

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 2 月 18 日 第 26 卷 第 5 期 (Volume 26 Number 5)



5/2018

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

- 289 微生态在食管疾病中的意义

崔曼莉, 王景杰, 张明鑫

基础研究

- 296 枳椇口服液防治大鼠酒精性肝病的相关机制

侯英, 刘友平, 李志, 李波, 杨国川, 魏崑

临床研究

- 305 三种内镜治疗方法用于结直肠息肉治疗的疗效比较

谈涛, 李蜀豫

临床实践

- 311 恩替卡韦与阿德福韦酯对乙型病毒性肝炎失代偿性肝硬化患者甲状腺功能和肝功能的影响

程燕, 颜默磊, 王玲, 刘旺森

- 318 血清TSH、TPOAb水平变化与妊娠期肝内胆汁淤积疾病严重程度的关联性

郑惠珍, 陈晓飞

- 325 FTS理念的护理干预对进展期胃癌患者腹腔镜辅助D2根治术后康复及护理满意度的影响

张先凤, 钟伟

- 332 生态肠内营养对胃肠术后合并肠痿患者淋巴细胞亚群和肠黏膜屏障功能的影响

陈再平

- 338 持续质量改进方案对阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能恢复的影响作用

龚丹

- 343 凝血酶联合生长抑素对上消化道出血患者血清炎性因子及凝血功能的影响

姚泉福, 张晨广, 董国平

- 349 子午流注穴位按摩改善妊娠期妇女功能性便秘的临床应用

董艳群

消 息

- 295 《世界华人消化杂志》修回稿须知
304 《世界华人消化杂志》参考文献要求
310 《世界华人消化杂志》正文要求
317 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
324 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
331 《世界华人消化杂志》栏目设置
342 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
348 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 张明鑫, 副主任医师, 硕士生导师, 710038, 陕西省西安市灞桥区新寺路569号, 第四军医大学唐都医院消化内科. 主要从事消化系统肿瘤的临床及基础相关研究. 主持国家自然科学基金1项、省科技惠民计划子课题1项、唐都医院科技创新基金2项等, 获唐都医院科技精英人才库苗子人才和后备人才项目资助. 获陕西省政府科学技术奖二等奖2项、陕西高等学校科学技术奖一等奖1项等. 获国际会议奖学金3次, 发表论文100余篇, 其中SCI文章30余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-02-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 5 February 18, 2018

EDITORIAL

- 289 Role of microbiota in esophageal diseases

Cui ML, Wang JJ, Zhang MX

BASIC RESEARCH

- 296 Mechanisms for Zhige oral solution to prevent and treat alcoholic liver disease in rats

Hou Y, Liu YP, Li Z, Li B, Yang GC, Wei M

CLINICAL RESEARCH

- 305 Efficacy of three different endoscopic methods in treatment of colorectal polyps

Tan T, Li SY

CLINICAL PRACTICE

- 311 Effect of entecavir and adefovir dipivoxil on thyroid function and liver function in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis

Cheng Y, Yan ML, Wang L, Liu WS

- 318 Correlation between changes of serum levels of TSH and TPOAb and severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Zheng HZ, Chen XF

- 325 Effect of fast track surgery concept based nursing intervention on rehabilitation and nursing satisfaction in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic assisted D2 radical operation

Zhang XF, Zhong W

- 332 Effect of eco-enteral nutrition on lymphocyte subsets and intestinal mucosal barrier function in patients with gastrointestinal fistula after gastrointestinal surgery

Chen ZP

- 338 Effect of continuous quality improvement program on gastrointestinal function recovery in patients after laparoscopic surgery for appendicitis

Gong D

- 343 Thrombin combined with somatostatin for treatment of patients with upper gastrointestinal hemorrhage: Impact on inflammatory factors and coagulation function

Yao QF, Zhang CG, Dong GP

- 349 Meridian acupoint massage improves functional constipation in women during pregnancy

Dong YQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 5 February 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ming-Xin Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, 569 Xinsi Road, Baqiao District, Xi'an 710038, Shaanxi 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: *Ran-Ran Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<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.

微生态在食管疾病中的意义

崔曼莉, 王景杰, 张明鑫

崔曼莉, 王景杰, 张明鑫, 第四军医大学唐都医院消化内科 陕西省西安市 710038

张明鑫, 副主任医师, 主要从事消化系早癌诊治与基础相关研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81302055; 第四军医大学唐都医院后备人才资助计划。

作者贡献分布: 崔曼莉主要负责文献的收集与初稿的撰写; 张明鑫负责文献的系统分析与文稿的审校; 王景杰负责文稿的审校。

通讯作者: 张明鑫, 副主任医师, 710038, 陕西省西安市灞桥区新寺路569号, 第四军医大学唐都医院消化内科. zmx3115@163.com
电话: 029-84777195

收稿日期: 2017-11-30

修回日期: 2017-12-21

接受日期: 2017-12-24

在线出版日期: 2018-02-18

Role of microbiota in esophageal diseases

Man-Li Cui, Jing-Jie Wang, Ming-Xin Zhang

Man-Li Cui, Jing-Jie Wang, Ming-Xin Zhang, Department of Gastroenterology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81302055; and Reserve Talents Project of Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University.

Correspondence to: Ming-Xin Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, 569 Xinsi Road, Baqiao District, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. zmx3115@163.com

Received: 2017-11-30

Revised: 2017-12-21

Accepted: 2017-12-24

Published online: 2018-02-18

Abstract

In recent years, microbiota has become the focus of

research, especially for the digestive system that contains a large number of bacteria. However, most studies are focused on the oral cavity, stomach, and intestine, and studies on the esophagus are few. This review summarizes the progress in research of microbiota in esophageal diseases, aiming to clarify the relationship between microbiota and esophageal diseases as well as the related mechanisms. This will be of importance in the diagnosis and treatment of esophageal diseases.

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

Key Words: Microbiota; Esophageal diseases; Diagnosis and treatment

Cui ML, Wang JJ, Zhang MX. Role of microbiota in esophageal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(5): 289-295 URL: <http://www.wjnet.com/1009-3079/full/v26/i5/289.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i5.289>

摘要

近年来, 微生态的研究成为研究的热点, 尤其是作为含有大量菌群的消化系统。但相关研究主要集中在口腔、胃和肠道, 而有关食管微生态的研究相对较少。本述评综述了食管疾病中微生态的研究进展, 对于进一步研究微生物与食管疾病的关系、食管疾病的发病机制及食管疾病的防治具有重要意义。

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

关键词: 微生态; 食管疾病; 诊治价值

核心提要: 微生态的研究日新月异, 其在不同疾病中的功能及意义不断发掘和明确, 成为研究的热点。但食管的微生态研究相对较少, 明确食管疾病中微生态的作用及功能, 对于食管疾病的诊治具有重要的价值及意义。

崔曼莉, 王景杰, 张明鑫. 微生态在食管疾病中的意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(5): 289-295 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/289.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i5.289>

0 引言

1977年德国沃克·鲁德首次提出“微生态学”这一概念, 经过近半个世纪的发展, 微生态学的发展经历了曲折漫长的历程, 近年来呈井喷趋势, 已成为当今医学研究和关注的热点. 菌群与机体组成的微生态在人体中发挥的生理作用日渐明晰和确定, 机体与微生物组成“超级生物体”, 相互依存、相互制约. 随着研究的深入, 越来越多的证据表明微生态的改变与疾病的发生密切相关^[1-3].

健康的菌群是机体健康的良好保障, 机体免疫力下降、抗生素等多种因素导致的菌群失调是促成疾病发生的重要环节. 目前大量研究表明微生物菌群与肥胖^[4]、炎症性肠病^[5,6]、类风湿性关节炎^[7]等疾病相关; 微生物菌群的改变及其代谢产物也直接或间接的参与肿瘤的发生发展过程^[8]. 有研究^[9]发现, 肠道斯氏菌群定植于胃黏膜后, 与胃内细菌处于共生的免疫状态, 这种状态的持续正是促进幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)相关胃癌的关键; Loo等^[10]发现菌群通过代谢蛋白质和脂肪酸生成炎症和致癌代谢物, 显著增加结肠肿瘤的发病风险; 肠道微生物还可以通过其代谢产物促进肥胖相关性肝癌的发生^[11]. 由此可知, 消化系肿瘤的发生都与微生态菌群有紧密关系. 而食管作为消化系统的一部分, 食管肿瘤与微生物的关系也日益受到关注. 但是食管因其特殊的解剖位置、腺体结构等原因, 菌群的相关研究较少, 受到的关注也较少, 近年来, 随着菌群的研究策略和方法的改进, 出现了一批食管菌群的相关研究, 对于指导食管疾病的诊治具有一定的意义, 本文将对最近的研究进展作一述评.

1 食管菌群特点

食管是连接口腔与胃的肌性管道样结构, 一般长约25 cm, 分为上中下三段. 食管发挥让食物从口腔进入胃腔的作用, 入口处有会厌, 下段受食管下括约肌控制, 故非进食时食管腔狭小关闭, 吞咽后开放扩张. 所以, 食管表面常为一层唾液覆盖, 平素的pH值约为7, 但是如果食管下括约肌出现问题, 发生了胃食管返流后, 则pH最低可以达到2. 因此, 食管的菌群受口腔和胃的影响较大, 正常食管中菌群组成包括厚壁菌门的链球菌属、克雷伯菌属、李生菌属; 变形菌门中的柠檬酸杆菌属、嗜血菌属、螺杆菌属; 拟杆菌门的普雷沃菌属, 其中优势细菌

为厚壁菌门链球菌属的草绿色链球菌^[12]. 菌群与人体共生依存, 并参与食管的各种生理及病理过程.

1.1 食管菌群与口腔微生态的相关性 受解剖结构及生理功能的影响, 食管各段的菌群组成也不尽相同. 有学者^[13]认为包括食管在内的与口腔毗邻的部位, 尤其是上段食管, 都属于口腔微生物组的范畴. 在一项病例随机对照研究^[14]中发现, 每天刷牙少于1次的人群食管鳞癌的风险较每天刷牙次数大于2次的人群高出1.8倍, 可能机制是不良的口腔卫生影响了口腔细菌的多样性, 而变化的口腔菌群可能迁移至食管, 进而诱发食管鳞癌的发生. 后续的研究^[15]通过收集食管鳞癌、不典型增生、健康人群的唾液, 提取DNA进行唾液菌群多样性分析, 发现定植于口腔的布雷德菌属、卡托纳菌属、棒状杆菌属、消化球菌属等菌群数量在食管鳞癌组显著减少, 从而证实了上述假说. 因此, 食管微生态与口腔微生态密切相关且相互影响着, 食管微生态的改变可能通过直接产生致癌物或参与肿瘤相关性炎症间接促进食管上皮不典型增生, 是诱发食管癌前病变的重要危险因素之一.

1.2 食管菌群与胃内微生态的相关性 尽管食管菌群数量庞大、复杂, 但菌群组成相对保守. 菌群定植于食管, 与食管黏膜紧密结合, 在正常人群, 吞咽食物、胃酸的反流对食管管腔菌群的改变是瞬时性的. 与上段食管相比, 下段食管与胃紧密相连, 菌群组成更容易受到胃酸、胃内微生态的影响, 胃内菌群会随着胃酸反流进入食管, 而长期持续存在的胃酸反流或*H. pylori*感染将改变食管下段的微环境, 包括微生态的改变^[16]. 正常小鼠下段食管优势菌群为乳杆菌和拟杆菌, 感染*H. pylori*的小鼠, 食管下段的优势菌群为金葡菌、不动杆菌、无芽孢杆菌属, 还有一些未知菌群的定植^[17]. 胃的微生态改变可以促使食管微生态发生变化, 而Barrett食管、反流性食管炎、食管癌等食管疾病都被证实与食管菌群的改变有关: 食管鳞癌和食管鳞状上皮不典型增生与胃黏膜厚壁菌门的梭菌目和丹毒丝菌目菌群富集有显著相关性^[18-20].

1.3 食管菌群与药物相关性 Sawada等^[19]通过动物实验, 提取给予饮用加入抗生素(青霉素、链霉素)水的大鼠远端食管DNA, 采用微生物的末端限制性片段长度多态性分析(T-RFLP)的方法, 发现使用抗生素组大鼠食管乳杆菌目数量减少, 而梭状芽孢杆菌数量较对照组明显增加. Kondo^[20]报道了1例老年患者在长期服用大环内酯类药物后出现进食哽咽症状, 胃镜检查发现食管黏膜覆广泛白色斑块样物质, 食管刷检提示为白色念珠菌感染. 进一步研究^[21]发现, 质子泵抑制剂(proton

pump inhibitors, PPI)也可以改变食管的菌群, PPI可上调厚壁菌门成员(如艰难梭菌和未分类的毛螺旋菌)数量, 下调变形菌门成员(如丛毛单胞菌)。此外, 非甾体抗炎药和益生菌等药物均可以改变食管的微生态, 可能促使机会致病菌致病或参与相关疾病的发生发展^[22-26]。

2 食管疾病的菌群研究

2.1 食管炎症性疾病菌群的特点

胃食管反流病是最常见的食管炎症性疾病, 现在学者认为其发病是多因素相互作用的结果。新近的发现提示菌群失调也可能是导致感染的促发因素之一, 这也为我们全面认识胃食管反流病提供了新的视角。

通过内镜活检食管组织进行菌群分析, 发现正常食管的菌群组成主要为拟杆菌、变形菌门、厚壁菌门, 优势菌群为厚壁菌门的链球菌属, 而Barrett食管、反流性食管炎可以检测出在正常食管上皮不存在的梭杆菌门, 而厚壁菌门的韦荣球菌则是Barrett食管的优势菌群^[22]。进一步发现细菌与食管上皮细胞结合紧密, 提示细菌是长期定植于食管黏膜, 而非瞬时感染^[27]。梭杆菌和韦荣球菌均是革兰氏阴性菌, 故Barrett食管和反流性食管炎的菌群特点是革兰氏阳性细菌数量的减少和革兰氏阴性细菌数量的增加。可能的机制包括: (1)革兰氏阴性菌的细胞外膜含有脂多糖, 可以刺激上皮细胞和淋巴细胞诱导Toll样受体4活化, 通过核因子- κ B途径诱导诱导型一氧化氮(nitric oxide, NO)合酶高表达, 从而合成大量的NO, 而NO被认为是导致一过性下食管括约肌松弛的始动因素; (2)脂多糖还可以抑制胃肠运动减缓胃排空, 而给予选择性环氧合酶2抑制剂可以阻断脂多糖对排空功能的影响^[28]。在Barrett食管、慢性胃炎、Crohn病等消化系统炎症性疾病中均发现溶菌酶的表达上调, 这种表达的上调是对机体炎症微环境中生长的某种特殊细菌的反应性增高的结果^[29]。故食管微生态的改变是食管炎症性疾病的发病基础。还有部分革兰氏阴性菌, 如空肠弯曲菌、嗜血杆菌、奈瑟菌等都被证实与反流性食管炎相关, 且可能是促进Barrett食管最终进展为食管腺癌的危险因素^[30]。

嗜酸性食管炎是以嗜酸粒细胞浸润为特征的食管炎性疾病。过敏性疾病患病率不断增加, 可能因素包括环境、饮食等导致菌群失调、上皮屏障缺陷进而促发炎症等^[31]。嗜酸性食管炎患儿和非嗜酸性食管炎儿童的队列研究中, 采用咽拭子和活检的方式, 利用16S rRNA基因检测技术, 观察饮食前后细菌组成, 发现嗜酸性食管炎菌群以富含奈瑟氏菌、棒状杆菌属的蛋白

菌为特征, 进食高敏食物后食管会富集空肠弯曲菌和颗粒链菌属^[32]。而通过食管吞线测试采集嗜酸性食管炎、胃食管反流病和正常食管的分泌物, 运用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增及454焦磷酸测序技术, 对标本细菌进行多样性分析, 发现嗜酸性食管炎和胃食管反流病的细菌负荷较正常食管组显著升高, 嗜酸性食管炎以嗜血杆菌属显著增多^[33]。

2.2 食管癌的食管微生态特点

菌群组成的改变, 定值菌群数量及种类的减少不仅仅与食管炎症性疾病相关, 实验证实上述改变也可以导致食管鳞状上皮型增生, 是食管癌发生的独立危险因素^[34]。正是这种慢性持续低度炎症刺激结合已知的危险因素, 促进食管黏膜不典型增生并进展为癌^[35]。无菌动物实验也揭示了微生物还可以自发通过基因诱导、致癌物诱导等可能途径促进癌的发生^[36]。2004年, Narikiyo等^[37]首次通过培养的方法探讨了食管癌的菌群变化, 通过对比健康人唾液和20例食管癌患者唾液、手术肿瘤组织及癌旁组织中的菌群, 研究发现: 不同区域的食管癌患者, 都常富含齿垢密螺旋体、轻型链球菌、咽峡炎链球菌等菌群, 而且这些菌群可通过促进炎症参与并促进肿瘤的发生发展, 但是这项研究并没有明确食管癌标本的病理类型。

2.2.1 食管腺癌与菌群:

食管腺癌与食管鳞癌是发生于食管的两个不同类型肿瘤, 食管腺癌的发生基于反流性食管炎-Barrett食管-不典型增生的病理生理变化。20世纪90年代食管腺癌发病率超过同期的食管鳞癌, 推测食管腺癌发病率的激增与20世纪50年代的滥用抗生素不无关系, 抗生素的滥用导致食管菌群的失调, 机会致病菌致病, 加之菌群失调带来的一系列后续变化, 从而促使肿瘤发生^[38]。Blackett等通过培养及非培养(实时荧光定量PCR)的方法分析了反流性食管炎-肠上皮化生-异形增生-食管腺癌的变化过程中食管菌群的变化, 发现与正常及食管腺癌患者相比, 反流性食管炎和Barrett食管患者中弯曲杆菌属(主要是简明弯曲菌)富集, 考虑到弯曲杆菌属主要在食管腺癌早期富集, 其可能与胃癌中的*H. pylori*的作用类似^[21,39]。研究^[40]证实空肠弯曲菌、大肠杆菌也与食管腺癌的发生有密切关系。动物实验观察菌群改变对食管腺癌的影响: 将食管空肠吻合术后的大鼠随机分成两组, 对照组给予饮用水, 实验组在饮用水中加入青霉素和链霉素, 结果发现抗生素组大鼠食管乳酸菌比例较对照组减低, 而梭状芽胞杆菌高于对照组。尽管菌群组成有明显改变, 但两组大鼠食管腺癌发病率相近^[19]。

2.2.2 食管鳞癌与菌群:

有关食管鳞癌中菌群的相关研

究则较少. 在中国、印度、伊朗、日本以及拉丁美洲的人群研究相继证实: 口腔卫生与食管鳞癌的发病率显著相关, 不良口腔卫生者更易罹患食管鳞癌^[14,15,41-46]. 进一步的研究发现口腔菌群和食管鳞癌亦存在相关性: 通过对食管鳞癌患者口腔菌群的分析, 明确与健康人群及异型增生患者相比, 食管鳞癌患者的口腔菌群多样性不足, 布雷德菌属、卡托氏菌属、棒状杆菌、消化球菌属、心杆菌属等菌群含量明显下调^[15]. 此外, 胃部菌群多样性也和食管鳞癌及异型增生关系密切, 可能参与了食管鳞癌的发生发展^[18].

那么, 与正常食管相比, 食管鳞癌的菌群到底有无变化? 很可惜, 绝大多数食管菌群的研究都聚焦于食管腺癌, 一项早期的研究^[47]将食管腺癌(7例)和食管鳞癌(5例)放在一起, 通过细菌培养的方法明确了食管癌切除标本的菌群构成, 却没有和正常菌群进行对比. 食管鳞癌的食管菌群变化期待进一步的数据和研究.

2.3 其他 除了上述疾病外, 食管菌群也在其他食管疾病中发挥作用. 通过对吸引物的培养, 发现查加斯病食管失弛缓症比健康对照组的食管菌群含量更多、更具多样性, 且主要以韦荣球菌属丰度最高^[48]. 由此可见, 食管微生态与食管疾病密切相关. 然而, 特定种类的细菌与食管疾病的因果关系仍有争议, 尚需大量的相关研究进一步证实.

3 食管疾病菌群研究的难点

在菌群研究日新月异的今天, 相较于包括消化系统在内的多个器官, 食管疾病的菌群研究数量和质量都存在差距, 究其原因, 可能主要是以下几个方面.

3.1 解剖部位 食管负责连接口腔和胃, 如前所述, 其菌群上段受口腔菌群影响, 下段受胃影响, 所以我们可以看到, 有关食管与菌群的研究, 很多聚焦食管疾病, 而菌群则选择口腔或胃的菌群变化^[41-45].

特殊解剖部位使食管的样本获取难度增大, 与口腔或者肠道不一样, 均可通过唾液或者粪便轻松采样, 而食管标本的采集均是有创的, 现在较为通行的方法是胃镜下获取, 一般采用刷检、活检的方式, 或者术中直接取样, 胃镜下获取可能受到口腔或胃部的影响, 而术中采样虽然不易受到影响, 但取样难度大大增加. 不管胃镜还是手术, 都限制了入组患者的数量, 进而不可能开展大规模人群研究, 也就无法获得高质量的研究结果. 虽然, 已有研究^[49]探讨了应用挂线胶囊进行相对无创采样的尝试, 但其有效性还有待大规模样本验证.

除此之外, 食管的特殊位置也让相关疾病的动物模型或体外模型难以构建. 如Barrett食管的动物模型,

需要在实验兔实施外科吻合, 还有种属、造模时间、花费等一系列问题, 也进一步限制了相关研究^[50].

3.2 研究方法 这是微生态研究都要面对的问题之一, 最开始都应用培养的方式, 通常进行有氧或兼氧或厌氧培养, 对设备及技术要求很高, 限制了研究的开展; 更重要的是, 培养并不能将所有的细菌培养出, 因为有些菌群的生存条件难以复制, 或者培养出的可能只是一过性菌群, 而非发挥主要作用的关键细菌. 近年来随着测序技术的发展, 16S rRNA以及宏基因组技术大大简化了菌群研究的流程, 只需要在靶器官进行刷检或者活检, 标本的处理流程也大大简化, 进而促进了微生态如雨后天春笋般蓬勃发展. 虽然新技术克服了传统培养方法的局限性, 可全面提供目标部位的菌群信息, 但又面临新的问题. 宏基因组数据不能确定所检测到菌群信息到底是在目标部位存活或者只是以DNA痕迹存在. 当然, 培养方式也会在样品处理中产生偏移, 人为地增加或降低菌群的多样性^[51-53]. 期待更先进的研究方法的产生.

4 结论

尽管大量的研究指出微生物与食管疾病的发生有密切关系, 但相关研究仍不足, 尤其是我国多发的食管鳞癌的微生态数据, 更值得我国学者持续关注^[54]. 重塑人类对食管微生态的认识, 微生物与食管疾病的关系值得进一步研究, 可能为疾病的治疗提供新的靶点, 也或许有助于人类更好的利用微生物治疗疾病.

5 参考文献

- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016; 65: 330-339 [PMID: 26338727 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990]
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60 [PMID: 23023125 DOI: 10.1038/nature11450]
- Yu J, Feng Q, Wong SH, Zhang D, Liang QY, Qin Y, Tang L, Zhao H, Stenvang J, Li Y, Wang X, Xu X, Chen N, Wu WK, Al-Aama J, Nielsen HJ, Kiilerich P, Jensen BA, Yau TO, Lan Z, Jia H, Li J, Xiao L, Lam TY, Ng SC, Cheng AS, Wong VW, Chan FK, Xu X, Yang H, Madsen L, Datz C, Tilg H, Wang J, Brünner N, Kristiansen K, Arumugam M, Sung JJ, Wang J. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for

- colorectal cancer. *Gut* 2017; 66: 70-78 [PMID: 26408641 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309800]
- 4 Komaroff AL. The Microbiome and Risk for Obesity and Diabetes. *JAMA* 2017; 317: 355-356 [PMID: 28006047 DOI: 10.1001/jama.2016.20099]
 - 5 Basson A, Trotter A, Rodriguez-Palacios A, Cominelli F. Mucosal Interactions between Genetics, Diet, and Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* 2016; 7: 290 [PMID: 27531998 DOI: 10.3389/fimmu.2016.00290]
 - 6 Wlodarska M, Kostic AD, Xavier RJ. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 577-591 [PMID: 25974300 DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.008]
 - 7 Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, Wu X, Li J, Tang L, Li Y, Lan Z, Chen B, Li Y, Zhong H, Xie H, Jie Z, Chen W, Tang S, Xu X, Wang X, Cai X, Liu S, Xia Y, Li J, Qiao X, Al-Aama JY, Chen H, Wang L, Wu QJ, Zhang F, Zheng W, Li Y, Zhang M, Luo G, Xue W, Xiao L, Li J, Chen W, Xu X, Yin Y, Yang H, Wang J, Kristiansen K, Liu L, Li T, Huang Q, Li Y, Wang J. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 2015; 21: 895-905 [PMID: 26214836 DOI: 10.1038/nm.3914]
 - 8 Gagnaire A, Nadel B, Raoult D, Neefjes J, Gorvel JP. Collateral damage: insights into bacterial mechanisms that predispose host cells to cancer. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 109-128 [PMID: 28045107 DOI: 10.1038/nrmicro.2016.171]
 - 9 Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, Lofgren JL, Gamazon ER, Feng Y, Ge Z, Wang TC, Fox JG. Gastric colonisation with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori* INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis. *Gut* 2014; 63: 54-63 [PMID: 23812323 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305178]
 - 10 Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE₂-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discov* 2017; 7: 522-538 [PMID: 28202625 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0932]
 - 11 O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 691-706 [PMID: 27848961 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.165]
 - 12 Walker MM, Talley NJ. Review article: bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract-beyond the era of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 767-779 [PMID: 24612362 DOI: 10.1111/apt.12666]
 - 13 Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, Lakshmanan A, Wade WG. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010; 192: 5002-5017 [PMID: 20656903 DOI: 10.1128/JB.00542-10]
 - 14 Chen X, Yuan Z, Lu M, Zhang Y, Jin L, Ye W. Poor oral health is associated with an increased risk of esophageal squamous cell carcinoma - a population-based case-control study in China. *Int J Cancer* 2017; 140: 626-635 [PMID: 27778330 DOI: 10.1002/ijc.30484]
 - 15 Chen X, Winckler B, Lu M, Cheng H, Yuan Z, Yang Y, Jin L, Ye W. Oral Microbiota and Risk for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High-Risk Area of China. *PLoS One* 2015; 10: e0143603 [PMID: 26641451 DOI: 10.1371/journal.pone.0143603]
 - 16 Pei Z, Bini EJ, Yang L, Zhou M, Francois F, Blaser MJ. Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4250-4255 [PMID: 15016918 DOI: 10.1073/pnas.0306398101]
 - 17 Tian Z, Yang Z, Huang W, Gao J, Zhou X, Zhu L. Effect of *Helicobacter pylori* infection on bacterial flora in the lower esophagus of mice. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2014; 34: 1241-1247 [PMID: 25263352]
 - 18 Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R, Ploner A, Shakeri R, Sotoudeh M, Fahimi S, Nasser-Moghaddam S, Kamangar F, Abnet CC, Winckler B, Islami F, Boffetta P, Brennan P, Dawsey SM, Ye W. Variations of gastric corpus microbiota are associated with early esophageal squamous cell carcinoma and squamous dysplasia. *Sci Rep* 2015; 5: 8820 [PMID: 25743945 DOI: 10.1038/srep08820]
 - 19 Sawada A, Fujiwara Y, Nagami Y, Tanaka F, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Tominaga K, Watanabe T, Gi M, Wanibuchi H, Arakawa T. Alteration of Esophageal Microbiome by Antibiotic Treatment Does Not Affect Incidence of Rat Esophageal Adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3161-3168 [PMID: 27461059 DOI: 10.1007/s10620-016-4263-6]
 - 20 Kondo T, Terada K. Candida Esophagitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1574 [PMID: 28423304 DOI: 10.1056/NEJMicm1614893]
 - 21 Blackett KL, Siddhi SS, Cleary S, Steed H, Miller MH, Macfarlane S, Macfarlane GT, Dillon JF. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1084-1092 [PMID: 23600758 DOI: 10.1111/apt.12317]
 - 22 Liu N, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Goto H. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 130 [PMID: 23496929 DOI: 10.1186/1471-2334-13-130]
 - 23 Yang L, Lu X, Nossa CW, Francois F, Peek RM, Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology* 2009; 137: 588-597 [PMID: 19394334 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046]
 - 24 Armstrong EP, Malone DC. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents. *Clin Ther* 2003; 25: 1-18 [PMID: 12637109]
 - 25 Holvoet S, Doucet-Ladevèze R, Perrot M, Barretto C, Nutten S, Blanchard C. Beneficial effect of *Lactococcus lactis* NCC 2287 in a murine model of eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2016; 71: 1753-1761 [PMID: 27259693 DOI: 10.1111/all.12951]
 - 26 Kohata Y, Nakahara K, Tanigawa T, Yamagami H, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Rebamipide Alters the Esophageal Microbiome and Reduces the Incidence of Barrett's Esophagus in a Rat Model. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2654-2661 [PMID: 25862640 DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4]
 - 27 Pei Z, Yang L, Peek RM, Jr, Levine SM, Pride DT, Blaser MJ. Bacterial biota in reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7277-7283 [PMID: 16437628 DOI: 10.3748/wjg.v11.i46.7277]
 - 28 Calatayud S, García-Zaragoza E, Hernández C, Quintana E, Felipe V, Esplugues JV, Barrachina MD. Downregulation of nNOS and synthesis of PGs associated with endotoxin-induced delay in gastric emptying. *Am J Physiol Gastrointest*

- Liver Physiol* 2002; 283: G1360-G1367 [PMID: 12433667 DOI: 10.1152/ajpgi.00168.2002]
- 29 Rubio CA. Increased Production of Lysozyme Associated with Bacterial Proliferation in Barrett's Esophagitis, Chronic Gastritis, Gluten-induced Atrophic Duodenitis (Celiac Disease), Lymphocytic Colitis, Collagenous Colitis, Ulcerative Colitis and Crohn's Colitis. *Anticancer Res* 2015; 35: 6365-6372 [PMID: 26637845]
- 30 Zaidi AH, Kelly LA, Kreft RE, Barlek M, Omstead AN, Matsui D, Boyd NH, Gazarik KE, Heit MI, Nistico L, Kasi PM, Spirk TL, Byers B, Lloyd EJ, Landreneau RJ, Jobe BA. Associations of microbiota and toll-like receptor signaling pathway in esophageal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2016; 16: 52 [PMID: 26841926 DOI: 10.1186/s12885-016-2093-8]
- 31 Diesner SC, Bergmayr C, Pfitzner B, Assmann V, Krishnamurthy D, Starkl P, Endesfelder D, Rothballer M, Welzl G, Rattei T, Eiwegger T, Szépfalusi Z, Fehrenbach H, Jensen-Jarolim E, Hartmann A, Pali-Schöll I, Untersmayr E. A distinct microbiota composition is associated with protection from food allergy in an oral mouse immunization model. *Clin Immunol* 2016; 173: 10-18 [PMID: 27789346 DOI: 10.1016/j.clim.2016.10.009]
- 32 Benitez AJ, Hoffmann C, Muir AB, Dods KK, Spergel JM, Bushman FD, Wang ML. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome* 2015; 3: 23 [PMID: 26034601 DOI: 10.1186/s40168-015-0085-6]
- 33 Harris JK, Fang R, Wagner BD, Choe HN, Kelly CJ, Schroeder S, Moore W, Stevens MJ, Yeckes A, Amsden K, Kagalwalla AF, Zalewski A, Hirano I, Gonsalves N, Henry LN, Masterson JC, Robertson CE, Leung DY, Pace NR, Ackerman SJ, Furuta GT, Fillon SA. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *PLoS One* 2015; 10: e0128346 [PMID: 26020633 DOI: 10.1371/journal.pone.0128346]
- 34 Yu G, Gail MH, Shi J, Klepac-Ceraj V, Paster BJ, Dye BA, Wang GQ, Wei WQ, Fan JH, Qiao YL, Dawsey SM, Freedman ND, Abnet CC. Association between upper digestive tract microbiota and cancer-predisposing states in the esophagus and stomach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 735-741 [PMID: 24700175 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0855]
- 35 Snider EJ, Freedberg DE, Abrams JA. Potential Role of the Microbiome in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2217-2225 [PMID: 27068172 DOI: 10.1007/s10620-016-4155-9]
- 36 Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 800-812 [PMID: 24132111 DOI: 10.1038/nrc3610]
- 37 Narikiyo M, Tanabe C, Yamada Y, Igaki H, Tachimori Y, Kato H, Muto M, Montesano R, Sakamoto H, Nakajima Y, Sasaki H. Frequent and preferential infection of *Treponema denticola*, *Streptococcus mitis*, and *Streptococcus anginosus* in esophageal cancers. *Cancer Sci* 2004; 95: 569-574 [PMID: 15245592]
- 38 Neto AG, Whitaker A, Pei Z. Microbiome and potential targets for chemoprevention of esophageal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2016; 43: 86-96 [PMID: 26970127 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.005]
- 39 Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Man SM, Mitchell HM. Is *Campylobacter* to esophageal adenocarcinoma as *Helicobacter* is to gastric adenocarcinoma? *Trends Microbiol* 2015; 23: 455-462 [PMID: 25937501 DOI: 10.1016/j.tim.2015.03.009]
- 40 Di Pilato V, Freschi G, Ringressi MN, Pallecchi L, Rossolini GM, Bechi P. The esophageal microbiota in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1381: 21-33 [PMID: 27415419 DOI: 10.1111/nyas.13127]
- 41 Gao S, Li S, Ma Z, Liang S, Shan T, Zhang M, Zhu X, Zhang P, Liu G, Zhou F, Yuan X, Jia R, Potempa J, Scott DA, Lamont RJ, Wang H, Feng X. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infect Agent Cancer* 2016; 11: 3 [PMID: 26788120 DOI: 10.1186/s13027-016-0049-x]
- 42 Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM. Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 847-854 [PMID: 11714113]
- 43 Dar NA, Islami F, Bhat GA, Shah IA, Makhdoomi MA, Iqbal B, Rafiq R, Lone MM, Abnet CC, Boffetta P. Poor oral hygiene and risk of esophageal squamous cell carcinoma in Kashmir. *Br J Cancer* 2013; 109: 1367-1372 [PMID: 23900216 DOI: 10.1038/bjc.2013.437]
- 44 Abnet CC, Kamangar F, Islami F, Nasrollahzadeh D, Brennan P, Aghcheli K, Merat S, Pourshams A, Marjani HA, Ebadati A, Sotoudeh M, Boffetta P, Malekzadeh R, Dawsey SM. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3062-3068 [PMID: 18990747 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0558]
- 45 Guha N, Boffetta P, Wünsch Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D, Curado MP, Koifman S, Matos E, Menezes A, Szeszenia-Dabrowska N, Fernandez L, Mates D, Daudt AW, Lissowska J, Dikshit R, Brennan P. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1159-1173 [PMID: 17761691]
- 46 Sato F, Oze I, Kawakita D, Yamamoto N, Ito H, Hosono S, Suzuki T, Kawase T, Furue H, Watanabe M, Hatoaka S, Yatabe Y, Hasegawa Y, Shinoda M, Ueda M, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K. Inverse association between toothbrushing and upper aerodigestive tract cancer risk in a Japanese population. *Head Neck* 2011; 33: 1628-1637 [PMID: 21259377 DOI: 10.1002/hed.21649]
- 47 Finlay IG, Wright PA, Menzies T, McArdle CS. Microbial flora in carcinoma of oesophagus. *Thorax* 1982; 37: 181-184 [PMID: 7101222]
- 48 Pajcecki D, Zilberstein B, dos Santos MA, Ubriaco JA, Quintanilha AG, Cecconello I, Gama-Rodrigues J. Megaesophagus microbiota: a qualitative and quantitative analysis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 723-729 [PMID: 12399062]
- 49 Fillon SA, Harris JK, Wagner BD, Kelly CJ, Stevens MJ, Moore W, Fang R, Schroeder S, Masterson JC, Robertson CE, Pace NR, Ackerman SJ, Furuta GT. Novel device to sample the esophageal microbiome—the esophageal string test. *PLoS One* 2012; 7: e42938 [PMID: 22957025 DOI: 10.1371/journal.pone.0042938]
- 50 Kapoor H, Lohani KR, Lee TH, Agrawal DK, Mittal SK. Animal Models of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma—Past, Present, and Future. *Clin Transl Sci* 2015; 8: 841-847 [PMID: 26211420 DOI: 10.1111/cts.12304]
- 51 Gosalbes MJ, Abellan JJ, Durbán A, Pérez-Cobas AE, Latorre A, Moya A. Metagenomics of human microbiome: beyond 16s rDNA. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 4: 47-49 [PMID: 22647049 DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03865.x]
- 52 Clooney AG, Fouhy F, Sleator RD, O'Driscoll A, Stanton C, Cotter PD, Claesson MJ. Comparing Apples and Oranges?:

Next Generation Sequencing and Its Impact on Microbiome Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0148028 [PMID: 26849217 DOI: 10.1371/journal.pone.0148028]

53 Wang J, Jia H. Metagenome-wide association studies: fine-

mining the microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 508-522 [PMID: 27396567 DOI: 10.1038/nrmicro.2016.83]

54 王安辉, 刘媛, 王波, 朱卿昊, 商庆超, 李博, 胡志昊, 张冠文. 食管鳞癌的流行病学研究. *转化医学电子杂志* 2017; 4: 25-28

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

枳葛口服液防治大鼠酒精性肝病的相关机制

侯英, 刘友平, 李志, 李波, 杨国川, 魏巍

侯英, 李志, 李波, 杨国川, 魏巍, 西南医科大学附属中医医院肝胆病科
四川省泸州市 646000

刘友平, 西南医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室
四川省泸州市 646000

侯英, 硕士, 主要从事中西医结合肝胆疾病的防治研究.

基金项目: 四川省科技厅 - 泸州市政府 - 泸州医学院联合课题, No. 14ZC0041; 四川省教育厅重点项目, No. 16ZA0201.

作者贡献分布: 侯英与魏巍对此文所作贡献均等; 课题设计由魏巍与刘友平完成; 实验研究过程由侯英、李志、李波及杨国川操作完成; 数据分析由刘友平、侯英及魏巍完成.

通讯作者: 魏巍, 教授, 646000, 四川省泸州市江阳区忠山路三段319号, 西南医科大学附属中医医院肝胆病科. weimei62@lzmh.edu.cn

收稿日期: 2017-12-30

修回日期: 2018-01-14

接受日期: 2018-01-22

在线出版日期: 2018-02-18

Mechanisms for Zhige oral solution to prevent and treat alcoholic liver disease in rats

Ying Hou, You-Ping Liu, Zhi Li, Bo Li, Guo-Chuan Yang, Mei Wei

Ying Hou, Zhi Li, Bo Li, Guo-Chuan Yang, Mei Wei, Department of Hepatobiliary Diseases, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

You-Ping Liu, Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: Department of Sichuan Provincial Science and Technology-Luzhou Municipal Government-Luzhou Medical College Joint Project, No. 14ZC0041; Key Project of Sichuan Provincial Education Department, No. 16ZA0201.

Correspondence to: Mei Wei, Professor, Department of Hepatobiliary Diseases, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province,

China. weimei62@lzmh.edu.cn

Received: 2017-12-30

Revised: 2018-01-14

Accepted: 2018-01-22

Published online: 2018-02-18

Abstract

AIM

To explore the preventive and therapeutic effects of Zhige oral solution on alcoholic liver disease in rats and the underlying mechanisms.

METHODS

Ninety male SD rats were randomly divided into six groups: a normal group, a model group, a positive control group, and three intervention groups. The normal group was only given distilled water at 1.0 mL per 100 g/d by gavage, and the other groups were given 52% Luzhou Laobaigan 1.0 mL per 100 g/d by gavage. In addition, the intervention groups were also given different doses (low, medium, and high) of Zhige oral solution and the positive control group was given Jiejiuling oral solution. All groups were allowed free access to water, and fed a normal diet. All the rats were killed at the end of the 12th week. Hematoxylin and eosin (HE) staining was used to observe the structural changes of liver tissue. Serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), triglycerides (TG), and total cholesterol (TC) were measured with an automatic biochemical analyzer. Serum levels of alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The contents of TC and TG in the liver were measured by colorimetric assay. The protein expression of cytochrome P450 2E1 (CYP450 2E1) in the liver was detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the normal group, the liver index and the levels of ALT, AST, TC, TG, ADH, ALDH, and CYP450 2E1 were significantly altered in all groups except the high-dose group ($P < 0.01$ or 0.05), with the model group and low-dose group exhibiting the most significant changes ($P < 0.01$). Varying degrees of fat vacuolation can be seen in the liver in all groups. Compared with the model group, all the tested indicators above showed varying degrees of reversal in the positive control group and the three intervention groups ($P < 0.01$ or 0.05), and the reverse effect was best in the high-dose group ($P < 0.01$). The therapeutic effect of the medium-dose group was similar to that of the positive control group ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The anti-alcoholic and liver-protective effects of Zhige oral solution may be related to reversing the activities of ADH, ALDH, and other enzymes, inhibiting free radicals and acetaldehyde production, reducing oxidative stress, and improving lipid metabolism disorder in rats.

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

Key Words: Zhige oral solution; Alcoholic liver disease; Molecular mechanism

Hou Y, Liu YP, Li Z, Li B, Yang GC, Wei M. Mechanisms for Zhige oral solution to prevent and treat alcoholic liver disease in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(5): 296-304 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/296.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i5.296>

摘要

目的

探讨枳葛口服液对酒精性肝病模型大鼠的防治作用及分子机制。

方法

以酒精灌胃加普通饲料造模酒精性肝损伤大鼠, 干预组酒精灌胃同时给予不同剂量(高、中、低剂量)枳葛口服液, 对照组酒精灌胃同时给予解酒灵口服液。12 wk后处死动物检测各组大鼠肝功、肝脏指数、脂质代谢、氧化应激及乙醇代谢酶活性等相关指标, 同时观察各组肝组织病理学变化。

结果

相比正常组, 除高剂量组外, 各组大鼠肝脏指数、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆固醇、三酰甘油、乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)、乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)及CYP450 2E1含量均有明显变化($P < 0.01$ 或 0.05), 且各组肝组织HE

染色可见不同程度大面积的泡性脂肪空泡, 其中模型组和枳葛口服液低剂量组差异最大($P < 0.01$)。相比模型组, 各治疗组以上指标均呈现不同程度地逆转($P < 0.01$ 或 0.05), 其中高剂量组逆转最显著($P < 0.01$)。枳葛口服液中剂量组疗效与解酒灵口服液对照组疗效近似($P > 0.05$)。

结论

枳葛口服液解酒护肝之功效可能与逆转ADH、ALDH等乙醇代谢酶活性进而抑制自由基、乙醛生成, 抑制机体氧化应激, 改善大鼠脂质代谢紊乱等密切相关。

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

关键词: 枳葛口服液; 酒精性肝病; 分子机制

核心提要: 枳葛口服液, 其组成药方主要含枳椇子、葛根、山楂等几味纯中药的解酒经验组方, 对长期大量饮酒造成的酒精性肝损伤具有良好的预防效果, 枳葛口服液的解酒护肝之功效可能与逆转乙醇代谢酶活性, 抑制机体氧化应激, 改善大鼠脂质代谢紊乱等密切相关。

侯英, 刘友平, 李志, 李波, 杨国川, 魏岷. 枳葛口服液防治大鼠酒精性肝病的相关机制. *世界华人消化杂志* 2018; 26(5): 296-304 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/296.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i5.296>

0 引言

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是指长期大量饮酒后所出现的肝脏病理性损伤, 从病理形态学上将ALD分为以下几种形式: 即轻症ALD、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和肝硬化等^[1-3], 且这几种形式是循序渐进发展的。因此如何有效预防酒精性肝损伤的发生发展是现代医学研究的热点之一。研究显示中医药在治病方面取得了较好的成效, 所谓治病即未病养生防病于先、欲病施治防微杜渐, 对于酒精性肝病的防治也不例外^[4,5]。西南医科大学附属中医医院全国中西医结合肝病著名专家孙同郊教授勤求古训, 博采众医家长, 认为酒含湿热之毒, 湿热隐伏于血分, 最终导致肝脾肾三脏的亏虚及气血的虚损性改变。鉴于以上理解并经过几十年的临床探索, 孙同郊教授总结出了具有明显解酒护肝、健脾利湿活血之功效的解酒经验方—枳葛口服液, 对长期大量饮酒造成的醉酒及预防酒精性肝损伤收到良好的效果, 但具体作用机制不详。西医认为ALD的发病机制复杂, 主要与酒精代谢、氧化应激、免疫调节、脂质代谢等有关^[6,7]。为了探讨枳葛

口服液的解酒保肝机制, 本研究侧重观察枳椇口服液对酒精性肝损伤模型大鼠乙醇代谢酶活性、氧化应激及脂质代谢的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及药品: 清洁级SD♂大鼠共90只, 体重170-210 g, 由西南医科大学实验动物中心提供。枳椇口服液由西南医科大学附属中医医院制剂室提供, 规格20 mL×6支/盒, 处方组成有枳椇子、葛根、山楂等, 有效期2年, 批号20151026。解酒灵口服液由黄石市今阳保健品厂提供, 规格10 mL×6支/盒, 处方组成有甘草、枸杞子等, 有效期18 mo, 生产批号20150401。

1.1.2 试剂: 泸州老白干购自中国·泸州老窖股份有限公司, 酒精度52%VOL, 生产批号20150604; 普通饲料由西南医科大学实验动物中心提供; 苏木素-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染液及丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)测定试剂盒均购自南京建成生物工程研究所; 乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)、乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)ELISA检测试剂盒购自上海桥杜试剂公司; 抗细胞色素P450 2E1(cytochrome P450 2E1, CYP450 2E1)抗体购自abcam试剂公司。

1.2 方法

1.2.1 造模及给药: SD♂大鼠90只适应性喂养1 wk后随机分为6组: 正常组、ALD动物模型组(模型组)、枳椇口服液高剂量组(高剂量组)、枳椇口服液中剂量组(中剂量组)、枳椇口服液低剂量组(低剂量组)及解酒灵口服液阳性对照组(对照组), 每组15只。每天9时灌胃: 正常组采用蒸馏水灌胃1.0 mL/100 g/d, 其余每组均给予52%泸州老白干灌胃1.0 mL/100 g/d, 同时高、中、低剂量3组各分别灌服枳椇口服液1.0 mL/100 g/d、0.5 mL/100 g/d和0.25 mL/100 g/d(1.0 mL/100 g/d用量与人体质量当量相当), 对照组灌胃解酒灵口服液0.5 mL/100 g/d。以上各组均自由饮水, 普通饲料, 每天20 h以后禁食不禁水, 持续12 wk。

1.2.2 标本采集及相应指标检测: 最后1次给药后12 h禁食, 用1%戊巴比妥钠按照0.4 mL/100 g体质量腹腔注射麻醉, 腹主动脉取血后, 4℃冰箱放置12 h后离心留取血清, -80℃冰箱保存, 全自动生化分析仪检测血清ALT、AST、TG、TC等指标含量, ELISA检测ADH及ALDH; 肝脏称重(肝脏指数 = 完整肝脏湿重/体质量×100%)后取部分肝左叶以4%甲醛固定, 采用HE染色观

察肝组织的结构; 剩余肝组织采用比色法检测肝组织TC、TG含量, 采用Western blotting检测肝组织CYP450 2E1表达量(一抗为1:1000鼠来源抗P4502E1, 二抗为1:3000羊抗鼠HRP, 曝光显影结果采用Bandscan图像分析软件进行光密度积分值分析)。

统计学处理 统计软件SPSS20.0进行数据分析, 定量资料采用均数及标准差表示, 组间对比采用单因素方差分析, 组间两两比较采用最小差异显著性法(least significance of difference, LSD), 检验水准 $\alpha = 0.05$, 当 $P < 0.05$ 时为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肝组织HE染色的比较 正常组大鼠肝小叶及细胞形状大小结构均匀, 边界分明、呈现放射状排列整齐规则; 模型组大鼠肝小叶结构不规则, 边界模糊, 细胞内可见大面积大小泡性脂肪空泡, 部分细胞核偏移; 高剂量组肝细胞结构接近正常组; 与模型组相比, 中剂量组和对照组均有所改善; 模型组和低剂量组基本类似(图1)。

2.2 各组大鼠肝脏指数及血清ALT、AST等肝功指标比较 与正常组比较, 除高剂量组外各组肝脏指数均显著升高($P < 0.01$ 或 0.05), 其中模型组和低剂量组升高最为明显($P < 0.01$)。与模型组比较, 各组肝脏指数在高、中、低剂量组及对照组均有所下降, 但下降趋势分别呈现一定的递减趋势: 即枳椇口服液高剂量组下降最为明显($P < 0.01$), 几乎接近正常组; 其次是中剂量组及对照组($P < 0.05$); 低剂量组降低最不明显。与解酒灵口服液对照组比较, 仅高剂量组肝脏指数有显著性差异($P < 0.05$), 中、低剂量组差异无明显统计学意义($P > 0.05$, 表1, 图2)。与正常组比较, 除高剂量组外各组血清ALT、AST含量均显著升高($P < 0.01$ 或 0.05), 其中模型组和低剂量组升高最为明显($P < 0.01$)。与模型组比较, ALT、AST血清含量在高、中、低剂量组及对照组均有所下降, 且组间下降趋势同以上肝脏指数的下降趋势: 即枳椇口服液高剂量组下降最为明显($P < 0.01$), 其次是中剂量组及对照组($P < 0.05$), 低剂量组降低最不明显。同样与解酒灵口服液对照组比较, 仅高剂量组血清ALT、AST含量有显著性差异($P < 0.05$), 中、低剂量组差异无明显统计学意义($P > 0.05$, 表1, 图2)。

2.3 各组大鼠血清TG、TC及肝组织TG、TC等脂质代谢指标的比较 与正常组比较, 除高剂量组外各组血清TC、TG及肝组织TC、TG含量均显著升高($P < 0.01$ 或 0.05), 其中模型组和低剂量组升高最为明显($P < 0.01$)。与模型组比较, 血清TC、TG及肝组织TC、TG含量在高、中、低剂量组及对照组均有所下降, 且组间下降

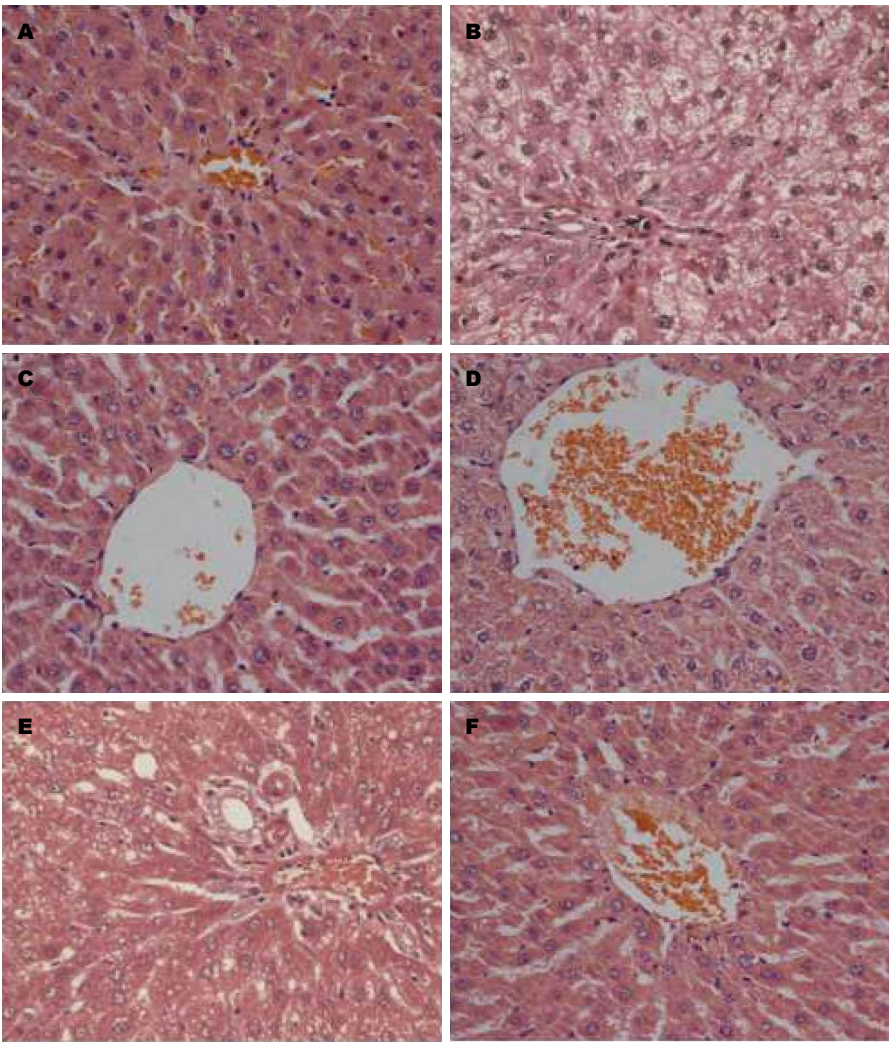


图 1 各组大鼠HE染色镜下图(HE × 400). A: 正常组; B: 模型组; C: 高剂量组; D: 中剂量组; E: 低剂量组; F: 对照组.

表 1 各组肝脏指数及肝功指标谷丙转氨酶、谷草转氨酶等的比较 ($n=15$, mean \pm SD)

| 分组 | 肝脏指数 | ALT (U/L) | AST (U/L) |
|------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 正常组 | 2.54 \pm 0.33 | 42.07 \pm 3.82 | 78.02 \pm 8.32 |
| 模型组 | 2.97 \pm 0.30 ^a | 56.85 \pm 4.44 ^b | 101.91 \pm 7.56 ^b |
| 高剂量组 | 2.65 \pm 0.23 ^{ce} | 44.38 \pm 2.67 ^{de} | 83.27 \pm 8.93 ^{de} |
| 中剂量组 | 2.77 \pm 0.26 ^{bd} | 50.59 \pm 2.42 ^{ac} | 90.16 \pm 7.39 ^{ac} |
| 低剂量组 | 2.88 \pm 0.33 ^a | 53.45 \pm 2.64 ^b | 93.81 \pm 7.22 ^{ad} |
| 对照组 | 2.82 \pm 0.36 ^{bd} | 52.51 \pm 3.61 ^{ac} | 91.80 \pm 7.24 ^{ac} |

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 模型组; ^e $P<0.05$ vs 对照组. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶.

趋势及组间比较显著性差异性比较均同以上肝脏指数及肝功指标下降趋势. 同样与解酒灵口服液对照组比较, 仅高剂量组血清TC、TG及肝组织TC、TG含量有显著性差异($P<0.05$), 中、低剂量组差异无明显统计学意义($P>0.05$, 表2, 图3).

2.4 各组大鼠血清ADH、ALDH等乙醇代谢酶活性比

较与正常组比较, 模型组及中、低剂量组ADH值升高明显($P<0.05$), 高剂量组升高不明显($P>0.05$); 与模型组比较, 高、中、低剂量组ADH值均下降, 其中高、中剂量组具有统计学意义($P<0.05$), 低剂量组ADH值无统计学差异($P>0.05$); 与正常组比较, 模型组及中、低剂量组ALDH值显著降低($P<0.05$), 高剂量组降低不明显

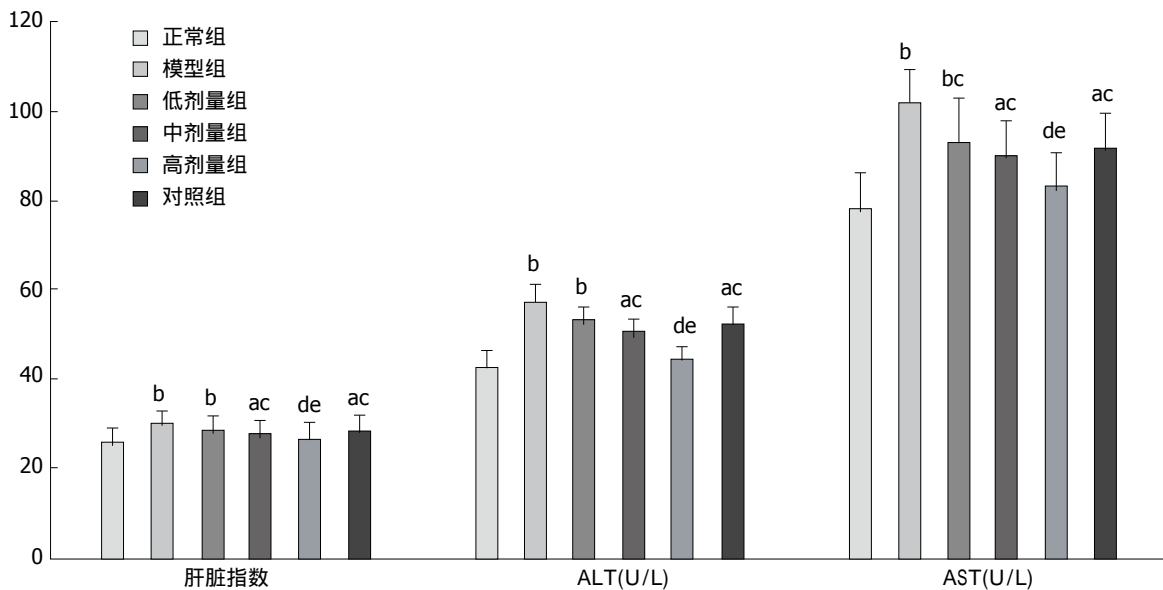


图2 各组肝脏指数及肝功指标谷丙转氨酶、谷草转氨酶等的比较(肝脏指数值放大了10倍). ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 模型组, ^e $P<0.05$ vs 对照组. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶.

表2 各组血清总胆固醇、三酰甘油及肝组织总胆固醇、三酰甘油等脂质代谢指标的比较 ($n=15$, mean \pm SD, mmol/L)

| 分组 | 血清TC | 血清TG | 肝组织TC | 肝组织TG |
|------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 正常组 | 1.58 \pm 0.24 | 0.17 \pm 0.02 | 7.25 \pm 1.41 | 2.48 \pm 0.33 |
| 模型组 | 1.98 \pm 0.24 ^b | 0.55 \pm 0.10 ^b | 9.22 \pm 0.88 ^b | 3.91 \pm 0.30 ^b |
| 高剂量组 | 1.67 \pm 0.22 ^{de} | 0.26 \pm 0.04 ^{de} | 7.71 \pm 0.90 ^{de} | 2.68 \pm 0.23 ^{de} |
| 中剂量组 | 1.84 \pm 0.22 ^{ac} | 0.41 \pm 0.07 ^{bc} | 8.28 \pm 0.65 ^{ac} | 3.08 \pm 0.26 ^{ac} |
| 低剂量组 | 1.93 \pm 0.29 ^b | 0.49 \pm 0.07 ^b | 8.83 \pm 0.93 ^b | 3.49 \pm 0.33 ^b |
| 对照组 | 1.91 \pm 0.34 ^{ac} | 0.43 \pm 0.08 ^{bc} | 8.37 \pm 0.54 ^{ac} | 3.15 \pm 0.36 ^{ac} |
| F值 | 3.59 | 34.67 | 6.69 | 30.36 |

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 模型组; ^e $P<0.05$ vs 对照组. TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯.

($P>0.05$); 与模型组相比, 高、中、低剂量组ALDH的含量均上升, 其中高、中剂量组差异具有统计学意义($P<0.05$), 低剂量组无统计学意义($P>0.05$, 表3, 图4).

2.5 各组大鼠肝组织CYP450 2E1蛋白表达的对比 与正常组比较, 除高剂量组外各组CYP450 2E1表达量均显著升高($P<0.01$ 或 0.05), 其中模型组和低剂量组升高最为明显($P<0.01$). 与模型组比较, CYP450 2E1表达量在高、中、低剂量组及对照组均有所下降, 且组间下降趋势及组间显著差异性比较均同以上指标呈下降趋势. 与解酒灵口服液对照组比较, 差异均无明显统计学意义($P>0.05$, 表4, 图5).

3 讨论

ALD的发病机制尽管十分复杂, 但诱因肯定是乙醇及其代谢产物. 肝脏为乙醇代谢的主要场所, 在一系列乙醇代谢酶系(即ADH、ALDH、CYP450 2E1)作用下会

产生大量的氧自由基及乙醛等有害物质^[8,9], 这些有害物质将导致肝细胞膜及线粒体脂质过氧化反应、脂质代谢紊乱等最终造成肝组织细胞损伤^[10,11]. 本研究通过单纯酒精性肝损伤大鼠模型观察枳椇口服液的解酒护肝机制发现: 与正常组比较, 模型组大鼠肝脏指数及肝功指标ALT、AST均显著升高($P<0.01$), 肝组织HE染色可见细胞内大面积的泡性脂肪空泡(表1, 图1及图2), 这与其他相关实验较一致^[12-14], 说明酒精性肝损伤造模成功; 同时在模型组发现, 相比正常组, 乙醇代谢酶ALDH表现为显著降低($P<0.01$), 而ADH及CYP450 2E1均显著升高($P<0.01$, 表3, 4及图4, 5), 血清TC、TG及肝组织TC、TG均明显升高($P<0.01$, 表2, 图3). 由于ADH、CYP450 2E1升高及ALDH降低均可导致模型组大鼠机体产生大量氧自由基及大量乙醛堆积^[15,16], 而乙醛和氧自由基都是导致肝损伤的罪魁祸首, 即二者均会引起肝细胞膜及肝线粒体脂质过氧化反应、

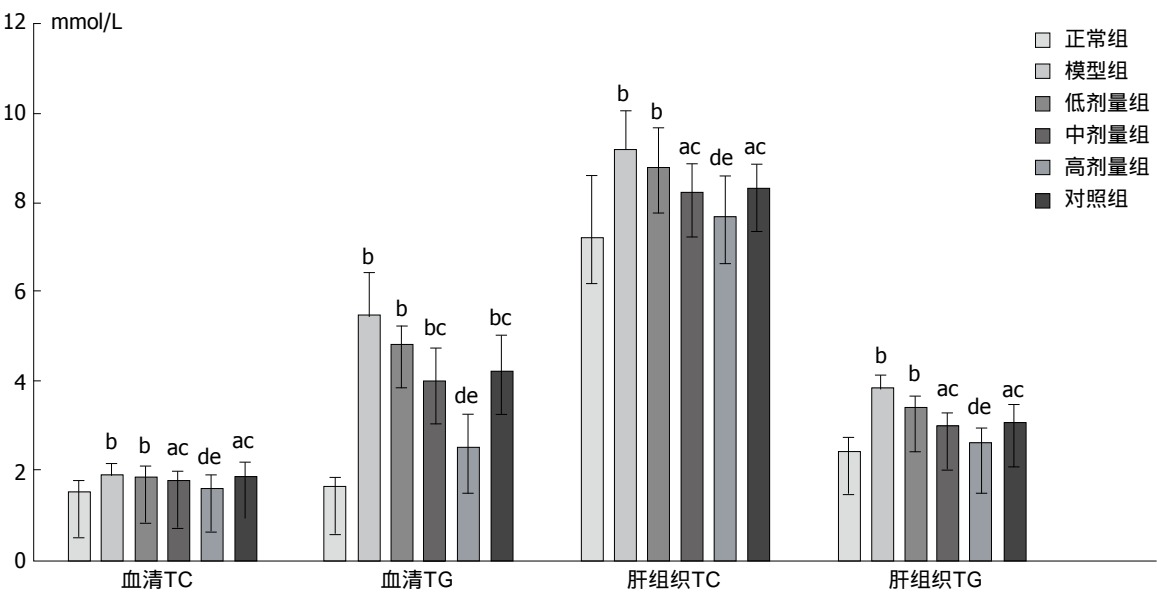


图 3 各组血清及肝组织总胆固醇、三酰甘油含量比较(血清TG值放大了10倍). ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 正常组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^e*P*<0.05 vs 对照组. TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯.

表 3 各组血清乙醇脱氢酶、乙醛脱氢酶的比较 (*n* = 15, mean ± SD)

| 分组 | ADH (U/L) | ALDH (U/L) |
|------------|---------------------------|----------------------------|
| 正常组 | 0.82 ± 0.07 | 33.84 ± 2.47 |
| 模型组 | 1.24 ± 0.29 ^b | 18.47 ± 2.95 ^b |
| 高剂量组 | 0.89 ± 0.24 ^{de} | 29.89 ± 2.64 ^{de} |
| 中剂量组 | 0.95 ± 0.20 ^{ac} | 26.00 ± 2.39 ^{ac} |
| 低剂量组 | 1.08 ± 0.29 ^b | 23.35 ± 3.04 ^b |
| 对照组 | 1.00 ± 0.13 ^{ac} | 25.74 ± 2.51 ^{ac} |
| <i>F</i> 值 | 4.48 | 38.37 |

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 正常组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^e*P*<0.05 vs 对照组. ADH: 乙醇脱氢酶; ALDH: 乙醛脱氢酶.

脂质代谢明显紊乱最终致肝细胞损伤严重^[17,18]. 其次 P450 2E1是微粒体乙醇氧化酶体系的主要成分, 随着该酶的量 and 活性升高, 除了产生大量氧自由基及乙醛外, 还将诱导氧化应激反应, 进一步促成慢性酒精性肝病形成, 所以肝组织中P450 2E1活性越高, 肝组织损伤就越大^[19]. 当给予乙醇刺激的同时给予不同剂量枳椇口服液并解酒灵口服液做对照时, 相比模型组各实验组大鼠肝脏指数、肝组织病理学、肝功、乙醇代谢酶活性、脂代谢紊乱以及氧化应激反应均得到了一定程度的转归(*P*<0.01或0.05), 其中高剂量枳椇口服液组转归最明显(*P*<0.01), 几乎接近正常组值. 对照组解酒灵口服液与中剂量枳椇口服液疗效相当(表1-3). 通过各组各数据柱状图发现, 以上所有数据在这六组中的变化趋势非常一致(图2-5). 说明一定剂量的枳椇口服液

表 4 各组肝组织CYP450 2E1蛋白表达的光密度积分值比较 (*n* = 15, mean ± SD)

| 分组 | P450 2E1蛋白表达 |
|------------|---------------------------|
| 正常组 | 0.99 ± 0.15 |
| 模型组 | 1.42 ± 0.09 ^a |
| 高剂量组 | 1.10 ± 0.13 ^{ce} |
| 中剂量组 | 1.22 ± 0.14 ^{bd} |
| 低剂量组 | 1.34 ± 0.12 ^a |
| 对照组 | 1.25 ± 0.11 ^{bd} |
| <i>F</i> 值 | 13.93 |

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 正常组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^e*P*<0.05 vs 对照组. CYP450 2E1: 细胞色素P450 2E1.

确实能在饮酒人群中起到一定的降脂保肝作用. 枳椇口服液组方有枳椇子、山楂、葛根等, 其中枳椇子、葛根为君药, 二者均有解酒毒、生津解郁之功效^[20,21], 有研究发现, 葛花枳椇子均可降低血中乙醇浓度^[22,23], 推测其可能增强了胃的首过代谢, 抑制了乙醇的胃肠道吸收进而抑制其在肝中的代谢^[24]; 同时葛花还具有消除患者肝内活性氧成分以减少脂质过氧化反应^[25], 使血清TC、TG的含量降低, 从而抑制糖脂代谢紊乱^[26,27]以进一步改善肝功能之功效; 枳椇子水煎液还可以显著降低TC、TG^[28,29]. 山楂可消食和胃、活血化瘀, 能够抑制机体氧化与炎症反应, 对酒精性肝损伤具有防治和保健的疗效^[30], 同时山楂含有黄酮类及解脂酶, 能够通过促使脂肪分解、清除, 从而降低血脂^[31,32]. 可见, 枳椇口服液对酒精性肝病的防治作用是该复方药

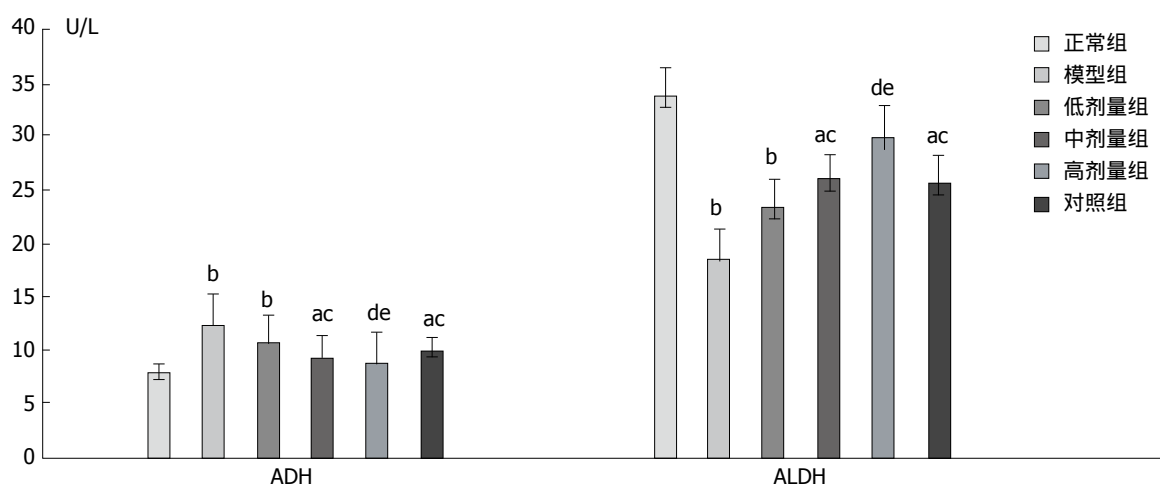


图 4 各组血清乙醇脱氢酶、乙醛脱氢酶的比较(血清ADH值放大了10倍). ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 模型组; ^e $P<0.05$ vs 对照组. ADH: 乙醇脱氢酶; ALDH: 乙醛脱氢酶.

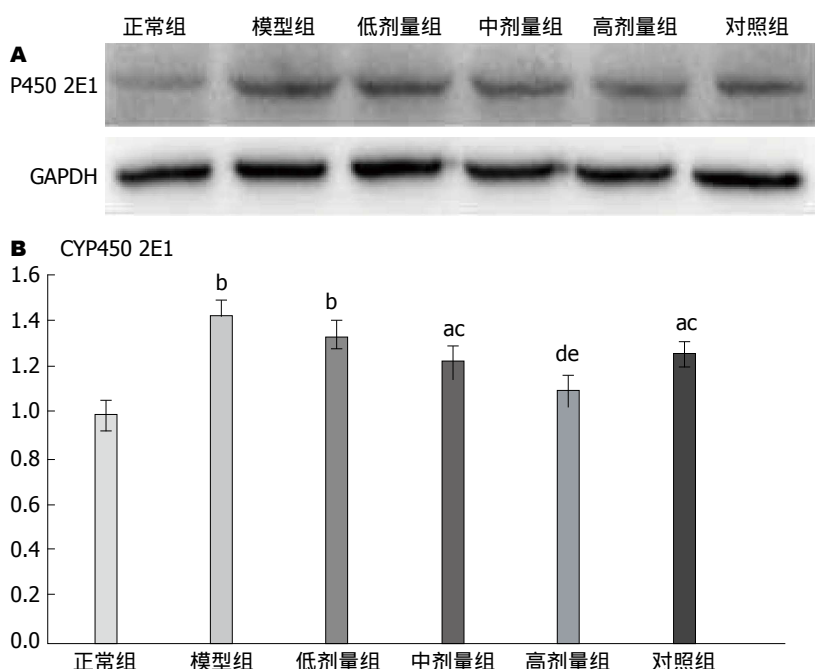


图 5 各组肝脏CYP450 2E1蛋白表达的比较. A: Western blotting检测各组肝脏CYP450 2E1蛋白表达比较; B: 各组肝脏CYP450 2E1蛋白表达量比较. ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 模型组; ^e $P<0.05$ vs 对照组. CYP450 2E1: 细胞色素P450 2E1.

物多靶点、多途径共同协同的结果.

总之, 早期、定量的枳椇口服液对酒精性肝损伤有一定的阻断或抑制作用, 其机制可能与逆转ADH、ALDH等乙醇代谢酶的活性进而抑制自由基生成, 促进毒物乙醛分解, 抑制机体氧化应激, 改善大鼠脂质代谢紊乱密切相关, 最终起到解酒保肝以延缓或逆转酒精性肝损伤发展进程的作用.

文章亮点

实验背景

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是长期大量饮

酒导致肝脏循序渐进发展的病理性损伤, 因此如何有效预防酒精性肝损伤的发生发展是现代医学研究的热点之一. 中医药在治未病方面取得了较好的成效, 枳椇口服液是西南医科大学附属中医院著名专家教授经过长期临床探索总结出的纯中药解酒经验组方, 对长期大量饮酒者具有良好的解酒护肝之功效, 但其作用机制不详.

实验动机

为了给广大饮酒人群提供安全可靠、行之有效的解酒护肝之保健制剂, 我们将对枳椇口服液作用的分子机制进行深度研究并促使其成果转化.

实验目标

ALD的发病机制尽管十分复杂, 但诱因肯定是乙醇及其代谢产物。肝脏为乙醇代谢的主要场所, 在一系列乙醇代谢酶系作用下会产生大量的氧自由基及乙醛等有害物质, 这些有害物质将导致肝细胞膜及线粒体脂质过氧化反应、脂质代谢紊乱等最终造成肝组织细胞损伤。本研究侧重观察枳椇口服液对酒精性肝损伤模型大鼠乙醇代谢酶活性、氧化应激及脂质代谢的影响。

实验方法

本研究通过酒精灌胃+普通饲料造模酒精性肝病大鼠, 干预组酒精灌胃同时给予不同剂量(高、中、低剂量组)枳椇口服液, 阳性对照组酒精灌胃同时给予解酒灵口服液, 正常组以蒸馏水灌胃。12 wk后处死动物检测各组大鼠肝功、肝脏指数、脂质代谢、氧化应激及乙醇代谢酶活性等相关指标。该动物模型造模简单, 实验分组对比鲜明, 实验效果明显。

实验结果

实验结果发现: 相比正常组, 除高剂量组外, 各组大鼠肝脏指数、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆固醇、三酰甘油、乙醇脱氢酶、乙醛脱氢酶及CYP450 2E1含量均有显著变化($P<0.01$ 或 0.05), 其中模型组和枳椇口服液低剂量组差异最大($P<0.01$)。相比模型组, 各治疗组以上指标均呈现不同程度地逆转($P<0.01$ 或 0.05), 其中高剂量组逆转最显著($P<0.01$)。枳椇口服液中剂量组疗效与解酒灵口服液对照组疗效近似($P>0.05$)。说明枳椇口服液的解酒护肝之功效可能与逆转乙醇代谢酶活性进而抑制自由基、乙醛生成, 抑制机体氧化应激, 改善大鼠脂质代谢紊乱密切相关。

实验结论

枳椇口服液可通过调节乙醇代谢酶活性, 抑制机体氧化应激反应, 改善大鼠脂质代谢紊乱等以防治酒精性肝损伤发生发展的作用, 且存在一定的量效关系。

展望前景

本文通过动物模型实验初步阐述了枳椇口服液预防酒精性肝损伤相关的分子机制, 接下来将通过体外细胞实验进一步深入探究以上相关分子调控酒精性肝损伤与肝再生的因果关系及机制。

4 参考文献

- 1 Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11684-11699 [PMID: 25206273 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11684]
- 2 孙晓梅, 阎姝, 田书霞. 中药治疗肝损伤的研究进展. *中药材*

- 2016; 39: 2661-2664 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2016.11.057]
- 3 Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2013; 59: 160-168 [PMID: 23511777 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.007]
- 4 史文丽, 孙永强. 中医药防治酒精性肝病肠通透性改变的思路和方法. *中医杂志* 2012; 53: 740-744 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2012.09.018]
- 5 Ding RB, Tian K, Huang LL, He CW, Jiang Y, Wang YT, Wan JB. Herbal medicines for the prevention of alcoholic liver disease: a review. *J Ethnopharmacol* 2012; 144: 457-465 [PMID: 23058988 DOI: 10.1016/j.jep.2012.09.044]
- 6 Lin H, Zhou Z, Zhong W, Huang P, Ma N, Zhang Y, Zhou C, Lai Y, Huang S, An H, Sun X, Gao L, Lv Z. Naringenin inhibits alcoholic injury by improving lipid metabolism and reducing apoptosis in zebrafish larvae. *Oncol Rep* 2017; 38: 2877-2884 [PMID: 29048675 DOI: 10.3892/or.2017.5965]
- 7 Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res* 2017; 38: 147-161 [PMID: 28988570]
- 8 朱丹, 陈兰羽, 孙婷婷, 姚乃礼. 辨治酒精性肝病的经验. *国际中医中药杂志* 2016; 38: 1034-1035 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2016.11.021]
- 9 李秀敏, 李慧莉. 乙醇诱导肝损伤作用机制概述. *中国药师* 2008; 11: 1114-1116 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2008.09.057]
- 10 张敏娜. 枳椇云母汤对大鼠急性酒精性肝损伤模型SOD、MDA及TNF- α 的影响. *福建中医杂志* 2012; 43: 52-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-338X.2012.03.028]
- 11 Sun F, Tsuritani I, Honda R, Ma ZY, Yamada Y. Association of genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes with excessive alcohol consumption in Japanese men. *Hum Genet* 1999; 105: 295-300 [PMID: 10543395]
- 12 何培元, 侯志平, 高淑梅, 王明娟, 马立新, 李炳炎. 酒精性肝纤维化大鼠模型的建立及Smad7/TGF- β 表达变化. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2692-2702 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i19.2692]
- 13 王少杰, 李晓洁, 徐志猛, 闫亢, 陈曦, 江振洲, 张陆勇. 大黄酒对小鼠急性脂肪肝的改善作用. *中国药科大学学报* 2017; 48: 89-95 [DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.20170114]
- 14 冯海容, 郑轶, 常海茹, 赵永会. 紫叶李果实总黄酮对大鼠酒精性肝损伤的保护作用机制研究. *中国药房* 2017; 28: 1332-1337 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.10]
- 15 钟萍, 孙设宗, 王先义, 叶丽, 刘兴林. 香菇多糖对酒精性肝损伤小鼠预防性肝保护作用的研究. *中国现代医学杂志* 2012; 22: 34-37 [DOI: 1005-8982(2012)14-0034-04]
- 16 郑莉莉, 仲英娜. 乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶及细胞色素P450 2E1基因多态性与酒精性肝病易感性的研究. *中国肝脏病杂志* 2008; 1: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2008.01.019]
- 17 Galli A, Pinaire J, Fischer M, Dorris R, Crabb DW. The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor alpha is inhibited by ethanol metabolism. A novel mechanism for the development of ethanol-induced fatty liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 68-75 [PMID: 11022051 DOI: 10.1074/jbc.M008791200]
- 18 Wang Y, Millonig G, Nair J, Patsenker E, Stickel F, Mueller S, Bartsch H, Seitz HK. Ethanol-induced cytochrome P4502E1 causes carcinogenic etheno-DNA lesions in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 453-461 [PMID: 19489076 DOI: 10.1002/hep.22978]
- 19 王存福, 汤旭磊, 林允信. 氨基胍对糖尿病(消渴)大鼠肝脏氧化应激及线粒体CYP4502E1的作用. *时珍国医国药* 2011; 22: 1521-1522 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2011.06.115]
- 20 王洁, 周蓉, 潘晓薇, 陆一鸣, 陶红. 葛根、葛花、枳椇子混合物对小鼠急性酒精中毒醒酒作用的研究. *药学实践杂志* 2017; 35: 398-401 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.003]
- 21 夏新兴, 尹友红. 酒肽葛根枳椇子协同解酒能力的研究及综

- 述. 科技资讯 2015; 13: 192-194 [DOI: 10.16661/j.cnki.1672-3791.2015.28.192]
- 22 刘明, 陈绍红, 钟赣生, 柳海艳, 赵桐. 葛花枳椇子配伍对酒精性肝损伤大鼠血中乙醇浓度和肝中乙醇脱氢酶活性的量-时-效影响. 环球中医药 2015; 3: 299-303 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2015.03.009]
- 23 李怡文, 刘阳, 柳海艳, 薛文鑫, 李慧云, 李静. 葛花枳椇子配伍使用对醉酒小鼠体内乙醇代谢过程的影响. 世界中医药 2017; 12: 1885-1889 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.08.041]
- 24 陈绍红, 钟赣生, 李爱里, 李少华, 吴立. 枳椇子对酒后血中乙醇质量浓度和肝中乙醇脱氢酶活性的影响. 中国中药杂志 2006; 31: 1094-1096 [DOI: 10.3321/j.issn.1001-5302.2006.13.018]
- 25 张伟. 用葛花解酒汤治疗酒精性肝病的效果研究. 当代医药论丛 2016; 14: 19-20
- 26 徐菁阳, 汪宇. 葛根饮料对小鼠酒精性肝损伤保护作用研究. 海峡药学 2017 29: 28-31 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2017.01.010]
- 27 Wang JW, Chen XY, Hu PY, Tan MM, Tang XG, Huang MC, Lou ZH. Effects of Linderæ radix extracts on a rat model of alcoholic liver injury. *Exp Ther Med* 2016; 11: 2185-2192 [PMID: 27313665 DOI: 10.3892/etm.2016.3244]
- 28 杨丽华. 枳椇子对血脂异常患者的调脂作用. 中国老年学杂志 2010; 30: 2852-2853 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2010.19.066]
- 29 Guo J, Meng Y, Zhao Y, Hu Y, Ren D, Yang X. Myricetin derived from *Hovenia dulcis* Thunb. ameliorates vascular endothelial dysfunction and liver injury in high choline-fed mice. *Food Funct* 2015; 6: 1620-1634 [PMID: 25881982 DOI: 10.1039/c4fo01073f]
- 30 Oh YC, Kang OH, Choi JG, Chae HS, Lee YS, Brice OO, Jung HJ, Hong SH, Lee YM, Kwon DY. Anti-inflammatory effect of resveratrol by inhibition of IL-8 production in LPS-induced THP-1 cells. *Am J Chin Med* 2009; 37: 1203-1214 [PMID: 19938227 DOI: 10.1142/S0192415X09007600]
- 31 Yin J, Qu J, Zhang W, Lu D, Gao Y, Ying X, Kang T. Tissue distribution comparison between healthy and fatty liver rats after oral administration of hawthorn leaf extract. *Biomed Chromatogr* 2014; 28: 637-647 [PMID: 24254959 DOI: 10.1002/bmc.3082]
- 32 Zhu RG, Sun YD, Li TP, Chen G, Peng X, Duan WB, Zheng ZZ, Shi SL, Xu JG, Liu YH, Jin XY. Comparative effects of hawthorn (*Crataegus pinnatifida* Bunge) pectin and pectin hydrolyzates on the cholesterol homeostasis of hamsters fed high-cholesterol diets. *Chem Biol Interact* 2015; 238: 42-47 [PMID: 26070415 DOI: 10.1016/j.cbi.2015.06.006]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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.htm>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

三种内镜治疗方法用于结直肠息肉治疗的疗效比较

谈涛, 李蜀豫

谈涛, 李蜀豫, 湖北省第三人民医院消化科 湖北省武汉市 430415

谈涛, 医师, 主要从事消化疾病内镜下诊治的研究.

作者贡献分布: 课题设计及论文审校由李蜀豫完成; 课题具体实施及论文撰写由谈涛完成.

通讯作者: 李蜀豫, 主任医师, 430415, 湖北省武汉市硚口区中山大道26号, 湖北省第三人民医院消化科. lsyzsy@163.com

收稿日期: 2017-12-04

修回日期: 2017-12-28

接受日期: 2018-01-06

在线出版日期: 2018-02-18

Efficacy of three different endoscopic methods in treatment of colorectal polyps

Tao Tan, Shu-Yu Li

Tao Tan, Shu-Yu Li, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430415, Hubei Province, China

Correspondence to: Shu-Yu Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Hubei Province, 26 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430415, Hubei Province, China. lsyzsy@163.com

Received: 2017-12-04

Revised: 2017-12-28

Accepted: 2018-01-06

Published online: 2018-02-18

Abstract

AIM

To evaluate the effectiveness and safety of argon plasma coagulation (APC), high-frequency electrocoagulation, and endoscopic mucosal resection (EMR) in the treatment of colorectal polyps.

METHODS

A total of 310 polyps were selected and randomly divided into three groups to undergo APC ($n = 78$), electrosurgical excision ($n = 108$), and EMR ($n = 124$), respectively. All of the patients were followed for 6 months. Postoperative complications and the wounds of the original resection were statistically analyzed in the three groups. The cure rates and complication rates among the three groups were also compared statistically.

RESULTS

There were 178 flat and superficially protruded polyps; the cure rates in groups A and C were 98.1% and 95.9%, respectively, which were significantly higher than that of group B (64.2%), but there was no significant difference between groups A and C ($P > 0.05$). There were 132 subpedunculated and pedunculated polyps; the cure rates in groups B and C were 89.1% and 97.3%, respectively, which were significantly higher than that in group A (69.2%), but there was no significant difference between groups B and C ($P > 0.05$). Bleeding and perforation were common complications. The incidence rates in the three groups were 1.28%, 1.85%, and 2.42%, and there was no significant difference among the three groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

APC is suitable for flat and superficial polyps, high-frequency electrocoagulation is suitable for subpedunculated and pedunculated polyps, and EMR is suitable for all types of polyps. All three methods are safe and effective. In clinical work, individualized treatment should be selected based on the morphology and pathological type of colorectal polyps.

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

Key Words: Colorectal polyps; Argon plasma coagulation; High-frequency electro coagulation; Endoscopic mucosal resection; Efficacy

Tan T, Li SY. Efficacy of three different endoscopic methods in treatment of colorectal polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(5): 305-310 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/305.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i5.305>

摘要

目的

评估氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)、高频电凝电切术和内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)用于结直肠息肉治疗的有效性和安全性。

方法

选择就诊于湖北省第三人民医院行内镜治疗的310枚息肉为研究对象, 随机分为A、B、C 3组, 分别行APC术(78枚)、高频电凝电切术(108枚)和EMR术(124枚), 术后随访6 mo. 分别统计3组术后并发症及原切除部位创面情况, 比较3组之间治愈率、并发症发生率有无统计学差异。

结果

扁平及浅表隆起型息肉178枚, A组、C组治愈率分别为98.1%和95.9%, 均明显高于B组治愈率(64.2%), 但A组与C组之间差异无统计学意义($P>0.05$); 亚蒂及有蒂息肉132枚, B组、C组治愈率分别为89.1%和97.3%, 均明显高于A组治愈率(69.2%), 但B组与C组之间差异无统计学意义($P>0.05$); 出血和穿孔是其常见并发症, 发生率分别为1.28%、1.85%和2.42%, 3组之间比较无统计学差异($P>0.05$)。

结论

APC术适用于扁平及浅表隆起型息肉, 高频电凝电切术适用于亚蒂及有蒂息肉, EMR术适用于各种类型的息肉, 3种方法均是安全有效的。临床工作中应根据结直肠息肉大小、形态等情况选择个体化治疗方法。

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

关键词: 结直肠息肉; 氩离子凝固术; 高频电凝电切术; 内镜下黏膜切除术; 疗效

核心提要: 内镜下切除是结肠息肉治疗的首选方案, 但治疗方法的选择尚无统一标准。本研究比较了氩离子凝固术、高频电凝电切术和黏膜切除术对不同类型的结肠息肉的有效性和安全性, 初步总

结不同类型结肠息肉的最佳治疗方案, 为结肠息肉个体化治疗方案的选择提供帮助。

谈涛, 李蜀豫. 三种内镜治疗方法用于结直肠息肉治疗的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2018; 26(5): 305-310 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/305.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i5.305>

0 引言

结直肠息肉是消化系统常见病、多发病, 亦是大肠发病率最高的良性肿瘤^[1]。内镜下息肉切除已成为结直肠息肉的首选治疗方法^[2,3], 如氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)术、高频电凝电切术、尼龙绳套扎联合高频电切术、内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜下黏膜剥离术等, 具有疗效确切、安全性高等优势^[4]。然而对于不同类型的结直肠息肉而言, 选择个体化的治疗方案具有重要临床意义^[1,5]。本研究旨在探索3种不同内镜治疗方法(APC、高频电凝电切术和EMR)对于结直肠息肉治疗的有效性和安全性, 为不同类型的结直肠息肉个体化治疗方案的选择提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-07/2017-07就诊于湖北省第三人民医院消化内镜中心行内镜下治疗的187例患者(310枚息肉)为研究对象, 采用随机数字表法分为A、B、C 3组, 其中A组78枚息肉(38例患者, 平均年龄42.5岁±9.5岁)、B组108枚息肉(65例患者, 平均年龄42.2岁±10.2岁)和C组124枚息肉(84例患者, 平均年龄43.5岁±9.7岁)。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 将符合纳入标准的患者纳入本次研究。纳入标准: (1)肠道清洁度良好; (2)术前病理提示为良性息肉; (3)未服用抗凝药物或停药至少1 wk; (4)无结肠镜检查及治疗禁忌证; (5)无严重心脑血管疾病; (6)所有患者至少复查结肠镜1次, 失访者除外。所有完善血常规、凝血功能、心电图、胸片等常规术前检查; 了解患者用药情况, 抗凝药物停药至少1 wk。常规肠道准备, 术前给予患者心理指导, 减少患者紧张情绪。

1.2.2 治疗: A组: A组行APC术, 术前常规调试仪器, 将高频电刀功率设置为35 W, 氩气流量2 L/min, 发现息肉后插入氩离子凝固导管, 行氩离子凝固治疗, 持续至整个病灶灼除完毕; B组: B组行高频电凝电切术, 将高频电刀功率设置为50 W, 发现息肉后以圈套器套住

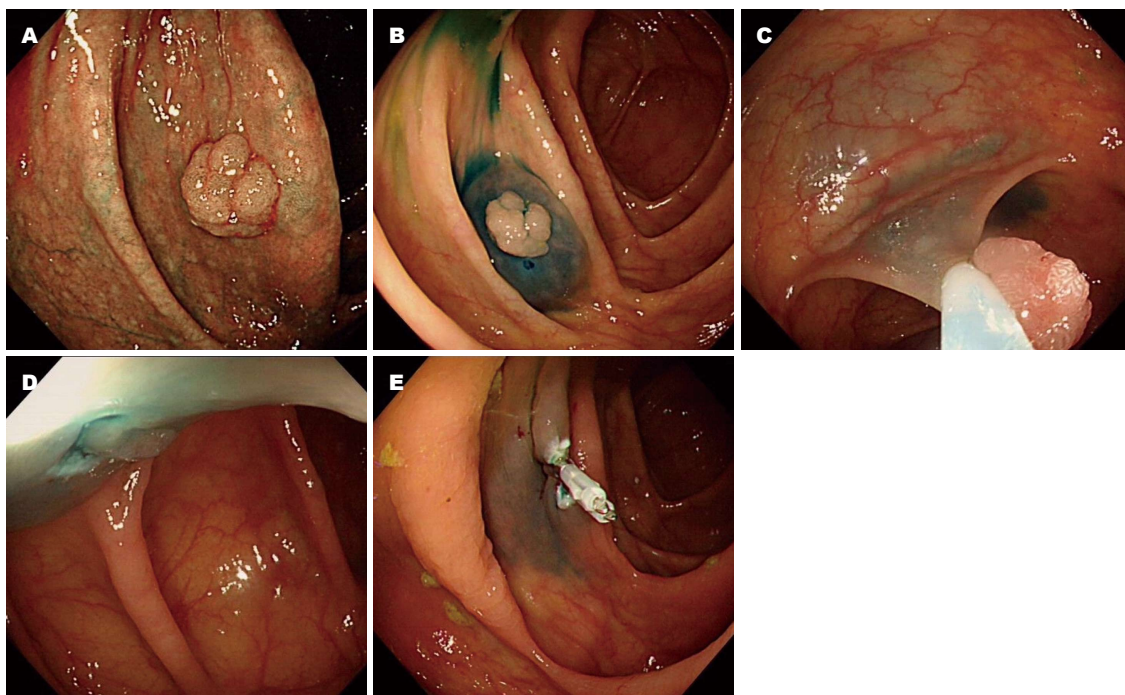


图1 内镜下黏膜切除术治疗过程: A: 观察息肉; B: 黏膜下注射; C: 圈套器圈套; D: 电凝电切; E: 创面处理。

息肉根部后利用高频电流发生器切除息肉, 脱落后基底部呈白色, 回收息肉送病检; C组: C组行EMR术, 将高频电刀功率设置为50 W, 距息肉根部1-2 mm处用黏膜注射针行黏膜下注射(1:10000盐酸肾上腺素盐水), 打起液垫后圈套器套住息肉根部, 行息肉切除, 创面相关止血处理, 回收息肉送病理(图1)。

1.2.3 术后处理及随访: 术后常规禁食、止血、抗感染等治疗; 术后随访3-6 mo, 所有患者至少复查一次结肠镜, 观察创面愈合及病灶残留复发情况, 所有患者内镜治疗和术后复查均由同一内镜医师完成。

1.2.4 评价指标: (1)治愈: 术后复查结肠镜, 在原发部位创面干净, 无新生息肉及残留病灶; (2)并发症: 术中、术后有无出血、穿孔及其他并发症情况。

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件对数据进行统计处理, 分别计算A、B、C 3组治愈率和并发症发生率; 组间率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 3组患者息肉大小、息肉部位和病理类型, 如表1。经统计学分析, 3组之间比较差异无统计学意义, 具有可比性。

2.2 临床疗效比较

2.2.1 扁平及浅表隆起型息肉: A、B、C 3组治愈率分别为98.1%、64.2%和95.9%, A、C两组与B组比较, 差异均有统计学意义($\chi^2 = 3.231$, $P = 0.032$; $\chi^2 = 2.437$, $P =$

0.021 , A、C两组之间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 6.762$, $P = 0.087$, 表2)。

2.2.2 亚蒂及有蒂息肉: A、B、C 3组治愈率分别为69.2%、89.1%和95.9%, B、C两组与A组比较, 差异均有统计学意义($\chi^2 = 3.763$, $P = 0.013$; $\chi^2 = 1.869$, $P = 0.023$), B、C两组之间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 6.872$, $P = 0.162$, 表2)。

2.3 并发症比较 A组出现1例术中出血, 发生率1.28%; B组出现1例术后出血和1例术后穿孔, 发生率1.85%; C组出现1例术中出血、1例术后出血和1例术中穿孔, 发生率2.42%, 3组之间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表3)。C组中1例术后出血最终证实为EMR术后并发缺血性结肠炎。

3 讨论

结直肠癌是人类高发的恶性肿瘤^[1,6], 在全球恶性肿瘤发病率中已上升至第3位, 其病死率居恶性肿瘤第2位, 严重威胁人们的健康。大量的临床、病理及流行病学资料表明^[7,8], 腺瘤性息肉的癌变率为1.5%-9.4%, 大多数结直肠癌由腺瘤癌变而来。因此对于结直肠息肉患者而言, 早期给予有效的治疗可显著降低结直肠癌的发病风险, 这对于结直肠癌的预防具有重要意义^[9]。

随着消化内镜技术的不断成熟和内镜器械的不断完善, 内镜下治疗结直肠息肉已逐渐取代传统的外科手术, 如APC、高频电凝电切、EMR、尼龙绳套扎联合高频电切、黏膜剥离术等均已在临床上广泛开展。

表 1 310枚结直肠息肉大小、病理类型和部位的比较

| 分组 | 息肉大小 (mm) | 病理类型 (枚) | | 部位 (枚) | | | 人数 |
|----|--------------|----------|-------|--------|------|----|----|
| | | 炎性息肉 | 腺瘤性息肉 | 右半结肠 | 左半结肠 | 直肠 | |
| A组 | 9.5 ± 2.4 | 34 | 44 | 21 | 23 | 34 | 38 |
| B组 | 10.2 ± 1.6 | 43 | 65 | 28 | 31 | 49 | 65 |
| C组 | 10.8 ± 2.1 | 55 | 69 | 31 | 34 | 59 | 84 |

表 2 3组患者临床疗效比较

| 分组 | 扁平及浅表隆起型息肉 | | | 亚蒂及有蒂息肉 | | |
|----|------------|--------|-------------------|---------|--------|-------------------|
| | 治愈数 (枚) | 总数 (枚) | 治愈率 (%) | 治愈数 (枚) | 总数 (枚) | 治愈率 (%) |
| A组 | 51 | 52 | 98.1 ^a | 18 | 26 | 69.2 |
| B组 | 34 | 53 | 64.2 | 49 | 55 | 89.1 ^c |
| C组 | 47 | 49 | 95.9 ^a | 73 | 75 | 97.3 ^c |

^a*P*<0.05 vs 扁平及浅表隆起型息肉B组; ^c*P*<0.05 vs 亚蒂及有蒂息肉A组.

表 3 并发症发生情况的比较

| 分组 | 出血 (部位) | 穿孔 (部位) | 合计 (部位) | 发生率 (%) |
|----|---------|---------|---------|---------|
| A组 | 1 | 0 | 1 | 1.28 |
| B组 | 1 | 1 | 2 | 1.85 |
| C组 | 2 | 1 | 3 | 2.42 |

与传统外科手术相比, 内镜治疗具有手术创伤小、术后恢复快、花费少、安全简便等优势^[10]. 雍和礼等^[11]比较了96例结肠息肉分别行内镜治疗和手术治疗的临床疗效, 结果表明内镜治疗结肠息肉临床疗效较好, 可有效缩短患者住院时间, 而且手术花费减少、患者术后并发症发生率较低. 然而对于不同类型的结直肠息肉, 其治疗方法的选择应个体化, 治疗效果最佳、安全性最高的方法可以提高治愈率和降低并发症发生率.

为进一步探索不同类型的结直肠息肉的最佳治疗方法, 本研究选择310枚结直肠息肉分别行APC术、高频电凝电切术和EMR术. 经统计学分析, APC术对扁平及浅表隆起型息肉治愈率为98.1%, 高频电凝电切术对亚蒂及有蒂息肉治愈率为89.1%, 而EMR术对两种类型的息肉治愈率分别高达95.9%和97.3%; 结果表明APC术适用于扁平及浅表隆起型息肉, 高频电凝电切术适用于亚蒂及有蒂息肉, EMR术适用于各种类型的息肉, 这与陈瑜凤等^[12]的报道基本一致. 而在并发症方面, 3种治疗方法的并发症发生率均较低, 因此3种方法均是安全有效的, 临床工作中应根据息肉形态、病理特征等情况选择个体化治疗方法.

出血和穿孔是内镜治疗的最常见并发症^[13]. 有研究报道^[13,14], 出血的发生率可高达13.0%-18.0%, 出血可

以发生在术中、术后数小时甚至术后数天; 穿孔是第二常见并发症, 发生率为0.02%-2.14%^[13,15]. 如何有效预防和治疗术后并发症是每个医生必须重视的问题. 本研究结果也表明出血和穿孔是其最常见并发症, 但发生率均比文献报道低. 我们根据自己临床经验和查阅相关文献分析原因, 总结如下: (1)术前应仔细检查器械, 设置适当的高频电功率, 评估患者的心肺功能, 确认患者已停用抗凝药物1 wk以上; 做好患者的心理指导, 减少患者紧张情绪; (2)术中医护人员要配合默契, 内镜助手需要对黏膜针、圈套器、钛夹、高频电切装置等使用熟练, 松弛有度. 收缩过快容易机械切割出血, 而过慢容易损伤过大增加穿孔风险. 同时熟练的配合可减少手术时间, 降低各类并发症发生的风险; (3)术后的管理也尤为重要. 应根据患者息肉大小、术中情况决定禁食时间, 过早的饮食会使肠蠕动加快从而增加出血风险. 术后应观察患者有无腹痛、便血以及腹部体征, 少量的出血及时发现给予加强止血、卧床休息等措施可自行停止. 而对于大量的出血及穿孔等情况, 可考虑内镜下治疗, 内镜治疗困难时应及时外科手术.

本研究EMR组病例中出现了1例罕见的术后出血, 最终经急诊肠镜、肠系膜CTA等检查证实为EMR术后并发缺血性结肠炎^[16]. 数据表明结肠息肉切除术后并发缺血性结肠炎是罕见的并发症, 发生率低于0.1%^[17]. 分析本例患者肠壁缺血的原因, 总结如下: (1)肠道准备过程中肠液丢失过多, 血容量不足导致肠壁缺血. 术中见肠管干燥也证实了患者可能因肠液丢失过多而导致肠壁缺血; (2)内镜操作不规范导致肠壁缺血. 术中反复多次进退镜身, 容易因镜身压迫肠管导致肠壁缺血; 同时为了暴露视野而过度充气, 致使肠腔管径增

大, 使得肠壁血液供应缺少, 容易导致肠缺血; (3)患者过度紧张导致肠道痉挛, 肠壁血管收缩, 使得肠壁缺血; 同时手术时间过长, 易引起肠黏膜损伤; (4)戊二醛消毒肠镜可能是诱发因素之一。有报道^[18]使用戊二醛作为肠镜消毒剂时, 由于清洗不彻底, 残留的戊二醛直接接触肠黏膜, 可损伤大肠隐窝上皮细胞, 最终引起组织坏死, 引起缺血性结肠炎。

总之, 内镜治疗是结直肠息肉的首选治疗方法, 具有疗效确切、安全性高等优势, 而对于不同类型的结直肠息肉应选择个体化的治疗方法, 这不仅可以增加患者临床获益, 而且减少了并发症的发生, 具有重要临床价值。

文章亮点

实验背景

结直肠癌是人类高发的恶性肿瘤, 早期给予结直肠息肉患者有效的治疗可显著降低结直肠癌的发病风险, 这对于结直肠癌的预防具有重要意义。内镜治疗已取代传统外科手术成为治疗结直肠息肉的首选方法, 但内镜治疗方法的选择尚无统一标准。为了初步探索不同内镜治疗方法对不同类型的结直肠息肉的治疗有效性和安全性, 设计此项研究, 希望为不同类型结直肠息肉的个体化治疗提供帮助。

实验动机

本研究拟选择结肠息肉为研究对象, 分别行氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)、高频电凝电切术和黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR), 术后复查结肠镜1次, 分别比较3种治疗方法的有效性和安全性, 从而初步总结不同类型结直肠息肉的最佳治疗方案。

实验目标

通过本研究我们可以初步得出如下结论: APC适合于扁平及浅表隆起型息肉, 高频电凝电切术适用于亚蒂及有蒂息肉, 而EMR适合于各种息肉, 3种方法安全性均较高。

实验方法

本文采用随机分组的方法, 将研究对象分为3组。数据分析采用SPSS19.0统计学软件对数据进行统计处理, 分别计算3组治愈率和并发症发生率; 组间率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

实验结果

本文通过严谨的实验设计、数据处理, 结果可靠, 实验

结论可信度高。通过对实验结果进行分析总结出APC适合于扁平及浅表隆起型息肉, 高频电凝电切术适用于亚蒂及有蒂息肉, 而EMR适合于各种息肉, 3种方法安全性均较高。

实验结论

APC适合于扁平及浅表隆起型息肉, 高频电凝电切术适用于亚蒂及有蒂息肉, 而EMR适合于各种息肉, 3种方法安全性均较高。这对于不同类型结直肠息肉的个体化治疗方案的选择具有重要临床意义。

展望前景

研究中存在样本量较少、随访时间较短等不足, 今后应扩大样本量, 同时增加内镜治疗方法的研究, 使得研究更加全面、结果更加可靠。

4 参考文献

- Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132: 1133-1145 [PMID: 22752881 DOI: 10.1002/ijc.27711]
- Tutticci N, Bourke MJ. Advanced endoscopic resection in the colon: recent innovations, current limitations and future directions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 161-177 [PMID: 24308750 DOI: 10.1586/17474124.2014.866894]
- Harada A, Gotoda T, Fukuzawa M, Moriyasu F. Clinical impact of endoscopic devices for colorectal endoscopic submucosal dissection. *Digestion* 2013; 88: 72-78 [PMID: 23941804 DOI: 10.1159/000352024]
- 延喜胜. 结肠镜下不同方法治疗结肠息肉的疗效比较. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 409-411
- 苏俊, 吴会超, 刘菲菲, 魏建国, 付俊国. 内镜下高频电切术治疗不同类型大肠息肉的安全性及可行性分析. 中国内镜杂志 2014; 20: 759-762
- 周海新. 结肠镜在诊断结肠息肉癌变中的作用及结肠息肉癌变相关因素分析. 实用癌症杂志 2014; 29: 1164-1167
- 邓德昌, 方晓明, 居海红, 沈文晓, 叶海飞. 内镜黏膜切除术治疗结直肠息肉2609例. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 1301-1303
- 许昌芹, 张澍田. 上消化道黏膜下肿瘤内镜治疗进展. 中国内镜杂志 2015; 21: 279-283
- Steele SR, Johnson EK, Champagne B, Davis B, Lee S, Rivadeneira D, Ross H, Hayden DA, Maykel JA. Endoscopy and polyps-diagnostic and therapeutic advances in management. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4277-4288 [PMID: 23885138 DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4277]
- Choo WK, Subhani J. Complication rates of colonic polypectomy in relation to polyp characteristics and techniques: a district hospital experience. *J Interv Gastroenterol* 2012; 2: 8-11 [PMID: 22586542 DOI: 10.4161/jig.20126]
- 雍和礼, 张丽. 内镜下治疗结肠息肉的安全性及有效性. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4585-4588 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4585]
- 陈瑜凤, 芦茜, 钱润林. 高频电切术、氩离子凝固术、内镜下黏膜切除术治疗结肠息肉临床效果比较. 当代医学 2016; 22: 413-415
- 张凌云, 姜永梅, 纪风芝, 刘佳, 刘希双. 大肠息肉结肠镜下高频电切术后处理措施对术后并发症的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2087-2092 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i13.2087]
- 韩冰, 徐建华, 张其胜, 姚忆蓉. 肠息肉内镜治疗术后并发症回

- 顾性分析. 胃肠病学和肝病杂志 2013; 22: 1128-1131
- 15 Lohsiriwat V. Colonoscopic perforation: incidence, risk factors, management and outcome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 425-430 [PMID: 20101766 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.425]
- 16 谈涛, 李蜀豫. 结肠息肉电切术后并发缺血性肠病1例. 中国内镜杂志 2017; 23: 108-110
- 17 舒磊, 王华乔, 吴玉芳, 胡伟, 刘浩, 时昭红. 内镜下结肠息肉治疗术后并发缺血性肠病16例临床分析. 现代医学 2014; 42: 192-193
- 18 王鸿, 张侠. 结肠镜检查后并发缺血性肠病2例报道. 胃肠病学和肝病杂志 2015; 24: 1443-1444

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为 ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

恩替卡韦与阿德福韦酯对乙型病毒性肝炎失代偿性肝硬化患者甲状腺功能和肝功能的影响

程燕, 颜默磊, 王玲, 刘旺森

程燕, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

颜默磊, 浙江医院重症监护病房 浙江省杭州市 310013

王玲, 杭州市江干区人民医院神经内科 浙江省杭州市 310000

刘旺森, 安吉县第二人民医院传染科 浙江省安吉县 313306

程燕, 主治医师, 主要从事老年病防治研究.

作者贡献分布: 程燕与刘旺森仁对此文所作贡献均等; 本研究由程燕、颜默磊、王玲及刘旺森设计完成; 数据采集分析由颜默磊、王玲及刘旺森负责; 撰写由程燕与刘旺森共同完成.

通讯作者: 程燕, 主治医师, 310053, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号, 浙江中医药大学第二临床医学院. chengyanicu@163.com

收稿日期: 2017-12-08

修回日期: 2017-12-27

接受日期: 2018-01-06

在线出版日期: 2018-02-18

Effect of entecavir and adefovir dipivoxil on thyroid function and liver function in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis

Yan Cheng, Mo-Lei Yan, Ling Wang, Wang-Sen Liu

Yan Cheng, the Second Clinical Medical School of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Mo-Lei Yan, Intensive Care Unit of Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Ling Wang, Department of Neurology, Hangzhou Jianggan District People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Wang-Sen Liu, Department of Infectious Diseases, the Second People's Hospital of Anji County, Anji 313306, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yan Cheng, Attending Physician, the Second Clinical Medical School of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 548 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. chengyanicu@163.com

Received: 2017-12-08

Revised: 2017-12-27

Accepted: 2018-01-06

Published online: 2018-02-18

Abstract

AIM

To explore the effect of entecavir and adefovir dipivoxil on thyroid function and liver function in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis.

METHODS

One hundred and twenty patients with decompensated hepatitis B cirrhosis treated from September 2014 to September 2016 at our hospital were randomly divided into an observation group ($n = 60$) and a control group ($n = 60$). Both groups received conventional treatment. The control group was additionally given adefovir dipivoxil, and the observation group was given entecavir. At 3, 6, and 12 mo after treatment, hepatitis B virus (HBV) DNA negative rate, HBeAg negative rate, Child-Pugh score, liver function, thyroid function, the incidence of complications, mortality, and the incidence of adverse drug reactions were observed.

RESULTS

At 3, 6, and 12 mo after treatment, HBV DNA negative rates were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), although there was no significant difference in hepatitis B e antigen negative rates ($P > 0.05$); the Child-Pugh scores and serum levels of alanine transaminase, aspartate transaminase, and total bilirubin were significantly

lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment for 1 year, the levels of T3, T4, FT3, and FT4 were significantly higher and that of TSH was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of complications or mortality ($P > 0.05$), and no severe adverse reactions were observed in either group.

CONCLUSION

Entecavir is significantly effective in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis and can improve liver function and thyroid function with good safety.

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

Key Words: Hepatitis B; Decompensated liver cirrhosis; Entecavir; Adefovir dipivoxil; Child-pugh score; Clinical efficacy

Cheng Y, Yan ML, Wang L, Liu WS. Effect of entecavir and adefovir dipivoxil on thyroid function and liver function in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(5): 311-317 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/311.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i5.311>

摘要

目的

探讨恩替卡韦与阿德福韦酯对乙型病毒性肝炎失代偿性肝硬化患者临床疗效、甲状腺功能及肝功能的影响。

方法

选取浙江中医药大学附属第二医院从2014-09/2016-09收治的120例乙型病毒性肝炎失代偿性肝硬化患者,按随机数字表法均分为两组:两组均给予常规治疗,对照组60例,在常规治疗基础上给予阿德福韦酯治疗;观察组60例,在常规治疗基础上给予恩替卡韦治疗。治疗3、6和12 mo后,观察两组患者的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA转阴率、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)转阴率、Child-Pugh评分、肝功能、甲状腺功能、并发症发生率、死亡率及药物不良反应发生率等。

结果

治疗3、6及12 mo后,观察组HBV DNA转阴率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组HBeAg转阴率差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗12 mo后,观察组Child-Pugh评分明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素水平均明显低于治疗前($P < 0.05$),且观察组明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗1年后,T3、T4、FT3、FT4表达水平均

高于治疗前水平($P < 0.05$),且观察组明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);TSH明显低于治疗前水平,且观察组明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者并发症总发生率、总死亡率差异无统计学意义($P > 0.05$),但观察组均略低于对照组;两组未出现严重药物不良反应。

结论

恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化失代偿的患者的临床疗效显著,同时能够改善肝功能及甲状腺功能,且安全性好,值得推广应用。

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

关键词: 乙型病毒性肝炎; 肝硬化失代偿期; 恩替卡韦; 阿德福韦酯; Child-Pugh评分; 临床疗效

核心提要: 恩替卡韦是一种新型的鸟嘌呤核苷类似物抗病毒药物,有研究表明,其抑制乙型病毒性肝炎DNA多聚酶活性及抑制病毒逆转录和复制的作用较阿德福韦酯更强,且耐药性低。本文就对该两种药物的疗效及安全性进行研究。

程燕, 颜默磊, 王玲, 刘旺森. 恩替卡韦与阿德福韦酯对乙型病毒性肝炎失代偿性肝硬化患者甲状腺功能和肝功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(5): 311-317 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/311.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i5.311>

0 引言

乙型病毒性肝炎(hepatitis B virus, HBV)在我国发病率较高,主要是由HBV感染而引起的传染性疾病,主要对肝脏造成损伤,危害性极大。随着病情的进展,5年内发展成为肝硬化的可能高达10%-20%,少部分患者可以继续发展进入肝硬化失代偿期或肝癌^[1-4]。一旦进入失代偿期,患者将出现严重的肝功能损伤及门脉高压等一系列的并发症,治疗难度大、费用高,严重影响患者的生存质量及生命健康。

目前,HBV肝硬化失代偿患者主要给予抗病毒、改善肝功能及防治并发症等治疗。阿德福韦酯是临床应用较为广泛的抗HBV药物,但其疗效一般且不良反应多;恩替卡韦是一种新型核苷酸类似物,有研究^[5-8]表明,该药抗病毒能力更好。故本研究主要探讨恩替卡韦与阿德福韦酯对HBV肝硬化失代偿期患者临床疗效、甲状腺功能及肝功能的影响,取得了较为满意的效果,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般材料: 选取浙江中医药大学附属第二医院从

表 1 两组一般资料比较 ($n = 60$)

| 一般资料 | 观察组 | 对照组 | χ^2 / t 值 | P 值 |
|-----------------------|----------------|----------------|------------------|-------|
| 年龄 (岁) | 53.1 \pm 9.8 | 54.2 \pm 9.5 | -0.623 | 0.534 |
| 男性 (男/女)(例) | 35 \pm 25 | 37/23 | 0.139 | 0.709 |
| HBV肝炎病程 (年) | 9.8 \pm 2.8 | 10.5 \pm 3.1 | -1.298 | 0.197 |
| 肝硬化病程 (年) | 4.3 \pm 1.6 | 4.1 \pm 1.5 | 0.706 | 0.481 |
| HBV DNA (Igcopies/mL) | 5.8 \pm 1.5 | 5.6 \pm 1.5 | 0.730 | 0.467 |
| Child - Pugh评分 | 9.5 \pm 1.8 | 9.8 \pm 1.7 | -0.939 | 0.350 |

HBV: 乙型肝炎病毒。

表 2 两组临床疗效比较 ($n = 60, n (\%)$)

| 分组 | HBV DNA转阴率 | | | HBeAg转阴率 | | |
|------------|------------------------|-------------------------|------------------------|----------|-----------|------------|
| | 3 mo | 6 mo | 12 mo | 3 mo | 6 mo | 12 mo |
| 观察组 | 21 (35.0) ^a | 41 (68.33) ^a | 57 (95.0) ^a | 5 (8.33) | 7 (11.67) | 19 (31.67) |
| 对照组 | 7 (11.67) | 19 (31.67) | 35 (58.33) | 3 (5.0) | 6 (10.0) | 17 (28.33) |
| χ^2 值 | 9.130 | 16.133 | 22.547 | 0.536 | 0.0863 | 0.159 |
| P 值 | 0.002 | <0.01 | <0.01 | 0.464 | 0.769 | 0.690 |

^a $P < 0.05$ vs 对照组。HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原。

2014-09/2016-09收治的120例HBV肝硬化失代偿性患者, 按随机数字表法均分为两组: 对照组和观察组均为60例。两组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性(表1)。

1.1.2 入选及排除标准: 入选标准: 符合中华医学会肝病学会2015年制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[9]诊断标准, 所有患者均诊断为HBV肝硬化失代偿期; HBV DNA大于1000 copies/L; Child-Pugh评分>7分, 肝功能分级为B级以上; 近半年未服用抗病毒药物; 本研究通过浙江中医药大学附属第二医院伦理学委员会审议; 知情同意。排除标准: 患有严重心、脑、肾等脏器疾病; 患有其他代谢或免疫性疾病; 患有甲状腺疾病; 对恩替卡韦和阿德福韦酯过敏患者; 妊娠或哺乳期妇女。

1.2 方法 两组患者从入组开始均给予利尿、输注血浆、营养支持及防治并发症等常规治疗。对照组在此基础上给予阿德福韦酯(商品名: 阿迪仙, 生产厂家: 珠海联邦制药股份有限公司中山分公司, 国药准字H20070123, 10 mg/粒), 口服, 1粒/次, 1次/d; 观察组给予在常规治疗基础上恩替卡韦(商品名: 和恩, 生产厂家: 海南中和药业股份有限公司, 国药准字: H20100064, 0.5 mg/片), 口服, 1片/次, 1次/d。两组疗程为1年。

1.3 观察指标 观察两组患者的HBV DNA转阴率、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)转阴率、Child-Pugh评分、肝功能、甲状腺功能、并发症发生率、死亡率及药物不良反应发生率。采用美国伯乐

Bio-rad T100 PCR仪检测HBV DNA及HBeAg的表达水平; 采用美国贝克曼库尔特AU5800型全自动生化分析仪检测肝功能谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)及总胆红素(total bilirubin, TBIL)等表达水平; 采用上海恒远生物科技有限公司提供的放射免疫试剂盒检测甲状腺功能T3、T4、FT3、FT4及TSH的表达水平。Child-pugh评分按照Child提出的分级标准进行计分, 总共从一般状况、血清胆红素、凝血酶原时间、腹水及血清白蛋白浓度5个方面按3个级别分别计1-3分, 总分15分, 分数越高, 代表肝脏储备功能越差。

统计学处理 采用SPSS18.0软件, 计量资料均采用mean \pm SD表示, 计量资料组间比较采用 t 检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 检验水准取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗3、6及12 mo后, 两组HBV DNA转阴率差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 观察组明显高于对照组; 两组HBeAg转阴率差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗12 mo, 观察组Child-Pugh评分明显低于对照组(6.08分 \pm 1.27分 vs 6.95分 \pm 1.59分), 差异具有统计学意义($t = -3.312$, $P = 0.001$, 表2)。

2.2 两组治疗前后不同时间肝功能比较 两组患者治疗前血清ALT、AST、TBIL差异无统计学意义($P > 0.05$),

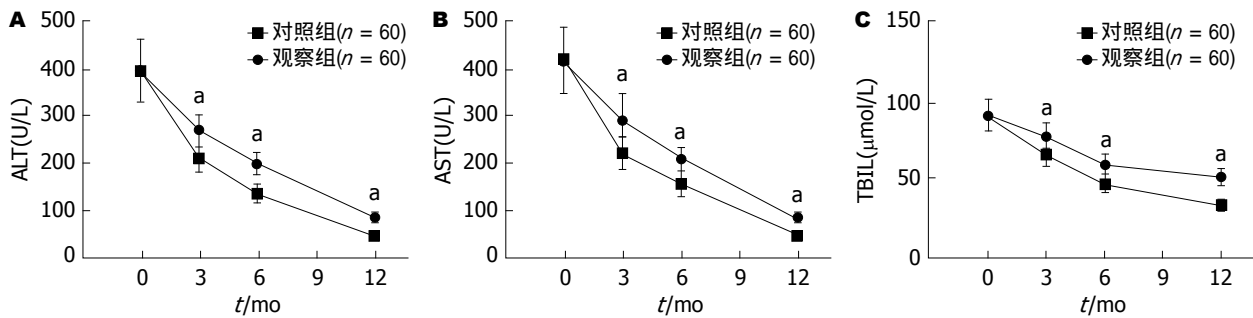


图 1 两组治疗前后不同时间肝功能比较. A: 两组患者治疗前后血清ALT比较; B: 两组患者治疗前后血清AST比较; C: 两组患者治疗前后血清TBIL比较. ^a $P < 0.05$ vs 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素.

表 3 两组治疗前后甲状腺功能比较 ($n = 60$)

| 分组 | FT3 (pmol/L) | | FT4 (pmol/L) | | T3 (nmol/L) | | T4 (nmol/L) | | TSH (uU/mL) | |
|------------|--------------|-------------------------|--------------|--------------------------|-------------|-------------------------|-------------|---------------------------|-------------|-------------------------|
| | 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 |
| 观察组 | 2.3 ± 1.1 | 4.6 ± 1.5 ^{bc} | 8.1 ± 4.0 | 11.3 ± 3.8 ^{bc} | 0.8 ± 0.5 | 1.6 ± 0.7 ^{bc} | 56.2 ± 21.3 | 99.5 ± 35.8 ^{bc} | 6.6 ± 4.9 | 2.8 ± 1.3 ^{bc} |
| 对照组 | 2.2 ± 1.2 | 3.5 ± 1.3 ^a | 8.2 ± 4.3 | 9.6 ± 3.2 ^a | 0.7 ± 0.6 | 1.1 ± 0.5 ^a | 57.5 ± 23.9 | 75.5 ± 30.7 ^a | 6.5 ± 4.6 | 3.5 ± 1.5 ^a |
| <i>t</i> 值 | 0.468 | 4.22 | -0.132 | 2.651 | 0.992 | 4.502 | -0.315 | 3.943 | 0.115 | -2.732 |
| <i>P</i> 值 | 0.641 | <0.01 | 0.895 | 0.009 | 0.323 | <0.01 | 0.754 | 0.001 | 0.908 | 0.007 |

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^b $P < 0.05$ vs 治疗后对照组.

表 4 两组安全性比较 ($n = 60, n (\%)$)

| 分组 | 消化道出血 | 肝性脑病 | 肝肾综合征 | 并发症发生率 | 总死亡率 |
|------------|----------|-----------|----------|------------|----------|
| 观察组 | 4 (6.67) | 3 (5.00) | 2 (3.33) | 9 (15.00) | 3 (5.00) |
| 对照组 | 5 (8.33) | 8 (13.33) | 3 (5.00) | 16 (26.67) | 5 (8.33) |
| χ^2 值 | 0.120 | 1.746 | 0.209 | 1.875 | 0.536 |
| <i>P</i> 值 | 0.729 | 0.186 | 0.647 | 0.116 | 0.464 |

治疗3、6及12 mo后两组ALT、AST、TBIL水平均明显低于治疗前($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 图1).

2.3 两组治疗前后甲状腺功能比较 两组患者治疗1年后, T3、T4、FT3、FT4表达水平均高于治疗前水平($P < 0.05$), 且观察组明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); TSH明显低于治疗前水平, 且观察组明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表3).

2.4 两组安全性比较 两组患者总并发症发生率分别为15.0%和26.67%, 差异无统计学意义, 但观察组总发生率稍低于对照组; 两组总死亡率分别为5%和8.33%, 差异无统计学意义, 观察组死亡率稍低于对照组; 两组治疗期间均未出现严重药物不良反应(表4).

3 讨论

HBV肝炎是一种常见的传染性疾病, 发病率较高, 随

着病情的进展, 可逐渐发展成为肝硬化. 由于现在生活习惯的改变, 肝硬化发病率也呈逐年增高的趋势, 部分肝硬化患者可以继续发展成为肝硬化失代偿期或肝癌. 肝硬化会引起肝细胞发生变性和坏死, 假小叶形成, 肝内结构发生变化, 形成不可逆的病理性改变^[10-15], 因此, 治疗时间长、难度大, 且预后差, 严重危及患者的生命健康. 临床上主要给予抗病毒、改善肝功能及防治并发症等治疗.

阿德福韦酯是临床使用较为广泛的抗病毒药物, 它是一种单磷酸腺苷的核苷类似物, 进入细胞后被代谢转化为阿德福韦二磷酸盐, 该代谢物能通过与HBV DNA多聚酶的底物结合以及整合病毒DNA链, 进而抑制HBV DNA多聚酶活性, 从而抑制病毒的逆转录和复制^[16-19]. 抗病毒小效果较好, 但耐药性高且不良反应较多. 恩替卡韦是一种新型的抗病毒药物, 是一种鸟嘌呤核苷类似物, 该药进入人体后, 被代谢为恩替卡韦三磷

酸盐, 其半衰期长达15 h, 也是通过抑制HBV DNA多聚酶活性达到抑制病毒逆转录及复制的作用, 该复合物主要与天然底物竞争, 进而在HBV DNA多聚酶的启动、mRNA负链及正的合成起干扰作用, 从而抑制病毒逆转录和复制^[20-23]。有报道^[24-26]提示, 该药的抗病毒能力强, 耐药性低。本研究主要探讨恩替卡韦与阿德福韦酯对HBV肝炎失代偿性肝硬化患者临床疗效、甲状腺功能及肝功能的影响, 取得了较为满意的效果。

HBV DNA转阴率及HBeAg转阴率是用于评价临床治疗效果的常用指标, 可以明确HBV在体内的活跃程度及治疗效果, 转阴率越高, 说明抗病毒效果越好。本研究表明: 两组HBeAg转阴率无明显差异。治疗3、6及12 mo后, 两组HBV DNA转阴率均明显低于治疗前, 且恩替卡韦组转阴率明显高于阿德福韦酯组, 提示恩替卡韦抗病毒效果明显由于阿德福韦酯, 这与其他研究^[27]结果一致。可能与这几个机制有关: 首先, 恩替卡韦的耐药率更低, 更容易抑制HBV病毒; 其次, 恩替卡韦代谢产物三磷酸盐, 其半衰期更长, 可达15 h, 作用时间更加持久; 最后, 恩替卡韦代谢物能与HBV DNA多聚酶天然底物竞争, 在HBV DNA多聚酶的启动、mRNA负链及正的合成等多个方面抑制HBV的逆转录和复制。因此, 恩替卡韦抗病毒效果更加优于阿德福韦酯。

Child-Pugh评分是临床常用的评价肝硬化患者肝脏储备功能的评分标准, 分数越高, 表明肝功能越差。ALT、AST、TBIL是反应患者肝细胞损伤及分泌功能的只要指标, 表达值越低, 表明肝细胞损伤的程度越轻^[28,29]。本研究表明: 治疗12 mo后, 恩替卡韦组Child-Pugh评分明显低于阿德福韦酯组, 提示恩替卡韦对患者肝功能恢复疗效更加显著。治疗3、6及12 mo后, 两组ALT、AST、TBIL水平均明显低于治疗前, 且恩替卡韦组明显低于阿德福韦酯组, 提示恩替卡韦对患者肝细胞的保护作用更好, 对肝功的恢复作用更佳。这与恩替卡韦具有更强的抗病毒能力密切相关, 不仅可以抑制HBV复制, 同时还可以抑制肝脏炎症, 减轻HBV对肝细胞的损伤以及肝纤维化的形成, 故对肝功效果更佳。

肝脏是人体最重要的代谢器官, 慢性肝硬化患者肝脏长期处于疾病状态, 代谢功能减退, 机体呈现低消耗、低代谢的特点, 因此, 肝硬化患者甲状腺激素常下降较为明显, 严重者甚至可能出现甲状腺功能减退症^[30]。本研究表明: 治疗1年后, T3、T4、FT3、FT4表达水平均高于治疗前水平, 且恩替卡韦组明显高于阿德福韦酯组, TSH明显低于治疗前水平, 且恩替卡韦组明显低于阿德福韦酯组, 提示患者甲状腺功能得到明显改善。恩替卡韦有效地抑制了HBV DNA的复制, 肝损伤减

轻, 肝功能得到改善, 患者的代谢情况自然而然就会得到改善。此外, 两组患者总并发症发生率及死亡率差异无统计学意义, 但恩替卡韦组总发生率稍低于阿德福韦酯组, 且两组治疗期间均未出现严重药物不良反应, 因此恩替卡韦的安全性也较好。

总之, 恩替卡韦对HBV肝炎肝硬化失代偿的患者的临床疗效显著, 同时能够改善肝功能及甲状腺功能, 且安全性好, 值得推广应用。尽管取得了较为满意的效果, 但本研究也存在一些不足, 由于条件限制, 本研究病例样本数量有待增加, 同时也可以行多中心研究。总之, 可进一步完善和改进研究方案, 进一步证实研究结果。

文章亮点

实验背景

目前, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)肝硬化失代偿患者主要是给予抗病毒及防治并发症等治疗。抗病毒治疗在根本上和长期预后来, 是最重要的治疗。阿德福韦酯是临床应用较为广泛的抗HBV药物, 但其疗效一般且不良反应多; 恩替卡韦是近年来发明的一种新型核苷酸类似物, 可以有效干扰HBV DNA多聚酶的启动、mRNA负链及正的合成, 进而达到抑制病毒逆转录及复制的作用, 有研究表明, 该药抗病毒能力更强。目前针对这两种药物对甲状腺功能及肝功的研究有所欠缺, 故本研究从这方面进行了探讨研究。

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式探讨恩替卡韦与阿德福韦酯对HBV肝炎失代偿性肝硬化患者甲状腺功能及肝功能的影响, 旨在为临床治疗提供客观参考。

实验目标

本研究通过前瞻性对照研究方式, 探讨恩替卡韦与阿德福韦酯对HBV肝炎失代偿性肝硬化患者甲状腺功能及肝功能的影响, 分析两种药物治疗的疗效及其对患者的甲状腺功能和肝功能的影响差异, 旨在选取一种对HBV肝炎失代偿性肝硬化患者治疗效果更佳的治疗方法。

实验方法

将120例HBV肝炎失代偿性肝硬化患者按随机数字表法均分为对照组和观察组, 各60例。两组均给予常规治疗, 对照组在常规治疗的基础上给予阿德福韦酯治疗, 观察组给予在常规治疗基础上恩替卡韦治疗。两组疗程为1年。观察两组患者的HBV DNA转阴率、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)转阴率、Child-

Pugh评分、肝功能、甲状腺功能、并发症发生率、死亡率及药物不良反应发生率。本研究独特之处在于动态观察了两组HBV DNA转阴率、肝功能和甲状腺功能变化情况。

实验结果

本研究的目的已经达到: 治疗3、6及12 mo后, 观察组HBV DNA转阴率明显高于对照组($P<0.05$), 两组HBeAg转阴率差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗12 mo后, 观察组Child-Pugh评分明显低于对照组($P<0.05$); 治疗3、6及12 mo后, 观察组ALT、AST、TBIL水平均明显低于对照组($P<0.05$); 治疗1年后, 观察组T3、T4、FT3、FT4水平明显高于对照组($P<0.05$), TSH明显低于对照组($P<0.05$); 两组患者并发症总发生率、总死亡率及不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

实验结论

本研究对比分析了阿德福韦酯与恩替卡韦对HBV肝炎肝硬化失代偿患者的治疗效果, 得出了恩替卡韦的临床疗效和HBV DNA转阴率的效果更佳, 尤其是在能够改善肝功能及甲状腺功能方面效果较理想, 且安全性好的结果, 为今后临床治疗提供了一个可靠的治疗方法, 值得推广应用。

展望前景

本研究表明了恩替卡韦对HBV肝炎肝硬化失代偿患者的临床疗效和HBV DNA转阴率的效果更佳, 能够改善肝功能及甲状腺功能, 且安全性好, 但本研究也存在一些不足, 比如观察时间不够长, 研究病例样本数量较少, 同时未行多中心研究。总之, 可进一步完善和改进研究方案, 证实研究结果。

4 参考文献

- 1 李保欣, 李俊红, 张丽霞, 马文波, 郭力红, 申伟, 佟立新. 恩替卡韦与阿德福韦酯治疗乙型肝炎失代偿性肝硬化的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3460-3463 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i21.3460]
- 2 Park CH, Kim HY, Lee SW, Song do S, Song MJ, Kwon JH, You CR, Jang JW, Kim CW, Choi SW, Bae SH, Choi JY, Yoon SK. On-treatment and off-treatment efficacy of entecavir in a real-life cohort of chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1179-1187 [PMID: 27428552 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000691]
- 3 王运才. 恩替卡韦与阿德福韦酯对HBeAg阳性乙型肝炎肝硬化失代偿期患者肝功能的影响. 中外医疗 2017; 8: 43-45 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2017.08.043]
- 4 殷燕, 李捷壮, 聂尚燕. 恩替卡韦与阿德福韦酯治疗乙型病毒性肝炎失代偿性肝硬化患者的临床研究. 中国临床药理学杂志 2016; 32: 1639-1642 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.18.001]
- 5 王永华, 陈雄兵, 张佳光, 黄利青, 石次国, 谭倩, 朱晓微. 恩替卡韦和阿德福韦酯治疗乙型病毒性肝炎肝硬化合并糖尿病

- 临床效果对比分析. 解放军医药杂志 2017; 29: 71-77 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2017.06.020]
- 6 Shen H, Ding F, Wang Z, Sun F, Yu Y, Zhou J, Xu W, Ni J, Wang J, Yang Y. Comparison of Telbivudine and Entecavir Therapy on Nephritic Function and Drug Resistance in Patients with Hepatitis B Virus-Related Compensated Cirrhosis. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40: 370-378 [PMID: 27866195 DOI: 10.1159/000452552]
- 7 Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2017; 42: 168-175 [PMID: 27915131 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.11.022]
- 8 李秦帆, 潘达, 朱丽明. 恩替卡韦与阿德福韦酯治疗乙型病毒性肝炎失代偿性肝硬化的临床研究. 中国生化药物杂志 2017; 10: 229-230 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2017.10.098]
- 9 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1941-1960 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.002]
- 10 Su TH, Hu TH, Chen CY, Huang YH, Chuang WL, Lin CC, Wang CC, Su WW, Chen MY, Peng CY, Chien RN, Huang YW, Wang HY, Lin CL, Yang SS, Chen TM, Mo LR, Hsu SJ, Tseng KC, Hsieh TY, Suk FM, Hu CT, Bair MJ, Liang CC, Lei YC, Tseng TC, Chen CL, Kao JH; C-TEAM study group and the Taiwan Liver Diseases Consortium. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016; 36: 1755-1764 [PMID: 27634134 DOI: 10.1111/liv.13253]
- 11 Gai XD, Wu WF. Effect of entecavir in the treatment of patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis. *Exp Ther Med* 2017; 14: 3908-3914 [PMID: 29043000 DOI: 10.3892/etm.2017.4963]
- 12 Sun Y, Wu K, Shen F, Qiu L, Chen B, Yu L, Chang S. Effects of the combined administration of entecavir and adefovir dipivoxil to improve hepatic fibrosis in hepatitis B patients with interferon resistance. *Minerva Med* 2017; 108: 507-512 [PMID: 28889724 DOI: 10.23736/S0026-4806.17.05222-3]
- 13 Chen CH, Lee CM, Lai HC, Hu TH, Su WP, Lu SN, Lin CH, Hung CH, Wang JH, Lee MH, Peng CY. Prediction model of hepatocellular carcinoma risk in Asian patients with chronic hepatitis B treated with entecavir. *Oncotarget* 2017; 8: 92431-92441 [PMID: 29190928 DOI: 10.18632/oncotarget.21369]
- 14 Shi H, Li XY, Zhu JY, Lin CS, Zhang Y. [Clinical effect of entecavir versus tenofovir in treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with a high viral load: a comparative analysis]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2017; 25: 721-725 [PMID: 29108198 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.10.001]
- 15 Park JG, Lee YR, Park SY, Lee HJ, Tak WY, Kweon YO, Jang SY, Chun JM, Han YS, Hur K, Lee HW, Kang MK. Tenofovir, entecavir, and lamivudine in patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation of chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2017 Oct 28. [Epub ahead of print] [PMID: 29089265 DOI: 10.1016/j.dld.2017.10.002]
- 16 Pan HY, Pan HY, Song WY, Zheng W, Tong YX, Yang DH, Dai YN, Chen MJ, Wang MS, Huang YC, Zhang JJ, Huang HJ. Long-term outcome of telbivudine versus entecavir in treating higher viral load chronic hepatitis B patients without cirrhosis. *J Viral Hepat* 2017; 24 Suppl 1: 29-35 [PMID: 29082652 DOI: 10.1111/jvh.12794]
- 17 Li SY, Li H, Xiong YL, Liu F, Peng ML, Zhang DZ, Ren H, Hu P. Peginterferon is preferable to entecavir for prevention of unfavourable events in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A five-year observational

- cohort study. *J Viral Hepat* 2017; 24 Suppl 1: 12-20 [PMID: 29082649 DOI: 10.1111/jvh.12755]
- 18 Yang YM, Choi EJ. Renal safety of tenofovir and/or entecavir in patients with chronic HBV monoinfection. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 1273-1285 [PMID: 29033575 DOI: 10.2147/TCRM.S143286]
- 19 Liao YJ, Li YC, Lee SW, Wu CY, Yang SS, Yeh HZ, Chang CS, Lee TY. Lamivudine versus entecavir in the rescue of chemotherapy-induced hepatitis B flare-up. *J Chin Med Assoc* 2017; 80: 758-765 [PMID: 28974354 DOI: 10.1016/j.jcma.2017.07.009]
- 20 Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, Tufan ZK, Alpat SN, Gunal O, Tosun S, Guner R, Tabak F. A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017 Jul 27. [Epub ahead of print] [PMID: 28757048 DOI: 10.1016/j.clinre.2017.06.008]
- 21 Okada M, Enomoto M, Kawada N, Nguyen MH. Effects of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 1095-1104 [PMID: 28752768 DOI: 10.1080/17474124]
- 22 Shaheen AA, AlMattooq M, Yazdanfar S, Burak KW, Swain MG, Congly SE, Borman MA, Lee SS, Myers RP, Coffin CS. Tenofovir disoproxil fumarate significantly decreases serum lipoprotein levels compared with entecavir nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 599-604 [PMID: 28707319 DOI: 10.1111/apt.14218]
- 23 Li X, Jin Q, Xu H, Zhang Z, Zhou H, Yan D, Li D, Gao P, Niu J. Chronic hepatitis B patients with high liver fibrosis levels should receive antiviral treatment. *Exp Ther Med* 2017; 13: 3624-3630 [PMID: 28588691 DOI: 10.3892/etm.2017.4422]
- 24 Sun M, Tan G, Song J, Wang J, Wu X. Profile of HBV polymerase gene mutations during entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 590-596 [PMID: 27016894 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.02.005]
- 25 Yuan M, Wang W, Chen H, Lu J, He M, Liu C, Tang H, Wang L. ABCC4, ABCC5 and SLC28A1 polymorphisms: host genome on responses of chronic hepatitis B patients with entecavir treatment. *Antivir Ther* 2016; 21: 689-696 [PMID: 27354267 DOI: 10.3851/IMP3063]
- 26 Wang BQ, Wang YL, Shi KQ. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2017; 37: 309-310 [PMID: 27791331 DOI: 10.1111/liv.13289]
- 27 Kim HY. Comparative Effectiveness of Lamivudine versus Entecavir in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Watch out for Confounders! *Gut Liver* 2016; 10: 869-870 [PMID: 27784842 DOI: 10.5009/gnl16476]
- 28 Kim JH, Sinn DH, Kim K, Kim H, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW. Lamivudine versus Entecavir for Newly Diagnosed Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2016; 10: 939-947 [PMID: 27282264 DOI: 10.5009/gnl15527]
- 29 Tacke F, Kroy DC. Treatment for hepatitis B in patients with drug resistance. *Ann Transl Med* 2016; 4: 334 [PMID: 27761438 DOI: 10.21037/atm.2016.09]
- 30 Lee HA, Seo YS, Park SW, Park SJ, Kim TH, Suh SJ, Jung YK, Kim JH, An H, Yim HJ, Yeon JE, Byun KS, Um SH. Hepatitis B surface antigen titer is a good indicator of durable viral response after entecavir off-treatment for chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22: 382-389 [PMID: 27729633 DOI: 10.3350/cmh.2016.0047]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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)

血清TSH、TPOAb水平变化与妊娠期肝内胆汁淤积疾病严重程度的关联性

郑惠珍, 陈晓飞

郑惠珍, 温州医科大学附属第一医院永嘉分院(永嘉县中医院) 浙江省永嘉县 325102

陈晓飞, 永嘉县妇幼保健院 浙江省永嘉县 325100

郑惠珍, 主治医师, 主要从事妇产科临床与妇科病的研究.

基金项目: 永嘉县2013年度第二批科技发展计划项目, No. 2013415.

作者贡献分布: 郑惠珍负责研究全过程与撰写文章; 陈晓飞负责数据分析与资料收集.

通讯作者: 郑惠珍, 主治医师, 325102, 浙江省永嘉县瓯北城市新区江北街道公园路6号, 温州医科大学第一医院永嘉分院(永嘉县中医院). zhubang055@163.com
电话: 0577-67320698

收稿日期: 2017-12-29

修回日期: 2018-01-11

接受日期: 2018-01-22

在线出版日期: 2018-02-18

Correlation between changes of serum levels of TSH and TPOAb and severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Hui-Zhen Zheng, Xiao-Fei Chen

Hui-Zhen Zheng, Yongjia Branch Hospital of the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (Yongjia Hospital of Traditional Chinese Medicine), Yongjia 325102, Zhejiang Province, China

Xiao-Fei Chen, Yongjia Maternal and Child Health Care Hospital, Yongjia 325100, Zhejiang Province, China

Supported by: the Second Science and Technology Development Project of Yongjia County in 2013, No. 2013415.

Correspondence to: Hui-Zhen Zheng, Attending Physician, Yongjia Branch Hospital of the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (Yongjia Hospital of Traditional Chinese Medicine), 6

Park Road, Jiangbei Street, New District of Oubei City, Yongjia 325102, Zhejiang Province, China. zhubang055@163.com

Received: 2017-12-29

Revised: 2018-01-11

Accepted: 2018-01-22

Published online: 2018-02-18

Abstract

AIM

To analyze the correlation between the changes of serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and the severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

METHODS

A total of 77 ICP patients admitted to Yongjia Branch Hospital of the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (Yongjia Hospital of Traditional Chinese Medicine) from July 2014 to September 2017 were included as an observation group, of which 39 cases were mild and 38 were severe. Another 63 cases of pregnant women who underwent healthy physical examination in the same period were included as a control group. Fasting elbow vein blood (3 mL) was collected from all subjects, and sera were separated by centrifugation to detect the levels of TSH, TPOAb, and estradiol (E_2) by chemiluminescent immunoassay. Seventy-seven patients in the observation group were treated with ursodeoxycholic acid and adenosine methionine. The levels of serum TSH, TPOAb, and E_2 were compared between the observation group and the control group, between patients with different degrees of severity of disease in the observation group, and between patients in the observation group before and after treatment. The correlation between the levels of serum TSH and TPOAb and the severity of ICP was

then analyzed.

RESULTS

The levels of serum TSH ($3.89 \text{ ng/L} \pm 1.11 \text{ ng/L}$), TPOAb ($19.43 \text{ ng/L} \pm 5.37 \text{ ng/L}$), and E_2 ($281.43 \text{ pmol/L} \pm 57.21 \text{ pmol/L}$) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum TSH ($4.57 \text{ ng/L} \pm 1.14 \text{ ng/L}$), TPOAb ($25.23 \text{ ng/L} \pm 11.45 \text{ ng/L}$), and E_2 ($303.42 \text{ pmol/L} \pm 63.48 \text{ pmol/L}$) in patients with severe ICP were higher than those in patients with mild ICP ($P < 0.05$). The levels of serum TSH and TPOAb were positively correlated with the severity of ICP ($r_1 = 0.351$, $r_2 = 0.515$, $P < 0.05$). After treatment, the levels of serum TSH and TPOAb in both patients with mild ICP (serum TSH: $2.42 \text{ ng/L} \pm 0.85 \text{ ng/L}$; TPOAb: $10.39 \text{ ng/L} \pm 2.04 \text{ ng/L}$) and those with severe ICP (serum TSH: $2.71 \text{ ng/L} \pm 0.56 \text{ ng/L}$; TPOAb: $11.21 \text{ ng/L} \pm 3.57 \text{ ng/L}$) in the observation group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The levels of serum TSH and TPOAb in ICP patients show abnormal expression, positively correlate with the severity of ICP, and exhibit a downward trend with the improvement of the disease.

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

Key Words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Thyroid stimulating hormone; Thyroid peroxidase antibody; Severity of disease; Correlation analysis

Zheng HZ, Chen XF. Correlation between changes of serum levels of TSH and TPOAb and severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(5): 318-324 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/318.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i5.318>

摘要

目的

探讨血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)水平变化与妊娠期肝内胆汁淤积(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)疾病严重程度的关联性。

方法

选取2014-07/2017-09温州医科大学附属第一医院永嘉分院(永嘉中医院)收治的77例ICP患者设为观察组, 其中轻度39例, 重度38例, 另取同期健康体检孕妇63例设为对照组。采集受检者晨起空腹状态下肘静脉血3 mL, 离心分离上层血清, 以化学发光微粒子免疫分析法对血清TSH、TPOAb及雌二醇(E_2)水

平进行检测, 同时观察组77例患者给予熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗。对比观察组与对照组之间、观察组不同病情严重程度之间血清TSH、TPOAb及 E_2 水平, 对比观察组治疗前后血清TSH、TPOAb水平, 分析血清TSH、TPOAb水平与ICP病情严重程度相关性。

结果

观察组的血清TSH水平($3.89 \text{ ng/L} \pm 1.11 \text{ ng/L}$)、TPOAb水平($19.43 \text{ ng/L} \pm 5.37 \text{ ng/L}$)、 E_2 水平($281.43 \text{ pmol/L} \pm 57.21 \text{ pmol/L}$)均高于对照组($P < 0.05$); 重度ICP患者血清TSH($4.57 \text{ ng/L} \pm 1.14 \text{ ng/L}$)、TPOAb($25.23 \text{ ng/L} \pm 11.45 \text{ ng/L}$)、 E_2 ($303.42 \text{ pmol/L} \pm 63.48 \text{ pmol/L}$)高于轻度ICP($P < 0.05$); 血清TSH、TPOAb水平与ICP病情严重程度呈明显正相关($r_1 = 0.351$, $r_2 = 0.515$, $P < 0.05$); 治疗后观察组轻度ICP血清TSH($2.42 \text{ ng/L} \pm 0.85 \text{ ng/L}$)、TPOAb($10.39 \text{ ng/L} \pm 2.04 \text{ ng/L}$)、重度ICP血清TSH($2.71 \text{ ng/L} \pm 0.56 \text{ ng/L}$)、TPOAb水平($11.21 \text{ ng/L} \pm 3.57 \text{ ng/L}$)均较治疗前显著降低($P < 0.05$)。

结论

ICP患者血清TSH、TPOAb水平呈异常表达状态, 且TSH、TPOAb水平与ICP病情严重程度呈明显正相关, 随疾病转归其水平呈下降趋势, 故血清TSH、TPOAb可辅助诊断ICP, 其水平变化监测亦可指导临床判断ICP病情严重程度及预后转归情况。

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

关键词: 妊娠期肝内胆汁淤积症; 促甲状腺激素; 甲状腺过氧化物酶抗体; 病情严重程度; 关联性分析

核心提要: 妊娠期肝内胆汁淤积(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)患者血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)水平呈异常表达状态, 且TSH、TPOAb水平与ICP病情严重程度呈明显正相关, 随疾病转归其水平呈下降趋势, 故血清TSH、TPOAb可辅助诊断ICP, 其水平变化监测亦可指导临床判断ICP病情严重程度及预后转归情况。

郑惠珍, 陈晓飞. 血清TSH、TPOAb水平变化与妊娠期肝内胆汁淤积疾病严重程度的关联性. *世界华人消化杂志* 2018; 26(5): 318-324 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/318.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i5.318>

0 引言

妊娠期肝内胆汁淤积(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)可导致孕产妇凝血功能异常, 增加产后出血

表 1 两组基线资料比较

| 分组 | n | 年龄(岁) | 孕周(wk) | 单/双胎 | BMI(kg/m ²) | 孕次(次) |
|---------------|----|--------------|--------------|-------|-------------------------|-------------|
| 观察组(n=77) | | | | | | |
| 轻度ICP | 39 | 29.69 ± 5.41 | 34.62 ± 2.17 | 37/2 | 29.53 ± 1.21 | 1.89 ± 0.21 |
| 重度ICP | 38 | 30.58 ± 6.01 | 35.19 ± 1.95 | 36/2 | 29.34 ± 1.25 | 1.92 ± 0.24 |
| 对照组 | 63 | 29.16 ± 5.67 | 34.53 ± 2.01 | 60/3 | 28.99 ± 1.28 | 1.87 ± 0.23 |
| F/ χ^2 值 | | 0.737 | 1.325 | 0.014 | 2.419 | 0.573 |
| P值 | | 0.480 | 0.269 | 0.993 | 0.093 | 0.565 |

BMI: 体质指数; ICP: 妊娠期肝内胆汁淤积。

风险,且胆汁酸毒性可引起胎儿窘迫、羊水胎粪污染及早产,致使围产儿发病率及病死率显著升高,是影响母婴健康的重要疾病^[1-3]。因此,早期诊断、准确评估病情,使患者及早接受有效干预,对改善母婴结局具有积极意义^[4]。目前,ICP病因及发病机制尚不明确,可能与女性激素过高、遗传及环境等因素相关^[5,6]。近年,有学者发现,与正常妊娠期妇女相比,ICP患者存在甲状腺功能异常,原因可能与妊娠期高雌激素水平通过垂体轴影响甲状腺激素分泌有关^[7]。因此,性激素与甲状腺激素存在一定协同反馈作用,但目前国内临床对此尚无较多深入研究^[8,9]。血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)是腺垂体分泌的促进甲状腺生长和机能的激素,其是临床诊断原发性甲状腺功能减退的最灵敏指标。甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)是甲状腺自身抗体的一种,其可引起甲状腺滤泡损伤,导致甲状腺功能减退。本研究选取温州医科大学附属第一医院永嘉分院(永嘉中医院)收治的77例ICP患者,旨在探讨血清TSH、TPOAb水平变化与妊娠期肝内胆汁淤积疾病严重程度的关联性,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-07/2017-09温州医科大学附属第一医院永嘉分院(永嘉中医院)收治的77例ICP患者设为观察组,依据血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)、天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)及丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平评估ICP病情严重程度^[10]:血清TBA水平10-25 $\mu\text{mol/L}$,AST及ALT水平40-150 U/L为轻度;血清TBA水平>25 $\mu\text{mol/L}$,AST及ALT水平>150 U/L为重度;其中轻度39例,重度38例。另选取同期健康体检孕妇63例设为对照组,各组基线资料(年龄、孕周、体质量、单/双胎、孕次等)比较无显著差异($P>0.05$,表1),具有可比性。研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会审核批准。熊去氧胆酸(上海世康特制药有限公司,国药准字H20067926);腺苷蛋氨

酸(浙江震元制药有限公司,国药准字H20143203)。

1.2 方法

1.2.1 选取标准: (1)纳入标准:观察组符合《妇产科学》中ICP相关诊断标准^[11];年龄 ≥ 21 岁;无妊娠期糖尿病、高血压等其他妊娠期特有疾病;知晓本研究并自愿签署知情同意书; (2)排除标准:合并心、肺等重要脏器功能不全;合并遗传性或免疫性疾病;合并精神疾病或认知障碍难以配合本研究顺利完成。

1.2.2 实验室指标检测: (1)血液标本采集:采集受检者晨起空腹状态下肘静脉血3 mL,室温下静置1 h后,以3000 r/min转速离心5 min,分离上层血清,密封后-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存待检; (2)血清TSH、TPOAb检测:采用化学发光微粒子免疫分析法检测血清TSH、TPOAb及 E_2 水平,使用ABBOTT ARCHITECT i2000 SR全自动发光免疫分析仪(美国雅培公司)及配套试剂盒,操作严格按照说明书进行,TSH正常参考值为 ≤ 3 ng/L, TPOAb为 ≤ 12 ng/L。

1.2.3 治疗:观察组77例ICP患者均接受相关治疗:口服熊去氧胆酸10 mg/次,3次/d;静脉滴注腺苷蛋氨酸1 g,腺苷蛋氨酸加入500 mL 5%葡萄糖溶液中混合稀释后静脉滴注,1次/d,连续治疗10 d;同时给予护肝、改善瘙痒症状等常规治疗。

1.2.4 观察指标: (1)观察组与对照组之间、观察组不同病情严重程度之间血清TSH、TPOAb及 E_2 水平,对比观察组治疗前后血清TSH、TPOAb水平; (2)血清TSH、TPOAb水平与ICP病情严重程度相关性。

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,组间以独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 检验,采用Spearman进行相关性分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清TSH、TPOAb水平比较 观察组血清TSH(3.89 ng/L \pm 1.11 ng/L)、TPOAb(19.43 ng/L

表 2 观察组与对照组血清TSH、TPOAb水平比较 (mean ± SD)

| 分组 | n | TSH (ng/L) | TPOAb (ng/L) | E ₂ (pmol/L) |
|-----|----|-------------|--------------|-------------------------|
| 观察组 | 77 | 3.89 ± 1.11 | 19.43 ± 5.37 | 281.43 ± 57.21 |
| 对照组 | 63 | 2.19 ± 0.97 | 9.61 ± 1.25 | 151.39 ± 39.62 |
| t值 | | 9.536 | 14.195 | 16.398 |
| P值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

TSH: 促甲状腺激素; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; E₂: 雌二醇.

表 3 不同病情程度ICP血清TSH、TPOAb水平比较 (mean ± SD)

| 病情严重程度 | n | TSH (ng/L) | TPOAb (ng/L) | E ₂ (pmol/L) |
|--------|----|-------------|---------------|-------------------------|
| 轻度ICP | 39 | 3.24 ± 1.01 | 13.47 ± 7.51 | 235.14 ± 51.21 |
| 重度ICP | 38 | 4.57 ± 1.14 | 25.23 ± 11.45 | 303.42 ± 63.48 |
| t值 | | 5.422 | 5.343 | 5.201 |
| P值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

ICP: 妊娠期肝内胆汁淤积; TSH: 促甲状腺激素; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; E₂: 雌二醇.

表 4 血清TSH、TPOAb诊断结果与病理诊断结果 (n = 140)

| 病理 | 血清TSH | | 血清TPOAb | | 血清TSH+TPOAb | | 总计 |
|----|-------|----|---------|----|-------------|----|-----|
| | + | - | + | - | + | - | |
| + | 70 | 7 | 68 | 9 | 77 | 0 | 77 |
| - | 1 | 62 | 0 | 63 | 1 | 62 | 63 |
| 总计 | 71 | 69 | 68 | 72 | 78 | 62 | 140 |

TSH: 促甲状腺激素; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体.

表 5 血清TSH、TPOAb诊断ICP敏感度、特异度、准确度 n (%)

| 诊断指标 | 敏感度 | 特异度 | 准确度 |
|-------------|-------------------------|------------|--------------------------|
| 血清TSH | 90.91 (70) ^a | 98.41 (62) | 94.29 (132) ^a |
| 血清TPOAb | 88.31 (68) ^a | 100.0 (63) | 93.57 (131) ^a |
| 血清TSH+TPOAb | 100.0 (77) | 98.41 (62) | 99.29 (139) |

^aP<0.05 vs 血清TSH+TPOAb. ICP: 妊娠期肝内胆汁淤积; TSH: 促甲状腺激素; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体.

±5.37 ng/L)、E₂(281.43 pmol/L±57.21 pmol/L)高于对照组, 差异有统计学意义($t = 9.536$ 、 14.195 、 16.398 , $P<0.05$, 表2).

2.2 不同病情程度ICP血清TSH、TPOAb水平比较 重度ICP患者血清TSH水平($4.57 \text{ ng/L} \pm 1.14 \text{ ng/L}$)、TPOAb($25.23 \text{ ng/L} \pm 11.45 \text{ ng/L}$)、E₂($303.42 \text{ pmol/L} \pm 63.48 \text{ pmol/L}$)高于轻度ICP, 差异有统计学意义(5.422 、 5.343 、 5.201 , $P<0.05$, 表3).

2.3 血清TSH、TPOAb在ICP诊断中的价值 血清

TSH+TPOAb诊断ICP敏感度(100.0%)、准确度(99.29%)高于血清TSH、TPOAb单项指标诊断($P<0.05$), 联合诊断特异度(98.41%)与各指标单项诊断比较无显著差异($P>0.05$, 表4, 5).

2.4 相关性分析 血清TSH、TPOAb水平与ICP病情严重程度呈明显正相关($r_1 = 0.351$, $r_2 = 0.515$, $P<0.05$).

2.5 治疗前后观察组血清TSH、TPOAb水平比较 治疗后观察组轻度ICP、重度ICP血清TSH、TPOAb水平均较治疗前显著降低($P<0.05$, 表6).

表 6 治疗前后观察组血清TSH、TPOAb水平比较 (mean \pm SD, ng/L)

| 时间 | 轻度ICP ($n = 39$) | | 重度ICP ($n = 38$) | |
|------------|--------------------|------------------|--------------------|-------------------|
| | TSH | TPOAb | TSH | TPOAb |
| 治疗前 | 3.24 \pm 1.01 | 13.47 \pm 7.51 | 4.57 \pm 1.14 | 25.23 \pm 11.45 |
| 治疗后 | 2.42 \pm 0.85 | 10.39 \pm 2.04 | 2.71 \pm 0.56 | 11.21 \pm 3.57 |
| <i>t</i> 值 | 3.879 | 2.472 | 9.901 | 7.206 |
| <i>P</i> 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

ICP: 妊娠期肝内胆汁淤积; TSH: 促甲状腺激素; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体。

3 讨论

ICP是妊娠期特有并发症, 发病率为0.1%-15.6%不等, 具有明显的地域及种族差异, 其可对孕妇及胎儿产生严重不良后果^[12]。因此, 一经发现临床应立即给予有效干预, 以降低不良事件发生风险, 改善母婴结局。

目前, 临床认为高雌激素是诱发ICP的重要因素之一, 研究^[13,14]发现, 雌激素可降低Na⁺、K⁺-ATPase活性, 致使能量提供减少, 进而导致胆汁酸代谢障碍, 同时雌激素可提高肝细胞膜中胆固醇与磷脂比例, 使胆汁流出受阻, 而作用于肝细胞表面的雌激素受体将肝细胞蛋白质合成改变, 导致胆汁回流增加, 最终诱发ICP。同时, 甲状腺功能与妊娠密切相关, 妊娠期母体激素与代谢变化可导致甲状腺功能发生变化, 既往研究^[15,16]提示, 雌激素及甲状腺激素均是通过下丘脑-垂体-靶器官轴发挥生物学功能, 故雌激素与甲状腺激素之间可相互影响, 二者存在协同反馈作用。故高雌激素水平可引起妊娠期女性甲状腺功能异常改变, 甲状腺激素水平异常可能是ICP发生的重要生理病理改变。而李莉等^[17]研究指出, 甲状腺功能异常可增加早产、巨大儿等发生风险, 进而导致ICP母婴预后进一步下降。因此, 临床应重视甲状腺相关激素水平异常变化在ICP疾病发生及进展中的参与作用。TSH是诊断甲状腺功能减退的灵敏指标, 具有促进甲状腺滤泡上皮细胞增生、甲状腺素合成及释放的作用, 其水平变化可有效反映甲状腺功能紊乱及病变部位, 增高多见于原发性甲状腺功能减退。甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)由甲状腺滤泡细胞合成, 在甲状腺激素合成过程中发挥着关键作用, 正常状态下位于甲状腺滤泡上皮顶端细胞膜内, 而发生疾病时则会释放入血, 刺激机体产生相关抗体TPOAb, 其与早期细胞免疫活跃有关, 自身免疫机制障碍导致甲状腺内淋巴细胞浸润, 淋巴滤泡遭到破坏, 随之激活B淋巴细胞, 进而致使TPOAb产生, 同时提示甲状腺功能受损。倪明燕^[18]学者研究指出, ICP患者血清TSH、TPOAb水平较正常妊娠期女性高, 能够为ICP疾病诊断及病情评估提

供一定参考依据。但目前临床关于甲状腺功能及甲状腺相关激素水平与ICP病情严重程度的相关性仍无较多深入研究, 且存在诸多不足。

本研究中, 观察组血清TSH、TPOAb水平高于对照组($P < 0.05$), 进一步证实了ICP患者血清TSH、TPOAb呈异常表达状态, 提示其甲状腺功能存在异常。其原因可能在于, 妊娠期由于胎儿生长, 致使新陈代谢需求量增加, 且需补偿孕妇一些器官活动需求, 导致甲状腺对绒毛膜促性腺激素及TSH反映差, 造成TSH分泌增加, 表现为TSH血清水平增加。此外, ICP患者过高雌激素可通过垂体轴对甲状腺激素分泌产生影响, 进而致使ICP孕妇血清TSH水平较正常孕妇高。近年, 免疫因素在ICP发生、进展中的作用逐渐引起临床广泛关注^[19,20]。TPOAb作为介导自身免疫性甲状腺疾病的关键性抗体, 在异常表达状态下可通过受体介导致使机体免疫平衡失调, 诱发ICP, 故ICP患者血清TPOAb呈高表达水平。研究结果还显示, 随ICP患者病情严重程度增加, 血清TSH、TPOAb水平亦呈上升趋势($P < 0.05$), 提示血清TSH、TPOAb水平与ICP病情严重程度呈明显正相关($r_1 = 0.351, r_2 = 0.515, P < 0.05$)。临床研究^[21]发现, ICP病情越严重, 则患者血清相关雌激素水平越高。分析血清TSH、TPOAb水平与ICP病情严重程度呈正相关原因在于, 高雌激素通过垂体轴影响甲状腺激素分泌, 而雌激素水平随病情加重而上升, 故对甲状腺激素分泌的影响增加, 最终表现为血清TSH、TPOAb水平越高, ICP患者病程越严重。研究结果还显示, 治疗后观察组血清TSH、TPOAb水平较治疗前降低($P < 0.05$), 提示随治疗后病情转归, ICP患者血清TSH、TPOAb可逐渐趋于正常, 故甲状腺激素亦可作为预后转归及疗效评价的重要指标。

总之, ICP患者血清TSH、TPOAb水平呈异常表达状态, 且TSH、TPOAb水平与ICP病情严重程度呈明显正相关, 随疾病转归其水平呈下降趋势, 故血清TSH、TPOAb可辅助诊断ICP, 其水平变化监测亦可指导临床判断ICP病情严重程度及预后转归情况。

文章亮点

实验背景

妊娠期肝内胆汁淤积(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠期特有并发症, 可导致孕产妇凝血功能异常, 增加产后出血风险, 且胆汁酸毒性可引起胎儿窘迫、羊水胎盘胎粪污染及早产, 致使围产儿发病率及病死率显著升高, 是影响母婴健康的重要疾病。因此, 早期诊断、准确评估病情, 使患者及早接受有效干预, 对改善母婴结局具有积极意义。

实验动机

目前, ICP病因及发病机制尚不明确, 可能与女性激素过高、遗传及环境等因素相关。近年, 有学者发现, 与正常妊娠期妇女相比, ICP患者存在甲状腺功能异常, 原因可能与妊娠期高雌激素水平通过垂体轴影响甲状腺激素分泌有关。

实验目标

本文旨在探讨血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)水平变化与妊娠期肝内胆汁淤积疾病严重程度的关联性。

实验方法

采集受检者晨起空腹状态下肘静脉血3 mL, 离心分离上层血清, 以化学发光微粒子免疫分析法对血清TSH、TPOAb及雌二醇(E₂)水平进行检测, 同时观察组77例患者给予熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗。

实验结果

观察组血清TSH、TPOAb、E₂水平高于对照组; 重度ICP患者血清TSH、TPOAb、E₂高于轻度ICP; 血清TSH、TPOAb水平与ICP病情严重程度呈明显正相关; 治疗后观察组轻度ICP血清TSH、TPOAb、重度ICP血清TSH、TPOAb水平均较治疗前显著降低。

实验结论

血清TSH、TPOAb可辅助诊断ICP, 其水平变化监测亦可指导临床判断ICP病情严重程度及预后转归情况。

展望前景

本文由于时间和人力等资源有限, 实验数据难免出现误差, 在今后还需要更进一步对ICP患者相关血清指标进行研究, 进行样本量更大、观察指标更多、观察时间更长研究。

4 参考文献

- 张莉, 李晓丽, 兰远霞. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血液流变学、凝血功能和细胞因子的变化及临床意义. 海南医学院学报 2015; 21: 1088-1090 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20150325.009]
- Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e4949 [PMID: 27749550 DOI: 10.1097/MD.00000000000004949]
- 王露颖, 黄璐, 余婕, 罗丹. 过氧化物酶体增殖物激活受体-α对妊娠期肝内胆汁淤积症代谢的影响及调控机制. 中国妇幼保健 2017; 32: 3501-3504 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.15.36]
- 兰易, 黄健容. 妊娠期肝内胆汁淤积症的临床特点和发病危险因素分析. 重庆医学 2014; 43: 1573-1575 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.13.015]
- Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63: 456-461 [PMID: 25772037 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.010]
- 蔡艾杞, 刘路遥, 张应凤, 高燕洪, 王佳. 妊娠期肝内胆汁淤积症的研究进展. 现代妇产科进展 2016; 25: 871-873 [DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2016.11.018]
- 陈敏, 陈捷. 血清雌二醇、甘胆酸、促甲状腺激素和甲状腺过氧化物酶抗体测定在妊娠期肝内胆汁淤积症中的临床意义及优生意义. 中国优生与遗传杂志 2013; 21: 66-67
- 周红, 王秋伟, 曹芳, 黄瑞萍, 朱自强, 孙达成, 虞斌. 孕期甲状腺功能与妊娠胆汁淤积症关系的临床研究. 中华全科医师杂志 2011; 10: 417-419 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2011.06.017]
- 林一, 王厚照. 120例ICP患者血清中CG、TBA与TSH水平变化分析. 中国优生与遗传杂志 2014; 22: 128-129 [DOI: 10.13404/j.cnki.cjbh.2014.11.055]
- 贺晶, 杨慧霞, 段涛, 刘兴会, 漆洪波. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1575-1578 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.10.003]
- 谢幸, 苟文丽. 妇产科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 73-74
- Martineau MG, Raker C, Dixon PH, Chambers J, Machirori M, King NM, Hooks ML, Manoharan R, Chen K, Powrie R, Williamson C. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. *Diabetes Care* 2015; 38: 243-248 [PMID: 25504029 DOI: 10.2337/dc14-2143]
- 徐晖, 黄夏冰, 伍涛. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者相关生化指标的检测及临床意义. 中华全科医学 2017; 15: 1192-1193 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.07.030]
- 毛爽, 罗莎. 孕妇妊娠期肝内胆汁淤积症危险因素的病例对照研究. 解放军预防医学杂志 2017; 35: 371-373 [DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2017.04.024]
- 周黎, 陈捷, 吴坚敏. 血清甘胆酸、促甲状腺激素、甲状腺过氧化物酶抗体和总胆酸检测在妊娠期肝内胆汁淤积症的临床意义及优生意义. 中国优生与遗传杂志 2013; 21: 61-62
- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59: 1482-1491 [PMID: 23857305 DOI: 10.1002/hep.26617]
- 李莉, 王媛, 文静. 甲状腺功能对母婴结局的影响. 医学综述 2016; 22: 1781-1783 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.09.034]

- 18 倪明燕. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清TSH、TPOAb、IL-18及TNF- α 水平及临床意义. 空军医学杂志 2017; 33: 107-109
- 19 孙彩萍, 张珂, 王倩, 张庆, 朱宝菊. 妊娠期肝内胆汁淤积症发病危险因素及其对妊娠结局的影响分析. 中华全科医学 2017; 15: 1130-1132 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.07.011]
- 20 Wikström Shemer E, Thorsell M, Östlund E, Blomgren B, Marschall HU. Stereological assessment of placental morphology in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2012; 33: 914-918 [PMID: 23020907 DOI: 10.1016/j.placenta.2012.08.005]
- 21 王淑贞. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者雌激素及血脂水平的变化. 热带医学杂志 2017; 17: 776-778 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2017.06.022]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

FTS理念的护理干预对进展期胃癌患者腹腔镜辅助D2根治术后康复及护理满意度的影响

张先凤, 钟伟

张先凤, 诸暨市中医医院手术室 浙江省诸暨市 311821

钟伟, 诸暨市中医医院消化外科 浙江省诸暨市 311821

张先凤, 主管护师, 主要从事外科护理的研究.

作者贡献分布: 本文由张先凤撰写; 钟伟提供相关专业指导.

通讯作者: 张先凤, 主管护师, 311821, 浙江省诸暨市浣东街道东二路521号, 诸暨市中医医院手术室. xuanfeng8003@163.com

收稿日期: 2017-12-16

修回日期: 2018-01-11

接受日期: 2018-01-15

在线出版日期: 2018-02-18

Effect of fast track surgery concept based nursing intervention on rehabilitation and nursing satisfaction in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic assisted D2 radical operation

Xian-Feng Zhang, Wei Zhong

Xian-Feng Zhang, Operating Room, Zhuji Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuji 311821, Zhejiang Province, China

Wei Zhong, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhuji Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuji 311821, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xian-Feng Zhang, Nurse-in-Charge, Operating Room, Zhuji Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, 521 Donger Road, Huandong Street, Zhuji 311821, Zhejiang Province, China. xuanfeng8003@163.com

Received: 2017-12-16

Revised: 2018-01-11

Accepted: 2018-01-15

Published online: 2018-02-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of fast track surgery (FTS) concept based nursing intervention on the rehabilitation and nursing satisfaction in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic assisted D2 radical operation.

METHODS

Seventy patients with advanced gastric cancer undergoing laparoscopic assisted D2 radical surgery from January 2013 to September 2017 at the Zhuji Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine were divided into an observation group ($n = 35$) and a control group ($n = 35$) according to admission sequence. The control group was given routine perioperative nursing intervention, and the observation group underwent FTS concept based perioperative nursing intervention. Operative and postoperative recovery parameters (operative time, intraoperative blood loss, number of lymph nodes dissected, time to first postoperative exhaust, time to food intake, and hospitalization time), perioperative stress response [levels of serum C reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) before and 1 d after operation], immune function [peripheral blood T lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ ratio) before and 1 d after operation], and postoperative complications and nursing satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS

There was no significant difference in operative time or the number of lymph nodes dissected between the two groups ($P > 0.05$). Compared with the control group, intraoperative blood loss was significantly less and the time to first exhaust, time to food intake, and

hospitalization time were significantly shorter in the observation group ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum CRP or IL-6 level between the two groups before operation ($P > 0.05$); one day after operation, the levels of serum CRP and IL-6 in both groups were significantly higher than those before operation ($P < 0.05$), but the levels of serum CRP and IL-6 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in $CD3^+$, $CD4^+$, or $CD4^+/CD8^+$ ratio between the two groups before operation ($P > 0.05$); one day after operation, $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ ratio were significantly lower in both groups than those before operation ($P < 0.05$), but these indexes in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of complications between the observation group and the control group (11.43% vs 22.86%, $P > 0.05$). The nursing satisfaction was significantly higher in the observation group than in the control group (91.43% vs 71.43%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

FTS concept based nursing intervention in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic assisted D2 radical operation can reduce the stress reaction and immune function damage, decrease the incidence of complications, promote early rehabilitation of patients, and improve the degree of patients' satisfaction with nursing.

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

Key Words: Advanced gastric cancer; Laparoscopic assisted D2 radical operation; Postoperative rehabilitation; Nursing satisfaction

Zhang XF, Zhong W. Effect of fast track surgery concept based nursing intervention on rehabilitation and nursing satisfaction in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic assisted D2 radical operation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(5): 325-331 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/325.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i5.325>

摘要

目的

探讨快速康复外科(fast track surgery, FTS)理念的护理干预对进展期胃癌患者腹腔镜辅助D2根治术后康复及护理满意度的影响。

方法

选取2013-01/2017-09诸暨市中医医院收治的70例行腹腔镜辅助D2根治术治疗的进展期胃癌患者,按照入院顺序分为观察组($n = 35$)与对照组($n = 35$)。对照

组给予常规围手术期护理干预,观察组实施以FTS为指导的围手术期护理干预。对比两组手术及术后恢复情况(手术用时、术中出血量、淋巴结清扫数目及术后排气时间、术后进食时间、住院时间)、围手术期应激反应[手术前及术后1 d血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)水平]、免疫功能[手术前及术后1 d外周血T淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)]、术后并发症发生率及护理满意度。

结果

两组手术时间、淋巴结清扫数目比较无显著差异($P > 0.05$),与对照组比较,观察组术中失血量少、术后排气时间、进食时间及住院时间短($P < 0.05$);手术前两组血清CRP、IL-6水平比较无显著差异($P > 0.05$),术后1 d两组血清CRP、IL-6水平较术前升高($P < 0.05$),但观察组血清CRP、IL-6水平低于对照组($P < 0.05$);手术前两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比较无显著差异($P > 0.05$),术后1 d两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 较术前降低($P < 0.05$),但观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组($P < 0.05$);术后观察组并发症发生率与对照组比较无显著差异(11.43% vs 22.86%, $P > 0.05$);观察组护理满意度高于对照组(91.43% vs 71.43%, $P < 0.05$)。

结论

给予行腹腔镜辅助D2根治术的进展期胃癌患者基于FTS理念的护理干预,可减轻手术所致应激反应及免疫功能损害、降低并发症发生率,有利于促进患者术后早期康复,且护理满意度高。

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

关键词: 进展期胃癌; 腹腔镜辅助D2根治术; 术后康复; 护理满意度

核心提要: 给予行腹腔镜辅助D2根治术的进展期胃癌患者基于快速康复外科理念的护理干预,可减轻手术所致应激反应及免疫功能损害、降低并发症发生率,有利于促进患者术后早期康复,且护理满意度高。

张先凤, 钟伟. FTS理念的护理干预对进展期胃癌患者腹腔镜辅助D2根治术后康复及护理满意度的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(5): 325-331 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/325.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i5.325>

0 引言

胃癌是临床常见恶性肿瘤,占消化系恶性肿瘤首位,近年其发病率仍呈不断上升趋势,成为威胁人类健康的

表 1 两组基线资料比较 ($n = 35$)

| 分组 | 男/女 | 年龄(岁) | Borrmann分型 | | | | 肿瘤分期 | |
|----------------|-------|---------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| | | | I 型 | II 型 | III型 | IV型 | IIIa期 | IIIb期 |
| 观察组 | 19/16 | 42.96 ± 15.74 | 6 (17.14) | 14 (40.0) | 11 (31.43) | 4 (11.43) | 17 (48.57) | 18 (51.43) |
| 对照组 | 20/15 | 43.87 ± 16.01 | 6 (17.14) | 12 (34.29) | 12 (34.29) | 5 (14.29) | 19 (54.29) | 16 (45.71) |
| $\chi^2/t/Z$ 值 | 0.058 | 0.240 | | | 0.385 | | | 0.229 |
| P 值 | 0.810 | 0.811 | | | 0.701 | | | 0.632 |

Borrmann分型标准: I 型为息肉型; II 型为溃疡局限性; III型为溃疡浸润型; IV型为弥漫浸润型。

一种常见病^[1,2]。目前,手术仍是临床根治胃癌的重要手段,自1997年首次报道腹腔镜辅助D2根治术治疗进展期胃癌成功,该术式逐渐得到临床广泛关注及认可^[3]。任何一种手术均为有创治疗手段,腹腔镜虽具有创伤小、并发症少等显著优势,但仍不可避免手术应激反应及对机体免疫功能的损害,进而易增加术后并发症发生风险,影响术后早期康复^[4,5]。临床研究^[6]发现,腹腔镜胃癌根治术后,患者应激炎症指标水平及T淋巴细胞亚群均较术前出现不同程度波动,证实腹腔镜手术仍会对机体造成一定损伤。因此,减轻手术所致创伤性应激反应,促进进展期胃癌患者根治术后快速恢复,一直是临床外科医师致力于研究的重点课题^[7]。快速康复外科(fast track surgery, FTS)理念于1991年正式提出,是一种围手术期护理的新理念,其主张依据循证医学证据优化围手术期干预措施,以达到降低患者生理、心理创伤性应激反应的目的,进而维持患者内环境稳定,促进术后早期康复。目前,FTS理念在多种外科手术围手术期护理中均取得显著效果,已得到临床广泛认可^[8,9]。本研究选取诸暨市中医医院70例进展期胃癌患者,分组探讨FTS理念的护理干预对进展期胃癌患者腹腔镜辅助D2根治术后康复及护理满意度的影响,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2017-09诸暨市中医医院收治的70例行腹腔镜辅助D2根治术治疗的进展期胃癌患者,其中男39例,女31例,年龄26-63岁,平均年龄43.51岁±15.17岁;根据Borrmann分型标准分型^[10]: I 型12例, II 型26例, III型23例, IV型9例;肿瘤分期: IIIa期36例, IIIb期34例。根据入院顺序分为观察组($n = 35$)与对照组($n = 35$),两组基线资料(性别、年龄、Borrmann分型、肿瘤分期等)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。

1.2 方法

1.2.1 选取标准: (1)纳入标准:符合《外科学》中胃癌相关诊断标准^[11],均行腹腔镜辅助D2根治术,经术后

病理证实为进展期胃癌;无严重肝、肾等重要脏器功能不全或肠梗阻;无腹部手术史;(2)排除标准:腹腔镜中转开腹手术;合并心、肺等器质性病变;存在严重营养不良;合并其他恶性肿瘤疾病或存在远处转移;依从性差难以配合本研究顺利完成。

1.2.2 护理干预: 对照组给予常规围手术期护理干预:(1)术前:进行常规健康知识宣教及手术注意事项讲解,帮助患者完善术前检查;术前12 h禁食、10 h禁水,手术前一晚服用缓泻剂进行肠道清洁准备;(2)术中:予以气管插管全身麻醉,术中密切监测患者各项生命体征,无保温措施及补液限制,术毕常规放置引流管;(3)术后:静脉止痛泵配合注射吗啡等进行术后镇痛,术后第3 d拔除引流管,常规静脉补液;肠道通气后拔除胃管,方可进食;常规使用抗生素2-3 d;术后活动根据患者意愿进行。观察组实施以FTS为指导的围手术期护理干预:(1)术前:向患者介绍FTS理念,进行适当心理疏导,缓解其术前焦虑、恐惧等负性情绪及心境障碍;帮助患者完善术前相关检查,术前1 d正常进食,术前6 h禁食、3 h禁水,术前2 h口服200-300 mL葡萄糖水(糖水配制为100 g/L),无需进行肠道准备;(2)术中:行连续高位硬膜外麻醉联合全身麻醉;术中加强各项生命体征监测,注意保暖(可采用保温毯,补液前先将液体预热,使用温腹腔冲洗液),控制补液量,晶体常规限制为500-1500 mL;(3)术后:采用患者自控静脉镇痛泵与非甾体类镇痛药联合多模式镇痛;术后8 h可饮水,术后1 d可进流食;短期使用抗生素;鼓励并指导患者术后进行早期活动:麻醉清醒后取半卧位,协助患者翻身拍背,2-3 h变换一次体位,指导患者进行深呼吸及有效咳嗽;术后18-36 h,由护理人员搀扶患者下床站立、靠坐、床边行走,上午及下午各进行1次,15-20 min/次;术后36 h,鼓励并协助患者自行扶床行走,上午及下午各进行1次,20-30 min/次;术后48 h,指导患者自行下床活动,并逐渐延长活动时间,增加活动次数,活动范围可扩大至病区走廊,鼓励患者自行完成如厕、进食、洗漱等日常生活活动。

表 2 两组手术及术后基本情况比较 ($n = 35$, mean \pm SD)

| 分组 | 手术时间 (min) | 术中失血量 (mL) | 淋巴结清扫数目 (个) | 术后排气时间 (h) | 术后进食时间 (d) | 住院时间 (d) |
|------------|--------------------|--------------------|------------------|-------------------|-----------------|------------------|
| 观察组 | 227.56 \pm 46.01 | 103.51 \pm 21.47 | 31.14 \pm 4.26 | 51.01 \pm 11.43 | 1.54 \pm 0.92 | 11.39 \pm 2.36 |
| 对照组 | 232.41 \pm 43.84 | 128.36 \pm 27.21 | 30.49 \pm 3.74 | 67.23 \pm 12.04 | 2.76 \pm 1.01 | 15.14 \pm 2.71 |
| <i>t</i> 值 | 0.452 | 4.242 | 0.678 | 5.780 | 5.283 | 6.174 |
| <i>P</i> 值 | 0.653 | 0.000 | 0.500 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

表 3 两组手术前及术后1 d血清CRP、IL-6水平比较 ($n = 35$, mean \pm SD)

| 分组 | CRP (mg/L) | | IL-6 (ng/L) | |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | 手术前 | 术后1 d | 手术前 | 术后1 d |
| 观察组 | 3.57 \pm 0.56 | 16.58 \pm 6.34 | 2.29 \pm 0.23 | 4.36 \pm 0.71 |
| 对照组 | 3.62 \pm 0.54 | 21.36 \pm 7.15 | 2.35 \pm 0.21 | 7.21 \pm 1.02 |
| <i>t</i> 值 | 0.380 | 2.959 | 1.140 | 13.567 |
| <i>P</i> 值 | 0.705 | 0.004 | 0.258 | 0.000 |

CRP: C反应蛋白; IL-6: 白介素-6.

1.2.3 实验室指标检查: 抽取患者空腹状态下外周静脉血6 mL, 等分2份, 分别检测: (1)血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)水平: 离心处理(3000 r/min, 15 min)后, 取上层血清送检, 以酶联免疫吸附法检测血清CRP、IL-6水平, 使用美国Bio-RAD公司Bio-RAD550型酶标仪及配套试剂盒; (2)T淋巴细胞亚群: 常规抗凝处理, 以单克隆抗体免疫荧光法检测外周血T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺), 使用BD FACSCalibur流式细胞仪.

1.2.4 观察指标: (1)两组手术用时、术中出血量、淋巴结清扫数目及术后排气时间、术后进食时间、住院时间; (2)两组手术前及术后1 d血清CRP、IL-6水平; (3)两组手术前及术后1 d T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺); (4)两组术后并发症(切口感染、肺部感染、吻合口瘘、肠梗阻等)发生率; (5)护理满意度. 出院时, 由患者以10分制评分评价护理满意度, 主要内容包括护理质量、护理态度等, 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 采用SPSS18.0软件统计分析, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 以 χ^2 检验, 计量资料用mean \pm SD表示, *t*检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 手术及术后基本情况 两组手术时间、淋巴结清扫数目比较无显著差异($P > 0.05$), 与对照组比较, 观察组术中失血量少(103.51 mL \pm 21.47 mL vs 128.36 mL \pm 27.21 mL)、术后排气时间、进食时间及住院时间短(t

= 5.780、5.283、6.174, $P < 0.05$, 表2).

2.2 应激反应 手术前两组血清CRP、IL-6水平比较无显著差异($P > 0.05$), 术后1 d两组血清CRP、IL-6水平较手术前升高($P < 0.05$), 但与对照组比较, 观察组血清CRP(16.58 mg/L \pm 6.34 mg/L vs 21.36 mg/L \pm 7.15 mg/L)、IL-6(4.36 ng/L \pm 0.71 ng/L vs 7.21 ng/L \pm 1.02 ng/L)水平均低于对照组($P < 0.05$, 表3).

2.3 免疫功能 手术前两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比较无显著差异($P > 0.05$), 术后1 d两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较手术前降低($P < 0.05$), 但与对照组比较, 观察组CD3⁺(55.63% \pm 8.62% vs 50.14% \pm 7.20%)、CD4⁺(28.14% \pm 3.25% vs 25.01% \pm 3.16%)、CD4⁺/CD8⁺(1.03% \pm 0.19% vs 0.92% \pm 0.21%)均高于对照组($P < 0.05$, 表4).

2.4 并发症 术后观察组并发症发生率与对照组比较, 差异无显著统计学意义(11.43% vs 22.86%, $P > 0.05$, 表5).

2.5 护理满意度 观察组护理满意度高于对照组(91.43% vs 71.43%, $P < 0.05$, 表6).

3 讨论

D2淋巴结清除根治术是进展期胃癌的典型术式, 加之近年腹腔镜外科技术飞速发展, 腹腔镜辅助D2根治术逐渐成为临床治疗进展期胃癌的重要手段. 目前, 腹腔镜辅助D2根治术疗效已得到临床广泛证实, 周均等^[12]研究发现, 腹腔镜辅助进展期胃癌D2根治术可达到与开腹手术相当的近期疗效, 且对机体损伤小, 更具微创优势. 黄景山等^[13]学者亦证实, 与传统开腹D2根治术比较, 腹腔镜技术亦可达到满意的淋巴结清扫效果, 但

表 4 两组手术前及术后1 d T淋巴细胞水平比较 ($n = 35$, mean \pm SD)

| 分组 | CD3 ⁺ (%) | | CD4 ⁺ (%) | | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | |
|------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|------------------------------------|-----------------|
| | 手术前 | 术后1 d | 手术前 | 术后1 d | 手术前 | 术后1 d |
| 观察组 | 63.11 \pm 8.14 | 55.63 \pm 8.62 | 34.73 \pm 5.24 | 28.14 \pm 3.25 | 1.23 \pm 0.21 | 1.03 \pm 0.19 |
| 对照组 | 62.45 \pm 9.01 | 50.14 \pm 7.20 | 33.87 \pm 5.49 | 25.01 \pm 3.16 | 1.21 \pm 0.22 | 0.92 \pm 0.21 |
| <i>t</i> 值 | 0.322 | 2.892 | 0.670 | 4.085 | 0.389 | 2.298 |
| <i>P</i> 值 | 0.749 | 0.005 | 0.505 | 0.000 | 0.699 | 0.025 |

表 5 两组术后并发症发生率比较 ($n = 35$, n (%))

| 分组 | 切口感染 | 肺部感染 | 吻合口瘘 | 肠梗阻 | 其他 | 总发生率 |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 观察组 | 1 (2.86) | 0 (0.0) | 1 (2.86) | 1 (2.86) | 1 (2.86) | 4 (11.43) |
| 对照组 | 2 (5.71) | 1 (2.86) | 2 (5.71) | 1 (2.86) | 2 (5.71) | 8 (22.86) |
| χ^2 值 | | | | | | 1.609 |
| <i>P</i> 值 | | | | | | 0.205 |

表 6 两组护理满意度比较 ($n = 35$, n (%))

| 分组 | 非常满意 | 满意 | 不满意 | 总满意度 |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| 观察组 | 21 (60.0) | 11 (31.43) | 3 (8.57) | 32 (91.43) |
| 对照组 | 15 (42.86) | 10 (28.57) | 10 (28.57) | 25 (71.43) |
| χ^2 值 | | | | 4.629 |
| <i>P</i> 值 | | | | 0.031 |

其术后胃肠功能恢复时间、住院时间短, 并发症发生率显著低于对照组(5.43% vs 15.47%).

腹腔镜辅助D2根治术虽较传统开腹手术具有诸多优势, 但仍不可规避手术创伤及入侵性操作对机体造成的损害^[14,15]. 因此, 加强围手术期护理干预, 对降低相关并发症发生风险, 促进机体功能早期康复具有重要意义. FTS理念最早雏形源自于20世纪70年代美国, 经丹麦外科医生Kehlet推广而引起临床广泛关注. 该理念主张围手术期使用已经临床证实的有效手段, 以减少患者围手术期应激反应, 进而加快术后康复进程. 研究发现, 手术应激、术中低体温、大量补液、术后疼痛等均会引起机体炎性应激反应, 并加重免疫功能损害, 进而影响术后恢复, 同时, 围手术恐惧、焦虑等负面情绪及心境障碍亦会对手术效果及术后康复产生一定影响^[16-18].

FTS理念的护理干预利用现有手段对围手术期各种常规治疗及处理措施加以优化及组合, 包括(1)加强术前健康知识宣教, 使患者充分了解疾病及根治手术的必要性, 进而减轻其心理负担, 提高患者围手术期心理承受力; (2)主张术前不再进行肠道准备, 且缩短禁食、禁水时间, 并于术前补充葡萄糖溶液, 不仅可减轻

患者饥饿、口渴、胃肠刺激等不适感, 还可补充身体所需能量, 提高患者手术耐受度; (3)优化麻醉方法, 采用神经阻滞技术可明显减少术中应激反应, 进而降低术后器官功能障碍发生风险, 有利于促进术后早期康复; (4)加强术中保温及补液限制, 手术操作时手术室相对温度较低, 加之患者局部暴露及麻醉, 致使其自我防护及机体稳态能力下降, 进而出现低体温现象, 而临床研究发现, 低体温可增加术中应激反应, 而采取一定保温措施的患者, 其术后感染发生率可较一般患者降低3倍, 且术中失血量亦可显著减少^[19]. 此外, 大量补液可导致循环功能负荷增加, 因此FTS要求围手术期补液可维持基本身体需求即可, 无需过量补液, 以降低心肺并发症发生风险; (5)对术后疼痛给予及时有效干预, 郇惠芳等^[20]研究指出, 术后疼痛可增加患者手术应激反应, 进而易引起器官功能障碍, 延长术后康复时间. 优化术后疼痛治疗及干预, 有利于有效缓解患者术后疼痛, 减少应激反应, 同时为早期下床活动提供支持; (6)早期拔除胃管、引流管, 术后8 h可饮水、术后1 d可进食流质食物, 进而为患者提供营养及能量支持; (7)倡导术后早期下床活动, 长期卧床会诱发静脉淤血进而增加血栓形成风险, 同时可损害肺功能, 引起肺部

感染, 因此术后早期活动不仅有利于促进胃肠功能恢复, 还可有效降低相关并发症发生风险. 通过上述一系列措施, 有利于减少腹腔镜辅助D2根治术患者身心不适体验, 促进术后早期康复.

本研究中, 观察组术中出血量、术后排气时间、进食时间及住院时间优于对照组($P<0.05$), 提示FTS理念的护理干预有利于促进进展期胃癌患者腹腔镜辅助D2根治术后功能早期恢复, 对缩短住院时间具有重要意义. 观察组术后并发症发生率低于对照组, 但两组数据差异不具统计学意义, 可能与研究样本量选取较少有关. 外科手术创伤及围手术期不当处理均会导致机体发生应激反应, 进而造成患者术后免疫功能受损^[2]. 两组术后1 d血清CRP、IL-6水平及CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较术前有所波动, 但观察组波动幅度小于对照组($P<0.05$), 提示FTS理念的护理干预有利于减轻手术所致创伤性应激反应及免疫功能损害. 研究结果还显示, 观察组护理满意度高于对照组($P<0.05$), 原因在于FTS理念的护理干预可有效降低进展期胃癌患者术后并发症发生率, 且术后恢复快, 患者住院时间短, 故有利于提高护理满意度.

总之, 给予行腹腔镜辅助D2根治术的进展期胃癌患者基于FTS理念的护理干预, 可减轻手术所致应激反应及免疫功能损害、降低并发症发生率, 有利于促进患者术后早期康复, 且护理满意度高.

文章亮点

实验背景

胃癌是临床常见恶性肿瘤, 占消化系恶性肿瘤首位, 目前手术是临床根治胃癌的重要手段. 1997年, 首次成功报道腹腔镜辅助D2根治术治疗进展期胃癌, 得到临床广泛关注及认可.

实验动机

快速康复外科(fast track surgery, FTS)理念于1991年提出, 主张依据循证医学证据优化围手术期干预措施, 以达到降低患者生理、心理创伤性应激反应的目的. 目前, FTS理念在多种外科手术围术期护理中均取得显著效果并已获得认可.

实验目标

探讨FTS理念的护理干预对进展期胃癌患者腹腔镜辅助D2根治术后康复及护理满意度的影响.

实验方法

对照组给予常规围手术期护理干预, 观察组实施以FTS

为指导的围手术期护理干预, 对比两组手术及术后恢复情况(手术用时、术中出血量、淋巴结清扫数目及术后排气时间、术后进食时间、住院时间)、围手术期应激反应[手术前及术后1 d血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平]、免疫功能[手术前及术后1 d外周血T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)]、术后并发症发生率及护理满意度.

实验结果

观察组术中出血量、术后排气时间、进食时间及住院时间优于对照组, 两组术后1 d血清CRP、IL-6水平及CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较术前有所波动, 但观察组波动幅度小于对照组, 观察组护理满意度高于对照组.

实验结论

给予行腹腔镜辅助D2根治术的进展期胃癌患者基于FTS理念的护理干预, 可减轻手术所致应激反应及免疫功能损害、降低并发症发生率.

展望前景

本文由于时间和人力等资源有限, 实验数据难免出现误差, 在今后还需更深入研究基于FTS相关理念, 进行样本量更大、观察项目更多、观察时间更长研究.

4 参考文献

- 樊晓静. 老年胃癌根治术后胰岛素样生长因子-1及其受体、胰岛素样生长因子-1水平变化及与预后的关系. 中国老年学杂志 2017; 37: 2724-2726 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.11.054]
- Jeong JH, Lim SM, Yun JY, Rhee GW, Lim JY, Cho JY, Kim YR. Comparison of two inflammation-based prognostic scores in patients with unresectable advanced gastric cancer. *Oncology* 2012; 83: 292-299 [PMID: 22964877 DOI: 10.1159/000342376]
- 何平, 梁杰雄, 邵天松, 宋辉, 郭洋, 李洋. 腹腔镜辅助D2根治术治疗进展期胃癌的效果观察. 中国医药 2016; 11: 1031-1034 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2016.07.022]
- Matsusaka S, Suenaga M, Mishima Y, Kuniyoshi R, Takagi K, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 1188-1192 [PMID: 21401804 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01926.x]
- 韦斌, 黄俏莹, 钟晓刚, 麦威, 黄顺荣. 腹腔镜与开腹手术对进展期胃癌患者围术期手术疗效及对免疫功能的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 2437-2439 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.09.058]
- 黄文伟, 童仕伦, 郑勇斌. 腹腔镜胃癌根治术对机体免疫功能、应激反应及微转移的影响. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 682-685 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.06.043]
- 李益萍, 谢浩芬, 费惠, 邱江峰. 应用加速康复外科护理对腹腔镜胃癌根治术病人术后康复的影响. 肠外与肠内营养 2015; 22: 190-192 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2015.03.019]
- Zhao G, Cao S, Cui J. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and reduces postoperative

- insulin resistance after esophagectomy for esophageal cancer. *Support Care Cancer* 2014; 22: 351-358 [PMID: 24068549 DOI: 10.1007/s00520-013-1979-0]
- 9 吴耀禄, 曹波, 白铁成, 贺爱军. 快速康复外科在胃癌手术中的应用现状及存在的问题. *医学综述* 2014; 20: 643-645 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.04.022]
- 10 李治国, 薛英威. 胃癌Borrmann分型与浸润深度相关性分析. *中国综合临床* 2015; 31: 335-337 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2015.04.015]
- 11 陈孝平, 汪建平. 外科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 360-364
- 12 周均, 王培红, 曹永宽, 王永华, 张国虎. 腹腔镜辅助进展期胃癌D2根治术与开腹手术近期疗效的临床对照研究. *中国普外基础与临床杂志* 2014; 21: 50-54 [DOI: 10.7507/1007-9424.20140010]
- 13 黄景山, 苏昭然, 王贵和. 腹腔镜辅助D2根治术与开腹手术治疗进展期胃癌的疗效对比研究. *安徽医学* 2017; 38: 699-702 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2017.06.009]
- 14 张治国, 薛慧婧, 宋仕茂, 骆志国. 腹腔镜根治术治疗胃癌的效果观察及其免疫功能和应激炎症因子的变化情况分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2015; 24: 724-727 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.06.024]
- 15 杜大军. 腹腔镜辅助D2根治术对远端进展期胃癌患者肿瘤及复发转移相关指标的影响研究. *实用癌症杂志* 2017; 32: 713-715 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.05.005]
- 16 Kim JW, Kim WS, Cheong JH, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Safety and efficacy of fast-track surgery in laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a randomized clinical trial. *World J Surg* 2012; 36: 2879-2887 [PMID: 22941233 DOI: 10.1007/s00268-012-1741-7]
- 17 夏灿灿, 彭南海, 江志伟. 加速康复外科理念用于胃癌术后早期进食的研究进展. *解放军医药杂志* 2015; 27: 114-116 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2015.02.031]
- 18 化学盈, 周利华, 王维利. 快速康复外科理念在胃癌病人围术期护理中的研究进展. *护理研究* 2015; 29: 3340-3342 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2015.27.005]
- 19 钱路创, 沙洪存, 洪晓明. 快速康复外科在腹腔镜胃癌根治术的研究进展. *中国微创外科杂志* 2017; 17: 471-474 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2017.05.022]
- 20 郝惠芳, 徐达, 邹鲁, 金娴冰, 许旭东. 加速康复外科模式对结肠手术患者围麻醉期应激反应及术后疼痛的影响. *山西医药杂志* 2017; 46: 1770-1773 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2017.14.051]
- 21 Yang D, He W, Zhang S, Chen H, Zhang C, He Y. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and immunity after elective surgery for colorectal carcinoma: randomized controlled clinical trial. *World J Surg* 2012; 36: 1874-1880 [PMID: 22526050 DOI: 10.1007/s00268-012-1606-0]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具有科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

生态肠内营养对胃肠术后合并肠痿患者淋巴细胞亚群和肠黏膜屏障功能的影响

陈再平

陈再平, 台州市立医院胃肠外科 浙江省台州市 318000

陈再平, 主治医师, 主要从事胃肠方向的研究.

作者贡献分布: 陈再平独立完成此篇稿件.

通讯作者: 陈再平, 主治医师, 318000, 浙江省台州市椒江区中山东路381号, 台州市立医院胃肠外科. yjl1810117@163.com
电话: 0576-88858024

收稿日期: 2017-12-07

修回日期: 2018-01-09

接受日期: 2018-01-15

在线出版日期: 2018-02-18

Effect of eco-enteral nutrition on lymphocyte subsets and intestinal mucosal barrier function in patients with gastrointestinal fistula after gastrointestinal surgery

Zai-Ping Chen

Zai-Ping Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zai-Ping Chen, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Municipal Hospital, 381 Zhongshan East Road, Jiaojiang District, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. yjl1810117@163.com

Received: 2017-12-07

Revised: 2018-01-09

Accepted: 2018-01-15

Published online: 2018-02-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of eco-enteral nutrition on

lymphocyte subsets and intestinal mucosal barrier function in patients with intestinal fistula after gastrointestinal surgery.

METHODS

Sixty-five patients with intestinal fistula after gastrointestinal surgery treated at our hospital from May 2010 to May 2017 were divided into an observation group ($n = 30$) and a control group ($n = 35$). The observation group was given eco-enteral nutrition support, and the control group was given normal enteral nutrition. Indexes including $CD4^+$ lymphocytes, $CD8^+$ lymphocytes, $CD4^+/CD8^+$ ratio, endotoxin, and D-lactate were compared between the two groups to compare the intestinal mucosal barrier function and general nutritional status.

RESULTS

Before nutritional support treatment, there was no significant difference between the two groups in lymphocyte subsets ($CD4^+$ lymphocytes, $CD8^+$ lymphocytes, and $CD4^+/CD8^+$ ratio), lymphocyte count, or white blood cell count. One or two weeks after treatment, $CD4^+$ lymphocytes, $CD4^+/CD8^+$ ratio, lymphocyte count, and white blood cell count in the observation group were significantly higher than those of the control group. Before the nutritional support treatment, there was no significant difference between the two groups in the levels of D-lactate and endotoxin. One or two weeks after treatment, the levels of D-lactate and endotoxin in the observation group were significantly lower than those in the control group. Before nutritional support and treatment, body mass index (BMI), albumin, hemoglobin, and other general nutritional status indicators had no significant difference between the two groups. One or two weeks after treatment, BMI, albumin, and hemoglobin in the observation group were significantly higher than those in the control group.

CONCLUSION

Early nutritional support in patients with gastrointestinal fistula after gastrointestinal surgery can significantly improve patient's lymphocyte subsets and protect the intestinal mucosal barrier function.

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

Key Words: Gastrointestinal; Postoperative; Enteral nutrition; Ecology; Lymphocyte subsets

Chen ZP. Effect of eco-enteral nutrition on lymphocyte subsets and intestinal mucosal barrier function in patients with gastrointestinal fistula after gastrointestinal surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(5): 332-337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/332.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i5.332>

摘要

目的

探讨在胃肠术后合并肠瘘患者中应用生态肠内营养,对其淋巴细胞亚群功能及肠黏膜屏障功能的影响。

方法

选择的研究对象为在2010-05/2017-05期间,台州市立医院收治的行胃肠术后并发肠瘘的65例患者,根据营养支持方案的不同分为给予生态肠内营养支持的观察组,共30例患者,和给予普通肠内营养支持的对照组,共35例患者。然后将两组患者的细胞因子CD4⁺、细胞因子CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值等淋巴细胞亚群指标,内毒素、D-乳酸等反映肠黏膜屏障功能指标及一般营养状况进行比较。

结果

在营养支持治疗前,两组患者的CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值等淋巴细胞亚群指标及淋巴细胞数、白细胞数上无明显差异,不具有统计学意义。在治疗后1 wk或2 wk,观察组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值、淋巴细胞数、白细胞数明显高于对照组的,而CD8⁺明显低于对照组的,差异均具有统计学意义。在营养支持治疗前,两组患者的D-乳酸及内毒素水平无明显差异,不具有统计学意义;在治疗后1 wk或2 wk,观察组患者D-乳酸、内毒素水平明显低于对照组的,差异均具有统计学意义。在营养支持治疗前,两组患者的体质指数(body mass index, BMI)、白蛋白、血红蛋白等一般营养状况指标无明显差异,不具有统计学意义;在治疗后1 wk或2 wk,观察组患者BMI、白蛋白、血红蛋白明显高于对照组的,差异均具有统计学意义。

结论

在胃肠术后合并肠瘘患者中早期应用生态肠内营养

的营养支持方案,能够显著改善患者的淋巴细胞亚群状态,保护肠黏膜屏障功能。

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

关键词: 胃肠; 术后; 肠内营养; 生态; 淋巴细胞亚群

核心提要: 百分之八十左右肠瘘发生在胃肠手术术后,绝大部分为吻合口瘘,一旦发生,会使患者病情加重,处理起来相当棘手,还会延长患者的住院时间,增加患者家庭及社会负担。营养支持方案是影响其预后的重要因素,合理的营养方案,对改善肠瘘患者重要意义。

陈再平. 生态肠内营养对胃肠术后合并肠瘘患者淋巴细胞亚群和肠黏膜屏障功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(5): 332-337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/332.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i5.332>

0 引言

肠瘘指的是胃肠道与体内其他空腔器官、体腔、体腔外存在非正常通道,胃肠内容物会经此通道入其他器官、体腔或体腔外,导致体液丧失、感染、内环境紊乱、营养不良、器官功能受到损害、免疫功能降低等病理改变^[1]。肠瘘是普外科常见疾病,80%左右发生在胃肠手术术后,绝大部分为吻合口瘘,虽然发生率较低,然而一旦发生,会使患者病情加重处理起来相当棘手,还会延长患者的住院时间,增加患者家庭及社会负担^[2,3]。胃肠术后并发肠瘘患者的营养支持方案是影响其预后的重要因素,越来越多的临床医师也意识到合理的营养方案,对改善肠瘘患者重要意义,是国内外的研究热点^[4,5]。本研究主要探讨在胃肠术后合并肠瘘患者中,给予生态肠内营养的支持方案,对其淋巴细胞亚群、肠黏膜屏障功能的影响,以期临床提供参考资料,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2010-05/2017-05,台州市立医院收治的65例胃肠术后合并肠瘘的患者,均经过瘘道造影检查确诊为肠外瘘,均经充分引流、抗生素抗感染治疗,逐步过渡至肠内营养治疗。所选患者均无肝肾功能异常,均无内分泌系统疾病,1 mo内均无服用激素及免疫抑制剂药物,所选患者均无严重腹腔感染,均无对肠内营养不耐受。根据营养支持方案不同分为给予普通肠内营养支持的对照组,共35例患者,和给予生态肠内营养支持的观察组,共30例患者。在对照组患者中,男性有19例,女性有16例,年龄在38-76岁

表 1 两组患者的一般情况比较 (mean ± SD)

| 分组 | 性别 | | 年龄 (岁) | BMI (kg/m ²) | 瘻口位置 | | |
|--------------|-------|----|------------|--------------------------|---------|--------|-------|
| | 男 | 女 | | | 胃空肠吻合口瘻 | 胰肠吻合口瘻 | 十二指肠瘻 |
| 对照组 (n = 35) | 19 | 16 | 44.8 ± 6.9 | 17.8 ± 3.1 | 14 | 12 | 9 |
| 观察组 (n = 30) | 16 | 14 | 43.8 ± 7.0 | 17.3 ± 2.9 | 12 | 10 | 8 |
| P值 | >0.05 | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | | |

BMI: 体质量指数.

之间, 平均年龄为44.8岁±6.9岁, 体质量指数(body mass index, BMI)在16.3-21.1 kg/m²之间, 平均BMI为17.8 kg/m²±3.1 kg/m², 14例为胃空肠吻合口瘻患者、12例为胰肠吻合口瘻、9例十二指肠瘻; 在观察组患者中, 男性有16例, 女性有14例, 年龄在39-73岁之间, 平均年龄为43.8岁±7.0岁, BMI在16.5-20.6 kg/m²之间, 平均BMI为17.3 kg/m²±2.9 kg/m², 12例为胃空肠吻合口瘻患者、10例为胰肠吻合口瘻、8例十二指肠瘻. 两组患者的性别、年龄、BMI、瘻口位置等情况无明显差异, 具有可比性(表1).

1.2 方法 在肠痿早期均禁食, 予以按照0.025 mg/h速度持续泵入生长抑素, 连用1 wk, 禁食期间通过静脉补充营养. 对照组患者给予普通肠内营养: 在内镜下将营养管置于瘻口远端的空肠内进行肠内营养支持, 能全素[纽迪希亚制药(无锡)有限公司生产], 手术第1天按照每日基础能耗公式计算, 给予1/4量, 第2天给予1/3量, 第3天给予2/3量, 第4天给予全量, 起始速度为30 mL/h, 根据患者的耐受情况速度逐渐过渡至130-150 mL/h, 每日能量及液体不足部分, 经肠外途径补充; 所选患者在腹腔感染控制确切、肠道功能恢复后, 若每日漏出液在500 mL以上, 可将肠液经2层无菌纱布过滤, 将过滤液通过营养管送至远端肠道内. 观察组患者在此基础上, 添加生态营养: 双歧杆菌三联活菌胶囊(上海信谊制药有限公司生产), 每日6 g、谷氨酰胺(山东鲁抗医药股份有限公司生产), 将药片碾碎, 每日3 g, 经营养管将其注入.

1.3 检测内容 所选患者均在营养支持治疗前、治疗后1 wk、治疗后2 wk, 清晨采集静脉血, 检测血白蛋白、血红蛋白; 使用流式细胞仪检测淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值), 使用分光光度计检验D-乳酸值、鲎试验检验血清中内毒素值.

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验或 χ^2 检验对相关数据进行比较分析, 在本次研究中, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组组患者的性别、年

龄、BMI、瘻口位置等情况无明显差异, 无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1).

2.2 两组患者淋巴细胞亚群相关指标的比较 在营养支持治疗前, 两组患者的CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值等淋巴细胞亚群指标及淋巴细胞数、白细胞数上无明显差异, 不具有统计学意义($P>0.05$); 在治疗后1 wk, 观察组患者CD4、CD4⁺/CD8⁺比值、淋巴细胞数、白细胞数明显高于对照组(45.08%±12.35% vs 41.36%±11.57%、1.95±0.38 vs 1.56±0.12、2.59×10⁹/L±0.41×10⁹/L vs 1.68×10⁹/L±0.52×10⁹/L、3.98×10⁹/L±1.32×10⁹/L vs 2.93×10⁹/L±0.91×10⁹/L), CD8⁺明显低于对照组(23.01%±5.21% vs 26.35%±6.02%), 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 在治疗后2 wk, 观察组患者的CD4、CD4⁺/CD8⁺比值、淋巴细胞数、白细胞数明显高于对照组(49.14%±10.21% vs 44.56%±10.36%、1.96±0.51 vs 1.54±0.41、2.83×10⁹/L±0.53×10⁹/L vs 1.78×10⁹/L±0.58×10⁹/L、4.52×10⁹/L±1.78×10⁹/L vs 3.12×10⁹/L±1.02×10⁹/L), CD8⁺明显低于对照组(24.98%±6.08% vs 28.85%±6.15%), 差异均具有统计学意义($P<0.05$, 表2).

2.3 两组患者D-乳酸、内毒素水平的比较 在营养支持治疗前, 两组患者的D-乳酸及内毒素水平无明显差异, 不具有统计学意义($P>0.05$); 在治疗后1 wk, 观察组患者D-乳酸、内毒素水平明显低于对照组(10.19 μg/mL±0.81 μg/mL vs 12.68 μg/mL±1.56 μg/mL、18.03 ng/L±1.91 ng/L vs 23.22 ng/L±2.58 ng/L), 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 在治疗后2 wk, 观察组患者的D-乳酸、内毒素水平明显低于对照组(6.12 μg/mL±0.87 μg/mL vs 10.32 μg/mL±1.41 μg/mL、7.92 ng/L±0.93 ng/L vs 11.31 ng/L±1.61 ng/L), 差异均具有统计学意义($P<0.05$, 表3).

2.4 两组患者一般营养状况相关指标的比较 在营养支持治疗前, 两组患者的BMI、白蛋白、血红蛋白等一般营养状况指标无明显差异, 不具有统计学意义($P>0.05$); 在治疗后1 wk, 观察组患者BMI、白蛋白、血红蛋白明显高于对照组(21.58 kg/m²±3.56 kg/m² vs 19.32 kg/m²±

表 2 两组患者淋巴细胞亚群及相关指标的比较 (mean ± SD)

| 检测指标 | 对照组 (n = 35) | | | 观察组 (n = 30) | | |
|---------------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------|----------------------------|
| | 营养治疗前 | 治疗后1 wk | 治疗后2 wk | 营养治疗前 | 治疗后1 wk | 治疗后2 wk |
| CD4 ⁺ (%) | 34.12 ± 9.15 | 41.36 ± 11.57 | 44.56 ± 10.36 | 33.94 ± 10.36 | 45.08 ± 12.35 ^a | 49.14 ± 10.21 ^a |
| CD8 ⁺ (%) | 25.35 ± 6.12 | 26.35 ± 6.02 | 28.85 ± 6.15 | 25.01 ± 5.17 | 23.01 ± 5.21 ^a | 24.98 ± 6.08 ^a |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值 | 1.34 ± 0.12 | 1.56 ± 0.12 | 1.54 ± 0.41 | 1.35 ± 0.09 | 1.95 ± 0.38 ^a | 1.96 ± 0.51 ^a |
| 淋巴细胞数 (10 ⁹ /L) | 1.31 ± 0.32 | 1.68 ± 0.52 | 1.78 ± 0.58 | 1.29 ± 0.29 | 2.59 ± 0.41 ^a | 2.83 ± 0.53 ^a |
| 白细胞数 (10 ⁹ /L) | 2.83 ± 0.98 | 2.93 ± 0.91 | 3.12 ± 1.02 | 2.87 ± 0.88 | 3.98 ± 1.32 ^a | 4.52 ± 1.78 ^a |

^aP<0.05 vs 对照组营养支持治疗后1 wk及治疗后2 wk.

表 3 两组患者D-乳酸、内毒素水平的比较 (mean ± SD)

| 检测指标 | D-乳酸 (μg/mL) | | | 内毒素 (ng/L) | | |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 营养治疗前 | 治疗后1 wk | 治疗后2 wk | 营养治疗前 | 治疗后1 wk | 治疗后2 wk |
| 对照组 (n = 35) | 15.86 ± 1.67 | 12.68 ± 1.56 | 10.32 ± 1.41 | 26.91 ± 0.69 | 23.22 ± 2.58 | 11.31 ± 1.61 |
| 观察组 (n = 30) | 15.36 ± 1.26 | 10.19 ± 0.81 | 6.12 ± 0.87 | 26.31 ± 0.58 | 18.03 ± 1.91 | 7.92 ± 0.93 |
| t值 | 1.344 | 7.874 | 14.159 | 3.758 | 9.085 | 10.164 |
| P值 | >0.05 | <0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | <0.05 |

表 4 两组患者一般营养状况相关指标的比较(mean ± SD)

| 观察指标 | 对照组 (n = 35) | | | 观察组 (n = 30) | | |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | 营养治疗前 | 治疗后1 wk | 治疗后2 wk | 营养治疗前 | 治疗后1 wk | 治疗后2 wk |
| BMI (kg/m ²) | 17.81 ± 3.12 | 18.55 ± 3.43 | 19.32 ± 3.41 | 17.31 ± 2.91 | 21.58 ± 3.56 ^a | 23.22 ± 4.09 ^a |
| 白蛋白 (g/L) | 32.38 ± 2.11 | 35.12 ± 1.78 | 36.89 ± 1.97 | 32.41 ± 2.21 | 39.22 ± 2.59 ^a | 41.41 ± 2.73 ^a |
| 血红蛋白 (g/L) | 92.28 ± 12.19 | 94.21 ± 10.91 | 95.03 ± 10.79 | 93.91 ± 11.72 | 103.68 ± 11.61 ^a | 107.01 ± 11.39 ^a |

^aP<0.05 vs 对照组营养支持治疗后1 wk及治疗后2 wk.

3.41 kg/m²、39.22 g/L ± 2.59 g/L vs 36.89 g/L ± 1.97 g/L、103.68 g/L ± 11.61 g/L vs 95.03 g/L ± 10.79 g/L), 差异均具有统计学意义(P<0.05); 在治疗后2 wk, 观察组患者BMI、白蛋白、血红蛋白明显高于对照组(23.22 kg/m² ± 4.09 kg/m² vs 19.32 kg/m² ± 3.41 kg/m²、41.41 g/L ± 2.73 g/L vs 36.89 g/L ± 1.97 g/L、107.01 g/L ± 11.39 g/L vs 95.03 g/L ± 10.79 g/L), 差异均具有统计学意义(P<0.05, 表4).

3 讨论

肠痿发生后, 大量消化液、电解质、营养素经痿道丢失, 败血症、电解质紊乱、营养不良是其主要死亡原因. 随着手术理念、技术的进步、手术器械的更新应用, 胃肠手术后发生肠痿的几率较前明显减少, 但一旦发生处理起来十分棘手, 病死率在15%左右. 一般认为, 在胃肠术后发生肠痿后, 充分引流、感染控制、营养治疗支持作为该病的第一线治疗措施. 当早期予以引流, 腹腔炎症消退、患者营养状态得到改善后, 若肠

痿瘘口仍无法自行愈合, 则行确定性手术治疗^[6,7]. 研究发现, 55%-90%的肠痿患者存在营养不良, 有效的营养支持方案不仅能够预防和纠正营养不良, 还能够通过在营养中添加特定的营养素起到治疗作用. 多数学者^[8]认为, 在引流通畅、感染得到有效控制后, 应尽快过渡到肠内营养. 肠内营养的增加, 相应的对肠外营养进行减量, 逐渐恢复正常饮食. 肠痿患者多存在程度不同的免疫功能紊乱, 是影响患者预后的重要因素^[9], 其具体机制尚未完全阐明, 一般认为与营养失衡、水电解质紊乱、内毒素血症、肠黏膜屏障受损密切相关^[10,11]. 肠内营养支持方案在肠痿的治疗中起着关键作用, 得到临床医师的广泛认可, 营养成分经肝脏门脉系统吸收运至肝脏, 利于蛋白质合成分解的调控, 通过肠内营养方案能够刺激胃肠激素的分泌, 促进胃肠功能的恢复, 维护肠道黏膜的屏障的完整性, 预防内毒素在消化道的吸收, 避免肠道菌群易位^[12-14]. 王翠彩等^[15]研究表明, 通过在肠痿患者中, 在传统肠内营养基础上添加ω-3

多不饱和脂肪酸、谷氨酰胺、膳食纤维、生长因子等, 不仅能够为机体更好的提供能量支持, 还能够抑制炎症反应, 加快瘘口的快速愈合. 而随着对肠痿患者营养支持方案认识的加深, 肠痿患者存在的免疫功能低下、肠黏膜屏障功能受损的特点受到了越来越多的关注^[16,17]; 吴秀文等^[18]研究发现, 肠痿患者随着淋巴细胞亚群和肠黏膜屏障功能的改善, 其治疗有效率及预后均得到提高.

生态肠内营养即在传统肠内营养中加入益生菌制剂, 在重症胰腺炎、肝切除术后等患者中应用广泛且取得了较好的治疗效果^[19-21]. 本次研究中, 我们在传统肠内营养治疗基础上添加了益生菌和谷氨酰胺, 取得了较好的治疗效果. 双歧杆菌三联活菌胶囊主要包括长型双歧杆菌、粪肠球菌和嗜酸乳杆菌, 益生菌的生长、繁殖能够对肠道内的乳酸进行分解发酵, 生成大量酸性物质, 肠道有害菌不易生存, 改善肠内菌群环境; 益生菌能够与有害菌竞争肠道中的氧, 生成乳酸, 抑制有害菌的生长、繁殖; 据赵红涛^[22]报道, 益生菌还可以通过在肠道黏膜上黏附, 维护肠黏膜屏障的生理功能, 降低肠痿患者肠黏膜的通透性. 谷氨酰胺是肠黏膜重要的氧化底物, 可以预防肠黏膜萎缩, 维护肠黏膜屏障的完整性, 降低黏膜通透性, 还具有减少发生肠内菌群易位的作用^[23]; 谷氨酰胺能够增强肠黏膜上皮对细菌内毒素及炎症因子的抵抗能力, 增强肠道黏膜的屏障功能^[24,25]. 据耿焱等^[26]报道, 谷氨酰胺能够诱导热休克蛋白的表达, 减轻炎症反应, 降低感染性并发症的发生率. 在本次研究中, 我们发现在营养支持治疗前, 两组患者的CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值等淋巴细胞亚群指标上无明显差异, 不具有统计学意义($P>0.05$); 在治疗后1 wk及2 wk, 给予生态肠内营养支持的观察组患者的CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值, 明显高于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 表明生态肠内营养能够改善患者的淋巴细胞亚群指标, 对胃肠术后并发肠痿患者有益. 我们进一步比较了两组患者的肠黏膜屏障功能相关指标的变化, D-乳酸为肠道细菌的代谢产物, 生理情况下极少被吸收, 在肠道存在急性缺血时, 肠黏膜通透性升高, 肠腔内大量D-乳酸进入血液, 使其水平升高, 因此D-乳酸的监测能够反映肠黏膜通透性的改变及肠黏膜损伤程度^[27,28]; 肠黏膜屏障功能正常时能够有效的阻挡肠道内细菌、内毒素等向肠外易位, 避免机体受到代谢物的损害, 在肠痿患者中常常因肠黏膜屏障受损而使内毒素水平升高^[29,30]. 本次研究中, 我们将D-乳酸和内毒素作为反应患者肠黏膜屏障功能的指标. 我们发现, 在营养支持治疗前, 两组患者的D-乳酸及内毒素水平无明显差异, 不具有统计学意义($P>0.05$); 在治疗后1 wk及2 wk, 给予生态肠内营养支持的观察

组患者患者的D-乳酸、内毒素水平, 均明显低于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 表明生态肠内营养能够降低患者的D-乳酸和内毒素水平, 维护肠黏膜屏障功能; 在营养支持治疗前, 两组患者的BMI、白蛋白、血红蛋白等一般营养状况指标无明显差异, 不具有统计学意义($P>0.05$); 在治疗后1 wk, 观察组患者BMI、白蛋白、血红蛋白明显高于对照组($21.58 \text{ kg/m}^2 \pm 3.56 \text{ kg/m}^2$ vs $19.32 \text{ kg/m}^2 \pm 3.41 \text{ kg/m}^2$, $39.22 \text{ g/L} \pm 2.59 \text{ g/L}$ vs $36.89 \text{ g/L} \pm 1.97 \text{ g/L}$, $103.68 \text{ g/L} \pm 11.61 \text{ g/L}$ vs $95.03 \text{ g/L} \pm 10.79 \text{ g/L}$), 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 在治疗后2 wk, 观察组患者BMI、白蛋白、血红蛋白明显高于对照组($23.22 \text{ kg/m}^2 \pm 4.09 \text{ kg/m}^2$ vs $19.32 \text{ kg/m}^2 \pm 3.41 \text{ kg/m}^2$, $41.41 \text{ g/L} \pm 2.73 \text{ g/L}$ vs $36.89 \text{ g/L} \pm 1.97 \text{ g/L}$, $107.01 \text{ g/L} \pm 11.39 \text{ g/L}$ vs $95.03 \text{ g/L} \pm 10.79 \text{ g/L}$), 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 表明生态肠内营养能够改善患者的营养状态.

总之, 在胃肠术后合并肠痿患者中早期应用生态肠内营养的营养支持方案, 能够显著改善患者的淋巴细胞亚群指标, 保护肠黏膜屏障功能.

文章亮点

实验背景

肠痿是普外科常见疾病, 80%左右发生在胃肠手术后, 绝大部分为吻合口痿, 虽然发生率较低, 然而一旦发生, 会使患者病情加重处理起来相当棘手, 还会延长患者的住院时间, 增加患者家庭及社会负担. 胃肠术后并发肠痿患者的营养支持方案是影响其预后的重要因素, 越来越多的临床医师也意识到合理的营养方案, 对改善肠痿患者重要意义.

实验动机

本研究主要探讨在胃肠术后合并肠痿患者中, 给予生态肠内营养的支持方案, 对其淋巴细胞亚群、肠黏膜屏障功能有何影响, 为肠痿患者的营养支持方案提供参考.

实验目标

生态肠内营养的支持方案能够改善肠痿患者的淋巴细胞亚群及肠黏膜屏障功能.

实验方法

回顾性分析台州市立医院收治的65例胃肠术后合并肠痿患者的临床资料, 根据营养支持方案分为给予生态肠内营养的观察组和常规肠内营养的对照组, 比较两组患者淋巴细胞亚群、肠黏膜屏障功能及一般营养状况等指标的变化.

实验结果

本研究达到实验目标,生态肠内营养能够改善患者的淋巴细胞亚群及肠黏膜屏障功能,改善患者的一般营养状况,可以为肠瘘患者的营养支持方案提供更多选择。

实验结论

本研究发现生态肠内营养能够改善患者的淋巴细胞亚群及肠黏膜屏障功能,改善患者的一般营养状况。

展望前景

推荐在胃肠术后肠瘘患者中,可予以生态肠内营养支持方案,改善其淋巴细胞及肠黏膜屏障功能,提高其一般营养状况。

4 参考文献

- 1 龚昆梅,郭世奎,王昆华. 十二指肠损伤和十二指肠瘘的诊治经验. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 266-269 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.03.008]
- 2 樊跃平,任建安,吴秀文,顾国胜,王革非,赵坤,赵允召,黎介寿. 预防性抗生素应用持续时间对肠瘘确定性手术后手术部位感染发生率的影响. 中华外科杂志 2015; 53: 628-630 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.08.015]
- 3 阎立昆,李伟,王小强. 补片迟发性深部感染去除感染补片后并发五例肠瘘的临床分析. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版) 2016; 10: 261-265 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-392X.2016.04.006]
- 4 方海雁,徐金中,叶向红. 小肠双造口患者“体外肠道”的护理. 中华临床营养杂志 2016; 24: 165-166 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2016.03.009]
- 5 曾维文,汤琪云. 胃结肠瘘临床误诊2例分析. 江苏医药 2017; 43: 138-140 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.02.019]
- 6 张彦斌,姬忠贺,刘刚,于洋,李兵,李鑫宝,王岩,张展志,李雁. 双套管持续冲洗负压引流治疗腹膜癌术后胃结肠瘘. 中华普通外科杂志 2017; 32: 505-507 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.06.013]
- 7 陈冬梅,翁钦永. 直肠癌穿孔高位肠瘘营养支持一例. 中华医学杂志 2016; 96: 2760-2760 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.34.016]
- 8 张新元,王东君,孙宏伟. 腹部手术后并发肠瘘的临床治疗分析. 临床医学研究与实践 2017; 2: 71-72 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201717034]
- 9 张茹冰,徐建博,陈颖. 1例多脏器功能衰竭合并多发肠瘘治疗体会. 齐齐哈尔医学院学报 2016; 37: 2937-2938
- 10 赵青川,李旭照,李晓华,王娟. 肠瘘并发复杂腹腔感染外科三级防治策略. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 251-254 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.03.004]
- 11 潘丹峰,任建安,范朝刚. 百普素对肠瘘病人营养支持的效果观察. 肠外与肠内营养 2002; 9: 224-226 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2002.04.011]
- 12 张文佳,梁宗桦. 消化液回输治疗肠瘘的护理体会. 新疆医学 2016; 46: 877-878
- 13 严雪,顾晓成. 1例小肠破裂术后并发胃瘫患者行肠内营养治疗的护理. 实用临床医药杂志 2017; 21: 213-214 [DOI: 10.7619/jcmp.201710073]
- 14 雍伟. 早期肠内免疫微生态营养对原发性肝癌患者术后临床疗效的影响. 实用肝脏病杂志 2017; 20: 328-332 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.03.018]
- 15 王翠彩,张国山. 肠内营养干预对肠瘘患者预后及并发症的影响. 国际医药卫生导报 2017; 23: 2794-2796 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017.17.047]
- 16 李诗杰,栗芳军. 肠内生态免疫营养对创伤后大鼠肠道免疫功能及损伤修复信号通路Hedgehog蛋白表达的影响. 中华实验外科杂志 2017; 34: 414-416 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.03.017]
- 17 张著杰,张振名,赵晓晨. 不同配方肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者应用效果比较. 中国普通外科杂志 2016; 25: 339-344 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.006]
- 18 吴秀文,任建安,黎介寿. 肠瘘内镜下介入性治疗的研究进展. 中华外科杂志 2016; 54: 233-237 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.03.018]
- 19 宗振,侯泽辉,马宁,李英儒,江志鹏,甘文昌,余卓敏,陈双. 腔镜疝修补术后补片感染合并肠瘘一例. 中华普通外科学文献(电子版) 2016; 10: 148-149 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2016.02.015]
- 20 谢小华,章莉. 肠内免疫微生态营养、免疫增强型肠内营养对治疗重症急性胰腺炎患者的比较研究. 中华普通外科学文献(电子版) 2017; 11: 231-235 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2017.04.004]
- 21 王平,何宇,谢嘉奋,刘衍民. 肠内营养联合免疫微生态营养对肝切除患者肝功能及肠道功能的影响. 广西医学 2015; 37: 102-104 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2015.01.33]
- 22 赵红涛. 肠内免疫微生态营养与重症急性胰腺炎肝损害的相关性分析. 实用中西医结合临床 2017; 17: 55-56 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2017.06.034]
- 23 谢之豪,郭栋,顾立立,龚剑峰,朱维铭,李宁,黎介寿. 克罗恩病并发十二指肠内瘘的外科治疗. 中华消化外科杂志 2014; 13: 600-603 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.08.003]
- 24 江必武,张江春,杨林,刘浩,石拓,郭洁,余琼,时昭红. 谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌对酒精性肝病并慢性腹泻患者肠道菌群重建的疗效观察. 中国医药 2017; 12: 72-76 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.01.017]
- 25 陈渠发,张锡迎,张宝庭,徐宝琪. 丙氨酰谷氨酰胺对重度急性胰腺炎患者血浆内毒素、C反应蛋白水平及肠黏膜屏障功能的影响. 广东医科大学学报 2017; 35: 166-169 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4057.2017.02.017]
- 26 耿焱,彭娜,董华生,潘志国,刘云松,马强,苏磊. 热休克蛋白70对中暑大鼠急性肺损伤的保护作用及机制研究. 解放军医学杂志 2017; 42: 295-300 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.04.05]
- 27 Gnauck A, Lentle RG, Kruger MC. Aspirin-induced increase in intestinal paracellular permeability does not affect the levels of LPS in venous blood of healthy women. *Innate Immun* 2015; 21: 537-545 [PMID: 25398227]
- 28 苍玉珍,曾青山,黄文静. 肠内营养干预对腹部手术患者营养状态、肠黏膜屏障的效果. 热带医学杂志 2017; 17: 392-396 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2017.03.030]
- 29 钱振华,马卫星,向辉,薛骅. 丙氨酰谷氨酰胺对重型颅脑损伤小儿患者肠黏膜通透性及血浆二胺氧化酶的影响分析. 浙江创伤外科 2017; 22: 11-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-7147.2017.01.004]
- 30 谢晓云,罗屏,曾志伟. 乌司他丁联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎效果观察及对患者肠黏膜屏障的影响. 白求恩医学杂志 2016; 14: 680-682 [DOI: 10.16485/j.issn.2095-7858.2016.06.003]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



持续质量改进方案对阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能恢复的影响作用

龚丹

龚丹, 义乌市中心医院普外四科 浙江省义乌市 322000

龚丹, 主管护师, 主要从事普外科疾病的护理工作.

作者贡献分布: 龚丹独立完成此篇稿件.

通讯作者: 龚丹, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院普外四科. gongdanzt@126.com
电话: 0579-85209666

收稿日期: 2017-12-10

修回日期: 2017-12-25

接受日期: 2018-01-15

在线出版日期: 2018-02-18

Effect of continuous quality improvement program on gastrointestinal function recovery in patients after laparoscopic surgery for appendicitis

Dan Gong

Dan Gong, the Forth Department of Surgery, the Central Hospital of Yiwu, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dan Gong, Nurse-in-Charge, the Forth Department of Surgery, the Central Hospital of Yiwu, 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. gongdanzt@126.com

Received: 2017-12-10

Revised: 2017-12-25

Accepted: 2018-01-15

Published online: 2018-02-18

Abstract

AIM

To observe the effect of continuous quality improvement program on gastrointestinal function recovery in patients

after laparoscopic surgery for appendicitis.

METHODS

Patients who underwent laparoscopic surgery for appendicitis at our hospital from January 2015 to December 2015 were collected. A quality control team was established to observe the effect of continuous quality improvement program on gastrointestinal function recovery and the incidence of abdominal distension.

RESULTS

Continuous quality improvement significantly shortened the time to bowel sound recovery, time to first anal exhaust, time to first defecation, and time to food intake ($12.6 \text{ h} \pm 3.2 \text{ h}$, $15.8 \text{ h} \pm 5.4 \text{ h}$, $41.9 \text{ h} \pm 4.6 \text{ h}$, and $9.2 \text{ h} \pm 2.6 \text{ h}$, respectively) compared with those before the continuous quality improvement ($P < 0.05$). The rate of abdominal distension after continuous improvement was significantly lower than the rate before continuous quality improvement ($19.23\% \text{ vs } 53.84\%$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Continuous quality improvement program can effectively promote the recovery of gastrointestinal function and reduce the incidence of abdominal distension in patients after laparoscopic surgery for appendicitis.

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

Key Words: Continuous quality improvement; Appendicitis; Laparoscopic surgery; Gastrointestinal function

Gong D. Effect of continuous quality improvement program on gastrointestinal function recovery in patients after laparoscopic surgery for appendicitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(5): 338-342 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/>

v26/i5/338.htm DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i5.338>

摘要

目的

观察持续质量改进方案对阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能恢复的影响作用。

方法

收集并分析2015-01/2015-12在义乌市中心医院普外科住院阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能恢复情况,成立质控小组,然后采取持续质量改进方案,观察持续质量改进后(2016-01/2016-12)阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能恢复情况和腹胀发生率。

结果

持续质量改进后肠鸣音恢复时间、肛门开始排气时间、首次排便时间和术后进食时间分别为 $12.6 \text{ h} \pm 3.2 \text{ h}$ 、 $15.8 \text{ h} \pm 5.4 \text{ h}$ 、 $41.9 \text{ h} \pm 4.6 \text{ h}$ 、 $9.2 \text{ h} \pm 2.6 \text{ h}$,均短于持续质量改进前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。持续质量改进后腹胀发生率明显低于持续质量改进前发生率($19.23\% \text{ vs } 53.84\%$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

持续质量改进方案能有效改善阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能的恢复,减少腹胀的发生,值得临床推广。

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

关键词: 持续质量改进; 阑尾炎; 腹腔镜术后; 胃肠功能

核心提要: 如何有效改善阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能和缓解腹胀情况是临床医护人员所关心的重要问题。持续质量改进方案是一种有效的科学管理方法,通过合理的、可行的改进方案可改善阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能恢复。

龚丹. 持续质量改进方案对阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能恢复的影响作用. 世界华人消化杂志 2018; 26(5): 338-342 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/338.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i5.338>

0 引言

阑尾炎是普外科常见疾病之一,早期多为单纯性阑尾炎,随着病情的加重,可发展为急性化脓性阑尾炎,主要以转移性右下腹痛,持续性加重为临床表现。随着医疗技术的发展,腹腔镜手术切除治疗已经得到广大患者的认可。但是由于阑尾炎症刺激腹膜、术中肠管牵拉、

软组织损伤及术后禁食等对术后胃肠道功能恢复造成一定影响,严重者可发生肠粘连、肠梗阻等。良好的术后护理对患者术后胃肠道功能的恢复尤为重要^[1-3]。因此,如何有效改善阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠道功能和缓解腹胀情况是临床医护人员所关心的重要问题。持续质量改进方案是一种有效的科学管理方法,通过合理的、可行的改进方案可改善阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠道功能恢复。我们对患者术后采取持续质量改进方案,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 分别收集持续质量改进前(2015-01/2015-12)和持续质量改进后(2016-01/2016-12)在义乌市中心医院普外科住院的阑尾炎腹腔镜术后患者的胃肠道功能恢复情况和腹胀发生率,并对比分析。

1.2 方法

1.2.1 诊断、纳入与排除标准: 诊断标准: 阑尾炎诊断参照人民卫生出版社第8版《外科学》中标准: (1)具有转移性右下腹痛或右下腹持续性疼痛特点; (2)右下腹麦氏点局限性固定压痛; (3)实验室检查白细胞和中性粒细胞升高; (4)影像学检查: 回盲部渗出、粪石或阑尾肿大或脓肿形成。纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)均无手术禁忌证者; (3)均愿意行腹腔镜手术; (4)知情同意者; (5)均愿意接受持续质量改进方案者; (6)研究方案通过医院伦理委员会批准同意。排除标准: (1)阑尾穿孔者; (2)有多种并发症者; (3)服用促进胃肠动力药物者; (4)使用其他改善胃肠动力的物理疗法者; (5)有严重消化道疾病者。

1.2.2 实施持续质量改进方案: 由课题负责人负责管理质控小组,主要成员由科室护士组成,要求具有责任心强,护理经验丰富,态度和蔼,能耐心细致照顾患者。课题负责人要每周星期一下午召开一次会议,商谈持续质量改进方案中存在的不足和缺点,以便及时改进,从而提高持续质量改进。

根据国家卫生部三级医院护理质量标准,结合国内阑尾炎腹腔镜术后患者先进护理经验,制定普外科护理标准和质量标准,均针对存在问题,分析问题和整改措施等步骤进行: (1)存在问题: 阑尾炎腹腔镜术后患者不能有效控制感染会增加患者负面心理情绪; 术后伤口不愈合或愈合不良者会影响患者生活质量; 术后并发症的产生,如肠胀气、肠粘连、不完全肠梗阻等容易增加患者心理负担,造成医患关系不和谐; (2)分析问题: 主要由课题负责人针对腹腔镜术后患者所存在的问题,及时召开周会与质控小组成员协商,分析存在问题的原因,并针对问题提出新的改进方案,以尽可

表 1 两组患者基本资料比较 (n = 104)

| 分组 | 性别 | | 年龄 (岁) | 发病至就诊时间 (h) | 急性单纯性阑尾炎 n (%) | 化脓性阑尾炎 n (%) |
|---------|----|----|------------|-------------|----------------|--------------|
| | 男 | 女 | | | | |
| 持续质量改进前 | 58 | 46 | 44.5 ± 6.4 | 15.7 ± 4.6 | 68 (65.38) | 36 (34.63) |
| 持续质量改进后 | 61 | 43 | 47.1 ± 7.2 | 17.4 ± 5.3 | 71 (68.27) | 33 (31.73) |

表 2 持续质量改进前后胃肠功能恢复情况比较 (n = 104, mean ± SD, h)

| 时间 | 肠鸣音恢复时间 | 肛门开始排气时间 | 首次排便时间 | 术后进食时间 |
|---------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| 持续质量改进前 | 22.1 ± 5.3 | 14.6 ± 6.3 | 53.5 ± 5.8 | 16.8 ± 4.3 |
| 持续质量改进后 | 12.6 ± 3.2 ^a | 7.8 ± 5.4 ^a | 41.9 ± 4.6 ^a | 9.2 ± 2.6 ^a |

^aP<0.05 vs 持续质量改进前.

表 3 持续质量改进前后腹胀情况比较 (n = 104, n (%))

| 分组 | 无 | 轻度 | 中度 | 重度 | 发生率 |
|---------|----|----|----|----|-------------------------|
| 持续质量改进前 | 48 | 16 | 24 | 16 | 56 (53.84) |
| 持续质量改进后 | 84 | 8 | 12 | 0 | 20 (19.23) ^a |

^aP<0.05 vs 持续质量改进前.

能制定和完善质量改进方案, 提高护理质量; (3)整改措施: 术后患者存在问题较多, 本研究通过调查发现患者术后胃肠道功能紊乱和腹胀问题较多, 因此以该问题进行质量改进. 具体如下: 患者术后均给予超声离子导入胃肠舒贴片; 方法如下: 预先设置好超声电导仪的各项治疗参数, 将有效成分为大黄、芒硝、枳实、厚朴、赤芍、丹参的胃肠舒贴片分别置于足三里、上巨虚、下巨虚穴位, 去掉超声电导凝胶贴片背面的防贴纸, 将贴片金属膜固定在治疗发射头的凹槽内, 将胃肠舒贴片分别置于金属凹槽内固定, 需外加腹带加压固定, 然后连接电源, 开始治疗, 30 min/次, 早晚各1次. 治疗过程中观察患者皮肤是否有灼热感或针刺样感, 过强或过弱均需适当调节, 以患者舒适度为度. 疗程1 wk.

1.3 观察指标 观察两组患者术后肠鸣音恢复时间、肛门开始排气时间、首次排便时间和术后进食时间. 质控小组成员嘱托患者出现或发生肠鸣音恢复时间、肛门开始排气时间、首次排便时间和术后进食时间时可告知负责人, 并详细记录, 最后将所有患者胃肠功能恢复发生的时间累及求和算平均值. 观察两组患者术后腹胀发生情况. 参照文献[4], 重度腹胀: 患者腹部膨隆明显, 手术切口出现胀痛, 严重者呼吸困难; 中度腹胀: 患者腹部出现膨隆, 手术切口胀痛, 尚可忍受; 轻度腹胀: 患者手术切口无疼痛感, 自我感觉腹中有气; 无腹

胀: 患者没有任何腹胀感. 腹胀发生率 = (重度腹胀 + 中度腹胀 + 轻度腹胀)/总例数 × 100%.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计量资料采用mean ± SD表示, 采用t检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较. 等级资料用%表示, 采用 χ^2 检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 两组患者性别、年龄、发病至就诊时间及急性单纯性阑尾炎和化脓性阑尾炎比较, 差异均无统计学差异(P>0.05), 具有可比性(表1).

2.2 持续质量改进前后胃肠功能恢复情况比较 持续质量改进后肠鸣音恢复时间、肛门开始排气时间、首次排便时间和术后进食时间分别为12.6 h ± 3.2 h、15.8 h ± 5.4 h、41.9 h ± 4.6h、9.2 h ± 2.6 h, 均短于持续质量改进前, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 持续质量改进前后腹胀情况比较 持续质量改进后腹胀发生率明显低于持续质量改进前发生率(19.23% vs 53.84%), 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

中医认为, 阑尾炎患者术后胃肠道功能紊乱主要是由于正气虚弱、脏腑气血阴阳失调导致腹中气滞血瘀所

致^[5,6]。而且术后患者胃肠道功能紊乱是临床最为常见并发症之一,严重胃肠道功能紊乱者不利于患者术后恢复和伤口愈合。因此寻求一种能及时恢复胃肠道功能的护理方法非常重要^[7-9]。而持续质量改进是一种在长期的临床实践中总结出来的护理管理或治疗改进方案,对丰富腹部术后患者胃肠道功能具有重要意义。通过持续质量改进能有效恢复术后患者胃肠道功能紊乱,在一定程度上提高了普外科工作人员对持续质量改进方案的认识和掌握,增加了医护人员知识面,提升专业素养。

本研究持续质量改进方案主要是采用超声药物导入仪结合胃肠舒贴片。超声药物导入是一种生物治疗技术^[10],主要通过超声波和离子导入等方法能靶位精确给药,直接促进药物透入皮肤或黏膜,与细胞膜之间形成特定的人工生物通道,使细胞膜内外通道离子发生交换,改善局部细胞生物功能,使药物直接作用组织器官,在局部迅速形成药物高浓度浸润区,最大限度发挥药物的治疗,提高疗效^[11]。胃肠舒贴中主要有效成分为大黄、芒硝、枳实、厚朴、赤芍、丹参等,方中大黄为君药,具有泻下通便,荡涤肠胃之效^[12];芒硝为臣药,助大黄泻热通便,并能软坚润燥^[13];厚朴、枳实行气散结,消痞除满,并助芒硝、大黄推荡积滞以加速排泄^[14],共为佐药;气滞血瘀,故以赤芍、丹参为使药,活血化瘀^[15]。《素问·咳论》云:“治腑者,治其合”。故选足阳明胃经的下合穴足三里,小肠的下合穴下巨虚,大肠之下合穴上巨虚为主要治疗穴位。有研究表明,足三里能加速实验性空肠顺向与逆向套叠的还纳时间,提高肠鸣音频率。本研究结果表明,通过采用持续质量改进方案后能明显缩短患者术后肠鸣音恢复时间、肛门开始排气时间、首次排便时间和术后进食时间($P<0.05$)。且腹胀发生率也明显降低($P<0.05$)。

总之,持续质量改进方案能有效改善阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能的恢复,减少腹胀的发生,值得临床推广。

文章亮点

实验背景

阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠道功能紊乱和腹胀的发生是最为常见的病症,目前临床上针对此研究报道较多,但是疗效不一。持续质量改进方案是一种有效的科学管理方法,可改善阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠道功能恢复。

实验动机

探讨持续质量改进方案是否能有效改善阑尾炎腹腔镜

术后患者胃肠功能的恢复,减少腹胀的发生,值得临床推广。

实验目标

探讨有效的持续质量改进方案改善阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠道反应。

实验方法

收集并分析阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能恢复情况,成立质控小组,然后采取持续质量改进方案,观察持续质量改进后阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能恢复情况和腹胀发生率。

实验结果

持续质量改进后肠鸣音恢复时间、肛门开始排气时间、首次排便时间和术后进食时间均短于持续质量改进前,差异有统计学意义($P<0.05$)。持续质量改进后腹胀发生率明显低于持续质量改进前发生率(19.23% vs 53.84%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

实验结论

持续质量改进方案能有效改善阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能的恢复,减少腹胀的发生,很值得临床推广。

展望前景

完善持续质量改进方案对改善阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠道反应具有重要意义。

4 参考文献

- 郭秋兰, 林静华, 罗汉媚, 任银, 赖文华. 系统化护理干预对阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能恢复的影响. 护士进修杂志 2017; 32: 834-836
- 李萌. 护理干预在腹腔镜阑尾切除术后促进胃肠道功能恢复中的应用. 中国冶金工业医学杂志 2017; 34: 246-247
- 余波. 急性阑尾炎腹腔镜手术患者的临床护理要点研究. 世界临床医学 2017; 11: 118-119
- 孙风波, 王贺, 张新明, 邢智远, 元玉琴. 耳穴压豆联合中医定向透药对阑尾炎术后胃肠功能恢复的影响. 中医临床研究 2016; 8: 21-23
- 杨福弟. 改良开塞露灌肠对阑尾炎术后病人肠功能恢复的影响. 护理研究 2016; 30: 3942-3943
- 卜海娟. 顺气散结合磁热疗法促进阑尾炎术后肠蠕动恢复的护理观察. 云南中医中药杂志 2016; 37: 87-88
- 赵建英. 持续性护理干预对妇科腹腔镜术后胃肠蠕动功能恢复及生活质量的影响. 中华现代护理杂志 2017; 23: 234-235
- 李丽丽, 唐轩. 综合护理对胃肠手术患者术后胃肠功能恢复的影响. 医学信息 2016; 29: 122-122
- 卢红艳, 卢晓云, 白振平. 康复护理对腹部手术患者术后胃肠功能恢复的影响. 临床医学研究与实践 2016; 1: 170-171
- 王礼宁, 郭杨, 郑苏阳, 周龙云, 马勇. 超声药物促透作用机制及应用的研究进展. 实用医学杂志 2016; 32: 2238-2240
- 袁梦玮, 屈云. 透皮给药系统在镇痛治疗中的临床应用和治疗进展. 中国康复 2016; 31: 396-399
- 李荣, 段晖, 梁正新. 大承气汤对35例严重创伤患者胃肠功能障碍的治疗效果. 上海医药 2016; 37: 37-40

- 13 傅志泉, 崔鹏翀, 李清林, 洪彩娟, 李珍. 大承气汤治疗胃肠功能障碍的Meta分析. 中华中医药学刊 2017; 35: 169-172
- 14 张华洲. 大承气汤联合按摩疗法对胃肠道手术后患者肠功能

- 恢复的疗效. 贵阳医学院学报 2017; 9: 1099-1102
- 15 李冉. 大承气汤灌肠促进腹部手术后胃肠功能恢复的疗效评价. 中国继续医学教育 2016; 8: 196-197

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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, 由周谊霞副教授等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

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

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

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

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

凝血酶联合生长抑素对上消化道出血患者血清炎症因子及凝血功能的影响

姚泉福, 张晨广, 董国平

姚泉福, 浙江省湖州市吴兴区人民医院内科 浙江省湖州市 313008

张晨广, 董国平, 浙江省平湖市公安局看守所医务室 浙江省平湖市 314200

姚泉福, 主治医师, 主要从事内科方向的研究.

通讯作者: 姚泉福, 主治医师, 313008, 浙江省湖州市吴兴区织里镇康泰路11号, 浙江省湖州市吴兴区人民医院内科. yqf2233@163.com
电话: 0572-3928701

收稿日期: 2017-12-19

修回日期: 2018-01-06

接受日期: 2018-01-15

在线出版日期: 2018-02-18

Thrombin combined with somatostatin for treatment of patients with upper gastrointestinal hemorrhage: Impact on inflammatory factors and coagulation function

Quan-Fu Yao, Chen-Guang Zhang, Guo-Ping Dong

Quan-Fu Yao, Department of Internal Medicine, Huzhou People's Hospital, Huzhou 313008, Zhejiang Province, China

Chen-Guang Zhang, Guo-Ping Dong, Pinghu City Public Security Bureau Detention Center, Pinghu 314200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Quan-Fu Yao, Attending Physician, Department of Internal Medicine, Huzhou People's Hospital, 11 Kangtai Road, Zhili Town, Wuxing District, Huzhou 313008, Zhejiang Province, China. yqf2233@163.com

Received: 2017-12-19

Revised: 2018-01-06

Accepted: 2018-01-15

Published online: 2018-02-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of thrombin combined with somatostatin on inflammatory factors and coagulation function in patients with upper gastrointestinal hemorrhage.

METHODS

Seventy patients with upper gastrointestinal bleeding treated from July 2015 to June 2017 were divided into either an observation group or a control group. The control group was given octreotide alone, and the observation group was given thrombin combined with octreotide. After treatment, serum inflammatory factors, coagulation function, clinical efficacy, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

Time to hemostasis was significantly shorter in the observation group than in the control group ($16.75 \text{ h} \pm 3.12 \text{ h}$ vs $25.46 \text{ h} \pm 3.45 \text{ h}$, $t = 11.078$, $P < 0.01$). The effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group [94.29% ($33/35$) vs 77.14% ($27/35$), $\chi^2 = 4.200$, $P < 0.05$]. Serum tumor necrosis factor α ($5.32 \text{ ng/L} \pm 0.75 \text{ ng/L}$ vs $8.02 \text{ ng/L} \pm 1.24 \text{ ng/L}$, $t = 11.022$, $P < 0.01$) and interleukin (IL)-6 levels ($20.12 \text{ ng/L} \pm 3.45 \text{ ng/L}$ vs $31.26 \text{ ng/L} \pm 4.12 \text{ ng/L}$, $t = 12.264$, $P < 0.01$) were significantly lower and serum IL-2 ($6.75 \text{ ng/L} \pm 1.02 \text{ ng/L}$ vs $4.68 \text{ ng/L} \pm 0.76 \text{ ng/L}$, $t = 10.349$, $P < 0.01$) was significantly higher in the observation group than in the control group. Prothrombin time ($13.32 \text{ s} \pm 2.2 \text{ s}$ vs $16.84 \text{ s} \pm 3.24 \text{ s}$, $t = 5.249$, $P < 0.05$) and activated partial thromboplastin time ($33.12 \text{ s} \pm 4.56 \text{ s}$ vs $40.18 \text{ s} \pm 5.35 \text{ s}$, $t = 5.942$, $P < 0.05$) were significantly lower, and platelets ($67.82 \times 10^9/\text{L} \pm 8.36 \times 10^9/\text{L}$ vs $58.75 \times 10^9/\text{L} \pm 6.82 \times 10^9/\text{L}$, $t = 4.973$,

$P < 0.05$) and plasma fibrinogen ($315.45 \text{ g/L} \pm 45.24 \text{ g/L}$ vs $284.72 \text{ g/L} \pm 40.15 \text{ g/L}$, $t = 3.006$, $P < 0.05$) were significantly higher in the observation group than in the control group.

CONCLUSION

Thrombin combined with somatostatin can shorten hemostatic time and improve clinical efficacy in patients with upper gastrointestinal hemorrhage, which may be related to reducing inflammatory symptoms and improving coagulation function.

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

Key Words: Upper gastrointestinal hemorrhage; Thrombin; Somatostatin; Inflammatory factor; Coagulation function

Yao QF, Zhang CG, Dong GP. Thrombin combined with somatostatin for treatment of patients with upper gastrointestinal hemorrhage: Impact on inflammatory factors and coagulation function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(5): 343-348 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/343.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i5.343>

摘要

目的

探讨凝血酶联合生长抑素对上消化道出血患者血清炎症因子及凝血功能的影响。

方法

选择2015-07/2017-06收治的上消化道出血患者70例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各35例。在常规对照治疗的基础上, 对照组同时给予奥曲肽治疗, 观察组给予凝血酶联合奥曲肽治疗。比较两组血清炎症因子、凝血功能、临床疗效、不良反应等指标。

结果

观察组平均止血时间明显短于对照组($16.75 \text{ h} \pm 3.12 \text{ h}$ vs $25.46 \text{ h} \pm 3.45 \text{ h}$, $t = 11.078$, $P < 0.01$); 有效率明显高于对照组[94.29%(33/35) vs 77.14%(27/35), $\chi^2 = 4.200$, $P < 0.05$]; 血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6)含量明显低于对照组, 血清IL-2含量明显高于对照组[($5.32 \text{ ng/L} \pm 0.75 \text{ ng/L}$ vs $8.02 \text{ ng/L} \pm 1.24 \text{ ng/L}$), ($20.12 \text{ ng/L} \pm 3.45 \text{ ng/L}$ vs $31.26 \text{ ng/L} \pm 4.12 \text{ ng/L}$), ($6.75 \text{ ng/L} \pm 1.02 \text{ ng/L}$ vs $4.68 \text{ ng/L} \pm 0.76 \text{ ng/L}$)]($t = 11.022$, 12.264 , 10.349 , $P < 0.01$); 血清凝血酶原时间、部分凝血活酶时间明显低于对照组血小板、纤维蛋白原明显高于对照组[($13.32 \text{ s} \pm 2.2 \text{ s}$ vs $16.84 \text{ s} \pm 3.24 \text{ s}$), ($33.12 \text{ s} \pm 4.56 \text{ s}$ vs $40.18 \text{ s} \pm 5.35 \text{ s}$), ($67.82 \times 10^9/\text{L} \pm 8.36 \times 10^9/\text{L}$ vs $58.75 \times 10^9/\text{L} \pm 6.82 \times 10^9/\text{L}$), ($315.45 \text{ g/L} \pm 45.24 \text{ g/L}$ vs $284.72 \text{ g/L} \pm 40.15 \text{ g/L}$)](t

$= 5.249$, 5.942 , 4.973 , 3.006 , $P < 0.05$).

结论

凝血酶联合生长抑素治疗有助于缩短止血时间, 提高临床疗效, 可能与抑制患者炎症症状、改善凝血功能等因素有关。

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

关键词: 上消化道出血; 凝血酶; 生长抑素; 炎症因子; 凝血功能

核心提要: 凝血酶联合生长抑素治疗上消化道出血疗效值得肯定, 但具体作用机制尚不清楚, 本文采用随机对照研究的方法, 探讨凝血酶联合生长抑素治疗对上消化道出血患者血清炎症因子及凝血功能的影响, 试图从炎症因子、凝血功能方面分析其可能作用机制。

姚泉福, 张晨广, 董国平. 凝血酶联合生长抑素对上消化道出血患者血清炎症因子及凝血功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(5): 343-348 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/343.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i5.343>

0 引言

上消化道出血(upper gastrointestinal hemorrhage, UGH)是指屈氏韧带以上消化道出血, 是临床常见消化道急症, 临床主要症状为呕血与黑便, 病死率高达8%-13.7%^[1]. 治疗的关键在于快速止血, 缓解患者临床症状^[2]. 奥曲肽为一种人工合成的生长抑素衍生物, 能够选择性的收缩血管, 降低内脏血流量, 控制门脉高压, 但单独治疗局部止血效果较差^[3]. 凝血酶为一种局部应用止血药, 可促进血液纤维蛋白原迅速转化为纤维蛋白, 加速血液凝固达到止血的目的^[4,5]. 两者联合应用治疗上消化道出血效果值得肯定, 但具体作用机制尚未完全阐明. 本文采取随机对照研究的方法, 探讨凝血酶联合生长抑素对上消化道出血患者血清炎症因子及凝血功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选择浙江省湖州市吴兴区人民医院2015-07/2017-06收治的上消化道出血患者70例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各35例. 观察组: 男21例, 女14例; 年龄35-72岁, 平均年龄56.32岁 ± 6.24 岁; 出血原因: 消化性溃疡出血16例, 食管胃底静脉曲张破裂出血12例, 胃癌出血7例; 出血量100-900 mL, 平均出血量512.36 mL ± 60.24 mL. 对照组: 男23例, 女12例; 年龄35-70岁, 平均年龄55.56岁 \pm

表 1 两组消化道出血患者临床疗效比较 ($n = 35, n(\%)$)

| 分组 | 显效 | 有效 | 无效 | 有效率 |
|------------|------------|-----------|-----------|------------|
| 观察组 | 27 (77.14) | 6 (17.14) | 2 (5.71) | 33 (94.29) |
| 对照组 | 20 (57.14) | 7 (20.00) | 8 (22.86) | 27 (77.14) |
| χ^2 值 | | 4.719 | | 4.200 |
| P 值 | | 0.015 | | 0.017 |

表 2 两组消化道出血患者治疗前后血清炎性因子含量比较 ($n = 35, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{ng/L}$)

| 分组 | 时间 | TNF- α | IL-2 | IL-6 |
|-----|-------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 12.20 \pm 2.35 | 3.95 \pm 0.56 | 85.65 \pm 10.24 |
| | 治疗3 d | 5.32 \pm 0.75 ^{bd} | 6.75 \pm 1.02 ^{bd} | 20.12 \pm 3.45 ^{bd} |
| 对照组 | 治疗前 | 12.14 \pm 2.25 | 4.02 \pm 0.60 | 85.12 \pm 11.21 |
| | 治疗3 d | 8.02 \pm 1.24 ^b | 4.68 \pm 0.76 ^a | 31.26 \pm 4.12 ^b |

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 对照组. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL: 白介素.

6.16岁; 出血原因: 消化性溃疡出血15例, 食管胃底静脉曲张破裂出血11例, 胃癌出血9例; 出血量100-1000 mL, 平均出血量508.36 mL \pm 58.65 mL. 两组患者性别等一般资料比较无统计学意义($P > 0.05$).

1.1.2 纳入标准与排除标准: 纳入标准: (1)均符合陆再英、钟南山等主编《内科学》^[6]上消化道出血诊断标准, 且经胃镜检查确诊; (2)年龄35-72岁. 排除标准: (1)严重肝、肾功能障碍者; (2)伴有血液系统疾病者; (3)体质过敏者.

1.2 方法 所有患者均给予卧床休息、禁食水、肠内外营养、抗感染等对症治疗. 对照组同时给予奥曲肽(江苏奥赛康药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字H20090291, 规格0.1 mg)治疗: 首剂0.1 mg静脉推注, 后0.1 mg奥曲肽加5%生理盐水250 mL静脉泵入25-50 $\mu\text{g/h}$, 持续24 h, 出血停止后继续48-72 h. 观察组给予凝血酶联合奥曲肽治疗: 奥曲肽方法同对照组. 凝血酶(三九集团昆明白马制药有限公司, 批准文号: 国药准字H53021115, 规格200单位)2000 U加生理盐水15-20 mL口服或胃管注入, 1次/(4-6) h.

1.3 观察指标 (1)炎性因子: 治疗前, 治疗3 d, 采集两组空腹静脉血4 mL取血清, 采用日立7600型全自动生化分析仪检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、IL-6含量; (2)凝血功能: 治疗前, 治疗3 d, 同上取血清, 采用法国STAGO公司STA-R Evolution全自动血凝仪检测血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血小板(blood platelet, PLT)、纤维蛋白原(plasma fibrin-

ogen, FIB)等; (3)临床疗效: 参照《内科学》^[6]拟定疗效判断标准. 显效: 治疗24 h内, 无呕血与黑便, 出血停止, 生命体征平稳; 有效: 治疗48 h内, 呕血与黑便明显减少, 72 h内出血停止, 生命体征平稳; 无效: 治疗72 h后仍有活动性出血.

统计学处理 采用SPSS21.0软件进行统计学分析, 血清炎性因子、凝血功能等计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验, 临床疗效等计数资料用 $n(\%)$ 表示, 等级资料用秩和检验, 有效率采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 止血时间与临床疗效 观察组平均止血时间明显短于对照组(16.75 h \pm 3.12 h vs 25.46 h \pm 3.45 h, $t = 11.078$, $P < 0.01$); 观察组有效率明显高于对照组(94.29% vs 77.14%, $P < 0.05$, 表1).

2.2 血清炎性因子 治疗前, 两组患者血清TNF- α 、IL-2、IL-6含量比较无统计学意义($t = 0.109$ 、0.505、0.207, $P > 0.05$); 治疗3 d, 两组患者血清TNF- α 、IL-6含量明显低于同组治疗前($t = 16.500$ 、35.878、9.489、26.680, $P < 0.01$), 血清IL-2含量明显高于同组治疗前($t = 14.253$ 、4.602, $P < 0.05$, $P < 0.01$), 观察组患者血清TNF- α 、IL-6含量明显低于对照组, 血清IL-2含量明显高于对照组($t = 11.022$ 、12.264、10.349, $P < 0.01$, 表2).

2.3 凝血功能 治疗前, 两组患者血清PT、APTT、PLT、FIB比较无统计学意义($t = 0.653$ 、0.452、0.611、0.144, $P > 0.05$); 治疗3 d, 两组患者血清PT、APTT均明显低于同组治疗前($t = 13.350$ 、18.679、6.405、13.265, $P < 0.05$,

表 3 两组上消化道出血患者治疗前后凝血功能指标比较 ($n = 35$, mean \pm SD)

| 分组 | 时间 | PT (s) | APTT (s) | PLT ($\times 10^9/L$) | FIB (g/L) |
|-----|-------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 22.24 \pm 3.25 | 61.32 \pm 7.68 | 41.45 \pm 5.36 | 243.08 \pm 35.25 |
| | 治疗3 d | 13.32 \pm 2.25 ^{bc} | 33.12 \pm 4.56 ^{bc} | 67.82 \pm 8.36 ^{bc} | 315.45 \pm 45.24 ^{bc} |
| 对照组 | 治疗前 | 21.74 \pm 3.16 | 60.51 \pm 7.32 | 42.24 \pm 5.45 | 244.25 \pm 32.68 |
| | 治疗3 d | 16.84 \pm 3.24 ^a | 40.18 \pm 5.35 ^b | 58.75 \pm 6.82 ^b | 284.72 \pm 40.15 ^a |

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组. PT: 凝血酶原时间; APTT: 部分凝血活酶时间; PLT: 血小板; FIB: 纤维蛋白原.

$P < 0.01$), PLT、FIB明显高于同组治疗前($t = 15.710$ 、 7.465 、 11.188 、 4.625 , $P < 0.05$, $P < 0.01$), 观察组血清PT、APTT明显低于对照组, PLT、FIB明显高于对照组($t = 5.249$ 、 5.942 、 4.973 、 3.006 , $P < 0.05$, 表3).

2.4 不良反应 两组均未发生肝肾功能损害等严重并发症. 观察组出现1例轻度恶心, 无需停药治疗自行缓解.

3 讨论

上消化道出血多指食管、胃、十二指肠等病变所致出血, 治疗关键在于有效抑制胃酸分泌、控制门脉高压^[7,8]. 奥曲肽为一种人工合成的八肽环状化合物, 可通过多种生物学效应发挥治疗作用. (1)能有效抑制胃酸、胃蛋白酶的分泌, 保护黏膜屏障功能; (2)能选择性地作用于血管平滑肌, 减少内脏血流, 降低门静脉高压; (3)可抑制胰腺内外分泌, 降低酶活性, 保护胰腺细胞^[9]; (4)保留了天然生长抑素的生物活性, 能抑制体内多种内分泌素, 且抑制效果为天然抑素的1.3-4.5倍, 副作用更少^[9,10]. 单独应用奥曲肽可有效控制门脉高压, 但局部止血效果欠佳.

凝血酶是从猪血或牛血中提取的凝血酶制剂, 是一种丝氨酸蛋白酶, 作为血液凝血级联反应主要效应蛋白酶, 具有促凝与抗凝特性. 可促进血小板聚集, 直接催化纤维蛋白原转变为纤维蛋白, 不需要凝血过程前阶段更多凝血因子的参与, 能迅速形成稳定的凝血块^[11,12]. 联合应用奥曲肽, 可先行抑制胃酸分泌, 有助于血小板聚集, 保护创面血凝块, 促进出血病灶的愈合^[13,14]. 林昱等^[15]通过对50例肝硬化合并上消化道出血患者的随机对照研究报告, 奥曲肽联合凝血酶治疗组有效率92%明显高于奥曲肽治疗的对照组68%, 本文研究结果与其基本一致.

上消化道出血发病机制尚未完全阐明, 可能与炎症反应、免疫调节等因素有关. 而且消化道出血患者机体也会产生强烈应激反应, 影响免疫调节功能^[16,17]. TNF- α 、IL-2、IL-6是反应炎症状态的有效指标, 相关研究表明, 上消化出血患者血清TNF- α 、IL-6含量明显升高, IL-2明显降低, 且与疾病严重程度呈正相关

性^[18,19]. 生长抑素可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 也能影响血管收缩因子的应激反应^[20]. 李倩倩^[21]报道生长抑素可缓解上消化道出血患者炎症症状. 本文研究中, 观察组血清TNF- α 、IL-6含量明显低于对照组, 血清IL-2含量明显低于对照组, 可能与凝血酶联合生长抑素可快速止血、缓解患者应激反应有关.

上消化道出血患者多伴有凝血功能障碍, 可能与组织损伤、酸中毒、炎症反应等因素有关^[22,23]. PT、APTT、FIB、D-D均是反应凝血功能的有效指标. 生长抑素可促进血小板聚集, 凝血酶在钙离子诱导下能刺激凝血因子活化, 激活纤维蛋白原, 增强血液凝固能力^[24]. 凝血酶联合应用生长抑素可保证病灶区域pH>6, 为发挥凝血酶疗效提供保障^[25]. 本文研究中, 观察组患者血清PT、APTT明显低于对照组, PLT、FIB明显高于对照组, 与临床疗效、炎症因子有良好的匹配性.

本文研究结果表明, 凝血酶联合生长抑素有助于缩短上消化道出血患者止血时间, 提高治疗效果, 可能与缓解患者炎症反应、改善凝血功能等因素有关. 本文研究的局限性在于缺乏对联合治疗可能作用机制的深入分析, 且缺乏对临床疗效与炎症因子、凝血功能相关性分析, 这均有待于后续研究中去不断完善.

文章亮点

实验背景

上消化道出血是临床常见消化道急症, 治疗的关键在于快速止血, 缓解患者临床症状. 奥曲肽可选择性的收缩血管, 控制门脉高压, 但单独治疗局部止血效果较差. 凝血酶可促进血液纤维蛋白原迅速转化为纤维蛋白, 加速血液凝固. 两者联合应用效果值得肯定, 但具体作用机制尚未完全阐明.

实验动机

本文旨在从血清炎症因子、凝血功能等指标入手, 探讨凝血酶联合生长抑素治疗上消化道出血患者可能作用机制.

实验目标

分析凝血酶联合生长抑素对上消化道出血患者血清炎性因子、凝血功能、临床疗效、不良反应的影响, 为凝血酶联合生长抑素治疗上消化道出血提供参考。

实验方法

70例上消化道出血患者随机分为观察组和对照组各35例, 在常规对症治疗的基础上, 对照组给予奥曲肽治疗, 观察组给予凝血酶联合奥曲肽治疗, 比较两组血清炎性因子、凝血功能、临床疗效等指标。

实验结果

观察组平均止血时间明显短于对照组($P<0.01$); 有效率明显高于对照组 (94.29% vs 77.14%, $P<0.05$); 治疗3 d, 观察组患者血清肿瘤坏死因子- α 、白介素-6(interleukin-6, IL-6)含量明显低于对照组, 血清IL-2含量明显高于对照组($P<0.01$), 血清凝血酶原时间、部分凝血活酶时间明显低于对照组血小板、纤维蛋白原明显高于对照组($P<0.05$)。

实验结论

凝血酶联合生长抑素治疗消化道出血患者, 能够缩短止血时间, 抑制患者炎症症状, 改善凝血功能, 进而提高治疗效果。

展望前景

本文研究的局限性主要有两点: (1)是样本数量相对较少; (2)是缺乏对凝血酶联合生长抑素联合治疗可能作用机制的分析。今后需要挑选更多的样本对象, 着重于从更多的生化指标方面分析凝血酶联合生长抑素治疗上消化道出血的可能作用机制, 为临床治疗上消化道出血提供参考。

4 参考文献

- 1 Lu M, Sun G, Zhang XL, Zhang XM, Liu QS, Huang QY, Lau JW, Yang YS. Risk Factors Associated with Mortality and Increased Drug Costs in Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 907-912 [PMID: 26902026]
- 2 Chan EW, Lau WC, Leung WK, Mok MT, He Y, Tong TS, Wong IC. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2015; 149: 586-595. e3 [PMID: 25960019 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.002]
- 3 杨美荣, 邓莉莉, 刘斌, 张国顺, 杨立新, 方正亚, 孟冬梅. 生长抑素联合丹参治疗肝硬化并发上消化道出血与门静脉血栓形成的临床研究. *中国现代医学杂志* 2017; 27: 63-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.13.012]
- 4 黄小娟. 奥曲肽联合凝血酶治疗肝硬化合并上消化道出血疗效观察. *中国现代药物应用* 2014; 8: 100-101
- 5 Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, Jang BK, Kim HS, Hahn T, Kim BI, Heo J, An H, Tak WY,

- Baik SK, Han KH, Hwang JS, Park SH, Cho M, Um SH. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014; 60: 954-963 [PMID: 24415445 DOI: 10.1002/hep.27006]
- 6 陆再英, 钟南山. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 387-395
- 7 Neophytou H, Mathieu A, Monseu M, Roblet D, Boissonot O, Andrieux V, Furudoi A, Donatini G. Upper gastrointestinal haemorrhage due to a small extra-papillary duodenal neuroendocrine tumour expressing somatostatin. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76: 697-701 [PMID: 26593862 DOI: 10.1016/j.ando.2015.06.002]
- 8 吴伟民, 聂军, 张莉, 吴旭, 吴晓. 内镜止血联合不同剂量质子泵抑制剂治疗老年急性非静脉曲张性上消化道出血的比较. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2953-2956 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2953]
- 9 Miyagi S, Fujio A, Tokodai K, Hara Y, Nakanishi C, Goto H, Kamei T, Kawagishi N, Ohuchi N, Satomi S. Successful Case of Somatostatin Analog Stopping Gastrointestinal Bleeding, One of the Most Frequent Complications After Simultaneous Pancreas-kidney Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc* 2016; 48: 985-987 [PMID: 27234785 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.10.072]
- 10 张永飞. 生长抑素联合云南白药治疗急性下消化道出血的临床观察及对血流变的影响. *中华中医药学刊* 2014; 32: 1227-1229 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2014.05.090]
- 11 Yang F, Xiang ML, Liu YM. Thrombin in combination with intensive nursing in treating upper gastrointestinal bleeding in children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016; 30: 491-495 [PMID: 27358137]
- 12 陈新贵, 许勋良, 段礼兴, 王小庆. 生长抑素及凝血酶在上消化道溃疡出血治疗中的应用及安全性分析. *中国普通外科杂志* 2016; 25: 307-310 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.027]
- 13 聂军, 吴伟民. 生长抑素与泮托拉唑联合凝血酶治疗急性上消化道出血的疗效分析. *中国药房* 2016; 27: 4656-4658 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.17]
- 14 Farinella E, Ronca P, La Mura F, Bravetti M, Spizzirri A, Napolitano V, Cirocchi R, Giustozzi G, Sciannameo F. Upper gastrointestinal massive bleeding successfully treated intra-operatively with a collagen and thrombin-based high-viscosity gel for haemostasis. Case report. *G Chir* 2010; 31: 186-190 [PMID: 20444339]
- 15 林昱, 陈泽庭. 奥曲肽联合凝血酶治疗肝硬化合并上消化道出血的疗效观察. *河北医学* 2017; 23: 809-812 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.05.031]
- 16 马刚, 郭娟. 生长抑素联合乌司他丁治疗消化道出血的临床疗效及其对炎症因子的影响. *临床和实验医学杂志* 2016; 15: 1081-1083 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.11.018]
- 17 Bhat M, Lu Y, Marcil V, Amre D, Martel M, Seidman E, Barkun A. Tumour necrosis factor- α polymorphism increases risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding among patients taking proton pump inhibitors. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 488 [PMID: 25314354]
- 18 严明科, 鲍磊, 王迎新, 夏晓华, 王庆华. 白眉蛇毒血凝酶联合泮托拉唑在上消化道出血患者中的作用机制研究. *海南医学院学报* 2017; 23: 345-348, 352 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20161122.002]
- 19 Lanás Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, Ponce J, Perez-Aísa Á, Castro M, Muñoz M, Sostres C, García-Rodríguez LA. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 906-912.e2 [PMID: 25460554 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.007]
- 20 吕昊泽, 吕宁宁, 刘仲祥. 生长抑素联合乌司他丁应用于重症急性胰腺炎患者治疗对其血清炎性因子的影响. *中国实验诊断学* 2016; 20: 1315-1317

- 21 李倩倩. 生长抑素联合乌司他丁治疗上消化道出血患者的临床疗效及对IL-2、IL-6及TNF- α 水平的影响. 中国生化药物杂志 2017; 37: 273-274, 277 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2017.09.012]
- 22 黄晓宇, 董亮, 鲁斌. 异体输血对消化道出血患者凝血功能及部分免疫功能的影响. 临床消化病杂志 2016; 28: 88-91 [DOI: 10.3871/lcxh.j.issn.1005-541X.2016.02.07]
- 23 Kondo T, Maruyama H, Kiyono S, Sekimoto T, Shimada T, Takahashi M, Okugawa H, Yokosuka O, Kawahira H, Yamaguchi T. Eradication of esophageal varices by sclerotherapy combined with argon plasma coagulation: Effect of portal hemodynamics and longitudinal clinical course. *Dig Endosc* 2016; 28: 152-161 [PMID: 26505617 DOI: 10.1111/den.12562]
- 24 芮菊萍. 生长抑素、奥美拉唑与凝血酶联合治疗上消化道溃疡性出血的临床观察. 中国药物警戒 2016; 13: 660-662, 669 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2016.11.005]
- 25 Cai Z, Yang W, He Y, Chen Q, Wang S, Luo X, Wang X. Cefoperazone/Sulbactam-Induced Abdominal Wall Hematoma and Upper Gastrointestinal Bleeding: A Case Report and Review of the Literature. *Drug Saf Case Rep* 2016; 3: 2 [PMID: 27747682 DOI: 10.1007/s40800-016-0025-9]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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t_{1/2}或 \bar{T} , V_{max}不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CT*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

子午流注穴位按摩改善妊娠期妇女功能性便秘的临床应用

董艳群

董艳群, 金华市婺城区人民医院 浙江省金华市 321025

董艳群, 主管护师, 主要从事妇产科临床护理工作。

作者贡献分布: 本文由董艳群独立完成。

通讯作者: 董艳群, 主管护师, 321025, 浙江省金华市婺城区白龙桥通江路38号, 金华市婺城区人民医院. dongyanqunyu@126.com

收稿日期: 2017-12-18

修回日期: 2017-12-29

接受日期: 2018-01-15

在线出版日期: 2018-02-18

Meridian acupoint massage improves functional constipation in women during pregnancy

Yan-Qun Dong

Yan-Qun Dong, Wucheng People's Hospital of Jinhua City, Jinhua 321025, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yan-Qun Dong, Nurse-in-Charge, Wucheng People's Hospital of Jinhua City, 38 Tongjiang Road, Bailong Bridge, Wucheng District, Jinhua 321025, Zhejiang Province, China. dongyanqunyu@126.com

Received: 2017-12-18

Revised: 2017-12-29

Accepted: 2018-01-15

Published online: 2018-02-18

Abstract

AIM

To observe whether meridian acupoint massage improves functional constipation in women during pregnancy.

METHODS

Ninety-six pregnant women with functional constipation hospitalized from February 2016 to June 2016 at Wucheng People's Hospital of Jinhua City were

randomly divided into either a control group or an observation group, with 48 cases in each group. Both groups were given routine care, such as psychological nursing, health education, medication nursing, and diet and drinking water nursing care. The observation group was additionally given meridian acupoint massage. Clinical efficacy and constipation symptom scores were compared between the two groups.

RESULTS

The clinical effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (95.83% vs 75.0%, $P < 0.05$). Before intervention, there was no significant difference in the scores of difficulty in defecation, fecal character, time of defecation, tenesmus, frequency of defecation, and abdominal distention ($P < 0.05$). After intervention, the symptom scores were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Meridian acupoint massage can effectively improve functional constipation in women during pregnancy.

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

Key Words: Meridian flow; Acupoint massage; Pregnancy; Functional constipation; Symptom score

Dong YQ. Meridian acupoint massage improves functional constipation in women during pregnancy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(5): 349-352 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/349.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i5.349>

摘要

目的

观察子午流注穴位按摩改善妊娠期妇女功能性便秘

的临床应用。

方法

选取2016-02/2017-06在金华市婺城区人民医院住院的96例妊娠期功能性便秘患者,按照住院顺序编号,采用随机数字表随机分为对照组和观察组各48例。对照组给予常规护理,如心理护理、健康宣教、用药护理、饮食饮水护理,如要求大量摄入粗纤维素和大量饮水,适量运动或按摩腹部护理,要求规律排便等;观察组在对照组基础上给予子午流注穴位按摩护理干预。干预1 wk,观察2组患者临床疗效和便秘症状积分。

结果

子午流注穴位按摩后观察组临床有效率明显高于对照组(95.83% vs 75.0%),差异比较有统计学意义($P<0.05$)。干预前2组排便困难、粪便性状、排便时间、下坠不尽感、排便频率、腹胀等评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后观察组各症状评分均明显低于对照组($P<0.05$)。

结论

子午流注穴位按摩能有效改善妊娠妇女功能性便秘的排便情况,值得临床推广应用。

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

关键词: 子午流注; 穴位按摩; 妊娠; 功能性便秘; 症状积分

核心提要: 随着饮食结构的改变,便秘的发病率逐渐上升,单纯性便秘可通过药物治疗后缓解,可是对于合并妊娠时,药物治疗可能会影响胎儿生长发育。因此寻求一种有效的治疗方法对妊娠妇女功能性便秘具有重要。

董艳群. 子午流注穴位按摩改善妊娠期妇女功能性便秘的临床应用. 世界华人消化杂志 2018; 26(5): 349-352 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i5/349.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i5.349>

0 引言

功能性便秘是临床常见症状之一,长期便秘可诱发多种疾病,如心脑血管疾病和肠道相关疾病,尤其是肠癌患病率的增加^[1,2]。便秘发病原因主要与饮食结构的改变和社会节奏加快出现的精神-心理紧张等因素有关。流行病学调查表明,功能性便秘的发病率女性高于男性^[3],尤其是妊娠期妇女便秘的发病率明显升高。目前,药物治疗是首选治疗手段,但是药物可能会影响胎儿的发育和生长,严重者可能致胎儿畸形^[4]。因此,如何缓解妊娠妇女功能性便秘是临床医护人员所关注的重

要问题,积极寻求一种有效的治疗方法也是妊娠妇女所期待的重要问题。穴位按摩具有方便、实时、灵活等特点,能疏通经络,调节脏腑气血之功能。子午流注是古代医学中的一种时间治疗学,主要根据十二经脉的气血盛衰指导治疗^[5]。因此,本研究在子午流注理论的指导下对妊娠妇女功能性便秘进行穴位按摩,疗效满意。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-02/2017-06在浙江省金华市婺城区人民医院住院的96例妊娠期功能性便秘患者,按照住院顺序编号,采用随机数字表随机分为对照组和观察组各48例。对照组年龄28-40岁,平均年龄34.2岁±4.2岁;便秘时间0.3-2.4年,平均便秘时间1.2年±0.5年;其中初产妇18例,经产妇30例。观察组年龄29-42岁,平均年龄35.2岁±4.1岁;便秘时间0.3-2.5年,平均便秘时间1.3年±0.4年;其中初产妇15例,经产妇33例。2组患者年龄、便秘时间及经产次数等资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)功能性便秘诊断符合罗马IV标准^[6]; (2)均为妊娠妇女; (3)均知情同意; (4)对本研究依从性良好者。排除标准: (1)有肠道器质性病变者; (2)近期服用促排便药物者; (3)非妊娠妇女者; (4)伴有其他系统疾病引起便秘者; (5)同时参与其他研究者。

1.2.2 分组与护理: 对照组给予常规护理,如心理护理、健康宣教、用药护理、饮食饮水护理,如要求大量摄入粗纤维素和大量饮水,适量运动或按摩腹部护理,要求规律排便等。观察组在对照组基础上给予子午流注穴位按摩护理。具体如下: (1)选穴: 参照文献《腧穴名称与定位》^[7],分别取大横穴、天枢穴、关元穴和中脘穴。大横穴是足太阴脾经与阴维脉交会穴,位于腹部,距脐中4寸;天枢穴是手阳明大肠经之募穴,位于腹部,平脐,前正中线旁开2寸;关元穴是手太阳小肠经之募穴,位于前正中线脐下3寸;中脘穴是任脉穴,与手太阳、手少阳、足阳明交会,位于前正中线脐上4寸; (2)操作: 卯时(5:00-7:00)手阳明大肠经气血最旺盛,要求患者采取仰卧位,双腿屈曲,暴露腹部,全身放松,责任护士根据选穴原则定穴位,然后顺时针方向(即顺着肠道粪便排出方向升结肠-横结肠-降结肠-乙状结肠-直肠)按摩穴位,用食指腹面按摩,每个穴位按摩5 min,20 min/次,1次/d,连续治疗1 wk。

1.3 观察指标 观察2组患者临床疗效和便秘症状积分。(1)临床疗效参照《中药新药临床指导原则》^[8],痊愈:大便恢复正常;显效:大便正常或恢复至病前水平,间隔

表 1 2组患者临床疗效比较 ($n = 48$)

| 分组 | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 n (%) |
|------------|----|----|----|----|-------------------------|
| 对照组 | 16 | 12 | 8 | 12 | 36 (75.0) |
| 观察组 | 24 | 12 | 10 | 2 | 46 (95.83) ^a |
| χ^2 值 | | | | | 8.362 |
| P 值 | | | | | <0.05 |

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 2 2组患者干预前后便秘情况评分比较 ($n = 48$, mean \pm SD, 分)

| 分组 | 时间 | 排便困难程度 | 粪便性状 | 排便时间 | 下坠不尽胀感 | 排便频率 | 腹胀 |
|-------|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照组 | 干预前 | 3.5 \pm 0.7 | 2.6 \pm 0.3 | 2.9 \pm 0.6 | 2.6 \pm 0.3 | 2.3 \pm 0.3 | 1.8 \pm 0.4 |
| | 干预后 | 2.1 \pm 0.4 ^a | 1.8 \pm 0.4 ^a | 1.8 \pm 0.4 ^a | 1.7 \pm 0.4 ^a | 1.6 \pm 0.4 ^a | 1.3 \pm 0.3 ^a |
| 观察组 | 干预前 | 3.6 \pm 0.6 | 2.7 \pm 0.4 | 2.8 \pm 0.5 | 2.6 \pm 0.4 | 2.4 \pm 0.4 | 1.9 \pm 0.4 |
| | 干预后 | 1.3 \pm 0.5 ^{ac} | 1.0 \pm 0.3 ^{ac} | 1.1 \pm 0.4 ^{ac} | 0.8 \pm 0.3 ^{ac} | 0.6 \pm 0.2 ^{ac} | 0.7 \pm 0.2 ^{ac} |
| t 值 | | 2.344 | 1.876 | 2.453 | 1.232 | 1.982 | 1.342 |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

^a $P < 0.05$ vs 干预前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组干预后.

时间及便质接近正常,大便稍干而排便间隔时间<48 h,便秘症状积分减少>2/3;有效:排便间隔时间缩短1 d,或便质干结改善,便秘症状积分减少>1/3但<2/3;无效:便秘或其他症状无改善或便秘症状积分值减少<1/3;(2)便秘症状积分量表参照文献[9],该表从排便困难程度、粪便性状、排便时间、下坠不尽胀感、排便频率、腹胀6方面进行评估,由轻到重分别计0、1、2、3分,各症状得分累及相加然后求平均值即为各症状评分,得分越高症状越重.

统计学处理 采用SPSS22.0软件分析,计数资料采用百分数表示,采用 χ^2 检验.计量资料采用 t 检验,以mean \pm SD表示,符合正态分布且方差齐性的数据,采用AVONA进行比较. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 子午流注穴位按摩后观察组临床有效率明显高于对照组(95.83% vs 75.0%, $P < 0.05$,表1).

2.2 2组患者便秘情况评分比较 干预前2组排便困难、粪便性状、排便时间、下坠不尽胀感、排便频率、腹胀等评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$).干预后观察组各症状评分均明显低于对照组($P < 0.05$,表2).

3 讨论

现代医学表明,妊娠期妇女发生功能性便秘的原因主要有:(1)由于妊娠期黄体分泌大量孕激素,可减弱肠

道平滑肌张力,增加肠道水分被吸收时间,从而延缓粪便排出时间,导致便秘发生^[10];(2)随着妊娠周期的增加,增大的子宫可压迫腹腔和盆腔内的肠管^[11],导致便秘;(3)妊娠妇女的运动量减少或饮食结构、生活规律的改变也可导致便秘发生^[12];(4)妊娠妇女担心胎儿是否正常发育,是否胎位正常,如何做好胎教等很多问题会增加患者的负面心理情绪,从而引发便秘.中医认为,妊娠期妇女脏腑经络之气血下注于胞宫以养胎元,宫腔压力逐渐增加,压迫盆腹腔,使得肠道气血之力减弱,无力推动粪便排出体外,故发生便秘.

子午流注是一种古代医学理论方法^[13],子午代表时间,流注代表气血运行和输注,该方法主要是通过将时辰、脏腑经络和气血运行有机结合起来治疗临床疾病^[14].便秘发生病变脏器主要在大肠,与肺、脾等脏器关系密切.根据子午流注理论,手阳明大肠经气血在卯时(5:00-7:00)最为旺盛,在此时段气血由肺经流注大肠经,卯时大肠经气血旺盛,推动之力增强,故能促进粪便排出体外^[15].

本研究基于子午流注理论进行穴位按摩护理,分别选大横穴、天枢穴、关元穴和中脘穴.大横穴是足太阴脾经与阴维脉交会穴,具有促进脾运化功能;天枢穴是手阳明大肠经之募穴,是阳明脉气所发,主疏调肠腑、理气行滞,是腹部要穴;关元穴是手太阳小肠经之募穴,小肠之气结聚此穴并经此穴输转至皮部.他为先天之气海,是养生吐纳吸气凝神的地方.古人称为人身元阴元阳交关之处;老子称之为“玄之又玄,众妙之

门”；中脘穴是任脉穴，与手太阳、手少阳、足阳明交会，可直接调控胃腑气血的阴阳虚实。天枢配大横穴可调理脾胃，行滞通腑。中脘与关元相配增强益气健脾之效。本研究结果表明，观察组临床有效率明显高于对照组75.0%($P<0.05$)；且观察组排便困难程度、粪便性状、排便时间、下坠不尽胀感、排便频率、腹胀等也明显降低($P<0.05$)。

总之，子午流注穴位按摩能有效改善妊娠期妇女功能性便秘的排便情况，值得临床推广应用。

文章亮点

实验背景

随着饮食结构的改变和工作生活压力的增加，便秘的发病率逐渐上升。对于妊娠妇女发生便秘药物治疗可能会影响胎儿生长发育。因此寻求一种有效的治疗方法对妊娠妇女功能性便秘具有重要。

实验动机

如何缓解妊娠妇女功能性便秘是临床医护人员所关注的重要问题，积极寻求一种有效的治疗方法是妊娠妇女所期待的重要问题。

实验目标

观察子午流注穴位按摩是否可以改善妊娠期妇女功能性便秘的临床疗效。

实验方法

采用随机对照原则，随机分为对照组和观察组各48例。对照组给予常规护理，如心理护理、健康宣教、用药护理、饮食饮水护理，如要求大量摄入粗纤维素和大量饮水，适量运动或按摩腹部护理，要求规律排便等；观察组在对照组基础上给予子午流注穴位按摩护理干预。

实验结果

子午流注穴位按摩后观察组临床有效率明显高于对照组。干预前2组排便困难、粪便性状、排便时间、下坠不尽胀感、排便频率、腹胀等评分比较，差异无统计学意义；干预后观察组各症状评分均明显低于对照组。

实验结论

子午流注是古代医学中的一种时间治疗学，子午流注穴位按摩能有效改善妊娠妇女功能性便秘的排便情况，临床疗效满意。

展望前景

通过子午流注穴位按摩能有效改善妊娠妇女功能性便秘的排便情况，能丰富护理学内容，对促进妊娠妇女改善便秘具有重要意义。

4 参考文献

- 1 刘兴安, 宋效清. 功能性便秘. 中国实用乡村医生杂志 2016; 23: 31-33
- 2 翁剑锋, 邱啸臣, 李元新. 功能性便秘的治疗进展. 中国临床研究 2016; 29: 409-412
- 3 王宝西, 王茂贵, 陈军, 胡娟娟. 功能性便秘流行病学调查及临床分析. 中华实用儿科临床杂志 2003; 18: 253-254
- 4 施雯君, 马伟, 方向明, 刘清, 朱学菁. 妊娠期妇女功能性便秘调查分析. 实用医院临床杂志 2017; 14: 52-55
- 5 张树剑. 子午流注针法理论思想探析-兼论金元针灸理论之固化. 针刺研究 2015; 40: 161-163
- 6 陆再英, 钟南山, 谢毅. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 65-66
- 7 GB/T 12346-2006. 中华人民共和国国家标准经穴部位. 北京: 中国标准出版社, 2006
- 8 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第1辑). 1993: 132
- 9 中华医学会外科学分会肛肠外科学组. 便秘症状及疗效评估. 中华胃肠外科杂志 2005; 8: 355-356
- 10 Li Z, Pergolizzi JV, Huttner RP, Zampogna G, Breve F, Raffa RB. Management of opioid-induced constipation in pregnancy: a concise review with emphasis on the PAMORAs. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40: 615-619 [PMID: 26573866 DOI: 10.1111/jcpt.12331]
- 11 Gharehbaghi K, Gharehbaghi DR, Wierrani F, Sliutz G. Treatment of Chronic Functional Constipation during Pregnancy and Lactation. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2016; 220: 9-15 [PMID: 26866689 DOI: 10.1055/s-0035-1554626]
- 12 Body C, Christie JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 267-283 [PMID: 27261898]
- 13 华诚峰, 潘佩婵, 刘晓文. 运用子午流注择时穴位贴敷法治疗气滞型功能性便秘的疗效观察. 中医临床研究 2016; 8: 64-65
- 14 陈婧. 基于子午流注理论观察中药润肠膏穴位贴敷改善慢性阻塞性肺疾病患者便秘的疗效评价. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2230-2234 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i24.2230]
- 15 李五妹, 叶万丽, 曹鲁梅. 子午流注开穴贴敷治疗胸腰椎骨折术后便秘的疗效及护理. 中西医结合护理(中英文) 2016; 2: 63-65

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉





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

