

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 4 月 8 日 第 25 卷 第 10 期 (Volume 25 Number 10)



10/2017

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《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
陈明锴教授
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
董雅菊教授
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	范跃祖教授	李正荣副教授	孙星副主任医师	许洪卫主任医师
张小晋主任医师	方哲平主任医师	李宗芳教授	孙学英教授	许建新副主任医师
张雅丽主任医师	房学东教授	梁道明副教授	孙勇副主任医师	许剑民教授
张艳丽副主任医师	傅红副教授	梁力建教授	孙勇伟主任医师	许庆文主任医师
张燕主任医师	傅廷亮教授	梁廷波主任医师	孙昀副主任医师	薛东波教授
张志宏副主任医师	傅小云副主任医师	刘宝林教授	谭晓冬副教授	薛英威教授
郑家驹主任医师	傅晓辉副教授	刘超教授	汤朝晖主任医师	闫峰副教授
郑培永研究员	高军副主任医师	刘飞德副主任医师	汤绍涛教授	杨柏霖副主任医师
郑鹏远教授	高毅教授	刘刚主任医师	唐南洪教授	杨家和教授
郑盛副教授	葛海燕教授	刘宏斌主任医师	唐哲教授	杨晓军副主任医师
郑素军教授	耿庆教授	刘宏鸣副教授	陶凯雄教授	姚英民教授
邹敏副教授	耿智敏主任医师	刘厚宝主任医师	田虎主任医师	殷佩浩副主任医师
钟碧慧教授	宫轲教授	刘江文主任医师	佟立权教授	殷正丰教授
钟捷教授	龚建平主任医师	刘金钢教授	万赤丹教授	于则利教授
钟卫一副主任医师	顾国利副主任医师	刘金华副主任医师	汪波主任医师	俞富祥副教授
钟英强教授	顾晋教授	刘亮副主任医师	汪昱主任医师	禹正杨副教授
周国雄主任医师	顾岩教授	刘权焰教授	王长森教授	喻春钊教授
周力主任医师	管小青教授	刘三光副教授	王从俊副教授	元海成主治医师
周新民教授	韩天权教授	刘尚国副教授	王道荣教授	袁周副主任医师
周莹群副主任医师	郝纯毅主任医师	刘逸副主任医师	王德盛教授	臧璐副主任医师
朱强教授	何向辉主任医师	刘作金教授	王凤山教授	翟博副主任医师
朱小二主治医师	何裕隆教授	卢实春教授	王刚副研究员	张安平副教授
朱元民主任医师	侯纯升主任医师	陆才德主任医师	王宏副主任医师	张丰深主任医师
左秀丽教授	胡安斌副教授	禄韶英副教授	王坚教授	张宏教授
	黄成副主任医师	骆成玉教授	王健生副教授	张建文主任医师
消化外科学	黄耿文副主任医师	吕云福教授	王蒙副教授	张进祥主任医师
白日星主任医师	黄恺主任医师	麻勇副主任医师	王巍主任医师	张俊副教授
白松主任医师	计勇教授	孟繁杰教授	王卫东主任医师	张力为教授
白雪副主任医师	英卫东教授	孟庆成副教授	王小明教授	张连阳教授
白雪巍副主任医师	贾云鹤教授	牟一平教授	王晓锋副主任医师	张鹏副研究员
白玉作教授	江芝主任医师	倪俊副主任医师	王晓鹏副主任医师	张万广副教授
白玉奎主任医师	姜波健教授	牛伟新教授	王雪峰主任医师	张西波副教授
卜献民教授	姜洪伟主任医师	潘光栋主任医师	王毅军教授	张新晨教授
蔡建春教授	蒋小华副教授	潘明新主任医师	王永兵教授	张振海副主任医师
蔡建辉教授	焦作义教授	彭利教授	王悦华副主任医师	赵宝生主任医师
蔡金贞教授	金黑鹰教授	彭南海教授	王振军教授	赵礼金主任医师
柴新群主任医师	金山主任医师	彭松林副教授	王征副主任医师	赵青川教授
陈炳官教授	靖昌庆主任医师	齐清会教授	王铮副研究员	郑虹主任医师
陈大伟主任医师	鞠少卿教授	乔世峰主任医师	王志明教授	郑建勇副教授
陈光教授	康春博主任医师	秦华东教授	王忠裕教授	郑民华教授
陈海龙教授	克力木·阿不都热	秦建民主任医师	尉继伟教授	支巧明主治医师
陈积圣教授	依木教授	秦仁义教授	魏东主任医师	智浩亭教授
陈进宏主任医师	孔静副教授	邱成志教授	魏益平副主任医师	周进学副教授
陈凜教授	兰平主任医师	邱江锋主任医师	邬林泉教授	周平红教授
陈龙奇主任医师	李德宇主任医师	邱伟华主任医师	吴德全教授	周彤教授
陈平教授	李富宇教授	邱云峰主任医师	吴帆副主任医师	周伟平教授
陈汝福教授	李革副教授	曲兴龙副主任医师	吴立胜副主任医师	周翔宇副主任医师
陈思曾教授	李海民教授	任宁主任医师	吴硕东主任医师	周志祥教授
陈晓鹏教授	李华副教授	阮翊主任医师	吴伟顶副主任医师	朱海宏副主任医师
陈钟教授	李华山教授	尚东主任医师	吴文川副主任医师	朱继业教授
程树群副教授	李江涛主任医师	邵万金主任医师	吴文溪教授	朱建平主任医师
迟天毅副教授	李靖教授	申占龙副教授	吴晓峰副主任医师	朱建伟教授
仇毓东教授	李宁主任医师	沈世强教授	吴学东教授	朱世凯副教授
褚海波主任医师	李胜研究员	沈志勇主任医师	伍晓汀主任医师	朱小朝副主任医师
崔清波副教授	李涛主任医师	施宝民教授	向国安主任医师	朱正纲教授
崔彦主任医师	李文岗教授	施诚仁教授	向进见副主任医师	朱志军教授
崔云南教授	李小荣教授	石毓君副研究员	肖江卫主任医师	邹小明教授
戴朝六教授	李晓武教授	帅晓明副教授	肖卫东副教授	
戴冬秋教授	李徐奇副教授	宋京海主任医师	谢斌辉主任医师	消化感染病学
单云峰主任医师	李旭副教授	宋武教授	谢敏主任医师	白浪副教授
丁健华主任医师	李汛教授	宋新明教授	谢义民副主任医师	陈国凤主任医师
丁义涛教授	李勇教授	宋振顺教授	谢于副主任医师	陈红松研究员
丁永斌主任医师	李幼生教授	苏松副教授	徐阿曼教授	陈建杰教授
杜国盛主任医师	李玉民教授	孙诚谊教授	徐锋副教授	陈良主任医师
杜顺达副教授	李元新教授	孙光副主任医师	徐进副教授	陈茂伟教授
杜潇副教授	李云龙副教授	孙文兵教授	徐迅迪教授	程明亮教授
范应方主任医师	李哲夫主任医师	孙象军副主任医师	徐泱副主任医师	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
冯全生教授
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
胡国信副教授
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
刘妍副研究员
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
郭潮潭教授
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
马赞副教授
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
吴焕淦教授
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
祝晨薇教授

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
范辉副教授
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
聂颢副主任医师
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
徐完成教授
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
张侗主任医师
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
高道键副教授
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
秋茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赓宏研究员
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
王宝根副主任医师
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
李琰主任护师
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

- 857 幽门螺杆菌致病因子及其致病机制研究进展

杨成, 崔梅花

- 865 肝癌特异诊断新标志物发现及其临床应用前景

方森, 郑文杰, 姚敏, 董志珍, 姚登福

基础研究

- 874 微米大黄炭白芨胶对胃黏膜损伤的保护作用及机制

刘嵩, 时昭红, 马威, 郭洁, 刘敏, 杨家耀

- 881 实时动态活细胞成像系统在单克隆筛选和克隆形成能力检测中的应用

刘长政, 焦晓磊, 高敦芹, 邢龙彬, 刘辉, 骆莹, 高英堂

临床研究

- 891 乙型肝炎肝硬化患者HBV预存耐药变异与基因型的关系

汪莉萍, 程笑, 李春杨, 戴明佳, 韩方正, 颜学兵

文献综述

- 897 凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展

王霄霄, 方秀新

研究快报

- 904 戒酒互助小组对酒精性肝病患者饮酒行为自我管理的影响

沈靖, 黄芳芳, 王珠美

- 909 音乐干预对急性心肌梗塞患者家属主要照顾者心理状况和消化系统症状的影响

叶丹丹

- 913 预后精益管理的消化性脏器疾病门诊输液患者的焦虑水平与护理满意度

汪美琴, 姚晓艳, 张丽娟

临床经验

- 918 Hb与Tf检测在胃肠道患者中的诊断效果及价值研究

邱炳峰

- 922 肝细胞肝癌中HDAC3的表达及临床意义

朱柯亭, 武振汝, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 曹潇月, 朱永杰, 步宏, 石毓君

- 929 中药注射液对胰腺炎hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平的影响及疗效评估

刘向东

- 934 钡剂结肠造影检查对便秘型肠易激综合征的诊断价值

廖常奎, 刘敬涛, 康敏

- 940 CKD4期患者营养状态与肠道黏膜免疫屏障的关系及中药结肠透析干预的疗效

郝娜, 杨洪涛

- 946 腹部大手术患者术中发生低体温的危险因素

陈璋, 郑晋伟, 祁伟, 陈骏萍

附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
2017年国内国际会议预告

志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 864 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 873 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 890 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 903 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 917 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 933 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 945 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 950 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 刘展, 主任医师, 410005, 湖南省长沙市芙蓉区解放西路61号, 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)消化内科。担任湘西特聘专家, 硕士研究生导师, 社会任职有湖南医学会消化专业委员会委员, 湖南省抗癌协会肿瘤营养专业委员会副主任委员, 中国老年医学会营养与食品安全分会委员, 湖南省体重管理专业委员会副主任委员, 《世界华人消化杂志》、《湖南师范大学学报(医学版)》等杂志编委。对消化系统疑难病症有独到的见解, 擅长于消化内镜下的诊断和治疗。在ERCP、食管胃底静脉曲张破裂出血、消化道梗阻等方面的治疗有丰富的临床经验。近年来以第一作者或通讯作者发表SCI等科研论文二十余篇。主持国家、省级科研项目12项, 已毕业硕士研究生15名。

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 胡珊; 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 2017-04-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

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

- 857 Virulence factors and pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori*

Yang C, Cui MH

- 865 Novel specific markers for hepatocellular carcinoma: Perspective on clinical applications

Fang M, Zheng WJ, Yao M, Dong ZZ, Yao DF

BASIC RESEARCH

- 874 Micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin protects against gastric mucosal injury in rats

Liu S, Shi ZH, Ma W, Guo J, Liu M, Yang JY

- 881 Real-time live-cell analysis system for screening single tumor cell clones and analyzing their colony-forming ability

Liu CZ, Jiao XL, Gao DQ, Xing LB, Liu H, Luo Y, Gao YT

CLINICAL RESEARCH

- 891 Relationship between pre-existing resistance mutations and HBV genotype in patients with HBV related liver cirrhosis

Wang LP, Cheng X, Li CY, Dai MJ, Han FZ, Yan XB

REVIEW

- 897 Impact of coagulation function and anticoagulation therapy on liver fibrosis

Wang XX, Fang XX

RAPID COMMUNICATION

- 904 Effect of alcoholic anonymous on self-management of drinking behavior in patients with alcoholic liver disease

Shen J, Huang FF, Wang ZM

- 909 Influence of music intervention on psychological status and digestive system symptoms in main family caregivers of patients with acute myocardial infarction

Ye DD

- 913 Effect of lean management on anxiety and nursing satisfaction in outpatients with liver diseases

Wang MQ, Yao XY, Zhang LJ

CLINICAL PRACTICE

- 918 Diagnostic value of combined detection of transferrin and hemoglobin in patients with gastrointestinal hemorrhage

Qiu BF

- 922 Clinical significance of expression of histone deacetylase 3 in hepatocellular carcinoma

Zhu KT, Wu ZR, Lu XF, Ji HJ, Zhou YJ, Cao XY, Zhu YJ, Bu H, Shi YJ

- 929 Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Curative effect and influence on inflammatory factors

Liu XD

- 934 Diagnostic value of X-ray barium meal contrast examination in constipation-predominant irritable bowel syndrome

Liao CK, Liu JT, Kang M

- 940 Relationship between nutritional status and intestinal mucosal immune barrier in patients with stage IV chronic kidney disease: Curative effect of Chinese herbal colon dialysis

Hao N, Yang HT

- 946 Risk factors for hypothermia during major abdominal surgery

Chen Z, Zheng JW, Qi W, Chen JP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 10 April 8, 2017

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhan Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Hunan (First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, 61 Jiefang West Road, Furong District, Changsha 410005, Hunan Province)

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: *Shan Hu*
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 April 8, 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: wjcd@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.

幽门螺杆菌致病因子及其致病机制研究进展

杨成, 崔梅花

杨成, 崔梅花, 航天中心医院消化科 北京市 100049

崔梅花, 北京大学航天临床医学院消化科 北京市 100049

崔梅花, 主任医师, 副教授, 主要从事幽门螺杆菌、胃癌发病机制及炎症性肠病等方面的研究.

作者贡献分布: 本文由杨成初步完成; 崔梅花审校.

通讯作者: 崔梅花, 主任医师, 副教授, 100049, 北京市海淀区玉泉路15号, 北京大学航天临床医学院消化科.

cuimeih@sina.com
电话: 010-59971202

收稿日期: 2017-01-16

修回日期: 2017-03-09

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-08

Virulence factors and pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori*

Cheng Yang, Mei-Hua Cui

Cheng Yang, Mei-Hua Cui, Department of Gastroenterology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Mei-Hua Cui, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace School of Clinical Medicine, Beijing 100049, China

Correspondence to: Mei-Hua Cui, Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace School of Clinical Medicine, 15 Yuquan Road, Haidian District, Beijing 100049, China. cuimeih@sina.com

Received: 2017-01-16

Revised: 2017-03-09

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-08

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is closely related

with some diseases such as chronic gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, and gastric cancer. The pathogenicity of *H. pylori* mainly relies on its flagellum, spiral structure, lipopolysaccharide, cytotoxin associated protein A, and vacuolating cytotoxin A. Through complex pathogenic mechanisms, *H. pylori* causes various kinds of diseases. In this paper, we discuss the latest research progress in the understanding of the virulence factors and pathogenic mechanism of *H. pylori*.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Virulence factors; Pathogenic mechanism

Yang C, Cui MH. Virulence factors and pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 857-864 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/857.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.857>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤、胃癌等疾病密切相关。*H. pylori*致病性主要依赖于其鞭毛、螺旋结构、脂多糖、细胞毒素相关蛋白和空泡毒素等多种致病因子, 通过复杂的致病机制最终导致疾病。本文结合国内外文献综述*H. pylori*致病因子及其致病机制的最新研究进展。

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

关键词: 幽门螺杆菌; 致病因子; 致病机制

背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤、胃癌等疾病密切相关。我国*H. pylori*的感染率非常高,*H. pylori*感染后临床结局的多样性提示其致病机制的复杂性。

同行评议者

刘纯杰, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所; 刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科; 牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科

□ 研究前沿

对致病因子和致病机制的深入研究为免疫防治和 *H. pylori* 疫苗的研制提供有用的线索。胃微生态与 *H. pylori* 感染致病关系的研究已成为热门课题, 从这个角度能进一步完善 *H. pylori* 的致病机制, 并且给 *H. pylori* 感染的治疗提供了新的思路。

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的致病因子主要包括鞭毛、螺旋结构、尿素酶、黏附素、脂多糖、细胞毒素相关蛋白和空泡毒素等, 通过定植损害、炎症和免疫反应、影响胃酸分泌及与胃内微生态相互影响等复杂的致病机制, 最终导致疾病的发生。

杨成, 崔梅花. 幽门螺杆菌致病因子及其致病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 857-864 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/857.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.857>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的致病机制非常复杂, 目前认为包括 *H. pylori* 的定植、毒素的胃黏膜损害、宿主免疫应答介导的胃黏膜损伤、胃酸分泌异常及 *H. pylori* 与胃内微生态的相互影响等。参与 *H. pylori* 致病的因子分为定植因子和毒力因子等, 其中定植因子是 *H. pylori* 感染的首要条件, *H. pylori* 本身的动力装置、黏附特性、有毒性作用的酶以及多种毒素既有利于其定植, 也有助于 *H. pylori* 在高酸环境下存活, 最终是否致病, 有赖于 *H. pylori* 菌株的不同及宿主的差异。本文将综述这些致病因子的致病作用及其机制。

1 致病因子

H. pylori 致病因子的分类方法有很多, 根据其性质可分为定植因子和毒力因子; 按其致病机制及其特点可分为与 *H. pylori* 定植相关的致病因子、与胃黏膜损伤相关的致病因子、与炎症和免疫相关的致病因子及其他致病因子等。这些致病因子在 *H. pylori* 致病中所发挥的作用往往是相互重叠的。

1.1 鞭毛和螺旋结构 *H. pylori* 的定植因子包括鞭毛和螺旋结构, 是 *H. pylori* 的动力装置^[1]。 *H. pylori* 一端有4-7条鞭毛, 由鞭毛丝构成, 鞭毛丝又由FlaA和FlaB两种鞭毛蛋白组成, 分别由FlaA和FlaB两种基因编码。FlaA突变体比正常菌株鞭毛变短, 动力减弱, 而FlaB突变体动力减弱, 但鞭毛长度正常。若同时缺乏FlaA和FlaB, 鞭毛和动力均消失^[2]。FlaA的致病性和免疫性更重要, 他是诱导产生血清免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)和胃肠道免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)的主要抗原之一。由鞭毛和其菌体组成的特殊螺旋结构为 *H.*

pylori 提供了省力的形态学结构并为其穿梭胃黏液层定植于胃黏膜提供了便利条件。

1.2 尿素酶 *H. pylori* 的尿素酶分解尿素产氨中和 *H. pylori* 周围的酸, 使细菌周围呈中性环境, 为其在胃腔生存和定居创造了条件^[3]。尿素酶对 *H. pylori* 有保护作用, 但对宿主发挥多方面的损伤作用。尿素酶可对宿主有直接的毒性作用, 主要与产生的氨有关, 氨能降低黏液中黏蛋白的含量, 破坏黏液的离子完整性, 造成H⁺ 反向弥散; 氨消耗需氧细胞的α-酮戊二酸, 破坏三羧酸循环, 干扰细胞的能量代谢造成细胞变性; 氨与水达平衡时产生的羟基有细胞毒作用, 高浓度的氨可导致细胞空泡变性; 氨还为细菌本身蛋白的合成提供了氮源。尿素酶还可通过多种机制导致黏膜局部炎症, 如尿素酶可以激活中性粒细胞, 诱导白介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)的分泌; 尿素酶可以作为白细胞的趋化因子吸引炎症细胞, 从而引起胃黏膜局部炎症, 造成胃上皮细胞的损伤^[4]。另外, 尿素酶是 *H. pylori* 主要抗原之一, 可引起动物血清中的抗 *H. pylori* 的IgG和IgA升高, 尿素酶的亚基UreB在动物实验中可引起全身和局部的免疫反应^[5]。

1.3 黏附素 黏附素是细菌使其自身黏附于人或动物组织细胞上某些组分的统称。与 *H. pylori* 作用于胃黏膜的黏附素主要有 *H. pylori* 表达的菌外膜蛋白家族(outer membrane proteins, OMPs)^[6], 包括以下几种: (1)血型抗原结合黏附素(blood group antigen-binding adhesion, BabA): 是研究比较明确的黏附素, 能与胃黏膜上皮细胞表达的血型抗原Lewis b相结合^[7]。研究发现编码Bab的基因有3个等位基因babB/babA1/babA2, 但只有babA2编码的产物是连接Leb必需的物质^[8], babA2阳性的基因型与消化溃疡的发生相关^[9]; (2)唾液酸结合黏附素(sialic acid-binding adhesion, SabA): 是一种细菌表面蛋白, 主要与 *H. pylori* 感染后的炎症反应和持续性黏附有关。 *H. pylori* 感染机体后诱导机体产生炎症相关的唾液酸化糖分子结构, 成为炎症组织中神经节苷酯复合体中的一部分, 因此 *H. pylori* 可以通过SabA结合于糖基化的胃黏膜上皮细胞从而实现黏附作用^[10], *H. pylori* 与不同的唾液酸化糖分子结合的多态性可以使其适应于不同状态下的胃黏膜环境;

(3)编码前炎症性外膜蛋白(outer inflammatory protein A, OipA): 是OMPs家族中的一种促炎因子, 能加强*H. pylori*定植于胃黏膜, 也能提高胃黏膜IL-8水平, OipA等位基因突变株使胃黏膜上皮诱导的IL-8下降^[11]; (4)AlpA、AlpB和HopZ: 编码AlpA、AlpB蛋白的基因是*H. pylori*一个染色体位点的两种同源基因, 位于同一个操纵子内, 但他们转录起始位点上游的增强子序列不同. AlpA带有一个功能性脂蛋白信号序列, AlpB带有一个标准的N-末端信号序列. 研究证明AlpA和AlpB缺陷对*H. pylori*的黏附不利^[12,13]. HopZ蛋白质属于*H. pylori*菌株ATCC43504外膜蛋白家族, 研究显示ATCC43504野生株表达HopZ蛋白质而有很强的黏附力, 其变异株缺乏HopZ蛋白质, 黏附于胃黏膜的能力下降^[14].

1.4 细胞毒素相关蛋白 细胞毒素相关蛋白(cytotoxin associated protein A, CagA)由CagA基因编码, 在其羧基末端的可变区内含有酪氨酸磷酸化基序(EPIYA), 根据基序的支链氨基酸顺序不同而使CagA的EPIYA基序具有多态性, 而且具有明显的地域分布特征, 与CagA的致病性密切相关^[15]. 60%-70% *H. pylori*菌株有CagA基因, 根据是否存在CagA基因将*H. pylori*分为两型: I型含有CagA基因, 表达CagA, 同时具有空泡毒素(vacuolating cytotoxin A, VacA)活性; II型不含有CagA基因, 不表达CagA, 无VacA活性. I型与临床疾病的关系更为密切. 在I型*H. pylori*菌株中有一个由27-31个基因所组成的大小约40 kb DNA片段, 称为毒素相关基因致病岛(cytotoxin associated gene pathogenicity island, cagPAI). 通过cagPAI的IV型分泌系统进入上皮细胞, 磷酸化后与蛋白酪氨酸磷酸酶(SHP-2)结合形成复合物. SHP-2在有丝分裂信号传导中起重要作用, 参与细胞扩散、迁移、黏附功能的调节, 其活性被抑制后, 胃上皮细胞得以异常迁移和增殖. 所以, CagA被认为是加速萎缩性胃炎发展和癌变的重要因子. 另外, CagA还能诱导产生IL-8、IL-12, 导致中性粒细胞、T淋巴细胞等激活、趋化、黏附, 从而导致炎症的加重^[16,17].

1.5 空泡毒素 VacA基因是*H. pylori*的重要致病基因. VacA由VacA基因编码产生, 是经*H. pylori*的II型分泌系统排出的分泌性蛋白. VacA基因在所有*H. pylori*菌株中均存在, 但仅

50%左右菌株有活性的VacA表达. 根据等位基因多态性对VacA基因分型, 可分为基因信号区(signal region, s区)和基因序列的中间区(middle region, m区)以及两者之间的区域(intermediate region, i区). s区相对保守, 分为s1和s2型. m区变异较大, 分为m1和m2型. 因而这些基因可以有不同的组合, 不同的菌株有不同的基因型, 而不同的基因型菌株间产生的毒性大小有较大的差异. s1m1菌株可以产生大量毒素, s1m2菌株可以产生中等量毒素, 而s2m2菌株产生少量或不产生毒素. 研究^[18]显示i区与CagA的产生有很大联系, 与*H. pylori*慢性感染有关.

1.6 十二指肠球溃疡启动因子 十二指肠球溃疡启动因子(duodenal ulcer promoting gene, DupA)是公认的作为特定疾病的标记分子, 由DupA基因编码. 在体外研究中, DupA阳性株对高胃酸具有很强的抵抗力, 突变株会变得不耐酸^[19]. DupA能增加十二指肠溃疡发生的风险, 但是与胃溃疡和胃癌的发生没有关联^[20]. 但也有研究报道DupA的表达减少了胃溃疡和胃癌发生的几率^[21]. 关于其与临床疾病的关系尚需进一步研究.

1.7 胃上皮接触后诱导表达因子 胃上皮接触后诱导表达因子(induced by contact with epithelium, IceA)是*H. pylori*与胃上皮接触后诱导表达的一种潜在的毒力因子, 由IceA基因编码. IceA基因功能尚不清楚, 但与II型限制性核酸内切酶有显著同源性, 包括IceA1及IceA2两个等位基因, 携带有IceA1的*H. pylori*菌株与消化性溃疡有显著相关性, 而IceA2菌株在非溃疡性消化不良患者中更为常见. 在*H. pylori*与人类胃上皮细胞接触后导致IceA1表达的上调, 而且具有IceA2的*H. pylori*菌株与慢性胃炎的发生密切相关^[22]. IceA等位基因的分布有极大的地区差异, 在研究*H. pylori*毒力基因与疾病的关系时应予以重视.

1.8 脂多糖 *H. pylori*产生的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是其主要的抗原成分, 由多糖链、核糖和类脂等成分组成^[23]. LPS主要表达人类Lewis抗原的2型抗原决定簇, 即LewisX和LewisY, 这些抗原决定簇也分布在壁细胞表面和胃腺体. 感染*H. pylori*菌株的患者产生对Lewis抗原决定簇的抗体通过自身免疫反应造成胃黏膜损伤^[24]; LPS刺激胃上皮细胞分泌IL-8, 在感染宿主的胃黏膜内诱导局部的炎症

□ 相关报道

近年对益生菌拮抗*H. pylori*的研究报道逐渐增多, 从体外抑菌试验、动物体内接种试验到临床观察研究各个层面进行了研究和报道, 并取得了一定的效果.

创新盘点

文章系统介绍了 *H. pylori* 的致病因子和致病机制, 从 *H. pylori* 致病因子的基因多态性、宿主的反应、胃内微生态等综合方面阐述机制, 尤其紧跟研究热点, 对胃内微生态与 *H. pylori* 致病的关系进行了阐述。

反应^[25]; LPS还参与胃上皮细胞分泌胃蛋白酶原, 胃蛋白酶的蛋白水解作用, 造成上皮的损伤, 与溃疡病的形成有关^[26]。

1.9 热休克蛋白60 *H. pylori*的热休克蛋白60(heat shock protein 60, HSP60)位于菌体表面, 具有很强的抗原性。研究^[27,28]表明, HSP60有利于菌体对黏膜的黏附, 提高尿素酶的活性, 还可以通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路诱导单核细胞、巨噬细胞和胃黏膜上皮细胞产生IL-6、IL-8、TNF- α 等促炎因子, 可能参与细胞癌变的起始阶段。

1.10 其他 某些*H. pylori*分泌的一种溶血作用较弱的溶血素, 具有细胞毒性, 能介导炎症反应, 造成胃黏膜屏障的损害^[29]。*H. pylori*产生的脂酶和磷脂酶A可以分解黏液中的脂质和磷脂, 破坏黏膜的屏障功能。磷脂酶A还能促使花生四烯酸释放, 最终增加前列腺素和血栓素等炎症介质, 形成溶血卵磷脂产物对细胞有直接的毒性^[30]。除此之外, *H. pylori*的致病因子还有过氧化氢酶(触酶)、过氧化物歧化酶、离子结合蛋白、醇脱氢酶、生长抑制因子等^[31-34]。

2 致病机制

*H. pylori*在全球自然人群的感染率超过50%, 在经济落后、卫生条件差、文化水平落后的地区甚至达到90%。我国*H. pylori*的感染率为40%-90%, 全国各地感染率存在很大差异。在感染者中, 并非都会出现临床症状, 且出现临床症状的类型也不尽相同。*H. pylori*感染后临床结局的多样性提示其致病机制的复杂性, 涉及*H. pylori*致病因子的基因多态性、宿主的反应、胃内微生态等多方面综合的影响。

2.1 *H. pylori*

2.1.1 基因多态性: 随着不同*H. pylori*全基因组序列结构的阐明, 以及不同地域来源*H. pylori*菌株的致病因子基因多态性特征与*H. pylori*感染致病作用结局的多样性关系的系列研究显示, 基因多态性将成为揭开*H. pylori*感染导致不同临床结局机制的突破口之一。在同一位点上, 由于基因多态性而导致的差异表达, 造成其蛋白表达水平及活性的差异, 从分子水平上为*H. pylori*感染宿主后导致不同的临床结局提供了解释^[35,36]。如前文所述, 不同菌株CagA、VacA、DupA、BabA、SabA、OipA等基因可有不同的表达, 也可以组合成各种基因型, 而

不同的基因型菌株对宿主定植、持续感染和致病都有较大的差异。

2.1.2 持续感染和致病: *H. pylori*在胃黏膜的定植是持续感染和致病的前提。*H. pylori*定植于胃黏膜将会受到宿主免疫系统的清除, 但*H. pylori*在与宿主的长期共进化过程中, 获得持续感染宿主的能力, 他通过对宿主免疫反应的逃逸、抑制和拮抗来维持自身的生存^[37]。*H. pylori*这种持续感染能力可能与其相应基因功能有关, 这些基因的功能受到感染过程的调节, 在感染的某一阶段发挥其功能。*H. pylori*基因组存在高度多态性, 在对宿主的长期感染过程中, *H. pylori*不断进化以适应不同宿主的生存环境, *H. pylori*在胃黏膜定植后主要依靠各种致病因子发挥其致病作用。

2.2 宿主

2.2.1 宿主遗传因素: 宿主的遗传背景不同导致对*H. pylori*感染的反应也不同。宿主的遗传多态性表现在两方面, 包括细胞因子基因和免疫相关基因。前者多态性影响炎症因子的产生, 后者多态性影响宿主对*H. pylori*感染后免疫反应的强弱。细胞因子基因多态性包括IL-1B、TNF- α 、IL-8、IL-18、IL-6等的功能多态性^[38-40]。随着宿主细胞因子多态位点的增加, 胃癌的发生风险也随之升高。宿主免疫相关基因多态性主要包括人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)系统、TLR4、TLR2等^[41,42]。HLA基因是免疫系统的重要基因, 与自身识别、抗原提呈、免疫应答及免疫调节等有关。在HLA等位基因多态性与*H. pylori*易感性的研究中发现, 在亚洲人群中HLA-DQB1*0401、HLA-DQA1*0103和HLA-DQA1*0301属于易感基因, HLA-DQB1*0303属于保护基因; 而在欧洲人群中, 未发现HLA基因与*H. pylori*感染的相关性, 这表明不同遗传背景的宿主可影响*H. pylori*感染的临床结局。目前国内外对宿主遗传多态性与疾病发生相关性的研究中, 得到的结果并不一致^[41]。进一步研究*H. pylori*致病因子基因多态性与宿主遗传多态性的相互作用将有利于我们更加深入了解*H. pylori*的发病机制。

2.2.2 炎症和免疫反应: *H. pylori*感染后机体的免疫系统被激活, 炎症细胞浸润, 进一步分泌各种细胞因子造成胃黏膜屏障损害导致一系列疾病的形成。当*H. pylori*与胃黏膜上皮接触

后,胃黏膜上皮将发生细胞骨架重组和酪氨酸磷酸化,进而激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),促使上皮细胞分泌IL-8等趋化因子,从而趋化和激活炎症细胞,使他们从血管内移行至胃上皮处^[43,44]。中性粒细胞和巨噬细胞可释放多种炎症介质和细胞因子,包括前列腺素、白三烯、血栓素、TNF- α 和各种IL等,对胃上皮细胞有直接细胞毒性作用。肥大细胞通过脱颗粒释放组胺、前列腺素PGD2和白三烯,扩张血管,增加血管的通透性,使胃黏膜水肿。炎症细胞还能产生反应性氧代谢物和反应性氮代谢物,损害胃黏膜^[45,46]。*H. pylori*的菌体、鞭毛蛋白质、LPS、尿素酶、VacA、CagA等多种成分均可以作为免疫原,导致机体产生免疫应答,包括特异性细胞免疫和体液免疫。

2.2.3 胃酸分泌异常: *H. pylori*感染后胃酸分泌的高低取决于*H. pylori*感染所致胃炎的类型以及胃黏膜的萎缩程度。非萎缩性胃炎为主的胃炎可增加胃酸分泌,是由于尿素酶分解尿素产生氨使胃上皮表面pH升高,干扰正常胃酸对胃泌素的反馈作用,胃泌素水平升高使胃酸分泌增加,促进消化性溃疡的形成^[47]。萎缩性全胃炎可导致胃酸分泌减少有以下几种可能的机制:(1)胃窦部黏膜萎缩造成G细胞数量减少,使胃泌素分泌减少;(2)胃体部黏膜萎缩导致壁细胞数量减少,使胃酸分泌减少;(3)胃体部炎症损害壁细胞的功能,炎症产生的细胞因子可影响胃酸分泌;(4)*H. pylori*的某些抗原具有分子模拟作用,已知*H. pylori*和壁细胞均可表达Lewis X和Lewis Y抗原,宿主产生相应的抗体可损害壁细胞。当胃内pH>4时,胃内就会有各种细菌定植,细菌过度繁殖就会把硝酸盐还原为亚硝酸盐,并催化形成亚硝酸,使胃癌的发生风险增加。而多数*H. pylori*感染者的胃黏膜萎缩很轻,胃炎以胃窦部较为明显,亦可影响部分胃体黏膜,因此胃酸可没有改变^[47]。

2.3 胃微生态的改变 随着检测细菌方法的发展,目前认为正常人的胃中主要有普氏菌属、链球菌属、韦永氏球菌属、罗氏菌属、嗜血杆菌属等。*H. pylori*感染者和胃癌患者中厚壁菌属、普氏菌属和链球菌属的数量将会增多。原本可被胃酸杀灭的细菌,在使用抑制胃酸的药物和胃黏膜萎缩的情况下会再次生长、繁殖^[48]。*H. pylori*感染与胃内微生态能产生相互

影响:一方面,*H. pylori*感染会影响胃内其他菌群的变化。如一项研究^[49]表明,*H. pylori*感染者胃内变形菌、螺旋菌、酸杆菌数量高于*H. pylori*阴性者,放线菌、拟杆菌和厚壁菌数量则低于*H. pylori*阴性者。另有动物研究^[50]表明,*H. pylori*感染小鼠胃内有22种细菌过度增长,大多属于变形菌属。另一方面,其他菌群的变化也将影响*H. pylori*感染者的临床结局。Lofgren等^[51]用无菌的转基因胰岛素-胃泌素小鼠胃癌模型,当同时用*H. pylori*和胃内菌群感染转基因小鼠时,小鼠胃上皮内瘤变的时间明显快于仅使用*H. pylori*感染的小鼠模型。蒙古沙鼠胃内乳酸杆菌的增加具有抑制*H. pylori*生长的效果^[52]。*H. pylori*可能通过以下几种机制改变胃内菌群:(1)长期的*H. pylori*感染导致胃黏膜萎缩,使胃内pH升高,使原本在胃内短暂停留的细菌得以定植的机会;(2)*H. pylori*分解尿素产生的氨和碳酸氢盐为其他细菌提供了基质;(3)*H. pylori*降低胃的动力,使胃清除黏附细菌的能力降低。对*H. pylori*感染与胃内菌群结构的研究可为更好的治疗*H. pylori*感染相关疾病找到新的突破口。

3 结语与展望

随着基因组学和蛋白组学等科学技术的迅猛发展,各种致病因子的特征和作用机制逐渐被阐明。目前,对CagA、VacA等致病因子分子生物学的认识、致病因子基因多态性与疾病的关系、致病因子相互协同作用的研究,有利于进一步评估*H. pylori*的致病性,也为免疫防治和*H. pylori*疫苗的研制提供有用的线索。对宿主遗传易感性及其与致病因子的多态性关系的综合研究,能从分子机制层面揭示*H. pylori*患者出现不同临床结局的原因。胃微生态与*H. pylori*感染致病关系的研究成为热门课题,从这个角度能进一步完善*H. pylori*的致病机制,并且给临床治疗*H. pylori*感染提供了新的思路。总之,对*H. pylori*的致病因子及其致病机制的研究将不断完善,给临床预防与诊治相关疾病带来新的思路。

4 参考文献

- 1 Yamamoto T, Takano T, Higuchi W, Hung WC, Reva I, Yabe S, Iwao Y, Khokhlova O. Unique features of the motility and structures in the flagellate polar region of *Campylobacter jejuni* and other species: an electron microscopic study.

应用要点
认识致病因子基因多态性与疾病的关系、致病因子相互协同作用的研究有利于进一步评估*H. pylori*的致病性,也为免疫防治和*H. pylori*疫苗的研制提供有用的线索。对胃微生态的研究,能为临床治疗提供新思路。

■名词解释

黏附素: 细菌表面的一类生物大分子, 通常为蛋白质或糖蛋白。细菌可通过黏附素附着在宿主细胞上, 对细菌的定殖起着重要的作用。

- 2 Clyne M, Ocroinin T, Suerbaum S, Josenhans C, Drumm B. Adherence of isogenic flagellum-negative mutants of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* to human and ferret gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2000; 68: 4335-4339 [PMID: 10858255 DOI: 10.1128/IAI.68.7.4335-4339.2000]
- 3 Schoep TD, Fulurija A, Good F, Lu W, Himbeck RP, Schwan C, Choi SS, Berg DE, Mittl PR, Benghezal M, Marshall BJ. Surface properties of *Helicobacter pylori* urease complex are essential for persistence. *PLoS One* 2010; 5: e15042 [PMID: 21124783 DOI: 10.1371/journal.pone.0015042]
- 4 Uberti AF, Olivera-Severo D, Wassermann GE, Scopel-Guerra A, Moraes JA, Barcellos-de-Souza P, Barja-Fidalgo C, Carlini CR. Pro-inflammatory properties and neutrophil activation by *Helicobacter pylori* urease. *Toxicon* 2013; 69: 240-249 [PMID: 23466444 DOI: 10.1016/j.toxicon.2013.02.009]
- 5 Sun P, Wang JQ, Zhang YT, Zhao SG. Evaluating the immune responses of mice to subcutaneous immunization with *Helicobacter pylori* urease B subunit. *J Anim Sci Biotechnol* 2014; 5: 14 [PMID: 24558967 DOI: 10.1186/2049-1891-5-14]
- 6 Odenbreit S, Swoboda K, Barwig I, Ruhl S, Borén T, Koletzko S, Haas R. Outer membrane protein expression profile in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Infect Immun* 2009; 77: 3782-3790 [PMID: 19546190 DOI: 10.1128/IAI.00364-09]
- 7 Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Borén T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-377 [PMID: 9430586 DOI: 10.1126/science.279.5349.373]
- 8 Talebi Bezmin Abadi A, Taghvaei T, Mohabbati Mobarez A, Vaira G, Vaira D. High correlation of babA 2-positive strains of *Helicobacter pylori* with the presence of gastric cancer. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 497-501 [PMID: 21604199 DOI: 10.1007/s11739-011-0631-6]
- 9 Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, Kalali B, Gerhard M, Sartori AA, Lopes M, Müller A. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14944-14949 [PMID: 21896770 DOI: 10.1073/pnas.1100959108]
- 10 Aspholm M, Olfat FO, Nordén J, Söndén B, Lundberg C, Sjöström R, Altraja S, Odenbreit S, Haas R, Wadström T, Engstrand L, Semino-Mora C, Liu H, Dubois A, Teneberg S, Arnqvist A, Borén T. SabA is the *H. pylori* hemagglutinin and is polymorphic in binding to sialylated glycans. *PLoS Pathog* 2006; 2: e110 [PMID: 17121461 DOI: 10.1371/journal.ppat.0020110]
- 11 Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7533-7538 [PMID: 10852959 DOI: 10.1073/pnas.130079797]
- 12 de Jonge R, Durrani Z, Rijpkema SG, Kuipers EJ, van Vliet AH, Kusters JG. Role of the *Helicobacter pylori* outer-membrane proteins AlpA and AlpB in colonization of the guinea pig stomach. *J Med Microbiol* 2004; 53: 375-379 [PMID: 15096545 DOI: 10.1099/jmm.0.45551-0]
- 13 Senkovich OA, Yin J, Ekshyyan V, Conant C, Traylor J, Adegboyega P, McGee DJ, Rhoads RE, Slepnev S, Testerman TL. *Helicobacter pylori* AlpA and AlpB bind host laminin and influence gastric inflammation in gerbils. *Infect Immun* 2011; 79: 3106-3116 [PMID: 21576328 DOI: 10.1128/IAI.01275-10]
- 14 Peck B, Ortkamp M, Diehl KD, Hundt E, Knapp B. Conservation, localization and expression of HopZ, a protein involved in adhesion of *Helicobacter pylori*. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 3325-3333 [PMID: 10454640 DOI: 10.1093/nar/27.16.3325]
- 15 Kocazeybek BS, Caliskan R, Erdamar Cetin S, Ergin S, Kuskucu M, Kepil N, Oyku Dinc H, Ziya Erzin Y, Saribas S, Bahar Tokman H, Kalayci F, Akgul O, Yuksel P, Karakullukcu A, Ziver T, Sirekbasan S, Caglar E, Bal K. Patterns of EPIYA motifs among cagA-positive *Helicobacter pylori* strains: a case-control study in a Turkish population with Eurasian geographical features. *J Med Microbiol* 2015; 64: 1117-1123 [PMID: 26198695 DOI: 10.1099/jmm.0.000141]
- 16 Lai CH, Wang HJ, Chang YC, Hsieh WC, Lin HJ, Tang CH, Sheu JJ, Lin CJ, Yang MS, Tseng SF, Wang WC. *Helicobacter pylori* CagA-mediated IL-8 induction in gastric epithelial cells is cholesterol-dependent and requires the C-terminal tyrosine phosphorylation-containing domain. *FEMS Microbiol Lett* 2011; 323: 155-163 [PMID: 22092715 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2011.02372.x]
- 17 Eskandari-Nasab E, Sepanjnia A, Moghadampour M, Hadadi-Fishani M, Rezaeifar A, Asadi-Saghandi A, Sadeghi-Kalani B, Manshadi MD, Pourrajab F, Pourmasoumi H. Circulating levels of interleukin (IL)-12 and IL-13 in *Helicobacter pylori*-infected patients, and their associations with bacterial CagA and VacA virulence factors. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 342-349 [PMID: 23163894 DOI: 10.3109/00365548.2012.737930]
- 18 Chung C, Olivares A, Torres E, Yilmaz O, Cohen H, Perez-Perez G. Diversity of VacA intermediate region among *Helicobacter pylori* strains from several regions of the world. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 690-696 [PMID: 20053862 DOI: 10.1128/JCM.01815-09]
- 19 Wang MY, Shao C, Li J, Yang YC, Wang SB, Hao JL, Wu CM, Gao XZ, Shao SH. *Helicobacter pylori* with the Intact dupA Cluster is more Virulent than the Strains with the Incomplete dupA Cluster. *Curr Microbiol* 2015; 71: 16-23 [PMID: 25847580 DOI: 10.1007/s00284-015-0812-z]
- 20 Shiota S, Matsunari O, Watada M, Hanada K, Yamaoka Y. Systematic review and meta-analysis: the relationship between the *Helicobacter pylori* dupA gene and clinical outcomes. *Gut Pathog* 2010; 2: 13 [PMID: 21040520 DOI: 10.1186/1757-4749-2-13]
- 21 Abadi AT, Taghvaei T, Wolfram L, Kusters JG. Infection with *Helicobacter pylori* strains lacking dupA is associated with an increased risk of

- gastric ulcer and gastric cancer development. *J Med Microbiol* 2012; 61: 23-30 [PMID: 21903829 DOI: 10.1099/jmm.0.027052-0]
- 22 Yakoob J, Abbas Z, Khan R, Salim SA, Abrar A, Awan S, Ahmad Z. Helicobacter pylori: correlation of the virulence marker iceA allele with clinical outcome in a high prevalence area. *Br J Biomed Sci* 2015; 72: 67-73 [PMID: 26126322 DOI: 10.1080/09674845.2015.11666799]
 - 23 Li H, Liao T, Debowski AW, Tang H, Nilsson HO, Stubbs KA, Marshall BJ, Benghezal M. Lipopolysaccharide Structure and Biosynthesis in Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2016; 21: 445-461 [PMID: 26934862 DOI: 10.1111/hel.12301]
 - 24 Hildebrandt E, McGee DJ. Helicobacter pylori lipopolysaccharide modification, Lewis antigen expression, and gastric colonization are cholesterol-dependent. *BMC Microbiol* 2009; 9: 258 [PMID: 20003432 DOI: 10.1186/1471-2180-9-258]
 - 25 Gyulai Z, Klausz G, Tiszai A, Lénárt Z, Kása IT, Lonovics J, Mándi Y. Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with Helicobacter pylori-induced duodenal ulcer. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15: 353-358 [PMID: 15627645]
 - 26 Ramakrishna YG, Savithri K, Kist M, Devaraj SN. Aegle marmelos fruit extract attenuates Helicobacter pylori Lipopolysaccharide induced oxidative stress in Sprague Dawley rats. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 375 [PMID: 26482072 DOI: 10.1186/s12906-015-0915-x]
 - 27 Liao KW, Lin CS, Chen WL, Yang CT, Lin CM, Hsu WT, Lin YY, Chiu YH, Huang KC, Wu HY, Wu MS, Wu CJ, Mao SJ, Tsai NM. Antibodies against Helicobacter pylori heat shock protein 60 aggravate HSP60-mediated proinflammatory responses. *Cytokine* 2011; 55: 174-180 [PMID: 21565524 DOI: 10.1016/j.cyt.2011.04.011]
 - 28 Lin CS, He PJ, Tsai NM, Li CH, Yang SC, Hsu WT, Wu MS, Wu CJ, Cheng TL, Liao KW. A potential role for Helicobacter pylori heat shock protein 60 in gastric tumorigenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392: 183-189 [PMID: 20060384 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.010]
 - 29 von Recklinghausen U, von Recklinghausen G, Ansorg R. Haemolytic activity of Helicobacter pylori against human and animal erythrocytes. *Zentralbl Bakteriell* 1998; 288: 207-215 [PMID: 9809402 DOI: 10.1016/s0934-8840(98)80041-8]
 - 30 Slomiany BL, Nishikawa H, Piotrowski J, Okazaki K, Slomiany A. Lipolytic activity of Campylobacter pylori: effect of sofalcone. *Digestion* 1989; 43: 33-40 [PMID: 2806755 DOI: 10.1159/000199858]
 - 31 Ghasemian Safaei H, Faghri J, Moghim S, Nasr Esfahani B, Fazeli H, Makvandi M, Adib M, Rashidi N. Production of IFN- γ and IL-4 Against Intact Catalase and Constructed Catalase Epitopes of Helicobacter pylori From T-Cells. *Jundishapur J Microbiol* 2015; 8: e24697 [PMID: 26862387 DOI: 10.5812/jjm.24697]
 - 32 Bauer G, Bereswill S, Aichele P, Glocker E. Helicobacter pylori protects oncogenically transformed cells from reactive oxygen species-mediated intercellular induction of apoptosis. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1582-1591 [PMID: 24662971 DOI: 10.1093/carcin/bgu074]
 - 33 Shan W, Kung HF, Ge R. Comparison of Iron-Binding Ability Between Thr70-NapA and Ser70-NapA of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2016; 21: 192-200 [PMID: 26347349 DOI: 10.1111/hel.12266]
 - 34 Alka K, Windle HJ, Cornally D, Ryan BJ, Henahan GT. A short chain NAD(H)-dependent alcohol dehydrogenase (HpSCADH) from Helicobacter pylori: a role in growth under neutral and acidic conditions. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 1347-1355 [PMID: 23583739 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.04.006]
 - 35 Ghoshal U, Tripathi S, Kumar S, Mittal B, Chourasia D, Kumari N, Krishnani N, Ghoshal UC. Genetic polymorphism of cytochrome P450 (CYP) 1A1, CYP1A2, and CYP2E1 genes modulate susceptibility to gastric cancer in patients with Helicobacter pylori infection. *Gastric Cancer* 2014; 17: 226-234 [PMID: 23686565 DOI: 10.1007/s10120-013-0269-3]
 - 36 Figura N, Valassina M, Moretti E, Vindigni C, Collodel G, Iacoponi F, Giordano N, Roviello F, Marrelli D. Histological variety of gastric carcinoma and Helicobacter pylori cagA and vacA polymorphism. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1017-1021 [PMID: 26067222 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000414]
 - 37 Larussa T, Leone I, Suraci E, Imeneo M, Luzzo F. Helicobacter pylori and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J Immunol Res* 2015; 2015: 981328 [PMID: 26525279 DOI: 10.1155/2015/981328]
 - 38 Ramis IB, Vianna JS, Halicki PC, Lara C, Tadiotto TF, da Silva Maciel JB, Gonçalves CV, von Groll A, Dellagostin OA, da Silva PE. Relationship of interleukin-1B gene promoter region polymorphism with Helicobacter pylori infection and gastritis. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 1108-1116 [PMID: 26517486 DOI: 10.3855/jidc.6123]
 - 39 Caleman Neto A, Rasmussen LT, de Labio RW, de Queiroz VF, Smith Mde A, Viani GA, Payão SL. Gene polymorphism of interleukin 1 and 8 in chronic gastritis patients infected with Helicobacter pylori. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2014; 20: 17 [PMID: 24803922 DOI: 10.1186/1678-9199-20-17]
 - 40 Zabaglia LM, Ferraz MA, Pereira WN, Orcini WA, de Labio RW, Neto AC, Wisniewski F, de Oliveira JG, de Arruda Cardoso Smith M, Payão SL, Rasmussen LT. Lack of association among TNF- α gene expression, -308 polymorphism (G>A) and virulence markers of Helicobacter pylori. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2015; 21: 54 [PMID: 26719751 DOI: 10.1186/s40409-015-0054-3]
 - 41 Wang J, Zhang Q, Liu Y, Han J, Ma X, Luo Y, Liang Y, Zhang L, Hu Y. Association between HLA-II gene polymorphism and Helicobacter pylori infection in Asian and European population: A meta-analysis. *Microb Pathog* 2015; 82: 15-26 [PMID: 25773770 DOI: 10.1016/j.micpath.2015.03.011]
 - 42 Li P, He CY, Xu Q, Sun LP, Ha MW, Yuan Y. Effect of the -2081G/A polymorphism of the TLR4 gene and its interaction with Helicobacter pylori infection on the risk of gastric cancer in Chinese individuals. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014; 18: 610-615 [PMID: 25084512 DOI: 10.1089/

□ 同行评价
本文层次清楚, 结论符合逻辑, 能够紧跟目前研究热点, 具有一定新颖性。

- gtmb.2014.0047]
- 43 Takeuchi H, Zhang YN, Israel DA, Peek RM, Kamioka M, Yanai H, Morimoto N, Sugiura T. Effect of *Helicobacter pylori* cdrA on interleukin-8 secretions and nuclear factor kappa B activation. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 425-434 [PMID: 22346248 DOI: 10.3748/wjg.v18.i5.425]
 - 44 Cha B, Lim JW, Kim H. Jak1/Stat3 is an upstream signaling of NF- κ B activation in *Helicobacter pylori*-induced IL-8 production in gastric epithelial AGS cells. *Yonsei Med J* 2015; 56: 862-866 [PMID: 25837197 DOI: 10.3349/ymj.2015.56.3.862]
 - 45 Hofman V, Lassalle S, Selva E, Kalem K, Steff A, Hébuterne X, Sicard D, Auberger P, Hofman P. Involvement of mast cells in gastritis caused by *Helicobacter pylori*: a potential role in epithelial cell apoptosis. *J Clin Pathol* 2007; 60: 600-607 [PMID: 17557865 DOI: 10.1136/jcp.2006.040741]
 - 46 Nakajima S, Bamba N, Hattori T. Histological aspects and role of mast cells in *Helicobacter pylori*-infected gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 1: 165-170 [PMID: 15298623 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01974.x]
 - 47 McColl KE, el-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 687-703, viii [PMID: 11030081 DOI: 10.1016/S0889-8553(05)70138-2]
 - 48 Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 255-260 [PMID: 26137299 DOI: 10.1177/2050640614566846]
 - 49 Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F, Karaoz U, Contreras M, Blaser MJ, Brodie EL, Dominguez-Bello MG. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J* 2011; 5: 574-579 [PMID: 20927139 DOI: 10.1038/ismej.2010.149]
 - 50 Pan M, Wan C, Xie Q, Huang R, Tao X, Shah NP, Wei H. Changes in gastric microbiota induced by *Helicobacter pylori* infection and preventive effects of *Lactobacillus plantarum* ZDY 2013 against such infection. *J Dairy Sci* 2016; 99: 970-981 [PMID: 26709179 DOI: 10.3168/jds.2015-10510]
 - 51 Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, Muthupalani S, Taylor NS, Mobley M, Potter A, Varro A, Eibach D, Suerbaum S, Wang TC, Fox JG. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2011; 140: 210-220 [PMID: 20950613 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.048]
 - 52 Zaman C, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Kamiya S. Analysis of the microbial ecology between *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota of Mongolian gerbils. *J Med Microbiol* 2014; 63: 129-137 [PMID: 24164959 DOI: 10.1099/jmm.0.061135-0]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



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)

肝癌特异诊断新标志物发现及其临床应用前景

方淼, 郑文杰, 姚敏, 董志珍, 姚登福

方淼, 郑文杰, 姚敏, 姚登福, 南通大学附属医院临床医学研究中心 江苏省南通市 226001

董志珍, 南通大学附属医院诊断学教研室 江苏省南通市 226001

姚登福, 教授, 主要从事恶性肿瘤早期诊断及发病机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81673241; 江苏省重点研发计划基金资助项目, No. BE2016698; 国家国际科技合作专项基金资助项目, No. 2013DFA32150.

作者贡献分布: 方淼、郑文杰及姚敏对本文所作贡献均等; 董志珍与姚登福负责审核.

通讯作者: 姚登福, 教授, 博士生导师, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院临床医学研究中心.
yaodf@ahnmc.com
电话: 0513-85052297

收稿日期: 2017-01-18
修回日期: 2017-02-14
接受日期: 2017-02-20
在线出版日期: 2017-04-08

Novel specific markers for hepatocellular carcinoma: Perspective on clinical applications

Miao Fang, Wen-Jie Zheng, Min Yao, Zhi-Zhen Dong, Deng-Fu Yao

Miao Fang, Wen-Jie Zheng, Min Yao, Deng-Fu Yao, Research Center of Clinical Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zhi-Zhen Dong, Department of Diagnostics, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81673241; the Program of Jiangsu Key Research Plan, No. BE2016698; and the International Science and Technology Cooperation Program of China,

No. 2013DFA32150.

Correspondence to: Deng-Fu Yao, Professor, Research Center of Clinical Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 West Temple Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. yaodf@ahnmc.com

Received: 2017-01-18
Revised: 2017-02-14
Accepted: 2017-02-20
Published online: 2017-04-08

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers worldwide. Despite continuous global efforts aimed at HCC eradication and improvements in various treatment techniques, the prognosis of HCC remains very poor. How to monitor malignant transformation of hepatocytes or diagnose HCC at early stage is still a medical challenge. A growing understanding of the multiple pathogenic factors including hepatitis B virus or hepatitis C virus infection, lipid accumulation, aflatoxin B1 intake and so on suggests that hepatocarcinogenesis is a multistep process. A large number of oncogenes or tumor suppressor genes have been identified. Early screening of HCC patients has been reported to confer a survival benefit. Although serum alpha-fetoprotein (AFP) and hepatoma-specific AFP have been used as conventional tumor markers, they often show false-positive results and lack sufficient sensitivity and specificity. In order to provide optimal treatment for each patient with HCC, more precise and effective biomarkers are urgently needed in all phases of management from early detection to staging, treatment monitoring, and prognosis

■背景资料
肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)仍是全球常见恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率持续增长. 肝癌发生机制复杂, 早期诊断和如何监测肝细胞恶性转化仍是医学难题, 且有效治疗取决于早期准确诊断. 晚期肝癌加之多药耐药形成, 放化疗、介入与手术等作用有限.

■同行评议者
刘亮, 副主任医师, 复旦大学胰腺癌研究所; 复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科; 王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

■ 研发前沿

肝癌的早期诊断及有效治疗是医学难题, 其有效治疗取决于肝癌的早期发现。外周血甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平及B超检查, 对小肝癌诊断价值有限, 肝癌防治重点仍是早期特异诊断与有效治疗技术的研发。

evaluation. Recently, numerous studies have shown the clinical utility of novel blood-based biomarkers, such as circulating tumor cells, key signal molecules or specific proteins, long non-coding RNAs, and microRNAs. In this article, we will review some novel HCC-related biomarkers and discuss their future perspective on clinical applications.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Molecular marker; Specific diagnosis; Clinical application

Fang M, Zheng WJ, Yao M, Dong ZZ, Yao DF. Novel specific markers for hepatocellular carcinoma: Perspective on clinical applications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 865-873 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/865.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.865>

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球的最常见的肿瘤之一。虽经持续不懈地根除或改进多种治疗技术, 肝癌患者的预后仍很差。如何监测肝细胞的恶性转化或早期诊断HCC仍是医学难题。HCC发病机制复杂, 多种致病因素包括乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒的慢性持续感染、脂质积聚和黄曲霉素摄入等致使抗癌基因失活或癌基因复活, 诱发肝细胞癌变; HCC患者的早期筛查有益于延长生存期。血甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)和肝癌特异性AFP或AFP-L3作为肿瘤标志虽已常规应用, 但他们诊断肝癌仍存在假阳性结果且灵敏度及特异性欠佳。肝癌的有效治疗取决于早期诊断, 急需研发比较准确有效标志物用于肝癌患者的早期临床分期, 治疗监测与预后判断。近来, 积累的资料已显示新的血源性标志物如循环血肿瘤细胞, 相关通路关键信号分子、癌胚型特异蛋白、长链非编码RNA和微小RNA对肝癌诊断的潜在价值。本文述评了肝癌特异诊断相关分子标志发现及其应用前景。

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

关键词: 肝细胞癌; 分子标志; 特异诊断; 临床应用

核心提要: 针对外周血甲胎蛋白水平及B超检查, 对小肝癌诊断价值有限, 本文重点评述了近来肝癌相关通路关键信号分子、癌胚型特异蛋

白、长链非编码RNA、微小RNA和循环DNA等分子标志, 监测肝细胞恶性转化及特异诊断肝癌技术的研发与临床应用前景。

方淼, 郑文杰, 姚敏, 董志珍, 姚登福. 肝癌特异诊断新标志物发现及其临床应用前景. *世界华人消化杂志* 2017; 25(10): 865-873 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/865.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.865>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)或肝癌发生的主要病原因素, 除公认的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和/或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的慢性持续性感染、黄曲霉素及化学致癌物摄入外^[1-3], 近几年非酒精性脂肪肝病相关肝癌正在持续增长^[4]。在正常肝细胞发生恶性转化过程中, 上述相关因素致使抗癌基因失活或癌基因复活, 诱发肝细胞发生癌变。肝癌临床确诊时已中、晚期, 多数丧失根治性切除机会; 即使早期发现肝癌, 以手术切除局部病灶, 但术后复发率高, 预后极差; 综合治疗虽包括血管栓塞、射频、放疗、化疗和生物治疗等, 但在慢性肝病进展为肝癌的过程中多药耐药(multidrug resistance, MDR)的形成, 以及肝癌组织缺氧微环境中新血管生成等因素使治疗效果不佳^[5,6]。HCC发病机制复杂, 与多种因素相关, HCC早期诊断极其重要^[7,8]。已知HCC患者的早期筛查有益于延长生存期, 但如何监测肝细胞的恶性转化或早期诊断HCC仍是医学难题。常规应用的血甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)和肝癌特异性AFP或AFP-L3诊断肝癌仍存在假阳性结果且灵敏度及特异性欠佳。近来, 积累的资料已显示新的血源性标志物如循环血肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC), 相关通路关键信号分子、癌胚型特异蛋白、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和微小RNA(microRNA, miRNA)对肝癌诊断的潜在价值。本文述评了肝癌特异诊断相关分子标志发现及其应用前景。

1 Wnt3a表达与肝癌诊断及预后

近年来, Wnt/β-catenin信号通路研究比较热门, 该通路异常激活与肝癌发生、发展密切相关, 通路中多个关键分子如Wnt家族蛋白, β-catenin和肝癌进展及不良预后相关^[9]。对

HCC形成过程中Wnt信号通路关键蛋白的研究尤为重要. Wnt3a是Wnt经典通路的关键蛋白, 其在胚胎发育早期可被激活, 并在干细胞的更新和分化过程中也发挥重要作用, Wnt3a一旦被异常激活后可涉及多种恶性肿瘤的发生发展过程^[10,11]. 体外研究发现Wnt3a为重要调节分子, 通过上游的硫酸酯酶-2和磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican-3, GPC-3)激活Wnt经典信号通路^[12]; 体内研究显示Wnt3a能促进裸鼠皮下肝癌移植瘤的增殖, 可见癌胚性Wnt3a表达可能成为HCC诊断和治疗的潜在分子标记^[13].

新发现Wnt3a是肝癌诊断或预后极有应用前景的新标志. 他于胚胎早期激活促进细胞增殖和分化^[9]; 成人肝组织Wnt3a失活或低表达. 以组织芯片、免疫组织化学及特异性抗体检测癌及癌周组织, Wnt3a定位于胞浆和细胞膜, 癌组阳性率高达96.3%, 癌周组仅46.3%, 与分化、伴肝硬化、HBV感染和TNM分期均显著相关, 高表达者5年生存率显著降低, 为HCC预后独立预测因素. 肝癌组血Wnt3a约是肝硬化组4.0倍, 慢性肝炎组9.2倍, 健康对照组26.7倍, 与肝硬化、HBV感染、分化程度、TNM分期和肝外转移等显著相关; 诊断肝癌如以800 ng/L为上限时, 其诊断敏感度92.5%、诊断特异度94.3%、诊断准确度93.2%、阳性预测值96.1%和阴性预测值89.3%, 与AFP联检增至96.3%; Wnt3a的受试者工作特征(receive operating characteristic, ROC)曲线面积为0.99, 显著高于AFP的0.71. 另在肝癌临床各分期中, Wnt3a的阳性度均较高, 显示Wnt通路中关键信号分子Wnt3a表达与肝癌的进展相关, 为肝癌特异诊断和预后标志物^[13,14].

2 癌胚性GPC-3表达与肝癌的特异诊断

GPC-3属硫酸乙酰肝素蛋白聚糖家族的一种66 kDa蛋白, 位于人染色体Xq26.1区, 基因组全长结构>900 kb, 5'端朝向端粒区, 3'端朝向中心粒区, 由8个外显子和7个内含子组成, 启动子区有许多转录因子结合位点, 包括6个SP1结构, 7个AP2结构, 2个CAAT盒, 产生2130 bp的转录子, 编码含580个氨基酸残基的GPC-3蛋白质前体. 羧基端与糖基磷脂酰肌醇共价结合而锚定于细胞膜上, 氨基端游离于胞外, 以多个二硫键连接, 具球形立体结构, 蛋白聚糖由核心蛋白和糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAG)

侧链构成, GAG侧链为肝素和硫酸乙酰肝素, 后者插入位点由羧基端50个氨基酸残基决定, 使该链靠近细胞膜, 分布于细胞表面和胞外基质^[15]. 此外, GPC-3的氨基末端在A³⁵⁸和S³⁵⁹间被切开而获得一种分泌型信号蛋白. 新近发现GPC-3可通过调控Wnts、Hhs信号通路、成纤维生长因子、骨形态发生蛋白、Suifataase、胰岛素样生长因子II在肿瘤增殖和分化中起重要作用. GPC-3在Wnt信号通路中发挥促进作用, 促进Wnt与受体蛋白Frizzled结合, 激活Wnt信号通路, 同时在Hh信号通路中发挥抑制作用, 与Patched竞争结合Hh, 阻断信号触发器Patched与Smoothened的结合, 导致Hh内吞和降解, 而抑制Hh信号通路^[12,16].

胎肝组织中GPC-3高表达, 正常肝组织中无表达, 肝癌组织中GPC-3呈过表达状态; 肝癌动态发生模型显示^[17]: 肝细胞恶性转化过程中GPC-3 mRNA呈进行性增高表达, 肝细胞变性组阳性率达83.3%, 癌前病变组和癌变组均为100%. 人肝癌与良性肝组织GPC-3呈极明显的差异表达; HCV感染后肝硬化患者<2 cm小肝癌组织GPC-3表达率100%, 其他良性肝病和正常肝组织均未见表达. 综合文献发现癌组织GPC-3表达率达81.5%, 癌旁及远癌组织无表达; 以组织芯片分析癌组织GPC-3表达, 在伴肝硬化背景癌组织阳性率为90%, 而无肝硬化背景的癌组织阳性率为64%; 肝腺瘤组织阳性率为48%, 良性结节阳性率仅3%, 据此区分良性结节、肝腺瘤和肝癌, 显示GPC-3是肝癌早期诊断标志物, 其敏感性69%, 特异性91%. 癌胚性GPC-3促肝癌形成, 其表达为肝癌早期诊断敏感、特异的分子标志物^[18-20], 且高表达患者预后差^[21].

3 微小RNA与肝癌诊断

非编码miRNAs由22-24个核苷酸组成(图1), 已报道的超过1000多种, 可分为致癌和抑癌性miRNAs, 他参与胚胎发育, 细胞增殖、分化和凋亡等过程, 转录后可调节相关基因表达, 在干细胞分化、新血管生成、癌细胞浸润与转移过程中发挥作用. 癌组织及循环血miRNAs表达异常, 在肝癌筛查、诊断、监测、治疗和预后评估中具有一定临床价值^[22-24]. 致癌miRNAs在肝癌组织及患者循环血中高表达, 其作用类似于癌基因如miR-155、miR-221、

□ 相关报道
Pan等发现肝癌患者Wnt3a表达明显异常, 如以800 ng/L为限诊断肝癌的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值均在90%左右, 与AFP联检达96%; 经受试者工作曲线证实, 明显优于AFP, 为肝癌早期特异诊断最有前景的新标志物.

创新盘点

针对AFP水平诊断早期肝癌的限制, 重点评述了近期肝癌相关通路关键信号分子Wnt3a、循环血肿瘤细胞、LncNA、miRNA和循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 等分子标志, 监测肝细胞恶性转化及特异诊断肝癌技术的研发与临床应用前景。

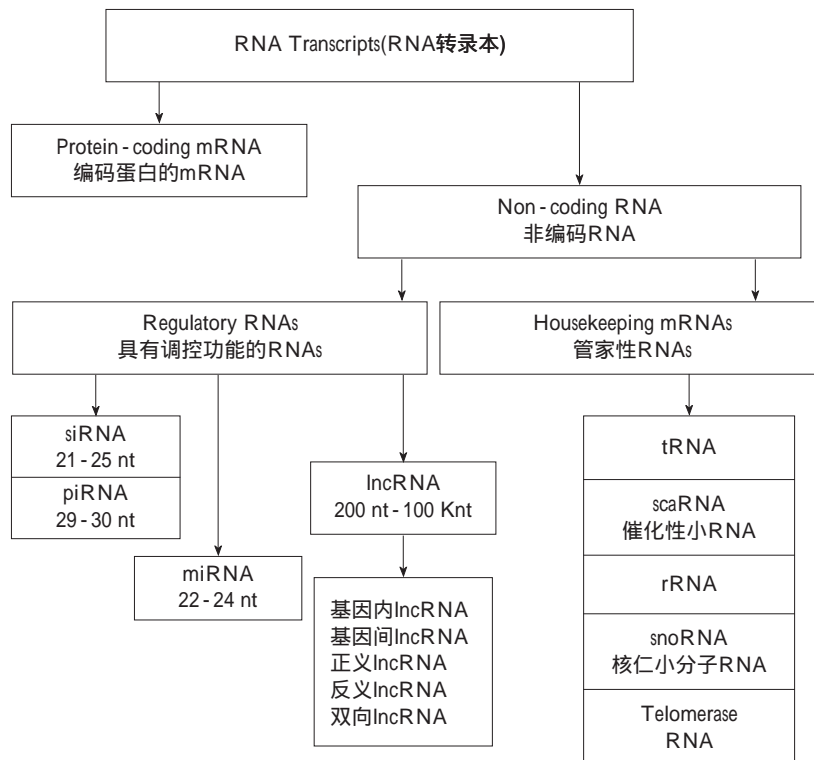


图1 非编码RNA中的miRNA与lncRNA. miRNA: 微小RNA; lncRNA: 长链非编码RNA.

miR-222、*miR-21*和*miR-106a*过表达, 可促进癌细胞侵袭与转移、加速细胞周期及抗凋亡; 抑癌性miRNAs在正常肝组织中过表达, 其作用类似于抑癌基因如*miR-222*、*miR-126*和*miR-375*等^[25,26]. 提示外周血及组织中miRNAs在肝癌致病因素中起关键作用, 如影响多种重要的信号通路如p53、p21、PTEN、PI3K-AKT、c-Myc和STAT3^[27,28].

积累的报道显示有多种miRNAs用于肝癌诊断, 然而其阳性率差异颇大, 多数为广谱性肿瘤标志, 对肝癌诊断缺乏特异性^[29,30]. 如在HBV相关性肝癌, 血液中miR-490-3p、miR-155-5p、miR-210-3、pmiR-24-3p和miR-335-5p表达明显异常, 发现miR-24-3p异常与肝癌发生血管浸润相关, 诊断肝癌的受试者工作ROC曲线下面积为0.63, 与血AFP联检的ROC为0.83; 然而对48份配对的肝癌与癌周组织miRNAs表达的丰度分析, 发现总共有33种miRNAs异常, 其中5种表达上调(miR-182、miR-183、miR-10b、miR-21和miR-452), 28种表达下调, 占84.8%; 依据33种miRNAs的表达谱型, 评价48对配对癌与非癌组织的灵敏度为91.7%, 特异性为100%, 阴性预测值为92.3%, 阳性预测值100%, 判别准确率95.8%和错判

率4.1%; 同样以该谱型评价302例非配对癌与非癌组的灵敏度为99.0%, 特异性为97.9%, 阳性预测值为99.7%, 阴性预测值为94.0%, 判别准确率98.5%而错判率仅1.5%^[31,32]. 血清microRNA classifier有助于亚临床肝癌的诊断^[33], 优于AFP, 具有一定的临床应用前景.

4 lncRNA异常与肝癌诊断

lncRNA是近来肝癌研究的一个全新热点^[34,35], 约占80%非编码RNA的lncRNA为200-100k nt的RNA分子位于细胞浆或细胞核内(图1), 可进一步分为: 基因内lncRNA、基因间lncRNA、正义lncRNA、反义lncRNA和双向lncRNA, 由RNA聚合酶II转录, 与编码蛋白的mRNA异同, lncRNA不具备典型的启动密码子、启动子保守区、开放阅读框及终止密码子, 不具编码蛋白功能, 或仅能编码100个氨基酸多肽, 在表观遗传、转录及转录后等方面调控基因表达, 广泛参与肝癌发生、进展, 机制极其复杂^[36,37]. 对肝癌发生起促进作用的lncRNAs称为“促癌lncRNA”, 呈增加表达对肝癌进展起促进作用, 与内皮细胞间质转化、增殖、转移等密切相关; 对肝癌发生起抑制作用的lncRNA称为“抑癌lncRNA”, 表达减少抑癌作用逐步

表 1 近年循环血CTC检测与肝癌诊断

文献	n	患者构成	患者背景	对照组构成	检测方法	阳性率(%)
Choi等 ^[49] 2015	81	80%乙型肝炎; 11%丙型肝炎; 4%酒精性; 59%伴肝硬化	手术64, 肝移植17	16例肝功能正常志愿者	RT-PCR(K19, CD44)	22.2
Fang等 ^[50] 2014	42	55%伴肝硬化	术前/术后、TACE	20例(健康10例, 良性肝病10例)	CellSearch™	52.3
Guo等 ^[51] 2014	299	乙型肝炎90%, 90%伴肝硬化	手术157, TACE 76, 射频消融术66	120例(健康71例, 良性肝病25例, 良性肿瘤24例)	CellSearch™	42.6
Li等 ^[52] 2014	27	未显示	未显示	61例(良性肝病34例, 健康15例, 非肝肿瘤12例)	CellSearch™	88.9
Morris等 ^[53] 2014	52	38%酒精性, 乙型肝炎占8%, 糖尿病占12%	未治疗	未显示	CellSearch™	28.0
Mu等 ^[54] 2014	62	乙型肝炎占95.2%	未显示	22例(良性肝病7例, 健康15例)	ISET	100.0
Kelley等 ^[55] 2015	20	乙型肝炎25%, 丙型肝炎45%, 乙+丙10%; 酒精性5%; 非酒精性脂肪肝10%	未显示	10例(良性肝病)	CellSearch™	40.0
Wang等 ^[56] 2016	42	乙型肝炎: 81%, 丙型肝炎: 2%, 非乙非丙: 17%	未显示	未显示	CTC-Chip	59.5
Zhang等 ^[57] 2016	36	未显示	未显示	未显示	CTC-Chip	100.0

CTC: 循环血肿瘤细胞; TACE: 经导管动脉化学栓塞术; RT-PCR: 逆转录聚合酶链反应; ISET: 按上皮肿瘤细胞大小分离。

变小, 与患者预后等密切相关。正常肝脏促癌lncRNA和抑癌lncRNA共同参与细胞增殖和分化调节, 两者处于平衡状态, 然而在促癌因子的作用下这种平衡状态被打破^[38,39]。

对HBV和HCV相关肝癌lncRNA差异表达分析, 显示101种lncRNA, 鉴定出癌与癌周组明显差异的新lncRNA, 如肝炎病毒感染特异lncRNA: 如与HBV相关HCC的PCAT-29、与HCV相关HCC的aHIF和PAR5, 与HDV相关HCC则为Y3, 而BC017743、BC043430和LINCO1152 3种lncRNA则在不同致病因素的肝癌组织中同时表达^[40]。HCC患者肝癌高表达转录本HULC明显高于健康组, 同时在EdmondsonIII-IV级和HBV-HCC患者血表达较高, ROC曲线下面积达0.86。HCC患者血lncRNA-uc003wbd和lncRNA-AF085935明显高于健康组, ROC分别为0.96和0.86^[41]。对lncRNA-TCF7(lncRNA termed TCF7)以健康者为参考, 肝硬化正常, 癌旁及HCC组分别增高5、100倍^[42]。对81例HCC患者SRHC癌组织明显低于癌旁组, 在AFP ≥ 20 $\mu\text{g/L}$ 的HCC患者SRHC高表达组与低表达间差异明显^[43], 提示某些特异型lncRNA可作为肝癌诊断的新分子

标志物, 但仍有待大样本的临床研究^[44,45]。

5 循环血DNA检测与肝癌诊断

液体活检主要包括循环DNA、肿瘤细胞及外泌体检测, 是MIT Technology Review发布的十大突破技术(2015), 通过分析血、尿或唾液等标本中游离CTC、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、小分子RNA及lncRNA等辅助诊断肝癌^[46,47]。与组织活检相比具有创伤小、可重复、均化异质性、实时判断疗效, 动态观察肝癌发展而指导个性化用药等优点^[48]。尽管CTC发现已100多年, 但近期用于HCC诊断的文献较多(表1), CTC诊断阳性率变化范围较大(22%-100%)^[49-57], 从癌细胞遗落信息或死亡残骸中探寻变异密码^[58], 正成为肝癌诊断的前沿热点。所捕获的游离核酸反映患者信息, 蕴藏着广阔的诊断应用前景, 然而该技术尚未发挥实质性作用^[59,60]。

6 结论

肝癌发生机制极其复杂, 早期诊断和如何监测肝细胞恶性转化仍是医学难题, 且有效治疗取决于早期准确诊断^[61,62]。晚期肝癌加之MDR

应用要点

尽管肝癌准确诊断相关标志如Wnt3a及GPC-3异常有助于肝癌诊断和良、恶性肝病鉴别; 但miRNA、lncRNA和ctDNA临床应用亟待解决统一命名, 统一样本, 内参等; ctDNA及GPC-3虽特异但敏感性差, 且须大样本多中心验证。

□ 同行评价

本文综述了HCC目前新的分子诊断标志物及临床应用, 文献量大, 有一定的可读性。

形成, 使放化疗、介入与手术等作用有限^[63,64]。综上所述, 尽管肝癌早期准确诊断的相关标志研究已取得显著进步, Wnt信号通路关键分子Wnt3a及上游GPC-3浓度异常, 有助于肝癌诊断和良、恶性肝病的鉴别; 但临床应用亟待解决的问题仍较多, 如miRNA、lncRNA和ctDNA命名混乱, 虽创伤小、可重复, 非人内参兼容/可比性差, 需统一检测样本; ctDNA及GPC-3特异性好, 但敏感性需提高, 仍须大样本、多中心验证。随着基因沉默、置换、增补、矫正、分子剪接、靶向干预和单抗封闭相关信号分子或作为放射性核素、药物和毒素等载体及免疫治疗等应用^[65,66], 特异分子标志物除诊断外, 如以此为靶点与手术、介入、化疗或放疗等结合, 在改善患者疗效, 延长患者存活时间方面具有应用前景^[67,68]。

7 参考文献

- Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatology* 2016; 2: 163-186 [PMID: 28042609 DOI: 10.1051/2394-5079.2016.05]
- Chacko S, Samanta S. "Hepatocellular carcinoma: A life-threatening disease". *Biomed Pharmacother* 2016; 84: 1679-1688 [PMID: 27823920 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.10.078]
- Manthravadi S, Paleti S, Pandya P. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017; 140: 1042-1049 [PMID: 27861842 DOI: 10.1002/ijc.30521]
- Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017; 37 Suppl 1: 81-84 [PMID: 28052624 DOI: 10.1111/liv.13299]
- Nuño Solinís R, Arratibel Ugarte P, Rojo A, Sanchez Gonzalez Y. Value of Treating All Stages of Chronic Hepatitis C: A Comprehensive Review of Clinical and Economic Evidence. *Infect Dis Ther* 2016; 5: 491-508 [PMID: 27783223 DOI: 10.1007/s40121-016-0134-x]
- Choi SH, Park JY. Regulation of the hypoxic tumor environment in hepatocellular carcinoma using RNA interference. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 3 [PMID: 28053598 DOI: 10.1186/s12935-016-0374-6]
- Kirstein MM, Vogel A. The pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2014; 32: 545-553 [PMID: 25034287 DOI: 10.1055/s-0034-1384878]
- Lee H, Yoon JH, Kim H, Yi NJ, Hong SK, Yoon KC, Kim HS, Ahn SW, Choi JY, Choi Y, Lee HW, Yi JY, Lee KB, Lee KW, Suh KS. False Positive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Liver Resection Patients. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 315-320 [PMID: 28049244 DOI: 10.3346/jkms.2017.32.2.315]
- Duchartre Y, Kim YM, Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 141-149 [PMID: 26775730 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.12.005]
- Gao C, Xiao G, Hu J. Regulation of Wnt/ β -catenin signaling by posttranslational modifications. *Cell Biosci* 2014; 4: 13 [PMID: 24594309 DOI: 10.1186/2045-3701-4-13]
- Huang S, Xie Y, Yang P, Chen P, Zhang L. HCV core protein-induced down-regulation of microRNA-152 promoted aberrant proliferation by regulating Wnt1 in HepG2 cells. *PLoS One* 2014; 9: e81730 [PMID: 24416131 DOI: 10.1371/journal.pone.0081730]
- Yao M, Wang L, Fang M, Zheng W, Dong Z, Yao D. Advances in the study of oncofetal antigen glypican-3 expression in HBV-related hepatocellular carcinoma. *Biosci Trends* 2016; 10: 337-343 [PMID: 27795482 DOI: 10.5582/bst.2016.01176]
- Pan L, Yao M, Zheng W, Gu J, Yang X, Qiu L, Cai Y, Wu W, Yao D. Abnormality of Wnt3a expression as novel specific biomarker for diagnosis and differentiation of hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2016; 37: 5561-5568 [PMID: 26577850 DOI: 10.1007/s13277-015-4413-z]
- Pan LH, Yao M, Cai Y, Gu JJ, Yang XL, Wang L, Yao DF. Oncogenic Wnt3a expression as an estimable prognostic marker for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3829-3836 [PMID: 27076768 DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3829]
- Wu Y, Liu H, Ding H. GPC-3 in hepatocellular carcinoma: current perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 63-67 [PMID: 27878117 DOI: 10.2147/JHC.S116513]
- Dong Z, Yao M, Wang L, Yang J, Yao D. Down-regulating glypican-3 expression: molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Mini Rev Med Chem* 2014; 14: 1183-1193 [PMID: 25553423 DOI: 10.2174/1389557515666150101105135]
- Yao M, Yao DF, Bian YZ, Zhang CG, Qiu LW, Wu W, Sai WL, Yang JL, Zhang HJ. Oncofetal antigen glypican-3 as a promising early diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 289-294 [PMID: 21669573 DOI: 10.1016/S1499-3872(11)60048-9]
- Yao M, Pan LH, Yao DF. Glypican-3 as a specific biomarker for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 122-123 [PMID: 25865682 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60350-2]
- Yao M, Wang L, Dong Z, Qian Q, Shi Y, Yu D, Wang S, Zheng W, Yao D. Glypican-3 as an emerging molecular target for hepatocellular carcinoma gene therapy. *Tumour Biol* 2014; 35: 5857-5868 [PMID: 24633918 DOI: 10.1007/s13277-014-1776-5]
- Yao M, Yao DF, Bian YZ, Wu W, Yan XD, Yu DD, Qiu LW, Yang JL, Zhang HJ, Sai WL, Chen J. Values of circulating GPC-3 mRNA and alpha-fetoprotein in detecting patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 171-179 [PMID: 23558072 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60028-4]
- Brückner L. Diabetic osteoarthropathy--not a primary indication for amputation. *Zentralbl Chir* 1989; 114: 241-252 [PMID: 2728646 DOI: 10.18632/oncotarget.9892]
- Xu J, Li J, Zheng TH, Bai L, Liu ZJ. MicroRNAs in the Occurrence and Development of Primary

- Hepatocellular Carcinoma. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25: 971-975 [PMID: 28028963 DOI: 10.17219/acem/36460]
- 23 Shen S, Lin Y, Yuan X, Shen L, Chen J, Chen L, Qin L, Shen B. Biomarker MicroRNAs for Diagnosis, Prognosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Functional Survey and Comparison. *Sci Rep* 2016; 6: 38311 [PMID: 27917899 DOI: 10.1038/srep38311]
 - 24 Reichl P, Mikulits W. Accuracy of novel diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: An update for clinicians (Review). *Oncol Rep* 2016; 36: 613-625 [PMID: 27278244 DOI: 10.3892/or.2016.4842]
 - 25 Fiorino S, Bacchi-Reggiani ML, Visani M, Acquaviva G, Fornelli A, Masetti M, Tura A, Grizzi F, Zanello M, Mastrangelo L, Lombardi R, Di Tommaso L, Bondi A, Sabbatani S, Domanico A, Fabbri C, Leandri P, Pession A, Jovine E, de Biase D. MicroRNAs as possible biomarkers for diagnosis and prognosis of hepatitis B- and C-related-hepatocellular-carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3907-3936 [PMID: 27099435 DOI: 10.3748/wjg.v22.i15.3907]
 - 26 Wang L, Yue Y, Wang X, Jin H. Function and clinical potential of microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2015; 10: 3345-3353 [PMID: 26788134 DOI: 10.3892/ol.2015.3759]
 - 27 Mirzaei HR, Sahebkar A, Mohammadi M, Yari R, Salehi H, Jafari MH, Namdar A, Khabazian E, Jaafari MR, Mirzaei H. Circulating microRNAs in Hepatocellular Carcinoma: Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 5257-5269 [PMID: 26935703 DOI: 10.2174/1381612822666160303110838]
 - 28 Lee CH, Kim JH, Lee SW. The Role of MicroRNA in Pathogenesis and as Markers of HCV Chronic Infection. *Curr Drug Targets* 2016 Apr 1. [Epub ahead of print] [PMID: 27033188 DOI: 10.2174/1389450117666160401125213]
 - 29 He S, Hu XW, Wang D, Han LF, Zhang DC, Wei C. Accuracy of microRNAs for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 405-417 [PMID: 27016891 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.02.001]
 - 30 Afonso MB, Rodrigues PM, Simão AL, Castro RE. Circulating microRNAs as Potential Biomarkers in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Med* 2016; 5: pii E30 [PMID: 26950158 DOI: 10.3390/jcm5030030]
 - 31 Shen J, Siegel AB, Remotti H, Wang Q, Santella RM. Identifying microRNA panels specifically associated with hepatocellular carcinoma and its different etiologies. *Hepatoma Res* 2016; 2: 151-162 [DOI: 10.20517/2394-5079.2015.66]
 - 32 Huang JT, Liu SM, Ma H, Yang Y, Zhang X, Sun H, Zhang X, Xu J, Wang J. Systematic Review and Meta-Analysis: Circulating miRNAs for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *J Cell Physiol* 2016; 231: 328-335 [PMID: 26291451 DOI: 10.1002/jcp.25135]
 - 33 Lin XJ, Chong Y, Guo ZW, Xie C, Yang XJ, Zhang Q, Li SP, Xiong Y, Yuan Y, Min J, Jia WH, Jie Y, Chen MS, Chen MX, Fang JH, Zeng C, Zhang Y, Guo RP, Wu Y, Lin G, Zheng L, Zhuang SM. A serum microRNA classifier for early detection of hepatocellular carcinoma: a multicentre, retrospective, longitudinal biomarker identification study with a nested case-control study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 804-815 [PMID: 26088272 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00048-0]
 - 34 Liu YR, Tang RX, Huang WT, Ren FH, He RQ, Yang LH, Luo DZ, Dang YW, Chen G. Long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma: Novel insights into their mechanism. *World J Hepatol* 2015; 7: 2781-2791 [PMID: 26668690 DOI: 10.4254/wjh.v7.i28.2781]
 - 35 Li C, Chen J, Zhang K, Feng B, Wang R, Chen L. Progress and Prospects of Long Noncoding RNAs (lncRNAs) in Hepatocellular Carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36: 423-434 [PMID: 25968300 DOI: 10.1159/000430109]
 - 36 Yang X, Xie X, Xiao YF, Xie R, Hu CJ, Tang B, Li BS, Yang SM. The emergence of long non-coding RNAs in the tumorigenesis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2015; 360: 119-124 [PMID: 25721084 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.035]
 - 37 Huang JL, Zheng L, Hu YW, Wang Q. Characteristics of long non-coding RNA and its relation to hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2014; 35: 507-514 [PMID: 24296588 DOI: 10.1093/carcin/bgt405]
 - 38 Zhang Q, Matsuura K, Kleiner DE, Zamboni F, Alter HJ, Farci P. Analysis of long noncoding RNA expression in hepatocellular carcinoma of different viral etiology. *J Transl Med* 2016; 14: 328 [PMID: 27894309 DOI: 10.1186/s12967-016-1085-4]
 - 39 Gong X, Wei W, Chen L, Xia Z, Yu C. Comprehensive analysis of long non-coding RNA expression profiles in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 42422-42430 [PMID: 27285756 DOI: 10.18632/oncotarget.9880]
 - 40 Zhu J, Liu S, Ye F, Shen Y, Tie Y, Zhu J, Jin Y, Zheng X, Wu Y, Fu H. The long noncoding RNA expression profile of hepatocellular carcinoma identified by microarray analysis. *PLoS One* 2014; 9: e101707 [PMID: 25025236 DOI: 10.1371/journal.pone.0101707]
 - 41 Lu J, Xie F, Geng L, Shen W, Sui C, Yang J. Investigation of serum lncRNA-uc003wbd and lncRNA-AF085935 expression profile in patients with hepatocellular carcinoma and HBV. *Tumour Biol* 2015; 36: 3231-3236 [PMID: 25501706 DOI: 10.1007/s13277-014-2951-4]
 - 42 Wang Y, He L, Du Y, Zhu P, Huang G, Luo J, Yan X, Ye B, Li C, Xia P, Zhang G, Tian Y, Chen R, Fan Z. The long noncoding RNA lncTCF7 promotes self-renewal of human liver cancer stem cells through activation of Wnt signaling. *Cell Stem Cell* 2015; 16: 413-425 [PMID: 25842979 DOI: 10.1016/j.stem.2015.03.003]
 - 43 Zheng H, Yang S, Yang Y, Yuan SX, Wu FQ, Wang LL, Yan HL, Sun SH, Zhou WP. Epigenetically silenced long noncoding-SRHC promotes proliferation of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1195-1203 [PMID: 25512078 DOI: 10.1007/s00432-014-1871-4]
 - 44 He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*

- 2014; 344: 20-27 [PMID: 24183851 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.021]
- 45 Qu Z, Yuan CH, Yin CQ, Guan Q, Chen H, Wang FB. Meta-analysis of the prognostic value of abnormally expressed lncRNAs in hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 5143-5152 [PMID: 27574455 DOI: 10.2147/OTT]
- 46 Zhou J, Huang A, Yang XR. Liquid Biopsy and its Potential for Management of Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2016; 47: 157-167 [PMID: 26969471 DOI: 10.1007/s12029-016-9801-0]
- 47 Tang JC, Feng YL, Guo T, Xie AY, Cai XJ. Circulating tumor DNA in hepatocellular carcinoma: trends and challenges. *Cell Biosci* 2016; 6: 32 [PMID: 27182434 DOI: 10.1186/s13578-016-0100-z]
- 48 Su YH, Lin SY, Song W, Jain S. DNA markers in molecular diagnostics for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14: 803-817 [PMID: 25098554 DOI: 10.1586/14737159.2014.946908]
- 49 Choi GH, Kim GI, Yoo JE, Na DC, Han DH, Roh YH, Park YN, Choi JS. Increased Expression of Circulating Cancer Stem Cell Markers During the Perioperative Period Predicts Early Recurrence After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: S1444-S1452 [PMID: 25791790 DOI: 10.1245/s10434-015-4480-9]
- 50 Fang ZT, Zhang W, Wang GZ, Zhou B, Yang GW, Qu XD, Liu R, Qian S, Zhu L, Liu LX, Wang JH. Circulating tumor cells in the central and peripheral venous compartment - assessing hematogenous dissemination after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1311-1318 [PMID: 25071374 DOI: 10.2147/ott.s62605]
- 51 Guo W, Yang XR, Sun YF, Shen MN, Ma XL, Wu J, Zhang CY, Zhou Y, Xu Y, Hu B, Zhang X, Zhou J, Fan J. Clinical significance of EpCAM mRNA-positive circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma by an optimized negative enrichment and qRT-PCR-based platform. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 4794-4805 [PMID: 25009297 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0251]
- 52 Li J, Chen L, Zhang X, Zhang Y, Liu H, Sun B, Zhao L, Ge N, Qian H, Yang Y, Wu M, Yin Z. Detection of circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma using antibodies against asialoglycoprotein receptor, carbamoyl phosphate synthetase 1 and pan-cytokeratin. *PLoS One* 2014; 9: e96185 [PMID: 24763545 DOI: 10.1371/journal.pone.0096185]
- 53 Morris KL, Tugwood JD, Khoja L, Lancashire M, Sloane R, Burt D, Shenjere P, Zhou C, Hodgson C, Ohtomo T, Katoh A, Ishiguro T, Valle JW, Dive C. Circulating biomarkers in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 323-332 [PMID: 24923562 DOI: 10.1007/s00280-014-2508-7]
- 54 Mu H, Lin KX, Zhao H, Xing S, Li C, Liu F, Lu HZ, Zhang Z, Sun YL, Yan XY, Cai JQ, Zhao XH. Identification of biomarkers for hepatocellular carcinoma by semiquantitative immunocytochemistry. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5826-5838 [PMID: 24914343 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5826]
- 55 Kelley RK, Magbanua MJ, Butler TM, Collisson EA, Hwang J, Sidiropoulos N, Evason K, McWhirter RM, Hameed B, Wayne EM, Yao FY, Venook AP, Park JW. Circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma: a pilot study of detection, enumeration, and next-generation sequencing in cases and controls. *BMC Cancer* 2015; 15: 206 [PMID: 25884197 DOI: 10.1186/s12885-015-1195-z]
- 56 Wang S, Zhang C, Wang G, Cheng B, Wang Y, Chen F, Chen Y, Feng M, Xiong B. Aptamer-Mediated Transparent-Biocompatible Nanostructured Surfaces for Hepatocellular Circulating Tumor Cells Enrichment. *Theranostics* 2016; 6: 1877-1886 [PMID: 27570557 DOI: 10.7150/thno.15284]
- 57 Zhang Y, Zhang X, Zhang J, Sun B, Zheng L, Li J, Liu S, Sui G, Yin Z. Microfluidic chip for isolation of viable circulating tumor cells of hepatocellular carcinoma for their culture and drug sensitivity assay. *Cancer Biol Ther* 2016; 17: 1177-1187 [PMID: 27662377 DOI: 10.1080/15384047.2016.1235665]
- 58 Zhang Y, Li J, Cao L, Xu W, Yin Z. Circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma: detection techniques, clinical implications, and future perspectives. *Semin Oncol* 2012; 39: 449-460 [PMID: 22846862 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.05.012]
- 59 Zhou J, Shi YH, Fan J. Circulating cell-free nucleic acids: promising biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2012; 39: 440-448 [PMID: 22846861 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.05.013]
- 60 Wu LJ, Pan YD, Pei XY, Chen H, Nguyen S, Kashyap A, Liu J, Wu J. Capturing circulating tumor cells of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2012; 326: 17-22 [PMID: 22842097 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.07.024]
- 61 Kamimura K, Kobayashi Y, Takahashi Y, Abe H, Kumaki D, Yokoo T, Kamimura H, Sakai N, Sakamaki A, Abe S, Takamura M, Kawai H, Yamagiwa S, Terai S. Tumor markers for early diagnosis for brain metastasis of hepatocellular carcinoma: A case series and literature review for effective loco-regional treatment. *Cancer Biol Ther* 2017; 18: 79-84 [PMID: 28045618 DOI: 10.1080/15384047.2016.1276134]
- 62 Sia D, Villanueva A, Friedman SL, Llovet JM. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis. *Gastroenterology* 2017; 152: 745-761 [PMID: 28043904 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.048]
- 63 Yuan BH, Li RH, Yuan WP, Yang T, Tong TJ, Peng NF, Li LQ, Zhong JH. Harms and benefits of adoptive immunotherapy for postoperative hepatocellular carcinoma: an updated review. *Oncotarget* 2017 Jan 4. [Epub ahead of print] [PMID: 28061472 DOI: 10.18632/oncotarget.14507]
- 64 Raoul JL, Adhoute X, Gilibert M, Edeline J. How to assess the efficacy or failure of targeted therapy: Deciding when to stop sorafenib in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2016; 8: 1541-1546 [PMID: 28050234 DOI: 10.4254/wjh.v8.i35.1541]
- 65 Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 Jan 5. [Epub ahead of print] [PMID: 28053342 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.193]

- 66 Li G, Staveley-O'Carroll KF, Kimchi ET. Potential of Radiofrequency Ablation in Combination with Immunotherapy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Trials* 2016; 6: pii257 [PMID: 28042519 DOI: 10.4172/2167-0870.1000257]
- 67 Farrell C, Halpen A, Cross TJ, Richardson PD, Johnson P, Joeke EC. Ultrasound surveillance for hepatocellular carcinoma: service evaluation of a radiology-led recall system in a tertiary-referral centre for liver diseases in the UK. *Clin Radiol* 2017; 72: 338.e11-338.e17 [PMID: 28041651 DOI: 10.1016/j.crad.2016.10.019]
- 68 Giovannini C, Bolondi L, Gramantieri L. Targeting Notch3 in Hepatocellular Carcinoma: Molecular Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci* 2016; 18: pii E56 [PMID: 28036048 DOI: 10.3390/ijms18010056]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



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)

微米大黄炭白芨胶对胃黏膜损伤的保护作用及机制

刘 嵩, 时昭红, 马 威, 郭 洁, 刘 敏, 杨家耀

■背景资料

目前对于如何保护损伤后胃黏膜的研究已经从器官水平深入到细胞与分子水平。对胃黏膜损伤的治疗, 传统的治疗方法与内镜下局部给药治疗都有一定的局限性。在中医研究下发现, 联用微米大黄炭与白芨治疗胃黏膜损伤具有更好的效果。

刘嵩, 时昭红, 郭洁, 杨家耀, 武汉市中西医结合医院消化内科 湖北省武汉市 430022

马威, 武汉市中西医结合医院实验中心 湖北省武汉市 430022

刘敏, 湖北中医药大学中西医结合消化科 湖北省武汉市 430065

刘嵩, 硕士, 主要从事胃肠消化方面的研究。

基金项目: 国家中医药管理局《杜建民全国名老中医药专家传承工作室》基金资助项目; 武汉市卫生计生委基金资助项目, No. WZ15Z04.

作者贡献分布: 刘嵩负责数据整理与文章撰写并参与实验; 时昭红、马威、郭洁及刘敏负责实验实施; 马威提供实验试剂; 杨家耀负责试验验收; 时昭红负责文章修改与审核。

通讯作者: 杨家耀, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道215号, 武汉市中西医结合医院消化内科。
yangjiayao@medmail.com.cn
电话: 027-85332307

收稿日期: 2016-11-19

修回日期: 2016-12-17

接受日期: 2016-12-26

在线出版日期: 2017-04-08

Micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin protects against gastric mucosal injury in rats

Song Liu, Zhao-Hong Shi, Wei Ma, Jie Guo, Min Liu, Jia-Yao Yang

Song Liu, Zhao-Hong Shi, Jie Guo, Jia-Yao Yang, Department of Gastroenterology, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Wei Ma, Experimental Center, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Min Liu, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei Province, China

Supported by: "Du Jianmin National Famous Old Chinese Medicine Expert Inheritance Studio" Fund, State Administration of Traditional Chinese Medicine; Foundation of Health and Family Planning Commission of Wuhan, No. WZ15Z04.

Correspondence to: Jia-Yao Yang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Wuhan, 215 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. yangjiayao@medmail.com.cn

Received: 2016-11-19

Revised: 2016-12-11

Accepted: 2016-12-26

Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To investigate whether micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin can protect against gastric mucosal injury by regulating the expression of focal adhesion kinase (FAK), vinculin, and kindlin-2.

METHODS

Eighty SD rats were randomly divided into four groups: control group, model group, micron rhubarb charcoal group, micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin group. After treatment for 14 days, the area of mucosal lesions was detected. Radioimmunoassay was used to detect the contents of prostaglandin E₂ (PGE₂) and gastrin (GAS) in serum, and interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the gastric mucosa. RT-PCR and Western blot were used to detect the mRNA and protein expression of FAK, vinculin and

□同行评议者

刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科; 郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

kindlin-2.

RESULTS

Compared with the control group, the injury area in the gastric mucosa was significantly increased ($P < 0.01$), the content of GAS in serum and the levels of TNF- α and IL-8 in the gastric mucosa ($P < 0.01$) were significantly increased, the content of PGE₂ in serum and the mRNA and protein expression of FAK, vinculin, and kindlin-2 were significantly decreased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the area of gastric mucosal lesions was significantly decreased ($P < 0.01$), the content of GAS in serum and the levels of TNF- α and IL-8 in the gastric mucosa were significantly decreased ($P < 0.01$), the content of PGE₂ in serum and the mRNA and protein expression of FAK, vinculin, and kindlin-2 were significantly increased in the two treatment groups ($P < 0.01$). The changes in the above indexes were more significant in the micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin group than in the micron rhubarb charcoal group.

CONCLUSION

Micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin can significantly improve gastric mucosal injury in rats, and the protective effect may be related to un-regulating the expression of FAK, vinculin, and kindlin-2.

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

Key Words: Micron rhubarb charcoal and Bletilla striata gelatin; Gastric mucosal injury; Adhesion connection; Gastric mucosal barrier

Liu S, Shi ZH, Ma W, Guo J, Liu M, Yang JY. Micron rhubarb charcoal plus Bletilla striata gelatin protects against gastric mucosal injury in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(10): 874-880 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/874.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.874>

摘要

目的

研究微米大黄炭白芨胶调控局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、Vinculin、kindlin-2对胃黏膜损伤的保护作用。

方法

选用80只SD大鼠, 随机分为4组处理: 对照组、模型组、微米大黄炭组、微米大黄炭

白芨胶组。造模后第14天, 检测各组大鼠黏膜损伤面积; 放射免疫法检测各组大鼠血清中前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)、胃泌素(gastrin, GAS)含量及胃黏膜组织白介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)含量; 提取胃组织总RNA和总蛋白, RT-PCR及Western blot检测FAK、Vinculin、kindlin-2的mRNA及蛋白表达。

结果

与对照组相比, 模型组大鼠的胃黏膜损伤面积显著增大($P < 0.01$), 血清中PGE₂含量显著降低($P < 0.01$), GAS含量显著升高($P < 0.01$), 胃黏膜组织中TNF- α 、IL-8的含量显著升高($P < 0.01$), FAK、Vinculin、kindlin-2的mRNA及蛋白表达均显著下降($P < 0.01$); 与模型组相比, 微米大黄炭组与微米大黄炭白芨胶组大鼠胃黏膜损伤面积显著减少($P < 0.01$), 血清中PGE₂含量显著升高($P < 0.01$), GAS含量显著降低($P < 0.01$), 胃黏膜组织中TNF- α 、IL-8的含量显著降低($P < 0.01$), FAK、Vinculin、kindlin-2的mRNA及蛋白表达均显著升高($P < 0.01$), 微米大黄炭白芨胶组各检测指标变化均优于微米大黄炭组。

结论

微米大黄炭白芨胶能显著改善模型大鼠胃黏膜损伤状况, 对损伤胃黏膜的保护作用可能与FAK、Vinculin、kindlin-2的表达增强有关。

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

关键词: 微米大黄炭白芨胶; 胃黏膜损伤; 黏附连接; 胃黏膜屏障

核心提要: 本文从动物、细胞、分子水平对中药有效成分的疗效进行了探讨, 成功构建急性胃黏膜损伤大鼠模型, 发现联用微米大黄炭与白芨治疗胃黏膜损伤具有更好的效果。

刘嵩, 时昭红, 马威, 郭洁, 刘敏, 杨家耀. 微米大黄炭白芨胶对胃黏膜损伤的保护作用及机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 874-880 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/874.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.874>

0 引言

胃黏膜的完整性是保护胃组织抵抗胃酸、各

创新点

本文成功构建急性胃黏膜损伤大鼠模型, 发现微米大黄炭白芨胶能显著减轻大鼠胃黏膜损伤面积, 显著降低胃泌素及炎症因子白介素-8、肿瘤坏死因子- α 分泌, 增强前列腺素E₂分泌, 并能增强黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、Vinculin、kindlin-2的表达, 可以通过重建胃黏膜屏障减轻胃黏膜损伤。

□名词解释

黏着斑激酶 (FAK): 是整合蛋白介导的信号转导中的重要成员, 有酪氨酸蛋白激酶活性, 并可自身磷酸化; 具有类似FAK作用的FAK家族新成员不断发现. 新近发现FAK可抑制细胞凋亡, FAK本身是胱冬肽酶的底物. 作为信号分子的FAK, 还与细胞内其他信号转导通路存在串话, 直接参与了细胞多种功能的调节.

种蛋白酶、胆汁酸、乙醇等的前提. 当胃黏膜受到损伤时, 胃黏膜上皮的细胞会快速的修复缺损, 保持胃黏膜细胞层的完整性; 胃黏膜的保护和修复与胃黏膜细胞的增殖、凋亡和迁移直接相关^[1]. 目前对于如何保护损伤后的胃黏膜的研究已经从器官水平深入到细胞与分子水平.

胃黏膜损伤如果并发出血, 治疗时首先需要止血, 传统的治疗方法是静脉注射药物^[2], 但是该法见效慢, 而且治疗效果不肯定. 目前内镜下局部给药是治疗胃溃疡出血的新兴治疗方法^[3,4], 但是该法对设备的要求较高, 治疗具有一定的局限性, 治疗药物在出血部位不能有效的黏连在一起, 止血效果不是很好. 中医研究发现, 大黄与白芨均具有一定的止血效果^[5,6], 大黄炒炭后对于化瘀止血效果更佳, 白芨煎煮后呈胶状, 除了具有止血功效外, 还具有黏附性^[7], 因此联用微米大黄炭与白芨治疗胃黏膜损伤具有更好的效果. 研究^[8,9]发现, 胃黏膜上皮细胞及细胞间的紧密连接复合体对于胃黏膜上皮屏障的形成具有重要的意义. 连接复合体形成过程中, 除了紧密连接外, 黏附连接对复合体的形成可能也具有一定的作用. 关于微米大黄炭白芨胶对胃黏膜损伤的保护与黏附连接之间的关系还不清楚. Vinculin是一种骨架蛋白, 主要分布于细胞与细胞及细胞与细胞外基质连接处^[10]. 研究^[11,12]发现Vinculin蛋白参与调控黏着斑的许多生物学功能, 如细胞黏附、伸展、迁移等. 黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 的N端与多种受体酪氨酸激酶结合, C端与黏着斑构成中多种蛋白结合, 从而调节细胞与外基质间的黏附连接^[13,14]. kindlin是一种新发现的黏着斑蛋白, 主要通过整合素胞内段结合调控细胞与细胞外基质黏附及细胞与细胞间连接^[15], kindlin-2的主要功能是形成和维持细胞与细胞间的连接.

本研究构建了乙醇引起的急性胃黏膜损伤模型, 探讨了微米大黄炭白芨胶对模型大鼠胃黏膜损伤的保护作用, 并探究微米大黄炭白芨胶作用与黏附连接之间的关系, 以期临床治疗胃黏膜损伤提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠由华中科技大学附属同济医院动物中心提供, 实验动物生产许可证

号: SCXK(湘)2011-0003, 实验动物合格证号: No. 43004700007902. 微米大黄炭、微米大黄炭白芨胶由武汉市中西医结合医院制剂室制备; FAK单抗、Vinculin单抗、kindlin-2单抗、 β -actin单抗及过氧化物酶标记的二抗购自英国Abcam; PrimerScript反转录试剂盒购自大连宝生物工程有限公司; 前列腺素E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)放射免疫分析试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; 胃泌素 (gastrin, GAS)、白介素-8 (interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 含量放射免疫分析试剂盒购自上海研生物科技有限公司; 游标卡尺购自上海赛拓五金工具有限公司; 酶标仪购自美国Thermo.

1.2 方法

1.2.1 大鼠分组及处理: 选SPF级、体质量约为200 g的SD大鼠80只, 根据完全随机法选60只用于制备胃黏膜损伤模型. 大鼠分为4组处理: 对照组, 正常饮食, 生理盐水灌胃 (4 mL/只), 灌胃1次/d; 模型组, 正常饮食, 生理盐水灌胃 (4 mL/只), 灌胃1次/d; 微米大黄炭组, 正常饮食, 给予微米大黄炭 (8 g/kg·d), 灌胃1次/d; 微米大黄炭白芨胶组, 正常饮食, 给予微米大黄炭白芨胶 (12 g/kg·d), 灌胃1次/d. 饲养条件相同.

1.2.2 大鼠模型制备: 各组大鼠均于第13天灌胃后, 禁食不禁水. 第14天给药后1 h, 正常对照组给予1 mL/只生理盐水灌胃; 其余组大鼠均给予5 mL/kg无水乙醇灌胃. 通过观察胃黏膜组织形态判定造模成功与否.

1.2.3 大鼠黏膜损伤检测: 每组随机挑选6只大鼠处死后, 将大鼠仰卧固定于鼠板上, 对腹部进行常规消毒, 沿剑突向下至腹部剪开, 完整切下大鼠的胃组织, 向胃内注射1 mL 40 g/L甲醛, 并置于40 g/L甲醛中浸泡10-15 min以固定组织. 取出胃组织, 沿胃大弯剪开, 使用生理盐水冲洗后, 观察黏膜损伤情况, 并使用游标卡尺测量黏膜损伤的最大长径L及最大宽径W, 按照面积 = $1/(4 \times L \times W \times \pi)$ 计算黏膜损伤面积.

1.2.4 放射免疫法检测血清PGE₂、GAS含量: 每组随机选择6只大鼠麻醉后取心脏采集血液, 离心后上清转移至新的离心管中, 按照放射免疫试剂盒说明进行操作, 检测血清中PGE₂、GAS的含量.

1.2.5 放射免疫法检测胃黏膜组织IL-8、TNF- α 含量: 每组随机选择6只大鼠处死后取

胃组织, 分别刮取各组胃黏膜至离心管中, 称质量后向离心管中加入冰冷的生理盐水制备10%的匀浆液, 按照相应的放射免疫试剂盒说明进行操作, 检测胃黏膜中IL-8、TNF- α 含量。

1.2.6 RT-PCR检测FAK、Vinculin、kindlin-2 mRNA表达: 每组随机挑选6只大鼠, 剪取胃窦部组织, 液氮研磨后加入1 mL TRIzol, 冰上静置30 min, 加入200 μ L氯仿震荡15 s充分混匀, 冰上静置3 min, 离心取上清液至新离心管中, 加入等体积异丙醇, 震荡30 s后置于-20 $^{\circ}$ C放置30 min, 离心取沉淀, 加入1 mL无水乙醇漂洗2次, 待沉淀晾干后加入20 μ L无酶水溶解, 琼脂糖凝胶电泳检测所提取RNA的纯度, 微量核酸仪检测RNA浓度。利用Primer Script反转录试剂盒将RNA反转录成cDNA, 设计引物按照荧光定量试剂盒说明配置反应体系, 样品置于定量PCR仪检测, 并分析mRNA的相对表达水平。

1.2.7 Western blot检测FAK、Vinculin、kindlin-2蛋白表达: 每组随机选6只大鼠, 剪取胃窦部组织, 液氮研磨后, 加入裂解液、蛋白酶抑制剂及PMSF于冰上放置1 h, 离心取上清液, BCA法检测上清中蛋白浓度, 分别取50 μ g制备蛋白样品。配置蛋白胶, 蛋白胶凝固后上样, 电压调至80 V进行电泳30 min, 随后将电压调至120 V继续电泳, 直至溴酚蓝跑出蛋白胶。转膜后使用5%脱脂奶粉室温孵育3 h, 分别加入FAK单抗、Vinculin单抗、kindlin-2单抗、 β -actin单抗作为一抗(1:500), 4 $^{\circ}$ C孵育过夜, TBST清洗后加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:1000)室温孵育1 h, TBST清洗, 加入ECL发光剂进行显影5 min后利用自动凝胶成像系统采集图像, 对蛋白表达进行灰度分析时, 以相对灰度值即目的蛋白灰度值除以 β -actin的灰度值作为结果进行统计。

统计学处理 本研究数据均使用SPSS21.0软件进行处理, 使用GraphPad Prism 5统计软件绘图。组间差异采用单因素方差法进行分析, 所有的数据均以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 来表示, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠胃黏膜损伤检测 每组随机选取6只大鼠, 处死后取出胃组织, 检测胃黏膜损伤面积, 并进行统计, 结果如图1所示, 对照组大鼠经灌胃处理后, 胃黏膜有轻度损伤; 与对照

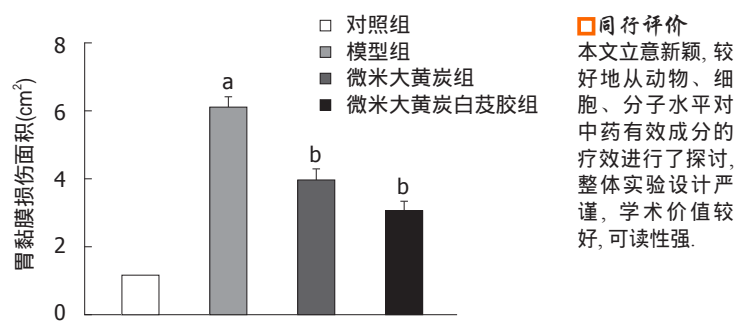


图1 各组大鼠胃黏膜损伤面积统计。* $P < 0.05$ vs 对照组, ^b $P < 0.01$ vs 模型组。

组相比, 模型组大鼠胃黏膜损伤面积显著增多($P < 0.01$), 说明成功建立了胃黏膜损伤模型; 与模型组相比, 微米大黄炭组与微米大黄炭白芨胶组大鼠胃黏膜损伤面积显著减少($P < 0.01$), 微米大黄炭白芨胶组胃黏膜损伤面积更少。

2.2 放射免疫法检测血清PGE₂、GAS含量 每组各选取6只大鼠, 心脏取血后分离上清, 利用放射免疫法检测血清中PGE₂及GAS的含量, 统计结果如图2所示, 与对照组相比, 模型组大鼠血清中PGE₂含量显著降低, GAS含量显著升高, 均具有显著性差异($P < 0.01$); 微米大黄炭组和微米大黄炭白芨胶组大鼠血清中PGE₂含量较模型组显著升高, GAS含量较模型组显著降低, 均具有显著性差异($P < 0.01$), 微米大黄炭白芨胶组血清中PGE₂及GAS含量变化更为显著。

2.3 放射免疫法检测胃黏膜IL-8、TNF- α 含量 每组各选取6只大鼠, 处死后取胃组织, 取胃黏膜称重后制备匀浆, 放射免疫法检测胃黏膜组织中炎症因子IL-8、TNF- α 的含量, 统计结果如图3所示, 与对照组相比, 模型组中TNF- α 、IL-8的含量显著升高($P < 0.01$); 微米大黄炭组和微米大黄炭白芨胶组大鼠胃黏膜组织中TNF- α 、IL-8的含量较模型组显著降低, 差异显著($P < 0.01$), 微米大黄炭白芨胶组TNF- α 、IL-8的含量下降的更显著。

2.4 RT-PCR检测FAK、Vinculin、kindlin-2 mRNA表达 每组随机选取6只大鼠, 提取胃窦部组织总RNA, RT-PCR检测黏附相关基因FAK、Vinculin、kindlin-2的表达, 对照组mRNA表达设为1, 统计结果如图4所示, 与对照组相比, 模型组三者mRNA表达均显著降低($P < 0.01$); 与模型组相比, 微米大黄炭组和微米大黄炭白芨胶组三者mRNA表达显著升高($P < 0.01$), 微米大黄炭白芨胶组三者的表达高

同行评价
本文立意新颖, 较好地从事物、细胞、分子水平对中药有效成分的疗效进行了探讨, 整体实验设计严谨, 学术价值较好, 可读性强。

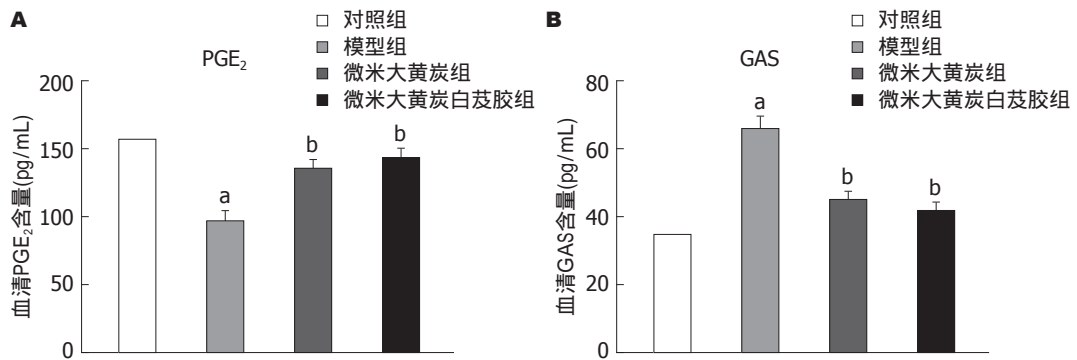


图 2 各组大鼠血清PGE₂及GAS含量检测. A: 大鼠血清PGE₂含量统计; B: 大鼠血清GAS含量统计. ^a $P < 0.05$ vs 对照组, ^b $P < 0.01$ vs 模型组. PGE₂: 前列腺素E₂; GAS: 胃泌素.

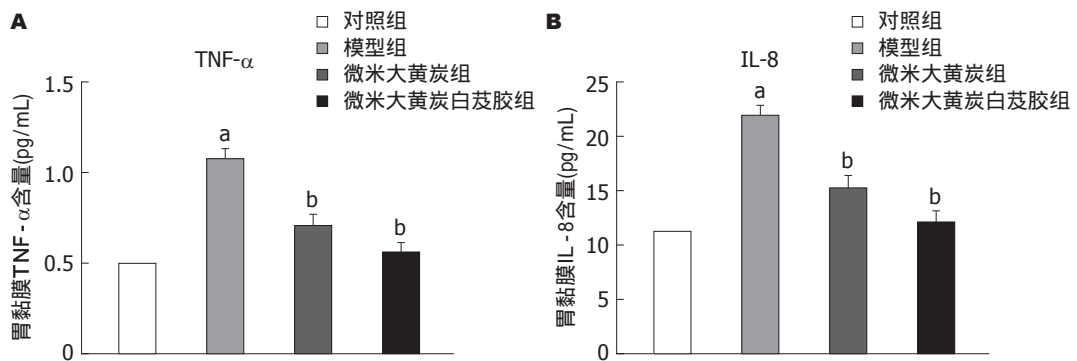


图 3 各组大鼠胃黏膜组织TNF-α及IL-8含量检测. A: 大鼠胃黏膜组织TNF-α含量统计; B: 大鼠胃黏膜组织IL-8含量统计. ^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^b $P < 0.01$ vs 模型组. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-8: 白介素-8.

于微米大黄炭组($P < 0.05$).

2.5 Western blot检测FAK、Vinculin、kindlin-2蛋白表达 每组随机选取6只大鼠, 提取胃窦部组织总蛋白, Western blot检测黏附相关蛋白FAK、Vinculin、kindlin-2的表达, 并进行统计, 结果如图4所示, 与对照组相比, 模型组3种蛋白表达均显著降低($P < 0.01$); 与模型组相比, 微米大黄炭组和微米大黄炭白芨胶组3种蛋白表达显著升高($P < 0.01$), 微米大黄炭白芨胶组三者的表达高于微米大黄炭组($P < 0.05$).

3 讨论

正常状态下胃黏膜的自我保护与外界损伤处于平衡状态, 当乙醇等有害物质对胃黏膜的损害作用超出这一平衡时, 即会诱发胃黏膜损伤的发生. 本研究向大鼠灌服无水乙醇, 检测胃黏膜损伤面积发现, 模型组大鼠胃黏膜损伤面积显著高于对照组, 说明成功构建了胃黏膜损伤大鼠模型.

目前急性胃黏膜损伤涉及到的分子比较多, 主要包括表皮生长因子、血管内皮生长

因子、TGF-α、NO、GAS和PGE₂等^[16]. 其中表皮生长因子可以抑制胃酸的分泌; 血管内皮生长因子具有维持黏膜完整的作用; TGF-α可增加胃黏膜血流; NO通过维持胃黏膜血流而发挥黏膜保护作用; 前列腺素能提高胃黏膜的抗损伤能力, 还有抑制胃酸分泌和清除氧自由基的功能^[17]. GAS具有促进胃酸分泌的作用^[18,19], 胃酸过多分泌会进一步刺激损伤部位, 加剧胃黏膜损伤. PGE₂是一种细胞保护因子, 能抑制胃酸的分泌, 具有保护胃黏膜的作用^[20]. IL-8通过趋化中性粒细胞在炎症部位聚集, 促进溶酶体酶的释放, 加快粒细胞的呼吸代谢, 加剧炎症的发生^[21-23]. TNF-α能诱使白细胞穿出细胞壁, 释放过氧化酶, 加剧胃黏膜损伤, 减慢血流量, 造成胃黏膜防御下降^[24,25]. 分别检测各组大鼠血清中PGE₂、GAS及胃黏膜组织中IL-8、TNF-α的含量, 结果显示, 与对照组相比, 模型组大鼠PGE₂含量显著降低, GAS、IL-8、TNF-α含量均显著升高; 与模型组相比, 微米大黄炭组和微米大黄炭白芨胶组大鼠PGE₂含量显著升高, GAS、IL-8、TNF-α

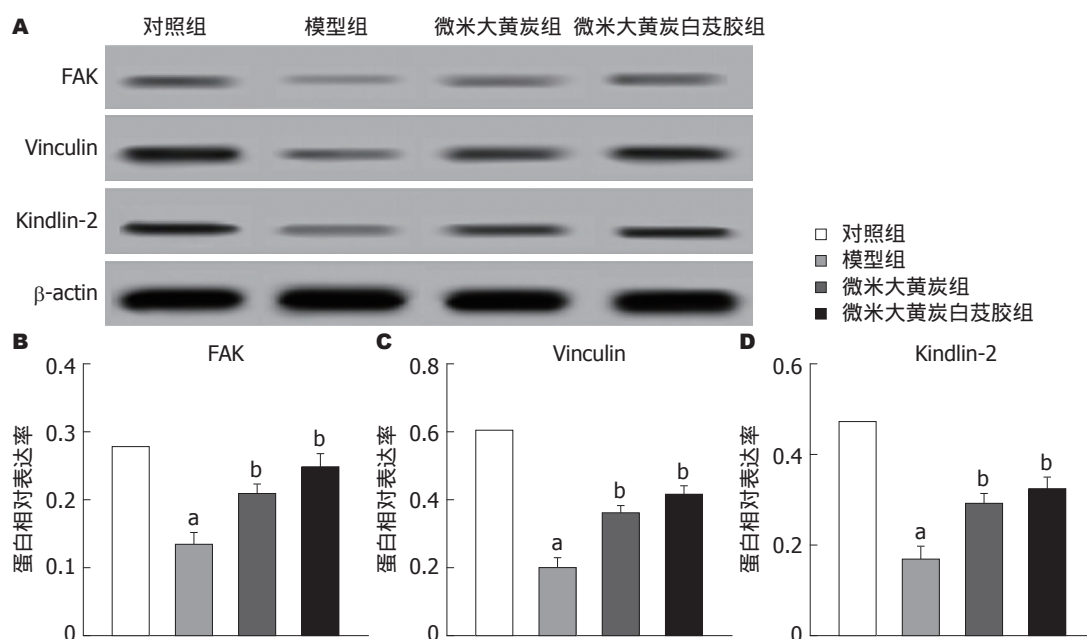


图 4 各组大鼠胃组织FAK、Vinculin、Kindlin-2蛋白表达检测. A: FAK mRNA表达统计; B: FAK蛋白表达统计; C: Vinculin蛋白表达统计; D: Kindlin-2蛋白表达统计. ^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^b $P < 0.01$ vs 模型组. FAK: 黏着斑激酶.

含量显著降低, 但微米大黄炭白芨胶组各种因子含量变化更为显著. 说明微米大黄炭白芨胶能更好的促进PGE₂分泌, 降低GAS及炎症因子IL-8、TNF- α 的分泌.

治疗胃溃疡最重要的是重构胃黏膜屏障, 胃黏膜防御屏障主要由胃黏膜上皮细胞及连接复合体构成^[26]. 连接复合体存在于上皮细胞间, 由紧密连接及黏附连接构成^[27]. 研究发现, 连接复合物的解离或缺失会导致上皮细胞屏障功能损伤. 黏着斑是连接复合体重要的骨架结构, 其形成受黏附相关蛋白的调控^[28-30]. RT-PCR及Western blot检测各组大鼠FAK、Vinculin及kindlin-2的表达, 结果显示, 与对照组相比, 模型组3种蛋白表达均显著降低; 与模型组相比, 微米大黄炭组和微米大黄炭白芨胶组3种蛋白表达显著升高, 微米大黄炭白芨胶组三者的表达高于微米大黄炭组. 说明微米大黄炭白芨胶能显著促进黏附连接的重建.

总之, 微米大黄炭白芨胶能显著减少胃黏膜损伤面积, 增强细胞保护因子PGE₂的分泌, 减弱GAS及炎症因子IL-8、TNF- α 的分泌, 上调黏附相关蛋白的FAK、Vinculin及kindlin-2的表达重建胃黏膜屏障. 以上研究可能为临床上胃黏膜损伤的治疗提供理论基础.

4 参考文献

1 张宏伟, 高辉, 石莎. 急性胃黏膜损伤保护性因子的

- 研究进展. 山东医药 2015; 55: 107-108
- 2 Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, Roncales P, Arruebo M, Arroyo MT, Bujanda L, García-Rodríguez LA, Lanas A. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of Helicobacter Pylori Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 684-689 [PMID: 25895518 DOI: 10.1038/ajg.2015.98]
- 3 王晓云. 胃溃疡出血患者内镜治疗的临床护理要点分析. 中国伤残医学 2016; 24: 157-158
- 4 Fujishiro M, Ikeda Y. Re-bleeding After Endoscopic Hemostasis for Peptic Ulcer Bleeding: Is eNough SAID or Are Other Factors Important? *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1424-1425 [PMID: 26971087 DOI: 10.1007/s10620-016-4098-1]
- 5 周家仍, 徐莉, 罗旋. 胃镜引导下联合注射肾上腺素与喷洒超微大黄粉治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效分析. 中国内镜杂志 2015; 21: 1069-1072
- 6 张国华, 王晓瑜. 血竭、三七、白芨灌肠治疗远端型溃疡性结肠炎的临床疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 140-142
- 7 Mitchell LA, Ward C, Kwon M, Mitchell PO, Quintero DA, Nusrat A, Parkos CA, Koval M. Junctional adhesion molecule A promotes epithelial tight junction assembly to augment lung barrier function. *Am J Pathol* 2015; 185: 372-386 [PMID: 25438062 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.10.010]
- 8 Cichon C, Sabharwal H, Rüter C, Schmidt MA. MicroRNAs regulate tight junction proteins and modulate epithelial/endothelial barrier functions. *Tissue Barriers* 2014; 2: e944446 [PMID: 25610754 DOI: 10.4161/21688362.2014.944446]
- 9 王晓, 崔平, 吴冉, 王蓓, 仇树林. 白芨胶载外源性重组人表皮生长因子促进伤口愈合机制. 中国组织工程研究 2016; 20: 2964-2971
- 10 胡玉霞, 余世春, 王圣男, 方侃. 凉血止血中药的研究进展. 现代中药研究与实践 2014; 28: 66-69
- 11 刘浩. 微米大黄炭联合抗Hp三联疗法治疗Hp阳性活动期胃溃疡的临床研究. 武汉: 湖北中医药大学,

- 2015
- 12 Boyce M, Downen S, Turnbull G, van den Berg F, Zhao CM, Chen D, Black J. Effect of netazepide, a gastrin/CCK2 receptor antagonist, on gastric acid secretion and rabeprazole-induced hypergastrinaemia in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 744-755 [PMID: 25335860 DOI: 10.1111/bcp.12534]
- 13 张洪艳, 顾鑫. 米氮平对慢性胃炎大鼠胃肠动力、胃泌素及胃黏膜影响. *中国临床药理学杂志* 2015; 31: 1632-1634
- 14 于文涛, 方朝义, 李强, 王少贤. 胃炎饮对胃溃疡大鼠胃黏膜前列腺素E2表达的影响. *中国老年学杂志* 2015; 35: 6043-6044
- 15 Lu Z, Orozco A, Mao W, Wang Y, Sutton MN, Yang H, Levine DA, Bast Jr RC. Abstract 1151: IL-8, VEGF and IGF-1 play the important role in ARHI mediated-tumor dormancy in ovarian cancer. *Cancer Research* 2016; 76: 1151 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-1151]
- 16 Visciano C, Liotti F, Prevete N, Cali' G, Franco R, Collina F, de Paulis A, Marone G, Santoro M, Melillo RM. Mast cells induce epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell features in human thyroid cancer cells through an IL-8-Akt-Slug pathway. *Oncogene* 2015; 34: 5175-5186 [PMID: 25619830 DOI: 10.1038/onc.2014.441]
- 17 Santacruz C, Linares M, Garfias Y, Loustaunau LM, Pavon L, Perez-Tapia SM, Jimenez-Martinez MC. Expression of IL-8, IL-6 and IL-1 β in tears as a main characteristic of the immune response in human microbial keratitis. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 4850-4864 [PMID: 25741769 DOI: 10.3390/ijms16034850]
- 18 Barrow AD, Palarasah Y, Bugatti M, Holehouse AS, Byers DE, Holtzman MJ, Vermi W, Skjoldt K, Crouch E, Colonna M. OSCAR is a receptor for surfactant protein D that activates TNF- α release from human CCR2+ inflammatory monocytes. *J Immunol* 2015; 194: 3317-3326 [PMID: 25716998 DOI: 10.4049/jimmunol.1402289]
- 19 Katanov C, Lerrer S, Liubomirski Y, Leider-Trejo L, Meshel T, Bar J, Feniger-Barish R, Kamer I, Soria-Artzi G, Kahani H, Banerjee D, Ben-Baruch A. Regulation of the inflammatory profile of stromal cells in human breast cancer: prominent roles for TNF- α and the NF- κ B pathway. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 87 [PMID: 25928089 DOI: 10.1186/s13287-015-0080-7]
- 20 Caron TJ, Scott KE, Fox JG, Hagen SJ. Tight junction disruption: *Helicobacter pylori* and dysregulation of the gastric mucosal barrier. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11411-11427 [PMID: 26523106 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11411]
- 21 杨淑青, 胡红莲, 欧阳效晴, 谢天宇, 高民. 紧密连接与酸中毒后瘤胃上皮屏障功能的研究进展. *中国兽医杂志* 2014; 50: 59-61
- 22 Xue X, Chen Q, Zhao G, Zhao JY, Duan Z, Zheng PS. The Overexpression of TGF- β and CCN2 in Intrauterine Adhesions Involves the NF- κ B Signaling Pathway. *PLoS One* 2015; 10: e0146159 [PMID: 26719893 DOI: 10.1371/journal.pone.0146159]
- 23 Hirata H, Tatsumi H, Lim CT, Sokabe M. Force-dependent vinculin binding to talin in live cells: a crucial step in anchoring the actin cytoskeleton to focal adhesions. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 306: C607-C620 [PMID: 24452377 DOI: 10.1152/ajpcell.00122.2013]
- 24 Giannone G. Super-resolution links vinculin localization to function in focal adhesions. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 845-847 [PMID: 26123111 DOI: 10.1038/ncb3196]
- 25 Atherton P, Stutchbury B, Jethwa D, Ballestrin C. Mechanosensitive components of integrin adhesions: Role of vinculin. *Exp Cell Res* 2016; 343: 21-27 [PMID: 26607713 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.11.017]
- 26 Jannie KM, Ellerbroek SM, Zhou DW, Chen S, Crompton DJ, García AJ, DeMali KA. Vinculin-dependent actin bundling regulates cell migration and traction forces. *Biochem J* 2015; 465: 383-393 [PMID: 25358683 DOI: 10.1042/BJ20140872]
- 27 Hernández-Corbacho MJ, Canals D, Adada MM, Liu M, Senkal CE, Yi JK, Mao C, Luberto C, Hannun YA, Obeid LM. Tumor Necrosis Factor- α (TNF α)-induced Ceramide Generation via Ceramide Synthases Regulates Loss of Focal Adhesion Kinase (FAK) and Programmed Cell Death. *J Biol Chem* 2015; 290: 25356-25373 [PMID: 26318452 DOI: 10.1074/jbc.M115.658658]
- 28 Chichger H, Braza J, Duong H, Harrington EO. SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2 and focal adhesion kinase protein interactions regulate pulmonary endothelium barrier function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015; 52: 695-707 [PMID: 25317600 DOI: 10.1165/rcmb.2013-0489OC]
- 29 杨玫, 陈曦, 张宏权. 整合素相互作用蛋白Kindlin家族的生物学功能研究进展. *解剖学报* 2014; 45: 865-869
- 30 Guo B, Gao J, Zhan J, Zhang H. Kindlin-2 interacts with and stabilizes EGFR and is required for EGF-induced breast cancer cell migration. *Cancer Lett* 2015; 361: 271-281 [PMID: 25790908 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.03.011]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



实时动态活细胞成像系统在单克隆筛选和克隆形成能力检测中的应用

刘长政, 焦晓磊, 高敦芹, 邢龙彬, 刘辉, 骆莹, 高英堂

刘长政, 高敦芹, 邢龙彬, 天津医科大学三中心临床学院
天津市 300170

焦晓磊, 刘辉, 骆莹, 高英堂, 卫生部人工细胞工程技术研究中心
天津市人工细胞重点实验室 天津市肝胆疾病研究所
天津市第三中心医院 天津市 300170

刘长政, 在读硕士, 主要从事肝癌原代肿瘤细胞培养及细胞异质性方面的研究。

基金项目: 天津市卫计委重点攻关基金资助项目, Nos. 15KG113, 16KG150; 天津市应用基础与前沿技术研究计划青年基金资助项目, No. 15JCQNJC115000。

作者贡献分布: 刘长政与高英堂对此文所作贡献均等; 此课题由高英堂设计; 研究过程由刘长政、焦晓磊、高敦芹及邢龙彬操作完成; 研究所用试剂及分析工具由高英堂提供; 数据分析由刘长政、刘辉及骆莹完成; 本论文写作由刘长政与高英堂完成。

通讯作者: 高英堂, 研究员, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 卫生部人工细胞工程技术研究中心, 天津市人工细胞重点实验室, 天津市肝胆疾病研究所, 天津市第三中心医院。
gaoyt816@163.com
电话: 022-84112148

收稿日期: 2017-01-15
修回日期: 2017-02-15
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-04-08

Real-time live-cell analysis system for screening single tumor cell clones and analyzing their colony-forming ability

Chang-Zheng Liu, Xiao-Lei Jiao, Dun-Qin Gao, Long-Bin Xing, Hui Liu, Ying Luo, Ying-Tang Gao

Chang-Zheng Liu, Dun-Qin Gao, Long-Bin Xing, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Xiao-Lei Jiao, Hui Liu, Ying Luo, Ying-Tang Gao, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Supported by: Key Research Project of Tianjin Healthy Bureau, Nos. 15KG113 and 16KG150; Tianjin Research Project on Basic Sciences and Frontier Technology, No. 15JCQNJC115000.

Correspondence to: Ying-Tang Gao, Researcher, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. gaoyt816@163.com

Received: 2017-01-15
Revised: 2017-02-15
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To screen single tumor cell clones and evaluating their colony-forming ability by IncuCyte ZOOM.

METHODS

Primary tumor cells were isolated by differential digestion and differential adherence method. On the basis of limited dilution, dynamic real-time tracking technology and full aperture imaging technology were used to track single cell clones and evaluate their colony-formation ability.

RESULTS

Six lines of primary tumor cells (TJ3ZX-02

■背景资料
肿瘤异质性已成为近年来研究者关注的热点, 获取并分析大量单个癌细胞及其衍生的单克隆细胞群的生物学特征成为研究肿瘤异质性亟待解决的问题, 而IncuCyte ZOOM为肿瘤异质性的研究提供了一种新的技术手段。

□同行评议者
陈绍勤, 副教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区; 韩双印, 主任医师, 郑州大学人民医院消化内科; 李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科; 王雅棣, 教授, 主任医师, 北京军区总医院放疗科

■ 研发前沿

目前,常用的单克隆筛选和克隆形成率检测方法费时费力且难以保证准确性,寻找一种能准确简便的方法成为亟待解决的问题,本文基于IncuCyte ZOOM系统对克隆筛选和克隆形成率检测进行了阐述。

to 07) were isolated from 30 tumor tissues, and 89 persistently proliferative tumor cell clones were screened from five primary tumor cell lines (TJ3ZX-03 to 07), of which 67 were expanded and cryopreserved. Eighteen monoclonal cell lines were excluded due to the lack of expansion ability, and 28 polyclonal cell lines were excluded because of consisting of two or more cell types as revealed by the Sequence Diagram. The analysis of clone-forming ability of two monoclonal cell strains (TJ3ZX-06-B11, TJ3ZX-07-H11) showed that the clone-forming rates for the plate method (35.17%, 13.17%) were significantly higher than those for IncuCyte ZOOM (23.13%, 5.51%) at 14 d ($P < 0.05$), although there was no significant difference at 21 d (35.63% and 13.22% for IncuCyte ZOOM).

CONCLUSION

IncuCyte ZOOM is simple, accurate and time-saving for screening single clones and measuring their colony-forming ability.

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

Key Words: Primary tumor cells; Monoclonal cell; Colony forming efficiency

Liu CZ, Jiao XL, Gao DQ, Xing LB, Liu H, Luo Y, Gao YT. Real-time live-cell analysis system for screening single tumor cell clones and analyzing their colony-forming ability. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 881-890 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/881.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.881>

摘要

目的

利用IncuCyte ZOOM系统筛选肿瘤细胞单克隆和克隆形成能力检测。

方法

采用差速消化与差速贴壁分离培养原代肿瘤细胞;在有限稀释法基础上,采用IncuCyte ZOOM系统的实时动态追踪和全孔成像技术对肿瘤细胞进行单克隆筛选及克隆形成能力分析。

结果

从30例肿瘤组织中培养6株原代肿瘤细胞(TJ3ZX-02至07),进一步从5株原代肿瘤细胞(TJ3ZX-03至07)中成功筛选出89个持续增殖的单克隆,其中67个克隆扩增培养并

冻存;并且通过时序图准确有效地排除了18个不能持续增殖的单克隆和28个由2个及以上细胞组成的多克隆。2例单克隆株(TJ3ZX-06-B11, TJ3ZX-07-H11)克隆形成能力分析表明,14 d时平皿方法的克隆形成率(35.17%, 13.17%)高于IncuCyte ZOOM 96孔全孔成像(23.13%, 5.51%),且差异有统计学意义($P < 0.05$);延长至21 d时全孔成像的克隆形成率为(35.63%, 13.22%),与平皿方法比较无统计学差异。

结论

IncuCyte ZOOM系统能够简便、准确、省时省力地实现单克隆细胞筛选和克隆形成率检测。

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

关键词: 原代肿瘤细胞; 单克隆细胞; 克隆形成率

核心提要: 利用IncuCyte ZOOM系统进行原代肿瘤细胞的单克隆筛选和克隆形成力检测,该方法使克隆筛选更加简便、准确,时序性图像可判断细胞团来源等诸多优点,为更好的研究肿瘤细胞异质性等生物学特性提供强有力的技术手段。

刘长政, 焦晓磊, 高敦芹, 邢龙彬, 刘辉, 骆莹, 高英堂. 实时动态活细胞成像系统在单克隆筛选和克隆形成能力检测中的应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(10): 881-890 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/881.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.881>

0 引言

肿瘤异质性是恶性肿瘤的重要特征之一,目前多数研究者认为肿瘤异质性和肿瘤干细胞的起源与分化密切相关^[1],其分子机制和临床应用潜能已成为近年来研究者所关注的热点^[2-4].因此,获取并分析大量单个癌细胞及其衍生的单克隆细胞群的生物学特征将是研究肿瘤异质性亟待解决的问题。

目前,常规的细胞检测方法多为终点法,即仅仅给出最终结果,并且往往需要标记、固定或破碎细胞^[5-7];该方法明显的缺点就是无法对细胞的生长过程做出全程的动态监测和分析^[8,9].因此,越来越多具有多种功能、实时观测细胞生长状态的活细胞成像系统用于细胞学检测,其中美国Essen公司开发的第二代

长时间实时动态活细胞成像分析仪(IncuCyte ZOOM)具有高通量(可同时实时监测6块细胞培养板/皿/瓶)、与各型号培养箱兼容可实现长达数月的监测、4倍物镜下对6至384孔培养板均可进行全孔成像以及强大的分析软件等优点,可实现单克隆筛选、监测报告基因^[10]、细胞增殖、迁移与侵袭^[11]、细胞凋亡^[12]、免疫细胞杀伤^[13]、细胞质控、细胞毒性、监测干细胞生长及重编程、三维肿瘤球体成像等十余种细胞检测方法^[14-16]。基于该系统的优越性,我们在有限稀释法的基础上进行了原代肿瘤细胞的单克隆筛选和克隆形成率的检测研究。

1 材料和方法

1.1 材料 收集在天津市第三中心医院肝胆外科治疗的肝癌患者30例,取其癌组织培养原代肿瘤细胞,所有标本取材均通过天津市第三中心医院伦理委员会审核,家属知情同意并签字。实验所需的仪器与试剂主要有:第二代长时间实时动态活细胞成像分析仪(IncuCyte ZOOM)购自美国Essen Bioscience公司;荧光倒置显微镜(Olympus, Ix71)购自日本Olympus公司;冷冻离心机(3-18K)购自德国Sigma公司;细胞培养箱购自美国Thermo公司;DMEM/F12培养液、肝裂解液、100X抗菌-抗真菌剂、Falcon细胞筛网(40 μm)、0.25%胰蛋白酶(Trypsin-EDTA)均购于美国Life公司;红细胞裂解液购于天津市灏洋生物制品科技有限公司;胎牛血清购于以色列Biological Industries公司。

1.2 方法

1.2.1 原代肿瘤细胞的分离与培养: 生理盐水充分清洗肿瘤组织,将肝裂解液用注射器点状注射、消化组织5 min,充分剪碎并吹打,将细胞悬液过40 μm 滤网,1000 r/min离心5 min弃上清;加入5 mL溶血素37 $^{\circ}\text{C}$ 静置5 min去除红细胞,1000 r/min离心5 min弃上清收获细胞;细胞接种于25 cm^2 培养瓶中,加入DMEM/F-12培养液:含5%胎牛血清、1X抗菌-抗真菌剂,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、50 mL/L CO_2 培养箱中培养^[17]。待细胞贴壁后,依据细胞生长状况进行半量或全量换液。

1.2.2 差速消化与差速贴壁: 根据肿瘤细胞和成纤维细胞等基质细胞对胰蛋白酶的敏感性不同及贴壁的速度差异,采取消化、终止、再消化、终止,分别收集细胞离心,加DMEM/F-12

培养液重悬细胞,分别加入2个六孔板的A孔中贴壁15-30 min,轻轻晃动培养板将上清液(含未贴壁的悬浮细胞)轻轻吸出转入B孔,B孔悬浮细胞贴壁15-30 min后,再重复上一步骤将未贴壁的悬浮细胞转入C孔,根据细胞数量和贴壁情况可重复多次,尽可能纯化癌细胞。

1.2.3 利用IncuCyte ZOOM筛选单克隆细胞: 取对数生长期细胞消化、离心,血球计数板计数,将细胞梯度稀释至 1×10^2 个/10 mL,充分悬浮,100 μL /孔(理论值1个细胞)铺于96孔板中;将铺好细胞的96孔板置于培养箱中的IncuCyte ZOOM内,选取4 \times 相差物镜,设置全孔拍摄,每隔4 h循环拍摄模式,利用系统自带分析软件(IncuCyte ZOOM 2015)对只有一个细胞的孔添加电子标记,实时追踪肿瘤克隆细胞的生长状况,根据克隆的生长状态消化克隆并扩大培养及冻存。

1.2.4 克隆形成能力检测: 挑选2例患者的单克隆株,取对数生长期细胞梯度稀释至 1×10^3 个/mL。(1)IncuCyte ZOOM克隆形成能力检测:取500 μL 细胞稀释液加D-MEM/F-12培养液稀释至10 mL,充分悬浮,每孔加100 μL (理论值5个细胞)铺于96孔板中;再将96孔板置于IncuCyte ZOOM内,设置方法同上,14 d后终止拍摄。分析图片,统计克隆形成率,其中以 ≥ 50 个细胞的克隆为阳性克隆,克隆形成率(%) = 克隆数/接种细胞数 $\times 100\%$;(2)平皿克隆形成能力检测:取200 μL 细胞稀释液接种于6 cm 培养皿补加DMEM/F-12培养液至3 mL;14 d后,HE染色计算克隆数和克隆形成率,各使用3个平皿。

统计学处理 采用SPSS20.0软件分析数据, χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 原代肿瘤细胞培养 从每例癌组织中分离的细胞经过2-6 mo的差速消化与差速贴壁培养,共培养出6株原代肿瘤细胞,分别命名为TJ3ZX-02至07。细胞形态如图1所示:TJ3ZX-02、03、04为上皮样细胞,呈现多边形、铺路石状,且细胞集落生长,细胞间接接触紧密;TJ3ZX-05、06形态相似,细胞个体较小,呈梭形、三角形、多角形等多种形态;TJ3ZX-07细胞形体细长,细胞之间间隙大。

2.2 IncuCyte ZOOM单细胞克隆筛选 IncuCyte ZOOM筛选单克隆的最大优势是能够全孔、

□ 相关报道 已有研究报道,采用IncuCyte ZOOM评估细胞迁移与增殖率、细胞凋亡及监测巨噬细胞吞噬作用,但利用IncuCyte ZOOM系统进行了原代肿瘤细胞的克隆筛选和克隆形成力的检测却鲜有报道。

创新亮点

实验采用IncuCyte ZOOM进行单克隆筛选和克隆形成力检测与传统方法相比, 可通过全孔成像、循环拍摄的模式, 实时动态的监测克隆的生长状态, 并通过时序性图像判断细胞团来源, 排除假单克隆的干扰, 提高准确性.

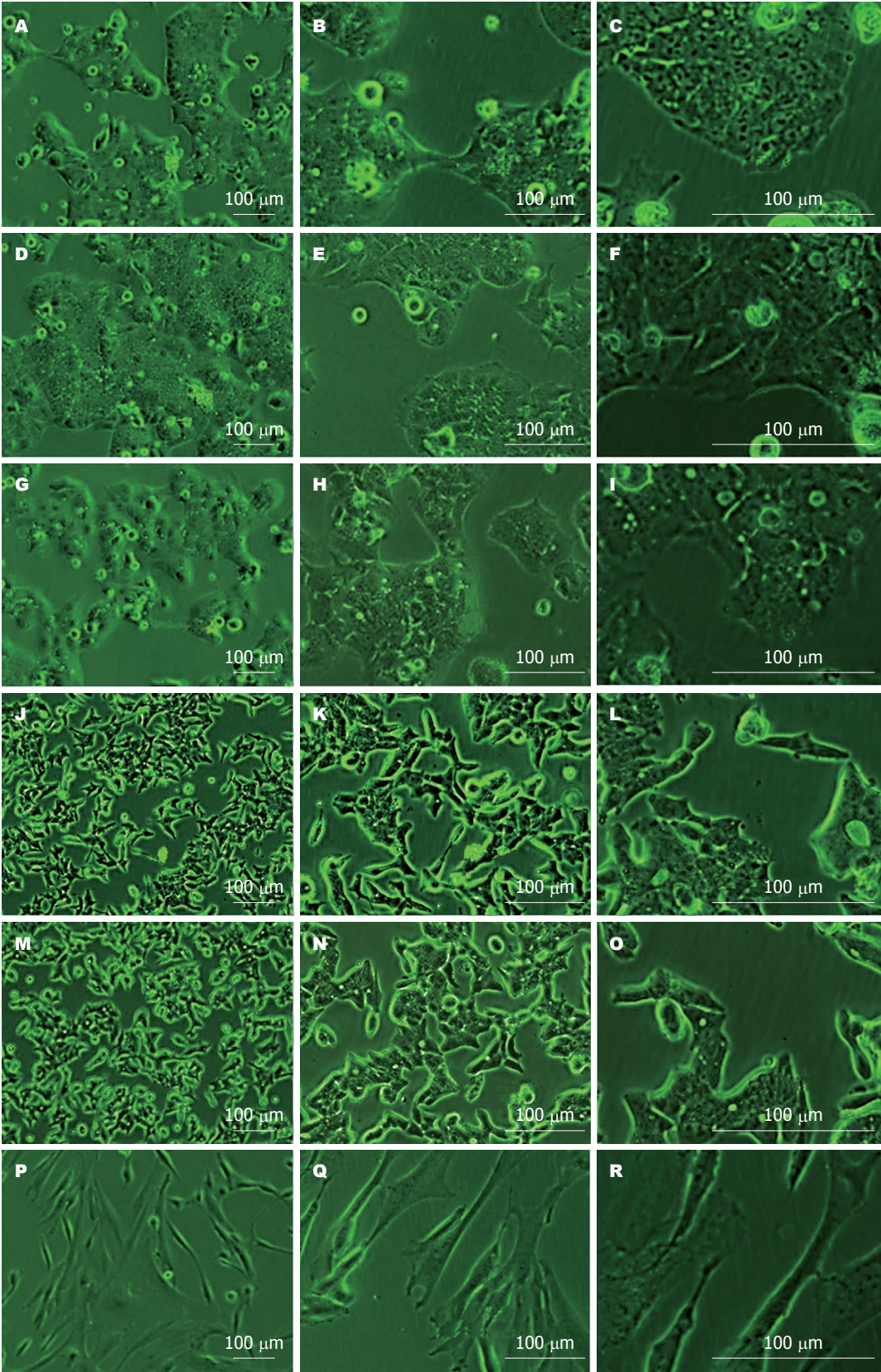


图 1 原代肿瘤细胞形态观察. A - C: TJ3ZX - 02; D - F: TJ3ZX - 03; G - I: TJ3ZX - 04; J - L: TJ3ZX - 05; M - O: TJ3ZX - 06; P - Q: TJ3ZX - 07.

全程的动态实时成像观察, 即用时序性图像可以非常准确地判定克隆来源于单个细胞. 如图2所示, 通过时间轴回溯追踪发现 TJ3ZX-06细胞12 h能贴壁, 24 h开始分裂, 3 d

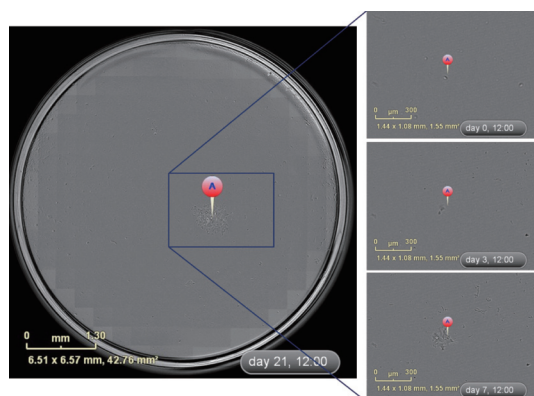


图 2 原代肿瘤细胞株(TJ3ZX-06)筛选单克隆的时序性图像。该时序性图像包含0、3、7、21 d 4个时间点, 红色电子标记A表示单克隆起点位置。

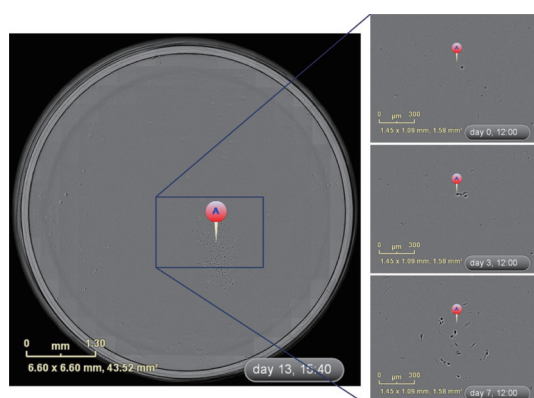


图 3 原代肿瘤细胞株(TJ3ZX-07)筛选单克隆的时序性图像。该时序性图像包含0、3、7、13 d 4个时间点, 红色电子标记A表示单克隆起点位置。

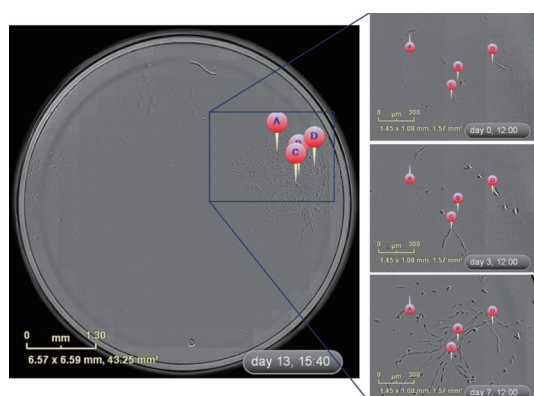


图 4 时序性图像判定假单克隆来源于4个细胞。4个红色电子标记表示4个克隆细胞起始位置。

克隆逐渐变大, 7 d后能明显观察到克隆团, 细胞排列紧密、呈集落生长, 21 d左右重叠生长。TJ3ZX-07(图3)细胞形体细长, 个体较TJ3ZX-06大, 运动能力强, 细胞间隙大, 细胞分散, 克隆团呈松散状, 和TJ3ZX-06相比同等面

积下细胞数目少。另外, 通过该系统可准确鉴别出假单克隆, 如图4所示, 在培养13 d时貌似是1个单克隆, 但通过时间轴回溯追踪发现实际是由4个细胞组成的多克隆。

在6株原代肿瘤细胞中, TJ3ZX-02由于单个细胞难以贴壁重复3次均未获得单细胞克隆, 其余5株成功获得单细胞克隆, 并通过时间轴回溯追踪分析准确排除了由2个及以上相邻细胞增殖形成的假单克隆。5株原代肿瘤细胞单克隆筛选结果如表1所示, 通过实时追踪发现一部分单个细胞(89个)能形成持续增殖的克隆团并能扩大培养, 进一步通过2-3次传代排除可能的细菌或支原体污染、挑选细胞生长状态良好的67个单克隆株进行冻存; 另一部分单个细胞(18个)形成的克隆不能持续增殖, 细胞在增殖2-4 wk后出现停滞, 细胞出现衰老或凋亡; 此外, 还有28个由2个及以上细胞组成的多克隆。

2.3 克隆形成能力分析

2.3.1 IncuCyte ZOOM克隆形成能力分析: 采集的全孔成像图(图5, 6), 通过时间轴回溯追踪发现: TJ3ZX-06-B11单克隆株在96孔板上总计形成237个单克隆, 以培养14 d时计算, 其中细胞数 ≥ 50 个细胞的克隆数为111个, 即克隆形成率为23.13%(111/96 \times 5), 另有细胞数 < 50 的克隆126个; TJ3ZX-07-H11单克隆株在96孔板上总计形成103个克隆, 其中8个为多克隆(起始细胞2至5个, 合计26个细胞), 由于其培养2 wk时难以准确计数予以排除, 细胞数 ≥ 50 个细胞的克隆数为25个, 即克隆形成率为5.51%[25/(96 \times 5-26)], 另有细胞数 < 50 的克隆70个。

2.3.2 传统的平皿克隆形成能力分析: 克隆培养14 d时, 对TJ3ZX-06-B11和TJ3ZX-07-H11 2个单克隆株HE染色(图7), 统计克隆数。对于TJ3ZX-06-B11单克隆株, 3个平皿合计细胞数 ≥ 50 个细胞的克隆数为211个, 即克隆形成率为35.17%(211/600), 另有细胞数 < 50 的克隆38个; 对于TJ3ZX-07-H11单克隆株, 3个平皿合计细胞数 ≥ 50 个细胞的克隆79个, 即克隆形成率为13.17%(79/600), 另有细胞数 < 50 的克隆14个。

2.3.3 两种方法对克隆形成能力检测的比较: 14 d时传统方法的克隆形成率比IncuCyte ZOOM 96孔全孔成像的克隆形成率高, 且差异有统计学意义(TJ3ZX-06-B11: $\chi^2 = 18.478$, $P = 0.000017$; TJ3ZX-07-H11: $\chi^2 = 19.408$,

应用要点

利用IncuCyte ZOOM系统能对克隆实时监测, 远程控制、使克隆筛选更加方便、准确, 可作为筛选单克隆细胞和克隆形成能力检测的一种新方法, 为更好的研究肿瘤细胞生物学特性及以个性化治疗为目标精准医学具有重要价值。

■名词解释

克隆形成率: 指细胞被制成分散的悬液, 以低密度接种后, 单个细胞生长增殖并形成细胞小群(克隆)的比率。

表 1 6株原代肿瘤细胞单克隆筛选结果

细胞编号	培养时间(d)	持续增殖的克隆数	不能持续增殖的克隆数	多克隆的孔数
TJ3ZX-02	15	0	0	0
TJ3ZX-03	35	7	4	1
TJ3ZX-04	22	24	9	4
TJ3ZX-05	14	29	1	3
TJ3ZX-06	40	15	0	15
TJ3ZX-07	38	14	4	5

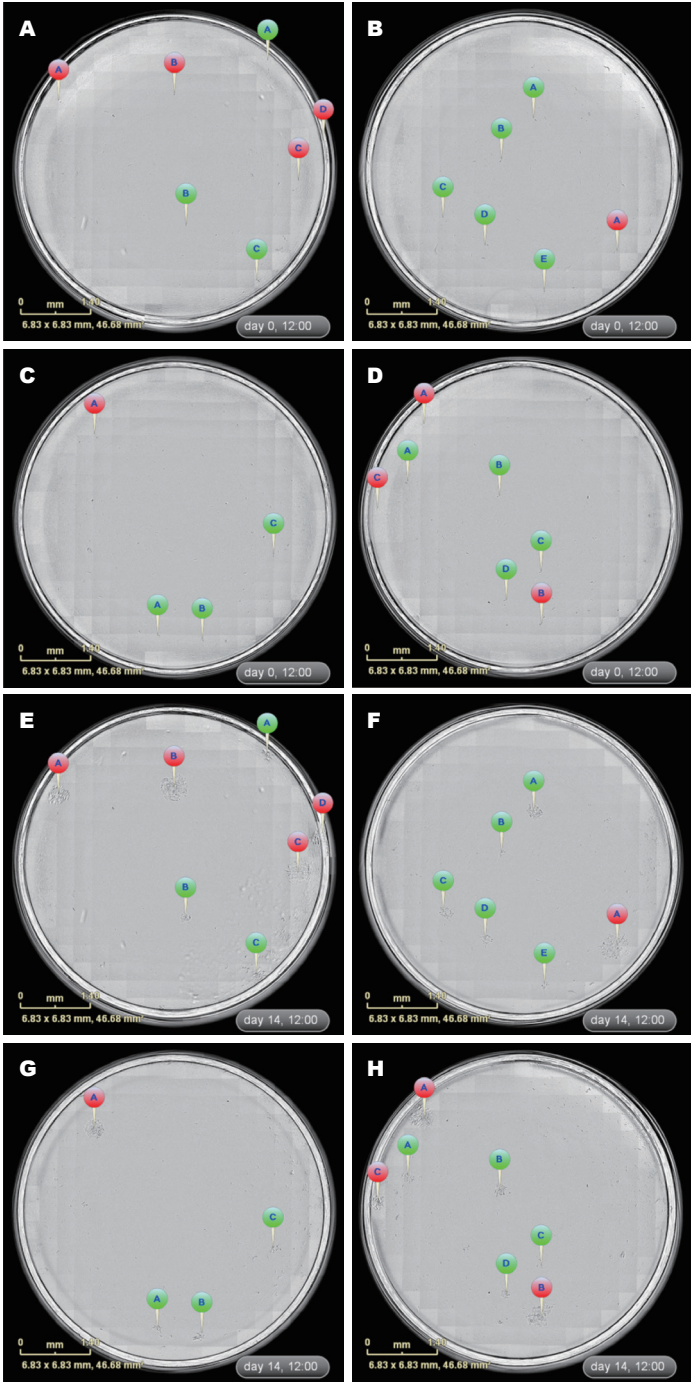


图 5 IncuCyte ZOOM全孔成像图统计TJ3ZX-06-B11克隆数。A - D: 0 d时4个孔的细胞位置; E - H: 14 d时4个孔的克隆情况。红色标签表示 ≥ 50 个细胞的克隆, 绿色标签表示 < 50 个细胞的克隆。

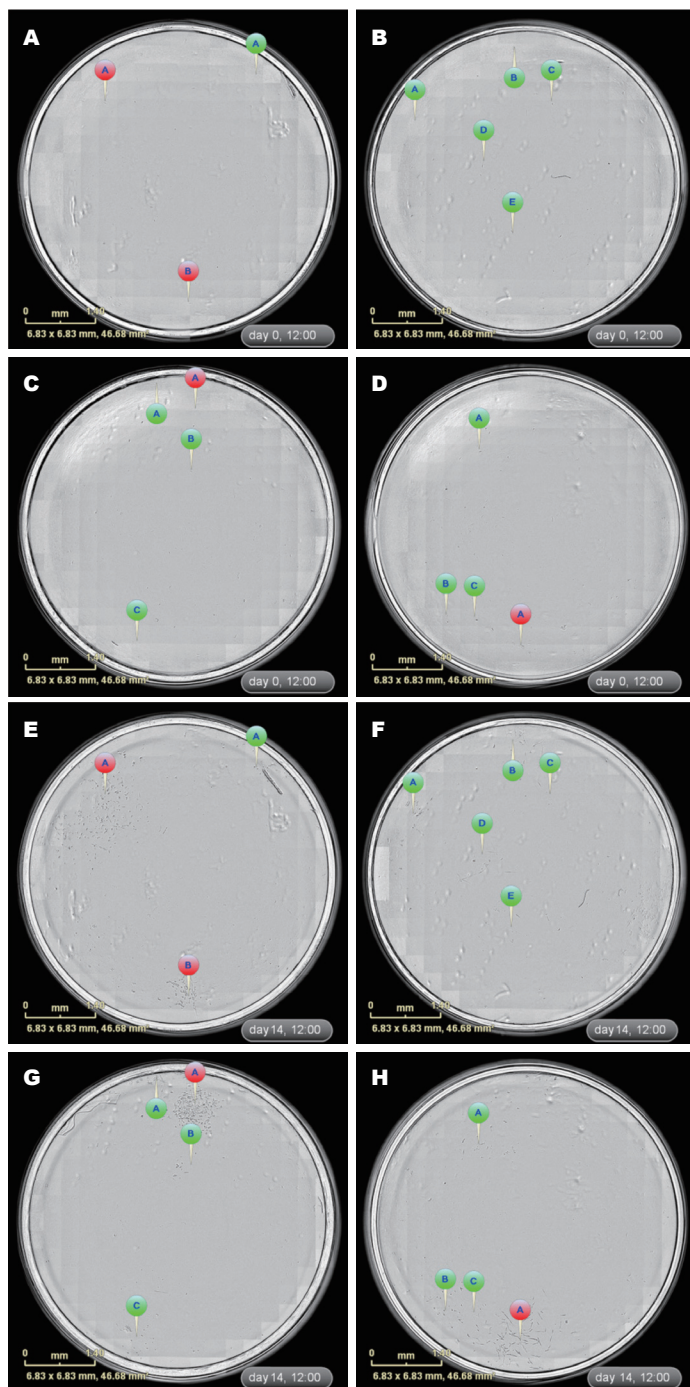


图 6 IncuCyte ZOOM全孔成像图统计TJ3ZX-07-H11克隆数。A-D: 0 d时4个孔的细胞位置; E-H: 14 d时4个孔的克隆情况。红色标签表示 ≥ 50 个细胞的克隆, 绿色标签表示 < 50 个细胞的克隆。

$P = 0.00011$)。考虑到利用IncuCyte ZOOM 96孔全孔成像分析克隆形成能力尚处于探索阶段, 并且每个单孔中初始仅有平均5个细胞, 远少于传统方法的200个细胞在一个平皿内, 由此造成的细胞之间旁分泌作用等微环境并不相同。同时, IncuCyte ZOOM可以持续动态观察细胞, 因此, 我们进一步分析21 d时全孔成像的结果, 发现TJ3ZX-06-B11增加了细胞数 ≥ 50 个的克隆数60个, TJ3ZX-07-H11增加了

细胞数 ≥ 50 个的克隆数35个, 重新计算二者的克隆形成率分别为 $35.63\%[(111+60)/(96 \times 5)]$ 、 $13.22\%[(25+35)/(96 \times 5-26)]$, 分析二者无统计学差异(TJ3ZX-06-B11: $\chi^2 = 0.25$, $P = 0.876$; TJ3ZX-07-H11: $\chi^2 = 0.106$, $P = 0.745$)。

3 讨论

随着肿瘤异质性研究受到越来越多的重视, 急需一种准确的单克隆细胞筛选方法研究肿瘤异

同行评价

文章阐述了利用IncuCyte ZOOM系统筛选肿瘤细胞单克隆和克隆形成能力, 结论较明确, 证据充足, 统计学方法使用恰当, 条理分明, 简明而有特色, 有科学性和先进性, 能够反映该领域的先进水平。

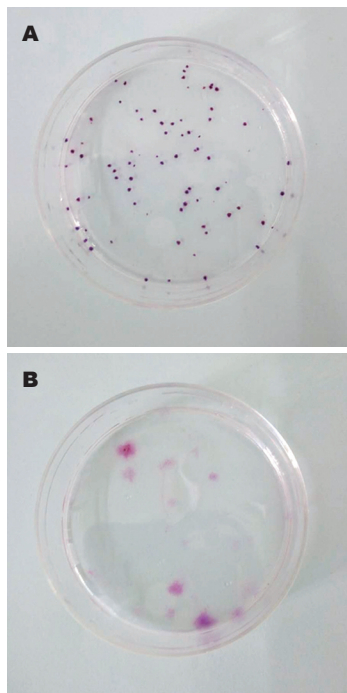


图 7 平皿HE染色统计单克隆株克隆数. A: TJ3ZX-06-B11; B: TJ3ZX-07-H11.

质性生物学特性. 常用的单细胞克隆技术^[18-20]需要研究人员在显微镜下对96孔的每个孔及其孔内每个区域进行仔细观察、标记含单个细胞的孔, 其缺点是耗时费力、反复从培养箱中取出观察易污染、由于细胞形态和人为因素等原因难以保证单克隆筛选的准确性^[21-23]. 细胞成像技术的发展为单克隆的筛选提供了新的思路^[24,25], IncuCyte ZOOM可以在有限稀释法基础上实现自动化的单克隆筛选, 通过对96孔板设置全孔、循环拍摄的模式来筛选单克隆细胞, 克隆筛选的整个过程除培养板补液外, 细胞无需离开培养箱, 始终处于一个最适生长环境, 通过连续显微拍照, 对培养克隆进行动态监测, 并可远程控制、数据读取与分析; 通过在时间轴回溯中判断细胞团是否来源于一个细胞, 并可以在图像、孔板上标记单克隆位置, 便于挑选, 其优点显而易见.

利用IncuCyte ZOOM在5株原代肿瘤细胞中成功获得89个单细胞克隆, 并挑选细胞生长状态良好的67个单克隆进行冻存, 为进一步研究单克隆细胞群的生物学特征和肿瘤细胞异质性奠定了较好的基础. 在筛选单克隆细胞时我们发现像TJ3ZX-07运动能力强的细胞呈不定向分散生长, 与TJ3ZX-02至06细胞聚集成团呈集落式生长的方式明显不同, 像这种运动

能力强的细胞在培养过程中可能会使相邻的克隆相互渗透生长到一起, 传统的人工方法由于是通过肉眼来观察会误认为是一个克隆团(图4), 从而使筛选结果不准确且难以发现. 但是利用IncuCyte ZOOM可以整理分析整个过程拍摄的照片, 并在每个克隆上加上电子标签, 可视化标签存在于整个拍摄过程中所设定的任意时间点上, 使监测克隆更加简便、准确、随时记录克隆生长状况, 通过时序性图像判断细胞团是否来源于一个细胞, 同时我们也可以利用标记工具(Marker Tool)在培养器皿上有克隆的位置做上物理标记, 便于筛选结束时能够对多克隆的孔准确的判断挑选单克隆细胞, 并对克隆进行扩大培养, 提高克隆筛选结果的准确性.

另一部分单个细胞(18个)不能持续增殖, 细胞在增殖2-4 wk后出现停滞, 细胞出现衰老或凋亡. 我们推测有两种可能: (1)这些细胞可能不是癌细胞, 从瘤组织经差速消化与差速贴壁获取的原代肿瘤细胞中依旧含有少量成纤维细胞等间质细胞; (2)肿瘤干细胞理论能够解释这种现象, 原代肿瘤细胞中只有少部分的细胞具有干细胞特性, 即并非每个肿瘤细胞都具有无限增殖能力, 只有肿瘤干细胞能够无限制地生长. 在体外克隆形成实验中可以形成克隆并在体内成瘤^[26-28].

克隆形成率是反映细胞群体依赖性和增殖能力两个性状的重要指标^[29]. 本文首次利用IncuCyte ZOOM全孔成像技术分析克隆形成能力, 与传统的平皿方法比较, 其优点在于自动化程度高、省时省力、实时动态追踪排除假单克隆; 但也发现一个问题, 在培养条件相同(相同材质的培养板、培养液、同一培养箱和同一人同时操作)的情况下, 按经典平皿克隆形成实验的要求细胞培养时间为2 wk时, IncuCyte ZOOM 96孔全孔成像的克隆形成率明显低于传统方法, 再延长培养一周时两种方法的克隆形成率趋于一致, 分析原因可能与细胞之间旁分泌作用密切相关, 由于96孔全孔成像分析每个单孔中初始仅有平均5个细胞, 而传统方法是200个细胞同在一个平皿内, 因此, 二者在旁分泌作用上可能是明显不同的. 考虑到利用克隆形成能力尚处于探索阶段, 如何更合理地利用96孔全孔成像技术分析克隆形成率需要更多细胞系的重复实验验证.

总之, 在有限稀释法基础上, 我们成功地利用IncuCyte ZOOM系统进行了原代肿瘤细胞的单克隆筛选和克隆形成率检测, 该方法能对克隆实时监测, 远程控制、使克隆筛选更加方便、准确、省时省力, 并能导出筛选克隆时视频作为证据等诸多优点, 为更好的研究肿瘤细胞生物学特性和细胞异质性提供了强有力的技术手段, 对以个性化治疗为目的的精准医学模式具有重要价值。

4 参考文献

- Valent P, Bonnet D, De Maria R, Lapidot T, Copland M, Melo JV, Chomienne C, Ishikawa F, Schuringa JJ, Stassi G, Huntly B, Herrmann H, Soulier J, Roesch A, Schuurhuis GJ, Wöhrer S, Arock M, Zuber J, Cerny-Reiterer S, Johnsen HE, Andreeff M, Eaves C. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 767-775 [PMID: 23051844 DOI: 10.1038/nrc3368]
- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, Martinez P, Matthews N, Stewart A, Tarpey P, Varela I, Phillimore B, Begum S, McDonald NQ, Butler A, Jones D, Raine K, Latimer C, Santos CR, Nohadani M, Eklund AC, Spencer-Dene B, Clark G, Pickering L, Stamp G, Gore M, Szallasi Z, Downward J, Futreal PA, Swanton C. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366: 883-892 [PMID: 22397650 DOI: 10.1056/NEJMoa1113205]
- Logothetis CJ. Re: intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *Eur Urol* 2013; 64: 170 [PMID: 23746321 DOI: 10.1016/j.eururo.2013.04.025]
- Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, Siu LL. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature* 2013; 501: 355-364 [PMID: 24048068 DOI: 10.1038/nature12627]
- Carroll S, Al-Rubeai M. The selection of high-producing cell lines using flow cytometry and cell sorting. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 1821-1829 [PMID: 15500410 DOI: 10.1517/14712598.4.11.1821]
- Powell KT, Weaver JC. Gel microdroplets and flow cytometry: rapid determination of antibody secretion by individual cells within a cell population. *Biotechnology (NY)* 1990; 8: 333-337 [PMID: 1366534 DOI: 10.1038/nbt0490-333]
- Alvin K, Ye J. Generation of cell lines for monoclonal antibody production. *Methods Mol Biol* 2014; 1131: 263-271 [PMID: 24515472 DOI: 10.1007/978-1-62703-992-5_17]
- Manz R, Assenmacher M, Pflüger E, Miltenyi S, Radbruch A. Analysis and sorting of live cells according to secreted molecules, relocated to a cell-surface affinity matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1921-1925 [PMID: 7892200 DOI: 10.1073/pnas.92.6.1921]
- Holmes P, Al-Rubeai M. Improved cell line development by a high throughput affinity capture surface display technique to select for high secretors. *J Immunol Methods* 1999; 230: 141-147 [PMID: 10594361 DOI: 10.1016/S0022-1759(99)00181-7]
- Dukic AR, McClymont DW, Taskén K. A Cell-Based High-Throughput Assay for Gap Junction Communication Suitable for Assessing Connexin 43-Ezrin Interaction Disruptors Using IncuCyte ZOOM. *J Biomol Screen* 2016 Sep 14. [Epub ahead of print] [PMID: 27628689 DOI: 10.1177/108705711666912]
- Johnston ST, Shah ET, Chopin LK, Sean McElwain DL, Simpson MJ. Estimating cell diffusivity and cell proliferation rate by interpreting IncuCyte ZOOM™ assay data using the Fisher-Kolmogorov model. *BMC Syst Biol* 2015; 9: 38 [PMID: 26188761 DOI: 10.1186/s12918-015-0182-y]
- Artymovich K, Appledorn DM. A multiplexed method for kinetic measurements of apoptosis and proliferation using live-content imaging. *Methods Mol Biol* 2015; 1219: 35-42 [PMID: 25308260 DOI: 10.1007/978-1-4939-1661-0_4]
- Kapellos TS, Taylor L, Lee H, Cowley SA, James WS, Iqbal AJ, Greaves DR. A novel real time imaging platform to quantify macrophage phagocytosis. *Biochem Pharmacol* 2016; 116: 107-119 [PMID: 27475716 DOI: 10.1016/j.bcp.2016.07.011]
- Stewart H, Bartlett C, Ross-Thriepland D, Shaw J, Griffin S, Harris M. A novel method for the measurement of hepatitis C virus infectious titres using the IncuCyte ZOOM and its application to antiviral screening. *J Virol Methods* 2015; 218: 59-65 [PMID: 25796989 DOI: 10.1016/j.jviromet.2015.03.009]
- Widmeier E, Tan W, Airik M, Hildebrandt F. A small molecule screening to detect potential therapeutic targets in human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312: F157-F171 [PMID: 27760769 DOI: 10.1152/ajprenal.00386.2016]
- Zhao Z, Ma X, Hsiao TH, Lin G, Kosti A, Yu X, Suresh U, Chen Y, Tomlinson GE, Pertsemilidis A, Du L. A high-content morphological screen identifies novel microRNAs that regulate neuroblastoma cell differentiation. *Oncotarget* 2014; 5: 2499-2512 [PMID: 24811707 DOI: 10.18632/oncotarget.1703]
- 邢龙彬, 刘长政, 焦晓磊, 刘彤, 杜智, 高英堂. 细胞培养过程中支原体污染的防治与检测方法. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 1557-1564
- Helgason CD, Miller CL. Basic Cell Culture Protocols. *Humana Press* 2013; 17: 371-381 [DOI: 10.1007/978-1-62703-128-8]
- Puck TT, Marcus PI. Rapid Method For Viable Cell Titration And Clone Production With Hela Cells In Tissue Culture: The Use Of X-Irradiated Cells To Supply Conditioning Factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1955; 41: 432-437 [PMID: 16589695 DOI: 10.1073/pnas.41.7.432]
- 章静波. 组织和细胞培养技术. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 853
- Yanıkaya Demirel G, Budak-Alpdoğan T, Aktaş S, Bayık M. Long-term culture-initiating cells (LTC-IC) produced from CD34+ cord blood cells with limiting dilution method. *Turk J Haematol* 2010; 27: 234-241 [PMID: 27263736 DOI: 10.5152/tjh.2010.44]

- 22 Zhu L, Gao D, Yang J, Li M. Characterization of the phenotype of high collagen-producing fibroblast clones in systemic sclerosis, using a new modified limiting-dilution method. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 395-403 [PMID: 22582912 DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04254.x]
- 23 徐睿瑶, 蔡洁行, 张玉彬. 生产用重组哺乳动物细胞株的克隆筛选方法. *中国细胞生物学学报* 2015; 37: 746-752
- 24 Hou JJ, Hughes BS, Smede M, Leung KM, Levine K, Rigby S, Gray PP, Munro TP. High-throughput ClonePix FL analysis of mAb-expressing clones using the UCOE expression system. *N Biotechnol* 2014; 31: 214-220 [PMID: 24518824 DOI: 10.1016/j.nbt.2014.02.002]
- 25 Choi JH, Ogunniyi AO, Du M, Du M, Kretschmann M, Eberhardt J, Love JC. Development and optimization of a process for automated recovery of single cells identified by microengraving. *Biotechnol Prog* 2010; 26: 888-895 [PMID: 20063389 DOI: 10.1002/btpr.374]
- 26 Bahnassy AA, Fawzy M, El-Wakil M, Zekri AR, Abdel-Sayed A, Sheta M. Aberrant expression of cancer stem cell markers (CD44, CD90, and CD133) contributes to disease progression and reduced survival in hepatoblastoma patients: 4-year survival data. *Transl Res* 2015; 165: 396-406 [PMID: 25168019 DOI: 10.1016/j.trsl.2014.07.009]
- 27 Hu Y, Fu L. Targeting cancer stem cells: a new therapy to cure cancer patients. *Am J Cancer Res* 2012; 2: 340-356 [PMID: 22679565]
- 28 Eyler CE, Rich JN. Survival of the fittest: cancer stem cells in therapeutic resistance and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2839-2845 [PMID: 18539962 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.1829]
- 29 刘建军, 段小雨. 骨髓间充质干细胞对前列腺癌细胞生物学行为的影响. *中国组织工程研究* 2016; 20: 2046-2051

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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T₁², V_{max}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}, *Vd*, *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。

乙型肝炎肝硬化患者HBV预存耐药变异与基因型的关系

汪莉萍, 程笑, 李春杨, 戴明佳, 韩方正, 颜学兵

汪莉萍, 程笑, 李春杨, 戴明佳, 韩方正, 颜学兵, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

汪莉萍, 副教授, 主任医师. 主要从事慢性乙型肝炎发病机制及治疗方面的研究.

基金项目: 中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金资助项目, No. CFHPC20132140.

作者贡献分布: 此课题由汪莉萍与韩方正设计; 研究过程由程笑、李春杨及戴明佳操作完成; 数据分析汪莉萍与程笑完成; 本论文写作由汪莉萍与颜学兵完成.

通讯作者: 颜学兵, 教授, 221002, 江苏省徐州市泉山区淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科.
yxbxuzhou@126.com
电话: 0516-85807972

收稿日期: 2017-01-18

修回日期: 2017-02-15

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-04-08

Relationship between pre-existing resistance mutations and HBV genotype in patients with HBV related liver cirrhosis

Li-Ping Wang, Xiao Cheng, Chun-Yang Li, Ming-Jia Dai, Fang-Zheng Han, Xue-Bing Yan

Li-Ping Wang, Xiao Cheng, Chun-Yang Li, Ming-Jia Dai, Fang-Zheng Han, Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: China Hepatitis Prevention and Treatment Foundation, No. CFHPC20132140.

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Quanshan District, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Received: 2017-01-18

Revised: 2017-02-15

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-04-08

Abstract AIM

To investigate the relationship between hepatitis B virus (HBV)-related drug resistance mutations and HBV genotype in patients with HBV-related liver cirrhosis (LC).

METHODS

Serum samples were collected from 112 patients with HBV-related LC who did not receive prior anti-viral treatment. HBV reverse transcriptase regions were amplified by PCR, and PCR products were directly sequenced.

RESULTS

Among 112 HBV-related LC patients, 13 (11.61%, 13/112) had lamivudine resistance associated mutations, 15 (13.39%, 15/112) had adefovir resistance associated mutations, and 1 had mutations associated with both lamivudine and adefovir resistance. All of these resistance mutations occurred in patients infected with HBV genotype C, and there was no mutation in patients infected with HBV genotype B.

CONCLUSION

Adefovir/lamivudine resistance associated mutations exist in patients with HBV-related LC, and the mutations are related to HBV genotype. Compared with patients infected with HBV genotype B, those infected with HBV genotype C are prone to resistance mutations.

■背景资料

随着核苷(酸) (nucleos(t)ide analogues, NAs) 广泛应用, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)耐药变异的问题越发突出, 也逐渐被临床所重视, 但对于HBV预存耐药变异与临床的关系仍缺少相应的调查.

□同行评议者

丁向春, 副教授, 主任医师, 宁夏医科大学总医院感染性疾病科; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

研究前沿

近年来HBV基因变异已经成为研究热点,但其耐药机制及如何干预耐药的发生是亟需解决的问题。

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

Key Words: Hepatitis B virus; Liver cirrhosis; Pre-existing resistance mutations; Genotype

Wang LP, Cheng X, Li CY, Dai MJ, Han FZ, Yan XB. Relationship between pre-existing resistance mutations and HBV genotype in patients with HBV related liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 891-896 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/891.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.891>

摘要

目的

了解乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)预存耐药变异与基因型的关系。

方法

利用聚合酶链反应产物直接测序法检测112例从没用过核苷(酸)类药物治疗的HBV DNA阳性的乙型肝炎LC患者外周血HBV DNA逆转录酶区基因序列。

结果

112例LC患者中发生与拉米夫定相关的耐药变异13例(11.61%, 13/112), 与阿德福韦酯相关的耐药变异15例(13.39%, 15/112), 拉米夫定和阿德福韦酯均相关的耐药变异1例。上述耐药变异均发生在C基因型中, B基因型中没有发现有预存耐药的发生。

结论

本地区乙型肝炎LC患者中存在拉米夫定和阿德福韦酯的预存耐药变异, 预存耐药容易发生在C基因型中。

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

关键词: 乙型肝炎病毒; 肝硬化; 预存耐药; 基因型

核心提要: 本实验利用聚合酶链反应产物直接测序法检测了乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者外周血乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)逆转录酶区的基因序列, 证实在乙型肝炎LC患者中存在HBV预存耐药变异, 且耐药变异与基因型相关。

汪莉萍, 程笑, 李春杨, 戴明佳, 韩方正, 颜学兵. 乙型肝炎肝硬化患者HBV预存耐药变异与基因型的关系. 世界华人消

化杂志 2017; 25(10): 891-896 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/891.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.891>

0 引言

核苷(酸)(nucleos(t)ide analogues, NAs)类药物抗乙型肝炎病毒的疗效已经得到临床证实。但目前所有口服NAs类, 拉米夫定、阿德福韦、替比夫定、恩替卡韦(entecavir, ETV)及替诺福韦(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)等在治疗过程中均可出现不同程度的耐药性^[1-6]。一旦出现耐药可能会出现病情的不易控制或者恶化, 因此指南^[7,8]推荐对于乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者抗病毒应选用高基因耐药屏障的ETV或者TDF。对于抗病毒治疗过程中及时进行病毒耐药变异检测呼声很高, 但对抗病毒治疗之前进行基因耐药变异检测却很少提及。由于HBV DNA聚合酶缺少校对功能, 在复制过程中会产生大量的核苷酸错配。因此在未抗病毒治疗的慢性乙型肝炎感染者中可能就存在与耐药有关的变异株。对于LC患者而言, 由于反复的免疫损伤, 病毒在免疫压力之下可能发生变异的机会增多, 因此有必要在抗病毒治疗之初进行基因耐药检测, 根据检测结果选用合适的药物, 既可以减少耐药的发生也可以减少不必要的浪费。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 标本来源: 112例外周血HBV DNA阳性的乙型肝炎LC患者血清来自2011-04/2014-04徐州医学院附属医院感染科门诊及住院患者。

1.1.2 仪器与试剂: 罗氏有限公司Light Cycler实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)系统; 美国ABI公司的3130型基因测序仪; 上海申友生物工程股份有限公司提供的乙型肝炎病毒逆转录酶区PCR检测及测序试剂; ABI公司提供的测序用试剂BIGDYE等。

1.2 方法

1.2.1 HBV DNA定量检测: 采用匹基公司的实时荧光PCR仪及其荧光定量检测试剂盒, 按照说明进行HBV DNA进行检测。

1.2.2 HBV DNA模板提取: 按照上海申友公司说明书提取HBV DNA。

1.2.3 HBV DNA逆转录酶片断PCR扩增: 用扩

相关报道

在NAs应用过程中出现病毒学反弹及时进行HBV基因耐药检测报道颇多, 但预存耐药变异与基因型及肝病的进展的关系如何未见报道。

表 1 患者的基线特征

基线特征	B型(<i>n</i> = 6)	C型(<i>n</i> = 106)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	35.83±14.13	48.81±12.50	0.600
性别(男/女)	6/0	82/24	0.340
ALT(U/L)	377.83±377.24	117.38±152.65	0.000
TB(μmol/L)	154.17±224.67	56.09±97.86	0.000
ALB(g/L)	39.60±6.17	33.66±8.05	0.590
PLT(log10/L)	2.42±0.70	1.87±0.25	0.000
WBC(log10/L)	0.72±0.09	0.60±0.22	0.148
HBV DNA(log10IU/mL)	4.88±2.37	5.81±1.27	0.018

ALT: 谷丙转氨酶; TB: 总胆红素; ALB: 白蛋白; PLT: 血小板; WBC: 白细胞; HBV: 乙型肝炎病毒。

创新点

本文采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)产物直接测序法检测从没用过NAs治疗的乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者外周血HBV DNA逆转录酶区基因序列, 获得了乙型肝炎LC患者HBV预存耐药变异与基因型的关系。

增引物进行PCR扩增: PCR反应体系: 缓冲液20 mL, MgCl₂ 2 mL, 引物2 mL, Taq酶2 mL, HBV DNA模板4 mL, 总反应体积为30 mL。反应条件: 42 °C 保温5 min、94 °C 预变性5 min、然后94 °C 变性10 s, 55 °C 退火30 s, 72 °C 延伸40 s, 45个循环; 37 °C 恒温。

1.2.4 PCR产物酶解: 取3 μL PCR产物, 加入2 μL SAP的混合物, 混匀, 37 °C 60 min, 80 °C 15 min, 最后4 °C 保存。

1.2.5 HBV逆转录酶区测序: 取3 μL PCR酶解、BIGDYE 1 μL和测序引物2 μL进行PCR扩增: 96 °C 1 min变性, 而后96 °C 10 s, 50 °C 5 s, 60 °C 4 min共25个循环, 而后4 °C 恒温保存。

1.2.6 测序产物纯化: 按操作说明进行。

1.2.7 耐药位点检测: 对HBV DNA>5×10³ copies/mL的标本利用ABI基因测序仪3130检测。已知拉米夫定耐药位点: rtV173L, rtL180M, rtM204I/V/S, rtV207I/L/G, rtS213T; 阿德福韦酯的耐药位点rtA181V/T/S, rtV214A, rtQ215S, rtN236T, rtP237H, rtN/H238T/D; ETV的耐药位点: rtI169M, rtT184A/G/I/S, rtS202G/I, rtM204V/I, rtM250V/L; 替比夫定的耐药位点: rtL180M, rtM204I/V/S; TDF耐药位点: rtP177G, rtA194T, rtF249A, rtA181V/T/S, rtN236T。

采用Chromas2.0软件对HBV DNA P基因片段核苷酸编码氨基酸的差异和变异类型进行分析, 将测序结果(核苷酸序列)与Genbank中已知的HBV不同基因型野毒株序列进行比较, 从而确定感染的HBV基因型和耐药位点变异特点。

统计学处理 采用SPSS16.0软件包, 比较B型、C型HBV DNA水平, 先行方差齐性检验, 然后进行单因素方差分析并进行两两比较,

检验水准 $\alpha = 0.05$; 不同基因型之间变异发生率的比较采用 χ^2 检验, 均值比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征 在112例LC患者中, 男性88例, 女性24例, 平均年龄44.12岁, C型106例, B型6例, 没有检测到其他基因型。两基因型中患者年龄、性别分布无统计学差异($P > 0.05$)。两组患者ALT、TBil及PLT比较有统计学差异($P < 0.01$)。两基因型之间病毒载量比较有统计学差异($P < 0.05$, 表1)。

2.2 耐药变异类型检测结果 112例LC患者中发生已知位点耐药变异的29例(25.90%), 其中与拉米夫定相关的耐药变异13例(11.61%), 与阿德福韦酯耐药的变异15例(13.39%), 1例rtS213T+rtN/H238T/D为拉米夫定和阿德福韦酯均相关耐药变异。已知位点耐药均发生在C基因型中, B基因型中没有发现已知位点耐药变异, 结果如表2。

3 讨论

慢性乙型肝炎患者在服用NAs过程中出现应答不良或者病毒学反弹及时进行耐药检测已经逐渐被临床所重视^[2,3], 但对于在服用NAs治疗之前是否需要耐药检测则持有不同的观点^[9]。由于HBV DNA聚合酶缺少校对功能, 因此在自然状况下HBV有可能会发生与耐药相关的变异(预存变异), 这一观点在多数研究中都已经得到证实^[10-12]。但多数研究认为这种预存耐药发生率^[13-16]。Gomes-Gouvêa等^[17]检测了702例慢性乙型肝炎患者, 结果发

应用要点

本研究获得了乙型肝炎LC患者HBV预存耐药变异与基因型的关系, 为乙型肝炎LC患者抗病毒精准治疗提供了有力的循证医学证据。

表 2 预存耐药变异类型分布

变异类型	n	耐药相关
rtV173L	2	LAM
rtA181T/V	1	ADV
rtM204I/V/S	1	LAM/LDT
rtV207I/L/G	1	LAM
rtS213T	7	LAM
rtV214A	7	ADV
rtQ215S	2	ADV
rtN/H238T/D	4	ADV
rtL180M+rtS213T	1	LAM
rtA181T/V+rtV214A	1	ADV
rtV207I/L/G+rtS213T	1	LAM
rtS213T+rtN/H238T/D	1	LAM+ADV
191V/I	7	未知
229L/V	1	未知
224I/V	3	未知
221F/Y	3	未知
191V/I+221F/Y	4	未知
191V/I+221F/Y+229L/V	1	未知
合计	48	

LAM: 拉夫米定; ADV: 阿德福韦; LDT: 替比夫定。

现1.6%(11/702)存在对NAs的单位点耐药或联合耐药变异, 但其研究人群主要是A基因型患者, C基因型患者仅占0.9%。土耳其学者Özgüler等^[18]应用INNO-LiPA检测了当地78例HBeAg-阴性和22例HBeAg-阳性的慢性乙型肝炎患者初始基因耐药变异, 结果只发现1例L180M和M204V变异。国内也有学者检测了620例住院的慢性乙型肝炎及相关患者, 认为原发的基因型耐药变异率低, 没有必要在抗病毒治疗之初进行基因耐药检测^[19]。但也有学者研究发现在没有抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者中存在的基因耐药变异与使用抗病毒治疗的患者基因耐药变异发生率无明显差异^[20], 并认为在抗病毒治疗之初应该予以HBV基因耐药检测以利于选择有益的抗病毒药物治疗^[21]。

本研究发现在112例没有服用NAS治疗的乙型肝炎LC患者中发生发现已知位点耐药变异的29例(25.90%), 其中与拉米夫定相关的耐药变异13例(11.61%), 与阿德福韦酯耐药的变异15例(13.39%), 1例rtS213T+rtN/H238T/D为拉米夫定和阿德福韦酯均相关耐药变异。另外我们还检测到191V/I, 229L/V, 224I/V, 221F/Y, 191V/I+221F/Y, 191V/I+221F/Y+229L/V等未

知的变异类型。并且已知位点的耐药变异均发生在C基因型中, 在B基因型中没有发现已知位点耐药变异。

目前研究多数认为HBV预存基因耐药率低, 没有必要在抗病毒治疗前检测基因型耐药, 但我们研究发现在LC患者中预存基因耐药率高达25.9%, 这可能与各研究选择的人群不同, 上述研究没有区分患者病情, 也许在慢性乙型肝炎或者乙型肝炎病毒携带者中这种预存基因耐药变异率低, 但随着病情进展, 病毒在免疫压力下发生变异的机会增加, 因此到了LC阶段预存耐药变异自然也就明显增高。因此我们推测随着病情进展, 这种预存耐药的发生率有可能就会增高。另外rt191V/I单位点及多点变异发生率较高10.7%(12/112), 但该位点变异是否会影响NAs的抗病毒疗效还有待于进一步临床验证。

多数研究认为HBV耐药变异与HBV基因型无关^[22-24]。也有研究发现HBV耐药变异与基因型有关^[25-28], Li等^[27]调查了国内13847例核苷类药物治疗的慢性乙型肝炎感染者, 结果发现感染基因C型的患者发生多药耐药的风险高于基因B型, 且两种基因型感染的患者对ETV耐药的模式也有不同。戚应杰等^[29]对81例慢性乙型肝炎患者的基因型与耐药关系也发现C基因型与B基因型相比更易发生耐药变异。但罗杰等在观察ETV初治慢性乙型肝炎患者体内HBV基因型的变化情况时发现11例(28.9%)患者在ETV抗病毒治疗过程中基因型发生了改变, 6例从C型变成B型, 5例从B型变成C型, 患者体内HBV基因型可发生改变^[30]。这也意味着ETV抗病毒治疗过程中可能会导致HBV基因型的改变。而本研究选择的是从未服用过NAs的人群, 因此不存在NAs对HBV基因型的影响。我们研究结果发现已知耐药位点相关变异均发生在C基因型中, 在B基因型中没有检测到相关的耐药变异。这可能意味着感染HBV C基因型LC患者比B基因型更容易发生耐药变异。当然本研究涉及的病例数少, 还需要扩大样本量来证实HBV基因型与耐药变异的关系。

由于病毒、宿主和环境因素之间复杂的相互作用, HBV基因型和临床分布之间的关系仍然没有明确。有学者研究认为, 肝病的进展与患者感染的乙型肝炎病毒基因B/C型无关^[31,32]。本研究发现在乙型肝炎LC患者中B基因型患

者的病毒载量相对较少($P<0.05$), 而B基因型组患者ALT及TB升高程度比C基因型明显, 可能提示到LC阶段, B基因型患者的肝脏损害程度较C基因型患者明显($P<0.01$).

总之, 本研究结果提示在乙型肝炎LC患者中存在较高比例的预存耐药变异, 主要是针对拉米夫定及阿德福韦酯的补偿耐药变异位点, 没有发现有ETV或者TDF的预存耐药。并且这种已知耐药变异均发生在C基因型患者, 提示与感染HBV B基因型患者相比, C基因型患者可能更容易发生预存耐药变异。到LC阶段, B型患者的肝损程度比C基因型明显。因此对于LC患者而言, 在选用NAs之前最好进行基因耐药检测, 根据检测结果选择合适的抗病毒药物。

4 参考文献

- Morgan M, Keeffe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2009; 55: 5-22 [PMID: 19212304]
- Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis B: early viral suppression and long-term outcomes of therapy with oral nucleos(t)ides. *J Viral Hepat* 2009; 16: 149-155 [PMID: 19236641 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01078.x]
- Deng L, Tang H. Hepatitis B virus drug resistance to current nucleos(t)ide analogs: Mechanisms and mutation sites. *Hepatol Res* 2011; 41: 1017-1024 [PMID: 21917087 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00873.x]
- Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, Poordad F, Halota W, Horsmans Y, Tsai N, Zhang H, Tenney DJ, Tamez R, Iloeje U. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 422-430 [PMID: 20049753 DOI: 10.1002/hep.23327]
- Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, Aguilar Schall R, Flaherty JF, Martins EB, Charuwarn P, Kittrinos KM, Subramanian GM, Gane E, Marcellin P. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1457-1464 [PMID: 25532501 DOI: 10.1007/s10620-014-3486-7]
- Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Xu D, Yang J, Wilber RB, Colonno RJ. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 1503-1514 [PMID: 19280622 DOI: 10.1002/hep.22841]
- 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李兰娟, 李杰, 孟庆华, 赵景民, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 唐红, 盛吉芳, 彭劼, 鲁凤民, 谢青, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年最新版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1941-1960
- Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10: 1-98 [PMID: 26563120 DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4]
- Vutien P, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Levitt BS, Nguyen K, da Silveira E, Daugherty T, Ahmed A, Garcia G, Lutchman GA, Nguyen MH. Mutations in HBV DNA polymerase associated with nucleos(t)ide resistance are rare in treatment-naïve patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1363-1370 [PMID: 24342744 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.036]
- Ismail AM, Samuel P, Eapen CE, Kannangai R, Abraham P. Antiviral resistance mutations and genotype-associated amino acid substitutions in treatment-naïve hepatitis B virus-infected individuals from the Indian subcontinent. *Intervirology* 2012; 55: 36-44 [PMID: 21311172 DOI: 10.1159/000323521]
- Afshar RM, Mollaie HR. Detection of HBV resistance to lamivudine in patients with chronic hepatitis B using Zip nucleic acid probes in Kerman, southeast of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 3657-3661 [PMID: 23098450 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.8.3657]
- Coppola N, Tonziello G, Colombatto P, Pisaturo M, Messina V, Moriconi F, Alessio L, Sagnelli C, Cavallone D, Brunetto M, Sagnelli E. Lamivudine-resistant HBV strain rtM204V/I in acute hepatitis B. *J Infect* 2013; 67: 322-328 [PMID: 23796869 DOI: 10.1016/j.jinf.2013.06.006]
- Widasari DI, Yano Y, Heriyanto DS, Utsumi T, Yamani LN, Rinonce HT, Wasityastuti W, Lusida MI, Soetjipto R, Murakami Y, Tanahashi T, Azuma T, Hayashi Y. A deep-sequencing method detects drug-resistant mutations in the hepatitis B virus in Indonesians. *Intervirology* 2014; 57: 384-392 [PMID: 25382636 DOI: 10.1159/000366420]
- Li X, Liu Y, Zhao P, Wang Y, Chen L, Xin S, Zhang XX, Xu D. Investigation into drug-resistant mutations of HBV from 845 nucleoside/nucleotide analogue-naïve Chinese patients with chronic HBV infection. *Antivir Ther* 2015; 20: 141-147 [PMID: 24992206 DOI: 10.3851/IMP2813]
- Januszkiewicz-Lewandowska D, Rucka A, Kowala-Piaskowska A, Bereszynska I, Mozer-Lisewska I, Zajac-Spychala O, Wysocki J, Nowak J. Mutations in Pol gene of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B before and after therapy with nucleoside/nucleotide analogues. *Acta Virol* 2014; 58: 185-189 [PMID: 24957725 DOI: 10.4149/av_2014_02_185]
- Mantovani N, Cicero M, Santana LC, Silveira C, do Carmo EP, Abrão PR, Diaz RS, Caseiro MM, Komninakis SV. Detection of lamivudine-resistant variants and mutations related to reduced antigenicity of HBsAg in individuals from the cities of Santos and São Paulo, Brazil. *Virol J* 2013; 10: 320 [PMID: 24165277 DOI: 10.1186/1743-422X-10-320]
- Gomes-Gouvêa MS, Ferreira AC, Teixeira R,

■名词解释

预存耐药变异: 在慢性乙型肝炎患者中NAs类似物应用之前即存在的耐药位点突变。

□ 同行评价

本文采用PCR产物直接测序法检测了没有抗病毒治疗的乙型肝炎LC患者外周血HBV DNA逆转录酶区基因序列, 了解乙型肝炎LC患者中HBV预存耐药变异与基因型的关系, 为临床诊疗提供有力的循证医学证据, 具有较好的使用价值。

- Andrade JR, Ferreira AS, Barros LM, Rezende RE, Natri AC, Leite AG, Piccoli LZ, Galvan J, Conde SR, Soares MC, Kliemann DA, Bertolini DA, Kunyoshi AS, Lyra AC, Oikawa MK, de Araújo LV, Carrilho FJ, Mendes-Corrêa MC, Pinho JR. HBV carrying drug-resistance mutations in chronically infected treatment-naïve patients. *Antivir Ther* 2015; 20: 387-395 [PMID: 25624410 DOI: 10.3851/IMP2938]
- 18 Özgüler M, Akbulut A, Demirdağ K, Özden M. Investigation by the Method of INNO-LiPA of Primary Resistance to Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B Who Have Not Used Antiviral Therapy. *West Indian Med J* 2015; 65: [PMID: 26901602 DOI: 10.7727/wimj.2014.291]
- 19 Hua W, Zhang G, Guo S, Li W, Sun L, Xiang G. Microarray-based genotyping and detection of drug-resistant HBV mutations from 620 Chinese patients with chronic HBV infection. *Braz J Infect Dis* 2015; 19: 291-295 [PMID: 25982306 DOI: 10.1016/j.bjid.2015.03.012]
- 20 Stalke P, Rybicka M, Wróblewska A, Dreczewski M, Stracewska E, Smiatacz T, Bielawski KP. An initial assessment of correlations between host- and virus-related factors affecting analogues antiviral therapy in HBV chronically infected patients. *Med Sci Monit* 2014; 20: 321-328 [PMID: 24569300 DOI: 10.12659/MSM.889788]
- 21 Suppiah J, Mohd Zain R, Haji Nawi S, Bahari N, Saat Z. Drug-resistance associated mutations in polymerase (p) gene of hepatitis B virus isolated from Malaysian HBV carriers. *Hepat Mon* 2014; 14: e13173 [PMID: 24497877 DOI: 10.5812/hepatmon.13173]
- 22 Sharifi Z, Yari F, Gharebaghiyan A. Sequence analysis of the polymerase gene in hepatitis B virus infected blood donors in Iran. *Arch Iran Med* 2012; 15: 88-90 [PMID: 22292578 DOI: 10.1016/j.aim.2012.08.008]
- 23 叶扬, 张芳, 马玲. 慢性乙肝患者血清HBsAg定量和HBV DNA检测在HBV基因型与耐药变异中的临床研究. *世界最新医学信息文摘* 2015; 15: 7-8, 13
- 24 常凤霞. 慢性乙肝患者核苷类药物诱导HBV基因变异的检测及临床价值. *世界临床医学* 2016; 10: 229-231
- 25 Fan J, Zhang Y, Xiong H, Wang Y, Guo X. Nucleotide analogue-resistant mutations in hepatitis B viral genomes found in hepatitis B patients. *J Gen Virol* 2015; 96: 663-670 [PMID: 25481755 DOI: 10.1099/jgv.0.000010]
- 26 Mese S, Arikian M, Cakiris A, Abaci N, Gumus E, Kursun O, Onel D, Ustek D, Kaymakoglu S, Badur S, Yenen OS, Bozkaya E. Role of the line probe assay INNO-LiPA HBV DR and ultradeep pyrosequencing in detecting resistance mutations to nucleoside/nucleotide analogues in viral samples isolated from chronic hepatitis B patients. *J Gen Virol* 2013; 94: 2729-2738 [PMID: 24045109 DOI: 10.1099/vir.0.053041-0]
- 27 Li X, Liu Y, Xin S, Ji D, You S, Hu J, Zhao J, Wu J, Liao H, Zhang XX, Xu D. Comparison of Detection Rate and Mutational Pattern of Drug-Resistant Mutations Between a Large Cohort of Genotype B and Genotype C Hepatitis B Virus-Infected Patients in North China. *Microb Drug Resist* 2016 Oct 28. [Epub ahead of print] [PMID: 27792585 DOI: 10.1089/mdr.2016.0093]
- 28 Zhang Q, Liao Y, Chen J, Cai B, Su Z, Ying B, Lu X, Tao C, Wang L. Epidemiology study of HBV genotypes and antiviral drug resistance in multi-ethnic regions from Western China. *Sci Rep* 2015; 5: 17413 [PMID: 26612031 DOI: 10.1038/srep17413]
- 29 戚应杰, 岳莉, 朱义媛, 刘杨, 石玉如. 乙型肝炎病毒耐药基因变异位点与基因型及病毒载量的关系. *国际检验医学杂志* 2015; 392-394
- 30 罗杰, 李新华, 杜展, 林国莉, 敖云龙, 庞毅华, 吴元凯, 李向永, 崇雨田. 恩替卡韦初治慢性乙型肝炎患者HBV基因型变化情况. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3484-3489
- 31 Kumar R, Testoni B, Fresquet J, Lim TK, Hao Y, Tan HH, Chow WC, Zoulim F. Development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis is independent of viral genotype. *J Med Virol* 2017; 89: 845-848 [PMID: 27709629 DOI: 10.1002/jmv.24707]
- 32 王晓忠, 王燕, 马燕, 郭峰, 庄小芳. 新疆地区HBV基因型分布特点及其与肝硬化的相关性分析. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 1307-1309

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展

王霄霄, 方秀新

王霄霄, 方秀新, 滨州医学院护理学院 山东省滨州市 256600

王霄霄, 在读硕士, 主要从事临床护理和护理管理方面的研究.

作者贡献分布: 本文综述由王霄霄完成; 方秀新审校.

通讯作者: 方秀新, 教授, 256600, 山东省滨州市滨城区黄河三路525号, 滨州医学院护理学院. 285389062@qq.com
电话: 0543-3258296

收稿日期: 2017-01-19

修回日期: 2017-02-23

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-04-08

Impact of coagulation function and anticoagulation therapy on liver fibrosis

Xiao-Xiao Wang, Xiu-Xin Fang

Xiao-Xiao Wang, Xiu-Xin Fang, School of Nursing, Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Correspondence to: Xiu-Xin Fang, Professor, School of Nursing, Binzhou Medical University, 525 Huanghe Third Road, Bincheng District, Binzhou 256600, Shandong Province, China. 285389062@qq.com

Received: 2017-01-19

Revised: 2017-02-23

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-04-08

Abstract

Liver cirrhosis and its complications, including esophageal and gastric variceal bleeding, hepatic encephalopathy, and ascites, can cause serious harm to human health. Therefore, treatment of liver fibrosis is key to the prevention and treatment of liver cirrhosis. In

order to treat liver fibrosis to reduce human suffering, medical experts and scholars have performed many clinical and animal studies to find safe, efficient and reliable drugs to slow the progression of hepatic fibrosis and even reverse the liver function. This review introduces the definition of liver fibrosis in China and other countries, discusses the effect of coagulation on the process of liver fibrosis and various anticoagulation therapies for liver fibrosis, and summarizes the advantages, disadvantages, and side effects of different anticoagulants in the prevention and treatment of liver fibrosis.

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

Key Words: Liver fibrosis; Coagulation function; Anticoagulation therapy; High coagulation state

Wang XX, Fang XX. Impact of coagulation function and anticoagulation therapy on liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 897-903 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/897.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.897>

摘要

肝硬化及其并发症包括食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水, 是严重危害人类健康的疾病. 预防及治疗早期肝硬化即肝纤维化是治疗的关键. 为了攻克此类难题, 减轻其带给人类的痛苦, 医学专家、学者相继开展了一系列动物及临床研究, 旨在寻找一种安全、高效、可靠的药物延缓肝纤维化进程, 甚至使肝脏功能逆转. 该综述介绍了国内外学者对肝脏纤维化的定义, 重点评述凝血功能对肝脏纤维化进程的影响以及

■背景资料
尽管预防及治疗肝硬化的药物不断被研制问世, 并且诊疗手段及检查仪器越来越先进, 但仍然缺乏一种安全、高效、可靠的抗凝治疗方案来预防及治疗肝纤维化. 因此, 本文对凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展作一综述, 希望找到防治肝纤维化的有效途径.

□同行评议者
高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

□ 研发前沿

国内外学者相继开展了抗凝治疗肝纤维化的研究, 尤其是国外学者已将抗凝药物应用于肝纤维化患者, 但在肝纤维化患者中的使用安全性仍缺乏大样本临床研究, 并且抗凝治疗在药物选择、用药剂量、用药时间及监测指标等问题上尚待解决。

中西医抗凝治疗肝纤维化的动物实验与临床研究进展, 并概述了不同抗凝药物防治肝纤维化的优缺点及治疗不良反应等。

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

关键词: 肝纤维化; 凝血功能; 抗凝治疗; 高凝状态

核心提要: 近年来关于抗凝治疗肝纤维化的研究成为热点, 本文主要综述了国内外学者对肝纤维化的定义, 重点评述凝血功能对肝纤维化进程的影响以及中西医抗凝治疗肝纤维化的动物实验与临床研究进展, 并概述了不同抗凝药物防治肝纤维化的优缺点及治疗不良反应, 为治疗肝纤维化提供新方法。

王霄霄, 方秀新. 凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 897-903 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/897.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.897>

0 引言

肝纤维化是各种慢性肝病因素引起的慢性肝损伤的过程. 随着肝纤维化程度不断加重, 可发展为肝硬化、门静脉高压、肝功能衰竭、肝细胞癌^[1]. 肝纤维化时由于肝脏合成凝血因子减少、纤溶亢进及全血细胞减少, 因此, 传统认为肝纤维化患者处于低凝状态. 但近年来研究^[2]显示, 肝纤维化患者凝血系统会出现代偿以致引起高凝状态, 且这种高凝状态促进肝纤维化的进展. 所以抗凝治疗在预防及延缓肝纤维化的发生发展中备受关注, 本文将综合国内外抗凝治疗在肝纤维化进展中的实验与临床研究成果, 旨在为肝纤维化患者的有效治疗提供借鉴和科学依据。

1 肝脏纤维化的定义

肝纤维化是各种慢性肝病的共同病理过程. Friedman^[3]认为肝脏纤维化时, 肝脏内弥漫性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)特别是胶原物质过度沉积, 机体修复各种致病因素对肝脏的损伤. 黄岩等^[4]学者认为肝脏纤维化是长期炎症刺激导致肝细胞大量纤维增生, ECM合成和降解比例失调, 最终导致ECM在肝内大量蓄积, 引起肝硬化. 柳诗意^[5]将肝纤维化定义为一种损伤愈合反应, 由于肝内结缔组织异常增生, 引起肝内弥漫性ECM过度沉积的病理过

程. 由此得知, 肝纤维化是由各种致病因子引起的慢性肝损伤的修复反应, ECM产生和降解失衡, 从而导致ECM沉积过多的病理过程。

2 肝纤维化与凝血功能的关系

凝血系统是在机体内环境中复杂的抗凝和促凝之间的平衡, 凝血过程是由组织因子、凝血因子和血小板之间相互作用产生的. 肝脏是绝大多数促凝因子和抗凝因子产生的场所, 正常情况下肝脏能合成足够的促凝和抗凝因子, 从而保证凝血系统在生理及应激状态下的平衡. 长期以来, 人们对慢性肝病凝血与出血之间的关系存在很大的误区, 陈强谱等^[6]学者在肝硬化门静脉高压症患者血液流变学的研究中发现, 肝硬化门静脉高压患者在切速分别为 $4s^{-1}$ 、 $40s^{-1}$ 、 $200s^{-1}$ 下测得的全血黏度, 在切速为 $40s^{-1}$ 下测得的血浆黏度, 置于压机管中的抗凝全血在 3000 r/min , 离心 30 min 测得的血球压积以及血红蛋白、白细胞、血小板计数都明显低于健康人, 并且全血黏度随着肝功能受损程度而降低. 所以肝纤维化时导致全血细胞减少、红细胞压积下降以及血浆黏度降低, 因此认为慢性肝病是一种易出血性疾病. 但近期研究显示, 肝纤维化时与血栓形成性疾病发生风险增加密切相关^[7], 机体通过降低蛋白C和蛋白S的水平, 提高凝血因子VIII在血浆中的表达水平, 以此代偿其他促凝因子的合成减少, 同时血管内皮损伤导致血管假性血友病因子水平升高, 使血管性血友病因子裂解酶活性降低, 以此增强血小板的黏附功能^[8]. 这种高凝状态参与调节肝纤维化及肝硬化的进展^[2,9]. 目前, 血液高凝状态促进肝纤维化发展的具体机制尚不清楚, 存在两种假说^[10]: 一种是实质灭绝假说, 各种刺激引起肝脏损伤导致坏死性炎症, 在肝脏诱发微血栓形成, 引起纤溶失衡和血小板激活, 最终导致组织缺血、坏死, 从而引起肝纤维化. 另一种假说是直接肝星状细胞激活假说, 作为凝血级联反应的主要效应因子凝血酶, 在机体高凝状态时, 活性明显升高, 凝血酶通过刺激星状细胞增殖使肝星状细胞活化, 从而导致纤维化的发生。

高凝是肝纤维化的一个特点, 同时也是血栓形成的重要原因之一. 近年来很多研究证实肝纤维化的血栓发生率高于普通人群, Gulley等^[11]在一个三级保健医院进行的大型病例对

照研究中发现, 将963例肝硬化患者和12405例非肝硬化患者对比, 肝硬化患者在住院时发生深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞的风险高于非肝硬化患者。另外一个以人群为基础的研究也发现了类似结果, Wu等^[12]在美国1998-2006年的研究结果显示, 静脉血栓栓塞(vein thrombosis embolism, VTE)在非肝硬化患者、代偿性肝硬化患者、失代偿性肝硬化患者中的发生率分别为0.76%、0.81%、0.82%, 并且发现45岁以下肝硬化患者与同一年龄组非肝硬化患者相比, 发生VTE的几率明显增加。Aldawood等^[13]、Ali等^[14]及Buresi等^[15]3组学者也发现了类似的结果。同样, Nery等^[16]在对1243例肝硬化患者研究门静脉血栓形成(portal thrombosis, PVT)发生的危险因素及对肝硬化疾病的影响中发现, PVT 1年、3年和5年发生率分别为4.6%、8.2%、10.7%, 在肝硬化患者尤为显著。通过上述文献可以看出, 肝纤维化患者发生静脉血栓的几率明显高于非肝纤维化患者, 进一步证实了肝纤维化患者血液处于高凝状态, 这也为防治慢性肝病患者的血栓形成提供了临床依据。

3 肝纤维化的抗凝治疗

3.1 中西医药物治疗肝纤维化的动物实验研究

中西医针对肝脏纤维化治疗的研究相继开展, 传统中医认为肝纤维化是因“血瘀”致使肝气郁遏, 西医学者们发现高凝状态是导致肝纤维化的一个重要原因。所以, 为了预防及延缓肝纤维化的进展速度, 中西医学者们率先开展了一系列动物实验研究。戚忠金等^[17]学者将36只小鼠按性别、体质量随机分到A、B、C 3组内, 按0.1 mL/g体质量分别给予自来水、生理盐水和化瘀软肝水煎液(丹参、泽兰、白芍、水红子和生甘草等)处理。结果显示, 中药水煎液组对肝纤维化小鼠血浆血栓素和前列腺素具有明显调节作用, 可以减缓肝纤维化进程。胡义扬等^[18]在丹参提取物抗肝纤维化研究中发现, 丹参提取物可使血清白蛋白显著升高, 并降低肝脏丙二醛含量, 对肝脏胶原增生有显著抑制作用。同样潘福敏等^[19]和姚立等^[20]学者分别应用丹参滴丸联合苦参素和丹参软肝饮治疗大鼠肝纤维化得到了相同的结果。Deepa等^[21]研究显示, 通过喂哺高胆固醇的食物使小鼠的转氨酶升高, 舍托肝素可使其降低并接近

正常水平。Abdel-Salam等^[22]将48只胆管被结扎的小鼠随机分配到普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、依诺肝素、那曲肝素和亭扎肝素治疗组, 研究表明依诺肝素可降低血清丙氨酸转氨酶和总胆红素的水平, 从而减轻肝损伤的程度。Moreno等^[23]学者将60只小鼠分为A、B、C、D 4组, A组无肝素治疗, B、C、D组分别以肝素600、1000、1400 IU/kg皮下注射, 研究结果显示, 以浓度依赖关系的肝素可有效提高大鼠血清肝细胞生长因子浓度, 改善肝功能。侯淑娅等^[24]在CCl₄所致实验型肝纤维化大鼠的研究中发现, 低相对分子质量肝素钙能显著降低大鼠的总胆红素水平, 降低肝组织纤维化分期。Shah等^[25]在CCl₄所致实验型肝纤维化大鼠实验中得到了类似的结果。通过以上动物实验研究表明: 中西医药物可调节肝脏微循环, 有效减轻肝损伤的程度, 改善肝功能, 延缓肝纤维化的进展。

3.2 中西医药物治疗肝纤维化的临床研究

中西医药物在肝纤维化模型动物治疗中取得了显著疗效, 与此同时, 中西医临床医生也将治疗肝纤维化的手段应用于临床。赵敦美等^[26]学者在苦参素瘦方丹参治疗肝纤维化研究中, 将102例慢性乙型肝炎患者分为3组, 分别给以普通护肝药物、普通护肝药物+苦参素以及普通护肝药物+苦参素+复方丹参治疗, 结果显示苦参素组与联合治疗组在血清肝纤维化指标及恢复程度上都明显好于普通护肝药物组, 尤其联合治疗组效果更明显。说明复方丹参和苦参素联合应用可以明显改善肝脏功能。朱云清等^[27]在慢性乙型肝炎肝纤维化患者中将普通护肝药物和普通护肝药物加用丹参多酚酸盐进行对比, 结果显示丹参多酚酸盐具有较好的抗肝纤维化作用。石艳芬等^[28]应用血府逐瘀汤(桃仁、柴胡、当归、甘草、川芎等)联合恩替卡韦抗肝纤维化研究中发现, 治疗中加用血府逐瘀汤可明显改善血脂及肝功能各项指标。类似的, 杜建华^[29]应用丹参联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎, 研究结果显示联合用药可有效改善肝功能。Shi等^[30]学者在一组接受肝素或低分子质量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)治疗3 wk的慢性乙型病毒性肝炎患者的研究中发现, 与对照组相比, 肝素或LMWH能明显降低血清透明质酸和IV型胶原的水平, 促进肝细胞再生。Villa等^[31]学者在一个随机对

□ 相关报道
传统认为, 肝纤维化患者处于低凝状态。但近年来越来越多的证据表明此类患者处于高凝状态, 学者应用抗凝药物治疗肝纤维化时, 一方面改善了肝功能, 使患者受益, 但另一方面增加了出血的风险, 出现了药物的不良反应, 增大了患者的痛苦。

创新盘点

本文对肝脏纤维化的定义、凝血功能对肝脏纤维化进程的影响以及中西医抗凝治疗肝脏纤维化的动物实验与临床研究进展进行了系统介绍, 并概述了不同抗凝药物防治肝纤维化的优缺点及治疗不良反应, 希望对读者有所启发。

照试验中, 将代偿期肝硬化患者分为两组, 一组给予预防性LMWH治疗, 另一组不做任何处理, 结果显示, LMWH预防性用药的一组患者肝代谢失调发生率较对照组低, 且存活率高。Shen等^[32]学者在第3次全国健康与营养调查中选取了11416例20-74岁的成年人, 经过超声波检查, 其中2889例被确诊为非酒精性脂肪性肝病, 剩余的8527例作为对照组, 在测试之前询问受试者服用阿司匹林情况, 并依此按每个月服用阿司匹林的次数分为无使用(0次)、偶尔使用(1-14次)以及定期使用(≥ 15 次)3个级别, 结果显示服用阿司匹林可以降低脂肪肝病发生的风险。以上研究结果显示, 中西医药物治疗对于延缓慢性肝病患者的肝纤维化进展, 促进肝细胞再生具有重要作用, 为进一步探讨抗凝剂在肝纤维化患者的临床研究提供了可能。

3.3 不同抗凝药物在肝纤维化治疗中的优缺点

3.3.1 肝素类: (1)LMWH: LMWH目前在临床应用广泛, 其可通过监测体内抗Xa因子水平调整用药剂量, 使用方便, 不良反应小, 疗效安全可靠, 临床上已逐步取代UFH^[33]。但在肝硬化患者尤其是晚期肝病患者中抗Xa因子水平比正常人低, 所以通过其监测LMWH抗凝效果具有很大的误导性^[34], 临床上需要更准确的指标监测其抗凝效果^[35]。长期皮下注射易引起IV型延迟过敏反应, 影响患者的用药依从性, 并且肝纤维化合并肾功能不全患者使用LMWH会出现药物聚集, 需严格调整用药剂量^[36]; (2)UFH: UFH是从猪的消化道或牛肺中提取的一种黏多糖, 分子质量为3000-30000 u。使用UFH的不良反应为出血, 轻者为鼻出血、血尿、皮肤紫癜等, 重者为颅内出血、腹膜后出血。其用药剂量通过监测活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)确定, 但APTT在肝硬化患者体内不同程度延长, 所以寻找另一种更准确的监测指标是目前面临的难题。

3.3.2 维生素K拮抗剂: 代表药物华法林, 该类药物通过抑制依赖维生素K合成的促凝因子II、VII、IX、X以及降低蛋白C和蛋白S在血浆中的水平达到抗凝目的。该类药物可以口服, 成本低, 但治疗窗窄, 临床上根据国际标准化比率(International Normalized Ratio, INR)调整用药剂量, 有研究报道, 肝纤维化会导致INR延

长, 所以必须有更准确的指标监测华法林的用药效果才能保证用药安全性^[37,38]。应对这一困境, 调查者试图重新建立更适合肝硬化患者使用维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA)后抗凝效果的INR, 也就是所谓的 INR_{liver} ^[39,40], 但 INR_{liver} 作为慢性肝病患者调整用量的指标仍存在很多不利的挑战, 需进一步深究。

3.3.3 阿司匹林: 阿司匹林(乙酰水杨酸)是一种抗血小板药物, 其优点为使用方便、价格低、不必依据实验室监测数据调整用量, 并且在肾功能不全患者体内无蓄积。但有文献报道^[41]阿司匹林在食管胃底静脉曲张患者中应用, 会增加出血风险。所以阿司匹林在肝纤维化患者中应用的安全性尚待探讨。

3.3.4 新型直接口服抗凝药: 直接口服抗凝血药(direct oral anticoagulant, DOAC)包括Xa因子抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)和IIa因子抑制剂(达比加群), 其具有口服方便, 吸收迅速, 安全性高, 不需要频繁抽血检测凝血功能, 也不需要常规调整用药剂量的优点。但有相关文献报道, 肝硬化患者Child B和C级为此药的禁忌证^[42]。其中利伐沙班, 作为Xa因子抑制剂, 在临床上使用后获得了很大的收益, 目前主要应用于预防各种急、慢性血栓栓塞性疾病, 尤其是骨科大关节置换术后, 在国内外已有多项研究报道^[43], 但目前尚未发现其拮抗剂。有文献报道, 通过从健康志愿者体外血浆水平的研究中得出, 凝血酶原复合物和重组因子VIIa有共同逆转其抗凝效果的作用^[44]。所以对于利伐沙班在肝纤维化患者使用后是否会引出出血以及出血后的处理对策尚需研究。

3.4 抗凝药物在肝纤维化患者治疗中的不良反应 由于肝纤维化患者促凝与抗凝之间的微弱平衡, 很难预测患者出血的风险, 再加上抗凝药本身易致出血的局限性, 所以慢性肝病是临床使用抗凝剂的相对禁忌证, 这也解释了为什么在已有DVT预防用药指标的肝硬化患者中只有1/4患者得到了预防性的用药^[45], 抗凝药物在肝纤维化患者中的使用安全性缺乏大样本临床研究。Smith等^[45]在410例肝硬化患者预防VTE的回顾性研究中发现, 使用药物LMWH、UFH以及通过主动或被动活动预防VTE的整个研究中出血发生率为3.7%, 且大部分的出血事件发生在主动或被动活动预防血栓中, 这说明使用抗凝药没有增加肝硬化患者的出血风

险. Cerini等^[46]在156例肝硬化患者中观察上消化道出血率的回顾性研究中发现, 52例接受抗凝治疗与104例未接受抗凝治疗的患者对比分析显示, 抗凝治疗并不是导致肝硬化患者上消化道出血的因素, 器官衰竭的程度以及是否伴有合并症才是导致上消化道出血的主要原因. Intagliata等^[47]研究显示, 服用DOAC治疗的患者与接受传统抗凝治疗(LMWH和VKA)相比, 两组患者的出血发生率无显著差异.

以上相关研究虽证实了抗凝药物应用于肝纤维化患者是可行的, 但关于不同抗凝药物所引起的不良反应已有相关报道. Bechmann等^[35]在对75例肝硬化住院患者通过LMWH预防VTE的回顾性研究发现, 其中5例肝硬化患者在使用了LMWH预防用量后出现了出血并发症. Patel等^[48]通过在肝功能正常患者的研究发现, 利伐沙班与华法林相比, 更易引起消化道出血. Russmann等^[49]报告了14例因使用利伐沙班而导致的肝损伤, 认为在没有其他可能导致肝损伤的情况下应立即停止该药的使用. Caldeira等^[50]学者却在一个包含152116例患者的大型回顾性分析中发现, DOAC不但与药物性肝损伤无关, 而且与LMWH治疗组相比, DOAC更能使转氨酶水平接近正常. 总之, 虽然抗凝药物有延缓肝纤维化进展的疗效, 但其引起的不良反应依然不容小觑, 其不良反应可能并非药物本身所致, 与肝纤维化患者的肝功能水平、并发症等密切相关. 所以在肝纤维化的治疗中, 应全面考虑药物所带来的风险与效益, 使患者最大程度受益.

4 结论

通过抗凝药物在动物实验与临床研究发现, 使用抗凝药物可以不同程度的改善肝功能, 减缓肝纤维化的进展, 国外已将LMWH、USH以及DOAC先后应用于肝纤维化患者, 并且已卓见成效. 但是肝纤维化患者安全、高效、可靠的综合抗凝治疗方案的研究, 也就是既能有效治疗肝纤维化又能最大限度减少抗凝药物出血风险等尚待进一步探讨.

5 参考文献

- 1 Koyama Y, Xu J, Liu X, Brenner DA. New Developments on the Treatment of Liver Fibrosis. *Dig Dis* 2016; 34: 589-596 [PMID: 27332862 DOI: 10.1159/000445269]
- 2 Jairath V, Burroughs AK. Anticoagulation in

- patients with liver cirrhosis: complication or therapeutic opportunity? *Gut* 2013; 62: 479-482 [PMID: 23300140 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303088]
- 3 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
- 4 黄岩, 黄成, 李俊. 肝纤维化病程中Kupffer细胞分泌的细胞因子对肝星状细胞活化、增殖、凋亡的调控. *中国药理学通报* 2010; 26: 9-13
- 5 柳诗意. 活血化痰分阶段法干预乙型肝炎肝纤维化的临床研究. 北京: 中国中医科学院, 2009
- 6 陈强谱, 裴象昌, 边凤国, 杜敏庆, 任全君. 肝硬化门静脉高压症患者血液流变学研究. *滨州医学院学报* 1994; 17: 214-216
- 7 Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1064-1074 [PMID: 23506859 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.026]
- 8 Gerold G, Pietschmann T. The HCV life cycle: in vitro tissue culture systems and therapeutic targets. *Dig Dis* 2014; 32: 525-537 [PMID: 25034285 DOI: 10.1159/000360830]
- 9 Calvaruso V, Maimone S, Gatt A, Tuddenham E, Thursz M, Pinzani M, Burroughs AK. Coagulation and fibrosis in chronic liver disease. *Gut* 2008; 57: 1722-1727 [PMID: 19022928 DOI: 10.1136/gut.2008.150748]
- 10 Isaac O, Thieme K. Biochemical studies on camomile components/III. In vitro studies about the antipeptic activity of (-)-alpha-bisabolol (author's transl). *Arzneimittelforschung* 1975; 25: 1352-1354 [PMID: 21 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.03.011]
- 11 Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3012-3017 [PMID: 18443906 DOI: 10.1007/s10620-008-0265-3]
- 12 Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 800-805 [PMID: 20566312 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.014]
- 13 Aldawood A, Arabi Y, Aljumah A, Alsaadi A, Rishu A, Aldorzi H, Alqahtani S, Alsultan M, Felemban A. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. *Thromb J* 2011; 9: 1 [PMID: 21244669 DOI: 10.1186/1477-9560-9-1]
- 14 Ali M, Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with cirrhosis: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2152-2159 [PMID: 21279685 DOI: 10.1007/s10620-011-1582-5]
- 15 Buresi M, Hull R, Coffin CS. Venous thromboembolism in cirrhosis: a review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 905-908 [PMID: 23248793 DOI: 10.1155/2012/175849]
- 16 Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61: 660-667 [PMID: 25284616 DOI: 10.1002/hep.27546]

应用要点

目前, 抗凝治疗肝纤维化的研究虽然已开展, 但仍缺乏大样本研究, 并且面临药物选择、用药剂量、用药时间及监测指标等很多问题, 本文对肝纤维化的定义、凝血功能对肝纤维化进程的影响、中西医抗凝治疗肝纤维化的动物实验与临床研究进展以及不同抗凝药物防治肝纤维化的优缺点及治疗不良反应进行了综述, 为临床治疗提供了新思路.

■名词解释

INR_{liver}: INR中文称为国际标准化比值, 是从凝血酶原时间和测定试剂的国际敏感指数推算出来的。INR_{liver}是指适用于肝脏患者的国际标准化比值。

- 17 戚忠金, 阎小燕. 活血化淤法改善肝脏微循环障碍的实验研究. 中西医结合肝病杂志 1998; 8: 164-165
- 18 胡义扬, 刘平, 刘成, 顾宏图, 徐列明, 刘成海, 季光. 丹参提取物对CCl4和DMN诱导的大鼠肝纤维化的影响. 上海中医药杂志 1999; 33: 7-10
- 19 潘福敏, 黄文强, 邓祖秋. 丹参滴丸联合苦参素治疗大鼠肝纤维化的实验研究. 基层医学论坛 2016; 20: 62-63
- 20 姚立, 余静, 李珏. 丹参软肝饮对肝纤维化大鼠肝功能及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响. 中国中医药信息杂志 2011; 18: 34-35
- 21 Deepa PR, Varalakshmi P. Protective effects of certoparin sodium, a low molecular weight heparin derivative, in experimental atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2004; 339: 105-115 [PMID: 14687900 DOI: 10.1016/j.cccn.2003.09.021]
- 22 Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, Ameen A, Hassan NS. A study of unfractionated and low molecular weight heparins in a model of cholestatic liver injury in the rat. *Pharmacol Res* 2005; 51: 59-67 [PMID: 15519536 DOI: 10.1016/j.phrs.2004.04.009]
- 23 Moreno E, Meneu JC, Calvo J, Pérez B, Sesma AG, Manrique A, Vegh I, Aragón AM, Grau M, Gimeno A, Jiménez C, Gómez R, Moreno A, Abradelo M, García I, de la Calle A. Modulation of hepatocyte growth factor plasma levels in relation to the dose of exogenous heparin administered: an experimental study in rats. *Transplant Proc* 2005; 37: 3943-3947 [PMID: 16386592 DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.10.089]
- 24 侯淑娅, 包小洁, 黄劲松, 陈公英, 陈智. 低相对分子质量肝素抗肝纤维化作用及对肝细胞生长因子表达的影响. 中华传染病杂志 2008; 26: 25-27
- 25 Shah B, Shah G. Antifibrotic effect of heparin on liver fibrosis model in rats. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3: 86-92 [PMID: 23494756 DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i6.86]
- 26 赵敦美. 苦参素、复方丹参治疗慢性乙型肝炎肝纤维化效果观察. 中国交通医学杂志 2005; 19: 470-471
- 27 朱云清, 杨俊生, 宗伟, 郭雪艳, 邱婷, 衣蕾, 蒋宏伟. 丹参多酚酸盐注射液治疗乙型肝炎肝纤维化61例. 陕西中医 2012; 33: 515-517
- 28 石艳芬, 卢燕许, 祝玉清. 血府逐瘀汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察. 河南中医 2013; 33: 897-898
- 29 杜建华. 丹参联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. 医学信息 2014; 27: 156-157
- 30 Shi J, Hao JH, Ren WH, Zhu JR. Effects of heparin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1611-1614 [PMID: 12854176 DOI: 10.3748/wjg.v9.i7.1611]
- 31 Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-1260.e1-e4 [PMID: 22819864 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.018]
- 32 Shen H, Shahzad G, Jawairia M, Bostick RM, Mustacchia P. Association between aspirin use and the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1066-1073 [PMID: 25176122 DOI: 10.1111/apt.12944]
- 33 Ettelaie C, Fountain D, Collier ME, Beeby E, Xiao YP, Maraveyas A. Low molecular weight heparin suppresses tissue factor-mediated cancer cell invasion and migration in vitro. *Exp Ther Med* 2011; 2: 363-367 [PMID: 22977511 DOI: 10.3892/etm.2011.211]
- 34 Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 1063 [PMID: 21733099 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02489.x]
- 35 Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 75-82 [PMID: 20958919 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02358.x]
- 36 Fontcuberta Boj J. New frontiers with bemiparin: use in special populations. *Drugs* 2010; 70 Suppl 2: 43-47 [PMID: 21162609 DOI: 10.2165/1158586-S0-000000000-00000]
- 37 Tripodi A, Baglin T, Robert A, Kitchen S, Lisman T, Trotter JF. Reporting prothrombin time results as international normalized ratios for patients with chronic liver disease. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1410-1412 [PMID: 20374450 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03877.x]
- 38 Plompen EP, Schouten JN, Janssen HL. Role of anticoagulant therapy in liver disease. *Hepatol Int* 2013; 7: 369-376 [PMID: 26201771 DOI: 10.1007/s12072-013-9427-2]
- 39 Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, Mannucci PM. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007; 46: 520-527 [PMID: 17659574 DOI: 10.1002/hep.21732]
- 40 Gatt A, Chen D, Pruthi RK, Kamath PS, Leise MD, Ashrani AA, Nichols WL, He R. From vitamin K antagonists to liver international normalized ratio: a historical journey and critical perspective. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 845-851 [PMID: 25393635 DOI: 10.1055/s-0034-1395160]
- 41 Russo MW, Pierson J, Narang T, Montegudo A, Eskin L, Gulati S. Coronary artery stents and antiplatelet therapy in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 339-344 [PMID: 22105182 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182371258]
- 42 Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. *J Hepatol* 2013; 59: 358-366 [PMID: 23548197 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.027]
- 43 Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-3069, 3069a-3069k [PMID: 25173341 DOI: 10.1093/eurheartj/ehu296]

- 10.1093/eurheartj/ehu283]
- 44 Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108: 217-224 [PMID: 22627883 DOI: 10.1160/TH12-03-0179]
 - 45 Smith CB, Hurdle AC, Kemp LO, Sands C, Twilla JD. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in patients with chronic liver disease. *J Hosp Med* 2013; 8: 569-573 [PMID: 24101541 DOI: 10.1002/jhm.2086]
 - 46 Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, Puente Á, Casas M, Vinaixa C, Berenguer M, Ardevol A, Augustin S, Llop E, Senosiain M, Villanueva C, de la Peña J, Bañares R, Genescá J, Sopena J, Albillos A, Bosch J, Hernández-Gea V, García-Pagán JC. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology* 2015; 62: 575-583 [PMID: 25773591 DOI: 10.1002/hep.27783]
 - 47 Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, Caldwell SH. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1721-1727 [PMID: 26725062 DOI: 10.1007/s10620-015-4012-2]
 - 48 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891 [PMID: 21830957 DOI: 10.1056/NEJMoa1009638]
 - 49 Russmann S, Niedrig DF, Budmiger M, Schmidt C, Stieger B, Hürlimann S, Kullak-Ublick GA. Rivaroxaban postmarketing risk of liver injury. *J Hepatol* 2014; 61: 293-300 [PMID: 24681117 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.026]
 - 50 Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; 100: 550-556 [PMID: 24476812 DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305288]

□ 同行评价
凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展一文紧扣当前肝纤维化研究热点, 引用参考文献较新, 凝血功能对肝纤维化影响论点明确, 内容结构合理, 表达清晰, 对临床与科研开展相关工作具有一定的参考价值。

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



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; 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。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。

戒酒互助小组对酒精性肝病患者饮酒行为自我管理的影响

沈 靖, 黄芳芳, 王珠美

■背景资料

酒精性肝病患者戒酒难或戒酒后复饮的现象普遍存在, 如何帮助患者戒酒及防治其戒酒后复饮显得尤为重要。戒酒互助小组是在专业医护人员的引导下进行的一种辅导性治疗方式, 是治疗性沟通的一种形式, 同时也是与戒酒互助会的一种结合形式, 其对减少患者酒精依赖及防治复饮有重要意义。

沈靖, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

沈靖, 黄芳芳, 王珠美, 杭州市余杭区第二人民医院 浙江省杭州市 311121

沈靖, 主治医师, 主要从事肝病的临床及基础研究。

作者贡献分布: 本课题由沈靖与黄芳芳共同设计; 标本收集与管理由黄芳芳与王珠美共同完成; 数据管理与统计由沈靖完成; 论文撰写由沈靖与黄芳芳完成。

通讯作者: 黄芳芳, 主治医师, 311121, 浙江省杭州市余杭区余杭街道安乐路80号, 杭州市余杭区第二人民医院。
zjz2008001@sina.com.cn

收稿日期: 2017-01-21

修回日期: 2017-02-15

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-04-08

Effect of alcoholic anonymous on self-management of drinking behavior in patients with alcoholic liver disease

Jing Shen, Fang-Fang Huang, Zhu-Mei Wang

Jing Shen, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Jing Shen, Fang-Fang Huang, Zhu-Mei Wang, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fang-Fang Huang, Attending Physician, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, 80 Anle Road, Yuhang Street, Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China. zjz2008001@sina.com.cn

Received: 2017-01-21

Revised: 2017-02-15

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of alcoholic anonymous on self-management of drinking behavior in patients with alcoholic liver disease.

METHODS

Seventy-nine patients with alcoholic liver disease were randomly divided into a control group ($n = 40$) and an experiment group ($n = 39$). All patients were given conventional therapy and advice on abstinence. Patients in the experiment group were additionally given alcoholic anonymous intervention once a week for 12 wk. The Michigan Alcoholism Screening Test (MAST), Motivation Assessment Questionnaire (MAQ), and Pennsylvania Alcohol Craving Scale (PACS) scores, as well as drinking relapse rates were compared between the two groups before and after intervention.

RESULTS

Seventy-five patients completed the study, including 38 in the control group and 37 in the experiment group. There was no significant difference in the scores of all the scales before intervention ($P > 0.05$). After intervention, the scores of MAST, MAQ and PACS as well as drinking relapse rate were significantly lower in the experiment group than in the control group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$).

CONCLUSION

Alcoholic anonymous can effectively improve dependence on alcohol and decrease drinking relapse in patients with alcoholic liver disease.

□同行评议者

张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

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

Key Words: Alcoholic anonymous; Alcoholic liver disease; Drinking relapse

Shen J, Huang FF, Wang ZM. Effect of alcoholic anonymous on self-management of drinking behavior in patients with alcoholic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 904-908 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/904.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.904>

摘要

目的

观察戒酒互助小组对酒精性肝病患者饮酒行为自我管理的影响。

方法

79例酒精性肝病患者随即分成2组: 治疗组39例, 对照组40例。两组患者均给予酒精性肝病常规治疗及健康教育, 治疗组在此基础上给予戒酒互助小组辅导干预, 1次/wk, 持续12 wk。比较干预前后酒精依赖调查量表(Michigan Alcoholism Screening Test, MAST)、动机调查问卷(Motivation Assessment Questionnaire, MAQ)、法尼亚酒精渴求量表(Pennsylvania Alcohol Craving Scale, PACS)及3 mo后的复饮率。

结果

最终共有75例患者完成了本研究(治疗组37例, 对照组38例)。干预前, 两患者组各量表评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。干预后, 治疗组MAST评分、MAQ评分、PACS评分及复饮率均较对照组明显下降($P<0.01$, $P<0.05$)。

结论

戒酒互助小组干预可明显改善酒精性肝病患者对酒精的依赖和渴求程度, 降低复饮率, 值得临床推广应用。

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

关键词: 戒酒互助小组; 酒精性肝病; 饮酒

核心提要: 酒精性肝病发病率呈逐年上升趋势, 成为仅次于病毒性肝炎的第二大导致肝脏损害的病因。戒酒仍被公认为最重要的有效的干预手段。然而, 许多酒精性肝病患者戒酒失败或复饮造成病情反复仍然是困扰临床医护人员的棘

手问题。戒酒互助小组干预可明显改善酒精性肝病患者对酒精的依赖和渴求程度, 降低复饮率, 值得临床推广应用。

沈靖, 黄芳芳, 王珠美. 戒酒互助小组对酒精性肝病患者饮酒行为自我管理的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(10): 904-908 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/904.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.904>

0 引言

近年来, 随着生活方式的改变, 酒精滥用及依赖已成为当今社会日益严重的公共卫生问题。酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是指因长期大量摄入酒精所致的肝脏损害。有资料^[1]显示, ALD发病率呈逐年上升趋势, 成为仅次于病毒性肝炎的第二大导致肝脏损害的病因。ALD自然演变过程包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化及酒精性肝硬化, 尽管其演变为酒精性肝硬化过程漫长, 但对饮酒者进行早期干预可明显阻断其演变, 改善患者预后。目前, 戒酒仍被公认为最重要的有效的干预手段^[2,3]。然而, 许多ALD患者戒酒失败或复饮造成病情反复仍然是困扰临床医护人员的棘手问题^[4]。本研究从2015-02/2016-06通过建立戒酒互助小组督促ALD患者戒酒, 管理其饮酒行为, 防止复饮, 取得了较好效果, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-02/2016-06杭州市余杭区第二人民医院消化内科门诊或住院的ALD患者79例, 其中男性61例, 女性18例, 平均年龄43.78岁 \pm 11.23岁, 均符合: (1)中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的ALD诊断标准^[5]; (2)年龄18-70岁; (3)排除病毒性肝炎、药物性肝损、自身免疫性肝病、妊娠及哺乳期妇女及患有精神障碍性疾病无法与医生进行正常交流的患者。所有入组患者按随机数字法分为治疗组及对照组, 其中治疗组39例, 男性31例, 女性8例; 平均44.28岁 \pm 10.84岁; 对照组40例, 男性30例, 女性10例, 平均42.58岁 \pm 12.77岁。文化程度: 治疗组文盲8例, 小学11例, 中学12例, 大学8例; 对照组文盲7例, 小学13例, 中学11例, 大学9例。饮酒史: 治疗组5年以下的7例, 6-10年的12例, 11-20年的11例, 20年以上的9例;

□ 相关报道

国内孙宗梅研究发现戒酒互助小组可有效改善酒精致精神障碍患者的治疗态度与自知力, 提高治疗依从性。黄剑等亦肯定了戒酒互助小组在戒酒中的疗效。

□ 创新点

本研究发现戒酒互助小组干预可明显改善酒精性肝病患者对酒精的依赖和渴求程度, 降低复饮率。

应用要点

本研究提出的戒酒互助小组干预模式可能有助于缓解酒精性肝病患者戒酒难或戒酒后复饮的现象, 具有较强的实用性。

对照组5年以下的6例, 6-10年的14例, 11-20年的8例, 20年以上的12例。经 t 检验及 χ^2 检验, 两组研究对象的年龄、性别构成比较、饮酒时间、文化程度均无显著性意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有入组患者给予酒精性肝病常规治疗, 包括护肝、抗氧化、营养支持治疗等, 并接受1次10-15 min的健康教育作为常规干预。治疗组在此基础上给予1次/wk的戒酒互助小组干预治疗, 疗程为12 wk。所有患者在所有干预结束后3 mo进行随访。

1.2.2 干预: 常规干预: 了解饮酒方式及饮酒行为, 详细讲解饮酒过度的危害, 分析酒精依赖的概念、原因、具体表现, 戒酒的必要性, 酒精戒断综合征的概念、临床症状、治疗方法, 复饮的概念、预防复饮的方法等基础性干预措施。戒酒互助小组干预方法: (1)组建戒酒互助小组: 由1名副主任护师担任组长及4名主管护师组成(其中1名具有国家二级心理咨询师资格证)。组长负责整个干预的全部工作, 设计干预方案, 管理整个干预流程。主管护师负责干预方案的具体实施、健康教育、心理辅导、随访登记、交流会讲座的组织安排等。小组成员按照张伟等^[6]文献报道的互助小组辅导的策略与方法进行系统学习, 并邀知名消化内科及精神科专家对小组成员进行戒酒干预的培训及考核, 考核合格后方可进行干预工作; (2)采用电话回访、家访面谈、PPT讲座、现场交流会等形式进行干预。干预前采用密西根酒精依赖调查表对干预对象进行酒精依赖情况进行筛查; (3)干预内容主要包括: **a**认知干预: 详细讲解酒精代谢的过程, 着重讲解酒精依赖导致酒精性脂肪肝的发病过程及过量饮酒带来的危害, 酒精对心、肝、肾、消化系统、大脑等脏器的损害, 长期大量饮酒可造成冠心病、脂肪肝、消化道溃疡、脑病等并发症, 使原发的基础疾病加重, 而酒精性脂肪肝如不及时戒酒则肝功能持续性恶化, 会进展至酒精性肝炎、肝硬化, 生活质量极差。干预过程动之以情、晓之以理, 使患者在认知程度上产生对酒精依赖的危害意识, 主观上接受戒酒的过程; **b**给患者介绍一些常用的非药物性戒酒方法, 如饮茶、嚼口香糖、看报纸电视、听轻音乐、打太极拳或家庭聚会等方式, 转移对酒精的注意力, 并尽量避免与嗜酒的同事朋

友共同进餐; **c**饮食调节: 鼓励患者饮食清淡, 以富含维生素、蛋白质的谷类、豆类、蛋奶类、鱼类为主, 多吃新鲜的蔬菜和水果; **d**对于出现谵妄、四肢末端徐徐颤抖、恶心呕吐等戒断综合征的患者, 应逐步减少摄入的酒精量, 采用行为干预; **e**家庭干预: 向患者家属详尽介绍家庭支持的干预的重要性, 利用家庭成员关系及家庭氛围劝导或阻止患者复饮, 避免戒酒中途失败, 如出现复饮情况, 家庭成员应耐心对待, 给予支持、理解、安慰和劝导, 监督患者饮酒行为, 缓解患者对酒精的躯体或心理依赖; **f**通过组织PPT讲座、病友交流会等方式, 让每位患者参与到交流与谈论中。邀请成功戒酒的患者现身说法, 分享自己的戒酒心得、方法, 让患者总结自己戒酒过程中的体会以及戒酒过程中出现的困难, 并共同学习“戒酒的十二个步骤”, 同时邀请消化内科知名专家为患者进行酒精性脂肪肝及戒酒方面的讲座, 给予患者长期坚持的动力; **g**设定戒酒目标: 根据每个患者的饮酒习惯、饮酒量、脂肪肝的程度及对酒精的依赖程度指导患者设定适合患者自身的个体化戒酒计划, 如逐渐减少饮酒量、由高度酒转为低度酒, 树立戒酒过程中的信心和信念。

1.2.3 观察指标: (1)量表评定: 干预前及干预结束后3 mo进行量表评定以评价疗效。包括酒精依赖调查量表(Michigan Alcoholism Screening Test, MAST)、动机调查问卷(Motivation Assessment Questionnaire, MAQ)^[7]及法尼亚酒精渴求量表(Pennsylvania Alcohol Craving Scale, PACS)^[8], 用以评估患者治疗前后酒精依赖程度、戒酒动机强度及对酒精的心理渴求程度。MAST总分为24分, 1-2分对酒精的依赖程度为低度、3-5分为轻度、6-13分为中度、14-20分为较重度、21-24分为严重程度。MAQ分为4级: 1级为绝不喝酒, 2级为不喝酒, 3级为可能会喝酒, 4级为会喝酒; 每级计1分。PACS满分为100分, <60分为无渴求, 60-70分为轻度渴求, 71-80分为中度渴求, >80分为重度渴求。(2)复饮情况评定: 干预结束后3 mo根据患者饮酒情况评定。

1.2.4 观察方法: 以面对面的问卷调查形式进行。由1名主管护师在评定前使用统一指导用语, 由患者本人填写。文化程度低者给予充分解释, 问卷当场发放并收回, 回收率为100%。

统计学处理 采用SPSS11.5软件进行统计,

表 1 两组患者干预前后各量表评分比较 (分)

分组	<i>n</i>	MAST评分	MAQ评分	PACS评分
对照组				
治疗前	40	18.23±1.86	3.31±0.59	80.43±2.33
治疗后	38	14.12±1.50 ^a	2.12±0.91	62.16±3.24 ^a
治疗组				
治疗前	39	16.44±1.47	3.65±0.85	78.45±6.56
治疗后	37	7.28±0.96 ^{bc}	1.70±0.55 ^{bc}	49.14±8.29 ^{bd}

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 同组治疗前; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 对照组治疗后. MAST: 酒精依赖调查量表; MAQ: 动机调查问卷; PACS: 法尼亚酒精渴求量表.

表 2 两组患者干预后复饮情况比较

分组	<i>n</i>	复饮例数	复饮率(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
对照组	38	14	36.84	4.08	<0.05
治疗组	37	6	16.22		

所有数据行描述性分析、正态性检验及方差齐性检验, 在描述性分析中, 对于正态分布的数据, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 两样本比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

最终共有75例患者完成了本研究, 其中治疗组有2例失访退出本研究, 对照组有2例退出本研究(1例失访, 1例出现戒断综合征精神障碍, 转入精神科治疗).

2.1 两组患者干预前后各量表评分比较 干预前, 两患者组各量表评分差异均无统计学意义($P > 0.05$). 干预后, 两患者组MAST评分、MAQ评分及PACS评分均有所下降. 与对照组比较, 治疗组干预后MAST评分、MAQ评分及PACS评分均较对照组明显下降($P < 0.01$, $P < 0.05$, 表1).

2.2 两组患者干预后复饮情况比较 干预后, 对照组的复饮率为36.84%, 治疗组的复饮率为16.22%, 经 χ^2 检验, 治疗组复饮率明显低于对照组($P < 0.05$, 表2).

3 讨论

ALD尽管致病因素单一, 但发病机制较复杂, 目前主要认为与乙醇及其代谢产物对肝脏的毒性作用、内毒素及氧化应激等因素密切相关, 而戒酒仍然被认为是唯一有效的治疗手

段^[2]. 有研究^[9]显示, 轻度ALD戒酒后其病理改变可在短期内明显好转, 肝功能改善, 严重的ALD患者戒酒后病情仍可缓解, 而复饮的患者则病情进展^[10]. 因心理、躯体或社会因素, ALD戒酒难或戒酒后复饮的现象普遍存在, 如何帮助ALD患者戒酒及防治其戒酒后复饮显得尤为重要.

戒酒互助小组是在专业医护人员的引导下进行的一种辅导性治疗方式, 是治疗性沟通的一种形式, 同时也是与戒酒互助会的一种结合形式. 其主要是医护人员以沟通为治疗手段进行治疗, 解决患者现存的主要问题, 给患者提供戒酒知识, 改善患者的不良认知情况, 并给患者提供倾诉机会, 让患者获得尊重和关心, 增强患者戒酒的信心和决心. 国内孙宗梅^[11]研究发现戒酒互助小组可有效改善酒精致精神障碍患者的治疗态度与自知力, 提高治疗依从性. 黄剑等^[12]亦肯定了戒酒互助小组在戒酒中的疗效. 本研究结果显示, 干预前, 两患者组各量表评分差异均无统计学意义($P > 0.05$). 干预后, 治疗组MAST评分、MAQ评分及PACS评分均较对照组明显下降($P < 0.01$, $P < 0.05$), 同时研究发现治疗组的复饮率明显低于对照组(16.22% vs 36.84%, $P < 0.05$). 由此可见, 戒酒互助小组干预与简单的戒酒健康教育比较, 能明显改善ALD患者对酒精的依赖程度及渴求程度, 降低戒酒后的复饮率.

名词解释

戒酒互助会: 又称“嗜酒者互诚协会”、“戒酒匿名会”等. 在戒酒互助活动中, 戒酒者分享各自的经历、体验、力量和希望以解决他们共有的酗酒问题, 根本目的就是保证自己不再嗜酒, 同时也帮助他人达此目的.

□ 同行评价

本文观察了戒酒互助小组对酒精性肝病患者饮酒行为自我管理的影响, 具有一定的临床指导价值。

有研究^[13,14]显示, 酒精依赖的患者复饮的原因一方面是对酒的强烈心理渴求, 另一方面有着复杂而又矛盾的心理状态, 他们既对饮酒引起的自身躯体及对家庭、社会的伤害感到烦恼, 又因长期饮酒导致认知障碍如记忆力下降等而自卑。戒酒互助小组在干预过程中应用沟通技巧, 除了提供戒酒知识外, 给予患者关怀和帮助, 增强信心和力量, 同时让患者的家庭成员参与到患者戒酒的过程中, 给予患者足够的支持, 创造良好的家庭戒酒氛围。此外, 戒酒互助小组通过组织患者参加交流会等形式参加戒酒团体活动, 对减少患者酒精依赖及防治复饮有重要意义。研究^[15]发现, 团体戒酒活动能在情感上给予患者亲近和接受的氛围, 积极的心理支持和各种丰富多彩的活动形式及活动目标的树立淡化了患者渴求饮酒的心理, 减少了复饮。

总之, 戒酒互助小组干预可明显改善ALD患者对酒精的依赖和渴求程度, 降低复饮率, 有一种有效的干预模式, 但远期疗效仍需延长观察时间进一步加以验证。

4 参考文献

- 1 高潇雪, 刘立新. 酒精性肝病流行病学及发病机制研究进展. 中华消化病与影像杂志 2016; 6: 62-65
- 2 Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Kalka-Juhl LS, Gallop RJ. Association of the Sweet-Liking

- Phenotype and Craving for Alcohol With the Response to Naltrexone Treatment in Alcohol Dependence: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 1056-1063 [PMID: 27627782 DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2157]
- 3 张丽虹, 张洪艳, 冯春, 姚旖旎. 戒酒在治疗酒精性肝病中的重要性及方法. 中国伤残医学 2013; 21: 204-205
- 4 邹韶红, 赵宗峰, 马瑞, 董红斌, 佟钙玉. 酒精依赖患者家庭暴力行为与单胺氧化酶A关联分析. 中华内科杂志 2013; 52: 682-683
- 5 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南. 胃肠病学 2010; 15: 617-621
- 6 张伟, 黄子夜, 沙建敏. 酒精依赖患者戒酒互助会干预效果评价. 中国公共卫生 2015; 15: 816-818
- 7 王晓璇, 胡月英, 汤慧璇, 高镇松. 酒精依赖者的社会心理因素、人格特征及护理研究. 国际护理学杂志 2012; 31: 1990-1992
- 8 王玮, 唐济生, 刘炳伦, 原伟. 宾夕法尼亚酒精渴求量表(PACS)的信度及效度研究. 精神医学杂志 2010; 23: 29-30
- 9 夏正亚. 酒精性肝病. 中国实用医药 2009; 12: 245-246
- 10 蔡晓波, 陆伦根. 戒酒对酒精性肝病治疗的影响. 中国处方药 2010; 9: 40-41
- 11 孙宗梅. 戒酒互助小组对酒精致精神障碍患者康复期的效果评价. 临床护理杂志 2016; 15: 45-47
- 12 黄剑, 李冰, 位照国. 戒酒互助协会疗效随访. 中国心理卫生杂志 2004; 18: 865-866
- 13 王智雄, 李冰, 盛利霞, 牛雅娟, 孙洪强. 自助疗法在中国的发展. 中国药物滥用防治杂志 2014; 20: 306-310
- 14 朱庆霞, 王金英, 王书秀, 肖万舫, 殷青. 护理干预对消化内科出院患者饮酒习惯的影响. 内科护理 2009; 24: 20-22
- 15 吴伟娥, 张红英, 张程桢. 团体戒酒活动对酒依赖患者应对方式和社会支持的影响. 中国民康医学 2011; 23: 618-619

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



音乐干预对急性心肌梗塞患者家属主要照顾者心理状况和消化系统症状的影响

叶丹丹

叶丹丹, 浙江省义乌市中心医院心血管内科 浙江省义乌市 322000

叶丹丹, 主管护师, 主要从事心内科护理工作.

作者贡献分布: 本文由叶丹丹独立完成.

通讯作者: 叶丹丹, 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心血管内科.

44181901@qq.com

电话: 0579-85209861

收稿日期: 2017-02-10

修回日期: 2017-02-24

接受日期: 2017-03-06

在线出版日期: 2017-04-08

Influence of music intervention on psychological status and digestive system symptoms in main family caregivers of patients with acute myocardial infarction

Dan-Dan Ye

Dan-Dan Ye, Department of Cardiovascular Medicine, Central Hospital of Yiwu City of Zhejiang Province, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dan-Dan Ye, Nurse-in-Charge, Department of Cardiovascular Medicine, Central Hospital of Yiwu City of Zhejiang Province, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 44181901@qq.com

Received: 2017-02-10

Revised: 2017-02-24

Accepted: 2017-03-06

Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To observe the influence of music intervention on psychological status and digestive system symptoms in main family caregivers of patients with acute myocardial infarction (AMI).

METHODS

One hundred and sixty main family caregivers of patients with AMI were randomly divided into a control group and an observation group, with 80 cases in each group. Both groups were given routine care, and the observation group was additionally given music intervention. Psychological status and digestive symptom scores were compared between the two groups.

RESULTS

Compared with the scores before intervention, Self-rating Anxiety Scale scores and Self-rating Depression Scale scores were significantly improved after intervention in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Compared with those before intervention, scores of abdominal distention, belching, nausea, loss of appetite, and early fullness were significantly lower after intervention in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

■背景资料

急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction, AMI) 是冠心病最常见、最危重的类型之一, 严重者可发生心律失常、休克、甚至心力衰竭等, 对患者的健康和生命构成了危害, 在一定程度上也会影响患者家属的生活质量和心理情绪.

□同行评议者

李勇, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属市中医院消化科

■ 研发前沿

通过音乐干预能改善AMI患者家属主要照顾者的焦虑、抑郁心理状况,同时也能改善消化症状,提高食欲。

CONCLUSION

Music intervention can improve anxiety, depression, and mental status and reduce digestive system symptoms in main family caregivers of patients with AMI.

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

Key Words: Music intervention; Acute myocardial infarction; Psychological status; Digestive system symptoms

Ye DD. Influence of music intervention on psychological status and digestive system symptoms in main family caregivers of patients with acute myocardial infarction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 909-912 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/909.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.909>

摘要

目的

观察音乐干预对急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)患者家属主要照顾者心理状况和消化系统症状的影响。

方法

选取160例AMI患者家属主要照顾者作为研究对象,按照随机数字表法,分为对照组和观察组各80例,对照组给予心理疏导、休息护理、饮食调护和身心放松等方法。观察组在对照组基础上进行音乐干预。观察2组心理状况和消化功能评分情况。

结果

与干预前比较,2组干预后焦虑自评量表评分、抑郁自评量表评分均降低($P<0.05$),且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与干预前比较,2组干预后腹胀、早饱、嗝气、恶心、食欲下降评分均降低($P<0.05$),且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

音乐干预能改善AMI患者家属主要照顾者的焦虑、抑郁心理状况,同时也能改善消化系统症状。

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

关键词: 音乐干预; 急性心肌梗塞; 心理状况; 消化系统症状

核心提要: 本文以急性心肌梗塞患者住院期间家属主要照顾者为研究对象,观察除了心理疏导、休息护理、饮食调护外,音乐疗法对患者照顾人员焦虑心情舒缓以及对消化功能障碍的影响和调节作用。

叶丹丹. 音乐干预对急性心肌梗塞患者家属主要照顾者心理状况和消化系统症状的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(10): 909-912 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/909.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.909>

0 引言

急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)是冠心病最常见、最危重的类型之一,严重者可发生心律失常、休克、甚至心力衰竭等^[1,2],对患者的健康和生命构成了危害,在一定程度上也会影响患者家属的生活质量和心理情绪^[3-5]。临床上医护人员不仅要对患者提供良好的治疗方法和优质的护理,而且也不可忽视患者家属的心理压力和思想负担,因为患者家属的言行举止和表情变化对患者疾病的恢复有直接影响作用,所以帮助患者家属调节心理压力和释放思想重担尤为重要。我们在工作期间对160例AMI患者家属的主要照顾者采用了音乐干预,获得满意结果。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般材料: 选取2015-01/2016-12在浙江省义乌市中心医院心内科住院的160例急性心肌梗死患者的家属主要照顾者作为研究对象。按照患者住院顺序编号,采用随机数字表法分为对照组和观察组各80例;对照组中男36例,女44例;年龄为42-58岁,平均年龄为50.3岁 \pm 7.6岁;照顾者为配偶者42例,家人30例、其他8例;职业:干部30例、工人18例、个体20例、农民12例;文化程度:小学及以下24例、初中16例、高中26例、本科14例。观察组中男32例,女48例;年龄为40-60岁,平均年龄为52.3岁 \pm 7.2岁;照顾者为配偶者40例,家人28例、其他12例;职业:干部28例、工人20例、个体24例、农民8例;文化程度:小学及以下26例、初中12例、高中25例、本科17例。2组性别、年龄、职业、文化程度等资料经统计学分析,差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

■ 相关报道

李丽华研究表明,音乐能陶冶人的情操,改变人的心情和释放人的心理负担。

1.1.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)研究对象均为在浙江省义乌市中心医院住院的AMI患者的家属主要照顾者; (2)均是住院期间照顾时间最长的照顾者。排除标准: (1)非AMI患者的家属照顾者; (2)伴有精神疾病者; (3)有功能性消化不良、胃炎等胃脘部疾病者; (4)有严重心肝肾疾病者; (5)短期或临时照顾者。

1.2 方法 对照组给予饮食调护、心理疏导、休息管理和身心放松等护理。观察组在此基础上进行音乐干预, 分别在上午(10: 00-11: 00)和下午(15: 00-16: 00)听音乐。护理人员要求患者家属听自己喜欢的音乐, 可以重复聆听, 以达到较好的干预效果。对于年轻的家属, 可以建议直接通过手机下载流行或动感音乐聆听, 听歌时带上耳机, 以免影响其他患者和家属; 对于年老的照顾者, 可以建议到休息室听30-60 min, 护理人员可以下载一些音乐存储在电脑音乐媒体库, 包括中国经典民乐、戏曲、器乐、舞曲等, 具体曲目如: 《二泉映月》、《春》、《命运交响曲》等。播放时可根据家属的喜好播放, 要求30-60 min/d。或者护理人员将音乐下载完成后通过微信发至家属。护理人员每天均对患者家属进行巡视以督促按时听取音乐, 保证本研究顺利实施。

1.3 观察指标 观察2组研究对象心理状况和消化系统症状评分变化。心理状况评分采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS), 均包括20小项, 每小项为1-4分。SDS评分临界值53分, SAS评分临界值50分, 家属自行填写, 然后把各项分数相加之后乘以1.25作为最终评分, 分数越高表示焦虑、抑郁状况越重^[6]。消化系统症状评分^[7]将腹胀、早饱、嗝气、恶心、食欲下降5个症状分别按严重程度计分, 0分: 无症状; 1分: 症状轻微, 需注意才能感觉到; 2分: 症状明显, 可耐受, 不影响工作、生活; 3分: 症状明显, 频繁出现或持续存在, 影响工作、生活。将每个症状得分加权然后求平均值。

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组干预前后心理状况评分比较 与干预前比较, 2组干预后SAS评分、SDS评分均降低

表 1 2组干预前后SAS、SDS评分比较 ($n=80$, mean±SD, 分)

分组	SAS评分	SDS评分
对照组		
干预前	53.9±6.1	58.1±6.2
干预后	45.8±5.3 ^a	44.1±5.3 ^a
观察组		
干预前	54.2±6.2	58.4±5.9
干预后	36.1±4.5 ^{ab}	35.4±4.8 ^{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。

($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 2组干预前后消化系统症状评分比较 与干预前比较, 2组干预后腹胀、早饱、嗝气、恶心、食欲下降评分均降低($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

3 讨论

AMI是临床常见危重疾病之一, 发病较急、病情变化迅速, 对患者的生命构成了严重威胁。由于患者属于家庭成员中的重要成员, 一旦发病, 家庭中其他成员都不能接受, 均会出现不同程度的焦虑、抑郁、恐惧、担心等心理变化^[7,8], 这些变化会直接影响患者疾病的恢复。因为患者会通过家属的言行举动间接评估自己的病情, 如果患者发现家属愁眉苦脸、情绪低落时, 会认为自己病情比较严重, 将会影响患者的疾病恢复^[9,10]。因此, 对患者的家属进行心理护理和思想安抚尤为重要, 通过干预能降低患者AMI的再发生率, 也进一步减少心律失常、心衰等疾病的发生。临床报道中主要以关心患者的心理状态、生活质量和社会功能等为主, 而对患者家属的人文关怀和心理等问题重视不够, 这对患者的恢复有着间接的影响。

本研究对AMI患者家属的主要照顾者进行了音乐干预, 音乐能陶冶人的情操, 改变人的心情和释放人的心理负担^[11,12]。由于大多数家属对疾病的认知度不够, 不能很好的对疾病采取预防和调护, 在一定程度上可能会加重患者病情。因此, 对患者家属进行音乐干预非常重要^[13-15], 本研究中家属主要照顾者多为配偶, 因为患者与配偶关系最密切、共处的时间较

创新盘点

通过音乐干预对AMI患者家属主要照顾者进行护理, 能进一步丰富护理内容, 临床效果较好, 值得推广应用。

应用要点

通过音乐干预能有效改善AMI患者家属主要照顾者的心理状况和改善消化不良等症状。

■名词解释

急性心肌梗塞 (AMI): 属冠心病的严重类型, 是心肌的缺血性坏死。多在冠状动脉病变的基础上, 发生冠状动脉血流急剧减少或中断, 或者心肌需氧量突然增加, 使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致。

■同行评价

本文以AMI患者住院期间家属主要照顾者为研究对象, 观察除了心理疏导、休息护理、饮食调护外, 音乐疗法对患者照顾人员焦虑心情舒缓以及对消化功能障碍的影响和调节作用。课题选题具有新颖性和一定的现实意义, 研究方法使用得当, 结论客观可信, 语言流利。

表 2 2组干预前后消化系统症状评分比较 (n = 80, mean±SD, 分)

分组	腹胀	早饱	暖气	恶心	食欲下降
对照组					
干预前	3.54±1.65	4.02±1.87	2.98±1.23	2.24±0.67	4.82±1.92
干预后	2.67±1.34 ^a	2.98±1.36 ^a	1.46±0.98 ^a	1.14±0.54 ^a	3.42±1.52 ^a
观察组					
干预前	3.67±1.72	4.06±1.92	2.94±1.27	2.31±0.56	4.91±1.96
干预后	1.45±0.96 ^{ab}	1.26±0.84 ^{ab}	0.78±0.31 ^{ab}	0.72±0.25 ^{ab}	2.23±1.12 ^{ab}

^aP<0.05 vs 干预前; ^bP<0.01 vs 对照组干预后。

多, 一方的心理变化和精神状态对另一方都有重要作用, 这意味着以前由2个人共同承担的责任和义务现在变成另1个人来承担, 而且还要照顾患者, 甚至花更多的时间照顾家中的父母、子女等, 这些压力常常使得配偶力不从心, 压力过大, 从而导致心理问题, 严重者食欲减退, 出现腹胀、早饱、恶心等, 严重影响家属的身心健康。本研究通过音乐干预能降低家属主要照顾者的SAS、SDS评分(P<0.05), 也能改善家属的消化不良症状(P<0.05)。总之, 音乐干预能改善AMI患者家属主要照顾者的焦虑、抑郁心理状况, 同时也能改善消化症状, 提高食欲。

4 参考文献

1 Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2017; 389: 197-210 [PMID: 27502078 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30677-8]

2 Myftiu S, Bara P, Sharka I, Shkoza A, Belshi X, Rruci E, Vyshka G. Heart Failure Predictors in a Group of Patients with Myocardial Infarction. *Open Access Maced J Med Sci* 2016; 4: 435-438 [PMID: 27703569 DOI: 10.3889/oamjms.2016.101]

3 曹磊. 急性心肌梗塞恢复期的中西医结合护理体会. *时珍国医国药* 2013; 24: 961-962

4 韩彦辉, 王素梅, 李海霞. 急诊护理路径对急性心肌梗死抢救效果的影响. *护理实践与研究* 2013; 10:

25-26

5 刘晓菲, 侯国伟, 张静. 化疗期癌症患者主要照顾者生活质量与情绪状况的相关研究. *护理研究(上旬版)* 2014; 8: 1192-1194

6 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

7 林素平. 护理干预对功能性消化不良患者睡眠质量和消化系统症状的影响. *中华护理教育* 2013; 10: 552-554

8 王姗姗, 薛小玲, 杨小芳, 阮爱超. 中文版家属照顾者照顾力量表在急性心肌梗死患者家属中的信效度研究. *中华现代护理杂志* 2015; 21: 645

9 孙玉静, 王丽娜, 周郁秋, 宇虹. 精神分裂症精神残疾患者主要照顾者照顾负担与健康状况的关系及影响因素研究. *中国全科医学* 2015; 18: 1203-1207

10 王姗姗, 薛小玲. 基于时机理论的家庭护理对急性心肌梗死患者家属照顾能力及生活质量的影响. *中华护理杂志* 2016; 51: 998-1003

11 李丽华, 李锦秀. 音乐干预在肿瘤患者心理护理中的应用. *中国医学创新* 2016; 13: 97-100

12 吴迪. 个体化音乐干预对垂体瘤患者术前焦虑的影响. *天津护理* 2016; 24: 340-341

13 窦冬香. 音乐干预护理疗法在急性心肌梗死患者中的应用. *齐鲁护理杂志* 2016; 22: 71-73

14 Raghavan P, Geller D, Guerrero N, Aluru V, Eimicke JP, Teresi JA, Ogedegbe G, Palumbo A, Turry A. Music Upper Limb Therapy-Integrated: An Enriched Collaborative Approach for Stroke Rehabilitation. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 498 [PMID: 27774059 DOI: 10.3389/fnhum.2016.00498]

15 王丽, 刘雨燕. 结直肠癌术后化疗患者应用音乐联合芳香疗法的疗效分析. *中国现代医学杂志* 2016; 26: 124-127

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



预后精益管理的消化性脏器疾病门诊输液患者的焦虑水平与护理满意度

汪美琴, 姚晓艳, 张丽娟

汪美琴, 姚晓艳, 张丽娟, 杭州市下城区中医院基本医疗部
浙江省杭州市 310004

汪美琴, 主管护师, 主要从事护理管理或医院感染管理方面的研究.

作者贡献分布: 汪美琴与张丽娟负责收集资料; 汪美琴书写; 姚晓艳负责后期校对.

通讯作者: 汪美琴, 主管护师, 310004, 浙江省诸杭州市下城区绍兴支路25号, 杭州市下城区中医院基本医疗部.
nurse_ol321@163.com
电话: 0571-85455364

收稿日期: 2017-02-14

修回日期: 2017-02-27

接受日期: 2017-03-06

在线出版日期: 2017-04-08

Effect of lean management on anxiety and nursing satisfaction in outpatients with liver diseases

Mei-Qin Wang, Xiao-Yan Yao, Li-Juan Zhang

Mei-Qin Wang, Xiao-Yan Yao, Li-Juan Zhang,
Department of Basic Medicine, Xiacheng District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310004, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Mei-Qin Wang, Nurse-in-Charge, Department of Basic Medicine, Xiacheng District Hospital of Traditional Chinese Medicine, 25 Shaoxing Branch, Xiacheng District, Hangzhou 310004, Zhejiang Province, China. nurse_ol321@163.com

Received: 2017-02-14

Revised: 2017-02-27

Accepted: 2017-03-06

Published online: 2017-04-08

Abstract AIM

To evaluate the effect of lean management on the anxiety level and nursing satisfaction in outpatients with liver diseases.

METHODS

Two hundred patients with liver diseases who underwent outpatient infusion from October 2012 to September 2014 were selected and divided into either a control group (treated from October 2012 to September 2013) or an observation group (treated from October 2013 to September 2014), with 100 cases in each group. The observation group adopted the nursing mode of lean management, while the control group received routine nursing. Before and after the infusion, the patients were assessed with the self-rating anxiety scale (SAS), and the SAS scores were compared between the two groups before and after intervention. At the end of the infusion, the satisfaction degree of patients was evaluated using the self-made nursing satisfaction questionnaire, and nursing satisfaction was compared between the two groups.

RESULTS

Before intervention, there was no significant difference in SAS score between the control group and the observation group (59.4 ± 7.5 vs 59.1 ± 7.3 , $P > 0.05$). After intervention, SAS score was significantly lower in the observation group than in the control group (52.8 ± 6.4 vs 52.8 ± 6.4 , $P < 0.05$). The rate of

背景资料

慢性乙型肝炎可以进展为肝硬化与肝癌, 对慢性乙型肝炎患者进行早期的诊断和治疗尤为重要. 本文选取门诊注射室进行输液的肝类消化性疾病患者200例, 研究了消化性疾病门诊输液中实施精益管理的效果.

同行评议者

郭会敏, 主管护师, 首都医科大学附属北京佑安医院; 林征, 教授, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)护理部; 韦键, 主管护师, 北京友谊医院

创新亮点

本文中, 加强了对患者进行积极轻松的语言交流、心理疏导和健康教育。通过以社区为单位对慢性乙型肝炎患者进行有效的随访、指导与干预, 能够有效的抑制患者由慢性乙型肝炎转化为肝癌。

nursing satisfaction was significantly higher in the control group than in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Lean management can effectively relieve anxiety and improve nursing satisfaction in outpatients with liver diseases.

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

Key Words: Liver diseases; Outpatient infusion; Lean management; Anxiety; Nursing satisfaction

Wang MQ, Yao XY, Zhang LJ. Effect of lean management on anxiety and nursing satisfaction in outpatients with liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 913-917 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/913.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.913>

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

关键词: 消化性疾病; 门诊输液; 精益管理; 焦虑水平; 护理满意度

核心提要: 相比传统门诊输液护理方式, 精益管理护理方法能够有效优化门诊输液的流程, 保证患者的输液安全, 能够显著改善患者的护理质量, 提高患者的心理舒适度和护理满意度, 因此观察组表示满意的人次多于对照组, 差异具有统计学意义。

汪美琴, 姚晓艳, 张丽娟. 预后精益管理的消化性脏器疾病门诊输液患者的焦虑水平与护理满意度. *世界华人消化杂志* 2017; 25(10): 913-917 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/913.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.913>

摘要

目的

探究预后精益管理的肝脏消化性疾病门诊输液患者的焦虑水平与护理满意度的情况。

方法

随机选取2012-10/2014-09来门诊注射室进行输液的肝类消化性疾病患者200例, 分为对照组和观察组, 对照组(2012-10/2013-09)100例, 观察组(2013-10/2014-09)100例。观察组采用精益管理的护理模式; 对照组采用常规的护理模式。患者输液之前和结束之后分别采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)对患者的焦虑状态进行评价, 对比两组患者的干预前后的SAS评分。患者输液结束之后采用杭州市下城区中医院自制的护理满意度调查表对患者的满意度进行评价。对比两组患者的护理满意度。

结果

干预前对照组和观察组的SAS评分分别为 59.4 ± 7.5 分和 59.1 ± 7.3 分, 干预后对照组和观察组的SAS评分分别为 52.8 ± 6.4 分和 46.6 ± 5.8 分, 相比对照组SAS评分, 观察组患者的SAS评分显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组对护理效果满意的人次为96次, 多于对照组的79人次, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

精益管理能够有效缓解脏消化性疾病门诊输液患者的焦虑情绪, 提高患者的满意度。

0 引言

肝硬化是世界范围内一种高发病率和高死亡率的消化性疾病^[1]。肝癌是目前世界上一种常见的致命性癌症^[2]。慢性乙型肝炎可以进展为肝硬化与肝癌, 对慢性乙型肝炎患者进行早期的诊断和治疗尤为重要^[3]。本文选取来杭州市下城区中医院基本医疗部门门诊注射室进行输液的肝类消化性疾病患者200例, 研究了消化性疾病门诊输液中实施精益管理的效果。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取2012-10/2014-09来门诊注射室进行输液的肝类消化性疾病患者200例, 对照组100例, 观察组100例。所有患者均为肝硬化、肝癌、乙型肝炎患者, 均来门诊注射室进行输液。排除严重的心脑血管肺疾病、其他癌症、精神疾病以及无法进行正常言语交流的患者。两组患者在性别、年龄、疾病分类等方面的比较详如表1。

1.2 方法 从2013-10-01起, 杭州市下城区中医院基本医疗部改进了肝类消化性疾病患者门诊输液的护理模式, 开始实施精益管理的护理模式。随机选取2012-10/2014-09来门诊注射室进行输液的消化性疾病患者200例, 对照组(2012-10/2013-09)采用传统常规的门诊护理模式; 观察组(2013-10/2014-09)采用精益管理的护理模式。精益管理的护理模式具体内容如下: (1)护理人员。将杭州市下城区中医院基本医疗

表 1 两组患者一般资料的比较 ($n = 100$)

分组	性别		年龄(岁)	疾病分类		
	男性	女性		肝硬化	肝癌	乙型肝炎
对照组	61	39	58.3±6.2	41	32	27
观察组	59	41	58.7±6.5	39	33	28
P 值	>0.05		>0.05	>0.05		

应用要点

精益管理能够有效缓解肝类消化性肝病门诊输液患者的焦虑情绪, 提高患者的满意度, 值得临床上推广使用。

部护士分为3小组, 每组3人, 其中, 1人高年资护士为组长。以小组为单位对来杭州市下城区中医院基本医疗部进行输液的肝类消化性病患者进行护理服务; (2) 护理人员的培训。对每个小组成员均进行系统培训和综合考核, 内容包括输液等待时间、一针穿刺成功率、及时换瓶与拔针、注射室环境、服务态度、健康教育等方面。然后, 对每个小组成员进行职责、站位以及流程的确定和考核, 从而对肝类消化性病患者门诊输液进行护理服务; (3) 精益管理护理的实施。树立“以人为本”、人性化服务的理念。在每个小组成员均明确并完全掌握了自己的职责、站位以及服务流程后, 开展具体输液护理工作。a患者进入门诊注射室后, 进行热情接待, 与患者进行积极的语言交流, 询问患者的基本情况, 建立轻松的谈话氛围。对于初次进行门诊注射的患者, 要告诉患者, 为了更好的服务患者, 我们现在实行门诊预约的注射方式, 您可以在休息区排队等候预约空缺号, 或者排在目前预约人员的名单后面, 或者在我们现有时间段内进行预约, 然后做自己的事情, 在预约时间段来就可以了。对于非初次来进行注射的患者询问患者的预约时间段, 让患者在休息区等候排队; b针对患者的情况, 严格认真的配置药品, 对配置药品采用组长复核确认制。在输液前对患者进行心理疏导, 向他们说明我们门诊的穿针都是经过专业优化改进的, 目前一次成功率是最高的, 我们输液的药品都是双人制确认复核, 值得您信任和依托; c在患者输液过程中, 发放一些图片、手册或者准备一些多媒体资料, 与患者进行积极的健康教育与心理疏导。针对患者存在的问题, 进行积极的解决, 与患者保持语言的持续有效的交流, 避免出现患者一个人在那里无人问津的情况, 缓解患者的焦虑情绪; d患者输液完毕, 询问患者是否有什么不适, 在一切都正常的情况下, 告诉患者是否进行继续输液, 是否进行了预约注射。然后, 热情将患者送出门诊注射

室; (4) 护理效果的考核。每个月月末, 对各个小组成员以及小组间进行考核评比。注射室环境要时刻做到干净、整洁与卫生, 护理技能与服务态度要持续改进, 争取做到最优化。

1.3 评价指标 在患者首次输液开始与结束时, 分别采用SAS对患者的焦虑状态进行评价。不焦虑时得分<50分; 焦虑时评分 ≥ 50 分^[4]。患者的评分越高则患者的焦虑程度越严重。

在患者输液结束, 采用杭州市下城区中医院自制的护理满意度调查表对患者的满意度进行评价。内容包括输液等待时间、一针穿刺成功率、及时换瓶与拔针、注射室环境、服务态度、健康教育等6项内容。每项0-4分, 分为不满意(0-6分)、一般(7-12分)、满意(13-18分)和非常满意(19-24分), 通过最终得分统计分析满意人次, 满意人次+非常满意人次 = 总满意人次。

统计学处理 采用SPSS19.0软件对数据进行处理, 两组计量资料的比较采用 χ^2 检验, 两组计数资料的比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 由表1可知, 两组患者在性别、年龄、疾病分类方面并无明显差异, 不具有统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患者焦虑水平的比较 由表2可知, 护理干预前, 两组患者的SAS评分并无明显差异, 不具有统计学意义($P > 0.05$); 护理干预后, 两组患者的SAS评分均显著降低, 但观察组相比对照组患者的SAS评分降低更加显著, 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组患者护理满意人次的比较 由表3可知, 与对照组相比, 观察组表示满意的人次多于对照组, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

各种肝病患者的身体通常都伴有一定程度的

□ 同行评价
本文对患者自身的护理, 以及相关临床护士都有一定的参考阅读价值.

表 2 两组患者焦虑水平的比较 (n = 100, 分)

分组	干预前	干预后	t值	P值
对照组	59.4±7.5	52.8±6.4	3.59	<0.05
观察组	59.1±7.3	46.6±5.8	5.41	<0.05
t值	0.52	3.87		
P值	>0.05	<0.05		

表 3 两组患者护理满意人次的比较 (n = 100, %)

分组	不满意	一般	满意	非常满意	满意总人次
对照组	6	15	55	24	79
观察组	1	3	51	45	96
χ ² 值				9.76	13.21
P值				<0.05	<0.05

疼痛^[5]. 对于肝硬化患者, 特别是肝腹水患者生活中应该注意进食^[6]. 有报道指出, 这些患者通常心理都比较焦虑, 贺碧英等认为由于肝病本身具有传染性, 肝病患者较易产生孤独、失落、焦虑等情绪, 所以在门诊输液时, 护理人员应该特别注意对其进行热情服务和进行积极的心理疏导. 国内有研究^[7,8]表明, 通过积极的治疗, 目前慢性乙型肝炎患者的病情还能够进行有效的控制. 对于这些患者, 在门诊输液时, 护理人员同样应该进行积极的心理疏导和健康教育. 相比传统门诊输液护理方式, 精益管理护理方法能够有效优化门诊输液的流程, 保证患者的输液安全, 能够显著改善患者的护理质量, 提高患者的心理舒适度和护理满意度, 因此观察组表示满意的人次多于对照组, 差异具有统计学意义(均 $P<0.05$). 同时针对门诊输液患者实施优质护理, 能够显著提高患者及家属的护理满意度. 鲍鹤攻等研究指出对肝病患者的护理要将患者的血管护理、关注输液时患者的舒适程度、预防静脉输液反应等作为护理重点, 杨晓莹等认为护理人员要提高穿刺技术和工作责任心, 加强对肝病患者的人文关怀. 内容本研究中, 就在前人研究的基础上综合了其他护理方案的优点, 进行了肝类消化性肝病门诊输液中实施精益管理的效果研究. 经实践证实, 该门诊输液护理模式效果较好, 是一种理想的门诊输液护理方式.

实施结构化护理团队模式能够有效的提高患者急救的时效性, 保证抢救室的护理安全, 提升患者的护理质量^[9,10]. 本研究显示, 护

理干预前, 两组患者的SAS评分并无明显差异 ($P>0.05$); 护理干预后, 两组患者的SAS评分均显著降低, 但观察组相比对照组患者的SAS评分降低更加显著 ($P<0.05$). 与对照组相比, 观察组患者的非常满意与总满意度均显著升高 ($P<0.05$). 本研究中, 加强了对患者进行积极轻松的语言交流、心理疏导和健康教育. 通过以社区为单位对慢性乙型肝炎患者进行有效的随访、指导与干预, 能够有效的抑制患者由慢性乙型肝炎转化为肝癌^[11,12]. 在输液室, 通过进行积极轻松的语言交流和了解患者的基本情况, 能够有效提高患者的满意度. 本研究中, 采用了杭州市下城区中医院基本医疗部改进优化的静脉穿刺方式. 在给患者扎止血带前, 先让患者的手臂自然下垂, 能够有效增加患者前臂血管的血液储量, 促使患者血管更加充盈, 从而易于穿刺. 相比传统进针方式, 改进的传统静脉穿刺方法能够有效缓解患者的痛苦, 一次穿刺成功率显著升高, 在患者前臂掌侧静脉穿刺中, 采用改良进针法能够有效提高患者静脉穿刺的成功率, 减轻患者疼痛的程度.

总之, 精益管理能够有效缓解肝类消化性肝病门诊输液患者的焦虑情绪, 提高患者的满意度, 值得临床上推广使用.

4 参考文献

1 Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5442-5460 [PMID: 24833875 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5442]

2 Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW. Liver cancer incidence and mortality in China, 2009. *Chin J*

- Cancer* 2013; 32: 162-169 [PMID: 23489585 DOI: 10.5732/cjc.013.10027]
- 3 刘芳宜, 朱丽明, 方秀才, 常敏, 陈卫, 王智凤, 史丽丽, 徐涛. 三种不同心理测评量表对功能性消化不良患者焦虑、抑郁状态的评估. *胃肠病学* 2012; 17: 106-109
 - 4 Gu XB, Yang XJ, Zhu HY, Xu BY. Effect of a diet with unrestricted sodium on ascites in patients with hepatic cirrhosis. *Gut Liver* 2012; 6: 355-361 [PMID: 22844565 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.3.355]
 - 5 Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic deficit. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11595-11617 [PMID: 25206267 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11595]
 - 6 朱云, 李芹, 田萍. 门诊输液患者中实施全程护理管理及健康教育的临床效果观察. *国际护理学杂志* 2014; 33: 1771-1773
 - 7 孙海芳, 俞晓红. 人性化护理在门诊输液室护理中应用的效果评价. *中国实用护理杂志* 2012; 28: 17-18
 - 8 陈秋菊, 陈雁. 结构化护理团队模式在急诊护理管理中的应用. *护理研究* 2014; 28: 1382-1383
 - 9 Robotin MC, Kansil MQ, Porwal M, Penman AG, George J. Community-based prevention of hepatitis-B-related liver cancer: Australian insights. *Bull World Health Organ* 2014; 92: 374-379 [PMID: 24839327 DOI: 10.2471/BLT.13.130344]
 - 10 白秀芝, 李静, 范宜文. 床边手臂下垂法静脉穿刺的效果. *中华现代护理杂志* 2011; 17: 97-99
 - 11 吕秀春, 杨清江, 赵忠岩, 方威, 郭彩霞. 改进传统静脉穿刺方法的效果. *中华现代护理杂志* 2011; 17: 99-101
 - 12 章红燕, 傅亚萍. 改良进针法在前臂掌侧浅静脉穿刺中的应用. *中华现代护理杂志* 2013; 19: 2214-2215

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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

Hb与Tf检测在胃肠道患者中的诊断效果及价值研究

邱炳峰

■背景资料

消化道出血在临床中比较常见, 对患者的生活质量具有重要的影响, 且临床中对于消化道出血疾病的检测方案也比较多, 如何更好的选择适合消化道出血患者的检测方案在临床中具有重要的意义。

邱炳峰, 浙江省桐庐县第一人民医院检验科 浙江省杭州市 311500

邱炳峰, 主管检验师, 主要从事检验科方面的研究。

作者贡献分布: 本文由邱炳峰独立完成。

通讯作者: 邱炳峰, 主管检验师, 311500, 浙江省杭州市桐庐县学圣路338号, 浙江省桐庐县第一人民医院检验科。
qiubinfengxh@sohu.com
电话: 0571-64623629

收稿日期: 2017-02-08

修回日期: 2017-02-23

接受日期: 2017-03-06

在线出版日期: 2017-04-08

Diagnostic value of combined detection of transferrin and hemoglobin in patients with gastrointestinal hemorrhage

Bing-Fing Qiu

Bing-Fing Qiu, Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Tonglu, Hangzhou 311500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Bing-Fing Qiu, Chief Technician, Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Tonglu, 338 Xuesheng Road, Tonglu County, Hangzhou 311500, Zhejiang Province, China. qiubinfengxh@sohu.com

Received: 2017-02-08

Revised: 2017-02-23

Accepted: 2017-03-06

Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To evaluate the diagnostic value of combined detection of transferrin (Tf) and hemoglobin (Hb) in patients with gastrointestinal hemorrhage.

METHODS

From June 2015 to September 2016, 900 patients with gastrointestinal hemorrhage treated at our hospital were selected and equally divided into three groups according to the detection method used: Tf alone group, Hb alone group, and combined detection group. The Tf assay was used in the Tf group, the Hb test was used in the Hb group, and the combined detection of Tf and Hb was performed in the combination group. Positive detection rate, negative detection rate and other parameters were compared between the three groups.

RESULTS

The positive rate of Hb test was 5.00% (15/300), and the negative detection rate was 95.00% (285/300); the corresponding rates were 9.00% (27/300) and 91.00% (273/300) for the Tf group, and 17.00% (51/300) and 83.00% (249/300) for the combination group. The positive detection rate of the combined detection group was significantly higher than those of the Hb group and Tf group ($P < 0.05$). There was also a significant difference in the positive rate and negative rate between the Tf group and Hb group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The combined detection of Tf and Hb is of high value in the diagnosis of gastrointestinal bleeding.

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

Key Words: Transferrin; Hemoglobin; Joint detection; Gastrointestinal bleeding; Diagnosis; Value

□同行评议者

耿明, 主任医师, 济南军区总医院医技楼10楼病理科; 黄志刚, 主任医师, 副教授, 上海同济大学附属东方医院消化科; 张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科

Qiu BF. Diagnostic value of combined detection of transferrin and hemoglobin in patients with gastrointestinal hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 918-921 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/918.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.918>

www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/918.htm DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.918>

摘要

目的

综合分析血红蛋白(hemoglobin, Hb)与转铁蛋白(transferrin, Tf)联合检测在消化道出血患者中的诊断效果及应用价值。

方法

选取浙江省桐庐县第一人民医院2015-06/2016-09收治的900份消化道出血患者的临床粪便作为研究对象,按照不同的检测方法分为3组(Tf组、Hb组、联合检测组),每组均为300例。Tf组应用Tf检测方法, Hb组应用Hb检测方法,联合组应用Tf与Hb联合检测方法。采用SPSS20.0统计学软件进行统计学分析三组患者的阳性检测率、阴性检测率等参数指标。

结果

Hb组阳性检测率为5.00%(15/300)、阴性检测率为95.00%(285/300), Tf组阳性检测率为9.00%(27/300)、阴性检测率为91.00%(273/300), 联合检测组阳性检测率为17.00%(51/300)、阴性检测率为83.00%(249/300), 联合检测组阳性检测率显著高于Hb组、Tf组($P<0.05$), Tf组与Hb组检测阳性率和阴性率比较有统计学意义($P<0.05$)。

结论

Tf与Hb联合检测在消化道出血患者中的诊断效果及应用价值比较高。

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

关键词: 转铁蛋白; 血红蛋白; 联合检测; 消化道出血患者; 诊断效果; 应用价值

核心提要: 临床检测中对于消化道出血患者在联合转铁蛋白与血红蛋白检测可以显著提高其阳性检测率, 与此同时能够作为客观预防和治疗消化道出血患者, 从而保证患者的健康。

邱炳峰. Hb与Tf检测在胃肠道患者中的诊断效果及价值研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25(10): 918-921 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/918.htm>

0 引言

消化道出血是临床中比较常见的一种症状, 多种疾病的发生均有可能导致消化道出血的情况出现。检查消化道出血的方法有很多种, 最为常见的是实验室检查方法, 如: (1)血尿便常规检查; (2)便潜血; (3)内镜; (4)X线钡剂; (5)血管造影等^[1,2]。便隐血试验主要指的是消化道出血量少且肉眼不见血色以至于在显微镜下也无法发现的出血状况。消化性溃疡呈间断阳性, 消化道癌症呈持续性阳性。针对消化道出血进而导致的便隐血主要有两种检测方法: (1)化学法检验; (2)免疫法检验^[3,4]。本文主要研究免疫法来检测消化道出血患者的临床诊断价值, 综合分析转铁蛋白(transferrin, Tf)与血红蛋白(hemoglobin, Hb)联合检测在消化道出血患者中的诊断效果及应用价值, 为治疗消化道出血患者提供可续的数据参考。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料 选取浙江省桐庐县第一人民医院2015-06/2016-09收治的900份消化道出血患者的临床粪便作为研究对象, 按照不同的检测方法分为3组(Tf组、Hb组、联合检测组), 每组均为300例。Tf组中有160份男性患者的粪便样本、140份女性患者的粪便样本; 该组患者的平均年龄为 42.36 ± 15.56 岁, 平均体质量为 66.32 ± 12.25 kg。Hb组中有155份男性患者的粪便样本、145份女性患者的粪便样本; 该组患者的平均年龄为 42.32 ± 14.78 岁, 平均体质量为 66.29 ± 12.29 kg。联合检测组中有162份男性患者的粪便样本、138份女性患者的粪便样本; 该组患者的平均年龄为 41.99 ± 15.02 岁, 平均体质量为 65.86 ± 12.33 kg。3组研究对象的一般资料比较无统计学意义, 具有可比性($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 Hb组: Hb组试剂由爱康生物技术有限公司生产, 使用采便棒采集粪便之后, 将其放入到装有缓冲液的试管中, 再混匀便样; 取出试纸条, 将标有MAX箭头的试纸插入待检测标本中, 待检测标本的界面不可以超过MAX线, 在3分钟之内读取结果; 如果反应线和控制线

■ 研究前沿

消化道出血的治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其对消化道出血患者的检测方案的选择存在众多问题, 因此临床检测过程中需要将免疫化指标的试验原理进行多方面考虑。

■ 相关报道

消化道出血患者的临床检测已经有相关的报道, 多数研究均以免疫法和化学法进行检测, 本研究结果显示转铁蛋白(transferrin, Tf)与血红蛋白(hemoglobin, Hb)联合检测在消化道出血患者中的诊断效果和应用价值显著。有研究提出, 应用联合检测方法进行治疗能够更好的提高阳性检测率。

创新盘点

本文对消化道出血患者的临床治疗方法及效果进行分析,并且认为Tf与Hb联合检测方法在整体治疗中具有显著的效果,具有较高的安全性和优越性。

同时出现一条色带,阴性为反应线无色带出现,也就是说标本无隐性出血情况出现;在控制线和反应线均无色带情况出现,表明试验无效;Hb的检测范围:0.2-2000.0 μg/mL。

1.2.2 Tf组: Tf组试剂由万华普曼生物工程有限公司生产,检测方法同Hb组。Tf检测范围:40-400 μg/mL。

1.2.3 联合检测组: 联合检测组试剂由万华普曼生物工程有限公司生产, Tf法和Hb法中的其中任何一项检测为阳性,联合检测则为阳性。

1.3 观察指标 分析3组患者的阳性检测率、阴性检测率等参数指标。

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间差异、组内差异采用t检验, 计数资料比较采用χ²检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

Hb组阳性检测率为5.00%(15/300)、阴性检测率为95.00%(285/300), Tf组阳性检测率为9.00%(27/300)、阴性检测率为91.00%(273/300), 联合检测组阳性检测率为17.00%(51/300)、阴性检测率为83.00%(249/300), 联合检测组阳性检测率显著高于Hb组、Tf组(P<0.05), Tf组与Hb组检测阳性率和阴性率比较有统计学意义(P<0.05, 表1)。

3 讨论

消化道出血是会根据不同出血部位分为上、中、下消化道出血, 导致消化道出血的病因多种多样, 常见临床症状: (1)头晕心慌; (2)四肢乏力; (3)烦躁不安等^[5,6]。Tf的检测对于消化道出血的诊断具有重要的参考价值, 现阶段最为常规使用的检查方法是: 化学法、免疫法^[7,8]。化学方法的种类比较繁多, 但是试验过程的基本原理大致相同, 都是在Hb的催化过氧化氢分解作用之下, 催化试剂中的过氧化氢会分解且释放新生态氧, 氧化颜色的深浅清楚反映了Hb的多少^[9,10]。免疫法检测的指标一般是: 人体Hb和人红细胞基质。免疫法检测所使用的抗体是抗人红细胞基质抗体, 检测人Hb可以检测出消化道任何部位的出血状况, 检测人红细胞基质能够检测出下消化道出血状况。Hb由于受到肠内细菌的作用, 导致大肠黏膜产生黏液成分而容易出现假阴性反应情况。Tf胶体金诊断试纸

应用要点

本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对消化道出血患者的临床检测有显著的指导作用, 且临床中应用Tf与Hb联合检测诊断率高, 临床应用前景也比较广泛。

表 1 3组研究对象阳性检测率、阴性检测率分析 [n = 300, n(%)]

项目	阳性检测率	阴性检测率
Hb组	15(5.00)	285(95.00)
Tf组	27(9.00)	273(91.00)
联合检测组	51(17.00)	249(83.00)
t值	10.25551	18.93635
P值	0.00214	0.00658

Hb: 血红蛋白; Tf: 转铁蛋白。

能够用来检测粪便中的Tf, 因此具有良好的灵敏度和特异度, 对消化道出血患者的阳性检测率有很大的提高^[11,12]。

一般来说, 在粪便的形成过程中, 少量的消化道出血不一定与其混合均匀, 而且消化道出血具有间断性, 因此需要不间断地进行连续监测, 从而获得更为准确的结果^[13,14]。不要仅仅将一次结果为阳性, 就认为有隐性出血的存在状况出现。使用免疫法检测便隐血的结果为阳性, 可能与以下几个方面因素密切相关: (1)牙龈出血; (2)口鼻腔出血; (3)月经出血; (4)阿司匹林刺激胃肠道造成的出血状况。出现柏油样便情况时, Hb浓度超过2000 μg/mL的检测范围可能会因为前滞反应而出现假阴性结果。随着社会环境的变化和工作压力的增大, 因此药品的使用和饮食习惯的改变等均会造成消化道感染和出血病例的增加。单纯的Hb检测方法检测粪便隐血试验有一定的局限性, 对于十二指肠或者胃部以上的消化道出血患者则会出现假阴性结果^[15]。

检测便潜血是一种有效的检测方式, 在临床检测过程中, 利用免疫法检测便潜血能够诊断出消化道有无出血状况。根据相关资料结果显示, 上消化道出血患者的Hb检出率不高, 部分阳性标本未被检测出, 具体原因有以下几种: (1)Hb量达到0.3 ng/mL时, 使用Hb免疫法能够清楚显示阳性结果, 而一旦未超过, 则会造成假阴性结果; (2)出血之后红细胞在消化道内的存留时间过久, Hb会被肠道细菌分解, 使其原有的免疫圆功能丧失, 因此失去了和抗体结合的能力。本文研究结果显示联合检测组阳性检测率显著高于Hb组、Tf组(P<0.05), Tf组与Hb组检测阳性率和阴性率比较有统计学意义(P<0.05)。从上述研究数据

不难看出,联合检测方法远远高于Hb组、Tf组。另外,从表中数据能不难看出,联合检测组阳性检测率为17.00%(51/300)、阴性检测率为83.00%(249/300)。Hb在胃肠内受到消化酶的作用,Tf在肠道内的抗菌能力比较强,性质比较稳定,但是如果消化道出血量比较少,那么Tf检测方法则达不到检测的下限,因此出现假阴性结果。联合检测方法检测消化道出血患者时有一部分阴性病理出现假阴性状况,其主要原因有以下几种:(1)出血过量会使得反应体系中的抗原出现前滞现象;(2)上消化道出血之后,Hb和红细胞经过消化酶降解之后不再具有之前的免疫原性,从而使得抗原性发生相应改变;(3)患者的Hb与单克隆的抗体不够匹配,从而导致假阴性情况出现。

总之,Tf与Hb联合检测在消化道出血患者中的诊断效果及应用价值比较高,能够更为有效地对消化道出血患者进行预防和治疗,从而保证患者的健康和安全,具有重要的研究价值,值得广泛推广。

4 参考文献

- 1 林丽英,张泳,杨素冰.转铁蛋白和血红蛋白联合检测消化道出血的临床应用.中国医药导报 2012; 9: 65-66
- 2 蒋癡,田薇薇,胡金川.便血红蛋白与转铁蛋白联合检测在慢性肾衰患者消化道病变诊断中的价值.国际检验医学杂志 2014; 15: 769-770
- 3 李素平,李丽苹.血红蛋白与转铁蛋白联合检测在

- 4 消化道出血疾病中的应用.浙江临床医学 2014; 16: 1814-1815
- 5 杨群芳.3种方法检测消化道出血的临床应用比较.国际检验医学杂志 2016; 37: 989-990
- 6 程彦.便潜血试验筛选中重度血小板减少患者消化道出血.临床和实验医学杂志 2013; 12: 1360-1361, 1363
- 7 肖凤静,何娟,钟丽辉,郑善奎,郝晓柯.2种方法检测抗血小板药物致上消化道出血的临床意义.国际检验医学杂志 2016; 37: 2745-2746
- 8 袁永永,李艳,徐万洲,陈进,吴泽刚.临床三种常规大便隐血检测方法的评价及其应用.现代检验医学杂志 2012; 27: 73-76
- 9 张松,常利,高继书,樊锡凤,武湘云.转铁蛋白/血红蛋白双联胶体金法检测胃内容物潜血分析.河北医药 2014; 11: 3402-3403
- 10 范公忍,周海峰,刘军,张琦,曹建彪.3种粪便隐血检测试剂在结肠癌筛查中的性能评价与比较.国际检验医学杂志 2014; 16: 1938-1940
- 11 匡蕾,李爱民,叶山亮,陈宇轩,徐扬志,肖坤,陈振煜,万田谟,白杨,陈烨,智发朝,姜泊,张亚历,刘思德.不明原因消化道出血胶囊内镜漏诊的原因分析.中华消化内镜杂志 2012; 29: 319-324
- 12 王计,王丕胜.泮托拉唑与奥曲肽治疗上消化道出血的临床分析.胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 213-215
- 13 谭炜,戈之铮,高云杰,戴军,李晓波,薛寒冰,赵福嘉.不明原因消化道出血患者临床再出血危险因素分析.中华消化内镜杂志 2012; 29: 604-608
- 14 任海霞,王建华,单铁英,郭永泽,崔星亮,李淑霞,李校天.非静脉曲张性上消化道出血内镜治疗后再出血危险因素分析.临床误诊误治 2016; 29: 48-52
- 15 王纲要.奥曲肽联合奥美拉唑治疗急性非静脉曲张性消化道出血的临床观察.当代医学 2014; 15: 125-126
- 16 范春蕾,单晶,张剑,丁惠国,张月宁,李国英,魏光华,刘静,李宁.脉搏碳氧-血氧仪无创监测肝硬化急性出血者血红蛋白浓度的研究.中国急救复苏与灾害医学杂志 2013; 8: 423-426

■名词解释

消化道出血:由多种疾病所致,消化道会因消化道本身炎症和肿瘤等因素引起,也可能是邻近器官的病变累及到消化道所致;
便潜血:又称便隐血,是消化道少量出血,与此同时红细胞被破坏,粪便外观无异常变化,在肉眼和显微镜下均不能够被证实出血。

■同行评价

Tf与Hb联合检测在消化道出血患者中的诊断效果及应用价值比较高,能够更为有效地对消化道出血患者进行预防和治疗,从而保证患者的健康和安全,具有重要的研究价值,值得广泛推广。

编辑:马亚娟 电编:胡珊



肝细胞肝癌中HDAC3的表达及临床意义

朱柯亭, 武振汝, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 曹潇月, 朱永杰, 步宏, 石毓君

■背景资料

组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)在肝脏的代谢平衡和肝癌的形成中发挥着重要的作用, HDAC3具有抑制脂类合成、促进糖异生等作用, HDAC3敲除会对小鼠肝细胞造成严重损伤, 最终自发形成肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC).

朱柯亭, 武振汝, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 曹潇月, 朱永杰, 步宏, 石毓君, 四川大学华西医院病理研究室 四川省成都市 610041

朱柯亭, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 曹潇月, 朱永杰, 石毓君, 四川大学华西医院卫生与移植工程与移植免疫重点实验室 四川省成都市 610041

步宏, 四川大学华西医院病理科 四川省成都市 610041

朱柯亭, 硕士, 主要从事脂肪肝与肝癌的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81472303.

作者贡献分布: 此课题由石毓君设计; 研究过程由朱柯亭、武振汝、卢徐锋、曹潇月及朱永杰操作完成; 数据分析由纪洪杰与周永杰完成; 本论文写作由朱柯亭、石毓君及步宏完成.

通讯作者: 石毓君, 研究员, 博士生导师, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院病理研究室. shiyujun@scu.edu.cn

收稿日期: 2017-01-18

修回日期: 2017-02-15

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-04-08

Clinical significance of expression of histone deacetylase 3 in hepatocellular carcinoma

Ke-Ting Zhu, Zhen-Ru Wu, Xu-Feng Lu, Hong-Jie Ji, Yong-Jie Zhou, Xiao-Yue Cao, Yong-Jie Zhu, Hong Bu, Yu-Jun Shi

Ke-Ting Zhu, Zhen-Ru Wu, Xu-Feng Lu, Hong-Jie Ji, Yong-Jie Zhou, Xiao-Yue Cao, Yong-Jie Zhu, Hong Bu, Yu-Jun Shi, Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Ke-Ting Zhu, Xu-Feng Lu, Hong-Jie Ji, Yong-Jie Zhou, Xiao-Yue Cao, Yong-Jie Zhu, Yu-Jun Shi, Key Laboratory of Transplant Engineering and Immunology, NHFPC, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu

610041, Sichuan Province, China

Hong Bu, Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472303.

Correspondence to: Yu-Jun Shi, Researcher, Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, 37 Guoxue Alley, Wuhou District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. shiyujun@scu.edu.cn

Received: 2017-01-18

Revised: 2017-02-15

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To detect the expression of histone deacetylase 3 (HDAC3) in hepatocellular carcinoma (HCC) and analyze its clinicopathological significance.

METHODS

Immunohistochemistry was performed in 60 pairs of HCC tissues and tumor-adjacent normal tissues. The relationship of HDAC3 expression with clinical and pathological features and overall survival was analyzed statistically.

RESULTS

HDAC3 expression was significantly up-regulated in the HCC specimens compared to corresponding normal tissues ($P < 0.05$). The expression of HDAC3 in HCC had no significant correlation with gender, age, history of hepatitis B virus infection, TNM stage, pathological classification, α -fetoprotein level, liver cirrhosis, tumor size, or tumor number ($P > 0.05$). There was a positive correlation

□同行评议者
朱争艳, 研究员,
天津市第三中心
医院

between HDAC3 and p-STAT3 expression in HCC tissues ($r^2 = 0.622$, $P < 0.001$). However, HDAC3 expression had a significant correlation with tumor recurrence ($P < 0.05$). The overall survival of postoperative HCC patients in the HDAC3 positive group was obviously poorer than that of patients in the HDAC3 negative group ($P < 0.05$), suggesting that high HDAC3 expression is associated with a poor prognosis in HCC patients.

CONCLUSION

The up-regulated expression of HDAC3 may be closely related with the occurrence and development of HCC.

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

Key Words: Histone deacetylase 3; Hepatocellular carcinoma; Prognosis

Zhu KT, Wu ZR, Lu XF, Ji HJ, Zhou YJ, Cao XY, Zhu YJ, Bu H, Shi YJ. Clinical significance of expression of histone deacetylase 3 in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 922-928 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/922.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.922>

摘要

目的

探讨组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中的表达及其临床意义。

方法

采用免疫组织化学法检测60例HCC组织及癌旁组织石蜡切片中HDAC3的表达, 分析其与HCC临床病理特征及与患者预后的关系。

结果

HCC组织中HDAC3的表达水平明显高于其相应癌旁组织($P < 0.05$)。HDAC3在HCC中的表达水平与HCC患者的性别、年龄、乙型肝炎病毒感染、TNM分期、病理分级、AFP水平、是否合并肝硬化、肿瘤数目、肿瘤大小和肿瘤结节的单发多发数目等无关($P > 0.05$), 与肿瘤复发有相关性($P < 0.05$)。HDAC3的表达与p-STAT3的表达呈正相关($r^2 = 0.622$, $P < 0.001$)。HDAC3高表达组患者的术后生存时间明显低于低表达组患者($P < 0.05$), 提示HDAC3高表达可能与HCC患者的预后有关。

结论

HDAC3表达升高可能与HCC的发生、发展密切相关。

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

关键词: 组蛋白去乙酰化酶3; 肝细胞癌; 预后

核心提要: 肝癌组织中HDAC3表达水平上调, 并与肝癌的复发有关; HDAC3的表达与p-STAT3的表达存在相关性; 肝癌的复发是决定其预后的重要因素。因此, HDAC3高表达可作为肝癌的预后指标, 且HDAC3可能通过上调p-STAT3的表达水平促进肝癌的复发, 但是其具体机制仍有待进一步深入研究。

朱柯亭, 武振汝, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 曹潇月, 朱永杰, 步宏, 石毓君. 肝细胞肝癌中HDAC3的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2017; 25(10): 922-928 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/922.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.922>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)已经成为影响人类生存的最重要疾病之一。世界卫生组织的调查报告显示肝癌在恶性肿瘤中的发病率位居第5, 致死率位居第3, 每年新增患者数超过70万, 有近100万人死于肝癌^[1,2]。我国肝癌发患者数约占全世界肝癌发患者数的43.7%, 死亡人数占45%, 高居恶性消化系肿瘤之首^[3,4]。HCC主要风险因素包括乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎病毒感染、酒精性肝硬化以及非酒精性脂肪性肝炎等^[5,6]。肝癌易转移及复发, 预后极差, 给临床诊断与治疗带来了极大的挑战。因此, 研究肝癌的发病及复发机制在肝癌的治疗中具有重要的临床价值及意义。组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)是高度保守的HDACI类家族成员之一, 在真核生物中普遍表达, 其功能的调节需要通过蛋白与蛋白之间的相互作用而实现^[7-9]。在小鼠肝脏中特异性敲除HDAC3破坏肝细胞糖脂代谢平衡并引起严重的肝脏脂变^[10-12]。研究^[13]显示, HBV引起的肝癌接受肝切除手术后, HDAC3阳性表达的患者预后更差。虽然HDAC3在HBV引起的肝癌中的表达情况已有初步的研究, 但是HDAC3

研究前沿

HCC是一种高死亡率的原发性肝癌, 是全球范围最常见的恶性肿瘤之一。HDAC3对细胞周期的进程转换起至关重要的作用并与HCC的发生密切相关, 然而, HDAC3表达与临床上HCC的预后的关系尚未明确。

□ 相关报道

HDAC3在人类肿瘤中起到了致癌的作用, 是一种新型致癌因子. HDAC3高表达可能是结肠癌的特征之一, 在结肠癌的侵袭力及淋巴转移中起一定的作用, 并且能够影响患者的预后.

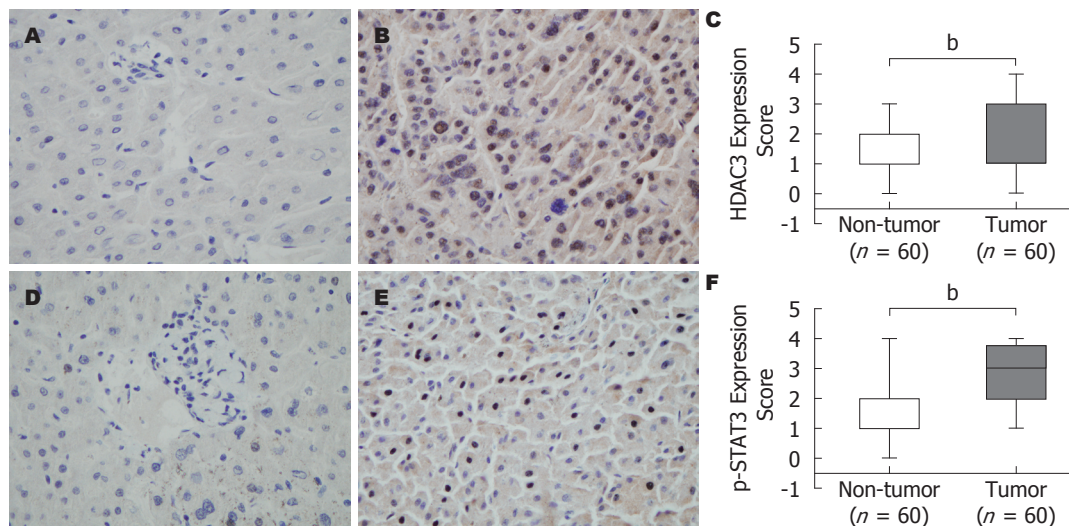


图 1 免疫组织化学技术分析肝癌组织中HDAC3与p-STAT3的蛋白表达(SP×400). A: HCC癌旁肝组织中HDAC3的表达阴性; B: HCC癌组织中HDAC3的表达阳性; C: HDAC3在肝癌组织和癌旁组织中的表达强度; D: HCC癌旁肝组织中p-STAT3的表达阴性; E: HCC癌组织中p-STAT3的表达阳性; F: p-STAT3在肝癌组织和癌旁组织中的表达程度.
* $P < 0.01$ vs 癌旁组织.

与HCC所有类型的患者临床病理因素和预后之间的关系, 未见详细深入的研究. 本研究中, 我们采用免疫组织化学染色的方法, 检测HDAC3在HCC癌及对应癌旁肝组织中的表达情况, 并探讨其临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 60例HCC及相应的癌旁组织石蜡标本来自2006-2012年四川大学华西医院手术切除组织, 临床和病理诊断均为HCC. 选取的癌旁组织距癌灶距离 ≥ 3 cm, 术后病理检查未发现癌细胞. 所有患者均行手术治疗, 术前均未进行放、化疗等辅助治疗, 且有完整的临床资料. 肿瘤分化程度依据Edmondson-Steiner分级标准来确定, 肿瘤分期按美国肿瘤研究联合委员会2010发布的第7版分期系统的标准确定. 具体的临床病理参数如表1. 本研究由四川大学华西医院伦理委员会审核批准, 并且所有标本均征得患者及家属知情同意.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色的主要试剂与方法: 60例HCC及相应的癌旁组织石蜡标本, 4 μ m连续切片, 经二甲苯脱蜡, 梯度酒精水化, 置于pH 9.0的EDTA抗原修复液中微波修复8 min×2, 于3%过氧化氢溶液中孵育15 min封闭内源性过氧化物酶, TBST洗涤后滴加羊血清室温封闭30 min, 甩干后加HDAC3抗体(购自Novus, 工

作浓度1:100)或者p-STAT3抗体(购自CST, 工作浓度1:200)4 $^{\circ}$ C孵育过夜; 第2天于室温下复温30 min, TBST洗涤后加Envision二抗工作液(购自Dako), 室温孵育60 min, TBST洗涤后在显微镜下进行DAB显色. 苏木精复染、1%的盐酸酒精分化、流水冲洗返蓝、梯度酒精脱水、二甲苯透明、中性树脂胶封片. 5例正常人肝组织作为正常对照, 取自肝内胆管结石手术切除患者, 用PBS缓冲液代替一抗作阴性对照.

1.2.2 判断标准: HDAC3阳性主要定位于细胞核上, 少量在细胞质表达, 以出现棕黄着色作为阳性反应. HDAC3按染色强弱程度分值: 阴性染色为1分, 弱染色为2分, 中等强度染色为3分, 强染色为4分. p-STAT3按阳性细胞所占的百分比记分: 核阳性 $\leq 5\%$ 为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, $>75\%$ 为4分. 统计学处理时, HDAC3弱阳性和阴性合并归为HDAC3低表达组, HDAC3强阳性和阳性合计为HDAC3高表达组; p-STAT3核阳性 $\leq 50\%$ 定义为p-STAT3低表达组, p-STAT3核阳性 $>50\%$ 定义为p-STAT3高表达组.

统计学处理 用SPSS17.0统计软件进行统计分析. 对HCC中HDAC3的表达与肝癌患者相应的临床病理学特征之间的关系采用 χ^2 检验. HDAC3和p-STAT3在肝癌组织中表达的相关性采用Pearson相关分析验证. 生存分析采用Kaplan-Meier法估计, 应用Log-rank检验进行

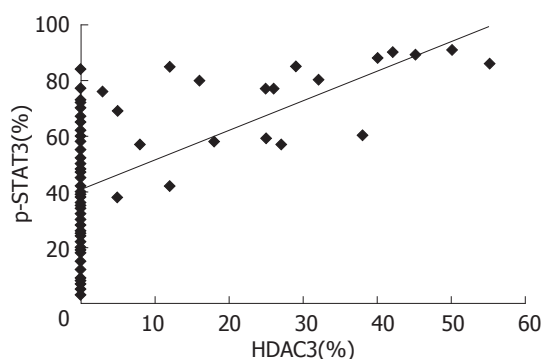


图2 Pearson相关系数法分析HDAC3和p-STAT3表达在HCC中的相关性($r^2 = 0.622$, $P < 0.001$). HCC: 肝细胞癌; HDAC3: 组蛋白去乙酰化酶3.

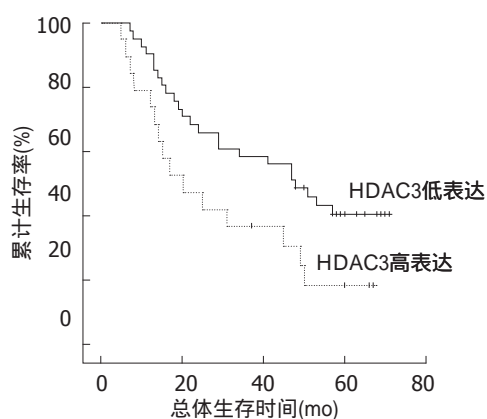


图3 Kaplan-Meier生存曲线. HDAC3表达升高的患者, 总体生存时间更短($P = 0.036$). HDAC3: 组蛋白去乙酰化酶3.

单因素分析, 多因素分析采用Cox比例风险模型进行. 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 HDAC3在HCC癌组织中的表达明显高于癌旁肝脏组织 HDAC3在HCC癌组织中的表达明显高于癌旁肝脏组织. 免疫组织化学结果显示, HDAC3蛋白阳性主要定位于细胞核上, 少量定位于细胞胞浆, 染色呈棕黄色(图1B, C), 而在癌旁肝脏组织中HDAC3蛋白呈低表达或无表达(图1A, C). p-STAT3阳性主要定位于细胞核上, 染色呈棕黄色, 在HCC癌组织中的表达明显高于癌旁肝脏组织(图1D-F). 按免疫组织化学染色半定量评分结果, 将HCC患者分为HDAC3低表达组和HDAC3高表达组. 在60例HCC标本中, 有19例HCC的HDAC3表达呈现阳性, 41例HCC的HDAC3表达呈现阴性; 而p-STAT3高表达的HCC有32例, p-STAT3低表达的HCC有28例(图1C, F, 表1).

2.2 HDAC3在HCC组织中的表达与患者临床病理因素的关系 HDAC3的表达水平与患者的性别、年龄、血清AFP水平、是否伴有肝硬化状态、血清HBsAg阳性与否、TNM分级、病理分级、肿瘤大小和肿瘤数目($P > 0.05$)无关(表2); 但与肿瘤复发($P < 0.001$)、p-STAT3的表达水平($P < 0.01$)均显著相关(表2). 经Pearson相关系数法分析表明, HDAC3与p-STAT3在60例HCC组织中的表达呈正相关($r^2 = 0.622$, $P < 0.001$, 图2).

2.3 HDAC3高表达与HCC临床病理特征和患者预后的关系 对60例HCC患者进行Kaplan-Meier生存曲线分析, 结果显示, HDAC3低表达组HCC患者的累积生存率和无瘤生存率明显高于HDAC3高表达组HCC患者($P < 0.05$, 图3). 多因素生存分析显示, HDAC3的表达可作为HCC预后的独立指标($P < 0.01$, 表3).

3 讨论

近些年来, 研究发现HDAC3在肝脏的发育、脂代谢和增殖起着举足轻重的作用, 并与HCC的发生密切相关, 因而备受关注. 有报道^[8]称HDAC3的mRNA的表达水平在13%的人肝癌样本中降低, 在32.6%(14/43)HBV引起的肝癌样本中显示免疫组织化学核阳性^[13]. 同时, HDAC3 DNA拷贝数在一些肝癌样本中也是显著升高的^[14,15]. 和之前的研究报道一致, 我们也发现了HDAC3在31.67%(19/60)的肝癌样本中显著升高.

最近的研究发现HDAC3对细胞周期进程的调控起着重要的作用. HDAC3通过与AKAP95和HA95相互结合作用于细胞的有丝分裂, HDAC3缺失在S期引起DNA损伤^[16-18]. HDAC3可调控神经干细胞G₂/M期的CDK1水平^[19], 同时HDAC3也是维持染色体结构及基因组稳定性所必需的^[20,21]. 此外, HDAC3缺失会引起Hep3B细胞的p21WAF1/cip1表达水平的升高造成G₁阻滞^[22]. HDAC3能够调控多潜能因子的表达从而促进肝癌干细胞的自我更新^[23,24]. HDAC抑制剂panobinostat能够显著降低Huh7、Hep3B和HepG2等肝癌细胞的增殖, 同时明显减缓裸鼠皮下肿瘤的生长^[14].

本研究用免疫组织化学法检测60例HCC癌及相应癌旁组织中HDAC3的表达, 我们的研究结果显示, HDAC3主要在HCC癌组织中显著高表达, 而在相应的癌旁组织中表达相

创新亮点

本研究应用免疫组织化学技术检测HDAC3、p-STAT3蛋白在肝癌和癌旁组织中表达水平, 统计分析HDAC3表达与临床病理特征之间关系及其与p-STAT3表达的相关性.

应用要点

肝癌组织中HDAC3表达水平上调, 并与肝癌的复发有关; 肝癌的复发是决定其预后的重要因素. 因此, HDAC3高表达可作为肝癌的预后指标. HDAC3的表达与p-STAT3的表达存在相关性, 提示肝癌组织中HDAC3高表达可能通过上调p-STAT3的表达水平促进肝癌的复发.

表 1 60例HCC患者HDAC3、p-STAT3的表达与临床病理指标的关系

参数	n = 60	HDAC3表达			p-STAT3表达		
		阴性(n = 41)	阳性(n = 19)	P值	低(≤50%, n = 28)	高(>50%, n = 32)	P值
年龄(岁)				0.802			0.835
≤50	27	18	9		13	14	
>50	33	23	10		15	18	
性别				0.172			0.355
男	50	36	14		22	28	
女	10	5	5		6	4	
AFP(ng/mL)				0.704			0.267
≤20	17	11	6		6	11	
>20	43	30	13		22	21	
是否肝硬化				0.231			0.187
是	52	37	15		26	26	
否	8	4	4		2	6	
HBsAg				0.907			0.885
有	51	35	16		24	27	
无	9	6	3		4	5	
肿瘤直径(cm)				0.165			0.038
≤5	30	23	7		18	12	
>5	30	18	12		10	20	
肿瘤数目				0.535			0.817
单个	50	35	15		23	27	
多发	10	6	4		5	5	
TNM分期				0.682			0.887
I-II	37	26	11		17	20	
III-IV	23	15	8		11	12	
病理分级				0.839			0.914
I	0	0	0		0	0	
II	39	27	14		18	21	
III	21	14	5		10	11	
是否复发				0.011			0.005
是	42	31	11		13	26	
否	18	10	8		15	6	

HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HDAC3: 组蛋白去乙酰化酶3.

对较低或缺失. 上述结果提示了HDAC3的高表达可能与HCC的发生发展有关. 高表达的HDAC3显著促进肿瘤的复发从而降低患者的生存率.

磷酸化的STAT3(p-STAT3)对肝损伤后的肝细胞增殖的启动和促进期重要的作用. Kupffer分泌的IL-6促进STAT3磷酸化, 从而启动肝细胞增殖相关的早期反应基因的表达^[25-27]. p-STAT3高表达的肝癌患者的预后也很差^[28,29]. 而且STAT3又是HDAC3直接结合的蛋白之一^[8,30]. 因此, 我们检测了增殖指标p-STAT3在HCC中的表达情况. 本研究证实HDAC3和p-STAT3的表达在HCC组织中呈正

相关, 提示HDAC3可能是通过p-STAT3参与HCC细胞的异常增殖, 其机制可能是HDAC3能够促进p-STAT3的水平, 从而促进肝癌细胞的增殖, 并促进细胞周期的进程. 此外, 本研究还分析了HDAC3及p-STAT3的表达与HCC患者的临床病理特征和预后的关系, 发现HDAC3的表达与HCC患者肿瘤复发有关. 生存曲线及Cox多因素分析表明, 高表达HDAC3的HCC患者预后差, HDAC3可以作为临床评估HCC患者预后的独立指标.

总之, 通过本次研究发现, HDAC3在HCC癌组织中的表达比正常以及癌旁肝脏组织明显增高, 可能通过p-STAT3促进HCC细胞的异

表 2 60例HCC患者单因素生存分析

参数	Overall survival HR	95%CI	P值
年龄(>50岁 vs ≤50岁)	0.854	0.416-1.750	0.666
性别(男 vs 女)	1.636	0.569-4.700	0.361
AFP(≤20 ng/mL vs >20 ng/mL)	0.511	0.223-1.173	0.113
肝硬化(是 vs 否)	1.822	0.653-5.087	0.252
HBsAg(否 vs 是)	0.532	0.173-1.640	0.272
肿瘤直径(>5 cm vs ≤5 cm)	1.805	0.807-4.036	0.150
肿瘤数目(单个 vs 多发)	0.452	0.164-1.246	0.125
TNM分期(I - II 期 vs III - IV)	0.954	0.438-2.077	0.905
病理分级(I - II vs III)	0.887	0.400-1.968	0.768
是否复发(是 vs 否)	6.812	2.354-19.712	0.000
p-STAT3表达(高 vs 低)	2.895	1.281-6.545	0.011
HDAC3表达(阳性 vs 阴性)	4.720	1.878-11.861	0.001

HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HDAC3: 组蛋白去乙酰化酶3.

表 3 60例HCC患者多因素生存分析

参数	Overall survival HR	95%CI	P值
是否复发(是 vs 否)	4.930	1.962-12.388	0.001
HDAC3表达(阳性 vs 阴性)	2.988	1.397-6.390	0.005
p-STAT3表达(高 vs 低)	3.801	1.771-8.155	0.001

HCC: 肝细胞癌; HDAC3: 组蛋白去乙酰化酶3.

常增殖. HDAC3在肝癌的发生发展过程中以及预后评估方面扮演着重要角色, 有望成为肝癌治疗的新靶点. 然而, HDAC3在肝癌中如何调控STAT3促进肝细胞增殖的机制, 有待进一步深入研究.

4 参考文献

1 Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458 [PMID: 20628345 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.100]

2 Lasagna N, Fantappiè O, Solazzo M, Morbidelli L, Marchetti S, Cipriani G, Ziche M, Mazzanti R. Hepatocyte growth factor and inducible nitric oxide synthase are involved in multidrug resistance-induced angiogenesis in hepatocellular carcinoma cell lines. *Cancer Res* 2006; 66: 2673-2682 [PMID: 16510587 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2290]

3 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576 [PMID: 17570226 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061]

4 Liu J, Fan D. Hepatitis B in China. *Lancet* 2007; 369: 1582-1583 [PMID: 17499584 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60723-5]

5 European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And

Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001]

6 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.e1 [PMID: 22537432 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061]

7 Bhaskara S, Chyla BJ, Amann JM, Knutson SK, Cortez D, Sun ZW, Hiebert SW. Deletion of histone deacetylase 3 reveals critical roles in S phase progression and DNA damage control. *Mol Cell* 2008; 30: 61-72 [PMID: 18406327 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.02.030]

8 Bhaskara S, Knutson SK, Jiang G, Chandrasekharan MB, Wilson AJ, Zheng S, Yenamandra A, Locke K, Yuan JL, Bonine-Summers AR, Wells CE, Kaiser JF, Washington MK, Zhao Z, Wagner FF, Sun ZW, Xia F, Holson EB, Khabele D, Hiebert SW. Hdac3 is essential for the maintenance of chromatin structure and genome stability. *Cancer Cell* 2010; 18: 436-447 [PMID: 21075309 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.10.022]

9 Farooq M, Sulochana KN, Pan X, To J, Sheng D, Gong Z, Ge R. Histone deacetylase 3 (hdac3) is specifically required for liver development in zebrafish. *Dev Biol* 2008; 317: 336-353 [PMID: 18367159 DOI: 10.1016/j.ydbio.2008.02.034]

10 Knutson SK, Chyla BJ, Amann JM, Bhaskara S, Huppert SS, Hiebert SW. Liver-specific deletion of histone deacetylase 3 disrupts metabolic

■名词解释
肝细胞癌(HCC): 是一种高死亡率的原发性肝癌, 是全球范围最常见的恶性肿瘤之一. 癌细胞排列形成实性团块状, 周围富有扩张的血窦. 癌细胞境界不清, 大小较一致, 胞浆丰富. 核单个, 类圆形, 异形性不明显, 核分裂现象少见.

□ 同符评价

本文立意较新颖, 试验方法较科学, 统计学方法选用恰当, 结果可靠. 对临床有一定的指导意义.

- transcriptional networks. *EMBO J* 2008; 27: 1017-1028 [PMID: 18354499 DOI: 10.1038/emboj.2008.51]
- 11 Feng D, Liu T, Sun Z, Bugge A, Mullican SE, Alenghat T, Liu XS, Lazar MA. A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism. *Science* 2011; 331: 1315-1319 [PMID: 21393543 DOI: 10.1126/science.1198125]
- 12 Sun Z, Miller RA, Patel RT, Chen J, Dhir R, Wang H, Zhang D, Graham MJ, Unterman TG, Shulman GI, Sztalryd C, Bennett MJ, Ahima RS, Birnbaum MJ, Lazar MA. Hepatic Hdac3 promotes gluconeogenesis by repressing lipid synthesis and sequestration. *Nat Med* 2012; 18: 934-942 [PMID: 22561686 DOI: 10.1038/nm.2744]
- 13 Wu LM, Yang Z, Zhou L, Zhang F, Xie HY, Feng XW, Wu J, Zheng SS. Identification of histone deacetylase 3 as a biomarker for tumor recurrence following liver transplantation in HBV-associated hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2010; 5: e14460 [PMID: 21206745 DOI: 10.1371/journal.pone.0014460]
- 14 Lachenmayer A, Toffanin S, Cabellos L, Alsinet C, Hoshida Y, Villanueva A, Minguez B, Tsai HW, Ward SC, Thung S, Friedman SL, Llovet JM. Combination therapy for hepatocellular carcinoma: additive preclinical efficacy of the HDAC inhibitor panobinostat with sorafenib. *J Hepatol* 2012; 56: 1343-1350 [PMID: 22322234 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.009]
- 15 Yang Z, Zhou L, Wu LM, Xie HY, Zhang F, Zheng SS. Combination of polymorphisms within the HDAC1 and HDAC3 gene predict tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients that have undergone transplant therapy. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1785-1791 [PMID: 20731616 DOI: 10.1515/CCLM.2010.353]
- 16 Hirota T, Lipp JJ, Toh BH, Peters JM. Histone H3 serine 10 phosphorylation by Aurora B causes HP1 dissociation from heterochromatin. *Nature* 2005; 438: 1176-1180 [PMID: 16222244 DOI: 10.1038/nature04254]
- 17 Fischle W, Tseng BS, Dormann HL, Ueberheide BM, Garcia BA, Shabanowitz J, Hunt DF, Funabiki H, Allis CD. Regulation of HP1-chromatin binding by histone H3 methylation and phosphorylation. *Nature* 2005; 438: 1116-1122 [PMID: 16222246 DOI: 10.1038/nature04219]
- 18 Li Y, Kao GD, Garcia BA, Shabanowitz J, Hunt DF, Qin J, Phelan C, Lazar MA. A novel histone deacetylase pathway regulates mitosis by modulating Aurora B kinase activity. *Genes Dev* 2006; 20: 2566-2579 [PMID: 16980585 DOI: 10.1101/gad.1455006]
- 19 Jiang Y, Hsieh J. HDAC3 controls gap 2/mitosis progression in adult neural stem/progenitor cells by regulating CDK1 levels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 13541-13546 [PMID: 25161285 DOI: 10.1073/pnas.1411939111]
- 20 Ishii S, Kurasawa Y, Wong J, Yu-Lee LY. Histone deacetylase 3 localizes to the mitotic spindle and is required for kinetochore-microtubule attachment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 4179-4184 [PMID: 18326024 DOI: 10.1073/pnas.0710140105]
- 21 Eot-Houllier G, Fulcrand G, Watanabe Y, Magnaghi-Jaulin L, Jaulin C. Histone deacetylase 3 is required for centromeric H3K4 deacetylation and sister chromatid cohesion. *Genes Dev* 2008; 22: 2639-2644 [PMID: 18832068 DOI: 10.1101/gad.484108]
- 22 Zhang HY, Chen P, Bai SJ, Huang CH. The histone deacetylase inhibitor MS-275 induces p21(WAF1/Cip1) expression in human Hep3B hepatoma cells. *Drug Development Research* 2007; 68: 61-70 [DOI: 10.1002/ddr.20167]
- 23 Liu C, Liu L, Shan J, Shen J, Xu Y, Zhang Q, Yang Z, Wu L, Xia F, Bie P, Cui Y, Zhang X, Bian X, Qian C. Histone deacetylase 3 participates in self-renewal of liver cancer stem cells through histone modification. *Cancer Lett* 2013; 339: 60-69 [PMID: 23879963 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.07.022]
- 24 Farooq M, Hozzein WN, Elsayed EA, Taha NA, Wadaan MA. Identification of histone deacetylase 1 protein complexes in liver cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 915-921 [PMID: 23621261 DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.2.915]
- 25 Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; 140: 197-208 [PMID: 20141834 DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.052]
- 26 He G, Karin M. NF- κ B and STAT3 - key players in liver inflammation and cancer. *Cell Res* 2011; 21: 159-168 [PMID: 21187858 DOI: 10.1038/cr.2010.183]
- 27 Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *J Hepatol* 2012; 57: 692-694 [PMID: 22613006 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.016]
- 28 Wu WY, Li J, Wu ZS, Zhang CL, Meng XL, Lobie PE. Prognostic significance of phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 and suppressor of cytokine signaling 3 expression in hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med* 2011; 2: 647-653 [PMID: 22977555 DOI: 10.3892/etm.2011.254]
- 29 Yang SF, Wang SN, Wu CF, Yeh YT, Chai CY, Chunag SC, Sheen MC, Lee KT. Altered p-STAT3 (tyr705) expression is associated with histological grading and intratumour microvessel density in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 642-648 [PMID: 16901975 DOI: 10.1136/jcp.2006.036970]
- 30 Togi S, Kamitani S, Kawakami S, Ikeda O, Muromoto R, Nanbo A, Matsuda T. HDAC3 influences phosphorylation of STAT3 at serine 727 by interacting with PP2A. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379: 616-620 [PMID: 19121623 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.12.132]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



中药注射液对胰腺炎hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平的影响及疗效评估

刘向东

刘向东, 湖北民族学院附属民大医院重症医学科 湖北省恩施市 445000

刘向东, 副主任医师, 主要从事危重病的监测与治疗方向的研究.

作者贡献分布: 刘向东独立完成了此稿件.

通讯作者: 刘向东, 副主任医师, 445000, 湖北省恩施市土桥大道五峰山路2号, 湖北民族学院附属民大医院重症医学科.
lxd751115@163.com
电话: 0718-8301466

收稿日期: 2017-02-06

修回日期: 2017-02-21

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-04-08

Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Curative effect and influence on inflammatory factors

Xiang-Dong Liu

Xiang-Dong Liu, Department of Intensive Care Medicine, Minda Hospital Affiliated to Hubei Institute for Nationalities, Enshi 445000, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiang-Dong Liu, Associate Chief Physician, Department of Intensive Care Medicine, Minda Hospital Affiliated to Hubei Institute for Nationalities, 2 Wufeng Mountain Road, Tuqiao Avenue, Enshi 445000, Hubei Province, China. lxd751115@163.com

Received: 2017-02-06

Revised: 2017-02-21

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To investigate the curative effect of Xuebijing

injection for severe acute pancreatitis patients (SAP) and its influence on the inflammatory factors.

METHODS

From February 2014 to February 2016, 94 SAP patients treated at our hospital were randomly divided into either a control group ($n = 42$) or an observation group ($n = 52$). Both groups were given somatostatin and sodium chloride injection, and the observation group was additionally given Xuebijing injection. The changes of inflammatory factors were measured and the curative effect was evaluated after 7 d of treatment.

RESULTS

After treatment, the levels of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α were all significantly lower in the observation group ($35.26 \text{ mg/L} \pm 8.23 \text{ mg/L}$, $35.21 \text{ ng/L} \pm 6.22 \text{ ng/L}$, and $49.27 \text{ ng/L} \pm 6.38 \text{ ng/L}$, respectively) than in the control group ($57.26 \text{ mg/L} \pm 9.08 \text{ mg/L}$, $40.61 \text{ ng/L} \pm 7.19 \text{ ng/L}$, $60.54 \text{ ng/L} \pm 8.13 \text{ ng/L}$, respectively, $P < 0.05$). The total curative effect rate was significantly higher in the observation group than in the control group ($94.23\% \text{ vs } 73.81\%$, $\chi^2 = 7.644$, $P < 0.01$).

CONCLUSION

Xuebijing injection can significantly decrease the levels of inflammatory factors and improve the total effective rate in patients with SAP.

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

Key Words: Xuebijing injection; Somatostatin;

背景资料

控制炎症因子的释放可降低重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病死率. 其中生长抑素为较常用的治疗急性胰腺炎的药物, 而血必净注射液是以古方血府逐瘀汤为基础制成的复方中药制剂, 现代研究指出其具有对抗细菌内毒素、降低炎症因子、提高机体特异性免疫的作用.

同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科; 江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰脾外科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科

■ 研究前沿

血必净注射液联合生长抑素治疗SAP具有协同增效的作用,但由于用药时间观察时间较短,样本量不大,且临床用药可能存在一定的个体差异,因此,对于血必净注射液的安全性还有待进一步研究。

Severe acute pancreatitis; Inflammatory factors

Liu XD. Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Curative effect and influence on inflammatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 929-933 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/929.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.929>

摘要

目的

探讨血必净注射液对重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)炎症因子的影响,并对其临床疗效进行评估。

方法

将2014-02/2016-02来湖北民族学院附属民大医院治疗的SAP患者94例按照随机数字表法随机分成两组。其中,对照组($n = 42$)给予生长抑素和氯化钠注射液进行治疗,观察组($n = 52$)在对照组的基础上加用血必净注射液治疗。采用 t 检验对两组治疗前后的炎症因子超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白介素(interleukin, IL)-6及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平进行比较,采用 χ^2 检验对两组治疗7 d后的疗效进行评估。

结果

治疗后,观察组hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平分别为 $35.26 \text{ mg/L} \pm 8.23 \text{ mg/L}$ 、 $35.21 \text{ mg/L} \pm 6.22 \text{ ng/L}$ 、 $49.27 \text{ mg/L} \pm 6.38 \text{ ng/L}$,明显低于对照组($57.26 \text{ mg/L} \pm 9.08 \text{ mg/L}$ 、 $40.61 \text{ mg/L} \pm 7.19 \text{ ng/L}$ 、 $60.54 \text{ mg/L} \pm 8.13 \text{ ng/L}$),两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。另外,观察组治疗的临床总效率为94.23%,明显高于对照组(73.81%, $\chi^2 = 7.644$, $P < 0.01$)。

结论

血必净注射液可明显降低SAP患者的血清炎症因子水平,提高治疗的总有效率。

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

关键词: 血必净注射液; 生长抑素; 重度急性胰腺炎; 炎症因子

核心提要: 血必净注射液具有对抗细菌内毒素、抗炎及提高机体特异性免疫的作用,联合生长抑素治疗重度急性胰腺炎效果更佳。

刘向东. 中药注射液对胰腺炎hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平的影响及疗效评估

影响及疗效评估. *世界华人消化杂志* 2017; 25(10): 929-933 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/929.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.929>

0 引言

急性胰腺炎是较常见的一种急腹症,其发病急,由胰腺的急性与炎性发作引起,且多伴有其他器官功能受累,临床上有近20%-30%的患者可发展成为重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)^[1]。据报道,SAP死亡率为36%-50%,倘若后期合并感染,患者血清中炎症因子增高,则病死率更高^[2]。因此,控制炎症因子的释放对降低SAP病死率非常重要。其中生长抑素为临床上常用的治疗急性胰腺炎的药物,而血必净注射液是以古方血府逐瘀汤为基础制成的复方中药制剂,含有红花、赤芍、川芎、当归、丹参五味中药,具有活血化瘀、疏通脉络、消除内毒素的功效。为了探讨血必净注射液对SAP的治疗作用,本研究在常规急救治疗的基础上,加用血必净注射液治疗SAP患者52例,取得了较好疗效,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 以2014-02/2016-02来湖北民族学院附属民大医院治疗的94例SAP患者为研究对象,所有患者按照随机数字表法随机分成两组:观察组($n = 52$)和对照组($n = 42$)。其中观察组:男29例,女23例,平均年龄为 $42.5 \text{ 岁} \pm 12.3 \text{ 岁}$,发病时间为 $13.5 \text{ h} \pm 7.2 \text{ h}$;对照组:男24例,女18例,平均年龄为 $40.5 \text{ 岁} \pm 13.6 \text{ 岁}$,发病时间 $14.1 \text{ h} \pm 7.8 \text{ h}$ 。所选患者均符合《中国急性胰腺炎诊治指南》^[2]中关于SAP的判断标准:腹痛,血清淀粉酶活性升高,同时伴有局部胰腺坏死或胰腺脓肿或器官衰竭,改良Marshall评分 ≥ 2 分^[3]。排除病毒性肝病、糖尿病、严重肝肾功能不全、肝硬化腹水、凝血障碍及药物过敏体质者。两组患者在年龄、性别、发病时间等方面的一般数据具有可比性($P > 0.05$)。所有患者或其法定代表人均已签署知情同意书。生长抑素(国药准字H20059188,武汉华龙生物制药有限公司生产,规格:0.75 mg);加用血必净注射液(国药准字:Z20040033,天津红日药业股份有限公司生产,规格:10 mL/支)。

1.2 方法 确诊后,立即对患者提供吸氧、抗感染、胃肠减压及维持机体水电解质平衡等常规措施,同时依据用药方案,对患者进行如下施治。

表 1 两组治疗前及治疗7 d炎症因子比较

分组	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组($n = 42$)			
治疗前	52.53 \pm 8.65	82.84 \pm 9.29	86.34 \pm 7.42
治疗后	40.61 \pm 7.19	60.54 \pm 8.13	57.26 \pm 9.08
t 值 ¹	14.816	21.429	25.266
P 值 ¹	0.000	0.000	0.000
观察组($n = 52$)			
治疗前	56.37 \pm 8.42	86.53 \pm 8.37	87.55 \pm 7.16
治疗后	35.21 \pm 6.22	49.27 \pm 6.38	35.26 \pm 8.23
t 值 ¹	13.423	15.426	17.369
P 值 ¹	0.000	0.000	0.000

¹与本组治疗前比较。

表 2 两组的临床总疗效对比

分组	例数	显效	有效	无效	总疗效
观察组	52	35	14	3	49(94.23) ¹
对照组	42	19	12	11	31(73.81)

¹两组治疗7 d后的总有效率比较: $\chi^2 = 7.644$, $P = 0.006$ 。

对照组($n = 42$): 第1天, 首先给予0.25 mg 生长抑素+0.9%NaCl注射液1 mL慢速冲击注射, 随即用3 mg生长抑素+0.9%NaCl注射液50 mL, 以4 mL/h的速度静脉泵注, 第2天开始给予生长抑素6 mg+0.9%NaCl注射液50 mL进行静脉泵注。

观察组($n = 52$): 在对照组的基础上, 加用血必净注射液: 每次剂量为血必净注射液100 mL+0.9%NaCl注射液100 mL, 静脉滴注, 2次/d。两组均以治疗7 d为一个疗程。

1.3 观察指标 应用免疫比浊法测定血清超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平, 用ELISA法检测血清白介素(interleukin, IL)-6及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平, 并记录两组患者的胃肠功能恢复时间及腹痛缓解时间。

1.4 疗效标准 根据《急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见》^[4]中的疗效判断标准拟定。显效: 胃肠功能恢复, 腹痛症状消失, 体温恢复正常, hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平基本正常; 有效: 腹痛好转, hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平有所下降; 无效: 体温不降, 临床表现无改善或恶化, 或转ICU进行监护治疗。总有效 = 显效+有效。

统计学处理 采取SPSS23.0对研究数据进

行统计分析, 计量资料用mean \pm SD表示, 采用 t 检验; 计数资料用 n 表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后炎症因子水平比较 治疗前, 两组炎症因子(hs-CRP、IL-6及TNF- α)水平相当($P > 0.05$), 经治疗7 d后均有不同程度的下降, 且观察组的下降幅度明显大于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 两组治疗7 d后比较, IL-6($t = 5.836$, $P = 0.030$); TNF- α ($t = 6.927$, $P = 0.016$); hs-CRP($t = 7.452$, $P = 0.011$), 差异具有统计学意义(表1)。

2.2 两组治疗7 d后临床疗效比较 治疗7 d后, 观察组治疗的总有效率为94.23%, 对照组治疗的总有效率为73.81%, 观察组治疗的总有效率显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.644$, $P = 0.006$, 表2)。

2.3 用药安全性 治疗7 d内, 两组患者均未发现与用药相关的明显不良反应, 且治疗期间均未发生严重腹腔感染、顽固性低氧血症等临床并发症, 提示: 在生长抑素基础上, 合理加用血必净注射液是安全的, 但由于本研究样本量的限制, 以及临床用药可能存在一定的个体差异,

□ 相关报道

俞洋等指出, 血必净注射液能够显著改善人体内的氧化应激状态, 在常规治疗的基础上加用血必净注射液治疗急性胰腺炎7 d后, 患者的血清炎症因子水平显著降低, 超氧化物歧化酶水平显著升高, 临床症状得到有效改善。

□ 同行评价

本文研究血必净对胰腺炎超敏C反应蛋白、白介素-6及肿瘤坏死因子- α 水平的影响及疗效评估, 本研究具有创新性, 反映胰腺炎的先进水平, 研究结果具有一定临床价值。

因此, 其安全性还有待进一步考证。

3 讨论

急性胰腺炎属急腹症范畴, 多因饮酒过量、高血脂和胆石症等引起。Bai等^[5]认为, 胆源性胰腺炎是我国胰腺炎的主要病因。根据病情严重程度, 急性胰腺炎可分为轻度、中度和重度胰腺炎3种, 其中前两种一般预后较好, 而后者由于进展迅速, 且常伴有多器官受累, 倘若合并感染, 炎症因子急剧增高, 患者常常高烧不退, 进一步加大了死亡风险。因此, 退热、抗炎对于SAP的治疗十分重要。其中, hs-CRP、IL-6及TNF- α 等炎症因子在急性胰腺炎的疾病进展中起着较大的作用。高鹏辉等^[6]认为, 当机体出现损伤或发生炎症反应时, CRP水平会出现明显变化, 而hs-CRP是比CRP更加灵敏的指标, 可准确反映机体炎症因子水平; 另外, IL-6、IL-8是具有免疫调节作用的炎症因子^[7], 而TNF- α 为免疫应答及炎症因子的主要介质, 当机体出现炎症反应后, 会诱导及刺激IL-6、IL-8水平的上升。

本研究中所用生长抑素是一种肽类激素, 其可通过降低胰腺组织中普环化酶的活性, 抑制胰腺分泌, 同时还可阻断IL-6、IL-8、TNF- α 等多种炎症因子的释放。栗英等^[8]通过对120例急性胰腺炎患者进行研究指出: 生长抑素可显著降低患者的IL-1及TNF- α 水平, 尤其是首次大剂量静脉推注生长抑素后持续匀速泵入生长抑素的患者, 其IL-1及TNF- α 水平下降更明显, 并得出首次大剂量静脉推注生长抑素更有利于急性胰腺炎患者的病情控制。马汉军等^[9]也得出了相似的结论。为了进一步了解不同剂量生长抑素对SAP患者疗效的影响, 郑强等^[10]将152例SAP患者随机分为高剂量组、低剂量组和对照组, 并在入院7 d后对3组患者的胃肠动力和炎症因子水平进行评估, 最终得出: 3组患者不同时刻的CRP、IL-8及TNF- α 水平差异具有显著性($P<0.05$), 大剂量应用生长抑素可显著改善SAP患者的胃肠动力, 降低血清炎症因子, 改善患者预后。贾会文等^[11]通过在常规治疗的基础上加用生长抑素对65例胆源性急性胰腺炎老年患者进行治疗得出: 生长抑素不但能够减轻机体的炎症反应, 还能够显著降低并发症的发生。

血必净注射液由红花、赤芍、川芎、当

归、丹参五味中药组成, 具有活血化瘀、疏通脉络、清热解毒及消除内毒素的功效。现代研究指出, 血必净注射液具有对抗细菌内毒素、降低体内自由基及炎症因子及提高机体特异性免疫力的作用, 对于SAP具有较好的治疗作用^[12,13]。俞洋等^[14]发表文献指出, 血必净注射液能够显著改善人体内的氧化应激状态, 在常规治疗的基础上加用血必净注射液治疗7 d后, 患者的血清丙二醛(MDA)水平均显著降低, 而超氧化物歧化酶水平显著升高, 其血清炎症因子(如IL-6、TNF- α 、CRP)也显著降低, 临床症状得到有效改善。王毅等^[15]也得出了相似的结论。另外, 在用药安全方面, 一项关于血必净注射液的安全性系统评价得出^[16]: 血必净注射液是安全性的。该研究纳入的9篇随机对照试验中, 应用血必净注射液治疗的427例患者均未出现明显不良反应。申明月等^[17]进一步对血必净注射液的安全性进行了阐述, 其认为血必净注射液具有较好的安全性。另外, 尽管部分医院在处方点评时发现存在超适应证、超剂量、溶媒选择错误等不合理现象, 但医生只要根据《中药注射剂临床使用原则》及药品说明书合理使用中药注射剂, 其安全性和稳定性将会进一步提升, 中药注射剂仍是临床较受欢迎的品种^[18-20]。

本研究在生长抑素的基础上, 加用血必净注射液治疗SAP 7 d后, 患者的hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平均显著下降, 且下降幅度均大于对照组($P<0.05$), 进一步说明血必净注射液和生长抑素具有协同增效的作用。这与高鹏辉等^[15]得出的结论一致。另外, 治疗7 d内未发现与用药相关的明显不良反应。总之, 血必净注射液联合生长抑素治疗SAP效果更佳, 由于用药时间观察时间较短, 且临床用药可能存在一定的个体差异, 因此, 对其用药安全性还有待进一步大样本及随访研究。

4 参考文献

- 1 成龙, 王启全. 生长抑素联合复方丹参注射液、生大黄治疗急性胰腺炎的临床研究. 武汉: 湖北中医药大学, 2010
- 2 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南. 中国实用内科杂志 2013; 33: 530-535
- 3 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision

- of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 4 中华中医药学会脾胃病分会. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. *中华中医药杂志(原中国医药学报)* 2013; 28: 1826-1831
 - 5 Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, Huang K, Zou X, Li Y, Tang C, Guo X, Peng X, Fang D, Wang B, Yang B, Wang L, Li Z. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients. *Pancreas* 2007; 35: 232-237 [PMID: 17895843 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3180654d20]
 - 6 高鹏辉, 胡占升. 血必净与生长抑素联合治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察. *中成药* 2016; 38: 714-716
 - 7 Abood WN, Fahmi I, Abdulla MA, Ismail S. Immunomodulatory effect of an isolated fraction from *Tinospora crispa* on intracellular expression of INF- γ , IL-6 and IL-8. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 205 [PMID: 24969238 DOI: 10.1186/1472-6882-14-205]
 - 8 粟英, 陈焰. 生长抑素对急性胰腺炎患者炎症因子及瘦素水平的影响. *中国生化药物杂志* 2014; 63: 154-156
 - 9 马汉军, 孙坚, 舒先林. 首次大剂量生长抑素治疗急性胰腺炎60例及对脂肪因子的影响. *中国药业* 2015; 24: 29-30
 - 10 郑强, 王曦, 鲍秀琦. 不同剂量的生长抑素对重症急性胰腺炎患者的胃肠动力及血清炎症因子的影响. *中国医刊* 2015; 50: 78-81
 - 11 贾会文, 赵永刚, 张磊. 生长抑素对老年胆源性急性胰腺炎患者C反应蛋白、内皮素-1及肿瘤坏死因子 α 的影响. *中国老年学杂志* 2015; 35: 3686-3687
 - 12 魏丹, 王安萍. 丙氨酰谷氨酰胺联合血必净注射液治疗重症急性胰腺炎38例. *西部中医药* 2014; 27: 106-108
 - 13 任杰, 李倩, 刘国恩. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的Meta分析. *中国药物经济学* 2014; 9: 9-13
 - 14 俞洋. 血必净对急性胰腺炎的临床疗效、氧化应激及CRP、IL-6、TNF- α 的影响. *海南医学院学报* 2016; 22: 1509-1511, 1514
 - 15 王毅, 顾湘, 邵佳亮, 黎顺松, 张宝东. 血必净对急性胰腺炎患者血清炎症因子及氧自由基的影响. *现代消化及介入诊疗* 2013; 8: 288-290
 - 16 李继红, 徐国良, 林淑梅, 秦玲. 血必净注射液治疗慢性肺心病心力衰竭有效性及安全性的系统评价. *中国中医急症* 2012; 21: 741-743
 - 17 申明月, 张红星. 血必净注射液对老年重症肺炎患者的临床疗效及安全性观察. *中国医药导刊* 2012; 14: 45-46
 - 18 赵李克, 黄瑾, 袁芳, 王建, 李璐奕, 方伟敏. 上海市浦东新区人民医院2012-2014年活血化瘀类中药注射剂的临床应用和安全性分析. *药学服务与研究* 2016; 16: 141-145
 - 19 黄瑾, 陆雪微, 袁芳. 2012-2014年活血化瘀类中药注射剂的临床应用和安全性析. *中华中医药学会医院药学专业委员会*, 2015
 - 20 刘莉. 中药注射剂的安全性探讨. *医疗装备* 2016; 29: 192-193

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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.

钡剂结肠造影检查对便秘型肠易激综合征的诊断价值

廖常奎, 刘敬涛, 康 敏

■背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种高发生率的胃肠道功能性疾病, 便秘型肠易激综合征(constipation-predominant irritable bowel syndrome, C-IBS)患者的临床特征具有腹痛、腹胀、腹部不适伴排便习惯改变等症状, 其形态与功能状态的表现主要反映在结肠, 钡剂灌肠X光显影因能反映其变化特征, 是检查该部位消化道动力异常的一个重要手段。

廖常奎, 四川省妇女儿童医院内科 四川省成都市 610041

刘敬涛, 四川省妇女儿童医院信息科 四川省成都市 610041

康敏, 四川省妇女儿童医院放射科 四川省成都市 610041

廖常奎, 主任医师, 主要从事功能性胃肠道疾病方面的研究。

作者贡献分布: 本课题由廖常奎设计; 研究过程由康敏操作完成; 数据分析统计计算由刘敬涛完成; 本论文由廖常奎执笔撰写完成。

通讯作者: 廖常奎, 主任医师, 610041, 四川省成都市晋阳路沙堰西二街290号, 四川省妇女儿童医院内科。
ckliao2004@126.com
电话: 028-65978136

收稿日期: 2017-01-17
修回日期: 2017-02-16
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-04-08

Diagnostic value of X-ray barium meal contrast examination in constipation-predominant irritable bowel syndrome

Chang-Kui Liao, Jing-Tao Liu, Min Kang

Chang-Kui Liao, Department of Internal Medicine, Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Jing-Tao Liu, Department of Information, Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Min Kang, Department of Radiotherapy, Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chang-Kui Liao, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Sichuan Provincial

Hospital for Women and Children, 290 Shayan West Er Street, Jinyang District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. ckliao2004@126.com

Received: 2017-01-17

Revised: 2017-02-16

Accepted: 2017-03-06

Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To assess the value of X-ray barium meal contrast examination in the diagnosis of constipation-predominant irritable bowel syndrome (C-IBS).

METHODS

From October 2014 to September 2016, 574 women with constipation visited our hospital, of which 165 with C-IBS and 80 with functional constipation (FC) were included in this study and underwent X-ray barium meal contrast examination. According to the structure, morphology and functional changes of the colon as revealed by X-ray barium meal contrast examination, clinical symptoms such as abdominal pain, abdominal discomfort, constipation, and difficulty in defecation as well as disease severity were assessed.

RESULTS

The transverse colon of patients in both groups exhibited structural or morphological changes such as γ , ω and m types, intestinal cavity expansion, redundant or tortuous sigmoid colon. The anatomical location of abdominal pain was consistent with structural or morphological changes in the colon of C-IBS patients. The redundant or tortuous sigmoid colon in both groups was significantly associated with

□同行评议者

范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科

hard stools, reduced defecation frequency, and difficulty in defecation described in the Bristol Stool Form Scale ($P > 0.05$). Slow colonic peristalsis, colon rigidity, intestinal cavity expansion and colonic wall changes were significantly associated with C-IBS abdominal pain grade and bowel abnormalities ($P < 0.05$). Colonic wall changes often suggested slow colonic peristalsis, colonic rigidity, decreased colonic flexibility and intestinal cavity expansion. FC patients lacked typical intestinal irritable symptoms.

CONCLUSION

X-ray barium contrast examination is of high value in evaluating colorectal morphology, structure and dysfunction and can be used for diagnosing IBS-C.

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

Key Words: Constipation-predominant irritable bowel syndrome; Functional constipation; X-ray barium meal contrast examination; Colon structure and morphology; Colon movement dysfunction

Liao CK, Liu JT, Kang M. Diagnostic value of X-ray barium meal contrast examination in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 934-939 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/934.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.934>

摘要

目的

分析探讨结肠X线钡剂造影检查对诊断便秘型肠易激综合征(constipation-predominant irritable bowel syndrome, C-IBS)的价值和临床意义。

方法

纳入2014-10/2016-09来四川省妇女儿童医院就诊的574例女性便秘患者,选择其中符合C-IBS(165例)和功能性便秘(functional constipation, FC)(80例)诊断条件的共245例患者做结肠X线钡剂造影检查,根据结肠钡剂造影显示的结构、形态和功能变化表现判断患者的腹痛、腹部不适、便秘、排便困难等临床症状和病情程度。

结果

两组患者横结肠均呈现 γ 、 ω 和m型、肠腔扩张和乙状结肠冗长、迂曲等形态结构变

化, C-IBS患者的结肠形态变化与腹痛发生的解剖部位较为一致; 两组患者的乙状结肠冗长、迂曲形态表现均与Bristol分级的粪质干硬、排便次数减少、排便困难等排便异常现象有关($P > 0.05$); 结肠蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等变化与C-IBS腹痛分级和排便异常有关($P < 0.05$); 肠壁花瓣消失反映了结肠蠕动迟缓、僵直、柔韧度下降、肠腔扩张等情况, FC缺乏典型的肠道易激惹征象。

结论

X线钡剂造影检查对判断结直肠形态结构和功能紊乱具有重要临床价值, 对IBS-C患者是值得推荐的一种检查方法。

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

关键词: 便秘型肠易激综合征; 功能性便秘; 结肠X线钡剂造影; 结肠结构形态; 结肠运动功能障碍

核心提要: 钡剂结肠造影检查因能反映结肠形态及功能变化的特征, 对判断结直肠形态结构和功能紊乱具有重要临床价值, 对便秘型肠易激综合征患者是值得推荐的一种检查方法。

廖常奎, 刘敬涛, 康敏. 钡剂结肠造影检查对便秘型肠易激综合征的诊断价值. *世界华人消化杂志* 2017; 25(10): 934-939 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/934.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.934>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的动力异常主要表现在结肠, 钡剂灌肠X光显影是检查该部位消化道动力异常的一个重要手段, 便秘型肠易激综合征(constipation-predominant irritable bowel syndrome, C-IBS)的临床特征具有腹痛、腹胀、腹部不适伴排便习惯改变等症状, 其形态与功能状态的表现主要反映在结肠. IBS是一种发生率高的胃肠道功能性疾病, 我国普通人群总体患病率为6.5%. 四川省妇女儿童医院内科门诊的患者以女性为主, 功能性疾病占总就诊人数的30%, 而IBS及其重叠症候群占其中的80%, 单就C-IBS而言又占其中2/3, 因其高发病率而受到重视. 国内流调资料表明, 慢性便秘的患病率为0.7%-79.0%, 功能性便秘(functional constipation, FC)和C-IBS的患病率分别为6%

研究前沿

C-IBS患者结肠钡剂灌肠造影可显示包括形态学上的横结肠 γ 、 ω 、m型和乙状结肠冗长、迂曲等常见模式, 功能性变化的蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等表现, 从而奠定了其诊断价值。

相关报道

目前研究便秘的手段有针对出口梗阻型的排粪造影, 由于诊断的局限性应用有限; 检查慢传输型便秘和结肠无力的有结肠传输时间和结肠压力测定等方法, 但由于检测条件要求高, 不适合常规检查。

创新点

从作者的C-IBS结肠钡剂造影检查研究中便于鉴别器质性病变和单由结肠结构改变引起慢传输的功能性便秘, 并且从结肠造影的形态和功能学的变化上也可以推测到胃肠道、甚至是胆囊的动力功能异常情况。

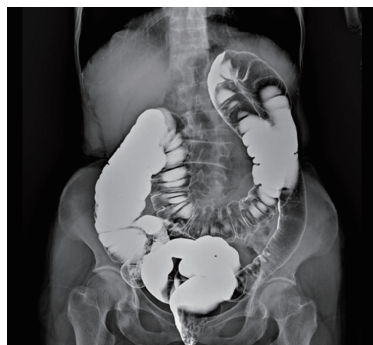


图1 横结肠下坠呈 ω 、m型, 乙状结肠冗长、迂曲。



图2 乙状结肠冗长、迂曲, 钡剂储留, 肠壁肠壁花瓣消失, 僵硬。

和1%^[1-3], 我们的资料与此基本吻合。由于此类患者往往缺乏常规临床检查可发现能解释这些症状的器质性病变, 钡剂结肠造影检查因能反映结肠形态及功能变化的特征不失为一种重要有效的检查手段。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-10/2016-09就诊于四川省妇女儿童医院内科门诊的C-IBS患者165例, FC患者80例, 性别均为女性, 年龄: 18-56岁, 中位年龄41.5岁。C-IBS组纳入标准符合中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉)中的诊断标准^[4]: (1)排便次数减少(<3次/wk)、粪便干硬>25%和/或排便困难、排便不畅不尽、排便量少, 同时伴有腹痛、腹胀、肛门直肠疼痛等不适; (2)年龄 ≥ 18 周岁。排除标准: (1)各种警报症状; (2)消化道器质性疾病和腹部手术史; (3)近期服用药物治疗; (4)肿瘤病和各种遗传病病史; (5)高血压、心脏病、糖尿病等系统疾病; (6)免疫疾病、过敏性疾病、血液系统疾病、精神神经系统疾病等; (7)月经期、妊娠和哺乳期妇女。FC组纳入标准符合罗马III诊断标准^[5], 患者可以有粪便坚硬、排便困难、便不尽感和便次减少等表现, 诊断之前症状出现至少已有6 mo, 且近3 mo症状符合以上诊断标准, 并且缺乏器质性疾病, 没有结构异常或代谢障碍, 又除外了C-IBS的慢性便秘。

1.2 方法 钡剂结肠造影前准备, 检查前2 d进食半流质或流质饮食1 d, 并服25 g硫酸钡配200 mL温水口服洗肠, 2次/d, 待硬质粪便排空后次日来放射科用400 g液态硫酸钡配800 mL温水灌肠并加气600-800 mL, 在X光屏下直至全部结肠显影, 操作中转动体位、腹外加压显示结肠各部位。术中一般耐受性良好, 个别情况下硬

质粪便排空不尽时加服甘露醇250 mL。

1.3 腹痛分级评估 轻度, 脐周不适不伴腹胀恶心呕吐; 中度, 伴腹胀恶心呕吐, 影响正常工作生活, 但尚能忍受; 重度, 在中度基础上难以忍受, 影响正常工作和生活。在依据Bristol粪便性状量表^[6]诊断C-IBS时, 粪质干硬度标准的1-3级排便困难指标包括排便不畅(>20 min/次)、排便次数减少(<3次/wk)。

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分数表示, 等级资料比较采用秩和检验, 计数资料比较采用 χ^2 分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠显示情况

2.1.1 C-IBS组: (1)结构形态(图1, 2): a升结肠一般显影规则, 肝曲处折叠53例(32.12%, 53/165); b横结肠显影呈 γ 型31例(18.78%, 31/165), ω 型42例(25.45%, 42/165), m型59例(35.76%, 59/165); c降结肠显影呈u型61例(36.97%, 61/165); d乙状结肠显影呈冗长、迂曲84例(50.90%, 84/165); (2)功能改变(图3, 4), 显示收缩性痉挛、肠道集团蠕动加强、增快或蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等变化, 加气或压腹时上述情况呈现与病情相符的相应变化(表1, 2)。

2.1.2 FC组: 横结肠显影呈 γ 、 ω 和m型各为31(38.75%, 31/80)、42(50.25%, 42/80)和59(73.75%, 59/80)例; 降结肠显影呈u型30例(37.50%, 30/80); 乙状结肠显影呈冗长、迂曲56例(70.00%, 56/80); 功能改变影像变化无表1所述典型的肠道易激惹征像(表2)。

2.2 C-IBS组腹痛、腹胀、排便异常、肛门直



图 3 降、乙状结肠壁僵直, 蠕动增强, 激惹性增加.



图 4 结肠壁花瓣消失、僵直, 蠕动迟缓、肠腔扩张.

应用要点
结肠钡剂造影检查对判断结肠形态结构变化和功能紊乱的实用性强, 操作简单、患者接受程度高, 对C-IBS患者来说是值得推荐的一种检查方法.

表 1 C-IBS组腹痛程度与结肠功能变化的比较 $n(\%)$

腹痛	n	肠壁花瓣消失	收缩性痉挛	蠕动增强	蠕动迟缓肠腔扩张	粪质干硬	排便不畅	排便次数减少
轻度	75	48(64.00)	28(37.33)	31(41.33)	51(68.00)	61(81.13)	61(81.33)	68(90.67)
中度	53	37(69.81)	32(60.38)	34(64.15)	41(77.36)	48(90.57)	46(86.79)	48(90.57)
重度	37	31(83.78)	32(86.49)	31(83.78)	32(86.79)	46(86.49)	33(89.19)	34(91.89)
Z 值		-2.485	-5.969	-5.136	-2.549	-1.308	-1.583	-0.035
P 值		0.013	0.000	0.000	0.011	0.191	0.113	0.972

除便质和排便障碍外, 不同程度腹痛与肠道功能变化的各项指标比较均有显著性差异($P < 0.05$). C-IBS: 便秘型肠易激综合征.

表 2 两组患者结肠形态结构的比较 $n(\%)$

部位	横结肠			降结肠	乙状结肠形态	Bristol分级			腹痛腹胀
	γ	ω	m	H	冗长、迂曲	1级	2级	3级	
C-IBS组	31(18.79)	42(25.45)	59(35.79)	61(36.97)	84(50.91)	42(25.45)	55(33.33)	68(41.21)	165(100.00)
FC组	15(18.75)	20(25.00)	25(31.25)	30(37.50)	56(70.00)	21(26.25)	26(32.50)	33(41.25)	
χ^2 值	0.000	0.006	0.486	0.006	8.018	—	—	—	
Z 值	—	—	—	—	—	-0.060	—	—	
P 值	0.994	0.939	0.486	0.939	0.005	0.953			

C-IBS各Bristol分级均有腹痛腹胀; FC各段结肠形态与C-IBS比较除乙状结肠外均无统计学差异($P > 0.05$); 两组患者Bristol分级比较无统计学差异($P = 0.953$); _为无此值. C-IBS: 便秘型肠易激综合征.

肠不适与结肠形态的关系 (1)腹痛、腹胀部位一般位于脐周、两下腹和上腹部, 横结肠呈现 γ 、 ω 和m型、乙状结肠冗长、迂曲等常见形态, 与FC组各段结肠形态比较, 除乙状结肠外均无统计学差异($P > 0.05$, 表2); (2)两组乙状结肠呈冗长、迂曲形态比较FC比C-IBS发生率高($P = 0.005$, 表2), Bristol分级均与排便困难、排便次数减少等排便异常现象有关($P = 0.000$, 表3), 但两组分级比较无统计学差异($P = 0.953$, 表2).

2.3 C-IBS组腹痛、腹胀、排便异常与结肠形态功能变化的关系 (1)功能变化通常表现为收

缩性痉挛、结肠集团蠕动加强、增快或蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等变化, 与腹痛分级有关($P < 0.05$). 粪质干硬、排便不畅和次数减少与腹痛程度的发生无统计学意义(表1, 2). 肠壁花瓣消失反映了结肠蠕动迟缓、僵直、柔韧度下降、肠腔扩张等情况, 粪便的结肠传输时间(gastrointestinal transit time, GITT)也因此相应延长(表1).

3 讨论

结肠形态结构异常和动态功能变化用结肠镜检查难于发现, X线钡剂造影检查对此有特殊

■名词解释

结肠结构形态异常: 包括横结肠的 γ 、 ω 、 m 型态和乙状结肠冗长、迂曲等变化, 可以反映出排便困难和异常的情况; 结肠运动功能障碍: 表现有收缩性痉挛、肠道集团蠕动加强、增快或蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等变化。

表 3 排便障碍与Bristol分级比较

Bristol分级	1级	2级	3级	Z值	P值
排便不畅	27(42.86)	32(39.51)	19(18.81)	-3.803	0
排便次数减少	44(69.84)	51(62.96)	28(27.72)	-6.132	0

排便障碍情况与Bristol分级比较有明显统计学差异($P = 0.000$)。

意义. X线摄片对结直肠的形态改变、运动障碍表现分辨率高, 对以排便次数减少、粪便干硬为主要表现的C-IBS患者, 更有助于发现结肠冗长、扭转、狭窄和扩张变化, 对病变部位、长度、肠管直径的显示更为客观^[7]. C-IBS胃肠道动力异常主要表现在结肠, 包括蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等. 结肠动力障碍以腹胀和便秘为特征, 其病理生理特点为结肠张力和收缩力降低, 蠕动减慢, 排空延迟^[8], 患者有脐周隐痛不适、腹胀、餐后加重、粪便干硬、排便困难或不畅等症状, 严重便秘的患者1次/wk排便, 进食减少. 在乙状结肠钡剂显影下, 左半结肠出口通路可有张力低下、冗长迂曲等表现, 对临床判断排便困难的形态学变化较为直观易读, 造影检查时进行加气、压腹等动静态操作还可观察到左半结肠一系列形态学上的改变. 虽然排粪造影是出口梗阻型便秘的常用检查方法^[9], 但从乙状结肠钡剂显影中仍可发现结直肠冗长、扭曲和造影剂排空延迟、储留等现象. GITT和结肠压力测定针对慢传输型便秘和结肠无力的功能障碍有重要价值, 但C-IBS多属于正常传输型便秘, 发病与精神心理异常等有关^[10], 且GITT检测条件要求高, 不适合于C-IBS的常规检查.

IBS患者多有焦虑、抑郁、躯体化、强迫等精神心理特异质, 合并存在精神心理问题^[11], 由于对便秘症状的感受更重, 接受内镜、造影X线检查依从性较强, 甚至胆囊和子宫切除等手术的比例明显高于非IBS患者^[12,13]. 有资料报道IBS占我国三级甲等医院接受结肠镜检查患者的31.8%^[14], 我们的资料统计因便秘就诊患者接受钡剂造影检查的比例为42.67%(245/574), 其中符合C-IBS诊断条件的占67.35%(165/245). 虽然结构形态的阳性检出率与FC相比除乙状结肠外基本相同, 但FC反映功能变化的影像学表现缺乏典型的肠道激惹征象. 因此, 我们认为对符合C-IBS诊断条件

的患者要注意询问症状与排便的关系, 应尽早安排钡灌造影检查, 在排除器质性疾病的基础上, 做出C-IBS诊断, 避免不必要的其他检查和手术.

国内专家共识表明C-IBS和FC有雷同之处, 同属功能性肠病, 均可表现为便秘, 前者以腹痛、腹部不适为主要表现, 腹部症状与排便和便秘相关^[3]. 还有文献报道89.5%的C-IBS患者同时符合FC的诊断, 而其中符合C-IBS诊断的又占43.8%^[15], 因此两者的关系既密切相关而又有所区别. 从病理生理机制方面看, C-IBS患者常有结肠动力紊乱和排便障碍相伴相随, 病因上功能异常和形态结构的改变常也合并存在, 且互为影响, 难辨因果; 而FC仅单有引起慢传输的结肠结构改变. 我们的研究从便秘患者中筛选出了伴有腹痛、腹胀、肛门直肠不适等情况而符合IBS-C的病例, 这样便于鉴别器质性病变, 但在C-IBS和FC的患者中, 各有1/3在1年后其诊断发生转换^[16]. 尽管如此, 对FC患者仍需仔细鉴别, 因为两者的区别对治疗具有一定的指导意义^[17].

不同IBS亚型肠道动力改变有所不同, C-IBS患者结肠钡剂灌肠造影有形态学上的 γ 、 ω 、 m 型和乙状结肠冗长、迂曲等常见模式, 功能性变化有蠕动迟缓、僵直、肠腔扩张、肠壁花瓣消失等表现, 从而奠定了其诊断价值. 由于C-IBS患者粪便的性状与GITT相关^[18], 传输时间延长使粪便在结肠充盈, 可抑制胃容受功能和延缓胃排空, 导致上腹胀和早饱等功能性消化不良症状, 除结肠外, 患者的食管和胃、小肠、肛门和直肠, 甚至胆囊等部位动力学也会一定程度影响^[19,20]. 因此, 从结肠造影的形态和功能学的变化上我们也可以推测到胃肠道、甚至是胆囊的动力功能异常情况.

总之, X线钡剂造影检查对判断结肠形态结构变化和功能紊乱的实用性强, 操作简单、患者接受程度高, 对C-IBS患者来说是值得推荐的一种检查方法.

4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海). 中华消化杂志 2016; 36: 299-312
- 2 Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18 [PMID: 21382575 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010]
- 3 Zhao YF, Ma XQ, Wang R, Yan XY, Li ZS, Zou DW, He J. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1020-1029 [PMID: 21848795 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04809.x]
- 4 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 中华消化杂志 2013; 33: 291-297
- 5 Sheth AA. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2007; 130: 1377-1390
- 6 Harding JP, Hamm LR, Ehsanullah RS, Heath AT, Sorrells SC, Haw J, Dukes GE, Wolfe SG, Mangel AW, Northcutt AR. Use of a novel electronic data collection system in multicenter studies of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1073-1076 [PMID: 9663832 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00256.x]
- 7 方秀才. 难治性便秘的处理. 中华消化杂志 2016; 36: 291-294
- 8 Xie DP, Li S, Li L, Chang XW, Xi TF, Yang X, Jin Z, Zeng Y. Beta-arrestin2 is involved in the increase of distal colonic contraction in diabetic rats. *Regul Pept* 2013; 185: 29-33 [PMID: 23816471 DOI: 10.1016/j.regpep.2013.06.006]
- 9 Harvey CJ, Halligan S, Bartram CI, Hollings N, Sahdev A, Kingston K. Evacuation proctography: a prospective study of diagnostic and therapeutic effects. *Radiology* 1999; 211: 223-227 [PMID: 10189475 DOI: 10.1148/radiology.211.1.r99mr16223]
- 10 许琳, 宋志强, 王智凤, 柯美云. 难治性便秘综合治疗及影响因素的评价. 基础医学与临床 2008; 28: 397-390
- 11 Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Lee OY, Fock KM, Chua AS, Lu CL, Goh KL, Kositchaiwat C, Makharia G, Park HJ, Chang FY, Fukudo S, Choi MG, Bhatia S, Ke M, Hou X, Hongo M; Asian Neurogastroenterology and Motility Association. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1189-1205 [PMID: 20594245 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06353.x]
- 12 Lu CL, Chen CY, Lang HC, Luo JC, Wang SS, Chang FY, Lee SD. Current patterns of irritable bowel syndrome in Taiwan: the Rome II questionnaire on a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1159-1169 [PMID: 14653836 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01711.x]
- 13 Ghoshal UC, Gwee KA, Chen M, Gong XR, Pratap N, Hou X, Syam AF, Abdullah M, Bak YT, Choi MG, Gonlachanvit S, Chua AS, Chong KM, Siah KT, Lu CL, Xiong L, Whitehead WE. Development, Translation and Validation of Enhanced Asian Rome III Questionnaires for Diagnosis of Functional Bowel Diseases in Major Asian Languages: A Rome Foundation-Asian Neurogastroenterology and Motility Association Working Team Report. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 83-92 [PMID: 25537673 DOI: 10.5056/jnm14045]
- 14 Bharucha AE, Locke GR, Zinsmeister AR, Seide BM, McKeon K, Schleck CD, Melton LJ. Differences between painless and painful constipation among community women. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 604-612 [PMID: 16464225 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00435.x]
- 15 Wong RK, Palsson OS, Turner MJ, Levy RL, Feld AD, von Korff M, Whitehead WE. Inability of the Rome III criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2228-2234 [PMID: 20502449 DOI: 10.1038/ajg.2010.200]
- 16 辛海威. 功能性便秘和便秘型肠易激综合征 - 我们能鉴别吗? 胃肠病学和肝病杂志 2013; 22: 158-162
- 17 Chiba T, Kudara N, Sato M, Chishima R, Abiko Y, Inomata M, Orii S, Suzuki K. Colonic transit, bowel movements, stool form, and abdominal pain in irritable bowel syndrome by treatments with calcium polycarbophil. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1416-1420 [PMID: 16201086]
- 18 DuPont AW, Jiang ZD, Harold SA, Snyder N, Galler GW, Garcia-Torres F, DuPont HL. Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. *Digestion* 2014; 89: 119-123 [PMID: 24503633 DOI: 10.1159/000356314]
- 19 王深皓, 董蕾, 罗金燕, 李路, 朱有玲, 王学勤, 邹百仓, 龚均. 肠易激综合征患者小肠移行性复合运动的研究. 中华内科杂志 2009; 48: 106-110
- 20 Park JH, Baek YH, Park DI, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Rhee PL. Analysis of rectal dynamic and static compliances in patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 659-664 [PMID: 18357460 DOI: 10.1007/s00384-008-0469-1]

□ 同行评价
本文的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国胃肠病学临床和基础研究的先进水平。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



CKD4期患者营养状态与肠道黏膜免疫屏障的关系及中药结肠透析干预的疗效

郝娜, 杨洪涛

■背景资料

我国1.2亿慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者中, 尿毒症患者的数量已经超过200万例。为社会、家庭带来沉重负担。近年来, 中药结肠透析以其经济、安全的特点, 受到越来越多的关注。大量研究表明, 中药结肠透析疗法可有效降低患者血清尿素水平, 改善CKD患者的临床症状, 延缓CKD进展。

郝娜, 杨洪涛, 天津中医药大学第一附属医院肾病科 天津市300382

郝娜, 主治医师, 主要从事中医药防治原发及继发性慢性肾脏病的研究, 以及中西医结合治疗腹膜透析并发症及提高生存质量的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81673909.

作者贡献分布: 本文主要由郝娜与杨洪涛完成; 研究过程由郝娜与杨洪涛完成; 试剂提供与数据分析由郝娜与杨洪涛完成; 本论文写作由郝娜完成。

通讯作者: 杨洪涛, 教授, 主任医师, 博士生导师, 300382, 天津市西青区昌凌路88号, 天津中医药大学第一附属医院肾病科。
2313421858@qq.com
电话: 022-27987000

收稿日期: 2017-02-04
修回日期: 2017-02-27
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-04-08

Relationship between nutritional status and intestinal mucosal immune barrier in patients with stage IV chronic kidney disease: Curative effect of Chinese herbal colon dialysis

Na Hao, Hong-Tao Yang

Na Hao, Hong-Tao Yang, Department of Nephropathy, the First Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300382, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81673909.

Correspondence to: Hong-Tao Yang, Professor, Chief

Physician, Department of Nephropathy, the First Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 88 Changling Road, Xiqing District, Tianjin 300382, China. 2313421858@qq.com

Received: 2017-02-04

Revised: 2017-02-27

Accepted: 2017-03-06

Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To investigate the relationship between chronic kidney disease (CKD) related malnutrition and intestinal mucosal immune barrier function.

METHODS

The MQSGA scale was used to assess the nutritional status of patients, and sIgA content in feces was determined to assess the intestinal mucosal barrier function. The correlation between the nutritional status and intestinal mucosal barrier function was then analyzed. Two hundred and eighty-four patients with stage IV CKD (CKD4) were divided into a study group [oral traditional Chinese medicine (TCM) decoction + Chinese herbal colon dialysis] and a control group (oral TCM decoction alone). TCM symptoms and clinical laboratory tests were compared between the two groups.

RESULTS

Patients with CKD4 had intestinal mucosal immune barrier dysfunction. There was a negative correlation between intestinal mucosal barrier function and the nutritional status of patients ($r = -0.533$, $P < 0.05$). With the decrease

□同行评议者

李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院; 肖卫东, 副教授, 副主任医师, 第三军医大学附属新桥医院普通外科

in the levels of albumin and hemoglobin, sIgA content in feces increased. sIgA content in feces had a positive correlation with serum creatinine and urea nitrogen levels ($r = 0.486$, $P < 0.05$). sIgA content in feces decreased with the decrease in TCM syndrome score ($r = 0.419$, $P < 0.05$). In patients with a high TCM syndrome score, there was a linear correlation between sIgA content and nutritional status ($r = -0.823$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

The intestinal mucosal immune barrier function can be assessed by determining the level of sIgA in the gut. Chinese herbal colon dialysis can improve the intestinal mucosal immune barrier function and the nutritional status in patients with CKD4, thus delaying the progression of CKD and improving the prognosis and quality of life of patients.

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

Key Words: Malnutrition; Intestinal mucosal immune barrier; Chinese herbal colon dialysis

Hao N, Yang HT. Relationship between nutritional status and intestinal mucosal immune barrier in patients with stage IV chronic kidney disease: Curative effect of Chinese herbal colon dialysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 940-945 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/940.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.940>

摘要

目的

探讨慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)相关营养不良与肠黏膜免疫屏障功能的相关性, 观察中药结肠透析的治疗效果。

方法

本研究通过MQSGA量表评价患者营养状态, 通过检测CKD患者粪便sIgA含量来研究其的肠黏膜免疫屏障功能, 评价其相关性; 将284例CKD4期患者分为治疗组(口服中药汤剂+自愿接受中药结肠透析治疗)和对照组(仅口服辨证中药汤剂组), 观察治疗前后中医症状积分及临床化验指标, 初步分析天津中医药大学第一附属医院中药结肠透析应用成效。

结果

研究显示CKD4期患者存在肠道黏膜免疫屏

障功能障碍, 肠道sIgA水平作为黏膜免疫屏障功能的评价指标与患者营养状态评分呈负向相关的关系, 随白蛋白、血红蛋白水平降低而升高, 相关系数 $r = -0.533$ ($P < 0.05$), 与血肌酐、尿素氮水平呈正相关, 相关系数 $r = 0.486$ ($P < 0.05$), 随中医证候积分减低而降低, 相关系数 $r = 0.419$ ($P < 0.05$)。中医证候积分较高(即症状明显)患者, 其营养状态评分与sIgA表达量呈线性相关, 相关系数 $r = -0.823$ ($P < 0.05$), 提示营养状态与肠道黏膜免疫屏障功能明显相关, 且随肾脏病进展相关性逐步增加。

结论

本研究证实可以通过研究肠道内sIgA水平来评估肠黏膜免疫屏障功能。中药结肠透析可通过改善CKD4期患者肠黏膜免疫屏障功能, 改善患者的营养状况, 从而改善预后, 提高患者生存质量, 延缓CKD进展。

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

关键词: 营养不良; 肠道黏膜免疫屏障; 中药结肠透析

核心提要: 本文探究慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)相关营养不良与肠黏膜免疫屏障功能的相关性, 并对中药结肠透析的疗效进行跟踪调查, 证实中药结肠透析可通过改善CKD4期患者肠黏膜免疫屏障功能, 改善患者的营养状况。

郝娜, 杨洪涛. CKD4期患者营养状态与肠道黏膜免疫屏障的关系及中药结肠透析干预的疗效. *世界华人消化杂志* 2017; 25(10): 940-945 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/940.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.940>

0 引言

我国1.2亿慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者中, 尿毒症患者的数量已经超过200万例。CKD/ESRD人口基数庞大并快速增长, 是社会、家庭的沉重负担。2008年国际肾脏营养和代谢协会已将肾性营养不良命名为蛋白-能量消耗(protein-energy wasting, PEW), PEW是CKD营养代谢的特征, 与CKD预后不良显著相关。近年来, 中药结肠透析以其经济、安全的特点^[1], 受到越来越多的关注, 大量研究^[2-7]

■研究前沿
肾性营养不良命名为蛋白-能量消耗(protein-energy wasting, PEW), PEW是CKD营养代谢的特征, 与CKD预后不良显著相关; 持续性蛋白降解并以肌肉组织分解为实质, 以进行性骨骼肌萎缩为主要的临床表现形式, 且单纯补充营养素无效, 肌肉蛋白丢失30%以上, 将提高感染及死亡的风险3-5倍。近年来, 相关研究层出不穷, 而就两者关系进行观察分析确较为少见。

■相关报道
已有报道认为结肠透析可以首先彻底清洗结肠内的粪便、排泄物及体内毒素, 减少结肠黏膜对肠内有毒物质的重吸收。其次利用结肠黏膜面积大且血流丰富的原理, 可以通过弥散和渗透原理清除体内滞留及代谢产物, 并将这些物质随透析液排出体外。胃肠道是排除体内废物和毒物的主要途径, 也是肾外清除毒性物质的重要途径。

创新点

本研究以天津中医药大学第一附属医院肾病科处于CKD4期, 自愿接受中药结肠透析治疗的患者为观察对象, 探究其对CKD相关营养不良的治疗效果, 并结合病例分析, 探讨其营养状态与肠道黏膜免疫屏障的相关性。

表明, 中药结肠透析疗法可有效降低患者血清尿素水平, 改善CKD患者的临床症状, 延缓CKD进展。本研究以天津中医药大学第一附属医院肾病科处于CKD4期, 自愿接受中药结肠透析治疗患者为观察对象, 探究其对CKD相关营养不良的治疗效果及与肠道黏膜免疫屏障的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-03/2016-03天津中医药大学第一附属医院肾病科处于CKD4期, 感染、重度心功能不全、高血压、电解质紊乱、酸碱平衡紊乱等加重因素得到有效控制的非透析患者284例。排除标准: 合并重度感染性疾病; 合并消化系统疾病、肿瘤等消耗性疾病; 正在使用激素及免疫抑制剂治疗及刚刚停止治疗6 mo之内的患者。治疗组为口服辨证中药汤剂, 自愿接受中药结肠透析治疗2 wk患者161例, 其中男性87例, 女性74例, 年龄33-69岁, 平均年龄 51.23 ± 9.70 岁。对照组为仅接受中药汤剂口服治疗患者123例, 其中男性61例, 女性62例, 年龄33-69岁, 平均年龄 59.88 ± 11.70 岁。两组在性别、年龄方面均无统计学差异($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 营养状态评估: 本研究通过MQSGA量表评价患者营养状态。引起营养不良的原因很多, 如能量和蛋白质代谢障碍; 毒素水平高, 抑制食欲, 出现恶心、呕吐导致摄入不足^[8]; 甲状旁腺激素分泌增加造成内分泌紊乱; CKD患者代谢性酸中毒则降低肌肉蛋白水解酶基因的转录, 使支链氨基酸分解增加、水平下降^[9]等。本研究以MQSGA量表^[10]评价患者营养状态, 对营养不良的体征采用定量计分法, 使之较SGA更精确客观。

1.2.2 肠黏膜免疫屏障功能评估: 本研究通过检测CKD患者粪便sIgA含量来研究其肠黏膜免疫屏障功能。肠黏膜免疫屏障功能是肠黏膜屏障的重要组成部分, 主要由肠黏膜浆细胞分泌的sIgA和上皮淋巴细胞的细胞毒样功能组成^[11]。人体胃肠道的免疫屏障, 主要由肠上皮IEL、LPL、Pp等肠相关性淋巴组织组成, 他们形成一个共同黏膜免疫系统, 其中LPL和IgA与分泌片段结合后形成的sIgA是黏膜免疫

的核心^[12]。

1.2.3 治疗: 对照组予中药汤剂辨证口服, 合并基础降压、纠酸、纠正电解质紊乱等对症治疗。治疗组除予上述治疗外, 加用中药结肠透析治疗: 清洁肠道后, 给予天津中医药大学第一附属医院自拟结透方(生大黄30 g, 生牡蛎30 g, 蒲公英30 g)水煎300 mL, 灌肠并保留, 1次/d, 疗程为2 wk。

1.2.4 观察指标: 观察营养状态评分、肠道sIgA水平, 患者血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)等临床化验指标及中医证候积分。

1.2.5 中医证候积分及疗效评价: 参照《中药新药临床研究指导原则》(国家药品监督管理局, 2002年)拟定。中医证候疗效判定分为: 临床缓解、显效、有效和无效。

1.2.6 统计学方法: 粪便中sIgA表达量与肠道菌群的关系计算方法: 以患者粪便中sIgA水平为因变量Y, 检测的4种肠道菌群为因变量X, 做逐步回归分析, 选入方程的有长双歧杆菌和大肠杆菌相关($P<0.05$), 回归方程为: $Y_{sIgA} = 11.271 + 0.392X_{\text{长双歧杆菌}} - 0.371X_{\text{大肠杆菌}}$ 。

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行统计分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料以构成比和率表示。计量资料比较时, 若符合正态分布及方差齐, 比较采用配对t检验, 组间比较采用两独立样本t检验, 若呈偏态分布或方差不齐, 采用秩和检验; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验。显著性检验采用单因素方差分析, 组间差异用LSD法, 用Pearson相关分析判断各变量间相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共入组患者284例, 其中营养不良患者152例, 发生率53.5%; 肠道黏膜免疫屏障障碍患者178例, 发生率62.7%。

2.1 肠道sIgA水平 治疗前两组sIgA表达量无统计学差异(均 $P>0.05$), 具有可比性。治疗后治疗组患者sIgA表达量比治疗前明显升高($P<0.01$), 对照组较治疗前无明显变化($P>0.05$, 表1)。

2.2 营养状态评分比较 治疗前治疗组与对照组MQSGA评分比较(26.59 ± 3.29 vs $26.61 \pm$

表 1 两组患者治疗前后肠道sIgA表达量比较 (mean±SD)

分组	n	治疗前积分	治疗后积分	P值
治疗组	161	2.410±0.79	3.25±0.53 ^b	<0.01
对照组	123	2.407±0.83	2.59±0.78	>0.05

^bP<0.01 vs 治疗组。

表 2 患者治疗前后中医证候积分比较 (mean±SD)

分组	n	治疗前积分	治疗后积分	P值
治疗组	161	88.62±211.45	68.07±13.63	<0.01
对照组	123	87.97±10.90	74.56±10.68	<0.01

3.08), 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 治疗后治疗组与对照组患者MQSGA评分均比治疗前降低(18.13 ± 3.68 vs 26.59 ± 3.29 、 22.45 ± 4.28 vs 26.61 ± 3.08), 但治疗组评分减低更为显著($P<0.01$).

2.3 营养状态与肠道黏膜免疫屏障相关性分析 CKD4期患者存在肠道黏膜免疫屏障功能障碍, 肠道sIgA水平作为黏膜免疫屏障功能的评价指标与患者营养状态评分呈负向相关的关系, 相关系数 $r = -0.621$ ($P<0.05$), 随ALB、Hb水平降低而升高, 相关系数 $r = -0.533$ ($P<0.05$), 与SCr、BUN水平呈正相关, 相关系数 $r = 0.486$ ($P<0.05$), 随中医证候积分减低而降低, 相关系数 $r = 0.419$ ($P<0.05$). 中医证候积分较高(即症状明显)患者, 其营养状态评分与sIgA表达量呈线性相关, 相关系数 $r = -0.823$ ($P<0.05$), 提示营养状态与肠道黏膜免疫屏障功能明显相关, 且随肾脏病进展相关性逐步增加.

2.4 中医证候积分比较 治疗前及治疗后分别对患者进常见症状包括进行评分, 其结果经数据筛选后纳入统计. 治疗前两组中医证候积分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 经治疗2 wk后随访发现, 两组治疗后证候积分均降低($P<0.01$), 治疗后治疗组证候积分低于对照组, 差异不明显($P>0.05$, 表2).

2.5 临床疗效比较 经比较, 治疗组有效率为47.82%, 对照组有效率40.65%, 治疗组优于对照组($P<0.05$, 表3).

2.6 实验室检查比较 两组治疗前各项检查结

果比较, 均无统计学差异($P>0.05$), 具有可比性. 对照组治疗后血浆ALB较治疗前明显减低($P<0.05$), 而治疗组无明显变化($P>0.05$), 两组比较, 治疗组显著高于对照组($P<0.01$). 治疗前后两组患者SCr、BUN、Hb及血K情况均未发现统计学差异($P>0.05$, 表4).

3 讨论

sIgA能阻止细菌及病毒黏附于肠黏膜表面, 并可以清除已穿透上皮细胞层的病原体, 研究显示肠道内sIgA含量与细菌移位、细菌过度生长以及肠道通透性呈负相关关系^[13]. 因此, 可以通过研究肠道内sIgA含量表达来评估肠黏膜免疫屏障功能.

CKD患者的粪便sIgA含量下降受多种因素影响, sIgA的合成与分泌与肠道菌群紊乱有关, 紊乱的肠道菌群直接影响sIgA的合成. 另外, 尿毒症微炎症状态也是影响sIgA合成的重要因素. 肠道sIgA水平的下降与增强的炎症反应有关. CKD4期患者营养不良发生率居高不下^[14], 其营养状态与肠道黏膜免疫屏障功能密切相关, 其原因可能为: 随着sIgA表达量的降低, 肠黏膜屏障功能受损, 肠道菌群移位, 患者可能出现肠源性感染, 继而出现全身炎症状态, 导致营养不良; 营养不良又会影晌肠道黏膜的免疫功能, 加重sIgA合成减少^[15].

中药结肠透析是在结肠透析基础上配合中药汤剂高位保留灌肠, 本研究结果显示, 中药结肠透析可以显著提高sIgA表达量, 对于改善肠道黏膜免疫屏障功能有治疗意义. 天津中

应用要点

中药结肠透析操作简单, 价格便宜, 不良反应小, 作为肾脏替代疗法的一种补充, 在慢性肾衰竭, 特别是CKD合并营养不良及肠黏膜功能障碍的治疗中有着广阔的应用前景, 明显减轻CKD带来的沉重经济负担.

■名词解释

慢性肾脏病(CKD): 肾损害(病理, 血, 尿, 影像学异常)≥3 mo者可诊断为CKD; 结肠透析技术: 利用结肠具有半透膜的特性, 在肠腔内建立有效的治疗系统, 将透析液与结肠黏膜充分接触, 通过弥散和渗透作用达到排除体内蓄积的代谢废物, 纠正电解质平衡紊乱, 排除体内过剩的水分, 改善患者的内环境紊乱, 来达到治疗。

表 3 两组患者临床疗效比较

分组	n	临床n(%)				总有效率(%)
		缓解	显效	有效	无效	
治疗组	161	1(0.62)	4(2.48)	72(44.72)	12(52.17)	47.82 ^a
对照组	123	1(0.81)	2(1.63)	47(38.21)	73(59.35)	40.65

^aP<0.01 vs 对照组。

表 4 两组患者实验室指标比较 (mean±SD)

分组	n	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	K(mmol/L)	Hb(g/L)	ALB(g/L)
治疗组						
治疗前	161	386.85±263.90	19.86±4.91	4.28±0.67	104.14±13.36	34.58±5.39
治疗后	161	320.33±253.42	16.40±5.02	4.18±0.61	104.78±15.23	34.51±5.64 ^d
对照组						
治疗前	123	346.51±223.76	19.96±4.03	4.20±0.64	104.82±16.18	33.23±5.45
治疗后	123	339.42±240.53	18.52±4.35	3.82±0.77	103.89±15.78	30.41±5.03 ^a

^aP<0.01 vs 本组治疗前; ^dP<0.01 vs 对照组治疗后。SCr: 血清肌酐; BUN: 尿素氮; Hb: 血红蛋白; ALB: 白蛋白。

医药大学第一附属医院自制结肠透方(生大黄30 g, 生牡蛎30 g, 蒲公英30 g)中, 大黄通腹泻浊, 活血解毒, 大黄煎液具有抑制细菌和内毒素移位, 促进肠蠕动, 保护肠道黏膜屏障的作用, 生牡蛎平肝潜阳, 蒲公英清热解毒利尿, 诸药合用, 共奏泄浊解毒, 活血祛瘀之功效。此外天津中医药大学第一附属医院中药结肠透析配合口服中药汤剂对于改善临床症状, 提高患者蛋白营养状态有很好疗效, 提示通过改善CKD4期患者肠黏膜免疫屏障功能, 可能改善患者的营养状况, 从而改善预后, 提高患者生存质量, 延缓CKD进展。

4 参考文献

1 熊飞, 张燕敏, 陈伟栋, 王增四, 陈丹. 结肠透析治疗慢性肾衰竭的有效性和安全性. 中国中西医结合肾病杂志 2013; 14: 1108-1110

2 Ali MH, Schlidt SA, Chandel NS, Hynes KL, Schumacker PT, Gewertz BL. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. *Am J Physiol* 1999; 277: L1057-L1065 [PMID: 10564193]

3 王红爱. 结肠透析联合中药灌肠治疗慢性肾衰竭合并高尿酸血症患者效果观察. 护理研究 2012; 26: 547-548

4 吴晋艳. 不同体位对老年慢性肾功能衰竭患者结肠透析效果的影响. 中国医药导报 2012; 9: 38-40

5 刘家生. 中药结肠透析对非透析慢性肾衰竭患者微炎症-营养状态的影响. 中医临床杂志 2012; 24: 864-867

6 王菲, 曹式丽. 中药结肠透析治疗慢性肾脏病4期临

床观察. 辽宁中医杂志 2012; 39: 1533-1534

7 赵翠, 丁芳, 林海英. 结肠透析联合保留灌肠治疗慢性肾衰竭的疗效观察. 临床荟萃 2011; 26: 1310-1313

8 Yamout H, Lazich I, Bakris GL. Blood pressure, hypertension, RAAS blockade, and drug therapy in diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21: 281-286 [PMID: 24780456 DOI: 10.1053/j.ackd.2014.03.005]

9 Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1163-1177 [PMID: 23636234 DOI: 10.3945/ajcn.112.036418]

10 Momeni A, Rouhi H, Kiani G, Amiri M. Effects of High-Flux versus Low-Flux Membranes on Pulmonary Function Tests in Hemodialysis Patients. *Tanaffos* 2013; 12: 31-35 [PMID: 25191447]

11 蒋红利, 魏萌, 刘华, 王志刚, 史珂慧, 王萌, 薛瑾虹, 何莹, 梁珊珊. 益生菌对尿毒症大鼠肠道紧密连接和免疫功能调控的影响. 临床医学研究与实践 2016; 1: 1-4, 8

12 Mennini FS, Russo S, Marcellusi A, Quintaliani G, Fouque D. Economic effects of treatment of chronic kidney disease with low-protein diet. *J Ren Nutr* 2014; 24: 313-321 [PMID: 25167997 DOI: 10.1053/j.jrn.2014.05.003]

13 Kim WS, Lee DH, Youn HJ. Calcium-phosphorus product concentration is a risk factor of coronary artery disease in metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2013; 229: 253-257 [PMID: 23706945 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.028]

14 郝娜, 林燕, 杨洪涛. 从治未病谈腹膜透析相关营养不良的防治. 中国中西医结合肾病杂志 2016; 17: 69-70

15 Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, Cederholm T, Cruz-Jentoft

A, Krznarić Z, Nair KS, Singer P, Teta D, Tipton K, Calder PC. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations

from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2014; 33: 929-936 [PMID: 24814383 DOI: 10.1016/j.clnu.2014.04.007]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



□ 同行评价
本文对CKD4期患者营养状态与肠道黏膜免疫屏障的关系进行了分析,并对中药结肠透析的疗效进行了跟踪调查,选题新颖,具有科学性,并且有较高的实用价值,应用于临床有利于做出创造性成果。

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。

腹部大手术患者术中发生低体温的危险因素

陈 璋, 郑晋伟, 祁 伟, 陈骏萍

■背景资料

低体温是外科麻醉手术过程中的常见问题, 其发生率为4%-72%, 而有些研究报道则高达90%以上. 长时间的低体温会导致一系列的并发症发生, 进而影响手术患者的预后.

陈璋, 宁波大学医学院附属第二医院 浙江省宁波市 315010

郑晋伟, 祁伟, 陈骏萍, 宁波市第二医院麻醉科 浙江省宁波市 315010

陈璋, 住院医师, 主要从事临床麻醉的研究.

基金项目: 宁波市第二医院华美研究基金资助项目, No. 2016HMKY20.

作者贡献分布: 此课题由陈骏萍设计; 研究过程由陈璋与祁伟完成; 数据分析由郑晋伟完成; 写作由陈璋与郑晋伟共同完成.

通讯作者: 陈骏萍, 主任医师, 315010, 浙江省宁波市西北街41号, 宁波市第二医院麻醉科. 75041051@qq.com
电话: 0574-83870928

收稿日期: 2017-01-25
修回日期: 2017-02-23
接受日期: 2017-03-06
在线出版日期: 2017-04-08

Risk factors for hypothermia during major abdominal surgery

Zhang Chen, Jin-Wei Zheng, Wei Qi, Jun-Ping Chen

Zhang Chen, the Second Affiliated Hospital of Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Jin-Wei Zheng, Wei Qi, Jun-Ping Chen, Department of Anesthesiology, Ningbo Second Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Supported by: Hua Mei Research Fund of Ningbo Second Hospital, No. 2016HMKY20.

Correspondence to: Jun-Ping Chen, Chief Physician, Department of Anesthesiology, Ningbo Second Hospital, 41 Northwest Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. 75041051@qq.com

Received: 2017-01-25

Revised: 2017-02-23

Accepted: 2017-03-06

Published online: 2017-04-08

Abstract

AIM

To identify the risk factors for hypothermia during major abdominal surgery.

METHODS

Sixty patients aged between 33 and 82 years who underwent elective major abdominal surgeries were selected and divided into either a hypothermia or a non-hypothermia group according to occurrence of hypothermia or not. Data recorded and compared between the two groups included general clinical information, anesthesia method and time taken, total fluid infusion, blood transfusion, blood loss and intraoperative warming strategy. Logistic regression analysis was used to analyze the factors that were found to have a statistic difference between the two groups, in order to identify the risk factors affecting the occurrence of intraoperative hypothermia.

RESULTS

Thirty-seven (61.7%) patients were found to have hypothermia during surgeries. Age, body mass index (BMI), anesthesia time taken, and total fluid infusion were found to have statistic differences between the two groups ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that BMI $< 24 \text{ kg/m}^2$ (OR = 0.103, $P < 0.05$) and anesthesia time taken (OR = 1.645, $P < 0.05$) were independent risk factors for intraoperative hypothermia in patients undergoing major abdominal surgeries.

□同行评议者

孙象军, 副主任医师, 临沂市人民医院; 尉继伟, 教授, 主任医师, 大同大学附属医院胸外科

CONCLUSION

BMI < 24 kg/m² and anesthesia time taken \geq 3 h are independent risk factors for intraoperative hypothermia in patients undergoing major abdominal surgeries.

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

Key Words: Hypothermia; Risk factor; Surgery; Intraoperative complication

Chen Z, Zheng JW, Qi W, Chen JP. Risk factors for hypothermia during major abdominal surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 946-950 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/946.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.946>

摘要

目的

筛选腹部大手术患者术中发生低体温的危险因素。

方法

选择宁波市第二医院择期行腹部大手术患者60例, 年龄33-82岁, 根据术中是否发生低体温分为低体温组和非低体温组。记录和比较2组患者一般临床资料、麻醉方式及时间、手术方式、术中液体总入量、输血量、术中总出量以及术中保暖措施。将组间差异有统计学意义的因素进行Logistic回归分析, 筛选术中低体温的危险因素。

结果

37例患者术中发生低体温, 发生率为61.7%, 2组患者年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、麻醉时间和液体总入量比较差异有统计学意义($P < 0.05$), Logistic回归分析显示, BMI < 24 kg/m² (OR = 0.103, $P < 0.05$)和麻醉时间 \geq 3 h (OR = 1.645, $P < 0.05$)是腹部大手术患者术中低体温的独立危险因素。

结论

BMI < 24 kg/m²和麻醉时间 \geq 3 h是腹部大手术患者术中发生低体温的独立危险因素。

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

关键词: 低温; 危险因素; 普外科手术; 手术中并发症

核心提要: 本研究拟通过筛选普外科腹部大手术

患者术中低体温的危险因素, 为制定和作出预防低体温的相应措施提供参考依据。

陈璋, 郑晋伟, 祁伟, 陈骏萍. 腹部大手术患者术中发生低体温的危险因素. *世界华人消化杂志* 2017; 25(10): 946-950 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/946.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.946>

0 引言

低体温是外科麻醉手术过程中的常见问题, 通常定义为核心温度 < 36 °C, 其发生率为 4%-72%, 而有些研究报道则高达90%以上^[1,2]。长时间的低体温会导致一系列的并发症发生, 进而影响手术患者的预后^[3]。腹部大手术患者常伴营养不佳, 且手术复杂、创面大、时间长等特点, 更易发生术中低体温^[4]。本研究拟筛选普外科腹部大手术患者术中低体温的危险因素, 为制定和作出相应的预防措施提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取宁波市第二医院择期行腹部手术患者60例(胃癌根治术、胰十二指肠切除术、肝癌切除术、结肠癌根治术), 性别不限, 年龄33-82岁, 体质量44-89 kg, 美国麻醉医师协会分级为II-III级, 预计手术时间 > 2 h, 术前无感染性发热史, 未服用影响体温调节中枢的药物, 无甲减或甲亢、雷诺综合征病史, 无严重心血管病史的患者。本研究已获宁波市第二医院伦理委员会批准, 并与患者或其家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 监测: 患者入室后常规监护血压、心电图和血氧饱和度, 并行脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)监测。开通外周静脉通路, 输注复方林格氏液, 静脉注射咪达唑仑1-2 mg, 局麻下行桡动脉穿刺置管测压, 行右颈内静脉穿刺置管监测中心静脉压, 将体温监测探头消毒润滑后插入鼻咽部5-6 cm处, 连续监测鼻咽温度。手术室温度22 °C-23 °C, 湿度40%-60%, 给予患者常规保温措施(手术单加盖棉被, 消毒清洁后铺无菌单, 输入静脉液为室温放置 > 3 h, 冲洗液加温37 °C-40 °C)。鼻咽温度低于36 °C定义为低体温。根据术中是否发生低体温将患者分为低体温组和非低体温组。

1.2.2 麻醉: 行慢诱导气管插管静吸复合全身麻

□ 研究前沿

目前国内普遍对体温监测的重视程度还比较低, 术中发生的低体温很少被观察到, 虽已有体温保护的个案报道, 但系统性体温保护策略的相关研究较少, 亟待补充和完善有关的临床证据。

□ 相关报道

腹部大手术患者常伴营养不佳, 且手术复杂、创面大、时间长等特点, 更易发生术中低体温。国外有研究结果显示, 腹部手术中的低体温发生率为64.4%。

创新点

本研究参考相关文献将低于36℃作为低体温的标准, 纳入腹部大手术的患者, 且所有患者只接受常规被动保暖措施。本研究结果显示, 腹部大手术患者术中低体温发生率为61.7%。

表 1 2组患者术中发生低体温可疑危险因素的比较

因素	低体温组(<i>n</i> = 37)	非低体温组(<i>n</i> = 23)
性别(<i>n</i> , 男/女)	21/16	14/9
年龄≥65岁(%)	62.2 ^a	34.8
BMI<24 kg/m ² (%)	47.6 ^a	17.4
ASA分级≥Ⅲ级(%)	13.5	13.0
合并糖尿病(%)	24.3	21.7
麻醉时间≥3 h(%)	75.5 ^a	30.4
麻醉方式(<i>n</i> , 全凭静脉/静吸复合)	23/14	13/10
手术方式(<i>n</i> , 开放手术/腔镜手术)	26/11	11/12
液体总入量≥2000 mL(%)	59.5 ^a	30.4
术中输血量≥800 mL(%)	13.5	17.4
术中总出量≥800 mL(%)	27.0	39.1
采用输血输液加温比例	18.9	26.1

^a*P*<0.05 vs 非体温组。BMI: 体质质量指数; ASA: 美国麻醉医师协会。

表 2 术中低体温相关危险因素的Logistic回归分析结果

危险因素	回归系数	标准误	Wald值	<i>P</i> 值	OR值	95%可信区间
年龄≥65岁	0.754	0.328	1.358	>0.05	1.008	0.238-4.123
BMI<24 kg/m ²	-2.277	0.639	5.838	<0.05	0.103	0.054-0.537
麻醉时间≥3 h	1.341	0.547	6.113	<0.05	1.645	1.024-6.421
液体总入量≥2000 mL	0.363	0.845	0.184	>0.05	1.438	0.133-3.646

BMI: 体质质量指数。

醉, 麻醉诱导: 咪达唑仑0.05 mg/kg, 顺苯磺酸阿曲库铵0.15 mg/kg, 丙泊酚1-2 mg/kg, 舒芬太尼0.4-0.6 μg/kg, 气管插管成功后行机械通气, 设置潮气量8-10 mL/kg, 呼吸频率12-16次/min, 维持呼末二氧化碳分压35-45 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa); 麻醉维持: 采用全凭静脉麻醉或静吸复合麻醉, 按需追加顺苯磺酸阿曲库铵和舒芬太尼, 维持BIS值40-60; 术前常规接术后镇痛泵。所有患者术后送麻醉后恢复室或重症监护病房拔管及观察治疗。

1.2.3 观察指标: 记录2组患者一般临床资料、麻醉时间、手术方式及时间、术中液体总入量(含输血量)、术中总出量以及术中保暖措施。

统计学处理 应用SPSS20.0统计学软件进行分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验, 将组间比较差异有统计学意义的因素进行Logistic回归分析, *P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 低体温的发生率及可疑危险因素的比较

37例患者术中发生低体温, 发生率为61.7%, 体温最低为34.9℃。2组患者年龄、体质质量指数(body mass index, BMI)、麻醉时间和液体总入量比较差异有统计学意义(*P*<0.05, 表1)。

2.2 低体温相关危险因素的Logistic回归分析结果 Logistic回归分析显示, BMI<24 kg/m²和麻醉时间≥3 h是腹部大手术患者术中发生低体温的独立危险因素(*P*<0.05, 表2)。

3 讨论

正常情况下, 人体严密的体温调节系统在核心体温高于机体调定点0.2℃时, 下丘脑体温调节中枢通过血管舒张、出汗散热降低体温; 当核心体温低于机体调定点0.2℃时, 体温调节中枢通过血管收缩、寒颤及非战栗性产热使机体体温上升^[5]。然而在手术麻醉状态下机体这一正常反馈可能会被抑制, 故手术麻醉过程中患者更易出现低体温。腹部大手术时间长、手术创面大, 患者长时间暴露在层流环境中^[6,7], 因此更易发生术中低体温。本研究参考相关文献将低于36℃作为低体温的标准^[8,9],

纳入腹部大手术的患者, 且所有患者只接受常规被动保暖措施。本研究结果显示, 腹部大手术患者术中低体温发生率为61.7%。Jeyadoss等^[7]的研究结果表明, 腹部手术中的低体温发生率为64.4%, 与本研究结果相似。

本研究结果表明, BMI<24 kg/m²是腹部大手术患者术中发生低体温的独立危险因素。已有研究^[10,11]表明BMI和术中核心体温的变化密切相关。BMI较高的患者脂肪分布较多, 体表面积较小, 从而能减少皮肤散热, 为机体储存热量。但也有研究表明, BMI并不能影响患者围术期体温。这可能是由于各研究设定发生低体温的BMI标准和纳入人群不同所致, 欧美国家的研究多以BMI为25 kg/m²作为划分标准^[12], 亚洲国家多以BMI为24 kg/m²作为划分界限。本研究因纳入人群为腹部手术患者, 多存在营养状况不佳, 体质量均偏瘦, 这可能是得出本结果的原因。

本研究结果表明, 麻醉时间≥3 h是腹部大手术患者术中发生低体温的独立危险因素。相关研究已证实, 麻醉时间越长, 患者术中低体温发生率越高^[13]。但也有研究表明, 麻醉时间和低体温发生无关^[14], 这可能与给予患者适当的主动保温措施有关。本研究发现当麻醉时间≥3 h腹部大手术患者术中低体温的发生率显著上升, 猜测可能是患者神经反射抑制随着时间延长而反射变慢所致。本研究中体温的变化与经典的“三阶段模式”变化有一定的相似趋势^[15], 随着麻醉诱导开始, 体温变化趋于下降, 直至麻醉停药关腹, 体温在出现缓慢回升趋势。具体的机制及体温变化在不同人群的敏感性还需要进一步研究证明。

本研究结果表明, 在腹部大手术中患者年龄和术中液体总入量与低体温发生无明显关系。张倩等^[16]的研究结果与本研究类似, 但是选择纳入手术类型并不一致。本研究结论只适用于腹部大手术且手术时间>2 h的患者术中低体温发生情况, 其他手术类型及手术时间<2 h低体温的发生还需要进一步研究, 本研究纳入的样本例数较小, 后期还需要大样本试验进行验证。

总之, BMI<24 kg/m²和麻醉时间≥3 h是腹部大手术患者术中发生低体温的独立危险因素, 应该重视腹部大手术中体温的保护措施, 以减少低体温及其相关并发症的发生。

4 参考文献

- 1 Burns SM, Piotrowski K, Caraffa G, Wojnakowski M. Incidence of postoperative hypothermia and the relationship to clinical variables. *J Perianesth Nurs* 2010; 25: 286-289 [PMID: 20875882 DOI: 10.1016/j.jopan.2010.07.001]
- 2 Leijten B, Koëter M, Kremers K, Koëter S. High incidence of postoperative hypothermia in total knee and total hip arthroplasty: a prospective observational study. *J Arthroplasty* 2013; 28: 895-898 [PMID: 23523493 DOI: 10.1016/j.arth.2012.10.006]
- 3 Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22: 645-657 [PMID: 19137808 DOI: 10.1016/j.bpa.2008.07.005]
- 4 Yamasaki H, Tanaka K, Funai Y, Suehiro K, Ikenaga K, Mori T, Osugi H, Nishikawa K. The impact of intraoperative hypothermia on early postoperative adverse events after radical esophagectomy for cancer: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 943-947 [PMID: 25107714 DOI: 10.1053/j.jvca.2014.02.013]
- 5 Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet* 2016; 387: 2655-2664 [PMID: 26775126 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00981-2]
- 6 Mehta OH, Barclay KL. Perioperative hypothermia in patients undergoing major colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2014; 84: 550-555 [PMID: 24004440 DOI: 10.1111/ans.12369]
- 7 Jeyadoss J, Thiruvengatarajan V, Watts RW, Sullivan T, van Wijk RM. Intraoperative hypothermia is associated with an increased intensive care unit length-of-stay in patients undergoing elective open abdominal aortic aneurysm surgery: a retrospective cohort study. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41: 759-764 [PMID: 24180717]
- 8 Yi J, Xiang Z, Deng X, Fan T, Fu R, Geng W, Guo R, He N, Li C, Li L, Li M, Li T, Tian M, Wang G, Wang L, Wang T, Wu A, Wu D, Xue X, Xu M, Yang X, Yang Z, Yuan J, Zhao Q, Zhou G, Zuo M, Pan S, Zhan L, Yao M, Huang Y. Incidence of Inadvertent Intraoperative Hypothermia and Its Risk Factors in Patients Undergoing General Anesthesia in Beijing: A Prospective Regional Survey. *PLoS One* 2015; 10: e0136136 [PMID: 26360773 DOI: 10.1371/journal.pone.0136136]
- 9 Long KC, Tanner EJ, Frey M, Leitao MM, Levine DA, Gardner GJ, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Chi DS. Intraoperative hypothermia during primary surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: risk factors and associations with postoperative morbidity. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 525-530 [PMID: 24016410 DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.034]
- 10 Burger L, Fitzpatrick J. Prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *Br J Nurs* 2009; 18: 1114, 1116-1119 [PMID: 19966730 DOI: 10.12968/bjon.2009.18.18.44553]
- 11 Tao XY, Huang K, Yan SQ, Zuo AZ, Tao RW, Cao H, Gu CL, Tao FB. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and breast-feeding: a cohort study in China. *Public Health Nutr* 2016 Dec 7. [Epub ahead of print] [PMID: 27923421 DOI: 10.1017/S1368980016003165]
- 12 Kim EJ, Yoon H. Preoperative factors affecting the

□应用要点
体质量指数<24 kg/m²和麻醉时间≥3 h是腹部大手术患者术中发生低体温的独立危险因素, 应该重视腹部大手术中体温的保护措施, 以减少低体温及其相关并发症的发生。

□ 同行评价
本文描述、结构、思路较好, 研究结果能客观反应相关临床现象。

- 13 intraoperative core body temperature in abdominal surgery under general anesthesia: an observational cohort. *Clin Nurse Spec* 2014; 28: 268-276 [PMID: 25111406 DOI: 10.1097/NUR.0000000000000069]
- 14 de Brito Poveda V, Galvão CM, dos Santos CB. Factors associated to the development of hypothermia in the intraoperative period. *Rev Lat Am Enfermagem* 2009; 17: 228-233 [PMID: 19551277 DOI: 10.1590/S0104-11692009000200014]
- 15 Kongsayreepong S, Chaibundit C, Chadpaibool J, Komoltri C, Suraseranivongse S, Suwannanonda P, Raksamanee EO, Noocharoen P, Silapadech A, Parakkamodom S, Pum-In C, Sojeoyya L. Predictor of core hypothermia and the surgical intensive care unit. *Anesth Analg* 2003; 96: 826-833, table of contents [PMID: 12598269 DOI: 10.1213/01.ANE.0000048822.27698.28]
- 16 Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 2000; 92: 578-596 [PMID: 10691247 DOI: 10.1097/0000542-200002000-00042]
- 17 张倩, 易杰, 黄宇光. 胸科手术患者术中低体温的危险因素. *中华麻醉学杂志* 2015; 35: 397-400

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



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》正文要求

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, 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_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*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05, ^f*P*<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±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 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→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如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年国内国际会议预告

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.espgancongress.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/>

刘平 教授

上海中医药大学

王来友 副教授

广东药学院

柏愚 副教授

第二军医大学长海医院消化内科

陈思曾 教授

福建医科大学附属第一医院胃肠外科

程书权 教授

桂林医学院第三附属医院肝病科

范学工 教授

中南大学湘雅医院感染病科

范一宏 主任医师

浙江省中医院消化科

龚作炯 教授

武汉大学人民医院感染科

金山 主任医师

内蒙古医科大学附属医院普通外科

孔静 副教授

中国医科大学附属盛京医院

李卫强 副教授

宁夏医科大学

林征 教授

南京医科大学第一附属医院护理部

刘爱群 主任医师

广西医科大学附属肿瘤医院内科

马燕兰 主任护师

解放军总医院

马赞 副教授

首都医科大学

梅武轩 教授

湖北科技学院临床医学院

倪俊 副主任医师

浙江省湖州市中心医院普通外科

潘光栋 主任医师

柳州市人民医院肝胆外科

秦阳华 主治医师

上海长海医院试验诊断科

孙学刚 教授

南方医科大学中医药学院

唐哲 教授

郑州大学第一附属医院普外科

汪余勤 副主任医师

上海交通大学医学院附属新华医院内科

王春荣 副主任技师

济南市疾病预防控制中心

王富春 教授

长春中医药大学

王小众 教授

福建医科大学附属协和医院消化内科

王学梅 教授

中国医科大学附属第一医院超声科

韦键 主管护师

北京友谊医院

吴焕淦 教授

上海市针灸经络研究所

吴灵飞 教授

汕大医学院附二院

许翠萍 主任医师

山西医科大学第一医院消化内科

志谢

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨宗保 副教授
厦门大学医学院中医系

袁红霞 教授
天津中医药大学

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张国顺 主任医师
华北理工大学附属医院消化内科

张海蓉 教授
昆明医科大学第一附属医院消化内科

张婷 副主任医师
上海市儿童医院消化感染科

张炜 副教授
江苏大学附属医院消化科

赵春华 副主任医师
宜昌市夷陵医院感染性疾病科

郑虹 主任医师
天津市第一中心医院外科

郑建勇 副教授
第四军医大学西京消化病医院消化外科

周晓武 主任医师
解放军空军总医院

朱传武 主任医师
苏州市第五人民医院

朱小三 主治医师
厦门大学附属成功医院消化内科

朱新宇 教授
山西医科大学第一医院传染病科

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

罗和生 教授
武汉大学人民医院消化内科

张善红 副主任护师
大连医科大学附属第二医院

薛海燕 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院



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

