

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 12 月 28 日 第 25 卷 第 36 期 (Volume 25 Number 36)

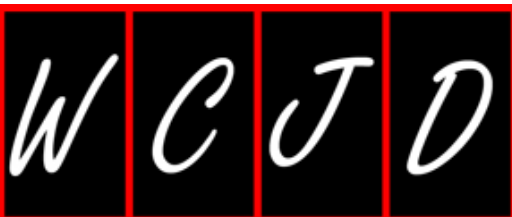


36 / 2017

ISSN 1009-3079



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



编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131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30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19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14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3位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

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

主编

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

编委

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

陈源副教授

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

黄颖秋教授

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

罗素霞主任医师

马超副教授
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
唐必光教授
宛新建教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师

王承党教授

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

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

孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副主任医师
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
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
王铮副研究员
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
徐决副主任医师
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
朱正纲教授
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
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授

郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

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

消化肿瘤学
曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授

符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯风刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘国彦教授
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
聂璐副主任医师
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·复合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师

张凤春主任医师
张静姝研究员
张侗主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

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

消化内镜及介入治
疗学
陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民副主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师

吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜教授
张火俊副教授
张立玮教授
钟良教授
诸葛宇征主任医师

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

消化基础研究
蔡文品副主任技师
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李刚副教授
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
林香春主任医师
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授
刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红副教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福教授

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

消化病理学
陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授

何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副教授
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学
安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师

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

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



述评

3171 肝再生增强因子研究进展

张超, 安威

3180 消化系恶性肿瘤患者积极心理学领域研究进展

姜桐桐, 余一彤, 吴晗, 史铁英

基础研究

3184 中药靛玉红衍生物通过信号转导子和转录激活子3途径促进胃癌细胞自噬

聂国青, 王新强, 杨明英

3191 基于16S rRNA序列分析肠道菌群失调与溃疡性结肠炎的相关性

姜洋, 赵秋枫, 王实, 罗灵和, 徐平珍

临床研究

3203 美沙拉嗪不同给药方式治疗溃疡性结肠炎的疗效评估

胡俊, 谌黄威, 张敏, 梁春妙, 张媛琪, 鄧敏

文献综述

3211 舒兰教授治疗小儿腹泻证方用验

郭艳芳, 刘娅薇, 刘舫, 彭昕欣, 舒兰, 谭周进

3218 NSD2与肿瘤关系的研究进展

雷宏维, 陶凯雄

临床实践

3224 嗜酸性粒细胞性胃肠炎98例临床特点与诊治

许会丽, 张连峰, 周琳

3230 阴式全子宫切除修补联合术式对重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者手术相关指标及并发症的影响

万晓梅, 方红

3235 早期含膳食纤维肠内营养对脑出血术后患者免疫功能及预后的影响

刘一宁

3241 动态心电图在消化性溃疡患者中的临床应用与护理的作用

毕伟轩

3248 益生菌对白血病化疗后继发腹泻患者的影响

周雪峰, 何瑛, 王石健, 王金明, 洪伟勇

附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

志 谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 3179 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3210 《世界华人消化杂志》栏目设置
3217 《世界华人消化杂志》正文要求
3223 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3229 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3234 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3240 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3247 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 任刚, 主任医师, 硕士生导师, 200092, 上海市杨浦区控江路1665号, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科. 主要从事成人胃肠道肿瘤及儿童腹部肿瘤的影像综合诊断和相关基础研究. 现任《世界华人消化杂志》和《实用医学影像杂志》编委, 《实用医学杂志》和《肿瘤学杂志》通讯编委; 担任中国研究型医院学会放射学专业委员会会员, 上海市科学技术专家库成员, 中国教育部科技评价与评审信息系统评审专家. 目前在研课题3项, 截止目前共发表学术论文约90篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 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 2017-12-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@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<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(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 36 December 28, 2017

EDITORIAL

3171 Progress in research of augmentor of liver regeneration

Zhang C, An W

3180 Positive psychology in patients with digestive system malignancies

Jiang TT, Yu YT, Wu H, Shi TY

BASIC RESEARCH

3184 E804, a derivative of indirubin, promotes autophagy of gastric cancer cells through Stat3 signaling pathway

Nie GQ, Wang XQ, Yang MY

3191 Analysis of relationship between intestinal flora imbalance and ulcerative colitis based on 16S rRNA sequences

Jiang Y, Zhao QF, Wang S, Luo LH, Xu PZ

CLINICAL RESEARCH

3203 Curative effect of different routes of mesalazine administration in treatment of patients with ulcerative colitis

Hu J, Chen HW, Zhang M, Liang CM, Zhang YQ, Zhi M

REVIEW

3211 Professor Lan Shu's experience of syndrome differentiation and prescription in treating infant diarrhea

Guo YF, Liu YW, Liu F, Peng XX, Shu L, Tan ZJ

3218 Relationship between NSD2 and tumors

Lei HW, Tao KX

CLINICAL PRACTICE

- 3224 Clinical characteristics, diagnosis, and treatment of 98 cases of eosinophilic gastroenteritis

Xu HL, Zhang LF, Zhou L

- 3230 Vaginal hysterectomy with repair for treatment of patients with severe uterine prolapse complicated with chronic atrophic gastritis: Impact on surgical indicators and complications

Wan XM, Fang H

- 3235 Effect of early dietary fiber-containing enteral nutrition on immune function and prognosis in patients with cerebral hemorrhage

Liu YN

- 3241 Clinical application of dynamic electrocardiogram in patients with peptic ulcer: Impact of systematic nursing intervention

Bi WX

- 3248 Effect of probiotics on diarrhea secondary to chemotherapy for leukemia

Zhou XF, He Y, Wang SJ, Wang JM, Hong WY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 36 December 28, 2017

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gang Ren, Chief Physician, Department of Radiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, 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: *Ran-Ran Du*
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 December 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: wjgd@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
<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 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肝再生增强因子研究进展

张超, 安威

张超, 安威, 首都医科大学基础医学院细胞生物学系 北京市 100069

安威, 教授, 主要从事肝再生增强因子对肝脏保护和再生的生物学功能研究.

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目, No. 2016M591212; 北京市博士后工作经费资助项目, No. 2016ZZ-34.

作者贡献分布: 本综述由张超完成; 安威审校.

通讯作者: 安威, 教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学基础医学院细胞生物学系. anwei@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2017-09-05

修回日期: 2017-11-10

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-28

Progress in research of augmenter of liver regeneration

Chao Zhang, Wei An

Chao Zhang, Wei An, Department of Cell Biology, Basic Medical College, Capital Medical University, Beijing 100191, China

Supported by: China Postdoctoral Science Foundation, No. 2016M591212; Beijing Postdoctoral Research Foundation, No. 2016ZZ-34.

Correspondence to: Wei An, Professor, Department of Cell Biology, Basic Medical College, Capital Medical University, 10 Youanmen Waixitou Tiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. anwei@ccmu.edu.cn

Received: 2017-09-05

Revised: 2017-11-10

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-28

Abstract

Augmenter of liver regeneration (ALR), also known as hepatic stimulatory substance or hepatopoietin, is expressed ubiquitously in all organs, and exclusively

in hepatocytes in the liver. Over the past decade, research indicates that ALR is able to promote growth of hepatocytes in the regenerating or injured liver, and plays an important role in hepatocyte transplantation, the pathogenesis of fulminant hepatitis, liver regeneration, and the development of hepatocellular carcinoma.

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

Key Words: Augmenter of liver regeneration; Liver regeneration; Liver protection; Enzyme

Zhang C, An W. Progress in research of augmenter of liver regeneration. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(36): 3171-3179 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3171.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i36.3171>

摘要

肝再生增强因子(augmenter of liver regeneration, ALR)又名肝刺激物质或肝细胞生成素, 广泛表达于全身各组织器官, 尤其是在肝细胞中. 近年来不断有研究证实, ALR具有强大的促进肝脏再生和受损肝脏细胞增殖的功能, 在肝细胞移植、重型肝炎的发病、肝脏的再生和肝癌发生发展中发挥重要作用.

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

关键词: 肝再生增强因子; 肝再生; 肝脏保护; 酶

核心提要: 肝再生增强因子具有强大的促进肝细胞增殖功能, 在肝脏的再生和肝癌发生发展中发挥重要作用. 且他有别于目前已知的肝再生相关因子, 肝细胞生长因子、转化生长因子 α 、表皮生长因子等作用靶细胞的广泛性, 他是肝细胞特异的.

张超, 安威. 肝再生增强因子研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(36): 3171-3179 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3171.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i36.3171>

0 引言

肝再生增强因子(augmenter of liver regeneration, ALR)是肝细胞的生存因子, 他存在于线粒体、胞浆、内质网以及胞核之中, 与酵母菌的存活能力必需基因1(essential for respiratory and viability 1, EERV1)蛋白质具有高度同源性^[1-3]. 线粒体中ALR可能参与细胞氧化磷酸化过程, 具有巯基氧化酶和细胞色素C还原酶的作用, 并促进Fe/S蛋白的成熟. ALR由肝细胞分泌, 在枯否细胞中通过G-蛋白耦联的受体刺激肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6和一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成. 有报道ALR具有与转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- α 和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)均等甚至更强的刺激肝脏细胞分裂的能力^[4]. 在某些病理条件下, 血清ALR水平会发生改变, 因而他可能在诊断某些肝脏损伤或疾病中发挥重要作用. 尽管ALR呈现出多种功能, 但对其在各个器官中作用的认识, 包括在肝脏中, 都严重不足, 未来应该更深入地研究这个神秘分子的表达和功能. 本文将从以下几个方面总结现阶段对ALR的研究进展.

1 ALR的发现

肝刺激因子(hepatic stimulator substance, HSS)为LaBrecque于1975年自初断乳大鼠肝脏及部分切除后的再生肝细胞中首次分离得到, 由于其具有特异性刺激肝细胞增殖的特点, 故谓之肝刺激因子^[5]. 随后研究表明, 该因子广泛地存在于哺乳动物胚胎、幼仔及再生的肝组织中. HSS刺激肝再生具有明显的器官特异性, 而无种属特异性. 后来发现, HSS只对处于增殖状态的肝脏(如再生肝)具有刺激作用, 对静止期肝细胞(如原代肝细胞)无刺激能力. 然而, 当与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)(或HGF)等生长因子合用时, HSS可使这些因子促肝细胞增殖的活力大大增加, 因此, 人们又将HSS称作ALR^[6]. 1996年, 从人胎肝cDNA文库中筛选出的人肝再生增强因子(human augmenter of liver regeneration, hALR)与随后克隆得到的hALR编码区cDNA具有99%以上的同源性.

同时, 在酵母细胞中克隆出一种与线粒体呼吸链氧化磷酸化及细胞分裂周期调节有关的基因, 其编码产物是酵母细胞呼吸与存活所必不可少的, 故而称其为酵母细胞呼吸与EERV1, 最终从核苷酸结构和功能

上证实人细胞中也存在ERV1基因, 且与人ALR是同一种基因^[3]. 随后, 在人第16号染色体上的多囊肾疾病1基因区克隆到人的ERV1基因, 并分别证实酵母和人的ERV1基因都能互补酵母菌株的ERV1基因突变, 提示人ERV1与酵母ERV1基因从功能上是高度保守的基因. 后续工作又在酵母中确定了另一个基因ERV2, 在羧基端与ERV1有30%的同源性^[7].

2 ALR的基因和蛋白质结构

大鼠ALR的cDNA最早被克隆得到, 其全长1.2 kb, 由299 bp的5'非翻译区(5' untranslated region, 5'UTR), 375 bp的编码区(coding sequence, CDS)和550 bp的3'非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)3部分组成. 1996年, 以大鼠ALR cDNA为探针, 首次获得了人ALR的cDNA. 人ALR cDNA全长1.5 kb以上, 编码区与大鼠ALR的cDNA有87%的同源性. 对比人和大鼠ALR基因组DNA的结构可以发现, ALR基因在进化过程中是高度保守的, 其编码基因区都包含有3个外显子和2个内含子, 并且3个外显子长度相同, 只有2个内含子长度有所不同. 人ALR定位于16号染色体, 第一外显子为5'-UTR和CDS前18 bp, 第二外显子长198 bp, 第三外显子为其余CDS和3'-UTR. 人ALR及同源蛋白质间的氨基酸残基如图1所示.

375 bp的CDS编码125个氨基酸(分子量约15 kDa), 但动物体内提纯的天然ALR分子量约30 kDa, ERV1/ALR蛋白家族的C末端有保守的CXXC(Cys-X-X-Cys)功能序列, 可通过C30和C33形成稳定的等二聚体形式而存在. 进一步研究发现ALR基因还存在一个包含198-205个氨基酸的转录本, 其在125个氨基酸的基础上加上一段额外的线粒体导入序列, 分子量约22-23 kDa, 主要位于线粒体中^[4], 但这段信号序列的加工机制目前尚不清楚. ALR基因不同种属间的比较如表1所示.

3 ALR在组织中的分布

ALR在各种组织器官中分布广泛, ALR mRNA在大鼠和小鼠的心、脑、脾、肺、骨骼肌、肾、肝和睾丸中均有表达, ALR在睾丸中的表达量最高, 肝脏次之. ALR仅存在于肝细胞中, 且在肝脏的所有区域中均匀存在. ALR和ERV1存在于线粒体的膜间隙, 也位于胞浆和胞核中, ERV2存在内质网中. 不同于ERV1仅仅是一个细胞内蛋白质, ALR可由肝细胞组成性地分泌到血清中. 尽管ALR在肝细胞中表达丰富, ERV1在酵母中的表达却非常低. 结构上的差异和定位的不同可能与ALR、ERV1和ERV2蛋白质的不同功能有关^[8,9].

ALR也被发现于大脑的各个区域, 在神经元中与

表 1 肝再生增强因子/存活能力必需基因1基因家族对比

项目	人ALR	大鼠ALR	小鼠ALR	酵母ERV1
基因组定位	16号染色体	10号染色体	17号染色体	7号染色体
基因家族	ERV1/ALR家族	ERV1/ALR家族	ERV1/ALR家族	ERV1/ALR家族
肽链长度	198 - 205aa(23 kDa)	125aa(15 kDa)	198aa	189aa(22 kDa)
蛋白亚基	125aa(15 kDa)			
蛋白质功能	同源或异源二聚体	同源二聚体	同源二聚体	同源二聚体
与人同源性比较	肝再生及精子发生	肝再生及精子发生	肝再生及精子发生	线粒体生成及细胞生长
亚细胞定位	-	核酸水平85.87%	核酸水平85.6%	核酸水平52.85%
		蛋白质水平85.6%	蛋白质水平87.2%	蛋白质水平46.85%
	细胞核(15 kDa) 细胞质(23 kDa)	胞质及线粒体膜间隙	线粒体膜间隙	胞质及线粒体膜间隙
	线粒体膜间隙(23 kDa)			

ALR: 肝再生增强因子; ERV1: 存活能力必需基因1.

人ALR M R T T Q Q K R D T K F R E D C P P D R E E L G R H S W A V L H T L A A Y P D L
小鼠ALR -----I-----Q-----T-----R
大鼠ALR -----I-----Q-----NT-----R
人ALR P T P E Q Q Q D M A Q F I H L F S K F Y P C E E C A E D L R K R L C R N H P D T R
小鼠ALR -----I-----I---IG--Q---S
大鼠ALR -----I-----I---ID-SQ---S
人ALR T R A C F T Q W L C H L H N E V N R K L G K P D F D C S K V D E R W R D G W K D
小鼠ALR --VS-S---R-----R-----
大鼠ALR --VS-S---R-----R-----

图 1 人肝再生增强因子及同源蛋白质间的氨基酸残基. ALR: 肝再生增强因子.

神经胶质纤维蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)共定位, 尤其出现在细胞核与线粒体的外膜. 有报道在肾腺癌、囊性肾小管上皮细胞和大脑有人类ALR同系物mRNA低水平的表达. 在非肝器官中ALR特殊的细胞和亚细胞定位及其功能特征仍有待确定.

4 ALR的生物学功能

4.1 提高氧化磷酸化能力 酵母中ALR的同源蛋白ERV1对线粒体的生物起源、线粒体的正常形态和线粒体稳定性的保护至关重要, 表明ALR可能是一个具有关键生理重要性的蛋白质. 既然酵母ERV1基因与线粒体氧化磷酸化有关, 作为人类细胞中的ALR是否也具有同样功能? 将ALR注入到成年大鼠腹腔和肝脏, 检测与线粒体发生相关的两个不同基因: 线粒体腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)酶和线粒体烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶亚基1基因的表达水平, 同时观察线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM或mTFA)的表达情况, 同时评估肝脏诱导产生的线粒体氧化磷酸化能力和细胞色素含量. 结果显示, ALR可诱导肝线粒体TFAM的转录和翻译, 使线粒体基因表达增加, 同时还能促进线粒体氧化磷酸

化酶的合成, 提高和维持线粒体的功能, 增强由肝脏诱导的线粒体氧化磷酸化的能力和细胞色素含量^[10,11]. 同时, 线粒体转录因子A可能通过调控线粒体通透性转换, 终止部分肝切引发的肝再生过程.

ALR和ERV1存在于线粒体的膜间隙发挥功能. 在单倍体菌株中破坏ERV1基因可致线粒体基因组完整丧失、线粒体内膜发生变化、细胞分裂周期阻滞, 几个复制周期后酵母菌死亡. 破坏ERV1基因后酵母菌推迟死亡的一个原因可能是由于ERV1蛋白质和mRNA在体内的高稳定性, 尽管ERV1的初始表达水平很低. 相比于ERV1基因突变后酵母菌死亡前几天的一段滞后期, 使用ALR-mRNA的反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides of ALR-mRNA, ALR-AS)抑制ALR的合成则引起肝细胞快速的(数小时内)凋亡或者坏死. 在转染ALR-AS的细胞中亚细胞组分检测显示, 线粒体ALR强烈地损耗, ATP的损耗紧随其后, 这些结果表明ALR进出线粒体的高速动态运动的可能性^[12].

4.2 巯基氧化酶作用 Schaefer-Ramadan等^[13]发现在属于巯基氧化酶(QSOX)的Q6蛋白质的氨基末端存在ALR/ERV1同源基序, 硫氧还原蛋白是QSOX羧基末端的另一个蛋白质基序. 这些发现提示ALR/ERV1可能发挥巯基

氧化酶的作用。事实上, ERV1和ERV2以及纯化的ALR已被发现包含FAD耦联的巯基氧化酶活性^[8]。这些蛋白质的晶体结构显示在羧基端有一个富含螺旋的结构, 有FAD的结合位点和一个保守的近端CxxC基序, 包含核心巯基氧化酶活性。ALR是一种FAD依赖性巯基氧化酶, 由两条单链(体)聚合而成等大二聚体。每个单体呈圆锥形, 在圆锥的入口处与FAD结合, 形成了ALR/ERV家族特有的螺旋束-FAD结合域。FAD作为氧化还原反应的电子传递体, 呈伸展的构象。值得一提的是, ALR单链的C端有一段保守的CxxC序列(C62-C65), 可与辅基FAD结合。如将C62或C65突变为S62或S65, 则ALR的活性完全丧失^[14]。ALR和ERV1均属于相对较弱的巯基氧化酶类, 或许ALR和ERV1是作为特定细胞器的专门巯基氧化酶在发挥作用^[15,16]。ALR相关的巯基氧化酶活性的功能方面最近在斑马鱼肝脏器官形成中被报道。使用siRNA技术干扰ALR的表达后, 斑马鱼肝脏的生长受到抑制, 而且这种抑制作用可能被ALR过表达所逆转, 但若使用的突变ALR缺乏巯基氧化酶活性则只能部分逆转^[17]。

4.3 参与信号转导 不论胞内还是胞外的ALR均可发挥其促进细胞分裂/增殖的作用, 但他们通过的信号转导途径却不尽相同。胞内的ALR在c-Jun激活区结合蛋白1(jun activation domain-binding protein 1, JAB1)介导下, 通过一种非c-Jun氨基末端激酶依赖的途径促进c-Jun基因磷酸化, 从而激活AP-1的活性, 以非促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的途径发挥其促进肝细胞增殖的作用^[18]。胞内ALR与JAB1结合, 依赖于ALR自身的巯基氧化酶活性提高JAB1磷酸化的能力, 从而增强AP-1的转录活性, 这种作用与MAPK途径无关。ALR与JAB1的结合作用可能还与硫氧还蛋白有关, 而硫氧还蛋白是已知的参与AP-1和核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)活性调控的蛋白。因此, ALR可能通过硫氧还蛋白发挥增强AP-1和NF- κ B活性的作用^[19]。

胞外ALR可能通过诱导MAPK级联反应和表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的磷酸化来促进肝细胞DNA合成, 发挥其刺激肝细胞增殖及促进肝脏再生的作用^[20]。存在于肝细胞表面的ALR受体、EGF受体可能在这一过程中均发挥了作用。以往研究表明, 抑制EGFR的蛋白激酶活性后, 即可抑制ALR的促有丝分裂作用, 这说明ALR发挥促肝细胞增殖的作用是通过诱导EGFR的酪氨酸磷酸化来发挥的。同时, 将EGF与EGFR结合的位点阻断后发现, 其并未影响ALR引起的酪氨酸磷酸化, 由此可推测ALR与EGFR的结合可能具有配体独立性。ALR还可抑制EGF诱导的受体下调, 同时诱导EGFR的表达, 促进

EGF与其受体结合, 而EGFR的酪氨酸磷酸化可以增强MAPK途径的信号转导, 从而诱导肝细胞增殖^[21,22]。

4.4 免疫调节作用 ALR在肝脏再生中的重要作用机制可能是他通过影响免疫系统的细胞、浸润炎症细胞和巨噬细胞来预防肝细胞的损伤。正常肝脏中的肝细胞可以抵抗自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的损害效应, 而在再生肝细胞中则高度敏感。因此, 肝再生时肝脏内贮存的NK可轻度损害肝细胞, 造成增殖停滞。而ALR可抑制肝脏NK的溶菌活性, 从而解除NK对再生肝细胞的损害作用, 使得肝脏再生得以持续。此外, 临床研究发现血清中ALR的含量与外周血NK细胞的活性呈负相关, 且ALR对NK细胞的抑制效果与HGF和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)类似^[23]。研究发现, 在动物体内外观察到ALR明显抑制肝内NK细胞杀伤力, 而对于脾脏和外周血的NK细胞则没有明显作用, 由此可见, ALR对肝脏NK细胞的作用是特异性的。在对各型急性肝病患者外周血NK细胞活性和血清ALR水平研究后发现, 相较于非肝病对照组, 急性肝病患者血清ALR水平显著升高, 且与外周血NK细胞活性呈负相关, 由此可以推测当肝损伤时, 产生和释放ALR增多, 抑制肝NK细胞对再生肝细胞的细胞毒性, 从而保证肝细胞再生^[24]。

ALR能抑制NK细胞产生IL- γ , 而干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)对线粒体转录因子A的表达具有明显地调控作用, 故而ALR还可能通过抑制NK细胞产生IFN- γ 来诱导肝线粒体基因表达上调^[25]。

5 ALR在肝脏中的作用

5.1 对肝实质细胞的作用 肝脏再生的速度、能力以及结局是体内其他任何实质器官所无法比拟的。实验表明, 切除大鼠2/3的肝脏, 术后7 d肝脏体积即可完全恢复。将大鼠肝脏组织切除2/3后12 h, 肝细胞中ALR的mRNA表达水平增加, 24 h后大鼠肝脏组织中DNA合成达到高峰, ALR的表达增加早于肝细胞的DNA合成高峰, 这提示ALR可能是一种重要的肝再生刺激因子^[26]。但不同于HGF和TGF- α 等启动肝再生的生长因子, HGF和TGF- α 分别于肝切除术后1-2 h和4 h表达即开始增加^[27,28], ALR mRNA表达增加相对较迟。由此推测, ALR属于肝再生的刺激因子, 但并不是肝再生的启动因子。在原代培养的肝细胞中, ALR可刺激肝细胞DNA合成, 并具有一定的剂量—效应关系。其刺激作用低于同剂量的TGF- α , 但略强于EGF, 表明ALR在肝脏再生时是一种重要的再生调节因子。

ALR不仅能够促进肝细胞增殖和肝再生, 还可以保护肝细胞免于细胞凋亡, 在多种肝脏疾病和肝损

伤中发挥保护作用. 许多研究表明, ALR能够保护肝脏免受各种类型的毒素的伤害, 如四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)、d-氨基半乳糖、乙醇、 H_2O_2 等. 有研究报道, ALR能明显提高 CCl_4 诱导的急性肝损伤小鼠的存活率; 外源给予ALR可以减轻细菌脂多糖和d-氨基半乳糖联合应用引起的急性爆发性肝炎的损伤; CCl_4 诱导的大鼠肝纤维化过程中, ALR能够显著降低血清谷草转氨酶、谷丙转氨酶、乳酸脱氢酶和细胞外基质水平及肝纤维化程度. 同样的, 运用siRNA技术抑制内源性ALR的表达, 可降低肝细胞的生存能力及对自由基的抵抗力, 提示ALR可能是细胞存活因子^[29]. 而外源性给予ALR可以使小鼠免受肝衰竭打击, 显著减轻硫代乙酰胺诱导的肝纤维化, 并抑制肝硬化的发生, 这意味着其在临床应用中的潜在作用^[30]. 这些均表明在各种原因引起的肝损伤及其修复过程中, ALR都发挥着重要作用, 这一作用可能与其促进肝脏再生有关^[31]. 而且在原代培养的肝细胞和肝癌细胞系中发现, ALR能够显著降低由乙醇、TRAIL、TGF- β 及放线菌素D等所诱导的凋亡. 但在支气管(BC1)、结肠(SW480)、胃(GC1)和胰腺(L3.6PL)等非肝源的癌细胞株中却没有发现类似的作用^[32], 所以推测ALR对肝脏的保护作用可能是特异性的.

体外培养的大鼠肝脏细胞中聚胺在生长因子诱导DNA合成中发挥重要作用. 多胺可提高大鼠肝移植后的存活率, 是肝再生过程中所必需的. 体外培养的肝脏细胞DNA合成与体内肝脏再生时, HGF和EGF也能促进聚胺和腐胺的表达水平. 因此推测, ALR促进肝再生可能是通过提高聚胺的水平来实现的. ALR被发现可以增加c-Myc的表达和鸟苷酸脱羧酶及S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶的活性, 这些都参与到聚胺的合成. 有多组报道^[33-35]HGF、TNF- α 、EGF、IL-1和IL-6等能激活NF- κ B和c-Myc信号转导通路, 也能直接充当促进肝脏再生的启动因子, 抑制细胞色素P-450. 在人肝细胞中ALR下调细胞色素P-450, 这可能是ALR在肝再生过程中的另一个作用机制. 总之, 我们可以推定ALR可能通过影响聚胺、NF- κ B、c-Myc和细胞色素P450来维持细胞增殖及肝脏的再生.

5.2 对肝非实质细胞的作用 大鼠部分肝切除术后肝脏中的ALR立即释放, 释放的ALR可能刺激非实质细胞产生刺激肝再生的因子. 研究发现, ALR通过一个霍乱毒素敏感的G蛋白耦联的高亲和力受体的介导, 刺激Kupffer细胞释放TNF- α 和IL-6, 及通过增加NO合酶的表达来释放NO. 肝再生因子受制于Kupffer细胞, 抑制肝细胞DNA的合成, 而当DNA合成受限时ALR的存在可以逆转抑制效应. 这些现象可以说明, ALR能够阻止

或抑制Kupffer细胞释放肝细胞抑制因子. 部分肝切除后, 体内的ALR促进肝再生很有可能是刺激TNF- α 、IL-6和NO等的释放, 同时又抑制Kupffer细胞释放抗有丝分裂剂. 可以推测外源给予ALR可以在实验的爆发性肝衰竭和肝硬化中保护性作用是通过他对非实质细胞抑或肝细胞的作用.

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)在肝纤维化的发生发展过程中发挥了重要作用. HSC不仅是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的主要细胞来源, 同时也是参与ECM降解代谢的基质金属蛋白酶及其组织抑制因子(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)的主要细胞来源. ALR可通过抑制HSC的I/III型胶原的基因表达来发挥其抗肝纤维化活性. ALR可促进MMP₁₃基因表达, 抑制TIMP₁的表达, 而MMP₁₃是大鼠纤维化逆转的主要因素, 可见ALR的抗肝纤维化活性是其对ECM合成与降解代谢综合作用的结果^[36,37]. 图2中把ALR对肝脏细胞及信号通路等进行了概括描述.

5.3 ALR在肝癌中作用 有研究^[38]表明, 将ALR表达质粒转染入肝癌细胞Bel-7402中, 可明显增强其对抗 H_2O_2 所引起的细胞凋亡的能力. 体外培养的HepG2细胞中, 利用siRNA技术降低ALR的表达和单克隆抗体阻断ALR的作用后, 细胞的生长明显受到抑制, 且能够明显抑制裸鼠异种移植瘤的生长^[39]. ALR还具有抑制肝癌细胞迁移和侵袭的作用, 研究发现利用siRNA技术干扰ALR的表达, 阻断其发挥作用后, 肝癌细胞的迁移受到明显抑制^[37]. 在HepG2细胞中稳定转染ALR基因, 与对照组细胞相比, ALR过表达可增加上皮细胞标志物的表达, 使基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase 9, MMP-1)和MMP-3的表达和活性降低, 由此推测细胞内ALR可能作为一个抗肿瘤细胞上皮-间质转化和转移的蛋白, 发挥降低肝癌细胞迁移的作用.

在肝脏特异性敲除(ALR-L-KO)的小鼠实验中发现, ALR是肝脏中维持线粒体功能和脂肪稳态所必需的, ALR-L-KO的小鼠较之正常小鼠发展为脂肪性肝炎和肝癌的速度明显加快^[40,41]. 研究^[42]指出, ALR在提高肝癌细胞HepG2自噬水平上也发挥了重要作用, 当自噬作用被抑制时, ALR的保护作用明显减弱或者消失, 所以ALR在HepG2中的抗凋亡作用一定程度上可能是增加了细胞自噬活性. 在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关的慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)中, 血清中ALR的水平是肝细胞增殖和肝脏再生的指示物, 如果在ACLF的早期, 血清中ALR的水平较高, 则预示良好的预后^[43].

HBV的长期慢性感染可以导致肝癌的发生, 这也正是我国80%以上肝癌的发病原因. 临床诊断肝癌的肿

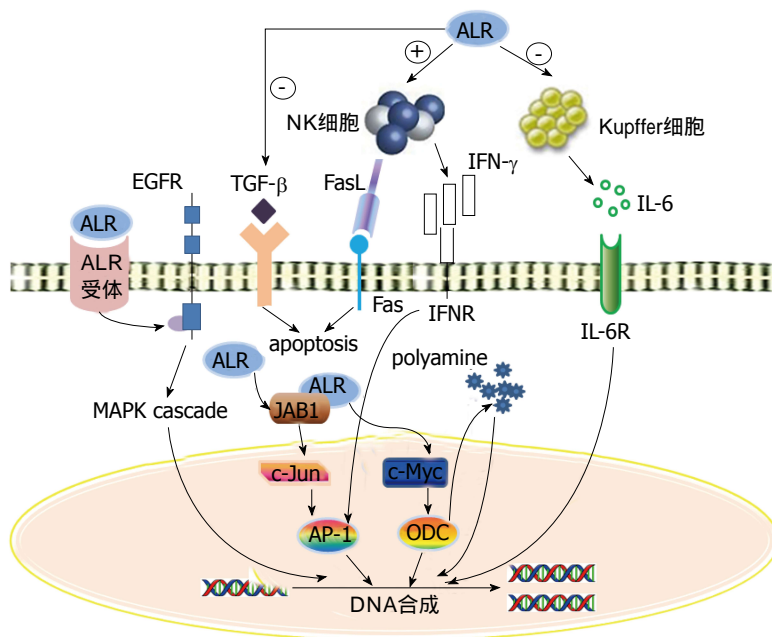


图 2 肝再生增强因子对肝脏细胞及信号通路的概括描述。ALR: 肝再生增强因子; EGFR: 表皮生长因子受体; TGF: 转化生长因子; IFN: 干扰素; IL: 白介素; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; NK细胞: 自然杀伤细胞; JAB1: c-Jun激活区结合蛋白1。

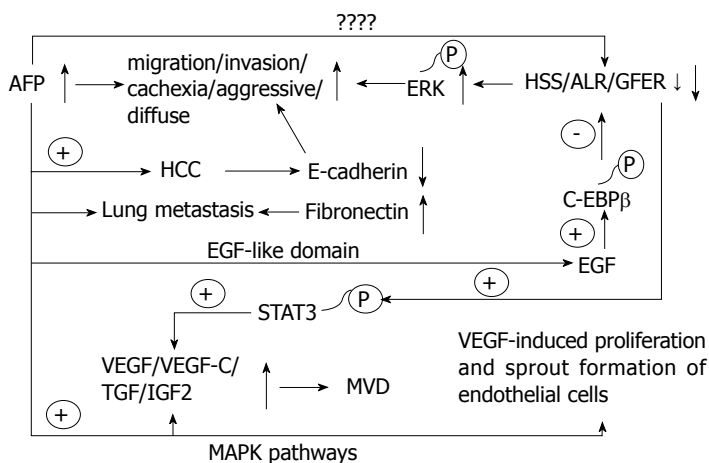


图 3 肝再生增强因子与甲胎蛋白之间联系的信号网络。AFP: 甲胎蛋白; HSS: 肝刺激因子; ALR: 肝再生增强因子; HCC: 肝细胞癌; EGF: 表皮细胞生长因子; VEGF: 血管内皮生长因子; STAT3: 信号传导与转录激活因子3; TGF: 转化生长因子; IGF-1: 胰岛素样生长因子1; MVD: 微血管密度; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶。

瘤标志物甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)近年来被发现具有信号分子的作用, 他的表达和HBV的感染具有相关性, 可协同促进肝癌的进程. 那么ALR在发挥保护作用 and AFP发挥促进作用之间又是否存在联系呢, 如果找到两者之间的联系或许可为肝癌的治疗提供新的线索. 肝癌患者中ALR低表达水平可以激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路, 致肝癌更易发生转移, 而AFP的表达也可以激活与迁移、侵袭及扩散等相关的ERK通路^[22], AFP抑制E钙黏蛋白的表达, 而ALR促进其表达^[44,45]; EGF能够促进CCAAT/enhancer-binding protein β 的磷酸化, 进而抑制ALR的表达^[45]. 又发现在AFP的结构中也存在一个

EFG-like domain, 那么AFP是否能作用于ALR则需要进一步研究; 不仅如此, AFP还可以促进血管内皮生长因子、TGF和IGF等的表达, 而ALR被抑制后可以促进Stat3的磷酸化^[46], 同样可以促进上述因子的表达, 这些的共同结果均导致肿瘤微血管密度的增加, 为肿瘤的迁移和侵袭准备了必要条件. 在肝癌的发生发展过程中ALR和AFP究竟是否存在直接或间接相互作用, 则需要进一步研究. ALR与AFP之间的联系如图3.

6 ALR的展望

ALR是一个“披着面纱”的蛋白质, 尽管他被发现有40年历史, 克隆其基因也有20年, 但其功能特征和潜

在机制仍不完全清楚. 起初他被定义为一个肝再生增强因子并且认为只存在于增生的肝脏, 现在我们知道ALR以多种形式广泛存在于真核细胞各种细胞器和细胞外, 这表明他可能具有独特的、重要的生理功能. 肝脏是人体内少有的能够进行快速再生的器官之一. 肝部分切除、多种肝炎病毒的感染以及各种不同的化学药物也可导致肝脏的损伤, 从而触发肝细胞的再生过程. 因此, 作为一种器官、组织再生的合适模型, 肝脏损伤与再生的分子生物学机制一直是人们研究的热点课题之一. 有研究称ALR具有与HGF和TGF- α 均等的刺激DNA合成的能力, 这个重要的观察引出了一个问题, 即ALR促有丝分裂的性质是否可以作为肝脏受损条件下刺激肝再生的潜在治疗方法被发掘. 我国是乙型肝炎病毒高发的大国, 仅携带者的数量就将近1亿, 这其中每年又有人发展为慢乙型肝炎、肝硬化和肝癌. 每年的新发肝癌病例超过60多万, 发病率居恶性肿瘤第5位, 而且发病率有逐年上升趋势, 肝癌病程短、进展快、治疗难、易复发, 目前尚无有效治疗方法. 全球每年约有50-60万人死于肝癌, 在癌症的死亡原因中高居第3位, 因而了解肝细胞损伤与再生的分子生物学机制, 开发治疗肝损伤的药物, 具有十分重要的意义.

业已明确, ALR在维持肝细胞的生存能力上起着至关重要的作用, 然而在其他器官的细胞中是否执行类似的功能则有待探究. 尽管ALR蛋白表现出某些的酶活性(例如巯基氧化酶、Fe/S蛋白酶和细胞色素c还原酶等), 但这些酶活性与原型酶功能差异、作用特点、作用效果等存在诸多未知. 是否ALR作为特定蛋白质执行他的酶功时能具有高度选择性, 则鲜有报道. 这显然需要做进一步更深入的工作去理解和阐释ALR这一神秘蛋白的多种功能.

文章亮点

背景资料

肝再生增强因子(augmenter of liver regeneration, ALR)能够特异性地促进肝细胞的增殖和肝脏再生, 是肝细胞的生存因子, 他广泛存在于线粒体、胞浆、内质网以及胞核之中. 已发现其能够发挥巯基氧化酶和细胞色素C还原酶的作用, 并促进Fe/S蛋白的成熟, 同时发现其在肝损伤或肝脏疾病中也发挥一定的生物学作用.

研发前沿

肝刺激因子(hepatic stimulator substance, HSS)能够保护肝脏免受各种类型的毒素的伤害; 增强细胞的生存能力及对对抗自由基的能力, 提示HSS可能是细胞存活因子; 可以保护小鼠不受肝衰竭的影响, 抑制肝纤维

化、肝硬化的发生, 这意味着其在临床应用中的潜在作用.

相关报道

本文尽可能详尽地收集ALR在氧化磷酸化、信号通路、免疫调节、肝脏实质细胞、非实质细胞及肝癌细胞中所发挥的生物学作用, 从众多篇文献中收集亮点和创新点, 所引用的参考文献都值得阅读.

创新盘点

本述评的创新点在于将ALR参与能量代谢、信号转导、免疫调节、对肝实质及非实质细胞, 以及肝癌等的相互作用联系起来, 发掘了ALR在肝损伤的治疗、肝癌的治疗和预防肿瘤转移中的作用以及临床应用前景.

应用要点

实用价值即为临床预防肝损伤和促进肝再生提供了一种新的思考途径, 在现有治疗的基础上, 尝试利用ALR的作用, 可以达到更佳的治疗效果.

同行评价

本文较全面系统地综述了ALR相关的研究进展, 有重要的学习和参考价值.

同行评议者

李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北中医药大学附属医院湖北省中医院

7 参考文献

- Giorda R, Hagiya M, Seki T, Shimonishi M, Sakai H, Michaelson J, Francavilla A, Starzl TE, Trucco M. Analysis of the structure and expression of the augmentor of liver regeneration (ALR) gene. *Mol Med* 1996; 2: 97-108 [PMID: 8900538]
- Hagiya M, Francavilla A, Polimeno L, Ihara I, Sakai H, Seki T, Shimonishi M, Porter KA, Starzl TE. Cloning and sequence analysis of the rat augmentor of liver regeneration (ALR) gene: expression of biologically active recombinant ALR and demonstration of tissue distribution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8142-8146 [PMID: 8058770 DOI: 10.1073/pnas.91.17.8142]
- Lisowsky T. Dual function of a new nuclear gene for oxidative phosphorylation and vegetative growth in yeast. *Mol Gen Genet* 1992; 232: 58-64 [PMID: 1552903 DOI: 10.1007/BF00299137]
- Gandhi CR. Augmenter of liver regeneration. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 10 [PMID: 22776437 DOI: 10.1186/1755-1536-5-10]
- LaBrecque DR, Pesch LA. Preparation and partial characterization of hepatic regenerative stimulator substance (SS) from rat liver. *J Physiol* 1975; 248: 273-284 [PMID: 1151784 DOI: 10.1113/jphysiol.1975.sp010973]
- Francavilla A, Hagiya M, Porter KA, Polimeno L, Ihara I, Starzl TE. Augmenter of liver regeneration: its place in the universe of hepatic growth factors. *Hepatology* 1994; 20:

- 747-757 [PMID: 8076931 DOI: 10.1002/hep.1840200328]
- 7 Wang W, Winther JR, Thorpe C. Erv2p: characterization of the redox behavior of a yeast sulfhydryl oxidase. *Biochemistry* 2007; 46: 3246-3254 [PMID: 17298084 DOI: 10.1021/bi602499t]
- 8 Lange H, Lisowsky T, Gerber J, Mühlenhoff U, Kispal G, Lill R. An essential function of the mitochondrial sulfhydryl oxidase Erv1p/ALR in the maturation of cytosolic Fe/S proteins. *EMBO Rep* 2001; 2: 715-720 [PMID: 11493598 DOI: 10.1093/embo-reports/kve161]
- 9 Liu Q, Yu HF, Sun H, Ma HF. Expression of human augmentor of liver regeneration in pichia pastoris yeast and its bioactivity in vitro. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3188-3190 [PMID: 15457571 DOI: 10.3748/wjg.v10.i21.3188]
- 10 Han LH, Dong LY, Yu H, Sun GY, Wu Y, Gao J, Thasler W, An W. Deceleration of liver regeneration by knockdown of augmentor of liver regeneration gene is associated with impairment of mitochondrial DNA synthesis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G112-G122 [PMID: 25977511 DOI: 10.1152/ajpgi.00435.2014]
- 11 Polimeno L, Capuano F, Marangi LC, Margiotta M, Lisowsky T, Ierardi E, Francavilla R, Francavilla A. The augmentor of liver regeneration induces mitochondrial gene expression in rat liver and enhances oxidative phosphorylation capacity of liver mitochondria. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 510-517 [PMID: 11057927 DOI: 10.1016/S1590-8658(00)80009-2]
- 12 Thirunavukkarasu C, Wang LF, Harvey SA, Watkins SC, Chaillet JR, Prelich J, Starzl TE, Gandhi CR. Augmenter of liver regeneration: an important intracellular survival factor for hepatocytes. *J Hepatol* 2008; 48: 578-588 [PMID: 18272248 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.12.010]
- 13 Schaefer-Ramadan S, Gannon SA, Thorpe C. Human augmentor of liver regeneration: probing the catalytic mechanism of a flavin-dependent sulfhydryl oxidase. *Biochemistry* 2013; 52: 8323-8332 [PMID: 24147449 DOI: 10.1021/bi401305w]
- 14 Li W, Zhang J, An W. The conserved CXXC motif of hepatic stimulator substance is essential for its role in mitochondrial protection in H₂O₂-induced cell apoptosis. *FEBS Lett* 2010; 584: 3929-3935 [PMID: 20816831 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.08.043]
- 15 Hoober KL, Thorpe C. Flavin-dependent sulfhydryl oxidases in protein disulfide bond formation. *Methods Enzymol* 2002; 348: 30-34 [PMID: 11885284 DOI: 10.1016/S0076-6879(02)48622-3]
- 16 Lisowsky T, Lee JE, Polimeno L, Francavilla A, Hofhaus G. Mammalian augmentor of liver regeneration protein is a sulfhydryl oxidase. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 173-180 [PMID: 11346147 DOI: 10.1016/S1590-8658(01)80074-8]
- 17 Li Y, Farooq M, Sheng D, Chandramouli C, Lan T, Mahajan NK, Kini RM, Hong Y, Lisowsky T, Ge R. Augmenter of liver regeneration (alr) promotes liver outgrowth during zebrafish hepatogenesis. *PLoS One* 2012; 7: e30835 [PMID: 22292055 DOI: 10.1371/journal.pone.0030835]
- 18 Lu C, Li Y, Zhao Y, Xing G, Tang F, Wang Q, Sun Y, Wei H, Yang X, Wu C, Chen J, Guan KL, Zhang C, Chen H, He F. Intracrine hepatopoietin potentiates AP-1 activity through JAB1 independent of MAPK pathway. *FASEB J* 2002; 16: 90-92 [PMID: 11709497 DOI: 10.1096/fj.01-0506fje]
- 19 Li Y, Liu W, Xing G, Tian C, Zhu Y, He F. Direct association of hepatopoietin with thioredoxin constitutes a redox signal transduction in activation of AP-1/NF-kappaB. *Cell Signal* 2005; 17: 985-996 [PMID: 15894171 DOI: 10.1016/j.cellsig.2004.11.016]
- 20 Li Y, Li M, Xing G, Hu Z, Wang Q, Dong C, Wei H, Fan G, Chen J, Yang X, Zhao S, Chen H, Guan K, Wu C, Zhang C, He F. Stimulation of the mitogen-activated protein kinase cascade and tyrosine phosphorylation of the epidermal growth factor receptor by hepatopoietin. *J Biol Chem* 2000; 275: 37443-37447 [PMID: 10982794 DOI: 10.1074/jbc.M004373200]
- 21 Balogh T, Szarka A. ALR, the multifunctional protein. *Orv Hetil* 2015; 156: 503-509 [PMID: 25796277 DOI: 10.1556/OH.2015.30119]
- 22 Yan R, Zhang L, Xia N, Liu Q, Sun H, Guo H. Knockdown of augmentor of liver regeneration in HK-2 cells inhibits inflammation response via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Inflamm Res* 2015; 64: 453-462 [PMID: 25929436 DOI: 10.1007/s00011-015-0825-x]
- 23 Tanigawa K, Sakaida I, Masuhara M, Hagiya M, Okita K. Augmenter of liver regeneration (ALR) may promote liver regeneration by reducing natural killer (NK) cell activity in human liver diseases. *J Gastroenterol* 2000; 35: 112-119 [PMID: 10680666 DOI: 10.1007/s005350050023]
- 24 Vujanovic NL, Polimeno L, Azzarone A, Francavilla A, Chambers WH, Starzl TE, Herberman RB, Whiteside TL. Changes of liver-resident NK cells during liver regeneration in rats. *J Immunol* 1995; 154: 6324-6338 [PMID: 7759871]
- 25 Polimeno L, Margiotta M, Marangi L, Lisowsky T, Azzarone A, Ierardi E, Frassanito MA, Francavilla R, Francavilla A. Molecular mechanisms of augmentor of liver regeneration as immunoregulator: its effect on interferon-gamma expression in rat liver. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 217-225 [PMID: 10975772 DOI: 10.1016/S1590-8658(00)80824-5]
- 26 Fausto N. Protooncogenes and growth factors associated with normal and abnormal liver growth. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 653-658 [PMID: 2022167 DOI: 10.1007/BF01297034]
- 27 Michalopoulos GK, Zarnegar R. Hepatocyte growth factor. *Hepatology* 1992; 15: 149-155 [PMID: 1530787 DOI: 10.1002/hep.1840150125]
- 28 Mead JE, Fausto N. Transforming growth factor alpha may be a physiological regulator of liver regeneration by means of an autocrine mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 1558-1562 [PMID: 2922399 DOI: 10.1073/pnas.86.5.1558]
- 29 Jiang SJ, Li W, An W. Adenoviral gene transfer of hepatic stimulator substance confers resistance against hepatic ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial function. *Hum Gene Ther* 2013; 24: 443-456 [PMID: 23461564 DOI: 10.1089/hum.2012.219]
- 30 Gribilas G, Zarros A, Zira A, Giaginis C, Tsourouflis G, Liapi C, Spiliopoulou C, Theocharis SE. Involvement of hepatic stimulator substance in experimentally induced fibrosis and cirrhosis in the rat. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2367-2376 [PMID: 19082714 DOI: 10.1007/s10620-008-0623-1]
- 31 Song M, Yi X, Chen W, Yuan Y, Zhang X, Li J, Tong M, Liu G, You S, Kong X. Augmenter of liver regeneration (ALR) gene therapy attenuates CCl₄-induced liver injury and fibrosis in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 415: 152-156 [PMID: 22033404 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.039]
- 32 Ilowski M, Kleespies A, de Toni EN, Donabauer B, Jauch KW, Hengstler JG, Thasler WE. Augmenter of liver regeneration (ALR) protects human hepatocytes against apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 148-152 [PMID: 21108930 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.11.083]
- 33 Jover R, Bort R, Gómez-Lechón MJ, Castell JV. Down-regulation of human CYP3A4 by the inflammatory signal interleukin-6: molecular mechanism and transcription factors involved. *FASEB J* 2002; 16: 1799-1801 [PMID: 12354697 DOI: 10.1096/fj.02-0195fje]
- 34 Levitchi M, Fradette C, Bleau AM, Michaud D, Kourylko O, Arcand M, du Souich P. Signal transduction pathways implicated in the decrease in CYP1A1, 1A2 and 3A6 activity produced by serum from rabbits and humans

- with an inflammatory reaction. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 573-582 [PMID: 15242823 DOI: 10.1016/j.bcp.2004.04.002]
- 35 Tinel M, Berson A, Elkahwaji J, Cresteil T, Beaune P, Pessayre D. Downregulation of cytochromes P450 in growth-stimulated rat hepatocytes: role of c-Myc induction and impaired C/EBP binding to DNA. *J Hepatol* 2003; 39: 171-178 [PMID: 12873812 DOI: 10.1016/S0168-8278(03)00238-1]
 - 36 Sun B, Zhang X, Cheng X, Zhang Y, Chen L, Shi L, Liu Z, Qian H, Wu M, Yin Z. Intratumoral hepatic stellate cells as a poor prognostic marker and a new treatment target for hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e80212 [PMID: 24278260 DOI: 10.1371/journal.pone.0080212]
 - 37 Dayoub R, Wagner H, Bataille F, Stöltzing O, Spruss T, Buechler C, Schlitt HJ, Weiss TS. Liver regeneration associated protein (ALR) exhibits antimetastatic potential in hepatocellular carcinoma. *Mol Med* 2011; 17: 221-228 [PMID: 21152698 DOI: 10.2119/molmed.2010.00117]
 - 38 Wu Y, Chen L, Yu H, Liu H, An W. Transfection of hepatic stimulator substance gene desensitizes hepatoma cells to H₂O₂-induced cell apoptosis via preservation of mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 2007; 464: 48-56 [PMID: 17485068 DOI: 10.1016/j.abb.2007.03.025]
 - 39 Tang L, Sun H, Zhang L, Deng JC, Guo H, Zhang L, Liu Q. Effects of the augmentor of liver regeneration on the biological behavior of hepatocellular carcinoma. *Saudi Med J* 2009; 30: 1001-1009 [PMID: 19668879]
 - 40 Gandhi CR, Chaillet JR, Nalesnik MA, Kumar S, Dangi A, Demetris AJ, Ferrell R, Wu T, Divanovic S, Stankeiwicz T, Shaffer B, Stolz DB, Harvey SA, Wang J, Starzl TE. Liver-specific deletion of augmentor of liver regeneration accelerates development of steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in mice. *Gastroenterology* 2015; 148: 379-391.e4 [PMID: 25448926 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.008]
 - 41 Maehara Y, Fernandez-Checa JC. Augmenter of liver regeneration links mitochondrial function to steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 148: 285-288 [PMID: 25529802 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.12.013]
 - 42 Shi HB, Sun HQ, Shi HL, Ren F, Chen Y, Chen DX, Lou JL, Duan ZP. Autophagy in anti-apoptotic effect of augmentor of liver regeneration in HepG2 cells. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5250-5258 [PMID: 25954098 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5250]
 - 43 Hongbo S, Yu C, Ming K, Honglin S, Ping HY, Ping DZ. Augmenter of liver regeneration may be a candidate for prognosis of HBV related acute-on-chronic liver failure as a regenerative marker. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1933-1938 [PMID: 22246190 DOI: 10.5754/hge11679]
 - 44 Guo C, Liu QG, Yang W, Zhang ZL, Yao YM. Relation among p130Cas, E-cadherin and beta-catenin expression, clinicopathologic significance and prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 490-496 [PMID: 18842495]
 - 45 Zhang H, Dong LY, Sun G, An W. Downregulation of hepatic stimulator substance during the early phase of liver regeneration inhibits E-cadherin expression in mice. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 47: 38-46 [PMID: 24309469 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.11.019]
 - 46 Sun GY, Dong LY, An W. Involvement of hepatic stimulator substance in the regulation of hepatoblast maturation into hepatocytes in vitro. *Stem Cells Dev* 2014; 23: 1675-1687 [PMID: 24640968 DOI: 10.1089/scd.2013.0468]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

消化系恶性肿瘤患者积极心理学领域研究进展

姜桐桐, 余一彤, 吴晗, 史铁英

姜桐桐, 余一彤, 吴晗, 史铁英, 大连医科大学附属第一医院 辽宁省大连市 116011

史铁英, 主任护师, 主要从事临床护理与护理心理的研究。

基金项目: 2017年辽宁省自然科学基金指导计划项目, No. 20170540268; 2016年大连市医学科学研究计划项目, No. 2016QN011。

作者贡献分布: 此研究设计由史铁英提供; 研究过程由史铁英、姜桐桐、余一彤及吴晗完成; 论文写作由史铁英与姜桐桐完成; 研究过程与论文写作由史铁英提供技术支持和指导。

通讯作者: 史铁英, 主任护师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院. sty11177@163.com
电话: 0411-83635963-3056

收稿日期: 2017-10-13

修回日期: 2017-11-10

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-28

Positive psychology in patients with digestive system malignancies

Tong-Tong Jiang, Yi-Tong Yu, Han Wu, Tie-Ying Shi

Tong-Tong Jiang, Yi-Tong Yu, Han Wu, Tie-Ying Shi, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: 2017 Natural Science Foundation of Liaoning, No. 20170540268; 2016 Dalian Medical Science Research Program, No. 2016QN011.

Correspondence to: Tie-Ying Shi, Chief Nurse, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. sty11177@163.com

Received: 2017-10-13

Revised: 2017-11-10

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-28

Abstract

Digestive system malignancies are most common in China and seriously threaten human health and life. This paper reviews the progress in the research of positive psychology in patients with digestive system malignancies with regard to current research status, influencing factors, and intervention measures, in order to provide reference for clinical nursing, promote patients to generate positive psychological changes, and improve the quality of life of patients.

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

Key Words: Digestive system malignancies; Positive psychology; Research progress

Jiang TT, Yu YT, Wu H, Shi TY. Positive psychology in patients with digestive system malignancies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(36): 3180-3183 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3180.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i36.3180>

摘要

消化系恶性肿瘤是我国目前最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁了人类的健康和生命。本文基于积极心理学视角, 从研究现状、相关因素、干预方案等方面对消化系统恶性肿瘤患者积极心理学领域的研究进展进行综述, 旨在为临床护理工作提供参考, 促进患者产生正性心理变化, 提高患者的生活质量。

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

关键词: 消化系恶性肿瘤; 积极心理学; 综述文献

核心提要: 积极心理因素可以缓解甚至消除不良应激事件产生的负面情绪和心理压力, 激发消化系统恶性肿瘤患者正向的心理力量, 能够使患者理性地转换视角, 采取积极的方式应对疾病带来的各种问题, 从而提高自身的生活质量。

姜桐桐, 余一彤, 吴晗, 史铁英. 消化系统恶性肿瘤患者积极心理学领域研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(36): 3180-3183 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3180.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3180>

0 引言

消化系统恶性肿瘤是我国目前最常见的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率均处于恶性肿瘤的前列^[1], 严重威胁了人类的健康与生命. 患者自患病以来, 不仅要遭受生理上的痛苦, 还要承受巨大的心理压力. 目前, 国内外对于消化系统恶性肿瘤患者心理方面研究的报道较多, 但大多聚焦于患病后的焦虑、抑郁、癌因性疲乏等负性心理反应上. 随着Seligman^[2]在2000年时正式提出积极心理学概念后, 国内外的研究人员开始将研究范式转向消化系统恶性肿瘤患者患病后可能产生的积极心理反应及探索能够改善患者心理健康状态的积极心理干预手段上, 这一研究方向已经成为积极心理学领域研究的热点问题. 本研究将国内外消化系统恶性肿瘤患者积极心理学领域的相关研究进行了梳理, 以期为构建消化系统恶性肿瘤患者更完善的心理护理干预模式起到一定的借鉴作用.

1 积极心理学概述及其研究现状

1.1 积极心理学概述 积极心理学是由美国心理学家Seligman^[2]在2000年时提出, 其旨在探讨经历生活不良事件的个体的心理变化、获益过程及生活质量的保持与重建. 他倡导人类要用一种积极的心态来对人的许多心理现象和心理问题作出新的解读, 并以此来激发每个人自身固有的某些实际的或潜在的积极品质和积极力量^[3]. 目前针对消化系统恶性肿瘤患者积极心理学方面的研究主要集中于肝癌、胃癌、结直肠癌等疾病中.

1.2 消化系统恶性肿瘤患者积极心理因素整体的研究现状 目前国外对于消化系统恶性肿瘤患者积极心理因素的研究报道相对较多, 主要聚焦于利用随机对照试验的方法探索消化系统恶性肿瘤患者积极心理因素的影响因素, 且多是以提高患者生活质量为研究目的; 我国对该领域的研究尚处于探索阶段, 现有的研究主要集中在对肝癌、胃癌、结直肠癌等消化系统恶性肿瘤患者积极心理因素的横断面调查性研究, 纵向研究

和干预研究较少.

2 关于消化系统恶性肿瘤患者积极心理因素的调查研究

2.1 消化系统恶性肿瘤患者积极心理因素的现状分析

2.1.1 创伤后成长: 创伤后成长是指“同生活中遇到的创伤性事件进行斗争时产生的积极心理变化”^[4]. 其作为积极心理因素的重要内容之一, 被广泛应用于肝癌、结直肠癌等消化系统恶性肿瘤患者的心理健康状况研究中. 石春风等^[5]通过对241例原发性肝癌患者进行横断面调查后发现, 原发性肝癌患者存在创伤后成长且处于中等水平; 张成帅^[6]通过以结直肠癌患者的心理弹性为中介变量, 利用路径分析揭示出创伤后成长、心理弹性以及自我感受负担三者之间的关系时得出, 结直肠癌患者的创伤后成长水平处于中等偏上水平; 临终阶段的消化系统恶性肿瘤患者同样存在一定程度的创伤后成长^[7].

2.1.2 心理弹性: 由于语言、文化的差异, 对resilience一词的中文译法还尚未统一, 国内现有“心理弹性”、“心理韧性”、“心理复原力”等说法, 但其表达的内涵都是一致的, Connor等^[8]将其定义为“个体面对内外压力困境时, 激发潜在认知、能力或心理特质, 运用内外资源积极修补、调适机制的过程, 以获取朝向正向目标的能力、历程或结果”. 心理弹性是一种积极的个性特征, 心理弹性水平高的消化系统恶性肿瘤患者拥有良好的心理调适能力, 能够更成功地应对各种困难, 延长其生存期限, 提高生活质量状况^[9]. 侯悦媚等^[10]通过对147例胃癌患者的心理弹性进行调查, 并与同期150例门诊健康体检者进行对比后发现, 胃癌患者心理弹性水平相对较低, 此研究结果与国外学者Muszer等^[11]的研究结果一致.

2.1.3 希望水平: Herth^[12]认为希望是一种信念, 可以看作是人们对实现目标的一种自信心, 是个体与他人精神之间相互依赖、相互联系的一种认知, 由个体内在的应对方式和外在的社会支持共同维系. 对生活充满希望, 可促使消化系统恶性肿瘤患者克服困难, 缓解疼痛, 减轻应激反应, 是消化系统恶性肿瘤患者应对疾病的重要策略. 大量研究表明, 消化系统恶性肿瘤患者均存在一定程度的希望水平: 许杰等^[13]通过对85例原发性胃癌患者进行横断面调查后得出, 原发性胃癌患者希望水平多处于中等、高等水平; 在此研究基础上, 吴晓丹等^[14]分别于术前2 d、术后1 mo以及术后6 mo进一步对162例初诊胃癌患者的希望水平进行纵向调查, 动态分析后得出胃癌患者的希望水平在术前处于中等水平, 术后逐渐上升, 达到高水平, 其中术后1 mo时上升显著, 术后6 mo时上升幅度较小.

2.2 消化系统恶性肿瘤患者积极心理因素的相关因素分析

2.2.1 社会人口学因素: 消化系统恶性肿瘤患者积极心理因素与婚姻状况、受教育程度等因素有关^[15]。许杰等^[13]通过对胃癌患者希望水平影响因素进行分析后发现, 婚姻状况是影响其希望水平的重要因素, 对胃癌患者提升希望水平、改善生活质量具有举足轻重的作用。这可能是因为婚姻状况良好、配偶健在的患者通常会获得更多的安慰与支持, 焦虑、抑郁等不良情绪易于发泄。Jansen等^[16]通过研究后提出, 结直肠癌患者创伤后成长水平与其受教育程度具有一定关系, 受教育程度越高的患者, 其创伤后成长水平越低。

2.2.2 社会支持: 社会支持有助于促进恶性肿瘤患者积极心理品质的产生, 缓解应激源带来的负面影响, 提高患者的生活质量, 是患者患病后心理调适的重要因素之一^[17]。赵彩萍等^[18]在对胃癌患者希望水平与社会支持的关系研究中发现, 胃癌患者希望水平与社会支持呈正相关, 且社会支持是希望水平的预测因素; 刘芳等^[19]通过对243例原发性肝癌患者创伤后成长和社会支持调查后得出, 原发性肝癌患者社会支持与创伤后成长呈一定程度的正相关, 患者对社会支持的感知越高, 其创伤后成长水平也随之增高, 良好的社会支持能够促进患者创伤后成长的产生。

2.2.3 应对方式: 应对方式是指个体为了管理内、外部的、特定的、超越了个人资源的要求而采取一定的认知和行为, 是一个多维度概念^[20]。苏丽萍等^[20]利用质性研究的方法对10例肝癌患者进行面对面、半结构性深入访谈后挖掘出肝癌患者创伤后成长的真实心理体验, 发现积极的应对方式能够最大限度地挖掘创伤带来的积极意义, 使患者能够透过疾病看到其“背后的益处”, 促进创伤后成长水平的提高, 进而改善其生活质量。同理, 心理弹性亦是如此。杨丽芳等^[21]对胃癌术后化疗患者心理弹性和应对方式进行研究后得出, 心理弹性与积极应对方式呈正相关, 与消极应对方式呈负相关。

3 关于消化系统恶性肿瘤患者积极心理干预方案研究

积极心理干预是以积极心理学理论为基础, 以挖掘患者自身固有的或潜在的积极品质和积极力量为目的的心理干预方案^[22]。积极心理干预能够促进患者产生积极情绪体验, 提高其生活质量^[23]。近年来, 国内外关于恶性肿瘤患者积极心理干预方案的研究大多集中于乳腺癌患者群体, 对于消化系统恶性肿瘤患者的相关报道相对较少。王璐^[24]曾利用撰写积极心理日志的干预方法有效改善了肝癌患者的抑郁情绪, 提高了患者的

生活质量, 该干预方法建议患者按要求每天记录一次积极心理日志, 每周进行一次积极心理日志分享。通过加强原发性肝癌患者积极情绪体验和积极思维, 可以有效激发患者的积极心理因素, 降低抑郁等负面情绪, 提高生活质量。国内学者文莎丽等^[25]采用基于积极心理学的动机性访谈法对直肠癌结肠造口患者进行干预后发现, 将健康行为改变的跨理论模型运用于动机性访谈, 能够显著改善患者的不良情绪, 减轻其悲观、自卑等心理, 提高直肠癌结肠造口患者的自尊水平。

4 结论

随着积极心理学理念的兴起, 消化系统恶性肿瘤患者积极心理学领域的相关研究已经成为护理领域的研究热点。积极心理因素可以缓解甚至消除不良应激事件产生的负面情绪和心理压力, 激发患者正向的心理力量, 能够使患者理性地转换视角, 采取积极的方式应对疾病带来的各种问题, 从而提高自身的生活质量。目前国外针对消化系统恶性肿瘤患者积极心理学领域的研究已经相对成熟, 而国内却尚处于起步阶段, 而且国内针对消化系统恶性肿瘤患者积极心理因素的研究多集中于横断面调查, 纵向研究、干预措施研究以及质性研究均较少。今后研究人员可以将研究重点放在消化系统恶性肿瘤患者的纵向调查和干预措施的研究上, 可以将量性研究与质性研究相结合, 采用混合研究方法对消化系统恶性肿瘤患者积极心理学领域展开进一步探讨; 应该注重积极心理因素的机制研究, 探讨其各自特有的理论模型, 以期为构建消化系统恶性肿瘤患者更完善的心理护理干预模式提供理论框架。

文章亮点

背景资料

积极心理学是目前的研究热点, 已成为恶性肿瘤患者心理干预的研究方向。

研发前沿

消化系统恶性肿瘤患者积极心理干预方案研究是该领域亟待研究的问题。

创新盘点

本文系统阐述了消化系统恶性肿瘤患者积极心理因素的发生情况、相关因素以及积极心理干预方案等方面的研究现状。

应用要点

根据前期相关因素的研究结果, 提出研究人员今后在

干预措施方面的研究方向和研究重点。

同行评价

目前认为临床护理工作中很重要的一点就是人文关怀, 即心理护理干预等, 该综述引用的文献新颖全面, 能够反映当前心理护理的最新观点及趋势。

同行评议者

乔筱玲, 副主任护师, 山东大学齐鲁医院普外科(肝胆外科); 单信芝, 副主任护师, 青岛大学附属医院消化内科病房; 王春英, 副主任护师, 肿瘤医院院外三病区

5 参考文献

- 1 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
- 2 Seligman MEP. Flourish: a visionary new understanding of happiness and well-being. New York: The Free Press, 2011
- 3 张欣, 岳荣兆, 陆凯宇, 张姮. 积极心理学在护理领域的应用进展. 中华护理教育 2015; 12: 712-714
- 4 Tedeschi RG, Calhoun LG. The Posttraumatic Growth Inventory: measuring the positive legacy of trauma. *J Trauma Stress* 1996; 9: 455-471 [PMID: 8827649 DOI: 10.1002/jts.2490090305]
- 5 石春风, 刘芳, 刘梅, 蒋敏君. 原发性肝癌患者创伤后成长状况及其影响因素分析. 解放军护理杂志 2015; 32: 28-31
- 6 张成帅. 结直肠癌患者自我感受负担与创伤后成长状况的相关性研究 - 以心理弹性为中介. 长春: 吉林大学, 2017
- 7 高斌斌, 孙秉赋, 孙玉倩, 王凤玲, 赵佳. 胃肠道恶性肿瘤患者临终阶段创伤后成长与社会支持的调查分析. 广东医学 2014; 35: 2298-2300
- 8 Connor KM, Davidson JR. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety* 2003; 18: 76-82 [PMID: 12964174 DOI: 10.1002/da.10113]
- 9 Tian J, Hong JS. Assessment of the relationship between resilience and quality of life in patients with digestive cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18439-18444 [PMID: 25561814 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18439]
- 10 侯悦媚, 邹少华, 郑丽端. 胃癌患者心理弹性与情绪调节方式相关性研究. 重庆医学 2015; 44: 1664-1666
- 11 Muszer K, Bailer J. Effect of personality disorders on course and treatment outcome of behaviour therapy in an outpatient sample. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2011; 61: 303-310 [PMID: 21394713 DOI: 10.1055/s-0031-1271638]
- 12 Herth K. Fostering hope in terminally-ill people. *J Adv Nurs* 1990; 15: 1250-1259 [PMID: 2269747 DOI: 10.1111/j.1365-2648.1990.tb01740.x]
- 13 许杰, 元慧景, 刘彦丽. 胃癌病人希望水平及其影响因素. 护理研究 2013; 27: 993-995
- 14 吴晓丹, 蒋超南, 王玲燕, 袁秀红. 162例初诊胃癌患者希望水平的纵向追踪研究. 护理学报 2015; 22: 65-67
- 15 姜桐桐, 史铁英. 创伤后成长在消化系统恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4058-4062 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4058]
- 16 Jansen L, Hoffmeister M, Chang-Claude J, Brenner H, Arndt V. Benefit finding and post-traumatic growth in long-term colorectal cancer survivors: prevalence, determinants, and associations with quality of life. *Br J Cancer* 2011; 105: 1158-1165 [PMID: 21878935 DOI: 10.1038/bjc.2011.335]
- 17 Hasson-Ohayon I, Goldzweig G, Sela-Oren T, Pizem N, Bar-Sela G, Wolf I. Attachment style, social support and finding meaning among spouses of colorectal cancer patients: gender differences. *Palliat Support Care* 2015; 13: 527-535 [PMID: 23928072 DOI: 10.1017/S1478951513000242]
- 18 赵彩萍, 方建群, 张红丽. 胃癌患者希望水平与焦虑抑郁情绪及社会支持的关系研究. 中国全科医学 2011; 14: 4048-4051
- 19 刘芳, 李娜, 黄佳莉, 石春风. 原发性肝癌患者社会支持与创伤后成长的相关性研究. 护理学报 2014; 21: 75-77
- 20 苏丽萍, 史铁英, 陆靖, 金荣. 原发性肝癌病人创伤后成长的心理体验. 护理研究 2014; 28: 3632-3634
- 21 杨丽芳, 严鹏, 张妮. 胃癌术后化疗患者心理弹性与应对方式的相关性研究. 中西医结合护理 2017; 3: 16-18
- 22 黄旭芳, 李芳, 毛剑婷, 陈淑霞, 纪建松, 周晓红. 积极心理干预对肝癌患者介入治疗创伤后成长及乐观倾向的研究. 介入放射学杂志 2016; 25: 449-452
- 23 Casellas-Grau A, Font A, Vives J. Positive psychology interventions in breast cancer. A systematic review. *Psychooncology* 2014; 23: 9-19 [PMID: 23897834 DOI: 10.1002/pon.3353]
- 24 王璐. 撰写积极心理日志对原发性肝癌病人抑郁和生活质量的影响. 护理研究 2016; 30: 3439-3441
- 25 文莎丽, 卢彦芳, 金自卫, 张静平. 基于积极心理学的动机性访谈对提高直肠癌结肠造口患者自尊的作用. 解放军护理杂志 2015; 32: 11-15

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



中药靛玉红衍生物通过信号转导子和转录激活子3途径促进胃癌细胞自噬

聂国青, 王新强, 杨明英

聂国青, 王新强, 杨明英, 青州市人民医院肿瘤科 山东省青州市 262500

聂国青, 主治医师, 主要从事肿瘤的综合治疗.

作者贡献分布: 课题设计与论文写作由王新强负责; 实验研究由聂国青负责; 数据分析由杨明英完成.

通讯作者: 王新强, 主治医师, 262500, 山东省青州市玲珑山路1726号, 青州市人民医院肿瘤科. wangxinqiang66@163.com

收稿日期: 2017-10-20

修回日期: 2017-11-29

接受日期: 2017-12-03

在线出版日期: 2017-12-28

E804, a derivative of indirubin, promotes autophagy of gastric cancer cells through Stat3 signaling pathway

Guo-Qing Nie, Xin-Qiang Wang, Ming-Ying Yang

Guo-Qing Nie, Xin-Qiang Wang, Ming-Ying Yang, Department of Oncology, People's Hospital of Qingzhou, Qingzhou 262500, Shandong Province, China

Correspondence to: Xin-Qiang Wang, Attending Physician, Department of Oncology, People's Hospital of Qingzhou, 1726 Linglong Mountain Road, Qingzhou 262500, Shandong Province, China. wangxinqiang66@163.com

Received: 2017-10-20

Revised: 2017-11-29

Accepted: 2017-12-03

Published online: 2017-12-28

Abstract

AIM

To explore the pharmacological mechanism of E804,

a derivative of indirubin, by investigating whether it can inhibit the viability of gastric cancer cells, alter the expression of markers of autophagy, and promote the autophagy activity.

METHODS

MGC-803 and MKN-45 cells were treated with different concentrations of E804. Non-treated MGC-803 and MKN-45 cells were used as negative controls, and those treated with interleukin-6 (100 ng/mL) for 2 h were used as a positive control. After treatment, cell viability was detected by MTT assay. The expression of autophagy markers was detected by Western blot. The diameter of transplantable tumor in a subcutaneous xenotransplanted tumor model was also measured.

RESULTS

The viability of both MGC-803 and MKN-45 cells declined significantly after treatment ($P < 0.05$). E804 increased the expression of LC3-B and Beclin-1, two markers of autophagy, in a dose-dependent manner. When comparing the maximal diameters of tumor in the control group (non-treated) and experimental group (treated with E804), the speed of tumor growth in the experimental group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

E804 can promote autophagy of gastric cancer cells to suppress their growth, at least partly by inhibiting the activation of Stat3.

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

Key Words: Autophagy; E804; Gastric cancer; Stat3

Nie GQ, Wang XQ, Yang MY. E804, a derivative of indirubin, promotes autophagy of gastric cancer cells through Stat3 signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(36): 3184-3190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3184.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3184>

聂国青, 王新强, 杨明英. 中药靛玉红衍生物通过信号转导子和转录激活子3途径促进胃癌细胞自噬. *世界华人消化杂志* 2017; 25(36): 3184-3190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3184.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3184>

摘要

目的

通过MTT细胞活性实验、Western蛋白印记实验, 证明E804能够对MGC803等胃癌细胞系产生抑制细胞活性的作用, 提高自噬标记物的表达, 促进MGC803细胞进行自噬过程, 并且探究E804的药理机制。

方法

正常培养的MGC-803与MKN-45细胞作为阴性对照组, 实验组将E804按照相应梯度浓度处理24 h, 部分实验加入白介素-6浓度100 ng/mL处理2 h作为阳性对照组。采用MTT实验、蛋白印记实验和裸鼠成瘤模型建立实验来分析两组细胞的细胞活性、细胞的自噬标记物表达升高情况及检测检测移植瘤直径变化。

结果

随着E804浓度的上升, MGC-803与MKN-45两组细胞的细胞活性均降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), E804处理后自噬标记物LC3-B及Beclin-1的表达量显著上升, 并且呈现明显的剂量依赖效应; 比较对照组载瘤鼠与给药组载瘤鼠肿瘤最大径随时间的变化曲线, 给药组的肿瘤生长速度显著慢于对照组, 有统计学差异($P<0.05$)。

结论

E804通过抑制Stat3活化促进胃癌细胞自噬活动来抑制胃癌细胞生长, 为胃癌的联合治疗提供了新的思路。

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

关键词: 自噬; E804; 胃癌; Stat3

核心提要: 信号转导和转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, Stat3)的表达量与胃癌的恶性程度成正相关。E804能够通过抑制Stat3通路的激活, 促进凋亡等方式降低降低多种肿瘤细胞的增殖能力, 对Stat3低表达的正常细胞抑制作用较小, E804能否对胃癌细胞产生同样的抑制作用尚不明确。通过实验证明E804能够对MGC803胃癌细胞系产生抑制细胞活性的作用, 提高自噬标记物的表达, 促进MGC803细胞进行自噬过程, 进一步的实验证明该作用机制至少是部分的通过抑制Stat3通路的激活来实现的, 包括减少Stat3和Jak1的激活。

0 引言

胃癌是发生在胃黏膜上皮组织的恶性肿瘤, 是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。近几年来, 随着分子生物学和分子遗传学的发展与基因工程技术的不断进步, 靶向治疗成为了胃癌治疗的重要手段之一。信号转导和转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, Stat3)在胃癌细胞中的过度激活, 可促进胃癌细胞的增殖、侵袭和转移能力, 从而进一步增强了肿瘤的恶性生物学行为^[1-3]。靛玉红衍生物(E804)作为一种中药靛玉红的有效成分, 已经证明对Stat3通路有抑制作用, 然而E804是否对胃癌细胞有相似作用尚不明确, 本课题通过对胃癌细胞系MGC803施加E804处理, 通过分子生物学的方法验证细胞水平上癌细胞产生的变化, 并探究产生变化的分子机制, 证明了E804能够促进胃癌细胞的凋亡从而抑制其增殖, 并且提供了潜在的临床治疗选择。

1 材料和方法

1.1 材料 MGC803与MKN-45购自美国标准细胞株收藏中心(ATCC)。磷酸化Jak1抗体、E804、Jak1抗体、Beclin-1抗体、LC-3抗体、 β -actin抗体购自Abcam公司; DMEM培养基、胎牛血清、0.25% EDTA-胰酶、青霉素-链霉素双抗溶液、美国Gibco公司; MTT购自Sigma公司; BCA蛋白浓度测定试剂盒购自Thermo Scientific公司; 裸鼠购自北大医学部; 自动高压灭菌器购自Sanyo公司; 细胞培养箱Heraeus公司; 普通倒置显微镜购自Olympus公司; 酶标测定仪购自Bio-Rad公司; 低温高速离心机购自Eppendorf公司; Western blot电泳仪、转膜仪购自Bio-Rad公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: MGC803与MKN-45细胞系均为低分化胃癌细胞系, 细胞培养培养方式相同, 均为加入含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基, 每2 d换液或传代。在37 °C、50 mL/L CO₂培养箱中培养, 传代时先吸去培养液, 加入适量的胰酶消化1-2 min, 随后吸去胰酶, 加入适量培养液吹下贴壁细胞, 离心, 弃去上清, 加入新培养基重悬, 然后接种到新的培养皿上。E804的溶解: E804不溶于水, 因此溶解于DMSO溶液中-20 °C保存, 储存终浓度为1 mmol/mL, 实验浓度根据具体实验需要调整。

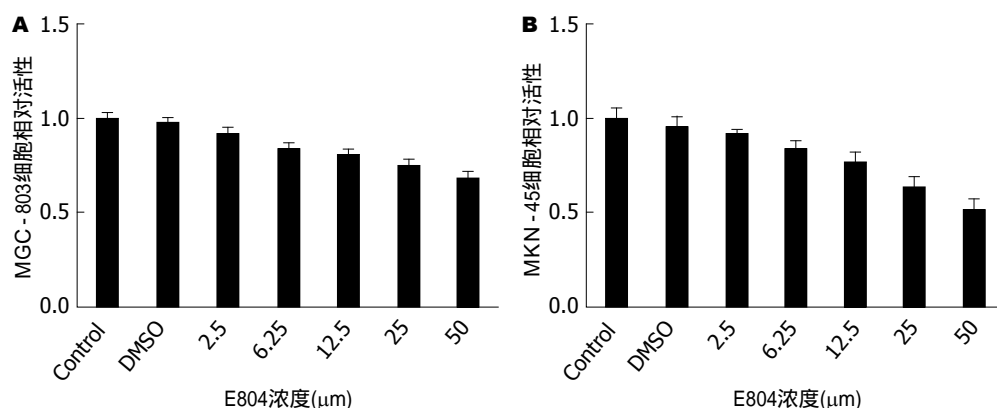


图1 MGC-803与MKN-45两组细胞的细胞活性与E804浓度的关系. A: MGC-803; B: MKN-45. DMSO: 二甲基亚砜.

1.2.2 实验分组: 正常培养的MGC-803与MKN-45细胞作为阴性对照组, 实验组将E804按照相应梯度浓度处理24 h, 部分实验加入白介素(interleukin, IL)-6浓度100 ng/mL处理2 h作为阳性对照组. 根据以往文献, E804浓度在1-50 μm/mL时能够发挥药理作用且不造成细胞大量死亡. DMSO组添加实验组中最大剂量的DMSO以出去溶剂的影响.

1.2.3 细胞活性实验: 采用MTT实验来验证细胞活性, 收集处于对数生长期的细胞, 按照每孔 5×10^3 细胞的密度100 μL培养基接种于96孔板中, 不同浓度E804处理24 h后, 接着测量每孔450 nm波长的吸光度, 计算细胞的相对活性.

1.2.4 蛋白印记实验: 贴壁培养的细胞在不同的实验条件下培养, 中止培养时, 用蛋白裂解液和蛋白酶抑制剂收集细胞, 并提取蛋白. 取样品上清并根据蛋白浓度加入上样缓冲液. 按照SDS-PAGE凝胶电泳的凝胶配制方法配制上下层胶, 上样后进行电泳, 目的条带进入凝胶最佳分离区时, 停止电泳. 进行转膜, 小于25 V电压转膜1 h. 转膜结束后将PVDF膜取出, 脱脂奶粉封闭1 h, 一抗孵育过夜, TBST冲洗3次, 二抗孵育1 h, 同样TBST冲洗3次. 向PVDF膜上滴加ECL避光孵育5 min, 暗室进行曝光, 分析条带.

1.2.5 裸鼠成瘤模型建立: 12只裸鼠(Balb/c裸小鼠, ♀, 4周龄, 购自北大医学部). 随机分为2组, 即MGC803组和MGC803给药组, 每6只. 取对数生长期, MGC803细胞, 将密度调 2×10^6 /mL, 每只裸鼠取0.2 mL细胞悬液接种于左大腿背侧皮下. (1)接种后观察裸鼠的一般情况和成瘤, 出现肉眼可见移植瘤后, 用游标卡尺测量移植瘤; (2)移植瘤体积达50 mm³左右时实验组开始给药, 按照20-30 μg/kg, 每3 d给药1次; (3)检测移植瘤体积、重量, 待达100 mm³左右(约接种后20 d)时, 采用颈椎脱臼方法处死裸鼠并完整剥离肿瘤, 采用颈椎脱臼方法处死裸鼠并完整剥离肿瘤, 电子天平称量移植瘤重.

统计学处理 采用GraphPad Prism5软件绘图, 采用SPSS16.0软件对组间差异行成组t检验或单因素方差分析. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 E804对两细胞系细胞活性的影响 使用MTT实验测定随着E804浓度的上升, MGC-803与MKN-45两组细胞的细胞活性均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 图1).

2.2 E804对胃癌细胞自噬活动的影响 Western blot实验显示E804能够促进MGC803细胞的自噬标记物表达升高, E804处理后到自噬标记物LC3-B及Beclin-1的表达量显著上升, 并且呈现明显的剂量依赖效应, 表明E804促进了MGC803细胞的自噬活动(图2).

2.3 E804对Jak1-Stat3通路的影响 E804通过Stat3途径影响自噬E804很可能是通过影响Stat3的状态来影响肿瘤的自噬. 通过为了更加深入的探究E804的具体药物作用及机制. 探究E804对胃癌细胞的Jak1-Stat3通路的影响. 分别测定了对照组及处理组Stat3、磷酸化Stat3、Jak1、磷酸化Jak1的表达水平. 证明E804的处理抑制了Jak1-Stat3通路的激活, E804抑制肿瘤细胞活性, 促进自噬的机制很可能是通过该途径实现的(图3).

2.4 裸鼠成瘤给药实验 选择对数生长期的MGC-803细胞接种于裸鼠皮下. 实验过程中无小鼠逃逸, 裸鼠饮水、进食正常, 无腹泻、活动迟缓等不良反应, 无一裸鼠自然死亡. 所有裸鼠均在接种后5 d形成肉眼可见的移植瘤, 接种后20 d肿瘤长至100 mm³左右. 给药组移植瘤生长明显较对照组慢, 对照组肿瘤由于生长迅速, 后期出现明显出血、坏死. 实验过程中检测移植瘤直径变化并绘制移植瘤生长曲线(图4).

3 讨论

胃癌作为最常见恶性肿瘤和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 寻求其预防与根治手段一直是研究的焦点. 传统的

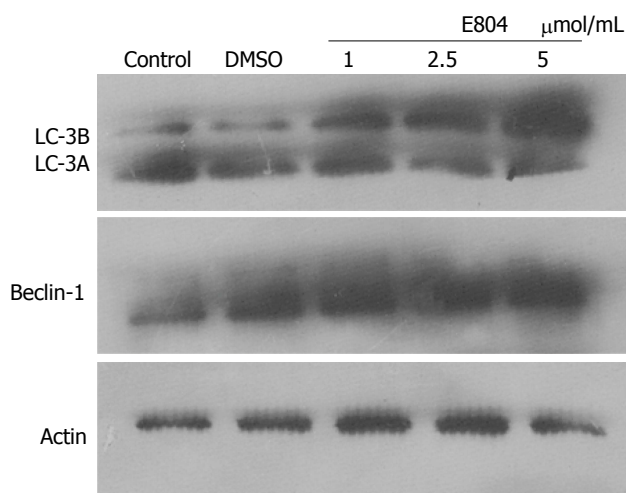


图 2 MGC-803细胞在E804浓度的影响下自噬活动强度的变化情况. LC-3A转化为LC-3B并且Beclin-1的表达量上升, MGC-803细胞的自噬活动加强. DMSO: 二甲基亚砜.

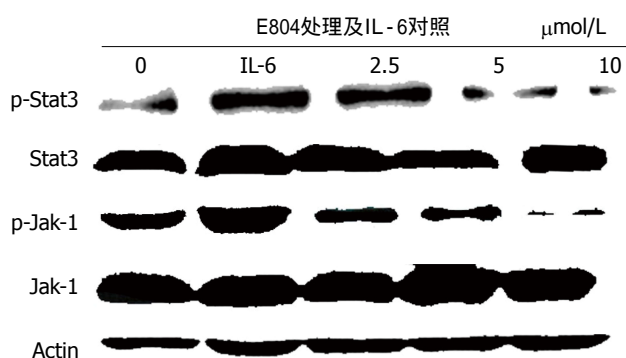


图 3 MGC-803细胞经过IL-6及E804处理Jak1-Stat3通路的激活变化情况. 对比各组, 未磷酸化的Stat3及Jak-1的含量没有明显变化, IL-6预激活组的Stat3及Jak-1磷酸化升高, 而加入E804梯度处理的MGC803细胞内磷酸化Stat3和Jak-1含量降低. IL: 白介素.

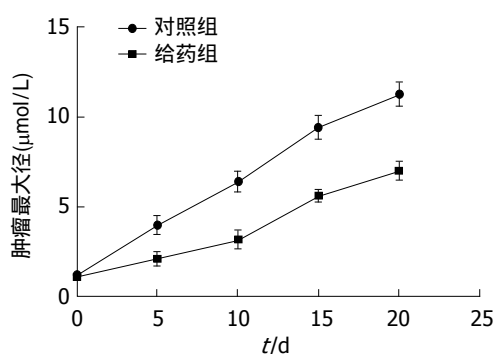


图 4 对照组载瘤鼠与给药组载瘤鼠肿瘤最大径随时间的变化曲线. 给药组的肿瘤生长速度显著慢于对照组, 有统计学差异($P < 0.05$).

外科手术治疗往往复发率较高, 需要佐以高效的药物治疗. 近些年研究发现, 干扰Stat3通路可使胃癌细胞侵袭转移能力下降, 而胃癌的转移能力主要与侵袭、迁移及黏附相关^[4-6]. Stat3蛋白激活可能是胃癌发生及发展中

的一个关键事件^[1,7-10]. 针对胃癌细胞中组成性高表达的Stat3通路, E804的药物效果具有良好的选择性, 对胃癌根治术后治疗有较好的辅助作用. E804作为一种中药靛玉红的有效成分, 已经证明对Stat3通路有抑制作用, 然而E804是否对胃癌细胞有相似作用尚不明确.

自噬是调节生物体生长、代谢和死亡的重要生理机制, 是涉及到细胞自身结构通过溶酶体机制而被分解的过程, 他帮助细胞产物在合成、降解等循环中保持一种平衡的状态^[11,12]. 细胞自噬由多个步骤组成, 包括吞噬泡的形成、自噬体的形成、自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体和自噬溶酶体的降解. 自噬的进行是一个连续的过程, 正常的自噬活动可以清除受损的蛋白与细胞器, 而过度的自噬则会引起细胞的死亡. 自噬过程增强说明细胞的正常代谢已经受到了扰乱, 正常的代谢可能已经无法进行. 并且一般认为自噬过程增强时细胞的更新能力降低, 分裂增殖受到抑制, 因此自噬的增强可能有潜在的抑癌效果. 目前应用最广泛的自噬检测方法是测定自噬标记物LC-3B的变化. 自噬形成时, 胞浆型LC3(即LC3-I)会酶解掉一小段多肽, 转变为(自噬体)膜型(即LC3-II), LC3-II/I比值的大小可估计自噬水平的高低. 同时自噬体的形成受到自噬相关蛋白Beclin1的调控. Beclin1与一个多蛋白复合体(包括hVps34、PI3KC3、p150和Atg14L或UVRAG)相结合^[13,14]. 当Beclin1-PI3KC3复合物形成和激活时, 会产生自噬效应器募集物的第二信使PI3P^[15-17]. 当细胞受到刺激启动自噬后, 胞浆中的蛋白质和脂质在Beclin1-PI3KIII复合物的作用下被不断募集用于形成自噬体膜. Phospho-mTOR和Beclin1为自噬启动的重要标志物, 这是自噬泡双层膜形成的第一步. 因此Beclin1的表达量体现了自噬活动的强度^[18]. Western blot实验证明, E804处理后到自噬标记物LC3-B及Beclin-1的表达量显著上升, 并且呈现明显的剂量依赖效应. 我们的研究发现E804能够促进MGC803细胞的自噬, 并且呈现剂量依赖效应, 随着E804浓度的升高, 自噬过程的重要标记物LC3-B及Beclin-1的表达量显著增高. 自噬是涉及到细胞自身结构通过溶酶体机制而被分解的过程, 他帮助细胞产物在合成、降解等循环中保持一种平衡的状态. 自噬过程增强说明细胞的正常代谢已经受到了扰乱, 正常的代谢可能已经无法进行. 并且一般认为自噬过程增强时细胞的更新能力降低, 分裂增殖受到抑制, 因此自噬的增强可能有潜在的抑癌效果. MTT实验表明, 随着处理E804浓度的上升, 细胞的活性下降. 因此, 自噬过程的激活可能也是细胞活性下降的一个重要原因, 但两者具体的联系和机制还不明确. 这部分的实验初步证明了E804的潜在

抑癌效果, 并且这种药物作用至少是部分的通过自噬过程的增强实现的. 我们推测MGC803细胞活性的下降也与转录因子Stat3的受抑制有关, 因此还需要更多的后续实验来验证.

JAKs蛋白酪氨酸激酶家族是仅次于Src和Tec的第三大非跨膜型蛋白酪氨酸激酶, 共包括4个成员: Jak1、Jak2、Jak3和Tyk2. 他可在细胞因子受体与相应配体结合后活化, 并进而激活Stat, 诱导目的基因的表达^[19-22]. Stat3蛋白的发现源于对干扰素信号传导机制的研究, Stat3蛋白分子可以在外界信号刺激下激活并直接转入细胞核内引发相应靶基因的转录, 因此被称为“信号传导及转录活化因子”(Stat). IL-6参与活化的是Stat3蛋白, Stat3不仅参与正常的生理过程, 而且还存在于有异常酪氨酸激酶活化的肿瘤组织中. 吕庆福等^[23]研究发现, 利用RNAi-Stat3瞬时转染胃癌细胞, 通过四甲基偶氮唑盐实验检测细胞抑制率, RNAi-Stat3组细胞增殖明显受到抑制, 72 h后抑制达到最大程度, 并且实验组与对照组相比, 细胞出现了较明显的凋亡. Lin等^[24]研究发现可以用5,7-二羟黄酮通过抑制JAK/STAT3/IL-6/gp130通路抑制新生血管的形成, 达到抑制肿瘤细胞增殖的目的. Li等^[25]研究发现, 百里香酮是JAK/Stat信号通路的抑制剂, 他可以抑制IL-6诱导的Stat3磷酸化, 同时抑制JAK与非受体酪氨酸激酶的激活, 达到抑制肿瘤细胞增殖的目的. Stat3是一个涉及到许多生物过程的转录因子, 影响自噬、凋亡、增殖、分化等许多过程. 他能够被许多生长因子介导的通路激活, 例如表皮生长因子、JAK激酶、Src家族激酶等等. Stat3的激活需要705位酪氨酸的磷酸化, 激活后, Stat3形成二聚体入核, 调节基因的转录. 在正常细胞中, Stat3的激活被严格的调控着并且持续时间很短, 然而, 临床标本和胃癌细胞系的检测都证明Stat3在胃癌中保持了高度激活的状态并且促进了肿瘤的增殖与抗药性. 更重要的是, 许多通路的异常激活都会汇集与Stat3转录因子并且通过其转录因子作用促进胃癌细胞的增殖^[26,27]. 而在正常的成熟细胞中, 并不需要Stat3因子来参与生命过程. 已知Stat3的下游靶基因是*Bcl-XL*、*Mcl-1*、*cyclins D1/D2*和*c-Myc*等. 由于多种细胞因子、生长因子、激素等的信号传导途径中JAK激酶和Stat蛋白的参与, 因此JAK/Stat信号途径在这些因子介导的免疫反应和免疫调控中具有重要的作用^[28,29]. 该途径的缺陷和异常活化与多种疾病的发生发展及预后有密切的关系. 已经证明在胃癌细胞中存在着Stat3的持续性过度活化, 因此E804很可能是通过影响Stat3的状态来影响肿瘤的自噬^[30]. 通过为了更加深入的探究E804的具体药物作用及机制, 我们进行了一系列实验, 探

究E804对胃癌细胞的Jak1-Stat3通路的影响. 分别测定了对照组及处理组Stat3、磷酸化Stat3、Jak1、磷酸化Jak1的表达水平. 证明E804的处理抑制了Jak1-Stat3通路的激活, E804抑制肿瘤细胞活性, 促进自噬的机制很可能是通过该途径实现的.

本课题通过对胃癌细胞系MGC803施加E804处理, 通过分子生物学的方法验证细胞水平上癌细胞产生的变化, 并探究产生变化的分子机制, 首次证明了E804对胃癌细胞有促进凋亡的作用, 并且由于Stat3在正常细胞中仅短暂表达, 而在胃癌细胞中组成性高表达, 因此该潜在治疗手段具有良好的选择性, 为临床联合治疗提供了新的思路.

文章亮点

背景资料

信号转导和转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, Stat3)蛋白激活可能是胃癌发生及发展中的一个关键事件. 针对胃癌细胞中组成性高表达的Stat3通路, E804的药物效果具有良好的选择性, 对胃癌根治术后治疗有较好的辅助作用. E804作为一种中药靛玉红的有效成分, 已经证明对Stat3通路有抑制作用, 然而E804是否对胃癌细胞有相似作用尚不明确. 通过对胃癌细胞系MGC803施加E804处理, 验证细胞水平上癌细胞产生的变化, 探究产生变化的分子机制, 证明E804对胃癌细胞有促进凋亡的作用, Stat3在正常细胞中仅短暂表达, 在胃癌细胞中组成性高表达, 该潜在治疗手段具有良好的选择性, 为临床联合治疗提供了新的思路.

研发前沿

通过对胃癌细胞系MGC803施加E804处理, 验证细胞水平上癌细胞产生的变化, 探究产生变化的分子机制, 证明E804对胃癌细胞有促进凋亡的作用, Stat3在正常细胞中仅短暂表达, 在胃癌细胞中组成性高表达, 该潜在治疗手段具有良好的选择性, 为临床联合治疗提供了新的思路. 部分的实验初步证明E804的潜在抑癌效果, 推测MGC803细胞活性的下降也与转录因子Stat3的受抑制有关, 还需要更多的后续实验来验证.

相关报道

实验结果表明, Stat3及其上游Jak1的总表达量没有变化, 而磷酸化的分子明显降低并且呈现剂量依赖效应, 因此证明E804对胃癌MGC803细胞促进自噬的作用是通过抑制Stat3通路来实现的. 另外部分实验证明E804的潜在抑癌效果, 并且这种药物作用至少是部分的通

过自噬过程的增强实现的。

创新盘点

E804已经证明对Stat3通路有抑制作用, E804是否对胃癌细胞有相似作用尚不明确, 本课题首次证明了E804对胃癌细胞有促进凋亡的作用, 并且由于Stat3在正常细胞中仅短暂表达, 而在胃癌细胞中组成性高表达, MGC-803细胞在E804浓度的影响下自噬活动强度的变化情况等, 因此该潜在治疗手段具有良好的选择性, 为临床联合治疗提供了新的思路。

应用要点

本文通过对胃癌细胞系MGC803施加E804处理, 通过分子生物学的方法验证细胞水平上癌细胞产生的变化, 并探究产生变化的分子机制, 首次证明了E804对胃癌细胞有促进凋亡的作用, 并且由于Stat3在正常细胞中仅短暂表达, 而在胃癌细胞中组成性高表达, 因此该潜在治疗手段具有良好的选择性, 为临床联合治疗提供了新的思路。

名词解释

自噬: 调节生物体生长、代谢和死亡的重要生理机制, 是涉及到细胞自身结构通过溶酶体机制而被分解的过程, 他帮助细胞产物在合成, 降解等循环中保持一种平衡的状态。自噬的进行是一个连续的过程, 正常的自噬活动可以清除受损的蛋白与细胞器, 而过度的自噬则会引起细胞的死亡。自噬过程增强说明细胞的正常代谢已经受到了扰乱, 正常的代谢可能已经无法进行。

同行评价

本文论述了E804对胃癌细胞增值和凋亡的影响, 有一定的价值。

同行评议者

冯学泉, 主任医师, 天津市第一中心医院神经外科; 梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院; 王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科(普外二科)

4 参考文献

- Giraud AS, Menheniott TR, Judd LM. Targeting STAT3 in gastric cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 889-901 [PMID: 22834702 DOI: 10.1517/14728222.2012.709238]
- Gryko M, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Kamocki Z, Zareba K, Kemon A, Kędra B. Immunohistochemical assessment of apoptosis-associated proteins: p53, Bcl-xL, Bax and Bak in gastric cancer cells in correlation with clinical and pathomorphological factors. *Adv Med Sci* 2012; 57: 77-83 [PMID: 22440942 DOI: 10.2478/v10039-012-0012-z]
- Huang S, Chen M, Shen Y, Shen W, Guo H, Gao Q, Zou

- X. Inhibition of activated Stat3 reverses drug resistance to chemotherapeutic agents in gastric cancer cells. *Cancer Lett* 2012; 315: 198-205 [PMID: 22104727 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.10.011]
- Judd LM, Bredin K, Kalantzis A, Jenkins BJ, Ernst M, Giraud AS. STAT3 activation regulates growth, inflammation, and vascularization in a mouse model of gastric tumorigenesis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1073-1085 [PMID: 17030178 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.018]
- Jackson CB, Judd LM, Menheniott TR, Kronborg I, Dow C, Yeomans ND, Boussiotas A, Robb L, Giraud AS. Augmented gp130-mediated cytokine signalling accompanies human gastric cancer progression. *J Pathol* 2007; 213: 140-151 [PMID: 17724739 DOI: 10.1002/path.2218]
- Bronte-Tinkew DM, Terebiznik M, Franco A, Ang M, Ahn D, Mimuro H, Sasakawa C, Ropeleski MJ, Peek RM Jr, Jones NL. Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A activates the signal transducer and activator of transcription 3 pathway in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2009; 69: 632-639 [PMID: 19147578 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1191]
- 张竹青, 卢书明, 陈美如, 李春艳, 刘丽娜, 吕申. 胃癌中STAT3、p-STAT3和Bcl-xL的表达及临床意义. *肿瘤防治研究* 2014; 41: 430-433 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2014.05.019]
- Yakata Y, Nakayama T, Yoshizaki A, Kusaba T, Inoue K, Sekine I. Expression of p-STAT3 in human gastric carcinoma: significant correlation in tumour invasion and prognosis. *Int J Oncol* 2007; 30: 437-442 [PMID: 17203226]
- Deng JY, Sun D, Liu XY, Pan Y, Liang H. STAT-3 correlates with lymph node metastasis and cell survival in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5380-5387 [PMID: 21072904 DOI: 10.3748/wjg.v16.i42.5380]
- Kanai M, Konda Y, Nakajima T, Izumi Y, Kanda N, Nanakin A, Kubohara Y, Chiba T. Differentiation-inducing factor-1 (DIF-1) inhibits STAT3 activity involved in gastric cancer cell proliferation via MEK-ERK-dependent pathway. *Oncogene* 2003; 22: 548-554 [PMID: 12555068 DOI: 10.1038/sj.onc.1206109]
- Pietrocola F, Izzo V, Niso-Santano M, Vacchelli E, Galluzzi L, Maiuri MC, Kroemer G. Regulation of autophagy by stress-responsive transcription factors. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 310-322 [PMID: 23726895 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.05.008]
- 杨晨, 李萍, 梁廷明. 细胞自噬与肿瘤的关系研究进展. *生命科学* 2015; 27: 151-161 [DOI: 10.13376/j.cbbs/2015022]
- Yue Z, Jin S, Yang C, Levine AJ, Heintz N. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 15077-15082 [PMID: 14657337 DOI: 10.1073/pnas.2436255100]
- Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, Hibshoosh H, Levine B. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature* 1999; 402: 672-676 [PMID: 10604474 DOI: 10.1038/45257]
- Wirawan E, Lippens S, Vanden Berghe T, Romagnoli A, Fimia GM, Piacentini M, Vandenabeele P. Beclin1: a role in membrane dynamics and beyond. *Autophagy* 2012; 8: 6-17 [PMID: 22170155 DOI: 10.4161/auto.8.1.16645]
- Choi KS. Autophagy and cancer. *Exp Mol Med* 2012; 44: 109-120 [PMID: 22257886 DOI: 10.3858/emmm.2012.44.2.033]
- 韦磊, 王丽宁, 李明, 赵晓光. 细胞自噬与肿瘤发生关系研究进展. *医学综述* 2017; 23: 2116-2119 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.11.009]
- Turkson J, Jove R. STAT proteins: novel molecular targets for cancer drug discovery. *Oncogene* 2000; 19: 6613-6626 [PMID: 11426647 DOI: 10.1038/sj.onc.1204086]

- 19 宋伦. JAK/STAT信号转导途径研究新进展. 免疫学杂志 2000; 16: 68-71 [DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20000022]
- 20 Bromberg JF, Horvath CM, Wen Z, Schreiber RD, Darnell JE Jr. Transcriptionally active Stat1 is required for the antiproliferative effects of both interferon alpha and interferon gamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7673-7678 [PMID: 8755534 DOI: 10.1073/pnas.93.15.7673]
- 21 Cooney RN. Suppressors of cytokine signaling (SOCS): inhibitors of the JAK/STAT pathway. *Shock* 2002; 17: 83-90 [PMID: 11837794 DOI: 10.1097/00024382-200202000-00001]
- 22 Krebs DL, Hilton DJ. SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling. *Stem Cells* 2001; 19: 378-387 [PMID: 11553846 DOI: 10.1634/stemcells.19-5-378]
- 23 吕庆福, 曹苇, 过兆基, 朱麟, 胡浩. 靶向STAT3的RNA干扰对人胃癌细胞侵袭和转移的影响. 江苏医药 2011; 37: 2251-2254 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2011.19.007]
- 24 Lin CM, Shyu KG, Wang BW, Chang H, Chen YH, Chiu JH. Chrysin suppresses IL-6-induced angiogenesis via down-regulation of JAK1/STAT3 and VEGF: an in vitro and in ovo approach. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 7082-7087 [PMID: 20443595 DOI: 10.1021/jf100421w]
- 25 Li F, Rajendran P, Sethi G. Thymoquinone inhibits proliferation, induces apoptosis and chemosensitizes human multiple myeloma cells through suppression of signal transducer and activator of transcription 3 activation pathway. *Br J Pharmacol* 2010; 161: 541-554 [PMID: 20880395 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00874.x]
- 26 王霄龙, 韩利坤. STAT3通路与胃癌细胞生物学行为的研究进展. 医学综述 2014; 20: 1009-1011 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.06.017]
- 27 张建国, 赵晶, 李远航, 辛彦. STAT3、P-STAT3、Survivin在胃癌及其癌前病变组织中的表达及意义. 中国医科大学学报 2009; 38: 907-912
- 28 Chung CD, Liao J, Liu B, Rao X, Jay P, Berta P, Shuai K. Specific inhibition of Stat3 signal transduction by PIAS3. *Science* 1997; 278: 1803-1805 [PMID: 9388184 DOI: 10.1126/science.278.5344.1803]
- 29 Liu B, Liao J, Rao X, Kushner SA, Chung CD, Chang DD, Shuai K. Inhibition of Stat1-mediated gene activation by PIAS1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10626-10631 [PMID: 9724754 DOI: 10.1073/pnas.95.18.10626]
- 30 Wormald S, Hilton DJ. Inhibitors of cytokine signal transduction. *J Biol Chem* 2004; 279: 821-824 [PMID: 14607831 DOI: 10.1074/jbc.R300030200]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



基于16S rRNA序列分析肠道菌群失调与溃疡性结肠炎的相关性

姜 洋, 赵秋枫, 王 实, 罗灵和, 徐平珍

姜洋, 浙江省立同德医院科教部 浙江省杭州市 310012

赵秋枫, 罗灵和, 徐平珍, 浙江省立同德医院消化科 浙江省杭州市 310012

王实, 浙江省肿瘤医院消化内科 浙江省杭州市 310022

姜洋, 工程师, 主要从事生物信息学、药物重定位的研究.

基金项目: 浙江省科技计划基金资助项目, No. 2014C33209.

作者贡献分布: 课题设计由赵秋枫完成; 论文撰写及数据分析由姜洋完成; 临床采样由王实、罗灵和及徐平珍完成.

通讯作者: 姜洋, 研究员, 310012, 浙江省杭州市西湖区文一路310号, 浙江省立同德医院科教部. jybackup@163.com
电话: 0571-89975971

收稿日期: 2017-10-20

修回日期: 2017-11-24

接受日期: 2017-12-03

在线出版日期: 2017-12-28

Analysis of relationship between intestinal flora imbalance and ulcerative colitis based on 16S rRNA sequences

Yang Jiang, Qiu-Feng Zhao, Shi Wang, Ling-He Luo, Ping-Zhen Xu

Yang Jiang, Department of Science and Education, Litongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

Qiu-Feng Zhao, Ling-He Luo, Ping-Zhen Xu, Department of Gastroenterology, Litongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

Shi Wang, Department of Gastroenterology, Oncology Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Plan Project of Zhejiang

Province, No. 2014C33209.

Correspondence to: Yang Jiang, Researcher, Department of Science and Education, Litongde Hospital of Zhejiang Province, 310 Wenyi Road, Xihu District, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China. jybackup@163.com

Received: 2017-10-20

Revised: 2017-11-24

Accepted: 2017-12-03

Published online: 2017-12-28

Abstract

AIM

To detect the distribution of intestinal flora between ulcerative colitis (UC) patients and normal controls by high-throughput sequencing to discover the genus structures related to the formation and development of UC.

METHODS

Chromosomal DNA was extracted from each sample, and the length of DNA fragment was detected and quantified. Gene amplification and sequencing of the V3 region of 16S rRNA were then performed.

RESULTS

The structure of intestinal flora in UC patients exhibited a significant decrease in the numbers of Bacteroidetes, Proteobacteria, and Firmicute, compared with that of healthy controls. There were significant differences ($P < 0.05$) in the mean abundance of 11 metabolic pathways between the two groups.

CONCLUSION

There is a strong correlation between the abnormal changes of the intestinal flora structure and the occurrence and development of UC. Multiple metabolic pathways

are involved in the formation and development of UC. It is helpful to understand the molecular pathological basis of UC by analyzing the key structures of bacterial flora, which will provide a theoretical basis for the reasonable design of new drugs.

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

Key Words: Ulcerative colitis; 16S rRNA; Sequencing; Intestinal flora

Jiang Y, Zhao QF, Wang S, Luo LH, Xu PZ. Analysis of relationship between intestinal flora imbalance and ulcerative colitis based on 16S rRNA sequences. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(36): 3191-3202 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3191.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i36.3191>

摘要

目的

采用高通量测序技术检测溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和正常人群的肠道菌群分布, 挖掘与UC形成和发展显著相关的菌属结构, 促进UC的研究和新药开发。

方法

提取各研究样本染色体DNA, 并进行DNA片段长度检测和定量。对提取的DNA样本进行16S rRNA V3区基因扩增及焦磷酸测序。

结果

UC患者的肠道菌群整体结构与健康对照人群具有显著的差异, 主要表现为拟杆菌门、变形菌门和厚壁菌门丰度降低。其中在11个代谢通路中二组平均丰度存在显著差异($P<0.05$)。

结论

肠道菌群结构的异常改变与UC的发生发展存在较强相关性。多个代谢通路参与了UC的形成发展。通过分析疾病相关的关键菌群结构, 有助于了解疾病的分子病理基础, 并为新药设计提供可借鉴的理论依据。

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 16S rRNA; 测序; 肠道菌群

核心提要: 本文主要通过对正常人群和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者肠道菌群的检测, 发现二者之间肠道菌群的菌群结构差异。并结合KEGG数据库挖掘和UC显著相关的信号通路, 为UC药物靶标的设计提供可借鉴的思路。

姜洋, 赵秋枫, 王实, 罗灵和, 徐平珍. 基于16S rRNA序列分析肠道菌群失调与溃疡性结肠炎的相关性. *世界华人消化杂志* 2017; 25(36): 3191-3202 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3191.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i36.3191>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚不清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 炎症反应及病理的改变主要累及结肠及直肠^[1]。近几年研究发现肠道微生物群落可能与UC的发生发展具有很大的相关性。目前, UC在我国的发病率呈现逐年升高的趋势, 虽然UC的病因尚不清楚, 但研究者普遍认为UC的发病与宿主共生的肠道菌群紊乱, 免疫功能失调, 氧化应激以及炎症介质的参与等有关^[2]。在本研究中, 我们共选取了16例样本, 其中包含8例患者和8例健康对照者的粪便样品作为研究对象, 采用Illumina公司的MiSeq测序仪检测16S rRNA 基因V3区的多样性, 从而研究UC患者肠道菌群的结构, 与健康人肠道菌群的结构进行比较以期发现肠道菌群的变化与UC的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 本研究共包括16名志愿者。其中8例UC患者为浙江省立同德医院2015-07/2015-12诊断为UC的患者, 随机选择同期健康查体8例作为对照组。病例组男性5例, 女性3例, 平均年龄 38.6 ± 5.4 岁, 对照组男性4例, 女性4例, 平均年龄 36.5 ± 4.2 岁。由于抗生素对肠道菌群影响较大, 要求所有病例在采样前均未接受过任何抗生素治疗, 正常对照者3 mo内未发生过消化系统疾病, 也未使用过抗生素, 根据纳入标准进行筛选。所有参与实验者均已签署实验知情同意书。且该项目通过浙江省立同德医院伦理委员会的批准。

1.1.2 入选标准: (1)入选病例均符合“炎症性肠病诊断和治疗共识意见(2012年, 广州)”制订的UC诊断标准; (2)年龄在16至70岁之间; (3)采集粪便标本前4 wk未使用微生态制剂或抗生素。

1.1.3 排除标准: (1)细菌性痢疾、阿米巴痢疾、慢性血吸虫病、肠结核、缺血性结肠炎、放射性结肠炎、结肠癌等; (2)未定型结肠炎者; (3)儿童炎症性肠病患者; (4)妊娠期或哺乳期妇女; (5)合并大肠肿瘤者; (6)合并全身其他部位肿瘤及恶性血液病者; (7)合并肝硬化、糖尿病、肾功能衰竭、重度脂肪肝、肥胖患者; (8)病理发现有结节病样肉芽肿者。

1.2 方法

1.2.1 粪便样本DNA提取、文库构建及测序: DNA提

表 1 在溃疡性结肠炎组和对照组中相对丰度存在显著差异的属

属水平上物种分类	UC组		对照组		P值
	平均丰度	标准差	平均丰度	标准差	
p__Actinobacteria; g__Collinsella(柯林斯氏菌)	0.011	0.031	0.111	0.182	0.038
p__Firmicutes; g__Clostridium(梭菌属)	0.287	0.303	2.323	2.449	0.009
p__Firmicutes; g__Coprococcus(粪球菌属)	0.104	0.161	1.133	1.633	0.046
p__Firmicutes; g__Lachnospira(毛螺菌属)	0.008	0.014	0.128	0.186	0.038
p__Firmicutes; g__Roseburia(罗斯氏菌属)	0.080	0.100	1.670	2.227	0.012
p__Proteobacteria; g__Flexispira(胃螺杆菌样细菌) ¹	0.062	0.053	0.018	0.014	0.038
p__Bacteroidetes; g__Alistipes(理研菌)	0	0	0.028	0.049	0.016
p__Firmicutes; g__Turicibacter(未定)	0.063	0.142	0.185	0.213	0.026
p__Firmicutes; g__Anaerostipes(丁酸弧菌)	0.0007	0.002	0.142	0.253	0.008
p__Firmicutes; g__Megasphaera(巨球型菌属)	0.0004	0.001	0.033	0.065	0.042

¹UC组别平均丰度高于对照组。UC: 溃疡性结肠炎。

取: 高通量测序对DNA的完整性有较高要求。采用天根粪便DNA提取试剂盒抽提粪便组织中DNA, 通过Qubit对DNA浓度进行定量, 并通过Agilent 2100对DNA完整性进行评价。DNA质量符合的样本进行文库构建。

文库构建: 采用独特的二步PCR方法进行样本文库构建。以不同样本DNA为模板, 通过PCR反应完成第一轮扩增。采用磁珠法对PCR产物进行纯化后, 分别用含有不同index的引物(该引物含有与测序flow cell上面接头配对的序列、区分不同样本之间的index序列及悬挂接头序列的一部分)进行第二轮PCR扩增, 再经磁珠纯化后, 分别用Qubit和Agilent2100对文库的质量进行检测。检测合格的文库将采用Illumina Miseq高通量测序平台对样品进行测序。

本项目采用Illumina公司的MiSeq测序仪进行高通量测序。该测序平台可以针对16S rRNA的一个或多个高变区域进行测序, 样本制备文库的DNA起始量可低至50 ng。文库制备完成后, 簇生成和测序都在MiSeq上完成。

对提取的DNA样本进行16S rRNA V3区基因扩增及测序, 扩增引物为5'-NNNNNNNNCCTACGGGAGG CAGCAG-3'和5'-NNNNNNNNATTACCGCGGCTGCT-3', 其中“NNNNNNNN”为对各样品进行扩增所设定的唯一性标签序列。进行对各样品的PCR扩增和总体测序分析。

1.2.2 测序结果的生物信息学分析: 对测序结果根据不同的标签序列区分不同的样品相关序列并建立相应文库, 用CD-HIT软件进行聚类分析, 并进一步完成各文库中可操作分类单位(operational taxonomic units, OTUs)分析。依托新一代DNA测序仪和计算平台, 经过

宏基因组分析技术得到肠道菌群分布。

2 结果

2.1 物种分类分析 研究共包含16个样本, 其中FB1、FB4、FB6、FB8、FB10、FB11、FB13和FB15为UC样本, 其余8个样本为正常对照组。在门的水平上, 中国人群肠道内一共含有属于19个门的细菌, 257个属。其中以厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门最为优势, 比例占肠道内总细菌的90%以上。各样本门水平上相对丰度分布如图1。样本主要包含19个门, 疣微菌门(*verrucomicrobi*)、软壁菌门(*tenericute*)、TM7门(*TM7*)、互养菌门(*Synergistetes*)、螺旋体门(*Spirochaetes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、浮霉菌门(*Planctomycetes*)、黏胶球形菌门(*lentisphaerae*)、黏胶球形菌门(*Gemmatimonadet*)、梭杆菌门(*Fusobacteria*)、厚壁菌门(*Firmicute*)、脱铁杆菌门(*Deferribacteres*)、蓝细菌门(*Cyanobacter*)、拟杆菌(*Bacteroidetes*)、放线菌(*Actinobacteria*)、酸杆菌门(*Acidobacteria*)等。

在种的水平, 所有序列根据97%的相似性水平划分为6489个分类操作单位OTUs。人群肠道菌群属水平上的多样性组成呈现显著的个体差异, 如表1和图2。

本研究通过宏基因组学16S rRNA测序技术分析UC患者和正常人群肠道的菌群构成, 证实UC患者的肠道菌群整体结构与健康对照人群具有显著的差异, 主要表现为拟杆菌门、厚壁菌门含量降低, 变形菌门升高。Yao等^[2]研究发现UC患者主要表现为拟杆菌门、变形菌门和厚壁菌门含量降低^[3]和本研究结果稍有差异, 可能是个体条件或饮食结构不同所带来的差异。Ott等^[4]对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)急性期患者结肠各部位的活检标本菌群构成进行

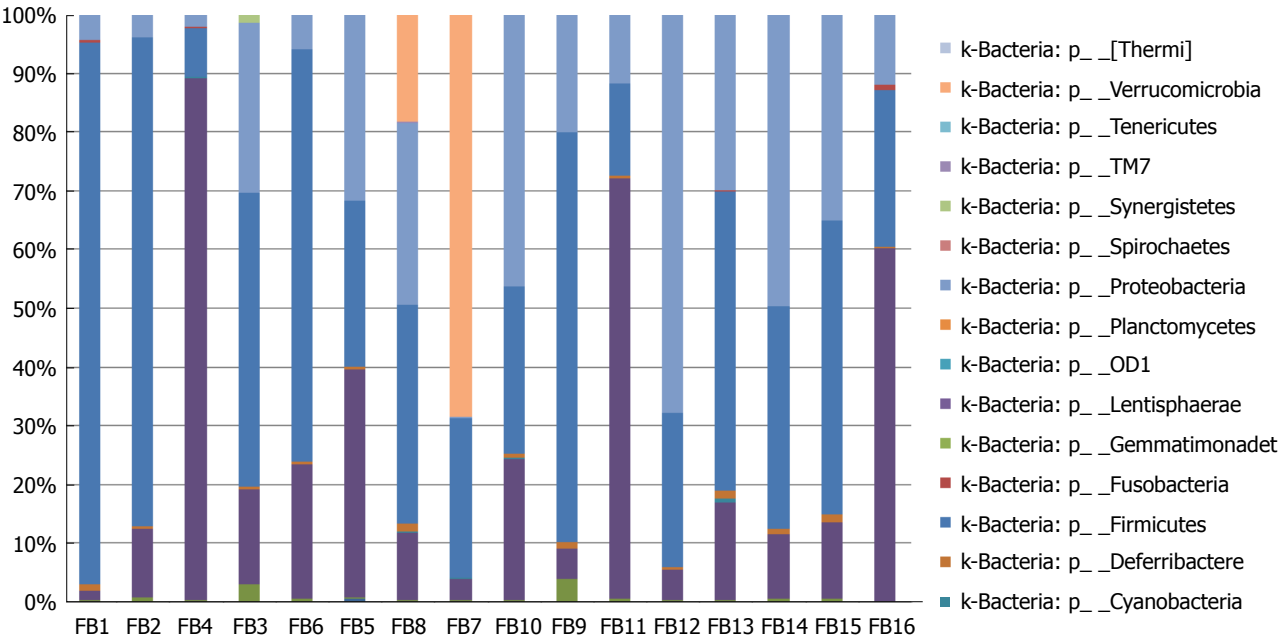


图 1 phylum水平各样品相对丰度分布图.

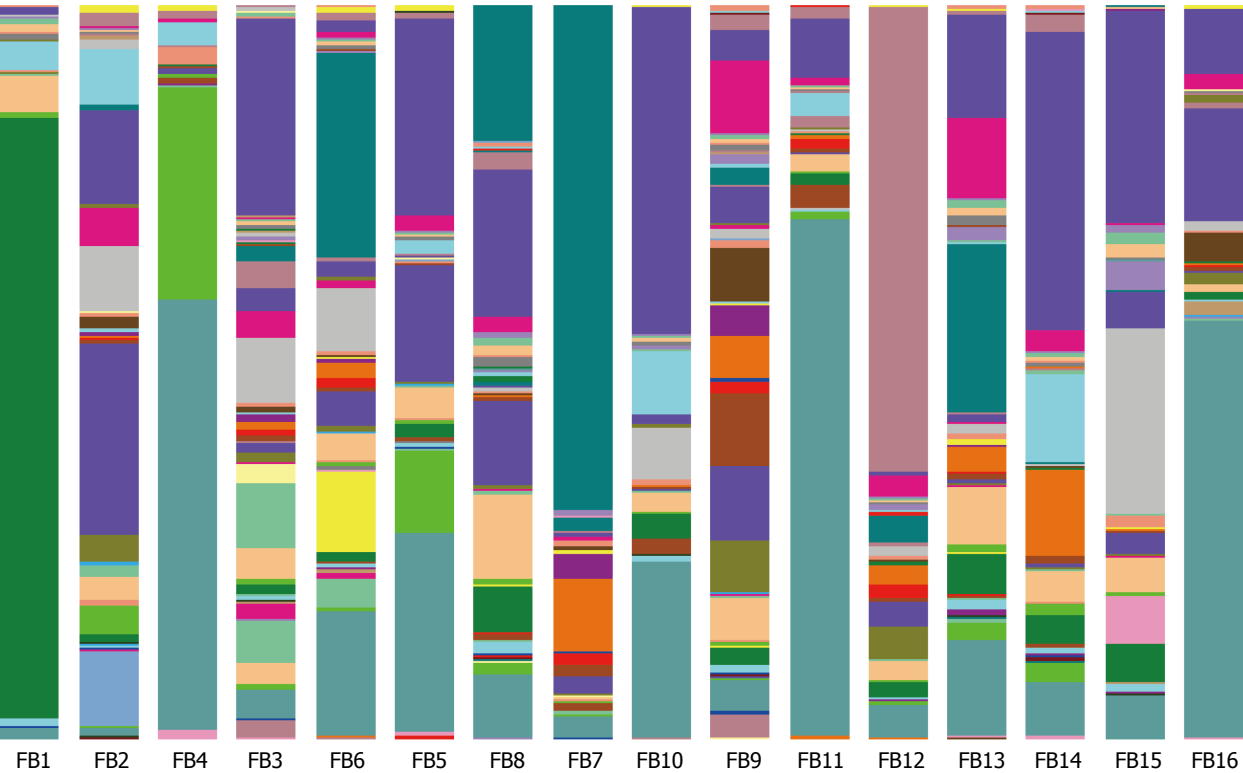


图 2 属水平各样品相对丰度分布图.

了基于16S rDNA的单链构型多态性检测, 发现克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者肠道微生物多样性降低至50%, UC患者降低至30%, 肠道正常厌氧菌如拟杆菌属、真细菌属、乳杆菌属等减少. Manichanh等^[5]对恢复期CD患者粪便菌群构成进行了16S rDNA测序分析,

结果发现CD患者厚壁菌门多样性显著降低, 特别是柔内梭菌、球形梭菌丰度较低, 而拟杆菌门变化不大. 由我国华大基因研究院负责的对欧洲124个成人个体进行的肠道宏基因组测序工作已经完成, 该研究证实IBD患者与健康个体间的细菌丰度存在差异, 非冗余的细

表 2 溃疡性结肠炎组和健康对照组在不同代谢通路中肠道微生物丰度差异

代谢通路	UC组		对照组		P值
	平均丰度	标准差	平均丰度	标准差	
Signal Transduction					
Phosphatidylinositol signaling system	0.1022	0.0155	0.0845	0.0182	0.019
Biosynthesis of Other Secondary					
Metabolites; Isoflavonoid biosynthesis	8.97×10^{-6}	8.03×10^{-6}	9.75×10^{-7}	1.39×10^{-7}	0.003
Novobiocin biosynthesis ¹	0.1161	0.01	0.1277	0.0122	0.025
Lipid Metabolism					
Linoleic acid metabolism	0.0851	0.0505	0.0518	0.0197	0.025
Primary bile acid biosynthesis	0.0416	0.0186	0.0257	0.012	0.019
Secondary bile acid biosynthesis	0.0414	0.0187	0.0255	0.012	0.018
Nucleotide Metabolism					
Purine metabolism	2.2171	0.2176	2.0283	0.1561	0.018
Xenobiotics Biodegradation and Metabolism					
Ethylbenzene degradation	0.0769	0.0643	0.0429	0.00795	0.018
Naphthalene degradation	0.1827	0.0823	0.13	0.0261	0.018
Nitrotoluene degradation ¹	0.0651	0.0346	0.1022	0.0198	0.025
Styrene degradation ¹	0.0155	0.0131	0.0329	0.0231	0.025

¹UC组别在该通路平均丰度比对照组高($P < 0.05$). UC: 溃疡性结肠炎.

菌基因在IBD患者与健康个体中亦存在差异. 由于UC患者存在梭菌属丰度较低的现象, 故临床常采用美沙拉嗪与酪酸梭菌肠球菌三联活菌片联合对UC进行治疗^[6]. 上述研究说明UC的形成和发展同肠道菌群的分布存在较强的相关性.

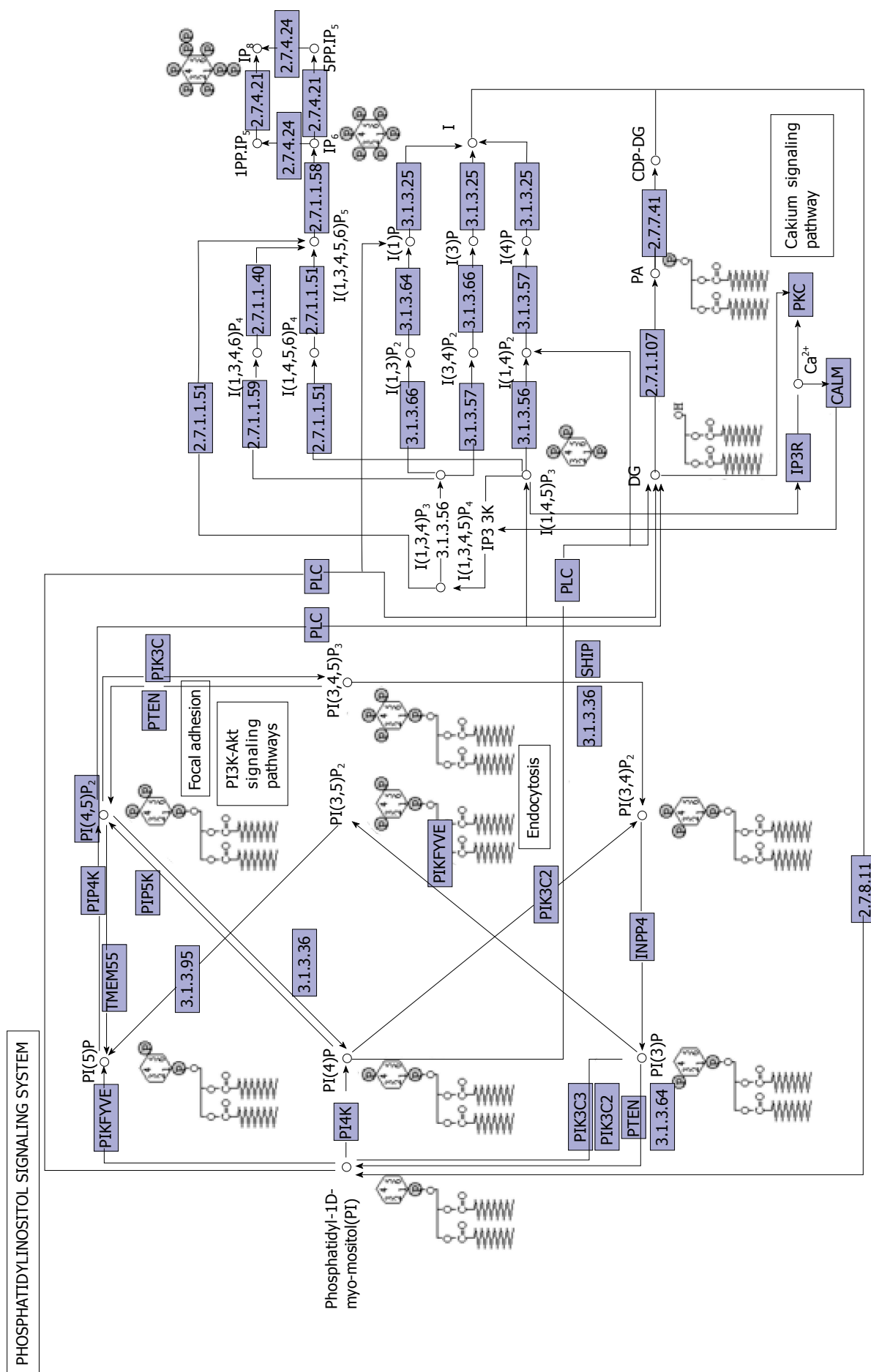
2.2 微生物代谢通路分析 对测得的序列通过KEGG数据库进行注释, 共注释到328个通路中. 其中在11个代谢通路中二者平均丰度存在显著差异($P < 0.05$, 表2). UC组微生物在以下8个通路中的平均丰度显著高于对照组($P < 0.05$).

2.2.1 磷脂酰肌醇信号通路: 在UC炎症-肿瘤序列演进过程中, 抑癌基因PTEN蛋白表达的降低及原癌基因蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)蛋白表达的增强, 可能是UC发生及癌变的重要原因之一^[7]. PTEN蛋白表达的明显降低和AKT蛋白表达的明显增强有可能成为早期监测UC癌变的一个辅助指标. 黄晓丽等^[8]通过对20例结肠癌旁正常组织标本, 采用体外组织培养法观察磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K)/Akt信号传导通路抑制剂Wortmannin对UC患者肠黏膜活检组织肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)表达的影响, 结果表明PI3K/Akt信号传导通路参与了促炎性细胞因子TNF- α 的调控与释放. 促炎因子TNF- α 的表达失衡与UC的病情进展相关, 对UC的诊断和临床评估具有重要意义. 其次, 肠道菌群的结构的变化可能促使对PTEN蛋白具有调控作用的菌群增加从而进一步抑制PTEN蛋白表达进而导致UC的发生(图3).

2.2.2 异黄酮的生物合成: 黄酮类化合物具有广泛的生物学作用. 近年来, 大量的实验证据和流行病学证据表明, 黄酮类化合物能预防和治疗多种癌症^[9,10]. 黄酮类化合物的抗癌机制主要与其抑制癌细胞增殖并诱导凋亡、抑制癌细胞迁移、抑制新生血管形成、抗氧化、抗炎和提高机体免疫力这几个方面有关. 异黄酮能够选择性地抑制大肠杆菌的生长, 促进有益菌乳酸杆菌的生长, 调节肠道微生物的微生态平衡. UC组别和正常人群的肠道菌群在异黄酮的生物合成通路上丰度存在显著差别, 说明菌群结构可能同异黄酮生物合成存在某种关联, 而体内异黄酮具有抗炎作用, 其水平的高低同时对炎症产生影响(图4).

2.2.3 亚油酸代谢通路: 从代谢过程可知, 亚油酸(LA)在体内 Δ -6脱氢酶的作用下, 依次产生 γ -亚麻酸GLA和花生四烯酸AA等中间产物, 进而获得提供正常代谢机能的前列腺素等二十碳酸物质, 可以改善人体一些疾病状况如: 抗血栓、改善糖尿病、降低血压、改善皮肤炎、防止老化及抗癌等. 有研究^[11]显示, 饮食中的亚油酸, 是一种多不饱和脂肪酸, 代谢成为花生四烯酸, 后者是结肠细胞膜的成分. 花生四烯酸代谢物有前炎症特性, 在UC患者的黏膜中增加. 饮食中亚油酸在UC发病中起一定作用, 估计有30%的病例与饮食中亚油酸摄入量过高有关. 花生四烯酸代谢物有炎症特性在UC患者的黏膜中增加, 可见亚油酸代谢通路深度参与了UC的发展过程(图5).

2.2.4 原发性胆汁酸的生物合成: 胃肠道细胞暴露在反



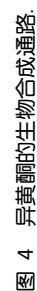


图 4 异黄酮的生物合成通路.

复高水平的胆汁酸中是IBD和胃肠道癌症的一个重要的危险因素. 一些实验动物模型和临床患者研究^[12]表明, 在炎症性肠病和结肠癌中胆汁酸水平升高. 因此, 有理由认为恢复胆汁酸的稳态有可能是治疗炎症性肠病及预防结肠癌的一种有用的方法. 然而, 目前对于胆汁酸在炎症性肠病中异常积聚的分子机制和信号通路还不是很清楚. 菌群丰度在原发性胆汁酸的生物合成及次级胆酸生物合成通路中的显著差异表明菌群结构可能对胆汁酸含量产生影响(图6).

2.2.5 次级胆酸生物合成: 肠道菌群通过肝肠循环影响胆汁酸池的大小和成分. 在肠道菌群的作用下, 初级胆汁酸7 α -羟基脱氧后生成次级胆汁酸, 即脱氧胆酸和石胆酸. 另外多种肠道细菌的胆汁酸盐水解酶共同催化水解N-乙酰氨基键, 完成结合型胆汁酸的解离. 肠道菌群通过法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联胆汁酸受体(G protein-coupled bile acid receptor, TGR)5调节胆汁酸代谢, 并且参与有关胆汁酸合成、代谢和重吸收的基因表达. Sayin等发现肠道菌群不仅调节次级胆汁酸代谢, 而且通过对回肠中FXR的作用, 调节肝脏中胆汁酸的合成与代谢. 胆汁酸也是TGR5的配体, 可激活核受体FXR/FXR对于控制脂肪在肝脏中的从头合成和甘油一酯的输出和转运起关键作用, TGR5刺激胰高血糖素样肽分泌, 与次级胆汁酸结合, 促进糖代谢(图7).

其他代谢通路包括嘌呤代谢等通路. 硫代嘌呤: 包括6-硫嘌呤及硫唑嘌呤: 两者是嘌呤代谢的拮抗剂, 是目前临床上最广泛应用于IBD治疗的免疫抑制剂. 对于嘌呤代谢通路而言, 免疫抑制剂免疫系统的异常是引起UC发病的主要内在因素这一学说已经得到普遍认可, 而免疫抑制剂类药物正是通过主要抑制人体的免疫系统发挥作用而起到治疗UC的效果. 嘌呤信号主要包括3部分, 其中一部分为核苷酸及衍生物作用的特异性受体. 三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)不仅在细胞能量代谢过程中发挥着重要作用. 细胞外ATP作为一种新的危险信号, 通过作用于2型嘌呤受体激活细胞内的信号级联反应, 参与机体内诸多病理生理过程, 如细胞增殖、分化、凋亡、炎症反应和代谢等. 饮食中的亚油酸可能与UC有关^[11]. 上述通路参与了UC的形成和发展过程, 为研究UC的致病机制提供了可借鉴的意义.

3 讨论

UC在医学上是属于一种自身免疫性类别的疾病^[13], 一般来说, 结肠炎都是因为某些病原体感染、遗传基因及精神因素所引起的, 并且病程时间较长, 很容易迁延不愈, 尤其UC疾病, 常常会出现大便带黏液和脓血, 而这些症状却并不是单纯地依靠通过调理脾胃、健脾益

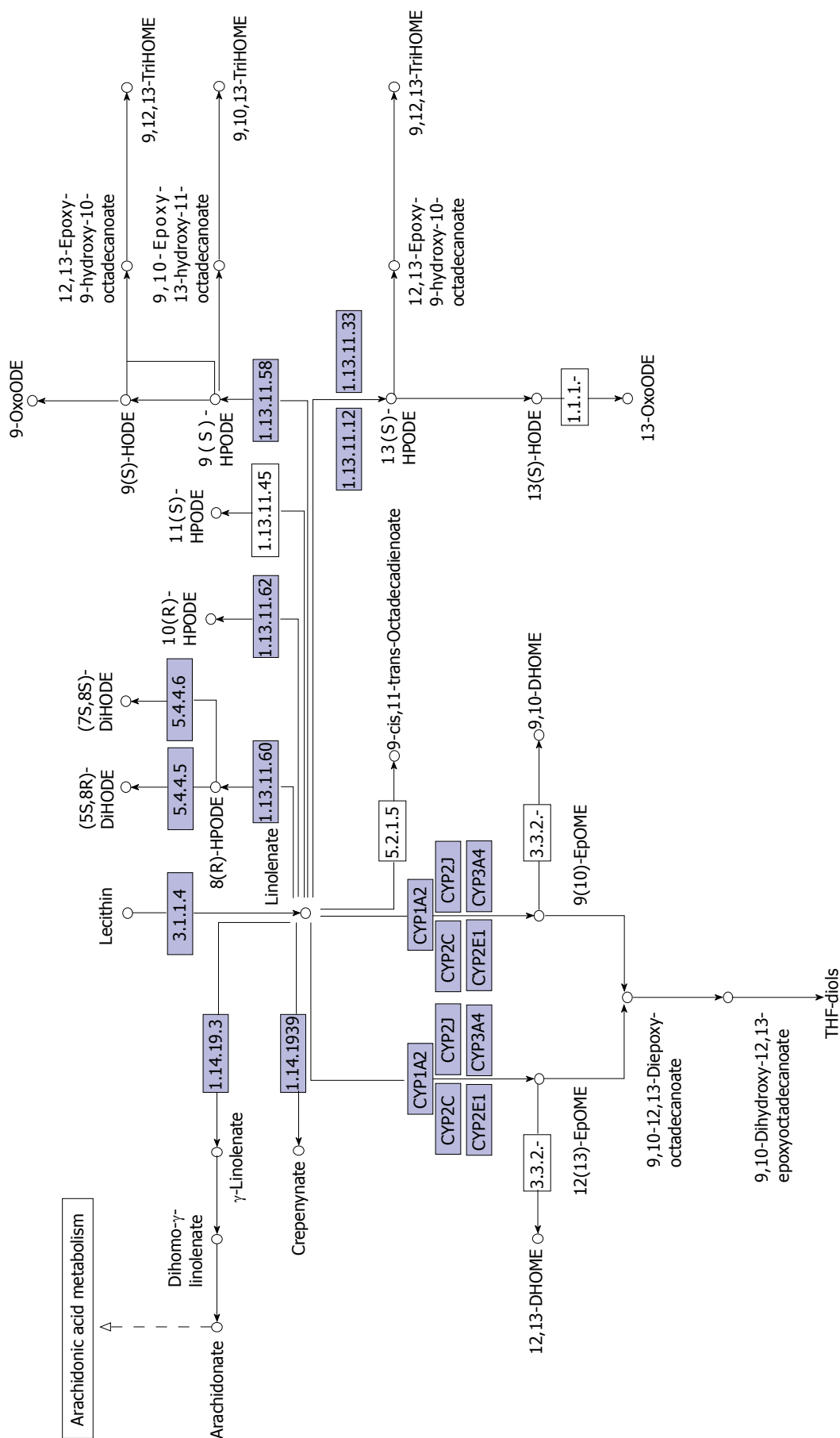
肠就可以彻底治愈的. 由于UC的病理机制尚不清楚, 所以导致对UC进行治疗后, 反复复发难以治愈. 单纯的药物治疗很难改变患者肠道既有的菌群分布, 而UC患者肠道微生态的改变可能是UC发病的关键诱因. 所以改善患者肠道微生态是UC治疗的基础.

人体肠道内共存在1000多种细菌, 每个人肠道中都有至少100多种优势细菌, 并被绝大多数个体所共有. 健康成年人肠道菌群中厚壁菌门(*Firmicutes*)和拟杆菌门(*Bacteroidetes*)占优势地位, 放线菌门(*Actinobacteria*)、梭杆菌门(*Fusobacteria*)和变形菌门(*Proteobacteria*)等次之. 这些细菌在肠道内形成一定的比例, 从而控制着肠道菌群的平衡. 这种关系可以直接反映宿主自身健康状况, 如果肠道菌群失衡, 某类细菌增多, 就会导致疾病.

本研究通过对浙江杭州地区16例样本肠道菌群进行测序, 对UC患者肠道菌群结构的特征进行了描述. 选取8例UC患者和8例健康对照志愿者的粪便样品作为研究对象, 以高通量测序技术结合统计学方法检测细菌16S rRNA基因V3区的多样性^[14]. 研究结果发现, UC患者的肠道菌群结构与健康对照组具有显著的差异, 其中主要表现为拟杆菌门、变形菌门和厚壁菌门细菌在UC患者肠道中的数量显著偏低, 而变形菌门(*Proteobacteria*)细菌则显著偏高. 经过统计学分析, 筛选出10个在两类人群肠道菌群结构的差异中最为关键的细菌种属. 这其中, 有7类细菌菌属均属于厚壁菌门, 其他3类分别属于梭杆菌门、放线菌门和变形菌门.

肠道菌群在UC的发生发展过程中起着重要的作用. 但是到目前为止, 针对UC肠道菌群进行的研究还不足以清楚完整地描述其组成结构. 长期的膳食结构与肠道菌群分型有着紧密的联系^[15]. 长期食用高蛋白和高脂肪的人群拟杆菌属含量偏高, 碳水化合物的长期摄入会有普雷沃氏菌属富集的现象. 双歧杆菌属对肠道具有保护作用, 长期高脂饮食, 会使得双歧杆菌对肠道的保护作用消失. 所以肠道疾病患者更应注意饮食结构的调整, 尤其是益生菌的补给. 酸奶中的菌种包含嗜热链球菌(厚壁菌门、链球菌属)、长双歧杆菌(放射菌门、双歧杆菌属、可以到达大肠)、保加利亚乳杆菌(厚壁菌门、乳杆菌属)、嗜酸乳杆菌(厚壁菌门、乳杆菌属)、乳双歧杆菌BB-12(双歧杆菌菌株, 通过胃肠道可以存活). 患者应多注意长双歧杆菌和乳双歧杆菌BB-12的特殊作用, 这两种菌可以深入肠道, 对肠道微生态的改善具有特殊的作用. 其他菌种可能由于温度和体内环境等其他原因很难存活到达肠道. 先通过食疗对UC患者肠道微生态进行有效改善的基础上进行后续药物治疗, 治疗效果可能会优于目前单存的药物治疗方式.

总之, 本研究通过基于两组人群的群组比较分析, 发



现了UC患者中普遍存在着肠道菌群失调的现象。宿主肠道菌群结构的变化可能不仅在UC发生的初期即已发生,而且可能伴随并影响后续疾病进展的整个过程。而本课题研究结果提示,肠道菌群的结构改变可以作为一个优选指标,用于监测肠道疾病易感人群的健康状态,结合其他临床指标综合评价易感人群肠道疾病患病风险。而本研究揭示的与UC相关的菌群结构变化特征也将有助于更深入地研究宿主和肠道菌群之间在代谢和免疫等方面的相互作用,并揭示菌群在UC发生发展过程中的作用。

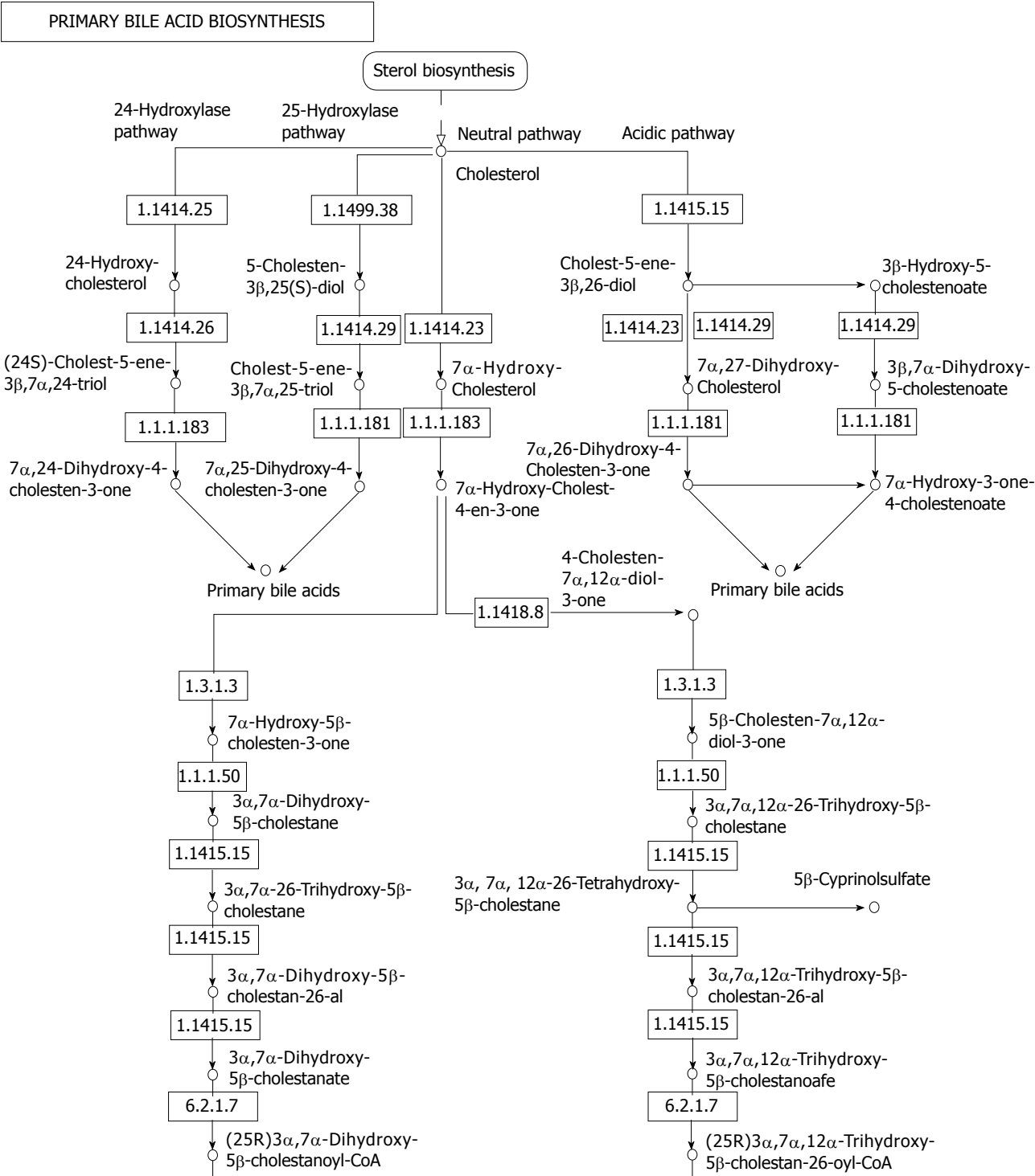


图 6 原发性胆汁酸的生物合成通路.

文章亮点

背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚不十分清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病. 近几年研究发现肠道微生物群落可能与UC的发生发展具有很大的相关性.

研发前沿

采用高通量测序技术检测UC和正常人群的肠道菌群分布, 挖掘与UC形成和发展显著相关的菌属结构, 可促进UC的研究和新药开发.

相关报道

单纯的药物治疗很难改变患者肠道既有的菌群分布,

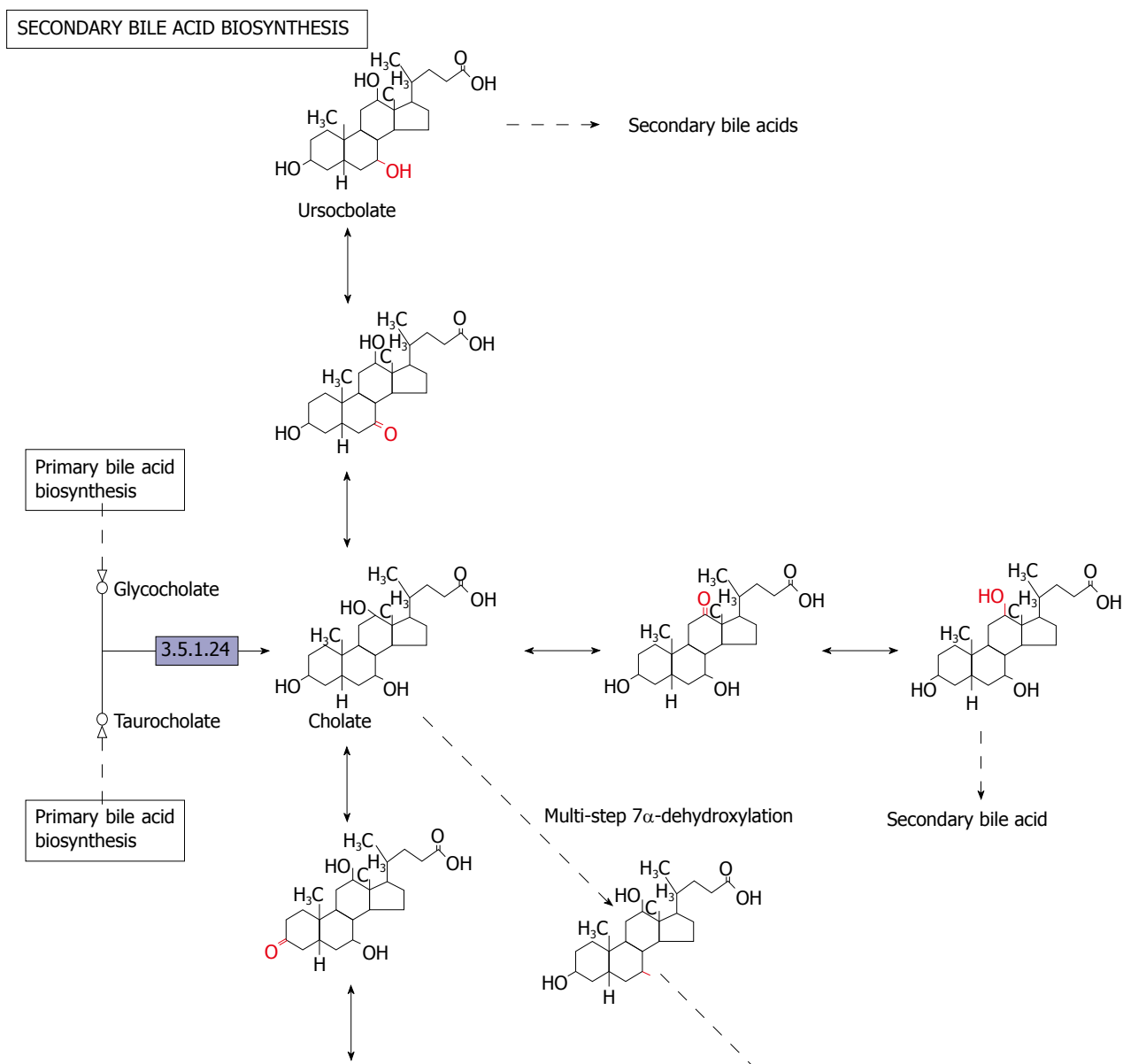


图 7 次级胆酸生物合成通路.

而UC患者肠道微生态的改变可能是UC发病的关键诱因, 所以改善患者肠道微生态是UC治疗的基础.

创新盘点

目前UC的治疗主要以抗炎药物为主, 但效果有限, 极易复发. 因此挖掘UC新的宿主药物靶标, 开发创新新型药物是急需解决的问题. 本研究主要采用高通量技术手段挖掘UC患者肠道菌群的特征结构以期菌群为靶点的药物开发提供可借鉴的思路.

应用要点

本研究通过采用高通量测序技术检测UC和正常人群的肠道菌群分布, 挖掘与UC形成和发展显著相关的菌属结构, 以促进菌群为靶点的创新型药物开发.

名词解释

肠道菌群: 健康人的胃肠道内寄居着种类繁多的微生物, 这些微生物称为肠道菌群.

同行评价

本文通过采用粪便中DNA样本, 进行16S rRNA V3区基因扩增及焦磷酸测序技术, 初步分析了UC患者粪便中菌群的变化, 有一定的临床价值.

同行评议者

霍丽娟, 山西医科大学第一医院消化内科; 刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科; 刘占举, 教授, 主任医师, 上海第十人民医院消化内科; 张晓岚, 主任医师, 河北医科大学第二附属医院消化内科

4 参考文献

- Lopetuso L, Gasbarrini A. Ulcerative colitis. *Recenti Prog Med* 2016; 107: 297-308 [PMID: 27362722 DOI: 10.1701/2296.24690]
- Yao P, Cui M, Wang H, Gao H, Wang L, Yang T, Cheng Y. Quantitative Analysis of Intestinal Flora of Uygur and Han Ethnic Chinese Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 9186232 [PMID: 26839545 DOI: 10.1155/2016/9186232]
- 梁洁, 周林, 沙素梅, 雷少妮, 罗贯虹, 吴开春. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年.广州)溃疡性结肠炎诊断部分解读. *胃肠病学* 2012; 17: 712-720
- Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Fölsch UR, Timmis KN, Schreiber S. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 685-693 [PMID: 15082587 DOI: 10.1136/gut.2003.025403]
- Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P, Roca J, Dore J. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55: 205-211 [PMID: 16188921 DOI: 10.1136/gut.2005.073817]
- 刘玲, 钱睿, 周永. 美沙拉嗪灌肠液联合酪酸梭菌肠球菌三联活菌片治疗轻中度远端溃疡性结肠炎的疗效. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3908-3913 [DOI: 10.11569/wjcd.v21.i34.3908]
- Li Z, Liu GX, Liu YL, Chen X, Huang XL, Gan HT. Effect of adenovirus-mediated PTEN gene on ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1107-1115 [PMID: 23516074 DOI: 10.1007/s00384-013-1678-9]
- 黄晓丽, 郑玉霞, 廖再波, 尹静, 甘华田. 磷脂酰肌醇3激酶信号传导通路在溃疡性结肠炎发病中的作用. *四川大学学报(医学版)* 2008; 39: 364-367
- Yun BH, Lee YH, Park KT, Jung SJ, Lee YS. Synthesis of novel flavone derivatives possessing substituted benzamides and their biological evaluation against human cancer cells. *Bioorg Med Chem Lett* 2016; 26: 4170-4173 [PMID: 27503682 DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.07.063]
- Kasala ER, Bodduluru LN, Barua CC, Gogoi R. Antioxidant and antitumor efficacy of Luteolin, a dietary flavone on benzo(a)pyrene-induced experimental lung carcinogenesis. *Biomed Pharmacother* 2016; 82: 568-577 [PMID: 27470398 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.05.042]
- IBD in EPIC Study Investigators., Tjonneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, Hallmans G, Palmqvist R, Sjödin H, Hagglund G, Berglund G, Lindgren S, Grip O, Palli D, Day NE, Khaw KT, Bingham S, Riboli E, Kennedy H, Hart A. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut* 2009; 58: 1606-1611 [PMID: 19628674 DOI: 10.1136/gut.2008.169078]
- Zhou X, Cao L, Jiang C, Xie Y, Cheng X, Krausz KW, Qi Y, Sun L, Shah YM, Gonzalez FJ, Wang G, Hao H. PPAR α -UGT axis activation represses intestinal FXR-FGF15 feedback signalling and exacerbates experimental colitis. *Nat Commun* 2014; 5: 4573 [PMID: 25183423 DOI: 10.1038/ncomms5573]
- Weigmann B, Neurath MF. Oxazolone-Induced Colitis as a Model of Th2 Immune Responses in the Intestinal Mucosa. *Methods Mol Biol* 2016; 1422: 253-261 [PMID: 27246039 DOI: 10.1007/978-1-4939-3603-8_23]
- Kevans D, Tyler AD, Holm K, Jørgensen KK, Vatn MH, Karlsen TH, Kaplan GG, Eksteen B, Gevers D, Hov JR, Silverberg MS. Characterization of Intestinal Microbiota in Ulcerative Colitis Patients with and without Primary Sclerosing Cholangitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 330-337 [PMID: 26526357 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv204]
- Heiman ML, Greenway FL. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Mol Metab* 2016; 5: 317-320 [PMID: 27110483 DOI: 10.1016/j.molmet.2016.02.005]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



美沙拉嗪不同给药方式治疗溃疡性结肠炎的疗效评估

胡俊, 谌黄威, 张敏, 梁春妙, 张媛琪, 鄧敏

胡俊, 张敏, 梁春妙, 张媛琪, 鄧敏, 中山大学附属第六医院消化内科 广东省广州市 510655

胡俊, 张敏, 广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室 广东省胃肠病学研究所 广东省广州市 510655

谌黄威, 佛山市南海区人民医院消化内科 广东省佛山市 528000

胡俊, 博士, 主要从事肠道疾病与微生态研究.

基金项目: 中山大学临床医学研究5010计划项目, No. 2014008; 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81670477, 81600419; 教育部博士点基金/新教师类基金, No. 20130171120104.

作者贡献分布: 主要数据分析整理、文章起草及修改由胡俊与谌黄威完成, 两人具有同等贡献; 病例选择与临床资料收集由张敏、梁春妙及张媛琪完成; 课题设计、文章修改及审阅由鄧敏完成.

通讯作者: 鄧敏, 副教授, 副主任医师, 510655, 广东省广州市天河区员村二横路26号, 中山大学附属第六医院消化内科.
zhimin@mail.sysu.edu.cn
电话: 020-38254101

收稿日期: 2017-10-30

修回日期: 2017-11-21

接受日期: 2017-11-26

在线出版日期: 2017-12-28

Curative effect of different routes of mesalazine administration in treatment of patients with ulcerative colitis

Jun Hu, Huang-Wei Chen, Min Zhang, Chun-Miao Liang, Yuan-Qi Zhang, Min Zhi

Jun Hu, Min Zhang, Chun-Miao Liang, Yuan-Qi Zhang, Min Zhi, Department of Gastroenterology, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, Guangdong Province, China

Jun Hu, Min Zhang, Guangdong Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, Guangdong Institute of Gastroenterology, Guangzhou 510655, Guangdong Province, China

Huang-Wei Chen, Department of Gastroenterology, Nanhai People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Supported by: Sun Yat-sen University Clinical Research 5010 Program, No. 2014008; National Natural Science Foundation of China, No. 81670477, No. 81600419; and Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China, No. 20130171120104.

Correspondence to: Min Zhi, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, 26 Yuancun Erheng Road, Tianhe District, Guangzhou 510655, Guangdong Province, China. zhimin@mail.sysu.edu.cn

Received: 2017-10-30

Revised: 2017-11-21

Accepted: 2017-11-26

Published online: 2017-12-28

Abstract

AIM

To compare the curative effect of three different routes of mesalazine administration in the treatment of patients with mild to moderate ulcerative colitis (UC).

METHODS

A total of 227 mild to moderate UC cases were recruited at the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from July 2012 to May 2015. Oral, topical, or combined route of administration of mesalazine was adopted. At 30 d and 1 year after treatment, clinical efficacy was compared among different groups, and related epidemiological risk factors were retrospectively identified.

RESULTS

For all the included UC patients, the total effective rate at 30 d was 76.00% for the oral medication group, 79.31% for the local group, and 93.64% for the combined group, and there was a significant difference in the total effective rate between the oral and combined groups ($\chi^2 = 8.662$, $P = 0.003$) and between the local and combined groups ($\chi^2 = 6.618$, $P = 0.010$), but not between the oral and local groups. At 1 year, the effective rates of

the three groups were 62.50%, 73.08%, and 91.84%, respectively. For each administration route, there was no significant difference in the effective rate between long-term and short-term observation. However, the long-term complete remission rate in the single-route groups showed an obviously decreasing trend (oral 28% vs 12.50%, local 34.48% vs 15.38%), while the curative effect in the combined group was stable (51.02% vs 50.87%). Logistic regression analysis showed that administration route was an independent risk factor affecting the effect of mesalazine, while gender, age, smoking, BMI, disease duration, and lesion degree/range were not.

CONCLUSION

Mesalazine is an effective drug to treat mild to moderate UC. Combined oral/topical usage has higher efficacy than each of the two separate applications.

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

Key Words: Mesalazine; Ulcerative colitis; Therapeutic efficacy; Risk factors

Hu J, Chen HW, Zhang M, Liang CM, Zhang YQ, Zhi M. Curative effect of different routes of mesalazine administration in treatment of patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(36): 3203-3210 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3203.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3203>

摘要

目的

评价美沙拉嗪不同给药方式在治疗轻中度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)中的疗效差别及影响因素。

方法

将2012-07/2015-05中山大学附属第六医院收治的轻中度UC 227例, 依据给药方式分为口服、局部和联合组; 比较组间短期和长期药物治疗疗效(χ^2 检验), 并对影响因素行Logistic回归分析。

结果

短期疗效评价时, 口服组总有效率76.00%、局部组79.31%、联合组93.64%; 联合组最高, 三组差异具统计学意义($\chi^2 = 8.662$, $P = 0.003$ 和 $\chi^2 = 6.618$, $P = 0.010$); 长期评价时, 总有效率分为62.50%、73.08%、91.84%, 虽与短期有效率相比均无统计学差异, 但单一组长期完全缓解率呈降低趋势(口服28% vs 12.50%, 局部34.48% vs 15.38%), 联合组疗效更趋稳定(51.02% vs 50.87%)。Logistic分析显示, 仅给药方式是影响该药疗效的独立风险因素。

结论

美沙拉嗪治疗轻中度UC有效, 推荐联合用药, 疗效

优于单一方式。

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

关键词: 美沙拉嗪; 溃疡性结肠炎; 疗效; 影响因素

核心提要: 研究已证实美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的治疗效应, 但尚缺标准化应用指导。本研究基于长短期疗效, 将与该药相关的多种风险因素, 如给药方式、疾病的范围、程度均纳入评估, 提出了多途径联合给药方式优于单一方式的治疗观点。

胡俊, 谌黄威, 张敏, 梁春妙, 张媛琪, 邹敏. 美沙拉嗪不同给药方式治疗溃疡性结肠炎的疗效评估. *世界华人消化杂志* 2017; 25(36): 3203-3210 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3203.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3203>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚不十分清楚的直肠和结肠慢性非特异性炎症性疾病, 病变主要限于大肠黏膜和黏膜下层。在我国UC的发病率呈现逐渐上升趋势, 且患者个体临床表现程度差别很大, 治疗UC的常用药物包括柳氮磺胺吡啶(salazosulfapyridine, SASP)、5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、激素、免疫抑制剂和生物制剂等, 但由于药物不良反应和经济等因素的影响, 激素、免疫抑制剂和生物制剂等的广泛使用仍受到一定程度的限制, 目前临床应用最为普遍和安全的是5-ASA和SASP制剂, 且以美沙拉嗪(mesalazine)为主的5-ASA较为常用。

关于美沙拉嗪目前被广泛接受的观点认为, UC治疗模式的选择依赖于疾病的定位与个体病情严重程度。当UC病变局限于左半结肠, 美国 and 欧洲的专业机构推荐首选治疗方法都是该药的局部治疗^[1,2]。虽已有研究^[3-6]指出, 在UC的治疗中, 美沙拉嗪联合用药效果优于单独口服用药, 但联合与单一方式用药(含局部用药)长期疗效对比的报道仍相对较少; 且由于东西方UC的流行病学、预后等的差异^[7,8], 国内该方面的研究有待完善与充实。基于此, 本研究回顾性的将中山大学附属第六医院炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中心符合分析要求的227例轻中度活动期UC患者的治疗方案进行了分组, 针对不同给药方式进行了随访及长短期临床疗效评估, 以期深入了解提高美沙拉嗪应用效果的方法, 为其在国内的标准化治疗提供新的理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-07/2015-05中山大学附属第六医



图1 病例筛选流程图.

院IBD中心确诊的所有经美沙拉嗪治疗过的UC患者335例, 参考《IBD诊断与治疗的共识意见(2012年. 广州)》诊断标准^[6], 病情处于轻中度活动期, 予以募集. 病例具体选取流程如图1. 病情程度判断标准如下, 轻度: 患者腹泻每日4次以下, 便血轻或无, 无发热、脉搏加快或贫血, 血沉正常; 中度: 介于轻度和重度之间; 重度: 腹泻6次/d以上明显黏液血便, 体温为37.5℃, 脉搏在90次/min以上, 血红蛋白<100 g/L, 血沉>30 mm/h.

本研究中, 经半年随访未达到临床确诊或病理确诊者在统计时予以剔除, 同时排除缓解期、重症UC患者、对水杨酸类过敏者、伴随其他严重或进展性疾病者、有肠道切除手术史者、妊娠或哺乳期妇女、感染性肠炎者; 还要求入组患者在观察期间未同时应用激素、免疫抑制剂或生物制剂等其他治疗药物.

1.2 方法 根据指南意见^[6], 中山大学附属第六医院收治的UC患者, 根据病情, 使用的美沙拉嗪剂量为: 口服2.0-4.0 g/d; 局部用药包括栓剂和灌肠剂, 栓剂为“美沙拉嗪栓”(商品名: 莎尔福栓), 灌肠剂为“美沙拉嗪灌肠液”(商品名: 莎尔福灌肠液). 应用剂量为栓剂0.5-1.0 g/d, 灌肠液1.0-4.0 g/d; 联合治疗则同时应用了口服与局部给药. 本研究为回顾性研究, 关注的疗效风险因素包括: 患者性别、年龄、吸烟、体质质量指数(body mass index, BMI)、病程时长、病变程度和病变范围.

1.3 临床疗效评价 参照指南对UC治疗规范的建议^[6], 通过门诊复诊、电话随访的方式对其预后进行随访: 统计治疗30 d和1年后的临床疗效, 包括完全缓解和部分缓解, 从而计算总有效率. 根据以下客观标准进行评价^[9]: (1)完全缓解: 临床症状完全好转, 包括大便次数≤2次/d,

无血便、腹痛、发热、体重下降或肠外表现; (2)部分缓解: 临床症状部分好转, 包括大便次数≤4次/d, 有血便、腹痛, 或大便次数较治疗前减少4次/d, 但无全身症状如发热、体质量下降或肠外表现; (3)无效: 临床症状无改善. 总有效率 = (完全缓解+部分缓解)/总例数. 依据药物使用剂量来判断最终疗效: (1)显效: 美沙拉嗪随访治疗30 d(1年)时出现治疗药物减量, 可维持临床缓解; (2)有效: 美沙拉嗪治疗后维持临床完全或部分缓解, 即患者使用美沙拉嗪维持原剂量可维持临床缓解; (3)无效: 使用美沙拉嗪治疗后不能达到临床缓解, 需增加药物剂量或改用激素、生物制剂、免疫抑制剂或手术等其他方案.

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计学处理, 计量资料采用mean±SD差表示, 计数资料采用n(%)表示, 计量资料比较采用t检验, 多组比较采用one-way ANOVA检验; 计数资料用百分率(%)表示, 采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法分析; 以Logistic回归法分析影响UC疗效的风险因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 227例UC患者中, 男性143例, 女性84例, 男女比例1.70:1, 年龄18-73岁, 平均年龄39.36岁±11.82岁, 平均病程7.45 mo±9.67 mo, 在病变范围上, 直肠型106例(46.70%), 左半结肠型69例(30.40%), 广泛结肠型52例(22.91%). 按照给药方式的不同, 分成口服组、局部用药组和联合用药组, 3组之间在性别、年龄、平均病程、平均BMI、吸烟率、病变程度等基线资料上无统计学差异($P>0.05$). 由于本研究根据UC病变范围来决定用药方式, 因此在已有医疗背景下, 3组

表 1 美沙拉嗪的不同给药方式之间患者一般资料比较

	口服组	局部用药组	联合用药组	合计	P值
总例数(n)	25	29	173	227	
性别					
男	13	12	111	143	0.478
女	12	10	62	84	
年龄(岁)	41.64 ± 12.68	39.48 ± 11.07	39.01 ± 11.84	39.36 ± 11.82	0.582
平均病程(mo)	3.64 ± 3.84	5.93 ± 8.61	7.82 ± 10.02	7.11 ± 9.43	0.090
平均BMI	21.20 ± 3.46	20.34 ± 2.49	21.01 ± 2.81	20.94 ± 2.84	0.479
吸烟史					
有	6 (24.00)	5 (17.24)	43 (24.86)	54 (23.79)	0.672
无	19	24	130	173	
病变范围					
直肠型(≤18 cm)	3	24	79	106	0.000
左半结肠型(18 cm<病变≤60 cm)	7	4	58	69	
广泛结肠型(>60 cm)	15	1	36	52	
病变程度					
轻度	16	26	137	179	0.069
中度	9	3	36	48	

BMI: 体质量指数。

病变范围存在统计学差异($P = 0.000$, 表1)。美沙拉嗪对不同病变范围UC患者的临床疗效: 根据UC患者的不同病变范围, 选择不同的美沙拉嗪给药方式, 结果发现, 治疗30 d后, 106例直肠型UC患者94例有效, 69例左半结肠型患者63例有效, 52例广泛结肠型患者47例有效, 总有效率分别为88.68%、91.30%、90.38%。3组有效率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.644$, $P = 0.801$, 表2)。

2.2 美沙拉嗪不同给药方式对UC患者短期临床疗效
227例UC患者治疗30 d, 根据UC患者的不同病情, 按口服、局部、联合3种不同给药方式分组, 结果显示: 口服治疗组、局部用药组和联合用药组有效率分别为76.00%(19/25)、79.31%(23/29)和93.64%(162/173), 总有效率为89.87%。其中, 口服组与局部组差别无统计学意义($\chi^2 = 0.085$, $P = 0.770$); 联合用药组短期疗效优于口服组($\chi^2 = 8.662$, $P = 0.003$)与局部用药组($\chi^2 = 6.618$, $P = 0.010$, 表3), 差异有统计学意义。

2.3 美沙拉嗪不同给药方式对UC患者的长期临床疗效
随访1年末UC患者140例, 持续应答119例(85.00%), 其中完全缓解56例(40.00%), 部分缓解63例(45.00%), 无效21例(15.00%), 中位维持缓解时间为365 d。3组给药方式的有效率分别为62.50%、73.08%和91.84%, 联合组分别与口服组、局部组比较均具统计学差异($\chi^2 = 10.989$, $P = 0.001$ 和 $\chi^2 = 6.801$, $P = 0.009$, 表4)。

对比美沙拉嗪的短期和长期疗效发现, 口服组的长期完全缓解率低于短期(12.50% vs 28.00%, $\chi^2 =$

1.368, $P = 0.242$), 局部组的长期完全缓解率亦低于近期(15.38% vs 34.48%, $\chi^2 = 2.635$, $P = 0.105$), 但均无统计学差异; 而联合组的疗效也无明显变化(51.02% vs 50.87%, $\chi^2 = 0.001$, $P = 0.981$), 差异亦无统计学意义。

2.4 影响因素分析 为了解UC患者美沙拉嗪治疗短期和长期疗效的影响因素, 本研究进行了Logistic回归分析, 结果显示, 性别、年龄、吸烟、BMI、病变时长、病变程度、病变范围均与美沙拉嗪对UC患者的疗效无显著性相关。而给药方式与短期、长期疗效均具有显著相关, 且联合组较口服组、局部组均具有统计学差异($P < 0.05$), 其中, 短期疗效口服组和局部组的OR分别为0.22(95%CI: 0.07-0.65)和0.26(95%CI: 0.26-0.77), 长期疗效口服组和局部组的OR分别为0.15(95%CI: 0.04-0.51)和0.24(95%CI: 0.08-0.75), 提示联合组较口服和局部用药更有持续的疗效(表5)。

3 讨论

近年来, UC的中国国内的发病率逐年升高, 目前中国的UC发病率为1.45/10万^[7,8]。但中国UC患者的病情较西方国家轻, 78.3%为轻中度, 重型少见, 仅占2.4%, 明显低于国外报道的15%^[7,9]。现时轻中度UC患者的治疗仍以5-ASA、SASP等水杨酸制剂为主。相较于传统的SASP制剂, 5-ASA具有更佳的临床疗效、更小的不良反应^[10-12], 因而在UC药物治疗方案中, 无论诱导期还是缓解期, 美沙拉嗪较其他药物在疗效及安全性方

表 2 美沙拉嗪对不同病变范围溃疡性结肠炎患者的疗效对比 n (%)

分组	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率 (%)	χ^2 值	P 值
直肠型	106	45 (42.45)	49 (46.23)	12 (11.32)	88.68	1.644	0.801
左半结肠型	69	36 (52.17)	27 (39.13)	6 (8.70)	91.30		
广泛结肠型	52	24 (46.15)	23 (44.23)	5 (9.62)	90.3		
合计	227	105 (46.26)	99 (43.61)	23 (10.13)	89.8		

表 3 美沙拉嗪不同给药方式的短期疗效对比 n (%)

分组	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率 (%)
口服组	25	7 (28.00)	12 (48.00)	6 (24.00)	76.00 ^a
局部用药组	29	10 (34.48)	13 (44.83)	6 (20.69)	79.31 ^a
联合用药组	173	88 (50.87)	74 (42.78)	11 (6.36)	93.64
合计	227	105 (46.26)	99 (43.61)	23 (10.13)	89.87

^a $P < 0.05$ vs 联合用药组.表 4 美沙拉嗪不同给药方式的长期疗效对比 n (%)

分组	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率 (%)
口服组	16	2 (12.50)	8 (50.00)	6 (37.50)	62.50 ^a
局部用药组	26	4 (15.38)	15 (57.69)	7 (26.92)	73.08 ^a
联合用药组	98	50 (51.02)	40 (40.82)	8 (8.16)	91.84
合计	140	56 (40.00)	63 (45.00)	21 (15.00)	85.00

^a $P < 0.05$ vs 联合用药组.

面更具优势, 被选用为诱导和维持UC缓解的常规药物^[2]. 本研究结果显示, 大部分UC患者对美沙拉嗪有效, 轻中度UC患者的临床总有效率达到89.87%, 其中, 46.26%的患者达到完全缓解, 43.61%的患者达到部分缓解, 仅有10.13%的UC患者治疗无效, 说明美沙拉嗪在我国也是诱导轻中度活动期UC缓解的有效药物.

UC患者的治疗方式应个体化, 目前美沙拉嗪制剂有口服和局部多种剂型, 包括口服的颗粒剂、片剂和局部的栓剂、灌肠剂、泡沫剂、凝胶剂等, 针对不同病变程度和病变范围选用不同剂型, 并且应做好患者宣教, 增加患者的依从性^[13,14]. 本研究227例轻中度UC患者中, 直肠型占46.70%, 左半结肠型占30.40%, 广泛结肠型占22.91%, 根据病变部位选择用药方式, 直肠型、左半结肠型和广泛结肠型患者的疗效分别达到88.68%、91.30%、90.38%, 3组之间疗效无统计学差异, 说明根据部位选择用药方式, 病变范围并不影响疗效.

在美沙拉嗪的给药方式方面, 既往有研究报道, 无论在直肠型、左半结肠型, 还是广泛结肠型的UC患者, 美沙拉嗪联合用药的临床疗效均较口服用药效果

更佳^[3,4,14]. 本研究中联合用药的UC患者短期有效率高达93.64%, 高于单独口服和单独局部用药组的76.00%和79.31%, 且联合组与口服组比较、联合组与局部组比较均具有统计学差异, 与Probert等^[5]的报道一致. 而口服组与局部组比较无显著性差异, 这可能与本研究根据病变范围选择用药有关. 同时这些数据也表明, 中国UC患者对美沙拉嗪有较好的治疗反应. 此外, 我们还研究了使用美沙拉嗪维持治疗1年后的长期疗效, 结果发现, 口服、局部用药的有效率分别为62.50%、73.08%, 较近期疗效均有不同程度下降, 但均无统计学差异, 这与Kruis等^[15]的研究结果相符, 而联合组的有效率仍高达91.84%. 说明随着治疗时间的延长, 口服、局部的临床疗效均有较明显的下降, 而联合组不但疗效更佳, 且无明显下降(93.64% vs 91.84%), 效果更稳定.

通常影响UC结局的因素包括年龄、吸烟、病变程度和病变范围等^[16-19], 发病年龄较轻或有IBD家族史者疗效欠佳, 吸烟则是UC的保护性因素, 而病变程度和病变范围与UC的预后有明显的相关性. 我们对应

表 5 溃疡性结肠炎患者使用美沙拉嗪疗效影响因素的Logistic回归分析

变量	短期疗效		长期疗效	
	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)
性别				
男性		1.00		1.00
女性	0.26	1.75 (0.66 - 4.64)	0.047	3.65 (1.02 - 13.09)
年龄	0.94	1.00 (0.97 - 1.04)	0.838	1.00 (0.97 - 1.04)
吸烟与否				
不吸烟		1.00		1.00
吸烟	0.07	0.44 (0.18 - 1.08)	0.233	2.53 (0.55 - 11.58)
BMI	0.74	0.97 (0.84 - 1.13)	0.349	0.93 (0.79 - 1.09)
病变时长	0.29	1.04 (0.97 - 1.12)	0.227	1.04 (0.98 - 1.10)
病变程度				
轻度		1.00		1.00
中度	0.32	1.89 (0.54 - 6.64)	0.637	0.77 (0.25 - 2.31)
病变范围				
直肠和乙状结肠		1.00		1.00
左半结肠 60 cm	0.58	1.34 (0.48 - 3.76)	0.973	1.02 (0.31 - 3.36)
广泛结肠 > 60 cm	0.75	1.20 (0.40 - 3.61)	0.112	0.41 (0.14 - 1.23)
治疗方式				
联合用药		1.00		1.00
口服	0.01	0.22 (0.07 - 0.65)	0.003	0.15 (0.04 - 0.51)
局部	0.02	0.26 (0.09 - 0.77)	0.014	0.24 (0.08 - 0.75)

BMI: 体质量指数.

用美沙拉嗪后影响UC疗效的因素进行Logistic分析发现, 年龄、吸烟均与用药后的疗效无明显相关性, 本研究并未发现病变程度与疗效的相关性, 可能与入组的病例均为轻中度活动期有关. 本研究亦未发现病变范围与UC疗效的显著性关系, 推测可能与不同的给药方式倾向有关, 且不同病变范围的总有效率均较高, 反应良好.

同时我们还发现, 给药方式是UC短期和长期疗效的显著性影响因素, 且联合组较口服组、局部组均具有统计学差异($P<0.05$), 口服组和局部组的短期疗效OR分别为0.22(95%CI: 0.07-0.65)和0.26(95%CI: 0.26-0.77), 长期疗效的OR分别为0.15(95%CI: 0.04-0.51)和0.24(95%CI: 0.08-0.75), 提示在有效性方面, 无论是短期还是长期, 联合组较口服组和局部组均更加强大.

总之, 本研究比较了美沙拉嗪不同给药方式对轻中度UC治疗30 d和1年的临床疗效, 发现联合用药较单一口服或局部应用具有更好的疗效, 中国UC患者对美沙拉嗪的反应效果良好, 不同病变范围之间疗效无明显统计学差异; 通过统计分析显示, 给药方式是影响短期和长期疗效的显著因素, 且联合用药较单一口服或局部美沙拉嗪效果更佳, 但由于本研究为回顾性分析,

在病例的选择方面具有一定局限性, 单位时间内收集的病例, 经分组后部分组内样本例数有限, 如研究中口服和局部用药组病例数较少, 可能存在一定的统计偏倚, 未来我们将推进前瞻性对照研究以进一步明确美沙拉嗪在中国人群中的最佳应用剂量与应用模式.

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚不明确的直肠和结肠慢性非特异性炎症性疾病, 且多青壮年期发病, 对患者的生活质量影响大, 因而也越来越被普通大众所关注和认识. 在我国UC的发病率呈现逐渐上升趋势, 主要的治疗药物包括柳氮磺胺吡啶(salazosulfapyridine, SASP)、5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、激素、免疫抑制剂和生物制剂等, 可由于药物不良反应和经济等因素的影响, 激素、免疫抑制剂和生物制剂等的广泛使用在一定程度上受限, 临床应用较为普遍和安全的5-ASA和SASP制剂. 尤以美沙拉嗪(mesalazine)为主的5-ASA更为常用. 关于美沙拉嗪目前被广泛接受的观点认为, UC治疗模式的选择依赖于疾病的定位与个体病情严

重程度。当UC病变局限于左半结肠, 美国和欧洲的专业机构推荐首选该药局部治疗。虽已有研究指出在UC的治疗中, 美沙拉嗪联合用药效果优于单独口服用药, 但联合与单一方式用药(含局部用药)长期疗效对比的报道仍相对较少; 同时由于东西方UC的流行病学、预后等存在差异, UC疾病表现个体差异也大, 国内该方面的研究确实有待完善与充实。

实验动机

美沙拉嗪在治疗轻中度UC中的疗效已经得到充分的肯定, 但目前尚缺针对国人的标准化应用指导。本研究分析了与该药疗效相关的多种影响因素, 以期能进一步深入了解提高美沙拉嗪应用效果的方法, 为其标准化治疗提供新的理论依据。

实验目标

本文的研究目标就是为更好的应用美沙拉嗪治疗UC, 提供关键性的指导要点。UC就好发部位而言, 常见于直肠和左半结肠, 现行临床诊治原则的不足在于更多地强调口服药物治疗而没有充分地重视局部治疗。本研究即通过比较不同给药方式下美沙拉嗪治疗轻中度UC的疗效, 并做长短期评估, 初步提示联合用药对UC维持缓解的具有重要作用, 要给予充分重视, 达到实验预设的目标。同时, 因作者的观察对象以广东本地人群为主, 将为推进本区域标准化治疗方案的拟定提供更多依据。

实验方法

本研究团队收集了一个固定时间段内(2012-07/2015-05)中山大学附属第六医院收治的所有335例轻中度UC患者信息, 为能明确分析美沙拉嗪给药方式与定期疗效间关系, 作者规定了严格的入组排除标准, 对收集到的不同类型数据资料采用不同的统计分析模型(详见正文方法学部分), 并对还在治疗中的患者进行了积极地动态随访, 在一定程度上拿到了更为精确的评估数据, 为对最终结果的准确解释及在本中心可能的推广应用创造了条件。

实验结果

美沙拉嗪在对本地轻中度UC患者的治疗中同样有效。即使发病部位差异性存在, 仍推荐联合用药, 从长期疗效来看, 将优于单一方式应用美沙拉嗪。目前临床上应用美沙拉嗪主要以口服治疗为主, 病变部位低等特殊情况下才会考虑联用局部治疗, 疗效虽可见, 但因患者间差异大, 效果不稳定。本研究就是针对这一现状, 力求探究保障患者获益的标准化治疗方法, 所获结论提

示预设的试验目标是合理且有实现可能。遵循这一思路, 后期作者将按计划推进前瞻性队列研究, 相信所获结果将有助于更深入了解提高美沙拉嗪治疗效果的方法, 为其在国内的标准化应用提供更全面的理论依据。

展望前景

本研究有着回顾性研究不可避免缺陷, 因试验的开始是在基本病历资料完成收集之后, 故数据的完整性和同质性常有欠缺; 依据分析因素分组后, 分组间的均衡性不受控, 有引入较大偏倚的可能。因此本研究制定了严格的入组排除标准, 并配合进行了主动的电话等多种沟通方式的来完善核实随访信息的采集, 力求尽可能提高分析数据的质量。在现有结论的基础上, 作者将计划推进前瞻性的药物治疗队列研究, 通过完善的方案设计、规范的信息管理, 以期获取更准确的疗效参数(如引入Mayo评分系统进行疗效的客观评价等)。相信未来将有机会为美沙拉嗪在国内标准化应用方案地拟定提供更有力的依据。

志谢

感谢胡品津教授全力推动炎症性肠病数据库建立, 感谢丁妮完善资料收集与质量控制流程, 感谢何欢、蒋晓东在打随访电话、登记资料过程中积极地参与, 所有前期的努力都为本研究的推进奠定了坚实的基础并创造了条件。

4 参考文献

- 1 Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523; quiz 524 [PMID: 20068560 DOI: 10.1038/ajg.2009.727]
- 2 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation ECCO. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769-784 [PMID: 28513805 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009]
- 3 Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, Befrits R, Midhagen G, Rademaker J, Foldager M. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960-965 [PMID: 15951542 DOI: 10.1136/gut.2004.060103]
- 4 Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 167-176; author reply 177 [PMID: 22108446 DOI: 10.1038/ajg.2011.410]
- 5 Probert CS, Dignass AU, Lindgren S, Oudkerk Pool M,

- Marteau P. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 200-207 [PMID: 24012063 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.08.007]
- 6 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年.广州). 中华内科杂志 2012; 51: 818-831 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.10.024]
- 7 中国炎症性肠病协作组. 3100例溃疡性结肠炎住院病例回顾分析. 中华消化杂志 2006; 26: 368-372 [DOI: 10.3760/j.issn:0254-1432.2006.06.003]
- 8 Zhao J, Ng SC, Lei Y, Yi F, Li J, Yu L, Zou K, Dan Z, Dai M, Ding Y, Song M, Mei Q, Fang X, Liu H, Shi Z, Zhou R, Xia M, Wu Q, Xiong Z, Zhu W, Deng L, Kamm MA, Xia B. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China: the emergence of "western" disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1839-1845 [PMID: 23669403 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828a6551]
- 9 Chow DK, Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Wu JC, Leong RW, Chan FK. Predictors of corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory inflammatory bowel disease: analysis of a Chinese cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 843-854 [PMID: 19154567 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03944.x]
- 10 Connolly MP, Nielsen SK, Currie CJ, Marteau P, Probert CS, Travis SP. An economic evaluation comparing concomitant oral and topical mesalazine versus oral mesalazine alone in mild-to-moderately active ulcerative colitis based on results from randomised controlled trial. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 168-174 [PMID: 21172266 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.02.005]
- 11 Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000544 [PMID: 23076890 DOI: 10.1002/14651858.CD000544.pub3]
- 12 Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000543 [PMID: 23076889 DOI: 10.1002/14651858.CD000543.pub3]
- 13 Munkholm P, Michetti P, Probert CS, Elkjaer M, Marteau P. Best practice in the management of mild-to-moderately active ulcerative colitis and achieving maintenance of remission using mesalazine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 912-916 [PMID: 20665988 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833944bf]
- 14 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M, Campieri M. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 93-97 [PMID: 9510317 DOI: 10.1007/BF02236902]
- 15 Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, Horynski M, Bátořský M, Lozynsky YS, Zakharash Y, Rác I, Kull K, Vcev A, Faszczuk M, Dilger K, Greinwald R, Mueller R; International Salofalk OD Study Group. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 313-322 [PMID: 21138455 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04537.x]
- 16 da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9458-9467 [PMID: 25071340 DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9458]
- 17 Lunney PC, Kariyawasam VC, Wang RR, Middleton KL, Huang T, Selinger CP, Andrews JM, Katelaris PH, Leong RW. Smoking prevalence and its influence on disease course and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 61-70 [PMID: 25968332 DOI: 10.1111/apt.13239]
- 18 Wang YF, Ou-Yang Q, Xia B, Liu LN, Gu F, Zhou KF, Mei Q, Shi RH, Ran ZH, Wang XD, Hu PJ, Wu KC, Liu XG, Miao YL, Han Y, Wu XP, He GB, Zhong J, Liu GJ. Multicenter case-control study of the risk factors for ulcerative colitis in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1827-1833 [PMID: 23555172 DOI: 10.3748/wjg.v19.i11.1827]
- 19 Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 205-217 [PMID: 25732745 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.34]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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. 文稿应具有科学性、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.

舒兰教授治疗小儿腹泻证方用验

郭艳芳, 刘娅薇, 刘 舫, 彭昕欣, 舒 兰, 谭周进

郭艳芳, 彭昕欣, 舒兰, 湖南中医药大学第一附属医院 湖南省长沙市 410007

刘娅薇, 刘舫, 谭周进, 湖南中医药大学微生物学教研室 湖南省长沙市 410208

郭艳芳, 研究生, 主要从事中医药防治儿科肺脾系疾病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573951.

作者贡献分布: 本文综述由郭艳芳、刘娅薇、刘舫及彭昕欣完成; 舒兰与谭周进审校。

通讯作者: 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物学教研室. tanzhjin@sohu.com
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2017-10-01

修回日期: 2017-10-23

接受日期: 2017-11-03

在线出版日期: 2017-12-28

Professor Lan Shu's experience of syndrome differentiation and prescription in treating infant diarrhea

Yan-Fang Guo, Ya-Wei Liu, Fang Liu, Xin-Xin Peng, Lan Shu, Zhou-Jin Tan

Yan-Fang Guo, Xin-Xin Peng, Lan Shu, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Ya-Wei Liu, Fang Liu, Zhou-Jin Tan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573951.

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2017-10-01

Revised: 2017-10-23

Accepted: 2017-11-03

Published online: 2017-12-28

Abstract

This paper aims to clarify the theory of Chinese medicine for treating infant diarrhea by analyzing Professor Lan Shu's three representative cases of treating cold diarrhea, damp heat diarrhea, spleen diarrhea, and spleen and kidney deficiency diarrhea in infants with Huoxiang Zhengqi powder addition and subtraction, Gegen Qinlian decoction, Qiwei Baizhu powder addition and subtraction, and Fuzilizhong decoction. Due to the characteristics of the etiology and pathogenesis of infant diarrhea, Chinese medicine has a unique advantage in treating infant diarrhea. Based on the syndrome differentiation and according to the pathogenesis of cold and heat changes, adding or subtracting traditional Chinese medicine not only improves the clinical cure rate of infant diarrhea effectively, but also reduces the incidence of antibiotic-associated diarrhea.

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

Key Words: Infant diarrhea; Experience of syndrome differentiation and prescription; Traditional Chinese medicine; Antibiotic-related diarrhea

Guo YF, Liu YW, Liu F, Peng XX, Shu L, Tan ZJ. Professor Lan Shu's experience of syndrome differentiation and prescription in treating infant diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(36): 3211-3217 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3211.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i36.3211>

摘要

本文通过阐明中西医对小儿腹泻的相关理论及治

疗, 分析舒兰教授分别运用藿香正气散加减、葛根芩连汤加减、七味白术散加减及附子理中汤加减辨证论治治疗小儿风寒泻、湿热泻、脾虚泻、脾肾阳虚泻的3个代表性验案, 总结舒兰教授治疗小儿腹泻的理法方药特点, 为中医药治疗小儿腹泻提供经验借鉴。小儿腹泻的发病病因及病机有其特点, 中医药治疗小儿腹泻具有独特优势, 在辨证论治的基础上, 根据病机寒热虚实变化加减用药不仅能提高小儿腹泻的临床疗效, 还能减少小儿抗生素相关性腹泻的发病率。

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

关键词: 小儿腹泻; 证方用验; 中医药; 抗生素相关性腹泻

核心提要: 中医药治疗小儿腹泻具有独特优势, 本文通过论述中西医小儿腹泻的发病机理与治疗方法, 分析舒兰教授辨证论治小儿腹泻的验案与处方用药特色, 为临床治疗小儿腹泻提供经验借鉴。

郭艳芳, 刘娅薇, 刘舫, 彭昕欣, 舒兰, 谭周进. 舒兰教授治疗小儿腹泻证方用验. 世界华人消化杂志 2017; 25(36): 3211-3217 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3211.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3211>

0 引言

腹泻是由多种病因导致的以大便次数增多、粪质改变为主要临床表现的疾病, 中医学称之为泄泻。我国5岁以下儿童每年有3亿人次患腹泻, 平均发病率为2.50-3.38人/年^[1], 不合理应用抗生素和静脉补液过多等问题导致腹泻进一步加重, 引起小儿营养不良、生长发育障碍甚至死亡^[2,3]。舒兰教授, 系湖南中医药大学第一附属医院儿科主任医师, 从事中医儿科工作三十余年, 专精覃思, 注重病证结合, 辨证论治, 具有较高的专业理论和临床水平。每年接诊腹泻患儿众多, 擅长运用简验廉便的中医药治疗, 疗效显著。我们有幸师从舒兰教授, 受益匪浅, 兹将其治疗小儿腹泻的临床经验整理如下。

1 中医病机与辨证论治

《古今医鉴》论述泄泻病机: “夫泄泻者, 注下之症也, 盖大肠为传导之官, 脾胃为水谷之海, 或为饮食生冷之所伤, 或为暑湿风寒之所感, 脾胃停滞, 以至阑门清浊不分, 发注于下, 而为泄泻也”^[4]。泄泻多由外感风寒暑湿或内伤饮食而致。小儿因生长发育旺盛, 对水谷需求相对较多, 而其脾常不足的生理特点易致内伤饮食, 土不生金, 肺常虚易外感邪气, 致肺脾同病。《景

岳全书·泄泻》记载“凡遇怒气便作泄泻者, 必先以怒时挟食, 致伤脾胃, 故但有所犯, 即随触而发, 此肝脾二脏之病也。盖以肝木克土, 脾气受伤而然”^[5]。小儿肝常有余, 神志怯弱, 外感邪气或饮食内伤易扰动肝阳, 从阳化热, 由热化火, 横逆犯脾而致泄泻。《仁斋直指方论》: “人皆以泄为脾恙, 而不知肾病有泄焉”^[6]。故泄泻之因与多脏腑相关, 但以脾为要。根据上述病因病机可将小儿腹泻分为风寒泻、湿热泻、伤食泻、脾虚泻、脾肾阳虚泻。韩新民主编《中医儿科学》根据婴幼儿腹泻病情轻重, 分为常证和变证, 常证与上述同, 变证包括气阴两虚证和阴脱阳竭证^[7], 此种分类侧面说明婴幼儿腹泻病情变化快, 易于转危, 也有助于临床医生对婴幼儿腹泻及时行中西医结合治疗。

《医学心悟·泄泻》: “湿多成五泻, 泻之属湿也, 明矣。然有寒湿, 有湿热, 有食积, 有脾虚, 有肾虚, 皆能致泻, 宜分而治之”^[8]。虽泄泻病因病机不一, 但其治疗以运脾化湿为基本原则, 并根据病因以祛邪、清肠化湿、消食导滞、益气健脾、补脾柔肝、温补脾肾之法。

湿热泻可见泻下急迫, 粪便呈稀水或蛋花汤样, 夹黏液, 气味臭秽, 伴有发热烦躁、口渴、小便短黄、舌红苔黄腻、指纹紫。治疗常以葛根芩连汤加减清肠解毒, 利湿止泻, 方中葛根能解肌退热升清阳止泻, 黄芩黄连清肠腑之热兼祛湿, 三味药配伍精炼, 对湿热互结肠腑之泄泻疗效显著。伤食泻症见大便酸臭或臭如败卵, 夹杂食物残渣或乳凝块, 腹痛则泻, 泻后痛减, 脘腹胀满, 纳差, 嗳腐吞酸, 舌苔厚腻, 指纹滞, 治以消食化滞, 运脾和胃之保和丸加减, 方中山楂、六神曲、莱菔子消食化滞, 连翘清食积之郁热, 陈皮、半夏、茯苓行气燥湿健脾, 食湿热清, 肠道通畅而腹泻止, 此谓“通因通用”, 常用于浊腐之邪留滞肠腑, 腑气不通而腹泻之证。风寒泻常因感受寒邪发作, 大便常夹有泡沫, 气味不甚, 腹痛呈收紧感, 伴有恶寒发热, 鼻塞流涕等外感风寒表证的表现, 藿香正气散加减外可辛散风寒, 内可化湿止泻, 方中藿香辛温走散外之风寒, 芳香之性又可化里之湿浊, 苏叶、苍术、大腹皮行气燥湿, 茯苓、白术健脾化湿而止泻。脾虚泻常反复发病, 进食后腹泻, 稍食便溏, 伴有食欲不振, 神疲乏力, 面色萎黄等脾气虚的特征, 可选用参苓白术散加减或七味白术散加减。两方均以四君子汤健脾益气, 参苓白术散偏重于腹泻脾虚湿邪留着尚未伤津生热者, 七味白术散偏重脾虚夹津伤内热者。脾肾阳虚泻常因脾虚泻发展而来, 既可见脾虚泄的临床表现, 同时伴有五更则泻、完谷不化、形寒肢冷、甚至脱肛等肾阳虚的表现, 可予附子理中汤合四神丸加减温补脾肾, 固肠止泻, 附子、干姜、肉豆蔻、补骨脂温补脾肾、人参、白术益气健脾,

脾虚则木旺乘土, 合吴茱萸、五味子疏肝止痛脾健。

2 西医病因病理与治疗

西医学认为, 腹泻是由于感染或非感染性因素导致肠黏膜炎症、水肿、肠功能亢进的疾病。小儿腹泻常见病因有细菌或病毒感染、乳糖不耐受、抗生素的使用、营养不良、锌缺乏等^[9]。大肠杆菌主要通过刺激环磷酸腺苷增多, 小肠持续过度分泌引发夏季腹泻^[10]; 轮状病毒粪口传播, 损伤小肠黏膜细胞并产生肠毒素引发婴幼儿秋季腹泻^[11]; 近10年来的文献报道乳糖不耐受导致的腹泻在婴儿腹泻中的发病率占46.9%-70.0%, 用普通的抗感染药或助消化药均无明显疗效。机体正常生理功能下, 乳糖酶-根皮苷水解酶(lactase-phlorizin hydrolase, LPH)水解乳糖为葡萄糖和半乳糖后被人体吸收运用, 但若LPH缺乏, 乳糖滞留肠腔, 肠道细菌分解乳糖产生乳酸、乙酸及氢气, 肠腔内渗透压升高导致腹泻^[12]; 据统计腹泻是490余种药物的不良反应, 抗生素占其中的25%^[13], 其引发腹泻的病理基础是损害肠道正常微生物, 导致肠道菌群失调, 有益菌减少, 有害菌增殖。锌是DNA、RNA的主要组成部分, 锌缺乏会导致小儿生长发育不良、食欲不振、腹泻^[14], 锌缺乏导致的腹泻在补充锌制剂后有明显的疗效。西医学治疗腹泻主要运用抗生素或抗病毒药物、肠黏膜保护剂、微生态制剂、锌剂等以抗感染、保护肠黏膜、促进肠道菌群平衡、减轻肠道炎症反应减轻腹泻。腹泻抗菌药物使用的临床指征为血便且有里急后重, 粪便镜检白细胞满视野, pH 7以上可选择的抗生素有喹诺酮类、氨基苷类、第3代头孢菌素及氧头孢烯类等。喹诺酮类药物治疗腹泻疗效较好, 但动物试验发现其可致胚胎关节软骨病, 已禁用于青少年及儿童。氧头孢烯类和第3代头孢菌素对腹泻病原菌普遍敏感, 但需注射给药, 价格较昂贵。氨基苷类性质稳定, 抗菌谱广, 也较经济实用, 但对儿童有严重肾及耳神经损害^[15,16]。微生态制剂可补充腹泻患儿肠道正常菌群, 恢复微生态平衡, 重建肠道生物屏障, 是治疗小儿腹泻的重要方法之一。常用制剂有金双歧、培菲康、米雅、贝飞达、丽珠肠乐等。同时, 应用微生态制剂时应注意, 制剂中必须含有活菌才有治疗作用, 许多抗生素对其活性有抑制或杀灭作用, 两者应避免同时使用^[17-20]。肠黏膜保护及服用后在胃肠道形成一层保护膜, 增强了肠道对病原体及其他刺激因素的抵抗力; 改善黏膜的通透性, 减少肠液的分泌, 且对消化道内的病毒、细菌及其产生的毒素有选择性固定、抑制作用和强大的吸附作用, 增强黏膜屏障的防御功能, 减少水分再丢失, 从而减轻腹泻。肠黏膜保护剂安全性好, 无明显不

良反应, 且不干扰肠道的正常吸收功能, 也基本不影响其他药物的利用, 是一种较为理想的腹泻治疗药, 现已广泛应用于临床^[21-24]。许多国家在治疗儿童急性腹泻中, 均建议补充锌。2010年印度拉塔医学基金会系统性回顾了补锌在急性腹泻和迁延性腹泻中的治疗价值, 提倡发展中国家把补锌作为治疗儿童急性腹泻的基本策略^[25]。世界卫生组织建议, 6 mo以下的婴儿补充元素锌10 mg/d, 6 mo-5岁的儿童补充元素锌20 mg/d, 3次/d, 连续10-14 d^[26]。

3 验案举例

3.1 杨某, 男, 11 mo. 初诊(2017-08-30)。主诉: 腹泻4 d。现病史: 患儿4 d前因腹泻、发热于湘雅三医院就诊, 予以头孢曲松、双歧三联活菌, 口服补液盐等对症支持治疗后腹泻加重。现症见: 大便6-8次/d, 稀糊状, 时流清涕, 精神可, 无呕吐, 无口气, 纳差, 寐可, 小便短黄。查体: 精神不振, 腹平软, 咽无充血, 心肺查体未见异常, 舌质淡红, 苔薄白。辅助检查: 血常规: 白细胞 $6.57 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比率30.8%, 淋巴细胞比率68.7%, 红细胞 $5.13 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白140 g/L, 血小板 $152 \times 10^9/L$, C反应蛋白5.00 mg/L。粪便常规: 红细胞0个/HP, 白细胞0个/HP; 粪便隐血: 阴性; 腹泻病毒: 阴性。中医诊断: 泄泻。中医辨证: 脾虚夹寒湿证。治法: 健脾祛湿, 散寒止泻。主方: 七味白术散加减: 藿香3 g, 木香2 g, 葛根3 g, 石榴皮5 g, 白术3 g, 干姜1 g, 茯苓5 g, 苏叶3 g, 党参3 g, 建曲5 g, 诃子5 g, 车前子10 g, 甘草3 g。5剂, 煎服, 少量多次喂服。电话回访: 家长告知服用3剂后大便成形, 便次减少, 精神食欲皆好转, 继服2剂, 大便基本正常。

按语: 本证系因脾胃受损, 水谷不运, 清阳不升, 水湿俱下而成, 湿为阴邪耗损脾阳, 内生虚寒, 抗生素为苦寒败胃之品, 小儿脾胃虚弱用之则腹泻更甚。中医辨证为脾虚夹寒湿证, 方选七味白术散加减以健脾祛湿, 散寒止泻。方中白术健脾燥湿, 茯苓健脾渗利湿, 共为君药, 干姜温中散寒, 藿香、木香行气祛湿, 兼散寒, 车前子利小便实大便, 共为臣药, 佐以苏叶散寒行气宽中, 葛根升阳止泻, 石榴皮、诃子涩肠止泻, 以防阴竭阳脱之变, 建曲消食化积消脾虚之食滞, 甘草调和诸药。舒兰教授认为小儿“稚阴稚阳”之体, 体内精、血、津液等物质及各种生理功能活动幼稚未充, 故小儿泄泻较成人腹泻更易伤津, 内生虚热。此外, 小儿腹泻常因外感致脾运不畅, 饮食不化, 加之湿盛中焦脾气受困尤甚, 故舒兰教授临床治疗小儿腹泻脾虚夹湿证常选七味白术散加减以健脾化湿, 清热生津。常加大腹皮、佩兰、豆蔻等行气, 建曲、鸡内金、炒麦芽消

食之品等助脾运化,喜用苏叶、葛根之品,外可散风寒,内可行气化湿、清热,若大便水样合小便短黄者,加车前子,取“利小便实大便”之意,若大便夹有黏液,口渴喜饮,小便短黄等湿热之证加黄连清热燥湿;呕吐加砂仁,半夏之类;大便带血加马齿苋清热、止血;口气较重加豆蔻、佩兰芳香化湿祛胃腑浊气。

七味白术散首载于《小儿药证直诀》,方中以四君子汤之白参、茯苓、白术、甘草健脾益气,葛根升阳止泻,木香、藿香芳香醒脾、行气化湿,方中七味中药立方严谨,配伍精当,补中有泻、寓泻于补、中正平和,契合小儿泄泻病机^[27]。张崇泉认为泄泻早期湿邪较盛,属湿邪困脾之实证,应以祛湿为先,于七味白术散中加薏苡仁、苍术等淡渗利湿、燥湿健脾。中期,脾虚湿滞,湿郁化热之证不宜补益助长邪气,故去人参,加厚朴、黄连之类清热化湿、行气导滞。后期,脾胃虚弱,以扶正为主,方可加人参益气助阳。李中梓寓利小便实大便之意加泽泻、猪苓等利水渗湿,重用党参(≥15 g)以健脾燥湿,加干姜以温脾助运而止泻^[28]。

3.2 李某,男,5岁。初诊(2017-09-06)。主诉:腹泻4 d。现病史:患儿09-01夜间吹空调后受寒。现症见:大便每日10余次,蛋花汤样,夹泡沫,伴鼻塞流涕头晕,口干,神疲乏力,无呕吐、口气,纳差,寐可,小便少。查体:精神不振,腹平软,无压痛,肠鸣音活跃8次/min,口唇干,咽无充血,心肺查体未见异常,舌质淡红,苔薄。中医诊断:泄泻。中医辨证:风寒兼伤阴证。治法:散寒化湿止泻。主方:藿香正气散加减:藿香5 g,白术5 g,茯苓5 g,大腹皮5 g,葛根5 g,石榴皮5 g,白芷5 g,陈皮5 g,紫苏叶5 g,乌梅5 g,车前子10 g,生姜3片 大枣3枚 甘草3 g。5剂,煎服,早晚温服。复诊:5剂后腹泻减至2次/d,大便呈稀泥样,精神佳,食欲可,鼻塞减轻,无流涕头晕,夜寐易惊醒,上方去葛根、白芷、乌梅加炙远志5 g,继服3剂,大便成形,诸症愈。

按语:本病属中医“泄泻”,患儿腹泻每日10余次,夹泡沫,伴鼻塞流涕头晕,舌淡苔薄白,乃外感风寒,脾运不足,湿浊内生所致,又因泻下过多,阴液受损,方用藿香正气散以散寒化湿止泻。舒兰教授常言小儿言语不能,脉象未成,证候常变,辨证处方用药常在微细。本案患者就诊时神疲乏力明显,口唇干,可知脾胃受损泻下无度阴伤不足,故者加葛根、乌梅,既生津又止泻,乌梅合甘草酸甘化阴,生姜、大枣取桂枝汤调营卫之意,方中车前子利尿止泻,以利小便实大便;石榴皮涩肠止泻。复诊时腹泻减轻,无鼻塞流涕头晕,睡眠欠佳,上方去葛根、白芷、乌梅加炙远志安神定志。食积者常加建曲、山楂消食化滞,本案患者自腹泻以来食欲不振,腹部无胀满不适及压痛,肠鸣音活跃,故

未加建曲之类消食化滞。舒兰教授指出本案患儿受寒后腹泻,病史明确,就诊时外感仍未解,每日腹泻次数多,仔细询问大便性状知其中夹泡沫,可明确风寒所致,重在解表散寒,化湿止泻。在辨证为外感风寒、湿滞内伤证的基础上运用藿香正气散,仔细体察患儿兼杂证候,灵活加减尤为重要。

藿香正气散源自宋《太平惠民和剂局方》:“治伤寒头疼,憎寒壮热,上喘咳嗽,五劳七伤,八般风痰,五般膈气……气泻霍乱,脏腑虚鸣,山岚瘴疟”^[29]。第七版《方剂学》概括藿香正气散的适应证为外感风寒,内伤湿滞,具有解表散寒之功^[30]。原方中藿香、白芷、紫苏辛温解表、芳香行气,白术、大腹皮、厚朴、陈皮、桔梗燥湿和中、健脾止泻,甘草、茯苓、半夏和中降逆止呕,全方以健脾燥湿,和胃降逆之药为主。即使没有外感风寒,只是单纯的内伤湿滞,只要审为寒湿证,即可运用^[31]。中医临床发现藿香正气散在准确辨证的基础上可用于治疗多种胃肠道疾病以及眩晕、头痛、咳嗽变异型哮喘、非典型性肺炎等非胃肠道疾病^[32,33],现代药理学研究发现藿香正气散具有促进免疫、解痉镇痛、抗过敏、双向调节胃肠功能等作用^[34]。

3.3 戴某,男,1岁。初诊(2017-02-09)。主诉:反复腹泻半年。现病史:患儿半年以来间发腹泻,感寒易发,发病以来于各大西医院反复诊治仍反复腹泻,查结肠镜示:结肠壁红白相间,有出血点,提示结肠炎;粪便常规红白细胞变动,时正常,时阳性。现症见:腹泻7-8次/d,大便稀水样夹杂黏液血丝状,手脚冰凉,精神可,无呕吐、口气,纳差,寐可,小便少。查体:面色不华,精神可,腹平软,咽无充血,心肺查体未见异常,舌质淡红,苔薄黄。中医诊断:泄泻。中医辨证:脾肾阳虚夹湿热证。治法:温补脾肾,清肠祛湿。主方:附子理中汤合葛根芩连汤:附子2 g,干姜3 g,党参3 g,白术6 g,葛根5 g,黄芩3 g,黄连0.5 g,甘草3 g。5剂,煎服,早晚温服。电话回访:5剂后大便日1次成条状,诸症愈。

按语:舒兰教授认为本案患儿腹泻迁延不愈与抗生素的使用密切相关,抗生素乃苦寒败胃之品,小儿脾胃功能尚未完善,患儿病后素体本虚加医之失治致久泻不愈,患儿长期腹泻、手足冰冷可知脾肾阳虚,但辨证若止于恐难见成效。因儿科古称“哑科”,家属也未能全面代诉患儿之苦痛,所幸现代儿科医生可借助实验室检查及仪器设备,结合西医的检查结果进行中西医结合微观辨证,结肠镜及粪便常规结果:结肠壁红白相间,有出血点,提示结肠炎;粪便常规红白细胞变动,时正常,时阳性。提示:肠道炎症。腹泻以湿为主,湿蕴久化热伤血络可见结肠壁有出血点,粪便常规红白细胞变动,故辨证为脾肾阳虚夹湿热证。肾阳虚弱,火不暖

土, 土寒不运, 清阳不生, 水谷不化, 湿浊内生, 湿蕴化热, 相互搏结于大肠而成。治宜温补脾胃, 清肠祛湿, 方选《伤寒论》附子理中汤温补脾胃, 葛根芩连汤清肠祛湿, 经方辨证论治, 直指病机, 诸证速愈, 而后未发。

附子理中汤中以附子温补脾胃, 人参补气益脾, 白术健脾燥湿, 甘草和中补土, 干姜温胃散寒, 主治中焦寒盛、腹痛、身痛、四肢厥逆、拘急者。郑钦安《医理真传》中云: “非附子不能挽救欲绝之真阳, 非姜术不能培中宫之土气”^[35]。人参微寒有刚柔相济之意, 甘草调和上下最能缓中, 五味药配合得当, 治疗中下焦虚寒、火不生土诸证^[36]。葛根芩连汤由葛根、黄芩、黄连、炙甘草组成。尤怡于《伤寒贯珠集》^[37]论述其配伍功效为: “葛根解肌于表, 芩连解热于里; 故治表者, 必以葛根之辛凉; 治里者, 必以芩连苦寒也”。第7版《方剂学》概括葛根芩连汤的适应证为解表清理^[6]。现代研究发现葛根芩连汤抗炎、促进免疫等作用, 并广泛用于治疗菌痢、肠伤寒、溃疡性结肠炎等各科疾患, 疗效显著^[38-40]。

抗生素相关性腹泻是抗菌治疗常见的并发症之一, 现代研究认为抗生素影响肠道菌群变化^[41,42], 抗生素在抑制或杀死致病菌的同时, 也破坏了人或动物内的正常菌群的数量及其比例, 导致肠道菌群生态平衡失调而引起腹泻^[43,44], 而且肠道菌群变化对宿主的代谢功能和生命具有至关重要的作用, 涉及各种疾病的发病机制和进展^[45-47]。抗生素相关性腹泻的诊断需明确的抗生素使用病史、相关症状、粪便菌群群的检测并排除其余的引起腹泻的疾病, 其中结肠镜对于该病的诊断具有重要意义, 研究^[48]发现, 抗生素相关性腹泻肠镜下可见肠黏膜呈弥漫性充血、水肿、血管分支模糊不清或消失; 部分可有散在的糜烂溃疡及出血, 该病患儿结肠镜检查结果与研究结果具有一致性。有在诊治中望诊和家代诉固然重要, 但也需参考现代医学辅助检查手段, 准确辨证论治处方用药, 才能发挥经方优势, 效如桴鼓。

4 结论

小儿腹泻究其病因病机, 不外虚实两端, 实者在于感受外邪、乳食内伤, 虚者为脾胃虚弱所致。难者在于小儿难诉其症, 脉象未成, 哭闹不安不予配合影响辨证的准确性, 故为儿科医生更需观其色, 察家长之言, 谨慎入微, 更需借助现代医学先进诊疗手段, 中西医结合微观辨证。小儿腹泻病机以脾虚、湿盛为要, 治法以运脾、健脾、祛湿为基本原则, 根据病邪虚实夹杂辨证论治。中医药治疗小儿腹泻有独特优势, 且对改善小儿抗生素使用与腹泻的恶性循环有较好的调理作用, 其机理有待进一步研究探讨。西医及中医治疗腹泻均需口服

给药, 小儿生理功能尚未健全, 腹泻后脾胃功能进一步受损, 且服药配合程度较差, 口服给药存在一定的弊端, 清代吴师机《理渝骈文》中提出: “外治之理即内治之理, 外治之药亦即内治之药。所异者, 法耳”^[49]。小儿皮肤娇嫩, 药物易于渗透吸收^[50], 中药敷贴、洗浴等经皮透药方式配合内服药物治疗小儿腹泻值得我们进一步探索。

文章亮点

背景资料

腹泻是由多种病因导致的以大便次数增多、粪质改变为主要临床表现的疾病, 我国5岁以下儿童平均发病率为2.50-3.38人/年, 腹泻会引起小儿营养不良, 生长发育障碍甚至死亡。

研发前沿

目前腹泻治疗关键在于抗感染、保护肠黏膜、促进肠道菌群平衡、减轻肠道炎症反应。肠道微生物的失衡是腹泻病的关键步骤, 探索肠道微生物的作用机制及中医药对肠道微生物的影响意义重大。

相关报道

现代药理学研究发现治疗小儿腹泻的验方, 如藿香正气散具有促进免疫、解痉镇痛、抗过敏、双向调节胃肠功能等作用, 葛根芩连汤可抗炎、促进免疫, 并广泛用于治疗菌痢、肠伤寒等疾患, 疗效显著, 七味白术散能有效的恢复肠道菌群平衡, 改善肠道酶活性, 恢复肠道正常机能。

创新盘点

本文通过临床验案分析中医药治疗小儿腹泻, 阐述小儿腹泻辨证用药的特点, 并结合现代西医学研究进一步阐明中医药治疗小儿腹泻的机制, 有利于促进小儿腹泻诊疗的中医药与现代研究的共同发展。

名词解释

腹泻: 指因感染或非感染、肿瘤、食物中毒等原因引起的排便次数明显超过平日习惯的频率, 粪质稀薄, 水分增加, 每日排便量超过200 g, 或含未消化食物或脓血、黏液。腹泻常伴有排便急迫感、肛门不适、失禁等症状。腹泻分急性和慢性两类。急性腹泻发病急剧, 病程在2-3 wk之内。慢性腹泻指病程在2 mo以上或间歇期在2-4 wk内的复发性腹泻。

同行评价

本文通过临床验案分析中医药治疗小儿腹泻, 阐述小

儿腹泻辨证用药的特点,并结合现代西医学研究进一步阐明中医药治疗小儿腹泻的机制,有利于促进小儿腹泻诊疗的中医药与现代西医研究的共同发展,具有一定的临床借鉴意义。

同行评议者

黄培,副主任医师,江苏省无锡市第二人民医院中医科;
贾永森,副教授,华北理工大学中医学院基础教学部

5 参考文献

- 毛凤星,潘长鹭,栗达. 儿童腹泻营养治疗中的常见问题. 中国临床医生杂志 2017; 45: 109-111 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2016.12.042]
- 中华医学会儿科学分会消化学组,中华医学会儿科学分会感染学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识. 中华儿科杂志 2009; 47: 634-636 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.08.018]
- 王秀丽. 小儿腹泻的病因及护理浅析. 中国医药指南 2013; 11: 550-551
- (明)龚信纂辑,龚廷贤续编,王立校注. 古今医鉴. 南昌: 江西科学技术出版社, 1990
- (明)张介宾著,赵立勋主校. 景岳全书. 北京: 人民卫生出版社, 1991
- 邓艳玲,徐琦,邓天好,尹抗抗,舒兰,谭周进. 泄泻的中医药研究概况. 湖南中医杂志 2016; 32: 189-191 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2016.02.095]
- 韩新民. 中医儿科学. 北京: 高等教育出版社, 2008
- (清)程国彭著,闫志安,徐文兵校注. 医学心悟. 北京: 中国中医药出版社, 1996
- 王谦. 小儿腹泻的病因和临床治疗方法的探讨. 中国医药指南 2015; 13: 65-66
- 鱼涛. 小儿腹泻及其治疗. 中国基层医药 2012; 19: 1093-1094 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2012.07.085]
- 吕莉莎,梁湘辉,张庆水. 轮状病毒感染与小儿腹泻的关系. 实用预防医学 2012; 19: 1882-1883 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2012.12.048]
- 邓艳玲,舒兰,刘又嘉,谭周进. 肠道乳糖酶在小儿腹泻诊疗中的意义. 世界华人消化杂志 2016; 24: 664-669 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i5.664]
- 杜文华,范武锋,易祖芹. 抗生素引起腹泻病流行的进展. 中华医院感染学杂志 2002; 12: 397-398 [DOI: 10.3321/j.issn.1005-4529.2002.05.039]
- 兰晓霞,颜虹,党少农,曾令霞. 锌缺乏与婴幼儿健康. 国外医学(妇幼保健分册) 2003; 14: 49-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2003.01.022]
- 蔡小勤,幸贵芳. 小儿腹泻的诊断与治疗进展. 内蒙古中医药 2012; 31: 57-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2012.23.049]
- 杨丽琪,毛桂龙. 儿童腹泻病的治疗. 中国实用乡村医生杂志 2016; 23: 6-10 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-7185.2016.04.004]
- 张达荣. 消化系疾病与微生态. 上海: 上海科学技术出版社, 2001
- Probiotics: the scientific basis. Netherlands: Springer Science & Business Media, 2012
- 郑惠彬,姚宜新,潘瑞芳. 婴幼儿轮状病毒肠炎的治疗-附60例治疗临床分析. 中国微生态学杂志 1998; 10: 34-35
- 李洋. 小儿腹泻的治疗与药物的合理选用. 世界最新医学信息文摘 2015; 19: 67
- 曹美琴. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的临床观察. 临床和实验医学杂志 2010; 9: 1800-1801 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2010.23.024]
- 周伟. 双歧杆菌与婴幼儿健康. 实用儿科临床杂志 2002; 17: 260-262 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2002.03.054]
- 关玉玲. 思密达临床应用进展. 职业与健康 2004; 20: 129-130 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-1257.2004.04.125]
- 卢建华,刘晓律. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻疗效及对患儿免疫功能的影响. 临床和实验医学杂志 2015; 14: 125-127 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.02.017]
- Patel A, Mamtani M, Dibley MJ, Badhoniya N, Kulkarni H. Therapeutic value of zinc supplementation in acute and persistent diarrhea: a systematic review. *PLoS One* 2010; 5: e10386 [PMID: 20442848 DOI: 10.1371/journal.pone.0010386]
- 叶礼燕,陈凤钦. 腹泻病诊断治疗指南. 实用儿科临床杂志 2009; 24: 1538-1540
- 谭周进,吴海,刘富林,蔡莹,蔡光先,张华玲,曾奥. 超微七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响. 生态学报 2012; 32: 6856-6863 [DOI: 10.5846/stxb201109271422]
- 彭昕欣,舒兰,陶洪,曹蓉,谭周进. 七味白术散加减治疗小儿腹泻的临床应用进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1345-1350 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i10.1345]
- (宋)太平惠民和剂局编,刘景源点校. 太平惠民和剂局方. 北京: 人民卫生出版社, 1985
- 邓中甲. 方剂学. 北京: 中国中医药出版社, 2003
- 李兵. 葛根汤和藿香正气散方证比较. 中国中医药现代远程教育 2016; 14: 59-60 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2016.11.027]
- 房志鑫. 藿香正气方药防治消化道疾病药理与临床研究. 长春中医药大学学报 2013; 29: 726-728 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4813.2013.04.094]
- 王德海,熊正洪,何艳蓉. 藿香正气散在眩晕病中的运用. 医学信息 2016; 29: 277-277, 278 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2016.12.199]
- 张淑荣. 藿香正气散临床应用规律研究. 南京: 南京中医药大学, 2014
- (清)郑钦安原著,唐步祺阐释. 医理真传. 成都: 巴蜀书社, 1989
- 王亚军,李宝珍,张晶倩,周丽波. 全小林运用附子理中汤治疗胃肠病症案4则. 江苏中医药 2011; 43: 51-52 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2011.01.037]
- (清)龙在注. 伤寒贯珠集. 上海: 上海科学技术出版社, 1937
- 续畅,钟萌,马致洁,姜烁,谢俊大,梁丽娟,王晓东,赵奎君. 葛根芩连汤的现代研究进展. 吉林中医药 2015; 35: 629-631, 632 [DOI: 10.13463/j.cnki.Jlzyy.2015.06.031]
- 陈丽红,唐于平,王强. 葛根芩连汤的现代研究进展. 中草药 2010; 41: 附8-附12
- 丁晓洁,董正平. 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的研究进展. 中国中医药现代远程教育 2016; 14: 144-146 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2016.20.066]
- Cai GX, Zeng A, Xiao NQ, Zhou SN, Guo KX, Tan ZJ. Effects of jianwei qiwei baizhusan on the intestinal microorganisms and enzyme activities. *Biochem Pharmacol* 2013; 58: 1881-1886 [DOI: 10.7243/2050-120X-2-6]
- Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(Supplement 1): 4554-4561 [DOI: 10.1073/pnas.1000087107]
- 刘茜明,杨光勇,何光志,田维毅,蔡琨,王平,黄高,梁建东,王文佳. 葛根芩连汤对抗生素相关腹泻肠道乳酸杆菌属的影响研究. 家畜生态学报 2016; 37: 74-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-1182.2016.11.013]
- 罗忠芬,陈世耀. 假膜性肠炎. 陈灏珠. 实用内科学. 第11版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 1789-1790
- Bäckhed F, Stanton C. Addressing the gut microbiome and implications for obesity. *Int Dairy J* 2010; 20: 259-261 [DOI: 10.1016/j.idairyj.2009.11.012]
- Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D, Raju K, Teitler I, Li H, Alekseyenko AV, Blaser MJ. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012; 488: 621-626 [PMID: 22914093 DOI: 10.1038/nature11400]

- 47 Guo YF, He L, Zhao XP, Shu L, Hui HY, Tan ZJ. Effects of Banxiaixixin decoction on the intestinal microorganisms and enzyme activities in mice with spleen deficiency constipation. *J Pharm Technol Drug Res* 2017; 6: 1 [DOI: 10.7243/2050-120X-6-1]
- 48 李岩. 抗生素相关性腹泻. 中国实用内科杂志 2007; 27: 1012-1013 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2007.13.008]
- 49 (清)吴师机撰. 理瀉骈文. 上海: 上海古籍出版社, 1996
- 50 巫子仪. 宁喘贴穴位敷贴治疗小儿哮喘缓解期的临床研究. 广州: 广州中医药大学, 2010

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 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.

NSD2与肿瘤关系的研究进展

雷宏维, 陶凯雄

雷宏维, 陶凯雄, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科
湖北省武汉市 430022

雷宏维, 在读硕士, 主要参与NSD2与IL33相关基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572413.

作者贡献分布: 本文综述由雷宏维完成; 陶凯雄审校.

通讯作者: 陶凯雄, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道
1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科.
kaixiongtao@hust.edu.cn

收稿日期: 2017-11-10

修回日期: 2017-11-29

接受日期: 2017-12-03

在线出版日期: 2017-12-28

Relationship between NSD2 and tumors

Hong-Wei Lei, Kai-Xiong Tao

Hong-Wei Lei, Kai-Xiong Tao, Department of Gastrointestinal
Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong
University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei
Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.
81572413.

Correspondence to: Kai-Xiong Tao, Professor, Chief Physician,
Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji
Medical College, Huazhong University of Science and Technology,
1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province,
China. kaixiongtao@hust.edu.cn

Received: 2017-11-10

Revised: 2017-11-29

Accepted: 2017-12-03

Published online: 2017-12-28

Abstract

Nuclear receptor binding SET domain-protein 2 (NSD2),

also known as MMSET or WHSC1, is a member of the NSD family. Methylation of histone as an important regulatory mechanism in epigenetics plays an important role in transcriptional regulation and chromatin remodeling. The overexpression of NSD2, caused by t(4; 14) (p16; q23) translocation, is closely related to the prognosis of patients with multiple myeloma. In addition, high expression of NSD2 can be detected in many other malignant tumors. NSD2 catalyzes the methylation of the lysine sites of histone, and promotes the initiation and progression of tumors by participating in the interaction among multiple proteins or the regulation of target genes. NSD2 and related signal molecules are expected to be the targets for treatment of various related tumors. Elucidating the mechanism of NSD2 may promote the development of targeted drugs and provide new solutions for the treatment of various NSD2-related tumors.

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

Key Words: Nuclear receptor binding SET domain-protein 2; Histone methyltransferase; Targeted therapy; Multiple myeloma

Lei HW, Tao KX. Relationship between NSD2 and tumors. Shijie
Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(36): 3218-3223 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3218.htm> DOI:
<http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i36.3218>

摘要

NSD2也称为MMSET或者WHSC1, 是NSD组蛋白甲基转移酶家族中的一员. 组蛋白的甲基化修饰作为表观遗传学中重要的调控机制, 在转录调控以及染色质重构等多种生物学过程中发挥重要作用. 由t(4;14)(p16;q23)易位所导致的NSD2过表达与多发性骨髓瘤患者预后紧密相关. 此外, 在其他多种恶性肿瘤

瘤中也检测到NSD2的高表达。NSD2催化组蛋白的赖氨酸位点发生甲基化并通过参与多种蛋白的相互作用或对靶基因的调控而促使肿瘤的发生发展。NSD2及相关信号分子有望成为多种相关肿瘤的治疗靶点。深入探究NSD2的作用机制将促进相关靶向药物的发展, 为多种NSD2相关肿瘤提供新的治疗方案。

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

关键词: NSD2; 组蛋白甲基转移酶; 靶向治疗; 多发性骨髓瘤

核心提要: NSD2与肿瘤的关系越来越受重视。高表达的NSD2与多种肿瘤恶性程度及患者预后紧密相关。随着相关机制的阐明, 多种药物靶点被开发, 且部分靶向药物已进入临床试验阶段。本文就其结构、功能、与肿瘤的关系以及相关药物靶点进行总结概括, 为相关研究工作者提供参考。

雷宏维, 陶凯雄. NSD2与肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(36): 3218-3223 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3218.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i36.3218>

0 引言

近年来, 国内外多项研究证实核受体结合SET结构域蛋白2(nuclear receptor binding SET domain-protein 2, NSD2)在多种肿瘤的发生发展中发挥重要作用。最初, 人们发现NSD2是由于其单倍体剂量不足所导致的Wolf-Hirschhorn综合征, 患者表现为生长和智力发育迟缓、先天性心脏病等。随后, 有研究者发现15%-20%的多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者染色体中存在t(4;14)(p16;q23)。该易位导致NSD2与IgH形成融合基因, 从而使得NSD2受IgH增强子作用而过表达, 这提示NSD2有潜在的致癌作用。此外, 通过对多类肿瘤表达谱的研究分析, 发现NSD2除了在淋巴造血系统来源的肿瘤中高表达外, 还在脑肿瘤、乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌等实体瘤中高表达^[1], 并且高表达的NSD2与肿瘤恶性程度及患者预后紧密相关^[2]。NSD2可能在肿瘤诊断及靶向治疗发挥重要作用, 现就其结构、功能、与肿瘤的关系以及相关药物靶点作一简要综述。

1 NSD2的结构及生物学功能

NSD2位于染色体4p16.3上, 大小90 kb, 包含25个外显子。其剪切产物包括3个主要的异构体--长NSD2(MMSET-II)、短NSD2(MMSET-I)以及反应元件II结合蛋白的内含子转录物(RE-IIBP)。NSD2长

片段MMSET-II编码1365个氨基酸, 由两个PWWP结构域、高迁移率组(high mobility group, HMG)DNA结合结构域、4个PHD锌指结构和SET结构域组成^[3-5]。PWWP、HMG、PHD结构域具有核定位、DNA结合、识别组蛋白修饰标记的作用^[6], 而SET结构域作为组蛋白赖氨酸甲基转移酶的功能基团, 参与赖氨酸的甲基化。NSD2短片段MMSET-I仅编码647个氨基酸, 且只含有初始PWWP和HMG结构域。RE-IIBP编码584个氨基酸, 因含SET结构域而同样具有甲基化作用。其中, 参与甲基化的SET结构域又由核心SET结构域、pre-SET结构域以及post-SET结构域共同组成。pre-SET结构域维持整个蛋白结构的稳定性, post-SET结构域提供1个芳香基团形成疏水通道参与构成部分酶活化位点, 而核心SET结构域通过侧面与这两者连接^[7](图1)。

NSD2的主要功能是参与组蛋白的甲基化修饰。组蛋白的甲基化修饰主要发生在H3和H4组蛋白的赖氨酸或精氨酸残基上, 且同一位点可发生单甲基化(me1)、二甲基化(me2)或三甲基化(me3)。NSD2在参与基因转录激活过程中可通过其SET结构域催化H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、H4K20、H4K44等发生甲基化, 产生大量的组蛋白甲基化标志物^[8]。其中H3K36是其催化主要目标。与H3K36me1相比, NSD2会优先催化H3K36me2^[9]。催化H3K36me2的过程首先由NSD2中PWWP结构域的第一个氨基末端特异性结合到H3K36me2并使NSD2稳定到染色质中, 同时PWWP催化SET结构域将基因激活信号传到临近的核小体。随后NSD2 post-SET结构域经自我抑制环区连接到被催化的SET结构域, 通过进一步与核小体结合缓解其抑制功能从而促进NSD2的甲基转移作用^[10]。

2 NSD2与肿瘤的关系

最近研究^[2]表明, NSD2不仅在MM中升高, 在多种实体瘤中也显著增高, 并提示患者预后更差。NSD2通过多种途径参与了肿瘤的发生发展。

2.1 NSD2促进肿瘤发生及其细胞增殖 有研究者发现, 15%-20%的MM病例中含t(4;14)易位, 该易位直接导致FGFR3和NSD2与IgH形成融合基因, 受IgH增强子的作用而过度表达^[11]。其中FGFR3和NSD2均有潜在的致癌作用, 而NSD2被认为是主要的致癌驱动因子, 因为大约30%携带这种易位基因的病例其FGFR3正常表达却伴随NSD2的过表达^[12,13]。NSD2可在MM细胞中可通过沉默miR-126而介导c-MYC过表达诱导细胞增殖^[14]。c-MYC是MM中诱导细胞增殖上调的基因, 而miR-126可通过识别c-MYC的3'非编码区导致其翻译的抑制, 从而间接降低了c-MYC蛋白水平, 因此miR-126

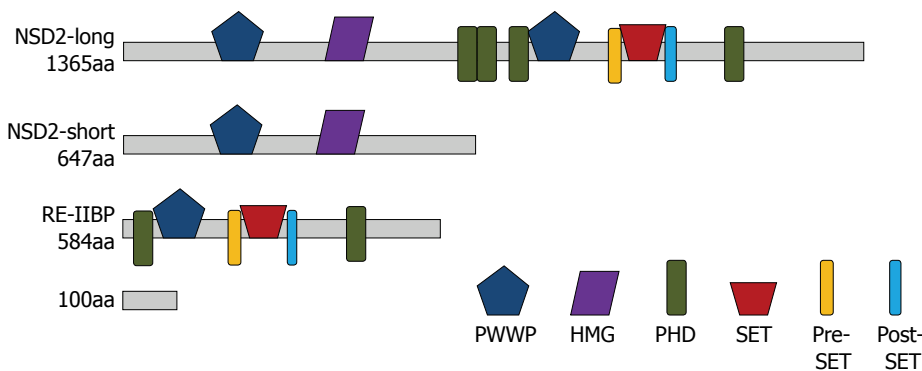


图1 NSD2三个主要的异构体。

的表达可抑制细胞增殖。但NSD2可与组蛋白脱乙酰酶HDAC1/2结合到miR126的启动子区域并诱导H3K9m3, 随后沉默miR-126导致c-MYC的上调并诱导细胞增殖^[14]。EZH2促进NSD2mRNA上调。Asangani等^[15]证实了EZH2与NSD2可通过microRNAs达成紧密联系, 形成EZH2-microRNA-NSD2组蛋白甲基转移酶轴。其中组蛋白甲基转移酶EZH2是多梳蛋白抑制复合体2(polycomb repressive complex, 2PRC2)的一个催化亚基, 其主要通过SET结构域催化H3K27me3^[16]。相关研究表明, miR-203、miR-26a和miR-31可通过降低NSD2 mRNA的稳定性起到抑制肿瘤作用, 但EZH2介导的H3K27m3能抑制miR-203、miR-26a和miR-31的表达, 从而导致NSD2 mRNA的上调^[15]。此外, Popovic等^[17]通过研究NSD2的过表达与EZH2的产物H3K27me3表达水平之间的关系证实: 因NSD2而过表达的H3K36me2, 其扩散可导致H3K27me3的全面减少, 形成更加开放的染色质状态。在敲除了NSD2基因的t(4;14)MM细胞系中, 其细胞增殖、细胞周期进展以及DNA修复都减少了, 但细胞凋亡和黏附却增加了^[18], 这一点也证实了NSD2促进肿瘤细胞的增殖。除多发性骨髓瘤外, 在胃癌、结肠癌、肺癌以及皮肤癌中也检测到NSD2过度表达^[19,20]。且有证据表明, NSD2与神经母细胞瘤、乳腺肿瘤、膀胱肿瘤以及前列腺肿瘤的发生发展及恶性程度相关^[21], 这也表明NSD2或许可作为相关肿瘤诊断的理想标志物。

2.2 NSD2促进肿瘤的侵袭转移 Ezponda等^[22]最近的一项研究显示NSD2可促进前列腺癌细胞的侵袭转移。TWIST1是一种基本的螺旋-环-螺旋转录因子, 他可以上调上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)特有的N-钙黏蛋白而参与细胞迁移。而NSD2可使TWIST1基因体中的H3K36二甲基化并上调其转录, 从而促进前列腺癌细胞的EMT和迁移性^[22]。NSD2这种直接结合TWIST1基因座并上调EMT相关因子表达的能力, 在晚期前列腺癌的侵袭转移生物学行为方

面起关键作用^[23]。此外, 在t(4;14)MM细胞中也观察到NSD2介导的TWIST1转录上调。Lu等^[24]证实NSD2可通过抑制E-钙黏蛋白表达促进骨肉瘤细胞增殖和转移。Asangani等^[15]证实EZH2诱导正常乳腺和前列腺细胞的侵袭性, 也是通过增加NSD2表达介导的。

2.3 NSD2参与肿瘤细胞周期的调控 NSD2可通过直接转录上调NEK7促进细胞周期进程。NEK7是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 与中心体的微管成核活性、有丝分裂纺锤体形成以及细胞分裂有关。NEK7被证实是NSD2的直接下游靶基因, 敲减NSD2可诱导下游NEK7表达水平的下降及细胞周期阻滞^[25]。NSD2在DNA复制中也发挥作用: 在细胞周期进展过程中S期需要NSD2的参与, 且沉默NSD2会导致S期的细胞会显著积累^[26]。NSD2可以直接结合到细胞周期蛋白D1(cyclin-D1, CCND1)的启动子区域, 且敲减NSD2可使β连环蛋白(β-catenin)/Tcf-4复合物的靶基因CCND1表达降低, 从而影响细胞周期^[1]。

2.4 NSD2促进DNA损伤修复 NSD2具有募集DNA损伤反应性p53结合蛋白1(TP53BP1)的能力。Pei等^[27]报道说, TP53BP1可识别在DNA损伤区域由NSD2诱导生成的H4K20me2并被其招募, 从而参与DNA损伤修复。Hajdu等^[28]实验结果显示, 在shRNA介导的HCT116结肠癌细胞中, 沉默NSD2会导致细胞对DNA损伤剂如羟基脲、喜树碱和丝裂霉素C以及电离辐射的敏感性增加。有证据表明在NSD2缺失的情况下, DNA损伤反应系统保持完整, 但DNA损伤修复信号传导通路被延长。Shah等^[18]最近报道, NSD2调节DNA修复基因的表达, 并且可能在MM化学耐药中起关键作用-表达高水平NSD2的癌细胞能更快地修复DNA损伤, 这使得他们在经历DNA损伤化疗后仍然能存活和增殖。

2.5 NSD2激活肿瘤相关信号通路 NSD2在多种肿瘤中高表达会使相关信号通路过度激活。NSD2可激活WNT信号通路: WNT信号通路与胚胎发育及肿瘤形成有关。免疫共沉淀和质谱分析显示NSD2与β-catenin

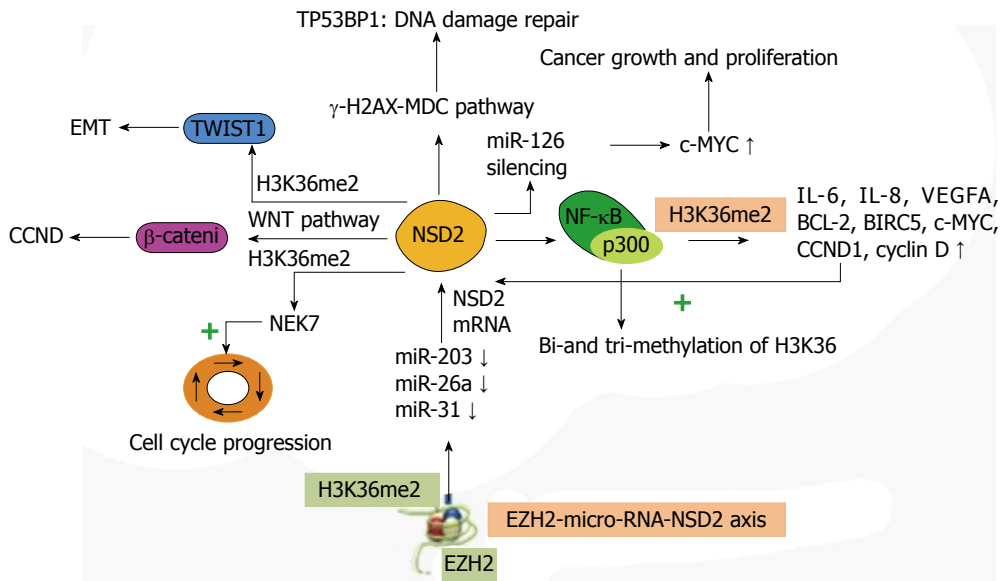


图 2 NSD2相关信号通路。

相互作用可激活WNT信号通路^[1]。且敲减NSD2可使β-catenin/Tcf-4复合物的靶基因CCND1表达降低,提示β-catenin与NSD2之间可能的协同作用。NSD2可与核转录因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)相互作用:Yang等^[29]发现NSD2诱导NF-κB下游基因启动子区域H3K36发生me2和me3,从而促使该基因转录激活。这提示NSD2在NF-κB通路中行使转录共激活因子的功能,可通过与NF-κB相互作用激活白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、血管内皮生长因(vascular endothelial growth factor, VEGFA)、cyclin D、抗凋亡基因(*Bcl-2*)、凋亡抑制蛋白-5(BIRC5)、c-MYC及*CCND1*等靶基因^[29](图2)。

3 NSD2相关肿瘤治疗的新靶

NSD2基因的易位、上调和激活能驱动肿瘤发生发展,Wang等^[30]通过点突变使NUP98-NSD1的甲基转移酶失活而成功抑制了*Hox-A*基因的激活和骨髓祖细胞的永生化,以及在相关肿瘤模型中敲减NSD2可以下调肿瘤细胞的临床表型等都证明了特异性赖氨酸组蛋白甲基转移酶(histone methyl transferases, HMT)抑制剂用于治疗NSD2相关肿瘤的应用前景。鉴于活性赖氨酸HMT最有可能驱动致癌基因重新编码^[31],因此靶向SET结构域将是开发NSD2家族抑制剂有吸引力的策略。NSD2的PHD锌指2、3和4以及PWWP结构域2有利于t(4;14)MM中H3K36me2的上调^[17],而且在NSD2过表达的MM细胞中观察到第4个PHD手指的缺失消除了H3K27me3的减少,从而间接影响了EZH2-microRNA-NSD2轴,这提示靶向NSD2中其他结构域也有很好的应用前景。考虑到EZH2可以上调NSD2的表达,而过

表达NSD2的MM细胞又能抑制EZH2,这提示EZH2和NSD2双重靶向可能将在NSD2过表达的癌症中提供最佳的抗肿瘤作用。NSD2可与组蛋白去乙酰化酶(HDAC)形成复合物发挥生物功能^[32],研究针对两者复合物形成的HDAC抑制剂具有应用前景。在t(4;14)MM细胞中miR-126的表达可抑制肿瘤细胞增殖,通过调控体内miR-126的表达来治疗肿瘤也值得深入研究^[33]。尽管有证据表明,遗传和表观遗传学改变在癌症的逐步发生和进展中相互配合,但只有表观遗传学异常才能被逆转。因此,抑制NSD2相关表观遗传调节因子或许将在下一代癌症治疗中发挥核心作用。

4 结论

随着大规模基因组学和转录组学分析的出现,NSD2的多种遗传学改变逐步被揭示。NSD2的许多功能性分析证实了其在相关肿瘤发生发展中的关键作用,并且完善了他与其他信号分子的共同作用方式,这使得其在肿瘤发病机制中的重要性也越来越被科学家关注。目前国内外关于NSD2的基础研究正在开展,其在肿瘤中的作用机制将会得到更明确的阐述。该综述突显了NSD2甲基转移酶用于药物开发的潜力,从而为药物的研发以及临床的治疗提供线索。进一步研究NSD2的调控机制,将为相关癌症的治疗提供新的有意义的靶点。目前甲基转移酶抑制剂及HDAC抑制剂已经得到了很好的发展,我们期待不久之后NSD2相关药物能在相关肿瘤治疗的方面得到广泛的应用。

5 参考文献

- 1 Toyokawa G, Cho HS, Masuda K, Yamane Y, Yoshimatsu

- M, Hayami S, Takawa M, Iwai Y, Daigo Y, Tsuchiya E, Tsunoda T, Field HL, Kelly JD, Neal DE, Maehara Y, Ponder BA, Nakamura Y, Hamamoto R. Histone lysine methyltransferase Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in human carcinogenesis through regulation of the Wnt pathway. *Neoplasia* 2011; 13: 887-898 [PMID: 22028615 DOI: 10.1593/neo.11048]
- 2 Xiao M, Yang S, Chen J, Ning X, Guo L, Huang K, Sui L. Overexpression of MMSET in endometrial cancer: a clinicopathologic study. *J Surg Oncol* 2013; 107: 428-432 [PMID: 22886632 DOI: 10.1002/jso.23234]
- 3 Baker LA, Allis CD, Wang GG. PHD fingers in human diseases: disorders arising from misinterpreting epigenetic marks. *Mutat Res* 2008; 647: 3-12 [PMID: 18682256 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.07.004]
- 4 Ge YZ, Pu MT, Gowher H, Wu HP, Ding JP, Jeltsch A, Xu GL. Chromatin targeting of de novo DNA methyltransferases by the PWWP domain. *J Biol Chem* 2004; 279: 25447-25454 [PMID: 14998998 DOI: 10.1074/jbc.M312296200]
- 5 Shi X, Hong T, Walter KL, Ewalt M, Michishita E, Hung T, Carney D, Peña P, Lan F, Kaadige MR, Lacoste N, Cayrou C, Davrazou F, Saha A, Cairns BR, Ayer DE, Kutateladze TG, Shi Y, Côté J, Chua KF, Gozani O. ING2 PHD domain links histone H3 lysine 4 methylation to active gene repression. *Nature* 2006; 442: 96-99 [PMID: 16728974 DOI: 10.1038/nature04835]
- 6 Huang Z, Wu H, Chuai S, Xu F, Yan F, Englund N, Wang Z, Zhang H, Fang M, Wang Y, Gu J, Zhang M, Yang T, Zhao K, Yu Y, Dai J, Yi W, Zhou S, Li Q, Wu J, Liu J, Wu X, Chan H, Lu C, Atadja P, Li E, Wang Y, Hu M. NSD2 is recruited through its PHD domain to oncogenic gene loci to drive multiple myeloma. *Cancer Res* 2013; 73: 6277-6288 [PMID: 23980095 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1000]
- 7 Bennett RL, Swaroop A, Troche C, Licht JD. The Role of Nuclear Receptor-Binding SET Domain Family Histone Lysine Methyltransferases in Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017; 7: [PMID: 28193767 DOI: 10.1101/cshperspect.a026708]
- 8 Morishita M, Mevius D, di Luccio E. In vitro histone lysine methylation by NSD1, NSD2/MMSET/WHSC1 and NSD3/WHSC1L. *BMC Struct Biol* 2014; 14: 25 [PMID: 25494638 DOI: 10.1186/s12900-014-0025-x]
- 9 Poulin MB, Schneck JL, Matico RE, McDevitt PJ, Huddleston MJ, Hou W, Johnson NW, Thrall SH, Meek TD, Schramm VL. Transition state for the NSD2-catalyzed methylation of histone H3 lysine 36. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 1197-1201 [PMID: 26787850 DOI: 10.1073/pnas.1521036113]
- 10 Poulin MB, Schneck JL, Matico RE, Hou W, McDevitt PJ, Holbert M, Schramm VL. Nucleosome Binding Alters the Substrate Bonding Environment of Histone H3 Lysine 36 Methyltransferase NSD2. *J Am Chem Soc* 2016; 138: 6699-6702 [PMID: 27183271 DOI: 10.1021/jacs.6b01612]
- 11 Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, Taylor BJ, Larratt LM, Mant MJ, Belch AR, Pilarski LM. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood* 2003; 101: 1520-1529 [PMID: 12393535 DOI: 10.1182/blood-2002-06-1675]
- 12 Santra M, Zhan F, Tian E, Barlogie B, Shaughnessy J Jr. A subset of multiple myeloma harboring the t(4;14)(p16;q32) translocation lacks FGFR3 expression but maintains an IGH/MMSET fusion transcript. *Blood* 2003; 101: 2374-2376 [PMID: 12433679 DOI: 10.1182/blood-2002-09-280]
- 13 Chesi M, Nardini E, Lim RS, Smith KD, Kuehl WM, Bergsagel PL. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 1998; 92: 3025-3034 [PMID: 9787135]
- 14 Min DJ, Ezponda T, Kim MK, Will CM, Martinez-Garcia E, Popovic R, Basrur V, Elenitoba-Johnson KS, Licht JD. MMSET stimulates myeloma cell growth through microRNA-mediated modulation of c-MYC. *Leukemia* 2013; 27: 686-694 [PMID: 22972034 DOI: 10.1038/leu.2012.269]
- 15 Asangani IA, Ateeq B, Cao Q, Dodson L, Pandhi M, Kunju LP, Mehra R, Lonigro RJ, Siddiqui J, Palanisamy N, Wu YM, Cao X, Kim JH, Zhao M, Qin ZS, Iyer MK, Maher CA, Kumar-Sinha C, Varambally S, Chinnaiyan AM. Characterization of the EZH2-MMSET histone methyltransferase regulatory axis in cancer. *Mol Cell* 2013; 49: 80-93 [PMID: 23159737 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.008]
- 16 Hernando H, Gelato KA, Lesche R, Beckmann G, Koehr S, Otto S, Steigemann P, Stresemann C. EZH2 Inhibition Blocks Multiple Myeloma Cell Growth through Upregulation of Epithelial Tumor Suppressor Genes. *Mol Cancer Ther* 2016; 15: 287-298 [PMID: 26590165 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0486]
- 17 Popovic R, Martinez-Garcia E, Giannopoulou EG, Zhang Q, Zhang Q, Ezponda T, Shah MY, Zheng Y, Will CM, Small EC, Hua Y, Bulic M, Jiang Y, Carrara M, Calogero RA, Kath WL, Kelleher NL, Wang JP, Elemento O, Licht JD. Histone methyltransferase MMSET/NSD2 alters EZH2 binding and reprograms the myeloma epigenome through global and focal changes in H3K36 and H3K27 methylation. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004566 [PMID: 25188243 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004566]
- 18 Shah MY, Martinez-Garcia E, Phillip JM, Chambliss AB, Popovic R, Ezponda T, Small EC, Will C, Phillip MP, Neri P, Bahlis NJ, Wirtz D, Licht JD. MMSET/WHSC1 enhances DNA damage repair leading to an increase in resistance to chemotherapeutic agents. *Oncogene* 2016; 35: 5905-5915 [PMID: 27109101 DOI: 10.1038/onc.2016.116]
- 19 Hudlebusch HR, Santoni-Rugiu E, Simon R, Ralfkiaer E, Rossing HH, Johansen JV, Jørgensen M, Sauter G, Helin K. The histone methyltransferase and putative oncoprotein MMSET is overexpressed in a large variety of human tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2919-2933 [PMID: 21385930 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1302]
- 20 Li J, Li T, Lu Y, Shen G, Guo H, Wu J, Lei C, Du F, Zhou F, Zhao X, Nie Y, Fan D. MiR-2392 suppresses metastasis and epithelial-mesenchymal transition by targeting MAML3 and WHSC1 in gastric cancer. *FASEB J* 2017; 31: 3774-3786 [PMID: 28512191 DOI: 10.1096/fj.201601140RR]
- 21 Hudlebusch HR, Skotte J, Santoni-Rugiu E, Zimling ZG, Lees MJ, Simon R, Sauter G, Rota R, De Ioris MA, Quarto M, Johansen JV, Jørgensen M, Reznitzer C, Maroun LL, Schröder H, Petersen BL, Helin K. MMSET is highly expressed and associated with aggressiveness in neuroblastoma. *Cancer Res* 2011; 71: 4226-4235 [PMID: 21527557 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3810]
- 22 Ezponda T, Popovic R, Shah MY, Martinez-Garcia E, Zheng Y, Min DJ, Will C, Neri A, Kelleher NL, Yu J, Licht JD. The histone methyltransferase MMSET/WHSC1 activates TWIST1 to promote an epithelial-mesenchymal transition and invasive properties of prostate cancer. *Oncogene* 2013; 32: 2882-2890 [PMID: 22797064 DOI: 10.1038/onc.2012.297]
- 23 Li N, Xue W, Yuan H, Dong B, Ding Y, Liu Y, Jiang M, Kan S, Sun T, Ren J, Pan Q, Li X, Zhang P, Hu G, Wang Y, Wang X, Li Q, Qin J. AKT-mediated stabilization of histone methyltransferase WHSC1 promotes prostate cancer metastasis. *J Clin Invest* 2017; 127: 1284-1302 [PMID: 28319045 DOI: 10.1172/JCI91144]
- 24 Lu MH, Fan MF, Yu XD. NSD2 promotes osteosarcoma cell proliferation and metastasis by inhibiting E-cadherin

- expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 928-936 [PMID: 28338204]
- 25 Saloura V, Cho HS, Kiyotani K, Alachkar H, Zuo Z, Nakakido M, Tsunoda T, Seiwert T, Linggen M, Licht J, Nakamura Y, Hamamoto R. WHSC1 promotes oncogenesis through regulation of NIMA-related kinase-7 in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Mol Cancer Res* 2015; 13: 293-304 [PMID: 25280969 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0292-T]
 - 26 Evans DL, Zhang H, Ham H, Pei H, Lee S, Kim J, Billadeau DD, Lou Z. MMSET is dynamically regulated during cell-cycle progression and promotes normal DNA replication. *Cell Cycle* 2016; 15: 95-105 [PMID: 26771714 DOI: 10.1080/15384101.2015.1121323]
 - 27 Pei H, Zhang L, Luo K, Qin Y, Chesi M, Fei F, Bergsagel PL, Wang L, You Z, Lou Z. MMSET regulates histone H4K20 methylation and 53BP1 accumulation at DNA damage sites. *Nature* 2011; 470: 124-128 [PMID: 21293379 DOI: 10.1038/nature09658]
 - 28 Hajdu I, Ciccio A, Lewis SM, Elledge SJ. Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in the cellular response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 13130-13134 [PMID: 21788515 DOI: 10.1073/pnas.1110081108]
 - 29 Yang P, Guo L, Duan ZJ, Tepper CG, Xue L, Chen X, Kung HJ, Gao AC, Zou JX, Chen HW. Histone methyltransferase NSD2/MMSET mediates constitutive NF- κ B signaling for cancer cell proliferation, survival, and tumor growth via a feed-forward loop. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 3121-3131 [PMID: 22645312 DOI: 10.1128/MCB.00204-12]
 - 30 Wang GG, Cai L, Pasillas MP, Kamps MP. NUP98-NSD1 links H3K36 methylation to Hox-A gene activation and leukaemogenesis. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 804-812 [PMID: 17589499 DOI: 10.1038/ncb1608]
 - 31 Martinez-Garcia E, Popovic R, Min DJ, Sweet SM, Thomas PM, Zamdborg L, Heffner A, Will C, Lamy L, Staudt LM, Levens DL, Kelleher NL, Licht JD. The MMSET histone methyl transferase switches global histone methylation and alters gene expression in t(4;14) multiple myeloma cells. *Blood* 2011; 117: 211-220 [PMID: 20974671 DOI: 10.1182/blood-2010-07-298349]
 - 32 Furukawa Y, Kikuchi J. Epigenetic mechanisms of cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma. *Int J Hematol* 2016; 104: 281-292 [PMID: 27411688 DOI: 10.1007/s12185-016-2048-5]
 - 33 Xie Z, Chng WJ. MMSET: role and therapeutic opportunities in multiple myeloma. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 636514 [PMID: 25093175 DOI: 10.1155/2014/636514]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T¹, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *Vd*, *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.

嗜酸性粒细胞性胃肠炎98例临床特点与诊治

许会丽, 张连峰, 周琳

许会丽, 张连峰, 周琳, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

许会丽, 在读硕士, 主要从事胃肠道疾病的临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81472325.

作者贡献分布: 张连峰与周琳负责设计与审校; 许会丽负责数据收集、整理、分析及论文撰写.

通讯作者: 张连峰, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. lfzhang91999@126.com
电话: 0371-66862062
传真: 0371-66862062

收稿日期: 2017-11-02
修回日期: 2017-11-22
接受日期: 2017-12-03
在线出版日期: 2017-12-28

Clinical characteristics, diagnosis, and treatment of 98 cases of eosinophilic gastroenteritis

Hui-Li Xu, Lian-Feng Zhang, Lin-Zhou

Hui-Li Xu, Lian-Feng Zhang, Lin-Zhou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472325.

Correspondence to: Lian-Feng Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. lfzhang91999@126.com

Received: 2017-11-02
Revised: 2017-11-22
Accepted: 2017-12-03
Published online: 2017-12-28

Abstract

AIM

To investigate the clinical characteristics of eosinophilic gastroenteritis (EG) in order to improve the understanding of EG and reduce the rates of misdiagnosis and missed diagnosis.

METHODS

A retrospective analysis was performed of the clinical manifestations, laboratory examinations, endoscopic findings, treatment, and prognosis of 98 patients diagnosed with EG at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2011 to May 2017.

RESULTS

Main clinical manifestations of EG were abdominal pain (85/98). Mucosal type (82/98) was the most common type. Increased peripheral blood eosinophils and bone marrow eosinophils might be suggestive of EG. Endoscopic findings, mainly in the stomach, were not specific. Endoscopic biopsy showed massive eosinophil infiltration. A large number of eosinophils were observed in the ascites of patients with the serous type. Both hormone therapy and non-hormone therapy had good efficacy, and the hormone treatment group had obviously decreased eosinophils. Hormone therapy was still effective in the case of relapse.

CONCLUSION

Due to the lack of specific clinical manifestations, EG may be misdiagnosed. Massive eosinophil infiltration in endoscopic biopsy and ascites is the key to the diagnosis, and glucocorticoids are the preferred therapeutic drugs.

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

Key Words: Eosinophilic gastroenteritis; Clinical characteristics; Diagnosis; Glucocorticoids

Xu HL, Zhang LF, Zhou L. Clinical characteristics, diagnosis, and treatment of 98 cases of eosinophilic gastroenteritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(36): 3224-3229 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3224.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3224>

摘要

目的

探讨嗜酸性粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)的临床特点, 提高对疾病的认识, 降低误诊率及漏诊率。

方法

回顾性分析郑州大学第一附属医院2011-06/2017-05确诊的98例EG患者的临床表现、实验室检查、内镜检查、治疗与预后等。

结果

EG主要临床表现为腹痛(85/98), 以黏膜型(82/98)常见; 外周血及骨髓嗜酸性粒细胞计数增高应警惕EG; EG内镜表现无特异性, 主要以胃常见; 内镜下活检可见大量嗜酸粒细胞浸润; 浆膜型患者腹水可见大量嗜酸粒细胞浸润; 激素治疗与非激素治疗疗效良好, 激素治疗组嗜酸粒细胞下降明显, 复发用药亦有效。

结论

EG临床表现无特异性, 易漏诊和误诊, 内镜活组织检查和腹水见大量嗜酸粒细胞是诊断的关键, 糖皮质激素是首选的治疗药物。

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

关键词: 嗜酸性粒细胞性胃肠炎; 临床特点; 诊断; 糖皮质激素

核心提要: 嗜酸性粒细胞性胃肠炎临床表现无特异性, 过敏史、外周血嗜酸粒细胞计数、骨髓嗜酸粒细胞比例增高对诊断具有提示意义, 内镜活组织检查和腹水见大量嗜酸粒细胞是诊断的关键, 糖皮质激素是首选的治疗药物。

许会丽, 张连峰, 周琳. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎98例临床特点与诊治. *世界华人消化杂志* 2017; 25(36): 3224-3229 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3224.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3224>

0 引言

嗜酸性粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis,

EG)是临床上的一种少见病, 以胃肠道某些部位弥漫性或阶段性嗜酸性粒细胞浸润为特征. 1937年Kajiser对该病进行了首次报道, 近年来随着国内外对该病的认识不断加深, 该病的发病率呈逐年上升趋势, 但是由于该病的临床表现无特异性, 可发生于各个年龄段, 该病的漏诊率、误诊率仍较高. 本组收集了郑州大学第一附属医院2011-06/2017-05确诊的98例EG患者临床资料, 分析其临床特点、诊治及预后。

1 材料和方法

1.1 材料 郑州大学第一附属医院2011-06/2017-05诊断为EG患者98例. 诊断标准: (1)出现腹痛、腹泻等胃肠道症状; (2)从食管到直肠取1个或1个以上部位的组织进行病理检查发现嗜酸性粒细胞浸润, 或者腹水检查提示大量嗜酸性粒细胞浸润; (3)排除肠道寄生虫感染、特发性嗜酸性粒细胞增多症、炎症性肠病、结缔组织病、胃肠道肿瘤等^[1]. 本组98例患者, 其中男59例, 女39例, 男女比例为1.5:1. 年龄8-71岁, 平均年龄40.3岁±15.9岁. 根据Klein分型, I组: 累及黏膜层82例(83.67%); II组: 累及肌层3例(3.06%); III组: 累及浆膜层13例(13.27%).

1.2 方法 对本研究所有患者的临床资料进行回顾性分析, 包括年龄、性别、诱因、过敏史、临床表现、实验室检查、内镜或腹水病理结果、治疗及其预后. 根据Klein分型, EG分为3型, 各型可单独发生或混合出现: (1)黏膜型. 此型较为常见, 嗜酸性粒细胞仅累及黏膜层和黏膜下层, 主要表现为吸收不良, 粪便隐血试验阳性等; (2)肌层型. 此型嗜酸性粒细胞可浸润至肌层, 导致胃肠道梗阻症状; (3)浆膜型. 此型以嗜酸性粒细胞浸润浆膜为特点, 患者多数会有合并腹水, 腹水中可见大量嗜酸性粒细胞^[2].

统计学处理 采用SPSS21.0处理数据, 计量资料用mean±SD表示, 计数资料用率(%)表示, 治疗前后嗜酸性粒细胞计数比较采用配对t检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 诱因和过敏史 98例患者中, 有明确发病诱因者16例, 均为进食不当, 在进食虾蟹、鸡蛋、香菜、蘑菇后发病; 余82例发病无明确诱因. 既往史分析, 有明确过敏史者41例, 其中食物过敏者13例(13.3%), 主要为海鲜牛羊肉类; 药物过敏者17例(17.4%), 多为青霉素、磺胺及头孢类抗生素; 过敏性哮喘者5例(5.1%); 过敏性鼻炎者6例(6.1%), 多为对冷空气或花粉过敏。

2.2 临床表现 98例EG患者, 起病方式主要以腹痛

表 1 嗜酸性粒细胞胃肠炎患者临床症状及体征98例

症状及体征	n (%)
腹痛	85 (86.7)
腹胀	46 (46.9)
腹泻	31 (31.6)
恶心	34 (34.7)
呕吐	30 (30.6)
发热	5 (5.1)
便血	7 (7.1)
体质量减轻	36 (36.7)
体质量增加	2 (2.0)

(86.7%)为主, 表现为不同程度的腹痛, 多呈阵发性隐痛、绞痛或胀痛, 部位以上腹部、脐周多见, 多伴有相应部位的压痛, 无反跳痛。同时伴有腹胀、腹泻、恶心、呕吐等相关消化道症状。腹胀46例(46.9%); 腹泻31例(31.6%), 大便次数4-18次/d, 多为水样便或糊状便, 部分含黏液但无脓血; 恶心34例(34.7%); 呕吐30例(30.6%); 有明显黑便者7例(7.1%), 大便隐血试验阳性者45例(45.9%); 腹水患者23例(23.5%), 如表1。

2.3 实验室检查

2.3.1 血常规: 98例患者, 白细胞总数($9.24 \times 10^9/L \pm 3.02 \times 10^9/L$), 嗜酸粒细胞计数($5.60 \times 10^9/L \pm 6.13 \times 10^9/L$), 嗜酸粒细胞比例($35.76\% \pm 21.73\%$); 其中嗜酸性粒细胞增高者90例, 占91.83%, 治疗3-7 d症状缓解后, 复查白细胞总数($9.03 \times 10^9/L \pm 2.86 \times 10^9/L$), 嗜酸粒细胞计数($0.72 \times 10^9/L \pm 1.22 \times 10^9/L$), 嗜酸粒细胞比例($7.76\% \pm 12.02\%$), 与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中激素治疗组82例, 非激素治疗组16例, 二者比较如表2。

2.3.2 其他实验室检查: 73例接受过敏原筛查, 其中60例(82.2%)对鸡蛋、小麦、玉米、大豆、牛奶等食物过敏; 73例接受总免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)检查, 升高者27例(40.0%)。6例患者血沉增快, 19例患者C-反应蛋白增高。腹水患者23例, 其中10例腹水较少, 未送检, 13例浆膜型患者行腹水检查, 均为渗出液, 腹水常规、生化、肿瘤标志物均正常, 病理可见大量嗜酸性粒细胞浸润。98例患者均行肿瘤标志物检查, 其中CA125阳性者7例。60例患者行骨髓涂片检查, 其中嗜酸性粒细胞增高者55例, 嗜酸粒细胞比例($25.35\% \pm 15.95\%$)。98例患者合并白蛋白减少者12例, 球蛋白减少者27例。

2.4 内镜及病理检查 本组EG患者中单行胃镜检查者28例, 单行肠镜检查者10例, 行胃肠镜检查者60例, 内镜下表现多样, 病变累及部位各不相同, 但病理均可见嗜

酸粒细胞浸润, 主要表现为黏膜充血水肿糜烂增厚, 部分有散在红斑溃疡。本组病理共钳取病变组织313处, 主要部位有胃窦61处(33.3%)、十二指肠球部36处、十二指肠降段48处, 回肠末端+回盲部51处, 升结肠18处, 横结肠23处, 降结肠12处, 其余可见食管、胃体、胃底、指肠、阑尾等部位, 如表3。

2.5 影像学检查 98例患者均行腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)或彩超检查, 行CT检查者62例, 表现为胃壁或肠壁增厚水肿22例, 腹水23例, 腹腔淋巴结肿大13例, 肠梗阻5例。其中1例患者行CT未见明显异常, 行小肠磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示部分肠壁管壁增厚。1例患者CT示急性胰腺炎。行腹部彩超检查者70例, 其中1例超声示腹腔内肠壁弥漫性不均匀性增厚, 血流较丰富, 考虑EG。22例行消化道钡餐造影, 15例正常, 1例示幽门部管腔狭窄, 1例示幽门排空延迟, 3例示慢性胃炎, 1例示慢性肠炎, 1例示肠易激综合征可能。

2.6 治疗及预后 本组98例患者中接受激素治疗者82例, 症状较重者15例先给予甲强龙针, 40 mg/d, 7例给予地塞米松针, 10 mg/d, 5例给予氢化泼尼松针30 mg/d, 症状缓解后均改为强的松口服; 其余55例均给予激素30-60 mg口服, 后逐渐减量。非激素治疗组中12例给予剔除食物过敏原、抑酸等对症治疗, 4例给予剔除过敏原、开瑞坦抗过敏、抑酸等对症治疗。接受激素治疗者, 症状在1 wk内有效缓解, 复查结果示嗜酸粒细胞较前明显下降; 未予激素治疗者, 嗜酸粒细胞计数随症状缓解逐渐下降, 但下降较激素组缓慢。随访4-72 mo, 13例复发, 再次给予激素治疗后均得到有效缓解。

3 讨论

EG的发病机制尚未明确, 研究^[3]发现, 可能是胃肠道的上皮细胞被嗜酸性粒细胞累积过度时嗜酸性粒细胞释放出来的碱性蛋白酶破坏所致。文献^[4]报道, EG患者中约50%-70%有食物、药物过敏史及支气管哮喘病史, 但文献^[5]报道, 大部分患者无明确过敏史。本组患者有31.7%的患者有明确的食物、药物过敏史。

EG临床表现多种多样, 且不具有特异性, 腹痛、腹泻是最常见的临床表现, 主要表现特性与组织学分型有关, 黏膜型者以消化系统症状为主, 如消化、吸收不良、蛋白丢失性肠病、粪便隐血阳性等, 肌型者可导致胃肠道完全或不完全性梗阻, 浆膜型者多以腹腔积液为主要表现, 多为渗出液, 也可见血性、乳糜性腹水。EG亦可合并急性胰腺炎, 本组1例累及浆膜层患者合并轻型急性胰腺炎, 给予对症治疗后, 症状好转, 血尿淀粉酶及嗜酸性粒细胞计数下降, 考虑原因可能为

表 2 嗜酸性粒细胞胃肠炎患者激素与非激素治疗组比较98例

分组	n	嗜酸粒细胞计数 ($\times 10^9/L$, mean \pm SD)		P值	复发率 n (%)
		治疗前	治疗后		
激素组	82	6.18 \pm 6.42	0.70 \pm 1.24	<0.05	9 (11.0)
非激素组	16	2.65 \pm 3.07	0.87 \pm 1.16	>0.05	4 (25)

表 3 嗜酸性粒细胞胃肠炎患者活检部位98例

部位	n (%)
食管	7 (2.2)
贲门	1 (0.3)
胃	
胃窦	61 (19.5)
胃底	14 (4.5)
胃体	3 (1.0)
十二指肠	
球部	36 (11.5)
降段	48 (15.3)
空肠	1 (0.3)
回肠	2 (0.6)
回肠末端	33 (10.5)
回盲部	18 (5.8)
回盲瓣	3 (1.0)
阑尾	1 (0.3)
结肠	
升结肠	18 (5.8)
横结肠	23 (7.3)
降结肠	12 (3.8)
乙状结肠	3 (1.0)
直肠	29 (9.3)
合计	313

嗜酸性粒细胞浸润十二指肠乳头, 使其水肿增大, 引起胰胆管阻塞^[6,7]。

EG多见于外周血嗜酸粒细胞计数增高, 但是外周血嗜酸性粒细胞正常也不能排除本病^[8]。本组中有9例(9.2%)患者外周血嗜酸粒细胞计数正常, 但是内镜活检发现嗜酸性粒细胞浸润。因此对于某些原因不明的腹痛、腹泻等症状, 特别是给予对症治疗后症状缓解不明显者, 即使血常规正常亦要考虑EG。骨髓及腹水检查发现大量嗜酸粒细胞提示EG可能, 但是还应除外其他引起胃肠道嗜酸性粒细胞增多的疾病。本组中, 4例患者结核菌素试验阳性或弱阳性, 且伴红细胞沉降率及C反应蛋白升高, 考虑可能因嗜酸性粒细胞中碱性蛋白酶释放后引起的炎症性反应引起, 而且也可导致胃肠道黏膜的损伤, 故患者大便隐血试验可呈阳性反应。另有11例患者(11.2%)患者幽门螺杆菌

(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染阳性。文献[9]报道, 通过根除*H. pylori*, 可治愈EG, 但需要进一步验证。

EG内镜主要表现为胃肠道黏膜充血水肿、糜烂、溃疡等, 无特异性, 最常见病变部位是胃窦、十二指肠, 可累及食管、回肠末端、结肠, 考虑小肠亦可受累。本组患者未有行小肠镜检查, 1例患者行小肠MRI检查提示肠道水肿增厚, 有文献报道, EG多发生在胃及小肠, 但是由于胃肠镜的限制, 及小肠镜的费用高、耗时长, 接受度低, 未能普及, 病变发生在小肠的EG极易漏诊。因此应开展小肠镜检查, 以增加EG确诊率。内镜或手术活检发现嗜酸性粒细胞浸润, 同时应在可疑病变部位和正常组织多部位活检, 因为即使表现正常的黏膜, 也可能有嗜酸性粒细胞浸润而漏诊^[10]。对高度怀疑肌层型者, 超声内镜或腹腔镜有助于诊断。

本组1例浆膜型EG患者腹部超声检查提示EG, 对诊断有指导意义, 但是由于腹部超声检查阳性率极低, 对诊断无特殊意义, 可初步排除肝脏肿瘤等疾病。腹部CT检查可见胃肠壁水肿增厚、腹腔淋巴结肿大等征象, 其病变检出率较高, 但无特异性^[11], 亦不能作为诊断EG的依据, 可用于排除胃肠道恶性肿瘤等疾病。消化道钡餐造影对EG诊断意义不大。

不论成人或儿童, 糖皮质激素是治疗EG的首选药物, 可以短时间内迅速改善症状^[12]。强的松口服治疗, 起始剂量20-40 mg, 一般1-2 wk后症状明显改善, 嗜酸性粒细胞计数下降, 维持6-8 wk后逐渐减量, 每周减5 mg, 一般激素治疗疗程3-4 mo后停药^[13]。停药过快或在减药过快都可导致本病复发, 对于复发患者应用激素治疗仍有效。但是长期服用激素导致的不良反应亦不少见。近年来, 发现布地奈德对EG治疗有效, 且其不良反应较少, 也许在将来有望代替糖皮质激素成为治疗EG的首选药物。其他药物如白三烯受体拮抗剂、色甘酸二钠、酮替芬、顺尔宁等药物, 是治疗EG安全有效的药物。又有文献报道, 大环内酯类抗生素通过影响类固醇代谢从而减少糖皮质激素的应用剂量, 但这仅仅是个案报道, 还需要更多研究证实其治疗EG的有效性^[13]。而某些生物制剂, 如IgE单克隆抗体、白介素-5单克隆抗体对本病的治疗也有广阔的发展前景^[14,15]。

近年来, 尽管对该病的认识及诊断逐渐提高, 但是误诊仍不可避免, 本研究收集资料过程中, 诊断为EG治疗3 mo后, 外周血中嗜酸性粒细胞仍未见明显下降, 最后确诊为特发性嗜酸性粒细胞增多症, 而被删出研究组有2例。总之, EG在临床上少见, 且临床表现和体征无特异性, 因此误诊率、漏诊率较高。如果患者出现不能用其他原因解释的慢性或反复发作的胃肠道症状, 即使外周血嗜酸性粒细胞正常, 也应考虑本病的可能。注意询问过敏性疾病史、药物史等, 尽早完善骨髓穿刺及内镜下活检, 同时要排除可引起嗜酸性粒细胞增多的其他疾病, 提高本病的确诊率。

文章亮点

背景资料

嗜酸性粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是消化系统少见病, 但近年来发病率呈上升趋势。因其临床表现无明显特异性, 漏诊及误诊率仍较高。深入探讨该病的临床特点及诊治分析对提高早期确诊率、改善预后有重要意义。

研发前沿

长期服用激素导致的不良反应越来越多, 布地奈德作为一种激素, 对EG治疗有效, 且其不良反应较少, 将来是否能代替糖皮质激素成为治疗EG的首选药物有望进一步探讨。

相关报道

有文献报道, 通过根除幽门螺杆菌, 可治愈EG, 但需要进一步验证。

创新盘点

本研究样本量相对较大, 详尽细致的分析了EG的临床特点及诊疗经验, 以降低该病的漏诊率、误诊率。

应用要点

过敏史、外周血嗜酸粒细胞计数、骨髓嗜酸粒细胞比例增高对诊断具有提示意义, 内镜活组织检查和腹水见大量嗜酸粒细胞是诊断的关键, 糖皮质激素是首选的治疗药物。

名词解释

蛋白丢失性肠病: 指肠道或肠道外的病变导致蛋白从肠道丢失, 常常合并其他原发病; 主要表现为低蛋白血症、水肿。

同行评价

本文研究立题有依据, 列入病例诊断规范, 有病理组织和细胞学依据, 设置严谨, 观察全面细致, 结果明确可信, 统计正确, 讨论简洁。对临床嗜酸性粒细胞性胃肠炎的诊治有参考意义。

同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院; 霍丽娟, 主任医师, 山西医科大学第一医院消化科; 刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

4 参考文献

- 1 Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54-58 [PMID: 2318432 DOI: 10.1136/gut.31.1.54]
- 2 Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 299-319 [PMID: 5426746 DOI: 10.1097/00005792-197007000-00003]
- 3 Frigas E, Loegering DA, Solley GO, Farrow GM, Gleich GJ. Elevated levels of the eosinophil granule major basic protein in the sputum of patients with bronchial asthma. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 345-353 [PMID: 7230899]
- 4 Pratt CA, Demain JG, Rathkopf MM. Food allergy and eosinophilic gastrointestinal disorders: guiding our diagnosis and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008; 38: 170-188 [PMID: 18522855 DOI: 10.1016/j.cppeds.2008.03.002]
- 5 Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-28; quiz 29 [PMID: 14713902 DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.047]
- 6 Lyngbaek S, Adamsen S, Aru A, Bergenfeldt M. Recurrent acute pancreatitis due to eosinophilic gastroenteritis. Case report and literature review. *JOP* 2006; 7: 211-217 [PMID: 16525206]
- 7 Polyak S, Smith TA, Mertz H. Eosinophilic gastroenteritis causing pancreatitis and pancreaticobiliary ductal dilation. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1091-1095 [PMID: 12018905 DOI: 10.1023/A:1015046309132]
- 8 Zhang L, Duan L, Ding S, Lu J, Jin Z, Cui R, McNutt M, Wang A. Eosinophilic gastroenteritis: clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1074-1080 [PMID: 21623674 DOI: 10.3109/00365521.2011.579998]
- 9 李静, 王邦茂, 张洁, 姜葵, 方维丽, 程静, 沈阳, 苏帅. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎临床分析24例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3760-3764 [DOI: 10.11569/wcjd.v17.i36.3760]
- 10 杨素芳, 杨敏, 耿岚岚, 陈佩瑜, 段高羊, 王洪丽, 熊莉娅, 龚四堂. 76例儿童嗜酸性粒细胞性胃肠炎的临床、内镜及病理学特点分析. *中华消化内镜杂志* 2017; 34: 94-98
- 11 陈红莉. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎16例临床分析. *中国现代医生* 2013; 51: 153-155
- 12 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1957-1959
- 13 Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. Eosinophilic Gastroenteritis

- and Colitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50: 175-188 [PMID: 26054822 DOI: 10.1007/s12016-015-8489-4]
- 14 Lee HH, Seo KJ, An CH, Kim JS, Jeon HM. CD133 expression is correlated with chemoresistance and early recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 999-1004 [PMID: 22674531 DOI: 10.1002/jso.23178]
- 15 Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, Metcalfe DD, Mannon PJ, Prussin C. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 594-601 [PMID: 17765756 DOI: 10.1016/j.jaci.2007.06.015]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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: <https://www.baishideng.com>

《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)

阴式全子宫切除修补联合术式对重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者手术相关指标及并发症的影响

万晓梅, 方红

万晓梅, 金华市婺城区第一人民医院妇产科 浙江省金华市 321075

方红, 同济大学医学院妇产科 上海市 201908

万晓梅, 副主任医师, 主要从事妇产科方向的研究.

作者贡献分布: 此课题由万晓梅与方红共同完成; 文章由万晓梅撰写.

通讯作者: 万晓梅, 副主任医师, 321075, 浙江省金华市婺城区汤溪镇琳湖街829号, 金华市婺城区第一人民医院妇产科. ycm198002@163.com
电话: 0579-82668232

收稿日期: 2017-11-03

修回日期: 2017-11-28

接受日期: 2017-12-03

在线出版日期: 2017-12-28

Vaginal hysterectomy with repair for treatment of patients with severe uterine prolapse complicated with chronic atrophic gastritis: Impact on surgical indicators and complications

Xiao-Mei Wan, Hong Fang

Xiao-Mei Wan, Department of Obstetrics and Gynecology, Wucheng First People's Hospital, Jinhua 321075, Zhejiang Province, China

Hong Fang, Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji University, Shanghai 201908, China

Correspondence to: Xiao-Mei Wan, Associate Chief Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Wucheng First People's Hospital, 829 Linhu Street, Tangxi Town, Wucheng District, Jinhua 321075, Zhejiang Province, China. ycm198002@163.com

Received: 2017-11-03

Revised: 2017-11-28

Accepted: 2017-12-03

Published online: 2017-12-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of vaginal hysterectomy with repair on surgical indicators and complications in patients with severe uterine prolapse and chronic atrophic gastritis.

METHODS

One hundred and twenty patients with severe uterine prolapse accompanied by chronic atrophic gastritis treated at Wucheng First People's Hospital from June 2014 to June 2016 were selected and divided into a vaginal hysterectomy group (control group, 60 cases) and a vaginal hysterectomy with surgical repair group (observation group, 60 cases). The control group underwent vaginal hysterectomy alone, and the observation group underwent vaginal hysterectomy with repair. Surgical indicators and complications were compared between the two groups.

RESULTS

Intraoperative blood loss, time to ambulation, and analgesic use showed no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$), while operative time, time to anal exhaust, and hospitalization duration differed significantly ($P < 0.05$). The cure rate was significantly higher in the observation group than in the control group (90% vs 70%, $P < 0.05$). Clinical efficacy also differed significantly between the two groups ($P < 0.05$). The incidence of complications was comparable between the control group (18.33%) and the observation group (10%; $P > 0.05$).

CONCLUSION

Vaginal hysterectomy with repair in the treatment of patients with severe uterine prolapse with chronic atrophic gastritis can not only cure uterine prolapse, but also make the physiological structure of the vaginal wall

more perfect, promote wound healing, and improve the therapeutic effect.

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

Key Words: Severe uterine prolapse; Chronic atrophic gastritis; Surgical operation

Wan XM, Fang H. Vaginal hysterectomy with repair for treatment of patients with severe uterine prolapse complicated with chronic atrophic gastritis: Impact on surgical indicators and complications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(36): 3230-3234 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3230.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3230>

摘要

目的

研究阴式全子宫切除联合修补术对重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者手术相关指标及并发症的影响。

方法

选择2014-06/2016-06于金华市婺城区第一人民医院治疗的重度子宫脱垂伴有慢性萎缩性胃炎的患者120例。根据患者治疗方案分为阴式全子宫切除术治疗组(对照组)60例和阴式全子宫切除术联合修补术组(观察组)60例。对照组采用经阴道全子宫切除术处理, 观察组采用阴式全子宫切除术联合修补术处理, 观察2组患者的手术相关指标、并发症情况。

结果

两组患者在术中出血量、下床活动时间、止痛药使用情况等方面差异无统计学意义($P>0.05$), 在手术时间、住院总时间、术后排气时间差异有意义($P<0.05$)。观察组患者的治愈率高于对照组患者的治愈率(90.00% vs 70.00%), 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患者临床疗效差异比较有统计学意义($P<0.05$)。对照组患者并发症发生率为18.33%, 观察组患者并发症发生率为10.00%, 两者统计学无显著差异($P>0.05$)。

结论

阴式全子宫切除术联合修补术治疗重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者不仅解决子宫脱出问题, 同时使阴道壁生理结构更加完善, 促进伤口愈合, 提高临床治疗效果。

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

关键词: 重度子宫脱垂; 慢性萎缩性胃炎; 外科手术

核心提要: 对于重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者不同的手术治疗手段和安全性进行研究, 结果显示重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者采用阴式全子宫切除术联合修补术能够子宫脱出问题, 使阴道壁生理结构更加完善, 促进伤口愈合, 提高临床治疗效果。

万晓梅, 方红. 阴式全子宫切除修补联合术式对重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者手术相关指标及并发症的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(36): 3230-3234 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3230.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3230>

0 引言

子宫脱垂是常见的妇科疾病, 临床表现为阴道前、后壁膨出、压力性尿失禁、不同程度的月经紊乱、背痛腰酸、白带异常等等, 多见于多产、营养不良、体力劳动的妇女, 其中分娩损伤是子宫脱垂的主要发病原因^[1-3]。根据子宫脱垂程度分为 I-III 度, II、III 度脱垂者须手术治疗, 治疗时须针对病因和自身状况采取相应措施, 如病情得不到相应的治疗, 严重时会引起溃疡, 严重影响患者的生活质量。临床上常采用阴式全子宫切除术、阴道前后壁修补术等, 前者改善症状效果良好但长期疗效欠佳, 后者术后易复发, 难以达到预期的治疗效果。本文研究阴式全子宫切除术联合修补术治疗方式对重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者手术相关指标及并发症的影响, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-06/2016-06于金华市婺城区第一人民医院治疗的重度子宫脱垂伴有慢性萎缩性胃炎的患者120例作为研究对象。纳入标准^[4]: (1)患者均确诊为子宫脱垂, 且子宫脱垂程度为 II-III 度; (2)患者伴有慢性萎缩性胃炎; (3)患者及其家属均知情同意。排除标准: (1)自身免疫性疾病、其他急慢性感染者; (2)合并其他严重疾病者; (3)术前肝功能、肾功能、凝血功能严重受损者; (4)非慢性萎缩性胃炎者; (5)不能坚持随访或临床资料不齐者。经医院伦理委员会批准, 共纳入符合标准的患者120例, 年龄48-74岁, 平均年龄63.12岁 \pm 7.08岁。120例患者用随机数表法分为2组, 阴式全子宫切除术治疗组60例(对照组)和阴式全子宫切除术联合修补术组60例(观察组)。对照组患者年龄48-72岁, 平均年龄62.76岁 \pm 6.89岁, 病程1-12年, 平均病程6.81年 \pm 1.08年; 绝经时间1-19年, 平均绝经时间8.08年 \pm 2.03年; 产次2-7次, 平均产次3.24次 \pm 2.01次; 孕次3-7

表 1 两组患者的手术相关指标比较 (n = 60, mean ± SD)

分组	对照组	观察组	t/χ ² 值	P值
手术时间(min)	43.79 ± 8.71	35.65 ± 6.12	5.923	0.000
术中出血量(mL)	54.27 ± 10.24	56.31 ± 15.64	-0.845	0.400
住院总时间(d)	14.37 ± 2.55	10.42 ± 1.77	9.857	0.000
术后排气时间(h)	36.43 ± 2.65	25.31 ± 5.67	13.763	0.000
下床活动时间(h)	26.49 ± 3.71	27.12 ± 3.57	-0.948	0.345
止痛药使用情况	5 (8.33)	6 (10.00)	0.100	0.752

表 2 两组患者的临床疗效比较 (n = 60, n (%))

分组	治愈	显效	有效	无效	治愈率
对照组	25 (41.67)	29 (48.33)	6 (10.00)	0 (0.00)	54 (90.00)
观察组	16 (26.67)	26 (43.33)	18 (30.00)	0 (0.00)	42 (70.00)
Z/χ ² 值		-2.570			7.500
P值		0.010			0.006

次, 平均孕次5.33次±2.31次. 观察组患者年龄49-74岁, 平均年龄63.54岁±7.32岁, 病程1-13年, 平均病程7.01年±1.21年; 绝经时间2-18年, 平均绝经时间7.87年±1.89年; 产次2-6次, 平均产次3.10次±1.80次; 孕次3-7次, 平均孕次5.51次±2.08次. 两组患者在年龄、病程、绝经时间、产次以及孕次等一般资料差异无统计学意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均于术前进行妇科检查. 对照组: 硬膜外麻醉下取膀胱结石位, 宫颈下方行横向切口, 分离至阴道壁全层, 并游离膨出膀胱, 荷包缝合患者的阴道前壁、膀胱表面筋膜, 并于阴道黏膜绕子宫颈切开后, 游离阴道后壁黏膜, 充分暴露骶韧带, 荷包缝合阴道后壁、直肠表面筋膜, 并对主韧带、圆韧带、固有韧带等结扎, 取出子宫后修补盆底.

观察组: 均局麻后, 应用股动脉导管进行导丝置入, 选择或超选择找到肝血管供血动脉并注入填充剂(平阳霉素与碘油混合油乳剂)行瘤体栓塞, 造影观察填充效果. 两组患者术后应用抗生素预防感染, 阴道纱布填塞24-36 h, 保留导尿4-6 d, 术后随访12 mo.

1.2.2 观察指标: (1)记录两组患者手术期相关指标, 包括手术时间、术中出血量、术后排气时间、住院总时间等; (2)记录两组患者的临床疗效, 治愈: 患者临床症状、体征完全消失, 阴道膨出消失; 显效: 临床症状、体征较大改善, 阴道膨出明显改善; 有效: 症状体征有所缓解但不明显, 阴道膨出无明显改善; 无效: 各项指标均未改善; (3)记录两组患者术后并发症发生情况.

统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件进行数据

分析, 计量资料用mean±SD表示, 用t检验, 计数资料用%表示, 用χ²检验, 以P<0.05为差异显著.

2 结果

2.1 两组患者的手术相关指标比较 两组患者在术中出血量、下床活动时间、止痛药使用情况等方面差异无统计学意义(P>0.05); 观察组患者的手术时间、住院总时间和术后排气时间分别为35.65 min±6.12 min、10.42 d±1.77 d、25.31 h±5.67 h, 均低于对照组患者, 差异有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 两组患者的临床疗效比较 观察组患者的治愈率高于对照组患者的治愈率(90.00% vs 70.00%), 差异有统计学意义(P<0.05); 两组患者临床疗效差异比较有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 两组患者的并发症发生情况比较 对照组中出现2例切口感染、4例切口开裂、1例阴道息肉、2例膀胱损伤、1例输尿管损伤、1例直肠损伤, 总并发症发生率为18.33%(11/60); 而观察组患者中出现1例切口感染、2例切口开裂、1例阴道血肿、1例膀胱损伤、1例直肠损伤, 总并发症发生率为10.00%(6/60), 两者统计学无显著差异(P>0.05, 表3).

3 讨论

随着社会发展、医疗进步, 阴式子宫切除术广泛应用于子宫脱垂的治疗中, 具有创伤小、耗时短、麻醉方式简单、术后发生并发症少等众多优点, 而阴道前后壁修补术能够直接缝合膀胱、纠正膀胱或直肠膨出, 及时缓解、改善尿失禁的情况, 故阴式全子宫切除术与阴道前

表 3 两组患者的并发症发生情况比较 [$n = 60, n (%)$]

分组	对照组	观察组	χ^2 值	P 值
切口感染	2 (3.33)	1 (1.67)	0.342	0.559
切口开裂	4 (6.67)	2 (3.33)	0.702	0.402
阴道息肉	1 (1.67)	0 (0.00)	1.008	0.315
阴道血肿	0 (0.00)	1 (1.67)	1.008	0.315
膀胱损伤	2 (3.33)	1 (1.67)	0.342	0.559
直肠损伤	1 (1.67)	1 (1.67)	0.000	1.000
输尿管损伤	1 (1.67)	0 (0.00)	1.008	0.315
血栓静脉炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0.000	1.000
并发症发生率	11 (18.33)	6 (10.00)	1.713	0.191

后壁修补术均为治疗子宫脱垂有效的治疗方法。子宫脱垂是绝经期中、老年女性发病率较高的妇科疾病之一, 严重威胁女性患者身心健康和生活质量^[4]。研究^[5,6]表示, 子宫脱垂常发生于产妇产后, 与产妇产时产道受损、分娩后未充分休息等均因素直接相关。子宫脱垂通常由于患者的宫骶韧带及主韧带松弛导致, 绝经后的女性卵巢功能衰退, 分泌雌激素骤减, 筋膜结构出现退行性改变, 再加上肌肉张力随患者年龄增长不断下降, 最终导致子宫脱垂的出现。盆腔器官的脱垂并阴道前后壁膨出是妇科的多发病, 其保守治疗效果一般, 复发率高, 特别是严重子宫脱垂患者须手术治疗^[7,8]。本研究选择120例患者进行阴式全子宫切除联合修补术和单纯阴式全子宫切除术治疗, 比较两者联用的临床疗效。

阴式全子宫切除术是一种治疗盆腔器官脱垂合并阴道前后壁膨出的主要手术方法, 该方法创伤小, 术中出血量少, 手术时间短, 再加上术后恢复快、复发率低等优点广泛被用于严重子宫脱垂的手术治疗^[9-11]。阴道前后壁修补术同样也是治疗子宫脱垂的主要方法之一, 研究^[12]表明, 修补术在缩小患者感染面、提高肛门收缩力效果明显。本研究表明, 两组患者临床疗效差异比较有统计学意义($P < 0.05$), 联合应用阴式全子宫切除术和阴道前后壁修补术的观察组患者的治愈率远高于高于对照组患者的治愈率(90.00% vs 70.00%), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 阴式全子宫切除术在修补阴道前壁、后壁时无需体位的调整, 可以进一步治疗压力性尿失禁, 研究结果与王永军等^[13]结果相似, 提示阴式全子宫切除联合修补术在提高临床疗效方面有优势。

本研究结果显示, 两组患者在手术时间、住院总时间、术后排气时间差异有意义($P < 0.05$)。显示联用阴式全子宫切除和修补术能够缩短患者手术时间、住院时间, 有利于患者的恢复和生活质量的改善, 因此阴式全子宫切除联合修补术在治疗子宫脱垂上效果显著^[14,15], 不仅能够完善患者阴道壁生理结构, 对患者

的术后康复具有良好的促进作用。虽然联用阴式全子宫切除和修补术降低了并发症发生率, 但对照组患者并发症发生率为18.33%, 观察组患者并发症发生率为10.00%, 两者统计学无显著差异($P > 0.05$), 说明联合阴式全子宫切除术和阴道前壁后壁修补术治疗方式在降低患者并发症方面并无显著优势。

总之, 阴式全子宫切除术联合修补术治疗重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者不仅解决子宫脱出问题, 同时使阴道壁生理结构更加完善, 促进伤口愈合, 提高临床治疗效果。

文章亮点

实验背景

子宫脱垂是盆腔器官脱垂中常见的妇科疾病, 发病率逐年上升, 虽未曾威胁患者生命安全, 但其症状严重影响了患者的生活质量和身心健康。随着腹腔镜技术的不断发展, 阴式全子宫切除术、阴式子宫修补术均有了新的发展。本文就阴式全子宫切除术联合修补术进行临床分析和安全性的比较。

实验动机

本研究旨在探究阴式全子宫切除术联合修补术治疗重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者的优势, 解决患者的临床症状, 提高临床治疗效果, 观察手术不良反应的发生, 促进疾病恢复。

实验目标

本研究比较探究阴式全子宫切除术联合修补术治疗与单纯阴式全子宫切除术的临床效果差异、不良反应发生情况以及安全性情况。

实验方法

本研究采用前瞻性、随机设计, 并设有对照组, 观察单

纯阴式全子宫切除术与阴式全子宫切除术联合修补术治疗临床疗效相关指标和不良反应发生情况。

实验结果

阴式全子宫切除术联合修补术治疗重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者在改善患者手术时间、住院总时间和术后排气时间相关指标有优势, 提高患者临床疗效, 与阴式全子宫切除术组比较, 未增加不良反应发生情况概率。

实验结论

本研究发现阴式全子宫切除术联合修补术治疗重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者不仅解决子宫脱出问题, 同时使阴道壁生理结构更加完善, 促进伤口愈合, 提高临床治疗效果。

展望前景

本研究仅对患者手术相关指标、临床疗效和不良反应发生情况进行分析研究, 但关于反映慢性萎缩性胃炎的其他客观指标, 还需深入研究。

4 参考文献

- 1 贺蓓. 阴式子宫切除术联合阴道前后壁修补术治疗子宫脱垂的临床效果. 临床医学研究与实践 2017; 26: 50-51 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201726025]
- 2 宋红艳, 赵艳华. 阴式全子宫切除术加阴道前后壁修补术治疗子宫脱垂患者92例疗效观察. 医药论坛杂志 2017; 38: 42-43
- 3 丁宏梅. 阴式切除手术治疗子宫脱垂的临床体会. 临床医药文献杂志 2017; 4: 3037 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2017.16.054]
- 4 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组. 腹腔镜子宫或阴

- 道骶骨固定术专家共识. 中华妇产科杂志 2014; 49: 573-575 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.08.003]
- 5 丁文清, 袁迎九, 梁政巧. 经阴道子宫瘢痕妊娠病灶切除术治疗剖宫产术后瘢痕妊娠的疗效及对术后生活质量的影响. 中国妇幼保健 2017; 32: 3489-3493 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.15.32]
- 6 白睿敏, 李玥, 袁琳, 纪妹. 改良阴式子宫切除术治疗老年妇女子宫脱垂的临床效果. 中国老年学杂志 2017; 37: 3288-3289 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.13.077]
- 7 Dällenbach P, Veit N. Robotically assisted laparoscopic repair of anterior vaginal wall and uterine prolapse by lateral suspension with mesh: initial experience and video. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 1137-1139 [PMID: 24740444 DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.101]
- 8 Chrysanthopoulou EL, Pergialiotis V, Perrea D, Kourkoulis S, Verikokos C, Doumouchtsis SK. Platelet rich plasma as a minimally invasive approach to uterine prolapse. *Med Hypotheses* 2017; 104: 97-100 [PMID: 28673602 DOI: 10.1016/j.mehy.2017.05.018]
- 9 石进, 周兰云, 孙贝加. 改良阴式子宫切除联合阴道前后壁修补术在治疗盆底器官脱垂中的应用价值. 中国现代医生 2017; 55: 59-62
- 10 李莉莎, 林琼, 甘海英, 温思思. 大子宫经腹腔镜下全切及腹腔镜联合阴道切除27例的临床体会. 中国当代医生 2017; 24: 80-82
- 11 郑小琴. 阴式全子宫切除术加阴道前后壁修补术治疗子宫脱垂的有效性研究. 当代医学 2016; 22: 56-57 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.11.035]
- 12 乔琳英. 全新阴式子宫全切术的临床分析. 现代仪器与医疗 2016; 3: 49-50 [DOI: 10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2016.2.0.024]
- 13 王永军, 段华, 高颀, 郭银树. 腹腔镜骶骨阴道固定术治疗重度子宫脱垂. 中国微创外科杂志 2014; 14: 603-607 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2014.07.009]
- 14 张爱凤, 胡玉玲, 杨国华. 改良阴式全子宫切除及前后壁修补术的临床探讨. 中国医学创新 2014; 11: 42-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2014.11.017]
- 15 孙红艳. 改良阴式子宫切除术121例临床分析. 人民军医 2016; 59: 1503-1504

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



《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)

早期含膳食纤维肠内营养对脑出血术后患者免疫功能及预后的影响

刘一宁

刘一宁, 天津市宁河区医院营养科 天津市 301500

刘一宁, 主治医师, 主要从事临床营养治疗方向的研究.

作者贡献分布: 刘一宁独立完成此文章.

通讯作者: 刘一宁, 主治医师, 301500, 天津市宁河区芦台镇沿河路23号, 天津市宁河区医院营养科, xxxxxxnshuone@163.com
电话: 022-69591218

收稿日期: 2017-11-03

修回日期: 2017-11-18

接受日期: 2017-11-26

在线出版日期: 2017-12-28

Effect of early dietary fiber-containing enteral nutrition on immune function and prognosis in patients with cerebral hemorrhage

Yi-Ning Liu

Yi-Ning Liu, Department of Nutrition, Hospital of Ninghe District, Tianjin 301500, China

Correspondence to: Yi-Ning Liu, Attending Physician, Department of Nutrition, Hospital of Ninghe District, 23 Yanhe Road, Lutai Town, Ninghe District, Tianjin 301500, China. xxxxxxnshuone@163.com

Received: 2017-11-03

Revised: 2017-11-18

Accepted: 2017-11-26

Published online: 2017-12-28

Abstract

AIM

To investigate the effect of early dietary fiber-containing enteral nutrition on the immune function and prognosis of patients with cerebral hemorrhage.

METHODS

One hundred and twenty patients who underwent surgery for cerebral hemorrhage at our hospital from February 2012 to February 2017 were randomly and equally divided into an observation group, which was given early dietary fiber-containing enteral nutrition, and a control group, which was given conventional enteral nutrition support. Immunoglobulins, lymphocyte count, percentage of CD4⁺ T cells, percentage of CD8⁺ T cells, CD4⁺/CD8⁺ ratio, postoperative complications, and Glasgow Outcome Scale (GOS) score at 6 months were compared between the two groups.

RESULTS

On the day after surgery, there was no significant difference in IgG, IgA, IgM, lymphocyte count, percentage of CD4⁺ T cells, percentage of CD8⁺ T cells, or CD4⁺/CD8⁺ ratio between the two groups ($P > 0.05$). Two weeks after operation, IgG, IgA, IgM, lymphocyte count, percentage of CD4⁺ T cells, and CD4⁺/CD8⁺ were significantly higher in the observation group than in the control group (17.19 ± 3.31 vs 11.82 ± 1.91 , 2.83 ± 0.76 vs 1.89 ± 0.63 , 4.08 ± 0.56 vs 2.52 ± 0.58 , 2.83 ± 0.53 vs 1.29 ± 0.29 , 47.56 ± 10.36 vs 32.09 ± 8.21 , 1.65 ± 0.41 vs 1.09 ± 0.06 , $P < 0.05$), while the percentage of CD8⁺ T cells in the observation group was significantly lower than that in the control group (26.03 ± 5.98 vs 29.31 ± 5.21 , $P < 0.05$). During hospitalization, the incidence of adverse reactions was significantly higher in the control group than in the observation group (66.67% vs 43.33% , $P < 0.05$). Six months after operation, the GOS score was significantly higher in the observation group than in the control group (4.09 ± 0.31 vs 3.11 ± 0.23 , $P < 0.05$).

CONCLUSION

Early dietary fiber-containing enteral nutrition in

patients with cerebral hemorrhage can significantly improve the immune status of patients, reduce the incidence of complications during hospitalization, and improve the prognosis of patients.

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

Key Words: Cerebral hemorrhage; Postoperative; Enteral nutrition; Dietary fiber; Immune function

Liu YN. Effect of early dietary fiber-containing enteral nutrition on immune function and prognosis in patients with cerebral hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(36): 3235-3240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3235.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3235>

摘要

目的

探讨在脑出血术后患者中早期应用含膳食纤维肠内营养, 对其免疫功能和预后的影响。

方法

选择的研究对象为在2012-02/2017-02期间, 天津市宁河区医院收治的行脑出血手术后的120例患者, 根据术后营养支持方案的不同分为给予含膳食纤维肠内营养支持的观察组, 和给予普通肠内营养支持的对照组, 每组均60例患者。然后将两组患者的免疫球蛋白、淋巴细胞数目、细胞因子CD4⁺、细胞因子CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值等免疫指标、术后并发症情况及6 mo后GOS评分等指标进行比较。

结果

在手术次日, 两组患者在免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgA、IgM、免疫细胞数目、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值等免疫指标上无明显差异, 不具有统计学意义($P>0.05$); 在术后2 wk, 观察组患者的IgG、IgA、IgM、免疫细胞数目、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值明显高于对照组(17.19 ± 3.31 vs 11.82 ± 1.91 、 2.83 ± 0.76 vs 1.89 ± 0.63 、 4.08 ± 0.56 vs 2.52 ± 0.58 、 2.83 ± 0.53 vs 1.29 ± 0.29 、 47.56 ± 10.36 vs 32.09 ± 8.21 、 1.65 ± 0.41 vs 1.09 ± 0.06), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者的CD8⁺明显低于对照组(26.03 ± 5.98 vs 29.31 ± 5.21), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 对照组患者住院期间的不良反应发生率显著高于观察组(66.67% vs 43.33%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 在术后6 mo, 观察组患者的GOS评分显著高于对照组(4.09 ± 0.31 vs 3.11 ± 0.23), 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

在脑出血术后患者中早期应用含膳食纤维的肠内营

养治疗方案, 能够显著改善患者的免疫状态, 减少住院期间并发症发生率, 改善患者预后。

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

关键词: 脑出血; 术后; 肠内营养; 膳食纤维; 免疫功能

核心提要: 高血压脑出血(hypertensive cerebral hemorrhage, HICH)手术后患者处于机体高代谢状态, 多伴有营养不良, 损害患者的免疫功能。本研究主要探讨在HICH手术后, 早期给予含膳食纤维的肠内营养支持方案, 对其免疫功能、手术后并发症以及预后的影响, 以期临床提供参考资料。

刘一宁. 早期含膳食纤维肠内营养对脑出血术后患者免疫功能及预后的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(36): 3235-3240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3235.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3235>

0 引言

高血压脑出血(hypertensive cerebral hemorrhage, HICH)是神经科急重症, 占全部脑卒中的20%-30%, 具有起病急骤、病情变化快、致残致死率高的特点, 给家庭和社会带来沉重的负担。对于高血压脑出血的治疗, 包括内科保守治疗和外科手术治疗, 对于出血量大、意识情况下降的HICH患者多需要行手术治疗, 挽救生命^[1]。HICH手术的患者多存在不同程度的意识障碍, 无法自主进食, 病程中因引起电解质紊乱、白蛋白下降、免疫功能降低, 从而增加患者的住院时间, 不利于患者的神经康复, 引起预后变差。据蒋永顺^[2]报道, HICH手术后患者处于机体高代谢状态, 多伴有营养不良, 损害患者的免疫功能。HICH手术后患者的营养支持方案也一直是神经科、营养科等临床医师共同关心、讨论的热点问题, 本研究主要探讨在HICH手术后, 早期给予含膳食纤维的肠内营养支持方案, 对其免疫功能、手术后并发症以及预后的影响, 以期临床提供参考资料, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2012-02/2017-02, 天津市宁河区医院收治的120例HICH患者, 对其临床资料进行回顾性分析, 上述患者均经过计算机断层扫描检查确诊, 符合高血压脑出血的诊断标准^[3], 均行开颅血肿清除+去骨瓣减压术, 均伴有意识障碍及神经功能缺损。排除以下情况: (1)肠梗阻、严重吸收不良等肠内营养并发症; (2)甲亢、糖尿病、肾功能不全等影

表 1 两组患者的一般情况比较 ($n = 6$, mean \pm SD)

分组	性别		年龄(岁)	出血量(mL)	GCS评分(分)
	男	女			
对照组	28	32	56.8 \pm 6.9	46.1 \pm 6.3	6.5 \pm 1.9
观察组	26	34	52.8 \pm 7.0	43.8 \pm 6.0	6.8 \pm 2.1
<i>P</i> 值	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05

GCS: 葡萄糖神经酰胺合成酶。

响营养、代谢疾病; (3)治疗期间应用化疗药物、糖皮质激素等免疫抑制剂; (4)住院3 wk内死亡的患者。上述患者对本研究均知情同意, 经天津市宁河区医院医学伦理委员会通过。根据营养支持方案不同分为给予含膳食纤维肠内营养支持的观察组, 和给予普通肠内营养支持的对照组, 每组均60例患者。在观察组患者中, 男性有26例, 女性有34例, 年龄在55-73岁之间, 患者平均年龄为52.8岁 \pm 7.0岁, 出血量在28-50 mL之间, 平均出血量为43.8 mL \pm 6.0 mL, 葡萄糖神经酰胺合成酶(glucosylceramide synthase, GCS)评分在3-10分之间, 平均评分为6.8分 \pm 2.1分; 在对照组患者中, 男性有28例, 女性有32例, 年龄在53-76岁之间, 患者平均年龄为56.8岁 \pm 6.9岁, 出血量在30-52 mL之间, 平均出血量46.1 mL \pm 6.3 mL, GCS评分在3-11分之间, 平均评分6.5分 \pm 1.9分。两组患者的性别、年龄、出血量、GCS评分等情况无明显差异, 具有可比性(表1)。

1.2 方法 手术后, 两组患者均给予常规治疗, 包括脱水降颅压、抑酸、止血等药物治疗。两组患者术后次日予以留置胃管补充营养, 对照组给予普通肠内营养: 百普力混悬液(江苏无锡纽迪希亚制药有限公司), 能量密度为1.0 kcal/mL, 匀速泵入, 当天泵入总量500 mL, 泵速30-50 mL/h, 次日泵入总量1000 mL, 泵速50-60 mL/h, 第3日泵入总量1500-2000 mL, 泵速80-1000 mL/h, 照此量持续2 wk为一个疗程; 观察组, 按照上述方案给予百普力混悬液, 并且每500 mL加入8 g复合膳食纤维, 可溶性膳食纤维: 不可溶性膳食纤维=1:2, 2 wk为一个疗程。

1.3 检测与观察内容 (1)使用酶联免疫吸附法检测两组患者的免疫球蛋白[免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgA、IgM]、流式细胞仪检测淋巴细胞数及西部因子(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值); (2)记录两组患者消化道反应、肺部感染、电解质紊乱等并发症情况; (3)6 mo后对两组患者进行随访, 使用GOS评分评价两组患者的预后: 5: 术后恢复较好; 4: 术后轻度残疾; 3: 术后重度残疾; 2: 术后轻度残疾; 1: 死亡。

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计

量资料用mean \pm SD表示, 采用 t 检验或 χ^2 检验对相关数据比较分析, 在本次研究中, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组组患者的性别、年龄、出血量、GCS评分等情况无明显差异, 无统计学意义, 具有可比性($P > 0.05$, 表1)。

2.2 两组患者免疫功能相关指标的比较 在手术次日, 两组患者在IgG、IgA、IgM、免疫细胞数目、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值等免疫指标上无明显差异, 不具有统计学意义($P > 0.05$); 在手术后2 wk, 观察组患者的IgG、IgA、IgM、免疫细胞数目、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值明显高于对照组(17.19 \pm 3.31 vs 11.82 \pm 1.91、2.83 \pm 0.76 vs 1.89 \pm 0.63、4.08 \pm 0.56 vs 2.52 \pm 0.58、2.83 \pm 0.53 vs 1.29 \pm 0.29、47.56 \pm 10.36 vs 32.09 \pm 8.21、1.65 \pm 0.41 vs 1.09 \pm 0.06), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的CD8⁺明显低于对照组(26.03 \pm 5.98 vs 29.31 \pm 5.21), 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。

2.3 两组患者住院期间不良反应发生情况的比较 对照组患者住院期间的不良反应发生率显著高于观察组(66.67% vs 43.33%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表3)。

2.4 6 mo后两组患者GOS评分的比较 在手术后6 mo, 观察组患者的GOS评分显著高于对照组(4.09 \pm 0.31 vs 3.11 \pm 0.23), 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表4)。

3 讨论

HICH时机体因应激反应而出现各种全身代谢变化, 表现为高分解代谢、高能量代谢、免疫功能低下、高糖血症等改变, 患者多同时伴有程度不同的意识障碍, 无法有意识的进食, 导致营养不良和机体免疫力的降低, 引起各类感染等并发症的出现, 使病情加重甚至引起死亡。在高颅压状态下, HICH患者多伴有胃肠蠕动功能低下, 易发生腹胀、呕吐等消化道不适反应^[4]。HICH术后患者均伴有程度不同的缺氧, 胃肠道黏膜会发生

表 2 两组患者免疫功能相关指标的比较 ($n = 6$, mean \pm SD)

检测指标	对照组		观察组	
	手术次日	手术后2 wk	手术次日	手术后2 wk
IgG(mg/mL)	14.31 \pm 2.18	11.82 \pm 1.91	14.56 \pm 2.26	17.19 \pm 3.31 ^a
IgA(mg/mL)	2.35 \pm 0.78	1.89 \pm 0.63	2.41 \pm 0.85	2.83 \pm 0.76 ^a
IgM(mg/mL)	2.91 \pm 0.69	2.52 \pm 0.58	2.86 \pm 0.67	4.08 \pm 0.56 ^a
淋巴细胞数(10^9 /L)	2.63 \pm 0.38	1.29 \pm 0.29	2.59 \pm 0.41	2.83 \pm 0.53 ^a
CD4 ⁺ (%)	44.58 \pm 9.81	32.09 \pm 8.21	45.01 \pm 9.77	47.56 \pm 10.36 ^a
CD8 ⁺ (%)	25.61 \pm 6.31	29.31 \pm 5.21	26.03 \pm 5.98	21.85 \pm 6.08 ^a
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	1.26 \pm 0.08	1.09 \pm 0.06	1.31 \pm 0.12	1.65 \pm 0.41 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组手术后2 wk, IgG: 免疫球蛋白G; IgA: 免疫球蛋白A; IgM: 免疫球蛋白M.表 3 两组患者住院期间不良反应发生情况的比较 ($n = 60$)

分组	消化道症状	肺部感染	电解质紊乱	不良反应发生例数
对照组	19	11	10	40 (66.67)
观察组	13	7	6	26 (43.33)
χ^2 值	5.69			
P 值	<0.05			

表 4 6 mo后两组患者GOS评分的比较 ($n = 60$, mean \pm SD, 分)

分组	GOS评分
对照组	3.11 \pm 0.23
观察组	4.09 \pm 0.31
t 值	19.66
P 值	<0.05

低氧肿胀, 临床中常有患者因胃内容物反流、高颅压所致呕吐而引起误吸, 加上咳嗽、吞咽等生理反射存在障碍, 极易引起吸入性肺炎的发生, 延长患者住院时间, 影响患者预后^[5]. 据陈伟等^[6]报道, HICH患者住院期间多存在营养不良, 其程度和特点与其疾病严重程度相关, 因而认为早期应进行肠内营养支持, 早期合理、充分的营养支持方案能够为HICH患者术后各脏器功能提供能量支持, 是患者康复的重要条件.

在HICH术后患者中进行营养支持的目的主要为在早期供应充分热量及蛋白质, 降低病程中发生负氮平衡的几率, 改善细胞代谢状态, 为组织器官的正常功能提供支持, 改善免疫系统功能^[7]. 除了消化和吸收功能之外, 人体肠道在肠源性代谢、感染和免疫功能方面均发挥着有重要作用^[8]. 据杨婕等^[9]报道, 早期对HICH术后患者进行肠内营养, 能够为胃肠黏膜屏障提供保护, 维持其完整性, 还能够促进胃肠道蠕动, 改善胃肠道血流灌注, 预防胃肠黏膜萎缩, 进而改善胃肠道

局部及全身免疫状态, 降低患者住院期间肺部感染等并发症的发生率, 促进患者康复, 改善预后, 而普通的肠内营养支持方案, 并不能显著改善患者的免疫抑制状态.

在普通肠内营养中加入膳食纤维具有很好的效果, 能够显著改善危重患者的免疫功能状态, 减少住院期间的并发症发生率, 进而改善患者的预后^[10]. 据陈亨等^[11]报道, 膳食纤维对肠道微生态有调节作用, 改善肠道功能; 膳食纤维还能够保护肠黏膜屏障, 维持其完整性, 避免细菌及内毒素易位的发生. 膳食纤维指的是提取于植物中的木质素和多糖总和, 小肠中的消化酶无法将其水解, 包括果胶类、纤维素、半纤维素物质. 根据其水溶性的特点将其分为可溶性膳食纤维(soluble dietary fiber, SDF)和不可溶性膳食纤维(insoluble dietary fiber, IDF)^[12,13], 在结肠内厌氧菌将SDF分解代谢, 产生维生素k、维生素B12及短链脂肪酸, 而短链脂肪酸能够被肠道黏膜吸收, 一方面可以加速受损肠黏膜的修复^[14], 另一方面通过促进激肽类激素的分泌来刺激肠黏膜细胞的生长; IDF能够直接刺激肠道蠕动, 促进肠黏膜细胞增殖和黏膜生长, 对肠内菌群平衡具有维持作用, 促进消化液分泌, 避免肠黏膜萎缩^[15,16].

本次研究中, 我们对常规所用的百普力混悬液中加入膳食纤维, 将其作为观察组, 通过与单纯使用百普力进行肠内营养支持的对照组进行比较; 我们发

现在IgG、IgA、IgM、CD4⁺等表达水平上, 对照组术后2 wk较手术次日降低. CD8⁺表达水平上: 对照组术后2 wk较手术次日升高. CD4⁺/CD8⁺比值: 对照组术后2 wk也呈现明显下降的情况. 我们分析在脑出血术后多存在营养供给不足、长期卧床等情况, 引起患者营养不良及免疫功能紊乱. 因此需要有效的营养支持方案来改善患者的免疫紊乱情况. 在手术次日, 两组患者在IgG、IgA、IgM、免疫细胞数目、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值等免疫指标上无明显差异, 不具有统计学意义($P>0.05$); 在手术后2 wk, 观察组患者的IgG、IgA、IgM、免疫细胞数目、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值等指标均高于对照组, CD8⁺低于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 可见使用含膳食纤维的肠内营养能够显著改善患者的免疫状态. 我们进一步比较了两组患者住院期间发生的不良反应情况和预后情况, 对照组患者住院期间的不良反应发生率为66.67%, 显著高于观察组的43.33%, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 在手术后6 mo, 观察组患者的GOS评分显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 可见观察组患者的并发症发生率显著低于对照组, 预后显著优于对照组, 早期含膳食纤维肠内营养能够改善患者的预后.

总之, 在脑出血术后患者中早期应用含膳食纤维的肠内营养治疗方案, 能够显著改善患者的免疫状态, 减少住院期间并发症发生率, 改善患者预后.

文章亮点

实验背景

高血压脑出血(hypertensive cerebral hemorrhage, HICH)是神经科急重症, 占全部脑卒中的20%-30%, 具有起病急骤、病情变化快、致残致死率高的特点, 给家庭和社会带来沉重的负担. HICH手术的患者多存在不同程度的意识障碍, 无法自主进食, 病程中因引起电解质紊乱、白蛋白下降、免疫功能降低, 从而增加患者的住院时间, 不利于患者的神经康复, 引起预后变差.

实验动机

本研究主要探讨在HICH手术后, 早期给予含膳食纤维的肠内营养支持方案, 对其免疫功能、手术后并发症以及预后的影响, 以期临床提供参考资料.

实验目标

观察早期应用含膳食纤维的肠内营养治疗方案对脑出血术后患者免疫功能的影响, 为其营养支持方案提供更多的选择.

实验方法

通过对20012-02/2017-02天津市宁河区医院收治的120例行开颅血肿清除+去骨瓣减压术的HICH患者的临床资料进行回顾性分析, 观察早期应用含膳食纤维的肠内营养治疗方案的应用价值.

实验结果

本实验研究结果表明早期应用含膳食纤维的肠内营养治疗方案能够改善患者的免疫功能, 改善其预后.

实验结论

本研究发现使用含膳食纤维的肠内营养能够显著改善脑出血术后患者的免疫状态, 降低手术后并发症发生率, 改善患者远期预后, 为脑出血术后患者的营养支持方案提供更多选择.

展望前景

脑出血术后患者中增加膳食纤维可改善患者的免疫水平以及改善预后, 此研究为临床上改善脑出血患者的预后提供了一种较好的肠内营养方法, 具有一定临床实践意义.

4 参考文献

- 王鹤, 郑兆聪, 陈宏颀. 高血压脑出血早期血肿扩大的预测指标及防治手段. 中华神经医学杂志 2014; 13: 1074-1077 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2014.10.025]
- 蒋永顺. 早期肠内营养对高血压脑出血术后患者消化道并发症的影响. 中国实用医药 2015; 10: 97-98 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.29.069]
- 张福征, 王才永, 张磊, 柳成荫, 王硕. 神经内镜与开颅手术治疗高血压脑出血的疗效比较. 中华神经外科杂志 2015; 31: 19-21 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2015.01.005]
- 袁继美. 生态营养在高血压脑出血术后患者中的应用效果. 中国实用护理杂志 2017; 33: 1306-1309 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2017.17.007]
- Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2015; 46: 2032-2060 [PMID: 26022637 DOI: 10.1161/STR.0000000000000069]
- 陈伟, 王朝琴, 黄宗谭, 郭大芬, 雷丹, 姚声涛. 两种营养评价方法在老年脑出血患者营养筛查中的应用. 中华老年医学杂志 2016; 35: 820-823 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.08.006]
- Brouwers HB, Battey TW, Musial HH, Ciura VA, Falcone GJ, Ayres AM, Vashkevich A, Schwab K, Viswanathan A, Anderson CD, Greenberg SM, Pomerantz SR, Ortiz CJ, Goldstein JN, Gonzalez RG, Rosand J, Romero JM. Rate of Contrast Extravasation on Computed Tomographic Angiography Predicts Hematoma Expansion and Mortality in

- Primary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2015; 46: 2498-2503 [PMID: 26243220 DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009659]
- 8 马君芳, 张玉琴, 陈若琨. 高血压脑出血患者术后早期临床营养的治疗与护理. *中国实用神经疾病杂志* 2016; 19: 120-122 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.21.075]
- 9 杨婕, 王昆鹏, 王广, 周路琦, 闫丽娜. 脑出血患者术后实施不同肠内营养治疗效果的荟萃分析. *东南大学学报(医学版)* 2017; 36: 394-398 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2017.03.018]
- 10 赵金霞. 早期肠内营养预防脑出血术后应激性溃疡的临床研究. *中西医结合心脑血管病杂志* 2015; 13: 121-122 [DOI: 10.3969/j.issn.16721349.2015.01.050]
- 11 陈亨, 许红霞, 孙海岚. 膳食纤维对肠动力障碍改善作用的研究进展. *肠外与肠内营养* 2017; 24: 122-126 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2017.02.016]
- 12 Koecher KJ, Thomas W, Slavin JL. Healthy subjects experience bowel changes on enteral diets: addition of a fiber blend attenuates stool weight and gut bacteria decreases without changes in gas. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 337-343 [PMID: 24233256 DOI: 10.1177/0148607113510523]
- 13 孙巧真. 肠内营养支持对老年脑出血患者血糖及免疫功能的影响. *中国实用神经疾病杂志* 2016; 19: 102-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.10.066]
- 14 周松, 刘永刚, 张国祥, 曾晶, 刘朝晖, 刘全中, 李芳君. 不同膳食纤维含量的肠内营养液对应激性高血糖患者血清蛋白的影响. *医药导报* 2017; 36: 897-901 [DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.08.013]
- 15 Declercq D, Van Biervliet S, Robberecht E. Nutrition and pancreatic enzyme intake in patients with cystic fibrosis with distal intestinal obstruction syndrome. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 134-137 [PMID: 25288253 DOI: 10.1177/0884533614551838]
- 16 赵永华, 杨开敏, 贾秀艳, 晁怀宇, 孟伟. 早期应用含膳食纤维的肠内营养与全肠外营养对重型颅脑损伤患者肠黏膜屏障的影响比较. *实用医学杂志* 2013; 29: 3508-3510 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.21.023]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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

动态心电图在消化性溃疡患者中的临床应用与护理的作用

毕伟轩

毕伟轩, 天津医科大学第二医院 天津市 300200

毕伟轩, 主管护师, 主要从事护理动态心电图方向的研究.

作者贡献分布: 此研究经费与设计由毕伟轩提供; 研究过程、数据分析及论文写作均由毕伟轩独立完成.

通讯作者: 毕伟轩, 主管护师, 300200, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院. biweixuan8@163.com

收稿日期: 2017-10-07

修回日期: 2017-11-12

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-28

Clinical application of dynamic electrocardiogram in patients with peptic ulcer: Impact of systematic nursing intervention

Wei-Xuan Bi

Wei-Xuan Bi, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300200, China

Correspondence to: Wei-Xuan Bi, Nurse-in-Charge, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Avenue, Hexi District, Tianjin 300200, China. biweixuan8@163.com

Received: 2017-10-07

Revised: 2017-11-12

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-28

Abstract

AIM

To explore the clinical significance of dynamic electrocardiogram (ECG) heart rate variability in patients with peptic ulcer (PU) and the effect of systematic nursing intervention on dynamic ECG.

METHODS

One hundred and twenty-eight subjects were enrolled at the Second Hospital of Tianjin Medical University from July 2016 to July 2017, including 64 patients with PU (experimental group) and 64 healthy volunteers (control group). The control group was given conventional nursing, and the experimental group was given systematic nursing intervention. All subjects underwent dynamic ECG monitoring. The time domain index and frequency index of heart rate variability were statistically analyzed. The incidence of ECG artefacts and patient satisfaction were also analyzed.

RESULTS

The standard deviation of NN intervals, standard deviation of average NN intervals, and low frequency (LF) were lower in the experimental group than in the control group ($124.5 \text{ ms} \pm 8.3 \text{ ms}$ vs $130.3 \text{ ms} \pm 7.2 \text{ ms}$, $109.2 \text{ ms} \pm 7.4 \text{ ms}$ vs $128.4 \text{ ms} \pm 8.9 \text{ ms}$, $122.4 \text{ ms/Hz} \pm 9.5 \text{ ms/Hz}$ vs $136.3 \text{ ms} \pm 10.6 \text{ ms}$), but the differences were not significant ($P > 0.05$). The root mean square of successive differences, the proportion derived by dividing NN50 by the total number of NN intervals, high frequency (HF), and LF/HF, which reflect changes in parasympathetic tone, differed significantly between the experimental group and the control group ($45.8 \text{ ms} \pm 8.7 \text{ ms}$ vs $25.8 \text{ ms} \pm 12.3 \text{ ms}$, 13.5 ± 4.9 vs 10.9 ± 4.3 , $93.5 \text{ ms/Hz} \pm 8.3 \text{ ms/Hz}$ vs $71.3 \text{ ms/Hz} \pm 9.5 \text{ ms/Hz}$, 0.7 ± 1.4 vs 1.6 ± 3.1 , $P < 0.05$). The incidence of ECG artefacts was significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$), while the rate of satisfaction to nursing was significantly higher in the experimental group (90.6% vs 60.9% , $P < 0.05$).

CONCLUSION

Systematic care intervention can reduce the incidence of ECG artefacts, improve patient satisfaction, and

ensure the accuracy and effectiveness of dynamic ECG monitoring.

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

Key Words: Peptic ulcer; Dynamic electrocardiogram; Systematic nursing intervention; Heart rate variability

Bi WX. Clinical application of dynamic electrocardiogram in patients with peptic ulcer: Impact of systematic nursing intervention. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(36): 3241-3247 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3241.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i36.3241>

摘要

目的

探讨消化性溃疡(peptic ulcer, PU)患者动态心电图(electrocardiogram, ECG)心率变异性的临床意义及系统化护理干预在动态ECG中应用的效果。

方法

采用方便取样的方法, 选取2016-07/2017-07在天津医科大学第二医院行健康体检的患者128例, 其中PU患者64例作为试验组, 另选64例体检健康的患者作为对照组, 对照组采用常规动态ECG护理, 试验组采用系统化护理干预, 对所有体检的患者行24 h动态ECG检测, 将各组心率变异率的时域指标与频率指标进行统计学分析, 并分析两组患者ECG伪差发生率及患者满意度。

结果

试验组SDNN、SDANN、低频功率(low frequency, LF)得分均低于对照组($124.5 \text{ ms} \pm 8.3 \text{ ms}$ vs $130.3 \text{ ms} \pm 7.2 \text{ ms}$ 、 $109.2 \text{ ms} \pm 7.4 \text{ ms}$ vs $128.4 \text{ ms} \pm 8.9 \text{ ms}$ 、 $122.4 \text{ ms/Hz} \pm 9.5 \text{ ms/Hz}$ vs $136.3 \text{ ms/Hz} \pm 10.6 \text{ ms/Hz}$), 差异无显著性($P > 0.05$)。试验组反映副交感神经张力改变的rMSSD、PNN50、高频功率(high frequency, HF)得分均高于对照组($45.8 \text{ ms} \pm 8.7 \text{ ms}$ vs $25.8 \text{ ms} \pm 12.3 \text{ ms}$ 、 13.5 ± 4.9 vs 10.9 ± 4.3 、 $93.5 \text{ ms/Hz} \pm 8.3 \text{ ms/Hz}$ vs $71.3 \text{ ms/Hz} \pm 9.5 \text{ ms/Hz}$), LF/HF为 0.7 ± 1.4 vs 1.6 ± 3.1 , 差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组ECG明显伪差为5例, 发生率为7.8%, 伪差发生率明显低于对照组, 试验组非常满意患者44例, 不满意患者0例, 护理满意度明显高于对照组患者(90.6% vs 60.9%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

给予患者系统化的护理干预能够降低ECG伪差发生率, 同时提高患者护理满意度, 保证动态ECG监测的

准确性与有效性, 值得在临床应用。

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

关键词: 消化性溃疡; 动态心电图; 系统化护理干预; 心率变异性

核心提要: 监测消化性溃疡患者可以有效反映自主神经功能的改变, 对临床诊断与治疗有指导意义。系统化护理干预在动态心电图(electrocardiogram, ECG)中应用能够降低ECG伪差发生率, 提高患者的护理满意度, 临床应用效果满意, 值得推广。

毕伟轩. 动态心电图在消化性溃疡患者中的临床应用与护理的作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(36): 3241-3247 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3241.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i36.3241>

0 引言

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)是世界性、全球性的消化性系统疾病, 虽然在不同国家、不同地区的发病率不尽相同, 但都是高发性疾病。据统计, PU患病率高达5%-10%, 平均每10个人中就有1人患过PU^[1]。研究发现, PU的发病机制复杂, 与多方面因素有关, 治疗方法也多种多样。有文献报道^[2], 其发病机制可能与自主神经功能紊乱密切相关。心率变异性(heart rate variability, HRV)^[3]是检测心脏植物神经功能及自主神经功能的无创性方法, 是衡量自主神经功能的定量指标, 常用于心血管疾病的自主神经功能研究, 用于PU患者的研究尚不多见。动态心电图(electrocardiogram, ECG)需要监测24 h, 对检测过程中的护理尤为重要, 本文通过系统化的护理干预应用动态ECG的PU患者, 并分析其HRV与PU发生的关系, 以指导临床的诊断与治疗。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-07/2017-07来天津医科大学第二医院行健康体检的患者128例, 其中PU患者64例作为试验组, 男34例, 女30例, 年龄46-75岁, 平均年龄54.1岁 \pm 6.0岁; 对照组男36例, 女28例, 年龄44-76岁, 平均年龄50.4岁 \pm 7.3岁。两组患者在性别、年龄、婚姻、教育程度、居住地、家庭收入等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 均符合PU胃镜检查的诊断标准^[4], 获得知情同意, 并签订知情同意书; 具有一定的文化程度。排除标准: 经电子胃镜检查排除胃

表 1 患者基本信息表 n (%)

分组	试验组	对照组
性别		
男	34 (53.1)	36 (56.3)
女	30 (46.9)	28 (43.7)
年龄(岁)		
<60	40 (62.5)	30 (46.9)
≥60	24 (37.5)	34 (53.1)
婚姻		
已婚	41 (64.1)	46 (71.9)
未婚	8 (12.5)	10 (15.6)
其他	15 (23.4)	8 (12.5)
教育程度		
初中及以下	14 (21.9)	13 (20.3)
高中和中专	22 (34.4)	25 (39.1)
大专及以上	28 (43.7)	26 (40.6)
居住地		
城市	39 (60.9)	34 (53.1)
农村	25 (39.1)	30 (46.9)
家庭收入(元)		
<3000	35 (54.7)	37 (57.8)
≥3000	29 (45.3)	27 (42.2)

肠道肿瘤、糖尿病、高脂血症、排除心血管疾病、甲状腺功能亢进症疾病。

1.2.2 动态ECG检测: 所有研究对象在做动态ECG检查前停用 β 阻滞剂和抗胆碱能药物,并禁饮咖啡、酒精、茶等对自主神经功能有影响的药物和食物。采用美国DMS公司300-4型动态ECG记录仪,记录其24 h动态ECG数据。

1.2.3 系统化护理干预措施: 对照组给予常规护理,包括皮肤准备,做ECG前一晚进行局部皮肤清洁工作,胸毛多者需先备皮再清洁皮肤;黏贴电极片前用75%的酒精擦拭局部皮肤,在做ECG前,护理人员对患者进行相关知识的宣教,并向每1例患者发放宣教手册。试验组在常规护理的基础上实施系统化护理干预:(1)强化皮肤护理:告知患者检查前1 d要洗澡,清洁皮肤并且去掉更多的油脂,有利于电极片的黏合;嘱患者在动态ECG检查期间穿宽松的棉质衣服,预防出汗使电极片脱落或静电干扰出现伪差;胸部皮肤粗糙或者剃毛患者,用细砂纸从4个方向轻擦皮肤1-2次,保证皮肤与电极片接触良好;严禁抓挠贴电极片的部位,对胶布过敏者用防过敏黏膏^[4];(2)个体化健康指导:护士通过查阅病例来了解患者ECG、心肌酶等异常化验指标,并根据患者的病情和用药情况及治疗,向患者和家属进行一对一的讲解监测的目的,并进行个体化宣教指导,包括检测的方法和过程,以及检测过程中的注意事项,告

知患者监测当日不能洗澡,避免出汗,防止出汗多引起电极片脱落,如发现电极片、电极扣脱落应立即来院咨询,决定是否重新佩戴;告知患者晚上临睡时检查一下导联线的扣有无从电极片掉下,若发现掉下及时扣上;避免接近强力电源、磁场及放射线场所;告知患者监测期间避免做扩胸运动、举重、电脉冲治疗和电针治疗,在做较大体力活动如上楼时,尽量不做耸肩及左肩胛或举上臂动作,以减少肌电干扰^[5];(3)心理护理:大部分患者会担心检查会造成身体不适,同时也会担心检查出问题,因此心理上会有精神紧张、忧虑甚至恐惧。护士针对其不同的心理状态,给予解释、安慰等措施,消除其不良心理,使检查顺利进行。试验流程图如图1。

1.2.4 评价指标: (1)心率变异率.时域指标:(a)SDNN: 24 h内全部正常窦性心搏R-R间期的标准差;(b)rMSSD: 全程两个相邻R-R间期之差的均方根值;(c)SDANN: 全程每5 min正常窦性心搏R-R间期平均值的标准差;(d)PNN50: 相邻正常R-R间期的差值 ≥ 50 ms占全程窦性心搏数的比例。频域指标:(a)超低频功率: 0.003-0.04 Hz;(b)低频功率(low frequency, LF): 0.04-0.15 Hz;(c)高频功率(high frequency, HF): 0.12-0.4 Hz;(d)低频高频比值LF/HF^[6];(2)ECG伪差发生率.采用卢喜烈主编《动态心电图》第1版制定的标准统计患者ECG的伪差类型,其中包括基线漂移、肌电干扰、伪心律失常、伪ST-T、记录中断^[7]。

1.2.5 患者满意度调查: 动态ECG记录结束时,向患者发放对护理工作满意度调查问卷,主要包括护理工作者的服务态度、业务能力、疑难解答、健康指导等,其中非常满意得分为90分以上,满意为80-90分,一般为60-80分,不满意为60分以下。总满意度=(非常满意例数+满意例数)/总例数 $\times 100\%$ 。问卷Chronbach's α 系数为0.88^[8]。

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件对数据进行统计分析,计量资料用mean \pm SD表示,组间方差齐时采用两独立样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。按 $\alpha = 0.05$ 的检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者HRV测定值比较 试验组SDNN、SDANN、LF得分均低于对照组(124.5 ms \pm 8.3 ms vs 130.3 ms \pm 7.2 ms、109.2 ms \pm 7.4 ms vs 128.4 ms \pm 8.9 ms、122.4 ms/Hz \pm 9.5 ms/Hz vs 136.3 ms/Hz \pm 10.6 ms/Hz),差异无显著性($P > 0.05$)。试验组反映副交感神经张力改变的rMSSD、PNN50、HF得分均高于对照组(45.8 ms

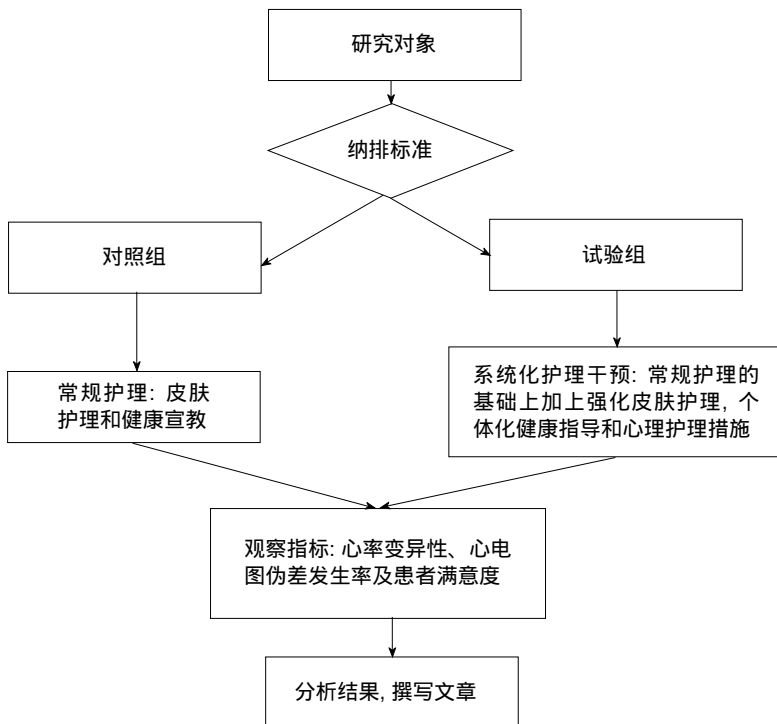


图 1 试验流程图.

$\pm 8.7 \text{ ms}$ vs $25.8 \text{ ms} \pm 12.3 \text{ ms}$ 、 13.5 ± 4.9 vs 10.9 ± 4.3 、 $93.5 \text{ ms/Hz} \pm 8.3 \text{ ms/Hz}$ vs $71.3 \text{ ms/Hz} \pm 9.5 \text{ ms/Hz}$), LF/HF为 0.7 ± 1.4 vs 1.6 ± 3.1 , 与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2).

2.2 两组患者ECG伪差发生率的比较 试验组ECG明显伪差患者为5例, 对照组ECG明显伪差患者为18例, 试验组伪差发生率明显低于对照组(7.8% vs 28.1%), 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表3).

2.3 两组患者满意度结果比较 试验组非常满意患者44例, 不满意患者0例, 护理满意度明显高于对照组患者(90.6% vs 60.9%), 数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$, 表4).

3 讨论

3.1 动态ECG护理的临床意义 动态ECG是临床上的无创心血管疾病诊断手段之一, 其可提供受检患者24 h的动态心电图活动信号, 并且具有可随身携带、无创、方便灵活等特点, 在临床应用广泛, 因此对动态ECG检测过程中的护理十分重要. 动态ECG会受外界因素干扰而产生伪差, 如操作不当、患者因素、其他因素等, 又因为动态ECG的检查时间较长, 故在检查过程中容易受干扰因素干扰而影响检查结果, 从而降低诊断准确性. 因此, 护理人员应提供护理干预来提高动态ECG检查结果的真实性和有效性, 有研究^[5]显示, 采取个体化健康指导可以使患者在整个检测过程中积极主动配

合, 可使检测结果更加准确、详尽. 周艳萍等^[7]研究发现, 强化皮肤护理干预, 降低了动态ECG伪差和皮肤不适的发生率. 本研究结果显示, 试验组动态ECG伪差发生率明显低于对照组, 护理满意度明显高于对照组, 差异有统计学意义, 本研究在常规护理的基础上加上强化皮肤护理、个体化健康指导及心理护理, 增加患者对检查目的及过程的知晓程度, 降低患者的心理负担, 积极配合检查, 更加注意日常活动中的注意事项, 研究结果表明系统化护理干预能够降低ECG伪差的发生率, 同时提高患者的满意度, 这与朝艳玲等^[9]接受动态ECG检查的患者实施综合优质服务可提高检查的准确性, 降低不良事件的发生率, 提高护理满意率研究结果一致.

在临床研究和工作中, 通过加强护理人员培训、强化局部皮肤护理、提供个体化健康教育及心理护理等系统化护理干预措施, 能够有效降低ECG伪差的发生率, 提高检查结果的有效性与真实性, 并且提高医生的分析速度与诊断的真实性, 比较方便地动态观察ECG HRV, 对PU治疗可能有一定指导价值, 对疾病演变过程的观察也可能有一定作用, 便于及早采取防治措施.

3.2 HRV的监测价值 HRV正成为无创心电学研究的热点, HRV是衡量自主神经功能活性以及定量评估交感神经与副交感神经活性的无创性定量指标, 以往常用于评价心血管疾病的病情及预防, 是用于预测心脏性

表 2 两组患者心率变异性测定值

HRV	对照组	试验组	t值	P值
SDNN(ms)	130.3±7.2	124.5±8.3	4.2	>0.05
SDANN(ms)	128.4±8.9	109.2±7.4	13.3	>0.05
rMSSD(ms)	25.8±12.3	45.8±8.7	10.6	<0.05
PNN50	10.9±4.3	13.5±4.9	3.1	<0.01
LF(ms/Hz)	136.3±10.6	122.4±9.5	7.8	>0.05
HF(ms/Hz)	71.3±9.5	93.5±8.3	14.1	<0.05
LF/HF	1.6±3.1	0.7±1.4	2.1	<0.05

HRV: 心率变异性; SDNN: 24 h内全部正常窦性心搏R-R间期的标准差; SDANN: 全程每5 min正常窦性心搏R-R间期平均值的标准差; rMSSD: 全程两个相邻R-R间期之差的均方根值; PNN50: 相邻正常R-R间期的差值≥50 ms占全程窦性心搏数的比例; LF: 低频功率; HF: 高频功率.

表 3 两组患者心电图伪差发生率比较 (n = 64)

分组	基线漂移	肌电干扰	伪心律失常	伪ST-T	记录中断	合计
对照组	5	4	4	3	2	18 (28.1)
试验组	2	0	2	1	0	5 (7.8)
χ^2 值						8.957
P值						0.003

表 4 两组患者满意度结果比较 (n = 64)

分组	非常满意	满意	一般	不满意	满意度 n (%)
试验组	44	14	6	0	57 (90.6)
对照组	24	15	20	5	39 (60.9)
Z值					4.106
P值					<0.001

猝死和心律失常性事件的一个有价值的指标^[10-12]. 目前, 随着多种疾病发病机制中存在自主神经功能紊乱, HRV的用途愈加广泛, 用于多种疾病的预防、治疗和预后判断^[13]. 消化系统与心血管系统均由自主神经系统支配, 因此, 某一系统病灶刺激或功能障碍, 均反射性地影响另一系统. 脊髓为联系二者的反射弧, 迷走神经张力增高可使冠状动脉收缩, 减少冠状动脉血流量^[14]. 文献^[15]认为, 胃肠运动是在中枢神经系统, 自主神经系统和肠神经及脑肠轴系统共同参与下进行的, 自主神经本身的损害以及张力的变化都可能影响胃肠的功能, 同时自主神经功能改变与胃电节律紊乱有密切关系, 自主神经系统活动既可以提高胃肠道敏感性, 也可以抑制胃肠功能. 自主神经功能紊乱极易导致胃肠道调节功能的紊乱, 导致胃肠道疾病的发生, 因此, 自主神经功能紊乱可能会导致溃疡的发生, 监测HRV可以了解PU患者的自主神经功能, 从而更好得

指导临床诊断与治疗.

3.3 PU患者HRV特点分析 分析研究结果发现, 试验组患者和对照组间HRV改变, 对照组SDNN、SDANN、LF与试验组比较差异无显著性($P>0.05$). 反映副交感神经张力改变的rMSSD、PNN50、HF、LF/HF, 试验组与对照组比较差异有显著性($P<0.05$), 研究结果表明, PU患者HRV表现主要是迷走神经张力增加, 这与文献^[16]记载的胆碱能神经张力增加是溃疡病重要发病机制相一致. 有研究^[17]表明, 在PU的发病机制中, 副交感神经张力增强促使胃酸分泌增强, 胃肠活动增加, 而交感神经张力增强则使胃肠道血管收缩, 胃肠道供血不足, 细胞代谢黏膜缺血坏死, 促使消化道溃疡的形成. 这与本研究所示的结果一致, 该结果可以表明自主神经功能紊乱在消化道溃疡成因中的作用, 说明HRV的监测在PU患者中应用的作用及分析的可靠性. 临床上在治疗PU时, 可监测HRV, 根据患者自主神经改变

的结果来指导临床用药,以调整自主神经功能异常,从而缩短治疗疗程,提高患者的生活质量及幸福感。

总之,PU患者副交感神经张力改变是PU发生的重要原因,监测HRV可以有效反映自主神经功能的改变,对临床诊断与治疗有指导意义。同时在常规护理的基础上加上强化皮肤护理、个体化健康指导及心理护理这项系统化护理干预措施,在动态ECG中应用能够降低ECG伪差发生率,提高患者的护理满意度,临床应用效果满意,值得在临床中应用推广。

文章亮点

背景资料

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)患病率高达5%-10%,平均每10个人中就有1人患过PU。研究发现,PU的发病机制复杂,有文献报道,其发病机制可能与自主神经功能紊乱密切相关。心率变异性是检测心脏植物神经功能及自主神经功能的无创性方法,是衡量自主神经功能的定量指标,常用于心血管疾病的自主神经功能研究,用于PU患者的研究尚不多见。动态心电图(electrocardiogram, ECG)需要监测24 h,对检测过程中的护理尤为重要,因此如何降低检测过程中ECG的伪差发生率,提高患者的满意度是医护人员关注的焦点。

研发前沿

PU患病率高,早期诊断对临床指导意义重大,动态ECG常用于心血管疾病的研究,用于PU患者的研究尚不多见,减少动态ECG应用的伪差发生率是亟待解决的问题。

相关报道

有研究报道接受动态ECG检查的患者实施综合优质服务可提高检查的准确性,降低不良事件的发生率,提高护理满意率。

创新盘点

本次研究将动态ECG应用于PU患者,并分析其心存变异率,在研究过程中试验组患者除常规护理外给进行系统化护理干预,对照组患者仅进行常规护理,分析两组患者ECG伪差发生率及满意度,在以往的文章中少见此研究方向,具有一定的创新性。

应用要点

监测24 h动态ECG时,采取系统化干预措施能够增加患者对检查目的及过程的知晓程度,降低患者的心理负担,积极配合检查,更加注意日常活动中的注意事

项,从而降低ECG伪差的发生率,提高检测的准确性,同时提高患者的满意度,值得在临床中推广应用。

名词解释

心率变异性:检测心脏植物神经功能及自主神经功能的无创性方法,是衡量自主神经功能的定量指标。

同行评价

本文研究内容新颖,视角独特,实验设计严谨,符合伦理要求,能够将ECG的客观指标与患者主观感受相联系,研究的数据能够充分体现出研究的结论,研究的结论能够为临床实践提供非常好的指导价值。

同行评议者

宋艳燕,副主任护师,哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区;王春英,副主任护师,山东省肿瘤医院外三病区;王红,副主任护师,昆明医科大学第一附属医院消化内科

4 参考文献

- 1 杨艺,孟宪生. 消化性溃疡的研究进展. 世界中医药 2017; 12: 951-955 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.04.062]
- 2 Ke MY. How to recognize and manage functional gastrointestinal disorders with concomitant psychological disorder. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2012; 92: 2233-2234 [PMID: 23158479 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.32.001]
- 3 都渝. CHF患者NT-proBNP水平和心率变异性与心功能的相关性探讨. *河北医学* 2014; 20: 1298-1300 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2014.08.022]
- 4 袁益敏. 强化皮肤护理在降低动态心电图伪差和皮肤不适反应中的影响. *大家健康* 2013; 7: 164-165
- 5 金鄂,杨春. 个体化健康指导在动态心电图检查患者中的应用. *现代中西医结合杂志* 2011; 20: 3748-3749
- 6 何超,洪小飞. 老年功能性消化不良患者心率变异性分析的临床意义. *中国中西医结合消化杂志* 2015; 23: 260-263 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2015.04.10]
- 7 周艳萍,吴丽萍,郑名芳. 强化皮肤护理在降低动态心电图伪差和皮肤不适反应中的应用. *护理学报* 2012; 19: 68-69 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2012.08.025]
- 8 刘燕,刘华英. 运用医护一体化模式提高护士临床科研能力的实践与效果. *护理管理杂志* 2011; 11: 273-274
- 9 朝艳玲,曾辉,王宏川,孙秀才. 护理干预对降低冠心病患者动态心电图伪差的影响. *齐鲁护理杂志* 2014; 20: 65-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2014.15.031]
- 10 何萍. 影响功能性消化不良的危险因素分析. *中国现代医生* 2013; 51: 147-148
- 11 闫立敏,王岩,栗玉彬,冯萍,韩艳华,李秋颖,张柳. 大株红景天注射液对老年不稳定型心绞痛患者QT离散度和心率变异性的影响. *中国老年学杂志* 2014; 9: 2418-2419 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.09.050]
- 12 周建华,吴慧慧,许大国. 高血压合并冠心病患者心率减慢与心率变异性的相关性研究. *河北医学* 2014; 20: 546-548
- 13 沈仲元,刘仁光,Shin Lin,余平,章其虎,郁伟林,竺英祺,瞿敏红. 夜间呼吸时相的周期及形态特点与心率变异的关系. *江苏实用心电学杂志* 2012; 21: 157-161, 164 [DOI: 10.13308/j.issn.1008-0740.2012.03.006]
- 14 Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Investigating the directionality of the brain-gut mechanism in functional gastrointestinal

- disorders. *Gut* 2012; 61: 1776-1777 [PMID: 23293789]
- 15 Palsson OS, Whitehead WE. Psychological treatments in functional gastrointestinal disorders: a primer for the gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 208-216; quiz e22-e23 [PMID: 23103907 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.031]
- 16 Wu JC. Community-based study on psychological comorbidity in functional gastrointestinal disorder. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 23-26 [PMID: 21443703 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06642.x]
- 17 吴时胜, 张飞. 胃肠动力、功能性疾病的神经胃肠病学研究. *中国实用神经疾病杂志* 2014; 17: 95-96

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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 修回稿件件

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、补充或删节时, 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, 须经得《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.

益生菌对白血病化疗后继发腹泻患者的影响

周雪峰, 何 瑛, 王石健, 王金明, 洪伟勇

周雪峰, 王石健, 王金明, 洪伟勇, 台州市立医院 浙江省台州市 318000

何瑛, 银川市第一人民医院血液内科 宁夏回族自治区银川市 750001

周雪峰, 主管药师, 主要从事医院药学研究.

作者贡献分布: 周雪峰、何瑛、王石健及王金明参与项目的调研、数据分析及实验过程; 洪伟勇提供实验材料工作; 何瑛与周雪峰参与文章写作.

通讯作者: 周雪峰, 主管药师, 318000, 浙江省台州市椒江区中山东路381号, 台州市立医院. gyutrbj@163.com
电话: 0576-88858266

收稿日期: 2017-11-03

修回日期: 2017-11-18

接受日期: 2017-11-26

在线出版日期: 2017-12-28

Effect of probiotics on diarrhea secondary to chemotherapy for leukemia

Xue-Feng Zhou, Ying He, Shi-Jian Wang, Jin-Ming Wang, Wei-Yong Hong

Xue-Feng Zhou, Shi-Jian Wang, Jin-Ming Wang, Wei-Yong Hong, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Ying He, Department of Hematology, First People's Hospital, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Xue-Feng Zhou, Chief Pharmacist, Taizhou Municipal Hospital, 381 Zhongshan East Road, Jiaojiang District, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. gyutrbj@163.com

Received: 2017-11-03

Revised: 2017-11-18

Accepted: 2017-11-26

Published online: 2017-12-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of probiotics on intestinal mucosal

barrier function and inflammatory cytokine levels in patients with diarrhea secondary to chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia.

METHODS

Ninety patients with chemotherapy-associated diarrhea treated at Taizhou Municipal Hospital from January 2015 to December 2016 were randomly divided into a control group ($n = 45$) and an observation group ($n = 45$). Both groups were given montmorillonite powder-based conventional symptomatic treatment, and the observation group was additionally given Bifidobacterium triple viable capsules. Clinical efficacy, intestinal mucosal barrier function, inflammatory cytokine levels, and intestinal flora were compared between the two groups.

RESULTS

In the observation group, 25 (55.56%) cases showed marked improvement and 17 (37.78%) cases showed improvement, with a total effective rate of 93.33%, which was significantly higher than that in the control group (75.56%; $P < 0.05$). Before treatment, intestinal mucosal barrier function indexes were similar between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, diamine oxidase, D-lactic acid, and endothelin were significantly decreased in both groups, and the decrease was significantly more remarkable in the observation group ($P < 0.05$). Before treatment, inflammatory cytokines in the two groups were similar ($P > 0.05$); after treatment, tumor necrosis factor- α , procalcitonin, and interleukin-6 were significantly decreased in both groups, and the decrease was significantly more remarkable in the observation group ($P < 0.05$). The number of intestinal microbes after treatment was significantly lower than that before treatment in the control group. In the observation group, Bifidobacterium and Lactobacillus were significantly increased after treatment, and the number of intestinal microbes was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). Enterobacteriaceae, Enterococcus, and

Escherichia coli showed no significant changes between before and after treatment in the observation group ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Auxiliary application of probiotics can significantly improve the therapeutic efficacy for chemotherapy-induced diarrhea in acute lymphoblastic leukemia patients, reduce the levels of inflammatory cytokines, improve intestinal mucosal barrier function, regulate the balance of intestinal flora disturbance, and reconstruct intestinal ecological balance.

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

Key Words: Bifidobacterium; Acute lymphoblastic leukemia; Chemotherapy-associated diarrhea; Intestinal mucosal barrier function

Zhou XF, He Y, Wang SJ, Wang JM, Hong WY. Effect of probiotics on diarrhea secondary to chemotherapy for leukemia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(36): 3248-3252 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3248.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3248>

摘要

目的

研究益生菌辅助应用对急性淋巴细胞白血病化疗后继发腹泻患者肠黏膜屏障功能及炎性细胞因子水平的影响。

方法

选择2015-01/2016-12在台州市立医院治疗的化疗相关性腹泻患者90例。随机分为对照组($n = 45$)和观察组($n = 45$)。对照组患者在常规对症支持治疗的基础上加用蒙脱石散, 观察组患者在对照组的基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊。比较两组患者的临床疗效、肠黏膜屏障功能、炎性细胞因子水平及肠道菌群等。

结果

观察组患者显效25例(55.56%), 有效17例(37.78%), 总有效率为93.33%, 对照组总有效率为75.56%($P < 0.05$)。治疗前两组患者的肠黏膜屏障功能指标水平相近($P > 0.05$), 治疗后两组患者的二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、D-乳酸和内皮素(endothelin, ET)水平均明显下降, 观察组患者的DAO、D-乳酸和ET水平低于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者的炎性细胞因子水平相近($P > 0.05$), 治疗后两组患者的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、降钙素原(procalcitonin, PCT)和白介素(interleukin, IL)-6水平均明显下降, 观察组患者的TNF- α 、PCT和IL-6水平低

于对照组($P < 0.05$)。对照组治疗后的肠道菌群数值较治疗前明显降低, 观察组治疗后双歧杆菌、乳杆菌较治疗前明显增多, 观察组治疗后肠道菌群数值明显高于对照组($P < 0.05$), 观察组肠杆菌、肠球菌、大肠埃希菌数值治疗前后相近($P > 0.05$)。

结论

双歧杆菌辅助应用可以明显提高急性淋巴细胞白血病患者化疗相关性腹泻的临床疗效, 降低炎性细胞因子水平, 改善肠黏膜屏障功能, 调节肠道菌群平衡紊乱, 重建肠道生态平衡, 值得在临床推广。

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

关键词: 双歧杆菌; 急性淋巴细胞白血病; 化疗相关性腹泻; 肠黏膜屏障功能

核心提要: 双歧杆菌辅助应用可以明显提高急性淋巴细胞白血病患者化疗相关性腹泻的临床疗效, 降低炎性细胞因子水平, 改善肠黏膜屏障功能, 调节肠道菌群平衡紊乱, 重建肠道生态平衡, 值得在临床推广。

周雪峰, 何瑛, 王石健, 王金明, 洪伟勇. 益生菌对白血病化疗后继发腹泻患者的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(36): 3248-3252 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3248.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i36.3248>

0 引言

化疗相关性腹泻是白血病化疗后的常见并发症, 目前尚无特效治疗手段, 多采用硫酸铝、蒙脱石散、洛哌丁胺等药物进行治疗, 但疗效不甚理想^[1]。化疗会损伤患者的胃肠道黏膜, 造成肠黏膜屏障功能障碍, 肠道菌群失调, 进而出现腹泻症状^[2]。因此化疗相关性腹泻的治疗应该注意保护肠黏膜屏障功能, 纠正肠道菌群失调。微生态制剂治疗化疗相关性腹泻的疗效较为显著, 马艳梅等^[3]研究结果显示, 双歧杆菌乳杆菌三联活菌联合地衣芽孢杆菌可以明显提高胃癌患者化疗相关性腹泻的KPS评分, 改善腹泻分级, 疗效显著。本文研究益生菌辅助应用对急性淋巴细胞白血病患者化疗相关性腹泻的影响, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2016-12在台州市立医院治疗的化疗相关性腹泻患者90例。纳入标准: (1)患者均符合《诊断学》中急性淋巴细胞白血病的诊断标准^[4]; (2)患者化疗前未出现腹泻; (3)患者化疗前2 wk内未应用微生态制剂; (4)患者家属知情同意且经医院伦理委员

表 1 两组患者的临床疗效比较 [n = 45, n (%)]

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	20 (44.44)	14 (31.11)	11 (24.44)	34 (75.56)
观察组	25 (55.56)	17 (37.78)	3 (6.67)	42 (93.33)
χ^2 值				5.414
P值				0.020

表 2 两组患者的肠黏膜屏障功能指标比较 (mean ± SD)

分组	时间	DAO(U/mL)	D-乳酸(mg/L)	ET(EU/mL)
对照组	治疗前	5.83 ± 1.04	16.85 ± 3.26	0.48 ± 0.12
	治疗后	4.62 ± 0.85 ^c	12.48 ± 2.17 ^c	0.35 ± 0.08 ^c
观察组	治疗前	5.86 ± 1.02	16.82 ± 3.27	0.49 ± 0.11
	治疗后	3.57 ± 0.53 ^{ac}	9.16 ± 1.73 ^{ac}	0.24 ± 0.05 ^{ac}

^aP<0.05 vs 对照组治疗后; ^cP<0.05 vs 治疗前. DAO: 二胺氧化酶; ET: 内皮素.

会批准. 排除标准: (1)饮食不洁、病毒性感染等造成的腹泻; (2)合并其他严重化疗不良反应的患者; (3)合并严重胃肠道疾病史的患者; (4)合并严重心、肾、肝等疾病的患者. 随机分为对照组($n = 45$)和观察组($n = 45$), 对照组男性患者24例, 女性患者21例, 平均年龄 9.26 ± 1.84 岁, KPS平均评分为 66.38 ± 7.51 分, 腹泻分级: II级14例, III级22例, IV级9例; 观察组男性患者23例, 女性患者22例, 平均年龄 9.17 ± 1.92 岁, KPS平均评分为 66.45 ± 7.42 分, 腹泻分级: II级13例, III级24例, IV级8例. 两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者给予常规对症支持治疗, 包括静脉补液、静脉营养支持等, 口服蒙脱石散[规格: 3 g; 批准文号: 国药准字H20000690; 生产企业: 博福-益普生(天津)制药有限公司], 儿童每日2袋, 分3次服用, 成人每日3次, 每次1袋. 观察组患者在对照组的基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊, 双歧杆菌三联活菌胶囊(规格: 210 mg; 批准文号: 国药准字S19993065; 生产企业: 晋城海斯制药有限公司)口服, 儿童每次1粒, 成人每次3粒, 每日2次.

1.2.2 观察指标: (1)疗效评价分为显效、有效和无效, 总有效 = 显效+有效^[4]; (2)二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、D-乳酸和内皮素(endothelin, ET)分别采用分光光度法、改良酶学分光光度法和偶氮基质显色法进行检测; (3)肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)和白介素(interleukin, IL)-6采用酶联免疫吸附法, 降钙素原(procalcitonin, PCT)采用化学发光法进行

检测; (4)收集患者的新鲜大便标本, 查看是否为继发性肠道细菌感染. 化疗前后, 进行肠道菌群培养与检查, 厌氧菌置于GasPak厌氧培养, 需氧菌置于37 °C培养箱培养, 计算每克粪便菌量的 $\log_{10} n$.

统计学处理 采用SPSS21.0进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 用 t 检验, 计数资料用率表示, 用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 观察组患者显效25例(55.56%), 有效17例(37.78%), 总有效率: 对照组总有效率为(93.33% vs 75.56%, $P<0.05$, 表1).

2.2 两组患者的肠黏膜屏障功能指标比较 治疗前两组患者的肠黏膜屏障功能指标水平相近($P>0.05$), 治疗后两组患者的DAO、D-乳酸和ET水平均明显下降, 观察组患者的DAO、D-乳酸和ET水平低于对照组($P<0.05$, 表2).

2.3 两组患者的炎性细胞因子水平比较 治疗前两组患者的炎性细胞因子水平相近($P>0.05$), 治疗后两组患者的TNF- α 、PCT和IL-6水平均明显下降, 观察组患者的TNF- α 、PCT和IL-6水平低于对照组($P<0.05$, 表3).

2.4 两组患者的肠道菌群数值比较 观察组治疗后双歧杆菌、乳杆菌较治疗前明显增多, 对照组治疗后的肠道菌群数值较治疗前明显降低, 观察组治疗后肠道菌群数值明显高于对照组($P<0.05$), 观察组肠杆菌、肠球菌、大肠埃希菌数值治疗前后相近($P>0.05$, 表4).

3 讨论

化疗相关性腹泻是白血病患者化疗常见的消化道综合

表 3 两组患者的炎症细胞因子水平比较 (mean ± SD)

分组	时间	TNF-α(pg/mL)	PCT(μg/L)	IL-6(μg/L)
对照组	治疗前	204.71 ± 37.25	10.26 ± 2.73	51.39 ± 4.15
	治疗后	171.95 ± 32.47 ^c	7.51 ± 1.58 ^c	40.52 ± 3.07 ^c
观察组	治疗前	202.86 ± 38.61	10.23 ± 2.74	51.35 ± 4.13
	治疗后	134.29 ± 27.53 ^{ac}	5.09 ± 0.81 ^{ac}	28.74 ± 2.51 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗后; ^c $P < 0.05$ vs 治疗前. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; PCT: 降钙素原; IL-6: 白介素.

表 4 两组患者的肠道菌群数值比较 (\log_{10} n/g, mean ± SD)

分组	时间	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠杆菌	肠球菌	大肠埃希菌
对照组	治疗前	6.17 ± 0.63	5.28 ± 0.62	4.18 ± 0.53	4.31 ± 0.67	5.65 ± 0.42
	治疗后	5.21 ± 0.56 ^c	4.31 ± 0.49 ^c	3.02 ± 0.41 ^c	3.07 ± 0.38 ^c	4.38 ± 0.24 ^c
观察组	治疗前	6.14 ± 0.65	5.26 ± 0.61	4.15 ± 0.56	4.28 ± 0.64	5.62 ± 0.41
	治疗后	8.29 ± 0.74 ^{ac}	7.52 ± 0.81 ^{ac}	4.06 ± 0.52 ^{ac}	4.11 ± 0.59 ^{ac}	5.39 ± 0.37 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗后; ^c $P < 0.05$ vs 治疗前.

征, 患者主要表现为大便性状改变和大便次数增多, 治疗目的主要为控制患者腹泻症状, 加速肠黏膜修复, 预防继发性感染. 严重的化疗相关性腹泻不仅会给患者带来严重的心理压力和身体痛苦, 降低患者的生活质量, 还会造成化疗剂量减少或化疗中断, 甚至危及生命^[5,6].

本文研究结果显示, 观察组患者的总有效率为93.33%, 对照组总有效率为75.56% ($P < 0.05$). 化疗会损伤白血病患者的胃肠道黏膜, 引起肠黏膜萎缩和肠上皮脱落, 影响上皮细胞和绒毛的重吸收作用, 导致肠黏膜的通透性上升, 粪便体积和重量的增加, 进而出现腹泻症状^[7]. 双歧杆菌三联活菌胶囊可以改善肠道内菌群失调, 恢复肠黏膜正常的状态和功能; 促进营养物质的消化、吸收及利用, 参与VitK、烟酸等维生素的合成; 降低肠道pH值, 促进ET及肠道细菌的排泄, 保护肠黏膜^[8]. 治疗后观察组患者的DAO、D-乳酸和ET水平低于对照组 ($P < 0.05$), TNF-α、PCT和IL-6水平低于对照组 ($P < 0.05$). 化疗会影响患者的体液免疫和细胞免疫, 加重氧化应激反应, 刺激肠黏膜免疫炎症细胞因子过度表达. TNF-α是体内主要的炎症因子, PCT是诊断和监测细菌炎症性疾病感染的重要指标, IL-6是活化的T细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子^[9]. 肠黏膜的屏障功能障碍多采用间接方法测定, DAO是肠黏膜绒毛细胞浆中高活性细胞内酶, ET主要由革兰氏阴性细菌细胞壁分泌, D-乳酸是胃肠道细菌的代谢产物, 当肠黏膜功能受损时, 肠黏膜通透性上升, ET、DAO、D-乳酸进入血循环, 其水平上升^[10]. 双歧杆菌三联活菌胶囊可以改善肠黏膜表面的微生物群或酶的平衡, 促进肠黏膜上皮细胞分化成熟, 激活肠道局部免疫细胞, 纠正致炎症因子的合成与释放,

调节炎症细胞因子水平^[11]. 双歧杆菌三联活菌胶囊还能在肠黏膜表面形成屏障结构, 增强肠黏膜对细菌和病毒的防御力和抗感染力, 改善肠黏膜屏障功能^[12].

对照组治疗后的肠道菌群数值较治疗前明显降低, 观察组治疗后双歧杆菌、乳杆菌较治疗前明显增多, 观察组治疗后肠道菌群数值明显高于对照组 ($P < 0.05$). 肠道是人体主要的微生物储存场所和最大的免疫器官, 肠道菌群以双歧杆菌和乳酸杆菌等专性厌氧菌为主, 其次是大肠杆菌和链球菌等兼性厌氧菌^[13]. 维持肠道菌群平衡不仅有利于免疫系统的正常运行, 拮抗病原微生物的定植和感染, 还能促进肠蠕动, 加速细菌毒素等有害物质的排出. 微生态调节剂能够通过外源性补充大量益生菌, 保持微生态平衡, 有利于正常菌群的生长繁殖, 竞争性抑制致病菌的过度生长及定植^[14]. 双歧杆菌三联活菌胶囊由双歧杆菌、乳杆菌和粪链球菌组成, 可以黏附、聚集并定植于肠黏膜上, 直接补充益生菌, 有利于肠道正常菌群的恢复, 还能竞争拮抗致病菌入侵并阻止其在肠壁上黏附, 调节肠道菌群平衡紊乱, 从而恢复肠道菌群数量与分布的平衡^[15,16].

总之, 双歧杆菌辅助应用可以明显提高急性淋巴细胞白血病患者化疗相关性腹泻的临床疗效, 降低炎症细胞因子水平, 改善肠黏膜屏障功能, 调节肠道菌群平衡紊乱, 重建肠道生态平衡, 值得在临床推广.

文章亮点

实验背景

化疗相关性腹泻是白血病化疗后的常见并发症, 目前

尚无特效治疗手段, 本文旨在为白血病化疗后继发腹泻患者提供新的治疗方案。

实验动机

本文研究益生菌辅助应用对急性淋巴细胞白血病化疗后继发腹泻患者肠黏膜屏障功能及炎性细胞因子水平的影响, 为白血病化疗后继发腹泻患者提供治疗依据。

实验目标

本文研究益生菌辅助应用对急性淋巴细胞白血病化疗后继发腹泻患者肠黏膜屏障功能及炎性细胞因子水平的影响, 发现双歧杆菌可以提高患者的临床疗效, 降低炎性细胞因子水平, 改善肠黏膜屏障功能, 调节肠道菌群平衡紊乱, 重建肠道生态平衡。

实验方法

方案按前瞻、随机、开放、阳性药对照、单中心临床研究设计。

实验结果

本文达到了实验目标, 观察组患者的总有效率为93.33%, 二胺氧化酶、D-乳酸和内皮素等肠黏膜屏障功能指标明显降低, 肿瘤坏死因子- α 、降钙素原和白介素-6等炎性细胞因子水平明显降低, 双歧杆菌和乳杆菌菌群数值明显增高, 表明双歧杆菌确实可以提高化疗相关性腹泻患者的疗效。

实验结论

双歧杆菌辅助应用可以明显提高急性淋巴细胞白血病患者化疗相关性腹泻的临床疗效, 降低炎性细胞因子水平, 改善肠黏膜屏障功能, 调节肠道菌群平衡紊乱, 重建肠道生态平衡, 值得在临床推广。

展望前景

本文研究样本数较少, 在今后的研究中拟增大样本量, 而且会对不同的益生菌进行比较, 找出更佳的治疗方案。

4 参考文献

- 1 Touchefeu Y, Montassier E, Nieman K, Gastinne T, Potel G, Bruley des Varannes S, Le Vacon F, de La Cochetière

MF. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 409-421 [PMID: 25040088 DOI: 10.1111/apt.12878]

- 2 瞿丛新. 双歧杆菌三联活菌胶囊预防乳腺癌患者化疗后肠道菌群失调症的应用研究. *中国微生态学杂志* 2016; 28: 704-706
- 3 马艳梅, 温文斌, 杨建斌. 地衣芽孢杆菌联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗化疗相关性腹泻的疗效研究. *中国医师进修杂志* 2016; 39: 109-112
- 4 陈文彬, 潘祥林. 诊断学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 445-471
- 5 Tarricone R, Abu Koush D, Nyanzi-Wakholi B, Medina-Lara A. A systematic literature review of the economic implications of chemotherapy-induced diarrhea and its impact on quality of life. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 37-48 [PMID: 26775731 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.12.012]
- 6 Ohnishi S, Takeda H. Herbal medicines for the treatment of cancer chemotherapy-induced side effects. *Front Pharmacol* 2015; 6: 14 [PMID: 25713534 DOI: 10.3389/fphar.2015.00014]
- 7 葛建胜. 双歧三联活菌胶囊对结肠癌术后化疗相关性腹泻患者肠黏膜通透性的影响及疗效观察. *中国微生态学杂志* 2014; 26: 1052-1054
- 8 Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr* 2013; 32: 353-360 [PMID: 23453637 DOI: 10.1016/j.clnu.2013.02.004]
- 9 骆超, 赵彩芳, 何芳, 胡慧仙, 赵明哲. 双歧三联活菌胶囊对白血病化疗相关性腹泻患者肠黏膜屏障的保护作用. *中国现代医生* 2017; 55: 86-88
- 10 石屏屏, 吴玲云, 王建军. 双歧杆菌三联活菌胶囊对重症急性胰腺炎患者炎症因子及肠黏膜屏障功能的影响. *海南医学院学报* 2015; 21: 1489-1490, 1495
- 11 陈坤伦. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊对重症肺炎患者肠黏膜屏障功能的保护作用. *中国微生态学杂志* 2014; 26: 1302-1304
- 12 宁方颖. 双歧杆菌三联活菌胶囊对化疗相关性腹泻患者肠黏膜屏障功能的保护作用. *中国微生态学杂志* 2014; 26: 812-814
- 13 郑单萍, 郑昌富. 微生态制剂对小儿血液肿瘤化疗后肠道菌群失调的影响. *中国基层医药* 2015; 22: 1484-1486
- 14 梁淑文, 屈昌民, 王晓英, 李连勇, 罗治文, 孙焕志. 益生菌治疗结肠癌患者术后化疗相关性腹泻的效果观察. *现代生物医学进展* 2014; 24: 4686-4688
- 15 Coyle VM, Lungulescu D, Toganel C, Niculescu A, Pop S, Ciuleanu T, Cebotaru C, Devane J, Martin M, Wilson RH. A randomised double-blind placebo-controlled phase II study of AGI004 for control of chemotherapy-induced diarrhoea. *Br J Cancer* 2013; 108: 1027-1033 [PMID: 23462724 DOI: 10.1038/bjc.2013.35]
- 16 Mizushima T, Ide Y, Murata K, Ohashi I, Yasumasa K, Fukunaga M, Takemoto H, Tamagawa H, Hasegawa J, Hata T, Takemasa I, Ikeda M, Yamamoto H, Sekimoto M, Nezu R, Doki Y, Mori M. A phase II study of combined chemotherapy with 5-week cycles of S-1 and CPT-11 plus bevacizumab in patients with metastatic colon cancer. *Oncology* 2013; 85: 317-322 [PMID: 24247419 DOI: 10.1159/000356018]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区和美国.

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

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

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

1.5 收录 《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus和知网《中国期刊全文数据库》收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 版权归Baishideng

Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽

门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-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), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

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

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

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

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

应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药

大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 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, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用 $^aP<0.05$ 或 $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用 $^cP<0.05$ 和 $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$ 和 $^fP<0.01$. 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、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 **摘要** 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

2017年国内国际会议预告

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasy.com/>

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/>

安力彬 教授

大连大学护理学院

陈凤媛 副教授

复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科

陈伟 副主任医师

中国医学科学院北京协和医院肠外肠内营养科

陈卫昌 教授

苏州大学附属第一医院消化内科

成杰 副主任护师

华北理工大学附属医院神经外科

崔梅花 主任医师

航天中心医院消化科

邓安梅 教授

长海医院临床检验诊断学

范一宏 教授

浙江省中医院消化科

冯全生 教授

成都中医药大学温病教研室中医温病学

高泽立 副教授

上海浦东新区人民医院消化科

顾国利 副教授

空军总医院普通外科

顾晋 教授

北京大学肿瘤医院外科

顾生旺 主任医师

解放军第八二医院感染内科

郭晓钟 教授

沈阳军区总医院消化内科

胡兵 教授

上海中医药大学附属龙华医院肿瘤研究所

胡红杰 主任医师

浙江大学医学院附属邵逸夫医院放射科

吉建华 副主任护师

昆明医科大学第一附属医院老年护理

季倩 主任医师

天津市第一中心医院放射科

鞠少卿 教授

南通大学附属医院检验科

兰英华 副教授

哈尔滨医科大学附属第一医院感染科

李德春 副教授

徐州市中心医院放射科影像医学与放射治疗学

李增山 副教授

第四军医大学病理学教研室

林征 教授

南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)护理部

刘杰民 副主任医师

贵州省人民医院消化内镜科

罗素霞 主任医师

河南省肿瘤医院消化内科二病区

马欣 主任医师

甘肃省人民医院消化内科

倪俊 副主任医师

浙江省湖州市中心医院普通外科

牛春燕 教授

西安医学院第一附属医院消化内科

邱江锋 主任医师

上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

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消化内科

志谢

孙文兵 教授

首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科

田银娣 主管护师

西安交通大学医学院第二附属医院感染科护理

涂相林 主任医师

南昌市第九医院感染一科

王宝根 副主任医师

晋城市第三人民医院肝病科

王红 副主任护师

昆明医科大学第一附属医院护理专业

王坚 教授

上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

王军 主任医师

河北医科大学第四医院放疗一科

王庆华 副教授

滨州医学院护理学人文教研室

肖卫东 副教授

第三军医大学附属新桥医院普通外科

颜宏利 教授

第二军医大学附属长海医院实验诊断科

杨勤 教授

贵州医科大学研究生院病理生理学

杨秋蒙 副主任医师

上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

叶海丹 副主任护师

中山大学附属第一医院移植护理

张锦生 教授

复旦大学上海医学院病理学系

张秋瓚 主任医师

天津市第四中心医院消化科

郑建明 教授

第二军医大学附属长海医院病理科

周福有 教授

安阳市肿瘤医院胸外科

周谊霞 教授

贵州医科大学护理学

朱小朝 副主任医师

宿迁市第一人民医院普外科

朱秀琴 副主任护师

华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

