

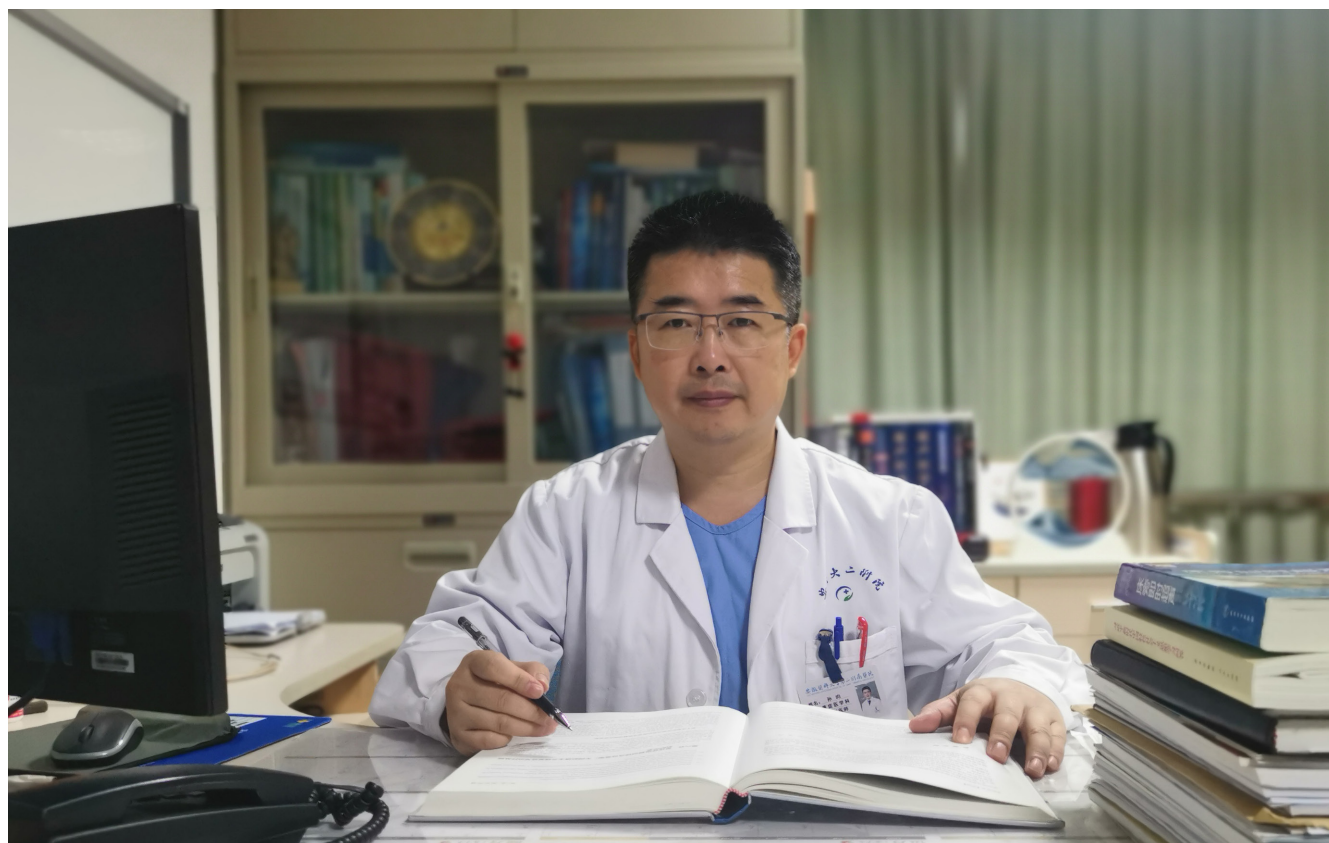
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 10 月 8 日      第 30 卷      第 19 期      (Volume 30 Number 19)



## 19/2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



### 述评

- 829 浅谈纳米材料在肝脏肿瘤热消融联合免疫治疗中的应用  
郭焕玲, 谢晓燕, 徐明

### 临床研究

- 838 益生菌联合四联抗幽门螺杆菌治疗在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害中的应用效果  
朱书渊, 沈海萍
- 845 奥美拉唑及其S异构体诱发痛风急性发作的病例分析  
谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王肃, 刘晓智
- 850 基于循证的综合心理-社会干预对肠易激综合征患者的效果观察  
王小伟, 康春博, 王晓晓, 李彩菊, 马丽荣

### 文献综述

- 859 铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展  
孙倚天, 李国熊
- 865 金汁、人中黄入药考究  
刘婧, 谭周进

## 消 息

- 844 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
858 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯  
864 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
870 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

孙昀, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科主任医师, 副教授, 博士, 博士生导师. 主要研究方向为重症急性胰腺炎与复杂性腹腔感染的基础与临床研究. 安徽省医学会重症医学分会副主任委员; 安徽省医师协会重症医学医师分会副主任委员. 主译专著1部, 参编参译4部; 以第一作者或通信作者发表中文核心期刊论文四十余篇, SCI论文十余篇; 主持各类科研、教学课题十余项; 获安徽省科技进步二等奖1项.

## 本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 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 2022-10-08

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](mailto: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](mailto: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.



**EDITORIAL**

- 829 Application of nanomaterials in combined thermal ablation and immunotherapy for liver tumors  
*Guo HL, Xie XY, Xu M*

**CLINICAL RESEARCH**

- 838 Therapeutic effects of probiotics combined with quadruple anti-*Helicobacter pylori* therapy in coronary artery disease patients with long-term antiplatelet-induced upper gastrointestinal mucosal damage  
*Zhu SY, Shen HP*
- 845 Clinical characteristics of acute gout induced by omeprazole and its S-isomer  
*Gu YY, Wang JL, Chen ZN, Wang S, Liu XZ*
- 850 Efficacy of evidence-based comprehensive psycho-social intervention in patients with irritable bowel syndrome  
*Wang XW, Kang CB, Wang XX, Li CJ, Ma LR*

**REVIEW**

- 859 Ferroptosis and chronic gastritis and gastric cancer  
*Sun YT, Li GX*
- 865 Study on the use of Jinzhi and Renzhong Huang in medicine  
*Liu J, Tan ZJ*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 30 Number 19 October 8, 2022

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yun Sun, Associate Professor, Chief Physician, Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University. No. 678 Furong Road, Economic and Technological Development Zone, Hefei 230601, Anhui Province, China. sunyun15@163.com

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*  
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*  
Proof Editor: *Xiang Li*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** October 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: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto: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.

## 浅谈纳米材料在肝脏肿瘤热消融联合免疫治疗中的应用

郭焕玲, 谢晓燕, 徐明

郭焕玲, 谢晓燕, 徐明, 中山大学附属第一医院超声医学科 广东省广州市 510080

郭焕玲, 住院医师, 主要从事肿瘤热消融与免疫治疗相关研究.

**作者贡献分布:** 本文由谢晓燕、徐明、郭焕玲共同完成; 写作由郭焕玲完成; 文章修改由谢晓燕与徐明完成.

**通讯作者:** 徐明, 副教授, 510080, 广州市越秀区中山二路58号, 中山大学附属第一医院. xuming8@mail.sysu.edu.cn

**收稿日期:** 2022-07-04

**修回日期:** 2022-08-01

**接受日期:** 2022-09-20

**在线出版日期:** 2022-10-08

### Application of nanomaterials in combined thermal ablation and immunotherapy for liver tumors

Huan-Ling Guo, Xiao-Yan Xie, Ming Xu

Huan-Ling Guo, Xiao-Yan Xie, Ming Xu, Department of Medical Ultrasonics, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

**Corresponding author:** Ming Xu, Associate Professor, Department of Medical Ultrasonics, Institute of Diagnostic and Interventional Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, No. 58 Zhongshan Road 2, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. xuming8@mail.sysu.edu.cn

**Received:** 2022-07-04

**Revised:** 2022-08-01

**Accepted:** 2022-09-20

**Published online:** 2022-10-08

### Abstract

Thermal ablation is one of the important treatments for liver tumors, but the postoperative recurrence rate is high. Thermal ablation has been reported to trigger the release of tumor-associated antigens, which in turn initiates antitumor immune response. However, this anti-tumor immune

effect cannot effectively suppress tumor recurrence due to the obstacles of antigen presentation, the formation of tumor-suppressive immune microenvironment, and the hypoxic and hypovascular tumor microenvironment. Therefore, using immunotherapy to enhance the antitumor immune effect after thermal ablation is a potential strategy to improve the prognosis of tumor patients. However, free immune drugs have the disadvantages of poor targeting and short half-life. Nanomaterials have the advantages of strong modifiability, controllable drug ratio, and excellent targeting. Based on the characteristics of the tumor immune microenvironment after thermal ablation, scholars have designed nano-immunopharmaceuticals that can increase the tumor permeability of immune drugs, stimulate antigen presentation, and reshape the tumor immune microenvironment. This review focuses on the role of nanomaterials in tumor ablation combined with immunotherapy for liver tumors.

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

**Key Words:** Nanomaterials; Thermal ablation; Immunotherapy; Antigen presentation; Tumor immune microenvironment

**Citation** Guo HL, Xie XY, Xu M. Application of nanomaterials in combined thermal ablation and immunotherapy for liver tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(19): 829-837

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/829.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.829>

### 摘要

热消融是肝脏肿瘤的重要治疗手段之一, 但术后复发率高. 据报道, 热消融可触发肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)释放, 从而启动抗肿瘤免疫应答. 然而, 由于抗原呈递障碍、肿瘤抑制性免疫微环境形成、瘤床乏氧乏血供等原因, 该抗肿瘤免疫效

应无法有效抑制肿瘤复发. 因此, 联合免疫治疗以增强其抗肿瘤免疫效应, 可改善肿瘤热消融的长期疗效. 然而, 游离免疫药物存在靶向性差且半衰期短的缺点. 纳米材料具有可修饰性强、药物配比可控、靶向性好等优势. 学者们针对热消融后的肿瘤免疫微环境特征, 设计了可刺激抗原呈递、重塑肿瘤免疫微环境、提高肿瘤基质渗透性的纳米免疫药物, 在增效肿瘤热消融联合免疫治疗应用中颇见成效. 本文重点论述纳米材料在肿瘤消融联合免疫治疗的作用.

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

**关键词:** 纳米材料; 热消融; 免疫治疗; 抗原呈递; 肿瘤免疫微环境

**核心提要:** 本文重点从增强肿瘤热消融术后抗原呈递、逆转抑制性免疫微环境两个方面, 论述纳米材料在增效肝脏肿瘤热消融术联合免疫治疗中的作用, 及其临床转化所面临的挑战.

**文献来源:** 郭焕玲, 谢晓燕, 徐明. 浅谈纳米材料在肝脏肿瘤热消融联合免疫治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2022; 30(19): 829-837

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/829.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i19.829>

## 0 引言

据2020年GLOBOCAN estimates统计, 在全球范围内, 估计有1930万新癌症病例和近1000万癌症死亡病例<sup>[1]</sup>, 可见癌症防控形式依然严峻. 肿瘤热消融术, 是通过高温诱导治疗区域内肿瘤细胞发生不可逆的损伤, 从而实现原位灭活肿瘤的一种局部治疗手段<sup>[2]</sup>. 相较于手术、放疗、化疗等传统的癌症治疗手段, 热消融术具有微创、疗效确切、对肝肾功能损伤小、住院周期短、可治疗肿瘤类型广泛等优势, 因而已成为肝脏肿瘤的重要治疗手段之一<sup>[3]</sup>. 然而, 对于复杂病例[包括影像引导显示不清、病灶贴近大血管、肿瘤呈侵袭性不规则生长、病灶贴近重要脏器、微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)阳性的小肝癌等], 热消融往往难以完全消融肿瘤, 易存在术后肿瘤细胞残留, 导致术后复发率大大增加<sup>[4-7]</sup>. 此时, 需通过联合系统治疗以积极抗癌.

热消融治疗可触发肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)的释放, 从而诱导机体启动抗肿瘤免疫应答, 然而, 该免疫效应难以有效抑制肿瘤复发. 其潜在原因包括: (1)TAAs的抗原呈递不足. 一方面, 热消融后所释放的TAAs抗原性不足. 由于过高温对TAAs免疫原性的破坏<sup>[8]</sup>、肿瘤灌注低、高间质压<sup>[9]</sup>不利于TAAs向机体释放, 可导致TAAs的抗原呈递不足. 另一方面, 残余肿瘤

可通过诱导抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)抗原提呈功能失调<sup>[10]</sup>, 逃避抗肿瘤免疫攻击; (2)残余肿瘤诱导抑制性肿瘤免疫微环境形成. 研究表明, 热消融术后后期, 残余肿瘤细胞程序性死亡配体-1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)表达上调、细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)数量减少而CTL表面PD-1表达上调、肿瘤局部和外周血中骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)显著增加、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )水平升高, 从而抵抗热消融诱导的抗肿瘤免疫效应<sup>[11-14]</sup>; (3)热消融后实体肿瘤的高间质压、乏氧、乏血供微环境, 导致抗肿瘤免疫细胞浸润受限<sup>[15,16]</sup>. 因此, 通过热消融联合免疫治疗逆转肿瘤免疫微环境, 对抑制热消融后肿瘤复发具有重要临床价值. 然而, 由于免疫治疗靶点的非特异性, 游离免疫药物易致免疫相关毒副作用, 这大大限制了药物的临床应用.

纳米材料具有可修饰性强、生物相容性好、药物配比可控等优势, 通过设计具备肿瘤微环境及外响应性的智能响应型纳米药物<sup>[17,18]</sup>, 可优化热消融温度、捕获TAAs并辅助APC递送、共递送免疫佐剂等以刺激抗原呈递功能、靶向免疫抑制靶点以逆转免疫抑制微环境、增加血管渗透性并改善乏氧以增强效应免疫细胞的募集, 从而增效肿瘤消融联合免疫治疗疗效. 因此, 本文拟重点阐述纳米材料如何在增效肿瘤热消融联合免疫治疗中发挥作用, 并进一步讨论其临床应用前景及面临的挑战, 旨在为热消融联合免疫治疗实体瘤的纳米医学研究提供思路.

## 1 热治疗的类别与特点

**1.1 射频消融** 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是临床上常用的微创热消融术之一, 其制热原理是, 通过交流电驱动离子高速震动, 离子高速震动受到高阻组织阻碍, 从而产生热量. 其优势是可通过消融针穿刺介导深部肿瘤的治疗, 但热沉效应明显, 且临床能量利用率低, 消融范围较小<sup>[19]</sup>.

**1.2 微波消融** 微波消融(microwave ablation, MWA)是另一种临床常用的微创热消融术, 是通过发射高频微波(900 MHz以上)使偶极分子的高速旋转而产生大量的热能, 从而导致肿瘤细胞内蛋白凝固. 同时, 微波也可导致靶区离子相互摩擦运动产热, 因此, 消融病灶离子的数量被认为是影响MWA热能的决定性因素<sup>[20]</sup>. 与RFA相比, MWA的优势是无热沉效应, 消融面积大, 但易造成正常组织的损伤, 不适用于位于重要脏器、大血管旁的肿瘤<sup>[19]</sup>. 研究报道, 与RFA及冷冻消融相比, MWA诱导的促炎因子白介素1 $\beta$ (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白介素

6(interleukin 6, IL-6)、热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)均显著降低, 这可能与MWA温度较高所致<sup>[21]</sup>。

**1.3 高能量聚焦超声** 高能量聚焦超声(high intensity focus ultrasound, HIFU)是一种无创热消融方法, 使用高能聚焦设备将超声能量聚焦于治疗靶点, 从而产生高温(60 °C以上), 同时产生热、空化和机械效应, 导致蛋白质变性以及肿瘤组织的不可逆凝固和坏死<sup>[22]</sup>。然而, 声波在组织中传播时, 特别是在深层组织中, 容易发生能量衰减, 这不可避免地会导致热损失和消融病变处的热沉积不足, 从而降低HIFU的治疗效果<sup>[19]</sup>。

**1.4 光热消融** 光热与磁热消融是目前纳米研究领域研究最为广泛的两大热消融手段。光热消融术(photothermal ablation, PTA)是利用具有光热转换性能的光热剂吸收特定波长的光能转化为高热来灭活肿瘤的一种新兴的消融手段。PTA具有高靶向性、无创、高时空可控性的优势, 但其热利用率低、制热温度有限, 单独治疗往往难以完全根除肿瘤, 限制其临床应用<sup>[23]</sup>。PTA协同肿瘤免疫疗法已被开发用于实体转移性肿瘤, 包括PTA结合免疫佐剂、CAR-T治疗和免疫检查点抑制剂等等<sup>[24,25]</sup>。

**1.5 磁热治疗** 磁热治疗(magnetic hyperthermal therapy, MHT)由于其较好的组织穿透能力, 被临床应用于深部和难以接近的癌症治疗中。在MHT中, 磁性纳米颗粒在交变磁场作用下通过弛豫损失和磁滞损失产生热<sup>[9,26]</sup>。在过去的几十年里, MHT在脑癌、前列腺癌和食管癌的治疗中取得了很好的临床效果<sup>[27]</sup>。与其他热消融术相似, MHT也具有热诱导免疫作用。值得注意的是, 越来越多的研究证明, 部分磁性纳米药物本身即具有免疫刺激作用, 如美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的磁性氧化铁纳米颗粒可诱导M1巨噬细胞极化<sup>[28]</sup>, 从而增加肿瘤对免疫治疗的易感性。而Mn<sup>2+</sup>可激活STING通路, 提高机体的肿瘤抗原提呈功能<sup>[29]</sup>。此外, 磁热剂具备核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)成像功能, 可实现免疫治疗引导<sup>[28]</sup>。

## 2 纳米材料辅助增强热消融后的免疫效应

理论上, 热消融可在肿瘤原位产生大量的细胞碎片, 从而激活肿瘤特异性抗原激活免疫系统<sup>[30,31]</sup>。此外, 在热消融过程中, 一些“危险信号”, 如热休克蛋白、损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)和促炎细胞因子可能被释放, 能够作为免疫刺激剂, 产生有利于抗肿瘤免疫反应的环境<sup>[32]</sup>。然而, 在临床实践中, 我们发现该免疫效应并不足以抑制肿瘤的生长和复发转移。其潜在原因包括: (1)抗原提呈细胞的抗原呈递

不足; (2)过高温破坏肿瘤碎片的抗原性; (3)肿瘤局部高间质压的微环境不利于抗原的递送以及抗肿瘤免疫细胞的渗透。针对上述问题, 学者们通过灵活设计纳米体系提高热消融后的免疫效应颇有成效。

### 2.1 抗原提呈

**2.1.1 轻度热消融:** 越来越多的研究提出, 高温消融所诱导的免疫效应较轻度热消融弱。Toraya-Brown等<sup>[8]</sup>报道, 在小鼠皮下结直肠癌模型中, 43 °C消融治疗可显著抑制对侧肿瘤的生长, 且增加促炎因子的释放, 从而激活TDLN中的树突状细胞(dendritic cells, DC), 进而诱导CD8<sup>+</sup>T细胞的激活和募集。相比之下, 45 °C消融组瘤内激活表型CD8<sup>+</sup>T细胞无显著变化, 且对侧肿瘤生长未受明显抑制。蒋文超等<sup>[33]</sup>采用不同温度热消融治疗小鼠皮下肝癌, 发现与60 °C、70 °C、100 °C相比, 50 °C消融灶中的CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞数量及HSP70表达量最高, 提示轻度消融比高温消融更有利于诱导主动免疫效应。这可能是由于不同的温度可能对细胞因子/趋化因子环境、肿瘤血管系统以及对肿瘤和间质细胞的应激产生了不同水平的影响, 例如, 轻度消融可能增加了血管系统的通透性, 更好地促进了树突状细胞在肿瘤和肿瘤引流淋巴结(tumor draining lymph node, TDLN)之间的运输, 而高热可损伤血管, 造成血栓形成<sup>[34]</sup>。可见, 轻度热消融可减少肿瘤抗原等生物分子潜在的热诱导变性<sup>[35]</sup>, 还可改善肿瘤微环境, 包括肿瘤细胞外基质的部分破坏、减少肿瘤间质液、增加血流灌注, 这有利于免疫治疗药物和淋巴细胞的招募和浸润。

(1)轻度光热消融联合免疫治疗: Li等<sup>[36]</sup>受发热可促发全身免疫效应的启发, 以纳米金(Au)为光热转换剂, 设计了共载免疫佐剂CpG及Au的纳米药物PCN用于轻度PTA。高通量基因图谱分析鉴定出9个促炎相关基因上调。凋亡实验表明PCN介导的43 °C PTA即可诱导4T1细胞凋亡。荷4T1乳腺癌肿瘤小鼠实验表明, PCN介导的43 °C PTA可显著增加肿瘤血管灌注、促进APC向TDLN迁移、显著增加CD8<sup>+</sup>T细胞及巨噬细胞募集至瘤床, 强调了轻度热疗在调节免疫微环境优化免疫治疗中的重要作用。Zhang等<sup>[37]</sup>利用NIR吸收光的聚合物和免疫调节剂制备了具有天然线粒体靶向的双靶向聚合物纳米颗粒(R848@cRGD-PDCS)。R848@cRGD-PDCS对肿瘤细胞线粒体的轻度PTA作用可触发精确的原位线粒体损伤, 促进肿瘤相关抗原的释放, 显著增效PD-L1抗体的疗效, 有效抑制了PTA后原发肿瘤、远处肿瘤和肿瘤转移; (2)轻度磁热消融联合免疫治疗: Liu等<sup>[38]</sup>报道了一种有效且生物安全性好的纳米材料介导的轻度MHT联合免疫治疗策略, 可以根除乳腺癌原发肿瘤, 抑制肺转移,

并控制远处肿瘤的转移和生长. 铁磁涡旋域氧化铁纳米环FVIO介导的轻度MHT上调了4T1乳腺癌细胞上钙网蛋白(calprotectin, CRT)的表达. CRT的表达传递“吃我”信号, 促进机体免疫系统对癌细胞的识别, 诱导了有效的免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD), 并提高了肿瘤对PD-L1阻断治疗的应答率; (3)轻度超声消融联合免疫治疗: HIFU过程中快速的温度升高可能导致抗原凝固和失活, 从而抑制免疫诱导效应. 与热传统HIFU相比, 使用瞬时高强度重复的声脉冲, 称为机械HIFU(mechanical HIFU), 可更好地控制治疗温度, 更有效地保留抗原, 从而促DC成熟及T细胞浸润以增强免疫应答<sup>[32,39,40]</sup>. 因此, Li等<sup>[41]</sup>提出了采用将纳米液滴PPCP NDs与mHIFU照射相结合进行肿瘤治疗的策略, 其中, 纳米液滴可有效提高mHIFU的热转换效率. 荷瘤小鼠体内实验表明, PPCP NDs可通过mHIFU辐照促进ICD, 导致DC成熟比例增加, 肿瘤组织中活化的CD3+、CD4+和CD8+T细胞浸润增强.

尽管轻度消融的免疫效应优于高温消融已被广泛认可, 但不同研究间轻度消融温度不一致, 同一温度下测得的免疫效应也存在相左, 如有研究表明<sup>[26]</sup>, 在大鼠Walker-256癌肉瘤模型中, 相比于42 °C-46 °C, 磁介导热疗在50 °C-55 °C时诱导了更强的免疫效应. 目前研究的显著差异可能由不同的细胞系和动物模型、热消融部位、热休克蛋白的产生和分泌的途径、细胞外结构所致. 因此, 需要更全面的研究不同温度消融对机体免疫刺激的作用, 并开展临床试验, 获得更为接近临床的实验证据.

**2.1.2 抗原的捕获与靶向APC递送:** 纳米材料可作为载体平台, 用于热消融后肿瘤相关抗原的捕获、封装、表面修饰或辅助递送至APC中, 这些方法均已证明可有效刺激APC的抗原提呈作用, 从而刺激T细胞的增殖分化、激活和募集.

碳点表面有多个功能基团, 包括羟基, 氨基, 羧基等, 可用于结合RNA或者蛋白<sup>[42]</sup>, 有研究表明糖修饰的碳点可以靶向APC<sup>[43]</sup>, 因此, Zhou等<sup>[44]</sup>巧妙地利用了碳点的结合特性, 设计了一种由甘露醇修饰的碳点用于捕获MWA后消融灶的肿瘤抗原, 显著增强了树突状细胞的抗原提呈作用, 增强了MWA后的肿瘤免疫效应, 显著抑制了远处肝原位肿瘤的生长, 并有效抑制了肝癌的复发.

Wang等<sup>[45]</sup>则选择具有强抗原吸附能力的马来酰亚胺聚乙二醇修饰的CuS NPs-PEG-Mal. CuS NPs-PEG-Mal不仅可以作为肿瘤热疗的光热介质, 而且可以吸附肿瘤热疗过程中释放的抗原作为抗原捕获剂, 诱导抗肿瘤免疫应答. 结果表明, 基于CuS NPs-PEG-Mal的PTA明显增加了炎性细胞因子的水平. 在协同抗PD-L1的作用下,

CuS NPs-PEG-Mal介导的PTA增强了肿瘤浸润CD8+ T细胞的数量, 抑制了4T1肿瘤模型原发部位和远处肿瘤的生长.

**2.1.3 直接激活APC:** 新近研究发现, 环磷酸鸟苷-腺苷合成酶(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS)-干扰素刺激基因(stimulator of interferon genes, STING)信号通路是机体启动先天性和适应性抗肿瘤免疫的关键通路<sup>[46]</sup>. 肿瘤来源的DNA可激活抗原提呈细胞APC胞质内的cGAS-STING通路, 释放I型干扰素及Th1型细胞因子, 诱导APCs成熟活化, 促进肿瘤相关抗原的交叉呈递, 诱导抗原特异性T淋巴细胞的分化、增殖, 诱导CTLs的肿瘤浸润<sup>[47]</sup>. 在小鼠皮下肿瘤模型中, 我们发现<sup>[48]</sup>, RFA术后残余肿瘤中STING通路激活不足, 并进一步开发了一种共载STING激活剂与抗PD-L1抗体的纳米药物P-LPD, 结果表明, STING激活剂显著增加了肿瘤引流淋巴细胞中的成熟DCs、肿瘤浸润CD8+T细胞与CD4+T细胞, 增效PD-L1阻断疗效, 有效抑制了RFA术后残余肿瘤的生长和复发. Zhan等<sup>[49]</sup>将STING激活剂cGAMP与硫化亚铁共载于温敏脂质体中, 硫化亚铁载NIRII的照射下可发生光热效应, 从而触发cGAMP释放, 增效了PTA后APC的激活及ICD效应.

Rho相关激酶ROCKs是RhoA的一种关键下游效应因子, 可抑制APC的吞噬能力, 从而干扰其抗原提呈功能<sup>[50]</sup>. Y27632可有效阻断ROCKs, 然而其静脉给药靶向能力差<sup>[51]</sup>. 因此, Chen等<sup>[10]</sup>采用PLGA-PEG-PLGA(PPP)水凝胶物理包裹Y27632, 在皮下黑色素瘤RFA术后注射至肿瘤部位. 随着Y27632从PPP体系中持续释放, 肿瘤与TDLN中的成熟DC显著增加, 有效激活了T细胞介导的抗肿瘤免疫效应, 提高了RFA的治疗效率.

**2.1.4 免疫佐剂:** 免疫佐剂是一种非特异性免疫增强剂, 可增强机体对抗原的免疫应答. 热消融诱导的TAAs与免疫佐剂联合可以形成原位疫苗, 增强TAAs的免疫原性, 有效启动机体肿瘤免疫. 常用的免疫佐剂主要是toll样受体(toll-like receptor, TLR)激动剂, 包括胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤寡脱氧核苷酸(cytosine-phosphate-guanine oligodeoxynucleotides, CpG ODNs), 一种TLR-9激动剂, Imiquimod(R837, 一种TLR7激动剂), 单磷酸脂a(monophosphate A, MPLA), 一种TLR-4激动剂等, 这些TLR激动剂能够模仿病原体相关分子模式, 以促进DC成熟并增加免疫相关细胞因子的分泌<sup>[52]</sup>. 然而, 免疫佐剂的临床应用面临着严峻的挑战, 如生物分布特征不理想、严重的副作用和体内不稳定等, 这些都显著削弱了免疫佐剂的治疗效果<sup>[9]</sup>.

一方面, 纳米载体可被用于改善免疫佐剂递送, 增

强其抗肿瘤效应。另一方面, 纳米载体可介导免疫佐剂与抗原同时递送至APC中, 增强抗原的抗原刺激作用<sup>[53]</sup>。Han等<sup>[54]</sup>利用聚(乳酸共乙醇酸)(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)封装R837, 或MPLA, 以获得PLGA-R837或PLGA-MPLA纳米颗粒作为纳米佐剂。经RFA或HIFU消融肿瘤后, 在局部注射PLGA-R837或PLGA-MPLA, 刺激肿瘤部位和TDLN上的未成熟树突状细胞和幼稚T细胞。联合抗CTLA-4治疗, 显著抑制了远处肿瘤, 并有效预防了肿瘤复发。该治疗方案所用制剂均已获FDA批准, 因而该纳米佐剂联合热消融及ICB的治疗策略具有较好的临床应用前景。Cao等<sup>[55]</sup>则使用临床使用的海藻酸盐水凝胶包载免疫佐剂R837, 制备得可注射的水凝胶免疫制剂, 于MWA术前注射至肿瘤部位, 由于水凝胶中富含离子可增效MWA的热效应, 而热促发释放的R837, 瘤床高剂量的R837可促进APC识别并提呈MWA后释放的TAAs, 从而诱导强大的抗肿瘤免疫效应, 进而抑制原位及远处转移肿瘤。

免疫佐剂的引入为提高热消融肿瘤释放的原位自体肿瘤疫苗的免疫原性和提高免疫应答率提供了一种切实可行的方法。然而, 仍需推进免疫佐剂纳米药物研发, 优化免疫佐剂生物安全性和有效性, 推进临床转化。

## 2.2 重塑肿瘤免疫微环境

### 2.2.1 PD-1/PD-L1阻断: 程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1(programmed cell death protein-1/programmed cell death ligand 1, PD-1/PD-L1)拮抗治疗

因在晚期癌症患者中显示出了良好的疗效而备受瞩目<sup>[56,57]</sup>。多项研究表明, 肿瘤内CTL浸润不足是限制PD-1/PD-L1拮抗治疗的疗效的关键因素<sup>[58,59]</sup>。CTL, 包括CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞等, 是PD-1/PD-L1阻断治疗的靶细胞, 直接参与抗肿瘤免疫反应并维持免疫监视<sup>[60]</sup>。热消融可诱导残余肿瘤表面PD-L1表达上调<sup>[11,12,48]</sup>, 从而逃逸机体免疫监督。此外, 通过增效热消融术后的免疫效应, 可有效增加病灶的CD8<sup>+</sup>T细胞浸润, 即将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”, 增效PD-1/PD-L1阻断疗效。因此, 热消融与PD-1/PD-L1阻断治疗具有协同效应。然而PD-1/PD-L1抗体的临床应用仍受限于因抗体非靶向输送导致irAEs, 包括肝炎、肺炎等<sup>[61-63]</sup>。纳米材料可通过提高抗体的靶向作用、延长抗体在肿瘤局部的滞留时间、介导PD-1/PD-L1相关小分子药物或治疗基因替代抗体治疗等降低irAEs风险, 并提高热消融联合PD-1/PD-L1阻断治疗疗效。

为减少PD-L1抗体的非靶向递送, 我们团队<sup>[48]</sup>报道了一种共同负载抗PD-L1抗体与STING通路激活剂DMXAA的纳米脂质体, 其表面由可响应性脱落的抗体屏蔽壳层PEG修饰, 该PEG层仅在肿瘤部位酸性条件下响应型脱落, 使得抗体在外周循环可避免与正常机体细

胞非靶向结合, 从而提高抗体在肿瘤组织的富集, 减少所负载抗体与STING激活剂的非靶输送, 显著提高了不完全射频消融术后残余瘤对PD-L1抗体治疗的应答率。Han等<sup>[64]</sup>则利用血小板的炎症趋向特性, 制备了抗PD-L1抗体偶联的工程血小板, 通过小鼠皮下乳腺癌模型, 证明了抗体偶联血小板可以有效靶向PTA后的残余肿瘤。这种基于血小板的给药策略可扩展到其他类型的局部治疗后的靶向给药, 包括光动力治疗、高强度聚焦超声消融治疗, 甚至放疗。

仿生纳米载体因其可有望实现个性化精准治疗而备受关注。其中, 从癌细胞中提取的癌细胞膜可以保留抗原多样性以进行免疫逃逸, 以及来自癌细胞的自然特性的同型结合能力<sup>[65,66]</sup>, 从而提高特异性结合的靶向效率, 减少机体的免疫清除。Fang等<sup>[67]</sup>采用CT26癌细胞膜包载光热剂FePSe<sub>3</sub>与抗PD-1肽(anti-PD-1 peptide, APP), 制备得纳米药物FePSe<sub>3</sub>@APP@CCM, 通过近红外激光激发下的光热疗法FePSe<sub>3</sub>@APP@CCM诱导高效肿瘤消融和抑制肿瘤生长, 进一步激活免疫反应。此外, APP阻断PD-1/PD-L1通路, 激活CTL, 产生强大的抗癌免疫力。

一种光热基因组编辑策略通过CRISPR/cas9进行PD-L1基因组编辑, 并联合轻度PTA诱导的ICD来改善PD-1/PD-L1阻断治疗<sup>[68]</sup>。该策略依赖于超分子阳离子金纳米棒, 不仅作为载体递送靶向PD-L1的CRISPR/Cas9, 还吸收第二近红外窗口NIR-II光能, 转化为轻度热疗, 诱导ICD和Cas9的基因表达。PD-L1的基因组破坏通过改善树突状细胞向T细胞的转化, 进而促进CTL向肿瘤浸润, 从而将免疫抑制的肿瘤微环境重新编程为免疫活性的肿瘤微环境, 从而显著增强ICB治疗。这种治疗方式极大地抑制了原发性和转移性肿瘤的活性, 并对复发性和复发性肿瘤表现出长期的免疫记忆效应。

### 2.2.2 靶向抑制Tregs: 调节性T细胞(regulatory T lymphocyte, Tregs)

在细胞核中特异表达转录因子FoxP3, 在细胞表面特异表达CD25和细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4), 是一种功能独特的T细胞亚群, 参与维持免疫自我耐受和内稳态<sup>[69]</sup>。目前正在研究的一个问题是如何靶向耗尽Treg来增强肿瘤免疫力。CTLA-4与CD28共享一对表达在APCs表面的B7分子配体, 在T细胞激活中介导相反的功能。CD28协同T细胞受体信号介导T细胞共刺激, 而配体与CTLA-4的相互作用可抑制T细胞反应<sup>[70]</sup>。RFA与CTLA-4阻断治疗的联合治疗已在临床试验中初显疗效。Zhou等<sup>[71]</sup>报道, MWA治疗后联用抗CTLA-4抗体治疗后, 乳腺癌患者外周血中的CD4<sup>+</sup>T细胞共刺激信号增强, ICOS<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞频率增加, 激活表型CD8<sup>+</sup>T细胞显著增加。Tremelimumab联合RFA或TACE(NCT01853618)被

推荐为晚期HCC患者的辅助治疗, 约有26%的患者体现出较好的部分反应<sup>[72]</sup>。

与PD-1/PD-L1阻断治疗相同, CTLA-4阻断治疗同样面临着irAEs的挑战, 而目前纳米药物介导的热消融联合CTLA-4阻断治疗所用制剂均为游离抗体, 尚无优化抗CTLA-4抗体递送的研究, 值得进一步探讨。此外, 热消融术后对不同肿瘤类型的CTLA-4表达的影响未有报道。

**2.2.3 靶向抑制髓系免疫抑制细胞:** Xu等<sup>[73]</sup>研究报道, 不完全微波消融术诱导了持续的免疫抑制微环境, 主要表现为髓系抑制细胞增加, 包括髓源性抑制细胞MDSC和肿瘤相关局势细胞TAM的浸润增多, 最终促进肿瘤进展。该团队选用选择性PI3K $\gamma$ 抑制剂IPI549靶向抑制髓系免疫抑制细胞, 通过设计可注射的ROS敏感原位水凝胶作为载体, 分别制备了共载抗PD-1抗体与IPI549的水凝胶aPD-L1&IPI549@Gel<sup>[70]</sup>, 以及共载化疗药物OX与IPI549的水凝胶OX&IPI549@Gel<sup>[74]</sup>, 治疗MWA后的残余肿瘤, 均获得较好的疗效。

**2.2.4 血管正常化:** 一氧化氮(nitric oxide, NO)是调节人类生命活动的重要信号分子, 可诱导血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等内源性血管生成因子的表达<sup>[75]</sup>。因此, NO可使肿瘤血管正常化, 从而缓解缺氧、逆转抑制性免疫微环境, 如减少Tregs, M2型巨噬细胞, 降低肿瘤免疫检查点的表达。然而, 与小分子药物类似, NO在体内的低生物利用度限制了其疗效。为此, Yang等<sup>[76]</sup>制备了一种热敏型NO供体s-亚硝基硫醇(s-Nitrosothiol, SNO)-共聚物, 用于共递送近红外II光热剂IR1061和吡啶胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO-1)抑制剂1-甲基色氨酸(1-methyl-tryptophan, 1-MT)。通过1-MT干扰IDO-1活性和原位生成NO使肿瘤血管正常化, PTA诱导CD8<sup>+</sup> CTLs的募集显著增加, 免疫抑制的免疫微环境被重塑为免疫刺激表型, 有效抑制了原位乳腺癌及转移性乳腺癌。

### 3 总结和展望

热消融协同免疫治疗领域已取得系列振奋人心的研究成果, 为肝脏肿瘤患者带来了福音, 但是, 纳米药物在热消融联合免疫治疗中的应用仍处于概念验证阶段, 在进一步的临床转化中面临系列限制。(1)热消融后的免疫效应及免疫逃逸机制仍需进一步系统的临床研究证实, 以更精准地识别治疗靶点。尽管已有多篇文献报道不同类型热消融治疗后的免疫效应, 但大多数研究仍限于动物研究。此外, 相关临床研究中, 大多数研究仅限于分析患者外周血的免疫变化, 未能反应消融灶周围免疫微环境。再者, 大量研究证实, 热消融术后出现“抗癌”-“促

瘤”的免疫微环境变化, 那么, 有必要识别热消融术后的免疫治疗窗口期, 以及探讨有效的序贯治疗方案;(2)提高纳米药物对肿瘤的靶向能力是临床应用的必要和迫切要求。大多数经静脉给药的纳米药物可以在血液循环过程中被网状内皮系统识别并清除。因此, 只有一小部分纳米药物可以被输送到肿瘤区域, 这大大降低了预期的治疗效果。在这方面, 许多创新的方法被用来克服这一问题, 如引入靶向配体, 利用外部磁场进行精确的磁靶向, 以及仿生细胞膜涂层等策略促进免疫逃逸和同源靶向。然而, 这些改性纳米药物进入生理环境后的稳定性还需要进一步研究<sup>[9,77,78]</sup>;(3)系统评估应用于热消融协同免疫治疗的纳米药物的生物安全性势在必行。一些研究表明, 一些纳米颗粒具有潜在风险。例如, 树突状纳米药物可导致通透性损伤和细胞膜破裂。纳米医学的药理学和毒理学分析表明, 一旦颗粒尺寸减小到一定程度, 毒性就会急剧增加。此外, 纳米颗粒很容易吸收大分子, 比如组织或体液中的酶和其他蛋白质, 这就干扰了正常的生物过程。另外, 纳米药物还会导致吞噬细胞超负荷, 从而引发防御性发热, 降低机体免疫力。因此, 纳米药物在恶性肿瘤治疗中的应用需要加强对人体毒理学的研究<sup>[9]</sup>;(4)简化纳米制剂制备工艺。目前研究报道的纳米载体类型繁多, 尽管设计良好, 但仍需研发基于已获FDA的材料制备工艺简单且可重复性稳定的纳米免疫制剂。

### 4 参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- 2 Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 199-208 [PMID: 24561446 DOI: 10.1038/nrc3672]
- 3 Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723-750 [PMID: 29624699 DOI: 10.1002/hep.29913]
- 4 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 358-380 [PMID: 28130846 DOI: 10.1002/hep.29086]
- 5 吕明德. 肝细胞癌治疗中经皮消融的应用. *中国癌症防治杂志* 2017; 9: 439-41
- 6 Lee DH, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Yoon JH, Kim YJ, Han JK, Choi BI. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long-term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis. *Radiology* 2014; 270: 900-909 [PMID: 24475823 DOI: 10.1148/radiol.13130940]
- 7 Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, Pinna AD. Cost-effectiveness of hepatic resection

- versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 300-307 [PMID: 23603669 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.009]
- 8 Toraya-Brown S, Sheen MR, Zhang P, Chen L, Baird JR, Demidenko E, Turk MJ, Hoopes PJ, Conejo-Garcia JR, Fiering S. Local hyperthermia treatment of tumors induces CD8(+) T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors. *Nanomedicine* 2014; 10: 1273-1285 [PMID: 24566274 DOI: 10.1016/j.nano.2014.01.011]
  - 9 Chang M, Hou Z, Wang M, Li C, Lin J. Recent Advances in Hyperthermia Therapy-Based Synergistic Immunotherapy. *Adv Mater* 2021; 33: e2004788 [PMID: 33289219 DOI: 10.1002/adma.202004788]
  - 10 Chen M, Tan Y, Hu J, Jiang Y, Wang Z, Liu Z, Chen Q. Injectable Immunotherapeutic Thermogel for Enhanced Immunotherapy Post Tumor Radiofrequency Ablation. *Small* 2021; 17: e2104773 [PMID: 34729889 DOI: 10.1002/smll.202104773]
  - 11 Shi L, Chen L, Wu C, Zhu Y, Xu B, Zheng X, Sun M, Wen W, Dai X, Yang M, Lv Q, Lu B, Jiang J. PD-1 Blockade Boosts Radiofrequency Ablation-Elicited Adaptive Immune Responses against Tumor. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1173-1184 [PMID: 26933175 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1352]
  - 12 Peng J, Xiao Y, Li W, Yang Q, Tan L, Jia Y, Qu Y, Qian Z. Photosensitizer Micelles Together with IDO Inhibitor Enhance Cancer Photothermal Therapy and Immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)* 2018; 5: 1700891 [PMID: 29876215 DOI: 10.1002/advs.201700891]
  - 13 Wu H, Li SS, Zhou M, Jiang AN, He Y, Wang S, Yang W, Liu H. Palliative Radiofrequency Ablation Accelerates the Residual Tumor Progression Through Increasing Tumor-Infiltrating MDSCs and Reducing T-Cell-Mediated Anti-Tumor Immune Responses in Animal Model. *Front Oncol* 2020; 10: 1308 [PMID: 33014771 DOI: 10.3389/fonc.2020.01308]
  - 14 Qi X, Yang M, Ma L, Sauer M, Avella D, Kaifi JT, Bryan J, Cheng K, Staveley-O'Carroll KF, Kimchi ET, Li G. Synergizing sunitinib and radiofrequency ablation to treat hepatocellular cancer by triggering the antitumor immune response. *J Immunother Cancer* 2020; 8 [PMID: 33115942 DOI: 10.1136/jitc-2020-001038]
  - 15 Tong Y, Yang H, Xu X, Ruan J, Liang M, Wu J, Luo B. Effect of a hypoxic microenvironment after radiofrequency ablation on residual hepatocellular cell migration and invasion. *Cancer Sci* 2017; 108: 753-762 [PMID: 28182306 DOI: 10.1111/cas.13191]
  - 16 Govaert KM, Emmink BL, Nijkamp MW, Cheung ZJ, Steller EJ, Fatrai S, de Bruijn MT, Kranenburg O, Borel Rinkes IH. Hypoxia after liver surgery imposes an aggressive cancer stem cell phenotype on residual tumor cells. *Ann Surg* 2014; 259: 750-759 [PMID: 24253142 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318295c160]
  - 17 李翀 吴俊伟. 智能响应药物递送技术的开发与前言进展. *药学进展* 2021; 45: 321-324
  - 18 Karimi M, Ghasemi A, Sahandi Zangabad P, Rahighi R, Moosavi Basri SM, Mirshekari H, Amiri M, Shafaei Pishabad Z, Aslani A, Bozorgomid M, Ghosh D, Beyzavi A, Vaseghi A, Aref AR, Haghani L, Bahrami S, Hamblin MR. Smart micro/nanoparticles in stimulus-responsive drug/gene delivery systems. *Chem Soc Rev* 2016; 45: 1457-1501 [PMID: 26776487 DOI: 10.1039/c5cs00798d]
  - 19 Zhang Y, Guo L, Kong F, Duan L, Li H, Fang C, Zhang K. Nanobiotechnology-enabled energy utilization elevation for augmenting minimally-invasive and noninvasive oncology thermal ablation. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2021; 13: e1733 [PMID: 34137183 DOI: 10.1002/wnan.1733]
  - 20 Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 2005; 25 Suppl 1: S69-S83 [PMID: 16227498 DOI: 10.1148/rg.25si055501]
  - 21 Ahmad F, Gravante G, Bhardwaj N, Strickland A, Basit R, West K, Sorge R, Dennison AR, Lloyd DM. Changes in interleukin-1 $\beta$  and 6 after hepatic microwave tissue ablation compared with radiofrequency, cryotherapy and surgical resections. *Am J Surg* 2010; 200: 500-506 [PMID: 20887844 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.12.025]
  - 22 Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 321-327 [PMID: 15776004 DOI: 10.1038/nrc1591]
  - 23 Sun H, Zhang Q, Li J, Peng S, Cai R. Near-infrared photoactivated nanomedicines for photothermal synergistic cancer therapy. *Nano Today* 2021; 37: 101073
  - 24 Fan W, Yung B, Huang P, Chen X. Nanotechnology for Multimodal Synergistic Cancer Therapy. *Chem Rev* 2017; 117: 13566-13638 [PMID: 29048884 DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00258]
  - 25 Wang M, Li Y, Wang M, Liu K, Hoover AR, Li M, Towner RA, Mukherjee P, Zhou F, Qu J, Chen WR. Synergistic interventional photothermal therapy and immunotherapy using an iron oxide nanoplateform for the treatment of pancreatic cancer. *Acta Biomater* 2022; 138: 453-462 [PMID: 34757232 DOI: 10.1016/j.actbio.2021.10.048]
  - 26 Cheng HW, Tsao HY, Chiang CS, Chen SY. Advances in Magnetic Nanoparticle-Mediated Cancer Immune-Theranostics. *Adv Health Mater* 2021; 10: e2001451 [PMID: 33135398 DOI: 10.1002/adhm.202001451]
  - 27 Tay ZW, Chandrasekharan P, Chiu-Lam A, Hensley DW, Dhavalikar R, Zhou XY, Yu EY, Goodwill PW, Zheng B, Rinaldi C, Conolly SM. Magnetic Particle Imaging-Guided Heating in Vivo Using Gradient Fields for Arbitrary Localization of Magnetic Hyperthermia Therapy. *ACS Nano* 2018; 12: 3699-3713 [PMID: 29570277 DOI: 10.1021/acsnano.8b00893]
  - 28 Zanganeh S, Hutter G, Spitler R, Lenkov O, Mahmoudi M, Shaw A, Pajarinen JS, Nejadnik H, Goodman S, Moseley M, Coussens LM, Daldrop-Link HE. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nat Nanotechnol* 2016; 11: 986-994 [PMID: 27668795 DOI: 10.1038/nnano.2016.168]
  - 29 Lv M, Chen M, Zhang R, Zhang W, Wang C, Zhang Y, Wei X, Guan Y, Liu J, Feng K, Jing M, Wang X, Liu YC, Mei Q, Han W, Jiang Z. Manganese is critical for antitumor immune responses via cGAS-STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy. *Cell Res* 2020; 30: 966-979 [PMID: 32839553 DOI: 10.1038/s41422-020-00395-4]
  - 30 Waitz R, Solomon SB. Can local radiofrequency ablation of tumors generate systemic immunity against metastatic disease? *Radiology* 2009; 251: 1-2 [PMID: 19332838 DOI: 10.1148/radiol.2511082215]
  - 31 Gravante G, Sconocchia G, Ong SL, Dennison AR, Lloyd DM. Immunoregulatory effects of liver ablation therapies for the treatment of primary and metastatic liver malignancies. *Liver Int* 2009; 29: 18-24 [PMID: 19018971 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01915.x]
  - 32 van den Bijgaart RJ, Eikelenboom DC, Hoogenboom M, Fütterer JJ, den Brok MH, Adema GJ. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66: 247-258 [PMID: 27585790 DOI: 10.1002/adfm.202002791]
  - 33 蒋文超, 刘星, 向邦德, 赵萌农. 不同温度热消融小鼠皮下移植性肝癌的实验研究. *广西医学* 2010; 32: 255-258 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2010.03.001]
  - 34 Yi X, Duan QY, Wu FG. Low-Temperature Photothermal Therapy: Strategies and Applications. *Research (Wash DC)* 2021; 2021: 9816594 [PMID: 34041494 DOI: 10.34133/2021/9816594]
  - 35 Ye Y, Wang C, Zhang X, Hu Q, Zhang Y, Liu Q, Wen D, Milligan J, Bellotti A, Huang L, Dotti G, Gu Z. A melanin-mediated cancer immunotherapy patch. *Sci Immunol* 2017; 2 [PMID: 29127106]

- DOI: 10.1126/sciimmunol.aan5692]
- 36 Li Y, He L, Dong H, Liu Y, Wang K, Li A, Ren T, Shi D, Li Y. Fever-Inspired Immunotherapy Based on Photothermal CpG Nanotherapeutics: The Critical Role of Mild Heat in Regulating Tumor Microenvironment. *Adv Sci (Weinh)* 2018; 5: 1700805 [PMID: 29938166 DOI: 10.1002/advs.201700805]
  - 37 Zhang Y, He X, Zhang Y, Zhao Y, S Lu, Y Peng, L Lu, Hu X, Zhan M. Native Mitochondria-Targeting polymeric nanoparticles for mild photothermal therapy rationally potentiated with immune checkpoints blockade to inhibit tumor recurrence and metastasis. *Chem Engineer J* 2021; 424: 130171 [DOI: 10.1016/j.cej.2021.130171]
  - 38 Liu X, Zheng J, Sun W, Zhao X, Li Y, Gong N, Wang Y, Ma X, Zhang T, Zhao LY, Hou Y, Wu Z, Du Y, Fan H, Tian J, Liang XJ. Ferrimagnetic Vortex Nanoring-Mediated Mild Magnetic Hyperthermia Imparts Potent Immunological Effect for Treating Cancer Metastasis. *ACS Nano* 2019; 13: 8811-8825 [PMID: 31328922 DOI: 10.1021/acsnano.9b01979]
  - 39 Qi Y, Wang J, Kou Y, Pang H, Zhang S, Li N, Liu C, Weng Z, Jian X. Synthesis of an aromatic N-heterocycle derived from biomass and its use as a polymer feedstock. *Nat Commun* 2019; 10: 2107 [PMID: 31068596 DOI: 10.1038/s41467-019-10178-0]
  - 40 Liu HL, Hsieh HY, Lu LA, Kang CW, Wu MF, Lin CY. Low-pressure pulsed focused ultrasound with microbubbles promotes an anticancer immunological response. *J Transl Med* 2012; 10: 221 [PMID: 23140567 DOI: 10.1186/1479-5876-10-221]
  - 41 Li C, Lu Y, Cheng L, Zhang X, Yue J, Liu J. Combining Mechanical High-Intensity Focused Ultrasound Ablation with Chemotherapy for Augmentation of Anticancer Immune Responses. *Mol Pharm* 2021; 18: 2091-2103 [PMID: 33886331 DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00229]
  - 42 Liu C, Zhang P, Zhai X, Tian F, Li W, Yang J, Liu Y, Wang H, Wang W, Liu W. Nano-carrier for gene delivery and bioimaging based on carbon dots with PEL-passivation enhanced fluorescence. *Biomaterials* 2012; 33: 3604-3613 [PMID: 22341214 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.052]
  - 43 Conniot J, Scomparin A, Peres C, Yeini E, Pozzi S, Matos AI, Kleiner R, Moura LIF, Zupancić E, Viana AS, Doron H, Gois PMP, Erez N, Jung S, Satchi-Fainaro R, Florindo HF. Immunization with mannosylated nanovaccines and inhibition of the immune-suppressing microenvironment sensitizes melanoma to immune checkpoint modulators. *Nat Nanotechnol* 2019; 14: 891-901 [PMID: 31384037 DOI: 10.1038/s41565-019-0512-0]
  - 44 Zhou Q, Gong N, Zhang D, Li J, Han X, Dou J, Huang J, Zhu K, Liang P, Liang XJ, Yu J. Mannose-Derived Carbon Dots Amplify Microwave Ablation-Induced Antitumor Immune Responses by Capturing and Transferring "Danger Signals" to Dendritic Cells. *ACS Nano* 2021; 15: 2920-2932 [PMID: 33523631 DOI: 10.1021/acsnano.0c09120]
  - 45 Wang R, He Z, Cai P, Zhao Y, Gao L, Yang W, Zhao Y, Gao X, Gao F. Surface-Functionalized Modified Copper Sulfide Nanoparticles Enhance Checkpoint Blockade Tumor Immunotherapy by Photothermal Therapy and Antigen Capturing. *ACS Appl Mater Interfaces* 2019; 11: 13964-13972 [PMID: 30912920 DOI: 10.1021/acsaami.9b01107]
  - 46 Woo SR, Fuertes MB, Corrales L, Spranger S, Furdyna MJ, Leung MY, Duggan R, Wang Y, Barber GN, Fitzgerald KA, Alegre ML, Gajewski TF. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors. *Immunity* 2014; 41: 830-842 [PMID: 25517615 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.017]
  - 47 Deng L, Liang H, Xu M, Yang X, Burnette B, Arina A, Li XD, Mauceri H, Beckett M, Darga T, Huang X, Gajewski TF, Chen ZJ, Fu YX, Weichselbaum RR. STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Promotes Radiation-Induced Type I Interferon-Dependent Antitumor Immunity in Immunogenic Tumors. *Immunity* 2014; 41: 843-852 [PMID: 25517616 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.019]
  - 48 Guo H, Huang J, Tan Y, Wu W, Huang T, Zhang N, Chen S, Zhang C, Xie X, Shuai X. Nanodrug shows spatiotemporally controlled release of anti-PD-L1 antibody and STING agonist to effectively inhibit tumor progression after radiofrequency ablation. *Nano Today* 2022; 43: 101425 [DOI: 10.1016/j.nantod.2022.101425]
  - 49 Zhan M, Yu X, Zhao W, Peng Y, Peng S, Li J, Lu L. Extracellular matrix-degrading STING nanoagonists for mild NIR-II photothermal-augmented chemodynamic-immunotherapy. *J Nanobiotechnology* 2022; 20: 23 [PMID: 34991618 DOI: 10.1186/s12951-021-01226-3]
  - 50 Nam GH, Lee EJ, Kim YK, Hong Y, Choi Y, Ryu MJ, Woo J, Cho Y, Ahn DJ, Yang Y, Kwon IC, Park SY, Kim IS. Combined Rho-kinase inhibition and immunogenic cell death triggers and propagates immunity against cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 2165 [PMID: 29867097 DOI: 10.1038/s41467-018-04607-9]
  - 51 Li X, Meng G, Krawetz R, Liu S, Rancourt DE. The ROCK inhibitor Y-27632 enhances the survival rate of human embryonic stem cells following cryopreservation. *Stem Cells Dev* 2008; 17: 1079-1085 [PMID: 19006455 DOI: 10.1089/scd.2007.0247]
  - 52 Li Q, Li J, Song S, Chen W, Shen X, Li S, Xing D. Nanoparticle-mediated tumor vaccines for personalized therapy: preparing tumor antigens in vivo or ex vivo? *J Mater Chem B* 2021; 9: 2352-2366 [PMID: 33659970 DOI: 10.1039/d0tb02915g]
  - 53 Saeed M, Chen F, Ye J, Shi Y, Lammers T, De Geest BG, Xu ZP, Yu H. From Design to Clinic: Engineered Nanobiomaterials for Immune Normalization Therapy of Cancer. *Adv Mater* 2021; 33: e2008094 [PMID: 34048101 DOI: 10.1002/adma.202008094]
  - 54 Han X, Wang R, Xu J, Chen Q, Liang C, Chen J, Zhao J, Chu J, Fan Q, Archibong E, Jiang L, Wang C, Liu Z. In situ thermal ablation of tumors in combination with nano-adjuvant and immune checkpoint blockade to inhibit cancer metastasis and recurrence. *Biomaterials* 2019; 224: 119490 [PMID: 31542515 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119490]
  - 55 Cao Y, Zhou Y, Pan J, Zhong X, Ding J, Jing X, Sun SK. A general strategy towards an injectable microwave-sensitive immune hydrogel for combined percutaneous microwave ablation and immunotherapy. *Chem Engineer J* 2021; 422: 130111 [DOI: 10.1016/j.cej.2021.130111]
  - 56 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaudier TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-1813 [PMID: 26406148 DOI: 10.1056/NEJMoa1510665]
  - 57 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27: 450-461 [PMID: 25858804 DOI: 10.1016/j.ccr.2015.03.001]
  - 58 Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, Coussens LM, Gaborovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Hedrick CC, Vonderheide RH, Pittet MJ, Jain RK, Zou W, Howcroft TK, Woodhouse EC, Weinberg RA, Krummel MF. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018; 24: 541-550 [PMID: 29686425 DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x]
  - 59 Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 717-734 [PMID: 28741618 DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.101]
  - 60 Teng MW, Ngiew SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers

- Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res* 2015; 75: 2139-2145 [PMID: 25977340 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255]
- 61 Deng R, Bumbaca D, Pastuskovas CV, Boswell CA, West D, Cowan KJ, Chiu H, McBride J, Johnson C, Xin Y, Koeppen H, Leabman M, Iyer S. Preclinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, tissue distribution, and tumor penetration of anti-PD-L1 monoclonal antibody, an immune checkpoint inhibitor. *MAbs* 2016; 8: 593-603 [PMID: 26918260 DOI: 10.1080/19420862.2015.1136043]
  - 62 Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, Gopalakrishnan V, Choi K, DuPont HL, Jiang ZD, Abu-Sbeih H, Sanchez CA, Chang CC, Parra ER, Francisco-Cruz A, Raju GS, Stroehein JR, Campbell MT, Gao J, Subudhi SK, Maru DM, Blando JM, Lazar AJ, Allison JP, Sharma P, Tetzlaff MT, Wargo JA, Jenq RR. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med* 2018; 24: 1804-1808 [PMID: 30420754 DOI: 10.1038/s41591-018-0238-9]
  - 63 El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH Rd, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492-2502 [PMID: 28434648 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2]
  - 64 Han X, Chen J, Chu J, Liang C, Ma Q, Fan Q, Liu Z, Wang C. Platelets as platforms for inhibition of tumor recurrence post-physical therapy by delivery of anti-PD-L1 checkpoint antibody. *J Control Release* 2019; 304: 233-241 [PMID: 31071371 DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.05.008]
  - 65 Chen M, Chen M, He J. Cancer cell membrane cloaking nanoparticles for targeted co-delivery of doxorubicin and PD-L1 siRNA. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47: 1635-1641 [PMID: 31027450 DOI: 10.1080/21691401.2019.1608219]
  - 66 Harris JC, Scully MA, Day ES. Cancer Cell Membrane-Coated Nanoparticles for Cancer Management. *Cancers (Basel)* 2019; 11 [PMID: 31766360 DOI: 10.3390/cancers11121836]
  - 67 Fang X, Wu X, Li Z, Jiang L, Lo WS, Chen G, Gu Y, Wong WT. Biomimetic Anti-PD-1 Peptide-Loaded 2D FePSe<sub>3</sub> Nanosheets for Efficient Photothermal and Enhanced Immune Therapy with Multimodal MR/PA/Thermal Imaging. *Adv Sci (Weinh)* 2021; 8: 2003041 [PMID: 33511018 DOI: 10.1002/advs.202003041]
  - 68 Tang H, Xu X, Chen Y, Xin H, Wan T, Li B, Pan H, Li D, Ping Y. Reprogramming the Tumor Microenvironment through Second-Near-Infrared-Window Photothermal Genome Editing of PD-L1 Mediated by Supramolecular Gold Nanorods for Enhanced Cancer Immunotherapy. *Adv Mater* 2021; 33: e2006003 [PMID: 33538047 DOI: 10.1002/adma.202006003]
  - 69 Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. *Annu Rev Immunol* 2020; 38: 541-566 [PMID: 32017635 DOI: 10.1146/annurev-immunol-042718-041717]
  - 70 Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood* 2018; 131: 58-67 [PMID: 29118008 DOI: 10.1182/blood-2017-06-741033]
  - 71 Zhou W, Yu M, Mao X, Pan H, Tang X, Wang J, Che N, Xie H, Ling L, Zhao Y, Liu X, Wang C, Zhang K, Qiu W, Ding Q, Wang S. Landscape of the Peripheral Immune Response Induced by Local Microwave Ablation in Patients with Breast Cancer. *Adv Sci (Weinh)* 2022; 9: e2200033 [PMID: 35403824 DOI: 10.1002/advs.202200033]
  - 72 Canale M, Ulivi P, Foschi FG, Scarpi E, De Matteis S, Donati G, Ercolani G, Scartozzi M, Faloppi L, Passardi A, Tamburini E, Valgiusti M, Marisi G, Frassinetti GL, Casadei Gardini A. Clinical and circulating biomarkers of survival and recurrence after radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 129: 44-53 [PMID: 30097237 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.017]
  - 73 Li S, Zhu C, Zhou X, Chen L, Bo X, Shen Y, Guan X, Han X, Shan D, Sun L, Chen Y, Xu H, Yue W. Engineering ROS-Responsive Bioscaffolds for Disrupting Myeloid Cell-Driven Immunosuppressive Niche to Enhance PD-L1 Blockade-Based Postablative Immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)* 2022; 9: e2104619 [PMID: 35156339 DOI: 10.1002/advs.202104619]
  - 74 Shen Y, Chen L, Guan X, Han X, Bo X, Li S, Sun L, Chen Y, Yue W, Xu H. Tailoring Chemoimmunostimulant Bioscaffolds for Inhibiting Tumor Growth and Metastasis after Incomplete Microwave Ablation. *ACS Nano* 2021; 15: 20414-20429 [PMID: 34881574 DOI: 10.1021/acsnano.1c08826]
  - 75 Kashiwagi S, Tsukada K, Xu L, Miyazaki J, Kozin SV, Tyrrell JA, Sessa WC, Gerweck LE, Jain RK, Fukumura D. Perivascular nitric oxide gradients normalize tumor vasculature. *Nat Med* 2008; 14: 255-257 [PMID: 18278052 DOI: 10.1038/nm1730]
  - 76 Yang Z, Gao D, Guo X, Jin L, Zheng J, Wang Y, Chen S, Zheng X, Zeng L, Guo M, Zhang X, Tian Z. Fighting Immune Cold and Reprogramming Immunosuppressive Tumor Microenvironment with Red Blood Cell Membrane-Camouflaged Nanobullets. *ACS Nano* 2020 [PMID: 33166111 DOI: 10.1021/acsnano.0c07721]
  - 77 Li Z, Xiao C, Yong T, Li Z, Gan L, Yang X. Influence of nanomedicine mechanical properties on tumor targeting delivery. *Chem Soc Rev* 2020; 49: 2273-2290 [PMID: 32215407 DOI: 10.1039/c9cs00575g]
  - 78 David A. Peptide ligand-modified nanomedicines for targeting cells at the tumor microenvironment. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 119: 120-142 [PMID: 28506743 DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.006]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# 益生菌联合四联抗幽门螺杆菌治疗在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害中的应用效果

朱书渊, 沈海萍

朱书渊, 沈海萍, 浙江省丽水市第二人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

朱书渊, 本科, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病诊治工作及内镜下胃肠息肉、早癌诊治。

作者贡献分布: 朱书渊负责文章设计撰写, 沈海萍负责资料收集。

通讯作者: 朱书渊, 本科, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市北环路69号, 丽水市第二人民医院消化内镜中心。 [jiawan804@163.com](mailto:jiawan804@163.com)

收稿日期: 2022-05-30

修回日期: 2022-08-07

接受日期: 2022-09-20

在线出版日期: 2022-10-08

## Therapeutic effects of probiotics combined with quadruple anti-*Helicobacter pylori* therapy in coronary artery disease patients with long-term antiplatelet-induced upper gastrointestinal mucosal damage

Shu-Yuan Zhu, Hai-Ping Shen

Shu-Yuan Zhu, Hai-Ping Shen, Department of Gastroenterology, The Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Shu-Yuan Zhu, Undergraduate, Attending Physician, 323000, Digestive Endoscopy Center, Lishui Second People's Hospital, No. 69 Beihuan Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. [jiawan804@163.com](mailto:jiawan804@163.com)

Received: 2022-05-30

Revised: 2022-08-07

Accepted: 2022-09-20

Published online: 2022-10-08

## Abstract

### BACKGROUND

Long-term antiplatelet therapy may cause damage to the upper gastrointestinal mucosa of patients with coronary heart disease. Probiotics can not only improve intestinal micro-ecology, but also effectively antagonize *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). In this study, we explored whether probiotics can improve the upper gastrointestinal mucosa damage caused by long-term antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease.

### AIM

To investigate the effect of probiotics combined with quadruple anti-*H. pylori* therapy in coronary artery disease patients with long-term antiplatelet-induced upper gastrointestinal mucosal damage.

### METHODS

A total of 220 patients with coronary artery disease on long-term antiplatelet therapy at our hospital from January 2019 to June 2021 were selected, and all of them had upper gastrointestinal mucosal damage and were positive for *H. pylori*. The patients were randomly divided into either a control group or an observation group (110 cases each). The control group was treated with quadruple anti-*H. pylori* therapy, and the observation group was treated with probiotics combined with quadruple anti-*H. pylori* therapy. The clinical efficacy, eradication rate of *H. pylori*, and changes of gastrointestinal mucosal pathology score, gastrointestinal function indexes [pepsinogen II (PG II), pepsinogen I (PG I), and gastrin-17 (G-17)], inflammatory factors [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-6, and IL-8] were compared in the two groups, and endpoint events were recorded.

## RESULTS

The total clinical treatment efficiency of the observation group was 88.18%, which was significantly higher than that of the control group (78.18%;  $P < 0.05$ ). The eradication rate of *H. pylori* at 6 mo after drug discontinuation was significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Inflammation, atrophy, intestinal epithelial chemosis, and heterotypic hyperplasia scores were significantly lower in the observation group than in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). Serum PG I, PG II, and G-17 levels were significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Serum TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-8 levels were also significantly lower in the observation group than in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

The addition of probiotics to the long-term antiplatelet-induced upper gastrointestinal mucosal damage treatment in patients with coronary artery disease is beneficial for clinical outcomes, effectively improving *H. pylori* eradication rates, reducing inflammatory responses, and decreasing the risk of carcinogenesis.

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

**Key Words:** Probiotics; Coronary heart disease; Mucosal damage of the upper digestive tract; Inflammatory factor

**Citation:** Zhu SY, Shen HP. Therapeutic effects of probiotics combined with anti-*Helicobacter pylori* therapy in coronary artery disease patients with long-term antiplatelet-induced upper gastrointestinal mucosal damage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(19): 838-844

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/838.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i19.838>

## 摘要

### 背景

长期抗血小板治疗易造成冠心病患者上消化道黏膜损害, 益生菌作为有益菌群, 不仅能改善肠道微生态, 还可有效拮抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)。本研究拟定益生菌能改善冠心病长期抗血小板所致上消化道黏膜损害, 通过对照试验进行论证。

### 目的

探讨益生菌联合四联抗*H. pylori*治疗在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害中的应用效果。

### 方法

选取2019-01/2021-06我院220例长期抗血小板治疗的冠心病患者, 患者均伴有*H. pylori*阳性的上消化道黏膜损害。随机分为两组, 各110例。对照组予以四联抗*H. pylori*治疗, 观察组予以益生菌四联抗*H. pylori*治

疗。观察两组临床疗效、*H. pylori*根除率及治疗前后消化道黏膜病理评分、胃肠功能指标[胃蛋白酶原 II (pepsinogen II, PG II)、胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I)及胃泌素-17(gastrin-17, G-17)]、炎症因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)]变化情况, 并记录终点事件。

## 结果

观察组临床治疗总有效率88.18%高于对照组78.18%( $P < 0.05$ ); 观察组停药后6个月*H. pylori*根除率高于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生评分均较对照组低( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后血清PG I、PG II、G-17水平均较对照组低( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8水平均较对照组低( $P < 0.05$ ); 两组心血管不良事件、消化道出血及全因死亡率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 结论

在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害治疗中添加益生菌对临床疗效是有益的, 可有效提高*H. pylori*根除率、减轻炎症反应、降低癌变风险。

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

**关键词:** 益生菌; 冠心病; 上消化道黏膜损害; 炎症因子

**核心提要:** 冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后需长期进行抗血小板治疗。然而, 长期抗血小板治疗易引发系列消化道症状, 四联抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是治疗*H. pylori*阳性的上消化道黏膜损害患者的基础疗法。益生菌联合抗*H. pylori*治疗, 可有效改善患者肠道微生态, 提高*H. pylori*根除率及溃疡愈合质量。本研究拟定益生菌抗*H. pylori*能改善冠心病长期抗血小板所致上消化道黏膜损害, 通过对照试验进行论证。

**文献来源:** 朱书渊, 沈海萍. 益生菌联合四联抗幽门螺杆菌治疗在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害中的应用效果. *世界华人消化杂志* 2022; 30(19): 838-844

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/838.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i19.838>

## 0 引言

冠心病是临床常见心血管疾病, 需长期进行抗血小板治疗。目前, 阿司匹林、氯吡格雷双抗疗法普遍用于经皮冠状动脉介入治疗(percuteaneous coronary intervention, PCI)后, 相关指南均推荐PCI术后双抗治疗至少1年, 可有效预防不良心血管事件的发生<sup>[1]</sup>。然而, 长期抗血小板治

表 1 两组一般资料比较

| 项目               | 观察组( <i>n</i> = 110) | 对照组( <i>n</i> = 110) | <i>t/χ<sup>2</sup></i> | <i>P</i> |
|------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------|
| 性别(男/女)          | 60/50                | 54/56                | 0.655                  | 0.418    |
| 年龄(岁)            | 23–81(53.69 ± 10.32) | 25–78(55.02 ± 9.36)  | 0.748                  | 0.396    |
| 冠心病病程(年)         | 2–8(5.11 ± 1.56)     | 2–10(5.36 ± 1.64)    | 1.158                  | 0.248    |
| 内镜下上消化道黏膜损伤评分(份) | 1–4(2.86 ± 0.52)     | 1–4(2.79 ± 0.48)     | 1.037                  | 0.301    |
| 医疗费用支付方式         |                      |                      | 0.698                  | 0.404    |
| 自费               | 15(13.64)            | 11(10.00)            |                        |          |
| 医保               | 95(86.36)            | 99(90.00)            |                        |          |

疗虽能预防心血管事件,但同时也会引发系列问题,如恶心、反酸、腹痛、腹胀、烧灼感、食欲减退等消化道症状,其中上消化道黏膜损害是最突出、最棘手问题。调查显示,目前,我国幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染者高达42%–64%,而上消化道黏膜损害患者是*H. pylori*感染的高发人群,且*H. pylori*感染又会加重上消化道黏膜损伤<sup>[2]</sup>。因此,四联抗*H. pylori*治疗成为治疗*H. pylori*阳性的上消化道黏膜损害患者的基础疗法,对*H. pylori*感染具有显著的治疗作用。益生菌是可优化肠道消化功能的一种菌群,定植于胃肠道黏膜,可防止有害致病菌群的侵害,抑制菌群毒性物质分泌。另外,研究发现,益生菌定植于胃肠道,对于*H. pylori*等致病细菌具有较高的拮抗作用<sup>[3]</sup>。学者钱小棋等<sup>[4]</sup>研究发现,益生菌联合抗*H. pylori*治疗,可有效改善患者肠道微生态,提高*H. pylori*根除率及溃疡愈合质量。鉴于此,本研究尝试采取益生菌四联抗*H. pylori*治疗冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害,以期临床防治黏膜损害提供试验依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2019-01/2021-06我院220例长期抗血小板治疗的冠心病患者,均伴有*H. pylori*阳性的上消化道黏膜损害。(1)纳入标准:冠心病患者,规律口服氯吡格雷75 mg/d和阿司匹林100 mg/d抗血小板治疗≥1年;胃镜检查显示上消化道黏膜溃疡,且14C-尿素呼气试验阳性;知情本研究,签订同意书;(2)排除标准:严重免疫性疾病者;严重凝血功能障碍、肝肾功能不全者;合并贫血及脑血管疾病者;既往有消化道溃疡者;哺乳期、妊娠期女性。本研究经医院伦理委员会审批(审批号:WY7754)。

两组性别、年龄、冠心病病程、内镜下上消化道黏膜损伤评分、医疗费用支付方式等资料无显著差异( $P>0.05$ ),见表1。

**1.2 方法** (1)对照组:采取四联抗*H. pylori*治疗,饭前口服奥美拉唑镁肠溶胶囊(浙江金华康恩贝生物制药有限公

司,国药准字H19991118,规格20 mg),20 mg/次,2次/d;饭前口服胶体果胶铋胶囊(浙江得恩德制药股份有限公司,国药准字H20093002,规格100 mg),200 mg/次,3次/d;饭后口服阿莫西林胶囊(石药集团中诺药业,国药准字H13023964,规格0.25 g),1000 mg/次,2次/d;饭后口服克拉霉素片(浙江贝得药业有限公司,国药准字H20083281,规格0.25 g),500 mg/次,2次/d,7 d/疗程,共2个疗程。

(2)观察组:采取益生菌联合四联抗*H. pylori*治疗,四联抗*H. pylori*的用法和用量同对照组,饭前口服益生菌双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(晋城海斯制药有限公司,国药准字S19993065,规格210 mg),420 mg/次,2次/d,连续用药2 wk。

**1.3 观察指标** (1)临床疗效:治愈:溃疡及周围炎性全部消失;显效:有炎症存在(S1期),但溃疡消失;有效:溃疡面积缩小较治疗前缩小≥50%;无效:溃疡面积缩小<50%,溃疡面无改变<sup>[5]</sup>。治愈、显效、有效计入总有效。

(2)*H. pylori*根除率:停药后1 mo、6 mo后采用14C-UBT检测*H. pylori*的复发情况。

(3)消化道黏膜病理评分:治疗前后胃镜下取出胃黏膜组织活检,石蜡标本切片后常规脱蜡,HE染色后观察患者胃黏膜炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生情况,无症状计为0分,轻中重度分别为1、2、3分。由2名经验丰富的病理医师进行评分取均值。

(4)血清指标:治疗前、治疗2 wk后采集患者晨空腹肘静脉血4 mL,离心后取血清检测,酶联免疫吸附法检测胃功能指标[胃蛋白酶原 II(pepsinogen II, PG II)、胃蛋白酶原 I(pepsinogen I, PG I)及胃泌素-17(gastrin-17,G-17)]、炎症因子[肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)],检测严格按试剂说明操作,所有试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司生产。

**统计学处理** 采用SPSS 23.0统计学软件包处理数据,计量资料(mean ± SD)表示,*t*检验,计数资料 $n(\%)$ 表示, $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 即差异有统计学意义。

表 2 两组临床疗效比较[n(%)]

| 组别       | 例数  | 治愈        | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效       |
|----------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组      | 110 | 30(27.27) | 40(36.36) | 27(24.55) | 13(11.82) | 97(88.18) |
| 对照组      | 110 | 27(24.55) | 35(31.82) | 24(21.82) | 24(21.82) | 86(78.18) |
| $\chi^2$ |     |           |           |           |           | 3.932     |
| <i>P</i> |     |           |           |           |           | 0.047     |

表 3 两组 *H. pylori* 根除率比较[n(%)]

| 组别       | 例数  | 1 mo       | 6 mo      |
|----------|-----|------------|-----------|
| 观察组      | 110 | 102(92.73) | 99(90.00) |
| 对照组      | 110 | 101(91.82) | 80(72.73) |
| $\chi^2$ |     | 0.064      | 10.822    |
| <i>P</i> |     | 0.801      | 0.001     |

随访6 mo, 均无失访病例。 *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

表 4 两组消化道黏膜病理评分比较(mean  $\pm$  SD, 分)

| 时间  | 组别       | 例数  | 炎症                           | 萎缩                           | 肠上皮化生                        | 异型增生                         |
|-----|----------|-----|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 治疗前 | 观察组      | 110 | 2.31 $\pm$ 0.98              | 2.04 $\pm$ 0.54              | 2.63 $\pm$ 0.74              | 2.02 $\pm$ 0.64              |
|     | 对照组      | 110 | 2.28 $\pm$ 0.84              | 1.98 $\pm$ 0.49              | 2.58 $\pm$ 0.65              | 1.98 $\pm$ 0.65              |
|     | <i>t</i> |     | 0.685                        | 0.432                        | 0.532                        | 0.589                        |
|     | <i>P</i> |     | 0.412                        | 0.667                        | 0.595                        | 0.534                        |
| 治疗后 | 观察组      | 110 | 0.89 $\pm$ 0.13 <sup>b</sup> | 1.46 $\pm$ 0.32 <sup>b</sup> | 1.23 $\pm$ 0.46 <sup>b</sup> | 1.56 $\pm$ 0.38 <sup>b</sup> |
|     | 对照组      | 110 | 1.23 $\pm$ 0.25 <sup>b</sup> | 1.78 $\pm$ 0.41 <sup>b</sup> | 1.78 $\pm$ 0.52 <sup>b</sup> | 1.74 $\pm$ 0.41 <sup>b</sup> |
|     | <i>t</i> |     | 12.381                       | 9.784                        | 8.309                        | 3.377                        |
|     | <i>P</i> |     | < 0.001                      | < 0.001                      | < 0.001                      | < 0.001                      |

<sup>b</sup>*P* < 0.01, 与同组治疗前相比。

## 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床治疗总有效率88.18%高于对照组78.18% (*P* < 0.05)。见表2。

2.2 两组 *H. pylori* 根除率比较 两组停药后1 mo *H. pylori* 根除率比较, 差异无统计学意义, 停药后6 mo *H. pylori* 根除率高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表3。

2.3 两组消化道黏膜病理评分比较 两组治疗前炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生评分比较, 差异无统计学意义, 观察组治疗后炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生评分均较对照组低, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表4。

2.4 两组血清PG I、PG II、G-17水平比较 两组治疗前血清PG I、PG II、G-17水平比较, 差异无统计学意义, 观察组治疗后血清PG I、PG II、G-17水平均较对照组低, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表5。

2.5 两组血清炎症因子比较 两组治疗前血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8水平比较, 差异无统计学意义, 观察组治疗后血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8水平均较对照组低, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表6。

## 3 讨论

消化道黏膜损害是冠心病患者长期抗血小板聚集的严重并发症之一, 现已证实, 消化道黏膜损害患者多伴 *H. pylori* 感染, 根除 *H. pylori* 治疗方案成为必然<sup>[6]</sup>。目前, 欧洲幽门螺杆菌研究协会发表共识报告, 推荐将含铋剂的质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)四联疗法作为 *H. pylori* 感染治疗的一线疗法<sup>[7]</sup>。基于我国PPI三联疗法疗效不断下降, 2012年医学会消化研究协会发布第四次幽门螺杆菌共识, 推荐含有铋剂的四联疗法作为 *H. pylori* 治疗的首选方案<sup>[8]</sup>。本研究给予长期抗血小板所致上消化道黏膜损害的冠心病患者抗 *H. pylori* 的四联疗法, 结果

表 5 两组血清PG I、PG II、G-17水平比较(mean ± SD)

| 时间  | 组别       | 例数  | PG I (μg/L)                 | PG II (μg/L)              | G-17(ng/L)                  |
|-----|----------|-----|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 治疗前 | 观察组      | 110 | 278.39 ± 60.52              | 18.31 ± 3.52              | 318.24 ± 55.41              |
|     | 对照组      | 110 | 274.99 ± 58.69              | 18.14 ± 3.69              | 312.89 ± 60.12              |
|     | <i>t</i> |     | 0.423                       | 0.615                     | 0.686                       |
|     | <i>P</i> |     | 0.673                       | 0.402                     | 0.493                       |
| 治疗后 | 观察组      | 110 | 162.59 ± 30.12 <sup>b</sup> | 12.41 ± 1.07 <sup>b</sup> | 89.41 ± 20.87 <sup>b</sup>  |
|     | 对照组      | 110 | 184.83 ± 35.87 <sup>b</sup> | 14.89 ± 1.25 <sup>b</sup> | 115.49 ± 29.12 <sup>b</sup> |
|     | <i>t</i> |     | 4.980                       | 5.532                     | 7.629                       |
|     | <i>P</i> |     | < 0.001                     | < 0.001                   | < 0.001                     |

<sup>b</sup>*P* < 0.01, 与同组治疗前相比。PG I: 胃蛋白酶原 I; PG II: 胃蛋白酶原 II; G-17: 胃泌素-17。

表 6 两组血清炎症因子比较(mean ± SD)

| 时间  | 组别       | 例数  | TNF-α(μg/mL)             | IL-6(ng/L)                | IL-8(ng/L)               |
|-----|----------|-----|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 治疗前 | 观察组      | 110 | 2.67 ± 0.71              | 62.49 ± 13.29             | 11.78 ± 1.69             |
|     | 对照组      | 110 | 2.64 ± 0.68              | 61.87 ± 14.63             | 11.62 ± 1.58             |
|     | <i>t</i> |     | 0.320                    | 0.329                     | 0.410                    |
|     | <i>P</i> |     | 0.749                    | 0.743                     | 0.638                    |
| 治疗后 | 观察组      | 110 | 1.22 ± 0.30 <sup>b</sup> | 16.32 ± 6.41 <sup>b</sup> | 7.52 ± 0.74 <sup>b</sup> |
|     | 对照组      | 110 | 1.58 ± 0.35 <sup>b</sup> | 20.85 ± 7.59 <sup>b</sup> | 8.69 ± 0.89 <sup>b</sup> |
|     | <i>t</i> |     | 8.191                    | 4.782                     | 10.602                   |
|     | <i>P</i> |     | < 0.001                  | < 0.001                   | < 0.001                  |

<sup>b</sup>*P* < 0.01, 与同组治疗前相比。TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白细胞介素-6; IL-8: 白细胞介素-8。

显示, 总有效率为78.18%, 提示常规四联疗法虽有一定成效, 但其疗效仍有待提升。

现阶段, 四联疗法在临床应用中取得良好效果, 但抗生素耐药性及敏感度下降等问题一直存在, 对疗效产生不同程度影响。多数研究认为, 益生菌与含铋剂的PPI四联疗法联合均有显著增益效果, 但其显著性存在差异<sup>[9,10]</sup>。益生菌作为可优化胃肠道消化功能的有益菌群, 可定植于胃肠道黏膜, 形成一层保护膜, 能有效防止有害致病菌群侵害人体, 抑制菌群毒性物质的分泌<sup>[11,12]</sup>。另有研究发现, 益生菌、PPI四联疗法联合*H. pylori*根除率高达94.7%, 相比单一PPI四联疗法86.7%, 有显著提升<sup>[13]</sup>。在此基础上本研究进一步对停药后益生菌对*H. pylori*根除的长期作用, 结果显示, 停药后6个月观察组*H. pylori*根除率仍高于对照组(*P* < 0.05), 这一结论与张蕴秀研究一致<sup>[14]</sup>, 可见益生菌可长期有效抑制并根除幽*H. pylori*, 原因在于, 当益生菌进入胃部, 会活化产生活性抑菌物质, 尤其是嗜酸乳杆菌和双歧杆菌, 可分泌有机酸、短链脂肪酸及抗菌肽等物质, 能够直接抑制或杀灭*H. pylori*。研究认为, 大量炎性介质及炎性细胞因子的释放是消化道黏膜损害发生的重要原因<sup>[15]</sup>。TNF-α在胃肠道黏膜损伤

中发挥作用, 可引起中性粒细胞活化, 造成小血管内凝血, 不利于黏膜血氧供应而加剧损伤, 形成溃疡。此外, TNF-α可促进IL-6、IL-8等其他炎性细胞因子释放, 诱导巨噬细胞、中性粒细胞聚集于炎症部位, 产生活性氧代谢产物, 加剧黏膜损伤程度<sup>[16]</sup>。益生菌作为有益菌群, 可通过NF-κB信号通路和MAPK信号通路, 调节抗炎和促炎平衡, 并可准确识别上皮细胞表面TLR受体, 通过TLR受体通路的激活而对免疫炎症产生调节作用<sup>[17]</sup>。本研究显示, 治疗后观察组血清TNF-α、IL-6、IL-8水平均明显低于对照组(*P* < 0.05), 与上述分析相符, 表明在四联基础上加用益生菌对减轻消化道黏膜损害患者炎症反应具有重要作用。此外, *H. pylori*感染已被公认为是胃癌形成的I级致癌因子, 现有研究显示, 根除*H. pylori*能从源头阻断ca-gA、VacA分泌, 抑制胃黏膜内Cox-2表达, 有效阻断或预防慢性炎症及其诱发癌前病变, 如异型增生、肠上皮化生等<sup>[18,19]</sup>。本研究显示, 治疗后观察组炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生评分均低于对照组(*P* < 0.05)。由此可见, 益生菌四联抗*H. pylori*治疗可降低消化道黏膜损害患者胃癌风险, 考虑可能与益生菌的免疫炎症调节、增益抗*H. pylori*等作用有关。

此外, 研究报道, 与健康人群相比, 消化道黏膜损害患者的壁细胞和细胞数量明显增加, 并伴随大量的PG I、PG II分泌入血<sup>[20]</sup>。胃泌素是G细胞分泌的一种胃肠激素, 可促进胃蛋白酶原大量分泌, 刺激胃黏膜细胞增殖, 准确反映胃黏膜状态。PG I、PG II、G-17是临床较为常用的评估胃黏膜的敏感指标, 其血清浓度与消化性溃疡密切相关。本研究显示, 治疗后观察组血清PG I、PG II、G-17水平均低于对照组( $P<0.05$ ), 可见益生菌四联抗*H. pylori*治疗对减轻长期抗血小板治疗所致上消化道黏膜损害程度, 降低消化道溃疡风险, 其具体作用机制仍需临床进一步探究。

#### 4 结论

综上所述, 本研究表明, 在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害治疗中添加益生菌对临床疗效是有益的, 可有效提高*H. pylori*根除率、减轻炎症反应、降低癌变风险。但益生菌最佳疗程、剂量及在*H. pylori*根除治疗方案中能否代替抗生素仍需在今后工作中进一步深入探究。

#### 文章亮点

##### 实验背景

冠心病是临床常见心血管疾病, 需长期进行抗血小板治疗。然而, 长期抗血小板治疗虽能预防心血管事件, 但同时也会引发系列消化道症状, 且我国幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染者高达42%-64%, 又进一步加重上消化道黏膜损伤。因此, 四联抗*H. pylori*治疗成为治疗*H. pylori*阳性的上消化道黏膜损害患者的基础疗法。益生菌作为有益菌群, 不仅能改善肠道微生态, 还可有效拮抗幽门螺杆菌。

##### 实验动机

本研究尝试采取益生菌四联抗*H. pylori*治疗冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害, 以期临床防治黏膜损害提供试验依据。

##### 实验目标

探讨益生菌联合四联抗*H. pylori*在冠心病长期抗血小板患者中*H. pylori*根除率、减轻炎症反应、降低癌变风险的应用价值。

##### 实验方法

选取2019-01/2021-06我院220例长期抗血小板治疗伴*H. pylori*阳性上消化道黏膜损害的冠心病患者。随机分组, 对照组予以四联抗*H. pylori*治疗, 观察组予以益生菌

四联抗*H. pylori*治疗。比较观察两组临床疗效、*H. pylori*根除率及治疗前后消化道黏膜病理评分、胃肠功能指标、炎症因子变化情况, 并记录终点事件。

##### 实验结果

观察组临床治疗总有效率、停药后6 mo *H. pylori*根除率高于对照组( $P<0.05$ ); 观察组治疗后炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生评分, 血清[胃蛋白酶原 II (pepsinogen II, PG II)、胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I)]及胃泌素-17(gastrin-17, G-17)水平, 血清[肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)]水平均较对照组低( $P<0.05$ ); 两组心血管不良事件、消化道出血及全因死亡率比较, 差异无统计学意义。

##### 实验结论

在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害治疗中添加益生菌对临床疗效是有益的, 可有效提高*H. pylori*根除率、减轻炎症反应、降低癌变风险。

##### 展望前景

现阶段, 四联疗法在临床应用中取得良好效果, 益生菌与含铋剂的质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)四联疗法联合均有显著增益效果, 减少四联疗法抗生素的耐药性及敏感度下降等问题, 对减轻消化道黏膜损害患者炎症反应具有重要作用; 同时有效阻断或预防慢性炎症及其诱发癌前病变, 同时减轻长期抗血小板治疗所致上消化道黏膜损害程度, 降低消化道溃疡风险。值得推广继承和研究, 对临床具有指导意义, 对临床防治黏膜损害, 降低国内冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害具有借鉴意义。

#### 5 参考文献

- 张倩倩, 郑松柏. 抗血小板药物胃肠道损伤及其预防策略的研究进展. 中华老年医学杂志 2020; 39: 1488-1491 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.12.027]
- Teng G, Liu Y, Wu T, Wang W, Wang H, Hu F. Efficacy of Sucralfate-Combined Quadruple Therapy on Gastric Mucosal Injury Induced by *Helicobacter pylori* and Its Effect on Gastrointestinal Flora. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 4936318 [PMID: 32934960 DOI: 10.1155/2020/4936318]
- Bruno G, Rocco G, Zaccari P, Porowska B, Mascellino MT, Severi C. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Dysbiosis: Can Probiotics Administration Be Useful to Treat This Condition? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2018; 2018: 6237239 [PMID: 30275917 DOI: 10.1155/2018/6237239]
- 钱小棋, 陈玲玲, 钟海兵. 益生菌联合抗幽门螺杆菌治疗对消化性溃疡患者的疗效. 中国微生态学杂志 2018; 30: 189-192 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201802016]
- 郑秀金, 肖佛义, 杨卫远. 胃得安胶囊联合四联疗法对胃溃疡伴Hp感染患者疗效及血清学指标的影响. 中国中西医结合消化杂志 2021; 29: 32-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2021.01.07]

- 6 王芳, 秦燕鸿, 陈秀春. 芪黄解毒方联合四联疗法治疗Hp阳性胃溃疡疗效及对Hp根除率、黏膜愈合质量的影响. 四川中医 2021; 39: 111-114 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.037]
- 7 唐斌, 冷衍恩, 白映涛, 舒欧, 蒋波, 李月平, 邹俊. 艾普拉唑肠溶片联合铋剂四联疗法对幽门螺杆菌感染患者糖脂代谢的影响. 河北医药 2021; 43: 3737-3740 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.24.013]
- 8 Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone RK. High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for Helicobacter Pylori Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 2859-2864 [PMID: 31554388 DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2859]
- 9 王蕊蕊. 益生菌联合四联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响因素分析. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 1422-1424 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202108036]
- 10 汪慧霞, 张彩凤, 常勇生, 韩宇. 益生菌联合铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌感染消化性溃疡的疗效分析. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 1158-1161 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.09.019]
- 11 Di Pierro F, Bertuccioli A, Saponara M, Ivaldi L. Impact of a two-bacterial-strain formula, containing Bifidobacterium animalis lactis BB-12 and Enterococcus faecium L3, administered before and after therapy for Helicobacter pylori eradication. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2020; 66: 117-123 [PMID: 32272820 DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02651-5]
- 12 Ji W, Chen WQ, Tian X. Efficacy of compound Lactobacillus acidophilus tablets combined with quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication and its correlation with pH value in the stomach: a study protocol of a randomised, assessor-blinded, single-centre study. *BMJ Open* 2018; 8: e023131 [PMID: 30373781 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023131]
- 13 景艳红. 益生菌联合四联疗法根除幽门螺杆菌的临床评价. 中国药物与临床 2021; 21: 2356-2357 [DOI: 10.11655/zgzywylc.2021.13.059]
- 14 张蕴秀. 益生菌联合三联疗法治疗小儿幽门螺杆菌感染对临床效果、Hp根除率及复发的影响. 中国医学创新 2018; 15: 365-371 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2018.02.007]
- 15 商永生, 刘彦, 荣维. HP感染与胃癌病理学特征及胃液中IL-6, IL-2, IL-8表达的关系. 中国现代普通外科进展 2021; 24: 3 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2021.03.018]
- 16 邹仪, 胡晓蕾. 吗替麦考酚酯联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者血清TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8的影响. 中国中西医结合消化杂志 2018; 26: 911-914 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.11.05]
- 17 Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, Chang Y, Liu J, Li J, Zhao Q. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 466-475 [PMID: 28552432 DOI: 10.1016/j.clinre.2017.04.004]
- 18 路娜娜, 马飞龙, 李俊, 皇甫娟, 李文永, 周可树. 2型糖尿病并发Hp感染患者胃溃疡易感性与白细胞介素8和核因子 $\kappa$ B1基因多态性. 中华医院感染学杂志 2021; 31: 1537-1541 [DOI: 10.11816/cn.ni.2021-203257]
- 19 黄钟燕, 罗锐. 胆胃宁颗粒联合奥美拉唑肠溶片治疗湿热中阻型胃溃疡的效果及对HP根除率、不良反应的影响. 解放军医药杂志 2021; 33: 65-69 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2021.04.014]
- 20 陈瑾, 丁希云, 王国平, 林佩丽, 王雨银. 消化性溃疡患者Hp感染影响因素及胃蛋白酶水平. 中华医院感染学杂志 2020; 30: 2970-2974 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-201380]

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》参考文献要求

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

## 奥美拉唑及其S异构体诱发痛风急性发作的病例分析

谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王 肃, 刘晓智

谷优优, 王肃, 天津市第五中心医院内分泌科 天津市 300450

王珏磊, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450

陈宗南, 天津市第五中心医院普外科 天津市 300450

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

谷优优, 硕士, 主要从事痛风诊治方面的研究.

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

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

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

收稿日期: 2022-07-06

修回日期: 2022-07-29

接受日期: 2022-09-20

在线出版日期: 2022-10-08

### Clinical characteristics of acute gout induced by omeprazole and its S-isomer

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

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

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

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

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

Supported by: Tianjin Natural Science Foundation, No. 19JCZDJC35200; National Natural Science Foundation of China, No. 81471175.

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

Received: 2022-07-06

Revised: 2022-07-29

Accepted: 2022-09-20

Published online: 2022-10-08

### Abstract BACKGROUND

Proton pump inhibitors inhibit gastric acid secretion by blocking  $H^+-K^+-ATPase$  in gastric parietal cells. In addition to common adverse reactions such as drug allergies, proton pump inhibitors may also cause acute gout attacks in patients with gout, but clinicians do not know enough that proton pump inhibitors may cause the acute attack of gouty arthritis, whose pathogenesis is still unclear.

### AIM

To analyze the clinical characteristics of acute gout arthritis induced by omeprazole and its S-isomer (esomeprazole).

### METHODS

The clinical data of 11 patients who were hospitalized at Tianjin Fifth Central Hospital from November 2020 to May 2021 and developed an acute attack of gout arthritis after using omeprazole and its S-isomer were analyzed.

### RESULTS

There were nine (81.8%) males and two (18.2%) females. The mean age was  $56.73 \pm 15.4$  years. The clinical diagnoses were chronic gastritis in six (54.5%) cases, acute upper gastrointestinal bleeding in two (18.2%), duodenal bulb ulcer in one (9.1%), enteritis in one (9.1%), and jejunal

stromal tumor with bleeding in one (9.1%). Five (45.5%) cases used esomeprazole, and six used omeprazole; both were intravenously administered. Clinical manifestations were redness, swelling, and pain of single or multiple joints. The uric acid levels of the 11 patients were all higher than normal, and the uric acid level after using omeprazole and its S-isomer was significantly higher than before ( $t = -0.81, P = 0.00$ ). The time between using omeprazole and its S-isomer to onset of acute gout arthritis was  $4.73 \pm 4.10$  d; there was no significant difference in the time between patients with and without anemia ( $t = -0.37, P = 0.72$ ), between patients with elevated creatinine levels and those with normal creatinine levels ( $t = 0.48, P = 0.65$ ), and between patients who received esomeprazole compared with those who received omeprazole ( $t = 0.78, P = 0.46$ ).

## CONCLUSION

Omeprazole and its S-isomer induce the acute attack of gout arthritis, which may be related to the inhibition of renal  $H^+-K^+-ATPase$  and the reduction of uric acid excretion.

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

**Key Words:** Omeprazole; Gouty arthritis; Pathogenesis

**Citation:** Gu YY, Wang JL, Chen ZN, Wang S, Liu XZ. Clinical characteristics of acute gout induced by omeprazole and its S-isomer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(19): 845-849  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/845.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i19.845>

## 摘要

### 背景

质子泵抑制剂通过阻碍胃壁细胞 $H^+-K^+-ATPase$ 发挥抑制胃酸分泌的作用.除常见的药物过敏等不良反应外,质子泵抑制剂还可能导致痛风患者出现急性痛风发作,但临床医师对质子泵抑制剂可能引起痛风性关节炎急性发作的认识不足,其发病机制尚不明确.

### 目的

分析奥美拉唑及其S异构体(艾司奥美拉唑)诱发痛风性关节炎急性发作的临床特点.

### 方法

选择2020-11/2021-05在天津市第五中心医院住院治疗,应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的11例患者的病例资料进行分析.

### 结果

患者男性9例(81.8%),女性2例(18.2%);平均年龄( $56.73 \pm 15.40$ )岁.临床诊断为慢性胃炎6例(54.5%)、急性上消化道出血2例(18.2%)、十二指肠球部溃疡

1例(9.1%)、肠炎1例(9.1%)、空肠间质瘤伴出血1例(9.1%).应用奥美拉唑6例(54.5%)、艾司奥美拉唑5例(45.5%),均为静脉给药.应用奥美拉唑及其S异构体至痛风性关节炎急性发作时间为( $4.73 \pm 4.10$ ) d.临床表现为单关节或者多个关节红肿疼痛.11例患者尿酸水平平均高于正常,且应用奥美拉唑及其S异构体后尿酸水平较应用前显著升高( $t = -0.81, P = 0.00$ ).贫血患者与无贫血患者相比,出现痛风性关节炎急性发作的时间无显著差异( $t = -0.37, P = 0.72$ );肌酐升高患者与肌酐正常者相比,出现痛风性关节炎急性发作的时间无明显差异( $t = 0.48, P = 0.65$ );静脉应用奥美拉唑与艾司奥美拉唑相比,出现痛风性关节炎急性发作的时间无明显差别( $t = 0.78, P = 0.46$ ).

## 结论

奥美拉唑及其S异构体诱发痛风性关节炎急性发作,可能与其抑制肾脏 $H^+-K^+-ATPase$ ,使尿酸排泄减少有关.

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

**关键词:** 奥美拉唑; 痛风性关节炎; 机制

**核心提要:** 质子泵是一类膜整合糖蛋白,它可以逆浓度梯度转运氢离子跨膜,胃型 $H^+-K^+-ATPase$ 负责是细胞腔的酸化,主要位于胃黏膜的壁细胞内,还存在于肾髓质和皮质集合管细胞.奥美拉唑及其S异构体诱发痛风性关节炎急性发作,可能与其抑制肾脏 $H^+-K^+-ATPase$ ,使尿酸排泄减少有关.

**文献来源:** 谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王肃, 刘晓智. 奥美拉唑及其S异构体诱发痛风急性发作的病例分析. *世界华人消化杂志* 2022; 30(19): 845-849

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/845.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i19.845>

## 0 引言

质子泵抑制剂通过阻碍胃壁细胞 $H^+-K^+-ATPase$ 发挥抑制胃酸分泌的作用,临床常用于消化性溃疡、胃食管反流、上消化道出血、胃酸相关胃炎等胃酸相关性疾病的治<sup>[1,2]</sup>.除常见的药物过敏等不良反应外,质子泵抑制剂还可能导致痛风患者出现急性痛风发作<sup>[3]</sup>,但临床医师对质子泵抑制剂可能引起痛风性关节炎急性发作的认识不足,并且相关的临床报道较少见.王淑玲<sup>[4]</sup>等曾报导应用质子泵抑制剂后出现痛风性关节炎急性发作的病例,但质子泵抑制剂诱导痛风性关节炎急性发作的机制尚不明确.本研究回顾性分析了11例患者应用奥美拉唑及其S异构体(艾司奥美拉唑)后出现痛风性关节炎

表 1 奥美拉唑及其S异构体治疗前后尿酸水平的比较

| 组别       | 例数( <i>n</i> ) | 尿酸水平( $\mu\text{mol/L}$ ) |
|----------|----------------|---------------------------|
| 治疗前      | 11             | $475.09 \pm 46.07$        |
| 治疗后      | 11             | $575.09 \pm 96.98$        |
| <i>t</i> |                | -4.81                     |
| <i>P</i> |                | 0.00                      |

表 2 无贫血组与贫血组患者应用奥美拉唑及其S异构体至痛风急性发作的时间的比较

| 组别       | 例数( <i>n</i> ) | 用药至痛风急性发作的时间( <i>d</i> ) |
|----------|----------------|--------------------------|
| 无贫血组     | 5              | $4.20 \pm 3.77$          |
| 贫血组      | 6              | $5.17 \pm 4.67$          |
| <i>t</i> |                | -0.37                    |
| <i>P</i> |                | 0.72                     |

急性发作的临床资料, 并对其可能的发病机制进行探讨。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2020-11/2021-05在天津市第五中心医院住院治疗, 既往有痛风病史且入院前未急性发作, 入院后应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的患者11例为研究对象。排除应用利尿剂等影响尿酸代谢药物的患者。

观察指标: 患者的性别、年龄、住院科室、临床诊断、应用奥美拉唑及其S异构体至痛风急性发作的时间、痛风急性发作的临床表现及治疗情况。实验室检查包括肾功能、电解质、尿酸碱度、血常规等。

**1.2 方法** 根据患者血红蛋白水平分为贫血组与无贫血组; 根据患者肌酐水平分为肌酐水平升高组与肌酐水平正常组; 根据患者应用不同类型的质子泵抑制剂分为奥美拉唑组与艾司奥美拉唑组。

**统计学处理** 采用SPSS 21.0进行统计学分析, 计数资料以率表示, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 两组间比较采用独立样本 $t$ 检验或配对样本 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 11例患者应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作, 其中男性9例(81.8%), 女性2例(18.2%), 平均年龄( $56.73 \pm 15.4$ )岁。住院科室包括消化科4例(36.4%)、神经内科6例(54.6%)、普外科1例(9.0%)。临床主要诊断中消化系统疾病为慢性胃炎6例(54.5%)、急性上消化道出血2例(18.2%)、十二指肠球部溃疡1例(9.1%)、肠炎1例(9.1%)、空肠间质瘤伴出血1例(9.1%)。应用奥美拉唑6例(54.5%)、艾司奥美拉唑5例(45.5%), 均

为静脉给药。应用奥美拉唑及其S异构体至痛风性关节炎急性发作时间为( $4.73 \pm 4.10$ ) d。

**2.2 临床表现** 因关节炎症状与既往痛风发作表现类似, 且尿酸水平高于正常, 故临床诊断痛风性关节炎急性发作。临床表现为单关节或者多个关节红肿疼痛, 多累及跖趾关节、腕关节、踝关节、指间关节、膝关节等。

**2.3 实验室检查** 11例患者尿酸水平平均高于正常, 且应用奥美拉唑及其S异构体后尿酸水平较应用前显著升高(表1,  $P = 0.00$ )。尿pH水平为 $5.82 \pm 1.03$ , 尿pH $\leq 6$ 者8例(72.7%)。贫血患者与无贫血患者相比, 出现痛风性关节炎急性发作的时间无显著差异(表2,  $P = 0.38$ ); 肌酐水平升高患者与肌酐水平正常者相比, 出现痛风性关节炎急性发作的时间无明显差异(表3,  $P = 0.65$ ); 静脉应用奥美拉唑与艾司奥美拉唑相比, 出现痛风性关节炎急性发作的时间无明显差别(表4,  $P = 0.46$ )。

**2.4 治疗情况** 患者发作痛风时, 给予碳酸氢钠片、非甾体抗炎药或糖皮质激素等药物对症治疗, 关节疼痛症状得到缓解。

## 3 讨论

质子泵抑制剂在消化系统疾病中具有较高的应用率, 其治疗效果广受认可, 但同时与之相关不良反应的发生也逐渐得到重视<sup>[5]</sup>。近些年, 质子泵抑制剂诱发患者痛风性关节炎急性发作的病例陆续被报道。Meier等<sup>[6]</sup>研究表明质子泵抑制剂与有痛风病史患者的痛风性关节炎急性发作有关系。陈钟鸣等<sup>[7]</sup>研究发现质子泵抑制剂可诱发有痛风病史的上消化道出血患者急性痛风性关节炎发作。但质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作的机制并不完全清楚。本研究中11例患者既往有痛风病史, 入院后应用奥美拉唑及其S异构体治疗后, 出现痛风性关

表 3 肌酐正常组与肌酐升高组患者应用奥美拉唑及其S异构体至痛风急性发作的时间的比较

| 组别    | 例数(n) | 用药至痛风急性发作的时间(d) |
|-------|-------|-----------------|
| 肌酐正常组 | 6     | 4.17 ± 3.37     |
| 肌酐升高组 | 5     | 5.40 ± 5.18     |
| t     |       | 0.48            |
| P     |       | 0.65            |

表 4 应用奥美拉唑组与艾司奥美拉唑组至痛风急性发作的时间的比较

| 组别     | 例数(n) | 用药至痛风急性发作的时间(d) |
|--------|-------|-----------------|
| 奥美拉唑   | 6     | 3.83 ± 3.49     |
| 艾司奥美拉唑 | 5     | 5.80 ± 4.92     |
| t      |       | 0.78            |
| P      |       | 0.46            |

节炎急性发作, 发作时间在用药后(4.73 ± 4.10) d. 本研究发现, 静脉应用奥美拉唑与艾司奥美拉唑相比, 出现痛风性关节炎急性发作的时间无明显差别; 肌酐水平升高与肌酐水平正常者相比, 应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的时间也无明显差异。

既往文献报道, 急性上消化道出血的患者出血量较大的时候, 会出现有效循环血容量不足, 导致肾小管对尿酸的重吸收增多, 从而诱发从而诱发痛风性关节炎急性发作<sup>[8]</sup>. 但本研究中11例患者中急性上消化道出血者仅2例及空肠间质瘤伴出血1例, 其余病例并无有效循环血容量不足的症状. 且贫血患者与无贫血患者相比, 应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的时间无显著差异. 应用奥美拉唑及其S异构体后, 尿酸水平较应用前显著升高( $P < 0.05$ ). 因此, 我们推断奥美拉唑及其S异构体可能阻碍了尿酸的排泄, 导致痛风性关节炎急性发作。

质子泵是一类膜整合糖蛋白, 它可以逆浓度梯度转运氢离子跨膜, 胃型 $H^+-K^+-ATP$ 酶负责是细胞腔的酸化, 主要位于胃黏膜的壁细胞内, 还存在于肾髓质和皮质集合管细胞<sup>[9]</sup>. 质子泵抑制剂是一种强效抑酸药, 易浓集于酸性环境中, 作用于 $H^+-K^+-ATP$ 酶<sup>[10,11]</sup>. 质子泵抑制剂在抑制胃酸分泌的过程中也抑制了肾脏 $H^+-K^+-ATP$ 酶的活性, 导致肾脏泌酸减少, 肾小管分泌功能减退, 酸碱失衡, 尿酸的排泄减少从而导致高尿酸血症, 并引起痛风性关节炎急性发作<sup>[4]</sup>. 临床常用的质子泵抑制剂有奥美拉唑、艾司奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑等. 本研究存在一定的局限性, 纳入病例数量较少, 目前仅对静脉应用奥美拉唑及艾司奥美拉唑致痛风性关节炎急性发作的特点进行了临床分析, 今后我们将收集更多其他类型及剂型质子泵抑制剂所致痛风急性发作的

病例进行更深层次的研究及分析, 以期能更进一步推动临床的进步。

#### 4 结论

综上所述, 对于存在痛风病史的患者, 奥美拉唑及其S异构体可能通过抑制肾脏 $H^+-K^+-ATP$ 酶引起肾脏微环境酸碱失衡, 使尿酸排泄减少, 从而诱发痛风急性发作. 在临床工作中, 短期使用奥美拉唑及其S异构体者出现关节症状时, 应考虑奥美拉唑及其S异构体作用导致痛风性关节炎急性发作可能, 早期发现、早期干预, 以减轻患者痛苦. 对于部分不需要强力抑制胃酸的患者可以改用 $H_2$ 受体拮抗剂。

#### 文章亮点

##### 实验背景

质子泵抑制剂在消化系统疾病中应用率较高, 但临床医师对质子泵抑制剂可能引起痛风性关节炎急性发作的认识不足, 其发病机制尚不明确。

##### 实验动机

分析奥美拉唑及艾司奥美拉唑诱发痛风性关节炎急性发作的临床特点。

##### 实验目标

探讨奥美拉唑及艾司奥美拉唑诱发痛风性关节炎急性发作可能的发病机制。

##### 实验方法

选择应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的患者11例为研究对象. 根据患者血红蛋白水平

分为贫血组与无贫血组; 根据患者肌酐水平分为肌酐水平升高组与肌酐水平正常组; 根据患者应用不同类型的质子泵抑制剂分为奥美拉唑组与艾司奥美拉唑组. 采用SPSS 21.0进行统计学分析.

### 实验结果

应用奥美拉唑及其S异构体后, 尿酸水平较应用前显著升高. 贫血患者与无贫血患者相比, 应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的时间无显著差异. 肌酐水平升高与肌酐水平正常者相比, 应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的时间也无明显差异. 静脉应用奥美拉唑与艾司奥美拉唑相比, 出现痛风性关节炎急性发作的时间无明显差别.

### 实验结论

奥美拉唑及其S异构体诱发痛风性关节炎急性发作, 可能与其抑制肾脏 $H^+-K^+-ATP$ 酶, 使尿酸排泄减少有关.

### 展望前景

本研究纳入病例数量较少, 目前仅对静脉应用奥美拉唑及艾司奥美拉唑致痛风性关节炎急性发作的特点进行了临床分析, 今后我们将收集更多其他类型及剂型质子泵抑制剂所致痛风急性发作的病例进行更深层次的研究及分析, 以期能更进一步推动临床的进步.

## 5 参考文献

- 1 Cholin L, Ashour T, Mehdi A, Taliencio JJ, Daou R, Arrigain S, Schold JD, Thomas G, Nally J, Nakhoul NL, Nakhoul GN.

- Proton-pump inhibitor vs. H2-receptor blocker use and overall risk of CKD progression. *BMC Nephrol* 2021; 22: 264 [PMID: 34266395 DOI: 10.1186/s12882-021-02449-0]
- 2 Ogawa M, Arihiro S, Matsuhashi N, Joh T, Higuchi K, Iwakiri K, Kamiya T, Manabe N, Isshi K, Nakada T, Hokari A, Saruta M, Oshio A, Haruma K, Nakada K. Correction to: The early therapeutic response at 2 weeks is a crucial predictor of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Esophagus* 2021; 18: 711-712 [PMID: 33830388 DOI: 10.1007/s10388-021-00837-x]
- 3 张剑勇, 谢静静. 上消化道出血引发急性痛风性关节炎1例及其思考. *风湿病与关节炎* 2014; 11: 45-46
- 4 王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 焦国慧, 王邦茂. 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 852-856 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.852]
- 5 张艺军, 钟武装, 郭振辉, 蔡敏捷, 许桂英, 乐德, 李平, 周利. 质子泵抑制剂对老年人肠屏障功能的影响. *中华老年医学杂志* 2018; 37: 291-294
- 6 Meier CR, Jick H. Omeprazole, other antiulcer drugs and newly diagnosed gout. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 175-178 [PMID: 9278205 DOI: 10.1046/j.1365-2125.1997.00647.x]
- 7 陈钟鸣, 高晓燕, 王延庆, 赵越, 夏国盛, 邓启亮. 质子泵抑制剂诱发有痛风病史的上消化道出血患者急性痛风性关节炎发作的临床观察及治疗. *医学信息* 2014; 39: 365-366
- 8 顾超, 袁嘉嘉, 张伟, 姚天琦, 田耀洲, 李慧. 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾性研究. *重庆医学* 2021; 50: 27-29
- 9 张茹, 李园, 马金霞, 唐帅, 李春梅, 万军. 长期维持质子泵抑制剂治疗对老年人小肠细菌过度生长的影响分析. *中华内科杂志* 2020; 59: 706-710
- 10 Koeda M, Tanabe T, Kitasako Y, Momma E, Hoshikawa Y, Hoshino S, Kawami N, Kaise M, Iwakiri K. Saliva secretion is reduced in proton pump inhibitor-responsive non-erosive reflux disease patients. *Esophagus* 2021; 18: 900-907 [PMID: 33886014 DOI: 10.1007/s10388-021-00845-x]
- 11 Gandhi T, Sharma A, Vyas N, Gupta P, Parikh M, Shah H. Lansoprazole a Proton Pump Inhibitor Prevents IBD by Reduction of Oxidative Stress and NO Levels in the Rat. *Drug Res (Stuttg)* 2021; 71: 379-387 [PMID: 33728619 DOI: 10.1055/a-1389-549]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# 基于循证的综合心理-社会干预对肠易激综合征患者的效果观察

王小伟, 康春博, 王晓晓, 李彩菊, 马丽荣

王小伟, 康春博, 王晓晓, 李彩菊, 马丽荣, 首都医科大学附属北京康复医院胃肠康复中心 北京市 100144

王小伟, 主管护师, 研究方向为胃肠疾病临床护理.

基金项目: 北京市残疾人联合会项目, No. GNOAFWGK0275; 首都医科大学附属北京康复医院青年课题, No. 2019082.

作者贡献分布: 此课题由王小伟与康春博设计; 研究过程由王小伟、康春博、王晓晓、李彩菊及马丽荣操作完成; 数据分析由王小伟及王晓晓完成; 论文写作由王小伟、康春博及王晓晓完成.

通讯作者: 康春博, 主任医师, 100144, 北京市石景山区八大处西下庄1号, 首都医科大学附属北京康复医院胃肠康复中心. dzgkang@163.com

收稿日期: 2022-06-20

修回日期: 2022-07-04

接受日期: 2022-09-20

在线出版日期: 2022-10-08

## Efficacy of evidence-based comprehensive psycho-social intervention in patients with irritable bowel syndrome

Xiao-Wei Wang, Chun-Bo Kang, Xiao-Xiao Wang, Cai-Ju Li, Li-Rong Ma

Xiao-Wei Wang, Chun-Bo Kang, Xiao-Xiao Wang, Cai-Ju Li, Li-Rong Ma, Gastrointestinal Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University, Beijing 100144, China

Supported by: Beijing Disabled Persons' Federation Project, No. GNOAFWGK0275; Youth Project of Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, No. 2019082.

Corresponding author: Chun-Bo Kang, Chief Physician, Gastrointestinal Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, No. 1 Badachu Xixiahuang, Shijingshan District, Beijing 100144, China. dzgkang@163.com

Received: 2022-06-20

Revised: 2022-07-04

Accepted: 2022-09-20

Published online: 2022-10-08

## Abstract

### BACKGROUND

With the rapid development of society, the incidence of irritable bowel syndrome (IBS) in China is increasing year by year. IBS is a chronic physical and mental disease for which there is no specific drug to cure; however, the efficacy of the drugs can be strengthened through psychological cognition and social intervention. However, there are few reports on the psycho-social intervention of IBS patients in China.

### AIM

To explore the efficacy of comprehensive evidence-based psycho-social intervention in patients with IBS.

### METHODS

A total of 140 patients with IBS who were admitted to Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University from March 2019 to September 2021 were included as the research subjects, and they were randomly divided into either a control group or a research group, with 70 cases in each. The control group was given routine outpatient follow-up and nursing intervention, while the research group was given comprehensive evidence-based psycho-social intervention. Both groups were followed for 3 mo. The gastrointestinal symptom rating scale (GSRS), irritable bowel syndrome-quality of life questionnaire (IBS-QOL), multi-gastrointestinal function tester, medication compliance scale, self-rating anxiety scale (SAS), and self-rating depression scale (SDS) were used to evaluate and compare gastrointestinal symptoms, rectal function, medication compliance, quality of life, and negative

psychology in the two groups before and after intervention to evaluate the intervention effect.

## RESULTS

There were five dropout cases in the control group and three in the research group. Finally, 65 cases in the control group and 67 in the research group completed the study. Before intervention, there were no significant differences in GSRS score, rectal sensation threshold, rectal defecation threshold, rectal pain threshold, rectal motor index, medication compliance scale score, IBS-QOL score, SAS score, or SDS score between the two groups ( $P > 0.05$ ). After intervention, the GSRS scores, SAS scores, and SDS scores of the two groups were significantly lower than those before intervention, and these scores were significantly lower in the research group than in the control group ( $P < 0.05$ ). After intervention, rectal sensory threshold, rectal defecation threshold, rectal pain threshold, and rectal motor index were significantly improved in both groups ( $P < 0.05$ ); the improvements were significantly better in the research group than in the control group ( $P < 0.05$ ). After intervention, the medication compliance score and IBS-QOL score of the control group were not significantly different from those before intervention ( $P > 0.05$ ), and the medication compliance score, IBS-QOL score, and curative effect of the research group were significantly higher than those of the control group.

## CONCLUSION

Evidence-based comprehensive psycho-social intervention program can effectively improve medication compliance of IBS patients, reduce patients' negative psychology, and improve patients' gastrointestinal function and quality of life.

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

**Key Words:** Irritable bowel syndrome; Psycho-social intervention; Psychodynamic therapy; Cognitive behavioral therapy

**Citation:** Wang XW, Kang CB, Wang XX, Li CJ, Ma LR. Efficacy of evidence-based comprehensive psycho-social intervention in patients with irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(19): 850-858

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/850.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i19.850>

## 摘要

### 背景

随着社会的高速发展,我国人群中肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发病率也逐年上升。IBS作为一种慢性身心疾病,尚无治愈的特效药,但仍可通过心理认知及社会干预来强化药物疗效,但国内

关于IBS患者的心理-社会干预研究则较少。

## 目的

观察基于循证的综合心理-社会干预对IBS患者的效果。

## 方法

纳入2019-03/2021-09首都医科大学附属北京康复医院就诊的140例IBS患者为研究对象,随机分为对照组和研究组,各70例。对照组患者给予常规IBS患者门诊随访及护理干预,研究组患者给予基于循证的综合心理-社会干预,均干预随访3 mo。利用胃肠道症状评定量表(gastrointestinal symptom rating scale, GSRS)、多道胃肠功能测定仪、用药依从性量表、肠易激综合征生活质量表(irritable bowel syndrome-quality of life questionnaire, IBS-QOL)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)与抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)比较分析干预前后两组胃肠道症状、直肠功能、用药依从性、生活质量及负面心理以评价干预效果。

## 结果

对照组脱落病例5例,研究组脱落病例3例,最终对照组65例完成研究,研究组67例完成研究。干预前,两组GSRS评分、直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值、直肠运动指数、用药依从性量表评分、IBS-QOL评分、SAS评分与SDS评分比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。干预后,两组GSRS评分、SAS评分与SDS评分均较本组干预前降低,且研究组GSRS评分、SAS评分与SDS评分低于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ );两组直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值与直肠运动指数较干预前均有改善(均 $P < 0.05$ ),且研究组直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值与直肠运动指数的改善量均优于对照组(均 $P < 0.05$ )。此外,干预后对照组用药依从性评分与IBS-QOL评分较本组干预前差异无统计学意义;干预后,研究组用药依从性评分、IBS-QOL评分及疗效高于本组干预前和对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

基于循证的综合心理-社会干预方案可有效提高IBS患者用药依从性,降低患者负面心理,改善患者胃肠道相关症状及功能,提高患者生活质量,疗效显著,值得借鉴。

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

**关键词:** 肠易激综合征; 综合心理-社会干预; 心理动力疗法; 认知行为疗法

**核心提要:** 综合心理-社会干预作为一种心理认知及行为干预方式, 对降低肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的负面心理, 改善疾病相关症状, 提高患者用药依从性及生活质量等均具有积极作用。

**文献来源:** 王小伟, 康春博, 王晓晓, 李彩菊, 马丽荣. 基于循证的综合心理-社会干预对肠易激综合征患者的效果观察. 世界华人消化杂志 2022; 30(19): 850-858

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/850.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i19.850>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以排便习惯紊乱、慢性或反复腹痛和腹胀为特征的功能性胃肠道疾病, 全球发病率估计高达11.2%<sup>[1]</sup>。IBS好发于青壮年, 且女性多于男性<sup>[2]</sup>。随着生活节奏的加快, 我国人群中IBS的发病率也逐年上升。由于IBS短期内尚无根治措施, 频繁及迁延的腹痛、排便紧迫感严重影响着患者的生活质量及社会功能, 也消耗了大量医疗资源。目前为止, IBS发病机制尚不完全清楚, 可能与生物、心理和社会因素的相互作用有关, 因而又被认为是身心疾病<sup>[3]</sup>。荟萃分析表明<sup>[4,5]</sup>, 心理-社会干预可通过影响脑-肠轴有效缓解IBS患者症状体验, 改善躯体症状严重程度及共病的焦虑和抑郁, 效果较好, 但国内学者尚未对此进行深入研究。因此, 探索我国IBS患者的有效心理-社会干预模式具有重要意义。鉴于此, 本研究基于IBS患者可能涉及的躯体、心理、社会因素, 并结合循证心理疗法以构建适用于IBS患者的心理社会干预模式, 从而为此类患者的临床干预提供参考, 现报告如下。

## 1 材料和方法

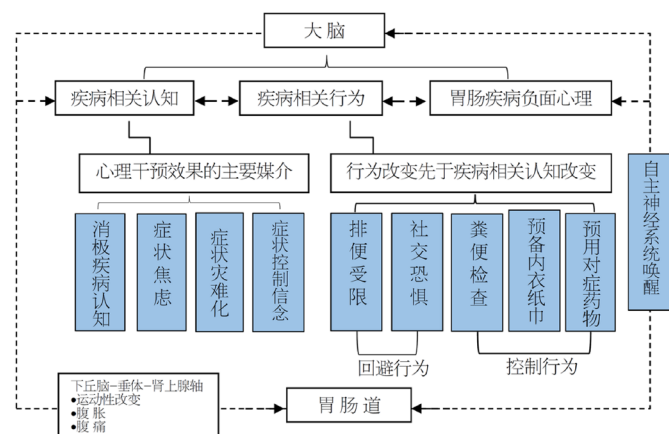
**1.1 材料** 本研究已通过我院伦理会审核, 所有研究对象对研究知情同意并自愿配合。纳入2019-03/2021-09间于首都医科大学附属北京康复医院就诊的140例患者为研究对象, 随机分为对照组和研究组, 各70例。研究过程中, 对照组脱落病例5例, 研究组脱落病例3例, 最终纳入统计病例132例, 其中对照组65例, 研究组67例。对照组男31例, 女34例; 年龄36岁-69岁, 平均(44.7±5.7)岁; 病程1.5年-7年, 平均(3.3±1.1)年, 小学及初中18例, 中技及高中31例, 大专及以上16例; IBS类型: 便秘型14例, 腹泻型21例, 混合型30例。研究组男29例, 女38例; 年龄34岁-71岁, 平均(45.2±6.1)岁; 病程1.5年-8.5年, 平均(3.4±1.2)年, 小学及初中19例, 中技及高中34例, 大专及以上14例; IBS类型: 便秘型15例, 腹泻型23例, 混合型29例。两组基线资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准: (1)年龄≥18岁; (2)诊断为功能性胃肠道

疾病, 符合IBS罗马IV诊断标准<sup>[6]</sup>; (3)临床资料较全, 能配合各项检查者; (4)病程不低于6 mo。排除标准: (1)以往接受心理干预者; (2)近期接受胃肠道大手术或放化疗; (3)妊娠期或哺乳期妇女; (4)有精神疾病史或认知功能障碍者; (5)严重过敏性体质; (6)合并消化系统外的其他严重疾病者。

**1.2 方法** 对照组患者给予常规IBS的门诊用药治疗及用药指导, 中药治疗则严格遵守专家用药共识<sup>[6]</sup>, 并根据症状选择合适的西药, 常用药物有解痉剂、止泻剂(腹泻型)、胃肠动力剂、通便剂、肠道微生态制剂等, 如(1)解痉剂: ①选择性胃肠平滑肌钙离子通道阻滞剂。适用于治疗腹泻型或痉挛性便秘IBS患者, 如口服匹维溴胺(50 mg/次, 3次/d); 口服奥替溴胺(40 mg/次, 2-3次/d)。②离子通道调节剂: 此类药物可直接作用于细胞膜多离子通道, 对平滑肌运动具有双向调节作用, 故适用于各型、特别是混合型IBS患者, 如口服马来酸曲美布汀(100 mg/次, 3次/d); (2)止泻剂: 适用于腹泻的IBS的治疗可口服洛哌丁胺(2 mg/次, 3-4次/d); 口服复方苯乙哌啶(1-2片, 2-3次/d); 口服思密达(3-6 g/次, 3次/d); (3)促动力剂: 适用于便秘型IBS患者, 如口服莫沙必利(5-10 mg, 3次/d); 口服伊托必利(50 mg, 3次/d); (4)通便剂: 对便秘型IBS患者可试用容积性泻剂如聚卡波非钙(1 g/次, 3次/d); 渗透性轻泻剂如聚乙二醇、乳果糖等; (5)胃肠微生态制剂: 伴有肠道菌群失调的IBS患者可选用双歧杆菌四联活菌片、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片、地衣芽孢杆菌活菌胶囊等。嘱患者严格按照医嘱规律用药, 严禁烟、酒, 辛辣刺激性食物摄入, 若有任何不适或者症状无好转则可随时来院治疗。此外, 饮食上应尽量避免摄入引起胃肠不适的食物, 如豆制品等产气食物, 脂肪咖啡、浓茶、酒精等及刺激性食物或饮品等, 推荐低FODMAPs饮食, 保持适当的体育锻炼和维持健康的心理状态。并嘱患者定期复诊, 首次治疗后要求患者根据自己的症状在第二至四周复诊1次, 此后根据病情需要随时复诊, 随访至入组后3 mo。

研究组则在对照组基础上给予基于循证的综合心理社会干预, 干预周期为3 mo, 具体如下: (1)组建干预小组: 干预小组成员包括消化内科护士长1名、消化内科专家2名、心理咨询师1名、专科护士4名等组成, 工作年限均在5年以上, 所有组员均经过IBS疾病生理及心理干预相关专业培训并考核通过; (2)构建干预方案流程框架: 小组成员通过论证分析, 制定基于生物-心理-社会病因学模型脑-肠轴(位于胃肠道壁上的肠神经系统与自主神经系统和中枢神经系统之间的双向通讯)的IBS干预模式路线图, 并基于患者躯体体验、压力反应和关系的失调构建模型, 从模型中推导出心理社会干预要素, 综合不同心理社会干预方法以解决IBS患者身心互动相关



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.850 Copyright ©The Author(s) 2022.

图1 干预方法路线图.

问题, 如反映内部和人际问题(心理动力学方法), 自我调节与身体相关的过程(肠道靶向催眠疗法), 改变行为回避(认知行为疗法), 基本流程框架见图1; (3)基于循证的综合心理-社会干预方案的实施: 干预周期为3 mo, 每个月实施相应阶段的干预. 其中, 第一阶段重点是利用心理动力学方法组建面向过程和互动的开放小组, 引入肠道靶向催眠疗法以影响植物和肠道神经系统, 增强心理植物自我调节; 第二阶段重点是利用引导想象及暴露疗法, 基于症状情境化和理解、正念自我意识, 提高患者对症状的调适; 第三阶段重点强调患者如果激活躯体和提高自我效能感并将健康行为转移到日常生活中, 具体的干预步骤及内容, 见表1; (4)质控措施: ①对患者采用的干预方法均经过小组论证后实施, 实施过程均有研究者三人制共同参与以确保干预过程的一致性; ②每次干预实施前后, 均询问患者相应症状情况并做好记录以确保研究的准确性、连续性; ③干预过程中若遇到突发情况要及时报告医生并协助处理; ④建立个人干预档案, 详细记录干预过程, 部分干预练习由患者签字确认.

1.3 观察指标 分别对干预前、干预3 mo后以下指标进行采集及评估:

1.3.1 胃肠道症状及疗效: 利用胃肠道症状评定量表(gastrointestinal symptom rating scale, GSRS)对胃肠道症状严重程度进行评价, GSRS量表有15个自评条目, 各条目计1-7分, 得分越高则提示受试者胃肠道症状越严重, GSRS量表的内部一致性为0.58-0.88<sup>[7]</sup>. 根据症状GSRS积分减少率( $\eta$ )进行疗效评价,  $\eta = (\text{治疗前得分} - \text{治疗后得分}) / \text{治疗前得分} \times 100\%$ , 其中, 痊愈: 治疗后症状、体征消失或基本消失,  $\eta \geq 90\%$ ; 显效: 治疗后症状、体征明显改善,  $70\% \leq \eta < 90\%$ ; 有效: 治疗后症状、体征均有好转,  $30\% \leq \eta < 70\%$ ; 无效: 治疗后症状、体征无改善, 甚至加重,  $\eta < 30\%$ . 总有效率 = (痊

愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ .

1.3.2 直肠测压参数: 采用PC Polygram HR型多道胃肠功能测定仪(瑞典CTD-Synetics Medical公司)检测患者15 min内直肠运动指数、直肠感觉阈值、直肠排便阈值和直肠疼痛阈值.

1.3.3 用药依从性: 参照张新平教授等<sup>[8]</sup>拟定的用药依从性综合评估表, 对患者用药依从性进行评价, 得分范围为0-10分, 得分越高则依从性越高.

1.3.4 生活质量: 利用肠易激综合征生活质量表(irritable bowel syndrome-quality of life questionnaire, IBS-QOL)<sup>[9]</sup>评估患者治疗干预前后的生活质量情况, IBS-QOL表包含34个条目, 各条目按0-4分likert 5级计分, 各维度得分通过转换使其分值在0-100分范围内, 分值越高则表示受试者生活质量越好.

1.3.5 负面心理: 利用Zung氏焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)<sup>[10]</sup>对患者焦虑、抑郁心理进行评价, 两个量表均含有20个条目, 各条目得分之和为总粗分, 总粗分 $\times 1.25$ 为标准分, 其中SAS标准分 $\geq 50$ 、SDS标准分 $\geq 53$ 分则依次判为存在焦虑、抑郁心理, 分值越高则表示受试者焦虑、抑郁心理越严重.

**统计学处理** 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析, 计量资料采用Shapiro-Wilk检验进行正态性检验, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,  $t$ 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 表示,  $\chi^2$ 检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组干预前后GSRS评分比较 干预前, 两组GSRS评分比较, 差异无统计学意义. 干预后, 两组GSRS评分均较本组干预前明显降低, 且研究组明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 见表2.

表 1 基于循证的综合心理-社会干预实施方案

| 阶段                            | 目标                          | 干预内容                                                                                        | 干预方法                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 定位、小组组建和<br>目标制定              | 认知脑-肠轴<br>组建小组              | 脑-肠轴相互作用<br>模型的介绍和解释<br>脑-肠轴理论模型, 使患者将其症状经历与心理社会因素联系在一起<br>群体契约; 自信与<br>欣赏; 鼓励互动; 团<br>队凝聚力 | 由经过培训的专科护士对患者及其家属等进行约60 min的面对面小组讲座, 主题为<br>(1) 建立干预小组群, 为患者及家属提供讨论个人经历、个人生活状况和心理社会干预<br>中出现问题的空间, 创造欣赏和自信的氛围以及鼓励互动来提高群体凝聚力; (2) 专科<br>护士负责管理小组群, 收集在干预过程中患者及家属出现的问题, 干预小组进行讨论<br>后, 将解决措施反馈回患者及家属                                                                                 |
|                               | 干预目标                        | 个人目标制定                                                                                      | (1) 患者及家属使用在线躯体症状和资源使用情况反馈表, 确定影响躯体症状的个人因<br>素(饮食、环境、想法、情绪、不良行为和关系背景), 将其整合到脑-肠相互作用的生<br>物-心理-社会模型中, 干预小组与患者及家属讨论干预目标; (2) 个人心理社会干预目<br>标包括躯体化症状处理、日常生活、人际行为和个人内部问题                                                                                                                |
| 症状情境化和理<br>解、正念自我意<br>识→应对和调节 | 饮食正念<br>文化                  | 食物不耐受; 饮食<br>文化                                                                             | (1) 前2 mo, 每两周由心理咨询师进行一次群体在线肠道靶向催眠疗法, 若患者情况复<br>杂, 可个性化增加频次. 催眠内容如引导患者做“滑梯练习”, 想象坐在滑梯上的情景,<br>可视化一个工作良好的消化系统, 食物以一种舒适的方式滑过肠道. 交叉催眠内容及<br>主题, 以提高依从性; (2) 前期鼓励患者少量食用担心躯体症状加重的饮食如乳制品等,<br>同时避免进行任何症状控制行为如休息或如厕等, 后期鼓励患者“引起”症状, 如早<br>餐和午餐食用大量食物. 并嘱患者将干预效果反馈给干预小组, 以制定下一阶段饮食正<br>念内容 |
|                               | 症状和资源使用                     | 情境化                                                                                         | (1) 鼓励患者监测胃肠道症状、前兆和后遗症, 基于症状情境化和正念自我意识促进症<br>状理解, 干预小组讨论适当的医疗保健使用和制定自助应对策略, 改善患者的应对和<br>调节; (2) 激励患者进行分级的身体活动, 鼓励相信自己的身体, 利用自己的感觉作为信<br>号; (3) 针对有问题的如厕行为如紧急、频繁或长时等, 鼓励患者每天安排固定的如厕<br>频率, 并在紧急情况下练习推迟几分钟如厕. 指导患者利用日常生活中的情景进行行<br>为强化                                               |
|                               | 平衡干预目标, 躯体症状-情感-决<br>调整认知结构 | 定                                                                                           | (1) 责任护士每个月在线和或电话回访患者, 以减少患者胃肠道特异性焦虑; (2) 指导患<br>者每日温暖双手置于腹部, 想象温暖在腹部扩散, 同时进行积极自我对话, 积极重新评<br>价、聚焦症状, 积极应对(如解决问题、寻求社会支持)症状等; (3) 鼓励患者观察理解情<br>感在自我体验与躯体症状间的调节作用, 并尝试利用教授的应对策略进行调节                                                                                                  |
| 自我效能感与健<br>康行为转移              | 应激能力                        | 提高个体的应激能<br>力                                                                               | (1) 心理咨询师指导患者释放压力, 提出减轻焦虑和压力的建议和自我强化的建议, 如<br>“沙滩无忧运动”; (2) 每个月组织线上/线下的压力管理知识及技能培训, 鼓励患者参<br>加积极强化的活动, 提高患者的沟通技能; (3) 详细绘制患者控制和避免胃肠道症状的<br>常见行为图, 进行行为分析, 制定暴露计划, 并根据暴露计划进行分阶段行为调整, 并<br>与干预小组密切沟通                                                                                 |
|                               | 资源                          | 激活资源; 应对可<br>能的复发                                                                           | (1) 责任护士了解患者现有的心理社会资源, 激活可能的资源, 提高患者的自我效能感<br>并将健康行为转移到日常生活中; (2) 对患者个人干预目标进行评估, 讨论可能复发的<br>问题, 并计划下一步行动, 后期不定期干预, 以加强及保持干预效果                                                                                                                                                      |

2.2 两组临床疗效对比 两组疗效比较, 研究组总有效率显著高于对照组( $P<0.01$ ). 见表3.

2.3 两组直肠测压参数比较 干预前, 两组直肠测压参数(直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值与直肠运动指数)比较, 差异无统计学意义; 干预后, 两组直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值与直肠运动指数较干预前均有明显改善(均 $P<0.05$ ), 且研究组直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值与直肠运动指数的改善量均优于对照组(均 $P<0.05$ ). 见表4.

2.4 两组用药依从性、生活质量IBS-QOL评分比较 干预前, 两组用药依从性、生活质量IBS-QOL评分比较, 差异均无统计学意义. 干预后, 对照组用药依从性、IBS-

QOL评分较本组干预前有提高, 但差异均无统计学意义; 干预后, 研究组用药依从性、IBS-QOL评分均明显高于本组干预前, 且高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ). 见表5.

2.5 两组负面心理情况比较 干预前, 两组SAS、SDS评分比较, 差异无统计学意义; 干预后, 两组SAS、SDS评分均较本组干预前有明显降低(均 $P<0.05$ ), 且研究组SAS、SDS评分明显低于与对照组( $P<0.01$ ). 见表6.

### 3 讨论

目前IBS的治疗方法并不统一, 需要针对临床症状进行治疗, 尤其是要诊断出所属亚型以制定个性化治疗方案, 特

表 2 两组干预前后GSRS评分比较(mean ± SD, 分)

| 组别                  | 干预前          | 干预后          | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|---------------------|--------------|--------------|------------|------------|
| 研究组( <i>n</i> = 67) | 43.21 ± 4.53 | 32.52 ± 3.21 | 16.365     | 0.000      |
| 对照组( <i>n</i> = 65) | 42.87 ± 5.42 | 38.15 ± 3.69 | 6.167      | 0.000      |
| <i>t</i>            | 0.392        | 9.361        |            |            |
| <i>P</i>            | 0.696        | 0.000        |            |            |

GSRS: 胃肠道症状评定量表。

表 3 两组治疗后的疗效对比[例(%)]

| 组别                  | 治愈      | 显效       | 有效       | 无效       | 总有效率/% |
|---------------------|---------|----------|----------|----------|--------|
| 研究组( <i>n</i> = 67) | 7(10.4) | 26(38.8) | 31(46.3) | 3(4.5)   | 95.5   |
| 对照组( <i>n</i> = 65) | 3(4.6)  | 16(24.6) | 35(53.8) | 11(16.9) | 83.1   |
| $\chi^2$            |         |          |          |          | 5.390  |
| <i>P</i>            |         |          |          |          | 0.020  |

表 4 两组干预前后直肠测压参数比较(mean ± SD)

| 组别                  | 直肠感觉阈值/mL    |                           | 直肠排便阈值/mL    |                           | 直肠疼痛阈值/mL      |                             | 直肠运动指数/mmHg%  |                           |
|---------------------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------|----------------|-----------------------------|---------------|---------------------------|
|                     | 干预前          | 干预后                       | 干预前          | 干预后                       | 干预前            | 干预后                         | 干预前           | 干预后                       |
| 研究组( <i>n</i> = 67) | 29.47 ± 4.51 | 36.22 ± 5.46 <sup>a</sup> | 78.46 ± 7.16 | 97.53 ± 10.1 <sup>a</sup> | 138.93 ± 16.69 | 161.87 ± 15.4 <sup>a</sup>  | 61.78 ± 17.42 | 29.73 ± 8.78 <sup>a</sup> |
| 对照组( <i>n</i> = 65) | 29.16 ± 5.42 | 31.45 ± 5.98 <sup>b</sup> | 78.87 ± 7.29 | 87.37 ± 9.21 <sup>b</sup> | 139.78 ± 16.23 | 147.69 ± 17.63 <sup>b</sup> | 60.32 ± 18.53 | 42.54 ± 9.53 <sup>a</sup> |
| <i>t</i>            | 0.358        | 4.782                     | 0.326        | 6.033                     | 0.297          | 4.903                       | 0.466         | 8.025                     |
| <i>P</i>            | 0.721        | 0.000                     | 0.745        | 0.000                     | 0.767          | 0.000                       | 0.642         | 0.000                     |

<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01, 干预前 vs 干预后。

表 5 两组干预前后药依从性、生活质量IBS-QOL评分比较(mean ± SD, 分)

| 组别                  | 用药依从性评分     |                          | 生活质量IBS-QOL评分 |                            |
|---------------------|-------------|--------------------------|---------------|----------------------------|
|                     | 干预前         | 干预后                      | 干预前           | 干预后                        |
| 研究组( <i>n</i> = 67) | 4.35 ± 0.59 | 7.32 ± 0.36 <sup>a</sup> | 68.27 ± 18.39 | 77.59 ± 11.46 <sup>a</sup> |
| 对照组( <i>n</i> = 65) | 4.42 ± 0.63 | 4.65 ± 0.77              | 69.54 ± 17.26 | 72.78 ± 9.81               |
| <i>t</i>            | 0.659       | 25.243                   | 0.409         | 2.587                      |
| <i>P</i>            | 0.511       | 0.000                    | 0.683         | 0.011                      |

<sup>a</sup>*P* < 0.01, 干预前 vs 干预后。IBS-QOL: 肠易激综合征生活质量表。

别是用药方案。根据临床症状, IBS则可主要分为腹泻型 IBS(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)、便秘型 IBS(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)、便秘和腹泻混合型IBS(mixed irritable bowel syndrome with constipation and diarrhea, IBS-M)三种亚型。三种亚型在临床表现及用药方案主要为: (1)IBS-D患者整体症状表现为腹泻、腹胀和腹痛, 故在治疗上选用缓解腹痛、腹胀的基础上, 还需选用止泻和使粪便成型的

药物, 但是为避免药物导致便秘的不良反应, 需慎用; (2) IBS-C患者则表现为便秘、腹胀和腹痛, 故需要选用针对缓解腹胀腹痛和促进排便的药物, 填充剂和渗透性泻药则是IBS-C患者一线治疗药物; (3)同时具有便秘和腹泻的 IBS-M患者则表现为排便频率降低和大便小而硬的状况, 并交替出现多次不同稠度的大便, 这是便秘期间粪便逐渐堆积的结果。IBS-M患者的诊断和治疗须详细询问病史, 包括处方药或非处方药使用情况, 以排除导致排便异

表 6 两组干预前后SAS、SDS评分比较(mean ± SD, 分)

| 组别                  | SAS评分        |                           | SDS评分        |                           |
|---------------------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------|
|                     | 干预前          | 干预后                       | 干预前          | 干预后                       |
| 研究组( <i>n</i> = 67) | 55.14 ± 4.38 | 47.32 ± 4.84 <sup>a</sup> | 59.32 ± 5.87 | 48.21 ± 4.65 <sup>a</sup> |
| 对照组( <i>n</i> = 65) | 54.97 ± 5.14 | 50.63 ± 4.26 <sup>a</sup> | 58.76 ± 6.21 | 52.45 ± 5.38 <sup>a</sup> |
| <i>t</i>            | 0.205        | 4.167                     | 0.532        | 4.838                     |
| <i>P</i>            | 0.838        | 0.000                     | 0.595        | 0.000                     |

<sup>a</sup>*P* < 0.01, 干预前 vs 干预后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

常的可能原因, 在治疗上需根据患者具体症状, 基于单一型便秘和腹泻的药物选择, 出现便秘症状从小剂量填充剂或渗透性泻药开始, 并根据大便的稠度和频率决定; 出现腹泻症状则应谨慎调整洛哌丁胺或胆汁酸螯合剂的剂量, 避免出现便秘. IBS-D、IBS-C和IBS-M虽有不同临床症状, 但三种亚型患者均会出现腹痛症状, 其发生机制可能与内脏超敏反应、胃肠肌肉层收缩异常和肠道膨胀有关<sup>[11]</sup>. 腹痛也是影响IBS患者生活体验的重要症状, 因此第一时间缓解IBS患者腹痛是必要的, 也是人道的. 有研究表明, 生物、心理、环境和社会因素与IBS患者腹痛及功能障碍之间存在相互作用, 且一半以上的IBS患者表现出精神病理学特征, 与无精神共病症的IBS患者相比, 前者胃肠道症状更严重、生活质量更差<sup>[12]</sup>. 临床实际中, 人际关系也是IBS患者症状性主诉的潜在来源, 针对IBS患者的心理动力疗法可深入了解患者人际关系困难、情绪和肠道症状间的联系, 并通过加强人际关系减少与人际冲突相关的心理困扰来减轻症状<sup>[13]</sup>. 本研究综合考虑IBS患者躯体和心理社会疾病归因, 将脑-肠轴纳入生物-心理-社会病因模型, 为提高干预效果, 采用基于循证的综合心理-社会干预方案(包括心理动力疗法、肠道靶向催眠疗法和认知行为疗法), 以解决IBS患者身心互动的问题. 应用IBS肠道靶向催眠疗法可有效放松患者对症状的自动反应, 提高个人更好地控制对症状的认知和身体反应, 包括催眠状态的诱导和减少症状威胁感知的催眠建议, 增加个人对症状的感知控制技术以达到认知重组的目的.

本研究结果显示, 干预后两组胃肠道症状GSRs评分、直肠测压参数均有改善, 且研究组改善程度优于对照组, 与刘静等<sup>[14]</sup>研究结果类似. 研究表明<sup>[15]</sup>, 直肠测压检查有助于了解患者病理生理机制及评估IBS肛直肠的动力变化特点, 对IBS患者的优化治疗具有较强的临床实用性. 本研究中的肠道靶向催眠疗法由非特定部分如放松、普遍建立信心的建议、“自我强化”、增加幸福感, 针对肠道功能的建议和自我调节等部分组成. 其中特定针对肠道的催眠包括减少对肠道症状的关注, 改

变对症状的感知体验, 增加整体的健康感和舒适感, 对肠道紊乱的免疫力及肠道功能的正常化, 除干预小组集中干预外, 患者还可通过音频、视频进行自主居家练习, 有效的肠道靶向催眠可改善患者对疼痛感觉的内脏敏感性, 且在药物辅助和催眠状态下, 大脑疼痛处理区域活动减少, 诱导结肠运动的改变<sup>[16]</sup>, 从而逐步改善胃肠道相关症状. 此外, 本研究采用逐步缩短练习间隔, 交替干预内容以提高干预依从性, 重视肠道靶向催眠疗法劣势(如关注身体可能导致症状维持, 而不是缓解), 考虑到疼痛和/或心理社会共病程度较高的患者则需要更密集和个性化的面对面干预. 此外, 在线上/线下患者和治疗师互动时, 引导患者表达幸福感和愉悦感以分散身体的警觉性或疼痛的注意力偏向, 从而使胃肠道相关症状和直肠感受性逐步改善.

传统IBS患者的生物医学诊治模式往往局限于仅通过彻底的检查以确保“没有严重的问题”, 而非向患者持续提供如何应对相应病情的必要心理干预. IBS的症状容易反复发作, 对患者的影响主要体现为生存质量的影响. 本研究对IBS患者实施基于循证的综合心理-社会干预方案后, 患者的用药依从性、生活质量均得到有效提高, 焦虑、抑郁心理则明显降低, 与秦凤珍等<sup>[17]</sup>研究结果接近. 分析原因: IBS的生物-心理-社会模型表明<sup>[18]</sup>, 胃肠道特异性焦虑是导致IBS症状的重要因素, 躯体化(医学上无法解释影响多器官的症状)和疼痛灾害化(对最坏情况的一种非理性预期, 在面对实际或预期的痛苦事件时感到无助)所致的胃肠道特异性焦虑与IBS胃肠道相关症状相关, 而躯体化和疼痛灾害化是比胃肠道特异性焦虑更容易的干预目标. IBS患者精神心理因素与症状的出现或加重可能有关, 而患者的人格和情绪状态是决定其是否就诊的重要因素并影响疗效. 基于循证的综合心理-社会干预方案注重患者临床用药的同时更关注患者的心理、社会等综合因素, 并针对不同的患者制定不同的干预方案, 可有效提高患者的心理归属感和认同感, 进而提高患者的用药依从性和降低负面心理. 此外, 在研究过程中实施减少患者躯体化和疼痛灾害化的

策略, 同时对患者症状反应宣教及心理调节, 放松对症状的自动反应并提供应对疼痛和压力的具体方法, 引导患者在没有试图避免或控制恐惧刺激的情况下系统地、反复地接触到引发恐惧的刺激, 并有目的减少日常生活中的回避行为, 从而产生对条件性反应的抑制性学习(消退), 以减少非理性恐惧及疾病所致的负面心理, 并形成良性循环, 积极地面对疾病, 从而提高生活质量。本研究虽有一定成效, 但是鉴于各分型的样本量和单中心研究所限, 相关结果及结论仍待扩大样本量和开展多中心对照研究来验证。

## 4 结论

综上所述, 基于循证的综合心理-社会干预方案可有效改善肠易激综合征患者胃肠道相关症状、生理参数, 提高用药依从性和降低负面心理, 疗效显著, 值得借鉴。

### 文章亮点

#### 实验背景

肠易激综合征作为一种慢性胃肠道功能性疾病, 且短期内无特效药可以治愈, 常反复发作、症状多样, 给患者工作生活带来极大影响, 也消耗了大量的医疗资源。频繁迁延的症状常导致患者普遍存有较大的心理压力和较差的用药依从性, 这极大地影响了患者的治疗效果。如何降低肠易激综合征患者的负面心理和提高其治疗依从性, 对于改善患者临床症状及提高患者生活质量至关重要。

#### 实验动机

对肠易激综合征患者实施心理干预、疾病认知及行为等社会支持性干预以解决患者因久病所致的负面心理重和遵医行为差等问题, 已成为目前胃肠疾病患者及医护人员普遍关注的问题。但是干预的方法较多, 能产生的效果也不尽相同。基于循证的综合心理-社会干预则依据循证结果, 根据患者病情差异采取个性化的心理、认知行为及疾病行为等系列干预, 对于降低患者负面心理, 提高遵医行为, 进而改善胃肠道功能和提高生活质量将有积极作用。

#### 实验目标

综合心理-社会干预作为一种心理认知及社会行为干预方式, 重在从患者的心理、疾病认知及社会行为等方面进行全方位的干预以增进医患关系, 使患者积极面对疾病, 降低其负面心理和提高其遵医行为, 进而改善患者临床症状, 本研究将基于循证的综合心理-社会干预用于肠易激综合征患者的治疗中, 旨在为慢性胃肠疾病的康复提供新思路、新参考。

## 实验方法

本研究结合肠易激综合征循证分析结果和临床实验数据, 建立了基于循证的综合心理-社会干预模式, 并重点对肠易激综合征患者进行3 mo阶段性干预, 干预过程中严格遵照干预流程和质控措施, 以保障方法一致性和验证本研究干预措施的有效性。

## 实验结果

干预后, 研究组胃肠功能评分, 焦虑、抑郁评分均低于对照组(均 $P<0.05$ ); 干预后, 研究组直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值与直肠运动指数的改善量均优于对照组(均 $P<0.05$ ); 干预后, 研究组用药依从性评分、肠易激综合征生活质量评分及疗效均高于对照组, 研究组总有效率也高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。结果提示, 基于循证的综合心理-社会干预模式对于改善肠易激综合征患者负面心理和各项临床指标具有积极作用。

## 实验结论

基于循证的综合心理-社会干预模式对于减轻肠易激综合征患者负面心理压力, 提高依从性, 恢复胃肠道功能, 提高生活质量具有积极作用, 为肠易激综合征患者的身心康复提供了新举措。

## 展望前景

本研究充分肯定了循证的综合心理-社会干预模式对于肠易激综合征的临床价值, 但是鉴于各分型的样本量和单中心研究所限, 相关结果及远期效果仍待扩大样本量和开展多中心对照研究来验证。

## 5 参考文献

- 梁晗玮, 安佳旭, 郭晓娟, 蒋绚, 胡春华, 王志燕, 方妍彬. 神经调控技术在治疗肠易激综合征中的应用进展. 中华生物医学工程杂志 2022; 28: 111-116 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115668-20210922-00079]
- Creed F. Review article: the incidence and risk factors for irritable bowel syndrome in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 507-516 [PMID: 31313850 DOI: 10.1111/apt.15396]
- 王宁, 毕宇峰, 纪昌春, 万鹏. 腹泻型肠易激综合征发病机制及针灸干预研究进展. 辽宁中医药大学学报 2021; 23: 50-54 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2021.01.012]
- Liu YL, Liu JS. Irritable bowel syndrome in China: a review on the epidemiology, diagnosis, and management. *Chin Med J (Engl)* 2021; 134: 1396-1401 [PMID: 34074848 DOI: 10.1097/CM9.0000000000001550]
- Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 21-39 [PMID: 30177784 DOI: 10.1038/s41395-018-0222-5]
- 李军祥, 陈諝, 唐旭东, 卞立群. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年). 中国中西医结合消化杂志 2018; 26: 227-232 [DOI: 10.1007/s10008-010-1224-4]

- 7 Kulich KR, Madisch A, Pacini F, Piqué JM, Regula J, Van Rensburg CJ, Ujszászy L, Carlsson J, Halling K, Wiklund IK. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 12 [PMID: 18237386 DOI: 10.1186/1477-7525-6-12]
- 8 张新平, 郑明节, 袁帅. 患者用药依从性及其影响因素分析. *中国药房* 2006; 17: 791-793 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2006.10.033]
- 9 Huang WW, Zhou FS, Bushnell DM, Diakite C, Yang XH. Cultural adaptation and application of the IBS-QOL in China: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Qual Life Res* 2007; 16: 991-996 [PMID: 17440830 DOI: 10.1007/s11136-006-9141-9]
- 10 戴晓阳. 常用心理评估量表手册. 北京: 人民军医出版社 2011; 122-160
- 11 高炼, 黄晓明, 吴清明. 肠易激综合征治疗与预防的研究进展. *中国全科医学* 2022; 25: 1148-1154 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.138]
- 12 石虹, 高峰. 生物-心理-社会医学模式在肠易激综合征诊治中的应用进展. *复旦学报(医学版)* 2021; 48: 261-266 [DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2021.02.018]
- 13 郑永博, 俞汀, 汤玉蓉, 林琳. 肠道靶向催眠疗法在难治性肠易激综合征中的应用. *中华消化杂志* 2017; 37: 282-284 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.04.015]
- 14 刘静, 孙富有, 王妮妮, 孙文科, 朱春燕, 王晓华, 苏利利, 杨倩, 魏义胜. 认知行为治疗联合马来酸曲美布汀对肠易激综合征患者的疗效观察. *临床消化病杂志* 2022; 34: 54-57 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2022.01.012]
- 15 汤净, 谭安萍, 陈军, 云虹渝, 周安付, 谭琰. 高分辨肛肠测压对难治性肠易激综合征分型诊断的临床意义. *临床消化病杂志* 2017; 29: 370-372 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.06.10]
- 16 Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2020; 69: 1441-1451 [PMID: 32276950 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321191]
- 17 秦凤珍, 易廷庄, 韦惠云, 韩东铎, 韦素雨. 自我护理行为对肠易激综合征患者症状和生活质量的疗效. *临床与病理杂志* 2019; 39: 1527-1531 [DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.024]
- 18 Laird KT, Tanner-Smith EE, Russell AC, Hollon SD, Walker LS. Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2017; 51: 142-152 [PMID: 27870997 DOI: 10.1016/j.cpr.2016.11.001]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

## 书 讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行。

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度。《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分。1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症。5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性。可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考。

全书71万余字, 精装、图文并茂。每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购。购书联系电话022-23332390(发行部何老师)。

## 铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展

孙倚天, 李国熊

孙倚天, 李国熊, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

孙倚天, 研究生, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 本综述由孙倚天完成; 李国熊审核.

通讯作者: 李国熊, 教授, 主任医师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路 126号, 杭州师范大学附属医院消化内科. [guoxiongli849@hotmail.com](mailto:guoxiongli849@hotmail.com)

收稿日期: 2022-07-29

修回日期: 2022-08-19

接受日期: 2022-09-20

在线出版日期: 2022-10-08

### Ferroptosis and chronic gastritis and gastric cancer

Yi-Tian Sun, Guo-Xiong Li

Yi-Tian Sun, Guo-Xiong Li, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Guo-Xiong Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Street, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. [guoxiongli849@hotmail.com](mailto:guoxiongli849@hotmail.com)

Received: 2022-07-29

Revised: 2022-08-19

Accepted: 2022-09-20

Published online: 2022-10-08

### Abstract

As a unique form of cell death in the context of redox, ferroptosis has become a hot research topic in recent years for its potential anti-tumor effect. Digestive system diseases are a common group of human diseases. Increasing studies have addressed the important role of ferroptosis in digestive system diseases. Here, we discuss the mechanism

of ferroptosis, and analyze the role of ferroptosis in chronic gastritis and gastric cancer. Targeting ferroptosis may be one of the directions for the treatment of digestive system diseases.

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

**Key Words:** Ferroptosis; Chronic gastritis; Gastric cancer

**Citation:** Sun YT, Li GX. Ferroptosis and chronic gastritis and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(19): 859-864

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/859.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.859>

### 摘要

作为一种发生在氧化还原背景下的独特细胞死亡形式, 铁死亡因其潜在的抗肿瘤作用成为近年来的研究热点. 消化系统疾病是常见的人类疾病之一, 越来越多的研究揭示了铁死亡在消化系统疾病中的重要作用. 在此, 我们回顾了铁死亡的基本机制, 并结合国内外研究现状分析了铁死亡通路在慢性胃炎和胃癌中的角色, 靶向铁死亡或将成为未来治疗消化系统疾病的方向之一.

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

**关键词:** 铁死亡; 慢性胃炎; 胃癌

**核心提要:** 作为一种调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)形式, 铁死亡(Ferroptosis)因其潜在的抗肿瘤作用而成为近年来的研究热点之一. 本文就铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展作一总结, 以期临床诊治提供一定参考.

文献来源: 孙倚天, 李国熊. 铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(19): 859-864

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/859.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i19.859>

## 0 引言

铁死亡(Ferroptosis)是一种调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)形式, 受到细胞内多种诱导因子和抑制因子的调控, 其特征是细胞磷脂成分通过铁依赖机制的过氧化。目前的研究揭示了铁死亡在部分肿瘤中的抗癌机制, 了解铁死亡的发生发展并探索其在慢性胃炎和胃癌疾病中的作用有助于临床上开发新的疾病治疗手段。

## 1 铁死亡背景回顾

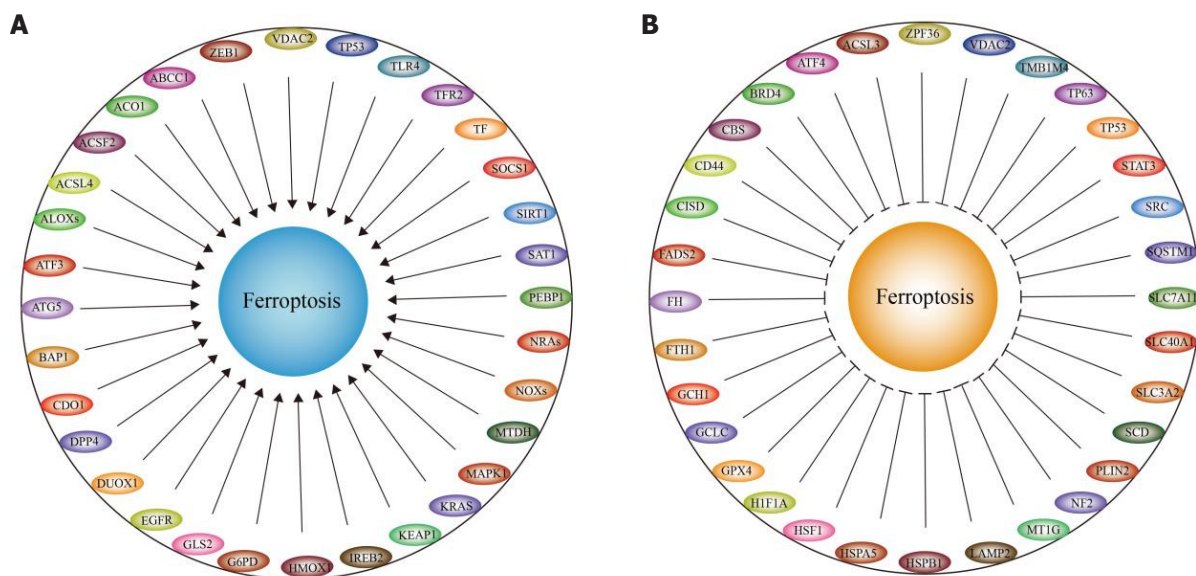
1.1 铁死亡的发生与调节 传统的细胞死亡形式有凋亡、自噬、焦亡等, 铁死亡最早于2012年由Dixon等<sup>[1]</sup>发现, 它被定义为一种铁依赖的调节性细胞死亡形式; 形态学上, 发生铁死亡的细胞具有一些坏死特征, 伴随线粒体萎缩、膜密度增高、外膜破裂等, 而不显示染色质浓缩等凋亡迹象。铁死亡发生在氧化还原背景下, 其本质是细胞内的脂质过氧化, 细胞内的氧化还原水平可以通过NADP<sup>+</sup>/NADPH、GSH/GSSG等电子传递链影响铁死亡<sup>[2]</sup>。铁死亡发生途径分为酶依赖的酶促脂质过氧化和非酶依赖的芬顿反应(Fenton reactions)。酶促脂质过氧化途径由花生四烯酸脂氧合酶(arachidonate lipoxygenase, ALOX)介导, ALOX是一个含铁酶家族, 包括ALOX5、ALOX12、ALOX12B、ALOX15、ALOX15B和ALOXE3六种成员; 其中, ALOX15是铁死亡通路的关键调控因子, 它可以促进游离多不饱和脂肪酸的氧化。芬顿反应由亚铁离子(Fe<sup>2+</sup>)和过氧化氢催化产生, 并继续通过其下游的一系列反应诱导脂质成分过氧化。两种途径最终产生的磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxides, PLOOH)对细胞具有致命性损伤, 导致细胞死亡。与此同时, 细胞内也存在多种抵抗PLOOH损伤的机制。谷胱甘肽(glutathione, GSH)依赖的脂质过氧化修复系统是机体抗氧化重要防线之一, 谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)以GSH为底物, 直接催化内源性PLOOH转化为无害的脂质醇, 因而成为铁死亡的负调控因子之一。细胞内GSH的积累依赖于溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)的调节, 它是胱氨酸/谷氨酸转运体xCT的重要组成部分, 因此, SLC7A11同样具有抑制铁死亡的作用。在此, 笔者总结了部分铁死亡的诱导因子和抑制因子(图1)。

1.2 潜在的肿瘤治疗靶点 铁死亡自被发现以来, 就因其

潜在的抗肿瘤作用而引起人们的广泛关注。健康的机体必须保持氧化还原稳态, 这对于防止DNA、蛋白质和脂质等生物分子的过氧化损伤至关重要。一方面, 与正常细胞相比, 癌细胞表现出复杂的代谢适应策略, 包括阻断凋亡和非凋亡等细胞死亡途径, 使其即使在氧化应激条件下也能存活<sup>[3]</sup>; 另一方面, 为满足自身生长需要, 癌细胞内具有较高的游离铁水平<sup>[4]</sup>, 使其对铁死亡具有一定的敏感性。迄今为止, 已有相当数量的研究表明, 肝癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌和弥漫性大B细胞淋巴瘤等恶性肿瘤对铁死亡诱导剂具有敏感性; 一些经典的抗肿瘤药物(如索拉非尼、阿帕替尼)和天然活性药物(如青蒿素类化合物)也被证实能够通过诱导铁死亡而发挥抗癌作用。作为一种消除抗凋亡癌细胞的新途径, 铁死亡有望被应用于更多的肿瘤治疗领域。

## 2 铁死亡与慢性胃炎

慢性炎症参与许多疾病的发生和发展, 是一个复杂的病理过程, 其涉及到ALOX调节的花生四烯酸代谢途径, 在此过程中, 氧化应激对炎症的形成至关重要。例如, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的部分致病机制是其造成了机体活性氧的增加, Rahmani等<sup>[5]</sup>证实了将抗氧化剂辅酶Q10(coenzyme Q10, CoQ10)与三联疗法联合应用有助于改善*H. pylori*感染相关的胃粘膜炎症。事实上, 氧化应激是胃炎的特征性病理改变之一。与消化道其他区域相比, 抗氧化成分GSH在胃粘膜中具有更高的表达水平, 从而保护黏膜抵御胃酸损伤。Amanda等<sup>[6]</sup>发现, 胃炎组织中缺乏GPX家族的表达, 而NADPH氧化酶、白介素等过氧化损伤标记物则表达显著。我们先前的总结揭示了铁死亡与炎症之间可能存在的联系<sup>[7]</sup>, 即铁死亡能够通过释放炎症因子、损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)等免疫原性促进炎症反应, 部分铁死亡抑制剂有助于控制炎症性疾病。因此, 有理由推测当细胞内氧化应激达到一定水平并诱导铁死亡时, 可能在一定程度上促进慢性胃炎的病理过程。此外, 慢性炎症是癌变和肿瘤进展的重要环境因素, 炎症微环境(包括氧化应激、高水平炎症介质、免疫因子浸润、屏障完整性降低等)能够推动上皮细胞转化并加速肿瘤进展<sup>[8]</sup>, 炎-癌转化这一概念已被普遍接受。临床和流行病学证据表明, 约有15%-20%的恶性肿瘤是由慢性炎症引起<sup>[9]</sup>, 临床上常见反流性食管炎-Barrett食管-食管腺癌、慢性萎缩性胃炎-不典型增生-胃癌、炎症性肠病-结肠癌以及病毒性肝炎-肝硬化-肝癌等疾病演变过程。炎-癌转化过程涉及到的ROS积累、DNA甲基化、炎症因子释放、多种信号通路交叉等与铁死亡之间具有复杂而紧密的联系, 能否通过调节铁死亡通路干预炎-



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.859 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 铁死亡通路调节因子. A: 诱导因子; B: 抑制因子.

癌转化进程也成为富有意义的研究方向.

### 3 铁死亡与胃癌

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 位列全球第三位癌症死亡原因. 在我国, 每年约有40万例GC新发病例, 占世界总发病例数的42%, 形势十分严峻<sup>[10]</sup>. GC早期症状隐匿且缺乏特异性, 相当一部分患者确诊时已处于进展期, 尽管辅助化疗、靶向治疗、免疫治疗等手段为患者提供了更多选择, 但手术治疗仍为GC唯一可能的治愈手段和一线疗法. 近年来随着内镜技术的发展, EMR、ESD等内镜下手术治疗展现出一定的优势, 但GC患者的整体预后状况仍不乐观, 其复发率高, 死亡率高, 治愈率低. 因此, 寻找有助于GC诊断和靶向治疗的生物标记物尤为重要.

#### 3.1 胃癌中的铁死亡逃逸机制

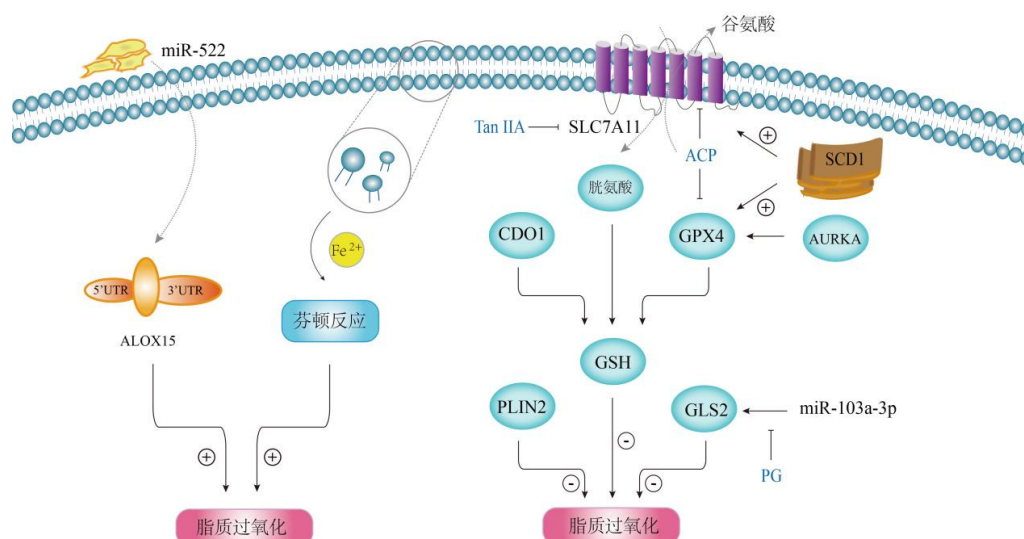
**3.1.1 GPX4高表达:** GPX4是铁死亡的重要抑制因子, 也是各种疾病模型中常用的抗氧化标记物. GPX4在乳腺癌、肺癌、口腔鳞状细胞癌、脑胶质瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤中均有较高表达, 且其高表达与非小细胞肺癌的放疗抵抗密切相关. GPX4还可以保持胰腺癌和肺腺癌的干细胞特性, 促进肿瘤增殖、侵袭和转移. 一项针对消化系统肿瘤的研究表明, 与非肿瘤组织相比, GPX等抗氧化酶在肿瘤组织中的水平显著较高<sup>[11]</sup>. 在原发性GC中, GPX4-MPND融合基因可促进肿瘤的生长和进展<sup>[12]</sup>, Wang等<sup>[13]</sup>对GC中GPX4表达情况进行的数据分析提示, GPX4在GC组织中的转录水平明显较高, 且高水平的GPX4 mRNA与患者的不良预后相

关.

**3.1.2 ALOX15抑制:** 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中的重要成分, 在多种肿瘤中具有致瘤作用<sup>[14,15]</sup>. 上文提到ALOX15是铁死亡的诱导因子, 近来Zhang等<sup>[15]</sup>发现GC中CAF分泌的外泌体miR-522通过靶向ALOX15抑制了GC细胞的铁死亡, 进而促进肿瘤生长, 并降低了GC对顺铂和紫杉醇化疗的敏感性; 此外, 在结直肠癌中, ALOX15可作为一种抑癌基因表达, 这些提示我们ALOX15在GC中或许具有类似作用, 但仍需进一步实验验证.

**3.1.3 PLIN2过表达:** 脂肪酸代谢异常与多种肿瘤的发生相关, 超重人群的GC高患病率也提示着GC发生与脂质积累的相关性. 脂肪分化相关蛋白(perilipin 2, PLIN2)是一种与细胞内脂滴代谢相关的蛋白, 它可以促进细胞脂肪分化, 为细胞生长提供能量. 作为一种促癌基因, PLIN2在促进GC细胞增殖和抑制其凋亡方面具有显著作用. 目前的观点是PLIN2通过PRDM11和IPO7等基因<sup>[16]</sup>参与了GC细胞铁死亡途径的调控<sup>[17]</sup>, 其过度表达导致细胞内相对缺氧的环境, 进而抑制铁死亡并促进GC的进展.

**3.1.4 SCD1高表达:** 硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)是细胞脂肪酸转化过程中的关键酶. 作为GC中的癌基因之一, SCD1基因在GC组织中高表达, 能够增强GC细胞的增殖和迁移能力. 研究表明<sup>[18]</sup>, GC中的SCD1可以提高铁死亡抑制因子GPX4和SLC7A11的表达水平, 抑制SCD1可显著促进



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i19.859 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 胃癌铁死亡逃逸的相关机制. ACP: 藤梨根; ALOX15: 花生四烯酸脂氧合酶15; AURKA: 极光激酶A; CDO1: 半胱氨酸双加氧酶1; GLS2: 谷氨酰胺酶2; GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4; GSH: 谷胱甘肽; PG: Physcion 8-0-β-葡萄糖苷; PLIN2: 脂肪分化相关蛋白; SCD1: 硬脂酰辅酶A去饱和酶1; SLC7A11: 溶质载体家族7成员11; Tan II A: 丹参酮II A.

铁死亡并抑制GC细胞的生长, 这从铁死亡的角度揭示了癌基因SCD1的作用机制.

3.1.5 CDO1低表达: 半胱氨酸双加氧酶1(cysteine dioxygenase 1, CDO1)能够催化半胱氨酸氧化, 其编码基因是一种新发现的抑癌基因. Hao等<sup>[19]</sup>发现, CDO1通过限制半胱氨酸合成GSH而影响铁死亡过程, CDO1在GC细胞中的低表达可能导致GC细胞上调GPX4水平从而抑制铁死亡. 目前, 我国已开展围绕CDO1的铁死亡相关GC药物的技术专利研究<sup>[20]</sup>, 为探索靶向铁死亡的GC治疗提供了一定的思路.

事实上, 除了上文列出的几种基因外, GC中铁死亡的调节还涉及到核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)<sup>[21]</sup>、极光激酶A(aurora kinase A, AURKA)<sup>[22]</sup>等因子(图2). 总结以上不难发现, 无论是抗氧化酶类的过表达, 亦或是促脂质过氧化酶类的低表达, 都产生了同一种影响: 即铁死亡的抑制, 这种铁死亡“逃逸”或在一定程度上有利于癌细胞的增殖或转移. 这也提示我们包括GPX4、ALOX15和PLIN2等在内的铁死亡调控因子或许可以作为潜在的分子标记物, 用于GC的诊断和治疗靶点的研发.

3.2 靶向铁死亡的药物 铁死亡抵抗被认为是促进肿瘤耐药性的重要分子机制之一. Physcion 8-0-β-葡萄糖苷(physcion 8-0-β-glucopyranoside, PG)是一种天然活性成分, 在抑制多种癌症的增殖和转移中起着重要作用, 如黑色素瘤、乳腺癌、肝癌、肾癌和胶质母细胞瘤等. Niu等<sup>[23]</sup>发现, 在GC中, PG通过下调miR-103a-3p对谷氨酰胺酶2(glutamine synthase 2, GLS2)表达的抑制作用进

而诱导细胞铁死亡, 发挥抗肿瘤作用. 一些具有抗GC作用的中草药成分也被发现其作用途径与铁死亡相关. 丹参酮II A(tanshinone II A, Tan II A)是来自中药丹参的提取物, 临床上常用于治疗心血管疾病; 它还在肝癌细胞、胃癌细胞、结肠癌细胞和肺癌细胞等人类癌细胞中展示出抗肿瘤活性. 最近, Guan等<sup>[24]</sup>发现铁死亡是Tan II A在GC中发挥抗肿瘤作用的途径之一, 在BGC-823和NCI-H87细胞中, Tan II A促进了脂质过氧化, 下调SLC7A11的表达进而诱导铁死亡并抑制GC的增殖; 铁死亡抑制剂Fer-1可减弱其抗癌作用. 藤梨根(actinidia chinensis planch, ACP)是一种知名中药, 已被批准作为抗肿瘤药物应用于白血病、肺癌、GC、结肠癌和肝癌等多种疾病的辅助治疗. 除了促进癌细胞凋亡外, Gao等<sup>[25]</sup>发现, 在ACP处理的HGC-27细胞中, GPX4和SLC7A11的表达受到明显抑制, 最终加速细胞铁死亡的发生. 这些都提示我们靶向铁死亡可能是治疗GC的一种新手段. 有趣的是, 不同组织学类型的GC细胞对靶向铁死亡的药物可能具有不同的敏感性, GC间充质干细胞相较于肠型GC细胞对铁死亡更加敏感<sup>[26]</sup>. 一方面, 这可能是由于前者含有更多与铁死亡相关的脂质; 另一方面, 这与肠型GC细胞中NRF2依赖的抗氧化途径和SLC40A1活性增加有关.

## 4 总结与展望

作为一种新的细胞死亡形式, 铁死亡被发现至今仅十年, 虽然目前已在多种类型的肿瘤中证实了铁死亡的存在, 但有关铁死亡与慢性胃炎和GC的研究尚不多见. 围绕

氧化还原背景, 我们探讨了部分铁死亡靶点在GC中的表达, GC中的铁死亡“逃逸”或是促进细胞增殖及肿瘤耐药性的一种可能机制, 作用于铁死亡通路的抗肿瘤药物也为GC的治疗提供了新的策略。但目前的研究多来自于理论分析或实验模型, 铁死亡的促炎作用是否适用于慢性胃炎、能否通过调节铁死亡通路干预胃炎-胃癌的转化过程等问题仍有待进一步研究, 如何将靶向铁死亡治疗胃肠道疾病的理念转变为临床应用是未来富有前景的研究方向。

## 5 参考文献

- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149: 1060-1072 [PMID: 22632970 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042]
- Zheng J, Conrad M. The Metabolic Underpinnings of Ferroptosis. *Cell Metab* 2020; 32: 920-937 [PMID: 33217331 DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.011]
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer. *Cancer Cell* 2019; 35: 830-849 [PMID: 31105042 DOI: 10.1016/j.ccell.2019.04.002]
- Rahmani A, Abangah G, Moradkhani A, Hafezi Ahmadi MR, Asadollahi K. Coenzyme Q10 in combination with triple therapy regimens ameliorates oxidative stress and lipid peroxidation in chronic gastritis associated with *H. pylori* infection. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 842-847 [PMID: 25854786 DOI: 10.1002/jcph.508]
- Augusto AC, Miguel F, Mendonça S, Pedrazzoli J Jr, Gurgueira SA. Oxidative stress expression status associated to *Helicobacter pylori* virulence in gastric diseases. *Clin Biochem* 2007; 40: 615-622 [PMID: 17466292 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.03.014]
- Sun Y, Chen P, Zhai B, Zhang M, Xiang Y, Fang J, Xu S, Gao Y, Chen X, Sui X, Li G. The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomed Pharmacother* 2020; 127: 110108 [PMID: 32234642 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110108]
- Wang D, Dubois RN, Richmond A. The role of chemokines in intestinal inflammation and cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 688-696 [PMID: 19734090 DOI: 10.1016/j.coph.2009.08.003]
- Karin M, Cao Y, Greten FR, Li ZW. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 301-310 [PMID: 12001991 DOI: 10.1038/nrc780]
- 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 408-415
- Kekce Y, Paydas S, Tuli A, Zorludemir S, Sakman G, Seydaoglu G. Antioxidant enzyme levels in cases with gastrointestinal cancer. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 403-406 [PMID: 19524183 DOI: 10.1016/j.ejim.2008.12.003]
- Zhang J, Huang JY, Chen YN, Yuan F, Zhang H, Yan FH, Wang MJ, Wang G, Su M, Lu G, Huang Y, Dai H, Ji J, Zhang J, Zhang JN, Jiang YN, Chen SJ, Zhu ZG, Yu YY. Whole genome and transcriptome sequencing of matched primary and peritoneal metastatic gastric carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 13750 [PMID: 26330360 DOI: 10.1038/srep13750]
- 王首寒, 王斌, 陈佳祺, 程显斌, 孙小单. 基于数据挖掘分析 GPX4在胃癌中的表达及临床意义. *中华临床医师杂志* 2019; 13: 498-503
- Crawford Y, Kasman I, Yu L, Zhong C, Wu X, Modrusan Z, Kaminker J, Ferrara N. PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment. *Cancer Cell* 2009; 15: 21-34 [PMID: 19111878 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.12.004]
- Zhang H, Deng T, Liu R, Ning T, Yang H, Liu D, Zhang Q, Lin D, Ge S, Bai M, Wang X, Zhang L, Li H, Yang Y, Ji Z, Wang H, Ying G, Ba Y. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 43 [PMID: 32106859 DOI: 10.1186/s12943-020-01168-8]
- 孙晓盈. PLIN2对人胃癌细胞生物学功能的影响及相关机制的研究. 吉林大学 2019 [DOI: 10.27162/d.cnki.gjlin.2019.000204]
- Sun X, Yang S, Feng X, Zheng Y, Zhou J, Wang H, Zhang Y, Sun H, He C. The modification of ferroptosis and abnormal lipometabolism through overexpression and knockdown of potential prognostic biomarker perilipin2 in gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2020; 23: 241-259 [PMID: 31520166 DOI: 10.1007/s10120-019-01004-z]
- Wang C, Shi M, Ji J, Cai Q, Zhao Q, Jiang J, Liu J, Zhang H, Zhu Z, Zhang J. Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) facilitates the growth and anti-ferroptosis of gastric cancer cells and predicts poor prognosis of gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 15374-15391 [PMID: 32726752 DOI: 10.18632/aging.103598]
- Hao S, Yu J, He W, Huang Q, Zhao Y, Liang B, Zhang S, Wen Z, Dong S, Rao J, Liao W, Shi M. Cysteine Dioxygenase 1 Mediates Erastin-Induced Ferroptosis in Human Gastric Cancer Cells. *Neoplasia* 2017; 19: 1022-1032 [PMID: 29144989 DOI: 10.1016/j.neo.2017.10.005]
- 石敏, 郝诗慧, 赵洋. CDO1在制备与铁死亡相关的胃癌治疗药物中的应用. 南方医科大学南方医院
- Kawasaki Y, Ishigami S, Arigami T, Uenosono Y, Yanagita S, Uchikado Y, Kita Y, Nishizono Y, Okumura H, Nakajo A, Kijima Y, Maemura K, Natsugoe S. Clinicopathological significance of nuclear factor (erythroid-2)-related factor 2 (Nrf2) expression in gastric cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 5 [PMID: 25588809 DOI: 10.1186/s12885-015-1008-4]
- Gomaa A, Peng D, Chen Z, Soutto M, Abouelezz K, Corvalan A, El-Rifai W. Epigenetic regulation of AURKA by miR-4715-3p in upper gastrointestinal cancers. *Sci Rep* 2019; 9: 16970 [PMID: 31740746 DOI: 10.1038/s41598-019-53174-6]
- Niu Y, Zhang J, Tong Y, Li J, Liu B. RETRACTED: Physcion 8-O- $\beta$ -glucopyranoside induced ferroptosis via regulating miR-103a-3p/GLS2 axis in gastric cancer. *Life Sci* 2019; 237: 116893 [PMID: 31606381 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116893]
- Guan Z, Chen J, Li X, Dong N. Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 32776119 DOI: 10.1042/BSR20201807]
- Gao Z, Deng G, Li Y, Huang H, Sun X, Shi H, Yao X, Gao L, Ju Y, Luo M. Actinidia chinensis Planch prevents proliferation and migration of gastric cancer associated with apoptosis, ferroptosis activation and mesenchymal phenotype suppression. *Biomed Pharmacother* 2020; 126: 110092 [PMID: 32203890 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110092]
- Lee JY, Nam M, Son HY, Hyun K, Jang SY, Kim JW, Kim MW, Jung Y, Jang E, Yoon SJ, Kim J, Kim J, Seo J, Min JK, Oh KJ, Han BS, Kim WK, Bae KH, Song J, Kim J, Huh YM, Hwang GS, Lee EW, Lee SC. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway determines ferroptosis sensitivity in



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》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

# 金汁、人中黄入药考究

刘婧, 谭周进

刘婧, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

刘婧, 硕士研究生, 主要从事中医药对脾胃病疗效的微生物生态机制的研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81874460.

作者贡献分布: 本文综述由刘婧完成; 谭周进审校.

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](mailto:tanzhjin@sohu.com)

收稿日期: 2022-07-11

修回日期: 2022-08-22

接受日期: 2022-09-20

在线出版日期: 2022-10-08

## Study on the use of Jinzhi and Renzhong Huang in medicine

Jing Liu, Zhou-Jin Tan

Jing Liu, Zhou-Jin Tan, School of Medicine, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

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](mailto:tanzhjin@sohu.com)

Received: 2022-07-11

Revised: 2022-08-22

Accepted: 2022-09-20

Published online: 2022-10-08

## Abstract

Feces have been used to treat diseases for a long time, and ancient doctors have discovered the unique usefulness of feces during their long clinical practice. Many ancient medical books have recorded the main therapeutic effects

of feces. For example, Zhang Zhongjing's "Essentials from the Golden Cabinet" have recorded the use of feces of healthy people as medicine and detailed the efficacy and treatment of feces and feces-related substances such as Renzhong Huang, fetal feces, fecal Qing (Jinzhi), and fecal maggots. The use of fecal matter in medicine is a promising way to treat diseases. Among them, Jinzhi and Renzhong Huang are widely used, and as processed products of feces, they have the effect of clearing heat and detoxifying and are mostly used clinically to treat diarrhea, vomiting, and fever. The paper mainly discusses the initial use of feces in medicine, the preparation, efficacy, and main indications of Jinzhi and Renzhong Huang, as well as their characteristics in treating diseases and existing problems with regard to the rationale for use of feces in medicine and their preparation process, clinical application, and prospect, so as to provide a direction for the promotion and application of Jinzhi and Renzhong Huang, and promote the development and application of Chinese medicine.

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

Key Words: Feces as medicine; Jinzhi; Renzhong Huang; Antiquarian literature; Human feces

Citation: Liu J, Tan ZJ. Study on the use of Jinzhi and Renzhong Huang in medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(19): 865-870

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/865.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.865>

## 摘要

粪便治疗疾病由来已久, 古代医家在长期临床实践中发现粪便独特的用处, 许多古籍都记载了粪便的主治功效, 如张仲景的《金匱要略》记载了运用健康人的粪便入药, 详细记载了人中黄、胎粪、粪清、粪蛆等

粪便及粪便相关物的功效及主治. 粪便入药是运用人粪加工物达到治疗疾病的目的, 具有良好的发展前景. 其中金汁、人中黄运用广泛, 金汁及人中黄作为粪便的加工品, 具有清热解毒的作用, 临床多用来治疗泄泻、呕吐、发热等疾病. 文章主要通过分析粪便入药的源流, 金汁、人中黄的制备、功效及主治等, 从粪便入药的依据、制备工艺、临床运用及前景等方面, 考究金汁、人中黄治疗疾病的特色及目前存在的问题, 为金汁、人中黄的推广与应用提供方向, 推动中医药的发展与应用.

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

关键词: 粪便入药; 金汁; 人中黄; 古籍文献; 人粪

**核心提要:** 金汁、人中黄是人粪加工物, 在粪便选择、密封保存、深埋制备和服用方法等方面均有一定的特色, 具有清热解毒的作用, 临床多用来治疗泄泻、呕吐、发热等疾病, 具有成熟的使用方法和丰富的临床经验.

**文献来源:** 刘婧, 谭周进. 金汁、人中黄入药考究. 世界华人消化杂志 2022; 30(19): 865-870

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/865.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i19.865>

## 0 引言

人粪及其提取物入药在中医学上由来已久, 最早报道粪便入药的是西周或春秋战国的《五十二病方》<sup>[1]</sup>, 其中金汁、人中黄是古代广泛运用的粪便类药物. 近代以来, 随着肠道微生态的发展, 人们逐渐发现许多疾病的发生、发展、转归都与肠道微生物群失调有关, 而粪便大部分微生物来自肠道, 对肠道微生物群有较好的调节作用, 因此人们逐渐发现粪便的特殊疗效. 将健康人的粪便经处理后植入患者肠道内, 通过恢复健康的微生物群达到治疗某些菌群失调疾病的方法, 被西方国家称为粪菌移植. 随着粪菌移植的发展, 粪便类药材逐渐受到重视. 粪菌移植与金汁、人中黄在粪便选择、制备及临床运用方面接近, 具有成熟的使用方法和丰富的临床经验. 金汁、人中黄在粪便选择、密封保存、深埋制备和服用方法等方面均有一定的特色. 因此笔者就金汁、人中黄的制备、功效、服用方法、现代研究等相关临床应用展开综述, 探索传统中医药的价值、传承中医药文化.

## 1 粪便入药的源流

中医对排泄物入药有很多记载, 如《神农本草经注》<sup>[2]</sup>记载: “天鼠屎, 味辛寒, 无毒, 主面目肿胀, 腹中血气, 破寒热积聚, 除惊悸”; “五灵脂味甘、温, 无毒, 主疗

心腹冷气、小儿五疳, 辟疫, 治肠风, 通利气脉、女子月闭”; “海蚕沙, 味咸, 大温, 无毒. 主虚劳冷气, 诸风不遂”, 记载了大量动物粪便的主治功效. 人粪入药记载, 最早见于《五十二病方》<sup>[1]</sup>. 其中最早用金汁治疗疾病是我国晋代医家葛洪所著《肘后备急方》<sup>[3]</sup>“绞粪汁, 饮数合至一二升, 谓之黄龙汤, 陈久者佳”; 金汁, 又名“粪清”、“黄龙汤”. 关于人中黄的用药记载较早见于《小儿痘疹方论》<sup>[4]</sup>“痘出甚密……后发热作渴, 口中作痛, 服蝉蜋丸, 搽人中黄而安”. 李时珍《本草纲目》<sup>[5]</sup>曰: “粪清, 苦、寒. 治天行热狂热疾、中毒、恶疮、热毒、湿毒, 大解五脏实热. 饭和作丸, 清痰, 消食积, 降阴火”记载了粪清、人中黄不同的运用, 书中还记载了人尿、人中白、人尿等人排泄物的功效及主治. 在明清时期, 随着温病学派理论的完善及临床实践的不断深入, 中药金汁在临床应用愈发广泛, 叶天士常用金汁治疗热入营血, 如《温热论》中“营分受热……若加烦躁、大便不通, 金汁亦可加入”<sup>[6]</sup>. 古代医家早已发现粪便的功效, 应用于实际生活中, 中医粪便入药是运用粪便治疗疾病的先河, 为现代粪菌移植的发展奠定了基础.

## 2 人中黄

**2.1 人中黄的制备** 《本草纲目》<sup>[5]</sup>记载“以空罍塞口, 纳粪中, 积年得汁, 甚黑而苦, 名为黄龙汤. 人中黄, 以竹筒入甘草末于内, 竹木塞两头, 冬月浸粪缸中, 立春取出, 悬风处阴干, 破竹取草, 晒干用”, 详细描述了人中黄的选材及制备步骤. 《本草洞诠》<sup>[7]</sup>“人中黄, 一名黄龙汤, 以竹筒塞口纳粪中, 积年所得汁也”. 《本草备要》<sup>[8]</sup>记载“内甘草末于竹筒, 塞紧其孔. 冬月浸粪缸中, 至春取出洗, 悬风处阴干, 取甘草用”. 后《本草从新》<sup>[9]</sup>记载: “用竹筒, 刮去青皮, 纳甘草末于中, 紧塞其孔, 冬月浸粪缸中, 至春取出, 洗, 悬风处, 阴干, 取末”. 据《中药大辞典》<sup>[10]</sup>记载: “选取粗大青竹按节锯断, 使成一端不通之竹筒, 刮去青皮, 另将甘草粉装入竹筒内杵实, 至离筒口约0.3 cm, 取竹茹丝铺上, 再用松香融化封口, 吊在粪坑中浸49天, 捞起, 至无臭味, 阴干后. 破筒取人中黄, 再经日晒夜露7天即得”, 详细记载了制作人中黄制备的材料、步骤及时间, 由于浸泡的时间受温度的影响, 以及考虑到药品的安全性, 此法仍有待商榷. 综上所述, 人中黄是在冬季将甘草末放置于竹筒内, 杵实后用木塞塞紧密封保存, 竹筒刮去青皮后浸置于粪池中, 立春后取出, 洗净表面泥垢后悬挂于通风口, 待水分阴干后破竹取出甘草末再复晒1周后所得粉末.

**2.2 人中黄的主治功效** 人中黄在古代应用广泛, 《医学正传》<sup>[11]</sup>记载: “丹溪曰: 众人病一般者, 此天行时疫

也,治有三法,宜补宜散宜降.用大黄、黄芩、黄连、……、人中黄为末,神曲糊为丸,每服五、七十丸.热甚者,加童便”,记载了用人中黄治疗阳明温病.《本草纲目》<sup>[5]</sup>记载:“人中黄,时行大热狂走,解诸毒,捣末,沸汤沃服之别录伤寒热毒,水渍饮之,弥善”.《本草洞论》<sup>[7]</sup>记载:“人中黄,味苦,气寒,无毒.疗瘟病垂死者皆瘥”.《类经证治本草》<sup>[12]</sup>中也有相关记载:“人中黄,咸、寒.清火消痰食,解五脏实热,天行热狂,痘疮血热,黑陷不起.时珍曰:烧灰,敷发背.服之,疗产后阴脱,解药箭毒”.《中药大辞典》<sup>[10]</sup>:“人中黄,味甘、咸,性寒归心、胃经;清热凉血,泻火解毒;主治天行热病、温病发斑、大热烦渴、痘疮血热、丹毒、疮疡”.综上所述,人中黄性寒凉,味甘,入心经、胃经,具有泻火解毒、清热凉血的作用,多用于治疗食积、痰火、五脏实热、阳热毒狂、痘疮血热等疾病.

**2.3 人中黄的用法用量** 《现代临床中药学》<sup>[13]</sup>对于人中黄的服用方法做了详细记载:“(1)治大热发渴:人中黄兑白糖开水服;(2)治瘟疫热盛:人中黄、黄连、石膏,水煎服;(3)治呕血吐痰,心烦骨蒸者:人中黄为末,每服9g,茜根汁、竹沥、姜汁和匀,共服之……”.此外《本草纲目易知录》<sup>[14]</sup>记载了人中黄不同的服用方法如“人尿烧炭,酒服”、“人尿入萝卜内,火煨三炷香,取研,每酒下三分”、“人尿和蜜,水调服”、“人尿末烧炭,水服二钱,并吹鼻中”等,不同的疾病有不同的服用方法,大体为烧炭、研末、和蜜、酒调、外敷等.人中黄的用量也有详细记载,《本草纲目》<sup>[15]</sup>中记载:“人中黄,2.4克至4.5克.凡无实火及热毒者禁用”.《要药分剂释义》<sup>[16]</sup>中记载:“人中黄,内服(布包)6-10克,或入丸、散”.

**2.4 人中黄的现代研究及应用** 中医称流行性感冒为“瘟疫”,人中黄有清热凉血解毒之功效,古人常用人中黄治疗瘟疫,杨德森等在此基础上发现人中黄水提取部位和正丁醇提取部位均具有抗甲型流感病毒的活性,这为人中黄临床用药提供了科学依据<sup>[17]</sup>.研究发现甘草中甘草苷具有抗溃疡作用,甘草酸具有抗病毒、抗过敏、抗炎及抗盐皮质激素样作用<sup>[18]</sup>.人中黄虽由甘草炮制加工而成,但是,人中黄与甘草的指纹图谱有着明显的差别,人中黄的甘草苷减少、甘草素增加,表明由甘草加工成人中黄时甘草中化学成分的质和量发生了变化,故二者的临床功效不同<sup>[9]</sup>.甘草转化为人中黄过程中化学成分发生了变化,甘草次酸、甘草素、异甘草素和甘草查尔酮A等物质的升高,从而药效也随之改变,人中黄的抗病毒、解热、抗炎和皮质激素样作用更加明显<sup>[20]</sup>.

### 3 金汁

**3.1 金汁的制备** 《本草纲目》<sup>[5]</sup>记载了金汁的制备方法“用棕皮棉纸上铺黄土,浇粪汁淋土上,滤取清汁,入新瓮内,碗覆定,埋土中一年取出,清若泉水,全无秽气,年久者弥佳,比竹筒渗法更妙”.《本草备要》<sup>[8]</sup>记载:“用棕皮棉纸,上铺黄土,淋粪滤汁,入新瓮,碗复埋土中一年,清若泉水,全无秽气用”.《本草从新》<sup>[9]</sup>记载“金汁,名粪清.用棕皮、棉纸,上铺黄土,淋粪,滤汁,入新瓮,碗覆,埋土中一年,清若泉水,全无秽气,胜于人中黄,年久者弥佳”.金汁的制备强调“年久弥佳”,必须保证足够的密封时间,才能达到最佳疗效,但是具体时间要求及疗效评价标准并未给出详细解释.金汁主要选择健康人的粪便,在寒冬腊月加上井水、泉水、红土等搅拌,用棕皮和数层棉纸过滤后装入坛子,盖碗后用土密封处理后埋入地下,待清澈如水后取出或竹筒刮去青皮,浸粪水中,待粪汁渗透到竹筒里形成的粪清,因颜色清亮,无臭无味,又称为粪清.

**3.2 金汁的主治功效** 《本草汇言》<sup>[21]</sup>谓金汁“凡一切火毒、疗毒、丹石药毒、野草毒、菌毒、百虫诸毒等,并皆疗之”,金汁可用于实热、药食之毒.《类经证治本草》<sup>[12]</sup>记载:“粪清,咸,寒.治略同人中黄.士材曰:止阳毒发狂,清痘疮血热,解百毒,敷疗肿.若伤寒非阳明实热,痘疮非紫黑干枯,均不可服.时珍曰:解野葛、芋、菌毒”,记载金汁有清热解毒之功效,对阳明实热疗效显著,同时记载了金汁的使用禁忌.《雷公炮制药性解》<sup>[22]</sup>记载:“金汁,味甘苦,性大寒无毒,入心经.主天行狂热,阴虚燥热,解一切毒,疗一切疮,埋土年久者佳”.《中国医学大辞典》<sup>[23]</sup>“金汁味苦、寒,无毒,清痰火、消食积、解热毒”.综上所述,金汁,性味苦寒,无毒,主入归心、胃、小肠经,具有清热解毒、凉血消斑的作用,退热疗效佳,多用于治疗实证发热,天行瘟疫,阳明燥渴,温病发热等证.

**3.3 金汁的用法用量** 金汁入药方式比较简单,多直接取上层粪汁入药,用法单一,直接口服、煎服或外敷,《本经逢原》<sup>[24]</sup>中记载:“故温热时行昏热势剧者,用以灌之,下咽其势立减”,《中国医学大辞典》<sup>[23]</sup>“中焦铜箭毒者,急内服金汁,外仍以金汁敷之”.《温热暑疫全书》<sup>[25]</sup>中记载生犀饮“上五味,水煎,去渣,入金汁搅和,日三、夜两服”.金汁用量较大,《本草纲目》<sup>[13]</sup>中膏黄败毒汤“粪金汁30克、人中黄3克”治疗治时疫发斑,舌苔厚而黑燥者.《温热经纬》<sup>[26]</sup>中神犀丹“金汁10两,若无金汁可用人中黄4两”由此可见金汁用量较人中黄大.

**3.4 金汁的现代研究及应用** 中药金汁与现代粪菌移植

表 1 金汁、人中黄的组方及临床运用

| 方名                    | 金汁/人中黄用量   | 主治                                              |
|-----------------------|------------|-------------------------------------------------|
| 神犀丹 <sup>[24]</sup>   | 金汁十两/人中黄四两 | 温热、暑疫诸病, 邪不即解, 耗液伤营, 逆传内陷, 痉厥昏狂, 谵语发斑等证, 皆以此丹救之 |
| 犀连承气汤 <sup>[36]</sup> | 金汁一两       | 厥阴阳明之证. 肝风未熄, 神志时清时昏, 二便不通, 舌卷囊缩, 少腹热痛不能暂忍者     |
| 人中黄丸 <sup>[26]</sup>  | 人中黄一两      | 杨梅瘟者, 遍身紫块, 忽然发出霉疮者是也. 清热解毒汤, 下人中黄丸, 并刺抉出血      |
| 人中黄散 <sup>[25]</sup>  | 人中黄一两      | 疔疮瘟, 发块如瘤, 遍身游走, 旦发夕死者是也, 宜人中黄散                 |
| 生犀饮 <sup>[25]</sup>   | 金汁半杯       | 瓜瓢瘟, 胸高肋起, 呕血如汁者是也, 宜生犀饮                        |
| 三石汤 <sup>[37]</sup>   | 金汁一酒杯      | 暑热蔓延三焦, 舌黄微滑, 邪在气分者, 三石汤主之                      |
| 化斑解毒汤 <sup>[25]</sup> | 人中黄一钱      | 治丹毒: 风热上攻, 致生火丹, 延及遍身痒痛者                        |
| 飞丹散 <sup>[25]</sup>   | 人中黄若干      | 寒湿风湿脚腿等疮                                        |

都是选用健康人的粪便, 加水稀释后密封处理再经过滤后得到粪菌液, 在选材和制备方式上非常接近, 都可用来调节肠道微生物群失调, 治疗胃肠疾病; 因此, 中药金汁与粪菌移植乃源流之别, 粪菌移植是金汁的继承与创新. 虽然金汁与粪菌移植存在相似之处, 但是其菌群结构存在差异. 许建峰等人研究发现金汁和现代粪菌移植在微生物组成上有明显差异性, 研究发现金汁中变形菌、假单胞菌、气单胞菌的丰富度均高于粪菌移植液. 而金汁中厚壁菌门、拟杆菌门、梭杆菌门和放线菌门丰富度低于粪菌移植液的菌群<sup>[27]</sup>. 研究发现金汁和滤液都主要含有厌氧菌, 金汁的主要细菌为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、软壁菌门和绿藻门, 与滤液相比, 金汁中厚壁菌门的丰度下降, 变形菌门的丰度增加, 研究表明与金汁制备过程中获得的滤液相比, 用传统的中药方法处理健康儿童的粪便后, 所得的金汁含有独特的微生物成分<sup>[28]</sup>.

现代医学认为发热与感染、炎症密切相关, 是人体机能对感染或炎症的一种保护性反应, 而温病的发热也是由于外邪感染侵袭, 细菌或病毒引起机体免疫反应, 产生诸如促炎因子、内毒素等致热源所致, 金汁能治疗温病引起的发热<sup>[29]</sup>; 因此, 金汁可能调控机体抗炎机制来治疗发热疾病. 研究发现金汁可以提高脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 诱导脓毒症小鼠的存活率, 减少致病菌、增加有益菌的丰度, 对LPS诱导的脓毒症小鼠有治疗作用, 是治疗脓毒症的一种有前途选择<sup>[30]</sup>.

4 金汁和人中黄的异同

金汁和人中黄都是人粪经处理后制成的药品, 在制备过程中都需密封保存, 都在冬季掩埋, 具有清热解毒的功效, 主治相似, 《本草备要》<sup>[8]</sup>记载: “粪清又名金汁, 泻火热主治同人中黄”, 且都可以煎服或外敷; 临床许多方药的组方配伍常用见金汁、人中黄, 多用来治疗实热、斑疹、瘟疫等(表1). 从现代医学角度讲, 粪便微生物主要以专性厌氧菌为主, 在金汁、人中黄的制作过程

中, 将粪便密封处理后长埋于土里隔绝空气, 有助于厌氧菌的生存及繁殖, Zhang等人<sup>[31]</sup>认为《急诊医学》中运用粪便治疗疾病主要通过新鲜粪便水或发酵粪便的微生物群, 其治疗疾病的原理与现代医学的粪便菌群移植方法相似, 其与使用冷冻粪便制备粪菌移植悬浮液原理相似. 研究发现对于脓毒症, 肠道微生物群通过粪菌移植重新聚集可以平衡生物失调, 诱导肠道微生物屏障的恢复, 进而可能改善重症监护室脓毒症的预后<sup>[32]</sup>. 中医认为脓毒症主要是由热毒内蕴、痰淤互结导致<sup>[33]</sup>, 而金汁、人中黄对于热毒内蕴导致的疾病疗效显著, 金汁、人中黄对于脓毒症也有一定疗效; 可能通过恢复微生物屏障来改善脓毒血症.

虽然许多医书记载金汁和人中黄主治相同, 但也有医家发现, 人中黄虽久埋土中, 但冬埋春取, 又经风阴干, 经太阳晒干, 阴中化阳, 浊阴已除, 所以对于素体健壮或者体质较虚的患者均可以使用, 且人中黄用药方式多样, 使用范围较金汁广泛. 而金汁久埋土中, 无色无气味, 性属纯阴, 《药选附药物分类提要》<sup>[34]</sup>中记载: “金汁, 浊阴归下窍, 有降无升, 入土最久, 去浊留清. 身中诸火逆上, 仍用身中降火之品治之, 此抱鸡还用卵为之法也”, 宜用于素体健壮之人, 对于素体虚弱或者久病已虚的病人, 金汁苦寒, 又是纯阴之品, 会损伤素体之阳, 加重病情. 《本经逢原》<sup>[24]</sup>中记载: “人中黄取粪土之精, 以解天行狂热温毒发斑最捷. 然汁则性速而能下泄, 甘草制者则性缓而能解毒”, 人粪虽性寒泄下, 但加甘草缓其寒凉, 制成人中黄后虽寒凉但性缓, 而“金汁得土气最久, 大解热毒, 初生小儿周时内毒邪不散, 服一二合胜化毒丹, 胎毒尽解, 无痘疹患, 此屡验者. 但胎稟虚寒, 体瘦色白者不可误用, 误用反夺天真, 多致夭枉, 不可不审”, 金汁在土中埋藏已久, 性大寒, 大解热毒, 虚寒体质禁用. 且在临床用药中金汁的用量较人中黄大, 据《医学大家秦伯未方药论著选》<sup>[35]</sup>中记载: “人中黄, 八分至钱半”、“金汁, 三钱至五钱”, 《温热经纬》<sup>[26]</sup>中神犀丹“金汁10两, 若无金汁可用人中黄4两”, 金汁用量较

人中黄大. 人中黄粪便加入甘草后的发酵物, 多煎服. 而金汁是粪便经处理后得到的粪菌液, 取上层无色粪菌液入药, 《要药分剂释义》<sup>[16]</sup>中记载: “金水, 取其上层清液入药为金汁, 其汁呈微黄(如浅茶色), 无毒无味, 疗暑热湿毒极佳. 中层白色, 下层是残渣”, 且金汁入药方式较单一, 多直接煎服或外敷.

## 5 人粪入药存在的问题及用药前景

金汁及人中黄还有许多方面急需改进, 在服用方法上, 中药在煎服过程中温度达到100℃以上, 而微生物群在高温环境下容易失活, 所以在金汁、人中黄煎服后菌群已经失活. 因此煎服金汁、人中黄时可能不是菌群起治疗作用, 如何更好的增强疗效还需要进一步研究. 在治疗机理上, Du等人<sup>[38]</sup>认为在干燥和加工过程中, 中医粪便类药物的微生物群失去了活性, 它们治疗疾病的机制可能与新鲜粪便不同, 粪便中的化学成分主要来源于宿主或膳食代谢物, 这些代谢产物可能是粪便药材的关键活性成分. 研究发现粪便中只有25%是干物质, 其中55%由微生物组成, 而其余大部分包括纤维(如纤维素)和可溶性成分, 粪菌移植的潜在有益作用可能部分是由于这些化合物<sup>[39]</sup>. 而金汁、人中黄的过滤方式较简单, 还保留粪便中大部分物质, 可能是这部分物质起到特殊的治疗作用, 具体的作用机制还需要进一步深入研究.

此外对于金汁、人中黄的菌群研究还很缺乏, 未深入探索金汁、人中黄的菌群研究, 明确其治疗机理, 深入探索其菌群结构来针对不同类型的菌群失调采用不同的治疗方案可能成为未来的研究方向. 同时, 在粪便选择及制备方式上缺乏科学的评价标准, 药物气味难闻, 口服等方式患者心理难以接受, 诸如此类的问题急需解决. 因此在今后的研究中为了更好地开发和利用这些粪便药物, 我们需要进行更多的体内药理学研究甚至临床评价, 来证明粪便药物的药用价值, 改善制备方式来减轻药物异味, 才能使更多的人能够接受粪便类药物, 才能进一步推广中医药文化和现代医学接轨.

20世纪以来随着粪菌移植技术的不断发展, 金汁、人中黄作为传统粪便类药物, 在制备方式及临床应用方面积累的许多经验, 值得我们借鉴. 在药物制备上, 金汁、人中黄都选择人粪, 金汁中加入井水、泉水、红土等, 可能加入了一定的微生物; 人中黄中选用甘草末与粪便密封处理, 在制作过程中加入其他成分改变药性, 改变了其药用价值. 在治疗方面, 金汁、人中黄应用广泛, 对于瘟疫、热证、药食之毒导致的胃肠道功能失调及肠道微生物群失调引起的呕吐、泄泻等疾病的治疗中有着明显的作用, 所以金汁、人中黄与粪菌移植可能存在相同的治疗作用. 此外, 金汁、人中黄经过古法炮

制后, 其菌群发生了变化, 对于粪菌移植粪便的筛选提供了参考. 加强对金汁、人中黄的研究有助于粪菌移植探索疾病治疗方向, 且金汁、人中黄在制备方式、入药经验对于粪菌移植的发展有先验经验.

## 6 小结

金汁、人中黄临床运用广泛, 由来已久, 特别是在制备方法中, 金汁、人中黄加入泉水、红土、甘草末等, 通过密封处理改善了粪便的气味, 在长期用药中总结了多种给药方式, 使粪便运用更加广泛, 是中医药文化的宝贵经验. 粪菌移植技术在粪便入药的基础上改善了制备过程不严谨的问题, 对于供体筛查更加科学严谨, 制备更加科学, 对于菌群研究更加深入, 以及在科学用药方面值得金汁、人中黄借鉴. 粪便类药物具有良好的疗效和用药潜力, 值得我们进一步研究, 在解决传统技术问题的同时吸收前人经验, 推动现代医学发展.

## 7 参考文献

- 1 严健民著. 五十二病方注补译. 北京: 中医古籍出版社, 2005; 44
- 2 陈企望撰集. 神农本草经注(下). 北京: 中医古籍出版社, 2018; 273-1460
- 3 葛洪. 肘后备急方. 广州: 广东科技出版社, 2016; 169
- 4 薛己等撰; 张慧芳, 伊广谦校注. 薛氏医案. 北京: 中国中医药出版社, 1997; 672
- 5 李时珍撰. 本草纲目. 太原: 山西科学技术出版社, 2014; 1279-1280
- 6 谢冠群, 朱飞叶, 侯晓丽, 范永升. 从粪便移植疗法话中医金汁. 中华中医药杂志 2015; 30: 1907-1909
- 7 沈穆撰; 张成博等校注. 本草洞诠. 北京: 中国中医药出版社, 2016; 268
- 8 郑金生主编. 本草备要. 北京: 中国医药科技出版社, 2019; 161
- 9 李艳丽, 徐长卿点校. 本草从新. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017; 206-207
- 10 南京中医药大学编著. 中药大辞典上(第2版). 上海: 上海科学技术出版社, 2006; 46
- 11 虞抟编. 医学正传(8卷). 北京: 人民卫生出版社, 1965; 53-54
- 12 吴钢辑. 类经证治本草. 北京: 中国中医药出版社, 2016; 169-170
- 13 张氏庆, 张名伟主编. 现代临床中药学. 上海: 上海中医药大学出版社, 2002; 153
- 14 戴葆元撰; 陆翔等校注. 本草纲目易知录. 北京: 中国中医药出版社, 2017; 670-671
- 15 裴慎编著. 本草辨比. 兰州: 甘肃人民出版社, 1982; 70
- 16 周德生主编. 要药分剂释义. 太原: 山西科学技术出版社, 2011; 627-628
- 17 杨德森, 钱凯, 干国平. 人中黄不同提取部位体外抗甲型流感病毒活性的研究. 中国医院药学杂志 2018; 38: 1586-1588 [DOI: 10.13286/j.cnki.chinospj.2018.15.05]
- 18 祁增, 郑炳真, 刘金平, 李平亚. 甘草生物活性的研究进展. 特产研究 2016; 38: 71-76 [DOI: 10.16720/j.cnki.tcyj.2016.02.016]
- 19 钱凯, 杨德森, 毛芬兰, 干国平. 人中黄的高效液相色谱指纹图谱研究. 时珍国医国药 2017; 28: 1125-1127 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2017.05.036]
- 20 赵妍, 李海波. 基于古今文献金汁及人中黄考析. 辽宁中医药大学学报 2015; 17: 92-93 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2015.04.031]
- 21 倪朱谟编著; 戴慎, 陈仁寿, 虞舜点校. 本草汇言. 上海: 上海科学技术出版社, 2005; 707
- 22 李中梓原撰; 张家玮, 赵文慧校注. 雷公炮制药性解. 北京: 人民军医出版社, 2013; 150
- 23 谢观编; 赖鸿铭等整理点校. 中国医学大辞典. 天津: 天津科技

- 术出版社, 2002; 17-1367
- 24 张璐著. 本经逢原. 北京: 中医古籍出版社, 2017; 275-277
- 25 周扬俊辑述; 赵旭初校点. 温热暑疫全书. 上海: 上海中医学院出版社, 1993; 71-72
- 26 王士雄著. 温热经纬 大字版. 北京: 中国医药科技出版社, 2018; 212-213
- 27 许建峰, 林瑞珠, 张彦明. 中药金汁和粪菌移植液的菌群结构特征. 中国微生态学杂志 2019; 31: 1244-1245 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201911001]
- 28 Li Q, Guo L, Wang L, Miao J, Cui H, Li L, Geng K, Zhao L, Sun X, Jia J, Bian Y. Composition of "gold juice" using an ancient method based on intestinal microecology. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520931288 [PMID: 32993381 DOI: 10.1177/0300060520931288]
- 29 石斌豪, 贾建伟, 伍喜良, 苗静. 基于中医典籍浅析温病中"金汁"的应用特点. 天津中医药大学学报 2017; 36: 421-423 [DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2017.06.06]
- 30 田良, 童昕, 许建峰, 林瑞珠, 马兰洁, 杨忠明. 金汁对脂多糖诱导脓毒症小鼠肠道微生态的影响. 中国微生态学杂志 2022; 34: 505-510+517 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202205002]
- 31 Zhang F, Cui B, He X, Nie Y, Wu K, Fan D; FMT-standardization Study Group. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein Cell* 2018; 9: 462-473 [PMID: 29691757 DOI: 10.1007/s13238-018-0541-8]
- 32 Haak BW, Prescott HC, Wiersinga WJ. Therapeutic Potential of the Gut Microbiota in the Prevention and Treatment of Sepsis. *Front Immunol* 2018; 9: 2042 [PMID: 3025047242 DOI: 10.3389/fimmu.2018.02042]
- 33 王庆, 赖国祥, 吴文燕. 中西医对脓毒症发病机制的研究进展. 现代中西医结合杂志 2007; 2940-2942 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2007.20.123]
- 34 万友生. 药物分类提要. 北京: 中国中医药出版社, 2016; 73
- 35 秦伯未. 医学大家秦伯未方药论著选. 北京: 中国中医药出版社, 2016; 75-76
- 36 沈元良编著. 《通俗伤寒论》名方讲用. 北京: 中国中医药出版社, 2018; 152
- 37 方药中, 许家松编著. 温病条辨讲解(第4辑). 北京: 人民卫生出版社, 2007; 307-308
- 38 Du H, Kuang TT, Qiu S, Xu T, Gang Huan CL, Fan G, Zhang Y. Fecal medicines used in traditional medical system of China: a systematic review of their names, original species, traditional uses, and modern investigations. *Chin Med* 2019; 14: 31 [PMID: 31528199 DOI: 10.1186/s13020-019-0253-x]
- 39 Hanssen NMJ, de Vos WM, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in human metabolic diseases: From a murky past to a bright future? *Cell Metab* 2021; 33: 1098-1110 [PMID: 34077717 DOI: 10.1016/j.cmet.2021.05.005]

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者提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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](mailto: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. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

## 2 手稿要求

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

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

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

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

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

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位 IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  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<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*P*<0.01等.

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

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

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

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

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

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

### 3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字。摘要包括背景、目的、方法、结果和结论。背景应简要阐述研究的基本原理和设想。目的应阐明研究所

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

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

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

#### 3 讨论

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

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。  
A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用<sup>a</sup> $P<0.05$ 或<sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P<0.05$ 和<sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ 和<sup>f</sup> $P<0.01$ 。 $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达。志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

#### 4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。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<sup>[8]</sup>。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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

