

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2018 年 3 月 28 日      第 26 卷      第 9 期      (Volume 26 Number 9)**



**9/2018**

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.



### 基础研究

- 543 大黄素对急性肝衰竭大鼠NF- $\kappa$ B信号通路的调控作用的影响

王凤玲

- 550 腹腔感染患者腹腔引流液中病原菌分布及其耐药性情况观察

魏寒松

### 文献综述

- 557 肝癌分子病理流行病学

高春

### 临床实践

- 564 实时剪切波弹性成像评估拉米夫定对慢性乙型肝炎肝纤维化疗效的应用价值

矫敏, 董惠惠

- 569 药物治疗联合系统护理对轮状病毒肠炎患儿的疗效及相关生化因子的影响

江丹红

- 575 中药红藤汤联合抗菌素治疗阑尾周围脓肿疗效分析及免疫机制探讨

朱林波, 李鹏飞, 张鹏斌

- 581 乳果糖联合普芦卡必利治疗老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘的价值

陈敦平, 董勤勇

## 消 息

- 549 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
563 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
574 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
580 《世界华人消化杂志》正文要求  
586 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王长森, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院普外科. 从事临床及科研工作29年, 现任辽宁省中西医结合学会常务理事、中国中西医结合学会普外科分会委员、辽宁省中西医结合普外科学会副主任委员, 辽宁省医学会肠内肠外营养分会常务委员. 主持国家自然科学基金(面上项目)3项. 发表SCI文章及国家级文章20余篇. 获中西医结合学会一等奖等多项奖励.

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-03-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

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](mailto: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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical 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 9 March 28, 2018

## BASIC RESEARCH

- 543 Regulatory effect of emodin on NF- $\kappa$ B signaling pathway in rats with acute liver failure

*Wang FL*

- 550 Pathogenic bacteria in abdominal cavity drainage of patients with intraabdominal infection and their drug resistance

*Wei HS*

## REVIEW

- 557 Molecular pathological epidemiology of hepatocellular carcinoma

*Gao C*

## CLINICAL PRACTICE

- 564 Evaluation of efficacy of lamivudine for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B by real-time shear wave elastography

*Jiao M, Dong HH*

- 569 Drug therapy combined with systematic nursing for children with rotavirus enteritis: Therapeutic effect and impact on serum cytokines

*Jiang DH*

- 575 Hongteng decoction combined with antibiotic therapy for treatment of periappendiceal abscess: Therapeutic effect and possible immune mechanism

*Zhu LB, Li PF, Zhang PB*

- 581 Value of lactulose combined with prucalopride in treatment of refractory constipation in elderly patients with subarachnoid hemorrhage

*Chen DP, Dong QY*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 9 March 28, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chang-Miao Wang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** March 28, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

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

#### PUBLISHER

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

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892  
Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 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.



# 大黄素对急性肝衰竭大鼠NF- $\kappa$ B信号通路的调控作用的影响

王凤玲

王凤玲, 台州市立医院感染科 浙江省台州市 318000

王凤玲, 主治医师, 主要从事CB1在急性肝衰竭大鼠肝组织中的变化及大黄素对其影响初探.

基金项目: 台州市科技计划基金资助项目, No. 170IKY43.

作者贡献分布: 本文由王凤玲独立完成.

通讯作者: 王凤玲, 主治医师, 318000, 浙江省台州市椒江区中山东路381号, 台州市立医院感染科. wangfengling\_2005@163.com

收稿日期: 2017-01-28

修回日期: 2017-03-01

接受日期: 2018-03-10

在线出版日期: 2018-03-28

## Regulatory effect of emodin on NF- $\kappa$ B signaling pathway in rats with acute liver failure

Feng-Ling Wang

Feng-Ling Wang, Department of Infectious Diseases, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Feng-Ling Wang, Attending Physician, Department of Infectious Diseases, Taizhou Municipal Hospital, 381 Zhongshan East Road, Jiaojiang District, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. wangfengling\_2005@163.com

Received: 2017-01-28

Revised: 2017-03-01

Accepted: 2018-03-10

Published online: 2018-03-28

## Abstract

### AIM

To assess the regulatory effect of emodin on the nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway in rats with acute liver failure (ALF).

## METHODS

Rats were injected intraperitoneally with D-galactosamine and lipopolysaccharide to induce ALF, and the treatment group and the positive control group were given rhubarb and biphenyl dimethyl ester, respectively, before modeling. The normal group was injected intraperitoneally with equal volume of normal saline. After 3 d of modeling for 16 h, the rats were sacrificed. Serum levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), nitrogen monoxide (NO), and interleukin (IL)-1 $\beta$  were detected, and the activities of Caspase 3 and Caspase 8 in liver tissues were measured. The pathological morphology of the liver was detected by HE staining. Western blot was used to detect the protein expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS), cyclooxygenase-2 (COX-2), Bcl-associated x protein (Bax), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), proliferation cell nucleus antigen (PCNA), NF- $\kappa$ B p65, and I $\kappa$ B $\alpha$ .

## RESULTS

Compared with the normal group, serum levels of ALT and AST in the model group increased significantly ( $P < 0.01$ ), and emodin treatment could effectively reduce the contents of ALT and AST ( $P < 0.01$ ). In the ALF model group, serum ALT, AST, NO, and IL-1 $\beta$  levels and the activities of Caspase 3 and Caspase 8 in liver tissues increased significantly, the protein expression of iNOS, COX-2 and Bax increased, the expression of Bcl-2 and PCNA decreased, and the phosphorylation of NF- $\kappa$ B p65 and I $\kappa$ B $\alpha$  was significant; emodin treatment could reverse these changes.

## CONCLUSION

Emodin can reduce the contents of liver function enzymes and inflammatory factors in serum and regulate the expression of apoptosis related proteins

in ALF rats *via* the NF- $\kappa$ B signaling pathway, thereby improving the symptoms of ALF rats.

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

Key Words: Emodin; Acute liver failure; Inflammation; Apoptosis; NF- $\kappa$ B signaling pathway

Wang FL. Regulatory effect of emodin on NF- $\kappa$ B signaling pathway in rats with acute liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(9): 543-549 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/543.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i9.543>

## 摘要

### 目的

研究急性肝衰竭大鼠采用大黄素治疗后对核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路的调控作用。

### 方法

以D-氨基半乳糖/脂多糖腹腔注射造模, 治疗组和阳性对照组于造模前分别给予大黄素、联苯双酯, 正常组以等量生理盐水腹腔注射, 连续3 d造模16 h后, 尾静脉取血处死。检测各组大鼠血清谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate transaminase, AST)、NO、白介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 含量及肝组织中Caspase 3、Caspase 8活性; HE染色检测肝脏病理学形态; Western blot检测iNOS、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、Bcl-2相关x蛋白 (Bcl- associated x protein, Bax)、B淋巴细胞瘤-2基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、增殖细胞核抗原 (proliferation cell nucleus antigen, PCNA)、NF- $\kappa$ B p65及I $\kappa$ B $\alpha$ 蛋白的表达。

### 结果

正常组较模型组血清中ALT、AST含量明显升高 ( $P < 0.01$ ); 大黄素治疗组可有效抑制ALT、AST含量的升高 ( $P < 0.01$ )。急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF)模型组血清中ALT、AST、NO、IL-1 $\beta$ 含量及肝组织中Caspase 3、Caspase 8活性显著上升; iNOS、COX-2、Bax表达量升高, Bcl-2、PCNA表达量下降; NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B $\alpha$ 磷酸化显著, 大黄素治疗组可抑制此变化。

### 结论

大黄素通过NF- $\kappa$ B信号通路, 可降低ALF大鼠血清中肝功能酶和炎症因子含量, 调节细胞凋亡相关蛋白表达, 从而改善ALF大鼠症状。

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

关键词: 大黄素; 急性肝衰竭; 炎症; 凋亡; NF- $\kappa$ B信号通路

**核心提要:** 大黄素是一种从中药大黄素中提取出的蒽醌衍生物, 具有抗炎、抗肿瘤等广泛的生物活性, 且大黄素给药剂量达到3.0 mg/100 g体质量时不会对动物产生毒性。本研究评估了大黄素对急性肝功能衰竭大鼠炎症因子含量及肝功能酶可有效调节细胞凋亡。

王凤玲. 大黄素对急性肝衰竭大鼠NF- $\kappa$ B信号通路的调控作用的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(9): 543-549 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/543.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i9.543>

## 0 引言

急性肝功能衰竭 (acute liver failure, ALF) 是由于多种因素引起的大量肝细胞坏死, 炎症细胞浸润而导致的细胞器官严重衰竭的临床综合征, 严重危害人体健康。其临床死亡率高达50%以上。不同因素诱发的ALF最终都会导致炎症细胞的活化, 进而加重肝细胞的坏死, 导致肝脏合成、代谢、转运和排泄发生严重障碍, 进而出现各种临床症状<sup>[1,2]</sup>。肝衰竭在中医上属于黄疸, 其基本病理为“毒”“瘀”“痰”互结, 治疗关键在于解毒, 化瘀。而大黄 (*Rheum palmatum* L.) 来源于蓼科植物掌叶大黄的根或茎。传统医学认为大黄性味苦寒, 具有清热泻火, 凉血解毒, 活血祛瘀之功效。现代药理学研究表明大黄具有减轻肝损伤作用, 临床上也广泛应用于肝炎治疗。在术后ALF大鼠治疗中, 大黄素可通过降低caspase 3、Fas、FasL表达, 来抑制肝细胞凋亡, 通过提高增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达, 促进肝细胞再生, 减轻肝损伤。核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 可被脂多糖、细菌、病毒等激活, 由细胞质转入细胞核, 调控相关基因表达<sup>[3,4]</sup>。ALF引起的肝细胞凋亡和炎症与NF- $\kappa$ B信号通路密切相关, 通过此通路可调节iNOS、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 等炎症因子及Bcl-2相关x蛋白 (Bcl- associated x protein, Bax)、B淋巴细胞瘤-2基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、PCNA等凋亡蛋白的表达。本实验分析大黄对ALF炎症因子表达量、ALF凋亡蛋白表达及对ALF、NF- $\kappa$ B信号通路相关蛋白表达的影响进行了研究, 现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 (1) 动物: ICR大鼠购自上海斯莱克实验动物有限公司, 清洁级, 合格证号 (2012-0002), 20 g  $\pm$  2 g, 室内温度控制在23  $^{\circ}$ C  $\pm$  2  $^{\circ}$ C, 大鼠自由饮食和饮水; (2) 药物: 大黄素购自国大药房。联苯双酯滴丸购于浙江医药股份有限公司; (3) 试剂: D-氨基半乳糖 (D-galactosamine, D-GaIN) (美国, sigma公司, 批

表 1 大黄素对ALF大鼠血清中的ALT、AST、炎症因子IL-1 $\beta$ 、NO含量以及肝组织中Caspase 3、Caspase 8的抑制 (mean  $\pm$  SD)

分组	剂量 [mg/(kg $\cdot$ d)]	ALT (U/L)	AST (U/L)	NO ( $\mu$ mol/L)	IL-1 $\beta$ (ng/L)	Caspase 3 ( $\mu$ g)	Caspase 8 ( $\mu$ g)
正常组	—	45.12 $\pm$ 4.59	160.11 $\pm$ 34.11	0.54 $\pm$ 0.22	7.27 $\pm$ 0.37	1.54 $\pm$ 0.37	0.97 $\pm$ 0.06
模型组	—	265.84 $\pm$ 556.32 <sup>b</sup>	645.34 $\pm$ 67.84 <sup>b</sup>	12.08 $\pm$ 1.21 <sup>b</sup>	18.11 $\pm$ 0.97 <sup>b</sup>	12.08 $\pm$ 7.21 <sup>b</sup>	9.11 $\pm$ 1.35 <sup>b</sup>
大黄	1000	124.35 $\pm$ 43.28 <sup>d</sup>	389.56 $\pm$ 56.45 <sup>d</sup>	2.83 $\pm$ 0.28 <sup>d</sup>	8.30 $\pm$ 1.04 <sup>d</sup>	4.83 $\pm$ 6.45 <sup>d</sup>	3.30 $\pm$ 1.11 <sup>d</sup>
联苯双酯	150	122 $\pm$ 35.89 <sup>d</sup>	367.33 $\pm$ 45.86 <sup>d</sup>	1.14 $\pm$ 0.13 <sup>d</sup>	8.36 $\pm$ 0.57 <sup>d</sup>	4.14 $\pm$ 5.73 <sup>d</sup>	3.36 $\pm$ 0.57 <sup>d</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$ 与正常组比较; <sup>d</sup> $P < 0.01$ 与模型组比较。

号: G0500); 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)(美国, sigma公司, 批号: L2630); BCA法蛋白定量试剂盒(江苏, 碧云天生物技术研究, 批号: P0009); ECL超敏发光液(江苏, 碧云天生物技术研究, 批号: P0018);  $\beta$ -actin(江苏, 碧云天生物技术研究, 批号: AA128); NO检测试剂盒(北京, 北京普利莱基因技术有限公司, 批号: E1030); Caspase 3(南京, 南京凯基生物科技发展有限公司, 批号: KGA204); Caspase 8检测试剂盒(南京, 南京凯基生物科技发展有限公司, 批号: KGA304); 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)检测试剂盒(南京, 南京建成生物工程研究所, 批号: C010-2); 谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)检测试剂盒(南京, 南京建成生物工程研究所, 批号: C009-2); 白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )检测试剂盒(南京, 南京建成生物工程研究所, 批号: H002); 兔抗COX-2、iNOS(武汉, 武汉博士德生物工程有限公司); 兔抗Bcl-2、Bax、PCNA、NF- $\kappa$ B p65、pp65、I $\kappa$ B $\alpha$ 、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 抗体(杭州, Epitomics公司); (4)石蜡切片机(美国Optical公司); 全自动生化分析仪(美国Abbott公司); 电泳仪, 转印电泳仪, ChemiDoc™ XRS凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司); 酶标仪(瑞士TECAN集团公司); -80℃冰箱(美国Thermo公司)。

## 1.2 方法

1.2.1 造模: 40只大鼠随机分为4组, 每组10只: 正常组, 模型组, 大黄素治疗组, 联苯双酯阳性对照组。结合文献报道, 以D-GalN(400 mg/kg)/LPS(10  $\mu$ g/kg)腹腔注射造模, 治疗组和阳性对照组于造模前分别给予大鼠大黄素1.5 g/(kg $\cdot$ d), 联苯双酯150 mg/(kg $\cdot$ d), 正常组以等量生理盐水腹腔注射, 连续3 d, 造模16 h后, 尾静脉取血, 处死, 取肝脏组织标本, 标本-80℃冻存, 进行各项指标的检测。

1.2.2 HE染色、血清及肝组织活性检测: 肝脏组织标本经10%中性福尔马林浸泡, 石蜡包埋, 切片, 烘干。二甲苯脱蜡, 无水、95%、80%乙醇脱水, 流水冲洗, 苏木素浸泡, 盐酸酒精浸泡, 流水冲洗至反蓝, 伊红复染, 流水冲洗, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 吹干后中性树胶封

片, 后镜检。血清ALT、AST、NO、IL-1 $\beta$ 含量测定: 根据试剂盒说明书进行操作测定。肝组织中Caspase 3、Caspase 8活性检测: 根据试剂盒说明书进行操作测定。

1.2.3 Western blot: 取适量肝脏组织标本, 加入RIPA裂解液, 裂解, 离心, 收获蛋白。根据BCA试剂盒对蛋白浓度进行测定。一抗孵育, 4℃过夜; 漂洗后, 二抗室温孵育1-2 h。漂洗, 滴加ECL曝光液, 在凝胶成像系统中曝光。用“Quantity one”软件对各抗体条带灰度值进行统计。

**统计学处理** 采用Microsoft Excel软件建立数据库, 应用SPSS17.0软件进行数据分析, 所有数据均重复检验3次, 并采用mean $\pm$ SD表示, 应用 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HE染色检测大黄素对ALF大鼠肝组织的保护作用 正常组肝组织染色均匀, 结构清晰完整(图1A); 模型组肝细胞数目减少, 正常组织结构消失, 并有大量炎性细胞浸润(图1B); 大黄素治疗组和联苯双酯组较模型组肝细胞数目增多, 细胞坏死减少, 炎性细胞浸润较少(图1C, D)。

2.2 大黄素对ALF大鼠血清ALT、AST含量的影响 相对于正常组, 模型组中血清ALT、AST含量显著上升, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ); 大黄治疗组能显著抑制ALT、AST含量的上升, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ , 表1)。

2.3 大黄素对ALF大鼠血清炎症因子NO、IL-1 $\beta$ 含量的影响 相对于正常组, 模型组中血清NO、IL-1 $\beta$ 含量显著上升( $P < 0.01$ ), 具有统计学意义; 大黄素治疗组能显著抑制NO、IL-1 $\beta$ 含量的上升, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ , 表1)。

2.4 大黄素对ALF大鼠肝组织中Caspase 3、Caspase 8含量的影响 与模型组相比, 大黄素治疗组能显著抑制Caspase 3、Caspase 8含量的上升, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ , 表1)。

2.5 大黄素对ALF大鼠炎症蛋白iNOS、COX-2表达量的影响 相对于正常组, 模型组中iNOS、COX-2表达量



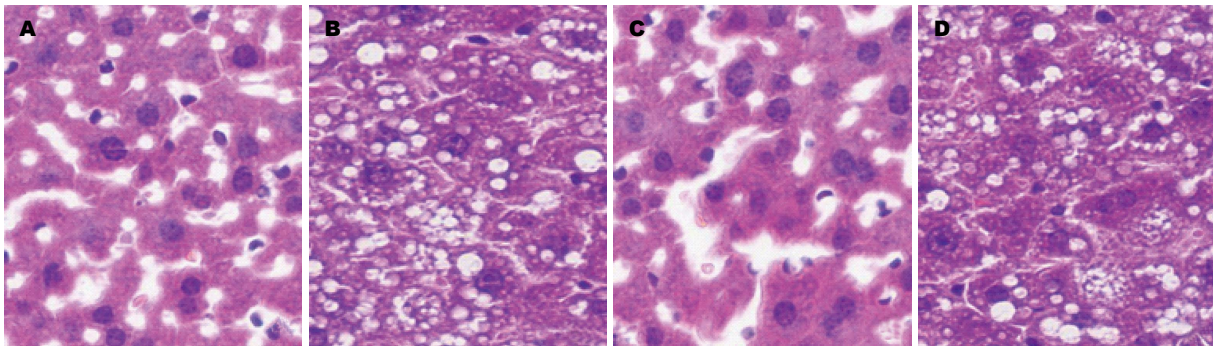


图1 大黄素对大鼠肝脏的保护作用(HE染色,  $\times 400$ )。A: 正常组肝组织; B: 模型组肝组织; C: 大黄治疗组肝组织; D: 联苯双酯组肝组织。

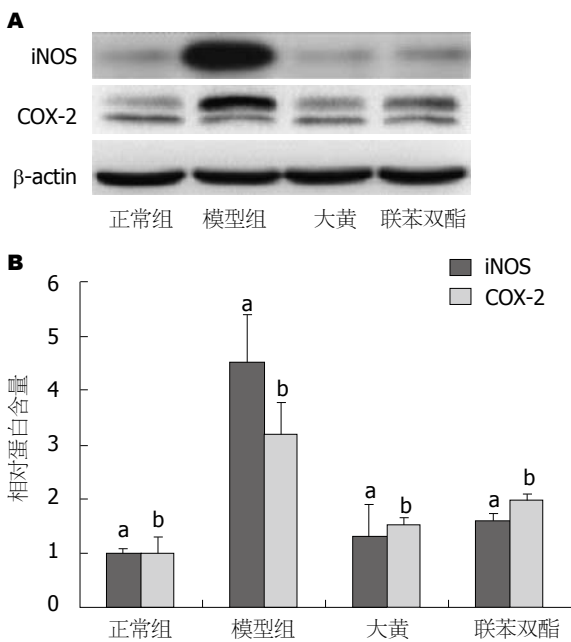


图2 大黄素对正常组及模型组中iNOS、COX-2表达量的影响。A: 蛋白的灰度; B: 统计图。<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

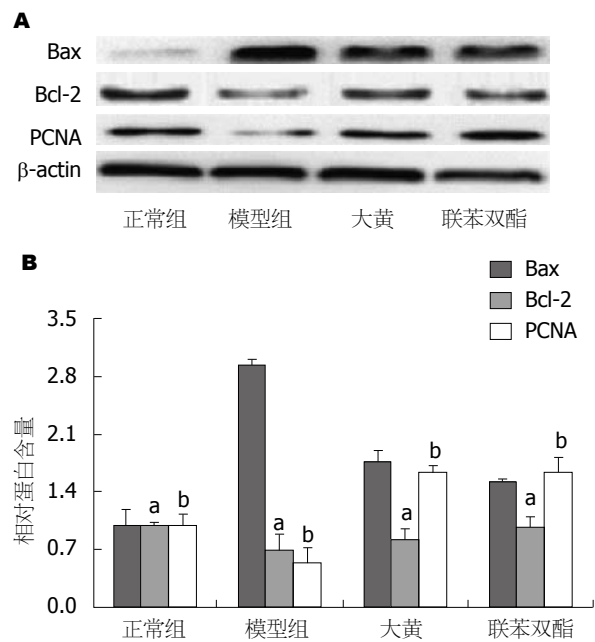


图3 大黄素对正常组与模型组中Bax表达量的影响。A: 蛋白的灰度; B: 统计图。<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

显著升高, 大黄素治疗组能显著抑制iNOS、COX-2表达量的上升(图2)。

2.6 大黄素对ALF大鼠凋亡相关蛋白表达量的影响 相对于正常组, 模型组中Bax表达量显著升高, Bcl-2、PCNA表达量下降; 大黄素治疗组能显著抑制Bax表达量的上升, Bcl-2、PCNA表达量的下降(图3)。

2.7 大黄素对ALF大鼠NF- $\kappa$ B信号通路的影响 与模型组对比, 大黄素治疗组能显著抑制ALF大鼠NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B $\alpha$ 磷酸化, 不管给药造模与否, 都不影响NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B $\alpha$ 自身的表达(图4)。

### 3 讨论

研究显示, 病毒是引起ALF的主要因素, 因此适合选用化学药物诱发ALF, 国内外报道显示D-GalN/LPS, 其造模特点为可复制性, 可逆性, 对实验人员危害较小。其中GalN大量消化尿嘧啶核苷, 抑制肝细胞增殖相关蛋

白合成, 增加肝细胞对炎症因子的敏感度, 同时限制了细胞器的再生和酶的补充合成, 使肝细胞结构和功能都受到严重破坏, 引起大鼠ALF。LPS可引起肝损伤, 内毒素性休克, 多器官衰竭等症状。LPS与GalN还具有协同作用, 可促使免疫细胞产生更多炎症因子及毒性, 作用于肝细胞, 导致肝损伤<sup>[5,6]</sup>。所以本实验采用GalN联合LPS诱导ALF大鼠模型。在模型组中, AST、ALT、炎症因子等含量显著上升, 细胞凋亡等相关蛋白表达也显著提高; 病理学检测发现肝细胞结构组织模糊, 正常肝细胞量少, 基本坏死, 呈气球样, 有大量炎症因子浸润, 这些数据充分说明, 本实验采用D-GalN/LPS诱导ALF大鼠模型成功<sup>[7,8]</sup>。

肝功能检测血清转氨酶的变化是反映肝细胞损害的敏感指标, 其中临床中应用最普遍的是ALT、AST。ALT在肝脏中含量最为丰富, 只分布在细胞浆中, 并且在肝细胞内的活性远大于细胞外, 当1%肝细胞受

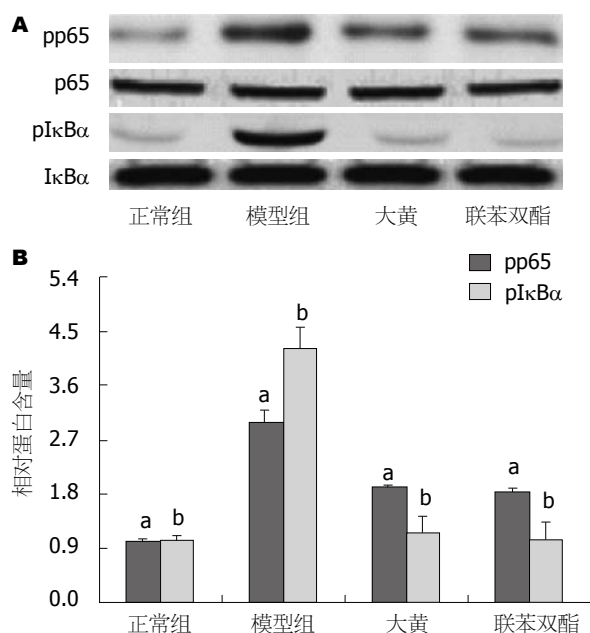


图4 大黄素抑制ALF大鼠NF- $\kappa$ B抑制的影响. A: 蛋白的灰度; B: 统计图. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ .

损, 血清中ALT含量即可显著上升. AST是肝细胞内功能酶, 当细胞受损, 会透过细胞膜, 进入血清中, 使血清AST表达显著上升. 大量研究报道, 降低ALF血清中ALT和AST含量, 可缓解肝损伤<sup>[9,10]</sup>. 本实验发现, 与模型组对比, 大黄素治疗组能显著降低ALT、AST含量, 其抑制程度与阳性对照组相当, 说明大黄素可通过降低酶缓解肝损伤.

细胞凋亡与炎症受多种信号通路调控, NF- $\kappa$ B信号通路就是其中之一. NF- $\kappa$ B是一类能与多种基因启动子或增强子 $\kappa$ B位点发生特异性结合并促进其转录的蛋白. 在细胞中最常见的作用形式为p65及p50组成的二聚体, 未受刺激时与I $\kappa$ B结合, 当受到刺激时, I $\kappa$ B被降解, 磷酸化, 释放NF- $\kappa$ B, 使之恢复转录活性并从细胞质转移到细胞核内, 调节炎症和凋亡相关基因的表达. 在ALF中, NF- $\kappa$ B的激活能促使凋亡基因, 炎症基因的大量表达, 加速炎症介质的释放和肝细胞的凋亡, 并与预后相关<sup>[11-13]</sup>. 通过硫代乙酰胺刺激NF- $\kappa$ B基因敲除的大鼠和野生型大鼠, 发现野生型组脑水肿明显, 星形胶质细胞肿胀, iNOS表达显著, 基因敲除组症状不明显, 说明NF- $\kappa$ B含量与ALF症状改善呈负相关<sup>[14,15]</sup>. Wu等<sup>[11]</sup>报道在GalN/LPS大鼠模型中, NF- $\kappa$ B p65, ALT表达都显著升高, 通过给大黄素后, 可抑制I $\kappa$ B- $\alpha$ 磷酸化, 降解, 抑制NF- $\kappa$ B/p65从细胞质转入细胞核. 本实验结果也发现, 模型组中, NF- $\kappa$ B p65, I $\kappa$ B $\alpha$ 磷酸化显著, 大黄素作用后, 磷酸化程度下降. 说明大黄素可通过NF- $\kappa$ B信号通路缓解ALT症状<sup>[16]</sup>.

ALF会诱发巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞释

放大量炎症因子, 进一步引起肝细胞损伤坏死. NO是一种性质不稳定的自由基, 在iNOS的催化下, 由左旋精氨酸末端的胍基氮氧化而产生. NO普遍存在于各种细胞内, 作为细胞间信号分子, 可介导多种生理病理过程. 在GalN/LPS诱导的ALF动物模型中, iNOS表达量增加, NO含量升高, 造成细胞毒性, 抑制NO和iNOS的合成对ALF有保护作用<sup>[17,18]</sup>. 本实验发现, 模型组中NO和iNOS含量显著上升, 大黄素治疗组抑制其含量上升. IL-1 $\beta$ 在传递信息, 激活免疫细胞, 介导T、B细胞活化, 增殖与分化及在炎症反应中起重要作用<sup>[19]</sup>. 模型组中IL-1 $\beta$ 含量上升, 大黄素治疗组减少IL-1 $\beta$ 分泌. COX-2为前列腺素合成和起始步骤的关键酶, 正常细胞内COX-2表达甚微, 当有炎症细胞因子刺激时即迅速表达, 导致炎症的产生. LPS诱导的COX-2转基因大鼠比LPS诱导的野生型大鼠肝损伤程度低. 肝损伤大鼠中, COX-2表达量过高<sup>[19]</sup>. 本实验发现, 与对照组相比, 大黄素治疗组和阳性对照组都能下调COX-2表达. 说明大黄素可以抑制炎症因子的分泌来改善ALF大鼠损伤.

在硫代乙酰胺诱导的ALF大鼠模型中, 通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路, 可显著降低炎症因子IL-1、COX-2的含量, 从而缓解肝损伤. 在肝切除术诱导的ALF大鼠模型中, 通过抑制NF- $\kappa$ B活性, 可显著降低IL-1含量. 在酵母聚糖引起的多器官功能障碍综合征大鼠中, 抑制NF- $\kappa$ B信号通路, 可下调iNOS等蛋白表达. 在GalN/LPS诱导的大鼠模型中, 通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路, 可降低NO、iNOS含量. 这些数据充分说明大黄素降低ALF大鼠血清中NO、IL-1 $\beta$ 含量, 抑制iNOS、COX-2表达, 是通过NF- $\kappa$ B信号通路实现的<sup>[20-25]</sup>.

研究报道, ALF时残存的肝细胞仍具有较强的增殖能力, 说明抑制肝细胞凋亡与促进肝细胞增殖, 可一定程度上促进肝细胞生成, 恢复肝功能. Caspase家族是重要的细胞凋亡执行者, 通常以非活化的酶原形式存在于细胞质中, 在多种凋亡信号刺激下经蛋白水解作用被激活成活化形式, 可对多种蛋白底物进行降解, 从而在细胞凋亡过程中起关键作用. 其中Caspase 3、8在ALF模型中活性高于正常组, 大黄素作用后, 可显著降低其活性. 凋亡相关蛋白严格控制细胞凋亡. 如Bcl-2家族成员, 能与Bax亚家族成员, 相互作用, 诱导细胞内的凋亡信号, 引起细胞的凋亡. 在GalN/LPS大鼠模型中, Bcl-2表达量显著下降, Bax表达量上升, 大黄素作用后, 可提高Bcl-2表达, 抑制Bax表达. PCNA在系统性红斑狼疮患者的血清中发现并命名, 与DNA合成关系密切, 是细胞增殖标志物之一. 在急性肝损伤中, PCNA表达量显著下降<sup>[25-28]</sup>. 本实验结果发现, 大黄素作用后, PCNA表达量上升. 说明大黄素可通过抑制

促凋亡蛋白表达, 促进抗凋亡蛋白表达来改善ALF引起的大鼠肝细胞凋亡。

总之, 大黄素可通过NF- $\kappa$ B信号通路降低ALF大鼠血清中ALT、AST含量, 抑制NO、IL-1 $\beta$ 分泌, 降低Caspase 3、8活性, 下调iNOS、COX-2、Bax表达, 上调Bcl-2、PCNA表达, 来改善ALF引起的大鼠损伤。

## 文章亮点

### 实验背景

急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)是由肝功能急剧减退引起的黄疸、凝血功能底等临床表现。ALF发病急、病情进展迅速, 目前临床无有效治疗方案。

### 实验动机

大黄素是临床治疗ALF应用较为广泛的一种中药, 其主要成分是大黄素, 有研究证实大黄素具有多种活性作用, 包括抗炎、肝功能保护、免疫调节等, 亦有学者应用大黄制剂防治肝癌、保护肝功能等。

### 实验目标

本研究通过建立ALF动物实验模型并采用大黄素治疗, 观察肝组织病理学改变以及核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)表达、肝功能指标的变化, 研究大黄素对肝脏功能保护作用的可能机制。

### 实验方法

本文选取了40只健康大鼠建立炎性损伤模型, 分析ALF炎症因子表达量、ALF凋亡蛋白表达及对ALF NF- $\kappa$ B信号通路相关蛋白表达的影响, 并采用SPSS17.0软件进行数据分析, 所有数据均重复检验3次, 并采用mean $\pm$ SD表示, 应用 $t$ 检验。

### 实验结果

大黄素可能减少炎性细胞的释放, 抑制IKK细胞信号传导通路, 进而达到抑制肝细胞凋亡的效果, 为肝细胞再生提供微环境。

### 实验结论

本研究采用大黄素对ALF引起的大鼠损伤进行了实验, 结论为: 大黄素可有效抑制NO、白介素-1 $\beta$ 分泌, 降低Caspase 3、8活性, 下调iNOS、环氧合酶-2、Bcl-2相关x蛋白表达, 上调B淋巴细胞瘤-2基因、增殖细胞核抗原表达。

### 展望前景

本研究经验教训是优化药物的剂量, 未来将应用在乳

腺癌的研究中, 未来将在细胞水平上对大黄素的抗炎作用机制进行研究。

## 参考文献

- Siddiqui MS, Stravitz RT. Intensive care unit management of patients with liver failure. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 957-978 [PMID: 25438294 DOI: 10.1016/j.cld.2014.07.012]
- Zhang Z, Zhao YC, Cheng Y, Jian GD, Pan MX, Gao Y. Hybrid bioartificial liver support in cynomolgus monkeys with D-galactosamine-induced acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17399-17406 [PMID: 25516651 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17399]
- 陈向华. 大黄对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡的影响. *中国老年学杂志* 2014; 33: 1841-1842 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.08.048]
- 张荣臻, 毛德文, 李东发, 王明刚, 袁果. 大黄、赤芍对术后肝衰竭大鼠肝组织PCNA的影响. *辽宁中医杂志* 2013; 40: 355-356
- 崔佳丽, 山丽梅, 张萍, 王伽伯, 李宝才, 肖小河. 大黄甘草汤对刀豆蛋白诱导肝损伤大鼠与腺嘌呤诱导肾损伤大鼠的保护作用. *中成药* 2013; 35: 1539-1542
- 郑婷婷, 于芳芳, 姚嘉明, 叶蔚. 大黄浸液对急性肝内胆汁淤积大鼠肝组织NF- $\kappa$ B表达的影响. *浙江中医杂志* 2013; 48: 380-381 [DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2013.05.053]
- Yu JH, Kim H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17324-17329 [PMID: 25516643 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17324]
- Jin Q, Jiang S, Wu YL, Bai T, Yang Y, Jin X, Lian LH, Nan JX. Hepatoprotective effect of cryptotanshinone from *Salvia miltiorrhiza* in D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure. *Phytomedicine* 2014; 21: 141-147 [PMID: 24011530 DOI: 10.1016/j.phymed.2013.07.016]
- Wu Z, Kong X, Zhang T, Ye J, Fang Z, Yang X. Pseudoephedrine/ephedrine shows potent anti-inflammatory activity against TNF- $\alpha$ -mediated acute liver failure induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine. *Eur J Pharmacol* 2014; 724: 112-121 [PMID: 24365491 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.11.032]
- Lin X, Zhang S, Huang R, Tan S, Liang S, Wu X, Zhuo L, Huang Q. Protective effect of tormentic acid from *Potentilla chinensis* against lipopolysaccharide/D-galactosamine induced fulminant hepatic failure in mice. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 365-372 [PMID: 24560903 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.02.009]
- Tan YC, Xie F, Zhang HL, Zhu YL, Chen K, Tan HM, Hu BS, Yang JM, Tan JW. Hydrogen-rich saline attenuates postoperative liver failure after major hepatectomy in rats. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 337-345 [PMID: 24502885 DOI: 10.1016/j.clinre.2013.11.007]
- Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Front Neurosci* 2014; 8: 315 [PMID: 25339862 DOI: 10.3389/fnins.2014.00315]
- Steinebrunner N, Mogler C, Vittas S, Hoyler B, Sandig C, Stremmel W, Eisenbach C. Pharmacologic cholinesterase inhibition improves survival in acetaminophen-induced acute liver failure in the mouse. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 148 [PMID: 25139304 DOI: 10.1186/1471-230X-14-148]
- Li Y, Han MF, Li WN, Shi AC, Zhang YY, Wang HY, Wang FX, Li L, Wu T, Ding L, Chen T, Yan WM, Luo XP, Ning Q. SOCS3 expression correlates with severity of inflammation in mouse hepatitis virus strain 3-induced acute liver failure and HBV-ACLF. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014; 34: 348-353 [PMID: 24939297 DOI: 10.1007/



- s11596-014-1281-5]
- 15 Ashour TH. Therapy with interleukin-22 alleviates hepatic injury and hemostasis dysregulation in rat model of acute liver failure. *Adv Hematol* 2014; 2014: 705290 [PMID: 24799907 DOI: 10.1155/2014/705290]
  - 16 Domitrović R, Skoda M, Vasiljev Marchesi V, Cvijanović O, Pernjak Pugel E, Stefan MB. Rosmarinic acid ameliorates acute liver damage and fibrogenesis in carbon tetrachloride-intoxicated mice. *Food Chem Toxicol* 2013; 51: 370-378 [PMID: 23116643 DOI: 10.1016/j.fct.2012.10.021]
  - 17 Antoniadou CG, Khamri W, Abeles RD, Taams LS, Triantafyllou E, Possamai LA, Bernsmeier C, Mitry RR, O'Brien A, Gilroy D, Goldin R, Heneghan M, Heaton N, Jassem W, Bernal W, Vergani D, Ma Y, Quaglia A, Wendon J, Thursz M. Secretory leukocyte protease inhibitor: a pivotal mediator of anti-inflammatory responses in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology* 2014; 59: 1564-1576 [PMID: 24282114 DOI: 10.1002/hep.26933]
  - 18 Sun L, Fan X, Zhang L, Shi G, Aili M, Lu X, Jiang T, Zhang Y. Bone mesenchymal stem cell transplantation via four routes for the treatment of acute liver failure in rats. *Int J Mol Med* 2014; 34: 987-996 [PMID: 25110277 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1890]
  - 19 Xu Y, Wang H, Bao S, Tabassam F, Cai W, Xiang X, Zhao G, Wu H, Gao T, Li H, Xie Q. Amelioration of liver injury by continuously targeted intervention against TNFRp55 in rats with acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2013; 8: e68757 [PMID: 23874752 DOI: 10.1371/journal.pone.0068757]
  - 20 Shirozu K, Hirai S, Tanaka T, Hisaka S, Kaneki M, Ichinose F. Farnesyltransferase inhibitor, tipifarnib, prevents galactosamine/lipopolysaccharide-induced acute liver failure. *Shock* 2014; 42: 570-577 [PMID: 25046541 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000239]
  - 21 刘岸, 罗江, 张坚红, 林胜璋. 大黄素联合吉西他滨抑制体内胰腺癌生长及其机制研究. *中国中西医结合杂志* 2012; 32: 652-656
  - 22 阮志燕, 商玲, 邓向亮, 蔡琳. 大黄素对CT-26结肠癌大鼠调节性T细胞功能的影响. *实用医学杂志* 2014; 30: 2377-2380 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.15.008]
  - 23 董妙先, 慕艳秋, 朱兰芹, 耿玉涛, 李佳鸣, 邹德嘉, 王刚. 大黄素对肝纤维化大鼠肝脏组织中I型前胶原mRNA表达的影响. *齐齐哈尔医学院学报* 2013; 34: 2029-2030 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2013.14.001]
  - 24 卓蕴慧, 陈建杰, 王灵台. 清开颗粒对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡和Caspase-3表达的影响. *上海中医药大学学报* 2007; 21: 56-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-861X.2007.05.017]
  - 25 王玉梅, 冯国和, 刘德刚, 窦晓光. Bcl-2蛋白及caspase-3基因表达与暴发性肝衰竭肝细胞凋亡关系的研究. *中国医科大学学报* 2006; 35: 494-496 [DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2006.05.018]
  - 26 邓利娟, 李湛军, 罗楹, 范慧红. Caspase抑制剂F1013对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡的影响. *中国临床药理学与治疗学* 2010; 15: 1229-1233
  - 27 任志元, 李德旭, 金俊硕, 李星, 董玉玺. 甘草酸二铵对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡的影响. *中华实验外科杂志* 2014; 31: 995-997 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2014.05.025]
  - 28 丁美, 刘旭华, 段钟平, 张晶, 孙昇临, 王泰龄. D-氨基半乳糖/脂多糖诱导急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡的电镜观察. *实用肝脏病杂志* 2008; 11: 357-360 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2008.06.001]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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



# 腹腔感染患者腹腔引流液中病原菌分布及其耐药性情况观察

魏寒松

魏寒松, 天津市宁河区医院检验科 天津市 301500

魏寒松, 主治医师, 主要从事感染性疾病的实验室诊断.

作者贡献分布: 本研究由魏寒松独立完成.

通讯作者: 魏寒松, 主治医师, 301500, 天津市宁河区芦台镇沿河路23号, 天津市宁河区医院检验科. [weihansong@126.com](mailto:weihansong@126.com)

收稿日期: 2018-01-26

修回日期: 2018-02-27

接受日期: 2018-03-10

在线出版日期: 2018-03-28

## Pathogenic bacteria in abdominal cavity drainage of patients with intraabdominal infection and their drug resistance

Han-Song Wei

Han-Song Wei, Department of Laboratory Medicine, Ninghe District Hospital of Tianjin, Tianjin 301500, China

Correspondence to: Han-Song Wei, Attending Physician, Department of Laboratory Medicine, Ninghe District Hospital of Tianjin, 23 Yanhe Road, Lutai Town, Ninghe District, Tianjin 301500, China. [weihansong@126.com](mailto:weihansong@126.com)

Received: 2018-01-26

Revised: 2018-02-27

Accepted: 2018-03-10

Published online: 2018-03-28

## Abstract

### AIM

To identify the pathogenic bacteria in abdominal cavity drainage of patients with intraabdominal infection and to analyze their drug resistance.

## METHODS

From January 2015 to November 2017, 92 patients with intraperitoneal infection were treated by celiac drainage at our hospital. The bacterial culture and drug susceptibility results of peritoneal drainage fluid were statistically analyzed, and the differences in different bacterial populations and drug resistance were analyzed. Cox regression model was used to explore the independent risk factors affecting the prognosis of patients.

## RESULTS

A total of 145 bacterial strains were cultured, including 46 Gram-positive and 97 Gram-negative strains. The top five pathogens were *Escherichia coli* (31.72%), *Klebsiella pneumoniae* (24.14%), *Staphylococcus aureus* (15.86%), *Enterococcus* (11.72%), and *Pseudomonas aeruginosa* (7.59%). *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* were two Gram-positive strains that had high resistance rates but were highly sensitive to vancomycin. *Enterococci* had high resistance rates to erythromycin, chloramphenicol, and levofloxacin than *Staphylococcus aureus*, which had a high resistance rate to ampicillin. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and other three kinds of G-bacteria had high resistance rates, but all of them had a high sensitivity to  $\beta$ -lactams/ $\beta$ -lactamase inhibitors, imipenem/Cistidine and amikacin; among them, extended spectrum beta lactamase (ESBL) producing strains and *Pseudomonas aeruginosa* had high resistance rates to ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, and levofloxacin. Univariate Cox regression analysis showed that age, multidrug resistant organism (MDRO), nosocomial infection, ESBL positivity, and time from fever to culture were related to death in patients with intraabdominal infection. Multivariate Cox regression analysis showed that MDRO,

ESBL positivity, and time from fever to culture were independent risk factors for death in patients with intraabdominal infection.

## CONCLUSION

Main pathogens in peritoneal drainage fluid of patients with intraabdominal infection are Gram-negative bacteria, and the pathogens are highly resistant to commonly used antibiotics. MDRO, ESBL positivity, and time from fever to culture are independent risk factors for death from intraabdominal infection.

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

Key Words: Intraabdominal infection; Abdominal drainage; Bacterial culture; Multiple drug-resistant bacteria

Wei HS. Pathogenic bacteria in abdominal cavity drainage of patients with intraabdominal infection and their drug resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(9): 550-556 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/550.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i9.550>

## 摘要

### 目的

探究腹腔感染患者腹腔引流液中病原菌分布及其耐药性情况。

### 方法

选择2015-01/2017-11天津市宁河区医院就诊并行腹腔引流术的腹腔感染患者92例进行回顾性分析, 统计患者的腹腔引流液细菌培养和药敏结果, 分析不同菌群和耐药性的差异, 并应用Cox回归分析模型探究影响患者预后的独立危险因素。

### 结果

共培养出菌株145例, 其中革兰氏阳性菌44株、革兰氏阴性菌97株和真菌4株; 大肠埃希菌(31.72%), 肺炎克雷伯杆菌(24.14%), 金黄色葡萄球菌(15.86%), 肠球菌属(11.72%), 铜绿假单胞菌(7.59%)的构成比较高。金黄色葡萄球菌和肠球菌属的耐药率较高, 但均对万古霉素高度敏感; 其中, 肠球菌属对红霉素、氯霉素、左氧氟沙星的耐药率高于金黄色葡萄球菌, 金黄色葡萄球菌对氨苄青霉素的耐药性较高。G-菌属均存在较高的耐药率, 但均对β-内酰胺类/β-内酰胺酶(extended-spectrum β-lactamase, ESBLs)抑制剂、亚胺培南/西司他丁和阿米卡星具有较高的敏感性; 其中, 超广谱ESBLs+的菌属以及铜绿假单胞菌对头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟和左氧氟沙星的耐药率较高。多因素Cox回归分析显示, 多重耐药菌(multi drug resistance bacteria, MDRO)、ESBLs+和发热至培养时间是腹腔感染患者死亡的

独立危险因素。

## 结论

腹腔感染患者腹腔引流液中病原菌分布以革兰氏阴性菌为主, 且病原菌对常用抗菌素具有较高的耐药性, MDRO、ESBLs+和发热至培养时间是腹腔感染患者死亡的独立危险因素。

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

关键词: 腹腔感染; 腹腔引流; 细菌培养; 多重耐药菌

**核心提要:** 本研究通过对本院行腹腔引流术的92例腹腔感染患者的病原菌分布和药敏情况进行回顾, 分析了不同菌属和菌种的分布情况, 以及不同菌种及其亚型对临床常用抗生素的敏感情况, 并探究了影响患者预后的相关危险因素。

魏寒松. 腹腔感染患者腹腔引流液中病原菌分布及其耐药性情况观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(9): 550-556 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/550.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i9.550>

## 0 引言

腹腔感染为病原体通过各种途径进入腹腔并造成腹腔内组织(如腹膜)和器官的严重感染性疾病, 通常继发于各种原因引起的开放性或闭合性损伤以及实质性器官或胃肠道感染性疾病<sup>[1]</sup>。腹腔感染的病原菌通常较为复杂, 以肠杆菌科、金黄色葡萄球菌以及肠球菌属等细菌的混合感染为主<sup>[2]</sup>, 且伴有较高的耐药性, 为临床治疗带来了较大的困难<sup>[3]</sup>。为了解近3年来天津市宁河区医院腹腔感染患者的病原菌分布及其耐药性情况, 并探究影响患者预后的独立危险因素, 特进行了一项横截面调查, 报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 对2015-01/2017-11于天津市宁河区医院就诊并行腹腔引流术的腹腔感染患者, 所有患者的诊断均符合世界急诊外科学会(World Society of Emergency Surgery, WSES)《腹腔内感染的管理(2017版)》<sup>[4]</sup>中的诊断要点。共纳入患者92例, 男性51例, 女性44例, 年龄29-78岁, 平均年龄54.5岁±12.6岁, 其中, 腹部外伤31例, 胃肠穿孔12例, 感染性胆道疾病15例, 化脓性阑尾炎20例, 感染性胰腺炎10例, 其他7例。所有患者均行开腹或腹腔镜下手术治疗, 并进行腹腔冲洗和引流术。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本的留取:** 在患者出现明显术前/应用抗生素前

表 1 腹腔引流液的病原菌群分布情况 (%)

病原菌	n	构成比
革兰阴性菌	97	66.90
大肠埃希菌	46	31.72
ESBLs+	30	20.69
ESBLs-	16	11.03
肺炎克雷伯菌	35	24.14
ESBLs+	17	11.72
ESBLs-	18	12.41
铜绿假单胞菌	11	7.59
鲍氏不动杆菌	5	3.45
革兰阳性菌	44	30.34
金黄色葡萄球菌	23	15.86
粪肠球菌	12	8.28
屎肠球菌	5	3.45
表皮葡萄球菌	2	1.38
溶血葡萄球菌	2	1.38
真菌	4	2.76
白色念珠菌	2	1.38
光滑念珠菌	2	1.38

发热, 血象显著升高和其他严重感染征象时, 以及应用原有抗生素难以控制感染时, 对引流管路、引流口进行消毒, 在排除定植的前提下抽取引流液样本。

1.2.2 细菌培养: 使用Bact/Alert 3D 120全自动血培养仪(法国梅里埃公司)及其配套试剂, 在37℃下进行细菌培养。

1.2.3 分离鉴定与耐药性检测: 使用Vitek 2 Compact微生物鉴定与药敏分析系统(法国梅里埃公司)及其配套试剂对培养样本进行细菌分析、分离鉴定和耐药性分析, 分析过程遵循美国临床和实验室标准化研究所(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)的CLSI-m100s(第26版)中的相关要求、药敏方法和判定标准<sup>[4]</sup>。

1.2.4 判定标准: 药敏判定标准采用敏感(sensitive, S)、中介(intermediary, I)和耐药(resistance, R)表示。多重耐药菌(multi drug resistance bacteria, MDRO)指对通常敏感的常用的3类抗生素药物(如β-内酰胺类、大环内脂类、氨基糖苷类和/或磺胺异噁唑类或喹诺酮类等任意3类)均呈现耐药。对于肠杆菌科菌株(包括大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌等)使用双纸片法进行产超广谱β-内酰胺酶(extended-Spectrum β-lactamase, ESBLs)的检测<sup>[5]</sup>。

**统计学处理** 数据处理采用软件SPSS23.0进行, 计数资料采用构成比的形式表示,  $\chi^2$ 检验或Fisher确切检验比较组间差异; 计量资料以mean±SD的形式表示, 组间比较采用t检验。应用Cox回归分析探究腹腔感染

患者死亡的相关独立危险因素。P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 腹腔引流液的病原菌群分布情况 在纳入的92例患者中, 共培养出菌株145例, 革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌分别为44株和97株; 前5位的病原菌的构成比依次为, 大肠埃希菌(31.72%), 肺炎克雷伯杆菌(24.14%), 金黄色葡萄球菌(15.86%), 肠球菌属(11.72%), 铜绿假单胞菌(7.59%)(表1, 图1)。

2.2 革兰氏阳性菌的药敏情况 两种G+菌属均存在较高的耐药率, 其中, 肠球菌属对红霉素(70.59%)、氯霉素(70.59%)、左氧氟沙星(82.35%)的耐药率高于金黄色葡萄球菌(P<0.05), 金黄色葡萄球菌对氨苄青霉素的耐药性较高(73.91%), 两种菌属均对万古霉素高度敏感(100%)(表2)。

2.3 革兰氏阴性菌的药敏情况 3种G-菌属均存在较高的耐药率, 其中, ESBLs+的菌属以及铜绿假单胞菌对三代曲松(80%、41.18%、36.36%)、头孢他啶(40%、36.36%、45.45%)和左氧氟沙星(63.33%、29.41%、63.64%)的耐药率较高; 3种菌属均对β-内酰胺类/ESBLs抑制剂(96.67%、76.47%、54.55%)、亚胺培南/西司他丁(96.67%、58.82%、63.64%)和阿米卡星(96.67%、76.47%、45.45%)具有较高的敏感性(表3)。

2.4 腹腔感染患者死亡因素的Cox回归分析 纳入研究的92例患者中, 30 d内共发生死亡12例。应用多因素Cox回归分析腹腔感染患者死亡的危险因素, 结果显示, MDRO、ESBLs+和发热至培养时间是腹腔感染患者死亡的独立危险因素(表4)。

## 3 讨论

对感染性疾病的病原菌的分布情况以及病原菌的耐药性进行检测有助于提高临床应用抗菌素的针对性和有效性, 并对改善患者的生存预期有积极作用<sup>[6]</sup>。腹腔是人体内较大的生理性腔隙, 其内部容纳了众多的实质性器官和空腔性器官<sup>[7]</sup>, 上述器官(尤其是消化道和泌尿生殖系)内部存在着大量的菌群, 一旦发生感染性疾病或外伤, 可以引起上述菌群的播散<sup>[8]</sup>; 此外, 腹部组织是目前以交通伤为主要类型的各种创伤的主要伤部, 从而造成了较高的外源性感染风险<sup>[9]</sup>。

本研究纳入了92例行腹腔引流的腹腔感染患者, 共检出病原菌145株, 发生复合感染患者的比例较高(57.45%), 构成比前5位的病原菌依次为, 大肠埃希菌, 肺炎克雷伯杆菌, 金黄色葡萄球菌, 肠球菌属, 铜绿假单胞菌。上述菌群分布与李智博等<sup>[10]</sup>、赵春江等<sup>[11]</sup>和

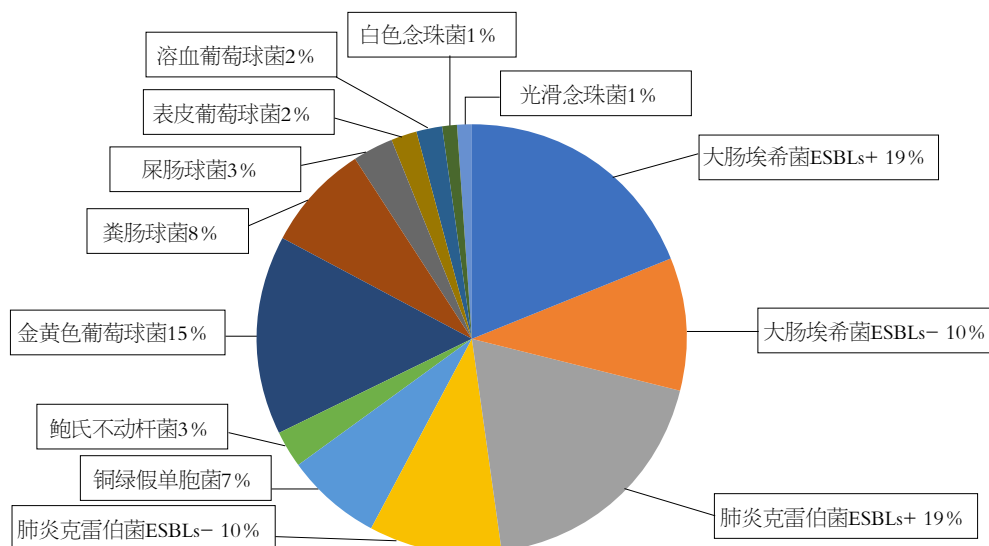
图1 腹腔引流液的病原菌群分布. ESBL: 超广谱 $\beta$ -内酰胺酶.

表2 革兰氏阳性菌的药敏情况 (%)

抗生素	耐药性	金黄色葡萄球菌	肠球菌属
红霉素	S	43.48	29.41
	I	21.74	0
	R	34.78	70.59
氯霉素	S	52.17	29.41
	I	26.09	0
	R	21.74	70.59
氨苄青霉素	S	21.74	41.18
	I	4.35	11.76
	R	73.91	47.06
万古霉素	S	100	100
	I	0	0
	R	0	0
环丙沙星	S	34.78	17.65
	I	13.04	0
	R	52.17	82.35
左氧氟沙星	S	43.48	17.65
	I	8.7	0
	R	47.83	82.35
利福平	S	69.57	58.82
	I	8.7	5.88
	R	21.74	35.29
复方新诺明	S	78.26	82.35
	I	4.35	0
	R	17.39	17.65

耐药性分为S、I、R三级. S: 敏感; I: 中介; R: 耐药.

王凤霞等<sup>[12]</sup>就国内医院的研究以及Karlowsky等<sup>[13]</sup>对亚太地区人群的研究结果较为相似, 而尽管与欧美人群的研究相比肠杆菌科均为腹腔感染的主要致病菌<sup>[14,15]</sup>, 但欧美人群腹腔感染合并真菌感染的比例约为10%以上.

分析革兰氏阳性菌的耐药性, 金黄色葡萄球菌和肠球菌属对常用抗生素都有较高的耐药率, 其中, 肠球菌属对红霉素、氯霉素、左氧氟沙星的耐药率高于金黄色葡萄球菌, 金黄色葡萄球菌对氨苄青霉素的耐药性较高, 但均对万古霉素高度敏感, 未发现万古霉素耐药性菌株. 而大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌等3种G-菌属均存在较高的耐药率, 其中, ESBLs+的菌属以及铜绿假单胞菌对头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟和左氧氟沙星的耐药率较高; 但均对 $\beta$ -内酰胺类/ESBLs抑制剂、亚胺培南/西司他丁和阿米卡星具有较高的敏感性, 这与2013年度CHINET细菌耐药性监测报告较为相似<sup>[16]</sup>. 肠道定植引起产超广谱ESBL菌类对多数临床常用的头孢菌素类药物不敏感<sup>[17]</sup>, 并在全球范围内都存在较高的流行趋势<sup>[18]</sup>, 而我国ESBLs+的比例超过50%<sup>[19-21]</sup>, 且相对于国外研究, 我国ESBLs+对喹诺酮类抗生素的耐药率超过50%<sup>[22]</sup>; 分析ESBLs+菌属对头孢曲松等常用头孢菌素存在较高耐药性的原因, 除了我国基层医疗机构存在较高的使用率以外, 我国流行的ESBLs主要以blaCTX-M基因突变型较为常见是重要的影响因素<sup>[23]</sup>. 而我国铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等ESBLs基因型的比例也较高, 这也严重限制了上述病原菌的治疗<sup>[24,25]</sup>. 此外, 本研究还显示, 复方新诺明和阿米卡星等临床使用率较低的“老药”对于肠球菌属、ESBL+的革兰氏阴性菌均有较好的抑制作用, 这一类抗生素的临床研究也是目前多重耐药菌治疗中的热点<sup>[26]</sup>.

通过对纳入研究患者的预后进行分析, 腹腔感染患者的28d死亡率为39.13%(36/92); 应用Cox回归探究影响患者生存的危险因素, 结果显示, 年龄、MDRO、



表 3 革兰氏阴性菌的药敏情况 (%)

抗生素	耐药性	大肠埃希菌			肺炎克雷伯菌			铜绿假单胞菌
		合计	ESBLs+	ESBLs-	合计	ESBLs+	ESBLs-	
头孢曲松	S	28.26	16.67	50	57.14	35.29	77.78	27.27
	I	17.39	3.33	6.25	14.29	23.53	5.56	36.36
	R	54.35	80	43.75	28.57	41.18	16.67	36.36
头孢哌酮/舒巴坦	S	78.26	66.67	100	85.71	70.59	100	54.55
	I	4.35	6.67	0	5.71	11.76	0	27.27
	R	17.39	26.67	0	8.57	17.65	0	18.18
哌拉西林/他唑巴坦	S	97.83	96.67	100	88.57	76.47	100	27.27
	I	0	0	0	5.71	11.76	0	45.45
	R	2.17	3.33	0	5.71	11.76	0	27.27
左氧氟沙星	S	30.43	13.33	62.5	77.14	58.82	94.44	63.64
	I	21.74	23.33	18.75	8.57	11.76	5.56	18.18
	R	47.83	63.33	18.75	14.29	29.41	0	18.18
亚胺培南/西司他丁	S	97.83	96.67	100	80	58.82	100	72.73
	I	2.17	3.33	0	8.57	17.65	0	0
	R	0	0	0	11.43	23.53	0	27.27
头孢他啶	S	63.04	56.67	75	71.43	58.82	83.33	27.27
	I	4.35	3.33	6.25	11.43	17.65	5.56	27.27
	R	32.61	40	18.75	17.14	23.53	11.11	45.45
头孢吡肟	S	50	30	87.5	80	23.53	94.44	36.36
	I	4.35	6.67	0	5.71	11.76	0	9.09
	R	23.91	36.67	12.5	14.29	64.71	5.56	45.45
阿米卡星	S	97.83	96.67	100	88.57	76.47	100	27.27
	I	0	0	0	5.71	11.76	0	9.09
	R	2.17	3.33	0	5.71	11.76	0	63.64

耐药性分为S、I、R三级. S: 敏感; I: 中介; R: 耐药.

表 4 腹腔感染患者死亡因素的Cox回归分析

因素	B	标准误	Wald	P值	OR	95%CI	
						下限	上限
MDR	0.465	0.312	4.754	0.027	1.36	1.026	1.923
ESBLs+	0.891	0.408	5.321	0.010	1.45	1.093	2.113
发热至培养时间	0.512	0.532	5.683	0.000	1.25	1.032	1.867

医院感染、ESBLs+和发热至培养时间与腹腔感染患者的死亡相关, 将上述因素纳入多因素Cox回归模型后, 发现MDRO、ESBLs+和发热至培养时间是腹腔感染患者死亡的独立危险因素. 与本研究结果类似, 多项研究也显示, 通过早期进行细菌学培养和药敏<sup>[27]</sup>, 针对性处理MDRO和ESBLs+以及加强感染控制<sup>[28]</sup>, 降低医院ESBLs+的流行程度, 为提高腹腔感染患者的生存率提供较好的基础; 在早期进行细菌学培养和药敏检测的基础上, 还可以降低广谱抗菌素的滥用<sup>[29]</sup>, 对于控制医院感染、有效监测医院感染病原菌分布有积极意义<sup>[30]</sup>.

总之, 腹腔感染患者腹腔引流液中病原菌分布以革兰氏阴性菌为主, 且病原菌对常用抗菌素具有较高的耐药性, MDRO、ESBLs+和发热至培养时间是腹腔感染患者死亡的独立危险因素.

文章亮点

实验背景

对感染性疾病的病原菌的分布情况以及病原菌的耐药性进行检测有助于提高临床应用抗菌素的针对性和有效性, 并对改善感染患者的生存预期、提高医院感染控

制水平有积极作用。

### 实验动机

本研究旨在分析近年来天津市宁河区医院腹腔感染患者的致病菌的分布情况, 分析对临床常用抗生素的敏感性, 及其对患者预后的影响, 为指导临床治疗寻求新的思路。

### 实验目标

通过对2015年以来就诊腹腔感染患者的病原菌分布和药敏情况进行分析, 了解病原菌的菌属和菌种分布, 比较病原菌对临床常用抗生素的敏感型, 分析影响患者预后的相关危险因素。

### 实验方法

在进行描述性回顾分析过程中, 通过应用卡方检验和Fisher确切检验等统计学工具比较了不同菌种对于临床常用抗生素的敏感性, 结合患者的生存预后, 使用单因素和多因素Cox回归模型, 分析了影响患者预后的危险因素。

### 实验结果

本研究通过对92例腹腔感染患者的病原菌分布和药敏情况进行分析, 明确了菌属和菌种的分布以及对临床常用抗生素的敏感情况, 并探究了影响患者预后的相关危险因素。

### 实验结论

MDRO、ESBLs+和发热至培养时间是腹腔感染患者死亡的独立危险因素。复方新诺明和阿米卡星等临床使用率较低的“老药”对于多重耐药革兰氏阴性菌均有较好的抑制作用。

### 展望前景

本研究的经验教训: 感染样本的正确取样和送检是病原菌的培养和药敏的关键影响因素, 未来研究的方向是提高早期抗感染的针对性并降低病原菌的耐药性, 最佳方法是多中心、大样本、长时间段的横断面调查, 通过动态分析, 监测致病菌的分布与耐药性。

## 4 参考文献

- 1 Zhang S, Ren L, Li Y, Wang J, Yu W, Li N, Li J. Bacteriology and drug susceptibility analysis of pus from patients with severe intra-abdominal infection induced by abdominal trauma. *Exp Ther Med* 2014; 7: 1427-1431 [PMID: 24940451 DOI: 10.3892/etm.2014.1609]
- 2 Badal RE, Bouchillon SK, Lob SH, Hackel MA, Hawser SP, Hoban DJ. Etiology, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase rates and antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections in patients in general

- pediatric and pediatric intensive care units--global data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends 2008 to 2010. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 636-640 [PMID: 23838732 DOI: 10.1097/INF.0b013e3182886377]
- 3 Fan S, Wang J, Li Y, Li J. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of ESBLs producers from pus in patients with abdominal trauma associated intra-abdominal infections. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2017; 43: 65-71 [PMID: 26902656 DOI: 10.1007/s00068-016-0650-0]
- 4 Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, Ansaloni L, Bala M, Balogh ZJ, Beltrán MA, Ben-Ishay O, Biffl WL, Birindelli A, Cainzos MA, Catalini G, Ceresoli M, Che Jusoh A, Chiara O, Coccolini F, Coimbra R, Cortese F, Demetrashvili Z, Di Saverio S, Diaz JJ, Egiev VN, Ferrada P, Fraga GP, Ghnnam WM, Lee JG, Gomes CA, Hecker A, Herzog T, Kim JI, Inaba K, Isik A, Karamarkovic A, Kashuk J, Khokha V, Kirkpatrick AW, Kluger Y, Koike K, Kong VY, Leppaniemi A, Machain GM, Maier RV, Marwah S, McFarlane ME, Montori G, Moore EE, Negroi I, Olaoye I, Omari AH, Ordonez CA, Pereira BM, Pereira Júnior GA, Pupelis G, Reis T, Sakakhushev B, Sato N, Segovia Lohse HA, Shelat VG, Søreide K, Uhl W, Ulrych J, Van Goor H, Velmahos GC, Yuan KC, Wani I, Weber DG, Zachariah SK, Catena F. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2017; 12: 29 [PMID: 28702076 DOI: 10.1186/s13017-017-0141-6]
- 5 王辉, 宁永忠, 陈宏斌, 俞云松, 王明贵, 胡必杰, 陈佰义, 马筱玲, 胡继红, 倪语星, 徐英春, 曹彬, 陈家旭, 褚云卓, 归巧娣, 韩立中, 胡云建, 胡志东, 贾伟, 李敏, 李轶, 廖康, 刘颖梅, 刘文恩, 罗燕萍, 单斌, 孙宏莉, 孙自镛, 陶传敏, 王大燕, 魏莲花, 吴文娟, 徐修礼, 杨虹, 杨青, 姚开虎, 余方友, 张莉萍, 张嵘, 赵建宏, 赵宗琅, 卓超, 朱镭. 常见细菌药物敏感性试验报告规范中国专家共识. *中华检验医学杂志* 2016; 38: 18-22 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2016.01.006]
- 6 Brown ED, Wright GD. Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature* 2016; 529: 336-343 [PMID: 26791724 DOI: 10.1038/nature17042]
- 7 殷娜, 邓小明. 外科重症监护病房腹腔感染相关脓毒症病原菌分布及耐药性分析. *重庆医学* 2014; 43: 812-815 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.07.015]
- 8 Petersen MW, Perner A, Ravn F, Sjøvall F, Møller MH. Untargeted antifungal therapy in adult patients with complicated intra-abdominal infection: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018; 62: 6-18 [PMID: 29124727 DOI: 10.1111/aas.13031]
- 9 Zhang H, Yang Q, Liao K, Ni Y, Yu Y, Hu B, Sun Z, Huang W, Wang Y, Wu A, Feng X, Luo Y, Chu Y, Chen S, Cao B, Su J, Duan Q, Zhang S, Shao H, Kong H, Gui B, Hu Z, Badal R, Xu Y. Update of incidence and antimicrobial susceptibility trends of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Chinese intra-abdominal infection patients. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 776 [PMID: 29254478 DOI: 10.1186/s12879-017-2873-z]
- 10 李智博, 温德良, 刘卫江, 熊旭明. 腹腔感染所致严重脓毒症患者病原菌分布及耐药性分析. *实用医学杂志* 2015; 31: 1633-1635 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.10.023]
- 11 赵春江, 陈宏斌, 王辉, 刘文恩, 卓超, 褚云卓, 曾吉, 金炎, 胡志东. 2013年全国13所教学医院院内血流感染及院内获得性肺炎和院内获得性腹腔感染常见病原菌分布和耐药性研究. *中华医学杂志* 2015; 95: 1739-1746 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.22.008]
- 12 王凤霞, 胡志东. 2010年临床腹腔感染患者病原菌的分布及耐药性分析. *中国全科医学* 2011; 14: 1864-1866 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.16.035]
- 13 Karlowsky JA, Hoban DJ, Hackel MA, Lob SH, Sahm DF.

- Antimicrobial susceptibility of Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Asia-Pacific countries: SMART 2013-2015. *J Med Microbiol* 2017; 66: 61-69 [PMID: 28051952 DOI: 10.1099/jmm.0.000421]
- 14 Hawser S, Hoban DJ, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach D, Hackel M, Morrissey I. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of Gram-negative aerobic bacteria causing intra-abdominal infections during 2010-2011. *J Chemother* 2015; 27: 67-73 [PMID: 24548089 DOI: 10.1179/1973947814Y.0000000164]
- 15 Lob SH, Biedenbach DJ, Badal RE, Kazmierczak KM, Sahm DF. Discrepancy between genotypic and phenotypic extended-spectrum  $\beta$ -lactamase rates in *Escherichia coli* from intra-abdominal infections in the USA. *J Med Microbiol* 2016; 65: 905-909 [DOI: 10.1099/jmm.0.000307]
- 16 胡付品, 朱德妹, 汪复, 蒋晓飞, 孙自镛, 陈中举, 胡志东, 李金, 谢轶, 康梅, 徐英春, 张小江, 张朝霞, 季萍, 王传清, 王爱敏, 倪语星, 孙景勇, 俞云松, 林洁, 储云卓, 田素飞, 徐元宏, 沈继录, 单斌, 杜艳, 卓超, 苏丹虹, 张泓, 孔菁, 魏莲花, 吴玲, 胡云建, 艾效曼. 2013年中国chinet细菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志* 2014; 14: 365-374 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-7708.2014.05.001]
- 17 Lob SH, Biedenbach DJ, Badal RE, Kazmierczak KM, Sahm DF. Antimicrobial resistance and resistance mechanisms of Enterobacteriaceae in ICU and non-ICU wards in Europe and North America: SMART 2011-2013. *J Glob Antimicrob Resist* 2015; 3: 190-197 [PMID: 27873708 DOI: 10.1016/j.jgar.2015.05.005]
- 18 Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 310-318 [PMID: 27143671 DOI: 10.1093/cid/ciw283]
- 19 Quan J, Zhao D, Liu L, Chen Y, Zhou J, Jiang Y, Du X, Zhou Z, Akova M, Yu Y. High prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community-onset bloodstream infections in China. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 273-280 [PMID: 27624571 DOI: 10.1093/jac/dkw372]
- 20 于刚, 汪泳, 汪正广, 贾桦黎, 万圣云, 周连帮, 钱波, 程云生, 刘志宁. 86例腹腔引流液细菌培养及药敏结果分析. *安徽医学* 2017; 38: 425-427 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2017.04.009]
- 21 张少一, 李幼生, 王剑, 虞文魁, 李宁, 黎介寿. 腹部创伤并严重腹腔感染患者腹腔脓液细菌学及耐药分析. *中华医学杂志* 2013; 93: 2567-2570 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.32.009]
- 22 刘又宁. 我国下呼吸道感染相关研究结果对国外权威指南的挑战. *中华结核和呼吸杂志* 2017; 40: 1-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.01.001]
- 23 徐学静, 曹小利, 张之烽, 宁明哲, 周万青, 张葵, 沈瀚. 血培养大肠埃希菌的药物敏感性分析及esbls编码基因的流行性分析. *现代检验医学杂志* 2016; 31: 55-57 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.01.015]
- 24 侯佳惠, 童郁, 费静娴, 郭美艳, 赵玉杰, 包其郁, 周铁丽. 铜绿假单胞菌超广谱 $\beta$ -内酰胺酶、质粒介导AmpC酶基因分布及流行特征分析. *检验医学* 2012; 27: 39-43 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2012.01.011]
- 25 苏国娟, 王国庆. 阴沟肠杆菌、奇异变形杆菌 AmpC 酶和ESBLs的检测及其耐药性研究. *中国实验诊断学* 2015; 719-722 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.11.008]
- 26 Lee YR, McMahan D, McCall C, Perry GK. Complicated Intra-Abdominal Infections: The Old Antimicrobials and the New Players. *Drugs* 2015; 75: 2097-2117 [PMID: 26612473 DOI: 10.1007/s40265-015-0506-7]
- 27 周华, 李光辉, 陈佰义, 卓超, 曹彬, 杨毅, 张菁, 王辉, 何礼贤. 中国产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识. *中华医学杂志* 2014; 94: 1847-1856 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.24.003]
- 28 黄勋, 邓子德, 倪语星, 邓敏, 胡必杰, 李六亿, 李家斌, 周伯平, 王选铤, 宗志勇, 刘正印, 任南, 李卫光, 邹明祥, 徐修礼, 周建英, 侯铁英, 鲜于舒铭, 胡成平, 艾宇航, 王玉宝, 秦秉玉, 刘进, 吴佳玉, 郑波, 孙树梅, 赵鸣雁, 吴安华. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识. *中国感染控制杂志* 2015; 14: 1-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.01.001]
- 29 Årdal C, Røttingen JA, Opalska A, Van Hengel AJ, Larsen J. Pull Incentives for Antibacterial Drug Development: An Analysis by the Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1378-1382 [PMID: 29017240 DOI: 10.1093/cid/cix526]
- 30 Sciarretta K, Røttingen JA, Opalska A, Van Hengel AJ, Larsen J. Economic Incentives for Antibacterial Drug Development: Literature Review and Considerations From the Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1470-1474 [PMID: 27578820 DOI: 10.1093/cid/ciw593]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



# 肝癌分子病理流行病学

高春

高春, 中日友好医院消化内科 北京市 100029

高春, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的发病机制及防治研究.

作者贡献分布: 本文由高春独立完成.

基金项目: 北京市科技新星计划资助项目, No. Z131107000413067.

通讯作者: 高春, 副主任医师, 100029, 北京市朝阳区樱花东街2号, 中日友好医院消化内科. [gaochun@bjmu.edu.cn](mailto:gaochun@bjmu.edu.cn)

收稿日期: 2018-01-14

修回日期: 2018-02-08

接受日期: 2018-03-08

在线出版日期: 2018-03-28

## Molecular pathological epidemiology of hepatocellular carcinoma

Chun Gao

Chun Gao, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Supported by: Beijing NOVA Programme, No. Z131107000413067.

Correspondence to: Chun Gao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, 2 Yinghua East Road, Chaoyang District, Beijing 100029, China. [gaochun@bjmu.edu.cn](mailto:gaochun@bjmu.edu.cn)

Received: 2018-01-14

Revised: 2018-02-08

Accepted: 2018-03-08

Published online: 2018-03-28

## Abstract

Molecular pathological epidemiology (MPE) is a new discipline which emerged as an integrated approach of molecular pathology and epidemiology and was introduced for the first time by Professor Shuji Ogino and Professor Meir Stampfer in the year of 2010. MPE

studies in hepatocellular carcinoma (HCC) investigate the relationship among risk factors, molecular biomarkers, and initiation, progression, and prognosis of HCC, which can be used for exploring the molecular mechanisms of HCC and for the molecular classification of the high risk population. Type 2 diabetes mellitus (DM) has been confirmed as an established risk factor for HCC, and MPE can be helpful to better understand the underlying molecular mechanisms. On December 20, 2017, the first China-Japan Symposium on HCC-MPE was held successfully in Beijing. HCC-MPE provides the opportunities and challenges to solve some problems of HCC, and I believe that it can be helpful to improve the early diagnosis, molecular typing, personalized prevention and treatment, and prognosis of HCC.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Molecular pathological epidemiology; Molecular pathology; Molecular epidemiology; Type 2 diabetes mellitus

Gao C. Molecular pathological epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(9): 557-563  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/557.htm>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i9.557>

## 摘要

分子病理流行病学是在分子病理学和流行病学的基础上发展起来的一门新兴学科, 由美国哈佛大学医学院Shuji Ogino教授等在2010年正式提出. 肝癌分子病理流行病学研究的是肝癌危险因素、分子标志物和肝癌发生发展及预后三者之间的关系, 探索危险因素对肝癌发生发展影响的分子机制, 实现对高危人群的分子分型. 2型糖尿病已被确认为肝癌的危险因素之一, 肝癌分子病理流行病学有



助于阐明2型糖尿病对肝癌发生发展影响的分子机制。2017-12-20首届“中日肝癌分子病理流行病学专题研讨会”在北京成功举办。肝癌分子病理流行病学为我们解决肝癌的部分问题提供了机遇和挑战,有助于提升未来肝癌领域的早期预防、分子分型、早期诊断、个体化治疗、预后研究等方面的水平。

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

**关键词:** 肝癌; 分子病理流行病学; 分子病理学; 分子流行病学; 2型糖尿病

**核心提要:** 肝癌分子病理流行病学研究的是危险因素、分子标志物和肝癌发生发展及预后之间的关系,为我们解决肝癌的部分问题提供了机遇和挑战,有助于提升肝癌早期预防、分子分型、早期诊断、个体化治疗、预后研究等方面的水平。

高春. 肝癌分子病理流行病学. 世界华人消化杂志 2018; 26(9): 557-563 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/557.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i9.557>

## 0 引言

肝癌分子病理流行病学是肝癌全新的、跨学科的研究领域,为我们解决目前肝癌的部分问题提供了重要的机遇和挑战<sup>[1,2]</sup>。2017-12-20首届“中日肝癌分子病理流行病学专题研讨会”在北京成功举办。根据本次会议纪要,结合本次会议的主要内容,我们将向大家详细介绍这门新兴的流行病学的交叉学科。

## 1 分子病理流行病学概述

分子病理学是指通过检测器官、组织和体液中的分子表达,或者说分子标志物,来对疾病,包括各种恶性肿瘤,进行研究和诊断的一门病理学的分支学科<sup>[3,4]</sup>。流行病学是研究特定人群中疾病、健康状况的分布及其决定因素,并研究防治疾病及促进健康的策略和措施的科学<sup>[4,5]</sup>。流行病学是预防医学的一个重要组成部分,是预防医学的基础。分子流行病学针对的是分子标志物,从分子或基因水平阐明疾病的病因及其相关的致病过程<sup>[4-6]</sup>。在分子病理学、流行病学和分子流行病学的发展基础上,2010年,美国哈佛大学医学院的Shuji Ogino教授和Meir Stampfer教授等首次提出分子病理流行病学的概念,并应用于肿瘤病因学的研究<sup>[7-10]</sup>。

分子病理流行病学是分子病理学与流行病学两门学科的交叉融合,流行病学在分子病理流行病学中处

于中心地位,分子病理学则发挥着关键作用<sup>[10-12]</sup>。分子病理流行病学基于分子病理学和疾病的异质性为基础,运用流行病学的研究设计方法,分析暴露因素或生活习惯以及疾病个体分子水平上的改变对疾病发展、预后和结局的影响,并探讨其相关的分子机制<sup>[7,8]</sup>。

大多数疾病,如恶性肿瘤,包括肝细胞癌、结直肠癌、乳腺癌、肺癌等,和其他慢性疾病,包括糖尿病、冠心病、高血压等,都是由于基因、遗传、转录、蛋白质、代谢、微生物等多种因素及其相互作用关系的改变所引起,且个体所患疾病的机制亦不可能完全一致。正是基于此基础,为了更好的研究疾病的分子机制,尤其是复杂的多因素疾病,以及开展个性化预防与治疗,分子病理流行病学的概念应运而生,拟在分子、基因、细胞和人群水平上同时破译疾病<sup>[7-9]</sup>。

分子病理流行病学研究的是疾病的危险因素,包括内源性和外源性暴露因素,疾病的分子表达,或者说分子标志物,以及疾病的发生、发展、转归和预后,三者之间的关系。分子病理流行病学主要解决两个问题: (1)某一疾病的特定暴露因素和特定分子表达之间的关系; (2)具有特定分子表达的特定暴露因素对疾病发生、发展和预后的影响。经典肿瘤分子病理流行病学研究的是肿瘤危险因素、发生风险和分子标志物之间的关系。当然,分子病理流行病学同样适用于其他非肿瘤的慢性疾病,如糖尿病等。分子病理流行病学的提出和发展为我们解决恶性肿瘤和其他慢性病预防、筛查、早期预警和控制提供了机遇和挑战<sup>[1,2,12]</sup>。

## 2 肝细胞癌及其危险因素

肝细胞癌是世界上严重威胁人类健康的十大恶性肿瘤之一,全世界每年新发肝癌在100万例以上,其中42.5%的肝癌分布在我国,我国肝癌死亡率为20.4/10万,占全部恶性肿瘤死亡的18.8%<sup>[13-16]</sup>。2015年,我国肝癌发病466100人,列所有恶性肿瘤的第4位,死亡422100人,列所有恶性肿瘤的第3位<sup>[17]</sup>。随着乙型肝炎疫苗的使用及推广、人民生活条件的改善及医疗水平的提高,肝癌非但没有出现预料中的发病率明显下降,在多个国家都表现出逐年上升的趋势<sup>[18-22]</sup>。以美国为例,1981-1983年肝癌的发病率为1.3/10万,2015年,发病率上升到2.55/10万,2016年,发病率为2.84/10万<sup>[19,20]</sup>。2017年,与2016年相比,肝癌发病率在男性和女性中都在增长,其中男性增长3%,女性增长4%<sup>[21]</sup>。

尽管有研究表明慢性丙型肝炎病毒感染和酒精性肝病是导致发病率上升的两大主要原因,但事实上导致肝癌发病率上升的真正原因还是没有阐明清

楚. 已经明确的肝细胞癌危险因素包括慢性乙型肝炎病毒感染、慢性丙型肝炎病毒感染、肝硬化、大量嗜酒、非酒精性脂肪性肝炎、黄曲霉毒素暴露、年龄的增大、男性和阳性家族史等<sup>[23-25]</sup>. 但是, 大约有15%-50%的肝癌患者在缺乏上述危险因素的情况下依然发生了原发性肝癌<sup>[13-16]</sup>. 根据上述现象, 我们推测可能存在其他的危险因素, 或者说, 肝癌的危险因素仍需进一步明确.

近年来, 有研究提示糖尿病是肝细胞癌潜在的危险因素, 医学著名杂志LANCET发表的一篇综述将糖尿病列为仅次于病毒性肝炎、大量嗜酒和肝硬化的肝癌第四大危险因素<sup>[23]</sup>, 其结论主要是源于两项在美国和瑞典完成的大规模队列研究的结果<sup>[26,27]</sup>. 在瑞典进行并完成的队列研究中, 研究人员借助瑞典完善的医疗保健体系和计算机系统, 纳入1965年到1983年之间确诊的糖尿病患者153852例, 排除其他明确的原发性肝癌的危险因素, 随访至少六年, 得出最终的结论: 2型糖尿病患者发生原发性肝癌的危险性明显增加, 标准化发病比为4.1, 95%CI: 3.8-4.5<sup>[26]</sup>. 研究结果和结论随即被另外一项在美国进行并完成的大规模队列研究所证实, 该研究新纳入2型糖尿病患者173643例和对照人群650620例, 得出几乎相似的结论, 风险比为2.16, 95%CI: 1.86-2.52<sup>[27]</sup>.

### 3 肝癌的分子病理学、分子流行病学和分子病理流行病学

我国是世界上肝癌高发国家之一. 手术切除是肝癌的首选治疗方法, 而病理学则是肝脏外科最主要的支撑学科之一. 传统的肿瘤分子病理学侧重于研究肿瘤细胞的分子特征, 提高我们对肿瘤生物学行为和分子机制的认识和理解. 目前, 随着肝癌临床和病理学研究的进展, 肝癌分子病理学主要用于肝癌的分子诊断和分子分型, 肝癌异质性、生物学特性、分子分型和个体化治疗等新概念已经成为现代肝癌临床治疗学的基本指导思想<sup>[28]</sup>.

肝细胞癌常用的诊断分子标志物包括: 肝细胞抗原(Hep Par-I); 磷脂酰肌醇蛋白聚糖3; CD34(标记肿瘤新生血管); 多克隆性癌胚抗原; CD10; 精氨酸酶-1; 热休克蛋白70; 谷氨酰胺合成酶; 甲胎蛋白( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)<sup>[29-33]</sup>. 肝内胆管癌常用的诊断分子标志物包括细胞角蛋白 CK19、CK7和黏蛋白-1. 双表型肝细胞癌是肝细胞癌的一种特殊亚型, 表现为形态学上典型的肝细胞癌可同时显著表达肝细胞癌和胆管癌的标志物, 具有双重表型特征而侵袭性更强, 只能通过免疫组化检查才能做出亚型诊断.

肝癌分子分型是肝癌分子病理学研究发展的方向和趋势, 研究表明, 表皮生长因子受体与早期复发、转化生长因子- $\beta$ 与侵袭能力、肝细胞核因子3A/3B与转移潜能、肝细胞生长因子与预后和转移、细胞增殖上调因子和微小RNA-155与预后具有较好的相关性<sup>[34-36]</sup>.

分子流行病学是应用先进的检测技术测量分子标志物的分布情况, 结合流行病学研究方法, 从分子或基因水平阐明疾病的病因及其相关的致病过程, 并研究疾病的防治和促进健康的策略和措施的科学<sup>[4-6]</sup>. 分子流行病学应用的主要研究方法包括检测基因表达的实验方法和检测基因结构变化的实验方法, 前者包括核酸杂交技术(Northern杂交、斑点杂交、原位杂交等), PCR技术(RT-PCR、原位PCR、半定量和定量PCR)和Western杂交技术, 后者则包括Southern杂交技术, PCR技术(PCR-SSCP、随机引物多态性PCR, 差异显示PCR、限制性长度多态性PCR), 核苷酸序列分析和Western杂交技术. 肝癌分子流行病学研究即是针对上述方面展开的深入研究, 为进一步揭示肝癌的病因和发病机制提供了有效手段, 肝癌分子标志物、相关基因的多态性以及乙肝基因突变相关研究等方面的进展, 为肝癌的预防、早期诊断和预后研究等提供了坚实的理论基础<sup>[1,2]</sup>.

肝癌分子病理流行病学包含在广义的肝癌分子流行病学的范畴之内, 后者包括了传统的肝癌分子流行病学和肝癌分子病理流行病学, 两者的区别在于传统分子流行病学应用的是传统的疾病命名系统, 分子病理流行病学则采用的是分子分型<sup>[7,8]</sup>. 例如, 传统肝癌分子流行病学研究发现, *p53*基因的Arg72Pro位点突变与肝癌相关, AFP异质体升高 $\geq 10\%$ 的患者, 较正常人群发生肝癌的风险增加7倍<sup>[37-40]</sup>. 但是, 此类研究采用的疾病分类标准并未考虑到疾病的分子异质性. 肝癌分子病理流行病学则是先从分子水平对肝癌进行病理学分型, 然后再研究不同亚型肝癌的病因和流行因素等, 即考虑了疾病的异质性. 就研究方法而言, 分子病理流行病学均同于传统流行病学, 并彰显新的特征, 突出了分子标志物和分子病理学在其中的作用<sup>[1,2]</sup>. 目前分子病理流行病学多用于肿瘤病因研究, 但同样适用于非肿瘤性疾病, 如2型糖尿病<sup>[1]</sup>.

### 4 2型糖尿病与肝癌分子病理流行病学

2型糖尿病和肝癌均是国人常见疾病, 严重危害国人健康. 根据文献报道和我们既往的研究结果, 2型糖尿病已经被确定为肝癌独立的危险因素<sup>[41-48]</sup>, 但是2型糖尿病对肝癌的发生、发展、预后、结局等影响的分子机制目前尚未明确<sup>[15]</sup>. 2008年开始, 我们针对肿瘤的高

危人群, 关注危险因素对肿瘤发生发展的影响, 在国内率先进行糖尿病对肝细胞癌和结直肠癌影响的临床和基础研究, 已经发表SCI收录论文6篇, 呈现了我国在该方面研究的部分结果<sup>[13-16,49,50]</sup>。2013年开始, 在北京市科技新星项目的资助下, 在国内率先进行肿瘤分子病理流行病学方面的研究<sup>[1,2,12]</sup>, 借助分子标志物(分子分型)研究危险因素对肿瘤发生发展影响的分子机制。2015-03作为*Austin J Gastroenterol*杂志的编委, 就分子病理流行病学研究领域, 应杂志邀请撰写并发表了Editorial: “Molecular pathological epidemiology: an interdisciplinary field for study of hepatocellular carcinoma”, 第一次系统的把分子病理流行病学的原理和方法介绍到肝细胞癌研究领域<sup>[2]</sup>。

目前公认2型糖尿病是由环境因素与遗传因素共同作用的结果, 其发病机制非常复杂, 至今尚未完全明了。2型糖尿病分子流行病学研究已经证实多个基因与2型糖尿病有关, 可视为其易感基因, 例如胰岛素受体(*INSR*)基因、胰岛素受体底物(*ISR*)基因、胰高血糖素受体(*GCG-R*)基因、胰淀素基因、瘦素受体(*LepR*)基因、钙蛋白酶10(*CAPN-10*)基因、磺脲类药物受体基因(*SUR*)、葡萄糖激酶基因(*GCK*)、葡萄糖转运蛋白、激素敏感脂酶(*HSL*)、解偶联蛋白(*UCP*)、线粒体基因突变、肝细胞核因子、载脂蛋白、肿瘤坏死因子(*TNF*)、3-肾上腺素能受体基因(*3-AR*)、原癌基因(*C-*)等<sup>[51,52]</sup>。阐明这些易感基因及其与环境等因素相互作用的分子机制是做好2型糖尿病防治工作的前提之一。这些易感基因(分子标志物)正是深入开展2型糖尿病和肝癌分子病理流行病学的前提基础和关键指标, 例如我们已经发现的*ISR*和肝癌的关系。

2型糖尿病作为肝癌危险因素的分子病理流行病学研究的是2型糖尿病、易感基因(或分子标志物)和肝癌发生、发展及预后之间的关系, 其中的经典研究涉及的是糖尿病、分子标志物和肝癌的发生风险三者之间的关系。分子病理流行病学可以探讨2型糖尿病对肝癌发生发展影响的分子病理学机制, 可以辅助实现对高危人群的分子分型。例如, 日本的一项研究是用来明确*PNPLA3*和*JAZF1*基因与非病毒性肝炎的2型糖尿病患者发生肝癌风险的关系。按照分子病理流行病学的原理, 该研究探讨的是危险因素(2型糖尿病)、分子标志物(*PNPLA3*和*JAZF1*基因)和疾病发生发展(肝癌发生风险)三者之间的关系。研究发现, *PNPLA3*和*JAZF1*基因表达增高与非乙型非丙型肝炎病毒感染的2型糖尿病患者发生肝癌的风险相关, OR值(比值比)为2.53<sup>[53]</sup>。

分子病理流行病学, 以危险因素和高危人群为重点, 研究疾病危险因素与分子标志物(分子分型)的关系, 探索危险因素对疾病发生发展影响的分子机制, 实现对疾病高危人群的分子分型<sup>[1,2,12]</sup>。从多方面展开的深入研究, 研究结果, 有助于有效缩小疾病高危人群的筛查范围, 合理调整我国医疗资源分配, 减低社会资源耗费, 减轻社会和家庭经济负担, 减轻患者及家属心理负担, 提高我国居民疾病自我管理能力, 提高国家慢性病的防控能力及效果。

## 5 首届“中日肝癌分子病理流行病学专题研讨会”成功举办

北京医学会消化病学分会主办, 国家卫生计生委中日友好医院承办, 首届“中日肝癌分子病理流行病学专题研讨会”于2017-12-20在北京成功举办。

本次会议由北京医学会消化病学分会副主任委员、北京大学人民医院刘玉兰教授担任会议主席, 中日友好医院房龙教授、宋振梅教授担任主持。会议邀请了来自北京大学医学部、北京协和医学院、首都医科大学、北京中医药大学等北京多所著名医学高校的消化内科学、肿瘤学、分子肿瘤学、流行病统计学、循证医学等多学科的专家共聚一堂, 针对该交叉学科及相关研究领域展开深入研讨。

按照会议安排, 中日友好医院高春详细介绍了肿瘤分子病理流行病学的学科形成及发展史, 2型糖尿病作为肝细胞癌危险因素的分子病理学、分子流行病学和分子病理流行病学, 概述了该学科的研究方法, 并对学科未来的应用前景提出展望。来自北京大学第一医院的朱希山教授、中国医学科学院肿瘤医院的袁伟教授、首都医科大学公共卫生学院的王友信教授、北京中医药大学的刘兆兰教授等从各自的研究领域向参会人员传递了最新的交叉学科的相关信息。多学科的激烈碰撞, 为肿瘤分子病理流行病学在国内的应用和发展指明了初步方向。

最后, 刘玉兰教授做总结发言。本次学术研讨会是国内首次针对肿瘤分子病理流行病学及相关研究领域举办的专题研讨会。分子病理流行病学是一个崭新的研究方向, 需要分子生物学、病理学、流行病学和统计学等多学科人士之间的紧密合作, 甚至需要改造和重塑现有的学科构架。更好、更广泛的应用好这门学科, 可以为我们解决肿瘤和其他慢性病中的部分问题提供机遇和挑战。

## 6 应用前景及展望

分子病理流行病学是在分子病理学和流行病学基础上



发展起来的一门新兴的交叉学科, 基于分子病理学和疾病的异质性为基础, 研究疾病的危险因素、分子标志物和疾病的发生发展及预后三者之间的关系。肝癌分子病理流行病学研究的是肝癌危险因素、分子标志物和肝癌发生发展之间的关系, 其中流行病学处于中心地位, 分子病理学发挥关键作用。分子病理流行病学, 以危险因素和高危人群为重点, 研究危险因素与分子标志物(分子分型)的关系, 探索危险因素对疾病发生发展影响的分子机制, 实现对高危人群的分子分型。肝癌分子病理流行病学为我们目前解决肝癌的部分问题提供了机遇和挑战, 有助于提升未来肝癌领域的早期预防、分子分型、早期诊断、个体化治疗、预后研究等方面的水平。

## 7 参考文献

- Gao C. Molecular pathological epidemiology in diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2016; 8: 1119-1127 [PMID: 27721917 DOI: 10.4254/wjh.v8.i27.1119]
- Gao C. Molecular pathological epidemiology: an interdisciplinary field for study of hepatocellular carcinoma. *Austin J Gastroenterol* 2015; 2: 1040
- Harris TJ, McCormick F. The molecular pathology of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 251-265 [PMID: 20351699 DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.41]
- Menendez KR, García M, Spatz S, Tablante NL. Molecular epidemiology of infectious laryngotracheitis: a review. *Avian Pathol* 2014; 43: 108-117 [PMID: 24460399 DOI: 10.1080/03079457.2014.886004]
- Lloyd C, Cullinan P. Year in review 2014: basic science and epidemiology. *Thorax* 2015; 70: 581-584 [PMID: 25977391 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207222]
- Izzotti A, Neri M, Vecchio D, Puntoni R. Molecular epidemiology in cancer research (review). *Int J Oncol* 1997; 11: 1053-1069 [PMID: 21528304]
- Ogino S, Stampfer M. Lifestyle factors and microsatellite instability in colorectal cancer: the evolving field of molecular pathological epidemiology. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 365-367 [PMID: 20208016 DOI: 10.1093/jnci/djq031]
- Ogino S, Chan AT, Fuchs CS, Giovannucci E. Molecular pathological epidemiology of colorectal neoplasia: an emerging transdisciplinary and interdisciplinary field. *Gut* 2011; 60: 397-411 [PMID: 21036793 DOI: 10.1136/gut.2010.217182]
- Ogino S, Noshio K, Meyerhardt JA, Kirkner GJ, Chan AT, Kawasaki T, Giovannucci EL, Loda M, Fuchs CS. Cohort study of fatty acid synthase expression and patient survival in colon cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5713-5720 [PMID: 18955444 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.2675]
- Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Meyerhardt JA, Shima K, Noshio K, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Association of CTNNB1 (beta-catenin) alterations, body mass index, and physical activity with survival in patients with colorectal cancer. *JAMA* 2011; 305: 1685-1694 [PMID: 21521850 DOI: 10.1001/jama.2011.513]
- Ogino S, Campbell PT, Nishihara R, Phipps AI, Beck AH, Sherman ME, Chan AT, Troester MA, Bass AJ, Fitzgerald KC, Irizarry RA, Kelsey KT, Nan H, Peters U, Poole EM, Qian ZR, Tamimi RM, Tchetgen Tchetgen EJ, Tworoger SS, Zhang X, Giovannucci EL, van den Brandt PA, Rosner BA, Wang M, Chatterjee N, Begg CB. Proceedings of the second international molecular pathological epidemiology (MPE) meeting. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 959-972 [PMID: 25956270 DOI: 10.1007/s10552-015-0596-2]
- Gao C. Molecular pathological epidemiology in Helicobacter pylori infection and risk of chronic atrophic gastritis. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2017; 6: 2354-2357 [DOI: 10.17554/j.issn.2224-3992.2017.06.696]
- Zhang H, Gao C, Fang L, Yao SK. Increased international normalized ratio level in hepatocellular carcinoma patients with diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2395-2403 [PMID: 23613635 DOI: 10.3748/wjg.v19.i15.2395]
- Gao C, Fang L, Zhao HC, Li JT, Yao SK. Potential role of diabetes mellitus in the progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a cross-sectional case-control study from Chinese patients with HBV infection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 385-393 [PMID: 23924496 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60060-0]
- Gao C, Yao SK. Diabetes mellitus: a "true" independent risk factor for hepatocellular carcinoma? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 465-473 [PMID: 19822488]
- Gao C, Zhao HC, Li JT, Yao SK. Diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma: comparison of Chinese patients with and without HBV-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4467-4475 [PMID: 20845516 DOI: 10.3748/wjg.v16.i35.4467]
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-851 [PMID: 18328931 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9]
- Hirokawa F, Hayashi M, Asakuma M, Shimizu T, Inoue Y, Uchiyama K. Risk factors and patterns of early recurrence after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol* 2016; 25: 24-29 [PMID: 26979637 DOI: 10.1016/j.suronc.2015.12.002]
- Yang WT, Wu LW, Tseng TC, Chen CL, Yang HC, Su TH, Wang CC, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B Surface Antigen Loss and Hepatocellular Carcinoma Development in Patients With Dual Hepatitis B and C Infection. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2995 [PMID: 26962809 DOI: 10.1097/MD.0000000000002995]
- Adami HO, Chow WH, Nyrén O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, Wolk A, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1472-1477 [PMID:



- 8841022 DOI: 10.1093/jnci/88.20.1472]
- 27 El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460-468 [PMID: 14762783 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.10.065]
- 28 Sergi CM. Hepatocellular Carcinoma, Fibrolamellar Variant: Diagnostic Pathologic Criteria and Molecular Pathology Update. A Primer. *Diagnostics* (Basel) 2015; 6: pii E3 [PMID: 26838800 DOI: 10.3390/diagnostics6010003]
- 29 Burkhart RA, Ronnekleiv-Kelly SM, Pawlik TM. Personalized therapy in hepatocellular carcinoma: Molecular markers of prognosis and therapeutic response. *Surg Oncol* 2017; 26: 138-145 [PMID: 28577719 DOI: 10.1016/j.suronc.2017.01.009]
- 30 Jayachandran M. An Updated Portrait of Pathogenesis, Molecular Markers and Signaling Pathways of Hepatocellular Carcinoma. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 2356-2365 [PMID: 28356044 DOI: 10.2174/1381612823666170329124852]
- 31 Subramaniam S, Kelley RK, Venook AP. A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems. *Chin Clin Oncol* 2013; 2: 33 [PMID: 25841912 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2013.07.05]
- 32 Carr BI. Some new approaches to the management of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2012; 39: 369-373 [PMID: 22846855 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.05.007]
- 33 Carr BI. Hepatocellular carcinoma: current management and future trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S218-S224 [PMID: 15508087 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.036]
- 34 Tang H, Zhang J, Yu Z, Ye L, Li K, Ding F, Feng X, Meng W. Mir-452-3p: A Potential Tumor Promoter That Targets the CPEB3/EGFR Axis in Human Hepatocellular Carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2017; 16: 1136-1149 [PMID: 29332449 DOI: 10.1177/1533034617735931]
- 35 Kang D, Han Z, Oh GH, Joo Y, Choi HJ, Song JJ. Down-Regulation of TGF- $\beta$  Expression Sensitizes the Resistance of Hepatocellular Carcinoma Cells to Sorafenib. *Yonsei Med J* 2017; 58: 899-909 [PMID: 28792132 DOI: 10.3349/ymj.2017.58.5.899]
- 36 Xing S, Zhang B, Hua R, Tai WC, Zeng Z, Xie B, Huang C, Xue J, Xiong S, Yang J, Liu S, Li H. URG4/URGCP enhances the angiogenic capacity of human hepatocellular carcinoma cells in vitro via activation of the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *BMC Cancer* 2015; 15: 368 [PMID: 25947641 DOI: 10.1186/s12885-015-1378-7]
- 37 Duan X, Li J. Association between MDM2 SNP309, p53 Arg72Pro, and hepatocellular carcinoma risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96: e7856 [PMID: 28885338 DOI: 10.1097/MD.0000000000007856]
- 38 Rebbani K, Marchio A, Ezzikouri S, Afifi R, Kandil M, Bahri O, Triki H, El Feydi AE, Dejean A, Benjelloun S, Pineau P. TP53 R72P polymorphism modulates DNA methylation in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2015; 14: 74 [PMID: 25889455 DOI: 10.1186/s12943-015-0340-2]
- 39 Gao J, Song P. Combination of triple biomarkers AFP, AFP-L3, and PIVAKII for early detection of hepatocellular carcinoma in China: Expectation. *Drug Discov Ther* 2017; 11: 168-169 [PMID: 28757516 DOI: 10.5582/ddt.2017.01036]
- 40 Qin QF, Weng J, Xu GX, Chen CM, Jia CK. Combination of serum tumor markers dickkopf-1, DCP and AFP for the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Trop Med* 2017; 10: 409-413 [PMID: 28552111 DOI: 10.1016/j.apjtm.2017.03.016]
- 41 Dyal HK, Aguilar M, Bartos G, Holt EW, Bhuket T, Liu B, Cheung R, Wong RJ. Diabetes Mellitus Increases Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Virus Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 636-645 [PMID: 26703125 DOI: 10.1007/s10620-015-3983-3]
- 42 Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 57: 964-973 [PMID: 22991257 DOI: 10.1002/hep.26087]
- 43 Wang CS, Yao WJ, Chang TT, Wang ST, Chou P. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2054-2060 [PMID: 19549812 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1131]
- 44 Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, Wang LY, Sun CA, Lu SN, Chen DS, Chen CJ. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008; 135: 111-121 [PMID: 18505690 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.073]
- 45 Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients. *Am J Med* 2010; 123: 951-956.e1 [PMID: 20920698 DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.05.013]
- 46 Ko WH, Chiu SY, Yang KC, Chen HH. Diabetes, hepatitis virus infection and hepatocellular carcinoma: A case-control study in hepatitis endemic area. *Hepatol Res* 2012; 42: 774-781 [PMID: 22469194 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.00979.x]
- 47 Konishi I, Hiasa Y, Shigematsu S, Hirooka M, Furukawa S, Abe M, Matsuura B, Michitaka K, Horiike N, Onji M. Diabetes pattern on the 75 g oral glucose tolerance test is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus. *Liver Int* 2009; 29: 1194-1201 [PMID: 19422477 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02043.x]
- 48 Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Matsumoto K, Saeki A, Yanagi K, Abiru S, Nakagawa Y, Shigeno M, Miyazoe S, Ichikawa T, Ishikawa H, Nakao K, Eguchi K. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003; 97: 3036-3043 [PMID: 12784339 DOI: 10.1002/cncr.11427]
- 49 Zhang H, Gao C, Fang L, Zhao HC, Yao SK. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 78-87 [PMID: 23137049 DOI: 10.3109/00365521.2012.719926]
- 50 Li JT, Gao C, Fang L, Yang HY, Zhao HC. Diabetes mellitus and changes of peripheral blood cells in Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10: 1224-1233
- 51 Malandrino N, Smith RJ. Personalized medicine in diabetes. *Clin Chem* 2011; 57: 231-240 [PMID: 21127150 DOI: 10.1373/clinchem.2010.156901]
- 52 Menni C, Fauman E, Erte I, Perry JR, Kastenmüller G, Shin SY, Petersen AK, Hyde C, Psatha M, Ward KJ, Yuan W, Milburn M, Palmer CN, Frayling TM, Trimmer J, Bell JT, Gieger C, Mohny RP, Brosnan MJ, Suhre K, Soranzo N, Spector TD. Biomarkers for type 2 diabetes and impaired fasting glucose using a nontargeted metabolomics approach. *Diabetes* 2013; 62: 4270-4276 [PMID: 23884885 DOI: 10.2337/db13-0570]
- 53 Ueyama M, Nishida N, Korenaga M, Korenaga K, Kumagai E, Yanai H, Adachi H, Katsuyama H, Moriyama S, Hamasaki H, Sako A, Sugiyama M, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Kawaguchi T, Torimura T, Hyogo

H, Aikata H, Ito K, Sumida Y, Kanazawa A, Watada H, Okamoto K, Honda K, Kon K, Kanto T, Mizokami M, Watanabe S. The impact of PNPLA3 and JAZF1 on

hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol* 2016; 51: 370-379 [PMID: 26337813 DOI: 10.1007/s00535-015-1116-6]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授([http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard\\_706.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm))等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

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

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

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

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

# 实时剪切波弹性成像评估拉米夫定对慢性乙型肝炎肝纤维化疗效的应用价值

矫敏, 董惠惠

矫敏, 杭州市江干区四季青街道社区卫生服务中心特检科 浙江省杭州市 310021

董惠惠, 浙江医院超声科 浙江省杭州市 310013

矫敏, 主治医师, 主要从事超声诊断工作.

作者贡献分布: 课题设计、数据分析及论文写作由矫敏设计; 研究过程由矫敏与董惠惠共同完成; 试剂由董惠惠提供.

通讯作者: 董惠惠, 主任医师, 310013, 浙江省杭州市西湖区灵隐路12号, 浙江医院超声科. [donghuihui2018@163.com](mailto:donghuihui2018@163.com)

收稿日期: 2018-01-23

修回日期: 2018-02-12

接受日期: 2018-03-08

在线出版日期: 2018-03-28

## Evaluation of efficacy of lamivudine for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B by real-time shear wave elastography

Min Jiao, Hui-Hui Dong

Min Jiao, Department of Special Inspection, Sijiqing Street Community Health Service Center of Hangzhou Jianggan District, Hangzhou 310021, Zhejiang Province, China

Hui-Hui Dong, Department of Ultrasonography, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hui-Hui Dong, Chief Physician, Department of Ultrasonography, Zhejiang Hospital, 12 Lingyin Road, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province China. [donghuihui2018@163.com](mailto:donghuihui2018@163.com)

Received: 2018-01-23

Revised: 2018-02-12

Accepted: 2018-03-08

Published online: 2018-03-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the clinical efficacy of lamivudine in the treatment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B by real-time shear wave elastography (SWE).

### METHODS

Eighty-four chronic hepatitis B patients with liver fibrosis treated at Zhejiang Hospital from February 2015 to February 2017 were included. According to the treatment method, the patients were randomly divided into either a control group (42 cases) to receive routine treatments (e.g., transaminase reducing and liver protecting liver drugs) or an observation group (42 cases) to receive routine treatments plus lamivudine. Measurement of serum fibrosis indexes and SWE were performed in all patients and compared between the two groups.

### RESULTS

After treatment, serum hyaluronic acid (HA), pro-collagen III amino-terminal peptide (PIIINP), type IV procollagen (IVC), laminin (LN), and Young's elastic modulus in both groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$  for all). After treatment, serum HA, PIIINP, IVC, LN, and Young's elastic modulus were significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$  for all).

### CONCLUSION

SWE can be used to timely evaluate the efficacy of lamivudine in the treatment of liver fibrosis in patients chronic hepatitis B to guide clinical treatment.

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

**Key Words:** Elastography; Chronic hepatitis B; Lamivudine; Liver fibrosis

Jiao M, Dong HH. Evaluation of efficacy of lamivudine for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B by real-time shear wave elastography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(9): 564-568 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/564.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i9.564>

## 摘要

### 目的

探讨运用实时剪切波弹性成像评估拉米夫定对慢性乙型肝炎肝纤维化疗效的临床应用价值。

### 方法

选取2015-02/2017-02浙江医院收治的84例慢性乙型肝炎肝纤维化患者作为研究对象, 根据治疗方法不同随机分为两组: 对照组(42例), 接受降酶、保肝等常规治疗; 观察组(42例), 在接受常规治疗基础上增加拉米夫定治疗。所有患者治疗前后均接受血清纤维化指标测定及肝脏实时剪切波弹性成像检查, 并对数据进行比较分析。

### 结果

两组患者治疗后血清内透明质酸(hyaluronic acid, HA)、III型前胶原氨基端肽(III procollagen amino terminal peptide, PIIINP)、IV型前胶原(IV procollagen, IVC)、层黏蛋白(laminin, LN)水平以及肝脏杨氏弹性模量值均低于治疗前, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ); 观察组患者治疗后HA、PIIINP、IVC、LN以及肝脏杨氏弹性模量值均低于对照组治疗后, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

### 结论

实时剪切波弹性成像可及时动态评估拉米夫定对慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效, 指导临床治疗。

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

**关键词:** 弹性成像技术; 慢性乙型肝炎; 拉米夫定; 肝纤维化

**核心提要:** 实时剪切波弹性成像作为一种可准确评估器官组织弹性硬度的全新超声成像技术, 有着安全、无创、简便等优点, 本研究探讨其评估拉米夫定对慢性乙型肝炎肝纤维化疗效的临床应用价值。

矫敏, 董惠惠. 实时剪切波弹性成像评估拉米夫定对慢性乙型肝炎肝纤维化疗效的应用价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(9): 564-568 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/564.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i9.564>

## 0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)在我国具有较高的发病率, 是一种临床常见的进展性传染病, 主要是由乙型肝炎病毒长期感染所导致, 随着病情进展, 可引发肝纤维化及肝硬化, 对人们生命健康造成严重威胁<sup>[1]</sup>. 抗病毒治疗是目前CHB治疗的根本方法, 而拉米夫定属于核苷类似药物, 作为公认的有效抗病毒药物之一, 已被广泛应用于临床<sup>[2,3]</sup>. 实时剪切波弹性成像作为一种全新的超声成像技术, 有着安全、无创、简便等优点, 可准确评估器官组织的弹性硬度<sup>[4]</sup>. 本研究运用实时剪切波弹性成像技术监测CHB肝纤维化患者经拉米夫定治疗前后的肝纤维化状态变化, 进而评估拉米夫定的治疗效果, 为指导临床治疗提供参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2015-02/2017-02浙江医院收治的84例CHB肝纤维化患者作为研究对象. 所有患者均符合我国2000年修订的《病毒性肝炎防治方案》关于CHB诊断标准<sup>[5]</sup>, 并经肝穿刺活检证实为肝纤维化. 排除合并酒精性肝炎、丙型肝炎、自身免疫性肝炎等其它肝病者. 根据治疗方法不同随机分为两组: 对照组42例, 其中男28例, 女14例, 年龄36-69岁, 平均年龄 $55.76 \pm 10.19$ 岁, 病程3-12年, 平均病程 $6.36 \pm 2.26$ 年, 肝纤维化病理分期S1期6例, S2期15例, S3期17例, S4期4例. 肝功能Child-Pugh分级A级21例, B级15例, C级6例; 观察组42例, 其中男30例, 女12例, 年龄39-71岁, 平均年龄 $56.12 \pm 9.70$ 岁, 病程3-13年, 平均病程 $6.05 \pm 2.13$ 年, 肝纤维化病理分期S1期7例, S2期18例, S3期14例, S4期3例. 肝功能Child-Pugh分级A级24例, B级13例, C级5例. 所有患者治疗前后均接受血清纤维化指标测定及肝脏实时剪切波弹性成像检查. 两组间性别( $\chi^2 = 0.223$ ,  $P = 0.637$ )、年龄( $t = 0.165$ ,  $P = 0.870$ )、病程( $t = -0.646$ ,  $P = 0.520$ )、肝纤维化病理分期( $\chi^2 = 0.783$ ,  $P = 0.854$ )、肝功能分级( $\chi^2 = 0.434$ ,  $P = 0.805$ )等一般资料比较, 差异均无明显统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 对照组患者接受降酶、保肝等常规治疗; 观察组患者在接受常规治疗基础上增加拉米夫定治疗(苏州葛兰素史克制药有限公司), 口服, 1次/d, 100 mg/次. 两组患者治疗时间均为6 mo.

**1.2.2 指标检测:** 血清纤维化指标测定: 清晨空腹状态下, 抽取患者外周静脉血5 mL, 血清分离后, 采用酶联免疫吸附法测定血清纤维化指标: 透明质酸(hyaluronic acid, HA)、III型前胶原氨基端肽(III procollagen amino terminal peptide, PIIINP)、IV型前胶原(IV procollagen,



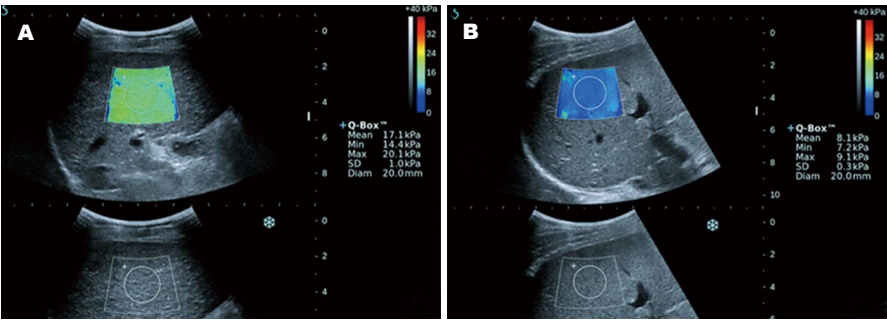


图 1 患者实时剪切波弹性成像检查。A: 治疗前实时剪切波弹性成像检查, 获得杨氏弹性模量值为17.1 kPa; B: 治疗后实时剪切波弹性成像检查, 获得杨氏弹性模量值为8.1 kPa。

表 1 两组患者治疗前后血清纤维化指标情况 (ng/mL)

分组	HA		LN		IVC		PIIINP	
	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	373.89 ± 92.63	143.77 ± 62.18 <sup>ab</sup>	137.44 ± 44.74	82.98 ± 38.30 <sup>ab</sup>	151.72 ± 57.41	66.74 ± 26.25 <sup>ab</sup>	363.89 ± 98.06	135.29 ± 53.15 <sup>ab</sup>
	378.65 ± 97.41	186.39 ± 79.07 <sup>c</sup>	135.05 ± 42.84	108.64 ± 42.51 <sup>c</sup>	149.34 ± 66.80	98.93 ± 36.05 <sup>c</sup>	365.79 ± 93.44	193.53 ± 67.22 <sup>c</sup>
<i>t</i> 值	-0.230	-2.746	0.249	-2.906	0.175	-4.678	-0.091	-4.405
<i>P</i> 值	0.819	0.007	0.804	0.005	0.861	0.000	0.928	0.000

<sup>a</sup>*P*<0.05与观察组治疗前比较; <sup>b</sup>*P*<0.01与对照组治疗后比较; <sup>c</sup>*P*<0.05与对照组治疗前比较。HA: 透明质酸; LN: 层黏蛋白; PIIINP: III型前胶原氨基端肽; IVC: IV型前胶原。

IVC)、层黏蛋白(laminin, LN)。实时剪切波弹性成像检查: 采用Supersonic Imagine Aixplorer型超声诊断仪, 配有实时剪切波弹性成像技术及SC6-1凸阵探头(频率为1-6 MHz)。嘱患者取平卧位, 抬高右上肢, 首先将探头放置于右侧第4-7肋间隙作常规超声扫查。清晰显示肝脏合适切面后, 启动实时剪切波弹性成像功能, 将取样框放置于右肝实质处, 距离肝包膜下约1 cm并避开管道结构。嘱患者屏住呼吸3-5 s进行成像, 选取成像区域内直径2 cm的圆形测量区域, 获得并记录该区域的杨氏弹性模量均值(单位: kPa)。重复测量5次, 取平均值(图1)。上述操作均由1名高年资超声医师完成。

**统计学处理** 采用SPSS20.0版统计学软件包处理数据, 计数资料以(%)表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用独立样本*t*检验; 组内治疗前后比较采用配对*t*检验。 *P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

**2.1 两组患者治疗前后血清纤维化指标情况** 两组患者治疗前血清内HA、PIIINP、IVC、LN水平比较, 差异均无明显统计学意义(*t* = -0.230、-0.091、0.175、0.249, 均*P*>0.05); 两组患者治疗后血清内HA(143.77 ng/

mL±62.18 ng/mL vs 373.89 ng/mL±92.63 ng/mL; 186.39 ng/mL±79.07 ng/mL vs 378.65 ng/mL±97.41 ng/mL)、PIIINP(135.29 ng/mL±53.15 ng/mL vs 363.89 ng/mL±98.06 ng/mL; 193.53 ng/mL±67.22 ng/mL vs 365.79 ng/mL±93.44 ng/mL)、IVC(66.74 ng/mL±26.25 ng/mL vs 151.72 ng/mL±57.41 ng/mL; 98.93 ng/mL±36.05 ng/mL vs 149.34 ng/mL±66.80 ng/mL)、LN(82.98 ng/mL±38.30 ng/mL vs 137.44 ng/mL±44.74 ng/mL; 108.64 ng/mL±42.51 ng/mL vs 135.05 ng/mL±42.84 ng/mL)水平均低于治疗前, 差异均有统计学意义(均*P*<0.05); 观察组患者治疗后血清内HA(143.77 ng/mL±62.18 ng/mL vs 186.39 ng/mL±79.07 ng/mL)、PIIINP(135.29 ng/mL±53.15 ng/mL vs 193.53 ng/mL±67.22 ng/mL)、IVC(66.74 ng/mL±26.25 ng/mL vs 98.93 ng/mL±36.05 ng/mL)、LN(82.98 ng/mL±38.30 ng/mL vs 108.64 ng/mL±42.51 ng/mL)水平均低于对照组治疗后, 差异均有统计学意义(均*P*<0.05, 表1)。

**2.2 两组患者治疗前后肝脏杨氏弹性模量值情况** 两组患者治疗前肝脏杨氏弹性模量值比较(18.51 kPa±3.39 kPa vs 18.03 kPa±3.70 kPa), 差异无明显统计学意义(*P*>0.05); 两组患者治疗后肝脏杨氏弹性模量值(11.16 kPa±3.25 kPa vs 18.51 kPa±3.39 kPa; 14.93 kPa±3.77 kPa

表 2 两组患者治疗前后肝脏杨氏弹性模量值情况 (kPa)

分组	杨氏弹性模量值	
	治疗前	治疗后
观察组	18.51 ± 3.39	11.16 ± 3.25 <sup>ab</sup>
对照组	18.03 ± 3.70	14.93 ± 3.77 <sup>c</sup>
<i>t</i> 值	0.615	-4.919
<i>P</i> 值	0.540	0.000

<sup>a</sup>*P*<0.05与观察组治疗前比较; <sup>b</sup>*P*<0.01与对照组治疗后比较; <sup>c</sup>*P*<0.05与对照组治疗前比较。

vs 18.03 kPa±3.70 kPa)均低于治疗前, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ); 观察组患者治疗后肝脏杨氏弹性模量值(11.16 kPa±3.25 kPa vs 14.93 kPa±3.77 kPa)低于对照组治疗后, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表2)。

### 3 讨论

CHB患者在炎症反应长期刺激作用下, 可活化肝星状细胞而引发细胞外基质大量沉积, 随着疾病发展, 最终可导致肝纤维化, 甚至肝硬化<sup>[6,7]</sup>。肝纤维化是CHB进展为肝硬化的重要环节, 研究证实该环节具有可逆性, 若能对其及早发现, 准确评估其严重程度, 及时给予干预, 对于控制肝纤维化病情、改善预后有着重要的临床意义<sup>[8,9]</sup>。

目前认为治疗肝纤维化最有效的方法是病原学治疗, 拉米夫定是一种核苷类似药物, 作为一种公认有效的抗病毒药物, 其主要药理机制是: 能有效阻止乙肝病毒DNA链的合成和延长, 从而抑制乙型肝炎病毒在感染细胞内复制; 能通过代谢转换成拉米夫定三磷酸盐, 抑制乙肝病毒聚合酶的生物作用, 阻断乙肝病毒复制, 减轻肝细胞炎症性坏死; 能有效阻断肝脏星状细胞激活, 抑制肝纤维化和肝硬化的发生发展。由于拉米夫定不影响患者机体内的DNA合成, 具有较高的安全性, 目前已作为CHB常用治疗药物被广泛应用于临床<sup>[10]</sup>。而准确评估肝纤维化程度, 对评估拉米夫定的药物疗效、指导临床用药, 有着重要意义。肝穿刺活检仍然是目前临床诊断评估肝纤维化及肝硬化的“金标准”, 但其存在一定局限性(有创性、操作复杂、易发生并发症等), 不利于反复多次进行, 而且肝纤维化的病理过程本身就是一个动态修复过程, 仅仅通过一次肝穿刺活检并不能准确有效反映肝纤维化的整个动态变化过程<sup>[11,12]</sup>。大量研究表明血清内HA、PIIINP、IVC、LN等纤维化指标与肝纤维化程度有着密切关系, 能很好反映肝脏细胞外基质代谢情况及肝纤维化程度, 是临床常用来评估肝纤维化程度及监测肝纤维化疗效的非

创伤性可靠指标<sup>[13]</sup>。本研究结果中, 两组患者治疗后血清内HA、PIIINP、IVC、LN水平均低于治疗前, 而观察组患者治疗后血清内HA、PIIINP、IVC、LN水平均低于对照组治疗后, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ), 证实了拉米夫定能通过有效抑制乙型肝炎病毒, 进一步改善CHB肝纤维化患者的肝纤维化程度, 从而有效降低血清肝纤维化指标水平。

肝脏发生纤维化时, 其硬度将增加<sup>[14,15]</sup>。实时剪切波弹性成像技术通过多波成像平台发射不同模式超声波, 并连续聚焦于不同深度, 形成“马赫锥”现象, 继而产生剪切波, 可对感兴趣区域内的组织密度进行检测, 获得该区域内组织的杨氏弹性模量值, 从而定量分析特定区域内的组织弹性硬度, 目前已成为无创性评估器官组织硬度的重要方法<sup>[16,17]</sup>。本研究结果中, 两组患者治疗后肝脏杨氏弹性模量值均低于治疗前, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ), 而观察组患者治疗后肝脏杨氏弹性模量值低于对照组治疗后, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 提示使用拉米夫定治疗能够进一步改善CHB肝纤维化患者的肝纤维化状态, 使患者的肝脏硬度进一步下降, 从而提高临床疗效。而运用实时剪切波弹性成像量化指标可以动态监测并准确评估拉米夫定治疗CHB肝纤维化的临床疗效。结合本研究中, 血清肝纤维化指标治疗前后的变化趋势情况与肝脏杨氏弹性模量值治疗前后的变化趋势情况相同, 进一步提示实时剪切波弹性成像所获得的肝脏杨氏弹性模量值可以作为定量评估拉米夫定治疗CHB肝纤维化的无创性有效指标。

总之, 拉米夫定能有效改善CHB肝纤维化患者的肝纤维化状态, 而运用实时剪切波弹性成像可动态反映肝脏硬度治疗前后的变化情况, 有助于及时评估拉米夫定的药物疗效, 指导临床治疗。

### 文章亮点

#### 实验背景

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)可引发肝纤维化及肝硬化, 而拉米夫定作为公认的有效抗病毒药物之一, 已被广泛应用于临床。本研究运用实时剪切波弹性成像技术监测CHB肝纤维化患者经拉米夫定治疗前后的肝脏硬度状态以评估拉米夫定的治疗效果。

#### 实验动机

本研究运用实时剪切波弹性成像评估拉米夫定对CHB肝纤维化的疗效, 探讨其临床应用价值, 这将有助于指导临床治疗。

## 实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨实时剪切波弹性成像评估拉米夫定对CHB肝纤维化疗效的应用价值. 结果显示实时剪切波弹性成像可动态反映肝脏硬度治疗前后的变化情况, 有助于及时评估药物疗效, 指导治疗.

## 实验方法

本篇论文为了达到目标采用了实时剪切波弹性成像技术, 该技术在评估器官组织弹性硬度方面具有安全、无创、简便、准确等优点.

## 实验结果

本篇论文的研究达到了实验目标, 研究成果显示: 拉米夫定能有效改善CHB肝纤维化患者的肝纤维化状态, 而运用实时剪切波弹性成像可动态反映肝脏硬度治疗前后的变化情况, 为临床评估拉米夫定疗效提供了一种安全可靠的影像学方法.

## 实验结论

拉米夫定能有效改善CHB肝纤维化患者的肝脏硬度状态, 实时剪切波弹性成像可动态反映肝脏硬度治疗前后的变化情况. 实时剪切波弹性成像不仅能用于判定器官组织的弹性硬度, 而且可用于评估药物疗效. 本研究运用实时剪切波弹性成像评估拉米夫定对CHB肝纤维化疗效时, 具有安全、无创、准确等优点, 值得临床应用.

## 展望前景

本研究的经验教训: 实时剪切波弹性成像实施前, 应对患者进行屏气训练, 这有助于检查顺利进行并减少误差. 本研究未来研究的方向是实时剪切波弹性成像所反映的肝脏硬度变化与病理肝纤维化程度的相关性. 本研究未来研究的最佳方法是实时剪切波弹性成像结合拉米夫定治疗前后的肝穿刺活检病理结果进行研究.

## 4 参考文献

- 1 严丽波, 唐红. 慢性乙型肝炎诊治进展和展望. 实用医院临床杂志 2016; 13: 5-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2016.02.002]
- 2 成军. 慢性乙型肝炎治疗的过去、现在和未来. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 23: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.01.001]

- 3 European Association For The Study Of The Liver.. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
- 4 张植兰, 朱才义. 实时剪切波弹性成像技术在肝脏中的应用现状. 中华医学超声杂志(电子版) 2014; 18: 15-17 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2014.02.005]
- 5 中华医学会传染病与, 寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华内科杂志 2000; 40: 324-329 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.02.027]
- 6 刘大凤, 刘亚玲, 张鸿, 陈竹, 兰丽娟, 欣怡, 王永, 胡芯华, 包蕾. 慢性乙型肝炎患者影响肝纤维化的主要代谢因素分析. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 58-63 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.008]
- 7 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539 [PMID: 17256718 DOI: 10.1002/hep.21513]
- 8 Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015; 62: 956-967 [PMID: 25595883 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.002]
- 9 覃小梅, 范宸颖, 李双杰, 彭慧云. 慢性乙型肝炎患者HBV DNA载量与肝脏病理、肝功能、肝纤维化血清学指标的相关性分析. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 472-475 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.03.014]
- 10 杨三龙, 朱旭江. 药物干预慢性HBV感染肝组织纤维化的随访观察. 中国现代药物应用 2016; 10: 5-6 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2016.02.003]
- 11 Venkatesh SK, Wang G, Lim SG, Wee A. Magnetic resonance elastography for the detection and staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur Radiol* 2014; 24: 70-78 [PMID: 23928932 DOI: 10.1007/s00330-013-2978-8]
- 12 唐情容, 何清, 唐奇远. 慢性乙型肝炎肝纤维化无创性诊断模型的研究进展. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1355-1359 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.08.046]
- 13 张玲荣, 郝彦琴, 任姣龙, 张建华. 慢性乙肝患者肝纤维化与肝硬度、超声量化指标、血清肝纤维化指标的相关性. 山西医科大学学报 2015; 21: 45-48 [DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2015.01.013]
- 14 刘平, 慕永平, 刘成海. 加强肝纤维化的诊断与治疗研究. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 561-562 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.08.001]
- 15 刘芳, 魏琳, 王珊珊, 黄斌. 瞬时弹性成像技术联合血清学指标对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值研究. 中国全科医学 2016; 19: 3039-3044 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.25.008]
- 16 Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, Chu SH, Chan AW, Choi PC, Ahuja AT, Chan HL, Chu WC. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology* 2013; 269: 910-918 [PMID: 23912619 DOI: 10.1148/radiol.13130128]
- 17 毛翠莲, 林红军, 巩海燕. 实时剪切波弹性成像技术在慢性乙型肝炎肝纤维化程度定量评估中的临床研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2015; 16: 1142-1145 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2017.10.005]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利





# 药物治疗联合系统护理对轮状病毒肠炎患儿的疗效及相关生化因子的影响

江丹红

江丹红, 台州市中西医结合医院儿科 浙江省台州市 317523

江丹红, 主管护师, 研究方向为儿科护理.

作者贡献分布: 本文由江丹红独立完成.

通讯作者: 江丹红, 主管护师, 317523, 浙江省温岭市泽国镇泽南路北39号, 台州市中西医结合医院儿科. [zunya5263@163.com](mailto:zunya5263@163.com)

收稿日期: 2018-01-19

修回日期: 2018-02-28

接受日期: 2018-03-10

在线出版日期: 2018-03-28

## Drug therapy combined with systematic nursing for children with rotavirus enteritis: Therapeutic effect and impact on serum cytokines

Dan-Hong Jiang

Dan-Hong Jiang, Department of Pediatrics, Hospital of Taizhou Traditional Chinese Medicine, Wenling 317523, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dan-Hong Jiang, Nurse-in-Charge, Department of Pediatrics, Hospital of Taizhou Traditional Chinese Medicine, Zeguo Town, 39 Zenan Road, Wenling 317523, Zhejiang Province, China. [zunya5263@163.com](mailto:zunya5263@163.com)

Received: 2018-01-19

Revised: 2018-02-28

Accepted: 2018-03-10

Published online: 2018-03-28

## Abstract

### AIM

To investigate the therapeutic effect of drug therapy combined with systematic nursing in children with ro-

tavirus enteritis and the effect on serum cytokines.

## METHODS

A total of 90 children with rotavirus enteritis treated at our hospital from July 2015 to August 2017 were selected and equally divided into either an observation group (*Saccharomyces boulardii* sachets + systematic nursing) or a control group (*Saccharomyces boulardii* sachets). After 3 d of treatment, the clinical efficacy of the two groups was evaluated, time to remission of clinical symptoms and the hospitalization time were recorded, and the levels of serum interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  were measured.

## RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.33% vs 77.78%,  $P < 0.05$ ). The time to remission of fever, dehydration, and diarrhea and hospitalization time were significantly shorter in the observation group than in the control group (3.02 d  $\pm$  0.97 d vs 4.57 d  $\pm$  1.04 d, 3.36 d  $\pm$  1.67 d vs 5.84 d  $\pm$  1.49 d, 5.32 d  $\pm$  1.13 d vs 6.28 d  $\pm$  1.25 d, 5.98 d  $\pm$  2.11 d vs 7.83 d  $\pm$  2.16 d;  $P < 0.05$ ). After treatment, serum levels of IL-6, IL-10, and TNF- $\alpha$  in both groups significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the decrease was significantly greater in the observation group than in the control group (70.21 pg/mL  $\pm$  16.84 pg/mL vs 78.58 pg/mL  $\pm$  18.63 pg/mL, 12.18 pg/mL  $\pm$  8.97 pg/mL vs 16.86 pg/mL  $\pm$  9.14 pg/mL, 3.48 pg/mL  $\pm$  1.08 pg/mL vs 4.39 pg/mL  $\pm$  1.13 pg/mL;  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

*Saccharomyces boulardii* sachets combined with systematic nursing is an effective way to shorten the time to remission of clinical symptoms and hospitalization time and lower the levels of IL-6, IL-10, and TNF- $\alpha$  in children with rotavirus enteritis.



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

Key Words: Drug therapy; Systematic nursing; Rotavirus enteritis; Cytokines

Jiang DH. Drug therapy combined with systematic nursing for children with rotavirus enteritis: Therapeutic effect and impact on serum cytokines. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(9): 569-574 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/569.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i9.569>

## 摘要

### 目的

观察分析药物治疗联合系统护理对轮状病毒肠炎患儿的疗效及相关生化因子的影响。

### 方法

收集2015-07/2017-08台州市中西医结合医院收治的轮状病毒肠炎患儿90例作为研究对象。将患儿随机分为观察组和对照组: 观察组(布拉氏酵母菌散治疗+系统护理), 对照组(布拉氏酵母菌散治疗), 每组各45例。每组患儿给予相应的治疗和护理方式。治疗3d后评估两组患者治疗后的临床疗效。观察记录患儿临床症状缓解时间以及住院时间, 测定其治疗前后血清IL-6、IL-10及TNF- $\alpha$ 水平。

### 结果

两组患儿总有效率具有统计学差异( $P = 0.036 < 0.05$ ), 观察组为93.33%, 对照组为77.78%。观察组患儿发热、脱水、腹泻等临床症状缓解时间及住院时间低于对照组( $3.02 \pm 0.97 \text{ d}$  vs  $4.57 \pm 1.04 \text{ d}$ 、 $3.36 \pm 1.67 \text{ d}$  vs  $5.84 \pm 1.49 \text{ d}$ 、 $5.32 \pm 1.13 \text{ d}$  vs  $6.28 \pm 1.25 \text{ d}$ 、 $5.98 \pm 2.11 \text{ d}$  vs  $7.83 \pm 2.16 \text{ d}$ ), 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。治疗后观察组的白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等细胞因子水平明显低于对照组( $70.21 \text{ pg/mL} \pm 16.84 \text{ pg/mL}$  vs  $78.58 \text{ pg/mL} \pm 18.63 \text{ pg/mL}$ 、 $12.18 \text{ pg/mL} \pm 8.97 \text{ pg/mL}$  vs  $16.86 \text{ pg/mL} \pm 9.14 \text{ pg/mL}$ 、 $3.48 \text{ pg/mL} \pm 1.08 \text{ pg/mL}$  vs  $4.39 \text{ pg/mL} \pm 1.13 \text{ pg/mL}$ ), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 结论

采用布拉氏酵母菌散治疗联合系统护理措施对轮状病毒肠炎患儿有较好的治疗效果, 能有效缓解患儿临床症状缩短住院时间, 可有效降低IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 等细胞因子表达水平。

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

关键词: 药物治疗; 系统护理; 轮状病毒肠炎; 生化因子

**核心提要:** 本研究采取布拉氏酵母菌散治疗轮状病毒肠炎患儿并对其进行系统护理, 结果显示, 观察组患者的临床疗效、临床症状缓解时间、住院时间、细胞因子水平[白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ ]均优于对照组。

江丹红. 药物治疗联合系统护理对轮状病毒肠炎患儿的疗效及相关生化因子的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(9): 569-574 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/569.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i9.569>

## 0 引言

轮状病毒肠炎又称为秋季腹泻, 是由轮状病毒引起的急性消化道传染疾病, 多发于秋冬季, 6-24 mo婴幼儿较为常见<sup>[1]</sup>。其主要临床表现为腹泻, 排黄水水样便, 部分患儿可伴发热、上呼吸道感染症状, 并发脱水、酸中毒及电解质紊乱, 严重时甚至危及患儿生命。因而有效的治疗和及时的护理措施对患儿的恢复意义重大。目前尚无治疗轮状病毒肠炎的特效药物, 临床多以饮食疗法和液体疗法及微生态制剂为主<sup>[2]</sup>。轮状病毒肠炎的发病机制尚不完全明确, 近年来研究发现IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 等细胞因子是该病的促炎因子<sup>[3,4]</sup>。有研究显示, 将布拉氏酵母菌散用于治疗轮状病毒肠炎疗效确切, 能够降低血清细胞因子水平。布拉氏酵母菌散是新型微生态制剂, 其作用机制为通过多种途径抑制NF- $\kappa$ B信号通路易位发挥抗炎作用<sup>[5]</sup>。本研究以2015-07/2017-08我院收治的90例轮状病毒肠炎为研究对象, 在进行常规治疗的基础上, 分别采用布拉氏酵母菌散、布拉氏酵母菌散联合系统护理两种方案, 旨在探究药物治疗联合系统护理对轮状病毒肠炎患儿的疗效及相关生化因子的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2015-07/2017-08我院收治的轮状病毒肠炎患儿90例作为研究对象。入选标准: 符合《儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识》<sup>[6]</sup>标准的患者; 胶体金法检测大便粪轮状病毒抗原(+); 年龄6-18 mo; 病程: 5 d内; 患者及家属均知情同意。排除标准: 其他病毒引起的急性肠炎患者, 对布拉氏酵母菌散过分敏感者; 中央静脉导管输液患者; 严重心、脑、肾器质性疾病者; 患有其他肠道传染病者; 依从性差不愿配合的患者; 精神疾病患者。将患儿随机分为观察组和对照组: 观察组(布拉氏酵母菌散治疗+系统护理), 对照组(布拉氏酵母菌散

表 1 两组患儿临床疗效比较 ( $n = 45, n (\%)$ )

疗效	观察组	对照组	$\chi^2$	$P$
显效	31 (68.89)	26 (57.78)	4.406	0.036
有效	11 (24.44)	9 (20.00)		
无效	3 (6.67)	10 (22.22)		
总有效	42 (93.33)	35 (77.78)		

治疗), 每组各45例。观察组中男21例, 女24例, 平均12.6 mo $\pm$ 3.2 mo, 平均病程2.3 d $\pm$ 0.6 d, 轻度脱水23例, 中度脱水8例; 观察组中男23例, 女22例, 平均12.9 mo $\pm$ 3.4 mo, 平均病程2.1 d $\pm$ 0.7 d, 轻度脱水22例, 中度脱水10例。两组患者的一般资料经统计分析后无差异( $P>0.05$ ), 具有可比性。本研究已获得本地伦理委员会批准。

1.2 方法 对两组患儿均采用布拉氏酵母菌散+常规治疗, 常规治疗包括饮食指导、口服补液、抗病毒治疗、补充电解质及调节酸碱平衡。对照组在常规治疗的基础上口服布拉氏酵母菌散(法国百科达制药厂, S20150051), 小于12 mo的患儿每次0.125 g, 一天一次, 12 mo及以上患儿每次0.25 g, 一天两次; 观察组在对照组基础上施行系统护理。所有患儿均治疗3 d。

系统护理措施: (1)向患儿家属详细讲解该病的相关知识, 指导家属观察患儿临床症状, 协助家属完成治疗期间对患儿饮食的控制。对患儿及家属进行心理护理, 促使其积极配合医护人员的治疗与护理工作; (2)加强对病房温度、湿度的控制, 加强对用于治疗和喂养的相关物品的消毒, 避免交叉感染, 加强对患儿的监护; (3)原则上不对患儿禁食, 如病情严重需禁食则需控制禁食时间, 一般为6-12 h, 情况好转后恢复进食。

1.3 观察指标 (1)观察记录患儿发热、脱水、腹泻等临床症状缓解时间以及住院时间, 评估两组患者治疗后的临床疗效; (2)血清IL-6、IL-10及TNF- $\alpha$ 测定: 治疗前后抽取患儿空腹静脉血检测IL-6、IL-10及TNF- $\alpha$ 等细胞因子。使用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测以上指标, 按试剂盒说明书操作。ELISA试剂盒由上海圻明生物科技有限公司提供。

1.4 临床疗效评估标准 以治疗72 h后患儿临床症状、大便性状及频率、大便常规镜检结果为参考进行疗效评估。显效: 患儿临床症状消失, 大便性状及频率恢复正常, 镜检无明显异常; 有效: 患儿临床症状明显改善, 大便性状及频率、镜检无明显异常; 无效: 患儿临床症状、大便性状及频率、大便常规镜检未达到上述标准甚至恶化<sup>[7]</sup>。总有效率=(显效+有效)/总数 $\times$ 100%。

统计学处理 本研究所有实验数据采用录入采用

SPSS21.0软件进行统计分析, 计数资料都以百分比表示, 比较采用 $\chi^2$ 检验, 对于计量资料采用mean $\pm$ SD表示, 比较采用 $t$ 检验, 检验水准以 $P<0.05$ 表示数据比较结果差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效比较 结果显示, 两组患儿总有效率具有统计学差异( $P<0.05$ ), 观察组为93.33%, 对照组为77.78%(表1)。

2.2 临床症状缓解时间、住院时间比较 两组患者发热、脱水、腹泻等临床症状缓解及住院时间之间比较具有统计学差异( $P_{\text{发热}} = 0.001, P_{\text{脱水}} = 0.001, P_{\text{腹泻}} = 0.001, P<0.01$ ), 观察组经布拉氏酵母菌散联合系统护理后, 发热、脱水、腹泻及住院时间低于对照组(表2)。

2.3 细胞因子水平比较 治疗前两组患儿的IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 无统计学差异( $P_{\text{IL-6}} = 0.860, P_{\text{IL-10}} = 0.550, P_{\text{TNF-}\alpha} = 0.557, P>0.05$ )。治疗后两组患儿细胞因子水平均较治疗前改善, 治疗前后比较具有统计学差异( $P<0.05$ )。两组患儿术后IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 之间比较具有统计学差异( $P_{\text{IL-6}} = 0.030, P_{\text{IL-10}} = 0.016, P_{\text{TNF-}\alpha} = 0.001, P<0.05$ ), 观察组的IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 下降幅度明显大于对照组( $P<0.05$ )(表3)。

## 3 讨论

轮状病毒肠炎是一种多发于2岁以下婴幼儿的消化道疾病, 病原体为A组轮状病毒, 主要经粪口途径传播<sup>[8-10]</sup>。该病程较短, 其主要临床症状为发热、腹泻、呕吐, 发病机制为轮状病毒侵入小肠上皮细胞后, 诱导内毒素生成, 使得钙离子在细胞内聚集, 同时刺激钙依赖性氯离子通道, 致使氯化物分泌量增加, 导致小肠功能丧失, 破坏肠道内水、电解质平衡, 引起患儿腹泻。

轮状病毒肠炎的发病机制虽不完全明确, 但已有研究证实多种细胞因子参与轮状病毒入侵人体组织细胞, IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 等细胞因子在此过程中发挥了重要作用<sup>[11-14]</sup>。轮状病毒侵犯肠道上皮细胞, 刺激Th细胞分泌IL-6、TNF- $\alpha$ 及其他炎症介质, IL-6、TNF- $\alpha$ 等细胞因子相互作用相互影响, 激活免疫细胞, 增强机体抗感染能力, 但细胞因子过量分泌会致使炎症反应失衡造成组织损伤<sup>[15-19]</sup>。IL-10是一种由活化的巨噬细胞分泌的抗炎因子, 能够抑制IL-6、TNF- $\alpha$ 合成与分泌, 从而发挥免疫抑制功能, 减轻炎症反应程度减少组织损伤<sup>[20-24]</sup>。因此, 调节IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 等细胞因子水平对于治疗轮状病毒肠炎十分重要。目前, 临床广泛应用布拉氏酵母菌散治疗婴幼儿腹泻, 它通过抑制炎症因子分泌起到抗炎作用, 还可抑制致病菌生长繁

表 2 两组患儿临床症状缓解时间、住院时间比较 (n = 45, mean ± SD, d)

分组	发热	脱水	腹泻	住院时间
观察组	3.02 ± 0.97	3.36 ± 1.67	5.32 ± 1.13	5.98 ± 2.11
对照组	4.57 ± 1.04	5.84 ± 1.49	6.28 ± 1.25	7.83 ± 2.16
t值	7.311	8.810	3.822	4.110
P值	0.001	0.001	0.001	0.001

表 3 两组患儿治疗前后细胞因子水平比较 (n = 45, mean ± SD, pg/mL)

分组	IL-6		IL-10		TNF-α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	147.52 ± 31.47	70.21 ± 16.84	28.26 ± 13.72	12.18 ± 8.97	6.67 ± 1.23	3.48 ± 1.08
对照组	146.36 ± 30.59	78.58 ± 18.63	26.64 ± 11.81	16.86 ± 9.14	6.51 ± 1.34	4.39 ± 1.13
t值	0.177	2.236	0.601	2.452	0.590	3.905
P值	0.860	0.030	0.550	0.016	0.557	0.001

殖,改善肠道免疫环境,纠正肠道菌群失调,保护患儿肠道功能<sup>[25,26]</sup>。

由于婴幼儿肠道消化酶分泌较少,消化器官发育不成熟,无法完全消化糖类物质,进而加重腹泻症状<sup>[9]</sup>。同时,婴幼儿机体免疫功能发育尚不完全,若持续腹泻与呕吐,易引发脱水、胃肠出血及其他严重疾病,部分患儿可引发心肌、肝脏、神经系统不同程度损伤,影响患儿正常生理发育,严重者甚至导致患儿死亡。目前,尚无治疗轮状病毒肠炎的特效药,且治疗周期较长,患儿在此期间饱受疾病带来的痛苦,同时加重家属的经济负担。有效的药物治疗和及时护理在对患儿及家属具有重要意义,尤其系统护理对该病的预后意义重大。

轮状病毒肠炎患儿尚小,依从性差,无法很好的配合医护工作。因此,医护人员开展护理工作时如得到家属的配合与支持,护理工作将事半功倍。本研究对所有患儿在常规治疗的基础上施行布拉氏酵母菌散口服,观察组还同时进行系统护理。对患儿家属进行轮状病毒肠炎健康宣教,使其对疾病的相关知识有所了解,促使其积极与医护人员沟通,提高其看护能力,配合医护人员工作;同时指导家属进行科学规范的饮食护理,缩短治疗时间,提高临床疗效<sup>[27-30]</sup>。

研究结果显示,治疗护理后,观察组临床总有效率为93.33%,对照组为77.78%,两组患儿总有效率具有统计学差异( $P<0.05$ ),提示布拉氏酵母菌散联合系统护理治疗轮状病毒肠炎患儿疗效确切。观察组经药物联合系统护理后,发热、脱水、腹泻缓解时间明显短于对照组,提示药物联合系统护理能有效改善患儿肠道功能,减轻发热、脱水、腹泻等临床症状,优化治疗效

果;观察组住院时间显著低于对照组,由此可见对患儿施行药物治疗联合系统护理措施,能够快速缓解其临床症状,缩短治疗时间,减少患儿住院治疗费用。观察组的IL-6、IL-10、TNF-α水平下降幅度明显大于对照组( $P<0.05$ ),提示药物治疗联合系统护理可有效降低患儿细胞因子IL-6、IL-10、TNF-α水平,对炎症及免疫反应有抑制作用,其原因是在护理工程中对患儿进行了充分的心理护理,使得其在治疗过程中保持一个良好的精神状态,巩固了药物治疗效果。

总之,采用布拉氏酵母菌散治疗联合系统护理措施对轮状病毒肠炎患儿有较好的治疗效果,可有效恢复患儿肠道功能,巩固药物治疗效果,缩短住院时间,并有效降低L-6、IL-10、TNF-α等细胞因子表达水平。

文章亮点

实验背景

轮状病毒肠炎又称为秋季腹泻,是由轮状病毒引起的急性消化道传染疾病,其主要临床表现为腹泻,排黄水水样便,部分患儿可伴发热、上呼吸道感染症状,并发脱水、酸中毒及电解质紊乱,严重时甚至危及患儿生命,因而有效的治疗和及时的护理措施对患儿的恢复意义重大。

实验动机

本研究主要探讨在轮状病毒肠炎患儿中,在进行常规治疗的基础上,分别采用布拉氏酵母菌散、布拉氏酵母菌散联合系统护理两种方案,比较分析药物治疗联合系统护理对患儿临床疗效及相关生化因子的影响。



## 实验目标

观察布拉氏酵母菌散联合系统护理治疗轮状病毒肠炎临床疗效、临床症状缓解时间、住院时间、血清白介素(interleukin, IL)-6、IL-10及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平等指标是否优于布拉氏酵母菌散治疗方案。

## 实验方法

前瞻性分析2015-07/2017-08台州市中西医结合医院儿科收治的90例轮状病毒肠炎患儿的临床资料, 根据治疗方案分为药物治疗联合系统护理的观察组和药物治疗的对照组, 比较两组患儿的临床疗效、临床症状缓解时间、住院时间、血清IL-6、IL-10及TNF- $\alpha$ 水平等指标。

## 实验结果

布拉氏酵母菌散联合系统护理治疗轮状病毒肠炎临床疗效、临床症状缓解时间、住院时间、血清IL-6、IL-10及TNF- $\alpha$ 水平等指标优于布拉氏酵母菌散治疗方案。

## 实验结论

本研究发现布拉氏酵母菌散联合系统护理措施治疗轮状病毒肠炎患儿优于布拉氏酵母菌散治疗方案。对于轮状病毒肠炎患儿, 使用药物治疗联合系统护理较为合适。

## 展望前景

临床资料尚少, 尚需要多中心、大样本的临床研究。通过多中心、大样本研究, 并对两组患儿的不良反应进行随访。可对施行布拉氏酵母菌散后无效的轮状病毒肠炎患儿实施系统护理措施, 观察临床疗效等指标。

## 4 参考文献

- 1 吕云. 布拉氏酵母菌与双歧杆菌四联活菌治疗小儿轮状病毒性胃肠炎疗效比较. 饮食保健 2016; 21: 70 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8439.2016.21.070]
- 2 黄飞燕, 曾令渊, 黄托, 陈世新. 喜炎平联合双歧杆菌和蒙脱石散治疗小儿轮状病毒肠炎. 山西医药杂志 2016; 45: 2408-2410 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2016.20.025]
- 3 张小青, 胡文辉. 布拉氏酵母菌散对婴幼儿轮状病毒肠炎血清细胞因子的影响及疗效观察. 中国药物与临床 2014; 14: 72-74 [DOI: 10.11655/zgywylc2014.01.031]
- 4 陈莉莉, 李司鹏. 布拉氏酵母菌散对轮状病毒肠炎患儿血清白介素-6和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平的影响及疗效观察. 中国微生态学杂志 2014; 26: 181-183 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201402014]
- 5 赵雨芳, 邵晓婷, 徐斌, 周笑, 卢俏春. 布拉氏酵母菌对轮状病毒感染儿童血清IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达水平影响研究. 中华医院感染学杂志 2017; 27 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170946]

- 6 中华医学会儿科消化组. 儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识. 中华儿科杂志 2009; 47: 634-636 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.08.018]
- 7 全国腹泻病防治学术研讨会组织委员会. 腹泻病疗效判断标准的补充建议. 中国实用儿科杂志 1998; 13: 384
- 8 Ko EA, Jin BJ, Namkung W, Ma T, Thiagarajah JR, Verkman AS. Chloride channel inhibition by a red wine extract and a synthetic small molecule prevents rotaviral secretory diarrhoea in neonatal mice. *Gut* 2014; 63: 1120-1129 [PMID: 24052273 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305663]
- 9 Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, Klein NP, Glanz JM, Jacobsen SJ, Naleway A, Jackson LA, DeStefano F. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med* 2014; 370: 513-519 [PMID: 24422678 DOI: 10.1056/NEJMoa1311738]
- 10 唐伟国. 消旋卡多曲颗粒联合培菲康治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效及对TNF- $\alpha$ 和IL-6水平的影响. 广西医学 2014; (10): 1447-1448 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2014.10.28]
- 11 陈竞芳, 杨晓庆, 林宝花, 沈彤. 布拉氏酵母菌对轮状病毒性肠炎治疗作用研究. 中国当代医药 2016; 23: 27 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2016.34.027]
- 12 Retracted article: Using firefly luciferase-based apoptosis detection to determine the participation of rotavirus NSP4-induced NF- $\kappa$ B activation in apoptosis. Jian et al. 2014, *Virus Genes*. *Virus Genes* 2015; 50: 349 [PMID: 25216914 DOI: 10.1007/s11262-014-1115-3]
- 13 Parra M, Herrera D, Jácome MF, Mesa MC, Rodríguez LS, Guzmán C, Angel J, Franco MA. Circulating rotavirus-specific T cells have a poor functional profile. *Virology* 2014; 468-470: 340-350 [PMID: 25238642 DOI: 10.1016/j.virol.2014.08.020]
- 14 张金梅. 护理干预对小儿轮状病毒肠炎治疗效果的影响. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 2602-2604 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.05.043]
- 15 肖智辉, 李博. 布拉氏酵母菌联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗儿童病毒性腹泻的疗效观察. 中国全科医学 2013; 16: 3119-3120 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.26.063]
- 16 张敏, 陈辉. 布拉氏酵母菌散在婴幼儿轮状病毒肠炎治疗中的临床疗效. 实用医学杂志 2014; 30: 3698-3699 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.22.059]
- 17 Alfajaro MM, Rho MC, Kim HJ, Park JG, Kim DS, Hosmillo M, Son KY, Lee JH, Park SI, Kang MI, Ryu YB, Park KH, Oh HM, Lee SW, Park SJ, Lee WS, Cho KO. Anti-rotavirus effects by combination therapy of stevioside and Sophora flavescens extract. *Res Vet Sci* 2014; 96: 567-575 [PMID: 24704033 DOI: 10.1016/j.rvsc.2014.03.011]
- 18 Huang YF, Liu PY, Chen YY, Nong BR, Huang IF, Hsieh KS, Chen KT. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 37-42 [PMID: 23632352 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828f1c6e]
- 19 吴立强, 陈建平, 何念海. 布拉氏酵母菌与双歧杆菌四联活菌治疗小儿轮状病毒性胃肠炎疗效比较. 重庆医学 2015; 44: 4349-4351 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.31.010]
- 20 李婕. 小儿急性腹泻应用布拉氏酵母菌治疗的疗效及对细胞免疫功能的影响研究. 现代预防医学 2015; 42: 2104-2106
- 21 王乾, 王园园, 张茜. 布拉氏酵母菌散联合茵栀黄口服液早期干预新生儿黄疸效果和安全性分析. 中华中医药学刊 2016; 34: 1997-1999
- 22 Kuate Defo Z, Lee B. New approaches in oral rotavirus vaccines. *Crit Rev Microbiol* 2016; 42: 495-505 [PMID: 25268934 DOI: 10.3109/1040841X.2014.962479]
- 23 Garmendia AE, Lopez W, Ortega N, Chamorro MJ. Molecular characterization of rotavirus isolated from alpaca (*Vicugna pacos*) crias with diarrhea in the Andean Region of Cusco, Peru. *Vet Microbiol* 2015; 180: 109-112



- [PMID: 26243695 DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.07.022]
- 24 吴祖成, 鄢能荣, 焦继光, 陈玉, 林世光. 不同剂量锌治疗轮状病毒性肠炎患儿的疗效分析. 中国全科医学 2014; 17: 4358-4360 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.36.022]
- 25 孟祥营, 陈旭勤, 王浙东, 李岩, 师晓燕, 张兵兵, 汤继宏, 刘洁, 庄云, 武庆斌. 轮状病毒性胃肠炎合并惊厥患儿临床特征分析. 临床儿科杂志 2015; 33: 860 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2015.10.006]
- 26 于若谷, 辛晓莉. 秋泻灵联合甘草锌治疗婴幼儿轮状病毒肠炎的临床疗效观察. 重庆医学 2015; 44: 3229-3230 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.23.020]
- 27 钟利央, 龚鼎策. 中西医结合治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效及安全性. 辽宁中医杂志 2015; 42: 1045-1047 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2015.05.055]
- 28 孙蕊蕊, 刘晓东, 栾孟福, 李田华, 刘茜. 儿童轮状病毒性肠炎并发心肌损害的影响因素研究. 中国全科医学 2015; 18: 425-427 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.04.017]
- 29 段武琼, 周长怀, 罗明海, 左小荣. 布拉酵母菌散对小儿轮状病毒性胃肠炎疾病进程的影响. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 28 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.05.028]
- 30 Abebe A, Teka T, Kassa T, Seheri M, Beyene B, Teshome B, Kebede F, Habtamu A, Maake L, Kassahun A, Getahun M, Mitiku K, Mwenda JM. Hospital-based surveillance for rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years of age in Ethiopia: 2007-2012. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33 Suppl 1: S28-S33 [PMID: 24343610 DOI: 10.1097/INF.0000000000000048]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

# 中药红藤汤联合抗菌素治疗阑尾周围脓肿疗效分析及免疫机制探讨

朱林波, 李鹏飞, 张鹏斌

朱林波, 李鹏飞, 张鹏斌, 宁波市北仑区人民医院普外科 浙江省宁波市 315800

朱林波, 主治医师, 主要从事普通外科常见病、多发病的诊治及临床研究.

**作者贡献分布:** 朱林波与李鹏飞对此文所作贡献均等; 本研究由朱林波与李鹏飞设计完成; 数据采集分析由朱林波、李鹏飞及张鹏斌负责; 撰稿由朱林波与李鹏飞共同完成.

**通讯作者:** 李鹏飞, 主任医师, 315800, 浙江省宁波市北仑区庐山东路1288号, 宁波市北仑区人民医院普外科. [lpf554171@163.com](mailto:lpf554171@163.com)  
电话: 0574-86776581

收稿日期: 2018-01-25  
修回日期: 2018-02-13  
接受日期: 2018-03-10  
在线出版日期: 2018-03-28

## Hongteng decoction combined with antibiotic therapy for treatment of periappendiceal abscess: Therapeutic effect and possible immune mechanism

Lin-Bo Zhu, Peng-Fei Li, Peng-Bin Zhang

Lin-Bo Zhu, Peng-Fei Li, Peng-Bin Zhang, Department of General Surgery, Beilun District People's Hospital, Ningbo 315800, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Peng-Fei Li, Chief Physician, Department of General Surgery, Beilun District People's Hospital, 1288 Lushan East Road, Ningbo 315800, Zhejiang Province, China. [lpf554171@163.com](mailto:lpf554171@163.com)

Received: 2018-01-25  
Revised: 2018-02-13  
Accepted: 2018-03-10  
Published online: 2018-03-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the therapeutic effect of combined Hongteng decoction and antibiotic therapy in the treatment of periappendiceal abscess and to explore the possible immune mechanism.

### METHODS

Sixty-eight patients with periappendiceal abscess treated at the Department of General Surgery of Beilun District People's Hospital between January 2014 and April 2017 were randomly divided into two groups to receive either routine antibiotic therapy alone ( $n = 31$ ) or combined Hongteng decoction and routine antibiotic therapy ( $n = 37$ ). Time to disappearance of symptoms and signs, length of hospital stay, the rate of periappendiceal abscess disappearance 10 d after treatment, and the rate of percutaneous puncture and catheter drainage were compared between the two groups. Serum levels of Interleukin-6 (IL-6), IL-10, and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay before treatment and 4 d and 8 d after treatment.

### RESULTS

Time to disappearance of symptoms and signs and length of hospital stay in the combination group were significantly shorter than those in the routine antibiotic group ( $P < 0.05$ ). The rate of periappendiceal abscess disappearance 10 d after treatment in the combination group was significantly higher than that in the routine antibiotic group (91.89% vs 70.97%,  $P < 0.05$ ). The rate of percutaneous puncture and catheter drainage in the combination group was significantly lower than that in the routine antibiotic group (5.41% vs 22.58%,  $P <$

0.05). The levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in both groups after treatment were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.01$ ), and these levels at 4 d and 8 d after treatment were significantly lower in the combination group than in the routine antibiotic group ( $P < 0.05$ ). The level of IL-10 at 8 d after treatment in the routine antibiotic group was significantly higher than that before treatment and that in the combination group at the same time point ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

The combination of Hongteng decoction and antibiotic therapy can effectively promote the absorption of abscess, shorten hospital stay, and result in a significant therapeutic effect by reducing the serum levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in patients with periappendiceal abscess.

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

Key Words: Hongteng decoction; Periappendiceal abscess; Cytokine

Zhu LB, Li PF, Zhang PB. Hongteng decoction combined with antibiotic therapy for treatment of periappendiceal abscess: Therapeutic effect and possible immune mechanism. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(9): 575-580 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/575.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i9.575>

## 摘要

### 目的

探讨中药红藤汤联合抗菌素在阑尾周围脓肿中的治疗作用及可能免疫学机制。

### 方法

宁波市北仑区人民医院普外科2014-01/2017-04期间收治的68例阑尾周围脓肿患者按信封法随机分为两组, 即抗菌素常规治疗组(31例)和中药红藤汤联合抗菌素治疗组(37例), 分析比较两组症状消失时间、体征消失时间、住院时间、治疗第10天脓肿消失率、脓肿穿刺引流率等。用酶联免疫吸附试验检测患者治疗前、治疗第4天、第8天外周血细胞因子白介素(interleukin, IL)-6、IL-10及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平并比较。

### 结果

红藤汤联合抗菌素治疗组症状消失时间、体征消失时间及住院时间均较抗菌素常规治疗组明显缩短, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。红藤汤联合抗菌素治疗组治疗第10天脓肿消失率显著高于抗菌素常规治疗组(91.89% vs 70.97%,  $P < 0.05$ ), 脓肿穿刺引流率显著低于抗菌素常规治疗组, 差异有统计学意义(5.41% vs 22.58%,  $P < 0.05$ )。两组患者外周血中IL-6

及TNF- $\alpha$ 水平均较治疗前显著降低( $P < 0.01$ ), 红藤汤联合抗菌素组治疗第4天、第8天IL-6及TNF- $\alpha$ 水平均较单纯抗菌素组下降明显( $P < 0.05$ )。单纯抗菌素组第8天IL-10水平显著高于治疗前和红藤汤联合抗菌素组同期水平( $P < 0.05$ )。

## 结论

中药红藤汤联合抗菌素治疗阑尾周围脓肿能显著促进脓肿吸收消散, 缩短住院时间, 治疗效果显著, 其可能通过降低血清IL-6、TNF- $\alpha$ 水平发挥作用。

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

关键词: 红藤汤; 阑尾周围脓肿; 细胞因子

**核心提要:** 阑尾周围脓肿属中医“肠痈”范畴。红藤汤方剂具有通里攻下、清热解毒、理气活血、消肿散痛之功效。红藤汤联合抗菌素能显著促进阑尾周围脓肿吸收消散, 缩短患者住院时间, 通过降低血清白介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平等免疫机制发挥作用。

朱林波, 李鹏飞, 张鹏斌. 中药红藤汤联合抗菌素治疗阑尾周围脓肿疗效分析及免疫机制探讨. *世界华人消化杂志* 2018; 26(9): 575-580 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/575.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i9.575>

## 0 引言

阑尾周围脓肿作为阑尾炎症的一种转归形式, 约占阑尾疾病的8%, 是普外科常见急腹症之一<sup>[1-3]</sup>。临床治疗阑尾周围脓肿以西药为主, 脓肿较大时辅以穿刺引流。较多文献报道中西医结合治疗阑尾周围脓肿效果明显<sup>[4-8]</sup>, 但迄今鲜有中药治疗阑尾周围脓肿的机制研究报道。我们所在单位运用中药红藤汤联合西药治疗阑尾周围脓肿取得满意效果, 且对红藤汤发挥作用的可能机制进行了初步探讨, 现报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2014-01/2017-04宁波市北仑区人民医院普外科的68例阑尾周围脓肿患者, 按信封法随机分为两组, 即抗菌素常规治疗组31例, 男20例, 女11例, 年龄24-67岁, 平均年龄37.2岁 $\pm$ 3.5岁, 起病至来院就诊时间3-15d, 平均就诊时间7.6d $\pm$ 4.2d, 首发症状: 发热6例, 腹痛21例, 腹胀3例, 里急后重感1例; 中药红藤汤联合抗菌素治疗组37例, 男24例, 女13例, 年龄22-63岁, 平均年龄35.2岁 $\pm$ 4.5岁, 起病至来院就诊时间4-13 d,



表 1 两组治疗前后外周血中IL-6、IL-10及TNF- $\alpha$ 水平变化 (mean  $\pm$  SD)

分组	<i>n</i>	时间	IL-6 (ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-10 (ng/L)
联合组	37	治疗前	106.76 $\pm$ 45.61	50.16 $\pm$ 23.62	73.32 $\pm$ 21.29
		治疗4 d	64.32 $\pm$ 29.85 <sup>abc</sup>	39.54 $\pm$ 20.22 <sup>c</sup>	68.66 $\pm$ 20.53
		治疗8 d	36.46 $\pm$ 24.16 <sup>abc</sup>	22.39 $\pm$ 16.29 <sup>abc</sup>	60.32 $\pm$ 16.29 <sup>c</sup>
西药组	31	治疗前	104.45 $\pm$ 48.55	52.12 $\pm$ 22.81	72.88 $\pm$ 22.57
		治疗4 d	88.54 $\pm$ 30.59	45.43 $\pm$ 20.47	75.36 $\pm$ 26.33
		治疗8 d	53.57 $\pm$ 28.43 <sup>abc</sup>	38.56 $\pm$ 19.20 <sup>a</sup>	110.25 $\pm$ 45.35 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与本组治疗前相比; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与西药组同期相比. IL: 白介素; TNF: 肿瘤细胞因子.

平均就诊时间7.9 d $\pm$ 2.9 d, 首发症状: 发热11例, 腹痛19例, 腹胀6例, 里急后重感1例. 两组在性别、年龄、就诊时间等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ). 所有入组患者均无其他系统严重疾病.

1.1.2 病例纳入与排除标准: 纳入标准: (1)年龄: 20岁以上, 70岁以下; (2)临床诊断为阑尾周围脓肿, 腹部彩超和CT影像学能够评估; (3)暂不手术的病例; (4)能够经口进食流质饮食; (5)肠镜或腹部增强CT排除回盲部、结肠恶性病变可能; (6)无局限性或弥漫性腹膜炎表现; (7)同意签订知情同意书. 排除标准: (1)无法经口进食流质饮食; (2)存在严重的内科并发症.

1.2 方法 患者确诊后, 抗菌素治疗组以头孢菌素类+甲硝唑为一线抗菌药物治疗, 若青霉素或头孢菌素过敏者, 选用喹诺酮类抗菌素. 红藤汤联合抗菌素治疗组在抗菌素组抗菌治疗基础上, 加以红藤汤治疗, 红藤汤组方如下: 红藤30 g、蒲公英15 g、地丁草15 g、冬瓜子30 g、赤芍10 g、甘草6 g、乳香6 g、没药6 g、紫草10 g、连翘10 g、忍冬藤15 g、木香10 g、元胡10 g. 每剂水煎成汤剂200 mL, 每日口服2次, 每次100 mL, 连续14 d. 治疗过程中, 若脓肿液化增大予B超引导下穿刺引流, 若症状持续并加重, 则行手术治疗.

1.3 观察指标 (1)两组症状(腹胀、腹痛等)消失时间; (2)两组体征(体温、右下腹压痛、反跳痛等)消失时间; (3)治疗第10天复查腹部彩超观察两组脓肿消失情况(注: 住院时间10 d以下的患者, 嘱其届时返院复查腹部彩超); (4)两组脓肿穿刺引流率; (5)两组患者住院时间; (6)两组治疗前后外周血中细胞因子水平变化: 用酶联免疫吸附试验检测所有患者治疗前、治疗第4天、第8天外周血中细胞因子IL-6、IL-10及TNF- $\alpha$ 水平并进行比较(注: 住院时间8 d以下的患者, 嘱其届时返院抽血行细胞因子水平检测).

1.4 疗效判定标准 参照王永春等<sup>[9]</sup>提出的疗效判定标准: 治愈: 症状体征完全消失, 体温正常, 白细胞计数及中性粒细胞百分比正常, 腹部彩超或CT未及脓肿. 好

转: 症状明显缓解, 体征明显减轻, 体温下降, 白细胞计数及中性粒细胞百分比趋近正常, 腹部彩超或CT提示脓肿较前明显缩小. 无效: 症状体征无好转, 白细胞计数、中性粒细胞百分比及脓肿大小无变化或恶化.

**统计学处理** 运用 $t$ 检验和 $\chi^2$ 检验分别进行计量资料和计数资料分析,  $P < 0.05$ 示差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组症状消失时间、体征消失时间、住院时间比较 中药红藤汤联合抗菌素治疗组的症状消失时间为2.4 d $\pm$ 0.5 d, 抗菌素治疗组症状消失时间为3.8 d $\pm$ 0.8 d, 差异显著( $t = -3.13$ ,  $P = 0.014$ ). 中药红藤汤联合抗菌素治疗组的体征消失时间为4.8 d $\pm$ 0.8 d, 抗菌素治疗组体征消失时间为6.8 d $\pm$ 1.3 d, 差异显著( $t = -2.89$ ,  $P = 0.024$ ). 中药红藤汤联合抗菌素治疗组的住院时间为8.6 d $\pm$ 1.8 d, 抗菌素治疗组的住院时间为12.2 d $\pm$ 2.4 d, 差异显著( $t = -2.68$ ,  $P = 0.028$ ).

2.2 两组治疗第10天脓肿消失情况、脓肿穿刺引流情况比较 治疗第10天复查腹部彩超, 中药红藤汤联合抗菌素治疗组脓肿消失34例, 抗菌素治疗组脓肿消失仅22例, 两组比较差异显著( $\chi^2 = 5.0816$ ,  $P = 0.0242$ ). 治疗过程中, 中药红藤汤联合抗菌素治疗组有2例患者病情进展, 行B超引导下穿刺引流, 抗菌素治疗组有7例患者行B超引导下穿刺引流, 两组比较差异显著( $\chi^2 = 4.3329$ ,  $P = 0.0374$ ).

2.3 两组治疗前后外周血中细胞因子水平变化情况比较 两组患者外周血中IL-6及TNF- $\alpha$ 水平均较治疗前显著降低( $P < 0.01$ ), 红藤汤联合抗菌素组治疗第4天、第8天IL-6及TNF- $\alpha$ 水平均较单纯抗菌素组下降明显( $P < 0.05$ ). 单纯抗菌素组第8天IL-10水平显著高于治疗前和红藤汤联合抗菌素组同期水平( $P < 0.05$ )(表1).

2.4 疗效比较 中药红藤汤联合抗菌素治疗组中治愈34例, 好转1例, 无效2例, 有效率为94.6%; 抗菌素治疗组中治愈22例, 好转2例, 无效7例, 有效率为77.4%.

两组有效率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.3329$ ,  $P = 0.0374$ ).

### 3 讨论

西医认为阑尾周围脓肿是阑尾炎症性疾病的四大转归之一, 此时手术应十分慎重. 一般认为, 经临床确诊的阑尾周围脓肿, 排除局限性和弥漫性腹膜炎情况下, 主张先予保守治疗, 待3-6 mo后脓肿吸收彻底再行手术治疗<sup>[10,11]</sup>.

中医认为阑尾周围脓肿属“肠痈”范畴, 《金匮要略》认为阑尾周围脓肿乃肠道湿热郁蒸, 气血凝聚, 故而化脓成痈, 热壅痰凝、气滞、血瘀为其病机基础, 瘀滞日久化热, 热胜肉腐是其发病的主要环节<sup>[12]</sup>. 中医方剂红藤汤具有通里攻下、清热解毒、理气活血、消肿散痛的功效<sup>[11,12]</sup>. 文献报道中药红藤汤治疗盆腔炎、盆腔脓肿等效果良好<sup>[13-21]</sup>. 笔者运用中药红藤汤辅助西药治疗阑尾周围脓肿, 亦取得满意效果, 较单纯抗菌素治疗组, 红藤汤联合抗菌素治疗组症状、体征消失时间明显缩短, 脓肿吸收消散明显加快, 住院时间明显缩短, 治愈率达91.9%, 有效率为94.6%, 治疗效果确切.

现代医学认为, 机体免疫功能紊乱、炎性介质过度分泌是细菌感染导致全身炎症反应的主要原因之一<sup>[22]</sup>. 因此, 笔者期望从机体免疫方面研究红藤汤治疗阑尾周围脓肿的现代医学机制.

免疫学揭示TNF- $\alpha$ 作为感染后早期释放入血的促炎症细胞因子, 通过激活炎性细胞, 分泌一氧化氮、氧自由基及黏附因子等损害组织, 从而引发全身炎症反应综合征<sup>[23]</sup>. IL-6作为众多前炎症细胞因子之一, 报道称患者炎症反应及感染严重程度与IL-6水平高低正相关<sup>[24,25]</sup>. 本研究结果显示红藤汤联合抗菌素治疗组TNF- $\alpha$ 和IL-6水平较治疗前显著下降, 同时亦较单纯抗菌素治疗组明显下降, 提示中药红藤汤能够降低患者外周血促炎因子水平, 从而减轻阑尾周围脓肿时的全身炎症反应, 减轻患者痛苦, 促进脓肿吸收消散, 缩短住院时间, 提高治愈率. 其作用机理可能与方剂中各味药材功效相关<sup>[15]</sup>: 红藤、蒲公英、地丁草清热解毒、利湿止痛; 冬瓜仁清热消痈排毒; 赤芍、甘草缓急止痛; 乳香、没药活血止痛, 消肿生肌; 紫草、连翘、忍冬藤清热解毒; 木香行气止痛, 元胡活血散瘀.

有关细胞因子IL-10在机体炎症发生发展过程中的具体作用尚存争议. 既往认为IL-10通过抑制IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎因子过度生成及作用的发挥来保护机体<sup>[26]</sup>. 但近年国内外学者研究发现脓毒症患者中死亡者

IL-10水平显著高于存活者, 认为过高的IL-10水平导致机体免疫麻痹, 反而促进病情恶化<sup>[27]</sup>. 本研究中单纯抗菌素组第8天IL-10水平显著高于治疗前和红藤汤联合抗菌素组同期水平, 笔者认为抗菌素治疗组中升高的IL-10水平是起到保护机体还是免疫麻痹作用尚需进一步研究, 而联合治疗组中IL-10水平呈现下降趋势, 结合临床治疗效果, 笔者推测中药红藤汤可能对IL-10具有负反馈调节作用, 在水平过高时抑制其水平, 在水平过低时升高其水平, 从而维持机体免疫平衡.

总之, 本研究结果显示中药红藤汤联合抗菌素可加快缓解阑尾周围脓肿患者症状体征, 促进脓肿消散吸收, 缩短住院时间, 疗效显著确切, 其可能通过降低血清中IL-6、TNF- $\alpha$ 水平来发挥作用. 本研究对中西医结合临床运用红藤汤治疗阑尾周围脓肿提供了临床和免疫学依据.

### 文章亮点

#### 实验背景

阑尾周围脓肿属中医“肠痈”范畴, 化脓成痈, 热壅痰凝、气滞血瘀为其病机基础. 红藤汤方剂具有通里攻下、清热解毒、理气活血、消肿散痛之功效. 文献报道中西医结合治疗阑尾周围脓肿效果明显, 但迄今鲜有相关机制研究报道.

#### 实验动机

为了更好地提高阑尾周围脓肿的临床治疗效果, 我们进一步分析了中药红藤汤联合抗菌素治疗阑尾周围脓肿的临床疗效, 并深入研究了其发挥作用的可能免疫机制.

#### 实验目标

本研究旨在探讨中药红藤汤联合抗菌素在阑尾周围脓肿中的治疗作用及可能免疫学机制, 为中西医结合运用红藤汤治疗阑尾周围脓肿提供临床和免疫学依据.

#### 实验方法

本研究将我科收治的阑尾周围脓肿患者按信封法随机分为抗菌素常规治疗组和中药红藤汤联合抗菌素治疗组, 分析比较两组症状消失时间、体征消失时间、住院时间、治疗第10天脓肿消失率、脓肿穿刺引流率等. 用酶联免疫吸附试验检测患者治疗前、治疗第4天、第8天外周血细胞因子IL-6、IL-10及TNF- $\alpha$ 水平并比较. 本研究创新性地将细胞因子的检测运用到中药治疗阑尾周围脓肿的免疫机制评价中. 本实验方法简便易行, 可操作性、可复制性强.

## 实验结果

红藤汤联合抗菌素治疗组症状消失时间、体征消失时间及住院时间均较抗菌素常规治疗组明显缩短, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。红藤汤联合抗菌素治疗组治疗第10天脓肿消失率显著高于抗菌素常规治疗组( $P<0.05$ )。脓肿穿刺引流率显著低于抗菌素常规治疗组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者外周血中IL-6及TNF- $\alpha$ 水平均较治疗前显著降低( $P<0.01$ )。红藤汤联合抗菌素组治疗第4天、第8天IL-6及TNF- $\alpha$ 水平均较单纯抗菌素组下降明显( $P<0.05$ )。单纯抗菌素组第8天IL-10水平显著高于治疗前和红藤汤联合抗菌素组同期水平( $P<0.05$ )。

## 实验结论

本研究对比分析了抗菌素常规治疗和中药红藤汤联合抗菌素治疗阑尾周围脓肿患者的治疗效果, 得出了中药红藤汤联合抗菌素能显著促进阑尾周围脓肿的吸收消散、缩短住院时间、治疗效果显著的结论。进一步免疫学机制研究表明这一显著疗效可能是通过降低血清IL-6、TNF- $\alpha$ 水平来实现的。

## 展望前景

本研究表明了中药红藤汤联合抗菌素治疗阑尾周围脓肿能显著促进脓肿吸收消散, 缩短住院时间, 治疗效果显著, 其可能通过降低血清IL-6、TNF- $\alpha$ 等细胞因子水平发挥作用。但本研究也存在一些不足, 比如研究病例样本数量较少, 免疫评价方法单一等。可进一步增加病例样本、增加免疫功能评价方法(如流式细胞技术等)来全面系统评价疗效, 为中西医结合治疗阑尾周围脓肿提供更佳充分的临床和免疫学依据。

## 4 参考文献

- 1 杨卫锋, 周余人, 陈晓林, 闫涛. 中西医结合治疗湿热内蕴型阑尾周围脓肿69例疗效观察. 浙江中医杂志 2017; 52: 352 [DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2017.05.035]
- 2 赵明一, 陈涛, 朱泽卫, 于进, 高峰, 侯震. 102例阑尾周围脓肿中西医结合治疗的临床观察. 中国医刊 2017; 52: 30-32 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2017.06.010]
- 3 张志强. 自拟中药方剂联合西药治疗阑尾周围脓肿的疗效分析. 中国继续医学教育 2017; 9: 181-182 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2017.20.096]
- 4 潘建立. 中西医结合治疗阑尾周围脓肿的疗效观察. 内蒙古中医药 2017; 36: 79 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2017.03.072]
- 5 刘兴木, 杨少华, 何超, 陈立言, 吴桂林, 庄洪财, 陈少逸. 中药方剂V治疗阑尾周围脓肿的效果. 广东医学 2017; 38: 2552-2554 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2017.16.028]
- 6 张从武. 阑尾周围脓肿的中药治疗体会. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2016; 16: 135-138 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.28.101]
- 7 龚伟, 余强, 程继文, 王怀杰, 吴宣林. 中西医结合治疗小儿阑尾周围脓肿疗效观察. 陕西中医 2017; 38: 841-842 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2017.07.013]

- 8 陈文琪. 中西医结合治疗阑尾周围脓肿24例临床疗效观察. 基层医学论坛 2017; 21: 91-92 [DOI: 10.19435/j.1672-1721.2017.01.060]
- 9 王永春, 冯文明, 陆文明, 鲍鹰. 超声引导下阑尾脓肿穿刺引流结合中药红藤汤治疗78例体会. 浙江中医药大学学报 2013; 37: 725-726 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5509.2013.06.025]
- 10 周余人, 杨卫锋, 陈晓林, 闫涛. 自拟消瘀散外敷佐治阑尾周围脓肿40例观察. 浙江中医杂志 2017; 52: 500 [DOI: 10.13633/j.cnki.zjtc.2017.07.021]
- 11 王学军, 李亮, 刘强光, 朱晓铭, 赵铁华, 汪佳明, 唐晓勇. 红藤煎治疗阑尾周围脓肿102例疗效观察. 西部中医药 2017; 30: 107-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2017.03.035]
- 12 祝延昭. 大黄红藤汤合用西药治疗阑尾脓肿疗效观察. 中国卫生标准管理 2016; 7: 136-137 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2016.24.079]
- 13 曹晓云, 吕燕. 自拟红藤汤保留灌肠联合体外电场热疗治疗慢性盆腔炎合并盆腔积液疗效及对血清D-二聚体、C反应蛋白的影响. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 2555-2558 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.23.016]
- 14 陈燕, 樊伯珍, 朱小丹, 许文娟, 郑晓沛. 莫西沙星联合红藤汤治疗慢性盆腔炎临床观察. 实用中医药杂志 2017; 33: 689-691 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2017.06.070]
- 15 谢云芳, 王红卫, 谢蔚, 许远, 邱根祥. 加味红藤汤保留灌肠结合针灸治疗慢性盆腔炎35例. 浙江中医杂志 2016; 51: 648 [DOI: 10.13633/j.cnki.zjtc.2016.09.016]
- 16 吴秀平, 刁孟瑶. 甲珠红藤汤配合TDP照射治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎疗效观察. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 2583-2585 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.23.026]
- 17 徐加香. 红藤汤保留灌肠治疗慢性盆腔炎临床疗效观察. 中国继续医学教育 2016; 8: 205-206 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2016.13.139]
- 18 王玮. 红藤汤治疗慢性盆腔炎临床疗效. 陕西中医 2016; 37: 1147-1148 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2016.09.020]
- 19 刘益波, 冯云, 赵志伟. 中药复方银翘红藤解毒汤联合腹腔镜治疗盆腔炎性不孕46例. 环球中医药 2016; 9: 314-315 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2016.03.016]
- 20 李晓红. 抗生素、红藤汤、微波治疗慢性盆腔炎临床治疗观察. 内蒙古中医药 2016; 35: 57-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2016.06.066]
- 21 曹艳. 红藤汤灌肠联合抗生素治疗慢性盆腔炎的效果分析. 中西医结合心血管病电子杂志 2016; 4: 190-191 [DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2016.15.136]
- 22 Jacobsson S, Larsson P, Johansson G, Norberg M, Wadell G, Hallmans G, Winsö O, Söderberg S. Leptin independently predicts development of sepsis and its outcome. *J Inflamm (Lond)* 2017; 14: 19 [PMID: 28919840 DOI: 10.1186/s12950-017-0167-2]
- 23 Menzaghi C, Marucci A, Antonucci A, De Bonis C, Ortega Moreno L, Salvemini L, Copetti M, Trischitta V, Di Paola R. Suggestive evidence of a multi-cytokine resistin pathway in humans and its role on cardiovascular events in high-risk individuals. *Sci Rep* 2017; 7: 44337 [PMID: 28290549 DOI: 10.1038/srep44337]
- 24 Hillenbrand A, Xu P, Zhou S, Blatz A, Weiss M, Hafner S, Henne-Bruns D, Knippschild U. Circulating adipokine levels and prognostic value in septic patients. *J Inflamm (Lond)* 2016; 13: 30 [PMID: 27601939 DOI: 10.1186/s12950-016-0138-z]
- 25 Khaertynov KS, Boichuk SV, Khaiboullina SF, Anokhin VA, Andreeva AA, Lombardi VC, Satrutdinov MA, Agafonova EA, Rizvanov AA. Comparative Assessment of Cytokine Pattern in Early and Late Onset of Neonatal Sepsis. *J Immunol Res* 2017; 2017: 8601063 [PMID: 28367457 DOI: 10.1155/2017/8601063]
- 26 Raymond SL, Stortz JA, Mira JC, Larson SD, Wynn JL, Moldawer LL. Immunological Defects in Neonatal Sepsis and Potential Therapeutic Approaches. *Front Pediatr* 2017; 5:



14 [PMID: 28224121 DOI: 10.3389/fped.2017.00014]  
27 Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum  
procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial

sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. *J Res  
Med Sci* 2016; 21: 39 [PMID: 27904585 DOI: 10.4103/1735-19  
95.183996]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套  $P$  值, 则 $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第 3 套为 $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ 。 $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

# 乳果糖联合普芦卡必利治疗老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘的价值

陈敦平, 董勤勇

陈敦平, 宁波市镇海区招宝山街道社区卫生服务中心 浙江省宁波市 315200

董勤勇, 宁波明州医院消化内科 浙江省宁波市 315100

陈敦平, 主治医师, 主要从事胃溃疡、返流性食管炎和萎缩性胃炎等方向研究.

作者贡献分布: 本文课题由陈敦平与董勤勇共同设计; 研究过程由陈敦平操作完成, 数据分析由陈敦平完成; 本论文写作由陈敦平完成.

通讯作者: 陈敦平, 主治医师, 315200, 浙江省宁波市镇海区招宝山街道中河路125号, 宁波市镇海区招宝山街道社区卫生服务中心.  
kevin33@aliyun.com

收稿日期: 2018-01-26

修回日期: 2018-03-04

接受日期: 2018-03-10

在线出版日期: 2018-03-28

## Value of lactulose combined with prucalopride in treatment of refractory constipation in elderly patients with subarachnoid hemorrhage

Dun-Ping Chen, Qin-Yong Dong

Dun-Ping Chen, Ningbo Zhaobaoshan Street Community Health Service Center, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China

Qin-Yong Dong, Department of Gastroenterology, Ningbo Mingzhou Hospital, Ningbo 315100, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dun-ping Chen, Attending Physician, Ningbo Zhaobaoshan Street Community Health Service Center, 125 Zhonghe Road, Zhaobao Street, Zhenhai District, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China. kevin33@aliyun.com

Received: 2018-01-26

Revised: 2018-03-04

Accepted: 2018-03-10

Published online: 2018-03-28

## Abstract

### AIM

To observe the clinical value of prucalopride combined with lactulose in the management of refractory constipation in elderly patients with subarachnoid hemorrhage.

### METHODS

The subjects were 70 patients with congestive subarachnoid hemorrhage complicated with refractory constipation, who were admitted to our hospital from May 2013 to May 2017. They were divided into either an observation group (30 patients) to receive lactulose combined with prucalopride or a control group (40 patients) to receive lactulose combined with mosapride. Then, the two groups of patients were compared in defecation difficulty score, stool character score, defecation time, weekly defecation frequency, and therapeutic effects.

### RESULTS

Before treatment, there was no significant difference in defecation difficulty score, stool character score, defecation time, weekly defecation frequency, or other indexes between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the defecation difficulty score and defecation time were significantly lower in the observation group than in the control group ( $3.67 \pm 1.31$  vs  $6.35 \pm 2.11$ ,  $10.56 \text{ min} \pm 2.36 \text{ min}$  vs  $37.09 \text{ min} \pm 8.21 \text{ min}$ ,  $P < 0.05$ ). The stool character score and weekly defecation frequency were significantly higher in the observation group than in the control group ( $4.68 \pm 0.96$  vs  $2.22 \pm 0.98$ ,  $5.25 \pm 1.28$  vs  $1.71 \pm 0.81$ ,  $P < 0.05$ ). The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.33% vs 77.5%,  $P < 0.05$ ). The incidence of recurrent rupture of intracranial aneurysms and death was significantly

lower in the observation group than in the control group (3.33% vs 17.5%, 3.33% vs 20%,  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Prucalopride combined with lactulose has a significant effect in the treatment of refractory constipation in elderly patients with congenital subarachnoid hemorrhage, and can reduce the incidence of intracranial aneurysm rupture and improve the prognosis of patients.

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

Key Words: Subarachnoid hemorrhage; Elderly; Constipation; Prucalopride; Lactulose

Chen DP, Dong QY. Value of lactulose combined with prucalopride in treatment of refractory constipation in elderly patients with subarachnoid hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(9): 581-586 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/581.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i9.581>

## 摘要

### 目的

观察在老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘患者中应用普芦卡必利联合乳果糖方案的临床价值。

### 方法

选择的研究对象为2013-01/2017-01我院收治的老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘的70例患者, 根据治疗方案的不同分为给予乳果糖联合普芦卡必利治疗的观察组, 共30例患者, 和给予乳果糖联合莫沙必利治疗的对照组, 共40例患者。然后将两组患者的排便困难评分、大便性状评分、排便时间、每周排便次数、治疗效果等指标进行比较。

### 结果

在治疗前, 两组患者的排便困难评分、大便性状评分、排便时间、每周排便次数等指标无明显差异( $P > 0.05$ ); 在治疗后, 观察组患者的排便困难评分、排便时间分别为 $3.67 \text{ min} \pm 1.31 \text{ min}$ 、 $10.56 \pm 2.36$ , 明显低于对照组的 $6.35 \text{ min} \pm 2.11 \text{ min}$ 、 $37.09 \text{ min} \pm 8.21 \text{ min}$ , 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者的大便性状评分、每周排便次数分别为 $4.68 \pm 0.96$ 、 $5.25 \pm 1.28$ , 明显高于对照组的 $2.22 \pm 0.98$ 、 $1.71 \pm 0.81$ , 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 经过治疗后, 观察组患者的治疗总有效率为93.33%, 明显高于对照组的77.5%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 对照组患者住院期间颅内动脉瘤再破裂、死亡的发生率分别为17.5%、20%, 显著高于观察组的3.33%、3.33%, 对照差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ).

## 结论

在老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘患者中应用普芦卡必利联合乳果糖的治疗方案, 疗效显著, 能够降低患者颅内动脉瘤再破裂机率, 改善患者预后。

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

关键词: 蛛网膜下腔出血; 老年; 便秘; 普芦卡必利; 乳果糖

**核心提要:** 颅内动脉瘤再次破裂将使死亡率升高1倍, 致残率也相应的升高。在老年颅内动脉瘤破裂患者中, 难治性便秘的发生率也明显升高, 因此针对便秘这一高危因素进行有效的治疗对降低颅内再破裂有着重要的意义。

陈敦平, 董勤勇. 乳果糖联合普芦卡必利治疗老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘的价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(9): 581-586 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i9/581.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i9.581>

## 0 引言

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)指的是在脑血管破裂后, 血液流至蛛网膜下腔中, 临床中将其分为外伤性与自发性蛛网膜下腔出血, 后者常因颅内动脉瘤破裂所致, 大致占85%左右, 该病是神经外科急危重症, 颅内动脉瘤破裂后具有较高的病死率, 患者常遗留功能残疾, 给家庭及社会带来沉重负担<sup>[1]</sup>. 颅内动脉瘤破裂最常见的并发症为颅内动脉瘤再破裂及脑血管痉挛, 一旦发生颅内动脉瘤再次破裂将使死亡率升高1倍, 致残率也相应的升高<sup>[2,3]</sup>. 对于Hunt-Hess分级在Ⅲ级以下蛛网膜下腔出血患者, 推荐在早期进行颅内动脉瘤的夹闭或介入栓塞来预防颅内动脉瘤的破裂再出血, 而对于Hunt-Hess分级在Ⅲ级以上的患者需要在患者病情稳定后, 方能行外科手术干预治疗. 对于未得到有效干预治疗的颅内动脉瘤破裂出血患者, 给予有效的预防颅内动脉瘤破裂的方案一直是临床关注的热点问题<sup>[4,5]</sup>. 据李显伟等<sup>[6]</sup>报道, 颅内动脉瘤再破裂的因素包括情绪的波动、便秘用力排便、血压的波动、过早下床活动等, 而在老年蛛网膜下腔出血患者中, 难治性便秘的发生率也明显升高, 因此针对便秘这一高危因素进行有效的治疗对降低颅内再破裂有着重要的意义. 本研究主要探讨在老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘的患者中, 给予乳果糖联合普芦卡必利治疗方案的效果, 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 回顾性分析2013-01/2017-01, 宁波明州医院



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 <sup>2</sup> )	Hunt-Hess分级	
	男	女			V级	IV级
对照组 (n = 40)	21	19	71.2 ± 6.9	17.8 ± 3.1	24	16
观察组 (n = 30)	16	14	71.8 ± 7.0	17.3 ± 2.9	18	12
P值	0.944		0.722	0.491	0.981	

收治的70例老年蛛网膜下腔出血患者的临床资料, 经过CT检查确诊为蛛网膜下腔出血, 均经CTA或全脑血管造影检查确诊为颅内动脉瘤破裂, Hunt-Hess分级在IV-V级, 均暂时行保守治疗, 均伴有难治性便秘, 符合中国慢性便秘诊治指南<sup>[7]</sup>诊断标准。所选患者均无肝肾功能异常、均无内分泌系统疾病、均无长期禁食史。所选患者均签署内镜下检查及治疗知情同意书, 本次研究通过我院医学伦理委员会的批准。根据治疗方案的不同分为给予乳果糖联合普芦卡必利治疗的观察组, 共30例患者, 和给予乳果糖联合莫沙必利治疗的对照组, 共40例患者。在观察组患者中, 男性有16例, 女性有14例, 年龄在62-81岁之间, 患者平均年龄为71.8岁±7.0岁, Hunt-Hess分级V级患者有18例, IV级患者有12例, BMI在16.5-20.6 kg/m<sup>2</sup>之间, 平均17.3 kg/m<sup>2</sup>±2.9 kg/m<sup>2</sup>; 在对照组患者中, 男性有21例, 女性有19例, 年龄在63-82岁之间, 患者平均年龄为71.2岁±6.9岁, Hunt-Hess分级V级患者有24例, IV级患者有16例, BMI在16.3-21.1 kg/m<sup>2</sup>之间, 平均17.8 kg/m<sup>2</sup>±3.1 kg/m<sup>2</sup>。两组患者的性别、年龄、BMI、Hunt-Hess分级等情况无明显差异, 具有可比性(表1)。

**1.2 方法** 两组患者均给予止血、降血压、扩容、预防脑血管痉挛等保守治疗。两组患者均给予乳果糖(北京韩美药品有限公司生产)治疗, 15 mL口服, *bid*, 1 wk为1个疗程; 对照组给予莫沙必利(江苏豪森药业股份有限公司生产)治疗: 5 mg, 餐前口服, *tid*, 1 wk为1个疗程; 观察组给予普芦卡必利(西安杨森制药有限公司生产)治疗, 早餐前服用2 mg, 1 wk为一个疗程。

### 1.3 观察内容和评价标准

**1.3.1 观察内容:** 治疗前后使用视觉模拟评分评价两组患者的排便困难程度, Bristol大便性状评分评价大便性状, 记录两组患者的排便所用时间和每周的排便数, 记录两组患者住院期间发生颅内动脉瘤再破裂和死亡的发生率。

**1.3.2 疗效评价标准:** 治愈: 大便性状软、2 d内至少1次大便, 排便不尽或困难感消失; 显效: 大便性状转润、2 d内至少1次大便, 排便不尽或困难感缓解; 有效: 大便性状稍干、3 d内至少1次大便, 排便不尽或困难感稍缓解;

无效: 大便干燥、排便次数未见增加, 排便不尽或困难感无缓解<sup>[8]</sup>。

**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 $\chi^2$ 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、Hunt-Hess分级等情况无明显差异, 无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性(表1)。

**2.2 两组患者治疗前后排便指标的比较** 在治疗前, 两组患者的排便困难评分、大便性状评分、排便时间、每周排便次数等指标无明显差异( $P>0.05$ ); 在治疗后, 观察组患者的排便困难评分、排便时间分别为3.67±1.31、10.56±2.36, 明显低于对照组的6.35±2.11、37.09±8.21, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者的大便性状评分、每周排便次数分别为4.68±0.96、5.25±1.28, 明显高于对照组的2.22±0.98、1.71±0.81, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ , 表2)。

**2.3 两组患者治疗后临床疗效的比较** 经过治疗后, 观察组患者的治疗总有效率为93.33%, 明显高于对照组的77.5%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表3)。

**2.4 两组患者住院期间颅内动脉瘤再破裂、死亡发生情况的比较** 对照组患者住院期间颅内动脉瘤再破裂、死亡的发生率分别为17.5%、20%, 显著高于观察组的3.33%、3.33%, 对照差异均具有统计学意义( $P<0.05$ , 表4)。

## 3 讨论

在老年蛛网膜下腔出血患者中, 难治性便秘的发生率较高, 和以下因素有关: (1)蛛网膜下腔出血患者需要严格的限制活动, 卧床休息, 会引起胃肠蠕动缓慢, 引起大便干燥, 发生难治性便秘<sup>[9]</sup>; (2)蛛网膜下腔出血患者多伴有程度不同的脑水肿、颅内高压, 常需要脱水降颅压治疗, 大量水分丢失, 使大便干结, 易发生便秘<sup>[10,11]</sup>; (3)蛛网膜下腔出血后, 患者若存在呕吐、昏迷等情况,

表 2 两组患者治疗前后排便指标的比较 (mean ± SD)

观察指标	对照组 (n = 40)		观察组 (n = 30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
排便困难评分 (分)	7.32 ± 2.56	6.35 ± 2.11	7.33 ± 2.71	3.67 ± 1.31 <sup>a</sup>
大便性状评分 (分)	1.78 ± 0.69	2.22 ± 0.98	1.86 ± 0.60	4.68 ± 0.96 <sup>a</sup>
排便时间 (min)	38.58 ± 9.81	37.09 ± 8.21	39.01 ± 9.77	10.56 ± 2.36 <sup>a</sup>
每周排便次数 (次)	1.31 ± 0.71	1.71 ± 0.81	1.33 ± 0.68	5.25 ± 1.28 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05与对照组治疗后相比.

表 3 两组患者治疗后临床疗效的比较 n (%)

分组	无效	有效	显效	治愈	治疗总有效率
对照组 (n = 40)	9	16	7	8	77.50%
观察组 (n = 30)	2	5	10	13	93.33%
χ <sup>2</sup> 值	3.356				
P值	<0.05				

表 4 两组患者住院期间颅内动脉瘤再破裂、死亡发生情况的比较 n (%)

分组	颅内动脉瘤再破裂	死亡
对照组 (n = 40)	7 (17.5)	8 (20)
观察组 (n = 30)	1 (3.33)	1 (3.33)
χ <sup>2</sup> 值	3.652	4.251
P值	<0.05	<0.05

常无法正常进食, 胃肠粘膜缺乏肠内容物的刺激, 减弱胃肠蠕动, 使排便时间延长、粪便干燥而发生便秘<sup>[12]</sup>; (4)在老年人群中, 胃肠功能下降, 消化液分泌量降低, 肠蠕动减弱及肠管张力下降, 发生难治性便秘的机率较高<sup>[13,14]</sup>. 在颅内动脉瘤破裂伴蛛网膜下腔出血患者中, 发生难治性便秘时会使腹腔、胸腔内压力增高, 而椎管内静脉丛与胸腹腔静脉丛相通, 引起静脉回流障碍, 使动脉压和颅内压力急剧升高, 使得动脉瘤再次破裂出血, 危及生命<sup>[15-17]</sup>. 因此, 寻找有效的治疗难治性便秘发生的治疗方案, 是降低颅内动脉瘤再破裂出血发生率和减少患者死亡的重要手段.

在蛛网膜下腔出血并发难治性便秘的治疗上, 临床上多给予以乳果糖为代表的缓泻剂联合促胃肠动力药来进行治疗<sup>[18,19]</sup>, 乳果糖无法被水解为单糖, 以原型在结肠中发挥作用, 其渗透性作用使水、电解质等在肠道内保留, 还能够被肠道菌群分解为乳酸、醋酸等有机酸, 降低肠道内pH值, 增加渗透性导泻作用, 增高结肠内容积, 因此起到软化大便、导泻、刺激结肠蠕动的作用<sup>[20,21]</sup>. 在促胃肠动力药物的选择上, 既往多给予莫沙必利来进行治疗, 近年来临床报道普芦卡必

利用于难治性便秘的疗效更佳<sup>[22,23]</sup>, 关于二者在蛛网膜下腔出血并发难治性便秘的疗效比较上报道较少. 我们对我院收治的蛛网膜下腔出血并发难治性便秘患者进行回顾性分析, 根据治疗方式的不同分为给予乳果糖联合普芦卡必利的观察组, 和给予乳果糖联合莫沙必利的对照组, 我们发现经在治疗后, 观察组患者的排便困难评分、排便时间、大便性状评分、每周排便次数等指标均优于对照组, 其治疗总有效率也显著高于对照组. 莫沙必利属于苯甲酰胺类5-HT<sub>4</sub>受体激动剂, 能够提高全胃肠动力, 主要提高食管括约肌张力, 促进近端结肠的排空, 因此可以促进结肠蠕动利于大便的排出, 改善患者便秘症状<sup>[24-26]</sup>. 普芦卡必利属于苯并咪唑啉酰胺类5-HT<sub>4</sub>受体激动剂, 尤其对结肠肌从5-HT<sub>4</sub>受体具有高度选择性, 能同时增强胃、小肠、结肠的蠕动力<sup>[27-29]</sup>. 可见二者在作用部位不完全一致, 因此有不同的临床效果. 据黄海辉等<sup>[30]</sup>报道, 普芦卡必利具有起效快、药效持续时间长的特点, 与缓泻剂联合应用能够显著提高临床疗效. 我们进一步比较了两组患者住院期间颅内动脉瘤再破裂及死亡的发生率, 发现对照组患者住院期间颅内动脉瘤再破裂、死

亡的发生率显著高于观察组。可见, 通过有效的治疗难治性便秘能够降低颅内动脉瘤再破裂发生率, 进而改善患者的预后。

总之, 在老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘患者中应用普芦卡必利联合乳果糖的治疗方案, 疗效显著, 能够降低患者颅内动脉瘤再破裂机率, 改善患者预后。

## 文章亮点

### 实验背景

颅内动脉瘤破裂后具有较高的病死率, 患者常遗留功能残疾, 给家庭及社会带来沉重负担<sup>[1]</sup>。颅内动脉瘤一旦发生再次破裂将使死亡率升高1倍, 致残率也相应的升高。据报道, 颅内动脉瘤再破裂的因素包括情绪的波动、便秘用力排便、血压的波动、过早下床活动等, 而在老年蛛网膜下腔出血患者中, 难治性便秘的发生率也明显升高, 因此针对便秘这一高危因素进行有效的治疗对降低颅内再破裂有着重要的意义。

### 实验动机

本研究主要探讨给予乳果糖联合普芦卡必利方案治疗在老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘的效果, 以期为临床提供参考资料。

### 实验目标

普芦卡必利联合乳果糖的治疗方案能否提高老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘患者的治疗效果, 降低颅内动脉瘤再破裂机率及降低死亡率。

### 实验方法

回顾性分析我院收治的老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘的70例患者, 根据治疗方案的不同分为给予乳果糖联合普芦卡必利治疗的观察组, 比较两组患者的排便困难评分、大便秘状评分、排便时间、每周排便次数、治疗效果等指标进行比较。

### 实验结果

本研究达到实验目标, 在老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘患者中应用普芦卡必利联合乳果糖的治疗方案, 具有显著的疗效显著, 能够降低患者颅内动脉瘤再破裂机率。

### 实验结论

普芦卡必利联合乳果糖的方案治疗老年蛛网膜下腔出血并发难治性便秘, 疗效显著, 可以改善便秘及各相关评分, 降低患者颅内动脉瘤再破裂机率。

## 展望前景

研究例数较少, 以后的研究中将选择更多例数进行观察, 前瞻性的研究更能说明问题。研究普芦卡必利发挥药效的具体机制。进行大样本多中心的前瞻性随机对照研究。

## 4 参考文献

- 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南2015. 中华神经科杂志 2016; 49: 182-191 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.03.003]
- 黄充, 李志强. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血短期预后的影响因素分析. 中华神经外科杂志 2017; 33: 54-56 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2017.01.014]
- 陈达英, 鄢涛, 邓艳华, 刘建英, 王森. 预见性护理对外伤性蛛网膜下腔出血便秘的影响. 海南医学 2010; 21: 141-142 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2010.14.066]
- 伍聪, Narasimha Murthy Trishul, 梁锐超, 王焱超, 李进, 贺民. 不同时期颅内动脉瘤患者入院后再破裂风险的对照研究. 中华神经外科杂志 2017; 33: 811-814 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2017.08.013]
- 卢凯乐, 王孟云. 蛛网膜下腔出血患者便秘原因分析及护理对策. 临床合理用药杂志 2013; 6: 132-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2013.02.113]
- 李显伟, 唐峰, 黄鑫, 邢立举, 吴春天. 颅内动脉瘤二次破裂风险因素分析. 齐齐哈尔医学院学报 2017; 38: 287-288 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2017.03.016]
- 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 中华消化杂志 2013; 33: 291-297 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.05.002]
- 郑丽红. 慢性便秘的诊治规范. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2015; 15: 96-96, 102 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2015.52.087]
- Tack J, Camilleri M, Dubois D, Vandeplasse L, Joseph A, Kerstens R. Association between health-related quality of life and symptoms in patients with chronic constipation: an integrated analysis of three phase 3 trials of prucalopride. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 397-405 [PMID: 25581251]
- 高立生, 刘宁宁, 王青雷, 焦光美. 蛛网膜下腔出血再出血的原因与预防. 河北医学 2013; 19: 549-550 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2013.04.026]
- 蔡恒森, 农永栋. 影响颅内动脉瘤栓塞术后破裂再出血危险因素多元Logistic回归分析. 中国实用神经疾病杂志 2017; 20: 97-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.08.041]
- 段国礼, 诸德源, 张晓曦, 刘建民, 黄清海. 颅内破裂动脉瘤老年患者介入治疗神经系统并发症的危险因素分析. 中国脑血管病杂志 2017; 14: 4-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2017.01.002]
- 朱金金, 李子榕. 颅内动脉瘤患者便秘的原因分析及护理对策. 中国实用护理杂志 2012; 28: 35 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2012.z.044]
- 高杰. 护理干预对脑出血患者便秘的影响. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2015; 15: 205-206 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2015.34.186]
- 刘志涛, 于德华. 慢性便秘患者对慢性便秘分级诊疗的认知度及其了解情况的影响因素研究. 中国全科医学 2017; 20: 2568-2572 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.21.003]
- 李天艺, 李华, 董捷, 李素军, 李媛媛. 莫沙必利联合穴位按摩治疗老年人2型糖尿病胃轻瘫的临床观察. 中华老年医学杂志 2017; 36: 770-772 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.07.013]
- 牛玉秋. 护理干预对蛛网膜下腔再出血诱因及感染率的影响



- 响. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 2385-2387 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.21]
- 18 汤东, 王杰, 黄玉琴, 周怀成, 史友权, 田滢, 陆永蝶, 邹胜男, 陈宇吉, 孙晓明, 徐梦月, 孙鹏翔, 王道荣, 李宁. 普芦卡必利联合乳果糖在顽固性便秘中的应用研究. 中华结直肠疾病电子杂志 2017; 6: 207-211 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2017.03.007]
- 19 李刚, 王永兵, 赵晓晖, 蔡燕英, 吴燕, 杨娟. 胃肠中频治疗仪辅助乳果糖治疗脑梗死后继发便秘的近期疗效和复发率观察. 临床和实验医学杂志 2018; 01: 60-63 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.01.019]
- 20 Mansour NM, Ghaith O, El-Halabi M, Sharara AI. A prospective randomized trial of mosapride vs. placebo in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 792-793 [PMID: 22552247]
- 21 李相臣, 彭昕. 乳果糖口服液联合美常安和莫沙必利分散片治疗慢性功能性便秘的临床研究. 海峡药学 2017; 29: 154-155 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2017.05.084]
- 22 赵兵, 孔鹏飞, 吴至久, 唐学贵. 5-HT与慢传输型便秘相关性的研究. 中华结直肠疾病电子杂志 2016; 5: 500-503 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2016.06.009]
- 23 李小琼, 杨小莉, 李罗红. 不同年龄慢性便秘患者病因分析. 四川医学 2016; 37: 613-616 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2016.06.010]
- 24 次苗苗, 王文革. 慢性便秘治疗药物的研究进展. 山东医药 2015; 55: 93-95 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.015.038]
- 25 Jadallah KA, Kullab SM, Sanders DS. Constipation-predominant irritable bowel syndrome: a review of current and emerging drug therapies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8898-8909 [PMID: 25083062 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8898]
- 26 胡健. 普芦卡必利与莫沙必利治疗老年慢性便秘效果观察. 白求恩医学杂志 2016; 14: 420-421 [DOI: 10.16485/j.issn.2095-7858.2016.04.007]
- 27 陈志锋. 普芦卡必利治疗慢性便秘的疗效及安全性. 实用中西医结合临床 2016; 16: 63-64 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2016.05.036]
- 28 孙永辉, 赵振拴, 孙彦辉, 孙立虹, 张会珍, 李晓峰, 梁玉磊, 孙立明. 芒针温针灸联合琥珀酸普芦卡必利片治疗长春瑞滨化疗后便秘的临床观察. 山西医药杂志 2016; 45: 551-552 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2016.05.019]
- 29 黄志芳, 魏志军, 廖颖婴, 吴喜华, 张婧茹. 白术升降汤联合琥珀酸普芦卡必利治疗慢性功能性便秘的临床研究. 广州中医药大学学报 2017; 34: 647-650 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2017.05.006]
- 30 黄海辉, 张小敏, 赵亮. 普芦卡必利和莫沙必利分别联用小剂量聚乙二醇治疗老年难治性功能性便秘的短期疗效比较. 重庆医学 2017; 46: 2793-2796 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.20.019]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: [y.j.ma@wjgnet.com](mailto:y.j.ma@wjgnet.com)

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 版权归Baishideng

Publishing Group Inc所有.

## 2 手稿要求

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

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

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

门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylaniline (N-甲基乙酰胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, et al, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq),  $\rho$  (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A<sub>r</sub>* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在 $\pm$ 前后均要列出, 如37.6 °C  $\pm$  1.2 °C, 45.6岁  $\pm$  24岁, 56.4 d  $\pm$  0.5 d. 3.56  $\pm$  0.27 pg/ml应为3.56 ng/L  $\pm$  0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}$ /L, WBC数用 $1 \times 10^9$ /L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm  $\times$  6 cm  $\times$  4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用 $\mu$ mol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用



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

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

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

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

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

### 3 手稿全文中文格式

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

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

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

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药

大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

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

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

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

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

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

#### 3 讨论

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

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用 $^aP<0.05$ 或 $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用 $^cP<0.05$ 和 $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ 和 $^fP<0.01$ .  $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

#### 4 参考文献

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

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

**4.2 作者** 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

## 5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

