

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 4 月 8 日 第 26 卷 第 10 期 (Volume 26 Number 10)



10/2018

ISSN 1009-3079



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



临床研究

- 587 微波消融联合肝动脉栓塞术治疗结直肠癌术后肝转移的疗效及对肝功能变化的影响

刘雪平, 周余旺, 刘庆华, 姜露露

- 594 美沙拉嗪联合金双歧对溃疡性结肠炎患者炎症反应及直肠肛门动力学的影响

方卫兵, 蔡清风

文献综述

- 601 肠道卫士肥大细胞及其功能研究进展

王雪, 郝贵亮, 高琛琛, 王跃秀, 刘玥宏, 仇志强, 李利生, 徐敬东

临床实践

- 609 肋间神经阻滞改善老年食管癌患者术后疼痛及对认知障碍的临床影响

梁磊

- 616 地佐辛和芬太尼分别复合罗哌卡因在胃癌患者中的应用效果对比观察

邵雅洁, 廖志品, 吴延海

- 623 急性重症胰腺炎继发感染患者血清中IL-6, IL-8和PCT水平变化及意义研究

陈雪, 雍彩云

- 628 老年患者急诊冠状动脉介入术后消化道出血的影响因素及预防对策

么颖, 陈琪, 祝鹏英, 龚菲菲

消 息

- 593 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 615 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 622 《世界华人消化杂志》正文要求
- 627 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

陈钟, 教授, 博士生导师, 主任医师, 南通大学附属医院肝胆外科. 从事临床工作30多年, 现任普外科主任, 肝胆胰脾外科主任, 南通大学肝胆外科研究所所长. 系南京大学博士后、留美高级访问学者, 从事生物人工肝构建及临床应用、纳米技术肝细胞移植研究、肝癌的临床基础研究. 先后承担了国家、省自然科学基金等多项重要课题; 发表论文180余篇; 获省部级科技奖5项、市厅级科技奖12项, 国家发明专利7项. 任中国医师协会肝癌专业委员会委员, 江苏省医学会外科学分会副主任委员, 江苏省医学会肝脏外科学组组长等职. 国家科技进步奖、国家自然科学基金评审专家等.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 组版编辑 张砚梁; 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 2018-04-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 10 April 8, 2018

CLINICAL RESEARCH

- 587 Microwave ablation combined with hepatic artery embolization for treatment of liver metastasis after surgery for colorectal cancer: Efficacy and effect on liver function

Liu XP, Zhou YW, Liu QH, Jiang LL

- 594 Mesalazine combined with Golden Bifid for treatment of patients with ulcerative colitis: Effect on inflammatory response and anorectal motility

Fang WB, Cai QF

REVIEW

- 601 Intestinal mast cells and their function

Wang X, Hao GL, Gao CC, Wang YX, Liu YH, Qiu ZQ, Li LS, Xu JD

CLINICAL PRACTICE

- 609 Intercostal nerve block improves postoperative pain and cognitive impairment in elderly patients with esophageal cancer

Liang L

- 616 Impact of postoperative analgesia with dezocine plus ropivacaine versus fentanyl plus ropivacaine on stress response and immune function in patients with gastric cancer

Shao YJ, Liao ZP, Wu YH

- 623 Significance of changes of serum IL-6, IL-8, and PCT levels in patients with infection secondary to severe acute pancreatitis

Chen X, Yong CY

- 628 Gastrointestinal bleeding after emergency coronary intervention in elderly patients: Influencing factors and preventive measures

Yao Y, Chen Q, Zhu PY, Gong FF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 10 April 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhong Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 West Temple Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* 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 April 8, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

微波消融联合肝动脉栓塞术治疗结直肠癌术后肝转移的疗效及对肝功能变化的影响

刘雪平, 周余旺, 刘庆华, 姜露露

刘雪平, 周余旺, 刘庆华, 姜露露, 浙江省衢州市人民医院超声科
浙江省衢州市 324000

刘雪平, 主治医师, 研究方向为超声介入诊断与治疗.

作者贡献分布: 本课题由刘雪平设计; 临床病例的管理及数据收集由周余旺、刘庆华及姜露露共同完成; 数据分析、论文撰写由刘雪平完成.

通讯作者: 刘雪平, 主治医师, 324000, 浙江省衢州市府山街道钟楼下2号, 浙江省衢州市人民医院超声科. qhxyou@163.com
电话: 0570-3023071

收稿日期: 2018-01-26

修回日期: 2018-03-12

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-08

Microwave ablation combined with hepatic artery embolization for treatment of liver metastasis after surgery for colorectal cancer : Efficacy and effect on liver function

Xue-Ping Liu, Yu-Wang Zhou, Qing-Hua Liu, Lou-Lou Jiang

Xue-Ping Liu, Yu-Wang Zhou, Qing-Hua Liu, Lou-Lou Jiang, Department of ultrasound, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xue-Ping Liu, Attending Physician, Department of Ultrasound, Quzhou People's Hospital, 2 Zhongludi, Fushan Street, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. qhxyou@163.com

Received: 2018-01-26

Revised: 2018-03-12

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-08

Abstract

AIM

To compare the therapeutic effects and prognosis in patients with liver metastasis of colorectal cancer treated by transcatheter arterial chemoembolization (TACE) alone and those treated by TACE combined with microwave ablation (MWA).

METHODS

The clinical data of 84 patients with primary colorectal cancer treated at our hospital from January 2013 to January 2015 were retrospectively analyzed. The patients were divided into either a combination group (TACE combined with MWA; $n = 40$) or a TACE alone group ($n = 44$) according to different treatment plans. The therapeutic effect and adverse reactions were compared between the two groups, and the changes of liver function, quality of life, and survival were also compared.

RESULTS

At one month after treatment, the effective rate and disease control rate were significantly higher in the combination group than in the TACE alone group (77.5% vs 38.6%, 85.0% vs 56.8%, $P < 0.05$). After 1 wk of treatment, there was no significant difference in serum total bilirubin, ALT, or albumin levels in the two groups ($t = 3.662, 2.816, 2.578, P > 0.05$). During the treatment period, there was no significant difference in the incidence of nausea, vomiting, thrombocytopenia, leukocyte reduction, hemoglobin reduction, mucositis, cholinergic syndrome, or delayed diarrhea between the two groups ($\chi^2 = 1.056, 0.784, 1.022, 2.103, 0.668, P > 0.05$). After 6 mo of treatment, the physiological status, emotional status, functional status, family and social status, and quality of

life scores were significantly higher in the combination group than in the TACE alone group ($t = 5.139, 6.052, 4.331, 4.508, 4.417, P < 0.05$). There was no significant difference in the survival rates at six months and 1 year ($\chi^2 = 0.216, 1.492, P > 0.05$), but the 2- and 3- year survival rates were significantly higher than those in the TACE alone group ($\chi^2 = 3.894, 4.017, P < 0.05$).

CONCLUSION

Microwave ablation combined with TACE is effective in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Compared with TACE alone, microwave ablation combined with TACE can further improve the quality of life and prolong the survival time, without increasing the incidence of adverse reactions.

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

Key Words: Microwave ablation; Hepatic artery embolization; Colorectal cancer; Liver metastasis

Liu XP, Zhou YW, Liu QH, Jiang LL. Microwave ablation combined with hepatic artery embolization for treatment of liver metastasis after surgery for colorectal cancer: Efficacy and effect on liver function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(10): 587-593 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/587.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.587>

摘要

目的

对比分析单独肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗与TACE联合微波消融术(microwave ablation, MWA)治疗结直肠癌肝转移患者的疗效及预后影响。

方法

收集2013-01/2015-01在我院治疗的84例原发性结直肠癌患者的临床资料进行回顾性分析, 患者依据不同治疗方案分为TACE联合MWA组($n = 40$)、单独TACE组($n = 44$)。比较两组患者的治疗效果及不良反应发生情况, 比较两组患者的肝功能变化、生活质量及生存情况。

结果

治疗后1 mo, TACE联合MWA组和单独TACE组的治疗有效率、疾病控制率分别为77.5%、85.0%和38.6%、56.8%; TACE联合MWA组的治疗有效率、疾病控制率均显著高于单独TACE组($\chi^2 = 5.441, P < 0.05$)。治疗1周后, 两组患者的血清总胆红素、ALT及白蛋白水平比较均无显著差异($t = 3.662, 2.816, 2.578, P > 0.05$)。治疗期间, 两组患者恶心、呕吐、血小板减少、白细胞减少、血红蛋白减少、黏膜炎、胆碱能综合征及迟发性腹泻等不良反应发

生情况比较均无显著差异($\chi^2 = 1.056, 0.784, 1.022, 2.103, 0.668, P > 0.05$)。治疗6 mo后, TACE联合MWA组患者的生理状况、情感状况、功能状况、家庭及社会状况、生活质量总评分均显著高于单独TACE组患者($t = 5.139, 6.052, 4.331, 4.508, 4.417, P < 0.05$)。TACE联合MWA组患者治疗后半年、1年的生存率与单独TACE组患者比较无显著差异($\chi^2 = 0.216, 1.492, P > 0.05$), 但治疗后2年、3年的生存率均显著高于单独TACE组患者($\chi^2 = 3.894, 4.017, P < 0.05$)。

结论

微波消融联合肝动脉栓塞术治疗结直肠癌肝转移患者疗效显著, 且相比于单独的肝动脉化疗栓塞术能够进一步提高患者的生活质量、延长生存时间, 同时不会增加不良反应发生情况。

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

关键词: 微波消融术; 肝动脉栓塞术; 结直肠癌; 肝转移

核心提要: 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)应用于结直肠癌肝转移患者中能够发挥良好的辅助疗效, 但无法有效延长患者的生存时间。微波消融术(microwave ablation, MWA)通过热消融的方式用于肝脏肿瘤治疗, 具有显著优势。本研究回顾性对比分析单独TACE治疗与TACE联合MWA治疗结直肠癌肝转移患者的疗效, 深入探讨TACE联合MWA治疗方法的效果及预后影响。

刘雪平, 周余旺, 刘庆华, 姜露露. 微波消融联合肝动脉栓塞术治疗结直肠癌术后肝转移的疗效及对肝功能变化的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(10): 587-593 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/587.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.587>

0 引言

结直肠癌是一种全球发病率均较高的恶性肿瘤, 其发生发展主要与遗传因素、大肠腺瘤及生活方式等因素相关, 一般表现为消化不良、排便不适及大便隐血等临床症状^[1-3]。结直肠癌患者行根治术后往往癌细胞会发生肝转移, 这也是促使结直肠癌复发并最终导致死亡的主要原因^[4,5]。结直肠癌肝转移患者由于经历了首次根治术及术后化疗后往往情况较差, 且肿瘤的个数多会造成肝脏切除后创面过大, 一般仅仅有20%-25%的患者能够进行二次手术治疗。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)应用于结直肠癌肝转移患者中能够发挥良好的辅助疗效, 但无法有效延长患者的生存时间^[6]。微波消融术(microwave ablation, MWA)通过热消融的方式用于肝脏

表 1 两组患者一般资料

一般资料	TACE联合MWA组	单独TACE组	P
性别			
男	27	29	0.413
女	13	15	
平均年龄(岁)	58.8 ± 7.9	59.2 ± 8.1	0.569
原发灶组成			
结肠癌	24	27	0.226
直肠癌	16	17	
平均病灶数(个)	1.46 ± 0.65	1.42 ± 0.68	0.695
平均最大肿瘤直径(cm)	6.0 ± 1.84	6.1 ± 1.95	0.422
CA19-9 (U/mL)	106.8 ± 45.3	109.2 ± 42.9	0.338

TACE: 肝动脉化疗栓塞术; MWA: 微波消融术.

肿瘤治疗, 具有创伤小、肿瘤坏死率高且安全性好等显著优势^[7]. 近些年的研究初步证实, 肝动脉化疗栓塞术联合微波消融术治疗结直肠癌肝转移患者临床效果较好, 能够显著降低转移率, 改善治疗效果. 本研究通过回顾性对比分析单独TACE治疗与TACE联合MWA治疗结直肠癌肝转移患者的疗效, 深入探讨TACE联合MWA治疗方法的效果及预后影响.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-01/2015-01在我院治疗的84例原发性结直肠癌患者的临床资料进行回顾性分析. 所有患者经影像学、病理学检查确认发生癌细胞肝转移, 但肝功能无重大异常, 肝转移灶数目在2-3个; 患者均未出现癌细胞向其他脏器转移的情况, 无门脉癌栓及动静脉瘘, 且经首次手术治疗后的1个月内无其他治疗. 患者依据不同治疗方案分为TACE联合MWA组、单独TACE组, 两组患者的性别、年龄、原发灶组成情况、病灶数及最大肿瘤直径等一般资料比较均无显著差异($P > 0.05$), 见表1.

1.2 方法 单独TACE组的患者采用seldinger技术经股动脉插入5 F肝动脉导管于腹腔进行造影, 将2.7 F的微导管插入肝转移瘤动脉, 并灌注200 mg奥沙利铂、5 mg丝裂霉素、1000 mg 5-氟尿嘧啶及48%的超液化碘油20 mL的混合物.

TACE联合MWA组患者于TACE首次治疗后7 d行MWA治疗. 采用MTC-3C型微波治疗仪(威海市博华医疗设备有限公司)行MWA治疗, 手术前依据CT扫描结果来确定肝脏内肿瘤位置及大小, 并据此选择穿刺点和进针途径. 手术前约12 h, 让患者于半小时内饮用完溶有50 mg硫酸镁粉的1.5 L水; 手术时于穿刺点注入

利多卡因给予患者的局部麻醉, 并在超声机的帮助下将微波针插入至肝脏内肿瘤的中央部位, 依据肿瘤位置、大小的差异来适当调整治疗仪的功率以及工作时间. 直径为3 cm以下的肿瘤使用单针进行单点消融, 直径超过3 cm的肿瘤使用双针进行单点消融, 直径超过5 cm的肿瘤使用3-4根针进行多点的复合消融. 肿瘤直径为2 cm以下时, 设定输出功率为70 W, 输出时间为20 min; 肿瘤直径超过2 cm时, 设定输出功率为80 W, 输出时间为25 min. 术前CT检查结果显示为多供血者的患者, 先采取TACE治疗, 术后1 mo再依据患者的身体情况给予MWA治疗; 术前CT检查结果显示为乏供血者的患者, 先采取MWA治疗, 术后1 mo再依据患者的身体情况给予TACE治疗. 各个病灶行一次治疗.

1.3 观察指标及疗效判定 比较两组患者的治疗效果及恶心、呕吐、血小板减少、白细胞减少、血红蛋白减少、黏膜炎、胆碱能综合征及迟发性腹泻等不良反应发生情况. 术后7 d, 取患者空腹状态下的静脉血并利用化学发光法测定血清内谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素、白蛋白等含量. 依据患者各项生活功能指标评价生活质量, 涉及患者的生理状况、情感状况、功能状况以及家庭、社会状况等^[8], 评分越高表示生活质量越高.

疗效判定标准^[9]: 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)及疾病进展(disease progression, PD). 治疗有效率 = CR率+PR率, 疾病控制率 = CR率+PR率+稳定率. 不良反应依据NCICT 3.0标准划分为0-4级.

统计学处理 采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析, 计数资料使用%表示, 并用 χ^2 检验比较; 计量资料使用mean±SD表示, 并用t检验比较, 两组疗效和不良反应采用秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义.

表 2 两组患者疗效比较 *n* (%)

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	有效率	控制率
TACE联合MWA组	40	16 (40.0)	15 (37.5)	3 (7.5)	6 (15.0)	31 (77.5)	34 (85.0)
单独TACE组	44	10 (22.7)	7 (15.9)	8 (18.2)	19 (43.2)	17 (38.6)	25 (56.8)
χ^2 值						7.895	5.441
<i>P</i> 值						0.012	0.023

TACE: 肝动脉化疗栓塞术; MWA: 微波消融术.

表 3 两组患者肝功能比较

组别	<i>n</i>	总胆红素(μ mol/L)	ALT(U/L)	白蛋白(g/L)
TACE联合MWA组	40	40.6 \pm 5.7	107.6 \pm 19.4	34.1 \pm 3.2
单独TACE组	44	35.9 \pm 5.1	100.3 \pm 16.5	35.3 \pm 3.7
<i>t</i> 值		3.662	2.816	2.578
<i>P</i> 值		0.109	0.154	0.163

TACE: 肝动脉化疗栓塞术; MWA: 微波消融术.

表 4 两组患者不良反应发生情况比较

不良反应	TACE联合MWA组				单独TACE组				<i>P</i> 值
	1级	2级	3级	4级	1级	2级	3级	4级	
呕吐、恶心	4	5	0	0	4	4	0	0	0.349
血小板、白细胞、血红蛋白减少	10	6	1	0	11	6	1	0	0.418
黏膜炎	5	2	1	0	5	3	1	0	0.226
胆碱能综合征	12	6	0	0	12	7	0	0	0.117
迟发性腹泻	4	1	1	0	3	3	0	0	0.105

TACE: 肝动脉化疗栓塞术; MWA: 微波消融术.

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 治疗后1 mo, TACE联合MWA组患者的治疗有效率为77.5%、疾病控制率为85.0%, 而单独TACE组患者的治疗有效率为38.6%、疾病控制率为56.8%; TACE联合MWA组的治疗有效率、疾病控制率均显著高于单独TACE组($\chi^2 = 5.441, P < 0.05$, 表2).

2.2 两组患者肝功能比较 治疗1 wk后, 两组患者的血清总胆红素、ALT及白蛋白水平比较均无显著差异($t = 3.662, 2.816, 2.578, P < 0.05$)(表3).

2.3 两组患者不良反应发生情况比较 治疗期间, 两组患者恶心、呕吐、血小板减少、白细胞减少、血红蛋白减少、黏膜炎、胆碱能综合征及迟发性腹泻等不良反应发生情况比较均无显著差异($\chi^2 = 1.056, 0.784, 1.022, 2.103, 0.668, P > 0.05$)(表4).

2.4 两组患者生活质量比较 治疗6 mo后, TACE联合MWA组患者的生理状况、情感状况、功能状况、

家庭及社会状况、生活质量总评分均显著高于单独TACE组患者($t = 5.139, 6.052, 4.331, 4.508, 4.417, P < 0.05$)(表5).

2.5 两组患者生存情况比较 TACE联合MWA组患者治疗后半年、1年的生存率与单独TACE组患者比较无显著差异($\chi^2 = 0.216, 1.492, P > 0.05$), 但治疗后2年、3年的生存率均显著高于单独TACE组患者($\chi^2 = 3.894, 4.017, P < 0.05$)(表6).

2.6 典型病例分析 某患者微波消融联合肝动脉栓塞术治疗后右肝肿瘤消融效果显著(见图1).

3 讨论

近年来, 我国结直肠癌发病率仍然呈现逐年增长的趋势, 手术切除是目前治疗结直肠癌的主要临床手段, 但术后残留的癌细胞容易向其他脏器发生转移, 其中肝转移是造成患者死亡的首要原因^[10-12]. 而对于发生肝转移的结直肠癌患者, 手术仍然是主要的治疗方法, 但

表 5 两组患者生活质量比较

组别	<i>n</i>	生理状况	情感状况	功能状况	家庭、社会状况	生活质量总评分
TACE联合MWA组	40	23.1 ± 5.6	21.0 ± 4.4	22.7 ± 5.9	21.6 ± 5.5	88.2 ± 14.6
单独TACE组	44	17.4 ± 4.2	16.4 ± 4.1	17.9 ± 4.8	18.4 ± 4.3	71.9 ± 12.5
<i>t</i> 值		5.139	6.052	4.331	4.508	4.417
<i>P</i> 值		0.019	0.009	0.028	0.024	0.025

TACE: 肝动脉化疗栓塞术; MWA: 微波消融术。

表 6 两组患者生存情况比较 *n* (%)

组别	<i>n</i>	生存情况			
		半年	1年	2年	3年
TACE联合MWA组	40	37 (92.5)	32 (80.0)	23 (57.5)	11 (27.5)
单独TACE组	44	39 (88.6)	24 (54.5)	11 (25.0)	4 (9.1)
χ^2 值		0.216	1.492	3.894	4.017
<i>P</i> 值		0.501	0.067	0.043	0.038

TACE: 肝动脉化疗栓塞术; MWA: 微波消融术。



图 1 微波消融治疗前后右肝肿瘤比较. A: 微波消融术前右肝肿瘤; B: 微波消融术中消融范围覆盖肿块。

大多数患者由于前期手术及术后化疗导致身体状况较差而无法再次进行手术治疗. TACE治疗通过将化疗药物直接作用于肿瘤病灶处, 在达到疗效的同时能够降低不良反应的发生, 但仍然无法根治结直肠癌术后的肝转移瘤^[13,14]. 微波消融技术的飞速发展与升级, 给临床上手术无法切除的肝转移瘤患者也带来了福音, MWA治疗在保留足够肝脏体积的前提下控制肝内肿瘤, 使得患者增加了进一步治疗的机会, 延长了患者的生存时间, 并在一定程度上提高了患者的生存质量^[15,16]. 肿瘤体积较大的患者往往需要进行多次MWA治疗, 这无疑加重了患者的负担和痛苦.

本研究中, 治疗后1 mo, TACE联合MWA组的治疗有效率、疾病控制率均显著高于单独TACE组(*P*均<0.05), 说明TACE联合MWA治疗结直肠癌肝转移患者疗效要明显优于单独的TACE治疗, 这与张崇高等^[17]、

艾冬梅等^[18]的研究结论相一致. 同时, 治疗期间两组患者均有不良反应发生, 但TACE联合MWA组较单独TACE组不良反应发生情况无明显差异, 表明了TACE治疗的基础上加入MWA治疗不会增加患者的不良反应发生率或加重不良反应的发生, 徐强等^[19]也提出MWA联合全身化疗治疗相比于单独的全身化疗治疗并不会增加不良反应的发生.

本研究中, 治疗1 wk后, 两组患者的血清总胆红素、ALT及白蛋白水平比较均无显著差异(*P*均>0.05), 血清总胆红素、ALT及白蛋白水平均是临床反映患者肝功能状况的重要指标, 此结果表明了MWA用于结直肠癌肝转移患者的治疗并不会加重对肝功能的损伤, 也提示TACE联合MWA治疗安全性总体较好. 治疗6 mo后, TACE联合MWA组患者的生理状况、情感状况、功能状况、家庭及社会状况、生活质量总评分均

显著高于单独TACE组患者(P 均 <0.05); 且TACE联合MWA组患者治疗后半年、1年的生存率与单独TACE组患者比较无显著差异(P 均 >0.05), 但治疗后2年、3年的生存率均显著高于单独TACE组患者(P 均 <0.05). 上述结果表明, 采用TACE联合MWA治疗的结直肠癌肝转移患者不仅能够显著延长患者的生存时间、提高患者的生存率, 也可以明显提高患者的术后生存质量, 可能源于TACE联合MWA治疗具有良好的协同作用: TACE可以阻断血供, 一方面降低了微波凝结区域的阻力, 扩大凝结范围, 另一方面减少了血流的热量流失, 使得MWA获得更显著的热沉效应. 因而, TACE联合MWA治疗结直肠癌肝转移患者治疗效果更佳, 使得患者在延长生存时间的同时, 也增加了进一步治疗的机会, 从而提高了患者的生存质量, 在生理状况、情感状况、功能状况、家庭及社会状况等方面均有所表现.

总之, 微波消融联合肝动脉栓塞术治疗结直肠癌肝转移患者疗效显著, 有助于提高患者的生活质量、延长生存时间, 同时不会增加不良反应.

文章亮点

实验背景

结直肠癌患者行根治术后往往癌细胞会发生肝转移, 这也是促使结直肠癌复发并最终导致死亡的主要原因. 结直肠癌肝转移患者由于经历了首次根治术及术后化疗后往往情况较差, 且肿瘤的个数多会造成肝脏切除后创面过大, 一般仅仅有20%-25%的患者能够进行二次手术治疗.

实验动机

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)应用于结直肠癌肝转移患者中能够发挥良好的辅助疗效, 但无法有效延长患者的生存时间. 微波消融术(microwave ablation, MWA)通过热消融的方式用于肝脏肿瘤治疗, 具有创伤小、肿瘤坏死率高且安全性好等显著优势. 近些年的研究初步证实, 肝动脉化疗栓塞术联合微波消融术治疗结直肠癌肝转移患者临床效果较好, 能够显著降低转移率, 改善治疗效果.

实验目标

本研究通过回顾性对比分析单独TACE治疗与TACE联合MWA治疗结直肠癌肝转移患者的疗效, 深入探讨TACE联合MWA治疗方法的效果及预后影响.

实验方法

回顾性分析2013-01/2015-01在我院治疗的84例原发性结直肠癌患者的临床资料, 将患者依据不同治疗方案

分为TACE联合MWA组与单独TACE组. 两组患者的性别、年龄、原发灶组成情况、病灶数及最大肿瘤直径等一般资料无差异的基础上, 比较两组患者的治疗效果、不良反应发生情况、肝功能变化、生活质量及生存情况.

实验结果

TACE联合MWA组的治疗有效率、疾病控制率均显著高于单独TACE组. 治疗1 wk后, 两组患者的血清总胆红素、ALT及白蛋白水平比较均无显著差异. 治疗期间, 两组患者恶心、呕吐、血小板减少、白细胞减少、血红蛋白减少、黏膜炎、胆碱能综合征及迟发性腹泻等不良反应发生情况比较均无显著差异. 治疗6 mo后, TACE联合MWA组患者的生理状况、情感状况、功能状况、家庭及社会状况、生活质量总评分均显著高于单独TACE组患者. TACE联合MWA组患者治疗后半年、1年的生存率与单独TACE组患者比较无显著差异, 但治疗后2年、3年的生存率均显著高于单独TACE组患者.

实验结论

微波消融联合肝动脉栓塞术治疗结直肠癌肝转移患者疗效显著, 有助于提高患者的生活质量、延长生存时间, 同时不会增加不良反应发生情况.

展望前景

随着医疗技术日新月异的发展与进步, 微波消融联合肝动脉栓塞术将在多种癌症的治疗中发挥更广泛的作用.

4 参考文献

- 1 李道娟, 李倩, 贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势. 肿瘤防治研究 2015; 42: 305-310 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3679]
- 2 Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365: 153-165 [PMID: 15639298 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17706-X]
- 3 郑树, 张苏展, 黄彦钦. 结直肠癌研究30年回顾和现状. 实用肿瘤杂志 2016; 31: 2-5 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947]
- 4 钱杨, 王健, 曾昭冲. 结直肠癌肝转移的治疗进展. 中华消化外科杂志 2016; 42: 250-252 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931]
- 5 Vogl TJ, Dommermuth A, Heinle B, Nour-Eldin NE, Lehnert T, Eichler K, Zangos S, Bechstein WO, Naguib NN. Colorectal cancer liver metastases: long-term survival and progression-free survival after thermal ablation using magnetic resonance-guided laser-induced interstitial thermotherapy in 594 patients: analysis of prognostic factors. *Invest Radiol* 2014; 49: 48-56 [PMID: 24056114 DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182a6094e]
- 6 简乾洪, 郑方荣, 阎雄. 经肝动脉化疗栓塞术治疗结直肠癌肝转移的研究进展. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 1216-1219 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.06.047]
- 7 刘晟, 沈强, 许赞. 微波消融治疗结直肠癌根治术后肝转移患者的疗效分析. 介入放射学杂志 2016; 25: 689-694 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.08.011]
- 8 陈传喜, 杨志勇, 袁红. 立体定向放疗联合肝动脉化疗栓塞对结直肠癌肝转移治疗的研究. 临床和实验医学杂志 2015; (8): 639-642 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.08.011]

- 9 陈亮, 谭诗云, 江军. 肝动脉化疗栓塞联合卡培他滨治疗老年结直肠癌术后肝转移的临床疗效评价. 临床消化病杂志 2017; 29: 223-226 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.04.06]
- 10 Jass JR. Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway? *J Pathol* 2001; 193: 283-285 [PMID: 11241405 DOI: 10.1002/1096-9896(200103)193:33.0.CO;2-9]
- 11 Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, Marisa L, Roepman P, Nyamundanda G, Angelino P, Bot BM, Morris JS, Simon IM, Gerster S, Fessler E, De Sousa E Melo F, Missiaglia E, Ramay H, Barras D, Homicsko K, Maru D, Manyam GC, Broom B, Boige V, Perez-Villamil B, Laderas T, Salazar R, Gray JW, Hanahan D, Tabernero J, Bernards R, Friend SH, Laurent-Puig P, Medema JP, Sadanandam A, Wessels L, Delorenzi M, Kopetz S, Vermeulen L, Tejpar S. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350-1356 [PMID: 26457759 DOI: 10.1038/nm.3967]
- 12 Sobrero A, Kerr D, Glimelius B, Van Cutsem E, Milano G, Pritchard DM, Rougier P, Aapro M. New directions in the treatment of colorectal cancer: a look to the future. *Eur J Cancer* 2000; 36: 559-566 [PMID: 10738119 DOI: 10.1134/ejoc.3434]
- 13 周定中, 曹苏娟, 李庆. TACE联合DC-CIK生物治疗结直肠癌肝转移的临床应用. 临床放射学杂志 2016; 35: 771-774 [DOI: 10.3969/j.issn.1032-715X.2016.06.009]
- 14 刘丽, 邵天朋, 曹建民. 动态对比增强MRI对结肠癌肝转移瘤TACE治疗前后微循环灌注改变及近期疗效评价. 介入放射学杂志 2016; 25: 501-505 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.06.009]
- 15 Lorentzen T, Skjoldbye BO, Nolsoe CP. Microwave ablation of liver metastases guided by contrast-enhanced ultrasound: experience with 125 metastases in 39 patients. *Ultraschall Med* 2011; 32: 492-496 [PMID: 21259183 DOI: 10.1055/s-0029-1246002]
- 16 Stättner S, Primavesi F, Yip VS, Jones RP, Öfner D, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ. Evolution of surgical microwave ablation for the treatment of colorectal cancer liver metastasis: review of the literature and a single centre experience. *Surg Today* 2015; 45: 407-415 [PMID: 24633931 DOI: 10.1007/s00595-014-0879-3]
- 17 张崇高, 王国林. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗原发性肝癌临床疗效分析. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 378-379 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2011.03.019]
- 18 艾冬梅, 国义民, 段国敏. 结直肠癌肝转移患者经微波消融联合肝动脉栓塞化疗的效果和肝功能变化情况. 实用癌症杂志 2017; 32: 411-414 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.03.019]
- 19 徐强, 谢云, 曾令红. 微波消融术联合全身化疗治疗结直肠癌根治术后肝转移的效果及安全性分析. 当代医药论丛 2017; 15: 137-138 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.08.011]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

美沙拉嗪联合金双歧对溃疡性结肠炎患者炎症反应及直肠肛门动力学的影响

方卫兵, 蔡清风

方卫兵, 淳安县第一人民医院 浙江省淳安市 311700

蔡清风, 浙江省台州医院 浙江省台州市 317000

方卫兵, 主治医师, 主要从事全科医学专业的研究.

作者贡献分布: 方卫兵与蔡清风对此文贡献量均等; 此课题设计与数据分析由方卫兵和蔡清风共同完成; 论文写作由方卫兵完成.

通讯作者: 方卫兵, 主治医师, 311700, 浙江省淳安县千岛湖镇环湖北路1869号, 浙江省淳安县第一人民医院. 1983582849@qq.com

收稿日期: 2018-01-27

修回日期: 2018-03-12

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-08

Mesalazine combined with Golden Bifid for treatment of patients with ulcerative colitis: Effect on inflammatory response and anorectal motility

Wei-Bing Fang, Qing-Feng Cai

Wei-Bing Fang, the First People's Hospital of Chun'an County, Chun'an 311700, Zhejiang Province, China

Qing-Feng Cai, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Bing Fang, Attending Physician, the First People's Hospital of Chun'an County, 1869 Huanhu North Road, Qiandaohu Town, Chun'an 311700, Zhejiang Province, China. 1983582849@qq.com

Received: 2018-01-27

Revised: 2018-03-12

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of mesalazine combined with Golden Bifid on inflammatory response and anorectal motility in patients with ulcerative colitis (UC).

METHODS

Eighty-four UC patients treated at the First People's Hospital of Chun'an County and Taizhou Hospital from February 2016 to September 2017 were randomly divided into either a control group or a study group, with 42 cases in each group. The control group was given mesalazine alone, while the study group was treated with mesalazine combined with Golden Bifid. After two months of treatment, serum levels of cytokines [interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-18 (IL-18), and soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R)], disease activity index (DAI), clinical efficacy, and anorectal motility were compared between the two groups.

RESULTS

Serum level of IL-10, IL-18, TNF- α , and sIL-2R differed significantly between the study group and the control group (68.87 pg/mL \pm 5.12 pg/mL, 86.25 pg/mL \pm 42.86 pg/mL, 21.08 ng/mL \pm 3.71 ng/mL, and 215.75 U/mL \pm 80.71 U/mL, respectively) and control group (59.26 pg/mL \pm 10.28 pg/mL, 212.26 pg/mL \pm 56.42 pg/mL, 23.62 ng/mL \pm 3.84 ng/mL, and 544.72 U/mL \pm 210.56 U/mL, respectively) ($P < 0.05$). DAI in the study group (2.07 \pm 1.52) was significantly lower than that of the control group (3.14 \pm 2.14; $P < 0.05$). The total effective rate was significantly higher in the study group than in the control group [95.24% (40/42) vs 76.19% (32/42), $P < 0.05$]. Rectal pain threshold value, rectal compliance, and rectal defecation threshold value were significantly higher in the study group than in

the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Mesalazine combined with Golden Bifid is effective in the treatment of UC and can improve the levels of inflammatory cytokines, decrease DAI, and promote the recovery of anorectal motility.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Mesalazine; Golden Bifid; Disease activity index; Cytokines

Fang WB, Cai QF. Mesalazine combined with Golden Bifid for treatment of patients with ulcerative colitis: Effect on inflammatory response and anorectal motility. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(10): 594-600 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/594.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.594>

摘要

目的

探讨美沙拉嗪联合金双歧治疗溃疡性结肠炎对患者炎症反应及直肠肛门动力学的影响。

方法

按随机数字表法将2016-02/2017-09淳安县第一人民医院和台州医院接诊的84例溃疡性结肠炎患者分为两组, 给予对照组42例患者美沙拉嗪治疗, 给予研究组42例患者美沙拉嗪联合金双歧治疗。连续治疗2 mo后, 比较两组血清细胞因子水平[白介素-10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-18(interleukin-18, IL-18)、可溶性白细胞介素-2受体(soluble interleukin 2 receptor, sIL-2R)]、病变活动性积分、临床疗效、直肠肛门动力学。

结果

研究组和对照组IL-10水平分别为 $68.87 \text{ pg/mL} \pm 5.12 \text{ pg/mL}$ 、 $59.26 \text{ pg/mL} \pm 10.28 \text{ pg/mL}$, IL-18分别为 $86.25 \text{ pg/mL} \pm 42.86 \text{ pg/mL}$ 、 $212.26 \text{ pg/mL} \pm 56.42 \text{ pg/mL}$, TNF- α 分别为 $21.08 \text{ ng/mL} \pm 3.71 \text{ ng/mL}$ 、 $23.62 \text{ ng/mL} \pm 3.84 \text{ ng/mL}$, sIL-2R水平分别为 $215.75 \text{ U/mL} \pm 80.71 \text{ U/mL}$ 、 $544.72 \text{ U/mL} \pm 210.56 \text{ U/mL}$, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组病变活动性积分为($2.07 \text{ 分} \pm 1.52 \text{ 分}$)低于对照组($3.14 \text{ 分} \pm 2.14 \text{ 分}$), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组治疗总有效率为95.24%(40/42)优于对照组的76.19%(32/42), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组直肠疼痛阈值、直肠顺应性、直肠排便阈值均高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

对溃疡性结肠炎患者采用美沙拉嗪联合金双歧治疗效果显著, 能有效改善血清炎症因子水平, 降低病变活动性, 促进直肠肛门动力学恢复。

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 美沙拉嗪; 金双歧; 疾病活动指数; 细胞因子

核心提要: 分析美沙拉嗪与金双歧联合治疗对比较两组血清细胞因子水平、病变活动性积分、临床疗效、直肠肛门动力学等方面的作用, 对改善溃疡性结肠炎患者的肠粘膜和减少炎症反应的作用。

方卫兵, 蔡清风. 美沙拉嗪联合金双歧对溃疡性结肠炎患者炎症反应及直肠肛门动力学的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(10): 594-600 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/594.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.594>

0 引言

溃疡性结肠炎为一种结肠、直肠慢性非特异性炎症性疾病, 病变可累及大肠黏膜及其下层, 以黏液脓血便、腹泻、腹痛等为主要表现, 可伴有部分全身和肠外表现^[1,2]。溃疡性结肠炎病程迁延不愈, 存在癌变的可能性。目前, 临床尚不清楚其发病机制和病因, 其重要发病因素为免疫异常, 包括细胞因子、自身抗体等。美沙拉嗪是临床治疗轻、中度溃疡性结肠炎的一线药物, 其能清除活性氧等损伤因子, 阻止结肠黏膜释放白三烯, 对激活的白细胞产生炎症递质可起到抑制作用^[3,4]。随着微生态疗法的不断发展, 微生态制剂逐渐在溃疡性结肠炎的治疗中被广泛使用。部分研究显示, 益生菌能减少白介素-18(interleukin-18, IL-18)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等肠道促炎因子的产生, 增加IL-10等抗炎因子的分泌, 能调整肠道菌群异常^[5,6]。金双歧内含有肠球菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌, 能有效提高内源性防御屏障, 抑制并清除肠道中的致病菌, 减少发生肠源性毒素, 调整肠道菌群平衡, 进而发挥治疗溃疡性结肠炎的目的^[7]。本研究选择淳安县第一人民医院和台州医院接诊的溃疡性结肠炎患者84例为对象, 分析采用美沙拉嗪、金双歧联合治疗效果, 旨在为临床治疗溃疡性结肠炎提供参考依据。现将研究结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-02/2017-09淳安县第一人民医院

和台州医院接诊的84例溃疡性结肠炎患者为研究对象。将84例患者按随机数字表法分为两组,对照组42例,其中男26例,女16例;年龄22-76岁,平均年龄45.12岁 \pm 6.21岁;病程6 mo-11年,平均病程3.12年 \pm 0.23年;病情程度:轻度18例,中度24例;病变区域:全结肠15例,右半结肠19例,左半结肠8例。研究组42例,其中男28例,女14例;年龄21-75岁,平均年龄45.13岁 \pm 6.20岁;病程6 mo-11年,平均病程3.11年 \pm 0.25年;病情程度:轻度19例,中度23例;病变区域:全结肠16例,右半结肠17例,左半结肠9例。两组患者基本资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。药物:美沙拉嗪(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字H19980149);金双歧(内蒙古双奇药业股份有限公司,国药准字S19980004)

1.2 方法

1.2.1 入选标准: (1)纳入标准. 符合溃疡性结肠炎的相关诊断标准^[8], 经结肠镜、钡剂灌肠等检查确诊; 病程 >4 wk; 伴有持续发作或反复发作的腹泻、液血便伴腹痛、里急后重等; 年龄 ≥ 18 岁。自愿加入本次研究, 并签署知情同意书者; (2)排除标准. 过敏体质者; 合并阿米巴疾病、细菌性疾病、肠结核、慢性血吸虫病等感染性结肠炎; 严重的肠穿孔、肠梗阻、中毒性结肠扩张等; 意识障碍者; 心肾等重要器官严重不全者; 合并放射性结肠炎、缺血性结肠炎、结肠克罗恩病者; 精神疾患; 药物、酒精滥用病史者; 妊娠期、哺乳期妇女。

1.2.2 治疗: 给予对照组患者美沙拉嗪治疗, 口服, 1.0 g/次, 4次/d。在此基础上给予研究组双歧杆菌乳杆菌三联活菌片, 即金双歧治疗, 口服, 4片/次, 0.5 g/片, 3次/d。两组患者均连续用药2 mo。治疗期间清淡饮食, 以高蛋白、高热量、易消化食物为主, 减少纤维性食物、刺激、辛辣、油腻食物, 少食多餐, 戒烟酒。

1.2.3 评价指标: (1)细胞因子. 分别采集两组治疗前、治疗2 mo后空腹肘静脉血5 mL, 3000 r/min离心操作10 min, 获取上清液, 并放置在-70℃冰箱中待检。采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法测定血清中的IL-10、TNF- α 、IL-18、白细胞介素-2受体(soluble interleukin 2 receptor, sIL-2R)水平, 试纸盒购自武汉博士德生物工程有限公司, 仪器为奥地利SLTSPECTRA-1型双波长(450 nm、630 nm)酶联仪; (2)病变活动性积分. 参照改良Mayo评分^[9]对两组病情进行评估。(a)排便次数. 0分: 正常; 1分: 与正常相比每天增加1-2次; 2分: 与正常相比每天增加3-4次; 3分: 与正常相比, 每天增加 ≥ 5 次; (b)便血. 0分: 未见出血; 1分: 出现便中混血不足1/2; 2分: 大部分时间内伴有便中混血; 3分: 一直存在便中混血; (c)内镜检查. 0分: 无活动性病变或正常; 1分: 轻度

病变, 如血管轻度易脆、纹理减少、红斑; 2分: 中度病变, 如血管易脆、糜烂、纹理缺乏、明显红斑; 3分: 重度病变, 如溃疡形成、自发性出血。分值越高则患者病情越严重; (3)临床疗效. 参考《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南》^[10]评估两组治疗效果。完全缓解: 临床症状全部消失, 便血常规镜检3次正常, 肠镜复查溃疡病灶已经形成瘢痕, 或黏膜病变恢复正常; 显效: 临床症状基本消失, 便血常规镜检正常, 肠镜复查黏膜病变恢复程度 >2 级; 有效: 临床症状有所好转, 便常规镜检红、白细胞不足5个/H, 肠镜复查黏膜病变恢复程度 >1 级; 无效: 与治疗前相比患者病情无明显变化或加重。有效率、显效率与完全缓解率之和为总有效率; (4)直肠肛门动力学. 仪器为PCPolygraf HR高分辨多道胃肠功能测定仪(瑞典CTD-SYNECTICS公司生产)。叮嘱患者检查前将粪便排空, 部分排便困难者可在检查前1 h给予外用开塞露, 以促进排便。患者取左侧屈膝卧位后, 经肛门插入将测压导管至高压区, 固定后, 以20 mL/次气体梯度随机向气囊内注入, 注气间将气体吸出, 间隔30 s, 观察患者引起疼痛、排便感的容量, 即疼痛阈值、排便阈值, 测定注气过程中指肠壁对气囊产生的压力, 以测定直肠顺应性。

统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件, 以 $n(\%)$ 表示计数资料, 采用 χ^2 检验, 等级资料以秩和检验; 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示计量资料, 采用 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞因子 两组IL-10、TNF- α 、IL-18、sIL-2R水平于治疗前对比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组IL-10、TNF- α 、IL-18、sIL-2R水平与治疗前相比具有明显改善,

研究组IL-10水平高于对照组, IL-18、sIL-2R、TNF- α 水平低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表1, 2)。

2.2 病变活动性积分 两组病变活动性积分于治疗前对比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组病变活动性积分与治疗前相比均明显降低, 对照组病变活动性积分高于研究组, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表3, 4)。

2.3 临床疗效 与对照组相比, 研究组治疗总有效率更优, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 直肠肛门动力学 治疗前两组直肠疼痛阈值、直肠顺应性、直肠排便阈值比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组直肠疼痛阈值、直肠顺应性、直肠排便阈值与治疗前相比均显著提高, 研究组提高幅度高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表5, 6)。

表 1 两组患者IL-10、IL-18水平变化情况对比 ($n = 42$, mean \pm SD, pg/mL)

分组	IL-10				IL-18			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	23.10 \pm 4.85	59.26 \pm 10.28	20.617	0.000	313.15 \pm 201.14	212.26 \pm 56.42	3.123	0.002
研究组	23.14 \pm 4.79	68.87 \pm 5.12	42.269	0.000	313.21 \pm 201.06	86.25 \pm 42.86	7.155	0.000
<i>t</i> 值	0.038	5.423	—	—	0.001	11.526	—	—
<i>P</i> 值	0.970	0.000	—	—	0.999	0.002	—	—

IL: 白介素.

表 2 两组患者TNF- α 、sIL-2R水平变化情况对比 ($n = 42$, mean \pm SD)

分组	TNF- α (ng/mL)				sIL-2R (U/mL)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	34.56 \pm 3.61	23.62 \pm 3.84	13.452	0.000	874.89 \pm 223.74	544.72 \pm 210.56	6.965	0.000
研究组	34.52 \pm 3.58	21.08 \pm 3.71	16.894	0.000	874.75 \pm 223.58	215.75 \pm 80.71	17.967	0.000
<i>t</i> 值	0.051	3.083	—	—	0.003	9.455	—	—
<i>P</i> 值	0.960	0.000	—	—	0.998	0.000	—	—

TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; sIL-2R: 白细胞介素-2受体.表 3 两组患者病变活动性积分变化情况对比 ($n = 42$, mean \pm SD, 分)

分组	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	6.21 \pm 3.08	3.14 \pm 2.14	5.305	0.000
研究组	6.23 \pm 3.12	2.07 \pm 1.52	7.768	0.000
<i>t</i> 值	0.030	2.642		
<i>P</i> 值	0.977	0.010		

表 4 两组患者临床疗效对比 ($n = 42$, $n(\%)$)

分组	完全缓解	显效	有效	无效	总有效
对照组	3 (7.14)	12 (28.57)	17 (40.48)	10 (23.81)	32 (76.19)
研究组	5 (11.90)	24 (57.14)	11 (26.19)	2 (4.76)	40 (95.24)
Z/χ^2 值		$Z = -3.146$			$\chi^2 = 6.222$
<i>P</i> 值		0.002			0.013

3 讨论

溃疡性结肠炎属于肠道慢性疾病之一, 其发生可能与肠道黏膜组织内免疫调节功能异常、肠壁黏膜屏障缺损、持续的肠道感染、精神、遗传、环境等因素有关. 而溃疡性结肠炎的免疫学机制逐渐受到重视, 特别是细胞因子, 可通过免疫细胞分泌有活性多肽类及糖蛋白类物质, 并与靶细胞上特异性受体相几何, 进而参与组织修复或调解免疫介导炎症的过程^[11-13]. 抗炎因子和促炎因子的失衡可诱导溃疡性结肠炎, 前者可下调活化的单核巨噬细胞分泌氧自由基的能力, 抑

制其释放炎性介质, 减轻肠黏膜炎症反应, 促进组织修复; 后者能促进炎性介质释放, 造成肠纤维细胞分泌大量的基质降解酶, 造成黏膜的完整性被破坏^[14-16]. IL-10为细胞因子合成抑制因子, 能抑制单核/巨噬细胞产生如IL-18等趋化因子, 避免单核细胞和粒细胞产生GM-CSF、G-CSF等, 抑制中性粒细胞产生, 对中性粒细胞和巨噬细胞的趋化性起到抑制作用, 减少或避免其向炎症部位聚集; 促进B细胞抗体产生极其增殖分化; 抑制多种促炎因子的产生、CD3抗体、Th1细胞应答以及丝裂原诱导的T细胞增殖^[17,18]. IL-18具有多种免疫

表 5 两组患者直肠疼痛阈值、直肠顺应性变化情况对比 (n = 42, mean ± SD)

分组	直肠疼痛阈值 (mL)				直肠顺应性 (mL/kPa)			
	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	114.72 ± 12.36	160.84 ± 12.22	17.197	0.000	23.57 ± 1.66	31.79 ± 1.83	21.561	0.000
研究组	115.01 ± 12.24	186.17 ± 14.68	24.128	0.000	23.61 ± 1.58	40.28 ± 2.94	32.368	0.000
t值	0.108	8.594	—	—	0.113	15.888	—	—
P值	0.914	0.000	—	—	0.910	0.000	—	—

表 6 两组患者直肠排便阈值对比 (n = 42, mean ± SD, mL)

分组	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	64.85 ± 7.16	86.54 ± 10.34	11.177	0.000
研究组	64.83 ± 7.18	107.85 ± 11.54	20.513	0.000
t值	0.013	8.913	—	—
P值	0.990	0.000	—	—

调节功能, 能促进Th1型免疫应答和Th1细胞增殖; 促进趋化因子和炎症因子产生, 如TNF-α、IL-8等. 单核-巨噬细胞在IFN-γ作用下会活化, 其能经释放炎症介质损伤组织, 能刺激单核-巨噬细胞(通过IFN-γ、IL-18正反馈通路对)分泌大量的IL-18; IL-18能对Th1细胞产生刺激性使其分泌IFN-γ、GM-CSF, 致使组织炎性损伤. TNF-α具有明显的免疫活性, 可上调内皮细胞黏附分子、中性粒细胞聚集和抑制上皮细胞的生长; 可在IL-6的参与下诱导凝血酶形成, 阻碍黏膜微循环, 能使肠道黏膜的屏障功能削弱; 可经持续分泌、蛋白酶诱导内皮细胞、一氧化氮、单核巨噬细胞、氧自由基等进一步释放炎症介质, 如溶酶体、前列腺素等, 诱发或加重炎症反应^[19,20]. sIL-2R表达是否正常与机体多种病理或生理过程有密切的关系, 能反映细胞免疫功能状态, 其可影响血清免疫球蛋白的浓度和B细胞功能. 因溃疡性结肠炎患者免疫功能紊乱, 会降低其抗感染能力, 易受微生物感染, 如病毒、细菌等, 使T细胞激活, 释放大量的sIL-2R, 造成细胞膜表面IL-2R(mIL-2R)降低, sIL-2R与IL-2相结合, 能减少IL-2结合mIL-2R, 使IL-2对肠组织或细胞作用下降, 进而发挥免疫作用. 本研究中, 研究组IL-10水平高于对照组, IL-18、TNF-α、sIL-2R水平低于对照组, 说明美沙拉嗪联合金双歧治疗能有效调节溃疡性结肠炎患者的细胞因子水平. 鲁蕾等^[21]对溃疡性结肠炎患者采用双歧杆菌三联活菌辅助治疗, 结果显示其能较好的调节炎症因子水平和氧化应激, 提高免疫功能, 抑制机体炎症反应, 利于改善临床症状. 唐学军等^[22]采用双歧杆菌三联活菌散辅助治疗溃疡性结肠炎, 结果显示, 双歧杆菌三联活菌散辅助治疗能更好的抑制机体炎症反应, 提高免

疫功能. 与本研究结果相似, 可见金双歧是治疗溃疡性结肠炎的良好药.

结肠的黏膜层是溃疡性结肠炎病变主要位置, 以溃疡为主, 直肠病变及直肠肛门动力学紊乱与其肛门灼热、黏液脓血便等症状的发生关系密切^[23-25]. 与正常人相比, 溃疡性结肠炎患者的直肠疼痛、排便、感觉阈值以及顺应性均有明显降低, 提示溃疡性结肠炎患者顺应性、耐性降低, 而直肠敏感性升高^[26]. 故少量的肠内容物刺激便会出现排便反射, 而发生腹泻、便频等症状. 本研究中, 研究组直肠疼痛阈值、直肠顺应性、直肠排便阈值以及病变活动性积分均高于对照组, 总有效率高于对照组, 说明联合金双歧治疗溃疡性结肠炎效果更优. 金双歧为微生态制剂, 内含益生菌, 能抵抗肠道酶和胃酸的消化, 黏附在肠道黏膜表面, 能使巨噬细胞低对病原菌的吞噬作用增强, 促进非T细胞依赖性IgA的分泌, 抑制巨噬细胞分泌TNF-α, 进而发挥调节肠黏膜免疫功能的作用^[27,28]. 益生菌能对肠上皮和底物微绒毛上的蛋白质多糖、脂质受体结合位点的竞争将病原菌排出, 避免致病菌黏附、定植, 能使肠上皮细胞损伤的危险性降低, 避免细菌移位. 乳酸杆菌在体外可通过抑制NF-κB与避免其对蛋白I-κB降解的抑制, 使TNF-α水平降低, 并能降低鼠伤寒沙门菌诱导的IL-8的分泌^[29]. 此外, 益生菌能增加转化生长因子-β、IL-10等肠道抗炎因子的分泌, 减少IL-8、TNF-α等促炎因子的产生, 调整肠道菌群平衡; 能避免粪链球菌、肠杆菌、铜绿假单胞菌等繁殖, 抑制致病菌生长; 增强肠道屏障功能; 下调肠组织内促炎细胞因子, 致使T细胞于黏膜免疫层中凋亡, 对肠道内某些抗原物质行降解、修饰作用, 降低抗原免疫原性^[30]. 本研究因研究时

间和精力有限, 纳入样本量较小; 观察时间间断; 未统计两组不良反应发生情况; 未分析美沙拉嗪的作用机制等, 结果仍存在一定的不足, 后期仍需深入研究。

总之, 对溃疡性结肠炎患者采用美沙拉嗪联合金双歧治疗效果显著, 能有效改善血清炎症因子水平, 降低病变活动性, 促进直肠肛门动力学恢复。

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎是一种发病机制和病因尚不十分清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性极强, 以腹痛、腹泻、粘液脓血便为临床主要表现, 并伴有其部分全身表现, 病变主要累及大肠黏膜及其下层。多数学者认为抗炎细胞因子和促炎细胞因子失衡在溃疡性结肠炎的发病中起到关键性作用。金双歧内含肠球菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌, 独特的包衣技术可抵抗胃酸, 在肠道内释放活菌, 使内源性防御屏障提高, 可调整肠道菌群失衡; 清除并抑制肠道中致病菌, 减少肠源性毒素的产生。5-氨基水杨酸是美沙拉嗪的有效成分, 能清除活性氧等损伤因子, 抑制结肠黏膜释放白三烯, 对激活的白细胞分泌炎症递质起到抑制作用, 进而发挥治疗溃疡性结肠炎的目的。

实验动机

溃疡性结肠炎的发病机制与肠道黏膜屏障、肠道微生物态、炎症因子等因素有关。从抑制炎症反应、保护肠粘膜角度来对溃疡性结肠炎患者的治疗效果进行观察有着重要的临床意义。

实验目标

临床治疗溃疡性结肠炎的方式与药物很多, 其主要目的是快速诱导缓解; 保持黏膜完全愈合; 避免并发症; 预防疾病相关性死亡等。本研究以随机对照方式, 分析国内治疗溃疡性结肠炎的一线药物金双歧和美沙拉嗪的治疗效果, 旨在为临床治疗美沙拉嗪方案的选择提供参考依据。

实验方法

本研究选用了比较系统的判定指标, 除了分析实验室检查指标和一般观察指标外, 重点观察了病变活动性积分和直肠肛门动力学变化情况。从患者排便情况和内镜检查等方面分析病变活动性, 经PCPolygraf HR高分辨多道胃肠功能测定仪测定患者直肠肛门动力学相关指标变化情况, 能系统的了解溃疡性结肠炎患者治疗前后的变化情况。

实验结果

试验结果显示, 金双歧和美沙拉嗪联合治疗不仅能改善血清炎症因子水平和患者的直肠排便阈值、疼痛阈值以及直肠顺应性, 利于直肠肛门动力学恢复, 还能降低病变活动性。说明采用金双歧联合美沙拉嗪是治疗溃疡性结肠炎的一种有效方式, 值得临床推广。

实验结论

肠道微环境的改变在溃疡性结肠炎的发病中起到关键性作用。益生菌能抑制肠道酶和胃酸的消化, 在肠道黏膜表面黏附, 调节黏膜免疫反应, 可是肠道微生物在之间的失衡得以改善, 其代谢物能为机体提供必需的维生素, 激发机体免疫功能, 促进机体对营养物质的消化吸收, 而发挥治疗炎症性肠病的作用。抗炎因子和促炎因子的失衡可诱导溃疡性结肠炎, 前者可下调活化的单核巨噬细胞分泌氧自由基的能力, 抑制其释放炎性介质, 减轻肠黏膜炎症反应, 促进组织修复; 后者能促进炎性介质释放, 造成肠成纤维细胞分泌大量的基质降解酶, 造成黏膜的完整性被破坏。双歧杆菌三联活菌散辅助治疗能更好的抑制机体炎症反应, 提高免疫功能。结肠的黏膜层是溃疡性结肠炎病变主要位置, 以溃疡为主, 小量的肠内容物刺激便会出现排便反射, 而发生腹泻、便频等症状。对溃疡性结肠炎患者采用金双歧和美沙拉嗪联合治疗, 可调节免疫, 抑制炎症反应, 保护常黏膜, 调节肠道菌群。

展望前景

由于评价指标需肠镜检查与病理结果相结合, 肠镜检查前肠道准备繁琐且花费较高, 患者易出现不适感, 尤其是活动性溃疡性结肠炎患者在接受检查时可能会影响患者病情。目前临床治疗溃疡性结肠炎多关注患者的整体生存状况, 以及相关社会因素和心理因素等方面的变化, 而本研究未分析患者的生存质量。后期应在分析临床有效的前提下, 对提高患者整体状况的重视, 在今后研究中加以观察。

4 参考文献

- 1 Pica R, Cassieri C, Cocco A, Zippi M, Marcheggiano A, De Nitto D, Avallone EV, Crispino P, Occhigrossi G, Paoluzi P. A randomized trial comparing 4.8 vs. 2.4 g/day of oral mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 933-937 [PMID: 26391602 DOI: 10.1016/j.dld.2015.07.011]
- 2 王友多, 陈华. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗活动期溃疡性结肠炎的临床观察. *中国药房* 2016; 27: 326-328 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.14]
- 3 Karner M, Kocjan A, Stein J, Schreiber S, von Boyen G, Uebel P, Schmidt C, Kupcinskis L, Dina I, Zuelch F, Keilhauer G, Stremmel W. First multicenter study of modified

- release phosphatidylcholine "LT-02" in ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled trial in mesalazine-refractory courses. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1041-1051 [PMID: 24796768 DOI: 10.1038/ajg.2014.104]
- 4 韩李春, 叶自亮, 吕晓丹, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌散治疗溃疡性结肠炎临床疗效的Meta分析. *广西医学* 2017; 39: 1112-1118 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.08.02]
- 5 Probert CS, Dignass AU, Lindgren S, Oudkerk Pool M, Marteau P. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 200-207 [PMID: 24012063 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.08.007]
- 6 易国栋, 周翔禹, 向兴朝, 贺建华. 双歧杆菌三联活菌胶囊、复方谷氨酰胺肠溶胶囊联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效观察. *临床消化病杂志* 2017; 29: 139-143 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.03.04]
- 7 谭玉娥, 袁东红. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合奥沙拉秦钠胶囊治疗溃疡性结肠炎疗效及对IL-1 β 和IL-10表达的影响. *现代中西医结合杂志* 2017; 26: 2898-2900 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.26.016]
- 8 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *胃肠病学* 2007; 12: 488-495
- 9 Walmsley RS. Comment on an optimized patient-reported ulcerative colitis disease activity measure derived from the mayo score and the simple clinical colitis activity index. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: E25-E26 [PMID: 25374290 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000248]
- 10 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案). *中国中西医结合消化杂志* 2011; 19: 61-65 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2011.01.023]
- 11 贺佳玉, 何咏梅. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎及对血清炎症因子的影响. *四川医学* 2015; 36: 854-857 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2015.06.027]
- 12 李志明, 李信健, 谭仲华, 谢丽娟, 邓新芝. 双歧杆菌联合柳氮磺胺吡啶对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子、免疫功能的影响. *海南医学院学报* 2016; 22: 2541-2543 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160802.009]
- 13 陈静, 袁明勇, 张雪莲, 吴娟, 咎金华. 美沙拉嗪联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及其对炎症因子、应激蛋白和氧化应激水平的影响. *医学研究杂志* 2016; 45: 57-61 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.016]
- 14 陈浩, 张波, 徐速, 卢芬, 钱海华, 曾莉. 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效及对血清炎症指标的影响. *中药材* 2017; 40: 475-478 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.02.049]
- 15 罗春艳, 黄忠. 美沙拉嗪联合培菲康对溃疡性结肠炎患者免疫功能及炎症因子的影响. *国际消化病杂志* 2017; 37: 41-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.01.012]
- 16 李韶华, 王新, 李亚妮, 柯小茹, 谢华红. 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子与凝血指标的影响. *现代生物医学进展* 2017; 17: 2050-2053
- 17 梁金仙. 益生菌联合美沙拉嗪治疗对溃疡性结肠炎患者IL-23/IL-17炎症轴的影响. *检验医学与临床* 2017; 14: 1434-1435 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.027]
- 18 任萌, 叶晓芬, 谭涛. 双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪对UC患者炎症因子脂质过氧化反应及凝血功能的影响. *浙江临床医学* 2017; 19: 405-407
- 19 王云龙, 赵晓峰, 郭海. 扶正平溃汤对溃疡性结肠炎患者肠道菌群与致炎细胞因子的影响. *陕西中医* 2017; 38: 1016-1017 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2017.08.015]
- 20 褚江洪, 徐婷, 符鸿钧. 美沙拉嗪联合双歧三联活菌治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对血清炎症因子水平的影响. *中国基层医药* 2017; 24: 2824-2828
- 21 鲁蕾, 李春涛, 张烨. 双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎对炎症因子、氧化应激及T淋巴细胞亚群的影响. *海南医学院学报* 2017; 23: 2192-2195 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170816.006]
- 22 唐学军, 王小云, 吴高珏. 双歧杆菌三联活菌散辅助治疗溃疡性结肠炎对炎症因子及T淋巴细胞亚群的影响. *海南医学院学报* 2017; 23: 1620-1622
- 23 樊洁, 辛建峰, 邵卫东. 金双歧联合奥沙拉秦钠对溃疡性结肠炎患者肠黏膜屏障功能及RAGE、sRAGE的影响. *广西医科大学学报* 2017; 34: 886-889 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2017.06.025]
- 24 何元清, 何子彬, 张晗, 何丽, 杨涛, 赵娟, 王玉琼, 周骥. 美沙拉嗪联合康复新液保留灌肠治疗活动期溃疡性结肠炎的临床观察. *中国药房* 2017; 28: 4133-4136 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.28]
- 25 岳原亦, 张强, 林连捷, 郑长青. 双歧杆菌四联活菌片联合美沙拉嗪对轻中度溃疡性结肠炎的疗效观察. *实用药物与临床* 2017; 20: 517-520 [DOI: 10.14053/j.cnki.pppcr.201705007]
- 26 赵雅琴, 奚维东. 美沙拉嗪联合金双歧治疗溃疡性结肠炎患者的疗效及对细胞因子的影响. *医学综述* 2015; 21: 2293-2295 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.12.071]
- 27 张玲, 李昌平, 姜政, 张秉强, 罗玲. 双歧杆菌三联活菌联合英夫利昔单抗治疗中重度溃疡性结肠炎的临床观察. *中国药房* 2017; 28: 629-632 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.14]
- 28 王威, 周至军. 芍药汤加减联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察. *中国中西医结合急救杂志* 2017; 24: 239-242 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.004]
- 29 杨莉萍, 刘真真, 王新. 美沙拉嗪与微生态制剂联合治疗对溃疡性结肠炎患者凝血功能及TLR5、NF- κ B的影响. *临床和实验医学杂志* 2017; 16: 2040-2044 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.20.020]
- 30 林勇, 叶丹, 施正超. 微生态制剂联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎临床疗效. *中国微生态学杂志* 2016; 28: 185-187 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201602015]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



肠道卫士肥大细胞及其功能研究进展

王雪, 郝贵亮, 高琛琛, 王跃秀, 刘玥宏, 仇志强, 李利生, 徐敬东

王雪, 郝贵亮, 高琛琛, 王跃秀, 刘玥宏, 仇志强, 李利生, 徐敬东,
北京市首都医科大学病理生理学系 北京市 100069

王雪, 2013级临床在读本科, 主要进行消化生理学与临床医学方面的学习与研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81673671, 81274173, 81270443; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7122017; 首都医科大学基础与临床基金资助项目, Nos. 2015JL1, 2014JL15; 首都医科大学创新基金资助项目, No. xsky2015011.

作者贡献分布: 本文综述由王雪与徐敬东完成; 图片由王雪、郝贵亮及高琛琛绘制; 刘玥宏、仇志强及李利生负责部分文献搜集与整理; 王跃秀与徐敬东审核。

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

收稿日期: 2018-03-09

修回日期: 2018-03-20

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-08

Intestinal mast cells and their function

Xue Wang, Gui-Liang Hao, Chen-Chen Gao, Yue-Xiu Wang, Yue-Hong Liu, Zhi-Qiang Qiu, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu

Xue Wang, Gui-Liang Hao, Yue-Hong Liu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81274173, No. 81673671, and No. 81270443; Beijing Natural Science Foundation of China, No. 7122017; Basic and Clinical Foundation of Capital Medical University, No. 2015JL1 and No. 2014JL15; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. xsky2015011.

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

Received: 2018-03-09

Revised: 2018-03-20

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-08

Abstract

Mast cells develop from the CD34⁺ precursor cells in bone marrow, are activated in the gut, and can release a variety of bioactive mediators, including histamine, 5-hydroxytryptamine, and tryptase. They play a crucial role in intestinal innate and adaptive immunity because of their diverse secretory granules and unique mature characteristics. Many studies have shown that a variety of intestinal diseases have close relationship with mast cells, especially inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, and intestinal allergic diseases, which has attracted extensive attention. In this paper, we review the function and mechanism of intestinal mast cells and their role in the treatment of related clinical diseases.

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

Key Words: Mast cell function; Immune regulation; Intestinal diseases

Wang X, Hao GL, Gao CC, Wang YX, Liu YH, Qiu ZQ, Li LS, Xu JD. Intestinal mast cells and their function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(10): 601-608 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/601.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i10.601>

摘要

肥大细胞(mast cells, MCs)的发育源于骨髓CD34⁺前体细胞, 肠道中MCs被激活后, 可以释放多种生物活性介质, 包括组胺、5-HT、类胰蛋白酶等。MCs因其独特的成熟特性和分泌颗粒的多样性在肠道固有和适应性免疫中均起到了至关重要的作用。多项研究表明, MCs与肠道的多种疾病密切相关, 尤其以炎

症性肠病、肠易激惹综合征和肠道过敏性疾病受到广泛关注. 因此, 肠道中MCs的功能及其作用机制在治疗临床相关疾病中的作用不可小觑.

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

关键词: 肥大细胞功能; 免疫调节; 肠道疾病

核心提要: 肥大细胞(mast cells, MCs)是人体肠道中重要的免疫细胞. 本文对于MCs的分化和形态学, 分泌介质, 以及肠道中MCs功能, 尤其是MCs在肠道固有免疫, 适应性免疫, 免疫耐受和在肠道疾病中作用的研究进展引起广泛关注.

王雪, 郝贵亮, 高琛琛, 王跃秀, 刘玥宏, 仇志强, 李利生, 徐敬东. 肠道卫士肥大细胞及其功能研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(10): 601-608 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/601.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.601>

0 引言

肥大细胞(mast cells, MCs)是人体主要的免疫细胞, 发育源于骨髓CD34⁺前体细胞, 广泛的分布在组织中, 并且主要存在于宿主与外界相交的通道, 也就是病原体的潜在入口或者与有害物质的交界处, 例如皮肤、呼吸道黏膜或者胃肠道^[1]. 这种分布特点就使它成为造血-免疫系统中首先与环境中的变应原及病原体相互作用的细胞群. MCs首先在1878年由Paul Ehrlich描述, 主要被看做过敏反应的效应细胞, 特别是在过敏反应的早期和急性阶段^[2]. MCs在IgE介导的过敏反应中起到了非常重要的作用, 如哮喘、食物过敏等. MCs是由异质性的细胞群组成, 它们可以分泌许多种不同的生物活性产物, 从而影响多种生理过程^[3-7]. 越来越多的证据表明, MCs的成熟, 表型, 功能是其所处的微环境对其影响的结果, 而且所处的微环境对其通过释放一系列生物活性介质而特异性的识别和应答不同的刺激有显著的影响^[2]. 众所周知, 肠道是人体最大的免疫器官, 人类每天摄入食物中含有大量病原微生物, 肠道的机械、生物、化学、免疫屏障等是抵御这些微生物的关卡, 而肠道免疫屏障又是尤其的重要. 肠道免疫屏障包括肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, iEC)及肠道内的黏膜免疫相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)组成. 胃肠道中含有的大量MC在神经-免疫-内分泌网络调节中起到了关键性作用, 并参与人体多种生理和病理功能调节. 本文就肠道中MCs形态特

点, 分泌介质, 机制及其在肠道中的功能予以综述.

1 MCs的分化和形态学

MCs源于骨髓CD34⁺前体细胞, 造血组织来源的细胞一般在被释放到血液之前就在骨髓中分化和成熟, 而MCs并非如此, MCs是以未成熟的前体细胞形式经血流到外周组织, 并且在外周组织中完成分化^[8]. 在血液中只标记出一种同骨髓中MCs前体细胞(mast cell precursor cells, MCcp)一样的只能被MCs抗体mAb BGD6结合的细胞, 这种细胞即MCcp, 而这些前体细胞可以在外周组织中继续增殖与分化^[9]. 这种特殊的成熟机制可能赋予了MCs根据所处环境不同而特异性分化以及合成分泌不同介质的特性.

上世纪六十年代, 瑞典科学家Enerback根据细胞的大小, 分布位置和染色特性确定了大鼠^[10]和小鼠^[11,12]胃肠道中MCs的两种亚型, 这两种亚型分别是黏膜MCs(mucous mast cells, MMCs)和结缔组织MCs(connective tissue mast cells, CTMCs). 组织化学染色方法上的区别^[13,14]可以证明CTMCs和MMCs分泌颗粒中分别包含了不同的基本物质, 即CTMC的分泌颗粒^[13]中含有大量肝素而MMCs^[14]的分泌颗粒中主要包含了硫酸软骨素和黏多糖. 在胃肠道, 经典的CTMCs广泛分布于黏膜下层, 浆膜层和肠系膜. 而MMCs则分布在固有层, 且数量十分稀少. 人类成熟MCs根据所含酶的不同分为两种亚型: 类胰蛋白酶/糜酶(tryptase/chymotrypsin mast cell, MC_{TC})亚型的颗粒中含有类胰蛋白酶, 糜酶和羧肽酶, 而MC_T亚型的颗粒中只含有类胰蛋白酶^[10,11]. MC_T亚型MCs主要存在于肠道和肺的黏膜层, 而MC_{TC}亚型主要存在于皮肤和淋巴结, 也存在于肺和肠道的黏膜下层^[12,15], 这两种类型的MCs在肠道的作用不同引起了广泛关注^[11].

2 肠MCs所分泌的介质

MC的激活可以释放三类不同的介质: (1)储存在MCs胞质颗粒中的介质; (2)来源于细胞膜脂的脂质介质; (3)转录激活后新合成的介质, 并且这种介质的调节依赖于刺激和受体的类型^[16]. MCs所分泌的介质包括生命所必需的胺类, 包括组织胺, 5-羟色胺^[16]; 几种丝氨酸蛋白酶, 包括类胰蛋白酶- α , - β I, - β II, - β III, - γ 蛋白酶丝氨酸S1家族(PRSS)^[17]- θ , 糜酶-1, 组织蛋白酶G, 颗粒酶B, 和羧肽酶A3^[17]; 溶酶体酶(b-葡萄糖醛酸酶, b-氨基己糖苷酶, 芳香基硫酸酯酶, 还有一些细胞因子如TNF, bFGF, IL-4和SCF^[18]; 蛋白聚糖(肝素, 硫酸软骨素)等多种生物活性物质. 这些物质参与多种机体功能的调节(如图1所示).

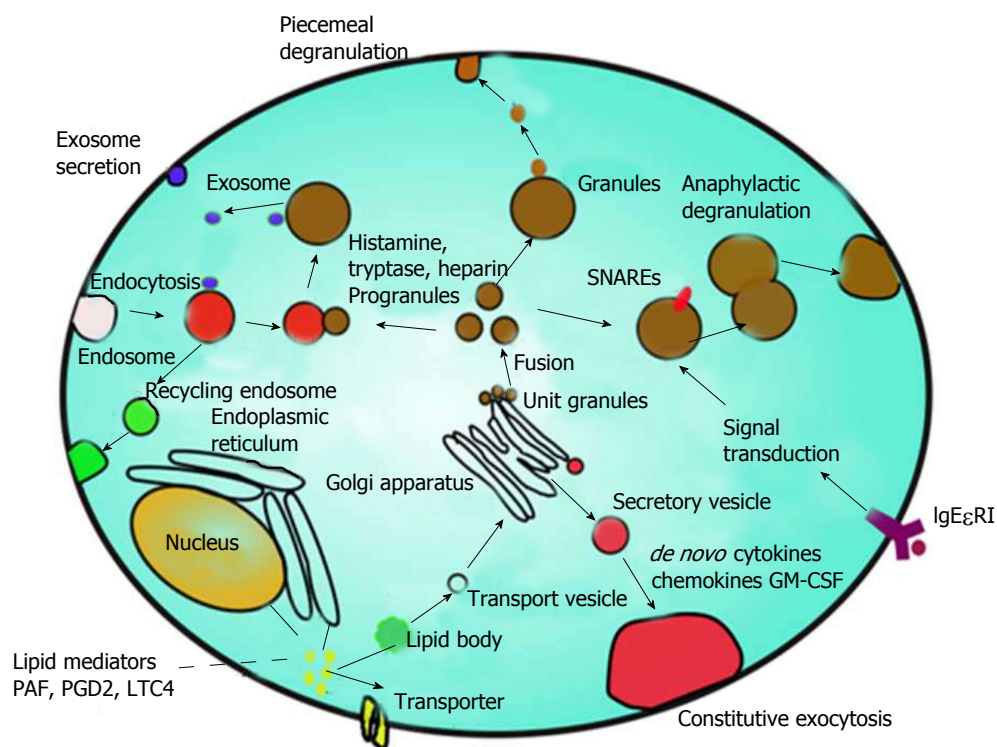


图 1 肥大细胞分泌的介质。脂质介质(lipid mediators)在核膜, 内质网(ER), 脂质体(lipid body)中合成, 并且由转运体(transporter)排出。新合成的细胞因子和趋化因子(*de novo* cytokines and chemokines)储存在囊泡(secretory vesicle)中, 由基本的胞外分泌(constitutive exocytosis)排出。一些介质[如组胺(histamine), 类胰蛋白酶(trypase), 肝素(hieparin), TNF, IL4, SCF等细胞因子]可以由成熟颗粒(granules)或者胞内体(endosome)经胞外分泌(exosome secretion)排出。由高尔基体分泌的单位颗粒(unit granules)融合成前颗粒(progranules), 前颗粒可以和未成熟或者成熟颗粒融合(fusion), 经零碎(piecemeal)或者过敏(anaphylactic)的脱颗粒(Degranulation)过程排出。某些介质还可以经胞内体或者成熟颗粒释放。SNAREs为一系列协助膜融合的膜表面蛋白分子, 如VAMP-7、VAMP-8、SNAP-23、STX-4。

3 肠MCs功能

人体的胃肠道是机体与外界环境最早也是最频繁接触的部位之一, 不可避免的成为了体内免疫系统和病原微生物相互作用的主要部位。肠道黏膜屏障包括机械屏障、免疫屏障、生物屏障、化学屏障等。而消化道是机体独立的免疫器官, 免疫功能异常可能与肠道疾病的发生有关。MCs在肠道中“策略性”的分布反映了这种细胞在抵御环境危险因素时提供了防御的特殊防线的作用, 以及通过分泌不同的介质调节局部和系统的炎症反应, 在固有以及适应性免疫应答中的重要角色。

3.1 MCs的分泌机制

肠MMCs表面有模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR), 其中主要包括Toll样受体(TLRs), NOD样受体(NOD like receptor, NLRs), RIG-I样受体(RLRs), 趋化性受体(chemotaxis receptor, CXCR1, CXCR2), 过敏毒素受体(anaphylaxis receptor, C3aR, C5aR)和高亲和力IgE Fc受体(FcεRI), 能够被病原体表面病原相关PRR、C3a, C5a或FcεRI识别结合而激活或者处于致敏状态。而这些受体可以大致分为两类, 一类是G蛋白偶联受体, 另一类是高亲和力IgE Fc受体(FcεRI), 两类受体都可以介导MCs的脱颗粒, 只不过在脱颗粒的时程

和形式有所不同(如图2所示)。肠MMCs被活化后, 释放多种活性炎症介质, 包括组胺、5-羟色胺(5-HT)、类胰蛋白酶等, 这些介质分别在肠道中起到了重要的作用。

3.1.1 组织胺: 组织胺(Histamine, 简称组胺)是MCs分泌介质中最早被发现的, MCs脱颗粒释放预形成的介质是在刺激后的早期和快速反应时期, 即可以在刺激后的15-90 s内释放大量的组胺。组胺的增加可以引起扩张血管, 收缩支气管, 增加毛细血管的渗透性, 收缩平滑肌, 这些功能与过敏和炎症反应有着密切的关系。最近的研究表明组胺在调节树突状细胞(dendritic cell, DC)功能上起到了重要作用^[19], MC产生的组胺可以通过H1、H2受体增加DC MHC II类分子和协同刺激分子的表达促进其发育成熟。大量的研究证明组胺对胃肠功能, 尤其是对肠道的运动、分泌吸收等多种调节作用。组胺可能是调节黏膜屏障功能的重要因素。完整的肠黏膜上皮及细胞间的紧密连接构成了肠黏膜机械屏障, 有学者^[20]采用失血感染模型观察组胺对大鼠肠道细菌移位的影响时证明, 一定浓度和作用时间的组胺可显著减少入侵上皮细胞内的大肠埃希菌数。研究证实^[21], 组胺是一种高效的类胰蛋白酶刺激剂, 可诱导人结肠MCs释放类胰蛋白酶, 类胰蛋白酶刺激上皮

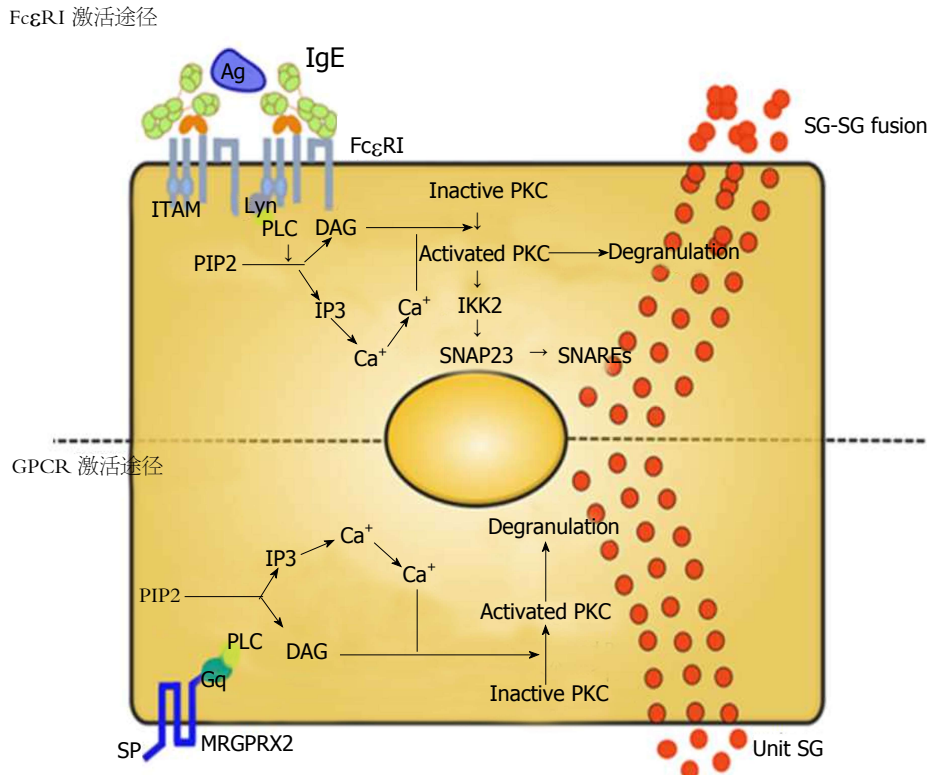


图 2 肥大细胞脱颗粒机制: G蛋白偶联受体(GPCR), 如MRGPRX2, C5aR等, 经过P物质(SP), C5a等激活后, 启动下游一系列信号转导途径, 从而最终活化PKC(activated PKC), 启动小的单位小颗粒(unit small granules, SG)的大量释放, 这种激活途径释放颗粒迅速, 且产生的效应强度大而作用时间; 而在FcR途径中, 抗原等物质激活交联有IgE的FcR, 从而启动Lyn或syn介导的激活途径, 启动信号转导, 最终启动IKK2介导的膜融合以及大颗粒的释放, 这种途径释放颗粒相对缓慢, 但是效应作用更加持久。1MRGPRX2: Mas相关的G蛋白偶联受体, 一种在人类MCs膜上的受体。2ITAM为FcεRI的 γ 链上与Lyn或syn激酶结合的基序。

细胞DNA的合成和增生, 参与上皮修复, 对肠道具有保护作用, 给予小剂量组胺有保护肠黏膜屏障、抑制肠道细菌移位的功能。组胺能促进肠黏膜厚度的增加, 杯状上皮细胞数目增加, 黏液及黏蛋白分泌增多。组胺还可以通过HR1和HR2增强肠壁平滑肌的收缩, 增强肠道平滑肌蠕动, 减少细菌在肠道的停留时间。组胺的促进蠕动作用对抑制细菌移位有重要意义。

3.1.2 5-羟色胺: 5-羟色胺(5- serotonin, 5-HT)是由MCs分泌的另一种重要的生物胺, 是脑-肠轴的关键递质, 5-HT作为一种神经递质通过启动脑-肠轴调节, 而影响胃肠道运动、胃酸分泌及内脏感觉^[22]。同时, 5-HT作为一种配体与肠壁上相应亚型5-HT₃、5-HT₄、5-HT₇等受体相互作用, 启动多种信号通路, 进而影响胃肠道离子转运, 引发腹痛、腹泻、腹部不适等^[23]。5-HT转运蛋白(5- serotonin transporter protein, SERT)是一种膜传递蛋白, 其与5-羟色胺有很高的亲和力, 其主要作用是在数量、时间上对5-羟色胺的神经传递进行精细调控, 大部分5-HT在效应部位发挥生理效应之后迅速被SERT重新摄取而失去其相应功能, 其余由单胺氧化酶分解代谢。因此, 5-羟色胺转运蛋白在5-羟色胺信号系统中至关重要。Colucci等^[24]发现虽然

SERT的基因多态性与IBS症状之间缺乏直接证据, 但5-HT转运蛋白基因的L/S和S/S型(SERT基因启动子区5-HTTLPR有3种等位基因片段长短, 分为S、L、XL。共有5种基因型: S/S、S/L、S/XL、L/L、L/XL。)的确与IBS症状的严重程度明显相关。因此, 5-HT在IBS的发病中发挥了重要作用, 且SERT则与IBS的严重程度密切相关, 但是目前还缺乏直接证据证明SERT与IBS发病的关系, 但这为临床治疗IBS提供了新的思路。

3.1.3 类胰蛋白酶: 有研究报道MC中含有一定量的胰蛋白酶活性物质, 在1981年Schwartz等进一步纯化这种酶后发现, 它是由MC释放的, 其活性90%以上来自一种酶, 故命名为类胰蛋白酶(Tryptase)。Miller等^[25]在1989年克隆了第一种类胰蛋白酶cDNA, 其后又有几种类胰蛋白酶被克隆。目前, 类胰蛋白酶在cDNA和蛋白水平被分为三类: α 、 β 、 γ , 其中 β 含量最高, 而MCs类胰蛋白酶(mast cell tryptase, MC_T)是由MCs释放的一种炎症介质。血清MC_T主要为无活性的前体 β -类胰蛋白酶(precursor beta tryptase), Pereira等^[26]阐明了人 β -类胰蛋白酶的晶体结构为指环状的同源四聚体, 其晶体由四个单体构成。 α -类胰蛋白酶是没有活性的四聚体结构, 仅有单体形式。 β -类胰蛋白酶和 γ -类胰蛋白

酶结构相似其水平可以持续稳定地反映体内总的MCs分泌物含量因此常常这为MCs的标记分子. MCs被激活脱颗粒后, 由于组织内相对高的pH值环境及温度, 四聚体结构的 β -类胰蛋白酶部分降解为有活性的单体, 这种有活性的单体, 即成熟的 β -类胰蛋白酶能够在短时间内快速地加重全身过敏反应^[27], 蛋白酶活化受体-2(protease activated receptor-2, PAR-2)广泛分布于iEC、MCs、内皮细胞、肠感觉神经元等.MCT通过激活PAR-2来增加肠上皮的通透性^[28], 同时引起PAR-2阳性伤害感受神经元兴奋性增高, 释放P物质和降钙素基因相关肽等兴奋性神经递质, 传递伤害性信息, 导致IBS患者腹痛、腹胀等内脏高敏感性症状发生.

3.2 MCs参与肠道免疫

3.2.1 固有免疫和适应性免疫: 作为机体重要的固有免疫细胞之一, MCs参与对细菌、寄生虫、真菌和病毒进行早期和快速的反应^[29]. MCs可以通过不同的机制识别病原体, 包括通过MCs膜上病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)受体与病原体或者病原体的某一组分直接结合, 通过膜表面免疫球蛋白或补体受体与黏附了抗体或补体的细菌结合, 识别被感染或者受损的细胞的内生肽^[30]. Toll样受体1-7和9(TLRs)、NOD样受体(NLRs)、维甲酸诱导基因1受体(Retinoic acid induced gene 1 receptor, RLRs)、和补体受体在固有免疫应答中起到重要的作用^[31-33]. MCs的PRR包括TLRs、NLRs、RLRs, MCsTLR4介导的LPS的识别在盲肠结扎和穿孔小鼠中起到了保护性的作用^[34], 而且可以增加MCs促炎症细胞因子TNF- α 和IL-6, 以及抗炎因子IL-13的释放, 而不引起脱颗粒. 在炎症情况下, 补体对于MCs的激活非常重要. 而补体成分C3缺乏的小鼠不能够激活补体通路, 该小鼠对于盲肠结扎和穿孔更加敏感, 而且腹膜的MCs的脱颗粒, TNF- α 的产生, 中性粒细胞的渗透以及细菌的清除能力均降低^[35]. 还有一些物质可以激活MCs而不需要特定的受体, 包括细菌毒素和多聚阳离子化合物, 比如防御素等^[35,36]. MC被病原体激活后, 有两种效应机制: 可迅速以脱颗粒的方式释放组胺和脂性介质, 如白三烯, 也能以非脱颗粒的方式释放大量细胞因子和趋化因子. 而且不同的介质的释放方式不同, 非脱颗粒形式释放的介质与小囊泡有关, 而与大的分泌颗粒(约1 μm)无关^[37,38].

由此可见, MC参与机体抵御外来微生物侵袭过程的一个重要机制: 即在固有免疫应答中, MCs有着储存预先形成的TNF- α 的特殊能力^[39]. TNF- α 可以在几分钟之内被释放. MCs这种释放TNF- α 的能力对于启动炎症反应非常重要, 因为TNF- α 能够使中性粒细胞快速募集^[40], 从而快速启动固有免疫应答.

MC参与机体抵御外来微生物侵袭免疫过程的另一个重要机制: 即在适应性免疫中, MCs可以吞噬和杀死^[41,42]结合有补体或者免疫球蛋白的细菌^[41]并将吞噬细菌的抗原提呈给T细胞^[42]. 体外研究显示, MCs能通过MHC I和MHC II复合体加工和提呈抗原^[43,44]. MCs及其分泌的介质可以直接调节树突细胞的激活和向感染组织淋巴结转移^[45], 从而发挥树突状细胞呈递抗原与启动细胞免疫的作用. 而且MCs可以通过TNF的释放直接激活T淋巴细胞^[46]. 它产生的脂质介质可以募集T细胞到淋巴结并诱导抗原特异性CD8⁺ T细胞的活化和增殖, 使其分泌IL-2和巨噬细胞炎症蛋白. 由此观之, MCs在肠道即刻和早期固有免疫应答中起到了关键作用, 而在启动和调节适应性免疫应答中具有不可替代的作用.

3.2.2 免疫耐受: 消化道作为动物机体接触外界环境中抗原物质最广泛的部位, 正常情况下, 一方面需要对无害的抗原如食物、共生微生物等做出免疫耐受, 即具有免疫活性的细胞接触抗原性物质时所表现的一种无应答状态, 避免由于对无害抗原起反应而浪费免疫资源^[47]; 另一方面对病原体产生免疫排斥与清除. 肠道由于缺乏识别某些微生物抗原的受体或肠道细胞表面存在抑制性受体和结构均可使肠道对共生微生物产生天然性免疫耐受. 成熟T细胞或B细胞的活化需要2种或以上的信号进行启动. 而当部分信号因子被抑制时, T细胞或B细胞就不能被活化, 从而处于无反应状态, 形成获得性免疫耐受. Man-tovani等^[48]的研究表明了IL-4和IL-10可以抑制依赖IFN- γ 的炎症趋化因子CXCL10和CCL5等的产生; 同时, IL-10可以抑制抑制性kB激酶(inhibitory kappa B kinase, IKK)的活性进而抑制NF- κ B的活化, 间接抑制参与免疫反应的T细胞和B细胞的活化形成免疫耐受. MCs在免疫耐受中所起到的作用还是一个较新的探索领域. 有研究显示^[49], 相对于MCs在过敏疾病中促进炎症反应的作用, MCs在CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T细胞[T(Reg)]依赖的外周耐受中也起到了重要作用. MCs的生长和激活因子——高水平的IL-9是由调节性T细胞产生. IL-9对于MCs募集到耐受组织并且将其激活的过程具有重要作用. MCs还可以通过IL-10的分泌限制免疫应答的持续时间和应答的强度, 且可以通过IL-10和TGF- β 的释放抑制IgE介导的依赖Fc ϵ RI途径的细胞脱颗粒, 从而抑制免疫应答^[50-52]. 因此MCs在肠道免疫耐受中起到一定作用, 成为肠道免疫研究的新明星靶细胞.

4 MCs与炎症性肠病和肠易激惹综合征的关系

4.1 MCs与炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种原因不明的累及胃肠道的慢性炎

症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩氏病(Crohn's disease, CD). 发病的高峰年龄在15-30岁和60-80岁. IBD的发病机制包括免疫细胞被不明刺激物(微生物、食物成分、细菌或自身抗原)激活而导致细胞因子和炎性介质的释放. Nolte等^[53]发现UC患者体内的MC数量明显多于对照组. 而且, 炎症组织中MC的数量明显多于正常组织. Gelbmann等^[54]发现, CD患者肠道肌层内MC的数量与对照组相比明显增多, 而且在CD患者早期黏膜病变中, 可发现固有膜、黏膜下层MC数量增多. 甚至于更深层也可见MC, 伴随有黏膜组织的水肿和炎症. 可能是由于MCs被激活后可以释放多种介质, 也可以释放多种细胞因子. 而无论是介质还是细胞因子在IBD的发病中的作用不容小觑. Gelbmann等^[54]用免疫组织化学法发现CD患者有纤维化病变的炎症肠组织中高表达MC所分泌的类胰蛋白酶和糜蛋白酶明显高于正常人和非纤维化肠组织, 由此推测MCs在炎症肠道聚集与CD患者肠道纤维化及狭窄的形成有关. 另外, TNF- α 主要是由IBD肠道内MC释放的, 而且细菌和抗-IgE抗体都可以大幅度增加MC对其的释放^[55]. 这一观点得到了支持^[56]而且MCs所分泌的IL-4能诱导TH0细胞向TH2细胞分化, 这种TH2细胞主要分泌IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、TGF等TH2型细胞因子, 参与体液免疫应答, 诱导B细胞增殖分化产生抗体, 具有抗胞外病原体感染的免疫作用. 而且IL-4能够抑制TH1细胞的产生, 抑制TH1细胞介导的抗胞内病原体感染的免疫作用. 因此, 探究MC在IBD发病中的作用机制无论对于IBD发生机制的研究还是IBD治疗新方式的探索具有重要的临床价值.

4.2 MCs与肠易激综合征 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发生发展是多种发病机制间相互联系、共同作用的结果. 肠MMCs被活化后, 释放多种活性炎症介质, 包括组胺、5-羟色胺、类胰蛋白酶等, 这些炎症物质直接影响肠神经信号的传导, 参与并放大胃肠功能及中枢神经系统功能的局部病理生理变化, 最终导致胃肠疾病的发生. 由此推测MCs在神经-免疫信号调节过程是促进IBS发生发展的重要因素之一. IBS患者胃肠道中大约有70%的肠MMCs与感觉神经末梢有直接联系, 二者之间形成一条功能上相互制约的双向信息传递通路^[57,58], 提示MCs在神经调节过程中可能对内脏高敏起到至关重要的作用. Ucmak等^[59]研究表明, 许多IBS患者肠道黏膜MCs富集处低度炎症浸润. MCs激活后释放的类胰蛋白酶通过强力激活PAR-2信号转导, 进而增加肠道上皮黏膜通透性, 同时De Lisle等^[60]研究表明肠MMCs释放的活性物(histamine、5-HT等)通过与肠黏膜上相应受体结合, 增加肠道上皮黏膜通透性, 同时显著增强平滑肌收缩, 加

速肠道蠕动, 松弛肛门内括约肌, 进而影响胃肠道运动使患者出现血便、黏液便、发热、腹痛、里急后重和体重下降. 因此, 肠道MCs及其所释放的介质在IBS发病中起到了重要作用.

4.3 MCs与肠道食物过敏性疾病 肠道过敏反应是一种在婴儿期开始并由肠道黏膜免疫系统介导的过程. 食物过敏可以分为IgE介导食物过敏的和非IgE介导的食物过敏^[61], 研究表明, 在过敏反应中IgE介导占据主要地位. 在摄入食物后的几分钟到2 h, 食物中抗原激活肠道黏膜固有层的IgE⁺浆细胞产生IgE, 随之与MCsFc ϵ RI结合, 固定于MCs表面, 当抗原再次进入人体, MCs脱颗粒释放组织胺, 白三烯等生物活性介质, 使血管通透性增加^[62]. 因此, MCs在肠道过敏反应中不可或缺. Benjamin D^[63]等学者用一种激动剂通过激活MCs表面的MrgprB2(即一种G蛋白偶联受体MrgprX2的家族成员)受体从而激活MCs, 使MCs脱颗粒释放组织胺等致过敏因子从而诱导过敏反应. 该研究提示^[64], 使用MrgprB2特异性阻断剂, 抑制该受体启动的信号转导, 减少过敏反应的发生. 最新研究表明, MCs的DNA甲基化酶—DNMT3A酶可以抑制MCs的激活, 从而避免了MCs诱导的急性和慢性炎性反应. 以上研究均为治疗MCs诱导的肠道食物过敏开启了新的研究思路.

5 结论

总之, MCs是肠道固有免疫和获得性免疫的重要成员之一. MCs的分化成熟可以根据其所处的微环境的不同而异, 其所合成分泌的介质或者细胞因子也与其所处的局部环境有关. 肠道中MCs被激活后, 可以释放多种生物活性介质在肠道黏膜屏障、免疫调节、肠道疾病的发生中不可或缺. MCs因其独特的成熟特性和分泌颗粒的多样性在肠道固有和适应性免疫中均起到了重要的作用, 而且在免疫耐受中“调节者”的作用. 正是因为肠道中的MCs作用多样, 既可以作为胃肠道的保护细胞, 也可以导致肠道疾病的发生, 因此如何平衡和控制其在肠道中发挥的作用成为目前基础医学研究的热点, 更成为临床医生治疗肠道疾患的一个“明星靶细胞”.

6 参考文献

- Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimaldeston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 749-786 [PMID: 15771585 DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141025]
- Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat Immunol* 2011; 12: 1035-1044 [PMID: 22012443 DOI: 10.1038/ni.2109]
- Groschwitz KR, Wu D, Osterfeld H, Ahrens R, Hogan SP. Chymase-mediated intestinal epithelial permeability is regulated by a protease-activating receptor/matrix

- metalloproteinase-2-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G479-G489 [PMID: 23306080 DOI: 10.1152/ajpgi.00186.2012]
- 4 Hamilton MJ, Frei SM, Stevens RL. The multifaceted mast cell in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2364-2378 [PMID: 25401721 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000142]
 - 5 Hamilton MJ, Sinnamon MJ, Lyng GD, Glickman JN, Wang X, Xing W, Krilis SA, Blumberg RS, Adachi R, Lee DM, Stevens RL. Essential role for mast cell tryptase in acute experimental colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 290-295 [PMID: 21173247 DOI: 10.1073/pnas.1005758108]
 - 6 Kurashima Y, Goto Y, Kiyono H. Mucosal innate immune cells regulate both gut homeostasis and intestinal inflammation. *Eur J Immunol* 2013; 43: 3108-3115 [PMID: 24414823 DOI: 10.1002/eji.201343782]
 - 7 Kurashima Y, Kiyono H. New era for mucosal mast cells: their roles in inflammation, allergic immune responses and adjuvant development. *Exp Mol Med* 2014; 46: e83 [PMID: 24626169 DOI: 10.1038/emm.2014.7]
 - 8 Hallgren J, Gurish MF. Pathways of murine mast cell development and trafficking: tracking the roots and routes of the mast cell. *Immunol Rev* 2007; 217: 8-18 [PMID: 17498048 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00502.x]
 - 9 Jamur MC, Moreno AN, Mello LF, Souza Júnior DA, Campos MR, Pastor MV, Grodzki AC, Silva DC, Oliver C. Mast cell repopulation of the peritoneal cavity: contribution of mast cell progenitors versus bone marrow derived committed mast cell precursors. *BMC Immunol* 2010; 11: 32 [PMID: 20576124 DOI: 10.1186/1471-2172-11-32]
 - 10 Schwartz LB. Analysis of MC(T) and MC(TC) mast cells in tissue. *Methods Mol Biol* 2006; 315: 53-62 [PMID: 16110148]
 - 11 Pejler G, Rönnberg E, Waern I, Wernersson S. Mast cell proteases: multifaceted regulators of inflammatory disease. *Blood* 2010; 115: 4981-4990 [PMID: 20233968 DOI: 10.1182/blood-2010-01-257287]
 - 12 Goldstein SM, Kaempfer CE, Proud D, Schwartz LB, Irani AM, Wintroub BU. Detection and partial characterization of a human mast cell carboxypeptidase. *J Immunol* 1987; 139: 2724-2729 [PMID: 2443571]
 - 13 Meurer SK, Neß M, Weiskirchen S, Kim P, Tag CG, Kauffmann M, Huber M, Weiskirchen R. Isolation of Mature (Peritoneum-Derived) Mast Cells and Immature (Bone Marrow-Derived) Mast Cell Precursors from Mice. *PLoS One* 2016; 11: e0158104 [PMID: 27337047 DOI: 10.1371/journal.pone.0158104]
 - 14 Pennock JL, Grecis RK. In vivo exit of c-kit⁺/CD49d(hi)/beta7⁺ mucosal mast cell precursors from the bone marrow following infection with the intestinal nematode *Trichinella spiralis*. *Blood* 2004; 103: 2655-2660 [PMID: 14604954 DOI: 10.1182/blood-2003-09-3146]
 - 15 Irani AM, Craig SS, DeBlois G, Elson CO, Schechter NM, Schwartz LB. Deficiency of the tryptase-positive, chymase-negative mast cell type in gastrointestinal mucosa of patients with defective T lymphocyte function. *J Immunol* 1987; 138: 4381-4386 [PMID: 3295046]
 - 16 Moon TC, Befus AD, Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved. *Front Immunol* 2014; 5: 569 [PMID: 25452755 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00569]
 - 17 Moon TC, St Laurent CD, Morris KE, Marcet C, Yoshimura T, Sekar Y, Befus AD. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function. *Mucosal Immunol* 2010; 3: 111-128 [PMID: 20043008 DOI: 10.1038/mi.2009.136]
 - 18 Blank U, Madera-Salcedo IK, Danelli L, Claver J, Tiwari N, Sánchez-Miranda E, Vázquez-Victorio G, Ramírez-Valadez KA, Macias-Silva M, González-Espinosa C. Vesicular trafficking and signaling for cytokine and chemokine secretion in mast cells. *Front Immunol* 2014; 5: 453 [PMID: 25295038 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00453]
 - 19 Simon T, László V, Falus A. Impact of histamine on dendritic cell functions. *Cell Biol Int* 2011; 35: 997-1000 [PMID: 21933149 DOI: 10.1042/CBI20100844]
 - 20 Yao YM, Bahrami S, Leichtfried G, Redl H, Schlag G. Pathogenesis of hemorrhage-induced bacteria/endotoxin translocation in rats. Effects of recombinant bactericidal/permeability-increasing protein. *Ann Surg* 1995; 221: 398-405 [PMID: 7726676]
 - 21 Camilleri M, Oduyebo I, Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311: G777-G784 [PMID: 27609770 DOI: 10.1152/ajpgi.00242.2016]
 - 22 Yu Y, Wu S, Li J, Wang R, Xie X, Yu X, Pan J, Xu Y, Zheng L. The effect of curcumin on the brain-gut axis in rat model of irritable bowel syndrome: involvement of 5-HT-dependent signaling. *Metab Brain Dis* 2015; 30: 47-55 [PMID: 24807589 DOI: 10.1007/s11011-014-9554-z]
 - 23 Tonini M. 5-Hydroxytryptamine effects in the gut: the 3, 4, and 7 receptors. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 637-642 [PMID: 16185301 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00716.x]
 - 24 Colucci R, Blandizzi C, Bellini M, Ghisu N, Tonini M, Del Tacca M. The genetics of the serotonin transporter and irritable bowel syndrome. *Trends Mol Med* 2008; 14: 295-304 [PMID: 18550438 DOI: 10.1016/j.molmed.2008.05.001]
 - 25 Miller JS, Westin EH, Schwartz LB. Cloning and characterization of complementary DNA for human tryptase. *J Clin Invest* 1989; 84: 1188-1195 [PMID: 2677049 DOI: 10.1172/JCI114284]
 - 26 Pereira PJ, Bergner A, Macedo-Ribeiro S, Huber R, Matschner G, Fritz H, Sommerhoff CP, Bode W. Human beta-tryptase is a ring-like tetramer with active sites facing a central pore. *Nature* 1998; 392: 306-311 [PMID: 9521329 DOI: 10.1038/32703]
 - 27 Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1411-1414 [PMID: 16751005 DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.026]
 - 28 Cenac N, Coelho AM, Nguyen C, Compton S, Andrade-Gordon P, MacNaughton WK, Wallace JL, Hollenberg MD, Bunnett NW, Garcia-Villar R, Bueno L, Vergnolle N. Induction of intestinal inflammation in mouse by activation of proteinase-activated receptor-2. *Am J Pathol* 2002; 161: 1903-1915 [PMID: 12414536 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64466-5]
 - 29 Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 440-452 [PMID: 20498670 DOI: 10.1038/nri2782]
 - 30 Hofmann AM, Abraham SN. New roles for mast cells in modulating allergic reactions and immunity against pathogens. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 679-686 [PMID: 19828301 DOI: 10.1016/j.coi.2009.09.007]
 - 31 Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *Eur J Immunol* 2010; 40: 1843-1851 [PMID: 20583030 DOI: 10.1002/eji.201040559]
 - 32 Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology* 2008; 213: 251-260 [PMID: 18406371 DOI: 10.1016/j.imbio.2007.10.017]
 - 33 Graham AC, Hilmer KM, Zickovich JM, Obar JJ. Inflammatory response of mast cells during influenza A virus infection is mediated by active infection and RIG-I signaling. *J Immunol* 2013; 190: 4676-4684 [PMID: 23526820 DOI: 10.4049/jimmunol.1202096]
 - 34 Supajatura V, Ushio H, Nakao A, Okumura K, Ra C, Ogawa H. Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by Toll-like receptor 4. *J Immunol* 2001; 167: 2250-2256 [PMID: 11490012 DOI: 10.4049/jimmunol.167.4.2250]
 - 35 Prodeus AP, Zhou X, Maurer M, Galli SJ, Carroll MC. Impaired

- mast cell-dependent natural immunity in complement C3-deficient mice. *Nature* 1997; 390: 172-175 [PMID: 9367154 DOI: 10.1038/36586]
- 36 Gupta K, Idahosa C, Roy S, Lee D, Subramanian H, Dhingra A, Boesze-Battaglia K, Korostoff J, Ali H. Differential Regulation of Mas-Related G Protein-Coupled Receptor X2-Mediated Mast Cell Degranulation by Antimicrobial Host Defense Peptides and *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide. *Infect Immun* 2017; 85: [PMID: 28694291 DOI: 10.1128/IAI.00246-17]
 - 37 Stassen M, Müller C, Richter C, Neudörfl C, Hültner L, Bhakdi S, Walev I, Schmitt E. The streptococcal exotoxin streptolysin O activates mast cells to produce tumor necrosis factor alpha by p38 mitogen-activated protein kinase- and protein kinase C-dependent pathways. *Infect Immun* 2003; 71: 6171-6177 [PMID: 14573633 DOI: 10.1128/IAI.71.11.6171-6177.2003]
 - 38 Theoharides TC, Kempuraj D, Tagen M, Conti P, Kalogeromitros D. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev* 2007; 217: 65-78 [PMID: 17498052 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00519.x]
 - 39 Malaviya R, Abraham SN. Mast cell modulation of immune responses to bacteria. *Immunol Rev* 2001; 179: 16-24 [PMID: 11292019 DOI: 10.1034/j.1600-065X.2001.790102.x]
 - 40 Gordon JR, Galli SJ. Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-alpha/cachectin. *Nature* 1990; 346: 274-276 [PMID: 2374592 DOI: 10.1038/346274a0]
 - 41 Rdzany RS, Brzezińska-Błaszczyk E. [The mast cells phagocytose bacteria]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2004; 58: 398-404 [PMID: 15557877]
 - 42 Malaviya R, Ross EA, MacGregor JI, Ikeda T, Little JR, Jakschik BA, Abraham SN. Mast cell phagocytosis of FimH-expressing enterobacteria. *J Immunol* 1994; 152: 1907-1914 [PMID: 8120397]
 - 43 Elieh Ali Komi D, Grauwet K. Role of Mast Cells in Regulation of T Cell Responses in Experimental and Clinical Settings. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 7: 1-14 [PMID: 28929455 DOI: 10.1007/s12016-017-8646-z]
 - 44 Suto H, Nakae S, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-associated TNF promotes dendritic cell migration. *J Immunol* 2006; 176: 4102-4112 [PMID: 16547246 DOI: 10.4049/jimmunol.176.7.4102]
 - 45 Poncet P, Arock M, David B. MHC class II-dependent activation of CD4⁺ T cell hybridomas by human mast cells through superantigen presentation. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 105-112 [PMID: 10410997]
 - 46 Nakae S, Suto H, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cells enhance T cell activation: Importance of mast cell-derived TNF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6467-6472 [PMID: 15840716 DOI: 10.1073/pnas.0501912102]
 - 47 Nakae S, Suto H, Iikura M, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cells enhance T cell activation: importance of mast cell costimulatory molecules and secreted TNF. *J Immunol* 2006; 176: 2238-2248 [PMID: 16455980 DOI: 10.4049/jimmunol.176.4.2238]
 - 48 Zhou F, Zhang GX, Rostami A. Apoptotic cell-treated dendritic cells induce immune tolerance by specifically inhibiting development of CD4⁺ effector memory T cells. *Immunol Res* 2016; 64: 73-81 [PMID: 26111522 DOI: 10.1007/s12026-015-8676-7]
 - 49 Lu LF, Lind EF, Gondek DC, Bennett KA, Gleeson MW, Pino-Lagos K, Scott ZA, Coyle AJ, Reed JL, Van Snick J, Strom TB, Zheng XX, Noelle RJ. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature* 2006; 442: 997-1002 [PMID: 16921386 DOI: 10.1038/nature05010]
 - 50 Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25: 677-686 [PMID: 15530839 DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015]
 - 51 Hart PH, Townley SL, Grimbaldston MA, Khalil Z, Finlay-Jones JJ. Mast cells, neuropeptides, histamine, and prostaglandins in UV-induced systemic immunosuppression. *Methods* 2002; 28: 79-89 [PMID: 12231191 DOI: 10.1016/S1046-2023(02)00201-3]
 - 52 Grimbaldston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat Immunol* 2007; 8: 1095-1104 [PMID: 17767162 DOI: 10.1038/ni1503]
 - 53 Rao KN, Brown MA. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1143: 83-104 [PMID: 19076346 DOI: 10.1196/annals.1443.023]
 - 54 Nolte H, Spjeldnaes N, Kruse A, Windelborg B. Histamine release from gut mast cells from patients with inflammatory bowel diseases. *Gut* 1990; 31: 791-794 [PMID: 1695160]
 - 55 Jouvin I, Lefevre JH, Creavin B, Pitel S, Chafai N, Tiret E, Beaugerie L, Parc Y; Saint-Antoine IBD Network. Postoperative Morbidity Risks Following Ileocolic Resection for Crohn's Disease Treated With Anti-TNF Alpha Therapy: A Retrospective Study of 360 Patients. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 422-432 [PMID: 29361093 DOI: 10.1093/ibd/izx036]
 - 56 Ko LN, Pinard J, Merola JF, Patel M. Novel posterior auricular cutaneous reaction after anti-TNF- α infusion in young women with Crohn's disease. *JAAD Case Rep* 2017; 3: 512-514 [PMID: 29296639 DOI: 10.1016/j.jidcr.2017.06.029]
 - 57 Rijniere A, Koster AS, Nijkamp FP, Kraneveld AD. TNF-alpha is crucial for the development of mast cell-dependent colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G969-G976 [PMID: 16798721 DOI: 10.1152/ajpgi.00146.2006]
 - 58 Buhner S, Schemann M. Mast cell-nerve axis with a focus on the human gut. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 85-92 [PMID: 21704703 DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.06.004]
 - 59 Schemann M, Camilleri M. Functions and imaging of mast cell and neural axis of the gut. *Gastroenterology* 2013; 144: 698-704.e4 [PMID: 23354018 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.040]
 - 60 De Lisle RC, Meldi L, Roach E, Flynn M, Sewell R. Mast cells and gastrointestinal dysmotility in the cystic fibrosis mouse. *PLoS One* 2009; 4: e4283 [PMID: 19172182 DOI: 10.1371/journal.pone.0004283]
 - 61 Kim EH, Burks W. Immunological basis of food allergy (IgE-mediated, non-IgE-mediated, and tolerance). *Chem Immunol Allergy* 2015; 101: 8-17 [PMID: 26022860 DOI: 10.1159/000371646]
 - 62 Burton OT, Noval Rivas M, Zhou JS, Logsdon SL, Darling AR, Koleoglou KJ, Roers A, Houshyar H, Crackower MA, Chatila TA, Oettgen HC. Immunoglobulin E signal inhibition during allergen ingestion leads to reversal of established food allergy and induction of regulatory T cells. *Immunity* 2014; 41: 141-151 [PMID: 25017467 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.017]
 - 63 McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, Dong X. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 2015; 519: 237-241 [PMID: 25517090 DOI: 10.1038/nature14022]
 - 64 Leoni C, Montagner S, Rinaldi A, Bertoni F, Polletti S, Balestrieri C, Monticelli S. Dnmt3a restrains mast cell inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: E1490-E1499 [PMID: 28167789 DOI: 10.1073/pnas.1616420114]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



肋间神经阻滞改善老年食管癌患者术后疼痛及对认知障碍的临床影响

梁磊

梁磊, 舟山医院麻醉科 浙江省舟山市 316000

梁磊, 主治医师, 主要从事超声下神经阻滞、老年麻醉、胸科麻醉方面的研究.

作者贡献分布: 本文由梁磊独立完成.

通讯作者: 梁磊, 主治医师, 316000, 浙江省舟山市新城定沈路739号, 舟山医院麻醉科. li98541@163.com

收稿日期: 2018-02-02

修回日期: 2018-03-05

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-08

Intercostal nerve block improves postoperative pain and cognitive impairment in elderly patients with esophageal cancer

Lei Liang

Lei Liang, Department of Anesthesiology, Zhoushan Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Lei Liang, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Zhoushan Hospital, 739 Xincheng Dingshen Road, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China. li98541@163.com

Received: 2018-02-02

Revised: 2018-03-05

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of intercostal nerve block on postoperative pain and cognitive impairment in elderly patients with esophageal cancer.

METHODS

Fifty-eight elderly patients with esophageal cancer who underwent thoracotomy at our hospital from January 2015 to January 2017 were randomly divided into an experimental group and a control group. The experimental group was treated by intercostal nerve block combined with intravenous pump analgesia, and the control group received conventional anesthesia load and intravenous analgesia pump analgesia. The blood pressure, heart rate, blood oxygen saturation, and the number of times of analgesia pump use were recorded before surgery and 3, 12, and 48 h after surgery. The mental states of the patients were recorded before and 1, 3, 5, and 10 d after operation. Mini-mental state examination (MMSE) score, visual analogue scale (VAS), and Bruggmann comfort scale (BCS) score were calculated, and cognitive impairment (POCD) and postoperative complication rates were recorded.

RESULTS

There was no significant difference in preoperative data sets between the two groups ($P > 0.05$). Postoperative blood pressure, heart rate, and use of analgesia pump in the experimental group were significantly lower than those of the control group, and the oxygen saturation was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of POCD and VAS in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). MMSE score and BCS score were significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the experimental group than in the control group (25.0% vs 42.9%, $P < 0.05$). Age, diabetes mellitus, intraoperative oxygen saturation, and postoperative analgesia were identified to be independent risk factors for postoperative cognitive impairment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Intercostal nerve block followed by intravenous pump analgesia can effectively reduce postoperative pain and improve cognitive function and vital signs in elderly patients with esophageal cancer. Age, diabetes mellitus, intraoperative oxygen saturation, and postoperative analgesia are independent risk factors for postoperative cognitive impairment.

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

Key Words: Intercostal nerve block; Postoperative pain; Cognitive impairment; Elderly patients; Esophageal cancer

Liang L. Intercostal nerve block improves postoperative pain and cognitive impairment in elderly patients with esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(10): 609-615 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/609.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.609>

摘要

目的

探究肋间神经阻滞改善老年食管癌患者术后疼痛及对认知障碍的临床影响。

方法

将舟山医院从2015-01/2017-01收治的58例老年食管癌开胸手术患者按照随机数表法均分为实验组和对照组, 实验组29例采用肋间神经阻滞接静脉镇痛泵进行镇痛, 对照组29例采用常规麻醉负荷后接静脉镇痛泵镇痛。统计记录患者术前、术后3、12、48 h的血压、心率、血氧饱和度及镇痛泵主动按压次数; 测量记录患者手术前1 d、术后1、3、5、10 d的简易精神状态评分(mini-mental state examination, MMSE)、视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、舒适评分(bruggmann comfort scale, BCS)、计算认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)和术后并发症发生率。并统计分析认知功能影响因素。

结果

术前各数据组间差异无统计学意义($P>0.05$); 术后实验组血压、心率、镇痛泵按压次数均低于对照组, 血氧饱和度高于对照组, 组间差异有统计学意义($P<0.05$); 术后实验组POCD发生率、VAS评分均低于对照组, MMSE评分、BCS评分高于对照组, 组间差异有统计学意义($P<0.05$); 实验组并发症为7例(25.0%)低于对照组12例(42.9%), 组间差异有统计学意义($P<0.05$); 年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素($P<0.05$)。

结论

肋间神经阻滞接静脉镇痛泵能有效改善老年食管癌患者术后生命体征, 降低疼痛并提高认知功能; 年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素。

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

关键词: 肋间神经阻滞; 术后疼痛; 认知障碍; 老年患者; 食管癌

核心提要: 通过两年时间收集实验组与对照组患者不同镇痛方法对术后疼痛的影响及认知功能的影响量化统计比较, 以数据统计的结论证明肋间神经阻滞接静脉镇痛泵的临床治疗有效性。

梁磊. 肋间神经阻滞改善老年食管癌患者术后疼痛及对认知障碍的临床影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(10): 609-615 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/609.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.609>

0 引言

食管癌(esophageal carcinoma)是消化道常见肿瘤, 好发于中老年男性。手术治疗是治疗食管癌的首选方法, 其临床疗效明确^[1]。但由于手术创伤大, 术后恢复慢, 常给患者带来巨大的疼痛和精神心理创伤; 有研究表明, 手术疼痛可增加患者术后肺炎、肺不张等并发症的发生率, 更严重者可造成神经精神创伤, 降低患者的生活质量及预后恢复情况^[2]。因此, 良好的手术过程及术中术后镇痛能有效提高患者耐受程度, 并利于患者术后恢复, 提高临床治疗效果。有很多学者采用不同的术后镇痛方式来改善这一问题, 但效果一般^[3]。舟山医院为明确胸前肋间神经阻滞接静脉泵这种镇痛方法对改善老年食管癌患者术后疼痛及认知功能的恢复的临床疗效, 进行了分组实验。现将结果总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将舟山医院从2015-01/2017-01收治的58例老年食管癌手术患者按照随机数表法均分为实验组和对照组, 分组情况与患者一般情况具体如表1。术前两组患者在病例数、性别、年龄、ASA分级、麻醉时间上的差异无统计学意义($P>0.05$), 组间患者具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 所有患者均符合食管癌手术治疗诊断标准^[4]。(1)消化内镜活体取样病理诊断明确;(2)CT、EST等评估明确无转移灶;(3)一般入院检查结果尚

表 1 患者一般情况及麻醉时间比较

分组	病例数 (n)	性别		年龄 (岁)	ASA分级		麻醉时间 (min)
		男	女		I 级	II 级	
实验组	29	20	9	63.3 ± 9.6	10	19	215.5 ± 15.2
对照组	29	19	10	62.8 ± 10.1	9	20	208.9 ± 14.8
t/χ^2	$t < 0.001$	$\chi^2 = 0.0783$		$t = 0.1932$	$\chi^2 < 0.001$		$t = 1.6753$
P值	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05		>0.05

可, 能耐受麻醉开胸手术治疗, 符合美国麻醉医师协会 (American Society Anesthesiology, ASA) 分级 I、II 级; (4) 排除严重恶病质、肝肾功能严重不全等患者; (5) 无长期慢性疼痛病史, 无精神药物成瘾史, 精神智力等情况均正常。

1.2.2 手术治疗: 根据患者肿瘤生长情况、危险程度及自身条件评估选择合适手术治疗方案, 均为开胸食管局部切除术^[5]。本次食管癌均为中下段, 采用左后侧肋间入路, 依次切开皮肤、筋膜、肌肉, 保护好肋下神经、血管, 进入纵隔后隙; 如有下段食管癌, 可同时采取剑突下切口。所有患者均采用全身麻醉气管插管, 首先经面罩吸氧 5 min, 而后经静脉缓慢推入 1-2 mg/kg 依托咪脂、顺式阿曲库铵 0.5 mg/kg、芬太尼 0.4 mg/kg, 成功诱导后维持血药浓度, 泵注依托咪脂 4-8 mg/(kg·h), 顺式阿曲库铵 0.2 mg/(kg·h), 监测生命体征。手术结束关胸前, 实验组进行切口下肋间神经阻滞麻醉, 使用 0.375% 罗哌卡因 4-6 mL, 并静脉滴注 0.1 mg 舒芬太尼、50 mg 氟比洛芬酯, 负荷量后连接微量静脉镇痛泵, 以 2 mL/h 的速度泵注 (背景剂量 2 mL/h, 配方为 0.3 mg/kg、100 mg 氟比洛芬酯、100 mL 生理盐水, 锁定时间为 20 min); 对照组在关胸前静脉滴注 0.1 mg 舒芬太尼和 50 mg 氟比洛芬酯, 负荷量后连接微量静脉镇痛泵, 配方及参数设定相同。

1.2.3 检测指标: 对患者手术前 1 d、术后 1、3、5、10 d 进以下数据测量统计^[6-8]。使用简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 对患者行测量评分, 评判标准为: <24 分或术后评分低于术前 2 分定义为认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD); 使用视觉模拟评分法 (visual analogue scale/score, VAS) 进行痛觉测量; 使用舒适评分 (bruggmann comfort scale, BCS) 进行镇痛效果评分, 0 分为持续疼痛, 1 分为安静时无痛, 深呼吸或咳嗽时疼痛严重, 2 分为平卧安静时无痛, 深呼吸或咳嗽时轻微疼痛, 3 分为深呼吸时亦无痛, 4 分为咳嗽时亦无痛; 并统计镇痛泵主动按压次数。并统计记录患者术前、术后 3、12、48 h 的血压、心率、血氧饱和度, 计算术后并发症发生率。并通过对患者资料统计进行术后认知功能障碍影响因

素单因素 Logistic 分析。

统计学处理 使用 SPSS16.0 软件进行数据统计分析, 计量数据以 mean ± SD 表示, 并进行方差分析, 计数数据以 χ^2 检验, 单因素分析采用 logistic 分析, 检验标准为 $P < 0.05$ 时, 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前、术后生命体征数据及镇痛泵按压次数比较 结果显示, 术前组间差异无统计学意义 ($P_0 > 0.05$), 术后实验组血压 (3 h: 132.3 mmHg ± 6.5 mmHg/94.3 mmHg ± 5.2 mmHg; 12 h: 129.3 mmHg ± 5.4 mmHg/87.9 mmHg ± 5.1 mmHg; 48 h: 113.5 mmHg ± 5.9 mmHg/85.8 mmHg ± 5.5 mmHg)、心率 (3 h: 92.5 次/min ± 10.9 次/min; 12 h: 88.3 次/min ± 8.6 次/min; 48 h: 80.2 次/min ± 6.8 次/min)、镇痛泵按压次数 (3 h: 1.5 次 ± 0.5 次; 12 h: 3.2 次 ± 1.1 次; 48 h: 4.3 次 ± 1.2 次) 均低于对照组, 血氧饱和度 (3 h: 96.7% ± 1.8%; 12 h: 97.6% ± 1.1%; 48 h: 98.3% ± 1.2%) 高于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

2.2 治疗前后两组患者 MMSE、VAS、BCS 评分及 POCD 发生率 结果显示术前数据组间差异无统计学意义 ($P_0 > 0.05$), 术后实验组 POCD 发生率 (1 d: 14.3%; 3 d: 10.7%; 5 d: 3.6%; 10 d: 0%)、VAS 评分 (1 d: 3.4 分 ± 0.7 分; 3 d: 4.1 分 ± 1.2 分; 5 d: 4.9 分 ± 1.2 分; 10 d: 5.0 分 ± 0.7 分) 均低于对照组, MMSE 评分 (1 d: 23.7 分 ± 2.1 分; 3 d: 25.1 分 ± 3.1 分; 5 d: 27.3 分 ± 3.8 分; 10 d: 28.1 分 ± 4.1 分)、BCS 评分 (1 d: 3.6 分 ± 0.7 分; 3 d: 2.9 分 ± 0.7 分; 5 d: 2.1 分 ± 0.9 分; 10 d: 1.8 分 ± 0.5 分) 高于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

2.3 术后并发症的发生率 并发症发生包括伤口感染、肺炎、血栓栓塞、认知障碍、褥疮、肺不张等, 实验组为 7 例低于对照组 12 例 (25.0% vs 42.9%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 2.1021$, $P < 0.05$)。

2.4 对患者进行认知功能影响的单因素分析 年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素, 年龄越高、患有糖尿病、术中氧饱和度越低、术后镇痛无效, 越容易诱发术后认知功能障碍 ($P < 0.05$, 表 4)。

表 2 两组患者术前、术后生命体征及镇痛泵按压次数比较

分组	病例(n)	死亡病例(n)	血压(mmHg)	心率(次/min)	血氧饱和度(%)	镇痛泵按压(次数/次)
实验组	29	1				
术前3 h			117.2 ± 3.5/84.5 ± 4.7	76.4 ± 7.2	99.3 ± 0.6	0
术后3 h			132.3 ± 6.5/94.3 ± 5.2	92.5 ± 10.9	96.7 ± 1.8	1.5 ± 0.5
术后12 h			129.3 ± 5.4/87.9 ± 5.1	88.3 ± 8.6	97.6 ± 1.1	3.2 ± 1.1
术后48 h			113.5 ± 5.9/85.8 ± 5.5	80.2 ± 6.8	98.3 ± 1.2	4.3 ± 1.2
对照组	29	1				
术前3 h			115.2 ± 4.5/86.5 ± 3.7	75.1 ± 8.2	99.5 ± 0.7	0
术后3 h			136.5 ± 7.5/97.8 ± 5.9	98.1 ± 9.5	95.7 ± 1.6	2.5 ± 0.7
术后12 h			132.5 ± 6.4/92.9 ± 6.1	94.9 ± 9.8	96.6 ± 2.1	4.2 ± 1.3
术后48 h			119.5 ± 6.9/89.5 ± 6.2	87.4 ± 7.8	97.4 ± 1.7	5.3 ± 1.9
t值						
t0	<0.001	<0.001	1.8564/1.4628	0.6304	1.1479	0
t3			2.2393/2.2876	2.0494	2.6366	6.1512
t12			2.0221/3.3275	2.6785	2.2321	3.1073
t48			3.4971/2.3623	3.6818	2.2886	2.3547
P3、12、48	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 手术前后MMSE、VAS、BCS评分及POCD发生率比较

分组	病例数(n)	死亡病例(n)	MMSE	POCD n (%)	VAS	BCS
实验组	29	1				
术前1 d			29.8 ± 2.5	0	1.2 ± 0.2	3.7 ± 0.9
术后1 d			23.7 ± 2.1	4 (14.3)	3.4 ± 0.7	3.6 ± 0.7
术后3 d			25.1 ± 3.1	3 (10.7)	4.1 ± 1.2	2.9 ± 0.7
术后5 d			27.3 ± 3.8	1 (3.6)	4.9 ± 1.2	2.1 ± 0.9
术后10 d			28.1 ± 4.1	0	5.0 ± 0.7	1.8 ± 0.5
对照组	29	1				
术前1 d			30.0 ± 1.9	0	1.1 ± 0.2	3.8 ± 0.8
术后1 d			22.1 ± 2.2	7 (25.0)	3.9 ± 0.8	3.1 ± 0.8
术后3 d			23.3 ± 3.2	5 (17.9)	4.9 ± 1.3	2.1 ± 0.8
术后5 d			24.0 ± 5.1	4 (14.3)	5.6 ± 1.4	1.1 ± 0.5
术后10 d			24.7 ± 5.2	2 (7.1)	5.5 ± 0.8	0.8 ± 0.6
t/χ ²	<0.001	<0.001				
t0			0.3370	<0.001	1.8708	0.4394
t1			2.7837	7.1795	2.4889	2.4889
t3			4.2606		2.3927	3.9823
t5			2.7452		2.0937	5.1396
t10			2.7169		2.4889	6.7751
P1、3、5、10	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

MMSE: 简易精神状态评分; VAS: 视觉模拟评分; BCS: 舒适评分; POCD: 计算认知功能障碍.

3 讨论

食管癌是老年人常见的消化系恶性肿瘤, 病死率高, 手术治疗是唯一有效治愈手段^[9]. 手术治疗分胃镜下和开胸手术, 胃镜下切除肿瘤适应证较为狭窄, 故临床仍采用手术切除食管癌. 但开胸手术是术后疼痛最为严

重的, 是影响患者预后的重要因素, 常常阻碍患者早期下床活动、用力呼吸咳嗽、术后自理生活等, 因此引发大量术后并发症, 包括肺炎、肺不张、血栓、褥疮等, 多是由于剧烈疼痛限制患者自主活动, 进而降低呼吸道的活动, 从而产生粘液的滞留; 另外, 剧烈的疼痛

表 4 影响术后患者认知功能的单因素分析

因素	例数 (n)	认知功能障碍发生率 (%)	OR (95%CI)	P值
性别			0.894 (0.432–1.714)	>0.05
男	39	18.0		
女	19	21.1		
年龄 (岁)			2.134 (1.0129–3.958)	<0.05
<60	33	12.1		
≥60	25	28.0		
ASA分级			1.308 (0.927–1.949)	>0.05
I 级	19	21.1		
II 级	39	18.0		
慢性疾病				
糖尿病	11	63.6	2.327 (1.053–3.439)	<0.05
高血压	15	13.3	1.351 (1.012–1.572)	>0.05
冠心病	19	10.5	1.042 (0.984–1.154)	>0.05
术中氧饱和度 (g/L)			0.262 (0.105–2.682)	<0.05
≥95	50	10.0		
<95	8	75.0		
麻醉时间 (min)			0.778 (0.553–1.193)	>0.05
<200	30	20.0		
≥200	28	17.9		
术后镇痛作用			3.627 (1.153–6.439)	<0.05
有效	40	7.5		
无效	18	44.4		

常诱发脑电紊乱,造成中枢微环境的改变,诸如5-羟色胺、乙酰胆碱、多巴胺、谷氨酸、去甲肾上腺素等神经递质紊乱,引发意识混乱,造成认知功能障碍。因此,有效的术后镇痛能提高食管癌患者术后的恢复情况,降低术后并发症的发生率。已有研究^[10]证明,阿片类药物可引起下丘脑等调节生物节律功能和上传通路中继站的功能紊乱,因此,不推荐使用强效阿片类药物进行镇痛治疗。

在传统术后镇痛泵的基础上,采用肋间神经阻滞麻醉能有效降低患者术后的疼痛感,并有效改善患者术后的认知障碍,为明确其临床疗效,舟山医院对2015-01/2017-01收治的58例老年食管癌手术患者进行随机分组实验,并记录统计了相关数据。首先,患者术后生命体征数据显示,实验组患者血压、心率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明实验组患者术后生命体征波动低于对照组,生命体征是对于手术创伤和疼痛的直观表现,而实验组手术创伤疼痛引起的生命体征反应较为低;镇痛泵按压次数实验组也少于对照组,可以直观的理解为对照组患止痛需求更大,侧面反应实验组肋间神经阻滞效果明显。其次,手术后实验组POCD发生率、VAS评分均低于对照组,MMSE评分、BCS评分高于对照组,组间差异有统计学意义($P<0.05$),充分说明实验组患者采用肋间神经阻

滞后能有效改善疼痛,降低VAS评分,从而提高MMSE和BCS得分,提高改善患者认知功能,降低POCD发生率。MMSE作为一种简易的直立状态检查量表,能较为全面、准确、迅速地反映智力状态及认知功能缺损程度;而VAS可以检测患者的即时疼痛感,快速、简便,但存在片面的主观性,有研究认为,VAS能反应认知功能的一部分,是影响认知的独立因素^[11]。本次实验均得到了较好的印证,因此,肋间神经阻滞接静脉镇痛泵能有效改善老年食管癌术后患者的疼痛和认知功能。另外,对认知功能影响的单因素分析结果显示,年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素,年龄越高、患有糖尿病、术中氧饱和度越低、术后镇痛无效,越容易诱发术后认知功能障碍($P<0.05$)。丁超等^[12]研究发现术中脑氧饱和度变化显著影响术后认知功能,脑氧饱和度越低,术后认知障碍发生率越高,和本文数据相符。而研究发现,术后镇痛效果也是影响患者认知障碍发生的独立因素,充分说明,有效的镇痛方法可以改善患者术后认知功能,与许宏亮等^[13]、王珣等^[14]的研究结果相符。

此前,已有学者^[12]提出,开胸术后的疼痛多由刺激了肋间神经或造成肋间神经损伤所致,故肋间神经阻滞已成为开胸术后镇痛的主要靶点。但由于单纯的神

经阻滞存在时间短、部位局限、缺乏选择性,故本次实验采用罗哌卡因进行肋间神经阻滞。罗哌卡因是一种长效酰胺类局麻药,为纯左旋体,通过暂时性的阻断神经细胞纤维上的钠离子通道而可逆性地阻滞神经冲动的传导,小剂量使用可仅产生感觉神经阻滞,并不影响运动功能,具有安全可靠、有选择性、剂量-效应比低、效果持久等优势,且过敏反应发生率极低,对人体心脏、呼吸等重要系统无毒性。联合术后静脉镇痛泵,能起到有效的镇痛作用。动物实验已充分证明良好的术后镇痛能有效预防认知障碍的发生,因此,疼痛是影响术后认知功能的独立危险因素是无争议的。陈鹏等^[13]的椎旁神经阻滞麻醉能有效降低开胸术后患者静息、运动时5个时间点的VAS评分,并提高患者的MMSE评分,降低POCD发生率及术后并发症,与我院实验数据相符。

另外,疼痛是阻碍患者术后康复治疗的重要因素,尤其开胸术后的疼痛常结合内脏疼痛、皮肤切口疼痛及多种肌皮神经损伤痛,多项研究表明,单一的镇痛方式并不能取得良好的临床效果,因此,采用多种模式镇痛方式才能有效通过不同的作用机制起到术后镇痛作用,大量胸科术后麻醉研究表明,多模式镇痛作用临床效果显著^[14]。本次实验采用神经阻滞联合静脉镇痛泵,取得了良好的效果。开胸术后老年患者交感神经-肾上腺髓质和垂体-肾上腺皮质功能增强,使得内分泌失调、血液粘滞度提高、多个系统处于应激状态,引发一系列术后并发症。而有效的镇痛可以缓解应激反应,降低术后并发症的发生,本次实验实验组总体术后并发症发生率仅为25.0%,低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

但是,肋间神经阻滞的效果还有待临床大样本的统计分析,本次实验纳入患者数量较少,缺乏广谱性;疼痛的测量仍具有主观影响。因此,仍需要广大临床工作者进行探讨和深入研究。

总之,关胸前肋间神经阻滞后接静脉镇痛泵能有效降低老年食管癌患者术后疼痛,并改善认知功能,安全有效,值得推广应用。

文章亮点

实验背景

食管癌是老年人常见的消化系恶性肿瘤,病死率高,手术治疗是唯一有效治愈手段。手术治疗分内镜下和开胸手术,内镜下切除肿瘤适应症较为狭窄,故临床仍采用手术切除食管癌。但开胸手术是术后疼痛最为严重的,是影响患者预后的重要因素,常常阻碍患者早期下床活

动、用力呼吸咳嗽、术后自理生活等,因此引发大量术后并发症,包括肺炎、肺不张、血栓、褥疮等,多是由于剧烈疼痛限制患者自主活动,进而降低呼吸道的活动,从而产生粘液的滞留;另外,剧烈的疼痛常诱发脑电紊乱,造成中枢微环境的改变,诸如5-羟色胺、乙酰胆碱、多巴胺、谷氨酸、去甲肾上腺素等神经递质紊乱,引发意识混乱,造成认知功能障碍。因此,有效的术后镇痛能提高食管癌患者术后的恢复情况,降低术后并发症的发生率,并降低认知功能障碍的发生。

实验动机

在传统术后镇痛泵的基础上,采用肋间神经阻滞麻醉能有效降低患者术后的疼痛感,并有效改善患者术后的认知障碍。

实验目标

明确肋间神经阻滞麻醉能有效降低患者术后的疼痛感,并有效改善患者术后的认知障碍,降低术后并发症的发生率。

实验方法

采用实验对照的方法,将舟山医院从2015-01/2017-01收治的58例老年食管癌手术患者按照随机数表法均分为实验组和对照组,分组治疗,分别统计术前、术后的相关数据,以此量化临床效果,并统计得出结论,并加以分析。

实验结果

术前各数据组间差异无统计学意义;术后实验组血压、心率、镇痛泵按压次数均低于对照组,血氧饱和度高于对照组,组间差异有统计学意义;术后实验组POCD发生率、VAS评分均低于对照组,MMSE评分、BCS评分高于对照组,组间差异有统计学意义;实验组并发症低于对照组,组间差异有统计学意义;年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素。肋间神经阻滞后接静脉镇痛泵能有效改善老年食管癌术后患者的疼痛和认知功能。另外,对认知功能影响的单因素分析结果显示,年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素,年龄越高、患有糖尿病、术中氧饱和度越低、术后镇痛无效,越容易诱发术后认知功能障碍。

实验结论

肋间神经阻滞后接静脉镇痛泵能有效改善老年食管癌术后患者的疼痛和认知功能。另外,对认知功能影响的

单因素分析结果显示, 年龄、糖尿病、术中氧饱和度、术后镇痛效果是影响术后患者发生认知功能障碍的独立危险因素, 年龄越高、患有糖尿病、术中氧饱和度越低、术后镇痛无效, 越容易诱发术后认知功能障碍。

展望前景

肋间神经阻滞的效果还有待临床大样本的统计分析, 本次实验纳入患者数量较少, 缺乏广谱性; 疼痛的测量仍具有主观影响。因此, 仍需要光临床工作者进行探讨和深入研究。

4 参考文献

- 刘媛媛, 王萍. 不同镇痛方式对食管癌根治术后患者凝血功能的影响. 中国肿瘤临床 2015; 32: 378-381
- Lee KH, Kim JY, Kim JW, Park JS, Lee KW, Jeon SY. Influence of Ketamine on Early Postoperative Cognitive Function After Orthopedic Surgery in Elderly Patients. *Anesth Pain Med* 2015; 5: e28844 [PMID: 26587403 DOI: 10.5812/aapm.28844]
- 王钰, 牟婉兰, 叶永青. 不同麻醉方法对老年食管癌患者术后肺部感染的影响分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 838-840
- 刘萍, 刘庆, 刘畅. 不同麻醉和镇痛方法对食管癌手术患者生活质量的影响. 医学信息 2014; 28: 94-95
- Zhu YZ, Yao R, Zhang Z, Xu H, Wang LW. Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blind, randomized clinical consort study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4082 [PMID: 27428192 DOI: 10.1097/MD.0000000000004082]
- 冯慧, 李清, 罗向红. 食管癌根治手术围术期多模式镇痛的临床研究. 重庆医学 2014; 43: 3940-3906
- 彭志友, 封小美, 薛庆生. 胸科手术术后认知功能障碍的危险因素分析. 临床麻醉学杂志 2011; 27: 433-435
- 姜徽, 李元海, 周磊. 不同镇痛方法对老年食管癌患者术后疼痛及早期认知功能的影响. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 472-475
- Todd E, Vasdev N, Soomro NA. Physiologic and anesthetic considerations in octogenarians undergoing laparoscopic partial nephrectomy. *Rev Urol* 2013; 15: 23-31 [PMID: 23671402]
- 董卿. 不同镇痛方法对老年食管癌患者术后疼痛及早期认知功能的影响. 国际医药卫生导报 2017; 23: 234-236
- 李印玉, 卢传辉, 刘伟. 肋间神经阻滞联合静脉自控镇痛对老年食管癌患者术后疼痛及早期认知功能的影响. 中国使用医刊 2017; 44: 61-65
- 丁超, 孙莉, 张燕. 老年食管癌患者全身麻醉术后认知功能障碍与术中脑氧饱和度变化的关系. 中国医刊 2012; 47: 42-43
- 许宏亮, 朱烨静. 静脉镇痛联合肋间神经阻滞对老年食管癌患者术后疼痛及认知功能的影响. 中华全科医学 2017; 15: 1975-1978
- 王珣, 张稳稳. 不同麻醉方法对食管癌手术患者免疫及认知功能的影响. 现代生物医学进展 2017; 17: 3363-3365
- Zywił MG, Prabhu A, Perruccio AV, Gandhi R. The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472: 1453-1466 [PMID: 24186470 DOI: 10.1007/s11999-013-3363-2]
- 陈鹏, 王鹏. 超声引导下连续胸椎旁阻滞对老年食管癌患者术后早期认知功能的影响. 齐齐哈尔医学院学报 2017; 38: 766-768
- Li YW, Li HJ, Li HJ, Feng Y, Yu Y, Guo XY, Li Y, Zhao BJ, Hu XY, Zuo MZ, Zhang HY, Wang MR, Ji P, Yan XY, Wu YF, Wang DX. Effects of two different anesthesia-analgesia methods on incidence of postoperative delirium in elderly patients undergoing major thoracic and abdominal surgery: study rationale and protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 144 [PMID: 26459347 DOI: 10.1186/s12871-015-0118-5]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)

地佐辛和芬太尼分别复合罗哌卡因在胃癌患者中的应用效果对比观察

邵雅洁, 廖志品, 吴延海

邵雅洁, 廖志品, 华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科 湖北省武汉市 430030

吴延海, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肝外科 湖北省武汉市 430030

邵雅洁, 住院医师, 主要从事麻醉疼痛与传导方面的研究.

作者贡献分布: 本课题由邵雅洁独立设计; 临床病例的管理及数据收集由邵雅洁、廖志品及吴延海共同完成; 数据分析与论文撰写由邵雅洁完成.

通讯作者: 吴延海, 主治医师, 博士研究生, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肝外科. wuyanhu84@126.com

收稿日期: 2018-02-01

修回日期: 2018-03-05

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-08

Impact of postoperative analgesia with dezocine plus ropivacaine versus fentanyl plus ropivacaine on stress response and immune function in patients with gastric cancer

Ya-Jie Shao, Zhi-Pin Liao, Yan-Hui Wu

Ya-Jie Shao, Zhi-Pin Liao, Department of Anesthesiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Yan-Hui Wu, Department of Liver Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Hui Wu, Attending Physician, Department of Liver Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. wuyanhu84@126.com

Received: 2018-02-01

Revised: 2018-03-05

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of postoperative analgesia with dezocine combined with ropivacaine and fentanyl combined with ropivacaine on stress response and immune function in patients with gastric cancer.

METHODS

Eighty-eight patients with gastric cancer who underwent surgery from November 2016 to October 2017 at Tongji Hospital were randomly divided into an observation group and a control group, with 44 cases in each group. The patients in the observation group were given dexrazoxane 30 mg + 0.75% ropivacaine 20 mL + 100 mL 0.9% sodium chloride injection for analgesia; the control group was given fentanyl 8 µg + 0.75% ropivacaine 20 mL + 100 mL 0.9% sodium chloride injection. The analgesic effects at 4, 12, 24, and 48 h after operation were compared between the two groups. Serum levels of interleukin (IL)-6, IL-2, tumor necrosis factor α (TNF- α), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), and high mobility group box-1 (HMGB-1), plasma levels of endothelin (ET) and Ang II, and the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T cells, and natural killer cells (NK) in immune cells were compared in the two groups before and after surgery. Adverse reactions within 48 h after surgery such as dizziness, nausea, and respiratory depression were recorded.

RESULTS

Visual acuity scores in the observation group at 4, 12, 24, and 48 h after operation were significantly lower

than those in the control group ($t = 4.636, 4.399, 7.084, 11.022, P < 0.05$). Serum levels of IL-6, TNF- α , MCP-1, and HMGB-1 in the observation group at 24 and 48 h after operation were significantly lower than those in the control group, and the levels of IL-2 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t_{24\text{h}} = 14.544, 18.041, 17.154, 14.143, 15.797, t_{48\text{h}} = 17.016, 18.838, 9.389, 17.821, 19.497, P < 0.05$). Plasma levels of ET and Ang II in the observation group at 24 and 48 h after operation were significantly lower than those in the control group ($t_{24\text{h}} = 3.900, 2.784, t_{48\text{h}} = 2.816, 2.122, P < 0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺ T cells, and NK cells in immune cells in the observation group at 24 h after operation were significantly higher than those in the control group ($t = 5.767, 2.716, 2.978, P < 0.05$). There was no significant difference in CD8⁺ T cells between the two groups before and after operation ($t = 0.316, P > 0.05$). Within 48 h after operation, the incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group (11.36% vs 29.55%, $\chi^2 = 4.469, P < 0.05$).

CONCLUSION

Postoperative analgesia with dezocine plus ropivacaine is effective in patients with gastric cancer, which can reduce stress response and inflammatory cytokines and improve immune function.

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

Key Words: Dezocine; Ropivacaine; Gastric cancer; Postoperative analgesia; Stress response

Shao YJ, Liao ZP, Wu YH. Impact of postoperative analgesia with dezocine plus ropivacaine versus fentanyl plus ropivacaine on stress response and immune function in patients with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(10): 616-622 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/616.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.616>

摘要

目的

探讨地佐辛复合罗哌卡因与芬太尼复合罗哌卡因两种术后镇痛方式对胃癌患者的应激反应、免疫功能的影响。

方法

选取同济医院在2016-11/2017-10收治的行胃癌手术的患者88例,按照随机数字表法平均分为观察组和对照组,每组44例,观察组术后给予地佐辛30 mg+0.75%罗哌卡因20 mL+100 mL 0.9%氯化钠注射液镇痛;对照组术后给予芬太尼8 μ g+0.75%罗哌卡因20 mL+100 mL 0.9%氯化钠注射液镇痛;比较两组患者术后4、12、24、48 h镇痛效果,术前、术后24、48 h血清IL-6、IL-2、TNF- α 、

单核细胞趋化因子蛋白-1(monocyte chemokine protein-1, MCP-1)、高迁移率族蛋白-1(high mobility group protein-1, HMGB-1)、血浆内皮素(plasma endothelin, ET)、血管紧张素II(vascular tone II, Ang II)水平,及手术前、后免疫细胞CD3、CD4、CD8、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)水平;记录两组患者术后48 h内出现头晕、恶心、呼吸抑制等不良反应情况。

结果

(1)术后4、12、24、48 h观察组视觉模糊评分(visual acuity score, VAS)明显低于对照组,差异具有统计学意义($t = 4.636, 4.399, 7.084, 11.022, P < 0.05$); (2)观察组术后24、48 h IL-6、TNF- α 、MCP-1、HMGB-1水平明显低于对照组,IL-2水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($t_{24\text{h}} = 14.544, 18.041, 17.154, 14.143, 15.797, t_{48\text{h}} = 17.016, 18.838, 9.389, 17.821, 19.497, P < 0.05$);观察组术后24、48h ET、Ang II水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($t_{24\text{h}} = 3.900, 2.784, t_{48\text{h}} = 2.816, 2.122, P < 0.05$); (3)术后24 h观察组患者免疫细胞CD3、CD4、NK细胞水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($t = 5.767, 2.716, 2.978, P < 0.05$);两组患者手术前后CD8水平比较差异无统计学意义($t = 0.316, P > 0.05$); (4)术后48 h内,观察组总不良反应发生率低于对照组(11.36% vs 29.55%),比较具有统计学差异($\chi^2 = 4.469, P < 0.05$)。

结论

在胃癌患者术后镇痛中采用地佐辛+罗哌卡因方式疗效显著,能够降低患者应激反应及炎症因子水平,提高免疫功能,值得临床推广。

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

关键词: 地佐辛; 罗哌卡因; 胃癌; 术后镇痛; 应激反应

核心提要: 胃癌手术术后疼痛可增加机体的手术应激反应,引起组织水肿和炎症反应,良好的镇痛可促进患者早期活动,促进机体各项功能恢复。本研究旨在观察地佐辛+罗哌卡因与芬太尼+罗哌卡因两种术后镇痛方式的镇痛效果,为临床选取合适的镇痛方式提供参考。

邵雅洁, 廖志品, 吴延海. 地佐辛和芬太尼分别复合罗哌卡因在胃癌患者中的应用效果对比观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(10): 616-622 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/616.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.616>

0 引言

疼痛在生理学上被定义为机体一种不快的感觉, 伴或

表 1 两组患者基线资料对比 (n = 44, mean ± SD)

分组	性别 (男/女)	平均年龄 (岁)	手术时间 (h)	ASA 分级 (I / II)
观察组	31/13	53.4 ± 4.2	3.6 ± 1.2	33/11
对照组	30/14	53.2 ± 5.1	3.6 ± 1.1	32/12
t/χ ² 值	0.053	0.692	0.885	0.059
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组患者术后VAS评分比较 (n = 44, mean ± SD)

分组	术后4 h	12 h	24 h	48 h
观察组	3.13 ± 0.69	2.59 ± 0.48	1.74 ± 0.36	1.18 ± 0.29
对照组	3.76 ± 0.58	3.11 ± 0.62	2.46 ± 0.57	1.91 ± 0.33
t值	4.636	4.399	7.084	11.022
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

VAS: 视觉模糊评分.

不伴组织损伤. 胃癌手术术后疼痛是机体对疾病本身和手术造成的组织损伤的一种复杂生理反应, 一般认为疼痛主要来源于腹壁切口和胃体手术创面. 术后疼痛可增加机体的手术应激反应, 引起组织水肿和炎症反应, 加重肠麻痹、恶心等, 增加内环境紊乱和术后创面出血的风险, 影响患者早期康复^[1]. 同时疼痛引起的炎症因子大量分泌可直接刺激伤害和痛觉感受器, 活化周围神经元和增加中枢神经对疼痛的敏感性, 形成恶性循环^[2]. 研究^[3]表明, 胃癌手术患者术后48 h内疼痛感表现最明显, 此期间的镇痛效果对术后恢复具有重要干预作用. 良好的镇痛可促进患者早期活动, 促进机体各项功能恢复. 术后应用镇痛泵镇痛是对于癌症手术患者一种良好的镇痛方式, 但临床上应用于术后镇痛的药物较多, 其中以地佐辛+罗哌卡因与芬太尼+罗哌卡因应用较为广泛^[4]. 本研究旨在观察两种术后镇痛方式的镇痛效果, 对患者应激反应、炎症因子及免疫功能的影响, 为临床选取合适的镇痛方式提供参考, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取同济医院在2016-11/2017-10收治的行胃癌手术的患者88例, 其中男61例, 女27例, 年龄41-62岁, 平均年龄53.3岁±4.9岁. 本研究上报医院伦理委员会并获得批准. 按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 各44例, 两组患者在性别、年龄、手术时间等基线资料方面比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1). 药物: 地佐辛(扬子江药业集团有限公司, 国药准字: H20080329); 罗哌卡因(广东华润顺峰药业有

限公司, 国药准字: H20050325); 芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司, 国药准字: 42022076). ELISA试剂盒全部购自上海哈灵生物科技有限公司; 流式细胞仪(美国BD公司FACS).

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 所有患者均行腹腔镜下胃癌根治术; ASA分级 I - II 级; 患者及家属知情同意并签署同意书; 排除标准: 存在阿片类药物过敏史或者滥用史者; 严重的心肝肺肾功能障碍, ASA分级 III-IV 级者; 存在明显的出血倾向或者近期存在手术史者; 其他不适合纳入本研究的情况.

1.2.2 治疗: 两组患者均严格按照腹腔镜胃癌根治术操作规范完成手术; 术后连接硬膜外镇痛泵进行硬膜外镇痛, 镇痛泵中药液比为: 观察组地佐辛30 mg+0.75%罗哌卡因20 mL+100 mL 0.9%氯化钠注射液; 对照组芬太尼8 μg+0.75%罗哌卡因20 mL+100 mL 0.9%氯化钠注射液; 无背景计量, 单次按压计量为4 mL, 锁定时间为6 min.

1.2.3 观察指标: (1)记录患者术后4、12、24、48 h的VAS评分(0分, 无痛; 1-2分, 轻度疼痛, 3-4分, 常感疼痛; 5-9分, 明显疼痛, 可忍受; 10分, 无法忍受的剧烈疼痛); (2)分别于入院第2天、术后24、48 h 3个时间段空腹抽取患者静脉血5 mL, 置入EDTA抗凝管中, 3000 r/min 离心, 取上层血清, 放入-20℃冰箱中保存备用; 采用ELISA法测定患者血清IL-2、IL-6、TNF-α、单核细胞趋化因子蛋白-1(monocyte chemokine protein-1, MCP-1)、高迁移率族蛋白-1(high mobility group protein-1, HMGB-1)水平; 采用放射免疫法测定血清

表 3 两组患者血清炎症因子水平比较 ($n = 44$, mean \pm SD)

炎症因子	术前	术后24 h	术后48 h
IL-2 (pg/mL)			
观察组	188.9 \pm 14.7	81.7 \pm 9.9	126.8 \pm 14.2
对照组	187.8 \pm 13.9	54.6 \pm 7.4	81.8 \pm 10.3
<i>t</i> 值	0.361	14.544	17.016
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05
IL-6 (pg/mL)			
观察组	46.6 \pm 7.4	89.9 \pm 11.5	73.6 \pm 10.8
对照组	46.4 \pm 8.3	136.7 \pm 12.8	120.3 \pm 12.4
<i>t</i> 值	0.119	18.041	18.838
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05
TNF- α (pg/mL)			
观察组	9.6 \pm 1.4	33.7 \pm 8.8	27.3 \pm 8.1
对照组	9.7 \pm 1.3	59.5 \pm 4.7	40.7 \pm 4.9
<i>t</i> 值	0.347	17.154	9.389
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05
MCP-1 (ng/mL)			
观察组	25.3 \pm 4.4	38.8 \pm 4.7	31.7 \pm 3.5
对照组	25.8 \pm 4.2	58.4 \pm 7.9	49.9 \pm 5.8
<i>t</i> 值	0.545	14.143	17.821
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05
HMGB-1 (ng/mL)			
观察组	6.7 \pm 0.9	10.6 \pm 1.7	8.4 \pm 1.2
对照组	6.8 \pm 0.7	17.8 \pm 2.5	13.6 \pm 1.3
<i>t</i> 值	0.582	15.797	19.497
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05

IL: 白介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; MCP-1: 单核细胞趋化因子蛋白-1; HMGB-1: 高迁移率族蛋白-1.

中血浆内皮素(plasma endothelin, ET)、血管紧张度 II (vascular tone II, Ang II)水平; (3)另于术前与术后24 h取患者外周静脉血2 mL, 采用流式细胞仪检测T细胞亚群(CD3、CD4、CD8)以及NK细胞水平; (4)记录患者术后出现恶心呕吐、头晕头痛、皮肤瘙痒、低血压、呼吸抑制等不良反应情况.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 采用*t*检验; 不同时间段测量采用方差分析; 计数资料以 n (%)表示, 采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者术后VAS评分比较 观察组术后4、12、24、48 h VAS评分明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表2).

2.2 两组患者术后炎症因子水平比较 两组患者血清IL-6、TNF- α 、MCP-1、HMGB-1水平明显高于术前,

表 4 两组患者术前、术后应激反应比较 ($n = 44$, mean \pm SD)

相关因子	术前	术后24 h	术后48 h
ET (ng/L)			
观察组	50.83 \pm 9.55	43.64 \pm 10.47	41.72 \pm 8.77
对照组	49.91 \pm 9.37	52.48 \pm 10.79	47.36 \pm 9.98
<i>t</i> 值	0.456	3.900	2.816
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05
Ang II (ng/L)			
观察组	40.85 \pm 11.63	43.29 \pm 10.94	41.46 \pm 11.64
对照组	40.47 \pm 12.71	49.76 \pm 11.86	46.93 \pm 12.52
<i>t</i> 值	0.146	2.784	2.122
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05

ET: 血浆内皮素; Ang II: 血管紧张度 II.

IL-2明显低于术前水平, 观察组术后24、48 h IL-6、TNF- α 、MCP-1、HMGB-1水平明显低于对照组, IL-2水平明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表3).

2.3 两组患者术前、术后应激反应比较 观察组术后24、48 h血浆ET、Ang II水平明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表4).

2.4 两组患者手术前后免疫功能对比 术后24 h观察组患者免疫细胞CD3、CD4、NK细胞水平明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表5).

2.5 两组患者术后不良反应比较 术后48 h内, 观察组总不良反应发生率为11.36%(5/44), 对照组总不良反应发生率为29.55%(13/44), 比较具有统计学差异($P < 0.05$, 表6).

3 讨论

胃癌手术术后疼痛会引起机体一系列反应, 包括应激反应、免疫功能的变化及炎症因子水平变化, 而且会影响机体各项机能的恢复. 胃癌术后的疼痛既有腹腔手术创面引起的疼痛, 也有皮肤切口造成的疼痛, 单一镇痛药物效果较差, 临床上多采用皮肤浸润阻滞镇痛加术后应用镇痛泵硬膜外镇痛^[5,6]. 镇痛泵中所使用的药物多为芬太尼和地佐辛两种药物, 地佐辛是新型阿片类受体混合激动-拮抗剂, 镇痛作用与吗啡相当^[7], 能够通过选择性激活 μ 受体发挥镇痛作用, 芬太尼也是一种阿片类镇痛剂, 在术后镇痛中应用也较为广泛. 本研究联合应用的另外一种镇痛药物罗哌卡因麻醉镇静作用强, 药效持久, 对胃癌术后患者的镇痛效果明显^[8].

良好的镇痛是术后恢复的关键, 能够促进患者主动获得的意愿, 而术后早期恢复情况能够促进后期机体各项功能的恢复, 临床研究显示^[9,10], 将患者术后疼痛VAS评分控制在4分以下时可有效提高患者下床活

表 5 两组患者手术前、后免疫功能对比 (n = 44, mean ± SD)

时间点	CD3	CD4	CD8	NK细胞
手术前				
观察组	67.52 ± 8.95	36.74 ± 9.17	26.63 ± 7.81	25.84 ± 6.68
对照组	65.97 ± 9.42	35.39 ± 9.63	25.89 ± 7.75	24.65 ± 7.41
t值	0.791	0.692	0.446	0.791
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
手术后24 h				
观察组	54.66 ± 8.53	28.83 ± 9.52	27.42 ± 8.57	20.82 ± 8.23
对照组	43.79 ± 9.14	23.67 ± 8.26	26.85 ± 8.35	15.71 ± 7.86
t值	5.767	2.716	0.316	2.978
P值	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

NK: 自然杀伤细胞.

表 6 两组患者术后不良反应比较 (n = 44, n(%))

分组	恶心呕吐	头晕头痛	皮肤瘙痒	低血压	呼吸抑制	发生率 (%)
联合组	2 (4.55)	1 (2.27)	1 (2.27)	1 (2.27)	0 (0.00)	11.36
对照组	4 (9.09)	3 (6.82)	3 (6.82)	2 (4.55)	1 (2.27)	29.55
χ ² 值						4.469
P值						<0.05

动的意愿. 本研究中, 两组术后48 h内VAS评分均<4分, 说明两组患者镇痛效果均较佳, 但观察组术后48 h内各个时间评分明显低于对照组, 说明地佐辛联合罗哌卡因硬膜外镇痛效果更佳.

机体重要的炎症因子有IL-2、IL-6、TNF-α, IL-2是一种免疫调节因子, 能够促进免疫T细胞的成熟, 维持细胞免疫功能, 在应激状态下明显降低; IL-6是主要的促炎因子, 能够对全身炎症反应产生免疫调节作用, 其表达水平与应激反应、手术创伤大小呈正相关, 同时其还是一种痛觉致敏物质, 可提高中枢和外周神经对疼痛的敏感性, 加剧围手术期疼痛^[11,12]; TNF-α也是一种重要的疼痛介质, 在创伤早期急剧升高, 触发炎症反应, 加重组织损伤^[13]. 另外, MCP-1、HMGB-1也是两种重要的炎症趋化因子, 其中MCP-1的过度激活能够加速血清相关炎症因子水平的表达, 引起大量炎症因子释放, 直接介导组织损伤^[14]; HMGB-1是一类炎症晚期表达的介质, 其可通过多种途径级联放大炎症反应, 引起炎症失控并向远处迁移^[15]; 研究表明^[16,17], 手术创伤本身和术后引发的疼痛均可导致正常细胞发生坏死破裂, 其细胞核内的HMGB-1释放入血, 进而发挥上述作用. 本研究表3中得出, 两组患者术后炎症因子水平均有明显升高, 但对照组升高相对更明显, 说明良好的镇痛可抑制炎症因子的过度表达.

术后疼痛会引起机体强烈的应激反应, 促进血管

内皮素和血管紧张素 II 升高^[18]. 本研究结果显示观察组术后24、48 h血浆ET、Ang II水平明显低于对照组 (P<0.05), 说明采用地佐辛复合罗哌卡因对于胃癌术后患者具有良好的镇痛效果, 并且能够降低患者的应激水平, 减少因应激反应而造成的炎症水平和疼痛增加.

地佐辛作为一种阿片类受体混合激动-拮抗剂, 能够通过激动μ受体, 抑制T淋巴细胞增殖, 减缓中性粒细胞聚集, 降低巨噬细胞吞噬功能, 进而抑制机体免疫作用^[19]. T细胞和NK细胞在机体抗肿瘤免疫中起到重要作用, 其中CD3表示外周成熟T细胞, 反应机体免疫水平, CD4起到辅助作用, 增强免疫应答效果, CD8促进免疫因子分泌; NK细胞是一种广谱杀伤细胞, 具有免疫监视和防御作用^[20]. 本研究结果显示, 术后24 h观察组患者免疫细胞CD3、CD4、NK细胞水平明显高于对照组 (P<0.05); 说明地佐辛+罗哌卡因能够降低患者免疫抑制作用, 增强免疫力, 使得T细胞和NK细胞活性增加, 提高免疫应答水平, 促进患者恢复.

安全性方面, 术后48 h内, 观察组总不良反应发生率为11.36%(5/44), 对照组总不良反应发生率为29.55%(13/44), 比较具有统计学差异 (P<0.05); 地佐辛是新型的阿片受体拮抗-激动剂, 镇痛效果远强于吗啡, 恶心、呕吐、呼吸抑制等不良反应较轻, 与本研究结果相符合.

总之, 在胃癌患者术后镇痛中采用地佐辛+罗哌卡

因方式疗效显著, 能够降低患者应激反应及炎症因子水平, 提高免疫功能; 但本研究样本量较小, 且主要关注地佐辛+罗哌卡因对于术后镇痛的效果, 观察时间较短, 今后我们将进一步扩大样本量, 延长随访时间, 从多角度进行观察和评估, 为临床工作提供实际参考。

文章亮点

实验背景

胃癌术后的疼痛既有腹腔手术创面引起的疼痛, 也有皮肤切口造成的疼痛, 单一镇痛药物效果较差, 临床上多采用皮肤浸润阻滞镇痛加术后应用镇痛泵硬膜外镇痛。地佐辛是新型阿片类受体混合激动-拮抗剂, 芬太尼也是一种阿片类镇痛剂, 两种药物在术后镇痛中应用也较为广泛。另外一种镇痛药物罗哌卡因麻醉镇静作用强, 药效持久, 对胃癌术后患者的镇痛效果明显。但临床上缺乏地佐辛和芬太尼分别联合罗哌卡因术后镇痛的疗效对比。

实验动机

术后应用镇痛泵镇痛是对于癌症手术患者一种良好的镇痛方式, 但临床上应用于术后镇痛的药物较多, 其中以地佐辛+罗哌卡因与芬太尼+罗哌卡因应用较为广泛。本研究旨在观察两种术后镇痛方式的镇痛效果, 对患者应激反应、炎症因子及免疫功能的影响, 为临床选取合适的镇痛方式提供参考。

实验目标

本研究旨在观察两种术后镇痛方式的镇痛效果, 对患者应激反应、炎症因子及免疫功能的影响, 指导临床选取一种合适的镇痛方式。

实验方法

将88例行胃癌手术的患者按照随机数字表法平均分为观察组和对照组, 观察组术后给予地佐辛+罗哌卡因镇痛; 对照组术后给予芬太尼+罗哌卡因镇痛; 比较两组患者术后镇痛效果, 术后血清炎症因子水平及免疫细胞水平, 记录两组患者术后48 h内出现头晕、恶心、呼吸抑制等不良反应情况。

实验结果

本研究目的已达到, 观察术后不同时间点VAS评分低于对照组, 且术后24 h炎症因子水平低于对照组, 免疫功能提升; 观察组总不良反应发生率为低于对照组 (11.36% vs 29.55%)。

实验结论

本研究对比分析了地佐辛+罗哌卡因术后镇痛与芬太尼+罗哌卡因术后镇痛对胃癌患者的效果, 得出了地佐辛+罗哌卡因方式镇痛效果更佳, 且能够降低患者应激反应及炎症因子水平, 提高免疫功能; 特别是对于应激反应的研究从具体的生化指标方面进行了研究, 这是此前业内学者所未曾涉及到的; 且对术后并发症影响较小, 这为后期临床实践提供了一种可靠的选择方式。

展望前景

在胃癌患者术后镇痛中采用地佐辛+罗哌卡因方式疗效显著, 能够降低患者应激反应及炎症因子水平, 提高免疫功能; 但本研究样本量较小, 且主要关注地佐辛+罗哌卡因对于术后镇痛的效果, 观察时间较短, 今后我们将进一步扩大样本量, 延长随访时间, 从多角度进行观察和评估, 为临床工作提供实际参考。

4 参考文献

- 1 刘晶宇, 门方丽, 田晓鹏. 地佐辛复合罗哌卡因对胃癌患者术后镇痛及机体应激反应免疫功能的影响. 河北医学 2017; 23: 255-259 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.02.024]
- 2 何焕钟, 唐新华, 姚文英. 地佐辛复合罗哌卡因切口浸润对腹腔镜结肠癌根治术患者术后疼痛的效果. 浙江医学 2017; 39: 182-184, 235 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.03.2016-1044]
- 3 Zhou Y. Era of enhanced recovery after surgery and robotic gastric cancer surgery. *Zhonghua Weichang Waikē Zazhi* 2017; 20: 495-499 [PMID: 28534323]
- 4 Zhang W, Li K, Zhang W, Liu F, Liu K, Song X, Chen X, Yang K, Hu J. Application of multimodal analgesia in radical gastrectomy for gastric cancer patients: a prospective nonrandomized controlled study. *Zhonghua Weichang Waikē Zazhi* 2017; 20: 270-276 [PMID: 28338159]
- 5 Wang Y, Liu X, Li H. Incidence of the post-operative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia combined with epidural anesthesia and patient-controlled epidural analgesia. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2016; 41: 846-851 [PMID: 27600013 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.08.012]
- 6 刘晶宇, 门方丽, 张俚来. 地佐辛静脉麻醉联合罗哌卡因局部浸润麻醉对腹腔镜结肠癌根治术患者麻醉恢复期应激反应的影响. 结直肠肛门外科 2017; 23: 540-544
- 7 Enomoto LM, Blackham A, Woo Y, Yamamoto M, Pimiento J, Gusani NJ, Wong J. Ratio of intra-operative fluid to anesthesia time and its impact on short term perioperative outcomes following gastrectomy for cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2016; 33 Pt A: 13-17 [PMID: 27394407 DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.07.006]
- 8 Wang J, Guo W, Wu Q, Zhang R, Fang J. Impact of Combination Epidural and General Anesthesia on the Long-Term Survival of Gastric Cancer Patients: A Retrospective Study. *Med Sci Monit* 2016; 22: 2379-2385 [PMID: 27386842 DOI: 10.12659/MSM.899543]
- 9 金晓芳. 罗哌卡因复合地佐辛麻醉对老年食管癌根治术后患者麻醉恢复期应激反应的影响. 浙江创伤外科 2017; 22: 169-170 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-7147.2017.01.078]
- 10 高慧, 高洁, 罗志镨. 罗哌卡因浸润麻醉联合地佐辛静脉麻醉对中老年食管癌手术患者麻醉恢复期的影响. 西部医学 2017; 29: 1229-1232, 1236 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2017.09.010]
- 11 张俚来, 沙蕊, 刘晶宇. 罗哌卡因浸润麻醉联合地佐辛静脉麻醉对食管癌根治术患者全麻恢复期应激反应的影响. 临床麻醉学

- 杂志 2016; 32: 139-143
- 12 Kim JE, Choi JB, Koo BN, Jeong HW, Lee BH, Kim SY. Efficacy of Intravenous Lidocaine During Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Neoplasm: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3593 [PMID: 27149489 DOI: 10.1097/MD.0000000000003593]
- 13 Nonaka T, Inamori M, Miyashita T, Harada S, Inoh Y, Kanoshima K, Matsuura M, Higurashi T, Ohkubo H, Iida H, Endo H, Kusakabe A, Maeda S, Gotoh T, Nakajima A. Feasibility of deep sedation with a combination of propofol and dexmedetomidine hydrochloride for esophageal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2016; 28: 145-151 [PMID: 26476104 DOI: 10.1111/den.12559]
- 14 Gotoda T, Okada H, Hori K, Kawahara Y, Iwamuro M, Abe M, Kono Y, Miura K, Kanzaki H, Kita M, Kawano S, Yamamoto K. Propofol sedation with a target-controlled infusion pump and bispectral index monitoring system in elderly patients during a complex upper endoscopy procedure. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 756-764 [PMID: 26301406 DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.034]
- 15 赵津津, 吴敬彰, 史双友. 右美托咪定复合依托咪酯对老年胃肠道疾病手术患者血流动力学稳定性及术后炎症反应的影响. *广东医学* 2016; 37: 2817-2820
- 16 蒋焕伟, 徐世元, 方曼菁. 硬膜外罗哌卡因复合舒芬太尼或芬太尼用于潜伏期分娩镇痛. *临床麻醉学杂志* 2015; 31: 221-223
- 17 Mitre CI, Corda DM, Dunca F, Iancu C. Anesthesia in a patient with dyskeratosis congenita presenting for urgent subtotal gastrectomy. *J Clin Anesth* 2015; 27: 612-615 [PMID: 26260648 DOI: 10.1016/j.jclinane.2015.06.003]
- 18 王旭, 高玉华, 郭斌. 罗哌卡因复合舒芬太尼或地佐辛连续股神经阻滞在全膝关节置换术后镇痛中的应用. *临床麻醉学杂志* 2016; 32: 258-261
- 19 姜景卫, 鲁华荣, 周召文. 地佐辛联合罗哌卡因局部麻醉预处理对腹腔镜下胆囊切除术男性患者苏醒期躁动的影响. *中国医药导报* 2016; 13: 72-75
- 20 Zhao J, Mo H. The Impact of Different Anesthesia Methods on Stress Reaction and Immune Function of the Patients with Gastric Cancer during Peri-Operative Period. *J Med Assoc Thai* 2015; 98: 568-573 [PMID: 26219161]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

急性重症胰腺炎继发感染患者血清中IL-6, IL-8和PCT水平变化及意义研究

陈雪, 雍彩云

陈雪, 雍彩云, 宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院检验科 宁夏回族自治区银川市 750021

陈雪, 副主任检验师, 研究方向为免疫.

作者贡献分布: 课题研究和文章撰写由陈雪完成; 资料整理、数据分析由雍彩云完成.

通讯作者: 陈雪, 副主任检验师, 750021, 宁夏回族自治区银川市西夏区北京西路114号, 宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院检验科. zhuangxingweiw@163.com

收稿日期: 2018-01-31

修回日期: 2018-02-26

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-08

Significance of changes of serum IL-6, IL-8, and PCT levels in patients with infection secondary to severe acute pancreatitis

Xue Chen, Cai-Yun Yong

Xue Chen, Cai-Yun Yong, Department of Laboratory Medicine, Traditional Chinese Medicine & Traditional Chinese Medicine Research Institute of Ningxia Hui Autonomous Region Hospital, Yinchuan 750021, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Xue Chen, Associate Chief Laboratorian, Department of Laboratory Medicine, Traditional Chinese Medicine & Traditional Chinese Medicine Research Institute of Ningxia Hui Autonomous Region Hospital, 114 Beijing West Road, Xixia District, Yinchuan 750021, Ningxia Hui Autonomous Region, China. zhuangxingweiw@163.com

Received: 2018-01-31

Revised: 2018-02-26

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-08

Abstract

AIM

To observe the changes of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-8, and calcitonin (PCT) in patients with infection secondary to acute severe acute pancreatitis (SAP) and to analyze their clinical significance.

METHODS

From June 2016 to June 2017, 130 patients diagnosed with SAP at our hospital were divided into either a non-infection group (65 cases) or an infection group (65 cases) according to whether infection was present. The infection group was further divided into a severe sepsis group (27 cases) and a non-severe sepsis group (38 cases) according to whether there was severe sepsis infection. Serum levels of IL-6, IL-8, and PCT compared in different groups.

RESULTS

Serum levels of IL-6, IL-8, and PCT at 1, 3, 5, 10, and 15 d were significantly higher in the infection group than in the non-infection group ($P < 0.05$). Serum levels of IL-6, IL-8, and PCT in both groups were significantly lower at 5 and 10 d than at 1 d ($P < 0.05$). The positive rate of PCT in the infection group was higher than that in the non-infection group ($P < 0.05$). The detection rate of PCT was significantly lower at 1 d than at 3, 5, 10, and 15 d ($P < 0.05$). Serum levels of IL-6, IL-8, and PCT at 1, 3, 5, 10, and 15 d were significantly higher in the severe sepsis group than in the non-severe sepsis group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Serum levels of IL-6, IL-8, and PCT in patients SAP effectively reflect the occurrence and development of

secondary infection, which is of great clinical value for the diagnosis of secondary infection.

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

Key Words: Acute severe pancreas; Secondary infection; Interleukin; Calcitonin

Chen X, Yong CY. Significance of changes of serum IL-6, IL-8, and PCT levels in patients with infection secondary to severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(10): 623-627 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/623.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.623>

摘要

目的

研究急性重症胰腺炎继发感染患者血清中白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8及降钙素(procalcitonin, PCT)含量的变化及意义。

方法

选取2016-06/2017-06经中医医院暨中医研究院区中医医院暨中医研究院检验科确诊为急性重症胰腺炎继发感染的患者纳入130例, 根据是否感染分为未感染组65例和感染组65例, 感染组患者依据感染程度分为重度脓毒血症组27例及非重度脓毒血症组38例, 记录分析各组患者在不同时间内IL-6、IL-8及PCT含量。

结果

住院后的1、3、5、10、15 d内感染组患者的IL-6、IL-8及PCT含量较未感染组显著升高($P<0.05$), 与第1天比较, 第5天和第10天两组患者的IL-6、IL-8及PCT含量均显著降低($P<0.05$)。感染组PCT阳性检出率高于未感染组($P<0.05$)。PCT第1天较3、5、10、15检出率低($P<0.05$); 重度脓毒血症27例患者在住院后的第1、3、5、10、15天内IL-6、IL-8及PCT含量较非重度脓毒血症38例患者明显增高($P<0.05$)。

结论

急性重症胰腺炎继发感染患者血清中IL-6, IL-8和PCT含量可以有效的反应感染的发生与发展, 对病情的诊断具有十分重要的临床价值。

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

关键词: 急性重症胰腺炎; 继发感染; IL-6; IL-8; 降钙素原

核心提要: 联合检测白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8和降钙素(procalcitonin, PCT)血清含量可有效反应感染的发生与发展, 且诊断急性重症胰腺炎具有较高的临床应用价值。在住院后的3、5、10、15 d内IL-6、IL-8及PCT含量较第1 d明显增高。

陈雪, 雍彩云. 急性重症胰腺炎继发感染患者血清中IL-6, IL-8和PCT水平变化及意义研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(10): 623-627 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/623.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.623>

0 引言

急性重症胰腺炎是一种发病急、病情发展快且易引发感染的肝胆外科疾病, 急性重症胰腺炎继发感染是导致患者死亡的主要因素之一^[1]。对急性重症胰腺炎继发感染的早期诊断是降低患者死亡率的主要措施^[2]。目前, 判断急性重症胰腺炎是否会发感染及感染程度的主要指标是血液中C-反应蛋白或者细胞炎症因子的水平^[3]。有研究发现, 降钙素(procalcitonin, PCT)可有效反应人体炎症, 但对其在急性重症胰腺炎继发感染中的表达及诊断意义的研究较少; 而白介素-6(interleukin-6, IL-6)及IL-8是较为常用的人体炎症反应发生的标志物, 已被广泛应用在炎症感染的评价中^[4]。本文通过对急性重症胰腺炎继发感染患者血液的IL-6、IL-8及PCT含量进行了研究, 对其在急性重症胰腺炎继发感染患者血液中的表达情况及在诊断中的意义进行了探讨。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-06/2017-06经我院确诊为急性重症胰腺炎且在我院治疗的患者纳入130例, 其中男71例, 女59例, 年龄25-76岁, 平均年龄47.30岁±9.3岁; 130例患者中高脂血症性39例、胆源性43例、创伤性47例。治疗15 d后对患者行腹腔穿刺并进行细菌培养检测, 根据细菌感染情况, 分为感染组65例和未感染组65例, 然后将感染组患者根据感染情况分为非重度脓毒血症38例和重度脓毒血症27例。诊断标准: 根据2001年诊断标准根据2001年危重病医学会/欧洲危重病医学会/美国胸科医师协会/美国胸科学会/外科感染学会关于全身性感染定义国际会议纪进行评判; 排除标准: 患有精神疾病或意识不清、肝肾功能不全或其他器官疾病等均给予排除。纳入患者和家属均已签署知情同意书。

1.2 方法 130例患者入院后的第1、2、3、5、10天行空腹静脉抽血5 mL作为样本, 将采集的血液样本放入离心机中行3000转/min离心处理10 min, 取分离血清2 mL, 放置于-20℃保温箱中待检。采用ELISA检测血液样本含量应用放射免疫荧光分析法检测IL-6、IL-8及PCT的含量, 试剂盒购自深圳景美生物医药公司。

统计学处理 应用SPSS18.0统计学软件进行数据分析, 计量资料采用mean±SD示, 两组间比较采用t检验, 多组之间比较采用 χ^2 分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1 感染组及未感染组患者在不同时间血液中IL-6、IL-8及PCT的含量

时间	感染组 (<i>n</i> = 64)			未感染组 (<i>n</i> = 62)		
	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	PCT (ng/L)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	PCT (ng/L)
第1天	36.21 ± 7.21 ^a	25.43 ± 4.13 ^a	29.36 ± 5.74 ^a	33.91 ± 7.64	23.12 ± 4.09	27.98 ± 5.72
第2天	35.22 ± 7.26 ^a	23.31 ± 4.05 ^a	26.63 ± 4.98 ^a	32.12 ± 6.59	23.11 ± 4.05	18.69 ± 5.13
第3天	33.36 ± 6.98 ^a	19.51 ± 3.68 ^a	22.36 ± 4.17 ^a	32.07 ± 5.89	19.51 ± 3.68	16.59 ± 4.95
第5天	31.24 ± 6.69 ^{ac}	18.25 ± 3.22 ^{ac}	15.69 ± 3.69 ^{ac}	29.65 ± 5.32 ^c	16.25 ± 3.22 ^c	6.32 ± 3.68 ^c
第10天	26.51 ± 5.78 ^{ac}	16.24 ± 2.59 ^{ac}	12.96 ± 2.63 ^{ac}	21.05 ± 4.97 ^c	11.24 ± 2.59 ^c	3.97 ± 0.99 ^c

^a*P*<0.05, 与未感染组比较; ^c*P*<0.05, 与第1天比较。

表 2 感染组及未感染组患者血液中的PCT阳性检出情况比较

时间	感染组 (<i>n</i> = 64)		未感染组 (<i>n</i> = 62)		χ^2	<i>P</i> 值
	阳性患者例数(<i>n</i>)	阳性率(%)	阳性患者例数(<i>n</i>)	阳性率(%)		
第1天	31	48.43 ^{ac}	15	24.19 ^{ac}	10.689	<0.05
第3天	18	28.12 ^a	5	8.06 ^a	10.895	<0.05
第5天	8	12.50 ^a	4	6.45 ^a	10.641	<0.05
第10天	5	7.81 ^a	2	3.23 ^a	10.941	>0.05
第15天	2	3.12 ^a	0	0 ^a	0.542	>0.05

^a*P*<0.05, 与未感染组比较; ^c*P*<0.05, 与第1天比较。

2 结果

2.1 两组患者在不同时间内血液IL-6、IL-8及PCT含量的比较 住院后的第1、3、5、10、15天, 感染组IL-6、IL-8及PCT含量较未感染组明显增高, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 与第1天比较, 第5天与第10天感染组及未感染组中IL-6、IL-8及PCT含量均明显下降, 差异显著(*P*<0.05)。第2天及第5天与第1天比较无显著性差异(*P*>0.05)(表1)。

2.2 两组患者血液中PCT阳性检出率比较 感染组患者在第1、3、5天PCT阳性检出率分别为48.43%、28.12%、12.50%, 同期未感染组患者阳性检出率为24.19%、8.06%、6.45%, 与未感染组患者比较, 感染组PCT阳性检出率明显增高, 差异显著*P*<0.05; 与第1天患者的阳性检出率情况比较, 第3、5、10、15天阳性检出率均有显著的降低, 差异具有统计学意义*P*<0.05(表2)。

2.3 急性重症胰腺炎不同程度继发感染患者的IL-6、IL-8及PCT的含量比较 住院后第1、3、5、10、15天, 重度脓毒血症组IL-6、IL-8及PCT含量较非重度脓毒血症组明显增高, 差异具有统计学意义*P*<0.05。与第1天比较, 第10天与第15天重度脓毒血症组及非重度脓毒血症组的IL-6、IL-8及PCT含量均有显著降低, 差异具有统计学意义*P*<0.05。而第3天及第5天与第1天比较无明显降低, 差异无统计学意义*P*>0.05(表3)。

3 讨论

急性重症胰腺炎作为一种严重威胁患者健康甚至生命的重大疾病, 其发病机制及作用机制研究尚未十分成熟, 但目前大多数观点都倾向于该病的发生与发展跟患者胰腺酶的自身消化、微循环系统出现异常、白细胞活性过于活跃及消化道内细菌的发生位置改变有密切关系^[5,6]。临床经验及研究均已证明, 当人体在受到不同程度的创伤后均会导致体内过量炎症因子及细胞因子释放与激活, 从而创伤后产生各种感染性并发症, 因此炎症因子及细胞因子在血液中的含量已被广泛应用于人体创伤后病情及并发症的诊断工作中^[7,8]。

PCT降钙素属肽物质, 机体如保持在正常的健康状态下, 则其血清中几乎不会检测出PCT的存在, 而当机体遭受细菌、内外毒素及细胞因子等刺激时则会在6 h内快速出现, 其含量在短时间内会达到较高水平, 因此可通过检测PCT在机体血清中的含量来判断患者是否产生急性重症胰腺炎。本研究结果显示, 感染组患者在第1、3、5天的PCT阳性率分别为48.43%、28.12%、12.5%, 在同期未感染组患者阳性检出率为24.19%、8.06%、6.45%, 感染组PCT阳性检出率明显较未感染组高, 且随着病情的好转, 患者血液中PCT阳性检出率逐渐下降, 这说明患者在第1天出现了继发感染, 且患者病情越严重, 则PCT含量越高^[9,10]。感染组血液中的PCT浓度在同一时期显著高于未感染组, 重度

表 3 急性重症胰腺炎不同程度继发感染患者的IL-6、IL-8及PCT的含量比较

时间	重度脓毒血症(<i>n</i> = 26)			非重度脓毒血症组(<i>n</i> = 38)		
	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	PCT (ng/L)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	PCT (ng/L)
第1天	38.36 ± 7.91	26.54 ± 4.02	31.27 ± 6.22	36.03 ± 7.06	25.13 ± 3.96	28.13 ± 5.25
第3天	37.31 ± 7.59	24.27 ± 3.84	29.25 ± 5.98	34.41 ± 6.59	23.21 ± 3.74	26.63 ± 4.98
第5天	35.36 ± 6.98	21.51 ± 3.68	24.36 ± 3.09	34.36 ± 5.98	21.51 ± 3.32	23.17 ± 4.63
第10天	33.24 ± 6.69	19.25 ± 3.14	19.69 ± 3.69	30.24 ± 5.69	17.91 ± 3.22	13.69 ± 3.119
第15天	29.17 ± 6.22	17.11 ± 2.39	14.12 ± 2.63	25.59 ± 5.26	15.24 ± 2.37	11.89 ± 2.63

脓毒血症组显著高于非重度脓毒血症组。本研究结果证实, PCT在血液中的含量随着急性重症胰腺炎继发感染后病情程度的增加而增加, 症状恢复后, 其血液中的PCT含量也会随之下降。现已有研究发现PCT在血液中是作为次级炎症因子存在, 在一定情况下会参与到胰腺器官的炎症反应中^[11,12]。有研究发现, PCT可对体内前列腺素及血栓烷的合成产生再阻碍作用, 从而破坏了两者在体内的动态平衡, 导致了患者微血栓的发生, 从而加重胰腺炎的损伤并对其他的相关器官也造成影响, PCT的存在还可对其他炎症因子诱导合成的一氧化氮产生一定的抑制作用, 减少了体内的一氧化氮的合成^[13,14]。

IL-6、IL-8是评价身体炎症状况的重要炎症因子, 可在很大程度上反应机体的受损程度及炎症反应的发生情况, 并能够对机体的免疫应答作出调节。有研究显示, 当患者机体发生急性胰腺炎时, 其胰腺组织及其周围的组织都会出现一系列的反应导致其血清中的IL-8、IL-6等水平迅速升高, 且升高程度越高, 越代表疾病严重。也有学者指出, 患者在受到炎症因子、细菌产物及病毒感染之后, 其体内血清中的IL-6、IL-8水平在3 d时间内以较快的速度升高, 最后达到的水平远远要比非感染者高^[15,16]。本文通过对IL-6、IL-8两种细胞炎症因子在急性重症胰腺炎继发感染患者血液中的含量进行研究发现, 住院后的第1、3、5、10、15天, 感染组的IL-6、IL-8及PCT含量比未感染组的明显要高, 与第1天比较, 第5天与第10天感染组及未感染组的IL-6、IL-8及PCT含量均有显著下降; 重度脓毒血症患者血液中的IL-6、IL-8也显著高于非重度脓毒血症患者。研究结果表明IL-6、IL-8在血液中的含量随着急性重症胰腺炎继发感染后病情程度的增加而增加, 且症状恢复后, 其血液中的IL-6、IL-8含量也会随之下降, 这与目前已有的研究结果相同。

总之, 急性重症胰腺炎继发感染患者血清中IL-6、IL-8和PCT含量可以有效的反应感染的发生与发展, 对病情的诊断具有十分重要的临床价值。

文章亮点

实验背景

重症急性胰腺炎是临床常见急腹症。近年来, 随着对重症急性胰腺炎发病机制认识的不断深入, 细胞因子在重症急性胰腺炎的作用愈来愈受到重视。

实验动机

分析重症急性胰腺炎患者血清中白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8和降钙素(procalcitonin, PCT)水平含量, 探讨在重症急性胰腺炎患者中的变化情况, 以及在重症急性胰腺炎早期诊断、病情判断和预后评估中的意义。

实验目标

找出临床可及时诊断预估重症急性胰腺炎的方法, 为今后临床提供有利依据。

实验方法

应用ELISA测定纳入者血清, 并采用SPSS18.0统计学软件进行数据分析, 计量资料采用均数(mean±SD)表示, 两组间比较采用*t*检验, 多组之间比较采用 χ^2 分析。

实验结果

联合检测重症急性胰腺炎患者血清中IL-6、IL-8和PCT水平含量, 可起到早期诊断、病情判断和预后评估具有重要的应用价值。

实验结论

血清IL-6、IL-8和PCT可作为急性重症胰腺炎早期诊断标志物, 也是判断病情程度和评估预后重要指标。联合血清IL-6、IL-8和PCT对诊断急性重症胰腺炎效果显著。此实验结论值得临床推广应用。

展望前景

增加血清检测可提高确诊率和病情发展, 而联合增加检测血清数量可提高诊断急性重症胰腺炎的几率。

4 参考文献

- 高明, 项和平, 李贺, 王伟, 葛巍巍, 姜大同, 付锐. 血清 Ghrelin 及胸腔积液变化对急性胰腺炎患者病情的评估价值. 重庆医学 2015; 44: 71-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.01.025]
- 洪钟时, 黄鹤光, 陈燕昌, 陆逢春, 林贤超, 林荣贵. 急性胰腺炎 246 例患者病情严重程度与胸腔积液的相关性. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 887-890 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2013.12.003]
- Chandraskar B, Bysani S, Mummidi S. cxcl16 signals via Giphosphatidylinositol 3-kinase Akt I Kappa B kinase and nuclear factor-kappa Band induces cell-cell adhesion and daortics smooth muscle cell proliferation. *J Biol Chem* 2014; 279: 3188-3196 [DOI: 10.1074/jbc.M311660200]
- 柴文昭, 刘大为. 2001 年危重病医学会/欧洲危重病医学会/美国胸科医师协会/美国胸科学会/外科感染学会关于全身性感染定义国际会议纪要. 世界医学杂志 2004; 8: 4-8
- 张新黎, 张翼, 钱民. TNF- α , IL-6 和 IL-8 在重症急性胰腺炎患者中的变化及临床意义. 中国普通外科杂志 2006; 15: 473-474 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6947.2006.06.021]
- 朱喜丹, 田刚, 刘新波, 黄远帅. 降钙素原诊断重症急性胰腺炎的系统评价. 重庆医学 2013; 42: 645-648
- Wayne HHS, Shieh SM, Martin MTF. Insulin resistance, glucose intolerance and hyper insulinemia. *Arterioscler Thromb* 2013; 13: 367-370
- 吴新军, 王雷, 秦玉刚, 王煜霞, 金建云, 闫争强. 重症急性胰腺炎患者胰腺感染的相关因素分析及防治措施. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 3919-3921
- 王昌成, 马兴刚, 徐淮, 朱九成, 王建营, 陈刚英. 血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 在早期诊断重症急性胰腺炎中的价值. 中华急诊医学杂志 2001; 10: 252-253 [DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2001.04.013]
- 高科, 张龙久, 王广益, 李军, 张辉. 血清 IL-6、IL-8 和 PCT 对急性重症胰腺炎继发感染的诊断价值. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2343-2346
- 张放卿, 陈国和. 重症急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、PAF 水平变化及其临床意义. 广西医学 2006; 28: 651-652 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2006.05.011]
- 苗利辉, 宋青, 刘辉, 潘亮, 周飞虎. 白细胞介素-6 对重症急性胰腺炎早期鉴别预后的作用研究. 中华危重病急救医学 2013; 25: 238-241 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.015]
- 罗荣. 降钙素原与 C 反应蛋白在重症急性胰腺炎并发感染临床诊断的对比分析. 临床医学工程 2013; 20: 177-178 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2013.02.0177]
- Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1272-1281 [PMID: 23622137 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.075]
- Abel S, Hundhausen C, Mentlein R, Schulte A, Berkhout TA, Broadway N, Hartmann D, Sedlacek R, Dietrich S, Muetze B, Schuster B, Kallen KJ, Saftig P, Rose-John S, Ludwig A. The transmembrane CXC-chemokine ligand 16 is induced by IFN- γ and TNF- α and shed by the activity of the disintegrin-like metalloproteinase ADAM10. *J Immunol* 2004; 172: 6362-6372 [PMID: 15128827 DOI: 10.1007/s00011-015-0905-y]
- 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). 中国实用内科杂志 2013; 33: 530-535 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.04.001]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号.如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7].文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所参考文献必须以近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.

老年患者急诊冠状动脉介入术后消化道出血的影响因素及预防对策

么颖, 陈琪, 祝鹏英, 龚菲菲

么颖, 陈琪, 祝鹏英, 龚菲菲, 天津医科大学总医院急诊医学科
天津市 300052

么颖, 主管护师, 主要从事急危重症护理方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计、数据分析及论文写作由么颖负责; 研究方案制定由么颖、陈琪、祝鹏英及龚菲菲完成; 试剂由陈琪提供.

通讯作者: 么颖, 主管护师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院急诊医学科. pasfuq@126.com

收稿日期: 2018-02-02

修回日期: 2018-03-06

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-08

Gastrointestinal bleeding after emergency coronary intervention in elderly patients: Influencing factors and preventive measures

Ying Yao, Qi Chen, Peng-Ying Zhu, Fei-Fei Gong

Ying Yao, Qi Chen, Peng-Ying Zhu, Fei-Fei Gong, Department of Emergency Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Ying Yao, Nurse-in-Charge, Department of Emergency Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. pasfuq@126.com

Received: 2018-02-02

Revised: 2018-03-06

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-08

Abstract

AIM

To analyze the factors influencing gastrointestinal

hemorrhage (GIB) after percutaneous coronary intervention (PCI) in elderly patients and explore possible preventive measures.

METHODS

Fifty-six elderly patients who underwent emergency PCI at our hospital between July 2016 and May 2017 were included. Based on the occurrence of GIB or not, the patients were divided into an observation group and a control group. The patients in the observation group developed GIB in 6 months after PCI, and the control group did not. Univariate and multivariate analyses were performed to identify factors influencing GIB after emergency PCI.

RESULTS

Univariate analysis demonstrated that coronary artery triple vessel disease, right coronary artery disease, operative time, intraoperative use of heparin, ACEI/ARB drugs, and preventative proton pump inhibitors were significantly associated with GIB after emergency PCI ($\chi^2 = 7.286, 10.196, 3.420, 4.578, 6.475, 4.968, P < 0.05$). Operative time, use of ACEI/ARB drugs, diuretics, and prophylactic proton pump inhibitors, coronary artery triple vessel disease, and intraoperative heparin were identified to be independent risk factors for GIB after emergency PCI ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Operative time, use of ACEI/ARB drugs, diuretics, and prophylactic proton pump inhibitors, coronary artery triple vessel disease, and intraoperative heparin are independent risk factors for GIB after emergency PCI in elderly patients.

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

Key Words: Coronary heart disease; Gastrointestinal bleeding; Influencing factors; Preventive strategies

Yao Y, Chen Q, Zhu PY, Gong FF. Gastrointestinal bleeding after emergency coronary intervention in elderly patients: Influencing factors and preventive measures. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(10): 628-632 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/628.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.628>

摘要

目的

分析老年患者急诊经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)的影响因素及预防对策。

方法

选择2016-07/2017-05天津医科大学总医院就诊的56例老年急诊PCI术后6 mo内的患者为研究对象, 根据是否发生GIB为依据分为观察组和对照组, 观察组为门急诊收治的PCI术后6 mo出血患者, 对照组为PCI术后6 mo未出血的病例。对两组患者住院情况的单因素和多因素分析, 总结与GIB相关的影响因素。

结果

三支病变、右冠脉病变、手术时长以及术中肝素、ACEI/ARB类药物及预防性质子泵抑制剂的使用与术后GIB存在相关性(χ^2 值分别为7.286、10.196、3.420、4.578、6.475、4.968, $P < 0.05$), 手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素($P < 0.05$)。

结论

手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是老年患者急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素。

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

关键词: 冠心病; 消化道出血; 影响因素; 预防策略

核心提要: 三支病变、右冠脉病变、手术时长及术中肝素患者在经皮冠状动脉介入术后更易消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)。同时手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是老年患者急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素。

么颖, 陈琪, 祝鹏英, 龚菲菲. 老年患者急诊冠状动脉介入术后消化道出血的影响因素及预防对策. *世界华人消化杂志* 2018; 26(10): 628-632 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i10/628.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i10.628>

0 引言

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是指利用导管技术通过狭窄或者闭塞冠状动脉管腔的术式来帮助明显改善患者心肌血流灌注, 是治疗冠心病、心肌缺血等心脑血管疾病的重要手段^[1]。美国ACC/AHA指南推荐, PCI术后需长期规律使用双联抗血小板药物>1年, 这使得我国PCI患者术后消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)事件的发生率增加。调查研究^[2]显示, 急诊患者经皮冠状动脉介入治疗后GIB的发生率约为2.3%, 部分病例因医源性处理不当导致死亡。上GIB是PCI术后出血的常见部位, 该部位出血常见于老年患者, 有时发病隐匿, 不易察觉, 往往在出现严重后果时才能得以治疗, 同时他还具有起病急, 危险大的特点, 已成为老年患者继发性死亡的一个独立危险因素病死率达10%^[3]。因此, 识别术后容易发生出血事件的高危人群并积极采取预防措施是临床医生工作的重点^[4]。目前研究发现^[5,6], 除阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板药物对出血风险影响较大外, 吸烟、饮酒、GIB史、病变部位等也是其危险因素。因此急诊科医生应引起高度重视, 制定个体化防治策略, 尽可能降低风险^[7]。本文通过分析老年患者急诊PCI术后GIB的影响因素来讨论并提出相关预防策略, 旨在协助临床工作中对于此类状况的治疗和处理。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-07/2017-05天津医科大学总医院就诊的56例老年急诊PCI术后6 mo内的患者为研究对象。56例患者根据是否发生GIB为依据分为观察组和对照组, 观察组为门急诊收治的PCI术后6 mo出血患者(44例), 对照组为PCI术后6 mo未出血的病例(12例)。对照组中23例男性, 21例女性, 平均年龄为62.3岁±6.7岁, 高血压12例, 糖尿病11例, 脑卒中14例, 高脂血症12例, 吸烟(>15支/d)20例, 饮酒(>500 mL/d)17例; 观察组患者中, 7例男性, 5例女性, 平均年龄为61.6岁±7.1岁, 高血压3例, 糖尿病2例, 脑卒中4例, 高脂血症3例, 吸烟(>15支/d)5例, 饮酒(>500 mL/d)4例。两组患者在年龄、性别、既往史及个人史等方面比较无显著差异, 因而具备可比性。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)所选患者就诊前半年内均无既往GIB史及外科手术史, 且经内镜证实存在消化道病灶导致的出血; (2)均无肝功能及肾功能不全; (3)均无严重心脏瓣膜疾病、血液系统疾病及恶性肿瘤等疾病; (4)术前血红蛋白>120 g/L(男)、110 g/L(女); (5)术前已明确无阿司匹林、肝素或氯吡格雷禁忌; (6)均通过天

表 1 两组患者冠脉情况及手术情况单因素分析

冠脉及手术情况	观察组(<i>n</i> = 12)	对照组(<i>n</i> = 44)	χ^2 / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
病变支数 <i>n</i> (%)				
单支	5 (41.67)	30 (68.18)	7.286	0.007
双支	4 (33.33)	13 (29.55)		
三支	3 (25.00)	1 (2.27)		
病变部位 <i>n</i> (%)				
左主干	1 (8.33)	0 (0.00)	—	0.224
左前降支	8 (66.67)	31 (70.45)	0.002	0.963
左回旋支	5 (41.67)	15 (34.09)	1.265	0.261
右冠脉	7 (58.33)	14 (31.82)	10.196	0.001
手术时长(min, mean ± SD)	61.32 ± 23.21	48.59 ± 16.72	3.420	0.001
术中肝素 <i>n</i> (%)	7 (58.33)	15 (34.09)	4.578	0.032

表 2 两组患者药物使用情况分析 *n* (%)

项目	观察组 (<i>n</i> = 12)	对照组 (<i>n</i> = 44)	χ^2 / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
阿司匹林	12 (100.00)	44 (100.00)		1
氯吡格雷	12 (100.00)	44 (100.00)		1
他汀类药物	12 (100.00)	44 (100.00)		1
ACEI/ARB	9 (75.00)	39 (88.64)	6.475	0.025
利尿剂	2 (16.67)	4 (9.09)	4.732	0.034
预防性使用质子泵抑制剂	7 (58.33)	31 (70.45)	4.968	0.024

津医科大学总医院伦理委员会并签署知情同意文件。

1.2.2 回顾性分析: 患者在就诊前PCI术前、术中及术后情况, 指派专人调查患者出院后用药情况, 建立患者档案。包括一般资料及住院情况, 出院后随访结果, 冠脉病变情况及手术相关状况, 是否安有起搏器等。记录患者血管病变情况、病变部位、手术时长、是否二次手术、术中是否使用肝素、利尿剂、ACEI/ARB等药物的使用。

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, 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验对相关数据进行比较分析。单因素分析的基础上, 将组间有统计学意义的变量进行logistic逐步回归分析。*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者冠脉情况及手术情况单因素分析 观察组与对照组在三支病变、右冠脉病变、手术时长及术中肝素+GPI的比较中差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.286$ 、10.196、3.420、4.578), 表明与术后GIB存在相关性(*P*<0.05, 表1)。

2.2 两组患者药物使用情况分析 对照组在利尿剂的使用中明显低于观察组(*P*<0.05), ACEI/ARB类药物及预防性质子泵抑制剂的使用率明显高于观察组, 差异显

著(*P*<0.05), $\chi^2 = 4.732$ 、6.475、4.968(表2)。

2.3 急诊冠脉介入术后GIB的 Logistic回归分析 手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素(*P*<0.05, 表3)。

3 讨论

GIB是现阶段老年患者PCI术后常见的并发症, 由于老年人体质特殊、敏感性差, 致使该状况不能及早发现进而错过最佳治疗时间^[8]。近年来国内外研究^[9,10]均表明, 高龄人群多合并多种疾病, 多种药物对胃粘膜直接刺激使PCI术后任何类型的GIB(上消化道、下消化道、肿瘤相关性等)发生率为1.1%-3.3%。Kooiman等^[11]研究表明超过55岁的患者, 年龄每增加1岁, PCI术后GIB的风险就增加7%, 临床工作中对这类患者应给予重视, 尽早处理, 以改善预后。本研究回顾性研究急诊接收的上GIB患者, 数据显示三支病变、右冠脉病变、手术时长及术中肝素患者在PCI术后更易GIB, 通过利尿剂的使用能明显降低GIB风险, ACEI/ARB类药物及预防性质子泵抑制剂的使用也可以改善预后, 而患者出院后均长期服用阿司匹林及氯吡格雷, 两组间比较无显著差异。为进一步探究影响PCI术后GIB的相关因素, 对单因素中有统计学意义的项目进行

表 3 急诊冠脉介入术后消化道出血的Logistic回归分析

因素	B	S.E	Wald	OR值	95%CI	P值
手术时长	0.813	0.384	4.921	2.534	1.882–4.120	0.024
ACEI/ARB	0.698	0.373	3.498	1.631	0.681–1.879	0.034
利尿剂	1.023	0.528	4.475	3.012	1.121–8.785	0.034
三支病变	1.253	0.376	13.29	3.012	2.897–4.437	0.008
预防性使用质子泵抑制剂	0.684	0.324	5.186	2.786	2.045–3.557	0.025
术中肝素	0.799	0.288	8.165	2.438	1.372–3.865	0.007

多因素Logistic回归分析发现手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是老年患者急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素。

研究^[12]发现, 老年患者微循环欠佳, 手术时间过长、三支病变等增加手术难度的危险因素均会增加患者术后出血风险。多项研究^[11-13]证实, 老年患者在侵入性操作术后易形成血栓, 术者为降低血栓风险往往在术中使用肝素, 该类抗凝药物通过多种途径造成凝血酶抑制, 干扰了原本倾向于自行愈合的微小出血灶, 增加了术后GIB事件的发生率。通过ACEI/ARB、利尿剂的使用, 可以有效扩张外周血管, 减轻外周阻力, 降低血压, 减少出血风险^[14]。研究^[15]表明, 老年人胃粘膜屏障功能减弱, PCI术后服用的阿司匹林等药物能明显刺激胃酸分泌。但目前多短期联合应用质子泵抑制剂, 有效抑制胃酸分泌, 减少胃蛋白酶分泌, 作用效果强且持久, 通过预防性使用, 大大降低的出血风险, 与既往研究结果相符^[16,17]。根据本研究结果, 为减少老年患者急诊PCI术后GIB风险, 临床治疗中应常规预防性使用质子泵抑制剂, 避免因胃酸过多破坏胃粘膜屏障而引起的并发症, 同时可酌情使用ACEI/ARB、利尿剂等药物降低血管张力, 尽量避免术中肝素等药物。对于手术时间过长, 三支病变或基础水平不能耐受者应加强护理, 术后积极预防, 以减少术后并发症的发生。

总之, 手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是老年患者急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素。急诊医师应根据患者基础情况术中、术后积极预防GIB, 门诊疑似出血病例应及时评估, 尽早处理。

文章亮点

实验背景

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是指利用导管技术通过狭窄或者闭塞冠状动脉管腔的术式来帮助明显改善患者心肌血流灌注, 是治疗

冠心病、心肌缺血等心脑血管疾病的重要手段。调查研究显示, 急诊患者经皮冠状动脉介入治疗后消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)的发生率约为2.3%, 部分病例因医源性处理不当导致死亡。

实验动机

根据本研究结果, 为减少老年患者急诊PCI术后GIB风险, 临床治疗中应常规预防性使用质子泵抑制剂, 避免因胃酸过多破坏胃粘膜屏障而引起的并发症, 同时可酌情使用ACEI/ARB、利尿剂等药物降低血管张力, 尽量避免术中肝素等药物。对于手术时间过长, 三支病变或基础水平不能耐受者应加强护理, 术后积极预防, 以减少术后并发症的发生。

实验目标

本文通过分析老年患者急诊PCI术后GIB的影响因素来讨论并提出相关预防策略, 旨在协助临床工作中对于此类状况的治疗和处理。

实验方法

回顾性分析患者在就诊前PCI术前、术中及术后情况, 指派专人调查患者出院后用药情况, 建立患者档案。包括一般资料及住院情况, 出院后随访结果, 冠脉病变情况及手术相关状况, 是否安有起搏器等。记录患者血管病变情况、病变部位、手术时长、是否二次手术、术中是否使用肝素、利尿剂、ACEI/ARB等药物的使用。通过数据分析对众多影响因素单因素及多因素相关性分析, 得出独立危险因素。

实验结果

本研究回顾性研究急诊接收的上GIB患者, 数据显示三支病变、右冠脉病变、手术时长及术中使用肝素患者在PCI术后更易GIB, 通过利尿剂的使用能明显降低GIB风险, ACEI/ARB类药物及预防性质子泵抑制剂的使用也可以改善预后, 而患者出院后均长期服用阿司匹林及氯吡格雷, 两组组间比较无显著差异。为进一步

探究影响PCI术后GIB的相关因素, 对单因素中有统计学意义的项目进行多因素Logistic回归分析发现手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是老年患者急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素。

实验结论

本研究发现手术时长、ACEI/ARB类药物、利尿剂、预防性质子泵抑制剂的使用、三支病变、术中肝素是老年患者急诊冠脉介入术后GIB的独立危险因素。

展望前景

本研究的经验教训是在对患者做临床资料搜集时, 尽可能详细, 保留更多的影响因素, 以便后期分析。未来研究的方向是根据与GIB相关的影响因素, 探讨预防措施, 以达到一级预防的目的。最佳方法是增加样本量, 总结更多与GIB相关的影响因素。

4 参考文献

- 1 高玉龙, 王春梅, 陶英. 影响老年患者急诊冠状动脉介入术后消化道出血的因素分析. 中华老年心脑血管病杂志 2016; 18: 1259-1261 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2016.12.008]
- 2 郑庆厚, 徐维维, 王震, 刘君, 高磊, 谭慧莲, 刘凌. 老年急诊冠状动脉介入术后心肌灌注的影响因素. 实用临床医药杂志 2017; 21: 8-11 [DOI: 10.7619/jcmp.201711003]
- 3 徐意, 楼玉凤. 急诊PCI术后消化道出血的相关因素. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1921-1925
- 4 陈存芳, 魏岚萍. 老年急诊经皮冠状动脉介入术后无复流的危险因素分析. 中国心血管病研究 2015; 13: 536-539 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2015.06.014]
- 5 王雪琴, 杨朝荣, 盛名, 李志昭, 郭爽, 王蕾. 比伐卢定与肝素在老年STEMI患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中的疗效和安全性比较. 中国循证心血管医学杂志 2016; 8: 1477-1479 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2016.12.18]
- 6 黄理, 姚朝光, 江秋维, 黄霜湘, 韦巍巍, 满桂月, 覃馨韵, 李小敏. 探究急性非静脉曲张性上消化道出血内镜下治疗失败的危险因素及预防对策. 中国中西医结合消化杂志, 2016; 24: 194-197
- 7 Nakabayashi K, Higashitani M. Control of acute phase intestinal bleeding after percutaneous coronary intervention by discontinuing dual antiplatelet therapy and implementing intra-aortic balloon pumping. J Cardiol Cases 2015; 11: 113-116

- [DOI: 10.1016/j.jccase.2014.12.004]
- 8 Bogana Shanmugam V, Wong DT, Rashid H, Cameron JD, Malaipan Y, Psaltis PJ. Bleeding outcomes after non-emergency percutaneous coronary intervention in the very elderly. J Geriatr Cardiol 2017; 14: 624-631 [PMID: 29238363 DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.10.005]
 - 9 宋现涛, 吕树铮, 陈韵岱, 苑飞, 林运, 田锐, 陈欣, 金泽宁, 周渊, 葛长江, 孟康, 柳弘. 经皮冠状动脉介入治疗后患者住院期间合并上消化道出血分析. 中华心血管病杂志 2017; 35: 308-311 [DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3758.2007.04.005]
 - 10 Wu CJ, Lin HJ, Weng SF, Hsu CC, Wang JJ, Su SB, Huang CC, Guo HR. Acute Myocardial Infarction Risk in Patients with Coronary Artery Disease Doubled after Upper Gastrointestinal Tract Bleeding: A Nationwide Nested Case-Control Study. PLoS One 2015; 10: e0142000 [PMID: 26529110 DOI: 10.1371/journal.pone.0142000]
 - 11 Kooiman J, Seth M, Nallamotheu BK, Heung M, Humes D, Gurm HS. Association between acute kidney injury and in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. Circ Cardiovasc Interv 2015; 8: e002212 [PMID: 26047992 DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002212]
 - 12 Buturak A, Degirmencioglu A, Surgit O, Demir AR, Karakurt H, Erturk M, Yazici S, Serteser M, Norgaz T, Gorgulu S. Rise of serum troponin levels following uncomplicated elective percutaneous coronary interventions in patients without clinical and procedural signs suggestive of myocardial necrosis. Postępy Kardiol Intervencyjnej 2016; 12: 41-48 [PMID: 26966448 DOI: 10.5114/pwki.2016.56948]
 - 13 魏明丽, 丁怀玉. 急诊经皮冠状动脉介入术后贲门黏膜撕裂致上消化道出血一例. 中国循环杂志 2016; 31: 30-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.01.007]
 - 14 张泽锋, 沙卫红, 谭国瑜, 王启仪. 华南地区经皮冠状动脉介入术后服用双重抗血小板药物患者上消化道出血的发生率、临床特征及危险因素分析. 中华内科杂志 2016; 55: 445-450 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.06.009]
 - 15 高杰, 苏不雄, 刘岩, 张希涛, 颜钧, 顾松. 冠状动脉搭桥术后患者上消化道出血的危险因素分析. 中华急诊医学杂志 2015; 24: 401-402 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.04.014]
 - 16 Iwatsuka K, Gotoda T, Kono S, Suzuki S, Yagi Kuwata N, Kusano C, Sugimoto K, Itoi T, Moriyasu F. Clinical Backgrounds and Outcomes of Elderly Japanese Patients with Gastrointestinal Bleeding. Intern Med 2016; 55: 325-332 [PMID: 26875955 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5396]
 - 17 Perk J, Hambraeus K, Burell G, Carlsson R, Johansson P, Lisspers J. Study of Patient Information after percutaneous Coronary Intervention (SPICI): should prevention programmes become more effective? EuroIntervention 2015; 10: e1-e7 [PMID: 24472705 DOI: 10.4244/EIJV10I1A223]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 版权归Baishideng

Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药

大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

