

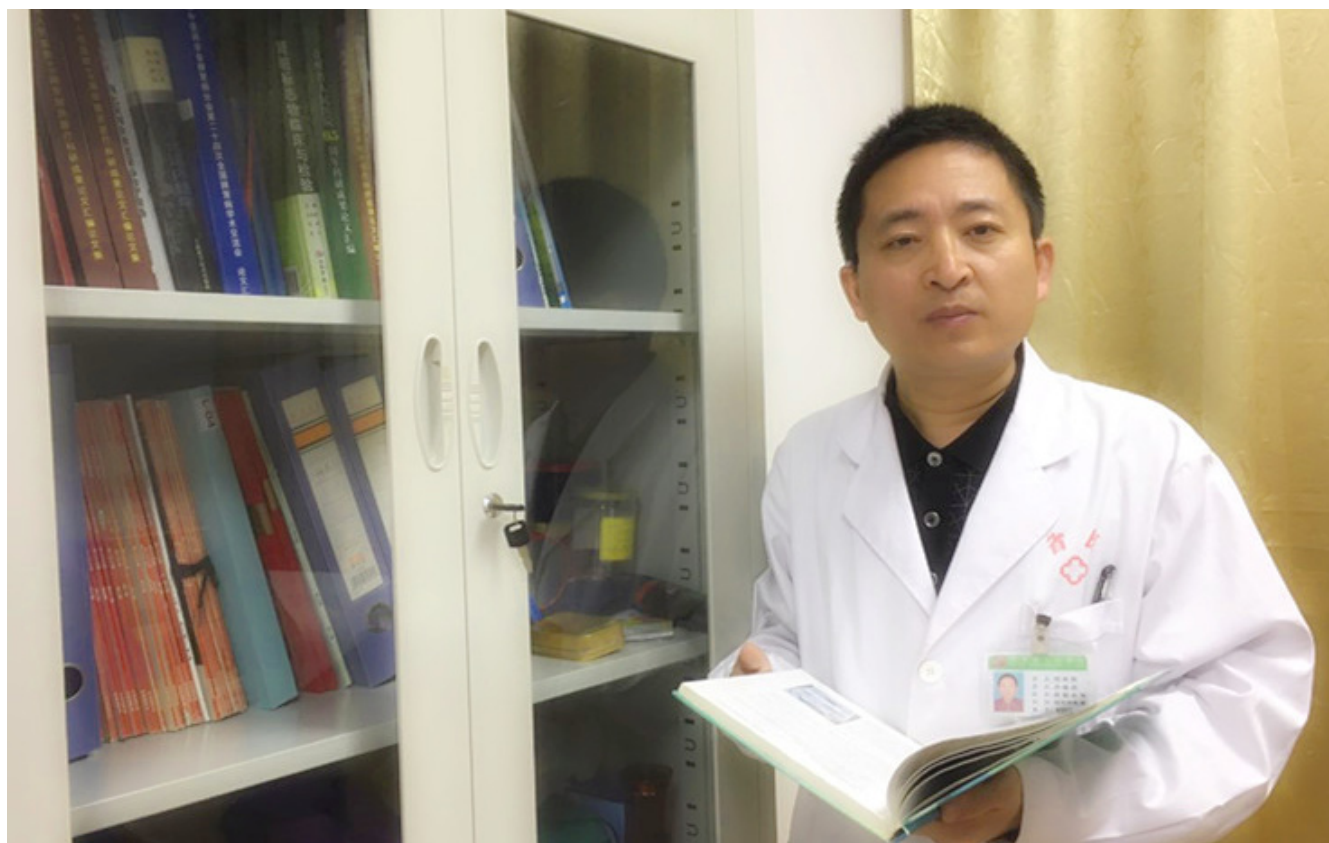
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 4 月 28 日 第 25 卷 第 12 期 (Volume 25 Number 12)



## 12/2017

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  
陈明镨教授  
陈其奎教授  
陈伟副主任医师  
陈卫昌教授  
陈卫刚教授  
陈贻胜教授

### 陈源副教授

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

### 黄颖秋教授

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

### 罗素霞主任医师

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

### 王江滨教授

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

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

#### 消化外科学

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

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

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

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

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

#### 消化感染病学

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



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

庄林主任医师  
庄英杰主任医师

### 消化中医药学

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

### 消化肿瘤学

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

侯风刚副教授  
胡冰教授  
胡兵副研究员  
胡国清教授  
华东教授  
华海清教授  
江家骥教授  
江建新主任医师  
姜又红教授  
蒋敬庭教授  
蒋晓东教授  
金晶主任医师  
靖大道教授  
李成刚副教授  
李杰主任医师  
李苏宜教授  
李伟华教授  
李子禹教授  
梁国刚教授  
梁后杰教授  
梁颖讲师  
刘宝瑞教授  
刘炳亚研究员  
刘国龙教授  
刘云鹏教授  
柳长柏教授  
卢宁副主任医师  
卢晓梅教授  
陆斌副教授  
孟立娜教授  
聂颢副主任医师  
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  
徐克成教授  
颜兵主治医师  
杨宏强副教授  
杨秋蒙副主任医师  
伊力亚尔·夏合丁教授  
袁媛教授  
张德奎主任医师  
张方信主任医师  
张凤春主任医师  
张静姝研究员  
张佃主任医师  
张晓丽副教授  
张毅教授  
张钰研究员

郑丽端教授  
周福有教授  
周建奖教授  
朱永良副研究员

### 消化影像学

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

### 消化内镜及介入治疗学

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

诸葛宇征主任医师

### 消化中西医结合学

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

### 消化基础研究

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



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

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

#### 消化病理学

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

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

#### 消化护理学

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

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

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



### 述评

- 1043 计算机深度学习与智能图像诊断对胃高分化腺癌病理诊断的价值

夏靖媛, 纪小龙

- 1050 剪切力对肝脏切除术后肝窦内皮细胞的作用

佟立权, 李子一

### 基础研究

- 1056 D-二聚体在急性胰腺炎中的特点

张卫平, 吴银亚, 张超杰, 向正国, 李科军, 陈旭峰

- 1061 肠胃清方对人结肠癌HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤miR-30a/Bcl-2通路的影响

张瑞娟, 许建华, 孙珏, 梁芳, 张勇, 余倩云, 范忠泽

### 文献综述

- 1071 肿瘤表观遗传学治疗研究进展

姜诚, Gong Feng, 杜智

### 研究快报

- 1079 替诺福韦酯在慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者中的应用及对宿主免疫应答

俞永江

- 1083 加速康复理念在两镜下胆总管探查取石术患者中的临床疗效

王崇高, 江秋生, 朱乃海, 江平, 潘峰

- 1088 肠癌患者手术治疗中的特殊护理效果及对消化道功能的影响

陈凤娜, 陈慧荣, 郑秀珍, 柳挺, 黄亚波

## 临床经验

- 1092 Orem自护理论护理干预对老年慢性胃溃疡患者自我效能及生活质量的改善作用

毛娟娟, 吴素琴, 胡慧英, 蓝亚燕

- 1098 外科管理在胃肠外科麻醉中的研究

姬长伟, 卢星, 沈潇骏, 夏燕飞, 陈昌来

- 1103 Ang II通过刺激肝癌细胞发生上皮间质转换促进肝癌转移

齐明华, 刘吉奎, 叶静, 李明华, 万汇涓, 漆正宇, 尹耀新, 欧希, 余光银

- 1110 博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后的临床疗效

谢甲贝, 贾长河, 袁媛, 于静, 兰玲, 张建民, 张昊

- 1115 加味参苓白术散联合电针对35例腹泻型肠易激综合征患者临床症状及心理状态的干预作用

杨家耀, 陶冬青, 曾毅, 杨健, 徐丹, 石拓, 宋俊呈, 马威, 时昭红

- 1123 微创接骨板内固定在四肢骨折并发应激性溃疡患者中的疗效观察及对生活质量的影响

王荣, 徐维维

## 病例报告

- 1128 以反复腹痛为主要临床表现的急性间歇性卟啉病1例及文献复习

雷利静, 郭永红, 杨媛

## 附 录

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

## 志 谢

- I – II 志谢《世界华人消化杂志》编委



## 消 息

- 1049 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1060 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1070 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1078 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
1087 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
1109 《世界华人消化杂志》正文要求  
1127 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
1134 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 刘杰民, 主任医师, 科副主任, 550002, 贵州省贵阳市中山东路83号, 贵州省人民医院消化内镜科. 主要从事消化内镜的诊断、治疗及溃疡性结肠炎中西医结合诊治的基础和临床研究. 现任中国医师协会中西医结合消化专业委员会委员, 中华中医药学会脾胃病分会委员, 贵州省消化内镜分会副主任委员, 贵州省中西医结合消化分会常委. 2013年赴美国俄克拉荷马大学医学中心作访问学者, 2014年于美国霍普金斯医院参观学习, 2014年受邀参加美国国际胃肠电生理学协会研讨会, 获优秀青年研究者奖. 发表学术论文30余篇, 其中SCI收录2篇, 北大中文核心期刊10余篇, 主持国家自然科学基金课题2项, 省级课题2项, 2016年研究成果获贵州医学科技奖一等奖.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-04-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王峻平, 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

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

《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.

## Contents

Volume 25 Number 12 April 28, 2017

### EDITORIAL

- 1043 Computer-based deep learning and intelligent image diagnosis for pathological diagnosis of well-differentiated gastric adenocarcinoma

*Xia JY, Ji XL*

- 1050 Effect of shear stress on hepatic sinusoidal endothelial cells after hepatectomy

*Tong LQ, Li ZY*

### BASIC RESEARCH

- 1056 Characteristics of plasma D-dimer level in acute pancreatitis

*Zhang WP, Wu YY, Zhang CJ, Xiang ZG, Li KJ, Chen XF*

- 1061 Effect of Changweiqing on miR-30a/Beclin1 pathway in subcutaneous xenografts of human colon cell line HCT116/L-OHP in nude mice

*Zhang RJ, Xu JH, Sun J, Liang F, Zhang Y, Yu QY, Fan ZZ*

### REVIEW

- 1071 Progress in research of tumor epigenetic therapy

*Lou C, Feng G, Du Z*

### RAPID COMMUNICATION

- 1079 Tenofovir dipivoxil for treatment of chronic hepatitis B patients with gastric ulcer: Efficacy and impact on host immune response

*Yu RJ*

- 1083 Effect of fast track surgery on clinical efficacy of laparoscopic common bile duct exploration combined with choledochoscopy

*Wang CG, Jiang QS, Zhu NH, Jiang P, Pan F*

- 1088 Continuous nursing care in patients with rectal cancer: Nursing effect and impact on gastrointestinal function

*Chen FN, Chen HR, Zheng XZ, Liu T, Huang YB*

## CLINICAL PRACTICE

- 1092 Effect of Orem self-care theory-based nursing intervention on self-efficacy and quality of life in elderly patients with chronic gastric ulcer

*Mao JJ, Wu SQ, Hu HY, Lan YY*

- 1098 Application of rapid rehabilitation nursing in anesthesia for gastrointestinal surgery: Clinical effects and impact on gastrointestinal function

*Wei JC, Lu X, Shen XJ, Xia YF, Chen CL*

- 1103 Angiotensin II induces epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells

*Qi MH, Liu JK, Ye J, Li MH, Wan HJ, Qi ZY, Yin YX, Ou X, Yu GY*

- 1110 Clinical efficacy of Boerning capsules plus XELOX regimen in treatment of colorectal cancer

*Xie JB, Jia CH, Yuan Y, Yu J, Lan L, Zhang JM, Zhang H*

- 1115 Modified Shenling Baizhu powder combined with electroacupuncture for treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Effect on clinical symptoms and psychological state

*Yang JY, Tao DQ, Zeng Y, Yang J, Xu D, Shi T, Song JC, Ma W, Shi ZH*

- 1123 Minimally invasive plate internal fixation in limb fracture patients complicated with stress ulcer: Efficacy and impact on quality of life

*Wang R, Xu WW*

## CASE REPORT

- 1128 Recurrent abdominal pain as principal clinical manifestation of acute intermittent porphyria: A case report and literature review

*Lei LJ, Guo YH, Yang Y*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 12 April 28, 2017

### APPENDIX

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

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie-Min Liu, Chief Physician, Department of Digestive Endoscopy, the People's Hospital of Guizhou Province, 83 Zhongshan East Road, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto: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](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access, please contact the editorial office.

# 计算机深度学习与智能图像诊断对胃高分化腺癌病理诊断的价值

夏靖媛, 纪小龙

夏靖媛, 纪小龙, 武警总医院病理科 北京市 100039

纪小龙, 教授, 主任医师, 主要从事早期癌诊断方面的研究.

作者贡献分布: 本文由夏靖媛收集资料; 纪小龙整理.

通讯作者: 纪小龙, 教授, 主任医师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 武警总医院病理科. [geexl@126.com](mailto:geexl@126.com)

收稿日期: 2017-02-17

修回日期: 2017-03-15

接受日期: 2017-03-20

在线出版日期: 2017-04-28

## Computer-based deep learning and intelligent image diagnosis for pathological diagnosis of well-differentiated gastric adenocarcinoma

Jing-Yuan Xia, Xiao-Long Ji

Jing-Yuan Xia, Xiao-Long Ji, Department of Pathology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China

Correspondence to: Xiao-Long Ji, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, 69 Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. [geexl@126.com](mailto:geexl@126.com)

Received: 2017-02-17

Revised: 2017-03-15

Accepted: 2017-03-20

Published online: 2017-04-28

## Abstract

With the development of computer technology,

machine learning has been applied in various fields. The application of machine learning in medicine will transform the current medical model, and using machine learning to solve the large data in medicine can improve diagnostic accuracy, guide treatment and assess prognosis. Computer-based deep learning has been widely used in intelligent pathological image diagnosis, and it has achieved good results in mitosis detection, nucleus segmentation and detection, and tissue classification. Histopathologically, well-differentiated gastric adenocarcinoma has a high misdiagnosis rate due to a relatively low degree of abnormality in tissue structure and cell morphology as well as superficial sampling. There is no research on the roundness of glandular cavity in the pathological diagnosis of early gastric cancer. Roundness measurement can be used to convert the characteristics of irregular glandular cavity and glandular cavity expansion into a specific quantitative index, which is helpful for the pathological diagnosis.

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

Key Words: Deep learning; Machine learning; Image diagnosis; Gastric cancer; Pathology

Xia JY, Ji XL. Computer-based deep learning and intelligent image diagnosis for pathological diagnosis of well-differentiated gastric adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1043-1049 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1043.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1043>

## 背景资料

我国是胃癌大国, 其死亡率占恶性肿瘤前3位, 而我国早期胃癌的诊断率仅有10%, 如何能做到早发现早治疗成为关注热点. 近年来随着计算机图像处理的发展, 医学图像处理与识别可为医学诊断提供更加丰富与准确的信息.

## 同行评议者

董雅明, 教授, 主任医师, 河北医科大学第四医院肿瘤研究所, 河北省肿瘤医院病理研究室; 马大烈, 教授, 主任医师, 长海医院病理科

## ■ 研发前沿

如何提高早期胃癌的诊断率, 尤其是对于资历较浅的年轻病理医生, 提高其对于胃高分化腺癌的认识与诊断是该领域亟待解决的问题。

## 摘要

随着计算机技术的发展, 机器学习被深入研究并应用到各个领域, 机器学习在医学中的应用将转换现在的医学模式, 利用机器学习处理医学中庞大数据可提高医生诊断准确率, 指导治疗, 评估预后。机器学习中的深度学习已广泛应用在病理智能图像诊断方面, 目前在有丝分裂检测, 细胞核的分割和检测, 组织分类中已取得较好成效。在病理组织学上, 胃高分化腺癌因其组织结构和细胞形态异型性小, 取材标本表浅等原因容易漏诊。现有的早期胃癌的病理智能图像诊断系统中没有关于腺腔圆度的研究, 圆度测量可以将腺腔结构的不规则, 腺腔扩张等特征转换为具体数值的定量指标, 通过数值大小来进行诊断分析, 为病理诊断提供参考价值。

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

关键词: 深度学习; 机器学习; 图像诊断; 胃癌; 病理

**核心提要:** 在病理组织学中主要依据组织结构和细胞形态异型性做诊断, 而胃高分化腺癌因两者异型性较小, 不易诊断; 图像分析可将组织结构和细胞形态异型性等主观指标转换成客观数据。

夏靖媛, 纪小龙. 计算机深度学习与智能图像诊断对胃高分化腺癌病理诊断的价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1043-1049 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1043.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1043>

## 0 引言

在过去十多年中, 医疗诊断的性质由于患者可用性数据的急剧增多而迅速改变, 尤其是精准医疗计划的提出后, 使用大数据对疾病进行精确诊断与分类从而达到个性化精准治疗得到越来越多人的关注<sup>[1,2]</sup>。因此机器学习出现在医学的各个领域, 以辅助诊断, 指导治疗, 评估预后<sup>[3-5]</sup>。机器学习在图像诊断, 尤其是病理图像诊断方面的应用而随着数字病理的出现而飞速发展。病理智能图像诊断可得到客观定量资料, 结果具有可重复性, 能够提高诊断准确率, 减少工作量, 是病理未来的发展方向。我国是胃癌高发国, 在组织学上胃的高分化腺癌的组织结构和细胞形态异型性较小, 不易做出诊断, 本文关于智能图像诊断对胃高分化腺癌病理

诊断相关研究作一述评。

## 1 计算机与医学、病理结合未来的发展方向

大数据将会转变医学模式已不是新消息, 随着精准医疗计划的提出, 对大数据科学的关注也日益增多<sup>[6]</sup>。当然, 数据本身没有任何意义, 他必须通过某种算法来分析以应用, 因此我们要将注意力转移到机器学习这一领域。机器学习是用数据或以往的经验, 以此优化计算机程序的性能标准<sup>[7]</sup>。医学中基于计算机的算法相当于专家系统, 可以根据相关知识规则给出相应结论。机器学习被广泛应用并在许多学科中是解决复杂问题不可或缺的工具; 在生物医学中, 机器学习可以从基因序列中预测蛋白质结构和功能, 同时根据患者的临床和微生物组谱中选择出最佳饮食。同样机器学习将给医学带来无限可能。

在临床医学上, 医生需要处理庞大的数据, 从宏观方面的生理学, 行为表现到实验室检查, 影像结果到微观方面的组织细胞以及基因蛋白, 各部分的复杂性将医学细分为多方面, 机器学习将成为医生更加了解患者必不可少的工具<sup>[8,9]</sup>。以肿瘤为例, 定量图像特征分析可以呈现肿瘤的部位、形态、大小、表型及微环境, 这些信息与临床数据结合, 将所有信息整合建立大数据库, 使用机器学习发现各个指标间的相关性, 提高诊断正确率, 同时预测个人疾病发生概率, 指导治疗。

机器学习可帮助临床医生准确评估预后, 目前的预后模式中参数只局限于少数变量, 而机器学习可以直接从电子病历和移动医疗设备中提取数据, 通过上千种变量预测结果。准确的评估可以及时更改患者的治疗方案。

同时机器学习将取代放射科医生和病理医生的大部分工作。这些医生根据影像图像或病理组织学图像做出相应诊断。如今将数字医学图像转换为数据, 使用高通量计算, 可以快速从计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、正电子发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET)图像及数字病理图像中提取大量定量特征, 根据预先设定的算法进行定量图像分析得出诊断结果<sup>[10]</sup>。

在病理方面, Beck和他同事介绍的C-Path, 一种计算机辅助医学诊断系统, 将会转变医



学和病理对计算机的使用<sup>[11]</sup>。C-Path通过对癌组织及周围间质中提取的6642种特征进行分析计算,可得出乳腺癌的分级及预后。在此基础上研发的病理智能诊断系统Watson,在生物医学成像的国际研讨会上同病理医生的比赛中,打败人工诊断而胜出,这套技术与病理学家的分析结合在一起时诊断准确率可以高达99.5%<sup>[12]</sup>。

同时伴随计算机技术的发展,近年来数字病理在世界各地快速普及<sup>[13]</sup>,也为了对应人口增加伴随而来的医疗及相关基础建设需求,我国数字病理学网络的建构也如火如荼地展开。目前已开展使用的远程病理诊断系统取得较好效果,县级或地级市医院对不能明确诊断的案例通过向上级医院申请会诊,可以快速得到正确诊断结果,有效弥补地方医院病理医生资源不足现状<sup>[14]</sup>。

## 2 计算机智能图像诊断方面的相关研究

在过去十年中,医学图像分析飞速发展,同时伴有图像模式识别工具和数据大小的增加。这些进步促进了定量特征处理的发展,这些定量特征可将图像转换为可采集数据并对这些数据进行分析来辅助诊断。但在图像分析诊断方面存在任务方案研发周期长,一组操作参数只适用于一组数据集等不足之处,而深度学习可以较好地解决以上问题<sup>[15]</sup>。深度学习是机器学习研究中的一个新领域,其通过建立、模拟人脑进行分析学习的神经网络,模仿人脑的机制来解释数据,例如图像、声音和文本,是非常适用于数字病理中图像分析诊断的一种学习方法<sup>[16]</sup>。

数字病理中智能图像诊断主要包括检测和计数,分割,组织学分类<sup>[17,18]</sup>。深度学习算法在数字病理中有丝分裂检测<sup>[19]</sup>,组织分类<sup>[20]</sup>和免疫组织化学染色计数<sup>[21]</sup>已取得较好成效,目前深度学习在数字病理中较好的应用包括检测浸润性导管癌<sup>[10]</sup>,有丝分裂计数<sup>[22]</sup>,神经元分割<sup>[23]</sup>,结肠腺体的检测<sup>[24]</sup>,细胞核的分割<sup>[25-27]</sup>和检测<sup>[28]</sup>,脑膜瘤的分类<sup>[29]</sup>,上皮肿瘤细胞核的识别<sup>[30]</sup>,上皮分割<sup>[31]</sup>和胶质瘤的分级<sup>[32]</sup>。

智能图像诊断中细胞的计数可以极大降低病理医生繁杂费时的计算工作<sup>[33]</sup>;同时因为大部分病理组织标本是良性,智能图像诊断中的组织学分类可以区分良性组织辅助医生诊

断,病理医生可用更多时间诊断恶性肿瘤或疑难疾病。如早期胃癌,误诊率较高,图像分析可得出定量数据辅助诊断,减少不同病理医生之间的差异。

## 3 胃早期癌的诊断现状

我国胃癌死亡率居恶性肿瘤的第3位,每年新增胃癌患者约40万,死亡人数约30万,占全球胃癌死亡人数的1/4<sup>[34,35]</sup>。有效降低胃癌死亡率是亟待解决的重大公共卫生问题。胃癌的预后和分期密切相关,早期胃癌的5年存活率为90%,而进展期胃癌的存活率只有10%<sup>[36]</sup>,因此对于早期胃癌做到早发现早治疗能极大提高生存率。早期胃癌是指癌组织仅局限于胃黏膜层或黏膜下层,不论有无淋巴结转移。在日本和韩国,因开展的无症状人群的大规模筛查活动,早期胃癌的检出率占全部胃癌的比例分别为70%和50%,而中国早期胃癌的检出率只有不到10%<sup>[37]</sup>。

胃癌在人群中发病率较低<sup>[38]</sup>,目前尚无进行全体人群普查的简单有效的诊断方法,因此只能对胃癌高危人群进行筛查。在胃癌的众多检查方法中内镜下活检后做病理组织学检查是目前胃癌的诊断的金标准。

根据病理组织学(WHO分型)可以将胃癌分为以下常见类型:乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌、腺鳞癌、鳞状细胞癌、小细胞癌、未分化癌<sup>[39]</sup>。其中管状腺癌约占80%,管状腺癌根据分化程度可以分为高分化、中分化、低分化腺癌<sup>[40]</sup>,早期胃癌中高分化腺癌占70%<sup>[41]</sup>。高分化腺癌的组织结构和细胞形态的异型性较小,易与胃黏膜高级别上皮内瘤变混淆,同时胃镜活检的组织标本较小,取材深度不够,病理医生对胃高分化腺癌认识不足,往往不易做出诊断<sup>[42,43]</sup>。

## 4 圆度对胃早期癌诊断的帮助

病理数字切片的广泛应用使许多计算机辅助诊断系统被研发,计算机图像分析可以得到定量指标,有效提高病理诊断正确率。计算机图像诊断在胃肠道方面也有较多研究。

胡亚斌<sup>[44]</sup>根据胃腺癌细胞特征的知识库,通过分割、检测组织细胞的细胞核的周长和面积、胞核的圆度、核浆比例、核分裂像等图像形态学特征,对胃腺癌进行辅助诊

**创新盘点**  
在医学图像处理领域,借助计算机进行图像处理与分析诊断是该领域的前沿研究。

### 应用要点

智能图像诊断可以极大降低病理医生繁杂费时的计算工作, 提供客观数据, 供病理医生参考。

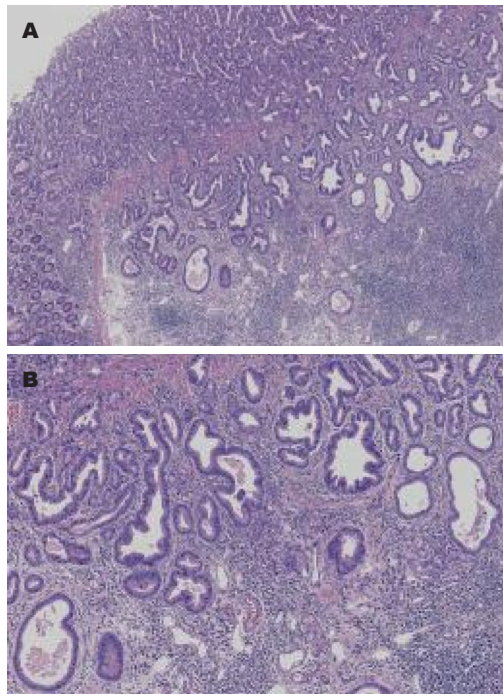


图1 胃高分化腺癌苏木精-伊红染色。A: 胃黏膜固有层部分腺腔紊乱并浸润至黏膜下层(数字切片 $\times 2$ ); B: 浸润至黏膜下层的腺腔大小不等、排列紊乱(数字切片 $\times 5$ )。

断。Ficsor等<sup>[45]</sup>对正常胃黏膜、胃炎和胃腺癌的腺腔、表面上皮细胞、间质细胞占总体细胞的比率进行分析结果显示三者腺腔形态系数值差异具有统计学意义。江朝娜<sup>[46]</sup>通过对细胞和腺腔面积及周长的测量对胃腺癌、胃腺瘤及正常胃黏膜的判别准确率分别为97.1%、87.5%、100%; 胃高分化、中分化、低分化腺癌的判别准确度分别为46.7%、75%、95%。Ficsor等<sup>[47]</sup>使用自动图像分析系统对正常结肠黏膜、溃疡性结肠炎和非特异性的结肠炎的细胞的周长、长短径、数量以及腺腔的形态和腺体中细胞数量进行分析, 得出三者之间腺腔形态和腺腔细胞数量差异有统计学意义。

以上是国内外学者对胃癌的智能图像诊断系统的部分研究, 目前还没有关于腺腔圆度的研究, 圆度测量可以将腺腔的结构不规则, 腺腔扩张等特征转换为具体数值的定量指标, 通过数值大小来进行诊断分析, 为病理诊断提供参考价值。我们的研究发现胃黏膜正常腺腔圆度值>增生腺腔圆度值>高分化腺癌腺腔圆度值, 3组圆度值的比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。图1为胃高分化腺癌的病理图片, 图2为高分化腺癌的圆度测量图。因此可用腺腔圆度值大小辅助诊断胃高分化腺癌, 尤其是对于

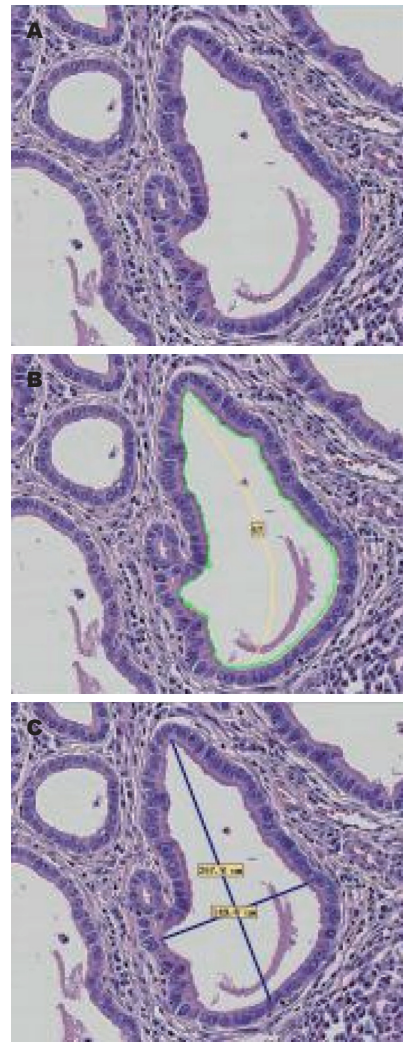


图2 胃高分化腺癌的腺腔苏木精-伊红染色(数字切片 $\times 20$ )。A: 原始图; B: 圆度值; C: 长短径。

组织和细胞结构异型性较小的组织早期胃癌, 肉眼难以对此做出鉴别。如分化极好的胃腺癌<sup>[48,49]</sup>, 是指显微镜下呈良性表现但有侵袭行为的肿瘤。因他细胞异型性小, 腺体形态与正常胃黏膜相似, 容易误诊, 尤其是胃镜活检标本。Ushiku等<sup>[50]</sup>分析21例术后病理诊断为伴有肠化生的分化极好的胃腺癌的形态特征, 在这21例中有18例的胃镜未被诊断为癌。对此腺腔圆度值大小是鉴别诊断的有效指标。

## 5 展望

精准医学计划提出后, 人们希望精准医学可以引领一个医学新时代。精准医疗是以个体化医疗为基础、随着基因组测序技术快速进步以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念与医疗模式。而计算机的深度学习能有效提高大数据处理的效率, 分析



各种数据的相关性, 监测病情发展, 从而达到精确诊断和治疗。

在过去的十多年中, 随着数字切片扫描仪的广泛应用, 数字病理开始普遍。数字切片的出现为图像分析诊断带来了更大的发展空间, 目前已有多种病理智能诊断系统被研发出, 病理智能诊断系统Watson的出现使病理医生重新认识了人工智能。智能图像诊断系统与病理医生结合可以提高病理医生诊断准确率, 减少工作量。随着对深度学习和图像诊断深入研究, 计算机深度学习将为医学带来无限可能。

## 6 结论

人们对健康的关注的提高就要求医学诊断、治疗、预测疾病发展的水平提高, 这就需要临床医生能够处理各组数据之间的关系, 计算机深度学习是处理庞大医学数据的可靠方法。智能图像诊断系统能够在减轻病理医生工作量的同时帮助提高诊断正确率, 是未来病理发展的方向。

## 7 参考文献

- Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372: 793-795 [PMID: 25635347 DOI: 10.1056/NEJMp1500523]
- Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med* 2012; 366: 489-491 [PMID: 22256780 DOI: 10.1056/NEJMp1114866]
- Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation* 2015; 132: 1920-1930 [PMID: 26572668 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593]
- Cleophas TJ, Zwinderman AH. Machine Learning in Medicine-a Complete Overview. 1st ed. Berlin: Springer International Publishing, 2015: 516
- Caixinha M, Nunes S. Machine Learning Techniques in Clinical Vision Sciences. *Curr Eye Res* 2017; 42: 1-15 [PMID: 27362387 DOI: 10.1080/02713683.2016.1175019]
- Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med* 2016; 375: 1216-1219 [PMID: 27682033 DOI: 10.1056/NEJMp1606181]
- Alpaydin E. Introduction to Machine Learning (Adaptive Computation and Machine Learning). Cambridge: MIT Press, 2004
- Vallmuur K, Marucci-Wellman HR, Taylor JA, Lehto M, Corns HL, Smith GS. Harnessing information from injury narratives in the 'big data' era: understanding and applying machine learning for injury surveillance. *Inj Prev* 2016; 22 Suppl 1: i34-i42 [PMID: 26728004 DOI: 10.1136/injuryprev-2015-041813]
- Taylor RA, Pare JR, Venkatesh AK, Mowafi H, Melnick ER, Fleischman W, Hall MK. Prediction of In-hospital Mortality in Emergency Department Patients With Sepsis: A Local Big Data-Driven, Machine Learning Approach. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 269-278 [PMID: 26679719 DOI: 10.1111/acem.12876]
- Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016; 278: 563-577 [PMID: 26579733 DOI: 10.1148/radiol.2015151169]
- Beck AH, Sangoi AR, Leung S, Marinelli RJ, Nielsen TO, van de Vijver MJ, West RB, van de Rijn M, Koller D. Systematic analysis of breast cancer morphology uncovers stromal features associated with survival. *Sci Transl Med* 2011; 3: 108ra113 [PMID: 22072638 DOI: 10.1126/scitranslmed.3002564]
- Rimm DL. C-path: a Watson-like visit to the pathology lab. *Sci Transl Med* 2011; 3: 108fs8 [PMID: 22072635 DOI: 10.1126/scitranslmed.3003252]
- Gurcan MN, Boucheron LE, Can A, Madabhushi A, Rajpoot NM, Yener B. Histopathological image analysis: a review. *IEEE Rev Biomed Eng* 2009; 2: 147-171 [PMID: 20671804 DOI: 10.1109/RBME.2009.2034865]
- 王华, 曹雅静. 远程病理学诊断研究进展. *中华病理学杂志* 2015; 44: 828-829
- Park SW, Park J, Bong K, Shin D, Lee J, Choi S, Yoo HJ. An Energy-Efficient and Scalable Deep Learning/Inference Processor With Tetra-Parallel MIMD Architecture for Big Data Applications. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2015; 9: 838-848 [PMID: 26780817 DOI: 10.1109/TBCAS.2015.2504563]
- Janowczyk A, Madabhushi A. Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases. *J Pathol Inform* 2016; 7: 29 [PMID: 27563488 DOI: 10.4103/2153-3539.186902]
- Bhargava R, Madabhushi A. Emerging Themes in Image Informatics and Molecular Analysis for Digital Pathology. *Annu Rev Biomed Eng* 2016; 18: 387-412 [PMID: 27420575 DOI: 10.1146/annurev-bioeng-112415-114722]
- Veta M, Pluim JP, van Diest PJ, Viergever MA. Breast cancer histopathology image analysis: a review. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014; 61: 1400-1411 [PMID: 24759275 DOI: 10.1109/TBME.2014.2303852]
- Veta M, van Diest PJ, Willems SM, Wang H, Madabhushi A, Cruz-Roa A, Gonzalez F, Larsen AB, Vestergaard JS, Dahl AB, Cireşan DC, Schmidhuber J, Giusti A, Gambardella LM, Tek FB, Walter T, Wang CW, Kondo S, Matuszewski BJ, Precioso F, Snell V, Kittler J, de Campos TE, Khan AM, Rajpoot NM, Arkoumani E, Lacle MM, Viergever MA, Pluim JP. Assessment of algorithms for mitosis detection in breast cancer histopathology images. *Med Image Anal* 2015; 20: 237-248 [PMID: 25547073 DOI: 10.1016/j.media.2014.11.010]
- Cruz-Roa A, Gilmore H, Feldman M, Tomaszewski J, Madabhushi A. Automatic detection of invasive ductal carcinoma in whole slide images with convolutional neural networks. San Diego: Proceedings of the SPIE Medical Imaging, 2014: 139-144 [DOI: 10.1117/12.2222222]

## 同行评价

随着人工智能技术的不断进步, 计算机辅助病理诊断必将有所突破。目前计算机辅助诊断已经应用于细胞病理诊断, 但是由于肿瘤组织结构的复杂性, 其在常规病理诊断中的应用尚处于探索阶段, 本文能对此项工作的深入起到推进作用。

- 10.1117/12.2043872]
- 21 Chen T, Chefd'Hotel C. Deep Learning Based Automatic Immune Cell Detection for Immunohistochemistry Images. Boston: Springer International Publishing, 2014
- 22 Xu J, Xiang L, Liu Q, Gilmore H, Wu J, Tang J, Madabhushi A. Stacked Sparse Autoencoder (SSAE) for Nuclei Detection on Breast Cancer Histopathology Images. *IEEE Trans Med Imaging* 2016; 35: 119-130 [PMID: 26208307 DOI: 10.1109/TMI.2015.2458702]
- 23 Dan CC, Giusti A, Gambardella L M, Schmidhuber J. Deep Neural Networks Segment Neuronal Membranes in Electron Microscopy Images. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2012: 2852-2860
- 24 Kainz P, Pfeiffer M, Urschler M. Semantic Segmentation of Colon Glands with Deep Convolutional Neural Networks and Total Variation Segmentation. *Computer Science*, 2015
- 25 Maqlin P, Thamburaj R, Mammen J J, Manipadam M T. Automated nuclear pleomorphism scoring in breast cancer histopathology images using deep neural networks. *International Conference on Mining Intelligence and Knowledge Exploration*, 2015: 269-276
- 26 Sirinukunwattana K, Raza S, Tsang YW, Snead D, Cree I, Rajpoot N. Locality Sensitive Deep Learning for Detection and Classification of Nuclei in Routine Colon Cancer Histology Images. *IEEE Trans Med Imaging* 2016 Feb 4. [Epub ahead of print] [PMID: 28113838 DOI: 10.1109/TMI.2016.2525803]
- 27 Zhou Y, Chang H, Barner KE, Parvin B. Nuclei segmentation via sparsity constrained convolutional regression. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging* 2015; 2015: 1284-1287 [PMID: 28101301 DOI: 10.1109/ISBI.2015.7164109]
- 28 Irshad H, Veillard A, Roux L, Racocanu D. Methods for nuclei detection, segmentation, and classification in digital histopathology: a review-current status and future potential. *IEEE Rev Biomed Eng* 2014; 7: 97-114 [PMID: 24802905 DOI: 10.1109/RBME.2013.2295804]
- 29 Xu Y, Jia Z, Ai Y, Zhang F. Deep convolutional activation features for large scale brain tumor histopathology image classification and segmentation. *Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*. 2015 IEEE International Conference on IEEE, 2015: 947-951
- 30 Sirinukunwattana K, Raza SEA, Tsang YW, Snead D, Cree I, Rajpoot N. A spatially constrained deep learning framework for detection of epithelial tumor nuclei in cancer histology images. *International Workshop on Patch-based Techniques in Medical Imaging*, 2015: 154-162 [DOI: 10.1109/ISBI.2016.7493441]
- 31 Xu J, Luo X, Wang G, Gilmore H, Madabhushi A. A Deep Convolutional Neural Network for segmenting and classifying epithelial and stromal regions in histopathological images. *Neurocomputing* 2016; 191: 214-223 [PMID: 28154470 DOI: 10.1016/j.neucom.2016.01.034]
- 32 Ertosun MG, Rubin DL. Automated Grading of Gliomas using Deep Learning in Digital Pathology Images: A modular approach with ensemble of convolutional neural networks. *AMIA Annu Symp Proc* 2015; 2015: 1899-1908 [PMID: 26958289]
- 33 Hamilton PW, Wang Y, Boyd C, James JA, Loughrey MB, Houghton JP, Boyle DP, Kelly P, Maxwell P, McCleary D, Diamond J, McArt DG, Tunstall J, Bankhead P, Salto-Tellez M. Automated tumor analysis for molecular profiling in lung cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 27938-27952 [PMID: 26317646 DOI: 10.18632/oncotarget.4391]
- 34 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2016; 24: 1-10
- 35 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]
- 36 师英强. 胃癌临床诊断与治疗实践中的问题. *中华胃肠外科杂志* 2007; 10: 411-413
- 37 廖专, 孙涛, 吴浩, 杨帆, 邹文斌. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月·长沙). *中华消化杂志* 2014; 34: 408-427
- 38 邹小农, 孙喜斌, 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 代珍, 刘卫东, 赵德利. 2003-2007年中国胃癌发病与死亡情况分析. *肿瘤* 2012; 32: 109-114
- 39 于颖彦, 朱正纲. 2010版WHO胃肿瘤临床病理学分类及分期解读. *外科理论与实践* 2011; 16: 508-512
- 40 于颖彦. 胃癌经典分型在分子分型时代的临床诊断价值. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 18-20
- 41 张栋栋. 早期胃癌临床及病理特点分析. *山东大学*, 2015
- 42 顾荣民, 李刚, 文旭, 明学志, 陈环球. 胃高级别上皮内瘤变的临床处理. *医学研究生学报* 2010; 23: 618-621
- 43 权斌, 谢志远, 吕孝鹏. 胃高级别上皮内瘤变患者33例临床分析. *中国现代药物应用* 2011; 5: 41-42
- 44 胡亚斌. 胃腺癌辅助诊断系统研究. *国防科学技术大学*, 2005
- 45 Ficsor L, Varga V, Berczi L, Miheller P, Tagscherer A, Wu ML, Tulassay Z, Molnar B. Automated virtual microscopy of gastric biopsies. *Cytometry B Clin Cytom* 2006; 70: 423-431 [PMID: 16977634 DOI: 10.1002/cyto.b.20119]
- 46 江朝娜. 胃上皮性肿瘤的体视学分析及判别. *南方医科大学*, 2010
- 47 Ficsor L, Varga VS, Tagscherer A, Tulassay Z, Molnar B. Automated classification of inflammation in colon histological sections based on digital microscopy and advanced image analysis. *Cytometry A* 2008; 73: 230-237 [PMID: 18228558 DOI: 10.1002/cyto.a.20527]
- 48 Kotani S, Miyaoka Y, Fujiwara A, Tsukano K, Ogawa S, Yamanouchi S, Kusunoki R, Fujishiro H, Kohge N, Ohnuma H, Kinoshita Y. Intestinal-type gastric adenocarcinoma without *Helicobacter pylori* infection successfully treated with endoscopic submucosal dissection. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 228-232 [PMID: 27259702 DOI: 10.1007/s12328-016-0654-7]
- 49 Yao T, Utsunomiya T, Oya M, Nishiyama K, Tsuneyoshi M. Extremely well-differentiated adenocarcinoma of the stomach: clinicopathological and immunohistochemical features. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2510-2516 [PMID: 16688795]



50 Ushiku T, Arnason T, Ban S, Hishima T, Shimizu M, Fukayama M, Lauwers GY. Very well-differentiated gastric carcinoma of intestinal type:

analysis of diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2013; 26: 1620-1631 [PMID: 23723017 DOI: 10.1038/modpathol.2013.98]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》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.

## 剪切力对肝脏切除术后肝窦内皮细胞的作用

佟立权, 李子一

### 背景资料

肝切除术是治疗肝脏疾病尤其是肝脏肿瘤的主要手段之一,但是术中损伤和术后并发症一直是影响患者预后的重要因素。明确肝脏切除术后剪切力的变化在肝细胞再生和肝组织恢复过程中的作用,对提高手术疗效、改善患者预后具有重要的意义。

佟立权, 李子一, 大庆市人民医院普外科 黑龙江省大庆市 163316

佟立权, 教授, 主要从事肝脏疾病的研究。

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目, No. C201310

作者贡献分布: 佟立权负责论文立题及审校; 李子一负责查阅文献及撰写。

通讯作者: 佟立权, 教授, 163316, 黑龙江省大庆市开发区建设路241号, 大庆市人民医院普外科。tlq777666@163.com

收稿日期: 2017-02-15

修回日期: 2017-03-13

接受日期: 2017-03-20

在线出版日期: 2017-04-28

tumors. After hepatectomy, changes in hepatic hemodynamics may occur. Hepatic sinusoidal endothelial cells, a special group of endothelial cells in sinusoidal capillaries, are very sensitive to changes in blood flow. The present study summarizes the effect of shear stress generated by blood flow after hepatectomy on hepatic sinusoidal endothelial cells with regard to the regulation of hepatocyte regeneration and recovery of hepatic tissue, as well as the underlying mechanisms.

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

### Effect of shear stress on hepatic sinusoidal endothelial cells after hepatectomy

Li-Quan Tong, Zi-Yi Li

Li-Quan Tong, Zi-Yi Li, Department of General Surgery, People's Hospital of Daqing, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province, No. C201310.

Correspondence to: Li-Quan Tong, Professor, Department of General Surgery, People's Hospital of Daqing, 241 Jianshe Road, Development District, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China. tlq777666@163.com

Received: 2017-02-15

Revised: 2017-03-13

Accepted: 2017-03-20

Published online: 2017-04-28

### Abstract

Hepatectomy is an important therapeutic means for hepatic diseases, especially hepatic

Key Words: Shear stress; Hepatectomy; Hepatic sinusoidal endothelial cells; Liver regeneration

Tong LQ, Li ZY. Effect of shear stress on hepatic sinusoidal endothelial cells after hepatectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1050-1055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1050.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1050>

### 摘要

肝切除术是肝脏疾病尤其是肝脏肿瘤的重要治疗手段,并且在肝切除术后会出现肝脏血流动力学的改变。肝窦内皮细胞是肝窦毛细血管内一类特殊的内皮细胞,对血流变化十分敏感。本文就肝脏切除术后血流产生的剪切力作用于肝窦内皮细胞,从而调节肝细胞再生和肝组织恢复的作用及机制作一综述。

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

关键词: 剪切力; 肝切除术; 肝窦内皮细胞; 肝再生

### 同行评议者

石毓君, 副研究员, 四川大学华西医院移植工程与移植免疫实验室; 郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

**核心提要:** 肝脏切除术后肝内血流产生的剪切力作用于肝窦内皮细胞, 使其产生一系列的病理生理变化, 从而调节肝细胞的再生和肝组织的恢复。

佟立权, 李子一. 剪切力对肝脏切除术后肝窦内皮细胞的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1050-1055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1050.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1050>

## 0 引言

肝切除术是治疗肝脏疾病尤其是肝脏肿瘤的主要手段之一, 但是术中出血、感染、胆漏、腹腔镜下肝切除术导致的气体栓塞、肝脏缺血再灌注损伤等手术并发症<sup>[1,2]</sup>一直是影响患者预后的重要因素。随着外科手术技术的不断发展、对肝脏解剖的逐渐精细化<sup>[3]</sup>, 以及肝脏手术技术的不断进步, 避免了剩余肝组织的缺血再灌注损伤<sup>[4,5]</sup>, 因此最大限度地保护了剩余肝组织, 促进术后残肝功能的恢复以及减少术后并发症。由于肝脏的特殊结构和丰富血供, 在肝切除术后会出现血流动力学改变<sup>[6]</sup>。剩余的肝组织接收原有的入肝血流量, 并且肝窦血管床面积减少, 因此在肝切除术后会使肝脏血流增加, 门静脉和肝窦腔内压力升高。肝窦内皮细胞是在肝窦毛细血管壁上的一种特殊的内皮细胞, 肝窦内皮细胞在调节肝脏微循环、吸收营养物质、清除有毒物质、介导肝细胞的损伤和恢复等过程中发挥重要作用。肝切除术后, 门脉压力增高形成的高剪切力作用于肝窦内皮细胞, 使其发生一系列的病理生理变化, 影响肝组织的恢复和肝细胞再生。本文详尽介绍剪切力在肝脏切除术后对肝窦内皮细胞的作用及其作用机制。

## 1 肝窦内皮细胞与肝脏微循环之间的关系

**1.1 肝窦内皮细胞的生理功能** 肝血窦是肝脏内一类特殊的毛细血管网, 接收门静脉和肝动脉的血液并将其输送到肝小叶中央静脉, 是血液与肝细胞进行物质交换的主要场所。肝窦内皮细胞无论在形态和功能上都是一类特殊的内皮细胞, 肝窦内皮细胞数量约占所有肝细胞总数的15%-20%, 但是体积仅占肝体积的3%<sup>[7]</sup>。肝窦内皮细胞主要的生理功能为: (1)屏障功能; (2)吸收及分泌功能; (3)保持肝星状细胞的

静止状态; (4)介导肝脏损伤的自我恢复<sup>[8]</sup>。

**1.2 肝窦内皮细胞的屏障功能** 肝窦内皮细胞在电镜下呈筛孔状, 胞质不连续, 具有窗孔结构, 并且没有隔膜<sup>[9,10]</sup>。肝窦内皮细胞组成了肝脏实质细胞与血液之间的半渗透屏障。其中窗孔是肝窦内皮细胞特有的标志, 可以调节血液和肝实质细胞的物质转运。肝窦内皮细胞的窗孔直径在50-200 nm之间<sup>[11]</sup>, 可以使乳糜微粒、脂蛋白、激素、生长因子和蛋白酶等自由通过。窗孔可以调节肝窦内皮细胞的渗透性, 有助于肝窦内皮细胞从血液中摄取营养物质和排出细胞代谢产物。同时肝窦内皮细胞具有吞噬作用, 是血液循环中胶体、白蛋白、乙酰化低密度脂蛋白、抗原以及可溶性大分子物质的有效清除剂<sup>[12,13]</sup>。

**1.3 肝窦内皮细胞的分泌功能** 肝窦内皮细胞参与肝脏的代谢、免疫以及生长因子和细胞因子的分泌和调节, 在肝脏的各种病理生理过程中扮演着重要的角色<sup>[14]</sup>。肝窦内皮细胞可以分泌血管内皮细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1、血小板衍生生长因子等促进血管生成; 分泌内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、NO等调节微循环血流; 同时也可以分泌IV型胶原、基底膜多糖等参与基底膜的形成<sup>[15]</sup>。

**1.4 肝窦内皮细胞与肝星状细胞** 肝星状细胞的激活可以分泌大量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), ECM在肝内沉积是导致肝脏纤维化的主要原因之一<sup>[16]</sup>。正常分化的肝窦内皮细胞可以预防肝星状细胞的活化, 并且可以使活化的肝星状细胞回到静止状态, 以阻止肝脏纤维化的进程。但是有学者认为<sup>[17]</sup>, 当肝脏出现肝窦毛细血管瘤时, 肝窦内皮细胞会失去这一功能并且可能促进肝星状细胞的活化。因此肝窦内皮细胞与肝星状细胞之间的关系有待进一步研究。

**1.5 肝窦内皮细胞与肝脏损伤** 肝窦内皮细胞具有使肝窦毛细血管化、血管再生、调节血管收缩和舒张等功能<sup>[18]</sup>。肝窦内皮细胞的损伤会导致肝窦内纤维蛋白原沉积和红细胞淤滞, 破坏正常的肝组织结构, 导致小叶中心坏死<sup>[19]</sup>。肝窦内皮细胞损伤后同样会导致内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的活性降低和NO的合成减少, 使肝窦血管收缩, 同时氧自由基的形成、白细胞流速降低引起的白细胞淤滞和血小板聚集等因素会导致肝脏微

## ■ 研究前沿

肝脏切除术后伴随着肝内血流动力学的改变, 血流产生的剪切力对肝窦内皮细胞的作用亟待深入探讨。

## ■ 相关报道

张燕等使用旋转锥形圆盘剪切力系统对内皮细胞分别加载不同梯度的剪切力, 研究流体剪切力对内皮细胞的microRNAs表达的影响, 对深入了解剪切力诱导血管内皮依赖性舒缩功能改变, 阐明动脉粥样硬化发生发展机制具有重要意义。



### ■ 创新盘点

本文系统阐述了在肝脏切除术后肝内血流动力学的变化, 以及血流产生的剪切力对肝窦内皮细胞的作用及机制。

循环障碍和炎性细胞渗入肝实质<sup>[20-22]</sup>, 造成肝组织的损伤。

## 2 剪切力对内皮细胞的作用及作用机制

**2.1 剪切力概述** 剪切力是指血流作用于血管内皮细胞的黏性阻力, 与血流速度和血流量有关, 与血管壁的半径负相关。血流作用于内皮细胞的剪切力会产生一系列复杂的细胞内反应, 如影响内皮祖细胞分化、调控内皮细胞增殖和凋亡、影响细胞内活性氧含量、调节白细胞与内皮细胞的黏连、调节基因表达和分泌生物分子等<sup>[23-27]</sup>。

**2.2 剪切力对内皮细胞的作用** 剪切力可以调节内皮细胞的基因表达, 与血管重建和血管疾病等过程密切相关<sup>[28]</sup>。剪切力作用于内皮细胞表面的G蛋白可以触发内皮细胞内一系列磷酸化的过程, 调控内皮细胞内信号转导通路, 进而调节内皮细胞内生长因子、黏附因子、血管活性物质、凝血因子和趋化因子等基因的表达<sup>[29,30]</sup>。剪切力可以影响幼稚细胞的分化, 也可使内皮祖细胞、胚胎干细胞的动脉内皮标志物EphrinB2的表达增加, 提示剪切力具有调节内皮细胞动静脉分化的能力<sup>[31]</sup>。有学者认为<sup>[24]</sup>, 剪切力可以抑制肿瘤坏死因子引起的内皮细胞凋亡, 也可以增加Caspase-3、7的活性和死亡相关蛋白激酶(death-associated protein kinase, DAPK)的表达来促进内皮细胞的凋亡。提示剪切力与内皮细胞的凋亡密切相关。

**2.3 剪切力调控内皮细胞的分子机制及通路** 剪切力调控内皮细胞功能的分子机制十分复杂, 目前尚不完全清楚。内皮细胞表面的许多结构, 如酪氨酸激酶受体、离子通道、小窝蛋白等, 具有感知剪切力信号的能力, 可将细胞外机械性刺激信号通过细胞骨架成分或桥接蛋白等传入到细胞内, 激活一系列激酶信号级联反应<sup>[32,33]</sup>。

内皮细胞传导剪切力的信号通路主要包括: (1)蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)信号通路。PKC属于肌醇磷脂依赖性丝/苏氨酸激酶家族, 由受体、G蛋白和效应物组成。剪切力可以通过PKC磷酸化, 使内皮细胞形态发生改变, 还可以介导内皮细胞与单核细胞之间的黏附以及调节内皮细胞表面单核细胞趋化蛋白的表达<sup>[34]</sup>; (2)MAPK通路。MAPK通路属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在细胞凋亡、增殖、分

化过程中起重要作用。低剪切力通过MAPK通路使活性氧增多, 同时降低超氧化物歧化酶的活性, 引起血管氧化损伤, 并且可以抑制eNOS的活性, 减少NO的释放<sup>[35]</sup>; (3)PI3K/Akt通路。剪切力可通过调节内皮细胞内的PI3K/Akt通路调节微循环血流。剪切力激活Akt途径促进eNOS的表达和NO的生成增多, 而低剪切力则通过Akt信号通路导致内皮细胞凋亡<sup>[36]</sup>; (4)核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路。NF-κB参与调控细胞内免疫和炎症反应的基因表达, 剪切力可以使NF-κB激活进入到细胞核内, 结合于靶基因的启动子或增强子上, 诱导靶基因mRNA的合成<sup>[37]</sup>。在内皮细胞接受剪切力刺激后, 通过以上通路把机械信号转化为化学信号, 从而引起细胞内发生一系列反应。

**2.4 剪切力与微循环** 剪切力可以促进内皮细胞内eNOS的活性增加, 使血管舒张物质NO的生成增多<sup>[38]</sup>, 同时剪切力可以降低血管收缩物质如ET-1的生成。因此剪切力在调节组织微循环的过程中具有重要作用。但是过多的剪切力会损伤内皮细胞, 引起组织微循环障碍。

## 3 剪切力在肝切除术中的作用

**3.1 剪切力对肝窦内皮细胞的作用** 在肝组织中, 肝窦内皮细胞因为其独特的解剖结构, 使其一直暴露在血流产生的剪切力下, 并且剪切力改变对肝窦内皮细胞的影响要早于体液因子, 在数分钟内就会表现出来<sup>[39]</sup>。剪切力增加可以使肝窦内皮细胞内eNOS的表达上升, eNOS可以促进内皮细胞释放NO, 局部增高的NO能使小血管扩张, 增加肝脏微循环灌注, 增加肝组织的氧供, 促进肝细胞的再生。也可以在急性肝损伤时降低肝脏的酶活性, 抑制肝细胞的有氧代谢以及血小板聚集, 与超氧化物结合, 减轻氧自由基对肝细胞的损伤。有学者在给予肝窦内皮细胞层流剪切力(10 dynes/cm<sup>2</sup>/15 min)处理后, 血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGF-R1)、VEGF-R2和神经毡蛋白-1的表达明显上升<sup>[40]</sup>。提示剪切力可以促进肝窦血管再生。

**3.2 剪切力与肝细胞的再生** 血流动力学改变是在肝脏切除术后出现的明显的变化, 并且会持续数天, 直到肝细胞团恢复。肝切除术后剩余的肝组织接收原有的入肝血流量, 肝窦血管床面积减少, 因此肝切除术后会立即出现有别于



肝硬化的门脉高压. 因此肝细胞、肝窦内皮细胞和Kupffer细胞等都暴露与过多的血流剪切力下.

肝切除术后立即升高的剪切力可以促进肝细胞内ATP的释放<sup>[41]</sup>. 有学者在对猪肝切除术后有关基因表达的分析中发现, 调节肝细胞再生的基因表达与切除的肝体积的大小和升高的门静脉压力有关<sup>[42]</sup>. 增加的剪切力会使肝窦内皮细胞的eNOS的活性增加和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达上调, 促进NO释放<sup>[39]</sup>. NO可以使血管扩张, 降低升高的门静脉压力, 改善剩余肝组织的功能<sup>[43]</sup>, 同时也可以使肝细胞对肝细胞生长因子的敏感性增加<sup>[44]</sup>. 在肝脏切除术后, 剪切力可以促进肝窦内皮细胞内在核周和胞质中分布的VEGFR-1和神经毡蛋白-1向细胞质膜迁移, 与黏附分子共同组成复合体; 同时可以促进肝窦内皮细胞中的c-fos、c-myc、c-jun、TGF- $\beta$ 、EGF和NOS等mRNA的表达; 同时也可以增加Kupffer细胞和肝星状细胞中IL-6和HGF的表达, 这些机制相互作用, 共同促进肝细胞的再生<sup>[40,45,46]</sup>. 但是有学者研究<sup>[47]</sup>发现, 通过主动脉-门脉分流术增加肝窦内血流, 发现在只增加肝窦血流的情况下, 无论在短期或长期的情况下, 并没有出现与肝切除后剩余肝脏相同的基因表达以及宏观和微观的影响, 认为增加肝窦血流对肝脏再生可能不是一种足够的刺激.

**3.3 剪切力对肝组织的损伤** 虽然在肝脏手术后门脉高压产生的剪切力可以促进肝细胞的再生, 但是如果肝脏切除范围过大, 那么过多的剪切力会损伤肝窦内皮细胞, 引起出血性坏死, 导致剩余肝组织非常严重的损伤<sup>[44,48]</sup>. 有研究<sup>[49]</sup>表明, 90%以上的肝切除术后门脉压力升高过大, 对肝脏再生起到负面作用. 同样有学者认为<sup>[50]</sup>, 在肝脏切除或肝移植过程中, 适当的剪切力可以促进肝功能的恢复和肝细胞的再生, 但是过少和过多的剪切力都会破坏肝组织的正常结构, 对手术后的肝组织造成损伤. 由此可知, 适当的剪切力可以促进肝细胞的再生和保护肝组织, 但是过多的剪切力则会对肝组织造成损伤.

## 4 结论

剪切力因具有影响内皮祖细胞分化、调控内

皮细胞增殖和凋亡、影响细胞内活性氧含量、调节白细胞与内皮细胞的黏连、调节组织微循环等作用, 在动脉粥样硬化等疾病中被研究较为广泛. 肝脏具有独特解剖结构和丰富的血供, 因此在肝脏疾病和手术过程中都伴随着血流动力学的变化. 在肝切除术后, 适当的剪切力可以促进肝细胞再生和肝组织的恢复, 但是过多的剪切力则会对肝组织造成损伤. 剪切力同样被报道于肝脏的其他疾病中. 在肝移植后的小肝综合征中, 产生的持续性的门脉高压会产生血管收缩物质如ET-1等, 使肝窦血管收缩, 并且损伤肝窦内皮细胞, 应用生长抑素减轻门脉压力以及剪切力, 会促进肝功能恢复<sup>[51]</sup>. 同样有学者<sup>[52,53]</sup>研究表明, 在门脉高压症中, 低剪切力可以促进肝窦内皮细胞产生NO及促进外周血管内皮产生血管舒张因子, 促进血管重建和减轻肝组织的损伤. 因此, 进一步研究剪切力在肝脏疾病中的作用及其作用机制, 对临床上提高患者的疗效, 改善患者的预后具有非常重要的意义. 肝脏血流动力学发生变化后肝窦内皮细胞对剪切力的改变最为敏感, 但是目前有关剪切力作用于肝窦内皮细胞的分子机制不是十分清楚, 在今后的研究中可以此为出发点, 进行深入探讨.

## 5 参考文献

- 关晓岗, 折占飞, 王怀明, 王亮. 腹腔镜肝脏切除术的临床研究进展. 中华普通外科手术学杂志(电子版) 2016; 10: 444-446
- 许戈良, 英卫东. 肝切除术中肝脏功能的影响因素及其评估. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3721-3723
- Hori T, Uemoto S, Chen F, Ann-Baine MT, Gardner LB, Hata T, Kuribayashi K, Kato T, Saito K, Wang L, Torii M, Endo K, Jobara K, Sulistiono B, Nguyen JH. Effect of cold ischemia/reperfusion injury and/or shear stress with portal hypertension on the expression of matrix metalloproteinase-9. *Ann Gastroenterol* 2012; 25: 345-351 [PMID: 24714252]
- 陈士德, 李向国, 余再斌, 汪晓峰. 无血流阻断全腹腔镜下解剖性肝切除的临床应用体会. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2016; 9: 297-300
- 李振华, 侯元凯, 张东. 精准肝切除治疗原发性肝癌临床疗效的系统评价. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1664-1669
- 董晓灵, 陈平, 朱瑾, 熊燕. 大鼠肝部分切除术后肝窦内皮细胞对肝细胞增生的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1861-1864
- Overton TL, Phillips JL, Moore BJ, Campbell-Furtick MB, Gandhi RR, Shafi S. The Hispanic paradox: does it exist in the injured? *Am J Surg* 2015; 210: 827-832 [PMID: 26321296 DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.010]
- 劳远翔, 贺福初, 姜颖. 肝窦内皮细胞生理功能及病

## 应用要点

明确剪切力在肝脏切除术中的作用, 对临床上提高手术疗效、改善患者预后具有潜在的应用前景.

## ■名词解释

剪切力: 指血流作用于血管壁单位面积的力, 与血流量正相关, 而与血管直径负相关。由于血液具有黏性, 因此血液流动对血管内壁的剪切力的方向平行于血管长轴, 与血流方向相反。由于剪切力主要来源于血液的黏滞性, 故也有人称为黏滞应力。

- 理过程的分子机制. 中国生物化学与分子生物学报 2012; 28: 609-616
- 9 Addo L, Tanaka H, Yamamoto M, Toki Y, Ito S, Ikuta K, Sasaki K, Ohtake T, Torimoto Y, Fujiya M, Kohgo Y. Hepatic nerve growth factor induced by iron overload triggers defenestration in liver sinusoidal endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 175-183 [PMID: 25460199 DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.11.014]
  - 10 Shetty S, Weston CJ, Adams DH, Lalor PF. A flow adhesion assay to study leucocyte recruitment to human hepatic sinusoidal endothelium under conditions of shear stress. *J Vis Exp* 2014 Mar 21. [PMID: 24686418 DOI: 10.3791/51330]
  - 11 黎贵玉, 王玉珏, 赵铁建, 彭岳. 基于肝窦内皮细胞信号传导的肝纤维化研究概况. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3933-3939
  - 12 Meyer J, Gonelle-Gispert C, Morel P, Bühler L. Methods for Isolation and Purification of Murine Liver Sinusoidal Endothelial Cells: A Systematic Review. *PLoS One* 2016; 11: e0151945 [PMID: 26992171 DOI: 10.1371/journal.pone.0151945]
  - 13 DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. *J Clin Invest* 2013; 123: 1861-1866 [PMID: 23635783 DOI: 10.1172/JCI66025]
  - 14 彭岳, 李树民, 黎桂玉, 马静, 赵铁建. 肝窦内皮细胞分离、培养与鉴定的研究概况. 世界华人消化杂志 2015; 23: 728-734
  - 15 李树民, 黎桂玉, 彭岳, 赵铁建. 肝窦内皮细胞对肝纤维化影响及其调控机制的研究进展. 重庆医科大学学报 2016; 41: 624-627
  - 16 Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-851 [PMID: 18328931 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9]
  - 17 DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology* 2015; 61: 1740-1746 [PMID: 25131509 DOI: 10.1002/hep.27376]
  - 18 Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, Rautou PE. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hepatol* 2017; 66: 212-227 [PMID: 27423426 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.009]
  - 19 Miyashita T, Nakanuma S, Ahmed AK, Makino I, Hayashi H, Oyama K, Nakagawara H, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Fushida S, Harmon JW, Ohta T. Ischemia reperfusion-facilitated sinusoidal endothelial cell injury in liver transplantation and the resulting impact of extravasated platelet aggregation. *Eur Surg J* 2016; 48: 92-98 [PMID: 27110233 DOI: 10.1007/s10353-015-0363-3]
  - 20 Peralta C, Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J Hepatol* 2013; 59: 1094-1106 [PMID: 23811302 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.017]
  - 21 Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg* 2001; 181: 160-166 [PMID: 11425059 DOI: 10.1016/S0002-9610(00)00573-0]
  - 22 Selzner N, Liu H, Boehnert MU, Adeyi OA, Shalev I, Bartczak AM, Xue-Zhong M, Manuel J, Rotstein OD, McGilvray ID, Grant DR, Phillips MJ, Levy GA, Selzner M. FGL2/fibroleukin mediates hepatic reperfusion injury by induction of sinusoidal endothelial cell and hepatocyte apoptosis in mice. *J Hepatol* 2012; 56: 153-159 [PMID: 21756857 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.033]
  - 23 Van Steenkiste C, Trachet B, Casteleyn C, van Loo D, Van Hoorebeke L, Segers P, Geerts A, Van Vlierberghe H, Colle I. Vascular corrosion casting: analyzing wall shear stress in the portal vein and vascular abnormalities in portal hypertensive and cirrhotic rodents. *Lab Invest* 2010; 90: 1558-1572 [PMID: 20714322 DOI: 10.1038/labinvest.2010.138]
  - 24 Rennie K, Ji JY. Effect of shear stress and substrate on endothelial DAPK expression, caspase activity, and apoptosis. *BMC Res Notes* 2013; 6: 10 [PMID: 23305096 DOI: 10.1186/1756-0500-6-10]
  - 25 Wang X, Fang X, Zhou J, Chen Z, Zhao B, Xiao L, Liu A, Li YS, Shyy JY, Guan Y, Chien S, Wang N. Shear stress activation of nuclear receptor PXR in endothelial detoxification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 13174-13179 [PMID: 23878263 DOI: 10.1073/pnas.1312065110]
  - 26 Ueda A, Koga M, Ikeda M, Kudo S, Tanishita K. Effect of shear stress on microvessel network formation of endothelial cells with in vitro three-dimensional model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H994-1002 [PMID: 15130887 DOI: 10.1152/aipheart.00400.2003]
  - 27 Masumura T, Yamamoto K, Shimizu N, Obi S, Ando J. Shear stress increases expression of the arterial endothelial marker ephrinB2 in murine ES cells via the VEGF-Notch signaling pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 2125-2131 [PMID: 19797707 DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.193185]
  - 28 Shi ZD, Abraham G, Tarbell JM. Shear stress modulation of smooth muscle cell marker genes in 2-D and 3-D depends on mechanotransduction by heparan sulfate proteoglycans and ERK1/2. *PLoS One* 2010; 5: e12196 [PMID: 20808940 DOI: 10.1371/journal.pone.0012196]
  - 29 张莹莹, 曾焱, 刘静霞, 闫志平, 刘肖珩. 流体剪切力调节血管内皮细胞自噬的研究进展. 生物医学工程研究 2016; 35: 60-64
  - 30 Piva A, Zampieri F, Di Pascoli M, Gatta A, Sacerdoti D, Bolognesi M. Mesenteric arteries responsiveness to acute variations of wall shear stress is impaired in rats with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1003-1013 [PMID: 22774919 DOI: 10.3109/00365521.2012.703231]
  - 31 曹雪飞, 董国, 杨树森. 剪切力对血管内皮功能影响及机制研究进展. 中华实用诊断与治疗杂志 2016; 30: 956-958
  - 32 Zaragoza C, Márquez S, Saura M. Endothelial mechanosensors of shear stress as regulators of atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 446-452 [PMID: 22964993 DOI: 10.1097/MOL.0b013e328357e837]
  - 33 Chen LJ, Wei SY, Chiu JJ. Mechanical regulation of epigenetics in vascular biology and pathobiology. *J Cell Mol Med* 2013; 17: 437-448 [PMID: 23551392 DOI: 10.1111/jcmm.12031]
  - 34 陈金贺, 安毅, 李丹. 支架术后血流剪切力在内皮细胞信号转导的研究进展. 医学综述 2016; 22: 1924-1927
  - 35 王志梅, 张俊霞, 李冰, 毛文星, 陈绍良. MAPK信号

- 通路介导低剪切力诱导的人脐静脉内皮细胞氧化应激性损伤. 南方医科大学学报 2014; 34: 603-608
- 36 张俊霞, 王志梅, 左广峰, 李冰, 张俊杰, 田乃亮, 陈绍良. 低剪切力通过激活Akt信号和增加活性氧簇诱导人血管内皮细胞凋亡. 南方医科大学学报 2013; 33: 313-317
  - 37 陈满军, 洪文娟, 洪志鹏. 血液剪切力诱导的血管内皮细胞形态学变化和信号通路. 山东医药 2014; 54: 99-102
  - 38 Balligand JL, Feron O, Dessy C. eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. *Physiol Rev* 2009; 89: 481-534 [PMID: 19342613 DOI: 10.1152/physrev.00042.2007]
  - 39 Abshagen K, Eipel C, Vollmar B. A critical appraisal of the hemodynamic signal driving liver regeneration. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 579-590 [PMID: 22311102 DOI: 10.1007/s00423-012-0913-0]
  - 40 Braet F, Shleper M, Paizi M, Brodsky S, Kopeiko N, Resnick N, Spira G. Liver sinusoidal endothelial cell modulation upon resection and shear stress in vitro. *Comp Hepatol* 2004; 3: 7 [PMID: 15341660 DOI: 10.1186/1476-5926-3-7]
  - 41 Gonzales E, Julien B, Serrière-Lanneau V, Nicou A, Doignon I, Lagoudakis L, Garcin I, Azoulay D, Duclos-Vallée JC, Castaing D, Samuel D, Hernandez-Garcia A, Awad SS, Combettes L, Thevananther S, Tordjmann T. ATP release after partial hepatectomy regulates liver regeneration in the rat. *J Hepatol* 2010; 52: 54-62 [PMID: 19914731 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.10.005]
  - 42 Mortensen KE, Conley LN, Hedegaard J, Kalstad T, Sorensen P, Bendixen C, Revhaug A. Regenerative response in the pig liver remnant varies with the degree of resection and rise in portal pressure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G819-G830 [PMID: 18187521 DOI: 10.1152/aipgi.00179.2007]
  - 43 Cantré D, Schuett H, Hildebrandt A, Dold S, Menger MD, Vollmar B, Eipel C. Nitric oxide reduces organ injury and enhances regeneration of reduced-size livers by increasing hepatic arterial flow. *Br J Surg* 2008; 95: 785-792 [PMID: 18412296 DOI: 10.1002/bjs.6139]
  - 44 Golse N, Bucur PO, Adam R, Castaing D, Sa Cunha A, Vibert E. New paradigms in post-hepatectomy liver failure. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 593-605 [PMID: 23161285 DOI: 10.1007/s11605-012-2048-6]
  - 45 Schoen JM, Wang HH, Minuk GY, Lauth WW. Shear stress-induced nitric oxide release triggers the liver regeneration cascade. *Nitric Oxide* 2001; 5: 453-464 [PMID: 11587560 DOI: 10.1006/niox.2001.0373]
  - 46 Oyama T, Sadamori H, Matsukawa H, Murata H, Umeda Y, Watanabe Y, Ozaki M, Iwagaki H, Tanaka N, Yagi T. Small liver graft regenerates through immediate increase of HGF and IL-6--possible involvement of sinusoidal tensile/shear stress in small liver graft. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 2078-2083 [PMID: 18251163]
  - 47 Mortensen KE, Conley LN, Nygaard I, Sorensen P, Mortensen E, Bendixen C, Revhaug A. Increased sinusoidal flow is not the primary stimulus to liver regeneration. *Comp Hepatol* 2010; 9: 2 [PMID: 20148099 DOI: 10.1186/1476.5926-9-2]
  - 48 Hori T, Uemoto S, Hata T, Gardner LB, Chen F, Baine AM, Nguyen JH. Matrix metalloproteinase-9 after the cold ischemia/reperfusion injury and/or shear stress with portal hypertension: an overview. *Surg Today* 2014; 44: 201-203 [PMID: 23525637 DOI: 10.1007/s00595-013-0554-0]
  - 49 Eipel C, Abshagen K, Ritter J, Cantré D, Menger MD, Vollmar B. Splenectomy improves survival by increasing arterial blood supply in a rat model of reduced-size liver. *Transpl Int* 2010; 23: 998-1007 [PMID: 20302595 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01079.x]
  - 50 Torii T, Miyazawa M, Koyama I. Effect of continuous application of shear stress on liver tissue: continuous application of appropriate shear stress has advantage in protection of liver tissue. *Transplant Proc* 2005; 37: 4575-4578 [PMID: 16387174 DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.10.118]
  - 51 Xu X, Man K, Zheng SS, Liang TB, Lee TK, Ng KT, Fan ST, Lo CM. Attenuation of acute phase shear stress by somatostatin improves small-for-size liver graft survival. *Liver Transpl* 2006; 12: 621-627 [PMID: 16555322 DOI: 10.1002/lt.20630]
  - 52 Yamanaka K, Hatano E, Narita M, Kitamura K, Yanagida A, Asechi H, Nagata H, Taura K, Nitta T, Uemoto S. Olprinone attenuates excessive shear stress through up-regulation of endothelial nitric oxide synthase in a rat excessive hepatectomy model. *Liver Transpl* 2011; 17: 60-69 [PMID: 21254346 DOI: 10.1002/lt.22189]
  - 53 Wen B, Liang J, Deng X, Chen R, Peng P. Effect of fluid shear stress on portal vein remodeling in a rat model of portal hypertension. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 545018 [PMID: 25892988 DOI: 10.1155/2015/545018]

# 同行评价

本文语言浅显易懂, 条理清晰, 逐层推进, 并对国内外研究进展进行了总结. 作者在结论部分提到剪切力在其他疾病中对肝窦内皮细胞的作用, 提示剪切力的研究对肝脏疾病研究的意义.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





## D-二聚体在急性胰腺炎中的特点

张卫平, 吴银亚, 张超杰, 向正国, 李科军, 陈旭峰

### ■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病率有逐年增高趋势, 20%-30%的患者临床经过凶险。相关研究显示D-二聚体(D-dimer, DD)与AP存在相关性, 可能是判断重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)严重程度的敏感指标, 但研究主要集中在轻、重度患者的对比中; 参考新的指南, 本研究对比了轻、中、重3组的患者数据资料, 并结合年龄因素重点研究。

张卫平, 张超杰, 解放军101医院普外科 江苏省无锡市 214000

吴银亚, 向正国, 李科军, 陈旭峰, 解放军101医院消化内科 江苏省无锡市 214000

张卫平, 住院医师, 主要从事普通外科的临床工作。

作者贡献分布: 本研究由张卫平、吴银亚、张超杰、向正国、李科军及陈旭峰完成; 吴银亚参与数据统计; 写作由张卫平独立完成。

通讯作者: 张卫平, 住院医师, 214000, 江苏省无锡市兴源北路101号, 解放军101医院普外科。zwp87@163.com  
电话: 0510-85142394

收稿日期: 2017-01-03

修回日期: 2017-03-08

接受日期: 2017-03-21

在线出版日期: 2017-04-28

### Characteristics of plasma D-dimer level in acute pancreatitis

Wei-Ping Zhang, Yin-Ya Wu, Chao-Jie Zhang, Zheng-Guo Xiang, Ke-Jun Li, Xu-Feng Chen

Wei-Ping Zhang, Chao-Jie Zhang, Department of General Surgery, the 101 Hospital of PLA, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

Yin-Ya Wu, Zheng-Guo Xiang, Ke-Jun Li, Xu-Feng Chen, Department of Gastroenterology, the 101 Hospital of PLA, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei-Ping Zhang, Resident Physician, Department of General Surgery, the 101 Hospital of PLA, 101 Xingyuan North Road, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China. zwp87@163.com

Received: 2017-01-03

Revised: 2017-03-08

Accepted: 2017-03-21

Published online: 2017-04-28

### Abstract

#### AIM

To analyze the relationship between clinical characteristics and plasma D-dimer (DD) level in patients with acute pancreatitis (AP) diagnosed over the past 2 years at the 101 Hospital of PLA.

#### METHODS

From 2014 to 2016, 152 patients diagnosed with AP were divided into three groups according to the severity of illness: a mild acute pancreatitis (MAP) group (111 cases), a moderately severe acute pancreatitis (MSAP) group (52 cases), and a severe acute pancreatitis (SAP) group (9 cases). The correlation of plasma level of D-dimer with Ranson and CTSI scores, length of stay, and hospitalization cost was analyzed.

#### RESULTS

Plasma level of D-dimer was significantly higher in the MSAP and SAP groups than in the MAP group ( $P < 0.01$ ), but there was no significant difference between the MSAP and SAP groups. In addition, hospitalization days and cost differed significantly among the three groups ( $P < 0.01$ ). Plasma level of D-dimer was positively correlated with length of stay, hospitalization cost, Ranson score, and CTSI score ( $r = 0.429, 0.436, 0.402, 0.447$ ).

#### CONCLUSION

Plasma level of D-dimer increases with the increase in the severity of AP, and it positively correlates with hospitalization time, cost, Ranson score, and CTSI score. Plasma level of D-dimer may be used for early evaluation of

### ■同行评议者

江丽萍, 副主任护师, 浙江省中医院护理部; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科; 郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科



the severity of AP.

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

Key Words: Acute pancreatitis; D-dimer; Prognosis

Zhang WP, Wu YY, Zhang CJ, Xiang ZG, Li KJ, Chen XF. Characteristics of plasma D-dimer level in acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1056-1060 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1056.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1056>

## 摘要

### 目的

回顾性分析无锡101医院近2年来急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者D-二聚体(D-dimer, DD)值与临床特点, 探讨DD与病情严重程度的相关性, 为其临床研究提供参考。

### 方法

收集解放军101医院2014-04-01/2016-04-01 AP患者, 记载临床特点, 根据病情分为轻、中、重3组, 分析AP患者DD水平、住院时间、费用、Ranson评分及CT严重度指数(CT severity index, CTSI)评分。

### 结果

符合要求者共172例, 其中轻度急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)组111例, 中度重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)组52例, 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)组9例。DD水平在MSAP、SAP组中明显高于MAP组, 有统计学意义( $P<0.01$ ), 但MSAP组对比SAP组无明显差异; 另外住院天数及费用3组间呈递增, 有统计学差异。将3组患者中年龄 $<60$ 岁分为中青年组, 年龄 $\geq 60$ 岁为老年组, 其中SAP、MSAP两组中老年患者明显高于中青年患者( $P<0.05$ ), SAP组中未见明显差异; 老年患者中MAP、MSAP、SAP 3组DD水平均无统计学差异。DD与住院天数、费用、CTSI分级、Ranson评分系统的相关系数分别为0.429、0.436、0.402、0.447, 呈正相关。

### 结论

DD在AP患者显著增高, 中、重度组尤为明显, 与住院时间、费用、评分呈正相关, 本研究表明血浆DD对AP严重程度的早期判断有一定的意义, 但对于老年AP患者以及对

MSAP和SAP患者的判断效果欠佳。

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

关键词: 急性胰腺炎; D-二聚体; 预测

**核心提要:** 结合新的指南, 本研究回顾分析解放军101医院轻、中、重D-二聚体(D-dimer, DD)值, 并结合年龄因素回顾性研究, 结果表明DD对急性胰腺炎严重程度的早期判断有一定的意义, 但对于老年患者, 以及对中度重症急性胰腺炎与重症急性胰腺炎对比的判断效果欠佳。

张卫平, 吴银亚, 张超杰, 向正国, 李科军, 陈旭峰. D-二聚体在急性胰腺炎中的特点. *世界华人消化杂志* 2017; 25(12): 1056-1060 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1056.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1056>

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的急腹症, 指多种病因引起的胰酶激活, 继以胰腺局部炎症反应为主要特征, 伴或不伴有其他器官功能改变的疾病<sup>[1]</sup>, 其发病率有逐年增高趋势, 大多数患者的病程呈自限性, 20%-30%的患者临床经过凶险<sup>[2]</sup>。微血栓形成致胰腺微循环障碍作为一种持续的损伤机制贯穿AP的整个发展过程, D-二聚体(D-dimer, DD)是继发性纤维蛋白溶解功能亢进的特异性指标之一, 其血浆水平增高可反映体内纤维蛋白水平较高, 有血栓形成的倾向; 另外DD增多, 可促进局部炎症细胞生成, 并促进其释放相关因子, 导致凝血功能亢进, 加重血栓形成<sup>[3]</sup>。相关研究<sup>[4,5]</sup>显示DD与AP存在相关性, 可能是判断重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)严重程度的敏感指标。但主要集中在轻症、重症胰腺炎的对比中<sup>[6,7]</sup>, 本研究回顾分析解放军101医院轻度急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中度重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)、SAP中DD值, 并结合年龄因素, 以探讨DD在与AP诊治过程中的意义, 为其研究提供参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集解放军101医院消化内科2014-04-01/2016-04-01确诊为AP的住院患者, AP诊断标准、胰腺CT分级标准参照中国AP

## ■ 研究前沿

SAP是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症, 对患者的生命安全造成严重影响。DD值能够早期预测AP的严重程度是目前研究的热点, 但DD升高的影响因素众多, 单项检测预测胰腺炎的严重程度特异性欠佳, 仍需进一步研究。

## ■ 相关报道

Kong等研究发现DD值在轻、重度AP患者中有明显差异, 与AP严重程度成相关性, 能及早判断病情发展, 预测疾病预后。

创新盘点

DD值与AP严重程度成相关性,但既往研究主要集中在轻、重度患者的对比中,本文参考新的指南,对比了轻、中、重3组的患者数据资料,并结合年龄因素进行了重点研究。

表 1 一般资料

一般资料	MAP	MSAP	SAP
数量	111	52	9
年龄(岁)	57(21-79)	54(33-67)	67(37-88)
病因			
胆源性	97	35	5
高脂血症	4	10	2
其他	10	7	2
气管切开	0	0	3
手术/腹腔穿刺	0	2	4
真菌感染	0	2	7
死亡	0	0	4(44)
抗生素使用	98%	100%	100%
抗凝治疗	0	2	3

MAP: 轻度急性胰腺炎; MSAP: 中度重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎。

表 2 观察指标

分组	DD(mg/L)	时间(d)	费用(元)	CRP(mg/L)
MAP(111)	1.557 ± 1.198	8.83 ± 2.08	10664 ± 2572	41.45 ± 39.69
MSAP(52)	2.542 ± 2.429	14.10 ± 2.41	22287 ± 4455	56.12 ± 42.09
SAP(9)	3.032 ± 3.012	20.89 ± 4.02	37347 ± 6031	90.85 ± 68.69

MAP: 轻度急性胰腺炎; MSAP: 中度重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎; DD: D-二聚体; CRP: 受体蛋白。

诊治指南<sup>[1]</sup>, 排除标准: (1)相关资料不全者; (2)发病超过24 h者; (3)近期服用抗凝药物者; (4)合并血液系统疾病、恶性肿瘤、严重心肺肝肾器质性病变、结缔组织疾病等; 进行筛选。符合要求者共172例, 男性98例, 女性74例, 年龄21-88岁, 其中胆源性AP 132例, 高三酰甘油血症AP 13例, 其他27例。按CT严重度指数(CT severity index, CTSI)评分>4, Ranson评分>3定为MSAP, 其中有器官衰竭持续48 h以上者定为SAP; 将AP患者分为MAP组、MSAP组和SAP组, 其中MAP组111例, MSAP组52例, SAP组9例。3组一般资料无统计学差异(表1)。

1.2 方法 3组患者均于入院后24 h内采取外周静脉血行血常规、受体蛋白(cAMP receptor protein, CRP)、凝血功能、DD等检测(Destiny max血凝仪, 光学比浊法), 各组患者入院24 h完成Rason评分, 腹部CT检查及CTSI评分; 患者出院后记录住院天数、费用等。

统计学处理 3组患者的血常规、CRP、DD值、住院时间、费用及Rason评分、CTSI评分结果以mean±SD表示, 使用SSPS17.0对

数据进行t检验、相关性检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义。相关性分析, 采用非参数Spearman等相关分析。

2 结果

2.1 3组各项数据比较 DD在MSAP、SAP组中水平明显高于MAP组, 有统计学意义(P<0.01), 但MSAP组对比SAP组无明显差异; 另外住院天数及费用3组间呈递增, 有统计学差异。CRP值明显高于正常值, 但3组间无统计学差异(表2)。

2.2 高龄对DD水平的影响 将3组患者中年龄<60岁分为中青年组, 年龄≥60岁为老年组, 其中SAP、MSAP两组中老年患者明显高于中青年患者, 有统计学意义(MAP: 中青年78例, 老年33例, P = 0.024; MSAP: 中青年25例, 老年27例, P = 0.047), SAP组未见明显差异(中青年4例, 老年5例, P = 0.147)。老年患者中MAP、MSAP、SAP 3组中DD水平均无统计学差异; 中青年患者MSAP组DD水平明显高于SAP组, 有统计学差异, 但MSAP组与SAP组仍无明显

应用要点

DD值对AP严重程度的早期判断有一定的意义, 但对于老年患者, 以及对中度重症急性胰腺炎与SAP对比的判断效果欠佳。另外早期应用抗凝治疗是否对其预后有益是今后的研究方向。

表 3 各组中不同年龄段D-二聚体值的对比

分组	中青年	老年	P值
MAP	1.351 ± 1.304	2.183 ± 1.881	0.024
MSAP	1.722 ± 1.529	2.810 ± 2.796	0.047
SAP	2.712 ± 2.607	3.976 ± 3.964	0.147

MAP: 轻度急性胰腺炎; MSAP: 中度重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎。

差异(表3)。

2.3 DD与住院天数、费用、CT评分、Ranson评分系统的相关性 DD与住院天数、费用、CT评分、Ranson评分系统的相关性检验: DD与住院天数、费用、CTSI分级、Ranson评分系统的相关系数分别为0.429、0.436、0.402、0.447(均 $P < 0.01$ )。

### 3 讨论

DD作为纤溶亢进的分子标志物, 其高低与AP的分类、病情轻重的关系是当前研究的热点<sup>[8-10]</sup>, 本研究回顾性分析解放军101医院2013-2014年间AP临床特点发现, AP患者DD增高, MSAP、SAP比较MAP增高明显, 与相关研究相符<sup>[11]</sup>; 且DD值与住院时间、费用等数据显著相关, 从另一方面说明DD值与AP严重程度相关; 但本研究中MSAP与SAP两组中DD值比较无明显差异, 分析原因可能与样本数、年龄有关; 另外判断MSAP与SAP主要由器官衰竭是否 $>72$  h决定, 也许疾病初期DD检验结果未能准确反映二者区别, 预测效果欠佳。

考虑年龄对DD值的影响<sup>[12]</sup>, 本研究将3组患者分为中青年组、老年组, 数据显示: MAP、MSAP组老年患者DD水平明显高于中青年组, 但在重度组之间未见明显差异, 老年人本身存在增龄性血流动力学异常、凝血和纤溶系统的失衡、血管内皮损伤, 而老年AP患者上述差异更加显著, 与处于高凝状态等因素有关<sup>[13]</sup>。但重度组差异不明显, 且老年患者中MAP、MSAP、SAP 3组DD水平均无统计学差异; 分析原因可能是老年AP患者伴有高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病比例偏高, 致DD水平增高, AP本身所致微循环障碍对DD结果影响程度不及其他因素。

同时研究中, 观察到作为炎症反应标志物的另一个重要指标CRP, AP患者较正常值明显增高, 但其水平并不随疾病严重度的增加而有

显著升高, 各组之间差异无统计学意义。与相关研究结果不符<sup>[14,15]</sup>, 可能与发病时间有关。

本研究回顾性分析了2年内解放军101医院AP诊治情况, 其中发病以胆源性为主, 入院后血DD、CRP结果增高, 其中DD在中、重度组尤为明显, 且与住院时间、费用、评分呈正相关, 研究表明血浆DD对AP严重程度的早期判断有一定的意义(优于CRP), 但因其影响因素较多, 尤其对于老年AP患者及对MSAP和SAP患者的判断效果欠佳。由于本研究系回顾性, 仅仅检测了入院24 h的首次DD结果, 未能系统观察病程中检测结果变化; 且未能对凝血功能、及抗凝治疗作进一步研究, 存在局限性。另外资料整理过程中发现一些问题, 如抗生素使用、早期病因诊断、SAP的多学科联合诊治等尚需要进一步实践。随着对AP的研究进一步深入, 指南的推广; 规范化、个体化的治疗将更好地在基层医院实施。

### 4 参考文献

- 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(2013, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222
- De Waele JJ. Rational use of antimicrobials in patients with severe acute pancreatitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 174-180 [PMID: 21506053 DOI: 10.1055/s-0031-1275529]
- Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-152 [PMID: 18191686 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60107-5]
- Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, Milic N, Bumbasirevic V, Jeremic V, Djukic V, Stefanovic B, Stefanovic B, Milosevic-Zbutega G, Gregoric P. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure. *Pancreas* 2009; 38: 655-660 [PMID: 19436232 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181a66860]
- 孔浩, 丁震, 朱先超, 高晓阳, 孙圣斌, 吴杰, 赵刚, 王春友, 侯晓华. 急性胰腺炎患者血浆D-二聚体变化与病情相关性研究. 中华内科杂志 2007; 46: 1011-1013
- Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. D-dimer as a marker of severity in patients with

### ■名词解释

胰腺炎(AP)分级: 自1992年亚特兰大AP定义及分类标准颁布以来, 学术界一直以“轻症”和“重症”划分AP。近年来, 已有多个胰腺病社团组织有关方面专家和学者, 提出了对AP严重程度新的分级: 例如将AP划分为“轻、中、重”三个等级, 主要是以有无器官功能衰竭和是否为持续性器官衰竭来划分。

#### ■同行评价

本文检测并回顾性分析了无锡101医院近2年来急性胰腺炎患者血浆中DD值, 结合临床资料, 探讨血浆DD与病情严重程度的相关性, 旨在为其临床诊治提供参考依据。

- 7 severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 259-265 [PMID: 21667053 DOI: 10.1007/s00534-011-0414-5]
- 8 曹勇, 吕纯业, 黄林义, 赵勇, 周堃. D-二聚体检测对重症急性胰腺炎的临床意义. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2013; 33: 378-380
- 9 Boskovic A, Pasic S, Soldatovic I, Milinic N, Stankovic I. The role of D-dimer in prediction of the course and outcome in pediatric acute pancreatitis. *Pancreatol* 2014; 14: 330-334 [PMID: 25163808 DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.015]
- 10 Ji L, Lv JC, Song ZF, Jiang MT, Li L, Sun B. Risk factors of infected pancreatic necrosis secondary to severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15: 428-433 [PMID: 27498584 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60043-1]
- 11 Yang N, Zhang DL, Hao JY. Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 633-641 [PMID: 26663012 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60376-9]
- 12 Gomercic C, Gelsi E, Van Gysel D, Frin AC, Ouvrier D, Tonohouan M, Antunes O, Lombardi L, De Galleani L, Vanbiervliet G, Filippi J, Schneider S, Tran A, Hébuterne X. Assessment of D-Dimers for the Early Prediction of Complications in Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 980-985 [PMID: 27253234 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000654]
- 13 Kassim NA, Farid TM, Pessar SA, Shawkat SA. Performance Evaluation of Different d-Dimer Cutoffs in Bedridden Hospitalized Elderly Patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; : [PMID: 27572889 DOI: 10.1177/1076029616665165]
- 14 Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruip MJ, Bounameaux H, Büller HR, Roy PM. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010; 340: c1475 [PMID: 20354012 DOI: 10.1136/bmj.c1475]
- 15 黄志辉, 刘序友, 王捷鹏. 急性胰腺炎患者D-二聚体和C-反应蛋白水平变化及其与MODS相关性研究. *吉林医学* 2014; 35: 5614-5615
- 16 Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, Sahu MK. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark* 2015; 2015: 519534 [PMID: 26345247 DOI: 10.1155/2015/519534]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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。



# 肠胃清方对人结肠癌HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤miR-30a/Beclin1通路的影响

张瑞娟, 许建华, 孙珏, 梁芳, 张勇, 余倩云, 范忠泽

张瑞娟, 上海市普陀区人民医院中医科 上海市 200060

许建华, 孙珏, 梁芳, 张勇, 余倩云, 范忠泽, 上海中医药大学附属普陀医院中医肿瘤科 上海市 200062

张瑞娟, 主治医师, 主要从事中医药治疗肿瘤的研究.

基金项目: 上海市普陀区卫生系统自主创新科研基金资助项目, No. 普KW15204.

作者贡献分布: 此课题由范忠泽与许建华设计; 研究过程由张瑞娟操作完成; 研究所用试剂及分析工具由孙珏与梁芳提供; 数据分析由张瑞娟与张勇完成; 本论文写作由张瑞娟与余倩云完成.

通讯作者: 范忠泽, 教授, 主任医师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院中医肿瘤科.  
ptyutcm@163.com  
电话: 021-22233902

收稿日期: 2017-01-11

修回日期: 2017-03-09

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-28

## Effect of Changweiqing on miR-30a/Beclin1 pathway in subcutaneous xenografts of human colon cell line HCT116/L-OHP in nude mice

Rui-Juan Zhang, Jian-Hua Xu, Jue Sun, Fang Liang, Yong Zhang, Qian-Yun Yu, Zhong-Ze Fan

Rui-Juan Zhang, Department of TCM, Shanghai Putuo District People's Hospital, Shanghai 200060, China

Jian-Hua Xu, Jue Sun, Fang Liang, Yong Zhang, Qian-Yun Yu, Zhong-Ze Fan, Department of TCM Oncology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: Shanghai Putuo District Health System

Innovation Research Fund, No. KW15204.

Correspondence to: Zhong-Ze Fan, Professor, Chief Physician, Department of TCM Oncology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. ptyutcm@163.com

Received: 2017-01-11

Revised: 2017-03-09

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the correlation of miR-30a and autophagy gene Beclin1 with chemoresistance and to explore the possible mechanism for Changweiqing to reverse drug resistance in colon cancer therapy.

### METHODS

A xenograft tumor model of oxaliplatin-resistant human colon cancer cell line HCT116/L-OHP was established in nude mice, and the mice were randomly divided into a control group, an L-OHP (oxaliplatin) group, a Changweiqing group, a low-dose Changweiqing + L-OHP group, and a high-dose Changweiqing + L-OHP group. The expression of miR-30a, Beclin1, and LC3 was evaluated by RT-PCR and immunohistochemistry, and cell apoptosis was evaluated by TUNEL assay.

### RESULTS

The up-regulation of Beclin1 and LC3 expression, down-regulation of miR-30a expression, and decrease of apoptosis were observed in the L-OHP group. However,

### 背景资料

结直肠癌是一种高发的消化系统恶性肿瘤, 据2017年美国癌症预测数据显示: 结直肠癌的发病率及死亡率在美国十大癌症中均位居第3位. 2015年中国癌症总发病429.16万例, 总死亡281.42万例, 结直肠癌位居全国癌症发病及死亡的第5位.

### 同行评议者

霍介格, 主任中医师, 江苏省中医药研究院肿瘤科; 李杰, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科; 禹正杨, 副教授, 南华大学附属第一医院

## ■ 研究前沿

结直肠癌是一种高发的消化系统恶性肿瘤, 目前化疗是主要治疗方法, 但肿瘤化疗耐药严重影响其疗效, 降低患者生存率, 因此探讨肿瘤耐药的机制并寻找有效的逆转药物, 是当前肿瘤研究中的热点和难点。

the down-regulation of Beclin1 and LC3 expression, up-regulation of miR-30a expression, and increase of apoptosis were observed in the Changweiqing plus L-OHP groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ).

## CONCLUSION

L-OHP-induced protective autophagy to reduce apoptosis may be the mechanism of drug resistance. Changweiqing can reverse drug resistance, possibly by inhibiting autophagy and regulating the miR-30a/Beclin1 signal transduction pathway.

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

Key Words: Changweiqing; Oxaliplatin; Colon cancer; miR-30a; Autophagy; Resistance

Zhang RJ, Xu JH, Sun J, Liang F, Zhang Y, Yu QY, Fan ZZ. Effect of Changweiqing on miR-30a/Beclin1 pathway in subcutaneous xenografts of human colon cell line HCT116/L-OHP in nude mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1061-1070 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1061.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1061>

## 摘要

## 目的

本课题旨在分子生物学技术和中医基础理论指导下, 从miRNAs与自噬相关联的角度, 讨论miR-30a与自噬基因*Beclin1*在结肠癌化疗耐药中的相关性, 并探讨肠胃清对miR-30a介导自噬的调控作用及逆转结肠癌耐药的分子机制。

## 方法

建立人结肠癌耐奥沙利铂(L-OHP)细胞株HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤模型, 随机分为空白组、L-OHP组、肠胃清方组、肠胃清方低剂量+L-OHP组、肠胃清方高剂量+L-OHP组。治疗结束后采用RT-PCR、免疫组织化学、Tunnel等研究肠胃清对瘤体组织中miR-30a、Beclin1、LC3的表达及细胞凋亡的影响。

## 结果

奥沙利铂组可见Beclin1、LC3的上调, miR-30a的下调, 细胞凋亡的减少。而肠胃清联用奥沙利铂组可见Beclin1、LC3的下调, miR-30a的上调, 细胞凋亡的增加( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

## 结论

奥沙利铂诱导保护性自噬导致细胞凋亡减少可能是其耐药的机制。肠胃清可通过调控miR-30a/Beclin1通路而抑制自噬逆转结肠癌耐药。

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

关键词: 肠胃清; 奥沙利铂; 结肠癌; miR-30a; 自噬; 耐药

**核心提要:** 研究发现肿瘤细胞可通过自噬途径逃避和修复化疗对细胞的损伤, miRNA可介导肿瘤细胞的自噬活性参与化疗耐药。本研究发现肠胃清通过上调miR-30a的表达抑制其靶基因*Beclin1*而发挥抑制自噬的作用, 从而逆转化疗耐药。

张瑞娟, 许建华, 孙珏, 梁芳, 张勇, 余倩云, 范忠泽. 肠胃清方对人结肠癌HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤miR-30a/Beclin1通路的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(12): 1061-1070 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1061.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1061>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种高发的消化系统恶性肿瘤之一。近年来, 随着物质生活水平提高、膳食结构改变、人口老龄化趋势、内窥镜技术和影像学检查的发展, 结肠癌发病率的上升非常显著, 严重威胁人类的健康。据2017年美国癌症数据显示: 结直肠癌的发病率及死亡率在美国十大癌症中均位居第3位<sup>[1]</sup>。2015年中国癌症总发病429.16万例, 总死亡281.42万例, 结直肠癌位居全国癌症发病及死亡的第5位<sup>[2]</sup>。化疗仍是治疗结直肠癌的主要方法, 但却普遍存在耐药现象, 耐药限制了化疗的疗效甚至导致化疗失败, 因此如何逆转结直肠癌耐药, 提高化疗的敏感性是临床急需解决的课题。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** (1)实验细胞与动物: 人结肠癌耐奥沙利铂细胞株HCT116/L-OHP为实验室本课题组前期自行诱导, 培养于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液(含青霉素、链霉素各100 U/mL)中, 37℃及50 mL/L CO<sub>2</sub>饱和湿度培养箱中常规培养, 培养体系中加入终浓度为5 μg/mL的

L-OHP以维持耐药性, 实验在停用L-OHP培养2 wk后取处于对数生长期的细胞经MTT法检测, 对L-OHP的耐药倍数达8.15倍。Balb/c裸小鼠, ♂, 4-6周龄, 购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 动物许可证号为SCXK(沪): 2008-0016。常规饲养于上海中医药大学附属普陀医院SPF级动物实验室[动物实验室许可证号: SYXK(沪)2008-0055]; (2)实验试剂与仪器: 二氧化碳恒温培养箱(CELL240型), 德国贺利氏公司; 倒置显微镜, 日本Olympus公司; 眼科剪、眼科弯镊, 上海器材厂; 950 mL/L乙醇(分析纯), 上海振兴化工厂; 奥沙利铂, 江苏恒瑞医药股份有限公司; 甲醇(分析纯), 上海振兴化工厂; EDTA, Sigma公司;  $\beta$ -actin抗体, Santa Cruz公司; LC3A/B, Beclin1抗体, Proteintech公司; 辣根过氧化酶标记的羊抗兔, Proteintech Group; RT-PCR, Takara公司; 引物, 南通百奥迈生物技术公司; 中药复方肠胃清由生黄芪30 g、党参15 g、生白术15 g、八月札24 g、薏苡仁30 g、野葡萄藤30 g、红藤30 g、猪苓24 g, 由上海中医药大学中药学院水提制备浸膏粉, 1 g浸膏粉含生药6.06 g。

## 1.2 方法

1.2.1 皮下移植瘤的建立: 取对数生长期HCT116/L-OHP细胞, 将细胞用0.25%胰蛋白酶(Trypsin)消化后收集到离心管中, 然后用磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffered saline, PBS)分别制成浓度为 $2 \times 10^6$ /mL的细胞悬液。取4-6周龄Balb/c ♂裸鼠6只, 体质量 $20 \pm 2$  g。常规消毒裸鼠右前肢的腋部皮下, 用1 mL微量注射器及23号针头吸取HCT116/L-OHP单细胞悬液, 确定针头位于裸小鼠右前肢的腋部皮下后, 注入0.2 mL制备好的单细胞悬液, 术毕酒精棉球压迫穿刺点半分钟, 隔离鼠笼内SPF条件下, 恒温恒湿饲养。经过12-20 d, 待皮下肿瘤生长至直径约100-200 mm<sup>3</sup>左右, 选择肿瘤生长旺盛且无破溃的荷瘤鼠, 作为供瘤鼠, 脱颈椎处死, 皮肤予1%碘伏、750 mL/L乙醇消毒, 小心用眼科剪剪开皮肤, 沿移植瘤包膜小心剥离皮下肿瘤组织, 将剥离的移植瘤块于无菌条件下, 生理盐水冲洗净表面的血污, 去除坏死组织和纤维组织, 将瘤体剪碎至1 mm<sup>3</sup>大小的组织块, 在超净工作台用20号套管针接种于裸小鼠右侧前肢腋部皮下。

1.2.2 分组及给药方式: 待裸鼠皮下移植瘤生

长至150-300 mm<sup>3</sup>时, 选择移植瘤瘤体生长良好、无出血坏死、瘤周无感染病灶的50只荷瘤鼠作为实验模型, 并随机分为5组, 每组各10只, 分别是: 空白组(Control): 腹腔注射蒸馏水(每周一、三、五各1次), 生理盐水灌胃(每周一、二、三、四、五各1次); 奥沙利铂组(L-OHP): 腹腔注射奥沙利铂5 mg/kg(每周一、三、五各1次), 生理盐水灌胃(每周一、二、三、四、五各1次); 肠胃清组(H-CWQ): 肠胃清高剂量13.42 g/kg灌胃(每周一、二、三、四、五各1次), 腹腔注射蒸馏水(每周一、三、五各1次); 肠胃清低剂量联合奥沙利铂组(L-CWQ+L-OHP): 肠胃清低剂量6.71 g/kg灌胃, (每周一、二、三、四、五各1次), 腹腔注射奥沙利铂5 mg/kg(每周一、三、五各1次); 肠胃清高剂量联合奥沙利铂组(H-CWQ+L-OHP): 肠胃清高剂量13.42 g/kg灌胃(每周一、二、三、四、五各1次), 腹腔注射奥沙利铂5 mg/kg(每周一、三、五各1次), 各组给药时间均为4 wk。本实验体内奥沙利铂给药采用最大耐受剂量概念(maximum tolerated dose, MTD), 是指动物能够耐受的而不引起动物死亡的最高剂量, 根据前期研究发现裸鼠对奥沙利铂的MTD为10 mg/kg, 故采用其半剂量给药即5 mg/kg, 肠胃清给药根据人与小鼠等效剂量换算公式计算<sup>[3]</sup>。

1.2.3 免疫组织化学检测蛋白表达: 将瘤体组织置于石蜡之中, 进行冷冻, 使石蜡变成固态; 置于石蜡切片机上切片, 将石蜡切片置于烘箱中58 ℃烤2-4 h, 石蜡切片常规二甲苯, 乙醇脱蜡至水, PBS洗3 min $\times$ 3 min; 用柠檬酸钠抗原修复液, pH 6.0煮沸热修复(95 ℃ 15 min), 保温15 min, 室温自然冷却, PBS洗3 min $\times$ 3 min; 3%的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>抑制内源性过氧化物酶室温下孵育10 min; PBS洗3 min $\times$ 3 min, 10%正常胎牛血清室温孵育30 min, PBS洗3 min $\times$ 3 min; 一抗4 ℃, 孵育过夜; PBS洗3 min $\times$ 3 min; 二抗37 ℃孵育1.5 h, PBS洗3 min $\times$ 3 min; DAB显色3-5 min; 苏木素复染30 s, 盐酸酒精分化1 s; 脱水吹干后, 树脂封片; 镜下观察, 细胞核呈紫蓝色, 阳性细胞显示为棕黄色或黄色。Beclin1阳性表达于细胞浆, LC3阳性表达于细胞浆、细胞间质和细胞核。免疫组织化学阳性细胞用Image Proplus 6.0数码医学图像分析系统定量分析测定, 每张切片在200倍光镜下随机观察3

## ■ 相关报道

Zou等发现miR-30a通过抑制Beclin1表达增加子宫颈癌HeLa细胞对顺铂的敏感性, 同时体内实验发现V-miR-30a可减小裸鼠肝癌Heps细胞移植瘤的瘤体体积而增加顺铂抑制肿瘤的疗效。



### ■创新盘点

本实验构建结肠癌耐奥沙利铂细胞HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤的动物模型, 可更好模拟体内化疗耐药的特征, 观察中药复方肠胃清通过对miR-30a/Beclin1通路的调控, 逆转结肠癌化疗耐药的作用及机制。

个具有代表性的视野, 阳性率以积分光密度值(IOD/AREA)来表示。

**1.2.4 实时荧光定量PCR检测Beclin1的表达:** 取移植瘤组织移入匀浆机中, 运用TRIzol法抽提总RNA, 逆转录成cDNA, 按PrimeScript<sup>®</sup> RT reagent Kit(Perfect Real Time)反转录试剂盒说明书进行反应, 得到的cDNA进一步进行PCR实验。Beclin1引物序列: 上游引物: 5'CTGAGGGATGGAAGGGTCTA3', 下游引物: 5'CCTGGGCTGTGGTAAGTAATG3'。PCR反应体系: 实验结果运用使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法测定了各组细胞中mRNA的相对表达水平。计算公式:  $\Delta Ct = \text{检测基因Ct值的平均值} - \text{管家基因}(\beta\text{-actin})\text{Ct值得平均值}$ 。  $\Delta\Delta Ct = \text{待测组}\Delta Ct - \text{对照组}\Delta Ct$ 。因此待测基因的表达量由 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 来进行计算。结果表示mRNA在实验组于空白组的表达倍数。

**1.2.5 实时荧光定量PCR检测mRNAmiR-30a的表达:** 取移植瘤组织移入匀浆机中, 运用TRIzol法抽提miRNA, 总miRNA逆转录为cDNA按One Step PrimeScript<sup>®</sup> miRNA cDNA Synthesis Kit(Perfect Real Time)反转录试剂盒说明书进行反应。实验结果运用使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法测定了各组细胞中miRNA的相对表达水平。miR-30a-5p引物序列: 上游引物: 5'TGTAAACATCCTCGACTGGAAG3'。计算公式:  $\Delta Ct = \text{检测基因(miR-30a等)Ct值的平均值} - \text{管家基因(U6 snRNA)Ct值得平均值}$ 。  $\Delta\Delta Ct = \text{待测组}\Delta Ct - \text{对照组}\Delta Ct$ 。因此待测基因的表达量由 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 来进行计算。结果表示miRNA在实验组于空白组的表达倍数。

**1.2.6 原位末端转移酶标记法(TUNEL法)检测细胞凋亡:** 脱蜡和水合: 二甲苯 I (15 min), 二甲苯 II (15 min), 二甲苯 III (15 min), 无水酒精(5 min), 无水酒精(5 min), 95%酒精(5 min), 75%酒精(5 min), TBS漂洗(5 min×3 min), 小心干燥样品周围的玻片部分; 样品透性处理: 用PH = 8.0的Tris-HCl稀释蛋白酶K至20 μg/mL, 组织用100 μL的蛋白酶K覆盖, 室温孵育20-30 min, TBS漂洗(5 min×3 min); 灭活内源过氧化物酶: 用甲醇按1:10稀释30%的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>到3%, 组织以100 μL 3%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>覆盖, 室温孵育5 min, TBS漂洗(5 min×3 min), 小心不要干燥样品周围的玻片部分, 平衡及标记反应(TdT酶用之前要离心, 使管壁的液体离到下面), 5×TdT平衡缓冲

液用dh20溶液按1:5稀释, 以100 μL 1×TdT平衡缓冲室温孵育10-30 min, 同时准备标记反应混合物, 小心吸去样品上多余的平衡缓冲液, 立即加入TdT标记反应混合物, 每个样品60 μL(以完全覆盖组织为宜), 37℃孵育1.5 h; 标记反应的终止: 用TBS洗涤(5 min×3 min), 以终止缓冲液100 μL室温孵育5min, TBS再次洗涤(5 min×3 min), 让多余液体流干, 检测以100 μL封闭缓冲液室温孵育10 min, 以封闭缓冲液稀释50×偶联物按1:50稀释, 小心吸去样品上封闭缓冲液, 注意不要接触到样品, 并立即加100 μL偶联物, 37℃孵育30 min, TBS漂洗(5 min×3 min), 让多余液体流干, 滴加DAB溶液, 在显微镜下控制显色, 阳性明显且无背景, 用dh20溶液终止显色; 复染: 用苏木精复染1 min, 水洗5 min, 盐酸酒精分化1 s, 返蓝15 min; 脱水透明: 75%酒精(5 min), 90%酒精(5 min), 95%酒精(5 min), 无水酒精(5 min), 二甲苯 I (10 min), 二甲苯 II (10 min), 二甲苯 III (10 min)封片, 滴中性树脂, 加盖玻片。镜下观察块状棕黄色为阳性表达, 阳性定位为细胞核。阳性率分析同免疫组织化学法。

**统计学处理** 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 数据用mean±SD表示。两独立样本均数比较采用Independent-Samples *t* Test分析; 若数据具备正态性和方差齐性, 多样本均数比较采用one-way ANOVA分析, 组间两两比较采用SNK-*q*和LSD法检验; 若数据不具备正态性和方差齐性, 则进行Welch检验, 组间两两比较采用Dunnett's *T*3法检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肠胃清对皮下移植瘤Beclin1、LC3表达的影响** 实验结果发现L-OHP组Beclin1、LC3蛋白表达高于Control组, 有显著性差异( $P < 0.01$ ), 提示奥沙利铂可以上调Beclin1、LC3的表达, 诱导肿瘤发生自噬现象; H-CWQ+L-OHP组和L-CWQ+L-OHP组Beclin1、LC3蛋白表达低于L-OHP组, 有显著性差异( $P < 0.01$ ), H-CWQ+L-OHP组低于L-CWQ+L-OHP组, 有显著性差异( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。提示肠胃清可以下调Beclin1、LC3的表达, 抑制自噬现象, 并存在量效关系(表1, 图1)。

**2.2 肠胃清对皮下移植瘤Beclin1 mRNA表达的**

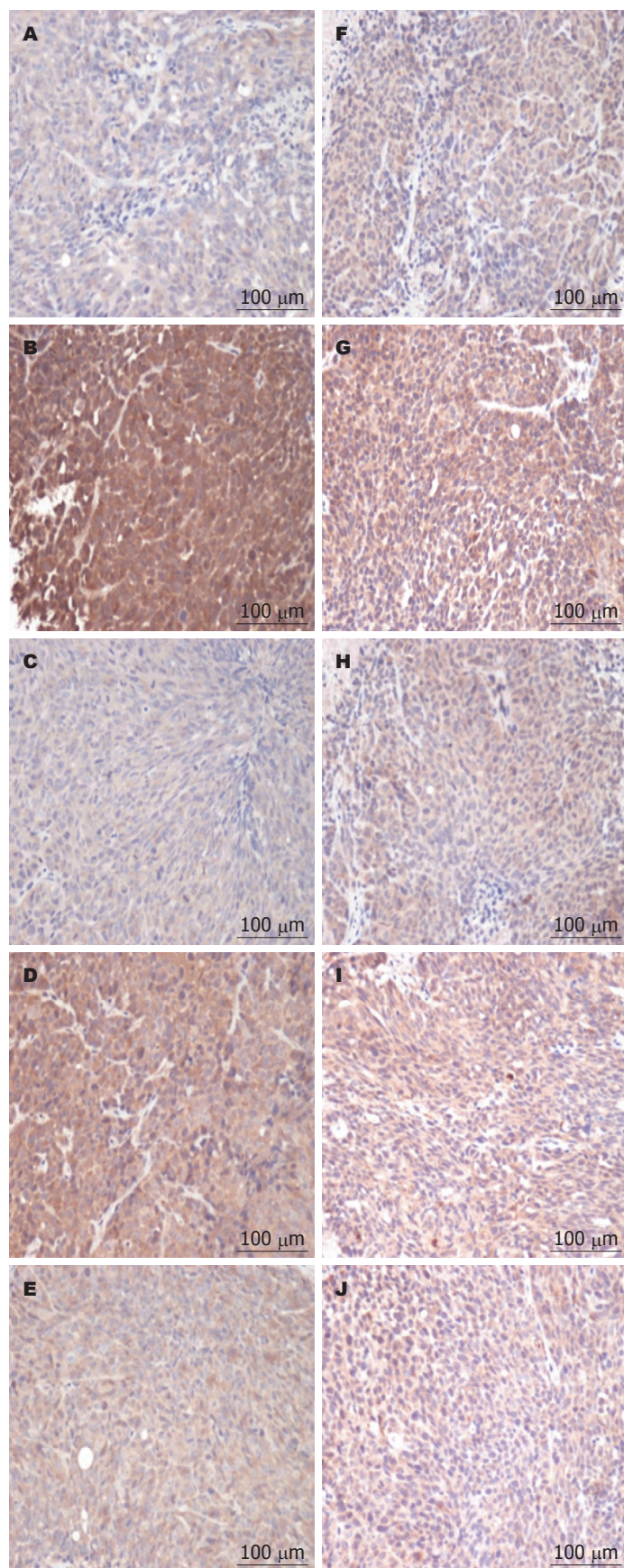


图 1 各组裸鼠皮下移植瘤Beclin1、LC3蛋白表达(SP法×200). A-E: Beclin1蛋白表达; F-J: LC3蛋白. A, F: Control; B, G: L-OHP组; C, H: H-CWQ; D, I: L-CWQ+L-OHP; E, J: H-CWQ+L-OHP.

#### 应用要点

本文以结肠癌耐奥沙利铂细胞、裸鼠结肠癌皮下移植瘤模型为研究对象, 阐明肠胃清逆转结肠癌耐药的分子机制及新的作用靶点, 为其在现代医学中进一步开发应用、研制新的高效低毒的抗肿瘤药物提供实验依据。



■ 名词解释

自噬: 自体吞噬, 其特征是细胞内出现大量双层膜自吞噬泡, 吞噬泡内为胞质及受损的细胞器。肿瘤细胞在接触细胞毒药物后能够利用自噬而保持生存, 自噬发挥着保护肿瘤细胞逃避凋亡的作用而导致化疗耐药。

表 1 各组裸鼠移植瘤Beclin1、LC3蛋白表达的比较 (n = 3, mean ± SD)

分组	积分光密度值(IOD/AREA)	
	Beclin1	LC3
Control	0.001305 ± 0.000151 <sup>de</sup>	0.009182 ± 0.000850 <sup>df</sup>
L-OHP	0.169267 ± 0.053629 <sup>bf</sup>	0.052316 ± 0.010591 <sup>bf</sup>
H-CWQ	0.001532 ± 0.000011 <sup>de</sup>	0.004219 ± 0.001838 <sup>df</sup>
L-CWQ+L-OHP	0.088280 ± 0.005248 <sup>bde</sup>	0.036624 ± 0.003779 <sup>bdf</sup>
H-CWQ+L-OHP	0.042582 ± 0.001552 <sup>ad</sup>	0.021698 ± 0.000818 <sup>bd</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs Control; <sup>c</sup>P<0.01 vs L-OHP; <sup>d</sup>P<0.05, <sup>e</sup>P<0.01 vs H-CWQ+L-OHP.

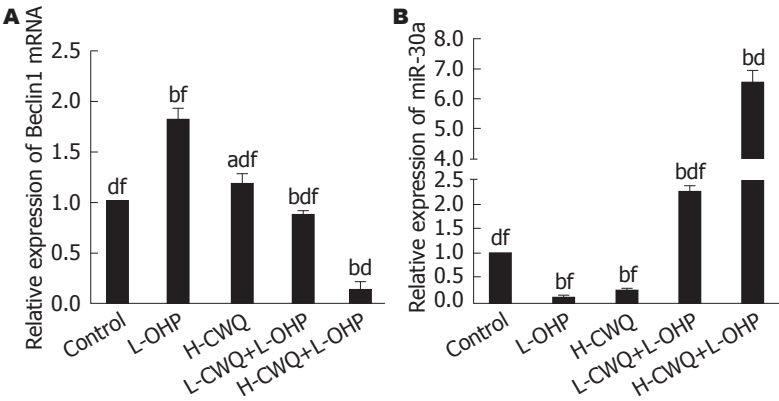


图 2 各组裸鼠移植瘤Beclin1 mRNA及miR-30a表达的比较. A: Beclin1 mRNA; B: miR-30a. <sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs Control; <sup>d</sup>P<0.01 vs L-OHP; <sup>e</sup>P<0.01 vs H-CWQ+L-OHP.

影响 实验结果显示与Control组比较, L-OHP组Beclin1 mRNA表达倍数高于Control组, 有显著性差异( $P<0.01$ ), 提示奥沙利铂可以上调Beclin1 mRNA的表达, 诱导肿瘤发生自噬现象; H-CWQ+L-OHP组和L-CWQ+L-OHP组Beclin1 mRNA表达低于L-OHP组, 有显著性差异( $P<0.01$ ); H-CWQ+L-OHP组低于L-CWQ+L-OHP组, 有显著性差异( $P<0.01$ ). 提示肠胃清可以下调Beclin1 mRNA的表达, 抑制自噬现象, 并存在量效关系(表2, 图2).

2.3 肠胃清对皮下移植瘤miR-30a表达的影响 实验结果显示与Control组比较, L-OHP组miR-30a表达倍数低于Control组, 有显著性差异( $P<0.01$ ), 提示奥沙利铂可以下调miR-30a的表达; H-CWQ+L-OHP组和L-CWQ+L-OHP组miR-30a表达高于L-OHP组, 有显著性差异( $P<0.01$ ); H-CWQ+L-OHP组高于L-CWQ+L-OHP组, 有显著性差异( $P<0.01$ ). 提示肠胃清可以上调miR-30a的表达, 通过抑制miR-30a的靶基因Beclin1发挥抑制自噬的作用, 并存在量效关系(表2, 图2).

2.4 肠胃清对皮下移植瘤细胞凋亡的影响 细胞凋亡阳性率分析发现H-CWQ+L-OHP组、L-CWQ+L-OHP组、L-OHP组、H-CWQ组均高于Control组, 有显著性差异( $P<0.01$ ); H-CWQ+L-OHP组、L-CWQ+L-OHP组高于L-OHP组, 有显著性差异( $P<0.01$ ); H-CWQ+L-OHP组高于L-CWQ+L-OHP组, 有显著性差异( $P<0.01$ ). 提示肠胃清联合L-OHP可促进细胞凋亡, 提高L-OHP的疗效, 并存在量效关系(表2, 图3).

3 讨论

目前结直肠癌的治疗方法包括手术、化疗、放疗、分子靶向药物及中医药治疗等, I期的结直肠癌患者五年生存率90%以上, 而II期仅50%<sup>[4]</sup>. 化疗可以杀灭微小转移灶, 减少复发, 还可使不能手术切除的肿瘤缩小而获得手术机会, 对于丧失手术治愈机会的患者进行姑息化疗可延长其生存期. 结直肠癌的化疗药物主要有5-氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂等, 其中奥沙利铂是二氨基环己烷的第三代铂类复



表 2 各组裸鼠移植瘤Beclin1、miR-30a表达及细胞凋亡的比较 ( $n = 3$ , mean  $\pm$  SD)

分组	Beclin1(2 <sup>-<math>\Delta\Delta</math>CT</sup> )	miR-30a(2 <sup>-<math>\Delta\Delta</math>CT</sup> )	积分光密度值(IOD/AREA)
Control	1.000 $\pm$ 0.0000 <sup>df</sup>	1.000 $\pm$ 0.0000 <sup>df</sup>	0.35 $\pm$ 0.01 <sup>df</sup>
L-OHP	1.8150 $\pm$ 0.1012 <sup>bf</sup>	0.0872 $\pm$ 0.0071 <sup>bf</sup>	0.53 $\pm$ 0.02 <sup>bf</sup>
H-CWQ	1.1647 $\pm$ 0.1009 <sup>adf</sup>	0.2102 $\pm$ 0.0194 <sup>bf</sup>	0.40 $\pm$ 0.06 <sup>cf</sup>
L-CWQ+L-OHP	0.4383 $\pm$ 0.0612 <sup>bdf</sup>	2.2345 $\pm$ 0.1171 <sup>bdf</sup>	0.77 $\pm$ 0.04 <sup>bdf</sup>
H-CWQ+L-OHP	0.1303 $\pm$ 0.0932 <sup>bd</sup>	6.4980 $\pm$ 0.4502 <sup>bd</sup>	1.04 $\pm$ 0.03 <sup>bd</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Control; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs L-OHP; <sup>f</sup> $P < 0.01$  vs H-CWQ+L-OHP.

合药物, 通过阻断肿瘤细胞DNA的复制转录诱导细胞凋亡来发挥其细胞毒性。目前化疗是肿瘤治疗中较为重要的治疗方法, 但50%以上的肿瘤细胞会对化疗产生耐药, 据估计90%以上的肿瘤死亡病例与化疗耐药有关<sup>[5,6]</sup>。耐药是多因素多机制共同作用的结果, 深入探讨肿瘤耐药产生的机制并寻找有效的逆转药物, 是当前肿瘤研究中的热点和难点。

肠胃清由生黄芪、党参、生白术、八月札、薏苡仁、野葡萄藤、红藤、猪苓组成, 全方具有健脾理气、燥湿解毒之功。前期研究发现肠胃清口服液加化疗组对晚期胃肠癌患者临床证候、生存质量改善情况优于单纯化疗组( $P < 0.05$ ), 生存期较单纯化疗组长( $P < 0.05$ ), 治疗后不良反应较单纯化疗组减轻( $P < 0.05$ ); 肠胃清口服液加化疗组治疗后可降低外周血多药耐药基因(mdr1 mRNA)、细胞角蛋白(cytokeratin, CK)CK20 mRNA的表达( $P < 0.05$ ), 提示中药肠胃清对胃肠癌化疗有增效作用, 其机制与逆转肿瘤耐药有关, 并具有改善患者临床症状、提高生存质量的作用<sup>[7]</sup>。肠胃清能协同L-OHP导致DNA损伤加重和干扰DNA复制而抗肿瘤<sup>[8]</sup>。肠胃清药物血清能有效地逆转人结肠癌耐奥沙利铂细胞株HCT116/L-OHP对奥沙利铂的耐药, 改变细胞周期分布, 诱导细胞凋亡<sup>[9]</sup>。

自噬, 是指自体吞噬, 由科学家Ashford和Porten在1962年用电子显微镜观察到的一种现象<sup>[10]</sup>, 自噬主要分为三种类型: 大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬(chaperonmediate-autophagy, CMA)。其中大自噬的发生过程为: (1)起始阶段: 在饥饿、生长因子缺乏、氧化应激、放化疗损伤等情况下, 线粒体、粗面内质网的非核糖体区域、高尔基体等来源的自噬体膜脱落形成隔膜, 包绕需要被降解的物质;

(2)延伸阶段: 分隔膜逐渐延伸, 将要被降解的内容物完全包绕形成自噬体; (3)融合阶段: 自噬体通过细胞骨架微管系统运输至溶酶体, 并与之融合形成自噬溶酶体并降解其内成分, 自噬体膜脱落后循环再利用。而小自噬与大自噬有相似的包绕过程, 但小自噬中的被降解物可直接被自身溶酶体膜内陷所摄取。CMA则需要被降解的可溶性蛋白质和分子伴侣蛋白形成复合物转运入溶酶体, 进而引起目标蛋白质的降解。通常所说的“细胞自噬”是指大自噬<sup>[11-14]</sup>。近年来研究<sup>[15]</sup>发现肿瘤中存在自噬活性的改变, 肿瘤细胞可通过自噬的途径逃避和修复化疗对细胞的损伤, 肿瘤中自噬信号通路与凋亡通路相互影响。研究<sup>[16-19]</sup>发现多种化疗药物如奥沙利铂、顺铂、多柔比星、长春新碱等均可诱导肿瘤细胞发生自噬, 并提示自噬可导致化疗耐药。采用对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)不同浓度耐药的细胞株SW480, 发现随着耐药浓度的增加, 结直肠癌细胞的自噬水平也逐渐增加, 而5-Fu对其抑制率却相应降低, 说明细胞自噬参与结直肠癌细胞对5-Fu的耐药<sup>[20]</sup>。通过ATG7干扰抑制自噬可增加顺铂对食管癌细胞诱导的细胞凋亡, 提示抑制自噬可能是治疗食管癌的潜在治疗方法<sup>[21]</sup>。5-Fu能诱导肺癌A549细胞的自噬, 采用自噬抑制剂3-MA或siATG7预处理癌细胞抑制自噬后可增强5-Fu诱导的caspase依赖性细胞凋亡<sup>[22]</sup>。

研究<sup>[23]</sup>证实miRNA参与化疗耐药, 其有望成为重要的肿瘤耐药相关分子标志物及治疗靶点。研究发现在乳腺癌细胞MCF-7中, miR-101可抑制4-羟三苯氧胺(4-OHT)诱导的自噬活性, 而增加细胞死亡, 其抑制效应的机制的一部分可能与通过抑制RAB5A、STMN1和ATG4D介导的自噬有关。miR-205是一种抑制肿瘤的miRNA, miR-205在前列腺癌细胞中可抑制自

#### 同行评价

本文是在前期基础上的深入研究, 实验思路可行, 方法科学, 特别是探讨了中药复方肠胃清通过miRNA及自噬介导化疗耐药这一临床难题, 有一定的创新性和较好的学术价值。

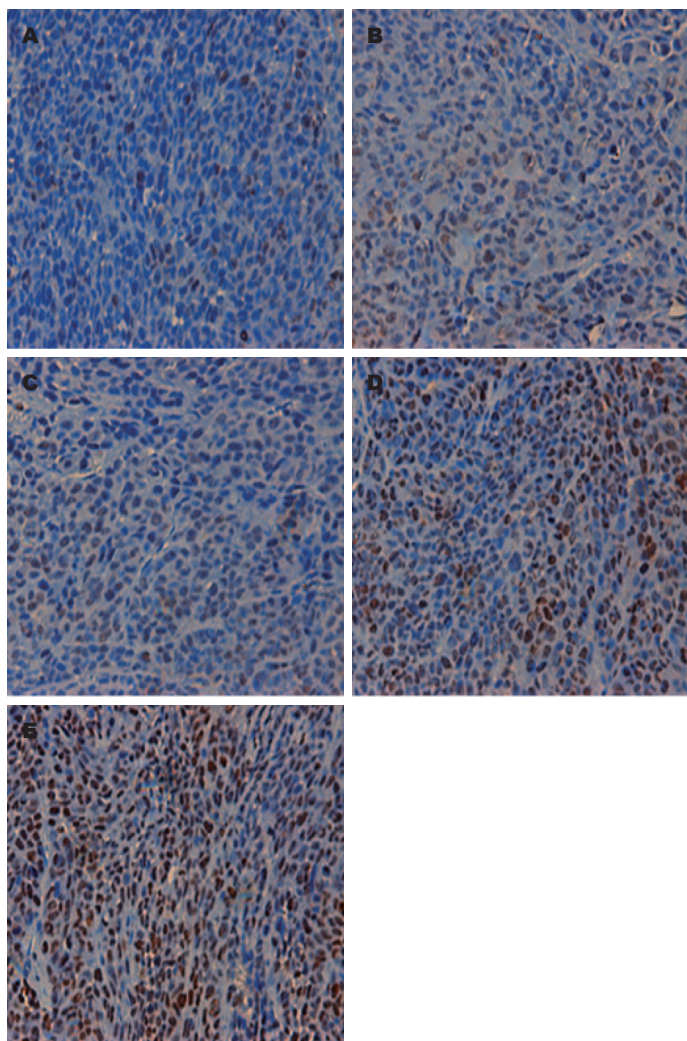


图 3 各组裸鼠皮下移植瘤检测细胞凋亡(Tunel法 × 400). A: Control; B: L-OHP组; C: H-CWQ; D: L-CWQ+L-OHP; E: H-CWQ+L-OHP.

噬通量并增强顺铂的细胞毒性<sup>[24]</sup>. miR-21的表达下调增加了白血病细胞K562和KYO-1依托泊苷或阿霉素的细胞化疗敏感性<sup>[25]</sup>. miR-30a通过下调Beclin1和ATG5抑制慢性粒细胞白血病细胞的自噬, 提高白血病细胞对伊马替尼的药物敏感性和促进线粒体依赖的细胞凋亡<sup>[26]</sup>. miR-30a通过抑制Beclin1表达增加宫颈癌HeLa细胞对顺铂的敏感性, 同时体内实验发现V-miR-30a可减小裸鼠肝癌Heps细胞移植瘤的瘤体体积而增加顺铂抑制肿瘤的疗效<sup>[27]</sup>. 目前发现中药可调控miRNA及其相应靶基因或靶蛋白发挥逆转耐药的作用, 为深入研究中药通过miRNA途径逆转耐药开辟了新领域. 研究<sup>[28]</sup>发现姜黄素中药单体干预人肺腺癌耐药细胞株A549/DDP后可降低的其miR-186的表达水平, 转染miR-186类似物后抑制姜黄素诱导的细胞凋亡. 表没食子儿茶素没

食子酸酯(epigallocatechingallate, EGCG), 是从茶叶中分离的儿茶素类单体, 是茶多酚生物活性的主要成份, 研究发现EGCG可影响人肝癌HepG2细胞中miRNA的表达, 其中有13个上调和48个表达下调. 其中, EGCG可上调miR-16抑制Bcl-2的表达介导细胞凋亡的效应<sup>[29]</sup>. 雷公藤甲素通过调节miR-21的表达, 增加白血病多药耐药细胞株K562/A02对阿霉素的敏感性<sup>[30]</sup>.

本实验构建结肠癌耐奥沙利铂细胞HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤的动物模型, 可更好模拟体内化疗耐药的特征, 以研究肠胃清对结肠癌化疗耐药的逆转作用. 前期研究结果表明: 肠胃清联合奥沙利铂可抑制裸鼠结肠癌皮下移植瘤的生长, 减轻瘤质量, 增加瘤体抑制率及瘤质量抑制率, 并存在量效关系. 提示肠胃清可有效逆转结肠癌细胞HCT116/

L-OHP裸鼠皮下移植瘤模型的耐药性, 增加奥沙利铂的疗效<sup>[31]</sup>. 接下来进一步研究肠胃清逆转耐药的机制, 结果发现奥沙利铂上调Beclin1、LC3蛋白和Beclin1 mRNA的表达, 激活肿瘤发生自噬, 而肠胃清联用奥沙利铂后可下调Beclin1、LC3蛋白和Beclin1 mRNA的表达, 提示肠胃清有抑制自噬的作用, 同时发现联用后可增加细胞凋亡, 并存在量效关系, 说明肠胃清通过抑制细胞自噬而促进细胞凋亡, 增加奥沙利铂疗效. 同时研究发现奥沙利铂可下调miR-30a的表达, 肠胃清联用奥沙利铂后可上调miR-30a的表达, 推测肠胃清可能是通过对miR-30a/Beclin1通路的调控, 上调miR-30a的表达抑制其靶基因Beclin1而发挥抑制自噬的作用, 从而逆转耐药, 为探索肠胃清逆转耐药新的作用靶点及临床应用提供实验依据.

#### 4 参考文献

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 黄继汉, 陈志扬, 孙瑞元. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算. *中国临床药理学与治疗学* 2004; 9: 1069-1072
- O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420-1425 [PMID: 15467030 DOI: 10.1093/jnci/djh275]
- Palmeira A, Sousa E, Vasconcelos MH, Pinto MM. Three decades of P-gp inhibitors: skimming through several generations and scaffolds. *Curr Med Chem* 2012; 19: 1946-2025 [PMID: 22257057 DOI: 10.2174/092986712800167392]
- Higgins CF. Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters. *Nature* 2007; 446: 749-757 [PMID: 17429392 DOI: 10.1038/nature05630]
- 许建华, 范忠泽, 孙珏, 朱美华, 费瑞银, 韩建宏, 石晓兰, 李朝衡, 张勇. 肠胃清治疗晚期胃癌及对外周血MDR1 mRNA的影响. *上海中医药杂志* 2007; 41: 40-42
- 陆海, 范忠泽, 孙珏, 王金玉, 许建华. 肠胃清对逆转耐草酸铂结肠癌细胞的DNA损伤切除修复机制研究. *全国中西医结合肿瘤学术大会*, 2010
- 余文燕, 孙珏, 许建华, 王国娟, 张瑞娟, 范忠泽. 肠胃清药物血清协同奥沙利铂对人结肠癌耐药细胞增殖及凋亡的影响. *中国实验方剂学杂志* 2013; 19: 182-186
- Kim EH, Sohn S, Kwon HJ, Kim SU, Kim MJ, Lee SJ, Choi KS. Sodium selenite induces superoxide-mediated mitochondrial damage and subsequent autophagic cell death in malignant glioma cells. *Cancer Res* 2007; 67: 6314-6324 [PMID: 17616690 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4217]
- Hussey S, Terebiznik MR, Jones NL. Autophagy: healthy eating and self-digestion for gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 496-506 [PMID: 18493203 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181617895]
- Saftig P, Beertsen W, Eskelinen EL. LAMP-2: a control step for phagosome and autophagosome maturation. *Autophagy* 2008; 4: 510-512 [PMID: 18376150]
- Klionsky DJ. Why just eat in, when you can also eat out? *Autophagy* 2013; 9: 119 [PMID: 23159909 DOI: 10.4161/auto.22915]
- Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol* 2010; 221: 3-12 [PMID: 20225336 DOI: 10.1002/path.2697]
- Abedin MJ, Wang D, McDonnell MA, Lehmann U, Kelekar A. Autophagy delays apoptotic death in breast cancer cells following DNA damage. *Cell Death Differ* 2007; 14: 500-510 [PMID: 16990848 DOI: 10.1038/sj.cdd.4402039]
- Tan S, Peng X, Peng W, Zhao Y, Wei Y. Enhancement of oxaliplatin-induced cell apoptosis and tumor suppression by 3-methyladenine in colon cancer. *Oncol Lett* 2015; 9: 2056-2062 [PMID: 26137012 DOI: 10.3892/ol.2015.2996]
- Sun Y, Jin L, Liu JH, Sui YX, Han LL, Shen XL. Interfering EZH2 Expression Reverses the Cisplatin Resistance in Human Ovarian Cancer by Inhibiting Autophagy. *Cancer Biother Radiopharm* 2016; 31: 246-252 [PMID: 27610467 DOI: 10.1089/cbr.2016.2034]
- Xu XD, Zhao Y, Zhang M, He RZ, Shi XH, Guo XJ, Shi CJ, Peng F, Wang M, Shen M, Wang X, Li X, Qin RY. Inhibition of Autophagy by Deguelin Sensitizes Pancreatic Cancer Cells to Doxorubicin. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii E370 [PMID: 28208617 DOI: 10.3390/ijms18020370]
- Liang B, Liu X, Liu Y, Kong D, Liu X, Zhong R, Ma S. Inhibition of autophagy sensitizes MDR-phenotype ovarian cancer SKVCR cells to chemotherapy. *Biomed Pharmacother* 2016; 82: 98-105 [PMID: 27470344 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.04.054]
- 胡万乐, 何占红, 蒋芳, 刘长宝. 5-Fu诱导人大肠癌SW480细胞株耐药与自噬活性的变化. *中国中西医结合外科杂志* 2013; 19: 279-282
- Zhu L, Du H, Shi M, Chen Z, Hang J. ATG7 deficiency promote apoptotic death induced by Cisplatin in human esophageal squamous cell carcinoma cells. *Bull Cancer* 2013; 100: 15-21 [PMID: 23823853 DOI: 10.1684/bdc.2013.1749]
- Pan X, Zhang X, Sun H, Zhang J, Yan M, Zhang H. Autophagy inhibition promotes 5-fluorouracil-induced apoptosis by stimulating ROS formation in human non-small cell lung cancer A549 cells. *PLoS One* 2013; 8: e56679 [PMID: 23441212 DOI: 10.1371/journal.pone.0056679]
- Frankel LB, Wen J, Lees M, Høyer-Hansen M, Farkas T, Krogh A, Jäättelä M, Lund AH. microRNA-101 is a potent inhibitor of autophagy. *EMBO J* 2011; 30: 4628-4641 [PMID: 21915098 DOI: 10.1038/emboj.2011.331]
- Pennati M, Lopergolo A, Profumo V, De Cesare M, Sbarra S, Valdagni R, Zaffaroni N, Gandellini P, Folini M. miR-205 impairs the autophagic flux



- and enhances cisplatin cytotoxicity in castration-resistant prostate cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2014; 87: 579-597 [PMID: 24370341 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.009]
- 25 Seca H, Lima RT, Lopes-Rodrigues V, Guimaraes JE, Almeida GM, Vasconcelos MH. Targeting miR-21 induces autophagy and chemosensitivity of leukemia cells. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1135-1143 [PMID: 23834154 DOI: 10.2174/13894501113149990185]
- 26 Yu Y, Yang L, Zhao M, Zhu S, Kang R, Vernon P, Tang D, Cao L. Targeting microRNA-30a-mediated autophagy enhances imatinib activity against human chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2012; 26: 1752-1760 [PMID: 22395361 DOI: 10.1038/leu.2012.65]
- 27 Zou Z, Wu L, Ding H, Wang Y, Zhang Y, Chen X, Chen X, Zhang CY, Zhang Q, Zen K. MicroRNA-30a sensitizes tumor cells to cis-platinum via suppressing beclin 1-mediated autophagy. *J Biol Chem* 2012; 287: 4148-4156 [PMID: 22157765 DOI: 10.1074/jbc.M111.307405]
- 28 Zhang J, Zhang T, Ti X, Shi J, Wu C, Ren X, Yin H. Curcumin promotes apoptosis in A549/DDP multidrug-resistant human lung adenocarcinoma cells through an miRNA signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 399: 1-6 [PMID: 20627087 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.07.013]
- 29 Tsang WP, Kwok TT. Epigallocatechin gallate up-regulation of miR-16 and induction of apoptosis in human cancer cells. *J Nutr Biochem* 2010; 21: 140-146 [PMID: 19269153 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2008.12.003]
- 30 Li H, Hui L, Xu W, Shen H, Chen Q, Long L, Zhu X. Triptolide modulates the sensitivity of K562/A02 cells to adriamycin by regulating miR-21 expression. *Pharm Biol* 2012; 50: 1233-1240 [PMID: 22957792 DOI: 10.3109/13880209.2012.665931]
- 31 张瑞娟, 余倩云, 许建华, 孙珏, 赵成根, 范忠泽. 健脾解毒方对人结肠癌HCT116/L-OHP裸鼠皮下移植瘤的作用及Caspase3表达的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 364-370

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病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领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

## 肿瘤表观遗传学治疗研究进展

娄 诚, Gong Feng, 杜 智

娄诚, 杜智, 天津市第三中心医院肝胆外科 天津市肝胆研究所 天津市人工细胞重点实验室 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

Gong Feng, 南卡罗来纳大学病理科 美国哥伦比亚市 29208

娄诚, 副主任医师, 主要从事肝胆外科基础与临床工作.

作者贡献分布: 本文文献查找、总结、分析及写作由娄诚完成; Gong Feng与杜智负责校正.

通讯作者: 杜智, 教授, 300170, 天津市河东区津塘公路83号, 天津市第三中心医院肝胆外科; 天津市肝胆研究所; 天津市人工细胞重点实验室; 卫生部人工细胞工程技术研究中心.  
zhi-du@163.com  
电话: 022-84112117

收稿日期: 2017-02-07

修回日期: 2017-02-28

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-28

### Progress in research of tumor epigenetic therapy

Cheng Lou, Gong Feng, Zhi Du

Cheng Lou, Zhi Du, Department of Hepatobiliary Surgery, Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell; Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Tianjin 300170, China

Gong Feng, Department of Pathology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC 29208, United States

Correspondence to: Zhi Du, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell; Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. zhi-du@163.com

Received: 2017-02-07

Revised: 2017-02-28

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-28

### Abstract

Epigenetic gene silencing is an almost universal feature of human malignancies, and its effects involve all the critical signaling pathways from tumor initiation to progression. Targeting epigenetic abnormalities has great potentials for tumor therapy. In recent years, epigenetic therapeutic drugs DNA methyltransferase inhibitors and histone deacetylase inhibitors, alone or in combination with other treatments, have exhibited outstanding results in the therapy of some hematogenous and solid tumors, which are undergoing rapid transformation from bench science to clinical trials. In this article, we review the recent progress of epigenetic therapy, with an aim to highlight the further research directions and accelerate the clinical transformation of epigenetic therapy.

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

Key Words: Tumor epigenetic therapy; DNA methyltransferase inhibitors; Histone deacetylase inhibitors; Therapy

Lou C, Feng G, Du Z. Progress in research of tumor epigenetic therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1071-1078 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1071.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1071>

### 摘要

表观遗传学沉默几乎是人类恶性肿瘤的普

### 背景资料

表观遗传学沉默是人类恶性肿瘤的普遍特征, 其影响涉及从肿瘤发生到进展的几乎所有信号通路, 靶向表观遗传学异常在肿瘤治疗领域具有巨大的潜力. 高通量测序和增强的计算机处理能力促进了表观遗传学的药物开发和机制研究, 这些基础研究又进一步促进了相关的临床试验.

### 同行评议者

高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院; 孟忠吉, 教授, 湖北医药学院附属太和医院感染科; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

## ■ 研发前沿

现有表观遗传学药物均存在明显细胞毒性和作用机制局限性。目前研究热点集中于各种新型表观遗传学药物的开发和肿瘤化疗、放疗、激素治疗、免疫治疗等的联合应用上。

遍特征, 其影响涉及从肿瘤起始到进展的所有关键信号通路, 靶向表观遗传学异常具有巨大潜力。近年来, 表观遗传学治疗药物DNA甲基转移酶抑制剂与组蛋白去乙酰化酶抑制剂单独或与其他治疗相结合, 在一些血源性肿瘤及实体瘤中获得了突出的疗效, 正在实现从实验室到临床的快速转化。本文就表观遗传学治疗药物单独及与其他治疗相结合在肿瘤基础与临床研究中的相关进展作一综述, 以便发现并确定进一步的研究方向, 加速其向肿瘤临床的转化。

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

关键词: 肿瘤表观遗传学; DNA甲基转移酶抑制剂; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 治疗

**核心提要:** 表观遗传学治疗是近年来转化医学的热点。本文从表观遗传学两类治疗药物出发, 阐述其自身优劣, 并逐一探讨两类药物自身联合以及与化疗、放疗、激素治疗、免疫治疗相结合, 在肿瘤治疗中的最新进展。

娄诚, Gong Feng, 杜智. 肿瘤表观遗传学治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1071-1078 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1071.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1071>

## 0 引言

肿瘤表观遗传学是指与肿瘤相关的不涉及核酸序列改变, 但可导致可遗传基因表达改变的各种异常的总称, 主要表现为整体基因组DNA甲基化水平的减低, 特异性组蛋白修饰的缺失和抑癌基因启动子区高甲基化失活。与基因组异常不同, 肿瘤表观遗传学异常通过修饰、控制基因组DNA序列的空间结构, 实现基因表达调控, 参与肿瘤的发生、发展过程。由于其不改变基因组DNA序列的特性, 因此, 这些表观遗传学异常均是可逆性改变, 这就为肿瘤的表现观遗传学治疗提供了依据。近年来, 肿瘤表观遗传学治疗取得了显著的进展, 这主要得益于全基因组高通量测序技术的出现以及增强的计算机处理能力, 研究者可以检测到与表观遗传学修饰相关的全部基因表达改变, 这些知识正在迅速转化为肿瘤治疗和预防的手段<sup>[1]</sup>。表观遗传学治疗中最经典的两类药物分别是DNA甲基转移酶抑制剂

(DNA methyltransferase inhibitors, DNMTi)和组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi), 本文将就目前这两类药物及其与肿瘤其他治疗联合应用的最新进展作一综述。

## 1 DNA甲基转移酶抑制剂

DNA甲基转移酶抑制剂是一类胞嘧啶核苷类似物, 他可以掺入正在复制的DNA链中, 与DNA甲基转移酶活性中心共价结合, 启动该酶蛋白降解途径, 实现对其功能不可逆的抑制作用<sup>[2]</sup>。其代表药物为地西他滨(decitabine, DAC)和阿扎胞苷(azacitidine, AZA)。由于严重的细胞毒作用, 该类药物的研究进展缓慢。直至90年代, 多个研究团队先后发现, 该类药物只有在低剂量下才能发挥与去甲基化相关的抗肿瘤效应, 这一发现开创了表观遗传学治疗的先河<sup>[3]</sup>。更深入的机制研究发现, DAC、AZA等药物低剂量短时间的暴露即可获得持久疗效, 这种效果涉及从肿瘤起源到进展的几乎所有信号通路, 可以减少从血源性肿瘤到实体瘤在内多种肿瘤细胞的肿瘤特质<sup>[4]</sup>。在一系列令人兴奋的临床试验支持下, DAC与AZA已被FDA批准用于多种血源性肿瘤的治疗<sup>[5,6]</sup>。

进一步的研究<sup>[7]</sup>发现, 尽管DNMTi在血源性肿瘤中展现出了巨大的临床前景, 但对于实体瘤治疗则效果欠佳。这主要与其细胞周期特异性的作用方式和特殊的药物代谢动力学有关。由于该药仅作用于细胞增殖的S期, 对于增殖指数较小的实体瘤治疗, 药物在体内长时间低浓度的持续暴露是发挥作用的关键, 而该类药物在水溶液中已经很不稳定, 在体内则迅速被胞苷脱氨酶(cytidine deaminase, CDA)脱氨水解, 其在血浆中的1 h清除率超过90%, 大大限制了其在实体瘤中的疗效<sup>[8,9]</sup>。目前临床的解决策略集中于高剂量下的有计划给药, 但又由于该药较强细胞毒性的用药限制, 整体治疗效果仍不理想<sup>[10]</sup>。如何优化DNMTi药物的药物代谢动力学是目前研究的热点。改变底物分子, 避免CDA降解是新药开发的策略之一。一个较新的复合物SGI-110, 是将DAC与鸟苷结合, 形成DAC的前体药, 该复合物不被CDA分解, 而且由于其双核酸结构, 其去甲基化能力更高效<sup>[11]</sup>。临床试验已经证实, SGI-110是目前所有DNMTi中作用最强, 最有前途的药物, 但其仍



存在水溶液中不稳定的缺陷<sup>[8,12]</sup>.

由于肝脏和肠道均富含CDA, 因此之前的核酸类药物均采用静脉或皮下等肠外途径给药, 但作为一种更快捷方便, 而且利于长时间小量给药的方式, 临床DNMTi口服用药的努力始终没有放弃. 前期研究<sup>[13]</sup>发现, AZADAC口服仅有少于5%的药物进入血浆, 口服最大耐受剂量为480 mg/m<sup>2</sup>, 腹泻是主要的问题. 联合应用胞苷脱氨酶抑制剂是一种可能的解决方案. 四氢尿苷(tetrahydrouridine, THU)是CDA的竞争性抑制剂, 动物实验显示, 口服CDA之前口服THU可减少CDA的有害峰值, 增加肿瘤细胞的药物暴露, 同时减少CDA药代动力学方面的个体差异. 但THU本身也不稳定, 需要在CDA用药前60 min新鲜配置, 而且其对DAC疗效的改善也仅是中度, 因此临床应用尚不满意<sup>[14]</sup>. 近来出现的THU氟化衍生物E7727增加了自身的稳定性, 动物实验显示, 口服DAC之前30 min口服E7727, 可提高DAC的药时曲线数倍, 且并未发生可观察的不良反应<sup>[15]</sup>. 受此实验鼓舞, 目前E7727的I期临床试验正在进行中<sup>[16]</sup>.

## 2 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

染色质基本单位核小体由DNA双螺旋缠绕组蛋白八聚物组成, 每个组蛋白外突的氮末端可接受多种翻译后修饰, 被称为组蛋白尾, 是表观遗传学重要的调节位点, 其中组蛋白乙酰化修饰具有重要的病理生理意义. 该修饰由组蛋白乙酰转移酶介导, 组蛋白乙酰化改变可以使染色质空间构象变得松散、开放, 便于基因转录表达, 而组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)则相反, 介导染色质紧缩, 基因沉默. 除此之外, 组蛋白乙酰化修饰尚可调节染色质时效控制、DNA损伤检查点激活、破损DNA修复等重要细胞复制过程. HDAC还可引起其他核蛋白的去乙酰化反应, 如P53、GATA-1、E2F、Rb、血管化调节蛋白等, 功能广泛<sup>[17,18]</sup>. 研究<sup>[19]</sup>显示, 作为表观遗传学治疗靶点, 应用HDACi可抑制肿瘤细胞增殖, 诱导其凋亡, 但目前尚不清楚这一效应对肿瘤表观遗传学异常的逆转还是对其他细胞生长调控的影响所致.

早期的HDACi如丙戊酸、丁酸苯酯等治疗效果有限, 未能临床应用. 而近期开发出的药物伏立诺他(vorinostat, SAHA)在难治性T细胞淋巴瘤的一系列临床试验中展现出了令

人惊喜的疗效, 该药于2006-10-06获得美国FDA批准上市, 成为表观遗传学治疗进入临床的里程碑<sup>[20]</sup>. 随后发展出的另一种选择性HDACi恩替诺特于2009年也获得了美国FDA批准用于皮肤T细胞淋巴瘤的治疗<sup>[21]</sup>. 近年来, 该领域新药的研发层出不穷, bilinostat、panobinostat、entinostat、chidamide、SB939、LAQ824等HDACi药物陆续进入基础和临床的研究中, 均取得了一定的效果. 但随着研究的深入, HDACi类药物的局限性也逐渐显露, 与在血源性肿瘤中取得的显著疗效不同, 大量HDACi在实体瘤的I、II期临床试验结果令人失望. 这些研究<sup>[22-24]</sup>共同指出, 由于较大的药物剂量需求, 宽泛的作用机制, HDACi单药应用不良反应严重, 尚不能满足临床实体瘤治疗的需要.

## 3 DNMTi与HDACi的联合治疗

由于HDACi单药治疗的局限性, 1999年, Cameron等<sup>[25]</sup>首先进行了DNMTi与HDACi联合治疗的尝试, 结果显示, 单独HDACi不能使肿瘤细胞沉默的抑癌基因重新表达, 除非与DNMTi联合应用. 随后的体外实验进一步显示, HDACiDNMTi联合应用可放大DNMTi在肿瘤中重新表达甲基化失活基因的效应<sup>[26]</sup>. 但临床试验的结果却并不一致. 2011年, Juergens等<sup>[27]</sup>一项针对难治性晚期非小细胞肺癌的I/II临床试验取得了令人振奋的结果, 在全部45例应用entinostat和AZA的患者中, 1例患者获得了完全缓解, 1例部分缓解患者治疗后22 mo无肿瘤进展, 10例患者病情稳定至少3 mo, 该研究提示低剂量entinostat和AZA的联合应用可在部分晚期非小细胞肺癌患者中获得客观、持久的缓解. 而另一个应用相同方案治疗转移性结直肠癌的II期临床试验却未见任何临床缓解<sup>[17]</sup>. 相应的联合治疗在血源性肿瘤中的结果也并不相同, 这一点尚无法解释. 近年来的基础研究<sup>[28,29]</sup>部分揭示了植物中组蛋白修饰与DNA甲基化之间的调控机制, 但在人类, 二者的关系尚不清楚. 未来对于二者之间调控机制的理解将会帮助临床预测疗效, 优选患者, 以获得更佳的临床结局.

## 4 表观遗传学治疗与化疗的联合应用

肿瘤干细胞或类干细胞的存在是化疗耐药的重要原因. 研究<sup>[30-32]</sup>发现, DNMTi不仅作用于

## ■ 相关报道

在Wrangle等的研究中, 5个接受表观遗传学治疗后进展的非小细胞肺癌患者入组抗PD-1和抗PD-L1的免疫治疗, 相比整体20%的缓解率, 该5例患者全部实现临床缓解, 其中3例患者按照RECIST标准实现高级反应, 提示表观遗传学治疗与免疫检查点治疗的协同效应.

## ■ 创新盘点

本文首先阐述了表观遗传学药物发展的历程和优缺点, 随后从该类药物单独或与其他治疗联合应用的角度, 阐述了近年来迅速发展的临床试验和相关机制研究, 充分展现了表观遗传学治疗在转化医学领域的特质。

肿瘤细胞, 还可同时作用于肿瘤前体细胞, 不仅增加其凋亡, 还可阻止其进入细胞周期并促使其进一步分化。越来越多的证据表明, 将表观遗传学治疗与化疗联合应用可协同化疗效果, 逆转化疗耐药。Wang等<sup>[33]</sup>研究显示, SGI-110可驱动卵巢癌中类干细胞样细胞肿瘤特质减少, 分化基因重新表达, 表型进一步分化, 并对铂类药物重新敏感。Fu等<sup>[34]</sup>联合应用AZA与卡铂治疗晚期铂类耐药的卵巢癌患者, 在近半数患者获得持久的疾病稳定。在Matei等<sup>[35]</sup>的研究中, 低剂量DAC与卡铂联用, 在17例晚期铂类耐药的卵巢癌患者中获得了35%的客观缓解率和10.2 mo的无疾病进展期。对于不同肿瘤的其他药物组合也有类似的结果。Ishiguro等<sup>[36]</sup>研究证实, DAC可显著增加结肠癌细胞对伊立替康的药物敏感性, 在此基础上, 一项联合应用SGI-110和伊立替康治疗化疗耐药转移性结直肠癌患者的I/II期临床试验正在进行。Juergens等<sup>[27]</sup>选择已存在化疗耐药的肺非小细胞肺癌患者, 再次化疗前给予entinostat和AZA联合治疗, 结果显示, 25%的患者疾病稳定, 化疗有效。Ramalingam等<sup>[37]</sup>在转移性非小细胞肺癌患者中联合应用铂类、紫杉醇与HDACi, 与安慰剂组对比, 客观缓解率、疾病无进展期和整体生存期均明显改善。在另一项针对44例转移性乳腺癌的I期临床试验中, 联合应用紫杉醇、vorinostat和贝伐单抗可获得55%的客观缓解率<sup>[38]</sup>。进一步的机制研究<sup>[39]</sup>显示, 这些化疗的协同和耐药调控可能涉及多个信号通路。DNMTi可能通过调节凋亡相关蛋白TRAIL、Caspase8、Caspase9、AP-2 $\alpha$ 等的表达, 纠正化疗耐药中凋亡机制的缺陷, 实现化疗敏感; 过表达的DNMT1和DNMT3b可通过上调原癌基因*AP-1*诱发氧化应激反应导致化疗耐药, DNMTi可在高表达DNMT同工酶肿瘤的化疗耐药中发挥作用; DNMTi可通过上调PTEN/PI3K/Akt信号通路, 并与DNA链不可逆结合诱发DNA双链断裂, 与阿霉素等细胞毒类化疗药物形成协同效应, 此外, DNMTi还可通过恢复甲基化失活的错配修复基因*MLH1*和*MGMT*等活性, 增加化疗敏感性。在如此众多的基础和临床证据面前, 这一领域的研究正在日趋成熟。

## 5 表观遗传学治疗与放疗的联合应用

DNMTi是放疗的敏感剂, 一方面, 放疗在细胞

周期G<sub>1</sub>期耐药, G<sub>2</sub>/M期敏感, 而DNMTi是G<sub>1</sub>期敏感, 二者可协同发挥作用, 另一方面, DNMTi的细胞毒作用可以使放疗导致的单链损伤DNA更加难以修复, 实现放疗的协同效应<sup>[40]</sup>。临床前研究<sup>[41]</sup>证实, 小剂量DAC可以显著增加放疗引起的骨肉瘤细胞凋亡率。HDACi同样具有放疗增敏的效果, 其作用在非小细胞肺癌、鳞癌等细胞系研究中已获证实, 已经完成的HDACi与脑肿瘤放疗联合应用的I期临床试验也已证实了其安全性, 目前一些I或II期的临床研究仍在进行, 尚无结果<sup>[42-44]</sup>。目前研究<sup>[39]</sup>显示, 表观遗传学治疗导致放疗敏感的部分机制可能与*P53*、*RASSF1A*、*DAPK*等基因的高甲基化失活有关。

## 6 表观遗传学治疗与激素的联合应用

乳腺癌中雌激素受体的表达对于激素治疗效果至关重要, 现已证实表观遗传学治疗可以使沉默的雌激素受体基因重新表达, 恢复对他莫昔芬的敏感性<sup>[45]</sup>。不仅如此, 研究<sup>[46]</sup>表明, 对于绝经后妇女芳香酶抑制剂耐药的乳腺癌患者, DNMTi联合HDACi可明显增加芳香酶抑制剂的疗效, 起到恢复激素敏感和激素协同的效应。在一项随机双盲的II期临床试验中, entinostat明显改善绝经后妇女芳香酶抑制剂耐药患者对于依西美坦的效果, 无病生存期与整体生存期均得到了显著提高, 展现了很好的临床前景<sup>[47]</sup>。目前, 一些III期临床试验正在进行中。

## 7 表观遗传学治疗与免疫治疗的联合应用

免疫检查点治疗是近年来肿瘤治疗的最大热点, 机体免疫系统中细胞毒性T淋巴细胞对肿瘤细胞的免疫耐受是肿瘤形成的基础, 近年来最大的进展来源于对控制T淋巴细胞抗肿瘤效应的配体、受体间缺陷的认识, 目前应用的抗CTLA-4、抗PD-1、抗PD-L1等药物即是针对T细胞或肿瘤表面配受体抑制分子的抗体, 通过机体免疫系统对肿瘤的重新识别实现肿瘤杀伤。在随后的一系列临床试验中, 免疫检查点治疗在黑色素瘤和非小细胞肺癌中获得了显著的疗效, 基于此, 2015年, FDA批准了该治疗在上述肿瘤中的临床应用<sup>[48]</sup>。但尽管如此, 多数肿瘤患者对该治疗仍不敏感, 未来的联合治疗仍应是免疫治疗发展的方向。在Wrangle等<sup>[49]</sup>的研究中, 5个接受了表观遗传学治疗后进展的非小细胞肺癌患者入组了抗PD-1和抗

PD-L1的免疫治疗,与整体仅有的20%缓解率(无进展生存>24 wk)相比,该5例患者全部实现了临床缓解,而且其中3例患者按照RECIST标准实现了高级反应,这一结果引起了高度关注,作者得出结论,之前的表观遗传学治疗大大改善了免疫检查点治疗的疗效。随后的基础研究逐渐揭示了相关的机制。HDACi,尤其是DNMTi可以使NY-ESO-1和MAGE等发育性抗原重新表达,诱导了癌细胞的免疫原性,增强了免疫治疗的效果。这些抗原通常在胚胎早期表达,在正常成熟细胞表观遗传学失活<sup>[50]</sup>。这其中还有一些内源性逆转录病毒获得了重新表达,这些双链RNA被细胞质所识别,可以诱导干扰素相关病毒防御机制的上调<sup>[51]</sup>。此外,表观遗传学治疗还可通过恢复肿瘤细胞减弱的HLA-I类抗原的抗原性,增强T细胞活性,增加肿瘤细胞对于自然杀伤细胞的敏感性等,协同免疫治疗,发挥疗效,而且二者之间无明显不良反应重叠<sup>[52]</sup>。近来的一项重要研究显示,短时间、小剂量AZA处理的63种乳腺癌、结直肠癌和卵巢癌细胞系,有明显共性的免疫相关基因上调,研究者将其中涉及免疫调节路径且两倍以上上调的基因统称为AIMs(AZA Immune gene set),随后的临床检测也验证了这组基因在经历了表观遗传学治疗的患者体内类似的改变。研究者推测,未来可以将患者按照AIM水平进行分层,用以预测免疫治疗疗效<sup>[50]</sup>。应该说,表观遗传学与免疫治疗的联合刚刚开始就已经展示出了巨大的优势,更多的临床试验正在进行,结果令人期待。

## 8 结论

表观遗传学沉默几乎是人类恶性肿瘤的普遍特征,其影响涉及从肿瘤起始到进展的所有关键信号通路,尤其是与其他治疗相关的肿瘤化疗耐药、干细胞分化、免疫监视等通路,靶向表观遗传学异常具有巨大的潜力。但目前的表观遗传学治疗仍存在许多问题,如表观遗传学药物药代动力学的局限性,实体瘤表观遗传学治疗效果的不理想,相应分子标志的缺乏以及没有成熟的联合治疗方案等等。这些问题必将引领新的研究热点,如肿瘤表观遗传学与遗传学之间关系的研究、针对不同靶点药物的开发,相应分子标志物的发现,不同组合方案在各种肿瘤中的临床试验等等。相信在不远的将

来,表观遗传学治疗定会给肿瘤的基础和临床研究带来更大的惊喜。

## 9 参考文献

- Shen H, Laird PW. Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell* 2013; 153: 38-55 [PMID: 23540689 DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.008]
- Issa JP. DNA methylation as a therapeutic target in cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1634-1637 [PMID: 17363514 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2076]
- Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004; 429: 457-463 [PMID: 15164071 DOI: 10.1038/nature02625]
- Tsai HC, Li H, Van Neste L, Cai Y, Robert C, Rassool FV, Shin JJ, Harbom KM, Beaty R, Pappou E, Harris J, Yen RW, Ahuja N, Brock MV, Stearns V, Feller-Kopman D, Yarmus LB, Lin YC, Welm AL, Issa JP, Minn I, Matsui W, Jang YY, Sharkis SJ, Baylin SB, Zahnow CA. Transient low doses of DNA-demethylating agents exert durable antitumor effects on hematological and epithelial tumor cells. *Cancer Cell* 2012; 21: 430-446 [PMID: 22439938 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.12.029]
- Kaminskas E, Farrell AT, Wang YC, Sridhara R, Pazdur R. FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension. *Oncologist* 2005; 10: 176-182 [PMID: 15793220 DOI: 10.1634/theoncologist.10-3-176]
- Steensma DP, Baer MR, Slack JL, Buckstein R, Godley LA, Garcia-Manero G, Albitar M, Larsen JS, Arora S, Cullen MT, Kantarjian H. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3842-3848 [PMID: 19528372 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6550]
- Stewart DJ, Issa JP, Kurzrock R, Nunez MI, Jelinek J, Hong D, Oki Y, Guo Z, Gupta S, Wistuba II. Decitabine effect on tumor global DNA methylation and other parameters in a phase I trial in refractory solid tumors and lymphomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3881-3888 [PMID: 19470736 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2196]
- Derissen EJ, Beijnen JH, Schellens JH. Concise drug review: azacitidine and decitabine. *Oncologist* 2013; 18: 619-624 [PMID: 23671007 DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0465]
- Yang AS, Doshi KD, Choi SW, Mason JB, Mannari RK, Gharybian V, Luna R, Rashid A, Shen L, Estecio MR, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, Issa JP. DNA methylation changes after 5-aza-2'-deoxycytidine therapy in patients with leukemia. *Cancer Res* 2006; 66: 5495-5503 [PMID: 16707479 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2385]
- Karahoca M, Momparler RL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in the design of its dose-schedule for cancer therapy. *Clin Epigenetics* 2013; 5: 3 [PMID: 23369223 DOI: 10.1186/1868-7083-5-3]
- Chuang JC, Warner SL, Vollmer D, Vankayalapati

## 应用要点

未来表观遗传学治疗向临床的转化离不开新型表观遗传学药物的研发,分子标志物的寻找以及与其他治疗联合应用策略的成熟。



# 同行评价

近年来肿瘤表观遗传学治疗领域进展迅速, 展现出巨大的临床前景, 本文对表观遗传学治疗最新的进展做了系统的阐述, 为进一步的基础和临床研究指明了方向. 本文文字流畅, 逻辑清楚, 具有较高的学术价值.

- H, Redkar S, Bearss DJ, Qiu X, Yoo CB, Jones PA. S110, a 5-Aza-2'-deoxycytidine-containing dinucleotide, is an effective DNA methylation inhibitor in vivo and can reduce tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 1443-1450 [PMID: 20442312 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1048]
- 12 Issa JP, Roboz G, Rizzieri D, Jabbour E, Stock W, O'Connell C, Yee K, Tibes R, Griffiths EA, Walsh K, Daver N, Chung W, Naim S, Taverna P, Oganessian A, Hao Y, Lowder JN, Azab M, Kantarjian H. Safety and tolerability of guadecitabine (SGI-110) in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, dose-escalation phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1099-1110 [PMID: 26296954 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00038-8]
- 13 Garcia-Manero G, Gore SD, Cogle C, Ward R, Shi T, Macbeth KJ, Laille E, Giordano H, Sakoian S, Jabbour E, Kantarjian H, Skikne B. Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2521-2527 [PMID: 21576646 DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4226]
- 14 Lavelle D, Vaitkus K, Ling Y, Ruiz MA, Mahfouz R, Ng KP, Negrotto S, Smith N, Terse P, Engelke KJ, Covey J, Chan KK, Desimone J, Sauntharajah Y. Effects of tetrahydrouridine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral decitabine. *Blood* 2012; 119: 1240-1247 [PMID: 22160381 DOI: 10.1182/blood-2011-08-371690]
- 15 Lowder JN, Taverna P, Issa JP. Will next-generation agents deliver on the promise of epigenetic hypomethylation therapy? *Epigenomics* 2015; 7: 1083-1088 [PMID: 26541345 DOI: 10.2217/epi.15.66]
- 16 Pharmacokinetic guided dose escalation and dose confirmation with oral decitabine and oral CDAi in Patients with MDS. ClinicalTrials Database: NCT02103478. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02103478>
- 17 Juo YY, Gong XJ, Mishra A, Cui X, Baylin SB, Azad NS, Ahuja N. Epigenetic therapy for solid tumors: from bench science to clinical trials. *Epigenomics* 2015; 7: 215-235 [PMID: 25942532 DOI: 10.2217/epi.14.73]
- 18 Bose P, Dai Y, Grant S. Histone deacetylase inhibitor (HDACI) mechanisms of action: emerging insights. *Pharmacol Ther* 2014; 143: 323-336 [PMID: 24769080 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.004]
- 19 Robert C, Rassool FV. HDAC inhibitors: roles of DNA damage and repair. *Adv Cancer Res* 2012; 116: 87-129 [PMID: 23088869 DOI: 10.1016/B978-0-12-394387-3.00003-3]
- 20 Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007; 128: 683-692 [PMID: 17320506 DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.029]
- 21 VanderMolen KM, McCulloch W, Pearce CJ, Oberlies NH. Romidepsin (Istodax, NSC 630176, FR901228, FK228, depsipeptide): a natural product recently approved for cutaneous T-cell lymphoma. *J Antibiot (Tokyo)* 2011; 64: 525-531 [PMID: 21587264 DOI: 10.1038/ja.2011.35]
- 22 Azad N, Zahnow CA, Rudin CM, Baylin SB. The future of epigenetic therapy in solid tumours--lessons from the past. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 256-266 [PMID: 23546521 DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.42]
- 23 Ahuja N, Easwaran H, Baylin SB. Harnessing the potential of epigenetic therapy to target solid tumors. *J Clin Invest* 2014; 124: 56-63 [PMID: 24382390 DOI: 10.1172/JCI69736]
- 24 West AC, Johnstone RW. New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *J Clin Invest* 2014; 124: 30-39 [PMID: 24382387 DOI: 10.1172/JCI69738]
- 25 Cameron EE, Bachman KE, Myöhänen S, Herman JG, Baylin SB. Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer. *Nat Genet* 1999; 21: 103-107 [PMID: 9916800 DOI: 10.1038/5047]
- 26 Cai Y, Geutjes EJ, de Lint K, Roepman P, Bruurs L, Yu LR, Wang W, van Blijswijk J, Mohammad H, de Rink I, Bernards R, Baylin SB. The NuRD complex cooperates with DNMTs to maintain silencing of key colorectal tumor suppressor genes. *Oncogene* 2014; 33: 2157-2168 [PMID: 23708667 DOI: 10.1038/onc.2013.178]
- 27 Juergens RA, Wrangle J, Vendetti FP, Murphy SC, Zhao M, Coleman B, Sebree R, Rodgers K, Hooker CM, Franco N, Lee B, Tsai S, Delgado IE, Rudek MA, Belinsky SA, Herman JG, Baylin SB, Brock MV, Rudin CM. Combination epigenetic therapy has efficacy in patients with refractory advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2011; 1: 598-607 [PMID: 22586682 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0214]
- 28 Tamaru H, Selker EU. A histone H3 methyltransferase controls DNA methylation in *Neurospora crassa*. *Nature* 2001; 414: 277-283 [PMID: 11713521 DOI: 10.1038/35104508]
- 29 Vaissière T, Sawan C, Herczeg Z. Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat Res* 2008; 659: 40-48 [PMID: 18407786 DOI: 10.1016/j.mmrrev.2008.02.004]
- 30 Ahuja N, Sharma AR, Baylin SB. Epigenetic Therapeutics: A New Weapon in the War Against Cancer. *Annu Rev Med* 2016; 67: 73-89 [PMID: 26768237 DOI: 10.1146/annurev-med-111314-035900]
- 31 Sharma SV, Lee DY, Li B, Quinlan MP, Takahashi F, Maheswaran S, McDermott U, Azizian N, Zou L, Fischbach MA, Wong KK, Brandstetter K, Wittner B, Ramaswamy S, Classon M, Settleman J. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 2010; 141: 69-80 [PMID: 20371346 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.027]
- 32 Roesch A, Fukunaga-Kalabis M, Schmidt EC, Zabierowski SE, Brafford PA, Vultur A, Basu D, Gimotty P, Vogt T, Herlyn M. A temporarily distinct subpopulation of slow-cycling melanoma cells is required for continuous tumor growth. *Cell* 2010; 141: 583-594 [PMID: 20478252 DOI: 10.1016/j.cell.2010.04.020]
- 33 Wang Y, Cardenas H, Fang F, Condello S, Taverna P, Segar M, Liu Y, Nephew KP, Matei D. Epigenetic targeting of ovarian cancer stem cells. *Cancer Res* 2014; 74: 4922-4936 [PMID: 25035395 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1022]

- 34 Fu S, Hu W, Iyer R, Kavanagh JJ, Coleman RL, Levenback CF, Sood AK, Wolf JK, Gershenson DM, Markman M, Hennessy BT, Kurzrock R, Bast RC. Phase 1b-2a study to reverse platinum resistance through use of a hypomethylating agent, azacitidine, in patients with platinum-resistant or platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2011; 117: 1661-1669 [PMID: 21472713 DOI: 10.1002/cncr.25701]
- 35 Matei D, Fang F, Shen C, Schilder J, Arnold A, Zeng Y, Berry WA, Huang T, Nephew KP. Epigenetic resensitization to platinum in ovarian cancer. *Cancer Res* 2012; 72: 2197-2205 [PMID: 22549947 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3909]
- 36 Ishiguro M, Iida S, Uetake H, Morita S, Makino H, Kato K, Takagi Y, Enomoto M, Sugihara K. Effect of combined therapy with low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine and irinotecan on colon cancer cell line HCT-15. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1752-1762 [PMID: 17195906 DOI: 10.1245/s10434-006-9285-4]
- 37 Ramalingam SS, Maitland ML, Frankel P, Argiris AE, Koczywas M, Gitlitz B, Thomas S, Espinoza-Delgado I, Vokes EE, Gandara DR, Belani CP. Carboplatin and Paclitaxel in combination with either vorinostat or placebo for first-line therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 56-62 [PMID: 19933908 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9094]
- 38 Ramaswamy B, Fiskus W, Cohen B, Pellegrino C, Hershman DL, Chuang E, Luu T, Somlo G, Goetz M, Swaby R, Shapiro CL, Stearns V, Christos P, Espinoza-Delgado I, Bhalla K, Sparano JA. Phase I-II study of vorinostat plus paclitaxel and bevacizumab in metastatic breast cancer: evidence for vorinostat-induced tubulin acetylation and Hsp90 inhibition in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 1063-1072 [PMID: 22200869 DOI: 10.1007/s10549-011-1928-x]
- 39 Gravina GL, Festuccia C, Marampon F, Popov VM, Pestell RG, Zani BM, Tombolini V. Biological rationale for the use of DNA methyltransferase inhibitors as new strategy for modulation of tumor response to chemotherapy and radiation. *Mol Cancer* 2010; 9: 305 [PMID: 21108789 DOI: 10.1186/1476-4598-9-305]
- 40 Ren J, Chu Y, Ma H, Zhang Y, Zhang X, Zhao D, Li Z, Wang J, Gao YE, Xiao L, Liu R, Qian J, Liu Y, Wei H, Jiang S. Epigenetic interventions increase the radiation sensitivity of cancer cells. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1857-1865 [PMID: 23888958 DOI: 10.2174/13816128113199990529]
- 41 Li Y, Geng P, Jiang W, Wang Y, Yao J, Lin X, Liu J, Huang L, Su B, Chen H. Enhancement of radiosensitivity by 5-Aza-CdR through activation of G2/M checkpoint response and apoptosis in osteosarcoma cells. *Tumour Biol* 2014; 35: 4831-4839 [PMID: 24474250 DOI: 10.1007/s13277-014-1634-5]
- 42 Knipstein JA, Birks DK, Donson AM, Alimova I, Foreman NK, Vibhakhar R. Histone deacetylase inhibition decreases proliferation and potentiates the effect of ionizing radiation in atypical teratoid/rhabdoid tumor cells. *Neuro Oncol* 2012; 14: 175-183 [PMID: 22156471 DOI: 10.1093/neuonc/nor208]
- 43 Shi W, Lawrence YR, Choy H, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, Judy KD, Farrell CJ, Moshel Y, Berger AC, Bar-Ad V, Dicker AP. Vorinostat as a radiosensitizer for brain metastasis: a phase I clinical trial. *J Neurooncol* 2014; 118: 313-319 [PMID: 24728831 DOI: 10.1007/s11060-014-1433-2]
- 44 Shabason JE, Tofilon PJ, Camphausen K. Grand rounds at the National Institutes of Health: HDAC inhibitors as radiation modifiers, from bench to clinic. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2735-2744 [PMID: 21362133 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01296.x]
- 45 Sharma D, Saxena NK, Davidson NE, Vertino PM. Restoration of tamoxifen sensitivity in estrogen receptor-negative breast cancer cells: tamoxifen-bound reactivated ER recruits distinctive corepressor complexes. *Cancer Res* 2006; 66: 6370-6378 [PMID: 16778215 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0402]
- 46 Fan J, Yin WJ, Lu JS, Wang L, Wu J, Wu FY, Di GH, Shen ZZ, Shao ZM. ER alpha negative breast cancer cells restore response to endocrine therapy by combination treatment with both HDAC inhibitor and DNMT inhibitor. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 883-890 [PMID: 18264725 DOI: 10.1007/s00432-008-0354-x]
- 47 Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, Lichinitser M, Munster PN, Klein PM, Cruickshank S, Miller KD, Lee MJ, Trepel JB. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2128-2135 [PMID: 23650416 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7251]
- 48 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27: 450-461 [PMID: 25858804 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001]
- 49 Wrangle J, Wang W, Koch A, Easwaran H, Mohammad HP, Vendetti F, Vancracking W, Demeyer T, Du Z, Parsana P, Rodgers K, Yen RW, Zahnow CA, Taube JM, Brahmer JR, Tykodi SS, Easton K, Carvajal RD, Jones PA, Laird PW, Weisenberger DJ, Tsai S, Juergens RA, Topalian SL, Rudin CM, Brock MV, Pardoll D, Baylin SB. Alterations of immune response of Non-Small Cell Lung Cancer with Azacytidine. *Oncotarget* 2013; 4: 2067-2079 [PMID: 24162015 DOI: 10.18632/oncotarget.1542]
- 50 Li H, Chiappinelli KB, Guzzetta AA, Easwaran H, Yen RW, Vatapalli R, Topper MJ, Luo J, Connolly RM, Azad NS, Stearns V, Pardoll DM, Davidson N, Jones PA, Slamon DJ, Baylin SB, Zahnow CA, Ahuja N. Immune regulation by low doses of the DNA methyltransferase inhibitor 5-azacytidine in common human epithelial cancers. *Oncotarget* 2014; 5: 587-598 [PMID: 24583822 DOI: 10.18632/oncotarget.1782]
- 51 Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, Li H, Henke C, Akman B, Hein A, Rote NS, Cope LM, Snyder A, Makarov V, Budhu S, Slamon DJ, Wolchok JD, Pardoll DM, Beckmann MW, Zahnow CA, Merghoub T, Chan TA, Baylin SB,

Strick R. Inhibiting DNA Methylation Causes an Interferon Response in Cancer via dsRNA Including Endogenous Retroviruses. *Cell* 2015; 162: 974-986 [PMID: 26317466 DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.011]

52 Chiappinelli KB, Zahnow CA, Ahuja N, Baylin SB. Combining Epigenetic and Immunotherapy to Combat Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 1683-1689 [PMID: 26988985 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2125]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授([http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard\\_706.htm](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)



# 替诺福韦酯在慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者中的应用及对宿主免疫应答

俞永江

俞永江, 诸暨市中心医院城西分院全科 浙江省诸暨市 311800

俞永江, 主治医师, 主要从事全科医学方面的研究.

作者贡献分布: 俞永江独立完成了此篇稿件.

通讯作者: 俞永江, 主治医师, 311800, 浙江省诸暨市望云路 89号, 诸暨市中心医院城西分院全科. 215407799@qq.com  
电话: 0575-87218376

收稿日期: 2017-02-27

修回日期: 2017-03-10

接受日期: 2017-03-20

在线出版日期: 2017-04-28

## Tenofovir dipivoxil for treatment of chronic hepatitis B patients with gastric ulcer: Efficacy and impact on host immune response

Yong-Jiang Yu

Yong-Jiang Yu, Department of General Practice, the Central Hospital of Zhuji City Branch, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yong-Jiang Yu, Attending Physician, Department of General Practice, the Central Hospital of Zhuji City Branch, 89 Wangyun Road, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China. 215407799@qq.com

Received: 2017-02-27

Revised: 2017-03-10

Accepted: 2017-03-20

Published online: 2017-04-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the clinical efficacy of tenofovir

dipivoxil in chronic hepatitis B (CHB) patients with gastric ulcer and its effect on host immune response.

## METHODS

From January 2015 to October 2015, 60 CHB patients with gastric ulcer were randomly divided into a control group ( $n = 30$ ) and an observation group ( $n = 30$ ). The control group was treated with adefovir dipivoxil, and the observation group was treated with tenofovir dipivoxil. The immune levels before and after treatment were measured by flow cytometry. The clinical efficacy and the effect on the host immune response were compared between the two groups.

## RESULTS

There was no significant difference in the rate of viral breakthrough between the two groups ( $P > 0.05$ ). The ALT normalization rate, HBV DNA negative conversion rate and HBeAg seroconversion rate in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The percentages of  $CD4^+$  and  $CD8^+$  cells and  $CD4^+/CD8^+$  ratio in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions was 10.00% in the observation group and 13.33% in the control group. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

Tenofovir dipivoxil has good efficacy in CHB patients with gastric ulcer and can be used to

## 背景资料

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是由乙型肝炎病毒感染引起的慢性肝脏损伤性疾病, 发病后如果得不到及时有效的治疗, 引起肝纤维化、肝硬化甚至肝癌, 威胁患者生命, 再加上部分CHB患者伴有胃溃疡等, 进一步加剧疾病发展, 如何选择更好的治疗提高临床治疗效果, 能为临床治疗提供依据具有重要的意义.

## 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; 何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病II科; 伦永志, 副教授, 大连大学医学院

## ■ 研发前沿

CHB合并胃溃疡的治疗一直是临床关注的问题,阿德福韦酯虽然能改善患者症状,但是预期较差,治疗过程中患者选择何治疗药物、药物安全性等均需要综合考虑。

regulate immunity.

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

Key Words: Adefovir dipivoxil; Chronic hepatitis B; Gastric ulcer; Host immune response

Yu RJ. Tenofovir dipivoxil for treatment of chronic hepatitis B patients with gastric ulcer: Efficacy and impact on host immune response. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1079-1082 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1079.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1079>

## 摘要

## 目的

探讨替诺福韦酯在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)合并胃溃疡患者中的临床效果及对宿主免疫应答的影响。

## 方法

取2015-01/2016-10医院收治CHB合并胃溃疡患者60例,随机数字法分为对照组( $n=30$ )和观察组( $n=30$ )。对照组采用阿德福韦酯治疗,观察组采用替诺福韦酯治疗,采用流式细胞仪对患者治疗前、后免疫水平进行测定,比较2组临床疗效及对宿主免疫的影响。

## 结果

2组治疗48 wk病毒学突破率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组治疗48 wk ALT复常率、HBV DNA转阴率及HBeAg血清学转换率,高于对照组( $P<0.05$ );观察组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值,高于对照组( $P<0.05$ )。观察组不良反应发生率为10.00%,对照组为13.33%,2组治疗后药物不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 结论

CHB合并胃溃疡患者采用替诺福韦酯治疗效果理想,能调节机体免疫,值得推广应用。

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

关键词: 替诺福韦酯; 阿德福韦酯; 慢性乙型肝炎; 胃溃疡; 宿主免疫应答

**核心提要:** 临床中对于慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者采用替诺福韦酯治疗效果理想,药物安全性较高,并且药物的使用能提高宿主免疫应答,具有较高的临床应用价值。

俞永江. 替诺福韦酯在慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者中的应用及对宿主免疫应答. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1079-1082 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1079.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1079>

## 0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒感染引起的慢性肝脏损伤性疾病,发病后如果得不到及时有效的治疗,将会引起肝纤维化、肝硬化甚至肝癌,威胁患者生命<sup>[1]</sup>。同时,部分CHB患者伴有消化系统疾病,如:胃溃疡等,进一步加剧疾病发展,影响患者健康<sup>[2,3]</sup>。目前,临床上对于慢性乙型肝炎尚缺乏理想的治疗方法,常用方法包括:刺激免疫方法和抑制HBV复制方法<sup>[4]</sup>。阿德福韦酯虽然能改善患者肝功能,但是药物对宿主免疫影响较大,容易加剧疾病发展。文献报道<sup>[5,6]</sup>显示:将替诺福韦酯用于CHB合并胃溃疡患者中效果理想,药物能提高宿主免疫应答,提高临床效果,避免病情发展,但是该结论尚未得到进一步证实。为了探讨替诺福韦酯在慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者中的临床效果及对宿主免疫应答的影响,取2015-01/2016-10医院收治慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者60例,报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 取2015-01/2016-10医院收治慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者60例,随机分为2组。对照组30例,男21例,女9例,年龄为31-76岁,平均年龄为40.57岁 $\pm$ 7.48岁,HBV DNA(4.32-8.10 logIU/mL),平均为6.97 logIU/mL $\pm$ 0.87 logIU/mL。观察组30例,男18例,女12例,年龄为30-75岁,平均年龄为41.02岁 $\pm$ 7.63岁,HBV DNA(4.14-8.15 logIU/mL),平均为6.76 logIU/mL $\pm$ 0.83 logIU/mL。纳入标准:(1)符合2010年《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[7,8]</sup>中慢性乙型肝炎临床诊断标准;(2)符合《内科学》<sup>[9]</sup>中胃溃疡临床标准;(3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意,自愿签署知情同意书。2组患者性别、年龄及HBV DNA水平比较差异无统计学意义。阿德福韦酯(天津药物研究院药业有限公司,国药准字H20050803),替诺福韦酯(安徽天怡药业有限公司,国药准字H200503077),流式细胞仪(型号: FACSCalibur, 美国Becton Dickinson)。

## ■ 相关报道

CHB合并胃溃疡的治疗方法、药物较多,但是宿主免疫应答较低,导致患者预后较差。有研究提出,CHB合并胃溃疡患者采用替诺福韦酯治疗效果理想,能提高宿主免疫应答,获得更好的治疗效果。

表 1 2组治疗48 wk病毒学及血清学比较 [ $n = 30, n(\%)$ ]

分组	ALT复常率	HBV DNA转阴率	病毒学突破率	HBeAg血清学转换率
观察组	25(83.33)	26(86.67)	0(0.00)	9(33.33)
对照组	22(73.33)	23(76.67)	0(0.00)	4(13.33)
$\chi^2$ 值	7.492	6.371	0.193	5.893
$P$ 值	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 2 2组治疗后免疫指标比较 [ $n = 30, \text{mean} \pm \text{SD}$ ]

分组	时间	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
观察组	治疗前	33.21 $\pm$ 3.43	18.36 $\pm$ 3.98	1.74 $\pm$ 0.43
	治疗后	33.45 $\pm$ 3.64 <sup>ac</sup>	20.92 $\pm$ 4.28 <sup>ac</sup>	1.69 $\pm$ 0.36 <sup>ac</sup>
对照组	治疗前	37.41 $\pm$ 3.73	25.31 $\pm$ 4.62	1.75 $\pm$ 0.44
	治疗后	32.76 $\pm$ 3.56 <sup>c</sup>	19.49 $\pm$ 4.16 <sup>c</sup>	1.57 $\pm$ 0.28 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前。

表 3 2组治疗后药物不良反应发生率 [ $n = 30, n(\%)$ ]

分组	恶心	呕吐	腹泻	过敏	发生率
观察组	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	3(10.00)
对照组	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	0(3.33)	3(13.33)
$\chi^2$ 值					1.935
$P$ 值					>0.05

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 入院后完善相关检查, 了解患者疾病严重程度、合并疾病等, 根据检查结果制定相应的治疗方案。对照组采用阿德福韦酯治疗方法: 每天口服10 mg阿德福韦酯, 每天1次, 连续服用48 wk(1个疗程)。观察组采用替诺福韦酯治疗方法: 每天口服300 mg替诺福韦酯, 每天1次, 连续服用48 wk(1个疗程)<sup>[10]</sup>。

1.2.2 检测: 2组治疗前、治疗48 wk次日早晨空腹抽取5 mL静脉血, 采用流式细胞仪对外周血T淋巴细胞亚群CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值进行测定<sup>[11]</sup>。

1.2.3 观察指标: (1)病毒学及血清学。观察2组治疗48 wk后ALT复常率、HBV DNA转阴率、病毒学突破率及HBeAg血清学转换率; (2)免疫功能。观察2组治疗前、治疗后48 wk外周血T淋巴细胞亚群水平。

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行 $\chi^2$ 检验, 采用 $n(\%)$ 表示, 计量资料行 $t$ 检验, 采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组治疗48 wk病毒及血清学比较 2组治疗48 wk病毒学突破率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组治疗48 wk ALT复常率、HBV DNA转阴率及HBeAg血清学转换率, 高于对照组( $P < 0.05$ , 表1)。

2.2 2组治疗前、治疗后48 wk免疫指标比较 2组治疗前免疫指标比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组治疗后CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值, 高于对照组( $P < 0.05$ , 表2)。

2.3 2组治疗后安全性比较 观察组不良反应发生率为10.00%, 对照组为13.33%, 2组治疗后药物不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表3)。

## 3 讨论

慢性乙型肝炎是临床上常见的疾病, 发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会演变为肝硬化、肝癌等, 再加上部分患者伴有胃溃疡, 导致疾病进一步加剧, 影响患者健康<sup>[12]</sup>。近年来, 替诺福韦酯在慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者

### ■创新亮点

本研究对CHB合并胃溃疡患者采用替诺福韦酯治疗效果理想, 并且认为CHB合并胃溃疡患者采用替诺福韦酯治疗安全性较高, 能提高宿主免疫应答, 有助于抑制病情发展。

### ■应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对CHB合并胃溃疡患者采用替诺福韦酯治疗能取得预期的治疗效果, 能为临床治疗提供依据和参考。



## ■ 名词解释

自身免疫性肝病: 由患者自身免疫系统引起的慢性肝炎综合征, 容易引起肝实质细胞损坏, 从而造成患者肝区疼痛及内分泌功能紊乱, 严重者将会引起肝硬化、肝功能衰竭等, 威胁患者生命。

中得到应用, 且效果理想<sup>[13]</sup>。替诺福韦酯是临床上常用的治疗新药, 患者口服用药后药物能在肠道内迅速被吸收, 降解成活性代谢产物替诺福韦双磷酸盐, 可以通过细胞激酶的磷酸化作用生成具有药理活性的药物成分, 导致DNA链延长终止, 从而能有效的抑制病毒的复制<sup>[14]</sup>。同时, 替诺福韦酯的使用能有效地提高机体免疫, 清除病毒的免疫功能, 从而有助于提高对宿主的免疫应答, 药物能在病毒基因复制、表达等多个环节发挥抗病毒作用, 并且还能调节宿主的免疫功能, 形成多重机制的抗病毒效果, 有助于抑制病情发展, 提高临床效果, 促进患者恢复<sup>[15]</sup>。

总之, 替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者能调节机体免疫, 值得推广应用。

## 4 参考文献

- 1 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015最新版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 570-589
- 2 Hou JL, Gao ZL, Xie Q, Zhang JM, Sheng JF, Cheng J, Chen CW, Mao Q, Zhao W, Ren H, Tan DM, Niu JQ, Chen SJ, Pan C, Tang H, Wang H, Mao YM, Jia JD, Ning Q, Xu M, Wu SM, Li J, Zhang XX, Ji Y, Dong J, Li J. Tenofovir disoproxil fumarate vs adefovir dipivoxil in Chinese patients with chronic hepatitis B after 48 weeks: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2015; 22: 85-93 [PMID: 25243325 DOI: 10.1111/jvh.12313]
- 3 杨松, 邢卉春, 于岩岩, 曹建彪, 陈良, 陆伟, 李旭, 陈新月, 杨永平, 汪茂荣, 申保生, 成军等. 替诺福韦酯对照阿德福韦酯初治的中国慢性乙型肝炎患者48周的随机、双盲、对照研究. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2016; 10: 385-391
- 4 Boyd A, Maylin S, Gozlan J, Delaugerre C, Simon F, Girard PM, Lacombe K. Use of hepatitis B surface and "e" antigen quantification during extensive treatment with tenofovir in patients co-infected with HIV-HBV. *Liver Int* 2015; 35: 795-804 [PMID: 24606220 DOI: 10.1111/liv.12521]
- 5 杨丹红, 赵年丰, 潘红英, 吴炜, 黄海军. 替诺福韦酯挽救治疗核苷(酸)类药物多重耐药慢性乙型肝炎患者的疗效观察. 中华肝病杂志 2015; 23: 75-76
- 6 Wang J, Liu J, Qi C, Yan T, Cao F, Jin L, He Y, Yang Y, Zhang S, Chen T, Zhao Y. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate to prevent vertical transmission in mothers with lamivudine-resistant HBV. *Antivir Ther* 2015; 20: 681-687 [PMID: 26215771 DOI: 10.3851/IMP2981]
- 7 徐勇, 冯继红. 核苷和核苷酸类药物对慢性乙型肝炎患者肾小球滤过率和血肌酐水平的影响. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 279-283
- 8 颜悦蓉, 冯继红. 替诺福韦酯治疗核苷和核苷酸类药物耐药慢性乙型肝炎患者的研究进展. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 2182-2185
- 9 黄明星, 李新华, 吴元凯, 时红, 陶玲, 郑小燕, 崇雨田. 替诺福韦单独与联合其他核苷类似物治疗慢性乙型肝炎患者72周疗效比较. 中山大学学报 2014; 35: 250-254
- 10 陈雅萍, 张勤俭, 田楠楠, 薛海娟, 赵斗贵. 替诺福韦治疗核苷(酸)类耐药的慢性乙型肝炎患者的疗效研究. 肝脏 2016; 21: 456-459
- 11 顾利江, 卜劲松, 陈捷. 慢性乙型肝炎患者HBV基因表型与血清学测定的临床意义. 医学研究杂志 2015; 44: 160-162
- 12 胡忠金, 李英姿, 邓小够, 邓周, 邱跃华. 乙型病毒性肝炎血清流行病学调查及病毒基因型研究. 检验医学与临床 2014; 8: 1893
- 13 罗国庆, 张长. 恩替卡韦对不同病毒载量慢性乙型肝炎患者的长期疗效观察. 国际流行病学传染病学杂志 2014; 41: 95
- 14 包惠玲, 黎琪. 阿德福韦酯联合黄芩颗粒治疗慢性乙型肝炎的临床疗效及对患者血清ALT和总胆红素的影响. 药物流行病学杂志 2015; 17: 265
- 15 毛果, 蔡光先, 陈斌. 1868例慢性乙型肝炎患者中医证候分布特征及与血清病毒学指标的相关性分析. 湖南中医药大学学报 2014; 17: 24

## ■ 同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 语言流畅。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# 加速康复理念在两镜下胆总管探查取石术患者中的临床疗效

王崇高, 江秋生, 朱乃海, 江平, 潘峰

王崇高, 江秋生, 朱乃海, 江平, 潘峰, 南京市浦口区中心医院普外科 江苏省南京市 211800

王崇高, 副主任医师, 主要从事普外科胆道疾病微创治疗方面的研究。

基金项目: 南京医科大学重点基金资助项目, No. NJMUZD100.

作者贡献分布: 王崇高与江秋生对此文所作贡献均等; 此课题由王崇高、江秋生、朱乃海、江平及潘峰设计; 研究过程由王崇高、江秋生、朱乃海、江平及潘峰操作完成; 本论文写作由王崇高与江秋生共同完成。

通讯作者: 江秋生, 副主任医师, 江苏省南京市浦口区上河街166号, 南京市浦口区中心医院普外科。

15151805158@163.com

电话: 025-58532964

收稿日期: 2017-02-19

修回日期: 2017-03-02

接受日期: 2017-03-17

在线出版日期: 2017-04-28

## Effect of fast track surgery on clinical efficacy of laparoscopic common bile duct exploration combined with choledochoscopy

Chong-Gao Wang, Qiu-Sheng Jiang, Nai-Hai Zhu, Ping Jiang, Feng Pan

Chong-Gao Wang, Qiu-Sheng Jiang, Nai-Hai Zhu, Ping Jiang, Feng Pan, Department of General Surgery, Nanjing Pukou Central Hospital, Nanjing 211800, Jiangsu Province, China

Supported by: Key Project of Nanjing Medical University, No. NJMUZD100.

Correspondence to: Qiu-Sheng Jiang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Nanjing Pukou Central Hospital, 166 Shanghe Street, Pukou

District, Nanjing 211800, Jiangsu Province, China. 15151805158@163.com

Received: 2017-02-19

Revised: 2017-03-02

Accepted: 2017-03-17

Published online: 2017-04-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the effect of fast track surgery (FTS) on the clinical efficacy of laparoscopic common bile duct exploration combined with choledochoscopy.

### METHODS

Forty-five patients who underwent laparoscopic common bile duct exploration combined with choledochoscopy were randomly divided into a conventional treatment group (control group,  $n = 23$ ) and a FTS group (observation group,  $n = 22$ ). Postoperative clinical indicators, postoperative quality of life and patient satisfaction scores were compared between the two groups.

### RESULTS

Times to ambulation, anal exhaust and T-tube removal and length of hospital stay were significantly shorter in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Scores of postoperative quality of life and patient satisfaction were significantly better in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of postoperative complications and readmission rate had no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ).

### 背景资料

腹腔镜下胆道镜胆总管探查取石术具有微创、对机体机能干扰小等特点近年来广泛应用。如何通过优化围手术期治疗策略充分发挥该微创手术的优势是值得重视的问题。加速康复外科(fast track surgery, FTS)理念是通过优化围手术期护理、手术方式及术后处理等手段来加快患者快速康复的目的, 如果运用加速康复外科理念指导该手术的围手术期管理, 可明显加快患者康复, 提高患者治疗满意度及生活质量。

### 同行评议者

白日星, 主任医师, 首都医科大学附属北京天坛医院普通外科; 朱建平, 主任医师, 清华大学第一附属医院肝胆外科

## ■ 研究前沿

FTS理念应用于各外科领域, 如将此理论指导腹腔镜下胆道镜胆总管探查取石术患者的围手术期管理, 可极大程度发挥该微创术式的优势, 具有广阔的应用前景。

## CONCLUSION

Application of FTS during laparoscopic common bile duct exploration combined with choledochoscopy can accelerate rehabilitation and improve the postoperative quality of life and patient satisfaction without increasing the incidence of postoperative complications.

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

**Key Words:** Laparoscopic; Choledochoscope; Common bile duct stones; Fast track surgery

Wang CG, Jiang QS, Zhu NH, Jiang P, Pan F. Effect of fast track surgery on clinical efficacy of laparoscopic common bile duct exploration combined with choledochoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1083-1087 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1083.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1083>

## 摘要

### 目的

探讨加速康复外科(fast track surgery, FTS)理念在腹腔镜联合胆道镜(两镜)胆总管探查取石患者的临床疗效。

### 方法

45例行两镜下胆总管探查取石患者, 按照随机原则分为传统治疗组(对照组)23例, 加速康复组(观察组)22例, 比较两组患者术后各临床指标、术后生活质量及患者满意度评分的差异。

### 结果

观察组术后首次下床活动时间、肛门排气时间、夹闭T管时间、住院时间、术后生活质量、患者满意度评分明显优于对照组( $P<0.05$ ); 两组术后并发症及再入院率发生率无明显差异( $P>0.05$ )。

### 结论

FTS理念用于两镜下胆总管探查取石术患者的围手术期处理不增加术后并发症的发生率, 可加速患者康复, 提高患者术后生活质量和满意度。

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

**关键词:** 腹腔镜; 胆道镜; 胆总管结石; 加速康复外科

**核心提要:** 通过将强化术前宣教和医护沟通、精准的麻醉和手术方案及优化的术后管理方案等加速康复外科理念应用于腹腔镜下胆道镜胆总管探查取石术患者的围手术期管理, 可加速患者康复, 提高患者术后生活质量和满意度, 不增加术后并发症及再入院的发生率, 在临床上具有一定的推广价值。

王崇高, 江秋生, 朱乃海, 江平, 潘峰. 加速康复理念在两镜下胆总管探查取石术患者中的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2017; 25(12): 1083-1087 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1083.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1083>

## 0 引言

近年来腹腔镜下胆道镜胆总管探查取石术广泛应用于胆道外科领域, 因其具有创伤小、对机体机能干扰小等特点被广大医务工作者和患者所接受. 传统的围手术期治疗理念用于该手术需要较长时间的禁食、胃肠减压及胆道引流, 往往不能将该微创手术的优势发挥的淋漓尽致<sup>[1]</sup>. 加速康复外科(fast track surgery, FTS)理念是通过优化围手术期护理、手术方式及术后处理等手段来加快患者快速康复的目的, 目前已广泛应用于各外科领域<sup>[2]</sup>. 自2013-01/2016-06我们对南京市浦口区中心医院45例行两镜下胆总管探查取石患者, 分别采用传统及加速康复理念进行围手术期处理, 现将治疗结果报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 两组患者无急诊手术病例, 按照随机对照原则分组, 经过医院医学伦理委员会批准, 入组前签署知情同意书. 其中传统治疗组(对照组)23例: 男14例, 女9例; 年龄为34-55岁, 平均年龄为41.2岁±5.6岁. 加速康复组(观察组)22例, 男13例, 女9例, 年龄为31-57岁, 平均年龄为40.9岁±6.2岁. 两组患者术前ASA分级 I - II 级, 在性别、年龄、结石部位及大小及手术方式上均无统计学差异( $P>0.05$ ).

### 1.2 方法

**1.2.1 术前宣教与准备:** 入院后详细讲解该手术的优点和疗效, 以缓解患者的紧张心理, 术前不常规留置胃管及灌肠. 建立医护术前沟通制度, 术者和手术组护士共同查看患者, 对高龄

## ■ 相关报道

近年来, FTS理念用于各手术专科的围手术期处理的报道逐年增多, 本研究通过将此治疗理念中的核心内容应用于微创胆道手术的围手术期管理, 为胆道外科工作者提供新的临床治疗思路。



表 1 两组患者各临床指标的差异 (mean ± SD)

分组	首次下床 时间(h)	肛门排气 时间(h)	夹闭T管 时间(d)	住院 时间(d)	术后生活 质量(分)	患者 满意度(分)	术后 并发症(%)	再入院率 (%)
观察组	7.9 ± 2.5 <sup>a</sup>	16.7 ± 4.4 <sup>a</sup>	5.9 ± 1.4 <sup>a</sup>	8.1 ± 1.7 <sup>a</sup>	88.2 ± 16.5 <sup>a</sup>	92.6 ± 5.1 <sup>a</sup>	0	0
对照组	12.9 ± 4.7	29.7 ± 5.9	8.9 ± 2.5	11.6 ± 3.4	70.5 ± 11.9	85.1 ± 4.0	0	0

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

及合并基础病患者提前做好保温毯、输液泵等器械。阅读影像学资料了解胆总管结石的大小分布, 沟通手术方式及难点, 对可能使用的气压弹道碎石机及钬激光等碎石工具提前做好准备。

1.2.2 采用全身麻醉: 常规四孔法, 气腹压力 12-14 mmHg。先解剖胆囊三角区, 分离出“三管”关系后, 贴近胆囊壶腹部用4号丝线结扎胆囊管, 暂不切除胆囊, 以备牵引。由胆囊管汇入部解剖胆总管前壁并剖开, 采用软质胆道镜逐级探查胆管, 发现结石后采用网篮配合钬激光及气压弹道碎石机进行取石。取尽结石后胆总管内放置T管由右上腹戳孔引出, 在胆囊床喷洒含有甲磺酸罗哌卡因89.4 mg加地塞米松5 mg溶液10 mL。

1.2.3 术后护理: 术后8 h后每1-2 h根据患者意愿口服温开水10-20 mL, 并鼓励患者咀嚼口香糖, 给患者佩戴运动手环, 记录每日活动量, 并鼓励患者逐日增加活动量, 利于肠道功能恢复。术后第1-2天按时给予镇痛药, 术后5 d开始抬高T管, 若无腹胀恶心等不适, 在抬管后2 d即夹闭T管。

1.2.4 传统治疗组: 术前常规宣教, 不进行额外的医护沟通; 患者术前12 h禁食, 6 h禁饮, 术前留置胃管; 手术方式同观察组, 手术结束前胆囊床未喷洒甲磺酸罗哌卡因和地塞米松药液; 手术后根据患者意愿下床活动, 待肛门排气后开始流质饮食; 术后5 d抬T管, 视情况夹闭T管。

1.3 观察指标 观察两组患者的术后首次下床活动时间、肛门排气时间、夹闭T管时间、住院时间、术后生活质量、患者满意度评分、术后并发症(胆瘘、肠梗阻、腹腔脓肿)及再入院率发生的差异。其中术后生存质量量表<sup>[3]</sup>包括术后自理能力、活动能力、切口疼痛和心理应激四项内容25个问题, 每项0-4分, 满分100分。患者满意度量表<sup>[4]</sup>包括患者对入院及术前教育、术后指导、服务态度和医疗技术的

满意程度四项, 每一项包括五小项, 每项内容0-25分, 满分100分。

统计学处理 所有数据采用SPSS 20.0统计软件包进行分析。数据以mean ± SD表示, 计量资料采用 $t$ 检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验,  $n < 40$ 及 $t < 1$ 采用Fisher确切概率法。  $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者临床特点和手术方式 对照组中胆总管合并胆囊结石20例, 胆总管结石3例; 胆总管多发结石19例, 2-4枚16例, 4枚以上及铸型结石3例;  $\leq 1.0$  cm者5例,  $> 1.0$  cm者18例。行胆总管T管引流术19例, 胆总管一期缝合4例。观察组中胆总管合并胆囊结石19例, 胆总管结石3例; 胆总管多发结石18例, 2-4枚15例, 4枚以上及铸型结石3例;  $\leq 1.0$  cm者5例,  $> 1.0$  cm者17例。行胆总管T管引流术18例, 胆总管一期缝合4例。

2.2 两组患者围手术期临床指标的比较 通过加速康复外科理念的应用, 观察组患者术后首次下床活动时间、肛门排气时间、夹闭T管时间、住院时间上均优于对照组( $P < 0.05$ , 表1)。

2.3 两组患者术后舒适度的比较 通过精细化围手术期处理和精准的手术方案, 治疗组患者在术后生活质量及满意度评分上明显好于对照组( $P < 0.05$ , 表1)。

2.4 两组患者治疗安全性比较 两组患者术后均无胆瘘、肠梗阻、腹腔脓肿并发症, 也均无因并发症而再入院患者, 两组术后并发症及再入院发生率无明显差异( $P > 0.05$ , 表1)。

## 3 讨论

3.1 强化术前宣教和医护沟通 术前准备不但包括患者的准备, 同时也包括手术组成员的准备。快速康复外科理论的重要组成部分就是强调术前准备的重要性<sup>[5-7]</sup>。观察组详细将手术前

### ■ 创新亮点

通过凝练加速康复外科理念中的“强化术前宣教和医护沟通、精准的麻醉和手术及优化的术后管理方案”核心内容对腹腔镜下胆道镜胆总管探查取石术患者的围手术期管理, 并观察术后首次下床活动时间、肛门排气时间、夹闭T管时间、两组术后并发症及再入院发生率, 并通过量表观察术后生活质量、患者满意度的指标, 结果更加客观具体, 具有说服力。

### ■ 应用要点

加速康复外科理念应用于腹腔镜下胆道镜胆总管探查取石术患者的围手术期管理, 可加速患者康复, 安全有效, 在临床上具有一定的推广价值, 在日后的临床工作中, 更加细化该理念的具体内容, 将更大程度提高治疗效果。

## ■名词解释

“三管”关系: 胆囊切除过程中, 分清“三管”关系是手术成功的关键, 可减少胆道副损伤的发生率。“三管”指胆总管、胆总管、肝总管的相互行走关系。

后注意事项、手术方式及效果对患者逐一介绍, 让患者理解加速康复理念的特点和优势, 利于患者配合。本组患者术前均未留置胃管及灌肠, 对于禁食时间较长的患者术前口服10%葡萄糖100 mL, 减少机体胰岛素抵抗<sup>[8-10]</sup>。在麻醉诱导期, 用手按压患者胃泡区对抗麻醉诱导时气体进入胃中, 术中发现此法效果良好, 因胃泡区处于空虚状态, 可方便暴露肝十二指肠韧带手术区域。本研究采用常态化医护沟通制度, 术前手术医生、术中及术后护理人员对患者胆总管结石的位置、手术方式的选择、围手术期注意要点等进行详细讨论和沟通, 来提高术中配合效果, 提高手术效率及术后护理质量。本研究观察组术后生活质量和满意度明显优于对照组, 在手术的生活自理能力、活动能力、切口疼痛程度和心理状况等方面评分均高于对照组, 和详细的术前宣教及医护沟通是密不可分的。

**3.2 精准的麻醉及手术方案** 精准个体化麻醉和手术方案可明显加快患者的康复, 提高治疗效果<sup>[11,12]</sup>, 观察组患者根据患者胆总管结石的位置、年龄等采用个体化麻醉和手术方案, 对于老年患者术中严格控制麻醉药剂量和输液量, 手术时选用低气腹压手术, 手术中根据患者结石的位置和大小, 采用个体化手术方案, 特别是铸型、嵌顿及多发的复杂型结石联合钬激光和气压弹道碎石系统提高治疗效果。在使用上述碎石设备时, 要充分考虑到激发碎石次数和胆道炎症反应的相关性, 尽量对准结石后再激发, 避免盲目多次激发导致胆道炎症反应过重, 延缓患者的恢复时间。术后用含有甲磺酸罗哌卡因89.4 mg加地塞米松5 mg溶液10 mL胆囊床喷洒, 减少术后恶心呕吐等胃肠道反应<sup>[13,14]</sup>。

**3.3 优化术后管理方案** 两镜下胆总管探查取石术因腹部无较长切口, 术后患者疼痛轻。故本研究观察组患者在麻醉效果消失后即鼓励患者下床活动、如厕。早期咀嚼口香糖, 采用假饲的方式促进肠蠕动, 及早发现并解决导致患者下床及胃肠蠕动延迟的原因<sup>[15]</sup>。对于下床活动较少的患者, 给患者佩戴运动手环, 并记录每日活动量, 以此来鼓励患者逐日增加活动量<sup>[16]</sup>。对于胆道T管的夹闭, 常规的处理方法是待胆汁引流量低于200 mL即可夹管, 本研究观察组患者在术后5 d在晨间将T管抬高于胆总管平面20-30 cm, 晚间开放T管, 试行抬管两日后无

明显不适后于术后7 d夹闭T管。而对照组患者根据常规方法夹闭T管, 夹管时间明显长于观察组。观察组患者中采用先抬管后夹管的方式, 均于术后7 d顺利夹管, 夹闭T管时间明显缩短, 减少了胆汁丢失及对机体内环境稳态的干扰, 夹管后并无胆瘘及胆道感染等并发症发生。

总之, 加速康复外科理念用于两镜下胆总管探查取石术患者的围手术期处理不增加术后并发症及再入院的发生率, 可加速患者康复, 提高患者术后生活质量和满意度, 在临床上具有一定的推广价值。

## 4 参考文献

- 江志伟, 李宁, 黎介寿. 加速康复外科的概念及临床意义. 中国实用外科杂志 2007; 27: 131-133
- Bessa SS, Abdel-Razek AH, Sharaan MA, Bassiouni AE, El-Khishen MA, El-Kayal el-SA. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotics: a prospective randomized study comparing the conventional diathermy and the harmonic scalpel for gallbladder dissection. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011; 21: 1-5 [PMID: 21166564 DOI: 10.1089/lap.2010.0255]
- Barmparas G, Branco BC, Schnüriger B, Lam L, Inaba K, Demetriades D. The incidence and risk factors of post-laparotomy adhesive small bowel obstruction. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1619-1628 [PMID: 20352368 DOI: 10.1007/s11605-010-1189-8]
- 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定与应用. 北京: 科学出版社, 2007: 75
- 崔金鹏, 邱秀春, 姜红春, 王桂芝, 王长胜, 张玉华. 腹腔镜胆囊切除术肠道并发症的原因与处理. 中国微创外科杂志 2007; 7: 33-34
- Nguyen KT, Kitisin K, Steel J, Jeyabalan G, Aggarwal S, Geller DA, Gamblin TC. Cirrhosis is not a contraindication to laparoscopic cholecystectomy: results and practical recommendations. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 192-197 [PMID: 21309937 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00270.x]
- 傅丽, 李琼. 腹腔镜胆总管切开取石术病人的护理. 齐齐哈尔医学院学报 2006; 27: 1133-1134
- 邱永梅, 张雪梅. 腹腔镜胆总管探查术后护理体会. 西南国防医药 2000; 10: 21-22
- 王春敏, 宋春兰, 张春. 腹腔镜联合胆道镜行胆总管切开取石术的护理18例. 中国实用护理杂志 2006; 22: 32
- 汪佑霖, 许瑞华. 快速康复外科缩短禁食时间在腹腔镜胆囊切除术中的应用. 护士进修杂志 2012; 27: 34-35
- 王洁. 快速康复外科护理对腹腔镜胆囊切除术患者术前焦虑与术后康复的影响. 全科护理 2014; 12: 1472-1473
- 张小红, 何红燕, 何红, 夏红霞. 快速康复外科护理对外科手术患者恢复效率及护理满意度的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 18-21
- 龚连生, 张阳德, 刘恕, 何剪太. 前置鼻胆管联合腹腔镜治疗胆囊结石合并胆总管结石. 中国内镜杂志 2014; 10: 13-14, 17
- 陈晓鹏, 王东, 崔巍, 鲍胜华, 张卫东. 加速康复外科联合腹腔镜胆总管探查术治疗胆总管结石的前瞻性

- 15 研究. 中华消化外科杂志 2015; 14: 47-51  
张芸, 徐佳. 腹腔镜胆囊切除联合胆总管探查取石术的围手术期护理. 腹腔镜外科杂志 2014; 19: 267-270

- 16 蒋明, 崔海宁. 微创腹腔镜与开腹手术联合快速康复技术治疗直肠癌临床研究. 中国内镜杂志 2015; 21: 263-267

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



#### 同行评价

本文为前瞻性的RCT研究, 比较加速康复理念在两镜下胆总管探查取石术患者中的疗效, 通过量化指标观察治疗效果, 具有一定可信度, 该课题设计合理, 有一定的临床意义。

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<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>12</sub>, V<sub>max</sub>不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 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*); 化学学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*-methylaniline(N-甲基乙酰胺), *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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub>, *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.



# 肠癌患者手术治疗中的特殊护理效果及对消化道功能的影响

陈凤娜, 陈慧荣, 郑秀珍, 柳挺, 黄亚波

## 背景资料

直肠癌是临床上常见的疾病, 属于消化系统恶性肿瘤的一种, 其发病率仅次于肺癌、胃癌, 在我国恶性肿瘤发病率中占第3位, 如何更好地护理方法提高临床治疗效果在临床中具有重要的意义。

陈凤娜, 陈慧荣, 柳挺, 黄亚波, 宁波市中医院六病区 浙江省宁波市 315010

郑秀珍, 浙江省开化县人民医院综合科 浙江省衢州市 324300

陈凤娜, 主管护师, 主要从事临床护理方面的研究。

作者贡献分布: 文主要由陈凤娜完成; 研究过程由陈凤娜、陈慧荣、郑秀珍、柳挺及黄亚波完成; 试剂提供和数据分析陈凤娜、陈慧荣、郑秀珍、柳挺及黄亚波完成; 本论文写作由陈凤娜完成。

通讯作者: 陈凤娜, 主管护师, 315010, 浙江省宁波市海曙区丽园北路819号, 宁波市中医院六病区。  
236845564@qq.com  
电话: 0574-89085006

收稿日期: 2017-02-16  
修回日期: 2017-03-08  
接受日期: 2017-03-13  
在线出版日期: 2017-04-28

## Continuous nursing care in patients with rectal cancer: Nursing effect and impact on gastrointestinal function

Feng-Na Chen, Hui-Rong Chen, Xiu-Zhen Zheng, Ting Liu, Ya-Bo Huang

Feng-Na Chen, Hui-Rong Chen, Ting Liu, Ya-Bo Huang, Six Ward, Chinese Medicine Hospital of Ningbo City, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Xiu-Zhen Zheng, General Department, the People's Hospital of Kaihua County, Quzhou 324300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Feng-Na Chen, Nurse-in-Charge, Sixth Ward, Chinese Medicine Hospital of Ningbo City, 819 Liyuan North Road, Haishu District, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. 236845564@qq.com

Received: 2017-02-16

Revised: 2017-03-08

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-28

## Abstract

### AIM

To observe the effect of continuous nursing care on gastrointestinal function in patients with rectal cancer.

### METHODS

Sixty patients with rectal cancer were randomly divided into either a control group ( $n = 30$ ) or an observation group ( $n = 30$ ). Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given continuous nursing care. Nursing effect and gastrointestinal function were compared between the two groups.

### RESULTS

SDS and SAS scores in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Time to improvement of bowel sounds, time to anal exhaust, and time to first defecation were significantly shorter in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of postoperative complications was 6.67% in the observation group and 13.33% in the control group, and there was a significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

In patients with rectal cancer, continuous nursing care plus routine nursing has good

## 同行评议者

单信芝, 副主任护师, 青岛大学附属医院消化内科病房

nursing effect and can promote the recovery of gastrointestinal function.

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

**Key Words:** Rectal cancer; Continuous care; Surgical treatment; Nursing effect; Routine nursing; Routine care

Chen FN, Chen HR, Zheng XZ, Liu T, Huang YB. Continuous nursing care in patients with rectal cancer: Nursing effect and impact on gastrointestinal function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1088-1091 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1088.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1088>

## 摘要

### 目的

观察特殊护理在肠癌患者手术治疗中的护理效果及对消化道功能的影响。

### 方法

取2014-06/2016-08医院收治直肠癌手术治疗患者60例, 采用随机数字法分为对照组( $n = 330$ )和观察组( $n = 30$ )。对照组采用常规方法护理, 观察组在对照组基础上联合延续性护理, 比较2组护理效果及对胃肠功能的影响。

### 结果

观察组护理后SDS及SAS评分, 低于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组护理后肠鸣音改善时间、肛门排气时间及首次排便时间, 短于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组术后并发症发生率为6.67%, 对照组为13.33%, 2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 结论

直肠癌患者手术过程中在常规护理基础上联合延续性护理效果理想, 能促进胃肠功能, 值得推广应用。

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

**关键词:** 肠癌; 护理; 手术治疗; 护理效果; 常规护理; 常规护理

**核心提要:** 临床中对于直肠癌的预防采用延续性护理可以促进胃肠功能早期恢复, 同时, 该方法的实施能提高患者治疗效果, 临床应用价值高。

陈凤娜, 陈慧荣, 郑秀珍, 柳挺, 黄亚波. 肠癌患者手术治疗中的特殊护理效果及对消化道功能的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(12): 1088-1091 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1088.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1088>

## 0 引言

直肠癌是临床上常见的疾病, 属于消化系恶性肿瘤的一种, 其发病率仅次于肺癌、胃癌, 在我国恶性肿瘤发病率中占第3位<sup>[1]</sup>。随着我国人口老龄化的日益加剧及生活方式的改变, 导致直肠癌发生率呈现上升趋势, 严重影响我国居民健康<sup>[2]</sup>。目前, 临床上对于直肠癌以手术治疗为主, 通过手术治疗能切除病灶部位, 延缓病情的发展, 但是部分患者术后容易引起不同程度的胃肠功能紊乱、黏连性肠梗阻等并发症, 影响患者术后恢复<sup>[3]</sup>。文献报道<sup>[4]</sup>显示: 直肠癌手术治疗中实施延续性护理效果理想, 能充分发挥患者主观能动性, 做好并发症的预防工作, 从而能提高手术成功率, 促进患者恢复, 但是该结论尚未得到进一步证实。为了探讨延续性护理在直肠癌患者手术治疗中的护理效果及对胃肠功能的影响, 取2014-06/2016-08医院收治直肠癌手术治疗患者60例, 报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 取2014-06/2016-08宁波市中医院收治直肠癌手术治疗患者60例, 采用随机数字法分为对照组和观察组。对照组30例, 男18例, 女12例, 年龄为51-84岁, 平均年龄为64.9岁 $\pm$ 4.7岁。观察组30例, 男19例, 女11例, 年龄为50-85岁, 平均年龄为65.1 $\pm$ 4.8岁。纳入标准: (1)符合直肠癌临床诊断标准, 均经过手术病理检查得到确诊<sup>[5]</sup>; (2)均符合手术治疗适应证, 患者行手术治疗; (3)本课题均经医院伦理委员会批准、同意, 自愿签署知情同意书。排除标准: (1)排除不符合纳入标准者; (2)排除合并精神障碍或手术禁忌证者; (3)排除合并由于电解质紊乱以及酸碱平衡失调引起的心律失常。2组患者性别、年龄比较差异无统计学意义。

### 1.2 方法

**1.2.1 护理方法:** 2组入院后完善相关检查, 根据检查结果结合患者临床表现、分期等制定针对性手术治疗方案。对照组采用常规方法护

## ■ 研究前沿

直肠癌的护理一直是临床关注的问题, 患者术后护理方法相对较多, 治疗过程中患者护理效果及对胃肠功能的影响均需要综合考虑。

## ■ 相关报道

直肠癌的护理方法虽然较多, 但是常规护理缺乏针对性, 未充分考虑每一例患者实际需要, 导致护理效果不理想。有研究提出, 应用延续性护理效果理想, 能获得更好的预防效果。

■ 创新盘点

本研究对直肠癌护理方法进行分析, 并且认为直肠癌患者治疗过程中实施延续性护理具有显著的效果。

表 1 2组护理前、后SDS及SAS评分比较 ( $n = 30$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	SDS评分		SAS评分	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	51.24 $\pm$ 3.25	34.12 $\pm$ 2.03	50.93 $\pm$ 3.19	36.01 $\pm$ 1.99
对照组	50.93 $\pm$ 3.12	43.24 $\pm$ 2.31	49.98 $\pm$ 3.16	40.93 $\pm$ 2.03
$t$ 值	1.294	22.192	0.593	19.293
$P$ 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表。

表 2 2组护理后胃肠功能恢复情况比较 ( $n = 30$ , mean  $\pm$  SD, h)

分组	肠鸣音改善时间	肛门排气时间	首次排便时间
观察组	17.43 $\pm$ 3.61	42.11 $\pm$ 6.47	47.31 $\pm$ 5.37
对照组	27.48 $\pm$ 4.12	58.42 $\pm$ 6.26	67.21 $\pm$ 5.84
$t$ 值	18.294	19.284	22.184
$P$ 值	<0.05	<0.05	<0.05

理: 宣传教育直肠癌常见的症状、治疗方法及治疗过程中的注意事项, 让患者有全面的了解。同时, 加强患者基础护理, 帮助患者树立战胜疾病的信心, 出院前告知患者相关注意事项, 定期随访及复查<sup>[6]</sup>。

观察组在对照组基础上联合延续性护理: (1)心理护理。出院前加强患者心理评估, 了解患者心理状态, 及时掌握患者的心理障碍, 根据评估结果实施相应的心理辅导, 善于通过成功的病例、励志的影片等帮助患者梳理信心, 学会自我调节, 提高术后治疗配合度<sup>[7]</sup>; (2)建立档案及书面指导。出院时护士根据每一例患者实际情况建立个性化档案, 了解患者整体情况并将其作为延续护理的依据。同时, 护士向患者发放护理手册、门诊复诊时间表, 指导患者术后生活, 严格根据护理手册记录饮食、作息、排便情况, 每次复查时携带日常生活记录<sup>[8]</sup>; (3)直肠癌门诊。门诊护士针对直肠癌患者术后恢复身体状况制定相应的专业指导、诊疗, 做好高危并发症的预防, 向患者演示日常洗澡的方法, 叮嘱患者及时更换清洗用品, 并将患者掌握情况记录生活记录中; (4)随访。出院1 mo护士每周上门随访1次, 出院后2 mo每2 wk电话随访1次, 了解患者术后恢复情况, 出院后遇到的问题, 病及时反馈给门诊, 针对出现的问题加强护理<sup>[9]</sup>; (5)其他。出院后护士将相同疾病患者建立互助组, 每组3-4人, 加强

不同疾病患者间的交流, 分享经验、交流心得, 相互支持, 提高术后恢复效果。

1.2.2 观察指标: (1)心理状态。2组护理前、护理后采用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)和焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)对患者心里进行评定, 得分越高, 心理波动越大<sup>[10]</sup>; (2)胃肠功能恢复。观察2组术后肠鸣音改善时间、肛门排气时间及首次排便时间情况; (3)安全性。观察2组术后并发症发生率情况, 包括: 切口感染、肺部感染、尿路感染、下肢静脉血栓。

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行 $\chi^2$ 检验, 采用 $n(\%)$ 表示, 计量资料行 $t$ 检验, 采用mean $\pm$ SD表示,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组护理前、后SDS及SAS评分比较 2组护理前SDS及SAS评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 观察组护理后SDS及SAS评分, 低于对照组( $P<0.05$ , 表1)。

2.2 2组护理后胃肠功能恢复情况比较 观察组护理后肠鸣音改善时间、肛门排气时间及首次排便时间, 短于对照组( $P<0.05$ , 表2)。

2.3 2组术后并发症发生率比较 观察组术后并发症发生率为6.67%, 对照组为13.33%, 2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表3)。

■ 应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对直肠癌患者治疗过程中的护理具有指导作用, 且临床中应用延续性护理能取得理想的预防效果, 临床应用前景也比较广泛。



表 3 2组术后并发症发生率比较 [ $n = 30, n(\%)$ ]

分组	切口感染	肺部感染	尿路感染	下肢静脉血栓	发生率
观察组	1(3.33)	0(0.00)	1(3.33)	0(0.00)	2(6.67)
对照组	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	4(13.33)
$\chi^2$ 值	5.396				
$P$ 值	<0.05				

### 3 讨论

直肠癌是临床上常见的恶性肿瘤,且该疾病发生率呈现上升及年轻化趋势。目前,临床上对于直肠癌以手术治疗、化疗、放疗等为主,手术治疗虽然能切除病灶部位,但是患者围术期需要进行麻醉、病灶切除及消化道重建等,容易造成患者胃肠功能紊乱,影响术后恢复,严重者甚至会出现排便困难、营养不良、免疫力低下等<sup>[11,12]</sup>。近年来,延续性护理在直肠癌患者中得到应用,且效果理想。本研究中,观察组护理后SDS及SAS评分,低于对照组( $P<0.05$ )。延续性护理是一种新型的护理模式,是一种高效、无形的院外延续护理手段,能为患者提供连续性、规范性、有效性的护理,能帮助患者树立战胜疾病的信心,提高手术成功率。患者时候通过对患者进行出院指导、随访护理、健康教育等护理服务能提高患者的自我护理能力,改变传统的护理理念,充分发挥患者主观能动性,从而能促进患者胃肠道早期恢复<sup>[13,14]</sup>。本研究中,观察组护理后肠鸣音改善时间、肛门排气时间及首次排便时间,短于对照组( $P<0.05$ )。此外,延续护理的实施能实现相关并发症的预防,能降低术后并发症发生,从而改善患者生活质量,延长患者寿命<sup>[15]</sup>。本研究中,2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

总之,直肠癌患者手术过程中在常规护理基础上联合延续性护理效果理想,能促进胃肠功能,值得推广应用。

### 4 参考文献

1 张玉芳,林渭珍.快速康复外科在结直肠癌患者围手

- 2 王灵晓.快速康复外科护理措施在结直肠癌患者围术期的应用效果分析.医学理论与实践 2013; 26: 1935-1936
- 3 王淑萍.康复护理在结直肠癌患者围术期的应用及效果研究.中国保健营养 2013; 23: 1324-1325
- 4 顾丽丽,李孝莲.护理干预对直肠癌结肠造口术后患者自我护理能力和生存质量的影响.中国乡村医药 2014; 21: 65-66
- 5 杨东霞,崔建,周嫣红,王琳,权琳,陈海燕.应用路径式管理对结肠造口病人实施延续护理的效果.齐鲁医学杂志 2015; 10: 225-226
- 6 郑学风,申秋霞,袁欣玫.集束化护理模式对MILES术后结肠造口病人并发症及生活质量的影响.齐鲁医学杂志 2015; 14: 356-357
- 7 余立群.综合护理干预对直肠癌结肠造口术患者的生存质量影响分析.吉林医学 2013; 15: 3220-3221
- 8 杨磊,姚萍萍.结肠造口病人生活质量影响因素及护理对策新进展.全科护理 2014; 25: 1925-1927
- 9 张焕玲,谢小筠,钟瑞莹.腹腔镜结直肠癌根治术围手术期快速康复外科护理的应用探讨.临床医学工程 2015; 22: 1503-1504
- 10 肖淑凤,杨玲.快速康复护理在老年结直肠癌患者腹腔镜手术中的应用.当代护士(下旬刊) 2015; 7: 57-58
- 11 郭鑫.探讨快速康复外科护理在腹腔镜结直肠癌患者围手术期中应用的效果.中国医药指南 2016; 14: 268
- 12 陈珊,陈俊春,刘莹.快速康复在老年结直肠癌患者腹腔镜手术的护理体会.心理医生 2015; 21: 152-153
- 13 Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, Dick A, Marquis JF, O'Brien E, Goncalves S, Druce I, Stewart A, Gollob MH, So DY. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet* 2012; 379: 1705-1711 [PMID: 22464343 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60161-5]
- 14 曹振霞,张楠,牛书凤.术后综合护理干预对胃癌术后患者胃肠功能及生活质量的影响.国际护理学杂志 2014; 35: 2263-2265
- 15 Holland AE, Fiore JF, Bell EC, Goh N, Westall G, Symons K, Dowman L, Glaspole I. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology* 2014; 19: 1215-1221 [PMID: 25112470 DOI: 10.1111/resp.12360]

### ■名词解释

延续性护理:一种高效、无形的院外延续护理手段,能根据每一例患者时候恢复情况制定针对性的护理方案,能帮助患者树立战胜疾病的信心,提高手术成功率。

### ■同行评价

本文内容较为重要也较为复杂,肠癌患者采用临床路径管理的难度很大。研究提供的信息有意义。

编辑:马亚娟 电编:李瑞芳



# Orem自护理论护理干预对老年慢性胃溃疡患者自我效能及生活质量的改善作用

毛娟娟, 吴素琴, 胡慧英, 蓝亚燕

## ■背景资料

慢性胃溃疡 (chronic gastric ulcer, CGU) 是临床常见、多发消化性溃疡之一, 除必要的药物治疗以外, 通过护理干预帮助患者调节心理状态、养成良好的生活行为方式, 提高患者的自我效能, 对于临床治疗及预防复发具有积极作用。

毛娟娟, 吴素琴, 胡慧英, 蓝亚燕, 浙江省丽水市第二人民医院老年科 浙江省丽水市 323000

毛娟娟, 主管护师, 主要从事临床老年科护理的研究。

作者贡献分布: 毛娟娟负责论文研究的设计和论文写作; 吴素琴负责资料收集; 毛娟娟与蓝亚燕负责实验研究; 胡慧英负责文章的审核、校对以及论文写作指导。

通讯作者: 毛娟娟, 主管护师, 323000, 浙江省丽水市北环路69号, 丽水市第二人民医院老年科. 26786637@qq.com  
电话: 0578-2139524

收稿日期: 2017-02-07  
修回日期: 2017-02-27  
接受日期: 2017-03-08  
在线出版日期: 2017-04-28

## Effect of Orem self-care theory-based nursing intervention on self-efficacy and quality of life in elderly patients with chronic gastric ulcer

Juan-Juan Mao, Su-Qin Wu, Hui-Ying Hu, Ya-Yan Lan

Juan-Juan Mao, Su-Qin Wu, Hui-Ying Hu, Ya-Yan Lan, Department of Geriatrics, the Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Juan-Juan Mao, Nurse-in-Charge, Department of Geriatrics, the Second People's Hospital of Lishui, 69 Beihuan Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 26786637@qq.com

Received: 2017-02-07  
Revised: 2017-02-27  
Accepted: 2017-03-08  
Published online: 2017-04-28

## ■同行评议者

刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内科; 马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

## Abstract AIM

To evaluate the effect of Orem self-care theory-based nursing intervention on self-efficacy and quality of life in elderly patients with chronic gastric ulcer (CGU).

## METHODS

One hundred and twenty elderly patients with CGU treated at our hospital from March 2016 to September 2016 were randomly divided into an observation group and a control group, with 60 cases in each group. Both groups were given conventional nursing, and the observation group was additionally given nursing intervention based on the Orem self-care theory. The exercise of self-care agency scale (ESCA) score, the MOS 36-item short-form health survey (SF-36) score, clinical efficacy and recurrence rate within 3 mo after discharge were compared between the two groups.

## RESULTS

After nursing, the ESCA and SF-36 scores in the two groups were significantly improved compared with the scores before nursing, and the improvement was significantly better in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The cure rate was 95.00% in the observation group, significantly higher than that (80.00%) in the control group ( $P < 0.05$ ). Within 3 mo after discharge, the relapse rate was 5.26% in the observation group, significantly lower than that (18.75%) in the control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Orem self-care theory-based nursing intervention can improve self-efficacy and quality of life and reduce the risk of recurrence in elderly patients with CGU.

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

Key Words: Elderly patients; Chronic gastric ulcer; Nursing intervention; Orem self-care theory; Self-efficacy; Quality of life

Mao JJ, Wu SQ, Hu HY, Lan YY. Effect of Orem self-care theory-based nursing intervention on self-efficacy and quality of life in elderly patients with chronic gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1092-1097 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1092.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1092>

## 摘要

### 目的

探讨Orem自护理论护理干预对老年慢性胃溃疡(chronic gastric ulcer, CGU)患者自我效能及生活质量的影响。

### 方法

将浙江省丽水市第二人民医院于2016-03/2016-09收治的120例CGU患者随机分为观察组与对照组,各60例。对照组采用常规治疗和护理,观察组予在对照组基础上采用Orem自护理论护理干预。比较2组护理前后自我护理能力量表(exercise of self-care agency scale, ESCA)、生活质量量表(36-item short-form health survey, SF-36)、临床疗效及出院后3 mo内复发率。

### 结果

护理后2组ESCA及SF-36量表评分均较干预前显著提高,且观察组显著高于对照组( $P<0.05$ );观察组治愈率显著高于对照组(95.00% vs 80.00%,  $P<0.05$ );出院3 mo内,观察组复发率显著低于对照组(5.26% vs 18.75%,  $P<0.05$ )。

### 结论

Orem自护理论护理干预能够提高老年CGU患者的自我效能及生活质量,有利于提高临床疗效并降低复发风险,值得临床应用。

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

关键词: 老年患者; 慢性胃溃疡; 护理干预; Orem自护理论; 自我效能; 生活质量

**核心提要:** 在老年慢性胃溃疡患者的临床治疗中开展Orem自理理论护理干预能够提高患者的自我效能及临床治愈效果,降低溃疡复发风险,全面提高患者的生活质量,具有临床推广应用价值。

毛娟娟, 吴素琴, 胡慧英, 蓝亚燕. Orem自护理论护理干预对老年慢性胃溃疡患者自我效能及生活质量的改善作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(12): 1092-1097 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1092.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1092>

## 0 引言

慢性胃溃疡(chronic gastric ulcer, CGU)是临床常见、多发消化性溃疡之一,其始动因素是胃液中胃酸以及胃蛋白酶侵蚀胃黏膜导致,如不及时干预治疗可发展为胃穿孔等<sup>[1]</sup>. CGU可发生于任何年龄段,以中老年人群最为常见。本病具有长期性、周期性及易复发性,尤其是老年患者由于身体机能衰退,复发率较高,反复住院、疾病不适等都将严重影响其生存状态<sup>[2]</sup>. Orem自护理论是强调人与生俱来的自我照护能力,认为通过自理行为学习和塑造能够在一定程度上培养个体的自理能力及环境适应能力<sup>[3]</sup>. 国内外大量研究<sup>[4-6]</sup>发现, Orem自护理论应用于慢性疾病患者的临床护理能够改善其自我效能及生存状态,但目前Orem自护理论在消化性溃疡中的应用研究尚鲜见报道。本研究对老年CGU患者采用Orem自护理论护理干预,观察了患者的自我效能、生活质量、临床疗效及近期复发率等,旨在为老年CGU的临床护理工作提供参考,现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2016-03/2016-09在丽水市第二人民医院消化内科住院治疗的CGU患者120例。纳入标准: (1)经胃镜检查、钡餐检查确诊为CGU,均处于活动期; (2)无CGU严重并发症; (3)年龄 $\geq 60$ 岁,性别不限; (4)意识清楚、阅读及语言沟通交流能力正常,能够配合临床评估及随访; (5)自愿参与本次研究,且签署了知情同意书; (6)研究获得医院伦理委员会审批。排除标准: (1)合并其他类型胃肠道疾病患者; (2)

## ■ 研究前沿

在无法改变个体年龄、社会背景、经济状况等前提下,采用科学合理的干预模式提高患者的疾病认知状态、改善其生活饮食习惯及心理状态不失为提高其自理能力的有效方法。



# ■ 相关报道

国内外大量研究发现, Orem自护理论应用于慢性疾病患者的临床护理能够改善其自我效能及生存状态, 但目前Orem自护理论在消化性溃疡中的应用研究尚鲜见报道。

怀疑或明确癌变患者; (3)合并严重心、脑、肝、肾等重要脏器功能障碍者; (4)认知功能障碍、精神障碍等影响临床调查评估者; (5)处于妊娠期、哺乳期女性。按随机数字表法将患者分为观察组与对照组, 各60例。观察组中男41例, 女19例, 年龄为60-82岁, 平均年龄为73.45岁±5.53岁; 病程6 mo-12年, 平均病程为5.67年±1.23年; 文化程度: 24例初中及以下, 22例中学, 14例大专及以上。对照组中男38例, 女22例, 年龄为60-85岁, 平均年龄为72.19岁±5.46岁; 病程8 mo-15年, 平均病程为6.01年±1.36年; 文化程度: 26例初中及以下, 21例中学, 13例大专及以上。2组年龄、性别、病程及文化程度等一般情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 方法 2组均予以常规三联疗法治疗, 即奥美拉唑口服, 20 mg/次, 2次/d; 阿莫西林口服, 1 g/次, 2次/d; 克拉霉素口服, 0.5 g/次, 2次/d。对照组予以消化内科常规护理, 包括入院宣教、用药指导、病情监护及出院指导等。观察组在对照组基础上实施Orem自护理论护理干预, 侧重心理、生理及技能三方面护理干预。

1.2.1 Orem自护理论: Orem自护理论包括自护理论(自护能力、自护体、生活性自理需要及治疗性自理需要)、自护缺陷理论(自护能力<护理需要)、护理系统理论(完全补偿系统、部分补偿系统与支持-教育系统)三个方面。

1.2.2 三位一体化护理模式: 基于Orem自护理论, 结合老年CGU患者的病情、自理需要建立三位一体化护理干预计划, 每5例患者为1组, 由1名责任护士主导及2名护士辅助完成, 做到护理的个体化, 每个星期进行1次自我能力测评, 对于不达标者加强训练, 最大限度地提高患者的自理能力、知识掌握程度以及生活质量。

个体化生理健康护理: (1)饮食指导: 强调科学饮食习惯对治疗CGU及预防复发的重要性, 根据患者的病情及饮食偏好制定个体化饮食方案。在溃疡出血期, 以流质饮食或清淡易消化半流质饮食为主; 稳定期及恢复期无需限制饮食类型, 但需进食清淡、易于消化饮食, 且避免冷酸辛辣、刺激性、腌制、坚硬难消化、易产气食物。全程戒烟戒酒, 忌饮浓茶、咖啡, 饮食注意少食多餐, 避免暴饮暴食, 注意细嚼慢咽, 鼓励患者进食低脂、富含维生素C、高纤维素、高蛋白饮食, 有利于促进溃疡

修复、预防溃疡复发; (2)疼痛护理: 密切观察患者的临床表现, 询问并记录其疼痛部位、性质及持续时间等, 通过心理安慰、暗示及鼓励帮助患者减轻疼痛感受, 必要时可遵医嘱应用止痛药物缓解疼痛。

个体化心理健康护理: (1)积极主动地关心患者, 耐心倾听其主诉并评估其心理状态, 主动为其提供帮助, 尽量满足其合理需求, 增进护患关系, 提高患者的信任感与配合度; (2)耐心讲解CGU发生的原因、病情发展及治疗过程, 使患者在充分认识自身病情并对诊疗护理计划知情的情况下, 鼓励其积极参与和配合疾病治疗及护理, 缓解其心理压力; (3)采用支持性语言与患者沟通交流, 鼓励患者倾诉内心情感, 细致、耐心地开导、安慰和鼓励患者, 以缓解其负性情绪。正视并及时表扬患者在各阶段治疗护理中所付出的勇气、努力及取得的成功, 介绍同病治疗成功案例, 增强其胜病信心。指导患者掌握情绪自我调节方法, 例如听音乐、读书看报、看电视节目、深呼吸等, 可起到转移情致、缓解心理压力等作用。

个体化自护技能培训: (1)介绍各项自护知识, 向患者及其家属强调自护的重要性, 帮助患者树立自护意识与责任意识; (2)由责任护士细微观察患者的日常生活情况, 记录其能够自行处理的生活活动, 并以此作为契机, 鼓励患者主动联系。根据患者具体情况帮助其建立日常生活活动计划, 由护理人员口头指导结合现场示范性操作等介绍自理行为内容、方法及意义, 对于翻身、穿衣、进食、梳洗等能够自理的活动, 由家属或护理人员监护下鼓励患者自行完成。鼓励患者在病区内步行练习、打扫病房卫生等, 由责任护士进行现场监护与指导, 及时提醒和纠正患者的错误姿势或形体, 帮助其建立正确的生活行为活动。密切关注患者的细微进步, 及时予以表扬和鼓励, 帮助其建立胜病信心。鼓励患者主动参加力所能及的社会活动, 并根据其自身喜好及身体状况组织同病患者进行下棋比赛、知识竞赛、成功经验分享等活动, 帮助患者放松心情, 尽快回归社会; (3)强化健康教育, 在充分评估患者文化程度、理解接受能力的前提下采取个性化健康教育, 利用口头宣教、发放健康手册、图片及视频等相结合的方式进行健康教育, 力求患者能够初步认识CGU的发病原因、发病机制、临

表 1 2组护理前后ESCA评分比较 (mean ± SD, 分)

项目	干预前				干预后			
	观察组	对照组	t值	P值	观察组	对照组	t值	P值
自我概念	24.43 ± 2.45	24.09 ± 2.23	1.543	0.125	30.19 ± 2.98 <sup>bd</sup>	27.31 ± 2.87 <sup>b</sup>	5.392	0.000
自护责任感	16.12 ± 1.19	16.09 ± 1.43	0.125	0.901	21.85 ± 2.11 <sup>bd</sup>	18.34 ± 2.03 <sup>b</sup>	9.286	0.000
自护知识	45.53 ± 3.67	46.02 ± 3.61	0.728	0.468	60.12 ± 4.63 <sup>bd</sup>	52.43 ± 4.89 <sup>b</sup>	8.845	0.000
自护技能	35.56 ± 2.02	36.54 ± 2.71	2.246	0.027	43.23 ± 2.87 <sup>bd</sup>	40.45 ± 2.14 <sup>b</sup>	6.015	0.000

<sup>b</sup>P<0.01 vs 干预前; <sup>d</sup>P<0.01 vs 对照组. ESCA: 自我护理能力量表.

床表现、治疗方法、用药方法(用药类型、名称、用法、用量)、预期预后及相关注意事项等. 每周组织召开1次病友座谈会, 并邀请患者及其家属共同参与, 鼓励其就治疗期间的困惑进行探讨及经验分享, 由责任护士进行专业性解答、指导和总结, 帮助患者进一步认识和了解自身所患疾病. 鼓励新老病友结对子, 以老病友帮助和指导新病友, 有利于巩固知识并可增加自身成就感, 进一步建立自我检测意识与自我护理能力, 主动参与疾病治疗及健康维持中, 以加速溃疡愈合, 降低溃疡复发率.

1.3 观察指标 入院当天及出院前(即护理前后), 采用自我护理能力量表(exercise of self-care agency scale, ESCA)<sup>[7]</sup>评价患者的自护能力, 分为自护知识(17项)、自我概念(8项)、自护责任感(6项)及自护技能(12项)四个维度43个项目, 每项按0-4分评价, 总分172分, 得分越高则表示自护能力越好; 采用生活质量量表(36-item short-form health survey, SF-36)评价患者的生活质量, 包括生理功能、生理职能、躯体疼痛、社会职能、情感职能、精神健康、活力及总体健康共八个维度, 得分越高则生活质量越好.

1.4 疗效标准 参照《胃部疾病的诊断和治疗》<sup>[8]</sup>进行疾病分期及疗效评价. 痊愈: 经胃镜检查显示溃疡面完全愈合, 夜间或进食前后胃痛、上腹隐痛、钝痛或灼热痛等症状完全消失; 有效: 临床症状明显改善, 溃疡面基本愈合或由活动期进入瘢痕期或愈合期; 无效: 临床症状无改善, 溃疡仍处于活动期, 或溃疡面无改善甚至扩大. 计算总有效率 = (痊愈+有效)/总例数 × 100%.

统计学处理 痊愈患者出院后均随访3 mo, 统计2组CGU复发率. 采用SPSS19.0版统计学软件分析数据, 以mean ± SD描述计量资料, 比

较经t检验; 以百分率(%)描述计数资料, 比较经 $\chi^2$ 检验, P<0.05为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 2组护理前后ESCA评分比较 护理前2组ESCA各维度评分比较差异无统计学意义(P>0.05), 护理后均显著提高且观察组显著高于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组护理前后SF-36评分比较 护理前2组SF-36量表各维度评分比较差异无统计学意义(P>0.05), 护理后均显著提高且观察组显著高于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组临床疗效比较 2组总有效率一致, 但观察组的痊愈率显著高于对照组( $\chi^2 = 6.171$ , P = 0.013<0.05, 表3).

2.4 2组复发率比较 痊愈患者院后随访3 mo, 观察组复发率为5.26%(3/57), 对照组复发率为18.75%(9/48), 观察组的复发率显著低于对照组( $\chi^2 = 4.682$ , P = 0.030<0.05).

## 3 讨论

CGU是消化内科常见、高发、慢性及高复发性疾病, 具有病程长、周期性以及节律性疼痛等特点. 虽然以质子泵抑制剂为主的三联疗法能够在一定程度上控制病情, 但难以抑制疾病发作. 临床研究表明, CGU的发生与生活饮食习惯、身体机能、服用非甾体类消炎药物、幽门螺杆菌感染、环境因素及精神心理因素等密切相关, 而精神心理因素在CGU的发生发展及复发中具有重要作用<sup>[9,10]</sup>. 目前, CGU已称为临床公认的心身疾病之一. 因此, 除必要的药物治疗以外, 通过护理干预帮助患者调节心理状态、养成良好的生活行为方式, 提高患者的自我效能对于临床治疗及预防复发具有积极作用.

传统护理模式主要是对CGU患者进行病

## ■ 创新盘点

鉴于CGU患者的综合生存质量降低, 且对疾病知识缺乏科学性、整体性和系统性的认识, 但自理能力并未完全丧失, 本研究以Orem自理理论出发建立了心理、生理及自理三方面个体化护理干预措施.

同行评价

本文探讨Orem自护理论护理干预对老年CGU患者自我效能及生活质量的影响。文章具有一定的科学性、创新性和可读性。

表 2 2组护理前后SF-36评分比较 (mean ± SD, 分)

项目	干预前				干预后			
	观察组	对照组	t值	P值	观察组	对照组	t值	P值
精神健康	68.12 ± 3.34	69.12 ± 4.41	1.400	0.164	75.53 ± 4.45 <sup>bd</sup>	72.57 ± 3.98 <sup>a</sup>	3.840	0.000
情感职能	70.12 ± 4.03	70.34 ± 4.12	0.296	0.768	76.79 ± 4.67 <sup>bd</sup>	73.32 ± 4.43 <sup>a</sup>	4.176	0.000
社会职能	68.82 ± 3.45	69.23 ± 3.67	0.630	0.530	77.19 ± 5.51 <sup>bd</sup>	74.12 ± 4.45 <sup>a</sup>	3.357	0.001
生理职能	70.45 ± 4.51	70.19 ± 4.29	0.323	0.747	78.82 ± 4.91 <sup>bd</sup>	74.16 ± 5.02 <sup>a</sup>	5.140	0.000
躯体疼痛	72.39 ± 4.28	71.31 ± 4.45	1.355	0.178	78.91 ± 5.02 <sup>bd</sup>	74.46 ± 5.53 <sup>a</sup>	4.615	0.000
生理功能	70.19 ± 3.95	71.19 ± 4.02	1.374	0.172	76.54 ± 5.39 <sup>bd</sup>	73.12 ± 4.46 <sup>a</sup>	3.787	0.000
活力	73.12 ± 3.82	72.11 ± 4.11	1.394	0.166	79.12 ± 3.91 <sup>bd</sup>	76.02 ± 3.35 <sup>a</sup>	4.664	0.000
总体健康	72.12 ± 3.91	72.73 ± 3.94	0.851	0.396	77.34 ± 4.51 <sup>bd</sup>	74.55 ± 4.12 <sup>a</sup>	3.538	0.001

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 干预前; <sup>d</sup>P<0.01 vs 对照组. SF-36: 生活质量量表.

表 3 2组临床疗效比较 [n = 60, n(%)]

分组	痊愈	有效	无效	总有效
观察组	57(95.00)	3(5.00)	0(0.00)	60(100.00)
对照组	48(80.00)	12(20.00)	0(0.00)	60(100.00)
χ <sup>2</sup> 值	6.171	6.171	—	—
P值	0.013	0.013	—	—

情监护的同时予以健康宣教及饮食指导,多遵循定时定量及少食多餐原则,缺乏对患者个体情况的差异性指导,难以达到理想效果<sup>[11]</sup>. Orem自理理论认为,人与生俱来就有一定的自护能力,且通过后天学习能够达到自护需求,而这种自护能力与个体的年龄、社会文化背景、生活经历、健康状况以及家庭经济状况等密切相关<sup>[12]</sup>. 在无法改变个体年龄、社会背景、经济状况等前提下,采用科学合理的干预模式提高患者的疾病认知状态、改善其生活饮食习惯及心理状态不失为提高其自理能力的有效方法. 鉴于CGU患者的综合生存质量降低,且对疾病知识缺乏科学性、整体性和系统性的认识,但自理能力并未完全丧失,本研究以Orem自理理论出发建立了心理、生理及自理三方面个体化护理干预措施. 通过个体化心理指导,予以患者情感支持,降低其心理应激,稳定情绪并树立胜病信心,能够提高其治疗护理配合度,主动参与到疾病治疗及健康管理中;通过个体化生理干预,能够减轻患者的疼痛不适感,并主动调整饮食习惯;个体化自理技能指导,从疾病知识、自理知识及日常自理活动方面进行教育与训练,针对性强,能够激发患者的主观能动性,自护知识与技能均可

得到提高和实践锻炼. 研究结果显示,2组护理干预后ESCA量表中自我概念、自护责任感、自护知识及自护技能评分均获得显著提高,但观察组明显高于对照组(P<0.05). 李敏等<sup>[13]</sup>对胃溃疡患者采用Orem自理理论护理干预,出院时患者的ESCA量表评分均较入院时明显提高,这与本研究结果基本一致. 表明Orem自理理论护理干预能够帮助患者提高自我概念及自护责任意识,增强其自护知识与技能.

CGU长期受疼痛不适、反复住院、心理压力等诸多因素的影响,治疗信心及生活质量普遍降低<sup>[14,15]</sup>. 采用心理、生理及自理三位一体化护理模式,全面调动患者的主观能动性,提高其心理状况、自护知识、自护技能与治疗依从性,并促使其培养良好的生活饮食习惯,更有利于溃疡的愈合并可降低溃疡复发风险. 本研究中,观察组出院时的治愈率显著高于对照组(95.00% vs 80.00%, P<0.05),而3 mo内观察组痊愈病例的复发率显著低于对照组(5.26% vs 18.75%, P<0.05). 随着疾病的康复、机体健康程度的提高及自理能力的改善,患者重塑康复信心及生活希望,生活质量也将相应提高. 研究结果显示,2组干预后SF-36量表各维度均较干预前显著提高,且观察组提高幅度



较对照组更为显著( $P<0.05$ ). 证实Orem自理理论护理干预有利于促进CGU患者的疾病康复, 降低复发率, 最终实现提高机体健康程度及综合生活质量的目标.

总之, 在老年CGU患者的临床治疗中开展Orem自理理论护理干预能够提高患者的自我效能及临床治愈效果, 降低溃疡复发风险, 全面提高患者的生活质量, 具有临床推广应用价值.

#### 4 参考文献

- 1 张春燕. 针对性护理提升慢性胃溃疡患者临床有效率及生活质量效果评价. 西部中医药 2015; 28: 130-132
- 2 谭建荣. 消化性溃疡的病理生理学及治疗研究进展. 吉林医学 2014; 35: 597-598
- 3 程婕, 程云, 白姣姣, 宫克, 奚洁. 奥瑞姆自理模式提高高龄老年慢性病患者自护行为的作用. 上海护理 2012; 12: 33-35
- 4 薛丽. 肝硬化合并上消化道大出血患者护理中运用Orem自理的临床分析. 齐齐哈尔医学院学报 2011; 32: 1496-1498
- 5 陈玉琴, 曾巧环, 钟雪君. Orem自理模式在糖尿病患者中应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2011; 27: 16-17
- 6 Mohammadpour A, Rahmati Sharghi N, Khosravan S, Alami A, Akhond M. The effect of a supportive educational intervention developed based on the Orem's self-care theory on the self-care ability of patients with myocardial infarction: a randomised controlled trial. *J Clin Nurs* 2015; 24: 1686-1692 [PMID: 25880700 DOI: 10. 1111/jocn. 12775]
- 7 郭丽娜, 刘堃, 郭启云. 中文版老年人自我护理能力量表的信效度研究. 中华护理杂志 2015; 50: 1009-1013
- 8 于皆平, 王小众, 张介眉. 胃部疾病的诊断和治疗. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 354-355
- 9 龙斌, 林慧芬, 陈凤. 双向反馈护理模式在改善胃溃疡患者自我效能感及生存状态中的效果观察. 临床医学工程 2013; 20: 609-610
- 10 陈涛, 王璐. 老年胃溃疡患者疾病知识掌握情况及生活习惯调查研究. 河北医药 2013; 35: 287-288
- 11 朱红, 荣加. 契约学习对胃溃疡患者自我效能感和生存状态影响的研究. 检验医学与临床 2015; 12: 1780-1783
- 12 Taylor SG, Renpenning ML. Self-care science, nursing theory, and evidence-based practice. Springer Pub., 2011
- 13 李敏, 杨金舒, 肖信平. 应用Orem自护理论护理干预对胃溃疡患者生活质量的影响. 实用医院临床杂志 2014; 11: 183-185
- 14 尤春兰. 综合护理对慢性胃溃疡患者遵医行为及生活质量的影响. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 1927-1929
- 15 孙晶, 王六尾. 系统护理干预对慢性胃炎及胃溃疡患者疗效、不良心理及生活质量的影响研究. 中国医药导报 2013; 10: 130-132

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



## 外科管理在胃肠外科麻醉中的研究

姬长伟, 卢星, 沈潇骏, 夏燕飞, 陈昌来

### 背景资料

胃肠道疾病是临床上常见的疾病, 包括: 消化溃疡、胃癌、食道癌、消化道出血等, 该类疾病病情变化较快, 且临床多以手术治疗为主, 如何选择更好的麻醉管理方法提高临床治疗效果, 在临床中具有重要的意义。

姬长伟, 卢星, 沈潇骏, 夏燕飞, 陈昌来, 浙江医院麻醉科浙江省杭州市 310013

姬长伟, 医师, 主要从事老年患者快速康复外科麻醉的研究。

作者贡献分布: 本研究设计由姬长伟完成; 麻醉由卢星、沈潇骏、夏燕飞及陈昌来完成; 论文撰写由姬长伟完成。

通讯作者: 姬长伟, 医师, 310013, 浙江省杭州市西湖区灵隐路12号, 浙江医院麻醉科. jichangwei01@sina.com  
电话: 0571-88967881

收稿日期: 2017-02-06  
修回日期: 2017-03-01  
接受日期: 2017-03-06  
在线出版日期: 2017-04-28

### Application of rapid rehabilitation nursing in anesthesia for gastrointestinal surgery: Clinical effects and impact on gastrointestinal function

Chang-Wei Ji, Xing Lu, Xiao-Jun Shen, Yan-Fei Xia, Chang-Lai Chen

Chang-Wei Ji, Xing Lu, Xiao-Jun Shen, Yan-Fei Xia, Chang-Lai Chen, Department of Anesthesiology, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chang-Wei Ji, Physician, Department of Anesthesiology, Zhejiang Hospital, 12 Lingyin Road, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. jichangwei01@sina.com

Received: 2017-02-06  
Revised: 2017-03-01  
Accepted: 2017-03-06  
Published online: 2017-04-28

### Abstract

To observe the clinical effects of rapid rehabili-

tative nursing in anesthesia for gastrointestinal surgery and its impact on gastrointestinal function.

### METHODS

Eighty patients who would undergo gastrointestinal surgery at our hospital from June 2015 to August 2016 were randomly divided into a control group ( $n = 40$ ) and an observation group ( $n = 40$ ). Both groups were given conventional nursing, and the observation group was additionally given rapid rehabilitation nursing. VAS scores before surgery and at 1, 3, and 6 h after surgery, times to intestinal peristalsis recovery, anal exhaust, and defecation, adverse reaction, and gastrointestinal function were compared between the two groups.

### RESULTS

Times to awakening and extubation and length of hospitalization were significantly shorter in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in VAS scores between the two groups before and after surgery ( $P < 0.05$ ). Times to intestinal peristalsis recovery, anal exhaust, and defecation were significantly shorter in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of postoperative complications was 7.50% in the observation group and 20.00% in the control group. There was a significant difference in the incidence of postoperative complications between the two groups ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

Application of rapid rehabilitation nursing in anesthesia for gastrointestinal surgery

### 同行评议者

崔彦, 主任医师, 解放军第306医院普通外科; 顾岩, 教授, 主任医师, 上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科; 郑建勇, 副教授, 副主任医师, 第四军医大学西京消化病医院消化外科

has good clinical effects and can promote gastrointestinal function recovery.

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

**Key Words:** Rapid rehabilitation nursing; Routine nursing; Gastrointestinal surgery; Gastrointestinal function

Wei JC, Lu X, Shen XJ, Xia YF, Chen CL. Application of rapid rehabilitation nursing in anesthesia for gastrointestinal surgery: Clinical effects and impact on gastrointestinal function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1098-1102 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1098.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1098>

## 摘要

### 目的

观察外科管理在胃肠外科麻醉中的应用效果及对胃肠功能的影响。

### 方法

取2015-06/2016-08医院收治胃肠外科麻醉患者80例, 采用随机数字法分为对照组( $n=40$ )和观察组( $n=40$ )。对照组采用常规方法护理, 观察组在对照组基础上联合快速康复外科管理, 采用VAS评分量表对2组术前、术后1、3、6 h疼痛进行评估, 记录2组术后肠蠕动恢复时间、肛门排气时间及排便时间及不良反应发生率等, 比较2组护理效果及对胃肠功能的影响。

### 结果

观察组快速康复外科管理后苏醒时间、拔管时间、排气时间及住院时间, 短于对照组( $P<0.05$ ); 2组术前及术后6 h VAS评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 观察组术后1、3 h VAS评分, 低于对照组( $P<0.05$ ); 观察快速康复外科麻醉管理后肠蠕动恢复时间、肛门排气时间及排便时间, 短于对照组( $P<0.05$ ); 观察组术后并发症发生率为7.50%, 对照组为20.00%, 2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

胃肠外科麻醉患者在常规护理基础上联合快速康复外科管理效果理想, 能促进胃肠功能恢复, 值得推广应用。

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

**关键词:** 外科管理; 常规护理; 胃肠外科麻醉; 胃肠功能

**核心提要:** 临床中对于胃肠外科麻醉患者采用快速康复外科管理效果理想, 能促进胃肠道功能恢复, 提高患者生活质量。同时, 该方法的实施能提高患者治疗效果, 临床应用价值高。

姬长伟, 卢星, 沈潇骏, 夏燕飞, 陈昌来. 外科管理在胃肠外科麻醉中的研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25(12): 1098-1102 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1098.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1098>

## 0 引言

胃肠道疾病是临床上常见的疾病, 包括: 消化溃疡、胃癌、食道癌、消化道出血等, 该类疾病病情变化较快, 且临床多以手术治疗为主。近年来, 随着人们生活水平的提高, 导致胃肠道疾病发生率呈现上升及年轻化趋势<sup>[1]</sup>。胃肠道手术治疗患者由于手术的特殊性, 再加上患者围术期需要进行全身麻醉, 术后部分患者容易产生胃肠功能障碍, 增加术后并发症发生率, 不利于患者术后恢复<sup>[2]</sup>。常规护理虽然能满足手术治疗需要, 但是护理缺乏针对性, 未充分考虑到每一位患者手术类型、年龄等, 难以达到预期的护理效果<sup>[3]</sup>。文献报道<sup>[4]</sup>显示: 胃肠道手术患者麻醉过程中实施快速康复外科管理效果理想, 该护理方法主要采用一系列经过循证医学证实的有效的方法围绕胃肠患者麻醉过程中进行改进、优化及组合, 尽可能减轻患者手术应激, 降低术后并发症, 但是该结论尚未得到进一步证实<sup>[5]</sup>。为了探讨快速康复外科管理在胃肠外科麻醉中的应用效果及对胃肠功能的影响。取2015-06/2016-08医院收治胃肠外科麻醉患者80例, 报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 取2015-06/2016-08医院收治胃肠外科麻醉患者80例, 采用随机数字法分为对照组和观察组。对照组40例, 男23例, 女17例, 年龄为41.74-78.47岁, 平均年龄为58.16岁 $\pm$ 5.31岁。患者中, 19例胃部手术, 16例结肠、直肠手术, 5例其他。观察组40例, 男25例, 女15例, 年龄为41.98-80.06岁, 平均年龄为59.03岁 $\pm$ 5.19岁。患者中, 18例胃部手术, 16例结肠、直肠手术,

## ■ 研究前沿

胃肠外科麻醉的麻醉管理一直是临床关注的问题, 常规管理虽然能满足手术需要, 导致管理缺乏针对性, 并发症发生率较高, 麻醉管理过程中患者管理效果及对胃肠功能恢复的影响均需综合考虑。

## ■ 相关报道

胃肠外科麻醉的麻醉管理方法虽然较多, 传统管理虽然能满足患者手术治疗需要, 但是术后并发症发生率较高, 预后较差, 影响患者胃肠功能恢复。有研究提出, 胃肠外科麻醉患者在常规护理基础上联合快速康复外科管理效果理想, 能获得更好的预防效果。



■创新亮点

本研究对胃肠外科麻醉管理方法进行分析, 并且认为胃肠外科麻醉患者采用快速康复外科管理效果理想, 能促进胃肠道功能恢复。

表 1 2组苏醒时间、拔管时间、排气时间及住院时间比较 ( $n = 40$ , mean  $\pm$  SD)

分组	苏醒时间(min)	拔管时间(min)	排气时间(h)	住院时间(d)
观察组	8.91 $\pm$ 3.26	11.63 $\pm$ 4.22	53.15 $\pm$ 11.53	5.93 $\pm$ 1.25
对照组	14.23 $\pm$ 3.21	15.37 $\pm$ 5.09	69.98 $\pm$ 12.41	8.48 $\pm$ 1.58
<i>t</i> 值	16.396	20.441	19.285	18.417
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

6例其他。纳入标准: (1)符合胃肠疾病临床诊断标准, 且患者均经过生化指标、影像学检查得到确诊<sup>[6]</sup>; (2)均符合手术治疗适应指征; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 患者自愿签署知情同意书。排除标准: (1)排除不符合胃肠疾病及手术治疗适应证者; (2)排除资料不全或难以配合治疗者; (3)排除合并心、肝、肾功能异常者。2组患者性别、年龄、手术类型及部位比较差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 护理方法: 2组入院后完善相关检查, 根据检查结果结合患者临床表现、疾病严重程度等制定针对性手术治疗方案。对照组采用常规方法护理: 入院后向患者宣传、教育胃肠外科疾病相关知识、类型, 告知患者即将进行的手术治疗方法及围术期麻醉方法等, 让患者对手术、麻醉有一个全面的认识, 充分发挥患者主观能动性<sup>[7]</sup>。观察组在对照组基础上联合快速康复外科管理: (1)术前准备。术前加强患者麻醉随访及评估宣教, 术前严格禁食8 h, 不给予任何能量支持, 进行机械性肠道准备。进入手术室后加强患者生命体征监测, 建立静脉通道, 输注醋酸钠林格注射液, 经过桡动脉穿刺并置管<sup>[8]</sup>。术前30 min肌肉注射0.1 g苯巴比妥钠、0.5 mg阿托品; (2)术中麻醉管理。手术开始后患者先行T9-10硬膜外穿刺病向头侧置管3 cm, 患者保持仰卧位姿势, 注入3 mL浓度2%利多卡因, 5 min后才有温觉法确定阻滞平面病追加8-10 mL浓度0.75%利多卡因, 注射0.1 mg/kg咪达唑仑、2 mg/kg丙泊酚、2  $\mu$ g/kg芬太尼及0.15 mg/kg顺苯磺酸阿曲库铵进行麻醉诱导, 2 min后进行气管插管, 注射采用5-10 mg/(kg·h)丙泊酚、0.05-0.15 mg/(kg·h)顺苯磺酸阿曲库铵及0.1-0.4  $\mu$ g/(kg·min)瑞芬太尼维持麻醉, 麻醉过程中密切观察患者生命体征, 根据患者体动及手术时间等及时调整麻醉药物剂量, 保证患者能顺利完成手术<sup>[9]</sup>; (3)特殊管理。手术过

程中对于气到困难无法使用喉镜者可以采用清醒茶馆、盲探法进行, 术中对于心率过低者, 静脉滴注0.3 mg阿托品; 对于血压幅度超过30.0%折, 给予血管活性物质及补液等措施治理。围术期必须准备好面罩、口咽通气道、咽喉镜及心肺复苏等急救药物和器械避免患者发生意外。对于需要输血患者应该根据要求进行输血<sup>[10]</sup>; (4)术后麻醉管理。术后采用全自动镇痛泵进行镇痛, 密切观察患者生命体征, 加强导尿管、引流管护理, 做好术后高危并发症的预防管理, 待患者清醒, 肌力恢复后拔除气管导管<sup>[11]</sup>。

1.2.2 观察指标: (1)麻醉指标比较。观察2组苏醒时间、拔管时间、排气时间及住院时间; (2)VAS评分。观察2组术前、术后1 h、3 h、6 h VAS评分情况, 总分10分, 得分越高, 疼痛越明显<sup>[12]</sup>; (3)胃肠功能恢复情况。观察2组术后胃肠功能恢复情况, 包括: 术后肠蠕动恢复时间、肛门排气时间及排便时间; (4)安全性。观察2组术后并发症发生率情况, 包括: 恶心呕吐、血压升高、心率过慢、其他。

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行 $\chi^2$ 检验, 采用 $n(\%)$ 表示, 计量资料行 $t$ 检验, 采用mean $\pm$ SD表示,  $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组苏醒时间、拔管时间、排气时间及住院时间比较 观察组快速康复外科管理后苏醒时间、拔管时间、排气时间及住院时间, 短于对照组( $P < 0.05$ , 表1)。

2.2 2组术前、术后1 h、3 h、6 h VAS评分情况比较 2组术前及术后6 h VAS评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组术后1 h、3 h VAS评分, 低于对照组( $P < 0.05$ , 表2)。

2.3 2组术后胃肠功能恢复情况比较 观察快速康复外科麻醉管理后肠蠕动恢复时间、肛门排气

■应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对胃肠外科麻醉患者采用快速康复外科管理具有指导作用, 且临床中应用快速康复外科管理能提高管理质量, 促进胃肠道早期恢复, 临床应用前景也比较广泛。

表 2 2组术前、术后1、3、6 h VAS评分情况比较 ( $n = 40$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	术前	术后1 h	3 h	6 h
观察组	1.04 $\pm$ 0.53	3.27 $\pm$ 0.85	2.15 $\pm$ 0.79	0.98 $\pm$ 0.41
对照组	1.10 $\pm$ 0.54	5.16 $\pm$ 1.02	3.64 $\pm$ 0.98	1.03 $\pm$ 0.53
$t$ 值	0.395	15.316	18.251	1.204
$P$ 值	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

 表 3 2组术后胃肠功能恢复情况比较 ( $n = 40$ , mean  $\pm$  SD, h)

分组	肠蠕动恢复时间	肛门排气时间	排便时间
观察组	67.31 $\pm$ 7.24	57.91 $\pm$ 11.28	47.1 $\pm$ 14.9
对照组	73.12 $\pm$ 8.39	68.15 $\pm$ 12.91	58.2 $\pm$ 17.3
$t$ 值	20.44	21.51	18.25
$P$ 值	<0.05	<0.05	<0.05

 表 4 2组胃肠外科麻醉并发症发生率比较 ( $n = 40$ ,  $n(\%)$ )

分组	恶心呕吐	血压升高	心率缓慢	其他	发生率
观察组	1(2.50)	1(2.50)	0(0.00)	1(2.50)	3(7.50)
对照组	2(5.00)	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)	8(20.00)
$t$ 值					6.397
$P$ 值					<0.05

时间及排便时间, 短于对照组( $P < 0.05$ , 表3)。

2.4 2组胃肠外科麻醉并发症发生率比较 观察组术后并发症发生率为7.50%, 对照组为20.00%, 2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表4)。

### 3 讨论

胃肠外科疾病是临床上常见的疾病, 疾病类型较多, 多数患者需要进行手术治疗, 通过手术治疗能实现病灶部位的切除或损伤组织的修复。但是, 患者治疗时需要进行全身麻醉, 部分患者围术期由于缺乏理想的护理方法, 导致患者预后较差, 麻醉并发症发生率较高, 影响患者术后恢复<sup>[13]</sup>。近年来, 快速康复外科管理在胃肠外科麻醉患者中得到应用, 且效果理想。

本研究中, 观察组快速康复外科管理后苏醒时间、拔管时间、排气时间及住院时间, 短于对照组( $P < 0.05$ )。快速康复外科管理属于是一种新型的管理方法, 该方法是一种多学科、多措施共同协作复杂的过程, 主要围绕胃肠患者麻醉过程中存在的问题, 结合医院的现有条件进行改良、革新, 从而制定一条更加符合患

者的麻醉方法, 从而减轻麻醉应激反应, 促进患者早期恢复。胃肠外科麻醉患者实施快速康复外科管理不仅能早期恢复胃肠蠕动功能, 促进患者排气、排便, 还能提高患者时候活动能力, 增强心血管功能, 能提高患者围术期舒适度, 减轻患者疼痛<sup>[14]</sup>。

本研究中, 2组术前及术后6 h VAS评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组术后1、3 h VAS评分, 低于对照组( $P < 0.05$ )。快速康复外科管理在实施过程中通过多种途径控制围手术期的病理、生理变化, 能根据患者情况完成术前准备、术中管理、特殊管理及术后麻醉管理等, 能让患者获得更加科学、合理的护理, 有助于患者术后胃肠功能的恢复, 从而提高手术成功率, 促进患者恢复<sup>[15]</sup>。本研究中, 观察快速康复外科麻醉管理后肠蠕动恢复时间、肛门排气时间及排便时间, 短于对照组( $P < 0.05$ )。最后, 快速康复外科管理的实施并没有统一的、固定的模式, 其核心理念是减轻或减少应激, 降低围手术期的应激反应, 降低术后并发症发生率, 制定快速康复外科管理方案时应该考虑患者实际情况, 结合医院的医疗设

### ■名词解释

快速康复外科管理: 属于一种新型的管理方法, 该方法是一种多学科、多措施共同协作复杂的过程, 主要围绕胃肠患者麻醉过程中存在的问题, 结合医院的现有条件进行改良、革新, 制定一条更加符合患者的麻醉方法, 从而减轻麻醉应激反应, 促进患者早期恢复。

# 同行评价

本文选题有意义, 对临床具有一定的意义.

备等综合改良, 使得患者的护理更具针对性. 本研究中, 2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ).

总之, 胃肠外科麻醉患者在常规护理基础上联合快速康复外科管理效果理想, 能促进胃肠功能恢复, 值得推广应用.

## 4 参考文献

- 1 傅平, 周凯, 洪华章, 王俊, 袁喜红, 李坚. 快速康复外科在老年胃肠道肿瘤围术期中的应用. 南昌大学学报(医学版) 2013; 53: 29-31
- 2 陈亦蛟, 梁敏, 朱韵甜, 周大春. 丙泊酚和七氟烷对腹腔镜结直肠癌根治术患者围手术期免疫功能的影响. 中华医学杂志 2015; 95: 3440-3444
- 3 Horstmann S, Rizos T, Güntner J, Hug A, Jenetzky E, Krumdörf U, Veltkamp R. Does the STAF score help detect paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients? *Eur J Neurol* 2013; 20: 147-152 [PMID: 22788524 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03816.x]
- 4 金春红, 陈芳, 吴玉方, 陈选兰. 快速康复外科理念在胃肠手术围术期护理中的应用. 吉林医学 2014; 35: 8200-8201
- 5 陈流芳. 快速康复护理在胃肠外科中的应用效果. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 1807-1808
- 6 马婵珊. 快速康复外科理念在胃肠手术患者围手术期护理中的应用. 中国临床护理 2015; 13: 212-213, 240
- 7 王灵晓. 快速康复外科护理措施在结直肠癌患者围术期的应用效果分析. 医学理论与实践 2013; 21: 1935-1936
- 8 晏丽华, 范璐, 姚丽凤. 快速康复外科理念护理在胃肠道肿瘤患者中的应用研究进展. 检验医学与临床 2014; 29: 2917-2919
- 9 苏秋妹, 王清华. 快速康复护理对胃肠手术患者术后恢复情况及并发症影响分析. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 3404-3406
- 10 张蓉, 王慧, 张茜, 张晓妹. 快速康复外科护理在食管癌患者围手术期中的应用效果分析. 临床医学工程 2013; 20: 1427-1428
- 11 曾雪群. 快速康复护理路径在胫腓骨骨折患者中的应用效果分析. 外科研究与新技术 2013; 2: 287-289
- 12 覃静霞, 房民洁. 外科快速康复护理在腹腔镜直肠癌手术中的应用. 海南医学 2013; 24: 2011-2012
- 13 Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, Macfie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg* 2013; 37: 259-284 [PMID: 23052794 DOI: 10.1007/s00268-012-1772-0]
- 14 谭黄业, 樊献军, 张立峰, 廖斌, 赛沙金, 张军. 快速康复外科在创伤性消化道穿孔围手术期应用安全性及有效性研究. 中国普通外科杂志 2013; 22: 512-515
- 15 马恒涛, 谭黄业, 樊献军, 曾居华, 王勇, 耿协强. 快速康复外科理念在创伤性消化道损伤手术麻醉期管理中的应用. 中国普通外科杂志 2013; 22: 1370-1373

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





# Ang II 通过刺激肝癌细胞发生上皮间质转换促进肝癌转移

齐明华, 刘吉奎, 叶静, 李明华, 万汇涓, 漆正宇, 尹耀新, 欧希, 余光银

齐明华, 刘吉奎, 叶静, 李明华, 万汇涓, 漆正宇, 尹耀新, 欧希, 余光银, 北京大学深圳医院感染性疾病科 广东省深圳市 518036

齐明华, 副主任医师, 主要从事原发性肝癌转移分子机制的研究。

基金项目: 深圳市知识创新计划基础研究基金资助项目, No. 20130314100122; 广东省科技计划基金资助项目, No. 2016ZC0247。

作者贡献分布: 齐明华负责课题设计、试剂提供、数据分析及论文撰写; 刘吉奎、尹耀新及欧希负责提供标本; 叶静、李明华、万汇涓及漆正宇负责具体实验; 余光银负责病理切片。

通讯作者: 齐明华, 副主任医师, 518036, 广东省深圳市福田区莲花路1120号, 北京大学深圳医院感染性疾病科。1176241776@qq.com

收稿日期: 2016-12-22

修回日期: 2017-03-05

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-28

## Angiotensin II induces epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells

Ming-Hua Qi, Ji-Kui Liu, Jing Ye, Ming-Hua Li, Hui-Juan Wan, Zheng-Yu Qi, Yao-Xin Yin, Xi Ou, Guang-Yin Yu

Ming-Hua Qi, Ji-Kui Liu, Jing Ye, Ming-Hua Li, Hui-Juan Wan, Zheng-Yu Qi, Yao-Xin Yin, Xi Ou, Guang-Yin Yu, Department of Infectious Diseases, Beijing University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Supported by: Shenzhen Technology Innovation and Development Project for Basic Medicine, No. 20130314100122; Guangdong Technology Project, No. 2016ZC0247.

Correspondence to: Ming-Hua Qi, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Beijing

University Shenzhen Hospital, 1120 Lianhua Road, Futian District, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China. 1176241776@qq.com

Received: 2016-12-22

Revised: 2017-03-05

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-28

## Abstract

### AIM

To detect the expression of molecules of the renin-angiotensin system (RAS) in hepatocellular carcinoma (HCC) and explore whether angiotensin II (Ang II) induces epithelial-mesenchymal transition (EMT) in SSMC7721 cells.

## METHODS

Fifty-six HCC tissues were collected, and immunohistochemistry and Western blot were used to assess the expression of angiotensin converting enzyme 1 (ACE1), ACE2, vimentin, E-cadherin proteins in these tissues. Ang II was then used to stimulate SSMC7721 cells to detect whether EMT markers such as vimentin and E-cadherin were induced.

## RESULTS

Compared with normal tissues, the expression of ACE1 and AT1 in HCC tumor tissues were higher. Ang II up-regulated the expression of vimentin but down-regulated the expression of E-cadherin in SSMC7721 cells.

## CONCLUSION

The RAS may play a role in HCC metastasis.

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

## 背景资料

血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 可以刺激肿瘤细胞发生转移, 其机制尚不明确。上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT) 是近些年肿瘤转移机制中的热点问题, 肝癌的转移中研究也较多。阐明 Ang II 刺激肿瘤中涉及 EMT 现象的可能性是较为新颖的科研问题。

## 同行评议者

范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 赵春华, 副主任医师, 湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科

## ■ 研发前沿

肝癌转移中的治疗, 比如靶向治疗需要较为精准的分子靶点, 目前差强人意. 需从多个可能的通路研究. EMT 是肿瘤转移中的现象之一, 其机制不清, 抑制 EMT 的发生, 可能可以抑制肝癌的转移.

**Key Words:** Renin-angiotensin-aldosterone system; Hepatocellular carcinoma; Epithelial-mesenchymal transition

Qi MH, Liu JK, Ye J, Li MH, Wan HJ, Qi ZY, Yin YX, Ou X, Yu GY. Angiotensin II induces epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1103-1109 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1103.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1103>

## 摘要

## 目的

探讨肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)在肝癌组织中的表达及血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)刺激肝癌细胞发生上皮间质转换现象.

## 方法

搜集56例肝癌手术标本, 组织标本石蜡切片, 免疫组织化学法测定血管紧张素转化酶1(angiotensin converting enzyme 1, ACE1)、ACE2、vimentin、ecadherin蛋白表达定量; 将细胞分组, 用Ang II刺激肝癌细胞系, 比较不同分组细胞系vimentin、ecadherin蛋白表达差异.

## 结果

与正常组织相比, 肝癌组织ACE1、AT1表达上升, 上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)标志物vimentin蛋白表达均上升, ecadherin均下降. Ang II刺激下, SSMC7721细胞系的vimentin基因和蛋白表达均上升, ecadherin下降; 加入Ang II的抑制剂Ang1-7后, 这种变化受到抑制; 加入Ang1-7的抑制剂A779后, 再次出现vimentin上升, ecadherin表达下降. 单独加入A779与对照组差别不大.

## 结论

Ang II可能通过刺激肝癌细胞发生EMT对肝癌的转移起到促进作用.

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

**关键词:** 肾素血管紧张素醛固酮系统; 肝癌细胞; 上皮间质转换

**核心提要:** 肝癌的复发和转移是影响肝癌预后的重要因素. 早期研究发现血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)可以促进肝癌转移, 本论

文探讨了Ang II通过刺激肝癌细胞发生上皮间质转化促进肝癌转移的分子机制, 从而探讨血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体抑制剂类药物的临床前景, 提供了较新的研究角度.

齐明华, 刘吉奎, 叶静, 李明华, 万汇涓, 漆正宇, 尹耀新, 欧希, 余光银. Ang II通过刺激肝癌细胞发生上皮间质转换促进肝癌转移. *世界华人消化杂志* 2017; 25(12): 1103-1109 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1103.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1103>

## 0 引言

肾素-血管紧张素系统(rennin angiotensin system, RAS)是体内一个重要的神经-体液调节系统, 其中血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)是主要的效应分子. 近年来发现Ang II不仅存在于循环系统中, 而且在局部组织, 特别是肿瘤组织中表达明显, 对于肿瘤的发生、发展、转移起到了重要的作用<sup>[1]</sup>. 原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重危害人类健康的恶性肿瘤, 患病率为世界第5位, 且有逐年上升趋势, 在男性癌症相关致死原因中位居第3, 每年导致全球约50万人死亡. 高死亡率的原因是因为发现晚, 手术和介入治疗之后复发率很高(有报道<sup>[2]</sup>称3年的复发率达50%). 因此, 如何防止复发, 并寻找新的治疗手段是一个值得深入探索和需要逐步解决的科学问题.

肝癌复发转移是一个多步骤、多环节的过程. 近年发现上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)现象与肝癌转移有关. 我们的研究想从Ang II为切入点, 研究Ang II刺激肝癌细胞发生EMT的现象, 为抑制EMT发生, 从而抑制肿瘤转移提供新的临床治疗的靶点.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 56例切片来自2010-2011北京大学深圳医院手术标本. 年龄22-65岁, 所有切片由病理医师诊断明确. 所有病例为初次手术, 未接受过放化疗. 本研究经北京大学深圳医院伦理委员会批准.

## 1.2 方法

**1.2.1 肝脏免疫组织化学实验:** 组织由石蜡包埋, 切片, 伊红染色, 光镜观察. 使用血管紧张素转化酶1(angiotensin converting enzyme 1,

表 1 免疫组织化学技术检测ACE1、AT1、vimentin和ecadherin在肝脏癌巢组织和癌旁肝组织中的表达差异

组织	ACE1	AT1	Vimentin	Ecadherin
癌旁肝组织	0.0045 ± 0.00042	0.0731 ± 0.00056	0.0450 ± 0.00040	0.0604 ± 0.00026
癌巢组织	0.0557 ± 0.00050 <sup>b</sup>	0.1024 ± 0.00047 <sup>b</sup>	0.0866 ± 0.00064 <sup>b</sup>	0.0487 ± 0.00064 <sup>b</sup>
t值	-247.726	-127.028	-173.643	53.337
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>b</sup>P<0.001 vs 癌旁肝组织. ACE1: 血管紧张素转化酶1.

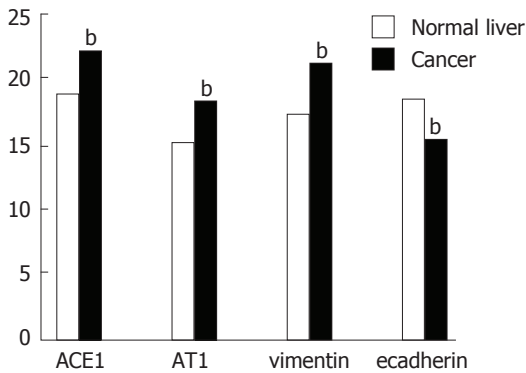


图 1 QT-PCR法检测肝癌组织和癌旁肝组织ACE1、AT1、vimentin、ecadherin表达差异. <sup>b</sup>P<0.01 vs 癌旁肝组织. ACE1: 血管紧张素转化酶1.

ACE1)和AT1单抗检测检测RAS主要组分的表达, 使用钙黏蛋白和波形蛋白抗体检测EMT相关蛋白的表达(Novus Biologicals, LLC, Co). 随机拍照10个视野, 使用Imagepro Plus软件分析.

1.2.2 新鲜标本的RNA检测: 100 mg新鲜肝癌组织使用TRIzol法提取总RNA. 使用高效逆转录cDNA试剂盒(First Strand cDNA Synthesis Kit, K1612). *ACE1*、*ACE2*、*vimentin*、*ecadherin*基因使用ABI-Prism 7500(Applied Biosystems)扩增, 目的基因表达水平使用HPRT法( $\Delta C_t_{\text{sample}} = C_t_{\text{target gene}} - C_t_{\text{reference gene}}$ ), 并使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法相对定量. 18sRNA由上海生工合成后作为内参.

1.2.3 药物、抗体和细胞培养及分组: 所有药物, 除非特殊说明, 均购自Sigma公司(Sigma化学公司, 路易斯安娜州); 细胞分为6组: 对照组; Ang II ( $10^{-7}$  mol/L)组; Ang II+Ang1-7( $10^{-5}$  mol/L)组; Ang II+Ang1-7+A779组; Ang1-7+A779组; A779组.

1.2.4 细胞实验中RNA分离及RT-PCR实验: 用TRIzol法提取细胞中的总RNA. 使用合成试剂盒 First Strand cDNA Synthesis Kit 1612(Fermentas)合成cDNA. 使用actin作为内参, 引物序

列: 5'-GGAAGGTGGACAGCGAGGCC-3', 3'-GTGACGTGGACATCCGCAAAG-5'. vimentin和ecadherin的基因表达使用ABI-Prism 7500仪器(Applied Biosystems). 靶基因mRNA的表达水平使用HPRT来计算( $\Delta C_t_{\text{sample}} = C_t_{\text{target gene}} - C_t_{\text{reference gene}}$ ), 使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 相对定量.

1.2.5 Western blot分析: 细胞由RIPA缓冲液裂解, 加入新鲜消化酶和磷脂酶抑制剂, 后冰上孵育30 min, 4 °C 13000 g离心30 min. 取上清, 蛋白浓度测定使用BCA法(Pierce). 细胞裂解, 煮沸, 电泳分离目的蛋白. 转移蛋白至硝酸纤维素膜. 蛋白封闭后, 使用抗vimentin(Novus), 抗ecadherin(Novus), 抗 $\beta$ -actin抗体(Santa Cruz)4 °C 1 h孵育. 冲洗, 之后孵育辣根过氧化物酶结合的二抗. TBST冲洗3遍, 加入显影剂和定影剂, 使胶片显影.

统计学处理 采用SPSS13.0软件处理, 数值变量使用mean±SD, 组间比较使用t检验, 多重比较使用方差分析, P<0.05为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 肝癌组织和癌旁组织的基因表达比较 结果提示, 与正常组织相比, 肝癌组织ACE1、AT1表达上升, EMT标志基因vimentin表达上升, ecadherin下降, 差异有统计学意义(P<0.01, 图1).

2.2 肝癌组织和癌旁组织的蛋白表达比较 与正常肝组织相比, ACE1、AT1、vimentin在癌巢中的表达较高, ecadherin在癌巢中的表达较低. 差异均具有统计学意义(P<0.001, 表1, 图2).

2.3 Ang II 刺激下vimentin和ecadherin在SSMC7721中的基因表达 Ang II 刺激下, vimentin上升, ecadherin下降; 加入Ang II 的抑制剂Ang1-7后, 这种变化受到抑制; 加入Ang1-7的抑制剂A779后, 再次出现vimentin上

■相关报道  
肝癌的转移中, 确实出现EMT现象, 转化生长因子 $\beta$ 通路, SMAD通路被证实参与了EMT的进程. Ang II 作为肝脏微环境中的组分, 是否能够刺激肝癌细胞发生EMT, 此类报道不多.



■ 创新盘点

本文从临床标本和细胞水平探讨了Ang II 刺激肝癌细胞发生EMT的可能性.

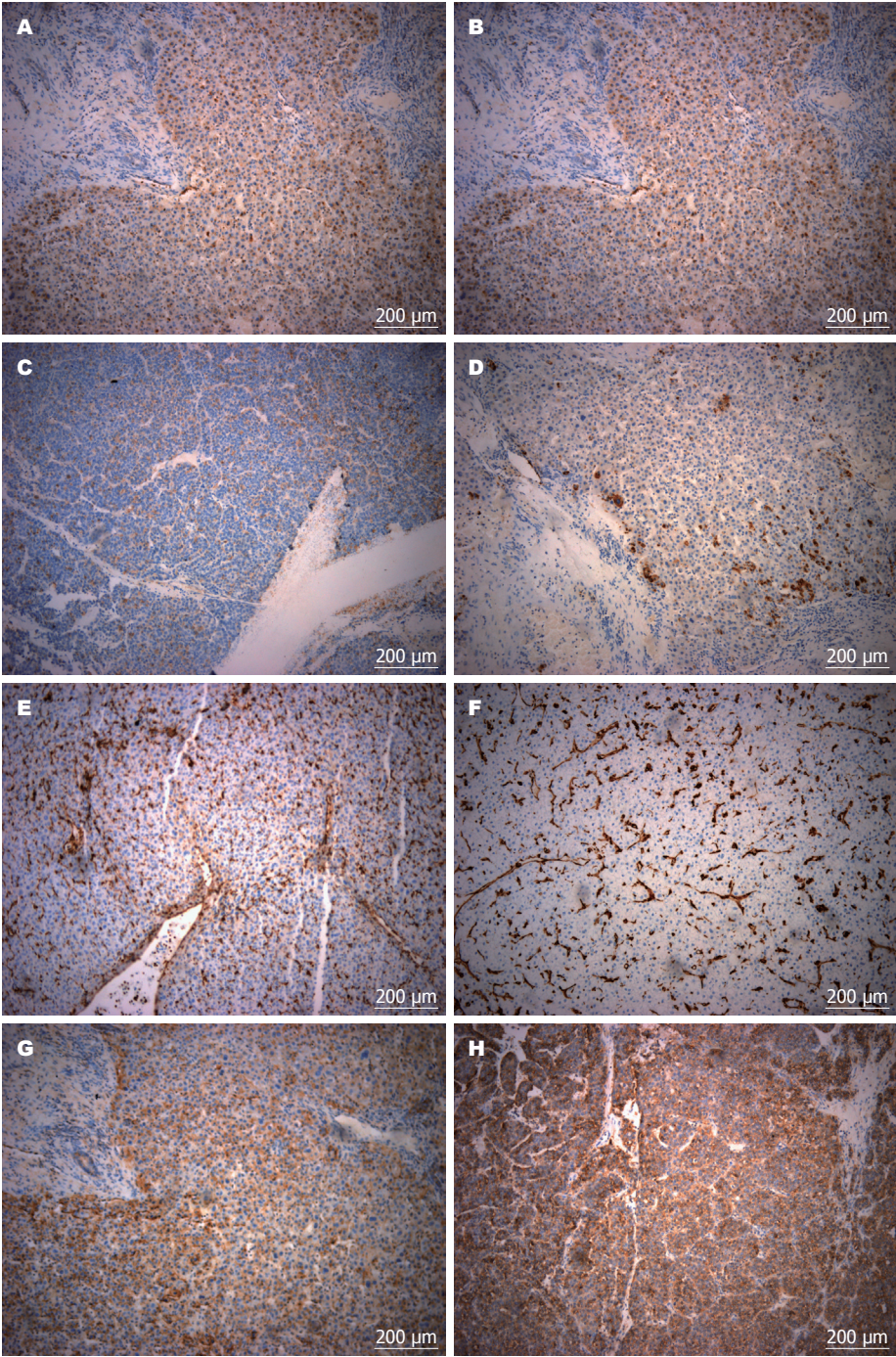


图 2 免疫组织化学染色检测ACE1、AT1、vimentin、ecadherin在肝癌组织中的蛋白表达. A: ACE1在癌旁肝组织的表达; B: ACE1在癌巢的表达; C: AT1在肝脏的表达; D: AT1在癌巢的表达; E: Vimentin在肝脏的表达; F: Vimentin在癌巢的表达; G: Ecadherin在肝脏的表达; H: Ecadherin在癌巢的表达. ACE1: 血管紧张素转化酶1.

升, ecadherin表达下降. 单独加入A779与对照组差别不大(表2, 图3).

### 3 讨论

RAS组分中, ACE1-Ang II -AT1受体轴和ACE2-Ang1-7-MAS受体轴相互作用, 调控肿瘤的发生、增殖和转移. ACE1-Ang II -AT1受体轴

促进肿瘤发生、增殖和转移; ACE2-Ang1-7-MAS受体轴抑制肿瘤发生、增殖和转移. 1998年在*Lancet*上发表的论文是最早的关于血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和肿瘤转移关系的论著, 研究回顾性调查了5207例长期使用ACEI的患者, 结果提示服用该药物可能降低乳腺

表 2 Western blot检测Ang II 刺激下ecadherin及vimentin的基因变化

分组	Ecaderhin	Vimentin
对照组	1.0011 ± 0.00042	1.0012 ± 0.00045
Ang II	0.1841 ± 0.00030 <sup>b</sup>	1.2347 ± 0.00031 <sup>b</sup>
Ang II +Ang1-7	0.3086 ± 0.00454 <sup>b</sup>	0.9070 ± 0.00471 <sup>b</sup>
Ang II +Ang1-7+A779	0.6807 ± 0.00035 <sup>b</sup>	1.1541 ± 0.00034 <sup>b</sup>
A779	0.8791 ± 0.00352 <sup>b</sup>	1.1350 ± 0.00062 <sup>b</sup>

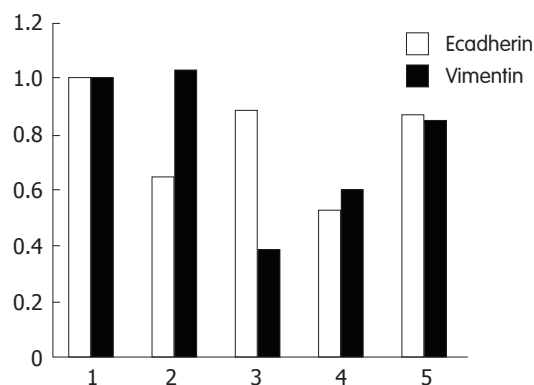
<sup>b</sup>P<0.001 vs 对照组.

图 3 Ang II 刺激下ecadherin及vimentin的基因变化. 1: 对照组; 2: Ang II 组; 3: Ang II +Ang1-7组; 4: Ang II +Ang1-7+A779组; 5: A779组.

癌、肺癌的发生率<sup>[3]</sup>, 之后越来越多的研究开始探讨RAS同乳腺肿瘤、膀胱癌、肝癌和胃肠道肿瘤的关系<sup>[4]</sup>. 结果表明Ang II可以促进肿瘤生长, 血管形成和肿瘤转移, 并且抑制凋亡. 另一方面, Ang1-7、ACEI和血管紧张素受体抑制剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物可以抑制肿瘤生长, 延长患者生存期<sup>[5]</sup>.

近期的研究主要集中在AT1受体表达和AT1受体同癌症的关系方面. 研究发现AT1在许多癌症中表达异常, 包括前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌及胃肠道肿瘤. AT1原本在这些正常组织中都有表达, 在肿瘤中, 表达量有变化<sup>[6]</sup>. Ang1-7已经进入临床研究, 有好的临床应用前景<sup>[7]</sup>. 本文提示与正常组织相比, ACE1、AT1和vimentin在肿瘤组织中比正常组织中表达量高, 而且ACE1可能通过AT1起作用. AT1在肿瘤的发生、生长和转移中有表达异常. 研究<sup>[8]</sup>发现, 大约10%-20%的乳腺癌可以看到AT1高表达, 也许与肿瘤处于增长期有关. 例如, AT1在原位和进展期表达较高, 在转移阶段表达较低<sup>[9]</sup>. 我们的研究发现AT1在癌巢的表达达高于周围肝组织. 血管紧张素转化酶Ang II/AT1通

过促进星状细胞增殖加速肝纤维化及肝癌的发生; 通过内皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)介导促进肝癌细胞增殖.

这些研究虽然发现Ang II/AT1通路对肝脏纤维化, 肝癌血管形成起到促进作用, 但对于Ang II/AT1对肝癌转移的其他方面的促进作用研究不多. 近些年, 有学者关注到Ang II/AT1对肝癌细胞EMT/MET的调控作用. 传统的细胞理论认为, 所有细胞都从祖细胞分化而来, 但是从20世纪以来, 人们发现除了常规分化以外, 上皮细胞在特定情况下, 可以表现出可塑性, 由一种形态转化为另一种形态. 这些上皮细胞, 与某些介质相互作用后, 逐渐丧失某些上皮细胞的特征, 比如极性, 细胞间连接, 并逐渐获得间质细胞的特征, 比如侵袭能力和迁移能力. 这种现象称之为EMT, 相反的过程称之为间质上皮转换(mesenchymal epithelial transition, MET)<sup>[10]</sup>. 为了方便研究, 根据发生时情况的不同, 2007年召开的国际EMT大会, 将EMT分为3种类型: I型在受精卵种植、胚胎形成、器官形成中发生; II型在创伤愈合, 组织重建和纤维化过程中发生; III型在肿瘤侵袭和转移中发生. 原发灶的肿瘤细胞可以通过EMT转化为间质细胞, 侵入基底膜, 进入血管发生血行转移, 再通过MET转化为上皮细胞, 形成远处的次级灶.

以往的研究<sup>[4]</sup>发现, AngII通过AT1受体使得TGF-β表达增强, 从而诱导肝癌细胞发生EMT, 表现为ecadherin下降, vimentin上升; 此外, 还可以使ERK通路及smad通路活化, 表现为ERK蛋白表达升高, smad2蛋白表达升高, 用siRNA干扰抑制AT1表达, 可以导致AT1表达下降, 从而ERK及smad2蛋白表达也下降, TGF-β表达量降低, 而细胞的迁移能力和侵袭能力也降低. 说明, Ang II/AT1是可以多种通路影响细胞EMT, 从而影响细胞的迁移和侵袭

## 应用要点

本文为血管紧张素受体抑制剂及血管紧张素转化酶抑制剂类药物运用到肝癌转移中的可能性做了基础部分的研究.



## ■名词解释

上皮间质转换 (EMT): 上皮细胞在特定情况下, 可以表现出可塑性, 由一种形态转化为另一种形态. 这些上皮细胞, 与某些介质相互作用后, 逐渐丧失某些上皮细胞的特征, 比如极性, 细胞间连接, 并逐渐获得间质细胞的特征, 比如侵袭能力和迁移能力. 这种现象称之为 EMT, 相反的过程称之为间质上皮转换.

能力的. 研究<sup>[4]</sup>发现, 予以AT1受体拮抗剂, 比如血管紧张素受体抑制剂类药物(angiotensin receptor blocker, ARB)抑制细胞, 可发现, 细胞的侵袭能力下降, EMT现象减弱; TGF- $\beta$ 表达量下降. 本研究探讨了Ang II, 这个居于RAS核心地位的物质, 如何诱导HCC发生EMT, EMT相关蛋白, 如cadherin和vimentin是如何变化的? 我们的研究发现, Ang II刺激下肝癌细胞系表达的EMT相关蛋白会发生变化, 表现为上皮标志物表达下降(cadherin表达物下降), 间质标志物表达上升(vimentin表达物上升). 在临床标本和细胞水平证实了Ang II可以刺激肝癌细胞发生EMT.

那么, ACE2/Ang1-7这个轴对肝癌的作用如何呢? 既往的研究发现, Ang II/AT1和ACE2/Ang1-7这两个不同的轴对肝癌细胞的转移和迁徙是起到方向相反的调控作用. 对Ang II有抑制作用的Ang1-7可以抑制EMT现象, 而这种抑制作用可以被A779解除<sup>[11-15]</sup>. ACE2/Ang1-7可以抑制多种细胞发生EMT, 如肾小管上皮细胞, 肺癌细胞发生EMT, 表现为细胞迁移和侵袭能力下降, ecadherin上升, vimentin下降,  $\alpha$ 平滑肌蛋白表达下降. 而加入Ang1-7的抑制剂A779后, EMT又得到部分恢复. 说明, A779及其类似物可以作为潜在的抑制肿瘤转移, 包括肝癌转移的药物, 有一定临床应用的前景. 涉及的信号通路比较多, 包括JNK、ERK和p38等<sup>[7]</sup>. 本实验中, 我们发现, 在Ang II刺激下的肝癌细胞系的EMT同样受到Ang1-7的抑制, 这种抑制作用可以被A779解除.

今后的研究, 我们将进入信号通路的探讨, 深入研究Ang II/AT1和ACE2/Ang1-7这两个不同的轴调控EMT的分子机制.

## 4 参考文献

- 1 Zong H, Yin B, Zhou H, Cai D, Ma B, Xiang Y. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 promotes growth of gallbladder cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 5171-5177 [PMID: 25663464 DOI: 10.1007/s13277-015-3171-2]
- 2 Hallas J, Christensen R, Andersen M, Friis S, Bjerrum L. Long term use of drugs affecting the renin-angiotensin system and the risk of cancer: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 180-188 [PMID: 22243442 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04170.x]
- 3 Lanas A, Alcedo González J. Chemoprevention in adenocarcinoma of the esophagus. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007; 37: 37-48 [PMID: 17486744]

- 4 Santhekadur PK, Akiel M, Emdad L, Gredler R, Srivastava J, Rajasekaran D, Robertson CL, Mukhopadhyay ND, Fisher PB, Sarkar D. Staphylococcal nuclease domain containing-1 (SND1) promotes migration and invasion via angiotensin II type 1 receptor (AT1R) and TGF $\beta$  signaling. *FEBS Open Bio* 2014; 4: 353-361 [PMID: 24918049 DOI: 10.1016/j.fob.2014.03.012]
- 5 Liu Y, Li B, Wang X, Li G, Shang R, Yang J, Wang J, Zhang M, Chen Y, Zhang Y, Zhang C, Hao P. Angiotensin-(1-7) Suppresses Hepatocellular Carcinoma Growth and Angiogenesis via Complex Interactions of Angiotensin II Type 1 Receptor, Angiotensin II Type 2 Receptor and Mas Receptor. *Mol Med* 2015; 21: 626-636 [PMID: 26225830 DOI: 10.2119/molmed.2015.00022]
- 6 齐明华. 原发性肝癌细胞癌转移中的上皮间质转化现象及相关信号通路. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 953-958
- 7 Zhou L, Xue H, Wang Z, Ni J, Yao T, Huang Y, Yu C, Lu L. Angiotensin-(1-7) attenuates high glucose-induced proximal tubular epithelial-to-mesenchymal transition via inhibiting ERK1/2 and p38 phosphorylation. *Life Sci* 2012; 90: 454-462 [PMID: 22285598 DOI: 10.1016/j.lfs.2011.12.015]
- 8 Itinteang T, Marsh R, Davis PF, Tan ST. Angiotensin II causes cellular proliferation in infantile haemangioma via angiotensin II receptor 2 activation. *J Clin Pathol* 2015; 68: 346-350 [PMID: 25713419 DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202794]
- 9 Mack JM, Henken EM, Spencer RP. Nuclear medicine studies of aging-VII. Humeral deltoid tuberosity on bone scans and radiographs. *Int J Rad Appl Instrum B* 1989; 16: 469-472 [PMID: 2807951 DOI: 10.1016/0883-2897(89)90057-3]
- 10 Arrieta O, Villarreal-Garza C, Vizcaíno G, Pineda B, Hernández-Pedro N, Guevara-Salazar P, Wegman-Ostrosky T, Villanueva-Rodríguez G, Gamboa-Domínguez A. Association between AT1 and AT2 angiotensin II receptor expression with cell proliferation and angiogenesis in operable breast cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 5627-5634 [PMID: 25682288 DOI: 10.1007/s13277-015-3235-3]
- 11 Zhao Y, Chen X, Cai L, Yang Y, Sui G, Fu S. Angiotensin II/angiotensin II type I receptor (AT1R) signaling promotes MCF-7 breast cancer cells survival via PI3-kinase/Akt pathway. *J Cell Physiol* 2010; 225: 168-173 [PMID: 20458733 DOI: 10.1002/jcp.22209]
- 12 Feng Y, Wan H, Liu J, Zhang R, Ma Q, Han B, Xiang Y, Che J, Cao H, Fei X, Qiu W. The angiotensin-converting enzyme 2 in tumor growth and tumor-associated angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2010; 23: 941-948 [PMID: 20204277]
- 13 Yang X, Zhang Y, Yang Y, Lim S, Cao Z, Rak J, Cao Y. Vascular endothelial growth factor-dependent spatiotemporal dual roles of placental growth factor in modulation of angiogenesis and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 13932-13937 [PMID: 23918367 DOI: 10.1073/pnas.1309629110]
- 14 Kosaka T, Miyajima A, Shirotake S, Kikuchi E, Hasegawa M, Mikami S, Oya M. Ets-1 and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  inhibition



by angiotensin II type-1 receptor blockade in hormone-refractory prostate cancer. *Prostate* 2010; 70: 162-169 [PMID: 19760626 DOI: 10.1002/pros.21049]

15 Cao Y. VEGF-targeted cancer therapeutics-paradoxical effects in endocrine organs. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 530-539 [PMID: 25048037 DOI: 10.1038/nrendo.2014.114]

■同行评价  
本文总体立题新颖, 内容详实, 结论可信, 具有一定的参考价值。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》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: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注)。如同一表中另有一套  $P$  值, 则<sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为<sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ 。 $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达。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  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

# 博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后的临床疗效

谢甲贝, 贾长河, 袁媛, 于静, 兰玲, 张建民, 张昊

## 背景资料

结直肠癌是胃肠道中常见的恶性肿瘤, 随着人口老龄化及人们生活方式的改变, 其发病率呈逐年上升趋势。目前常用的治疗方法有手术切除、术后辅助化疗及靶向治疗等。术后辅助化疗有助于防止肿瘤的复发和转移, 可有效提高患者的生存率。

谢甲贝, 贾长河, 袁媛, 于静, 兰玲, 张建民, 张昊, 郑州大学人民医院 河南省人民医院消化内科 河南省郑州市 450003

谢甲贝, 主治医师, 主要从事功能性胃肠病及消化系统肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 此课题由谢甲贝与张昊设计; 研究过程由谢甲贝、贾长河、袁媛、于静、兰玲、张建民及张昊收集完成; 数据分析及论文书写由谢甲贝完成。

通讯作者: 张昊, 主任医师, 450003, 河南省郑州市纬五路7号, 郑州大学人民医院, 河南省人民医院消化内科。zhanghao\_0371@126.com  
电话: 0371-65580713

收稿日期: 2017-02-22  
修回日期: 2017-03-15  
接受日期: 2017-03-20  
在线出版日期: 2017-04-28

## Clinical efficacy of Boerning capsules plus XELOX regimen in treatment of colorectal cancer

Jia-Bei Xie, Chang-He Jia, Yuan Yuan, Jing Yu, Ling Lan, Jian-Min Zhang, Hao Zhang

Jia-Bei Xie, Chang-He Jia, Yuan Yuan, Jing Yu, Ling Lan, Jian-Min Zhang, Hao Zhang, the People's Hospital of Zhengzhou University; Department of Gastroenterology, the People's Hospital of He'nan Province, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Correspondence to: Hao Zhang, Chief Physician, the People's Hospital of Zhengzhou University; Department of Gastroenterology, the People's Hospital of He'nan Province, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. zhanghao\_0371@126.com

Received: 2017-02-22  
Revised: 2017-03-15

Accepted: 2017-03-20

Published online: 2017-04-28

## Abstract

### AIM

To observe the curative effects of Boerning capsules plus the XELOX (oxaliplatin, capecitabine) regimen in the treatment of colorectal cancer after operation.

### METHODS

Sixty-four colorectal cancer patients were randomly divided into either a treatment group or a control group. Both groups were treated with the XELOX regimen, and Boerning capsules were additionally used in the treatment group. Therapeutic effects and adverse reactions were observed.

### RESULTS

The response rate was 53.1% in the treatment group and 40.6% in the control group, and there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). Boerning capsules markedly reduced the adverse reactions associated with chemotherapy and improved the quality of life in colorectal cancer patients ( $P < 0.05$ ). There was a significant change in T-cell count/function, a parameter of the patients' immune function ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

Boerning capsules can improve the quality of life of colorectal cancer patients by ameliorating the adverse symptoms caused by chemotherapy.

## 同行评议者

高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病; 沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

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

Key Words: Boerning capsules; XELOX; Colorectal cancer

Xie JB, Jia CH, Yuan Y, Yu J, Lan L, Zhang JM, Zhang H. Clinical efficacy of Boerning capsules plus XELOX regimen in treatment of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1110-1114 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1110.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1110>

## 摘要

### 目的

观察博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后患者的临床效果。

### 方法

将64例结直肠癌患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组患者采取国产中药博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗, 对照组单纯应用XELOX方案, 比较两组的疗效和不良反应。

### 结果

治疗组和对照组近期客观疗效(完全缓解+部分缓解)分别为53.1%和40.6%, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 治疗组化疗相关不良反应发生率低于对照组( $P<0.05$ ), 在生活质量和免疫功能改善方面两组差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

结直肠癌患者化疗过程中应用博尔宁胶囊, 能提高生活质量, 减少化疗相关不良反应。

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

关键词: 博尔宁胶囊; XELOX方案; 结直肠癌

**核心提要:** 本文利用博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后患者, 结果显示联合用药可有效减少化疗药物不良反应, 提高患者生活质量, 中西医结合, 具有一定的应用价值, 值得临床推广。

谢甲贝, 贾长河, 袁媛, 于静, 兰玲, 张建民, 张昊. 博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2017; 25(12): 1110-1114 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1110.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1110>

## 0 引言

结直肠癌是消化系常见的恶性肿瘤之一, 近年来发病率明显升高, 目前常用的治疗方法有手术切除、术后辅助化疗及靶向治疗等. 如何提高术后辅助化疗疗效, 改善患者生存质量是目前肿瘤的防治的难点. 博尔宁胶囊来源于祖国中医药宝库, 多项研究表明, 该药能够明显提高肺癌<sup>[1]</sup>、胃癌<sup>[2]</sup>、肝癌<sup>[3]</sup>等多种肿瘤的化疗疗效, 改善患者生存质量, 为较好的化疗辅助药物, 但其在结直肠癌治疗方面的报道还较少. 2015-01/2016-03我们以博尔宁胶囊联合XELOX方案(奥沙利铂+卡培他滨)治疗结肠癌32例, 与单纯XELOX方案治疗32例进行比较, 现报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选自2015-01/2016-03河南省人民医院消化内科进行结直肠癌化疗的64例患者作为研究对象, 男性为39例、女性为25例, 患者年龄为36-75周岁, 平均年龄为58.35岁±1.32岁. 将64例结直肠癌患者随机分为治疗组和对照组, 每组患者32例. 治疗组与对照组结直肠癌患者在年龄、性别、例数、病情等一般资料方面无显著性差异. 入选标准: (1)所有患者病理证实为结直肠腺癌, 且均已经手术切除; (2)TNM分期为II-III期, 有化疗适应证, 且近1 mo来未接受任何抗肿瘤治疗; (3)Karnofsky评分≥60分; (4)无化疗禁忌证; (5)本人愿意接受此方案治疗, 且签署知情同意书. 排除标准: (1)合并有心脑血管系统、肝肾或者血液系统等严重疾病; (2)复发或转移的结直肠癌患者; (3)发生严重术后并发症, 如严重感染等; (4)过敏体质或多种药物过敏者; (5)正在参加其他临床药物试验. 药物: 奥沙利铂(L-OHP, 齐鲁制药有限公司, 国药准字H20093167); 卡培他滨片(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20133365); 博尔宁胶囊(石家庄东方药业有限公司, 国药准字Z20054459)。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 对照组单纯采用XELOX化疗方案: 第1天: 奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注2 h; 第1-14天: 卡培他滨片1000 mg/m<sup>2</sup>, 口服, 2次/d; 休息7 d. 共21 d为1个周期, 每3 wk重复1次, 共连续治疗4个周期. 治疗组在对照组基础上口

## ■ 研究前沿

本文以博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后患者, 取得较好的临床效果, 应用中药制剂联合化学治疗以增强治疗效果, 减少化疗不良反应及改善患者生活质量是近年来肿瘤综合治疗的热点, 但还需中医临床进一步研究。

## ■ 相关报道

裴磊、岳晓等学者报道, 结肠癌患者在FOLFOX4化疗方案基础上联合博尔宁胶囊, 能有效减少化疗不良反应发生, 改善患者食欲, 提高患者生存质量。



■ 创新亮点

本研究为前瞻性研究, 采用随机对照的方法, 以博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后患者为主线, 中西药结合治疗并综合评估临床疗效, 为临床医师提供可靠的实验理论及数据。

表 1 2组患者化疗近期疗效比较 [n = 32, n(%)]

分组	CR	PR	SD	PD	CR+PR
治疗组	3(9)	14(41)	11(31)	4(13)	17(53)
对照组	2(6)	11(34)	13(41)	6(19)	13(41)

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展。

表 2 2组治疗化疗相关不良反应发生情况比较 [n = 32, n(%)]

分组	中性粒细胞减少	消化系统症状	神经毒性	手足综合征
治疗组	12(38) <sup>a</sup>	18(56) <sup>a</sup>	9(28)	10(31)
对照组	20(63)	27(84)	10(31)	10(31)

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 对照组。

服博尔宁胶囊0.6 g/次, 3次/d, 连续服用4个周期。两组均完成4个周期后评价。

1.2.2 疗效评定和不良反应观察: 根据RECIST实体瘤疗效评定标准进行疗效评估。完全缓解(complete response, CR): 可见的病变完全消失, 至少维持4 wk; 部分缓解(partial response, PR): 肿块缩小30%以上, 至少维持4 wk; 疾病稳定(stable disease, SD): 肿块缩小不及30%或增大未超过20%; 疾病进展(progress disease, PD): 增加超过20%。有效率(%)为CR+PR/总病例数×100%。不良反应按WHO抗癌药物不良反应评价标准评价。

1.2.3 生活质量改善率: 治疗前患者的生活质量按Karnofsky活动状态分级进行评定, 4周期治疗结束后, 较治疗前评分增加≥10分者为改善, 增加<10分或减少<10分为不变, 减少≥10分为降低; 根据治疗后每日进食量变化分为: 每日进食量增加≥100 g为增加, 日进食量变化<100 g为不变, 日进食量减少≥100 g为减少; 同时, 疗程结束后较治疗前体质量≥1 kg者为改善, 增加<1 kg或减少<1 kg为不变, 减少≥1 kg为降低。

1.2.4 免疫功能检测: 治疗组、对照组均空腹抽晨血, 检测两组化疗前后T淋巴细胞亚群变化, 采用流式细胞术检测CD3、CD4、CD8、CD4/CD8值。

统计学处理 应用SPSS18.0统计软件进行处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验, 用百分比表示计数资料, 采用χ<sup>2</sup>检验, *P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 治疗组化疗后近期有效率为53.1%, 对照组有效率为40.6%, 但两组差异无统计学意义(*P* > 0.05, 表1)。

2.2 不良反应 治疗过程中出现的化疗相关不良反应: 治疗组中性粒细胞减少发生12例, 少于对照组20例(*P* < 0.05); 治疗组患者中恶心、呕吐、腹泻等消化系统反应较对照组减少, 差异有统计学意义(*P* < 0.05); 两组神经毒性及手足综合征发生率差异无统计学意义(*P* > 0.05), 且对症治疗及停药后可恢复(表2)。

2.3 生活质量改善率 治疗组治疗后Karnofsky评分升高者共13例(占40.6%), 对照组为7例(占21.9%), 2组比较, 差异有统计学意义(*P* < 0.05); 治疗组治疗后食欲增加者有19例(占59.4%), 对照组仅4例(占12.5%), 差异有统计学意义(*P* < 0.05); 治疗组治疗后体质量增加者有18例(占56.3%), 对照组仅3例(占9.4%), 差异有统计学意义(*P* < 0.05, 表3)。

2.4 免疫功能测定 治疗组患者化疗后T淋巴细胞亚群各指标(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)均前治疗前明显提高(*P* < 0.05), 对照组上述各项指标较治疗前有明显下降(*P* < 0.01, 表4)。

3 讨论

随着人口老龄化及人们生活方式的改变, 结直肠癌的发病率呈逐年上升趋势, 居我国恶性肿瘤类疾病发病率第4位及死亡率的第5位<sup>[4]</sup>。外科手术治疗是结直肠癌根治的首选, 而术后辅助化疗有助于防止肿瘤的复发和转移, 可有

■ 应用要点

本文研究表明对于术后的结直肠癌患者, 应用XELOX方案化疗时, 联合博尔宁胶囊可有效减少化疗药物不良反应, 提高患者生活质量。

表 3 治疗前后Karnofsky评分和食欲、体质量变化比较 ( $n = 32$ )

分组	Karnofsky评分			食欲			体质量		
	改善	不变	降低	增加	不变	减少	增加	不变	降低
治疗组	13	14	5	19	9	4	18	9	5
对照组	7	12	13	4	12	16	3	14	15

表 4 T细胞亚群变化情况 ( $n = 32$ , mean  $\pm$  SD)

分组	时间	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
治疗组	治疗前	56.2 $\pm$ 2.6	31.2 $\pm$ 1.8	28.1 $\pm$ 1.6	1.2 $\pm$ 0.1
	治疗后	60.33 $\pm$ 3.2 <sup>a</sup>	39.2 $\pm$ 1.7 <sup>a</sup>	39.4 $\pm$ 1.7 <sup>a</sup>	1.8 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>
对照组	治疗前	57.3 $\pm$ 3.5	32.8 $\pm$ 2.3	26.3 $\pm$ 3.3	1.3 $\pm$ 0.5
	治疗后	44.2 $\pm$ 2.1 <sup>b</sup>	21.5 $\pm$ 2.5 <sup>b</sup>	20.9 $\pm$ 2.4 <sup>b</sup>	0.7 $\pm$ 0.2 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 同组治疗前。

效提高患者的生存率。基于药物的协同作用, XELOX方案已成为临床治疗结肠癌标准的一线方案<sup>[5]</sup>, 且较FOLFOX方案不良反应发生率<sup>[6]</sup>低, 更适用于骨髓抑制明显、耐受性差的结肠癌患者<sup>[6]</sup>。但仍有部分人群不能耐受化疗带来的不良反应, 而传统中医药博大精深, 是肿瘤患者辅助用药的很好选择。应用中药制剂联合化学治疗以增强治疗效果, 减少化疗不良反应及改善患者生活质量是近年来肿瘤综合治疗研究的热点<sup>[7]</sup>。

国产中药博尔宁胶囊, 由黄芪、重楼、僵蚕、龙葵、光慈菇、女贞子、大黄等制成, 其主要功效为益气活血、扶正祛邪、消肿止痛、软坚散结。现代医学表明博尔宁胶囊可抑制肿瘤细胞的核酸蛋白质代谢, 导致肿瘤细胞死亡, 可刺激巨噬细胞、淋巴细胞产生白介素, 促进T细胞转化, 提高机体免疫功能。其主要有效成分中: (1)黄芪, 有效成分黄芪多糖可使COLO205人结肠癌细胞增殖减慢, 凋亡增加, 细胞增殖核抗原表达降低<sup>[8]</sup>; (2)重楼, 具有抗肿瘤、止血、抑菌和免疫调节等活性。研究<sup>[9]</sup>表明重楼活性单体对结肠癌SW620细胞生长具有显著的抑制作用, 其机制是上调P15的表达, 促进细胞周期阻滞于G<sub>1</sub>期, 通过抑制Akt通路、ERK通路, 活化线粒体凋亡途径诱导细胞凋亡; (3)龙葵, 具有清热解毒、利尿消肿、散结等功效, 其主要成分包括糖苷生物碱、糖蛋白、多糖以及多酚成分, 具有抗癌、抗氧化、抗炎、保肝等药理作用。研究<sup>[10]</sup>显示龙葵具有

抑制结肠癌转移的作用, 表现为可以抑制RKO结肠癌向划痕中央移动, 并抑制结肠癌细胞增殖、黏附、移动及侵袭; (4)女贞子, 具有抗非特异性炎症、抗变态反应性炎症、抗肿瘤及免疫调节作用。其水提物通过抑制Tbx表达, 激活肿瘤抑制基因p14和p53表达, 使肿瘤细胞内失控的p14(ARF)-p53信号转导得到改善, 从而提高人结肠癌DLD-1细胞对阿霉素诱导凋亡的敏感性<sup>[11]</sup>; (5)大黄, 大黄素作为其有效成分在不同肿瘤细胞及动物模型中表现出抗炎、抗增殖、抗转移等作用。有实验表明<sup>[12]</sup>, 大黄素可通过抑制Akt/mTOR和STAR-3信号通路、调控MMP-2、MMP-9酶活性和抑制VEGF的表达进而抑制结肠癌细胞的迁移、侵袭和转移。从中医理论讲, 其组方全面, 配伍合理, 通过扶助正气, 改善气滞、血瘀、痰凝、湿聚、热毒等病机, 使脏腑、气血、津液功能恢复正常, 最终达到机体的正邪平衡。

裴磊等<sup>[13]</sup>和秦冬莉等<sup>[14]</sup>报道结肠癌患者在FOLFOX4化疗方案基础上联合博尔宁胶囊或安慰剂, 结果显示联合组患者近期治疗效果明显优于对照组; 联合组患者食欲改变情况明显优于对照组, 不良反应发生率亦低于对照组。孙彦峰<sup>[15]</sup>应用博尔宁胶囊配合化疗治疗胃癌, 结果显示联合组近期治疗效果明显优于单纯化疗组, 患者食欲改变情况亦明显优于单纯化疗组, 虽然不良反应较对照组发生率增高, 但两组比较差异无统计学意义。上述研究均提示博尔宁胶囊能显著提高化疗疗效, 改善

## 名词解释

XELOX方案: NCCN指南推荐的结肠癌标准的化疗方案; 奥沙利铂: 第三代铂类抗癌药物, 属细胞毒类药物, 主要作用于DNA, 抑制其转录及复制, 抗癌谱较广; 卡培他滨: 一种可以在体内转变成5-Fu的抗代谢氟嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物。

# ■同行评价

本研究利用博尔宁胶囊联合XELOX方案治疗结直肠癌术后患者,能提高患者生活质量,具有一定的临床价值。

患者食欲,提高患者生存质量。本研究以博尔宁胶囊联合XELOX化疗方案用于结直肠癌术后的临床治疗,结果显示治疗组化疗后近期有效率为53.1%,对照组有效率为40.6%,两组总体有效率无明显统计学意义。但相对于仅采用XELOX方案的对照组,治疗组中性粒细胞减低者和恶心、呕吐、腹泻等消化系统反应者明显减少( $P<0.05$ ),提示博尔宁胶囊能减轻化疗相关骨髓抑制和胃肠道反应,提高患者耐受性;在生活质量改善方面,治疗组治疗后Karnofsky评分提高多于对照组( $P<0.05$ ),表明博尔宁胶囊可改善患者一般状况,尤其在改善食欲和增加体质量方面效果显著;反应细胞免疫功能指标的CD3、CD4、CD8T细胞及CD4/CD8比值在对照组治疗后均有下降,治疗组中各指标却较治疗前有提高,显示博尔宁胶囊能够提高肿瘤患者免疫功能,拮抗化疗造成的免疫损伤。

总之,博尔宁胶囊联合化疗治疗术后结直肠癌具有良好的临床效果,且安全可靠,有助于减少化疗相关不良反应,提高患者生活质量,值得临床使用。

## 4 参考文献

- 1 杨静, 杨乐, 张王刚. 博尔宁胶囊治疗32例非小细胞肺癌疗效观察. 现代肿瘤医学 2013; 21: 1053-1055
- 2 李士坤, 陈克河, 任庆梅. 博尔宁胶囊联合FOLFOX方案治疗晚期胃癌68例疗效观察. 中医中药 2012; 10: 264-265
- 3 殷飞, 曹凤, 姚树坤. 博尔宁对原发性肝癌患者肝动脉插管化疗栓塞术后Th1/Th2型细胞因子的影响.

- 4 中国中医基础医学杂志 2008; 14: 218-219
- 5 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2016; 25: 1-8
- 6 Matsui T, Nagata N, Hirata K, Okazaki S, Sato S, Nakamura M, Kim H, Oba K, Sakamoto J, Mishima H. Bi-weekly Capecitabine-Oxaliplatin (XELOX) plus Bevacizumab as First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer -The PHOENIX Trial. *Anticancer Res* 2016; 36: 3437-3443 [PMID: 27354605]
- 7 胡萍, 封革, 高金锋. FOLFOX与XELOX方案用于II/III期结肠癌辅助化疗的疗效及不良反应. 中国临床研究 2016; 29: 1544-1546
- 8 张子志. 中药联合XELOX方案对晚期胃癌患者症状及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4976-4979
- 9 郑学芝, 李佳, 王志刚, 郑学海, 郭冉, 徐秋玲, 李丽. 黄芪多糖对COLO205人结肠癌细胞株抑制作用研究. 中国食物与营养 2012; 18: 68-70
- 10 陈家劲, 王娟娟, 张鹏, 王莉, 王国才, 蒋建伟, 王跃春. 重楼活性单体PP-26抑制结肠癌SW620细胞增殖并诱导细胞凋亡. 暨南大学学报(自然科学与医学版) 2015; 36: 124-130
- 11 胡兵, 安红梅, 沈克平, 史秀峰, 邓珊, 魏蒙蒙. 龙葵对人结肠癌RKO细胞粘附、移动和侵袭的影响. 中药材 2013; 36: 958-961
- 12 Zhang JF, He ML, Qi Dong WD, Chen YC, Lin MC, Leung PC, Zhang YO, Kung HF. Aqueous extracts of Fructus Ligustri Lucidi enhance the sensitivity of human colorectal carcinoma DLD-1 cells to doxorubicin-induced apoptosis via Tbx3 suppression. *Integr Cancer Ther* 2011; 10: 85-91 [PMID: 20702496 DOI: 10.1177/1534735410373921]
- 13 王旻晋, 王元元, 范继斌. 大黄素抑制结肠癌转移的研究. 成都医学院学报 2016; 11: 16-20
- 14 裴磊, 岳晓, 丁健. 博尔宁胶囊联合FOLFOX4方案与单纯FOLFOX4方案治疗结肠癌的临床疗效对比. 中国现代药物应用 2016; 10: 121-123
- 15 秦冬莉, 宋软凡. 博尔宁胶囊联合FOLFOX4方案治疗结肠癌的临床分析. 中医中药 2013; 11: 214-215
- 16 孙彦峰. 博尔宁胶囊配合化疗治疗胃癌的临床疗效观察. 中国实用医药 2016; 11: 222-223

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





# 加味参苓白术散联合电针对35例腹泻型肠易激综合征患者临床症状及心理状态的干预作用

杨家耀, 陶冬青, 曾毅, 杨健, 徐丹, 石拓, 宋俊呈, 马威, 时昭红

杨家耀, 杨健, 徐丹, 石拓, 宋俊呈, 时昭红, 武汉市中西医结合医院消化内科 湖北省武汉市 430022

陶冬青, 湖北省第三人民医院内分泌科 湖北省武汉市 430033

曾毅, 武汉市中西医结合医院针灸科 湖北省武汉市 430022

马威, 武汉市中西医结合医院中心实验室 湖北省武汉市 430022

杨家耀, 副主任医师, 主要从事消化疾病的中西医结合治疗。

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。

作者贡献分布: 课题的设计由杨家耀与陶冬青完成; 研究过程由曾毅、杨健、徐丹、石拓、宋俊呈及杨家耀完成; 数据分析由马威完成; 论文写作由陶冬青与杨家耀完成。

通讯作者: 时昭红, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市中山大道255号, 武汉市中西医结合医院消化内科。  
54014317@qq.com

收稿日期: 2017-01-09

修回日期: 2017-02-27

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-28

Jia-Yao Yang, Jian Yang, Dan Xu, Tuo Shi, Cheng-Jun Song, Zhao-Hong Shi, Department of Gastroenterology, Wuhan Integrated TCM and Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Dong-Qing Tao, Department of Endocrinology, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, Hubei Province, China

Yi Zeng, Department of Acupuncture, Wuhan Integrated TCM and Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Wei Ma, Central Laboratory, Wuhan Integrated TCM and Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Fund of State Administration of Traditional Medicine of China for Famous Traditional Chinese Medicine Doctors.

Correspondence to: Zhao-Hong Shi, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wuhan Integrated TCM and Western Medicine Hospital, 255 Zhongshan Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. 54014317@qq.com

Received: 2017-01-09

Revised: 2017-02-27

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-28

## ■背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种功能性肠病, 缺乏形态学和生化标志的异常。患病率高, 易受情绪、环境、饮食等因素影响, 易反复发作, 严重影响患者生活质量。作者在主持杜建民全国名老中医传承工作室建设项目时, 总结老专家经验, 提出健脾醒脾法治疗功能性胃肠病的学术思想, 以六君子汤、参苓白术散为主方随症加减治疗该类疾病, 疗效显著。

## ■同行评议者

丁雯瑾, 主治医师, 上海交通大学医学院附属新华医院消化科; 吴伟顶, 副主任医师, 浙江省人民医院肝胆胰外科; 张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科; 钟英强, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

## Modified Shenling Baizhu powder combined with electroacupuncture for treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Effect on clinical symptoms and psychological state

Jia-Yao Yang, Dong-Qing Tao, Yi Zeng, Jian Yang, Dan Xu, Tuo Shi, Jun-Cheng Song, Wei Ma, Zhao-Hong Shi

## Abstract Aim

To evaluate the safety and efficacy of modified Shenling Baizhu powder combined with electroacupuncture (EA) in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS) with regard to the improvement of clinical symptoms and psychological state.

## METHODS

Seventy D-IBS patients were randomly divided

## ■ 研究背景

IBS是一种由人体的神经系统、内分泌系统及免疫系统参与、影响下引发的心身疾病。患者的心理和精神因素是该病的主要原因。在评价IBS时,心理症状和社会影响跟胃肠道症状同等重要。中医中药从整体观角度辨证治疗IBS,疗效肯定,尤其在改善患者生活质量方面的作用受到国内外学者的重视,逐渐成为研究热点。

into an observation group and a control group ( $n = 35$  each). The observation group was treated with modified Shenling Baizhu powder combined with EA at Tianshu (ST25), Shangjuxu (ST37), Zusanli (ST36), Sanyinjia (SP6), Taichong (LR3), Baihui (GV20), 30 min for each treatment, 5 times a week, for 4 wk. The control group were treated with maleic acid trimebutine, 0.1 g each time, three times a day, for 4 wk. The irritable bowel syndrome symptom severity score (IBS-SSS), irritable bowel syndrome quality of life (IBS-QOL), and symptom check list-90 (SCL-90) were used to evaluate the clinical symptoms, quality of life, and psychological symptoms in the two groups before treatment, after 4 wk of treatment, and at 4 wk after treatment, respectively. Drug adverse reactions were also recorded.

## RESULTS

The clinical curative effect was 97.1% in the observation group and 91.4% in the control group. After 4 wk of treatment, the degree and frequency of abdominal pain and overall IBS-SSS score was significantly better ( $P < 0.05$ ), and anxiety was more significantly improved in the observation group than in the control group. At 4 wk after treatment, the scores of anxiety, somatic mind, physical role, and health concerns were improved more significantly in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ), with anxiety and health concerns improved most prominently ( $P < 0.01$ ). SCL-90 symptoms showed no statistically significant difference between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ); however, at 4 wk after treatment, there was a significant difference between the two groups with regard to somatization score ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Modified Shenling Baizhu powder combined with EA can significantly improve the clinical symptoms and psychological status of D-IBS patients, without obvious adverse reactions.

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

Key Words: Modified Shenling Baizhu powder; Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; Electroacupuncture; Psychological state

Yang JY, Tao DQ, Zeng Y, Yang J, Xu D, Shi T, Song JC, Ma W, Shi ZH. Modified Shenling Baizhu powder combined with electroacupuncture for treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome:

Effect on clinical symptoms and psychological state. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(12): 1115-1122 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1115.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1115>

## 摘要

### 目的

观察加味参苓白术散联合电针对腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)患者临床症状改善及心理状态的干预作用的有效性和安全性。

### 方法

将70例D-IBS患者随机分为观察组和对照组各35例。观察组采用加味参苓白术散联合电针治疗,针刺天枢、上巨虚、足三里、三阴交、太冲、百会,留针30 min,治疗5次/wk,连续治疗4 wk。对照组采用马来酸曲美布汀片治疗,3次/d,0.1 g/次,连续服用4 wk。两组分别于治疗前、治疗4 wk结束时、治疗结束后第4周时进行肠易激综合征症状严重性量表(irritable bowel syndrome symptom severity score, IBS-SSS)、肠易激综合征生存质量量表(irritable bowel syndrome quality of life, IBS-QOL)和90项症状自评量表(symptom check list-90, SCL-90)评分,观察服药的不良反应,治疗后评价临床疗效。

### 结果

观察组临床疗效总有效率为97.1%,对照组为91.4%,观察组治疗非劣于对照组。IBS-SSS量表显示治疗第4周结束时,两组患者腹痛程度、腹痛频率及SSS积分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),生活影响组间比较具有显著差异( $P < 0.01$ )。治疗结束后随访第4周,两组患者组间比较,腹痛频率、排便满意度差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),生活影响及SSS总分差异有显著差异( $P < 0.01$ )。IBS-QOL量表显示治疗4 wk结束时,观察组患者焦虑不安较对照组显著改善( $P < 0.05$ )。治疗结束后第4周随访,观察组在焦虑不安、躯体意念、身体角色、健康忧虑4个维度的生活质量方面改善较对照组有统计学意义( $P < 0.05$ );其中焦虑不安、健康忧虑的改善具有显著性差异( $P < 0.01$ )。SCL-90症状自评量表评分显示两组组间各因子比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。但在治疗结束后4 wk随访时,观察组躯体化评分与对照组比较有差异( $P < 0.05$ )。

## 结论

加味参苓白术散联合电针治疗较好地改善了D-IBS患者的临床症状, 对患者躯体化症状改善明显且起效较快; 同时对患者的心理状态起到良好的干预作用, 其治疗效果维持时间更长, 远期疗效更为稳定和持久, 且未见明显不适反应, 显示了良好的治疗耐受性。

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

关键词: 加味参苓白术散; 腹泻型肠易激综合征; 电针; 心理干预

**核心提要:** 将70例腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)患者随机分为观察组和对照组各35例, 治疗组采用西药治疗, 观察组采用加味参苓白术散联合电针治疗, 结果显示中药联合电针治疗较好地改善了D-IBS患者的临床症状, 同时对患者的心理状态起到良好的干预作用, 其治疗效果维持时间更长, 远期疗效更为稳定和持久。

杨家耀, 陶冬青, 曾毅, 杨健, 徐丹, 石拓, 宋俊呈, 马威, 时昭红. 加味参苓白术散联合电针对35例腹泻型肠易激综合征患者临床症状及心理状态的干预作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1115-1122 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1115.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1115>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以慢性或反复发作的腹痛伴排便习惯改变为特征的功能性肠病, 并缺乏形态学和生化标志的异常<sup>[1]</sup>, 是一种全球性疾病, 人群患病率较高, 其症状可反复发作, 严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>. 根据发达国家的统计, 在消化科专科门诊的患者中肠易激综合征占1/3以上, 有的甚至达一半以上<sup>[3]</sup>. 研究<sup>[4]</sup>表明IBS的发病主要受遗传因素、精神心理因素、感染免疫及肠黏膜屏障异常、内脏高敏性、胃肠动力异常、脑-肠轴失调、与IBS相关的物质等影响. 临床上将IBS分为4个亚型, 腹泻型、便秘型、混合型和不定型. 腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)在临床上最为常见, 占IBS的60%以上<sup>[5]</sup>. D-IBS的西药治疗多采用对症处理, 包括肠道动力感觉调节药、钙离子拮抗剂、促肠道分泌剂、阿

片受体配体药物、微生态制剂以及胃黏膜保护剂等<sup>[6]</sup>; 同时流行病学调查表明IBS患者常表现为神经质、情绪易激动、不安、焦虑和抑郁等心理异常, 就诊的IBS患者中有50%-90%存在广泛性焦虑障碍、严重抑郁障碍、社交恐怖症、躯体化障碍等精神障碍<sup>[7]</sup>, 且其病情发作和加重均与精神心理因素有关<sup>[8]</sup>, 故治疗上也常给予精神药物如镇静剂、抗抑郁药、抗焦虑药等对症治疗, 但复发率高. D-IBS在中医中属于泄泻范畴, 我们通过多年临床观察, 认为D-IBS患者辨证基础多为脾虚湿阻证, 采用杜建民主任医师的加味参苓白术散经验方健脾祛湿并联合穴位电针健脾、疏解肝郁标本同治的方法, 有其独特治疗优势, 临床效果较好, 可以达到满意的效果, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 70例研究对象均为2014-11/2016-01武汉市中西医结合医院消化内科、针灸科及脾胃外治治疗室就诊的患者, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各35例. 其中观察组男16例, 女19例; 年龄30-63岁, 平均年龄48.20岁±4.59岁; 病程0.5-13.1年, 平均2.12年±1.38年. 对照组男18例, 女17例; 年龄28-62岁, 平均47.49岁±5.23岁; 病程0.5-15.7年, 平均2.39年±1.04年. 两组患者一般资料比较差异无统计学意义(两组男女比较 $\chi^2 = 0.027$ ,  $P = 0.869$ ; 年龄比较 $t = 0.604$ ,  $P = 0.558$ ; 病程比较 $t = 0.924$ ,  $P = 0.375$ ), 具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 西医诊断标准:** IBS西医诊断标准(Rome III标准)<sup>[9]</sup>: 反复发作的腹痛或不适, 最近3 mo内每个月至少有3 d出现症状, 合并以下2条或多条: (1)排便后症状缓解; (2)发作时伴有排便频率改变; (3)发作时伴有排便性状(外观)改变. 诊断前症状出现至少6 mo, 近3 mo满足以上标准. 不适意味着感觉不舒服而非疼痛. 在病理生理学研究及临床试验中, 筛选可评估的患者疼痛和/或不适出现的频率至少为2 d/wk. IBS分型标准: (1)D-IBS: 至少25%的排便为松散(糊状)便或水样便, 硬便或干球便<25%; (2)便秘型IBS(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C): 至少25%的排便为硬便或干球便, 松散(糊状)便或水样便<25%; (3)混合型IBS(mixed irritable bowel syndrome, IBS-M):

## ■ 创新盘点

针药联合治疗对腹泻型IBS患者的心理状态的干预作用, 特别是治疗结束后长期的干预作用, 临床效果较好, 值得推广应用。



## 应用要点

以脾虚肝郁为中医辨证基础, 针药联合健脾、调肝为主, 辅以温肾, 对改善腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)患者临床疗效及心理状态具有较好的应用价值。

至少25%的排便为硬便或干球便, 至少25%的排便为松散(糊状)便或水样便; (4)不定型IBS: 粪便的性状异常不符合上述IBS-C、D或M标准。

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合D-IBS西医诊断标准; (2)治疗前2 wk未使用可能影响胃肠道功能药物(抗胆碱能药物、钙通道阻滞剂、5-羟色胺、受体拮抗剂、止泻剂、抗酸剂、促动力剂、抗抑郁药、抗焦虑药、通便剂、肠道菌群调节药等); (3)受试者知情, 自愿签署知情同意书; (4)常住本地, 能保证治疗随访, 有一定阅读能力。排除标准: (1)伴有肝肾功能等主要脏器严重病变者、造血系统疾病以及肿瘤等患者; (2)有消化道器质性病变(如慢性胰腺炎等), 或有影响消化道动力的全身疾病(例如: 甲亢、糖尿病、慢性肾功能不全、精神神经系统病变等); (3)有腹部手术史者(如胆囊切除术等); (4)有研究所用的相关药物过敏史及严重食物过敏史者; (5)孕妇及哺乳期妇女; (6)有神经系统及精神疾病史。

1.2.3 治疗: 观察组服用参苓白术散加味, 主方: 党参15 g、白术15 g、茯苓15 g、山药15 g、薏苡仁30 g、白扁豆10 g、砂仁10 g(后下)、防风10 g、桔梗10 g、炙甘草6 g、莲肉10 g、藿香10 g、青陈皮各10 g、干姜5 g、白芍10 g、肉桂6 g。服药4 wk, 针刺治疗, 取穴: 天枢、足三里、上巨虚、三阴交、太冲、百会, 采用0.25 mm×40.00 mm毫针针刺, 得气后应用华佗牌SDZ-II型电子针仪, 接足三里、天枢、上巨虚, 断续波, 频率2 Hz, 电流强度以患者耐受最大值为度, 留针30 min, 治疗5次/wk, 连续治疗4 wk。对照组服用马来酸曲美布汀片(天津田边制药有限公司, 国药准字H20030290), 3次/d, 每片0.1 g, 餐后口服, 连续服用4 wk。

1.2.4 观察指标和方法: 两组分别于治疗前和治疗4 wk结束时、治疗结束后第4周时进行肠易激综合征症状严重性量表(irritable bowel syndrome symptom severity score, IBS-SSS)、肠易激综合征生存质量量表(irritable bowel syndrome quality of life, IBS-QOL)和心理健康症状自评量表(symptom check list-90, SCL-90)评分。疗效评价分为治疗期和随访期两个阶段, 评价的时间点分别为治疗前、治疗4 wk结束时和治疗结束后第4周时。

1.2.5 疗效评价标准: 参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》<sup>[10]</sup>评定疗效。治愈:

大便正常, 其他症状消失, 临床检验正常。好转: 大便次数明显减少, 其他症状改善。未愈: 症状未见改善。

统计学处理 采用SPSS12.0处理数据。计数资料采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验, 组内比较采用两相关样本非参数检验, 组间比较采用两独立样本非参数检验。脱落病例不纳入统计分析。P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组35例, 治愈16例, 好转18例, 无效1例, 总有效率为97.1%。对照组35例, 治愈9例, 好转23例, 无效3例, 总有效率为91.4%。观察组总有效率高于对照组, 但差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.570$ ,  $P < 0.168$ ), 提示观察组治疗非劣于对照组。

2.2 两组患者治疗前后IBS-SSS评分比较 治疗前两组组间比较: 治疗前腹痛程度、腹痛频率、腹胀程度、排便满意度、生活影响及总积分比较没有差异, 具有可比性。治疗后两组组内比较: 两组患者治疗前后IBS-SSS评分变化比较(表1): 两组在治疗第4周结束时, 治疗结束后第4周各症状积分与治疗前比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ), 提示两组治疗均有效。治疗后两组组间比较: 治疗第4周结束时, 两组患者腹痛程度、腹痛频率及SSS积分比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 生活影响组间比较具有显著差异( $P < 0.01$ )。治疗结束后随访第4周, 两组患者组间比较, 腹痛频率、排便满意度差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 生活影响及SSS总积分差异有显著差异( $P < 0.01$ ), 提示观察组较对照组对腹痛程度、腹痛频率、生活影响、排便满意度的改善上有优势, 这种优势在治疗结束后4 wk仍存在。

2.3 两组患者治疗前后IBS-QOL评分比较 如表2所示, 治疗前两组组间比较: 治疗前焦虑不安、躯体意念、身体角色、健康忧虑、饮食限制、社会功能、异性概念、人际关系比较没有差异( $P > 0.05$ ); 提示两组之间具有可比性。治疗后两组组内比较: 治疗4 wk后, 观察组在焦虑不安、身体角色、健康忧虑、饮食限制4个维度的生活质量有改善( $P < 0.05$ ), 治疗结束后4 wk后在焦虑不安、躯体意念、身体角色、健康忧虑、饮食限制、人际关系6个维度的生

表 1 2组患者治疗前后IBS-SSS评分比较 (mean ± SD)

分组	n	腹痛程度	腹痛频率	腹胀程度	排便满意度	生活的影响	总积分
观察组	35						
治疗前		46.71 ± 16.12	48.71 ± 26.14	33.22 ± 23.45	71.13 ± 20.23	67.89 ± 20.01	265.58 ± 58.16
治疗4 wk时		27.16 ± 13.04 <sup>bc</sup>	14.88 ± 16.11 <sup>bc</sup>	13.58 ± 12.54 <sup>b</sup>	29.14 ± 17.64 <sup>b</sup>	25.08 ± 18.54 <sup>bd</sup>	96.13 ± 54.81 <sup>bc</sup>
结束后4 wk		30.26 ± 14.12 <sup>b</sup>	16.19 ± 14.55 <sup>bc</sup>	14.67 ± 14.17 <sup>b</sup>	31.24 ± 18.63 <sup>bc</sup>	25.74 ± 19.15 <sup>bd</sup>	99.51 ± 56.92 <sup>bd</sup>
对照组	34						
治疗前		43.35 ± 20.11	42.77 ± 26.17	33.01 ± 22.17	65.14 ± 21.01	65.24 ± 20.71	247.15 ± 72.09
治疗4 wk时		28.21 ± 17.14 <sup>b</sup>	17.89 ± 20.09 <sup>b</sup>	16.77 ± 15.81 <sup>b</sup>	37.57 ± 21.34 <sup>b</sup>	34.17 ± 21.87 <sup>b</sup>	125.64 ± 68.43 <sup>b</sup>
结束后4 wk		29.14 ± 16.11 <sup>b</sup>	25.74 ± 19.95 <sup>b</sup>	20.17 ± 17.26 <sup>b</sup>	47.11 ± 25.35 <sup>b</sup>	40.42 ± 25.17 <sup>b</sup>	150.14 ± 80.41 <sup>b</sup>
t值		0.767	0.954	0.038	1.207	0.541	1.170
P值		0.459	0.360	0.970	0.253	0.600	0.267

<sup>b</sup>P<0.01 vs 治疗前; <sup>c</sup>P<0.05, <sup>d</sup>P<0.01 vs 对照组. IBS-SSS: 肠易激综合征症状严重性量表.

表 2 2组D-IBS患者治疗前后IBS-QOL评分比较 (mean ± SD)

IBS-QOL	分组	积分		
		治疗前	治疗4 wk	治疗后4 wk
焦虑不安	观察组	57.21 ± 16.38	67.16 ± 13.54 <sup>a</sup>	70.22 ± 9.82 <sup>b</sup>
	对照组	55.93 ± 17.54	59.61 ± 13.12 <sup>c</sup>	59.36 ± 14.63 <sup>c</sup>
	t值	0.313	2.351	3.630
	P值	0.760	0.038	0.004
躯体意念	观察组	57.01 ± 15.63	63.11 ± 12.52	67.70 ± 9.79 <sup>a</sup>
	对照组	55.43 ± 17.85	62.68 ± 12.45	59.86 ± 14.18 <sup>c</sup>
	t值	0.391	0.143	2.680
	P值	0.703	0.889	0.021
身体角色	观察组	61.64 ± 12.98	71.68 ± 10.40 <sup>a</sup>	72.86 ± 10.18 <sup>a</sup>
	对照组	62.63 ± 12.80	73.25 ± 7.55 <sup>c</sup>	66.21 ± 9.669
	t值	0.319	0.716	2.781
	P值	0.756	0.489	0.018
健康忧虑	观察组	53.66 ± 13.79	64.12 ± 10.48 <sup>a</sup>	67.94 ± 9.86 <sup>b</sup>
	对照组	54.33 ± 12.71	61.52 ± 11.12 <sup>ac</sup>	57.16 ± 11.54 <sup>c</sup>
	t值	0.209	1.000	4.176
	P值	0.838	0.339	0.001
饮食限制	观察组	44.65 ± 20.52	52.51 ± 16.76 <sup>a</sup>	54.26 ± 13.81 <sup>a</sup>
	对照组	47.07 ± 21.19	51.58 ± 16.66 <sup>a</sup>	49.13 ± 16.56
	t值	0.482	0.231	1.399
	P值	0.640	0.821	0.189
社会功能	观察组	64.56 ± 16.58	67.48 ± 12.16	64.41 ± 9.28
	对照组	65.47 ± 15.51	67.65 ± 11.53	65.43 ± 13.51 <sup>c</sup>
	t值	0.235	0.059	0.366
	P值	0.818	0.953	0.721
异性概念	观察组	70.81 ± 14.98	72.16 ± 9.69	73.76 ± 7.88
	对照组	68.36 ± 18.17	73.98 ± 10.59	73.85 ± 13.31
	t值	0.612	0.745	0.034
	P值	0.553	0.471	0.973
人际关系	观察组	67.73 ± 14.81	71.39 ± 10.29	74.35 ± 8.61 <sup>a</sup>
	对照组	68.25 ± 12.81	72.95 ± 8.53	70.31 ± 11.31 <sup>c</sup>
	t值	0.156	0.684	1.673
	P值	0.879	0.508	0.123

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 治疗前; <sup>c</sup>P<0.05 vs 对照组. D-IBS: 腹泻型肠易激综合征; IBS-QOL: 肠易激综合征生存质量量表.

#### 名词解释

躯体化障碍: 是一种以持久的担心或相信各种躯体症状的优势观念为特征的一组神经症. 患者因这些症状反复就医, 各种医学检查阴性和医生的解释均不能打消其疑虑. 即使有时患者确实存在某种躯体障碍, 但其严重程度并不足以解释患者的痛苦与焦虑.

# ■同行评价

中医针药同治的治疗方式对D-IBS患者心理状态的干预效果优于西药组,且远期疗效更为持久,为D-IBS患者提供新的思路,有一定的临床研究价值。

活质量有改善( $P<0.05$ ),其中焦虑不安、健康忧虑较治疗前显著改善( $P<0.01$ );对照组在治疗4 wk后仅在健康忧虑、饮食限制两个维度的生活质量有改善( $P<0.05$ ),治疗结束4 wk后较治疗前均无明显改善。治疗后两组组间比较:治疗4 wk结束时,观察组的生活质量较对照组有提高,主要体现在治疗4 wk后观察组在焦虑不安显著改善( $P=0.038$ ),而在其他维度生活质量的改善上,两组无显著差异( $P>0.05$ )。在治疗结束后第4周随访,观察组在焦虑不安、躯体意念、身体角色、健康忧虑4个维度的生活质量方面高于对照组,差异有统计学意义( $P=0.004、0.021、0.018、0.001$ );其中焦虑不安、健康忧虑的改善具有显著性差异( $P<0.01$ )。对照组治疗在随访4 wk生活质量积分虽有提高,但无统计学意义( $P>0.05$ )。说明针药联合治疗在停止治疗后仍可以维持并提高近期疗效。

2.4 两组患者治疗前后SCL-90评分比较 如表3所示,治疗前两组组间比较:治疗前两组患者各因子评分差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示两组之间具有可比性。且躯体化、抑郁、焦虑及附加项目的平均分数 $>2$ ,为阳性结果,提示患者存在一定程度的心理障碍。治疗后两组组内比较:治疗4 wk时,观察组躯体化、抑郁、焦虑及附加因子评分较治疗前明显减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),对照组躯体化及附加因子评分较治疗前明显减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗结束后4 wk随访时,观察组的躯体化、抑郁、焦虑及附加因子评分均仍较治疗前减少,与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中抑郁评分与治疗前比较具有显著性差异( $P<0.01$ );对照组躯体化及附加因子评分仍较治疗前减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。提示两组在一定程度上能改善患者心理障碍。治疗后两组组间比较:治疗4 wk结束时,两组组间各因子比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗结束后4 wk随访时,观察组躯体化评分与对照组比较有差异( $P<0.05$ ),提示改善患者心理障碍上,观察组略有优势。

2.5 不良反应 对照组出现恶心1例,乏力1例,嗜睡1例,头晕1例,采取继续服药观察或减少剂量的处理方法,不适症状在1 wk后自行缓解或在减药后缓解,且均能完成疗程。其中仅1例服药后1 d出现皮疹,停药后退出。观察组未见明显不适。

## 3 讨论

IBS是一种常见的消化系统功能紊乱性疾病,随着社会的发展、生活节奏的加快、饮食结构的改变等,IBS的发病率越来越高,较大地影响人们心身、工作和生活质量。与健康人群相比,Gomborone等<sup>[11]</sup>发现D-IBS患者伴有严重焦虑、敌对情绪、忧伤抑郁、多疑睡眠障碍;持续反复的D-IBS可能诱发并加重精神障碍;多疑、敏感、情绪激动、焦虑、抑郁等心理异常,可影响小肠或结肠的运动功能,加重D-IBS症状,形成恶性循环<sup>[12]</sup>。两者互为因果,相互作用,最终给患者带来了巨大的精神痛苦和经济压力,同时也增加了IBS的治疗难度<sup>[13,14]</sup>。本研究亦发现,D-IBS患者的躯体化、抑郁和焦虑及附加因子(睡眠、饮食)评分 $>2$ 分,显示阳性,反映了患者存在抑郁、焦虑的情绪问题和睡眠、饮食障碍,由于该类患者可能并存述情障碍,而多以躯体形式的不适来表达情绪问题,所以躯体化的因子评分也较高。

D-IBS主要属于中医“泄泻”、“腹痛”的范畴。杜建民主任认为,D-IBS的病机以脾虚肝郁为主证,伴肾阳不足,治疗上以健脾、调肝为主,辅以温肾。脾虚作为发病之本贯穿疾病的始终,脾虚易为肝气所乘,故D-IBS多存在情绪问题,存在肝郁的病症,加重病情,治疗上强调健脾运、化湿浊,用药均偏于甘温,因主方参苓白术散并未有疏肝解郁药,故加用疏肝之药,又因脾虚经年即可伤及肾阳,使病情缠绵,给以温肾阳之药为佐使;同时用佐以针灸对症、健脾、疏肝同治,以期得到减药增效的目的。

参苓白术散源于《和剂局方》,主治泄泻的脾虚湿胜证型,有益气健脾,渗湿止泄的功效。本协定方以参苓白术散为主方加减,方中诸药合用,健脾调肝温肾,即肝脾肾同调,做到脾气健,湿气除,肝气调,肾阳足,故可使泄止痛缓而病愈。

针灸治疗IBS临床疗效确切,多项临床研究也都证实针灸具有双向调节胃肠动力的作用,与药物相比具有明显疗效优势,且未出现不良反应,可以独立的对发病环节进行良性干预或消除<sup>[15]</sup>;针灸对IBS患者的血浆胃肠激素、胃运动总功率及血浆代谢物质的有调节作用<sup>[16]</sup>。本研究在中药汤剂的基础上联合针刺足三里、三阴交健脾化湿;太冲疏肝理气;上



表 3 2组D-IBS患者治疗前后SCL-90评分比较 (mean ± SD)

SCL-90	分组	积分		
		治疗前	治疗4 wk时	治疗结束后4 wk
躯体化	观察组	2.29 ± 0.59	1.65 ± 0.57 <sup>a</sup>	1.74 ± 0.54 <sup>ac</sup>
	对照组	2.21 ± 0.54	1.81 ± 0.51 <sup>a</sup>	2.01 ± 0.63 <sup>a</sup>
	<i>t</i> 值	0.587	1.227	1.913
	<i>P</i> 值	0.569	0.245	0.082
强迫症状	观察组	1.67 ± 0.48	1.62 ± 0.44	1.63 ± 0.57
	对照组	1.63 ± 0.57	1.54 ± 0.49	1.57 ± 0.50
	<i>t</i> 值	0.316	0.714	0.464
	<i>P</i> 值	0.758	0.490	0.651
人际关系敏感	观察组	1.84 ± 0.45	1.79 ± 0.55	1.77 ± 0.44
	对照组	1.87 ± 0.41	1.84 ± 0.42	1.80 ± 0.52
	<i>t</i> 值	0.289	0.424	0.259
	<i>P</i> 值	0.778	0.680	0.800
抑郁	观察组	2.34 ± 0.74	1.89 ± 0.55 <sup>a</sup>	1.85 ± 0.77 <sup>b</sup>
	对照组	2.37 ± 0.73	2.01 ± 0.65	1.81 ± 0.35
	<i>t</i> 值	0.169	0.829	0.276
	<i>P</i> 值	0.868	0.425	0.787
焦虑	观察组	2.35 ± 0.68	1.97 ± 0.59 <sup>a</sup>	2.07 ± 0.51 <sup>a</sup>
	对照组	2.34 ± 0.48	2.20 ± 0.54	2.15 ± 0.61
	<i>t</i> 值	0.070	1.689	0.591
	<i>P</i> 值	0.945	0.120	0.566
敌对	观察组	1.33 ± 0.54	1.36 ± 0.47	1.33 ± 0.61
	对照组	1.41 ± 0.63	1.37 ± 0.74	1.32 ± 0.77
	<i>t</i> 值	0.567	0.067	0.060
	<i>P</i> 值	0.582	0.948	0.953
恐怖	观察组	1.48 ± 0.42	1.46 ± 0.68	1.44 ± 0.43
	对照组	1.54 ± 0.57	1.53 ± 0.54	1.47 ± 0.51
	<i>t</i> 值	0.500	0.472	0.264
	<i>P</i> 值	0.628	0.646	0.796
偏执	观察组	1.43 ± 0.57	1.40 ± 0.49	1.39 ± 0.55
	对照组	1.47 ± 0.45	1.45 ± 0.39	1.43 ± 0.41
	<i>t</i> 值	0.322	0.468	0.341
	<i>P</i> 值	0.753	0.649	0.739
精神病性	观察组	1.31 ± 0.55	1.29 ± 0.53	1.27 ± 0.49
	对照组	1.34 ± 0.39	1.33 ± 0.45	1.32 ± 0.46
	<i>t</i> 值	0.261	0.337	0.437
	<i>P</i> 值	0.799	0.742	0.671
附加	观察组	2.14 ± 0.41	1.92 ± 0.59 <sup>a</sup>	1.77 ± 0.37 <sup>a</sup>
	对照组	2.14 ± 0.47	1.90 ± 0.63 <sup>a</sup>	1.76 ± 0.41 <sup>a</sup>
	<i>t</i> 值	0.000	0.136	0.104
	<i>P</i> 值	1.000	0.894	0.919

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01 vs 治疗前; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 对照组. D-IBS: 腹泻型肠易激综合征; SCL-90: 90项症状自评量表.

巨虚、天枢调肠止泻. 诸穴合用功在疏肝理气止痛、健脾化湿止泻. 其中针刺百会穴以期改善患者情绪, 增加疏解肝郁之力. 百会属督脉, 为百脉聚会之处, 督脉是人体诸阳经脉之总汇, 对整个经脉系统有统帅作用, 上循巅顶, 故督脉

与脑脊髓关系相关. 肝为刚脏, 其气易逆易亢, 故针巅顶之百会穴可以平肝潜阳, 疏肝理气.

本研究结果显示加味参苓白术散联合电针D-IBS整体疗效疗效优于马来酸曲美布汀组. 同时参苓白术散联合电针治疗D-IBS治疗

4 wk时, 其腹痛程度、腹痛频率、SSS积分等症状改善较对照组明显, 生活质量较对照组有提高, 提示对患者躯体化症状改善明显且起效较快; 对患者心理障碍也有不同程度的改善。值得一提的是在治疗结束后第4周随访中发现中药联合电针治疗对患者上述症状的改善优势仍存在, 同时在焦虑不安、躯体意念、身体角色、健康忧虑四个维度的生活质量方面的改善优势更为明显, 而躯体化评分优势也提示中药联合电针在改善患者的心理障碍方面更具优势。

总之, 加味参苓白术散联合电针治疗较好地改善了D-IBS患者的临床症状, 同时对患者的心理状态起到良好的干预作用, 其治疗效果维持时间更长, 远期疗效更为稳定和持久, 且未见明显不适反应, 显示了良好的治疗耐受性, 值得临床推广。

#### 4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断和治疗的共识意见(2007, 长沙). 中华消化杂志 2008; 28: 38-41
- 2 Schönrich S, Brockow T, Franke T, Dembski R, Resch KL, Cieza A. Analyzing the content of outcome measures in clinical trials on irritable bowel syndrome using the international classification of functioning, disability and health as a reference. *Rehabilitation (Stuttg)* 2006; 45: 172-180

- [PMID: 16755436 DOI: 10.1055/s-2005-915277]
- 3 胡莹. 肠易激综合征的流行病学研究进展. 安徽医学 2010; 5: 547-549
  - 4 张磊, 宋军. 肠易激综合征的研究新进展从基础到临床. 临床消化病杂志 2014; 6: 326-327
  - 5 陈灏珠. 实用内科学. 第11版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1814-1816
  - 6 薛丽君, 杨怡玲, 唐剑, 吴曙琳, 吴润秋. 肠易激综合征的药物治疗进展. 医学综述 2016; 22: 118-121
  - 7 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-IV*. Washington D.C: American Psychiatric Association, 1994
  - 8 张雅冰, 史立军. 肠易激综合征与精神心理因素相关性研究进展. 医学综述 2015; 21: 3959-3961
  - 9 鲁臣溪. 肠易激综合征(IBS)概述和罗马Ⅲ诊断标准. 中国冶金工业医学杂志 2008; 25: 6
  - 10 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 115
  - 11 Gomborone J, Dewsnap P, Libby G, Farthing M. Abnormal illness attitudes in patients with irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res* 1995; 39: 227-230 [PMID: 7595881 DOI: 10.1016/0022-3999(94)00126-P]
  - 12 Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* 2004; 10: RA55-RA62 [PMID: 15260348]
  - 13 王伟岸, 潘国宗, 钱家鸣. 难治性肠易激综合征的认知治疗. 中华内科杂志 2002; 41: 156-159
  - 14 王伟岸, 潘国宗, 钱家鸣. 精神ICI素对肠易激综合征患者内脏敏感性的影响. 中华医学杂志 2002; 81: 1-4
  - 15 杨小梅, 许金森, 郑淑霞, 沈慈敏. 针灸调节胃肠肌电活动的研究进展. 时珍国医国药 2016; 6: 1472-1475
  - 16 陈耀华, 陈兴奎, 尹小君, 施茵. 电针与益生菌合用黛力新对腹泻型肠易激综合征的疗效比较研究. 中国中西医结合杂志 2012; 5: 594-598

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



# 微创接骨板内固定在四肢骨折并发应激性溃疡患者中的疗效观察及对生活质量的影响

王 荣, 徐维维

王荣, 宁波市鄞州区第二医院骨科 浙江省宁波市 315000

徐维维, 宁波市鄞州区第二医院心胸外科 浙江省宁波市 315000

王荣, 主管护师, 主要从事骨科护理方面的研究.

**作者贡献分布:** 本文主要由王荣完成; 研究过程由王荣与徐维维完成; 试剂提供和数据分析由王荣与徐维维完成; 本论文写作由王荣完成.

**通讯作者:** 王荣, 主管护师, 315000, 浙江省宁波市鄞州区前河北路998号, 宁波市鄞州区第二医院骨科.  
wangrongning1314@sina.com  
电话: 0574-83039999

收稿日期: 2017-02-08

修回日期: 2017-03-06

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-28

## Minimally invasive plate internal fixation in limb fracture patients complicated with stress ulcer: Efficacy and impact on quality of life

Rong Wang, Wei-Wei Xu

Rong Wang, Department of Orthopaedics, the Second Hospital of Yinzhou District, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Wei-Wei Xu, Department of Cardio-Thoracic Surgery, the Second Hospital of Yinzhou District, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Rong Wang, Nurse-in-Charge, Department of Orthopaedics, the Second Hospital of Yinzhou District, 998 Qianhe North Road, Yinzhou District, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China. wangrongning1314@sina.com

Received: 2017-02-08

Revised: 2017-03-06

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-28

## Abstract

To observe the clinical effect of minimally invasive bone plate fixation in patients with limb fracture complicated with stress ulcer and its effect on quality of life.

## METHODS

Ninety limb fracture patients complicated with stress ulcer treated from August 2015 to December 2016 were selected and randomly divided into a control group ( $n = 45$ ) and an observation group ( $n = 45$ ). Both groups of patients were given aluminium magnesium carbonate plus lansoprazole for treatment of stress ulcer. The control group adopted traditional internal fixation, and the observation group was treated by minimally invasive plate internal fixation. Physical function, psychological function, social function and quality of life were assessed using the World Health Organization quality of life questionnaire. Clinical curative effect and quality of life were compared between the two groups.

## RESULTS

Operative time and wound healing time were significantly shorter in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Blood loss and incision length of the observation

## 背景资料

四肢骨折是临床上比较常见的疾病, 且随着我国交通、建筑业的不断发展, 导致四肢骨折发生率呈现上升趋势, 如何更好地治疗方法提高临床治疗效果在临床中具有重要的意义.

## 同行评议者

石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科



## ■ 研究前沿

四肢骨折的治疗一直是临床关注的问题, 对于合并不同疾病患者而言治疗方法相对较多, 治疗过程中患者护理效果及对生活质量的影响均需要综合考虑。

group were significantly less than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The scores of physical function, psychological function, social function and quality of life were significantly better in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of postoperative complications was 4.44% in the observation group and 13.33% in the control group, and there was a significant between the two groups ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Minimally invasive plate internal fixation combined with routine treatment has good efficacy and can improve quality of life in limb fracture patients complicated with stress ulcer.

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

Key Words: Minimally invasive plate internal fixation; Traditional internal fixation; Limb fracture; Stress ulcer; Quality of life

Wang R, Xu WW. Minimally invasive plate internal fixation in limb fracture patients complicated with stress ulcer: Efficacy and impact on quality of life. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1123-1127 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1123.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1123>

## 摘要 目的

观察微创接骨板内固定在四肢骨折合并应激性溃疡患者中的临床效果及对生活质量的影响。

## 方法

选取2015-08/2016-12宁波市鄞州区第二医院收治的四肢骨折并发应激性溃疡患者90例, 采用随机数字法分为对照组( $n = 45$ )和观察组( $n = 45$ )。2组患者均给予铝镁联合兰索拉唑治疗应激性溃疡。对照组采用传统内固定术治疗, 观察组采用微创接骨板内固定治疗, 采用世界卫生组织生活质量问卷调查表对患者躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活质量进行评估, 比较两组临床疗效及对生活质量的影响。

## 结果

观察组手术时间、切口愈合时间, 短于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组术中出血量、切口长度, 少于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活评分,

高于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组术后并发症发生率为4.44%, 对照组为13.33%, 两组术后并发症发生率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

四肢骨折并发应激性溃疡患者在常规治疗基础上联合微创接骨板内固定治疗效果理想, 能改善患者生活质量, 可为临床提供借鉴。

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

关键词: 微创接骨板内固定; 传统内固定术; 四肢骨折; 应激性溃疡; 生活质量

**核心提要:** 临床中对于四肢骨折患者采用微创接骨板内固定治疗效果理想, 能促进肢体功能恢复, 提高患者生活质量。同时, 该方法的实施能提高患者治疗效果, 临床应用价值高。

王荣, 徐维维. 微创接骨板内固定在四肢骨折并发应激性溃疡患者中的疗效观察及对生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(12): 1123-1127 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1123.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1123>

## 0 引言

四肢骨折是临床上比较常见的疾病, 目前随着我国交通、建筑业的不断发展, 四肢骨折发生率呈现上升趋势<sup>[1]</sup>。目前, 临床上对于四肢骨折以手术治疗为主, 通过手术不但能完成骨折的复位, 而且可以帮助患者进行早期功能锻炼。但是, 临床实践发现部分患者并发应激性溃疡, 后者是在强烈应激状态下, 胃、十二指肠发生的急性黏膜糜烂、溃疡, 对患者手术治疗方案的选择带来较大的难度<sup>[2,3]</sup>。传统内固定术虽然能满足治疗需要, 但是该手术方法创伤较大, 容易进一步刺激应激性溃疡, 加剧疾病发展, 影响患者生活质量。文献报道<sup>[4,5]</sup>显示, 微创接骨板内固定在四肢骨折并发应激性溃疡患者中效果理想, 能改善患者生活质量, 促进患者早期恢复, 但是该结论尚未得到进一步证实。为了探讨微创接骨板内固定在四肢骨折并发应激性溃疡患者中的临床效果及对生活质量的影响, 选取四肢骨折并发应激性溃疡患者90例, 现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-08/2016-12宁波市鄞州区

## ■ 相关报道

四肢骨折的治疗方法虽然较多, 传统内固定术虽然能满足治疗需要, 但是该手术方法创伤较大, 容易进一步刺激应激性溃疡, 加剧疾病发展, 影响患者的生活质量。有研究提出, 应用微创接骨板内固定效果理想, 能获得更好的预防效果。

表 1 2组手术时间、术中出血量、切口长度及切口愈合时间比较 ( $n = 45$ , mean  $\pm$  SD)

分组	手术时间(min)	术中出血量(mL)	切口长度(cm)	切口愈合时间(wk)
观察组	45.36 $\pm$ 5.36 <sup>a</sup>	56.51 $\pm$ 31.84 <sup>a</sup>	4.14 $\pm$ 0.89 <sup>a</sup>	7.74 $\pm$ 0.64 <sup>a</sup>
对照组	95.66 $\pm$ 3.11	148.21 $\pm$ 45.21	13.25 $\pm$ 1.99	13.29 $\pm$ 1.43
<i>t</i> 值	19.284	20.441	17.471	15.396
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

第二医院收治四肢骨折并发应激性溃疡患者90例患者采用随机数字法分为对照组和观察组. 对照组45例, 男性24例, 女性21例, 年龄25-71岁, 平均年龄40.15岁 $\pm$ 4.26岁, 应激性溃疡病程1-10 d, 平均病程4.72 d $\pm$ 1.41 d. 在骨折类型方面, 7例肱骨骨折, 25例胫骨骨折, 13例股骨远端骨折. 观察组45例, 男性23例, 女性22例, 年龄24-70岁, 平均年龄41.09岁 $\pm$ 4.23岁, 应激性溃疡病程1-10 d, 平均病程4.78 d $\pm$ 1.47 d. 在骨折类型方面, 9例肱骨骨折, 24例胫骨骨折, 12例股骨远端骨折. 纳入标准: (1)符合四肢骨折临床诊断标准<sup>[6]</sup>; (2)均经过影像学检查得到确诊; (3)患者均符合手术治疗适应证; (4)本课题均经宁波市鄞州区第二医院伦理委员会批准同意, 患者自愿入组并签署知情同意书. 排除标准: (1)不符合四肢骨折并发应激性溃疡临床诊断标准者; (2)资料不全或难以配合治疗者; (3)合并心、肝、肾功能异常者. 两组患者性别、年龄、应激性溃疡病程及骨折类型比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性. 药物: 铝碳酸镁(规格0.5 g, 生产厂家, 天津药业集团新郑股份有限公司, 国药准字H20058566); 兰索拉唑(规格15 mg, 山东罗欣药业集团股份有限公司, 药准字H20065317).

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组入院后完善相关检查, 根据检查结果结合患者临床表现、分期等制定针对性手术治疗方案, 均实施常规对症治疗, 包括: 应用脱水剂、糖皮质激素等, 维持水电解质和酸碱平衡, 两组患者均给予0.5 g口服铝碳酸镁联合静脉滴注15 mg兰索拉唑治疗应激性溃疡<sup>[7]</sup>. 对照组采用传统内固定术治疗方法: 根据患者骨折位置、类型在臂前外侧纵向作一个切口, 以患处为中轴, 长度为11 cm, 切开皮肤并逐层分离, 沿着肱二、三头肌间隙完成分离, 将其向两侧牵引, 充分暴露骨折部位, 将骨

折端的淤血、软组织等清除, 剥离骨膜, 解剖复位, 根据患者情况选择合适的钢板完成固定, 术后完成止血、消毒及伤口缝合. 观察组采用微创接骨板内固定治疗方法: 患者行全麻或连续硬膜外麻醉, 待麻醉生效后进行消毒、铺巾, 根据患者骨折位置、类型进行切开, 充分暴露骨膜与骨膜外深筋膜, 在C臂X线透视下完成骨折部位的复位, 采用逆行的方式将钢板插入患者的皮下组织隧道内, 胫骨远端采用解剖型钢板, 并且在骨折近端、远端分别放置4枚螺钉固定, 术后对伤口缝合、包扎等. 术后根据患者恢复情况给予相应的肢体功能锻炼<sup>[8,9]</sup>.

1.2.2 观察指标: (1)围手术期制备. 观察两组手术时间、术中出血量、切口长度及切口愈合时间; (2)生活质量评估. 采用世界卫生组织生活质量问卷调查表对两组治疗前、后躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活进行评估, 得分越高, 生活质量越高<sup>[10,11]</sup>; (3)安全性. 观察两组术后并发症发生率情况, 包括: 伤口脓肿、骨折延迟愈合、感觉麻痹、其他.

统计学处理 采用SPSS18.0软件进行统计学处理. 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 行 $\chi^2$ 检验; 计量资料采用mean $\pm$ SD表示, 行 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 2组手术时间、术中出血量、切口长度及切口愈合时间比较 观察组手术时间、切口愈合时间, 均短于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组术中出血量、切口长度, 均少于对照组( $P < 0.05$ , 表1).

2.2 2组治疗前、后生活质量评分比较 两组治疗前躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组治疗后躯体功能、心理功能、社会功能及物质生活评分, 高于对照组( $P < 0.05$ , 表2).

2.3 2组术后并发症发生率情况比较 观察组术

### ■ 创新点

本研究对四肢骨折治疗方法进行分析, 并且认为四肢骨折患者采用微创接骨板内固定治疗效果理想, 能提高患者生活质量.

### ■ 应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对四肢骨折患者采用微创接骨板内固定治疗具有指导作用, 且临床中应用微创接骨板内固定能取得理想的预防效果, 临床应用前景也比较广泛.

■名词解释

微创接骨板内固定: 微创接骨板内固定的实施设计角度稳定性较强, 固定时采用锁定加压方式, 保证患者手术更加安全、可靠, 有助于改善患者生活质量, 治疗时对软组织的剥离相对较少, 有助于促进骨折愈合, 固定方法更加符合生物学固定理念, 有助于提高固定稳定性。

表 2 2组治疗前、后生活质量评分比较 (n = 45, mean ± SD, 分)

分组	时间	躯体功能	心理功能	社会功能	物质生活	总分
观察组	治疗前	44.26 ± 10.94	41.93 ± 9.84	43.37 ± 9.91	38.26 ± 8.95	47.17 ± 7.58
	治疗后	58.35 ± 12.13 <sup>ac</sup>	62.41 ± 12.14 <sup>ac</sup>	64.32 ± 12.15 <sup>ac</sup>	52.46 ± 11.22 <sup>ac</sup>	60.43 ± 9.32 <sup>ac</sup>
对照组	治疗前	43.98 ± 10.98	41.64 ± 9.81	44.09 ± 9.98	39.16 ± 8.99	47.12 ± 7.51
	治疗后	52.13 ± 11.21 <sup>c</sup>	57.41 ± 11.21 <sup>c</sup>	60.32 ± 12.11 <sup>c</sup>	48.21 ± 10.21 <sup>c</sup>	55.12 ± 11.13 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组; <sup>c</sup>P<0.05 vs 治疗前。

表 3 2组术后并发症发生率情况比较 (n = 45, n(%))

分组	伤口脓肿	骨折延迟愈合	感觉麻痹	其他	发生率
观察组	1(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.22)	2(4.44)
对照组	1(2.22)	2(4.44)	1(2.22)	2(4.44)	6(13.33)
χ <sup>2</sup> 值	6.392				
P值	<0.05				

后并发症发生率为4.44%, 对照组为13.33%, 2组术后并发症发生率比较差异有统计学意义 (P<0.05, 表3)。

3 讨论

应激性溃疡常并发于严重创伤、休克、感染、大手术及大量使用糖皮质激素等应激状态下<sup>[12]</sup>, 可在2-15 d内出现上消化道大出血<sup>[13]</sup>, 一旦发生, 其病死率高达25%-75%<sup>[14]</sup>。应激性溃疡是各种因素综合作用的结果, 其发生是由胃、十二指肠黏膜防御因子与侵袭因子之间失衡所致, 即: 侵袭因子增强和/或防御因子减弱, 具体有以下3个方面: 胃酸分泌增加; 胃肠黏膜屏障保护功能减低; 神经内分泌功能减低<sup>[14]</sup>。其中, 胃酸在应激性溃疡的发生及控制中起决定性作用, 其治疗应立足于抑制胃酸分泌及保护胃肠黏膜, 而通过抑酸使24 h胃内pH>3.5是减少上消化道出血发生的先决条件<sup>[14]</sup>。目前临床上应用的H<sub>2</sub>受体拮抗剂、质子泵抑制剂、硫糖铝、铝碳酸镁及麦滋林-S等是防治应激性溃疡的常用药物<sup>[14]</sup>, 大量研究证明其疗效确切, 并且不良反应小。

四肢骨折是临床上常见的骨科疾病, 多数患者由于高空坠落、交通事故或意外跌伤等引起, 其中以高空坠落及交通事故最为多见, 且部分患者并发应激性溃疡, 从而加剧疾病发展, 对患者治疗方案的选择带来困难<sup>[15]</sup>。传统内固定术虽然能促进骨折部位愈合, 但是治疗

缺乏针对性, 手术对患者的创伤较大, 不利于患者术后胃肠功能恢复, 影响患者骨折愈合<sup>[16]</sup>。近年来, 微创接骨板内固定在四肢骨折合并应激性溃疡患者中得到应用, 且效果理想, 微创接骨板内固定属于是一种新型的治疗方法, 固定过程中采用解剖型设计方式, 使得骨折远端、近端紧密贴合, 并不需要进行预弯处理, 并且该固定方法具有较强的稳定性, 能实现骨膜血循环的保护, 降低术后并发症发生率<sup>[17]</sup>。微创接骨板内固定的实施设计角度稳定性较强, 固定时采用锁定加压方式, 保证患者手术更加安全、可靠, 有助于提高患者术后生活质量, 并且患者手术治疗时对软组织的剥离相对较少, 有助于促进骨折愈合, 固定方法更加符合生物学固定理念, 有助于提高固定稳定性。此外, 患者在进行骨折治疗的同时实现应激性溃疡的同步治疗, 能提高临床效果, 促进患者早期恢复<sup>[18]</sup>。

本研究中四肢骨折并发应激性溃疡患者在抑制胃酸分泌及保护胃肠黏膜等常规治疗基础上联合微创接骨板内固定治疗, 结果表明该疗法能促进骨折病情早日康复, 减少上消化道出血几率, 提高患者生活质量, 可为临床提供借鉴。

4 参考文献

1 王国旗, 龙安华, 张立海, 张昊, 尹鹏, 唐佩福. 老年髌骨骨折合并糖尿病患者围手术期血糖水平对预后的影响. 中国修复重建外科杂志 2014; 28: 844-847  
2 黄丽杨, 杨博宇, 刘永前. 267例胫骨骨折手术治疗方法后切口并发症的危险因素分析. 中国卫生统计 2014;



- 31: 465-467
- 3 肖志林, 周明昌, 冯经旺, 刘天强. 微创经皮钢板接骨术结合锁定加压钢板与切开复位解剖型钢板内固定治疗胫骨远端骨折的疗效比较. 中华创伤骨科杂志 2014; 16: 91-92
- 4 包远祥, 苏忠林, 刘悦臣, 熊天平. 胫骨远端骨折患者的手术治疗方案研究. 中国现代医学杂志 2014; 24: 92
- 5 储辉, 俞航, 黄洪. 微创经皮钢板接骨术联合锁定加压钢板治疗胫骨远端骨折临床效果分析. 中国现代医学杂志 2013; 23: 89-91
- 6 Yaligod V, Rudrappa GH, Nagendra S, Shivanna UM. Minimizing the complications of intramedullary nailing for distal third tibial shaft and metaphyseal fractures. *J Orthop* 2014; 11: 10-18 [PMID: 24719527 DOI: 10.1016/j.jor.2013.12.002]
- 7 Li Y, Jiang X, Guo Q, Zhu L, Ye T, Chen A. Treatment of distal tibial shaft fractures by three different surgical methods: a randomized, prospective study. *Int Orthop* 2014; 38: 1261-1267 [PMID: 24549966 DOI: 10.1007/s00264-014-2294-1]
- 8 周江军, 赵敏, 杨俊, 高伟, 史柏娜, 付美清, 熊斌, 余专一. 微创骨膜下隧道锁定接骨板内固定技术治疗骨盆前环骨折. 中国骨与关节杂志 2013; 9: 62-63
- 9 冯仕华, 陈转, 郑开达. 微创接骨板技术治疗50例四肢骨折患者的临床疗效分析. 辽宁医学院学报 2013; 34: 160-161
- 10 柯阳春. 微创锁定加压接骨板内固定对胫骨骨折的疗效评价. 中国医药科学 2014; 22: 69
- 11 杨经慧. 微创经皮钢板内固定结合桥接钢板技术治疗股骨中下段骨折临床分析. 中国卫生产业 2013; 10: 108
- 12 杨君, 解建. 应激性溃疡的发病机制研究. 中国急救医学 2007; 27: 1035-1038
- 13 陈灏珠, 林果为. 实用内科学. 第13版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1985
- 14 石剑峰. 应激性溃疡防治的研究进展. 现代预防医学 2013; 40: 166-167
- 15 张永来, 段瑞德. 微创锁定加压接骨板内固定治疗86例胫骨骨折的临床疗效. 中国医科大学学报 2014; (10): 36-38
- 16 朱玉梅, 张显英. 微创经皮钢板内固定结合桥接钢板技术治疗股骨中下段骨干骨折. 医药论坛杂志 2014; 32: 126-128
- 17 吴学元, 马巍, 任国文, 王振汉. 锁定加压钢板治疗四肢骨折的临床应用. 中国骨与关节损伤杂志 2014; 29: 138-139
- 18 Jha AK, Bhattacharyya A, Kumar S, Ghosh TK. Evaluation of results of minimally invasive plate osteosynthesis (MIPO) of distal tibial fractures in adults. *J Indian Med Assoc* 2012; 110: 823-824 [PMID: 23785920]

#### 同行评价

本文研究立意新颖, 统计学正确, 结果可信, 讨论简洁, 对临床有一定指导价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

# 以反复腹痛为主要临床表现的急性间歇性卟啉病1例及文献复习

雷利静, 郭永红, 杨媛

## ■背景资料

急性间歇性卟啉病是卟啉病中最常见的类型, 由胆色素原脱氢酶活性降低所致, 该病病变主要累及三大系统: 胃肠道系统、神经系统、精神系统。急性间歇性卟啉病的确切病理机制尚不完全清楚, 可能是与肝脏产生的过量的 $\delta$ -氨基- $\gamma$ -酮戊酸和卟胆原所带来的毒性作用有关。

雷利静, 郭永红, 中南大学湘雅二医院老年病科 湖南省长沙市 410011

杨媛, 中南大学湘雅二医院医学遗传科 湖南省长沙市 410011

雷利静, 在读硕士, 主要从事一些罕见遗传性疾病诊治方面的研究。

作者贡献分布: 雷利静完成实验与数据分析, 整理和书写病例; 郭永红与杨媛负责审校。

通讯作者: 郭永红, 教授, 主任医师, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院老年病科。

[guoyonghong@sina.cn](mailto:guoyonghong@sina.cn)

电话: 0731-85295277

收稿日期: 2017-02-09

修回日期: 2017-03-05

接受日期: 2017-03-20

在线出版日期: 2017-04-28

China. [guoyonghong@sina.cn](mailto:guoyonghong@sina.cn)

Received: 2017-02-09

Revised: 2017-03-05

Accepted: 2017-03-20

Published online: 2017-04-28

## Abstract

Acute intermittent porphyria (AIP), an autosomal dominant disorder, is caused by a partial deficiency of porphobilinogen deaminase (PBGD), which is also named hydroxymethylbilane synthase (HMBS), the third enzyme in the heme biosynthetic pathway. In October 2015, a women presented with recurrent abdominal pain for 2 years. Using direct sequencing, we identified a heterozygous nonsense mutation, C to T, in exon 3 of HMBS at position 3782, resulting in a change of glutamine codon to termination codon (Q34\*) in this patient. This mutation can lead to a decrease in the activity of heme biosynthetic enzyme PBGD, which is related to AIP.

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

**Key Words:** Acute intermittent porphyria; Porphobilinogen deaminase; Hydroxymethylbilane synthase

## Recurrent abdominal pain as principal clinical manifestation of acute intermittent porphyria: A case report and literature review

Li-Jing Lei, Yong-Hong Guo, Yuan Yang

Li-Jing Lei, Yong-Hong Guo, Department of Geriatrics, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China

Yuan Yang, Department of Genetic Medicine, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Yong-Hong Guo, Professor, Chief Physician, Department of Geriatrics, the Second Xiangya Hospital, Central South University, 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hu'nan Province,

## ■同行评议者

沙杰, 副主任医师, 江苏省靖江市人民医院消化科; 许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科; 许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

Lei LJ, Guo YH, Yang Y. Recurrent abdominal pain as principal clinical manifestation of acute intermittent porphyria: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1128-1134 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1128.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1128>

## 摘要

急性间歇性卟啉病是因血红素合成途径中第3个酶胆色素原脱氨酶(porphobilinogen deaminase, PBGD), 也称为羟甲基胆素合成酶(hydroxymethylbilane synthase, HMBS)的缺乏导致卟啉类化合物代谢紊乱而发生的一种常染色体显性遗传疾病。中南大学湘雅二医院于2015-10诊治了1例以反复腹痛2年为主诉的女性。通过基因测序发现患者HMBS基因3号外显子的3782位点胞嘧啶C突变为胸腺嘧啶T的杂合无义突变, 从而导致氨基酸结构由谷氨酰胺变为终止密码(Q34\*)。此突变通过降低PBGD的活性导致疾病的发生。

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

关键词: 急性间歇性卟啉病; 胆色素原脱氨酶; 羟甲基胆素合成酶

**核心提要:** 急性间歇性卟啉病是临床上罕见疾病, 由于其累计多个系统, 临床表现多样性, 常常出现误诊, 本文报告了1例以反复腹痛为首发症状的急性间歇性卟啉病, 该病实属罕见, 并且后期可累及神经系统导致呼吸机麻痹而死亡, 值得消化科医生关注。

雷利静, 郭永红, 杨媛. 以反复腹痛为主要临床表现的急性间歇性卟啉病1例及文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1128-1134 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1128.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1128>

## 0 引言

急性间歇性卟啉病(acute intermittent porphyria, AIP)是卟啉病中最常见的类型, 由胆色素原脱氨酶活性降低所致<sup>[1]</sup>。胆色素原脱氨酶(porphobilinogen deaminase, PBGD)又称羟甲基胆素合成酶(hydroxymethylbilane synthase, HMBS)。该病病变主要累及三大系统: 胃肠系统, 神经系统, 精神系统<sup>[2]</sup>。其临床症状主要由于血色素的缺乏及血色素合成代谢途径中间产物 $\delta$ -氨基- $\gamma$ -酮戊酸( $\delta$ -aminol evulinic acid, ALA)及卟胆原(porphobilinogen, PBG)的蓄积而导致<sup>[3]</sup>。绝大部分有典型症状的患者为成年女性<sup>[4]</sup>。此病通常起病急骤, 可以由药物、酒精、激素、压力、感染或低热量食物的摄入而诱发<sup>[5]</sup>, 经静脉应用血红素对急性发作症状有特异性作用<sup>[6]</sup>。由于急性间歇性卟啉病症状

的多样性, 常易于和其他疾病相混淆而导致了高误诊率(在中国约为68%), 延误了有效的治疗<sup>[7]</sup>。急性间歇性卟啉病的诊断主要基于临床症状和常规生化检查<sup>[3]</sup>, 而常规生化检查对症状不明显的潜在患者诊断存在局限性, 对于这些潜在患者基因检测则显得尤为重要<sup>[8]</sup>。现将中南大学湘雅二医院1例以反复腹痛为主要表现的急性间歇性卟啉病患者的病例报告以及相关文献进行报道, 报道如下。

## 1 病例报告

患者, 陈某, 女, 27岁, 湖南湘潭人, 因“反复腹痛2年, 再发加重20 d”于2015-10-03再次入住中南大学湘雅二医院急诊科。患者2年前于月经期出现上腹痛, 呈烧灼样疼痛, 无放射痛, 伴进食后呕吐, 呕吐物为胃内容物, 无畏寒发热、腹泻黑便、四肢乏力等症状, 于当地医院治疗后症状缓解出院(具体不详)。后腹痛反复, 未予规律治疗。此次入院前20 d患者于劳累后突发腹痛, 性质大致同前, 但程度明显加重。于当地医院治疗4 d后腹痛无明显缓解, 遂至中南大学湘雅二医院急诊就诊。急诊查胃镜提示“慢性非萎缩性胃炎伴糜烂”, 腹部平片示“不完全性肠梗阻”, 予解痉、止痛、护胃、营养支持治疗后症状稍缓解。治疗期间患者频发头痛, 曾出现一过性意识丧失伴抽搐, 持续1-2 min后可自行缓解。患者病情好转后转回当地医院, 2 d后患者再次出现头痛, 自觉明显乏力, 乏力由四肢末梢向躯体逐渐进展, 并伴有指端末梢麻木、吞咽困难、眼睑下垂, 无抽搐, 偶有发作性意识丧失, 持续数分钟后缓解, 予以营养神经护脑治疗后症状无明显缓解, 腹痛及乏力均较前明显加重, 期间有出现大小便失禁, 遂再次于中南大学湘雅二医院就诊。自起病以来, 患者精神睡眠欠佳, 胃纳差, 小便色偏红, 体质量无明显减轻。

1.1 入院体格检查 呼吸、脉搏、血压、体温均正常, 发育正常, 营养可, 急性面容, 神清, 精神欠佳, 自动体位, 查体合作。心肺无异常, 腹部平软, 上腹部按压痛, 全腹无肌紧张及反跳痛, 肠鸣音正常, 双下肢不肿双上肢肌力0级, 双下肢肌力1级, 双下肢浅深感觉亢进, 双上肢深浅感觉存在。病理征阴性。

1.2 实验室及辅助检查

1.2.1 入院心电图: 心电图示: 窦性心动过速;

## ■ 研究前沿

急性间歇性卟啉病目前的金标准诊断是建立在基因诊断上, 随着基因技术的进一步发展, 新一代基因测序技术的发展与应用会大大提高此病的诊断效率和准确性。



## ■ 相关报道

急性间歇性卟啉病是罕见疾病, 由于诊断技术的要求, 目前国内大部分医院都无法从基因诊断水平去明确诊断, 很多都是基于临床表现和血液及尿液的生化检查而疑诊为此病, 同时也出现很多误诊的病例报告。

血常规: 红细胞压积: 33.5% ↓, 平均红细胞体积: 76.7 fL ↓, 平均红细胞血红蛋白浓度: 376 g/L ↑; 小便常规: 尿酮体 1.0 mmol/L(+), 尿胆原: 70 μmol/L(++); 凝血功能: 国际标准化比值: 0.80 ↓, 凝血酶原时间百分活性度: 148.00% ↑, D二聚体定量: 0.68 μg/mL FEU ↑; 血沉: 29 mm/h ↑; 血脂: 总胆固醇: 5.44 mmol/L ↑; 同型半胱氨酸: 15.8 μmol/L ↑. 肝功能: 谷丙转氨酶: 125.0 U/L ↑, 谷草转氨酶: 75.3 U/L ↑, 总蛋白: 62.1 g/L ↓, 白蛋白: 35.6 g/L ↓; 肾功能: 肌酐: 35.0 μmol/L ↓; 电解质: 钠: 133.5 mmol/L ↓, 镁: 0.76 mmol/L ↓; 心肌酶: 肌酸激酶: 206.1 U/L ↑, 肌酸激酶同工酶: 38.8 U/L ↑; 脑脊液常规示: 无色, 透明度清亮, 细胞总数  $6 \times 10^6$ /L, 白细胞:  $0 \times 10^6$ /L, 潘迪氏实验阳性(+); 脑脊液生化示: 氯化物: 110.7 mmol/L ↓, 革兰氏染色、墨汁染色均未见明显异常。

大便常规、抗ENA抗体、血管炎三项、抗核抗体、C反应蛋白、人类免疫缺陷病毒、总蛋白、肝炎全套、脑脊液抗酸染色、糖化血红蛋白、全腹CT、头颅MRI平扫+增强均未见异常。

入院后患者初步诊断主要考虑为“腹性癫痫”和“格林-巴利综合征”, 完善相关检查后予以鼠神经生长因子等营养神经, 奥美拉唑护胃及免疫球蛋白对症处理后, 腹痛症状稍缓解, 但神经症状无改善, 且出现呼吸困难和顽固性低钠血症, 请神经内科和内分泌科会诊后考虑“急性间歇性卟啉病”可能性大, 予以10%葡萄糖溶液500 mL bid静脉输注后症状逐渐缓解。

## 2 讨论

急性间歇性卟啉病的总体发病率大约为50-500/1000000<sup>[4]</sup>。是一种常染色体显性遗传疾病, 往往存在家族史, 且急性发作时往往与月经周期<sup>[9]</sup>劳累等因素相关。急性间歇性卟啉病的确切病理机制尚不完全清楚, 多年来学者也提出了各种假说, 且这些假说之间并不矛盾<sup>[10]</sup>。有些假说强调与内源性类固醇激素的相关性, 尤其是孕激素<sup>[9]</sup>。

不过多数人接受的还是由肝脏产生的过量的ALA和PBG所带来的毒性作用的假说<sup>[10]</sup>。一些研究<sup>[11-14]</sup>均证实了ALA对神经的毒性作用, 此外他们还证实了ALA可促进自由基的生

成而导致氧化应激及DNA的损伤。Meyer等<sup>[15]</sup>于1998年建立了HMB5基因缺陷的小鼠模型来研究急性间歇性卟啉病的神经系统症状的发病机制, 其体外实验表明ALA可能通过激动突触前γ-氨基丁酸(γ aminobutyric acid, GABA)受体来抑制GABA从神经末梢释放, 从而引起AIP患者出现一系列中枢神经系统功能障碍症状。同时ALA和PBG还可直接刺激胃肠道平滑肌引起痉挛疼痛。

诱发或加重此病症状的因素有许多, 如药物、酒精、饥饿、感染、内分泌因素或过度的压力等, 他们通过直接或间接的途径激活肝脏的ALA合成酶, 使组织中和血液循环中累及大量的卟啉前体ALA和PBG<sup>[16,17]</sup>。急性间歇性卟啉病的三大临床症状主要表现为: 急性腹痛、神经精神症状和红色尿三联征<sup>[18]</sup>。腹部症状以腹痛为主, 急性剧烈腹痛是最常见的临床症状, 可伴有恶心、呕吐、便秘等消化系统症状<sup>[1]</sup>。Bonkovsky等<sup>[19]</sup>在美国对108例AIP患者的临床研究中数据显示74%的患者有腹痛恶心或呕吐, 63%的患者有表现无力气、虚弱, 60%的患者出现便秘, 约29%的患者出现腹泻症状。临床上还有一部分患者可表现为“不完全性肠梗阻”症状。

精神异常可以是急性间歇性卟啉病患者唯一的首发症状<sup>[20]</sup>。部分患者在神经症状初期会随着腹痛症状的消失而被医生误认为症状得到了缓解。在急性发病期间, 一些患者往往会出现行为改变和精神错乱, 并伴随躁动和幻觉等, 严重者可发生抽搐伴意识丧失、大小便失禁甚至昏迷。而在一些反复急性发作的患者当中, 会伴随有足下垂和腕下垂。除了常见的焦虑症状外, 暂时还没有证据表明卟啉病会出现慢性精神疾病。有些患者可出现肌无力甚至迟缓性瘫痪, 肌无力由双下肢开始, 逐渐进展至双上肢, 进一步加重可出现吞咽困难, 甚至呼吸肌无力导致呼吸困难危及生命, 易误诊为轴索型格林-巴利综合征。自主神经功能紊乱可表现为低热、出汗、脱水、电解质失衡、血压升高或体位性低血压、心动过速、低血钠等<sup>[16,21,22]</sup>。心动过速可能由交感神经过度激活、血儿茶酚胺增多引起, 而低钠血症则可能与下丘脑功能受累、抗利尿激素分泌异常、呕吐、钠摄入不足及肾脏排钠增多有关<sup>[23]</sup>。

同时, 有许多患者的新鲜尿液表现为暴露

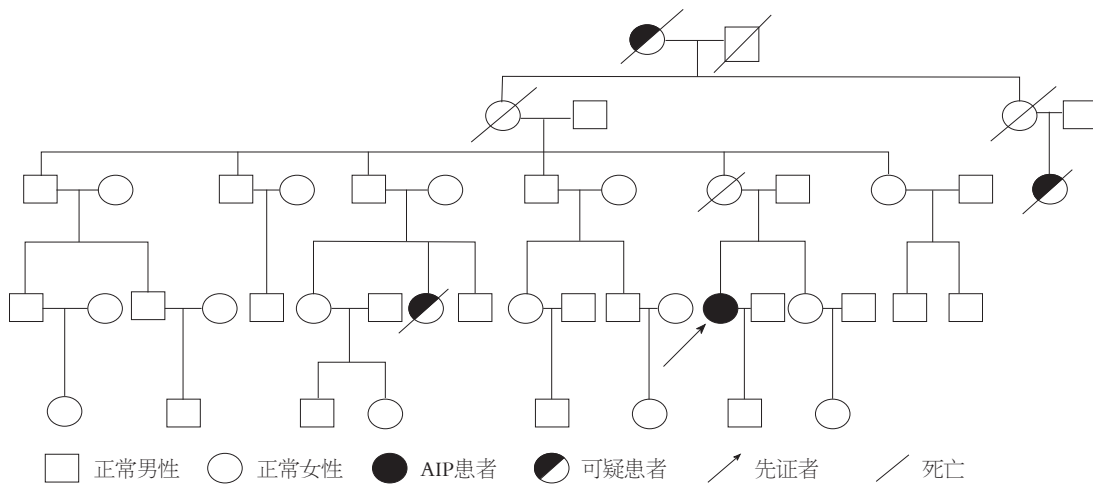
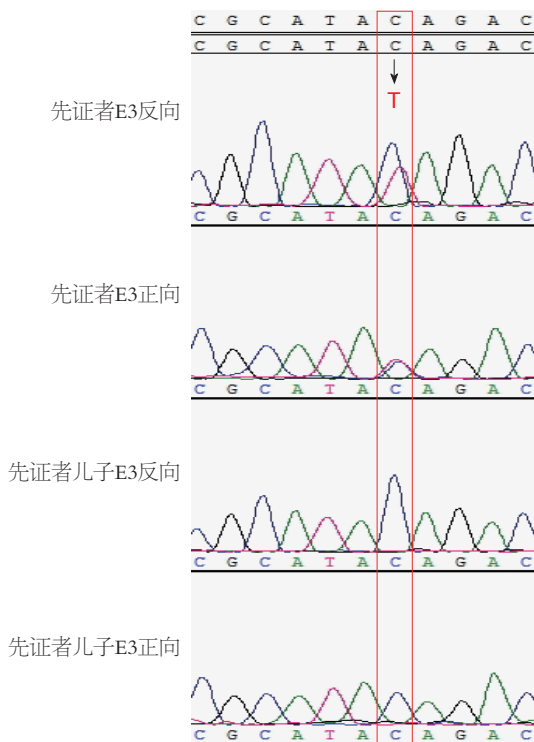


图1 先证者家系图。

图2 *HMBS*基因第3号外显子(E3)突变检测测序峰图. 先证者E3的正反向两序列3782号位点发生了C→T的突变, 先证者儿子则在此位点未发现突变。

在空气阳光或加热后从红色逐渐加深变暗红色或葡萄酒色<sup>[19]</sup>, 有文献报道国内做了很多相应实验, 如协和医院张宁等<sup>[24]</sup>留取急性间歇性卟淋病患者的随机尿液在阳光下暴晒4 h后尿色逐渐加深变成了红色, 一旦有这样的表现亦可有助于诊断此病。

反复追问患者病史. 2年前患者第1次腹痛时与月经周期有明显关系, 而这次发作则与劳累有明显关系. 虽然患者的妹妹、母亲及儿子

均未出现过上述类似症状, 但家族同辈里面有一表妹(舅舅的女儿)因类似症状急性发作而去世, 患者外婆的母亲及妹妹也均出现过类似症状(如图1), 说明该疾病有着明确家族史. 根据临床资料, 虽然患者腹痛在中南大学湘雅二医院急诊检查提示有“慢性非萎缩性胃炎伴糜烂”及“不完全性肠梗阻”, 急诊予解痉、止痛、护胃、营养支持治疗后腹痛症状的确稍有缓解, 但后期仍旧反复, 并出现了明显的神经系统症状, 头部MRI和腹部CT均未见明显异常, 排除了头部和腹部器质性病变引起的症状, 且患者尿液暴露在空气阳光等条件下颜色由红色逐渐变暗红色. 因此综合患者现病史、既往史、家族史、体查及辅助检查, 考虑患者为急性间歇性卟淋病可能性大, 由于该疾病是一种常染色体显性遗传疾病, 为了进一步明确诊断, 请医学遗传科会诊后, 我们分别采集了患者及患者儿子的外周血(因各种原因未能采集到其他家系成员的外周血), 并提取DNA, 设计相应*HMBS*基因外显子的引物, 通过聚合酶链式反应获得产物送测序, 根据测序回报的数据及使用相应DNA测序结果分析软件Seqman, 我们发现患者*HMBS*基因3号外显子的3782位点发生胞嘧啶(C)突变为胸腺嘧啶(T)的杂合无义突变(如图2, *HMBS*基因第3号外显子(E3)突变检测测序峰图), 通过基因突变预测网站Mutation Taster(<http://www.mutationtaster.org>)预测此突变导致氨基酸结构由谷氨酰胺变为终止密码(Q34\*), 该网站给出的预测结果为“Prediction disease causing”, 即预测该突变为致病原因(如图3 C→T的突变在Mutation

#### 创新盘点

急性间歇性卟淋病是一种常染色体显性遗传疾病, 往往存在家族史, 随着基因技术在临床上的推广及应用, 大大提高了诊断的正确性, 从而可以给予患者及时精准的治疗, 并给出患者相应的预防诊治意见. 本文中同时对患者的儿子也进行了基因筛查, 从而做到对高危家系成员的筛查. 同时也可以给出患者相应的遗传咨询。

应用要点

本文着重给广大临床医生普及急性间歇性卟啉病的相关知识, 避免在临床上出现误诊而耽误及时正确的治疗. 同时让临床医生认识到基因技术在此病诊断中的应用价值和可行性.

Prediction disease causing	
Summary	
NMD	
amino acid sequence changed	
known disease mutation at this position (HGMD CM920342)	
known disease mutation at this position (HGMD CM950637)	
protein features (might be) affected	
splice site changes	
analysed issue	analysis result
name of alteration	no title
alteration (phys. location)	chr11: 118959357C>T show variant in all transcripts
HGNC symbol	HMBS
Ensembl transcript ID	ENST00000278715
Genbank transcript ID	NM_000190
UniProt peptide	P08397
alteration type	single base exchange
alteration region	CDS
DNA changes	c.100C>T cDNA.251C>T g.3782C>T
AA changes	Q34* Score: 6.0 explain score(s)
position(s) of altered AA	34 (frameshift or PTC – further changes downstream)
if AA alteration in CDS	
frameshift	no
known variant	Variant was neither found in ExAC nor 1000G Search ExAC known disease mutation at this position, please check HGMD for details (HGMD ID CM950637) known disease mutation at this position, please check HGMD for details (HGMD ID CM950637) known disease mutation at this position, please check HGMD for details (HGMD ID CM920342)

图 3 C→T的突变在Mutation Taster的预测结果. *HMBS*基因3号外显子3782号位点上C→T的突变在Mutation Taster上的预测结果为“Prediction disease causing”, 其导致了氨基酸结构由谷氨酰胺变为终止密码(Q34\*).

Taster的预测结果), 我们检测了患者儿子的 *HMBS* 基因3号外显子, 未发现此突变. 查询人类基因突变数据库网站(<http://www.hgmd.cf.ac.uk>), 此突变已于1995年在荷兰被报道, 但在国内尚未见报道. 而人类第一次报道与急性间歇性卟啉病相关的 *HMBS* 基因突变是在1989年, 目前为止发现的与该疾病相关总突变类型已经达到379个, 其中在中国也有部分报道<sup>[25]</sup>.

由于急性间歇性卟啉病的发病机制尚不完全明确, 目前亦无特效药物治疗, 主要是对症治疗及预防复发. 一旦确诊, 应在实施控制感染、控制心率、纠正水电解质平衡紊乱如低钠血症等对症治疗的基础上<sup>[26]</sup>, 避免应用加重病情的药物, 以免诱发癫痫<sup>[27]</sup>. 同时也要避免压力、饥饿、重疾、感染、手术、吸烟、酗酒和月经周期或怀孕期间性激素改变等诱发因素.

急性发作时高糖饮食或输注高渗性葡萄糖(300-500 g/d), 可抑制ALA合成酶活性, 能够迅速缓解症状<sup>[1]</sup>. 也有文献<sup>[16]</sup>报道静脉输注

葡萄糖只适用于轻度急性发作(比如只有轻度腹痛, 没有轻瘫、癫痫或低钠血症的患者). 对于重症患者比如出现严重运动神经病变患者, 甚至是呼吸机麻痹时, 只有及时使用血红素才是抢救患者的有效方法, 每天通过大静脉通路按3-4 mg/kg剂量用生理盐水稀释后持续使用3-4 d, 可作为控制患者病情的首选治疗<sup>[28-31]</sup>. 其机制是血红素通过其负反馈作用快速降低血浆中卟啉前体ALA及PBG的浓度, 终止急性发作, 但此药为进口药物, 价格昂贵, 在国内暂时还没有正式上市使用. 故本例患者在考虑为急性间歇性卟啉病后予以静脉输注10%葡萄糖溶液后症状可逐渐缓解. 患者病情好转出院时我们对其进行宣教, 避免劳累、感染、酒精等诱发或加重疾病的因素. 出院后予以电话回访, 目前患者病情尚稳定.

由于急性间歇性卟啉病属于罕见疾病, 发病率低, 缺乏特异性临床表现, 许多医生由于临床经验缺乏, 对此疾病的认识不足而常常误诊为急腹症、格林-巴利综合征、颅内病变、



电解质紊乱或其他类型的血卟啉病等。一般情况下此病的预后转归良好,但是对于那些出现严重神经系统症状的患者则预后不良,患者可死于呼吸机麻痹<sup>[32]</sup>。因此掌握本病的临床特点,早期发现,正确诊断,尽早治疗,避免各种诱发因素是诊断该病及改善疾病预后的一个重要原则。

### 3 参考文献

- Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, Desnick RJ. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005; 142: 439-450 [PMID: 15767622 DOI: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010]
- Li Y, Qu H, Wang H, Deng H, Liu Z. Novel A219P mutation of hydroxymethylbilane synthase identified in a Chinese woman with acute intermittent porphyria and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. *Ann Hum Genet* 2015; 79: 310-312 [PMID: 25787008 DOI: 10.1111/ahg.12107]
- Anyaeogu E, Goodman M, Ahn SY, Thangarajah M, Wong M, Shinawi M. Acute intermittent porphyria: a diagnostic challenge. *J Child Neurol* 2012; 27: 917-921 [PMID: 22190498 DOI: 10.1177/0883073811427603]
- Yuan T, Li YH, Wang X, Gong FY, Wu XY, Fu Y, Zhao WG. Acute Intermittent Porphyria: A Diagnostic Challenge for Endocrinologist. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 1980-1981 [PMID: 26168842 DOI: 10.4103/0366-6999.160621]
- Handschin C, Lin J, Rhee J, Peyer AK, Chin S, Wu PH, Meyer UA, Spiegelman BM. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1 $\alpha$ . *Cell* 2005; 122: 505-515 [PMID: 16122419 DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.040]
- Bonkovsky HL, Tschudy DP, Collins A, Doherty J, Bossenmaier I, Cardinal R, Watson CJ. Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2725-2729 [PMID: 5288250 DOI: 10.1073/pnas.68.11.2725]
- Feng JC, Deng F, Ge YP. Hepatic porphyria accompanied by neural and psychic symptoms (732 cases analysis) [in Chinese]. *J Apoplexy Nerv Dis* 2003; 20: 242-245
- Whatley SD, Badminton MN. Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. *Ann Clin Biochem* 2013; 50: 204-216 [PMID: 23605133 DOI: 10.1177/0004563212473278]
- Besur S, Hou W, Schmeltzer P, Bonkovsky HL. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Metabolites* 2014; 4: 977-1006 [PMID: 25372274 DOI: 10.3390/metabo4040977]
- Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H. Porphyrias: A 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 412-425 [PMID: 26142871 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.05.009]
- Yeung Laiwah AC, Moore MR, Goldberg A. Pathogenesis of acute porphyria. *Q J Med* 1987; 63: 377-392 [PMID: 3310073]
- Helson L, Braverman S, Mangiardi J. delta-Aminolevulinic acid effects on neuronal and glial tumor cell lines. *Neurochem Res* 1993; 18: 1255-1258 [PMID: 8272191 DOI: 10.1007/BF00975044]
- Monteiro HP, Bechara EJ, Abdalla DS. Free radicals involvement in neurological porphyrias and lead poisoning. *Mol Cell Biochem* 1991; 103: 73-83 [PMID: 1857346]
- Onuki J, Chen Y, Teixeira PC, Schumacher RI, Medeiros MH, Van Houten B, Di Mascio P. Mitochondrial and nuclear DNA damage induced by 5-aminolevulinic acid. *Arch Biochem Biophys* 2004; 432: 178-187 [PMID: 15542056 DOI: 10.1016/j.ab.2004.09.030]
- Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 43-52 [PMID: 9516677 DOI: 10.1055/s-2007-1007139]
- Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 201-214 [PMID: 26366103 DOI: 10.2147/TACG.S48605]
- Ahangari A, Bäckström T, Innala E, Andersson C, Turkmen S. Acute intermittent porphyria symptoms during the menstrual cycle. *Intern Med J* 2015; 45: 725-731 [PMID: 25871503 DOI: 10.1111/imj.12784]
- 陈晖, 罗娜, 孙晓芳. 急性间歇性卟啉病伴糖尿病酮症一例报道并文献复习. *中华临床医师杂志(电子版)* 2015; 9: 3471-3473
- Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, Phillips JD, Naik H, Peter I, Baillargeon G, Bossi K, Gandolfo L, Light C, Bishop D, Desnick RJ. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med* 2014; 127: 1233-1241 [PMID: 25016127 DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.06.036]
- Kumar B. Acute intermittent porphyria presenting solely with psychosis: a case report and discussion. *Psychosomatics* 2012; 53: 494-498 [PMID: 22902088 DOI: 10.1016/j.psych.2012.03.008]
- Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet* 1997; 349: 1613-1617 [PMID: 9174571 DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09070-8]
- Patience DA, Blackwood DH, McColl KE, Moore MR. Acute intermittent porphyria and mental illness--a family study. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 262-267 [PMID: 8023693 DOI: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01511.x]
- Goldman L, Schafer AI. *Goldman's cecil medicine*. 24<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012
- 张宁, 须晋, 史迪. 急性间歇性卟啉病1例. *协和医学杂志* 2013; 3: 329-331
- Grandchamp B, Picat C, Mignotte V, Wilson JH, Te Velde K, Sandkuyl L, Roméo PH, Goossens M, Nordmann Y. Tissue-specific splicing mutation in acute intermittent porphyria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 661-664 [PMID: 2563167 DOI: 10.1073/pnas.86.2.661]
- Thunell S, Harper P, Brock A, Petersen NE. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias.

### ■名词解释

无义突变: 编码某一氨基酸的三联体密码子经碱基替换后, 变成不编码任何一种氨基酸的终止密码UAA、UAG或UGA, 使翻译过程提前终止。终止密码子不能和与之相应的tRNA的反密码子配对, 但能被终止因子或释放因子识别, 终止肽键的合成, 使蛋白质合成终止, 因生成不完整和没有功能的蛋白质。

#### ■同行评价

本文介绍了急性间歇性卟啉病的发病机制、临床特点及治疗原则, 对临床医生的日常诊疗有一定的参考价值。

- II. Diagnosis and monitoring in the acute porphyrias. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 541-559 [PMID: 11202049 DOI: 10.1080/003655100448310]
- 27 Lin CS, Lee MJ, Park SB, Kiernan MC. Purple pigments: the pathophysiology of acute porphyric neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 2336-2344 [PMID: 21855406 DOI: 10.1016/j.clinph.2011.07.036]
- 28 Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2004-2008 [PMID: 8357285 DOI: 10.1001/archinte.1993.00410170078008]
- 29 Anderson KE, Collins S. Open-label study of hemin for acute porphyria: clinical practice implications. *Am J Med* 2006; 119: 801.e19-801.e24 [PMID: 16945618 DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.05.026]
- 30 Pischik E, Bulyanitsa A, Kazakov V, Kauppinen R. Clinical features predictive of a poor prognosis in acute porphyria. *J Neurol* 2004; 251: 1538-1541 [PMID: 15645362 DOI: 10.1007/s00415-004-0584-z]
- 31 Kong XF, Han Y, Li XH, Gao DY, Zhang XX, Gong QM. Recurrent porphyria attacks in a Chinese patient with a heterozygous PBGD mutation. *Gene* 2013; 524: 401-402 [PMID: 23639962 DOI: 10.1016/j.gene.2013.03.130]
- 32 沈稚舟. 血卟啉病. 陈灏珠. 实用内科学. 11版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1009-1014

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

#### ●消息●

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

## 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<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成 $t_{1/2}$ 或 $T_{\frac{1}{2}}$ ,  $V_{max}$ 不能写成 $V_{max}$ ,  $\mu$ 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),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (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、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 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 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 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% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希文小写 $\nu$ ; (6)样本数用英文小写 $n$ ; (7)概率用英文斜体大写 $P$ . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$ , 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$ . 统计学显著性用 $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP < 0.05$ ,  $^dP < 0.01$ ; 第三套为 $^eP < 0.05$ ,  $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$ , SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$ , 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$ , 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$ , 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该 $23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24$ . 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

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

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

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

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

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

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

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

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China  
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ 。 $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加



方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[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](http://baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx). 无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto: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、补充或删除时,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](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasym.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21

2017年第10届世界癌症大会(WCC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06

2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10

第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14

2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17

2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01

2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05

2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)

会议地点: 瑞士

联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12

2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26

2017年亚太消化病周(APDW)

会议地点: 香港

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18

2017年世界胃肠病学大会(WCOG)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24

2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01

2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)

会议地点: 西班牙

联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

陈卫昌 教授  
苏州大学附属第一医院消化内科

鞠少卿 教授  
南通大学附属医院检验科

崔立红 教授  
海军总医院消化内科

李勇 教授  
河北医科大学第四医院普外科

丁西平 主任医师  
安徽省立医院老年消化病

李正荣 主任医师  
南昌大学附属第一医院胃肠外科

丁向春 主任医师  
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

卢宁 副主任医师  
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

丁永斌 主任医师  
南京医科大学第一附属医院普外科

罗和生 教授  
武汉大学人民医院消化内科

杜奕奇 教授  
第二军医大学长海医院消化内科

马大烈 教授  
上海市长海医院病理科

樊晓明 教授  
复旦大学附属金山医院消化科

马久红 副主任护师  
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

冯百岁 教授  
郑州大学第二附属医院消化内科

毛华 教授  
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

高薇 副主任护师  
哈尔滨医科大学附属第一医院

孟立娜 教授  
浙江中医药大学附属第一医院消化科

郭强 主任医师  
云南省第一人民医院消化内科

倪俊 副主任医师  
浙江省湖州市中心医院普通外科

郭晓钟 教授  
沈阳军区总医院消化内科

宁钧宇 副研究员  
北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

何清 主任医师  
深圳市第三人民医院肝病 II 科

牛春燕 教授  
西安医学院第一附属医院消化内科

黄杰安 主任医师  
广西医科大学第一附属医院消化内科

钱福初 副主任技师  
湖州市中心医院中心实验室

姜春萌 教授  
大连医科大学附属第二医院消化内科

钦丹萍 教授  
浙江中医药大学附属第一医院消化内科

靖大道 教授  
上海交通大学附属第一人民医院消化科

曲兴龙 副主任医师  
复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤外科



## 志谢

宋艳燕 副主任护师  
黑龙江省哈尔滨市哈尔滨医科大学附属第二医院

孙光 副主任医师  
海南省海口市人民医院胃肠外科

田华 副教授  
上海交通大学医学院附属仁济医院

庾必光 教授  
遵义医学院附属医院消化科

汪安江 副主任医师  
南昌大学第一附属医院消化科

王永兵 教授  
上海市浦东新区人民医院普外科

尉继伟 教授  
大同大学附属医院胸外科

魏睦新 教授  
南京医科大学第一附属医院

吴焕淦 教授  
上海市针灸经络研究所

许翠萍 主任医师  
山西医科大学第一医院消化内科

姚登福 教授  
南通大学附属医院

袁晓青 副主任护师  
首都医科大学附属北京佑安医院

张彩云 副教授  
兰州大学第一医院护理部

张德奎 主任医师  
兰州大学第二医院消化内科

张锦生 教授  
复旦大学上海医学院

张小晋 主任医师  
北京积水潭医院消化内科

张雅丽 主任医师  
黑龙江省中医药科学院消化科

张志宏 副主任医师  
人民医院消化内科

郑鹏远 教授  
郑州大学第二附属医院消化内科

朱元民 主任医师  
北京大学人民医院消化内科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

