-17: 胃泌素-17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ为胃蛋白酶原Ⅱ、Hp-IgG: 幽门螺杆菌-IgG抗体.

表 3　血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ水平与Hp-IgG阳性的关系

指标		G-17	PG Ⅰ	PG Ⅱ
Hp-IgG阳性	*r*	5.834	–5.127	6.175
	P	0.001	0.003	< 0.001

G-17: 胃泌素-17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ、Hp-IgG: 幽门螺杆菌-IgG抗体.

瘤浸润深度呈正相关, 血清PG Ⅰ与胃癌肿瘤浸润深度呈负相关(*P*<0.05), 见表6.

3 讨论

胃癌具有发病率高、恶性程度高、预后差的特点, 已成为威胁人类生命健康的重大全球健康问题, 其早期诊断和治疗对改善患者预后至关重要[10]. 目前, 胃癌筛查是早期诊断胃癌的一种有效手段, 早期胃癌患者的确诊主要依靠病理检查, 但其成本高且为创伤性检查, 临床应用具有一定局限性[11]. 而血清学指标具有检测便捷、疾病相关性强、可重复性高等优势, 已逐渐应用于胃癌筛查中.

相关研究指出, G-17是一种主要由胃幽门部G细胞分泌的胃肠激素, 具有促进胃肠道分泌、胃窦和胃体收缩的作用, 其水平变化可反映胃窦分泌功能, 对胃窦萎缩、胃癌等疾病的发生有提示作用[12]. 本研究以胃癌和癌前病变为切入点进行试验设计, 通过对比分析发现胃

表 4　血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ、Hp-IgG阳性诊断胃癌的价值

指标	AUC	95%CI	Z统计	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	*P*
G-17	0.828	0.767-0.889	10.554	17.83 pmol/L	73.35	81.12	< 0.001
PG Ⅰ	0.845	0.789-0.901	12.105	92.23 ng/mL	90.13	65.57	< 0.001
PG Ⅱ	0.821	0.759-0.883	10.124	20.04 ng/mL	72.20	79.98	< 0.001
Hp-IgG	0.650	0.584-0.716	4.458	阳性	81.12	48.89	< 0.001
联合预测	0.887	0.837-0.937	15.119	-	80.03	84.46	< 0.001

G-17: 胃泌素-17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ、Hp-IgG: 幽门螺杆菌-IgG抗体; AUC: 曲线下面积.

表 5　研究组不同肿瘤浸润深度患者实验室指标比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

肿瘤浸润深度	*n*	G-17(pmol/L)	PG Ⅰ (ng/mL)	PG Ⅱ (ng/mL)	Hp-IgG阳性率
T1	23	17.28 ± 5.41	82.13 ± 11.46	19.16 ± 1.78	15(65.22)
T2	28	20.36 ± 6.13	75.62 ± 11.08^{a}	21.29 ± 1.95^{b}	21(75.00)
T3	19	24.65 ± 6.81^{bc}	68.35 ± 10.72^{bc}	23.05 ± 2.02^{bd}	17(89.47)
T4	20	28.73 ± 7.02^{bde}	62.54 ± 9.12^{bd}	25.13 ± 2.46^{bdf}	20(100.00)^{ac}
F/χ^2		13.513	13.693	33.088	10.000
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.019

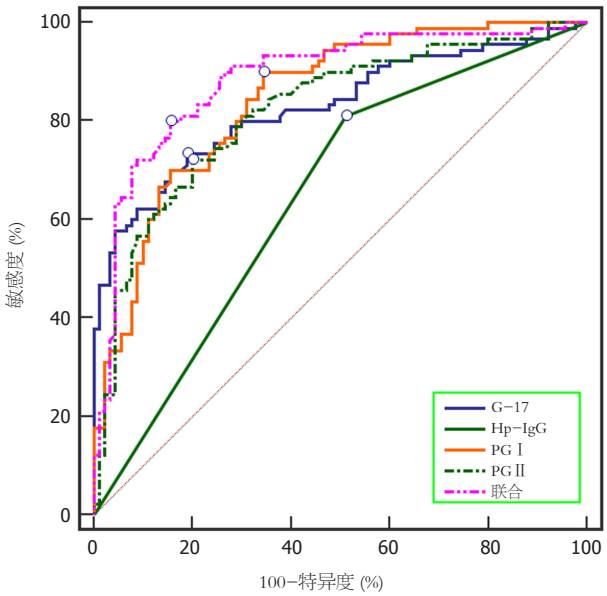
与T1比较, $^{a}P < 0.05$或$^{b}P < 0.001$; 与T2比较, $^{c}P < 0.05$或$^{d}P < 0.001$; 与T3比较, $^{e}P < 0.05$或$^{f}P < 0.001$; G-17: 胃泌素-17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ、Hp-IgG: 幽门螺杆菌-IgG抗体.

表 6　血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ、Hp-IgG阳性与胃癌肿瘤浸润深度的关系

指标		G-17	PG Ⅰ	PG Ⅱ	Hp-IgG阳性
肿瘤浸润深度	*r*	6.973	-7.025	8.264	6.227
	P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

G-17: 胃泌素-17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ、Hp-IgG: 幽门螺杆菌-IgG抗体.

癌患者的血清G-17水平明显高于癌前病变患者, 且均高于健康人群. 分析其原因: 慢性萎缩性胃炎和上皮内瘤变等癌前病变可引起胃窦黏膜萎缩, 致使胃泌素细胞数量减少, 其合成、分泌的G-17含量减少, 而G-17可直接进入血液系统, 最终引起血清G-17水平降低, 但随着胃黏膜病变程度的进展, 胃酸的分泌减少, G-17分泌随之增多, 导致胃癌患者血清G-17水平明显升高[13,14]. 文献报道的血清G-17诊断胃癌的AUC为0.801, 具有良好诊断价值[15]. 本研究中血清G-17诊断胃癌的AUC为0.828, 与上述报道相近, 进一步证实血清G-17可作为诊断胃癌的标志物. PG检测在胃癌的诊断中也具有较高的应用价值, 被认为是“血清学活检”, PG是一种主要由胃细胞分泌的天冬氨酸蛋白酶, 可分为两种生化和免疫活性不同的亚群, 即PG Ⅰ和PG Ⅱ, 血清PG Ⅰ主要由胃底腺细胞分泌, 能够反映胃黏膜腺体萎缩程度, PG Ⅱ主要由幽门腺、贲门腺分泌, 其水平变化主要与胃底腺管萎缩、肠上皮化生、恶性肿瘤等有关[16]. 本研究结果中, 胃癌患者的PG Ⅱ水平明显高于癌前病变患者, 而血清PG Ⅰ水平低于癌前病变患者, 且均于健康人群存在明显差异, 提示胃癌患者血清PG Ⅰ水平下调、PG Ⅱ水平上调. 但也有研究指出, 早期胃癌患者血清PG Ⅰ水平高于癌前病变及良性病变患者, 而血清PG Ⅱ水平低于癌前病变及良性病变患者, 但组间比较差异均无统计学意义[17]. 与本研究存在一定差异, 但临床多项研究[18,19]均显示胃癌患者血清PG Ⅰ水平明显升高, 血清PG Ⅱ水平明显降低, 支持本研究结果结论. 其原因在于确诊的胃癌患者胃黏膜腺体萎缩程度更高, G 细胞数量显著降低, 导致G-17合成、分泌量减少, 血清G-17水平明显降低, 且会引起导致PG Ⅰ分泌量减少, 而PG Ⅱ分泌细胞分布相对较广, 血清水平往往受胃癌的影响较小. 且本研究ROC分析结果显示, 血清PG Ⅰ和PG Ⅱ诊断胃癌的AUC分别为0.845、0.821, 而杨国敬等[20]研究结果中, 血清PG Ⅰ和PG Ⅱ诊断



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.235 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　诊断ROC曲线. G−17: 胃泌素−17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ; Hp−IgG: 幽门螺杆菌−IgG抗体. ROC: 受试者工作特征曲线.

胃癌的AUC分别为0.832、0.681, 与本研究结果略有不同, 其原因可能与检测方法不同有关. 另有研究[21]发现, 血清PG Ⅰ、PG Ⅱ水平与*H. pylori*感染等因素有关, 因此血清PG常需与其生物学指标联合应用.

此外, *H. pylori*感染是细胞分裂的一项启动因素, 可促进胃黏膜细胞活跃增生, 增加DNA突变风险, 且*H. pylori*的代谢产物氨和磷脂酶会破坏胃黏膜, 导致致癌因子在胃黏膜上皮细胞中直接发挥作用, 诱发胃细胞发生癌变[22]. 本研究进一步对胃癌与癌前病变的血清Hp-IgG阳性率进行检测, 发现胃癌患者的Hp-IgG阳性率明显升高, 且均高于健康人群, 提示胃癌患者普遍存在*H. pylori*感染, 且Hp-IgG阳性在胃癌诊断方面具有一定价值, 进一步证实*H. pylori*感染与胃癌的发生发展密切相关. 且已确诊的胃癌患者胃体预防*H. pylori*感染的能力降低, *H. pylori*更易在胃部定植、生长, 可进一步提高Hp-IgG阳性率. 本研究通过相关性分析, 发现Hp-IgG阳性与胃癌患者血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ水平密切相关, 由此可见*H. pylori*感染可影响G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ的表达, 可能也是其促进胃癌发生发展的机制之一. 且本研究发现胃癌肿瘤浸润深度与血清G-17、PG Ⅱ、Hp-IgG阳性呈正相关, 与血清PG Ⅰ呈负相关, 可见各指标与胃癌的进展密切相关, 早期检测各指标不仅能对胃癌进行诊断, 同时能在一定程度上反映胃癌肿瘤浸润深度.

4 结论

综上可知, 胃癌患者血清G-17、PG Ⅱ水平、Hp-IgG阳性率明显高于癌前病变患者, PG Ⅰ水平明显低于癌前病变患者, 可作为胃癌筛查诊断的标志物, 尤其是联合诊断具有较高诊断价值, 且与胃癌肿瘤浸润深度密切相关. 但本研究存在样本量较少的不足, 研究结果可能存在一定误差, 仍需通过大样本研究进一步验证.

文章亮点

实验背景

胃癌具有发病率高、恶性程度高、预后差的特点, 已成为威胁人类生命健康的重大全球健康问题, 其早期诊断和治疗对改善患者预后至关重要. 目前, 胃癌筛查是早期诊断胃癌的一种有效手段, 早期胃癌患者的确诊主要依靠病理检查, 但其成本高且为创伤性检查, 临床应用具有一定局限性.

实验动机

为进一步提高胃癌与癌前病变的筛查价值, 本研究尝试探讨血清胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、胃蛋白酶原(pepsinogen, PG) Ⅰ、PG Ⅱ、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)-免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)(Hp-IgG)联合的筛查价值及与肿瘤浸润深度的关系.

实验目标

血清学指标具有检测便捷、疾病相关性强、可重复性高等优势, 已逐渐应用于胃癌筛查中, 本研究旨在探讨血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ、Hp-IgG水平对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度的关系.

实验方法

选取我院90例胃癌患者作为研究组, 另选同期90例胃癌前病变患者作为对照A组、90例健康体检者作为对照B组. 比较3组一般资料、血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ水平、Hp-IgG阳性率, 并比较Hp-IgG阳性与阴性患者血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ水平, 分析血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ水平与Hp-IgG阳性的关系, 分析各指标诊断胃癌的价值及与胃癌肿瘤浸润深度的关系.

实验结果

研究组血清G-17、PG Ⅱ水平、Hp-IgG阳性率均＞对照A组＞对照B组, 血清PG Ⅰ水平＜对照A组＜对照B组, 研究组Hp-IgG阳性患者血清G-17、PG Ⅱ水平均高于阴性患者, 血清PG Ⅰ水平低于阴性患者, 血清G-17、PG Ⅱ水平与Hp-IgG阳性呈正相关, 血清PG Ⅰ与Hp-IgG阳性呈负相关, 血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ、Hp-IgG阳性诊断胃癌的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.828、

0.845、0.821、0.650, 各指标联合诊断的AUC最大, 血清G-17、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率均随胃癌肿瘤浸润深度增加逐渐升高,血清PGⅠ水平随胃癌肿瘤浸润深度增加逐渐降低, 胃癌肿瘤浸润深度与血清G-17、PGⅡ、Hp-IgG阳性呈正相关, 与血清PGⅠ呈负相关.

实验结论

胃癌患者血清G-17、PGⅡ、Hp-IgG阳性率明显高于癌前病变患者, PGⅠ水平明显低于癌前病变患者, 可作为胃癌筛查诊断的标志物, 尤其是联合诊断具有较高诊断价值, 且与胃癌肿瘤浸润深度密切相关.

展望前景

虽然本研究证实PGⅠ、G-17、PGⅡ、Hp-IgG水平与胃癌的进展密切相关, 早期检测各指标不仅能对胃癌进行诊断, 同时能在一定程度上反映胃癌肿瘤浸润深度, 但目前仅可作为辅助诊断方式, 建议开展多中心、大样本前瞻性随机对照试验对本研究结果加以证实. 相信在不久的将来, PGⅠ、G-17、PGⅡ、Hp-IgG等指标联合检测可作为胃癌癌前病变重要检查手段.

5 参考文献

1 Wang FH, Shen L, Li J, Zhou ZW, Liang H, Zhang XT, Tang L, Xin Y, Jin J, Zhang YJ, Yuan XL, Liu TS, Li GX, Wu Q, Xu HM, Ji JF, Li YF, Wang X, Yu S, Liu H, Guan WL, Xu RH. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun (Lond)* 2019; 39: 10 [PMID: 30885279 DOI: 10.1186/s40880-019-0349-9]

2 国家消化系疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 中华医学会健康管理学分会, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020年). 中华消化杂志 2020; 40: 731-741 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200915-00554]

3 赵玉环. 幽门螺杆菌、胃蛋白酶原和血清胃泌素-17水平在鉴别老年胃癌和胃癌癌前病变中的意义. 医学理论与实践 2021; 34: 850-851 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2021.05.061]

4 刘征, 宫向良, 徐爱芳. 胃癌患者血清IL-17、Hcy表达水平与临床病理特征的关系及其诊断价值. 中国医药导报 2020; 17: 91-94

5 Kim YJ, Chung WC. Is serum pepsinogen testing necessary in populationbased screening for gastric cancer? *Korean J Intern Med* 2020; 35: 544-546 [PMID: 32392661 DOI: 10.3904/kjim.2020.139]

6 MÄki M, SÖderstrÖm D, Paloheimo L, Hendolin P, Suovaniemi O, SyrjÄnen K. Helicobacter pylori (Hp) IgG ELISA of the New-Generation GastroPanel® Is Highly Accurate in Diagnosis of Hp-Infection in Gastroscopy Referral Patients. *Anticancer Res* 2020; 40: 6387-6398 [PMID: 33109577 DOI: 10.21873/anticanres.14660]

7 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版). 中华人民共和国国家卫生健康委员会 2018 [DOI: 10.12151/JMCM.2019.01-08]

8 Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, Garrido M, Kikuste I, Megraud F, Matysiak-Budnik T, Annibale B, Dumonceau JM, Barros R, Fléjou JF, Carneiro F, van Hooft JE, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 365-388 [PMID: 30841008 DOI: 10.1055/a-0859-1883]

9 De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, Morgagni P, Saragoni L, Degiuli M, Donini A, Fumagalli U, Mazzei MA, Pacelli F, Tomezzoli A, Berselli M, Catalano F, Di Leo A, Framarini M, Giacopuzzi S, Graziosi L, Marchet A, Marini M, Milandri C, Mura G, Orsenigo E, Quagliuolo V, Rausei S, Ricci R, Rosa F, Roviello G, Sansonetti A, Sgroi G, Tiberio GA, Verlato G, Vindigni C, Rosati R, Roviello F. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer* 2017; 20: 20-30 [PMID: 27255288 DOI: 10.1007/s10120-016-0615-3]

10 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难,点中国专家共识(2020版). 中国实用外科杂志 2020; 40: 869-904 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.08.01]

11 唐承璐, 朱庆曦, 韩菊平, 吕小红. 胃蛋白酶原及幽门螺杆菌抗体检测在早期胃癌筛查中的价值. 湖南师范大学学报(医学版) 2019; 16: 99-102 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2019.03.031]

12 Lin Z, Bian H, Chen C, Chen W, Li Q. Application of serum pepsinogen and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) combined with gastrin-17 (G-17) detection in the screening, diagnosis, and evaluation of early gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: 1042-1048 [PMID: 34295555 DOI: 10.21037/jgo-21-254]

13 田宇, 马梦影, 辛娜, 高保华, 牛春燕. 3种血清学标志物用于胃癌癌前病变筛查价值探讨. 中国卫生检验杂志 2020; 30: 2492-2495

14 Zhao WX, Liu ZF, Li XL, Li Z. Correlations of serum homocysteine, VEGF and gastrin 17 with gastric cancer and precancerous lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 4192-4198 [PMID: 31173290 DOI: 10.26355/eurrev_201905_17922]

15 余海涛, 李涛, 徐元宏, 陈正徐, 胡召锁. 胃蛋白酶原、胃泌素-17和幽门螺杆菌IgG抗体对胃癌筛查的价值探讨. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 379-382 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.03.021]

16 Wang Y, Zhu Z, Liu Z, Zhao Z, Xue X, Li X, Li P, Rong G, Ma Y. Diagnostic value of serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin-17 levels for population-based screening for early-stage gastric cancer. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520914826 [PMID: 32228342 DOI: 10.1177/0300060520914826]

17 黄任祥, 刘宇辉, 余中贵. 血清胃泌素-17、胃蛋白酶原联合幽门螺杆菌检测在老年人胃癌癌前病变及早期胃癌筛查中的价值. 实用老年医学 2021; 35: 180-183, 188 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2021.02.018]

18 刘红军. 血清PGⅠ、PGⅡ、miRNA-21、let-7a检测对胃癌的诊断价值. 癌症进展 2019; 17: 415-418

19 Yu G, Wang GX, Wang HG, Mo FF, Tang BB. The value of detecting pepsinogen and gastrin-17 levels in serum for pre-cancerous lesion screening in gastric cancer. *Neoplasma* 2019; 66: 637-640 [PMID: 31058531 DOI: 10.4149/neo_2018_180825N647]

20 杨国敬, 黄成河, 祁广义. 血清胃蛋白酶原Ⅰ、Ⅱ比值在胃癌筛查中的作用探讨. 解放军预防医学杂志 2019; 37: 132-133 [DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2019.07.062]

21 吴育美, 李继昌, 郭文涛. 血清胃蛋白酶原、胃泌素17联合幽门螺杆菌检测在胃癌筛查中的价值. 中国医学工程 2019; 27: 79-81 [DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2019.01.024]

22 朱钜铭, 周芳, 温东辉. 血清胃功能三项联合Hp检测在胃癌筛查中的临床研究. 现代诊断与治疗 2021; 32: 121-122

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年3月8日; 30(5): 242-248

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.242

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇在老年肥胖无痛胃镜中的应用

黄晓敏, 陈 颖, 任晓听

黄晓敏, 陈颖, 任晓听, 温州市中心医院麻醉手术科 浙江省温州市 325000

黄晓敏, 主治医生, 研究方向为老年患者的麻醉.

作者贡献分布: 黄晓敏负责文章撰写; 陈颖提供部分资料收集; 任晓听负责部分修改和润色.

通讯作者: 黄晓敏, 主治医生, 325000, 浙江省温州市鹿城区百里东路252号, 温州市中心医院麻醉手术科. 325000luji2884560@163.com

收稿日期: 2021-10-22
修回日期: 2021-11-13
接受日期: 2022-02-22
在线出版日期: 2022-03-08

Application of different doses of fentanyl combined with ketorolac tromethamine for painless gastroscopy in elderly obese patients

Xiao-Min Huang, Ying Chen, Xiao-Ting Ren

Xiao-Min Huang, Ying Chen, Xiao-Ting Ren, Department of Anesthesiology, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Min Huang, Attending Doctor, Department of Anesthesiology, Wenzhou Central Hospital, No. 252 Baili East Road, Lucheng District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. 325000luji2884560@163.com

Received: 2021-10-22
Revised: 2021-11-13
Accepted: 2022-02-22
Published online: 2022-03-08

Abstract

BACKGROUND

Painless gastroscopy is carried out under general anesthesia, with advantages of painlessness, short time, and safety. Advanced analgesia has been advocated in recent years, and analgesia program, such as ketorolac ammonia buttriol, has a strong analgesic effect, can reduce the central sensitization caused by the introduction of harmful stimulus, and relieve acute and chronic pain, which is especially suitable for perioperative analgesia.

AIM

To investigate the efficacy of different doses of sufentanil combined with ketorolac tromethamine for painless gastroscopy in elderly obese patients and its influence on neurocognitive disorders.

METHODS

A total of 163 elderly obese who would undergo painless gastroscopy at our hospital from March 2019 to March 2021 were randomly divided into group A (n = 55), group B (n = 54), and group C (n = 54), and they were given low-dose sufentanil + ketorolac tromethamine, medium-dose sufentanil + ketorolac tromethamine, and high-dose sufentanil + ketorolac tromethamine, respectively. Vital signs [mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR)], Ramsay sedation score, visual analog scale (VAS) score, mini-mental state examination (MMSE) score, anesthesia-related indicators (anesthesia onset time, painless gastroscopy, recovery time, and anesthesia recovery time), satisfaction, and adverse reactions were compared among the three groups.

RESULTS

At the time of inserting gastroscope (T2) and the time of gastroscope entering the opening of the duodenal papilla (T3), the MAP in group A was lower than that of groups B and C, and HR was higher than that of groups B and C (P < 0.05); there was no statistical difference in MAP or

HR between groups B and C at T2 and T3. The BIS value of group A was lower than those of group B and group C ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in the BIS value between group B and group C during the examination ($P > 0.05$). The VAS score of group A after waking up was higher than those of group B and group C ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in VAS score between group B and group C after waking up ($P > 0.05$). The MMSE scores in groups A and B after waking up were higher than that of group C ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in MMSE score between group A and group B ($P > 0.05$). Anesthesia onset time, painless gastroscopy, awakening time, and anesthesia recovery time were shorter in group B than in group A and group C ($P < 0.05$). The incidence of severe apnea events in group A and group B were lower than that of group C ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Sufentanil 0.15 μg/kg combined with ketorolac tromethamine can stabilize vital signs, relieve pain, reduce severe apnea events, shorten anesthesia recovery time, and be effective in painless gastrointestinal endoscopy in elderly obese patients, with minimal impact on neurocognitive disorders.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Old age; Obesity; Painless gastrointestinal endoscopy; Sufentanil; Ketorolac tromethamine; Neuron-specific enolase; Aβ

Citation: Huang XM, Chen Y, Ren XT. Application of different doses of fentanyl combined with ketorolac tromethamine for painless gastroscopy in elderly obese patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(5): 242-248
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/242.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.242

摘要

背景

无痛胃镜是在全麻下进行的检查技术, 具有无痛、时间短、安全等优势, 超前镇痛是近年提倡镇痛方案, 如酮咯酸氨丁三醇, 具有强效镇痛作用, 可减少伤害性刺激传入所致中枢敏化, 缓解急慢性疼痛, 尤适用于围术期镇痛.

目的

探讨不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜的效果及对神经认知紊乱的影响.

方法

选取2019-03/2021-03我院163例老年肥胖无痛胃肠镜患者, 随机数字表法分为A组(n = 55)、B组(n = 54)、C组(n = 54), 分别采取小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇、中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇. 统计3组生命体征[平均动脉压(mean artery pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)]、意识状态(bispectral index, BIS)、视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分、简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)、麻醉相关指标(麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间、麻醉恢复时间)、满意度、不良反应.

结果

(1)T2、T3时A组MAP低于B组、C组, HR高于B组、C组(P<0.05), T2、T3时B组、C组MAP、HR比较, 差异无统计学意义; (2)检查中A组BIS值小于B组、C组(P<0.05), 检查中B组、C组BIS值比较, 差异无统计学意义; A组清醒后VAS评分高于B组、C组(P<0.05), B组、C组清醒后VAS评分比较, 差异无统计学意义; (3)清醒后A组、B组MMSE评分高于C组(P<0.05), 清醒后A组、B组MMSE评分比较, 差异无统计学意义; (4)B组麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间、麻醉恢复时间短于A组、C组(P<0.05); (5)A组、B组严重呼吸暂停事件低于C组(P<0.05).

结论

1 μg/kg芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜检查中, 可稳定生命体征, 缓解疼痛, 减少严重呼吸暂停事件, 缩短麻醉恢复时间, 且对神经认知紊乱影响较小.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 老年; 肥胖; 无痛胃镜; 芬太尼; 酮咯酸氨丁三醇; NSE; Aβ

核心提要: 芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜检查中, 可稳定生命体征, 缓解疼痛, 减少严重呼吸暂停事件, 缩短麻醉恢复时间, 且对神经认知紊乱影响较小.

文献来源: 黄晓敏, 陈颖, 任晓昕. 不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇在老年肥胖无痛胃镜中的应用. 世界华人消化杂志 2022; 30(5): 242-248
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/242.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.242

0 引言

无痛胃镜是在全麻下进行的检查技术, 具有无痛、时间短、安全等优势, 临床认可度高[1,2]. 老年肥胖患者是无痛胃镜检查特殊人群, 此类患者气道解剖结构相对较窄, 对检查耐受力低下, 加以静脉麻醉药物影响, 极易引起缺氧、呼吸抑制[3]. 因此, 探索一种合理、有效镇痛方案至关重要. 舒芬太尼是胃镜检查中常用镇痛药物, 其

静脉应用镇痛效果是芬太尼的7.7倍, 但受限于高龄、肥胖等因素影响, 不良反应明显, 给老年肥胖患者生活质量带来负面影响[4]. 相关研究指出, 芬太尼麻醉剂量与麻醉效果、不良反应明显相关, 但关于其在老年肥胖患者中给药剂量尚无统一标准[5,6]. 超前镇痛是近年提倡镇痛方案, 如酮咯酸氨丁三醇, 具有强效镇痛作用, 可减少伤害性刺激传入所致中枢敏化, 缓解急慢性疼痛, 尤适用于围术期镇痛. 本研究首次将不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜患者, 分析其对镇痛、神经认知功能的影响. 现在报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-03/2021-03我院163例老年肥胖无痛胃镜患者, 纳入标准: 年龄≥60岁, 性别不限; 体质量指数(body mass index, BMI)≥30.0 kg/m^2; 均采取全麻, 美国麻醉协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)标准Ⅰ-Ⅱ级; 患者家属知晓并签署知晓同意书; 排除标准: 认知障碍; 精神疾病史; 严重心脑血管疾病; 活动性消化性溃疡、近期胃肠道出血或穿孔者; 酗酒史; 药物滥用史; 凝血异常; 本研究所用药物不耐受; 呼吸系统疾病. 随机数字表法分为A组(n = 55)、B组(n = 54)、C组(n = 54). 本研究经医院伦理委员会审核批准, 且3组基线资料均衡可比(P>0.05), 见表1.

1.2 方法 3组检查前禁食水8 h, 检查前30 min静脉注射30 mg酮咯酸氨丁三醇(四川美大康佳乐药业有限公司, 国药准字H20143334), 检查前5 min口服10 mL利多卡因胶浆(四川健能制药有限公司, 国药准字H20123243), 入室后建立静脉通路, 左侧卧位, 面罩低流量吸氧, 常规监测平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR), A组、B组、C组依次静注0.5 μg/kg、1 μg/kg、2 μg/kg芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司, 国药准字H20054172), 待睫毛反射消失、肌肉松弛后, 置入胃镜检查, 若检查期间出现明显体动、呛咳, 追加0.5 mg/kg丙泊酚(Fresenius Kabi Deutschland GmbH, H20170313)维持麻醉效果, 若血压、心率过低及时采取对症治疗, 检查结束送至观察室, 清醒后1 h无明显不适可离开医院.

1.3 观察指标 (1)分别于麻醉诱导前(T0)、麻醉诱导后(T1)、插镜时(T2)、镜入十二指肠乳头开口(T3)、清醒时(T4), 记录MAP、HR; (2)分别于检查前5 min、检查中、检查后5 min, 应用脑电双频监测仪测定脑电双频指数(bispectral index, BIS); 以视觉模拟评分法(visual analog scale, VAS)[7]评价清醒后疼痛程度, 0分为无痛, 10分为疼痛剧烈; (3)分别于检查前5 min、清醒后, 以简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)[8]评估认知, 含注意力、语言、抽象思维、执行功能等, 总分30分, 超过26分为认知功能正常; (4)麻醉相关指标含麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间(检查完成至患者呼之睁眼时间)、麻醉恢复时间; (5)医师满意度评估采用百分制, 分值越高医师满意度越高; 患者满意度采用5分制, 1分为极重度疼痛, 难以忍受; 2分为重度疼痛; 3分为中度疼痛, 可耐受; 4分为轻度疼痛; 5分为无任何痛苦; (6)不良反应含低氧血症、严重呼吸暂停事件、恶心呕吐等.

统计学处理 应用SPSS 22.0处理数据, 计量资料以mean±SD表示, 组内比较采用配对t检验, 组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较用单因素方差分析, 两两比较用SNK-q检验, 计数资料以n(%)表示, 行χ^2检验, P<0.05表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 生命体征 T0、T1、T4时3组MAP、HR比较, 差异无统计学意义, T2、T3时A组MAP低于B组、C组, HR高于B组、C组(P<0.05), T2、T3时B组、C组MAP、HR比较, 差异无统计学意义, 见表2.

2.2 BIS值、VAS评分 检查前5 min、检查后5 min 3组BIS值比较, 差异无统计学意义, 检查中A组BIS值小于B组、C组(P<0.05), 检查中B组、C组BIS值比较, 差异无统计学意义(P>0.05); A组清醒后VAS评分高于B组、C组(P<0.05), B组、C组清醒后VAS评分比较, 差异无统计学意义, 见表3.

2.3 MMSE评分 检查前3组MMSE评分比较, 差异无统计学意义, 清醒后3组MMSE评分均较检查前降低, 且A组、B组MMSE评分高于C组(P<0.05), 清醒后A组、B组MMSE评分比较, 差异无统计学意义, 见表4.

2.4 麻醉相关指标 B组麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间、麻醉恢复时间短于A组、C组(P<0.05), A组、C组麻醉相关指标, 差异无统计学意义, 见表5.

2.5 内镜医师及患者满意度 3组内镜医师及患者满意度评分比较, 差异无统计学意义, 见表6.

2.6 不良反应 A组、B组严重呼吸暂停事件低于C组(P<0.05), 3组低氧血症、恶心呕吐比较, 差异无统计学意义, 见表7.

3 讨论

肥胖定义为BMI≥28 kg/m^2, 主要特征为下颌肥厚、胸部脂肪丰富, 易限制寰枢关节运动、颈椎屈曲, 加之气道软组织肥厚, 易形成气道狭窄[9,10]. 另外老年肥胖患者多合并高血压、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征, 胃镜耐受力低下, 增加麻醉风险同时, 影响胃镜检查进程[11]. 因此, 针对老年肥胖患者来说, 无痛胃镜检查时选取适

表 1 基线资料

组别	*n*	女性	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	ASA分级Ⅰ级	饮酒史*n*(%)	吸烟史*n*(%)
A组	55	25(45.45)	70.71 ± 3.23	35.01 ± 0.66	30(54.55)	15(27.27)	20(36.36)
B组	54	27(50.00)	71.12 ± 2.78	35.12 ± 0.59	28(51.85)	14(25.93)	23(42.60)
C组	54	23(42.59)	69.89 ± 3.89	34.96 ± 0.61	31(57.41)	19(35.18)	21(38.89)
F/χ^2		0.607	1.910	0.938	0.336	1.303	0.448
P		0.738	0.151	0.393	0.845	0.521	0.800

BMI: 身体质量指数; ASA分级: 美国麻醉师协会分级.

表 2 生命体征(mean ± SD)

项目	组别	*n*	T0	T1	T2	T3	T4
MAP(mmHg)	A组	55	106.68 ± 12.53	104.43 ± 11.56	92.35 ± 9.53	91.06 ± 8.87	106.81 ± 11.42
	B组	54	107.13 ± 11.55	105.11 ± 10.06	97.72 ± 9.96	95.55 ± 10.12	107.52 ± 10.03
	C组	54	105.59 ± 12.06	104.68 ± 10.43	98.24 ± 10.12	97.05 ± 10.77	106.66 ± 11.59
	F		0.233	0.056	5.945	5.366	0.094
	P		0.792	0.945	0.003	0.006	0.911
HR(次/min)	A组	55	75.92 ± 6.48	77.11 ± 5.59	88.83 ± 8.85	90.21 ± 9.51	76.78 ± 6.53
	B组	54	75.85 ± 6.63	76.89 ± 5.81	82.16 ± 7.71	85.52 ± 8.12	75.56 ± 7.02
	C组	54	77.05 ± 5.54	77.02 ± 5.63	80.95 ± 8.45	84.61 ± 7.74	76.12 ± 6.71
	F		0.631	0.021	14.104	6.834	0.446
	P		0.533	0.980	0.000	0.001	0.641

MAP: 平均动脉压; HR: 心率.

表 3 BIS值、VAS评分(mean ± SD)

组别	*n*	BIS			清醒后VAS评分(分)
		检查前5 min	检查中	检查后5 min	
A组	55	95.83 ± 8.81	48.85 ± 4.45	86.62 ± 4.11	2.58 ± 0.61
B组	54	94.49 ± 9.56	54.01 ± 5.06	87.12 ± 3.89	2.05 ± 0.51
C组	54	96.12 ± 7.12	56.38 ± 4.12	85.59 ± 4.22	1.96 ± 0.48
F		0.558	38.936	1.980	21.293
P		0.573	0.000	0.142	0.000

BIS: 脑电双频指数; VAS: 视觉模拟评分法.

表 4 MMSE评分(mean ± SD, 分)

组别	*n*	检查前5 min	清醒后	*t*	*P*
A组	55	26.95 ± 0.53	25.95 ± 0.51	10.083	0.000
B组	54	27.02 ± 0.48	25.44 ± 0.33	19.933	0.000
C组	54	27.10 ± 0.41	24.82 ± 0.38	29.971	0.000
F		1.353	101.585		
P		0.261	0.000		

MMSE: 简易精神状态评价量表.

表 5　麻醉相关指标(mean ± SD, min)

组别	*n*	苏醒时间	无痛胃镜检查时间	麻醉起效时间	麻醉恢复时间
A组	55	7.64 ± 1.21	12.51 ± 0.85	2.18 ± 0.21	12.44 ± 1.30
B组	54	6.41 ± 1.02	10.12 ± 0.22	1.40 ± 0.08	10.53 ± 1.28
C组	54	7.88 ± 1.32	13.36 ± 0.70	2.23 ± 0.24	12.70 ± 1.31
F		23.756	361.262	325.011	45.180
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 6　内镜医师及患者满意度(mean ± SD, 分)

组别	*n*	内镜医师	患者
A组	55	95.95 ± 1.21	4.55 ± 0.20
B组	54	96.13 ± 1.33	4.60 ± 0.17
C组	54	96.24 ± 1.08	4.64 ± 0.25
F		0.798	2.532
P		0.452	0.083

表 7　不良反应*n*(%)

组别	*n*	低氧血症	严重呼吸暂停事件	恶心呕吐
A组	55	1(1.82)	0(0.00)	2(3.64)
B组	54	3(5.56)	0(0.00)	4(7.41)
C组	54	7(12.96)	4(7.41)	7(12.96)
χ^2		5.561	8.277	3.265
P		0.062	0.016	0.196

宜麻醉药物十分重要.

近年芬太尼凭借强效镇痛、起效迅速等优势应用于无痛胃镜检查, 但临床实践发现, 芬太尼剂量不足无法获取良好镇痛效果, 剂量过大则会引起明显不良反应, 甚至过度镇静[12]. 如何选择芬太尼剂量才能满足老年肥胖患者无痛胃镜检查中镇静深度, 稳定呼吸和循环功能是当前研究热点之一. 酮咯酸氨丁三醇属非甾体类抗炎镇痛药物, 可阻断花生四烯酸环氧化酶, 减少前列腺素生成量, 达到外周及中枢双重镇痛的目的. 资料显示, 酮咯酸氨丁三醇右旋s(+)异构体半衰期为5 h, im 30 min内即可产生止痛作用, 1-2 h内达到最大止痛效果[13,14]. 相关研究证实, 酮咯酸氨丁三醇在老年患者无痛胃镜检查超前镇痛中发挥良好效果, 且无成瘾性[15]. 本研究在确定联合用药优于单一用药基础上, 首次将不同剂量芬太尼及酮咯酸氨丁三醇联合应用于老年肥胖无痛胃镜检查, 结果发现, B组、C组生命体征指标、BIS、VAS评分均优于A组, 与谢文钦[16]学者部分研究观点相似, 可见随着芬太尼剂量增加, 镇痛效果明显增强, 可减少生命体征波动幅度, 保证无痛胃镜检查顺利进行. 但有学者指出, 增加芬太尼剂量极易诱发呼吸抑制、恶心呕吐等不良反应[17]. 统计不良反应发现, A组、B组并未发生严重呼吸暂停事件, 明显低于C组, 提示随着芬太尼剂量增加, 不良反应逐渐增多, 一旦发现需立即采取处理措施. 不容忽视的是, 酮咯酸氨丁三醇的应用可能会增加恶心呕吐等胃肠道不适, 建议检查期间加强胃肠及循环管理. 本研究还发现, 本研究数据显示, B组麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间、麻醉恢复时间短于A组、C组($P<0.05$), 与上述研究结果相一致.

研究表明, 全麻是引起神经认知紊乱关键原因, 表现为记忆、人格、受损, 可能机制涉及各种生化标志物、中枢胆碱能系统紊乱等层面[18,19]. MMSE是临床常用评价脑功能量表, 涉及记忆、语言、执行功能等, 可全面反映认知功能[20]. 本研究创新性分析不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇对老年肥胖无痛胃镜检查患者神经认知紊乱的影响, 发现清醒后3组MMSE评分较同组术前降低, 说明小、中、大剂量芬太尼均会对中枢神经细胞产生一定损伤, 进而引起神经认知紊乱. 清醒后A组、B组MMSE评分高于C组($P<0.05$), 可见小、中剂量芬太尼对中枢神经细胞影响较小. 仍需注意的是, 随着年龄增长, 老年患者意识及认知存在一定障碍, 必要时

可延长统计时间, 完善相关检查.

4 结论

综上, 1 μg/kg芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜检查中, 可稳定生命体征, 缓解疼痛, 减少严重呼吸暂停事件, 缩短麻醉恢复时间, 且对神经认知紊乱影响较小.

文章亮点

实验背景

无痛胃镜是在全麻下进行的检查技术, 具有无痛、时间短、安全等优势, 超前镇痛是近年提倡镇痛方案, 如酮咯酸氨丁三醇, 具有强效镇痛作用, 可减少伤害性刺激传入所致中枢敏化, 缓解急慢性疼痛, 尤适用于围术期镇痛.

实验动机

为探索一种合理、有效镇痛方案, 本研究首次将不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜患者, 分析其对镇痛、神经认知功能的影响.

实验目标

探讨不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜的效果及对神经认知紊乱的影响.

实验方法

选取2019-03/2021-03我院163例老年肥胖无痛胃肠镜患者, 随机数字表法分为三组, 分别采取小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇、中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇. 统计三组生命体征、意识状态、视觉模拟评分法评分、简易精神状态评价量表评分、麻醉相关指标(麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间、麻醉恢复时间)、满意度、不良反应.

实验结果

T2、T3时小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)低于中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组心率(heart rate, HR)高于中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组, T2、T3时中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组MAP、HR比较,差异无统计学意义; 检查中小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组脑电双频指数(bispectral index, BIS)值小于中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组($P<0.05$), 检查中中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组BIS值比较, 差异无统计学意义; 小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组清醒后视觉模拟评分法(visual analog scale, VAS)评分高于中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组($P<0.05$), 中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组清醒后VAS评分比较, 差异无统计学意义; 清醒后小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)评分高于大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组($P<0.05$), 清醒后小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组MMSE评分比较, 差异无统计学意义; 中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间、麻醉恢复时间短于小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组($P<0.05$); 小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组严重呼吸暂停事件低于大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组($P<0.05$).

实验结论

1 μg/kg芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜检查中, 可稳定生命体征, 缓解疼痛, 减少严重呼吸暂停事件, 缩短麻醉恢复时间, 且对神经认知紊乱影响较小.

展望前景

本研究虽证实1 μg/kg芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇镇痛效果最好, 但仍需注意的是, 随着年龄增长, 老年患者意识及认知存在一定障碍, 必要时可延长统计时间, 完善相关检查. 芬太尼和酮咯酸氨丁三醇组的最佳应用剂量仍需进一步探讨, 建议开展大样本、多中心随机对照试验对本研究结果加以证实.

5 参考文献

1 蔡日生, 王汉兵, 杨子文, 赖晓红, 欧伟明. 酒石酸布托啡诺或右美托咪定分别联合丙泊酚在无痛胃镜下食管静脉曲张套扎术中的临床疗效比较. 实用医学杂志 2019; 35: 143-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.01.032]

2 Li DN, Zhao GQ, Su ZB. Propofol Target-controlled Infusion in Anesthesia Induction during Painless Gastroscopy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2019; 29: 604-607 [PMID: 31253207 DOI: 10.29271/jcpsp.2019.07.604]

3 郑少华, 李欣, 每晓鹏, 周艳楠, 向佩, 史博文. 经鼻高流量氧疗应用于肥胖患者无痛结肠镜的安全性研究. 国际麻醉学与复苏杂志 2020; 41: 1052-1056 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20200426-00148]

4 Wong DT, Dallaire A, Singh KP, Madhusudan P, Jackson T, Singh M, Wong J, Chung F. High-Flow Nasal Oxygen Improves Safe Apnea Time in Morbidly Obese Patients Undergoing General Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2019; 129: 1130-1136 [PMID: 31584919 DOI: 10.1213/ANE.0000000000003966]

5 缪晓庆, 谈大海, 周大春. 地佐辛和芬太尼对丙泊酚抑制老年高血压患者结肠镜检查体动反应半数有效浓度的影响. 中国新药与临床杂志 2020; 39: 162-165 [DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2020.03.07]
6 徐丽, 王一男, 曹秀玲, 徐铭军. 瑞芬太尼与芬太尼复合羟考酮对宫腔镜手术患者麻醉效果及安全性分析. 北京医学 2019; 41: 6-9 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2019.01.002]
7 于丽娅, 于传友, 刘晓冰, 张惠艳, 王一荐, 吕建峰, 王维琴, 孙广江, 刘创, 潘国伟. 中药烫疗治疗社区腰椎间盘突出症疼痛的效果评价. 中医药导报 2019; 25: 97-100 [DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2019.05.025]
8 吕艳, 张增强, 王海, 林志川, 黄仕雄, 郭启浩, 文国强, 解恒革. 海南版简易智能状态检查量表和蒙特利尔认知评估量表界值划分的初步研究. 中华老年心脑血管病杂志 2020; 22: 352-355 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.04.005]
9 Larson F, Nyström I, Gustafsson S, Engström Å. Key Factors for Successful General Anesthesia of Obese Adult Patients. *J Perianesth Nurs* 2019; 34: 956-964 [PMID: 31151885 DOI: 10.1016/j.jopan.2019.01.009]
10 汤斌铨, 朱妍梦, 邢现良, 邓欢玲, 胡衍辉. 15° 头高斜坡侧卧位气管拔管对肥胖患者全麻恢复期呼吸功能的影响. 临床麻醉学杂志 2020; 36: 763-766 [DOI: 10.12089/jca.2020.08.008]
11 万磊, 刘洋, 李修良. 右美托咪定联合七氟醚吸入诱导用于病态肥胖合并重度鼾症患者喉罩置入的临床观察. 临床和实验医学杂志 2019; 18: 664-668 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.06.032]
12 刘政, 杨全全, 吴剑平. 不同剂量芬太尼用于纤支镜检查的效果以及对患者血压和心率的影响对比. 医学临床研究 2020; 37: 1379-1381 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2020.09.031]
13 傅志玲, 张泽. 曲马多联合酮咯酸氨丁三醇尼松用于妇科腹腔镜手术后患者静脉自控镇痛30例. 医药导报 2019; 38: 213-217 [DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.02.015]
14 袁志国, 刘新法, 张杰, 项冬, 满金钰, 谢国柱. 酮咯酸氨丁三醇复合舒芬太尼用于剖宫产术后镇痛对凝血功能的影响. 山东医药 2019; 59: 83-85 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.07.023]
15 马爱兵, 曹新萍, 李连涛. 酮咯酸氨丁三醇联合丙泊酚对老年患者无痛胃镜检查血流动力学及应激反应的影响. 滨州医学院学报 2020; 43: 198-201 [DOI: 10.19739/j.cnki.issn1001-9510.2020.02.010]
16 谢文钦. 不同剂量芬太尼对异丙酚用于高龄患者肠镜检查术诱发体动反应的抑制作用及其药效学的影响. 福建医科大学 2014
17 冯娅清, 翁巧优. 酒石酸布托啡诺及枸橼酸舒芬太尼在子宫肌瘤腹腔镜微创术后改善患者疼痛感和躁动中的临床效果. 中国妇幼保健 2020; 35: 1048-1050 [DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.06.025]
18 张涛, 刘晓宏. 腰-硬联合麻醉与全身麻醉对老年患者术后认知功能的影响. 山西医药杂志 2019; 48: 464-466 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2019.04.024]
19 Belrose JC, Noppens RR. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature. *BMC Anesthesiol* 2019; 19: 241 [PMID: 31881996 DOI: 10.1186/s12871-019-0903-7]
20 罗宏丽, 陶志国, 韩雪, 夏晓琼. 星状神经节阻滞对行腹腔镜胃癌根治术老年患者术后认知功能的影响. 河北医学 2020; 26: 859-862 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2020.05.038]

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 © 2022 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、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年3月8日; 30(5): 249-254

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.249

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻患儿临床疗效观察

王 军, 宋甜甜

王军, 宋甜甜, 湖州市浙北明州医院儿科 浙江省湖州市 313000

王军, 本科, 研究方向为儿童肾脏, 呼吸.

作者贡献分布: 王军负责文章的立意、设计与写作; 宋甜甜负责收集资料、整理参考文献等.

通讯作者: 王军, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区仁皇山街道8-2901, 湖州市浙北明州医院儿科. tangqiao2283@163.com

收稿日期: 2021-12-18
修回日期: 2022-01-14
接受日期: 2022-02-26
在线出版日期: 2022-03-08

Clinical effects of *Saccharomyces boulardii* combined with aluminum phosphate in treatment of acute antibiotic-associated diarrhea in children

Jun Wang, Tian-Tian Song

Jun Wang, Tian-Tian Song, Department of Pediatrics, Mingzhou Hospital of North Zhejiang, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jun Wang, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Mingzhou Hospital of North Zhejiang, No. 8-2901 Renhuangshan Street, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. tangqiao2283@163.com

Received: 2021-12-18
Revised: 2022-01-14
Accepted: 2022-02-26
Published online: 2022-03-08

Abstract

BACKGROUND

Acute antibiotic-associated diarrhea is mainly related to intestinal bacterial infection. The more kinds of antibiotics used in the treatment process, the wider antibacterial spectrum, and the longer the use time, the more serious the diarrhea. According to statistics, due to immature body development and low immunity in children, the incidence of acute antibiotic-associated diarrhea is about 11%-40% in children, bringing adverse effects to them.

AIM

To investigate the application value of boulardii yeast combined with aluminum phosphate in children with acute antibiotic-associated diarrhea.

METHODS

A total of 122 children with acute antibiotic-associated diarrhea treated at Mingzhou Hospital of North Zhejiang from June 2019 to June 2021 were selected as research subjects, and they were randomly divided into either a control group or a study group. Both groups were given aluminum phosphate for 3 d, and the study group was additionally treated with boulardii yeast for 3 d. The efficacy, clinical symptoms, immune indicators, and inflammatory factors were compared between the two groups and among different age groups.

RESULTS

The total effective rate of the study group was 93.44%, which was significantly higher than that of the control group (80.33%; χ^2 = 4.604, P = 0.032). There was no significant difference in therapeutic efficacy among different age groups (3-6 years, 6-9 years, and 9-13 years) (χ^2 = 0.667, P = 0.716). Before treatment, there were no significant differences in CD3+, CD4+, and CD8+ T cells, or CD4+/CD8+ T cell ratio between the two groups (t = 0.630, 0.146, 0.265, and 0.417, respectively, P > 0.05). After treatment, CD3+ and CD4+ T cells and CD4+/ CD8+ T cell ratio in the study group were significantly higher than those in the control group (t = 9.137, 6.483, and 12.068, respectively, P < 0.05), while CD8+ T cells were lower than those in the control group (t = 16.047, P < 0.05).

Before treatment, there was no significant difference in IgA or IgG between the two groups (t = 0.367 and 0.243, respectively, P > 0.05). After treatment, IgA and IgG were increased in both groups, and they were significantly higher in the study group than in the control group (t = 19.358 and 8.754, respectively, P < 0.05). There was no significant difference in IL-6 or TNF-α between the two groups before treatment, but they decreased after treatment (t = 8.867 and 9.210, respectively, P < 0.05). The time to disappearance of abdominal pain and abdominal distension in the study group was shorter than that in the control group (t = 10.765 and 14.471, respectively, P < 0.05).

CONCLUSION

Boulardii yeast combined with aluminum phosphate is effective in the treatment of acute antibiotic-associated diarrhea, which can accelerate the disappearance of clinical symptoms and signs, improve immune function, and reduce the levels of inflammatory factors.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Boulardii yeast; Aluminum phosphate; Acute antibiotic-associated diarrhea; Symptoms and signs; Immune function; Inflammatory factors

Citation: Wang J, Song TT. Clinical effects of *Saccharomyces boulardii* combined with aluminum phosphate in treatment of acute antibiotic-associated diarrhea in children. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(5): 249-254
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/249.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.249

摘要

背景

急性抗生素相关性腹泻主要与肠道细菌感染有关, 且在治疗过程中应用抗生素种类越多、抗菌谱越广、使用时间越长, 腹泻表现就越严重. 据统计, 由于小儿机体发育不成熟, 免疫力较低, 其发生率约为11%-40%, 给患儿带来不良影响.

目的

探讨布拉氏酵母菌联合磷酸铝在急性抗生素相关性腹泻患儿中的应用价值.

方法

选取2019-06/2021-06期间湖州市浙北明州医院儿科收治的122例急性抗生素相关性腹泻患儿作为观察对象, 按照随机法分为对照组、研究组, 对照组给予磷酸铝治疗3 d, 研究组在此基础上研究组用布拉氏酵母菌治疗3 d, 对比两组疗效, 包括不同年龄段疗效、临床症状、免疫指标、炎症因子指标.

结果

研究组总有效率为93.44%, 高于对照组的80.33%, 差异具有统计学意义(χ^2 = 4.604, P = 0.032). 不同年龄段(3-6岁、6-9岁和9-13岁)治疗疗效差异无统计学意义(χ^2 = 0.667, P = 0.716). 治疗前两组患儿CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+差异不明显(t = 0.630、0.146、0.265、0.417, P>0.05), 治疗后研究组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均高于对照组(t = 9.137、6.483、12.068, P<0.05), CD8+低于对照组(t = 16.047, P<0.05); 治疗前两组免疫球蛋白(immunoglobulin A, IgA)、(immunoglobulin G, IgG)差异不明显(t = 0.367、0.243, P>0.05), 治疗后两组IgA、IgG均升高, 其中研究组均高于对照组, 差异具有统计学意义(t = 19.358、8.754, P<0.05); 治疗前两组炎症因子白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)差异不明显, 治疗后IL-6、TNF-α均下降(t = 8.867、9.210, P<0.05); 治疗后研究组腹痛、腹胀消失时间均短于对照组(t = 10.765、14.471, P<0.05).

结论

布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻疗效确切, 可加快患儿临床症状体征消失时间, 提高免疫功能, 降低炎症因子水平, 具有推广价值.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 布拉氏酵母菌; 磷酸铝; 急性抗生素相关性腹泻; 症状体征; 免疫功能; 炎症因子

核心提要: 布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻效果显著, 能明显改善患儿肠道菌群紊乱状况, 减少机体胃肠道炎症反应, 有利于胃肠壁修复, 提高免疫功能, 降低炎症因子水平, 且具有较好的用药安全性.

文献来源: 王军, 宋甜甜. 布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻患儿临床疗效观察. 世界华人消化杂志 2022; 30(5): 249-254
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/249.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.249

0 引言

小儿免疫系统发育不成熟, 免疫力较低, 容易发生感染, 临床上应用抗生素的比例较高[1]. 急性抗生素相关性腹泻是应用抗生素时常见的不良反应, 几乎所有抗生素均可引起腹泻, 尤其是头孢菌素、克林霉素、氨基青霉素等, 相关数据显示, 每年全球10岁以下儿童约有5亿人发生腹泻, 其发生率约为5%-40%, 在儿童接受广谱抗生素治疗时相关性腹泻发生率则更高, 约为11%-40%[2]. 常规治疗主要为纠正酸碱平衡、调节水电解质等, 但部分患儿疗效较差, 易导致患儿病情迁延. 布拉氏酵母菌属于真菌类微生态制剂, 具有增加腹泻患儿食欲、食量, 改善厌食症状, 促进患儿消化吸收功能恢复的作用. 磷酸

铝属于粘膜保护剂, 对胃黏膜起到保护的作用, 近年来相关研究[3,4]将布拉氏酵母菌、磷酸铝用于治疗小儿腹泻, 取得满意效果, 本研究探讨布拉氏酵母菌联合磷酸铝在急性抗生素相关性腹泻患儿中的应用价值, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取湖州市浙北明州医院儿科自2019-06/2021-06急性抗生素相关性腹泻患儿122例作为观察对象.

纳入标准: (1)患儿均符合急性抗生素相关性腹泻诊断标准[5]; (2)年龄3-13岁, 院外未用抗生素; (3)入院前无腹泻; (4)住院期间使用抗生素3 d-5 d内发生腹泻; (5)家属签署同意书.

排除标准: (1)合并其他消化系统疾病; (2)应用抗真菌药; (3)合并全身性急慢性感染; (4)合并免疫性疾病; (5)饮食因素所致腹泻. 按照随机数表法分为研究组、对照组, 两组均61例, 对照组男33例, 女28例, 年龄3-12(5.65±1.23)岁, 轻度腹泻23例, 中度腹泻22例, 重度腹泻16例; 研究组男36例, 女25例, 年龄3-13(5.73±1.18)岁, 轻度腹泻24例, 中度腹泻19例, 重度腹泻18例. 检验比较两组一般资料差异无统计学意义. 本研究经我院伦理委员会审核通过.

1.2 方法 所有患儿均采取基础治疗补液、纠正体内水电解质紊乱等. 对照组给予磷酸铝[华裕(无锡)制药有限公司, 国药准字H19991100]治疗, 2.5 g/次, 每天1次口服; 研究组在此基础上给予布拉氏酵母菌(法国百科达制药厂; 国药准字: S20100086)0.25 g/次, 每日2次, 口服治疗. 两组患儿均治疗3 d后评价疗效.

1.3 评价标准 (1)临床疗效: 痊愈: 大便频率≤2次/d, 大便性状正常; 有效: 大便次数减少至3次-5次/d, 大便性状改善; 无效: 大便次数及性状无明显改善或加重. 总有效率 = (痊愈+有效)/61×100%; (2)临床症状: 观察患儿呕吐、腹胀消失时间; (3)免疫功能指标: 使用美国贝克曼库尔特公司提供的流式细胞仪测定患儿T细胞亚群CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$; 使用单向琼脂扩散法检测免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG); (4)炎症因子指标: 采用全自动生化分析仪测定患儿白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α).

统计学处理 本次研究所得数据使用SPSS 19.0统计学软件分析, 计量资料行t检验, 计数资料行χ^2检验, P<0.05表示有统计学意义.

2 结果

2.1 疗效比较 研究组总有效率为93.44%, 高于对照组的80.33%(P<0.05), 表1.

2.2 不同年龄段疗效比较 不同年龄段(3岁-6岁、6岁-9岁和9岁-13岁)治疗疗效差异无统计学意义(χ^2 = 0.667, P = 0.716), 表2.

2.3 临床免疫指标T细胞亚群比较. 治疗前两组患儿CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$差异不明显, 治疗后研究组CD3$^+$、CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$均高于对照组(P<0.05), CD8$^+$低于对照组(P<0.05), 表3, 图1.

2.4 两组免疫球蛋白比较 治疗前两组IgA、IgG差异不明显, 治疗后两组IgA、IgG均升高, 其中研究组均高于对照组(P<0.05), 表4.

2.5 两组炎症因子比较 治疗前两组炎症因子IL-6、TNF-α差异不明显, 治疗后IL-6、TNF-α均下降(P<0.05), 表5.

2.6 两组临床症状体征消失时间 治疗后研究组腹痛、腹胀消失时间均短于对照组(P<0.05), 表6.

3 讨论

有研究表明[6], 小儿抗生素的使用是成人的4倍, 抗生素在治疗小儿感染性疾病的同时, 使有益菌群数量降低, 有害细菌大量增殖, 肠道上皮纤毛发生萎缩, 影响肠道吸收而引起吸收障碍性腹泻, 并出现腹痛、腹胀等不适. 小儿免疫系统对环境改变适应能力差, 使得小儿在应用抗生素后发生急性抗生素相关性腹泻的几率较高[7]. 在注意缺陷与多动障碍的治疗上, 多给予止泻、补液、营养支持等支持治疗, 绝大部分患儿经上述治疗后, 腹泻症状能够得到缓解, 但有部分患儿效果较差, 因此需要选用更为有效的治疗方案. 有研究显示[8], 布拉氏酵母菌和磷酸铝的联合应用可在一定程度上增强患儿的抗腹泻能力.

磷酸铝属于高分子黏多糖类物质, 为临床上常用的胃肠粘膜保护剂, 其可吸附在胃肠道黏膜上, 形成黏液膜状结构, 减少致病菌及毒素对胃肠道黏膜的刺激、损害, 促进受损黏膜修复. 同时, 磷酸铝还具有促进前列腺素合成和释放的作用, 从而加快肠道损伤面修复. 但磷酸铝在临床应用中也存在一定局限性, 患儿往往个体反应存在较大差异, 总体疗效难以满足临床需要. 有学者研究显示[9], 胃肠道疾病、黄疸等疾病给予肠道微生态制剂, 往往能够取得较好的治疗效果, 但在急性抗生素相关性腹泻的治疗上报道较少.

布拉氏酵母菌为真菌类微生态制剂, 其可抑制肠道有害菌群的增殖, 调节菌群结构, 并减少黏膜上皮细胞受损程度[10,11]. 布拉氏酵母菌还可合成蛋白酶类, 清除病原菌毒素, 降低肠上皮细胞内cAMP活性, 减少分泌性腹泻大便中的含水量, 保护胃肠黏膜[12-14]. 此外, 布拉氏酵

表 1　两组疗效比较[*n*(%)]

分组	*n*	痊愈	有效	无效	总有效率
研究组	61	26(42.62)	31(50.82)	4(6.56)	93.44
对照组	61	23(37.70)	26(42.62)	12(19.67)	80.33
χ^2					4.604
P					0.032

表 2　不同年龄段疗效比较[*n*(%)]

年龄段(岁)	*n*	痊愈	有效	无效	总有效率
3–6	37	16(43.24)	16(43.24)	5(13.57)	86.49
6–9	39	15(39.46)	18(46.15)	6(15.38)	84.62
9–13	46	18(39.13)	23(50.00)	5(10.87)	89.13
χ^2					0.667
P					0.716

表 3　两组临床免疫指标T细胞亚群比较(mean ± SD)

分组	*n*	CD3+(%)		CD4+(%)		CD8+(%)		CD4+/CD8+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	61	47.86 ± 4.25	69.71 ± 4.86	31.64 ± 5.23	46.74 ± 6.01	35.06 ± 2.25	27.12 ± 2.08	0.95 ± 0.35	1.77 ± 0.28
对照组	61	48.33 ± 3.98	62.55 ± 3.72	32.25 ± 5.69	39.17 ± 6.86	35.17 ± 2.34	32.95 ± 1.93	0.92 ± 0.44	1.19 ± 0.25
t		0.630	9.137	0.146	6.483	0.265	16.047	0.417	12.068
P		0.530	0.000	0.884	0.000	0.792	0.000	0.678	0.000

表 4　两组免疫球蛋白比较(mean ± SD, g/L)

分组	*n*	IgA		IgG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	61	1.28 ± 0.16	2.21 ± 0.19	7.01 ± 1.15	13.54 ± 2.13
对照组	61	1.27 ± 0.14	1.61 ± 0.15	7.06 ± 1.12	10.25 ± 2.02
t		0.367	19.358	0.243	8.754
P		0.714	0.000	0.808	0.000

IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G.

母菌还可调控核转录因子-kB炎症信号传导通路, 阻断炎症级联反应, 缓解肠道炎症反应, 并促进肠道免疫球蛋白A的合成和释放, 提高肠道粘膜屏障功能, 从而减少抗生素相关性腹泻的发生率[15].

本次研究结果显示, 布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗总有效率高于单独应用磷酸铝, 表明布拉氏酵母菌的加入提高了抗生素相关性腹泻的治疗效果. 不同年龄段(3岁-6岁、6岁-9岁和9岁-13岁)治疗疗效差异无统计学意义, 提示不同年龄段儿童应用布拉氏酵母菌联合磷酸铝并未对治疗效果产生影响. 治疗后研究组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均高于对照组, CD8+低于对照组; 治疗后两组IgA、IgG均升高, 其中研究组均高于对照组, 提示布拉氏酵母菌可有效调节患儿免疫力, 增强抵抗疾病能力, 促进患儿恢复; 但本研究结果显示, 两组患儿淋巴细胞亚群和免疫球蛋白水平均在正常范围, 这与既往文献报道存在一定差异, 考虑可能与本研究选取的病例数较少和患儿病情较轻有关. 治疗后IL-6、TNF-α均下降, 其中研究组低于对照组. 究其原因可能为研究组加用布拉氏酵母菌, 提高了抑制炎症的效果, 由此表明布拉氏酵母菌联合磷酸铝能够减轻急性抗生素相关性腹

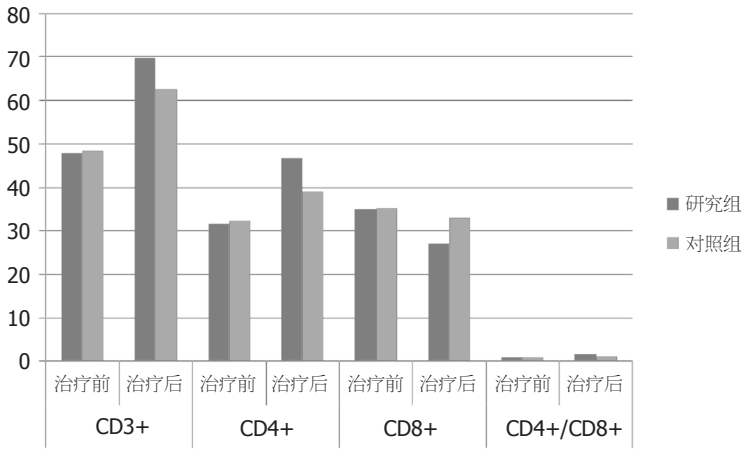
表 5　两组炎症因子比较(mean ± SD)

分组	n	IL-6(ng/mL)		TNF-α(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	61	36.08 ± 4.76	15.37 ± 4.23	12.15 ± 2.63	5.82 ± 1.17
对照组	61	36.29 ± 4.55	22.54 ± 4.69	12.29 ± 2.71	7.73 ± 1.12
t		0.249	8.867	0.289	9.210
P		0.804	0.000	0.773	0.000

IL-6: 白介素6; TNF-α: 肿瘤坏死因子α.

表 6　两组临床症状体征消失时间(mean ± SD, d)

分组	n	腹痛消失时间	腹胀消失时间
研究组	61	1.56 ± 0.42	2.17 ± 0.33
对照组	61	2.35 ± 0.39	2.96 ± 0.27
t		10.765	14.471
P		0.000	0.000



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.249 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　两组治疗前后T细胞亚群比较.

泻患儿的炎性反应, 从而能够改善肠道菌群紊乱情况, 促进患儿的康复. 治疗后研究组腹痛、腹胀消失时间均短于对照组, 提示布拉氏酵母菌联合磷酸铝能够促进ADD患儿临床症状体征消失, 加快患儿恢复.

4 结论

综上所述, 布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻疗效确切, 可加快患儿临床症状体征消失时间, 提高免疫功能, 降低炎症因子水平, 具有推广价值. 但本研究筛选病例时难以清除存在的偏倚, 可能存在较大误差, 加上布拉氏酵母菌对胃肠道菌群的影响方面并未进行观察, 有待进一步研究.

文章亮点

实验背景

抗生素相关性腹泻是指婴幼儿在使用抗生素后出现的继发性的腹泻, 是较为常见的药物的不良反应. 典型的抗生素相关性腹泻发生率在5%-35%. 而现阶段, 临床上对这种病症如果还采取一般的治疗方法, 如补盐、调节电解质、酸碱平衡, 治疗的效果比较差, 还有可能延误病情.

实验动机

通过联合应用布拉氏酵母菌和磷酸铝治疗小儿急性抗

生素相关性腹泻, 以期为该病的临床防治工作提供指导, 提高小儿急性抗生素相关性腹泻治疗效果.

实验目标

探讨布拉氏酵母菌联合磷酸铝在急性抗生素相关性腹泻患儿中的应用价值.

实验方法

选取2019-06/2021-06期间湖州市浙北明州医院儿科收治的122例急性抗生素相关性腹泻患儿作为观察对象, 按照随机法分为对照组、研究组, 对照组给予磷酸铝治疗3 d, 研究组在此基础上研究组用布拉氏酵母菌治疗3 d, 对比两组疗效,包括不同年龄段疗效、临床症状、免疫指标、炎症因子指标.

实验结果

研究组总有效率为93.44%, 高于对照组的80.33%(χ^2 = 4.604, P = 0.032).不同年龄段(3-6岁、6-9岁和9-13岁)治疗疗效差异无统计学意义(χ^2 = 0.667, P = 0.716). 治疗前两组患儿CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+差异不明显(t = 0.630、0.146、0.265、0.417, P>0.05), 治疗后研究组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均高于对照组(t = 9.137、6.483、12.068, P<0.05), CD8+低于对照组(t = 16.047, P<0.05); 治疗前两组免疫球蛋白差异不明显(t = 0.367、0.243, P>0.05), 治疗后两组免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)均升高, 其中研究组均高于对照组(t = 19.358、8.754, P<0.05); 治疗后白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)均下降(t = 8.867、9.210, P<0.05); 治疗后研究组腹痛、腹胀消失时间均短于对照组(t = 10.765、14.471, P<0.05).

实验结论

布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻疗效确切, 可加快患儿临床症状体征消失时间, 提高免疫功能, 降低炎症因子水平, 具有推广价值.

展望前景

本研究虽然证实了布拉氏酵母菌联合磷酸铝的疗效确切, 但筛选病例时难以清除存在的偏倚, 可能存在较大误差, 加上布拉氏酵母菌对胃肠道菌群的影响方面并未进行观察, 有待深入研究, 以期进一步小儿急性抗生素相关性腹泻的临床疗效.

5 参考文献

1 胡玲, 王宝香, 梅红, 赵玉霞. 小儿感染性腹泻临床特征与病原菌分布及耐药性分析. 中华医院感染学杂志 2019; 29: 2237-2240 [DOI: 10.11816/cn.ni.2019-181796]
2 朱旭慧, 周俞, 侯红艳, 田磊, 陈中举, 孙自镛. 急性腹泻患儿致泻性大肠埃希菌流行病学研究和耐药性分析. 中华检验医学杂志 2019; 42: 214-218 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.03.013]
3 张昉. 陈书远. 布拉氏酵母菌对不同年龄阶段肺炎患儿抗生素相关性腹泻的预防效果. 药物评价研究 2018; 41: 639-642 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.028]
4 匡小舟, 肖文佳, 滕峥, 潘浩, 袁政安, 吴凡, 张曦. 上海市2014-2017年5岁以下住院儿童病毒性腹泻病原学特征分析. 中华流行病学杂志 2019; 40: 895-899 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.08.005]
5 儿童抗生素相关性腹泻诊断、治疗和预防专家共识. 中华实用儿科临床杂志 2021; 36: 424-430 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210201-00137]
6 郁海燕, 熊文坚, 孙奕飞, 张李娜, 王璐璐. 二联益生菌辅助复方谷氨酰胺对腹泻型肠易激综合征患者疗效及胃肠激素水平的影响. 临床和实验医学杂志 2019; 18: 1641-1644 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.15.022]
7 刘圣烜, 邹标, 李雪松, 张建玲, 黄志华. 急性腹泻患儿外周血T淋巴细胞亚群分布及相关细胞因子的变化及意义. 临床和实验医学杂志 2018; 17: 1384-1387 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.13.012]
8 王丹, 叶悄红, 郭琴. 布拉氏酵母菌辅助磷酸铝治疗小儿急性腹泻的临床观察. 国际感染病学 2018; 7: 62-64 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.23]
9 雷菊芳, 余丽萍, 张娜. 参苓白术颗粒联合布拉氏酵母菌散治疗小儿抗生素相关性腹泻临床研究. 中国药房 2017; 28: 3250-3254 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.23]
10 江晓丽, 万盛华. 布拉氏酵母菌治疗小儿轮状病毒肠炎的Meta分析. 中国微生态学杂志 2019; 31: 781-786
11 何佳慧, 崔大伟, 杨先知, 谢国良, 郑书发, 余斐, 董月皎, 陈瑜. 苏浙闽地区婴幼儿急性腹泻患者病毒检测及临床特征分析. 中国微生态学杂志 2019; 31: 315-319 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201903014]
12 刘丽玲, 张红亮, 薛一鸣, 辛晓红. 布拉氏酵母菌散与酪酸梭菌二联活菌散治疗新生儿抗生素相关性腹泻的对比分析. 淮海医药 2020; 38: 193-195 [DOI: 10.14126/j.cnki.1008-7044.2020.02.032]
13 林晓晓, 蔡喆, 林光勇. 布拉氏酵母菌散剂预防婴幼儿抗菌药物相关性腹泻临床观察. 中国微生态学杂志 2018; 30: 327-329, 337 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201803019]
14 王忠敏, 汤卫红, 王惠庭, 管敏昌. 布拉氏酵母菌散剂治疗抗生素相关性腹泻疗效及对血TNF-α和IL-6水平影响. 浙江中西医结合杂志 2019; 29: 644-646 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2019.08.010]
15 吴清岩. 布拉氏酵母菌联合葡萄糖酸锌对小儿急性腹泻的疗效. 包头医学院学报 2019; 35: 76-77

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2022年3月8日; 30(5): I-V

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-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% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-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υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

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

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

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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 *作者* 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

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

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.