

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

2023 年 8 月 28 日 第 31 卷 第 16 期 (Volume 31 Number 16)



16 / 2023

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

- 659 他汀类药物治疗脂肪性肝病的研究进展
方晓慧, 王彩娥, 邓娇, 祁兴顺
- 666 基于“脾虚-内质网应激”探讨健脾法对炎症性肠病肠纤维化内质网应激的调节作用
杜林柯, 郑烈, 段盛蕾

临床研究

- 671 双倍剂量链霉菌蛋白酶联合西甲硅油改善胃内清洁度的临床研究
李为民, 应苏回, 董赛, 李国栋, 李国熊
- 677 IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床特征及复发的影响因素
曹卉, 曹仕琼, 高雨彤, 杜凡

临床实践

- 688 参附注射液联合瑞舒伐他汀对合并冠心病胃癌手术切除患者心肌损伤及不良事件发生率的影响
周威, 张占丰

消 息

- 676 《世界华人消化杂志》栏目设置
694 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

本刊编委吕小平, 广西医科大学第一附属医院消化内科副主任, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 留学英国. 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组委员, 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心(IBDQCC)炎症性肠病诊疗区域中心(广西)主任, 广西炎症性肠病中心主任, 广西炎症性肠病专科联盟会长, 科技部科技专家库成员. 获国家级及省厅级科研项目20项, 承担全国多中心临床研究项目8项, 获省厅级科研成果奖4项, 发表专业论文90余篇, 其中SCI论文20篇, 参编教材及专著2部, 培养博士及硕士研究生70名.

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 郭旭; 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 2023-08-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

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](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 659 Statins for treatment of fatty liver disease: Recent advances
Fang XH, Wang CE, Deng J, Qi XS
- 666 Research of regulatory effect of spleen-strengthening therapy on endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease with intestinal fibrosis based on "spleen deficiency and endoplasmic reticulum stress" theory
Du LK, Zheng L, Duan SL

CLINICAL RESEARCH

- 671 Improvement of gastric cleanliness by double-dose pronase and simethicone: A clinical study
Li WM, Ying SH, Dong S, Li GD, Li GX
- 677 Clinical features of IgG4-associated autoimmune pancreatitis and factors related to its recurrence
Cao H, Cao SQ, Gao YT, Du F

CLINICAL PRACTICE

- 688 Effect of Shenfu injection combined with rosuvastatin on myocardial injury and incidence of adverse events in coronary heart disease patients undergoing surgical resection for gastric cancer
Zhou W, Zhang ZF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 16 August 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Ping Lv, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, No. 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lxxp58@hotmail.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date August 28, 2023

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

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 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.

他汀类药物治疗脂肪性肝病的研究进展

方晓慧, 王彩娥, 邓 娇, 祁兴顺

方晓慧, 王彩娥, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

方晓慧, 王彩娥, 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院 辽宁省沈阳市 110016

邓娇, 北部战区总医院药剂科 辽宁省沈阳市 110840

方晓慧, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 方晓慧、王彩娥及邓娇对此文所作贡献均等; 此课题由祁兴顺设计; 论文写作由方晓慧、王彩娥、邓娇及祁兴顺完成.

通讯作者: 祁兴顺, 医学博士, 主任, 副主任医师, 110840, 辽宁省沈阳市文化路83号, 北部战区总医院消化内科. xingshunqi@126.com

收稿日期: 2023-07-20

修回日期: 2023-08-07

接受日期: 2023-08-16

在线出版日期: 2023-08-28

Statins for treatment of fatty liver disease: Recent advances

Xiao-Hui Fang, Cai-E Wang, Jiao Deng, Xing-Shun Qi

Xiao-Hui Fang, Cai-E Wang, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Xiao-Hui Fang, Cai-E Wang, Department of Life Sciences and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Jiao Deng, Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, M.D., Director, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2023-07-20

Revised: 2023-08-07

Accepted: 2023-08-16

Published online: 2023-08-28

Abstract

Fatty liver disease (FLD), a common liver disease, is caused by genetic, environmental, and metabolic factors. It is mainly divided into alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. FLD will gradually progress to liver fibrosis, cirrhosis, and even liver cancer if there is no timely intervention. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, can significantly decrease serum cholesterol levels by inhibiting the activity of HMG-CoA reductase. Thus, they are widely used to treat hypercholesterolemia in clinical practice. Some studies have reported that statins may exert anti-inflammatory, anti-oxidation, and anti-fibrosis effects, suggesting their benefits on FLD. Herein, we review the existing evidence about use of statins for the treatment of FLD to further guide the rational use of statins in patients with FLD.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fatty liver disease; Statins; Treatment; Research progress

Citation: Fang XH, Wang CE, Deng J, Qi XS. Statins for treatment of fatty liver disease: Recent advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(16): 659-665

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/659.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i16.659>

摘要

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD), 简称脂肪肝, 是临床常见的遗传-环境-代谢应激性肝脏疾病. 临床上主要分为酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝. 若未进行积极干预, 该病可进展为肝纤维化、肝硬化, 甚至肝癌. 他汀类药物, 即3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA), 通过抑制HMG-CoA的活性, 显著降低血清胆固醇

醇水平, 临床常用于高胆固醇血症的治疗. 有研究指出他汀类药物还具有抗炎、抗氧化、抗纤维化等作用, 可能对FLD具有一定疗效. 本文通过回顾现有他汀类药物治疗FLD的临床相关证据以指导临床用药.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脂肪性肝病; 他汀类药物; 治疗; 研究进展

核心提要: 脂肪性肝病已成为我国第一大慢性肝病, 但目前尚无批准治疗该病的药物. 他汀类药物为临床常用降脂药, 兼具抗炎、抗氧化、抗纤维化作用, 可对该病发挥一定疗效. 本文旨在回顾并分析不同他汀类药物对脂肪性肝病的疗效.

文献来源: 方晓慧, 王彩娥, 邓娇, 祁兴顺. 他汀类药物治疗脂肪性肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(16): 659-665

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/659.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i16.659>

0 引言

脂肪性肝病, 简称脂肪肝(fatty liver disease, FLD), 系指由各种病因引起的以肝细胞弥漫性脂肪变为病理特征的临床综合征, 是一种遗传-环境-代谢应激性肝脏疾病^[1]. 按照不同病因, 可分为酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[2]. AFLD指长期大量饮酒引起脂质在肝细胞内蓄积超过肝湿重5%的中毒性肝损伤^[3]. NAFLD则指排除酒精和其他明确的肝损害因素(包括病毒、药物、自身免疫性等)外所致的, 以肝脏脂肪变性(≥5%肝细胞存在脂肪变)为特征的代谢性肝病, 包括非酒精性肝脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化等一系列疾病谱^[4]. 由于NAFLD通常与代谢综合征的主要组成部分[即肥胖、血脂异常、高血压和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)]互为因果关系, 2020年国际肝病专家小组建议将NAFLD更名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)^[5]. FLD早期仅表现为单纯性脂肪肝, 随着疾病的进展, 可进一步发展为脂肪性肝炎, 若未进行积极干预, 可进一步进展为肝纤维化、肝硬化, 甚至肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[6]. 随着我国人民生活水平的提高, 嗜酒、肥胖人群数量的增加, 成人FLD患病率高达13.92%-19.53%, 已超过乙型肝炎, 成为第一大慢性肝病, 并呈持续增长趋势^[7].

他汀类药物, 即3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂, 通过竞争性抑制内源性胆固醇(total cholesterol,

TC)合成限速酶-HMG-CoA还原酶, 抑制TC的合成, 从而降低血清胆固醇水平; 此外, 该类药物还可有效降低低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平, 并促进高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的生成, 临床上常用于冠心病的一、二级预防^[8]. 根据化学结构的不同, 他汀类药物可分为亲脂性和亲水性他汀, 常用的亲脂性他汀包括洛伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、阿托伐他汀和氟伐他汀; 而常用的亲水性他汀主要有普伐他汀和瑞舒伐他汀^[9].

有研究指出^[10,11], 约80%代谢相关性FLD伴血脂异常增高并呈持续升高趋势, 他汀类药物作为目前临床应用最广泛的一类降脂药, 通过减少脂肪组织在肝细胞内的沉积, 对FLD显示出疗效. 此外, 也有研究指出, 他汀类药物对FLD的治疗作用不仅局限于降脂, 还可抑制肝细胞炎症反应, 继而缓解肝脏脂肪变性并减轻纤维化进程^[12-14]. 各国指南也推荐将他汀类药物用于NAFLD伴血脂异常的患者^[4,15-17]. 下文着重回顾现有文献证据, 分析不同种类和剂量的他汀类药物对FLD的作用.

1 他汀类药物治疗NAFLD

1.1 亲脂性他汀类药物

1.1.1 洛伐他汀(lovastatin): 洛伐他汀为第一代短效脂溶性他汀类药物. 一项纳入90例NASH患者的研究指出, 在常规保肝治疗基础上加用洛伐他汀(20 mg, 1/日)进行为期12 wk的治疗, 较单一保肝治疗可更大程度地改善血脂及肝功指标($P<0.05$), 继而减轻甚至逆转肝脏脂肪变性^[18]. 此外, 周艳等^[19]指出, 经过8 wk小剂量洛伐他汀(10 mg, 1/日)治疗, NAFLD患者血脂、肝酶指标及临床症状和体征较安慰剂组显著改善. 这表明洛伐他汀的有效剂量范围为10-20 mg/日, 可改善NAFLD患者血脂、肝酶指标及肝脂肪变性.

1.1.2 辛伐他汀(simvastatin): 辛伐他汀同为第一代短效他汀类药物. 早期临床研究显示辛伐他汀对NAFLD患者的疗效与剂量相关. 郭宏华等^[20]将178例接受辛伐他汀治疗的NAFLD患者随机分为高剂量组(88例; 10 mg, 3/日)和低剂量组(90例; 5 mg, 3/日), 进行为期8 wk的疗效观察; 高剂量和低剂量辛伐他汀均可显著降低NAFLD患者的TG、TC水平, 但高剂量组改善肝脂肪变性疗效更佳, 且不良反应的发生率并未随剂量的增加而增加, 此外高剂量组可改善NAFLD患者血糖水平. Tavakkoli等^[21]进行的一项为期6 mo的研究指出, 辛伐他汀(20 mg, 1/日)可显著降低NASH患者的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平, 从而改善患者肝功. 一项随机对照试验共纳入42例NASH患者, 观察组给予辛伐他汀(10 mg, 1/日)治疗, 对照组给

予葡醛内酯治疗; 两组患者肝酶水平在治疗1 mo后均显著下降; 与对照组相比, 观察组AST、ALT水平下降程度更低, 临床疗效更佳^[22]。

与单一用药相比, 联合用药似乎具有更佳的疗效。尹秀丽等^[23]将纳入的74例NAFLD合并高脂血症患者, 随机分为试验组和对照组, 各37例, 对照组在保肝治疗的基础上给予口服熊去氧胆酸治疗, 试验组在对照组的基础上加用辛伐他汀治疗(20 mg, 1/d); 试验组(94.59%)的总有效率显著高于对照组(75.68%, $P<0.05$), 且试验组较对照组更显著地降低血脂及肝功指标($P<0.05$), 这表明联合应用辛伐他汀能更有效地改善肝功及高脂状态。陈超等^[24]也指出, 与单用二甲双胍片相比, 二甲双胍基础上联用辛伐他汀(10 mg, 1/d)治疗能进一步改善NAFLD患者血糖、肝功水平及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 且未增加不良反应的发生风险。陈劲松和金珂等^[25,26]也指出, 与熊去氧胆酸单一治疗相比, 联用辛伐他汀(10 mg, 1/d)对NAFLD患者的血脂及肝功水平改善更明显。多项研究表明, 二甲双胍联合辛伐他汀10 mg/d或20 mg/d治疗NAFLD合并T2DM较二甲双胍单一治疗, 更大程度地改善患者肝功及血脂水平, 改善肝脂肪变性^[27,28]。

总之, 不论单一用药还是联合用药, 辛伐他汀在10-30 mg/d剂量范围内对NAFLD患者均有良好的疗效, 不仅可改善肝功、血糖水平, 还可改善肝脂肪变性, 且在该剂量范围内呈现出剂量依赖性。

1.1.3 氟伐他汀(fluvastatin): 氟伐他汀为第二代中效他汀类药物。Chong等^[29]首次报道氟伐他汀可通过减轻肝细胞炎症反应和氧化应激来缓解肝脂肪变性诱导的肝星状细胞活化和肝纤维化, 可能对NASH有一定的疗效。姜澜等^[30]在NAFLD患者中进行的一项随机对照试验表明, 在口服降糖、保肝药物治疗的基础上加用氟伐他汀(40 mg, 1/d)能更有效地缓解NAFLD患者体内的炎症反应, 调节患者免疫系统失调。早在2009年, Demirtunc等^[31]就已指出接受氟伐他汀(80 mg, 1/d)治疗较单纯饮食干预的NAFLD患者, 肝酶及TC水平降低程度更显著, 且两组均未发生不良反应。

目前仅有少数研究报道氟伐他汀在NAFLD中的应用, 故该药有效剂量范围还有待进一步探究。但上述研究表明接受氟伐他汀40-80 mg/d可改善NAFLD患者肝功, 减轻局部炎症反应。

1.1.4 阿托伐他汀(atorvastatin): 阿托伐他汀为第三代强效他汀类药物, 该药在NAFLD患者中的应用一直是国内外研究的热点。在早期临床试验中, Kiyici等^[32]发现, 阿托伐他汀(10 mg, 1/d)治疗NASH伴血脂异常的患者可显著降低肝酶及血脂水平, 使肝酶水平恢复正

常并改善肝脏密度, 与多项单臂临床试验结果一致^[33-35]。Georgescu等^[36]发现接受阿托伐他汀(10 mg, 1/d)治疗的NASH伴血脂异常的患者, 肝酶及血脂指标均显著降低, 且组织学也提示肝脂肪变性有所改善。魏秀琴等^[37]指出, 在硫普罗宁的基础上联用阿托伐他汀(20 mg, 1/d)可显著改善NAFLD患者临床症状, 有效减轻机体炎症反应, 改善肝酶、血脂水平, 且疗效优于单用硫普罗宁($P<0.05$)。林丽等^[38]也表示, 多烯磷脂酰胆碱联合阿托伐他汀(20 mg, 1/d)较多烯磷脂酰胆碱单一治疗可更大程度地改善NAFLD患者肝功、IR, 并降低血清炎症因子水平。Foster等^[39]将80例NAFLD患者随机分为两组, 观察组给予阿托伐他汀(20 mg, 1/d)联用维生素C和维生素E治疗, 对照组给予安慰剂; 阿托伐他汀联合维生素治疗4年后, 可使NAFLD患者发生中至重度肝脂肪变性的风险降低71%。

Jalili等^[40]完成的荟萃分析发现阿托伐他汀可显著降低NAFLD患者肝酶水平。Athysos等^[41]将437例中度肝酶异常的冠心病患者分为两组, 其中接受阿托伐他汀治疗的(平均剂量24 mg, 1/d)227例患者肝酶异常情况有所好转, 而210例未接受他汀类药物的患者肝酶水平则进一步升高, 这表明他汀类药物可改善患者肝酶水平。朱宝江等^[42]将30例NAFLD患者分成两组, 对照组给予低剂量阿托伐他汀治疗(10 mg, 1/d), 观察组则给予高剂量阿托伐他汀治疗(20 mg, 1/d); 高剂量组降低血脂及肝酶水平的效果显著优于低剂量组($P<0.05$)。

综上, 通过回顾分析既往的临床研究, 不论是否与保肝药联用, 阿托伐他汀在10-24 mg/d剂量范围内对NAFLD均表现出良好的降低血脂及肝酶水平的疗效, 可改善临床症状, 并在该剂量范围内呈现出良好的剂量依赖性。

1.1.5 匹伐他汀(pivastatin): 匹伐他汀是第三代长效他汀类药物。Hyogo等^[43]完成的一项多中心前瞻性研究指出, NASH合并血脂异常的患者接受12 mo的匹伐他汀(2 mg, 1/d)治疗后, 血清AST、ALT水平显著降低, 肝组织学及肝脂肪变性明显得到改善, 这表明匹伐他汀2 mg/d可改善该类患者肝功。孙硕等^[44]对182例NAFLD合并冠状动脉狭窄患者进行的一项随机对照试验指出, 与单用多烯磷脂酰胆碱治疗相比, 多烯磷脂酰胆碱基础上联合匹伐他汀(2 mg, 1/d)治疗能更显著地降低肝酶、TG、TC水平, 且未出现肝脏相关不良反应。此外, 刘倩等^[45]发现, 匹伐他汀(2 mg, 1/d)联合利拉鲁肽对NAFLD合并T2DM患者的血糖、血脂及肝功的改善情况均优于利拉鲁肽单一治疗, 且具有良好的安全性。Sfikas等^[46]也表示平均剂量为3.2 mg/d的匹伐他汀可显著降低NAFLD患者的NAFLD活动度评分

及纤维化评分($P<0.001$), 这表明匹伐他汀可逆转该类患者肝脂肪变性并减轻肝纤维化进程。

匹伐他汀与阿托伐他汀同为第三代长效他汀, 它们在NAFLD患者中的应用广泛。朱敏等^[47]发现, 与阿托伐他汀(20 mg, 1/日)相比, 匹伐他汀(2 mg, 1/日)可更有效地改善冠心病合并NAFLD患者的血脂及肝功水平, 更大程度地减轻动脉粥样硬化, 减少严重肝功损伤的发生。潘飞等^[48]将52例NAFLD合并高脂血症患者随机分成两组, 分别给予阿托伐他汀(20 mg, 1/日)或匹伐他汀(2 mg, 1/日)治疗, 连续治疗6 mo; 匹伐他汀对该类患者血脂、炎症指标的改善均优于阿托伐他汀, 这表明匹伐他汀较阿托伐他汀能更有效地降低血脂、改善肝脏血液循环, 并可更大程度的减缓肝脏脂肪堆积, 逆转肝脏脂肪变程度。但上述研究均为单中心研究且样本量较小, 未来仍需大样本量、多中心临床试验进一步证实。

总之, 基于上述研究, 匹伐他汀治疗NAFLD的有效剂量范围为2-3.2 mg/日, 并在降糖、降脂、抑制炎症反应方面可能优于阿托伐他汀。

1.2 亲水性他汀类药物

1.2.1 普伐他汀(pravastatin): 普伐他汀是第一代短效水溶性他汀类药物。一项纳入5例NASH患者的单臂临床试验指出, 普伐他汀(20 mg, 1/日)连续治疗6 mo后, 患者肝酶水平均恢复正常, 2例患者肝小叶炎症程度有所改善, 1例患者肝细胞脂肪变性程度有所好转, 这表明每日20 mg普伐他汀可改善NASH患者的脂肪变性及肝功、减少肝细胞炎症反应, 但仍需大型随机对照试验来证实这一结果, 并阐明最佳给药剂量和给药周期^[49]。早在2007年, Lewis等^[50]对NAFLD患者进行的一项随机、双盲、安慰剂对照试验指出, 普伐他汀(80 mg, 1/日)治疗36 wk后, 患者血脂及肝酶水平较安慰剂组显著降低, 这表明普伐他汀除具有良好的降脂效果外还可改善肝功。此外, 有文献报道, 普伐他汀可抑制癌细胞增殖并诱导其凋亡, 但在HCC中应用仍需进一步的临床研究证实^[51]。

总之, 上述研究表明普伐他汀在20-80 mg/日的有效剂量范围内, 可显著改善NAFLD患者的血脂、肝酶水平, 抑制肝细胞炎症反应并减轻肝脂肪变性。

1.2.2 瑞舒伐他汀(rosuvastatin): 瑞舒伐他汀是第三代强效水溶性他汀类药物。Cho等^[52]发现瑞舒伐他汀(5 mg, 1/日)可改善NAFLD患者肝脏脂肪变性, 抑制炎症反应及纤维化进程。早期临床试验就已发现瑞舒伐他汀可作为NASH伴血脂异常的新策略^[53]。在一项前瞻性单臂研究中, Kargiotis等^[54]对20例NASH伴血脂异常的患者进行为期12 mo的瑞舒伐他汀(10 mg, 1/日)治疗后发现, 瑞舒伐他汀10 mg/日可显著改善该类患

者肝酶水平和IR, 并延缓肝纤维化进程。早在2016年, Ping等^[55]发现, 接受瑞舒伐他汀(10 mg, 1/日)治疗的NAFLD患者较安慰剂组能更显著地改善肝脂肪变性, 降低血糖水平。张媛君等^[56]将T2DM并发NAFLD患者随机分为两组, 对照组接受二甲双胍治疗, 试验组在对照组的基础上给予瑞舒伐他汀钙片(10 mg, 1/日), 均进行为期2 mo的治疗; 联用瑞舒伐他汀能更大程度改善患者肝功及血脂水平, 抑制机体炎症反应, 逆转肝脂肪变程度。杨琼等^[57]的研究结果与上述结果相似。此外, 多项研究发现, 瑞舒伐他汀(10 mg, 1/日)联合保肝药物治疗NAFLD合并高脂血症可改善患者的血脂、肝功水平, 减轻机体炎症反应, 降低肝脏脂肪变性程度^[58-60]。此外, Skrypnik等^[61]将36例NASH合并冠心病的患者随机分为两组, A组给予10 mg的瑞舒伐他汀, B组给予20 mg的瑞舒伐他汀, 两组均联合熊去氧胆酸治疗, 治疗9 mo后, 两组降脂效果相当, 但低剂量组患者肝酶水平显著低于高剂量组, 表明低剂量组临床疗效可能更佳。然而, Mitsiou等^[62]发现, NAFLD患者应用高剂量的瑞舒伐他汀(20-40 mg, 1/日)治疗6 mo后, 血脂、炎症因子水平下降幅度更大, 肝脏脂肪变性改善程度更显著。因此, 瑞舒伐他汀的最佳剂量尚存争议, 未来仍需高质量研究加以探索。此外, 上述研究观察时间均较短, 瑞舒伐他汀对NAFLD的远期疗效及安全性尚需进一步研究。

综上, 瑞舒伐他汀有效剂量范围为5-40 mg/日, 可显著改善NAFLD患者的血脂、肝功指标, 抑制炎症反应并改善肝脂肪变性。

2 他汀类药物治疗AFLD

在一项纳入了92例AFLD患者的随机双盲试验中, 薛扬等^[63]指出, 在多烯磷脂酰胆碱基础上加用阿托伐他汀(20 mg, 1/日)治疗比单用多烯磷脂酰胆碱能更大程度地降低AFLD患者肝酶及血脂水平。孟丽萍等^[64]也发现, 在硫普罗宁、熊去氧胆酸联合治疗基础上给予洛伐他汀(20 mg, 1/日)治疗3 mo后, 治疗组(94.3%)总有效率显著高于对照组(62.1%, $P<0.01$), 这表明在常规保肝治疗基础上联合他汀类药物可显著改善AFLD患者肝功及血脂指标。总之, 目前他汀类药物治疗AFLD的临床研究非常有限, 未来仍需大规模临床试验进一步探索该类药物对AFLD患者的疗效及安全性。

3 他汀类药物相关不良反应

临床上应用他汀类药物的过程中, 常伴随着一些不良事件的发生, 这也是他汀类药物未明确推荐用于FLD治疗的主要原因之一。他汀类药物的常见不良反应包括胃肠

道不适、肝功异常、肌肉损伤、糖代谢紊乱等。张金秀等^[65]在500例接受他汀类药物治疗的患者中发现, 他汀类药物相关消化道症状发生率最多(52.0%), 其次为肝损伤(38.0%)。但Park等^[66]完成的一项荟萃分析指出, 伴或不伴转氨酶异常的NAFLD患者使用小剂量或中剂量的他汀类药物并不会引起转氨酶异常升高, 甚至能逆转肝酶升高的趋势。Kammoun等^[67]发现, 突尼斯在2010-2019年期间接受他汀类药物治疗的患者发生肌肉损伤风险占所有不良事件的28%, 但均在停药后缓解。此外, 使用他汀类药物是否引发糖代谢紊乱仍存在争议。Cederberg等^[68]指出, 他汀类药物通过抑制胰岛素分泌、降低胰岛素敏感性, 可能增加糖尿病的风险; 但西苏格兰一项随访5年的冠心病预防研究发现, 普伐他汀使糖尿病发生风险降低30%^[69]。因此, 应用他汀类药物后, 患者糖代谢情况及临床结局仍需大型临床研究加以评估。

4 用药监护

长期应用他汀类药物可能导致肝酶异常, 建议定期复查肝功, 必要时加用保肝药物, 如水飞蓟素、双环醇、熊去氧胆酸等^[70]。治疗期间若出现肌痛、乏力、食欲不振等症状, 需及时检测血清肌酸激酶(creatinine kinase, CK)和转氨酶: 若血清ALT或AST持续>正常值上限(upper limit of normal, ULN)3倍且无其他原因可供解释或血清CK $\geq$ 10 ULN或疑似横纹肌溶解症时, 需立即停药并予以对症治疗^[71]。此外, 考虑到药物间的相互作用, 应用他汀类药物期间, 应慎用贝特类、蛋白酶抑制剂、大环内酯类抗生素等药物, 以免增加肝肾功能损伤及肌肉损伤疾病的发生风险^[67]。

5 总结与展望

现有研究大多认为他汀类药物可改善FLD脂质代谢, 减少肝细胞脂肪变性, 抑制炎症反应, 继而减缓或逆转纤维化进程, 改变FLD患者的疾病状态和临床结局, 但将其推荐用于FLD的治疗仍亟需大型临床研究加以明确。此外, 在临床实践中, 应根据患者的具体情况进行个体化治疗, 做到合理、规范化用药, 密切关注不良反应的发生。

6 参考文献

- Nan Y, An J, Bao J, Chen H, Chen Y, Ding H, Dou X, Duan Z, Fan J, Gao Y, Han T, Han Y, Hu P, Huang Y, Huang Y, Jia J, Jiang J, Jiang Y, Li J, Li J, Li R, Li S, Li W, Li Y, Lin S, Liu J, Liu S, Lu L, Lu Q, Luo X, Ma X, Rao H, Ren H, Ren W, Shang J, Shi L, Su M, Wang B, Wang R, Wei L, Wen Z, Wu B, Wu J, Xin S, Xing H, Xu J, Yan M, Yang J, Yang J, Yang L, Yang Y, Yu Y, Zhang L, Zhang L, Zhang X, Zhang Y, Zhang Y, Zhao J, Zhao S, Zheng H, Zhou Y, Zhou Y, Zhuang H, Zuo W, Xu X, Qiao L. The Chinese Society of Hepatology position statement on the redefinition of fatty

- liver disease. *J Hepatol* 2021; 75: 454-461 [PMID: 34019941 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.003]
- Odriozola A, Santos-Laso A, Del Barrio M, Cabezas J, Iruzubieta P, Arias-Loste MT, Rivas C, Duque JCR, Antón Á, Fábrega E, Crespo J. Fatty Liver Disease, Metabolism and Alcohol Interplay: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 37175497 DOI: 10.3390/ijms24097791]
- Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Mueller S, Szabo G, Tsukamoto H. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 16 [PMID: 30115921 DOI: 10.1038/s41572-018-0014-7]
- 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组; 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版). *临床肝胆病杂志* 2018; 34: 947-957 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007]
- Eslam M, Sarin SK, Wong VW, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, Zheng MH, Shiha G, Yilmaz Y, Gani R, Alam S, Dan YY, Kao JH, Hamid S, Cua IH, Chan WK, Payawal D, Tan SS, Tanwandee T, Adams LA, Kumar M, Omata M, George J. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020; 14: 889-919 [PMID: 33006093 DOI: 10.1007/s12072-020-10094-2]
- 冯瑞瑞, 白朝辉, 郑可心, 祁兴顺. 肝病患者应用他汀类药物研究进展. *创伤与急危重病医学* 2020; 8: 64-66 [DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2020.01.22]
- Zhu JZ, Zhou QY, Wang YM, Dai YN, Zhu J, Yu CH, Li YM. Prevalence of fatty liver disease and the economy in China: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5695-5706 [PMID: 25987797 DOI: 10.3748/wjg.v21.i18.5695]
- Hassan W, Yekta BG, Nabavi SM, Banach M, Rezabakhsh A. The Progress and Research Trends of Statin Medications: Advanced Epidemiological and Bibliometrical Assessment. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48: 101638 [PMID: 36773943 DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101638]
- Zou B, Odden MC, Nguyen MH. Statin Use and Reduced Hepatocellular Carcinoma Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 435-444.e6 [PMID: 35158055 DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.057]
- 米朦, 卢秉久, 王学良, 王晓彤, 郭佳连. 代谢相关性脂肪性肝病患者血脂分析. *实用肝脏病杂志* 2022; 25: 653-656 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.05.012]
- Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44: 466-471 [PMID: 16871575 DOI: 10.1002/hep.21248]
- Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamäki J, Valenti L. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015; 63: 705-712 [PMID: 25980762 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.006]
- Hajifathalian K, Tafesh Z, Rosenblatt R, Kumar S, Homan EA, Sharaiha RZ, Cohen DE, Brown RS Jr, Fortune BE. Effect of Statin Use on Cancer-related Mortality in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective United States Cohort Study. *J Clin Gastroenterol* 2022; 56: 173-180 [PMID: 33606428 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001503]
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003; 24: 225-248 [PMID: 12590901 DOI: 10.1016/s0195-668x(02)00419-0]
- Kang SH, Lee HW, Yoo JJ, Cho Y, Kim SU, Lee TH, Jang BK, Kim SG, Ahn SB, Kim H, Jun DW, Choi JI, Song DS, Kim W, Jeong SW, Kim MY, Koh H, Jeong S, Lee JW, Cho YK; Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver

- disease. *Clin Mol Hepatol* 2021; 27: 363-401 [PMID: 34154309 DOI: 10.3350/cmh.2021.0178]
- 16 Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, Akuta N, Yoneda M, Iwasa M, Yoneda M, Otsuka M, Tamaki N, Kogiso T, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatol Res* 2021; 51: 1013-1025 [PMID: 34533266 DOI: 10.1111/hepr.13688]
 - 17 Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, Kleiner DE, Loomba R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77: 1797-1835 [PMID: 36727674 DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323]
 - 18 许钰. 洛伐他汀在非酒精性脂肪性肝炎治疗中的应用及疗效观察. *大家健康(学术版)* 2015; 9: 8-9
 - 19 周艳. 洛伐他汀治疗非酒精性脂肪肝28例. *医学信息(上旬刊)* 2011; 24: 3529
 - 20 郭宏华, 李宏宇, 黄凤飞. 辛伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究. *临床内科杂志* 2006; 641-642 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2006.09.028]
 - 21 Tavakkoli H, Adilpour H, Adibi P, Minakari M, Adibi A, Ghaemaghami Z, Mokhtari M. Simvastatin in Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis: A Clinical Trial. *Gastroenterology* 2009; 104: 388 [DOI: 10.1038/ajg.2009.492_5]
 - 22 符恒. 辛伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效观察. *内科* 2014; 9: 677-678 [DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2014.06.017]
 - 23 尹秀丽. 熊去氧胆酸联合辛伐他汀治疗非酒精性脂肪肝合并高脂血症的疗效研究. *中国疗养医学* 2019; 28: 917-919 [DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2019.09.007]
 - 24 陈超, 王立颖, 肖娴. 二甲双胍联合辛伐他汀对非酒精性脂肪肝患者血脂、血糖及肝功能的干预作用. *医学综述* 2016; 22: 4923-4926 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.24.037]
 - 25 陈劲松. 辛伐他汀联合熊去氧胆酸对非酒精性脂肪肝患者肝功能及血脂水平变化的影响. *现代医学影像学* 2018; 27: 2037-2038
 - 26 金珂. 辛伐他汀联合熊去氧胆酸对非酒精性脂肪肝患者肝功能及血脂水平的影响. *慢性病学杂志* 2018; 19: 1097-1098 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2018.08.035]
 - 27 吕春卉, 李大炜, 王小洁, 康晓平, 韩宗晟, 朱允. 二甲双胍联合辛伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者疗效研究. *实用肝脏病杂志* 2022; 25: 50-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.01.013]
 - 28 田密. 二甲双胍联合辛伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFD)合并2型糖尿病(T2DM)患者对血糖的影响分析. *保健医学研究与实践* 2021; 18: 124-126
 - 29 Chong LW, Hsu YC, Lee TF, Lin Y, Chiu YT, Yang KC, Wu JC, Huang YT. Fluvastatin attenuates hepatic steatosis-induced fibrogenesis in rats through inhibiting paracrine effect of hepatocyte on hepatic stellate cells. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 22 [PMID: 25886887 DOI: 10.1186/s12876-015-0248-8]
 - 30 姜嫄, 陈刚, 陈伟, 张莉. 氟伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病临床疗效及对患者血清炎症因子、肝脏组织脂肪变性及纤维化程度的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2018; 26: 43-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.01.08]
 - 31 Demirtunc R, Adik R. Fluvastatin effect on transaminases and hyperlipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Internal Medicine* 2009; 205: S173 [DOI: 10.1016/S0953-6205(09)60536-7]
 - 32 Kiyici M, Gulen M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713-718 [PMID: 14679419 DOI: 10.1155/2003/857869]
 - 33 Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipidemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1643-1647 [PMID: 16696815 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02926.x]
 - 34 Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Nonaka M, Chayama K. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008; 57: 1711-1718 [PMID: 19013295 DOI: 10.1016/j.metabol.2008.07.030]
 - 35 Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Ishitobi T, Nabeshima Y, Arihiro K, Chayama K. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *J Gastroenterol* 2010; 45: 750-757 [PMID: 20112031 DOI: 10.1007/s00535-010-0203-y]
 - 36 Georgescu EF, Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 39-46 [PMID: 17410287]
 - 37 魏秀琴, 闫晓霞, 石国荣, 赵宏伟, 李基寿. 阿托伐他汀联合硫普罗宁治疗非酒精性脂肪性肝病患者疗效初步研究. *实用肝脏病杂志* 2021; 24: 47-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2021.01.013]
 - 38 林丽, 黄奕森. 阿托伐他汀对非酒精性脂肪性肝病患者肝功能、胰岛素抵抗及血清炎症因子的影响. *慢性病学杂志* 2020; 21: 1174-1176+1184 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2020.08.016]
 - 39 Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 71-77 [PMID: 20842109 DOI: 10.1038/ajg.2010.299]
 - 40 Jalili R, Somi MH, Hosseini Fard H, Salehnia F, Ghojzadeh M, Makhdami N, Shirmohammadi M. The Evaluation of Effective Drugs for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Adv Pharm Bull* 2020; 10: 542-555 [PMID: 33072533 DOI: 10.34172/apb.2020.065]
 - 41 Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelis ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-1922 [PMID: 21109302 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61272-X]
 - 42 朱宝江. 不同剂量阿托伐他汀对非酒精性脂肪性肝病的临床疗效比较. *中国医药指南* 2020; 18: 111-112 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2020.06.090]
 - 43 Hyogo H, Ikegami T, Tokushige K, Hashimoto E, Inui K, Matsuzaki Y, Tokumo H, Hino F, Tazuma S. Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study. *Hepatol Res* 2011; 41: 1057-1065 [PMID: 21951922 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00849.x]
 - 44 孙硕, 何龙, 杨芸, 杨德辉, 金文静, 杨东. 匹伐他汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝合并冠状动脉狭窄的疗效. *中国临床医生杂志* 2021; 49: 1186-1188 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.10.015]
 - 45 刘倩, 张雅静, 姜春艳, 孟东. 匹伐他汀联合利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效. *中国临床药理学杂志* 2022; 38: 1571-1574 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.14.001]
 - 46 Sfikas G, Psallas M, Koumaras C, Imprialos K, Perdikakis E, Doumas M, Gioulema O, Karagiannis A, Athyros VG. Prevalence, Diagnosis, and Treatment with 3 Different Statins of Non-alcoholic Fatty Liver Disease/Non-alcoholic Steatohepatitis in Military Personnel. Do Genetics Play a Role? *Curr Vasc Pharmacol* 2021; 19: 572-581 [PMID: 33059580 DOI: 10.2174/157016118666201015152921]
 - 47 朱敏, 石琳. 匹伐他汀对冠心病合并非酒精性脂肪肝患者肝功能的影响. *心血管康复医学杂志* 2020; 29: 231-234 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2020.02.25]

- 48 潘飞, 寿涓, 张冬青. 不同他汀类药物治疗非酒精性脂肪性肝病合并高脂血症患者效果分析. 实用肝脏病杂志 2022; 25: 665-668 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.05.015]
- 49 Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004; 174: 193-196 [PMID: 15135271 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.008]
- 50 Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R; Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007; 46: 1453-1463 [PMID: 17668878 DOI: 10.1002/hep.21848]
- 51 Higashi T, Hayashi H, Kitano Y, Yamamura K, Kaida T, Arima K, Taki K, Nakagawa S, Okabe H, Nitta H, Imai K, Hashimoto D, Chikamoto A, Beppu T, Baba H. Statin attenuates cell proliferative ability via TAZ (WWTR1) in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2016; 33: 123 [PMID: 27734263 DOI: 10.1007/s12032-016-0845-6]
- 52 Cho Y, Rhee H, Kim YE, Lee M, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Choi JY, Lee YH. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med* 2022; 20: 93 [PMID: 35307033 DOI: 10.1186/s12916-022-02288-2]
- 53 Ahmed MH. Rosuvastatin as treatment for non alcoholic steatohepatitis (NASH) and highly active antiretroviral therapy (HAART)-dyslipidaemia: new treatment for global dangers. *Med Hypotheses* 2006; 66: 440-441 [PMID: 16223568 DOI: 10.1016/j.mehy.2005.09.003]
- 54 Kargiotis K, Athyros VG, Gioulema O, Katsiki N, Katsiki E, Anagnostis P, Boutari C, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7860-7868 [PMID: 26167086 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7860]
- 55 Ping F, Wang X, Yang J, Zhou MC, Li W, Xu LL, Li YX. Rationale and Design of RNAFH Study: Effect of Rosuvastatin (10mg/d) on Nonalcoholic Fatty Liver in Metabolic Syndrome Patients without Overt Diabetes Evaluated by (1)H-Magnetic Resonance Spectroscopy. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 8454751 [PMID: 27872642 DOI: 10.1155/2016/8454751]
- 56 张媛君, 刘菊香, 夏广昊, 吕亚亚, 权金星. 瑞舒伐他汀治疗2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者的临床研究. 中国临床药理学杂志 2021; 37: 3032-3035 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.22.004]
- 57 杨琼, 王炜城. 瑞舒伐他汀联合二甲双胍对2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者肝功能和炎症因子的影响. 药物评价研究 2020; 43: 107-110 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.020]
- 58 刘炳华, 董福强, 江勇, 张莉娟, 张志广. 瑞舒伐他汀联合水飞蓟宾胶囊治疗伴高脂血症的非酒精性脂肪性肝病的效果研究. 中华全科医师杂志 2019; 18: 535-540 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.06.006]
- 59 王中. 瑞舒伐他汀对非酒精性脂肪性肝炎患者血清TNF- α 、IL-6和hs-CRP浓度的影响. 中国现代医药杂志 2015; 17: 31-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2015.12.009]
- 60 黄宁鸥. 瑞舒伐他汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝合并颈动脉粥样硬化斑块疗效观察. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 3827-3829 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.34.025]
- 61 Skrypnik IM, Dubrovins'ka TV. [Optimization of long-term treatment with rosuvastatin of patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis]. *Lik Sprava* 2014; 113-121 [PMID: 25906659]
- 62 Mitsiou E, Boutari C, Kotsis V, Georgiou E, Doumas M, Karagiannis A, Athyros VG. Effect of Low (5 mg) vs. High (20-40 mg) Rosuvastatin Dose on 24h Arterial Stiffness, Central Haemodynamics, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Optimally Controlled Arterial Hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 2018; 16: 393-400 [PMID: 28669329 DOI: 10.2174/1570161115666170630122833]
- 63 薛扬. 他汀类药物联合多烯磷脂酰胆碱对酒精性脂肪肝患者肝功能及血脂水平的影响. 慢性病学杂志 2022; 23: 1563-1565 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2022.10.33]
- 64 孟丽萍. 酒精性脂肪肝64例治疗分析. 中国血液流变学杂志 2004; 622-623 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2004.04.092]
- 65 张金秀, 徐晖, 姜洪满. 某院500例住院患者他汀类药物应用情况分析. 临床合理用药杂志 2022; 15: 168-171 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.36.050]
- 66 Park JB, Jung JH, Yoon YE, Kim HL, Lee SP, Kim HK, Kim YJ, Cho GY, Sohn DW. Long-term Effects of high-dose pitavastatin on Diabetogenicity in comparison with atorvastatin in patients with Metabolic syndrome (LESS-DM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18: 501 [PMID: 29078817 DOI: 10.1186/s13063-017-2229-4]
- 67 Kammoun R, Charfi O, Lakhous G, Zaiem A, Daghfous R, Kastalli S, Aouinti I, Aidli SE. Statin associated Muscular Adverse Effects. *Curr Drug Saf* 2023 [PMID: 36847228 DOI: 10.2174/1574886318666230227143627]
- 68 Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015; 58: 1109-1117 [PMID: 25754552 DOI: 10.1007/s00125-015-3528-5]
- 69 Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-362 [PMID: 11157685 DOI: 10.1161/01.cir.103.3.357]
- 70 陈词. 王迎春: 脂肪肝与他汀类药物. 肝博士 2020; 97: 21-22
- 71 中华医学会; 中华医学会临床药学分会; 中华医学会杂志社; 中华医学会全科医学分会; 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会; 基层医疗卫生机构合理用药指南编写专家组. 血脂异常基层合理用药指南. 中华全科医师杂志 2021; 20: 29-33 [DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20201118-01167]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



基于“脾虚-内质网应激”探讨健脾法对炎症性肠病肠纤维化内质网应激的调节作用

杜林柯, 郑烈, 段盛蕾

杜林柯, 郑烈, 段盛蕾, 陕西省中医医院 陕西省西安市 710003

杜林柯, 初级职称, 主要从事中医药防治胃肠道疾病的基础和临床研究.

基金项目: 西安市科技局计划项目, No. 2023JH-YXYB-0197; 陕西省中医医院“苗圃培优”计划项目, No. 2021-07, 陕西省自然科学基金基础研究计划一般项目, No. 2019JM-580(面上); 陕西省中医药管理局科研项目, No. 2019-ZZ-JC010; 陕西省中医医院院级课题, No. 2018-04和No. 2021-07.

作者贡献分布: 此课题思路由郑烈设计; 杜林柯执笔, 郑烈负责指导修改; 杜林柯、郑烈、段盛蕾负责查找文献; 论文写作由杜林柯、郑烈共同完成.

通讯作者: 郑烈, 副主任医师, 710003, 陕西省西安市莲湖区西华门4号, 陕西省中医医院. 492688049@qq.com

收稿日期: 2023-07-19

修回日期: 2023-08-06

接受日期: 2023-08-16

在线出版日期: 2023-08-28

Research of regulatory effect of spleen-strengthening therapy on endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease with intestinal fibrosis based on “spleen deficiency and endoplasmic reticulum stress” theory

Lin-Ke Du, Lie Zheng, Sheng-Lei Duan

Lin-Ke Du, Lie Zheng, Sheng-Lei Duan, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China

Supported by: Xi'an Science and Technology Bureau Plan Project, No. 2023JH-YXYB-0197; “Nursery Cultivation” Project of Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 2021-07; General Project of Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program, No. 2019JM-580; Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine Administration of Shaanxi Province, No. 2019-ZZ-JC010; Hospital Project of Shaanxi Provincial Hospital of Traditional

Chinese Medicine, No. 2018-04 and No. 2021-07.

Corresponding author: Lie Zheng, Deputy Chief Physician, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 4 Xihuamen, Lianhu District, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China. 492688049@qq.com

Received: 2023-07-19

Revised: 2023-08-06

Accepted: 2023-08-16

Published online: 2023-08-28

Abstract

Intestinal fibrosis is one of the common complications of inflammatory bowel disease (IBD), and endoplasmic reticulum (ER) stress plays an important role in the pathogenesis of fibrosis. The ER is the largest membrane network structure in the cell, which is mainly involved in the anabolism of proteins. Governing transportation and transformation is the normal physiological function of the spleen, and spleen deficiency leads to the failure of transporting the fine water and valley, resulting in dampness-heat, phlegm turbidness, blood stasis and other pathological products obstructed in the intestine, intestinal wall thickening, and even intestinal cavity stenosis and obstruction, thus inducing the development of IBD. Physiologically, the spleen and ER have a certain correlation. Pathologically, spleen deficiency is the essence of ER stress and the core pathological link of IBD intestinal fibrosis. Therefore, spleen-strengthening therapy is helpful to improve the metabolic function of the ER. Exploring the regulation of ER stress and restoration of ER homeostasis by spleen-strengthening therapy based on the “spleen deficiency-ER stress” theory is of great significance for studying and treating IBD intestinal fibrosis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: “Spleen deficiency-endoplasmic reticulum

stress”; Spleen-strengthening therapy; Inflammatory bowel disease; Intestinal fibrosis

Citation: Du LK, Zheng L, Duan SL. Research of regulatory effect of spleen-strengthening therapy on endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease with intestinal fibrosis based on “spleen deficiency and endoplasmic reticulum stress” theory. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(16): 666-670

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/666.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i16.666>

摘要

肠纤维化是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)常见并发症之一,内质网应激参与纤维化形成是其重要发病机制。内质网是细胞内最大的膜网络结构,主要参与机体蛋白质的合成代谢。脾主运化是脾脏正常的生理功能,脾虚不能运化水谷精微,导致湿热、痰浊、瘀毒等病理产物壅滞于肠道,肠壁增厚,甚至肠腔狭窄、梗阻,诱发本病。生理学上,脾和内质网有一定相关性;病理学上,脾虚是内质网应激的本质,是IBD肠纤维化的核心病理环节。因此,从健脾法治疗有助于改善内质网代谢功能。所以,基于“脾虚-内质网应激”理论探讨健脾法调节内质网应激、恢复内质网稳态是研究和治疗IBD肠纤维化作用机制的重要理论。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: “脾虚-内质网应激”;健脾法;炎症性肠病;肠纤维化

核心提要: 从“脾虚-内质网应激”相关理论角度出发,深入探讨健脾法对调节内质网应激、恢复内质网稳态是治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)肠纤维化的根本大法,也为临床研究IBD肠纤维化作用机制提供客观依据和重要理论基础。

文献来源: 杜林柯,郑烈,段盛蕾. 基于“脾虚-内质网应激”探讨健脾法对炎症性肠病肠纤维化内质网应激的调节作用. *世界华人消化杂志* 2023; 31(16): 666-670

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/666.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i16.666>

0 引言

肠纤维化是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)常见并发症之一,严重者导致肠腔狭窄、乃至肠梗阻、穿孔和瘘管发生,最终需要手术治疗。研究表明^[1],30%的克罗恩病(Crohn's disease, CD)及5%的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者因纤维化进行手术治疗。虽然,纤维化已被证实在皮肤、肝脏和肺等慢性炎症纤维化

疾病中发挥重要作用,但在IBD中的作用机制尚不清楚。

IBD纤维化几乎都发生在炎症受累肠段,即炎症-纤维化后遗症,尽管目前抗炎治疗取得了显著效果,但尚未发现IBD患者纤维化发病率和手术治疗患者呈下降趋势。部分IBD患者肠道已经出现瘢痕组织,因此在临床过程中不仅需要早期预防纤维化,而且在纤维化完全形成后需要进一步逆转。现代医学目前尚无有效治疗药物,而中医药治疗IBD已具有潜在优势。为了解决这些问题,需要更好的深入了解IBD肠纤维化的发病机制。既往研究表明^[2],内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)障碍时产生的大量未折叠或错误折叠蛋白、炎症介质、微血栓等病理产物所引起的肠上皮细胞损伤是IBD肠纤维化的重要原因。

该病归属于中医学“痢疾”和“肠癖”等范畴。脾虚是发病的根本,感受外邪、饮食不节、情志失调等是关键致病诱因,而湿邪、瘀热、热毒是其重要病理因素^[3]。中医学认为,脾虚不能运化水液,导致湿热、痰浊、瘀毒等病理产物内生,壅滞于肠道而发本病。与“内质网应激”障碍时均有“异曲同工”之妙,由此可见,内质网应激功能障碍引起肠上皮损伤导致的慢性复发性炎症与中医“脾虚”具有一定的相关性,也可能是中医“脾虚”在微观层面的一种表现形式。

近年来内质网应激参与纤维化的形成已经成为研究的热点^[4]。通过“脾虚-内质网应激”理论研究IBD肠纤维化的发病机制不仅有助于更好的深入研究其发病基础,也为将来更好的治疗IBD纤维化提供理论基础。本文从中医“脾”和西医学“内质网”角度出发,重点探讨二者相关性及其与IBD肠纤维化的关系,进一步阐释IBD肠纤维化病机特点,以期临床治疗提供客观依据。

1 中医“脾”与内质网在生理上相关性

中医学认为,脾为仓廪之官,乃后天之本,主运化水谷精微,对机体精微物质的代谢输布发挥重要作用。从说文解字角度来看:运,《说文》:“运,移徙也。”化,《高级汉语大词典》:“古字为‘匕’,会意。甲骨文,从二人,象二人相倒背之形,一正一反,以示变化。本义:变化,改变。”《说文》:“匕,变也。”由此可知,运化的最初本义当是转运,改变之意。所以,脾主运化包括消化、吸收、输布及气化等功能,是机体物质代谢的重要枢纽,为机体维持生命活动提供能量。人体一身之气血,全赖脾的运化功能。

内质网是真核细胞中最大的细胞器之一,它是由分支小管和扁平囊组成的膜网络结构,通过内质网腔相互连接。主要功能是参与体内蛋白质和脂质的合成、加工、包装和运输^[5]。机体超过1/3蛋白的合成、折叠和结

构成成熟都在内质网中进行^[6]。可见,内质网对蛋白的“运化”也起着重要的调节作用。蛋白的“运化”可能也是脾主运化的分子生物学体现,所以脾主运化和内质网存在一定的相关性。

中医学脾系统范围较广,包括胃、小肠、大肠、肝等,相当于西医学的消化系统、内分泌系统和血液系统等,主要参与机体物质的消化、内分泌代谢和体液生化代谢等^[7]。其中参与消化的过程主要依赖于胃蛋白酶、胰蛋白酶等作用,蛋白质等物质需要参与催化、代谢调节、运输、免疫防御等生命活动。机体的物质代谢均离不开内质网的关键作用,维持内质网稳态是脾运化功能的具体体现和重要保障^[8]。有研究表明^[9],脾对脂质代谢(包括脂蛋白)有重要调节作用。而且脾也和多种受体蛋白、酶蛋白关系密切。根据中医学取类比象法,脾主运化代谢,也包括蛋白质合成、折叠、分解等过程,可知中医的脾和现代医学的内质网之间在生理功能上存在一定的相似性。所以,从内质网生理角度探讨脾的运化功能具有重要科学依据。

2 中医“脾虚”与内质网应激在病理上的相关性

中医学认为,脾虚水谷精微生成不足,机体脏腑器官失于滋养,故临床表现多为腹胀纳少、食后腹胀、肢体倦怠、神疲乏力、少气懒言、形体消瘦,也有的以形体肥胖或浮肿为表现^[10]。上述症状与机体合成蛋白不足或摄取减少有关,如水肿与低蛋白血症有关,形体消瘦与蛋白摄入不足有关。蛋白质代谢在消化系统具有重要意义,由于消化道含有多种糖蛋白的消化酶,可以润滑和保护黏膜组织,当蛋白酶发生糖基化修饰时有助于食物的吸收和消化^[11]。在脾虚患者也进一步发现血清总蛋白、白蛋白均降低。通过动物实验也证明^[12],在脾虚模型小鼠中,脾脏、小肠组织蛋白质含量降低。

细胞中有细胞核、质膜、线粒体、粗面内质网、光滑内质网等细胞器,其中内质网是细胞内最大的膜网络结构,主要担负着蛋白质修饰、加工以及新生肽链的折叠、组装和运输的重任,且是细胞内 Ca^{2+} 的贮存场所^[13]。细胞是生命活动的基本单位,在正常生命活动中,细胞与各种酶的生物活性关系密切,而酶的本质就是蛋白质,其合成主要在内质网中完成,完成后的蛋白质要经过加工、修饰、糖基化等才具有生物活性,才可以参与生命活动^[14]。

中医学认为,脾为后天之本,为一身之气血提供能量。现代医学认为,内质网也是 Ca^{2+} 的主要储存场所, Ca^{2+} 是引发平滑肌收缩的重要递质,是细胞第二信使,为机体提供更多能量^[15]。根据中医脾为“后天之本”的重要性地位,中医“脾”与西医学“内质网”关系密切,所

以,脾虚和内质网应激存在相关性。有研究表明,脾阴虚糖尿病大鼠大脑皮质中IRE1 α 和p-JNK1以及p-JNK2的蛋白和下丘脑GRP78蛋白表达较正常组升高,提示有内质网应激发生。

3 内质网应激是IBD肠纤维化重要的发病机制

纤维化是导致机体晚期器官衰竭的主要原因。其在传统观念上被认为是炎症的旁观者,对参与某种疾病的发病机制可以忽略不计。但近日,来自麻省总医院等机构的科学家们在国际杂志《Gastroenterology》发表一篇文章明确指出中,纤维化对于炎症性肠病的发生发展具有直接影响作用^[16]。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)与肠纤维化发生发展密切相关。当机体遭受缺血、缺氧、感染、营养底物缺乏、氧化应激及毒性物质等多种应激因素后容易损伤肠上皮细胞,破坏上皮细胞内质网腔内 Ca^{2+} 平衡、抑制蛋白糖基化、引起二硫键错配、减少蛋白质向高尔基体转运等途径,导致内质网中错误折叠蛋白增加,从而发生ERS^[17]。为了应对ERS,细胞启动未折叠蛋白反应(unfold protein response, UPR),最初旨在恢复蛋白稳态,但持续的UPR将导致细胞死亡。由于内质网应激会引起肠道微环境的改变,成为肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)活化和分化的主要驱动因素,内质网稳态和IEC的分化二者相互影响,发生ERS时往往伴随IEC形态和功能的变化,这对IBD肠纤维化的发生发展起重要作用^[18]。

内质网应激主要通过ER腔内的重要分子伴侣葡萄糖调节蛋白78(GRP78)介导的三种途径引起UPR,包括肌醇酶1 α (inositolase 1 α , IRE1 α)、蛋白激酶相关的内质网激酶(protein kinase-related endoplasmic reticulum kinases, PERK)和转录激活因子6(transcription activator 6, ATF6)^[19]。当应激产生时,GRP78分离与未折叠蛋白结合,引起这三种通路下游蛋白的激活。有研究发现^[20],ERS与IBD相关后,ERS在IBD的发病机制中备受关注,已发现IBD患者ERS是显著的。即使在非活动期IBD患者中,肠上皮细胞也存在ERS^[21]。此外,敲除PERK-eIF2 α 基因可抑制ERS诱导IEC发生纤维化,从而证实了PERK-eIF2 α 对于IEC发生纤维化是必须的^[22]。

4 “脾虚”是IBD肠纤维化的核心病理环节

饮食物入胃后皆依赖脾的运化功能,脾旺则气血旺盛,脾虚则气血生成不足,一身之气血皆依赖脾的运化能力。饮食不节(洁)、情志不畅、久病失养、禀赋不足等是导致脾虚的重要病因,继而产生痰湿、瘀血等病理产物蓄积于体内诱发疾病。如《外科正宗·肠痈论》曰:“肠痈,

皆湿热瘀血流入小肠而成……如积袭日久……以致毒攻内脏,肠胃受伤。”IBD肠纤维化病位在肠,与脾关系最为密切;脾虚不能运化水谷则水湿内生,湿邪缠绵难愈,以此为病,可见脾虚是IBD肠纤维化的发病基础;加之外邪侵犯机体导致气机不利,出现湿热、痰浊、瘀毒等标实之证,壅滞于肠道,肠壁增厚,甚至肠腔狭窄、梗阻。可见,脾虚是IBD肠纤维化的关键病机,脾虚不能运化是IBD肠纤维化的核心病理环节。

脾虚不能运化导致水谷精微失于布散,与细胞内质网不能正确折叠、转运蛋白,或不能将错误折叠蛋白折叠,引起内质网应激蓄积于体内,从而引起多种酶、受体的合成失调,脾虚与内质网应激障碍关系密切^[23]。中医学认为,饮食不节(洁)、情志不畅、久病失养及禀赋不足等是导致脾虚的重要原因,这与现代医学饥饿、营养物质缺乏、各种不良应激原刺激等影响细胞内质网稳态、引起内质网应激障碍有一定相关性^[24]。可见,从内质网应激入手探讨脾虚在IBD肠纤维化中的分子生物学实质符合中医理论特点及临床实际,具有重要价值和理论意义。

中医药调节内质网应激通路治疗疾病以及揭示其作用靶点和机制的研究日益增多,中医“脾虚”可能与细胞内质网应激时功能障碍有一定的相关性。“脾虚不能运化”状态下的痰湿、热毒、瘀血等致病产物相当于现代医学内质网应激功能障碍时产生的大量未折叠或错误折叠蛋白、炎症介质、微血栓等病理产物。治疗上中医通过“健脾”以维持脏腑阴阳平衡,其机制与现代医学通过抑制内质网应激通路减轻异常蛋白过多沉积和细胞器大量受损以维持细胞内环境稳态的作用机制是一致的。因此,细胞内质网应激功能障碍导致的细胞损伤可能是中医“脾虚”在微观层面的一种表现形式。

5 以“健脾”为根本大法调节内质网应激治疗IBD肠纤维化

由于IBD病情迁延难愈,中医认为病邪内蕴与正气消伐并存,属本虚标实。根据叶天士“久病入络”“久病入血”理论,采用络脉理论指导辨治。络脉是气血津液输布、环流的枢纽和通路,主要参与营血的生成、输布和贯通营卫、沟通表里经脉的生理功能。湿、热、瘀、毒是IBD肠纤维化病理因素,蕴结肠腑,损伤血络,气血运化失司,组织渗灌不足,血败肉腐^[25]。吴以岭《络病论》也认为络病有“易滞易瘀、易入难出、易积成形”的特点。《灵枢·痼疽》云:“荣卫稽留于经脉之中,则血泣而不行,不行则卫气从之而不通,壅遏而不得行,故热,大热不止,热胜则肉腐,肉腐则为脓。”痰湿热毒灼伤络

脉导致营卫之行受阻,气机阻滞,引起血液运行涩滞、津血互换异常,使津凝成痰,血滞为瘀,代谢废物蓄积为毒;痰、瘀、毒等病理产物聚积又引起络脉瘀阻、闭塞,络息成积,进一步损伤络脉,加重络脉自身营卫不通,形成络脉病变的恶性循环,故补气健脾药常与清肠化湿、活血通络药同用。

《素问·至真要大论篇》曰:“伏其所主,而先其所因。”治疗IBD肠纤维化疾病重在健脾,恢复脾的运化功能。脾的运化功能正常依赖于脾气的升降、脾阴的滋润和布散功能,补益脾气是健脾运化的重要思路。“脾气宜健、痰湿宜化,湿热宜清、瘀血宜通”,治疗IBD肠纤维化应补脾胃以健脾,燥湿清热化痰以通络,破血消积通经以化瘀,从而达到健脾清肠通络之效。临床可选取黄芪、党参等以益气健脾,欲令脾实。基于以上认识,提倡IBD肠纤维化以健脾清肠通络,活血通络,扶正祛邪为主。

研究发现^[26],内质网应激是肠上皮细胞损伤的重要致病因素,中医健脾法能减轻内质网应激,下调内质网应激标记蛋白CHOP的表达,调控内质网应激信号分子活化,减轻炎症因子的反复刺激,从而改善肠道炎症。大量研究表明^[27],健脾法有助于增强脾的运化功能,调节内质网应激保护肠黏膜屏障治疗IBD。如唐志鹏教授^[28]以健脾为根本大法,创制健脾清肠方能有效减少IBD小鼠肠黏膜PERK、Bip蛋白表达,改善UPR以恢复内质网稳态;郑春菊^[29]以健脾、疏肝之方能改善IBD小鼠p-PERK/PERK、p-eIF2 α /eIF2 α ,有效抑制内质网应激,减轻细胞凋亡。

中医学认为,脾主运化水谷精微,为机体提供能量;现代医学认为,内质网是合成蛋白质及储存Ca²⁺的主要场所,也为机体储备能量,二者有相同的功能作用,因此从中医“脾虚”的微观层面阐释细胞内质网应激功能障碍在IBD肠纤维化发病中的重要作用。将中医学传统理论与现代医学有机结合,以“脾虚-内质网应激功能障碍”为切入点,对IBD肠纤维化“脾虚-内质网应激”相关理论进行了科学研究,对研究其发病机制和临床治疗提供客观依据。

6 结论

从生理角度讲,脾与内质网具有相关性,通过内质网应激障碍探讨脾虚不运化实质有助于阐释中医健脾法调节内质网稳态的科学内涵,探索内质网应激相关分子蛋白的表达为中医药防治IBD肠纤维化提供客观依据。深入分子生物学研究有助于开展动物实验模型和临床研究“脾虚-内质网应激”的相关性,并进一步通过健脾法干预治疗效应靶点,为阐明内质网应激形成IBD肠纤维化作用机制提供客观依据,为揭示IBD肠纤维化提供全新视角。

和新理论,对丰富中医药治疗提供新思路和新方法。

7 参考文献

- Iwata K, Mikami Y, Kato M, Yahagi N, Kanai T. Pathogenesis and management of gastrointestinal inflammation and fibrosis: from inflammatory bowel diseases to endoscopic surgery. *Inflamm Regen* 2021; 41: 21 [PMID: 34261521 DOI: 10.1186/s41232-021-00174-7]
- Marciniak SJ, Chambers JE, Ron D. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21: 115-140 [PMID: 34702991 DOI: 10.1038/s41573-021-00320-3]
- 郑烈, 张亚利, 戴彦成, 唐志鹏. 健脾清肠方治疗葡聚糖硫酸钠诱导溃疡性结肠炎小鼠的作用机制研究. *中华中医药杂志* 2019; 34: 106-110
- Souza-Neto FV, Jiménez-González S, Delgado-Valero B, Jurado-López R, Genty M, Romero-Miranda A, Rodríguez C, Nieto ML, Martínez-Martínez E, Cachafeiro V. The Interplay of Mitochondrial Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress in Cardiovascular Fibrosis in Obese Rats. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 [PMID: 34439522 DOI: 10.3390/antiox10081274]
- Tang Y, Zhou X, Cao T, Chen E, Li Y, Lei W, Hu Y, He B, Liu S. Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress in Inflammatory Diseases. *DNA Cell Biol* 2022; 41:924-934 [PMID: 36356165 DOI: 10.1089/dna.2022.0353]
- Feng YX, Sokol ES, Del Vecchio CA, Sanduja S, Claessen JH, Proia TA, Jin DX, Reinhardt F, Ploegh HL, Wang Q, Gupta PB. Epithelial-to-mesenchymal transition activates PERK-eIF2 α and sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress. *Cancer Discov* 2014; 4: 702-715 [PMID: 24705811 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-13-0945]
- 吕林, 唐旭东, 王凤云, 尹晓岚, 石啸双, 段国志, 谢璟仪, 张敏. 基于内质网应激角度探讨中医脾虚本质. *中华中医药学刊* 2018; 36: 819-823 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.04.013]
- 冷玉琳, 刘晓可, 朱建伟, 高泓, 周秀娟, 谢春光, 富晓旭. 基于“脾气散精”理论探讨助脾散精法对代谢性疾病内质网应激的调节作用. *中医杂志* 2020; 61: 866-869
- 吕林, 王凤云, 唐旭东, 王静, 黄穗平, 康楠, 陈婷, 王晓鸽, 朱恩林. 基于内质网功能探讨“脾主运化”“脾主统血”的科学内涵. *中医杂志* 2015; 56: 1174-1177 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.14.002]
- 战丽彬. 脾虚与物质能量代谢. *大连医科大学学报* 2014; 36: 1-6 [DOI: 10.11724/jdmu.2014.01.01]
- 吕林, 王凤云, 唐旭东, 黄穗平, 王静, 马祥雪, 尹晓岚, 石啸双. 脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织GRP78/BiP蛋白表达及脾虚1号方干预研究. *中国中西医结合杂志* 2018; 38: 54-59 [DOI: 10.7661/j.cjcm.20171129.291]
- 吕林, 王凤云, 唐旭东, 黄穗平, 王静, 陈婷, 马祥雪, 尹晓岚. 脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织PERK蛋白表达及脾虚一号方干预作用. *中华中医药杂志* 2017; 32: 3963-3967
- Rodrigues BL, Dotti I, Pascoal LB, Morari J, Esteller M, Coope A, Ayrizono MLS, Salas A, Leal RF. Endoplasmic Reticulum Stress in Colonic Mucosa of Ulcerative Colitis Patients Is Mediated by PERK and IRE1 Pathway Activation. *Mediators Inflamm* 2022; 2022: 6049500 [PMID: 35185383 DOI: 10.1155/2022/6049500]
- 王英, 那琳琳, 贾连群, 鹿琳琳, 宝小双, 张雅琳. 化痰祛痰方含药血清通过抑制内质网应激通路蛋白表达减轻氧化低密度脂蛋白对人脐静脉内皮细胞损伤. *中华中医药学刊* 2021; 39: 10-14+262 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.04.003]
- Zhou S, Yang J, Wang M, Zheng D, Liu Y. Endoplasmic reticulum stress regulates epithelial-mesenchymal transition in human lens epithelial cells. *Mol Med Rep* 2020; 21: 173-180 [PMID: 31746423 DOI: 10.3892/mmr.2019.10814]
- He S, Lei P, Kang W, Cheung P, Xu T, Mana M, Park CY, Wang H, Imada S, Russell JO, Wang J, Wang R, Zhou Z, Chetal K, Stas E, Mohad V, Bruun-Rasmussen P, Sadreyev RI, Hodin RA, Zhang Y, Breault DT, Camargo FD, Yilmaz OH, Fredberg JJ, Saeidi N. Stiffness Restricts the Stemness of the Intestinal Stem Cells and Skews Their Differentiation Toward Goblet Cells. *Gastroenterology* 2023; 164: 1137-1151.e15 [PMID: 36871599 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.02.030]
- Li C, Grider JR, Murthy KS, Bohl J, Rivet E, Wiegand N, Kuemmerle JF. Endoplasmic Reticulum Stress in Subepithelial Myofibroblasts Increases the TGF- β 1 Activity That Regulates Fibrosis in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 809-819 [PMID: 32031621 DOI: 10.1093/ibd/izaa015]
- Wang S, Huang Y, Zhou C, Wu H, Zhao J, Wu L, Zhao M, Zhang F, Liu H. The Role of Autophagy and Related MicroRNAs in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 7565076 [PMID: 30046303 DOI: 10.1155/2018/7565076]
- Stengel ST, Fazio A, Lipinski S, Jahn MT, Aden K, Ito G, Wottawa F, Kuiper JWP, Coleman OL, Tran F, Bordoni D, Bernardes JP, Jentzsch M, Luzius A, Bierwirth S, Messner B, Henning A, Welz L, Kakavand N, Falk-Paulsen M, Imm S, Hinrichsen F, Zilbauer M, Schreiber S, Kaser A, Blumberg P, Haller D, Rosenstiel P. Activating Transcription Factor 6 Mediates Inflammatory Signals in Intestinal Epithelial Cells Upon Endoplasmic Reticulum Stress. *Gastroenterology* 2020; 159: 1357-1374.e10 [PMID: 32673694 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.088]
- Powell N, Pantazi E, Pavlidis P, Tsakmaki A, Li K, Yang F, Parker A, Pin C, Cozzetto D, Minns D, Stolarczyk E, Saveljeva S, Mohamed R, Lavender P, Afzali B, Digby-Bell J, Tjir-Li T, Kaser A, Friedman J, MacDonald TT, Bewick GA, Lord GM. Interleukin-22 orchestrates a pathological endoplasmic reticulum stress response transcriptional programme in colonic epithelial cells. *Gut* 2020; 69: 578-590 [PMID: 31792136 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318483]
- Lie MRKL, van der Giessen J, Fuhler GM, de Lima A, Peppelenbosch MP, van der Ent C, van der Woude CJ. Low dose Naltrexone for induction of remission in inflammatory bowel disease patients. *J Transl Med* 2018; 16: 55 [PMID: 29523156 DOI: 10.1186/s12967-018-1427-5]
- Ma X, Dai Z, Sun K, Zhang Y, Chen J, Yang Y, Tso P, Wu G, Wu Z. Intestinal Epithelial Cell Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis: An Update Review. *Front Immunol* 2017; 8: 1271 [PMID: 29118753 DOI: 10.3389/fimmu.2017.01271]
- Chen X, Cubillos-Ruiz JR. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 71-88 [PMID: 33214692 DOI: 10.1038/s41568-020-00312-2]
- 贾连群, 甄毕贤, 徐笑, 杨关林. 应用液质联用技术研究脾虚大鼠血清代谢物谱群特征. *中国中西医结合杂志* 2016; 36: 359-365
- 张亚利, 郭倩, 郑烈, 戴彦成, 唐志鹏. 健脾清肠方治疗脾虚湿热型激素依赖溃疡性结肠炎患者的临床疗效. *中国实验方剂学杂志* 2019; 25: 195-199 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20190829]
- Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1738-1747 [PMID: 21530740 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.048]
- 徐速, 曾莉. 三棱丸方干预克罗恩病大鼠肠壁纤维化的作用研究. *辽宁中医杂志* 2016; 10: 2188-2191 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2016.10.060]
- 郑烈, 张亚利, 戴彦成, 唐志鹏. 健脾清肠方含药血清对HT29细胞内质网应激模型NF- κ B信号通路的影响. *中华中医药杂志* 2019; 34: 1194-1197
- 郑春菊, 王斌, 赵恩春, 郑勇. 基于疏肝健脾法的怡情止泻汤调控内质网应激/NF- κ B通路治疗溃疡性结肠炎. *中药药理与临床* 2022; 38: 173-178 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.20220315.002]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油改善胃内清洁度的临床研究

李为民, 应苏回, 董赛, 李国栋, 李国熊

李为民, 应苏回, 董赛, 李国栋, 李国熊, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

李为民, 主治医师, 消化道肿瘤治疗和消化内镜诊疗.

基金项目: 杭州市生物医药和健康产业发展扶持科技专项, No. 2022WJC039; 浙江省医学会临床科研基金项目, No. 2021ZYC-A79.

作者贡献分布: 课题由李为民、李国栋及李国熊设计; 研究过程由李为民、应苏回及董赛操作完成; 研究相关药剂应用及监督由李为民及应苏回完成; 研究中内镜操作质控由李国栋及李国熊完成; 数据分析由李为民及董赛完成; 本论文写作由李为民完成; 文章修改与审阅由李国熊完成.

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

收稿日期: 2023-07-19

修回日期: 2023-08-07

接受日期: 2023-08-16

在线出版日期: 2023-08-28

Improvement of gastric cleanliness by double-dose pronase and simethicone: A clinical study

Wei-Min Li, Su-Hui Ying, Sai Dong, Guo-Dong Li, Guo-Xiong Li

Wei-Min Li, Su-Hui Ying, Sai Dong, Guo-Dong Li, Guo-Xiong Li. Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Supported by: Development Support Projects on Biomedical and Health Industry of Hangzhou, No. 2022WJC039; Clinical Scientific Research Foundation of Zhejiang Medical Association, No. 2021ZYC-A79.

Corresponding author: Guo-Xiong Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. guoxiongli849@hotmail.com

Received: 2023-07-19

Revised: 2023-08-07

Accepted: 2023-08-16

Published online: 2023-08-28

Abstract BACKGROUND

Gastric cleanliness plays an important role in the quality of gastroscopy. Pronase is a protein-breaking enzyme that can cut mucin peptide bonds in the gastric mucosa and improve gastric cleanliness. Double-dose pronase can give full play to the effect of removing mucus, and when combined with siloxane oil, it can improve the gastric visual field.

AIM

To investigate the efficacy and safety of double-dose pronase and simethicone in improving gastric cleanliness for gastroscopy.

METHODS

A randomized controlled trial was conducted, involving 126 patients undergoing gastroscopy. The patients were divided into three groups: A control group without pronase, a single-dose pronase group, and a double-dose pronase group. The cleanliness of different gastric regions, time of the endoscopic procedure, rate of positive findings, and adverse reactions were observed in each group.

RESULTS

Compared to the control group, the double-dose pronase group showed significantly higher gastric cleanliness scores ($P < 0.01$) and shorter time of endoscopic procedure ($P < 0.01$). However, there was no significant difference in the rate of positive findings between the groups. Furthermore, there were no significant differences in the occurrence of adverse reactions among the groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Double-dose pronase is superior to single-dose pronase as a

pre-procedural medication for gastroscopy, as it significantly improves gastric cleanliness, reduces endoscopic procedure duration, and has a higher level of safety.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pronase; Double-dose; Gastric cleanliness; Safety

Citation: Li WM, Ying SH, Dong S, Li GD, Li GX. Improvement of gastric cleanliness by double-dose pronase and simethicone: A clinical study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(16): 671-676
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/671.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i16.671>

摘要

背景

胃清洁度是影响胃镜检查质量的重要因素。链霉蛋白酶是一种蛋白分解酶,可切断胃粘膜中的黏蛋白肽键,提高胃清洁度。双倍剂量的链霉蛋白酶可充分发挥祛除黏液疗效,联合西甲硅油可进一步提升胃内视野。

目的

探讨双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油在改善胃镜检查胃内清洁度方面的疗效和安全性。

方法

采用随机对照的方法,将126例接受胃镜检查的患者分为三组:不含链霉蛋白酶的对照组、单倍剂量链霉蛋白酶组和双倍剂量链霉蛋白酶组。观察各组在检查时胃内不同部位的清洁度、内镜操作时间、病灶检出率及不良反应等指标。

结果

与对照组相比,双倍链霉蛋白酶组的胃内清洁度评分更高($P<0.01$),内镜操作时间更短($P<0.01$),但病灶检出率没有显著差异。同时,各组在不良反应发生率上也没有显著差异($P>0.05$)。

结论

双倍剂量链霉蛋白酶优于单倍剂量链霉蛋白酶作为胃镜检查术前准备药物,能够明显改善胃内清洁度,减少内镜操作时间,并且具有较高的安全性。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 链霉蛋白酶; 双倍剂量; 胃清洁度; 安全性

核心提要: 本研究比较双倍剂量链霉蛋白酶组、单倍剂量链霉蛋白酶组与对照组的胃清洁度、内镜操作时间、病变检出率及不良反应,结果提示双倍剂量链霉蛋白酶

具有更高的胃清洁度和更简洁的内镜操作时间,而不良反应发生无差异。

文献来源: 李为民, 应苏回, 董赛, 李国栋, 李国熊. 双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油改善胃内清洁度的临床研究. *世界华人消化杂志* 2023; 31(16): 671-676

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/671.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i16.671>

0 引言

胃镜检查是目前常用的胃肠道检查方法之一,对于发现和诊断食管胃十二指肠疾病具有重要意义。而胃镜检查的准确性和有效性与胃内清洁度密切相关,如何提高胃内清洁度已成为胃镜检查的重要问题之一。目前研究证实,使用西甲硅油、二甲硅油、链霉蛋白酶和糜蛋白酶等单独或联合应用于胃镜检查前,能显著减少胃内泡沫、气泡和黏液,从而提高胃内清洁度^[1]。链霉蛋白酶是一种被广泛应用于胃镜检查前胃内清洁准备剂。单剂量链霉蛋白酶能够有效提高胃内清洁度,并安全性高^[2]。近年来报道,单独使用链霉蛋白酶或联合西甲硅油药物使用仍存在胃内黏液和泡沫附着,它增加微小病变的遗漏可能。不清晰的胃内视野,不仅影响胃镜观察的质量,还会影响胃镜操作的流畅度,包括注水清洁所消耗的时间和内镜医师的情绪。最新的研究指出,双倍剂量链霉蛋白酶可提高胶囊内镜的观察清晰度,但关于其在胃镜检查中的临床研究罕有报道^[3]。因此,本研究选择双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油、碳酸氢钠作为胃镜检查前胃内清洁准备剂,评估其清洁疗效和安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 收集自2022-06/2023-03在我院内镜中心接受无痛胃镜检查的患者为研究对象。纳入标准: (1)符合胃镜检查指征; (2)年龄在18岁以上, 65岁以下; (3)在研究前3 mo内未曾接受过胃镜检查; (4)同意参加本研究并签署知情同意书; (5)检查前1 wk内未曾服用质子泵抑制剂。排除标准: (1)孕妇或哺乳期女性; (2)存在食管或胃部重大疾病(如食管癌、胃癌、胃肠道出血)或消化道穿孔、梗阻、狭窄等情况; (3)有胃泌素瘤、甲状腺疾病等内分泌系统疾病; (4)有心脏、肝、肾等重要脏器功能不全或器官移植等疾病; (5)有药物过敏史; (6)拒绝参加本研究。本研究经过我院伦理委员会批准[2022-(E2)-HS-096]。

1.2 方法 所有患者均由2名有经验的内镜医师进行胃镜检查。检查前患者需禁食8 h, 停止使用阿司匹林、非甾体抗炎药等可能影响胃黏膜的药物。各组服用相应术前准备药品,从服药到开始检查时间间隔控制在20分-60分^[2]。检查时,采用Olympus GIF-H260胃镜进行检查,先

进入胃中, 观察胃底、胃体、胃角和胃窦等部位, 评估完成胃镜检查所需时间(除外进行组织活检或内镜下治疗所用时间)。按照Kuo提出的评判标准^[4]进行各组胃镜检查过程中胃内清洁度评估, 根据评分标准将胃镜检查后的胃内清洁度分为1-4分, 其中4分为没有黏附性黏液, 视野清楚; 3分为有少量的黏液, 但视野不模糊; 2分为大量的黏附性黏液, 视野模糊, 需要少于50 mL水来清理; 1分为很厚的黏附性黏液, 视野模糊, 需要大于50 mL的水来清理。比较三组在胃窦、胃底、胃体上部、胃体下部及总清洁度。最后, 分析各组在术前准备开始至胃镜检查结束后24 h内的不良反应(包括心率>100次/分、收缩压<90 mmHg、氧饱和度<93%、腹胀、腹痛、反酸、呕吐、误吸或窒息等)发生率和胃内病灶(包括糜烂、溃疡、萎缩、息肉、出血点、凹陷性病灶及早期胃恶性肿瘤)检出率。

1.3 术前准备

1.3.1 术前药品: 西甲硅油(德国柏林化学公司, 含西甲硅油40 mg/mL)、链霉蛋白酶颗粒(北京泰德药业股份有限公司, 含链霉蛋白酶20000 U/袋)和碳酸氢钠(北京泰德药业股份有限公司, 含碳酸氢钠1 g/袋)。

1.3.2 术前坐位活动: 口服胃内清洁准备剂后嘱患者在等候区座椅上两手握住两侧扶手或双手叉腰站立, 按照后仰-前倾-左倾-右倾活动, 重复做5次, 使药品充分接触胃腔内黏膜。

1.4 分组 本研究为单中心、随机、双盲、对照的前瞻性临床试验。将符合纳入标准的患者通过随机数字表方式进行随机分为三组: (1)不含链霉蛋白酶对照组(即对照组): 西甲硅油200 mg(5 mL)+碳酸氢钠1 g, 倒入纸杯加入温水至50 mL混匀; (2)单倍剂量链霉蛋白酶组(即单倍组): 链霉蛋白酶20000 U(1份)+西甲硅油200 mg(5 mL)+碳酸氢钠1 g, 倒入纸杯加入温水至50 mL混匀; (3)双倍剂量链霉蛋白酶组(即双倍组): 链霉蛋白酶40000 U(2份)+西甲硅油200 mg(5 mL)+碳酸氢钠2 g, 倒入纸杯加入温水至50 mL混匀; 双盲设计为研究人员和患者均不知道所接受的治疗组别, 患者胃镜检查前20 min口服利多卡因胶浆10 mL。

统计学处理 采用SPSS 26.0版统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示, 采用单因素方差分析; 计数资料采用 χ^2 或F检验。设定 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般结果 本研究共纳入126例患者, 双倍组42例, 单倍组42例和对照组42例。三组患者的性别和年龄均无统计学差异。比较各组内镜操作时间, 双倍组为7.43

min±2.21 min, 单倍组为7.62 min±2.21 min, 对照组为9.38 min±1.71 min, 组间差异有统计学意义(见表1)。

2.2 清洁效果 研究结果显示, 双倍组患者胃清洁度在胃窦(3.81 ± 0.4)、胃底(3.26 ± 0.54)、胃体上部(3.26 ± 0.54)、胃体下部(3.52 ± 0.51)及总清洁度(13.86 ± 1.41)均高于对照组和单倍链霉蛋白酶组(P 均<0.01)(见图1和表2)。

2.3 术后并发症和病灶检出情况 各组在用药后不良反应发生情况分析, 对照组3例、单倍组4例和双倍组3例, 包括腹胀、反酸、腹痛、呕吐等胃肠道症状, 均为一过性表现, 随访24 h内均消失或恢复。三组在病灶检出率, 包括糜烂、萎缩、凹陷性病变、溃疡、出血点、息肉、早期胃恶性肿瘤(即胃早癌), 差异无统计学意义(详见表3)。

3 讨论

胃镜检查术前准备是确保检查质量的关键之一。良好的视野清晰度有助于更好地发现病灶, 尤其是消化道早期癌症。中国早期胃癌筛查指南推荐在胃镜检查时使用去黏液剂来清除胃内泡沫和黏液, 以充分暴露胃腔黏膜表面结构和血管^[5]。目前, 胃镜术前准备常用的药物包括利多卡因胶浆、二甲硅油、西甲硅油、链霉蛋白酶和碳酸氢钠等。链霉蛋白酶是灰色链霉菌产生的蛋白水解酶, 在偏中性的环境下(pH6-8), 通过切断胃黏液中主要成分粘蛋白的肽键, 降解胃部黏液, 使胃部黏液层变薄。链霉蛋白酶常与碳酸氢钠一同使用, 以发挥最大功效。多项国内外临床研究表明, 链霉蛋白酶能有效去除胃内黏液^[2,6], 但大多数研究使用单倍剂量链霉蛋白酶(20000 U)作为术前准备药物, 与西甲硅油联合使用后仍有17.7%-24.1%的视野模糊^[2,7]。李嘉欣等^[3]的研究发现, 双倍剂量(40000 U)链霉蛋白酶与高质量图像呈正相关。本研究重点探讨双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油、碳酸氢钠组合方案在胃镜检查中的应用价值。

一项关于链霉蛋白酶浓度对胃内视野影响的研究发现, 在胃镜检查前给予20000 U链霉蛋白酶口服, 胃腔内各部位清晰度显效率在60%左右^[2]。为了提高胃内清晰度, 研究提出了不同服用时间(10分、20分、30分和60分)胃内清晰度的差异, 结果证实链霉蛋白酶服用后20分至60分进行胃镜检查, 视野清晰度高达80%。Wang等^[8]认为, 重力效应影响清洁剂与黏膜接触时间, 口服清洁剂后进行重复体位变换能为磁控胶囊胃镜提供高质量胃内图像。链霉蛋白酶配合术前坐位活动可以促使药物与胃粘膜充分接触, 最大程度地发挥祛泡和降解胃内黏液的作用^[9]。因此, 本研究在清洁准备剂开始服用至检查前间隔时间上严格控制在20分-60分, 同时充分的术

表 1 各组一般情况及胃镜检查时间

组别	性别(男)/n(%)	年龄/岁	胃镜检查时间/min
对照组	28(66.67)	46.83 ± 11.36	9.38 ± 1.71
单倍组	19(45.24)	49.26 ± 13.55	7.62 ± 2.21 ^a
双倍组	25(59.52)	53.57 ± 13.88	7.43 ± 2.21 ^a
χ^2/F	4.08	2.90	11.509
<i>P</i>	0.13	0.06	0.01

^a*P*<0.05 vs 对照组对比.

表 2 各组在不同部位胃内清洁度比较(分值)

组别	胃窦	胃底	胃体上部	胃体下部	总清洁度
对照组	3.17 ± 0.49	2.69 ± 0.52	2.62 ± 0.54	2.86 ± 0.42	11.33 ± 1.28
单倍组	3.69 ± 0.52 ^a	2.93 ± 0.6	3.02 ± 0.56 ^a	3.29 ± 0.6 ^a	12.93 ± 1.76 ^a
双倍组	3.81 ± 0.4 ^a	3.26 ± 0.54 ^{ac}	3.26 ± 0.54 ^{ac}	3.52 ± 0.51 ^a	13.86 ± 1.41 ^{ac}
<i>F</i>	22.15	11.24	14.75	18.32	30.58
<i>P</i>	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

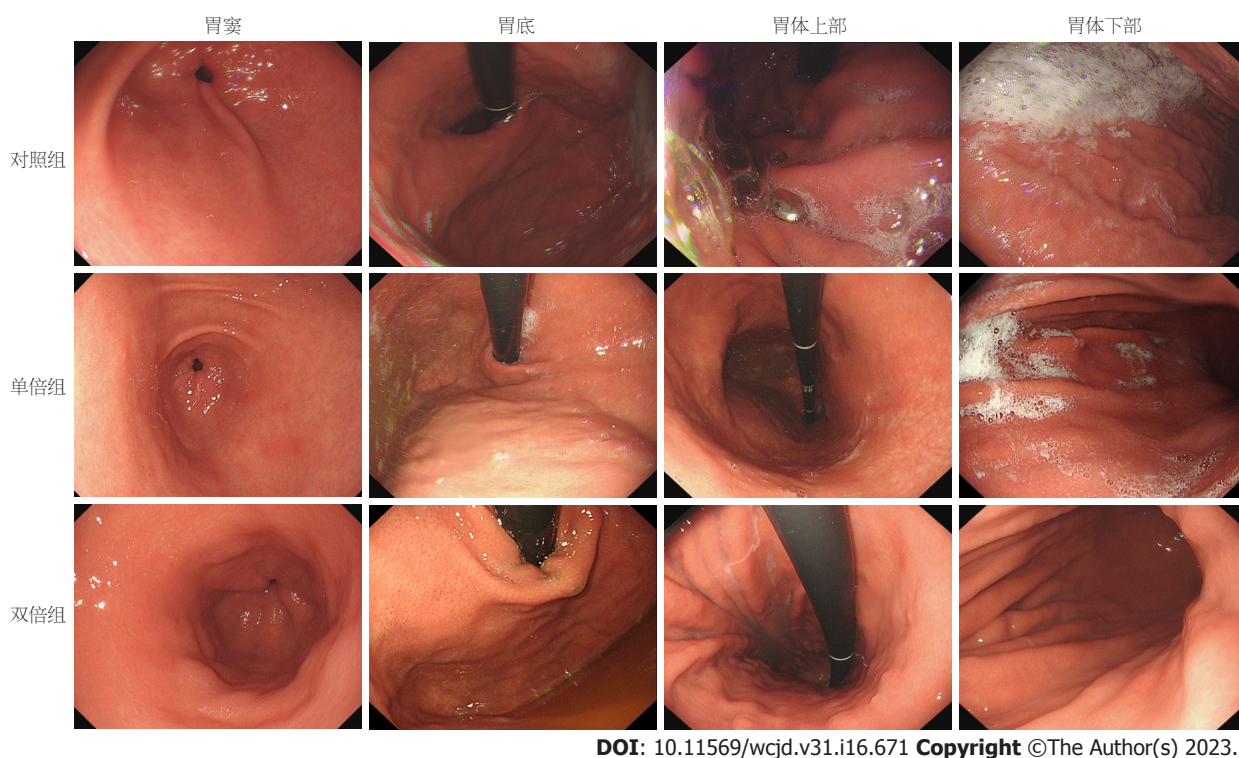
^a*P*<0.05 vs 对照组对比; ^c*P*<0.05 vs 单倍组对比.

表 3 各组不良反应及病灶检出率比较[n(%)]

组别	不良反应	病灶检出率						
		糜烂	萎缩	凹陷性	溃疡	出血点	息肉	胃早癌
对照组	3(7.14)	24(57.14)	16(38.10)	1(2.38)	6(14.29)	3(7.14)	4(9.52)	2(4.76)
单倍组	4(9.52)	22(52.38)	11(26.19)	1(2.38)	1(2.38)	0(0)	7(16.67)	0(0)
双倍组	3(7.14)	26(61.90)	16(38.10)	0(0)	6(14.29)	2(4.76)	5(11.90)	1(2.38)
χ^2/F	0.21	0.80	1.77	1.64	5.31	4.37	1.00	2.82
<i>P</i>	0.90	0.67	0.41	0.44	0.07	0.11	0.61	0.24

前坐位活动,使得最大程度发挥链霉蛋白酶组合方案的疗效.除此之外,我们通过询问用药史,避免长期质子泵抑制剂使用对胃内观察影响^[10].本研究目的在于寻找最佳链霉蛋白酶、西甲硅油和碳酸氢钠组合方案,探索其在不同部位胃清洁度的疗效.前期工作中发现西甲硅油 200 mg(5 mL)能够发挥良好的祛泡效果.溶剂剂量的选择上,50 mL清洁准备剂相比于100 mL,可减少胃内大量液体引发的反流或误吸风险,降低无痛胃镜检查的风险,且两者的视野清晰度相当^[2].我们的研究结果提示,双倍剂量链霉蛋白酶组的胃窦、胃底、胃部上部和胃部下部清洁度平均值均大于3分(无需用水清理),清洁度总分高达13.86±1.41.胃内的高清洁度,将明显减少检查过程中无效时间,包括用水清理黏液的时间和低清洁度致困难观察时间.欧洲消化内镜学会(ESGE)推荐对初次胃镜检查者从开始进镜到退镜完成时间应不短于7 min^[11].本研究涉及的内镜医师能够做到胃镜检查有效观察时间

大于7 min,与双倍组内镜操作时间(7.43±2.21)分相比,对照组内镜操作时间长达(9.38±1.71)分,而更长的操作时间可能与低清洁度密切相关.链霉蛋白酶在胃内清洁度方面有改善作用,双倍剂量链霉蛋白酶相对于单倍剂量链霉蛋白酶的优势在于具有更强的蛋白酶活性,能更彻底地降解小颗粒的黏液,从而提高胃内视野,且双倍剂量链霉蛋白酶组的不良反应数与不含链霉蛋白酶对照组无统计学差异.然而,比较三组病灶检出率没有显著差异,尤其是胃早期癌变的检出率.双倍剂量链霉蛋白酶组的高清洁度并未增加病灶检出率,这可能与研究样本量少和单中心研究有关.大样本和多中心的研究可能提高胃早癌的检出率,并更科学地揭示清洁度与病灶检出率的关系.今后的研究我们除了需要提高样本量和研究中心数量外,我们还将进一步分析其他干扰胃内清洁度的影响因素,包括幽门螺杆菌感染、抑酸药物的使用、受试者的医从性和饮食习惯等.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.671 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 各组在不同部位胃内视野.

4 结论

综上所述, 双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油和碳酸氢钠的胃内清洁准备剂能更安全有效的提高胃内清洁度, 并缩短胃镜检查时间. 高清洁度的胃镜观察和减少不必要的无效时间能够提高内镜医师操作的流畅度, 并可能缩短无痛胃镜麻醉时间和降低麻醉风险, 这也是本研究的实际临床价值所在.

文章亮点

实验背景

胃镜检查过程中存在众多因素影响图像质量, 包括操作熟练度、胃肠蠕动、黏膜附着黏液和泡沫及胃潴留等. 提高胃镜视野清晰度可减少胃镜操作过程中反复注水过程, 缓解内镜医师的倦怠情绪及减少病灶漏诊概率. 术前准备的常用药物可一定程度祛除黏液及泡沫, 但仍有不足. 多种常用药物组合, 选择最佳的组合方案, 为胃镜操作提供最佳清洁度是我们研究的目的所在.

实验动机

本研究以链霉蛋白酶作为关键药物, 研究双倍剂量、单倍剂量和无剂量在联合西甲硅油、碳酸氢钠对胃清洁度的影响. 胃内清理过程中, 二甲硅油或西甲硅油可轻松祛除气泡或泡沫, 但胃黏膜黏液即使反复冲洗仍可能残留, 因此黏液的祛除一直困惑内镜医师, 而本研究通

过加倍链霉蛋白酶的组方案来实现最大程度祛除胃内黏液、气泡及泡沫.

实验目标

本研究证实了双倍剂量链霉蛋白酶在胃清洁度的贡献, 实现了双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油、碳酸氢钠组合方案能够做到胃窦、胃底、胃体上部和胃体下部清洁度评分大于3分, 无需或减少注水清理的内镜操作. 该组合方案将胃镜质控领域提供了强有力的参考策略.

实验方法

为了实现链霉蛋白酶的充分作用, 本研究采用药物最佳作用时间窗(服药后20-60分钟)和重力效应增加药物接触面积(术前坐位活动)方式来提升链霉蛋白酶疗效, 同时避免阿司匹林、非甾体抗炎药及长期质子泵抑制剂使用对研究的干扰. 将链霉蛋白酶联合西甲硅油200 mg(5 mL)+碳酸氢钠以合适的混合剂量(50 mL)融合, 通过以上独有的方式实施术前准备.

实验结果

本文根据不同剂量的链霉蛋白酶联合西甲硅油、碳酸氢钠作用, 分析胃清洁度、内镜操作时间、病灶检出率及不良反应的差异. 研究证实双倍剂量链霉蛋白酶组胃清洁度最高(13.86 ± 1.41), 内镜操作时间最短(7.43 ± 2.21)分, 病灶检出和不良反应相当. 这将为胃镜

术前准备提供实用医学价值.

实验结论

本研究发现双倍剂量链霉蛋白酶可用于术前准备; 双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油、碳酸氢钠作用后胃清洁度最佳; 用药间隔和术前活动可以提高清洁药物的疗效; 适当剂量(200 mg)的西甲硅油加足量的链霉蛋白酶+碳酸氢钠可能既祛除泡沫又快速降解黏液, 通过本研究证实了该组合方案的有效性, 为临床实践提供了科学依据.

展望前景

本研究不足之处在于研究数量偏少、没有多中心的支持. 胃早癌检出本身发现较少, 统计学需要大量样本做支撑才能达到预期效果. 未来研究方向是探索干扰胃清洁度的外界因素. 未来研究的最佳方法将是在术前准备过程中消除所有干扰因素, 服用最佳清洁准备剂, 配合作用时间和有效活动, 最终到达最佳清洁度.

5 参考文献

- 1 陈新波, 丰义宽, 初国艳. 胃镜术前准备研究进展. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 133-136 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.02.024]
- 2 巫织娥, 顾华英, 梁艳婷, 黄晓丽, 杨逸冬, 陶金, 吴斌. 链霉蛋白酶稀释浓度与服用时间对胃镜检查质量的影响. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 673-677 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.10.007]
- 3 李嘉欣, 李丽, 孙丹, 李虹, 戴芸, 戎龙, 刘梅林, 焦红梅. 磁控胶囊胃镜图像清洁度评分影响因素的初步研究. 中华消化内镜杂志

- 2021; 38: 644-649 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210129-00073]
- 4 Kuo CH, Sheu BS, Kao AW, Wu CH, Chuang CH. A defoaming agent should be used with pronase premedication to improve visibility in upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2002; 34: 531-534 [PMID: 12170403 DOI: 10.1055/s-2002-33220]
- 5 吴咏冬, 张澍田, 于中麟, 钱家鸣, 姚方, 周丽雅, 丁士刚, 杨云生, 李闻. 链霉蛋白酶颗粒用于胃镜检查过程中祛除胃内黏液的多中心随机对照研究. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 671-674 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.12.004]
- 6 Pérez Romero S, Alberca de Las Parras F, Sánchez Del Río A, López-Picazo J, Júdez Gutiérrez J, León Molina J. Quality indicators in gastroscopy. *Gastroscopy procedure. Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111: 699-709 [PMID: 31190549 DOI: 10.17235/reed.2019.6023/2018]
- 7 李爱琴, 金鹏, 杨浪, 王海红, 王昕, 余东亮, 盛剑秋. 链霉蛋白酶联合西甲硅油乳剂在胃镜检查术前准备中的应用价值. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 463-465 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.07.009]
- 8 Wang YC, Pan J, Jiang X, Su XJ, Zhou W, Zou WB, Qian YY, Chen YZ, Liu X, Yu J, Yan XN, Zhao AJ, Li ZS, Liao Z. Repetitive Position Change Improves Gastric Cleanliness for Magnetically Controlled Capsule Gastroscopy. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1297-1304 [PMID: 30560329 DOI: 10.1007/s10620-018-5415-7]
- 9 王洪娟, 李慧慧, 薛强强, 丁一鸣, 林香春. 链霉蛋白酶服用后坐位活动方法对胃镜检查前准备效果的影响. 中华胃肠内镜电子杂志 2020; 7: 137-139 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2020.03.008]
- 10 李嘉欣, 李丽, 王艳君, 刘梅林, 焦红梅. 质子泵抑制剂对老年人磁控胶囊胃镜图像质量的影响. 中华临床医师杂志(电子版) 2020; 14: 685-689 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2020.09.004]
- 11 Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, Pech O, Ragunath K, Weusten B, Familiari P, Domagk D, Valori R, Kaminski MF, Spada C, Bretthauer M, Bennett C, Senore C, Dinis-Ribeiro M, Rutter MD. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2016; 48: 843-864 [PMID: 27548885 DOI: 10.1055/s-0042-113128]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床特征及复发的影响因素

曹 卉, 曹仕琼, 高雨彤, 杜 凡

曹卉, 曹仕琼, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化内科 湖北省武汉市 430066

高雨彤, 华中科技大学同济医学院附属协和医院病理科 湖北省武汉市 430022

杜凡, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

曹卉, 主治医师, 胰腺疾病的临床研究及炎症性肠病的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目, No. 81700471.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析和文章起草由曹卉完成; 病例选择、临床资料整理由曹仕琼完成; 病理及免疫组化分析由高雨彤完成; 课题设计、文章修改和审阅由杜凡完成.

通讯作者: 杜凡, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. dufan511@163.com

收稿日期: 2023-06-12

修回日期: 2023-06-21

接受日期: 2023-08-21

在线出版日期: 2023-08-28

Clinical features of IgG4-associated autoimmune pancreatitis and factors related to its recurrence

Hui Cao, Shi-Qiong Cao, Yu-Tong Gao, Fan Du

Hui Cao, Shi-Qiong Cao, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430066, Hubei Province, China

Yu-Tong Gao, Department of Pathology, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Fan Du, Department of Gastroenterology, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (Youth Fund), No. 81700471.

Corresponding author: Fan Du, Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Jiangnan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. dufan511@163.com

Received: 2023-06-12

Revised: 2023-06-21

Accepted: 2023-08-21

Published online: 2023-08-28

Abstract

BACKGROUND

IgG4-associated autoimmune pancreatitis (IgG4-AIP) is a kind of autoimmune-mediated pancreatitis. The clinical manifestations of IgG4-AIP are not specific and the differential diagnosis is often difficult, and the indications and course of glucocorticoid treatment for the disease are still controversial. The aim of this study was to improve the understanding, diagnosis, and treatment of the disease by analyzing the clinical characteristics of the disease, and to reduce the recurrence rate of the disease by analyzing the factors related to its recurrence.

AIM

To investigate the clinical features, therapeutic efficacy, and recurrence of IgG4-AIP.

METHODS

The clinical data of 46 patients with IgG4-AIP were analyzed retrospectively.

RESULTS

The male to female ratio of IgG4-AIP patients was 10.5:1. The most common clinical manifestation was obstructive jaundice. Approximately 52.1% of patients had extrapancreatic organ involvement, with the most commonly affected extrapancreatic organ being the bile duct. The vast majority (91.3%) of patients had higher serum IgG4 levels than normal. The imaging findings were diffuse

swelling or local enlargement of the pancreas with stricture of the biliary and pancreatic ducts. The majority (81.2%) of patients underwent pancreatic biopsy under the guidance of endoscopic ultrasonography. Typical pathological findings included fibrous tissue proliferation, lymphocyte and plasma cell infiltration, and acinar atrophy of the pancreas. Half of the patients showed a large number of IgG4 positive plasma cells as revealed by immunohistochemistry. Glucocorticoids were effective for IgG4-AIP, but 36.8% of the patients relapsed after remission, and 71.4% relapsed after stopping glucocorticoids. Logistic regression analysis showed that the risk factors for recurrence were pancreatic portal hypertension and involvement of extra-pancreatic organs. Low-dose glucocorticoid maintenance therapy could prevent recurrence.

CONCLUSION

Due to the lack of specific clinical manifestation, IgG4-AIP is easily misdiagnosed as pancreatic cancer. The main manifestations of IgG4-AIP are increased serum IgG4 level, diffuse or local swelling of pancreas with biliopancreatic duct stricture, multiple organ involvement, IgG4 positive plasma cell infiltration, tissue fibrosis, and response to treatment with glucocorticoids. The risk factors for recurrence of IgG4-AIP are pancreatic portal hypertension and extrapancreatic organ involvement. Low-dose glucocorticoid maintenance therapy can prevent recurrence.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: IgG4; IgG4-AIP; Glucocorticoid

Citation: Cao H, Cao SQ, Gao YT, Du F. Clinical features of IgG4-associated autoimmune pancreatitis and factors related to its recurrence. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(16): 677-687
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/677.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i16.677>

摘要

背景

IgG4相关性自身免疫性胰腺炎(IgG4 related autoimmune pancreatitis, IgG4-AIP)是一种由自身免疫介导的胰腺炎,该病的临床表现缺乏特异性,鉴别诊断常有难度,糖皮质激素对该疾病的治疗的指征及疗程仍存争议。本研究希望通过分析疾病的临床特征提高疾病的认识和诊疗,通过分析疾病复发的相关影响因素找出降低疾病复发率的治疗方案。

目的

研究IgG4-AIP的临床特征及其治疗疗效、复发的影响因素。

方法

回顾性分析46例确诊IgG4-AIP患者的临床资料特点

及分析疾病复发的相关影响因素。

结果

本研究中,纳入的46例患者IgG4-AIP患者男女比例为10.5:1。IgG4-AIP最常见的临床表现为梗阻性黄疸。52.1%的IgG4-AIP患者合并了胰外器官受累,最常见的胰外器官为胆管。91.3%的IgG4-AIP患者血清IgG4数值高于正常值。IgG4-AIP的影像学检查主要表现为胰腺弥漫肿胀或局部肿大,伴胆胰管狭窄。81.2%的IgG4-AIP患者通过超声内镜引导下胰腺穿刺活检获得病理学组织,典型的IgG4-AIP病理学检查示胰腺纤维组织增生,淋巴细胞、浆细胞浸润,胰腺腺泡萎缩,其中50%的IgG4-AIP患者病理免疫组化示大量IgG4阳性浆细胞。糖皮质激素治疗IgG4-AIP均有效,但36.8%的患者治疗缓解后复发,其中71.4%患者是停用糖皮质激素后复发。Logistic多因素回归分析示复发的危险因素是胰源性门脉高压和胰外器官受累,小剂量糖皮质激素长期维持治疗可以预防复发。

结论

IgG4-AIP的临床表现缺乏特异性,容易被误诊为胰腺癌。IgG4-AIP的主要表现为血清IgG4水平升高、胰腺弥漫肿胀或局部肿大伴胆胰管狭窄、多器官受累、IgG4阳性浆细胞浸润、组织纤维化、对糖皮质激素治疗有效。IgG4-AIP复发的危险因素是胰源性门脉高压和胰外器官受累,小剂量糖皮质激素维持治疗可以预防复发。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: IgG4; IgG4相关自身免疫性胰腺炎; 糖皮质激素

核心提要: IgG4相关自身免疫性胰腺炎(IgG4 related autoimmune pancreatitis, IgG4-AIP)的临床表现缺乏特异性,诊断时需要与胰腺癌相鉴别。典型的IgG4-AIP病理组织中可以发现大量IgG4阳性浆细胞。糖皮质激素治疗IgG4-AIP有效,胰源性门脉高压和胰外器官受累是IgG4-AIP复发的危险因素,小剂量糖皮质激素维持治疗可以预防复发。

文献来源: 曹卉, 曹仕琼, 高雨彤, 杜凡. IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床特征及复发的影响因素. *世界华人消化杂志* 2023; 31(16): 677-687

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/677.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i16.677>

0 引言

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种由自身免疫介导的罕见胰腺炎。AIP的发病机制尚不完全清楚,其临床表现也是非特异性的。AIP的国际

共识诊断标准(international consensus diagnostic criteria, ICDC)把它分为两种亚型: 淋巴浆细胞性硬化性胰腺炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP)和特发性导管中心性胰腺炎(idiopathic duct-centric pancreatitis, IDCP). LPSP即IgG4相关自身免疫性胰腺炎(IgG4 related autoimmune pancreatitis, IgG4-AIP)是亚洲国家AIP的主要类型^[1]. 目前认为IgG4-AIP是免疫球蛋白G4相关疾病(IgG4-RD)在胰腺的表现. IgG4-AIP的影像学表现多为胰腺肿大, 临床上易误诊为胰腺肿瘤性病变. IgG4-AIP缺乏国际上普遍认可的诊断标准, 在临床上仍有很多问题未解决. IgG4-AIP的鉴别诊断对于临床医生仍具有挑战性. 糖皮质激素治疗IgG4-AIP的指征及疗程仍存争议^[2]. 糖皮质激素治疗后部分患者易出现复发, 对于其复发的影响因素及复发后治疗策略尚无明确的共识^[3-5]. 因此, 本研究通过回顾性分析IgG4-AIP的临床特征、确诊方法、治疗经过及部分复发病例的相关影响因素, 旨在提高对此类疾病的认识和诊疗, 降低其误诊率及复发率.

1 材料和方法

1.1 材料 我们回顾性分析了2018-01/2022-01在武汉协和医院收治的46例确诊IgG4-AIP患者的临床资料. 根据ICDC标准, IgG4-AIP的诊断需综合6个方面, 分别是胰腺实质影像学、胰管影像学、血清学、胰外器官受累、组织学以及对糖皮质激素治疗的反应^[2]. 纳入患者经武汉协和医院伦理委员会批准.

1.2 方法

1.2.1 数据收集: (1)一般资料: 年龄、性别、年龄、平均病程、质量指数、吸烟史、饮酒史; (2)身体首发症状、临床表现、伴随疾病等; (3)辅助检查: 实验室检查: 免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白(globulin, GLB)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、淀粉酶(amylase, AMY)、糖类抗原199(carbohydrate antigen199, CA199)、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA); 影像学检查: 电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、正电子发射断层显像/X线计算机体层成像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)、经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、超声内镜检查术(endoscopic

ultrasonography, EUS); 组织病理学检查. (1)AIP治疗方法: 本研究纳入患者均参照国际诊治指南进行规范性治疗. 糖皮质激素治疗方案包括两种, 方案一: 按常规糖皮质激素起始剂量40 mg/d, 治疗(2-4) wk后患者病情不同程度好转, 如血生化(肝功能、IgG、IgG4)水平下降、影像学(CT、MRCP、ERCP)好转、症状减轻或消失等, 根据情况每(1-2) wk递减5 mg/wk, 在(2-3) mo的时间内, 剂量逐渐减少到维持剂量, 通常为(5-10) mg/d. 方案二: 按常规糖皮质激素起始剂量40 mg/d, 持续4 wk, 然后逐渐减少5 mg/wk, 直到停止^[6]; (2)临床疗效评定: 有效: 患者临床症状及体征较之前有明显减轻, 用药4 wk后AST、ALT、GGT、ALP、IgG4等化验水平下降50%, 或影像学提示胰腺、胰管、胆管等病变情况较前减轻. 无效: 患者临床症状及体征未见明显好转或治疗过程中病情加重.

统计学处理 采用SPSS 16.0统计学软件对数据计量资料以mean $\pm$ SD或中位数(四分位数间距)表示, 计数资料以例数和百分率表示. 在分析影响因素时, 用Logistic多因素回归模型进行分析.

2 结果

2.1 一般资料 46例患者中男性42例(91.3%), 女性4例(8.7%), 男女比例为10.5:1; 平均年龄(56.8 $\pm$ 12.5)岁; 平均病程(21.6 $\pm$ 5.8) mo; 身体质量指数: (22.7 $\pm$ 4.7) kg/m²; 有吸烟史患者14例(30.4%); 有饮酒史患者12例(26.0%).

2.2 临床特点 临床表现以梗阻性黄疸最为常见为32例(69.5%). 其余常见症状依次为: 上腹痛31例(67.3%), 腹胀28例(60.8%), 纳差27例(58.6%), 乏力26例(56.5%), 体重下降24例(52.1%), 15例(32.6%)患者合并糖尿病; 14例(30.4%)患者合并胰源性门脉高压; 6例(13.0%)患者合并胃底静脉曲张; 24例(52.1%)患者合并了胰外器官受累, 最常见的胰外为胆管受累16例(34.7%), 淋巴结受累11例(23.9%), 肝脏受累6例(13.0%), 肺脏受累4例(8.7%), 前列腺受累3例(6.5%), 腮腺受累3例(6.5%), 舌下腺受累2例(4.3%), 颌下腺受累1例(2.2%), 肾脏受累1例(2.2%)(表1).

2.3 实验室检查 42例(91.3%)血清IgG4数值高于正常值, 34例(73.9%)血清IgG4数值高于正常值2倍以上, 平均值为(9.3 $\pm$ 6.3) g/L; 18例完善IgG检查的患者中9例(50.0%)升高, 平均值为(16.0 $\pm$ 5.3) g/L; 44例完善GLB检查的患者中22例(50.0%)升高; 26例(56.5%)ALP升高; 28例(60.8%)GGT升高; 29例(63.0%)ALT升高; 24例(52.1%)AST升高; 45例完善TBIL检查的患者中30例(66.6%)升高; 35例完善AMY检查的患者中13例(37.1%)升高; 33例完善CA199检查的患者中7例(21.2%)升高(表2). 20例完善ANA检查的患者中7例(35.0%)阳性.

表 1 IgG4相关自身免疫性胰腺炎IgG4-AIP患者的一般情况及临床特点

项目		例数	占比(%)
性别	男	42	91.3
	女	4	8.7
吸烟		14	30.4
饮酒		12	26
临床症状	梗阻性黄疸	32	69.5
	上腹痛	31	67.3
	腹胀	28	60.8
	纳差	27	58.6
	乏力	26	56.5
	体重下降	24	52.1
	糖尿病	15	32.6
合并症	胰源性门脉高压	14	30.4
	胃底静脉曲张	6	13.0
	胰外器官受累总例数	24	52.1
胰外器官受累	胆管	16	34.7
	淋巴结	11	23.9
	肝脏	6	13.0
	肺脏	4	8.7
	前列腺	3	6.5
	腮腺	3	6.5
	舌下腺	2	4.3
	颌下腺	1	2.2
	肾脏	1	2.2

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎.

2.4 影像学检查 CT/MRI/MRCP: 44例患者行CT/MRI/MRCP检查. 胰腺的典型表现包括胰腺实质弥漫性肿胀, 呈腊肠状23例(52.3%); 胰腺实质局灶肿大19例(43.2%), 其中胰头肿大12例(27.3%), 胰体、胰尾肿大7例(15.9%); 胰腺萎缩2例(4.5%)(图1). 胰管多发狭窄, 粗细欠均匀, 串珠样改变5例(11.3%), 胰管扩张11例(25.0%), 胆总管狭窄15例(34.1%), 肝内外胆管扩张6例(13.6%), 腹膜后纤维化1例(2.3%), 胰源性门脉高压14例(31.8%).

PET/CT: 8例患者行PET-CT检查, 其中5例(62.5%)患者胰腺肿胀, 代谢弥散异常增高; 3例(37.5%)患者胰头明显肿大, 密度弥漫性减低, 代谢弥散增高; 1例(12.5%)患者肺门、肝门、肝胃间隙、胰腺、肠系膜腹膜后、双侧髂内外大淋巴结增大、腮腺、舌下腺、肺小叶间隔代谢增高.

ERCP: 16例患者行ERCP检查, 12例(75%)患者有胆总管狭窄, 6例(37.5%)患者有胰管狭窄(图2).

EUS: 33例患者行EUS检查, 表现为胰腺弥漫性肿胀, 低回声改变24例(72.7%); 局限性低回声病灶8例(24.4%), 其中胰头局限性低回声病灶4例, 胰体局限性低回声病灶1例, 胰尾局限性低回声病灶1例; 胰腺萎缩1例

(3.0%). 胆总管管壁增厚, 呈三明治样改变10例; 胰管扩张7例(表3).

2.5 组织病理学检查 共31例患者获得胰腺组织病理学检查, 25例(80.6%)患者行超声内镜引导下胰腺穿刺活检(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, EUS-FNA), 5例(16.1%)患者行胰腺切除手术, 1例(3.2%)患者行剖腹探查术中胰腺穿刺术(表4). 另外, 1例患者行经皮肝脏穿刺术获得肝脏组织病理学检查. 28例(90.3%)患者胰腺组织病理示淋巴细胞、浆细胞浸润, 20例(64.5%)患者胰腺组织病理示纤维组织增生, 9例(29%)患者胰腺组织病理示胰腺腺泡萎缩(图3), 16例(51.6%)患者胰腺组织病理免疫组化示大量IgG4阳性浆细胞(大于10个每高倍镜视野), 2例(6.5%)患者胰腺组织病理示闭塞性静脉炎(表5). 1例肝脏穿刺患者表现为纤维组织增生, 淋巴细胞浸润, 大量IgG4阳性细胞(大于10个每高倍镜视野).

2.6 治疗与随访 38例(82.6%)患者接受了糖皮质激素治疗, 其中, 24例(52.2%)患者接受单纯糖皮质激素治疗, 6例(13.0%)患者接受糖皮质激素及ERCP胆管支架置入术, 2例(4.4%)患者接受糖皮质激素及ERCP胰管支架及

表 2 IgG4-AIP患者的实验室检查

检验项目	mean ± SD/中位数(四分位数间距)	正常值	阳性率(%)
IgG4(g/L)	9.3 ± 6.3	0.02–2.00	91.3
IgG(g/L)	16.0 ± 5.3	7.0–16.0	50.0
GLB(g/L)	29.7 ± 5.9	20.0–30.0	50.0
ALP(U/L)	229.3 ± 192.9	50.0–135.0	56.5
GGT(U/L)	206.0(29.0–502.5)	7.0–45.0	60.8
ALT(U/L)	54.0(22.8–175.0)	7.0–40.0	63.0
AST(U/L)	56.0(21.8–111.8)	13.0–35.0	52.1
TBIL(umol/L)	24.4(11.6–91.4)	3.4–17.1	66.6
AMY(U/L)	66.0(31.3–204.5)	35.0–135.0	37.1
CA199(U/ML)	16.3(6.4–61.0)	0–37.0	21.2

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎; IgG4: 免疫球蛋白G4; IgG: 免疫球蛋白G; GLB: 免疫球蛋白; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ -谷氨酰转肽酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素; AMY: 淀粉酶; CA199: 糖类抗原199.

表 3 IgG4-AIP患者的影像学表现

项目	例数	占比(%)
CT、MRI、MRCP	44	
胰腺实质弥漫性肿胀	23	52.3
胰腺实质局灶肿大	19	43.2
胰头	12	27.3
胰体尾	7	15.9
胰腺萎缩	2	4.5
胰管多发狭窄	5	11.3
胰管扩张	11	25
胆总管狭窄	15	34.1
肝内外胆管扩张	6	13.6
腹膜后纤维化	1	2.3
胰源性门脉高压	14	31.8
PET-CT	8	
胰腺肿胀, 代谢弥散异常增高	5	62.5
胰头明显肿大, 代谢弥散增高	3	37.5
肺门、肝门、肝肾间隙、胰腺、肠系膜腹膜后、双侧膈内外大淋巴结增大、 腮腺、舌下腺、肺小叶间隔代谢增高	1	12.5
ERCP	16	
胆总管狭窄	12	75.0
胰管狭窄	6	37.5
EUS	33	
胰腺弥漫性低回声	24	72.7
局限性低回声病灶	8	24.2
胰头	4	12.1
胰体	1	3.0
胰尾	1	3.0
胰腺萎缩	1	3.0
胆总管狭窄	10	30.3
胰管扩张	7	21.2

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎; CT: 电子计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像; MRCP: 磁共振胰胆管造影; PET/CT: 正电子发射断层显像/X线计算机体层成像; ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影术; EUS: 超声内镜检查术.

表 4 IgG4-AIP患者的胰腺病理组织取样方法

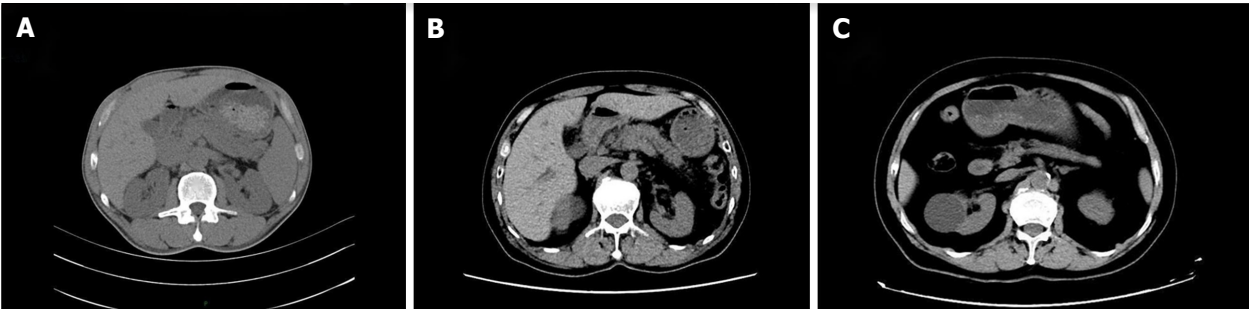
项目	例数	占比(%)
EUS-FNA	25	80.6
胰腺切除手术	5	16.1
胰腺穿刺术	1	3.2

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎; EUS-FNA: 超声内镜引导下胰腺穿刺活检.

表 5 IgG4-AIP患者的胰腺组织病理表现

项目	例数	占比(%)
淋巴细胞、浆细胞浸润	28	90.3
纤维组织增生	20	64.5
胰腺腺泡萎缩	9	29.0
大量IgG4阳性浆细胞	16	51.6
闭塞性静脉炎	2	6.5

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎; EUS-FNA: 超声内镜引导下胰腺穿刺活检.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.677 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 IgG4-AIP患者CT检查表现. A: 患者CT显示胰腺弥漫性肿胀; B: 患者CT显示胰头实质局灶肿大; C: 患者CT显示胰腺萎缩. IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.677 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 IgG4-AIP患者ERCP检查表现. 患者ERCP显示胰管不规则狭窄, 管壁粗糙. IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎; ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影术.

表 6 IgG4-AIP患者的治疗方案

项目	例数	占比(%)
糖皮质激素治疗	38	82.6
单纯糖皮质激素	24	52.2
糖皮质激素+ERCP胆管支架置入	6	13.0
糖皮质激素+ERCP胰管支架及胆管支架置入	2	4.4
糖皮质激素+PTCD	1	2.2
糖皮质激素+PTCD+ERCP胆管支架置入	1	2.2
糖皮质激素+胰腺切除手术	3	6.5
糖皮质激素+免疫抑制剂	1	2.2
ERCP胰管支架及胆管支架置入	3	6.5
ERCP胰管支架置入	1	2.2
单纯胰腺切除手术	2	4.4
保肝、减黄治疗	1	2.2
未治疗	1	2.2

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎; ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影术; PTCD: 经皮肝穿刺胆道引流术。

胆管支架置入术, 1例(2.2%)患者接受糖皮质激素及经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD), 1例(2.2%)患者接受糖皮质激素及PTCD及ERCP胆管支架置入术治疗, 3例(10.9%)患者接受糖皮质激素及胰腺切除手术, 1例(2.2%)患者接受糖皮质激素及免疫抑制剂治疗。38例患者糖皮质激素治疗后均获得临床缓解。29例患者病情好转后停用糖皮质激素, 9例患者接受糖皮质激素长期小剂量维持治疗。另外, 3例(6.5%)患者接受单纯ERCP胰管支架及胆管支架置入术, 1例(2.2%)患者接受单纯ERCP胰管支架置入术, 2例(4.4%)患者接受单纯胰腺切除手术, 1例(2.2%)患者接受保肝、减黄治疗, 1例(2.2%)患者未接受治疗(表6)。

38例糖皮质激素治疗诱导缓解的患者中有14例(36.8%)患者复发, 其中10例(71.4%)患者在减停糖皮质激素后复发, 患者停用激素后至复发的时长在(1-22) mo之间, 另外4例(28.6%)患者在小剂量激素维持治疗期间复发。复发表现分别为: 5例复发黄疸, 3例复发急性胰腺炎, 2例复发腹痛, 2例复发腹胀, 1例胰腺外器官复发(腮腺、舌下腺、淋巴结肿大, 肺小叶间隔), 1例患者复发IgG4明显升高。复发患者13例(92.8%)再次应用糖皮质激素治疗或糖皮质激素加量治疗, 1例(7.2%)患者加用免疫抑制剂, 均再次达到缓解(图4)。

2.7 IgG4-AIP复发的多因素分析 我们将影响因素包括梗阻性黄疸、体重下降、腹痛、糖尿病、胰外器官受累、硬化性胆管炎、胰源性门脉高压、急性胰腺炎、自身免疫性肝病、血清IgG4大于2倍、弥漫型、局灶型、小剂量糖皮质激素维持治疗纳入建立Logistic回归模型, 回归过程采用逐步后退法, 以进行自变量的选择和剔除, 结果显示胰源性门脉高压(OR: 7.399, 95%CI:

1.279-42.788, $P<0.05$)、胰外器官受累(OR: 6.264, 95%CI: 1.144-34.304, $P<0.05$)、小剂量糖皮质激素维持治疗(OR: 0.199, 95%CI: 0.035-1.132, $P<0.05$)被保留入回归模型中(表7)。

3 讨论

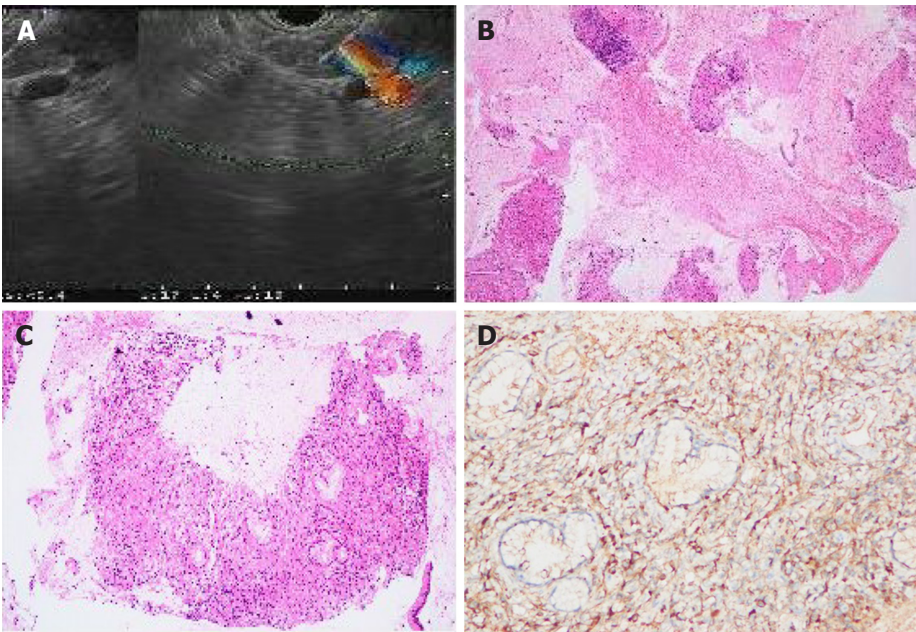
AIP是一种临床罕见疾病。1961年有研究发表了第一例关于AIP的报告^[7]。2001年日本首次发现一部分AIP患者IgG4水平升高, 认为其中一种是IgG4相关性AIP^[8]。近年来越来越多关于IgG4-AIP的研究出现, 中国是胰腺疾病高发地区, 有相对较多的IgG4-AIP患者。2008年中国发表了第一篇关于AIP的临床研究报告^[9]。在以往中国、日本、意大利的研究中男性患者分别占86.2%、74.6%、66.9%, 患者的平均年龄分别为55.7岁、68.1岁、62.5岁^[10-12]。本研究中男性患者的比例为91.3%高于日本、意大利及以往中国的研究结果。本研究中患者平均年龄56.8岁, 较日本和意大利患者更年轻, 与以往中国的研究结果相似。与之前的研究类似, 本研究中最常见的临床表现为梗阻性黄疸(69.5%)、上腹痛(67.3%)、腹胀(60.8%)、纳差(58.6%)、乏力(56.5%)、体重下降(52.1%)^[10-12]。

2012年中国的研究显示IgG4-AIP的合并症以慢性胆囊炎(47.22%)和糖尿病(16.67%)最常见^[10]。日本研究报告显示在AIP患者最常见的合并症是糖尿病(43%-68%)^[13,14]。本研究中最常见的合并症也是糖尿病(32.6%), 同时发现合并胰源性门脉高压(30.4%)和胃底静脉曲张(13%)的患者也较多。意大利研究显示胰外最常见受累器官依次是胆管(39.6%)、唾液腺(7.5%)、肾(11.3%)、淋巴结(9.4%)、腹膜后纤维化(1.9%)、肺(7.5%)^[12]。本

表 7 IgG4-AIP复发多因素逐步回归分析结果

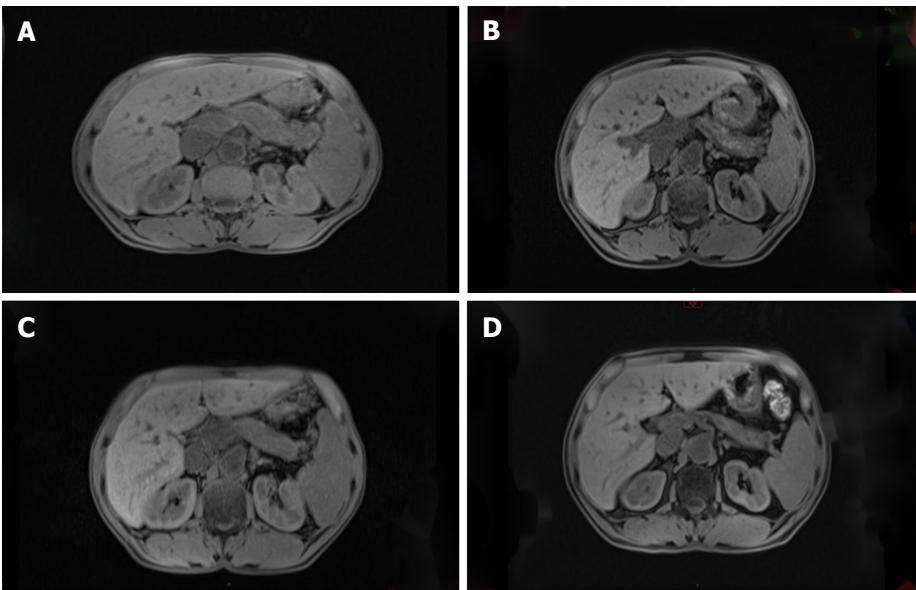
分组影响因素	OR	95%CI	P
胰源性门脉高压	7.399	1.279–42.788	0.025
胰外器官受累	6.264	1.144–34.304	0.034
小剂量糖皮质激素维持治疗	0.199	0.035–1.132	0.043

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.677 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 IgG4-AIP患者超声内镜引导下胰腺穿刺图像及病理学检查结果. A: 患者超声内镜引导下胰腺穿刺图像; B: 患者病理图片: 胰腺腺泡萎缩伴间质广泛纤维化($\times 40$); C: 患者病理图片: 以浆细胞为主的慢性炎症细胞浸润($\times 100$); D: 患者病理图片: IgG4染色呈阳性($\times 200$). IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.677 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 弥漫性肿大IgG4-AIP患者治疗过程MRI检查对比图. A: 治疗前, 胰腺弥漫性肿胀, 呈腊肠样; B: 治疗3 mo后缓解, 胰腺实质明显缩小; C: 复发, 胰腺肿胀较前次加重; D: 再缓解, 胰腺未见明显肿胀. IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎.

研究中常见胰外受累器官为胆管(34.7%)、淋巴结(23.9%)、肝脏(13.0%)、唾液腺(13.0%)、肺脏(8.7%)、前列腺(6.5%)、肾脏(2.2%)。

血清学检查对IgG4-AIP的诊断及治疗后随访的复查具有重要临床意义。IgG4是IgG4-AIP的重要诊断依据之一, 在中国的研究中84.21%患者血清IgG4水平大于2倍正常上限, 日本的研究结果示84.5%患者血清IgG4水平升高, 58.5%患者IgG升高, 32.6%患者ANA呈阳性^[11,15]。本研究中73.9%患者血清IgG4水平显著升高且均大于2倍正常上限, 50%患者IgG升高, 35%患者ANA呈阳性。

影像学检查(CT/MRI/MRCP)在IgG4-AIP的诊断中同样起着重要作用。40%-60%患者可以见到IgG4-AIP的影像学典型特征, 为胰腺实质弥漫性增大^[1]。本研究中52.3%患者表现为胰腺实质弥漫性增大, 与以往研究结果类似。本研究中43.2%患者表现为胰腺实质局灶肿大。在另一项中国的研究中41.6%患者表现为胰腺实质局灶肿大。局灶型IgG4-AIP患者容易被误诊为胰腺癌, 从而行胰腺切除手术^[16,17]。胰管多发狭窄也是诊断IgG4-AIP的重要依据, 可以用来鉴别IgG4-AIP和胰腺癌。在以往的研究16.0%患者胰管狭窄伴明显的上游扩张(管腔宽度>5 mm)^[18]。45.5%的IgG4-AIP患者胰管扩张^[19]。在我们的研究中, 11.3%的患者显示胰管多发狭窄, 25%的患者胰管扩张。全身PET/CT有助于检查IgG4-AIP相关的胰外器官受累的情况, 并监测疾病的活动, 但对鉴别胰腺恶性肿瘤与IgG4-AIP并无根本性作用^[19]。本研究中患者PET/CT表现为患者胰腺代谢弥散异常增高与胰腺癌的表现并无差别, 但发现1例患者肺门、肝门、肝胃间隙、肠系膜腹膜后、双侧髂内外大淋巴结增大、腮腺、舌下腺、肺小叶间隔代谢增高, 应考虑IgG4-AIP胰外器官受累表现。ERCP提示大约80-90%的IgG4-AIP患者表现为胆总管不同程度的狭窄^[20]。本研究中75%患者有胆总管狭窄, 上游胆管扩张的胆管受累典型改变。尽管ERCP可以准确检查出AIP胆管的特征性改变, 但是ERCP通常只适用于需要介入治疗胰胆管梗阻的病例^[21]。AIP的EUS检查典型特征为胰腺弥漫性低回声改变, 胰腺局灶性低回声肿块, 胰腺萎缩^[22]。本研究中72.7%的患者EUS检查表现为胰腺弥漫性低回声改变, 24.2%的患者表现为局灶性低回声肿块, 3.0%的患者表现为胰腺萎缩。EUS的优势是兼有诊断及穿刺活检的作用, EUS-FNA是获得胰腺组织病理学的常用及重要手段^[23]。

胰腺组织学获取方式多样, 包括EUS-FNA、手术切除活检、经皮胰腺穿刺活检、ERCP活检等方式。EUS-FNA是一种检测胰腺肿块高度敏感的方法, 及时检查有时可以避免不必要的胰腺外科手术^[16,17]。本研究中80.6%的患者采用EUS-FNA的方式获得胰腺组织。本研究中

90.3%患者病理示淋巴细胞、浆细胞浸润, 51.6%患者示大量IgG4阳性浆细胞(大于10个每高倍镜视野), 64.5%患者病理示纤维组织增生, 6.5%患者病理示闭塞性静脉炎。有研究表明在慢性胰腺炎和胰腺癌中也可见少量的IgG4阳性细胞, 而大量的IgG4阳性细胞浸润是IgG4-AIP所特有的^[24]。

IgG4-AIP的主要治疗药物是糖皮质激素。根据来自10个国家1064例AIP患者的大型多中心研究发现, 99% IgG4-AIP患者用糖皮质激素治疗后可达到临床缓解, 71% IgG4-AIP伴黄疸患者需要短期内置入胰胆道支架。IgG4-AIP患者接受糖皮质激素治疗后的复发率高达31%。对于复发病例重新开始用糖皮质激素治疗或者加用免疫抑制剂治疗, 如硫唑嘌呤可以有效地诱导缓解^[3,25]。本研究中82.6%患者接受了糖皮质激素治疗, 均达到临床缓解。28.3% IgG4-AIP伴黄疸患者需要置入胰胆道支架。36.8%患者接受糖皮质激素治疗后出现复发, 同样呈高复发性。大多数(71.4%)是在停用糖皮质激素后复发。92.8%复发患者重新或者加量使用糖皮质激素治疗, 7.2%复发患者加用免疫抑制剂治疗, 可再次达到缓解。

我们研究发现Logistic多因素回归分析示复发的危险因素是胰源性门脉高压和胰外器官受累, 小剂量糖皮质激素维持治疗可以预防复发。一项2019年的Meta分析研究发现血清IgG4水平持续升高、胰外器官受累是IgG4-AIP复发的危险因素。糖皮质激素维持治疗超过1年可以降低复发的风险^[26]。日本多项研究表明血清IgG4水平持续升高、胰腺弥漫增大、硬化性胆管炎伴梗阻性黄疸可能是IgG4-AIP复发的影响因素。糖皮质激素维持治疗IgG4-AIP患者的复发率明显低于糖皮质激素治疗后停药IgG4-AIP患者的复发率^[25,27,28]。有日本专家建议使用低剂量(2.5-7.5) mg/d糖皮质激素至少维持治疗3年, 但目前维持治疗的时间仍然存在争议^[6]。本研究中患者停用激素后至复发的时长在(1-22) mo之间, 那么我们建议低剂量的糖皮质激素至少需维持22 mo。

4 结论

总之, IgG4-AIP是一种IgG4相关性疾病, 它的临床表现缺乏特异性, 临床上有时容易被误诊为胰腺癌。IgG4-AIP的主要血清学特点为IgG4升高。IgG4-AIP的影像学检查主要表现为胰腺弥漫肿胀或局部肿大, 伴胆胰管狭窄。IgG4-AIP患者可通过EUS-FNA的方式安全有效地获得组织病理。典型的IgG4-AIP病理学检查示胰腺纤维组织增生, 淋巴细胞、浆细胞浸润, 胰腺腺泡萎缩病理改变, 免疫组化示大量IgG4阳性浆细胞。糖皮质激素治疗IgG4-AIP有效, 但在停药后容易复发。Logistic多因素回

归分析示复发的危险因素是胰源性门脉高压和胰外器官受累, 小剂量糖皮质激素维持治疗可以预防复发. 因此, 我们建议对有复发危险因素的患者进行小剂量糖皮质激素维持治疗.

但本研究仍具有一定局限性. 首先, 本研究纳入的少部分IgG4-AIP病例未获得病理结果, IgG4水平1-2倍正常上线可能会与其他类型AIP病例出现混淆; 其次, 本研究对纳入的IgG4-AIP病例最低随访时间12 mo, 这可能导致存在没有足够时间检测到复发的病例; 最后, 本研究对纳入IgG4-AIP病例数量有限可能会影响部分研究结果. 在今后的工作中, 我们将继续优化队列, 扩大样本量, 延长随访时间, 获得更多更可靠的临床资料, 以期对这一类疾病的诊治获得更多的临床经验.

文章亮点

实验背景

IgG4相关性自身免疫性胰腺炎(IgG4 related autoimmune pancreatitis, IgG4-AIP)与组织/血清IgG4升高密切相关, 被认为是IgG4相关性疾病的胰腺表现. 目前对该疾病的认识仍然不足. 总结我国IgG4-AIP的临床特征及治疗预后, 对疾病的早期诊断及治疗具有重要意义.

实验动机

本研究收集确诊IgG4-AIP患者的临床资料, 分析疾病的临床特征, 探索疾病复发的危险因素, 以提高对IgG4-AIP的全面认识, 为疾病的诊疗提供帮助.

实验目标

通过回顾性分析IgG4-AIP的临床特征、确诊方法、治疗经过及部分复发病例的相关影响因素, 旨在加强对疾病的了解, 可以为医生提供诊断依据, 对于制定治疗计划和预测预后也具有指导意义.

实验方法

本研究分析了IgG4-AIP的临床表现、组织病理学、胰腺影像学结果、治疗方案、复发的危险因素. 计量资料以mean±SD或中位数(四分位数间距)表示, 计数资料以例数和百分率表示. 在分析影响因素时, 用Logistic多因素回归模型进行分析.

实验结果

本研究达到实验目的. 研究发现IgG4-AIP患者男性患者较女性多, 梗阻性黄疸为IgG4-AIP最常见的临床表现, 最常见的胰外受累器官为胆管, 大多数IgG4-AIP患者血清IgG4数值高于正常值. 胰腺的影像学典型表现包括胰腺实质弥漫性肿胀、胰腺实质局灶肿大、胰腺萎缩. 超声

内镜引导下胰腺穿刺活检是最常用获取胰腺病理组织的方式. 胰腺组织病理免疫组化示大量IgG4阳性浆细胞. 糖皮质激素是治疗IgG4-AIP的主要药物, 糖皮质激素治疗缓解后复发的危险因素是胰源性门脉高压和胰外器官受累, 小剂量糖皮质激素维持治疗可以预防疾病复发.

实验结论

IgG4-AIP的临床表现缺乏特异性, 易与胰腺癌相混淆, EUS-FNA的方式获得胰腺组织病理活检是鉴别诊断的关键. 糖皮质激素治疗IgG4-AIP有显著效果, 但在停药后容易复发. 复发的危险因素是胰源性门脉高压和胰外器官受累, 小剂量糖皮质激素维持治疗可以预防复发. 因此, 我们建议对有复发危险因素的患者进行小剂量糖皮质激素维持治疗. 我们建议小剂量糖皮质激素至少需维持22 mo.

展望前景

本研究为单中心研究, 所纳入的样本量有限, 并不是100%病例获得组织学样本, 随访时间不够长这可能导致存在没有足够时间检测到复发的病例. 在今后的工作中, 我们将继续优化队列, 扩大样本量, 延长随访时间, 获得更多更可靠的临床资料, 以期对这一类疾病的诊治获得更多的临床经验.

5 参考文献

- Omiyale AO. Autoimmune pancreatitis. *Gland Surg* 2016; 5: 318-326 [PMID: 27294040 DOI: 10.21037/gs.2015.11.02]
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhner M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358 [PMID: 21412117 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2]
- Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhner M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62: 1771-1776 [PMID: 23232048 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303617]
- Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol* 2017; 17: 1-6 [PMID: 28027896 DOI: 10.1016/j.pan.2016.12.003]
- Kubota K, Watanabe S, Uchiyama T, Kato S, Sekino Y, Suzuki K, Mawatari H, Iida H, Endo H, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Saito S, Sugimori K, Hisatomi K, Matsushashi N, Sato H, Tanida E, Sakaguchi T, Fujisawa N, Nakajima A. Factors predictive of relapse and spontaneous remission of autoimmune pancreatitis patients treated/not treated with corticosteroids. *J Gastroenterol* 2011; 46: 834-842 [PMID: 21491208 DOI: 10.1007/s00535-011-0393-y]
- Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ikeura T, Itoi T, Inui K, Irisawa A, Uchida K, Ohara H, Kubota K, Kodama Y, Shimizu K,

- Tonoizuka R, Nakazawa T, Nishino T, Notohara K, Fujinaga Y, Masamune A, Yamamoto H, Watanabe T, Nishiyama T, Kawano M, Shiratori K, Shimosegawa T, Takeyama Y; Members of the Research Committee for IgG4-related Disease supported by the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan, Japan Pancreas Society. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. *J Gastroenterol* 2022; 57: 225-245 [PMID: 35192048 DOI: 10.1007/s00535-022-01857-9]
- 7 SARLES H, SARLES JC, MURATORE R, GUIEN C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-698 [PMID: 13746542 DOI: 10.1007/BF02232341]
- 8 Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-738 [PMID: 11236777 DOI: 10.1056/NEJM200103083441005]
- 9 Song Y, Liu QD, Zhou NX, Zhang WZ, Wang DJ. Diagnosis and management of autoimmune pancreatitis: experience from China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 601-606 [PMID: 18203294 DOI: 10.3748/wjg.14.601]
- 10 Zhang X, Zhang X, Li W, Jiang L, Zhang X, Guo Y, Wang X. Clinical analysis of 36 cases of autoimmune pancreatitis in China. *PLoS One* 2012; 7: e44808 [PMID: 23028628 DOI: 10.1371/journal.pone.0044808]
- 11 Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K; Collaborators. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol* 2020; 55: 462-470 [PMID: 31872350 DOI: 10.1007/s00535-019-01658-7]
- 12 Barresi L, Tacelli M, Crinò SF, Attili F, Petrone MC, De Nucci G, Carrara S, Manfredi G, Capurso G, De Angelis CG, Crocellà L, Fantin A, Dore MF, Garribba AT, Tarantino I, De Pretis N, Pagliari D, Rossi G, Manes G, Preatoni P, Barbuscio I, Tuzzolino F, Traina M, Frulloni L, Costamagna G, Arcidiacono PG, Buscarini E, Pezzilli R; Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP). Multicentric Italian survey on daily practice for autoimmune pancreatitis: Clinical data, diagnosis, treatment, and evolution toward pancreatic insufficiency. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 705-715 [PMID: 32397913 DOI: 10.1177/2050640620924302]
- 13 Okazaki K, Uchida K, Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol* 2001; 36: 293-302 [PMID: 11388391 DOI: 10.1007/s005350170094]
- 14 Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *JOP* 2005; 6: 89-96 [PMID: 15650291]
- 15 王苗苗, 王亚丹, 李莉, 吴静, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红. 自身免疫性胰腺炎19例临床特征分析并文献回顾. *世界华人消化杂志* 2021; 29: 1230-1236 [DOI: 10.11569/wjcd.v29.i21.1230]
- 16 Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoum IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, Vickers SM, Wilcox CM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2663-2668 [PMID: 14687813 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08666.x]
- 17 Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC, Chen VK, Eltoum I, Vickers S, Mel Wilcox C, Jhala N. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003; 99: 285-292 [PMID: 14579295 DOI: 10.1002/cncr.11643]
- 18 Xin L, He YX, Zhu XF, Zhang QH, Hu LH, Zou DW, Jin ZD, Chang XJ, Zheng JM, Zuo CJ, Shao CW, Jin G, Liao Z, Li ZS. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: experience with 100 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 642-648 [PMID: 25475868 DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60263-0]
- 19 Nakajo M, Jinnouchi S, Fukukura Y, Tanabe H, Tateno R, Nakajo M. The efficacy of whole-body FDG-PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 2088-2095 [PMID: 17713765 DOI: 10.1007/s00259-007-0562-7]
- 20 Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 494-499 [PMID: 11923760 DOI: 10.1067/mge.2002.122653]
- 21 Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Kodama M, Kamata N. Can MRCP replace ERCP for the diagnosis of autoimmune pancreatitis? *Abdom Imaging* 2009; 34: 381-384 [PMID: 18437450 DOI: 10.1007/s00261-008-9401-y]
- 22 Farrell JJ, Garber J, Sahani D, Brugge WR. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 927-936 [PMID: 15605008 DOI: 10.1016/s0016-5107(04)02230-8]
- 23 Levy MJ, Reddy RP, Wiersma MJ, Smyrk TC, Clain JE, Harewood GC, Pearson RK, Rajan E, Topazian MD, Yusuf TE, Chari ST, Petersen BT. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 467-472 [PMID: 15758927 DOI: 10.1016/s0016-5107(04)02802-0]
- 24 Jani N, Buxbaum J. Autoimmune pancreatitis and cholangitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 199-206 [PMID: 26558153 DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.199]
- 25 Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504-1507 [PMID: 19398440 DOI: 10.1136/gut.2008.172908]
- 26 Tacelli M, Celsa C, Magro B, Barresi L, Guastella S, Capurso G, Frulloni L, Cabibbo G, Cammà C. Risk Factors for Rate of Relapse and Effects of Steroid Maintenance Therapy in Patients With Autoimmune Pancreatitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1061-1072.e8 [PMID: 30312787 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.051]
- 27 Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M; Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18: 6-8 [PMID: 17520216 DOI: 10.1007/s00535-007-2043-y]
- 28 Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, Okazaki K, Takayanagi R, Otsuki M. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18: 50-58 [PMID: 17520224 DOI: 10.1007/s00535-007-2051-y]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



参附注射液联合瑞舒伐他汀对合并冠心病胃癌手术切除患者心肌损伤及不良事件发生率的影响

周威, 张占丰

周威, 张占丰, 浙江省湖州市第一人民医院药剂科 浙江省湖州市 313000

周威, 本科, 主管药师, 主要从事药品质量管理及处方审核研究.

作者贡献分布: 周威负责项目立项策划, 撰写文章; 张占丰负责资料收集和整理.

通讯作者: 周威, 主管药师, 313000, 浙江省湖州市广场后路158号, 浙江省湖州市第一人民医院药剂科. thxfjb@163.com

收稿日期: 2023-07-03

修回日期: 2023-07-21

接受日期: 2023-08-24

在线出版日期: 2023-08-28

Effect of Shenfu injection combined with rosuvastatin on myocardial injury and incidence of adverse events in coronary heart disease patients undergoing surgical resection for gastric cancer

Wei Zhou, Zhan-Feng Zhang

Wei Zhou, Zhan-Feng Zhang, Pharmacy Department of The First People's Hospital of Huzhou City, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei Zhou, Chief Pharmacist, Pharmacy Department of the First People's Hospital of Huzhou City, No. 158 Square Back Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. thxfjb@163.com

Received: 2023-07-03

Revised: 2023-07-21

Accepted: 2023-08-24

Published online: 2023-08-28

Abstract

BACKGROUND

Surgical resection in gastric cancer patients with coronary

artery disease is associated with higher postoperative risk and stress due to the dual effects of coronary artery disease and surgery, which may affect surgical recovery and intraoperative safety. As a kind of Chinese medicinal preparation, Shenfu injection has significant effects in improving cardiac function, reducing cardiac surgical stress, protecting the myocardium, etc. It is expected that perioperative administration of the injection will reduce intraoperative stress, improve surgical safety, and promote postoperative recovery.

AIM

To investigate the effect of Shenfu injection combined with rosuvastatin in coronary artery disease patients undergoing surgical resection for gastric cancer.

METHODS

A total of 86 coronary heart disease patients undergoing surgical resection for gastric cancer at our hospital from July 2018 to July 2021 were selected and divided into a study group and a control group using the random number table method, with 43 cases in each group. Both groups underwent general anesthesia. The control group received rosuvastatin, and the study group received Shenfu injection combined with rosuvastatin. The two groups were compared for postoperative recovery, inflammatory indexes [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)], stress response indexes [cortisol (Cor), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and epinephrine (E)], myocardial injury indexes [N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), and cardiac troponin I (cTn I)] before operation and 12 h and 24 h after operation, cardiac function indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac index (CI), and cardiac output (CO)] before operation and 3 d after operation, and the incidence of adverse cardiac events 3 d postoperatively.

RESULTS

The postoperative hospital stay, time to first defecation, time to first anal exhaust, and time to the recovery of bowel sounds in the study group were all shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of hs-CRP, TNF- α , IL-6, Cor, ACTH, E, CK-MB, and cTn I at 12 h and 24 h after operation were all higher than those before operation in both groups, but they were lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The levels of LVEF, CI, and CO at 3 d after operation were higher than those before surgery in both groups, and they were higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the incidence of adverse cardiac events between the two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Shenfu injection combined with rosuvastatin in coronary heart disease patients undergoing surgical resection for gastric cancer can reduce inflammatory stress, reduce myocardial damage, promote patient recovery, and reduce adverse cardiac events.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Shenfu injection; Rosuvastatin; Coronary heart disease; Gastric cancer; Myocardial injury; Adverse cardiac events

Citation: Zhou W, Zhang ZF. Effect of Shenfu injection combined with rosuvastatin on myocardial injury and incidence of adverse events in coronary heart disease patients undergoing surgical resection for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(16): 688-694

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/688.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i16.688>

摘要

背景

冠心病胃癌手术切除患者由于冠心病及手术双重影响, 术后风险性较高, 且应激反应较大, 会影响手术恢复及术中安全性。参附注射液作为一种中药制剂, 在改善心脏功能、减轻心脏手术应激、保护心肌等方面均有显著作用, 期望通过围术期用药减轻术中应激, 提高手术安全性, 促进术后恢复。

目的

探讨参附注射液联合瑞舒伐他汀在合并冠心病胃癌手术切除患者中的应用效果。

方法

选取2018-07/2021-07我院冠心病胃癌手术切除患者86例, 以随机数字表法分为研究组、对照组, 各43例。两组均采用全麻, 在此基础上对照组瑞舒伐他汀, 研究组予以参附注射液联合瑞舒伐他汀。对比两组术

后恢复情况以及术前、术后12 h、术后24 h炎症指标[超敏-C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)]、应激反应指标[皮质醇(corticosteroids, Cor)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、肾上腺素(epinephrine, E)]、心肌损伤指标[肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cardiotroponin I, cTn I)]、术前、术后3 d心功能指标[左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、心脏指数(cardiac index, CI)、心排量(cardiac output, CO)]水平, 并统计两组术后3 d心脏不良事件。

结果

研究组术后住院时间、首次排便时间、首次肛门排气时间、肠鸣音恢复时间均较对照组短($P < 0.05$); 与术前相比, 两组术后12 h、24 h血清hs-CRP、TNF- α 、IL-6、Cor、ACTH、E、CK-MB、cTn I 水平均较本组术前增高, 但研究组低于对照组($P < 0.05$); 两组术后3 d的LVEF、CI、CO水平均较本组术前提高, 且研究组高于对照组($P < 0.05$); 研究组术后3 d心脏不良事件发生率11.63%与对照组23.26%相比, 差异无统计学意义。

结论

参附注射液联合瑞舒伐他汀应用于冠心病胃癌手术切除患者可减轻炎症应激反应, 减轻心肌损伤, 促进患者恢复。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 参附注射液; 瑞舒伐他汀; 冠心病; 胃癌; 心肌损伤; 心脏不良事件

核心提要: 参附注射液联合瑞舒伐他汀应用于冠心病胃癌手术切除患者能减轻手术应激反应, 提高手术安全性, 同时能促进术后恢复。

文献来源: 周威, 张占丰. 参附注射液联合瑞舒伐他汀对合并冠心病胃癌手术切除患者心肌损伤及不良事件发生率的影响. *世界华人消化杂志* 2023; 31(16): 688-694

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/688.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i16.688>

0 引言

胃癌为中老年人高发消化系统恶性肿瘤, 手术切除为治疗胃癌重要手段, 利于控制疾病进展, 延长生存周期, 但中老年人常合并基础疾病, 这给围术期管理造成了挑战^[1,2]。冠心病为中老年人常见心血管疾病, 患者心脏

功能较弱, 合并冠心病胃癌患者行手术切除时, 由于手术刺激、术中麻醉药物应用导致机体炎症应激反应、代谢及血流动力学紊乱, 更易增加心脏负荷, 引起心脏不良事件, 影响患者术后恢复, 甚至威胁患者生命。瑞舒伐他汀属他汀类药物, 其不仅能起到降脂作用, 且利于提高冠心病患者心功能。参附注射液作为一种中药制剂, 可起到强心、抗炎等作用, 利于促进患者心功能恢复, 既往研究表明其在减轻心脏手术应激、保护心肌、改善循环功能、减轻手术应激均具有显著作用^[3-5]。本研究尝试观察参附注射液联合瑞舒伐他汀对合并冠心病胃癌手术切除患者心肌损伤及不良事件发生率的影响。报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-07/2021-07我院冠心病胃癌手术切除患者86例, 以随机数字表法分为研究组、对照组, 各43例。两组一般资料(年龄、性别、体质量、病灶直径、手术时间、病灶部位、美国麻醉医师协会(ASA)分级、心功能分级(NYHA)等比较, 差异无统计学意义。见表1。

1.2 方法 两组入室后, 均创建静脉通路, 密切监测心率、心电图、动脉氧饱和度、动脉血压等情况, 术中均采用全麻, 将脑电双频指数值维持在45-60。于此基础上对对照组瑞舒伐他汀(上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字H20213421): 术前3 d予以瑞舒伐他汀10 mg/次, 1次/d, 术后待患者胃肠功能恢复后持续应用2 d。研究组予以参附注射液(华润三九(雅安)药业有限公司, 国药准字Z20043116)联合瑞舒伐他汀: 瑞舒伐他汀应用剂量与方法同对照组; 参附注射液: 于术前1 d与手术开始前5 min分别输注含有参附注射液1 mg/kg的生理盐水100 mL, 术后以相同剂量输注3 d, 1次/d。两组术后均采用保护胃黏膜、抑酸、维持水电解质平衡等常规治疗。

1.3 观察指标 (1)术后恢复情况, 如住院时间、首次排便时间、首次肛门排气时间、肠鸣音恢复时间等; (2)术前、术后12 h、术后24 h血液指标, 上述时间点分别采集患者空腹静脉血样5 mL, 离心10 min(3000 r/min), 取上层清液, 以免疫比浊法测定血清超超敏-C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平, 酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, 放射免疫沉淀法检测血清皮质醇(corticosteroids, Cor)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、肾上腺素(epinephrine, E)水平, 电化学发光法检测血清肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cardiotroponin I, cTn I)水平, 试剂盒购于南京建成生物工程研究所, 操作严格按试剂盒说明

书执行; (3)术前、术后3 d心功能指标[左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、心脏指数(cardiac index, CI)、心排量(cardiac output, CO)]水平, 应用心脏彩色多普勒超声系统(迈瑞, DC-N3S)测定; (4)统计术后3 d心脏不良事件发生情况, 如心律失常、心绞痛、无症状性心肌缺血、急性心肌梗死等。

统计学处理 应用SPSS 21.0统计学软件分析研究数据, 计量资料均确认符合正态分布且具备方差齐性以(mean $\pm$ SD)表示, 组间比较行独立样本 t 检验, 组内比较行配对 t 检验; 不同时间点、组间及交互作用下计量资料比较采用重复测量分析; 计数资料以百分率(%)表示, 行 χ^2 检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后恢复情况 研究组术后住院时间、首次排便时间、首次肛门排气时间、肠鸣音恢复时间均较对照组短($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组手术前后炎症指标水平 两组血清hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平组间、不同时间点及交互作用相比, 有显著差异($P<0.05$), 研究组血清hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平增高幅度更小。两两比较, 两组术前上述血清指标水平相比, 差异无统计学意义, 研究组术后12 h、24 h上述血清指标水平均较对照组低($P<0.05$); 两组术后12 h、24 h上述血清指标水平均较本组术前增高($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组手术前后应激反应指标水平 两组血清Cor、ACTH、E水平组间、不同时间点及交互作用相比, 有显著差异($P<0.05$), 研究组血清Cor、ACTH、E水平增高幅度更小。两两比较, 两组术前上述血清指标水平相比, 差异无统计学意义, 研究组术后12 h、24 h上述血清指标水平均较对照组低($P<0.05$); 两组术后12 h、24 h上述血清指标水平均较本组术前增高($P<0.05$)。见表4。

2.4 两组手术前后心肌损伤指标水平 两组血清CK-MB、cTn I 水平组间、不同时间点及交互作用相比, 有显著差异($P<0.05$), 研究组血清CK-MB、cTn I 水平增高幅度更小。两两比较, 两组术前上述血清指标水平相比, 差异无统计学意义, 研究组术后12 h、24 h上述血清指标水平均较对照组低($P<0.05$); 两组术后12 h、24 h上述血清指标水平均较本组术前增高($P<0.05$)。见表5。

2.5 两组手术前后心功能指标水平 两组术前LVEF、CI、CO水平相比, 差异无统计学意义; 两组术后3 d LVEF、CI、CO水平均较本组术前提高, 且研究组高于对照组($P<0.05$)。见表6。

2.6 两组术后3 d心脏不良事件 两组术后3 d心脏不良事件发生率相比, 差异无统计学意义。见表7。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别 (男/女 例)	体质量 (kg)	手术时 间(h)	病灶部位			ASA分级		肿瘤分期		切口长 度(cm)	手术时间 (min)	术后感 染情况	NYHA	
						贲门部	胃窦部	胃角部	II级	III级	早期	中期				I-II	III-IV
研究组	43	39-78 (63.74±6.09)	26/17	43-80 (61.04±6.53)	2-4 (2.86±0.64)	11(28.58)	28(65.12)	4(9.30)	36(83.72)	7(16.28)	25(58.14)	18(41.86)	8-12 (10.51±0.45)	97-172 (138.62±12.36)	1(2.33)	18(41.86)	25(58.14)
对照组	43	41-79 (62.38±5.26)	23/20	44-79 (62.31±6.70)	2-4 (2.91±0.58)	10(23.26)	30(69.77)	3(6.98)	38(88.37)	5(11.63)	23(53.49)	20(46.52)	8-13 (10.49±0.43)	102-179 (140.14±13.17)	3(6.98)	22(51.16)	21(48.84)
t/χ^2		1.108	0.427	0.890	0.380		0.259		0.387		0.189		0.211	0.588	0.262	0.748	
P		0.271	0.514	0.376	0.705		0.878		0.534		0.664		0.834	0.558	0.609	0.387	

表 2 两组术后一般情况比较(mean±SD)

组别	例数	住院时间(d)	首次排便时间(h)	首次肛门排气时间(h)	肠鸣音恢复时间(h)
研究组	43	13.85±2.47	59.16±4.37	53.43±5.68	17.08±2.91
对照组	43	16.08±2.93	70.28±6.84	64.59±7.25	21.35±3.62
t		3.816	8.984	7.946	6.037
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组手术前后炎症指标水平比较(mean±SD)

组别	例数	hs-CRP(mg/L)			TNF-α(ng/L)			IL-6(ng/L)		
		术前	术后12 h	术后24 h	术前	术后12 h	术后24 h	术前	术后12 h	术后24 h
研究组	43	9.72±2.45	42.30±9.82 ^{ab}	35.24±7.23 ^{ab}	11.58±2.07	29.42±4.86 ^{ab}	17.95±3.14 ^{ab}	6.72±1.72	27.85±5.73 ^{ab}	15.68±3.29 ^{ab}
对照组	43	9.18±2.69	57.16±12.71 ^b	42.09±9.58 ^b	10.62±2.36	38.85±6.79 ^b	23.47±3.96 ^b	6.38±1.53	35.32±7.82 ^b	20.72±4.16 ^b
F 组间, P 组间			$F=14.497, P<0.001$			$F=19.032, P<0.001$			$F=12.276, P<0.001$	
F 时间, P 时间			$F=44.583, P<0.001$			$F=35.274, P<0.001$			$F=40.359, P<0.001$	
F 交互, P 交互			$F=11.965, P<0.001$			$F=12.857, P<0.001$			$F=10.074, P<0.001$	

^a $P<0.05$, 与同时间点对照组比较; ^b $P<0.05$, 与本组术前比较. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白细胞介素-6.

表 4 两组手术前后应激反应指标水平比较(mean±SD)

组别	例数	Cor(ng/mL)			ACTH(pg/mL)			E(ng/mL)		
		术前	术后12 h	术后24 h	术前	术后12 h	术后24 h	术前	术后12 h	术后24 h
研究组	43	109.61±15.30	186.38±32.53 ^{ab}	142.66±21.29 ^{ab}	29.48±3.75	57.68±9.82 ^{ab}	48.31±6.40 ^{ab}	54.52±5.59	106.29±17.14 ^{ab}	75.81±10.03 ^{ab}
对照组	43	107.35±13.18	247.15±39.27 ^b	186.48±27.95 ^b	27.96±4.24	73.94±11.50 ^b	59.24±8.17 ^b	53.16±6.48	138.75±21.06 ^b	102.09±16.75 ^b
F 组间, P 组间			$F=22.762, P<0.001$			$F=17.954, P<0.001$			$F=20.372, P<0.001$	
F 时间, P 时间			$F=61.469, P<0.001$			$F=41.267, P<0.001$			$F=58.264, P<0.001$	
F 交互, P 交互			$F=17.053, P<0.001$			$F=13.692, P<0.001$			$F=15.758, P<0.001$	

^a $P<0.05$, 与同时间点对照组比较; ^b $P<0.05$, 与本组术前比较. Cor: 皮质醇; ACTH: 促肾上腺皮质激素; E: 肾上腺素.

3 讨论

据有关流行病学研究报道, 胃癌在我国恶性肿瘤中发病率居第2位, 患者5年生存率不足30%, 属严重威胁国民生命健康的疾病类型^[6]. 手术切除为控制胃癌进展重要手段, 但手术创伤刺激及术中麻醉会导致机体产生剧烈炎症应激反应, 不同程度损害心脏功能, 特别是对合并冠心病患者而言, 其心肌损伤风险更高, 增加了手术风险^[7].

探寻一种有效围术期处理方案为临床亟待解决的重要课题.

瑞舒伐他汀属经典他汀类降脂药, 可有效降低低密度脂蛋白胆固醇水平调节血脂水平^[8]. 近年来, 陈军等^[9]研究报道, 瑞舒伐他汀可有效减轻急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入治疗术后炎症反应, 缓解心肌损伤. 汪琦等^[10]研究证实, 对接受经皮冠状动脉介入术治疗的

表 5 两组手术前后心肌损伤指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	CK-MB(U/L)			cTn I (ng/L)		
		术前	术后12 h	术后24 h	术前	术后12 h	术后24 h
研究组	43	14.27 ± 2.26	28.46 ± 4.58 ^{ab}	23.98 ± 3.14 ^{ab}	8.69 ± 1.37	34.85 ± 5.09 ^{ab}	14.06 ± 2.85 ^{ab}
对照组	43	13.59 ± 2.08	36.05 ± 5.72 ^b	28.72 ± 4.20 ^b	8.41 ± 1.25	41.39 ± 6.68 ^b	20.73 ± 4.27 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间			<i>F</i> = 16.093, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 10.269, <i>P</i> < 0.001	
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间			<i>F</i> = 38.574, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 43.257, <i>P</i> < 0.001	
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互			<i>F</i> = 10.586, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 8.594, <i>P</i> < 0.001	

^a*P* < 0.05, 与同时间点对照组比较; ^b*P* < 0.05, 与本组术前比较. CK-MB: 肌酸激酶同工酶; cTn I: 心肌肌钙蛋白 I.

表 6 两组手术前后心功能指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	LVEF(%)		CI(L/min)		CO(L/min)	
		术前	术后3 d	术前	术后3 d	术前	术后3 d
研究组	43	48.94 ± 3.63	56.28 ± 3.34 ^a	1.96 ± 0.26	3.49 ± 0.52 ^a	3.15 ± 0.32	5.37 ± 0.57 ^a
对照组	43	49.71 ± 4.47	52.19 ± 3.09 ^a	2.02 ± 0.29	2.74 ± 0.43 ^a	3.28 ± 0.30	4.75 ± 0.66 ^a
<i>t</i>		0.877	5.894	1.010	7.289	1.944	4.662
<i>P</i>		0.383	<i>P</i> < 0.001	0.315	<i>P</i> < 0.001	0.055	<i>P</i> < 0.001

^a*P* < 0.05, 与本组术前比较. LVEF: 左心室射血分数; CI: 心脏指数; CO: 心排量.

表 7 两组术后3 d心脏不良事件比较n(%)

组别	例数	心律失常	心绞痛	无症状性心肌缺血	急性心肌梗死	总发生率
研究组	43	1(2.33)	1(2.33)	3(6.98)	0(0.00)	5(11.63)
对照组	43	2(4.65)	2(4.65)	5(11.63)	1(2.33)	10(23.26)
χ^2						2.019
<i>P</i>						0.155

2型糖尿病合并冠心病患者应用瑞舒伐他汀处理可显著减轻血管炎症及心肌损伤. 本研究数据显示, 对照组术后心功能得到一定程度改善. 结合栗印军等^[11]研究报道, 分析机制在于, 瑞舒伐他汀可起到非特异性抗炎作用, 并一定程度抑制氧化应激反应, 改善血管内皮功能, 抑制血小板聚集, 进而发挥保护心功能的作用.

目前, 多种中药制剂在心血管疾病治疗中均获得成功应用, 参附注射液为应用较成熟制剂之一, 蔡新勇等^[12]研究发现, 参附注射液可通过调节Toll样受体3、Toll样受体4水平有效提高心肌缺血再灌注损伤后心脏功能. 王恩德等^[13]研究指出, 参附注射液能减轻急性心力衰竭患者心肌损伤, 促进心功能恢复. 本研究数据发现, 研究组术后12 h、24 h血清CK-MB、cTn I 水平均低于对照组, 术后3 d的LVEF、CI、CO水平高于对照组, 这与刘丽丽等^[14]研究相符. CK-MB、cTn I 为灵敏心肌损伤标志物, 异常高表达可提示心肌损伤发生, 且增高幅度与心肌损伤程度有关^[14,15]. LVEF、CI、CO为心功能指

标, 水平与心功能呈正相关. 由此可见, 在瑞舒伐他汀基础上联合参附注射液可更更有效减轻心肌损伤, 改善心功能. 分析原因, 参附注射液中含有乌头类生物碱、人参皂苷等有效成分, 药理学研究证实, 乌头类生物碱能提高 α 受体兴奋性, 增加冠脉血液供应; 人参皂苷可减缓心率, 降低心肌耗氧, 抗心律失常, 促进冠脉扩张, 改善血流变学, 进而起到心肌保护作用, 改善心功能. 王晓君等研究报道, 参附注射液应用于老年冠心病并胃癌患者可起到心肌保护作用, 降低术后不良心脏事件发生风险. 本研究中, 两组术后3 d心脏不良事件发生率较接近(*P* > 0.05). 作为一种具有益气固脱、回阳救逆作用的中药注射液能否在晚期内改善患者预后仍有待将来进一步论证.

此外, 手术创伤刺激及术中麻醉造成的炎症应激反应为引起心肌损伤的重要原因, 有效减轻炎症应激也为围术期处理的重要目标. hs-CRP、TNF- α 、IL-6为体内重要炎症介质, 高表达可促进炎症反应发生、进展, 从

而激活血小板, 损伤血管内皮细胞, 加重心脏组织缺血缺氧, 引发心肌算上, 其导致心肌损伤的作用已被国内外研究证实^[17-19]. Cor、ACTH、E为应激激素, 正常状态下其表达水平较低, 当机体产生应激反应时表达可显著增高^[20]. 本研究中, 研究组术后12 h、24 h血清hs-CRP、TNF- α 、IL-6、Cor、ACTH、E水平均较低. 说明在瑞舒伐他汀基础上联合参附注射液可更有效减轻炎症应激反应, 这也为联合治疗心肌损伤更轻的重要原因. 分析原因与参附注射液所含乌头类生物碱、人参皂苷胶可有效清除自由基、减轻氧化应激反应、缓解炎症反应、稳定细胞膜有关. 另由本研究数据可知, 研究组术后住院时间、首次排便时间、首次肛门排气时间、肠鸣音恢复时间较短. 提示应用参附注射液联合瑞舒伐他汀可促进患者术后胃肠功能恢复, 缩短住院时间. 考虑原因与参附注射液可改善胃肠道黏膜血液灌注与氧合功能, 缓解胃肠道黏膜上皮细胞损伤密切相关^[21]. 也提示联用参附注射液可加速患者术后恢复, 这也为联合治疗的优势之一.

4 结论

综上, 联合应用参附注射液与瑞舒伐他汀可减轻冠心病胃癌手术切除患者术后炎症应激反应, 缓解心肌损伤, 促进患者恢复, 但对于延长参附注射液使用时间能否进一步改善有待进一步研究.

文章亮点

实验背景

手术切除为治疗胃癌重要手段, 但冠心病胃癌手术切除患者由于冠心病及手术双重影响, 更易增加心脏负荷, 引起心脏不良事件, 术后风险性较高, 甚至威胁患者生命. 术后应用瑞舒伐他汀利于提高冠心病患者心功能. 且近年参附注射液在减轻心脏手术应激、保护心肌、改善循环功能、减轻手术应激均具有显著作用. 本研究尝试观察参附注射液联合瑞舒伐他汀减轻冠心病胃癌手术切除手术的应用效果. 中的应激反应, 提高手术安全性, 促进术后恢复.

实验动机

探讨参附注射液联合瑞舒伐他汀围术期用药在合并冠心病胃癌手术切除患者术中应激反应, 提高手术安全性, 促进术后恢复的应用效果.

实验目标

本文选择了中药制剂参附注射液的准确应用, 对冠心病胃癌手术切除病例进行了临床疗效的观察和实验研究,

充分发挥中医药特色, 以期应用参附注射液减轻胃癌切除手术及冠心病对患者的双重创伤影响, 改善患者术后心脏功能、保护心肌, 切合临床实际, 准确辨证治疗.

实验方法

选取2018-07/2021-07我院冠心病胃癌手术切除患者86例, 以随机数字表法分为研究组、对照组, 各43例. 两组均采用全麻, 于此基础上对照组瑞舒伐他汀, 研究组予以参附注射液联合瑞舒伐他汀. 对比两组术后恢复情况以及术前、术后12 h、术后24 h炎症指标、应激反应指标、心肌损伤指标、术前、术后3 d心功能指标水平, 并统计两组术后3 d心脏不良事件.

实验结果

应用中药制剂参附注射液在减轻胃癌切除手术及冠心病对患者的双重影响从临床和实验证明是有效的, 而且通过术后恢复情况、炎症指标、应激反应指标、心肌损伤指标、心功能指标水平探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实.

实验结论

参附注射液联合瑞舒伐他汀应用于冠心病胃癌手术切除患者可减轻炎症应激反应, 减轻心肌损伤, 促进患者恢复.

展望前景

中药制剂参附注射液在减轻冠心病胃癌手术切除患者术后炎症应激反应, 缓解心肌损伤, 促进患者恢复从临床和实验证明是有效的, 设计合理, 数据详实, 值得推广继承和研究. 对临床具有指导意义, 对冠心病胃癌切除手术围术期处理方案的研究具有借鉴意义.

5 参考文献

- 袁虎方, 李勇, 汪雁博, 叶卫华, 范立侨, 赵群. 大株红景天对胃癌合并冠心病患者围术期的心脏保护作用. 中国普通外科杂志 2019; 28: 456-460 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.04.011]
- 刘肖君, 曾敏, 符秀虹, 何杨利, 王萍, 陈积雄. 瑞舒伐他汀对老年胃癌切除手术冠心病患者的心脏保护作用研究. 中国现代普通外科进展 2019; 22: 667-668, 672 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2019.08.025]
- 司尚坤, 张栋斌, 张维亮, 季加富, 苏帆. 参附注射液调控应激反应的作用机制: 基于网络药理学方法和分子对接技术. 中华麻醉学杂志 2022; 42: 1064-1071 [DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20220715.00909]
- 魏蔚, 魏新川, 李羽, 王晴威, 罗朝志. 参附注射液对心脏手术中循环功能的影响. 华西医学 2002; 17: 472-473 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0179.2002.04.016]
- 冯军鹏, 梁梅芳, 王有恒, 闫伟. 参附注射液联合依诺肝素钠治疗急性心肌梗死并心力衰竭的疗效分析. 药物评价研究 2019; 42: 2057-2061 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.028]
- 李繁, 黎仕焕, 韦雪梅, 黄奕第. 围术期应用艾司洛尔对行胃癌根治术的老年冠心病患者的心肌保护作用研究. 中

- 国医院用药评价与分析 2019; 19: 801-804 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2019.07.011]
- 7 何永传, 苏健玲. 七氟烷麻醉联合瑞芬太尼对老年冠状动脉粥样硬化性心脏病患者胃癌根治术中心肌功能及应激反应的影响. 河北医学 2017; 23: 978-981 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.06.029]
- 8 Zhao S, Peng D. Efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in high-risk Chinese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, active-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 227-235 [PMID: 28836458 DOI: 10.1080/03007995.2017.1371584.Epub2017Sep18]
- 9 陈军, 谭德敏, 陈绵军. 瑞舒伐他汀钙片治疗经皮冠状动脉介入治疗术后急性冠状动脉综合征的临床研究. 中国临床药理学杂志 2019; 35: 411-413+417 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.05.001]
- 10 汪琦, 李屏, 崔传义, 胡娜, 喻小琛. 瑞舒伐他汀对2型糖尿病合并冠心病病人PCI术后血清sLox-1、hs-CRP、TNF- α 水平的影响. 中西医结合心脑血管病杂志 2019; 17: 2254-2258 [DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.15.004]
- 11 栗印军, 邢宇, 邢芸芸, 李赛, 王阳. 瑞舒伐他汀预处理对AMI术后心肌再灌注左心室重构及心肌损伤的影响. 河北医学 2019; 25: 1832-1836 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.11.019]
- 12 蔡新勇, 孙德明, 王云霞, 邵靛, 朱虹, 黄笑, 董选忠, 梅松波, 肖斌, 杨旭, 章黎思. 参附注射液调节TLR3和TLR4表达改善心肌缺血再灌注后患者心脏功能的研究. 江西医药 2020; 55: 1575-1579 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2020.11.009]
- 13 王恩德, 王崇丽, 孙学玉. 中药方剂合参附注射液治疗急性心力衰竭的疗效观察. 中国中医急症 2020; 29: 516-518 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2020.03.039]
- 14 黄敏, 邱光钰. 盐酸纳美芬辅助治疗脓毒性休克患者心肌损伤疗效观察. 中国药师 2019; 22: 1874-1876 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.10.024]
- 15 Barlaz Us S, Vezir O, Yildirim M, Bayrak G, Yalin S, Balli E, Yalin AE, Çömelekoğlu Ü. Protective effect of N-acetyl cysteine against radiotherapy-induced cardiac damage. *Int J Radiat Biol* 2020; 96: 661-670 [PMID: 31990607 DOI: 10.1080/09553002.2020.1721605]
- 16 刘丽丽, 洪路贤, 屈苗. 参附注射液对胃癌切除术后冠心病患者的心脏保护作用研究. 中国现代普通外科进展 2019; 22: 491-492, 495 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2019.06.022]
- 17 潘春奇, 管颖, 倪斌, 刘善新. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低的缺血性心脏病患者心肌损伤和炎症因子的影响. 中华全科医学 2020; 18: 1848-1850, 1945 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001635]
- 18 Pei WN, Hu HJ, Liu F, Xiao B, Zuo YB, Cui W. C-reactive protein aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of extracellular-signal-regulated kinase 1/2. *J Geriatr Cardiol* 2018; 15: 492-503 [PMID: 30364730 DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.07.001]
- 19 易春峰, 张帆, 杨力, 范鸿儒, 陈昌贵, 祝炜, 田立群. 新型冠状病毒肺炎患者心肌损伤与炎症相关性分析. 实用医学杂志 2020; 36: 3174-3178 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.23.002]
- 20 刘鸿涛, 郑思敏, 熊虹飞, 牛晓丽. 不同麻醉深度对胃癌根治术患者心血管反应、应激水平及免疫功能的影响. 海南医学院学报 2018; 24: 2094-2097, 2102 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20181113.002]
- 21 郭守强, 周永强. 参附注射液对外伤性脾破裂患者腹腔镜脾切除术后胃肠功能的影响. 西部中医药 2019; 32: 80-82 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2019.03.022]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

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、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

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

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

