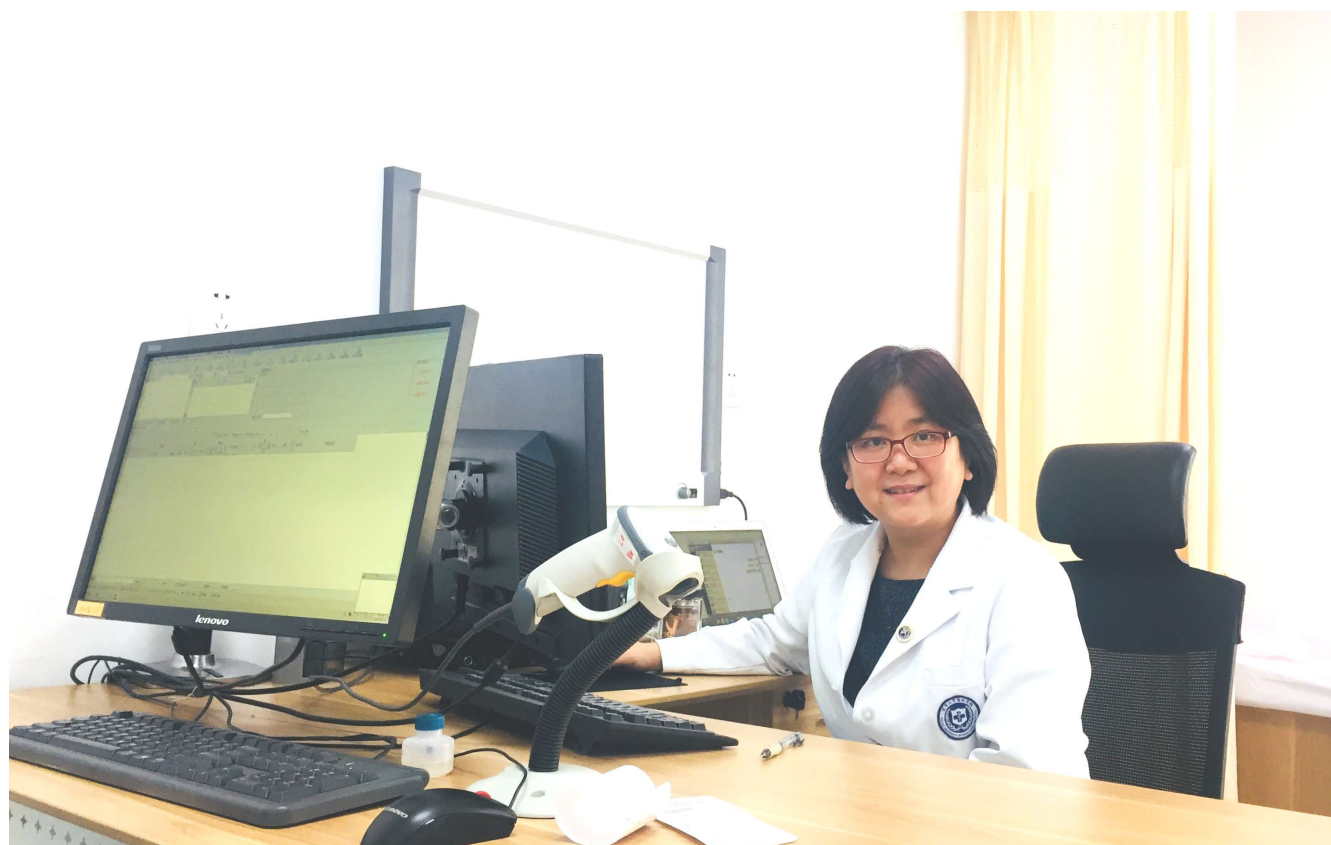


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 1 月 18 日 第 26 卷 第 2 期 (Volume 26 Number 2)



2 / 2018

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

2018-01-01/2020-12-31

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
王魁副教授
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
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向毅主任医师
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
贾玉鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
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
石毓君副研究员
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
施爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师

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

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

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

李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
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

- 65 图像增强技术在结直肠肿瘤诊断中的应用

王丽, 林香春

基础研究

- 71 miR-223-3p靶向上皮细胞转化序列2基因调控胃癌细胞周期和凋亡的相关性研究

李伦, 兴成娟, 丛玲, 万义增

临床研究

- 80 PRR11蛋白的表达及其与胃癌进展和预后的关系

叶美华, 赵仲生, 茹国庆, 何向蕾

- 87 超声双重造影判定进展期胃癌病理特征的应用价值

马晓棠, 何雪威, 廉华, 王晓娅, 汪文杰, 彭孟龙

- 93 血小板和中性粒细胞与淋巴细胞比值辅助诊断克罗恩病的价值评价

陈高莉, 熊大迁, 江泽友, 张朝明, 胡琼英

- 99 内镜下金属钛夹联合注射肾上腺素对消化性溃疡出血患者血清炎性因子及治疗效果的影响

吕小锦, 张晶晶, 王婷, 段汝萍, 林伟仁

文献综述

- 105 术后早期炎性肠梗阻研究进展

康文哲, 邵欣欣, 田艳涛

- 110 肠道内IgE的生物特性与消化道疾病的研究进展

仇志强, 韩渤, 张子卿, 王雪, 李利生, 徐敬东

临床实践

- 120 人文关怀联合奥瑞姆自理理论对乙型肝炎肝硬化患者遵医行为及健康知识知晓率的影响

江共英

- 126 微信平台护理管理对慢性乙型肝炎合并妊娠晚期患者负面情绪和生活质量的影响

黄黎霞

- 131 内镜介入联合生长抑素对重症急性胰腺炎患者临床症状及相关生化指标的影响

陈一鹏, 冀子中, 韩丰, 蔡陈效

病例报告

- 137 套细胞淋巴瘤迟发性结直肠脑回样浸润1例并文献复习

盛佳琪, 刘莲, 刘聪, 黎培员

附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2018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

- 79 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 86 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 98 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 104 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 119 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 130 《世界华人消化杂志》正文要求
- 136 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 142 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 林香春, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 102206, 北京市昌平区中关村生命科学园生命园路1号, 北京大学国际医院消化内科. 主要从事消化系统肿瘤的内镜诊断及治疗、超声内镜检查及治疗. 现任北京大学国际医院消化内科副主任, 内镜中心主任. 主持、参与北京市医管局扬帆计划、首都发展基金、铁道部基金等, 以第一作者、通讯作者在国内外学术期刊发表论文30余篇, 副主译专著1部, 参编专著10余部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 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 2018-01-18

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

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 2 January 18, 2018

EDITORIAL

- 65 Application of image-enhanced endoscopy in diagnosis of colorectal cancer

Wang L, Lin XC

BASIC RESEARCH

- 71 MiR-223-3p targets ECT2 to regulate cell cycle and apoptosis in gastric cancer cells

Li L, Xing CJ, Cong L, Wan YZ

CLINICAL RESEARCH

- 80 Expression of PRR11 protein in gastric cancer: Correlation with disease progression and prognosis

Ye MH, Zhao ZS, Ru GQ, He XL

- 87 Value of double contrast-enhanced ultrasonography in determining pathological features of advanced gastric cancer

Ma XT, He XW, Lian H, Wang XY, Wang WJ, Peng ML

- 93 Diagnostic value of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in Crohn's disease

Chen GL, Xiong DQ, Jiang ZY, Zhang CM, Hu QY

- 99 Endoscopically guided titanium clip therapy and adrenaline injection for treatment of patients with peptic ulcer bleeding: Clinical efficacy and impact on serum inflammatory cytokines

Lv XJ, Zhang JJ, Wang T, Duan RP, Lin WR

REVIEW

- 105 Progress in research of early postoperative inflammatory small bowel obstruction

Kang WZ, Shao XX, Tian YT

- 110 Biological characteristics of intestinal IgE and gut diseases

Qiu ZQ, Han B, Zhang ZQ, Wang X, Li LS, Xu JD

CLINICAL PRACTICE

- 120 Effect of humanistic care combined with Orem's self-care on medical compliance and awareness of health knowledge in patients with hepatitis B cirrhosis

Jiang GY

- 126 Effect of WeChat platform-based nursing care on negative emotion and quality of life in women with chronic hepatitis B during late pregnancy

Huang LX

- 131 Endoscopic intervention combined with somatostatin for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Impact on clinical symptoms and relative biochemical indexes

Chen YP, Ji ZZ, Han F, Cai CX

CASE REPORT

- 137 Mantle cell lymphoma with late onset gyrus-like colorectal infiltration: A rare case and literature review

Sheng JQ, Liu L, Liu C, Li PY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 2 January 18, 2018

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2018

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiang-Chun Lin, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Peking University International Hospital, 1 Life Park Road, Life Science Park, Zhongguancun, Changping District, Beijing 102206, 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* 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 January 18, 2018

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

© 2018 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.

图像增强技术在结直肠肿瘤诊断中的应用

王 丽, 林香春

王丽, 林香春, 北京大学国际医院消化内科 北京市 102206

林香春, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系早期肿瘤的内镜诊断与治疗.

作者贡献分布: 本文由王丽与林香春共同完成.

通讯作者: 林香春, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 102206, 北京市昌平区中关村生命科学园生命园路1号, 北京大学国际医院消化内科. linxiangchun@pkuhi.edu.cn
电话: 010-69006900

收稿日期: 2017-10-19

修回日期: 2017-11-09

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2018-01-18

Application of image-enhanced endoscopy in diagnosis of colorectal cancer

Li Wang, Xiang-Chun Lin

Li Wang, Xiang-Chun Lin, Department of Gastroenterology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

Correspondence to: Xiang-Chun Lin, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Peking University International Hospital, 1 Life Park Road, Life Science Park, Zhongguancun, Changping District, Beijing 102206, China. linxiangchun@pkuhi.edu.cn

Received: 2017-10-19

Revised: 2017-11-09

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2018-01-18

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies, and in China the incidence and mortality of CRC are among the top in the world. Early diagnosis of CRC can improve the prognosis significantly. Image enhancement techniques have already been applied to

endoscopy, including narrow band imaging, flexible spectral imaging, i-Scan, and blue laser imaging endoscopy system. These techniques, combined with image pre-processing or post-processing method, might improve the detection of lesions by enhancing the color contrast between lesions and their surrounding mucosa. Nowadays, several classification systems for colorectal tumors have been established based on the surface pattern and microvascular morphology of lesions. Image enhancement technology might display the microvascular structures more clearly and determine the malignancy and infiltrating depth of lesions more accurately.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Image-enhanced endoscopy; Colorectal tumor; Diagnosis

Wang L, Lin XC. Application of image-enhanced endoscopy in diagnosis of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(2): 65-70 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/65.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i2.65>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床最为常见的恶性肿瘤, 我国CRC的发病率与死亡率均位居世界前列. 早期诊断CRC对于改善患者预后具有重要意义. 图像增强技术(image enhancement endoscopy, IEE)已应用于结肠镜中, 现有的技术包括窄带成像内镜、智能电子分光技术、i-Scan及新近出现的蓝光成像内镜系统. 上述技术通过图像前处理或后处理方法, 增加病变组织与周边黏膜的颜色对比, 从而提高病变的检出率. 基于病变的表面结构及微血管形态目前建立了多个结直肠肿瘤分型系统, IEE可以更加清晰的显示病变微血管形态, 因此可以更

加准确的判断病变性质及浸润深度, 指导进一步的治疗。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 图像增强技术; 结直肠肿瘤; 诊断

核心提要: 现有的内镜图像增强技术包括窄带成像、智能电子分光技术、i-Scan及蓝激光成像内镜系统。上述技术较传统的白光及色素内镜, 在提高结直肠肿瘤检出率、显示病变微血管形态以及判断病变性质与浸润深度方面具有优势。

王丽, 林香春. 图像增强技术在结直肠肿瘤诊断中的应用. 世界华人消化杂志 2018; 26(2): 65-70 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/65.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i2.65>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床最为常见的恶性肿瘤之一, 我国每年CRC新发病例超过25万, 死亡病例约14万, 发病率和死亡率均位居世界前列。CRC的预后与病变分期密切相关, 大部分早期CRC预后良好, 5年生存率超过90%。然而, 发生远处转移的CRC患者, 5年生存率仅为12%^[1]。因此, 早期诊断CRC对于改善患者的预后具有重大意义。目前我国早期CRC诊断率仍落后于日本及欧美国家^[1], 因此, 广泛开展CRC筛查工作、规范内镜检查操作、普及染色内镜及高清内镜检测技术, 在提高我国早期CRC诊断率方面具有重要的意义。由于结肠结构的复杂性, 白光内镜对于检出结直肠病变存在一定的局限, 一项系统回顾^[2]表明, 白光内镜对于结直肠腺瘤的漏诊率可达22%(95%CI: 19-26)。同时, 对于病变的性质以及肿瘤浸润深度的判断依赖于染色内镜检查, 必要时需要放大色素内镜, 检查耗时费力、推广困难。因此, 迫切需要一种能够清晰显示及鉴别病变、同时操作便捷的内镜技术^[3]。

1 图像增强技术简介

图像增强技术(image enhancement endoscope, IEE)是通过特定的光或图像处理方法, 增强病变表面结构、滤去不必要信息的一种技术, 可使图像的色彩对比更强、结构更加清晰, 从而提高诊断的准确性。第一代用于内镜的IEE包括窄带成像内镜(narrow band imaging, NBI)、智能电子分光技术(flexible spectral imaging, FICE)和高清智能电子染色内镜(i-Scan)3大种类, 随后又研发出了蓝激光成像内镜系统(blue laser imaging endoscopy system, BLI)。

NBI在1999年研发成功, 并由奥林巴斯公司上市, 是最早用于临床的IEE, 是基于不同波长光线对组织的穿透力不同而研制的, 通过滤镜将白光转化为415 nm和540 nm的窄带光, 415 nm蓝光和540 nm绿光可以被血红蛋白吸收, 使黏膜下血管更清晰地显示出来。目前NBI技术已在临床广泛应用, 同放大技术同时使用进一步提高了诊断的准确度。

FICE和BLI都是富士公司采用的技术。FICE在2009年上市, 其原理是通过电子分光技术, 将采集到的反射光线中不同波长的成分进行分析, 通过调整不同的参数, 将上述纯化的光线进行重组, 从而得到自400-600 nm多种波长组合的图像。FICE内镜的操作相对简易、不同参数切换迅捷, 有利于临床的广泛开展。BLI是2013年研制成功的新一代技术, 他直接以激光作为光源, 包括白色激光与蓝激光, 可以实现白光观察及窄波段光观察, 分别称为白光模式和BLI模式。BLI还具有高对比模式(BLI-contrast)和高亮模式(BLI-bright), 其清晰度和亮度均优于以往的成像技术, 可以清楚的显示黏膜表面形态和微血管结构。由于BLI-light提高了画面的亮度, 有利于在胃等相对大的空间的观察。在此基础上, 蓝激光系统将BLI-Bright模式进行图像处理形成联动成像技术(linked-color imaging, LCI)。

i-Scan技术为Pentax公司所采用, 是一种能够根据不同解剖部位及不同病变灵活选择的动态成像模式的电子染色技术。i-Scan技术并不是通过滤过或遮挡的方法, 而是将反射的光线进行后处理分析及调整, 因此图像更加明亮, 同时可以灵活设定多种模式, 更适合大范围筛查病变使用。i-Scan提供了3种模式: 即表面增强、对比增强和色调增强, 表面增强模式是通过分析图像的亮度信息并将其对比增加, 强调黏膜的明暗对比、有利于观察黏膜的起伏变化; 对比增强模式是通过向较暗的像素区域补加蓝光, 从而凸显出病灶的轮廓; 而色调增强模式通过对不同波长光的后处理滤过, 同时突出显示表面结构和微血管结构^[4]。此外, 每一种模式下均有数级增益模式可选, 通过灵活选择上述参数, 可以得到丰富的病变细节信息。

2 IEE在结直肠病变发现中的作用

IEE通过增加病变区域与正常黏膜的颜色、结构对比, 在提高病变的检出率方面较传统白光内镜具有优势。早期的研究认为, NBI在检出结肠病变及判断病变性质方面优于白光内镜、对于鉴别病变良恶性方面与放大染色内镜效果相当^[5]。同时NBI具有简便、易掌握的特点, 即使是未使用过NBI的低年资医师, 经过培训后应用Sano NBI分型系统判断病变性质的准确率与高年资

医师相当^[6]。然而近年来有Meta分析^[7]表明, NBI在检出息肉及腺瘤方面并不优于高分辨白光内镜, 但检出率依然高于普通分辨率的白光内镜。如果将退镜时间考虑在内, 校正后高分辨白光内镜对于息肉的检出率反而优于NBI模式, 这可能与目前使用的白光内镜分辨率不断提高有关^[8]。高清290系列的出现使得结肠病变的检出有了进一步提高, 一项多中心随机对照研究^[9]比较了标清白光内镜、标清NBI、广角白光内镜及广角NBI在检出结肠息肉方面的差异, 结果表明NBI可以显著提高每例患者息肉的检出数量, 尤其在检出SSA/P方面具有优势。对于炎症背景较重如IBD的患者, 以往对于平坦型病变由于发现困难, 指南推荐节段性多点活检33-50块, 但此方法临床应用存在困难。使用IEE可以提高异型增生的检出率, 对于特定病变可以采取内镜下治疗, 避免全结肠切除^[10]。一项前瞻性随机对照研究^[11]比较了色素内镜和NBI在溃疡性结肠炎患者中对于异型增生的检出情况, 结果表明虽然两组的检出率差异无显著性, 但NBI组可以显著缩短检查时间。i-Scan由于成像明亮, 很早就有报道认为可以增加息肉的检出, 尤其在扁平病变中显出优势, 但也有报道认为并不增加病变的检出, 可能与研究设计有关^[12]。BLI是近年新型的IEE, 是目前研究的热点, Yoshida等^[13]采集了66例患者101枚息肉的图像, 并同时留取上述病变白光模式、BLI-bright模式和LCI模式下的录像, 将上述图录像随机排序后由不同医师评价息肉的可见度, 并进行评分, 结果表明所有医师对LCI模式下息肉的可见度评分均显著高于白光模式; 当病变位于右半结肠、直径<10 mm、病理为SSA/P、肠道准备不佳时, BLI-bright模式较白光模式并无显著优势, 但是LCI模式在上述条件下仍能够清晰的发现息肉。而对于扁平息肉及伴有癌变的息肉, BLI-bright模式的检出率显著高于白光模式^[14]。国内亦有相关的研究, 在不同病变成像明度方面进行了分析总结, 进一步的研究正在进行中, 旨在得到不同疾病诊断的量化数据^[15]。期待针对新型NBI以及BLI在结直肠病变诊断方面的大样本的研究。

3 IEE在病变性质及浸润深度的判定中的作用

世界卫生组织分型将结直肠上皮性病变分为肿瘤性和非肿瘤性两大类, 其中肿瘤性病变包括腺瘤性息肉及CRC, 非肿瘤性病变包括增生性、炎症性、错构瘤性等等。目前认为肿瘤性病变需要进一步治疗, 而非肿瘤性病变可以随访。根据CRC的内镜治疗共识意见, 早期CRC定义为局限于黏膜层及黏膜下层的病变, 包括黏膜内癌和黏膜下癌(sm), 根据黏膜下层侵犯的深度进一步分为sm1、sm2及sm3, 不超sm1层的病变(黏膜

下层1000 μm 以内)极少出现淋巴结转移, 为内镜下治疗的适应证^[1], 在结肠镜下实时判断是否为肿瘤性病变、肿瘤的良恶性以及恶性肿瘤的浸润深度具有重要意义。

以往在结肠镜下对于病变性质及浸润深度的判断主要依赖于病变的内镜下形态以及表面隐窝结构的判断。如果病变>2 cm、明显的隆起或凹陷、紧满感、明显的发红等提示病变具有黏膜下层深部浸润的可能性。随着放大内镜的出现, Kudo等^[3]在1994年提出pit pattern分型并在2001年由Kudo和Tsuruta进一步修订。pit-pattern分型将结肠病变表面隐窝结构分为I-V型, I型为规则的圆形, II型为星芒状, III_s为小于正常的棒状及点状, III_L型为大于正常的棒状及点状, IV型为树枝状或脑回状, V_i为不规则形态, V_a为无结构表面^[16]。I、II型对应于增生性息肉等非肿瘤性病变, III-V型对应于肿瘤性病变, 其中III_L、IV有对应腺瘤性病变, III_s、V型对应于结肠癌。其中V_i高度不整及V_a型对应于Sm深部浸润癌, 不适宜内镜下治疗。Pit-pattern III-V型对于肿瘤性病变诊断的敏感度可达86.8%, 特异度99.2%, 同时目前V型表面结构判断恶性病变及有否深部浸润依然是最经典的方法, 其敏感性为89.7%, 特异性为88.0%^[17]。但是pit-pattern分型需要染色和放大观察, 耗时较多, 同时在日本以外放大内镜尚未普及的地区应用受限。

IEE技术的出现使得表面血管的观察成为可能, 因此学者们相继提出了一系列基于血管形态的分型系统。最早由Sano提出了CP(capillary pattern)分型, 并提出了蜂巢样血管的概念^[18], 将病变分为I、II、IIIA和IIIB 4型, 其中I型血管结构几乎不可见, 提示正常黏膜或增生性息肉, II型可见蜂巢样血管环绕腺体, 提示腺瘤, IIIA型可见血管密度增加、结构紊乱, 提示黏膜内癌及黏膜下浅层浸润癌, IIIB型可见无血管区及粗大血管的出现, 提示黏膜下层深处浸润癌。I型可观察, II-IIIA型为内镜下治疗的适应证, IIIB需要外科治疗, 简洁易用, 同时紧密结合内镜治疗的指征。CP分型对于鉴别病变是否黏膜下层深处浸润的敏感性、特异性分别达84.8%和88.7%^[19]。但是CP分型亦需要放大操作, 同时未考虑表面结构。随后又相继提出了广岛分型、慈惠分型等, 综合考虑了血管形态与腺管结构, 但是仍需要放大内镜的观察, 同时分型系统较复杂, 因此应用仍然受限。2012年, 由不同国家的6位专家共同提出了基于NBI的新型分型系统, 即NICE分型(NBI International Colorectal Endoscopic Classification)^[20]。NICE分型基于病变的颜色、表面结构及血管形态综合进行判断, 分为1-3型, 分别代表增生性息肉、腺瘤/表

浅癌、深部浸润癌。对于结肠小息肉(<5 mm的息肉)的诊断,其敏感性可达98%,准确性89%,阴性预测值95%。对于远端结肠的息肉,NICE分型诊断预测其病理类型的准确率为97.7%,对腺瘤的诊断其敏感性为93.9%,特异性98.4%^[21]。NICE分型无需放大操作,因此低年资的内镜医师亦能够迅速掌握。由于其简便实用,NICE分型很快得到了广泛的应用。

由于结直肠病变的分型系统众多,病变的描述未能统一,同时现存的分型系统未将病变表面结构考虑在内、亦未考虑隆起型病变与平坦型病变在NBI放大下的差异,需要一种能够将病变颜色、表面结构及血管形态综合考虑的分型系统。因此,日本于2016年提出了JNET(Japan Expert Team)分型^[22],综合了上述分型的优点。JNET分型分为1、2A、2B和3型,分别对应增生性息肉或SSA/P、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变或黏膜下浅层侵犯的早癌、黏膜下深层浸润的癌。JNET分型稍显复杂,但其对于病变性质及浸润深度的判定均可靠。NBI模式下采用JNET分型对于病变性质判定的敏感度及特异度在增生性息肉及SSA/P为87.5%及99.9%,低级别上皮内瘤变为74.3%及92.7%,高级别上皮内瘤变及浅层浸润癌为61.9%及82.8%,深层浸润癌为55.4%及99.8%^[23]。亦有研究^[24]针对2B型进行进一步的分类,旨在提高对于黏膜下深层浸润判断的准确度。目前在内镜医师中正在迅速推广。但是现有相关的研究均使用NBI技术,尚缺乏JNET分型在BLI、i-Scan技术中应用情况的研究。

在鉴别病变性质方面,IEE对于血管结构的特殊强调使之较白光内镜存在巨大的优势。一项研究观察了99例患者经结肠镜检出的200枚息肉,所有息肉均经电切或活检(镜下诊断恶性无法电切时)获得病理,统计结果表明,使用pit-pattern分型法,NBI+放大在鉴别肿瘤性病变的敏感性为91.7%(55/60),特异性为90%(36/40)。如结合观察血管形态,NBI+放大诊断肿瘤性息肉的准确率为93.7%(59/63),非肿瘤性息肉为89.2%(33/37)。相比之下,传统放大+色素内镜虽然特异性较高,但是敏感性仅为66.7%(40/60)^[25]。另一项前瞻性双盲实验针对镜下预测息肉病理类型的准确性进行了研究,所有息肉均通过钳除、电切或内镜下黏膜剥离术方法取得病理,结果表明通过NBI模式观察病变的血管形态,镜下鉴别腺瘤性息肉与增生性息肉的准确度可达95%,同时不同医师之间的判断结果有着良好的一致性^[26]。另有研究^[10]比较LCI和白光模式下小凹的显示情况,使用软件分析并计算不同模式下采集的图片信息,发现LCI图片小凹不同区域明暗度及颜色的对比均显著高于白光模式,同时LCI诊断与活检病

理结果具有非常好的一致性。一项Meta分析^[27]综合回顾了i-Scan模式对于结直肠病变的判断准确率,纳入的文献使用分型系统包括pit-pattern、改良的pit-pattern系统及NICE分型,结果表明i-Scan对于癌变息肉的判断,其敏感性和特异性均超过90%。

相对于染色内镜,IEE在判断早期结直肠病变深度方面亦更具有优势。Fukuzawa等^[28]将非致密的血管密度与不规则血管走行相结合对病变深度进行判断,诊断浸润深度的敏感性、特异性及准确率分别达81.4%、100%及92.9%,结合pit pattern后的敏感性、特异性及准确率分别为86.0%、98.6%及93.8%。Sakamoto等^[29]的一项回顾性研究选取了72个结肠早癌,每一个病变均有两个有经验的内镜医师判读,并根据pit pattern及Sano分型分别进行诊断。结果显示,两名医师在NBI下判断浸润深度的准确率分别为82%及79%。另一项研究对112个早期CRC病变进行了前瞻性研究,将病变顺次进行NBI、醋酸和结晶紫染色并留取图像,再由不同年资医师分别进行浸润深度判断,结果表明NBI诊断准确率显著高于醋酸染色和结晶紫染色,尤其对于低年资内镜医师^[30]。一项Meta分析^[31]针对NBI与放大色素内镜进行了比较,共纳入了39项研究、共31568枚息肉,研究中涉及了多种分型方法(pit-pattern、CP分型、广岛分型或仅检出特定形态的血管),结果表明NBI与放大色素内镜在判断病变黏膜下层深处浸润方面敏感度及特异度相似,但后者由于涉及放大操作,不易为低年资内镜医师掌握,在临床普及方面较NBI困难。新近出现的BLI在诊断息肉病理类型方面准确度可达80%以上,即使不结合放大功能,BLI判断息肉癌变的准确度亦可达95.2%,在判断是否癌变、癌变浸润深度方面准确度与NBI相似^[32,33]。因此,IEE在判断CRC浸润深度方面具有较高的敏感性和特异性。

4 结论

早期发现结直肠肿瘤性病变可以显著改善患者的预后,准确的术前定性、分期诊断对于治疗方式的选择尤为关键。IEE在发现病变以及判断其性质、明确浸润深度方面较以往白光及染色内镜具有优势,目前基于IEE技术已形成了多个结直肠病变的分型系统,灵活使用上述技术有利于提高早期CRC的检出、准确判断病变性质,为进一步治疗方案的选择提供依据。

文章亮点

背景资料

早期诊断结直肠肿瘤可以显著改善患者的预后,但目前我国早期结直肠肿瘤的检出率仍低于欧美国家,传

统白光内镜及色素内镜存在病变显示欠清、需要染色及放大操作等问题, 在临床应用中仍存在一定的局限。

研发前沿

已建立了多种基于病变的表面形态及血管结构的分型系统。目前研究的热点是依据上述分型系统、评价新型的图像增强技术(image enhancement endoscope, IEE)对于多种病变的诊断价值以及在内镜下治疗、随访及预后判断等多方面的意义。

相关报道

本综述回顾了结直肠肿瘤常用的分型系统, Kudo等依据病变表面形态, 提出了pit pattern分型系统, NBI出现后, Sano等提出了蜂巢样血管的概念, 并建立了CP分型系统, 其后提出了非放大内镜下的NICE分型, 近年日本对上述分型系统进行了综合后提出了JNET分型。熟练掌握常用的分型系统, 有助于内镜下准确判断病变的性质及肿瘤性病变的浸润情况。

创新盘点

本文概述了常用的IEE的原理, 并简要回顾了结直肠肿瘤的内镜分型系统、结合其应用范围进行了总结, 重点介绍了IEE在结直肠肿瘤诊断方面的敏感性、特异性以及其优势。

应用要点

本文系统回顾了IEE在结直肠肿瘤诊断方面的原理、病变分型系统、新技术的优势以及应用选择, 有利于临床医师迅速掌握相关概念、选择恰当的手段、以提高对于结直肠肿瘤检出率及诊断的准确性。

名词解释

图像增强技术: 是一种应用于内镜的技术, 通过改变光源的波长或优化采集的图像, 使图像的色彩对比更强、结构更加清晰, 从而提高诊断的准确性; 结直肠肿瘤: 文中结直肠肿瘤指肿瘤性病变, 除了结直肠癌(colorectal cancer, CRC)之外, 还包括腺瘤性息肉, 而后者是内镜下诊断的重点。

同行评价

文章选题较新颖, 对CRC的增强图像技术的应用具有很好的指导意义, 具有较好的临床指导及借鉴意义。

同行评议者

白雪, 副主任医师, 解放军北京军区总医院普通外科; 柳增善, 教授, 吉林大学人兽共患病研究所/动物医学学院兽医公共卫生; 张连阳, 教授, 主任医师, 第三军医

大学大坪医院创伤外科

5 参考文献

- 1 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014, 北京). 中华医学杂志 2015; 95: 2235-2252 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.28.002]
- 2 van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343-350 [PMID: 16454841 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00390.x]
- 3 Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, Himori M, Yagyu A. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994; 47: 880-885 [PMID: 7962600]
- 4 Kodashima S, Fujishiro M. Novel image-enhanced endoscopy with i-scan technology. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1043-1049 [PMID: 20205272 DOI: 10.3748/wjg.v16.i9.1043]
- 5 Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, Muto M, Kozu T, Tajiri H, Yoshida S. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004; 36: 1094-1098 [PMID: 15578301 DOI: 10.1055/s-2004-826040]
- 6 Higashi R, Uraoka T, Kato J, Kuwaki K, Ishikawa S, Saito Y, Matsuda T, Ikematsu H, Sano Y, Suzuki S, Murakami Y, Yamamoto K. Diagnostic accuracy of narrow-band imaging and pit pattern analysis significantly improved for less-experienced endoscopists after an expanded training program. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 127-135 [PMID: 20493482 DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.054]
- 7 Nagorni A, Bjelakovic G, Petrovic B. Narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008361 [PMID: 22258983 DOI: 10.1002/14651858.CD008361.pub2]
- 8 Singh R, Cheong KL, Zorron Cheng Tao Pu L, Mangira D, Koay DSC, Kee C, Ng SC, Rerknimitr R, Aniwan S, Ang TL, Goh KL, Ho SH, Lau JY. Multicenter randomised controlled trial comparing the high definition white light endoscopy and the bright narrow band imaging for colon polyps. *World J Gastrointest Endosc* 2017; 9: 273-281 [PMID: 28690771 DOI: 10.4253/wjge.v9.i6.273]
- 9 Horimatsu T, Sano Y, Tanaka S, Kawamura T, Saito S, Iwatate M, Oka S, Uno K, Yoshimura K, Ishikawa H, Muto M, Tajiri H. Next-generation narrow band imaging system for colonic polyp detection: a prospective multicenter randomized trial. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 947-954 [PMID: 25925690 DOI: 10.1007/s00384-015-2230-x]
- 10 Iacucci M, Uraoka T, Fort Gasia M, Yahagi N. Novel diagnostic and therapeutic techniques for surveillance of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 361-370 [PMID: 25157526]
- 11 Bisschops R, Bessissow T, Joseph JA, Baert F, Ferrante M, Ballet V, Willekens H, Demedts I, Geboes K, De Hertogh G, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. *Gut* 2017 Jul 11. [Epub ahead of print] [PMID: 28698230 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313213]
- 12 Kim WJ, Park SY, Park I, Lee WJ, Park J, Chon N, Oh TG, Kim KH. Increased Detection of Colorectal Polyps in Screening Colonoscopy Using High Definition i-SCAN Compared with Standard White Light. *Clin Endosc* 2016; 49: 69-75 [PMID: 26855927 DOI: 10.5946/ce.2016.49.1.69]
- 13 Yoshida N, Naito Y, Murakami T, Hirose R, Ogiso K, Inada Y, Dohi O, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Konishi H, Siah KTH, Yagi N, Fujita Y, Kishimoto M, Yanagisawa A, Itoh Y. Linked color imaging improves the visibility of

- colorectal polyps: a video study. *Endosc Int Open* 2017; 5: E518-E525 [PMID: 28596985 DOI: 10.1055/s-0043-105495]
- 14 Yoshida N, Hisabe T, Hirose R, Ogiso K, Inada Y, Konishi H, Yagi N, Naito Y, Aomi Y, Ninomiya K, Ikezono G, Terasawa M, Yao K, Matsui T, Yanagisawa A, Itoh Y. Improvement in the visibility of colorectal polyps by using blue laser imaging (with video). *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 542-549 [PMID: 25851158 DOI: 10.1016/j.gie.2015.01.030]
- 15 Sun X, Dong T, Bi Y, Min M, Shen W, Xu Y, Liu Y. Linked color imaging application for improving the endoscopic diagnosis accuracy: a pilot study. *Sci Rep* 2016; 6: 33473 [PMID: 27641243 DOI: 10.1038/srep33473]
- 16 Tanaka S, Kaltenbach T, Chayama K, Soetikno R. High-magnification colonoscopy (with videos). *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 604-613 [PMID: 16996357 DOI: 10.1016/j.gie.2006.06.007]
- 17 Wada Y, Kashida H, Kudo SE, Misawa M, Ikehara N, Hamatani S. Diagnostic accuracy of pit pattern and vascular pattern analyses in colorectal lesions. *Dig Endosc* 2010; 22: 192-199 [PMID: 20642608 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.00983.x]
- 18 Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, Emura F, Katagiri A, Horimatsu T, Kaneko K, Soetikno R, Yoshida S. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 278-283 [PMID: 18951131 DOI: 10.1016/j.gie.2008.04.066]
- 19 Ikematsu H, Matsuda T, Emura F, Saito Y, Uraoka T, Fu KI, Kaneko K, Ochiai A, Fujimori T, Sano Y. Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 33 [PMID: 20346170 DOI: 10.1186/1471-230X-10-33]
- 20 Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, Soetikno R, Rex DK. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012; 143: 599-607.e1 [PMID: 22609383 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.006]
- 21 Hewett DG, Huffman ME, Rex DK. Leaving distal colorectal hyperplastic polyps in place can be achieved with high accuracy by using narrow-band imaging: an observational study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 374-380 [PMID: 22695207 DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.446]
- 22 Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, Fujii T, Ikematsu H, Uraoka T, Kobayashi N, Nakamura H, Hotta K, Horimatsu T, Sakamoto N, Fu KI, Tsuruta O, Kawano H, Kashida H, Takeuchi Y, Machida H, Kusaka T, Yoshida N, Hirata I, Terai T, Yamano HO, Kaneko K, Nakajima T, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tamai N, Nakano N, Hayashi N, Oka S, Iwatate M, Ishikawa H, Murakami Y, Yoshida S, Saito Y. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc* 2016; 28: 526-533 [PMID: 26927367 DOI: 10.1111/den.12644]
- 23 Sumimoto K, Tanaka S, Shigita K, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Asayama N, Hayashi N, Oka S, Arihiro K, Yoshihara M, Chayama K. Clinical impact and characteristics of the narrow-band imaging magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 816-821 [PMID: 27460392 DOI: 10.1016/j.gie.2016.07.035]
- 24 Sumimoto K, Tanaka S, Shigita K, Hayashi N, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Oka S, Arihiro K, Shimamoto F, Yoshihara M, Chayama K. Diagnostic performance of Japan NBI Expert Team classification for differentiation among noninvasive, superficially invasive, and deeply invasive colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 700-709 [PMID: 28257790 DOI: 10.1016/j.gie.2017.02.018]
- 25 Tischendorf JJ, Wasmuth HE, Koch A, Hecker H, Trautwein C, Winograd R. Value of magnifying chromoendoscopy and narrow band imaging (NBI) in classifying colorectal polyps: a prospective controlled study. *Endoscopy* 2007; 39: 1092-1096 [PMID: 18072061 DOI: 10.1055/s-2007-966781]
- 26 Dos Santos CE, Perez HJ, Mönkemüller K, Malaman D, Lopes CV, Pereira-Lima JC. Observer agreement for diagnosis of colorectal lesions with analysis of the vascular pattern by image-enhanced endoscopy. *Endosc Int Open* 2015; 3: E240-E245 [PMID: 26171437 DOI: 10.1055/s-0034-1391667]
- 27 Guo CG, Ji R, Li YQ. Accuracy of i-Scan for Optical Diagnosis of Colonic Polyps: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126237 [PMID: 25978459 DOI: 10.1371/journal.pone.0126237]
- 28 Fukuzawa M, Saito Y, Matsuda T, Uraoka T, Itoi T, Moriyasu F. Effectiveness of narrow-band imaging magnification for invasion depth in early colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1727-1734 [PMID: 20380004 DOI: 10.3748/wjg.v16.i14.1727]
- 29 Sakamoto T, Saito Y, Nakajima T, Matsuda T. Comparison of magnifying chromoendoscopy and narrow-band imaging in estimation of early colorectal cancer invasion depth: a pilot study. *Dig Endosc* 2011; 23: 118-123 [PMID: 21429015 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01049.x]
- 30 Zhang JJ, Gu LY, Chen XY, Gao YJ, Ge ZZ, Li XB. Endoscopic diagnosis of invasion depth for early colorectal carcinomas: a prospective comparative study of narrow-band imaging, acetic acid, and crystal violet. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e528 [PMID: 25700314 DOI: 10.1097/MD.0000000000000528]
- 31 Backes Y, Moss A, Reitsma JB, Siersema PD, Moons LM. Narrow Band Imaging, Magnifying Chromoendoscopy, and Gross Morphological Features for the Optical Diagnosis of T1 Colorectal Cancer and Deep Submucosal Invasion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 54-64 [PMID: 27644737 DOI: 10.1038/ajg.2016.403]
- 32 Yoshida N, Hisabe T, Inada Y, Kugai M, Yagi N, Hirai F, Yao K, Matsui T, Iwashita A, Kato M, Yanagisawa A, Naito Y. The ability of a novel blue laser imaging system for the diagnosis of invasion depth of colorectal neoplasms. *J Gastroenterol* 2014; 49: 73-80 [PMID: 23494646 DOI: 10.1007/s00535-013-0772-7]
- 33 Yoshida N, Yagi N, Inada Y, Kugai M, Okayama T, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Takagi T, Konishi H, Kokura S, Yanagisawa A, Naito Y. Ability of a novel blue laser imaging system for the diagnosis of colorectal polyps. *Dig Endosc* 2014; 26: 250-258 [PMID: 23731034 DOI: 10.1111/den.12127]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



miR-223-3p靶向上皮细胞转化序列2基因调控胃癌细胞周期和凋亡的相关性研究

李 伦, 兴成娟, 丛 玲, 万义增

李伦, 兴成娟, 丛玲, 万义增, 锦州医科大学附属第三医院病理科 辽宁省锦州市 121000

李伦, 技师, 主要从事胃肠道肿瘤发生发展机制的研究。

作者贡献分布: 万义增负责科研设计与技术指导; 李伦负责分子生物学实验和文章写作; 兴成娟负责分子生物学实验与生物信息学分析; 丛玲负责分子生物学实验与统计分析。

通讯作者: 万义增, 教授, 121000, 辽宁省锦州市凌河区和平路五段2号, 锦州医科大学附属第三医院病理科. wanyz@lnmu.edu.cn
电话: 0416-3999090

收稿日期: 2017-11-16

修回日期: 2017-12-04

接受日期: 2017-12-12

在线出版日期: 2018-01-18

MiR-223-3p targets ECT2 to regulate cell cycle and apoptosis in gastric cancer cells

Lun Li, Cheng-Juan Xing, Ling Cong, Yi-Zeng Wan

Lun Li, Cheng-Juan Xing, Ling Cong, Yi-Zeng Wan, Department of Pathology, the Third Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yi-Zeng Wan, Professor, Department of Pathology, the Third Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, 2 Heping Road, Linghe District, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China. wanyz@lnmu.edu.cn

Received: 2017-11-16

Revised: 2017-12-04

Accepted: 2017-12-12

Published online: 2018-01-18

Abstract

AIM

To explore the role of miRNA-223-3p and epithelial

cell transforming sequence 2 oncogene (*ECT2*) in cell cycle and apoptosis of gastric cancer (GC) cells and to analyze their correlation with clinicopathological characteristics.

METHODS

The expression of *ECT2* and miR-223-3p in normal gastric mucosa cells (GSE-1) and GC cells (SGC-7901 and BGC-823) was detected by real-time fluorescent quantitative PCR and Western blot. Immunohistochemistry and RT-PCR were used to examine the expression of *ECT2* and miR-223-3p in GC tissues and paired adjacent normal tissues, respectively. The correlation between *ECT2* and miR-223-3p expression and clinicopathological characteristics was then analyzed. After miRNA-223-3p inhibitor and mimic were used to transfect SGC-7901 cells with LipofectamineTM2000, the expression of miRNA-223-3p and *ECT2* was assessed by RT-PCR and Western blot in SGC-7901 cells. After another 24 h culture, the apoptosis rate and cell cycle progression were examined by flow cytometry.

RESULTS

The expression levels of *ECT2* and miR-223-3p in GC cells were significantly increased as compared with those in normal gastric mucosa cells ($P < 0.05$ for both). In comparison with tumor adjacent normal tissues, the expression of *ECT2* and miR-223-3p in GC tissues was significantly higher ($P < 0.05$). The expression of *ECT2* and miR-223-3p was related to histologic differentiation ($P < 0.05$), Lauren type ($P < 0.05$), and TNM stage ($P < 0.01$), but not with gender, age, Bormann type, or tumor size ($P > 0.05$). Transfection with miR-223-3p mimic up-regulated *ECT2* expression, whereas transfection of miR-223-3p inhibitor downregulated the expression

of *ECT2*. Compared with negative control cells, the apoptosis rate of SGC-7901 cells transfected with miR-223-3p inhibitor significantly increased ($P < 0.05$), and the percentage of G_1 phase cells also significantly increased in miR-223-3p inhibitor transfected cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION

MiR-223-3p is closely related with cell cycle and apoptosis of gastric cancer cells, and it can regulate the occurrence and development of GC by influencing the expression of *ECT2*. *ECT2* and miR-223-3p may serve as good factors to indicate the biologic behavior of GC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; *ECT2*; MiR-223-3p; Cell cycle; Apoptosis

Li L, Xing CJ, Cong L, Wan YZ. MiR-223-3p targets *ECT2* to regulate cell cycle and apoptosis in gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(2): 71-79 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/71.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.71>

摘要

目的

探讨miRNA-223-3p和上皮细胞转化序列2基因(epithelial cell transforming sequence 2 oncogene, *ECT2*)在胃癌(gastric cancer, GC)细胞周期和凋亡中的作用和机制,并探讨其与GC临床病理因素的相关性及临床意义。

方法

首先采用实时荧光聚合酶链反应法(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)和蛋白质印迹法检测正常胃黏膜(GSE-1)和GC细胞(SGC-7901, BGC-823)中*ECT2*和miR-223-3p的表达水平;其次,采用免疫组织化学RT-PCR法检测80例GC患者的癌组织及相应的癌旁组织(距癌组织边缘>5 cm)中*ECT2*和miR-223-3p的表达情况;miR-223-3p抑制物和模拟物转染SGC-7901细胞,RT-PCR和Western blot检测转染后miR-223-3p和*ECT2*的表达。最后用流式细胞仪检测转染后细胞周期和凋亡的变化。

结果

与正常胃黏膜细胞相比,GC细胞中*ECT2*和miR-223-3p的表达水平均明显升高($P < 0.05$);免疫组织化学和RT-PCR结果显示,GC组织中*ECT2*阳性表达率显著高于癌旁组织($P < 0.05$);两者表达均与GC的分化程度、Lauren分型相关($P < 0.05$),与TNM分期密切相关($P < 0.01$),与患者的性别、年龄、肿瘤直

径、Bormann分型无明显相关($P > 0.05$);两者之间表达呈显著正相关($P < 0.05$);将miR-223-3p类似物转染SGC-7901细胞后*ECT2*表达上调,转染抑制剂后*ECT2*表达下调。miR-223-3p抑制物促使肿瘤细胞的 G_1 期阻滞和促进凋亡作用。

结论

miR-223-3p是一种与GC细胞周期和凋亡密切相关的miRNA分子,他可以通过影响*ECT2*的表达来调节GC细胞的细胞周期和凋亡;两者可以作为反映GC生物学行为的有效指标。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 上皮细胞转化序列2基因; miR-223-3p; 细胞周期; 凋亡

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)死亡率高,研究表明miRNA在其中起重要调控作用,但具体机制仍不明确。*ECT2*是与细胞增殖和凋亡相关的基因,在多种恶性肿瘤中高表达。本文分析*ECT2*同miR-223-3p在GC恶性增殖中的相互作用,为进一步明晰GC发展机制提供思路。

李伦, 兴成娟, 丛玲, 万义增. miR-223-3p靶向上皮细胞转化序列2基因调控胃癌细胞周期和凋亡的相关性研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(2): 71-79 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/71.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.71>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化系统恶性肿瘤,发病率在我国位居第4位,死亡率高居第2^[1],其主要原因是:疾病的恶性增殖、复发转移和化疗耐药。虽然,围绕GC恶性增殖的机制研究取得了部分进展,但应用于临床治疗的药物仍未获得满意的效果。目前,越来越多的研究表明miRNA在GC的发生发展中起到重要的调控作用,miRNA是由21-25个核苷酸组成的短链非编码RNA,其与靶基因的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'-UTR)结合进而调节靶基因mRNA的表达和降解。Shrestha等^[2]报道约有350余个miRNA在GC和正常黏膜中存在差异表达,且有100余个miRNA在多篇文献被证实^[3]。有报道^[4-7]指出,上皮细胞转化序列2基因(epithelial cell transforming sequence 2 oncogene, *ECT2*)是与细胞增殖和凋亡相关的基因,在多种恶性肿瘤中高表达,与肿瘤的发生发展密切相关。本研究通过生物信息学的方法发现*ECT2*和miR-223-3p存在特异性结合位点,并通过细胞转染、Western blot和实时荧光聚合酶链反应法(real-time polymerase chain

reaction, RT-PCR)等实验方法证实二者存在正性调控关系。同时选取80例临床标本在癌组织和癌旁组织中对ECT2和miR-223-3p的差异表达进行检测,并探讨两者与GC临床病理特点的相关性及临床意义。本文尚属国内外首次提出miR-223-3/ECT2轴同GC增殖凋亡的关系,现将研究结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 RPMI 1640培养液(Invitrogen公司)、胎牛血清美国(TBD公司);鼠抗人ECT2、鼠抗人 β -actin单克隆抗体(武汉博士德生物工程有限公司);辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG),免疫组织化学试剂盒(SP法)、浓缩型DAB试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司);PVDF膜(美国Millipore公司);TRIzol试剂、LipofectAMINE 2000转染试剂、miRNA提取试剂盒、反转录试剂盒和实时荧光定量PCR试剂盒(上海生工生物工程有限公司);miRNA-223类似物和抑制剂及其阴性对照(上海吉凯基因化学技术有限公司);PCR引物由上海生工生物工程股份有限公司合成;Annexin V-APC凋亡试剂盒(eBioscience公司),碘化丙啶(propidium iodide, PI)试剂盒(Sigma公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养:人胃腺癌细胞株SGC-7901、BGC-823及正常胃黏膜细胞GES-1取自锦州医科大学中心实验室。于37℃、50 mol/L CO₂培养箱中,间隔2 d更换1次培养基。

1.2.2 组织标本:本研究方案经本院医学伦理委员会审核通过。本研究病例均取自锦州医科大学附属第三医院附属医院普通外科2016-01/2017-05行GC根治术的手术标本,80例。GC患者中男67例,女13例,年龄33-75岁,中位年龄62岁。全部病例均经术后病理证为腺癌,TNM分期(UICC, 2010): I期12例、II期19例、III期49例。所有患者术前均未经化疗、放疗、靶向治疗等抗肿瘤治疗,临床病理资料均完整。

1.2.3 靶基因预测:生物信息学预测采用不同的网站: TargetScan(<http://www.targetscan.org/>), DIANA TOOLS(<http://diana.imis.athena-innovation.gr/>) and miRPathDB(<https://mpd.bioinf.uni-sb.de/>)^[8]。取交集发现ECT2是miR-223-3p的特异性结合位点。

1.2.4 细胞转染及实验分组:取对数生长期的细胞进行转染,按照Lipofectamine™ 2000试剂说明书分别将miR-223-3p mimics、miR-223-3p inhibitor转染入SGC-7901细胞,设空白对照组,每个转染实验3个复孔。分别取转录24、36、48 h的细胞进行转染效率验证,选取合适转染时间。

1.2.5 RT-PCR: RT-PCR检测ECT2和miR-223在GC组织和细胞中的表达,采用TRIzol法提取病理标本和细胞中的总RNA,并检测RNA的纯度及浓度。逆转录和PCR反应均严格按照TAKARA公司说明书进行,以U6作为内参进行相对定量,每组设3个复孔,在ROCHE实时定量荧光PCR仪上进行检测。ECT2的上游引物序列为5'-GCCTTGCTTGTGAGGCCACCAA-3',下游引物序列为5'-TCCACTGAGCCGTGGGATGTCA-3'; miR-223上游引物: 5'-TGGTGGACCTGACCTGCCGT-3',下游引物: 5'-CAATGCCAGCCCCAGCGTCA-3'; U6的上游引物序列为5'-TTATGGGTCCTAGCCTGAC-3',下游引物序列为5'-CACTATTGCGGGCTGC-3',采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算两者的相对表达量。 $\Delta Ct = Ct_{ECT2} - Ct_{U6}$, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{癌组织} - \Delta Ct_{癌旁正常组织}$ 。

1.2.6 Western blot:收集人胃腺癌细胞株SGC-7901、BGC-823及正常胃黏膜细胞GES-1,分别提取细胞总蛋白,BCA法测定蛋白质浓度。取20 μ g/孔蛋白上样,行8% SDS-PAGE(1 h),电泳结束后将分离的蛋白条带转移至PVDF膜;含5%脱脂奶粉的封闭液进行封闭,分别加入鼠抗人ECT2多克隆抗体以及鼠抗人 β -actin单克隆抗体(体积、稀释比例均为1:500),4℃反应过夜;PBS洗膜3次,加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠IgG,室温反应1 h; PBS洗膜3次, ECL试剂暗室曝光、压片。以目的蛋白条带与内参 β -actin条带灰度值之比表示目的蛋白的相对表达水平。

1.2.7 免疫组织化学:标本于切下后半小时内取材,分别取癌组织和癌旁组织,癌组织均取自肿块中央非坏死部位,癌旁组织距肿块边缘5 cm以上。一部分标本用4%甲醛溶液固定,石蜡包埋,切片机切成4 μ m厚的连续石蜡切片备用;另一部分液氮速冻后-80℃冰箱保存。光学显微镜购自奥林巴斯(Olympus)公司。阴性对照以PBS替代一抗作为阴性对照,用已知阳性标本作阳性对照,已知阳性标本的表达情况的定量使用Image J软件进行阳性细胞计数。

烤片30 min,切片常规脱蜡;将切片浸于沸腾的柠檬酸缓冲液中用3%过氧化氢甲醇去除内源性酶;血清封闭,室温孵育30 min;加入按1:500稀释的一抗兔抗ECT2多克隆抗体,4℃过夜16 h;室温孵育45 min;加入二抗, PBS冲洗3次,每次3 min;甩干PBS液,加羊抗小鼠抗体同辣根过氧化物酶复合物。室温放置30 min, DAB显色,苏木素复染、梯度酒精脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。

1.2.8 免疫组织化学染色评分:切片经2名病理科医生显微镜下阅片评分。染色结果判定采用Remmele和Stegner^[9]提出的免疫反应评分(immune response scores, IRS),

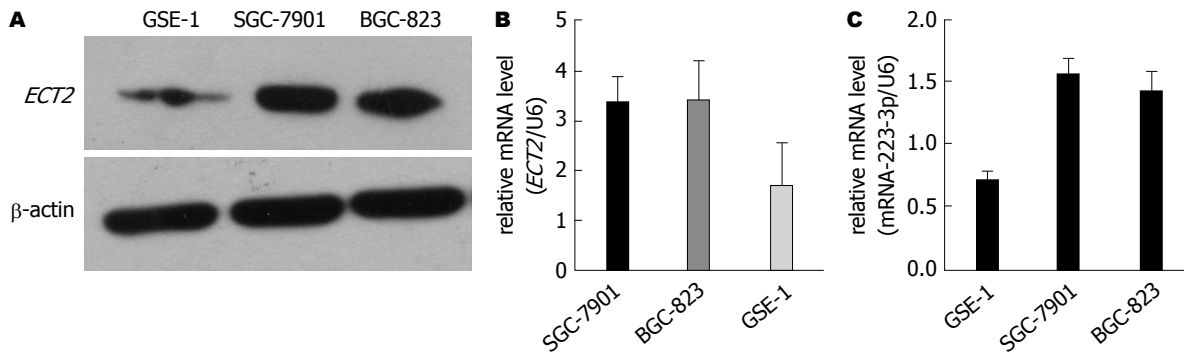


图1 *ECT2*和miR-223-3p在胃黏膜和胃癌细胞系中的表达情况。A: *ECT2*在胃黏膜细胞和胃癌细胞中蛋白表达差异; B: *ECT2*在胃黏膜细胞和胃癌细胞中mRNA表达差异; C: miR-223-3p在胃黏膜细胞和胃癌细胞中mRNA。

是染色强度(staining intensity, SI)和阳性细胞百分比(percentage of positive cells, PP)的乘积, 即 $IRS = SI \times PP$ 。SI可分为4级, 即0级为未见阳性细胞; 1级为弱阳性; 2级为中等阳性; 3级为强阳性。PP可分为5级, 即0级为阴性; 1级 $\leq 30\%$; 2级31%-50%; 3级51%-80%; 4级 $> 80\%$ 。从每一样本的不同区域随即抽取10个视野进行IRS评估, IRS的平均数作为最终值。

1.2.9 PI-FACS细胞周期: 细胞生长至覆盖率约为80%时(细胞未进入生长平台期), 收集细胞, 胰酶消化, 完全培养基重悬成细胞悬液, 收集细胞于5 mL的离心管中, 每组设3个复孔。1300 r/min离心5 min, 弃上清, 4℃预冷的D-Hanks(pH = 7.2-7.4)洗涤细胞沉淀1次。1300 r/min离心5 min, 4℃预冷的75%乙醇固定细胞至少1 h。1300 r/min离心5 min去固定液, D-Hanks洗涤细胞沉淀一次。细胞染色液配制: 40×PI母液(2 mg/mL); 100×RNase母液(10 mg/mL); 1×D-Hanks = 25 : 10 : 1000。

细胞染色: 根据细胞量, 加入一定体积的细胞染色液(0.6-1.0 mL)重悬, 使上机时细胞通过率为300-800 Cell/s。上机检测, 数据分析。

1.2.10 Annexin V-APC单染色流式细胞仪检测细胞凋亡: 待各实验组6孔板细胞生长至覆盖率约为80%时, 收集细胞, 胰酶消化, 完全培养基重悬成细胞悬液, 与上清细胞收集于同一5 mL离心管中, 每组设3个复孔。1300 r/min离心5 min, 弃上清, 4℃预冷的D-Hanks(pH = 7.2-7.4)洗涤细胞沉淀。1×binding buffer洗涤细胞沉淀一次, 1300 r/min、3 min离心, 收集细胞。200 μL 1×binding buffer重悬细胞沉淀。加入10 μL Annexin V-APC染色, 室温避光10-15 mins。根据细胞量, 补加400-800 μL 1×binding buffer, 上机检测。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件对数据进行处理与分析。所有实验均独立重复3次以上。组间比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher确切概率法; 两组间均数比较运用t检验, 数据采用mean±SD表示; 相关性分析采用非参数Spearman等级相关检验。P<0.05为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 GC细胞和组织中*ECT2*和miR-223-3p表达上调 Western blot和RT-PCR结果显示(图1A, B), 与正常胃黏膜细胞GSE-1相比, GC细胞SGC-7901和BGC-823中*ECT2*的蛋白和mRNA明显呈过表达, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。RT-PCR结果显示miR-223-3p在SGC-7901和BGC-823中的表达也显著高于其在GSE-1中的表达(图1C, $P < 0.05$)。

GC患者癌组织中*ECT2*阳性表达率为80.0%(64/80), 癌旁组织中*ECT2*阳性表达率为20%(16/80), 癌组织中*ECT2*阳性表达率显著高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。 *ECT2*在GC组织中阳性信号表现为棕黄色深染颗粒, 癌旁组织中阳性染色多呈淡黄色(图2A)。

RT-PCR检测结果显示(图2B, C), 80例配对GC癌组织中miR-223-3p、*ECT2*的相对表达量为明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。GC组织中miR-223-3p和*ECT2* mRNA水平的相关性分析结果呈正相关性(图2D)。

2.2 *ECT2*、miR-223-3p表达同GC临床病理因素的关系 GC组织中, *ECT2*蛋白表达与GC的分化程度、Lauren分型相关($P < 0.05$), 与TNM分期密切相关($P < 0.01$), 与患者的性别、年龄、肿瘤直径、Bormann分型无明显相关($P > 0.05$, 表1)。

2.3 转染miR-223-3p mimics及miR-223-3p inhibitor对miR-223-3p表达的影响 在SGC-7901细胞中转染miR-223-3p mimics和inhibitor, 进行RT-PCR实验, 结果显示: 转染24 h后, miR-223-3p mimics组与未处理(NC)组比较, miR-223-3p mimics组miR-223-3p明显上调($P < 0.01$); miR-223-3p inhibitor组与NC组比较, miR-223-3p inhibitor组明显抑制miR-223-3p的表达($P < 0.01$)。转染36 h后, miR-223-3p mimics组与NC组比较, miR-223-3p mimics组miR-223-3p明显上调($P < 0.05$); miR-223-3p

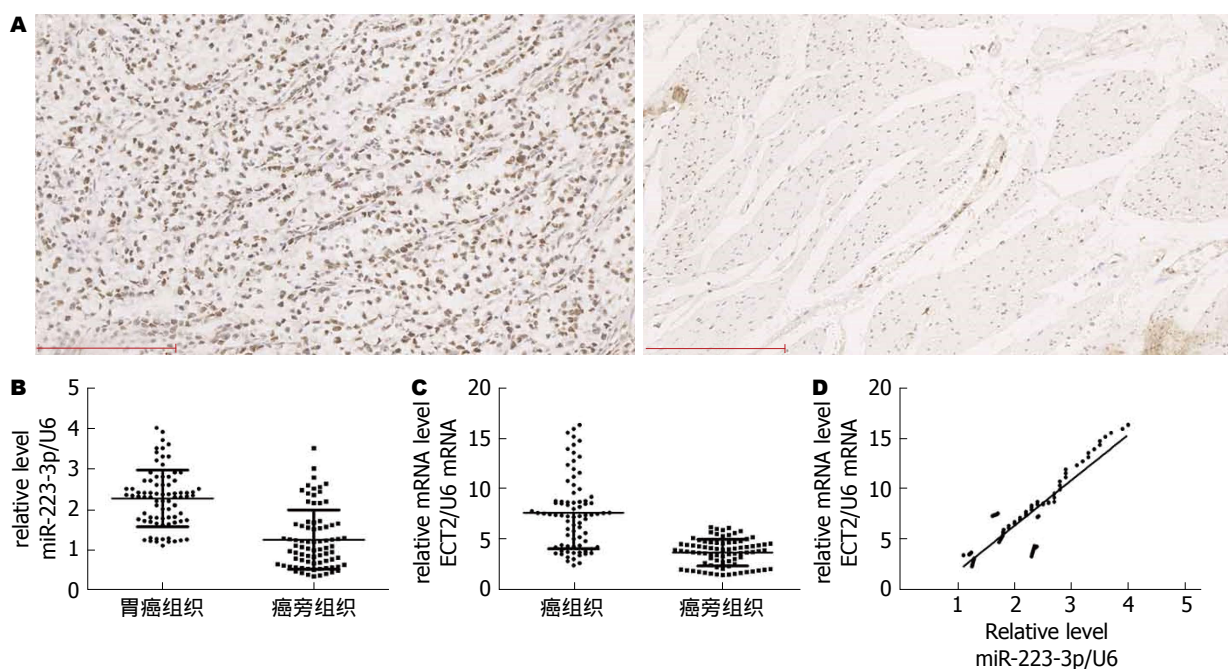


图2 *ECT2*和miR-223-3p在胃癌组织和癌旁组织中的表达情况. A: *ECT2*在癌组织和癌旁组织中的表达情况(左癌组织, 右癌旁组织, 苏木素染色, 20X); B: miR-223-3p的表达; C: *ECT2*的mRNA表达情况; D: 癌组织中miR-223-3p与*ECT2*的相关性分析.

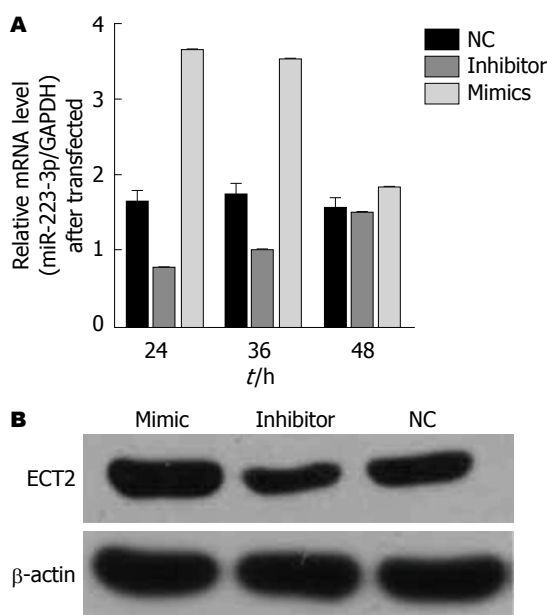


图3 在类似物和抑制剂作用下miR-223-3p和*ECT2*的表达变化情况. A: miR-223-3p的表达; B: *ECT2*的表达.

inhibitor组与NC组比较, miR-223-3p inhibitor组明显抑制miR-223-3p的表达($P<0.05$). 转染48 h后, miR-223-3p mimics组与NC组比较, miR-223-3p inhibitor组与NC组比较, 差异均无统计学差异($P>0.05$, 图3). 选取转染24 h为后续实验的转染时间节点.

2.4 转染miR-223-3p mimics及miR-223-3p inhibitor对*ECT2*表达的影响 在SGC-7901细胞中转染miR-223-3p mimics和inhibitor 24 h后, 采用Western blot检测

SGC-7901细胞中*ECT2*的表达情况(图3), 发现在加入miR-223-3p mimics的细胞中*ECT2*的表达明显上调($P<0.05$), 而在加入miR-223-3p inhibitor的细胞中*ECT2*的表达明显下调($P<0.05$), 说明miR-223-3p对*ECT2*存在正性调控关系.

2.5 转染miR-223-3p inhibitor对细胞周期和凋亡的影响 如表2和图4所示细胞周期的变化. miR-223-3p inhibitors转染组S期细胞明显低于NC组S期细胞, 差异有统计学意义($P<0.05$). 该转染组G₁期细胞, 明显高于其NC组G₁期细胞($P<0.05$).

如表2和图5所示细胞凋亡的变化. miR-223-3p inhibitors转染组细胞凋亡率明显高于NC组细胞凋亡率($P<0.05$).

3 讨论

*ECT2*首先由Miki等^[10]发现, 证明其具有诱导正常上皮细胞癌变的生物学特点. *ECT2*位于人染色体3q26, 由883个氨基酸组成, *ECT2*是Rho家族(RhoA、Rac1、Cdc42)GTP酶鸟嘌呤核苷酸解离交换因子, 该家族对细胞分裂的调控至关重要^[11], 使细胞周期保持动态平衡. 细胞的无限增殖是肿瘤的重要特点, 而*ECT2*因为其在细胞周期中的重要作用, 同肿瘤的发生发展联系在一起^[12], 多项研究^[13-15]表明, *ECT2*在诸如非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌细胞系和组织中呈过表达. 一项在非小细胞肺癌的研究^[16]中发现, *ECT2*通过激活下游的Rac1, 从而上调PKC-Par6引起细胞的增殖变化. 本

表 1 胃癌中ECT2蛋白表达与胃癌临床病理因素的关系 *n* (%)

临床病理因素	<i>n</i>	ECT2蛋白表达		<i>P</i> 值
		阳性	阴性	
性别				0.063
男	67	57 (85.1)	10 (14.9)	
女	13	7 (53.8)	6 (46.2)	
年龄(岁)				0.653
≥60	44	36 (81.8)	8 (18.2)	
<60	36	28 (77.8)	8 (22.2)	
Bormann分型				0.074
I	3	1 (33.3)	2 (66.7)	
II	34	25 (73.5)	9 (26.5)	
III	42	37 (88.1)	5 (11.9)	
IV	1	1 (100)	0 (0)	
肿瘤大小(cm)				0.091
≥5	35	31 (88.6)	4 (11.4)	
<5	45	33 (73.3)	12 (26.7)	
肿瘤位置				0.594
上部	21	18 (85.7)	3 (14.3)	
中部	13	11 (84.6)	2 (15.4)	
下部	46	35 (76.1)	11 (23.9)	
Lauren分型				0.033
肠型	42	29 (69.0)	13 (31.0)	
混合型	18	16 (88.9)	2 (11.1)	
弥漫型	20	19 (95.0)	1 (5.0)	
分化程度				0.043
高中分化	29	20 (69.0)	9 (31.0)	
低未分化	51	44 (86.3)	7 (13.7)	
TNM分期				0.000
I	12	0 (0)	12 (100)	
II	19	15 (78.9)	4 (21.1)	
III	49	49 (100)	0 (0)	

ECT2: 上皮细胞转化序列2.

表 2 S期、G₂期细胞比率、细胞增殖指数及细胞凋亡率 (mean ± SD, %)

	S期	G ₂ 期	PI	凋亡率
Inhibitor	24.12 ± 3.25	62.15 ± 4.30	37.85 ± 4.30	6.25 ± 0.09
NC	30.01 ± 3.58	45.74 ± 3.15	54.26 ± 3.15	4.50 ± 0.18

NC: 未处理.

研究应用Western blot、RT-PCR和免疫组织化学证实, *ECT2*在GC细胞和组织中均呈过表达, 回顾80例GC患者的临床资料, 通过免疫组织化学证实*ECT2*的表达与患者的临床分期, 淋巴结转移和肿瘤的分化程度密切相关, 这也进一步说明*ECT2*在GC的发生发展中起到了重要作用, 是GC发生的一个重要基因.

寻找*ECT2*的上游调控机制是当务之急, 我们通过

多个生物信息学的靶基因网站对*ECT2*的相关miRNA进行筛查, 取交集发现miR-223-3p很可能是*ECT2*的重要调控元件. miRNA不直接参与编码蛋白, 其主要作用机制是与靶基因mRNA的3'-UTR相结合, 在转录后水平调节靶基因表达, 参与细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学过程. 目前研究^[17]认为, miRNA至少参与调节5000个以上基因及30%以上蛋白质表达. miR-223首

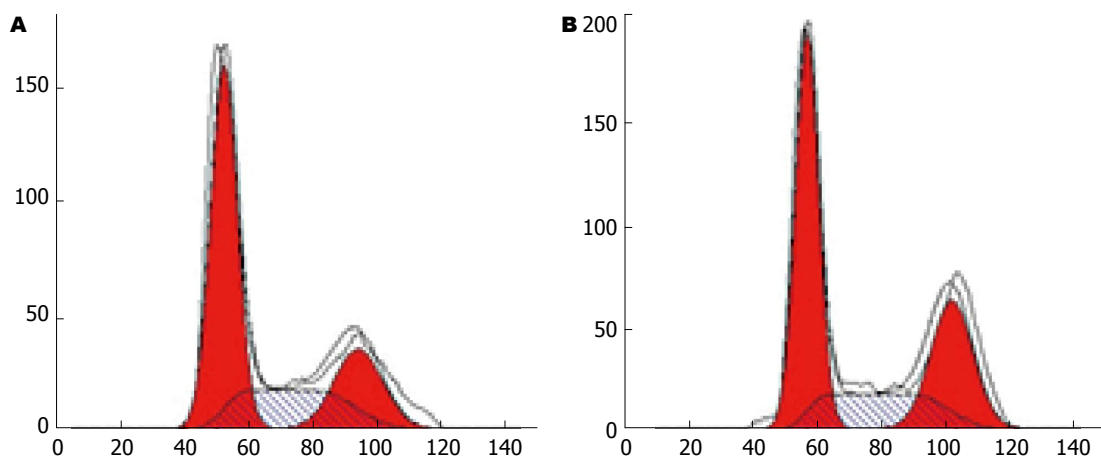


图 4 抑制miR-223-3p的表达对SGC-7901细胞周期的影响. A: NC(未处理组); B: Inhibitor.

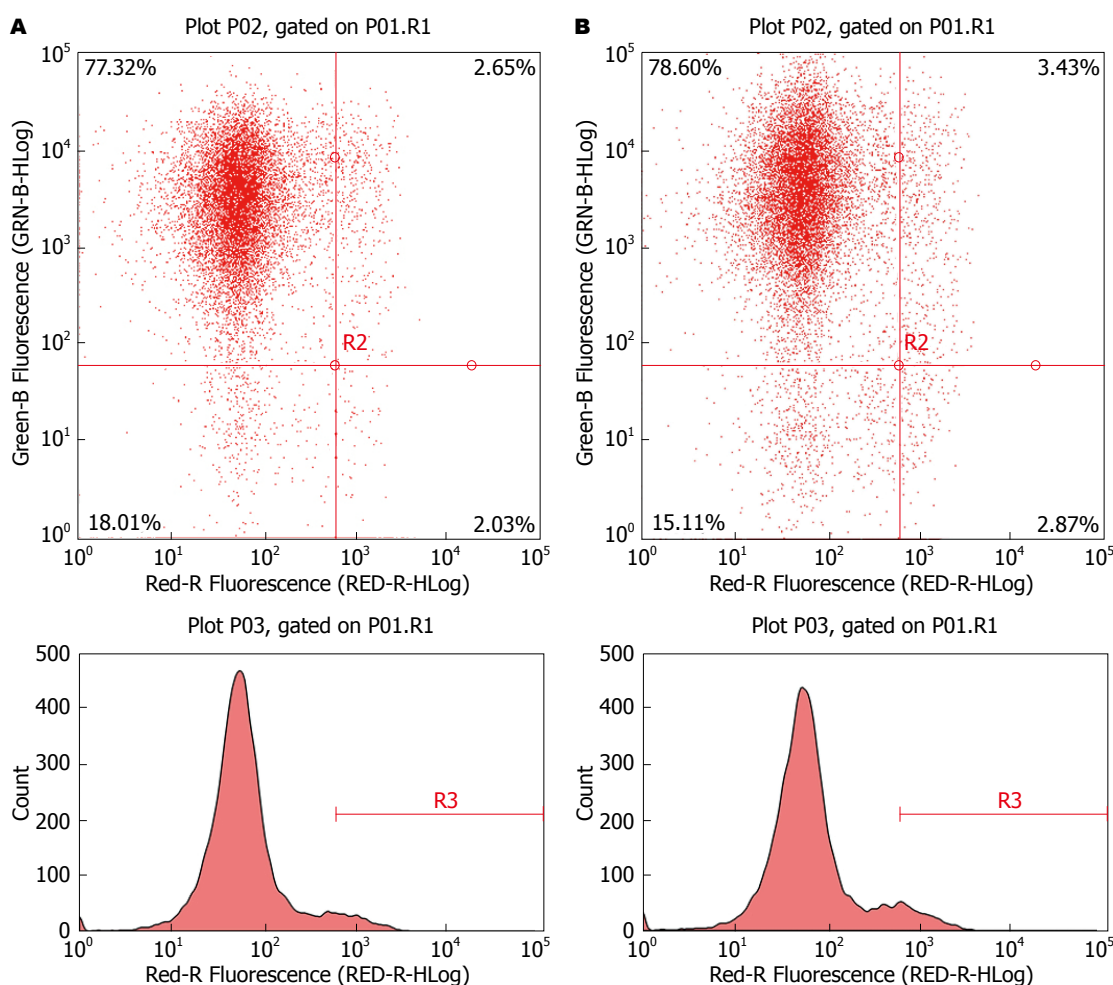


图 5 抑制miR-223-3p的表达对SGC-7901细胞凋亡的影响. A: NC(未处理组); B: Inhibitor.

先因其在造血系统中高表达而被报道^[18,19]. 随后的进一步相关研究表明, miR-223-3p在GC^[20]等多种实体瘤中高表达^[21-23]是一致癌miRNA. 曾有文献报道^[24]miR-223-3p/*ECT2*轴在骨肉瘤的发生和增殖中起重要作用.

本文在国内外首次提出miR-223-3p/*ECT2*轴在GC

细胞周期和凋亡中的作用. 两者在GC细胞和组织中均呈高表达, 且存在线性相关, 并且同患者的病理分期、Lauren分型、分化类型等病理预后因素密切相关. 通过细胞转染的手段干扰miR-223-3p的表达, 发现在GC细胞中, 上调miR-223-3p的表达后*ECT2*呈过表达; 而

抑制miR-223-3p的表达后*ECT2*的表达也随之下调;并且因为miR-223-3p的表达降低, *ECT2*介导的细胞周期和细胞凋亡也呈相应改变, 转染的细胞出现G₁/S期阻滞, 增殖受到抑制, 凋亡细胞明显增加。

总之, miR-223-3p通过调节*ECT2*的表达, 从而影响GC细胞的细胞周期和凋亡, 在GC的发生发展中起到重要作用。在后续的研究中, 通过更进一步的实验去验证两者之间存在的直接调控关系。同时, 扩大临床样本量, 综合分析两者同患者预后的潜在临床意义, 为GC的分子治疗提供新靶标。

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化系统恶性肿瘤, 发病率在我国位居第4位, 死亡率高居第2。虽然, 围绕GC恶性增殖的机制研究取得了部分进展, 但应用于临床治疗的药物仍未获得满意的效果。

实验动机

寻找GC恶性增殖相关的特异性分子靶标、特异性分子调控通路, 为GC的分子治疗提供新靶标。

实验目标

探讨miRNA-223-3p和上皮细胞转化序列2基因(epithelial cell transforming sequence 2 oncogene, *ECT2*)在GC细胞周期和凋亡中的作用和相关机制, 并探讨其与GC临床病理因素的相关性及临床意义。

实验方法

通过生物信息学的方法预测了miRNA-223-3p和*ECT2*两者的相关作用关系。采用了RT-PCR、Western blot、免疫组织化学等方法对预测结果从基因水平、蛋白水平; 细胞水平、组织水平进行了表达验证, 并通过流式细胞仪对细胞周期和凋亡表型进行了验证。同时, 将*ECT2*的表达同GC组织样本的生物学特点进行了统计分析。

实验结果

GC细胞中*ECT2*和miR-223-3p的表达水平均较胃黏膜明显升高($P<0.05$); GC组织中*ECT2*阳性表达率显著高于癌旁组织($P<0.05$); 两者表达均与GC的分化程度、Lauren分型相关($P<0.05$), 与TNM分期密切相关($P<0.01$); 两者之间表达呈显著正相关($P<0.05$); 两者影响GC细胞的增殖表型($P<0.05$)。本研究的顺利实施为后续进一步探索*ECT2*相关的GC恶性增殖提供思路。

为进一步明确GC发生发展提供了一种可行性探索。

实验结论

本研究发现并提出miR-223-3p是一种与GC细胞周期和凋亡密切相关的miRNA分子, 他可以通过影响*ECT2*的表达来调节GC细胞的细胞周期和凋亡。并且进一步证明了非编码RNA参与肿瘤发生发展这一论点。同时本文第一次就miR-223-3p/*ECT2*信号轴参与GC恶性增殖进行报道。回顾文献, miRNA同mRNA负向调控文献较多, 而两者正向调控的文章相对较少, 本文为进一步确认miRNA同mRNA的互作关系提供论据。总之, 研究认为*ECT2*和miR-223-3p可以作为反映GC生物学行为的有效指标, 为后续进一步深入的机制研究提供了坚实的理论基础。

展望前景

在后续研究中, 首先, 本研究组将继续扩大样本量, 对已知研究结论进行进一步验证; 同时, 结合患者血液样本检测, 实施基础向临床的转化; 再次, 我们仍需进一步证明本文中biomarkers的直接作用关系, 并且进一步探索已获得分子通路的上下游调控机制。

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
- 2 Shrestha S, Hsu SD, Huang WY, Huang HY, Chen W, Weng SL, Huang HD. A systematic review of microRNA expression profiling studies in human gastric cancer. *Cancer Med* 2014; 3: 878-888 [PMID: 24902858 DOI: 10.1002/cam4.246]
- 3 Ishimoto T, Baba H, Izumi D, Sugihara H, Kurashige J, Iwatsuki M, Tan P. Current perspectives toward the identification of key players in gastric cancer microRNA dysregulation. *Int J Cancer* 2016; 138: 1337-1349 [PMID: 26041092 DOI: 10.1002/ijc.29627]
- 4 Boldrup L, Gu X, Coates PJ, Norberg-Spaak L, Fahraeus R, Laurell G, Wilms T, Nylander K. Gene expression changes in tumor free tongue tissue adjacent to tongue squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 19389-19402 [PMID: 28038473 DOI: 10.18632/oncotarget.14288]
- 5 Vazquez-Mena O, Medina-Martínez I, Juárez-Torres E, Barrón V, Espinosa A, Villegas-Sepulveda N, Gómez-Laguna L, Nieto-Martínez K, Orozco L, Roman-Basaure E, Muñoz Cortez S, Borges Ibañez M, Venegas-Vega C, Guardado-Estrada M, Rangel-López A, Kofman S, Berumen J. Amplified genes may be overexpressed, unchanged, or downregulated in cervical cancer cell lines. *PLoS One* 2012; 7: e32667 [PMID: 22412903 DOI: 10.1371/journal.pone.0032667]
- 6 Chen J, Xia H, Zhang X, Karthik S, Pratap SV, Ooi LL, Hong W, Hui KM. ECT2 regulates the Rho/ERK signalling axis to promote early recurrence in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015; 62: 1287-1295 [PMID: 25617497 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.014]
- 7 Huff LP, Decristo MJ, Trembath D, Kuan PF, Yim M, Liu J, Cook DR, Miller CR, Der CJ, Cox AD. The Role of

- Ect2 Nuclear RhoGEF Activity in Ovarian Cancer Cell Transformation. *Genes Cancer* 2013; 4: 460-475 [PMID: 24386507 DOI: 10.1177/1947601913514851]
- 8 Backes C, Kehl T, Stöckel D, Fehlmann T, Schneider L, Meese E, Lenhof HP, Keller A. miRPathDB: a new dictionary on microRNAs and target pathways. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: D90-D96 [PMID: 27742822 DOI: 10.1093/nar/gkw926]
- 9 Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologie* 1987; 8: 138-140 [PMID: 3303008]
- 10 Miki T, Smith CL, Long JE, Eva A, Fleming TP. Oncogene ect2 is related to regulators of small GTP-binding proteins. *Nature* 1993; 362: 462-465 [PMID: 8464478 DOI: 10.1038/362462a0]
- 11 Fields AP, Justilien V. The guanine nucleotide exchange factor (GEF) Ect2 is an oncogene in human cancer. *Adv Enzyme Regul* 2010; 50: 190-200 [PMID: 19896966 DOI: 10.1016/j.advenzreg.2009.10.010]
- 12 Jing J, Chen L, Fu HY, Fan K, Yao Q, Ge YF, Lu JC, Yao B. Annexin V-induced rat Leydig cell proliferation involves Ect2 via RhoA/ROCK signaling pathway. *Sci Rep* 2015; 5: 9437 [PMID: 25807302 DOI: 10.1038/srep09437]
- 13 Justilien V, Lewis KC, Murray NR, Fields AP. Oncogenic Ect2 signaling regulates rRNA synthesis in NSCLC. *Small GTPases* 2017 Jun 28. [Epub ahead of print] [PMID: 28657426 DOI: 10.1080/21541248.2017.1335274]
- 14 Chen Y, Tian P, Liu Y. P53 and Protein Phosphorylation Regulate the Oncogenic Role of Epithelial Cell Transforming 2 (ECT2). *Med Sci Monit* 2017; 23: 3154-3160 [PMID: 28654632]
- 15 Justilien V, Ali SA, Jamieson L. ECT2-Dependent rRNA Synthesis Is Critical for Lung Cancer Oncogenesis. *Cancer Discov* 2017; 7: Of9 [DOI: 10.1158/2159-8290.CD-RW2017-025]
- 16 Justilien V, Fields AP. Ect2 links the PKC α -Par6 α complex to Rac1 activation and cellular transformation. *Oncogene* 2009; 28: 3597-3607 [PMID: 19617897 DOI: 10.1038/onc.2009.217]
- 17 Varol N, Konac E, Gurocak OS, Sozen S. The realm of microRNAs in cancers. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 1079-1089 [PMID: 20563858 DOI: 10.1007/s11033-010-0205-0]
- 18 Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science* 2004; 303: 83-86 [PMID: 14657504 DOI: 10.1126/science.1091903]
- 19 Johnnidis JB, Harris MH, Wheeler RT, Stehling-Sun S, Lam MH, Kirak O, Brummelkamp TR, Fleming MD, Camargo FD. Regulation of progenitor cell proliferation and granulocyte function by microRNA-223. *Nature* 2008; 451: 1125-1129 [PMID: 18278031 DOI: 10.1038/nature06607]
- 20 Zhou X, Jin W, Jia H, Yan J, Zhang G. MiR-223 promotes the cisplatin resistance of human gastric cancer cells via regulating cell cycle by targeting FBXW7. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 28 [PMID: 25888377 DOI: 10.1186/s13046-015-0145-6]
- 21 Fang G, Liu J, Wang Q, Huang X, Yang R, Pang Y, Yang M. MicroRNA-223-3p Regulates Ovarian Cancer Cell Proliferation and Invasion by Targeting SOX11 Expression. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii E1208 [PMID: 28587313 DOI: 10.3390/ijms18061208]
- 22 Fassan M, Saraggi D, Balsamo L, Realdon S, Scarpa M, Castoro C, Coati I, Salmaso R, Farinati F, Guzzardo V, Arcidiacono D, Munari G, Gasparini P, Veronese N, Luchini C, Valeri N, Rugge M. Early miR-223 Upregulation in Gastroesophageal Carcinogenesis. *Am J Clin Pathol* 2017; 147: 301-308 [PMID: 28395057 DOI: 10.1093/ajcp/aqx004]
- 23 Li R, Wu S, Chen X, Xu H, Teng P, Li W. miR-223/FBW7 axis regulates doxorubicin sensitivity through epithelial mesenchymal transition in non-small cell lung cancer. *Am J Transl Res* 2016; 8: 2512-2524 [PMID: 27398136]
- 24 Xu J, Yao Q, Hou Y, Xu M, Liu S, Yang L, Zhang L, Xu H. MiR-223/Ect2/p21 signaling regulates osteosarcoma cell cycle progression and proliferation. *Biomed Pharmacother* 2013; 67: 381-386 [PMID: 23601845 DOI: 10.1016/j.biopha.2013.03.013]

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》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)

PRR11蛋白的表达及其与胃癌进展和预后的关系

叶美华, 赵仲生, 茹国庆, 何向蕾

叶美华, 赵仲生, 茹国庆, 何向蕾, 浙江省人民医院病理科 浙江省杭州市 310014

叶美华, 技师, 主要从事结直肠癌与胃癌的分子病理研究.

基金项目: 浙江省科技厅公益基金资助项目, No. 2017C33116.

作者贡献分布: 课题由赵仲生与叶美华设计; 研究过程由叶美华、茹国庆及何向蕾操作完成; 研究所用试剂与材料由赵仲生与何向蕾提供; 数据分析由叶美华与茹国庆完成; 本论文写作由叶美华完成.

通讯作者: 何向蕾, 主任医师, 310014, 浙江省杭州市上塘路158号, 浙江省人民医院病理科. hexianglei@hmc.edu.cn
电话: 0571-85893833

收稿日期: 2017-11-16

修回日期: 2017-12-09

接受日期: 2017-12-16

在线出版日期: 2018-01-18

Expression of PRR11 protein in gastric cancer: Correlation with disease progression and prognosis

Mei-Hua Ye, Zhong-Sheng Zhao, Guo-Qing Ru, Xiang-Lei He

Mei-Hua Ye, Zhong-Sheng Zhao, Guo-Qing Ru, Xiang-Lei He, Department of Pathology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Supported by: Public Welfare Fund Project of Zhejiang Provincial Science and Technology Department, No. 2017C33116.

Correspondence to: Xiang-Lei He, Chief Physician, Department of Pathology, Zhejiang Provincial People's Hospital, 158 Shangtang Road, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China. hexianglei@hmc.edu.cn

Received: 2017-11-16

Revised: 2017-12-09

Accepted: 2017-12-16

Published online: 2018-01-18

Abstract

AIM

To detect the expression of PRR11 in gastric cancer (GC)

and to analyze its relationship with GC progression and prognosis.

METHODS

Expression of PRR11 in 436 GC samples was detected by immunohistochemistry (IHC), and Western blot was used to compare PRR11 expression between GC samples and normal gastric mucosal samples. The correlation of PRR11 expression with clinicopathological parameters was analyzed.

RESULTS

Western blot analysis showed that the expression of PRR11 in GC samples was obviously higher than that in normal gastric mucosal samples. IHC results showed that PRR11 was specifically expressed in GC and located in the cytoplasm and membrane; PRR11 was overexpressed in 182 (41.8%) of GC samples, but none or weak expression was detected in the normal gastric mucosa. PRR11 overexpression was correlated significantly with clinicopathologic features such as tumor differentiation ($P < 0.01$), tumor invasion ($P = 0.03$), TNM stage ($P < 0.01$), lymph node metastasis ($P < 0.01$), and distant metastasis ($P < 0.01$).

CONCLUSION

PRR11 is overexpressed in GC, which is associated with the occurrence, progression, and prognosis of GC. These data indicate that PRR11 can be used as an important biomarker to estimate the progression and prognosis of GC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; PRR11; Clinicopathological parameters; Prognosis

Ye MH, Zhao ZS, Ru GQ, He XL. Expression of PRR11 protein in gastric cancer: Correlation with disease progression and

prognosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(2): 80-86 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/80.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.80>

摘要

目的

探讨PRR11蛋白在胃癌(gastric cancer, GC)中的表达, 分析其表达异常与GC进展和预后的关系。

方法

应用免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)法检测PRR11在436例GC组织中的表达, 并用免疫印迹(Western blot)比较GC和正常胃黏膜组织中PRR11的表达, 统计学分析其与临床病理参数之间的关系。

结果

Western blot定量分析中PRR11在GC组织中的表达显著高于正常胃黏膜组织; 同时IHC显示PRR11在GC中呈特异性表达, 其阳性定位于胞浆和胞膜, GC组织阳性表达率为41.8%(182/436), 而在正常胃黏膜组织中不表达或微弱表达。PRR11的过表达与GC的分化程度($P < 0.01$)、浸润深度($P = 0.03$)、TNM分期($P < 0.01$)、淋巴结转移($P < 0.01$)和远处转移($P = 0.05$)密切相关。

结论

PRR11在GC中过表达, 过表达的PRR11与GC的发生、进展以及预后密切相关, PRR11可作为判断GC患者预后的重要指标。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; PRR11表达; 临床病理参数; 预后

核心提要: PRR11是一个新的肿瘤相关基因, 目前尚未出现其在胃癌(gastric cancer, GC)中的大样本量研究, 其对GC的预后价值是未被探索过的新领域。本文探讨PRR11在436例GC中的表达及其与GC进展和预后相关的临床病理参数的关系, 研究PRR11在GC中预后意义。

叶美华, 赵仲生, 茹国庆, 何向馨. PRR11蛋白的表达及其与胃癌进展和预后的关系. 世界华人消化杂志 2018; 26(2): 80-86 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/80.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.80>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是我国发病率和死亡率居高不下的肿瘤疾病, 其5年生存率仅为20%-30%^[1]。在GC的发生与发展中癌基因和抑癌基因的表达失调起着

关键的作用, 寻找并鉴定新的GC相关基因的表达产物对于阐明其发生发展的分子机制、寻找特异性及敏感性俱佳的GC进展和预后的分子标记、开发新的肿瘤分子诊疗方法、降低GC的发病率和死亡率至关重要。PRR11(proline-rich 11)基因是近年来被发现的位于染色体17q22的新的肿瘤相关基因^[2,3], 该基因表达的精确调节在细胞周期、细胞增殖、细胞凋亡和细胞癌变等生物学进程中起着非常重要的作用, 同时其表达的蛋白可对肿瘤细胞的转移进行预测^[4-7]。有学者^[8]发现其在肺癌细胞系中高表达, 且与疾病进展密切相关, 在环境因素诱发的肺癌过程中也可能发挥作用。但目前在GC中尚未见大样本量的报道。本研究探讨PRR11在大样本量GC中的表达情况, 以及PRR11表达异常与GC进展和预后的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 浙江省人民医院诊断为GC的手术切除组织标本, 制成福尔马林固定石蜡包埋组织样本。所有病例由病理诊断确认且术前未经任何治疗。患者组成: 男311例, 女125例; 肿瘤部位: 胃窦218例, 贲门55例, 胃体163例; 肿瘤<5 cm 256例, ≥5 cm 180例; 组织学类型: 管状腺癌326例, 印戒细胞癌65例, 黏液腺癌29例, 乳头状腺癌16例; 在Lauren分型中, 肠型223例, 弥漫型213例; 分化程度: 高分化腺癌13例, 中分化腺癌128例, 低分化腺癌293例; TNM分期: I期90例, II期104例, III期173例, IV期69例; 166例无淋巴结转移, 270例有淋巴结转移; 375例无远处转移, 61例有远处转移。同时取92例距离癌边缘5 cm以上的正常胃黏膜组织作对照。EDTA缓冲(北京中杉金桥生物技术有限公司); PRR11单克隆抗体(兔抗, 美国Sigma公司); 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的二抗(羊抗兔, 北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 蛋白提取和Western印迹杂交: 取出其中80对冰冻过的新鲜肿瘤组织样本和相应的正常胃黏膜组织样本, 经过组织匀浆后加入蛋白裂解液, 置于冰上裂解10 min, 转移至1.5 mL离心管, 低温离心0.5 h并吸取上清液, 用BCA法对蛋白进行定量。SDS-PAGE胶分离蛋白, 电转移至硝酸纤维素膜后封闭1 h; 用TBST缓冲液(0.01 mol/L Tris-HCl, pH 8.0; 0.05% Tween-20)以1:100稀释PRR11抗体(兔抗, 美国Sigma公司), 4℃反应过夜; 分3次TBST洗膜, 以TBST稀释HRP标记的二抗于室温反应1 h, 膜于化学发光检测试剂下反应2 min, 暗室中用X胶片感光、显影、定影。

1.2.2 免疫组织化学染色: 采用Envision两步染色法。病

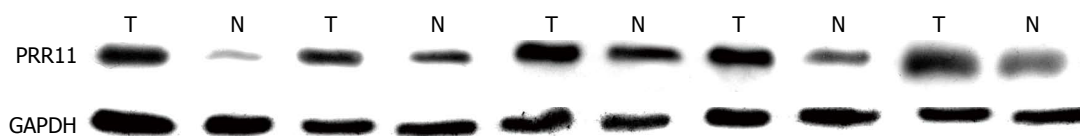


图 1 Western blot中胃癌样本(T)和正常组织样本(N)PRR11的表达。

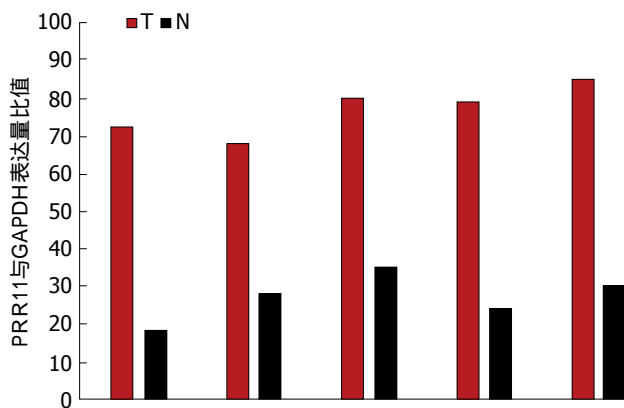


图 2 胃癌样本与正常组织样本中PRR11表达的定量分析。

理切片经二甲苯脱蜡和各级浓度乙醇水化后, 取一定量pH 8.0 EDTA缓冲液采用高压隔水修复法进行抗原修复, 待切片冷却后将其浸泡在3% H_2O_2 溶液中封闭内源性过氧化物酶。根据组织大小滴加PRR11单克隆抗体, 孵育后加HRP标记的二抗孵育30-40 min. PBS缓冲液冲洗后DAB显色, 苏木素复染3 min, 梯度乙醇脱水, 封片晾干后镜下观察。

1.2.3 结果判定: 根据染色强度和细胞着色百分比进行判定: 基本不着色为0分, 淡着色为1分, 适中着色为2分, 深着色为3分; 细胞着色占计数细胞的百分比 $\leq 5\%$ 为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, $\geq 51\%$ 为3分。将其染色强度与细胞着色百分比得分相乘, 0-1分为阴性(-), 2-3分为弱阳性(+), 4-6分为中等阳性(++), >6 分为强阳性(+++)。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行数据分析。以 χ^2 检验研究PRR11的表达与各个临床病理参数之间的关系, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Western杂交实验中PRR11在肿瘤组织和正常组织中的表达比较 Western blot条带可见, GC组织中PRR11的表达明显高于正常组织(图1)。且根据Western blot定量分析比较也可见, PRR11在癌组织的蛋白表达量高于正常胃黏膜组织(图2)。

2.2 IHC染色中PRR11蛋白表达 PRR11蛋白在GC组织中具有很好的特异性表达, 染色后背景清晰, 并且只在肿瘤细胞中有表达, 在平滑肌、血管内皮及纤维结缔

组织等间质中均无表达。PRR11蛋白阳性染色为黄色或棕褐色, 定位于细胞膜和/或细胞浆。正常胃黏膜组织不着色(图3D), GC中呈片状、弥漫分布(图3A, B)。在436例GC组织中, 共有182例为IHC阳性, PRR11的阳性表达率为41.8%(182/436)。

2.3 GC中PRR11的表达与临床病理参数的相关性 研究了PRR11表达与常见的临床病理参数之间的关联, 例如性别、肿瘤大小、组织学类型、分化程度、浸润深度以及转移情况等等, 发现PRR11表达与分化程度($P < 0.01$)、浸润深度($P = 0.03$)、TNM分期($P < 0.01$)、淋巴结转移($P < 0.01$)以及远处转移($P = 0.05$)。以上几个临床病理参数具有极大的相关性, 而与性别、肿瘤大小、Lauren分型和组织学类型并无明显相关性($P > 0.05$, 表1)。

3 讨论

我国是GC的高发国家, 全世界大约有35%的GC病例发生在中国。我国每年死于GC的患者超过26万, 约占全部肿瘤死亡病例的20%。虽然早期诊断率的提高和治疗手段的增进使GC患者的治疗效果和生活质量有了显著改善, 但对于进展期GC患者其生存率仍未见显著提高。因此, 开展GC基础理论和应用研究对于阐明其发生发展的机制、GC防治、降低其发病率死亡率等都具有重要的理论和现实意义。GC的发生与发展是一个多因素作用、多基因参与的复杂过程, 其中癌基因和抑癌基因的表达失调引发的细胞生长失控对于GC的发生发展起了不可或缺的作用。因此, 寻找并鉴定新的GC相关基因迫在眉睫, 这对于阐明GC的分子机制、寻找特异性及敏感性俱佳的GC进展和预后的分子标记、开发新的肿瘤分子诊疗方法、降低GC的发病率和死亡率非常重要。

PRR11是2000年被发现, 2002年被美国国立健康研究院哺乳动物基因收集项目组命名的, 一个位于染色体17q22的编码360个氨基酸的肿瘤热点扩增区基因^[9]。其拷贝数在多种肿瘤上显著增加且其扩增和多种肿瘤的发展、恶化和预后密切相关, 很可能是一个新的肿瘤相关基因^[10-15]。其编码的PRR11蛋白富含脯氨酸, 该蛋白可能推动细胞的S期向G₂/M期转换, 致使细胞增殖异常, 对细胞周期呈正相关性调节^[16]。

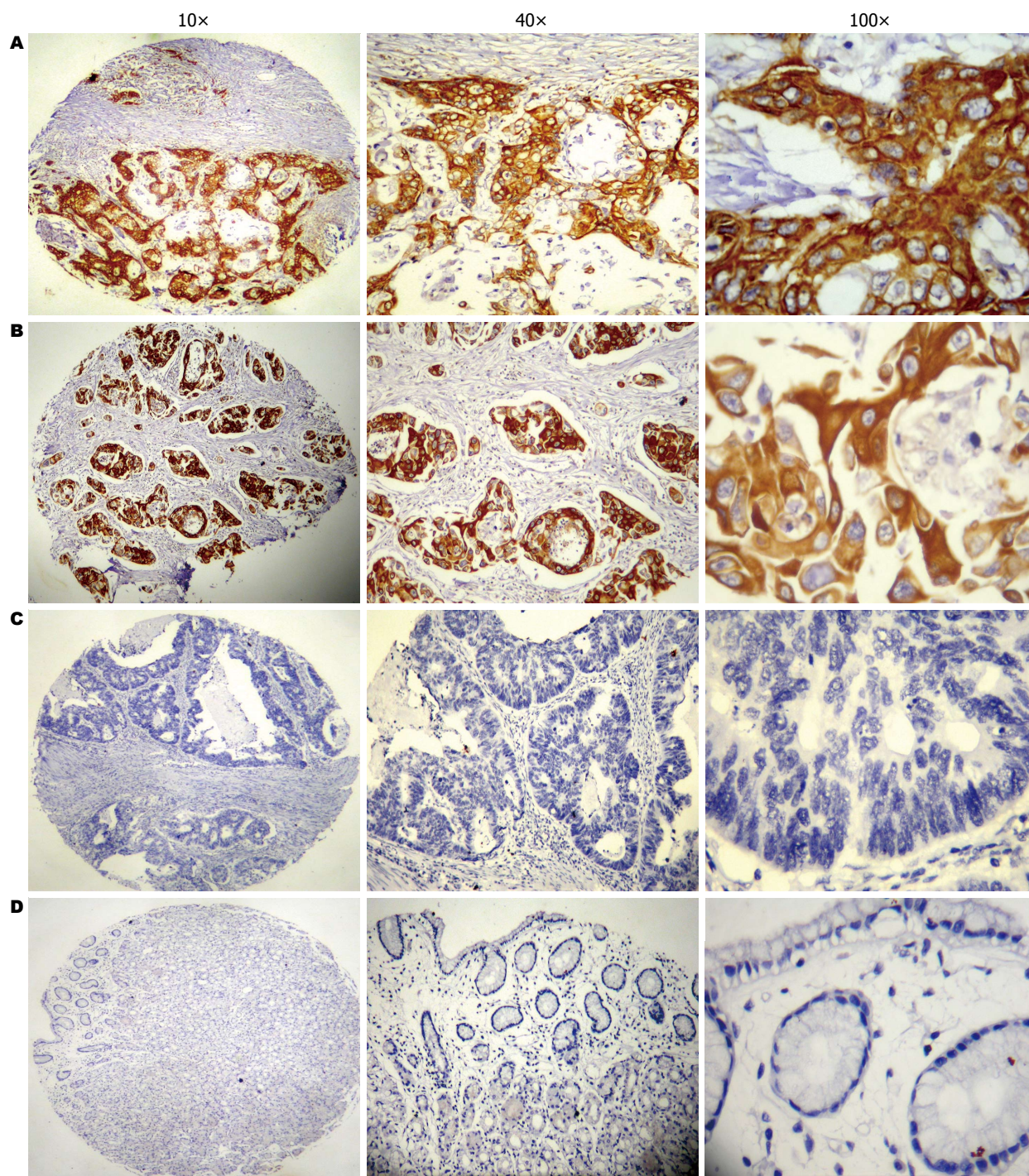


图 3 不同胃癌组织和正常胃黏膜组织中PRR11的表达. A: 低分化胃癌组织; B: 中分化胃癌组织; C: 高分化胃癌组织; D: 正常胃黏膜组织.

PRR11蛋白表达异常可能会导致细胞周期调控发生紊乱, 致使肿瘤的发生、发展^[17]. Weinmann等^[18]发现, PRR11蛋白可以和E2F1、E2F4等控制肿瘤发生过程的转录因子相结合, 预测 $PRR11$ 可能是一个新的肿瘤相关基因. Spira等^[19]在研究吸烟肺癌患者基因表达时观察到PRR11的表达有所改变. Ji等^[2]基于DNA芯片技术以及生物信息学分析, 在肿瘤和正常组织芯片表达数据差异分析中发现, $PRR11$ 是一个差异表达基因, 并

用实验证明 $PRR11$ 依赖于细胞周期呈阶段性表达, 敲除 $PRR11$ 基因会引起S期阻滞、生长延迟. 半定量RT-PCR分析表明该基因在肺癌组织比正常组织表达升高, 并与肺癌患者预后相关. 这些结果说明, PRR11在精确调节细胞周期、细胞增殖和肿瘤发生进程中起着重要作用. Chen等^[20]发现在肝细胞肝癌中, PRR11呈现高表达, 与淋巴结转移和CA199水平相关, 可作为一个肝细胞肝癌的独立预后因素. 国内有研究组进一步

表 1 PRR11表达与临床病理参数的相关性

临床病理参数	数量	PRR11 [n (%)]		P值
		未表达	表达	
性别				0.345
男	224	140 (62.5)	84 (37.5)	
女	91	62 (68.1)	29 (31.9)	
肿瘤大小 (cm)				0.540
≤5	188	118 (46.3)	70 (53.7)	
>5	127	84 (62.8)	43 (33.9)	
Lauren分型				0.298
肠型	185	123 (66.5)	62 (33.5)	
弥漫型	130	79 (60.8)	51 (39.2)	
分化程度				<0.01
高分化	13	13 (100)	0 (0)	
中分化	126	99 (78.6)	27 (21.4)	
低分化	176	90 (51.1)	86 (48.9)	
组织学类型				0.922
乳头状腺癌	14	10 (71.4)	4 (28.6)	
管状腺癌	230	146 (63.4)	84 (36.5)	
黏液腺癌	21	13 (61.9)	8 (38.1)	
印戒细胞癌	50	33 (66.0)	17 (34.0)	
浸润深度				0.03
T1	40	38 (95.0)	2 (5.0)	
T2	78	66 (84.6)	12 (15.4)	
T3	175	91 (52.0)	84 (48.0)	
T4	22	7 (31.8)	15 (68.2)	
TNM分期				<0.01
I	65	63 (96.9)	2 (3.1)	
II	85	61 (71.8)	24 (28.2)	
III	106	57 (53.8)	49 (46.2)	
IV	59	21 (35.6)	38 (64.4)	
淋巴结转移				<0.01
无	119	94 (78.9)	25 (21.1)	
有	196	108 (55.1)	88 (44.9)	
远处转移				0.05
无	271	181 (66.8)	90 (33.2)	
有	44	21 (47.7)	23 (52.3)	

探究了PRR11在肺癌中的意义以及相关分子机制^[21,22]. 与此同时Zhou等^[23]发现PRR11参与了乳腺癌的上皮间质转化过程. 目前国内外尚无对此基因的进一步研究报道, 其在GC中的研究是一个从未被探索过的全新领域, 也未出现其在GC中的大样本量研究.

本实验大规模的在GC中检测了PRR11的表达情况, 并分析了PRR11表达与GC进展和预后的关系. 在IHC实验中发现, GC组织的PRR11表达水平显著高于正常胃黏膜组织, 表达率为41.8%, 而癌旁黏膜上皮中PRR11基本不表达. 在蛋白Western blot实验中同样发现, PRR11在GC组织中的相对表达率明显高于正常胃

黏膜组织. 二者充分提示PRR11在GC中过表达.

肿瘤细胞通常以去分化以为明显特点, 而组织分化越差表明其恶性程度越高. 该研究结果显示, PRR11在低分化GC中的表达率显著高于中分化和高分化的GC($P<0.01$). TNM分期反映了GC的进展程度, 对于判断预后和后期治疗有重要指导意义, 本研究发现PRR11表达与TNM分期显著相关($P<0.01$), 随疾病进展, III期(46.2%)和IV期(64.4%)中PRR11表达率高于I期(3.1%)和II期(28.2%), 且 $P<0.01$. 此外, PRR11的过表达还与浸润深度($P=0.03$)、淋巴结转移($P<0.01$)和远处转移($P=0.05$)等预示疾病预后的因素相关. 上述数据表明,

PRR11蛋白在GC组织中高表达, 其异常活化参与了GC的发生和发展. 推测PRR11可能通过调控细胞周期及进展, 参与调节各靶基因转录而发挥其对蛋白间的相互作用, 从而诱导GC细胞的增殖、侵袭与迁移, 其表达活性改变引起的细胞增殖失控与迁移能力增强可能与GC的浸润、进展和转移以及预后有关^[24]. 提示PRR11可作为预测GC进展和预后的有效标记, 且PRR11过表达于晚期GC患者以及细胞恶性生物学行为较高的GC患者, 该研究也提示PRR11可作为判断GC预后的重要指标. 但其具体作用机制还有待于进一步揭示, 未来有潜力作为有效的分子靶点用于寻找新的GC诊治方法并用于开发新的抗肿瘤药物, 发挥重要的医疗、经济以及社会价值^[25].

总之, *PRR11*是一个新发现的肿瘤相关基因, 其过表达于GC组织中, PRR11可能参与了细胞周期和细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭等过程, 在GC的发生和发展中发挥了重要的作用. PRR11的过表达与GC的分化程度以及疾病进展程度显著相关, 可作为评价GC患者进展和预后的重要指标.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)在我国病死率高, 开展GC相关标志物研究对于阐明其发生发展的机制、GC防治等都具有重要意义. *PRR11*是一个新的肿瘤相关基因, 但目前在GC中尚未见大样本量的报道.

实验动机

本研究探讨PRR11在大样本量GC中的表达情况, 以及PRR11表达异常与GC进展和预后的相关性, 以寻找特异性及敏感性俱佳的GC进展和预后的分子标记、开发新的肿瘤分子诊疗方法、降低GC的发病率和死亡率.

实验目标

通过研究PRR11在GC中的表达, 探究其对GC进展和预后的预测价值. 通过该研究也提示PRR11可作为判断GC预后的重要指标. 若其在GC中的作用机制得到进一步揭示, 未来有潜力作为有效的分子靶点用于寻找新的GC诊治方法并用于开发新的抗肿瘤药物, 发挥重要的医疗、经济以及社会价值.

实验方法

在436例大样本量GC组织中采用免疫组织化学法和Western blot验证蛋白表达, 用 χ^2 检验研究PRR11表达与进展和预后相关临床病例参数的相关性.

实验结果

发现PRR11在GC组织中的表达显著高于正常胃黏膜组织; 同时免疫组织化学显示PRR11在GC中呈特异性表达, 其阳性定位于胞浆和胞膜, GC组织阳性表达率为41.8%, 而在正常胃黏膜组织中不表达或微弱表达. 并发现PRR11的过表达与GC的分化程度、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移和远处转移密切相关. 该研究提示PRR11可作为判断GC进展和预后的重要指标.

实验结论

PRR11过表达于GC组织, 其过表达与GC的分化程度以及疾病进展程度显著相关. 推测PRR11可能通过调控细胞周期及进展而发挥其对蛋白间的相互作用, 从而诱导GC细胞的侵袭与迁移, 其表达活性改变引起的细胞增殖失控与迁移能力增强可能与GC的浸润、进展和转移以及预后有关, 提示PRR11可作为预测GC进展和预后的有效标记. 通过PRR11蛋白表达与某些预后参数的相关性验证其异常活化参与了GC的发生和发展. 研究证明PRR11未来有潜力作为有效的分子靶点用于寻找新的GC诊治方法并用于开发新的抗肿瘤药物, 发挥重要的医疗、经济以及社会价值.

展望前景

今后PRR11在GC中的具体作用机制还有待于进一步揭示, 可由过表达这一生物学现象延伸到相关信号通路的研究, 从而探索其分子机制, 更有利于靶向药物的研制和个体化治疗的开展.

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
- 2 Ji Y, Xie M, Lan H, Zhang Y, Long Y, Weng H, Li D, Cai W, Zhu H, Niu Y, Yang Z, Zhang C, Song F, Bu Y. PRR11 is a novel gene implicated in cell cycle progression and lung cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 645-656 [PMID: 23246489 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.12.002]
- 3 Zhang C, Zhang Y, Li Y, Zhu H, Wang Y, Cai W, Zhu J, Ozaki T, Bu Y. PRR11 regulates late-S to G2/M phase progression and induces premature chromatin condensation (PCC). *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 458: 501-508 [PMID: 25666944 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.01.139]
- 4 Tan S, Jiang Z, Hou A, Wang J, Zhang J, Dai L. Expression of PRR11 protein and its correlation with pancreatic cancer and effect on survival. *Oncol Lett* 2017; 13: 4117-4122 [PMID: 28599413 DOI: 10.3892/ol.2017.5974]
- 5 Li J, Sun P, Yue Z, Zhang D, You K, Wang J. miR-144-3p Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Pancreatic Cancer Cells by Targeting Proline-Rich Protein 11 Expression via the Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway. *DNA Cell Biol* 2017; 36: 619-626 [PMID: 28574724 DOI: 10.1089/dna.2017.3656]
- 6 徐瑜, 卜友泉, 郭勇, 崔涛, 兰欢. 新基因PRR11的克隆、真核表达载体的构建及鉴定. *泸州医学院学报* 2011; 34: 475-479

- [DOI: 10.3969/j.issn.1000-2669.2011.05.007]
- 7 艾青, 卜友泉, 刘竹, 兰欢, 吉颖, 杜刚, 杨正梅, 刘革力, 宋方洲. 人PRR11启动子的结构与功能初步分析. 中国生物化学与分子生物学报 2011; 27: 356-363
 - 8 龙银江, 吉颖, 翁华莉, 张春冬, 谢濛宇, 蔡伟, 王义涛, 朱远远, 李轶, 张莹, 卜友泉. siRNA介导的PRR11表达抑制导致肺癌细胞系基因表达谱变化的分析. 中国细胞生物学学报 2013; 35: 196-202
 - 9 崔涛, 兰欢, 杜刚, 刘革力, 易发平, 卜友泉, 宋方洲. 新基因PRR11的克隆、原核表达及鉴定. 生物技术通报 2009; 3: 98-105
 - 10 Wang Y, Weng H, Zhang Y, Long Y, Li Y, Niu Y, Song F, Bu Y. The PRR11-SKA2 Bidirectional Transcription Unit Is Negatively Regulated by p53 through NF-Y in Lung Cancer Cells. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii E534 [PMID: 28257042 DOI: 10.3390/ijms18030534]
 - 11 Zhao Q. RNAi-mediated silencing of praline-rich gene causes growth reduction in human lung cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 1760-1767 [PMID: 25973065]
 - 12 陶家寿, 李云峰, 罗晓, 陈梅福. PRR11蛋白在人胰腺癌中的表达及其意义. 中国癌症杂志 2015; 3: 179-183 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2015.03.004]
 - 13 白明辉, 刘海潮. PRR11蛋白在肝细胞癌组织中的表达及意义. 广东医学 2017; 38: 2511-2516
 - 14 张小军, 刁勇, 封鹏, 李杰, 刘达. 骨肉瘤中PRR11蛋白的表达及对骨肉瘤进展的影响. 局解手术学杂志 2017; 26: 625-629 [DOI: 10.11659/jjssx.03E017064]
 - 15 周诣桐, 姜战武, 翟建, 郝志伟, 安杰. Trim28、PRR11在结肠癌中的表达及其发生、发展中的意义. 世界最新医学信息文摘 2016; 16: 24-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.76.012]
 - 16 Sakai Y, Ohbayashi C, Yanagita E, Jimbo N, Kajimoto K, Sakuma T, Hirose T, Yoshimura M, Maniwa Y, Itoh T. PRR11 immunoreactivity is a weak prognostic factor in non-mucinous invasive adenocarcinoma of the lung. *Pathologica* 2017; 109: 133-139 [PMID: 29154370]
 - 17 Wang C, Yu L, Hu F, Wang J, Chen X, Tai S, Cheng B. Upregulation of proline rich 11 is an independent unfavorable prognostic factor for survival of tongue squamous cell carcinoma patients. *Oncol Lett* 2017; 14: 4527-4534 [PMID: 29085449 DOI: 10.3892/ol.2017.6780]
 - 18 Weinmann AS, Yan PS, Oberley MJ, Huang TH, Farnham PJ. Isolating human transcription factor targets by coupling chromatin immunoprecipitation and CpG island microarray analysis. *Genes Dev* 2002; 16: 235-244 [PMID: 11799066 DOI: 10.1101/gad.943102]
 - 19 Spira A, Beane JE, Shah V, Steiling K, Liu G, Schembri F, Gilman S, Dumas YM, Calner P, Sebastiani P, Sridhar S, Beamis J, Lamb C, Anderson T, Gerry N, Keane J, Lenburg ME, Brody JS. Airway epithelial gene expression in the diagnostic evaluation of smokers with suspect lung cancer. *Nat Med* 2007; 13: 361-366 [PMID: 17334370 DOI: 10.1038/nm1556]
 - 20 Chen Y, Cha Z, Fang W, Qian B, Yu W, Li W, Yu G, Gao Y. The prognostic potential and oncogenic effects of PRR11 expression in hilar cholangiocarcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 20419-20433 [PMID: 25971332 DOI: 10.18632/oncotarget.3983]
 - 21 张华伟, 潘天宇, 鲁立文. 老年肺癌患者富脯氨酸蛋白11的表达水平及其临床意义. 癌症进展 2017; 15: 47-49 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.01.14]
 - 22 张春冬, 张莲, 卜友泉. 肺癌细胞A549中过表达prp11影响Vimentin组装. 重庆医科大学学报 2016; 7: 733-737
 - 23 Zhou F, Liu H, Zhang X, Shen Y, Zheng D, Zhang A, Lai Y, Li H. Proline-rich protein 11 regulates epithelial-to-mesenchymal transition to promote breast cancer cell invasion. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 8692-8699 [PMID: 25674234]
 - 24 Wang Y, Zhang Y, Zhang C, Weng H, Li Y, Cai W, Xie M, Long Y, Ai Q, Liu Z, Du G, Wang S, Niu Y, Song F, Ozaki T, Bu Y. The gene pair PRR11 and SKA2 shares a NF-Y-regulated bidirectional promoter and contributes to lung cancer development. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1849: 1133-1144 [PMID: 26162986 DOI: 10.1016/j.bbagg.2015.07.002]
 - 25 Gao Y, Chen Y, Xu D, Wang J, Yu G. Differential expression of ANXA1 in benign human gastrointestinal tissues and cancers. *BMC Cancer* 2014; 14: 520 [PMID: 25038797 DOI: 10.1186/1471-2407-14-520]

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》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.

超声双重造影判定进展期胃癌病理特征的应用价值

马晓棠, 何雪威, 廉华, 王晓娅, 汪文杰, 彭孟龙

马晓棠, 何雪威, 廉华, 王晓娅, 汪文杰, 杭州市中医院超声科 浙江省杭州市 310006

彭孟龙, 杭州市西湖区西溪街道社区卫生服务中心超声科 浙江省杭州市 310012

马晓棠, 主治医师, 主要从事超声诊断研究.

作者贡献分布: 马晓棠与何雪威对此文所作贡献均等; 此课题由马晓棠、何雪威、廉华及王晓娅设计; 研究过程由马晓棠、何雪威、廉华、王晓娅、汪文杰及彭孟龙操作完成; 研究所用分析工具由马晓棠提供; 数据分析由马晓棠、何雪威、廉华及王晓娅完成; 本论文写作由马晓棠完成.

通讯作者: 马晓棠, 主治医师, 310006, 浙江省杭州市西湖区体育场路453号, 杭州市中医院超声科. wangwenjie198111@163.com
电话: 0571-85827888

收稿日期: 2017-11-29

修回日期: 2017-12-20

接受日期: 2017-12-24

在线出版日期: 2018-01-18

Value of double contrast-enhanced ultrasonography in determining pathological features of advanced gastric cancer

Xiao-Tang Ma, Xue-Wei He, Hua Lian, Xiao-Ya Wang, Wen-Jie Wang, Meng-Long Peng

Xiao-Tang Ma, Xue-Wei He, Hua Lian, Xiao-Ya Wang, Wen-Jie Wang, Department of Ultrasonography, Hangzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Meng-Long Peng, Department of Ultrasonography, Community Health Service Center of Xihu District Xixi Street, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Tang Ma, Attending Physician, Department of Ultrasonography, Hangzhou Traditional Chinese Medical Hospital, 453 Tiyuchang Road, Xihu District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. wangwenjie198111@163.com

Received: 2017-11-29

Revised: 2017-12-20

Accepted: 2017-12-24

Published online: 2018-01-18

Abstract

AIM

To investigate the characteristics and clinical value of double contrast-enhanced ultrasonography (DCUS) in advanced gastric cancer (GC) with different pathological characteristics.

METHODS

Seventy-three patients with pathologically confirmed advanced GC were included. According to the pathological type, they were divided into a mucinous carcinoma group (31 cases) and a non-mucinous carcinoma group (42 cases, including 23 cases of poorly differentiated and undifferentiated carcinoma and 19 cases of moderately differentiated and well-differentiated carcinoma). All patients received DCUS before surgery, and the DCUS results were compared with pathological results after surgery.

RESULTS

Mucinous carcinoma mainly showed layered enhancement, and non-mucinous carcinoma mainly showed non-layered enhancement. The difference in the enhanced features between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity, and accuracy of layered enhancement in diagnosing mucinous carcinoma were 77.42%, 85.71%, and 82.19%, respectively. The peak intensity and enhancement intensity in the mucinous carcinoma group were significantly lower than those in the non-mucinous carcinoma group ($P < 0.05$). In the non-mucinous carcinoma group, the peak intensity and enhancement intensity of poorly differentiated and undifferentiated carcinoma were significantly higher than those of moderately differentiated and well-differentiated

carcinoma ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The enhanced characteristics and parameter characteristics of advanced GC analyzed by DCUS can preliminarily determine the pathological type and differentiation degree.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Double contrast-enhanced ultrasonography; Microbubbles; Gastric cancer; Pathological type; Differentiation degree

Ma XT, He XW, Lian H, Wang XY, Wang WJ, Peng ML. Value of double contrast-enhanced ultrasonography in determining pathological features of advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(2): 87-92 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/87.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i2.87>

摘要

目的

探讨不同病理特征进展期胃癌(gastric cancer, GC)的超声双重造影特征及其临床应用价值。

方法

选取经病理证实的73例进展期GC患者作为研究对象, 根据不同病理分型将其分为: 黏液癌组(31例)和非黏液癌组(42例, 低未分化癌23例, 中高分化癌19例)。所有患者均于手术前接受超声双重造影检查, 并与术后病理组织结果进行比较。

结果

黏液癌主要表现为层状增强, 非黏液癌主要表现为非层状增强, 两组间增强特征比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。根据层状增强判定黏液癌的灵敏度为77.42%, 特异度为85.71%, 准确度为82.19%。黏液癌组的峰值强度及增强强度明显低于与非黏液癌组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 非黏液癌组低未分化癌的峰值强度及增强强度明显高于中高分化癌, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

运用超声双重造影分析进展期GC的增强特征及参数特点, 能初步判定其病理分型及分化程度, 可为临床提供参考。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声双重造影; 微气泡; 胃癌; 病理分型; 分化程度

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)是较为常见的消化系统肿瘤, 准确判定其术前病理特征对临床治疗有着重要意义。超声造影是一种新兴的超声诊断技术, 能定量分析肿瘤的血流灌注状态。本研究运用超声双重造影判定进展期GC的病理特征, 并探讨其价值。

马晓棠, 何雪威, 廉华, 王晓娅, 汪文杰, 彭孟龙. 超声双重造影判定进展期胃癌病理特征的应用价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(2): 87-92 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/87.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i2.87>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)在我国是一种常见消化系统肿瘤, 随着人们生活方式及结构改变, 其发病率逐年增高并趋于年轻化^[1]。不同病理特征的进展期GC具有不同流行病学以及生物学行为特征, 且与治疗方案及预后密切相关^[2], 而以往多采用CT、磁共振等影像学方法对进展期GC的病理特征进行研究。超声双重造影(口服胃窗超声造影结合静脉注射超声造影)具有无创、便捷、安全的优点, 目前关于GC病理特征方面的超声双重造影研究鲜有报道^[3]。本研究运用超声双重造影分析不同病理特征进展期GC的增强特征及参数特点, 以期临床提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-03/2017-10在杭州市中医院接受手术治疗并经病理证实的73例进展期GC患者进行研究, 年龄43-75岁, 平均年龄58.78岁 \pm 9.66岁, 男62例, 女11例。所有患者的GC病灶均为单发且术前均未接受过药物、放疗及化疗等任何治疗, 肿瘤最大径2.80-6.20 cm, 平均最大径4.91 cm \pm 0.80 cm。所有患者均于术前1 wk内接受超声双重造影检查, 根据不同病理分型分为: 黏液癌组(31例)和非黏液癌组(42例), 黏液癌组中17例黏液腺癌、14例印戒细胞癌; 非黏液癌组中19例中高分化癌(10例管状腺癌、9例乳头状腺癌), 23例低未分化癌(15例低分化腺癌、6例未分化癌、2例鳞癌)。

1.2 方法 采用Acuson sequoia 512超声诊断仪, 配有2.0-5.0 MHz的4V1探头及CPS成像技术。心璋牌胃窗超声造影剂(杭州胡庆余堂), 1包/人(48 g), 按照使用说明书将其调配成均匀浑浊溶液, 约600 mL。微泡超声造影剂采用声诺维(Bracco公司), 使用前按照使用说明书将5 mL生理盐水注入瓶内, 振荡摇匀备用。

造影前患者禁食时间 ≥ 6 h, 同时为减弱胃蠕动可于造影前0.5 h取0.5 mg阿托品进行肌肉注射。首先运用常规超声观察胃及其周围脏器的情况, 再嘱患者口

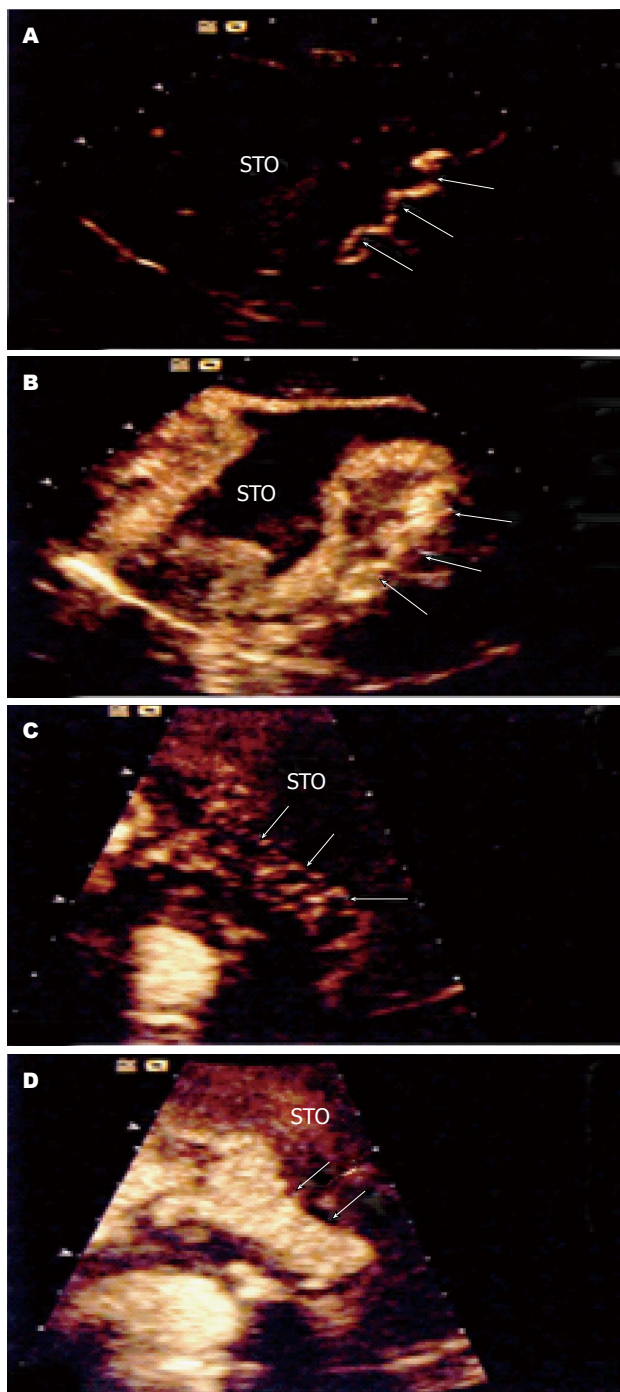


图1 不同病理分型胃癌的增强特征(STO为胃腔)。黏液癌病灶首先浆膜面出现不连续线样增强(A), 随后呈层状增强(B); 非黏液癌病灶首先内部出现弥漫性增强(C), 随后呈均匀性整体性增强(D)。

服准备好的胃窗超声造影剂, 口服过程中应实时观察超声造影剂通过食管下段以及贲门的情况。口服完毕后通过改变患者体位, 认真观察胃及十二指肠球部各解剖结构情况, 并明确肿瘤位置。选取肿瘤径线最大切面对超声图像进行优化处理。局部放大肿瘤区域, 启动cadence造影模式, 将超声图像设置为CA状态, 启动图像自动优化功能, 将MI设定为0.18-0.21, 探头输出功率

设定为-20(-21) dB。将2.4 mL准备好的超声造影剂经肘静脉进行快速团注后, 同步记时并存储超声动态图像作后续分析。

超声造影完毕, 由两名经验丰富的高年资超声科医师各自分析超声图像, 如意见不同时, 共同讨论以获得一致判定。观察并记录肿瘤在超声双重造影中的增强特征。通过ACQ定量分析肿瘤的超声造影参数, 勾画感兴趣区域(严格包络整个肿瘤), 自动获得时间-强度曲线, 测量并记录相关参数: 达峰时间、峰值强度、增强强度。

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件处理数据, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料以%表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 进展期GC的超声双重造影增强情况 进展期GC的时间-强度曲线主要表现为“快进快出”的灌注形式, 即造影早期呈快速上升, 造影晚期呈快速下降。

超声造影完毕, 由两名超声科医师分析图像, 仅有4例病灶的增强特征判定存在不同意见, 后经共同讨论获得了一致判定。

24例黏液癌病灶主要表现为层状增强, 即首先浆膜面或黏膜面出现不连续线样增强, 随后出现层状增强, 持续时间 ≥ 3 s, 内层高增强带在起始时较薄逐渐增厚, 中外层低增强带在起始时较厚逐渐变薄, 在低增强带内可见条索状高增强, 常相连于内层高增强带; 2例黏液癌病灶首先表现为弥漫性增强, 随后表现为不均匀性单层增强, 持续时间 ≥ 3 s; 5例黏液癌病灶表现为整体均匀性增强为主, 局部可见不规则低增强(图1A, B)。

33例非黏液癌病灶主要表现为整体均匀性增强, 即首先内层出现较厚增强带, 随后出现均匀性整体增强, 局部可见形态不规则、散在分布的低增强区; 3例非黏液癌病灶首先黏膜面出现增强, 但高增强带较厚, 随后表现为整体增强; 6例非黏液癌病灶表现为具有较厚内层高增强区(厚度 > 0.3 cm)的层状增强(图1C, D)。

黏液癌组(层状增强24例, 非层状增强7例)的增强特征与非黏液癌组(层状增强6例, 非层状增强36例)比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 29.367$, $P = 0.000$, $P < 0.05$)。

2.2 超声双重造影的临床价值 以超声双重造影增强特征中的层状增强判定黏液癌的灵敏度为77.42%, 特异度为85.71%, 准确度为82.19%。

2.3 进展期GC的超声双重造影参数情况 黏液癌组年龄、最大径线和达峰时间与非黏液癌组比较, 差异无明显统计学意义($P > 0.05$); 黏液癌组的峰值强度及

表 1 不同病理分型进展期胃癌造影参数比较

病理类型	<i>n</i>	年龄(岁)	最大径线(cm)	达峰时间(s)	峰值强度(dB)	增强强度(dB)
非黏液癌	42	59.19 ± 9.21	4.96 ± 0.77	14.58 ± 2.08	24.08 ± 3.90	21.82 ± 4.24
黏液癌	31	58.23 ± 10.36	4.84 ± 0.82	15.19 ± 2.39	21.48 ± 3.03 ^a	17.56 ± 3.49 ^a
<i>t</i> 值		0.419	0.631	-1.177	3.085	4.557
<i>P</i> 值		0.676	0.530	0.243	0.003	0.000

^a*P*<0.05 vs 非黏液癌。

表 2 不同分化程度非黏液癌造影参数比较

分化程度	<i>n</i>	达峰时间(s)	峰值强度(dB)	增强强度(dB)
中高分化癌	19	14.11 ± 1.70	21.86 ± 2.81	18.15 ± 2.53
低未分化癌	23	14.97 ± 2.31	25.91 ± 3.76 ^a	24.85 ± 2.67 ^a
<i>t</i> 值		-1.349	-3.883	-8.288
<i>P</i> 值		0.185	0.000	0.000

^a*P*<0.05 vs 中高分化癌。

增强强度明显低于非黏液癌组, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 非黏液癌组低未分化癌的达峰时间与中高分化癌比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05); 非黏液癌组低未分化癌的峰值强度及增强强度明显高于中高分化癌, 差异有统计学意义(*P*<0.05, 表1, 2)。

3 讨论

GC是常见的消化系肿瘤, 世界卫生组织将GC的病理分型分为管状腺癌、乳头状腺癌、低分化腺癌、印戒细胞癌和黏液腺癌等^[4]。本研究在该基础上对其按照黏液成分多寡分为黏液癌和非黏液癌。黏液癌是指在(4×10)低倍视野下, 黏液成分在整体肿瘤组织中占比>30%, 包括黏液腺癌、印戒细胞癌等, 临床上具有恶性程度高, 发生转移早等特点, 故多在晚期才被发现^[5]。非黏液癌包括管状腺癌、乳头状腺癌、低分化腺癌、未分化癌、鳞状细胞癌等, 其生物学行为随分化程度不同, 差异较大, 对应的治疗及预后不尽相同^[6]。因此, 术前准确判定进展期GC的病理分型及分化程度有着重要意义。国内外已有学者运用CT对GC的术前病理组织学特点进行研究^[7-14], 但是目前运用超声双重造影研究GC的病理特征即鲜有报道^[15,16]。

超声造影剂属于纯血池造影剂, 能反映器官组织的血管化程度及血流灌注状态^[17]。本研究结果中, 经静脉注射超声造影剂后GC病灶均出现明显增强, 黏液癌主要表现为层状增强, 非黏液癌主要表现为非层状增强, 两组间增强特征比较差异有统计学意义, 提示进展期GC的增强模式与其病理组织学类型具有相关性。而

根据“层状增强”判定黏液癌的灵敏度为77.42%, 特异度为85.71%, 准确度为82.19%, 进一步提示超声双重造影有助于初步判定进展期GC的病理组织学类型。其病理基础如下: (1)黏液癌呈层状增强的原因可能是: 其癌细胞排列紊乱, 分布不规则, 呈分散状或条索状分布^[18]; 癌组织内细胞成分较少, 呈浸润生长, 而纤维间质成分较丰富^[19]; 大量新生微小血管主要分布在肿瘤病灶表面及周围, 而深部即较少^[20]; 黏液癌恶性度高, 生长迅速, 更易发生坏死液化而产生无血流灌注区; (2)部分黏液癌呈非层状增强的原因可能是: 肿瘤内仅含部分印戒细胞癌或黏液腺癌; 肿瘤生长于胃窦部呈浸润性弥漫性生长, 致使局部胃腔狭窄, 前后胃壁过于靠近而发生部分容积效应; (3)非黏液癌呈整体增强的原因可能是: 癌细胞以单团状方式分布^[21]; (4)部分非黏液癌呈非整体增强的原因可能是: 癌细胞浸润并散在分布于肌层, 周围反生纤维性反应; 呼吸运动使病灶在检查时发生偏离^[22]。

大量新生微小血管在肿瘤的发生发展过程中发挥着十分重要的作用, 是肿瘤浸润生长、远处转移的前提条件之一, 肿瘤微血管密度与其病理分化程度有着密切关系, 在分化不良的肿瘤患者中明显升高^[23]。通过超声造影能获得肿瘤的时间-强度曲线, 能直观反映其内部微循环血流灌注状态, 并测量其血流灌注参数, 从而判定肿瘤的病理性质及分型。本研究结果中, 进展期GC的时间-强度曲线主要表现为“快进快出”的灌注形式, 印证了进展期GC属于富血供肿瘤, 其内部有着大量新生微小血管以及动静脉瘘交通支, 能明显降低血流阻力, 加

快造影剂灌注速度. 本研究结果中, 黏液癌组的峰值强度及增强强度明显低于非黏液癌组, 提示进展期GC的血流灌注参数与其病理分型密切相关. 其病理基础可能是, 不同病理分型GC之间, 内部结构成分存在差异, 黏液癌的癌细胞内胞浆含量十分丰富, 而有形成分相对较少, 使其声阻抗差明显减少, 背向散射随之下降^[24-26]; 黏液癌恶性程度高, 生长增殖速度较快, 易发生坏死、液化, 导致整体峰值强度和增强强度的测量值下降^[27]. 本研究结果中, 非黏液癌组低未分化癌的峰值强度及增强强度明显高于中高分化癌, 提示进展期GC的血流灌注参数与其分化程度存在着相关性, 即分化程度越差所对应的峰值强度及增强强度越高. 通过分析进展期GC的血流灌注参数有助于判定非黏液癌的病理分化程度. 其病理基础可能是, 分化差的进展期GC在其生长、发展及转移过程中势必生成更丰富的微小血管, 并主要以芽状、细索状方式生长, 为癌细胞提供更充足的营养支持, 使其快速增殖转移^[28-33].

超声双重造影是一种无创、安全的检查方法, 能观察分析进展期GC的微循环血流灌注情况, 判定其病理分型及分化程度, 可为临床治疗和预后评估提供参考.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)在我国具有较高的发病率和死亡率. 超声造影能直观反映肿瘤的血流灌注特点, 并可定量分析其血流灌注参数特征, 进而分析肿瘤的病理特征, 可为GC的临床治疗及预后判定提供有价值的参考.

实验动机

本研究运用超声双重造影分析不同病理特征进展期GC的增强特征及参数特点, 以期临床提供参考依据.

实验目标

探讨不同病理特征进展期GC的超声双重造影特征及其临床应用价值, 为进展期GC的术前病理判定提供参考.

实验方法

口服胃窗超声造影可以扩张胃腔, 排空气体, 为胃部检查提供透声窗, 而超声造影是一项全新的超声成像技术, 能直观反映并定量分析肿瘤的血流灌注特点.

实验结果

本篇论文的研究达到了实验目标, 我们发现黏液癌主要表现为层状增强, 非黏液癌主要表现为非层状增强; 根据层状增强判定黏液癌的灵敏度为77.42%, 特异度

为85.71%, 准确度为82.19%; 黏液癌的峰值强度及增强强度明显低于与非黏液癌; 非黏液癌中, 低未分化癌的峰值强度及增强强度明显高于中高分化癌. 运用超声双重造影分析进展期GC的增强特征及参数特点, 能初步判定进展期GC的病理分型及分化程度, 可为临床提供参考.

实验结论

不同病理分型及分化程度的进展期GC具有不同的超声双重造影增强特征及参数特点. 运用超声双重造影能初步判定进展期GC的病理分型及分化程度. 黏液癌主要表现为层状增强, 非黏液癌主要表现为非层状增强; 根据层状增强判定黏液癌的灵敏度为77.42%, 特异度为85.71%, 准确度为82.19%; 黏液癌的峰值强度及增强强度明显低于与非黏液癌; 非黏液癌中, 低未分化癌的峰值强度及增强强度明显高于中高分化癌. 超声双重造影有助于判定进展期GC的病理分型及分化程度. 超声双重造影检查(口服胃窗超声造影结合静脉注射超声造影). 黏液癌主要表现为层状增强, 非黏液癌主要表现为非层状增强; 根据层状增强判定黏液癌的灵敏度为77.42%, 特异度为85.71%, 准确度为82.19%; 黏液癌的峰值强度及增强强度明显低于与非黏液癌; 非黏液癌中, 低未分化癌的峰值强度及增强强度明显高于中高分化癌. 进展期GC是富血供肿瘤. 分化程度越低的GC, 血供越丰富. 运用超声双重造影分析进展期GC的增强特征及参数特点, 能无创简便地初步判定进展期GC的病理分型及分化程度, 为临床提供参考依据.

展望前景

口服胃窗超声造影可以扩张胃腔, 排空气体, 为胃部检查提供透声窗; 超声造影能直观反映并定量分析肿瘤的血流灌注特点. 运用超声双重造影进一步深入研究进展期GC经治疗前后的病理组织学特征. 超声双重造影与术后病理进行对照研究.

参考文献

- 1 王鹏亮, 徐惠绵. 2016年胃癌诊疗研究进展回顾. 中华医学信息导报 2017; 32: 10-11
- 2 Elimova E, Shiozaki H, Wadhwa R, Sudo K, Chen Q, Estrella JS, Blum MA, Badgwell B, Das P, Song S, Ajani JA. Medical management of gastric cancer: a 2014 update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13637-13647 [PMID: 25320502 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13637]
- 3 McCarville MB. Contrast-enhanced sonography in pediatrics. *Pediatr Radiol* 2011; 41 Suppl 1: S238-S242 [PMID: 21523607 DOI: 10.1007/s00247-011-2005-7]
- 4 朱信强, 张明, 丁闯, 孔令永, 陈焰, 管文贤. 不同病理类型进展期胃癌的预后因素分析. 中国普外基础与临床杂志 2017; 5: 580-586

- 5 赵倩, 杨晓燕, 甘润良. 胃癌的分子分型研究进展. 中华病理学杂志 2016; 45: 737-741
- 6 彭建军, 吴恺明, 袁玉杰, 吴晖, 蔡世荣, 何裕隆. 不同部位胃癌患者的临床病理特点和预后. 中华普通外科杂志 2015; 30: 92-95
- 7 Giganti F, Antunes S, Salerno A, Ambrosi A, Marra P, Nicoletti R, Orsenigo E, Chiari D, Albarello L, Staudacher C, Esposito A, Del Maschio A, De Cobelli F. Gastric cancer: texture analysis from multidetector computed tomography as a potential preoperative prognostic biomarker. *Eur Radiol* 2017; 27: 1831-1839 [PMID: 27553932 DOI: 10.1007/s00330-016-4540-y]
- 8 Tsurumaru D, Miyasaka M, Muraki T, Nishie A, Asayama Y, Oki E, Oda Y, Honda H. Histopathologic diversity of gastric cancers: Relationship between enhancement pattern on dynamic contrast-enhanced CT and histological type. *Eur J Radiol* 2017; 97: 90-95 [PMID: 29153374 DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.10.018]
- 9 Lee SL, Lee HH, Ku YM, Jeon HM. Usefulness of Two-Dimensional Values Measured Using Preoperative Multidetector Computed Tomography in Predicting Lymph Node Metastasis of Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: S786-S793 [PMID: 25986871 DOI: 10.1245/s10434-015-4621-1]
- 10 Cheng J, Wu J, Ye Y, Zhang C, Zhang Y, Wang Y. Extramural venous invasion detected by MDCT as an adverse imaging feature for predicting synchronous metastases in T4 gastric cancer. *Acta Radiol* 2017; 58: 387-393 [PMID: 27439402 DOI: 10.1177/0284185116658323]
- 11 严超, 朱正纲, 燕敏, 陈克敏, 陈军, 刘炳亚, 尹浩然, 林言箴. 多层螺旋CT对胃癌术前临床分期的评估价值. 中国普通外科杂志 2003; 12: 15-18
- 12 李震, 胡道予, 肖明, 张进华, 宋金梅. 16层螺旋CT胃癌术前TNM分期. 放射学实践 2004; 19: 599-602
- 13 王小平, 沈明华, 余旭茗, 余瑞明, 蔡建春, 张海萍. 胃癌16层螺旋CT术前分期与术后病理对比研究. 中国医学计算机成像杂志 2007; 13: 435-439
- 14 周仲, 吴成章, 何胜. 螺旋CT对黏液性胃癌和非黏液性胃癌的鉴别诊断. 南华大学学报医学版 2006; 34: 47-50
- 15 白雪峰. 超声造影在胃癌诊断中的应用价值. 中外医疗 2017; 36: 169-170
- 16 娄迎阁, 李亚珂, 时贵阁, 岳湘竹. 胃肠超声造影诊断胃占位性疾病的临床价值. 中国临床医学影像杂志 2017; 28: 594-595
- 17 邱伟, 李明星. 超声双重造影诊断胃癌的研究进展. 临床合理用药杂志 2015; 5: 179-181
- 18 张瑜, 刘美. 40例青年女性胃癌的临床病理分析. 甘肃科技纵横 2017; 46: 86-87
- 19 王润华, 王少勇. 500例胃癌临床病理特征及外科治疗效果分析. 重庆医学 2015; 29: 4135-4138
- 20 Schirin-Sokhan R, Winograd R, Roderburg C, Bubenzer J, do Ó NC, Guggenberger D, Hecker H, Trautwein C, Tischendorf JJ. Response evaluation of chemotherapy in metastatic colorectal cancer by contrast enhanced ultrasound. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 541-545 [PMID: 22363120 DOI: 10.3748/wjg.v18.i6.541]
- 21 柳伟, 洪斌, 王金金. 超声检查在胃癌诊断中的价值分析. 河南科技大学学报(医学版) 2006; 24: 218-219
- 22 李世岩, 黄品同, 李艳萍, 王亮, 黄福光, 郑志强, 王宗敏. 超声双重造影对进展期胃癌Lauren分型的初步研究. 中华超声影像学杂志 2008; 17: 1041-1044
- 23 Tastekin E, Caloglu VY, Durankus NK, Sut N, Turkkan G, Can N, Puyan FO, Caloglu M. Survivin expression, HPV positivity and microvessel density in oropharyngeal carcinomas and relationship with survival time. *Arch Med Sci* 2017; 13: 1467-1473 [PMID: 29181079 DOI: 10.5114/aoms.2015.56616]
- 24 张宏宇, 黄丽萍, 刘大铭, 孙建平, 李春雨. 胃癌的超声造影参数与微血管密度的相关性. 中国医学影像技术 2015; 31: 867-871
- 25 黄品同, 杨勇明, 黄福光, 王亮, 王宗敏, 李世岩, 郭心璋. 胃癌超声双重造影增强强度与微血管密度的相关性研究. 中国超声医学杂志 2008; 24: 257-259
- 26 张红春, 尹德奎, 曹霞. 超声造影对胃癌供血的评价及其与MVD、VEGF表达的相关性. 中国实用医药 2012; 7: 85-85
- 27 沈理, 汪晓虹, 王怡. 我国胃疾病超声诊断的现状与展望. 中华医学超声杂志(电子版) 2016; 13: 401-405
- 28 吕靖芳, 孙保存, 孙慧誌, 张艳辉, 孙俊英, 赵秀兰, 古强, 董学易, 车娜. 胃癌不同组织学分型与微血管密度及相关因子的关系. 中国肿瘤临床 2015; 42: 737-742
- 29 赵仲生, 茹国庆, 马杰. IGF- 和HGF mRNA表达与胃癌微血管密度的关系. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 673-677
- 30 赵仲生, 茹国庆, 马杰. 整合素 $\beta 3$ mRNA表达与胃癌微血管密度、进展及预后的关系. 中华病理学杂志 2004; 33: 16-20
- 31 朱勇, 刘国焰, 黄群, 王少峰, 陈江, 吕农华. 胃癌微血管密度与其生物学行为的关系. 实用临床医学 2003; 4: 10-11
- 32 涂毅, 姚峰, 魏文, 孙圣荣. 胃癌中微血管密度及VEGF、NOS表达与肿瘤浸润、转移的相关性. 武汉大学学报(医学版) 2006; 27: 763-767
- 33 李凯, 刘杰. 胃癌组织中CXCR3表达与微血管形成的关系及其临床意义. 临床与实验病理学杂志 2016; 32: 1097-1100

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



血小板和中性粒细胞与淋巴细胞比值辅助诊断克罗恩病的价值评价

陈高莉, 熊大迁, 江泽友, 张朝明, 胡琼英

陈高莉, 熊大迁, 江泽友, 张朝明, 胡琼英, 成都中医药大学附属医院
检验科 四川省成都市 610072

陈高莉, 主管技师, 主要从事分子诊断方向的研究.

基金项目: 国家自然科学基金课题, No. 81601835; 四川省医学会科研
课题, No. S15023; 中华医学会教育课题, No. 2016B-FF095.

通讯作者: 胡琼英, 副主任技师, 610072, 四川省成都市金牛区十二桥路
39号, 成都中医药大学附属医院检验科. qiongyinghu@163.com
电话: 028-87767147

收稿日期: 2017-11-07

修回日期: 2017-12-11

接受日期: 2017-12-19

在线出版日期: 2018-01-18

Diagnostic value of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in Crohn's disease

Gao-Li Chen, Da-Qian Xiong, Ze-You Jiang, Chao-Ming Zhang,
Qiong-Ying Hu

Gao-Li Chen, Da-Qian Xiong, Ze-You Jiang, Chao-Ming Zhang,
Qiong-Ying Hu, Department of Laboratory Medicine, Teaching
Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, Sichuan
Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China,
No. 81601835; Scientific Research Project of Sichuan Medical
Association, No. S15023; Education Project of Chinese Medical
Association, No. 2016B-FF095.

Correspondence to: Qiong-Ying Hu, Associate Chief Technician,
Department of Laboratory Medicine, Teaching Hospital of Chengdu
University of TCM, 39 Shierqiao Road, Jinniu District, Chengdu
610072, Sichuan Province, China. qiongyinghu@163.com

Received: 2017-11-07

Revised: 2017-12-11

Accepted: 2017-12-19

Published online: 2018-01-18

Abstract

AIM

To investigate the diagnostic efficacy of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with Crohn's disease (CD).

METHODS

EDTA anticoagulant venous blood was collected from CD patients ($n = 60$) and healthy controls ($n = 60$), and routine blood test was performed to obtain the neutrophilic granulocyte count, lymphocyte count, and platelet count. Then, the PLR and NLR were calculated. The sensitivity (Sen), specificity (Spe), and cut-off values were calculated by receiver operator characteristic (ROC) curve analysis.

RESULTS

CD patients had significantly higher PLR (181 ± 45.12 vs 86 ± 32.78) and NLR (3.07 ± 1.02 vs 2.52 ± 1.14) than healthy controls ($P < 0.05$). The cut-off values for PLR and NLR were 133.12 (Sen: 76.21%; Spe: 84.53%) and 2.85 (Sen: 69.16%; Spe: 76.24%), respectively, and the areas under the ROC curves for PLR and NLR were 0.764 and 0.828, respectively.

CONCLUSION

PLR and NLR might be effective and low-cost biomarkers for distinguishing CD patients from healthy controls.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Crohn's disease; Platelet-to-lymphocyte ratio; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Diagnostic value

Chen GL, Xiong DQ, Jiang ZY, Zhang CM, Hu QY. Diagnostic value of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(2): 93-98 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/93.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.93>

摘要

目的

回顾性分析克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者和健康对照者血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)和中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)结果, 评价二者在CD的诊断价值。

方法

纳入60例CD患者和60例健康对照, 抽取EDTA抗凝静脉血做血常规检测, 分别得到中性粒细胞计数绝对值、淋巴细胞计数绝对值和血小板计数值, 经计算得出PLR和NLR。统计学分析和绘制受试者工作曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线), 得出灵敏度(sensitivity, Sen)和特异度(specificity, Spe)和cut-off值。

结果

与健康对照组相比, PLR和NLR在CD患者中高表达, 分别为(181 ± 45.12 vs 86 ± 32.78 和 3.07 ± 1.02 vs 2.52 ± 1.14), 差异有统计学意义($P < 0.05$), PLR和NLR诊断CD病的ROC曲线下面积分别为0.764和0.828; 对应的Sen、Spe和cut-off值分别为: PLR(Sen: 76.21%, Spe: 84.53%, cut-off值: 133.12); NLR(Sen: 69.16%, Spe: 76.24%, cut-off值: 2.85)。

结论

PLR和NLR辅助诊断CD具有潜在的诊断价值, 有望成为廉价、快速的诊断标志。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 克罗恩病; 血小板/淋巴细胞比值; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 诊断价值

核心提要: 血小板/淋巴细胞和中性粒细胞/淋巴细胞比值广泛参与炎症反应过程, 但二者在克罗恩病(Crohn's disease, CD)中的应用尚处于探索阶段, 我们评价了二者预测CD的诊断价值, 以期在CD的早期诊断提供新的潜在的实验室诊断指标。

陈高莉, 熊大迁, 江泽友, 张朝明, 胡琼英. 血小板和中性粒细胞与淋巴细胞比值辅助诊断克罗恩病的价值评价. *世界华人消化杂志* 2018; 26(2): 93-98 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/93.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.93>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因不明的胃肠道炎性肉芽肿性疾病, 病变呈节段性分布, 多见于末端回肠和邻近结肠, 临床特点为腹痛、腹泻、腹部包块、瘘管形成和肠梗阻^[1]. CD在欧美发病率较高, 但在我国发病率有逐渐增高的趋势, 该病有终身复发倾向, 重症患者迁延不愈, 预后不良^[2]. CD的诊断尚未建立金标准, 目前诊断主要结合临床表现、内镜、影像学、病理组织学和实验室检查综合判断. 病理组织学检查因其创伤和取材限制, 难以成为CD诊断的首选指标, 而影像学 and 内镜检查因其昂贵和繁琐的操作, 限制了二者的应用^[3,4]. 实验室检查包括血常规、C反应蛋白及血沉等急性炎症反应指标, 但诊断价值仍处于探索阶段, 这些炎症指标的应用, 为实验室发现新的、便捷的诊断标志物提供了新的思路^[5-8].

血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)和中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)是血常规指标计算而来, 二者检测方便, 价格低廉, 在以往的研究^[9-12]中, 常常被认为是全身性炎症的反应指标. PLR指标与多种疾病的发病有关, 如心血管疾病^[13]、肝炎^[14]、肿瘤等^[15]. 而在CD的发病机制中涉及血小板黏附、活化参与血栓形成和促进炎症发生, 故血小板和PLR指标增高^[16]. NLR同样与多种疾病有关, 如糖尿病、恶性肿瘤和高热惊厥^[17-19]. 尽管PLR和NLR应用广泛, 但在CD诊断中的应用研究尚处于探索阶段, 有关诊断价值的评价研究更是少之又少. 因此本研究旨在探索PLR和NLR在CD中的表达情况, 进一步评估这两种指标在诊断CD中的应用价值, 以期临床诊断提供简单、便捷、低廉的标志物或评估方法。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析120例2015-06/2017-08来成都中医药大学附属医院就诊的CD患者(60例)和健康体检者(60例)血常规指标. CD患者的诊断缺乏金标准, 依据“炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)”, 基于临床表现、影像学、内镜和病理组织学共同确定^[20]. 纳入和排除标准为: (1)所有CD患者均为初诊患者; (2)所有受试者采集血样时间均为治疗前; (3)排除急性感染和合并其他基础疾病CD患者。

1.2 方法 我室已通过ISO15189国际认证, 入院时采集EDTA抗凝静脉血检测血常规, 血常规所使用仪器为SYSMEX XE-2100全自动五分类血液分析仪, 并使用该仪器参加卫生部临检中心及四川省临检中心的室间质量评价, 合格率均为100%, 能确保检测的准确性、可比性及重复性. 所有患者及健康对照组血常规检测

表 1 120例克罗恩病患者和健康对照组的一般资料 ($n = 60$)

	CD组	健康对照组	P值
年龄(mean \pm SD, 岁)	33.57 \pm 10.02	35.64 \pm 11.58	0.086
性别(女/男)	20/40	25/35	0.771
WBC($\times 10^9/L$)	5.91 \pm 1.34	6.28 \pm 1.49	0.089
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	3.55 \pm 0.88	3.82 \pm 0.76	0.745
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.53 \pm 0.27	1.92 \pm 0.33	0.038
血小板($\times 10^9/L$)	244 \pm 48.15	152 \pm 30.01	0.012
PLR	181 \pm 45.12	86 \pm 32.78	0.006
NLR	3.07 \pm 1.02	2.52 \pm 1.14	0.034

WBC: 白细胞计数; CD: 克罗恩病; PLR: 血小板/淋巴细胞比值; NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值.

表 2 PLR和NLR在克罗恩病患者和健康对照组中的诊断价值

指标	灵敏度(Sen)	特异度(Spe)	阳性预测值(PPV)	阴性预测值(NPV)	准确度(Accuracy)	AUC	Cut-off值
PLR	76.21%	84.53%	83.64%	78.46%	80.83%	0.764	133.12
NLR	69.16%	76.24%	75.00%	71.88%	73.33%	0.828	2.85

PLR: 血小板/淋巴细胞比值; NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值; AUC: 曲线下面积.

后, 得到血小板计数绝对值、淋巴细胞计数绝对值、中性粒细胞计数绝对值计算PLR和NLR.

统计学处理 定性数据使用mean \pm SD表示, 统计学方法为配对 t 检验, 后绘制受试者工作曲线(receiver operator characteristic curve, ROC), 计算灵敏度(sensitivity, Sen)、特异度(specificity, Spe)阳性预测值、阴性预测值、准确度(accuracy)和ROC曲线下面积(the area under the ROC curve, AUC), 寻找诊断界值cut-off值, 评价其诊断价值. 所用统计学软件为SPSS19.0, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 CD患者和健康对照组人口学特征 本研究纳入CD患者和健康对照组共120例, CD患者组和健康对照组各60例, 两组之间年龄和性别无统计学差异, 受试者一般资料如表1.

2.2 PLR和NLR在CD患者和健康对照组的检测结果 血常规分析结果显示, 与健康对照组相比, CD患者组的淋巴细胞计数绝对值更低, 差异有统计学意义($P = 0.038$); CD组中, 40例(67%)患者血小板计数高于健康对照组(244 ± 48.15 vs 152 ± 30.01 , $P = 0.012$), 差异有统计学意义, 36例(60%)患者中性粒细胞计数高于健康对照组(3.55 ± 0.88 vs 3.82 ± 0.76 , $P = 0.745$), 差异无统计学意义; 而PLR(181 ± 45.12 vs 86 ± 32.78 , $P = 0.006$)和NLR(3.07 ± 1.02 vs 2.52 ± 1.14 , $P = 0.034$)在CD患者

组中更高, 差异有统计学意义. 血常规主要指标和计算的PLR和NLR值如表1.

2.3 PLR和NLR在CD患者和健康对照组的诊断价值评价 根据PLR和NLR在CD患者和健康对照组中的检测结果, 绘制ROC曲线进行分析, 结果显示: 鉴别CD患者和健康对照者的PLR最佳cut-off值为133.12(Sen为76.21%, Spe为84.53%, AUC: 0.764), NLR最佳cut-off值为2.85(Sen为69.16%, Spe为76.24%, AUC: 0.828), 如表2和图1.

3 讨论

本研究回顾性分析了PLR和NLR在CD患者和健康对照中的表达情况, 与健康对照组相比, CD患者组的PLR和NLR水平更高, 差异有统计学意义, 性别和年龄在CD患者和健康对照中无差别. 根据两组中PLR和NLR的原始比值, 进一步绘制ROC曲线, 发现PLR诊断CD时, 最佳cut-off值为133.12, ROC曲线下面积AUC为0.764, 对应的Sen和Spe分别为76.21%和84.53%; 而NLR最佳cut-off值为2.85, AUC为0.828, 对应的Sen和Spe分别为69.16%和76.24%. PLR和NLR在CD中的应用, 均具有潜在的诊断价值, 均可能为临床医生鉴别CD提供新的实验依据.

在对原始数据的分析过程中, 我们发现与健康对照组相比, 淋巴细胞计数绝对值在CD组中降低($P = 0.038$), 而血小板计数绝对值在CD组中增高($P = 0.012$), 差异有统计学意义. 已有文献报道, 淋巴细胞在CD发

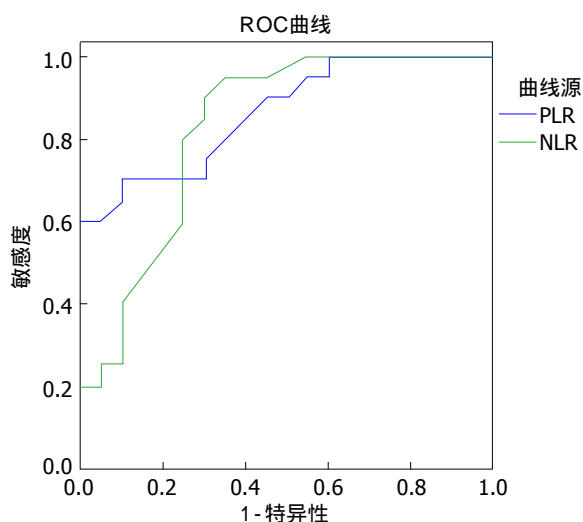


图1 PLR和NLR诊断克罗恩病患者的ROC曲线. PLR: 血小板/淋巴细胞比值; NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值.

病机制中,可激活多条信号通路,通过对一系列细胞因子(如白介素和干扰素)的调控,发挥重要的作用^[21]. 尽管CD的发病原因尚不明确,但已有的研究均证实其与免疫调控和炎症反应密切相关,如血小板活化时产生的血小板4因子在CD发病中起到关键的作用,血小板在CD患者中明显增高,且与血小板的活化明确相关^[22],这与本研究是一致的. 本研究首次报道了PLR在CD诊断中的应用价值,单从中性粒细胞计数这一普遍而又直观的炎症反应指标而言,本研究发现60例CD患者中,仅有36例(占60%)患者中性粒细胞计数高于健康对照组,经过统计学分析发现,差异无统计学意义. 这说明单一通过中性粒细胞计数这一指标并不能判定CD的发生和进展,中性粒细胞计数作为炎症指标影响因素太多,缺乏特异性. 通过回顾已发表的文献,仅有几篇文献报道NLR在CD诊断中的意义. Gao等^[23]研究认为NLR、C-反应蛋白,血沉和白细胞总数均能较好的区分CD患者和健康对照,其中NLR的诊断价值最高(cut-off为2.13,准确度为80.9%),与本研究基本一致. 本研究与国内外相关研究的诊断价值趋势一致,但具体数字略有不同,造成差异的原因可能来自于不同的研究对象和实验室检查体系.

总之,本研究发现PLR和NLR可为临床医生诊断CD提供有意义的实验依据,具有潜在的诊断价值. 未来可以通过扩大样本量验证和多个相关指标进行联合诊断,以进一步提高诊断价值.

文章亮点

实验背景

克罗恩病(Crohn's disease, CD)的诊断在国内外还没有

建立统一的金标准,实验室的诊断也因操作繁琐、花费大、有创、不能早期发现或诊断价值不佳等原因,未找到合适的诊断方法. 血常规指标血小板、中性粒细胞和淋巴细胞的比值是成熟的检验指标,但血小板和中性粒细胞对淋巴细胞的比值的研究却处于教新的阶段,尤其是对各类疾病的探索. 作者通过对血小板和中性粒细胞对淋巴细胞的比值研究了二者对CD的诊断价值,为CD的辅助诊断提供了有用的证据.

实验动机

本文集中阐述了血小板和中性粒细胞对淋巴细胞的比值预测CD的诊断价值. 拟通过对绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算灵敏度(sensitivity, Sen)、特异度(specificity, Spe)阳性预测值、阴性预测值、准确度和ROC曲线下面积等诊断价值必须的统计描述,找到诊断界值Cut-off值,来评价二者的诊断价值大小,为临床医生提供了直观而具体的判断标准;也为后续血小板和中性粒细胞对淋巴细胞的比值对CD诊断的价值验证提供了明确的指标.

实验目标

评价血小板和中性粒细胞对淋巴细胞的比值对CD诊断的价值的大小是决定了临床和实验室能否将二者纳入辅助诊断CD范围的关键. 这些目标诊断价值大小可进一步决定二者诊断CD的优劣,结合临床诊断或者筛查的侧重点不同,可为临床医生提供诊断或联合诊断更佳的方案.

实验方法

作者通过回顾纳入标本已检测的血常规数据,进行一般资料描述后计算得到血小板和中性粒细胞对淋巴细胞的比值,采用配对 t 检验得出二者在CD和健康对照组中的表达情况,来决定是否有进一步评价诊断价值的意义. Sen和Spe等诊断价值的计算,依据经典的诊断四格表和绘制ROC得到. 研究方法系统、得当,更进一步找到诊断界值,为后续的验证研究提供了更为详尽的参考值.

实验结果

本研究得出,血小板和中性粒细胞对淋巴细胞的比值在CD患者中均高表达(差异有统计学意义),二者诊断CD的Sen、Spe和cut-off值分别为: PLR(Sen: 76.21%, Spe: 84.53%, cut-off值: 133.12); NLR(Sen: 69.16%, Spe: 76.24%, cut-off值: 2.85). 基本满足了诊断标志物对诊断价值的要求,基于这个实验结果,临床医生可选择串联试验(提高Spe, 但Sen会降低)或并联试验(提高Sen, 但

Spe会降低)来进行后续的诊断和预测诊断. 在实际工作中, 我们需要权衡诊断试验的目的、复杂程度等多个因素选择适合的试验方式.

实验结论

血小板和中性粒细胞对淋巴细胞的比值对CD具有潜在的诊断, 且血小板/淋巴细胞比值优于中性粒细胞/淋巴细胞. 后续可进行两方面的研究: 扩大样本量和统一实验室标准验证诊断价值; 联合诊断提高诊断价值.

展望前景

本研究通过评价血小板和中性粒细胞对淋巴细胞的比值在CD的辅助诊断中的作用, 采用诊断标志物的评价方法, 一一验证二者的诊断意义, 给出了详尽的诊断价值和cut-off值. 但从研究结果来看, 二者的诊断价值还未达到较高的水平, 未来可通过对二者进行串联或并联来综合评判二者联合诊断价值; 还可以探索新的标志物, 进一步加大联合诊断的力度, 通常一个实验室确定好方法和标准, 找到合适的cut-off值, 均可以联合诊断以提高诊断价值.

4 参考文献

- Hirai F. Current status of endoscopic balloon dilation for Crohn's disease. *Intest Res* 2017; 15: 166-173 [PMID: 28522945 DOI: 10.5217/ir.2017.15.2.166]
- Stange EF, Wehkamp J. Recent advances in understanding and managing Crohn's disease. *F1000Res* 2016; 5: 2896 [PMID: 28163902 DOI: 10.12688/f1000research.9890.1]
- Troiano G, Dioguardi M, Limongelli L, Tempesta A, Favia G, Giuliani M, Sanguedolce F, Lo Muzio L. Can Inspection of the Mouth Help Clinicians Diagnose Crohn's Disease? A Review. *Oral Health Prev Dent* 2017; 15: 223-227 [PMID: 28530005 DOI: 10.3290/j.ohpd.a38158]
- Maconi G, Magro F. Comparing techniques to achieve high accuracy and low cost: how should we first diagnose Crohn's disease? *J Comp Eff Res* 2015; 4: 75-78 [PMID: 25825838 DOI: 10.2217/ce.15.2]
- Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 802-819; quiz 820 [PMID: 25964225 DOI: 10.1038/ajg.2015.120]
- Tran DH, Wang J, Ha C, Ho W, Mattai SA, Oikonomopoulos A, Weiss G, Lacey P, Cheng M, Shieh C, Mussatto CC, Ho S, Hommes D, Koon HW. Circulating cathelicidin levels correlate with mucosal disease activity in ulcerative colitis, risk of intestinal stricture in Crohn's disease, and clinical prognosis in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 63 [PMID: 28494754 DOI: 10.1186/s12876-017-0619-4]
- Ye L, Chen W, Chen BQ, Lan X, Wang SD, Wu XC, Huang W, Wang FY. Levels of Faecal Calprotectin and Magnetic Resonance Enterocolonography Correlate with Severity of Small Bowel Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep* 2017; 7: 1970 [PMID: 28512287 DOI: 10.1038/s41598-017-02111-6]
- Govani SM, Waljee AK, Kocher KE, Swoger JM, Saul M, Higgins PD. Validation of a tool predicting important findings on computed tomography among Crohn's disease patients. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 270-275 [PMID: 28344795 DOI: 10.1177/2050640616658218]
- Curbelo J, Luquero Bueno S, Galván-Román JM, Ortega-Gómez M, Rajas O, Fernández-Jiménez G, Vega-Piris L, Rodríguez-Salvanes F, Arnalich B, Díaz A, Costa R, de la Fuente H, Lancho Á, Suárez C, Ancochea J, Aspa J. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. *PLoS One* 2017; 12: e0173947 [PMID: 28301543 DOI: 10.1371/journal.pone.0173947]
- Yilmaz G, Sevinc C, Ustundag S, Yavuz YC, Hacıbekiroglu T, Hatipoglu E, Baysal M. The relationship between mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio with inflammation and proteinuria in chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28: 90-94 [PMID: 28098108 DOI: 10.4103/1319-2442.198152]
- Akboga MK, Canpolat U, Yuksel M, Yayla C, Yilmaz S, Turak O, Ozeke O, Topaloglu S, Aras D. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study. *Platelets* 2016; 27: 178-183 [PMID: 26196312 DOI: 10.3109/09537104.2015.1064518]
- Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci* 2016; 12: 721-727 [PMID: 27478451 DOI: 10.5114/aoms.2015.50625]
- Wang X, Xie Z, Liu X, Huang X, Lin J, Huang D, Yu B, Hou J. Association of Platelet to lymphocyte ratio with non-culprit atherosclerotic plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 175 [PMID: 28673240 DOI: 10.1186/s12872-017-0618-y]
- Zhao Z, Liu J, Wang J, Xie T, Zhang Q, Feng S, Deng H, Zhong B. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) are associated with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Int Immunopharmacol* 2017; 51: 1-8 [PMID: 28759808 DOI: 10.1016/j.intimp.2017.07.007]
- Yang HJ, Jiang JH, Liu QA, Zhou CM, Du YF, Wu T, Chen NZ, Xiang BD. Preoperative platelet-to-lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative liver resection. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317707375 [PMID: 28639906 DOI: 10.1177/1010428317707375]
- Tang J, Gao X, Zhi M, Zhou HM, Zhang M, Chen HW, Yang QF, Liang ZZ. Plateletcrit: a sensitive biomarker for evaluating disease activity in Crohn's disease with low hs-CRP. *J Dig Dis* 2015; 16: 118-124 [PMID: 25565427 DOI: 10.1111/1751-2980.12225]
- Li X, Shen J, Lu Z, Chen M, Fang X, Wang G. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with increased carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2017; 8: 101-107 [PMID: 27220111 DOI: 10.1111/jdi.12541]
- Piciucchi M, Stigliano S, Archibugi L, Zerboni G, Signoretti M, Barucca V, Valente R, Fave GD, Capurso G. The Neutrophil/Lymphocyte Ratio at Diagnosis Is Significantly Associated with Survival in Metastatic Pancreatic Cancer Patients. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii E730 [PMID: 28353661 DOI: 10.3390/ijms18040730]
- Goksugur SB, Kabakus N, Bekdas M, Demircioglu F. Neutr-

- ophyl-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width is a practical predictor for differentiation of febrile seizure types. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 3380-3385 [PMID: 25491611]
- 20 胡品津. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)解读. *胃肠病学* 2012; 17: 709-711
- 21 Wang Z, Wang Z, Wang J, Diao Y, Qian X, Zhu N. T-bet-Expressing B Cells Are Positively Associated with Crohn's Disease Activity and Support Th1 Inflammation. *DNA Cell Biol* 2016; 35: 628-635 [PMID: 27348235 DOI: 10.1089/dna.2016.3304]
- 22 Ye L, Zhang YP, Yu N, Jia YX, Wan SJ, Wang FY. Serum platelet factor 4 is a reliable activity parameter in adult patients with inflammatory bowel disease: A pilot study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6323 [PMID: 28296751 DOI: 10.1097/MD.00000000000006323]
- 23 Gao SQ, Huang LD, Dai RJ, Chen DD, Hu WJ, Shan YF. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 14779-14785 [PMID: 26823804]

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¹T, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文, 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.

内镜下金属钛夹联合注射肾上腺素对消化性溃疡出血患者血清炎症因子及治疗效果的影响

吕小锦, 张晶晶, 王婷, 段汝萍, 林伟仁

吕小锦, 张晶晶, 王婷, 段汝萍, 台州市肿瘤医院内镜中心 浙江省台州市 317500

林伟仁, 台州市肿瘤医院内科 浙江省台州市 317500

吕小锦, 主治医师, 主要从事内镜检查与治疗方向的研究。

作者贡献分布: 吕小锦与林伟仁对此文所作贡献均等; 本研究由吕小锦、张晶晶、王婷、段汝萍及林伟仁共同设计完成; 数据采集分析由林伟仁、张晶晶、王婷及段汝萍负责; 撰稿由吕小锦与林伟仁完成。

通讯作者: 吕小锦, 主治医师, 317500, 浙江省台州市温岭市新河镇健康路22号, 台州市肿瘤医院内镜中心。lvxiaojinzhejiang@163.com
电话: 057-686590062

收稿日期: 2017-11-10

修回日期: 2017-12-11

接受日期: 2017-12-12

在线出版日期: 2018-01-18

Endoscopically guided titanium clip therapy and adrenaline injection for treatment of patients with peptic ulcer bleeding: Clinical efficacy and impact on serum inflammatory cytokines

Xiao-Jin Lv, Jing-Jing Zhang, Ting Wang, Ru-Ping Duan, Wei-Ren Lin

Xiao-Jin Lv, Jing-Jing Zhang, Ting Wang, Ru-Ping Duan, Endoscopy Center, Taizhou Cancer Hospital, Taizhou 317500, Zhejiang Province, China

Wei-Ren Lin, Department of Internal Medicine, Taizhou Cancer Hospital, Taizhou 317500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Jin Lv, Attending Physician, Endoscopy Center, Taizhou Cancer Hospital, 22 Jiankang Road, Xinhe Town, Taizhou 317500, Zhejiang Province, China. lvxiaojinzhejiang@163.com

Received: 2017-11-10

Revised: 2017-12-11

Accepted: 2017-12-12

Published online: 2018-01-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of endoscopically guided titanium clip therapy and adrenaline injection in the treatment of patients with peptic ulcer bleeding and the impact on serum inflammatory cytokines.

METHODS

One hundred and thirty-two patients with peptic ulcer bleeding treated from January 2015 to December 2016 were divided into either an observation group or a control group. The control group was given endoscopically guided titanium clip therapy, and the observation group was given endoscopically guided titanium clip therapy and adrenaline injection. Therapeutic indicators, serum inflammatory cytokines, adverse reactions, and clinical efficacy were compared between the two groups.

RESULTS

The effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (98.48% vs 89.39%, $\chi^2 = 4.790$, $P < 0.05$). Time to achieve hemostasis, blood loss, amount of blood transfusion, and hospital stay were significantly lower in the observation group than in the control group ($t = 6.842$, 5.384 , 6.772 , and 9.407 , respectively, $P < 0.05$ or 0.01). Serum levels of interleukin (IL)-6 and C-reaction protein were significantly lower and that of IL-10 was significantly higher in the observation group than in the control group ($t = 7.545$, 6.071 , and 8.919 , respectively, $P < 0.05$ or 0.01). The rates of perforation,

infection, and rebleeding were significantly lower in the observation group than in the control group (3.03% vs 12.12%, 6.06% vs 18.18%, and 1.52% vs 10.61%; $\chi^2 = 3.895, 4.552, \text{ and } 4.790$, respectively; $P < 0.05$).

CONCLUSION

Endoscopically guided titanium clip therapy and adrenaline injection can improve the therapeutic effect in patients with peptic ulcer bleeding and reduce adverse reactions, which may be related to the alleviation of the inflammatory state.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peptic ulcer; Bleeding; Titanium clip; Adrenaline; Inflammatory cytokines

Lv XJ, Zhang JJ, Wang T, Duan RP, Lin WR. Endoscopically guided titanium clip therapy and adrenaline injection for treatment of patients with peptic ulcer bleeding: Clinical efficacy and impact on serum inflammatory cytokines. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(2): 99-104 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/99.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.99>

摘要

目的

探讨内镜下金属钛夹联合注射肾上腺素对消化性溃疡患者血清炎症因子及治疗效果的影响。

方法

选择2015-01/2016-12浙江省台州市肿瘤医院收治的消化道出血患者132例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各66例。对照组给予金属钛夹治疗, 观察组给予金属钛夹联合注射肾上腺素治疗, 比较两组治疗相关指标、血清炎症因子、不良反应、临床疗效等。

结果

观察组有效率明显高于对照组(98.48% vs 89.39%, $\chi^2 = 4.790, P < 0.05$); 止血时间、治疗出血量、输血量、住院时间明显低于对照组($t = 6.842, 5.384, 6.772, 9.407, P < 0.05, P < 0.01$); 血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白含量明显低于对照组, IL-10含量明显高于对照组($t = 7.545, 6.071, 8.919, P < 0.05, P < 0.01$); 穿孔、感染、再出血发生率明显低于对照组(3.03% vs 12.12%, 6.06% vs 18.18%, 1.52% vs 10.61%, $\chi^2 = 3.895, 4.552, 4.790, P < 0.05$).

结论

内镜下金属钛夹联合注射肾上腺素有助于提高消化性溃疡出血患者临床疗效, 降低不良反应, 可能与缓

解患者炎症状态等因素有关。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化性溃疡; 出血; 金属钛夹; 肾上腺素; 炎症因子

核心提要: 内镜下金属钛夹联合注射肾上腺素能够缩短止血时间, 减少不良反应, 提高临床疗效, 其作用机制可能与缓解患者炎症状态等因素有关。

吕小锦, 张晶晶, 王 婷, 段汝萍, 林伟仁. 内镜下金属钛夹联合注射肾上腺素对消化性溃疡出血患者血清炎症因子及治疗效果的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(2): 99-104 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/99.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.99>

0 引言

消化道出血是临床常见危急重症, 病死率高达6%-10%, 其中消化性溃疡所致消化道出血约占50%^[1]。早期止血治疗是改善预后的关键。金属钛夹(endoclip)通过机械力量夹闭病灶与邻近组织, 阻断血供或闭合创面, 具有止血迅速、疗效确切的特点, 已成为治疗消化性溃疡出血的首选方法^[2]。但对于大量活动性出血、十二指肠球后壁等特殊部位溃疡出血, 止血效果欠佳^[3]。肾上腺素具有收缩血管的作用, 局部注射可通过压迫微小血管达到减缓或止血的目的^[4]。有关金属钛夹联合肾上腺素治疗消化性溃疡出血文献报道很多, 但多从止血效果及安全性展开研究。本文采取随机对照研究的方法, 探讨内镜下金属钛夹联合肾上腺素治疗对消化性溃疡出血患者血清炎症因子及治疗效果的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选择浙江省台州市肿瘤医院2015-01/2016-12符合上述标准的消化道出血患者132例为研究对象。纳入标准: (1)均符合消化性溃疡出血诊断标准^[5], 且经急诊胃镜检查确诊; (2)Forrest分级 I a-II a级; (3)伴有黑便、呕血、心悸、头晕等症状。排除标准: (1)严重心脑血管功能障碍者; (2)肝硬化门脉高压出血者; (3)凝血功能障碍或应激性溃疡者; (4)体质过敏或随访脱落者。男100例, 女32例, 年龄23-68岁, 平均年龄45.76岁±5.40岁; 病程3-34 h, 平均病程18.58 h±3.18 h; 发病原因: 胃溃疡58例, 十二指肠溃疡29例, 复合性溃疡26例, 糜烂性胃炎19例; 出血类型: 动脉喷血8例, 活动性出血103例, 血管暴露21例; I a级44例, I b级62例, II a级26例。采用随机数字表法分为观察组和对照组各66例。

1.2 方法 所有患者均给予常规补液、止血、吸氧、维

表 1 两组消化性溃疡出血患者一般资料比较 ($n = 66$)

指标	观察组	对照组	t/χ^2	P 值
性别			0.660	0.245
男	48	52		
女	18	14		
年龄(岁)	45.32 ± 5.45	46.13 ± 5.36	0.861	0.102
病程(h)	18.65 ± 3.12	18.42 ± 3.30	0.411	0.464
发病原因			0.156	0.743
胃溃疡	28	30		
十二指肠溃疡	15	14		
复合性溃疡	13	13		
糜烂性胃炎	10	9		
出血类型			0.557	0.354
动脉喷血	5	3		
活动性出血	51	52		
血管暴露	10	11		
Forrest分级			0.582	0.324
I a级	20	24		
I b级	32	30		
II a级	14	12		

表 2 两组消化性溃疡出血患者临床疗效比较 ($n = 66, n(\%)$)

分组	显效	有效	无效	有效率
观察组	32 (48.48)	33 (50.00)	1 (1.52)	65 (98.48)
对照组	25 (37.88)	34 (51.52)	7 (10.61)	59 (89.39)
χ^2 值				4.790
P 值				0.014

持酸碱平衡等对症治疗. 对照组给予金属钛夹治疗: 完全清除胃腔积血, 使用生理盐水反复冲洗, 充分暴露出血病灶. 使用奥林巴斯公司GIF-240电子胃镜观察消化道情况, 明确出血位置, 连接钛夹释放器(奥林巴斯HX-100UR)与金属钛夹(奥林巴斯HX610-35), 经内镜钳道置入, 对准出血位置, 压紧固定两侧组织与病灶并释放钛夹2-6枚, 夹闭后使用生理盐水冲洗病灶表面, 确认出血完全停止后拔出内镜^[6].

观察组给予金属钛夹联合注射肾上腺素治疗: 首先内镜下寻找出血病灶, 在出血点周围选择3-6点, 使用Olympus NM-4I-1注射针注射1:10000肾上腺素(上海禾丰制药有限公司, 批准文号: 国药准字H31021344, 规格2 mL:1 mg), 每点注射2 mL, 总共注射6-12 mL. 后采用生理盐水冲洗确认成功止血后用金属钛夹夹闭治疗, 方法同对照组.

1.3 观察指标 (1)治疗相关指标: 包括止血时间、出血量、输血量、住院时间等; (2)血清炎症因子: 治疗前, 治疗3 d, 采集两组空腹静脉血4 mL取血清, 采用

酶联免疫法检测血清白介素-6(interleukin 6, IL-6)、IL-10含量, 采用免疫散射比浊法检测血清C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)含量; (3)不良反应: 随访1 mo, 观察两组腹胀腹痛、恶心呕吐、穿孔、感染、再出血等不良反应发生情况.

1.4 临床疗效 参照Shalev等^[7]等文献资料拟定疗效判断标准. 显效: 治疗3 d内, 内镜下检查出血停止, 临床症状与体征正常, 胃管引流无咖啡色或血性液体; 有效: 治疗5 d内出血停止, 且临床症状与体征、胃管引流等达到显效标准; 无效: 治疗5 d后仍存在大便潜血、呕血等活动性出血者.

统计学处理 采用SPSS20.0软件对数据进行统计学分析, 免疫球蛋白等计量资料用mean±SD表示, 采用 t 检验, 临床疗效等计数资料用 $n(\%)$ 表示, 有效率用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料和临床疗效 两组患者性别、年龄、病程、发病原因、出血类型、Forrest分级等资料比较无统计学意义($P > 0.05$, 表1). 观察组有效率明显高于对照组(98.48% vs 89.39%, $P < 0.05$, 表2).

2.2 治疗相关指标 观察组止血时间、住院时间明显短于对照组(16.63 h ± 2.34 h vs 20.12 h ± 3.42 h, 5.62 d ± 0.84 d vs 7.15 d ± 1.02 d), 出血量、输血量明显少于对照组(220.14 mL ± 32.45 mL vs 256.56 mL ± 44.35 mL, 465.12 mL ± 55.15 mL vs 534.36 mL ± 62.12 mL)($P < 0.05$,

表 3 两组消化性溃疡出血患者止血时间等治疗相关指标比较 ($n = 66$, mean \pm SD)

分组	止血时间 (h)	治疗出血量 (mL)	输血量 (mL)	住院时间 (d)
观察组	16.63 \pm 2.34	220.14 \pm 32.45	465.12 \pm 55.15	5.62 \pm 0.84
对照组	20.12 \pm 3.42	256.56 \pm 44.35	534.36 \pm 62.12	7.15 \pm 1.02
t 值	6.842	5.384	6.772	9.407
P 值	0.009	0.012	0.009	0.000

表 4 两组消化性溃疡出血患者血清IL-6、IL-10、CRP含量比较 ($n = 66$, mean \pm SD)

分组	时间	IL-6 (pg/L)	IL-10 (pg/L)	CRP (mg/L)
观察组	治疗前	7.16 \pm 1.02	1.43 \pm 0.32	9.01 \pm 1.14
	治疗3 d	3.68 \pm 0.52 ^{be}	3.76 \pm 0.54 ^{be}	5.24 \pm 0.75 ^{bf}
对照组	治疗前	7.14 \pm 0.98	1.45 \pm 0.36	8.95 \pm 1.15
	治疗3 d	4.52 \pm 0.74 ^d	3.21 \pm 0.50 ^d	6.46 \pm 0.82 ^d

^b $P < 0.01$ vs 观察组治疗前($t = 24.693, 30.156, 22.445$); ^d $P < 0.01$ vs 对照组治疗前($t = 17.333, 23.207, 14.322$); ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ vs 对照组治疗3 d($t = 7.545, 6.071, 8.919$). IL: 白介素; CRP: C-反应蛋白。

表 5 两组消化性溃疡出血患者不良反应比较 ($n = 66$, n [%])

分组	腹胀腹痛	恶心呕吐	穿孔	感染	再出血
观察组	5 (7.58)	1 (1.52)	2 (3.03)	4 (6.06)	1 (1.52)
对照组	7 (10.61)	2 (3.03)	8 (12.12)	12 (18.18)	7 (10.61)
χ^2 值	0.377	0.341	3.895	4.552	4.790
P 值	0.534	0.537	0.032	0.018	0.016

$P < 0.01$, 表3)。

2.3 血清炎性因子 治疗前, 两组血清IL-6、IL-10、CRP含量比较无统计学意义($P > 0.05$); 治疗3 d, 两组血清IL-6、CRP含量均明显低于同组治疗前, IL-10含量明显高于同组治疗前($P < 0.01$), 观察组血清IL-6、CRP含量明显低于对照组, IL-10含量明显高于对照组($P < 0.05, P < 0.01$, 表4)。

2.4 不良反应 两组腹胀腹痛、恶心呕吐等比较无统计学意义($P > 0.05$), 观察组穿孔、感染、再出血发生率明显低于对照组($P < 0.05$, 表5)。

3 讨论

消化性溃疡出血多指胃溃疡、十二指肠溃疡所引起的上消化道出血, 是消化性溃疡最常见的并发症。临床治疗应遵循先保守治疗后手术治疗的原则, 以降低对机体的创伤与应激反应^[8]。随着内镜技术的发展和普及, 内镜下止血已成为治疗消化性溃疡出血的主要方式^[9]。内镜下金属钛夹利用金属钛夹闭合时引起的机械力夹闭出血血管及周围黏膜组织, 可迅速阻断血流达到快

速止血的目的, 而且夹取组织少, 作用持久, 不会加重原有溃疡损伤, 且再出血发生率相对较低。但对于大量活动性出血、坏死溃疡组织、位于十二指肠后壁等特殊出血部位, 或因视野不清、或因难以夹闭, 均有可能造成钛夹脱落, 直接影响止血效果, 也是再出血发生的原因之一。

盐酸肾上腺素是一种血管活性药物, 具有收缩黏膜下血管、促进血小板聚集的作用, 金属钛夹夹闭前注射肾上腺素, 可刺激黏膜下组织肿胀压迫微小血管, 达到止血目的, 而且注射给药也能冲刷出血部位, 使出血病灶更为清晰, 也有利于提高夹闭成功率^[10]。欧洲消化道出血诊断与管理推荐使用金属钛夹联合注射肾上腺素治疗消化道出血^[11]。郭佳^[12]通过对108例消化性溃疡合并上消化道出血患者的随机对照研究中, 认为金属钛夹联合肾上腺素治疗有助于维持患者血压、心率等生命体征的相对平衡; 贾淑娟等^[13]则报道金属钛夹联合肾上腺素治疗再出血率明显低于单纯注射肾上腺素治疗的对照组(1.27% vs 6.33%)。本文研究中, 通过比较临床疗效、治疗相关指标、不良反应等, 所得结论

也支持上述观点, 提示金属钛夹联合肾上腺素治疗能够发挥协同作用。

消化性溃疡出血发病机制尚不十分清楚, 但可以肯定的是与胃肠免疫功能异常、炎症反应有关^[14]。万裕辉等^[15]研究认为T细胞免疫功能异常可导致胃肠道黏膜损伤。肾上腺素能够通过激活 β -受体进而激活蛋白激酶, 通过核因子- κ B、CRE结合蛋白等途径抑制促炎因子的合成。杨文敏等^[16]研究报道, 静脉注射肾上腺素可减轻内毒素血症大鼠急性肺损伤, 原因就在于能降低肺泡灌洗液中IL-6、肿瘤坏死因子- α 含量、提高IL-10水平有关。CRP是一种炎症反应时相蛋白, IL-6是一种主要介导和调节炎症反应的炎症介质, IL-10是一种抑炎因子。有学者^[17,18]研究认为, 消化道出血最主要的病理特征为血清炎性因子呈异常高表达状态, 本文研究中, 观察组血清IL-6、CRP含量明显低于对照组, IL-10含量明显高于对照组, 说明金属钛夹联合肾上腺素治疗有助缓解消化性溃疡出血患者炎症状态。

本文研究结果表明, 内镜下金属钛夹联合肾上腺素治疗有助于提高消化性溃疡患者止血效果, 减少不良反应, 可能与抑制患者炎症状态等因素有关。本文研究的局限性在于缺乏金属钛夹联合肾上腺素对炎性因子影响可能作用机制的深入分析, 且未对患者免疫功能指标进行比较, 这均有待于后续研究中去不断完善。

文章亮点

实验背景

消化道出血是临床常见危急重症, 金属钛夹是成为治疗消化性溃疡出血的首选方法, 但对于大量活动性出血、十二指肠球后壁等特殊部位溃疡出血, 止血效果欠佳。肾上腺素具有收缩血管的作用, 局部注射可通过压迫微小血管达到减缓或止血的目的。有关金属钛夹联合肾上腺素治疗消化性溃疡出血文献报道很多, 但多从止血效果及安全性展开研究, 难以揭示其可能作用机制。

实验动机

本文旨在从血清炎性因子的角度, 探讨金属钛夹联合肾上腺素治疗消化性溃疡出血的可能作用机制, 为金属钛夹联合肾上腺素治疗消化性溃疡出血提供理论支持。

实验目标

分析内镜下金属钛夹联合注射肾上腺素对消化性溃疡患者血清炎性因子及治疗效果的影响。

实验方法

选取消化道出血患者132例为研究对象, 采用随机数字

表法分为观察组($n = 66$)和对照组($n = 66$), 对照组给予金属钛夹治疗, 观察组在对照组的基础上注射肾上腺素治疗, 比较了两组治疗相关指标、血清炎性因子、不良反应、临床疗效等。

实验结果

观察组有效率明显高于对照组, 白介素-10(interleukin-10, IL-10)含量明显高于对照组; 止血时间、治疗出血量、输血量、住院时间、血清白细胞IL-6、C-反应蛋白含量、穿孔、感染、再出血发生率明显低于对照组。

实验结论

内镜下金属钛夹联合肾上腺素治疗有助于提高消化性溃疡患者止血效果, 减少不良反应, 其可能作用机制与抑制患者炎症状态等因素有关。

展望前景

扩大样本量, 深入分析金属钛夹联合肾上腺素对炎性因子影响可能作用机制, 且对患者免疫功能指标进行比较, 这均有待于后续研究中去不断完善。

4 参考文献

- Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. The use of selective serotonin receptor inhibitors (SSRIs) is not associated with increased risk of endoscopy-refractory bleeding, rebleeding or mortality in peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 355-363 [PMID: 28543334 DOI: 10.1111/apt.14153]
- 中华消化内镜杂志编委会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2009, 杭州). *中华消化内镜杂志* 2009; 9: 449-452
- 范光学, 孙玉娟, 宋孝辉, 毛春梅, 卞刚. 内镜下金属钛夹治疗上消化道出血疗效及安全性研究. *中华全科医学* 2015; 3: 390-392, 412
- Kodala R, Chattopadhyay M, Velázquez-Martínez CA, Kashfi K. NOSH-aspirin (NBS-1120), a novel nitric oxide- and hydrogen sulfide-releasing hybrid has enhanced chemo-preventive properties compared to aspirin, is gastrointestinal safe with all the classic therapeutic indications. *Biochem Pharmacol* 2015; 98: 564-572 [PMID: 26394025 DOI: 10.1016/j.bcp.2015.09.014]
- 李兆中. 消化性溃疡出血的Forrest分级与内镜治疗. *中华消化内镜杂志* 2013; 11: 601-603
- 靳玉红, 张彩凤, 李琨, 李贞娟, 高明, 常廷民. 内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2116-2120 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i13.2116]
- Shalev A, Zahger D, Novack V, Etzion O, Shimony A, Gilutz H, Cafri C, Ilia R, Fich A. Incidence, predictors and outcome of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2012; 157: 386-390 [PMID: 21277643 DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.12.081]
- 袁国钧, 蔡华容. 非静脉曲张性上消化道出血经内镜治疗后再出血的危险因素分析. *海南医学院学报* 2017; 4: 482-484
- Ljubcic N, Budimir I, Biscanin A, Nikolic M, Supanc V, Hrabar D, Pavic T. Endoclips vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2219-2224 [PMID: 22611315 DOI:

- 10.3748/wjg.V18.i18.2219]
- 10 Sildiriglu O, Muasher J, Arslan B, Sabri SS, Saad WE, Angle JF, Matsumoto AH, Turba UC. Outcomes of patients with acute upper gastrointestinal nonvariceal hemorrhage referred to interventional radiology for potential embolotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 687-692 [PMID: 25014238 DOI: 10.1097/MCG.000000000000181]
- 11 Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1-a46 [PMID: 26417980 DOI: 10.1055/s-0034-1393172]
- 12 郭佳. 金属钛夹联合肾上腺素和立止血内镜下局部注药对消化性溃疡出血的疗效观察. *现代消化及介入诊疗* 2016; 3: 390-393
- 13 贾淑娟, 冯晓宏, 王治兰, 陈俊红, 王鹏, 郁海静. 内镜下金属钛夹联合注射肾上腺素治疗消化性溃疡出血的疗效分析. *中国内镜杂志* 2015; 12: 1278-1280
- 14 陈清, 马九嵩. 急性上消化道出血患者外周血炎症指标的变化及意义. *医学论坛杂志* 2015; 36: 20-21
- 15 万裕辉, 温泳涛, 张翀. 急性上消化道出血患者外周血CD4+、CD25+、TGF-β1、IL-10水平变化及意义. *山东医药* 2015; 14: 45-47
- 16 杨文敏, 曾其毅, 陈飞燕, 张春敏, 杨镒宇. 肾上腺素对内毒素血症大鼠早期炎症因子及急性肺损伤的影响. *中国小儿急救医学* 2016; 8: 522-525
- 17 Cheng HH, Tseng GY, Yang HB, Wang HJ, Lin HJ, Wang WC. Increased numbers of Foxp3-positive regulatory T cells in gastritis, peptic ulcer and gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 34-43 [PMID: 22228968 DOI: 10.3748/wjg.v18.i1.14]
- 18 严明科, 鲍磊, 王迎新, 夏晓华, 王庆华. 白眉蛇毒血凝酶联合泮托拉唑在上消化道出血患者中的作用机制研究. *海南医学学报* 2017; 3: 345-348, 352

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”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.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。

术后早期炎性肠梗阻研究进展

康文哲, 邵欣欣, 田艳涛

康文哲, 田艳涛, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科 北京市 100021

邵欣欣, 首都医科大学附属北京中医医院肿瘤外科 北京市 100010

康文哲, 研究生, 主要从事胃癌的微创外科治疗与相关基础研究.

基金项目: 北京中医药科技发展资金资助项目, No. JJ2015-63.

作者贡献分布: 本文综述由康文哲与邵欣欣完成; 田艳涛审校.

通讯作者: 田艳涛, 教授, 主任医师, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科. tyt67@163.com
电话: 010-87787120

收稿日期: 2017-11-25

修回日期: 2017-12-20

接受日期: 2017-12-24

在线出版日期: 2018-01-18

Progress in research of early postoperative inflammatory small bowel obstruction

Wen-Zhe Kang, Xin-Xin Shao, Yan-Tao Tian

Wen-Zhe Kang, Yan-Tao Tian, Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Xin-Xin Shao, Department of Oncological Surgery, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

Supported by: Science and Technology Development Fund of Beijing for Traditional Chinese Medicine, No. JJ2015-63.

Correspondence to: Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, 17 Panjiayuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China. tyt67@163.com

Received: 2017-11-25

Revised: 2017-12-20

Accepted: 2017-12-24

Published online: 2018-01-18

Abstract

Early postoperative inflammatory small bowel obstruction (EPISBO) is a mechanical and dynamic obstruction resulting from a variety of postoperative factors that occur early after abdominal surgery. EPISBO is a special phenomenon after abdominal surgery and has unique clinical features. Current research shows that many risk factors are associated with the occurrence of EPISBO. Conservative treatment is the first choice of treatment because this kind of bowel obstruction is not suitable for surgical treatment. Conventional rehydration and parenteral nutrition support treatment are the cornerstone of EPISBO treatment. The therapeutic value of various drugs such as somatostatin has been demonstrated and TCM treatment also plays an important role. This review aims to present the progress in the research of EPISBO.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early postoperative inflammatory small bowel obstruction; Clinical characteristics; Risk factors; Treatment

Kang WZ, Shao XX, Tian YT. Progress in research of early postoperative inflammatory small bowel obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(2): 105-109 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/105.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i2.105>

摘要

术后早期炎性肠梗阻(early postoperative inflammatory small bowel obstruction, EPISBO)是一种发生在腹部手术后早期, 多种术后因素造成的机械性、

动力性同时存在的肠梗阻。EPISBO是腹部手术后的一种特殊现象, 具有独特的临床特点。目前的研究表明, 多种危险因素与EPISBO的发生有关。学界公认的治疗以保守治疗为主, 这种肠梗阻并不适合手术治疗。正规的补液和肠外营养支持治疗是EPISBO治疗的基石, 多种药物如生长抑素的治疗价值已经被证实, 中医治疗亦起重要作用。现在就EPISBO研究进展作一综述。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 术后早期炎性肠梗阻; 临床特点; 危险因素; 治疗

核心提要: 本文总结了一些术后早期炎性肠梗阻(early postoperative inflammatory small bowel obstruction, EPISBO)的危险因素, 并参考了国外对术后早期肠梗阻的研究。EPISBO的治疗以保守治疗为主, 中医药治疗有独到的作用, 中药敷贴结合其他中医药和西医的治疗方法, 为寻求更有效的治疗途径提供了可能。

康文哲, 邵欣欣, 田艳涛. 术后早期炎性肠梗阻研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(2): 105-109 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/105.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.105>

0 引言

术后早期炎性肠梗阻(early postoperative inflammatory small bowel obstruction, EPISBO)是由黎介寿院士于1995年提出的概念, 指一种发生于腹部手术后早期, 由于手术创伤、术后腹腔内炎症等各种因素导致的肠壁水肿、渗出而形成的一种机械性、动力性同时存在的肠梗阻^[1]。虽然这种肠梗阻既有机械性因素, 又有肠道动力障碍性因素, 但是没有绞窄的情况, 不造成肠管的缺血甚至坏死。发生的机制可能为手术中各种操作对肠管造成损伤、肠道失去原有的腹腔内环境, 长时间暴露于空气中、术后腹腔内积血积液引起腹腔内无菌性炎症、肠系膜血运减少等。

EPISBO的定义是为了突出这种肠梗阻的特点而有助于临床治疗, 并不是一种新的肠梗阻类型。国外并没有术后早期炎性肠梗阻这一概念, 有学者提出了一个新的特殊类型肠梗阻-冰冷腹(“frozen” abdomen), 以描述术后早期炎性肠梗阻, 此类肠梗阻难以处理, 特点是腹腔内多处致密、不易分离的黏连, 手术对肠黏连进行分离往往不能取得疗效, 而应进行全肠外营养治疗^[2]。“术后早期肠梗阻”是一种广泛被国内外学者接受的概念, 在一些国外的权威外科学专著中已有论述, 有人将EPISBO归为术后早期肠梗阻的一种特殊类型^[3]。

1 临床特点

EPISBO的发病率较低(0.69%-1.40%), 但是在腹部术后早期肠梗阻中比例高达90%以上^[4], 是腹部术后最常见的并发症之一, 也是延长住院时间的重要原因。EPISBO主要发生于操作范围广、腹腔内创面大的手术, 这些手术造成的创伤重, 炎性渗出多, 肠管浆膜面存在广泛受损或有坏死组织残留, 在曾多次经历手术的病例发生率更高^[5]。腹部肿瘤手术多要进行广泛的原发肿瘤切除和区域内淋巴结清扫, 手术复杂, 且所需时间较长, 极易出现上述情况。外科手术对EPISBO的治疗几乎无济于事, 以非手术治疗为主的治疗方法目前已成主流, 但不同文献报道的治疗方案不尽相同, 治疗效果也存在差异^[6-8]。

EPISBO有其特殊的临床特点: (1)发病时间: 发病常在术后3-7 d, 有91%的病例发生于术后2 wk内。术后肠蠕动曾经一度恢复, 并有排气、排便。部分患者在已恢复饮食后出现恶心、呕吐等肠梗阻症状, 且逐渐加重; (2)临床症状: 以腹胀为主, 腹痛相对较轻或无腹痛, 部分患者有少量肛门排气。腹部膨隆多呈对称性, 但腹胀程度不如机械性或麻痹性肠梗阻严重, 腹部触诊有不均匀的柔韧感, 最显著的部位通常是梗阻最重的部位, 多位于脐周或切口下方; 通常触不到明显的肠袢或包块。可伴有腹膜炎体征、低热和白细胞增高, 但通常无高热; (3)绝大多数患者经非手术治疗有效。一般1 wk内开始好转, 多在2-4 wk内恢复; (4)腹部X线摄片发现多个液平面, 并有肠腔内积液的现象, 腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查可见肠壁增厚, 肠袢成团^[3]。

2 危险因素

由于EPISBO一旦发生, 将延长患者住院时间, 增加其他并发症风险, 可能造成EPISBO的危险因素引起了人们的关注。卫文栋等^[9]对比了38例EPISBO患者与同期接受手术的76例未发生EPISBO的患者的临床资料, 提示行胃肠切除手术、手术时间 ≥ 180 min、以及开腹手术均是EPISBO发生的独立危险因素。朱乃标等^[10]对120例结直肠癌术后患者的研究发现, 开腹手术、有腹部手术史及术前未行肠道准备是结直肠癌术后早期炎性肠梗阻发生的独立危险因素。腹部手术患者术后早期恢复肠内营养时, 食用水果、不易消化食物和饮食过量, 可能与术后早期炎性肠梗阻的发生有关^[11]。

由于EPISBO这一概念来源于国内, 故国外鲜见相关研究, 但是EPISBO被认为属于术后早期肠梗阻的一种, 我们注意到国外的一些关于术后早期肠梗阻危险因素的研究, 可能对EPISBO的风险评估起到一定参考

作用, 为我们寻找预测指标提供思路. Masoomi等^[12]收集并分析了2006-2008年美国全国975825例住院患者样本数据, 以寻求结肠和直肠手术后早期肠梗阻的预测因素. 他们发现, 结肠直肠手术后早期肠梗阻发生率为8.65%, 克罗恩病患者发生术后早期肠梗阻的风险是其他患者的12倍, 紧急手术和恶性肿瘤是术后早期肠梗阻的相关预测因素. Suwa等^[13]认为, 在运用经腹骶直肠切除术治疗直肠癌时, D3淋巴结清扫与预防性回肠造口是术后早期肠梗阻危险因素. 美国梅奥诊所的医师们则对比了腹腔镜手术与开腹手术后早期肠梗阻的发生率, 结果与开腹手术相比, 腹腔镜手术无论是术后黏连性疾病还是早期肠梗阻并发症发生率均较低^[14].

3 治疗

目前对于EPISBO的治疗方法, 学界公认以保守治疗为主^[1]. 由于90%以上的术后早期肠梗阻因肠道黏连造成, 而这种情况并不适于手术治疗, 具有手术指征者不足10%, 主要由肠扭转、内疝和腹腔内脓肿等原因所导致^[15,16]. EPISBO出现表明肠黏连及炎症正处于较严重的阶段, 有术者将所见的腹部情况描述为: “冰冻腹”、“饼状腹”、“铁板腹”, 腹腔内肠管毫无间隙, 肠管黏连, 甚至黏连成团, 呈脑回状或板块状. 此时贸然进行分离不仅难以确定梗阻部位, 并且极易损伤肠管, 造成肠瘘、手术范围扩大, 最终只能大量切除肠管^[17]. 这种情况下术后出血、感染以及“短肠综合征”等并发症发生率增加, 甚至再次发生肠梗阻, 加重病情、延长病程, 乃至危及生命. EPISBO的治疗方法包括: 胃肠减压、全肠外营养支持、应用生长抑素、抗生素防治感染、温盐水洗胃和灌肠、中医治疗等^[18]. 若非手术治疗2 wk以上肠梗阻无好转, 并出现进行性加重, 甚至出现肠绞窄征象, 表现为腹胀、腹痛进行性加重, 出现明显腹膜炎体征, 体温与白细胞计数持续上升, 此时应考虑手术治疗^[19].

黎介寿院士曾针对EPISBO的病理机制设计了治疗方法, 其要点包括: (1)完全禁食禁水并行胃肠减压; (2)应用生长抑素抑制肠液分泌; (3)使用地塞米松减轻肠壁炎症水肿; (4)在肠道功能恢复后经过适当的肠内营养后即可恢复经口饮食^[17].

3.1 营养支持治疗 早期肠内营养有助于促进术后胃肠功能的恢复, 缩短术后肠麻痹的恢复时间, 并能降低肠黏膜萎缩和细菌移位的发生率^[20], 可能有助于减少EPISBO的发生. 多数患者在入院时即存在营养不良, 经过手术创伤和一系列应激反应, 营养水平往往较差. EPISBO造成大量消化液丢失, 导致电解质紊乱, 使患者一般情况进一步恶化. 故对于炎性肠梗阻的患者, 一旦

诊断明确, 应立即行中心静脉置管, 进行正规补液及全肠外营养支持治疗^[21]. 待肠道功能恢复, 腹部膨隆变软, 胃管引流变少, 肛门排气, 肠鸣音恢复, 可考虑恢复肠内营养. 有研究报道, 肠道功能恢复后3 d可恢复肠内营养, 建议先鼻胃管或鼻空肠管予以5%GS液500 mL滴注, 无不适即恢复肠内营养^[22]. 营养支持治疗是EPISBO治疗的重要手段, 大多数患者可以得到有效缓解.

3.2 药物治疗 有文献^[23,24]明确了肾上腺皮质激素的抗炎和减轻术后肠管黏连的作用. EPISBO发生后, 患者肠管会出现明显的纤维蛋白渗出、水肿等炎症反应改变, 故有学者主张激素的应用宜及早进行, 有利于减轻肠壁水肿, 促进炎症消退和黏连松解. 为了避免使用激素带来的副作用, 可采用短期、小剂量地塞米松治疗的策略, 起始剂量为10-15 mg/d, 5-6 d后逐渐撤减, 平均使用时间是10 d(3-14 d)^[21].

生长抑素可显著抑制消化液的分泌^[25], 被广泛用于EPISBO的治疗. 一篇共纳入10个RCT临床研究, 共计639例研究对象的Meta分析结果显示, 生长抑素联合常规治疗效果优于常规治疗, 且其结果有统计学意义. 但作者考虑到暂无国外相关研究文献, 结果相对局限. 且纳入样本量少、样本质量相对不高, 仍需更多相关的高质量临床RCT试验来验证这一结果^[26].

有研究显示, ω -3多不饱和脂肪酸辅助治疗EPISBO可取得良好临床效果, 其作用机制可能与下调血清白介素-6、肿瘤坏死因子- α 的表达有关^[27]. 泛影葡胺是一种含碘的水溶性的高渗离子造影剂, 其渗透压为1900 mOsm/L, 高于细胞外液, 且泛影葡胺安全无毒, 使用时即使出现肠穿孔, 也易被腹膜吸收, 刺激性小, 不会造成严重并发症, 亦不影响吻合口的愈合^[28]. 有人将泛影葡胺注入消化道, 利用其高渗作用使肠管脱水, 减轻肠道水肿, 刺激小肠功能恢复, 同时起到杀菌作用, 以治疗EPISBO, 取得了良好的效果^[29]. 有文献报道^[30]高渗盐水的应用也能够起到促进术后早期炎性肠梗阻患者胃肠功能恢复的作用.

对于EPISBO, 可以应用刺激胃肠动力的药物, 如胃复安、红霉素等, 前者是一种多巴胺拮抗剂, 经常用于治疗术后呕吐^[31], 后者为一种胃动素受体激动剂, 可以刺激胃肠动力^[32], 但是目前的临床试验并没有证实这些药物的有效性^[33].

3.3 液体治疗 补液治疗对于术后患者至关重要, 必须维持出入量平衡与患者体内电解质稳定. 过量补充液体除了会导致一些并发症如肺水肿甚至心衰的发生, 还可以造成肠壁水肿, 加重EPISBO^[34]. 国外有学者做过一项研究, 将结肠癌手术患者随机分为术后正常补液组及限制补液组, 结果表明, 限制补液组患者术后胃

排空增快, 首次肛门排气时间及肠蠕动提前, 并且住院天数比正常补液组缩短3 d, 提示适当限制补液有助于EPISBO的治疗^[35]。由于EPISBO多为无菌性炎症, 故抗生素的使用不是必要的, 但要警惕肠源性感染, 注意患者体温、血常规等变化。一旦有感染迹象, 则需应用抗生素^[36]。

3.4 中医药治疗 中医对消化系恶性肿瘤术后胃肠功能紊乱的治疗有独特的疗效^[37]。EPISBO属中医学“肠结”“关格”“腹痛”等范畴, 乃因腹部手术损伤, 使肠体活动异常而搏结不通, 气机阻塞所致。有学者提出以“六腑以通为用”的理论确立的“通法”是本病治疗的基本原则, 采用“加味六磨汤治疗”, 但是目前中药复方的作用机理及靶点尚不明确, 有待专病种深层次进一步研究^[38]。总的来说, 消化系统恶性肿瘤术后胃肠道功能紊乱以全身辨证为主, 仅在胃瘫、肠梗阻等治疗中涉及局部辨证。病性多为虚实夹杂, 仅部分肠梗阻属于实证, 病位主要在脾胃、肠, 可涉及肝、肾等。EPISBO的治疗中药内服为主, 术后肠梗阻最常用的选方是承气汤类, 常用的中药有大黄、厚朴、芒硝、桃仁、枳实、赤芍等, 体现了中医应用全身辨证, 采用“以通为用”治疗方法。灌肠治疗时常用药物有大黄、枳实、芒硝、厚朴、桃仁、赤芍、莱菔子等, 亦为复方大承气汤的组成部分^[37]。中药敷贴可以使药物通过皮肤、穴位等吸收, 直接入血, 避免了胃肠道吸收过程和肝脏对药物的代谢作用, 同时局部用药可以使药物直接作用于病灶, 体现了内病外治的思想, 结合其他中医药和西医治疗方法, 为寻求更有效的治疗途径提供了可能。目前针灸、推拿等方法运用较少。

将现代医学研究方法与中医临床实践相结合, 根据临床疗效选择出有效的单体并加以验证, 从而探索出成熟的处方, 进一步制定出统一的中医药治疗指南, 可以使中医治疗的适应症更加明确, 疗效更加可信^[39]。

3.5 其他 国外有研究认为硬膜外置管局部镇痛能够促进术后胃肠动力的恢复, 减少术后肠梗阻的发生。其可能的作用机制包括打断腹腔脏器的传入抑制信号、减少交感神经传出冲动、增加胃肠道血流、减轻镇痛部位的炎症反应等^[40]。另外, 微创手术如腹腔镜手术, 可能会减少EPISBO的发生^[34]。有研究^[41-43]表明, 腹腔镜结肠切除术后假饲如咀嚼口香糖可以缩短胃肠功能恢复的时间。一些学者^[44-46]的研究并未证实这一观点。

4 结论

长期以来, 外科医生对EPISBO缺乏认识, 对一些术后早期肠梗阻采取手术治疗, 导致了包括肠痿在内的一系列复杂并发症。1998年黎介寿院士将这类肠梗阻的

特性、临床诊断和治疗的经验加以整理, 命名为术后早期炎性肠梗阻^[47]。随着医学的不断进步与发展, 人们对该病的病因、发病机制的认识不断加深, 治疗方法也日趋成熟。EPISBO的治疗以保守治疗为主, 主要包括营养支持、药物治疗等, 中医在EPISBO的治疗中有重要地位。然而EPISBO的治疗仍然没有统一的指南, 各中心报道的治疗方案不尽相同, 故有待更多的多中心、大样本回顾性研究, 规范EPISBO的诊断与治疗。

5 参考文献

- 黎介寿. 认识术后早期炎性肠梗阻的特性. 中国实用外科杂志 1998; 18: 387-388
- Tortella BJ, Lavery RF, Chandrakantan A, Medina D. Incidence and risk factors for early small bowel obstruction after celiotomy for penetrating abdominal trauma. *Am Surg* 1995; 61: 956-958 [PMID: 7486425]
- 李幼生, 黎介寿. 再论术后早期炎性肠梗阻. 中国实用外科杂志 2006; 26: 38-39
- 王大广, 张洋, 何亮, 陈岩, 于金海, 孙璇, 王立新, 所剑. 术后早期炎性肠梗阻的多方位集束治疗. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 885-888
- 朱维铭. 再谈胃肠道术后早期炎性肠梗阻. 中国实用外科杂志 2013; 33: 270-271
- 徐涛. 术后早期炎性肠梗阻的诊治和预防. 中华胃肠外科杂志 2004; 7: 159
- 李祥引. 32例手术后早期炎性肠梗阻的治疗分析. 中国普通外科杂志 2003; 12: 957
- 李起, 张建红, 刘洋. 术后早期炎性肠梗阻的临床分析. 中华消化外科杂志 2007; 6: 104-106
- 卫文栋, 李非, 孙长怡, 刘君. 术后早期炎性肠梗阻危险因素分析. 中国急救复苏与灾难医学杂志 2014; 9: 744-747
- 朱乃标, 杨磊磊, 毕铁男, 兰跃福, 周申康. 结直肠癌术后早期炎性肠梗阻的相关危险因素. 中国中西医结合外科杂志 2013; 19: 117-119
- 王刚成, 韩广森, 任莹坤, 程勇, 赵玉洲, 张健, 徐勇超, 鲁朝敏. 腹部手术患者术后饮食与术后早期炎性肠梗阻的关系. 中华临床营养杂志 2013; 21: 112-114
- Masoomi H, Kang CY, Chaudhry O, Pigazzi A, Mills S, Carmichael JC, Stamos MJ. Predictive factors of early bowel obstruction in colon and rectal surgery: data from the Nationwide Inpatient Sample, 2006-2008. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 831-837 [PMID: 22464661 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.044]
- Suwa K, Ushigome T, Ohtsu M, Narihiro S, Ryu S, Shimoyama Y, Okamoto T, Yanaga K. Risk Factors for Early Postoperative Small Bowel Obstruction After Anterior Resection for Rectal Cancer. *World J Surg* 2018; 42: 233-238 [PMID: 28748420 DOI: 10.1007/s00268-017-4152-y]
- Goussous N, Kemp KM, Bannon MP, Kendrick ML, Srvantstyan B, Khasawneh MA, Zielinski MD. Early postoperative small bowel obstruction: open vs laparoscopic. *Am J Surg* 2015; 209: 385-390 [PMID: 25457244 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.07.012]
- Stewart RM, Page CP, Brender J, Schwesinger W, Eisenhut D. The incidence and risk of early postoperative small bowel obstruction. A cohort study. *Am J Surg* 1987; 154: 643-647 [PMID: 3425811]
- Carnaille BM, Rigot JM, Bailleul JP, Quievreux JL, Wemeau JL, Proye CA. Urodynamics in patients with pheochromocytoma: a peri-operative study of 10 cases. *World J Surg* 1992; 16: 676-679 [PMID: 1357831]
- 任建安, 李宁. 深入认识术后炎性肠梗阻. 中国实用外科杂志

- 2009; 29: 285-286
- 18 朱维铭, 李宁, 黎介寿, 尹路, 任建安, 顾军, 姜军, 王少华, 王新波. 术后早期炎性肠梗阻的治疗. 中国实用外科杂志 2002; 22: 219-220
 - 19 石英, 罗华友. 腹部术后早期炎性肠梗阻的治疗进展. 医学综述 2012; 18: 267-268
 - 20 Derveniz C, Avgerinos C, Lytras D, Delis S. Benefits and limitations of enteral nutrition in the early postoperative period. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 387: 441-449 [PMID: 12607126 DOI: 10.1007/s00423-003-0350-1]
 - 21 龚剑峰, 朱维铭, 李宁, 黎介寿. 营养支持在术后早期炎性肠梗阻治疗中的应用. 腹部外科 2004; 17: 209-211
 - 22 王建忠, 朱维铭, 曾祥福, 苏晋捷. 腹部手术后早期炎性肠梗阻18例的营养支持治疗. 中国老年学杂志 2010; 30: 1140-1141
 - 23 Replogle RL, Johnson R, Gross RE. Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy: Experimental and clinical studies. *Ann Surg* 1966; 163: 580-588 [DOI: 10.1097/0000658-196604000-00011]
 - 24 Gazzaniga AB, James JM, Shobe JB, Oppenheim EB. Prevention of peritoneal adhesions in the rat. The effects of dexamethasone, methylprednisolone, promethazine, and human fibrinolysin. *Arch Surg* 1975; 110: 429-432 [PMID: 125075]
 - 25 Strowski MZ, Parmar RM, Blake AD, Schaeffer JM. Somatostatin inhibits insulin and glucagon secretion via two receptors subtypes: an in vitro study of pancreatic islets from somatostatin receptor 2 knockout mice. *Endocrinology* 2000; 141: 111-117 [PMID: 10614629 DOI: 10.1210/endo.141.1.7263]
 - 26 陈浩, 汤亲青, 方茂勇. 生长抑素治疗术后早期炎性肠梗阻疗效的Meta分析. 肝胆外科杂志 2015; 23: 442-447
 - 27 马柏强, 杨越涛, 王理富, 吴文元. ω -3多不饱和脂肪酸对术后早期炎性肠梗阻的疗效及其作用机制研究. 中国临床药理学杂志 2015; 31: 715-717
 - 28 Chung CC, Meng WC, Yu SC, Leung KL, Lau WY, Li AK. A prospective study on the use of water-soluble contrast follow-through radiology in the management of small bowel obstruction. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 598-601 [PMID: 8859158]
 - 29 陈江, 方孙阳, 吴志明. 泛影葡胺治疗术后早期炎性肠梗阻的疗效分析. 实用医学杂志 2015; 31: 1675-1659
 - 30 刘战丛, 宁志远, 王金柱, 宁向君. 高渗盐水对结肠癌术后早期炎性肠梗阻患者胃肠功能的影响. 中国全科医学 2014; 17: 663-665
 - 31 Kehlet H. Postoperative ileus--an update on preventive techniques. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 552-558 [PMID: 18695704 DOI: 10.1038/ncpgasthep1230]
 - 32 Nakayoshi T, Kawasaki N, Suzuki Y, Yasui Y, Nakada K, Ishibashi Y, Hanyu N, Urashima M, Yanaga K. Epidural administration of morphine facilitates time of appearance of first gastric interdigestive migrating complex in dogs with paralytic ileus after open abdominal surgery. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 648-654 [PMID: 17468925 DOI: 10.1007/s11605-006-0065-z]
 - 33 Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet* 2009; 373: 1198-1206 [PMID: 19217656 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60139-2]
 - 34 张群, 于健春, 康维明. 术后早期炎性肠梗阻. 中华普通外科杂志 2011; 26: 174-175
 - 35 Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1812-1818 [PMID: 12044376 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08711-1]
 - 36 崔亮, 解亦斌, 张景, 卢德虎, 何佩珊, 胡凯文, 田艳涛. 腹部肿瘤术后早期炎性肠梗阻的诊断与治疗. 中国医刊 2013; 48: 109-110
 - 37 胡叶, 李萌, 王毛毛, 左明焕. 消化系统恶性肿瘤术后胃肠道功能紊乱的中药治疗方法分析. 现代中医临床 2017; 24: 48-52
 - 38 蒋著椿, 罗春艳. “通法”辨证思维在术后早期炎性肠梗阻的应用及对PCT的影响. 中国中医急症 2017; 26: 547-549
 - 39 侯晓圆, 何煜宇. 术后早期炎性肠梗阻的中医治疗研究进展. 西部中医药 2013; 26: 127-129
 - 40 Miedema BW, Johnson JO. Methods for decreasing postoperative gut dysmotility. *Lancet Oncol* 2003; 4: 365-372 [PMID: 12788410]
 - 41 Purkayastha S, Tilney HS, Darzi AW, Tekkis PP. Meta-analysis of randomized studies evaluating chewing gum to enhance postoperative recovery following colectomy. *Arch Surg* 2008; 143: 788-793 [PMID: 18711040 DOI: 10.1001/archsurg.143.8.788]
 - 42 Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology* 2007; 70: 1053-1056 [PMID: 18158012 DOI: 10.1016/j.urology.2007.07.048]
 - 43 van den Heijkant TC, Costes LM, van der Lee DG, Aerts B, Osinga-de Jong M, Rutten HR, Hulswé KW, de Jonge WJ, Buurman WA, Luyer MD. Randomized clinical trial of the effect of gum chewing on postoperative ileus and inflammation in colorectal surgery. *Br J Surg* 2015; 102: 202-211 [PMID: 25524125 DOI: 10.1002/bjs.9691]
 - 44 Andersson T, Bjerså K, Falk K, Olsén MF. Effects of chewing gum against postoperative ileus after pancreaticoduodenectomy--a randomized controlled trial. *BMC Res Notes* 2015; 8: 37 [PMID: 25886536 DOI: 10.1186/s13104-015-0996-0]
 - 45 Kobayashi T, Masaki T, Kogawa K, Matsuoka H, Sugiyama M. Efficacy of Gum Chewing on Bowel Movement After Open Colectomy for Left-Sided Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 1058-1063 [PMID: 26445178 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000452]
 - 46 Ge B, Zhao H, Lin R, Wang J, Chen Q, Liu L, Huang Q. Influence of gum-chewing on postoperative bowel activity after laparoscopic surgery for gastric cancer: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6501 [PMID: 28353600 DOI: 10.1097/MD.00000000000006501]
 - 47 黎介寿. 《认识术后早期炎性肠梗阻的特性》一文发表10年感悟. 中国实用外科杂志 2009; 29: 283-284

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



肠道内IgE的生物特性与消化道疾病的研究进展

仇志强, 韩 渤, 张子卿, 王 雪, 李利生, 徐敬东

仇志强, 韩渤, 张子卿, 王雪, 李利生, 徐敬东, 首都医科大学生理学
与病理生理学系 北京市 100069

仇志强, 在读本科, 主要从事消化生理学与临床医学的学习与研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81274173, 81673671,
81270443; 首都医科大学创新基金资助项目, No. xsky2015011.

作者贡献分布: 本文综述由仇志强与徐敬东完成; 图片由仇志强与韩渤
绘制; 张子卿与王雪负责部分文献搜集与整理; 李利生与徐敬东审校

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10
号, 首都医科大学生理学与病理生理学系. xu_jdd@ccmu.edu.cn
电话: 010-83911469

收稿日期: 2017-10-28

修回日期: 2017-11-25

接受日期: 2017-11-27

在线出版日期: 2018-01-18

Biological characteristics of intestinal IgE and gut diseases

Zhi-Qiang Qiu, Bo Han, Zi-Qing Zhang, Xue Wang, Li-Sheng Li,
Jing-Dong Xu

Zhi-Qiang Qiu, Bo Han, Zi-Qing Zhang, Xue Wang, Li-Sheng
Li, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology,
School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University,
Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.
81274173, No. 81673671, and No. 81270443; Innovation Fund of
Capital Medical University, No. xsky2015011

Correspondence to: Jing-Dong Xu, Associate Professor,
Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic
Medical Sciences, Capital Medical University, 10 Youanmen Wai
Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069,
China. xu_jdd@ccmu.edu.cn

Received: 2017-10-28

Revised: 2017-11-25

Accepted: 2017-11-27

Published online: 2018-01-18

Abstract

Immunoglobulin E (IgE), a crucial protective substance
for the intestinal tract, plays an important role in
gut immunity. IgE is secreted by plasma cells in the
submucosal lamina propria upon antigenic invasion
and, together with certain cytokines and immune
cells, is involved in the regulation of gastrointestinal
immunity in normal or abnormal conditions *via* the
high affinity IgE receptor (FcεR I) and low affinity
IgE receptor (CD23⁺). In this paper, we review the
structure, synthetic transport, secretory regulation,
receptor classification, and function of intestinal IgE as
well as the related gut diseases.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing
Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Immunoglobulin E; Gastrointestinal mucosa;
FcεRI; Parasites; Food allergy; *Helicobacter pylori* infection

Qiu ZQ, Han B, Zhang ZQ, Wang X, Li LS, Xu JD. Biological
characteristics of intestinal IgE and gut diseases. *Shijie Huaren
Xiaohua Zazhi* 2018; 26(2): 110-119 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/110.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i2.110>

摘要

免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)是肠道重要保
护物质, 在肠道免疫中有至关重要的作用. IgE由黏
膜下固有层淋巴组织中浆细胞合成分泌, 在多种细
胞因子、免疫细胞参与下调节肠道免疫系统功能,
当抗原侵入机体后不同的分子机制以及高亲和力
IgE受体(FcεR I)和低亲和力IgE受体(CD23⁺)
在调节肠道免疫系统功能中发挥作用. 本文就肠道中IgE
的结构、合成转运、分泌调节、受体分类、功能和
肠道相关临床疾病的研究进展作一综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: IgE; 胃肠黏膜; FcεR I; 寄生虫; 食物过敏; 幽门螺杆菌感染

核心提要: 免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)是肠道内重要的保护物质, 本文基于肠道中IgE的结构、合成转运、分泌调节、降解、受体分类、功能的最新研究, 尤其是胃肠过敏性疾病的病理生理机制的联系, 相关物质的基因位点以及参与免疫调节的研究进展进行了概括。

仇志强, 韩渤, 张子卿, 王雪, 李利生, 徐敬东. 肠道内IgE的生物特性与消化道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(2): 110-119 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/110.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.110>

0 引言

消化道通过口腔和肛门与外界相通, 大量的有害物质和致敏物质可以通过肠道侵入机体, 使机体内环境稳态遭到破坏, 引起一系列疾病. 肠道内存在机体最复杂的免疫系统, 其中免疫球蛋白是肠道黏膜的重要保卫者. “免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的过敏”早已在免疫学及医学界对导致过敏发生的根源达成共识, 具有与肥大细胞和嗜碱性粒细胞的特异性受体结合的免疫功能, 参与 I 型变态反应. IgE由抗原入侵部位的黏膜下固有层淋巴组织中的浆细胞合成分泌, 参与调节肠道免疫系统的形成, 抵抗病原菌入侵^[1], 因此IgE在复杂的肠道免疫系统中起着关键作用. 本文基于肠道中IgE的结构、合成转运、分泌调节、降解、受体分类、功能的最新研究, 尤其是胃肠过敏性疾病的病理生理机制的联系予以综述.

1 IgE的合成

1.1 IgE概述 正常人血清中的IgE含量极微, 仅为50-300 ng/mL, 在机体抗体中含量最低. 如图1所示, 其通常以单体形式存在, 具有两条相同的重链(H链)和两条相同的轻链(L链), 并通过二硫键(-s-s-)的连接组成四肽链分子^[2]. 免疫球蛋白重链和轻链分别由一个单独的多基因家族编码, 其中IgE重链恒定区由CH1-CH4 4个亚单位组成, 在与受体结合时各部位有各自不同的作用: CH1无特殊作用; CH2可以扰乱IgE与受体的结合, 但在结合之后可以发挥稳定复合体的作用; CH3是直接和受体结合的部位^[3]; IgE的CH4可以使CH3的正确部位与受体结合, 起着“支架”的作用^[4]; 人类的IgE重链是由14q32.33从3'→5'反向编码^[5]. IgE经蛋白酶裂解后, 共裂解为3个片段, 即两个Fab片段和

一个Fc片段, 其中Fab段是与抗原结合的主要部位, Fc段能与肥大细胞、嗜碱性粒细胞FcεR I 结合^[6]. 近年来研究^[7,8]表明, IgE在过敏性疾病的炎症反应中起重要作用, 在食物过敏或肠道寄生虫感染者血清中的含量显著增高, 与过敏反应的症状发生有密切关系. 所以, IgE在肠道免疫中发挥着不可替代的作用, 并且有着其特殊的合成转运过程以及功能.

1.2 IgE的合成与调节 迄今为止, 发现IgE主要在气管和胃肠黏膜下固有层淋巴组织中合成并释放. 胃肠黏膜下固有层淋巴组织属于黏膜免疫系统(mucosal immune system, MIS)的一部分, MIS包括肠道黏膜相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT). GALT主要是由肠道组织黏膜滤泡和肠道黏膜弥散淋巴组织构成, 前者具有诱导抗原进入GALT并由抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APC)呈递给免疫分子诱导免疫应答的作用, 后者主要包括固有层内淋巴细胞(lamina propria lymphocytes, LPL)及上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IEL), 其中LPL是免疫反应的效应区, 是浆细胞产生抗体和致敏T细胞发挥作用的部位^[9]. 在通常情况下, GALT内的淋巴细胞主要分泌IgA发挥保护肠道的作用, 但大量的抗原或致敏物质入侵机体时, IgA的分泌量无法有效保护机体时, GALT同时产生大量IgE^[10]. 抗原刺激GALT后, IEL能识别进入体内的抗原及致敏物质, 产生细胞因子, 发挥抗外来物质的作用, 是肠道免疫的第一道防线. 肠道组织黏膜滤泡中的APC将抗原摄取、处理、呈递给LPL内的之前已致敏过的CD4⁺辅助性T细胞(helper T cell, Th)2细胞. 由CD4⁺Th2细胞分泌的白介素(interleukin, IL)-4是产生IgE重要调节因子, 能诱导IgE的合成, 使血清IgE水平升高, 活化B细胞, 并可通过多途径上调IgE的分泌与合成(图2).

其一, IL-4对Th细胞的作用: IL-4可激活T细胞促进Th0细胞向Th2细胞分化, 并抑制向Th1细胞分化^[11]. B细胞产生IgE抗体需Th细胞, 可根据分泌细胞因子种类的不同而分成为Th1和Th2两个亚群, Th1细胞分泌IL-2、干扰素(interferon, IFN)-γ和淋巴毒素, 但不分泌IL-4、IL-5和IL-6, 主要的生物学作用是增强免疫系统的细胞毒活性和介导迟发型超敏反应; 相反, Th2细胞分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-9和IL-10、IL-13, 但不分泌IL-2、IFN-γ和淋巴毒素, 主要在抗体形成及变态反应过程中起作用^[12]. IL-4促进Th2细胞的产生, 从而使IL-4产生进一步增多, 形成正反馈, 从而使IgE⁺浆细胞在免疫应答时产生IgE^[13]. 而Th1细胞产生的IFN-γ与IL-4的作用完全相反, 因此IL-4和IFN-γ量的比例和相互制约的平衡调节可能是IgE合成的重要决定因素, 提

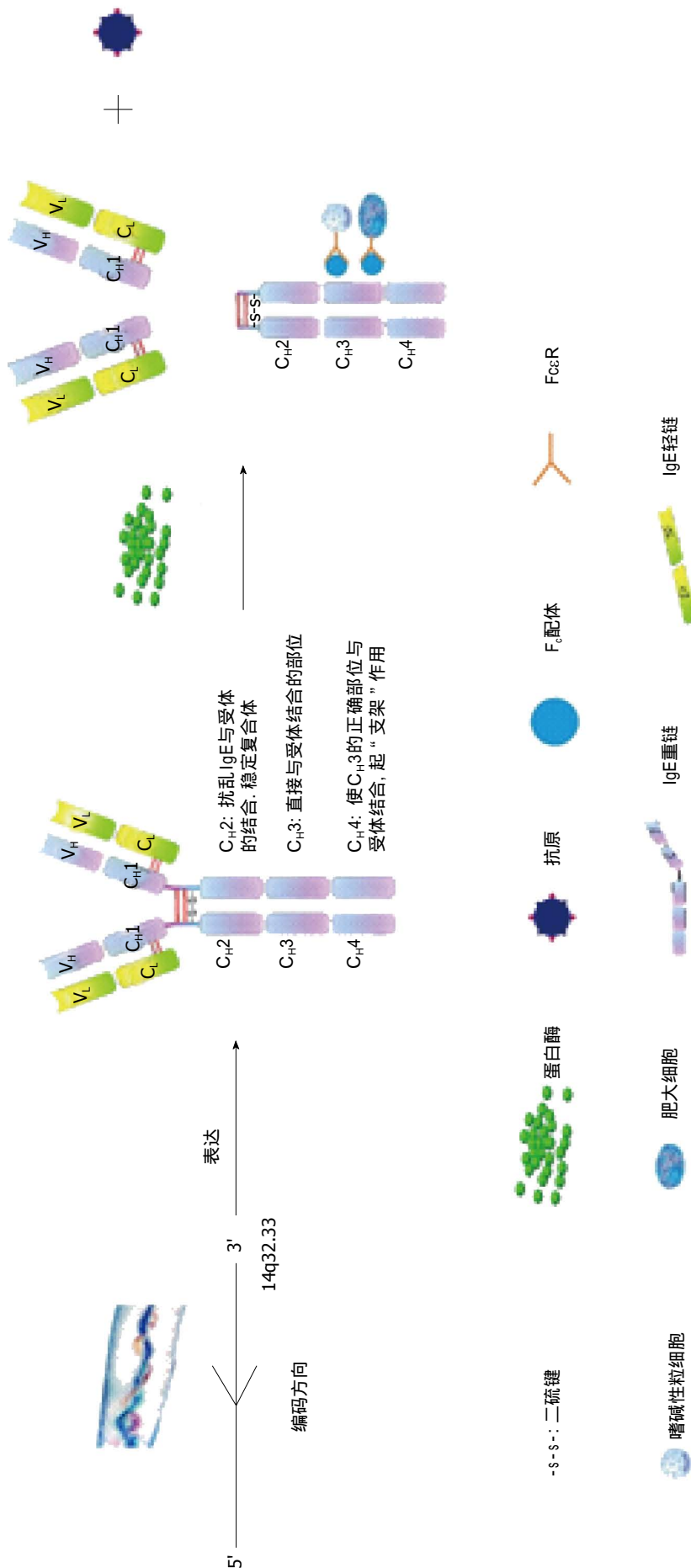


图 1 IgE合成与分解示意图^[3,4]. A: 人编码IgE的重链基因位于14q32.33, 经从3' 5'反向编码; B: IgE有两条相同的重链(H链)和两条相同的轻链(L链), 并通过二硫键(-s-s-)的连接组成四肽链分子; C: IgE经蛋白酶裂解后, 共裂解为3个片段, 即两个Fab片段和一个Fc片段, 其中Fab片段是与抗原结合的主要部位, Fc段能与肥大细胞、嗜碱性粒细胞FcεR I结合.

示Th1和Th2细胞均调控IgE的合成^[14,15]. Th1和Th2两类细胞有一定的比例, 两者之间通过细胞因子而互相调节, 使人体免疫保持平衡. 由于IL-4具有激活T细胞的作用, 故对于产生IgE来说是必需的细胞因子^[16], 故在“过敏体质”者往往Th2细胞占优势.

其二, IL-4对B细胞的作用: IL-4在变态炎症反应中具有活化B细胞的作用, IL-4主要通过减少对B细胞上有抑制作用的受体的表达, 并且可以通过去除CD22FcγR II介导的抑制B细胞的作用, 使B细胞受体达到去抑制化的状态, 从而起到活化B细胞的作用, 进一步介导体液免疫应答^[17]. 其次, IL-4信号通过Janus激酶(Janus kinase, JAK)-信号传导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)途径诱导激活STAT6诱导B细胞的类别转换. Th细胞和细胞因子IgE的类别转换, 这种转换取决于Th细胞, 表明T细胞非依赖性抗原不能诱发IgE抗体的产生^[18]. IL-4为B细胞提供了活化信号, IL-4可通过刺激使受体相关蛋白酪氨酸激酶(JAK)磷酸化, 之后STAT6酪氨酸磷酸化并激活, 产生二聚体转位并进入细胞核, 识别并且与特异性DNA结合位点结合, 胚系重链基因(ig germ-line ε, GLε)中的Cε外

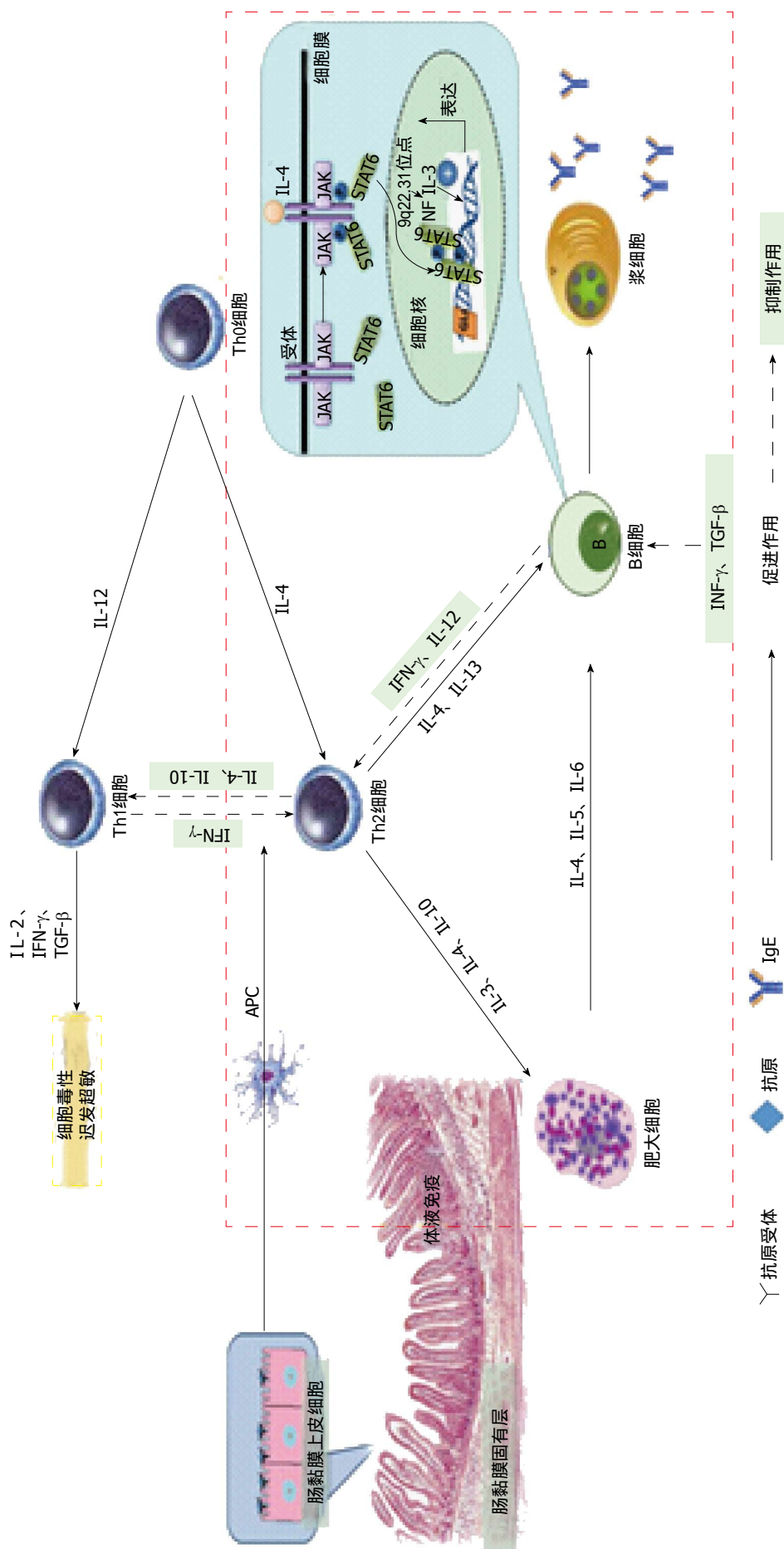


图 2 Th 细胞和肥大细胞参与B细胞转化为浆细胞的调节途径示意图^[11-31]。APC: 抗原呈递细胞; Th: 辅助T淋巴细胞; IL: 白介素; IFN- γ : γ -干扰素; TNF- γ : 肿瘤坏死因子; NFIL-3: 核因子白介素3调节素; GL ϵ : 胚系重链基因; TGF- β : 转化生长因子- β 。

显子、一个位于C ϵ 上游3.5 Kb和S ϵ 区5'端的胚系 ϵ 外显子的表达^[19]。核因子IL-3(nuclear factor IL-3-regulated, NFIL3)是由位于9q22.31基因编码的^[20], NFIL3可以响应脂多糖/IL-4结合启动子区域正向调节GL ϵ 转录, NFIL3还可与其他转录因子或共激活因子相互作用, 因而B细胞发生转换, IgE⁺B细胞转型为IgE型浆细胞, 产生IgE抗体, 所以NFIL3是响应IL-4以及随后的IgE分类转换的GL ϵ 转录的关键调节剂^[21]。

其三, IL-4与肥大细胞的作用: IL-4参与IgE产生的正反馈效应。肥大细胞与Th2细胞相似, 可产生IL-4^[22], 能影响肥大细胞数目、活化状态及组胺等介质释放的

细胞因子使变态反应加重, 这些因子包括粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、IL-3、IL-4、IL-9和组胺释放的细胞因子(histamine releasing factors, HRFs)^[23]. HRFs由多种细胞产生, 其主要作用是使嗜碱性粒细胞脱颗粒和释放组织胺. 有研究^[24]表明, 肥大细胞的H₄受体(H₄ receptor, H₄R)在IgE诱导的FcεR I 和FcεR I 介导的功能具有调节作用, H₄R在IgE介导的FcεR I 上调和致敏效应中起正向调节作用. 当肥大细胞激活后, 可以释放IL-4, 促进Th2细胞的分化, 产生上调IgE的细胞因子, 从而促进IgE的产生^[25].

其四, Th2细胞产生的其他细胞因子也对IgE具有重要的调节作用. IL-5、IL-9、IL-13等细胞因子可诱导产生和募集嗜酸性粒细胞、进而产生IgE^[26]. 单核细胞、B细胞、肥大细胞、内皮细胞和Th2细胞产生的IL-6也能增加IgE合成, IL-6可能是增加IgE合成的一类非特异性信号^[27]. IL-3和IL-5对IL-4所诱导的IgE合成也有协同作用. 这些细胞因子都对IgE的调节具有重要作用.

此外, 自然杀伤细胞(natural killer, NK)刺激因子IL-12是1989年新发现的细胞因子, 是至今发现的白介素中唯一由B细胞产生的^[28], 其对IgE的产生具有明显的抑制作用. IL-12是已知的对人体T细胞和NK细胞的增殖、细胞毒性和淋巴因子的产生有直接调节作用的唯一细胞因子^[29]. IL-12是IgE抗体合成的强抑制剂, 其作用机制可能是增加IFN-γ合成而抑制IgE合成^[30]; 通过非IFN-γ依赖的机制使IgE合成下降; Ig类别转换因子样作用, 可下调IgE合成. IL-12很小的剂量就能显示很强的生物学效应, 在I型超敏反应性疾病的防治中具有潜在的应用前景^[31]. 有研究^[32]表明IL-10能抑制小鼠T细胞产生IFN-γ, 因此可能通过下调IgE合成而缓解变态反应, 提供了哮喘治疗的新思路. 此外, 研究结果表明, IL-21可以抑制IL-4诱导产生IgE的调节作用, 还可通过其诱导的能力差异调节IL-4诱导的人IgE产生IFN-γ, 其作用某种程度上与IL-21R基因多态性的存在有关^[33]. 因此, IL-21可能在调节人IgE合成中起调节作用, 而不是关键的作用^[34]. 同时, 肠道内的益生菌(如唾液乳杆菌、双歧杆菌、乳酸菌等)可有效降低IL-5、IL-6、IFN-γ和总血清IgE的水平^[35]. 益生菌株对致敏具有保护作用, 其可以使过敏原的特异性IgE降低, 从而减少过敏反应和肥大细胞脱颗粒, 但每种益生菌的作用机制不同: 双歧杆菌LA308菌株诱导前Th1谱细胞, 而鼠李糖乳杆菌LA305菌株诱导前Th1细胞和调节反应^[36]. 目前研究最多的是唾液乳杆菌, 其为一种抗过敏的乳酸菌分离菌株, 唾液乳杆菌LA307菌株可以阻断Th1和Th2应答, 并且通过促进IL-12和INF-γ的分泌, 可

有效改善过敏症状, 同时调控Th1型免疫反应, 从而抑制IgE合成, 改善Th2型免疫反应过度的现象^[37]. 最新研究证据证明, 选择性STAT3抑制剂JSI-124(葫芦素I)可选择性抑制人IgE⁺B细胞系CRL-8033细胞产生IgE, 而不影响IgG产生, 该项研究使得有效控制那些特异性升高IgE的患者成为可能^[38].

2 IgE的FcεR的分类和功能

IgE重链FcεR有两类, IgE介导的过敏反应主要由两种Fc段受体FcεR I 和FcεR II(又称CD23)介导^[39,40], 第一类称高亲和力IgE受体, 以FcεR I 表示; 第二类为低亲和力IgE受体, 以FcεR II表示. 他们均能与IgE结合, 但他们的表达细胞、分子结构等均不同^[41].

2.1 IgE与FcεR 的相互作用与功能

FcεR I 有两种结构亚型, 一种为异四聚体结构(αβγ2), 主要表达于肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面; 另一种为三聚体结构(αγ2)的FcεR I 受体表型可能存在于人类单核细胞、朗格汉斯细胞及树突状细胞表面^[42]. FcεR I 的α链编码的基因位于1q23.2, 转录翻译出I型整合膜蛋白, 该蛋白由胞外区、一次穿膜结构和一个胞浆尾巴组成^[43]. IgE的Fc段的结合区域位于α链的胞外区, 其由两个免疫球蛋白样结构域D1域-D2域(从N端到C端)组成, 这两个结构域的N端和C端均在同一侧, 即是由反向平行的方式排列的^[44]; 在两结构域之间有一个接口, 接口顶端有4个由暴露于表面的色氨酸的结构, 称为“色氨酸脊”, 其中2个组成抗体识别的通用功能基序, α链的胞外区的D2结构域中FG和C'袢在与IgE结合时极其重要, 且这个结构与“色氨酸脊”相邻, 这些结构构成了FcεR I 与IgE结合的直接结合面^[45]. 研究^[46]证实, FcεR I 是体内产生IgE介导过敏反应所必需的构件分子, IgE通过与FcεR I 结合诱发过敏反应. 尽管IgE的Fc段是由两条相同的轻链组成的对称结构, 但IgE与FcεR I 结合也是1:1的, 即一个IgE结合1个FcεR I 受体^[47]. IgE的CH3是直接FcεR I 结合的部位, 且FcεR I 的直接结合面由D2结构域的FG和C'袢和D1-D2接口的“色氨酸脊”组成, 其中前者与CH3一条链的12个氨基酸残基结合, 后者与CH3另一条链的10个氨基酸残基结合, 这些氨基酸残基仅有4个相同的, 这就保证了IgE与FcεR I 的结合是1:1的^[48]. IgE与FcεR I 完成结合后, 交联并启动效应细胞脱颗粒, 释放组胺、白三烯等细胞活性物质, 以保护宿主免受某些感染性物质的侵害, 并对正常无害物质和组织产生过度防御, 从而引起机体产生过敏反应症状^[49]; 目前通过抗IgE治疗IgE介导的过敏性疾病中, 重组人源化抗IgE单克隆抗体就是通过对于IgE的Fc段的人源化单抗来阻断IgE与FcεR I 结

合,从而使肥大细胞无法正常脱颗粒释放细胞活性物质,达到治疗IgE介导过敏性疾病的目的^[50]。

2.2 IgE与FcεR (CD23)相互作用与功能 FcεR II或CD23由3个相同的亚基构成C型凝集素样超家族的物质,主要存在于B细胞、T细胞、激活的单核细胞、嗜酸粒细胞、血小板中^[51],他由CD23a和CD23b两种形式构成,具有调节IgE生成和T、B细胞分化、增强IgE依赖抗原呈递作用等功能^[52]。FcεR II的编码基因位点在19p13.3,长约13 kb,有11个外显子^[53]。FcεR II与IgE结合后形成的复合物参与许多致敏过程。表达在肠道上皮细胞的FcεR II可参与IgE-变应原免疫复合物的转运^[54];表达在产生IgE的B细胞上时CD23-IgE相互作用参与CD23的寡聚体形式的IgE合成的调节^[55,56];表达在APC上的CD23在促进抗原呈递(facilitated antigen presentation, FAP)的过程中也起着重要作用,APC上的CD23先将IgE-变应原免疫复合物内化,然后将变应原的蛋白水解裂解,蛋白水解后的肽与MHC II类分子结合,结合后再循环至细胞表面作用于Th2细胞的识别和活化,Th2细胞继而分泌细胞因子,导致IgE合成的增加和过敏反应的加重^[57]。最新证据^[58]表明,B细胞上CD23的密度决定了FAP的活性。目前FcεR II在过敏性疾病中的作用还不是很清楚,近年来人们猜想^[58,59]认为其与FcεR II基因的表达增强有密不可分的关系。IgE可与T细胞上的FcεR II结合,结合后直接诱导Th2细胞反应,并产生正反馈,使IgE进一步增加,这是两者相互作用的重要环节^[56,60]。有研究^[61]表明,有两种化合物YD383和YD439可以降低人B细胞淋巴瘤细胞株(BJAB细胞)的CD23分子表达,其传导通路是由IL-4诱导的,而且具有剂量依赖性,CD23的表达随两种化合物计量的增大而减小。雷公藤甲素通过阻断STAT6发挥作用改善患者过敏症状^[62]。

3 IgE与胃肠道疾病

近年来的研究^[8,63]表明在肠道某些疾病患者体内,特异性IgE抗体的水平明显升高。常常提示可能与某些疾病症状的发生相关。

3.1 IgE与肠道寄生虫感染的关系 肠道寄生虫感染时,机体IgE水平明显升高,尤其以蠕虫较为突出^[64]。血清中与肠道蠕虫作用的IgE分为可与蠕虫抗原结合的特异性IgE和不具有结合功能的非特异性IgE,其中特异性IgE起主要作用。有研究证实,特异性IgE参与了旋毛虫急性期的免疫,介导的I型变态反应可直接参与消化道排虫,主要作用为快速排出肠道内的旋毛虫脱囊幼虫^[65]。旋毛虫感染时,旋毛虫抗原与肥大细胞上的特异性IgE抗体结合后,肥大细胞释出组胺、白三烯等一

些扩张血管、收缩平滑肌的介质,在局部引起速发性超敏炎症反应,由于此时血管通透性增高,存在于血管中的IgG进入肠腔,直接杀伤虫体^[66]。同时还可使杯状细胞增生,肠黏液分泌增加,黏液包裹受损伤的虫体,导致虫体的排出。另外,嗜酸性粒细胞膜上分布有免疫球蛋白Fc片段和补体C3的受体,当蠕虫第二次进入体内产生了特异性IgE,蠕虫经过特异性IgE和C3的作用后,嗜酸性粒细胞可借助于细胞表面的Fc受体和C3受体黏着于蠕虫上,并且利用细胞溶酶体内所含的过氧化物酶等酶类损伤蠕虫体,且IgE是嗜酸性粒细胞发挥抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用效应所依赖的重要免疫球蛋白^[67]。有研究^[68,69]表明,当感染旋毛虫小鼠的IL-4和IL-5表达量明显升高,提示IgE是小鼠旋毛虫感染急性期重要的抗体。绝大多数情况,IgE的保护作用与肥大细胞脱颗粒和抗原入侵部位的过敏性炎症有关。然而,最新研究^[70]表明,在旋毛虫感染的大鼠中,IgE可以独立于肥大细胞脱颗粒参与保护机制^[8]。郭爱叶等^[71]研究表明IL-4和IgE的水平与肠蠕虫感染呈正相关,而IL-9水平随着不同的蠕虫物种和临床症状而变化。

3.2 IgE与食物过敏 有研究报道某些“过敏体质”者血清IgE比正常人高1-10倍。食物过敏可以分为IgE介导的食物过敏和非IgE介导的食物过敏^[72]。国内学者普遍认为在过敏反应中IgE占主导地位。肠道过敏反应是一种在婴儿期开始并由肠道黏膜免疫系统介导的过程。肠道的免疫系统持续暴露于食物抗原和肠道内菌群,黏膜免疫在耐受状态中起作用,允许食物蛋白被吸收并且共生细菌存在于肠道中^[73]。在摄入食物后的几分钟到2 h,食物中抗原激活肠道黏膜固有层的IgE浆细胞产生IgE,随之与肥大细胞结合,固定于肥大细胞表面。当抗原再次进入人体,与胃肠道黏膜肥大细胞表面IgE结合,肥大细胞脱颗粒释放出一系列炎症物质,使血管通透性增加^[74]。然而,在食物过敏时,特定抗原刺激强烈的适应性免疫应答^[7]。研究发现引起IgE阳性的食物特别是牛奶(80%)、蛋清(72%)和花生(50%),还有其他坚果、鱼和大豆,同时还会有芒果过敏,均为常见食物,食用后导致食物过敏发生的概率较高^[75,76]。所以,避免食用这些食物对防治食物过敏有重大意义。

研究^[77]发现,牛奶蛋白过敏的一部分患儿发生的过敏症状也与IgE的介导相关。然而,肥大细胞或其他先天性炎性细胞类型(特别是未涉及IgE的病理生理学作用)尚未完全研究透彻。同时,有研究^[78]表明分泌型免疫球蛋白A在肠道过敏性疾病中能发挥减轻炎症反应,增强肠道屏障功能,还能通过有效拮抗过敏物质从而防止患者血清中出现IgE发生肠道超敏反应。

3.3 IgE与幽门螺杆菌致病的关系 自发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)以来, *H. pylori*感染在慢性胃炎和消化性溃疡中的致病作用已达到学者们的共识, *H. pylori*对胃黏膜的致病作用有癌前病变的重要意义。近年来有研究^[79]显示, 胃内IgE与*H. pylori*的致病作用有关, *H. pylori*⁺其脱颗粒肥大细胞明显高于*H. pylori*⁻者, 同为*H. pylori*⁺的血清中抗*H. pylori* IgE⁺肥大细胞脱颗粒数量明显高于抗*H. pylori* IgE⁻的肥大细胞脱颗粒数, 血清中的抗*H. pylori* IgE含量与胃黏膜中脱颗粒的肥大细胞呈正相关, 这说明血清抗*H. pylori* IgE可能通过刺激肥大细胞脱颗粒, 从而导致胃黏膜损伤。感染*H. pylori*的食物过敏患者血清IgE水平明显高于无*H. pylori*感染的食物过敏患者^[80], 食物过敏患者中*H. pylori*的存在对过敏介质如嗜酸性阳离子蛋白和肥大细胞类胰蛋白酶的产生具有改善作用, 最新研究^[81]认为*H. pylori*感染可能会降低食物过敏风险, *H. pylori*感染可能是对食物过敏的一种“保护因素”。

4 结论

IgE的合成受多因素的调节, IgE介导的过敏反应甚至IgE介导的过敏性疾病与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上FcεR的活化有密切关系; IgE通过介导过敏反应抵抗病原体入侵并产生机体过敏症状。高亲和力IgE受体(FcεR I)和低亲和力IgE受体(CD23)发挥不同的作用, 阻断IgE与其受体结合的传导通路^[82], 治疗过敏性疾病逐渐成为近年来研究热点。因此, IgE成为肠道功能的守卫者是毋庸置疑, 同时, IgE的免疫调节特性为临床治疗肠道寄生虫感染和食物过敏反应提供了新的治疗方向。

5 参考文献

- 1 陈小林, 任宏宇. 肠道微生物群组与肠道免疫的关系. 胃肠病学和肝病杂志 2014; 23: 1245-1248
- 2 Gadermaier E, Flicker S, Lupinek C, Steinberger P, Valenta R. Determination of allergen specificity by heavy chains in grass pollen allergen-specific IgE antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1185-1193, 1193.e1-1193.e6 [PMID: 23206656 DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.010]
- 3 Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S41-S52 [PMID: 20176268 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.046]
- 4 Dhaliwal B, Yuan D, Pang MO, Henry AJ, Cain K, Oxbrow A, Fabiane SM, Beavil AJ, McDonnell JM, Gould HJ, Sutton BJ. Crystal structure of IgE bound to its B-cell receptor CD23 reveals a mechanism of reciprocal allosteric inhibition with high affinity receptor FcεRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 12686-12691 [PMID: 22802656 DOI: 10.1073/pnas.1207278109]
- 5 Ng C, Hon KL, Kung JS, Pong NH, Leung TF, Wong CK. Hyper IgE in Childhood Eczema and Risk of Asthma in Chinese Children. *Molecules* 2016; 21: [PMID: 27294900 DOI: 10.3390/molecules21060753]
- 6 Garman SC, Wurzburg BA, Tarchevskaya SS, Kinet JP, Jardetzky TS. Structure of the Fc fragment of human IgE bound to its high-affinity receptor Fc epsilonRI alpha. *Nature* 2000; 406: 259-266 [PMID: 10917520 DOI: 10.1038/35018500]
- 7 Steele L, Mayer L, Berin MC. Mucosal immunology of tolerance and allergy in the gastrointestinal tract. *Immunol Res* 2012; 54: 75-82 [PMID: 22447352 DOI: 10.1007/s12026-012-8308-4]
- 8 Negrão-Corrêa D. Importance of immunoglobulin E (IgE) in the protective mechanism against gastrointestinal nematode infection: looking at the intestinal mucosae. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; 43: 291-299 [PMID: 11696854 DOI: 10.1590/S0036-46652001000500011]
- 9 Nochi T, Denton PW, Wahl A, Garcia JV. Cryptopatches are essential for the development of human GALT. *Cell Rep* 2013; 3: 1874-1884 [PMID: 23791525 DOI: 10.1016/j.celrep.2013.05.037]
- 10 Orivuori L, Mustonen K, Roduit C, Braun-Fahrlander C, Dalphin JC, Genuneit J, Lauener R, Pfefferle P, Riedler J, Weber J, von Mutius E, Pekkanen J, Vaarala O; PASTURE Study Group. Immunoglobulin A and immunoglobulin G antibodies against β-lactoglobulin and gliadin at age 1 associate with immunoglobulin E sensitization at age 6. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 329-337 [PMID: 24953294 DOI: 10.1111/pai.12246]
- 11 Mao Y, Yin S, Zhang J, Hu Y, Huang B, Cui L, Kang N, He W. A new effect of IL-4 on human γδ T cells: promoting regulatory Vδ1 T cells via IL-10 production and inhibiting function of Vδ2 T cells. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 217-228 [PMID: 25942601 DOI: 10.1038/cmi.2015.07]
- 12 Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 9-18; quiz 18, 21 [PMID: 10923599 DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62426-X]
- 13 Hong GU, Park BS, Park JW, Kim SY, Ro JY. IgE production in CD40/CD40L cross-talk of B and mast cells and mediator release via TGase 2 in mouse allergic asthma. *Cell Signal* 2013; 25: 1514-1525 [PMID: 23524335 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.03.010]
- 14 Gaudieri S, Tulic MK, Lucas A, Lucas M. IFN-λ and IgE-mediated allergic disease: a potential future role? *Biomark Med* 2012; 6: 151-157 [PMID: 22448789 DOI: 10.2217/bmm.12.12]
- 15 Haas H, Falcone FH, Holland MJ, Schramm G, Haisch K, Gibbs BF, Bufe A, Schlaak M. Early interleukin-4: its role in the switch towards a Th2 response and IgE-mediated allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 86-94 [PMID: 10394099]
- 16 McDonnell JM, Calvert R, Beavil RL, Beavil AJ, Henry AJ, Sutton BJ, Gould HJ, Cowburn D. The structure of the IgE Cepsilon2 domain and its role in stabilizing the complex with its high-affinity receptor FcepsilonRIalpha. *Nat Struct Biol* 2001; 8: 437-441 [PMID: 11323720 DOI: 10.1038/87603]
- 17 Rudge EU, Cutler AJ, Pritchard NR, Smith KG. Interleukin 4 reduces expression of inhibitory receptors on B cells and abolishes CD22 and Fc gamma RII-mediated B cell suppression. *J Exp Med* 2002; 195: 1079-1085 [PMID: 11956299 DOI: 10.1084/jem.20011435]
- 18 Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 247-259 [PMID: 24625841 DOI: 10.1038/nri3632]
- 19 Wang DZ, Cherrington A, Famakin-Mosuro B, Boothby M. Independent pathways for de-repression of the mouse Ig heavy chain germ-line epsilon promoter: an IL-4 NAF/NF-IL-4 site as a context-dependent negative element. *Int Immunol* 1996; 8: 977-989 [PMID: 8757943]
- 20 Yin J, Zhang J, Lu Q. The role of basic leucine zipper

- transcription factor E4BP4 in the immune system and immune-mediated diseases. *Clin Immunol* 2017; 180: 5-10 [PMID: 28365317 DOI: 10.1016/j.clim.2017.03.013]
- 21 Kashiwada M, Levy DM, McKeag L, Murray K, Schröder AJ, Canfield SM, Traver G, Rothman PB. IL-4-induced transcription factor NFIL3/E4BP4 controls IgE class switching. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 821-826 [PMID: 20080759 DOI: 10.1073/pnas.0909235107]
 - 22 McLeod JJ, Baker B, Ryan JJ. Mast cell production and response to IL-4 and IL-13. *Cytokine* 2015; 75: 57-61 [PMID: 26088754 DOI: 10.1016/j.cyto.2015.05.019]
 - 23 Shakoory B, Fitzgerald SM, Lee SA, Chi DS, Krishnaswamy G. The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophil biology. *J Interferon Cytokine Res* 2004; 24: 271-281 [PMID: 15153310 DOI: 10.1089/107999004323065057]
 - 24 Mirzahassemi A, Dalmadi B, Csutora P. Histamine receptor H4 regulates mast cell degranulation and IgE induced FcεRI upregulation in murine bone marrow-derived mast cells. *Cell Immunol* 2013; 283: 38-44 [PMID: 23850674 DOI: 10.1016/j.cellimm.2013.05.006]
 - 25 Owen CE. Immunoglobulin E: role in asthma and allergic disease: lessons from the clinic. *Pharmacol Ther* 2007; 113: 121-133 [PMID: 17000005 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2006.07.003]
 - 26 何清泉, 张建国. 变应性疾病与IL-4及其受体基因多态性的相关性. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2006; 20: 79-83 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-3770.2006.01.027]
 - 27 Cruse G, Cockerill S, Bradding P. IgE alone promotes human lung mast cell survival through the autocrine production of IL-6. *BMC Immunol* 2008; 9: 2 [PMID: 18215266 DOI: 10.1186/1471-2172-9-2]
 - 28 Brunda MJ. Interleukin-12. *J Leukoc Biol* 1994; 55: 280-288 [PMID: 7905508]
 - 29 Matsui E, Kaneko H, Teramoto T, Fukao T, Inoue R, Kasahara K, Takemura M, Seishima M, Kondo N. Reduced IFNγ production in response to IL-12 stimulation and/or reduced IL-12 production in atopic patients. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1250-1256 [PMID: 10971471 DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00931.x]
 - 30 King CL, Hakimi J, Shata MT, Medhat A. IL-12 regulation of parasite antigen-driven IgE production in human helminth infections. *J Immunol* 1995; 155: 454-461 [PMID: 7602117]
 - 31 Thomas MJ, Noble A, Sawicka E, Askenase PW, Kemeny DM. CD8 T cells inhibit IgE via dendritic cell IL-12 induction that promotes Th1 T cell counter-regulation. *J Immunol* 2002; 168: 216-223 [PMID: 11751965 DOI: 10.4049/jimmunol.168.1.216]
 - 32 Zdrengeha MT, Makrinioti H, Muresan A, Johnston SL, Stanciu LA. The role of macrophage IL-10/innate IFN interplay during virus-induced asthma. *Rev Med Virol* 2015; 25: 33-49 [PMID: 25430775 DOI: 10.1002/rmv.1817]
 - 33 Naradikian MS, Myles A, Beiting DP, Roberts KJ, Dawson L, Herati RS, Bengsch B, Linderman SL, Stelekati E, Spolski R, Wherry EJ, Hunter C, Hensley SE, Leonard WJ, Cancro MP. Cutting Edge: IL-4, IL-21, and IFN-γ Interact To Govern T-bet and CD11c Expression in TLR-Activated B Cells. *J Immunol* 2016; 197: 1023-1028 [PMID: 27430719 DOI: 10.4049/jimmunol.1600522]
 - 34 Pène J, Guglielmi L, Gauchat JF, Harrer N, Woisetschlager M, Boulay V, Fabre JM, Demoly P, Yssel H. IFN-γ-mediated inhibition of human IgE synthesis by IL-21 is associated with a polymorphism in the IL-21R gene. *J Immunol* 2006; 177: 5006-5013 [PMID: 17015683 DOI: 10.4049/jimmunol.177.8.5006]
 - 35 Yeşilova Y, Çalka Ö, Akdeniz N, Berktaş M. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2012; 24: 189-193 [PMID: 22577270 DOI: 10.5021/ad.2012.24.2.189]
 - 36 Neau E, Delannoy J, Marion C, Cottart CH, Labellie C, Holowacz S, Butel MJ, Kapel N, Waligora-Dupriet AJ. Three Novel Candidate Probiotic Strains with Prophylactic Properties in a Murine Model of Cow's Milk Allergy. *Appl Environ Microbiol* 2016; 82: 1722-1733 [PMID: 26729723 DOI: 10.1128/AEM.03440-15]
 - 37 Li CY, Lin HC, Hsueh KC, Wu SF, Fang SH. Oral administration of *Lactobacillus salivarius* inhibits the allergic airway response in mice. *Can J Microbiol* 2010; 56: 373-379 [PMID: 20555399 DOI: 10.1139/w10-024]
 - 38 Cui L, Bi J, Yan D, Ye X, Zheng M, Yu G, Wan X. JSI-124 inhibits IgE production in an IgE B cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483: 669-673 [PMID: 27988336 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.085]
 - 39 Suzuki R, Leach S, Liu W, Ralston E, Scheffel J, Zhang W, Lowell CA, Rivera J. Molecular editing of cellular responses by the high-affinity receptor for IgE. *Science* 2014; 343: 1021-1025 [PMID: 24505132 DOI: 10.1126/science.1246976]
 - 40 陈青立, Srijana Dwa, Karmesh Bajracharya, 龚忠诚. 嗜酸性粒细胞增生性淋巴肉芽肿的免疫研究进展. *国际口腔医学杂志* 2016; 43: 181-186 [DOI: 10.7518/gjkq.2016.02.015]
 - 41 Sutton BJ, Davies AM. Structure and dynamics of IgE-receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. *Immunol Rev* 2015; 268: 222-235 [PMID: 26497523 DOI: 10.1111/imr.12340]
 - 42 Bannert C, Bidmon-Fliegenschnee B, Stary G, Hotzy F, Stift J, Nurko S, Szépfalusi Z, Fiebigner E, Dehlink E. Fc-εRI, the high affinity IgE-receptor, is robustly expressed in the upper gastrointestinal tract and modulated by mucosal inflammation. *PLoS One* 2012; 7: e42066 [PMID: 22848703 DOI: 10.1371/journal.pone.0042066]
 - 43 Auyeung P, Mittag D, Hodgkin PD, Harrison LC. Autoreactive T cells in chronic spontaneous urticaria target the IgE Fc receptor 1α subunit. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 761-768.e4 [PMID: 27417022 DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.036]
 - 44 Wurzburg BA, Jardetzky TS. Structural insights into the interactions between human IgE and its high affinity receptor FcεRI. *Mol Immunol* 2002; 38: 1063-1072 [PMID: 11955598 DOI: 10.1016/S0161-5890(02)00035-4]
 - 45 Hartman ML, Lin SY, Jouvin MH, Kinet JP. Role of the extracellular domain of Fc εRI α in intracellular processing and surface expression of the high affinity receptor for IgE Fc εRI. *Mol Immunol* 2008; 45: 2307-2311 [PMID: 18179824 DOI: 10.1016/j.molimm.2007.11.017]
 - 46 孙仁山, 程天民. 高亲和IgE受体、β亚单位与特异性体质. *国外医学(皮肤性病学分册)* 2001; 27: 99-101 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4173.2001.02.011]
 - 47 Suzuki R, Scheffel J, Rivera J. New insights on the signaling and function of the high-affinity receptor for IgE. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 388: 63-90 [PMID: 25553795 DOI: 10.1007/978-3-319-13725-4_4]
 - 48 Holowka D, Sil D, Torigoe C, Baird B. Insights into immunoglobulin E receptor signaling from structurally defined ligands. *Immunol Rev* 2007; 217: 269-279 [PMID: 17498065 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00517.x]
 - 49 Redhu NS, Gounni AS. The high affinity IgE receptor (FcεRI) expression and function in airway smooth muscle. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 86-94 [PMID: 22580035 DOI: 10.1016/j.pupt.2012.04.004]
 - 50 Manikandan J, Kothandaraman N, Hande MP, Pushparaj PN. Deciphering the structure and function of FcεRI/mast cell axis in the regulation of allergy and anaphylaxis: a functional genomics paradigm. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 1917-1929 [PMID: 22146792 DOI: 10.1007/s00018-011-0886-0]
 - 51 Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells,

- basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S73-S80 [PMID: 20176269 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.017]
- 52 吴斌, 陈华军, 陈敏, 李文, 邓日强, 吴东. IgE低亲和力受体基因G/A多态性与支气管哮喘易感性. *中华结核和呼吸杂志* 2005; 28: 63-64 [DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2005.01.020]
 - 53 Perez-Witzke D, Miranda-García MA, Suárez N, Becerra R, Duque K, Porras V, Fuenmayor J, Montano RF. CTLA4Fc, a novel soluble fusion protein that binds B7 molecules and the IgE receptors, and reduces human in vitro soluble CD23 production and lymphocyte proliferation. *Immunology* 2016; 148: 40-55 [PMID: 26801967 DOI: 10.1111/imm.12586]
 - 54 Yang PC, Berin MC, Yu LC, Conrad DH, Perdue MH. Enhanced intestinal transepithelial antigen transport in allergic rats is mediated by IgE and CD23 (FcεpsilonRII). *J Clin Invest* 2000; 106: 879-886 [PMID: 11018076 DOI: 10.1172/JCI9258]
 - 55 Liu C, Richard K, Wiggins M, Zhu X, Conrad DH, Song W. CD23 can negatively regulate B-cell receptor signaling. *Sci Rep* 2016; 6: 25629 [PMID: 27181049 DOI: 10.1038/srep25629]
 - 56 Selb R, Eckl-Dorna J, Neunkirchner A, Schmetterer K, Marth K, Gamper J, Jahn-Schmid B, Pickl WF, Valenta R, Niederberger V. CD23 surface density on B cells is associated with IgE levels and determines IgE-facilitated allergen uptake, as well as activation of allergen-specific T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 290-299.e4 [PMID: 27372566 DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.042]
 - 57 Würtzen PA, Lund G, Lund K, Arvidsson M, Rak S, Ipsen H. A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1290-1301 [PMID: 18510696 DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03020.x]
 - 58 Dhaliwal B, Pang MO, Keeble AH, James LK, Gould HJ, McDonnell JM, Sutton BJ, Beavil AJ. IgE binds asymmetrically to its B cell receptor CD23. *Sci Rep* 2017; 7: 45533 [PMID: 28361904 DOI: 10.1038/srep45533]
 - 59 Selb R, Eckl-Dorna J, Twaroch TE, Lupinek C, Teufelberger A, Hofer G, Focke-Tejkl M, Gepp B, Linhart B, Breiteneder H, Ellinger A, Keller W, Roux KH, Valenta R, Niederberger V. Critical and direct involvement of the CD23 stalk region in IgE binding. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 281-289.e5 [PMID: 27343203 DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.015]
 - 60 Carlsson F, Hjeltn F, Conrad DH, Heyman B. IgE enhances specific antibody and T-cell responses in mice overexpressing CD23. *Scand J Immunol* 2007; 66: 261-270 [PMID: 17635803 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.01953.x]
 - 61 管宇蓉, 邢军, 董学易, 宋春华, 段宏泉, 杨洁. YD383和YD439对IL-4诱导的B1AB细胞CD23表达的影响. *天津医药* 2011; 39: 243-246 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9896.2011.03.019]
 - 62 Hongqin T, Xinyu L, Heng G, Lanfang X, Yongfang W, Shasha S. Triptolide inhibits IFN-γ signaling via the Jak/STAT pathway in HaCaT keratinocytes. *Phytother Res* 2011; 25: 1678-1685 [PMID: 21433155 DOI: 10.1002/ptr.3471]
 - 63 邵洁, 夏振伟, 李云珠, 俞善昌. IgE介导的食物过敏诊断程序及临床评价. *临床儿科杂志* 2007; 25: 23-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2007.01.008]
 - 64 Hagel I, Di Prisco MC, Goldblatt J, Le Souëf PN. The role of parasites in genetic susceptibility to allergy: IgE, helminthic infection and allergy, and the evolution of the human immune system. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 26: 75-83 [PMID: 15146104 DOI: 10.1007/s12016-004-0002-4]
 - 65 Tsuji H, Miyoshi S, Ikegami Y, Hida N, Asada H, Togashi I, Suzuki J, Satake M, Nakamizo H, Tanaka M, Mori T, Segawa K, Nishiyama N, Inoue J, Makino H, Miyado K, Ogawa S, Yoshimura Y, Umezawa A. Xenografted human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells are immunologically tolerated and transdifferentiated into cardiomyocytes. *Circ Res* 2010; 106: 1613-1623 [PMID: 20508201 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.205260]
 - 66 Mukai K, Karasuyama H, Kabashima K, Kubo M, Galli SJ. Differences in the Importance of Mast Cells, Basophils, IgE, and IgG versus That of CD4+ T Cells and ILC2 Cells in Primary and Secondary Immunity to Strongyloides venezuelensis. *Infect Immun* 2017; 85: [PMID: 28264908 DOI: 10.1128/IAI.00053-17]
 - 67 Strandmark J, Rausch S, Hartmann S. Eosinophils in Homeostasis and Their Contrasting Roles during Inflammation and Helminth Infections. *Crit Rev Immunol* 2016; 36: 193-238 [PMID: 28008805 DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2016018726]
 - 68 邢杰, 董铮, 马萍, 阎玉文. IgE在小鼠旋毛虫感染急性期免疫反应中的作用. *热带医学杂志* 2010; 10: 1372-1375
 - 69 Huang L, Appleton JA. Eosinophils in Helminth Infection: Defenders and Dupes. *Trends Parasitol* 2016; 32: 798-807 [PMID: 27262918 DOI: 10.1016/j.pt.2016.05.004]
 - 70 Mukai K, Tsai M, Starkl P, Marichal T, Galli SJ. IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms. *Semin Immunopathol* 2016; 38: 581-603 [PMID: 27225312 DOI: 10.1007/s00281-016-0565-1]
 - 71 郭爱叶, 蔺西萌, 张玉琴, 吴惠. 细胞因子IL-4、IL-9和IgE在肠道蠕虫感染者中的水平及临床意义. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志* 2015; 33: 110-113
 - 72 Kim EH, Burks W. Immunological basis of food allergy (IgE-mediated, non-IgE-mediated, and tolerance). *Chem Immunol Allergy* 2015; 101: 8-17 [PMID: 26022860 DOI: 10.1159/000371646]
 - 73 El-Zaatari M, Kao JY. Role of Dietary Metabolites in Regulating the Host Immune Response in Gastrointestinal Disease. *Front Immunol* 2017; 8: 51 [PMID: 28191010 DOI: 10.3389/fimmu.2017.00051]
 - 74 Burton OT, Noval Rivas M, Zhou JS, Logsdon SL, Darling AR, Koleoglou KJ, Roers A, Houshyar H, Crackower MA, Chatila TA, Oettgen HC. Immunoglobulin E signal inhibition during allergen ingestion leads to reversal of established food allergy and induction of regulatory T cells. *Immunity* 2014; 41: 141-151 [PMID: 25017467 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.017]
 - 75 Czaja-Bulsa G, Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10: 12 [PMID: 24572171 DOI: 10.1186/1710-1492-10-12]
 - 76 Shah A, Gera K. Immediate hypersensitivity reaction with mango. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82: 445-453 [PMID: 25133813 DOI: 10.5603/PiAP.2014.0058]
 - 77 Liang M, Zhang LW, Zhu MH, Chen YG. Clinical significance of determination of serum IgE in infants with milk allergy. *Zhongguo Dangdai Erke Zazhi* 2015; 17: 618-622 [PMID: 26108326 DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.06.018]
 - 78 韩渤, 刘玥宏, 仇志强, 张子卿, 王雪, 徐敬东. SIgA表达功能及其在肠道疾病的作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1757-1763 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i19.1757]
 - 79 Lee SP, Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS, Shim CS, Moon HW. Correlation between Helicobacter pylori infection, IgE hypersensitivity, and allergic disease in Korean adults. *Helicobacter* 2015; 20: 49-55 [PMID: 25257099 DOI: 10.1111/hel.12173]
 - 80 Konturek PC, Rienecker H, Hahn EG, Raithel M. Helicobacter pylori as a protective factor against food allergy. *Med Sci Monit* 2008; 14: CR452-CR458 [PMID: 18758415]
 - 81 Kyburz A, Urban S, Altobelli A, Floess S, Huehn J, Cover TL, Müller A. Helicobacter pylori and its secreted immunomodulator VacA protect against anaphylaxis in experimental models

of food allergy. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 1331-1341 [PMID: 28802077 DOI: 10.1111/cea.12996]

82 Davies AM, Allan EG, Keeble AH, Delgado J, Cossins BP, Mitropoulou AN, Pang MOY, Ceska T, Beavil AJ, Craggs

G, Westwood M, Henry AJ, McDonnell JM, Sutton BJ. Allosteric mechanism of action of the therapeutic anti-IgE antibody omalizumab. *J Biol Chem* 2017; 292: 9975-9987 [PMID: 28438838 DOI: 10.1074/jbc.M117.776476]

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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《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.

人文关怀联合奥瑞姆自理理论对乙型肝炎肝硬化患者遵医行为及健康知识知晓率的影响

江共英

江共英, 常山县人民医院感染科 浙江省衢州市 324200

江共英, 主治医师, 主要从事感染性疾病治疗的研究.

作者贡献分布: 本文由江共英独立完成.

通讯作者: 江共英, 主治医师, 324200, 浙江省衢州市常山县天马镇南滨江路6-1号, 常山县人民医院感染科. xhd_xhd1122@163.com

收稿日期: 2017-11-29

修回日期: 2017-12-15

接受日期: 2017-12-19

在线出版日期: 2018-01-18

Effect of humanistic care combined with Orem's self-care on medical compliance and awareness of health knowledge in patients with hepatitis B cirrhosis

Gong-Ying Jiang

Gong-Ying Jiang, Department of Infectious Diseases, Changshan People's Hospital, Quzhou 324200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Gong-Ying Jiang, Attending Physician, Department of Infectious Diseases, Changshan People's Hospital, 6-1 South Binjiang Road, Tianma Town, Changshan County, Quzhou 324200, Zhejiang Province, China. xhd_xhd1122@163.com

Received: 2017-11-29

Revised: 2017-12-15

Accepted: 2017-12-19

Published online: 2018-01-18

Abstract

AIM

To explore the influence of humanistic care combined with Orem's self-care on medical compliance and

awareness of health knowledge among patients with hepatitis B cirrhosis.

METHODS

One hundred and six hepatitis B cirrhosis patients admitted to People's Hospital of Changshan from June 2015 to September 2017 were selected, and according to the admission order, they were divided into a control group and an observation group, with 53 cases in each group. Both groups were given routine care, and the observation group was additionally given humanistic care combined with Orem's self-care. After nursing care, the rate of medical compliance, rate of awareness of health knowledge, Self-rating Depression Scale (SDS) score, Self-rating Anxiety Scale (SAS) score, and Short Form 36 Questionnaire (SF-36) score were compared between the two groups.

RESULTS

After nursing, the rates of compliance and awareness of health knowledge were significantly higher in the observation group than in the control group (92.45% vs 69.81%, 94.34% vs 73.58%, $P < 0.05$). Before nursing, there was no significant difference in SDS or SAS score in the two groups; after nursing, the scores of SDS and SAS in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before nursing, there was no significant difference in SF-36 score between the two groups ($P > 0.05$); after nursing, the score of SF-36 in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Humanistic care combined with Orem's self-care can significantly improve the medical compliance and awareness of health knowledge, relieve negative emotion,

and improve the quality of life in hepatitis B cirrhosis patients.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B cirrhosis; Orem's self-care; Humanistic care; Compliance behavior; Awareness of health knowledge

Jiang GY. Effect of humanistic care combined with Orem's self-care on medical compliance and awareness of health knowledge in patients with hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(2): 120-125 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/120.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.120>

摘要

目的

探讨人文关怀联合奥瑞姆自理理论对乙型肝炎肝硬化患者遵医行为及健康知识知晓率的影响。

方法

选取2015-06/2017-09常山县人民医院收治106例乙型肝炎肝硬化患者, 依照入院顺序分为对照组($n = 53$)和观察组($n = 53$)。对照组采取常规护理, 观察组在常规护理基础上应用人文关怀联合奥瑞姆自理理论施行护理。经相应护理后, 比较两组遵医行为率、健康知识知晓率及护理前后抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)、焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、生活质量评分(Short Form 36 Questionnaire, SF-36)情况。

结果

护理后观察组遵医行为率、健康知识知晓率均高于对照组(92.45% vs 69.81%、94.34% vs 73.58%, $P < 0.05$); 两组护理前SDS与SAS分值相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 与对照组比较, 观察组护理后SDS与SAS分值均较低($P < 0.05$); 两组护理前SF-36分值差异无统计学意义($P > 0.05$), 与对照组相比, 观察组护理后SF-36分值较高($P < 0.05$)。

结论

乙型肝炎肝硬化患者应用人文关怀联合奥瑞姆自理理论施行护理可明显改善患者遵医行为, 提高健康知识知晓率, 缓解负性情绪, 提升生活质量。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎肝硬化; 奥瑞姆自理理论; 人文关怀; 遵医行为; 健康知识知晓率

核心提要: 乙型肝炎肝硬化为消化内科多发疾患, 可对患者肝功能及生活质量造成严重影响, 奥瑞姆自理理论是由美国护理理论家奥瑞姆提出并建立, 认为个体需对其健康相关的自我护理负责, 采取护理介入旨在协助患者提高自我护理能力及对外界环境的适应能力, 促进患者尽快康复, 在乙型肝炎肝硬化患者中可取得较好效果。

江共英. 人文关怀联合奥瑞姆自理理论对乙型肝炎肝硬化患者遵医行为及健康知识知晓率的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(2): 120-125 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/120.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.120>

0 引言

乙型肝炎肝硬化为消化内科多发疾患, 可对患者肝功能及生活质量造成严重影响, 目前临床尚无治疗该病的特效方法, 采取对症治疗虽可减轻肝功能损害, 缓解患者临床症状, 但因该病病程较长、病情易反复、患者常无法规范完成治疗、遵医行为较差, 加之其疾病认知度低, 常担忧疾病会影响工作、婚姻、学业等, 易产生严重负性情绪, 生活质量进一步降低^[1-3]。故在给予患者积极治疗同时采取有效护理措施对改善其遵医行为、提高其健康知识知晓率、缓解其负性情绪具有重要意义。奥瑞姆自理理论由美国护理理论家奥瑞姆所提出并建立, 认为个体需对其健康相关的自我护理负责, 采取护理介入旨在协助患者提高自我护理能力及对外界环境的适应能力, 促进患者尽快康复, 已被广泛应用到临床护理中^[4,5]。人文关怀护理为临床护理模式, 注重护理工作中“以患者为中心”, 充分尊重及关爱患者, 有助于缓解负性情绪, 减轻心理负担, 使患者舒适地接受治疗^[6]。本研究选择106例乙型肝炎肝硬化患者, 分组对比, 旨在进一步观察人文关怀联合奥瑞姆自理理论对患者遵医行为及健康知识知晓率的影响, 如下报告。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-06/2017-09常山县人民医院收治的106例乙型肝炎肝硬化患者, 依照入院顺序分为对照组和观察组, 各53例。两组性别、病程、肝功能Child分级、年龄等临床资料均衡可比(均 $P > 0.05$, 表1)。本研究经医院伦理协会批准。

1.2 方法

1.2.1 选取标准: (1)纳入标准: 符合《内科学》中乙型肝炎肝硬化临床诊断标准, 且经超声、计算机断层扫描等影像学检查证实^[7]; 存在周身乏力、食欲不振、腹

表 1 两组一般资料对比 (n = 53)

分组	性别		病程 (年)	年龄 (岁)	肝功能Child分级 n (%)		
	男	女			C级	B级	A级
观察组	29	24	6.56 ± 1.08	48.43 ± 7.79	14 (26.42)	17 (32.08)	22 (41.51)
对照组	31	22	6.28 ± 1.32	48.92 ± 7.48	12 (22.64)	18 (33.96)	23 (43.40)
Z/t/ χ^2 值	Z = 0.154		t = 1.195	t = 0.330	$\chi^2 = 0.321$		
P值	0.695		0.235	0.742	0.749		

部胀满、恶心等临床症状; 知晓本研究并自愿签订知情同意书; (2)排除标准: 合并认知与精神障碍者; 合并心脏病、脑部疾病、严重感染及恶性肿瘤者; 合并其他类型肝炎病毒感染者; 合并严重高血压与糖尿病者。

1.2.2 护理: 对照组: 展开常规护理: 保持病房环境舒适、整洁, 为患者提供优质休息环境; 指导患者多进食富含优质蛋白、维生素等食物, 保证机体营养需求; 指导患者规范用药, 并密切观察其病情变化, 发现异常需及时上报医师并协助处理; 采用口头宣教方法向患者讲解乙型肝炎肝硬化知识, 提升其疾病认知度。观察组: 在常规护理基础上应用人文关怀联合奥瑞姆自理理论施行护理: (1)奥瑞姆自理理论指导下护理措施: (a)入院评估: 入院后对患者生活质量施行评估, 分类统计问卷中反映的问题, 同时依照患者具体护理需求与个人自理能力的差距制定针对性补偿护理方案, 具体包括完全补偿护理、部分补偿护理及教育支持护理; (b)完全补偿护理: 对完全无自理能力者采取完全补偿护理, 包括饮食护理、心理护理与健康宣教、舒适护理3方面, 饮食护理: 嘱咐患者多进食易消化且优质蛋白、维生素含量较高食物, 禁食辛辣刺激性食物, 保证机体营养需求, 提高机体免疫力; 心理护理与健康宣教: 应用宣传资料、视频、讲座等多种形式对患者与其家属施行健康宣教, 使其了解乙型肝炎肝硬化病因、症状表现、防治方法等知识, 提升患者疾病与相关治疗方法认知度, 使其积极配合治疗及护理, 同时使患者与其家属了解乙型肝炎肝硬化有关护理知识, 掌握日常护理技能; 密切注意患者心理变化, 对其出现的负性情绪予以支持性心理治疗, 给予安慰及鼓励, 同时向其介绍治疗成功案例, 增强其治疗信心; 舒适护理: 为患者提供优质休息环境, 定期为其翻身、拍背、更换衣服、清洗身体, 以免压疮发生, 同时对病情严重者予以吸氧治疗, 氧气流量维持于1-2 L/min; (c)部分补偿护理: 对经治疗后病情好转且存在一定自理能力者施行部分补偿护理, 视患者病情改善情况与其一同制定护理计划, 协助患者由绝对卧床休息逐渐过渡至下床活动, 并依据其恢复情况逐步增加活动量; 鼓励患者

积极学习疾病有关护理知识, 增强自我护理技能, 并鼓励、督促其加强对饮食调整、按时作息、合理用药等日常护理的重视, 以全面提高其生活质量; (d)教育支持护理: 对已基本康复者施行教育支持护理, 包括为患者制定进一步运动计划, 鼓励其坚持适量有氧运动, 提高机体免疫力, 并为其提供用药指导, 嘱咐患者定期复查肝功能等; (2)人文关怀护理: 充分理解、关心、尊重患者, 随时询问患者需求及不适, 及时为其提供帮助, 缓解其身心负担, 创建良好护患关系; 于护士站及治疗区增加绿色盆栽, 为患者提供良好就医环境; 设计温馨的留言卡专栏, 使患者抒发自己情感与寄托美好愿望; 于宣传栏添加每日天气、提醒内容、当班护士与医生的联系方式等; 于患者坚持用药, 纠正不良生活习惯后, 予以由衷赞美, 以鼓励其继续治疗, 戒除不良嗜好。

1.2.3 观察指标: (1)护理后以常山县人民医院自编遵医行为问卷评估两组遵医行为情况, 经常有不规律作息、不规范用药、不合理饮食、不定期复查等现象为不遵从; 偶有不规律作息、不规范用药、不合理饮食、不定期复查等现象为部分遵从; 完全遵照医嘱规律作息、规范用药、合理饮食、定期复查等为完全遵从, 遵医行为率 = (部分遵从+完全遵从)/总例数 × 100%; (2)护理后以常山县人民医院自制乙型肝炎肝硬化健康知识知晓调查表评定两组健康知识掌握情况, 内容包括: 乙型肝炎肝硬化病因、诱因、危害、日常生活中的注意事项、防治方法等, 总分100分, 分为不知晓(<60分)、基本知晓(60-80分)、知晓(>80分)3个等级, 健康知识知晓率 = (基本知晓+知晓)/总例数 × 100%; (3)干预前后采用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)与焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)评估两组抑郁及焦虑状态, 总分100分, 分值越低提示抑郁及焦虑情绪越轻^[8]; 以生活质量评分(Short Form 36 Questionnaire, SF-36)量表中的总体健康、社会功能、生理功能、精神状态4个维度评定两组生活质量, 总分100分, 分值越低生活质量越差^[9]。

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件对数据

表 2 两组遵医行为及健康知识知晓率对比 ($n = 53, n (\%)$)

分组	遵医行为				健康知识知晓率			
	不遵从	部分遵从	完全遵从	遵医行为率	不知晓	基本知晓	知晓	知晓率
观察组	4 (7.55)	14 (26.42)	35 (66.04)	49 (92.45)	3 (5.66)	18 (33.96)	32 (60.38)	50 (94.34)
对照组	16 (30.19)	11 (20.75)	26 (49.06)	37 (69.81)	14 (26.42)	17 (32.08)	22 (41.51)	39 (73.58)
χ^2 值			8.874				8.477	
P 值			0.003				0.004	

表 3 比较两组SDS与SAS分值 ($n = 53, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

时间	分组	SDS	SAS
护理前	观察组	66.40 \pm 8.83	68.64 \pm 9.11
	对照组	67.13 \pm 9.21	69.08 \pm 9.39
	t 值	0.417	0.245
	P 值	0.678	0.807
护理后	观察组	42.97 \pm 7.25	44.29 \pm 7.02
	对照组	51.74 \pm 8.36	53.68 \pm 7.67
	t 值	5.770	6.575
	P 值	0.000	0.000

SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表。

表 4 对比两组生活质量评分 ($n = 53, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

时间	分组	总体健康	社会功能	生理功能	精神状态
护理前	观察组	46.40 \pm 6.27	47.39 \pm 5.69	45.78 \pm 4.89	47.15 \pm 5.87
	对照组	46.06 \pm 6.13	46.81 \pm 5.36	45.36 \pm 5.02	46.44 \pm 6.03
	t 值	0.282	0.540	0.436	0.614
	P 值	0.778	0.590	0.664	0.540
护理后	观察组	71.37 \pm 8.36	73.54 \pm 8.28	69.35 \pm 8.07	72.81 \pm 7.65
	对照组	64.05 \pm 8.14	65.61 \pm 7.62	62.87 \pm 7.31	64.39 \pm 7.02
	t 值	4.567	5.130	4.333	5.904
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

进行分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 行 t 检验, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验, 等级资料行秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 遵医行为和健康知识知晓率 护理后观察组遵医行为率高于对照组(92.45% vs 69.81%, $P < 0.05$), 观察组健康知识知晓率高于对照组(94.34% vs 73.58%, $P < 0.05$, 表2)。

2.2 SDS与SAS分值 两组护理前SDS与SAS分值相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 观察组护理后的SDS与SAS分值分别为42.97 \pm 7.25、44.29 \pm 7.02, 明显低于对照组的51.74 \pm 8.36、53.68 \pm 7.67, 差异具有统计学

意义($P < 0.05$, 表3)。

2.3 SF-36分值 两组护理前SF-36分值差异无统计学意义($P > 0.05$), 观察组护理后总体健康、社会功能、生理功能、精神状态评分明显高于对照组(71.37 \pm 8.36 vs 64.05 \pm 8.14、73.54 \pm 8.28 vs 65.61 \pm 7.62、69.35 \pm 8.07 vs 62.87 \pm 7.31、72.81 \pm 7.65 vs 64.39 \pm 7.02), 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表4)。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是极大影响国民生命健康及生活质量的肝脏疾病, 因其治疗时间漫长、易复发、预后差, 致使患者常产生严重抑郁、不安、焦虑等负性情绪, 常无法遵循医嘱合理饮食、用药, 治疗依从性降低, 遵医

行为差,影响正常治疗进展与患者康复进程^[10,11]。故探寻乙型肝炎肝硬化的有效护理方法成为临床研究重点课题。

常规护理整体导向多是“以疾病为中心”,缺乏人文关怀,且护理内容不全面,对患者自理需求重视度不足,导致患者于护理过程中常积极性较低,依从性差,护理效果欠佳^[12,13]。而奥瑞姆自理理论亦称为自我照顾模式,其注重自理的概念,主张通过评定患者自理能力明确患者自理缺陷程度后予以针对性补偿系统,以满足其自我照顾需要,逐步提高自理能力,使其尽早地摆脱疾病困扰,增强对外界刺激适应能力,有助于促进患者康复、痊愈^[14-16]。同时人文关怀护理为一种临床护理模式,其注重“以患者为中心”,提高患者护理过程中的舒适度,充分尊重及关爱患者,减轻其心理负担,协助其心理、社会等各方面均达到健康状态,有助于提高护理质量^[17-19]。

本研究对乙型肝炎肝硬化患者采用人文关怀联合奥瑞姆自理理论施行护理,结果显示,护理后观察组遵医行为率、健康知识知晓率高于对照组($P<0.05$), SDS与SAS分值低于对照组($P<0.05$)。表明采用该方案施行护理可明显改善患者遵医行为,提高其健康知识知晓率,缓解其负性情绪。分析其原因在于:(1)奥瑞姆自理理论指导下可通过评估患者自理需求与自我护理能力之间的差距,予以针对性补偿系统,制定合理的护理计划及目标,促使患者于必要帮助下提升自我护理能力^[20,21];具体而言,于护理过程中对患者进行多形式健康教育,可提高其疾病相关知识掌握程度,提升治疗依从性。饮食护理可促使患者改善自身饮食结构,保证机体营养需求,运动干预有助于提高机体免疫力,加速康复进程,舒适护理可提高其生理舒适度,心理护理可改善患者负性情绪,减轻心理负担,提高其治疗信心,并在上述护理过程中注重患者的参与意识,促使其积极参与,以提高自理能力,促进康复;(2)人文关怀护理通过在护理过程中给予患者充分理解、关心、尊重,及时满足其合理需求,缓解其不适感,可减轻其身心负担,创建良好护患关系;于护士站和治疗区增加绿色盆栽,设计温馨的留言卡专栏以及在宣传栏添加每日天气、提醒内容等可为患者营造温馨就医环境,使其舒适地接受治疗;通过在患者遵医行为良好时予以正面鼓励可引导其积极主动配合治疗,保证治疗顺利进展。另由本研究结果可知,观察组护理后SF-36分值高于对照组。表明采取该方案施行护理可明显提高患者生活质量。

总之,乙型肝炎肝硬化患者应用人文关怀联合奥瑞姆自理理论施行护理可明显改善患者遵医行为,提高健康知识知晓率,缓解负性情绪,提升生活质量。但

目前临床关于采用人文关怀联合奥瑞姆自理理论护理乙型肝炎肝硬化患者的研究报道尚较少,因此该方案对患者遵医行为及健康知识知晓率的具体影响仍需大量研究证实。

文章亮点

实验背景

乙型肝炎肝硬化是极大影响国民生命健康及生活质量的肝脏疾病,因其治疗时间漫长、易复发、预后差,致使患者常产生严重抑郁、不安、焦虑等负性情绪,常无法遵循医嘱合理饮食、用药,治疗依从性降低,探寻乙型肝炎肝硬化的有效护理方法成为临床研究重点课题。

实验动机

本研究选择106例乙型肝炎肝硬化患者,分组对比,旨在观察人文关怀联合奥瑞姆自理理论对其患者遵医行为及健康知识知晓率的影响,为乙型肝炎肝硬化患者的临床护理提供更多参考。

实验目标

观察人文关怀联合奥瑞姆自理理论能否改善乙型肝炎肝硬化患者的遵医行为,提高其健康知识知晓率,缓解其负性情绪,提升其生活质量。

实验方法

将研究对象分为两组,对照组给予常规护理,观察组患者在常规护理基础上应用人文关怀联合奥瑞姆自理理论施行护理;通过遵医行为问卷评估两组遵医行为情况;通过乙型肝炎肝硬化健康知识知晓调查表评定两组健康知识掌握情况;在干预前后采用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)与焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)量表评估两组抑郁及焦虑状态;使用生活质量评分量表中的总体健康、社会功能、生理功能、精神状态4个维度评定两组生活质量。

实验结果

本研究达到实验目标,护理后观察组遵医行为率高于对照组;护理后观察组健康知识知晓率高于对照组;观察组护理后的SDS与SAS分值明显低于对照组,差异具有统计学意义;观察组护理后总体健康、社会功能、生理功能、精神状态评分明显高于对照组,差异具有统计学意义。

实验结论

人文关怀联合奥瑞姆自理理论能够改善乙型肝炎肝硬化

化患者的遵医行为, 提高其健康知识知晓率, 缓解其负面情绪, 提升其生活质量, 可以为乙型肝炎肝硬化的护理方案提供临床参考。

展望前景

目前临床关于采用人文关怀联合奥瑞姆自理理论护理乙型肝炎肝硬化患者的研究报道尚较少, 因此该方案对患者遵医行为及健康知识知晓率的具体影响仍需大量研究证实。

4 参考文献

- Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, Lu SN, You SL, Wang LY, Chen CJ; R.E.V.E.A.L.-HBV Study Group. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013; 58: 546-554 [PMID: 23504622 DOI: 10.1002/hep.26385]
- 许萌. 住院乙型肝炎肝硬化患者发生抑郁的危险因素及心理护理干预的效果研究. *中华全科医学* 2017; 15: 715-717 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.04.051]
- 杨群英, 楼莲青. 微信平台延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化出院患者的应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2301-2305 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i25.2301]
- 党艳艳, 马玉峰, 王阿静. 奥瑞姆自理理论对老年糖尿病管理及生活质量的影响. *昆明医科大学学报* 2014; 35: 130-132, 137 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2014.08.034]
- 刘红, 丁载巧. 个性化护理联合奥瑞姆自理理论在肺癌患者中的应用. *中华现代护理杂志* 2016; 22: 5134-5137 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2016.35.028]
- 卢早霞, 严艳, 许怡琼, 段芯, 王霞. 人文关怀护理对维持性血液透析患者的意义及实践. *中国社会医学杂志* 2014; 31: 37-39 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5625.2014.01.015]
- 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 419
- 张勇勇, 杨玉兰, 李雁. 强化健康教育对门诊乙型肝炎肝硬化患者心理状态的影响. *山西医药杂志* 2016; 45: 1986-1989 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2016.17.005]
- Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Jacobson IM, Kane E, Nelson D, Lawitz E, Hunt SL. Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C patients with cirrhosis treated with sofosbuvir-containing regimens. *Hepatology* 2014; 59: 2161-2169 [PMID: 24710669 DOI: 10.1002/hep.27161]
- 邵吉红, 吴益群, 张佩翡. 综合护理干预对改善老年乙型肝炎肝硬化合并2型糖尿病患者的效果评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3771-3774 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i23.3771]
- Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, Iu HW, Leung JM, Lai JW, Lo AO, Chan HY, Wong VW. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2013; 58: 1537-1547 [PMID: 23389810 DOI: 10.1002/hep.26301]
- 王月丽. 中医情志护理配合健康教育对乙型肝炎肝硬化患者生活质量的影响. *辽宁中医药大学学报* 2015; 11: 198-200 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2015.11.069]
- 杨娜, 赵玉花, 尹玉华. 延伸护理对乙型肝炎肝硬化患者遵医行为及病情的影响. *国际护理学杂志* 2017; 36: 2213-2215 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2017.16.017]
- 伏巧梅. 奥瑞姆自理模式结合中医理论护理对喉癌患者生存质量及心理状态影响研究. *癌症进展* 2016; 14: 390-392, 395 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2016.14.04.29]
- 丁琴. Orem自理理论对乙型肝炎肝硬化患者生存质量的影响. *中外医学研究* 2015; 13: 98-99, 100 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.11.045]
- 蔡淑兰, 王荣菊, 于明忠, 王楠, 张素英, 王虹玉. Orem自理理论在老年痴呆患者中的应用效果分析. *中国煤炭工业医学杂志* 2017; 20: 740-743 [DOI: 10.11723/mtgyx 1007-9564 201706029]
- 邓晓芳. 人文关怀对肝硬化患者心理状态及护理满意度的影响. *国际护理学杂志* 2014; 33: 510-512 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2014.03.010]
- 何春梅, 刘晓晖, 段钢, 秦倩倩, 丘利宜. 心理护理配合人文关怀对乙肝患者负性心理的影响研究. *国际护理学杂志* 2015; 34: 3335-3338 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2015.24.008]
- 谢晓辉. 人文关怀护理对女性更年期综合征患者焦虑情绪及睡眠质量的影响. *实用临床医药杂志* 2015; 19: 92-95 [DOI: 10.7619/jcmp.201516029]
- 寇艳. Orem自理理论对乙型肝炎肝硬化患者生存质量及治疗依从性的影响. *现代医学* 2016; 44: 262-265 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2016.02.036]
- 傅亚萍. 应用Orem自理理论提高乙型肝炎肝硬化患者生存质量的研究. *国际护理学杂志* 2014; 33: 2737-2739 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2014.10.070]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



微信平台护理管理对慢性乙型肝炎合并妊娠晚期患者负面情绪和生活质量的影响

黄黎霞

黄黎霞, 浙江省义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

黄黎霞, 主管护师, 主要从事产科护理工作。

作者贡献分布: 本文由黄黎霞独立完成。

通讯作者: 黄黎霞, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 浙江省义乌市中心医院. 635872578@qq.com

收稿日期: 2017-11-08

修回日期: 2017-12-10

接受日期: 2017-12-16

在线出版日期: 2018-01-18

Effect of WeChat platform-based nursing care on negative emotion and quality of life in women with chronic hepatitis B during late pregnancy

Li-Xia Huang

Li-Xia Huang, Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Xia Huang, Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province, 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 635872578@qq.com

Received: 2017-11-08

Revised: 2017-12-10

Accepted: 2017-12-16

Published online: 2018-01-18

Abstract

AIM

To observe the effect of WeChat platform-based nursing care on negative emotion and quality of life in women

with chronic hepatitis B (CHB) during late pregnancy.

METHODS

Ninety women with CHB combined during late pregnancy treated at our hospital from February 2015 to February 2017 were randomly divided into a control group and an observation group ($n = 45$, each). Both groups were given routine care, and the observation group was additionally given WeChat platform-based nursing care. The changes in negative emotion and quality of life were observed and compared in the two groups.

RESULTS

Compared with pre-intervention values, the scores of Self-rating Anxiety Scale and Self-rating Depression Scale in both groups were reduced ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). In comparison with pre-intervention values, the quality of life was improved in both groups ($P < 0.05$) with regard to physical function score, psychological function score, social function score, and physical function score, and the improvement was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

WeChat platform-based nursing care can reduce negative emotion and improve the quality of life of patients with CHB during late pregnancy.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: WeChat platform-based nursing care; Late pregnancy; Chronic hepatitis B; Negative emotion; Quality of life

Huang LX. Effect of WeChat platform-based nursing care on negative emotion and quality of life in women with chronic hepatitis B during late pregnancy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(2): 126-130 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/126.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.126>

摘要

目的

观察微信平台护理管理对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)合并妊娠晚期患者负面情绪和生活质量的影响。

方法

选取2015-02/2017-02在浙江省义乌市中心医院产科住院的90例CHB合并妊娠晚期患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组各45例。对照组予以常规护理,观察组在对照组常规护理基础上采用微信平台护理。观察2组患者负面情绪和生活质量的变化情况。

结果

与干预前比较,2组焦虑自评量表、抑郁自评量表评分均降低($P<0.05$),且微信平台干预后观察组评分分别为35.7分 \pm 4.8分和36.2分 \pm 4.9分,均明显低于对照组($P<0.05$)。与干预前比较,2组生活质量如躯体功能评分、心理功能评分、社会功能评分及物质功能评分均升高($P<0.05$);且微信平台干预后观察组各量表评分均明显高于对照组($P<0.05$)。

结论

通过微信平台进行护理管理能降低CHB合并妊娠晚期患者负面情绪和提高患者生活质量,值得临床推广应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微信平台护理管理; 妊娠晚期; 慢性乙型肝炎; 负面情绪; 生活质量

核心提要: 微信交流已经是人们日常交流的重要工具,具有多种功能和作用,本研究主要通过微信平台进行护理管理观察对慢性乙型肝炎合并妊娠晚期患者负面情绪和生活质量的影响作用。

黄黎霞. 微信平台护理管理对慢性乙型肝炎合并妊娠晚期患者负面情绪和生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(2): 126-130 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/126.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.126>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是我国发病

率最高、流行范围最广的一种传染性疾病,具有病程长、容易传染和病情反复等特点^[1]。如不及时有效控制病情最终可发展为肝硬化、肝癌等疾病,不但增加患者经济负担和负面心理情绪,而且也会降低患者应激反应能力,不利于身体恢复^[2]。单纯的CHB治疗相对容易,可是对于CHB合并妊娠晚期患者治疗和护理相对棘手。妊娠妇女担心乙型肝炎会通过母婴垂直传播于胎儿影响胎儿健康,心理负面情绪变化较大,而且生活质量也将受到很大影响^[3]。如何有效降低CHB合并妊娠晚期患者心理负面情绪和提高生活质量是产科医护人员所关心的重要问题。本研究采用微信平台护理进行干预,疗效满意。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-02/2017-02在浙江省义乌市中心医院产科住院的90例CHB合并妊娠晚期患者,随机分为对照组和观察组各45例。对照组年龄26-37岁,平均年龄32.8岁 \pm 5.4岁;孕周29-37 wk,平均孕周33.6 wk \pm 3.8 wk;其中乙型肝炎病史3-10年,平均病史7.1年 \pm 3.6年;初产妇30例,经产妇15例。观察组年龄28-40岁,平均年龄33.5岁 \pm 3.7岁;孕周29-38 wk,平均孕周34.2 wk \pm 3.3 wk;其中乙型肝炎病史3.5-14.0年,平均病史7.8年 \pm 3.9年;初产妇28例,经产妇17例。2组年龄、孕周、分娩次数及乙型肝炎病史等资料比较,差异均无显著性($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 诊断、纳入与排除标准: 诊断标准:妊娠晚期诊断符合《妇产科学》^[4]中的诊断标准,即孕期 >28 wk;CHB诊断符合《实用内科学》^[5]中标准,即乙型肝炎表面抗原阳性 >6 mo;血清HBV DNA $>10^5$ /mL;持续或间歇性谷丙转氨酶/谷草转氨酶水平升高;肝活检提示慢性肝炎(炎症坏死评分 ≥ 4 分)。纳入标准:(1)符合上述诊断标准者;(2)会使用微信者;(3)依从性良好者;(4)均知情同意者;(5)均经过医院伦理委员会同意者。排除标准:(1)孕早、中期者;(2)急性乙型肝炎者;(3)智力、听力或精神障碍者;(4)合并其他肝脏疾病者;(5)合并其他传染性疾病者;(6)有恶性肿瘤者;(7)有严重血液系统疾病者;(8)不使用微信或不经常使用者;(9)依从性差者。

1.2.2 分组与护理: 对照组给予心理护理、用药护理、饮食护理、健康教育、休息护理、音乐身心放松护理及出院后指导等护理。观察组在对照组基础上采用微信平台护理管理干预。具体如下:(1)组建微信群。由课题负责人组建微信群,命名群名为“护肝爱婴群”,管理员为科室护士,要求管理员能熟练操作微信的多种使用功能,且性格良好,具有良好调节微信群气氛

表 1 2组干预前后焦虑自评量表、抑郁自评量表评分比较 (n = 45, mean ± SD, 分)

分组	时间	SAS评分	SDS评分
对照组	干预前	54.2 ± 6.5	58.8 ± 6.4
	干预后	46.3 ± 5.4 ^a	45.7 ± 5.1 ^a
观察组	干预前	54.6 ± 6.7	58.7 ± 6.5
	干预后	35.7 ± 4.8 ^{ad}	36.2 ± 4.9 ^{ad}
t值		3.984	2.685
P值		<0.05	<0.05

^aP<0.05 vs 干预前; ^dP<0.01 vs 对照组干预后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 2 2组干预前后生活质量评分比较 (n = 45, mean ± SD, 分)

分组	时间	躯体功能	心理功能	社会功能	物质功能
对照组	干预前	56.52 ± 6.87	54.36 ± 6.02	53.25 ± 6.08	55.29 ± 6.59
	干预后	63.76 ± 5.82 ^a	62.84 ± 5.86 ^a	61.22 ± 5.71 ^a	62.46 ± 5.73 ^a
观察组	干预前	55.46 ± 6.79	54.21 ± 6.24	52.98 ± 6.18	55.16 ± 6.77
	干预后	68.73 ± 5.67 ^{ac}	72.45 ± 5.37 ^{ac}	67.18 ± 6.07 ^{ac}	69.45 ± 5.64 ^{ac}
t值		5.654	4.676	3.897	3.342
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

^aP<0.05 vs 护理前; ^cP<0.05 vs 对照组护理后.

的能力,然后将符合研究对象的患者邀请进入微信群;(2)管理员共同编写护理内容.编写包括动画图片、文字、视频片段、语音等内容的CHB的相关知识,如乙型肝炎的传播途径、发生、发展及预防治疗过程,妊娠晚期相关的孕期预防保健知识,以及通过注射乙型肝炎免疫球蛋白和乙型肝炎疫苗接种方式能有效避免母婴垂直传播,减轻妊娠妇女对胎儿健康的担忧等内容.除此,管理员还可以编写或复制开心网络段子,以调节妊娠晚期妇女的心理压力,从而保持心情舒畅.每天在“护肝爱婴群”内推送2次,每次约30 min;(3)微信群反馈作用.对于有疑问的患者,可通过微信平台同管理员直接交流.也可同群内其他成员相互探讨,相互开导鼓励,群内成员也可以相互通过微信平台转发各种具有正能量的健康知识,从而树立顺利妊娠的信心和保护婴儿的积极性.除此,对于经济困难者,管理员可帮助患者通过微信轻松筹筹款帮助患者解决经济困难问题,减轻心理负担,也相应提高生活质量.

1.2.3 观察指标: 分别在患者出院前后观察2组患者焦虑、抑郁评分和生活质量评分变化情况. (1)焦虑、抑郁评分采用Zung焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评定^[6]; (2)生活质量评分采用GQOLI-74量表评定^[7], 问卷包括躯体功能、心理功能、社会功能和物质功能等4个内容,总分0-100分,得分越高表明生活质量越好.

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

2 结果

2.1 2组干预前后焦虑、抑郁评分比较 与干预前比较, 2组SAS、SDS评分均降低(P<0.05), 且干预后观察组评分分别为35.7分±4.8分和36.2分±4.9分, 均明显低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组干预前后生活质量评分比较 与干预前比较, 2组生活质量如躯体功能评分、心理功能评分、社会功能评分及物质功能评分均升高(P<0.05); 且干预后观察组各量表评分明显高于对照组(P<0.05, 表2).

3 讨论

研究发现, CHB合并妊娠晚期产妇容易出现焦虑、抑郁等负面情绪, 且发生率明显高于正常人群, 一旦出现将会导致妊娠妇女内分泌系统、免疫系统或植物神经功能出现紊乱, 不利于分娩. 妊娠分娩不仅是女性面对的重大生活事件, 而且也是一个创伤过程^[8], 对于CHB合并妊娠晚期患者在围产期将可能会出现肝大、黄疸、产褥热等发生, 从而进一步加重妊娠妇女的痛苦, 严重影响生活质量^[9]. CHB是我国最为常见的传染性疾病之

一,发病原因较多,除本身的致病因素外,社会心理负担过重也是乙型肝炎发生及复发的重要因素之一^[10,11]。由于CHB具有传染性,病程较长,如不及时治疗可能最终发展为肝硬化或肝癌等,治疗费用较高,严重增加患者的经济负担和心理负面情绪。尤其对于妊娠晚期孕妇会担心通过母婴垂直传播于胎儿,对孩子将来的身体健康有很大影响。所以CHB合并妊娠晚期患者由于受并发症的困扰,心理情绪变化较大,及时行科学的护理干预以稳定其情绪促进顺利分泌尤为重要。

随着通讯技术的快速发展和广泛普及,微信交流^[12]已经是人们日常交流的重要工具,其具不但具有文字聊天功能,还可以转发各种文档资料,以及语音聊天等功能,不但可以一对一进行交流,还可以一对多进行交流,因此广受人们欢迎。护理人员通过微信平台将乙型肝炎方面的知识编成各种形式推送到微信群中,供大家学习和交流^[13]。因此本研究通过微信平台对CHB合并妊娠晚期患者进行护理,结果表明,微信平台能有效降低患者SAS、SDS评分($P<0.05$),对患者的生活质量如躯体功能评分、心理功能评分、社会功能评分及物质功能等有很大提高($P<0.05$)。可见,通过微信平台能对CHB合并妊娠晚期患者进行正确的健康宣教,改变妊娠孕妇对CHB的错误认知,对提高心理及社会应激能力具有重要作用^[14]。此外,通过微信平台播放动画视频或轻松音乐能调节患者心理情绪,可调节下丘脑释放促肾上腺皮质激素,减轻应激反应,从而缓解焦虑、抑郁情绪的作用^[15,16]。通过微信平台干预后使患者充分树立战胜疾病的信心,可以和正常人一样参加工作和学习,从而树立良好的健康生活观念,改善生活质量。

总之,良好的微信群可以增进医护患之间的感情,使患者真正感受到医护人员的支持和关爱。可见微信平台护理管理能降低CHB合并妊娠晚期患者负面情绪和提高家属生活质量,值得临床应用。

文章亮点

实验背景

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是我国发病率最高,单纯的CHB治疗相对容易,可是对于CHB合并妊娠晚期患者治疗和护理相对棘手,妊娠妇女担心乙型肝炎会通过母婴垂直传播于胎儿影响胎儿健康,心理负面情绪变化较大,而且生活质量也将受到很大影响。

实验动机

本研究主要通过微信平台进行护理管理能降低CHB合并妊娠晚期患者负面情绪和提高患者生活质量,值得临床应用。

实验目标

本研究主要通过微信平台进行护理管理能降低CHB合并妊娠晚期患者负面情绪和提高患者生活质量,丰富护理内容,推动护理学科的发展。

实验方法

本研究采用随机对照研究,采用随机数字表法分为对照组和观察组各45例。对照组予以常规护理,观察组在对照组常规护理基础上采用微信平台护理。观察2组患者负面情绪和生活质量的变化情况。

实验结果

本研究主要通过微信平台进行护理管理能降低CHB合并妊娠晚期患者负面情绪和提高患者生活质量,与干预前比较,2组焦虑自评量表、抑郁自评量表评分均降低,且微信平台干预后观察组评分均明显低于对照组。与干预前比较,2组生活质量如躯体功能评分、心理功能评分、社会功能评分及物质功能评分均升高;且微信平台干预后观察组各量表评分均明显高于对照组。

实验结论

微信交流已经是人们日常交流的重要工具,其具不但具有文字聊天功能,还可以转发各种文档资料,以及语音聊天等功能,不但可以一对一进行交流,还可以一对多进行交流,主要通过微信平台进行护理管理能降低CHB合并妊娠晚期患者负面情绪和提高患者生活质量。

展望前景

本研究发现微信平台在临床应用中具有良好的使用价值,能更好地应用于医学事业中。

4 参考文献

- 王贵强,王福生,成军,任红,庄辉,孙剑,李兰娟,李杰,孟庆华,赵景民,段钟平,侯金林,贾继东,唐红,盛吉芳,彭勃,鲁凤民,谢青,魏来.慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版).中国病毒病杂志 2015; 5: 401-424
- 王昊飞,吴玉琴,李勇,丛晓银,贺丹军.慢性乙型肝炎患者的个性、情绪、应对方式及家庭支持对生活质量的影响.江苏医药 2016; 42: 1238-1240
- 马允利,王翠云.妊娠晚期合并乙型肝炎患者的心理护理干预对情绪障碍的影响.中国农村卫生 2015; (8): 50-51
- 谢幸,苟文丽.妇产科学.第8版.北京:人民卫生出版社,2013: 75-78
- 陈灏珠.实用内科学.第11版.北京:人民卫生出版社,2001: 2428-2433
- 汪向东,王希林,马弘.心理卫生评定量表手册.北京:中国心理卫生出版社,1999: 235-237
- 杨卫琴,曹奇峰.综合性心理护理干预对功能性消化不良患者情绪障碍和生活质量的影响.中国医药导报 2014; 11: 129-131
- 禹美翠.早期护理干预在妊娠合并乙型肝炎治疗中的应用.中国医药指南 2015; 13: 11-12
- 杨亚丽.探讨循证护理在妊娠合并乙型肝炎住院分娩期的应用.中外医学研究 2016; 14: 84-85

- 10 姜丽红. 临床护理路径在妊娠合并乙型肝炎患者护理中应用. 航空航天医学杂志 2016; 27: 269-270
- 11 郑雪英, 陈建华, 林小清. 心理护理对妊娠合并慢性乙型肝炎患者心理状态的影响. 齐鲁护理杂志 2014; 20: 101-102
- 12 赖秋华, 潘华峰, 陈楚杰, 王正, 叶晓宪. 基于微信公众平台的亚健康自我管理模式的探析. 中国卫生事业管理 2015; 31: 627-628
- 13 吴伟珍, 李湘元, 梁丽霞, 邓燕红, 何青, 谢玉珍, 李映桃. 微信平台健康教育项目对妊娠期糖尿病产妇产后体重的影响. 理实践与研究 2016; 13: 33-35
- 14 李运平, 涂娟. 护理干预在妊娠合并病毒性肝炎治疗中的应用. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 1463-1464
- 15 蒿鑫羽, 张爱荣, 刘淑杰, 迟柱波, 罗勋. 妊娠合并病毒性肝炎患者的护理体会. 中国实用医药 2011; 6: 206
- 16 勇伟娜. 围生期优质护理对妊娠合并病毒性肝炎者依从性及情绪状态的影响分析. 国际医药卫生导报 2015; 21: 3227-3229

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.

内镜介入联合生长抑素对重症急性胰腺炎患者临床症状及相关生化指标的影响

陈一鹏, 冀子中, 韩丰, 蔡陈效

陈一鹏, 冀子中, 韩丰, 蔡陈效, 嘉兴市第一医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

陈一鹏, 主治医师, 主要从事内科研究.

作者贡献分布: 本课题由陈一鹏与冀子中共同设计; 临床病例的管理与数据收集由陈一鹏、冀子中、韩丰及蔡陈效共同完成; 数据分析与论文撰写由陈一鹏完成.

通讯作者: 陈一鹏, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市中环南路1882号, 嘉兴市第一医院消化内科. chengyipengzhe1980@163.com

收稿日期: 2017-11-21

修回日期: 2017-12-10

接受日期: 2017-12-16

在线出版日期: 2018-01-18

Endoscopic intervention combined with somatostatin for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Impact on clinical symptoms and relative biochemical indexes

Yi-Peng Chen, Zi-Zhong Ji, Feng Han, Chen-Xiao Cai

Yi-Peng Chen, Zi-Zhong Ji, Feng Han, Chen-Xiao Cai, Department of Gastroenterology, Jiaxing First Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yi-Peng Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Jiaxing First Hospital, 1882 Zhonghuan South Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. chengyipengzhe1980@163.com

Received: 2017-11-21

Revised: 2017-12-10

Accepted: 2017-12-16

Published online: 2018-01-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of endoscopic intervention combined with somatostatin on clinical symptoms and biochemical indexes in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS

One hundred and forty-eight patients with SAP treated from January 2015 to June 2016 at the Jiaxing First Hospital were divided into either an observation group or a control group. Both groups were given conventional therapy. The control group was given somatostatin infusion therapy, and the observation group was given endoscopic intervention combined with somatostatin artery perfusion therapy. Clinical symptoms, serum inflammatory factors, gastrointestinal hormones, and complications were compared between the two groups.

RESULTS

Times to remission of abdominal pain, high fever, and signs of peritoneal irritation were significantly shorter in the observation group than in the control group ($t = 10.720, 8.226, 11.840, \text{ and } 9.143$, respectively; $P < 0.05$ or 0.01). Serum levels of interleukin-8, hypersensitive C-reactive protein, and tumor necrosis factor α were significantly lower in the observation group than in the control group ($t = 17.509, 20.189, \text{ and } 14.847$, respectively; $P < 0.01$). Serum levels of vasoactive intestinal peptide and gastrin were significantly lower and that of motilin was significantly higher in the observation group than in the control group ($t = 14.586, 11.374, \text{ and } 7.126$, respectively; $P < 0.05$ or 0.01). The incidence of pancreatic or surrounding tissue

necrosis, pancreatic fistula, pancreatic abscess, and pancreatic pseudocyst was significantly lower in the observation group than in the control group ($\chi^2 = 7.306, 7.955, 8.976, \text{ and } 5.049$, respectively; $P < 0.05$ or 0.01).

CONCLUSION

Endoscopic intervention combined with somatostatin can help relieve the inflammatory response, modulate gastrointestinal function, improve the clinical symptoms, and reduce complications in patients with SAP.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Endoscopic intervention; Somatostatin; Inflammatory factors; Gastrointestinal hormone

Chen YP, Ji ZZ, Han F, Cai CX. Endoscopic intervention combined with somatostatin for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Impact on clinical symptoms and relative biochemical indexes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(2): 131-136 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/131.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i2.131>

摘要

目的

探讨内镜介入联合生长抑素对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatiti, SAP)患者临床症状及相关生化指标的影响。

方法

选择2015-01/2016-06嘉兴市第一医院收治的SAP患者148例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各74例。所有患者均给予抗炎等常规对症治疗, 对照组给予生长抑素微泵静脉输注, 观察组内镜介入联合生长抑素动脉灌注治疗方法。比较两组临床症状缓解时间、血清炎症因子、胃肠激素、并发症等。

结果

观察组腹痛、高热、恶心呕吐、腹膜刺激征缓解时间明显短于对照组($t = 10.720, 8.226, 11.840, 9.143, P < 0.05, P < 0.01$); 血清白介素-8、高敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 含量明显低于对照组($t = 17.509, 20.189, 14.847, P < 0.01$); 血清血管活性肽、胃泌素含量明显低于对照组, 胃动素含量明显高于对照组($t = 14.586, 11.374, 7.126, P < 0.05, P < 0.05, P < 0.01$); 胰腺及周围组织坏死、胰腺肠瘘、胰腺脓肿、胰腺假性囊肿等发生率明显低于对照组($\chi^2 = 7.306, 7.955, 8.976, 5.049, P < 0.05, P < 0.01$).

结论

内镜介入联合生长抑素有助于缓解SAP患者炎症反应, 调节胃肠功能, 进而改善患者临床症状, 减少并发症的发生率。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 重症急性胰腺炎; 内镜介入; 生长抑素; 炎症因子; 胃肠激素

核心提要: 生长抑素治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatiti, SAP)疗效值得肯定, 如何提高胰腺局部药物浓度是关键, 内镜介入经动脉灌注可实现理想的局部药物浓度, 提高治疗效果。目前大多从临床有效性及安全性展开研究, 本研究重点在于观察内镜介入联合生长抑素对SAP患者炎症因子及胃肠功能的影响, 旨在分析其可能作用机制。

陈一鹏, 冀子中, 韩丰, 蔡陈效. 内镜介入联合生长抑素对重症急性胰腺炎患者临床症状及相关生化指标的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(2): 131-136 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/131.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i2.131>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatiti, SAP)是一种病情凶险、病死率高的急腹症, 临床主要表现为突发性持续上腹疼痛与血清淀粉酶升高。相关研究^[1]表明, SAP患者常伴有严重的全身炎症反应与胃肠功能减退。生长抑素治疗效果值得肯定, 但临床多采用经外周静脉给药, 达到胰腺局部有效药物浓度较低, 也一定程度影响到治疗效果^[2]。介入治疗可以经动脉灌注实现理想的局部药物浓度, 预期能获得更好的临床收益^[3]。相关文献报道很多, 观察指标各不相同, 本文采取随机对照研究的方法, 探讨内镜介入联合生长抑素对SAP患者临床症状、血清炎症因子、胃肠功能及预后的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2016-06嘉兴市第一医院收治的SAP患者148例为研究对象。采用随机数字表法分为观察组和对照组各74例。观察组: 男52例, 女22例; 年龄36-68岁, 平均年龄54.32岁 \pm 6.24岁; 急性生理学及慢性健康状况评分系统(acute physiology and chronic health evaluation scoring system, APACHE II)评分为10.82分 \pm 1.34分; 伴发呼吸功能衰竭8例, 心血管功能不全14例, 肾功能不全10例, 发热13例。对照组: 男55例, 女19例; 年龄35-65岁, 平均年龄53.45岁 \pm 6.21岁;

表 1 两组重症急性胰腺炎临床症状缓解时间比较 ($n = 74$, mean \pm SD, d)

分组	腹痛	高热	恶心呕吐	腹膜刺激征
观察组	1.42 \pm 0.25	2.28 \pm 0.42	1.71 \pm 0.45	1.38 \pm 0.32
对照组	2.34 \pm 0.54	3.02 \pm 0.62	2.80 \pm 0.65	2.15 \pm 0.65
t 值	10.720	8.226	11.840	9.143
P 值	0.000	0.002	0.000	0.000

表 2 两组重症急性胰腺炎患者治疗前后血清炎症因子含量比较 ($n = 74$, mean \pm SD)

分组	时间	IL-8 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)	TNF- α (ng/mL)
观察组	治疗前	12.12 \pm 1.34	22.02 \pm 3.24	3.38 \pm 0.54
	治疗3 d后	4.54 \pm 0.72 ^{bd}	8.06 \pm 1.12 ^{bd}	1.15 \pm 0.21 ^{bd}
对照组	治疗前	11.65 \pm 1.42	21.54 \pm 3.16	3.35 \pm 0.60
	治疗3 d后	7.25 \pm 1.12 ^b	12.36 \pm 1.45 ^b	2.15 \pm 0.54 ^b

^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 治疗3 d后. IL-8: 白介素-8; hs-CRP: 高敏C反应蛋白; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

APACHE II 评分为10.78分 \pm 1.25分; 伴发呼吸功能衰竭7例, 心血管功能不全12例, 肾功能不全11例, 发热15例. 两组患者性别、年龄、APACHE II 评分、合并疾病等资料比较无统计学意义($P > 0.05$). 试剂均购自北京晶美生物工程有限公司. 生长抑素: 海南双成药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字H20067476, 规格3 mg; 数字减影血管造影机: 岛津800 mA.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)均符合《重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南(2014年天津)》^[4]相关诊断标准; (2)病发后24 h入院; (3)血/尿淀粉酶水平 \geq 正常值3倍; (3)APACHE II > 8 分; 排除标准: (1)伴有严重内科疾病者; (2)内镜介入治疗禁忌症者; (3)药物过敏者; (4)随访脱落者.

1.2.2 治疗: 两组患者均给予禁食、胃肠减压、抗炎、抑制胰腺分泌、解痉止痛、营养支持等对症治疗. 对照组同时给予生长抑素6 mg/d, 微量泵静脉输注(2 mL/h), 时间5-7 d. 观察组采用内镜介入联合生长抑素动脉灌注治疗方法: 数字减影血管造影监视下, 采用Seldinger技术穿刺股动脉, 将5F cobra导管经腹腔干动脉插入脾动脉或胃十二指肠动脉, 术中造影确定导管位置固定, 手术结束后回病房, 连接微量泵持续灌注治疗(6 mg生长抑素加50 mL生理盐水, 速度2 mL/h), 时间5-7 d.

1.2.3 观察指标: (1)临床症状: 包括腹痛、高热、恶心呕吐、腹膜刺激征等缓解时间; (2)炎症因子: 治疗前, 治疗3 d, 采集患者空腹静脉血4 mL, 3000 r/min离心10 min(离心半径3 cm)取血清, 采用日立7600型全自动生化分析

仪检测血清白介素-8(interleukin-8, IL-8)、高敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量. 检测方法: 酶联免疫吸附法, 试剂均购自北京晶美生物工程有限公司; (3)胃肠功能: 治疗前, 治疗3 d, 同上取血清, 采用日立7600型全自动生化分析仪检测血清血管活性肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)含量. 检测方法: 酶联免疫吸附法; (4)并发症: 统计分析两组治疗期间胰腺及周围组织坏死、胰腺肠瘘、胰腺脓肿、胰腺假性囊肿以及死亡发生率.

统计学处理 采用SPSS21.0软件进行统计与分析, 相关生化指标等计量资料用mean \pm SD表示, 采用 t 检验, 并发症等计数资料用 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床症状 观察组腹痛、高热、恶心呕吐、腹膜刺激征缓解时间明显短于对照组($t = 10.720$ 、 8.226 、 11.840 、 9.143 , $P < 0.05$, $P < 0.01$, 表1).

2.2 血清炎症因子 治疗前, 两组患者血清IL-8、hs-CRP、TNF- α 含量比较无统计学意义($t = 1.124$ 、 0.912 、 0.320 , $P > 0.05$); 治疗3d后, 两组血清IL-8、hs-CRP、TNF- α 含量均明显低于同组治疗前($t = 42.865$ 、 35.030 、 33.109 、 20.989 、 22.713 、 12.788 , $P < 0.01$), 观察组血清IL-8、hs-CRP、TNF- α 含量明显低于对照组($t = 17.509$ 、 20.189 、 14.847 , $P < 0.01$, 表2).

2.3 胃肠功能 治疗前, 两组患者血清VIP、MTL、

表 3 两组重症急性胰腺炎患者治疗前后胃肠激素指标比较 ($n = 74$, mean \pm SD)

分组	时间	VIP ($\mu\text{mol/L}$)	MTL (pg/mL)	GAS ($\mu\text{mol/L}$)
观察组	治疗前	9.20 \pm 1.12	160.25 \pm 21.45	173.12 \pm 21.54
	治疗3 d后	3.78 \pm 0.65 ^{bd}	332.45 \pm 43.12 ^{bd}	110.21 \pm 12.45 ^{bd}
对照组	治疗前	9.16 \pm 1.21	162.12 \pm 22.15	171.65 \pm 22.24
	治疗3 d后	5.45 \pm 0.74 ^b	261.36 \pm 32.12 ^b	126.54 \pm 15.32 ^b

^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 治疗3 d后. VIP: 血清血管活性肽; MTL: 胃动素; GAS: 胃泌素.

表 4 两组重症急性胰腺炎患者并发症比较 ($n = 74$, n (%))

分组	胰腺及周围组织坏死	胰腺肠瘘	胰腺脓肿	胰腺假性囊肿	死亡
观察组	4 (5.41)	1 (1.35)	2 (2.70)	3 (4.05)	4 (5.41)
对照组	15 (20.27)	10 (13.51)	13 (17.57)	11 (14.86)	6 (8.11)
χ^2 值	7.306	7.955	8.976	5.049	0.429
P 值	0.004	0.002	0.000	0.011	0.565

GAS含量比较无统计学意义($t = 0.209$ 、 0.522 、 0.408 , $P > 0.05$); 治疗后, 两组患者血清VIP、GAS含量明显低于同组治疗前, MTL含量明显高于同组治疗前($t = 36.005$ 、 30.758 、 21.752 、 22.503 、 21.880 、 14.369 , $P < 0.01$), 观察组血清VIP、GAS含量明显低于对照组, MTL含量明显高于对照组($t = 14.586$ 、 11.374 、 7.126 , $P < 0.05$, $P < 0.01$, 表3).

2.4 并发症与死亡率 观察组胰腺及周围组织坏死、胰腺肠瘘、胰腺脓肿、胰腺假性囊肿等发生率明显低于对照组($\chi^2 = 7.306$ 、 7.955 、 8.976 、 5.049 , $P < 0.05$, $P < 0.01$), 两组死亡发生率比较无统计学意义($P > 0.05$, 表4).

3 讨论

SAP是因胰腺自身消化所致的一类消化系统疾病, 是由胆道疾病、暴饮暴食、酗酒等引起的急腹症, 临床主要表现为胰腺功能紊乱、全身炎症性反应、多器官功能障碍综合征^[5]. 随着介入技术的不断成熟, “胰腺休息疗法”已成为治疗SAP的主要手段. 生长抑素是由下丘脑与胰岛分泌的一种环太多肽, 可松弛Oddi括约肌, 抑制胰酶、胰液的分泌与合成, 也能增加功能性毛细血管密度, 改善胰腺毛细血管血流速度, 减轻胰腺组织受损. 有学者^[6]研究认为, 生长抑素能刺激单核巨噬细胞系统吞噬功能, 阻断炎症反应过度激活, 调节免疫功能, 早期应用生长抑素可有效改善SAP患者胰腺功能. 但生长抑素治疗存在明显的剂量-效率关系或局部药物浓度-效率关系^[7,8], 因此如何提高局部药物浓度就显得万为关键.

相关研究^[9]表明, 胰腺供血血管主要来自腹腔动脉与肠系膜动脉分支, 胰腺头部血供多源于胰十二指肠上、下动脉, 胰腺体尾部血供则多由胰背动脉、胰大动脉、脾动脉提供. 采用内镜介入治疗, 将导管置于脾动脉或胃十二指肠动脉, 能够通过胰腺供血直接将药物输送至胰腺实质内, 可有效提高局部血药浓度, 增强药物生物利用度^[10]. 而且能够克服静脉给药时肝脏的首过效应, 降低药物不良反应. 卢嘉翰等^[11]通过对120例SAP随机对照研究中, 报道持续性区域动脉介入灌注生长抑素可迅速缓解患者腹痛、腹压痛等临床症状, 提高治疗效果, 本文研究结果也支持这一观点, 而且还能减少并发症及死亡率.

急性胰腺的发生发展与机体炎症反应密切相关, 在多种致病因子的共同作用下, 胰腺肺泡损伤导致炎症介质激活释放, 这些炎症介质能够形成正反馈调节, 加大炎症反应, 出现全身炎症性损伤与功能障碍^[12]. IL-8属多核型白细胞趋化因子, 可调节中性粒细胞诱发组织炎症反应; hs-CRP是判断急性胰腺炎的敏感性指标, 其敏感度为84%; TNF- α 是诱发SAP的始动因子, 能够诱发IL-8等炎症递质大量释放入血. 有学者^[13,14]研究报道, SAP血清IL-8、hs-CRP、TNF- α 呈异常高表达状态, 且与疾病严重程度密切相关. 本文研究中, 观察组血清IL-8、hs-CRP、TNF- α 含量明显低于对照组, 陈少华等^[15]也有类似的文献报道. 胃肠功能障碍是重症胰腺炎患者重要临床表现之一, 血清VIP、MTL、GAS是反应胃肠功能状态的重要指标^[16]. 微创介入下区域动脉灌注生长抑素可直接针对胰腺病变部位给药, 也可灌注抗生素预防小肠黏膜损伤, 改善胰腺血运

障碍,这也可能是观察指标胃肠功能激素指标优于对照组的主要原因。

本文研究结果表明,内镜介入联合生长抑素有助于缓解SAP患者炎症反应,调节胃肠功能,进而改善临床症状,减少并发症发生几率。本文研究的局限性在于缺乏对内镜介入联合生长抑素治疗可能机制的分析,也缺乏临床疗效与炎性因子、胃肠激素指标的相关性分析,可能会影响到本文研究的深度与广度,这均需要后续研究中去不断完善。

文章亮点

实验背景

生长抑素治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)多采用经外周静脉给药,局部有效药物浓度较低是一缺点,内镜介入经动脉灌注可实现理想的局部药物浓度,提高治疗效果。两者联合效果值得肯定,但具体作用机制尚不十分清楚。

实验动机

本文拟从血清炎性因子、胃肠激素等生化指标入手,探讨内镜介入联合生长抑素治疗SAP患者可能作用机制。

实验目标

分析内镜介入联合生长抑素对SAP患者临床症状及相关生化指标的影响,为内镜介入联合生长抑素治疗SAP提供理论支持。

实验方法

148例SAP患者被随机分为观察组和对照组各74例,在常规对症治疗的基础上,对照组给予生长抑素微泵静脉输注,观察组内镜介入联合生长抑素动脉灌注治疗方法,比较两组临床症状缓解时间、血清炎性因子、胃肠激素、并发症等指标。本文研究的创新性在于从血清生化指标进行分析其可能作用机制。

实验结果

本文研究目的已经达到:观察组腹痛、高热、恶心呕吐、腹膜刺激征缓解时间明显短于对照组;血清白介素-8、高敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 含量明显低于对照组;血清血管活性肽、胃泌素含量明显低于对照组,胃动素含量明显高于对照组;胰腺及周围组织坏死、胰腺肠瘘、胰腺脓肿、胰腺假性囊肿等发生率明显低于对照组。

实验结论

本研究进一步证实了生长抑素对于重症胰腺炎临床疗

效的作用,着重从联合内镜治疗进而提高局部用药浓度方面对于重症胰腺炎引起机体炎症因子水平、胃肠道功能障碍的影响作出了进一步的研究,填补了业内这一领域的空白;本研究采用内镜介入联合生长抑素从具体炎症指标及胃肠道功能指标方面得出提高局部用药浓度有助于降低SAP患者机体炎症因子水平,调节胃肠功能的结论;对于后期更加针对性的指导临床治疗提出了更为具体的方向。

展望前景

本文研究内镜介入联合生长抑素有助于缓解SAP患者炎症反应,调节胃肠功能,减少并发症发生几率;但本研究缺乏对内镜介入联合生长抑素治疗可能机制的分析,也缺乏临床疗效与炎性因子、胃肠激素指标的相关性分析;在以后的研究中应着重针对内镜介入联合生长抑素治疗的作用机制及临床疗效与炎症因子及胃肠激素指标的相关性进行展开。

4 参考文献

- Gougol A, Dugum M, Dudekula A, Greer P, Slivka A, Whitcomb DC, Yadav D, Papachristou GI. Clinical outcomes of isolated renal failure compared to other forms of organ failure in patients with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5431-5437 [PMID: 28839444 DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5431]
- 吕昊泽, 吕宁宁, 刘仲祥. 生长抑素联合乌司他丁应用于重症急性胰腺炎患者治疗对其血清炎性因子的影响. *中国实验诊断学* 2016; 20: 1315-1317
- Piaścik M, Rydzewska G, Milewski J, Olszewski S, Furmanek M, Walecki J, Gabryelewicz A. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas* 2010; 39: 863-867 [PMID: 20431422 DOI: 10.1097/PMA.0b013e3181d37239]
- 崔云峰, 屈振亮, 齐清会, 陈海陵, 崔乃强. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南(2014年, 天津). *中国中西医结合外科杂志* 2014; 20: 460-464 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-648.2014.04.049]
- 李进, 王娟, 徐艳琴. 早期肠内营养加培菲康对重症急性胰腺炎患者血浆炎症介质水平变化的效果. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5609-5614 [DOI: 10.11569/wjcd.V22.i36.5609]
- 葛永康, 余华蓉, 周川芬. 生长抑素治疗急性胰腺炎对患者胰腺血流及胰腺功能的影响. *海南医学* 2015; 26: 378-379, 380 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2015.03.0135]
- Wang YF, Wu M, Ma BJ, Cai DA, Yin BB. Role of high mobility group box-1 and protection of growth hormone and somatostatin in severe acute pancreatitis. *Braz J Med Biol Res* 2014; 47: 1075-1084 [PMID: 25387675]
- 郑强, 王曦, 鲍秀琦, 颜玉, 姜艳. 不同剂量的生长抑素对重症急性胰腺炎患者胃肠动力及血清炎症因子的影响. *中国医刊* 2015; 50: 78-81 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2015.08.025]
- Concepción-Martín M, Gómez-Oliva C, Juanes A, Díez X, Prieto-Alhambra D, Torras X, Sainz S, Villanueva C, Farre A, Guarner-Argente C, Guarner C. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial. *Endoscopy* 2014; 46: 851-856 [PMID: 24977398 DOI: 10.1055/s-0034-1377306]
- 林江. 区域动脉灌注和静脉注射乌司他丁对重症急性胰腺炎的疗效及对机体炎症应激反应的影响. *海南医学院学报* 2014;

- 20: 1636-1638 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20140918.004]
- 11 卢嘉翰, 康振朝, 鲁福文, 张万甲, 齐钧, 庞永亮, 王伟. 持续性区域动脉介入灌注生长抑素治疗重症急性胰腺炎疗效的CT与临床联合评价. 临床荟萃 2013; 28: 49-52 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2013.01.017]
- 12 肖华鑫, 唐科江. 血必净注射液联合乌司他丁对重症急性胰腺炎患者血清内毒素及炎症因子的影响. 海南医学院学报 2016; 22: 1506-1508 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160330.003]
- 13 Lipiński M, Rydzewska G. Immature granulocytes predict severe acute pancreatitis independently of systemic inflammatory response syndrome. *Prz Gastroenterol* 2017; 12: 140-144 [PMID: 28702104 DOI: 10.5114/pg.2017.68116]
- 14 付云辉, 文剑波, 王桂良, 文萍, 龚敏, 韩明, 李兴. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者细胞因子水平及内毒素的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1174-1179 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i7.1174]
- 15 陈少华, 蒋春航. 内镜介入联合腹腔镜灌洗治疗急性重症胰腺炎的有效性与安全性分析. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 2450-2452 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.22]
- 16 史盛梅, 袁东红, 刘鑫, 戴光荣, 冯义朝. 急性胰腺炎患者胃肠动力紊乱与胃肠激素的关系分析. 现代生物医学进展 2016; 16: 4093-4095 [DOI: 10.13241/j.cnki.Pmb.2016.21.024]

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)

套细胞淋巴瘤迟发性结直肠脑回样浸润1例并文献复习

盛佳琪, 刘 莲, 刘 聪, 黎培员

盛佳琪, 刘莲, 刘聪, 黎培员, 华中科技大学同济医学院附属同济医院
消化内科 湖北省武汉市 430030

盛佳琪, 在读硕士, 主要从事肝脏及胃肠疾病方向的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81372663.

作者贡献分布: 本文写作由盛佳琪完成; 刘莲与刘聪参与资料收集和整理; 黎培员审校.

通讯作者: 黎培员, 副教授, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科.

pyli@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83663661

传真: 027-83663661

收稿日期: 2017-11-08

修回日期: 2017-12-07

接受日期: 2017-12-12

在线出版日期: 2018-01-18

Mantle cell lymphoma with late onset gyrus-like colorectal infiltration: A rare case and literature review

Jia-Qi Sheng, Lian Liu, Cong Liu, Pei-Yuan Li

Jia-Qi Sheng, Lian Liu, Cong Liu, Pei-Yuan Li, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81372663.

Correspondence to: Pei-Yuan Li, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. pyli@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2017-11-08

Revised: 2017-12-07

Accepted: 2017-12-12

Published online: 2018-01-18

Abstract

Mantle cell lymphoma (MCL), characterized by t (11; 14) (q13; q32) translocation and cyclin D1 overexpression, is still a challenging subtype of non-Hodgkin's lymphoma. The majority of MCL cases are discovered in male elderly people and in advanced stages with extranodal infiltration especially the gastrointestinal tract. Multiple lymphomatous polyposis is a typical manifestation of MCL infiltrating the gastrointestinal tract, and the colon is the most commonly involved site. In this paper, we report a case of MCL with late onset colorectal infiltration in a 53-year-old female patient presenting with gyrus-like thickened mucosal folds instead of multiple polyps as revealed by colonoscopic examination. Remarkably, the patient developed colorectal infiltration presenting with intermittent bloody stool after being diagnosed with classical MCL for two years and treated with several cycles of combined chemotherapy. Immunohistochemical staining showed that the lymphoid infiltrate in the colorectal mucosa was positive for cyclin D1, CD5, CD19, CD20, CD21, CD43, CD79a, Bcl-2, PAX-5, and SOX11 (scattered), but negative for CD2, CD3, CD7, CD10, CD23, Bcl-6, c-myc, and Mum-1. The Ki-67 proliferation index was around 15%.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mantle cell lymphoma; Colorectal infiltration; Endoscopy

Sheng JQ, Liu L, Liu C, Li PY. Mantle cell lymphoma with late onset gyrus-like colorectal infiltration: A rare case and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(2): 137-142 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/137.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i2.137>

摘要

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是一类以染色体t(11;14)(q13;q32)易位和cyclin D1过度表达为特征的非霍奇金淋巴瘤亚型。MCL以老年男性多见, 大多数患者在发现时已处于晚期, 常伴淋巴结外浸润, 尤其以胃肠道浸润常见。多发性淋巴瘤性息肉病是MCL浸润胃肠道的典型表现, 浸润部位以结肠最常见。本文报道1例53岁的老年女性MCL患者, 诊断为经典型MCL两年, 予以6周期的联合化疗取得完全缓解后, 出现迟发性结直肠浸润, 临床表现为间歇性血便。内镜表现为较少见的黏膜皱襞脑回样增厚, 伴糜烂、出血和浅小溃疡。活检组织免疫组化染色显示: 淋巴样浸润的结肠黏膜中cyclin D1、CD5、CD19、CD20、CD21、CD43、CD79a、Bcl-2、PAX-5和SOX11(分散)均为阳性, 而CD2、CD3、CD7、CD10、CD23、Bcl-6、c-myc和Mum-1均为阴性。增殖指数Ki-67约为15%。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 套细胞淋巴瘤; 结直肠浸润; 内镜检查

核心提要: 本文报道1例套细胞淋巴瘤化疗完全缓解后出现迟发性结直肠浸润, 患者出现便血, 内镜表现为少见的黏膜皱襞脑回样增厚。免疫组织化学染色有助于疾病诊断, Ki-67可用于预后评估, R-CHOP化疗或干细胞移植为主要治疗方法。

盛佳琪, 刘莲, 刘聪, 黎培员. 套细胞淋巴瘤迟发性结直肠脑回样浸润1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2018; 26(2): 137-142 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i2/137.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i2.137>

0 引言

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是一类小B细胞性非霍奇金淋巴瘤, 仅占非霍奇金淋巴瘤的3%-10%。因其有很强的淋巴结外部位浸润倾向, 预后多不佳, 中位生存期只有3-5年^[1,2]。其中, 胃肠道是最常见的淋巴结外浸润部位^[3]。从十二指肠到直肠, MCL浸润常表现为多发性淋巴瘤息肉病(multiple lymphomatous polyposis, MLP), 这是MCL最具代表性和特征性的内镜表现, 而在胃中可以观察到各种类型的病变^[1,4-6]。形态学、免疫组织化学及分子特征被认为是MCL诊断的必要条件。肿瘤细胞通常表达cyclin D1、CD5、CD20, 常伴Bcl-1重排^[4,5,7]。而且, MCL细胞表面通常也会表达T-cell标志物CD5, 但CD10却是阴性^[7]。在此, 我们报告并讨论1例从直肠到降乙结肠交界有着特

殊内镜表现的套细胞淋巴瘤病例。而且, 这个患者是在多次联合化疗后出现迟发性结直肠浸润。

1 病例报告

患者, 女, 53岁, 因“间断血便1 wk”入院。既往有经典型套细胞淋巴瘤(IVa期)病史, 表现为纵膈上下浅表及深部淋巴结多发肿大, 无胃肠道症状, 经右侧颈部淋巴结活检免疫组织化学染色确诊。骨髓活检提示骨髓增生减低(30%), 流式细胞免疫分型见3.3%单克隆成熟B淋巴细胞, 检测出免疫球蛋白重链(immunoglobulin heavy chain, IgH)单克隆性重排基因片段。患者确诊后共接受6次EDOCH联合化疗(依托泊苷、多柔比星、长春新碱、环磷酰胺、地塞米松), 最后2个周期联合使用了抗CD20单克隆抗体, 化疗后获得完全缓解1年余。

此次入院患者浅表淋巴结未触及肿大, 腹部未触及肿块。实验室检测显示: 患者轻度贫血, 血红蛋白107 g/L(正常, 115-150 g/L), 正色素正细胞性; 乳酸脱氢酶偏高, 234 U/L(正常, 135-214 U/L)。影像学未显示纵膈及腹腔淋巴结肿大。结肠镜检查显示, 直肠至乙状结肠, 结肠袋显示不清, 黏膜皱襞呈稀疏脑回样改变, 伴弥漫性充血和水肿; 部分黏膜表面有糜烂、出血, 部分直肠黏膜可见浅小溃疡, 覆白苔(图1)。病变组织活检HE染色, 可见结肠黏膜中有大量小到中等大小的淋巴瘤细胞浸润, 核稍不规则(图2)。免疫组织化学染色显示: cyclin D1(+), CD5(+), CD20(+)(图3A-C, 400×); CD19(+), CD21(+), CD43(+), CD79a(+), Bcl-2(+), PAX-5(+), SOX11(分散+); CD2(-), CD3(-), CD7(-), CD10(-)(图3D, 400×), CD23(-)(图3E, 400×), Bcl-6(-), c-myc(-), Mum-1(-)。增殖指数Ki-67约15%(图3F, 400×)。

结合患者病史、内镜检查及组织病理学特征, 患者诊断为MCL结直肠浸润。随后患者又接受了两个周期的氟达拉滨、环磷酰胺和抗CD20单克隆抗体联合化疗, 再次获得完全缓解。随访至今, 患者无胃肠道症状, 拒绝复查肠镜, 影像学检查未发现肿大淋巴结。

2 讨论

MCL多见于老年男性, 确诊时中位年龄达67岁(47-86岁), 大部分患者(82.9%)确诊时已有较大进展(Lugano IV期)^[1]。胃肠道, 尤其是结直肠, 是MCL淋巴结外浸润常见的部位^[4-6]。其他浸润部位包括骨髓、脾、肝、肾、咽淋巴环、外周血、皮肤、舌头和输尿管等^[1,3]。MCL浸润胃肠临床症状主要表现为腹痛、黑便、血便、体质量减轻及腹泻^[4,8,9]。本例患者确诊为MCL IVa期, 但初发时无胃肠道症状, 也未行胃肠镜检查, 患者接受联合化疗和生物治疗后完全缓解。

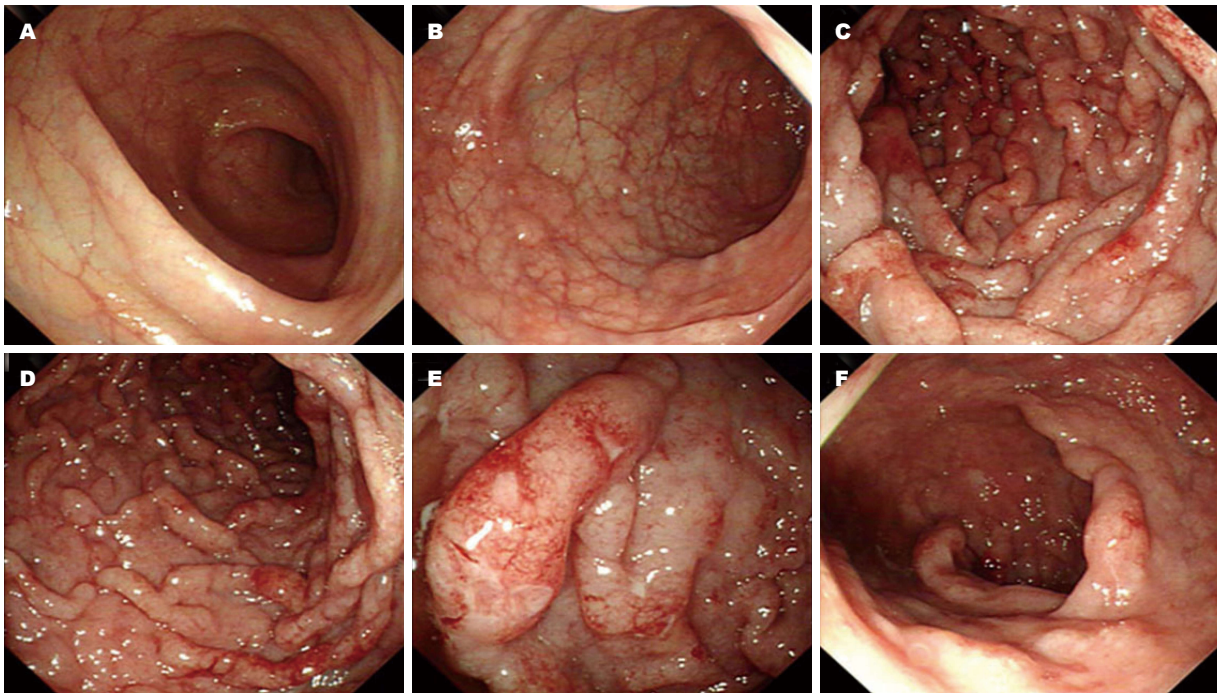


图 1 套细胞淋巴瘤结直肠浸润内镜表现. A: 降结肠黏膜正常; B-F: 从降乙结肠交界到直肠, 结肠袋显示不清, 黏膜皱壁增厚呈稀疏脑回样改变, 伴弥漫性充血和水肿; B: 降结肠和乙状结肠交界, 病变开始部位; C, D: 部分黏膜可见糜烂、出血; E, F: 部分直肠黏膜皱壁可见浅小溃疡.

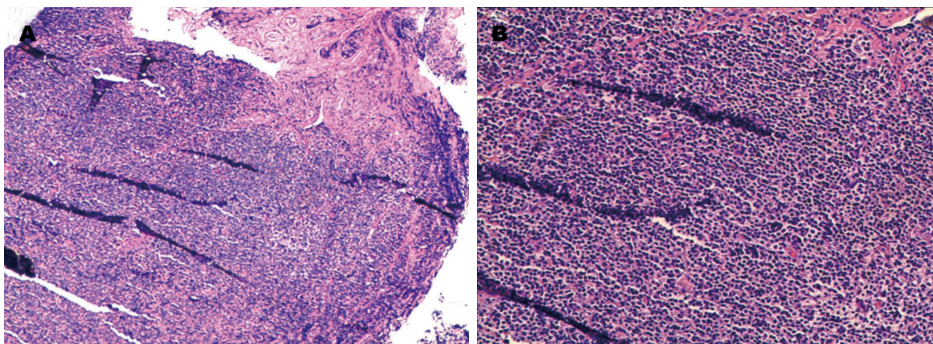


图 2 病变结肠组织HE染色. 结肠黏膜中可见大量小到中等大小的淋巴瘤细胞浸润, 核稍不规则. A: 100 \times ; B: 200 \times .

患者MCL浸润胃肠道需同原发性胃肠道MCL相鉴别, 后者更为罕见, 仅占原发性胃肠道淋巴瘤的2%^[10], 具有高度侵袭性, 生存率较继发性胃肠道MCL更低^[11]. 原发性胃肠道淋巴瘤病变仅侵犯胃肠道黏膜, 或可累及其最邻近的肠系膜淋巴结, 外周及纵膈淋巴结、外周血、肝脾均无浸润表现^[12]. 本例患者MCL化疗完全缓解后又出现胃肠道浸润, 虽无明显外周血及淋巴结浸润表现, 仍应考虑为继发性胃肠道MCL.

内镜及内镜活检是确诊胃肠道MCL常用的辅助检查. 根据内镜特征, 胃肠道MCL的病变大体分为以下6个亚型: (1)隆起型(孤立的或少于10个凸起病变形成的肿瘤结节; 类似于黏膜下肿瘤, 其顶部可伴有溃疡); (2)黏膜皱襞增厚型(黏膜皱襞增厚, 似大脑脑回; 通

常只见于胃黏膜); (3)MLP(10个以上多发小息肉, 伴或不伴大息肉)^[8]; (4)溃疡型(孤立或多发的溃疡凹陷性病变); (5)浅表型(黏膜颜色和/或形态改变); (6)混合型(这五种亚型的组合)^[1,4]. 临床上以多发性淋巴瘤息肉病多见. 但胃肠道MCL内镜表现同其他类型淋巴瘤相比, 并无特异性, 还需同息肉、肿瘤、炎性溃疡相鉴别. 本例患者MCL结肠镜表现类似于黏膜皱襞增厚型, 明显的脑回样改变, 伴部分黏膜糜烂、出血和浅小溃疡. 这种表现的MCL浸润通常发生在胃黏膜, 而在直肠和结肠中尚未见报道.

内镜活检对胃肠道MCL诊断有重要意义. MCL形态学特征表现为一群小到中型的肿瘤细胞, 核仁明显且不规则, 一个或多个, 胞质少^[7]. 但仅以形态学特征

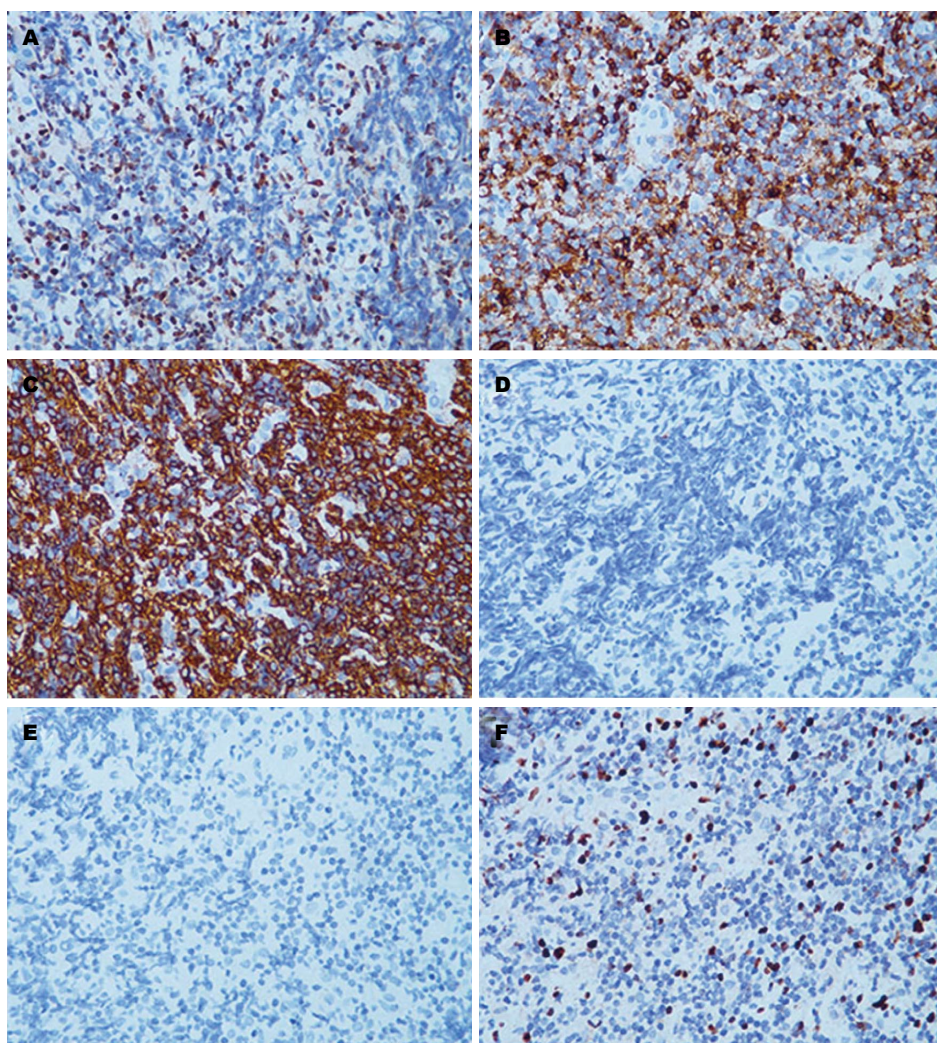


图 3 免疫组织化学染色(400 ×). A: cyclin D1阳性; B: CD5阳性; C: CD20阳性; D: CD10阴性; E: CD23阴性; F: Ki-67指数约15%.

为依据不足以诊断MCL, 免疫组织化学染色特征更有意义. 肿瘤细胞通常表达B细胞抗原(CD19、CD20、CD22和CD79a), 但CD10和CD23抗原常为阴性. 特别的是, 这些细胞也有T细胞抗原CD5的异常表达. 另一个常见的阳性标志物是CD43^[4,5,7]. 此外, Ki-67指数较高(超过40%)的患者总生存期明显缩短(中位值15 mo). 相比之下, Ki-67指数在10%-40%之间及低于10%的患者有更长的中位生存期, 分别为30 mo和42 mo^[13]. 本例患者结直肠样本的免疫组织化学染色结果符合MCL特征, 可以明确诊断. 其Ki-67指数为15%, 预测了一个相对较长的中位生存期. 此外, 细胞遗传学检测也有必要, 更有助于确诊MCL. MCL患者常有染色体t(11;14)(q13;q32)易位, 导致11号染色体上Bcl-1位点重排, 伴cyclin D1抗原过度表达. 后者干扰肿瘤细胞的细胞周期(G₁期)和促进肿瘤进展^[4,5,7,14].

尽管近年来新的治疗方法不断出现, 但胃肠道

MCL治疗效果仍然不佳. CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)作为晚期MCL的传统化疗方法, 现已被R-CHOP(抗CD20单克隆抗体联合CHOP)所取代, 后者有更高的总缓解率和完全缓解率, 分别为94% vs 75%($P = 0.0054$)和34% vs 7%($P = 0.00024$), 两者之间的无进展生存期和药物毒性没有明显差异^[15]. 对于晚期患者, 可以考虑自体或同种异体干细胞移植. 自体干细胞移植因其毒性相对较轻, 可作为65-70岁患弥漫性MCL老年患者的一线治疗方法^[16]. 常规化疗或自体干细胞移植未能达到缓解或复发的患者, 同种异体干细胞移植可作为补救疗法, 改善临床预后^[17].

总之, 本文报道了1例MCL迟发浸润结直肠的病例. 内镜表现为一种少见于结直肠的脑回样改变, 局部伴糜烂、出血和浅溃疡. 免疫组织化学染色有助于诊断, Ki-67可用于预后评估. R-CHOP化疗或干细胞移植仍是目前主流的治疗方法.

文章亮点

病例特点

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)患者化疗完全缓解后出现迟发性结直肠浸润, 内镜表现特殊。

临床诊断

综合既往MCL病史、内镜及组织活检免疫组织化学染色考虑MCL浸润结直肠。

鉴别诊断

需同其他类型非霍奇金淋巴瘤、原发性胃肠道淋巴瘤相鉴别。

实验室诊断

常有染色体t(11;14)(q13;q32)易位, Bcl-1位点重排。

影像学诊断

全身多发淋巴结肿大, 代谢增高, 浸润胃肠道时内镜下可观察到多种形态改变, 多表现为多发息肉, 此例表现为少见的脑回样黏膜皱襞增厚。

病理学诊断

B细胞抗原(CD19、CD20、CD22和CD79a)阳性, 但CD10和CD23抗原常为阴性, CD5、CD43及cyclin D1阳性。

治疗方法

R-CHOP化疗或干细胞移植为主流治疗方法。

相关报道

胃肠道MCL有一些报道, 但MCL迟发浸润结直肠且呈脑回样改变未见报道。

名词解释

套细胞淋巴瘤(MCL): 是一类小B细胞性非霍奇金淋巴瘤, 较为少见, 易于浸润胃肠道等淋巴结外部位, 预后多不佳。主要特征为染色体t(11;14)(q13;q32)易位和cyclin D1过表达。

经验教训

胃肠道特殊病变需注意淋巴瘤可能, 推荐进行相关免疫组织化学染色检查。

3 参考文献

- Iwamuro M, Okada H, Kawahara Y, Shinagawa K, Morito T, Yoshino T, Yamamoto K. Endoscopic features and prognoses of mantle cell lymphoma with gastrointestinal

- involvement. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4661-4669 [PMID: 20872966 DOI: 10.3748/wjg.v16.i37.4661]
- Daniel F, Assi HI, Karaoui W, El Cheikh J, Bannoura S, Nassif S. A Single Mass Forming Colonic Primary Mantle Cell Lymphoma. *Case Rep Gastrointest Med* 2016; 2016: 2561507 [PMID: 27579189 DOI: 10.1155/2016/2561507]
- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-260 [PMID: 5007387 DOI: 10.1002/1097-0142(197201)29:1<252::AID-CNCR2820290138>3.0.CO;2-#]
- Vetro C, Bonanno G, Giulietti G, Romano A, Conticello C, Chiarenza A, Spina P, Coppolino F, Cunsolo R, Raimondo FD. Rare gastrointestinal lymphomas: The endoscopic investigation. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 928-949 [PMID: 26265987 DOI: 10.4253/wjge.v7.i10.928]
- Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 697-707 [PMID: 21390139 DOI: 10.3748/wjg.v17.i6.697]
- Yu H, Wang Y, Peng L, Lia A, Zhang Y. Endoscopic manifestations of primary colorectal lymphoma. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 76-78 [PMID: 24895797]
- Weisenburger DD, Armitage JO. Mantle cell lymphoma--an entity comes of age. *Blood* 1996; 87: 4483-4494 [PMID: 8639814]
- Isaacson PG, MacLennan KA, Subbuswamy SG. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 1984; 8: 641-656 [PMID: 6479906 DOI: 10.1111/j.1365-2559.1984.tb02377.x]
- Fraga M, Lloret E, Sanchez-Verde L, Orradre JL, Campo E, Bosch F, Piris MA. Mucosal mantle cell (centrocytic) lymphomas. *Histopathology* 1995; 26: 413-422 [PMID: 7657310 DOI: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00248.x]
- Morton JE, Leyland MJ, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, Anderson L, Bennett MH, MacLennan KA. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a review of 175 British National Lymphoma Investigation cases. *Br J Cancer* 1993; 67: 776-782 [PMID: 8471435 DOI: 10.1038/bjc.1993.141]
- Dasappa L, Suresh Babu MC, Sirsath NT, Suresh TM, Govind Babu K, Sathyanarayana V, Lokesh KN, Lakshmaiah KC. Primary gastrointestinal mantle cell lymphoma: a retrospective study. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45: 481-486 [PMID: 25316096 DOI: 10.1007/s12029-014-9655-2]
- Vetro C, Romano A, Amico I, Conticello C, Motta G, Figuera A, Chiarenza A, Di Raimondo C, Giulietti G, Bonanno G, Palumbo GA, Di Raimondo F. Endoscopic features of gastro-intestinal lymphomas: from diagnosis to follow-up. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12993-13005 [PMID: 25278693 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12993]
- Tiemann M, Schrader C, Klapper W, Dreyling MH, Campo E, Norton A, Berger F, Kluin P, Ott G, Pileri S, Pedrinis E, Feller AC, Merz H, Janssen D, Hansmann ML, Krieken H, Möller P, Stein H, Unterhalt M, Hiddemann W, Parwaresch R; European MCL Network. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol* 2005; 131: 29-38 [PMID: 16173960 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05716.x]
- Weisenburger DD, Sanger WG, Armitage JO, Purtilo DT. Intermediate lymphocytic lymphoma: immunophenotypic and cytogenetic findings. *Blood* 1987; 69: 1617-1621 [PMID: 3555648]
- Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, Eimermacher H, Neubauer A, Wandt H, Steinhauer H, Martin S, Heidemann E, Aldaoud A, Parwaresch R, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. Immunochemotherapy with

- rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23: 1984-1992 [PMID: 15668467 DOI: 10.1200/JCO.2005.08.133]
- 16 Metzner B, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, Rosien B, Schumann-Binarsch S, Thole R, Köhne CH, Dreyling M, Hoster E, Pott C. Long-term clinical and molecular remissions in patients with mantle cell lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2014; 93: 803-810 [PMID: 24337447 DOI: 10.1007/s00277-013-1976-x]
- 17 Khouiri IF, Lee MS, Saliba RM, Jun G, Fayad L, Younes A, Pro B, Acholonu S, McLaughlin P, Katz RL, Champlin RE. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4407-4412 [PMID: 14645431 DOI: 10.1200/JCO.2003.05.501]

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》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。

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志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药

大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

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

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

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

2018年国内国际会议预告

2018-01-18/20
2018年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasym.org/>

2018-02-09/11
2018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/>

2018-03-14/18
第27届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 印度
联系方式: <http://www.apasl2018.in/venue.html>

2018-04-11/14
2018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.sages2018.org/>

2018-04-11/15
第53届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 法国
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2018-04-14/18
2018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/>

2018-05-09/12
第51届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 瑞士
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2018-05-19/23
2018年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ascrs.org/>

2018-05-30/06-01
2018年第26届欧洲内镜外科协会国际会议/年会(EAES)
会议地点: 英国
联系方式: <https://eaes.eu>

2018-06-01/05
2018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/>

2018-06-02/05
2018年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2018-06-04/07
2018年英国肠胃学会年会(BSG)
会议地点: 英国
联系方式: <https://www.bsg.org.uk/>

2018-06-07/10
2018年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.io-central.org/>

2018-06-14/17
2018年第16届国际研讨会病毒性肝炎和肝病(ISVHLD)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.globalhepatitissummit2018.com/>

2018-06-20/23
2018年第20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/>

2018-06-30/07-03
2018年第25届欧洲癌症研究协会两年一度大会(EACR)
会议地点: 荷兰
联系方式: <https://www.eacr.org/>

2018-09-01/04
2018年第40届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.espen.org/>

2018-09-07/09
2018年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.ecco-org.eu/Events/ECCO2018>

2018-10-19/23
2018年欧洲肿瘤医学协会年会(ESMO)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.esmo.org/>

2018-10-20/24
2018年第26届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 奥地利
联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

2018-11-09/13
2018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/>

2018-11-15/18
2018年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 韩国
联系方式: <http://www.apdw2018.org/>

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院

褚海波 主任医师
解放军第89医院

范跃祖 教授
同济大学附属同济医院

谷敏 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院

郭晓钟 教授
沈阳军区总医院

郭长江 研究员
军事医学科学院

郝丽萍 教授
华中科技大学同济医学院公共卫生学院

黄砚萍 副主任护师
中国中医科学院西苑医院

江丽萍 副主任护师
浙江省中医院

孔德玲 副主任护师
西安交通大学医学院第二附属医院

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院

李金娜 主任护师
西安交通大学第二附属医院

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院

李卡 副主任护师
四川大学华西医院

李卫强 副教授
宁夏医科大学

李兆申 教授
第二军医大学长海医院

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院

刘展 主任医师
湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)

陆伦根 主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

马燕兰 主任护师
解放军总医院

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院

彭松林 副教授
中国医科大学附属盛京医院

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

沙杰 副主任医师
江苏省靖江市人民医院

新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所

孙莉 副主任护师
大连医科大学附属第一医院

孙文兵 教授
首都医科大学附属北京朝阳医院

孙象军 副主任医师
临沂市人民医院

唐文富 教授
四川大学华西医院

唐勇 研究员
成都中医药大学

志谢

王春英 副主任护师
济南市肿瘤医院

王道荣 教授
江苏省苏北人民医院

王家香 主任护师
泸州医学院附属医院

尉继伟 教授
大同大学附属医院

邬林泉 教授
南昌大学第二附属医院

吴焕淦 教授
上海市针灸经络研究所

吴学东 教授
大理大学第一附属医院

向晓星 主任医师
苏北人民医院消化科

谢义民 副主任医师
重庆三峡中心医院儿外二科

许翠萍 主任医师
山西医科大学第一医院

薛海燕 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院

阳学风 教授
南华大学附属南华医院

俞富祥 副教授
温州医科大学附属第一医院

张丰深 主任医师
中国人民解放军第三二四医院

张连阳 教授
第三军医大学大坪医院

张秋瓚 主任医师
天津市第四中心医院

郑雪梅 副主任护师
西安交通大学第一附属医院

周本杰 主任药师
南方医科大学珠江医院药学部

朱世凯 副教授
电子科技大学附属医院·四川省人民医院

朱颖 副主任护师
开滦总医院



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

