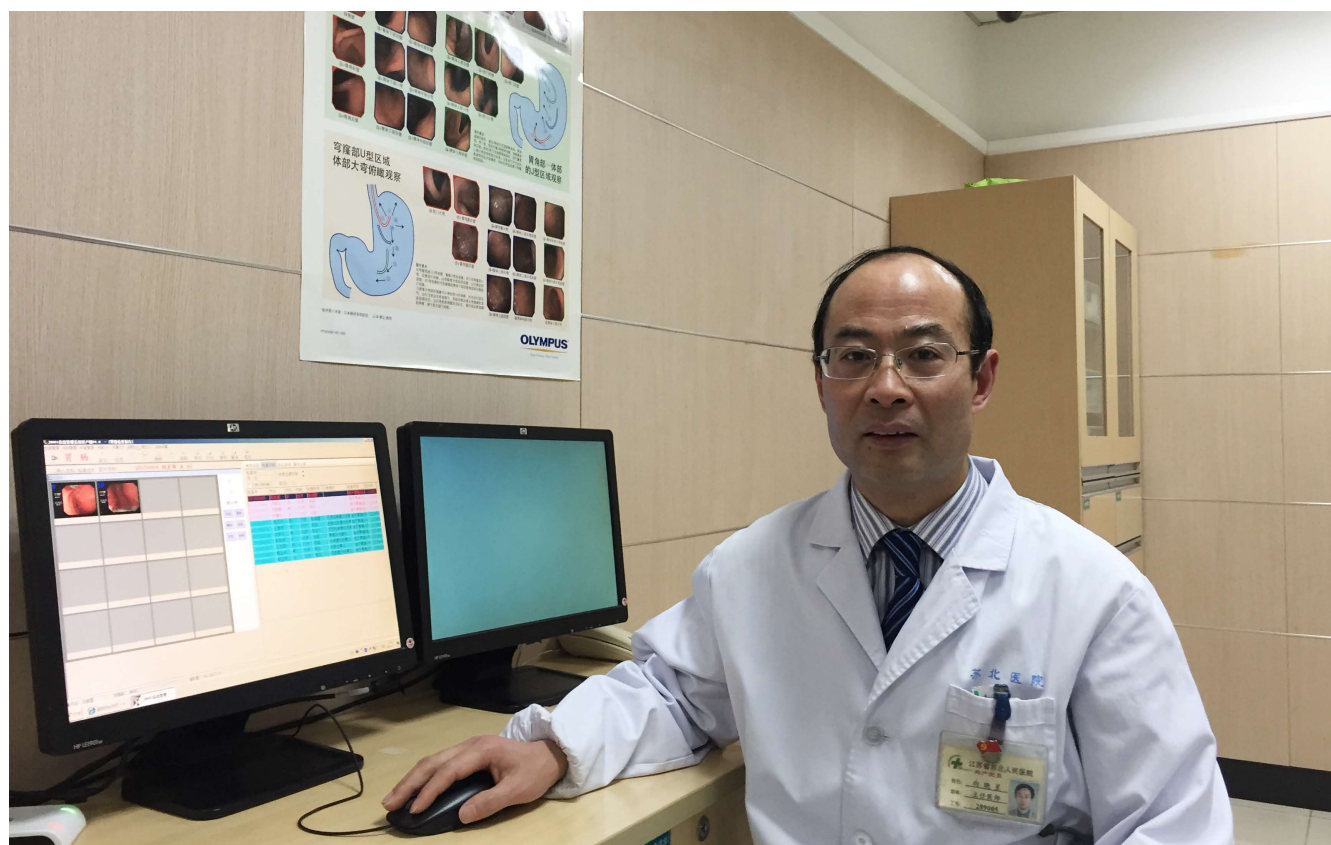


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 2 月 8 日 第 26 卷 第 4 期 (Volume 26 Number 4)



4/2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 221 肠道微生物对苷类化合物的脱糖转化及意义
谢果珍, 惠华英, 彭买姣, 谭周进

基础研究

- 228 UII/UT系统对急性肝衰竭小鼠肝组织自噬水平的影响
钟欢, 何玉, 谈志丽, 刘亮明

临床研究

- 236 参芪益胃汤治疗脾胃虚寒型萎缩性胃炎的临床疗效及对TXB₂和6-Keto-PGF1 α 的影响
沈晨靓, 王圳
- 243 结直肠腺瘤上皮内瘤变高危因素657例分析
李加欢, 王立宇, 宋祥铭, 刘劲松

文献综述

- 250 妊娠期间行ERCP诊治的进展
冯琴, 程晓英, 刘展

临床实践

- 256 艾普拉唑四联疗法联合双歧杆菌在幽门螺杆菌补救方案中的疗效评价
金雷, 李蜀豫, 代凤玲, 戴萌, 徐维田
- 263 乳头气囊扩张联合乳头括约肌切开治疗胆总管结石的疗效及其对结石复发的影响
冯健, 崔乃强, 蔡旺, 李湧, 郑明伟, 张辰
- 270 益生菌辅助抗生素对非胆源性SAP患者炎性细胞因子及生存质量的影响
方晶晶, 黄钦, 史超路, 陶静, 颜碧清, 盖磊, 厉旭光
- 276 侧卧折刀位腹膜后腹腔镜手术不同气腹压力对肺内分流及肺顺应性的影响
罗华梁, 崔敏杰, 李玉丽
- 282 “一对一”式的健康教育联合Orem自理理论对初发2型糖尿病患者自我管理能力及生活质量的影响
江晓娟

消 息

- 235 《世界华人消化杂志》正文要求
242 《世界华人消化杂志》参考文献要求
262 《世界华人消化杂志》外文字符标准
269 《世界华人消化杂志》栏目设置
275 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
281 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
288 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 向晓星, 主任医师, 博士, 硕士生导师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 苏北人民医院/扬州大学临床医学院消化内科. 现任消化内科副主任, 肝胆胰内科主任. 主要致力于肝脏疾病的基础与临床研究. 研究方向包括肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血的内镜治疗, 原发性肝癌、自身免疫性肝病、脂肪性肝病的免疫学发病机制及治疗, 超声引导下肝脏良恶性肿瘤的微创治疗. 2005年获得上海第二医科大学内科学博士学位. 江苏省“333工程”首批中青年学术技术带头人, 扬州市消化病学学术技术带头人.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 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 2018-02-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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 4 February 8, 2018

EDITORIAL

- 221 Biotransformation of glycosides in herbal medicine by gut microbiota
Xie GZ, Hui HY, Peng MJ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 228 Effect of urotensin II/urotensin II receptor system on autophagy in acute liver failure in mice
Zhong H, He Y, Tan ZL, Liu LM

CLINICAL RESEARCH

- 236 Shenqi Yiwei decoction for treatment of atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency cold type: Clinical efficacy and influence on TXB₂ and 6-keto-PGF1 α
Shen CL, Wang Z
- 243 Risk factors for intraepithelial neoplasia in patients with colorectal adenoma
Li JH, Wang LY, Song XM, Liu JS

REVIEW

- 250 Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy for disease diagnosis and treatment
Feng Q, Cheng XY, Liu Z

CLINICAL PRACTICE

- 256 Efficacy and safety of *Bifidobacterium* combined with ilaprazole-containing quadruple therapy in rescue eradication of *Helicobacter pylori*
Jin L, Li SY, Dai FL, Dai M, Xu WT
- 263 Papillary balloon dilatation combined with endoscopic sphincterotomy for treatment of common bile duct stones: Efficacy and factors affecting stone recurrence
Feng J, Cui NQ, Cai W, Li C, Zheng MW, Zhang C
- 270 Effect of probiotics plus antibiotics on inflammatory cytokines and quality of life in patients with non-biliary severe acute pancreatitis
Fang JJ, Huang Q, Shi CL, Tao J, Yan BQ, Gai L, Li XG
- 276 Influence of different pneumoperitoneum pressures on pulmonary shunt and pulmonary compliance in patients undergoing retroperitoneal laparoscopic surgery
Luo HL, Cui MJ, Li YL
- 282 Influence of Orem's self-care theory based "one-to-one" health education on self-management ability and quality of life in patients with newly diagnosed type 2 diabetes
Jiang XJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 4 February 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Xing Xiang, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Subei People's Hospital/Clinical Medical College of Yangzhou University, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Jin-Li Yan* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* 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 February 8, 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.

肠道微生物对苷类化合物的脱糖转化及意义

谢果珍, 惠华英, 彭买姣, 谭周进

谢果珍, 惠华英, 彭买姣, 湖南中医药大学药学院 湖南省长沙市 410208

谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生态学的研究.

基金项目: 长沙市科技基金资助项目, No. kq1701071.

作者贡献分布: 本述评由谢果珍、惠华英及彭买姣完成; 谭周进审校.

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

收稿日期: 2017-11-11

修回日期: 2017-12-04

接受日期: 2017-12-12

在线出版日期: 2018-02-08

Biotransformation of glycosides in herbal medicine by gut microbiota

Guo-Zhen Xie, Hua-Ying Hui, Mai-Jiao Peng, Zhou-Jin Tan

Guo-Zhen Xie, Hua-Ying Hui, Mai-Jiao Peng, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Changsha, No. kq1701071.

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

Received: 2017-11-11

Revised: 2017-12-04

Accepted: 2017-12-12

Published online: 2018-02-08

Abstract

The interdisciplinary research between traditional

Chinese medicine and microecology has become a current hot topic. The interplay between herbal medicines and gut microbiota contributes greatly to explaining the scientific basis of herbal medicines (HMs) and guiding new drug discovery. Glycosides, widely distributed in HMs, have a very low bioavailability. Gut microbiota can transform glycosides into smaller substances or genin that have better bioactivity. This paper discusses the significance of biotransformation of glycosides by gut microbiota, in order to promote the HMs-based drug development.

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

Key Words: Glycosides; Gut microbiota; Biotransformation; Genin; Pharmacology of Chinese medicine

Xie GZ, Hui HY, Peng MJ, Tan ZJ. Biotransformation of glycosides in herbal medicine by gut microbiota. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(4): 221-227 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/221.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i4.221>

摘要

中医药与微生态的交叉研究已成为目前的研究热点, 尤其是中药与人体肠道微生物的相互作用, 对于解释中药的作用机理与开发中药新药尤为重要. 苷类化合物在中药中分布广泛, 苷类化合物口服生物利用度较低, 一般进入人体后需经过肠道微生物代谢转化为活性更好的次级苷或苷元起药效. 本文从肠道微生物对不同苷类化合物的转化途径、代谢产物及转化后活性的变化等方面探讨肠道微生物转化苷类化合物, 为中药药效、药理及进一步研究苷类药物提供参考.

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

关键词: 苷类化合物; 肠道微生物; 生物转化; 苷元; 中药药理

核心提要: 未来中药的研究将更多考虑药物与人体微生物的相互作用, 既包括药物如何调节人体微生态, 使之回归平衡; 又包括人体微生物如何作用于药物, 使之发挥药效。

谢果珍, 惠华英, 彭买娣, 谭周进. 肠道微生物对苷类化合物的脱糖转化及意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(4): 221-227 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/221.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.221>

0 引言

苷(glycosides)是糖或糖的衍生物与另一非糖物质[苷元(genin)]通过糖基端的碳原子连接而成的一类化合物. 凡具有羟基、羧基、氨基或巯基等基团的化合物都可能成为苷元. 因此, 苷类化合物广泛存在于中药中, 也是许多中药的有效成分. 大量药理研究提示苷类化合物在心血管系统、呼吸系统、消化系统、神经系统、免疫系统等表现出重要的药理活性. 中药常以口服为主, 特别是皂苷类成分, 因其大多具有溶血性, 临床多口服. 苷的极性大, 脂溶性低, 原型药物口服的生物利用率低, 但含苷类的中药及其制剂在临床上却表现出较好的疗效, 原因主要在于肠道微生物对药物的转化. 研究^[1]认为, 中药可能必须通过人体肠道菌群的代谢后才能发挥作用. 中药成分通过人体肠道菌群的水解和还原反应被转化, 降低或消除其不良反应, 可提高药效, 改变药用功能^[2]. 苷类化合物一般以“前药”形式进入体内经肠道微生物转化为极性小、脂溶性大的次级苷或苷元才能发挥药效. 本文将综述肠道微生物对苷类化合物的脱糖转化及其意义.

1 苷类化合物的形式

苷类化合物可根据其苷元的结构类型分为苯乙醇苷、香豆素苷、木脂素苷、蒽醌苷、黄酮苷、萜苷、甾体皂苷和生物碱苷等. 天然植物中黄酮苷及三萜皂苷种类最多, 其次是甾体皂苷, 最少的是生物碱苷^[3].

1.1 黄酮苷 黄酮类化合物广泛分布于豆科、蔷薇科、芸香科、伞形科、唇形科、玄参科、菊科等植物中, 并因其连接的糖的种类、数量、连接位置及方式的不同而组成多样的黄酮苷类化合物. 黄芩苷、黄芪苷、淫羊藿苷、大豆苷、甘草苷、芦丁、葛根素、芒柄花苷、柚皮苷、橙皮苷、枸橼苷、田蓟苷、藿香苷、蒙花苷、香叶木苷、香蜂草苷、陆地锦苷、金丝桃苷、落新妇苷、牡荆素与异牡荆素等均属于黄酮苷^[3].

1.2 萜苷 近年来, 三萜皂苷因其突出的抗肿瘤活性成为研究的热点. 如目前报道从中药人参中提取的人参皂苷已有100多种. 人参皂苷的主要苷元结构为原人参二醇和原人参三醇2种. 三七所含的皂苷成分与人参类似, 但三七没有人参所含的齐墩果烷型五环三萜皂苷^[4]. 三萜皂苷还存在于白头翁、九节龙、积雪草、酸枣仁、黄芪、甘草、柴胡、合欢、地榆、绞股蓝等药材中.

环烯醚萜类是环戊烷单萜衍生物, 不稳定, 在植物体内多以苷的形式存在. 唇形科、茜草科、玄参科、龙胆科植物中多见. 栀子苷和京尼平苷、玄参苷、马鞭草苷、桃叶珊瑚苷、梓醇、梓苷、龙胆苦苷均为环烯醚萜苷. 另外, 从芍药中分离的芍药苷是萜烷型单萜苷, 从甜叶菊分离的甜叶菊苷属于二萜苷^[3].

1.3 甾体皂苷 甾体皂苷大多存在于百合科、石蒜科、玄参科和薯蓣科等单子叶植物中. 中药知母、百合、黄精、玄参、菝葜、麦冬、重楼、薯蓣等都含有大量甾体皂苷, 其苷元一般为螺旋甾烷及其衍生物^[3].

1.4 苯乙醇苷 苯乙醇苷主要存在于木兰科、菊科、蔷薇科、列当科、唇形科、苦苣苔科、木樨科、玄参科等植物中^[3]. 类叶升麻苷, 又名毛蕊花糖苷, 存在于地黄、肉苁蓉、枇杷叶紫珠和益母草等药材中^[5]. 此外, 从肉苁蓉中分离的松果菊苷、异麦角甾苷、肉苁蓉苷A^[6]; 从连翘中提取的连翘酯苷A; 从广东紫珠中分离的金石蚕苷和连翘酯苷B^[7]; 从红景天和女贞中分离的红景天苷^[8]均属于苯乙醇苷.

1.5 蒽醌苷 蒽醌苷主要存在于茜草科、豆科、鼠李科、蓼科、百合科和马鞭草科植物中^[3]. 中药虎杖、大黄、决明子、番泻叶和芦荟中都有蒽醌苷类成分. 番泻苷、茜草苷及芦荟苷是研究较多的蒽醌苷类.

1.6 木脂素苷 木脂素苷是杜仲化学成分中研究最多的一类化合物, 包括松脂醇二葡萄糖苷、丁香脂素二葡萄糖苷、杜仲素A、橄榄素、柑桔素B、1-羟基松脂醇葡萄糖苷和1-羟基松脂醇二葡萄糖苷等^[9]. 牛蒡子苷在牛蒡子中含量最高, 为牛蒡子药材的检测评价指标. 另外, 有学者从南柴胡、合欢、卷柏、菊叶千里光等提取得到木脂素苷类化合物^[10-13].

1.7 香豆素苷 香豆素苷广泛分布于伞形科、芸香科、豆科和菊科植物中. 杭白芷中的香豆素苷是研究较多的成分. 孙浩等^[14]从杭白芷鲜药材中共分离鉴定了26个香豆素苷类成分.

2 肠道微生物对苷类化合物的转化

健康成人肠道内的优势菌主要是拟杆菌族、链状细菌、螺菌属、消化链球菌等专性厌氧菌、双歧杆菌属

及乳酸菌^[15]. 肠道微生物所分泌的糖苷酶、硝基还原酶、偶氮还原酶、脲酶、硫酸化酶及甲基化酶对苷类化合物的转化意义重大. 其中糖苷酶作用最为关键, 其他酶类起到协同转化的作用^[16]. 比较特殊的是以碳苷键相连的糖苷, 因其化学性质稳定, 无法被一般的葡萄糖苷酶破坏, 一般需要苷自身诱导出相应的酶促使其水解才能形成苷元^[17]. 这些酶不仅能破坏中药细胞壁, 使有效成分得以溶出, 提高中药利用率, 还可通过“生物活化”使无活性的物质变得有活性, 同时可使有毒物质无毒化. 反之, 某些活性成分能够作用于肠道微生物, 起到调节肠道微生态的作用^[18].

药物进入机体后, 经肠道微生物和酶的作用发生脱糖基、脱甲基、脱羟基、水解、氧化还原等反应, 其化学结构相应发生改变, 活性也得以产生或增强^[19]. 这为解释中药及其复方制剂的作用机理提供了有力的证据, 也为新药研发提供了新思路.

2.1 肠道微生物对黄酮苷的转化 研究表明, 人体与动物肠道微生物对芦丁的转化具有一致性, 都以脱糖反应为主, 表现出2条代谢途径. 途径一为芦丁首先被肠道中 α -L-鼠李糖苷酶水解成异槲皮苷, 然后在 β -D-葡萄糖苷酶的作用下进一步水解成苷元槲皮素. 槲皮素在体内进一步发生羟基化、甲基化、开环、还原等反应. 途径二为芦丁在 α -L-鼠李糖苷酶和 β -D-葡萄糖苷酶的作用下转化为无色花青素^[20,21]. 经微生物转化后, 槲皮素的脂溶性增加, 药物更易进入细胞而发挥细胞膜保护作用, 且脱糖后参与抽氢反应的羟基增多也加强了清除自由基的能力. 具体表现为槲皮素抗自由基的能力优于异槲皮素和芦丁^[22]. 另外槲皮素舒血管作用强于芦丁^[23], 这就意味着在延缓衰老和扩张血管方面槲皮素的开发潜力优于芦丁.

柚皮苷在肠道菌群中经乙酰化、水解和氢化反应得到乙酰化产物、苷元柚皮素及柚皮素还原代谢物, 且柚皮苷在人体与小鼠体内代谢具有一致性^[24,25]. 柚皮苷本没有抗细胞凋亡作用, 经鼠李糖苷酶水解后转变为柚皮素才表现出来^[26,27]. 还有研究表明柚皮素抗骨质疏松的效果优于柚皮苷^[28]. 酰化产物因含有乙酰基常作为药物的中间体, 有利于增效减毒、改变异味、增强水溶性等^[29]. 因此, 柚皮苷的乙酰化产物同样值得深入研究.

黄芩中的黄酮苷主要是黄芩苷和汉黄芩苷, 研究表明二者通过肠道菌群水解后转化为黄芩素、木蝴蝶素A和汉黄芩素而发挥药效^[30]. 在抗炎实验中, 木蝴蝶素A抑制炎症的效果明显强于黄芩苷, 且抗炎效果与将黄芩苷代谢为黄芩素和木蝴蝶素A的 β -葡萄糖醛酸酶活性有明显的正相关关系^[31]. 尽管黄芩素的抗氧化

性、螯合金属离子及抑制黄嘌呤氧化酶活性强于黄芩苷, 口服及外用的吸收情况也优于黄芩苷, 但黄芩素在黄芩中的含量只有0.04%-0.28%, 且难以提取^[32,33]. 生物转化可很好的解决这个问题. 生物转化的实质是利用微生物或酶的转化快速大量得到有活性的苷元. 刘沛等^[34]采用酶解法得到含黄芩素63.5%的黄芩素提取物代替黄芩浸膏粉入药制备得到素代三黄颗粒, 发现其解热、镇痛和抗炎作用比以黄芩浸膏粉入药制备得的三黄颗粒更好. 他们的实践为今后新药开发中是否可通过生物转化得到苷元代替原制剂的苷类中药提供了有力的支持.

甘草苷在肠道微生物的作用下可生成甘草素及其甲基化产物^[35]. C环开环后形成了羟基和双键, 抗氧化的必要基团——酚羟基的增加使甘草素对羟自由基、金属离子螯合能力、DPPH、超氧阴离子清除率和对脂质过氧化的抑制率均优于甘草苷^[36]. 韩洁等^[37]的实验证实了甘草提取液经转化后甘草素的含量明显增加, 进而促进抗炎活性显著提高, 为生物转化合成产率高、反应专属性好、不良反应小等优势增加了新的证据.

2.2 肠道微生物对萜苷的转化 人参与三七中有相似的皂苷成分, 这些成分进入肠道后从末端糖基开始, 逐级脱去糖基, 成为次生苷和苷元发挥药理作用. 人参皂苷代谢的基本规律为: 四糖苷 \rightarrow 三糖苷 \rightarrow 二糖苷 \rightarrow 单糖苷 \rightarrow 苷元^[38,39]. 人体和大鼠的肠道菌群对人参皂苷Rb1和人参皂苷Re的转化具有一致性, 对三七皂苷R1的代谢则表现出差异. 在大鼠肠道菌群作用下, 三七皂苷R1经脱糖基反应先后转化为人参皂苷Rg1、人参皂苷Rh1和人参皂苷F1、原人参三醇, 然后原人参三醇经基化后脱水得到产物脱氢原人参三醇^[38]. 在李雪晴等^[39]的研究中, 代谢方向为三七皂苷R1 \rightarrow 三七皂苷R2 \rightarrow 人参皂苷Rh1 \rightarrow 原人参三醇. 研究^[40]表明, 人参皂苷中糖分子数目与其抗癌活性呈负相关. 含糖分子较少的人参皂苷Rg3、Rh2、H901、PPT、PPD对不同种类的癌细胞都表现出抑制效果, 且一般与化疗具有协同效果^[41], 据此开发了有效的抗癌药. 以人参皂苷Rg3为例, 人参皂苷Rg3对心脑血管疾病、冠心病、记忆力减退有很好的疗效, 也是抗肿瘤的主要药物之一. 以人参皂苷Rg3为主开发的参一胶囊, 与化疗配合用药, 有助于提高原发性肺癌、肝癌的疗效, 可改善肿瘤患者的气虚症状, 提高机体免疫功能. 郭巍怡等^[29]通过水解三七总皂苷得到7个酰化产物, 并证实这些产物或对细胞周期分裂蛋白25B有一定的抑制活性, 或表现出舒张大鼠脑血管的作用, 为新药的研发提供了思路. 研究还发现三七皂苷R1可改善心肌损伤, 已作为冠心丹参滴丸的主要成分用于治疗心肌缺血性疾病^[42].

柴胡皂苷的代谢依赖于人肠道中的真杆菌和双歧杆菌所产生的 β -D-葡萄糖苷酶和 β -D-岩藻糖苷酶。柴胡皂苷a、b1、b2、d在 β -D-葡萄糖苷酶的水解作用下转化为前柴胡苷元F、A、D、G, 再经 β -D-岩藻糖苷酶代谢为柴胡皂苷元F、A、D、G^[43]。不同研究者对柴胡皂苷c在人体内的转化有不同观点。Yu等^[44]在实验中发现不管在人体还是大鼠肠道菌群中均沿着柴胡皂苷c \rightarrow 前柴胡苷元E1、E2 \rightarrow 前柴胡苷元E3 \rightarrow 前柴胡苷元E的途径转化。而严梅桢^[45]则认为柴胡皂苷c的水解不形成中间产物前柴胡皂苷元, 仅形成最终产物柴胡苷元。在柴胡皂苷元中较受关注的是柴胡皂苷元D, 因其表现出良好的抗炎活性^[46]。在中药配伍研究中发现柴胡皂苷a、d能促进芍药苷的吸收, 机制可能与打开Caco-2细胞间的紧密连接有关^[47], 有助于解释四逆散中柴胡-芍药对的配伍机制。

刘亚丽等^[48]发现白头翁皂苷B₃在酶系作用下发生的3-位侧链脱糖基化是白头翁皂苷抗肿瘤机制的关键。有研究比较了溃疡性结肠炎大鼠与正常大鼠对白头翁皂苷B₄的吸收和生物利用度的差异, 发现溃疡性结肠炎的病理状态可导致白头翁汤中白头翁皂苷B₄的吸收增强^[49], 这为解释白头翁皂苷B₄治疗溃疡性结肠炎提供了基础。欧阳辉等^[50]发现白头翁皂苷D在体外肠道菌群中发生脱糖代谢及羟基化、甲基化、脱氢等代谢反应, 得到常春藤皂苷元等7种代谢产物。虽有研究表明白头翁皂苷D和常春藤皂苷元对人多种癌细胞有显著的抑制作用, 但白头翁皂苷D口服生物利用度在5%以下^[50], 如要发挥白头翁皂苷的抗肿瘤活性, 可在制剂时配合使用吸收促进剂以增加生物利用度, 或在体外将白头翁皂苷转化为常春藤皂苷元再制成药剂。

京尼平苷水解成苷元后被肠道菌群和动物体内存在的酯酶代谢成京尼平苷酸^[30]。京尼平苷酸在新药研发中潜力很大。研究表明, 京尼平苷酸是杜仲的主要降压成分, 其机制可能是通过影响细胞内cAMP水平, 进而降低心率和心肌收缩力。另外, 京尼平苷酸可显著加快肉芽肿形成和胶原蛋白合成, 可用于治疗软组织损伤。京尼平苷酸还能促进成骨, 抑制破骨, 可作为治疗骨质疏松症的药物^[51]。

柯仲成等^[52]发现芍药苷在离体的大鼠肠道菌群中发生水解、脱葡萄糖、脱苯甲酰基和四元环裂解重排等反应, 得到的代谢产物有芍药内酯苷、芍药内酯苷元、脱酰基-芍药内酯苷、脱酰基-芍药内酯苷元和芍药内酯B等。研究表明, 白芍中的芍药内酯苷和芍药苷都可调节机体免疫而改善环磷酰胺导致的血虚, 且芍药内酯苷对造血负向调控因子作用更强, 与芍药苷协同发挥养血柔肝作用^[53], 从药理角度阐释了白芍养血

柔肝的作用机制。有研究^[54]表明, 当归提取物能显著促进芍药苷的肠道吸收, 且这种作用与当归提取物的浓度无关。这一结论为中药配伍组方提供了合理的解释, 也为在药物制剂时是否可选择对某些中药在体内吸收及代谢有促进意义的中药作为辅料起吸收促进剂的作用, 为“药辅合一”理念提供理论支撑。

2.3 肠道微生物对甾体皂苷的转化 麦冬皂苷D'在离体和体内环境下的代谢产物为薯蓣皂苷元。现代药理研究表明, 薯蓣皂苷元具有抗肿瘤、调节免疫、保护肝损伤、抗变态反应、保护心肌细胞、抗骨质疏松等多种药理作用, 是合成甾体激素类药物的重要原料^[55-57]。

知母皂苷AIII在体内发生了去糖基化、羟基化和糖基化等反应, 而知母皂苷BII在体内经过了脱水、单去糖基化、双去糖基化、羟基化、E环断裂和氧化等反应^[58]。金英的团队们^[59,60]研究了知母皂苷元对淀粉样 β 蛋白和高糖引起的大鼠海马神经元损伤的影响, 发现知母皂苷元对海马神经元损伤具有明显的保护作用, 有助于改善记忆力, 可作为抗阿尔茨海默病的药物进一步研发。另外, 杨茗等^[61]认为知母皂苷元能调节多种激素水平, 改善大鼠去卵巢后出现的内分泌紊乱, 还可抑制骨髓细胞向破骨细胞的分化, 从而减少破骨细胞的产生。这些成果有助于新药的开发。

2.4 肠道微生物对苯乙醇苷的转化 连翘酯苷A在人肠道菌中首先水解为羟基酯醇和咖啡酸, 咖啡酸进一步在肠道菌群作用下还原生成3,4-二羟基苯丙酸^[62]。张文秀等^[5]用大鼠肠道菌群对类叶升麻苷进行厌氧孵育, 代谢产物中未发现苷元, 据此推测苷元不稳定, 极易被肠道菌群代谢为3,4-二羟基苯乙醇和咖啡酸, 咖啡酸可能进一步发生氢化和脱羟基作用。以上研究结果预示着苯乙醇苷类成分是中药发挥药效的活性物质而非其苷元。现有对苯乙醇苷的药理研究多集中于连翘酯苷、毛蕊花糖苷、松果菊苷、肉苁蓉苷等进行。在盐生肉苁蓉中分离的6种苯乙醇苷类成分中发现毛蕊花糖苷的抗氧化活性表现最强, 与其属于双糖苷, 且结构中有邻二酚羟基有关, 证实了酚羟基是决定苯乙醇苷类抗肿瘤和抗氧化活性的重要官能团^[63]。研究表明毛蕊花糖苷还有神经保护作用, 提示其在学习治疗神经系统性疾病中有潜在价值。

2.5 肠道微生物对蒽醌苷的转化 有研究表明, 蒽醌类成分经肠道菌群发挥泻下作用^[64]。番泻苷有2条肠道菌群代谢途径, (1) β -D-葡萄糖苷酶将番泻苷水解成番泻苷元, 然后通过还原反应降解生成药理活性最强的大黄酸蒽酮; (2)番泻苷首先被还原成8-葡萄糖基-大黄酸蒽酮, 再被 β -D-葡萄糖苷酶水解生成大黄酸蒽酮^[65]。大黄酸蒽酮通过刺激肠黏膜抑制Na⁺的转运, 促进肠道蠕

动、促进肠道水和电解质的分泌从而导致腹泻^[66]。在临床上含番泻苷的药品常用于治疗便秘和清肠。

2.6 肠道微生物对木脂素苷的转化 连翘中的木脂素类化合物连翘苷在人肠道菌代谢作用下生成苷元连翘脂素、连翘脂素脱甲基产物Lantibetin、Lantibetin单键断裂产物和肠内脂^[62]。全云云等^[67]在抗炎实验中, 未发现连翘苷的抗炎活性, 而连翘脂素、连翘酯苷A及连翘酯苷B显示出较强的抗炎活性。另外, 连翘脂素对人胃癌细胞、肝癌细胞的抑制作用及治疗肝损伤与肝衰竭效果显著优于连翘苷^[68], 说明生物转化是连翘表现出广泛药理活性的重要一环。

牛蒡苷通过水解、脱甲基、脱羟基的过程最终转化为动物木脂素肠内酯^[69], 转化过程中的催化酶——脱甲基酶需要底物牛蒡苷元诱导一段时间后活体微生物才会产生。另外, 脱甲基过程是控制转化的限速步骤。研究^[70]进一步认为牛蒡苷元和牛蒡苷元脱甲基化转化产物应该是牛蒡苷在体内发挥药效的物质基础。现阶段对牛蒡子苷元的研究多于牛蒡子苷的研究, 研究^[71-73]表明牛蒡子苷元具有抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗白血病、促进软骨细胞的增殖分化等药理活性, 且毒性低、不良反应小, 可进行深入的新药开发。

值得注意的是, 目前有关肠道微生物对苷类化合物的转化研究多是取人或动物肠菌与药物离体共孵, 或是动物在体研究, 而药物在人体内的转化研究较少; 研究多为定性结果, 即探讨苷类药物的代谢途径及代谢产物, 对于转化所得产物的含量, 苷元与药效的量效关系研究较少。要探明肠道微生物对中药药效发挥的作用, 应注意定性定量研究相结合。

3 结论

3.1 注意研究的整体性 研究中药在肠道中的转化有助于认识药物真正的活性成分, 评价活性成分的药效, 进而开发新药。综上所述, 苷类化合物在中药中广泛分布, 值得注意的是, 中药成分复杂, 一种中药可能含有多种苷类化合物。因此, 今后的研究可沿着“化学成分-药理作用-药效”的思路层层推进, 除采用先进的提取分离技术发现新的苷类成分外, 还需通过药理研究分析哪些苷类是该种药材的有效成分。对于活性成分为苷类的中药, 要系统研究这些成分在人和动物体内的代谢吸收特性, 计算药物口服生物利用度; 进一步在体内外环境下研究其在肠道微生物作用下的代谢途径及代谢产物。以上研究可指导解决苷类化合物口服生物利用度差的问题, 提高药物疗效; 也可帮助阐明复杂中药体系的体内代谢过程与药效机制。对于本身并不是最理想药用分子的苷类化合物, 有些人工无法合成或

合成成本较高, 可利用生物转化进行结构修饰或改造制备出新型化合物。

3.2 注重差异 虽然大量研究表明人和动物肠道微生物对苷类化合物的代谢途径及代谢产物具有一致性, 但种属差异不可忽视。再者, 同一物种不同个体的肠道微生物不尽相同。同一个体在不同的饮食、不同的气候、不同的情绪影响下其肠道微生物也会表现出差异性。还有, 体内外代谢的差异也值得注意。因此在分析肠道微生物和中药的相互作用时要注意比较这些差异对药物吸收的影响, 从而探讨药物可能的代谢机制和参与代谢的菌群及代谢酶, 为中药新药的研发提供理论指导。

3.3 加强肠道微生物对中药复方的转化研究 中药对肠道微生物的调节作用是近几年研究的热点, 纵观肠道微生物对苷类化合物的转化, 肠道微生物对中药药效的发挥、作用机理的研究已经非常重要。实际上肠道微生物和中药成分间的作用是相互的, 很多中药对肠道微生物有调节作用, 使肠道微生态趋向平衡, 而多样化的肠道微生态又有助于中药的转化。考虑到中医药与肠道微生态的紧密联系, 学者们提出了“中医药微生态调节剂”的概念。中医药微生态调节剂可同时着力于恢复人体健康、人体微生态健康以及保持人体和微生态动态平衡等功效, 开发前景广阔。目前的研究多集中在某种中药或复方对肠道微生物的调节, 进一步解释该中药或复方的药效机制, 或是集中于肠道微生态对某一种中药成分的转化, 而通过肠道微生物对中药复方的转化研究解释其药效机制的研究较少。今后的研究可多从这一方面入手。

4 参考文献

- Li M, Wang B, Zhang M, Rantalainen M, Wang S, Zhou H, Zhang Y, Shen J, Pang X, Zhang M, Wei H, Chen Y, Lu H, Zuo J, Su M, Qiu Y, Jia W, Xiao C, Smith LM, Yang S, Holmes E, Tang H, Zhao G, Nicholson JK, Li L, Zhao L. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2117-2122 [PMID: 18252821 DOI: 10.1073/pnas.0712038105]
- Bae EA, Shin JE, Kim DH. Metabolism of ginsenoside Re by human intestinal microflora and its estrogenic effect. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1903-1908 [PMID: 16204943 DOI: 10.1248/bpb.28.1903]
- 赵玉英. 天然药物化学. 第1版. 北京: 北京大学医学出版社, 2012: 112, 237, 436
- 宋齐. 人参化学成分和药理作用研究进展. 人参研究 2017; 2: 47-54 [DOI: 10.19403/j.cnki.1671-1521.2017.02.013]
- 张文秀, 杨彪, 胡玉梅. 离体大鼠肠道菌群对类叶升麻苷代谢的研究. 中国中药杂志 2016; 41: 1541-1546 [DOI: 10.4268/jcmm.20150829]
- 赵微, 潘英妮. 肉苁蓉苯乙醇苷类成分药理作用研究进展. 亚太传统医药 2013; 9: 77-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-2197.2013.05.035]
- 胡晓, 李丽, 杨义芳, 黄春跃, 黄光磊. 广东紫珠中咖啡酰基苯

- 乙醇苷类化合物. 中国中药杂志 2014; 39: 1630-1634 [DOI: 10.4268/cjcm20140917]
- 8 吴浩, 狄留庆, 单进军, 康安, 赵晓莉, 祖强. 在体单向肠灌注模型研究红景天苷的大鼠肠吸收特性. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 130-134 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2014070130]
- 9 王娟娟, 秦雪梅, 高晓霞, 张斌, 王佩义, 郝晋琪, 杜冠华. 杜仲化学成分、药理活性和质量控制现状研究进展. 中草药 2017; 48: 3228-3237 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.15.031]
- 10 谭利, 张庆英, 李教社, 王邵, 涂光忠, 赵玉英. 南柴胡根中木脂素苷类化合物的研究. 药学报 2005; 40: 428-431 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2005.05.010]
- 11 钱凯, 干国平, 方志兴, 杨德森. 合欢皮水溶性木脂素类化合物的纯化工艺研究. 时珍国医国药 2015; 26: 790-792 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2015.04.009]
- 12 郑晓珂, 史社坡, 毕跃峰, 冯卫生, 王继峰, 牛建昭. 卷柏中一个新木脂素苷的分离与鉴定. 药学报 2004; 39: 719-721 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2004.09.011]
- 13 林生, 张中晓, 沈云亨, 李慧良, 单磊, 柳润辉, 徐希科, 张卫东. 菊叶千里光的一个新木脂素苷. 中国中药杂志 2011; 36: 1755-1762 [DOI: 10.4268/cjcm20111314]
- 14 孙浩, 赵兴增, 贾晓东, 王相云, 董云发, 冯煦. 杭白芷香豆素苷类成分研究. 中药材 2012; 35: 1785-1788 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2012.11.024]
- 15 Sghir A, Gramet G, Suau A, Rochet V, Pochart P, Dore J. Quantification of bacterial groups within human fecal flora by oligonucleotide probe hybridization. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 2263-2266 [PMID: 10788414 DOI: 10.1128/AEM.66.5.2263-2266.2000]
- 16 郑艺璇, 李国玉. 肠道菌群对天然药物活性成分的生物转化. 中医药信息 2016; 33: 122-125
- 17 张圣洁, 郭锦瑞, 康安, 狄留庆. 肠道菌群对中药糖苷类成分脱糖基代谢的研究进展. 中国中药杂志 2013; 38: 1459-1466 [DOI: 10.4268/cjcm20131001]
- 18 王欢, 曾奥, 曹蓉, 郭照辉, 贺又舜, 谭周进. 七味白术散调节肠道微生态的物质基础. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1773-1777 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i13.1773]
- 19 曹伟宇, 冯斌, 王晓娟. 肠道菌群/肝药酶系对天然皂苷类成分的代谢研究进展. 中国药房 2016; 27: 3999-4002 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.28.34]
- 20 伍明江, 吴晓磊, 张德芹, 丁丽琴, 邱峰, 张洪敏. UPLC-Q-TOF/MS鉴定芦丁在大鼠体内的代谢产物. 中国实验方剂学杂志 2017; 23: 91-97 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017170091]
- 21 周鹏飞, 王建壮, 庞小雄, 吕华冲. 离体培养人肠道菌群对芦丁代谢的研究. 广东药学院学报 2011; 27: 582-587 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-8783.2011.06.008]
- 22 金越, 吕勇, 韩国柱, 孙慧君, 鱼红闪, 金凤雯. 槲皮素及异槲皮素、芦丁抗自由基活性的比较研究. 中草药 2007; 38: 408-413 [DOI: 10.3321/j.issn.0253-2670.2007.03.033]
- 23 周新妹, 姚慧, 夏满莉, 曹春梅, 蒋惠娣, 夏强. 槲皮素与芦丁对离体大鼠主动脉环的舒张作用及机制. 浙江大学学报(医学版) 2006; 35: 29-34 [DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2006.01.006]
- 24 张蔚, 江曙, 钱大伟, 尚尔鑫, 钱叶飞, 任浩, 管汉亮, 段金彪. 肠道细菌对柚皮苷的代谢研究. 药学报 2013; 48: 1817-1822 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2013.12.008]
- 25 孙国玲, 钱大伟, 段金彪, 李向明, 万建义. 大鼠灌胃毛橘红醇提物中柚皮苷、柚皮素在大鼠尿液和粪便中的代谢与排泄. 药学报 2010; 45: 761-766 [DOI: 10.4268/cjcm20101217]
- 26 Chen YC, Shen SC, Lin HY. Rutinoside at C7 attenuates the apoptosis-inducing activity of flavonoids. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1139-1150 [PMID: 14505793 DOI: 10.1016/S0006-2952(03)00455-6]
- 27 Lin HY, Shen SC, Chen YC. Anti-inflammatory effect of heme oxygenase 1: glycosylation and nitric oxide inhibition in macrophages. *J Cell Physiol* 2005; 202: 579-590 [PMID: 15316927 DOI: 10.1002/jcp.20160]
- 28 翟远坤, 潘亚磊, 牛银波, 孔祥鹤, 李晨睿, 梅其炳. 柚皮苷及其代谢物柚皮素对乳鼠颅骨成骨细胞分化成熟影响的比较研究. 中国药理学杂志 2013; 48: 1373-1380 [DOI: 10.11669/cpj.2013.16.010]
- 29 郭巍怡, 段文越, 邹澄, 赵庆, 杨为民, 陈晨, 李瑞, 黄丽. 三七皂苷元的乙酰化结构修饰及活性研究. 云南中医学院学报 2017; 40: 78-83 [DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.03.019]
- 30 张李赢, 杨轶舜, 张彤, 蔡贞贞, 陶建生. 肠道菌群对中药苷类成分的代谢研究进展. 中草药 2011; 34: 1155-1159 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2011.07.048]
- 31 Jung MA, Jang SE, Hong SW, Hana MJ, Kim DH. The role of intestinal microflora in anti-inflammatory effect of baicalin in mice. *Biomol Ther (Seoul)* 2012; 20: 36-42 [PMID: 24116272 DOI: 10.4062/biomolther.2012.20.1.036]
- 32 沈安, 吴璐, 朱卫丰. 黄芩中黄芩苷与黄芩素的体内外转化研究进展. 江西中医药 2017; 9: 71-74
- 33 李凤, 王文全, 游佩进. 黄芩中黄酮类成分提取工艺研究进展. 中国现代中药 2010; 12: 5-8 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4890.2010.07.002]
- 34 刘沛, 马乐, 王琼, 常金花, 刘翠哲, 苗光新. 三黄颗粒中黄芩素代替黄芩苷的药理比较. 中成药 2015; 37: 265-269 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2015.02.006]
- 35 董世奇, 樊慧蓉, 李全胜, 魏广力, 刘万卉, 司端运. 甘草苷在大鼠体内的代谢途径研究. 中草药 2014; 45: 2499-2506 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.17.014]
- 36 崔誉蓉, 陈朋, 刘军花, 刘婷, 郑秋生. 4种甘草黄酮类化合物抗氧化构效关系研究. 时珍国医国药 2010; 21: 3041-3042 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2010.12.002]
- 37 韩洁, 张玉玲, 王婷, 田维毅. 肠菌群体外转化对甘草药用成分及抗炎作用的影响. 时珍国医国药 2012; 23: 657-658 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2012.03.064]
- 38 高霞, 耿婷, 马阳, 李艳静, 黄文哲, 王振中, 萧伟. 离体大鼠肠道菌对6种皂苷类成分代谢研究. 中国中药杂志 2016; 41: 2329-2338 [DOI: 10.4268/cjcm20161226]
- 39 李雪晴, 李丽, 刘秀峰, 刘吉华. 三七皂苷的人肠道菌群体外代谢研究. 药物生物技术 2017; 24: 218-223 [DOI: 10.19526/j.cnki.1005-8915.20170306]
- 40 Qi LW, Wang CZ, Yuan CS. American ginseng: potential structure-function relationship in cancer chemoprevention. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 947-954 [PMID: 20599804 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.06.023]
- 41 金鑫, 张振海, 孙娥, 刘其媛, 贾晓斌. 炮制、体内转化过程与人参皂苷潜在构效关系相关性的探讨. 中国中药杂志 2013; 38: 307-313 [DOI: 10.4268/cjcm20130303]
- 42 吴颖, 孙冰, 肖静, 孙桂波, 吕圭源, 李明, 陈素红, 孙晓波. 三七皂苷R1对LPS诱导的小鼠心肌损伤的保护作用. 中国药理学通报 2013; 29: 179-184 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2013.02.08]
- 43 蒋苏贞, 黄小兵, 吴海秀, 陈春丽, 向云亚, 邱锦涛, 丘志坚. 生姜对小柴胡汤中柴胡皂苷a和黄芩苷肠道吸收的影响. 中成药 2014; 36: 714-718 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2014.04.011]
- 44 Yu KU, Jang IS, Kang KH, Sung CK, Kim DH. Metabolism of saikosaponin c and naringin by human intestinal bacteria. *Arch Pharm Res* 1997; 20: 420-424 [PMID: 18982483 DOI: 10.1007/BF02973933]
- 45 严梅桢. 人肠道菌对柴胡皂苷的代谢. 国外医学中医中药分册 2001; 23: 156-158 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2001.03.009]
- 46 吕晓川, 白林, 王晓蕾. 体外柴胡皂苷元d对C6大鼠神经胶质瘤细胞前列腺素E2生成的影响. 中国药理学通报 2004; 20: 824-826 [DOI: 10.3321/j.issn.1001-1978.2004.07.027]
- 47 陈彦, 王晋艳, 辛然, 谭晓斌. 柴胡皂苷对药药苷在Caco-2细胞模型中吸收转运的影响. 中国中药杂志 2012; 37: 1850-1855 [DOI: 10.4268/cjcm20121233]
- 48 刘亚丽, 宋永贵, 魏韶锋, 张凌, 杨世林, 王萌, 苏丹. UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS分析白头翁皂苷B在大鼠肠道菌群中的代谢产物. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 72-76 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2015070130]

- 10.13422/j.cnki.syfjx.2015230072]
- 49 杨连荣, 张丽杰, 姚姣姣, 张凌, 刘亚丽, 范卓文. 白头翁皂苷B4在正常大鼠和溃疡性结肠炎大鼠体内组织分布情况的比较. 中国实验方剂学杂志 2017; 23: 93-97 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017210093]
 - 50 欧阳辉, 郭宜城, 何明珍, 梁起栋, 饶小勇, 冯育林, 简晖, 杨世林. UPLC-Q-trap-MS鉴定白头翁皂苷D在大鼠离体肠道菌群中的代谢产物. 中草药 2014; 45: 523-526 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.04.013]
 - 51 史卉妍, 何鑫, 欧阳冬生, 周宏灏. 京尼平苷及其衍生物的药理学研究进展. 中国药理学杂志 2006; 41: 4-6 [DOI: 10.3321/j.issn.1001-2494.2006.01.003]
 - 52 柯仲成, 杨楠, 侯雪峰, 王爱东, 封亮, 贾晓斌. 大鼠肠道菌群对芍药苷体外代谢转化的研究. 中国中药杂志 2016; 41: 3839-3846 [DOI: 10.4268/cjcm20162021]
 - 53 朱映黎, 张建军, 王景霞, 阳志晖, 黄银峰, 屈胜胜, 周恬恬. 芍药内酯苷和芍药苷对环磷酰胺致血虚小鼠的补血作用及对GM-CSF, IL-3, TNF- α 影响的比较研究. 中国中药杂志 2015; 40: 330-333 [DOI: 10.4268/cjcm20150231]
 - 54 易军, 吴秋平, 张凤玲, 黄燕芬. 当归提取物等不同吸收促进剂对芍药苷大鼠十二指肠的吸收促进作用. 时珍国医国药 2014; 25: 2136-2139 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2014.09.035]
 - 55 王烨, 贾丽荣, 付聪敏, 马秀芬, 党晓伟. 穿龙薯蓣皂苷元对小鼠T淋巴细胞CD69、CD25表达影响的体外研究. 沈阳药科大学学报 2017; 34: 589-595 [DOI: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2017.07.010]
 - 56 邓运宗, 孙向东, 郭寒冰, 康斐, 王红玲, 王媛媛. 薯蓣皂苷元对三阴乳腺癌细胞系HCC1937增殖及凋亡的影响. 中华实用诊断与治疗杂志 2017; 31: 657-660 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2017.07.009]
 - 57 王芙蓉, 赵元, 杨莹. 薯蓣皂苷元对甲状腺功能亢进大鼠肝功能和氧化应激状态的影响. 中药药理与临床 2016; 32: 39-42 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.2016.05.010]
 - 58 郭晶, 薛睿, 江蔚新. 知母皂苷的体内外代谢研究进展. 北京联合大学学报 2014; 28: 13-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0310.2014.02.004]
 - 59 王立军, 金英, 隋海娟, 屈文慧, 郁盛雪, 金迎新, 李洪秀. 知母皂苷元改善淀粉样 β 蛋白引起的体外培养大鼠海马神经元的损伤. 中国药理学与毒理学杂志 2013; 27: 629-634 [DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.04.004]
 - 60 肖复茜, 李洪秀, 隋海娟, 刘卓, 屈文慧, 郁盛雪, 金迎新, 金英. 知母皂苷元对高糖引起的体外培养大鼠海马神经元损伤的保护作用. 中国药理学通报 2013; 29: 107-112 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2013.01.023]
 - 61 杨茗, 季晖, 张树平, 姜文国, 戴胜军. 知母皂苷元对成骨细胞活性和破骨细胞分化及功能的影响. 中国药科大学学报 2009; 40: 544-548 [DOI: 10.3321/j.issn.1000-5048.2009.06.015]
 - 62 邢世华. 基于胃肠道代谢的黄芩、连翘药效物质基础研究. 上海: 上海交通大学, 2015
 - 63 杨建华, 闰瑶, 胡君萍, 闫冬, 王晓雯. 苯乙醇苷衍生物抗辐射活性筛选研究. 中药新药与临床药理 2012; 23: 602-606 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2012.06.002]
 - 64 Song R, Xu L, Xu F, Dong H, Tian Y, Zhang Z. Metabolic analysis of rhubarb extract by rat intestinal bacteria using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 2011; 25: 417-426 [PMID: 21321975 DOI: 10.1002/bmc.1467]
 - 65 Hasegawa H, Sung JH, Matsumiya S, Uchiyama M. Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. *Planta Med* 1996; 62: 453-457 [PMID: 8923812 DOI: 10.1055/s-2006-957938]
 - 66 邓红, 吴纯启, 江涛, 王全军. 肠道微生物组及其在中药药理毒理研究中的应用. 中国药理学与毒理学杂志 2016; 30: 975-983 [DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2016.09.011]
 - 67 全云云, 袁岸, 龚小红, 彭成, 李芸霞. 连翘抗炎药效物质基础筛选研究. 天然产物研究与开发 2017; 29: 435-438, 471
 - 68 梅建凤, 董志红, 易喻, 陈建澍, 张彦璐, 应国清. 微生物转化连翘苷制备连翘脂素的研究. 工业微生物 2016; 46: 7-12 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6678.2016.06.002]
 - 69 Xie LH, Ahn EM, Akao T, Abdel-Hafez AA, Nakamura N, Hattori M. Transformation of arctiin to estrogenic and antiestrogenic substances by human intestinal bacteria. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2003; 51: 378-384 [PMID: 12672988 DOI: 10.1248/cpb.51.378]
 - 70 姜洪帅, 窦德强. 肠道微生物对牛蒡苷的转化及转化酶的初步研究. 中国现代中药 2014; 16: 9-11 [DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.2014.01.003]
 - 71 王恩力, 董方, 刘忠, 姚景春. 牛蒡子苷元对大鼠和家兔的胚胎-胎仔发育毒性研究. 药物评价研究 2017; 40: 345-350 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.011]
 - 72 张朝巍. 牛蒡子苷元对大鼠脑胶质瘤细胞增殖及其瘤体生长的抑制作用. 山东医药 2017; 57: 41-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.21.013]
 - 73 陈世宣, 冯伟, 卢远坚, 李安琪, 张增乔, 刘益杰, 曹彦俊. 牛蒡子苷元对体外培养软骨细胞 II 型胶原表达的影响. 中国中医骨伤科杂志 2017; 25: 6-10

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



U11/UT系统对急性肝衰竭小鼠肝组织自噬水平的影响

钟欢, 何玉, 谈志丽, 刘亮明

钟欢, 何玉, 谈志丽, 刘亮明, 南京医科大学附属上海松江中心医院感染科 上海交通大学附属第一人民医院松江分院感染科 上海市 201600

钟欢, 在读硕士, 主要从事急性肝衰竭的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81070357; 上海市松江区科学技术攻关资助项目, No. 16SJGG21.

作者贡献分布: 此课题由刘亮明设计; 研究过程由钟欢、何玉及谈志丽操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由刘亮明提供; 数据分析由钟欢完成; 本论文写作由钟欢与刘亮明完成.

通讯作者: 刘亮明, 教授, 主任医师, 201600, 上海市松江区中山中路746号, 南京医科大学附属上海松江中心医院感染科; 上海交通大学附属第一人民医院松江分院感染科. liuliangming@hotmail.com
电话: 021-67720053

收稿日期: 2017-11-30

修回日期: 2017-12-26

接受日期: 2018-01-06

在线出版日期: 2018-02-08

Effect of urotensin II/urotensin II receptor system on autophagy in acute liver failure in mice

Huan Zhong, Yu He, Zhi-Li Tan, Liang-Ming Liu

Huan Zhong, Yu He, Zhi-Li Tan, Liang-Ming Liu, Department of Infectious Diseases, Shanghai Songjiang Central Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Songjiang Hospital Affiliated to First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201600, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81070357; Shanghai Songjiang District Science and Technology Research Project, No. 16SJGG21.

Correspondence to: Liang-Ming Liu, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Shanghai Songjiang Central Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Songjiang Hospital Affiliated to First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, 746 Zhongshan Middle Road, Songjiang District, Shanghai 201600, China. liuliangming@hotmail.com

Received: 2017-11-30

Revised: 2017-12-26

Accepted: 2018-01-06

Published online: 2018-02-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of urotensin II/urotensin II receptor (U11/UT) system on the levels of hepatic autophagy in mice with acute liver failure (ALF).

METHODS

Male Balb/c mice were randomly divided into four groups ($n = 6$ each): normal controls (group A), pre-treated controls (group B), model mice (group C), and pre-treated model mice (group D). Groups B and D received urantide (0.6 mg/kg body weight) *via* caudal vein injection. At 30 min post-injection, groups C and D were intraperitoneally injected with LPS/D-GalN to induce acute liver injury. Serum and liver tissue samples were collected 6 h later. Serum alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were determined to assess liver injury. The expression of autophagy related genes such as *Beclin-1*, autophagy related 5 (*Atg5*), *Atg7*, sequestosome 1 (*Sqstm1/p62*), and microtubule-associated protein 1 light chain 3 (*LC3*) was detected by quantitative PCR. The expression of autophagic proteins LC3 and p62 was tested by Western blot.

RESULTS

Serum ALT and AST levels in group C were significantly higher than those in groups A and B ($P < 0.01$), while they were significantly lower in group D than in group C ($P < 0.01$). RT-PCR analysis showed that the expression of autophagy related genes such as *Beclin-1*, *Atg5*, *Atg7*, *p62*, *LC3* was downregulated in groups C and D compared to groups A and B ($P < 0.05$), although there was no difference between groups C

and D as well as between groups A and B ($P > 0.05$). LC3II and p62 protein levels tested by Western blot were significantly lower in groups C and D than in groups A and B ($P < 0.05$), but there was no difference between groups C and D as well as between groups A and B ($P > 0.05$).

CONCLUSION

UII/UT system has no influence on the suppressed hepatic autophagy in ALF mice.

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

Key Words: Urotensin II; Acute liver failure; Autophagy; Urantide; Mice

Zhong H, He Y, Tan ZL, Liu LM. Effect of urotensin II/urotensin II receptor system on autophagy in acute liver failure in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(4): 228-235 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/228.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.228>

摘要

目的

探讨尾加压素II(urotensin II, UII)及其受体系统(urotensin II receptor, UT)对急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)小鼠肝脏自噬水平的影响。

方法

♂ Balb/c小鼠随机分为4组(每组6只)。A组:健康对照组; B组:预处理对照组; C组:模型组; D组:预处理模型组。B组和D组给予0.6 mg/kg Urantide尾静脉注射预处理。30 min后, C组和D组立即以脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)联合D-半乳糖胺(D-galactosamine, D-GalN)腹腔注射诱导急性肝衰竭。LPS/D-GalN攻击6 h后采集小鼠血清和肝组织样本。测量血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平以评价肝损伤情况。采用实时荧光定量PCR(real-time PCR, RT-PCR)检测*Beclin-1*、*Atg5*(autophagy related 5)、*Atg7*、*Sqstm1*(sequestosome 1)、*p62*和*LC3* mRNA(microtubule-associated protein 1 light chain 3)水平, 采用免疫印记技术(Western blot)检测LC3及p62蛋白质含量。

结果

模型组和预处理模型组ALT和AST水平与健康对照组和预处理对照组相比较均明显增高($P < 0.01$), 其中预处理模型组较模型组明显降低($P < 0.01$)。RT-PCR结果显示模型组和预处理模型组小鼠肝组织中*Beclin-1*、*Atg5*、*Atg7*、*p62*和*LC3* mRNA水平均较健康对照组和预处理对照组低($P < 0.05$); 而模型

组和预处理模型组、健康对照组和预处理对照组各自间比较均无统计学差异($P > 0.05$)。Western blot结果也显示, 模型组和预处理模型组小鼠肝组织中LC3和p62蛋白水平均较健康对照组和预处理对照组低($P < 0.05$); 而模型组和预处理模型组、健康对照组和预处理对照组各自间比较均无统计学差异($P > 0.05$)。

结论

UII/UT系统对LPS/D-GalN诱导ALF小鼠下调的肝组织自噬水平无明显影响。

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

关键词: 尾加压素II; 急性肝衰竭; 自噬; Urantide; 小鼠

核心提要: 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)/右旋半乳糖胺(D-galactosamine, D-GalN)攻击诱导急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)小鼠肝脏自噬相关基因*Beclin-1*、*Atg5*、*Atg7*、*p62*和*LC3* mRNA水平降低, 自噬相关蛋白LC3II和p62含量下降。采用尾加压素II(urotensin II, UII)及其受体系统(urotensin II receptor, UT)特异性受体拮抗剂Urantide预处理后, 并未对上述指标产生明显影响。这提示UII/UT系统对LPS/D-GalN诱导ALF小鼠下调的肝组织自噬水平无明显影响。

钟欢, 何玉, 谈志丽, 刘亮明. UII/UT系统对急性肝衰竭小鼠肝组织自噬水平的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(4): 228-235 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/228.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.228>

0 引言

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是一种与免疫炎症反应密切相关的肝损伤性疾病。近年发现, 尾加压素II(urotensin II, UII)及其受体系统(urotensin II receptor, UT)在炎症损伤性疾病的发生发展中起重要作用^[1]。已知UII是11个氨基酸环状多肽分子, 有多种生理和病理学活性^[2]。UT是UII的特异性孤儿G-蛋白偶联受体14^[3]。已证实, ALF患者肝内UII/UT的表达显著增高^[4]。我们前期对UII/UT信号系统与ALF的关系进行了研究。我们发现在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)/右旋半乳糖胺(D-galactosamine, D-GalN)攻击诱导ALF实验鼠极早期肝内UII/UT表达即显著升高^[5]。采用UT特异性拮抗剂Urantide阻断UII/UT信号传导, 不仅抑制了LPS/D-GalN诱导ALF实验鼠肝内UII/UT的表达, 也保护了实验鼠免于LPS/D-GalN攻击造成的死亡和肝组织炎症损伤^[6]。进一步研究发现, UII/UT主要是通过肝内TLR4信号通路及其下游促炎细胞因子如肿瘤坏死因

子- α 等的级联式激活作用, 介导ALF肝组织免疫炎症损伤效应的发生^[7]。另外, 我们研究的结果还提示UII/UT系统可能是LPS/D-GalN诱导ALF肝内炎症损伤反应的触发者(trigger)^[5]。但是, UII/UT系统是否对ALF肝内的保护机制存在影响目前却并不清楚。已知, 在组织细胞的保护机制中, 自噬(autophagy)起着十分重要的作用。自噬是真核生物体内普遍存在且进化保守的自我保护机制。通过自噬, 细胞可将胞内产生的异常大分子物质及受损的细胞器包裹并运输至溶酶体进行降解, 以消除这些成份对细胞的毒害, 并提供能量和维持营养物质代谢平衡^[8]。自噬通常有起始(initiation)、成核(nucleation)、扩张(expansion)和降解(degradation)4个阶段, 并受到超过30个自噬相关基因的调控^[8]。在这些调控基因中, *Beclin-1*参与了自噬的成核过程; *Atg5*和*Atg7*等则参与了自噬的扩张过程。在多种相关蛋白催化作用下, 微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3I)可与磷脂酰乙醇胺共价结合形成自噬体内膜特异性的LC3II, LC3II能促进自噬体膜的延伸。p62蛋白(又称SQSTM1蛋白)是一个重要的自噬受体蛋白, 其主要功能在于协助LC3II与需降解的靶蛋白或受损细胞器结合。自噬溶酶体功能不足会导致p62的堆积, 因此其细胞内含量能用以评估自噬溶酶体的活性^[8,9]。许多肝病如酒精性肝病和非酒精性脂肪肝等的发病被证实都与自噬有关^[10]。近年发现, ALF发病过程中自噬水平也明显异常^[11]。抑制自噬可使ALF肝损伤加重, 疾病进展加快^[11,12]。增强自噬则能减轻ALF肝损伤, 并降低死亡率^[11,12]。这提示自噬在ALF的发生中具有重要保护性作用。本项研究拟进一步探讨UII/UT系统对ALF肝组织自噬水平的影响, 以期更加全面深入地阐明UII/UT系统介导ALF发生的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 6周龄♂健康Balb/c小鼠, 清洁级, 质量22-24 g, 购自上海杰思捷实验动物有限公司, 生产许可证号码为: SCXK(沪)2013-0006, 动物饲养于上海交通大学附属第一人民医院实验动物中心清洁级动物房。环境温度: 20℃-23℃。湿度: 40%-80%。设施内动物换气次数为8-15次, 噪声<50 dB, 滤过后空气洁净度10000级。自由饮水和采食。每12 h开灯或关灯。实验前禁食12 h。实验动物的使用符合国家动物保护法。试剂: LPS和D-GalN购自美国Sigma公司; Urantide购自日本PEPTIDES公司; PCR引物由上海生工生物工程有限公司合成; 逆转录试剂盒和PCR反应试剂盒购自TAKARA宝生物工程(大连)有限公司; LC3、SQSTM1/p62抗体购自美国cell

signaling technology公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组和ALF模型制备: ALF实验动物模型制备参考文献[6]。24只Balb/c小鼠按照随机排列表随机分为4组(每组6只)。A组: 健康对照组; B组: 预处理对照组; C组: 模型组; D组预处理模型组。预处理对照组和预处理模型组给予尾静脉注射0.6 mg/kg Urantide预处理, 健康对照组和模型组则给予相同体积生理盐水。30 min后立即将含有LPS 50 μ g/kg和D-GalN 800 mg/kg的0.2 mL无菌生理盐水注射于模型组和预处理模型组动物腹腔。对照组小鼠尾静脉和腹腔内仅注射无菌生理盐水。4组均在腹腔注射后6 h处死, 采集动物血清和肝组织标本。

1.2.2 实时荧光定量PCR检测: 操作方法参考文献[7]。具体操作步骤简要介绍如下: 取50-100 mg肝组织, 采用TRIzol法提取总RNA, 按照试剂盒说明书进行操作。取1 μ g总RNA作为模板用于第一链cDNA的合成。引物序列及其产物如表1。Real-time PCR操作方法按试剂盒说明书进行。反应体系中加入2 \times Premix Ex TaqTM II、正反义链引物、ROX Reference Dye II和DNA模板。在ABI 7500仪器中按2步法进行扩增, 第1步: 95℃ 30 s, 1个循环; 第2步: 95℃ 5 s, 60℃ 34 s, 40个循环。以GAPDH作为内参。用计算机分析Ct值, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 公式计算mRNA相对表达量。

1.2.3 免疫印迹(Western blot)分析: 操作方法参考文献[7]。具体操作步骤简要介绍如下: 将组织剪成细小的碎片, 按每20 mg组织加入150-250 μ L的比例加入裂解液(裂解液中加入蛋白酶和磷酸酶抑制剂), 匀浆器匀浆直至完全裂解。裂解后的样品4℃ 12000 g离心15 min, 取上清, 进行蛋白质定量后贮存于-80℃冰箱。取50 μ g蛋白, 水浴煮沸10 min后进行15%十二烷基硫酸钠/聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)电泳, 转移至NC膜上。5%脱脂牛奶常温封闭2 h后, 加入适量的LC3、p62和内参 β -actin抗体4℃孵育过夜, 0.1%的TBST漂洗3次, 每次5 min。加辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温下孵育2 h后, 0.1%的TBST漂洗3次, 每次5 min。结果用ECL-Plus化学发光试剂盒检测, X光片曝光。X光片显影和定影后观察结果。

统计学处理 实验数据用mean \pm SD表示。采用SPSS22.0进行统计学处理, 多组均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA), 方差不齐采用welch校正; 组间比较采用LSD或Tamhane, 组间t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠血清ALT和AST检测结果 各组小鼠血清

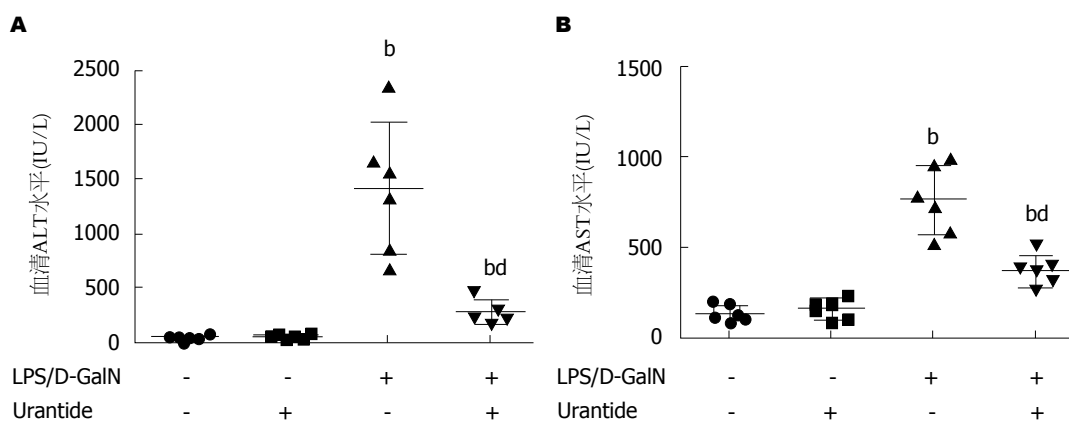


图1 各组间血清转氨酶水平. A: 各组小鼠血清ALT水平; B: 各组小鼠血清AST水平. ^b $P<0.01$ vs 健康对照组和预处理对照组; ^d $P<0.01$ vs 模型组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; LPS: 脂多糖; D-GalN: D-半乳糖胺.

表1 Real-time PCR基因名称及引物序列

基因	引物序列5'→3'	产物 (bp)
<i>Beclin-1</i>	上游: AGCCTCTGAACTGGACACG 下游: CCTCTTCCTCCTGGGTCTCT	117
<i>Atg5</i>	上游: GGAGAGAAGAGGAGCCAGGT 下游: GCTGGGGGACAATGCTAAT	124
<i>Atg7</i>	上游: TTTCCAGTCCGTTGAAGTCC 下游: GGACAATCTGGGCTAAATGC	120
<i>p62</i>	上游: CTGTGGTGGGAACGCTAT 下游: AAGGGGTGGGAAAGATGAG	115
<i>LC3</i>	上游: TTCTTCCTCCTGGTGAATGG 下游: ATTGCTGTCCCGAATGTCTC	134
<i>GAPDH</i>	上游: ATCACTGCCACCCAGAAG 下游: TCCACGACGGACACATTG	191

转氨酶水平见(图1). 经统计学分析, 校正后welch值分别为9.889和10.444, 均 $P<0.01$, 说明各组间转氨酶水平存在差异. 进一步组间比较分析显示: 与健康对照组和预处理对照组相比, 模型组和预处理模型组ALT和AST水平均明显升高($P<0.05$); 与模型组相比, 预处理组ALT和AST水平均明显下降($P<0.05$). 其他肝脏损伤评价指标以及小鼠死亡率见本课题组已发表文章^[6]. 结果表明, 采用Urantide抑制UII/UT系统能显著减轻ALF肝损伤.

2.2 各组小鼠肝组织*Beclin-1*、*Atg5*、*Atg7*、*p62*和*LC3* mRNA的表达 各组小鼠肝组织自噬相关基因*Beclin-1*、*Atg5*、*Atg7*、*p62*和*LC3* mRNA水平如图2. 经统计学分析, F 值分别为8.93、28.67、7.21、15.15及12.47, 均 $P<0.01$. 进一步组间比较分析显示: 与健康对照组和预处理对照组相比, 模型组和预处理模型组*Beclin-1*、*Atg5*、*Atg7*、*p62*和*LC3* mRNA水平明显下调, 差异有统计学意义($P<0.01$); 而健康对照组和预处理对照组以及模型组和预处理模型组各自组间

差异均无统计学意义($P>0.05$). 这结果提示, ALF小鼠肝脏自噬相关基因*Beclin-1*、*Atg5*、*Atg7*、*p62*和*LC3*在转录水平明显下调, Urantide对这些基因的表达无明显影响.

2.3 各组小鼠肝组织LC3和p62蛋白表达 采用Western blot检测各组小鼠肝组织自噬相关蛋白LC3(包括LC3 I和LC3 II)和p62蛋白水平, 结果如图3. 经统计学分析, F 值分别6.76和12.75, 均 $P<0.01$. 进一步组间比较分析显示: 与健康对照组和预处理对照组相比, 模型组和预处理模型组LC3和p62蛋白水平明显下调, 差异有统计学意义($P<0.01$); 而健康对照组和预处理对照组以及模型组和预处理模型组各自组间LC3和p62蛋白水平的差异均无统计学意义(P 值分别为0.78和0.27). 这结果提示, ALF小鼠肝脏自噬相关蛋白LC3和p62明显下调, Urantide对这些蛋白的表达无明显影响.

3 讨论

UII/UT系统有多种生物学活性^[13], 其活性增高与肺

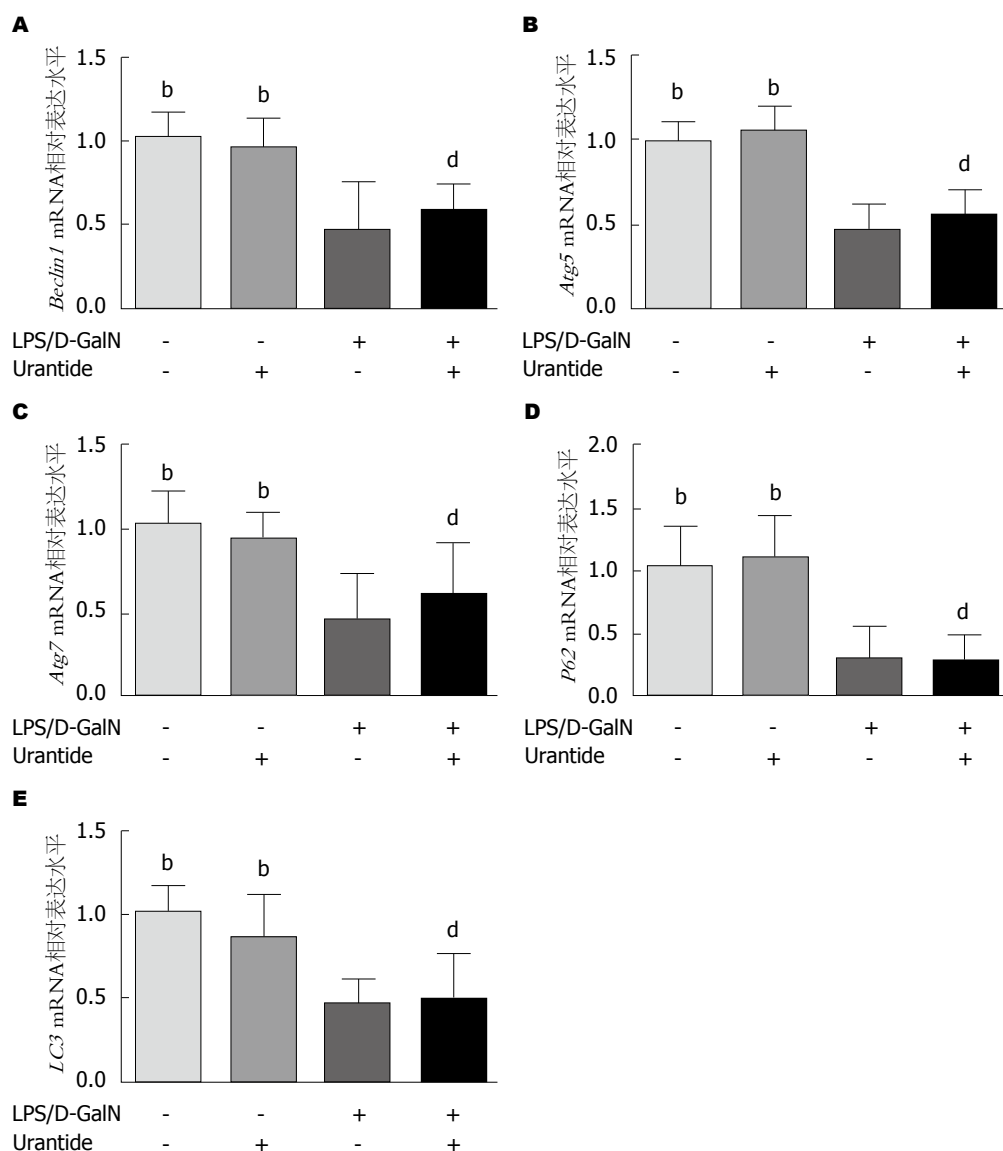


图 2 各组小鼠肝组织自噬相关基因mRNA表达水平. A: *Beclin-1*; B: *Atg5*; C: *Atg7*; D: *p62*; E: *LC3*. ^b $P < 0.01$ vs 模型组; ^d $P < 0.01$ vs 健康对照组.

动脉高压^[14]、冠脉粥样硬化^[15]、肾脏疾病^[16]、糖尿病^[17]和肿瘤^[18]等多种疾病密切相关. UII/UT系统存在炎症损伤效应是近年免疫学研究的重要进展^[1]. 我们课题组的研究提示, UII/UT系统介导了ALF小鼠肝组织的固有免疫炎症反应^[19]. 自噬是近年备受关注的细胞内维持稳态的一种方式, 已证实ALF期间肝内自噬水平出现先增强后受抑的表现^[11]. 同时也证实, 诱导并增强自噬可减轻ALF肝内炎症损伤, 而抑制自噬则加重ALF肝损伤^[11,12]. 这表明, 自噬在ALF发生中有关键作用. 但是, UII/UT系统是否对ALF自噬水平存在影响目前并不清楚. 在本实验中, LPS/D-GalN攻击6 h后, 肝内炎症损伤已明显^[20]. 此期间自噬相关基因*Beclin-1*、*Atg5*、*Atg7*、*p62*和*LC3*的表达水平显示, 在ALF明显期, 上述基因的表达明显下调. 这提示自噬过程的各个阶段均受到抑制, 也表明ALF期间

肝内自噬水平降低. 我们并未发现ALF肝内自噬增强的现象, 这可能与LPS/D-GalN攻击的时间有关. LPS/D-GalN攻击早期(ALF前期), 由于应激反应, 实验鼠可能会出现一过性自噬增强状态, 随后转入自噬抑制, 肝细胞保护机制下调或丧失, 肝组织损伤修复能力降低, 进而发生ALF.

本实验结果表明 Urantide的应用并未影响到LPS/D-GalN攻击鼠肝内自噬水平的下调. 这表明UII/UT信号系统对ALF肝脏自噬无影响. 有文献显示, UII/UT系统可抑制自噬^[21,22]. Coly等^[21]发现在肿瘤细胞中UII/UT系统能通过激活其下游钙蛋白酶(calpain), 可对*Beclin-1*进行剪切并进而抑制自噬体的形成. Chen等^[22]应用UT受体拮抗剂SB-657510逆转了糖尿病小鼠肾脏上皮细胞内自噬水平的下降. 本实验阻断肝内UII/UT信号传导后并未对ALF肝脏自噬水平产生影响. 我们

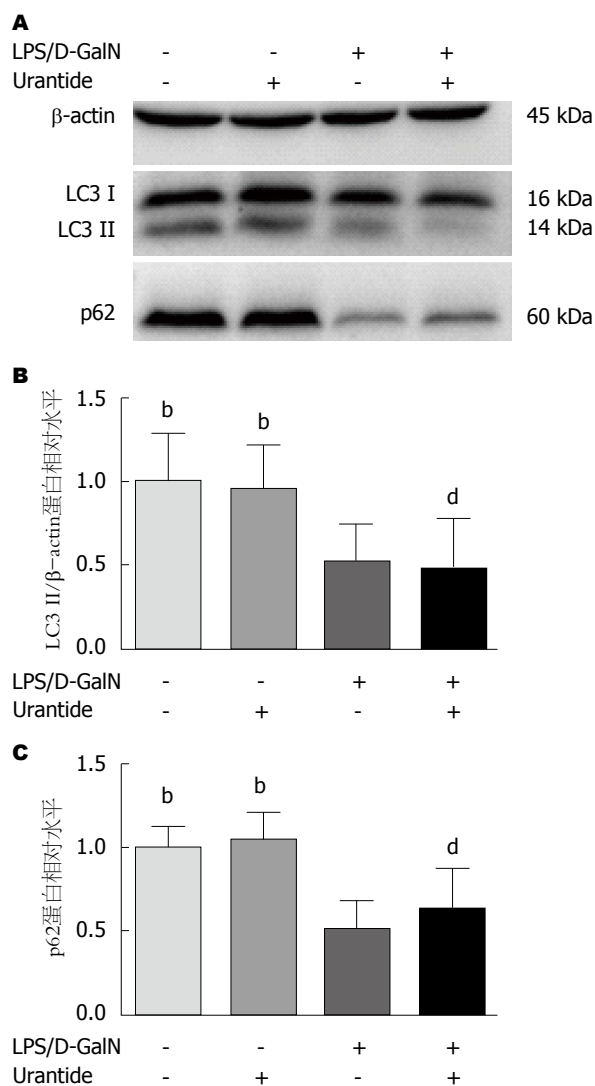


图 3 各组LC3II和p62蛋白水平. A: 各组自噬相关蛋白LC3、p62和内参β-actin蛋白免疫印迹图; B: 各组LC3 II/β-actin蛋白相对水平; C: 各组p62/β-actin蛋白相对水平. ^b $P < 0.01$ vs 模型组; ^d $P < 0.01$ vs 健康对照组.

分析其原因可能与ALF过程中肝内外钙离子稳态失衡有关. 钙离子是细胞内信号转导的第二信使, 在调节细胞凋亡和自噬等方面有重要作用^[23]. 研究发现UII/UT系统发挥作用需依赖(或至少部分依赖)细胞内外钙离子的信号传递作用^[24,25]; 而细胞内钙离子增加能激活calpain, 并进而抑制细胞自噬^[26,27]. 在ALF, 肝细胞内钙离子调节显著异常, 破裂坏死的肝细胞释放的钙离子可导致肝细胞内外钙离子稳态失衡^[28,29]. 因而, UII/UT信号可能难以通过失衡的钙离子来进行传导. 但是, 相关的原因和机制还需要进一步证实和研究.

文章亮点

实验背景

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是一种与免疫炎性

反应密切相关的肝损伤性疾病. 我们早期的研究显示, 尾加压素II(urotensin II, UII)及其受体系统(urotensin II receptor, UT)介导了ALF肝组织的免疫炎症损伤反应. 作为一种组织的自我保护性机制, 自噬在ALF肝损伤发生发展过程中受到明显的抑制. 然而, UII/UT系统与肝组织细胞自噬的关系尚不明确. 鉴于此, 我们在本实验中探讨了UII/UT系统对ALF肝组织自噬水平的影响. 研究成果有助于更加全面深入地阐明UII/UT系统介导ALF发生的机制.

实验动机

本文研究的主题是UII/UT系统对ALF肝组织自噬水平的影响. 拟解决的关键问题及意义: (1)UII/UT系统信号增强与抑制问题. 我们前期研究已证实, LPS/D-GalN诱导ALF实验鼠肝组织UII/UT信号显著增强, 而UT拮抗剂可抑制UII/UT表达和信号传导. 该问题的解决对研究UII/UT系统的生物学功能具有关键性影响; (2)自噬水平的检测问题. 自噬是一个多步骤渐进式的主动过程, 每一个步骤或环节均有许多自噬相关基因的参与. 本研究选取了不同阶段中关键性的自噬相关基因进行检测, 这了解UII/UT对自噬过程或某些阶段的影响有重要意义.

实验目标

本研究主要目标是探讨ALF肝组织自噬发生情况及UII/UT的影响. 实验研究的完成对进一步了解UII/UT介导ALF的肝损伤机制有意义.

实验方法

本实验采用UT特异性拮抗剂Urantide尾静脉注射预处理抑制ALF肝内UII/UT系统, 采用RT-PCR和Western blot等实验方法, 对自噬各个关键分子进行检测.

实验结果

实验结果显示, LPS/D-GalN诱导ALF实验鼠肝组织的自噬水平显著下调, 而UII/UT系统对ALF自噬水平的下调无明显影响. 这提示, UII/UT系统并不影响ALF肝内实质细胞的自噬. 该结果为我们下一步进行细胞水平如免疫炎症细胞枯否细胞自噬的研究提供了基础和动因.

实验结论

ALF是肝组织的免疫炎症损伤性疾病, 自噬是ALF最近发现的可用以缓解ALF的重要保护机制, UII/UT系统也是最近发现的可调节ALF炎症反应的重要因素, 此实验表明抑制UII/UT系统对肝脏自噬无影响, UII/UT系统和自噬可同时作为抑制ALF的药物靶点, 从而

协同缓解ALF.

展望前景

尽管自噬作为真核细胞中普遍存在的保护机制, 且被多条信号通路调控, 但是并非所有保护作用均是通过调节自噬发挥作用的. 作者下一步将进行细胞水平如免疫炎症细胞枯否细胞自噬的研究, 因为枯否细胞是表达UII/UT系统的主要细胞. 未来研究的最佳方法是利用胶原酶消化, 密度梯度离心提取原代枯否细胞, 在枯否细胞水平观察UII/UT系统对自噬的影响以及其与炎症调控的关系.

致谢

感谢本院中心实验室娄晓丽在本试验中给予的大力帮助.

4 参考文献

- 1 于芳苹, 刘亮明. UII在炎症损伤性疾病中的作用. 医学分子生物学杂志 2012; 9: 398-402
- 2 Vaudry H, Do Rego JC, Le Mevel JC, Chatenet D, Tostivint H, Fournier A, Tonon MC, Pelletier G, Conlon JM, Leprince J. Urotensin II, from fish to human. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1200: 53-66 [PMID: 20633133 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05514.x]
- 3 Douglas SA, Ohlstein EH. Human urotensin-II, the most potent mammalian vasoconstrictor identified to date, as a therapeutic target for the management of cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2000; 10: 229-237 [PMID: 11282300]
- 4 Leifeld L, Clemens C, Heller J, Trebicka J, Sauerbruch T, Spengler U. Expression of urotensin II and its receptor in human liver cirrhosis and fulminant hepatic failure. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1458-1464 [PMID: 19582578 DOI: 10.1007/s10620-009-0875-4]
- 5 Liu LM, Zhao L, Liang DY, Yu FP, Ye CG, Tu WJ, Zhu T. Effects of urotensin-II on cytokines in early acute liver failure in mice. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3239-3244 [PMID: 25805930 DOI: 10.3748/wjg.v21.i11.3239]
- 6 刘亮明, 梁冬雨, 张芳芳, 于芳苹, 赵亮, 叶长根. Urotensin II在急性肝衰竭小鼠肝组织中的表达及损伤作用. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1616-1622 [DOI: 10.11569/wjcd.v20.i18.1616]
- 7 Liang DY, Liu LM, Ye CG, Zhao L, Yu FP, Gao DY, Wang YY, Yang ZW, Wang YY. Inhibition of UII/UTR system relieves acute inflammation of liver through preventing activation of NF- κ B pathway in ALF mice. *PLoS One* 2013; 8: e64895 [PMID: 23755157 DOI: 10.1371/journal.pone.0064895]
- 8 Kaur J, Debnath J. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015; 16: 461-472 [PMID: 26177004 DOI: 10.1038/nrm4024]
- 9 Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 722-737 [PMID: 24064518 DOI: 10.1038/nri3532]
- 10 Gual P, Gilgenkrantz H, Lotersztajn S. Autophagy in chronic liver diseases: the two faces of Janus. *Am J Physiol Cell Physiol* 2017; 312: C263-C273 [PMID: 27903585 DOI: 10.1152/ajpcell.00295.2016]
- 11 Ren F, Zhang L, Zhang X, Shi H, Wen T, Bai L, Zheng S, Chen Y, Chen D, Li L, Duan Z. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 β promotes autophagy to protect mice from acute liver failure mediated by peroxisome proliferator-activated receptor α . *Cell Death Dis* 2016; 7: e2151 [PMID: 27010852 DOI: 10.1038/cddis.2016.56]
- 12 Amir M, Zhao E, Fontana L, Rosenberg H, Tanaka K, Gao G, Czaja MJ. Inhibition of hepatocyte autophagy increases tumor necrosis factor-dependent liver injury by promoting caspase-8 activation. *Cell Death Differ* 2013; 20: 878-887 [PMID: 23519075 DOI: 10.1038/cdd.2013.21]
- 13 Ross B, McKendry K, Giaid A. Role of urotensin II in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R1156-R1172 [PMID: 20421634 DOI: 10.1152/ajpregu.00706.2009]
- 14 Lee JH, Park BK, Oh KS, Yi KY, Lim CJ, Seo HW, Lee BH. A urotensin II receptor antagonist, KR36676, decreases vascular remodeling and inflammation in experimental pulmonary hypertension. *Int Immunopharmacol* 2016; 40: 196-202 [PMID: 27611861 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.09.002]
- 15 Zhao J, Yu QX, Kong W, Gao HC, Sun B, Xie YQ, Ren LQ. The urotensin II receptor antagonist, urantide, protects against atherosclerosis in rats. *Exp Ther Med* 2013; 5: 1765-1769 [PMID: 23837070 DOI: 10.3892/etm.2013.1052]
- 16 Balat A, Büyükcelik M. Urotensin-II: More Than a Mediator for Kidney. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 249790 [PMID: 23094156 DOI: 10.1155/2012/249790]
- 17 Li YY, Shi ZM, Yu XY, Feng P, Wang XJ. Urotensin II-induced insulin resistance is mediated by NADPH oxidase-derived reactive oxygen species in HepG2 cells. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5769-5779 [PMID: 27433090 DOI: 10.3748/wjg.v22.i25.5769]
- 18 Li YY, Shi ZM, Yu XT, Feng P, Wang XJ. The effects of urotensin II on migration and invasion are mediated by NADPH oxidase-derived reactive oxygen species through the c-Jun N-terminal kinase pathway in human hepatoma cells. *Peptides* 2017; 88: 106-114 [PMID: 27988353 DOI: 10.1016/j.peptides.2016.12.005]
- 19 Liu LM, Liang DY, Ye CG, Tu WJ, Zhu T. The UII/UT system mediates upregulation of proinflammatory cytokines through p38 MAPK and NF- κ B pathways in LPS-stimulated Kupffer cells. *PLoS One* 2015; 10: e0121383 [PMID: 25803040 DOI: 10.1371/journal.pone.0121383]
- 20 Liu LM, Zhang JX, Luo J, Guo HX, Deng H, Chen JY, Sun SL. A role of cell apoptosis in lipopolysaccharide (LPS)-induced nonlethal liver injury in D-galactosamine (D-GalN)-sensitized rats. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1316-1324 [PMID: 17934810 DOI: 10.1007/s10620-007-9994-y]
- 21 Coly PM, Perzo N, Le Joncour V, Lecointre C, Schouft MT, Desrues L, Tonon MC, Wurtz O, Gandolfo P, Castel H, Morin F. Chemotactic G protein-coupled receptors control cell migration by repressing autophagosome biogenesis. *Autophagy* 2016; 12: 2344-2362 [PMID: 27715446 DOI: 10.1080/15548627.2016.1235125]
- 22 Chen GJ, Wu F, Pang XX, Zhang AH, Shi JB, Lu M, Tang CS. Urotensin II inhibits autophagy in renal tubular epithelial cells and induces extracellular matrix production in early diabetic mice. *J Diabetes Investig* 2016 Jul 26. [Epub ahead of print] [PMID: 27459313 DOI: 10.1111/jdi.12557]
- 23 Kondratskyi A, Yassine M, Kondratska K, Skryma R, Slomianny C, Prevarskaya N. Calcium-permeable ion channels in control of autophagy and cancer. *Front Physiol* 2013; 4: 272 [PMID: 24106480 DOI: 10.3389/fphys.2013.00272]
- 24 Filipeanu CM, Brailoiu E, Le Dun S, Dun NJ. Urotensin-II regulates intracellular calcium in dissociated rat spinal cord neurons. *J Neurochem* 2002; 83: 879-884 [PMID: 12421360]
- 25 Zhang Y, Ying J, Jiang D, Chang Z, Li H, Zhang G, Gong S, Jiang X, Tao J. Urotensin-II receptor stimulation of cardiac L-type Ca²⁺ channels requires the $\beta\gamma$ subunits of Gi/o-protein and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent protein kinase C β 1 isoform. *J Biol Chem* 2015; 290: 8644-8655 [PMID: 25678708 DOI: 10.1074/jbc.M114.615021]
- 26 Mehendale HM, Limaye PB. Calpain: a death protein that mediates progression of liver injury. *Trends Pharmacol*

- Sci 2005; 26: 232-236 [PMID: 15860369 DOI: 10.1016/j.tips.2005.03.008]
- 27 Shi M, Zhang T, Sun L, Luo Y, Liu DH, Xie ST, Song XY, Wang GF, Chen XL, Zhou BC, Zhang YZ. Calpain, Atg5 and Bak play important roles in the crosstalk between apoptosis and autophagy induced by influx of extracellular calcium. *Apoptosis* 2013; 18: 435-451 [PMID: 23242420 DOI: 10.1007/s10495-012-0786-2]
- 28 Limaye PB, Apte UM, Shankar K, Bucci TJ, Warbritton A, Mehendale HM. Calpain released from dying hepatocytes mediates progression of acute liver injury induced by model hepatotoxicants. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 191: 211-226 [PMID: 13678654]
- 29 Tang XH, Chen J, Yang XL, Yan LF, Gao J. Preservation on calcium homeostasis is involved in mitochondrial protection of Limonium sinense against liver damage in mice. *Pharmacogn Mag* 2010; 6: 191-197 [PMID: 20931078 DOI: 10.4103/0973-1296.66935]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 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: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。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) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

参芪益胃汤治疗脾胃虚寒型萎缩性胃炎的临床疗效及对TXB₂和6-Keto-PGF1 α 的影响

沈晨靓, 王 圳

沈晨靓, 浙江中医药大学附属第三医院(浙江省中山医院)中药药剂科 浙江省杭州市 310009

王圳, 浙江省杭州市红会医院风湿肾内科 浙江省杭州市 310003

沈晨靓, 初级中药师, 主要从事中药学方向的研究.

作者贡献分布: 课题设计、研究过程及数据分析由沈晨靓与王圳共同完成; 论文写作由沈晨靓完成.

通讯作者: 沈晨靓, 初级中药师, 310009, 浙江省杭州市上城区庆春路23号, 浙江中医药大学附属第三医院(浙江省中山医院)中药药剂科. shenchenliangzhong@163.com

收稿日期: 2017-12-14

修回日期: 2017-12-27

接受日期: 2018-01-06

在线出版日期: 2018-02-08

Shenqi Yiwei decoction for treatment of atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency cold type: Clinical efficacy and influence on TXB₂ and 6-keto-PGF1 α

Chen-Liang Shen, Zhen Wang

Chen-Liang Shen, Department of Chinese Medicine Pharmacy, Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University (Zhejiang Zhongshan Hospital), Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China

Zhen Wang, Department of Rheumatology and Nephrology, Hangzhou Red Cross Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chen-Liang Shen, Junior Traditional Chinese Pharmacist, Department of Chinese Medicine Pharmacy, Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University (Zhejiang Zhongshan Hospital), 23 Qingchun Road, Shangcheng District, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China. shenchenliangzhong@163.com

Received: 2017-12-14

Revised: 2017-12-27

Accepted: 2018-01-06

Published online: 2018-02-08

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of Shenqi Yiwei decoction in the treatment of atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency cold type and investigate its influence on TXB₂ and 6-keto-PGF1 α .

METHODS

Eighty-six patients with atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency cold type were selected from January 2016 to October 2017 at the Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, and the patients were randomly divided into either an experimental group ($n = 43$) or a control group ($n = 43$). The control group was treated with omeprazole, while the experimental group was treated with Shenqi Yiwei decoction. The patients in both groups were treated for 8 wk. The effective rates of the two groups were compared. Main symptom scores (including abdominal distension, dry mouth, anorexia, fatigue, and indigestion), endoscopic scores (including mucosal appearance, mucosal erosion, bile reflux, mucous folds, and blood vessels), TXB₂ and 6-keto-PGF1 α , and complications were also compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the experimental group than in the control group (95.35% vs 81.40%, $\chi^2 = 4.0741$, $P = 0.0436$). Before treatment, abdominal distension, dry mouth, anorexia, fatigue,

and indigestion scores were not statistically significant between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, these scores significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the experimental group. Before treatment, scores of mucosal appearance, mucosal erosion, bile reflux, mucous folds, and blood vessels were not statistically significant between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, these scores were significantly improved in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the experimental group ($P < 0.05$). Before treatment, TXB₂ and 6-keto-PGF1 α differed significantly between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, TXB₂ decreased significantly and 6-keto-PGF1 α increased significantly in both groups ($P < 0.05$), and the changes were more significant in the experimental group ($P < 0.05$). Adverse reactions such as constipation and vomiting did not occur in either group.

CONCLUSION

Shenqi Yiwei decoction has a good therapeutic effect in atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency cold type, and it can significantly reduce clinical symptoms and improve endoscopic changes possibly by regulating TXB₂ and 6-keto-PGF1 α .

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

Key Words: Shenqi Yiwei decoction; Omeprazole; Spleen-stomach deficiency cold; Atrophic gastritis; TXB₂; 6-keto-PGF1 α

Shen CL, Wang Z. Shenqi Yiwei decoction for treatment of atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency cold type: Clinical efficacy and influence on TXB₂ and 6-keto-PGF1 α . Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(4): 236-242 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/236.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.236>

摘要

目的

分析参芪益胃汤治疗脾胃虚寒型萎缩性胃炎的临床疗效及对TXB₂和6-Keto-PGF1 α 的影响。

方法

选择从2016-01/2017-10浙江中医药大学附属第三医院就诊86例脾胃虚寒型萎缩性胃炎患者,采用简单随机单双就诊号的方法分为试验组43例和对照组43例,对照组患者给予奥美拉唑西药治疗,试验组患者给予参芪益胃汤治疗。两组患者治疗8 wk。观察两组患者的临床治疗效果,治疗前后主要症状积分(包括上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良)及内镜积分(包括黏膜白相、黏膜糜烂、胆汁返流、

黏膜皱襞、血管透见)改善情况。采用酶联免疫方法测定两组患者治疗前后TXB₂和6-Keto-PGF1 α 的变化,同时观察两组患者治疗期间不良反应情况。

结果

试验组患者治疗后的总临床有效率为95.35%,对照组患者的治疗总有效率为81.40%,两组患者治疗后的总临床有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.0741, P = 0.0436$)。两组患者治疗前上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良积分比较,差异均无明显统计学意义($P > 0.05$),治疗后上述积分均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且试验组患者治疗后上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良积分均显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前黏膜白相、黏膜糜烂、胆汁返流、黏膜皱襞、血管透见积分比较,差异均无明显统计学意义($P > 0.05$),治疗后上述积分均显著改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),且试验组患者治疗后黏膜白相、黏膜糜烂、胆汁返流、黏膜皱襞、血管透见积分均显著优于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前TXB₂和6-Keto-PGF1 α 比较,差异均无明显统计学意义($P > 0.05$),治疗后TXB₂降低,6-Keto-PGF1 α 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且试验组患者治疗后TXB₂和6-Keto-PGF1 α 均显著优于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗期间均未出现便秘、呕吐等不良反应情况。

结论

参芪益胃汤治疗脾胃虚寒型萎缩性胃炎疗效确切,可以明显减轻患者的临床症状,改善胃镜下黏膜血流变化,考虑作用机制与调控TXB₂和6-Keto-PGF1 α 相关,且用药安全,适合临床应用。

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

关键词: 参芪益胃汤; 奥美拉唑; 脾胃虚寒型; 萎缩性胃炎; TXB₂; 6-Keto-PGF1 α

核心提要: 慢性萎缩性胃炎是消化科的难治疾病,目前被公认是一种癌前病变。萎缩性胃炎属于西医难治疾病,尚无特效治疗。参芪益胃汤通过多途径及多靶点治疗在治疗慢性萎缩性胃炎方面效果显著,一方面可以有效控制上腹饱胀感、口干口苦、纳差、乏力和消化不良等临床症状,另一方面还可以改善胃黏膜周围血流,促进细胞的新陈代谢,可以有效修复胃黏膜,防止进一步恶化。

沈晨靓, 王川. 参芪益胃汤治疗脾胃虚寒型萎缩性胃炎的临床疗效及对TXB₂和6-Keto-PGF1 α 的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(4): 236-242

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/236.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.236>

0 引言

萎缩性胃炎是目前临床比较常见的消化系疾病之一^[1,2]。目前萎缩性胃炎被认为是一种癌前病变。具体的发病原因不明,且以胃窦萎缩为主,多数患者还伴有幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染^[3,4]。萎缩性胃炎的临床治疗比较棘手,尚无确切的特效药治疗,当合并*H. pylori*感染时可以采用三联或四联疗法,最常见的还是以抑酸和保护胃黏膜的药物为主。中医药强调整体观念,辨证论治,在治疗萎缩性胃炎方面有独特的优势^[5,6]。而目前国内有关中医药对萎缩性胃炎(脾胃虚寒型)的研究不多。中药复方可以从多环节、多途径对萎缩性胃炎(脾胃虚寒型)进行治疗,实现对局部组织修复的同时,最大限度地调动机体整体的抗病祛邪的能力^[7,8]。而中药药剂科近年来使用的参芪益胃汤具有温补脾胃,活血化瘀敛疮的作用,据临床观察对萎缩性胃炎有较好的疗效。因此本课题欲通过临床研究,观察参芪益胃汤对萎缩性胃炎(脾胃虚寒型)疗效,同时探讨其对胃黏膜修复情况和可能的治疗机制,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 病例选择2016-01/2017-10于浙江中医药大学附属第三医院就诊86例脾胃虚寒型萎缩性胃炎患者。萎缩性胃炎的诊断标准参考中华中医药学会制定的《慢性胃炎诊疗指南》^[9]。中医证候脾胃虚寒证型诊断标准参考国家药品监督管理局制定的《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]。本试验采用简单随机单双就诊号的方法将患者分为试验组和对照组。试验组43例,其中男21例,女22例,年龄25-75岁,平均年龄55.45岁 \pm 6.15岁,病程3-12 mo,平均病程3.61 mo \pm 0.49 mo;对照组43例,其中男20例,女23例,年龄25-75岁,平均年龄55.46岁 \pm 6.14岁,病程3-12 mo,平均3.58 mo \pm 0.52 mo。两组患者性别、年龄及病程等一般资料对比,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。药物及试剂:奥美拉唑片(阿斯利康制药有限公司, H20030413, 规格20 mg/片);酶联免疫(试剂盒购自北京博奥森生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合萎缩性胃炎的临床诊断,经胃镜及病理检查证实为胃窦萎缩,辨证为脾胃虚寒证; (2)年龄在25-75岁以内。排除标准: (1)罹患精神心理疾患及不能配合治疗研究的患者; (2)合并严重肝肾功能障碍性疾病或多脏器功能衰竭及血流

表 1 两组患者的临床治疗效果 [$n = 43, n (\%)$]

分组	显效	有效	无效	总有效
试验组	26 (60.47)	15 (34.88)	2 (4.65)	41 (95.35)
对照组	19 (44.19)	16 (37.21)	8 (18.60)	35 (81.40)

动力学不稳定的患者; (3)合并胃体萎缩,严重肠上皮化生及早期胃癌患者。

1.2.2 治疗: 对照组患者给予奥美拉唑西药治疗: 奥美拉唑片20 mg, 1次/d, 口服。试验组患者给予参芪益胃汤口服: 主要成分包括党参、黄芪、干姜、白术、山药、甘草、当归、川芎、白芍、陈皮、厚朴等, 100 mL/次, 2次/d。两组患者治疗8 wk。除试验用药外, 观察期间禁止使用其他治疗脾胃虚寒型萎缩性胃炎的中成药、西药和理疗及与本病治疗有关的其他治疗。合并疾病所需继续服用的药物, 应与本病无关。

1.2.3 观察指标: 观察两组患者的临床治疗效果, 临床疗效评价标准参考国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[11]: (1)显效: 患者上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良等症状基本消失, 查体胸骨后及剑突下压痛阴性, 胃镜检查显示黏膜颜色恢复正常, 黏膜皱襞修复正常; (2)有效: 上述症状略有好转, 胸骨后及剑突下压痛阴性或假阳性, 胃镜检查显示黏膜颜色基本正常, 部分黏膜皱襞修复; (3)无效: 未达到上述标准甚至症状体征等加重。观察两组患者治疗前后主要症状积分^[10](包括上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良, 其中无症状0分, 轻度2分, 中度4分, 重度6分)及内镜积分^[12](包括黏膜白相、黏膜糜烂、胆汁返流、黏膜皱襞、血管透见, 其中无症状0分, 轻度2分, 中度4分, 重度6分)改善情况。采用酶联免疫方法测定两组患者治疗前后TXB₂和6-Keto-PGF1 α 的变化及治疗期间不良反应情况。

统计学处理 采用SPSS18.0进行数据统计, 计量资料采用mean \pm SD表示, 比较采用配对 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床治疗效果 试验组患者治疗后的总临床有效率为95.35%(41/43), 对照组患者的治疗总有效率为81.40%(35/43), 两组患者治疗后的总临床有效率比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.0741, P = 0.0436$, 表1)。

2.2 两组患者治疗前后症状积分改善情况 两组患者治疗前上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良积分比较, 差异均无明显统计学意义($P>0.05$), 治疗后上

表 2 两组患者治疗前后症状积分情况 ($n = 43$)

分组	上腹饱胀感		口干口苦		纳差		乏力		消化不良	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	5.77 \pm 1.43	1.16 \pm 1.44	6.58 \pm 1.12	2.06 \pm 1.14	6.78 \pm 1.32	3.81 \pm 1.39	5.51 \pm 1.89	2.56 \pm 1.84	5.51 \pm 1.89	3.56 \pm 1.84
对照组	5.75 \pm 1.45	3.98 \pm 1.42	6.65 \pm 1.15	3.12 \pm 1.08	6.75 \pm 1.35	5.12 \pm 1.38	5.37 \pm 1.93	4.47 \pm 1.83	5.37 \pm 1.93	4.57 \pm 1.83
<i>t</i> 值	0.0538	7.6374	0.2388	3.6972	0.0870	3.6632	0.2839	4.0313	0.2839	2.1317
<i>P</i> 值	0.9573	0.0000	0.8121	0.0005	0.9309	0.0005	0.7775	0.0002	0.7775	0.0373

表 3 两组患者治疗前后内镜积分情况 ($n = 43$)

分组	黏膜白相		黏膜糜烂		胆汁返流		黏膜皱襞		血管透见	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	5.50 \pm 1.90	2.57 \pm 1.93	6.77 \pm 1.33	1.16 \pm 1.34	5.74 \pm 1.46	2.06 \pm 1.44	3.81 \pm 1.89	5.51 \pm 1.89	6.58 \pm 1.12	3.56 \pm 1.14
对照组	5.49 \pm 1.91	4.46 \pm 1.894	6.76 \pm 1.34	3.98 \pm 1.32	5.75 \pm 1.45	3.12 \pm 1.48	3.89 \pm 1.91	4.82 \pm 1.88	6.65 \pm 1.15	4.57 \pm 1.13
<i>t</i> 值	0.2856	4.5613	0.0899	7.4691	0.0538	3.9247	0.2839	3.6632	0.2452	3.9442
<i>P</i> 值	0.7575	0.0000	0.9319	0.0000	0.9627	0.0000	0.7507	0.0000	0.8524	0.0000

表 4 两组患者治疗前后TXB₂和6-Keto-PGF1 α 的变化情况 ($n = 43$, pg/mL)

分组	TXB ₂		6-Keto-PGF1 α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	845.67 \pm 100.93	602.57 \pm 100.93	36.77 \pm 5.33	81.16 \pm 5.34
对照组	847.49 \pm 100.91	714.46 \pm 100.94	36.76 \pm 5.34	73.98 \pm 5.32
<i>t</i> 值	0.0836	5.1401	0.0087	6.2462
<i>P</i> 值	0.9336	0.0000	0.9931	0.0000

述积分均显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且试验组患者治疗后上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良积分均显著低于对照组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2).

2.3 两组患者治疗前后内镜积分改善情况 两组患者治疗前黏膜白相、黏膜糜烂、胆汁返流、黏膜皱襞、血管透见积分比较, 差异均无明显统计学意义($P > 0.05$), 治疗后上述积分均显著改善, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且试验组患者治疗后黏膜白相、黏膜糜烂、胆汁返流、黏膜皱襞、血管透见积分均显著优于对照组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表3).

2.4 两组患者治疗前后TXB₂和6-Keto-PGF1 α 的变化情况 两组患者治疗前TXB₂和6-Keto-PGF1 α 比较, 差异均无明显统计学意义($P > 0.05$), 治疗后TXB₂降低, 6-Keto-PGF1 α 升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且试验组患者治疗后TXB₂和6-Keto-PGF1 α 均显著优于对照组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表4, 图1).

2.5 两组患者治疗期间不良反应情况 两组患者治疗期间均未出现便秘、呕吐等不良反应情况.

3 讨论

萎缩性胃炎也称慢性萎缩性胃炎, 该病通常的病程较长^[13-16]. 萎缩性胃炎的发病机制不明, 但是患者的临床表现非常明显, 最常见的包括上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良等, 部分患者还可能合并难以纠正的贫血^[17,18]. 萎缩性胃炎胃镜下可见黏膜白相、黏膜糜烂、胆汁返流、黏膜皱襞、血管透见等病理征象, 胃黏膜颜色变淡, 黏膜下血管透见, 黏膜皱襞细小甚至消失, 当萎缩性胃炎伴有腺体颈部过度增生或肠上皮化生时, 黏膜表面粗糙不平^[19,20]. 近些年虽然临床医学在不断发展, 但是在治疗萎缩性胃炎仍然难有突破^[21]. 萎缩性胃炎胃镜下主要分为胃窦胃炎和胃体胃炎, 但是随着流行病学的大范围调查发现萎缩性胃炎主要以胃窦萎缩为多见, 胃体萎缩的患者较少^[22,23]. 且

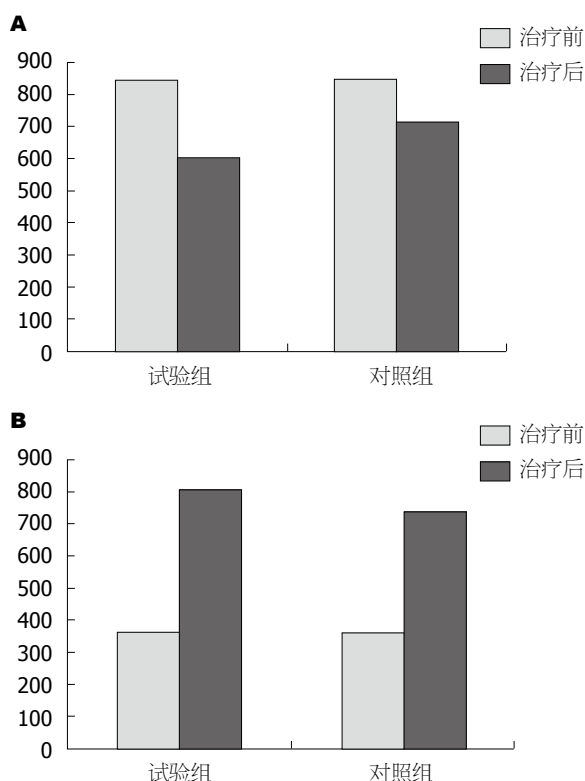


图1 两组患者治疗前后TXB₂和6-Keto-PGF1 α 变化情况. A: TXB₂; B: 6-Keto-PGF1 α .

大多数胃窦萎缩的患者合并有 $H. pylori$ 的感染. 因此西医临床在治疗慢性胃窦萎缩性胃炎时也常采用抑酸和保护胃黏膜治疗, 必要时采用三联或四联疗法杀灭 $H. pylori$. 常用的抑酸药物是质子泵抑制剂, 如奥美拉唑等^[24,25]. 奥美拉唑通过抑制胃黏膜壁细胞上的H/K-ATP离子通道, 从而抑制胃酸的分泌, 减少对胃窦的刺激. 奥美拉唑是慢性萎缩性胃炎的常用治疗药物. 但是多数临床研究发现抑酸和保护胃黏膜的药物在治疗慢性萎缩性胃炎的效果并不明显, 对患者临床症状的控制, 胃黏膜的修复效果一般^[26,27].

萎缩性胃炎属于中医学“胃痛”、“腹胀”、“呕血”等范畴. 其中脾胃虚寒属于萎缩性胃炎的常见证型^[28]. 《济生方·脾胃虚寒论治》: “夫脾者, 足太阴之经, 主于中州, 候身肌肉, 与足阳明胃之经相为表里. 表里温和, 水谷易于腐熟, 运化精微, 灌溉诸经. 若饮食不节, 或伤生冷, 或思虑过度, 冲和失布, 因其虚实, 由是寒热见焉. 方其虚也, 虚则生寒, 寒则四肢不举, 食欲不振, 喜噯吞酸, 或食即呕吐, 或卒食不下, 腹痛肠鸣, 时自溏泄, 四肢沉重, 举多思虑, 不欲闻人声, 梦见饮食不足, 脉来沉细软弱者, 皆虚寒之候也.” 脾胃虚寒萎缩性胃炎主要由以下两个方面导致: (1)由脾胃气虚发展而来; (2)因过食生冷, 损伤脾阳、胃阳. 因此临床治疗时温补脾胃是一方面, 益气健脾与活血化

瘀, 促进局部胃黏膜整体修复也是不容忽视的^[29-31]. 浙江中医药大学附属第三医院自拟的参芪益胃汤是以温补脾胃经典方剂理中汤的基础上进行加减, 且方中重用黄芪、党参大补元气以鼓舞气机为君药, 臣以干姜、白术、山药、甘草温补脾胃, 健脾运胃, 当归、川芎、白芍活血和营, 佐以陈皮、厚朴理气通络, 补气而不壅滞, 健脾而不留湿. 诸药合用, 能补气、健脾、活血, 共奏益气健脾化瘀之功.

本研究是参阅大量文献并结合以往多年的脾胃虚寒型萎缩性胃炎临床治疗经验, 综合临床研究观察病例, 分析了参芪益胃汤治疗萎缩性胃炎(脾胃虚寒型)的疗效, 结果发现试验组患者治疗后的总临床有效率显著升高, 在缓解上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良等常见临床症状方面, 效果显著优于西药组, 研究结果与谢慧荣等^[32]医师的报道一致, 说明中药治疗可以增强萎缩性胃炎的治疗效果, 中药应用可以起到药效叠加的效果. 且中医药在治疗疾病重视整体观念, 在治疗疾病时对症状的改善明显优于单纯的西药治疗. 另外研究还发现试验组患者治疗后胃镜下黏膜白相、黏膜糜烂、胆汁返流、黏膜黏膜皱襞、血管透见积分均显著低于单纯的西药治疗, 说明中药在治疗萎缩性胃炎时对黏膜血流的修复效果较好, 主要考虑与在传统治疗萎缩性胃炎的中药复方中增加活血化瘀类中药有关. 而临床有研究表明不少中药, 如活血化瘀类药能增强黏膜组织的循环灌注, 促进其能量代谢, 提高黏膜屏障功能, 增强黏膜修复能力, 提高及增加黏膜损伤再生组织成熟度及功能成熟度^[33]. 而在本方中添加的当归、川芎、白芍具有显著的活血化瘀, 补血和营的效果, 可能通过改善黏膜血流运行, 促进黏膜修复达到治疗目的.

胃黏膜上皮细胞可以不断地合成和释放前列腺素TXA₂和PGI₂, 其中TXA₂具有强烈的缩血管作用, 而PGI₂则有较强的扩张血管能力^[34]. 由于TXA₂和PGI₂半衰期极短, 会迅速分解为性质稳定的TXB₂和6-Keto-PGF1 α , 因此通常测定血浆中TXB₂和6-Keto-PGF1 α 水平来了解TXA₂和PGI₂的功能. 正常情况下TXB₂和6-Keto-PGF1 α 处于动态平衡, 通过血管舒张收缩功能的调节, 维持胃黏膜微循环的正常血流. 而在萎缩性胃炎的患者中可以发现患者的TXB₂明显升高, 而6-Keto-PGF1 α 一定程度的下降, 可能是其造成黏膜萎缩的主要发病机制. 而在本次研究中发现试验组患者治疗后TXB₂和6-Keto-PGF1 α 均显著优于对照组患者, 说明在联合参芪益胃汤治疗后胃黏膜的供血血管有效扩张, 这可能是进一步黏膜修复的主要原因, 也可能是其重要的治疗机制. 而TXB₂和6-Keto-PGF1 α 的改善则考虑

可能主要与活血化瘀类中药的联合应用有关, 可能与萎缩性胃炎的治疗机制有关, 期待大规模多中心的随机对照试验研究可以证实该机制, 为临床用药指导提供依据。

总之, 参芪益胃汤治疗脾胃虚寒型萎缩性胃炎疗效确切, 可以明显减轻患者的临床症状, 改善胃镜下黏膜血流变化, 考虑作用机制与调控TXB₂和6-Keto-PGF1 α 相关, 且用药安全, 适合临床应用。

文章亮点

实验背景

萎缩性胃炎是目前临床难治疾病, 被认为是一种癌前病变。中医药强调整体观念, 辨证论治, 在治疗萎缩性胃炎方面有独特的优势, 但对于治疗机制的研究有限, 临床治疗理论基础及推广困难。而中药药剂科近年来使用的参芪益胃汤据临床观察对萎缩性胃炎有较好的疗效, 值得临床应用。

实验动机

通过观察参芪益胃汤治疗脾胃虚寒型萎缩性胃炎的临床疗效及对TXB₂和6-Keto-PGF1 α 的影响, 验证参芪益胃汤对脾胃虚寒型萎缩性胃炎的疗效提供循证依据, 为进一步研究该法对血管舒缩的深层次的作用机制打下基础。

实验目标

该研究有望为温补脾胃及其组方用于慢性萎缩性胃炎的防治提供科学依据, 推动相关中西医结合理论的发展。

实验方法

采用简单随机单双就诊号的方法分组, 对照组患者给予奥美拉唑西药治疗, 试验组患者给予参芪益胃汤治疗, 观察两组患者的临床治疗效果以及不良反应情况。

实验结果

试验组与对照组两组患者治疗后的总临床有效率比较, 差异有统计学意义; 试验组患者治疗后上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良积分均显著低于对照组; 试验组患者治疗后黏膜白相、黏膜糜烂、胆汁返流、黏膜皱襞、血管透见积分均显著优于对照组; 试验组患者治疗后TXB₂和6-Keto-PGF1 α 均显著优于对照组。

实验结论

参芪益胃汤疗效显著, 可以有效改善胃黏膜血流。

展望前景

本研究未来研究的方向是深入的分子机制研究, 最佳方法为大规模多中心的联合随机对照试验。

4 参考文献

- Kim EH, Kang H, Park CH, Choi HS, Jung DH, Chung H, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC. The optimal serum pepsinogen cut-off value for predicting histologically confirmed atrophic gastritis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 663-668 [PMID: 26077884 DOI: 10.1016/j.dld.2015.05.014]
- 周丽. 慢性萎缩性胃炎从瘀论治的临床疗效分析. *临床医学工程* 2015; 22: 751-752 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2015.06.0751]
- Rosania R, Varbanova M, Wex T, Langner C, Bornschein J, Giorgio F, Ierardi E, Malfertheiner P. Regulation of apoptosis is impaired in atrophic gastritis associated with gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 84 [PMID: 28662697 DOI: 10.1186/s12876-017-0640-7]
- Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 414-423 [PMID: 28655977 DOI: 10.20524/aog.2017.0144]
- 邱新萍, 王洪, 邹济源, 刘畅. 清利化浊方联合铋剂四联治疗幽门螺杆菌相关慢性非萎缩性胃炎脾胃湿热证40例临床观察. *中医杂志* 2016; 57: 405-408 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.05.011]
- 林仞. 中医活血化瘀方联合西药治疗萎缩性胃炎的效果分析. *当代医药论丛* 2017; 15: 15-17 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2017.05.010]
- 祁向争, 李慧臻, 赵双梅, 杜潇. 邵祖燕教授治疗慢性萎缩性胃炎经验拾零. *陕西中医* 2014; 35: 341-342 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2014.03.053]
- 魏玮, 杨洋. 慢性萎缩性胃炎诊治现状及中医药治疗优势. *中医杂志* 2016; 57: 36-40 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.01.010]
- 中华中医药学会. 慢性胃炎诊疗指南. *中国中医药现代远程教育* 2011; 9: 123-125 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2011.10.089]
- 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 352-354 [DOI: 10.1016/j.apmr.2009.02.024]
- 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 45-47 [DOI: 10.1164/rccm.201011-1796PP]
- 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见(2009, 深圳). *中国中西医结合消化杂志* 2010; 18: 345-349 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2010.05.024]
- 段浩博, 周焕荣, 王艳艳, 赵艳, 段素社. 中医治疗慢性萎缩性胃炎临床研究进展. *现代中西医结合杂志* 2017; 26: 1362-1365 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.12.039]
- Tenca A, de Bortoli N, Mauro A, Frazzoni M, Savarino E, Massironi S, Russo S, Bertani L, Marchi S, Penagini R. Esophageal chemical clearance and baseline impedance values in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis and gastro-esophageal reflux disease. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 978-983 [PMID: 28487082 DOI: 10.1016/j.dld.2017.04.005]
- Yamasaki Y, Uedo N, Kanzaki H, Kato M, Hamada K, Aoi K, Tonai Y, Matsuura N, Kanesaka T, Yamashina T, Akasaka T, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Ishihara R, Tomita Y, Iishi H. Investigation of mucosal pattern of gastric antrum using magnifying narrow-band imaging in patients with chronic atrophic fundic gastritis. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 302-308 [PMID: 28469360 DOI: 10.20524/aog.2017.0134]
- Tahara T, Shibata T, Horiguchi N, Kawamura T, Okubo

- M, Ishizuka T, Nagasaka M, Nakagawa Y, Ohmiya N. A Possible Link between Gastric Mucosal Atrophy and Gastric Cancer after *Helicobacter pylori* Eradication. *PLoS One* 2016; 11: e0163700 [PMID: 27706195 DOI: 10.1371/journal.pone.0163700]
- 17 陈凡. 慢性萎缩性胃炎伴异型增生的治疗进展. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 346-348 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2014.06.21]
- 18 林文博, 李振, 徐叶光. 奥美拉唑联合抗生素治疗萎缩性胃炎的疗效研究. 中国社区医师 2015; 9: 38-39 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2015.22.24]
- 19 Díaz Del Arco C, Álvarez Sánchez Á, Fernández Aceñero MJ. Non-gastric Gastrointestinal Xanthomas: Case Series and Literature Review. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 389-394 [PMID: 27689205 DOI: 15403/jgld.2014.1121.253.xnt]
- 20 Liu T, Zheng H, Gong W, Chen C, Jiang B. The accuracy of confocal laser endomicroscopy, narrow band imaging, and chromoendoscopy for the detection of atrophic gastritis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 379-86 [DOI: 10.1097/MCG.000000000000164]
- 21 Pizzi M, Saraggi D, Fassan M, Megraud F, Di Mario F, Rugge M. Secondary prevention of epidemic gastric cancer in the model of *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Dig Dis* 2014; 32: 265-274 [PMID: 24732192 DOI: 10.1159/000357857]
- 22 戴彦成, 张亚利, 唐志鹏. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎疗效评价的研究进展. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 107-109 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2014.02.19]
- 23 黄玉龙, 曲学华. 当归四逆汤治疗脾胃虚寒型慢性非萎缩性胃炎的临床观察. 中国中西医结合急救杂志 2015; 11: 569-572 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.003]
- 24 于毅, 张露, 沈洪. 沈洪教授治疗慢性萎缩性胃炎. 长春中医药大学学报 2016; 32: 45-47 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2016.01.014]
- 25 王春微. 中医活血化瘀法治疗慢性萎缩性胃炎48例. 中国药业 2013; 22: 101-102 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2013.16.056]
- 26 郝建军, 苗海军, 杨峥. 参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究. 现代药物与临床 2016; 31: 1750-1754 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.015]
- 27 高兵. 中医治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效观察. 中医临床研究 2016; 8: 83-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2016.13.038]
- 28 邓钰杰, 陈立兵, 雷莹. 香砂六君子汤加味治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎43例. 陕西中医 2014; 35: 9-10 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2014.01.005]
- 29 侯政昆, 刘凤斌, 李培武, 庄昆海. 刘凤斌教授治疗慢性萎缩性胃炎的病例系列挖掘分析和经验总结. 中国中药杂志 2015; 40: 2227-2234 [DOI: 10.4268/j.cjcm.20151130]
- 30 张小松. 健脾通络汤治疗慢性萎缩性胃炎脾胃虚弱(虚寒)证临床疗效. 中医临床研究 2015; 7: 90-91 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2015.17.051]
- 31 朱桂平, 王翼洲. 慢性萎缩性胃炎中医研究进展. 实用中医药杂志 2014; 30: 1182-1183 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2014.12.095]
- 32 谢慧荣, 许正宏. 黄芪建中汤加减联合奥美拉唑治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎32例. 中医临床研究 2017; 9: 107-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2017.22.053]
- 33 陈春, 苏和, 张瑞芬, 黄新生, 张雪峰, 贾敏, 宝音德力格. 150例慢性萎缩性胃炎中医证型分布规律. 内蒙古中医药 2014; 33: 5-6 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2014.31.004]
- 34 郭丹丹, 朱生樑. 中医治疗慢性萎缩性胃炎研究进展. 长春中医药大学学报 2015; 31: 657-660 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2015.03.082]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

结直肠腺瘤上皮内瘤变高危因素657例分析

李加欢, 王立宇, 宋祥铭, 刘劲松

李加欢, 刘劲松, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科
湖北省武汉市 430022

王立宇, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科 湖北省
武汉市 430022

宋祥铭, 华中科技大学同济医学院附属协和医院影像医学系 湖北省
武汉市 430022

李加欢, 医学硕士, 主要从事消化系统疾病临床诊治的相关研究.

作者贡献分布: 李加欢与王立宇对此课题所作贡献均等, 共同负责课题设计与病例数据分析; 数据收集由宋祥铭完成; 论文写作由李加欢与刘劲松共同完成.

通讯作者: 刘劲松, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1227号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科.
jsliuxh@126.com
电话: 027-87543437

收稿日期: 2017-12-11

修回日期: 2018-01-02

接受日期: 2018-01-06

在线出版日期: 2018-02-08

Risk factors for intraepithelial neoplasia in patients with colorectal adenoma

Jia-Huan Li, Li-Yu Wang, Xiang-Ming Song, Jing-Song Liu

Jia-Huan Li, Jing-Song Liu, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Li-Yu Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Xiang-Ming Song, Department of Medical Imaging, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Jing-Song Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang

Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. jsliuxh@126.com

Received: 2017-12-11

Revised: 2018-01-02

Accepted: 2018-01-06

Published online: 2018-02-08

Abstract

AIM

To identify risk factors for intraepithelial neoplasia in colorectal adenoma by analyzing the clinical, endoscopic, and histopathological features of patients with colorectal adenoma.

METHODS

The clinical, endoscopic, and histopathological features of 657 patients with colorectal adenomatous polyps diagnosed by colonoscopy from January 2014 to April 2016 at Wuhan Union Hospital were retrospectively analyzed. The patients were divided into an intraepithelial neoplasia group and a non-intraepithelial neoplasia group according to the pathological diagnosis. χ^2 test was applied for univariate analysis between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify the risk factors for intraepithelial neoplasia and its malignancy degree in adenoma.

RESULTS

Most of colorectal adenomas were located in the left colon. The total incidence of intraepithelial neoplasia in colorectal adenoma was 22.68%. Age, polyp diameter, length of pedicle, and pathologic type were identified to be risk factors for intraepithelial neoplasia in adenoma, which could be incorporated in Logistic regression equation: $\text{logit } P = -4.384 + 0.796X_2$ (age) + $0.324X_3$ (polyp diameter) + $1.296X_4$ (pedicle condition) + $0.944X_7$ (pathology type). Gender, age, and polyp size were identified to be risk factors for high-grade intraepithelial neoplasia in adenoma, which

could be incorporated in Logistic regression equation: $\text{logit } P = -2.939 + 1.036X1 (\text{gender}) + 0.853X2 (\text{age}) + 1.023X3 (\text{polyp diameter})$. Total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in the low-grade and high-grade intraepithelial neoplasia groups were both significantly higher than those in the non-intraepithelial neoplasia group ($P < 0.05$). Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and uric acid (URIC) in the high-grade intraepithelial neoplasia group were both significantly higher than those in the non-intraepithelial neoplasia group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) or CEA among the three groups.

CONCLUSION

There is a greater risk of intraepithelial neoplasia among patients older than 40, having villous adenoma with diameter > 1 cm and pedicle. Male, polyp diameter, and age are risk factors for high-grade intraepithelial neoplasia in colorectal adenoma. The occurrence of intraepithelial neoplasia in adenoma may be related to blood lipids and uric acid levels.

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

Key Words: Colorectal adenoma; Intraepithelial neoplasia; Endoscopy; Serum lipids; Risk factors

Li JH, Wang LY, Song XM, Liu JS. Risk factors for intraepithelial neoplasia in patients with colorectal adenoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(4): 243-249 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/243.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.243>

摘要

目的

分析结直肠腺瘤临床、内镜及病理组织学特点, 总结结直肠腺瘤发生上皮内瘤变的相关危险因素。

方法

回顾分析华中科技大学同济医学院附属协和医院2014-01/2016-04以电子结肠镜检出并经病理证实为结直肠腺瘤性息肉的657例患者的相关临床资料, 依据是否存在上皮内瘤变分为上皮内瘤变组和非上皮内瘤变组, 组间采用 χ^2 检验, 腺瘤发生上皮内瘤变及其恶变程度的相关危险因素采用多因素Logistic回归分析。

结果

结直肠腺瘤多发生于左半结肠, 上皮内瘤变总发生率为22.68%, 年龄、息肉直径、蒂的长度、病理类型是腺瘤上皮内瘤变的危险因素, 可纳入Logistic回归方程: $\text{logit } P = -4.384 + 0.796X2 (\text{年龄}) + 0.324X3 (\text{息肉直径}) + 1.296X4 (\text{蒂部形态}) + 0.944X7 (\text{病理类$

型)。性别、年龄、息肉大小是腺瘤高级别内瘤变的危险因素, 可纳入Logistic回归方程: $\text{logit } P = -2.939 + 1.036X1 (\text{性别}) + 0.853X2 (\text{年龄}) + 1.023X3 (\text{息肉直径})$ 。低级别及高级别上皮内瘤变组总胆固醇、甘油三酯水平均显著高于无上皮内瘤变组($P < 0.05$)。高级别上皮内瘤变组在低密度脂蛋白、尿酸(uric acid, URIC)均显著高于无上皮内瘤变组($P < 0.05$)。而三组之间高密度脂蛋白、癌胚抗原无明显差异。

结论

年龄 > 40 岁、直径 > 1 cm、有蒂及绒毛管状腺瘤更易发生上皮内瘤变, 男性、息肉直径、年龄是结直肠腺瘤发生高级别上皮内瘤变的危险因素。结直肠腺瘤发生上皮内瘤变可能与血脂、URIC水平有关。

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

关键词: 结直肠腺瘤; 上皮内瘤变; 内镜; 血脂; 危险因素

核心提要: 本研究总结腺瘤性息肉上皮内瘤变患者的临床特征, 发现患者年龄 > 40 岁或腺瘤直径 > 1 cm、有蒂及绒毛管状腺瘤更易发生上皮内瘤变, 男性、息肉直径、年龄是结直肠腺瘤发生高级别上皮内瘤变的危险因素, 结直肠腺瘤发生上皮内瘤变可能与血脂、尿酸水平有关, 对临床工作有一定指导意义。

李加欢, 王立宇, 宋祥铭, 刘劲松. 结直肠腺瘤上皮内瘤变高危因素657例分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(4): 243-249 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/243.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.243>

0 引言

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在世界范围内均有较高的发病率和死亡率^[1]。约80%以上的结直肠癌^[2,3]都是由结直肠腺瘤发展而来, 及时发现被摘除结直肠腺瘤可降低75%以上的结肠癌的发生率^[4]。而目前研究^[2,5]认为传统腺瘤主要通过发生上皮内瘤变逐渐发展为腺癌, 因此上皮内瘤变被视为结直肠癌重要的癌前病变。发生高级别上皮内瘤变的结直肠腺瘤癌变几率相对更高^[6]。早期发现可能发生上皮内瘤变的高危腺瘤性息肉患者并进行积极治疗可有效预防结直肠腺瘤癌变的发生, 本研究拟总结腺瘤性息肉上皮内瘤变患者的临床特征, 以提高上皮内瘤变的检出水平, 促进对结肠癌的诊治。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究入组病例来源于2014-01/2016-04华中科技大学同济医学院附属协和医院治疗结直肠腺瘤的住

表 1 结直肠腺瘤不同性别、年龄、大小、蒂部、部位、数量、病理的比较

项目	无上皮内瘤变	有上皮内瘤变		上皮内瘤变发生率(%)	χ^2_1	χ^2_2	P_1	P_2
		低级别	高级别					
性别					0.477	2.244	0.490	0.134
男	389	44	66	22.04				
女	119	21	18	24.68				
年龄(岁)								
<40	26	3	0	10.34				
40-59	314	40	36	19.49	1.475	1.050	0.225	0.305 ^a
≥60	168	22	48	29.41	248.726	3.348	0.000	0.067 ^a
直径 (cm)								
≤1	464	55	26	14.86				
>1	44	10	58	60.71	111.39	42.534	0.000	0.000
蒂部情况								
无蒂	299	13	19	9.67				
亚蒂	171	16	20	17.39	6.88	0.101	0.009	0.751 ^c
有蒂	38	36	45	68.07	158.744	0.136	0.000	0.712 ^c
部位								
左半结肠	359	49	62	23.62				
右半结肠	149	16	22	20.32	0.829	0.048	0.363	0.827
息肉数目								
单发	193	24	31	22.18				
多发	315	41	53	22.98	0.057	0.000	0.811	0.998
病理类型								
管状	415	30	16	9.98				
绒毛状	39	14	10	38.1	37.858	0.320	0.000	0.572 ^e
绒毛-管状	54	21	58	59.4	151.728	17.966	0.000	0.000 ^e

^a $P<0.05$ vs <40岁组; ^c $P<0.05$ vs 无蒂组; ^e $P<0.05$ vs 管状腺瘤组. χ^2_1 , P_1 为无上皮内瘤变组与有上皮内瘤变组相比; χ^2_2 , P_2 为低级别上皮内瘤变组与高级别上皮内瘤变组相比.

院患者, 排除既往有结直肠恶性肿瘤病史(15例)、家族性增生性息肉病史(1例)、肠道清洁程度较差者(8例)、既往摘除肠道息肉病史患者(38例), 按时间顺序最终入组657例患者. 所有病例均经电子结肠镜和病理组织学检查确诊为结肠腺瘤性息肉. 其中男499例, 女158例, 年龄12-84岁, 平均年龄55.38岁±12.61岁, 所有息肉均通过结肠镜下完全切除, 术后全部标本送检.

1.2 方法 患者于华中科技大学同济医学院附属协和医院完善心电图、血常规、血脂、肝肾功能、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)等检查, 签署知情同意书后, 经严格的肠道准备后, 采用电子结肠镜检查: 插镜至回盲部, 然后缓慢退镜的同时进行全结肠观察, 明确息肉解剖部位、测量大小、数量及观察基蒂特征, 并行内镜下黏膜剥离切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或者内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 完整切除标本全部送常规病理检查. 需收集的临床数据包括患者年龄、性别、家族史, 内镜数据包括息肉大小、位置、数量、形态,

病理数据包括息肉病理类型及有无上皮内瘤变. 根据世界卫生组织定义低级别上皮内瘤变包括轻、中度异型增生, 高级别上皮内瘤变则包括重度异型增生、原位癌、原位癌可疑浸润以及黏膜内癌. 结直肠腺瘤病理类型包括: 管状腺瘤、绒毛状腺瘤和管状绒毛状腺瘤. 分组: 按病理结果分为有上皮内瘤变组及无上皮内瘤变组. 有上皮内瘤变组, 根据腺瘤恶变程度分为高级别上皮内瘤变组及低级别上皮内瘤变组.

统计学处理 应用SPSS19.0对数据进行统计分析, 正态计量资料用mean±SE表示, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 腺瘤发生上皮内瘤变及其程度的相关危险因素采用多因素Logistic回归分析, 进入变量的显著性水准取0.05, 剔除变量的显著性水准取0.10. $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 结肠腺瘤临床病理特征与腺瘤发生率 657例结肠腺瘤病例临床、内镜、病理资料如表1, 其中149例经

表 2 Logistic回归自变量和因变量赋值说明

变量	赋值
X1: 性别	女 = 0, 男 = 1
X2: 年龄	<40岁 = 0, 40–59岁 = 1, ≥60岁 = 2
X3: 息肉直径	≤0.5 cm = 0, 0.6–1.0 cm = 1, 1.1–2.0 cm = 2, >2.0 cm = 3
X4: 蒂部形态	无蒂 = 0, 亚蒂 = 1, 有蒂 = 2
X5: 生长部位	右半结肠 = 0, 左半结肠 = 1
X6: 息肉数目	单发 = 0, 多发 = 1
X7: 病理类型	管状腺瘤 = 0, 绒毛状腺瘤 = 1, 绒毛管状腺瘤 = 2
Y1: 有无上皮内瘤变	无上皮内瘤变 = 0, 有上皮内瘤变 = 1
Y2: 发生上皮内瘤变程度	低级别上皮内瘤变 = 0, 高级别上皮内瘤变 = 1

表 3 结直肠腺瘤发生上皮内瘤变多因素Logistic回归分析

因素	回归系数	标准误	Wals	P值	OR值	95%CI
年龄	0.796	0.239	11.057	0.001	2.217	1.387–3.544
病理类型	0.944	0.163	33.394	0.000	2.571	1.866–3.541
大小	0.324	0.168	3.733	0.053	1.382	0.995–1.92
蒂部	1.296	0.161	64.445	0.000	3.654	2.663–5.015
常量	-4.384	0.437	100.584	0.000	0.012	

表 4 结直肠腺瘤发生上皮内瘤变程度多因素Logistic回归分析

因素	回归系数	标准误	Wals	P值	OR值	95%CI
性别	1.036	0.471	4.837	0.028	2.817	1.119–7.089
年龄	0.853	0.391	4.755	0.029	2.347	1.09–5.055
大小	1.023	0.213	23.044	0.000	2.782	1.832–4.225
常量	-2.939	0.810	13.169	0.000	0.053	

病理证实发生了上皮内瘤变(腺瘤上皮内瘤变发生率为22.68%), 其中发生高级别上皮内瘤变者84例(腺瘤高级别上皮内瘤变发生率为12.78%)。管状、绒毛状、绒毛管状腺瘤平均直径为: 5.37 mm±4.89 mm, 11.34 mm±10.52 mm, 14.52 mm±10.58 mm。无上皮内瘤变组、低级别及高级别上皮内瘤变组腺瘤平均直径分别为: 4.58 mm±4.80 mm, 8.58 mm±8.21 mm, 13.76 mm±12.54 mm。

比较无上皮内瘤变与伴有上皮内瘤变组, 各年龄层、不同直径息肉组间、不同蒂部、三种病理类型(管状、绒毛状、绒毛管状腺瘤)的腺瘤上皮内瘤变发生率 χ^2 检验提示有统计学差异($P<0.05$), 结直肠腺瘤上皮内瘤变发生率在性别、左右半结肠、息肉发生数量之间无显著差异(表1)。

比较低级别上皮内瘤变与高级别上皮内瘤变组, 各年龄层、不同直径息肉组、不同病理类型(管状、绒毛状、绒毛管状腺瘤)的结直肠腺瘤恶变程度经 χ^2

检验有统计学差异($P<0.05$), 但在男女、有无蒂部及蒂部形态、部位、单发多发组间无显著差异(表1)。

2.2 结直肠腺瘤上皮内瘤变危险因素分析 多因素Logistic回归分析(赋值说明如表2)显示年龄、息肉病理类型、直径、有无蒂部及蒂部形态是结直肠腺瘤发生上皮内瘤变的危险因素(表3), 可纳入Logistic回归方程: $\text{logit } P = -4.384 + 0.796X_2(\text{年龄}) + 0.324X_3(\text{息肉直径}) + 1.296X_4(\text{蒂部形态}) + 0.944X_7(\text{病理类型})$ 。

2.3 结直肠腺瘤高级别内瘤变危险因素分析 多因素Logistic回归分析(赋值说明如表2)显示性别、年龄、息肉大小是腺瘤性息肉发生高级别上皮内瘤变的危险因素(表4), 可纳入Logistic回归方程: $\text{logit } P = -2.939 + 1.036X_1(\text{性别}) + 0.853X_2(\text{年龄}) + 1.023X_3(\text{息肉直径})$ 。

2.4 结直肠腺瘤患者代谢相关指标及肿瘤标志物 657例结直肠腺瘤患者血脂、尿酸(uric acid, URIC)、CEA水平如表5, 经3组间数据方差齐检验低级别及高级别

表 5 结直肠腺瘤患者血浆TC、TG、HDL-C、LDL-C、URIC、CEA水平比较 (mean ± SD)

分组	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	URIC (μmol/L)	CEA (μg/L)
无上皮内瘤变	508	3.81 ± 0.81	0.95 ± 0.61	1.26 ± 0.26	2.01 ± 0.64	300.71 ± 59.10	2.55 ± 1.38
低级别上皮内瘤变	65	4.35 ± 0.95	1.46 ± 1.09	1.32 ± 0.26	2.34 ± 0.77	340.26 ± 75.36	2.50 ± 1.57
高级别上皮内瘤变	84	4.72 ± 0.76 ^a	1.52 ± 0.76 ^a	1.34 ± 0.26	2.71 ± 0.85 ^a	363.76 ± 118.11 ^a	2.60 ± 1.51

^a $P < 0.05$ vs 低级别上皮内瘤变组. TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白; LDL-C: 低密度脂蛋白; URIC: 尿酸; CEA: 癌胚抗原.

上皮内瘤变组总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)水平均显著高于无上皮瘤变组($P < 0.05$). 高级别上皮瘤变组低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、URIC均与无上皮内瘤变组有显著差异($P < 0.05$). 而3组之间高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、CEA水平无显著差异.

3 讨论

随着内镜技术的发展, 结直肠息肉的检出率大幅提高, 约50%-76%为腺瘤性息肉^[7,8], 其中约有1/5的腺瘤性息肉可发展为结直肠腺癌. 根据Morson^[2]提出的结肠息肉-腺瘤-腺癌的演变学说理论, 腺瘤性息肉从发生至癌变的过程约10年左右, 但已上皮内瘤变的腺瘤发展为腺癌的时间约为1-3年. 因此及时发现上皮内瘤变可有效降低结直肠腺癌的发生率, 提高患者生活质量.

本研究657例患者中, 男女患者比例约为3.15:1, 结直肠腺瘤上皮内瘤变发生率及瘤变程度两者之间无统计学差异. 对腺瘤上皮内瘤变程度进行Logistic回归分析发现男性是结直肠腺瘤发生高级别上皮内瘤变的危险因素(OR = 2.817, 95%CI: 1.119-7.089, $P < 0.05$), Fort Gasia等^[9]研究认为这与男性抽烟、饮酒比例高于女性有关. 年龄是结直肠腺瘤恶变的危险因素, 这一观点与Siegel等^[10]的观点相互印证, 年龄在多项研究中^[11-13]也被证实为结直肠癌明确的危险因素. 本研究进一步证明随着结直肠腺瘤患者年龄增高, 发生上皮内瘤变可能性增大(OR = 2.217, 95%CI: 1.387-3.544, $P < 0.001$), 同时发生高级别上皮内瘤变可能性亦显著提高(OR = 2.347, 95%CI: 1.09-5.055, $P < 0.05$). 值得注意的是本研究中统计结果显示40岁以上结直肠腺瘤患者中上皮内瘤变发生率高达23.25%, 这与我国成人结直肠癌发生年龄基本一致, 进一步证实目前我国的专家共识^[14]呼吁将结直肠癌的筛查年龄提前至40岁是非常必要之举.

3组腺瘤中, 无上皮内瘤变的腺瘤直径多<1 cm, 而高级别瘤变腺瘤常>1 cm, 部分>2 cm. 多因素回归分析结果显示腺瘤发生上皮内瘤变与瘤体体积相关, 直

径>1 cm者相比<1 cm者更易发生恶变, 且发生高级别上皮内瘤风险更高(OR = 2.782, 95%CI: 1.832-4.225, $P < 0.001$), 与Kim等^[15]及Ahlawat等^[16]研究结果一致. 同时, 息肉带蒂是结直肠腺瘤发生上皮内瘤变的危险因素(OR = 3.654, 95%CI: 2.663-5.015, $P < 0.001$), 其中有蒂腺瘤2/3以上发生了上皮内瘤变, 考虑有蒂腺瘤病理类型常为绒毛状或绒毛-管状, 且体积偏大, 因此上皮内瘤变发生率. 管状腺瘤是最常见的腺瘤类型, 在本研究中发生率达70.17%, 与既往研究^[17]相近. 绒毛状腺瘤及绒毛管状腺瘤平均体积大于管状腺瘤, 发生上皮内瘤变比例明显高于管状腺瘤, 其中绒毛管状腺瘤上皮内瘤变率高达59.4%, 考虑与腺瘤体积大小及绒毛组织成分含量相关. Toll等^[18]研究证实绒毛组织越多, 腺瘤越易发生恶变. 含有绒毛组织的腺瘤已被视为进展期腺瘤^[19], 但发生机制仍需进一步研究.

内镜下检出结直肠腺瘤多见于左半结肠, 占总数71.54%, 与既往报道相近^[7,18], 因此电子肠镜检查时应重点关注左半结肠, 但本研究显示腺瘤发生上皮内瘤变及恶变程度在左右半结肠分布无显著差异.

多项研究证实结直肠腺瘤发生、发展及恶变与代谢因素相关^[19,20]. 本研究结果发现已发生上皮内瘤变结肠腺瘤患者TC及TG水平较高, 与既往国内外研究一致^[21,22]. 血浆TC及TG增高可能促进结肠腺瘤恶变, 考虑可能与高脂饮食有关. Fang等^[23]研究认为高脂饮食促进胆汁分泌, 在肠道菌群的作用下诱导肠道上皮细胞及腺瘤细胞异常增殖从而促进结肠腺瘤的发生发展. 本研究中高级别上皮内瘤变组LDL-C、URIC水平均显著高于无上皮内瘤变组. LDL-C增高可增加脂质的氧化从而促进肠上皮细胞异常增殖, Jung等^[24]认为高水平LDL-C可使进展期结肠腺瘤发生风险增加1.83倍(95%CI: 1.23-1.54). 研究结果中未显示HDL-C水平与结肠腺瘤发生上皮内瘤变间有相关性, 与Kim等^[22]研究一致, 但与其他研究^[25,26]存在差异, 因此关于HDL-C与结直肠腺瘤的相关性尚存在争论. 本研究显示高URIC血症可能增加结直肠腺瘤上皮内瘤变的发生, 已有研究^[27,28]认为高水平URIC可能参与肿瘤的发生.

本研究中, 3组腺瘤中, CEA无统计学差异, 提示血清CEA对于反映在结肠腺瘤发生上皮内瘤变敏感性低, 对疾病进展的指示性不强. CEA常用于大肠癌的病情发展监测及预后评估, 但其受敏感性限制对肠道肿瘤的早期诊断作用不突出.

总之, 对于息肉发生在左半结肠、年龄在40岁以上(尤其是60岁以上)患者, 如果息肉直径>1 cm、带蒂, 需我们在进行内镜检查及治疗时给予更多的重视, 避免漏诊可能发生的癌前病变, 应尽可能完整的切除息肉并进行病理检查, 同时需监测患者血脂、URIC等指标的情况, 建议患者合理膳食, 降低血脂、URIC等, 以期能尽早阻断腺瘤的发生途径, 降低结肠癌的发生率.

文章亮点

实验背景

结直肠腺瘤是最常见的结肠息肉, 容易恶变. 目前认为结直肠腺瘤主要通过发生上皮内瘤变逐渐发展为腺癌, 因此上皮内瘤变被视为结直肠癌重要的癌前病变.

实验动机

及时发现可能发生上皮内瘤变的高危腺瘤性息肉的患者, 并进行积极治疗可有效预防结直肠腺瘤癌变的发生.

实验目标

分析结直肠腺瘤临床、内镜及病理组织学特点, 总结结直肠腺瘤发生上皮内瘤变的相关危险因素.

实验方法

本研究回顾分析657例结直肠腺瘤患者的相关临床资料, 总结腺瘤性息肉上皮内瘤变患者的临床特征.

实验结果

结直肠腺瘤多发生于左半结肠, 年龄、息肉直径、蒂的长度、病理类型是腺瘤上皮内瘤变的危险因素, 性别、年龄、息肉大小是腺瘤高级别内瘤变的危险因素. 低级别及高级别上皮内瘤变组总胆固醇、甘油三酯水平均显著高于无上皮内瘤变组. 高级别上皮瘤变组在低密度脂蛋白、尿酸均显著高于无上皮内瘤变组. 而三组之间高密度脂蛋白、癌胚抗原无明显差异.

实验结论

发现患者年龄>40岁或腺瘤直径>1 cm、有蒂及绒毛管状腺瘤更易发生上皮内瘤变, 男性、息肉直径、年龄是结直肠腺瘤发生高级别上皮内瘤变的危险因素, 结直肠腺瘤发生上皮内瘤变可能与血脂、尿酸水平有关.

展望前景

此研究对提高腺瘤上皮内瘤变的检出水平, 防治结肠癌有一定临床价值.

4 参考文献

- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 252-271 [PMID: 24890451 DOI: 10.3322/caac.21235]
- Morson BC. Genesis of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol* 1976; 5: 505-525 [PMID: 1022372]
- Tomita S, Yamauchi M, Ichikawa K, Mitomi H, Fujimori T. The brand new trend of colorectal carcinoma pathology. *Nihon Rinsho* 2014; 72: 63-70 [PMID: 24597350]
- Zavoral M, Suchanek S, Majek O, Fric P, Minarikova P, Minarik M, Seifert B, Dusek L. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3825-3834 [PMID: 24744575 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3825]
- Tsang AH, Cheng KH, Wong AS, Ng SS, Ma BB, Chan CM, Tsui NB, Chan LW, Yung BY, Wong SC. Current and future molecular diagnostics in colorectal cancer and colorectal adenoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3847-3857 [PMID: 24744577 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3847]
- Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, Smith RA, Lieberman DA, Burt RW, Levin TR, Bond JH, Brooks D, Byers T, Hyman N, Kirk L, Thorson A, Simmang C, Johnson D, Rex DK. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 143-159; quiz 184-185 [PMID: 16737947 DOI: 10.3322/canjclin.56.3.143]
- 何洁瑶, 胡以恒, 胡梦成, 洪嘉雯, 张军. 结肠息肉临床病理特点分析313例. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 957-961 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i6.957]
- Khder SA, Trifan A, Danciu M, Stanciu C. Colorectal polyps: clinical, endoscopic, and histopathologic features. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2008; 112: 59-65 [PMID: 18677904]
- Fort Gasia M, Ghosh S, Iacucci M. Colorectal polyps in ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2015; 61: 215-222 [PMID: 26446684]
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- Cai QC, Yu ED, Xiao Y, Bai WY, Chen X, He LP, Yang YX, Zhou PH, Jiang XL, Xu HM, Fan H, Ge ZZ, Lv NH, Huang ZG, Li YM, Ma SR, Chen J, Li YQ, Xu JM, Xiang P, Yang L, Lin FL, Li ZS. Derivation and validation of a prediction rule for estimating advanced colorectal neoplasm risk in average-risk Chinese. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 584-593 [PMID: 22328705 DOI: 10.1093/aje/kwr337]
- Yeoh KG, Ho KY, Chiu HM, Zhu F, Ching JY, Wu DC, Matsuda T, Byeon JS, Lee SK, Goh KL, Sollano J, Rerknimitr R, Leong R, Tsoi K, Lin JT, Sung JJ; Asia-Pacific Working Group on Colorectal Cancer. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Gut* 2011; 60: 1236-1241 [PMID: 21402615 DOI: 10.1136/gut.2010.221168]
- Wong MC, Lam TY, Tsoi KK, Hirai HW, Chan VC, Ching JY, Chan FK, Sung JJ. A validated tool to predict colorectal neoplasia and inform screening choice for asymptomatic subjects. *Gut* 2014; 63: 1130-1136 [PMID: 24045331 DOI: 10.1136/gut.2013.281136]

- 10.1136/gutjnl-2013-305639]
- 14 Cancer TCOC, CACA. 中国结直肠癌住院病例临床病理特点及变化趋势—18家医院31246例初步分析. 天津: 第十三届中国科协年会第18分会场-癌症流行病学趋势和防控策略研讨会, 2011: 9
- 15 Kim TO. Optimal Colonoscopy Surveillance Interval after Polypectomy. *Clin Endosc* 2016; 49: 359-363 [PMID: 27484812 DOI: 10.5946/ce.2016.080]
- 16 Ahlawat SK, Gupta N, Benjamin SB, Al-Kawas FH. Large colorectal polyps: endoscopic management and rate of malignancy: does size matter? *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 347-354 [PMID: 20871408 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181f3a2e0]
- 17 Siripongpreeda B, Mahidol C, Dusitanond N, Sriprayoon T, Muyphuag B, Sricharunrat T, Teerayatanakul N, Chaiwong W, Worasawate W, Sattayarungsee P, Sangthongdee J, Prarom J, Sornsamdang G, Soonklang K, Wittayasak K, Auewarakul CU. High prevalence of advanced colorectal neoplasia in the Thai population: a prospective screening colonoscopy of 1,404 cases. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 101 [PMID: 27553627 DOI: 10.1186/s12876-016-0526-0]
- 18 Toll AD, Fabius D, Hyslop T, Pequignot E, DiMarino AJ, Infantolino A, Palazzo JP. Prognostic significance of high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Colorectal Dis* 2011; 13: 370-373 [PMID: 20718835 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02385.x]
- 19 Sung JJ, Ng SC, Chan FK, Chiu HM, Kim HS, Matsuda T, Ng SS, Lau JY, Zheng S, Adler S, Reddy N, Yeoh KG, Tsoi KK, Ching JY, Kuipers EJ, Rabeneck L, Young GP, Steele RJ, Lieberman D, Goh KL; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015; 64: 121-132 [PMID: 24647008 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306503]
- 20 Yusof AS, Isa ZM, Shah SA. Dietary patterns and risk of colorectal cancer: a systematic review of cohort studies (2000-2011). *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 4713-4717 [PMID: 23167408 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.9.4713]
- 21 江建华, 高川, 何志刚, 冯永航, 马敏俊, 蒋静, 邵江莹. 血脂及载脂蛋白与大肠腺瘤的相关性研究. *北京医学* 2013; 121-123 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2013.02.030]
- 22 Kim BC, Shin A, Hong CW, Sohn DK, Han KS, Ryu KH, Park BJ, Nam JH, Park JW, Chang HJ, Choi HS, Kim J, Oh JH. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 727-735 [PMID: 22450737 DOI: 10.1007/s10552-012-9942-9]
- 23 Fang C, Dean J, Smith JW. A novel variant of ileal bile acid binding protein is up-regulated through nuclear factor-kappaB activation in colorectal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2007; 67: 9039-9046 [PMID: 17909007 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3690]
- 24 Jung YS, Ryu S, Chang Y, Yun KE, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Choi K, Park DI. Associations Between Parameters of Glucose and Lipid Metabolism and Risk of Colorectal Neoplasm. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2996-3004 [PMID: 25986527 DOI: 10.1007/s10620-015-3713-x]
- 25 Liu CS, Hsu HS, Li CI, Jan CI, Li TC, Lin WY, Lin T, Chen YC, Lee CC, Lin CC. Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 51 [PMID: 20507579 DOI: 10.1186/1471-230X-10-51]
- 26 Coppola JA, Shrubsole MJ, Cai Q, Smalley WE, Dai Q, Ness RM, Fazio S, Zheng W, Murff HJ. Plasma lipid levels and colorectal adenoma risk. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 635-643 [PMID: 25761410 DOI: 10.1007/s10552-015-0555-y]
- 27 Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21: 18-26 [PMID: 24359983 DOI: 10.1053/j.ackd.2013.07.001]
- 28 Kim HJ, Kim JE, Jung JH, Kim ER, Hong SN, Chang DK, Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, Kim YH. Uric Acid Is a Risk Indicator for Metabolic Syndrome-related Colorectal Adenoma: Results in a Korean Population Receiving Screening Colonoscopy. *Korean J Gastroenterol* 2015; 66: 202-208 [PMID: 26493505 DOI: 10.4166/kjg.2015.66.4.202]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



妊娠期间行ERCP诊治的进展

冯 琴, 程晓英, 刘 展

冯琴, 程晓英, 刘展, 湖南师范大学第一附属医院 湖南省长沙市 410000

冯琴, 研究生, 主要从事消化内科方面的研究.

基金项目: 湖南省2014年科技创新项目投资计划.

作者贡献分布: 本文综述大部分由冯琴独立完成; 小部分由程晓英协助完成; 刘展审稿.

通讯作者: 刘展, 教授, 主任医师, 410000, 湖南省长沙市芙蓉区解放西路61号, 湖南师范大学第一附属医院消化内科. liuzhan2004@126.com
电话: 0731-83928069

收稿日期: 2017-12-09

修回日期: 2017-12-27

接受日期: 2018-01-06

在线出版日期: 2018-02-08

Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy for disease diagnosis and treatment

Qin Feng, Xiao-Ying Cheng, Zhan Liu

Qin Feng, Xiao-Ying Cheng, Zhan Liu, Department of Gastroenterology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410000, Hunan Province, China

Supported by: 2014 Scientific and Technological Innovation Project Investment Plan of Hunan Province.

Correspondence to: Zhan Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hunan Provincial People's Hospital, 61 Jiefang West Road, Furong District, Changsha 410000, Hunan Province, China. liuzhan2004@126.com

Received: 2017-12-09

Revised: 2017-12-27

Accepted: 2018-01-06

Published online: 2018-02-08

Abstract

At present, endoscopic retrograde cholangiopan-

creatography (ERCP) is one of the most commonly used methods for diagnosis and treatment of biliopancreatic diseases. However, over the years, ERCP has been avoided in pregnancy given the concerns regarding the adverse effects, such as the safety of sedative drugs, the impact of radiation on the developing fetus, and the complications of ERCP. However, years of research has shown that it is safe and effective to perform ERCP during pregnancy, and the postponement or rejection of ERCP in pregnant women may lead to a higher risk for mother and fetus, especially when the indication is unequivocal (e.g., cholangitis, biliary pancreatitis, and symptomatic choledocholithiasis). This article gives an overview of the safety of ERCP during pregnancy for disease diagnosis and treatment.

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

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Pregnancy; Cholelithiasis; Radiation exposure

Feng Q, Cheng XY, Liu Z. Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy for disease diagnosis and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(4): 250-255
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/250.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i4.250>

摘要

目前经内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是诊治胆胰疾病最常用的方法之一. 但多年来, 人们尽可能地避免在妊娠期间行ERCP检查和治疗, 主要是考虑到一些不利的因素, 包括使用麻醉药物的安全性、辐射对发育中胎儿的影响、行ERCP治疗时机的选择、ERCP术后并发症等的担忧. 但是, 多年来的研究已经证明妊娠期间行ERCP治疗是安全有效的, 特别是当适应证明确时, 即胆管炎、胆源性胰腺炎和有症状的胆总

管结石, 孕妇推迟或拒绝行ERCP诊治可能会给母亲和胎儿带来更高的风险. 本文就妊娠期间行ERCP诊治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: 经内镜逆行性胰胆管造影; 妊娠; 胆石症; 辐射暴露

核心提要: 多年来在我国, 人们都尽量避免在妊娠期间行经内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术, 但适应证明显时, 特别是胆管炎、胆源性胰腺炎和有症状的胆总管结石, 尽早的行ERCP治疗会给孕妇和胎儿带来更好的预后和更高的生存率. 本文就妊娠期间行ERCP诊疗的进展作一综述.

冯琴, 程晓英, 刘展. 妊娠期间行ERCP诊治的进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(4): 250-255 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/250.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.250>

0 引言

妊娠期间胰胆管疾病的发生率并不多见, 妊娠期间胆结石的发病率估计在4.5%-12%之间^[1]. 妊娠期间, 雌激素引起胆固醇和黄体酮分泌的增加, 导致胆汁酸分泌减少和胆囊排空延迟. 同时疏水性胆汁酸的生成相对过量(鹅脱氧胆酸盐), 降低了胆汁溶解胆固醇的能力^[2]. 胆囊运动减少和胆固醇在胆汁中分解, 这容易导致胆石症的发生. 妊娠期间, 胆总管结石是一个严重的问题, 可能导致胆管炎, 胆源性胰腺炎或两者兼而有之, 对母亲和胎儿都有潜在的生命威胁. ERCP和乳头括约肌切开术被认为是有效的治疗方法, 与胆囊切除术相结合或作为他的替代方案^[3]. 妊娠期间行ERCP诊疗的风险主要包括麻醉的风险、辐射对胎儿影响的风险、与变化的母体解剖结构有关的技术困难、行ERCP治疗时机的选择、ERCP术后相关并发症. 现从ERCP的适应证及潜在风险的角度对妊娠期间行ERCP诊疗的进展作一概述.

1 ERCP: 患者的选择和适应证

一项回顾性研究显示, 在妊娠期间对于胆结石相关的胆道疾病, 行保守治疗相比于胆囊切除术和/或ERCP治疗, 有更高的胆道症状复发率、急诊就诊率和更多的住院次数. 在行保守治疗的患者中, 与胆道症状相关的早期引产的比例达到了14%, 剖腹产的比例达到了35%, 这明显高于那些行积极干预治疗的患者. 这项研究的资料表明, 内镜和手术治疗妊娠期间胆石症相关的并发症是安全有效的, 且优于保守治疗^[4].

目前, ERCP作为在妊娠过程中治疗胆石症的一种基本治疗方法, 许多研究已经证实在妊娠期间进行

ERCP是安全的^[5-10]. 但只有在治疗指征特别明确时, 妊娠期间才能行ERCP治疗性干预, 通常的适应证是胆源性胰腺炎、有症状的胆总管结石和胆管炎. 这些疾病如果不行早期治疗, 可能会导致胎儿的死亡. 行ERCP治疗时应尽可能在孕中期进行, 术前向产科医生咨询胎龄, 术中需产科医生监测胎儿心率和子宫收缩, 手术需经验丰富的内镜医师来操作. 胎盘早剥、临产、胎膜破裂和无法控制的子痫是行内镜治疗的禁忌^[11].

2 麻醉的风险和药物的选择

在妊娠期间, 麻醉的风险主要是麻醉药物的致畸作用. 美国食品和药物管理局列出了五类可以在妊娠期间安全使用的药物. 其中A类药物并不用于内镜检查, 对于内镜手术, 推荐使用B类和C类药物^[11]. 有研究^[12]已经证实了哌替啶(B类)是没有致畸作用的, 且比吗啡(C类)更快地通过胎儿的血脑屏障. 哌替啶(B类)在给药后有可能出现持续1 h以上的胎儿心律失常的风险, 但这并不表示会出现胎儿窘迫^[13]. 芬太尼(C类)比哌替啶起效更快, 患者的恢复时间更短. 他没有致畸性, 但在大鼠实验中会杀灭胚胎^[14]. 虽然在行内镜检查时, 芬太尼低剂量给药对人类来说通常是安全的, 但对于妊娠妇女哌替啶优于芬太尼. 虽然纳洛酮(B类)也没有致畸性, 但是他禁止在妊娠期使用, 因为他会产生鸦片样的戒断症状^[9].

地西泮(D类-苯二氮卓类)不宜用于妊娠妇女的镇静. 在妊娠期间持续使用安定与胎儿腭裂有关, 在孕晚期使用会出现神经行为障碍^[11]. 咪达唑仑(D类)并没有发现有致畸性, 他是当单独使用哌替啶镇静作用不够时, 优选的苯二氮卓类药物^[9]. 但应尽可能避免在怀孕前3 mo时使用咪达唑仑.

根据美国麻醉医师协会和美国妇产科学院的联合声明, 目前在任何胎龄使用标准浓度的麻醉剂, 已被证明在人类中是没有任何致畸作用的^[11].

3 辐射暴露的风险和减少的策略

辐射风险包括胎儿死亡、发育迟缓(特别是在器官形成期和容易致畸期), 在神经元发育和神经发育期间, 辐射暴露超过0.001 Gy时可能与小头畸形、智力低下、儿童癌症有关. 对于胎儿的最大允许辐射剂量是0.005 Gy^[15]. 对辐射暴露风险的担忧, 成为大多数孕妇拒绝行ERCP治疗的理由.

美国妇产科医师学会在2016年的影像诊断指南中写道: 当辐射量<50 mGy时, 没有出现胎儿畸形、生长限制或流产风险的报道, 影像诊断所使用的辐射量范围低于这个数值^[16]. 事实上, 在一项涉及17例孕妇行ERCP的研究中, ERCP的透视时间是14 s(范围1-48 s), 估

计胎儿辐射暴露量为0.40 mGy(范围0.01-1.8 mGy). 这说明透视时间和辐射暴露量是有关联的, 但单个透视时间的暴露量范围很大^[8]. 在另一项研究中, 估计胎儿辐射量为1.02-5.77 mGy(0.00102-0.00577 Gy)^[17]. 国际辐射防护委员会(ICRP)建议在辐射剂量超过0.01Gy时监测胎儿的辐射量^[18], 临床实践的研究估计由ERCP引起的胎儿辐射量<0.1-5.77 mGy(0.0001-0.006 Gy). 尽管测量显示胎儿吸收剂量的最低值, 明显低于国际放射防护委员会辐射临界值, 但方法论也证实在手术过程中细微的变化包括透视的发生率, 患者的位置, 胎儿方向和内镜医师的经验可以对吸收的最终剂量有显著影响^[19].

胎儿辐射暴露的风险也取决于孕龄. 根据原子弹爆炸幸存者的数据, 在妊娠8-15 wk辐射暴露时, 对中枢神经系统的风险是最大的. 有人建议说这种不利影响的最小剂量可能是60-310 mGy, 但是导致严重智力残疾的最低记录剂量是610 mGy. 16 wk后, 导致智力残疾的风险就很低了^[16]. 我们行ERCP治疗的时间大多选择孕中期或孕晚期, 避开了容易导致畸形的孕早期, 虽然对导致儿童癌症的辐射剂量是未知的, 但导致胎儿畸形的剂量大约是10 Gy. 我们一般行ERCP治疗时对胎儿的平均剂量为310 mGy, 这数值远远小于我们所担心的致畸的剂量^[17].

羊水是胎儿电流的可能导体. 因此, 子宫不应该在接地垫层和电气导管之间. 接地垫应放置在较高的胸壁后方(而不是臀部). 双极电灼应该是首选, 以尽量减少这种风险, 用于括约肌切开术和止血的电烙术是相对安全的. 胎儿的辐射暴露取决于多种因素, 包括患者体型、胎龄和透视技术, 在手术时间的延长或复杂的情况下, 辐射量可能超过10 mSv. 最常见的做法是在孕妇的骨盆和下腹部放置铅围裙, 从外部屏蔽辐射对胎儿的影响. 然而, 大部分胎儿所受到的辐射剂量是由分散在孕妇体内的辐射所产生的, 因此, 减少辐射相关风险的最有效的方法是限制透视时间和整体辐射暴露^[20]. 目前的指南建议对孕妇行ERCP治疗的过程中应使用最小的辐射照射量, 并指出, 为了胎儿的安全, 平均透视时间应为3.2 min, 平均胎儿辐射剂量为310 mrad^[17].

鉴于对妊娠期间ERCP治疗相关辐射风险研究的文献资料有限, 因此, 妊娠期间行无X射线透视的ERCP治疗已成为替代的方案, 目的是为了降低对胎儿的潜在风险. 在Tarnasky等^[21]的报道中, 进行了无X射线透视的ERCP治疗, 由内镜师控制内镜使用导丝直接实现深插管, 在内镜下导丝被轻轻地推进, 大概深入胆管内10-15 cm时, 固定导丝, 将导管推进到胆管中, 抽吸出胆汁确认导管在胆管中. 胆道括约肌的切口尽可能的大是为了确保足够的引流, 将括约肌切开器换成8 mm的气囊, 并通过用充气的气囊重复扫动导管来提取结石, 直

到没有结石为止. ERCP期间直接进行导丝插管创伤是极小的, 并且不需要荧光透视便能深入导管通路, 免于辐射对孕妇和胎儿的影响.

在Yang等^[22]的研究中, 对24例急性胆源性胰腺炎的孕妇成功进行了不使用X射线透视的急诊ERCP和鼻内胆管引流, 术后患者腹痛症状缓解或消失, 血清淀粉酶, 总胆红素, 直接胆红素水平在1 wk内(平均5.8 d)恢复正常. 没有一个患者死亡, 也没有需要手术干预的, 所有的婴儿都没有发育问题或畸形, 所有孕妇均未发生ERCP相关并发症.

在一项回顾性研究中^[23], 评估了22例孕妇使用无放射线透视的ERCP与内镜下胆道括约肌切开术加乳头球囊扩张术治疗胆总管结石的疗效, 所有患者均成功胆管插管, 其中18例患者通过内镜下乳头球囊扩张术球囊的清扫成功地取出胆总管结石. 有两例轻微的术后胰腺炎发生, 所有患者在随访的6 mo里均没有胆总管结石的复发及胆管炎的发生.

在一些研究中^[24,25]提出, 在行ERCP之前, 进行超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)可以帮助明确胆道解剖结构并确定结石的大小、数量以及位置. 如果预计不能完全移除胆道结石, 可以暂时放置胆道支架避免过度透视, 待分娩后再清除胆道结石.

在一些文献^[26-28]中也报道了ERCP可以在不使用透视的情况下进行导丝插管技术. 胆管插管可以通过胆汁抽吸或看见胆汁流出来确认导丝在胆管内, 通过胆道括约肌切开术和球囊清扫来清除胆结石, 通过实验室指标的逐渐正常、胆总管胆道镜或EUS来确认胆管结石有无清除干净. 妊娠期间, 无放射线透视的ERCP治疗有症状的胆总管结石是安全有效的, 可以缓解或消除患者的症状且预防妊娠期间胆源性胰腺炎的复发.

4 行ERCP治疗时机的选择

在妊娠期间行ERCP检查具有潜在风险, 因为胎儿对母体缺氧和低血压特别敏感, 这两种情况都会导致胎儿缺氧死亡, 如非必要应尽量避免内镜检查^[11]. 所以, 对于有胆石症的孕妇来说, 明确什么情况下行保守治疗, 什么情况下行ERCP治疗, 什么情况下行手术治疗至关重要. 在行ERCP治疗时, 也有对孕周选择的担忧. 在一项回顾性研究中^[29], 足月妊娠被定义为至少完成37 wk的妊娠, 孕早期对应第1周至第14周, 孕中期为第15周至第28周, 孕晚期为妊娠29 wk以后. 低体质量新生儿为小于2500 g. 在这项研究中发现孕早期行ERCP有较低的足月妊娠率(73%), 较高的早产率(20%)和较高的低体质量新生儿率(21%), 但是作者认为孕早期行ERCP治疗出现的高早产率和低体质量新生儿率与肝胆疾病有关, 而与行ERCP治疗无关. 因此, 他们建议应

尽可能早的进行干预治疗。

在Othman等^[4]的研究中发现, 对112例有胆石症的孕妇进行了回顾性研究, 其中68例孕妇行保守治疗, 44例孕妇行积极干预治疗[其中接受ERCP术有17例, 行腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)有31例]。17例接受ERCP的患者中有4例为孕早期, 7例为孕中期, 6例为孕晚期。这17例行ERCP的患者中, 11例为胆道梗阻, 4例为胆源性胰腺炎, 2例为复发胆绞痛。结果显示行ERCP治疗的患者中只有1例出现轻微的ERCP术后胰腺炎, 且经内科保守治疗几天后痊愈, 其余患者均未出现并发症。在接受LC治疗的31例患者中, 有8例在孕早期, 19例在孕中期, 4例在孕晚期的早期(29-31 wk)。其中急性胆囊炎12例, 胆源性胰腺炎13例, 反复复发胆绞痛4例, 胆管梗阻2例。结果显示行LC治疗的患者中只有10例有轻微的并发症, 其中包括8例术中胆汁溢出, 1例横结肠浆膜损伤, 1例术中胎心增加。所有患者术后均表现良好, 无任何进一步并发症。在该项研究中还发现, 对于妊娠期间有症状的胆石症患者, 行保守治疗相较于行ERCP治疗或行LC的患者来说, 有更高的剖腹产率、胆道症状复发率、急诊就诊次数和住院次数。在妊娠期间选择ERCP或LC是安全的。

在另一项回顾性研究中^[30], 有59例孕妇被诊断为复杂的胆石症, 其中13例孕妇处于孕早期, 25例处于孕中期, 21例为孕晚期。其中4例孕妇选择了行无放射线透视的ERCP术, 15例患者选择行LC(其中9例孕妇在孕中期, 1例孕妇在孕早期, 5例孕妇在孕晚期), 其余患者均行保守治疗。结果显示行保守治疗的患者有更低的足月妊娠率和更高的流产率、低体质量新生儿率。他们也建议对于有症状的胆石症患者在孕早期就需要进行干预治疗。

在一项大型回顾性队列研究中^[31], 总共包含约350例行ERCP的孕妇, 在该项研究中并没有以孕周作为参照, 而是以孕妇的年龄为参照, 结果显示与同年龄段的孕妇相比, 行ERCP的孕妇的孕产妇死亡率、胎儿窘迫发生率和胎儿死亡率没有差异。奇怪的是, 接受ERCP的孕妇的早产风险比全国平均水平还低。

对于是在妊娠期间行胆囊切除术, 还是推迟到分娩之后再行胆囊切除术存在争议。Dhupar等^[32]对39例孕妇进行了比较, 其中19例行LC, 20例行保守治疗。结果显示保守治疗组比LC组有更高的妊娠相关并发症发生率(36%)。在另一项回顾性研究中, Muench等^[33]对16例接受胆囊切除术的孕妇进行了回顾, 孕妇均没有死亡和与手术相关的发病率。一项前瞻性研究中^[34], 在122例有症状的胆石症的孕妇中, 56.5%的患者行保守治疗失败。在69例行LC的孕妇中(包含联合行ERCP治疗的患者), 没有任何胎儿畸形或死亡的报道, 只有2例有提及到小伤口的感染, 其余没有任何母亲的并发症。

所以, 对于妊娠期间有症状的胆石症患者, 行保守治疗或推迟到分娩后治疗对母亲和胎儿有更高的风险, 妊娠期间行LC是安全的。

在与LC相关的安全协议中建议应尽可能在孕中期进行LC, 但一些医生也将指征扩展到了孕早期和孕晚期。在Jelin等^[35]的决策分析模型中认为, 对于有症状的胆道疾病的孕妇来说, 无论是在孕早期还是孕晚期, LC都要优于保守治疗。一些小案例报告也显示了, 即使是在孕晚期, LC也可以安全地进行, 没有胎儿畸形的报道^[4]。

就目前的研究证据来说, 对于有症状的胆石症的孕妇, 行保守治疗有更高的早产率、流产率、胆道症状复发率和急诊就诊次数, 行ERCP或LC治疗要优于保守治疗, 且他们在妊娠期间进行是安全的。对于单纯的胆管结石引起的并发症可单独行ERCP治疗, 对于合并急性胆囊结石胆囊炎的患者可以ERCP联合LC进行治疗。目前关于孕周与ERCP风险的证据很少, 尤其是对于行ERCP最佳时间的选择。就目前仅有的证据而言, 无论是在孕早期、孕中期还是孕晚期, 行ERCP或LC治疗均未发现母亲和胎儿的严重的并发症。所以, 对于有绝对适应证的孕妇应早期行ERCP或LC干预治疗。但是无论是在孕早期、孕中期还是孕晚期, 胰管或胆管的病变应该根据紧急情况行个案评估程序, 行ERCP或LC干预治疗前均需同产科医生商量, 由产科医生进行术前评估风险与收益, 术中及术后监测胎心率及子宫收缩, 手术需经验丰富的内镜医师来操作。

5 ERCP的并发症

ERCP作为一项侵入性操作, 其不可避免的会出现一些术后并发症, 如术后胰腺炎、胆管炎、出血、穿孔等。在Tang等^[29]的研究中报告了65例孕妇接受了68次ERCP手术, 根据研究结果他们推荐使用无放射线ERCP且他在妊娠期间使用是安全的。然而, 与研究非孕妇人群相比, ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)的发生率较高, 达到了16%。但在该研究中出现的PEP全都是轻微的, 都没有出现全身和局部的并发症, 更重要的是, PEP并没有对怀孕相关的结果产生不利影响。我们认为该研究中PEP的发生率高于最近的回顾性研究(5.5%)和非孕妇人群PEP的发生率(2%-9%)的主要原因是: (1)在该研究中修改了PEP的诊断标准; (2)该研究中的纳入标准均是年轻女性, 这可能会增加PEP的风险。

在一项大型回顾性队列研究中^[31]发现, ERCP相关的穿孔、感染和出血并发症在两队列中都并不常见, 孕妇组发生PEP的概率为12%, 而非孕妇组为5%($P<0.001$), 妊娠是PEP发生的独立危险因素。这两组

患者的PEP发生率的差别如此大, 作者认为是因为医生不太可能在行ERCP期间给孕妇大量静脉输液或预防性使用非甾体类抗炎药物(这可能有致畸性), 这些措施都已经被证实可以预防PEP的。

在22个已经发表的对妊娠期妇女行无放射线ERCP的报告中^[36], 总共包含了180例患者, 只有2例出现了PEP(1.1%)。易患PEP的危险因素分为患者相关和程序相关两部分, 与患者相关的因素是我们无法改变的, 不幸的是在这180例患者中包含了两个与患者相关的PEP高危因素: 青年和女性。在Ersoz等^[23]的研究中, 对22例孕妇进行了无放射线的ERCP, 其中有2例出现了轻微的PEP(9%), 这个数值在非孕人群PEP发生率的范围内(1.6%-15.7%)。在Shelton等^[25]的研究中对21例孕妇进行了ERCP, 只有1例出现了PEP(5%)。

ERCP术后并发急性胰腺炎的很多因素与患者本身有关。除此之外与程序相关的高危因素包括造影剂的反复注射及造影剂渗透压过高。另外, 术后胆道感染与操作中胆道创伤及造影剂反应有一定的关系。在无X射线透视下进行ERCP, 杜绝了ERCP术后并发症的致敏因素之一, 有利于降低术后并发症的发生^[37]。

就目前的研究证据来说, 妊娠期间行ERCP出现的PEP均是轻微的, 未出现全身和局部的并发症, 行内科保守治疗均可以痊愈。内科保守治疗包括: (1)禁食及胃肠减压: 可减少食物对胃肠道的刺激, 减轻胃肠道的负担, 从而使胰腺组织分泌胰液减少, 减轻对胰腺组织的破坏; (2)补液及营养支持治疗, 在禁食的同时应早期常规给予充足的胃肠外营养, 满足胎儿生长营养需要及让胃肠和胰腺充分休息; (3)抗胰酶活性、抑制胃酸分泌: 生长抑素可抑制胰腺外分泌和内分泌功能, 改善胰腺生理功能。有文献报道了生长抑素治疗的妊娠合并急性胰腺炎的患者, 新生儿并未出现畸形和异常。H2受体拮抗剂或质子泵抑制剂既可间接抑制胰腺的分泌, 还可以预防应激性溃疡。蛋白酶抑制剂如乌司他丁、加贝酯能够广泛抑制与急性胰腺炎有关的酶的释放和活性, 还可以对溶酶体膜起稳定作用, 改善胰腺微循环, 减少急性胰腺炎并发症, 但这些药物均属FDA妊娠分级B级, 对胎儿的影响并不确定, 因此并不推荐常规使用; (4)止痛、解痉: 当腹痛明显时, 可使用维生素K1或维生素K3进行治疗。对于胆碱能受体拮抗剂, 如阿托品、山莨菪碱等, 由于可能会加重肠麻痹, 不建议使用; (5)预防感染: 对于轻型急性胰腺炎、胆总管无扩张、无胆囊炎的患者无需使用抗生素。对于坏死性重症急性胰腺炎的患者, 预防性使用抗生素可以降低感染发生率^[38]。总的来说, 在妊娠期间行ERCP治疗是安全的, ERCP仍是治疗孕妇胆石症相关并发症的首选治疗方法。

6 结论

根据现有的文献资料, 妊娠期间行ERCP治疗是可行的、安全的、有效的。但只有在治疗指征特别明确时, 妊娠期间才能行ERCP治疗性干预, 通常的适应证是胆源性胰腺炎、有症状的胆总管结石和胆管炎。手术需经验丰富的内镜医师来操作。如若合并胆囊结石胆囊炎, 可联合行腹腔镜胆囊切除术。应尽可能在孕中期进行ERCP治疗, 尽量避开孕早期, 孕早期的辐射暴露风险较大。根据美国麻醉医师协会和美国妇产科学院的联合声明, 行ERCP治疗时, 使用标准浓度的麻醉剂, 是没有致畸作用的。妊娠期间行ERCP治疗应尽量限制透视时间和减少辐射暴露量。目前的指南建议对孕妇行ERCP治疗平均透视时间应为3.2 min, 平均胎儿辐射剂量为310 mrad。可在孕妇的骨盆和下腹部放置铅围裙, 从外部屏蔽辐射对胎儿的影响。也可进行无放射线透视的ERCP治疗, 从而消除辐射的风险。

虽然目前的研究证明妊娠期间行ERCP治疗是安全的, 但大多数的研究都是回顾性研究, 证据具有局限性, 我们希望能有更大规模的多中心前瞻性研究的证据。

7 参考文献

- Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F, Cruz F. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology* 1993; 17: 1-4 [PMID: 8423030 DOI: 10.1002/hep.1840170102]
- Everson GT, McKinley C, Lawson M, Johnson M, Kern F Jr. Gallbladder function in the human female: effect of the ovulatory cycle, pregnancy, and contraceptive steroids. *Gastroenterology* 1982; 82: 711-719 [PMID: 7060890]
- Sungler P, Heinerman PM, Steiner H, Waclawiczek HW, Holzinger J, Mayer F, Heuberger A, Boeckl O. Laparoscopic cholecystectomy and interventional endoscopy for gallstone complications during pregnancy. *Surg Endosc* 2000; 14: 267-271 [PMID: 10741447 DOI: 10.1007/s004640000037]
- Othman MO, Stone E, Hashimi M, Parasher G. Conservative management of cholelithiasis and its complications in pregnancy is associated with recurrent symptoms and more emergency department visits. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 564-569 [PMID: 22732875 DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.475]
- Daas AY, Agha A, Pinkas H, Mamel J, Brady PG. ERCP in pregnancy: is it safe? *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2009; 5: 851-855 [PMID: 20567530 DOI: 10.1016/j.gie.2009.03.723]
- Cappell MS. Endoscopy in pregnancy: risks versus benefits. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 376-377 [PMID: 16265406 DOI: 10.1038/ncpgasthep0260]
- Duseja A, Jain P, Reddy CS, Sharma TR, Behera A, Dhiman RK, Chawla YK. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 352-353; author reply 353 [PMID: 15729268 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)02630-6]
- Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, Pajewski TN, Mullick T, Isin G, Agarwal S, Yeaton P. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 287-292 [PMID: 15278066 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)01679-7]
- Cappell MS. The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 123-179 [PMID: 12635415 DOI: 10.1016/S0889-8553(02)00137-1]

- 10 Gupta R, Tandan M, Lakhtakia S, Santosh D, Rao GV, Reddy DN. Safety of therapeutic ERCP in pregnancy - an Indian experience. *Indian J Gastroenterol* 2005; 24: 161-163 [PMID: 16204904]
- 11 ASGE Standard of Practice Committee, Shergill AK, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker GA, Evans JA, Early DS, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fukami N, Hwang JH, Jain R, Jue TL, Khan KM, Lightdale J, Pasha SF, Sharaf RN, Dominitz JA, Cash BD. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 18-24 [PMID: 22579258 DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.029]
- 12 Eltonsy S, Martin B, Ferreira E, Blais L. Systematic procedure for the classification of proven and potential teratogens for use in research. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016; 106: 285-297 [PMID: 26969841 DOI: 10.1002/bdra.23491]
- 13 Lucas MJ, Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, Sidawi JE, Ramin SM, Leveno KJ, Cunningham FG. A randomized trial of labor analgesia in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 970-975 [PMID: 11641687 DOI: 10.1067/mob.2001.117970]
- 14 Martin LV, Jurand A. The absence of teratogenic effects of some analgesics used in anaesthesia. Additional evidence from a mouse model. *Anaesthesia* 1992; 47: 473-476 [PMID: 1352090 DOI: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb02267.x]
- 15 Smith I, Gaidhane M, Goode A, Kahaleh M. Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy: Fluoroscopy time and fetal exposure, does it matter? *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 148-153 [PMID: 23596536 DOI: 10.4253/wjge.v5.i4.148]
- 16 American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 656 Summary: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 418 [PMID: 26942384 DOI: 10.1097/AOG.0000000000001309]
- 17 Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, Montes H, Roston AD, Slivka A, Ferrari AP, Lichtenstein DR, Van Dam J, Nawfel RD, Soetikno R, Carr-Locke DL. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 308-311 [PMID: 12591046 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07261.x]
- 18 Cordoliani YS. Pregnancy and medical radiation: to demystify and take the drama out of managing. *J Radiol* 2002; 83: 595-597 [PMID: 12063420]
- 19 Huda A, Garzón WJ, Filho GC, Vieira B, Kramer R, Xu XG, Gao Y, Khoury HJ. Evaluation of staff, patient and foetal radiation doses due to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) procedures in a pregnant patient. *Radiat Prot Dosimetry* 2016; 168: 401-407 [PMID: 26084305 DOI: 10.1093/rpd/ncv354]
- 20 Magno-Pereira V, Moutinho-Ribeiro P, Macedo G. Demystifying endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 219: 35-39 [PMID: 29040894 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.10.008]
- 21 Tarnasky PR, Simmons DC, Schwartz AG, Macurak RB, Edman CD. Safe delivery of bile duct stones during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2100-2101 [PMID: 14499796 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07658.x]
- 22 Yang J, Zhang X, Zhang X. Therapeutic efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography among pregnant women with severe acute biliary pancreatitis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 437-440 [PMID: 23452176 DOI: 10.1089/lap.2012.0497]
- 23 Ersoz G, Turan I, Tekin F, Ozutemiz O, Tekesin O. Nonradiation ERCP with endoscopic biliary sphincterotomy plus papillary balloon dilation for the treatment of choledocholithiasis during pregnancy. *Surg Endosc* 2016; 30: 222-228 [PMID: 25840897 DOI: 10.1007/s00464-015-4190-1]
- 24 Chong VH, Jalihal A. Endoscopic management of biliary disorders during pregnancy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 180-185 [PMID: 20382591]
- 25 Shelton J, Linder JD, Rivera-Alsina ME, Tarnasky PR. Commitment, confirmation, and clearance: new techniques for nonradiation ERCP during pregnancy (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 364-368 [PMID: 18226705 DOI: 10.1016/j.gie.2007.09.036]
- 26 Agcaoglu O, Ozcinar B, Gok AF, Yanar F, Yanar H, Ertekin C, Gunay K. ERCP without radiation during pregnancy in the minimal invasive world. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 1275-1278 [PMID: 23715923 DOI: 10.1007/s00404-013-2890-0]
- 27 Akcakaya A, Ozkan OV, Okan I, Kocaman O, Sahin M. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy without radiation. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3649-3652 [PMID: 19653343 DOI: 10.3748/wjg.15.3649]
- 28 Sharma SS, Maharshi S. Two stage endoscopic approach for management of choledocholithiasis during pregnancy. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 183-185 [PMID: 18568140]
- 29 Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, Armstrong L, Tang L, Sreenarasimhaiah J, Lara LF, Rockey DC. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 453-461 [PMID: 19136111 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.024]
- 30 İlhan M, İlhan G, Gök AFK, Günay K, Ertekin C. The course and outcomes of complicated gallstone disease in pregnancy: Experience of a tertiary center. *Turk J Obstet Gynecol* 2016; 13: 178-182 [PMID: 28913118 DOI: 10.4274/tjod.65475]
- 31 Inamdar S, Berzin TM, Sejal DV, Pleskow DK, Chuttani R, Sawhney MS, Trindade AJ. Pregnancy is a Risk Factor for Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in a National Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 107-114 [PMID: 25952311 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.175]
- 32 Dhupar R, Smaldone GM, Hamad GG. Is there a benefit to delaying cholecystectomy for symptomatic gallbladder disease during pregnancy? *Surg Endosc* 2010; 24: 108-112 [PMID: 19517178 DOI: 10.1007/s00464-009-0544-x]
- 33 Muench J, Albrink M, Serafini F, Rosemurgy A, Carey L, Murr MM. Delay in treatment of biliary disease during pregnancy increases morbidity and can be avoided with safe laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 2001; 67: 539-542; discussion 542-543 [PMID: 11409801]
- 34 Chiappetta Porras LT, Nápoli ED, Canullán CM, Quesada BM, Roff HE, Alvarez Rodríguez J, Oría AS. Minimally invasive management of acute biliary tract disease during pregnancy. *HPB Surg* 2009; 2009: 829020 [PMID: 19606252 DOI: 10.1155/2009/829020]
- 35 Jelin EB, Smink DS, Vernon AH, Brooks DC. Management of biliary tract disease during pregnancy: a decision analysis. *Surg Endosc* 2008; 22: 54-60 [PMID: 17713817 DOI: 10.1007/s00464-007-9220-1]
- 36 Wu W, Faigel DO, Sun G, Yang Y. Non-radiation endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of choledocholithiasis during pregnancy. *Dig Endosc* 2014; 26: 691-700 [PMID: 24861135 DOI: 10.1111/den.12307]
- 37 张玲, 张维, 陈必良. 无X线透视监测下 ERCP治疗妊娠期急性胆管炎并发胆总管结石28例临床观察. *陕西医学杂志* 2016; (2): 183-184
- 38 翟耀君, 韩曙光, 郭成成. 妊娠合并急性胰腺炎的诊治新进展. *中国临床研究* 2014; 27: 1550-1552

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



艾普拉唑四联疗法联合双歧杆菌在幽门螺杆菌补救方案中的疗效评价

金 雷, 李蜀豫, 代凤玲, 戴 萌, 徐维田

金雷, 李蜀豫, 代凤玲, 湖北省第三人民医院消化内科 湖北省武汉市 430000

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

金雷, 副主任医师, 主要从事幽门螺杆菌基础与临床、胆胰疾病内镜治疗等研究。

作者贡献分布: 金雷与李蜀豫对此文所作贡献均等; 课题设计与论文写作由金雷与李蜀豫完成; 病例选择与临床资料整理由金雷、李蜀豫、代凤玲、戴萌及徐维田完成; 数据分析由金雷完成。

通讯作者: 李蜀豫, 主任医师, 430000, 湖北省武汉市中山大道26号, 湖北省第三人民医院消化内科。lsyzsy@163.com
电话: 027-83743397

收稿日期: 2017-08-22

修回日期: 2017-09-11

接受日期: 2017-10-18

在线出版日期: 2018-02-08

Efficacy and safety of *Bifidobacterium* combined with ilaprazole-containing quadruple therapy in rescue eradication of *Helicobacter pylori*

Lei Jin, Shu-Yu Li, Feng-Lin Dai, Meng Dai, Wei-Tian Xu

Lei Jin, Shu-Yu Li, Feng-Lin Dai, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Meng Dai, Wei-Tian Xu, Department of Gastroenterology, Wuhan General Hospital of Chinese PLA, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Shu-Yu Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Hubei Province, 26 Zhongshan Avenue, Wuhan 430000, Hubei Province, China. lsyzsy@163.com

Received: 2017-08-22

Revised: 2017-09-11

Accepted: 2017-10-18

Published online: 2018-02-08

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy and safety of *Bifidobacterium* combined with ilaprazole-containing quadruple therapy in rescue eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

METHODS

Two hundred and eighty *H. pylori* infected patients who failed initial treatment were randomly divided into four groups: A-D. Group A was treated with ilaprazole, amoxicillin, furazolidone, and colloidal bismuth pectin for 14 d. Group B was simultaneously given *Bifidobacterium* for 14 d on the basis of the therapy in group A. Groups C and D were, respectively, given *Bifidobacterium* for 28 d before the same therapy in groups A and B. *H. pylori* eradication was assessed by C^{13} -urea breath test (C^{13} -UBT), and the incidence of adverse reactions was compared in the four groups at 4 wk after treatment.

RESULTS

In total, 251 patients completed the treatment and follow-up according to the experimental design. Intention-to-treat (ITT) analysis showed that the *H. pylori* eradication rates in groups A, B, C, and D were 62.85, 71.43, 75.71, and 77.14, respectively, and per-protocol (PP) analysis showed that the eradication rates in groups A, B, C, and D were 72.13, 79.36, 84.13, and 84.38, respectively. The eradication rates in groups B, C, and D were significantly higher than that in group A ($P < 0.05$), and the eradication rates in groups C

and D were significantly higher than that in group B ($P < 0.05$), while no statistically significant difference was found between groups C and D ($P > 0.05$). The completion rates in groups A, B, C, and D were 87.14 (61/70), 90.00 (63/70), 90.00 (63/70), and 91.43 (64/70), respectively. The completion rates in groups B, C, and D were significantly higher than that in group A ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the completion rates among group B, C, and D ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions in groups A, B, C, and D was 14.92, 10.61, 7.46, and 6.06, respectively. The incidence of adverse reactions in groups B, C, and D was significantly lower than that in group A ($P < 0.05$), and the incidence of adverse reactions in groups C and D was significantly lower than that in group B ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between groups C and D ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Bifidobacterium can effectively improve the rescue eradication rates of *H. pylori*, decrease the incidence of adverse reactions, and improve the compliance with treatment. The optimal strategy for rescue eradication is 28 d of *Bifidobacterium* before the ilaprazole-containing quadruple therapy.

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

Key Words: *Bifidobacterium*; *Helicobacter pylori*; Ilaprazole; Rescue eradication therapy

Jin L, Li SY, Dai FL, Dai M, Xu WT. Efficacy and safety of *Bifidobacterium* combined with ilaprazole-containing quadruple therapy in rescue eradication of *Helicobacter pylori*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(4): 256-262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/256.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i4.256>

摘要

目的

评价不同给药时机及疗程的双歧杆菌(*Bifidobacterium*)联合艾普拉唑(ilaprazole)四联疗法在根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)补救治疗方案中的有效性及安全性。

方法

280例*H. pylori*感染的初治失败患者随机分成4组。A组给予艾普拉唑、阿莫西林、呋喃唑酮、胶体果胶铋治疗14 d。B组在A组方案上联用双歧杆菌14 d。C、D组分别在A、B组方案前分别口服双歧杆菌28 d。所有患者治疗结束4 wk后行 C^{13} -尿素呼气试验(urea breath test, UBT)记录*H. pylori*根除率、不良反应发生率。

结果

251例完成治疗和随访。意向性治疗(intention-to-treat, ITT)分析A、B、C、D组*H. pylori*根除率依次为: 62.85、71.43、75.71、77.14; 符合方案集(per-protocol, PP)分析, 各组根除率依次为: 72.13、79.36、84.13、84.38。B、C、D组根除率显著高于A组($P < 0.05$); C、D组根除率显著高于B组($P < 0.05$); C、D组间根除率差异无统计学意义($P > 0.05$)。A、B、C、D组患者治疗完成率分别为: 87.14(61/70)、90.00(63/70)、90.00(63/70)、91.43(64/70)。B、C、D组治疗完成率显著高于A组($P < 0.05$); D组治疗完成率略高于B、C组, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。A、B、C、D组患者不良反应发生率分别为: 14.92、10.61、7.46、6.06。B、C、D组不良反应发生率显著低于A组($P < 0.05$), C、D组不良反应发生率显著低于B组($P < 0.05$); C、D组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

双歧杆菌能有效提高补救治疗方案的*H. pylori*根除率, 减少药物不良反应, 增加患者治疗依从性。补救方案中在四联疗法前服用双歧杆菌28 d是最优选择。

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

关键词: 双歧杆菌; 幽门螺旋杆菌; 艾普拉唑; 补救治疗

核心提要: 当前临床上幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率逐渐下降, 其主要原因与*H. pylori*对抗菌药物耐药性增加有关。*H. pylori*根除治疗成功的关键是质子泵抑制剂的抑酸作用与抗生素的杀菌作用。然而鉴于*H. pylori*培养有较高技术要求, 且敏感性偏低, *H. pylori*培养及药物敏感试验仍未在临床普及开展。本研究选取阿莫西林、呋喃唑酮、胶体果胶铋, 联合不受CYP2C19基因多态性的影响的艾普拉唑, 与不同给药时机及用药疗程的双歧杆菌的组成多种方案, 通过根除率的比较以确定益生菌使用的最佳用药时机及疗程。

金雷, 李蜀豫, 代凤玲, 戴萌, 徐维田. 艾普拉唑四联疗法联合双歧杆菌在幽门螺杆菌补救方案中的疗效评价. *世界华人消化杂志* 2018; 26(4): 256-262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/256.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i4.256>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是定植于人类胃黏膜的革兰阴性微需氧杆菌, 是慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤及胃癌主要致病因素^[1,2], 被世界卫生组织/国家癌症研究机构定为 I 类致癌因子^[3]。流行病学调查显示, 全球*H. pylori*感染率

超过50^[4,5], 且发展中国家感染率明显高于发达国家^[6]. 2015年日本京都“幽门螺杆菌胃炎全球共识”报告^[7]提出*H. pylori*胃炎是一种传染病, 每1例*H. pylori*阳性者, 除非有抗衡方面的考虑都应给予正规根除治疗. 但受*H. pylori*耐药性的增加及药物不良反应等影响, *H. pylori*根除率逐年下降, 大多数国家根除率<70^[8]. 益生菌在*H. pylori*根除治疗中的作用日益受到关注, 已有Meta分析^[9,10]评价了益生菌辅助治疗*H. pylori*感染的疗效, 但益生菌在*H. pylori*根除补救治疗中为达最佳根除效果如何确定最佳给药时机及疗程尚无统一意见, 并且缺乏高质量标准化的临床研究. 本研究旨在通过不同给药时机及用药疗程的双歧杆菌联合艾普拉唑为基础的四联疗法评价其在治疗*H. pylori*补救治疗方案中的疗效, 探讨其临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 280例符合条件患者, 男161例, 女119例; 诊断慢性非萎缩性胃炎148例, 慢性非萎缩性胃炎伴糜烂132例. A组70例, 其中男43例, 女27例, 平均年龄38.6岁±10.7岁; B组70例, 其中男39例, 女31例, 平均年龄39.7岁±13.4岁; C组70例, 其中男37例, 女33例, 平均年龄40.2岁±10.3岁; D组70例, 其中男41例, 女29例, 平均年龄37.4岁±13.3岁. 4组患者在性别、年龄、基础疾病、既往用药治疗等方面均无统计学差异($P>0.05$). 本研究经选经两院伦理委员会讨论同意, 所有患者签署知情同意书.

1.1.2 药品与仪器: 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(商品名: 金双歧, 规格: 0.5 g/片; 生产商: 内蒙古双奇药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字S19980004); 艾普拉唑肠溶片(商品名: 壹丽安, 规格: 5 mg/片, 生产商: 丽珠制药厂, 批准文号: 国药准字H20070256); 阿莫西林胶囊(规格: 0.5 g/粒; 生产商: 广州白云山制药总厂, 批准文号: 国药准字国药准字H44021518); 呋喃唑酮片(规格: 0.1 g/粒; 生产商: 北京双鹤药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字H11020698); 胶体果胶铋胶囊(规格: 0.1 g/粒、山西振东制药股份公司, 国药准字H20058476). 仪器: C¹³-*H. pylori*检测仪(中核海得威).

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 选取2014-08/2016-02在湖北第三人民医院消化科及中国人民解放军武汉总医院消化科就诊, 经胃镜及临床表现确诊为慢性非萎缩性胃炎、慢性非萎缩性胃炎伴糜烂的患者; 既往仅接受1次根除*H. pylori*治疗4 wk后复查C¹³-UBT阳性患者(初次治疗根除失败), 且初次治疗用药不包含铋

剂及艾普拉唑; 补救方案治疗前累计已停药8 wk^[1]. 排除标准: (1)年龄<18岁或>70岁; (2)妊娠或哺乳期妇女; (3)4 wk内使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)或H₂RA、铋剂、抗生素、阿司匹林及NSAIDs药物史者; (4)合并幽门梗阻、穿孔及消化道大出血等并发症; (5)既往有消化道手术史; (6)其他系统严重疾病、心、肺、肝、肾功能不全及精神障碍不能配合治疗者; (7)既往内镜疑诊恶性溃疡或恶性病变者; (8)有相关治疗药物过敏史者. 试验终止标准: 患者治疗期间出现其他严重疾病或并发症而无法坚持治疗或需要服用其他药物者; 未在随访窗(复查C¹³-UBT需在停药使用药物后4 wk左右)内接受随访患者; 自动退出试验患者.

1.2.2 治疗分组: 按随机数表法280例患者分4组, 每组各70例: 治疗组A: 艾普拉唑为基础的四联疗法治疗14 d, 即: 艾普拉唑片(5 mg、2次/d)+阿莫西林胶囊(1000 mg、2次/d)+呋喃唑酮片(100 mg、2次/d)+胶体果胶铋胶囊(200 mg、2次/d). 治疗组B在A组治疗方案治疗同时服用双歧杆菌片14 d. 治疗组C: 在A组治疗方案开始前口服双歧杆菌片(2.0 g/次、3次/d)28 d. 对照组D: 在B组治疗方案开始前口服双歧杆菌片28 d(即双歧杆菌累计使用42 d). 艾普拉唑片、胶体果胶铋胶囊、双歧杆菌片均为餐前服用, 阿莫西林胶囊和呋喃唑酮片均为餐后服用; 双歧杆菌片与抗菌药物服药时间至少间隔2 h.

1.2.3 疗效评价: (1)*H. pylori*根除率 治疗结束至少4 wk后复查C¹³-UBT(cut-off point设置为4.0), 阴性即为根除. *H. pylori*根除率计算分别用ITT分析和PP分析进行评估. ITT分析, 包括所有入选患者, 随访失败及中断服药治疗者被认为是治疗失败. PP分析, 随访失败及中断服药治疗者被剔除, 仅统计治疗完成者; (2)不良反应 治疗开始后至复查*H. pylori*前每周复诊1次, 观察并记录不良反应(恶心呕吐、味觉异常、腹泻)情况.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件处理数据, 计量资料以mean±SD表示, 计量资料组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同方案*H. pylori*根除率比较 280例符合条件的患者, 失访14例, 因药物不良反应放弃或中断治疗停药15例, 共251例完成治疗及疗效评估. 其中A组完成61例、根除44例, B组完成63例、根除50例, C组完成63例、根除53例, D组完成64例、根除54例. ITT分析, A、B、C、D组*H. pylori*根除率依次为: 62.85、71.43、75.71、77.14. PP分析, 各组根除率依次为:

表 1 各组幽门螺杆菌根除率比较 ($n = 70$)

分组	失访	停药	完成	根除	根除率(%)	
					PP分析	ITT分析
A组	3	6	61	44	72.13	62.85
B组	4	3	63	50	79.36 ^a	71.43 ^a
C组	3	4	63	53	84.13 ^{ac}	75.71 ^{ac}
D组	4	2	64	54	84.38 ^{ac}	77.14 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs A组; ^c $P < 0.05$ vs B组.表 2 各组患者不良反应率比较 ($n = 70$)

分组	失访	不良反应	不良反应率(%)
A组	3	10	14.92
B组	4	7	10.61 ^a
C组	3	5	7.46 ^{ac}
D组	4	4	6.06 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs A组; ^c $P < 0.05$ vs B组.

72.13、79.36、84.13、84.38。B、C、D组根除率显著高于A组($P < 0.05$); C、D组根除率显著高于B组($P < 0.05$); C、D组间根除率差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

2.2 不同方案患者不良反应发生率比较 分析患者不良反应发生情况: A组10例, 恶心呕吐4例, 味觉异常(口苦)4例、腹泻2例, 发生率为14.92; B组7例, 味觉异常(口苦)3例, 恶心呕吐2例, 腹泻2例, 发生率为10.61; C组5例, 味觉异常(口苦)2例, 恶心呕吐2例, 腹泻1例, 发生率为7.46; D组4例, 恶心呕吐2例、味觉异常(口苦)2例, 发生率为6.06。所有不良反应均为轻中度, 部分患者可以耐受, 无需治疗, 无法耐受患者停药后症状多自行缓解。B、C、D组不良反应发生率显著低于A组($P < 0.05$); C、D组不良反应发生率显著低于B组($P < 0.05$); C、D组间差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。

2.3 不同方案患者依从性比较 通过计算各组患者治疗完成率来评估患者的治疗依从性。A组患者失访3例, 中断药物治疗6例, 治疗完成率为87.14(61/70); B组患者失访4例, 中断治疗3例, 治疗完成率为90.00(63/70); C组患者失访3例, 中断治疗4例, 治疗完成率90.00(63/70); D组患者失访4例, 中断治疗2例, 治疗完成率91.43(64/70)。B、C、D组治疗完成率显著高于A组($P < 0.05$); D组治疗完成率略高于B、C组, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1, 2)。

3 讨论

近年来, 临床上*H. pylori*根除率逐渐下降。其主要原因

与菌株变异、继发性耐药、交叉耐药、不同菌株交叉感染等诸多因素导致*H. pylori*对抗菌药物耐药性增加有关。而患者依从性差、治疗方案不规范等因素则是*H. pylori*产生耐药的重要原因。与此同时, 不规范地抗生素联用对胃肠微生态系统产生相关不良影响, 破坏胃肠道微生态平衡及微生物屏障, 使肠道中抗菌药物敏感菌株逐步减少, 耐药菌株增加^[11,12], 导致部分患者出现上腹部不适、腹痛、恶心、呕吐、腹泻、味觉异常等的不良反应发生并呈现增高趋势。*H. pylori*根除治疗成功的关键是抗生素的杀菌作用与PPI的抑酸作用, 因此在*H. pylori*感染根除治疗失败后, 制定何种有效地补救方案即能提高*H. pylori*根除率, 又可降低*H. pylori*耐药率和减少不良反应尤其重要。近年研究发现益生菌具有抑制*H. pylori*定植, 稳定胃黏膜屏障作用^[13], 提高胃内菌群多样性, 调节细胞因子水平, 降低过度炎症反应, 促进*H. pylori*的清除^[14,15]等多种抗*H. pylori*的机制。因此, 益生菌辅助根除*H. pylori*治疗方案日益受到国内外学者的重视。

尽管*H. pylori*培养及药物敏感试验等有一定指导意义, 但*H. pylori*培养有较高技术要求, 且敏感性偏低, 故暂未在临床普及开展。结合国内克拉霉素、左氧氟沙星耐药率不断上升的现状^[16], 根据国内外最新共识^[17,18]推荐本研究选取阿莫西林、呋喃唑酮为补救治疗方案抗生素, 并为提高根除率增加胶体果胶铋^[19]。PPI选择方面, 虽然PPI之间并无交叉耐药性, 但为获得高效、稳定、持久地抑酸作用及杀菌效果, 选择不受CYP2C19基因多态性的影响^[20,21]的新一代质子泵抑制剂艾普拉唑, 其可以抑制胃酸分泌, 提高胃内pH, 从而增强抗生素杀菌的作用; 提高pH值增加酸敏感抗生素的浓度并降低抗生素最小抑菌浓度, 提高抗生素化学稳定性和生物利用度; 直接抑制尿素酶活性, 从而抑制*H. pylori*活性, 影响*H. pylori*定植。

故本研究旨在评价以艾普拉唑、阿莫西林、呋喃唑酮及胶体果胶铋为基础联合不同给药时机及疗程的双歧杆菌补救治疗方案根除*H. pylori*的疗效。研究发现, 无论ITT分析还是PP分析, 不同给药时机及疗程

的双歧杆菌加入四联方案补救治疗中均能有效提高 *H. pylori* 根除率. 进一步比较发现在补救治疗方案实施前口服28 d双歧杆菌, 无论其是否再与四联方案合并用药治疗, *H. pylori* 根除率均优于四联疗法与双歧杆菌联用14 d的方案, 但是使用益生菌42 d较28 d并不能明显提高根除率. 本研究还发现, 补救治疗方案中联用双歧杆菌后, 患者治疗完成率明显增加, 依从性提高. 部分国内外多项临床研究及Meta分析^[22,23]显示与之相似的结果, 益生菌作为根除治疗的辅助用药, 可减少根除治疗中的抗菌药物相关性胃肠道反应以及肠道菌群失衡. 此外, 研究发现且治疗全程使用双歧杆菌(42 d)患者依从性及不良反应发生率较四联疗法前使用双歧杆菌28 d无明显改善. 提示补救治疗前给予双歧杆菌口服28 d可改变胃肠道微生态环境, 可明显减少抗生素治疗过程产生的胃肠道不良反应发生率, 提高患者治疗依从性, 有利于提高 *H. pylori* 根除率, 但延长双歧杆菌疗程至42 d无助于提高根除率及降低不良反应发生率. 因此结合经济因素, 认为四联疗法根除治疗前口服双歧杆菌28 d可能为最优治疗选择.

然而, 仍有部分研究^[24-27]认为, 根除治疗中加入益生菌无助于提高 *H. pylori* 根除率. 2016年《多伦多成人根除幽门螺杆菌感染共识》^[28]提出, 对 *H. pylori* 感染者, 不推荐在根除治疗中出于减轻不良反应或增加根除率的目的而常规加用益生菌. 但同年《Maastricht V 共识》^[17]报告却肯定了某些益生菌可能对 *H. pylori* 的根除产生有益影响. 我国2017年《第五次幽门螺杆菌共识》^[18]意见中则认为 *H. pylori* 根除治疗可短期影响肠道菌群, 在一定程度上降低根除治疗引起的胃肠道不良反应, 但能否提高 *H. pylori* 根除率仍存在争议. 国内外权威共识对此意见尚未统一其主要原因可能与不同益生菌种类、不同应用剂量和不同使用疗程及方法均可能对研究结果产生影响有关, 故而缺乏多中心、大样本的临床试验证据支持.

总之, 本研究表明以艾普拉唑、铋剂为基础的四联疗法联用双歧杆菌能有效提高 *H. pylori* 根除率, 降低药物不良反应, 增加患者依从性. 经权衡疗效、费用及潜在不良反应等方面, 我们认为补救治疗方案实施前口服双歧杆菌方案28 d为最优选择, 值得临床推广应用.

文章亮点

背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是人类常见的感染性疾病之一, “京都共识”提出: *H. pylori* 胃炎是一种传染病, 每1例 *H. pylori* 阳性者, 除非有抗衡方面的考虑都应给予正规根除治疗. 随着 *H. pylori* 对抗

菌药物耐药率的上升, *H. pylori* 根除难度越来越大, 不正规的根除治疗加剧了 *H. pylori* 耐药率的上升和根除难度. 消化专科医师为了提高初治疗及补救治疗的成功率, 目前国内外权威指南推荐的方案有含铋剂四联疗法、序贯疗法、伴随疗法、高剂量疗法、联合益生菌治疗等.

研发前沿

益生菌在根除 *H. pylori* 治疗中的应用, 有可能减轻抗菌药物的胃肠道不良反应, 但是否可提高根除率, 目前国内外尚有争议. 联合益生菌根除 *H. pylori* 的机制尚未完全明确, 因此在联合益生菌的 *H. pylori* 根除治疗方案还具有很大的研究空间, 选用益生菌制剂的种类、疗程、适应证、时机等方面需进一步研究.

相关报道

不同的国际共识对益生菌在 *H. pylori* 根除中的使用意见不同. 2016年多伦多成人根除 *H. pylori* 感染共识提出, 对 *H. pylori* 感染者, 不推荐在根除治疗中出于减轻不良反应或增加根除率的目的而常规加用益生菌. 但同年Maastricht V共识报告却肯定了某些益生菌可能对 *H. pylori* 的根除产生有益影响. 我国2017年第五次 *H. pylori* 共识意见中则认为 *H. pylori* 根除治疗可短期影响肠道菌群, 在一定程度上降低根除治疗引起的胃肠道不良反应, 但能否提高 *H. pylori* 根除率仍存在争议.

创新盘点

含铋剂的四联疗法现已受国内外权威共识推荐, 本文在结合国内细菌的耐药性分析, 选取阿莫西林、呋喃唑酮作为补救治疗抗生素, 并选择不受CYP2C19基因多态性的影响高效抑酸剂艾普拉唑, 稳定地提高胃内pH值, 以使抗生素发挥最大疗效. 同时, 通过双歧杆菌的使用, 维护胃肠道微生态系统的平衡, 辅助提高 *H. pylori* 根除率、减少不良反应.

应用要点

本研究通过确定双歧杆菌不同给药时机及用药疗程, 联合阿莫西林、呋喃唑酮、胶体果胶铋、艾普拉唑四联方案的组成多种治疗方案, 通过从 *H. pylori* 根除率、药物不良反应发生率、患者依从性三个维度的比较以确定益生菌使用的最佳用药时机及疗程为四联疗法前使用双歧杆菌28 d为最优方案, 具有较强的临床可推广性.

同行评价

H. pylori 菌耐药问题是困扰消化内科医生和患者的棘

手难题,也是该领域的研究热点,运用益生菌协助四联疗法根除*H. pylori*感染也是当今的研究热点.该论文通过临床研究观察不同时段给予益生菌双歧杆菌,选用不受CYP2C19基因多态性影响的艾普拉唑的四联疗法,观察其对未能根除者的补救治疗的作用,具有良好的临床意义和实用价值,有一定指导意义.

同行评议者

保志军,主任医师,教授,副院长,复旦大学附属华东医院消化内科;陈卫昌,教授,苏州大学附属第一医院消化内科;李瑜元,教授,广州市第一人民医院消化内科;王志荣,教授,主任医师,同济大学附属同济医院消化内科

4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组,刘文忠,谢勇,成虹,吕农华,胡伏莲,张万岱,周丽雅,陈烨,曾志荣,王崇文,萧树栋,胡品津.第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告.中华消化杂志 2012; 32: 655-661 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2012.10.002]
- 胡伏莲.幽门螺杆菌感染诊疗指南.第1版.北京:人民卫生出版社,2006: 20-35
- Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373-2379 [PMID: 10483994 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01360.x]
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]
- Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A; World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 299-304 [PMID: 21961099]
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Current options for the treatment of *Helicobacter pylori*. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 211-223 [PMID: 23331077 DOI: 10.1517/14656566.2013.763926]
- Lv Z, Wang B, Zhou X, Wang F, Xie Y, Zheng H, Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015; 9: 707-716 [PMID: 25667617 DOI: 10.3892/etm.2015.2174]
- Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e111030 [PMID: 25365320 DOI: 10.1371/journal.pone.0111030]
- Abdallah J, Hassan T, Kyprianou A. Re: proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection among inpatients. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 601-602 [PMID: 24698870 DOI: 10.1038/ajg.2013.481]
- Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, Mujagic Z, Vila AV, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Imhann F, Brandsma E, Jankipersadsing SA, Joossens M, Cenit MC, Deelen P, Swertz MA; LifeLines cohort study, Weersma RK, Feskens EJ, Netea MG, Gevers D, Jonkers D, Franke L, Aulchenko YS, Huttenhower C, Raes J, Hofker MH, Xavier RJ, Wijmenga C, Fu J. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 2016; 352: 565-569 [PMID: 27126040 DOI: 10.1126/science.aad3369]
- Karczewski J, Troost FJ, Konings I, Dekker J, Kleerebezem M, Brummer RJ, Wells JM. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G851-G859 [PMID: 20224007 DOI: 10.1152/ajpgi.00327.2009]
- Yang YJ, Sheu BS. Probiotics-containing yogurts suppress *Helicobacter pylori* load and modify immune response and intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori*-infected children. *Helicobacter* 2012; 17: 297-304 [PMID: 22759330 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00941.x]
- Deguchi R, Nakaminami H, Rimbara E, Noguchi N, Sasatsu M, Suzuki T, Matsushima M, Koike J, Igarashi M, Ozawa H, Fukuda R, Takagi A. Effect of pretreatment with *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 888-892 [PMID: 22098133 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06985.x]
- Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, Zhang JZ, He LH, Ding Y. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2786-2792 [PMID: 25759550 DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2786]
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [PMID: 27707777 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288]
- 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈烨, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华消化杂志 2017; 37: 364-368 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002]
- Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut* 2016; 65: 870-878 [PMID: 26848181 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311019]
- 刘腾, 徐春敏, 赵志刚. 新型质子泵抑制剂艾普拉唑的综合评价与临床应用进展. 药品评价 2016; 13: 8-12 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2016.22.002]
- 艾普拉唑临床协作组. 艾普拉唑治疗十二指肠溃疡及CYP2C19代谢型对疗效影响的多中心临床研究. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 475-479 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2009.09.012]
- 周本刚, 程其娇, 刘梅, 郭鹏, 肖政, 陈安海. 含益生菌的补救方

- 案根除幽门螺杆菌感染的系统评价. 中国循证医学杂志 2016; 16: 550-556
- 23 Lu C, Sang J, He H, Wan X, Lin Y, Li L, Li Y, Yu C. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 23522 [PMID: 26997149 DOI: 10.1038/srep23522]
 - 24 Oh B, Kim BS, Kim JW, Kim JS, Koh SJ, Kim BG, Lee KL, Chun J. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the *Helicobacter pylori* Eradication: Randomized Controlled Trial. *Helicobacter* 2016; 21: 165-174 [PMID: 26395781 DOI: 10.1111/hel.12270]
 - 25 Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4345-4357 [PMID: 25892886 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345]
 - 26 Homan M, Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10644-10653 [PMID: 26457024 DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10644]
 - 27 Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, Chang Y, Liu J, Li J, Zhao Q. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 466-475 [PMID: 28552432 DOI: 10.1016/j.clinre.2017.04.004]
 - 28 Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.e14 [PMID: 27102658 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, 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}, *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。

乳头气囊扩张联合乳头括约肌切开治疗胆总管结石的疗效及其对结石复发的影响

冯健, 崔乃强, 蔡旺, 李湧, 郑明伟, 张辰

冯健, 蔡旺, 李湧, 郑明伟, 张辰, 天津中医药大学 天津市南开医院 日间手术中心 天津市 300100

崔乃强, 南开医院肝胆胰外科 天津市 300100

冯健, 主治医师, 主要从事肝胆胰外科方向的研究.

作者贡献分布: 冯健与崔乃强对此文所作贡献均等; 本研究由冯健、崔乃强、蔡旺、李湧、郑明伟及张辰共同设计完成; 数据采集分析由蔡旺、李湧、郑明伟及张辰负责; 撰稿由冯健与崔乃强完成.

通讯作者: 崔乃强, 主任医师, 博士生导师, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津市南开医院肝胆胰外科. nctsui@126.com

收稿日期: 2017-12-11

修回日期: 2017-12-26

接受日期: 2018-01-06

在线出版日期: 2018-02-08

Papillary balloon dilatation combined with endoscopic sphincterotomy for treatment of common bile duct stones: Efficacy and factors affecting stone recurrence

Jian Feng, Nai-Qiang Cui, Wang Cai, Chong Li, Ming-Wei Zheng, Chen Zhang

Jian Feng, Wang Cai, Chong Li, Ming-Wei Zheng, Chen Zhang, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Day Surgery Centre of Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Nai-Qiang Cui, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Correspondence to: Nai-Qiang Cui, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Tianjin Nankai Hospital, 6 Changjiang Street, Nankai District, Tianjin 300100, China. nctsui@126.com

Received: 2017-12-11

Revised: 2017-12-26

Accepted: 2018-01-06

Published online: 2018-02-08

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of endoscopic papillary balloon dilatation (EPBD) combined with endoscopic sphincterotomy (EST) in the treatment of common bile duct stones and to identify the factors affecting the recurrence of stones.

METHODS

One hundred patients with choledocholithiasis who underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) at our hospital between January 2014 and January 2016 were randomly divided into a control group and an experimental group. The patients in the control group and experimental group were given EST lithotomy and small-incision endoscopic sphincterotomy (SEST) combined with EPBD, respectively. The one-time success rate, total success rate, and the incidence of complications after ERCP were comparatively analyzed. The Kaplan-Meier survival curve of patients with postoperative stone recurrence was plotted, and the Cox regression model was used to explore the risk factors for postoperative recurrence in patients.

RESULTS

The maximum diameter of the stones ($t = -1.055$, $P = 0.294$), the rate of multiple stones ($\chi^2 = 0.644$, $P = 0.422$), the maximum diameter of bile duct ($t = -0.820$, $P = 0.414$), and the stone removal success rate (94.0% and 100.0%, $\chi^2 = 1.375$, $P = 0.241$) differed significantly between the control group and the experimental group. There was no significant difference in the one-time success rate between the control group and the experimental group (84.0% and 96.0%, $\chi^2 = 4.332$, $P = 0.037$). The incidence

of complications after ERCP in the control group and experimental group was 17.02% and 6.0%, respectively ($\chi^2 = 4.337$, $P = 0.036$). A total of 97 patients were followed, with stone recurrence occurring in 11 cases. In the 97 patients followed, the incidence of complications after ERCP in the control group and experimental group was 17.02% and 6.0%, respectively ($\chi^2 = 2.927$, $P = 0.087$). Log-rank test showed that the risk of gallstone recurrence in the experimental group was significantly lower than that in the control group (HR = 0.285, 95%CI: 0.095-0.888, $P = 0.044$). Multivariate Cox regression analysis showed that multiple endoscopic procedures, common bile duct angulation ($\leq 145^\circ$), and EST were risk factors for ERCP recurrence.

CONCLUSION

The success rate and safety of EPBD combined with LEST in the management of common bile duct stones are high, and the risk of long-term stone recurrence is low. Multiple endoscopic operations and common bile duct angulation ($\leq 145^\circ$) are risk factors for stone recurrence.

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

Key Words: Common bile duct stones; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Endoscopic papillary balloon dilatation; Endoscopic sphincterotomy

Feng J, Cui NQ, Cai W, Li C, Zheng MW, Zhang C. Papillary balloon dilatation combined with endoscopic sphincterotomy for treatment of common bile duct stones: Efficacy and factors affecting stone recurrence. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(4): 263-269 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/263.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.263>

摘要

目的

评价应用乳头气囊扩张(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)联合乳头括约肌切开(endoscopic sphincterotomy, EST)治疗胆总管结石的疗效及其对结石复发的影响。

方法

选择2014-01/2016-01于天津南开医院行内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗的胆总管结石患者100例,采用随机数字表法分为对照组和实验组,分别给予经ERCP下EST取石术和乳头括约肌小切开(limited endoscopic sphincterotomy, LEST)联合EPBD,比较两组患者的一次成功率和总成功率,ERCP术后并发症发生率,术后进行随访,绘制患者术后结石复发的Kaplan-Meier生存曲线,并应用Cox回归模型探究影响患者术后复发的危险因素。

结果

对照组和实验组的结石最大直径($t = -1.055$, $P = 0.294$)、多发结石比例($\chi^2 = 0.644$, $P = 0.422$)、胆管最大直径($t = -0.820$, $P = 0.414$)以及取石总成功率(94.0%和100.0%, $\chi^2 = 1.375$, $P = 0.241$)间均无统计学差异,对照组和实验组的1次取石成功率分别为84.0%和96.0%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.332$, $P = 0.037$)。对照组和实验组ERCP术后并发症的发生率分别为17.02%和6.0%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.337$, $P = 0.036$)。对取石成功的97例患者进行随访,共发生结石复发11例,其中,对照组和实验组ERCP术后并发症的发生率分别为17.02%和6.0%,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.927$, $P = 0.087$)。Log-rank显示,实验组的胆结石复发风险显著低于对照组(HR = 0.285, 95%CI: 0.095-0.888, $P = 0.044$)。多因素Cox回归分析显示,多次内镜操作、胆总管成角 $\leq 145^\circ$ 和EST是ERCP术后复发的危险因素。

结论

EPBD联合LEST治疗胆总管结石的一次成功率和安全性较高,结石远期复发风险较低;多次内镜操作、胆总管成角 $\leq 145^\circ$ 是ERCP术后复发的危险因素。

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

关键词: 胆总管结石; 经内镜逆行性胰胆管造影术; 乳头气囊扩张; 乳头括约肌切开

核心提要: 本研究显示乳头气囊扩张术联合乳头括约肌小切开在治疗胆总管结石中的疗效、安全性以及结石复发等方面均优于常规内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)下乳头括约肌切开术,此外,本研究还探讨了胆总管结石ERCP术后复发的相关危险因素。

冯健, 崔乃强, 蔡旺, 李湧, 郑明伟, 张辰. 乳头气囊扩张联合乳头括约肌切开治疗胆总管结石的疗效及其对结石复发的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(4): 263-269 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/263.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.263>

0 引言

胆总管(common bile duct, CBD)结石是最常见的胆石症(cholelithiasis),常表现为右上腹或上腹部持续疼痛伴阵发性加剧(即胆绞痛),以及发热、皮肤巩膜黄染等症状;而随着人群饮食习惯的改变、健康意识和体检普及率的提高,无症状胆总管结石的发病率呈明显升高趋势^[1]。经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是临床常

表 1 纳入研究患者的基线资料 ($n = 50$)

基线资料	EST组	LEST+EPBD组	χ^2 值	P值
年龄 (mean \pm SD, 岁)	59.8 \pm 7.6	57.4 \pm 8.4	1.498	0.137
性别 n (%)			0.36	0.548
男	27 (54.00)	24 (48.00)		
女	23 (46.00)	26 (52.00)		
既往手术史 n (%)				
胆囊切除术	12 (24.00)	10 (20.00)	0.233	0.629
毕罗II式手术	4 (8.00)	2 (4.00)	0.177	0.674
术前肝功 (IU/L)				
AST	125.8 \pm 71.3	141.9 \pm 66.6	-1.167	0.246
ALT	145.6 \pm 69.1	120.5 \pm 86.3	1.605	0.112
ALP	166.9 \pm 83.0	171.6 \pm 72.8	-0.301	0.764
总胆红素 (mg/dL)	4.0 \pm 3.2	3.7 \pm 4.6	0.379	0.706
胆总管成角 (度)	148.9 \pm 12.3	149.7 \pm 13.5	-0.310	0.757
壶腹周围憩室 n (%)			0.207	0.648
1型	2 (4.00)	1 (2.00)		
2型	5 (10.00)	8 (16.00)		
3型	5 (10.00)	5 (10.00)		
合计	12 (24.00)	14 (28.00)		

EST: 乳头括约肌切开; LEST: 乳头括约肌小切开; EPBD: 乳头气囊扩张; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶。

用的胆石症诊断和治疗手段, 具有创伤小、可重复操作以及术后恢复快等优点, 其中, 乳头括约肌切开 (endoscopic sphincterotomy, EST) 是ERCP下取石的经典方式, 临床应用广泛^[2]; 乳头气囊扩张 (endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD) 的操作难度较小, 并可以部分保留括约肌功能, 在年轻患者以及复杂患者 (如既往胃肠手术史、肝硬化和伴有憩室) 中的效果较为明显, 但具有较高的有ERCP术后胰腺炎 (post-ERCP pancreatitis, PEP) 发生率^[3]。而EPBD联合乳头括约肌小切开 (limited endoscopic sphincterotomy, LEST) 是近年来逐步在临床中得到应用的术式, 但其与EST的疗效以及结石复发中的效果差异尚不明确。为此, 天津南开医院对100例胆总管结石患者进行了一项试验, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-01/2016-01于天津南开医院行ERCP治疗的胆总管结石患者, 共纳入患者100例, 随机数法分为对照组 (50例) 和实验组 (50例), 两组患者年龄、性别比例、既往手术史、术前肝功等一般资料间无明显统计学差异 (表1)。手术设备为电子十二指肠镜 (CV170, 日本OLYMPUS)、黄斑马导丝 (4500/0.035", 美国波士顿科学)、造影导管 (PR-310Q, 日本OLYMPUS)、拉式弓形乳头切开刀 (KD-

22Q-1, 日本OLYMPUS)、取石网篮 (FG-22/24Q-1, 日本OLYMPUS)、一体型碎石器 (BML-202Q, 日本OLYMPUS)、乳头扩张气囊 (美国Wilson-Cook) 和高频电发生器 (ESG-100, 日本OLYMPUS)。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1) 年龄 < 70 岁的成年患者; (2) 经影像学检查明确为单纯性胆总管结石; (3) 临床资料完整, 治疗和随访依从性较高; 排除标准: (1) 合并严重肝脏疾病、肝胆和其他肿瘤; (2) 存在凝血功能异常、严重心肺功能不全; (3) 既往ERCP手术史; (4) 对造影剂过敏; (5) 妊娠或哺乳期妇女^[4]。

1.2.2 治疗方案: (1) ERCP+EST术式: 在完善术前准备和麻醉的基础上, 对照组采用常规ERCP+EST术式: 患者取左侧俯卧位, 常规进镜至十二指肠, 寻找十二指肠乳头, 观察并记录乳头的形态, 以黄斑马导丝首先进入胆总管, 之后抽出导丝, 注入经注射用水1:1稀释的碘海醇注射液 (美国GE公司, 国药准字H20000593, 50 mL: 15 g), 显示器下观察肝内、外胆管系统, 明确结石的大小和数量、胆总管是否存在节段性的狭窄或扩张以及胆总管最大直径。在保留导丝的情况下, 使用拉式弓形刀进行EST, 切开点为乳头的11-12点方向, 沿胆总管的长轴切开; 对于直径1.0-1.5 cm的结石使用取石网篮直接取出; 如果结石直径 > 1.5 cm, 线使用一体型碎石器进行机械碎石, 再将结石取出。取出结石后反复冲洗胆道, 并再

表 2 两组患者的ERCP术中情况 (n = 50)

分组	结石最大直径 (mean ± SD, mm)	多发结石 n (%)	胆管最大直径 (mean ± SD, mm)	取石成功率 n (%)	
				1次成功	总成功率
对照组	12.8 ± 4.3	21 (42.0)	18.1 ± 6.2	42 (84.0)	47 (94.0)
实验组	13.6 ± 3.2	25 (50.0)	19.1 ± 6.0	48 (96.0)	50 (100.0)
t/χ ² 值	-1.055	0.644	-0.820	4.332	1.375
P值	0.294	0.422	0.414	0.037	0.241

ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术.

表 3 胆总管结石复发相关危险因素的单因素分析 (n = 50, n (%))

分组	并发症					总发生率
	出血	穿孔	PEP	高淀粉酶血症	胆道感染	
对照组	1 (2.00)	0 (0.00)	4 (8.00)	1 (2.00)	4 (8.00)	9 (18.00)
实验组	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.00)	1 (2.00)	3 (6.00)
χ ² 值						4.337
P值						0.036

PEP: ERCP术后胰腺炎.

次造影确认无残余结石后退镜; (2)SEST+EPBD术式: 实验组的术前准备、麻醉、进镜和造影等操作与对照组类似. 首先以高频电发生器在乳头的11-12点方向, 沿胆总管的长轴作切开长度≤5 mm的LEST, 在保留导丝的前提下退出切开刀. 根据胆总管的狭窄程度和结石的最大直径, 选择合适直径的扩张球囊(8-15 mm), 如果狭窄较为明显, 可先使用小直径球囊进行预扩. 将扩张球囊沿导丝送入胆总管, 直至球囊前端完全穿过胆总管狭窄位置, 球囊尾部在十二指肠镜的可视范围, 连接带有压力表的注射器, 注入稀释的造影剂, 在观察压力表和镜下情况下进行缓慢加压, 直至缩窄环消失(扩张直径不能超过胆总管最大径); 保持扩张压力1 min后抽取气囊内得造影剂并将气囊退出乳头, 插入取石网篮, 取石方法与对照组类似.

1.2.3 术后处置: 两组患者在取石术后均常规防止放置鼻胆引流管, 于ERCP术后3 d行鼻胆管造影, 明确无结石残留后拔管; 若仍有结石残留, 则进行再次取石.

1.2.4 评价指标: 比较两组患者的一次成功率和总成功率, ERCP术后并发症发生率, ERCP术后结石复发率. 一次成功定义为一次ERCP操作完全取出结石, 经术后3 d行鼻胆管造影明确无结石残留. 总成功定义为一次或多次ERCP操作后完全取出结石, 经术后行鼻胆管造影明确无结石残留. ERCP并发症主要观察胆管出血、穿孔、PEP、高淀粉酶血症和胆道感染等常见并发症.

1.2.5 随访: 术后第1、3、6个月、1年固定门诊随访, 随后每3-6 mo门诊复查, 每2 mo通过电话或微信等方式对

患者进行随访, 主要终点事件为结石复发, 次要终点事件为全因死亡和失访. 随访截止时间为2017-11-01.

统计学处理 采用SPSS23.0进行数据处理, 计量资料以mean±SD的形式表示, 组间比较采用t检验; 计数资料采用n(%)的形式表示, χ²检验比较组间差异; 使用Kaplan-Meier法绘制患者术后结石复发的生存曲线, 并应用Cox回归模型探究影响患者术后复发的危险因素. 所有检验均为双侧假设检验, 检验水准α = 0.05, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的ERCP术中情况 对照组和实验组的结石最大直径(12.8 mm±4.3 mm和13.6 mm±3.2 mm, t = -1.055, P = 0.294)、多发结石比例(42.0%和50.0%, χ² = 0.644, P = 0.422)、胆管最大直径(18.1 mm±6.2 mm, 19.1 mm±6.0 mm, t = -0.820, P = 0.414)以及取石总成功率(94.0%, 100.0%, χ² = 1.375, P = 0.241)间均无统计学差异, 对照组和实验组的1次取石成功率分别为84.0%和96.0%, 差异有统计学意义(χ² = 4.332, P = 0.037, 表2).

2.2 两组患者ERCP术后并发症的发生情况 对照组和实验组ERCP术后并发症的发生率分别为17.02%(8/47)和6.0%(3/50), 差异有统计学意义(χ² = 4.337, P = 0.036, 表3).

2.3 两组患者ERCP术后复发的生存曲线 对取石成功的97例患者进行随访, 共发生结石复发11例, 其中,

表 4 胆总管结石ERCP术后复发的Cox回归分析

变量	B	标准误差	瓦尔德	P值	HR	95%CI	
						下限	上限
多次内镜操作	2.281	1.057	4.653	0.031	2.787	1.232	9.766
胆总管成角 $\leq 145^\circ$	1.320	0.622	4.502	0.034	2.142	1.106	8.662
EST	0.893	0.406	4.032	0.047	1.769	1.087	6.867

ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术; EST: 乳头括约肌切开。

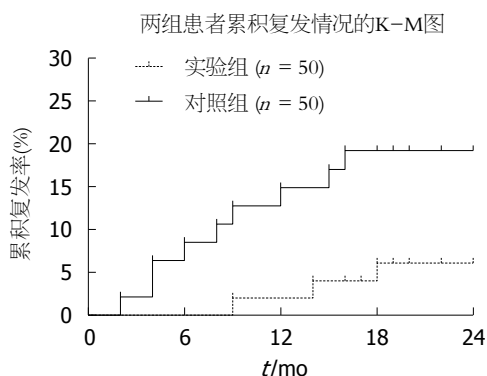


图 1 胆总管结石ERCP术后累积复发率的生存曲线. ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术。

对照组和实验组ERCP术后并发症的发生率分别为17.02%(8/47)和6.0%(3/50), 差异无统计学意义($\chi^2 = 2.927$, $P = 0.087$), Log-rank显示, 实验组的胆结石复发风险显著低于对照组(HR = 0.285, 95%CI: 0.095-0.888, $P = 0.044$, 图1)。

2.4 胆总管结石ERCP术后复发的Cox回归分析 多因素Cox回归分析显示, 多次内镜操作、胆总管成角 $\leq 145^\circ$ 和EST是ERCP术后复发的危险因素(表4)。

3 讨论

胆石症是指胆道系统(包括胆囊和胆管)的任何部位发生结石的疾病, 通常与营养代谢因素、胃肠道疾病、感染和基因等多种因素有关^[5]。胆结石进入胆总管后可以引起胆道部分/完全梗阻, 表现为梗阻性黄疸, 并诱发胆道的感染, 从而出现胆管炎和肝脓肿; 胆总管结石还可以导致肝内外胆管扩张, 并引起胆管狭窄和继发性胆汁性肝硬化以及胆管癌。ERCP是诊断和治疗胆总管结石的最常用手术方式之一患者术后恢复时间较短, 生存质量更高; 然而, ERCP常存在一定的结石残留率, 常需要再次ERCP进行补救取石, 此外, 乳头功能丧失、PEP等术后并发症也是影响ERCP疗效的重要因素^[6]; 而提高手术成功率, 降低患者的并发症和复发风险, 是ERCP治疗领域的研究热点^[7]。

本研究显示, 与使用常规EST术式的对照组相比,

采用LEST+EPBD的对照组在对照组和实验组的一般资料和结石最大直径、多发结石比例、胆管最大直径等胆管和结石情况均无明显的统计学差异; 尽管两组患者的取石总成功率不存在明显的差异(94.0% vs 100.0%), 但实验组患者的一次成功率显著高于对照组(96.0% vs 84.0%)。这提示通过综合运用EST和EPBD两种常用的ERCP下取石方式, 有效提高了患者一次ERCP手术完全取尽结石的效果, 避免了患者再次进行ERCP所承受的痛苦和费用^[8]。

尽管与开放式手术和腹腔镜下操作相比, ERCP通过经消化道逆行进入胆总管, 对患者的创伤较小, 但由于手术器械对胆管及其周围组织(特别是十二指肠乳头)的损伤、潜在感染等因素, 患者术后并发症的发病率较高。而由表3可见, 实验组并发症发生率显著低于对照组(6.0% vs 17.02%), 且未发生PEP。既往大量研究显示, EPBD的使用与PEP的发生有较高的相关性^[9], 其原因可能与EPBD对乳头进行扩张时压迫胰管开口^[10], 从而造成胰液引流不畅, 胰液逆流继而引起胰腺炎^[11]。而通过在EPBD之前对乳头作一小切口, 能够引导气囊扩张的方向远离胰管口, 从而避免了对胰管口的直接压迫^[12]。

ERCP术后结石复发是困扰术者和患者的常见远期并发症^[13]; 本研究对取石成功的97例患者进行了为期24 mo的随访, 共发生结石复发11例(11.34%)。其中, 对照组和实验组ERCP术后并发症的发生率分别为17.02%和6.0%, 尽管两组患者的复发率的差异无统计学意义, 但Log-rank显示, 实验组的胆结石复发风险显著低于对照组(HR = 0.285, $P = 0.044$)。这提示, 相较于单纯性ERCP下行EST取石, 应用LEST+EPBD后患者远期复发风险得到了明显降低, 这与Paspatis等^[14]对106例患者进行了为期4年的研究结论较为相似。通过对所有复发患者及其相关因素进行Cox回归分析, 结果显示, 多次内镜操作、胆总管成角 $\leq 145^\circ$ 和EST是ERCP术后复发的危险因素。分析LEST+EPBD复发风险较低的原因: (1)一次成功率较高, 减少了多次ERCP操作对乳头的损伤, 降低了胆管感染的风险^[15]; (2)术

后PEP的发生率较低、胰液和胆汁引流通畅, 避免了胆汁和胰液淤积^[16]; (3)尽可能地减轻对乳头的损伤, 保留了大部分乳头括约肌的功能, 减少了逆行感染的风险^[17,18]。

总之, EPBD联合LEST治疗胆总管结石的一次成功率和安全性较高, 结石远期复发风险较低; 多次内镜操作、胆总管成角 $\leq 145^\circ$ 是ERCP术后复发的危险因素。

文章亮点

实验背景

胆总管结石是常见的急腹症, 不仅可以诱发胆道感染, 还可以导致肝内外胆管扩张, 并引起胆管狭窄和继发性胆汁性肝硬化以及胆管癌。目前常用的内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)下乳头括约肌切开(endoscopic sphincterotomy, EST)或乳头气囊扩张(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)术常伴有较高的并发症发生率和复发率。

实验动机

较低的一次取石成功率, 术后并发症和远期较高的复发率是ERCP下治疗胆总管结石的不足, 而引发ERCP术后结石复发的相关危险因素尚不十分明确, 通过对比不同术式的疗效与安全性, 分析患者的病史资料, 对提高ERCP下治疗胆总管结石的效能有重要意义。

实验目标

本研究旨在改进目前ERCP下胆总管结石的手术策略, 提高ERCP下一次取石成功率, 减少患者术后并发症的发生, 降低患者远期复发风险, 此外, 探究影响患者术后远期复发的独立危险因素, 为改进ERCP提供证据。

实验方法

本研究为单中心、单盲的随机对照试验, 对比了分别采用EST和EPBD联合乳头括约肌小切开(limited endoscopic sphincterotomy, LEST)的两组患者的近期聊下和远期复发率, 并使用生存分析方法比较了两组患者的复发差异, 应用多因素Cox回归模型探究影响远期复发的危险因素。

实验结果

本研究显示EPBD联合LEST在治疗胆总管结石中的疗效、安全性以及结石复发等方面均优于常规ERCP下EST; 此外, 本研究还探讨了胆总管结石ERCP术后复发的相关危险因素, 通过减少ERCP操作次数, 对胆总管成角 $\leq 145^\circ$ 的患者进行早期干预, 能够减低患者的

远期复发风险。

实验结论

多次内镜操作、胆总管成角 $\leq 145^\circ$ 是ERCP术后结石复发的危险因素; EPBD联合LEST在治疗胆总管结石中的疗效、安全性以及结石复发等方面均优于常规ERCP下EST; 本研究对目前ERCP下治疗胆总管结石的常用术式的优缺点进行了归纳和梳理, 通过综合运用现有手术方式(EPBD、EST)的优势进行互补, 为提高手术效果、减低术后并发症提供了新的思路。

展望前景

本研究通过综合运用ERCP下的相关器械和操作, 在提高取石成功率的前提下, 尽量保留乳头括约肌的功能, 为减少患者术后并发症发生率, 降低复发风险。本研究未来研究的方向是进一步改进手术器械和操作技巧, 提高一次取石成功率, 降低ERCP的操作次数, 减少患者的复发风险。本研究未来研究的最佳方法是多中心、大样本和长随访时间的随机对照试验。

4 参考文献

- 1 European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016; 65: 146-181 [PMID: 27085810 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005]
- 2 唐万峰, 依玛木买买提江·阿布拉, 王海久, 任利, 侯立朝. 胆总管结石患者的内镜逆行胰胆管造影联合内镜括约肌切开术取石的效果研究. *中国内镜杂志* 2016; 22: 47-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2016.05.010]
- 3 李鸿. 胆总管结石的内镜治疗进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 385-387 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.04.007]
- 4 中华医学会消化内镜学分会ERCP学组. 内镜下逆行胆胰管造影术(ERCP)诊治指南(2010版). *中国继续医学教育* 2010; 2: 1-20 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2010.06.002]
- 5 王苑, 许洪伟. 我国胆石症危险因素的Meta分析. *中华肝胆外科杂志* 2016; 22: 386-390 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.06.009]
- 6 陈超伍, 朱海杭, 刘军, 陈娟, 陈炜炜, 邓登豪. 内镜逆行胰胆管造影术治疗胆总管结石合并残余胆囊管结石八例. *中华消化杂志* 2016; 36: 701-702 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.10.014]
- 7 Paik WH, Ryu JK, Park JM, Song BJ, Kim J, Park JK, Kim YT. Which is the better treatment for the removal of large biliary stones? Endoscopic papillary large balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy. *Gut Liver* 2014; 8: 438-444 [PMID: 25071911 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.4.438]
- 8 Jang SI, Yun GW, Lee DK. Balloon dilation itself may not be a major determinant of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16913-16924 [PMID: 25493004 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16913]
- 9 Fujisawa T, Kagawa K, Hisatomi K, Kubota K, Nakajima A, Matsuhashi N. Is endoscopic papillary balloon dilatation really a risk factor for post-ERCP pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5909-5916 [PMID: 27468185 DOI: 10.3748/wjg.v22.i26.5909]
- 10 汪润芝, 韩真, 张国政, 何池义, 袁鹤鸣, 贾玉良, 姚强, 王运东.

- 胆总管结石内镜逆行胰胆管造影术选择性胆管插管影响因素及辅助插管价值的临床研究. *中华消化内镜杂志* 2017; 34: 265-268 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.04.010]
- 11 Hakuta R, Hamada T, Nakai Y, Isayama H, Kogure H, Mizuno S, Naminatsu T, Yagioka H, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Yamamoto N, Tsujino T, Koike K. Multicenter retrospective and comparative study of 5-minute versus 15-second endoscopic papillary balloon dilation for removal of bile duct stones. *Endosc Int Open* 2017; 5: E1027-E1034 [PMID: 29090241 DOI: 10.1055/s-0043-118479]
 - 12 Doi S, Yasuda I, Mukai T, Iwashita T, Uemura S, Yamauchi T, Nakashima M, Adachi S, Shimizu M, Tomita E, Itoi T, Moriwaki H. Comparison of long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation: a propensity score-based cohort analysis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1090-1096 [PMID: 23142970 DOI: 10.1007/s00535-012-0707-8]
 - 13 Natsui M, Saito Y, Abe S, Iwanaga A, Ikarashi S, Nozawa Y, Nakadaira H. Long-term outcomes of endoscopic papillary balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Dig Endosc* 2013; 25: 313-321 [PMID: 23611478 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01393.x]
 - 14 Paspatis GA, Paraskeva K, Vardas E, Papastergiou V, Tavernarakis A, Fragaki M, Theodoropoulou A, Chlouverakis G. Long-term recurrence of bile duct stones after endoscopic papillary large balloon dilation with sphincterotomy: 4-year extended follow-up of a randomized trial. *Surg Endosc* 2017; 31: 650-655 [PMID: 27317037 DOI: 10.1007/s00464-016-5012-9]
 - 15 Kato S, Chinen K, Shinoura S, Kikuchi K. Predictors for bile duct stone recurrence after endoscopic extraction for naïve major duodenal papilla: A cohort study. *PLoS One* 2017; 12: e0180536 [PMID: 28692706 DOI: 10.1371/journal.pone.0180536]
 - 16 Cheon YK, Lee TY, Kim SN, Shim CS. Impact of endoscopic papillary large-balloon dilation on sphincter of Oddi function: a prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 782-790.e1 [PMID: 27597425 DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.031]
 - 17 Kim KH, Rhu JH, Kim TN. Recurrence of bile duct stones after endoscopic papillary large balloon dilation combined with limited sphincterotomy: long-term follow-up study. *Gut Liver* 2012; 6: 107-112 [PMID: 22375179 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.1.107]
 - 18 Fujita Y, Iwasaki A, Sato T, Fujisawa T, Sekino Y, Hosono K, Matsuhashi N, Sakamaki K, Nakajima A, Kubota K. Feasibility of Endoscopic Papillary Large Balloon Dilation in Patients with Difficult Bile Duct Stones without Dilatation of the Lower Part of the Extrahepatic Bile Duct. *Gut Liver* 2017; 11: 149-155 [PMID: 27538442 DOI: 10.5009/gnl15634]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 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, 临床实践, 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.

益生菌辅助抗生素对非胆源性SAP患者炎症细胞因子及生存质量的影响

方晶晶, 黄钦, 史超路, 陶静, 颜碧清, 盖磊, 厉旭光

方晶晶, 黄钦, 史超路, 陶静, 颜碧清, 盖磊, 厉旭光, 宁波大学医学院附属医院ICU 浙江省宁波市 315020

方晶晶, 主治医师, 主要从事消化疾病的研究.

作者贡献分布: 课题研究与文章撰写由方晶晶完成; 实验材料的提供与数据分析由黄钦、史超路、陶静、颜碧清、盖磊及厉旭光完成.

通讯作者: 方晶晶, 主治医师, 315020, 浙江省宁波市江北区人民路247号, 宁波大学医学院附属医院ICU. yyj_yyj163@163.com
电话: 0574-87035208

收稿日期: 2017-12-10

修回日期: 2017-12-27

接受日期: 2018-01-06

在线出版日期: 2018-02-08

Effect of probiotics plus antibiotics on inflammatory cytokines and quality of life in patients with non-biliary severe acute pancreatitis

Jing-Jing Fang, Qin Huang, Chao-Lu Shi, Jing Tao, Bi-Qing Yan, Lei Gai, Xu-Guang Li

Jing-Jing Fang, Qn Huang, Chao-Lu Shi, Jing Tao, Bi-Qing Yan, Lei Gai, Xu-Guang Li, Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Ningbo University medical school, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jing-Jing Fang, Attending Physician, Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Ningbo University Medical College, 247 Renmin Road, Jiangbei District, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China. yyj_yyj163@163.com

Received: 2017-12-10

Revised: 2017-12-27

Accepted: 2018-01-06

Published online: 2018-02-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of probiotics plus antibiotics on inflammatory cytokines and the quality of life in patients with non-biliary severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS

A total of 68 patients with non-biliary SAP treated from December 2013 to September 2017 at our hospital were selected and divided into a control group ($n = 34$) and a study group ($n = 34$). Both groups were given routine intervention and antibiotics (ceftriaxone + ornidazole + gentamycin), and the study group was additionally given probiotics (Bifidobacterium triple live bacteria). Both groups were treated for 7 d. The improvements of symptoms (time for blood amylase back to normal, time for body temperature back to normal, time to abdominal pain remission, and time to anal exhaust), hospitalization time, serum levels of calcitonin (PCT), C reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) at admission and after treatment, quality of life (SF-36) score, and the incidence of adverse reactions were statistically compared between the two groups.

RESULTS

Time for blood amylase back to normal, time for body temperature back to normal, time to abdominal pain remission, and hospitalization time were significantly shorter in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of serum PCT, CRP, or IL-6 between the two groups. After treatment, the levels of serum PCT, CRP, and IL-6 in both groups were significantly lower than those before treatment, and

the decrease was significantly greater in the study group than in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in SF-36 score before treatment. After treatment, the SF-36 scores in both groups were significantly higher than those before treatment, and SF-36 score in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the study group and the control group (14.71% vs 8.82%, $P > 0.05$).

CONCLUSION

Probiotics combined with antibiotics in the treatment of non-biliary SAP patients can effectively relieve clinical symptoms, shorten hospitalization time, reduce serum inflammatory cytokine levels, alleviate the inflammatory response in the body, and improve patients' quality of life, without increasing the risk of adverse reactions.

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

Key words: Probiotics; Antibiotic; Non-biliary severe acute pancreatitis; Inflammatory cytokine; Quality of life

Fang JJ, Huang Q, Shi CL, Tao J, Yan BQ, Gai L, Li XG. Effect of probiotics plus antibiotics on inflammatory cytokines and quality of life in patients with non-biliary severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(4): 270-275 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/270.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.270>

摘要

目的

探讨益生菌辅助抗生素对非胆源性重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者炎症细胞因子及生存质量的影响。

方法

选取我院2013-12/2017-09非胆源性SAP患者68例,随机数字表法分为对照组($n = 34$)与研究组($n = 34$)。常规干预基础上对照组采取抗生素(头孢曲松+奥硝唑+庆大霉素),研究组于对照组基础上采取益生菌(双歧杆菌三联活菌),均治疗7 d。统计两组症状(血淀粉酶恢复正常、体温恢复正常、腹痛缓解、肛门排气)改善及住院时间、入院时及疗程结束后血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin, IL-6)水平、生存质量(SF-36)分值、不良反应发生率。

结果

研究组血淀粉酶恢复正常、体温恢复正常、腹痛

缓解用时及住院时间少于对照组($P < 0.05$);治疗前两组血清PCT、CRP、IL-6水平间无明显差异($P > 0.05$),治疗后两组血清PCT、CRP、IL-6水平较治疗前降低,且研究组低于对照组($P < 0.05$);治疗前两组SF-36分值间无明显差异($P > 0.05$),治疗后两组SF-36分值较治疗前增高,且研究组高于对照组($P < 0.05$);研究组不良反应发生率与对照组比较(14.71% vs 8.82%),无明显差异($P > 0.05$)。

结论

联合采取益生菌及抗生素治疗非胆源性SAP可有效缓解患者临床症状,缩短其住院时间,降低血清炎症细胞因子水平,减轻体内炎症反应,提高患者生存质量,且不会增加不良反应发生风险,具有较高安全性。

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

关键词: 益生菌; 抗生素; 非胆源性SAP; 炎症细胞因子; 生存质量

核心提要: 本文通过分析益生菌辅助抗生素对非胆源性重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者炎症细胞因子及生存质量影响,发现联合采取益生菌及抗生素治疗非胆源性SAP可有效缓解患者临床症状,降低血清炎症细胞因子水平,减轻体内炎症反应,提高患者生存质量。

方晶晶, 黄钦, 史超路, 陶静, 颜碧清, 盖磊, 厉旭光. 益生菌辅助抗生素对非胆源性SAP患者炎症细胞因子及生存质量的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(4): 270-275 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/270.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.270>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)为临床多发急腹症,其发病率约占急性胰腺炎总发病率的15%-30%,病死率可达10%-20%,对患者生存质量造成了极大威胁^[1-3]。同时,与胆石症相关的SAP为胆源性SAP,而侵入性操作、免疫、妊娠、药物、高脂血症、大量饮酒等与胆石症非相关者则为非胆源性SAP。研究指出, SAP可激活机体中诸多炎症细胞因子,引发胰腺自身组织感染,并造成全身性炎症反应综合征,累及体内诸多器官,加剧病情及疾病病死风险^[4,5]。近些年,非胆源性SAP发病率不断增高,因此该疾病治疗方案由以手术为主逐渐转变为以药物保守治疗为主进行个性化治疗。目前,临床多通过抗生素等药物对SAP患者予以救治,可在一定程度上缓解患者临床症状,但整体疗效不佳。部分学者表明, SAP发病后极易因肠黏膜屏障功

表 1 两组一般资料比较 ($n = 34$, mean \pm SD)

分组	年龄(岁)	性别(男/女)	Ranson分值(分)	APACHE-II 分值(分)
研究组	46.37 \pm 10.82	22/12	3.69 \pm 1.30	10.79 \pm 3.02
对照组	45.91 \pm 11.04	24/10	3.78 \pm 1.14	11.04 \pm 2.89
t 值	0.174	0.269	0.304	0.349
P 值	0.863	0.604	0.763	0.728

表 2 两组症状改善及住院时间比较 ($n = 34$, mean \pm SD, d)

分组	血淀粉酶恢复正常	体温恢复正常	腹痛缓解	肛门排气	住院时间
研究组	5.74 \pm 1.41	4.23 \pm 1.24	7.03 \pm 1.63	3.87 \pm 1.56	15.07 \pm 4.42
对照组	7.18 \pm 1.64	5.63 \pm 1.52	8.53 \pm 1.74	6.44 \pm 1.79	22.51 \pm 5.11
t 值	3.882	4.162	3.669	6.311	6.421
P 值	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

能损伤而致使肠道内菌群出现紊乱和易位, 同时是导致SAP病死率居高不下的主要原因, 因此可采取益生菌等对患者进行干预^[6-8]. 本研究选取宁波大学医学院附属医院68例非胆源性SAP患者, 探讨益生菌辅助抗生素对其炎性细胞因子及生存质量的影响. 如下报告.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取宁波大学医学院附属医院2015-12/2017-09非胆源性SAP患者68例, 随机数字表法分为对照组($n = 34$)与研究组($n = 34$). 两组性别、年龄、Ranson分值及APACHE-II 分值等临床资料比较无明显差异($P > 0.05$, 表1), 且本研究经我院伦理委员会审批通过.

1.1.2 选取标准: 纳入标准: (1)符合非胆源性SAP诊断标准^[9]; (2)伴有不同程度肠鸣音减弱、发热、呕吐、恶心、上腹痛、腹膜刺激征等症状; (3)血尿淀粉酶水平较正常值高约3倍; (4)知晓本研究, 签署同意书. 排除标准: (1)病毒、细菌等微生物引发肠道感染者; (2)长期采取免疫抑制剂致使免疫功能严重低下者; (3)并发恶性肿瘤疾病者; (4)并发机械性肠梗阻者; (5)并发其他全身性感染性疾病者; (6)过敏体质及对研究药物具有过敏史者.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 入院后给予两组常规干预, 包括心电监护、抑制胰腺活性与分泌、持续胃肠减压、吸氧、禁食、纠正酸碱失衡等, 在此基础上两组分别采取不同治疗方案; 对照组采取抗生素, 静脉滴注1 g头孢曲松(石药集团中诺药业(石家庄)有限公司, 国药准字H13022881)+250 mL生理盐水, 静脉滴注100 mL奥硝唑(西安万隆制药股份有限公司, 国药准字

H20040325)+250 mL生理盐水, 均间隔12 h滴注1次; 经胃管注入庆大霉素(吉林省华威药业有限公司, 国药准字H22022626)16 U, 间隔12 h给药1次. 研究组于对照组基础上采取益生菌, 口服双歧杆菌三联活菌(上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字S10970105), 0.5 g/次, 3次/d. 两组均治疗7 d.

1.2.2 检测: 抽取空腹静脉血4 mL, 离心3000 r/min, 10 min处理, 取上清液, 以免疫层析法测定血清C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平, 以电化学发光法测定血清降钙素原(procalcitonin, PCT)及白介素-6(interleukin, IL-6)水平, 试剂盒均购于武汉博士德生物工程有限公司.

1.2.3 观察指标: (1)症状(血淀粉酶恢复正常、体温恢复正常、腹痛缓解、肛门排气)改善及住院时间; (2)入院时及疗程结束后血清PCT、CRP、IL-6水平; (3)生存质量分值, 分别于入院时及治疗后1 mo依据SF-36量表对两组生存质量予以评估, 分值范围为0-100分, 分值越高生存质量恢复越好^[10]; (4)不良反应发生率.

统计学处理 通过SPSS20.0对数据进行分析, 以mean \pm SD表示计量资料, t 检验, 以 $n(\%)$ 表示计数资料, χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 症状改善及住院时间 研究组血淀粉酶恢复正常、体温恢复正常、腹痛缓解用时及住院时间少于对照组($P < 0.05$, 表2).

2.2 血清炎性细胞因子 治疗前两组血清PCT、CRP、IL-6水平间无明显差异($P > 0.05$), 治疗后两组血清PCT、CRP、IL-6水平较治疗前降低, 且研究组低于对照组($P < 0.05$, 表3).

表 3 两组血清炎症细胞因子水平 ($n = 34$, mean \pm SD)

分组	PCT		CRP		IL-6	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	2.51 \pm 0.37	1.07 \pm 0.41	191.23 \pm 10.14	19.67 \pm 4.11	371.15 \pm 17.26	25.74 \pm 10.61
对照组	2.48 \pm 0.40	1.31 \pm 0.38	189.94 \pm 10.41	27.13 \pm 5.44	373.24 \pm 16.89	37.28 \pm 11.73
t 值	0.321	2.503	0.518	6.380	0.505	4.254
P 值	0.749	0.015	0.607	0.000	0.616	0.000

PCT: 降钙素原; CRP: C反应蛋白; IL-6: 白介素-6.

表 4 两组SF-36分值比较 ($n = 34$, mean \pm SD, 分)

分组	治疗前	治疗后	t 值	P 值
研究组	51.68 \pm 6.19	79.45 \pm 7.08	17.218	0.000
对照组	52.34 \pm 5.89	70.34 \pm 6.55	11.915	0.000
t 值	0.450	5.507		
P 值	0.654	0.000		

表 5 两组不良反应发生率比较 ($n = 34$, n (%))

分组	皮疹	恶心	腹胀	总发生率
研究组	1 (2.94)	2 (5.88)	2 (5.88)	5 (14.71)
对照组	0 (0.00)	2 (5.88)	1 (2.94)	3 (8.82)
χ^2 值				0.142
P 值				0.707

2.3 SF-36分值 治疗前两组SF-36分值间无明显差异($P>0.05$), 治疗后两组SF-36分值较治疗前增高, 且研究组高于对照组($P<0.05$, 表4).

2.4 不良反应 研究组不良反应发生率(14.71%)与对照组(8.82%)比较无明显差异($P>0.05$, 表5).

3 讨论

急性胰腺炎具有较高发病率, 通常为胰腺消化酶激活造成自身与周边脏器病变, 其中20%左右患者可进展为SAP, 增加疾病治疗难度及病死风险^[11,12]. SAP患者机体通常处于高应激、高代谢状态, 可致使机体中大量蛋白质丢失, 处于酸碱失衡及氮平衡与水电解质紊乱状态, 对机体抵抗能力产生不利影响. 同时, 炎症细胞因子释放及胰液外溢也可引起胃肠动力障碍及免疫功能障碍, 对肠屏障功能进一步造成损坏, 致使内毒素及肠内细菌易位, 引发多器官功能障碍及肠源性感染等并发症, 对临床疗效及预后产生不利影响^[13-15].

头孢曲松及奥硝唑、庆大霉素等均为临床治疗SAP的常用药物, 其中头孢曲松及奥硝唑均可有效降

低血清炎症因子含量, 以此缓解机体炎症反应程度, 而庆大霉素主要用于治疗抗耐药金葡菌及革兰阴性菌所致重度感染的常用抗生素, 其可对细菌蛋白质合成予以有效抑制, 以此破坏细菌胞浆膜完整性, 进而发挥抗菌效果. 研究表明, 消化道内肠液、胆汁、胰液主要为碱性, 而庆大霉素于碱性环境内抗菌活性较强, 用药后可快速作用于肠黏膜表面, 杀菌效果较好, 且抗菌谱较广, 可有效减少炎症细胞因子对消化道造成的侵袭, 防止腹膜炎等发病^[16,17]. 但非胆源性SAP患者采取抗生素治疗后易引发、加剧肠道菌群失调, 因此临床推荐采取益生菌对患者进行综合治疗.

近些年, 随着益生菌在SAP治疗中应用频次增多, 其具体应用价值得到相关研究证实, 刘宁等^[18]研究结果显示, 加用益生菌治疗的SAP患者WBC、AMY等生化指标水平较治疗前显著改善. 本研究中, 研究组症状缓解及住院时间少于对照组, 且治疗后SF-36分值改善幅度更加明显, 表明采取抗生素+益生菌治疗非胆源性SAP可更有效缓解患者临床症状, 促使其及早康复出院, 且可有效提高患者生存质量, 分析其原因主要在于: (1)益生菌可直接补充肠道内生理菌及益生菌数目, 对有害菌繁殖予以抑制, 以此构成“膜菌群”, 强化其屏障功能; (2)可对致病菌侵袭及滋生予以抑制, 减少内毒素来源, 防止肠道菌群与内毒素发生易位; (3)益生菌还可发酵糖类, 生成乳酸与醋酸, 促使肠道蠕动, 对肠道正常功能产生维持作用, 并降低内毒素血症及肠源性感染发生风险; (4)益生菌可有效抑制炎症反应, 活化机体吞噬细胞吞噬活性, 强化机体免疫功能. 同时, 临床多项研究证实, 益生菌可和其他类型致病菌竞

竞争性争夺营养物质, 利于抑制其他致病菌生长及繁殖, 阻止致病菌于肠道黏膜发生定植^[19-21]。益生菌还可促进肠黏膜生长, 促进黏液素生成, 以此阻止致病菌结合于肠上皮后穿过肠壁进入外周脏器。此外, 益生菌发酵产物是肠上皮细胞提供正常代谢所需物质, 因此其利于肠上皮细胞功能恢复, 增加肠上皮细胞Occludin蛋白含量, 强化肠上皮间连接结构, 并促使患者肠道屏障功能恢复^[22,23]。

此外, 炎性细胞因子在SAP发病及进展中具有重要作用, 其中IL-6为SAP急性反应期重要炎性介质, 可对急性时相蛋白CRP合成产生诱导作用, 并能加剧血管内皮细胞受损程度, 诱发炎症级联反应, 损伤机体组织; CRP为机体炎性反应中较敏感指标, 其特异性较低, 但增高幅度和体内炎性反应程度存在正相关关系。PCT属无激素活性蛋白质, 正常生理状态下其血清含量较少, 若发生脓毒症、细菌感染则其作为次级炎性因子水平可异常增高, 可有效反映炎性反应程度及病情程度。本研究中, 治疗后研究组血清PCT、CRP、IL-6水平低于对照组, 表明益生菌及抗生素联合用药方案可更有效降低非胆源性SAP患者血清炎性因子含量, 减轻机体炎性反应程度及病情程度。另由研究可知, 两组不良反应发生率间无明显差异, 表明上述治疗方案不仅治疗效果显著, 且不会增加不良反应发生率, 安全性较高。

总之, 联合采取益生菌及抗生素治疗非胆源性SAP可有效缓解患者临床症状, 缩短其住院时间, 降低血清炎性细胞因子水平, 减轻体内炎症反应, 提高患者生存质量, 且不会增加不良反应发生风险, 具有较高安全性, 但本研究为单中心样本研究, 因此研究结果可能存在一定地域性, 且样本选取较少、观察研究时间较短, 因此研究结果是否具备广泛效力及该联合治疗方案对患者远期生存质量的影响, 仍需多中心扩大样本量、延长观察研究时间进一步探究证实。

文章亮点

实验背景

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)可激活机体中诸多炎性细胞因子, 引发胰腺自身组织感染, 并造成全身性炎症反应综合征, 累及体内诸多器官, 加剧病情及疾病病死风险。

实验动机

通过探究益生菌辅助抗生素对其炎性细胞因子及生存质量的影响, 为临床患者治疗提供一些借鉴。

实验目标

观察益生菌辅助抗生素能否降低SAP患者血清内炎性因子含量及提高患者生存质量。

实验方法

选取非胆源性SAP患者68例, 随机数字表法分为对照组($n = 34$)与研究组($n = 34$)。常规干预基础上对照组采取抗生素(头孢曲松+奥硝唑+庆大霉素), 研究组于对照组基础上采取益生菌(双歧杆菌三联活菌), 均治疗7 d。统计两组症状(血淀粉酶恢复正常、体温恢复正常、腹痛缓解、肛门排气)改善及住院时间、入院时及疗程结束后血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白介素-6(interleukin, IL-6)水平、生存质量(SF-36)分值、不良反应发生率。

实验结果

联合采取益生菌及抗生素治疗非胆源性SAP可缩短患者住院时间, 降低患者血清内PCT、CRP、IL-6含量, 提升其生活质量, 且安全性较高。

实验结论

联合采取益生菌及抗生素治疗非胆源性SAP可有效缓解患者临床症状, 缩短其住院时间, 降低血清炎性细胞因子水平, 减轻体内炎症反应, 提高患者生存质量, 且不会增加不良反应发生风险, 具有较高安全性。

展望前景

本研究为单中心样本研究, 因此研究结果可能存在一定地域性, 且样本选取较少、观察研究时间较短, 因此研究结果是否具备广泛效力及该联合治疗方案对患者远期生存质量的影响, 仍需多中心扩大样本量、延长观察研究时间进一步探究证实。

4 参考文献

- 1 张茂良, 赵齐羽, 邓壮, 成超, 蒋天安. 老年重症急性胰腺炎早期治疗中超声引导下经皮穿刺置管引流对临床疗效及实验室指标的影响. 中国老年学杂志 2017; 37: 3534-3536
- 2 Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 261-270 [PMID: 21067283 DOI: 10.3109/00365521.2010.531486]
- 3 肖红雯. 不同营养支持对老年重症急性胰腺炎患者的疗效及对炎症因子和肠道黏膜屏障功能的影响. 中国老年学杂志 2017; 37: 3806-3808
- 4 徐洪根. 益生菌联合早期肠内营养辅助治疗重症急性胰腺炎的疗效. 中国现代医生 2017; 55: 59-61
- 5 王春亚, 王国恩, 郭蕾, 周秀, 吴媛. 益生菌联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎临床疗效的Meta分析. 川北医学院学报 2015; 30: 318-322

- 6 江明万, 王晴雷, 于双, 李亮, 陈平. 益生菌对重症急性胰腺炎患者感染发生率的影响. 实用临床医药杂志 2016; 20: 178-179
- 7 林小凤. 益生菌联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎疗效观察. 中国处方药 2014; 12: 49-50
- 8 Gou S, Yang Z, Liu T, Wu H, Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18: R57 [PMID: 24684832 DOI: 10.1186/cc13809]
- 9 中华医学会消化病分化胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222
- 10 邱毓祯. 重症急性胰腺炎患者预后生存质量与远期并发症. 医学综述 2012; 18: 250-253
- 11 李娟平, 吴万春. 益生菌治疗重症急性胰腺炎的研究进展. 承德医学院学报 2016; 33: 149-152
- 12 卢世云, 林志辉, 潘秀珍. 益生菌治疗重症急性胰腺炎的临床效果. 中国微生态学杂志 2015; 27: 1170-1173
- 13 赵碎巧. 益生菌联合谷氨酰胺肠内营养用于重症急性胰腺炎的效果评价. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 2459-2461
- 14 李鸿, 姚晶, 罗德富. 重症急性胰腺炎预防性抗生素应用疗效分析. 中国医药导刊 2014; 16: 544-545
- 15 Piascik 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/MPA.0b013e3181d37239]
- 16 王昊, 黄建伟, 靳永强. 庆大霉素联合益生菌对非胆源性重症胰腺炎的疗效及对炎症因子的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1788-1792 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i19.1788]
- 17 刘丽平, 刘健, 郭鸿, 刘欣, 曹永强, 李斌. 预防性使用抗生素治疗重症急性胰腺炎的系统评价. 临床内科杂志 2014; 31: 101-104
- 18 刘宁, 郭伟强, 潘美云. 早期联合应用肠内营养及益生菌辅助治疗重症急性胰腺炎的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23: 5875-5881 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i36.5875]
- 19 赵波. 益生菌联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床价值. 实用临床医药杂志 2017; 21: 57-60
- 20 木塔里甫·买合木提, 肖东. 益生菌联合谷氨酰胺的肠内营养对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障恢复的作用. 广东微量元素科学 2014; 21: 26-31
- 21 徐敏, 郭继中, 王磊. 益生菌在重症急性胰腺炎中的应用. 齐齐哈尔医学院学报 2012; 33: 2369-2370
- 22 Sharma B, Srivastava S, Singh N, Sachdev V, Kapur S, Saraya A. Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 442-448 [PMID: 21135704 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318201f9e2]
- 23 刘雄祥, 刘文, 许剑, 刘未雄, 周皖. 早期肠内营养联合益生菌治疗重症胰腺炎. 中国医药导报 2012; 9: 72-74

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、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。

侧卧折刀位腹膜后腹腔镜手术不同气腹压力对肺内分流及肺顺应性的影响

罗华梁, 崔敏杰, 李玉丽

罗华梁, 崔敏杰, 李玉丽, 临海市第二人民医院麻醉科 浙江省临海市 317016

罗华梁, 副主任医师, 主要从事围术期器官保护的研究。

作者贡献分布: 课题设计与研究过程由崔敏杰与李玉丽完成; 数据分析由罗华梁完成; 写作由罗华梁与崔敏杰共同完成。

通讯作者: 罗华梁, 副主任医师, 317016, 浙江省临海市杜桥镇杜北路 198号, 临海市第二人民医院麻醉科. luohualiangyizhu@163.com
电话: 0576-85529902

收稿日期: 2017-12-11

修回日期: 2017-12-27

接受日期: 2018-01-06

在线出版日期: 2018-02-08

Influence of different pneumoperitoneum pressures on pulmonary shunt and pulmonary compliance in patients undergoing retroperitoneal laparoscopic surgery

Hua-Liang Luo, Min-Jie Cui, Yu-Li Li

Hua-Liang Luo, Min-Jie Cui, Yu-Li Li, Department of Anesthesiology, the Second People's Hospital of Linhai, Linhai 317016, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hua-Liang Luo, Chief Physician, Department of Anesthesiology, the Second People's Hospital of Linhai, 198 Dubei Road, Duqiao Town, Linhai 317016, Zhejiang Province, China. luohualiangyizhu@163.com

Received: 2017-12-11

Revised: 2017-12-27

Accepted: 2018-01-06

Published online: 2018-02-08

Abstract

AIM

To explore the influence of different pneumoperitoneum pressures on the pulmonary shunt and pulmonary compliance in patients undergoing laparoscopic surgical procedures in a lateral position.

METHODS

One hundred and two patients who underwent retroperitoneal laparoscopic surgery at the Second People's Hospital of Linhai were randomly divided into either group A or group B. Group A underwent the surgery at a pneumoperitoneum pressure of 10 mmHg, and group B underwent the surgery at a pneumoperitoneum pressure of 15 mmHg. The amount of drugs and liquids used, blood pressure, heart rate, pulmonary shunt, and lung compliance were observed.

RESULTS

There was no significant difference in the amount of drugs and liquids used between the two groups ($P > 0.05$). Systolic blood pressure at T2 (35 min after pneumoperitoneum was established) was significantly higher in group A than in group B ($128.02 \text{ mmHg} \pm 7.98 \text{ mmHg}$ vs $149.94 \text{ mmHg} \pm 8.31 \text{ mmHg}$, $P < 0.05$). Dynamic pulmonary compliance at T₂ stage was significantly higher in group A than in group B ($65.22 \text{ mL/cm H}_2\text{O} \pm 5.37 \text{ mL/cm H}_2\text{O}$ vs $53.98 \text{ mL/cm H}_2\text{O} \pm 5.33 \text{ mL/cm H}_2\text{O}$), and dynamic pulmonary compliance at T₂ stage was significantly higher than that at T₁ (15 min after pneumoperitoneum was established) and T₃ (10 min after drug withdrawal) stages in group A ($P < 0.05$). PaCO_2 at T₂ stage was significantly lower in group A than in group B ($4.54 \text{ kPa} \pm 0.51 \text{ kPa}$ vs $5.89 \text{ kPa} \pm 0.55 \text{ kPa}$),

and PaCO_2 at T_2 stage was significantly higher than that at T_1 and T_3 stages in group A ($P < 0.05$). Time to eye opening, time to recovery of spontaneous breathing, time to extubation, and time to orientation recovery were significantly shorter in group A than in group B ($P < 0.05$). The rate of adverse reactions was significantly lower in group A than in group B ($P < 0.05$).

CONCLUSION

A pneumoperitoneum pressure of 10 mmHg in retroperitoneal laparoscopic surgery can significantly improve pulmonary compliance and postoperative recovery and has higher safety than a pneumoperitoneum pressure of 15 mmHg.

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

Key Words: Lateral position; Retroperitoneal; Laparoscopic surgical procedures; Pneumoperitoneum pressure; Qs pulmonary shunt; Pulmonary compliance; Influence

Luo HL, Cui MJ, Li YL. Influence of different pneumoperitoneum pressures on pulmonary shunt and pulmonary compliance in patients undergoing retroperitoneal laparoscopic surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(4): 276-281 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/276.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.276>

摘要

目的

观察侧卧折刀位腹膜后腹腔镜手术不同气腹压力对肺内分流及肺顺应性的影响。

方法

将2012-11/2015-11临海市第二人民医院接受治疗的102例择期全身麻醉下行腹膜后腹腔镜手术患者纳入本研究。按照随机数字表法将患者分为A组和B组, A组: 气腹压力10 mmHg; B组: 气腹压力15 mmHg。观察患者麻醉后机械通气 PETCO_2 (呼气末二氧化碳分压)稳定时(T_0); 气腹建立后15 min(T_1); 气腹建立后35 min(T_2); 停药后10 min(T_3)4个时间点药物和液体用量、不同时间点血压、心率、肺内分流及动态肺顺应性(Cdyn)变化情况。

结果

两组患者从入手术室到 T_2 期间药物和液体用量对比, 无统计学差异($P > 0.05$); A组 T_2 时收缩压低于B组同时期($128.02 \text{ mmHg} \pm 7.98 \text{ mmHg}$ vs $149.94 \text{ mmHg} \pm 8.31 \text{ mmHg}$), 有统计学差异($P < 0.05$); A组 T_2 时Cdyn高于B组($65.22 \text{ mL/cm H}_2\text{O} \pm 5.37 \text{ mL/cm H}_2\text{O}$ vs $53.98 \text{ mL/cm H}_2\text{O} \pm 5.33 \text{ mL/cm H}_2\text{O}$)同时期和同组 T_1 、 T_3 时期, PaCO_2 低于B组同时期($4.54 \text{ kPa} \pm 0.51 \text{ kPa}$ vs $5.89 \text{ kPa} \pm 0.55 \text{ kPa}$)和同组 T_1 、 T_3 时期,

有统计学差异($P < 0.05$)。A组睁眼时间、自主呼吸恢复时间、拔管时间、定向力恢复时间均低于对照组, 有统计学差异($P < 0.05$); A组不良反应发生率低于B组, 有统计学差异($P < 0.05$)。

结论

侧卧位折刀位腹膜后腹腔镜手术患者气腹压力10 mmHg较15 mmHg患者能明显改善其肺的顺应性及术后恢复情况, 且安全性较高。

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

关键词: 侧卧位; 腹膜后; 腹腔镜手术; 气腹压力; 肺内分流; 肺顺应性; 影响

核心提要: 侧卧位折刀位腹膜后腹腔镜手术患者由于气腹建立导致围手术期极易发生肺顺应性下降及肺内分流等情况, 导致患者术后并发症多, 本文通过前瞻性对照研究的方法, 探讨不同气腹压力对术后患者围手术期肺顺应性及肺内分流的影响。

罗华梁, 崔敬杰, 李玉丽. 侧卧折刀位腹膜后腹腔镜手术不同气腹压力对肺内分流及肺顺应性的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(4): 276-281 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/276.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i4.276>

0 引言

随着医学技术的发展, 腹腔镜技术不断的完善, 泌尿外科手术也进入了微创治疗时代。大多数的泌尿外科手术都可以在腹腔镜辅助下完成, 尤其是腹膜后腔镜经腹膜外腔手术入路^[1-3]。然而, 腹膜后腔镜手术围术期, 容易发生多种并发症, 不同的气腹压力对肺内分流及肺顺应性的影响尤为明显, 严重者会发生气体栓塞、气胸等。目前国内外对于气腹压力大小对患者手术结果及术中机体变化的影响讨论相对较多, 其具体效果也众说纷纭。故本研究通过观察侧卧折刀位腹膜后腹腔镜手术不同气腹压力对肺内分流及肺顺应性的影响及术后恢复情况以及并发症, 为临床麻醉中气腹压力的选择提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-11/2015-11于临海市第二人民医院择期行腹膜后腔镜手术患者102例纳入本研究。按照随机数字表法将患者分为A组和B组, A组男28例, 女23例, 年龄35-52岁, 平均年龄47.61岁 \pm 5.64岁; 平均身高162.58 cm \pm 7.64 cm, 平均体质量61.99 kg \pm 7.52 kg; ASA分级 I - II级; 手术种类: 肾上腺肿瘤切除术5例,

表 1 2组患者从入手术室到T₂期间药物和液体用量对比 (n = 51, mean ± SD)

分组	丙泊酚 [mg/(kg · h)]	瑞芬太尼 [μg/(kg · min)]	平衡液 (mL)
A组	3.69 ± 0.48	0.17 ± 0.02	535.29 ± 14.67
B组	3.49 ± 0.39	0.17 ± 0.02	520.37 ± 11.69

表 2 2组患者不同时间点血压、心率对比 (n = 51, mean ± SD)

分组	时间	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	心率 (次/min)
A组	T0	124.69 ± 8.44	72.94 ± 5.33	68.95 ± 8.33
	T1	127.92 ± 8.31	74.68 ± 7.15	68.94 ± 8.33
	T2	128.02 ± 7.98 ^a	75.15 ± 7.24	72.58 ± 5.84
B组	T0	125.95 ± 8.71	73.19 ± 6.31	68.88 ± 5.64
	T1	127.96 ± 8.33	74.69 ± 5.44	66.95 ± 7.24
	T2	149.94 ± 8.31	79.98 ± 5.24	75.88 ± 7.62

^aP<0.05 vs B组.

肾囊肿去顶术25例, 肾部分切除术6例, 输尿管切开取石术15例; B组男29例, 女22例, 年龄36-52岁, 平均年龄47.11岁±6.01岁; 平均身高162.11 cm±7.31 cm, 平均体质量61.04 kg±7.32 kg; ASA评分分级 I - II级; 手术种类: 肾上腺肿瘤切除术14例, 肾囊肿去顶术26例, 肾部分切除术6例, 输尿管切开取石术5例; 两组患者的性别比例、年龄构成资料比较差异无统计学意义 (P>0.05). 本研究经临海市第二人民医院伦理学委员会审批通过, 家属知情同意, 签署知情同意协议书. 排除标准: 中枢神经疾病; 慢性阻塞性肺疾病; 心脏瓣膜病; 心律失常; 心肌缺血; 心衰以及其他各器官严重疾病. 药物: 咪达唑仑(中国江苏恩华药业股份有限公司, 国药准字H10980025); 依托咪酯(德国B.Braun Melsungen AG, 注册证号: H20090131); 舒芬太尼(德国EuroCept B.V., 注册证号: H20100123); 罗库溴铵(中国浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字H20123188); 丙泊酚(中国西安力邦制药有限公司, 国药准字H20123318); 瑞芬太尼(德国EuroCept B.V., 注册证号: H20100123); 阿曲库铵(中国江苏东英药业有限公司, 国药准字H20060927).

1.2 方法

1.2.1 麻醉诱导: 患者在麻醉前30 min, 常规肌肉注射苯巴比妥钠0.1 g. 进入手术室, 通过MP30_M8002A型Philips多功能心电监护仪对患者一般情况进行监护, 并开放患者左肘部静脉通道, 静滴诱导药物咪达唑仑0.05 mg/kg, 依托咪酯0.3 mg/kg, 舒芬太尼1.0 μg/kg, 罗库溴铵0.8 mg/kg, 气管插管后接呼吸机通气, 选择正压通气模式, 吸入氧气浓度100%, 潮气量(VT)10 mL/kg,

吸呼比为1.0 : 1.5, 呼吸频率(f)12次/分. 麻醉维持: 手术开始前, 输注丙泊酚3.0 mg/(kg·h), 瑞芬太尼0.15 μg/(kg·min); 手术开始后, 输注丙泊酚5.0 mg/(kg·h), 瑞芬太尼0.40 μg/(kg·min). 每30 min采取顺式阿曲库铵0.1 mg/kg维持肌松, 通过迈瑞气体监测仪监测患者呼吸情况, 术中PETCO₂维持在30-35 mm Hg. 于患者PETCO₂维持稳定后立即建立气腹, A组: 气腹压力10 mmHg. B组: 气腹压力15 mmHg.

1.2.2 观察指标: 观察时刻包括T₀: 麻醉后机械通气PETCO₂(呼气末二氧化碳分压)稳定时; T₁: 气腹建立后15 min; T₂: 气腹建立后35 min. T₃: 停药后10 min. 观察患者从入手术室到T₂期间药物和液体用量、不同时间点血压、心率、肺内分流(Qs/Qt)及动态肺顺应性(dynamic lung compliance, C_{dyn})变化情况.

统计学处理 使用IBM SPSS22.0统计学软件进行本研究数据分析, 计量数据用mean±SD表示, 计数数据用百分比(%)表示, 分别采用t检验和χ²检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者从入手术室到T₂期间药物和液体用量对比 两组患者从入手术室到T₂期间丙泊酚、瑞芬太尼及平衡液用量对比, 差异无统计学意义(P>0.05, 表1).

2.2 2组患者不同时间点血压、心率对比 A组T₂时收缩压低于B组同时期(128.02 mmHg±7.98 mmHg vs 149.94 mmHg±8.31 mmHg), 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者肺内分流及肺顺应性变化情况对比 A组

表 3 2组患者肺内分流及肺顺应性变化情况 ($n = 51$, mean \pm SD)

分组	时间	PaO ₂ (kPa)	PaCO ₂ (kPa)	PvO ₂ (kPa)	Cdyn (mL/cm H ₂ O)	Qs/Qt (%)
A组	T1	56.27 \pm 1.64	4.57 \pm 0.49	8.35 \pm 1.64	53.94 \pm 4.33	11.82 \pm 1.44
	T2	57.14 \pm 1.52	4.54 \pm 0.51 ^{ac}	9.01 \pm 1.53	65.22 \pm 5.37 ^{ac}	12.14 \pm 2.61
	T3	57.25 \pm 1.72	4.49 \pm 0.42	8.99 \pm 1.65	54.08 \pm 5.22	12.55 \pm 3.87
B组	T1	56.29 \pm 1.88	4.59 \pm 0.48	8.39 \pm 1.77	53.98 \pm 4.66	11.79 \pm 1.35
	T2	57.19 \pm 4.68	5.89 \pm 0.55	9.08 \pm 1.42	53.98 \pm 5.33	12.29 \pm 2.45
	T3	56.79 \pm 5.77	4.39 \pm 0.75	9.01 \pm 1.33	55.98 \pm 4.46	12.79 \pm 4.21

^a $P < 0.05$ vs B组, ^c $P < 0.05$ vs A组T1、T3.表 4 2组患者睁眼时间、自主呼吸恢复时间、拔管时间、定向力恢复时间对比 ($n = 51$, mean \pm SD, min)

分组	睁眼时间	自主呼吸恢复时间	拔管时间	定向力恢复时间
A组	4.09 \pm 1.26 ^a	5.19 \pm 1.24 ^a	7.19 \pm 1.88 ^a	9.08 \pm 2.15 ^a
B组	5.99 \pm 1.68	6.58 \pm 1.75	9.69 \pm 2.33	10.69 \pm 2.46

^a $P < 0.05$ vs B组.表 5 2组患者不良反应发生情况对比 ($n = 51$, n (%))

分组	心律失常	生命体征不稳定	恶心/呕吐	其他	总发生
A组	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.92)	1 (1.96)	3 (5.88) ^a
B组	2 (3.92)	2 (3.92)	5 (9.80)	4 (7.84)	13 (25.49)

^a $P < 0.05$ vs B组.

T₂时Cdyn高于B组T₂时Cdyn(65.22 mL/cm H₂O \pm 5.37 mL/cm H₂O vs 53.98 mL/cm H₂O \pm 5.33 mL/cm H₂O), 并高于同组T₁、T₃时Cdyn($P < 0.05$); A组T₂时PaCO₂低于B组T₂时PaCO₂(4.54 kPa \pm 0.51 kPa vs 5.89 kPa \pm 0.55 kPa), 并低于同组T₁、T₃时PaCO₂($P < 0.05$, 表3).

2.4 2组患者睁眼时间、自主呼吸恢复时间、拔管时间、定向力恢复时间对比 A组睁眼时间、自主呼吸恢复时间、拔管时间、定向力恢复时间均低于B组($P < 0.05$, 表4).

2.5 2组患者不良反应发生情况对比 A组不良反应发生率低于B组(5.88% vs 25.49%, $P < 0.05$, 表5).

3 讨论

腹膜后腹腔镜手术作为腹腔镜手术的扩展, 目前, 在泌尿外科疾病方面, 得到广泛的应用. 二氧化碳气腹是最常用的人工气腹技术, 但容易发生高二氧化碳血症, 使得人体的呼吸、循环系统受到影响^[4,5]. 情况严重的时候, 会使得机体血压升高, 心率较快, 肺血管阻力增加, 从而导致肺顺应性降低以及肺内分流等情况, 甚至发生心率失常、右心衰竭等情况. 肺内分流指的是血液

经肺毛细血管时没有得到有效的氧合即进入体循环, 使得循环内动、静脉血掺杂, 从而导致PaO₂下降的一类病理生理改变^[6-9]. Qs/Qt增加的病理基础与氧气透过肺泡间质进入毛细血管及血红蛋白结合受阻相关.

在外科手术麻醉过程中, 重力、体位等多种因素, 都会对肺血流分布产生显著的影响^[10-13]. 当肺内小动脉发生反射性扩张的时候, 会引起外周动脉静脉分流及肺血容量增加, 同时肺顺应性降低. 与此术中患者腹部充入二氧化碳, 使得患者的膈肌被抬高, 从而导致患者胸内压上升, 从而压迫下腔静脉和门静脉使得回心血量减少、肺循环容量减少, 中心静脉压明显升高.

本次研究结果显示: A组T₂时收缩压、PaCO₂低于B组同时期; A组T₂时Cdyn高于B组同时期及同组T₁、T₃时期; A组T₂时收缩压低于B组同时期($P < 0.05$). 原因: 机体中, 后膜腹腔是一个潜在的间隙, 这个间隙没有腹膜的限制, 二氧化碳吸收面积比较大, 而给予较高的气腹压力会导致气腹腔内CO₂与血管内CO₂压力差增大及疏松结缔组织对CO₂吸收量增多, 从而导致患者PaCO₂升高, 而血液中PaCO₂浓度升高可以引起交感兴奋, 会使得人体儿茶酚胺分泌量增加, 造成人体心率

加快, 血管收缩, 平均动脉压增加, 甚至还会导致脑组织氧饱和度下降, 从而进一步导致手术风险增加^[14-16]。

本文研究结果还显示, A组睁眼时间、自主呼吸恢复时间、拔管时间、定向力恢复时间均低于对照组, 有统计学差异($P<0.05$), 且A组不良反应发生率低于对照组, 有统计学差异($P<0.05$)。我们分析其原因为: 较大气腹压力导致患者血 PaCO_2 浓度上升, 诱发高碳酸血症, 进一步引起患者机体新陈代谢缓慢, 从而导致麻醉药物代谢速度下降, 且低气腹压力对于腹腔各组织器官的压迫也明显较小, 可以进一步避免由于压力导致的组织器官损伤, 从而进一步降低患者术后并发症的风险, 可见低气腹压力利于患者的术后恢复。

在研究中发现, 患者的定向力恢复时间差异明显, 而术后患者的定向力恢复时间与患者术后发生认知功能障碍的几率呈正相关, 但是在研究中并未对患者的术后认知功能进行评分, 而且认知功能障碍是临床麻醉上面临的较为突出的问题之一。故我们认为, 在今后的研究中还可以将认知功能等其他项目纳入, 以全面评价气腹压力大小对患者机体的影响, 从而为麻醉中气腹压力的选择提供更多的临床依据。

但是本研究由于时间跨度较大, 样本量较少, 对部分数据的反应真实性有待考证, 而且针对术后的情况未进行随访, 故不能有效的评价术中气腹压力大小对患者远期治疗效果及恢复情况的影响。

总之, 侧卧位折刀位腹膜后腹腔镜手术患者不同气腹压力, 对肺内分流及肺顺应性有一定的影响, 本研究中, 术野显露均满意, 10 mmHg气腹压力患者睁眼时间、自主呼吸恢复时间、拔管时间、定向力恢复时间短, 同时 T_2 时刻收缩压和 PaCO_2 较低, Cdyn 水平高, 不良反应较少, 较15 mmHg的气腹压力有优势。

文章亮点

实验背景

侧卧位折刀位腹膜后腹腔镜手术泌尿外科微创手术中常见的术式之一, 目前临床治疗中, 该术式建立气腹步骤中的气腹压力选择存在争议, 有学者认为较高的压力值会引起患者平均动脉压值升高, 同时由于膈肌受压, 从而进一步引起胸腔压力上升, 从而导致肺顺应性降低及肺内分流等情况。而有学者认为低气腹压力会导致手术也暴露不充分, 影响手术效果。关于泌尿外科手术气腹压力的合适值研究较少, 对于压力对呼吸功能的研究也相对较少。

实验动机

本研究通过前瞻性对照研究, 参照普外科手术气腹研

究的相关标准, 探讨10 mmHg及15 mmHg压力对肺顺应性及肺内分流的影响, 为临床治疗提供参考。

实验目标

通过对比不同气腹压力患者术中肺内分流、肺顺应性的变化以及术后恢复情况和并发症, 从而为临床治疗选择更为合适的气腹压力。

实验方法

选择102例择期全身麻醉下行腹膜后腹腔镜手术患者为研究对象。分别给予气腹压力10 mmHg及15 mmHg。观察患者麻醉后机械通气 PETCO_2 (呼气末二氧化碳分压)稳定时(T_0); 气腹建立后15 min(T_1); 气腹建立后35 min(T_2); 停药后10 min(T_3)4个时间点药物和液体用量、不同时间点血压、心率、肺内分流及动态肺顺应性变化情况, 本研究的特点是通过对比两组患者的肺顺应性及肺内分流情况反映气腹压力对患者的肺功能的影响情况。

实验结果

本研究的目的已达到: A组 T_2 时收缩压低于B组同时期($P<0.05$); A组 T_2 时动态肺顺应性高于B组同时期和同组 T_1 、 T_3 时期, PaCO_2 低于B组同时期和同组 T_1 、 T_3 时期($P<0.05$)。A组睁眼时间、自主呼吸恢复时间、拔管时间、定向力恢复时间均低于对照组($P<0.05$); A组不良反应发生率低于B组($P<0.05$)。

实验结论

本研究分析了不同气腹压力对侧卧位折刀位腹膜后腹腔镜手术患者术中肺顺应性及肺内分流情况的影响, 得出了10 mmHg气腹压力对于患者术中肺顺应性及分流的影响较小, 且术后恢复时间较快, 不良反应较少的结果。特别是对肺顺应性及肺内分流情况的影响具体数值的研究是之前研究中较为少见的, 证实了10 mmHg在保证手术野的同时还能有效地避免压力过大导致的一系列并发症, 为临床治疗提供了理论依据。

展望前景

本研究由于样本量较少, 对部分数据的反应真实性有待考证, 而且针对术后的情况未进行随访, 故不能有效的评价术中气腹压力大小对患者生理机能影响的远期效果, 故之后的研究中可以延长随访时间, 从而进一步观察气腹压力对患者影响的远期效果, 从而对其效用进行评价。

4 参考文献

- Sharma A, Dahiya D, Kaman L, Saini V, Behera A. Effect

- of various pneumoperitoneum pressures on femoral vein hemodynamics during laparoscopic cholecystectomy. *Updates Surg* 2016; 68: 163-169 [PMID: 26846295 DOI: 10.1007/s13304-015-0344-x]
- 2 邓玉萍, 黄焕森. 腹腔镜手术中不同气腹压力对老年患者血流动力学及血气的影响. *临床麻醉学杂志* 2011; 27: 741-743
- 3 Sato M, Kurosawa A, Sasakawa T, Kunisawa T, Takahata O, Iwasaki H. Evaluation of the Effects of Remifentanyl Doses on Hemodynamics and Perfusion Index at the Onset of Pneumoperitoneum during Laparoscopic Surgery. *Masui* 2016; 65: 573-577 [PMID: 27483649]
- 4 谢涛, 肖金苗. 腹腔镜手术不同气腹压力对IL-1 β , IL-6和TNF- α 的影响. *中国微创外科杂志* 2014; 14: 1028-1032, 1054
- 5 林桦, 廖桂榕, 周瑞仁, 邓一帆. 小儿腹股沟斜疝腹腔镜手术中不同气腹压力对动脉血气的影响. *广西医学* 2015; 37: 868-869, 872
- 6 Ozgen SU, Ozveren B, Kilercik M, Aksu U, Ay B, Tufek I, Kural AR, Turkeri LN, Toraman F. Ischemia modified albumin: does it change during pneumoperitoneum in robotic prostatectomies? *Int Braz J Urol* 2016; 42: 69-77 [PMID: 27136469 DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0677]
- 7 申海军, 陈广瑜, 詹建兴, 胡博, 成广海, 付振刚, 王斌, 高辉, 石景森. 不同气腹压力对腹腔镜胆囊切除术后短期并发症的影响. *中国普通外科杂志* 2012; 21: 149-152
- 8 Zhao J, Cai Y, Yin C, Lv Y, Wei W, Wang X, Hao Z, Shen C, Wang H, Chen J. Study on the inhibition of hyperthermic CO₂ pneumoperitoneum on the proliferation and migration of colon cancer cells and its mechanism. *Oncol Rep* 2016; 35: 985-991 [PMID: 26718327 DOI: 10.3892/or.2015.4446]
- 9 申海军, 陈广瑜, 詹建兴, 胡博, 成广海, 付振刚, 王斌, 高辉, 石景森. 腹腔镜胆囊切除术气腹压力、手术时间对肝功能、颈肩痛及恶心呕吐的影响. *中国现代医药杂志* 2012; 14: 58-60
- 10 Yamana I, Noritomi T, Takeno S, Tatsuya H, Sato K, Shimaoka H, Yamaguchi R, Ishii F, Yamada T, Yamashita Y. Spontaneous Pneumoperitoneum due to Constipation. *Case Rep Gastroenterol* 2015; 9: 361-365 [PMID: 26676063 DOI: 10.1159/000441999]
- 11 李建全, 金秋艳, 张明, 田秋阁, 孔令杰. 不同气腹压力下腹腔镜手术对患者术后肝功能的影响. *中国普通外科杂志* 2012; 21: 902-904
- 12 Shin S, Na S, Kim OS, Choi YS, Kim SH, Oh YJ. Effect of Pneumoperitoneum on Oxidative Stress and Inflammation via the Arginase Pathway in Rats. *Yonsei Med J* 2016; 57: 238-246 [PMID: 26632407 DOI: 10.3349/ymj.2016.57.1.238]
- 13 张化莲. 妇科腹腔镜手术不同气腹压力变化对细胞炎性因子IL-1的影响. *中国妇幼保健* 2012; 27: 4144-4145
- 14 冯建萍, 桂波, 张萍, 李彤来, 严丽洁, 王静云, 孙杰, 蒋秀红. 不同截石位改变速度及不同气腹压力对妇科腹腔镜手术患者的影响. *护士进修杂志* 2013; 28: 396-399
- 15 Mishra SK, Sivaraman B, Balachander H, Naggappa M, Parida S, Bhat RR, Yuvaraj K. Effect of pneumoperitoneum and Trendelenberg position on oropharyngeal sealing pressure of I-gel™ and ProSeal LMA™ in laparoscopic gynecological surgery: A randomized controlled trial. *Anesth Essays Res* 2015; 9: 353-358 [PMID: 26712973 DOI: 10.4103/0259-1162.159771]
- 16 葛医, 李占东. 妇科腹腔镜手术不同气腹压力变化对细胞炎性因子IL-1的影响. *中国妇幼卫生杂志* 2013; 4: 68, 70

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 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)

“一对一”式的健康教育联合Orem自理理论对初发2型糖尿病患者自我管理能力及生活质量的影响

江晓娟

江晓娟, 温岭市第一人民医院内分泌科 浙江省温岭市 317500

江晓娟, 主管护师, 主要从事内分泌护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文由江晓娟独立完成.

通讯作者: 江晓娟, 主管护师, 317500, 浙江省温岭市城西街道川安南路333号, 温岭市第一人民医院内分泌科. jxj198003@163.com

收稿日期: 2017-12-09

修回日期: 2018-01-04

接受日期: 2018-01-06

在线出版日期: 2018-02-08

Influence of Orem's self-care theory based "one-to-one" health education on self-management ability and quality of life in patients with newly diagnosed type 2 diabetes

Xiao-Juan Jiang

Xiao-Juan Jiang, Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Juan Jiang, Nurse-in-Charge, Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Wenling, 333 Chuan'an South Road, Chengxi Street, Wenling 317500, Zhejiang Province, China. jxj198003@163.com

Received: 2017-12-09

Revised: 2018-01-04

Accepted: 2018-01-06

Published online: 2018-02-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of Orem's self-care theory based "one-to-one" health education on the self-management

ability and quality of life in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS

A total of 106 patients with newly diagnosed T2DM admitted to the First People's Hospital of Wenling from February 2014 to August 2017 were divided into an observation group ($n = 53$) and a control group ($n = 53$) according to admission sequence. The control group was given routine health education, on the basis of which the observation group implemented Orem's self-care theory based "one-to-one" health education. The self-efficacy (GSES score), self-management ability (SDSCA score), blood glucose [fasting blood glucose (FPG), 2-h postprandial blood glucose (2h PG)], quality of life (SF-36 score), treatment compliance, and nursing satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS

There was no significant difference in GSES or SDSCA score between the two groups before intervention. After intervention, the scores of GSES and SDSCA in both groups were higher than those before intervention ($P < 0.05$), and the GSES and SDSCA scores in the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The rate of treatment compliance was significantly higher in the observation group than in the control group [75.47% (48/53) vs 73.58% (39/53), $P < 0.05$]. There was no significant difference in FPG or 2h PG between the two groups before intervention ($P > 0.05$). After intervention, FPG and 2h PG were significantly lower than those before intervention ($P < 0.05$), and FPG and 2h PG in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in SF-36 scores between the two groups before intervention ($P > 0.05$). After intervention, the

SF-36 scores in both groups were higher than those before intervention ($P < 0.05$), and the SF-36 score in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The rate of nursing satisfaction was significantly higher in the observation group than in the control group [92.45% (49/53) vs 75.47% (40/53), $P < 0.05$].

CONCLUSION

The “one-to-one” health education based on Orem’s self-care theory can effectively enhance the self-efficacy and self-management ability in patients with newly diagnosed T2DM, thereby improving the treatment compliance and promoting the decrease of blood sugar, which is conducive to improving the quality of life of patients and results in a high degree of nursing satisfaction.

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

Key Words: Newly diagnosed type 2 diabetes; “One-to-one” health education; Orem’s self-care theory; Self-management ability; Quality of life

Jiang XJ. Influence of Orem’s self-care theory based “one-to-one” health education on self-management ability and quality of life in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(4): 282-288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/282.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i4.282>

摘要

目的

探讨“一对一”式健康教育联合Orem自理理论对初发2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者自我管理能力和生活质量的影响。

方法

选取2014-02/2017-08温岭市第一人民医院收治的106例初发T2DM患者,按照入院顺序分为观察组($n = 53$)与对照组($n = 53$),对照组给予常规健康宣教,观察组在此基础上实施基于Orem自理理论的“一对一”式健康教育。对比两组干预前后自我效能感(General Self Efficacy Scale, GSES评分)、自我管理能(Summary of Diabetes Self Care Activities, SDSCA评分)、血糖[空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、餐后2h血糖(postprandial 2h blood glucose, 2h PG)]水平、生活质量(SF-36评分)及治疗依从性、护理满意度。

结果

干预前两组GSES、SDSCA评分比较无显著差异($P > 0.05$),干预后两组GSES、SDSCA评分较干

预前提高($P < 0.05$),且观察组GSES、SDSCA评分高于对照组($P < 0.05$);观察组治疗依从性高于对照组[75.47%(48/53) vs 73.58%(39/53)]($P < 0.05$);干预前两组FPG、2h PG水平比较无显著差异($P > 0.05$),干预后两组FPG、2h PG水平较干预前降低($P < 0.05$),且观察组FPG、2h PG水平低于对照组($P < 0.05$);干预前两组SF-36评分比较无显著差异($P > 0.05$),干预后两组SF-36评分较干预前提高($P < 0.05$),且观察组SF-36评分高于对照组($P < 0.05$);观察组护理满意度高于对照组[92.45%(49/53) vs 75.47%(40/53)]($P < 0.05$)。

结论

“一对一”式健康教育联合Orem自理理论可有效加强初发T2DM患者自我效能感及自我管理能,进而提高治疗依从性,促进血糖下降,有利于改善患者生活质量,且护理满意度高。

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

关键词: 初发2型糖尿病; “一对一”式健康教育; Orem自理理论; 自我管理能; 生活质量

核心提要: Orem自理理论指为满足自身需要而采取有目的行为,主张患者学会自我护理、提高自护能力,促进疾病及功能早期康复,实施基于Orem自理理论护理干预,有利于提高2型糖尿病患者自我效能感及自我管理能,对提高治疗依从性有重要意义。

江晓娟. “一对一”式的健康教育联合Orem自理理论对初发2型糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(4): 282-288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i4/282.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i4.282>

0 引言

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是临床最常见的一种内分泌代谢疾病,近年其发病率在全球范围内呈增高趋势,已成为继心血管及肿瘤之后第3位威胁人们健康及生命的非传染性疾病^[1,2]。目前,临床尚无根治T2DM的药物及方法,主要以纠正代谢紊乱、维持良好的生活及工作能力、预防各种急慢性并发症等为治疗原则,以改善患者生存质量^[3,4]。谨遵医嘱用药、健康饮食、坚持锻炼、定期复诊等是保证血糖良好控制的重要前提,但临床工作经验得知,多数初发T2DM患者对疾病缺少正确认知,自我管理水较低,故治疗依从性差,不利于血糖有效控制,因此,加强健康教育在T2DM干预中尤为重要^[5,6]。“一对一”式健康教育是近年在医学模式改革背景下倡导的新型健康

表 1 两组基线资料比较 (n = 53)

分组	男/女	年龄 (岁)	HbAc (%)	病程 (年)	文化层次 n (%)			
					文盲	小学及初中	高中及专科	本科及以上
观察组	29/24	58.16 ± 15.11	8.81 ± 2.14	1.19 ± 0.41	11 (20.75)	15 (28.30)	17 (32.08)	10 (18.87)
对照组	28/25	59.03 ± 16.24	8.75 ± 2.16	1.28 ± 0.43	12 (22.64)	14 (26.42)	15 (28.30)	12 (22.64)
$\chi^2/t/Z$ 值	$\chi^2 = 0.038$	$t = 0.286$	$t = 0.135$	$t = 1.103$	$Z = 0.089$			
P值	0.846	0.776	0.893	0.273	0.929			

HbAc: 糖化血红蛋白.

教育方式, 根据患者个体特征选择适当方式进行有针对性的健康教育, 避免了传统教育的盲目性, 有利于提高健康知识宣教质量, 使患者更全面掌握T2DM疾病及治疗相关知识.

Orem自理理论由美国护理理论家奥伦提出并建立, 该理论认为自理活动是个体为了满足自身需要而采取的有目的的行为, 其主张让患者学会自我护理、提高自护能力, 以预防并发症, 促进疾病及功能早期康复. 实施基于Orem自理理论的护理干预, 有利于进一步提高T2DM患者自我效能感及自我管理能力, 对提高治疗依从性, 使患者自觉采取有益于健康的行为具有极其重要的意义^[7]. 自温岭市第一人民医院对106例初发T2DM患者实施基于Orem自理理论的“一对一”式健康教育, 取得了显著效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-02/2017-08温岭市第一人民医院收治的106例初发T2DM患者, 其中男57例, 女49例, 年龄39-76岁, 平均年龄58.62岁±15.74岁, 病程7 mo-2年, 平均病程1.24年±0.35年; 文化层次: 文盲23例, 小学及初中29例, 高中及专科32例, 本科及以上22例. 根据入院顺序分为观察组(n = 53)与对照组(n = 53), 两组基线资料(性别、年龄、病程、文化层次等)比较无显著差异(P>0.05, 表1), 可进行对比. 研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会审核批准. 药物: 盐酸二甲双胍缓释片(山西华元医药生物技术有限公司, 国药准字H20060815); 磷酸西格列汀(Merck Sharp and Dohme Ltd. 批准文号H20140153).

1.2 方法

1.2.1 选取标准: (1)纳入标准: 符合《内科学》中T2DM相关诊断标准^[8]; 无精神疾病或认知功能障碍; 知情同意本研究; (2)排除标准: 1型糖尿病或妊娠期糖尿病; 存在认知障碍或既往有精神疾病史, 可能无法配合本研究顺利完成; 合并心脑血管病变或肝、肾等重要脏器功能不全; 合并其他严重慢性疾病或恶性肿瘤.

1.2.2 治疗: 两组均给予常规降糖治疗: 口服盐酸二甲双胍缓释片0.5 g/次, 3次/d; 口服磷酸西格列汀100 mg/次, 1次/d. 对照组: 实施常规健康宣教: 于入院后组织集体健康教育讲座, 采用多媒体教学形式, 内容包括 (1)T2DM疾病相关知识: 糖尿病病因、发生机制、临床表现、常见并发症及相关护理; (2)饮食教育: 告知其糖尿病控制饮食的目的及重要性, 叮嘱其注意饮食节制, 禁食糖分含量较高的食物; (3)运动指导: 鼓励患者进行适当运动, 并遵循循序渐进、适量的原则; (4)用药指导: 介绍相关降糖药物及降糖机制, 叮嘱患者谨遵医嘱用药, 切勿私自增减药物剂量或停药; (5)血糖监测: 告知患者血糖监测的目的、意义, 并授予血糖监测方法, 叮嘱其定期检测血糖水平, 发现异常立即来院复诊. 对照组分别于入院时及出院时分别进行1次健康教育, 每次1-2 h. 观察组: 在对照组基础上实施基于Orem自理理论的“一对一”式健康教育: (1)成立护理干预小组, 组员进行专业培训, 学习Orem自理理论相关知识, 并查阅与T2DM相关的健康教育及护理文献, 总结经验, 汲取精华; (2)经温岭市第一人民医院自制自护能力调查表测定患者自护能力(总分100分, 分值越高患者自护能力越好), 根据测评结果, 结合患者受教育层次、家庭背景、性格特征、兴趣爱好等制定有针对性的“一对一”式健康教育: (1)完全补偿护理(自护能力评分<50分): 此类患者多为文盲或依从性极差者, 应加强: (a)疾病知识教育, 对于受教育水平较低患者, 以图片或口述方式耐心讲解T2DM相关知识, 使其了解T2DM病因病机及其高危影响因素, 提高患者对T2DM的认知度; (b)饮食指导, 了解患者饮食喜好, 制定详细的科学膳食计划, 指导其多食用清淡、易消化食物, 禁止食用油腻、辛辣刺激性食物; (c)运动指导, 结合患者兴趣爱好制定合适的体育训练, 以游泳、散步等有氧运动为主, 每次活动以略微出汗为宜; (d)用药指导, 针对文化水平较低、年龄较大或存在视力障碍者, 详细进行口服药物形体教育, 确保其能根据药物形状等辨别药物, 防止出现误服等; (e)加强随访, 电

表 2 两组干预前后GSES、SDSCA评分比较 ($n = 53$, mean \pm SD, 分)

分组	GSES		t 值	P 值	SDSCA		t 值	P 值
	干预前	干预后			干预前	干预后		
观察组	21.07 \pm 3.14	31.55 \pm 6.51	10.556	0.000	32.24 \pm 9.16	51.24 \pm 12.47	8.940	0.000
对照组	20.64 \pm 3.23	27.67 \pm 5.43	8.101	0.000	31.49 \pm 8.63	45.36 \pm 10.11	7.596	0.000
t 值	0.695	3.332			0.434	2.667		
P 值	0.489	0.001			0.665	0.009		

GSES: 自我效能感; SDSCA: 自我管理能力.

话随访, 定期上门, 叮嘱患者饮食、运动、用药注意事项, 加强血糖监测, 告知其及时到院复诊; (2)部分补偿护理(评分50-69分): 此类患者具备一定自护能力, 仅需强化其对疾病基本知识及日常相关注意事项的认知, 并叮嘱其遵从医嘱规范用药, 禁止擅自增减药量或停药; (3)教育辅助护理(70-100分): 此类患者多为受教育水平较高的知识分子, 自护能力较好, 仅需常规进行用药指导并告知日常相关注意事项, 可发放医院自制的“T2DM健康知识阅读手册”, 使患者自行阅读或查阅相关问题. 观察组每周进行1次健康知识评估情况, 根据评估结果调整干预方案, 直至出院, 每次健康教育时间根据患者对知识的掌握情况而定.

1.2.3 观察指标: 两组均于健康教育干预3 mo后评价健康教育效果, 内容包括: (1)自我效能感及自我管理能力. 采用一般自我效能感量表(General Self Efficacy Scale, GSES)评估自我效能感, 分值越高则自我效能感越高^[9]; 采用糖尿病自我管理量表(Summary of Diabetes Self Care Activities, SDSCA)评估自我管理能力, 包括饮食、运动、足部护理、血糖检测、服药等情况, 分值越高则自我管理能力越强^[10]; (2)依从性. 自制治疗依从性评定量表, 其内容效度为0.83, 预实验测得Cronbach's α 系数为0.826. 包括用药依从性、饮食依从性、锻炼依从性、定期复查4个维度, 共计16个条目, 总分16-48分; ≥ 40 分为完全依从, 25-39分为部分依从, < 25 分为不依从, 依从性 = (完全依从+部分依从)/总例数 $\times 100\%$; (3)血糖控制. 采用罗康全卓越型快速血糖仪(罗氏公司)测量FPG、2h PG水平; (4)生活质量. 以简明健康状况调查量表(SF-36)评估两组生活质量, 分值越高越好^[11]; (5)护理满意度. 以十分制评分对护理满意度进行评价, 8分及以上为非常满意, 5-7分为满意, 4分及以下为不满意. 总满意度 = (非常满意+满意)/总例数 $\times 100\%$.

统计学处理 以SPSS18.0软件统计分析, 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 以 χ^2 检验, 计量资料采用mean \pm SD表示, t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

表 3 两组治疗依从性比较 ($n = 53$, $n(\%)$)

分组	完全依从	部分依从	不依从	依从性
观察组	29 (54.72)	19 (35.85)	5 (9.43)	48 (75.47)
对照组	21 (39.62)	18 (33.96)	14 (26.42)	39 (73.58)
χ^2 值				5.194
P 值				0.023

2 结果

2.1 自我管理能力 干预前两组GSES、SDSCA评分比较无显著差异($P > 0.05$), 干预后两组GSES、SDSCA评分较干预前提高($P < 0.05$), 且观察组GSES、SDSCA评分高于对照组($P < 0.05$, 表2).

2.2 治疗依从性 观察组治疗依从性高于对照组(75.47% vs 73.58%, $P < 0.05$, 表3).

2.3 血糖控制 干预前两组FPG、2h PG水平比较无显著差异($P > 0.05$), 干预后两组FPG、2h PG水平较干预前降低($P < 0.05$), 且观察组FPG、2h PG水平低于对照组($P < 0.05$, 表4).

2.4 生活质量 干预前两组SF-36评分比较无显著差异($P > 0.05$), 干预后两组SF-36评分较干预前提高($P < 0.05$), 且观察组SF-36评分高于对照组($P < 0.05$, 表5).

2.5 护理满意度 观察组护理满意度高于对照组(92.45% vs 75.47%, $P < 0.05$, 表6).

3 讨论

T2DM是中老年群体常见病与多发病, 该病不仅可引起糖尿病酮症酸中毒、高渗非酮症昏迷等疾病并发症, 还可累及全身各个组织器官, 诱发心脑血管病变及神经病变等慢性并发症, 进而严重威胁患者身心健康. 目前, 糖尿病尚不可根治, 但积极控制血糖, 使其维持在合理水平, 可有效降低相关并发症发生风险, 维护患者正常生活及工作能力, 对改善生活质量具有重要意义^[12,13].

T2DM病程长, 属终身性疾病, 良好的血糖控制不

表 4 两组干预前后FPG、2h PG水平比较 (n = 53, mean ± SD, mmol/L)

分组	FPG		t值	P值	2h PG		t值	P值
	干预前	干预后			干预前	干预后		
观察组	8.43 ± 1.25	7.03 ± 1.01	6.342	0.000	11.21 ± 1.65	9.52 ± 1.05	6.291	0.000
对照组	8.51 ± 1.17	7.68 ± 1.12	3.731	0.000	11.34 ± 1.73	10.43 ± 1.24	3.113	0.002
t值	0.340	3.138			0.396	4.077		
P值	0.734	0.002			0.693	0.000		

FPG: 空腹血糖; 2h PG: 餐后2 h血糖.

表 5 两组干预前后SF-36评分比较 (n = 53, mean ± SD, 分)

分组	干预前	干预后	t值	P值
观察组	59.68 ± 8.42	77.32 ± 12.01	8.756	0.000
对照组	57.19 ± 9.44	69.47 ± 11.28	6.078	0.000
t值	1.433	3.469		
P值	0.155	0.001		

表 6 两组护理满意度比较 (n = 53, n (%))

分组	非常满意	满意	不满意	总满意度
观察组	31 (58.49)	18 (33.96)	4 (7.55)	49 (92.45)
对照组	25 (47.17)	15 (28.30)	13 (24.53)	40 (75.47)
χ ² 值				5.675
P值				0.017

仅需要正确的治疗方案, 生活方式、饮食结构的调整等也具有相当重要的作用, 因此需患者积极配合. 但临床调查发现, 糖尿病患者普遍缺乏自我管理应具备的疾病相关知识与技能, 治疗依从性较差, 尤其对于初发T2DM患者, 尚未采取过T2DM相关治疗及行为干预, 对T2DM相关知识尤为匮乏, 故初发T2DM患者是糖尿病教育的重点对象^[14,15]. 临床研究发现, 加强健康教育, 使患者了解并掌握T2DM病因、发生机制, 意识到谨遵医嘱用药、保持健康生活习惯的重要性, 对提高自我管理能力和治疗依从性尤为重要^[16]. 但传统健康教育实施过程中随机性大, 目标不够明确, 且多采用集体健康教育讲座的方式进行, 以同一标准讲授相同内容, 未考虑到不同患者个体特征, 加之质检及监控机制尚不健全, 致使健康教育质量差, 患者难以完全掌握T2DM相关知识, 不利于及时纠正不良认知及行为习惯, 进而影响血糖良好控制.

近年, 随着经济发展及社会进步, 各种护理理论及新型护理模式顺应时代发展而产生, 并在临床取得显著效果^[17]. Orem自理理论是20世纪70年代由奥伦提出的一种护理理论, 该理论解释了什么是自理及人有哪

些自理需求, 同时奥伦认为在正常情况下, 人有能力满足自己的需求, 即人有自理能力. 基于该理论实施的护理干预, 采取不同补偿系统实施有差异的干预措施, 引导、鼓励患者于一定帮助下主动参与自我护理过程, 可有效调动、激发患者主观能动性, 有利于提高护理质量. 党艳艳等^[18]学者指出, 对老年糖尿病患者实施Orem自理理论护理干预, 有利于提升患者自我管理水平和生活质量. 此外, T2DM患者不同年龄、受教育水平、身心状态均会影响对健康知识理解程度及接受能力. 临床研究发现, 知识分子多对T2DM疾病相关知识有着较高知晓率, 且治疗依从性相对较高, 但对于文化水平较低或文盲患者, 理解能力差, 自护能力及自我管理能力低, 难以谨遵医嘱定期服药、保持健康生活习惯, 故血糖多控制不佳^[19]. 为避免传统健康教育的盲目性与随机性, 越来越多学者主张“一对一”具有针对性的个体化护理干预, 以提高护理质量及护理效果, 满足患者对临床护理提出的高要求^[20,21]. “一对一”式健康教育主要根据患者个体特征(包括性别、年龄、性格特征、文化水平、家庭背景、现阶段对疾病认知程度等各方面), 并结合其实际意愿制定的一种

具有针对性的科学健康宣教手段, 因人而异, 可满足不同患者的不同需求, 有利于加强其对疾病的认知, 并纠正初发T2DM患者对疾病的错误认识, 可进一步提高健康教育质量。

本研究中, 干预后观察组GSES、SDSCA评分、治疗依从性及血糖水平优于对照组($P<0.05$), 提示基于Orem自理理论的“一对一”式健康教育效果显著, 可有效提高患者自我效能感及自我管理能力和患者治疗依从性高, 有利于降低血糖水平。基于Orem自理理论的“一对一”式健康教育, 充分考虑到个体差异, 根据不同患者自理需求进行有针对性的健康教育, 有利于提高健康教育质量, 加深患者对疾病的认知及遵医的重要性, 故可提高治疗依从性, 有助于血糖的良好控制。研究结果还显示, 观察组SF-36评分及护理满意度高于对照组($P<0.05$), 提示“一对一”式健康教育联合Orem自理理论有利改善初发T2DM患者生活质量, 且该健康教育模式充分体现了“以人为本”的护理理念及对患者的尊重, 故有利于使护理工作得到患者认可, 进而提高护理满意度。

总之, “一对一”式健康教育联合Orem自理理论可有效加强初发T2DM患者自我效能感及自我管理能力和患者治疗依从性, 促进血糖下降, 有利于改善患者生活质量, 且护理满意度高。

文章亮点

实验背景

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是临床最常见的一种内分泌代谢疾病, 近年其发病率在全球范围内呈增高趋势, 已成为继心血管及肿瘤之后第3位威胁人们健康及生命的非传染性疾病。目前, 临床尚无根治T2DM的药物及方法, 主要以纠正代谢紊乱、维持良好的生活及工作能力、预防各种急慢性并发症等为治疗原则, 以改善患者生存质量。

实验动机

Orem自理理论由美国护理理论家奥伦提出并建立, 该理论认为自理活动是个体为了满足自身需要而采取的有目的的行为, 其主张让患者学会自我护理、提高自我保护能力, 以预防并发症, 促进疾病及功能早期康复。

实验目标

实施基于Orem自理理论的护理干预, 有利于进一步提高T2DM患者自我效能感及自我管理能力和患者治疗依从性, 使患者自觉采取有益于健康的行为具有极其重要的意义。

实验方法

实施基于Orem自理理论的“一对一”式健康教育, 首先成立护理干预小组, 组员进行专业培训, 学习Orem自理理论相关知识, 并查阅与T2DM相关的健康教育及护理文献, 总结经验, 汲取精华; 经温岭市第一人民医院自制自护能力调查表测定患者自护能力(总分100分, 分值越高患者自护能力越好), 根据测评结果, 结合患者受教育层次、家庭背景、性格特征、兴趣爱好等制定有针对性的“一对一”式健康教育。

实验结果

基于Orem自理理论的“一对一”式健康教育效果显著, 可有效提高患者自我效能感及自我管理能力和患者治疗依从性高, 有利于降低血糖水平。

实验结论

基于Orem自理理论的“一对一”式健康教育, 充分考虑到个体差异, 根据不同患者自理需求进行有针对性的健康教育, 有利于提高健康教育质量, 加深患者对疾病的认知及遵医的重要性, 故可提高治疗依从性, 有助于血糖的良好控制, 还可改善初发T2DM患者生活质量, 且该健康教育模式充分体现了“以人为本”的护理理念及对患者的尊重, 故有利于使护理工作得到患者认可, 进而提高护理满意度。

展望前景

由于时间和人力等因素, 本研究试验患者和时间有限, 不同患者间个体差异, 试验数据难免有些偏差, 今后还需要对相关理论进一步深入研究, 进行规模更大, 观察时间更长的研究分析。

4 参考文献

- 1 石雪, 陈琰, 张岩, 郑雪菲, 苏静, 王爱平, 王嘉欣, 刘莹莹, 赵淑杰, 王彦君. 利格列汀联合CSII与单用CSII强化治疗初发2型糖尿病的临床疗效对比. 中国老年学杂志 2017; 37: 2952-2953
- 2 Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, Cavender MA, Mosenson O, Steg PG, Davidson JA, Nicolau JC, Corbalan R, Hirshberg B, Frederich R, Im K, Umez-Eronini AA, He P, McGuire DK, Leiter LA, Raz I, Scirica BM; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 696-705 [PMID: 25552421 DOI: 10.2337/dc14-1850]
- 3 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). 中华内分泌代谢杂志 2014; 30: 26-89
- 4 王思瑶, 李军, 曹国磊. 二甲双胍单用或联用二肽基肽酶-4抑制剂对初发老年2型糖尿病患者胰岛β细胞的影响. 中国老年学杂志 2017; 37: 372-373
- 5 嵇加佳, 刘林, 楼青青, 袁晓丹, 姚平, 张丹毓. 2型糖尿病患者自我管理行为及血糖控制现状的研究. 中华护理杂志 2014;

- 49: 617-620
- 6 Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O'Connell RL, Whiting MJ, Glasziou PP, Simes RJ, Kesäniemi YA, Gebiski VJ, Scott RS, Keech AC; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011; 54: 280-290 [PMID: 21052978 DOI: 10.1007/s00125-010-1951-1]
- 7 李超群, 井坤娟. Orem自理理论在老年慢性病中的研究进展. *医学研究与教育* 2016; 33: 57-61
- 8 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 741-742
- 9 Herrero R, Espinoza M, Molinari G, Etchemendy E, Garcia-Palacios A, Botella C, Baños RM. Psychometric properties of the General Self Efficacy-12 Scale in Spanish: general and clinical population samples. *Compr Psychiatry* 2014; 55: 1738-1743 [PMID: 24973225 DOI: 10.1016/j.comppsy.2014.05.015]
- 10 King DK, Glasgow RE, Toobert DJ, Strycker LA, Estabrooks PA, Osuna D, Faber AJ. Self-efficacy, problem solving, and social-environmental support are associated with diabetes self-management behaviors. *Diabetes Care* 2010; 33: 751-753 [PMID: 20150299 DOI: 10.2337/dc09-1746]
- 11 李岩, 李静, 魏红红, 乐建芳, 张娜. 协同护理模式对2型糖尿病患者心理健康状态、自护能力及生活质量的影响. *海南医学* 2016; 27: 3433-3435
- 12 Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011; 154: 554-559 [PMID: 21502652 DOI: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00007]
- 13 林君英, 蒋园园, 葛阳. 2型糖尿病患者患病知晓率、治疗率、控制率及影响因素研究. *浙江预防医学* 2016; 28: 1107-1109
- 14 张诚霖, 王丽丽, 张笑燕, 蒋青, 汪小华. 2型糖尿病患者糖尿病饮食知识掌握现状及其对糖化血红蛋白的影响. *护士进修杂志* 2016; 31: 1639-1641
- 15 王晓云, 兰文霞, 杜晓东. 太原市迎泽区2型糖尿病患者自我管理现状调查及干预研究. *中国药物与临床* 2014; 14: 1624-1628
- 16 范维贞, 赵娜. 2型糖尿病患者健康教育效果分析. *河北医药* 2014; 36: 628-630
- 17 黄铭赞, 黄丽娟, 黄俊丽. 奥瑞姆自护模式在2型糖尿病患者护理中的应用. *全科护理* 2015; 13: 3466-3468
- 18 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
- 19 阿吉古丽·吾布力卡斯木, 王惠丽, 李欣, 王娜, 张丽, 姬秋和. 针对性健康教育对老年2型糖尿病患者糖代谢及生活质量的影响. *现代生物医学进展* 2014; 14: 1528-1531
- 20 张倩. 一对一健康教育用于改善慢性丙型肝炎抑郁症状的效果. *中国健康教育* 2016; 32: 954-956
- 21 刘阿敏, 荣加, 唐金莉. 一对一心理疏导及健康教育对老年功能性消化不良焦虑抑郁症状的效果. *实用临床医药杂志* 2016; 20: 47-50

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

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

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

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



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

