

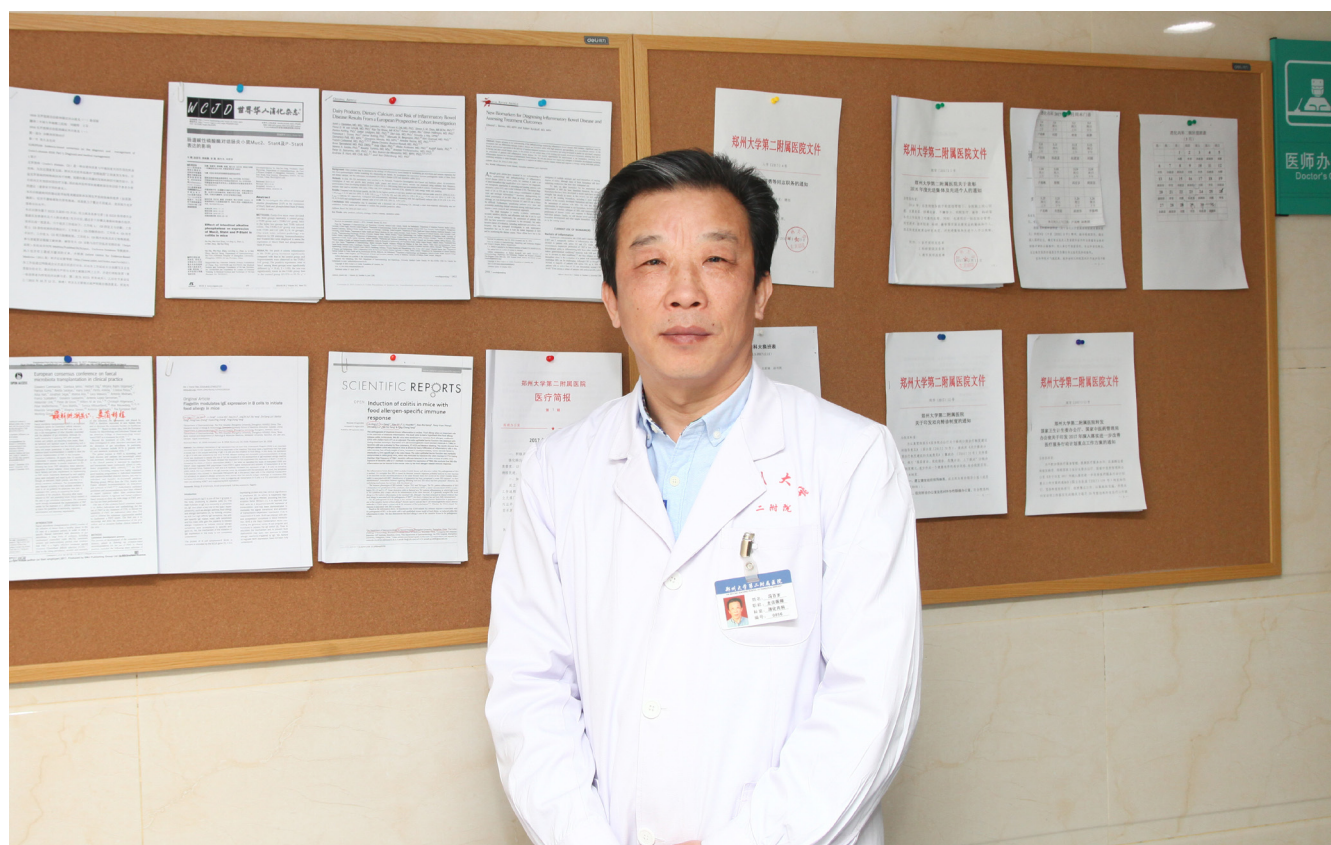
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 3 月 28 日 第 25 卷 第 9 期 (Volume 25 Number 9)



9/2017

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成。其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明镨教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授

陈源副教授

程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰教授
傅春彬副教授
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微教授
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授
黄志刚副教授
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授

罗素霞主任医师

马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉主任医师
沈琳副教授
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
虞必光教授
宛新建教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授

王江滨教授

王良静主任医师
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣副教授
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟教授
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国顺主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张艳丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军教授
郑敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽教授

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白玉奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师

范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
姜卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小红教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师

李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副教授
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师

孙星副主任医师
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副教授
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副教授
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
郭林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副教授

许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧璐副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正钢教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯金生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
郭国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副教授
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
袁云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授

庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭湘潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海教授
刘绍能主任医师
鲁玉辉教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴煥淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞教授
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨陈教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范继副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师

侯风刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂颺副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静姝研究员
张佃主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员

郑丽端教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春教授
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道健副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民副主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜教授
张火俊副教授
张立玮教授
钟良教授

诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

蔡文品副主任技师
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授
刘旭东副主任医师

刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红副教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福教授
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤研究员
吴志强副教授

伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赅宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副教授

刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师

金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琬主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣教授
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师

滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

述评

- 763 肝豆状核变性的历史和治疗

陈源, 张会丰

- 769 恶性腹水源性腹腔间隔室综合征肝脏损伤的研究进展

王宏业, 尉继伟

基础研究

- 775 IL-1、IL-10 mRNA在异常胆汁质载体溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中的表达

布威阿依谢姆·依迪斯, 卡思木江·阿西木江, 张景萍, 希林古·吾守尔, 阿布来提·阿合买提, 黄静静,
麦热拍提·阿卜杜拉, 阿地拉·阿不都艾尼, 库热西·玉努斯

- 783 TGF-
- β_1
- 中和抗体对TNBS慢性结肠炎动物模型纤维化的影响

戴萌, 金雷, 徐维田, 熊毅敏, 王一鸣, 郑国荣

临床研究

- 792 POEM与LHM在贲门失弛缓症治疗有效性和安全性的Meta分析

胡小军, 王根旺, 张龙龙, 钱彬彬, 顾越雷, 李峰, 杨孙虎

文献综述

- 803 应用异常凝血酶原在乙型肝炎病毒感染者中筛查HCC研究进展

赵琴, 刘园园, 雷旭, 雷飞飞, 李刚, 李芳, 李金科, 杨靖, 刘龙, 谭华炳

- 810 普拉梭菌与肠道疾病关系的研究进展

黄晓丽, 王国品, 于成功

研究快报

- 816 急性重症胰腺炎的临床护理路径建立及其效果

马静, 闫海燕, 杨永红

临床经验

- 822 护理干预对乙型肝炎合并胆囊结石发作患者的临床应用

张晓琴

- 827 胃癌根治术后患者化疗期营养风险的动态评估及饮食指导启示

屈清荣, 杨程舒, 何卫芳, 徐一格

- 832 直肠周围软组织内部及其周围间隙内部急性化脓性感染疼痛患者应用舒适护理

范晓丽, 余立军, 高蛟

- 837 养气舒心健身操对脑卒中合并消化道出血稳定期患者心理情绪和满意度改善作用

吴湘靓

- 841 预见性护理对预防期待疗法孕妇便秘的影响

虞文青, 季庆玲

- 846 D-二聚体与成人不同类型脓毒症的关系

张劲草, 刘海, 徐敬

- 852 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析

王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 焦国慧, 王邦茂

附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
-
- I 2017年国内国际会议预告

志谢

- I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 774 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 782 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 791 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 802 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 821 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 826 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 836 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 冯百岁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 450014, 河南省郑州市经八路2号, 郑州大学第二附属医院消化内科. 主要从事炎症性肠病基础和临床及内镜逆行胰胆管造影诊疗技术等研究. 现任中华消化学会炎症性肠病学组委员、中华消化心身联盟理事、中国医师协会消化医师分会委员、吴阶平医学基金会中国炎症性肠病联盟常委、北京医学奖励基金会炎症性肠病专家委员会常委、河南省免疫学会黏膜免疫委员会主任委员及国家自然科学基金面上项目和重大项目同行评议专家等. 担任《中华炎症性肠病杂志》、《郑州大学学报(医学版)》等杂志编委. 发表论文60余篇, 其中SCI收录论文25篇, 参编人民卫生出版社专著2部, 主持科研课题15项, 获教育部科技进步二等奖1项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 胡珊, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 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

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-03-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://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: 010-85381892
传真: 010-85381893

《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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wjcd/ch/index.aspx>), 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90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 763 Treatment of Wilson's disease

Chen Y, Zhang HF

- 769 Liver injury in malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome

Wang HY, Yu JW

BASIC RESEARCH

- 775 Expression of IL-1 and IL-10 mRNAs in colonic tissue of ulcerative colitis rats with abnormal sapra syndrome

Buweiyaxiemu•Yidisi, Kasimujiang•Aximujiang, Zhang JP, Xilinguli•Wushouer, Abulaiti•Ahemaiti, Huang JJ, Mairepaiti•Abodula, Adila•Abuduaini, Kurexi•Yunusi

- 783 Effect of TGF- β_1 neutralizing antibody on intestinal fibrosis in a mouse model of chronic colitis induced with trinitrobenzene sulfonic acid

Dai M, Jin L, Xu WT, Xiong YM, Wang YM, Zheng GR

CLINICAL RESEARCH

- 792 Efficacy and safety of peroral esophageal myotomy vs laparoscopic Heller's myotomy for treatment of achalasia: A meta-analysis

Hu XJ, Wang GW, Zhang LL, Qian BB, Gu YL, Li F, Yang SH

REVIEW

- 803 PIVKA- II as a screening marker for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection

Zhao Q, Liu YY, Lei X, Lei FF, Li G, Li F, Li JK, Yang J, Liu L, Tan HB

- 810 Advances in understanding relationship between *Faecalibacterium prausnitzii* and intestinal disease

Huang XL, Wang GP, Yu CG

RAPID COMMUNICATION

- 816 Clinical effects of clinical nursing pathway for acute pancreatitis

Ma J, Yan HY, Yang YH

CLINICAL PRACTICE

- 822 Clinical effects of nursing interventions in hepatitis B patients with a gallbladder stone attack

Zhang XQ

- 827 Nutritional risk assessment and dietary guidance in postoperative patients with gastric cancer on chemotherapy

Qu QR, Yang CS, He WF, Xu YG

- 832 Clinical effects of comfort nursing in perianal abscess patients with postoperative pain

Fan XL, Yu LJ, Gao J

- 837 Effect of Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise on psychological mood and degree of satisfaction with care in stroke patients with gastrointestinal bleeding

Wu XL

- 841 Effect of predictive nursing care in preventing constipation in pregnant women on expectant management

Yu WQ, Ji QL

- 846 Relationship between D-dimer and different types of sepsis in adults

Zhang JC, Liu H, Xu J

- 852 Acute gouty arthritis induced by proton pump inhibitors: Clinical characteristics and possible mechanisms

Wang SL, Jiang K, Chen X, Jiao GH, Wang BM

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 9 March 28, 2017

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bai-Sui Feng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Zhengzhou University, 2 Jingba Road, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 28, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjgd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243

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

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2017 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 www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肝豆状核变性的历史和治疗

陈源, 张会丰

陈源, 张会丰, 河北医科大学第二医院儿科 河北省石家庄市 050000

陈源, 副教授, 主要从事儿童危重症及儿童肝脏病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由陈源与张会丰完成.

通讯作者: 陈源, 副教授, 050000, 河北省石家庄市和平西路 215号, 河北医科大学第二医院儿科. ychen74@163.com
电话: 0311-66007357

收稿日期: 2016-12-21

修回日期: 2017-02-14

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-03-28

Treatment of Wilson's disease

Yuan Chen, Hui-Feng Zhang

Yuan Chen, Hui-Feng Zhang, Department of Pediatrics, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Yuan Chen, Associate Professor, Department of Pediatrics, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. ychen74@163.com

Received: 2016-12-21

Revised: 2017-02-14

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-03-28

Abstract

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder of copper metabolism, whose prevalence in the general population is 1/30000. Common manifestations are hepatic and neuropsychiatric, and in children, hepatic symptoms are most common. Copper chelating agents are effective in most cases, except for those who suffer from decompensated

cirrhosis or fulminant liver disease. Liver transplantation, especially liver related living transplantation that has confirmed to be an effective method, has increasingly become a main method for treating children with late stage Wilson's disease.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Wilson's disease; Medicine therapy; Liver transplantation

Chen Y, Zhang HF. Treatment of Wilson's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 763-768 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/763.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.763>

摘要

肝豆状核变性, 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病. 发病率为1/30万, 是儿科常见的遗传代谢性疾病之一. 儿童期肝豆状核变性, 以肝病起病最多, 但临床上以神经系统症状起病者也并不少见, 甚至每个系统都有作为首发症状的报道. 肝豆状核变性的治疗包括饮食控制、药物治疗和肝脏移植. 药物治疗主要是青霉胺、曲恩汀、二巯基丙醇、二巯丙磺酸钠、二巯基丁二钠、连四硫代钼酸铵、锌剂. 大多数内科整合治疗有效, 但对于部分失代偿肝硬化和暴发性肝豆状核变性, 肝脏移植已成为肝豆状核变性治疗的主要手段.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝豆状核变性; 药物治疗; 肝脏移植

背景资料

从1912年Wilson最早系统的描述肝豆状核变性, 到1993年Bull等3个不同的研究小组几乎同时克隆ATP7B基因, 对肝豆状核变性变性的认识过程就是具备现代医学特点探索史.

同行评议者

施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科; 郑虹, 主任医师, 天津市第一中心医院外科

■ 研究前沿

对肝豆状核变性的历史、治疗及研究进展做了较为清晰的说明, 有助于增进临床医生对此病的了解, 并在一定程度上规范治疗。

核心提要: 肝豆状核变性, 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病。肝豆状核变性的治疗包括饮食控制、药物治疗和肝脏移植。药物治疗主要是青霉胺、曲恩汀、二巯基丙醇、二巯丙磺酸钠、二巯基丁二钠、连四硫代钼酸铵、锌剂。肝脏移植已成为肝豆状核变性治疗的主要手段。

陈源, 张会丰. 肝豆状核变性的历史和治疗. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 763–768 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/763.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.763>

0 引言

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又称Wilson's disease, 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病, 发病率为1/30万, 是儿科常见的遗传代谢性疾病之一。

临床上以不同程度的肝细胞损害、脑退行性病变和角膜边缘铜盐沉着环、急性血管内溶血、肾脏损伤、骨关节病为主要临床特征。儿童期肝豆状核变性, 以肝病起病最多, 但临床上以神经系统症状起病者也并不少见, 甚至每个系统都有作为首发症状的报道。治疗包括饮食控制、药物治疗和肝脏移植。药物治疗主要是青霉胺、曲恩汀、二巯基丙醇、二巯丙磺酸钠、二巯基丁二钠、连四硫代钼酸铵、锌剂。大多数内科整合治疗有效, 但对于部分失代偿肝硬化和暴发性肝豆状核变性, 肝脏移植已成为肝豆状核变性治疗的主要手段。肝豆状核变性基因为ATP7B, 编码一种P型铜转运ATP酶, 其基因突变是导致肝豆状核变性的根本病因。现就肝豆状核变性的历史、药物治疗及肝脏移植的进展作一综述。

1 肝豆状核变性的历史

1912年, Wilson^[1,2]最早系统的描述此病, 表现为进行性中枢系统退行性变, 家族遗传性神经系统疾病伴肝硬化的综合病征, 描述了4例其随访的同类疾病, 以及8例在文献中发现的相似病例。1913年, Rumpel研究认为肝豆状核变性的病因是肝脏铜负荷的增加。1921年, Hall将此病定名为肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration), 认为其可能是一种常染色体隐性遗传病。1948年, Mandelbrote等^[3]临床报告发现肝豆状核变性患者尿铜排出量增加; 同

年, Cumings^[4]发现肝豆状核变性患者脑内铜的大量沉积, 特别是在豆状核和丘脑。1951年, Cumings^[5]试使用二巯基丙醇(british anti-lewisite, BAL)治疗肝豆状核变性, 因此BAL是第一种治疗肝豆状核变性的药物, 至今仍作为三线用药在很小范围内应用。1952年, Scheinberg等^[6]的研究中发现肝豆状核变性患者的铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)减低, 是肝豆状核变性最重要的血生化改变之一。1956年, Walshe^[7,8]发现青霉胺可增加肝豆状核变性患者尿铜的排出, 从而改善临床症状, 并开始应用青霉胺治疗肝豆状核变性。1968年, Steinlieb等^[9]通过深入研究认为青霉胺可以阻止肝豆状核变性患者的神经系统和肝脏损伤。1961年, Schouwink发现锌剂可阻止铜在肠道内的吸收, 可能对治疗有效, 遗憾的是论文没有公开发表。1973年Walshe^[10]最早使用曲恩汀治疗肝豆状核变性, 并于1982年提出曲恩汀可作为青霉胺不耐受的替代药物^[11], 随着对曲恩汀治疗经验的不断丰富, 曲恩汀目前已成为了以肝病为主要症状患者的首选药物。1985年Frydman等^[12]首先将肝豆状核变性基因定位于13q。1986年, Walshe^[13]发现连四硫代钼酸铵(tetrathiomolybdate, TTM)可使血清游离铜下降, 增加尿铜排泄, 迅速改变患者症状, 近年来作为以神经症状为主要表现患者的首选药物。随着对肝豆状核变性基因研究的逐步深入, 肝豆状核变性基因ATP7B在20世纪90年代初被最终定位在13q14-q21^[14,15]。1993年, ATP7B基因被世界上3个不同的研究小组^[16-18]几乎同时克隆, 肝豆状核变性的研究进入基因时代。肝豆状核变性的基因突变, 具有地域性和种属依赖性。14号外显子的His1069Gln和18号外显子的Gly1266Arg为欧洲人肝豆状核变性基因突变热点, 而中国和东亚地区的突变热点是8号外显子的Arg778Leu/Gln突变。

2 青霉胺在肝豆状核变性治疗的应用

青霉胺是一种非特异性的金属螯合剂, 对肝豆状核变性的疗效可靠, 通过螯合铜、锌等金属离子, 自尿中排出。临床推荐自小剂量逐渐加量至预期剂量。青霉胺不良反应较多, 近期的不良反应表现为过敏反应, 发热、皮疹、淋巴结肿大、全血细胞减少; 远期表现为蛋白尿和骨髓抑制, 肾病综合征、系统性红斑狼疮、

Goodpasture综合征、视神经炎、粒细胞减少、血小板减少、肌肉无力、低IgA血症, 味觉丧失、过敏反应等。最严重的是皮肤损害, 包括皮肤病表皮松懈, 天疱疮等。一般认为, 对暴发性肝豆状核变性、治疗后仍出现肝功能衰竭、严重的肝硬化青霉胺的药物治疗可能无效^[19], 应行急诊肝移植; 但欧洲研究认为, 即使是暴发性肝豆状核变性, 在肝移植等待期间, 也应该给予螯合治疗。而临床上出现严重不良反应, 停药观察恢复后, 青霉胺可从小剂量开始, 与泼尼松联合应用直到耐受。

初始治疗开始, 神经症状可能一过性的加重, 继续治疗或改变剂量可能好转^[20,21], Walshe^[21]在137例以神经系统为主要症状的肝豆状核变性的研究中发现, 57例效果良好, 36例改善良好, 但初始治疗即有30例出现神经症状加重; 而Brewer等^[22]认为神经症状加重的反应至少50%不可逆, 尤其值得重视。神经症状的加重不仅见于青霉胺, 也可见于其他治疗药物^[23]。国内研究者经验认为对肝豆状核变性的语言功能障碍、震颤、肌强直和运动迟缓以及流涎等症状改善较好, 而对吞咽困难, 痉挛扭转, 舞蹈样不自主动作无效甚至可加重, 在临床中应特别注意^[24]。

3 曲恩汀在肝豆状核变性治疗的应用

曲恩汀(trientine)即三乙烯羟化四甲胺(triethylene tetramine dihydrochloride, TETA)的适应证最初定为对青霉胺治疗不能耐受的肝豆状核变性的患者, 临床应用经验较少, 不良反应不完全明确。Walshe^[10]于1973年对18例14-43岁的肝豆状核变性患者应用了TETA, 并在1982年报道^[11]了20例因青霉胺不耐受而转换为TETA治疗的肝豆状核变性患者, 其中包括6例在孕期应用病例, 胎儿发育正常。而Dahlman等^[25]的19例10-58岁患者中, 2例初始治疗, 17例青霉胺不耐受而转换, 平均观察时间为8.5年, 结果为完全康复7例, 神经症状的加重6例, 死亡3例, 因进行性肝脏衰竭最终行肝移植2例。Brewer等^[26]另一项关于TTM和TETA治疗以神经症状为主要表现的肝豆状核变性文章中, 23例为TETA联合锌剂, 出现神经症状的加重6例, 贫血1例, 死亡4例。

Askari等^[27]治疗的9例肝豆状核变性的患者, 8例为肝病表现, 1例同时合并神经症状,

CTP评分系统自9-13分, 其中8例超过10分, 2例Nazer评分超过7分, 均达到了肝移植的标准, 接受TETA联合锌剂治疗6 mo, 肝功能均恢复正常, CTP降低到5分以下, 另有3例经肝脏活检提示纤维化程度减低。认为TETA联合锌剂应该作为肝豆状核变性合并肝功能衰竭的初始治疗。

在最近的研究中, Kings的研究者^[28]回顾了1981-2006年的96例肝豆状核变性患儿, 其中16例应用TETA, 3例作为初始治疗, 13例由青霉胺转换, 发现血尿4例, 骨髓抑制3例, 中性粒细胞减少症3例, 无法坚持3例。3例无法坚持者的原因为顽固过敏性皮疹, 低铜排出量以及依从性问题, 提示了较小的不良反应以及在儿科的应用的前景。

4 连四硫代钼酸铵在肝豆状核变性治疗的应用

TTM通过结合食物中的铜, 减少铜的吸收, 在体内与铜络合成Cu(MoS₄)₂, 自尿液中排出。不良反应主要是骨髓抑制和贫血, 一般认为停药后即可恢复, 另有研究认为其导致成长动物的骨骼发育畸形, 因此限制了其在儿童的应用。TTM可作为神经系统为主要表现的肝豆状核变性患者的首选用药^[29,30], 短期内即可改善症状, 用药2 wk可使金属铜对机体损害停止。TTM作为初始治疗时, 维持8 wk后接替以锌剂治疗。

Brewer等^[31]在1994年治疗了17例以神经系统为主要症状的肝豆状核变性, 给予TTM用药8 wk后效果明显, 且随访1-5年恢复良好, 未发现神经症状加重; 而在2006年^[27]48例以神经系统为主要症状的肝豆状核变性, 其中TTM联合锌剂治疗组25例, 曲恩汀联合锌剂治疗组23例, TTM组出现1例神经症状加重, 3例贫血和粒细胞减少, 4例转氨酶升高; 而曲恩汀组6例神经症状加重, 1例贫血, 4例死亡, 提示在以神经症状为主要表现的肝豆状核变性治疗中, TTM是更好的选择。

5 锌剂在肝豆状核变性治疗的应用

锌和铜在肠腔内存在着竞争机制, 锌剂可抑制铜在胃肠道的吸收。锌剂治疗肝豆状核变性的机制是通过诱导肠黏膜和肝细胞合成金属硫蛋白(metallothionein, MT)而实现, MT与铜有较高的亲和力, 从而竞争性地抑制铜在肠道吸

■ 相关报道

“肝豆状核变性的肝脏病理和超微结构”, 《河北医科大学学报》, 系统描述了亲体部分肝移植患儿的肝脏病理学。“亲体部分肝移植治疗肝豆状核变性”, 《实用儿科临床杂志》, 河北省第一例亲体部分肝移植的临床及病理资料。“Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature”, 《欧洲儿科杂志》, 回顾了Kings应用曲恩汀治疗儿童期肝豆状核变性的病例。“Increased sensitivity of apolipoprotein E knockout mice to copper-induced oxidative injury to the liver”, *BBRC*, 观察饮食铜诱导ApoE基因敲除小鼠的肝脏氧化应激变化, 探讨肝豆状核变性基因型和临床表型的差异。

■ 创新盘点

对肝豆状核变性的历史做了较为清晰的梳理, 有助于临床医生了解认识这一疾病。

收, 使粪铜排出增加。锌剂的不良反应小, 主要是胃肠道刺激, 以及少见的转氨酶升高, 高密度脂蛋白减低, 淋巴细胞减低等。

自Schouwink最初应用锌剂治疗肝豆状核变性之后, Hoogenraad等^[32]继续随访了部分患者, 推荐锌剂作为替代药物的临床应用。目前适应证是无症状、轻度或经长期青霉胺治疗临床症状基本消失的患者的维持治疗^[33,34]。

在儿童期, 锌剂也被认为是一种安全、有效药物。Brewer等^[35]报道的34例3.2-17.7岁的患儿, 仅4例出现了胃肠道不适, 但表现出高密度脂蛋白, 以及高密度脂蛋白/总胆固醇比值的减低, 需要进一步的观察, 在成人没有类似情况的发生。作为肝豆状核变性孕期的维持治疗^[36], 也达到了满意效果。

6 其他药物在肝豆状核变性治疗的应用

BAL可以增加尿铜的排泄, 是第一个治疗肝豆状核变性的临床药物^[5], 但不良反应较多, 有发热、皮疹、恶心、呕吐、黏膜烧灼感、注射部位疼痛等, 重症甚至导致急性肝功能衰竭, 不能用于肾功能不全患者, 目前趋于淘汰。

二巯丙磺酸钠, 最早由Konovalov在莫斯科应用于肝豆状核变性患者, 目前在欧洲作为不能耐受青霉胺和曲恩汀的三线用药^[37], 因其有可增加溶血的危险, 不能用于溶血性贫血的患者^[38]。

二巯基丁二酸钠是1954年中国医学科学院上海药物研究所筛选出来的金属解毒药, 在国内小范围内使用。其不良反应主要是胃肠道反应, 过敏反应, 以及血小板减少。1963年, 上海瑞金医院首先开展二巯基丁二酸钠用于肝豆状核变性的临床研究。其后, 国内有较多应用例数的报道^[39]。

7 肝脏移植在肝豆状核变性治疗的应用

Strazl于1963年完成全球首例人同种异体肝脏移植, 并于1967年成功实施了首例儿童肝脏移植。自1967年至1979年, Otte^[40]完成了84例儿童的肝脏移植, 但因为缺乏免疫抑制剂的保护, 2年的生存率仅为30%。直到20世纪80年代初随着环孢菌素的应用, 儿童期的肝脏移植才有了实际意义上的发展。1984年Bismuth等^[41]成功开展减体积肝脏移植(reduced-size liver transplantation, RSLT), 将供体部分切除, 将肝脏的一叶或左外侧叶作为供肝, 从而使

儿童受体可以接受成人供肝, RSLT一度被认为是儿童肝脏移植的国际标准。随后在1988年, Pichlmayr等^[42]首次施行了劈离式肝脏移植(split-liver transplantation, SLT), 按照解剖结构, 将一供肝劈裂成两部分, 供两位受体使用。通常右半部分给成人患者, 而左半部分给儿童, 最大程度地利用了供肝。SLT的发展和运用, 在儿童肝脏移植的发展中具有重要的意义。

1989年Raia等^[43]实施首例活体肝脏移植(living related liver transplantation, LRLT)。活体肝移植根据供肝来源, 有血缘关系者供肝(三代以内)称亲体部分肝移植, 无血缘关系者供肝称异体部分肝移植。我国针对肝豆状核变性患儿的LRLT的发展迅速, 近十几年来出现多数报道^[44-46]。

肝豆状核变性患儿的肝脏移植指征是, 肝豆状核变性暴发性肝衰和出血或肾衰; 在不间断的整合治疗中仍发展为肝衰; 不可逆肝硬化进展中的终末期肝病, 对治疗无反应的患者。以暴发性肝功能衰竭起病, 肝移植基本则是唯一手段^[47]。多研究中心的实验证明, 肝豆状核变性患者接受肝移植术后可改善肝豆状核变性患者的神经症状, 但对于单纯以神经系统症状为临床表现而无严重肝病表现的患者, 不提倡肝脏移植治疗。多种系统评估模型如Child-Pugh、Nazar^[48], 修订后的Kings评分^[49]以及终末期肝病模型MELD、PELD^[50]均有助于术前评估的选择。

8 结论

肝豆状核变性的治疗包括饮食控制, 药物治疗和肝脏移植。早期药物治疗效果可靠, 肝脏移植已渐成为肝豆状核变性治疗的主要手段。

9 参考文献

- 1 Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-507 [DOI: 10.1093/brain/34.4.295]
- 2 Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Lancet* 1912; 1: 1115-1119 [DOI: 10.1016/S0140-6736(01)67414-2]
- 3 Mandelbrote BM, Stanier MW. Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. *Brain* 1948; 71: 212-228 [PMID: 18890915 DOI: 10.1093/brain/71.2.212]
- 4 Cumings JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. *Brain* 1948; 71: 410-415 [PMID: 18124738 DOI: 10.1093/brain/71.4.410]

- 5 Cumings JN. The effects of B. A. L. in hepatolenticular degeneration. *Brain* 1951; 74: 10-22 [PMID: 14830662 DOI: 10.1093/brain/74.1.10]
- 6 Scheinberg IH, Gitlin D. Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science* 1952; 116: 484-485 [PMID: 12994898]
- 7 Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956; 21: 487-495 [PMID: 13362281 DOI: 10.1016/0002-9343(56)90066-3]
- 8 Walshe JM. Wilson's disease; new oral therapy. *Lancet* 1956; 270: 25-26 [PMID: 13279157 DOI: 10.1016/S0140-6736(56)91859-1]
- 9 Sternlieb I, Scheinberg IH. Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 1968; 278: 352-359 [PMID: 5635646 DOI: 10.1056/NEJM196802152780702]
- 10 Walshe JM. Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q J Med* 1973; 42: 441-452 [PMID: 4728043 DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067346]
- 11 Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982; 1: 643-647 [PMID: 6121964 DOI: 10.1016/S0140-6736(82)92201-2]
- 12 Frydman M, Bonn -Tamir B, Farrer LA, Conneally PM, Magazani A, Ashbel S, Goldwirth Z. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1819-1821 [PMID: 3856863 DOI: 10.1073/pnas.82.6.1819]
- 13 Walshe JM. Tetrathiomolybdate(mos4) as an anti-copper agent in man. In *Orphan Disease and Orphan Drugs*. Manchester: University Press, 1986: 76-88
- 14 Farrer LA, Bowcock AM, Hebert JM, Bonn -Tamir B, Sternlieb I, Giagheddu M, St George-Hyslop P, Frydman M, L ssner J, Demelia L. Predictive testing for Wilson's disease using tightly linked and flanking DNA markers. *Neurology* 1991; 41: 992-999 [PMID: 2067662 DOI: 10.1212/WNL.41.7.992]
- 15 White A, Tomfohrde J, Stewart E, Barnes R, Le Paslier D, Weissenbach J, Cavalli-Sforza L, Farrer L, Bowcock A. A 4.5-megabase yeast artificial chromosome contig from human chromosome 13q14.3 ordering 9 polymorphic microsatellites (22 sequence-tagged sites) tightly linked to the Wilson disease locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10105-10109 [PMID: 8234264 DOI: 10.1073/pnas.90.21.10105]
- 16 Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-337 [PMID: 8298639 DOI: 10.1038/ng1293-327]
- 17 Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, Tanzi RE, Chernov I, Devoto M, Brzustowicz LM, Cayanis E, Vitale E, Russo JJ. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 338-343 [PMID: 8298640 DOI: 10.1038/ng1293-338]
- 18 Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197: 271-277 [PMID: 8250934 DOI: 10.1006/bbrc.1993.2471]
- 19 Sokol RJ, Francis PD, Gold SH, Ford DM, Lum GM, Ambruso DR. Orthotopic liver transplantation for acute fulminant Wilson disease. *J Pediatr* 1985; 107: 549-552 [PMID: 3900322 DOI: 10.1016/S0022-3476(85)80016-0]
- 20 Starosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, Hill G, Aisen AM, Gabrielsen T, Brewer GJ. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. Correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1987; 44: 365-370 [PMID: 3827691 DOI: 10.1001/archneur.1987.00520160007005]
- 21 Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *Q J Med* 1993; 86: 197-204 [PMID: 8369040 DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068791]
- 22 Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987; 44: 490-493 [PMID: 3579660]
- 23 Saito H, Watanabe K, Sahara M, Mochizuki R, Edo K, Ohyama Y. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* 1991; 164: 29-35 [PMID: 1926144 DOI: 10.1620/tjem.164.29]
- 24 黄丽, 李洵桦, 梁秀龄, 李爱萍, 庄甲军. 影响肝豆状核变性患者预后及疗效因素的研究. *中国神经精神疾病杂志* 2006; 32: 11-14
- 25 Dahlman T, Hartvig P, L fholm M, Nordlinder H, L f L, Westermarck K. Long-term treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride (trientine). *QJM* 1995; 88: 609-616 [PMID: 7583074 DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a069109]
- 26 Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, Hedera P, Moretti P, Fink JK, Tankanow R, Dick RB, Sitterly J. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 521-527 [PMID: 16606763 DOI: 10.1001/archneur.63.4.521]
- 27 Askari FK, Greenson J, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 385-390 [PMID: 14713890 DOI: 10.1016/S0022-2143(03)00157-4]
- 28 Taylor RM, Chen Y, Dhawan A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1061-1068 [PMID: 19066958 DOI: 10.1007/s00431-008-0886-8]
- 29 Danks DM. Copper-induced dystonia secondary to cholestatic liver disease. *Lancet* 1990; 335: 410 [PMID: 1968134 DOI: 10.1016/0140-6736(90)90240-6]
- 30 Danks DM. Copper and liver disease. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 142-148 [PMID: 2044580 DOI: 10.1007/

应用要点

对肝豆状核变性的治疗进行了较为系统的描述, 有利于临床医生掌握适应症。

■ 同行评价

本文回顾了肝豆状核变性这一疾病从临床发现到基因诊断的近百年历史, 同时为大家详实讲述了药物治疗方案的变迁, 文献搜集较为充分, 兼顾国内外不同特点, 言语流畅, 娓娓道来, 使读者对该病的认识逐渐丰富全面起来。

- 31 Brewer GJ, Dick RD, Johnson V, Wang Y, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kluin K, Fink JK, Aisen A. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate. I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients. *Arch Neurol* 1994; 51: 545-554 [PMID: 8198464 DOI: 10.1001/archneur.1994.00540180023009]
- 32 Hoogenraad TU, Van den Hamer CJ, Van Hattum J. Effective treatment of Wilson's disease with oral zinc sulphate: two case reports. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 273-276 [PMID: 6430436 DOI: 10.1136/bmj.289.6440.273]
- 33 Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with zinc sulphate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 558-559 [PMID: 6432188 DOI: 10.1136/bmj.289.6444.558-c]
- 34 Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 264-278 [PMID: 9794697 DOI: 10.1016/S0022-2143(98)90039-7]
- 35 Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Kluin KJ, Daniels S. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 191-198 [PMID: 11241029 DOI: 10.1067/mlc.2001.113037]
- 36 Nunns D, Hawthorne B, Goulding P, Maresh M. Wilson's disease in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 141-143 [PMID: 7493698 DOI: 10.1016/0301-2115(95)02159-5]
- 37 Walshe JM. Unithiol in Wilson's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 673-674 [PMID: 3918711 DOI: 10.1136/bmj.290.6469.673]
- 38 Aaseth J, Ribarov S, Bochev P. The interaction of copper (Cu++) with the erythrocyte membrane and 2, 3-dimercaptopropanesulphonate in vitro: a source of activated oxygen species. *Pharmacol Toxicol* 1987; 61: 250-253 [PMID: 3432203]
- 39 杨任民. 肝豆状核变性的治疗. *中国实用儿科杂志* 2000; 15: 79-80
- 40 Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant* 2002; 6: 378-387 [PMID: BF01963553]
- 41 Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984; 95: 367-370 [PMID: 6367125 DOI: 10.1016/S0022-3468(85)80431-0]
- 42 Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373: 127-130 [PMID: 3287073 DOI: 10.1007/BF01262776]
- 43 Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989; 2: 497 [PMID: 2570198 DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92101-6]
- 44 窦科峰, 管文贤, 李开宗, 高志清, 付由池, 陈勇, 李海民, 岳树强. 辅助性原位活体肝部分移植一例报告. *中华普通外科杂志* 2002; 17: 197-199
- 45 张峰, 王学浩, 李相成, 刘军, 秦红波. 亲体部分肝移植治疗Wilson病20例报告. *中华普通外科杂志* 2004; 19: 459-460
- 46 陈源, 张会丰, 冯琳, 李根山. 亲体部分肝移植治疗肝豆状核变性. *实用儿科临床杂志* 2006; 21: 505-506
- 47 Kraut JR, Yogev R. Fatal fulminant hepatitis with hemolysis in Wilson's disease. Criteria for diagnosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1984; 23: 637-640 [PMID: 6488663 DOI: 10.1177/000992288402301106]
- 48 Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986; 27: 1377-1381 [PMID: 3792921 DOI: 10.1136/gut.27.11.1377]
- 49 Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 441-448 [PMID: 15776453 DOI: 10.1002/lt.20352]
- 50 Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-580 [PMID: 11460223 DOI: 10.1053/jlts.2001.25879]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



恶性腹水源性腹腔间隔室综合征肝脏损伤的研究进展

王宏业, 尉继伟

王宏业, 尉继伟, 大同大学附属医院肿瘤科 山西省大同市 037005

王宏业, 副主任医师, 主要从事肿瘤基础研究及肿瘤外科方面的研究.

基金项目: 山西省重点研发计划(指南)基金资助项目, No. 201603D321054.

作者贡献分布: 本文由王宏业完成; 尉继伟审校.

通讯作者: 尉继伟, 教授, 037005, 山西省大同市新华街30号, 大同大学附属医院肿瘤科. shxdtyjw0808@sina.com
电话: 0352-7125757

收稿日期: 2016-12-16

修回日期: 2017-01-13

接受日期: 2017-01-22

在线出版日期: 2017-03-28

Liver injury in malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome

Hong-Ye Wang, Ji-Wei Yu

Hong-Ye Wang, Ji-Wei Yu, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Shanxi Datong University, Datong 037005, Shanxi Province, China

Supported by: Shanxi Province Key Research and Development Plan, No. 201603D321054.

Correspondence to: Ji-Wei Yu, Professor, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Shanxi Datong University, 30 Xinhua Street, Datong 037005, Shanxi Province, China. shxdtyjw0808@sina.com

Received: 2016-12-16

Revised: 2017-01-13

Accepted: 2017-01-22

Published online: 2017-03-28

Abstract

Liver injury in malignant ascites-induced

abdominal compartment syndrome (MAACS) has received little attention. In recent years, due to the gradual clarification of pathogenesis and pathological physiology of abdominal interval syndrome, liver injury in MAACS has become a hot research topic. In this paper, we will review the pathophysiological process, pathological changes, and treatment of liver injury in MAACS.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Abdominal compartment syndrome; Malignancy; Ascites; Liver

Wang HY, Yu JW. Liver injury in malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 769-774 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/769.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.769>

摘要

恶性腹水源性腹腔间隔室综合征(malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome, MAACS)继发肝脏损伤, 临床症状隐匿, 受到的关注较少. 探索MAACS继发肝脏损伤具有重要的临床意义. 近年来, 随着临床对腹腔间隔室综合征的发病机制及病理生理研究逐步深入, 肝脏的继发改变成为研究的新热点. 本文对MAACS继发肝脏损伤中的病理生理过程、病理改变及治疗进行述评.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔间隔室综合征; 恶性肿瘤; 腹水; 肝脏

背景资料

恶性腹水源性腹腔间隔室综合征(malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome, MAACS)是一种特殊类型的腹腔间隔室综合征(abdominal compartment syndrome, ACS), 有其自身特殊的发生发展规律, 但临床关注度较低. 高腹压引起的肝脏继发改变较为隐匿, 易为临床所忽视, 但其潜在的危害性却极大, 早期减压治疗可减轻肝脏损害.

同行评议者

周福有, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 安阳市肿瘤医院胸外科

■ 研发前沿

在MAACS的研究上,判断腹压的升高程度、恶性循环圈“扳机点”的压力、腹腔减压的时机以及更符合人类疾病发展过程的动物模型的设计、制作方法均是亟待解决的问题。

核心提要: 恶性腹水源性腹腔间隔室综合征(malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome, MAACS)继发肝脏损伤,临床症状隐匿,探索MAACS继发肝脏损害发病机制、病理生理、临床治疗及预防有重要的临床价值。

王宏业, 尉继伟. 恶性腹水源性腹腔间隔室综合征肝脏损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 769-774 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/769.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.769>

0 引言

腹腔间隔室综合征(abdominal compartment syndrome, ACS)是由于多种原因导致腹腔压力(intra-abdominal pressure, IAP)升高而引起的包括心、肺和肾等多器官功能紊乱的临床综合征,临床以循环系统、呼吸系统和肾功能不全的表现最直接和迅速,表现为心率加快、呼吸频速、难治性低氧血症^[1]和使用利尿剂无效的少尿、无尿^[2]。患者在较短时间内由于脏器功能衰竭,死亡率高达29%-62%^[3],在临床中越来越受到关注。恶性肿瘤,尤其是腹腔恶性肿瘤,常伴发腹水,随着腹水量的快速增加,腹压迅速增高,导致全身器官继发性功能不全,从而引起恶性腹水源性腹腔间隔室综合征(malignant ascites-induced abdominal compartment syndrome, MAACS)^[4]。恶性肿瘤继发大量腹水时多病情偏晚,临床关注度较低,目前报道不多。但MAACS有其自身特殊的发生发展规律,及时治疗可更有效的延长肿瘤患者的生存期。肝脏为腹腔内最大的在维持能量代谢、水电平衡、免疫及凝血等功能中起非常重要作用的实质性器官,对IAP升高缓冲余地极小,腹压升高后沿肝脏表面和出入肝脏的血管、胆管向肝内传导,形成肝内的高压状态,引起肝细胞的损害和功能异常,表现为肝细胞的坏死和酶学的改变,高腹压引起的肝脏继发改变较为隐匿,在临床中受到的关注较少,易为临床所忽视,但其潜在的危害性却极大,尤其是合并肝脏基础疾病的情况下。现对MAACS继发肝脏损伤的研究进展进行述评。

1 腹腔间隔室综合征

腹腔为有限扩展腔室,正常情况下腹腔的容积和内容物使其处于一个相对平衡压力状态,为

IAP, IAP受体位影响^[5],随呼吸状态波动^[6],与体质指数存在相关关系^[7]。腹前壁、外侧壁和膈肌均有一定的顺应性,腹腔内空腔脏器也存在一定的可压缩性,当腹腔内容物少量增加,通过腹部膨隆、膈肌上抬等代偿,腹腔压上升不明显;当任何原因导致腹腔内容物明显增加,超过腹腔的缓冲空间, IAP会出现明显的上升。常见的原因包括常见原因包括重症胰腺炎^[8]、严重创伤^[9]、烧伤^[6]、肠梗阻^[10]、腹腔感染、大出血^[11]、肿瘤引起腹膜后体积增加及继发腹水、肠梗阻、肠系膜静脉阻塞、内脏破裂引起腹腔内容积增大、肝移植^[12]、布-加综合征^[13]、羊水栓塞^[14]等,在抢救各种原因引起的低血容量性休克过程^[15],由于大量输液、输血,细胞外液容量显著增加,加之血管活性物质及氧自由基的释放而使腹腔内脏器容量巨增,腹压升高。上升的IAP沿各个方向向四周传导,继而引起心、肺、肾等器官的继发改变,严重者引起器官功能衰竭。烧伤焦痂^[16]、张力缝合引起腹壁外挤压、腹壁水肿、弹性下降等因素也是IAP升高的重要因素。

19世纪人们已开始认识到IAP升高对全身各脏器造成的影响,1984年Kron首次提出ACS的概念。腹腔间隔室综合征世界联合会在2006、2007、2009年发布了专家共识和诊疗指南,统一了ACS的定义^[17,18],2013年进行了补充和更新,推荐级别采用GRADE分级标准^[19]。目前认为:监测腹腔灌注压较监测IAP能更好地判断ACS的预后^[20]。

2 恶性腹水源性腹腔间隔室综合征

MAACS是一种特殊类型的ACS,其发生原因是恶性肿瘤继发腹水的大量生成。恶性肿瘤患者出现腹水后,随着腹水量的不断增加, IAP逐步升高,高腹压又通过减少下腔静脉和门静脉回流,降低肾小球滤过率,增加抗利尿激素、肾素、醛固酮释放等,引起腹水量的进一步增加,形成恶性循环圈,当高腹压触发了恶性循环圈的“扳机点”后,腹水生成加速,导致MAACS。另外,肿瘤腹腔内转移的瘤体空间站位效应和肿瘤性疼痛对腹壁舒缓的影响也是IAP升高的重要因素。

一般认为肿瘤性腹水的生成原因包括: (1) 肿瘤细胞、癌栓或肿瘤压迫引起腹腔静脉或淋巴管阻塞^[21],致使淋巴液流体静压升高,淋

■ 相关报道

对于MAACS,早期腹腔置管减压可有效逆转由于腹腔高压造成的心、肺、肾功能衰竭,设计新的水囊法制作腹腔高压动物模型可有效观测ACS的发生、发展过程以及相关脏器的病理变化。

巴回流受阻, 正常淋巴引流通道移除过多液体作用减弱或消失, 水和蛋白吸收显著减少, 从而滞留于腹腔; (2)广泛散布于腹腔脏器表面或腹膜表面的肿瘤结节出现破溃或刺激^[22], 致使血管内皮细胞受损, 继而增加血管通透性, 血液中大分子物质大量渗出, 分泌增多; (3)晚期恶性肿瘤消耗致低蛋白血症, 血浆胶体渗透压降低可以加重腹水产生。

目前研究认为恶性腹水的形成十分复杂, 有其他诸多因素参与: 免疫调节剂如白介素22^[23]、肿瘤坏死因子和干扰素2 α 等以及诱导血管通透性的因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和基质金属蛋白酶^[24-26]在恶性腹水的形成中起重要作用, 其中基质金属蛋白酶还可通过释放VEGF导致腹水形成^[27]。

3 恶性腹水源性腹腔间隔室综合征发生肝脏损伤的原因

3.1 肝脏血流动力学变化 随着IAP的升高, 压力沿肝脏表面及进出肝脏的血管和胆管向肝内传导, 使肝内压力增高, 对入肝、出肝血流均造成明显的影响, 形成“高压、高阻、低灌、低排”的特征。

3.1.1 对肝动脉血流的影响: IAP升高对肝动脉血流造成影响主要在于: 一方面高腹压加在肝动脉上, 对抗正常的动脉灌注压; 另一方面压力沿肝实质向肝内传导, 引起灌注的阻力上升, 导致肝动脉血流的下降。IAP升高时, 肝动脉血流量较早出现进行性减少, IAP升高至10 mmHg时, 心排出量正常, 肝动脉血流已经出现明显减少, IAP升高至20 mmHg时, 肝动脉血流灌注仍进行性下降, 肝动脉血流不足正常的45%。

3.1.2 对门静脉血流的影响: 目前认为肝的总血流量减少主要是由于肝门静脉血流减少所致^[28], IAP升高后, 门静脉压力随之升高, 二者有很好的相关性已得到证实^[29], 但血流量下降, 出现特殊的高压低灌现象。IAP升高对门静脉血流影响是全方位的, 胃肠道动脉灌注血流明显下降, IAP为40 mmHg肠系膜上动脉血流减少69%^[30], 胃肠道灌注不足导致回流量的下降, 同时IAH也使肠系膜静脉受压, 回流阻力增加, 使回流量进一步下降, 当IAP达10 mmHg时, 小肠黏膜血流灌注即减少17%; IAP达20 mmHg时血流灌注减少36%, 同样的病理过程也发生

在脾脏, 从而使门静脉回流量明显下降。门静脉受压后血管口径减小, 加重了高压低灌现象。

3.1.3 对肝静脉血流的影响: 入肝血流的下降和肝内升高的血管阻力使肝静脉内血流量显著下降, 沿下腔静脉传导的高腹压使肝静脉回流阻力明显升高, 同时, 高腹压导致肝脏机械性压迫以及肝静脉穿过膈肌处的解剖性狭窄, 使肝静脉血流量更加降低。

3.1.4 对肝脏微循环的影响: 肝动脉、门静脉入肝血流量下降, 引起肝脏灌注血量的下降, 肝静脉压力的升高引起回流阻力的上升, 加重肝脏微循环血量的下降, 沿肝脏实质传导的压力使微循环血流更加不足, 当腹内压>20 mmHg时, 肝脏微循环血流不足正常的71%。

3.2 心脏继发改变对肝脏的影响 IAP升高后, 下腔静脉和门静脉血流明显下降引起心脏前负荷减少^[31], 压迫全身动脉系统增加心脏后负荷, 降低心肌收缩力等不同角度对心脏造成影响, 继而造成心输出量进行性下降, 心功能曲线向下、向右移位。Berger等^[32]证实IAP达到10 mmHg时, 回心血量和心输出量即出现减少, Kopelman等^[33]认为IAP超过25 mmHg, 心输出量明显下降, 但体循环血压无明显改变。心输出量的下降对肝脏的直接影响是使肝脏的灌注血量不足, 加重肝脏的缺血状态。

3.3 呼吸系统继发改变对肝脏的影响 IAP升高后, 通过膈肌上抬及膈肌直接将压力向胸腔传导, 使胸腔压力上升, 肺实质被压缩, 肺容积减少, 肺顺应性下降, 死腔增加, 毛细血管氧运输减少, 通气不足和通气/血流比失常, 临床表现为难治性低氧血症、高碳酸血症、呼吸性酸中毒^[34]。Quintel等^[35]证实IAP超过15 mmHg, 肺水肿程度明显加重。肺脏的继发改变使血液中的氧含量下降, 缺氧对肝脏造成严重的损害。

3.4 胃肠道继发细菌、内毒素移位对肝脏的损害 IAP升高, 一方面使腹腔灌注压下降, 胃肠道供血动脉血流减少, 特别是胃肠道黏膜的血流下降; 另一方面胃肠道回流静脉受到压迫, 形成静脉高压及胃肠道水肿, 水肿的胃肠道进一步使IAP升高, 形成恶性循环圈。胃肠道持续的缺血、水肿使肠黏膜正常结构受到破坏, 完整性丧失, 通透性增加, 肠黏膜屏障功能受损, 从而发生继发细菌、内毒素移位^[36]。程君涛等^[37]证实IAP>20 mmHg时肠道通透性显著增加, 门静脉内毒素含量显著升高, 细菌可移

■ 创新盘点

MAACS可引起严重的肝脏的血流学改变, 继发引起肝细胞损害, 动物模型已证实, 在腹腔高压时肝细胞出现坏死, 肝酶发生异常升高, 早期减压可逆转这种损害, 避免肝功能衰竭。

应用要点

发生MAACS后, 在监测心、肺、肾等表现最明显和快速的脏器变化时, 也要关注肝脏等表现隐匿的脏器变化, 如患者存在肝脏的基础疾病, 则可引起肝功能损害的加重, 早期减压有利于逆转脏器的功能衰竭。

位至肠系膜淋巴结及肝脏。肝脏是防御肠道细菌、内毒素移位的第二道屏障, 正常的肝脏功能有利于阻止细菌及内毒素的扩散, 但IAP升高后肝脏缺血缺氧, 肝脏对细菌及内毒素的清除功能减弱, 同时, 门静脉与腔静脉之间的侧支循环形成, 内毒素直接进入体循环, 进一步加重胃肠道黏膜的损伤以及肝脏的损伤, 形成内毒素生成-损伤-再生成的恶性循环, 大量内毒素通过抑制细胞代谢, 诱导免疫损伤等途径使肝脏的损害进一步加重^[38]。

3.5 胆道排泌受阻对肝脏的影响 IAP升高后, IAP可沿胆道系统逆向向肝内传导, 升高的胆道压力直接影响肝脏的泌胆功能, 其病理改变已为动物实验证实, 王宏业等^[39]报道的ACS动物模型病理结果显示: 肝细胞内淤胆, 汇管区内可见小叶间胆管显现表明泌胆功能的下降, 泌胆功能下降使肝脏胆红素代谢出现紊乱, 胆红素升高, 加重肝脏损伤^[40]。但其病理过程与化脓性胆管炎胆道高压继发改变是否一致尚未得到证实, 另外移位的肠道细菌可沿胆道逆行向肝内侵袭, 从而进一步加重肝脏的损伤

4 动物模型中肝损害的表现

Ganeshanantham等^[41]认为肝脏对IAP升高特别敏感, 肝细胞的损害随着IAP的升高和持续时间的延长而加重, Schachtrupp等^[42]也证实了同样的观点。建立腹腔高压动物模型可有效复制观察ACS中肝脏的病理变化过程, 腹腔高压继发肝脏血流量的降低可引起肝脏结构和功能的异常已得到动物模型的证实: 王宏业等^[43]设计液体气囊加压法制作腹腔高压液体动物模型, 肝脏病理结果证实: ACS组细胞结构出现明显异常: 肝小叶结构存在, 肝中央静脉扩张, 肝索和肝窦以中央静脉为中心向周围呈放射状排列, 肝细胞疏松、肿胀, 可见颗粒样变性, 肝细胞内淤胆。汇管区内可见小叶间动静脉小叶间胆管, 增生伴中-大量炎细胞浸润。肝细胞肿胀、变性可继发酶学改变, 肝酶发生异常升高。这一结果也得到了莫非等^[44]气体动物模型的证实。

5 腹腔减压安全性探讨

对于ACS继发肝脏损伤, 首要的治疗即为腹腔减压, 王正刚等^[45]证实IAP下降后肝脏血流即可得到恢复, 肝脏损害得到改善。因恶性腹水大量增加而引起的ACS与其他病因引起的

ACS临床特点不同, 行腹腔置管引流腹水即可迅速降低腹压, 是快速而有效的减压方法。目前对于行腹腔置管引流的难点在于引流的速度和时机, 快速、大量的引流腹水可能出现腹腔减压综合征: 即ACS患者行引流减压时可能出现: (1)全身血管阻力骤然下降, 循环衰竭; (2)胸内压骤降, 在行辅助或控制呼吸时出于潮气量和peep未能及时下调, 可致肺气压伤和容量伤; (3)不良反应产物大量进入体循环, 致心律失常, 心肌抑制, 血管扩张甚至心跳停止。王宏业等^[4]使用中心静脉导管置入腹腔内行减压治疗, 观察到早期经过有效减压, 呼吸、心率逐渐恢复正常, 血压维持稳定, 尿量明显增加。但在减压过程中, 控制引流速度、补充液体尤其是胶体对维持有效的血容量是有益的, 并可有效避免腹腔减压综合征的发生。

6 恶性腹水源性腹腔间隔室综合征肝脏损伤再次发生的预防

积极有效的减压可使IAP迅速下降, 逆转由于腹压升高继发的脏器损伤, 尤其对于肝脏的损伤。单纯抽腹水腹腔减压仅能改善腹腔高压, 抢救生命, 但如果不能阻止腹水的继续生成, 腹水的继续增加可导致二次ACS的发生, 造成肝脏及其他器官的再损伤。控制恶性腹水的再生成, 方法较多, 临床多采用腹腔灌注化疗, 最常使用的药物包括顺铂、5-氟尿嘧啶、博来霉素等。热灌注效果更佳^[46], 但化疗药物腹腔灌注, 常出现恶心、呕吐、剧烈腹痛、发热、骨髓抑制、肾功能损害等不良反应。对于已经出现过ACS的患者而言, 一般病情偏晚, 机体营养状况较差, 往往不能耐受化疗药物的不良反应。目前, 靶向治疗已应用于恶性腹水的控制, 血管内皮抑制素^[47]、贝伐单抗^[48]均取得良好的治疗效果。同时中药制剂如香菇多糖^[49]、复方苦参^[50]等也取得良好的治疗效果, 且不良反应较少, 尤其对于机体条件较差的恶性腹水患者, 值得临床推广。

7 参考文献

- Rezende-Neto JB, Rotstein OD. Abdominal catastrophes in the intensive care unit setting. *Crit Care Clin* 2013; 29: 1017-1044 [PMID: 24094389 DOI: 10.1016/j.ccc.2013.06.005]
- Lerner SM. Review article: the abdominal compartment syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 377-384 [PMID: 18513379 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03747.x]

- 3 Stagnitti F, Calderale SM, Priore F, Ribaldi S, Tiberi R, De Pascalis M, Corona F, Schillaci F, Costantini A, Salvi PF. Abdominal compartment syndrome: pathophysiologic and clinic remarks. *G Chir* 2004; 25: 335-342 [PMID: 15756955]
- 4 王宏业, 安峰, 杨秀义, 杨秀峰, 冉祥根. 腹腔置管减压治疗恶性腹水源性腹腔间隔室综合征29例临床观察. *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 273-275
- 5 Sugrue M. Intra-abdominal pressure: time for clinical practice guidelines? *Intensive Care Med* 2002; 28: 389-391 [PMID: 11967590 DOI: 10.1007/s00134-002-1253-2]
- 6 Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Wilmer A. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007; 33: 951-962 [PMID: 17377769 DOI: 10.1007/s00134-007-0592-4]
- 7 Sanchez NC, Tenofsky PL, Dort JM, Shen LY, Helmer SD, Smith RS. What is normal intra-abdominal pressure? *Am Surg* 2001; 67: 243-248 [PMID: 11270882]
- 8 刘丽蕾, 王湘英. 重症急性胰腺炎合并腹腔间隔室综合征诊治现状. *中华胰腺病杂志* 2014; 14: 139-143
- 9 乐冬友, 张阳德, 王志英, 郑翼德, 乐园, 赵志坚. 腹部创伤后24 h晶体液量与腹腔间隔室综合征的关系分析. *中国医学工程* 2006; 14: 58-60
- 10 袁璐. 无痛胃肠镜致不完全性肠梗阻合并腹腔间隔室综合征1例. *现代中西医结合杂志* 2011; 20: 1125-1126
- 11 戴毅敏, 凌静娴, 王志群, 李荣, 顾宁, 郑明明. 胡娅莉大量产后出血致腹腔间隔室综合征一例. *中华围产医学杂志* 2014; 17: 286-287
- 12 张建平, 倪家连, 刘晓明. 肝移植术后腹腔高压致腹腔间隔室综合征2例. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 758-760
- 13 卢秀波, 许雅娟, 马秀现, 许培钦. 布-加综合征继发腹腔间隔室综合征的处理. *中国普通外科杂志* 2001; 10: 166-168
- 14 Kendrick JE, Leath CA, Melton SM, Straughn JM. Use of a fascial prosthesis for management of abdominal compartment syndrome secondary to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 493-496 [PMID: 16449161 DOI: 10.1097/01.AOG.0000168445.41145.7b]
- 15 王丽, 谢镒鞠, 唐小峰, 王正刚, 刘道城, 张连阳, 葛衡江. 创伤失血性休克后腹腔高压对心肺基础监测指标的影响. *第三军医大学学报* 2013; 35: 2159-2163
- 16 余剑, 付晓娟, 张连阳. 腹内高压症对机体病理生理影响的研究进展. *解放军医药杂志* 2013; 25: 23-27
- 17 Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Johansson K, Kolkman K, Wilmer A. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1722-1732 [PMID: 16967294 DOI: 10.1007/s00134-006-0349-5]
- 18 De Waele JJ, Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick AW, Sugrue M, Balogh Z, Ivatury R, De Keulenaer B, Kimball EJ. Recommendations for research from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Acta Clin Belg* 2009; 64: 203-209 [PMID: 19670559 DOI: 10.1179/acb.2009.036]
- 19 江利冰, 张茂, 马岳峰. 腹腔高压和腹腔间隔室综合征诊疗指南(2013版). *中华急诊医学杂志* 2013; 22: 839-841
- 20 徐伟, Pierre M. ICU患者腹内压和腹腔灌注压影响因素分析. *中国医药* 2007; 2: 605-607
- 21 张志红. 恶性腹水研究进展. *中国肿瘤临床与康复* 2008; 15: 380-381
- 22 陈庆仁, 贺赐平, 李湖潮. 血性腹水45例临床分析. *中国医师杂志* 2003; 5: 1050-1051
- 23 杨显文, 姜海行, 卢威顺, 陈梅, 卢东红, 黄小丽, 王家旭, 覃山羽. Th22细胞在肝癌恶性腹水中的发病机制. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5069-5078
- 24 Saif MW, Siddiqui IA, Sohail MA. Management of ascites due to gastrointestinal malignancy. *Ann Saudi Med* 2009; 29: 369-377 [PMID: 19700895 DOI: 10.4103/0256-4947.55167]
- 25 Becker G. Medical and palliative management of malignant ascites. *Cancer Treat Res* 2007; 134: 459-467 [PMID: 17633074 DOI: 10.1007/978-0-387-48993-3_31]
- 26 Hu L, Ferrara N, Jaffe RB. Paracrine VEGF/VE-cadherin action on ovarian cancer permeability. *Exp Biol Med* (Maywood) 2006; 231: 1646-1652 [PMID: 17060686]
- 27 米登海, 陈学鹏. 腹腔内化疗治疗恶性腹水. *国际肿瘤学杂志* 2006; 33: 854-867
- 28 Schäfer M, Sägeser H, Reichen J, Krähenbühl L. Alterations in hemodynamics and hepatic and splanchnic circulation during laparoscopy in rats. *Surg Endosc* 2001; 15: 1197-1201 [PMID: 11443454 DOI: 10.1007/s004640080159]
- 29 吴伟, 朱维铭, 李宁. 腹内高压对门静脉压、中心静脉压影响的实验研究. *消化外科* 2006; 5: 266-268
- 30 Varela JE, Cohn SM, Giannotti GD, Dolich MO, Ramon H, Wiseberg JA, McKenney M. Near-infrared spectroscopy reflects changes in mesenteric and systemic perfusion during abdominal compartment syndrome. *Surgery* 2001; 129: 363-370 [PMID: 11231465 DOI: 10.1067/msy.2001.111695]
- 31 Cheatham ML, Malbrain ML. Cardiovascular implications of abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg* 2007; 62 Suppl 1: 98-112 [PMID: 24881706 DOI: 10.1179/acb.2007.62.s1.013]
- 32 Berger P, Nijsten MW, Paling JC, Zwaveling JH. The abdominal compartment syndrome: a complication with many faces. *Neth J Med* 2001; 58: 197-203 [PMID: 11334680 DOI: 10.1016/S0300-2977(01)00104-8]
- 33 Kopelman T, Harris C, Miller R, Arrillaga A. Abdominal compartment syndrome in patients with isolated extraperitoneal injuries. *J Trauma* 2000; 49: 744-747; discussion 747-749 [PMID: 11038095 DOI: 10.1097/00005373-200010000-00025]
- 34 Pelosi P, Quintel M, Malbrain ML. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics. *Acta Clin Belg* 2007; 62 Suppl 1: 78-88 [PMID: 24881704 DOI: 10.1179/acb.2007.62.s1.011]
- 35 Quintel M, Pelosi P, Caironi P, Meinhardt JP, Luecke T, Herrmann P, Taccone P, Rylander C,

■名词解释

腹腔压力(IAP): 腹腔封闭腔隙的稳态压力; 腹腔内高压(IAH): 当IAP值持续性或病理性重复性上升 ≥ 12 mmHg, 伴随局部血流出现紊乱的病理生理改变; 腹腔间隔室综合征(ACS): IAP出现持续升高并且 >20 mmHg, 伴或不伴有腹腔灌注压 <60 mmHg, 同时合并有新的器官功能障碍或衰竭; 监测腹腔灌注压(APP): 是指平均动脉压与IAP的差值。

同行评价

本文通过探讨MAACS继发肝脏损害的血流学改变、病理生理改变及病理变化,证实腹腔高压对肝脏有显著的损害,对于指导临床工作中对MAACS的治疗有积极意义。

- Valenza F, Carlesso E, Gattinoni L. An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 534-541 [PMID: 14670801 DOI: 10.1164/rccm.200209-1060OC]
- 36 van Minnen LP, Blom M, Timmerman HM, Visser MR, Gooszen HG, Akkermans LM. The use of animal models to study bacterial translocation during acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 682-689 [PMID: 17468930 DOI: 10.1007/s11605-007-0088-0]
- 37 程君涛, 肖光夏, 夏培元, 袁建成, 秦孝建. 腹内高压对兔肠道通透性及内毒素细菌移位的影响. *中华烧伤杂志* 2003; 19: 229-232
- 38 赵晓琴, 秦志丹, 卞晓聪, 陈英, 莫非, 陈强, 吴英林, 覃桦, 蒙永毅, 叶永康. SD大鼠腹腔高压动物模型建立及肝损伤的实验研究. *中华急诊医学杂志* 2013; 22: 1127-1131
- 39 王宏业, 尉继伟. 腹腔高压动物模型肝脏的继发改变. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 1393-1397
- 40 巩鹏, 许海波, 张嘉宁, 王忠裕. PPARs/NF-Kb及SOD在梗阻性黄疸大鼠肝脏损害中的作用. *中华肝胆外科杂志* 2010; 16: 620-623
- 41 Ganeshanantham G, Walsh SR, Varty K. Abdominal compartment syndrome in vascular surgery - A review. *Int J Surg* 2010; 8: 181-185 [PMID: 20074677 DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.01.001]
- 42 Schachtrupp A, Toens Ch, Hoer J, Klosterhalfen B, Lawong AG, Schumpelick V. A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model. *J Surg Res* 2002; 106: 37-45 [PMID: 12127806 DOI: 10.1006/jsre.2002.6421]
- 43 王宏业, 尉继伟, 杨靖. 改良腹腔高压气囊动物模型肝、肾病理改变. *中国实用医刊* 2015; 42: 62-65
- 44 莫非, 赵晓琴, 黄宗海, 韦宇宁, 曾湖, 黄明权. 腔高压对大鼠肝功能的独立影响. *蛇志* 2013; 25: 6-8
- 45 王正刚, 王丽, 孙士锦, 刘道城, 张连阳. 腹腔扩容术治疗猪失血性休克复苏后腹腔高压对肝脏的影响. *解放军医学杂志* 2012; 37: 104-108
- 46 侯仰韶, 时红萍. 热疗联合腹腔热灌注化疗治疗恶性腹水疗效与安全性的Meta分析. *中国循证医学杂志* 2013; 13: 1244-1250
- 47 高文彬, 王武龙, 王若雨, 王刚, 吕金燕, 孙丽娟. 重组人血管内皮抑制素治疗恶性胸腹腔积液的疗效观察. *中国实用医刊* 2009; 36: 46-47
- 48 Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, Jordan K, Bokemeyer C, Atanackovic D. Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? *Oncologist* 2009; 14: 1242-1251 [PMID: 20008305 DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0109]
- 49 费燕华, 王南瑶, 王琼. 香菇多糖联合化疗药物腹腔灌注结合热疗治疗恶性腹水的临床分析. *中国医师进修杂志* 2011; 34: 68-69
- 50 李小妹, 顾艳. 复方苦参注射液腹腔灌注治疗胃癌晚期腹腔积液疗效观察. *中国基层医药* 2016; 23: 2213-2215

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 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, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 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。

IL-1、IL-10 mRNA在异常胆液质载体溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中的表达

布威阿依谢姆·依迪斯, 卡思木江·阿西木江, 张景萍, 希林古·吾守尔, 阿布来提·阿合买提, 黄静静, 麦热拍提·阿卜杜拉, 阿地拉·阿不都艾尼, 库热西·玉努斯

布威阿依谢姆·依迪斯, 卡思木江·阿西木江, 张景萍, 阿地拉·阿不都艾尼, 库热西·玉努斯, 新疆医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

希林古·吾守尔, 新疆医科大学基础医学院生物教研室, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

阿布来提·阿合买提, 黄静静, 新疆医科大学基础医学院机能中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

麦热拍提·阿卜杜拉, 新疆维吾尔自治区医学专科学校药理学系 新疆维吾尔自治区和田市 848000

布威阿依谢姆·依迪斯, 在读硕士, 主要从事维吾尔医药与分子生物学研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260564.

作者贡献分布: 此课题由库热西·玉努斯设计; 布威阿依谢姆·依迪斯、希林古·吾守尔、黄静静、麦热拍提·阿卜杜拉及阿地拉·阿不都艾尼参与了研究过程; 阿布来提·阿合买提负责试剂的提供; 数据分析与论文写作由布威阿依谢姆·依迪斯、卡思木江·阿西木江及张景萍完成.

通讯作者: 库热西·玉努斯, 教授, 博士生导师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新市区新医路393号, 新疆医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室.
kurex8824@sina.com
电话: 0991-4362703

收稿日期: 2017-01-20

修回日期: 2017-02-23

接受日期: 2017-03-06

在线出版日期: 2017-03-28

Jing-Jing Huang, Mairepaiti·Abodula, Adila·Abuduaini, Kurexi·Yunusi

Buweiyaxiemu·Yidisi, Kasimujiang·Aximujiang, Jing-Ping Zhang, Adila·Abuduaini, Kurexi·Yunusi, Department of Biochemistry, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Xilinguli·Wushouer, Department of Biology, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Abulaiti·Ahemaiti, Jing-Jing Huang, Medical Functional Experiment Center, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Mairepaiti·Abodula, Department of Pharmacy, Xinjiang Uyghur Medical College, Hetian 848000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260564.

Correspondence to: Kurexi·Yunusi, Professor, Department of Biochemistry, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, 393 New Medical Road, New Urban Area, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. kurex8824@sina.com

Received: 2017-01-20

Revised: 2017-02-23

Accepted: 2017-03-06

Published online: 2017-03-28

背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 作为一种全身性疾病, 有许多细胞因子参与结肠黏膜的炎症免疫反应, 而且与UC的发病及严重程度密切相关, 维吾尔医学认为异常胆液质型人群易患胃肠炎、胃肠溃疡、胆囊炎、胰腺炎、肝炎、肝硬化、阑尾炎等消化系统疾病. 有关文献报道UC患者中异常胆液质型UC患者最多, 异常胆液质是UC的易感因素, 异常胆液质旺盛可诱发UC, 因此进一步研究异常胆液质载体溃疡性结肠炎中细胞因子的表达, 对探讨异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展以及对UC的治疗具有重要意义.

同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科

Expression of IL-1 and IL-10 mRNAs in colonic tissue of ulcerative colitis rats with abnormal sapra syndrome

Buweiyaxiemu·Yidisi, Kasimujiang·Aximujiang, Jing-Ping Zhang, Xilinguli·Wushouer, Abulaiti·Ahemaiti,

Abstract

To investigate the role of interleukin (IL)-1 α , IL-1 β and IL-10 in the pathogenesis and development of ulcerative colitis in rats with abnormal sapra syndrome.

■ 研发前沿

关于UC发病的免疫学机制研究目前较多是从细胞因子方面开展,细胞因子是对UC研究的热点,后续方药干预研究中作者可以通过检测并分析炎症相关细胞因子的表达水平来判断疗效、研究药物作用靶点和药物作用的分子生物学机制。

METHODS

A rat model of abnormal sapra syndrome was used to develop UC using trinitro-benzene-sulfonic acid (TNBS)/ethanol. Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the differences in IL-1 α , IL-1 β and IL-10 mRNA expression levels in the colonic tissues between normal rats (control group) and UC rats with abnormal sapra syndrome (model group).

RESULTS

Rat signs, symptoms and colonic mucosa damage suggested that UC with abnormal sapra syndrome was successfully induced. qRT-PCR results showed that compared with the normal group, the expression of IL-1 α , IL-1 β and IL-10 mRNAs was significantly up-regulated in the model group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Imbalance of inflammatory factors may occur in colon tissue of UC rats with abnormal sapra syndrome.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Abnormal sapra syndrome; Ulcerative colitis; Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction

Buweiyaxiemu • Yidisi, Kasimujiang • Aximujiang, Zhang JP, Xilinguli • Wushouer, Abulaiti • Ahemaiti, Huang JJ, Mairepaiti • Abodula, Adila • Abuduaini, Kurexi • Yunusi. Expression of IL-1 and IL-10 mRNAs in colonic tissue of ulcerative colitis rats with abnormal sapra syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 775-782 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/775.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v25.i9.775>

摘要

目的

探讨异常胆液质载体溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中炎症相关因子白介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-10在异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展中的作用。

方法

根据维吾尔医学体液理论建立异常胆液质载体证候模型的基础上,采用2,4,6-三硝基苯磺酸(trinitro-benzene-sulfonic acid, TNBS)/乙醇法构建异常胆液质载体溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病证大鼠模型,

并进行鉴定,应用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction, qRT-PCR)方法,检测正常组与异常胆液质载体UC病证模型组(模型组)大鼠结肠组织中IL-1 α 、IL-1 β 、IL-10 mRNA表达水平,并分析其表达差异。

结果

模型鉴定与HE染色结果显示,模型组大鼠体征、症状、结肠黏膜损伤等均符合异常胆液质载体UC病证模型的判定标准;qRT-PCR结果显示,与正常组比较,模型组大鼠结肠组织中IL-1 α 、IL-1 β 、IL-10的mRNA表达水平均上调,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中存在炎症相关因子平衡紊乱。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 异常胆液质; 溃疡性结肠炎; 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应

核心提要: 异常胆液质载体溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病证模型组大鼠结肠组织中抗炎细胞因子和促炎细胞因子之间平衡紊乱,与以往研究中UC模型相比异常胆液质载体UC病证模型中白介素-1 β 的表达量更高。

布威阿依谢姆·依迪斯, 卡思木江·阿西木江, 张景萍, 希林古·吾守尔, 阿布来提·阿合买提, 黄静静, 麦热拍提·阿卜杜拉, 阿地拉·阿不都艾尼, 库热西·玉努斯. IL-1、IL-10 mRNA在异常胆液质载体溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中的表达. *世界华人消化杂志* 2017; 25(9): 775-782 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/775.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v25.i9.775>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病机制复杂的慢性非特异性炎症性疾病,他病变多位于乙状结肠和直肠,也可延伸至降结肠,甚至整个结肠. UC是肠道菌群平衡在遗传易感性宿主中失调而产生异常免疫应答的结果^[1-3]. 其发展的分子病因涉及免疫、遗传微生物、环境等多种因素,并免疫系统在UC的发生发展中起关键性的作用^[4,5]. 其中细胞因子的作用尤为重要,促炎和抗炎细胞因子在调节肠道免疫、炎症反应中起关键作用,在UC的发病过程中

有重要的意义和作用^[6,7]。各种细胞因子表达水平的异常或两类因子之间的平衡失调,均可导致UC的发生。因此,探讨细胞因子在UC发病过程中的表达调控机制对于从根本上防治UC具有十分重要的意义。

维吾尔医学体液论是维医认识人体正常生理功能和病理过程的主要理论依据,体液论认为体液是人体摄入的营养物质通过肝脏和各种腺体的加工而形成的复杂液体。维医将人体中的体液分为黑胆质、血液质、黏液质、胆液质4种体液组成。各体液质在各自的数量和质量上保持着相对稳定平衡的状态并为体内各细胞、组织、器官及系统发挥正常生理功能提供稳定的内环境,最终维持生命的正常延续^[8],所以他是维持机体健康状态的基础。体液的异常变化是疾病发生的土壤、是疾病产生的根本所在,不良饮食、不良环境、感染、精神状态异常(焦虑、忧郁、愤怒、恐惧感等)等内外因素的长期作用会影响体液质的生成及其调节过程,可使体液发生结构上的失衡、数量或质量的异常变化,产生相应的异常体液质(异常血液质、异常黏液质、异常胆液质和异常黑胆质)。在肝脏形成的胆液质一部分浓缩于胆囊,而绝大部分通过肝静脉运输到下腔静脉,他不仅参与营养物质的提供、消化和吸收(促进脂类物质的分解),而且具有防毒、解毒的作用,并帮助加快其他体液质的运输,参与免疫调节^[8-10]。异常胆液质强烈刺激胃和胰腺,使胃肠黏膜发生炎症,若进一步发展会造成胃、肠溃疡等疾病,因此异常胆液质旺盛可诱发UC^[11]。文献报道^[12]129例UC患者中异常黑胆质型患者占20.93%,异常血液质型患者占16.28%,异常黏液质型患者占18.60%,异常胆液质型患者占44.19%,异常胆液质型UC患者最多,说明异常胆液质体液是UC发生的易感因素,但其具体机制尚不清楚。

因此本研究在维吾尔医学理论的指导下建立异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证大鼠模型,检测大鼠结肠组织中炎症相关因子IL-1 α 、IL-1 β 、IL-10的mRNA表达水平的变化,并探讨其在异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展过程中的作用,进一步为方药干预UC奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 健康的SPF级 δ 、体质量200 g \pm

30 g之间的Wistar大鼠20只(由新疆医科大学实验动物中心提供)。黑胡椒、干姜、西红花(由新疆维吾尔自治区维吾尔医院提供)。TNBS(Sigma, 美国,批号: #SLB 6263V), RNA提取试剂TRIzol购自Invitrogen公司,逆转录试剂盒购自美国Thermo, 2 \times SYBR-Green Mix购自德国QIAGEN, 2 \times Taq PCR MasterMix购自北京TIANGEN, 核酸染料GoldenView, 琼脂糖(BIOWEST, 西班牙), 水合氯醛、生理盐水, 无水乙醇、液体石蜡、乙醚, 甲醛, 异丙醇、氯仿, 引物借助Primer 5.0软件设计, 由华大基因科技服务总部合成。仪器设备: FLI-2999HT型人工气候箱; 梯度PCR仪(BIO-RAD inCyclerTM Thermal Cycler, 美国); 实时荧光定量PCR仪(ABI 7500 Real-Time PCR, 美国); 低温高速离心机(Eppendorf centrifuge 5417R, 德国); 凝胶成像仪(BIO-RAD, 美国); 超微量分光光度计(Thermo Scientific NanoDrop 2000c, 美国); -80 $^{\circ}$ C超低温冰箱(Thermo Forma 900 series, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组: 将动物适应性喂养1 wk以后, 完全随机法随机分为正常组(10只)、异常胆液质载体UC病证组(10只)。

1.2.2 异常胆液质载体UC病证模型组: (1)异常胆液质证的建立。异常胆液质载体UC病证组(模型组)按照黄静静等^[13]的研究方法, 建立并鉴定异常胆液质载体动物模型。正常组(对照组)大鼠室内温度不受任何刺激也不做任何处理; (2)异常胆液质载体UC病证模型组的构建。异常胆液质证建立成功后, 在此基础上, 建立UC模型。造模前1 d禁食; 大鼠以10%水合氯醛0.3 mL/100 g的剂量腹腔注射麻醉后, 在液体石蜡的润滑下, 用输液导管(直径3 mm, 长度约8 cm)经肛门轻柔插入大鼠结肠内约8 cm处, 注入70 mg/kg 2,4,6-三硝基苯磺酸(trinitrobenzene-sulfonic acid, TNBS)加入等体积50%乙醇的灌肠液, 将大鼠头倒放置1 min, 然后保持平躺自然清醒。观察24 h之后处理动物并收集标本。

1.2.3 标本的收集: 用乙醚麻醉, 从腹主动脉取血; 取距肛门5-8 cm的结肠组织, 沿肠系膜缘剪开, 用生理盐水冲洗干净后将结肠展开, 黏膜表面朝上, 进行肉眼观察结肠黏膜损伤, 按评分标准评分(表1); 剪取病灶部位取材, 一部分约0.5 cm \times 0.5 cm立即置于40 g/L甲醛溶液

■ 相关报道

(1)维医认为溃疡性结肠炎是由于人体气质及体液平衡失调、各个支配器官功能失调、环境、饮食、遗传因素等多种内外因素相互共同作用引起的全身性疾病; (2)体液的异常变化是疾病发生的土壤、是疾病产生的根本所在。维医疾病治疗原则是根据引起疾病的异常体液的性质, 调节体液质的数量、质量及他们之间的关系, 首先使异常体液排出体外, 使气质复原、体液平衡, 达到治疗目的; (3)异常胆液质证人群白细胞计数(主要是淋巴细胞)和血红蛋白数量都减少, 导致体内抗炎、抗病毒作用、免疫功能、能量生成等均会受到影响, 因此比较好发现消化系统疾病; (4)细胞因子与抗炎细胞因子之间的平衡失调被视为UC的一个重要发病机制。

■ 创新盘点

本研究表明在异常胆液质载体UC病理模型组大鼠结肠组织中存在抗炎细胞因子和促炎细胞因子之间平衡紊乱. 抗炎因子和促炎因子的平衡失调是UC发生发展的诱发因素. 本研究发现异常胆液质载体溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中白介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-10的mRNA表达水平均上调, 其中IL-1 β 的表达水平比以往研究中UC模型IL-1 β 的表达水平高.

表 1 结肠黏膜肉眼与镜下判定评分标准

分值	肉眼观察结肠黏膜损伤程度	镜下组织病理学观察		
		上皮细胞	炎细胞	黏膜
0	肠壁无损伤	形态正常	没有炎细胞浸润	-
1	肠壁轻度充血、水肿, 表面光滑, 无糜烂或溃疡	有杯状细胞丢失	炎细胞浸润至黏膜基层	黏膜正常或基本正常, 形成肉芽组织伴纤维化
2	肠壁充血水肿, 黏膜粗糙呈颗粒感, 有糜烂或肠粘连	杯状细胞大面积丢失	炎细胞浸润至黏膜肌层, 有大量慢性炎性细胞浸润	上皮覆盖不全
3	肠壁黏膜充血水肿, 表面有坏死及溃疡形成, 大纵径<1 cm, 肠壁增厚或表面有坏死及炎症	杯、柱状细胞丢失	浸润深入到黏膜下层, 有大量中性粒细胞浸润	有溃疡形成, 伴随黏膜增厚和明显水肿
4	肠壁高度充血水肿, 黏膜坏死及溃疡形成, 溃疡最大纵径 \geq 1 cm, 或全壁结肠坏死、中毒性巨结肠导致死亡; 病变范围每增加1 cm, 计分加1	杯、柱状细胞大面积丢失	浸润到达黏膜下层	-

每只大鼠镜下观察总评分为上皮细胞评分+炎细胞浸润+黏膜评分.

表 2 qRT-PCR引物列表 (mRNA)

基因	引物序列	扩增产物长度(bp)	退火温度(°C)
IL-1 α	上游: ACATGTATGCCTACTCATCGGG	127	57
	下游: TCCGGAATCTCCTTCAGCCAAC		
IL-1 β	上游: AGGAGAGACAAGCAACGACAA	122	57
	下游: GTTTGGGATCCACACTCTCCA		
IL-10	上游: GCTCAGCACTGCTATGTTGC	183	67
	下游: TGTTGTCCAGCTGGTCCTTC		
β -actin	上游: AGCCATGTACGTAGCCATCC	115	57
	下游: ACCCTCATAGATGGGCACAG		

固定, 石蜡包埋切片, HE染色, 进行病理组织学观察, 按文献[14]所述评分标准进行评分(表1)以盲法阅组织切片; 结肠组织装在冻存管后均置于-80 °C冰箱保存, 备用.

1.2.4 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应: (1) 结肠组织总RNA的提取. 采用经典的TRIzol法提取大鼠结肠组织总RNA. 按TRIzol试剂说明书进行. 所有试剂及耗材均要求无DNA和RNA酶; (2)总RNA的鉴定. 在含核酸染料的1%琼脂糖凝胶进行RNA电泳. 电泳条件: 80 V进行5 min, 50 V电泳40 min. 在紫外灯下观察结果, 并通过凝胶成像仪获取图像. 检测浓度及纯度: 应用NanoDrop超微量分光光度计测定RNA样品浓度以及260 nm/280 nm比值(比值应>1.8), 即纯度; (3)引物序列的设计与合成. 在Genbank中寻找 β -actin、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-10的mRNA序列, 采用Primer5.0软件设计引物,

由华大基因技术服务总部合成引物. 引物序列如表2; (4)实时荧光定量RT-PCR检测. 取1 μ g总RNA以Thermo反转录试剂盒进行DNA消化并RNA反转录为cDNA. 然后在梯度PCR仪上进行对cDNA的质检、对引物退火温度以及引物量的摸索, 最后以合成的cDNA为模板, 以 β -actin为内参照在ABI 7500 Real-time PCR仪上进行PCR扩增, qPCR反应体系为: 2 \times SYBR-Green Reaction Mix 10 μ L, 上下引物各0.5 μ L(IL-10上下引物各0.3 μ L), cDNA模板1 μ L, 加ddH₂O补足体系至20 μ L, 反应程序: 预变性95 °C 10 min, 95 °C 15 s+退火温度1 min, 循环40次. 记录各样本对应的Ct值.

统计学处理 数据应用SPSS17.0统计软件处理. 通过2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法^[15], 获取mRNA的相对表达量. 采用 χ^2 检验和t检验, 数据以mean \pm SD表示, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

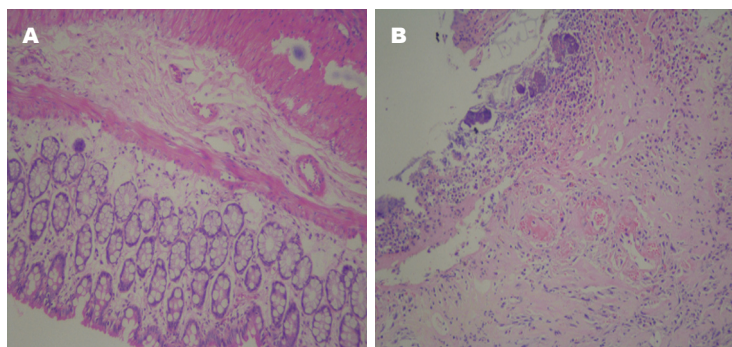


图1 正常组和异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织HE染色. A: 正常组; B: 异常胆液质载体UC病证模型组. UC: 溃疡性结肠炎.

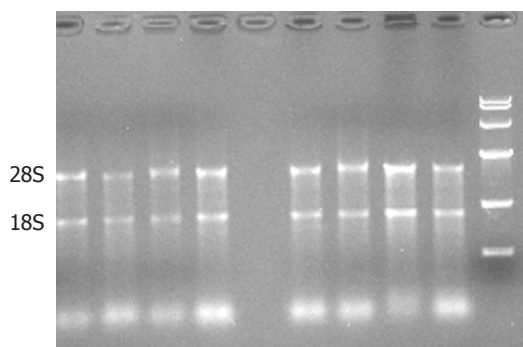


图2 组织RNA电泳结果图谱.

2 结果

2.1 大鼠一般状态变化 异常胆液质证建立后, 与正常组相比, 一般状态发生了明显的变化, 比如舌苔干、黄, 毛发没有光泽, 易怒, 对刺激较敏感, 尿色深黄, 大便颗粒状、略硬等. 异常胆液质载体UC病证成功建立后, 与正常组相比, 异常胆液质载体UC病证组大鼠的活动明显减少, 体质量减轻, 精神萎靡, 喜欢蜷缩, 毛色暗淡无光泽, 可出现稀便、黏液便、脓液便以及血便.

2.2 结肠黏膜的损伤情况 与正常组相比模型组大鼠结肠黏膜明显有充血水肿, 肠黏连、溃疡形成, 严重者溃疡最长径介于1-2 cm之间, 黏膜坏死以及肠壁增厚. 病理切片结果显示: 黏膜上皮细胞坏死脱落, 腺体脱落, 纤维素渗出, 隐窝细胞大面积丢失, 炎细胞浸润达到黏膜下层, 中性粒细胞浸润, 脱落处部分区域淋巴滤泡增生, 溃疡形成, 重者溃疡深达黏膜下层及肌层, 伴有个别黏膜腺体核大、深染、增生(图1); 如表3所示, 正常组与模型组病理学评分分级有统计学差异($P<0.05$).

2.3 qRT-PCR结果 (1)RNA质检. 电泳图谱(图2)

所示, 18S、28S条带清楚, 说明总RNA没有降解. $260/280$ (及纯度) >1.90 . 提取RNA可以做为逆转录的模板进行以下的实验; (2)候选基因mRNA表达水平检测结果. 如表4所示, 异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中IL-1 α 、IL-1 β 、IL-10的mRNA表达水平平均上调, 并与正常组之间差异均有统计学意义($P<0.05$), 但IL-10的mRNA表达量比IL-1 α 、IL-1 β mRNA的表达量少.

3 讨论

维医认为溃疡性结肠炎是由于人体气质及体液平衡失调, 各个支配器官功能失调, 环境、饮食、遗传因素等多种内外因素相互共同作用引起的全身性疾病^[16]. 目前, 对于UC的发病机制尚缺乏一个完整的阐述. 但已确定UC的发病机制涉及环境, 肠道菌群, 免疫系统和遗传4个基本要素^[17-19]. 其中免疫系统方面的研究, 特别是自身免疫学说更为广泛地受到关注, 尤其是UC作为一种全身性疾病, 有许多细胞因子参与结肠黏膜的炎症免疫反应, 而且与UC的发病及严重程度密切相关^[20].

异常胆液质证人群白细胞计数(主要是淋巴细胞)和血红蛋白数量都减少, 导致体内抗炎、抗病毒作用、免疫功能、能量生成等均会受到影响, 因此比较好发消化系统疾病^[21,22]. 本课题组前期研究结果表明, 异常胆液质载体证候模型组大鼠结肠组织黏膜及黏膜下层存在炎细胞浸润、淋巴细胞浸润形成滤泡, 存在细胞膜模糊不清、细胞间隙增宽、柱状细胞和杯状细胞出现异常、线粒体空泡变等超微结构的变化. 说明干热环境、慢性电刺激等复合因素可能诱发异常胆液质证大鼠结肠组织的炎症反应^[13]. 因此进一步研究异常胆液质载

应用要点

本文不仅在研究异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展过程中具有重要意义, 还有进一步为方药干预UC奠定基础. 此外在研究UC发病机制及发展中有重要意义.

■名词解释

胆液质：所摄取的干热性食物被消化后通过肝脏和各种腺体的加工生成一种颜色略黄、味极苦的体液，属性干热。其一部分浓缩于胆囊，而绝大部分通过肝静脉运输到下腔静脉，他不仅参与营养物质的提供、消化和吸收(促进脂类物质的分解)，而且具有防毒、解毒的作用，并帮助加快其他体液质的运输，参与免疫调节；
异常胆液质：正常胆液质由于各种内外因素作用下质量和数量上发生变化，从而成为相应疾病的发生创造内环境的异常体液；
异常胆液质载体UC：又称异常胆液质型UC，异常胆液质的基础上形成的溃疡性结肠炎。

表 3 正常组和异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠肉眼评分等级

分组	评分等级					统计值	
	0级	1级	2级	3级	4级	χ^2 值	P值
正常组	6	0	0	0	0	12.00	0.002 ^a
异常胆液质载体UC病证组	0	0	0	5	1		

^aP<0.05 vs 正常组. UC: 溃疡性结肠炎.

表 4 正常组与异常胆液质载体UC病证模型组结肠组织3个基因的mRNA表达差异

分组	IL-1 α	IL-1 β	IL-10
正常组	0.83 \pm 0.19	1.05 \pm 0.09	1.16 \pm 0.25
异常胆液质载体UC病证模型组	114.45 \pm 50.59 ^a	306.06 \pm 72.25 ^a	11.97 \pm 6.10 ^a

^aP<0.05 vs 正常组. UC: 溃疡性结肠炎; IL: 白介素.

体溃疡性结肠炎中细胞因子的表达, 对探讨异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展具有重要意义.

细胞因子包括促炎因子和抗炎因子, 二者在UC的发病过程中有重要的意义和作用. 促炎因子与抗炎因子之间的平衡失调被视为UC的一个重要发病机制^[7].

IL-1细胞因子是与免疫调节、炎症和组织损伤密切相关的重要介质. IL-1家族成员众多, 主要包括IL-1 α 、IL-1 β 和IL-1受体拮抗剂(IL-1Ra). IL-1 α 、IL-1 β 结合相同的受体, 并发挥相同的生物活性, 但其产生和分泌的方式有区别. IL-1在炎症或应激条件下主要由髓系细胞产生、分泌, 其中最主要是单核细胞和巨噬细胞^[23]. 本实验结果显示, 异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中IL-1 α 、IL-1 β 的mRNA表达水平均上调, 此外, IL-1 β 的mRNA表达水平高于IL-1 α . IL-1反作用于巨噬细胞和T淋巴细胞, 促进IL-2、IFN- γ 、IL-8等更多炎性细胞因子的释放; 还具有吸收中性粒细胞等炎性细胞进入肠道黏膜, 促使其产生炎症趋化作用^[6]. IL-1在免疫调节和炎症过程中通过诱导许多效应蛋白的表达而起重要作用, 例如细胞因子/趋化因子、环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)、一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)^[24]. 通过在内皮细胞、基质细胞和白细胞上增加整合素的表达从而促进炎症细胞浸润, 诱发组织发生炎症反应^[23].

IL-1 β 可激活T淋巴细胞和B淋巴细胞, 增强NK细胞活性, 从而上调免疫功能. 更重要的是, IL-1 β 促使中性粒细胞和巨噬细胞活化, 促进炎性细胞释放前列腺素、血栓素、血小板活化因子等, 从而增加上皮细胞和内皮细胞的通透性^[25].

IL-10是重要的多效性免疫调节细胞因子, 由巨噬细胞、T辅助1(Th1)、Th2淋巴细胞、树突细胞、细胞毒性T细胞、单核细胞和肥大细胞分泌. IL-10的免疫调节活性基于其抑制细胞因子合成和抗原递呈的能力^[26]. IL-10的主要生物学功能是抑制IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 、单核细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 alpha, MIP-1 α)、嗜酸粒细胞趋化因子以及iNOS、COX-2等的分泌和调节几种免疫细胞的分化与增殖, 减少组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)增加IL-1受体拮抗剂、可溶性TNF- α 受体和MMP的组织抑制剂等几种抗炎蛋白的表达, 从而限制和终止炎症反应^[27-30].

研究^[31]发现, UC模型组大鼠结肠组织中IL-1 β mRNA第1天和第3天的表达量分别为正常组的87倍和159倍; IL-10 mRNA第1天和第3天的表达量分别为正常组的36倍和70倍, 且第3天他们的表达量达到高峰. 本研究发现, 与正常组相比, 模型组结肠组织中IL-1 α 、IL-1 β 、IL-10 mRNA表达水平均上调, 差异有统计学意义, 尤其是IL-1 α 、IL-1 β 的mRNA表达上调水平分别为正常组的137倍、291倍, 也明显高

于IL-10, IL-10的上调水平为正常组的10倍。说明, 促炎和抗炎细胞因子之间平衡失调, 且促炎因子的作用占优势, 因此IL-1 α 、IL-1 β 表达上调有利于炎症始动因子的作用, 同时可使黏膜充血、水肿、屏障功能减弱, 引起肠道细菌移位, 从而加重肠黏膜炎症^[25]。

本研究表明, 异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中存在抗炎细胞因子和促炎细胞因子之间平衡紊乱。抗炎因子和促炎因子的平衡失调是UC发生发展的诱发因素。提示抗炎因子和促炎因子的平衡关系为UC的方药干预治疗和研究提供靶点。

4 参考文献

- Chretien PB, Lipson SD, Makuch R, Kenady DE, Cohen MH, Minna JD. Thymosin in cancer patients: in vitro effects and correlations with clinical response to thymosin immunotherapy. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1787-1790 [PMID: 215307 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055]
- Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4807-4812 [PMID: 16937461]
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]
- Yang H, Rotter JL, Toyoda H, Landers C, Tyran D, McElree CK, Targan SR. Ulcerative colitis: a genetically heterogeneous disorder defined by genetic (HLA class II) and subclinical (antineutrophil cytoplasmic antibodies) markers. *J Clin Invest* 1993; 92: 1080-1084 [PMID: 8349790 DOI: 10.1172/JCI116613]
- Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, Ruiz-Morales JA, Higuera L, Cutiño T, Rodríguez-Pérez JM, Villarreal-Garza C, Granados J. Clinical and genetic heterogeneity in Mexican patients with ulcerative colitis. *Hum Immunol* 2003; 64: 119-123 [PMID: 12507822 DOI: 10.1016/S0198-8859(02)00772-3]
- 口锁堂, 吴焕淦, 施达仁. 白介素与溃疡性结肠炎. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 405-411
- Anand AC, Adya CM. Cytokines and inflammatory bowel disease. *Trop Gastroenterol* 1999; 20: 97-106 [PMID: 10695414]
- 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都热依木·玉苏甫. 维吾尔基础理论学. 新疆人民出版社, 2011: 125-135
- 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔气质、体液论及其现代研究. 新疆科技出版社, 2003: 51-52
- 买买提明·沙比尔. 维吾尔医学诊断学. 新疆科技卫生出版社, 1993: 224-229
- 张景萍, 买买提斯木·吾布力艾山, 黄静静, 钟莉, 卡思木江·阿西木江, 许晨波, 吴桂霞, 麦日排提·阿卜杜拉, 哈木拉提·吾甫尔, 库热西·玉努斯. 维吾尔医异常胆液质载体证候大鼠结肠代谢组学研究. *新疆医科大学学报* 2016; 39: 1363-1367
- 阿衣努尔·买买提迪克, 吾尔古丽·阿卜杜来海提, 哈木拉提·吾甫尔, 肉孜巴克·阿吉. 129例溃疡性结肠炎患者维吾尔医异常体液分型的量化诊断入选项专家咨询研究. *科技导报* 2013; 31: 64-70
- 黄静静, 张景萍, 李小溪, 湛文博, 卡思木江·阿西木江, 哈木拉提·吾甫尔, 库热西·玉努斯. 维吾尔医异常胆液质载体证候大鼠模型的建立. *新疆医科大学学报* 2016; 39: 1353-1358
- Obermeier F, Dunger N, Strauch UG, Grunwald N, Herfarth H, Schölmerich J, Falk W. Contrasting activity of cytosin-guanosin dinucleotide oligonucleotides in mice with experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 217-224 [PMID: 14616780 DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02288.x]
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻ $\Delta\Delta C_T$ Method. *Methods* 2001; 25: 402-408 [PMID: 11846609 DOI: 10.1006/meth.2001.1262]
- 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都热依木·卡地尔. 维吾尔医药及其他传统医学研究与应用. 新疆人民出版社, 2003: 39-40
- Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 390-407 [PMID: 16819502 DOI: 10.1038/ncpgasthep0528]
- Fiocchi C. Future of IBD pathogenesis: how much work is left to do? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 Suppl 2: S145-S147 [PMID: 18816721 DOI: 10.1002/ibd.20659]
- Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573-621 [PMID: 20192811 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225]
- 伟宁, 张熙纯, 刘丽. 活动期溃疡性结肠炎发病机制的免疫学探讨. *中国现代医学杂志* 2003; 8: 74-79
- 阿衣古丽·玉努斯, 黄静静, 库热西·玉努斯. 维吾尔医异常胆液质证的相关指标特点研究. *新疆医科大学学报* 2014; 39: 1121-1123
- 帕丽旦·买买提, 甫拉提·吐尔逊, 买买提卡斯木·吾布力艾山, 哈木拉提·吾甫尔, 努尔比亚·吾布力, 库热西·玉努斯. 维吾尔医学异常体液与血常规相关性研究. *新疆医科大学学报* 2014; 14: 3104-3106
- Voronov E, Dotan S, Krelin Y, Song X, Elkabets M, Carmi Y, Rider P, Idan Cohen M, Kaplanov I, Apte RN. Unique Versus Redundant Functions of IL-1 α and IL-1 β in the Tumor Microenvironment. *Front Immunol* 2013; 4: 177 [PMID: 23847618 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00177]
- Dinarelli CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: S1-S13 [PMID: 14989423]
- Zhang JX, Dang SC, Qu JG, Wang XQ, Chen GZ. Changes of gastric and intestinal blood flow, serum phospholipase A2 and interleukin-1 β in rats with acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3578-3581 [PMID: 15962379 DOI: 10.3748/wjg.v11.i23.3578]
- Hyun MH, Lee CH, Kang MH, Park BK, Lee YH. Interleukin-10 promoter gene polymorphisms and susceptibility to asthma: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e53758 [PMID: 23335974 DOI: 10.1371/journal.pone.0053758]
- Rosenwasser LJ, Borish L. Genetics of atopy and asthma: the rationale behind promoter-based candidate gene studies (IL-4 and IL-10). *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S152-S155 [PMID: 9351597 DOI: 10.1164/ajrccm.156.4.12tac-14]
- Peng H, Wang W, Zhou M, Li R, Pan HF, Ye DQ.

同行评价

本文进行了异常胆液质载体溃疡性结肠炎模型的构建并监测了其结肠组织中炎症因子和抗炎性因子的表达, 有一定的价值。

- Role of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1255-1266 [PMID: 23708831 DOI: 10.1007/s10067-013-2294-3]
- 29 Borish L. IL-10: evolving concepts. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 293-297 [PMID: 9525442 DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70238-6]
- 30 Trifunović J, Miller L, Debeljak Ž, Horvat V. Pathologic patterns of interleukin 10 expression - a review. *Biochem Med (Zagreb)* 2015; 25: 36-48 [PMID: 25672465 DOI: 10.11613/BM.2015.004]
- 31 李进, 杨锐, 邓豫, 蔡少鑫, 曹小年, 李小兰, 陶德定, 胡俊波. IL-1 β 、IL-10在大鼠溃疡性结肠炎模型中的表达. *南昌大学学报(医学版)* 2010; 12: 41-45

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《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一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》. (郭鹏)

TGF- β_1 中和抗体对TNBS慢性结肠炎动物模型纤维化的影响

戴萌, 金雷, 徐维田, 熊毅敏, 王一鸣, 郑国荣

戴萌, 徐维田, 熊毅敏, 王一鸣, 郑国荣, 中国人民解放军武汉总医院消化内科 湖北省武汉市 430000

金雷, 湖北省第三人民医院消化内科 湖北省武汉市 430000

戴萌, 主治医师, 主要从事炎症性肠病方向的研究.

作者贡献分布: 戴萌与金雷对此文所作贡献均等; 此课题由戴萌、金雷、徐维田、熊毅敏、王一鸣及郑国荣设计; 研究过程由戴萌与金雷操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由熊毅敏提供; 数据分析由戴萌与徐维田完成; 本论文写作由戴萌与金雷完成.

通讯作者: 金雷, 主治医师, 430000, 湖北省武汉市中山大道26号, 湖北省第三人民医院消化内科. 15634619@qq.com
电话: 027-83743302

收稿日期: 2016-12-15
修回日期: 2017-01-21
接受日期: 2017-02-17
在线出版日期: 2017-03-28

Effect of TGF- β_1 neutralizing antibody on intestinal fibrosis in a mouse model of chronic colitis induced with trinitrobenzene sulfonic acid

Meng Dai, Lei Jin, Wei-Tian Xu, Yi-Min Xiong, Yi-Ming Wang, Guo-Rong Zheng

Meng Dai, Wei-Tian Xu, Yi-Min Xiong, Yi-Ming Wang, Guo-Rong Zheng, Department of Gastroenterology, Wuhan General Hospital of Chinese PLA, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Lei Jin, Department of Gastroenterology, the Third General Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Lei Jin, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Third General

Hospital of Hubei Province, 26 Zhongshan Avenue, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 15634619@qq.com

Received: 2016-12-15
Revised: 2017-01-21
Accepted: 2017-02-17
Published online: 2017-03-28

Abstract

To evaluate the effect of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) neutralizing antibody on intestinal fibrosis in a mouse model of chronic colitis induced with trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS).

METHODS

Forty-eight Balb/c mice were randomly divided into a normal control group, a model control group, a treatment control group, and a TGF- β_1 antibody group. Chronic colitis and intestinal fibrosis were induced with TNBS/ethanol enema for 6 wk. Mice in the TGF- β_1 antibody group and treatment control group were administered with TGF- β_1 neutralizing antibody and physiological saline, respectively, at 24 h after the administration of TNBS/ethanol enema. The pathological changes in intestine tissue were detected by HE and VG collagen staining. Expression of TGF- β_1 and collagen types I, III, and V mRNAs in the colon was detected.

RESULTS

HE and VG collagen staining showed that pathologic histology was improved in the TGF- β_1 antibody group. The expression of

背景资料

肠道纤维化性狭窄是克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者肠道慢性炎症发展的必然结果,但目前临床上常用的治疗手段对已形成肠道纤维化均无明显的疗效.虽然已有以促纤维化因子关键因子转化生长因子- β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)为靶点的TGF- β_1 中和抗体的抗纤维化的治疗研究,但其对肠道纤维化的影响尚未见报道.

同行评议者

冯百岁, 教授, 郑州大学第五附属医院消化内科; 靖大道, 教授, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 吴巧凤, 副研究员, 成都中医药大学针灸推拿学院

■ 研究前沿

肠纤维化是多种炎症性肠病比较棘手的并发症, TGF- β_1 在此过程中起了关键作用. TGF- β_1 中和抗体对于纤维化的治疗作用已有文献报道, 但对于肠道纤维化的作用尚未见报道研究, 另是否有致免疫性疾病甚至肿瘤的可能未见研究.

collagen types I, III, and V and TGF- β_1 mRNAs decreased significantly in the TGF- β_1 antibody group compared with the model control group and the treatment control group ($P < 0.05$). The protein expression of TGF- β_1 also decreased significantly in the TGF- β_1 antibody group compared with the model control group and the treatment control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

TGF- β_1 neutralizing antibody can effectively down-regulate the expression of TGF- β_1 and collagen in mice with chronic colitis, and intestinal fibrosis can be abrogated by targeting TGF- β_1 .

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: TGF- β_1 neutralizing antibody; Intestinal fibrosis; Collagen

Dai M, Jin L, Xu WT, Xiong YM, Wang YM, Zheng GR. Effect of TGF- β_1 neutralizing antibody on intestinal fibrosis in a mouse model of chronic colitis induced with trinitrobenzene sulfonic acid. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 783-791 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/783.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.783>

摘要

目的

观察转化生长因子- β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)中和抗体对2,4,6-三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)慢性结肠炎动物模型中小鼠肠道纤维化的影响.

方法

将48只Balb/c小鼠分为正常对照组、TNBS模型组、治疗对照组和TGF- β_1 抗体组, TNBS 6 wk灌肠造模, TGF- β_1 抗体组于每次TNBS灌肠后24 h给予TGF- β_1 抗体灌肠治疗, 光镜下观察结肠组织学变化, RT-PCR检测各组小鼠肠道中I、III、V型胶原蛋白及TGF- β mRNA水平, 免疫组织化学、Western blot检测各组小鼠结肠中TGF- β_1 水平并分析结果.

结果

(1)HE染色和VG胶原蛋白染色发现, TGF- β_1 抗体组小鼠未见大量胶原蛋白聚集, 固有肌层明显增厚, 较TNBS模型组、治疗对照组

改善; (2)TGF- β_1 抗体组结肠I、III、V型胶原蛋白及TGF- β mRNA较TNBS模型组及治疗对照组均降低($P < 0.05$); (3)免疫组织化学、Western blot发现TGF- β_1 抗体组较TNBS模型组及治疗对照组结肠内TGF- β_1 均降低($P < 0.05$).

结论

TGF- β_1 中和抗体拮抗TGF- β_1 , 下调小鼠结肠组织中胶原蛋白的表达, 抑制TNBS慢性结肠炎动物模型纤维化.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: TGF- β_1 中和抗体; 肠道纤维化; 胶原蛋白

核心提要: 通过反复的2,4,6-三硝基苯磺酸灌肠构建模拟克罗恩病(Crohn's disease, CD)慢性肠道纤维化的小鼠动物模型, 应用转化生长因子中和抗体灌肠进行干预性治疗, 发现该中和抗体对CD模型小鼠肠道纤维化形成的治疗效应.

戴萌, 金雷, 徐维田, 熊毅敏, 王一鸣, 郑国荣. TGF- β_1 中和抗体对TNBS慢性结肠炎动物模型纤维化的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(9): 783-791 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/783.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.783>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD), 以透壁性炎症为特征, 导致大量异常的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉淀, 从而引发肠道纤维化性狭窄, 并最终导致肠梗阻^[1,2]. 有数据表明, 40%以上病例有程度不等的肠梗阻, 且反复发生, 多数患者在有生之年最终需要手术治疗^[3-5]. 动物模型极大地促进了我们对慢性肠道炎症及纤维化性狭窄机制的了解, 2,4,6-三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)慢性结肠炎动物模型是目前较为成功的动物模型之一^[6]. 转化生长因子- β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)是组织器官纤维化中进程中的关键调节因子, 可直接作用成纤维细胞合成大量的ECM产生促纤维化作用, 可被作为纤维化治疗的靶点^[7]. 我们的前期研究中通过重复的TNBS灌肠建立了TNBS慢性结肠炎动物模型, 可致小鼠结肠肠壁产生纤维化, 以肠道慢性炎症、肠道大量

表 1 各指标RT-PCR引物序列、产物、退火温度及循环次数

指标	引物	产物大小(bp)	退火温度(°C)	循环次数
β -actin	上游引物: 5'-ATGGAATCCTGTGGCATCCATGAAAC-3'	348	55	30
	下游引物: 5'-ATAAAACGCAGCTCAGTAACAGTCCG-3'			
Col-I α 2	上游引物: 5'-GGGAGCACCAAGAAGACC-3'	174	45	35
	下游引物: 5'-GCTGGAAAGGAAGGGATT-3'			
Col-III α 1	上游引物: 5'-ACCCATTCTCCCACTCC-3'	241	48	30
	下游引物: 5'-CCCACAGCCTTCTACACCT-3'			
Col-V α 2	上游引物: 5'-CTACATTTCATTTCGCTTA-3'	494	42	30
	下游引物: 5'-CCGCACCTTGATGATTT-3'			
TGF- β	上游引物: 5'-CCATGACATGAACCGACCCT-3'	296	58	30
	下游引物: 5'-CCGGGTTGTGTTGGTTGTAG-3'			

■ 相关报道

有文献报道发现局部注射TGF- β_1 抗体可抑制移植入裸鼠的增生性疤痕, 这种局部注射治疗有助于减少全身不良反应。

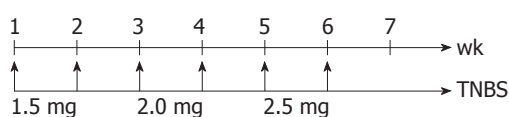


图 1 6 wk TNBS灌肠剂的给予剂量及时间. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸.

ECM聚集沉淀为特征, 模拟CD中的疾病特点, 以此为桥梁, 在本研究中采用中和抗体阻断细胞因子拮抗TGF- β_1 , 研究TGF- β_1 中和抗体对肠道纤维化的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物与分组: Balb/c小鼠48只, 体重20-23 g左右, 由武汉大学动物实验中心提供, 许可证号: SCXK(鄂)2008-0004. 实验方案报医院实验动物伦理委员会批准. Balb/c小鼠称质量、编号后, 随机分为正常对照组、TNBS模型组、治疗对照组和TGF- β_1 抗体组, 常规饲料及自由饮水, 饲养室温度为23 °C \pm 1.0 °C, 湿度30%-60%, 中国解放军武汉总医院医学实验中心饲养。

1.1.2 主要试剂和药物: TNBS(购自Sigma公司)5%(W/V)水溶液, 与无水乙醇按比例配成TNBS灌肠剂. TGF- β_1 多克隆抗体、免疫组织化学试剂盒由Santa Cruz工程有限公司提供. 抗兔IgG多克隆抗体购自SIGMA公司。

1.2 方法

1.2.1 结肠炎模型的建立: 造模前小鼠在动物房饲养1 wk, 按照参考文献[6]方法(图1)采用6 wk TNBS灌肠剂诱导Balb/c小鼠慢性结肠炎模型, TNBS在灌肠剂中的剂量逐渐增加。

Balb/c小鼠禁食、不禁饮24 h后, 乙醚麻醉小鼠, 将石蜡油润滑3.5F导管从肛门插入肠道深约5 cm, 正常对照组灌注生理盐水100 μ L, TNBS模型组、治疗对照组和TGF- β_1 中和抗体组每只小鼠灌注TNBS/乙醇溶液100 μ L, 之后将小鼠倒置60 s. TNBS灌肠后24 h后, TGF- β_1 抗体组每只小鼠各自肛门灌浓度为2.0 μ g/mL的TGF- β_1 中和抗体100 μ L, 治疗对照组则灌注生理盐水100 μ L. 整个实验过程每天记录小鼠的体质量、大便性状等, 于最后一次TNBS灌肠后第7天处死所有存活小鼠, 大体观察小鼠结肠形态并收集小鼠结肠. 各组随机取9只进行结果分析。

1.2.2 光镜观察小鼠结肠炎症及纤维化: 在距肛门5 cm处取结肠组织, 制备石蜡切片, 行HE染色及VG染色, 以双盲法观察, 光镜观察肠黏膜损伤及纤维化情况, 于光学显微镜下观察全部切片病理组织学改变, 根据根据Powell等^[8]制定的半定量标准判断胶原纤维增生程度。

1.2.3 RT-PCR检测结肠组织中I、III、V型胶原蛋白及TGF- β_1 mRNA: 按照TRIzol试剂盒说明书提取结肠组织总RNA, 再按RT-PCR试剂盒说明书逆转录得cDNA. 合成的引物序列, 扩增条件及产物如表1, 以 β -actin为内参照, PCR反应产物置3%琼脂糖凝胶电泳检测。

1.2.4 免疫组织化学检测肠道组织中TGF- β_1 蛋白表达: 免疫组织化学检查, 取出距肛门5 cm小鼠肠黏膜组织2块常规固定、切片, 染色程序严格按试剂说明书操作, 显微镜观察. 每次染色时用试剂公司提供的TGF- β_1 阳性片作阳性对照, PBS代替第一抗体作为阴性对照. 随机选择5个视野, 取每视野内的平均阳性细胞数

■ 创新盘点

本文观察TGF- β_1 中和抗体灌肠对CD模型小鼠肠道纤维化形成的治疗作用, 目前国内外未见文献报道。

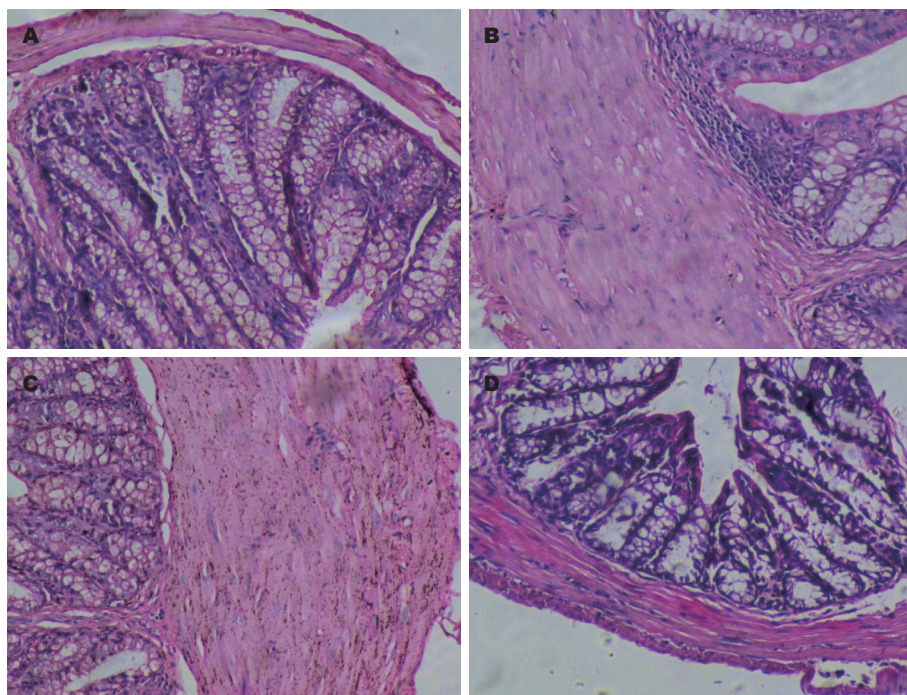


图2 HE染色观察各组小鼠结肠病理特征。A: 正常对照组小鼠结肠表现为正常肠壁; B, C: HE染色的TNBS模型组、治疗对照组小鼠结肠, 可观察上皮细胞破碎, 结肠固有层炎症细胞浸润, 主要位于黏膜及黏膜下层, 以慢性炎性细胞淋巴细胞、单核细胞浸润为主, 黏膜下及固有肌层小血管增生, 固有肌层明显增厚, 致肠腔相对狭窄; D: TGF- β_1 抗体组小鼠肠道炎症已明显改善, 未见固有肌层增厚。TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF- β_1 : 转化生长因子- β_1 。

作为计数标准, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。

1.2.5 Western blot检测肠道组织中TGF- β_1 蛋白表达: 取结肠组织0.1 g, 按照1:10 (m/V)加入300 μL 组织裂解液和3 μL 蛋白酶抑制剂, 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰浴超声匀浆, 15000 r/min离心10 min, 取上清用BCA蛋白定量试剂盒检测蛋白质浓度。取相同质量的蛋白经DS-PAGE凝胶电泳, 转膜, 转移后的硝酸纤维素膜分别加入分别加入兔抗小鼠TGF- β_1 多克隆抗体(1:500)、HRP标记的抗兔IgG(1:1000), 洗膜后显色、曝光, 通过Image tool图像分析软件读取X光片上目的条带的激光光密度扫描值, 结果用与 β -actin的比值作为内参照。

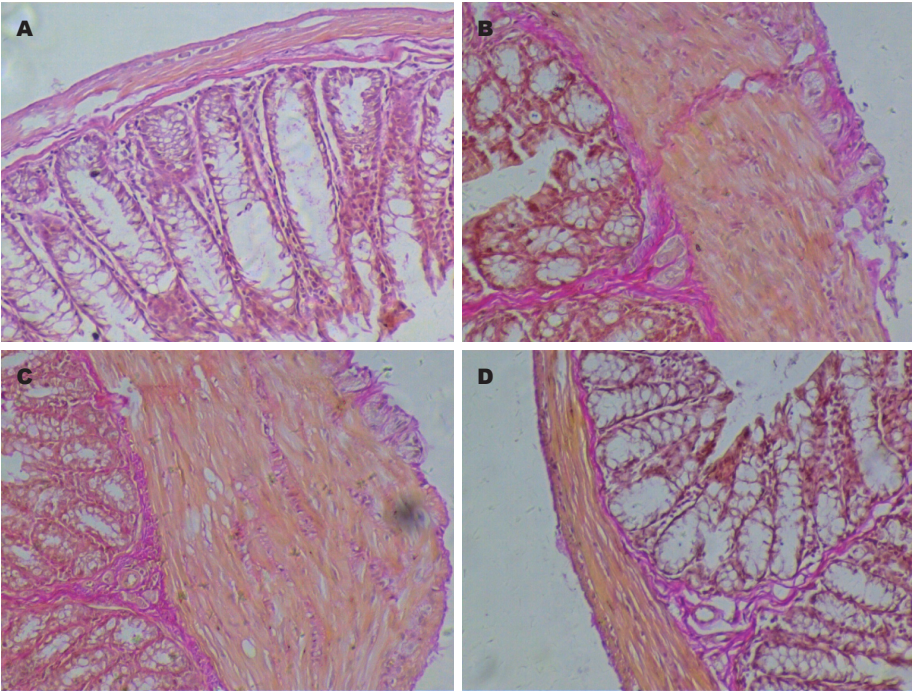
统计学处理 用SPSS11统计软件处理, 检测的计量数据采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计量资料的分析方法为方差分析, 对方差分析有意义者再采用LSD法进行两两比较; 计数资料采用相对数进行描述, 对其分析方法为 χ^2 检验或精确概率计算; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 从第1次TNBS灌肠开始, TNBS模型组、治疗对照组Balb/c小鼠在灌肠后第1

天起出现不同程度的稀便、少动、毛发无光泽、身体蜷缩、食量减少、体质量下降, 于第2、3天最为明显; 上述症状于第3周达到顶峰, 但在随后的4-6 wk存活的小鼠症状逐渐改善、恢复体质量, 且再无小鼠死亡。TGF- β_1 抗体组小鼠在灌肠后第1天出现与上述对照组小鼠相似的情况, 在TGF- β_1 中和抗体灌肠后则发生变化, 并在此后的每周出现血便、稀便等情况的小鼠减少, 活动性较TNBS模型组、治疗对照组好, 疾病活动指数评分较TNBS模型组、治疗对照组低($P < 0.05$)。各组小鼠DAI评分如下, 正常对照组为 1.38 ± 0.98 ; TNBS模型组为 4.03 ± 1.36 ; 治疗对照组为 3.25 ± 1.58 ; TGF- β_1 抗体组为 1.01 ± 0.06 。正常对照组小鼠则反应灵活、食量正常、体质量增加。TNBS灌肠后1-3 wk内, 治疗对照组、TNBS模型组3只Balb/c小鼠死亡, TGF- β_1 抗体组1只小鼠死亡, 此后再无小鼠死亡。

2.2 小鼠结肠大体病理及组织学改变 TNBS模型组、治疗对照组小鼠远端5-6 cm左右结肠扭曲变形, 肠壁僵直, 增厚, HE染色及VG染色观察各组小鼠的结肠病理特征(图2, 3), 发现TNBS模型组、治疗对照组小鼠结肠可观察



应用要点
此次实验证实TGF- β_1 中和抗体对于2,4,6-三硝基苯磺酸慢性结肠炎模型小鼠肠道纤维化的治疗作用,此实验结果有可能为CD患者肠道纤维化的防治提供新的治疗方法。

图 3 VG染色观察各组小鼠结肠. A: 正常对照组小鼠结肠表现为正常肠壁; B, C: VG染色的TNBS模型组、治疗对照组小鼠结肠,可观察结肠黏膜下和浆膜层的区域显现出大量红色的胶原蛋白沉淀,固有肌层明显增厚,偶可见纤维分隔,致肠腔相对狭窄; D: TGF- β_1 抗体组小鼠肠道红色的胶原蛋白明显减少,未见固有肌层增厚. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF- β_1 : 转化生长因子- β_1 .

表 2 各组小鼠肠道纤维化评分 (n)

分组	-	+	++	+++
正常对照组	8	1	0	0
TNBS模型组 ^a	0	1	2	6
治疗对照组 ^a	1	0	3	5
TGF- β_1 抗体组 ^a	6	2	1	0

^a $P<0.05$ vs 正常对照组; ^b $P<0.05$ vs TNBS模型组; ^c $P<0.05$ vs 治疗对照组. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF- β_1 : 转化生长因子- β_1 .

上皮细胞破碎,杯状细胞减少,主要位于黏膜及黏膜下层,结肠固有层炎症细胞浸润,以慢性炎性细胞淋巴细胞、单核细胞浸润为主,淋巴滤泡增大、增多等慢性结肠炎的组织学改变,黏膜下及固有肌层小血管增生,结肠黏膜下和浆膜层的区域显现出大量胶原蛋白沉淀,固有肌层明显增厚,偶可见纤维分隔,致肠腔狭窄,病变以远端结肠为主.而TGF- β_1 抗体组小鼠肠道炎症已明显改善,未见肠腔狭窄,正常对照组小鼠则表现为正常肠壁. TGF- β_1 抗体组纤维化评分较TNBS模型组、治疗对照组低($P<0.05$),与正常对照组对比无统计学差异($P>0.05$ (表2).

2.3 结肠组织中I, III, V型胶原蛋白及TGF- β_1 的表达 PT-PCR检测发现TGF- β_1 抗体组、正常对照组小鼠结肠组织 I、III、V 型胶原蛋白及TGF- β mRNA表达均低于TNBS模型组、治疗对照组($P<0.05$),而TGF- β_1 抗体组与正常对照组之间无统计学差异($P>0.05$,表3,图4).在蛋白水平,免疫组织化学、Western blot发现TGF- β_1 抗体组、正常对照组小鼠结肠组织TGF- β_1 表达均低于TNBS模型组、治疗对照组($P<0.05$),而TGF- β_1 抗体组与NC组之间无统计学差异($P>0.05$,表4,图5,6).从而说明TGF- β_1 中和抗体灌肠治疗后可降低TGF- β_1 表达,并抑制 I、III、V 型胶原蛋白的mRNA产生.

■名词解释

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)为肽链内切酶,可降解许多重要的细胞外基质蛋白,如胶原蛋白、层黏连蛋白、纤维连接蛋白等,其在细胞外基质的代谢调节中起着非常重要的作用,受许多参与肠壁纤维化的细胞因子和生长因子的同步调控.相反,组织金属蛋白酶抑制物可抑制MMPs的活性.

表 3 PT-PCR检测各组小鼠结肠组织TGF-β、I、III、V型胶原蛋白mRNA水平 (mean ± SD)

指标	正常对照组	TNBS模型组	治疗对照组	TGF-β ₁ 抗体组
TGF-β mRNA	0.27 ± 0.07	1.01 ± 0.06 ^a	0.99 ± 0.077 ^a	0.36 ± 0.06 ^{ce}
Col-I α2 mRNA	0.32 ± 0.05	1.18 ± 0.08 ^a	1.17 ± 0.11 ^a	0.49 ± 0.08 ^{ce}
Col-IIIα1 mRNA	0.26 ± 0.06	1.19 ± 0.13 ^a	1.17 ± 0.15 ^a	0.38 ± 0.07 ^{ce}
Col-V α2 mRNA	0.28 ± 0.06	1.20 ± 0.10 ^a	1.22 ± 0.11 ^a	0.37 ± 0.07 ^{ce}

^a*P*<0.05 vs 正常对照组; ^c*P*<0.05 vs TNBS模型组; ^e*P*<0.05 vs 治疗对照组. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF-β₁: 转化生长因子-β₁.

表 4 免疫组织化学、Western blot检测各组小鼠结肠组织TGF-β₁蛋白水平 (mean ± SD)

TGF-β ₁ 蛋白水平	正常对照组	TNBS模型组	治疗对照组	TGF-β ₁ 抗体组
Western blot	0.352 ± 0.03	2.34 ± 0.09 ^a	2.33 ± 0.08 ^a	1.04 ± 0.07 ^{ce}
免疫组织化学	2.11 ± 1.05	8.33 ± 1.80 ^a	8.33 ± 1.22 ^a	3.56 ± 0.73 ^{ce}

^a*P*<0.05 vs 正常对照组; ^c*P*<0.05 vs TNBS模型组; ^e*P*<0.05 vs 治疗对照组. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF-β₁: 转化生长因子-β₁.

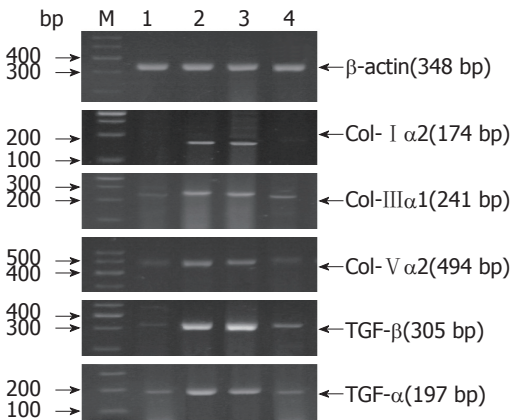


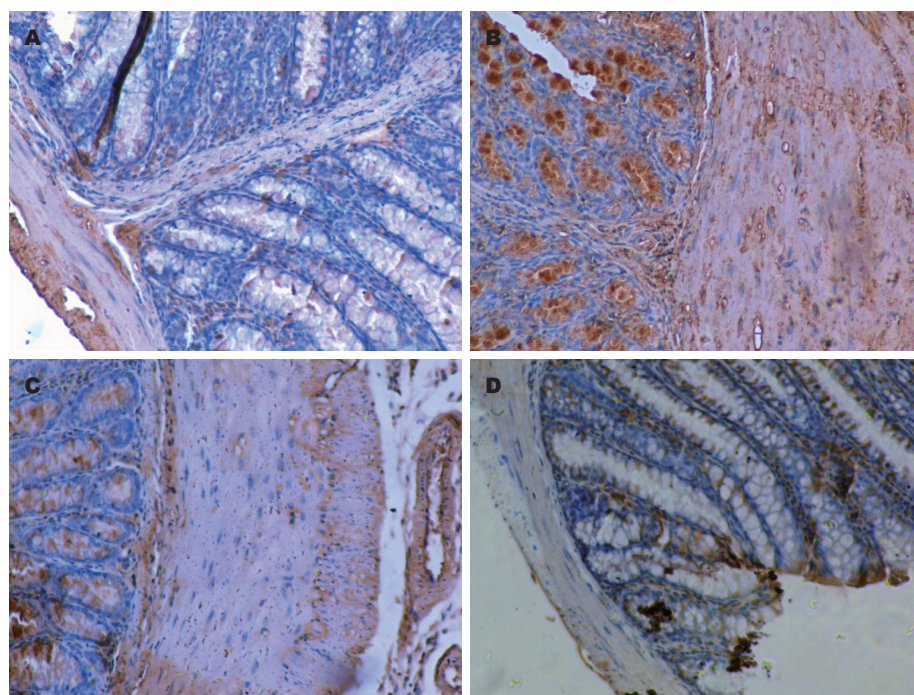
图 4 各组小鼠结肠各指标mRNA的表达. 1泳道: 正常对照组; 2泳道: TNBS模型组; 3泳道: 治疗对照组; 4泳道: TGF-β₁抗体组; TNBS模型组、治疗对照组TNF-α、IL-1β条带较正常对照组、TGF-β₁抗体组明显. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF-β₁: 转化生长因子-β₁.

3 讨论

急性炎症可导致的致肠道间质细胞活化,转化为能大量合成ECM的纤维型间质细胞,但受到正常肠道修复机制的调控,通过对胶原蛋白转录及翻译的调节措施及对活化的纤维型间质细胞促凋亡作用,阻止了大量ECM沉淀.而慢性炎症可致机体对损伤的修复反应过度,导致大量ECM的异常沉淀,从而引发肠壁纤维化性狭窄,并最终导致肠梗阻^[9,10]. 克罗恩并便是典型的代表,其狭窄肠段主要表现为肠壁各层的

增厚,尤以黏膜下层及肌层平滑肌细胞区域为主^[11]. 正常肠道中,主要的胶原蛋白亚型为I (70%)、III(20%)和V (12%),而在CD狭窄肠段中,亚型I、III、IV、V亚型明显增多,特别是III和V^[12,13]. 大量的胶原蛋白过度沉积,分隔、延伸至平滑肌细胞之间,最终导致了肠壁结构破坏及增厚,产生类似瘢痕收缩式的肠腔狭窄^[14,15].

TGF-β家族在哺乳动物细中包括TGF-β₁、TGF-β₂和TGF-β₃ 3种形式, TGF-β₁在体细胞中所占比例最高(>90%),活性最强. TGF-β₁是一种多效细胞因子,是组织器官纤维化中进程中的关键调节因子^[16-20],支持这一理论的有利证据是发现CD狭窄肠道中成纤维细胞中的TGF-β₁及其受体均过度表达^[21,22]. TGF-β₁在胶原大量合成时抑制ECM降解酶,即基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和纤溶酶原蛋白酶的活性,通过刺激基质金属蛋白酶抑制剂-1的产生而抑制MMP-1和MMP-3的表达^[23]. 另外, TGF-β₁可直接作用成纤维细胞合成大量的ECM产生促纤维化作用. 大部分研究^[24-26]表明抑制TGF-β/Smad信号途径可抑制持续存在的慢性炎症和纤维化. 因此TGF-β₁可作为治疗纤维化的靶点,有研究表明采用细胞因子单克隆抗体拮抗TGF-β₁的生物学效应,同时还能阻止肝星状细胞自分泌TGF-β₁,另外有研究^[27]报



同行评价
本研究立意较新颖, 课题设计合理, 数据统计分析可信. 此实验结果有可能为CD的临床治疗, 尤其是CD患者肠道纤维化的防治开辟一条新的途径.

图5 免疫组织化学观察各组小鼠肠道TGF- β_1 . A, D: 显示正常对照组未见、TGF- β_1 抗体组结肠组织中可见少量的TGF- β_1 阳性细胞; B, C: 显示TNBS模型组、治疗对照组小鼠结肠各层组织均可见大量的TGF- β_1 阳性细胞. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF- β_1 : 转化生长因子- β_1 .

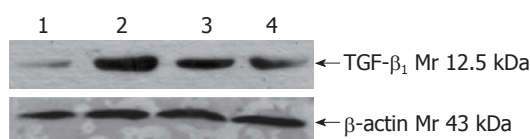


图6 Western blot观察各组小鼠肠道TGF- β_1 蛋白水平. 1泳道: 正常对照组; 2泳道: TNBS模型组; 3泳道: 治疗对照组; 4泳道: TGF- β_1 抗体组; TNBS模型组、治疗对照组条带较正常对照组、TGF- β_1 抗体组明显. TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; TGF- β_1 : 转化生长因子- β_1 .

道, TGF- β_1 抗体可能通过抑制I型胶原蛋白及基质金属蛋白酶抑制因子-1的基因表达, 拮抗了TGF- β_1 的致肝纤维化作用, 对肝纤维化的逆转起到了一定的治疗作用. Qiu等^[28]发现局部注射TGF- β_1 抗体可抑制移植入裸鼠的增生性疤痕. 因此TGF- β_1 抗体可成为治疗纤维化的新方向^[29,30], 但目前国内外均无文献报道, TGF- β_1 抗体是否可治疗肠道纤维化.

此次实验中采用TNBS反复灌肠诱导小鼠结肠炎的反复, 这种反复的及扩大的肠道炎症促进间质细胞的激活并产生大量的ECM, 导致肠壁的纤维化的形成. 随后经TGF- β_1 中和抗体治疗后的TNBS慢性结肠炎模型小鼠, 无论是急性炎症期或慢性炎症期, 症状较模型及治疗对照组小鼠明显减轻, 减少I、III、V型胶

原蛋白的mRNA生成, 更为重要的是VG胶原蛋白染色显示, 治疗后小鼠缺少纤维化组织结构和异常胶原聚集. 这种TGF- β_1 中和抗体对TNBS慢性结肠炎动物模型小鼠的治疗作用, 考虑与抑制了TGF- β_1 促进纤维化作用相关. 但TGF- β_1 中和抗体是否因其广泛的抗纤维化及其他生物学效益从而引发不良反应, 且局部灌肠治疗是否有助于减少不良反应有待下一步在动物试验中继续观察.

总之, 本研究证实了TGF- β_1 中和抗体能有效抑制TNBS诱导Balb/c小鼠慢性结肠炎动物模型结肠组织中I、III、V型胶原蛋白的mRNA生成, 改善肠壁纤维化. 因此, 具有抗纤维化治疗效.

4 参考文献

- 1 Ince MN, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 681-696 [PMID: 17560420 DOI: 10.1016/j.suc.2007.03.005]
- 2 Thienpont C, Van Assche G. Endoscopic and medical management of fibrostenotic Crohn's disease. *Dig Dis* 2014; 32 Suppl 1: 35-38 [PMID: 25531351 DOI: 10.1159/000367824]
- 3 Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-1794 [PMID: 21530745 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.001]

- 10.1053/j.gastro.2011.01.055]
- 4 Gearry RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 325-333 [PMID: 20074146 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06140.x]
- 5 Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P. Medical therapy for Crohn's disease strictures. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 55-60 [PMID: 15058528 DOI: 10.1097/00054725-200401000-00009]
- 6 Lawrance IC, Wu F, Leite AZ, Willis J, West GA, Fiocchi C, Chakravarti S. A murine model of chronic inflammation-induced intestinal fibrosis down-regulated by antisense NF-kappa B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1750-1761 [PMID: 14724828 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.08.027]
- 7 Loeuillard E, Bertrand J, Herranen A, Melchior C, Guérin C, Coëffier M, Aziz M, Déchelotte P, Savoye G, Marion-Letellier R. 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced chronic colitis with fibrosis and modulation of TGF- β_1 signaling. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18207-18215 [PMID: 25561788 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18207]
- 8 Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JI, West AB. Myofibroblasts. II. Intestinal subepithelial myofibroblasts. *Am J Physiol* 1999; 277: C183-C201 [PMID: 10444394]
- 9 Pucilowska JB, Williams KL, Lund PK. Fibrogenesis. IV. Fibrosis and inflammatory bowel disease: cellular mediators and animal models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G653-G659 [PMID: 11005750]
- 10 Fiocchi C, Lund PK. Themes in fibrosis and gastrointestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G677-G683 [PMID: 21415411 DOI: 10.1152/ajpgi.00104.2011]
- 11 Latella G, Di Gregorio J, Flati V, Rieder F, Lawrance IC. Mechanisms of initiation and progression of intestinal fibrosis in IBD. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 53-65 [PMID: 25523556 DOI: 10.3109/00365521.2014.968863]
- 12 McCormick BA. Using Salmonella enterica serotype typhimurium to model intestinal fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 872-875 [PMID: 18242605 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.019]
- 13 Beddy D, Mulsow J, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Expression and regulation of connective tissue growth factor by transforming growth factor beta and tumour necrosis factor alpha in fibroblasts isolated from strictures in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 2006; 93: 1290-1296 [PMID: 16838391 DOI: 10.1002/bjs.5431]
- 14 Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 2013; 62: 1072-1084 [PMID: 23626373 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304353]
- 15 Grassl GA, Valdez Y, Bergstrom KS, Vallance BA, Finlay BB. Chronic enteric salmonella infection in mice leads to severe and persistent intestinal fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 768-780 [PMID: 18325390 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.043]
- 16 Deng YL, Xiong XZ, Cheng NS. Organ fibrosis inhibited by blocking transforming growth factor- β signaling via peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 467-478 [PMID: 23060391 DOI: 10.1016/S1499-3872(12)60210-0]
- 17 Rieder F, Fiocchi C. Mechanisms of tissue remodeling in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2013; 31: 186-193 [PMID: 24030223 DOI: 10.1159/000353364]
- 18 Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in IBD-a dynamic, multifactorial process. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 228-235 [PMID: 19347014 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.31]
- 19 Sans M, Masamunt MC. [Fibrogenesis and inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 36-41 [PMID: 17266880 DOI: 10.1157/13097449]
- 20 Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF- β signaling in fibrosis. *Growth Factors* 2011; 29: 196-202 [PMID: 21740331 DOI: 10.3109/08977194.2011.595714]
- 21 McKaig BC, Hughes K, Tighe PJ, Mahida YR. Differential expression of TGF-beta isoforms by normal and inflammatory bowel disease intestinal myofibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C172-C182 [PMID: 11742810 DOI: 10.1152/ajpcell.00048.2001]
- 22 Lawrance IC, Maxwell L, Doe W. Inflammation location, but not type, determines the increase in TGF-beta1 and IGF-1 expression and collagen deposition in IBD intestine. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 16-26 [PMID: 11233656 DOI: 10.1097/00054725-200102000-00003]
- 23 Warnaar N, Hofker HS, Maathuis MH, Niesing J, Bruggink AH, Dijkstra G, Ploeg RJ, Schuurs TA. Matrix metalloproteinases as profibrotic factors in terminal ileum in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 863-869 [PMID: 16954805 DOI: 10.1097/01.mib.0000231568.43065.ed]
- 24 Zanninelli G, Vetusch A, Sferra R, D'Angelo A, Fratticci A, Continenza MA, Chiaramonte M, Gaudio E, Caprilli R, Latella G. Smad3 knockout mice as a useful model to study intestinal fibrogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1211-1218 [PMID: 16534873 DOI: 10.3748/wjg.v12.i8.1211]
- 25 Gauldie J, Bonniaud P, Sime P, Ask K, Kolb M. TGF-beta, Smad3 and the process of progressive fibrosis. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 661-664 [PMID: 17635115 DOI: 10.1042/BS0350661]
- 26 Alonso-Merino E, Martín Orozco R, Ruiz-Llorente L, Martínez-Iglesias OA, Velasco-Martín JP, Montero-Pedrazuela A, Fanjul-Rodríguez L, Contreras-Jurado C, Regadera J, Aranda A. Thyroid hormones inhibit TGF- β signaling and attenuate fibrotic responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E3451-E3460 [PMID: 27247403 DOI: 10.1073/pnas.1506113113]
- 27 李书香. TGF- β_1 抗体对肝星状细胞 I 型胶原及 TIMP-1 基因表达的影响. 石家庄: 河北医科大学, 2008
- 28 Qiu SS, Dotor J, Hontanilla B. Effect of P144® (Anti-TGF- β) in an "In Vivo" Human Hypertrophic Scar Model in Nude Mice. *PLoS One* 2015; 10: e0144489 [PMID: 26720517 DOI: 10.1371/journal.pone.0144489]
- 29 Fan X, Zhang Q, Li S, Lv Y, Su H, Jiang H, Hao Z. Attenuation of CCl4-induced hepatic fibrosis

in mice by vaccinating against TGF- β_1 . *PLoS One* 2013; 8: e82190 [PMID: 24349218 DOI: 10.1371/journal.pone.0082190]

30 Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-

Kudła B. Transforming growth factor β_1 (TGF β_1) in physiology and pathology. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 384-396 [PMID: 24186596 DOI: 10.5603/EP.2013.0022]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

POEM与LHM在贲门失弛缓症治疗有效性和安全性的Meta分析

胡小军, 王根旺, 张龙龙, 钱彬彬, 顾越雷, 李峰, 杨孙虎

背景资料

贲门失弛缓症是一种少见的原发性食管运动障碍性疾病, 目前本疾病尚无根治性方法, 在过去几十年, 腹腔镜Heller肌切开术(laparoscopic Heller's myotomy, LHM)联合抗反流胃底折叠术短期和长期疗效显著, 该技术已逐渐被专家学者认可。经口内镜下食管肌层切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)是一项新的治疗技术, 已有研究报道了该术式治疗的有效性和安全性, 关于LHM和POEM哪个是最佳、最安全的治疗方法, 截至目前还没有达成统一的共识。

同行评议者

郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院; 沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 严兴科, 教授, 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心

胡小军, 南方医科大学第五附属医院肝胆外科 广东省广州市 510900

王根旺, 张龙龙, 钱彬彬, 顾越雷, 李峰, 杨孙虎, 上海交通大学医学院附属第九人民医院上海市 201999

胡小军, 主治医师, 主要从事普通外科常见疾病微创治疗的研究。

作者贡献分布: 数据分析与文章撰写由胡小军完成; 文献检索、筛选由王根旺、张龙龙、钱彬彬、顾越雷及李峰完成; 课题设计、文章修改及审阅由杨孙虎完成。

通讯作者: 杨孙虎, 主任医师, 201999, 上海市宝山区漠河路280号, 上海交通大学医学院附属第九人民医院普通外科。
yangsh06@126.com
电话: 021-56691101

收稿日期: 2016-12-29
修回日期: 2017-02-16
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-03-28

Efficacy and safety of peroral esophageal myotomy vs laparoscopic Heller's myotomy for treatment of achalasia: A meta-analysis

Xiao-Jun Hu, Gen-Wang Wang, Long-Long Zhang, Bin-Bin Qian, Yue-Lei Gu, Feng Li, Sun-Hu Yang

Xiao-Jun Hu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510900, Guangdong Province, China

Gen-Wang Wang, Long-Long Zhang, Bin-Bin Qian, Yue-Lei Gu, Feng Li, Sun-Hu Yang, Department of General Surgery, the Ninth Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201999, China

Correspondence to: Sun-Hu Yang, Chief Physician, the Ninth Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University, 280 Mohe Road, Baoshan District, Shanghai 201999,

China. yangsh06@126.com

Received: 2016-12-29

Revised: 2017-02-16

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To add convincing evidence to the best treatment of achalasia by comparing peroral esophageal myotomy (POEM) with laparoscopic Heller's myotomy (LHM) with regard to clinical efficacy and safety.

METHODS

The databases including PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI and China Science and Technology Journal Database were fully searched for relevant articles published in Chinese and English from database inception to February 20, 2016. The data were analyzed using Review Manager version 5.3 software. To assess the variation across studies, heterogeneity was measured with the I^2 index and Q test.

RESULTS

Eight non-randomized comparative studies that included a total of 574 patients (245 in the POEM group and 329 in the LHM group) met our research criteria and were assessed. Meta-analysis results were showed as follows: (1) clinical effect: the POEM group had a better result than the LHM group ($RR = 1.14$, $95\%CI: 1.02-1.27$, $P = 0.02$) with high between-study homogeneity ($P = 0.60$, $I^2 = 0\%$); (2)

major complications: There was no difference between the POEM group and LHM group (RR = 1.16, 95%CI: 0.76-1.78, $P = 0.49$) with high between-study homogeneity ($P = 0.43$, $I^2 = 0\%$); (3) all complications: No significant difference was detected between the POEM group and LHM group (RR = 0.99, 95%CI: 0.72-1.36, $P = 0.94$). Moderate heterogeneity existed among the included studies ($P = 0.12$, $I^2 = 39\%$); (4) length of hospital stay: There was no statistical difference between the two groups (MD = -0.46, 95%CI: -1.09-0.16, $P = 0.14$) with high between-study heterogeneity ($P = 0.0007$, $I^2 = 76\%$); (5) operative time: The outcome showed no significant difference between the POEM group and LHM group (MD = -35.45, 95%CI: -87.01-16.10, $P = 0.18$) with high heterogeneity ($P < 0.00001$, $I^2 = 98\%$).

CONCLUSION

POEM is superior to LHM in terms of short-term clinical efficacy. It is still inconclusive on whether POEM is the best therapy for achalasia or not. Long-time follow-up studies are needed to solve this issue in the future.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Achalasia; Peroral esophageal myotomy; Laparoscopic Heller's myotomy; Meta-analysis

Hu XJ, Wang GW, Zhang LL, Qian BB, Gu YL, Li F, Yang SH. Efficacy and safety of peroral esophageal myotomy vs laparoscopic Heller's myotomy for treatment of achalasia: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 792-802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/792.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.792>

摘要

目的

比较经口内镜下食管肌层切开术(per-oral endoscopic myotomy, POEM)与腹腔镜Heller肌切开术(laparoscopic Heller's myotomy, LHM)临床有效性和安全性, 为贲门失弛缓症最佳治疗提供证据。

方法

检索PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、SCI数据库、CNKI和维普中文科技期刊数据库, 检索语言为中英文, 检索时间为各数据库建库时间至2016-02-20截止。采用Review Manager version5.3软件进行数据分析。

各研究间的异质性通过 Q 检验和 I^2 来检验。

结果

总共有8篇非随机对照研究纳入统计分析, 共574例患者, 其中POEM组245例, LHM组329例。Meta分析结果显示: (1)临床有效率: 相比LHM组, POEM组有更高的临床有效率(RR = 1.14, 95%CI: 1.02-1.27, $P = 0.02$), 异质性检验 $P = 0.60$, $I^2 = 0\%$; (2)主要并发症: POEM组和LHM组, 两者在主要并发症上没有统计学差异(RR = 1.16, 95%CI: 0.76-1.78, $P = 0.49$), 异质性检验 $P = 0.43$, $I^2 = 0\%$; (3)全部并发症: 两组间全部并发症没有显著的统计学差异(RR = 0.99, 95%CI: 0.72-1.36, $P = 0.94$), 异质性检验 $P = 0.12$, $I^2 = 39\%$; (4)住院时间: 两组间住院时间没有统计学意义(MD = -0.46, 95%CI: -1.09-0.16, $P = 0.14$), 异质性检验 $P = 0.0007$, $I^2 = 76\%$; (5)手术时间: 两组间手术时间没有统计学意义(MD = -35.45, 95%CI: -87.01-16.10, $P = 0.18$), 异质性检验: $P < 0.00001$, $I^2 = 98\%$ 。

结论

POEM优于LHM, 但本文还无法明确POEM是否是贲门失弛缓症的最佳治疗方法, 需要进一步验证。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 贲门失弛缓症; 经口内镜下食管肌层切开术; 腹腔镜Heller肌切开术; Meta分析

核心提要: 贲门失弛缓症目前治疗有腹腔镜Heller肌切开术(laparoscopic Heller's myotomy, LHM)和经口内镜下肌切开术(per-oral endoscopic myotomy, POEM)两种术式, 究竟哪种术式是最佳治疗方法, 目前没有达成统一的共识, 作者发现, POEM优于LHM, 但本文还无法明确POEM是贲门失弛缓症的最佳治疗方法, 需要进一步验证。

胡小军, 王根旺, 张龙龙, 钱彬彬, 顾越雷, 李峰, 杨孙虎. POEM与LHM在贲门失弛缓症治疗有效性和安全性的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25(9): 792-802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/792.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.792>

0 引言

贲门失弛缓症是一种少见的原发性食管运动障碍性疾病, 年发病率约为1/100000, 以食管体

■ 研究前沿

LHM和POEM哪种术式是贲门失弛缓症最佳、最安全的治疗方法, 一直未达成统一的共识。

■ 相关报道

POEM是一项新的贲门失弛缓症治疗技术, 目前, 已有一些研究报道了POEM在贲门失弛缓症治疗的有效性和安全性, 认为POEM的短期临床有效率超过90%以上, 是一项安全和高效的治疗技术。

部正常蠕动消失和下食管括约肌松弛不良为主要特征, 是临床上引起吞咽困难的常见病因之一^[1,2]。至今, 贲门失弛缓症的病因和发病机制仍未取得实质性进展^[3-6]。目前本疾病尚无根治性方法, 治疗主要以缓解症状为主, 存在长期疗效不显著, 易复发, 易穿孔, 支架移位、再狭窄等不足。在过去几十年, 腹腔镜Heller肌切开术(laparoscopic Heller's myotomy, LHM)联合抗反流胃底折叠术短期和长期疗效显著, 已经在全世界各个医学中心获得快速普及。现在, LHM联合部分胃底折叠术已逐渐被专家学者认可^[7-10]。

经口内镜下食管肌层切开术(per-oral endoscopic myotomy, POEM)是一项新的治疗技术。是通过经口内镜使用内镜辅助器械切断部分食管环形肌, 降低下段食管括约肌压力而改善临床症状^[11-13]。目前, 已有一些前瞻性研究和回顾性研究报道了POEM在贲门失弛缓症治疗的有效性和安全性, 认为POEM的短期临床有效率超过90%以上, 是一项安全和高效的治疗技术, 能明显改善贲门失弛缓症的临床症状^[14-18]。但受限于针对POEM的研究样本量相对较少且多为单中心研究, 缺少强有力的较高级别证据来证明POEM的有效性和安全性。同时, 关于LHM和POEM哪个是最佳、最高效、最安全的治疗方法, 截止目前还没有达成统一的共识。

鉴于以上存在的问题, 本文通过检索贲门失弛缓症POEM和LHM相关病例对照研究文献, 比较POEM与LHM临床有效性和安全性, 为贲门失弛缓症最佳治疗提供循证医学证据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 经由病史、临床表现、辅助检查(包括食管钡餐、胃镜、高分辨率测压等)诊断为贲门失弛缓症的成年患者。患者的年龄、性别、种族、国籍不限。

1.1.2 干预措施: POEM和LHM

1.1.3 结局测量指标: 主要测量指标: (1)临床有效率; (2)主要并发症(食管穿孔和胃食管反流); (3)全部并发症次要指标: (4)手术时间; (5)住院时间。

1.1.4 纳入标准: (1)优先纳入比较POEM和LHM的临床随机对照试验, 无论其是否采用了盲法或分配隐藏; (2)如未检索到相关的随机对

照试验, 则纳入非随机对照试验, 发表语种为中文和英文。

1.1.5 排除标准: (1) 动物模型; (2) 被诊断为贲门失弛缓症的患者为儿童; (3) 文献缺乏可利用的数据; (4) 重复文献(仅纳入最新文献的数据); (5) 研究被定义为文摘、编辑材料、函件、综述、专家意见和病例报道等。

1.2 方法 计算机检索PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、SCI数据库、CNKI和维普中文科技期刊数据库, 检索文献限制为中英文文献, 检索时间为各数据库建库时间至2016-02-20截止, 并进一步追溯所纳入研究的参考文献, 查阅本领域相关的会议纪要、博硕士学位论文并与该专业领域的专家联系, 便于获取更多的潜在研究等, 同时使用Google Scholar进一步查找潜在文献。英文检索词包括: Esophageal Achalasia(Mesh), (Achalasia, Esophageal), (Esophageal Achalasia), Cardiospasm, Cardiospasm, Achalasia, Achalasia, (Achalasia, Esophageal), Megaesophagus, POEM, Peroral endoscopic myotomy, laparoscopic Heller myotomy, LHM。中文检索词包括: 贲门失弛缓症、食管失弛症、食管痉挛、经口内镜下肌切开术、经口内镜下食管环形肌切开术、腹腔镜下Heller肌切开术、腹腔镜Heller手术。以PubMed和CNKI为例, 具体检索策略如下:

PubMed:

#1 Search "Esophageal Achalasia"[Mesh]
#2 Search (Achalasia, Esophageal) OR (Esophageal Achalasia) OR (Cardiospasm) OR (Cardiospasm) OR (Achalasia) OR (Achalasia) OR (Achalasia, Esophageal) OR Megaesophagus

#3 #1 OR #2

#4 Search (POEM) OR Peroral endoscopic myotomy
#5 Search (LHM) OR laparoscopic Heller myotomy
#6 #3 OR #4 OR #5

CNKI:

#1 [全文]贲门失弛缓症 OR [全文]食管失弛症 OR [全文]食管痉挛

#2 {[全文]贲门失弛缓症 OR [全文]食管失弛症 OR [全文]食管痉挛}AND{[全文]经口内镜下肌切开术 OR [全文]经口内镜下食管环形肌切开术}

#3 {[全文]贲门失弛缓症 OR [全文]食管失弛

表 1 Eckardt评分和分级

Score	Clinical scoring system for achalasia(Eckardt score)				Stage	Clinical staging of achalasia	
	Weight loss(kg)	Dysphagia	Retrosternal pain	Regurgitation		Eckardt score	Clinical implication
0	None	None	None	None	0	0-1	Remission
1	>5	Occasional	Occasional	Occasional	I	2-3	Remission
2	5-10	Daily	Daily	Daily	II	4-6	Treatment failure
3	>10	Each meal	Each meal	Each meal	III	>6	Treatment failure

■ 创新盘点

本研究发现POEM优于LHM,为贲门失弛缓症最佳治疗方案提供循证医学证据。

症 OR [全文]食管痉挛}AND{[全文]经口内镜下肌切术 OR [全文]经口内镜下食管环形肌切术}AND{[全文]腹腔镜下Heller肌切术 OR [全文]腹腔镜Heller手术}

1.3 方法学质量评价和数据提取 分别由5名评价者(王根旺、张龙龙、钱彬彬、顾越雷、李峰)独立按照纳入标准和排除标准筛选可能的文献,整个过程隐藏作者姓名、期刊名称、年份和国家,以避免主观偏见,并交叉核对,有争议的时候,通过讨论或咨询通讯作者(杨孙虎),最后达成一致意见。

如纳入的研究为随机对照试验研究,使用Cochrane协作网推荐的随机对照试验的质量评价工具: Cocharane风险偏倚评估工具;如纳入的研究为非随机对照试验研究,则采用Cochrane协作网推荐的MINORS评价工具。经文献质量评估后,确定最终纳入数据统计分析的文献,并由2名评价员(胡小军和王根旺)独立提取数据,并交叉核对,如遇分歧,则经过讨论或者咨询通讯作者(杨孙虎),缺乏的资料尽量与文献原作者联系予以补充。

提取的资料信息包含所纳入文献的基线资料(包括: 作者、出版日期、干预措施、病例数、性别、年龄等)和结局测量指标(主要指标: 临床有效率[临床有效率定义为症状的改善和Eckardt Stage \leq I级(表1)^[5]], 主要并发症(食管穿孔和胃食管反流)、全部并发症。次要指标: 手术时间, 住院时间)。

统计学处理 采用Cochrane协作网推荐软件Review Manager version5.3软件进行Meta分析, 本研究纳入的结果测量指标为二分类数据和连续型数据, 采用OR或RR和MD及其95%CI为疗效分析统计量。各研究结果间的异质性检验采用Q检验和 I^2 , I^2 可用来划分异质性区间范围, Cochrane手册根据 I^2 的数值大致界定0%-40%为轻度异质性; 30%-60%为中度异

质性; 50%-90%为较大异质性, 75%-100%为很大异质性。当研究间有统计学同质性时($P>0.10$, $I^2<50\%$), 采用固定效应模型进行数据合并分析; 如研究间存在统计学异质性($P<0.10$, $I^2>50\%$), 采用随机效应模型分析。同时, 可从亚组分析、敏感性分析、Meta回归等来分析异质性可能的来源。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 采用预定义的搜索策略, 经过计算机检索共检索到184篇可能相关的文献, 其中有151篇文献是经过阅读文献标题和摘要被剔除, 7篇文献经过软件去重被排除。阅读全文后, 按照纳入标准及排除标准严格筛选, 最终共有8篇文献纳入统计分析, 所有纳入文献均为非随机对照试验, 其中包括7篇英文文献和1篇中文文献。具体文献筛选流程如图1。

2.2 文献质量评价和纳入文献的一般特征 因所纳入的文献均为非随机对照试验, 采用Cochrane协作网推荐的MINORS(表2)^[19]对文献进行质量评价, 该工具共包括12条评价指标, 每一条分为0-2分, 前8条针对无对照组的研究, 最高分16分, 后4条与前8条一起针对有对照组的研究, 最高分24分。0分表示未报道, 1分表示报道了但信息不充分, 2分表示报道了且提供了充分的信息。0-8分的文献为低质量文献, 9-16分的文献评价为中等质量, 17-24分的文献评价为高质量文献, MINORS质量评价工具认为评分 >12 分就可以纳入Meta分析, 最终8篇文献纳入统计分析, 共574例患者, 其中POEM组245例, LHM组329例。所纳入的文献基线资料, 包括作者、出版日期、治疗措施、病例数、性别、年龄和各文献质量评分(表3)。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床有效率: 有3个研究^[20-22]基于我们预先设定的定义报道了临床有效率(临床有效率

■应用要点

POEM被认为是一种安全、有效且具有应用前景的治疗技术。

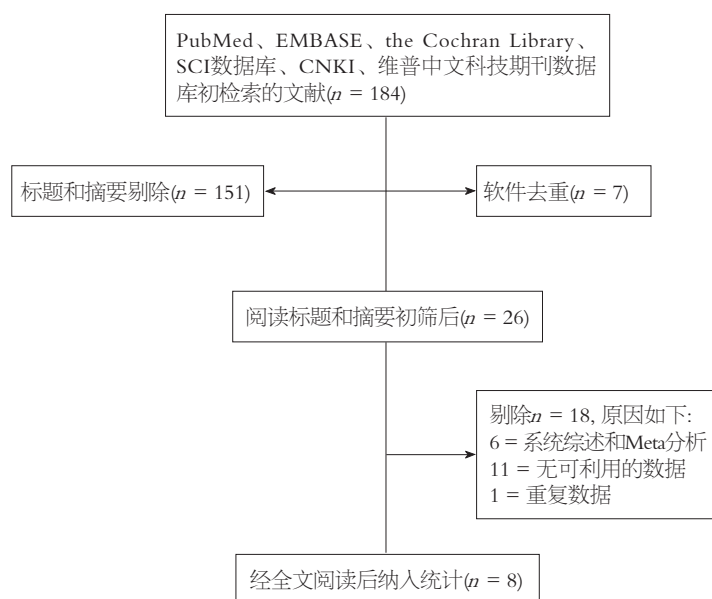


图1 文献筛选流程示意图。

定义为症状的改善和Eckardt Stage \leq I级), 各研究间异质性检验 $P = 0.60$, $I^2 = 0\%$, 提示研究间同质性高, 故采用固定效应模型分析。Meta分析的结果显示, POEM与LHM相比, 两者在临床有效率方面差异具有统计学意义($RR = 1.14$, 95%CI: 1.02-1.27, $P = 0.02$), 相比LHM组, POEM组有更高的临床有效率(图2)。

2.3.2 主要并发症: 有6个研究^[17,18,22-25]报道了主要并发症, 包括: 食管穿孔和胃食管反流, 各研究间异质性检验 $P = 0.43$, $I^2 = 0\%$, 提示研究间存在较高的同质性, 故采用固定效应模型分析。Meta分析的结果显示, POEM组和LHM组, 两者在主要并发症上没有统计学差异($RR = 1.16$, 95%CI: 0.76-1.78, $P = 0.49$)(图3)。

2.3.3 全部并发症: 有8篇研究^[17,18,20-25]报道了全部并发症, 包括: 食管穿孔、胃食管反流、伤口感染、肠梗阻、气胸、皮下气肿等, 各研究间异质性检验 $P = 0.12$, $I^2 = 39\%$, 提示研究间存在中度异质性, 选用固定效应模型分析。Meta分析显示, 两组间全部并发症没有显著的统计学差异($RR = 0.99$, 95%CI: 0.72-1.36, $P = 0.94$)(图4)。

2.3.4 住院时间: 有8篇研究报道了住院时间, 其中2篇^[18,20]未提供标准差, 最终6个研究^[17,21-25]纳入统计分析, 各研究间异质性检验 $P = 0.0007$, $I^2 = 76\%$, 提示研究间存在较大异质性。选用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示两组间住院时间没有统计学意义($MD = -0.46$, 95%CI: -1.09-0.16, $P = 0.14$)(图5)。以研究类型行亚组

分析, 亚组分析结果如图6所示。

2.3.5 手术时间: 有8篇研究报道了手术时间, 其中5篇^[17,18,20,21,25]未提供标准差, 最终3篇研究^[22-24]纳入统计分析, 各研究间异质性检验 $P < 0.00001$, $I^2 = 98\%$, 表示研究间存在很大异质性, 选用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示两组间手术时间没有统计学意义($MD = -35.45$, 95%CI: -87.01-16.10, $P = 0.18$)(图7)。

2.3.6 敏感性分析: 因全部并发症、住院时间和手术时间分别存在中度、较大和很大异质性, 我们通过改变相关条件(不纳入非英文文献, 即Tan研究^[24])对他们分别进行敏感性分析, 来评价他们各自结果的可靠性。具体的敏感性分析如表4。

2.3.7 发表偏倚: Cochrane手册建议少于10个研究不宜进行漏斗图不对称检验, 因纳入研究数量太少时检验效能低不足以发现漏斗图真的不对称, 且漏斗图的不对称原因, 除了发表偏倚外, 研究间异质性、研究质量不同、低质量小样本研究实施等都可以造成漏斗图不对称。

2.3.8 归纳列表: 为便于更直观地查看各统计结局的分析结果, 我们将各结局指标以列表形式呈现, 如表5所示。

3 讨论

贲门失弛缓症是一种罕见病, 年发病率约为1/100000, 关于其发生机制及临床方面的研究还较少。POEM是2010年由Inoue等首次引入到

表 2 MINORS评价条目

序号	条目	提示
1	明确的给出了研究目的	所定义的问题应该是精确的且与可获得文献有关
2	纳入患者的连贯性	所有具有潜在可能性的患者(满足纳入标准)都在研究期间被纳入了(无排除或给出了排除的理由)
3	预期数据的收集	收集了根据研究开始前制定的研究方案中设定的数据
4	终点指标能恰当的反映研究目的	明确的解释用来评价与所定义的问题一致的结局指标的标准. 同时, 应在意向性治疗分析的基础上对终点指标进行评估
5	终点指标评价的客观性	对客观终点指标的评价采用评价者单盲法, 对主观终点指标的评价采用评价者双盲法. 否则, 应给出未行盲法评价的理由
6	随访时间是否充足	随访时间应足够长, 以使得能对终点指标及可能的不良事件进行评估
7	失访率低于5%	应对所有的患者进行随访. 否则, 失访的比例不能超过反映主要终点指标的患者比例
8	是否估算了样本量	根据预期结局事件的发生率, 计算了可检测出不同研究结局的样本量及其95%可信区间; 且提供的信息能够从显著统计学差异及估算把握水平对预期结果与实际结果进行比较
9	对照组的选择是否恰当	对于诊断学试验, 应为诊断的"金标准"; 对于治疗干预性试验, 应是能从已发表研究中获取的最佳干预措施
10	对照组是否同步	对照组与试验组应该是同期进行的(非历史对照)
11	组间基线是否可比	不同于研究终点, 对照组与试验组起点的基线标准应该具有相似性. 没有可能导致使结果解释产生偏倚的混杂因素
12	统计分析是否恰当	用于计算可信区间或相对危险度(RR)的统计资料是否与研究类型相匹配

■名词解释

贲门失弛缓症是一种少见的原发性食管运动障碍性疾病, 以食管体部正常蠕动消失和下食管括约肌松弛不良为主要特征, 是临床上引起吞咽困难的常见病因之一。

表 3 纳入文献基线特征和质量评分

作者和出版日期	POEM			LHM			质量评分
	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄	
Kumbhari等 ^[20] 2014	21	11/10	45.38(17.27)	66	35/31	47.17(16.98)	20
Kumbhari等 ^[21] 2014	49	29/20	58.30(18.80)	26	13/13	51.60(17.90)	15
Ujiki等 ^[22] 2013	18	13/5	64.10(4.80)	21	12/9	60.20(4.70)	20
Chan等 ^[23] 2016	33	12/21	48.20(15.70)	23	11/12	38.40(14.30)	18
谈秋慧等 ^[24] 2015	27	12/15	41.00(6.90)	33	15/18	39.60(8.40)	16
Hungness等 ^[18] 2013	18	13/5	38.00(22-69)	55	29/26	49.00(22-79)	19
Bhayani等 ^[17] 2014	37	19/18	56.00(16.00)	64	31/34	57.00(20.00)	21
Kumagai等 ^[25] 2015	42	27/15	45.50(16-79)	41	19/22	45.00(19-83)	20

POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术。

临床实践中, 相关的研究还比较少, 我们亦未搜索到相关POEM与LHM的随机对照试验. 最终纳入8篇文献, 均为非随机对照试验, 共574例患者, 其中POEM组245例, LHM组329例. 采用MINORS对文章进行质量评价, 得分为15-21分不等, 文献质量评价为中等和较高质量, 8篇文献均纳入最终的统计分析中. 本研究从临床有效率、全部并发症、主要并发症、手术时间和住院时间等5个方面对POEM和LHM有效性和安全性进行比较分析, 在短期有效率方面, POEM优于LHM, 而并发症方面,

两者间没有统计学差异, 结果显示POEM是有效和安全的.

本文纳入的8篇文献, 基于不同的参数对POEM与LHM术后的临床有效率或临床缓解率进行对比, 包括Eckardt评分, 食管最大宽度下降幅度, 食管钡剂排空分数, LES下降幅度等. Eckardt评分系统对贲门失弛缓症治疗和预后的评估已经得到很多专家学者的推荐, 他有便于定期随访评估和客观地评估治疗结果且患者可接受程度高等优点^[5], 故我们使用Eckardt评分来评估临床有效率进行统计分

同行评价

本文研究选题明确, 研究重点突出, 研究方法准确, 研究结果对指导临床具有一定的参考意义。

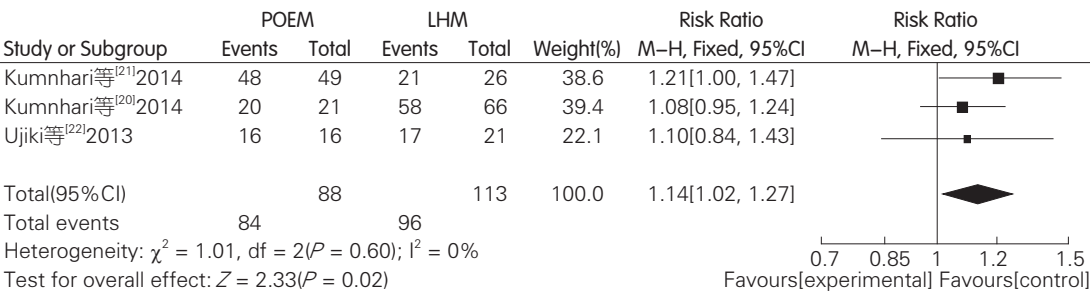


图 2 POEM组与LHM组临床有效率的Meta分析森林图. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术。

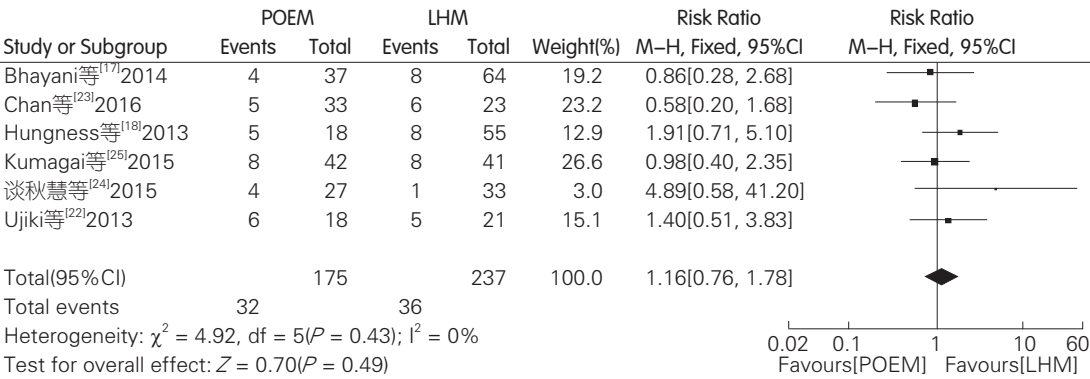


图 3 POEM组与LHM组主要并发症的Meta分析森林图. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术。

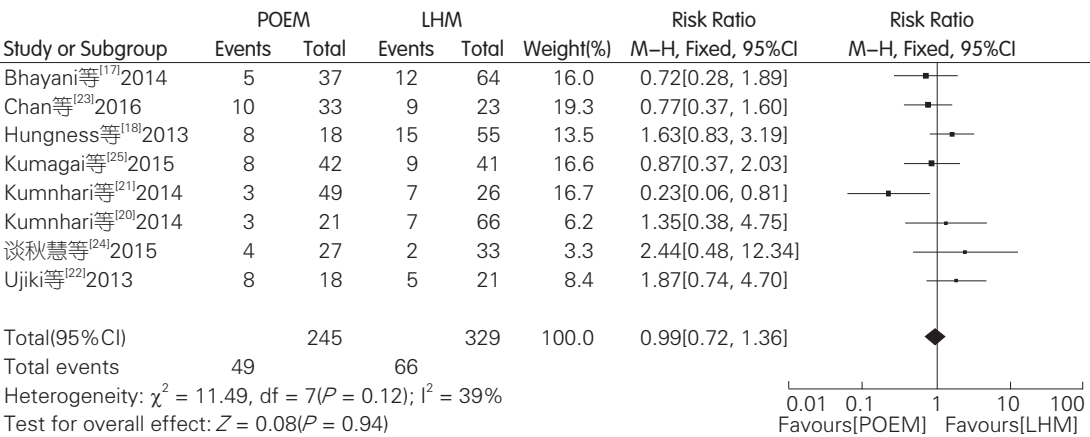


图 4 POEM组与LHM组全部并发症的Meta分析森林图. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术。

析, 即临床有效率定义为症状的改善和Eckardt Stage \leq I 级。从纳入的文章看, POEM临床有效率约为89%-98%, LHM临床有效率约为80.8%-87.9%, 森林图结果显示两者之间的临床有效率具有统计学意义, POEM比LHM有更高的临床有效率($P = 0.02 < 0.05$)。Clavien-Dindo分级系统^[26]对术后并发症的定义和严重程度分级受到国内外专家学者的肯定。本文纳入的9篇文献中, 均未提及POEM和LHM两种干预措施出现IV、V级并发症, 即出现威胁生命的并发症和死亡。食管穿孔是两种治疗方法的最

为严重的并发症, 据所纳入文献报道, POEM发生食管穿孔率约为0.0%-10.8%, LHM发生食管穿孔率约为0.0%-12.5%, 根据Clavien-Dindo分级系统定义为III级, 文献报道予以内镜和手术干预, 患者均痊愈出院。GER也是两种治疗方式常见的术后并发症, Clavien-Dinodo定义为II级, 予以PPI药物治疗。

目前, 对贲门失弛缓症的病因学还需要更多的研究, 但是机械性破坏食管下段括约肌(lower esophageal sphincter, LES)对贲门失弛缓症症状的缓解已经达成一致意见。但LES

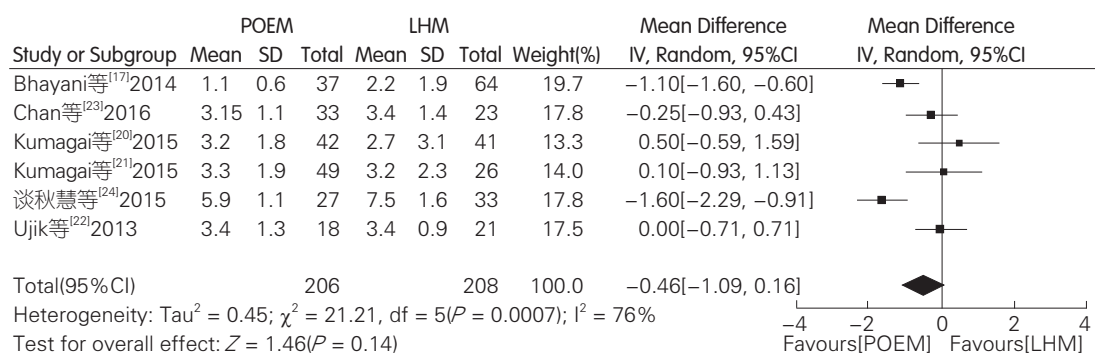


图 5 POEM组与LHM组住院时间的Meta分析森林图. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术.

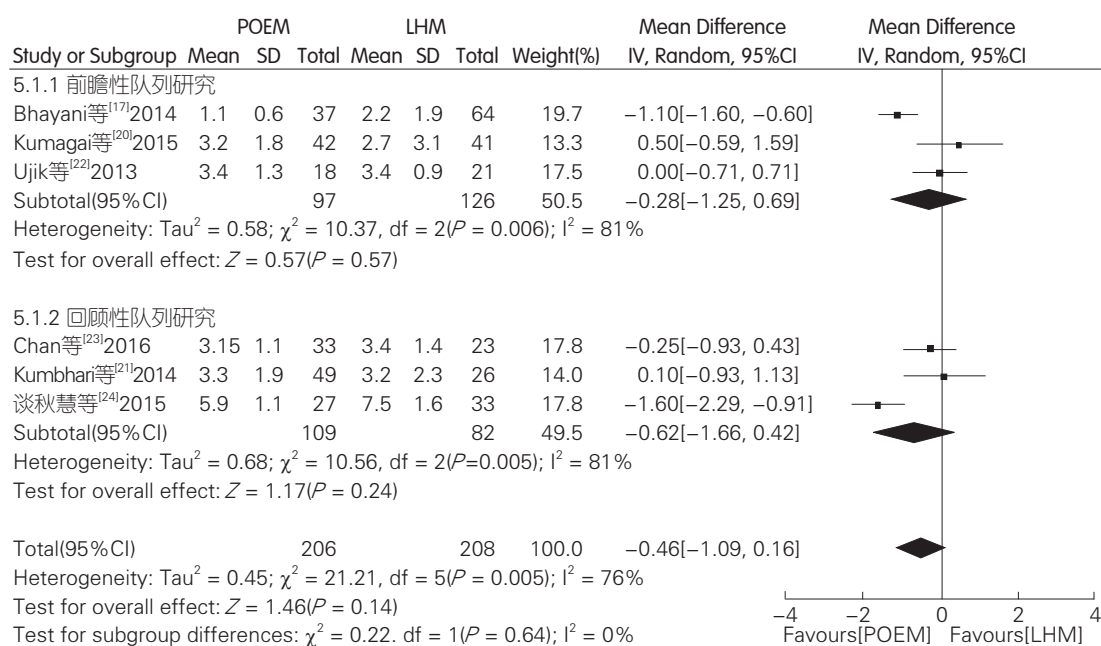


图 6 基于研究类型的亚组分析. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术.

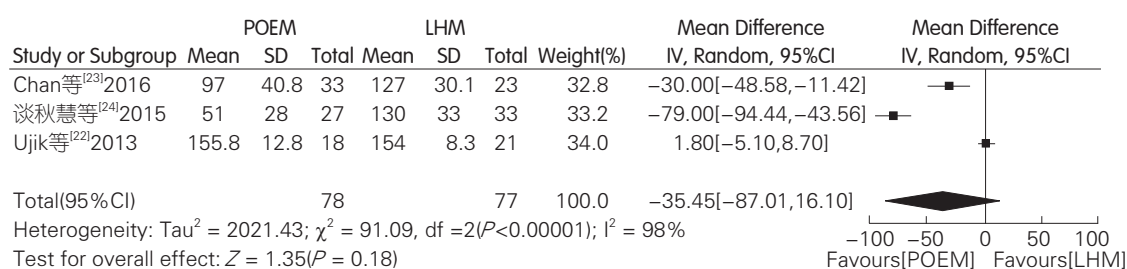


图 7 POEM组与LHM组手术时间的Meta分析森林图. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术.

的完全破坏的不良后果就是增加GER的发生率. 普遍认为, LHM联合抗反流手术会增加手术时间, 技术的复杂度和导致相应的不良反应(吞咽困难, 早饱, 嗝气困难). POEM不需要增加抗反流手术, 其能通过选择性减弱LES功能, 保护远端食管的纵形肌纤维和膈食管韧带, 同时很好地保护胃食管交接部的结构和解剖位

置. Kumbhari等^[21]的研究表明在治疗III型贲门失弛缓症, POEM可能比LHM具有优势, 因为POEM可以较为容易行延长的肌切开术, 但这一建议需要将来的随机对照试验来验证. Chan等^[23]的研究发现POEM组比LHM组术中出血量和术后使用杜冷丁的剂量更少. Tan等^[24]人的研究也发现POEM组比LHM组术中出血量

表 4 敏感性分析

敏感性分析		异质性检验		效应量合并	
		I ²	P值	95%CI(RR/MD)	P值
全部并发症	纳入Tan研究	39%	0.12	0.99[0.72,1.36] ¹	0.94
	除外Tan研究	43%	0.11	0.94[0.68,1.30] ¹	0.70
住院时间	纳入Tan研究	76%	0.0007	-0.46[-1.09,0.16] ²	0.14
	除外Tan研究	67%	0.02	-0.24[-0.84,0.35] ²	0.42
手术时间	纳入Tan研究	98%	<0.00001	-35.45[-87.01,16.10] ²	0.18
	除外Tan研究	90%	0.002	-12.88[-43.95,18.19] ²	0.42

¹Fixed effect model; ²Random effect model.

表 5 POEM组和LHM组Meta分析结果

	文献数量	POEM病例数	LHM病例数	总病例数	异质性检验		95%CI(RR/MD)	P值
					I ²	P值		
临床有效率	3	88	113	201	0%	0.60	1.14[1.02,1.27] ¹	0.02
主要并发症	6	175	237	412	0%	0.43	1.16[0.76,1.78] ¹	0.49
全部并发症	9	245	329	574	39%	0.12	0.99[0.72,1.36] ¹	0.94
住院时间	6	206	208	414	76%	0.0007	-0.46[-1.09,0.16] ²	0.14
手术时间	3	78	77	155	98%	<0.00001	-35.45[-87.01,16.10] ²	0.18

¹Fixed effect model; ²Random effect model. POEM: 经口内镜下食管肌层切开术; LHM: 腹腔镜Heller肌切开术.

更少.

本Meta分析在异质性检验中,发现手术时间和住院时间具有明显异质性,我们均采用随机效应模型合并数据来处理异质性.对住院时间以研究类型进行亚组分析,发现研究类型的不同不是异质性的来源之一(图7).对存在中度、较大和很大异质性的结局指标进行敏感性分析发现,改变相关条件(即不纳入非英文文献)后再次进行Meta分析,相关结局的合并效应量和95%CI可信区间未发生明显改变,说明结局指标结论较为可靠和稳健(表4).

Wei等^[27]在2015年一篇关于POEM与LHM对比的Meta分析,临床缓解率和并发症上均没有统计学差异.但该Meta分析相比本文存在以下不足:(1)全文未明显提示搜索中文数据库,存在选择性偏倚可能和影响查全率;(2)搜索数据库截止时间为2013-12,最终只有4篇非随机对照研究纳入统计分析;(3)对临床有效率没有一个明确的定义,全文主要侧重于并发症的对比.

多个研究已证实了贲门失弛缓症的分型是其治疗效果和预后的独立影响因子^[28,29],最

新的一项关于贲门失弛缓症分型的多中心、前瞻性、随机对照试验^[30],纳入176例患者(44例为I型,114例为II型,18例为III型),随访时间平均为43 mo,结果提示:II型预后好于I型($P<0.01$)和III型($P<0.001$),且具有统计学差异,2年后治疗成功率分别为81%、96%、66%.但因本Meta分析纳入的研究无法提供足够的数据进而进行分层分析.

当然,本研究也有不足和局限性.包括如下:(1)本文纳入的文献均为非随机对照试验,且大都纳入的研究为小样本和单中心的研究,可能会对结果产生一定的偏倚;(2)所纳入的文献提供的都是短期的随访资料,缺乏关于两者临床有效率和并发症的长期随访资料也是当前研究的不足之处;(3)在关于异质性的处理当中,由于某些统计指标所纳入的文献数量相对较少,无法通过行亚组分析、敏感性分析和Meta回归等方法确切发现异质性来源;(4)因各结局纳入的文献数量均<10篇,未能对发表偏倚进行检测;(5)由于搜索能力及语言的限制,不可避免存在选择性偏倚.

基于目前存在的问题,对于未来的研究我

们提供以下的建议: (1)POEM与LHM多中心、前瞻性、大样本的随机对照试验是需要的, 同时可纳入对住院费用的比较; (2)使用统一的、公认的指标来评价临床有效率和对并发症进行分级, 如Eckardt评分和Clavien-Dindo分级; (3)关于POEM与LHM对比的长期随访资料也是需要的; (4)需要充分考虑到贲门失弛缓症的分型对结果和预后的价值; (5)详细规范地报道并记录数据结果, 比如对于连续型数据, 需要有平均数和标准差。

本研究认为, POEM被认为是安全、有效的一种具有应用前景的治疗技术, 在短期有效率方面, POEM优于LHM, 而并发症方面, 两者间没有统计学差异。今后需要更多高质量、多中心、大样本的随机对照试验和长期随访资料来验证。

4 参考文献

- 1 Moonen A, Boeckxstaens G. Current diagnosis and management of achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 484-490 [PMID: 24926623 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000137]
- 2 Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001; 358: 823-828 [PMID: 11564508 DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05973-6]
- 3 李淑香, 曲波, 李惠. 贲门失弛缓症发病机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1252-1257
- 4 Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 796-806 [PMID: 19413684 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01311.x]
- 5 Eckardt AJ, Eckardt VF. Treatment and surveillance strategies in achalasia: an update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 311-319 [PMID: 21522116 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.68]
- 6 Eckardt VF, Aigner C, Bernhardt G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology* 1992; 103: 1732-1738 [PMID: 1451966]
- 7 Rosemurgy AS, Morton CA, Rosas M, Albrink M, Ross SB. A single institution's experience with more than 500 laparoscopic Heller myotomies for achalasia. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 637-45, 645-7 [PMID: 20421021 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.035]
- 8 Persson J, Johnsson E, Kostic S, Lundell L, Smedh U. Treatment of achalasia with laparoscopic myotomy or pneumatic dilatation: long-term results of a prospective, randomized study. *World J Surg* 2015; 39: 713-720 [PMID: 25409838 DOI: 10.1007/s00268-014-2869-4]
- 9 Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, Elizalde JL, Fumagalli U, Gaudric M, Rohof WO, Smout AJ, Tack J, Zwinderman AH, Zaninotto G, Busch OR. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med* 2011; 364: 1807-1816 [PMID: 21561346 DOI: 10.1056/NEJMoa1010502]
- 10 Novais PA, Lemme EM. 24-h pH monitoring patterns and clinical response after achalasia treatment with pneumatic dilation or laparoscopic Heller myotomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1257-1265 [PMID: 20955445 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04461.x]
- 11 Ortega JA, Madureri V, Perez L. Endoscopic myotomy in the treatment of achalasia. *Gastrointest Endosc* 1980; 26: 8-10 [PMID: 7358270]
- 12 Pasricha PJ, Hawari R, Ahmed I, Chen J, Cotton PB, Hawes RH, Kalloo AN, Kantsevoy SV, Gostout CJ. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy* 2007; 39: 761-764 [PMID: 17703382 DOI: 10.1055/s-2007-966764]
- 13 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]
- 14 Inoue H, Sato H, Ikeda H, Onimaru M, Sato C, Minami H, Yokomichi H, Kobayashi Y, Grimes KL, Kudo SE. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 256-264 [PMID: 26206634 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.057]
- 15 Patel K, Abbassi-Ghadi N, Markar S, Kumar S, Jethwa P, Zaninotto G. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of esophageal achalasia: systematic review and pooled analysis. *Dis Esophagus* 2016; 29: 807-819 [PMID: 26175119 DOI: 10.1111/dote.12387]
- 16 Khashab MA, Messallam AA, Onimaru M, Teitelbaum EN, Ujiki MB, Gitelis ME, Modayil RJ, Hungness ES, Stavropoulos SN, El Zein MH, Shiwaku H, Kunda R, Repici A, Minami H, Chiu PW, Ponsky J, Kumbhari V, Saxena P, Maydeo AP, Inoue H. International multicenter experience with peroral endoscopic myotomy for the treatment of spastic esophageal disorders refractory to medical therapy (with video). *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1170-1177 [PMID: 25634487 DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.011]
- 17 Bhayani NH, Kurian AA, Dunst CM, Sharata AM, Rieder E, Swanstrom LL. A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *Ann Surg* 2014; 259: 1098-1103 [PMID: 24169175 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000268]
- 18 Hungness ES, Teitelbaum EN, Santos BF, Arafat FO, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Soper NJ. Comparison of perioperative outcomes between peroral esophageal myotomy (POEM) and laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 228-235 [PMID: 23054897 DOI: 10.1007/s11605-012-2030-3]
- 19 曾宪涛, 庄丽萍, 杨宗国, 董圣杰. Meta分析系列之七: 非随机实验性研究、诊断性试验及动物实验的质量评价工具. *中国循证心血管医学杂志* 2012; 4: 496-499
- 20 Kumbhari V, Tieu AH, Onimaru M, El Zein MH, Teitelbaum EN, Ujiki MB, Gitelis ME, Modayil RJ, Hungness ES, Stavropoulos SN, Shiwaku H,

- Kunda R, Chiu P, Saxena P, Messallam AA, Inoue H, Khashab MA. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of Type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study. *Endosc Int Open* 2015; 3: E195-E201 [PMID: 26171430 DOI: 10.1055/s-0034-1391668]
- 21 Kumbhari V, Saxena P, Tieu AH, Onimaru M, El Zein M, Modayil RJ, Teitelbaum EN, Azola A, Hungness ES, Gitelis ME, Messallam AA, Stavropoulos SN, Ujiki MB, Shiwaku H, Chiu PW, Saxena P, Inoue H, Khashab M. Peroral endoscopic myotomy (POEM) versus laparoscopic heller myotomy (LHM) for the treatment of type III achalasia in 75 patients: An international multicenter experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 65-66 [DOI: 10.1016/j.gie.2014.02.167]
- 22 Ujiki MB, Yetasook AK, Zapf M, Linn JG, Carbray JM, Denham W. Peroral endoscopic myotomy: A short-term comparison with the standard laparoscopic approach. *Surgery* 2013; 154: 893-87; discussion 893-87; [PMID: 24074429 DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.042]
- 23 Chan SM, Wu JC, Teoh AY, Yip HC, Ng EK, Lau JY, Chiu PW. Comparison of early outcomes and quality of life after laparoscopic Heller's cardiomyotomy to peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia. *Dig Endosc* 2016; 28: 27-32 [PMID: 26108140 DOI: 10.1111/den.12507]
- 24 谈秋慧, 谢军培, 韩曲, 詹晓娟, 陈章兴, 曾伟, 戴益琛. 经口内镜下肌切开术与腹腔镜Heller手术治疗贲门失弛缓症的临床疗效对比. *胃肠病学和肝病学杂志* 2015; 9: 1104-1107
- 25 Kumagai K, Tsai JA, Thorell A, Lundell L, Håkanson B. Per-oral endoscopic myotomy for achalasia. Are results comparable to laparoscopic Heller myotomy? *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 505-512 [PMID: 25712228 DOI: 10.3109/00365521.2014.934915]
- 26 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213 [PMID: 15273542]
- 27 Wei M, Yang T, Yang X, Wang Z, Zhou Z. Peroral esophageal myotomy versus laparoscopic Heller's myotomy for achalasia: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015; 25: 123-129 [PMID: 25683071 DOI: 10.1089/lap.2014.0454]
- 28 Rohof WO, Boeckxstaens GE. Treatment of the patient with achalasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 389-394 [PMID: 22508324 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328353af8f]
- 29 Boeckxstaens G, Zaninotto G. Achalasia and esophago-gastric junction outflow obstruction: focus on the subtypes. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 Suppl 1: 27-31 [PMID: 22248105 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01833.x]
- 30 Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, Elizalde JL, Gaudric M, Smout AJ, Tack J, Busch OR, Zaninotto G, Boeckxstaens GE. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 2013; 144: 718-725; quiz e13-e14 [PMID: 23277105 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.027]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 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。

应用异常凝血酶原在乙型肝炎病毒感染者中筛查HCC研究进展

赵琴, 刘园园, 雷旭, 雷飞飞, 李刚, 李芳, 李金科, 杨靖, 刘龙, 谭华炳

赵琴, 刘园园, 雷旭, 雷飞飞, 李刚, 李芳, 李金科, 杨靖, 刘龙, 谭华炳, 湖北医药学院附属人民医院肝病研究所 湖北省十堰市 442000

赵琴, 房县人民医院检验科 湖北省十堰市 442100

赵琴, 主管技师, 主要从事临床病原学检验工作.

作者贡献分布: 课题设计、论文定稿及审校工作主要由谭华炳完成; 赵琴在谭华炳的指导下完成论文撰写; 刘园园、雷旭、雷飞飞、李刚、李芳、李金科、杨靖及刘龙参与文献的收集与整理.

通讯作者: 谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院肝病研究所. renmthb@163.com

收稿日期: 2017-01-02

修回日期: 2017-02-14

接受日期: 2017-02-20

在线出版日期: 2017-03-28

China. renmthb@163.com

Received: 2017-01-02

Revised: 2017-02-14

Accepted: 2017-02-20

Published online: 2017-03-28

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection is highly prevalent in China. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer in the world, and HBV infection is the most common predisposing factor for HCC. China has 53.3% of HCC cases worldwide and 80% of HCC cases are related to HBV-associated hepatitis. HCC grows silently with mild or no symptoms until advanced. Due to the absence of effective treatment for advanced stage hepatic cancer, screening for high-risk population for early detection is of particular importance. Alpha fetoprotein (AFP) is the most widely used biomarker for HCC surveillance, but has a sensitivity of only 60%, and it is easy to be effected by other factors. Studies have suggested that the level of prothrombin induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II) in serum (40 mAU/mL) could be used as a predictive biomarker of HCC. PIVKA-II proved to be superior to AFP for early detection of HCC with regard to higher sensitivity and specificity. Furthermore, PIVKA-II can be used to discriminate between different histopathological grades of HCC. The combined detection of PIVKA-II and AFP in HCC is important for early diagnosis, therapeutic efficiency and prognosis evaluation, especially in AFP-negative HCC.

背景资料

我国由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占总患者的80%, 占世界患者的53.5%, 确诊后80%为中晚期HCC, 失去最佳治疗机会. 在HBV感染者中早期筛查HCC十分重要. 既往筛查指标甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)敏感性较低, 1/3以上HCC患者检测阴性. 寻找敏感性高、特异性高的早期筛查项目是当前研究的热点.

同行评议者

何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病II科; 黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科

PIVKA-II as a screening marker for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection

Qin Zhao, Yuan-Yuan Liu, Xu Lei, Fei-Fei Lei, Gang Li, Fang Li, Jin-Ke Li, Jing Yang, Long Liu, Hua-Bing Tan

Qin Zhao, Yuan-Yuan Liu, Xu Lei, Fei-Fei Lei, Gang Li, Fang Li, Jin-Ke Li, Jing Yang, Long Liu, Hua-Bing Tan, Institute of Liver Disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Qin Zhao, Clinical Laboratory, Fang County Renmin Hospital, Shiyan 442100, Hubei Province, China

Correspondence to: Hua-Bing Tan, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, 39 Chaoyang Middle Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province,

■ 研发前沿

异常凝血酶原也称维生素K缺乏诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence, PIVKA-II), 由HCC细胞分泌, HCC患者血中PIVKA-II水平升高是HCC细胞的特性, 检测血中PIVKA-II成为早期筛查HCC较理想的指标. 本文通过综述文献发现, PIVKA-II与AFP联合是早期筛查HCC的较理想指标.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Screening; Prothrombin induced by vitamin K absence-II; Alpha-fetoprotein; Research progress

Zhao Q, Liu YY, Lei X, Lei FF, Li G, Li F, Li JK, Yang J, Liu L, Tan HB. PIVKA-II as a screening marker for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 803-809 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/803.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.803>

摘要

我国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高发地区, 由HBV感染引起的肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占HCC患者的80%, 我国的HCC患者占世界HCC患者的53.5%. 与HCC危害相反, 我国HCC确诊后80%为中晚期HCC, 失去最佳治疗机会. 在HBV感染者中早期筛查HCC患者是肝病学界一直在探索的问题. 既往用于筛查HCC的指标甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)敏感性较低, 几乎有1/3的HCC检测阴性. 寻找敏感性高、特异性高的HCC早期筛查项目成为肝病学界研究的热点. 异常凝血酶原也称为维生素K缺乏诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence, PIVKA-II)由HCC细胞分泌, HCC患者血中PIVKA-II水平升高是HCC细胞的特性, 检测血中PIVKA-II成为筛查HCC较理想的指标. 本文通过综述国内外文献, 得出以下结论: (1)PIVKA-II是HCC的产物; (2)PIVKA-II与HCC病情关系密切, 应用PIVKA-II在HBV感染者中诊断HCC和判断预后是可行的; (3)将应用PIVKA-II筛查HCC的标准定为40 mAU/mL, 有利于提高敏感性和特异性; (4)PIVKA-II联合AFP筛查HCC, 有利于提高诊断的敏感性和特异性, 在AFP阴性HCC患者的PIVKA-II和AFP联合检测意义更大; (5)PIVKA-II在国内外众多指南中被指定为HCC筛查指标.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞肝癌; 筛查; 异常凝血酶原; 甲胎蛋白; 研究进展

核心提要: 本文通过综述, 确认异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence, PIVKA-II)是在乙型肝炎病毒感染者中早期筛查肝细

胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的有效指标: PIVKA-II是HCC的产物, PIVKA-II与HCC病情关系密切, 可用于诊断HCC和判断预后; PIVKA-II在甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)阴性HCC患者中阳性率高, 有利于早期发现AFP阴性HCC; PIVKA-II和AFP联合检测意义更大.

赵琴, 刘园园, 雷旭, 雷飞飞, 李刚, 李芳, 李金科, 杨靖, 刘龙, 谭华炳. 应用异常凝血酶原在乙型肝炎病毒感染者中筛查HCC研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25(9): 803-809 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/803.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.803>

0 引言

中国是“乙肝大国”, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是中国第一大传染病, 2006年全国HBV血清流行病学调查表明, 我国1-59岁一般人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)携带率为7.18%^[1]. 中国是“肝癌大国”, 全世界每年发生肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)130万例, 53.5%为中国人, HCC是中国人发病率第5高的恶性肿瘤. 全球每年近60万患者死于HCC, 高居癌症相关性死亡原因第3位^[2], 中国的HCC死亡率与国外报告相似^[3]. HCC早发现、早诊断、早治疗、规范治疗是提高治愈率的关键, 但近80%的HCC患者都是到了中、晚期才能明确诊断, 是导致死亡率居高不下的原因^[4]. HBV感染与HCC关系密切, 约75%-80%的HCC患者由HBV感染引起^[5,6]. 鉴于中国高HBV感染率、高HCC发病率以及HBV感染和HCC的关系, 选择灵敏度较高、特异性较高的检测方法, 在HBV感染者中早期筛查HCC患者具有重要的临床意义和社会意义.

1 寻找HCC诊断的血清学指标是当前学术研究的热点

基于HCC发病率高、病死率高、早期诊断率低、早期治疗率低, 规范治疗率有待提高的现状. 寻找HCC早发现、早诊断的技术, 达到早治疗HCC, 并能指导规范治疗、科学判断预后的HCC筛查技术是肝病学术界研究的热点. 根据中国国情, HCC筛查指标必须具有操作简便、价格合理、较高敏感性、较好特异性、无创伤的特点, 才能发挥早期筛查的作用并加以推广. 肝脏超声检查在HCC筛查中发挥了一

定的作用,但在HCC诊断中影像学显影下出现肉眼可分辨的病灶区时病情已达中晚期居多,对HCC早期诊治意义不大^[7]。

目前,甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)是临床上常用的早期筛查HCC血清学标志物。但是,在HCC患者中AFP检测的灵敏度和特异性分别在39%-64%、76%-91%,其中约40%的HCC患者AFP并不升高,呈阴性^[8,9]。而且,在小HCC(肿瘤直径<5 cm)中AFP阳性率仅为25%。在欧洲AFP阴性率更高,包括肝内胆管癌、高分化和低分化的HCC或HCC已坏死液化者AFP水平均可出现不增高的情况^[10]。显然,AFP并不是早期筛查HCC的良好指标,寻找早期筛查HCC的指标成为国内外肝病学界研究的热点。经过几十年的系统研究,异常凝血酶原为脱 γ 羧基凝血酶原(des-gamma-carboxy-prothrombin, DCP)的简称,也称为维生素K缺乏诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence, PIVKA-II),以其较好的敏感性、较高的特异性成为学界公认的早期筛查HCC的指标。

2 PIVKA-II是HCC的产物

PIVKA-II与正常凝血酶原的区别在于其氨基酸特定位置上的谷氨酸残基未经羧基化。既往认为,HCC细胞中 γ 羧基酞羧化酶活性受损、维生素K代谢异常导致维生素K可用性下降,从而导致凝血酶原前体在HCC组织中过表达^[11]等,故将DCP又称为PIVKA-II。但现有研究证明,DCP与维生素K代谢异常无关:临床研究证明,HCC患者在肿瘤切除或治疗消退后PIVKA-II水平很快下降乃至正常范围,说明PIVKA-II是HCC细胞自身的产物,PIVKA-II水平显著升高与维生素K缺乏无关^[11-15];为进一步证实上述推断,研究者开展的动物实验证实,在肿瘤种植后2 wk,血中PIVKA-II水平开始升高,且随着时间延长而逐渐增高^[16],补充维生素K,PIVKA-II含量并不降低;HCC细胞株经过培养后,在基质中测得高浓度的PIVKA-II,与培养时间长短及培养细胞浓度呈正相关^[11];而其他癌细胞株培养后未能检测出PIVKA-II。以上临床实验和动物实验说明,HCC患者血中PIVKA-II水平升高是HCC细胞的特性。当肝脏发生HCC时,内质网不能将PIVKA-II羧化成有活性的正常凝血酶原,从而使血清

PIVKA-II水平升高。发现血液中PIVKA-II异常升高,就可以为HCC发现提供依据。为规范学术用语,与有关研究接轨,本文仍将异常凝血酶原简称为PIVKA-II。

3 应用PIVKA-II在HBV感染者中筛查HCC

3.1 应用PIVKA-II在HBV感染者中诊断HCC的可行性

嗜肝病毒是公认的致HCC因子,中国HBV感染是最主要的致HCC因子,中国80%的HCC与HBV感染相关,PIVKA-II改变与HBV感染相关HCC密切相关。HBV相关HCC患者高浓度的PIVKA-II有更明显的恶性肿瘤特征^[16],HBV相关性HCC患者中PIVKA-II诊断HCC的敏感性优于AFP^[17]。国内外众多学者分析PIVKA-II与AFP在筛查HCC方面的优势:朱宇等^[18]采用比较曲线下面积,血清PIVKA-II检测HCC的能力显著优于AFP,可增加HCC诊断的敏感性。

3.2 应用PIVKA-II筛查HCC的标准及应用

应用PIVKA-II诊断HCC,选择正常值范围非常关键。研究^[19]发现,测量血清PIVKA-II单独诊断HCC的临界点选择20、30、40及60 mAU/mL时,敏感性分别为77.1%、59.4%、55.2%、52.1%,特异性分别为58.4%、80.5%、90.9%、96.1%,说明选用PIVKA-II 40 mAU/mL作为诊断HCC的临界点时,效能最高。目前,国内外临床上应用PIVKA-II早期筛查HCC的检测点就定在40 mAU/mL。有些个案也能在一定程度上说明PIVKA-II在HCC早期筛查中的效果,奥田博明^[20]报道1例肝硬化患者PIVKA-II含量初为80 mAU/mL,4 mo后PIVKA-II升至110 mAU/mL,超声波检查发现HCC大小为1.2 cm×1.4 cm,以后随着肿瘤增至1.5 cm×1.7 cm和2.4 cm×2.8 cm,PIVKA-II分别为150 mAU/mL和310 mAU/mL;在这个病程中,AFP含量始终在10 ng/mL以下。有作者随访了1例慢性活动性肝炎患者,当PIVKA-II含量从正常升至780 mAU/mL时,发现1个直径为4 cm的HCC肿块^[13]。我们在临床上发现1例慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者,随访过程中PIVKA-II升高至128 mAU/mL,而AFP正常,肝脏增强MRI检测未发现HCC,随访至第3月在肝脏发现1个1.1 cm的HCC,也说明PIVKA-II在HCC早期筛查中具有重要意义。临床上,肝硬化结节和HCC结节鉴别诊断

■ 相关报道

本文重点在“HBV感染者中早期筛查HCC”,特别强调临床与检验的结合,提出了根据HBV感染者临床表现、HBV DNA、HBV标志物不同,联合应用PIVKA-II、AFP、影像学早期筛查HCC的时间周期,对在HBV感染者中早期发现HCC患者具有指导意义。

■创新盘点

HBV感染是我国第一大传染病, 又是我国HCC的主要致病原因. 本文从HBV感染防治、临床与临床检验相结合、预后判断的角度谈HCC早期筛查, 从合理治疗的角度谈早期诊断, 有利于早发现、早诊断、早治疗及规范治疗.

十分重要又十分关键, 在鉴别上PIVKA-II可以发挥重要作用. PIVKA-II的血清水平在慢性肝炎急性加重和肝硬化等慢性肝病患者中不会升高, 而活动性肝炎和肝硬化患者体内AFP均有不同程度的升高, 因此PIVKA-II比AFP在HCC的鉴别诊断中更具特异性^[11]. 动态检测PIVKA-II水平变化能够较好地协助临床正确评价HCC的发生、发展、浸润转移和复发, 可以作为HCC预后的一个重要指标^[21]. 临床根据HBV感染危害程度, 对HBV感染者48 wk筛查1次PIVKA-II, 但有肝硬化、HCC家族史者增加筛查的频度; 对CHB患者每24 wk筛查1次PIVKA-II, 对有肝硬化、HCC家族史者增加筛查频度; 对肝硬化患者每12 wk筛查1次PIVKA-II, 对有HCC家族史者增加筛查频度; 所有需要筛查的人群, 根据临床需要增加筛查.

3.3 PIVKA-II联合AFP筛查HCC HBV感染相关HCC由于发病机制复杂, 恶性程度高, 早发现、早诊断、早治疗、规范治疗是改善预后的关键. 要达到早发现、早诊断、早治疗、规范治疗, 现有技术条件下, 联合具有互补性、价格合理、无创性的筛查技术十分关键. 有多重联合筛查的模式, 将既往筛查项目AFP与PIVKA-II联合是国内外最常用的联合模式, AFP和PIVKA-II具有显著意义的相关关系, 且二者具有互补关系, 所以两者同时测定可以提高HCC阳性诊断率. 多中心PIVKA-II和/或AFP筛查HCC研究对1099例HCC患者进行临床试验研究显示, AFP单独诊断HCC的灵敏度、特异性和准确性分别为72.2%、76.1%和85.2%, PIVKA-II单独诊断HCC的灵敏度、特异性和准确性分别为77.3%、90.4%和86.6%^[22-24]; 而AFP与PIVKA-II联合诊断HCC时, 其灵敏度、特异性和准确性分别为86.1%、83.1%、84.0%^[25]. 更早时期研究发现, PIVKA-II单独诊断HCC的灵敏度和特异性分别为72.7%和95.4%, 而AFP单独诊断HCC的灵敏度和特异性分别为65.3%和63.3%^[26,27]; PIVKA-II用于诊断HCC有较高的敏感性和特异性, 断价值高于AFP, 两指标在早期HCC的诊断上没有相关性, 两指标联合可以明显提高早期HCC的诊断效率^[28,29]. 国内有多篇较大样本量检测^[30-34], 对比分析AFP、PIVKA-II单用和联合的临床研究, 均显示出联合检测在HCC早期筛查中具有良好结果, 可提高其单独检测的

效能. 说明PIVKA-II联合AFP在HBV感染者HCC早期筛查中具有重要意义.

3.4 AFP阴性HCC患者的PIVKA-II和AFP联合检测意义更大 临床发现, AFP在CHB、肝炎后肝硬化、HBV相关肝衰竭患者中均有升高, 但因病情而异. 但如果发现AFP升高就需要考虑HCC. 基于此, AFP作为HBV感染者早期筛查HCC的指标. 但因AFP在转录水平上受多种因素调控, 约1/3的HCC患者血清AFP水平正常, 即所谓的AFP阴性HCC^[35]. 这类患者临床表现极不典型, 适宜手术、肝脏原位移植等治疗技术的小HCC所占比率大, 早发现、早诊断、早治疗可以显著提高治愈率, 减少复发率, 选择有效的联合检测技术具有重要意义. 最新研究^[36]显示, AFP阴性HCC患者PIVKA-II敏感性达92%. 既往研究结果提示, PIVKA-II在AFP阴性的HCC患者中的敏感性是46.2%^[37], Mita等^[27]PIVKA-II在AFP阴性的HCC患者中的敏感性为69%, Choi等^[22]对90例HCC患者血清进行对比检测发现, 有38例(占总患者人数的42.2%)患者AFP<20 μg/mL, 这通常在临床诊断中并不会引起医师的注意, 而PIVKA-II以40 mAU/mL为临界值判断, 其检出灵敏度可以达到95.9%. 4组研究PIVKA-II虽然在AFP阴性HCC中阳性率不同, 但均显示出PIVKA-II在AFP阴性HCC患者中的早期筛查HCC的优势, 说明AFP与PIVKA-II联合应用在诊断HCC患者的灵敏度和特异性平衡方面有优越性^[38,39]. 至于敏感性差距, 可能与HCC病因不同、入组病例一般情况不同有关.

3.5 PIVKA-II与HCC病情关系密切 PIVKA-II不但在HCC筛查中显示出优势, 而且与HCC分期与治疗效果有较好的相关性, 更在原发性HCC与转移性肝癌鉴别上具有优势. 在HCC、慢性肝病、继发性肝癌、其他肝脏病变和消化系统肿瘤等不同类型疾病的患者中检测PIVKA-II含量, 其中HCC患者中阳性率为77.3%, 其他分别为7.4%、23.2%、7.8%、7.9%^[40]. HCC患者的PIVKA-II值达到1000 mAU/mL, 其他疾病PIVKA-II仅约为50 mAU/mL^[41]. 而且, PIVKA-II也与HCC的分期相关, II、III和IV期HCC患者PIVKA-II的中位值分别为557.0、1788.5和8171.0 mAU/mL^[42], 对313例HCC患者检测发现, 肿瘤直径≥5 cm的患者PIVKA-II含量明显高于肿瘤直径小于

或等于5 cm的患者($P<0.01$); 同时PIVKA-II数值和肿瘤TNM分期呈正相关, TNM1期患者检测数值明显高于2、3期患者PIVKA-II检测数值^[43]。PIVKA-II滴度在观察治疗效果上也显示出一定的优势, 69例经过手术、肝动脉化学栓塞疗法和射频消融术治疗后病情有缓解的患者, 治疗前和治疗后PIVKA-II含量阳性的比例由76.8%降为14.5%^[26]。在HCC复发患者, PIVKA-II检测值达到455 mAU/mL, 而AFP处于正常水平^[43]。在HCC复发和肝内外转移预后上, PIVKA-II也显示出明显优势, 对180例小HCC患者回顾性分析发现, 术前PIVKA-II ≥ 200 mAU/mL成为HCC复发的独立危险因素^[44]。PIVKA-II的高血清水平反映HCC的侵袭性和组织血管浸润程度, 作为预测HCC肝外转移, 尤其是微小HCC转移的重要指标^[45]。对354例HCC患者进行研究发现, 76例在观察期内肿瘤肝外转移的患者, 其PIVKA-II ≥ 300 mAU/mL, 经Cox回归多因素分析发现, PIVKA-II为最显著的独立危险因子, 转移概率是PIVKA-II低组的3.7倍, 而同一时期AFP水平的差异并未影响病情进展^[46]。PIVKA-II在预测HCC肝内外转移方面具有的优势, 与PIVKA-II可以通过结合到激酶插入结构域受体, 刺激细胞增殖和血管内皮细胞的迁移, 这一方面为肿瘤迁移侵袭提供了条件, 另一方面通过检测PIVKA-II预判HCC转移的可能性^[47]。近期一项国内研究^[48]进一步证实, PIVKA-II用于诊断HCC灵敏度和特异性均优于AFP, 可以显著提高对HCC诊断的灵敏度和特异性。HCC是唯一被认可可以临床诊断的恶性肿瘤, 肿瘤标志物(PIVKA-II、AFP)联合影像学诊断居有非常重要的意义, 单纯肿瘤标志物不能作出HCC诊断。因此, PIVKA-II和/或AFP超过临界值时, 即使腹部超声无法检测到病变, 也需要实施更高灵敏度的检查如动态CT、MRI, 必要时需要进行增强CT、增强MRI检测; 如果仍为阴性要动态观察, 可能在观察过程中发现HCC病灶。通过PIVKA-II、AFP联合检测能更好更快地对HCC做出早期诊断, 并进而早期治疗, 规范治疗, 从而降低HCC复发、转移, 改善预后。

4 PIVKA-II在国内外指南中HCC筛查中的价值

鉴于PIVKA-II在HCC筛查中的敏感性、特异性, 众多的指南均将其列为HCC筛查的指标。

日本肝病学会建议HBV感染相关肝病每3-6 mo进行PIVKA-II联合AFP检测, 对于高危患者增加CT/MRI检查, 以进行肝癌的早期诊断^[49]。根据国内外研究成果, 以及早期筛查HCC的需要, 《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》和《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》^[50,1]均将PIVKA-II列为HCC早期筛查指标。

5 展望

PIVKA-II在HCC早期诊断中的价值优于AFP, 而且PIVKA-II联合AFP在HCC早期诊断中的价值更大, 但由于原有检测制剂不稳定, 导致推广应用困难。近年来, 检测试剂的进步, 采用酶促化学发光免疫检测法检测PIVKA-II, 只需取少量血液即可以快速准确的测定PIVKA-II含量, 经济节约、安全有效, 有利于HCC的早发现、早诊断、早治疗、规范治疗, 并对HCC预后有一定指导意义, 将为我国HCC筛查发挥重要作用。

6 参考文献

- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015). 中国病毒学杂志 2015; 5: 401-424
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 徐靖宇, 江义霞, 谢睿, 金海, 文国容, 庾必光. NCX1在肝癌中的表达、调控Ca²⁺浓度及其对肝癌细胞增殖和迁移的影响. 中国癌症杂志 2016; 26: 735-742
- Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; 384: 2053-2063 [PMID: 24954675 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8]
- Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- 辛文瀚, 罗萍. PIVKA-II用于肝癌诊疗的研究进展. 检验医学与临床杂志 2016; 13: 991-993
- Jia X, Liu J, Gao Y, Huang Y, Du Z. Diagnosis accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Arch Med Res* 2014; 45: 580-588 [PMID: 25446613 DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.11.002]
- Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein ≤ 20 ng/mL. *Cancer Sci* 2011; 102: 1025-1031 [PMID: 21244578 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01875.x]

应用要点

本文综述了应用PIVKA-II在HBV感染者中早期筛查HCC的价值, 其在HCC筛查中有较高敏感性和特异性, 对AFP阴性HCC价值更高, 将PIVKA-II与AFP联合, 可提高在HBV感染者中早期筛查HCC的效果, 达到早发现、早诊断、早治疗、科学判断预后, 应用前景广泛。

■名词解释

异常凝血酶: 脱γ羧基凝血酶原的简称, 既往认为与维生素K缺乏有关, 故称为维生素K缺乏诱导的蛋白(PIVKA-II), PIVKA-II与正常凝血酶原的区别在于其氨基酸特定位置上的谷氨酸残基未经羧基化。目前证实, PIVKA-II是HCC细胞自身的产物。

- 10 汤昭猷. 现代肿瘤学. 第3版. 上海: 复旦大学出版社, 2012: 345
- 11 Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des-γ-carboxyprothrombin. *Liver Int* 2011; 31: 22-35 [PMID: 20874725 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02348.x]
- 12 Okuda H, Obata H, Nakanishi T, Furukawa R, Hashimoto E. Production of abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothrombin) by hepatocellular carcinoma. A clinical and experimental study. *J Hepatol* 1987; 4: 357-363 [PMID: 3036940 DOI: 10.1016/S0168-8278(87)80546-9]
- 13 Fujiyama S, Morishita T, Sagara K, Sato T, Motohara K, Matsuda I. Clinical evaluation of plasma abnormal prothrombin (PIVKA-II) in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1986; 33: 201-205 [PMID: 2433199]
- 14 Lefrère JJ, Gozin D, Soulier JP, Bettan L, Mavrier P, Dhumeaux D, Guillaumont M, Leclercq M. Specificity of increased des-gamma-carboxyprothrombin in hepatocellular carcinoma after vitamin K1 injection. *J Hepatol* 1987; 5: 27-29 [PMID: 2821104 DOI: 10.1016/S0168-8278(87)80057-0]
- 15 Shah DV, Engelke JA, Suttie JW. Abnormal prothrombin in the plasma of rats carrying hepatic tumors. *Blood* 1987; 69: 850-854 [PMID: 3814818]
- 16 Kim HS, Park JW, Jang JS, Kim HJ, Shin WG, Kim KH, Lee JH, Kim HY, Jang MK. Prognostic values of alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 482-488 [PMID: 19197197 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318182015a]
- 17 Truong BX, Yano Y, VAN VT, Seo Y, Nam NH, Trach NK, Utsumi T, Azuma T, Hayashi Y. Clinical utility of protein induced by vitamin K absence in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Biomed Rep* 2013; 1: 122-128 [PMID: 24648907 DOI: 10.3892/br.2012.4]
- 18 朱宇, 王海, 王宏洁, 王懋杰, 韩彬彬, 张春, 李学祥, 杜君, 齐军. 血清PIVKA-II在肝癌诊断中的应用. *临床和实验医学杂志* 2014; 13: 513-516
- 19 Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Kume Y, Ikeda H, Norman GL, Shums Z, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1272-1282 [PMID: 20625772 DOI: 10.1007/s00535-010-0278-5]
- 20 奥田博明. 肝細胞癌と異常プロトロンビンPIVKA-II. *肝胆膵* 1987; (14): 759
- 21 李俊利, 尚佳, 宁会彬, 郭恩恩, 何佳. PIVKA-II在肝细胞癌诊断及预后判断中的作用. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 171-174
- 22 Choi JY, Jung SW, Kim HY, Kim M, Kim Y, Kim DG, Oh EJ. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 339-346 [PMID: 23372355 DOI: 10.3748/wjg.v19.i3.339]
- 23 Seo SI, Kim HS, Kim WJ, Shin WG, Kim DJ, Kim KH, Jang MK, Lee JH, Kim JS, Kim HY, Kim DJ, Lee MS, Park CK. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3928-3935 [PMID: 25852278 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3928]
- 24 廖远泉. PIVKA-II检验诊断肝细胞癌的临床应用(日文译文). *临床检验杂志(电子版)* 2012; 1: 116-118
- 25 Park H, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Han KH, Seong J. Clinical usefulness of double biomarkers AFP and PIVKA-II for subdividing prognostic groups in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014; 34: 313-321 [PMID: 23895043 DOI: 10.1111/liv.12274]
- 26 Sakon M, Monden M, Goto M, Kanai T, Umeshita K, Endo W, Mori T. The clinical significance of PIVKA-II determination in patients with hepatocellular carcinoma: a comparative study with alpha-fetoprotein. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1990; 91: 588-593 [PMID: 1696680]
- 27 Mita Y, Aoyagi Y, Yanagi M, Suda T, Suzuki Y, Asakura H. The usefulness of determining des-gamma-carboxy prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1643-1648 [PMID: 9576283 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980501)82:9<1643::AID-CNCR8>3.0.CO;2-B]
- 28 黄述婧, 姜菲菲, 王颖, 于艳华, 姜金丽. AFP与PIVKA-II联合检测在原发性肝癌诊断中的应用研究. *标记免疫分析与临床杂志* 2016; 23: 1134-1138, 1128
- 29 毛艳红. PIVKA-II联合AFP对原发性肝癌的诊断价值. *肝脏杂志* 2016; 21: 1056-1059
- 30 秦燕, 肖毅, 王曦, 彭燕, 谢静, 曲长青, 赵鑫. AFP、PIVKA联合AFP-L3诊断肝硬化患者合并肝癌的价值研究. *成都医学院学报* 2016; 11: 585-588, 591
- 31 季婷婷, 林纳, 徐芳, 金晓昇, 应卫星. PIVKA-II在原发性肝癌中的诊断价值. *肝胆胰外科杂志* 2015; 27: 315-317
- 32 Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Kim HY, Lee WM, Bonkovsky HL, Dienstag JL. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138: 493-502 [PMID: 19852963 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.031]
- 33 Sharma B, Srinivasan R, Chawla YK, Kapil S, Saini N, Singla B, Chakraborty A, Kalra N, Duseja A, Dhiman RK. Clinical utility of prothrombin induced by vitamin K absence in the detection of hepatocellular carcinoma in Indian population. *Hepatol Int* 2010; 4: 569-576 [PMID: 21063479 DOI: 10.1007/s12072-010-9186-2]
- 34 Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, Kudo M, Lee JM, Choi BI, Poon RT, Shiina S, Cheng AL, Jia JD, Obi S, Han KH, Jafri W, Chow P, Lim SG, Chawla YK, Budihusodo U, Gani RA, Lesmana CR, Putranto TA, Liaw YF, Sarin SK. Asian Pacific

- Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010; 4: 439-474 [PMID: 20827404 DOI: 10.1007/s12072-010-9165-7]
- 35 王静, 石明伟, 张侠. 甲胎蛋白阴性原发性肝癌诊断进展. *医学综述杂志* 2016; 22: 269-273
 - 36 林莺莺, 陈燕, 陈岩松, 胡敏华, 周旭升, 罗玲清. 异常凝血酶原(PIVKA)检测在肝细胞癌中的临床价值. *现代免疫学杂志* 2015; 35: 328-333, 327
 - 37 Ha TY, Hwang S, Kim KH, Lee YJ, Ahn CS, Moon DB, Song GW, Park KM, Kim N, Lee SG. Expression pattern analysis of hepatocellular carcinoma tumor markers in viral hepatitis B and C patients undergoing liver transplantation and resection. *Transplant Proc* 2014; 46: 888-893 [PMID: 24767373 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.12.037]
 - 38 Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, Saito A, Hayashi N, Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M. Comparison of clinicopathological features of patients with hepatocellular carcinoma seropositive for alpha-fetoprotein alone and those seropositive for des-gamma-carboxy prothrombin alone. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1290-1296 [PMID: 11903749 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02610.x]
 - 39 濮珏彪, 王学锋, 彭奕冰. 血清异常凝血酶原检测在原发性肝癌临床诊断中的应用. *检验医学杂志* 2014; 29: 270-273
 - 40 Kuromatsu R, Tanaka M, Shimauchi Y, Shimada M, Tanikawa K, Watanabe K, Yokoo T. Usefulness of ED036 kit for measuring serum PIVKA-II levels in small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 1997; 32: 507-512 [PMID: 9250899 DOI: 10.1007/BF02934091]
 - 41 Suh SW, Lee KW, Lee JM, You T, Choi Y, Kim H, Lee HW, Lee JM, Yi NJ, Suh KS. Prediction of aggressiveness in early-stage hepatocellular carcinoma for selection of surgical resection. *J Hepatol* 2014; 60: 1219-1224 [PMID: 24548529 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.027]
 - 42 Kim DY, Paik YH, Ahn SH, Youn YJ, Choi JW, Kim JK, Lee KS, Chon CY, Han KH. PIVKA-II is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1: 52-57 [PMID: 18087182 DOI: 10.1159/000111707]
 - 43 Rodriguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 325-339 [PMID: 23149850 DOI: 10.1245/s10434-012-2513-1]
 - 44 Kim JM, Hyuck C, Kwon D, Joh JW, Lee JH, Paik SW, Park CK. Protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) is a reliable prognostic factor in small hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2013; 37: 1371-1378 [PMID: 23443153 DOI: 10.1007/s00268-013-1966-0]
 - 45 Bae HM, Lee JH, Yoon JH, Kim YJ, Heo DS, Lee HS. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II production is a strong predictive marker for extrahepatic metastases in early hepatocellular carcinoma: a prospective evaluation. *BMC Cancer* 2011; 11: 435 [PMID: 21985636 DOI: 10.1186/1471-2407-11-435]
 - 46 Ertle JM, Heider D, Wichert M, Keller B, Kueper R, Hilgard P, Gerken G, Schlaak JF. A combination of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2013; 87: 121-131 [PMID: 23406785 DOI: 10.1159/000346080]
 - 47 Fujikawa T, Shiraha H, Ueda N, Takaoka N, Nakanishi Y, Matsuo N, Tanaka S, Nishina S, Suzuki M, Takaki A, Sakaguchi K, Shiratori Y. Des-gamma-carboxyl prothrombin-promoted vascular endothelial cell proliferation and migration. *J Biol Chem* 2007; 282: 8741-8748 [PMID: 17255102 DOI: 10.1074/jbc.M609358200]
 - 48 沈聪龙, 郑丽萍. 血清PIVKA-II、AFP联合检测在肝癌诊断中的应用. *中国现代医生杂志* 2016; 54: 21-23
 - 49 建石良介. 肝細胞癌と異常プロトロンビンPIVKA-II. *日本医学介绍* 2005; 26: 51
 - 50 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). *临床肿瘤学杂志* 2011; 16: 929-946

同行评价

我国是HBV感染大国,也是HCC发病大国。HBV感染是HCC的主要致病原因,在HBV感染者中筛查HCC的重要性不言而喻。本文通过文献综述的方法,介绍PIVKA-II与AFP联合在HBV感染者中早期筛查HCC的重要价值,以及PIVKA-II在HCC预后判断中的价值,对指导临床应用已有研究成果,规范HCC诊治具有重要意义。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



普拉梭菌与肠道疾病关系的研究进展

黄晓丽, 王国品, 于成功

背景资料

正常人体胃肠道细菌微生态处于一种平衡状态, 若这种平衡被破坏将会引起许多相关疾病, 目前菌群失调越来越受到人们的重视。普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*, *F. prausnitzii*)是人类肠道共生菌的一个重要组成部分, 对人类的健康发挥着重要的作用。最近研究发现一些肠道疾病肠内*F. prausnitzii*数量的发生了很大的变化。

黄晓丽, 王国品, 东南大学附属南京江北人民医院消化科 江苏省南京市 210048

于成功, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化科 江苏省南京市 210008

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81470819.

作者贡献分布: 本文综述由黄晓丽完成; 王国品与于成功审校。

通讯作者: 于成功, 教授, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化科。
chenggong_yu@nju.edu.cn
电话: 025-83106666

收稿日期: 2017-01-15

修回日期: 2017-02-18

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-03-28

Received: 2017-01-15

Revised: 2017-02-18

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-03-28

Abstract

Recently, the relationship between intestinal dysbacteriosis and intestinal disease has become a hot research topic. As one of the most abundant symbiotic bacteria in the human gut, *Faecalibacterium prausnitzii* plays an important role in intestinal disease and has received more and more attention. This article reviews the advances in the understanding of the mechanism of action and active ingredients of this bacterium as well as its relationship with intestinal disease.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Faecalibacterium prausnitzii*; Gut microbial communities; Intestinal disease

Advances in understanding relationship between *Faecalibacterium prausnitzii* and intestinal disease

Xiao-Li Huang, Guo-Pin Wang, Cheng-Gong Yu

Xiao-Li Huang, Guo-Pin Wang, Department of Gastroenterology, Nanjing Jiangbei People's Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210048, Jiangsu Province, China

Cheng-Gong Yu, Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470819.

Correspondence to: Cheng-Gong Yu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. chenggong_yu@nju.edu.cn

同行评议者

金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科; 刘纯杰, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所; 钱福初, 副主任医师, 湖州市中心医院中心实验室; 王多春, 研究员, 中国疾病预防控制中心中心传染病所

Huang XL, Wang GP, Yu CG. Advances in understanding relationship between *Faecalibacterium prausnitzii* and intestinal disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 810-815 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/810.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.810>

摘要

肠道菌群失调与肠道疾病的关系一直是当前研究的热点。普拉梭菌作为人类最丰富的肠道共生菌之一, 其在肠道疾病中所起的作用越来越引起人们的重视。本文就此菌的作用机制、抗炎有效成分以及与肠道疾病的关系的研究进展作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 普拉梭菌; 肠道微生物; 肠道疾病

核心提要: 普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*, *F. prausnitzii*)是存在于健康人群肠道中最丰富的肠道微生物之一, 其数量的变化与肠道疾病的发生发展有着重要的联系. 本文综述当前的研究进展, 探讨肠道*F. prausnitzii*数量与肠道疾病发生的关系.

黄晓丽, 王国品, 于成功. 普拉梭菌与肠道疾病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 810-815 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/810.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.810>

0 引言

普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*, *F. prausnitzii*)是存在于健康人群肠道中最丰富的肠道微生物之一, 约占肠道粪便细菌总数的5%^[1]. *F. prausnitzii*作为健康人类肠道共生菌的一个重要组成部分对人类的健康发挥着重要的作用, 目前越来越多的研究发现肠内*F. prausnitzii*改变导致的微生态失衡与一些肠道疾病的发病密切相关. 研究认为*F. prausnitzii*和其上清具有抗炎效应, 可明显改善肠道炎症^[2]. 本文综合最近发表的文献, 对*F. prausnitzii*的特性、作用机制及与肠道疾病的相关性作一综述.

1 *F. prausnitzii*的命名来历和生物特性

1922年, Prausnitz从一例患者的胸腔脓肿中分离出来一种棒状杆菌, 最初被归为梭菌*Fusobacterium*属, 直到1996年此菌的不同人类菌株的完整的16s rRNA基因序列被构建后, 才发现他与梭状芽孢杆菌属结构更接近^[3,4]. 2002年Duncan等^[5]建议将其归属为一个新的菌种*Faecalibacterium*属, 定义为不产芽胞厌氧菌和不动革兰氏阳性杆菌, 并将此菌更名*Faecalibacterium prausnitzii*, 简称*F. prausnitzii*. *F. prausnitzii*归属于厚壁菌门(*Firmicutes*)柔嫩梭菌属(*Clostridium leptum*), 有多个亚种A2-165、SL3/3、L2/6、M21/2、HTF-F和KLE1255, 其中A2-165是最常见且研究得最多的一种. 现代的种系遗传学分析显示*F. prausnitzii*具有两种不同的种系: I型和II型,

其中II型对区别炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)亚型有一定帮助. *F. prausnitzii*是一种厌氧菌, 对氧极度敏感, 即使在厌氧环境下也很难培养, 但在培养基中加上黄素、半胱氨酸或谷胱甘肽可使其在微需氧环境下生长. *F. prausnitzii*酵解葡萄糖后能够产生大量的丁酸盐、甲酸盐和少量D-乳酸盐.

2 肠内*F. prausnitzii*的影响因素

*F. prausnitzii*在健康人类肠道含量丰富, 在粪便中微生物的5%, 甚至在有些人群中可高达15%^[6]. 此菌也广泛分布在一些动物胃肠道, 如哺乳动物猪、牛、小鼠和家禽类鸡^[7,8]. *F. prausnitzii*在肠道菌群中的比例受到结肠环境的影响, 肠道中pH值、胆酸盐和氧含量均可影响*F. prausnitzii*的生长^[5,9]. 吸烟和要素饮食可降低其在肠道中的含量^[10], 肠镜检查前服用聚乙二醇400清肠后肠黏膜相关*F. prausnitzii*也会降低. 一些药物的使用也会影响*F. prausnitzii*在肠道中的含量, 利福昔明可以提高肠道*F. prausnitzii*含量^[11], 英夫利昔和大剂量的皮质醇激素也可逆转活动性克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者粪便中降低的*F. prausnitzii*^[12]. 某些基因的缺失也可影响肠道菌群的变化, 动物实验显示NOD₂基因敲除小鼠的回肠和盲肠中黏膜相关*F. prausnitzii*的数量明显减少^[13].

3 *F. prausnitzii*的抗炎机制

*F. prausnitzii*及其培养上清能够减轻三硝基苯磺酸(trinitro-benzene-sulfonic acid, TNBS)诱导的肠道炎症^[1], 具有明确的抗炎效应, 其抗炎效应与调节机体免疫有关. 一个可能的机制是抑制机体核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的活性, NF- κ B是参与免疫和炎症的重要转录因子, 其激活后可促进促炎介质的表达. Sokol等^[2]发现*F. prausnitzii*培养上清可抑制Caco-2细胞白介素(interleukin, IL)-1 β 诱导的NF- κ B的活性和IL-8的分泌; 另一个免疫因素是*F. prausnitzii*能够诱导外周血单个核细胞生成大量抗炎因子IL-10, 维持肠道的生态稳定, IL-10可抑制干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-12炎症因子的产生, 诱导肠黏膜Treg细胞的生成和抑制炎症的作用. Rossi等^[14]也通过体内外研究证实*F. prausnitzii* A2-165能促进

■ 研发前沿

*F. prausnitzii*是新近发现的一种肠道益生菌, 与肠道疾病, 尤其是炎症性肠病的发病密切相关, 但是其作用的有效成分和其作用的机制目前还未完全阐明, 是目前研究的热点.

■ 相关报道

Sokol等认为*F. prausnitzii*培养上清可抑制白介素(interleukin, IL)-1 β 诱导的NF- κ B的活性和促炎因子IL-8的分泌, 且能够诱导外周血单个核细胞生成大量抗炎因子IL-10, 诱导肠黏膜Treg细胞的生成和抑制炎症的作用, 维持肠道的生态稳定.

■ 创新盘点

以前有关此类文章多是研究类的文献, 本文将目前的最新研究成果进行了分析总结, 综述了*F. prausnitzii*的抗炎有效成分及发病机制, 及其在几种肠道疾病的作用机制。

T细胞的增殖和IL-10的分泌, 抑制IFN- γ ⁺ T细胞的分化. 近来研究表明*F. prausnitzii*还可以通过临床研究发现人类肠道中树突状细胞(dendritic cell, DC)细胞表达Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)的数量与水平呈负相关, 提示肠道DC的功能可能受此菌的影响^[15].

*F. prausnitzii*还可以提高肠黏膜屏障功能. Carlsson等^[16]研究认为*F. prausnitzii*上清还可以通过影响肠上皮细胞通透性来增强肠道黏膜屏障功能, 减轻DSS诱导的小鼠结肠和回肠的炎症. Laval等^[17]体内外研究也发现*F. prausnitzii*能够提高紧密连接蛋白闭合蛋白和E-钙黏蛋白来减轻TNF- α 诱导的肠黏膜高渗状态.

4 *F. prausnitzii*抗炎有效成分

*F. prausnitzii*与其培养上清具有抗炎效应虽然已得到公认, 但是何种物质直接影响机体免疫以及确切的作用机制目前还未阐明. 很多研究认为*F. prausnitzii*是通过其主要分解产物-丁酸盐起作用的, *F. prausnitzii*能够通过发酵葡萄糖产生大量的丁酸盐, *F. prausnitzii*培养上清中含有大量的丁酸盐^[18]. 丁酸盐可为肠上皮细胞提供能量, 通过增加紧密蛋白的合成增强肠道黏膜屏障功能, 对保持肠道健康起着重要作用^[1]. 丁酸盐还可通过抑制乙酰化酶的活性, 使组蛋白高乙酰化, 从而抑制NF- κ B的活性, 减少IL-8的生成, 调节机体免疫; 可通过促进组蛋白乙酰化影响基因表达, 诱导肿瘤细胞大量凋亡, 可以抑制亚硝酸铵和过氧化氢对机体的毒性作用, 具有抗肿瘤作用. 但有研究显示与*F. prausnitzii*上清中含量相当的丁酸盐并不能完全替代*F. prausnitzii*上清发挥其抗炎作用^[1], 提示*F. prausnitzii*上清中可能存在其他代谢产物发挥着重要的作用. Rossi等^[19]从HTF-F菌株提取的胞外聚合物基体(extracellular polymeric matrix, EPM)具有抗炎效应, 能够通过调节TLR₂依赖的调节抗原递呈细胞IL-12和IL-10细胞因子的释放, 来达到抗炎作用. Miquel等^[20]研究认为水杨酸作为*F. prausnitzii*代谢产物之一能够抑制IL-8细胞因子的释放, 发挥与*F. prausnitzii*上清和丁酸盐相似的抗炎作用, 而*F. prausnitzii*的其他代谢产物莽草酸、棉子糖和 α -酮戊二酸均无明显抗炎作用. Quévrain^[21]最近成功从*F. prausnitzii*上清中分离出一种15 kDa的蛋白, 将其命名为微生物抗炎分子(microbial anti-

inflammatory molecule, MAM), 能够抑制肠上皮细胞中NF- κ B通路, DNBS诱导的小鼠肠道炎症.

5 *F. prausnitzii*与肠道疾病的关系

5.1 炎症性肠病 *F. prausnitzii*的数量在IBD患者肠道中数量较健康人群明显降低, 且与疾病的活动性有关. 成人克罗恩病(Crohn's disease, CD)的粪便和回肠黏膜中*F. prausnitzii*的数量较健康人群明显减少, 活动期CD患者*F. prausnitzii*数量较缓解期明显降低^[22]. 同样, Machiels等^[23]分析了127例溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者和87例对照组人群, 发现活动性UC患者肠道中*F. prausnitzii*菌数量明显低于正常对照人群, 且疾病的活动性与*F. prausnitzii*数量呈负相关. 也有研究发现UC患者及其一级亲戚的粪便中*F. prausnitzii*数量较对照人群明显降低^[24]. 最近一项关于*F. prausnitzii*和IBD的Meta分析也显示IBD患者粪便和肠道中*F. prausnitzii*均降低, 特别是回肠病变的CD患者最为明显^[25]. 有研究认为儿童CD患者粪便中*F. prausnitzii*是升高而不是降低的, 很可能与儿童的肠道微生态与成人不同有关^[26]. 也提示炎症性肠病是一种多因素病变, 不同的病变部位、不同发病年龄和严重程度的不同, 其发病原因均不尽相同.

*F. prausnitzii*在IBD患者肠道中数量与病变严重程度、治疗和预后也有明显的相关性. Sokol等^[2]研究发现CD经手术治疗患者中, 术后6 mo内复发者术前和术后6 mo肠道黏膜相关*F. prausnitzii*数量均较术后6 mo内未复发的患者明显降低. Varela等^[24]的一项横断面研究发现UC患者给5-ASA治疗后病情得到稳定缓解的患者肠道中*F. prausnitzii*数量逐渐增加, 那些肠道中*F. prausnitzii*数量不能增高的患者存在着较高疾病复发风险, 多见于病情严重的、病变范围广泛、缓解期短暂、有频繁复发史者. *F. prausnitzii*在肠道的高定植可阻止疾病的复发, 改善疾病的预后.

5.2 肠易激综合征 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以慢性复发性腹痛、腹泻、排便习惯和大便性状异常为主要临床表现的功能性肠道疾病. 目前有研究认为肠道菌群失调与IBS的发生及临床症状密切相关^[27]. IBS患者肠道中厚壁菌门和拟杆菌比例较健康人群

升高了2倍^[28]。有研究认为IBD的不同类型也与*F. prausnitzii*相关, 腹泻便秘相交替的IBS中*F. prausnitzii*的数量明显下降, 而腹泻型和便秘型IBS未见减少^[29]。Lopez-Siles等^[30]用qPCR方法检测了45例CD患者、28例UC、10例IBS及28例对照组人群黏膜相关*F. prausnitzii*和大肠杆菌, 发现IBD患者*F. prausnitzii*明显低于IBS, 而大肠杆菌高于IBS。Soldi等^[31]用RT-PCR、变性梯度凝胶电泳技术和新一代测序技术检测了15例非便秘型IBS和健康人群患者粪便中微生物群的组成和差异, 发现IBS患者粪便中*Faecalibacterium*菌属的比例高于健康人群(4.42% vs 5.66%), 使用利福昔明治疗14 d后, 腹泻症状缓解, *Faecalibacterium*比例明显升高(T_{14} : 8.50% vs T_0 : 5.58%)。 *F. prausnitzii*还可通过增强肠道上皮屏障功能, 降低由于压力所致的IBS肠道高敏性, 从而缓解IBS小鼠内脏疼痛, 但上清无镇痛作用^[32]。

5.3 结直肠癌 *F. prausnitzii*在肠癌患者的肠道分布较健康人群存在差异。Lopez-Siles等^[33]用qPCR方法检测了20例结直肠癌患者肠黏膜相关*F. prausnitzii*含量, 发现肠癌的肠道黏膜组织*F. prausnitzii*的含量较健康对照组明显降低。Balamurugan等^[34]用16SrRNA测序技术检测了20例结直肠癌、9例上消化道肿瘤和17例健康自愿者粪便中细菌的种类, 结果发现结直肠癌患者粪便中产丁酸盐的直肠真杆菌(*Eubacterium rectale*)和*F. prausnitzii*的含量较健康自愿者明显减少。*F. prausnitzii*的重要产物之一丁酸盐除了抗炎作用外, 还可通过促进组蛋白乙酰化影响基因表达, 诱导肿瘤细胞大量凋亡, 并抑制亚硝酸铵和过氧化氢对结肠细胞的毒性作用, 具有抗肿瘤作用, 故肠道*F. prausnitzii*的减少与结直肠癌的发病存在一定的相关性。但也有研究发现结直肠癌及腺瘤性息肉病患者肠道柔嫩梭菌和球形梭菌明显增加^[35]。Sobhani等^[36]检测了60例肠癌患者和119例正常人群的粪便微生物DNA, 认为肠癌患者中*F. prausnitzii*属与正常患者之间无明显统计学差异, 而拟杆菌和普氏杆菌在肠癌人群中明显升高。*F. prausnitzii*在肠癌患者肠道中的分布还有一定的争议, 造成各研究结果差异的原因不明, 临床均为小样本研究, 有待大样本研究进一步明确。

5.4 *F. Pausnitzii*与其他肠道疾病的关系 *F. prausnitzii*在其他肠道疾病中也有改变, 乳糜

泄^[37]、慢性自发性腹泻^[38]、急性阑尾炎^[39]、肠道神经内分泌肿瘤^[41]的患者肠道或粪便中*F. prausnitzii*含量较健康人群均有明显下降。

6 讨论

*F. prausnitzii*是肠道中不可缺少的一种潜在益生菌, 其细菌本身和培养上清均具有抗炎作用。随着对其研究的深入, 抗炎有效成分的不断发现, 相信不久的将来补充*F. prausnitzii*的某种有效代谢产物将会成为治疗肠道病变, 尤其是炎症性肠病的重要手段。

7 参考文献

- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]
- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
- Wang RF, Cao WW, Cerniglia CE. Phylogenetic analysis of *Fusobacterium prausnitzii* based upon the 16S rRNA gene sequence and PCR confirmation. *Int J Syst Bacteriol* 1996; 46: 341-343 [PMID: 8573517 DOI: 10.1099/00207713-46-1-341]
- Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD, Doré J. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65: 4799-4807 [PMID: 10543789]
- Duncan SH, Hold GL, Harmsen HJ, Stewart CS, Flint HJ. Growth requirements and fermentation

应用要点

本文总结了近几年*F. prausnitzii*与肠道疾病发生的相关性, 分析了其抗炎机制、作用有效成分。相信不久的将来,*F. prausnitzii*或将成为治疗肠道病变, 尤其是炎症性疾病的重要手段。

■ 名词解释

微生态失衡: 肠道菌群紊乱, 指人体肠道内致病菌和益生菌的比例失调, 致病菌、条件致病菌的数量增多, 而益生菌数量减少;
肠黏膜屏障: 指肠道能够防止肠内的有害物质如细菌和毒素穿过肠黏膜进入人体内其他组织、器官和血液循环的结构和功能的总和。

- products of *Fusobacterium prausnitzii*, and a proposal to reclassify it as *Faecalibacterium prausnitzii* gen. nov., comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002; 52: 2141-2146 [PMID: 12508881 DOI: 10.1099/00207713-52-6-2141]
- 6 Hold GL, Schwiertz A, Aminov RI, Blaut M, Flint HJ. Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 4320-4324 [PMID: 12839823]
- 7 Nava GM, Stappenbeck TS. Diversity of the autochthonous colonic microbiota. *Gut Microbes* 2011; 2: [PMID: 21637026]
- 8 Oikonomou G, Teixeira AG, Foditsch C, Bicalho ML, Machado VS, Bicalho RC. Fecal microbial diversity in pre-weaned dairy calves as described by pyrosequencing of metagenomic 16S rDNA. Associations of *Faecalibacterium* species with health and growth. *PLoS One* 2013; 8: e63157 [PMID: 23646192 DOI: 10.1371/journal.pone.0063157]
- 9 Lopez-Siles M, Khan TM, Duncan SH, Harmsen HJ, Garcia-Gil LJ, Flint HJ. Cultured representatives of two major phylogroups of human colonic *Faecalibacterium prausnitzii* can utilize pectin, uronic acids, and host-derived substrates for growth. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 420-428 [PMID: 22101049 DOI: 10.1128/AEM.06858-11]
- 10 Benus RF, van der Werf TS, Welling GW, Judd PA, Taylor MA, Harmsen HJ, Whelan K. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* and dietary fibre in colonic fermentation in healthy human subjects. *Br J Nutr* 2010; 104: 693-700 [PMID: 20346190 DOI: 10.1017/S0007114510001030]
- 11 Dörffel Y, Swidsinski A, Loening-Baucke V, Wiedenmann B, Pavel M. Common biostructure of the colonic microbiota in neuroendocrine tumors and Crohn's disease and the effect of therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1663-1671 [PMID: 22113988 DOI: 10.1002/ibd.21923]
- 12 Swidsinski A, Loening-Baucke V, Vanechoutte M, Doerffel Y. Active Crohn's disease and ulcerative colitis can be specifically diagnosed and monitored based on the biostructure of the fecal flora. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 147-161 [PMID: 18050295 DOI: 10.1002/ibd.20330]
- 13 Li E, Hamm CM, Gulati AS, Sartor RB, Chen H, Wu X, Zhang T, Rohlf FJ, Zhu W, Gu C, Robertson CE, Pace NR, Boedeker EC, Harpaz N, Yuan J, Weinstock GM, Sodergren E, Frank DN. Inflammatory bowel diseases phenotype, *C. difficile* and NOD2 genotype are associated with shifts in human ileum associated microbial composition. *PLoS One* 2012; 7: e26284 [PMID: 22719818 DOI: 10.1371/journal.pone.0026284]
- 14 Rossi O, van Berkel LA, Chain F, Tanweer Khan M, Taverne N, Sokol H, Duncan SH, Flint HJ, Harmsen HJ, Langella P, Samsom JN, Wells JM. *Faecalibacterium prausnitzii* A2-165 has a high capacity to induce IL-10 in human and murine dendritic cells and modulates T cell responses. *Sci Rep* 2016; 6: 18507 [PMID: 26725514 DOI: 10.1038/srep18507]
- 15 Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr* 2009; 101: 541-550 [PMID: 18590586 DOI: 10.1017/S0007114508019880]
- 16 Carlsson AH, Yakymenko O, Olivier I, Håkansson F, Postma E, Keita AV, Söderholm JD. *Faecalibacterium prausnitzii* supernatant improves intestinal barrier function in mice DSS colitis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1136-1144 [PMID: 23971882 DOI: 10.3109/00365521.2013.828773]
- 17 Laval L, Martin R, Natividad JN, Chain F, Miquel S, Desclée de Maredsous C, Capronnier S, Sokol H, Verdu EF, van Hylckama Vlieg JE, Bermúdez-Humarán LG, Smokvina T, Langella P. *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 and the commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* A2-165 exhibit similar protective effects to induced barrier hyper-permeability in mice. *Gut Microbes* 2015; 6: 1-9 [PMID: 25517879 DOI: 10.4161/19490976.2014.990784]
- 18 Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 294: 1-8 [PMID: 19222573 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x]
- 19 Rossi O, Khan MT, Schwarzer M, Hudcovic T, Srutkova D, Duncan SH, Stolte EH, Kozakova H, Flint HJ, Samsom JN, Harmsen HJ, Wells JM. *Faecalibacterium prausnitzii* Strain HTF-F and Its Extracellular Polymeric Matrix Attenuate Clinical Parameters in DSS-Induced Colitis. *PLoS One* 2015; 10: e0123013 [PMID: 25910186 DOI: 10.1371/journal.pone.0123013]
- 20 Miquel S, Leclerc M, Martin R, Chain F, Lenoir M, Raguideau S, Hudault S, Bridonneau C, Northen T, Bowen B, Bermúdez-Humarán LG, Sokol H, Thomas M, Langella P. Identification of metabolic signatures linked to anti-inflammatory effects of *Faecalibacterium prausnitzii*. *MBio* 2015; 6: [PMID: 25900655 DOI: 10.1128/mBio.00300-15]
- 21 Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, Miquel S, Carlier L, Bermúdez-Humarán LG, Pigneur B, Lequin O, Kharrat P, Thomas G, Rainteau D, Aubry C, Breyner N, Afonso C, Lavielle S, Grill JP, Chassaing G, Chatel JM, Trugnan G, Xavier R, Langella P, Sokol H, Seksik P. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016; 65: 415-425 [PMID: 26045134 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307649]
- 22 Martinez-Medina M, Aldeguez X, Gonzalez-Huix F, Acero D, Garcia-Gil LJ. Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1136-1145 [PMID: 17119388 DOI: 10.1097/01.mib.0000235828.09305.0c]
- 23 Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines

- dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 1275-1283 [PMID: 24021287 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304833]
- 24 Varela E, Manichanh C, Gallart M, Torrejón A, Borrueal N, Casellas F, Guarner F, Antolin M. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 151-161 [PMID: 23725320 DOI: 10.1111/apt.12365]
 - 25 Cao Y, Shen J, Ran ZH. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 872725 [PMID: 24799893 DOI: 10.1155/2014/872725]
 - 26 Hansen R, Russell RK, Reiff C, Louis P, McIntosh F, Berry SH, Mukhopadhyay I, Bisset WM, Barclay AR, Bishop J, Flynn DM, McGrogan P, Loganathan S, Mahdi G, Flint HJ, El-Omar EM, Hold GL. Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased *Faecalibacterium prausnitzii* and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1913-1922 [PMID: 23044767 DOI: 10.1038/ajg.2012.335]
 - 27 Yang J, Lee HR, Low K, Chatterjee S, Pimentel M. Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 169-174 [PMID: 17520365 DOI: 10.1007/s10620-007-9839-8]
 - 28 Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1792-1801 [PMID: 21820992 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.043]
 - 29 Duboc H, Rainteau D, Rajca S, Humbert L, Farabos D, Maubert M, Grondin V, Jouet P, Bouhassira D, Seksik P, Sokol H, Coffin B, Sabaté JM. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 513-520, e246-e247 [PMID: 22356587 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01893.x]
 - 30 Lopez-Siles M, Martinez-Medina M, Busquets D, Sabat-Mir M, Duncan SH, Flint HJ, Aldeguer X, Garcia-Gil LJ. Mucosa-associated *Faecalibacterium prausnitzii* and *Escherichia coli* co-abundance can distinguish Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease phenotypes. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 464-475 [PMID: 24713205 DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.02.009]
 - 31 Soldi S, Vasileiadis S, Uggeri F, Campanale M, Morelli L, Fogli MV, Calanni F, Grimaldi M, Gasbarrini A. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 309-325 [PMID: 26673000 DOI: 10.2147/CEG.S89999]
 - 32 Miquel S, Martín R, Lashermes A, Gillet M, Meleine M, Gelot A, Eschalier A, Ardid D, Bermúdez-Humarán LG, Sokol H, Thomas M, Theodorou V, Langella P, Carvalho FA. Antinociceptive effect of *Faecalibacterium prausnitzii* in non-inflammatory IBS-like models. *Sci Rep* 2016; 6: 19399 [PMID: 26775847 DOI: 10.1038/srep19399]
 - 33 Lopez-Siles M, Martinez-Medina M, Surís-Valls R, Aldeguer X, Sabat-Mir M, Duncan SH, Flint HJ, Garcia-Gil LJ. Changes in the Abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* Phylogroups I and II in the Intestinal Mucosa of Inflammatory Bowel Disease and Patients with Colorectal Cancer. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 28-41 [PMID: 26595550 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000590]
 - 34 Balamurugan R, Rajendiran E, George S, Samuel GV, Ramakrishna BS. Real-time polymerase chain reaction quantification of specific butyrate-producing bacteria, *Desulfovibrio* and *Enterococcus faecalis* in the feces of patients with colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1298-1303 [PMID: 18624900 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05490.x]
 - 35 Scanlan PD, Shanahan F, Clune Y, Collins JK, O'Sullivan GC, O'Riordan M, Holmes E, Wang Y, Marchesi JR. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Environ Microbiol* 2008; 10: 789-798 [PMID: 18237311 DOI: 10.1111/j.1462-2920.2007.01503.x]
 - 36 Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6: e16393 [PMID: 21297998 DOI: 10.1371/journal.pone.0016393]
 - 37 De Palma G, Nadal I, Medina M, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC Microbiol* 2010; 10: 63 [PMID: 20181275 DOI: 10.1186/1471-2180-10-63]
 - 38 Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstraelen H, Osowska S, Doerffel Y. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology* 2008; 135: 568-579 [PMID: 18570896 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.017]
 - 39 Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Theissig F, Rückert JC, Ismail M, Rau WA, Gaschler D, Weizenegger M, Kühn S, Schilling J, Dörffel WV. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum*/necrophorum. *Gut* 2011; 60: 34-40 [PMID: 19926616 DOI: 10.1136/gut.2009.191320]

同符评价

*F. prausnitzii*作为人类最丰富的肠道共生菌之一,其在肠道疾病中所起的作用越来越引起人们的重视。本文对*F. prausnitzii*的作用机制、抗炎有效成分以及与肠道疾病的关系的研究进展做了较为系统的综述,有理论和实用价值。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



急性重症胰腺炎的临床护理路径建立及其效果

马 静, 闫海燕, 杨永红

背景资料

饮食习惯的改变增加了人群胰腺炎尤其是重症胰腺炎的发生。近年非手术的综合治疗应用较为广泛, 且取得了较好的治疗效果, 护理措施在提高胰腺炎治疗及康复效果扮演重要角色。

马静, 闫海燕, 杨永红, 银川市第二人民医院消化内科 宁夏回族自治区银川市 750011

马静, 副主任护师, 主要从事消化、胆囊及胰腺炎相关护理的研究。

作者贡献分布: 马静为此文的主要贡献者; 此课题由马静、闫海燕及杨永红设计; 研究过程由马静、闫海燕及杨永红操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由闫海燕提供; 数据分析由马静完成; 本论文写作由马静完成。

通讯作者: 马静, 副主任护师, 750011, 宁夏回族自治区银川市北京中路684号, 银川市第二人民医院消化内科。233925567@qq.com

收稿日期: 2017-01-19

修回日期: 2017-02-13

接受日期: 2017-02-20

在线出版日期: 2017-03-28

Clinical effects of clinical nursing pathway for acute pancreatitis

Jing Ma, Hai-Yan Yan, Yong-Hong Yang

Jing Ma, Hai-Yan Yan, Yong-Hong Yang, Department of Gastroenterology, Yinchuan Second People's Hospital, Yinchuan 750011, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Jing Ma, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Yinchuan Second People's Hospital, 684 Beijing Road, Yinchuan 750011, Ningxia Hui Autonomous Region, China. 233925567@qq.com

Received: 2017-01-19

Revised: 2017-02-13

Accepted: 2017-02-20

Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of clinical nursing

pathway for acute pancreatitis (AP).

METHODS

One hundred and sixty patients with AP treated at our hospital from January 2015 to December 2016 were enrolled in this study. The patients were randomly divided into either an observation group or a control group, with 80 cases in each group. Clinical nursing pathway was used in the observation group, while conventional nursing care was used in the control group. Clinical symptoms, length of hospital stay, and adverse effects were compared between the two groups.

RESULTS

The duration of stomach ache and abdominal distention was significantly shorter in the observation group than in the control group ($6.02 \text{ d} \pm 4.23 \text{ d}$ vs $8.56 \text{ d} \pm 5.33 \text{ d}$, $t = 3.308$, $P = 0.001$; $6.78 \text{ d} \pm 4.21 \text{ d}$ vs $9.67 \text{ d} \pm 5.92 \text{ d}$, $t = 3.558$, $P < 0.001$). The length of hospital stay was significantly shorter in the observation group than in the control group ($27.50 \text{ d} \pm 9.32 \text{ d}$ vs $34.45 \text{ d} \pm 12.72 \text{ d}$, $t = 3.942$, $P < 0.001$). The rate of adverse effects such as esophageal mucosal injury, lower limb vein thrombosis, and lung infection was significantly lower in the observation group than in the control group.

CONCLUSION

Clinical nursing pathway can promote the rehabilitation of AP and reduce adverse effect and negative emotion.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Clinical nursing pathway; Effect

同行评议者

单信芝, 副主任护师, 青岛大学附属医院消化内科病房; 朱秀琴, 副主任护师, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

Ma J, Yan HY, Yang YH. Clinical effects of clinical nursing pathway for acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(9): 816-821 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/816.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.816>

摘要

目的

探讨临床护理路径的实施对急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者康复效果的影像。

方法

选择2015-01/2016-12于银川市第二人民医院消化内科治疗的SAP非手术患者为研究对象, 将研究对象随机分为观察组与对照组, 两组各80例。观察组与对照组分别施以临床路径为指导的护理与常规护理, 观测患者腹部症状的持续时间、住院时间、并发症的发生及患者对护理工作的满意度。

结果

观察组与对照组患者腹胀时间分别为6.02 d \pm 4.23 d、8.56 d \pm 5.33 d, 腹胀的持续时间分别为6.78 d \pm 4.21 d、9.67 d \pm 5.92 d, 观察组腹痛与腹胀时间均低于对照组($t = 3.308$, $P = 0.001$; $t = 3.558$, $P < 0.001$)。观察组与对照组的住院时间分别为27.50 d \pm 9.32 d、34.45 d \pm 12.72 d, 观察组住院时间明显低于对照组($t = 3.942$, $P < 0.001$)。观察组与对照组并发症累计发生例次数为8与44, 观察组与对照鼻、食管黏膜损伤($\chi^2 = 5.77$, $P = 0.017$), 压疮($\chi^2 = 4.33$, $P = 0.023$), 下肢静脉血栓($\chi^2 = 5.38$, $P = 0.021$)与肺部感染($\chi^2 = 10.03$, $P < 0.001$)发生率均低于对照组。观察组平均满意度得分为24.7分 \pm 3.9分, 对照组平均得分为21.2分 \pm 4.3分, 观察组平均得分高于对照组($t = 5.39$, $P < 0.001$)。

结论

对SAP患者采用以临床护理路径的干预措施, 能有效促进患者康复, 能减少患者治疗过程中的并发症的发生, 减少患者负面情绪, 促进患者康复。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性重症胰腺炎; 临床路径; 效果

核心提要: 本研究探讨了急性重症胰腺炎临床护理路径的建立, 提供了较为完整的临床护理

路径, 并验证了其护理成效。

马静, 闫海燕, 杨永红. 急性重症胰腺炎的临床护理路径建立及其效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 816-821 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/816.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.816>

0 引言

随着饮食结构与饮食习惯的改变, 急性重症胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的发病率呈上升趋势, 约20%的AP发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). SAP起病急, 进展快并常伴有多器官的衰竭, 病死率相对较高^[1]. 外科治疗是SAP治疗的主要方法, 但也存在损伤范围大与治疗效果相对较差的弊端. 近年非手术的综合治疗应用较为广泛, 且取得了较好的治疗效果, 医护人员的经验积累为SAP的临床路径建立提供了较好的基础. 本研究以SAP患者临床护理路径的建立为研究内容, 探讨了护理临床路径的应用对SAP护理效果的影响, 现将研究结果汇报如下。

1 材料和方法

1.1 材料 以2015-01/2016-12于银川市第二人民医院消化内科治疗的SAP非手术患者为研究对象. 采用数字随机方法将研究对象随机分为观察组与对照组, 两组各80例. 160例患者均按要求完成了本次研究, 无中途脱失者. 入组标准: (1)临床诊断为SAP; (2)无胆道梗阻且未接受外科手术治疗; (3)Ranson评分>3分; APACHE II评分>8分; (4)能配合完成本次临床研究. 排除标准: (1)伴有严重的心血管、肝肾系统疾病; (2)接受了外科手术处理与治疗; (3)有较为严重的精神病史, 认知功能障碍, 无法全程配合完成本次研究. 研究对象在性别、年龄、APACHE II评分、Ranson评分及病程之间均不存在统计学差异($P > 0.05$). 研究对象基本信息如表1。

1.2 方法

1.2.1 治疗及护理路径: 两组患者入院后均给予相应的对症治疗与支持治疗, 主要治疗措施包括预防休克、急性呼吸窘迫征、肾功能障碍等并发症^[2], 具体措施包括补充水分与电解质, 解痉止痛、预防感染、灌肠与营养支持治疗. (1)观察组给予临床护理路径为指导的预防性

■ 研究前沿

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的诊治关键在于缩短患者病程与减少严重并发症的发生, 综合护理措施有助于减轻患者症状, 减少并发症。

■ 相关报道

王芳等研究显示, 临床护理路径能提高上消化道出血患者对疾病知识的掌握程度, 有效提高护理质量及疾病治疗效果, 值得临床护理中推广应用. 本次研究对象为SAP, 与上述报道的患者具有一定程度的可比性。

■ 创新盘点

既往国内研究鲜有胰腺炎护理路径相关报道, 本研究为SAP规范化护理提供了可参考的措施, 具有一定的创新性。

表 1 研究对象基本信息

指标	观察组	对照组	t/χ^2 值	P 值
性别			0.110	0.786
男	52	54		
女	28	26		
年龄	45.3 ± 14.2	44.6 ± 15.2	0.301	0.764
APACHE II 评分(分)	10.5 ± 2.4	10.2 ± 2.2	0.824	0.411
Ranson评分(分)	4.4 ± 1.2	4.3 ± 1.3	0.506	0.614
病程	10.5 ± 7.9	9.5 ± 8.4	0.776	0.439

表 2 SAP临床护理路径

时间	护理内容
入院1 h内	立即建立静脉通路与生命体征监测措施, 完善胸部X线、心电图与胸部腹部CT检查, 辅助临床医师明确诊断。
住院第1天	给予EICU常规护理, 做好患者与家属相应知识告知, 告知空腹抽血、腹部超声检查几动态检查CVP; 禁水禁食, 施行胃肠减压, 中药灌肠, 给予器官功能保护性治疗。
住院2-7 d	进行血常规、生化检查及血淀粉酶监测。进行心理梳理, 继续禁水禁食与胃肠减压; 预防感染与压疮、下肢静脉血栓等并发症, 对家属进行相应注意事项的告知, 做好变异情况记录并分析原因。监测变异情况, 分析其原因。
住院7-21 d	对病情变化对常规指标及异常异常结果进行复查, 继续禁水禁食与胃肠减压, 监测患者24 h出入量, 开始进行肠内营养与场外营养的联合, 减少腺体分泌, 给予抗生素预防患者感染, 监测并预防治疗过程中的并发症, 对患者进行心理疏导与康复注意事项告知, 对器官进行保护性治疗。监测变异情况。
住院22-28 d	对相应指标进行复查与加测, 分析变异指标的后续变化情况, 若回复情况较好开始给予流质与半流质食物, 注意监测患者在进食过程中与进食后是否出现病情的反复, 给予肠内营养, 抑酸, 减少腺体分泌。预防感染、压疮与下肢静脉血栓等并发症。继续监测重要指标的变异情况。
出院时	出院时进行饮食告知, 叮嘱患者坚持出院后治疗与预防复发; 停止各项治疗护理, 告知出院后1个月进行胰腺CT、血常规、腹部超声、生化指标等复查, 同时再次复查淀粉酶变化情况, 1月后由责任护士进行电话回访。

SAP: 重症急性胰腺炎。

护理, 由经验丰富的护士与临床医师组成护理团队, 共同协作, 建立以患者以患者为中心的护理临床护理路径, 并对相应工作人员进行知识与技能培训, 护理路径如表2; (2)对照组给予常规护理。临床路径中主要的护理措施如下: (1)预防压疮: 使用气垫床; 每日对患者进行体表清洁3-4次, 灌肠后及时检查衣被是否被污染, 有污染者及时更换, 定期更换外敷药物, 避免导管衣被等长期压于身下; (2)腹痛腹胀的应对: 灌肠前给予胃肠减压与肛管排气, 减少胰腺分

泌并析出外渗液体, 全腹部外敷芒硝, 有需求的患者给予适宜的阵痛药物镇痛, 镇痛药物可选择非甾体类抗炎药与弱阿片类药物; (3)预防感染: 监测体温, 对患者进行口腔护理与会阴护理, 监测黏膜损伤; 加强气管插管护理, 辅助患者排痰; 每日更换输液导管与负压引流袋, 预防医院感染与交叉感染; (4)预防下肢静脉血栓: 辅助患者进行康复锻炼, 辅助患者进行下肢训练, 尽量避免下肢静脉穿刺, 监测患者有无下肢不适; (5)预防呼吸机相关并发症: 及时

表 3 患者腹部症状与住院时间 ($n = 80, d$)

分组	腹胀时间	腹痛时间	住院时间
观察组	6.02 ± 4.23	6.78 ± 4.21	27.50 ± 9.32
对照组	8.56 ± 5.33	9.67 ± 5.92	34.45 ± 12.72
t 值	3.308	3.558	3.942
P 值	0.001	<0.001	<0.001

应用要点

本研究对SAP患者入院后不同时间点的护理措施进行了系统要求, 提出了具体操作方案, 为进行规范化的临床操作提供了标准。

表 4 并发症发生情况 ($n = 80, n(\%)$)

分组	鼻、食管黏膜损伤	压疮	下肢静脉血栓	肺部感染
观察组	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	6(26.3)
对照组	10(12.5)	6(7.5)	7(8.75)	21(7.5)
χ^2 值	5.77	4.33	5.38	10.03
P 值	0.017	0.023	0.021	<0.001

表 5 患者满意度 ($n = 80$)

分组	满意 $n(\%)$	一般 $n(\%)$	不满意 $n(\%)$	知识得分(分)
观察组	64(80.0)	15(18.8)	1(1.3)	24.7 ± 3.9
对照组	33(41.3)	29(36.3)	18(22.5)	21.2 ± 4.3
χ^2/t 值		29.57		5.39
P 值		<0.001		<0.001

析出分泌物, 尤其是住院初期应多次进行, 做好雾化吸入; 固定导管, 给予镇静与镇痛处理; 定期对呼吸分泌物进行病原菌培养, 发现可能的感染, 严格进行无菌操作^[3]。

1.2.2 评价指标及方式: 本次研究评价指标包括腹部症状的持续时间、住院天数及患者满意度。使用自制问卷对患者满意度进行调查, 总分30分, 其中>24分为满意, 18-24分为一般, <18分为不满意。

统计学处理 采用SPSS20.0进行数据分析, 采用mean±SD对计量资料进行描述分析, 采用 χ^2 检验对分类资料进行比较, 采用 t 检验对计量资料进行对比分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腹部症状与住院时间 观察组与对照组患者经过 t 检验, 结果提示观察组患者腹痛时间低于对照组($t = 3.308, P = 0.001$); 腹痛时间方面, 观察组与对照组之间存在统计学差异($t = 3.558, P<0.001$); 住院时间方面, 观察组住院时间明显低于对照组($t = 3.942, P<0.001$)(表3)。

2.2 并发症的发生情况 并发症观察结果显示,

观察组与对照组并发症累计发生例次数为8与44, 观察组与对照鼻、食管黏膜损伤($\chi^2 = 5.77, P = 0.017$), 压疮($\chi^2 = 4.33, P = 0.023$), 下肢静脉血栓($\chi^2 = 5.38, P = 0.021$)与肺部感染($\chi^2 = 10.03, P<0.001$)发生率均存在统计学差异(表4)。

2.3 患者满意度 从患者满意度情况来看, 观察组良好、一般与不满意者比例分别为80.0%、18.8%与1.3%; 对照组良好、一般与不满意三者比例分别为41.3%、36.3%与22.5%。观察组满意比例高于对照组($\chi^2 = 29.57, P<0.001$)。从满意度得分来看, 观察组平均得分高于对照组($t = 5.39, P<0.001$)。总体来看, 观察组满意情况优于对照组(表5)。

3 讨论

临床护理路径是临床路径发展小组成员根据疾病诊断、治疗、手术或康复制定的治疗护理模式, 根据临床路径表的标准化治疗护理流程, 从入院开始至患者出院均按照既定标准模式进行治疗护理^[4]。临床护理路径是基于既往经验创建的高效的护理方法, 能提高护理工作人员的效率, 减少不必要的护理治疗措施^[5,6]。SAP具有发病急、病情重的特点, 往往需要长

名词解释

临床护理路径: 临床路径发展小组成员根据疾病诊断、治疗、手术或康复制定的治疗护理模式, 根据临床路径表的标准化治疗护理流程, 从入院开始至患者出院均按照既定标准模式进行治疗护理。

期卧床治疗, 并发症的出现几率也相对较高, 因此针对性的预防性护理与康复训练尤为必要。

3.1 临床护理路径可降低SAP治疗过程中并发症的发生可能性 腹痛腹胀是SAP患者主要临床症状之一, 治疗过程中发生其他并发症甚至全身症状的可能性相对较大。压疮预防是患者入院时即应该开始的工作, 压疮预防应首先对相应的危险因素进行评估, 使用手术床铺垫, 皮肤护理与翻身的措施能有效降低压疮发生的可能性, 临床上可考虑使用压力危险度评估量表对危险因素进行识别^[7,8]。院内感染的控制是保障SAP患者治疗效果, 减少住院时间的重要措施, 预防压疮的发生, 加强口腔、回应、肛周护理, 预防呼吸机相关并发症能较好地降低院内感染发生的可能。长期导管留置是鼻与食道黏膜损伤的重要原因, 将相应护理措施加入临床护理路径能有效提高患者住院舒适度, 能有效地减少患者不适, 使其更好的配合治疗与护理工作。急性反应期的患者由于应激反应, 血液较长期处于高凝状态, 致使下肢静脉血栓发生的可能性升高, 故入院时即对静脉血栓的发生进行监测, 及时给予对应的治疗护理措施能有效降低其发生的可能性^[9,10]。本次研究发现, 接受临床护理路径的观察组腹部症状的严重程度与持续时间均低于对照组, 且肺部感染、下肢静脉血栓及压疮等并发症的发生率明显低于对照组, 提示临床路径护理能有效减轻患者腹部症状, 预防相关并发症的发生。

3.2 护理临床路径能有效促进患者康复, 减少住院时间 减少住院时间, 降低医疗资源浪费是临床护理路径的优势之一^[11,12]。褚江洪等^[13]对1万多例单纯性胆管结石ERPC取石术临床路径后各项费用指标进行研究发现, 临床路径能有效保障医疗安全, 同时合理控制了医疗费用, 促进了公立医疗机构的高效运转。临床护理路径的应用可对护理工作的无序状况进行优化、简化和增效, 通过严格实施检查项目与护理路径, 来达到合理利用资源的目的, 进而可减少医疗资源需求及患者医疗经济负担。本次研究发现, 实施临床路径的观察组住院时间为平均为 27.50 ± 9.32 d, 而对照组则为 34.45 ± 12.72 d, 观察组的住院时间明显低于对照组, 提示本研究中的临床护理路径能有效降低SAP患者的住院时间, 进而减轻医疗负担。

3.3 临床护理路径能有助于提高SAP患者对医

疗工作的满意度 SAP患者通常病情较重, 住院时间长; 长期的腹部与全身症状, 可导致患者出现焦虑、厌烦等情绪, 进而对治疗与护理的配合度降低。临床路径中包含了患者的情绪管理, 对患者及时进行病情告知与情绪梳理, 监测患者的情绪变化情况, 将临床治疗扩大至心理治疗, 有利于建立较为融洽的医护关系, 提高患者的治疗依从性^[14]。本次研究发现, 观察组患者的满意度明显高于对照组, 临床路径中心力护理部分能有效促进治疗与护理工作的开展。

总之, 对SAP患者采用以临床护理路径的干预措施, 能有效减少患者治疗过程中的并发症的发生, 减少患者负面情绪, 促进患者康复。

参考文献

- 1 建萍. 重症急性胰腺炎患者监护期间临床路径研究. 上海: 第二军医大学, 2009
- 2 叶向红, 李琳, 彭南海, 童智慧, 李维勤. 重症急性胰腺炎合并多个肠瘘患者营养支持结合功能锻炼的护理. 中华护理杂志 2011; 46: 651-653
- 3 石萍霞. 浅谈呼吸机常见并发症的预防和护理. 基层医学论坛 2011; 15: 360-361
- 4 戴红霞, 成翼娟. 临床路径-科学、高效的医疗护理管理新模式. 中华护理杂志 2003; 38: 208-211
- 5 Liu Y, Mo L, Tang Y, Wang Q, Huang X. The Application of an Evidence-Based Clinical Nursing Path for Improving the Preoperative and Postoperative Quality of Care of Pediatric Retroperitoneal Neuroblastoma Patients: A Randomized Controlled Trial at a Tertiary Medical Institution. *Cancer Nurs* 2016 May 11. [Epub ahead of print] [PMID: 27171812 DOI: 10.1097/NCC.0000000000000387]
- 6 Alleyne J, Jumaa MO. Building the capacity for evidence-based clinical nursing leadership: the role of executive co-coaching and group clinical supervision for quality patient services. *J Nurs Manag* 2007; 15: 230-243 [PMID: 17352707 DOI: 10.1111/j.1365-2834.2007.00750.x]
- 7 叶丽花, 吴海勤. 压疮危险因素评估表与压疮预防的循证护理. 解放军护理杂志 2004; 21: 36-37
- 8 王彩凤, 巫向前. 3种评估表对住院老年人压疮预测能力的比较研究. 中华护理杂志 2008; 43: 15-18
- 9 沈丽芳, 胡飞红, 陈英. 循证护理对妇科腹腔镜术后静脉血栓的预防研究. 中华全科医学 2016; 14: 854-857
- 10 高凤英, 习耀锋, 郑明霞, 乔芬. 烧伤患者深静脉血栓发生情况及其影响因素. 中华烧伤杂志 2016; 32: 176-180
- 11 Loeb M, Carusone SC, Goeree R, Walter SD, Brazil K, Krueger P, Simor A, Moss L, Marrie T. Effect of a clinical pathway to reduce hospitalizations in nursing home residents with pneumonia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2503-2510 [PMID: 16757722 DOI: 10.1001/jama.295.21.2503]
- 12 Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Gothe H, Willis J, Snow P, Kugler J. Clinical pathways:

effects on professional practice, patient outcomes, length of stay and hospital costs. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD006632 [PMID: 20238347 DOI: 10.1002/14651858.CD006632.pub2]

- 13 褚江洪, 陈海啸, 叶丽萍, 桑萍. 临床路径管理对医疗资源配置的影响. *中国医疗保险* 2010; (6): 49-51
- 14 何许, 葛淑芝. 综合护理对重症胰腺炎维持性血液透析患者心理应激状态及生活质量的影响. *中华现代护理杂志* 2016; 22: 667-670.

■同行评价
SAP患者采用临床路径管理的难度很大, 本研究为其提供了较为规范的管理措施.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

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

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

护理干预对乙型肝炎合并胆囊结石发作患者的临床应用

张晓琴

背景资料

乙型肝炎在我国发病率较高,近年来感染率有所下降,但每年仍有30万人死于乙型肝炎感染相关晚期肝病。可随着人们饮食结构和生活规律的变化,胆囊结石的发病率不断升高,在临床治疗的同时给予护理干预尤为重要。

张晓琴,浙江省义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

张晓琴,护师,主要从事临床护理工作。

作者贡献分布: 本文由张晓琴单独完成。

通讯作者: 张晓琴,护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 浙江省义乌市中心医院. ningning881980@126.com

收稿日期: 2017-01-18

修回日期: 2017-02-10

接受日期: 2017-02-13

在线出版日期: 2017-03-28

Clinical effects of nursing interventions in hepatitis B patients with a gallbladder stone attack

Xiao-Qin Zhang

Xiao-Qin Zhang, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Qin Zhang, Nurse, Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. ningning881980@126.com

Received: 2017-01-18

Revised: 2017-02-10

Accepted: 2017-02-13

Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of nursing interventions in hepatitis B patients with a gallbladder stone attack.

METHODS

Seventy hepatitis B patients with a gallstone

attack were randomly divided into a control group and an observation group, with 35 cases in each group. Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given nursing interventions consisting of diet nursing, psychological and emotional nursing, acupoint massage and auricular application. The anxiety and depression scores, pain score and satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS

Compared with the values before intervention, both self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS) scores were significantly lower after intervention in both groups ($P < 0.05$), and SAS and SDS scores were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). VAS scores at 5 and 10 d after intervention were significantly lower than those before intervention in both groups ($P < 0.05$), and VAS scores at 5 and 10 d after intervention were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The satisfaction rate was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Nursing interventions can reduce anxiety and depression, relieve pain and improve nursing satisfaction in hepatitis B patients with a gallstone attack.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nursing intervention; Hepatitis B; Gallstones; Psychological and emotional; Degree of pain

同行评议者

孙莉,副主任护师,大连医科大学附属第一医院心脏重症监护室;周谊霞,副教授,贵阳医学院护理学院

Zhang XQ. Clinical effects of nursing interventions in hepatitis B patients with a gallbladder stone attack. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 822-826 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/822.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.822>

摘要

目的

探讨护理干预对乙型肝炎合并胆囊结石发作患者的临床应用。

方法

选取2014-11/2016-10住院的乙型肝炎合并胆囊结石发作患者70例。按照住院顺序编号, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 各35例, 2组均按医嘱治疗, 对照组给予常规护理, 观察组在对照组基础上给予饮食护理、情志护理、穴位按摩和耳穴贴压等护理干预。观察2组患者焦虑抑郁评分、疼痛评分和满意率情况。

结果

与干预前比较, 2组焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分均明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且观察组干预后SAS、SDS评分明显低于对照组($P<0.05$); 干预5、10 d后2组视觉模拟法评分均较干预前明显下降($P<0.05$); 且观察组干预5、10 d后明显优于对照组($P<0.05$); 观察组满意率为91.43%, 明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

护理干预能降低乙型肝炎合并胆囊结石发作患者焦虑、抑郁情绪, 减轻疼痛程度和提高护理满意率。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 护理干预; 乙型肝炎; 胆囊结石; 心理情绪; 疼痛程度

核心提要: 对于乙型肝炎合并胆囊结石发作的患者进行合理的护理干预尤为必要, 不但能降低患者的焦虑抑郁情绪, 同时也能降低胆囊结石发作的次数。

张晓琴. 护理干预对乙型肝炎合并胆囊结石发作患者的临床应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(9): 822-826 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/822.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.822>

0 引言

乙型肝炎是肝炎最常见的类型之一, 在我国发病率较高。近年来随着饮食卫生的改善, 感染率有所下降, 但每年仍有30万人死于乙型肝炎感染相关晚期肝病, 如肝硬化和肝癌等^[1]。虽然卫生状况得到改善, 可是人们的饮食结构和生活规律发生了很大变化, 胆囊结石的发病率不断升高, 疼痛发作时会增加患者对疾病的恐惧心理, 再加上多在夜间发作, 对患者的生活质量有严重影响。针对此类患者在必要的抗病毒和止痛药物治疗基础上还应给予舒肝理气护理干预, 排解患者不良情绪和降低身体疼痛程度。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-11/2016-10在浙江省义乌市中心医院住院的70例乙型肝炎合并胆囊结石发作患者作为研究对象, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组, 各35例。对照组中男20例, 女15例; 年龄24-56岁, 平均41.8岁±10.4岁; 乙型肝炎病史1-12年, 平均6.2年±3.4年; 胆囊结石多发者18例, 单发者17例。观察组中男22例, 女13例; 年龄26-58岁, 平均42.4岁±10.6岁; 乙型肝炎病史1.4-14.0年, 平均6.5年±3.6年; 胆囊结石多发者20例, 单发者15例。2组患者性别、年龄、乙型肝炎病史及胆囊结石发作情况等经统计学分析, 差异无显著性($P>0.05$), 具有可比性。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 诊断及排除标准: 诊断标准: (1)乙型肝炎参照中华医学会肝病学会2010年制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[2]; (2)胆囊结石诊断参照《实用腹部超声诊断学》标准^[3]。所有患者均有上腹或右上腹部疼痛症状。排除标准: (1)合并免疫性肝病或肝硬化者; (2)有严重心、肝、肾、造血系统疾病者; (3)有精神病或智障者; (4)妊娠或哺乳期妇女; (5)合并恶性肿瘤疾病者; (6)中途因手术无法继续参与本试验者。

1.2.2 分组护理: 2组患者均按照医嘱给予药物对症治疗, 如口服抗病毒和止痛药物等。对照组给予常规护理, 如饮食护理、药物护理、心理护理、疼痛护理及健康宣教等。观察组在对照组基础上给予护理干预, 具体如下: (1)饮食护理。要求患者饮食清淡, 多食新鲜蔬菜、水果以补充足够的维生素和纤维素, 也助于促

■ 研究前沿

通过护理干预能降低乙型肝炎合并胆囊结石发作患者的焦虑抑郁情绪、减少胆囊结石发作次数和提高护理服务。

■ 相关报道

黄家元等报道通过心理疏导、以情胜情法等能有效地缓解患者的焦虑、抑郁的心理状态, 降低疼痛和提高护理服务。

■ 创新亮点

本文所采取的护理干预, 主要以“肝主疏泄”理论为指导原则, 具有较好的创新性。

进消化功能. 尽可能少食油腻食物, 每天可少食多餐, 进食容易消化的食物, 如五谷杂粮等含淀粉类食品以及各种水果类、蜂蜜等, 能供给糖, 有补充日常生活所需热量、增进肝脏的解毒功能. 花生、大豆、玉米、葵花子等食品及植物油、蛋黄、牛奶等, 可为肝炎患者提供脂肪酸, 补充热量, 帮助脂溶性维生素的吸收;

(2) 情志护理. 肝属木, 主疏泄, 性喜条达恶抑郁. 乙型肝炎患者多表现为心情抑郁, 情绪低落. 肝胆相为表里, 胆囊结石的发作可以加重肝气郁结, 反之, 肝气郁结也可以加重胆囊结石的发作. 入院后护理人员要主动与其沟通交流, 了解其存在消极抑郁的心理问题. 根据中医情志相胜理论, 喜胜忧, 即通过讲解开心喜悦的事情来抑制患者的抑郁情绪, 如可以让患者多看喜剧和听有趣的故事, 多与他人沟通交流, 参与社会活动, 保持心情舒畅, 以克服抑郁忧伤等心理. 还可以让患者根据自己的喜好欣赏音乐来调节情绪, 可以每天30-60 min, 对于年龄较大者, 可能喜欢听秦腔, 年龄较轻的喜欢听轻松欢快的音乐, 如芬兰颂、黄莺吟、百鸟行等. 对于性格抑郁严重者, 可听取《春风得意》、《蝶恋花》等曲目, 使患者精神振奋, 抑郁情绪得以抒发, 心情愉悦开怀. 同时, 护理人员要多观察患者的心理变化, 多了解患者的内心想法, 听取患者的诉求, 对患者的合理要求尽可能去帮助完成, 从而调节患者心理, 降低负面心理情绪;

(3) 穴位按摩护理. 护理人员可在康复师指导下进行穴位按摩护理, 由于乙型肝炎合并胆囊结石发作患者肝气郁结, 通过穴位按摩可以帮助患者舒经通络, 疏肝解郁, 调节负性情绪. 如按摩百会、肝俞、胆俞、期门、太冲、太溪等穴以疏肝解郁, 调畅情志. 操作时取舒适的体位, 用拇指或食指在穴位处进行点、按、揉、压等, 1 min/穴位. 注意手法力度的均匀、柔和和协调性, 以局部有酸麻胀痛感为佳;

(4) 耳穴贴压护理. 同样在康复师指导下进行耳穴贴压护理, 取耳穴神门、肝、胆、三焦、肾穴, 局部消毒, 然后在穴位处黏王不留行籽, 以6 mm×5 mm胶布固定, 并指引患者用拇指和食指捏住耳廓对耳穴进行对压, 至局部产生酸、麻、重及胀痛感, 以疏肝利胆通经络. 每日按压8-10次, 每次按压3-5 min.

1.2.3 观察指标与评定标准: 观察2组患者焦虑、抑郁量表自我评分、疼痛评分和护理后

满意率情况. 评定标准: (1) 焦虑、抑郁评分: 采用Zung焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)^[4]评分. SAS和SDS均由20个评分项目组成, 评分越高, 表明焦虑、抑郁状态越严重; (2) 疼痛评分采用视觉模拟法(visual analogue scale, VAS)^[5], 无痛: 0分; 轻度痛: 1-3分; 中度痛: 4-7分; 剧痛: 8-10分; (3) 护理满意率. 采用里克特(Likert)量表计分^[6], 5分: 非常满意; 4分: 比较满意; 3分: 一般; 2分: 不大满意; 1分: 很不满意. 满意率 = (非常满意+比较满意+一般)/总人数×100%.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计数资料采用(%)表示, 采用 χ^2 检验. 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较. $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者焦虑、抑郁量表评分比较 与干预前比较, 2组SAS、SDS评分均明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且观察组干预后SAS、SDS评分明显低于对照组($P<0.05$, 表1).

2.2 2组患者VAS评分比较 干预5、10 d后2组VAS评分均较干预前明显下降($P<0.05$); 且观察组干预5、10 d后明显优于对照组($P<0.05$, 表2).

2.3 2组患者护理后满意率比较 观察组满意度为91.43%, 明显优于对照组(62.86%), 差异有统计学意义($P<0.05$, 表3).

3 讨论

乙型肝炎合并发作性胆囊结石是临床内科常见疾病之一, 发作时主要表现为肝区胀满不适、疼痛、甚或牵及右后背, 食用油腻之品后症状加重, 尤其夜间胆囊疼痛时患者的心理情绪和生活质量有严重影响^[7,8]. 面对疾病疼痛症状的出现, 会对患者的身心健康造成巨大的打击, 使患者产生悲观、抑郁、焦虑、恐惧等不良情绪^[9,10], 从而对治疗和预后产生不利影响^[11,12].

饮食护理对于乙型肝炎合并胆囊结石发作患者尤为重要, 合理的饮食能促进肝炎的恢复和减少胆囊结石的发作. 在日常生活中, 要多食蔬菜、水果以补充足够的维生素和纤维素, 也助于促进消化功能, 改善体内气机运行

■ 应用要点

本文主要在中医“肝主疏泄”理论指导下进行饮食、情志、按摩和耳穴贴压等, 有较好的临床疗效。

表 1 2组患者焦虑、抑郁量表评分比较 ($n = 35$, mean \pm SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	62.35 \pm 7.56	46.74 \pm 6.48 ^a	58.42 \pm 7.89	48.47 \pm 6.75 ^a
观察组	63.23 \pm 7.64	34.38 \pm 5.87 ^{ac}	59.26 \pm 7.76	35.86 \pm 5.72 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 干预前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组干预后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 2 2组干预前后VAS评分比较 ($n = 35$, mean \pm SD, 分)

分组	干预前	干预5 d	干预10 d
对照组	7.65 \pm 2.45	5.42 \pm 2.01 ^a	3.22 \pm 1.02 ^a
观察组	7.89 \pm 2.56	4.02 \pm 1.87 ^{ac}	1.85 \pm 0.87 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 干预前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组干预5、10 d后. VAS: 视觉模拟法.

表 3 2组患者护理后满意率比较例 ($n = 35$)

分组	非常满意	比较满意	一般	不太满意	很不满意	满意率(%)
对照组	10	6	6	8	5	62.86
观察组	14	10	8	3	0	91.43 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

情况,降低胆囊结石发作的诱因.另外中医讲究情志护理,通过调畅情志、以情胜情法可使患者保持身心愉悦,气机调畅,从而降低患者负面心理情绪.穴位按摩方法^[13,14]是通过局部刺激气血流通,疏通经络,增强机体抗病能力.在一定程度上,通过穴位按摩可调整脏腑气血阴阳功能、疏通经络、使百脉调和.百会乃督脉穴,可调节一身阳气,改善患者精神状态;肝俞、胆俞、期门等穴可疏肝利胆,通经络,调节气机运行,使百脉通利,疼痛自减.太冲为足厥阴肝经原穴,可激发肝经气血、清肝利胆.诸穴同用可调理气机,减轻焦虑、抑郁状态.耳穴贴压法是用胶布固定王不留行籽于耳穴处以刺激相应脏器经络,调节气血运行,增强机体脏腑功能,以达到治疗疾病的目的.本法选取神门穴镇静安神;肝、胆穴疏肝理气,利胆通络;三焦调节一身之气机;肾穴补肾强脑宁神.本研究结果表明,护理干预能降低患者SAS、SDS评分($P < 0.05$)和疼痛程度($P < 0.05$),同时提高护理人员服务满意度($P < 0.05$).说明护理干预可以通过心理疏导、以情胜情法等途径,消除患者心中疑虑,排解烦恼,转移其注

意力,缓解低落情绪,从而达到调畅患者气机的升降出入,维持人体阴阳平衡的作用,能有效地缓解患者的焦虑、抑郁的心理状态,降低疼痛和提高护理服务^[15].总之,护理干预能降低乙型肝炎合并胆囊结石患者焦虑、抑郁情绪,减轻疼痛程度和提高护理服务.

4 参考文献

- 苏立稳,刘宇,杨莹. 中西药联合治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化30例. 解放军医药 2013; 25: 63-64
- 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24
- 曹海根,王金锐. 实用腹部超声诊断学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 102-122
- 方积乾. 生存质量测定方法及应用. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 28-30
- 洪瑞乔,王逸茹,林赛娥,李德瑞. 数字疼痛分级法在癌症疼痛治疗中的应用. 实用护理杂志 2003; 7: 221-223
- 吴永泽,王文娟. 不同应答等级对Likter式量表特性的影响. 中国慢性病预防与控制 2010; 18: 2150-221
- Andrea C, Enzo A. Cholesterol Gallstones Larger Than 3cm Appear to Be Associated With Gallbladder Cancer: Identification of a High Risk Group of Patients That Could Benefit From Preventive Cholecystectomy. Ann Surg 2016; 263: e56 [PMID: 25793627 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001082]
- Liang TJ, Block TM, McMahon BJ, Ghany MG,

■名词解释

以情胜情法: 用五行相克理论来表述情志之间的相互制约,利用情志之间的相互制约关系来进行治疗的一种心理疗法.

同行评价

本文有一定的临床应用价值。

- Urban S, Guo JT, Locarnini S, Zoulim F, Chang KM, Lok AS. Present and future therapies of hepatitis B: From discovery to cure. *Hepatology* 2015; 62: 1893-1908 [PMID: 26239691 DOI: 10.1002/hep.28025]
- 9 Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, Ahmed I, Stewart F, McNamee P, Elders A, Fraser C, Avenell A, Ramsay C. Systematic review of the clinical and cost effectiveness of cholecystectomy versus observation/conservative management for uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis. *Surg Endosc* 2015; 29: 637-647 [PMID: 25119541 DOI: 10.1007/s00464-014-3712-6]
- 10 Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, Almasri J, Alahdab F, Benkhadra K, Mouchli MA, Singh S, Mohamed EA, Abu Dabrh AM, Prokop LJ, Wang Z, Murad MH, Mohammed K. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 284-306 [PMID: 26566246 DOI: 10.1002/hep.28280]
- 11 Ghany MG, Perrillo R, Li R, Belle SH, Janssen HL, Terrault NA, Shuhart MC, Lau DT, Kim WR, Fried MW, Sterling RK, Di Bisceglie AM, Han SH, Ganova-Raeva LM, Chang KM, Lok AS. Characteristics of adults in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 183-192 [PMID: 25010003 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.028]
- 12 Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Idilman R, Reesink HW, Diculescu M, Simon K, Voiculescu M, Akdogan M, Mazur W, Reijnders JG, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015; 61: 1512-1522 [PMID: 25348661 DOI: 10.1002/hep.27586]
- 13 方桂珠. 穴位按摩, 耳穴贴压配合情志护理对肝硬化腹水患者抑郁状态的影响. *中国当代医药* 2013; 20: 123-124
- 14 运华, 赵学华. 全程优质护理对胆结石术后出院患者心理健康和护理满意的影响. *实用临床医药杂志* 2016; 20: 100-102
- 15 黄家元, 林碧英. 中西医结合护理方案对胆结石手术患者情绪及生活质量影响的观察. *中医药导报* 2015; 21: 106-109

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*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), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *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。

胃癌根治术后患者化疗期营养风险的动态评估及饮食指导启示

屈清荣, 杨程舒, 何卫芳, 徐一格

屈清荣, 杨程舒, 徐一格, 郑州大学第一附属医院护理部 河南省郑州市 450001

何卫芳, 郑州大学第一附属医院胃肠外科 河南省郑州市 450001

屈清荣, 主任护师, 主要从事外科临床护理学、护理管理、护理教育等方向的研究。

基金项目: 河南省高校重点科研基金资助项目, No. 15A320026.

作者贡献分布: 屈清荣与杨程舒对此文所作贡献均等; 此课题由屈清荣、杨程舒、何卫芳及徐一格设计; 研究过程由杨程舒、何卫芳及徐一格操作完成; 数据分析由屈清荣与杨程舒完成; 本论文写作由屈清荣、杨程舒、何卫芳及徐一格完成。

通讯作者: 屈清荣, 主任护师, 450001, 河南省郑州市二七区大学路75号, 郑州大学第一附属医院护理部。
1057197271@qq.com
电话: 0371-66862855

收稿日期: 2017-01-04

修回日期: 2017-01-26

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-03-28

Nutritional risk assessment and dietary guidance in postoperative patients with gastric cancer on chemotherapy

Qing-Rong Qu, Cheng-Shu Yang, Wei-Fang He, Yi-Ge Xu

Qing-Rong Qu, Cheng-Shu Yang, Yi-Ge Xu, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China

Wei-Fang He, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China

Supported by: the Foundation of Key Research Projects

of Universities in He'nan Province, No. 15A320026.

Correspondence to: Qing-Rong Qu, Chief Nurse, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 75 Daxue Road, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China. 1057197271@qq.com

Received: 2017-01-04

Revised: 2017-01-26

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-03-28

Abstract

To investigate the nutritional status of postoperative patients with gastric cancer on chemotherapy and to provide timely dietary guidance and nutritional support for these patients.

METHODS

Patients who received curative resection for gastric cancer and were on chemotherapy at Department of Gastrointestinal Surgery of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from September 2014 to March 2016 were included. The patients were assessed by unified training investigators within 48 h after hospitalization. The questionnaires such as the Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and the Chemotherapy Side Effects of Patients with Gastric Cancer Questionnaire were used to assess the nutritional status of patients.

RESULTS

The difference in the nutritional status of patients on different stages of chemotherapy

背景资料

胃癌的治疗, 倡导以手术为主、围手术期辅助放化疗为重要组成部分的综合治疗。肿瘤患者的营养状况也是导致患者死亡的主要原因之一。有文献报道, 大约有1/4的肿瘤患者的不是由于肿瘤本身而是营养状况较差导致的死亡。早期评估患者的营养状况, 已经越来越受到肿瘤领域学者的关注。

同行评议者

魏睦新, 教授, 博士生导师, 南京医科大学第一附属医院, 南京医科大学中西医结合研究所; 张丽燕, 主管护师, 护士长, 北京肿瘤医院消化内科

■ 研究前沿

肿瘤患者的营养状况已经越来越受到医护人员以及患者的关注, 营养支持的滥用的也是目前临床存在的问题, 如何合理进行营养支持受到广大学者的关注, 动态评估能够及时掌握患者营养状况, 科学合理的进行营养支持。

was statistically significant ($P < 0.05$). With the increase in the number of chemotherapy cycles, the nutritional status of patients became worse. Anorexia was the most common diet-related symptom, and the rates of anorexia in patients on early, medium and late stages of chemotherapy were 34.95%, 56.31%, and 75.73%, respectively. Patients acquired diet knowledge mainly from medical staff. The proportions of patients who acquired diet knowledge from medical staff on early, medium and late stages of chemotherapy were 92.23%, 79.61%, and 75.73%, respectively.

CONCLUSION

With the increase in the number of chemotherapy cycles, the nutritional status of patients becomes worse. Medical staff should provide timely, effective dietary guidance to improve the nutritional status and clinical outcome of patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Radical gastrectomy; Chemotherapy; Nutrition assessment; Dietary guidance

Qu QR, Yang CS, He WF, Xu YG. Nutritional risk assessment and dietary guidance in postoperative patients with gastric cancer on chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 827-831 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/827.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.827>

摘要

目的

调查胃癌根治术后患者化疗期的营养状况, 为患者提供及时有效的饮食指导提供依据。

方法

选取从2014-09/2016-03在郑州大学第一附属医院胃肠外科行胃癌根治性切除术后接受完整化疗的患者, 每次化疗入院后48 h内进行营养状况相关评估, 填写患者主观整体营养状况评量表, 化疗结束后填写胃癌患者化疗不良反应调查问卷, 对化疗期患者化疗初期、化疗中期、化疗结束时进行动态营养评估。

结果

患者化疗前期、中期、后期的营养不良发生率分别为56.3%、66.02%、73.79%, 不同阶段的营养状况差异有统计学意义($P < 0.05$);

食欲减退是发生率最高的化疗不良反应, 化疗前期、中期、后期的发生率分别为: 34.95%、56.31%、75.73%; 患者获取饮食知识的途径主要为医护人员, 化疗前期、中期、后期的所占比例分别为: 92.23%、79.61%、75.73%。

结论

胃癌根治术后患者随着化疗进行营养状况越来越差, 建议医护人员针对患者的营养状况及时给予饮食指导, 改善患者的营养状况提高疾病预后。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌根治术; 化疗; 营养评估; 饮食指导

核心提要: 本研究着眼于胃癌根治术患者的整个化疗期间, 动态的评估患者化疗期的营养风险状况, 使患者在化疗期间的营养支持、饮食指导有据可依, 根据本研究结果显示随着化疗的进行患者的营养状况越来越差, 建议医护人员及时针对患者的营养状况进行营养支持, 提高患者的生命质量。

屈清荣, 杨程舒, 何卫芳, 徐一格. 胃癌根治术后患者化疗期营养风险的动态评估及饮食指导启示. *世界华人消化杂志* 2017; 25(9): 827-831 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/827.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.827>

0 引言

胃癌的治疗, 倡导以手术为主、围手术期辅助放化疗为重要组成部分的综合治疗^[1]. 术后经口进食减少, 会导致围手术期期间的体质量减轻、营养不良、预后差, 术后辅助化疗也是影响肿瘤患者营养状况的危险因素之一^[2]. 本研究对郑州大学第一附属医院胃肠外科的胃癌根治术后患者的化疗期营养状况进行动态评估, 为患者提供及时有效的饮食指导提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取从2014-09/2016-03在郑州大学第一附属医院胃肠外科行胃癌根治性切除术后接受完整化疗的患者. 纳入标准: (1)手术为R₀切除(切除后显微镜下无残留); 术后接受化疗患者; (2)经病理证实组织类型为腺癌; (3)年龄≥18周岁; (4)经解释后, 愿意接受本研究问卷

■ 相关报道

Xavier的研究中指出, 癌症患者预后较差与营养不良有关, 营养不良与疾病的进展和治疗有关. 文章探讨了患者的疾病治疗、营养状况以及疾病预后之间的关系。

调查者. 排除标准: (1)有腹腔或肝脏等远处转移患者; (2)术前进行新辅助化疗的患者; (3)有语言障碍、无法表达自身想法的患者; (4)未入院完成全程化疗患者.

1.2 方法 本研究于2014-09/2016-03进行现场问卷调查. 研究时选取108例, 完整坚持完成化疗全过程者103例, 收回问卷103份. 研究对象每次化疗入院后48 h内进行营养状况相关评估, 填写患者主观整体营养状况评量表, 化疗结束后填写胃癌患者化疗不良反应调查问卷, 对化疗期患者化疗初期、化疗中期、化疗结束时进行动态营养评估.

1.2.1 患者一般资料调查表: 主要包括患者的基本资料和疾病相关资料, 基本资料主要包括性别、年龄、文化程度、家庭月收入、婚姻状况、职业、居住地、医疗费用支付情况等; 疾病相关资料包括术前诊断、疾病分期、术前是否有营养支持、手术方式、化疗方案、术前体质量指数、术后并发症、饮食相关知识来源等.

1.2.2 患者主观整体营养状况评量表: 主观整体营养状况评量表(scored patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)由患者自我评估部分及医务人员评估部分两部分组成: 得分越高表明被评估对象的营养状况越差^[3]. 刘碧竹等^[4]使用中文版PG-SGA用于进展期胃癌的有效性研究表明, 量表灵敏度94%, 特异度91%, 表明PG-SGA量表适合用于评估本研究研究对象的营养状况. 根据定量结果将评估得分将患者分为营养良好组和营养不良组, 得分 ≥ 4 分认为患者存在营养不良, 需要进行营养支持; 得分 < 4 分认为患者营养良好^[5,6].

1.2.3 胃癌患者化疗不良反应调查表: 经文献查阅及临床预调查, 参照世界卫生组织关于化疗药物常见不良反应分级标准^[7], 自行设计化疗不良反应调查问卷初稿, 经过专家评定及统计老师分析, 进行条目的增加和删除, 最终对问卷条目进行整合, 共13个条目, 包括基本资料、饮食状况、消化系不良反应、发热反应、其他等. 按照1-4分或1-5分进行评分, 得分越高, 表明化疗不良反应程度越重. 预实验选取符合纳入标准的研究对象18例, 测得Cronbach α 系数为0.768.

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件对调

查结果进行数据分析. 计数资料采用率、构成比表示, 计量资料采用mean \pm SD表示, 采用单因素方差分析比较患者化疗不同阶段的营养状况, 以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者的一般资料 患者年龄最小36岁, 最大70岁, 平均年龄为54.48岁 \pm 7.953岁; 男性56例, 女性47例; 文化程度方面, 初中及以下学历占56.30%; 已婚者占54.37%; 居住在农村的患者占40.78%; 家庭月收入低于1000元的患者占33.98%; 肿瘤TMN分期III期、IV期患者分别占41.75%、58.25%; 患者对摄入食物的膳食分类不了解者占56.31%.

2.2 胃癌根治术后患者化疗前期、中期、后期的营养风险状况 单因素方差分析结果显示, 不同化疗阶段患者的营养评估得分差异有统计学意义($P<0.05$), 随着化疗次数的增加, 营养评估得分逐渐增高, 营养状况较差; 不同化疗阶段患者营养不良发生率差异有统计学意义($P<0.05$), 且随着患者化疗次数的增加, 营养不良发生率逐渐增高; 不同化疗期患者血红蛋白水平、体质量指数差异有统计学意义($P<0.05$). 不同化疗期患者前白蛋白水平差异无统计学意义, 整个化疗期, 患者的前白蛋白含量均处于较低水平(表1).

2.3 患者化疗期间药物不良反应发生情况 对化疗期间患者的饮食相关症状调查结果显示, 患者在化疗前期出现最多的饮食相关症状有情绪低落、早饱、食欲减退, 其中食欲减退占34.95%; 化疗中期出现食欲减退、恶心、呕吐、情绪低落、口腔干燥、味觉异常或无等症状出现较多; 化疗后期, 患者出现食欲减退高达75.73%, 其次为情绪低落、呕吐等症状(表2).

2.4 患者化疗不同阶段的饮食知识来源 患者化疗期饮食知识的主要来源为医护人员, 随着化疗的进行, 患者获取饮食知识的途径多样化(表3).

3 讨论

本研究纳入的患者普遍文化程度不高, 其中初中及以下学历的患者占56.30%, 居住在农村的患者比例也高达40.78%, 低收入家庭较多, 家庭月收入低于1000元的患者占33.98%. 综合低

■创新盘点

目前对于胃癌患者的营养状况及影响因素的研究较多, 但多局限于患者疾病某一阶段的研究, 对于患者整个化疗期间的动态评估较少. 本文重点观察的患者化疗不同阶段的营养状况, 以提示患者及医护人员及时关注并采取相关措施改善患者的营养状况.

应用要点

对胃癌患者进行科学规范的健康教育、营养管理提供依据。满足不同患者的健康教育需求, 改善患者的营养现状, 提高疾病预后。

表 1 化疗期间患者的营养状况 (n = 103)

化疗阶段	营养评估得分(分)	营养不良n(%)	前白蛋白(mg/L)	血红蛋白(g/L)	体质量指数(kg/m ²)
前期	6.107 ± 2.947	58(56.30)	182.796 ± 37.079	111.61 ± 12.482	21.290 ± 2.767
中期	6.505 ± 3.134	68(66.02)	177.265 ± 36.641	112.84 ± 13.786	20.217 ± 2.743
后期	8.068 ± 3.748	76(73.79)	175.703 ± 40.681	108.54 ± 11.684	20.294 ± 2.678
F/ χ^2	10.202 ¹	6.977 ²	0.982 ¹	3.142 ¹	5.032 ¹
P值	0.000	0.031	0.376	0.045	0.007

¹为单因素方差分析统计量; ²为 χ^2 检验统计量。

表 2 患者化疗期间不良反应频率分布 (n = 103, n(%))

症状	前期	中期	后期
食欲减退	36(34.95)	58(56.31)	78(75.73)
恶心	25(24.27)	66(64.08)	23(23.33)
呕吐	9(8.74)	36(34.95)	54(52.43)
味觉异常	8(7.77)	21(20.39)	29(28.16)
腹泻	5(4.85)	11(11.46)	16(15.53)
早饱	46(44.66)	21(20.39)	8(7.77)
口腔疼痛	2(1.94)	4(3.88)	3(2.91)
口腔干燥	21(20.39)	29(28.16)	38(36.89)
吞咽障碍	5(4.85)	13(12.62)	9(8.74)
食物气味干扰	2(1.94)	1(0.97)	3(2.91)
情绪低落	52(50.49)	36(34.95)	67(65.05)

表 3 患者化疗不同阶段饮食知识来源的频率分布 (n = 103, n(%))

途径	前期	中期	后期
医护人员	95(92.23)	82(79.61)	78(75.73)
家人、朋友	27(26.21)	32(31.07)	37(35.92)
网络媒体刊物	21(20.39)	37(35.92)	43(41.75)
病友	14(13.59)	22(21.36)	29(28.16)

学历、低收入、生活环境等因素, 患者接受新事物能力较差, 进行饮食指导时的难度相对较大。建议医护人员关注这类患者, 在进行饮食指导时采用通俗易懂的语言, 采取更为直观的录像、实物情景教学法对其进行饮食指导。出院时发放饮食指导手册, 建立微信交流群, 定时推送饮食知识, 及时解答患者提出的相关问题。

3.1 胃癌根治术后患者化疗期营养风险状况 本次调查显示, 胃癌根治术后患者随着化疗的进行, 营养不良的发生率越来越高, 患者不同化疗时期的营养评估得分、体质量指数、营养不良发生率差异均有统计学意义($P < 0.05$), 表明患者化疗期营养状况越来越差。营养一直被

认为是影响胃癌患者预后的显著危险因素之一, 相比较于营养状况较好的患者, 营养不良的患者临床不良结局的发生率更高、并发症发生率也较高^[8]。在Hébuterne等^[2]的研究中指出, 癌症患者预后较差与营养不良有关, 营养不良与疾病的进展和治疗有关。因此, 对于化疗期的患者进行营养动态评估是必要的, 建议在使用适当的营养筛选工具患者营养状况的早期评估的基础上, 动态检测患者化疗期间的营养状况, 及时给予饮食指导, 必要时进行营养支持, 以预防营养不良和不利的临床结局。

3.2 患者化疗期药物不良反应发生情况对患者饮食影响 食欲减退是发生率最高的化疗不良反应, 化疗前期、中期、后期的发生率分别为: 34.95%、56.31%、75.73%, 与饮食相关的不良反应如呕吐、味觉异常、口腔干燥等症状都随着化疗次数的增多发生率随之增加。有研究^[9,10]发现, 约有86%以上的癌症患者自述有味觉和食欲的改变, 甚至有一些患者在癌症治疗结束时仍存在这种现象; 给患者带来困扰, 降低患者的食欲, 最终导致癌症患者营养状态较差, 甚至出现营养不良。患者住院化疗期间出现恶心呕吐等反应时, 除了通过药物来缓解或控制以外, 要加强患者的营养和日常饮食管理, 减轻化疗引起的不良反应对患者饮食摄入的影响; 日常饮食管理通常包括需要寻找相关症状的原因、辨别危险因素以及应用不同的干预方法来满足患者的个体化需求^[11,12]。对家庭照顾者进行患者的居家饮食指导, 如使患者尽量远离正在使用的厨房, 并保证就餐环境干净整洁无异味、注意饮食均衡、烹饪食物要色香味俱全等, 从而提高患者食欲, 改善患者营养状况。情绪低落是化疗期患者普遍存在的问题, 建议医护人员及家庭照顾者关注患者心理动态, 帮助患者建立积极乐观的生活态度。

名词解释

营养不良: 是指因能量、蛋白质及其他营养素缺乏或过度, 导致营养不足或肥胖, 影响机体功能乃至临床结局。

3.3 患者的饮食知识来源对医护人员进行饮食指导的启示 研究显示, 患者饮食知识大多源于医护人员, 但是普及力度不够, 仍有部分患者没有从医护人员处获得专业的饮食建议。医护人员应在注重患者营养状况的同时, 及时给予实质性的饮食建议。随着化疗的进行, 患者对疾病的关注度增加, 获取饮食知识的途径更为多样化, 医护人员应帮助患者辨别信息真伪, 避免错误信息给患者带来不利影响, 也可利用这些传播方式, 可通过电视、食物鉴别录像、阅览室、宣传册、专栏板报、知识讲座^[13]等形式对患者进行日常饮食注意事项的健康教育, 以微信消息推送、举办病友交流会等方式鼓励患者之间相互交流进行及时有效的饮食指导。

据统计, 胃癌是消化道系统发病率最高的恶性肿瘤, 营养问题也是胃癌患者死亡的主要原因^[14]。国内外研究显示^[15,16], 饮食干预对消化系统肿瘤患者的营养状况有积极的影响, 建议医护人员针对患者的营养状况及时给予饮食指导, 改善患者的营养状况提高疾病预后。

4 参考文献

- 胡建昆, 陈心足. 重视胃癌不同分型分期的治疗和预后. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 1-6
- Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 196-204 [PMID: 24748626 DOI: 10.1177/0148607113502674]
- 孙晓红, 胡芳. 患者自评-主观全面评定量表在胃肠恶性肿瘤患者营养筛查中的应用调查. 中国全科医学 2014; 17: 1643-1645, 1649
- 刘碧竹, 江志伟, 卮永军, 柳欣欣, 李宁. 对进展期肿瘤病人整体营养状况筛查的研究. 肠外与肠内营养 2007; 14: 101-104
- Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12: S15-S19 [PMID: 8850213]
- Das U, Patel S, Dave K, Bhansali R. Assessment of nutritional status of gynecological cancer cases in India and comparison of subjective and objective nutrition assessment parameters. *South Asian J Cancer* 2014; 3: 38-42 [PMID: 24665445 DOI: 10.4103/2278-330X.126518]
- 洪震, 许勤. 乳腺癌化疗患者疾病不确定感与化疗不良反应的相关性研究. 护理学报 2008; 15: 8-10
- Choi WJ, Kim J. Nutritional Care of Gastric Cancer Patients with Clinical Outcomes and Complications: A Review. *Clin Nutr Res* 2016; 5: 65-78 [PMID: 27152296 DOI: 10.7762/cnr.2016.5.2.65]
- Cohen J, Wakefield CE, Laing DG. Smell and Taste Disorders Resulting from Cancer and Chemotherapy. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 2253-2263 [PMID: 26881441]
- Mardas M, Jamka M, Mądry R, Walkowiak J, Krótkopad M, Stelmach-Mardas M. Dietary habits changes and quality of life in patients undergoing chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2015; 23: 1015-1023 [PMID: 25270849 DOI: 10.1007/s00520-014-2462-2]
- Marx W, Kiss N, McCarthy AL, McKavanagh D, Isenring L. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Narrative Review to Inform Dietetics Practice. *J Acad Nutr Diet* 2016; 116: 819-827 [PMID: 26686816 DOI: 10.1016/j.jand.2015.10.020]
- Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc JF, Dauba J, Lahmar C, Terrebbonne E, Lecaille C, Ceccaldi J, Cany L, Lavau-Denes S, Houede N, Chomy F, Durrieu J, Soubeyran P, Senesse P, Chene G, Fonck M. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLoS One* 2014; 9: e108687 [PMID: 25265392 DOI: 10.1371/journal.pone.0108687]
- 李梅, 章左艳. 胃癌患者新辅助化疗后术前营养状态的评估. 上海护理 2014; 14: 35-37
- 牛瑞红, 武爱萍, 吴雅芳, 徐建萍. 胃癌术后营养支持治疗研究进展. 护理研究: 中旬版 2016; 30: 3212-3214
- 林金香, 范祖燕, 彭文亮. 以营养专科护士为主导的干预对晚期结直肠癌肿瘤化疗患者生命质量的研究. 中国实用护理杂志 2016; 32: 1881-1884
- Kim H, Suh EE, Lee HJ, Yang HK. The effects of patient participation-based dietary intervention on nutritional and functional status for patients with gastrectomy: a randomized controlled trial. *Cancer Nurs* 2014; 37: E10-E20 [PMID: 23632471 DOI: 10.1097/NCC.0b013e31829193c8]

同行评价

本文从护理学角度探索了胃癌术后患者的化疗治疗前、中、后的营养状况, 和患者营养相关知识的来源调查。作为护理专业论文, 能密切结合临床难治病的护理实践, 有理论, 有数据, 有统计。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



直肠周围软组织内部及其周围间隙内部急性化脓性感染疼痛患者应用舒适护理

范晓丽, 余立军, 高 蛟

■背景资料

肛周脓肿, 全称为肛门直肠周围脓肿, 是指肛管直肠周围间隙出现急性或慢性化脓性感染而致。肛周脓肿作为肛肠科常见性的疾病之一, 其占肛肠疾病10%-30%, 占外科疾病约为4%, 且高发于18-45岁之间的男性群体。

范晓丽, 余立军, 高蛟, 杭州市红十字会医院肛肠外科浙江省杭州市 310005

范晓丽, 护师, 主要从事肛肠外科护理方向的研究。

作者贡献分布: 本研究课题的设计、研究过程由范晓丽、余立军及高蛟共同完成; 论文撰写由范晓丽完成。

通讯作者: 范晓丽, 护师, 310005, 浙江省杭州市下城区环城东路208号, 杭州市红十字会医院肛肠外科。

fanxiaoliafxl@sina.com
电话: 0571-56109704

收稿日期: 2017-02-07

修回日期: 2017-03-01

接受日期: 2017-03-06

在线出版日期: 2017-03-28

Clinical effects of comfort nursing in perianal abscess patients with postoperative pain

Xiao-Li Fan, Li-Jun Yu, Jiao Gao

Xiao-Li Fan, Li-Jun Yu, Jiao Gao, Department of Anal and Intestinal Surgery, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Li Fan, Nurse, Department of Anal and Intestinal Surgery, Hangzhou Red Cross Hospital, 208 Huanchengdong Street, Xiacheng District, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. fanxiaoliafxl@sina.com

Received: 2017-02-07

Revised: 2017-03-01

Accepted: 2017-03-06

Published online: 2017-03-28

■同行评议者

李卡, 副主任护师, 四川大学华西医院护理部; 刘慧萍, 主任护师, 贵阳医学院附属白云医院护理部

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of comfort nursing in patients with perianal abscess.

METHODS

Ninety perianal abscess patients with postoperative pain treated at our hospital were selected and divided into either a control group to receive routine nursing care alone or a study group to receive routine nursing care plus comfort nursing, with 45 cases in each group. Pain, anxiety and sleep quality of the two groups were compared between the two groups.

RESULTS

The numeric pain rating scale scores at different time points in the study group were significantly lower than those in the control group ($t = 9.67, 13.53, 15.83, \text{ and } 10.46, P < 0.05$). The self-rating anxiety scale score were significantly lower in the study group than in the control group ($t = 2.31, -18.04, P < 0.05$); and the Pittsburgh sleep quality index were also significantly lower in the study group than in the control group ($t = 9.47, P < 0.05$).

CONCLUSION

The application of comfort nursing is helpful to reduce postoperative pain, relieve anxiety, and improve sleep quality in patients with perianal abscess.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Perianal abscess; Pain; Comfort nursing; Anxiety; Sleep quality

Fan XL, Yu LJ, Gao J. Clinical effects of comfort nursing in perianal abscess patients with postoperative pain. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 832-836 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/832.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.832>

摘要

目的

探讨直肠周围软组织内部及其周围间隙内部急性化脓性感染疼痛患者应用舒适护理模式的价值。

方法

选取杭州市红十字会医院90例肛周脓肿术后疼痛患者, 分为观察组行常规护理与研究组在观察组基础上行舒适护理, 2组各45例, 并对2组患者的疼痛、焦虑及睡眠质量等情况。

结果

研究组护理后不同时间点疼痛数字评定量表评分均低于观察组($t = 9.67$ 、 13.53 、 15.83 、 10.46 , 均 $P < 0.05$), 焦虑自评量表评分低于观察组($t = 2.31$ 、 -18.04 , $P < 0.05$), 匹兹堡睡眠质量指数问卷各项目评分均低于观察组($t = 9.47$, 均 $P < 0.05$)。

结论

运用舒适护理模式有助于减轻肛周脓肿患者术后疼痛, 缓解焦虑、不安等情绪, 亦能够改善睡眠质量, 治疗效果更为理想, 临床上值得进一步应用和推广。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 直肠周围软组织; 疼痛; 舒适护理; 焦虑; 睡眠质量

核心提要: 护理干预在肛周脓肿患者疼痛等症状改善具有较大的意义, 而优质护理干预措施更能减轻疾病痛苦, 亦可改善睡眠质量, 在临床护理中具有较高的应用价值。

范晓丽, 余立军, 高敏. 直肠周围软组织内部及其周围间隙内部急性化脓性感染疼痛患者应用舒适护理. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 832-836 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/832.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.832>

0 引言

肛周脓肿是因其肛管、直肠周围软组织内部及其周围间隙内部出现急性化脓性感染, 而发生脓肿的情况^[1,2]。肛周脓肿的主要特点是可自行破溃, 同时在手术切开引流后往往会出现肛痿的情况, 是一种常见性的肛管直肠疾病^[3]。肛管脓肿发病迅速, 会给患者带来严重疼痛感,

通常需要通过手术治疗加以合适有效的护理干预措施才可缓解疾病症状, 促进患者康复^[4]。因肛管周围是以脊神经的阴部神经支配为主, 使得痛觉极其敏感^[5], 故此术后患者伤口极易感到十分痛苦。所以, 采取有效的护理干预措施对减轻肛管脓肿患者的疼痛意义重大。并且, 疼痛与睡眠质量息息相关, 减轻痛苦与改善睡眠质量应当在术后一并进行^[6,7]。对此, 本研究就杭州市红十字会医院90例肛周脓肿术后疼痛患者进行探讨, 分析常规护理干预与舒适护理干预对其疼痛、焦虑及睡眠质量等的影响, 为临床上选择更为合适的护理模式提供一定的参考价值和依据。

1 材料和方法

1.1 材料 利用随机选取法选取2014-01/2016-09杭州市红十字会医院的90例肛周脓肿术后疼痛患者, 分为观察组与研究组, 各45例。其中, 观察组中男19例, 女26例, 年龄为23-74岁(50.35岁 \pm 5.25岁); 研究组中男20例, 女25例, 年龄为21-72岁(52.55岁 \pm 5.63岁)。2组均采用骶管麻醉的形式, 手术时间为25-65 min(43.21 min \pm 6.42 min)。2组患者在性别比、年龄、病情、症状表现以及体征等一般资料对比, 均无明显差异($P > 0.05$), 具备比较性。本次研究内容已告知杭州市红十字会医院医学伦理委员会, 且所有受试者均自愿签署知情通知书。

1.2 方法 观察组行常规护理干预, 而研究组在观察组基础上行舒适护理干预, 主要措施有: 认知干预、心理干预、疼痛护理、饮食疗法及睡眠护理, 具体操作如下。

1.2.1 认知干预: 研究组在观察组传统护理的基础上开展早期认知干预工作, 主要进行肛周脓肿疾病基础知识普及和宣传, 有针对性地设计并进行早期认知护理干预。护理人员应当积极主动与患者及家属进行多方面的沟通交流, 向患者宣传疾病的基础知识, 包括疾病特点、症状表现、手术时间、手术优势、术后处理等情况, 向患者阐明疼痛的原因并逐渐让患者熟悉自身症状, 辅以心理安慰, 在接受疼痛症状的同时鼓励患者积极配合治疗。

1.2.2 心理干预: 护理人员应当主动与患者建立良好的医护关系, 消除彼此间沟通的心理障碍, 逐渐建立良好的信任感, 有针对性地开展心理辅导工作, 逐渐减轻患者术前不安、焦虑、畏

■ 研究前沿

肛周脓肿患者术后较为疼痛, 本文重在探讨优质舒适护理模式对其疼痛感、焦虑及睡眠质量的影响, 但因本次研究样本量较少, 今后仍需进一步扩大样本量以不断总结和改正。

■ 相关报道

刘长红等报道通过舒适护理模式对78例肛周脓肿术后患者进行分组探讨, 对比常规护理与舒适护理前后患者疼痛的影响, 结果表明护理组疼痛、睡眠质量等改善情况明显优于常规组, 能够取得较为理想的疗效。

■ 创新亮点

本文对优质舒适护理模式进行详细的阐述, 主要内容包括认知干预、心理干预、疼痛护理、饮食疗法及睡眠护理5个方面, 肯定了这一模式的优势以及取得的显著疗效, 为临床护理干预提供一定的应用价值。

表 1 2组护理后不同时间点NRS评分对比 (n = 45, mean ± SD, 分)

分组	3 h	12 h	24 h	48 h
观察组	5.87 ± 0.35	6.12 ± 0.26	6.45 ± 0.29	4.97 ± 0.24
研究组	3.01 ± 0.32	2.13 ± 0.36	1.96 ± 0.36	1.74 ± 0.26
t值	9.67	13.53	15.83	10.46
P值	0.00	0.00	0.00	0.00

NRS: 数字评定量表。

表 2 2组护理前后SAS评分对比 (n = 45, mean ± SD, 分)

分组	护理前	护理后
观察组	56.43 ± 6.74	50.94 ± 7.32
研究组	57.91 ± 7.44	36.75 ± 8.52
t值	2.31	-18.04
P值	0.34	0.00

SAS: 焦虑自评量表。

惧、担忧等不良情绪, 培养患者拥有充分的自信接受手术治疗以获得良好的治疗效果; 其次, 应当及时了解患者内心深处的真实想法, 观察患者的心理、行为、情绪等是否出现异常, 可向患者讲明当前医疗技术水平, 列举几个临床上的真实成功案例, 增强患者战胜疾病的自信和决心。期间若患者出现反常情绪甚至精神状态严重不佳的情形时, 应当遵医嘱进行氟哌啶醇及东莨菪碱等精神药物治疗, 以改善患者睡眠质量^[8,9]。

1.2.3 疼痛护理: (1)放松法。护理人员运用专业知识指导患者如何采取深呼吸、慢节律呼吸等放松疗法, 对身心起到一定的舒缓作用; (2)分散法。主要有听觉分散法与视觉分散法。听觉分散法: 告知患者应树立乐观的心态, 可通过倾听舒缓的音乐以放松心情, 保持心情欢愉, 不宜出现过度的情绪波动, 尽量避免精神刺激以减少术后并发症的情况出现; 护理人员可向患者读报纸、小说或讲笑话等, 逐渐分散患者对疼痛感的注意力; 视觉分散法: 嘱患者可进行观看自身喜爱的电视节目, 时刻保持愉悦的心情, 减轻对疼痛的注意力; (3)药物治疗。护理人员应嘱患者按时服用镇痛药物, 同时应当根据不同患者的性别、年龄和其他实际情况, 遵医嘱进行有针对性地用药; 患者疼痛症状减轻

后, 可适当减少用药剂量抑或更换不同强度的镇痛药物治疗; (4)饮食疗法: 术后6 h予以患者流质食物, 术后1 d, 予以患者半流质饮食; 嘱患者饮食宜清淡, 不宜食用难消化的食物, 同时补充高蛋白蔬菜、水果以提供营养。术后5 d, 逐渐改用于普食, 并嘱患者饮食以清淡食物为主, 切忌辛辣食物或难以消化的食物; 术后8 d, 可适当食用富含维生素、高蛋白的食物; (5)睡眠护理。护理人员主动了解患者睡眠质量差的原因是否因疼痛引起, 并及时帮助患者分析引起问题的原因, 缓解患者疼痛, 可根据实际情况加以镇静剂改善睡眠质量。并且, 可通过舒适的光线、声响、温度、湿度及气味等改善环境舒适度。

1.2.4 评价方法: (1)疼痛评分方法。通过数字评定量表(numeric rating scale, NRS)判断患者疼痛情况及镇痛效果, 依次判断术后3 h(首次下床活动)、12 h(排尿)、24 h、48 h(排便)的NRS评分情况; (2)焦虑评分方法。采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)评定患者焦虑情况, 此量表有20个项目, 评判标准为: ≤50分则认为尚无焦虑倾向, 50-59分则认为轻度焦虑, 60-69分则认为中度焦虑, ≥70分则认为重度焦虑^[10]; (3)睡眠质量指标评定方法。采用匹兹堡睡眠质量指数问卷(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评定患者睡眠质量情况, 此份问卷包括7项评分: 入睡时间、睡眠时间、睡眠质量、睡眠障碍、睡眠效率、催眠药物以及日间功能。每一项分值为0-3分, 各项累加后为PSQI总分, 分值越高说明患者睡眠质量越差。

统计学处理 通过SPSS22.0数据分析软件处理本研究数据, 其中计量资料用mean ± SD表示并采用t检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组护理后不同时间点NRS评分对比 研究组护理后不同时间点NRS评分均低于观察组(均P<0.05), 差异具有统计学意义(表1)。

2.2 2组护理前后SAS评分对比 2组患者护理前SAS评分并无明显差异(P>0.05); 护理干预后, 2组患者SAS评分均有所降低, 且研究组患者SAS评分明显低于观察组(P<0.05, 表2)。

2.3 2组护理后PSQI评分情况对比 研究组护理

■ 应用要点

本文对肛周脓肿患者术后疼痛、睡眠质量等方面进行详细探讨, 并采用常规护理与舒适护理进行分组对比, 突出了舒适护理模式的独特优势, 为肛周脓肿患者的护理干预提供了指导意义。

表 3 2组护理后PSQI评分情况对比 ($n = 45$, mean \pm SD, 分)

分组	入睡时间	睡眠时间	睡眠质量	睡眠障碍	睡眠效率	催眠药物	日间功能	总分
观察组	1.45 \pm 0.67	1.22 \pm 0.98	1.63 \pm 0.94	1.56 \pm 0.48	1.49 \pm 1.01	1.47 \pm 0.38	1.54 \pm 0.75	9.45 \pm 2.63
研究组	0.78 \pm 0.23	0.71 \pm 0.19	0.83 \pm 0.16	0.76 \pm 0.38	0.45 \pm 0.25	0.52 \pm 0.25	0.48 \pm 0.39	4.85 \pm 1.95
t 值	8.54	7.96	9.12	7.56	12.87	10.48	14.85	9.47
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数问卷。

后PSQI各项目评分、总分均低于观察组(均 $P < 0.05$), 差异具有统计学意义(表3)。

3 讨论

手术因属于应激源之一, 会对患者形成一系列的生理、心理的应激反应^[11], 使得患者于手术前后会产生一定程度的焦虑、不安、紧张等情绪, 并且环境舒适度降低等因素的影响, 最终不利于术后疾病康复, 影响治疗效果^[12]。

舒适护理干预模式作为一种新型的干预模式最先起源于欧美发达国家^[13]。传统的护理注重于对肛周脓肿的诊治, 忽视患者的心理情绪等问题而舒适护理干预模式则注重患者长期的健康教育问题, 旨在改善肛周脓肿患者的身心状况, 提高其生活水平和质量。护理人员通过通讯设备等方法与患者建立联系, 进行双向沟通, 主动获取患者的各项生理指标, 进而有针对性地对患者进行科学护理。由医院专科医师和护士组成专业的医护团队, 与患者进行面对面地沟通, 运用易懂的语言主动对患者进行一对一的专业指导和咨询服务, 主动了解患者存在的主要心理问题, 通过安慰、鼓励或劝导等方式, 调整患者的心态, 认真解答患者的疑问或困惑, 切实改善患者焦虑、不安甚至抑郁等不良情绪, 给予情感上的支持和辅导; 同时为患者讲解肛周脓肿的相关知识和合理科学用药的方法, 提高患者对肛周脓肿的认知水平, 鼓励患者进行积极地配合与治疗, 培养树立患者战胜疾病的自信; 定期与患者家属进行联系, 准确了解患者的性格和心理状态, 以便专业地开展工作; 指导患者进行适当的运动锻炼, 以放松运动为主, 切记剧烈运动; 指导患者通过舒缓的音乐以放松患者的心情和缓解紧张、不安等情绪, 逐渐培养积极的心态和良好的生活状态。另外, 指导患者进行合理膳食, 以清淡为主, 切忌烟酒, 养成合理良好的饮食和

生活习惯。

换言之, 舒适护理干预的主要目的是改善患者在生理、心理等上的负面情绪, 减轻疼痛程度, 使得患者能够处于舒适状态, 积极配合治疗, 缓解手术前后不适感, 降低术后不良反应的出现。疼痛感是使人感到不适和难受的主观感受之一, 伴有潜在性的或实质性的组织受损^[14-16]。疼痛作为一种常见性的肛肠疾病的临床症状, 会对患者带来极大的痛苦, 产生焦虑、不安等不良情绪。肛肠术后剧烈疼痛难免会影响患者睡眠质量, 并且术后伤口疼痛会带来机体一定的应激反应, 影响组织的分解代谢^[17,18]。

本研究即对比探讨肛周脓肿患者运用常规护理干预与舒适护理干预模式后的临床效果。研究结果显示, 进行舒适护理干预模式后患者不同时间点的镇痛效果显著优于观察组, 且SAS评分明显低于观察组, 且得分低于具有焦虑倾向标准而进行单一常规护理干预的患者治疗后其SAS评分虽有所降低, 但仍处于轻度焦虑的标准, 说明患者仍有焦虑、不安等不良情绪, 使得治疗效果较差。此外, 运用舒适护理干预模式后, 患者的PSQI评分能够较大改善。可见, 运用舒适护理模式后, 患者的疼痛、焦虑症状显著缓解后, 其睡眠质量以有所提升。

总之, 舒适护理干预模式即为有针对性的、有效的、科学的护理方法, 其模式对肛周脓肿患者的治疗效果更为理想, 有助于减轻患者心理负担, 缓解焦虑、不安、紧张等不良情绪, 减轻身心上的痛苦, 同时也能养成良好的饮食和生活习惯, 提高生活水平和质量, 也能减轻患者家庭负担, 临床上值得进一步应用和推广。

4 参考文献

- 黄莉, 马少君, 朱琳洁, 李宁红. 预见性护理对减轻肛周脓肿术后疼痛的实践与成效. 国际护理学杂志 2014; 33: 1041-1043
- 刘长红, 李明杰, 韩丽娜. 舒适护理模式对肛周脓

■名词解释

匹兹堡睡眠质量指数问卷(PSQI): 美国匹兹堡大学精神科医生 Buysse博士等于20世纪80年代末编制而成。该量表主要用于评估人们睡眠质量。

■ 同行评价

本研究设计合理, 方法科学, 结果可靠, 有一定的参考价值。

- 3 Hasan RM. A study assessing postoperative Corrugate Rubber drain of perianal abscess. *Ann Med Surg* (Lond) 2016; 11: 42-46 [PMID: 27699001 DOI: 10.1016/j.amsu.2016.09.003]
- 4 卢训艳, 巫玉兰, 范微. 白头翁汤联合芒硝中药熏洗在治疗肛周脓肿术后疼痛肿胀的护理体会. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)* 2015; 15: 149
- 5 徐芳芳, 陈聪芬. 心理辅导与音乐干预对肛周脓肿术后的影响. *中国实用护理杂志* 2015; 31:146-147
- 6 Smith SR, Newton K, Smith JA, Dumville JC, Iheozor-Ejiofor Z, Pearce LE, Barrow PJ, Hancock L, Hill J. Internal dressings for healing perianal abscess cavities. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD011193 [PMID: 27562822 DOI: 10.1002/14651858.CD011193.pub2]
- 7 陈琴, 王晓峰, 李华山. 挂线疗法治疗肛管直肠周围脓肿的应用进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21:82-86
- 8 Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, Garcia-Garcia-de-Paredes A, Rodriguez-de-Santiago E, Lopez-Sanroman A. Management of complex perianal Crohn's disease. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 33-44 [PMID: 28042236 DOI: 10.20524/aog.2016.0099]
- 9 孟庆杰. 肛周脓肿术后换药的护理体会. *中国医药指南* 2013; 11: 698-699
- 10 3 Wiwanitkit V. Re: Bacteriological study in perianal abscess is not useful and not cost-effective. *ANZ J Surg* 2016; 86: 954 [PMID: 27784149 DOI: 10.1111/ans.13696]
- 11 4 Park JH, Seo YM, Han SB, Kim KH, Rhim JW, Chung NG, Kim MS, Kang JH, Jeong DC. Recurrent macrophage activation syndrome since toddler age in an adolescent boy with HLA B27 positive juvenile ankylosing spondylitis. *Korean J Pediatr* 2016; 59: 421-424 [PMID: 27826329 DOI: 10.3345/kjp.2016.59.10.421]
- 12 王静, 黄峰. 中西医结合治疗肛周脓肿术后疗效观察. *实用中医药杂志* 2016; 32: 227
- 13 吴炯, 王振宜, 孙建华. 肛周脓肿的外科治疗. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3842-3847
- 14 Barbosa M, Cotter J. Osteonecrosis of both knees in a woman with Crohn's disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 579-583 [PMID: 27867692 DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i4.579]
- 15 金艳玲. 肛周脓肿术后辨证中药口服、熏洗及换药的临床应用. *中国实用医药* 2012; 7: 188-189
- 16 Amaranathan A, Sahoo AK, Barathi D, Shankar G, Sistla SC. Retroperitoneal Necrotizing Fasciitis Masquerading as Perianal Abscess - Rare and Perilous. *Cureus* 2017; 9: e982 [PMID: 28229030 DOI: 10.7759/cureus.982]
- 17 Amato A, Bottini C, De Nardi P, Giamundo P, Lauretta A, Realis Luc A, Tegon G, Nicholls RJ. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: a consensus statement developed by the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR). *Tech Coloproctol* 2015; 19: 595-606 [PMID: 26377581 DOI: 10.1007/s10151-015-1365-7]
- 18 Klag T, Goetz M, Stange EF, Wehkamp J. Medical Therapy of Perianal Crohn's Disease. *Viszeralmedizin* 2015; 31: 265-272 [PMID: 26557835 DOI: 10.1159/000434664]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

养气舒心健身操对脑卒中合并消化道出血稳定期患者心理情绪和满意度改善作用

吴湘靓

吴湘靓, 浙江省义乌市中心医院神经内科 浙江省义乌市 322000

吴湘靓, 主管护师, 主要从事神经内科疾病的护理.

作者贡献分布: 本文由吴湘靓独立完成.

通讯作者: 吴湘靓, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路 699号, 浙江省义乌市中心医院神经内科. 870534042@qq.com

收稿日期: 2017-01-06

修回日期: 2017-02-23

接受日期: 2017-03-06

在线出版日期: 2017-03-28

Effect of Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise on psychological mood and degree of satisfaction with care in stroke patients with gastrointestinal bleeding

Xiang-Liang Wu

Xiang-Liang Wu, Department of Medicine, Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiang-Liang Wu, Nurse-in-Charge, Department of Medicine, Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 870534042@qq.com

Received: 2017-01-06

Revised: 2017-02-23

Accepted: 2017-03-06

Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To observe the effect of Qi-cultivating and

mood-soothing bodybuilding exercise on psychological mood and degree of satisfaction with care in stroke patients with gastrointestinal bleeding.

METHODS

Sixty stroke patients with gastrointestinal bleeding hospitalized at Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province from April 2014 to October 2014 were randomly divided into either a control group or an observation group, with 32 cases in each group. Both groups were given conventional nursing, and the observation group additionally did Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise. Anxiety, depression, patient satisfaction with care, and rebleeding were compared between the two groups.

RESULTS

Compared with the values before intervention, the Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-rating Depression Scale (SDS) scores were significantly lower in both groups ($P < 0.05$), and the decrease in SAS and SDS scores was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After intervention, the scores of service attitude and initiative, care and communication, and health education as well as total score were significantly higher ($P < 0.05$) and the rate of rebleeding was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise can reduce anxiety and depression, improve the quality of life,

背景资料

消化道出血是脑卒中中最常见并发症之一, 发病率在15%-30%之间, 出血后可增加脑卒中患者的死亡率, 也对患者的近期和远期生活质量有明显影响.

同行评议者

成杰, 副主任护师, 河北联合大学附属医院神经外科; 江丽萍, 副主任护师, 浙江省中医院护理部; 李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部; 马燕兰, 主任护师, 解放军总医院护理部兼第一附属医院护理部; 尹安春, 教授, 主任护师, 大连医科大学附属第一医院护理部

■ 研发前沿

通过养气舒心健身操增加和丰富对脑卒中合并消化道出血稳定期患者的护理内容, 值得临床借鉴。

and reduce rebleeding in stroke patients with gastrointestinal bleeding.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise; Gastrointestinal; Stroke; Psychological mood; Quality of life

Wu XL. Effect of Qi-cultivating and mood-soothing bodybuilding exercise on psychological mood and degree of satisfaction with care in stroke patients with gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 837-840 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/837.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.837>

摘要

目的

观察养气舒心健身操对脑卒中合并消化道出血稳定期患者焦虑抑郁情绪和满意度的改善作用。

方法

选取2014-04/2016-10在浙江省义乌市中心医院住院患者64例, 按照住院顺序编号, 随机分为对照组和观察组, 各32例。对照组给予常规护理, 观察组在对照组基础上行养气舒心健身操干预, 观察2组患者焦虑抑郁情绪变化、护理满意度和再出血情况。

结果

与干预前比较, 2组患者抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)和焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)变化均明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且干预后观察组明显低于对照组($P<0.05$)。干预后观察组服务态度与主动性、关爱与沟通、健康教育及总分均显著高于对照组($P<0.05$), 再出血情况也明显降低($P<0.05$)。

结论

养气舒心健身操能降低脑卒中合并消化道出血稳定期患者焦虑抑郁心理状态, 改善生活质量, 减少再出血发生。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 养气舒心健身操; 消化道出血; 脑卒中的心理状态; 生活质量

核心提要: 本文通过养气舒心健身操能有效缓

解脑卒中合并消化道出血稳定期患者的负面心理情绪, 提高护理服务满意度和减少再出血的发生, 值得临床推广应用。

吴湘靓. 养气舒心健身操对脑卒中合并消化道出血稳定期患者心理情绪和满意度改善作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(9): 837-840 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/837.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.837>

0 引言

脑卒中是神经内科常见疾病之一, 多见于中老年患者, 主要由脑部血供出现异常神经功能受损所致, 病情较重, 发病较急, 已严重影响患者的生活质量和心理情绪, 对健康人群也是隐形的杀手。消化道出血是脑卒中最常见并发症之一, 发病率在15%-30%之间, 主要表现为呕血和黑便, 也是疾病预后不良的征兆^[1]。出血后可增加脑卒中患者的死亡率, 也对患者的近期和远期生活质量有明显影响^[2]。有研究表明, 通过良好的护理干预对患者制定针对性的护理方案, 能改善患者的生活质量和减少再出血的发生^[3,4]。因此在临床护理工作中采用积极有效的护理措施对脑卒中合并消化道出血稳定期患者具有重要意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-04/2016-10在浙江省义乌市中心医院住院的脑卒中合并消化道出血患者64例, 且均处于稳定期, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表分为对照组和观察组, 各32例。对照组中男17例, 女15例, 年龄52-74岁, 平均62.4岁 \pm 8.6岁; 病程7-18 d, 平均11.8 d \pm 5.3 d; 其中出血性脑卒中20例, 缺血性脑卒中12例。观察组中男20例, 女12例, 年龄54-78岁, 平均64.5岁 \pm 9.3岁; 病程6-19 d, 平均12.1 d \pm 5.4 d; 其中出血性脑卒中21例, 缺血性脑卒中11例。2组患者性别、年龄、发病类型等经统计学分析, 差异无显著性($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1)符合上述疾病诊断标准者; (2)年龄52-78岁; (3)不伴有严重肢体运动功能障碍者; (4)签署知情同意书者。排除标准: (1)由肝硬化、胃癌等疾病引起的消化道出血者; (2)严重心肝肾功能不全者; (3)由血液系统疾病引起的出血者; (4)合并其他恶性肿瘤者; (5)非出血稳定期患者; (6)有听力、智力及精神障碍者; (7)

■ 相关报道

有研究表明, 通过良好的护理干预对患者制定针对性的护理方案, 能改善患者的生活质量和减少再出血的发生。

表 1 2组患者焦虑抑郁评分情况比较 ($n = 32$, mean \pm SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	56.85 \pm 6.45	35.52 \pm 3.68 ^a	53.88 \pm 7.32	42.73 \pm 6.24 ^a
观察组	57.02 \pm 6.56	26.92 \pm 3.57 ^{ab}	54.24 \pm 7.42	33.26 \pm 5.47 ^{ab}

^a $P < 0.05$ vs 干预前; ^b $P < 0.01$ vs 对照组干预后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 2 2组患者护理满意度比较 ($n = 32$, mean \pm SD, 分)

分组	服务态度与主动性	关爱与沟通	健康教育	总分
对照组	27.3 \pm 4.3	16.3 \pm 4.5	28.2 \pm 6.1	85.4 \pm 5.8
观察组	39.3 \pm 4.4 ^a	27.7 \pm 4.2 ^a	42.3 \pm 5.3 ^a	97.2 \pm 4.9 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

不遵从本研究方案者.

1.2 方法 2组患者均遵医嘱给予药物对症治疗.

1.2.1 分组: 对照组给予常规护理, 如心电监护、密切观察病情、粪便颜色、健康宣教、用药指导和康复训练等基本护理. 观察组在对照组基础上进行养气舒心健身操干预. 具体如下: (1)为提高患者的依从性, 在实施养气舒心健身操之前护理人员要进行专项培训, 保证做操动作娴熟、灵活, 身体柔韧, 牢记操作要领和注意事项, 避免护士在做操动作上的差异, 从而保证能吸引患者全身心地投入; (2)养气舒心健身操法是基于太极拳和晋·许逊著《灵剑子》气功学中的“舒心养气功”形成的一种有氧操, 操法动作效法太极拳, 在进行练操时要强调调息、调身、调神运动. 《内经》曰“阳气者, 精则养神, 柔则养筋”, 早上十点阳气逐渐旺盛, 可助患者振奋一身阳气, 养精调神, 舒心通络强身. 每天练操在早上十点开始, 练操从1次/d、15-20 min/次开始; 待熟练后, 可2次/d, 时间延长到20-30 min/次, 均干预2 wk. 本研究组护士全程参与整个训练过程, 确保患者能正确练习养气舒心健身操, 确保安全.

1.2.2 观察指标与评定: 观察2组患者心理状态评分和护理满意度评分量表的变化情况. (1)心理状态评分变化. 采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)和焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分^[5]. 干预前后由患者自行评分, 评分后各项分数相加再乘以1.25作为最终评分, 焦虑评分 ≥ 50 分为焦虑状态, 抑郁评分 ≥ 53 分为抑郁状态, 分数越高焦

虑、抑郁状况越重; (2)护理满意度评分量表. 护士制定评分量表, 在出院前发放患者满意度调查问卷表, 由患者或家属评分后, 然后护士回收量表后对每项分数加权评分. 护理满意度评分内容包括服务态度与主动性、关爱与沟通、健康教育, 分值在0-100分之间, 信效度Cronbach = 0.78 $>$ 0.7, 可信度较高, 护理满意度和评分呈正相关^[6].

统计学处理 采用SPSS22.0软件处理, 计量资料以mean \pm SD表示, 采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者焦虑抑郁心理评分比较 与干预前比较, 2组患者SAS、SDS变化均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且观察组干预后明显低于对照组($P < 0.05$, 表1).

2.2 2组患者护理满意度比较 干预后观察组服务态度与主动性、关爱与沟通、健康教育及总分均显著高于对照组($P < 0.05$, 表2).

2.3 2组患者住院期间消化道再出血发生率 对照组中有3例发生再出血, 发生率为9.37%; 观察组中无再出血患者发生, 明显低于对照组($P < 0.05$).

3 讨论

脑卒中主要是由脑血管血流循环障碍, 血管破裂所致, 多见于出血性脑卒中. 发生脑卒中后, 机体处于应激状态, 体内交感神经兴奋, 儿茶酚胺分泌增加, 引起胃肠黏膜血管的强烈收缩,

应用要点

通过养气舒心健身操降低脑卒中合并消化道出血稳定期患者的负面情绪, 提高生活质量.

名词解释

养气舒心健身操法: 基于太极拳和晋·许逊著《灵剑子》气功学中的“舒心养气功”形成的一种有氧操, 操法动作效法太极拳, 在进行练操时要强调调息、调身、调神运动.

同行评价

本文对临床具有一定的实用价值。

血流量下降, 黏膜细胞缺血缺氧, 导致黏膜屏障受损, 出现胃黏膜糜烂、坏死、溃疡等, 导致消化道出血。因此消化道出血是脑卒中后主要并发症, 发病率较高, 出血量大者会造成患者生命危险。研究表明^[7,8], 一旦发生脑卒中后会出现全身多脏器发生功能障碍, 以消化道出血最为多见。脑卒中患者在临床中不仅要加强对患者的治疗, 同时采取有效的护理干预对安抚患者负面情绪非常中药。因为患者的负面情绪对患者血压、心率水平等影响较大, 容易造成血压瞬间升高, 增加出血的危险性, 进一步对患者生命构成了威胁。

负面情绪不仅影响患者对治疗的依从性和临床疗效, 而且也影响患者生活质量^[9-11]。目前临床报道缓解负面情绪方法较多, 有心理干预、行为干预、情志干预、运动干预等, 均有不同程度的疗效。我们在临床护理期间采用养气舒心健身操进行干预, 本研究表明, 干预后能明显降低者SAS、SDS评分($P<0.05$), 且提高服务态度与主动性、关爱与沟通等($P<0.05$); 更为重要的是减少了再出血情况的发生($P<0.05$)。养气舒心健身操是一种基于太极拳和气功的养生操法, 他在练操中强调心平气和、呼吸均匀有力, 以腹式呼吸为主、舌起体落、意守丹田, 心无杂念, 达到神宁心静、调和气血等功效。患者在练习过程中, 要养气舒心, 调节呼吸之气, 待气稳之后, 用腹式呼吸用力吸入新鲜空气后, 上提丹田滋补肺气; 双手向外伸展以疏肝气, 调节气血阴阳。此乃《黄帝内经》曰“恬淡虚无, 真气从之, 精神内守, 病安从来”思想升华的体现。通过调节机体的气血运行来减少患者焦虑、抑郁情绪, 也进一步减少了对消化道出血的刺激。因此, 良好的护理干预能减少患者的各种应激, 减少出血的次数。有研究表明^[12,13], 在药物治疗时给予护理干预可明显改善患者的预后。良好的护理服务能有效控制疾病的发展, 增强机体免疫力, 促进疾病恢复^[14,15]。总之, 养气舒心健身操能有效缓解脑卒中合并消化道出血稳定期患者的负面心理情绪, 提高护理服务满意度和减少再出血的发生, 值得临床推广应用。

参考文献

1 张杨, 王朝英, 陈伟庆. 缺血性脑卒中患者血浆肾素

水平与阿司匹林所致消化道出血的关系. 重庆医学 2014; 43: 3923-3925

2 黄彩平. 急性出血性脑卒中合并消化道出血病人的护理. 全科护理 2014; 12: 2155-2156

3 王红, 康小前, 祁佳. 心理护理干预对青年缺血性脑卒中患者焦虑抑郁共病的影响. 实用临床医药杂志 2015; 19: 14-16

4 麦兰桂, 冯苑珍, 钟艳嫦. 整体护理对自发性脑出血患者生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2015; 19: 146-147

5 张明园. 精神科评定量表手册. 第2版. 长沙: 湖南科学技术出版社. 1998: 3542-3547

6 李冬梅. 人性化护理在普外护理中的效果评价. 河南外科学杂志 2012; 19: 114-115

7 Saqqur M, Tsivgoulis G, Nicoli F, Skoloudik D, Sharma VK, Larrue V, Eggers J, Perren F, Charalampidis P, Storie D, Shuaib A, Alexandrov AV. The role of sonolysis and sonothrombolysis in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and case-control studies. *J Neuroimaging* 2014; 24: 209-220 [PMID: 23607713 DOI: 10.1111/jon.12026]

8 Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Devlin TG, Lopes DK, Reddy V, du Mesnil de Rochemont R, Jahan R. Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015; 10: 439-448 [PMID: 25777831 DOI: 10.1111/ijss.12459]

9 胡丽, 张雅丽, 王娜. 舒心养气功对缓解稳定性心绞痛患者焦虑症状的护理研究. 护士进修杂志 2016; 31: 2212-2214

10 赵惠娣, 刘亚娟. 护理干预对脑卒中患者焦虑抑郁状况的影响. 吉林医学 2013; 34: 56-57

11 潘虹, 赵颖, 文成才, 赵连东. 综合护理干预对脑卒中患者负面情绪及生活质量的影响. 国际护理学杂志 2013; 32: 1421-1422

12 李桂林, 费静霞, 冷文娟, 李金香, 徐文伟, 张玉琦. 综合护理干预对脑卒中后抑郁的影响. 中国健康心理学杂志 2013; 21: 58-60

13 Koh SJ, Kim M, Oh DY, Kim BG, Lee KL, Kim JW. Psychosocial stress in nurses with shift work schedule is associated with functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 516-522 [PMID: 25230903 DOI: 10.5056/jnm14034]

14 Cheng QM, Kong CQ, Chang SY, Wei AH. Effects of psychological nursing intervention on personality characteristics and quality of life of patients with esophageal cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 283-288 [PMID: 23117050 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.08.009]

15 高丽琴, 齐海英. 脑出血并发消化道出血整体护理干预临床观察. 疾病监测与控制杂志 2015; 9: 924-925

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



预见性护理对预防期待疗法孕妇便秘的影响

虞文青, 季庆玲

虞文青, 季庆玲, 温州医科大学附属义乌医院产科 浙江省义乌市 322000

虞文青, 副主任护师, 主要从事产科护理方向的研究.

作者贡献分布: 此课题由虞文青与季庆玲设计; 研究过程由虞文青与季庆玲操作完成; 数据分析由季庆玲完成; 本论文写作由虞文青与季庆玲完成.

通讯作者: 虞文青, 副主任护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 温州医科大学附属义乌医院产科. 2248220641@qq.com 电话: 0579-85209834

收稿日期: 2017-01-11

修回日期: 2017-02-16

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-03-28

Effect of predictive nursing care in preventing constipation in pregnant women on expectant management

Wen-Qing Yu, Qing-Ling Ji

Wen-Qing Yu, Qing-Ling Ji, Department of Obstetrics, Yiwu Hospital of Wenzhou Medical College, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wen-Qing Yu, Associate Chief Nurse, Department of Obstetrics, Yiwu Hospital of Wenzhou Medical College, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 2248220641@qq.com

Received: 2017-01-11

Revised: 2017-02-16

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of predictive nursing

care in the prevention of constipation in pregnant women with constipation.

METHODS

Eighty patients on expectant management were chosen from January 2015 to August 2016 and randomly divided into a control group ($n = 40$) and an intervention group ($n = 40$) according to admission time. Both groups were given conventional nursing care, and the intervention group was additionally given predictive nursing care based on the risk factors for constipation reported in the literature. Time to first postoperative exhaust, time to first defecation, constipation rate and patient satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS

After intervention, time to first postoperative exhaust ($13.57 \text{ h} \pm 3.46 \text{ h}$ vs $21.42 \text{ h} \pm 8.57 \text{ h}$, $P < 0.05$), time to first defecation ($21.45 \text{ h} \pm 5.43 \text{ h}$ vs $30.37 \text{ h} \pm 7.64 \text{ h}$, $P < 0.05$), constipation rate (15.0% vs 35.0% , $P < 0.05$), and patient satisfaction (92.5% vs 75.0%) were significantly improved in the intervention group compared with the control group.

CONCLUSION

For pregnant women on expectant management, predictive nursing care can prevent constipation and increase patient satisfaction.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Predictive nursing care; Expectant management; Pregnant women; Constipation

背景资料

实施期待疗法的孕妇由于病情需要绝对卧床休息, 活动量的减少, 心理负担加重以及多种因素影响, 容易导致孕妇便秘, 便秘处理不当会增加孕妇的焦虑、烦躁等负面情绪, 引发早产, 严重时可能会危及母婴的生命.

同行评议者

王红, 副主任护师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科; 韦键, 主管护师, 北京友谊医院消化内科; 尹安春, 教授, 大连医科大学附属第一医院护理部

■ 研究前沿

孕妇中便秘的发生率远远高于普通人, 据不完全统计大约有31%-33%孕妇患有便秘, 需要对期待疗法孕妇进行早期护理干预。

Yu WQ, Ji QL. Effect of predictive nursing care in preventing constipation in pregnant women on expectant management. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 841-845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/841.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.841>

摘要

目的

探讨预见性护理对预防期待疗法孕妇便秘的影响。

方法

2015-01/2016-08温州医科大学附属义乌医院收治的进行期待疗法的80例孕妇, 按照随机数字法分为对照组($n = 40$)和观察组($n = 40$), 对照组沿用常规护理服务, 观察组在通过查阅文献和总结经验了解期待疗法孕妇便秘危险因素而实施预见性护理服务, 分别观察两组患者第一次排气时间、第一次排便时间、便秘发生情况和出院时患者满意度情况。

结果

对照组患者第一次排气时间、第一次排便时间分别为 $21.42 \text{ h} \pm 8.57 \text{ h}$ 、 $30.37 \text{ h} \pm 7.64 \text{ h}$, 观察组患者分别为 $13.57 \text{ h} \pm 3.46 \text{ h}$ 、 $21.45 \text{ h} \pm 5.43 \text{ h}$, 均较对照组时间缩短($P < 0.05$); 观察组患者便秘率为15.0%, 对照组孕妇中便秘率为35.0%, 观察组患者的便秘率明显低于对照组($P < 0.05$); 观察组患者的满意度高于对照组($P < 0.05$); 观察组患者及家属满意率92.5%, 对照组满意率为75.0%, 观察组患者的满意度高于对照组($P < 0.05$)。

结论

针对便秘发生的高危因素采取预见性护理能够降低期待疗法孕妇便秘的发生率, 提高患者及家属的满意度, 具有一定的临床应用价值。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 预见性护理; 期待疗法; 孕妇; 便秘

核心提要: 本文在查阅资料的基础上, 对以往的护理方法进行了归纳总结, 提出预见性护理, 即提前对导致孕妇便秘的危险因素进行干预, 能够降低期待疗法孕妇便秘的发生率, 提高患者及家属的满意度, 具有一定的临床应用价值。

虞文青, 季庆玲. 预见性护理对预防期待疗法孕妇便秘的影响。

响. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 841-845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/841.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.841>

0 引言

便秘是指粪便排便次数减少或者虽有便意但排便十分困难, 导致细菌毒素蓄积, 粪便干燥坚硬, 正常排便习惯改变的一种病理状态^[1]。孕妇中便秘的发生率远远高于普通人, 据不完全统计大约有31%-33%孕妇患有便秘^[2]。期待疗法一般适用于妊娠 $< 36 \text{ wk}$ 、估计胎儿体质量 $< 2300 \text{ g}$ 、存活、阴道出血不多、一般情况良好无需紧急分娩的保胎孕妇, 期待疗法能够延长患儿的孕周, 提高新生儿的生存率^[3], 但孕妇由于病情需要绝对卧床休息, 活动量减少, 容易导致便秘, 便秘处理不当会增加孕妇的焦虑、烦躁等负性情绪, 引发早产, 严重时可能会危及母婴的生命。因此, 需要对期待疗法孕妇进行早期护理干预, 温州医科大学附属义乌医院产科在查阅文献并不断总结学习临床经验的会基础上, 针对便秘发生的高危因素采取预见性护理服务, 取得了不错的治疗效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究为前瞻性研究, 研究对象为2015-01/2016-08温州医科大学附属义乌医院收治的行期待疗法的80例孕妇, 按照随机数字法分为对照组($n = 40$)和观察组($n = 40$)。观察组患者中前置胎盘伴出血9例, 胎膜早破10例, 先兆早产21例, 年龄22-40岁, 孕周28-36 wk。对照组患者中前置胎盘伴出血10例, 胎膜早破11例, 先兆早产19例, 年龄为21-45岁, 孕周28-36 wk。纳入标准: 2组孕妇入院时均无合并胃肠道系统疾病, 无便秘史, 所有的患者均行期待疗法, 且住院时间 $> 1 \text{ wk}$ 。排除标准: 不适宜行期待需要立即终止分娩的患者, 住院时间 $< 1 \text{ wk}$ 的患者, 患者住院时已经诊断为便秘的患者。2组患者在文化程度、年龄、孕周、妊娠并发症等方面差异无统计学意义($P > 0.05$), 临床资料具有可比性。

便秘判断标准^[4]: (1)主诉排便困难次数的比率不低于1/4; (2)大便干硬次数的比率不低于1/4; (3)排便不尽次数的比率不低于1/4; (4)肛门直肠梗阻感次数的比率不低于1/4; (5)需人工辅助排便次数的比率不低于1/4; (6)1 wk

■ 相关报道

特定饮食教育方案能够干预期待疗法孕妇的便秘, 避免发生因便秘诱发的宫缩甚至早产, 降低妊娠并发症, 提高围产儿生存质量。

内排便次数不足3次;患者中只要满足前述2项及其以上标准者均判定为便秘。

1.2 方法

在配合临床医生常规治疗的基础上,护理内容主要包括入院常规教育、日常生活指导以及孕期一些注意事项宣教等:(1)卧床或半卧床休息,防止脐带的脱垂;(2)每天更换清洁床单被套,保持环境整洁,加强会阴部的护理,预防泌尿生殖道感染;(3)给孕妇定时吸氧,使用多普勒仪严密检测胎儿胎心情况,每天早晚测患者生命体征1次,并做好记录;(4)保证孕妇营养,建议多吃易消化、易吸收的食物,保证孕妇正常所需的营养;(5)如患者排便困难时,遵医嘱可以给予乳果糖对症处理。

观察组孕妇采用对照组沿用常规护理服务的基础上,通过查阅文献并不断总结学习临床经验的基础上,了解期待疗法孕妇便秘危险因素而实施预见性护理服务,具体如下。

1.2.1 病房舒适护理:随着二胎政策的放开,妇产科病房普遍患者比较多,环境吵闹,设立禁止喧哗标示,护工每天定时打扫卫生,能够保持病房环境清洁、整齐、舒适,温度、湿度适宜,根据患者需要提供单人病房,减少感官不良刺激,减轻烦躁,使孕妇保持良好的精神状态。入院宣教着重加强便秘的预防,通过宣教提高患者及其家属对便秘基本知识的了解,认识到规律性、通畅性大便对孕妇保胎的重要性,提高对便秘危害的认识程度。护士和家属督促和指导卧床孕妇正确使用便盆,使患者心理上能够接受在床上排便;排便时请异性人员离开病房,拉好布帘,注意保持孕妇私密性。练习床上排便,根据胃-结肠反射作用,早餐后1 h左右为最佳排便时间,每日早餐后,护理人员应积极协助患者进行排便,告知患者即使没有便意每天都要定时练习排便,以形成条件反射养成规律性排便的习惯。责任护士每日评估骶尾部受压皮肤和肛周皮肤情况,做好会阴部护理,协助患者翻身,避免压疮的发生,增加孕妇的舒适程度。

1.2.2 合理膳食:请营养科会诊,评估期待疗法孕妇的病情及饮食结构,纠正错误观念,为孕妇制定合理的营养套餐,既能够满足妊娠胎儿正常生长发育的营养需要,又能起到预防和改善便秘作用的食物,适当增加新鲜蔬菜水果以及粗粮比例的摄入,软化大便,合理搭配如鱼、肉、鸡蛋等高蛋白物质,尽量远离辛辣刺

激性食品。嘱咐患者定时进餐,可以少吃多餐。每天定时定量饮水,每天早晨起床后空腹开始饮温开水,每次量大约150-200 mL,每日饮水量共计要达到2000 mL以上,避免被上消化道吸收,促进肠蠕动,刺激排便反射。针对患者既往有排便困难的患者可以辅以蜂蜜、香蕉、酸奶、植物油等润肠通便食物,促进排便。

1.2.3 运动指导:适当的运动来锻炼排便肌肉的肌力有助于排便,但目前期待疗法的孕妇运动尚缺乏量化指标,在严格限制患者的运动强度的基础上,结合患者的实际情况来制定合理的锻炼计划,鼓励孕妇适当床上活动,主动、被动活动相结合,如深呼吸、扩胸运动、直腿抬高、轴线翻身,经常变换卧床体位,家属协助按摩四肢,既可增强食欲,也可有效预防下肢深静脉血栓的形成,极少数患者病情允许在家属或者护士协助下可适当下床少量活动。

1.2.4 心理护理:根据患者的不同文化程度和理解能力,采取不同的沟通策略,护理人员应怀着设身处地为患者着想的态度去关怀、体贴每一例患者,责任护士应与患者共同参与并分享期待疗法成功案例,消除患者内心的担忧,增加社会支持,建议家属陪伴、鼓励和安慰,缓解患者紧张焦虑心理,减轻或消除患者的负面情绪,保持乐观心态积极与疾病对抗,使其处于乐观积极的心理状态。

1.2.5 合理使用药物:患者常常使用安宝(盐酸利托君注射液)进行保胎时,不良反应可能导致血钾降低,在护理工作中要配合医生做好血钾监测,指导孕妇多摄取含钾丰富的食物,如香蕉、橘子等。若排便困难时,根据便秘的严重程度分别给予乳果糖对症处理或者开塞露分段式灌注。

1.3 观察指标 记录并比较两组入院后第一次排气时间、第一次排便时间以及便秘发生情况,以及出院时患者的满意度,满意度分别分为非常满意、基本满意、不满意3个等级。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计分析,组间比较计量资料采用 t 检验、计数资料采用 χ^2 检验或者Fisher检验,以 $P<0.05$ 为差异有显著意义。

2 结果

2.1 两组患者入院后第一次排气时间、第一次排便时间对比 观察组患者第一次排气时

■创新亮点

本文对以往的护理方法进行了归纳总结,提出预见性护理,通过开展病房舒适度、心理、膳食、运动、药物等方面的护理干预对导致孕妇便秘的危险因素进行干预。

■应用要点

针对便秘发生的高危因素采取预见性护理干预,开展病房舒适度、心理、膳食、运动、药物等方面的护理干预。

■名词解释

期待疗法是指对妊娠<34 wk, 胎儿体质量<2000 g, 阴道流血量不多, 孕妇身体情况好, 在确保孕妇安全的情况下, 延长胎龄至达到或接近足月产, 来提高围生儿的存活率。

表 1 2组患者入院后第一次排气时间、第一次排便时间对比 ($n = 40, h$)

分组	第一次排气时间	第一次排便时间
观察组	13.57 ± 3.46	21.45 ± 5.43
对照组	21.42 ± 8.57	30.37 ± 7.64
<i>t</i> 值	4.878	3.0947
<i>P</i> 值	0.000	0.006

表 2 2组患者孕妇对护理满意率比较 ($n = 40$)

分组	非常满意	基本满意	不满意	满意率
观察组	21	16	3	92.5%
对照组	17	13	10	75.0%
Fisher				4.444
<i>P</i> 值				0.035

间、第一次排便时间分别为13.57 h ± 3.46 h、21.45 h ± 5.43 h, 对照组患者分别为21.42 h ± 8.57 h、30.37 h ± 7.64 h, 观察组患者均较对照组时间缩短($P < 0.05$, 表1)。

2.2 两组便秘情况对比 观察组孕妇中正常排便患者34例(85.0%), 6例患者出现便秘, 便秘率为15.0%; 而对照组孕妇中正常排便患者26例(65.0%), 14例患者发生便秘, 便秘率为35.0%, 观察组患者的便秘率明显低于对照组($\chi^2 = 4.267, P = 0.039 < 0.05$)。

2.3 两组患者满意度对比 观察组患者中护理满意度调查非常满意21例, 基本满意16例, 不满意3例, 满意率92.5%; 对照组患者中非常满意17例, 基本满意13例, 不满意10例, 满意率75.0%, 观察组患者的满意度高于对照组($P < 0.05$, 表2)。

3 讨论

期待疗法孕妇患者发生便秘高于普通人的主要原因包括: (1)心理因素: 患者普遍担心自身疾病和胎儿的健康, 患者背负的心理负担极大, 容易出现焦虑等负性情绪, 影响自主神经功能, 造成胃肠蠕动功能下降, 从而引起便秘的发生^[5]; (2)饮食因素: 孕妇及其家属缺乏一定的健康营养知识, 担心儿童营养供给不足, 认为婴儿“胖就是健康”的错误理念支配下饮食搭配方面不尽合理, 患者摄入的膳食纤维过少, 并且也不注意合理补充维生素、蛋白质等营养, 这些均可加重胃肠道功能负荷, 造成排便

不正常^[6]; (3)孕妇自身因素: 期待疗法孕妇一般要求卧床休息或绝对卧床休息, 运动减少也使得肠蠕动及排空更加缓慢; 妊娠期由于孕激素的作用, 大肠蠕动缓慢, 肠管张力减弱, 排空时间延长, 水分被肠壁吸收, 大便水分流失; 增大的子宫及胎先露部对肠道下段压迫, 使肠管运动障碍; 盆腔淤血使直肠蠕动功能下降, 粪便停留于肠腔时间延长, 增加了水分的吸收, 使大便干燥^[7,8]; (4)环境因素: 孕妇通常事先未进行床上排便的训练, 因此对床上排便的适应性不好, 再加上病房陌生人或家属比较多, 孕妇通常情况下不愿意麻烦别人即使有便意也有意克制, 时间一长便会造成大便干燥, 排便反射刺激减弱, 进而出现便秘^[9]; (5)保胎药物的使用, 使用期待疗法的孕妇住院时常连续使用硫酸镁或盐酸利托君进行治疗, 研究显示, 硫酸镁在舒张子宫平滑肌的同时, 也对胃肠道平滑肌起到抑制作用, 减慢肠蠕动而引起便秘^[10]; 盐酸利托君为平滑肌 β_2 受体激动剂, 抑制子宫平滑肌收缩的同时, 也会松弛胃肠道平滑肌, 同时盐酸利托君可降低血清钾离子浓度, 血清钾离子会使肠蠕动减弱, 严重降低可能导致肠麻痹, 导致胃肠功能紊乱, 从而增加便秘风险^[11]。因此, 对孕妇便秘的危险因素提前进行护理干预是十分必要的。

在开展病房舒适度、心理、膳食、运动、药物等方面的护理干预以后, 孕妇便秘的发生率降低, 观察组患者的便秘率明显低于对照组($P < 0.05$), 但仍然有一部分患者主诉排便困难, 对这部分患者采用阶梯式药物治疗便秘。当患者首次主诉排便困难时, 告诉患者在晨间空腹时进食少量麻油, 润滑肠道, 软化粪便的同时增加肠腔容积, 进一步促进肠蠕动, 使患者产生便意。便秘症状改善不明显时, 给予乳果糖口服治疗, 乳果糖属于人工合成双糖, 属于渗透性缓泻剂, 药物刺激性不强, 对孕妇无明显不良反应, 目前临床应用最多。乳果糖进入肠道后水解为半乳糖和果糖, 不会被肠道黏膜上皮细胞吸收入血, 在肠道通过高渗作用吸水软化粪便, 增加肠蠕动和肠腔内容积, 促进大便排出。乳果糖具有肠益生作用, 在进入肠道后乳果糖能分解为乳酸、醋酸等酸性代谢产物, 与肠道内氨结合, 阻断肠道内氨的吸收, 降低肠道内pH值, 抑制大肠杆菌等蛋白质分解菌, 维持孕妇肠道内正常菌群的平衡, 保护胃肠道黏

膜的正常功能^[12,13]. 当极少数孕妇上述方法无效时, 可以给予开塞露分段式灌注, 开塞露成分主要是甘油、山梨醇, 是一种轻度的刺激泻药, 其药液进入肠腔后可使粪便软化, 润滑并机械性刺激肠道平滑肌, 反射性地引起降结肠、乙状结肠和直肠括约肌收缩, 肛门括约肌扩张, 促进排便反射的启动. 传统的使用方法是开塞露塞入肛门, 不仅对患者刺激较大, 而且容易引起较强的排便反射和药液外漏, 便秘治疗效果不能使人满意. 我们在借鉴廖新阳等的基础上^[14], 我们采用50 mL注射器抽取塞露, 连接儿童8号一次性吸痰管, 用液体石蜡润滑其前端和肛周后, 轻轻将吸痰管置入肛门, 深度约15 cm, 每隔5 cm分别注入20、15、15 mL开塞露, 润滑的部位较多, 开塞露分段式灌注较传统开塞露纳肛, 可以使药液分布更均匀, 药效更持久, 对乙状结肠和直肠内贮存的大便起到更好的润滑和软化作用, 对孕妇腹压影响小, 临床使用更加安全.

总之, 针对便秘发生的高危因素采取预见性护理干预能够降低期待疗法孕妇便秘的发生率, 提高患者及家属的满意度, 具有一定的临床应用价值.

4 参考文献

- 1 刘碧云, 林摇江, 殷秀珠, 魏晓萍, 郭晓辉. 饮食教育对期待疗法孕妇便秘及妊娠结局的影响. 齐鲁护理杂志 2012; 36: 3-5
- 2 Ponce J, Martínez B, Fernández A, Ponce M, Bastida G, Plá E, Garrigues V, Ortiz V. Constipation during pregnancy: a longitudinal survey based on self-reported symptoms and the Rome II criteria. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 56-61 [PMID: 18090992 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3281108058]
- 3 Giwnewer U, Wiznitzer A, Friedler JM, Sergienko R, Sheiner E. Intrauterine fetal death of one twin of diamnionic twins is associated with adverse perinatal outcome of the co-twin. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1453-1455 [PMID: 22111811 DOI: 10.3109/14767058.2011.640369]
- 4 Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-II47 [PMID: 10457044]
- 5 詹远, 廖琴. 连续性护理评估在改善期待疗法中孕妇便秘的效果评价. 全科护理 2015; 13: 2596-2597
- 6 薛明, 费英俊, 金秀华, 范玲, 曾越灿. 心理干预对初次剖宫产孕妇的影响. 中国医药 2014; 9: 749-751
- 7 魏梅香. 饮食疗法对先兆流产孕妇便秘及妊娠结局的影响. 护理实践与研究 2013; 10: 113-114
- 8 Shields N, Muza R, Kosky C, Williams AJ. An Investigation into the Use of Stimulant Therapy during Pregnancy. *Sleep Disord* 2012; 2012: 308952 [PMID: 23470841 DOI: 10.1155/2012/308952]
- 9 黄玉萍, 赖春娟. 探讨食用南瓜蜂蜜糊结合四肢按摩预防保胎孕妇便秘的应用. 中国伤残医学 2013; 21: 58-59
- 10 黄建华, 黎美娜, 吕丽吟. 胎盘前置状态孕妇便秘相关因素分析及护理干预. 辽宁医学杂志 2015; 29: 247-249
- 11 蔡美英. 降低前置胎盘孕妇便秘发生率的护理干预. 现代诊断与治疗 2015; 26: 5742-5743
- 12 李小蓉, 朱丽, 彭玉娇. 期待疗法孕妇便秘干预措施的研究进展. 全科护理 2016; 14: 1319-1321
- 13 巢蕙怡, 庄秋英. 空腹口服麻油干预对前置胎盘孕妇便秘的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 129-133
- 14 Meyer LC, Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Symptoms and health problems in pregnancy: their association with social factors, smoking, alcohol, caffeine and attitude to pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8: 145-155 [PMID: 8047482]
- 15 廖新阳, 许士海, 蒋玉蓉, 宋奇, 黄含. 分段式灌注开塞露治疗孕妇便秘的效果观察. 护理学报 2014; 21: 55-56

同行评价

本文具有一定的科学性、前瞻性, 能够对护理工作起到指导作用, 可读性较好, 创新性可以再提高.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



D-二聚体与成人不同类型脓毒症的关系

张劲草, 刘海, 徐敬

■背景资料

脓毒症病死率较高, 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 对脓毒症严重程度评价虽然意义很大但较为繁琐, 本文分析 D-二聚体水平是否可以用来评价患者病情严重程度和预后, 并对治疗效果的评价是否存在作用。

张劲草, 刘海, 徐敬, 郑州大学第一附属医院心血管外科 河南省郑州市 450052

张劲草, 住院医师, 主要从事外科学的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81500260.

作者贡献分布: 此课题由张劲草设计; 研究过程所用工具由徐敬提供; 数据分析与论文写作由张劲草完成; 刘海与徐敬负责审核。

通讯作者: 徐敬, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市二七区建设路1号, 郑州大学第一附属医院心血管外科. xujing00111@sina.com
电话: 0371-67967112

收稿日期: 2017-01-10

修回日期: 2017-02-10

接受日期: 2017-02-20

在线出版日期: 2017-03-28

Relationship between D-dimer and different types of sepsis in adults

Jin-Cao Zhang, Hai Liu, Jing Xu

Jin-Cao Zhang, Hai Liu, Jing Xu, Department of Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81500260.

Correspondence to: Jing Xu, Professor, Chief Physician, Department of Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. xujing00111@sina.com

Received: 2017-01-10

Revised: 2017-02-10

Accepted: 2017-02-20

Published online: 2017-03-28

■同行评议者

刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科; 孟忠吉, 教授, 湖北医药学院附属太和医院感染科; 胥萍, 主任技师, 苏州市第五人民医院检验科

Abstract

AIM

To investigate the relationship between the level of D-dimer in blood and different types of sepsis in adults.

METHODS

Eight hundred and seventy-three sepsis patients were randomly selected according to the year of diagnosis, of whom 484 were screened according to the inclusion criteria. The patients were grouped according to the cultivated bacterium type, the severity and prognosis, and infection source, gender, age, D-dimer level and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were compared between different groups.

RESULTS

The levels of D-dimer in the blood of patients with different types of infection were different. The level of D-dimer was significantly higher in patients with G⁻ bacterial infection than in those with G⁺ bacterial infection and fungal infection ($P < 0.05$), and in those with G⁺ bacterial infection than in those with fungal infection ($P < 0.05$). The level of D-dimer was also different among different genera in each group. With the increase in the severity of sepsis, patient age, D-dimer levels, APACHE II score and mortality showed a gradual growth pattern ($P < 0.05$). Compared with the values before treatment, blood D-dimer levels and APACHE II scores at 72 h after treatment decreased in different degrees, and there was a positive correlation between them ($P < 0.05$, $r = 0.913$; $P < 0.05$, $r = 0.867$). The levels of D-dimer

and APACHE II scores were higher in the death group than in the survival group ($P < 0.05$). D-dimer levels and APACHE II scores were positively correlated in the survival group ($r = 0.632$, $P < 0.05$), but not in the death group.

CONCLUSION

The levels of blood D-dimer in different types of patients with sepsis are not the same. D-dimer level can be used for evaluation of severity and prognosis of sepsis patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sepsis; D-dimer; Acute physiology and chronic health evaluation II score; Bacterial culture; Fungi

Zhang JC, Liu H, Xu J. Relationship between D-dimer and different types of sepsis in adults. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 846-851 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/846.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.846>

摘要

目的

探讨血液中D-二聚体水平与成人不同类型脓毒症的关系

方法

按年份随机抽取脓毒症患者873例,按照纳入排除标准共筛选出484例,分别按培养出细菌类型、患者严重程度和预后进行分组,统计患者的感染来源、性别、年龄、D-二聚体水平以及急性生理学与慢性健康状况评分系统II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分,采取不同统计方法进行分析。

结果

不同感染类型的脓毒症患者血液中D-二聚体的水平各不相同G⁻菌患者中D-二聚体的水平较其他二者高($P < 0.05$), G⁺菌患者中D-二聚体的水平较真菌感染者高($P < 0.05$),各个组中的不同菌属也不相同;不同严重类型的脓毒症患者随着严重程度依次增加,患者年龄、D-二聚体水平、APACHE II评分和病死率呈阶梯式增长($P < 0.05$),治疗前和经治疗72 h血液D-二聚体水平和APACHE II评分均出现不同程度的下降,两者经Pearson相关性分析,均呈正相关($r = 0.867$, $P < 0.05$; $r = 0.913$, $P < 0.05$);不同预后类型的脓毒症患者死亡组患者D-二聚体水平和APACHE II评

分均高于生存组($P < 0.05$),在生存组患者中,D-二聚体水平和APACHE II评分经Pearson相关性分析呈正相关($r = 0.632$, $P < 0.05$),而在死亡组中二者呈零相关。

结论

不同感染类型脓毒症患者血液D-二聚体的水平不相同,D-二聚体水平可以用来评价患者病情严重程度和预后,并对治疗效果的评价也可能存在作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脓毒症; D-二聚体; 急性生理学与慢性健康状况评分系统II评分; 细菌培养; 真菌

核心提要: 脓毒症是重症医学面临的一个世界性难题,研究表明,脓毒症患者均存在不同程度的凝血功能障碍,D-二聚体的生成或升高反映体内凝血和纤溶系统的激活,灵敏度较高,本文主要分析不同微生物感染类型、不同严重程度、不同结局的脓毒症患者血液中D-二聚体水平。

张劲草, 刘海, 徐敬. D-二聚体与成人不同类型脓毒症的关系. *世界华人消化杂志* 2017; 25(9): 846-851 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/846.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.846>

0 引言

脓毒症是病死率较高的疾病,近年来发病率在逐步攀升^[1],是重症医学面临的一个世界性难题^[2].研究^[3]表明,脓毒症患者均存在不同程度的凝血功能障碍.D-二聚体是纤溶酶水解交联纤维蛋白后形成的特异性降解产物,是体内高凝状态和继发纤溶亢进的分子标志物之一^[4].本研究主要回顾性统计不同微生物感染类型、不同严重程度、不同结局的脓毒症患者血液中D-二聚体水平,以探讨其之间的变化关系。

1 材料和方法

1.1 材料 应用医院的HIS系统,收集2012-01/2016-01在郑州大学第一附属医院综合ICU、外科ICU住院的病例资料,随机抽取20%资料进行核对.严格按照纳入与排除标准共筛选出484例患者。

1.2 方法

1.2.1 排除与纳入标准: 符合2015年欧洲危重

■ 研究前沿

脓毒症患者均存在不同程度的凝血功能障碍,D-二聚体是很好的反应凝血功能的指标,通过不同微生物感染类型、不同严重程度、不同结局的脓毒症患者血液中D-二聚体水平去评价患者严重程度及预后。

■ 相关报道

国内外已对脓毒症患者存在不同程度的凝血功能障碍进行了探讨, 如张艳、Dellinger等主要研究了D-二聚体联合降钙素原检测对脓毒症患者危险分层及预后判断的价值。

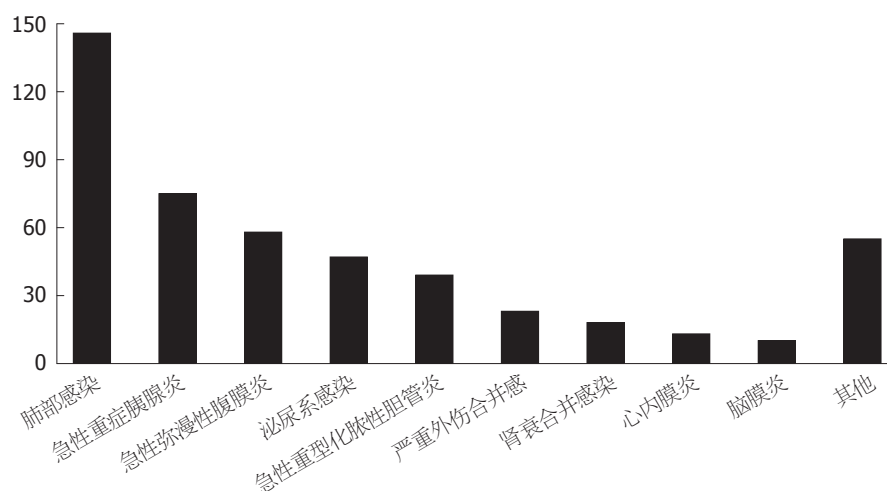


图1 入选脓毒症患者感染来源。

病医学会制定的诊断标准^[5], 入院所有患者抽取静脉全血, 可疑的痰液, 尿液等其他可疑感染体液送往医院检验科细菌培养室, 培养5 d或10 d, 入院均行D-二聚体水平检测和进行急性生理学及慢性健康状况评分系统II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分, 并于治疗24 h和72 h后行D-二聚体水平复查, 重复APACHE II评分的患者, 符合下列之一者均排除: 未满18岁的患者; 患有肺栓塞、脑梗死、深静脉血栓、恶性肿瘤、妊娠高血压综合征、糖尿病且出现并发症、肝功能明显异常或者肝硬化、系统性红斑狼疮、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、主动脉夹层动脉瘤、血液系统疾病之一的患者; 多重感染的患者; 严重终末期疾病的患者; 以及资料不完整的患者。本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准, 并获得患者或家属的知情同意。

1.2.2 分组与观察: (1)将患者培养的不同微生物, 分为G⁺菌、G⁻菌以及真菌组, 统计各组之间血D-二聚体水平的差异; (2)按2001年国际脓毒症会议制定的脓毒症诊断标准^[5], 把收集的患者按严重程度分为, 脓毒症组, 严重脓毒症组和脓毒症休克组, 比较各组的性别、年龄、D-二聚体水平、APACHE II评分以及三组患者病死率的差异, 并观察比较D-二聚体水平和APACHE II评分在入院前和入院72 h的相关性; (3)将患者按预后分为生存组与死亡组, 比较两组之间的性别、年龄、D-二聚体水平、APACHE II评分, 并观察比较两组D-二聚体水平和APACHE II评分的相关性。

统计学处理 用SPSS21.0统计学软件进行数据分析。正态分布的计量数据采用mean±SD表示, 偏态分布的计量数据则采用中位数(四分位数间距)[M(QR)]表示。两组患者数据间比较采用t检验(正态分布)或者非参数检验(偏态分布), 多组患者数据间比较采用单因素方差分析ANOVA, 总体差异具有统计学意义后, 再用LSD-t法作两两组间比较。对不同时间点测量的D-二聚体水平和APACHE II评分采用重复测量资料的方差分析。计数资料以百分比表示, 数据间差异用 χ^2 检验。APACHE II评分与D-二聚体水平的相关性采用Spearman相关分析。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

共纳入873例患者, 严格按照纳入与排除标准共筛选出484例患者。平均年龄49.57岁±0.46岁, 其中男273例, 女211例。其中肺部感染146例, 急性重症胰腺炎75例, 急性弥漫性腹膜炎58例, 泌尿系感染47例, 急性重型化脓性胆管炎39例, 严重外伤合并感染23例, 肾衰合并感染18例, 心内膜炎13例, 脑膜炎10例, 其他55例。所占比例如图1。

2.1 不同感染类型的脓毒症患者血液中D-二聚体的水平比较 G⁺菌、G⁻菌以及真菌组中血液中D-二聚体的水平均不相同, G⁻菌患者中D-二聚体的水平较其他二者高(P<0.05), G⁺菌患者中D-二聚体的水平较真菌感染者高(P<0.05)。G⁺菌中, 金黄色葡萄球菌较其他三类菌群患者血液中D-二聚体的水平明显增高, 差异有统计学意义(P<0.05); 溶血性链球菌较粪球菌和表

表 1 不同感染类型脓毒血症患者的D-二聚体水平

微生物	例数(<i>n</i> = 484)	D-二聚体的水平[mean ± SD/M(QR), mg/L]
G ⁺ 菌	190	1.23 ± 0.73
金黄色葡萄球菌	85	2.34 ± 0.21
粪肠球菌	43	0.73 ± 0.56
溶血性葡萄球菌	38	1.04 ± 0.57
表皮葡萄球菌	31	0.85(0.67, 1.39)
G ⁻ 菌	289	2.75 ± 0.97
铜绿假单胞菌	81	1.43 ± 0.75
鲍曼不动杆菌	68	5.73 ± 0.85
大肠埃希菌	45	2.25 ± 0.41
肺炎克雷伯菌	36	1.05(0.73, 1.85)
真菌	54	0.98 ± 0.41
念珠菌	26	0.73(0.56, 1.05)
酵母菌	23	0.78(0.45, 1.32)

■ 创新盘点

脓毒症凝血功能障碍很多学者在研究, 但大都集中报道不同微生物导致的D-二聚体水平变化, 对是否可以作为一个评价指标鲜有报道。

皮葡萄球菌患者血液中D-二聚体的水平高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 粪球菌较表皮葡萄球菌患者血液中D-二聚体的水平低, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。G⁻菌中, 四种菌群患者血液中D-二聚体的水平均不相同, 差异均有统计学意义。真菌中, 感染念珠菌和酵母菌患者中D-二聚体的水平差异无统计学意义。三者不同分类中, 血液中D-二聚体的水平均不相同, G⁻患者中D-二聚体的水平较其他二者高($P < 0.05$), G⁺菌患者中D-二聚体的水平较真菌感染者高($P < 0.05$, 表1)。

2.2 不同严重类型的脓毒症患者血液中D-二聚体的水平比较 脓毒症组、重度脓毒症和脓毒症休克组, 随着感染严重程度依次增加, D-二聚体水平、APACHE II评分和病死率呈阶梯式增长($P < 0.05$), 患者入院前和治疗72 h D-二聚体水平和APACHE II评分都出现不同程度的下降; 两者经Pearson相关性分析, 治疗前和经治疗24 h血液D-二聚体水平和APACHE II评分均呈正相关($r = 0.867$, $P < 0.05$; $r = 0.913$, $P < 0.05$)。通过重复测量研究统计, 经治疗除脓毒症休克组24 h后D-二聚体的水平未减低反而增加, 其余类型均有所降低($P < 0.05$), 此外, 随着严重程度的增加, 患者年龄也出现了不同程度的递增($P < 0.05$, 表2)。

2.3 不同预后类型的脓毒症患者血液中D-二聚体的水平比较 死亡组患者中D-二聚体水平和APACHE II评分均高于生存组, 在生存组患者中, D-二聚体水平和APACHE II评分经Pearson相关性分析呈正相关($r = 0.632$, $P < 0.05$), 而在

死亡组中二者呈零相关(表3)。

3 讨论

脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应和免疫功能紊乱综合征, 从本质上讲脓毒症是机体对感染性因素的一系列的病理生理反应, 其中凝血系统异常是表现之一, 在脓毒症患者中, 炎症细胞激活, 通过各种途径激活机体内凝血系统, 随后人体产生抗凝物质启动纤溶系统, 造成血管内微血栓形成^[6]。更有报道^[7]称启动的纤溶系统和产生的抗凝物质在脓毒血症患者体内会受到抑制, 血液处于高凝状态, 微血管血栓会大量生成。D-二聚体是纤维蛋白单体活化后经纤溶酶水解产生的降解产物, 正常人血液中含量甚微, 其含量的增加提示体内的凝血系统和抗凝系统平衡打破, 凝血倾向增强, 纤维蛋白活化增强, 降解产物增加, 从而D-二聚体含量增加。简言之, D-二聚体的生成或升高反映体内凝血和纤溶系统的激活, 表明机体内有血栓形成及纤溶发生^[8,9]。

本研究中G⁺菌、G⁻菌以及真菌组中血液中D-二聚体的水平均不相同, G⁻菌患者中D-二聚体的水平最高, 其次是G⁺菌感染, 三者最低的是真菌感染患者血液的水平, 具体机制不详, 我们推测, 这可能与不同感染机制有关, G⁻菌感染患者会释放内毒素, 内毒素会被免疫细胞的模式识别受体识别, 激活细胞内信号, 进而控制免疫反应基因表达, 释放大量的炎症介质, 感染严重时免疫系统过度激活, 炎症信号放大到不能控制^[10]。而G⁺菌所致的感染释放的是外

■名词解释

APACHE II 评分: 通过对患者多项生理学参数异常程度进行量化, 进而得出分值, 分值与病死率之间存在明显的正相关关系, 即分值越高, 病死率也越高, APACHE 是一种较好的疾病严重程度分类系统。

表 2 不同严重程度脓毒血症的D-二聚体水平

分组	n	年龄(岁)	性别 (男/女)	D-二聚体水平(mg/L)			APACHE II 评分(分)		病死率 [n(%)]
				治疗前	治疗24 h	治疗72 h	治疗前	治疗72 h	
脓毒症组	148	43.87 ± 5.76	91/57	1.34 ± 0.73	1.08 ± 0.43	0.91 ± 0.13	12.76 ± 4.78	8.98 ± 5.43	15(10.13)
严重脓毒症组	167	56.38 ± 4.72 ^a	95/72	3.56 ± 0.32 ^a	3.08 ± 0.29 ^a	2.57 ± 0.41 ^a	23.48 ± 5.75 ^a	17.98 ± 3.39 ^a	25(14.97) ^a
脓毒症休克组	169	59.53 ± 6.32 ^a	87/82	7.78 ± 0.43 ^{ac}	8.94 ± 0.28 ^{ac}	6.35 ± 0.37 ^{ac}	43.39 ± 7.29 ^{ac}	31.29 ± 3.25 ^{ac}	68(40.24) ^{ac}

^a*P*<0.05 vs 脓毒症组; ^c*P*<0.05 vs 严重脓毒症组. APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II。

表 3 不同结局脓毒血症患者的D-二聚体水平

分组	n	年龄(mean ± SD, 岁)	性别(男/女)	D-二聚体水平(mean ± SD, mg/L)	APACHE II 评分(mean ± SD, 分)
生存组	376	50.32 ± 5.32	206/170	1.83 ± 0.32	14.36 ± 5.85
死亡组	108	62.86 ± 4.76	67/41	2.86 ± 0.26	21.49 ± 7.93
统计值		<i>t</i> = 2.67	χ^2 = 1.79	<i>t</i> = 3.30	<i>t</i> = 2.54
<i>P</i> 值		0.01	0.18	0.00	0.01

APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II。

毒素, 具体机制见相关报道^[11]。真菌所致感染对免疫系统影响复杂^[12]。各种感染类型菌属均释放不同的炎症介质, 如, 绿脓杆菌释放的外毒素A, 金黄色葡萄球菌释放的中毒性休克毒素等会发生不同的免疫反映, 这也是导致各个细菌感染患者中D-二聚体的水平的不同。不论何种炎症反应, 何种毒素分泌, 均会不同程度的打破体内凝血纤溶系统的平衡, 进而导致凝血功能的紊乱。如内毒素和炎症因子TNF通过诱发巨噬细胞和内皮细胞释放组织因子, 进而激活外源性凝血途径, 被内毒素激活的凝血因子VII也可进一步激活内源性凝血途径等。具体不同细菌导致D-二聚体的水平的不同, 机制尚待进一步研究。

不同严重类型的脓毒症患者血液中D-二聚体的水平比较发现, 随着感染严重程度依次增加, D-二聚体水平也在随之增加。究其发生机制, 对于不同严重程度的脓毒症患者, 一系列炎症细胞被相继激活并释放出大量炎症因子量有所不同, 进而对全身组织器官造成不同程度的损伤, 炎性介质和细胞因子会不同程度的激活凝血系统, 从而造成血管内不同程度的微血栓。此项结果提示D-二聚体水平可能有助于脓毒症的严重程度分层。国内张伟等^[13]报

道可以通过D-二聚体的变化来判断脓毒症的严重程度, 国外报道不同严重程度脓毒症患者中D-二聚体水平与本研究结果一致^[14]。

随着治疗的推进, 在脓毒症组治疗24 h和72 h血液中D-二聚体水平逐渐降低, 且与APACHE II评分呈现正相关。这预示着通过相对简单、快速的血液测量D-二聚体水平对患者严重程度初步评估有着积极的意义。经过治疗, 患者D-二聚体水平不同程度的降低, 和APACHE II也出现了直线相关, 预示着, D-二聚体水平可能对于评价治疗效果也有积极的作用, 但对于脓毒症休克组的患者治疗24 h后D-二聚体水平却出现了增加, 考虑可能治疗未控制病情有关系。此外, 随着脓毒症的严重程度增加, 提示患者年龄也在增高, 可能与患者年龄增长免疫功能降低有关系。与国内吴东等^[15]的报道不同, 这与不同中心的病例选取差异和研究目的有关。

不同预后类型的脓毒症患者血液中D-二聚体的水平比较, 死亡组患者中D-二聚体水平和APACHE II评分均高于生存组, 提示APACHE II评分和D-二聚体水平是预测患者死亡危险的有效指标。二者可以用于脓毒症患者的预后评价, 对于高水平D-二聚体患者, 提

示预后不佳, 在临床实践中, 早期对患者凝血异常的干预, 可能减缓病情, 减少死亡率的目的, 这与占志刚等^[4]报道一致. 此外, 本结果中死亡组中D-二聚体水平和APACHE II 评分却表现出零相关, 具体机制有待于进一步探讨.

总之, 不同感染类型脓毒症患者血液D-二聚体的水平不同, 以G菌感染者为最高, 真菌感染者D-二聚体的水平最低, 由于不同微生物释放的内毒素、外毒素等其他物质, 不同毒素之间的性质不同、毒力不同、介导的炎症反应程度也不完全相同, 导致凝血纤溶系统反应机制也不同, 患者血液中因此会表现出不同水平的D-二聚体; 对于不同严重程度和预后D-二聚体的水平表现也不相同, 本研究提示, D-二聚体水平可以用来评价患者病情严重程度和预后, 并对治疗效果的评价也可能有积极的作用. 本研究存在不足之处, 不同患者感染源不同, 死亡率也会影响, 另外, 本文采取了回顾性研究, 混杂因素较多, 影响结果的推广. 对于培养出不同细菌, 不同严重程度统计出的D-二聚体水平, 忽视了原发病、入院时间、患者活动量甚至饮食等可能因素的影响.

4 参考文献

- 1 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637 [PMID: 23353941 DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af]
- 2 Nguyen HB, Smith D. Sepsis in the 21st century: recent definitions and therapeutic advances. *Am J*

- 3 *Emerg Med* 2007; 25: 564-571 [PMID: 17543662]
- 4 O'Brien M. The reciprocal relationship between inflammation and coagulation. *Top Companion Anim Med* 2012; 27: 46-52 [PMID: 23031455 DOI: 10.1053/j.tcam.2012.06.003]
- 5 占志刚, 李春盛. D-二聚体对急诊脓毒症患者预后价值的前瞻性研究. *中国危重病急救医学* 2012; 24: 135-139
- 6 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810 [PMID: 26903338 DOI: 10.1001/jama.2016.0287]
- 7 de Laforcade A. Diseases associated with thrombosis. *Top Companion Anim Med* 2012; 27: 59-64 [PMID: 23031457 DOI: 10.1053/j.tcam.2012.07.002]
- 8 Bauer I, Bauer M, Raddatz A, Luedtke C, Werth M, Silomon M, Rensing H, Wilhelm W. Influence of gender on stimulated cytokine response in patients with severe sepsis. *Anaesthesist* 2006; 55: 515-527 [PMID: 16447034 DOI: 10.1007/s00101-006-0983-x]
- 9 张艳, 寿松涛. 血浆D-二聚体联合降钙素原检测对脓毒症患者危险分层及预后判断的价值. *山东医药* 2015; 55: 92-93
- 10 王梅. D-二聚体检测的临床应用进展. *国际检验医学杂志* 2011; 32: 82-8410
- 11 王勇强, 王兵. 脓毒症的诊治. *中华急诊医学杂志* 2013; 22: 222-224
- 12 彭志齐, 姚咏明. 细菌外毒素在脓毒症发病中的意义. *中国急救医学* 2000; 20: 253-254
- 13 王高峰, 刘芳. 真菌感染的免疫学研究进展. *医学研究生学报* 2013; 26: 846-850
- 14 张伟, 林兆奋, 瞿金龙, 常亮, 管军. 急诊感染患者凝血障碍与脓毒症严重程度的关系. *中华急诊医学杂志* 2012; 21: 123-127
- 15 Goebel PJ, Williams JB, Gerhardt RT. A Pilot Study of the Performance Characteristics of the D-dimer in Presumed Sepsis. *West J Emerg Med* 2010; 11: 173-179 [PMID: 20823968]
- 16 吴东, 翁利, 孟彦苓, 鲁梅珊, 杜斌. 年龄对重症加强治疗病房高龄内科患者预后的影响. *中国危重病急救医学* 2008; 20: 301-302

同行评价

本研究主要回顾性统计不同微生物感染类型、不同严重程度、不同结局的脓毒症患者血液中D-二聚体水平, 结果发现不同感染类型脓毒症患者血液D-二聚体的水平不同. D-二聚体水平可以用来评价患者病情严重程度和预后, 并对治疗效果的评价也可能存在作用. 本文对指导临床具有一定的价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析

王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 焦国慧, 王邦茂

■背景资料

近几年质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的不良反引起了较高关注, 国内外有PPI诱发病性关节炎急性发作的研究报道, 但对该现象认识不足, 其发病机制尚不清楚。本研究分析了PPI诱发患者痛风性关节炎急性发作的病历资料, 并探讨其可能的机制。

王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 焦国慧, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

王淑玲, 在读硕士, 主要从事酸相关疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由王淑玲、姜葵、陈鑫、焦国慧及王邦茂设计; 资料收集由王淑玲完成; 论文写作由王淑玲、姜葵及陈鑫完成

通讯作者: 姜葵, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科, jiangkui66@sohu.com
电话: 022-60361554

收稿日期: 2017-01-03
修回日期: 2017-01-26
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-03-28

Acute gouty arthritis induced by proton pump inhibitors: Clinical characteristics and possible mechanisms

Shu-Ling Wang, Kui Jiang, Xin Chen, Guo-Hui Jiao, Bang-Mao Wang

Shu-Ling Wang, Kui Jiang, Xin Chen, Guo-Hui Jiao, Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Kui Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. jiangkui66@sohu.com

Received: 2017-01-03
Revised: 2017-01-26
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To analyze the clinical characteristics and possible mechanisms of acute gouty arthritis induced by proton pump inhibitors (PPIs).

METHODS

Clinical data for patients with refractory gout after treatment with PPIs from July 2009 to November 2016 in Tianjin Medical University General Hospital were retrospectively analyzed. Eight cases with acute gouty arthritis without usage of diuretics were enrolled for further analysis.

RESULTS

Eight male patients with acute gouty arthritis after treatment with PPIs were initially diagnosed with peptic ulcer (75.0%) or erosive gastritis (25.0%), accompanied by hyperuricemia and urine pH equal to or less than 6. Mean time from PPI prescription to arthritis onset was 6.67 days. Acute gout led to redness, swelling, pain and limited function in the damaged single joint or several joints, which was often accompanied by fever (62.5%). According to laboratory examinations, leukocyte count, percentage of neutrophils, and serum uric acid increased in 6 (75%) patients, while decreased creatinine and urea were found in 7 (87.5%) patients after treatment with PPIs. Serum K⁺ concentrations decreased ($P < 0.05$) in all the 8 patients, while serum Na⁺ and Cl⁻ concentrations increased in 5 (62.5%) patients. Pain may be relieved after

■同行评议者

范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 孟立娜, 教授, 主任医师, 浙江中医药大学附属第一医院消化科; 王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科; 张雅丽, 主任医师, 黑龙江省中医药科学院

withdrawal of PPIs, symptomatic treatment, or treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or steroids.

CONCLUSION

PPIs can sometimes induce refractory gout, which may result from inhibitory effects of PPIs on $H^+-K^+-ATPase$ existing in the kidneys or from the reduction of blood volume.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitors; Upper gastrointestinal hemorrhage; Acute gouty arthritis

Wang SL, Jiang K, Chen X, Jiao GH, Wang BM. Acute gouty arthritis induced by proton pump inhibitors: Clinical characteristics and possible mechanisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 852-856 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/852.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.852>

摘要

目的

分析质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)诱发患者痛风性关节炎急性发作的病例资料,并探讨其可能的机制。

方法

收集2009-09/2016-11天津医科大学总医院的8例PPI致痛风性关节炎复发患者的资料,并作进一步分析。

结果

共收集PPI致痛风性关节炎复发的患者8例,均为男性,初诊断为消化性溃疡(75.0%)或糜烂性胃炎(25.0%),伴高尿酸血症,且尿pH≤6,用药起始至发作的平均时间为6.67 d,临床表现以单关节或多关节红、肿、疼痛和活动受限为主,多伴发热(62.5%)。实验室检查主要为用药后白细胞计数、中性粒细胞百分比升高及尿酸升高(75.0%),肌酐及尿素氮降低(87.5%),血清 K^+ 降低($P<0.05$), Na^+ 、 Cl^- 升高(62.5%)。停药、对症治疗、非甾体类抗炎药物或激素通常可以缓解。

结论

PPI引起患者痛风性关节炎的复发,可能是某些情况下质子泵抑制剂抑制肾脏 $H^+-K^+-ATPase$ 或血容量减少的结果。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 质子泵抑制剂; 上消化道出血; 痛风性关节炎

核心提要: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)可能致有痛风史的患者痛风性关节炎急性发作,用药后白细胞计数、中性粒细胞百分比及尿酸升高,肌酐及尿素氮降低,血清 K^+ 降低, Na^+ 、 Cl^- 升高,可能是某些情况下质子泵抑制剂抑制肾脏 $H^+-K^+-ATPase$ 或血容量减少的结果。使用PPI时,有痛风史的患者监测实验室指标,有助于预防痛风急性发作。

王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 焦国慧, 王邦茂. 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25(9): 852-856 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/852.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.852>

0 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是一类抑制胃酸分泌的药物,经过20多年的临床应用, PPI已经成为治疗胃酸相关性疾病的首选药物。PPI较常见的不良反应有过敏反应^[1]、慢性肾损伤^[2,3]、骨折^[4]、艰难梭菌感染^[5]、低镁血症^[6]和白细胞减少^[7]等。然而, Kraus等^[8]曾报道2例因排黑便经内镜诊断为十二指肠溃疡复发,而无其他病史的患者,使用奥美拉唑2 wk后出现足部痛风性关节炎急性发作,停用奥美拉唑且对症治疗症状缓解,提示奥美拉唑可能引起痛风性关节炎急性发作。在国内也有相似的病例报道^[9-11],得出了以下结论:使用PPI可能诱发痛风性关节炎急性初次发作或者复发,但PPI诱导痛风性关节炎急性发作的机制尚不明确。因此,我们回顾并分析了近7年的8例既往痛风病史应用PPI后痛风性关节炎急性发作的患者病例资料并对其可能的发病机制进行探讨。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-07/2016-11在天津医科大学总医院消化科住院治疗应用PPI后出现痛风性关节炎急性发作的患者为研究对象,行内镜检查,因关节炎症状与既往痛风发作表现相似且血尿酸升高,故临床诊断,并排除合用利尿剂等使电解质变化显著的患者。

1.2 方法

1.2.1 观察指标: 一般情况及临床情况(年龄、

■ 研究前沿

PPI诱发患者痛风性关节炎急性发作未引起足够重视,目前其具体机制尚不清楚。本研究仅从PPI药理学特性和PPI致痛风性关节炎急性发作患者临床特点角度探讨其可能机制,希望有助于关于PPI诱发痛风性关节炎急性发作机制的后续研究。

■ 相关报道

一些研究表明, PPI可以致有痛风病史的上消化道出血患者痛风性关节炎急性发作,考虑与血容量减少,血尿酸重吸收增加有关,也可能与肾脏电解质紊乱有关。有痛风史患者应用PPI且出现痛风性关节炎急性发作时,应考虑是否与PPI的使用有关。

■ 创新盘点

在一些研究报道中, PPI致痛风性关节炎急性发作患者为描述性研究或部分分析性研究, 本文分析了其临床特性, 探讨了其发病机制, 并从PPI的药理学角度, 提出PPI抑制有痛风史患者肾脏 H^+-K^+-ATP 酶, 致肾小管酸中毒的可能。

■ 应用要点

有痛风史的患者在使用PPI时出现痛风性关节炎急性发作时, 结合临床特点和实验室指标变化, 应考虑PPI诱发的可能, 早期识别。其发病机制可能是某些情况下PPI抑制肾脏 H^+-K^+-ATP 酶使肾脏酸碱代谢紊乱, 导致尿酸排泄减少的结果。

性别、内镜诊断、既往史、使用PPI的类型、起病时间、主要症状及治疗状况);

1.2.2 实验室检查: (1)用药前及起病时血清肌酐、尿素、尿酸; (2)血清 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} ; (3)尿酸碱度; (4)白细胞计数、血红蛋白、中性粒细胞百分比。

统计学处理 统计学软件采用SPSS17.0, 分析8例患者临床特征及实验室指标的变化, 探讨可能的发病机制, 同时对用药前后患者实验室检查变化进行配对样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状况 2009-07/2016-11共收集8例使用PPI后出现痛风性关节炎的男性患者病例资料, 平均年龄为 68.17 ± 18.94 岁(34-82岁)。经内镜诊断为糜烂性胃炎2例(25.0%), 消化性溃疡6例(75.0%), 其中十二指肠溃疡4例(50.0%), 胃溃疡1例(12.5%), 胃溃疡合并十二指肠溃疡1例(12.5%), 表现为上消化道出血或腹痛。有痛风病史者8例, 其中伴有慢性肾功能不全病史3例(37.5%)。PPI使用类型分别为奥美拉唑2例(25.0%), 泮托拉唑2例(25.0%), 艾司奥美拉唑3例(37.5%), 均为静脉给药, 40 mg 2次/d, 另有口服兰索拉唑1例(12.5%), 30 mg 1次/d。使用PPI至临床出现痛风性关节炎急性发作时间最短3 d, 最长11 d, 平均时间为 6.67 ± 3.67 d。

2.2 临床情况 PPI致痛风性关节炎急性发作以单关节(50.0%)或相继出现的多关节(50.0%)肿痛、活动受限及局部皮温升高为主, 累及膝关节、腕关节、跖趾关节、踝关节等, 多伴中度发热(62.5%)。

2.3 实验室检查 痛风发作时患者无活动性出血者7例(87.5%), 其中中度贫血4例(50.0%), 轻度贫血2例(25.0%), 其中无贫血1例(12.5%); 活动性出血者1例(12.5%), 为重度贫血。血常规变化趋势表现为白细胞计数及中性粒细胞百分比升高: 二者变化趋势相同, 用药后升高6例(75.0%), 降低1例(12.5%), 未变化1例(12.5%)。患者尿常规显示, 入院患者尿 $pH \leq 6$ 者8例(100.0%)。血清肾功能表现趋势为尿酸升高, 肌酐、尿素降低: 8例患者入院时尿酸值均高于参考值上限, 用药后患者尿酸升高6例(75.0%), 降低2例(25.0%); 患者用药后血清尿素与肌酐变化趋势相同, 用药后降低7例

(87.5%), 升高1例(12.5%)。电解质变化趋势表现为血 K^+ 与 Ca^{2+} 降低, Na^+ 与 Cl^- 升高: 用药后患者 K^+ 降低8例(100.0%), 平均降低 0.43 mmol/L , 差异有统计学意义($P<0.05$); 患者用药前后血清 Na^+ 与 Cl^- 变化趋势相同, 用药后升高5例(62.5%), 降低3例(37.5%); 用药前后血清 Ca^{2+} 降低4例(50.0%), 升高3例(37.5%), 未变化1例(12.5%)。

2.4 治疗及随访情况 经扶他林或新癬片外敷治疗, 5例(62.5%)患者关节症状得到不同程度缓解, 其中2例患者停用PPI改为其他黏膜保护剂, 3例继续原有PPI治疗; 另3例(37.5%)患者经扶他林或新癬片外敷治疗无效, 其中1例经非甾体类抗炎药物缓解, 1例经甲泼尼龙缓解, 1例经地塞米松缓解, 症状缓解同时, 8例患者尿酸水平都有所下降。发热经对症处理后缓解。随访期间, 3例(37.5%)患者再次使用PPI时出现痛风性关节炎急性发作。

3 讨论

近年来, PPI引起痛风性关节炎初次发作^[8,9]或引起有痛风史患者痛风性关节炎急性发作^[10,11]的病例陆续被报道。Meier等^[12]等进行了一项样本量超过53000人的巢式病例对照研究, 证明痛风发病率的增加与奥美拉唑的使用没有明确的关系, 我们认为PPI与有痛风史患者痛风性关节炎急性发作有关。本组患者均有痛风病史, 除补液、营养支持外, 治疗药物仅为PPI, 关节症状与既往发作时相似, 尿酸升高, 且部分再次使用PPI时出现痛风复发, 故临床考虑PPI致痛风性关节炎复发。患者均经内镜诊断为消化性溃疡和糜烂性胃炎, 与文献报道^[13,14]的有痛风病史的上消化道出血患者使用PPI后出现痛风性关节炎急性发作一致。本组资料中除雷贝拉唑外, 各类型PPI均可引起痛风性关节炎急性发作, 提示这可能为PPI的一种类反应, 痛风性关节炎急性发作多在用药后3-11 d内发生, 且均为男性, 但其发病机制尚不清楚, 也无法确定用药是否与用药剂量及给药途径有关。

本组资料中患者均有痛风病史, 出现以单关节或相继出现的多关节红肿、胀痛、皮温升高及功能障碍, 且尿酸升高, 因除PPI及补液外无特殊治疗, 3例患者再次使用PPI时出现痛风性关节炎急性发作, 故临床判断为PPI致痛风性关节炎急性发作。本组资料实验室表现部

分与文献报道相似^[13-15], 以血尿酸、白细胞计数及中性粒细胞百分比升高, 肌酐、尿素及血 K^+ 降低为主, 且患者入院血尿酸值均高于正常值上限, 尿pH值多呈酸性, 其初始高尿酸血症及酸性尿可能与使用PPI后痛风性关节炎急性发作有关。停止PPI用药并经扶他林或新癬片外敷治疗关节症状多可得到不同程度缓解, 但临床医师对PPI可能引起痛风性关节炎急性发作认识不足, 通常继续使用PPI, 关节症状持续时间较长。目前已报道的研究均为描述性和分析性研究^[16], 尚无关于PPI与痛风急性发作关系的机制研究, 其具体机制尚不清楚。因此, 我们分析PPI的药理学特性和痛风性关节炎发作的发病机制, 探讨两者之间可能的联系, 希望有助于关于PPI诱发痛风性关节炎急性发作机制的后续研究。

痛风是一种与嘌呤代谢障碍和/或高尿酸血症有关的代谢性疾病, 痛风性关节炎急性发作通常由含嘌呤类较多的食物摄入或尿酸合成增加(10%), 或者尿酸排泄减少(90%)引起, 而尿酸主要从肾脏(2/3)和肠道(1/3)排出血外^[17], 短期内服用治疗剂量的奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑对嘌呤代谢的关键酶黄嘌呤氧化酶活性无显著影响^[18]。有文献报道, 当消化性溃疡出血的患者出血量大时, 有效循环血容量不足, 可能使肾小球滤过率降低, 近曲小管对尿酸的重吸收增加, 进而诱发痛风性关节炎急性发作^[19]。但本组病例患者并非都出现消化道大出血的症状或有效循环血容量不足的症状。由此, 我们推测可能是PPI影响了尿酸的排泄, 导致痛风性关节炎急性发作, 而不仅仅与血容量不足有关。

PPI呈弱碱性, 在正常情况下仅作用于胃, 在健康受试者PPI对肾脏电解质的影响不明显^[20], 由PPI导致的酸碱平衡失调和电解质紊乱极其罕见。本组患者血尿酸与肌酐、尿素变化趋势不一致, 而与PPI致急性肾损伤^[21,22]和慢性肾损伤^[23,24]表现不同, 提示其发病机制不同。一项细胞学研究^[25]表明, 奥美拉唑能显著抑制家兔肾脏内髓集合管细胞的 H^+/K^+ 交换, 而且其抑制效应可能是不可逆的。在某些情况下, PPI可能引起低钾血症^[26]和代谢性酸中毒, 可能是由于PPI对肾脏 H^+ 和 K^+ 代谢的抑制。远端肾单位的管腔侧同时表达胃型 H^+-K^+-ATP 酶(HK α 1)和结肠型 H^+-K^+-ATP 酶(HK α 2), 影响 K^+ 的重吸

收和 H^+ 的分泌, 并间接影响 Na^+ 平衡^[27]。PPI在酸性条件下可与HK α 1结合^[28], 并抑制其活性。Okamoto等^[29]在治疗远端肾小管酸中毒时偶然发现PPI可能通过抑制肾脏HK α 1使肾小管酸中毒加重, 并导致低钾血症, 且PPI加重代谢性酸中毒在一个可重复的实验中已得到证实。近年研究发现, 远端肾小管细胞内 H^+-K^+-ATP 酶的活性显著下降可能是I型肾小管酸中毒发病的主要原因^[30], 其功能障碍可导致肾脏泌酸功能障碍及钾排泄增加, 而 H^+-ATP 酶则变化较小。在本组病例及袁钢^[14]进行的病例对照实验中, 患者既往有痛风病史, 且大部分患者血尿酸升高, K^+ 降低, 提示远端肾单位的 H^+-K^+-ATP 酶活性下降的可能, 但未能明确有无肾小管酸中毒。由此, 我们推断PPI在一定程度上抑制了痛风患者肾脏的 H^+-K^+-ATP 酶, 导致肾脏酸碱失衡, 进而引起尿酸排泄障碍, 诱发痛风性关节炎急性发作。本组病例中部分患者既往有慢性肾功能不全病史, 当肾脏功能受到损害时, 血尿酸排出也可能受到限制。

总之, 对于某些患者, 尤其是存在高尿酸血症的有痛风史患者, 质子泵抑制剂可能在特定条件下通过抑制肾脏 H^+-K^+-ATP 酶引起肾脏微环境酸碱失衡, 使尿酸排泄减少, 也可能与消化道出血时血容量不足有关, 而且可能与肾脏调节能力受损协同作用进一步诱发痛风性关节炎急性发作。在临床工作中, 短期使用PPI者出现关节症状时, 应考虑PPI作用导致痛风性关节炎急性发作的可能, 及早停药, 早期干预, 以减轻患者痛苦。

4 参考文献

- 1 朱平根, 雷招宝. 奥美拉唑致214例不良反应病例报告分析. 中国执业药师 2016; 13: 53-56
- 2 Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, Paterson JM, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015; 3: E166-E171 [PMID: 26389094 DOI: 10.9778/cmajo.20140074]
- 3 Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 238-246 [PMID: 26752337 DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.7193]
- 4 Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016; 27: 339-347 [PMID: 26462494 DOI: 10.1007/s00198-015-3365-x]

■名词解释

肾小管酸中毒: 一种常见的泌尿系酸化障碍导致的系统性高氯性酸中毒的临床状态。I型肾小管酸中毒是由远端肾小管 H^+ 分泌缺陷引起, 其特点是在机体贫血时不能使尿液酸化至pH 5.5以下。在治疗远端肾小管酸中毒时偶然发现PPI可能通过抑制肾脏HK α 1使肾小管酸中毒加重, 并导致低钾血症。

同行评价

本文筛查了8例痛风患者, 应用PPI后诱发痛风发作, 并对其临床表现、实验室检查进行了详细的分析, 对其可能的机制进行了讨论, 能有力的说明了质子泵抑制剂可能诱发痛风患者急性发作, 对临床有一定意义。从H⁺-K⁺-ATP酶途径分析其具体作用机制, 具有一定的学术价值。

- 5 Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1001-1010 [PMID: 22710578 DOI: 10.1038/ajg.2012.179]
- 6 刘改芳. 长期应用质子泵抑制剂与低镁血症. *中华消化杂志* 2013; 33: 497-499
- 7 靳婷. 奥美拉唑血液系统不良反应--白细胞减少. *首都医药* 2006; 13: 30
- 8 Kraus A, Flores-Suárez LF. Acute gout associated with omeprazole. *Lancet* 1995; 345: 461-462 [PMID: 7853986]
- 9 吴雄健, 刘洪荣, 谢军. 奥美拉唑致急性痛风1例. *中国药理学杂志* 2012; 47: 315
- 10 李媛, 高玉强, 姜志, 曲海霞, 张巍巍, 马晓莹, 战淑慧. 质子泵抑制剂致痛风复发2例. *中国药物应用与监测* 2016; 13: 63-64
- 11 Jiao G, Wang B, Jiang K, Liu W, Chen X, Zheng Z. Do proton pump inhibitors interfere with uric acid metabolism? *Gastroen Hepatol* 2013; 28: 77
- 12 Meier CR, Jick H. Omeprazole, other antiulcer drugs and newly diagnosed gout. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 175-178 [PMID: 9278205]
- 13 陈钟鸣, 高晓燕, 王延庆, 赵越, 夏国盛, 邓启亮. 质子泵抑制剂诱发有痛风病史的上消化道出血患者急性痛风性关节炎发作的临床观察及治疗. *医学信息* 2014; 10: 365-366
- 14 袁钢. 质子泵抑制剂对痛风疾病活动性的影响. 贵州: 遵义医学院, 2013
- 15 范仰钢, 李国华. 急性痛风发作51例临床分析. *实用临床医学* 2007; 8: 28-30
- 16 袁钢, 许晴晴, 吴旭. 探讨质子泵抑制剂(PPIs)对痛风活动的影响机制. *内蒙古医药* 2013; 32: 50-51
- 17 Leal-Pinto E, Tao W, Rappaport J, Richardson M, Knorr BA, Abramson RG. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel. *J Biol Chem* 1997; 272: 617-625 [PMID: 8995305 DOI: 10.1074/jbc.272.1.617]
- 18 徐济萍, 彭向前, 李军. 奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑对黄嘌呤氧化酶活性的影响. *中国医院药学杂志* 2007; 27: 1190-119
- 19 Shao C, Gu J, Meng X, Zheng H, Wang D. Systematic investigation into the role of intermittent high glucose in pancreatic beta-cells. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 5462-5469 [PMID: 26131124]
- 20 Howden CW, Reid JL. Omeprazole, a gastric 'proton pump inhibitor': lack of effect on renal handling of electrolytes and urinary acidification. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 639-640 [PMID: 6088253 DOI: 10.1007/BF00543501]
- 21 Härmärk L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 819-823 [PMID: 17635502 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02927.x]
- 22 Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 545-553 [PMID: 17661758 DOI: 10.1111/j.1635-2036.2007.03407.x]
- 23 Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 461-470 [PMID: 20517290 DOI: 10.1038/rneph.2010.71]
- 24 Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 3153-3163 [PMID: 27080976 DOI: 10.1681/ASN.2015121377]
- 25 夏前明, 李鸿雁, 全燕, 肖贞良, 李福祥, 金成勇. 奥美拉唑对家兔肾脏内髓集合管细胞H⁺/K⁺交换功能的影响. *局解手术学杂志* 2005; 14: 11-12
- 26 Maeda Y, Kojima N, Araki Y, Uno T, Nishigaki K, Inaba N. Does a proton pump inhibitor cause hypokalemia? *Intern Med* 2011; 50: 1045-1050 [PMID: 21532230 DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4877]
- 27 Gumz ML, Lynch IJ, Greenlee MM, Cain BD, Wingo CS. The renal H⁺-K⁺-ATPases: physiology, regulation, and structure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F12-F21 [PMID: 19640897 DOI: 10.1152/ajprenal.90723.2008]
- 28 Huber R, Kohl B, Sachs G, Senn-Bilfinger J, Simon WA, Sturm E. Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 363-378 [PMID: 8527612 DOI: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00394.x]
- 29 Okamoto N, Nambu T, Matsuda Y, Matsuo K, Osaki K, Kanai Y, Ogawa Y, Yonemitsu S, Kita R, Muro S, Sugawara A, Oki S. Distal renal tubular acidosis that became exacerbated by proton pump inhibitor use. *Intern Med* 2012; 51: 2591-2595 [PMID: 22989832 DOI: /10.2169/internalmedicine.51.7981]
- 30 孙世澜. 肾小管酸中毒的病理生理与临床意义. *临床肾脏病杂志* 2011; 11: 535-538

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《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。本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。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。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文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, 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)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 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,

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

■《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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成 $t_{1/2}$ 或 $T_{\frac{1}{2}}$, V_{max} 不能写成 V_{max} , μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °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), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT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 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000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 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 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; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、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; 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. 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, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为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)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 (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 ν ; (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 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995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 \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$, 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$, 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$, 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. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可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 $23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24$. 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; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 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1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 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, 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. 作者标准为: (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, 并对文章的重要的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, 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. 世界华人消化杂志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 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 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: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

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

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”。

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

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 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, 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、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(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 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: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。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: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: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。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.wjgnet.com>

baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要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,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《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
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasymp.org/>

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

陈光 教授
吉林大学第一医院外科学

季光 教授
上海中医药大学脾胃病研究所

陈良 主任医师
上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

程书权 教授
桂林医学院第三附属医院肝病科

江建新 主任医师
肿瘤医院肝胆胰腺外科

崔梅花 主任医师
航天中心医院消化科

江丽萍 副主任护师
浙江省中医院护理部

戴朝六 教授
中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

蒋小华 副教授
同济大学附属东方医院胃肠外科

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

金博 教授
解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

孔桂美 讲师
扬州大学医学院中西医结合系

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院消化科

李勇 教授
河北医科大学第四医院普外科

高道健 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

刘纯杰 研究员
军事医学科学院生物工程研究所

高林波 副研究员
四川大学华西第二医院

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

高薇 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

陆伦根 主任医师
上海交通大学附属第一人民医院消化内科

顾生旺 主任医师
解放军第八二医院感染内科

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院外科

毛高平 教授
解放军空军总医院消化内科

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

梅武轩 教授
湖北科技学院临床医学院

黄培 副主任医师
第二人民医院中医科

缪应雷 主任医师
云南省昆明医科大学第一附属医院消化内科

志谢

钦丹萍 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化内科

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

谭晓冬 副教授
中国医科大学附属盛京医院胰腺甲状腺外科

谭学瑞 教授
汕头大学医学院第一附属医院内科

王道荣 教授
江苏省苏北人民医院胃肠外科

王路佳 主任医师
海南省农垦总医院

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

吴江锋 教授
三峡大学人体解剖与组织胚胎学

徐辉 教授
成都军区总医院消化内科

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室

许洪卫 主任医师
大连大学附属新华医院普通外科

阳学风 教授
南华大学附属南华医院消化内科

杨江华 主任医师
皖南医学院弋矶山医院感染科

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院

袁红霞 教授
天津中医药大学

张国顺 主任医师
华北理工大学附属医院消化内科

张佃 主任医师
天津医科大学肿瘤医院肝胆外科

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院消化病学

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

