

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 7 月 8 日 第 26 卷 第 19 期 (Volume 26 Number 19)



19/2018

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. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 1149 胃癌微创外科诊治热点与问题

邵欣欣, 田艳涛

- 1156 肝功能障碍相关凝血病的监测与应对

宋景春

临床研究

- 1161 雌激素受体基因多态性与肝细胞癌易感性的Meta分析

冉晓娟, 杨京

- 1169 中国妇女妊娠期肝异常的常见病因及对妊娠结局的影响Meta分析

宋影, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 宋晓改, 朱文枫, 张溢熨, 孙海宽, 李明

- 1176 急性胰腺炎血浆纤维蛋白相关标志物的动态变化及临床意义

雷静静, 周力, 熊灿, 刘琦, 邓宛航

- 1186 集中护理模式在改善结直肠癌术后治疗依从性和生活质量效果分析

丁亚利

临床实践

- 1193 腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术与远端胃切除治疗早期胃中部癌的短期疗效评估

夏翔, 徐佳, 赵刚, 郁丰荣

- 1199 不同麻醉和镇痛方法对老年患者开腹手术后胃肠功能恢复的影响

束庆华, 傅朝霞

- 1205 直肠神经内分泌肿瘤35例临床病理特征分析

董洁, 屠江锋, 陈有为

病例报告

- 1212 肾上腺转移瘤¹²⁵I放射性粒子植入术后并发透壁性胃溃疡1例报道及文献复习

董俊成, 孙燕滨, 姜开通

消 息

- 1155 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1198 《世界华人消化杂志》栏目设置
1204 《世界华人消化杂志》正文要求
1211 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1218 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

金博, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 解放军第三〇九医院消化内科. 曾在
美国国立卫生研究院从事博士后研究2年余, 在日本富山大学医学部从事肝脏病研究1
年. 擅长肝脏疾病及免疫相关消化道疾病的诊治, 主要从事肝脏纤维化及消化道疾病的
免疫研究. 担任国家自然科学基金同行评议专家, 国家卫生健康委员会公益性行业科研
专项评审专家, 北京市科委生物医药和医疗卫生领域专家库成员, 北京市自然科学基金
会评专家, 国家科技专家库入库专家, 北京市医疗事故鉴定专家. 担任国内外30余种专
业杂志的编委及10种SCI杂志的审稿人. 主持国家自然科学基金等课题5项, 发表论文50
余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 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 2018-07-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山
西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科
大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质
量的同行评议, 开放获取和在线出版
的学术刊物. 本刊被美国《化学文
摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰
《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/
Excerpta Medica, EM)》、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](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 19 July 8, 2018

EDITORIAL

- 1149 Hot issues in minimally invasive surgery for gastric cancer
Shao XX, Tian YT
- 1156 Monitoring and treatment of liver dysfunction-associated coagulopathy
Song JC

CLINICAL RESEARCH

- 1161 Association between estrogen receptor gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma: A meta-analysis
Ran XJ, Yang J
- 1169 Common causes of liver abnormalities during pregnancy in Chinese women and their impact on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis
Song Y, Li SQ, Zhang YY, Wang SL, Song XG, Zhu WF, Zhang YJ, Sun HK, Li M
- 1176 Clinical utility of fibrin-related biomarkers in human acute pancreatitis
Lei JJ, Zhou L, Xiong C, Liu Q, Deng WH
- 1186 Effect of centralized nursing on compliance and quality of life in patients after radical operation for colorectal cancer
Ding YL

CLINICAL PRACTICE

- 1193 Perioperative outcomes of laparoscopy-assisted pylorus and vagus nerve-preserving gastrectomy and distal gastrectomy for middle-third early gastric cancer
Xia X, Xu J, Zhao G, Yu FR
- 1199 Effect of different anesthesia and analgesic methods on recovery of gastrointestinal function in elderly patients after open surgery
Shu QH, Fu ZX
- 1205 Clinical and pathological characteristics of 35 cases of rectal neuroendocrine neoplasms
Dong J, Tu JF, Chen YW

CASE REPORT

- 1212 Permeable gastric ulcer caused by radioactive ^{125}I seed implantation for adrenal metastasis: A case report and literatures review
Dong JC, Sun YB, Jiang KT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 19 July 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bo Jin, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army, No. 17 Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* 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 July 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.

胃癌微创外科诊治热点与问题

邵欣欣, 田艳涛

邵欣欣, 首都医科大学附属北京中医医院肿瘤外科 北京市 100010

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

田艳涛, 教授, 博士生导师, 主要从事胃癌及胰腺癌的诊治研究.

作者贡献分布: 文献检索与论文撰写由邵欣欣完成; 文章修改与审校由田艳涛完成.

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

收稿日期: 2018-04-09

修回日期: 2018-05-21

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

Hot issues in minimally invasive surgery for gastric cancer

Xin-Xin Shao, Yan-Tao Tian

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

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

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

Received: 2018-04-09

Revised: 2018-05-21

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

Abstract

Minimally invasive surgery has become an indispensable

part of gastric cancer treatment after more than 20 years of rapid development. The change of operation indications, the innovation of minimally invasive devices and surgical technique, and the idea of innovation are hot issues in minimally invasive surgery for gastric cancer. In this paper, we will discuss these hot issues in detail.

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

Key Words: Gastric cancer; Minimally invasive surgery; Surgical indications; Digestive tract reconstruction; ERAS

Shao XX, Tian YT. Hot issues in minimally invasive surgery for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(19): 1149-1155
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1149.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i19.1149>

摘要

胃癌微创外科经过20余年的飞速发展已成为胃癌治疗中不可缺少的一部分. 手术适应证的变化, 微创设备的革新以及手术技术与理念的创新是目前胃癌腹腔镜微创外科的部分热点问题. 本文就这些问题结合文献及自身体会做一述评.

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

关键词: 胃癌; 微创外科; 手术适应证; 消化道重建; ERAS

核心提要: 本文就目前胃癌微创外科的部分热点问题, 即手术适应证变化, 全腹腔镜下消化道重建方式, 3D视野的特点以及ERAS理念下的腹腔镜胃癌手术进行了阐述, 对外科医生有一定的指导性意义.

邵欣欣, 田艳涛. 胃癌微创外科诊治热点与问题. *世界华人消化杂志* 2018; 26(19): 1149-1155 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1149.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i19.1149>

0 前言

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一,2013年我国肿瘤发病率和死亡率统计结果显示,胃癌发病率居恶性肿瘤发病率的第2位,死亡率居第3位^[1],严重威胁患者生存,造成沉重的经济和社会负担。手术切除是胃癌唯一可能获得根治的办法。微创技术具有出血少、恢复快、瘢痕小等优点,对外科有着里程碑式的意义,它大大减轻了患者的手术创伤。日本学者Kitano等^[2]首次报道了腹腔镜胃癌根治术,经过20余年临床的探索,加上理念的更新和科技的进步,腹腔镜胃癌手术不断得到规范、推广和普及。期间外科医师经历了对腹腔镜胃癌手术排斥、观望,到接受,再到推荐的变化过程。微创设备也经历了早期普通2D显示屏、单一电钩器械、不稳定气腹设备到高清显示屏、3D技术、超声刀、能量平台、稳定气腹再到达芬奇手术操作系统的发展。目前,微创技术已成为胃癌诊治过程中不可或缺的一部分。

1 腹腔镜胃癌手术适应证

腹腔镜胃癌根治性手术在早期的发展并不顺利。首先,外科医师对肿瘤根治性持排斥和观望态度,担心因腹腔镜产生医源性播散以及气腹相关并发症等问题。其次,由于早期设备落后,器械单一,术者对腹腔镜技术不适应,胃癌根治术操作相对复杂,对术者也提出了较高的技术要求。上述原因导致早期腹腔镜胃癌手术发展缓慢。随着技术设备的革新,术者临床经验的积累,以及高质量临床试验的开展(图1),使得胃癌腹腔镜手术被越来越多的外科医师所接受,其适应证也逐渐明确。

1.1 早期胃癌 对于早期胃癌,腹腔镜手术已基本无争议,其重要临床证据来自于日本临床肿瘤学组(Japan Clinical Oncology Group, JCOG)的JCOG0912研究,以及韩国腹腔镜胃肠外科研究组(Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study Group, KLASS)的KLASS-01研究。JCOG0912研究显示腹腔镜辅助远端胃癌手术组的手术时间长于开腹远端胃癌手术组(278 min vs 194 min, $P < 0.01$),但出血明显减少(38 mL vs 115 mL, $P < 0.01$),3-4级手术并发症发生率无差异(3.3% vs 3.7%)^[3]。KLASS-01研究表明,腹腔镜辅助远端胃癌手术组总的手术并发症发生率低于开放远端胃癌手术组(13.0% vs 19.9%, $P = 0.001$),而在死亡率上无统计学差异(0.65% vs 0.3%, $P = 0.687$)^[4]。其长期随访结果已于2016年美国肿瘤学会年会上发表,结果显示,临床分期I期的胃癌病人中,腹腔镜辅助远端胃癌手术组5年生存率不劣于传统开腹手术组,可将腹腔镜

辅助根治性远端胃癌切除术作为I期胃癌病人的治疗方法^[5]。Kitano等^[6]报道了一项多中心腹腔镜早期胃癌手术患者的研究,5年无病生存率IA期99.8%,IB期98.7%,II期85.7%。上述研究证实了腹腔镜早期胃癌手术良好的近远期效果。目前,腹腔镜已成为早期胃癌的常规术式或推荐术式。

1.2 局部进展期胃癌 局部进展期胃癌常有周围组织浸润,手术范围及淋巴结清扫范围广,手术难度大。1997年Goh等^[7]首次实施腹腔镜进展期胃癌手术,初步证实了进展期胃癌腹腔镜手术的可行性。我国是胃癌高发地区,且多数处于进展期,腹腔镜治疗局部进展期胃癌的手术疗效是我国胃癌领域的研究重点和热点。我国腹腔镜胃肠外科研究组(CLASS)的一项研究回顾性研究分析了1184例行腹腔镜辅助胃癌切除D2淋巴结清扫的进展期胃癌患者的临床资料,研究结果显示,术后并发症发生率为10.2%(121/1184),1例(0.1%)患者死亡,中位随访日期12 mo,复发率为16.7%(185/1184),累积3年总生存率75.5%,无病生存率69.0%,证实腹腔镜进展期胃癌手术安全、可行,并符合短期肿瘤学疗效^[8]。2012年,CLASS“腹腔镜和开腹D2根治术治疗局部进展期远端胃癌肿瘤学疗效的多中心、随机、对照临床研究”(CLASS01)启动,腹腔镜组及开腹手术组分别纳入528人,短期结果显示两组术后并发症发生率、死亡率等方面无明显差异,研究认为由经验丰富的外科医师实施腹腔镜远端胃癌切除D2淋巴结清扫治疗进展期胃癌是安全的^[9]。

日韩两国同样对腹腔镜进展期胃癌有着较深入的研究。日本的JLSSG0901研究显示,腹腔镜进展期胃癌手术吻合口瘘或胰瘘的发生率为4.7%(4/86),3级及以上并发症发生率为5.8%,中转开腹1例(1.2%),无围手术期死亡,6个月内无因手术并发症再入院患者^[10]。韩国的一项前瞻性多中心II期临床随机对照研究(COACT 1001)对比了腹腔镜和开腹手术治疗局部进展期远端胃癌的疗效,近期结果显示,两组在淋巴结清扫相关并发症发生率(47.0% vs 43.2%),腹腔镜组和开腹组3年无病生存率无统计学差异(80.1% vs 81.9%, $P = 0.448$)^[11]。目前,KLASS正在进行一项多中心随机对照临床试验(KALSS-02)^[12],其结果也将成为评价腹腔镜胃癌切除D2淋巴结清扫治疗局部进展期胃癌疗效的重要临床证据。

1.3 局部进展期胃癌新辅助化疗后 新辅助化疗联合手术是局部进展期胃癌多模式治疗的重要组成部分,胃癌新辅助化疗后能否行腹腔镜手术也是目前的热点问题之一。日本正在进行一项II期临床试验(LANDSCOPE),研究对象为侵犯浆膜宏观评估可切除的局部进展期胃癌患者,旨在比较新辅助化疗后行

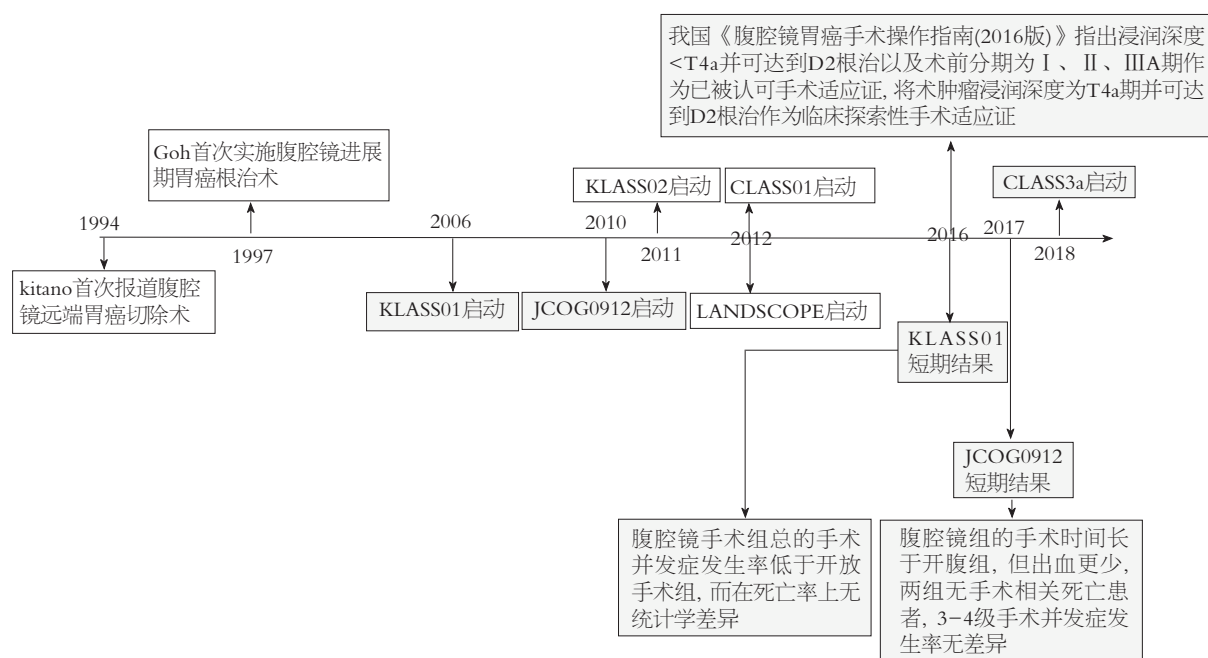


图1 腹腔镜胃癌手术适应证发展的部分重要事件/临床试验。

腹腔镜辅助远端胃癌切除D2淋巴结清扫和开腹远端胃癌切除D2淋巴结清扫的安全性及疗效^[13]。目前我国已启动CLASS3a研究, 纳入对象为局部进展期胃癌(cT3~4a, N-/+, M0), 旨在证实腹腔镜远端胃癌根治术D2淋巴结清扫治疗新辅助化疗后此类患者的手术安全性和肿瘤学疗效^[14]。

由于腹腔镜胃癌手术的适应证逐步扩大, 我国《腹腔镜胃癌手术操作指南(2016版)》也更新了腹腔镜胃癌的手术适应证, 指南中已被认可并应用于临床实践的手术适应证包括: (1)胃癌探查及分期; (2)胃癌肿瘤浸润深度<T4a期并可达到D2根治性切除术; (3)胃癌术前分期为I、II、IIIA期; (4)晚期胃癌短路手术; 可作为临床探索性手术适应证包括: (1)胃癌术前评估肿瘤浸润深度为T4a期并可达到D2根治性切除术; (2)晚期胃癌姑息性胃切除术^[15]。

2 全腹腔镜胃癌根治术后消化道重建

腹腔镜胃癌手术消化道重建方式基于传统开腹手术。腹腔镜辅助胃癌手术是目前主要的方式, 组织游离、血管离断及淋巴结清扫等步骤在腔镜下完成, 后通过腹部小切口辅助直视下完成肿瘤切除及消化道重建。全腹腔镜下胃癌根治术消化道重建等操作同样在腹腔镜下完成, 是近年来研究的热点之一。与小切口辅助比, 操作难度大, 但具有创伤更小、视野更好、相对操作空间更大等优点, 并可在腹腔镜下近距离观察吻合口, 判断吻合质量、吻合口大小及有无出血等情况, 更

好地防止吻合口相关并发症发生^[16]。

2.1 全腹腔镜下远端胃癌切除消化道重建

2.1.1 Billroth I 式吻合: Kanaya等^[17]首次报道了全腹腔镜Billroth I 式吻合, 即Delta吻合。Delta吻合操作步骤相对简单, 学习曲线短。Kanaya等^[18]的研究获得了令人满意的短、长期效果, 8位医生共连续完成100例Delta吻合, 学习曲线陡峭, 平均吻合时间为13 min; 65例患者可于出院时进食1500 kcal/d的软食, 而在平均54.9 mo的随访中, 仅有1例发生倾倒综合征; 70例患者出现胆汁反流, 但是残胃炎发生率较低。Tanimura等^[19]报道了另外一种全腹腔镜下Billroth I 式吻合, 因吻合后的内腔形态更接近三角形, 故称“三角吻合”(triangulating stapling technique, TST)。传统三角吻合闭合共同开口后存在2个交角和1个盲角, 理论上存在3个薄弱点, 增加了术后吻合口相关并发症发生的风险^[20]。黄昌明等^[20]在此基础上改良了三角吻合方式, 即在共同开口对合后, 将十二指肠端缘的盲角置于直线切割闭合器内, 闭合共同开口, 其方向应与胃切缘垂直, 同时将十二指肠断缘一并完整切除, 该技术将传统三角吻合后存在的3个薄弱点变为1个, 吻合后外观呈倒“T”形, 从而避免十二指肠盲端血运不良。

2.1.2 Billroth II 式吻合: 全腹腔镜下Billroth II 式吻合通过直线切割闭合器将残胃后壁和空肠吻合, 然后将共同开口闭合。共同开口的闭合理论上操作更容易, 并可避免远端胃切除过多后吻合口张力过大的问题。但Billroth II 式改变了正常解剖关系, 十二指肠肠端瘘、胆汁反流

性胃炎及吻合口炎并发症发生率高, 加做Braun吻合可在一定程度上降低十二指肠残端瘘及碱性返流等问题的发生. Lee等^[21]分析了130例全腹腔镜下远端胃癌切除Billroth II式吻合胃癌患者的临床资料, 与同期269例腹腔镜辅助远端胃癌切除Billroth II式吻合相比, 全腹腔镜组平均手术时间明显短于前者, 且术后住院时间明显缩短(8.3 ± 3.2 d vs 9.9 ± 5.3 d, $P = 0.016$), 吻合口相关并发症两组并无显著差异(8.5% vs 7.8%).

2.1.3 Roux-en-Y式吻合: Takaori等^[22]2005年报道了全腹腔镜下远端胃切除Roux-en-Y吻合. Roux-en-Y吻合口无张力, 且有效避免了胆汁反流和吻合口炎, 吻合口瘘和吻合口狭窄的发生率较低. 但该吻合方式操作复杂, 且有发生Roux淤滞综合征的可能; 吻合步骤多, 使用直线切割闭合器多, 手术费用高^[23]. Roux-en-Y在空肠离断后会引肠道起步电位的改变, 造成迷走神经切除后胃排空延迟, 从而导致Roux淤滞综合征的发生^[24]. Uyama等^[25]报道了腹腔镜下非离断式(Uncut)Roux-en-Y吻合术, 该方式不离断空肠, 理论上可维持肠道肌神经的连续性, 防止空肠壁上出现异位起搏点导致的肠管逆蠕动, 从而减少Roux淤滞的发生.

2.2 全腹腔镜下全胃切除消化道重建 与小切口辅助腔外食管空肠吻合相比, 全腹腔镜下食管空肠吻合视野更好, 吻合更确切. 镜下手工荷包缝合难度较大, 对团队要求较高, 不易推广. 吻合器吻合是目前主要的吻合方式, 主要的吻合器有圆形吻合器吻合和线形吻合器.

2.2.1 圆形吻合器食管空肠吻合: Jeong等^[26]首次报道了全腹腔镜下经口置入砧座装置OrVil™管形吻合器食管空肠吻合术, 此方法避免了复杂的镜下荷包缝合操作, 并适合于受累较高的胃食管结合部肿瘤, 但存在食管或咽喉部损伤的风险. 倒穿刺法可避免经口置入砧座造成的食管或咽喉部损伤, 并可通过改装的普通砧座完成, 也是目前全腹腔镜下食管空肠吻合常用方法.

2.2.2 线形吻合器食管空肠吻合: Uyama等^[27]最早报道了全腹腔镜食管空肠线形吻合(Semi-loop吻合). 线形吻合器可通过常规12 mm trocar进入腹腔, 不受食管管腔直径的限制, 但当吻合部位较高时操纵困难, 同时空肠臂存在牵拉和折叠, 增加了吻合口张力. 为避免因空肠臂造成的吻合口张力, Inaba等^[28]报道了“overlap”食管空肠侧侧吻合, 但吻合口易回缩至纵隔, 一旦吻合口瘘将发生严重并发症.

近端胃切除术后消化道重建常用方式为食管残胃吻合, 食管管状胃吻合及间置空肠, 但近端胃切除目前仍有一定争议, 全腹腔镜下近端胃切除消化道重建相关报道偏少, 本文不做详述.

3 3D视野下胃癌手术

传统腹腔镜为二维成像技术, 缺少水平视差, 因此无法呈现实际的立体感觉^[29]. 深度感觉的缺失使术者无法准确辨别腹腔内组织的前后、远近关系. 3D(three-dimensional)腹腔镜模仿人类双眼观察事物的方式, 通过两套独立的镜头来采集视觉信号, 从而呈现事物在水平和垂直方向之外的深度信息^[29-32]. 3D腹腔镜还原了开腹手术的立体层次感, 可减少眼疲劳、头晕等不适, 为术者提供更佳的视觉体验; 并有利于镜下手工缝合等操作, 缩短初学者的学习曲线^[33,34]. 3D腹腔镜胃癌手术开展相对较晚, 但发展较快, 近年相关报道逐渐增多, 初步临床效果令人满意. 季福建等^[35]的研究纳入了93例全胃切除胃癌患者, 其中3D组48例, 2D组45例, 结果显示, 3D组较2D组总手术时间明显缩短, No. 10和11以及No. 7、8、9和12组淋巴结清扫时间明显缩短, 并可明显减少错抓次数. 彭良群等^[36]在3D腹腔镜全胃切除的研究中认为, 3D腹腔镜能减少术中出血量, 并可缩短镜下食管空肠吻合时间、脾门清扫时间及总体手术时间.

目前3D腹腔镜仍存在一些不足. 一般3D腹腔镜的双摄像头位置固定, 当目标视野被其他组织遮挡时, 无法像2D腹腔镜通过旋转镜头切面的角度来改变视角, 其后方的解剖结构就不易显露. 可弯曲高清3D镜头可以弥补此方面的不足, 但镜头弯曲时对空间要求较高, 同时由于镜头属于软镜, 易受操作器械碰撞而造成视野晃动甚至转向. 但我们相信, 随着3D腹腔镜系统不断的完善和改进, 这些不足将很快找到解决方法.

达芬奇机器人手术系统是微创领域中的又一进步, 它除了具有3D高清视野外, 还拥有具有7个自由度的机械臂, 并可消除手部震颤, 更符合人体工学原理. 目前, 国内安装达芬奇手术操作系统的单位越来越多, 达芬奇胃癌根治术也已顺利开展, 并取得了良好的近期手术疗效^[37-41]. 达芬奇手术系统同样存在一些不足, 机械臂安装时间较长, 在大出血等严重手术并发症发生时也无法做到第一时间中转开腹; 其触觉反馈体系也存在一定缺陷, 操作力度不易掌握; 同时存在购置、维护费用高等不足. 远期肿瘤学效果也需进一步临床试验加以证明.

4 ERAS理念指导下的腹腔镜胃癌手术

20世纪90年代末丹麦Kehlet^[42]率先提出加速康复外科理念, 即ERAS(enhanced recovery after surgery)理念, 旨在优化围手术期一系列处理措施, 减少患者创伤应激, 保护器官功能, 维持内环境的稳定, 从而使患者术后快速康

复. ERAS理念目前已广泛应用于外科各个领域, ERAS理念下的胃癌手术也是胃癌领域近年的研究热点之一. 2007年南京军区南京总医院在国内较早开展了ERAS理念下的胃癌手术, 并在国内多家中心得到应用, 取得了较满意的临床效果^[43]. 腹腔镜胃癌手术因具有创伤小、出血少、术后住院时间短、术后康复快等优点^[44-47], 目前已成为ERAS理念下胃癌手术的重要组成部分. 《胃癌胃切除手术加速康复外科专家共识(2016版)》推荐对于肿瘤浸润深度<T4a期并可达到R0根治手术的胃癌患者可施行腹腔镜或机器人微创手术^[48]. ERAS理念下的胃癌手术需注意一些问题, 共识指出, 胃癌胃切除手术ERAS的正确实施涉及诊断与治疗活动的各个环节, 提倡建立由外科医师、麻醉医师、护士、营养师、康复理疗师、心理专家共同参与的管理团队, 既要遵循循证医学证据, 也要尊重患者的客观实际, 制订个性化的ERAS方案, 促进开腹、腹腔镜与机器人胃癌术后快速、安全康复^[48].

5 结论

微创外科是胃癌手术发展的大趋势, 其发展离不开科技的进步, 外科医师技术水平的提高, 外科理念的创新以及高质量临床试验的实施. 目前微创外科已成为胃癌治疗中不可缺少的一部分, 并且发挥着越来越重要的作用. 胃癌的微创外科仍存在许多问题, 这些问题也是目前研究的热点, 我们相信, 随着时代的进步, 这些问题将会被一一解决, 胃癌微创外科也将造福更多患者.

6 参考文献

- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zuo T, Xia C, Yang Z, He J. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 1-10 [PMID: 28373748 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.01]
- Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4: 146-148 [PMID: 8180768]
- Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Takagi M, Yoshikawa T, Fukagawa T, Terashima M, Misawa K, Teshima S, Koeda K, Nunobe S, Fukushima N, Yasuda T, Asao Y, Fujiwara Y, Sasako M. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. *Gastric Cancer* 2017; 20: 699-708 [PMID: 27718137 DOI: 10.1007/s10120-016-0646-9]
- Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, Cho GS, Kim CY, Yang HK, Park DJ, Song KY, Lee SI, Ryu SY, Lee JH, Lee HJ; Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). *Ann Surg* 2016; 263: 28-35 [PMID: 26352529 DOI: 10.1097/sla.0000000000001346]
- 张一楠, 季鑫, 季加孚. 胃癌外科治疗进展. *腹部外科* 2017; 30: 237-240, 245 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2017.04.001]
- Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg* 2007; 245: 68-72 [PMID: 17197967 DOI: 10.1097/01.sla.00000225364.03133.f8]
- Goh PM, Khan AZ, So JB, Lomanto D, Cheah WK, Muthiah R, Gandhi A. Early experience with laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 83-87 [PMID: 11330389]
- Hu Y, Ying M, Huang C, Wei H, Jiang Z, Peng X, Hu J, Du X, Wang B, Lin F, Xu J, Dong G, Mou T, Li G; Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group. Oncologic outcomes of laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: a large-scale multicenter retrospective cohort study from China. *Surg Endosc* 2014; 28: 2048-2056 [PMID: 24651893 DOI: 10.1007/s00464-014-3426-9]
- Hu Y, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, Xue Y, Suo J, Tao K, He X, Wei H, Ying M, Hu W, Du X, Chen P, Liu H, Zheng C, Liu F, Yu J, Li Z, Zhao G, Chen X, Wang K, Li P, Xing J, Li G. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1350-1357 [PMID: 26903580 DOI: 10.1200/jco.2015.63.7215]
- Inaki N, Etoh T, Ohyama T, Uchiyama K, Katada N, Koeda K, Yoshida K, Takagane A, Kojima K, Sakuramoto S, Shiraishi N, Kitano S. A Multi-institutional, Prospective, Phase II Feasibility Study of Laparoscopy-Assisted Distal Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection for Locally Advanced Gastric Cancer (JLSSG0901). *World J Surg* 2015; 39: 2734-2741 [PMID: 26170158 DOI: 10.1007/s00268-015-3160-z]
- Park YK, Yoon HM, Kim YW, Park JY, Ryu KW, Lee YJ, Jeong O, Yoon KY, Lee JH, Lee SE, Yu W, Jeong SH, Kim T, Kim S, Nam BH; COACT group. Laparoscopy-assisted versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: Results From a Randomized Phase II Multicenter Clinical Trial (COACT 1001). *Ann Surg* 2018; 267: 638-645 [PMID: 28187041 DOI: 10.1097/sla.0000000000002168]
- Hur H, Lee HY, Lee HJ, Kim MC, Hyung WJ, Park YK, Kim W, Han SU. Efficacy of laparoscopic subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for locally advanced gastric cancer: the protocol of the KLASS-02 multicenter randomized controlled clinical trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 355 [PMID: 25939684 DOI: 10.1186/s12885-015-1365-z]
- Yoshikawa T, Fukunaga T, Taguri M, Kunisaki C, Sakuramoto S, Ito S, Morita S, Tsuburaya A. Laparoscopic or open distal gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for operable gastric cancer, a randomized Phase II trial (LANDSCOPE trial). *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 654-657 [PMID: 22547727 DOI: 10.1093/jjco/hys057]
- Hu J, Zhang W, Chen X. Laparoscopic gastrectomy combined with neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer patients: from the view of the CLASS-03a trial. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2018; 21: 138-142 [PMID: 29492910]
- 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组, 中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会. 腹腔镜胃癌手术操作指南(2016版). *中华消化外科杂志* 2016; 15: 851-857 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.09.001]
- 徐泉, 邵欣欣, 刘松, 马福海, 田艳涛. 全腹腔镜远端胃癌根治术胃空肠Roux-en-Y吻合的临床应用. *中国医刊* 2016; 2: 35-38 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2016.02.012]
- Kanaya S, Gomi T, Momoi H, Tamaki N, Isobe H, Katayama T, Wada Y, Ohtoshi M. Delta-shaped anastomosis in totally laparoscopic Billroth I gastrectomy: new technique of

- intraabdominal gastroduodenostomy. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 284-287 [PMID: 12168979]
- 18 Kanaya S, Kawamura Y, Kawada H, Iwasaki H, Gomi T, Satoh S, Uyama I. The delta-shaped anastomosis in laparoscopic distal gastrectomy: analysis of the initial 100 consecutive procedures of intracorporeal gastroduodenostomy. *Gastric Cancer* 2011; 14: 365-371 [PMID: 21573920 DOI: 10.1007/s10120-011-0054-0]
 - 19 Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Takemura M, Nishikawa T, Tanaka Y, Fujiwara Y, Osugi H. Intracorporeal Billroth 1 reconstruction by triangulating stapling technique after laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008; 18: 54-58 [PMID: 18287984 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181568e63]
 - 20 黄昌明, 林密. 腹腔镜下胃十二指肠三角吻合技巧与应用. *中国普外基础与临床杂志* 2015; 04: 388-390
 - 21 Lee J, Kim D, Kim W. Comparison of laparoscopy-assisted and totally laparoscopic Billroth-II distal gastrectomy for gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2012; 82: 135-142 [PMID: 22403746 DOI: 10.4174/jkss.2012.82.3.135]
 - 22 Takaori K, Nomura E, Mabuchi H, Lee SW, Agui T, Miyamoto Y, Iwamoto M, Watanabe H, Tanigawa N. A secure technique of intracorporeal Roux-Y reconstruction after laparoscopic distal gastrectomy. *Am J Surg* 2005; 189: 178-183 [PMID: 15720986 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.09.008]
 - 23 An JY, Cho I, Choi YY, Kim YM, Noh SH. Totally laparoscopic Roux-en-Y gastrojejunostomy after laparoscopic distal gastrectomy: analysis of initial 50 consecutive cases of single surgeon in comparison with totally laparoscopic Billroth I reconstruction. *Yonsei Med J* 2014; 55: 162-169 [PMID: 24339302 DOI: 10.3349/ymj.2014.55.1.162]
 - 24 李国新, 陈韬. 全腹腔镜胃癌根治术及消化道重建发展现状与前景. *中国实用外科杂志* 2016; 09: 929-934
 - 25 Uyama I, Sakurai Y, Komori Y, Nakamura Y, Syoji M, Tonomura S, Yoshida I, Masui T, Inaba K, Ochiai M. Laparoscopy-assisted uncut Roux-en-Y operation after distal gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005; 8: 253-257 [PMID: 16328601 DOI: 10.1007/s10120-005-0344-5]
 - 26 Jeong O, Park YK. Intracorporeal circular stapling esophagojejunostomy using the transorally inserted anvil (OrVil) after laparoscopic total gastrectomy. *Surg Endosc* 2009; 23: 2624-2630 [PMID: 19343421 DOI: 10.1007/s00464-009-0461-z]
 - 27 Uyama I, Sugioka A, Fujita J, Komori Y, Matsui H, Hasumi A. Laparoscopic total gastrectomy with distal pancreatectomy and D2 lymphadenectomy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 1999; 2: 230-234 [PMID: 11957104 DOI: 10.1007/s101209900041]
 - 28 Inaba K, Satoh S, Ishida Y, Taniguchi K, Isogaki J, Kanaya S, Uyama I. Overlap method: novel intracorporeal esophagojejunostomy after laparoscopic total gastrectomy. *J Am Coll Surg* 2010; 211: e25-e29 [PMID: 21036074 DOI: 10.1016/j.jamcollsur.2010.09.005]
 - 29 Pietrzak P, Arya M, Joseph JV, Patel HR. Three-dimensional visualization in laparoscopic surgery. *BJU Int* 2006; 98: 253-256 [PMID: 16879661]
 - 30 Wagner OJ, Hagen M, Kurmann A, Horgan S, Candinas D, Vorburger SA. Three-dimensional vision enhances task performance independently of the surgical method. *Surg Endosc* 2012; 26: 2961-2968 [PMID: 22580874 DOI: 10.1007/s00464-012-2295-3]
 - 31 Bilgen K, Ustün M, Karakahya M, Işık S, Sengül S, Cetinkünar S, Küçükpinar TH. Comparison of 3D imaging and 2D imaging for performance time of laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 180-183 [PMID: 23579515 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182827e17]
 - 32 Byrn JC, Schluender S, Divino CM, Conrad J, Gurland B, Shlasko E, Szold A. Three-dimensional imaging improves surgical performance for both novice and experienced operators using the da Vinci Robot System. *Am J Surg* 2007; 193: 519-522 [PMID: 17368303 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.06.042]
 - 33 Velayutham V, Fuks D, Nomi T, Kawaguchi Y, Gayet B. 3D visualization reduces operating time when compared to high-definition 2D in laparoscopic liver resection: a case-matched study. *Surg Endosc* 2016; 30: 147-153 [PMID: 25805241 DOI: 10.1007/s00464-015-4174-1]
 - 34 Tanagho YS, Andriole GL, Paradis AG, Madison KM, Sandhu GS, Varela JE, Benway BM. 2D versus 3D visualization: impact on laparoscopic proficiency using the fundamentals of laparoscopic surgery skill set. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 865-870 [PMID: 23072406 DOI: 10.1089/lap.2012.0220]
 - 35 季福建, 房学东, 费秉元. 3D与2D腹腔镜胃肠道肿瘤手术的比较研究. *中华胃肠外科杂志* 2017; 20: 509-513 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.05.007]
 - 36 彭良群, 杨巍, 张占东, 刘洪兴, 花亚伟. 3D腹腔镜技术在腹腔镜辅助根治性全胃切除术中的应用价值. *河南医学研究* 2017; 26: 616-619 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2017.04.017]
 - 37 杨昆, 陈心足, 张维汉, 陈小龙, 胡建昆. 达芬奇机器人在胃癌全胃切除脾门淋巴结清扫中的应用. *中华胃肠外科杂志* 2016; 19: 898-901 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.08.020]
 - 38 李鹏, 李冰, 刘洪一, 贾宝庆. 达芬奇机器人手术系统在胃癌中的应用. *临床与病理杂志* 2015; 6: 1103-1106 [DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.045]
 - 39 刘江, 阮虎, 赵坤, 王刚, 李民, 江志伟. 达芬奇机器人与腹腔镜行胃癌根治术的对照研究. *中华胃肠外科杂志* 2014; 5: 461-464 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.05.013]
 - 40 余佩武, 钱锋, 曾冬竹, 唐波, 石彦, 赵永亮, 郝迎学. 应用达芬奇机器人手术系统治疗胃癌. *中华消化外科杂志* 2010; 9: 114-115 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2010.02.012]
 - 41 刘凤林, 闫晨涛, 秦净, 沈坤堂, 陈伟东, 沈振斌, 王聪, 孙益红, 秦新裕. 达芬奇人工智能手术系统辅助胃癌手术. *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 327-329 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.05.006]
 - 42 Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606-617 [PMID: 9175983]
 - 43 Liu XX, Jiang ZW, Wang ZM, Li JS. Multimodal optimization of surgical care shows beneficial outcome in gastrectomy surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 313-321 [PMID: 20467014 DOI: 10.1177/0148607110362583]
 - 44 Wu WC, Smith TS, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, Mor V, Sharma SC, Vezeridis M, Khuri SF, Friedmann PD. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery. *Ann Surg* 2010; 252: 11-17 [PMID: 20505504 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e3e43f]
 - 45 Li MZ, Lian L, Xiao LB, Wu WH, He YL, Song XM. Laparoscopic versus open adhesiolysis in patients with adhesive small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2012; 204: 779-786 [PMID: 22794708 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.03.005]
 - 46 Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, Azuma T, Fujimoto S, Oba H, Aoki T, Minami M, Hirakawa K. Meta-analysis of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Res* 2011; 171: 479-485 [PMID: 20638674 DOI: 10.1007/s10120-011-0054-0]

- 10.1016/j.jss.2010.04.008]
47 Wang Y, Wang S, Huang ZQ, Chou WP. Meta-analysis of laparoscopy assisted distal gastrectomy and conventional open distal gastrectomy for EGC. *Surgeon* 2014; 12: 53-58

- [PMID: 23806307 DOI: 10.1016/j.surge.2013.03.006]
48 中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会. 胃癌胃切除手术加速康复外科专家共识(2016版). 中华消化外科杂志 2017; 16: 14-17 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.01.003]

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》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *Vd*, *T*_{1/2} *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.

肝功能障碍相关凝血病的监测与应对

宋景春

宋景春, 中国人民解放军第九四医院重症医学科 江西省南昌市 330002

宋景春, 副主任医师, 主要从事弥散性血管内凝血的研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81573783; 江西省卫健委科技计划, No. 20185556.

作者贡献分布: 本文由宋景春完成.

通讯作者: 宋景春, 副主任医师, 330002, 江西省南昌市井冈山大道2018号, 中国人民解放军第九四医院重症医学科. songjingchun@126.com
电话: 0791-88848701

收稿日期: 2018-04-08

修回日期: 2018-05-07

接受日期: 2018-05-19

在线出版日期: 2018-07-08

Monitoring and treatment of liver dysfunction-associated coagulopathy

Jing-Chun Song

Jing-Chun Song, Department of Intensive Medicine, The 94th Hospital of The Chinese People's Liberation Army, Nanchang 330002, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573783; Scientific Project of Health Commission of Jiangxi, No. 20185556.

Correspondence to: Jing-Chun Song, Associate Chief Physician, Department of intensive medicine, the 94th Hospital of the Chinese People's Liberation Army, 1028 Jinggangshan Road, Nanchang 330002, Jiangxi Province, China. songjingchun@126.com

Received: 2018-04-08

Revised: 2018-05-07

Accepted: 2018-05-19

Published online: 2018-07-08

Abstract

Liver dysfunction-associated coagulopathy may manifest

as hypercoagulation, hypocoagulation or normal coagulation, resulting in reduced synthesis of most coagulation factors, protein C and protein S, drop of platelet count, and increase of coagulation factor VIII, Von Willebrand factor and tissue plasminogen activator. The use of viscoelastic coagulation monitoring equipment can accurately determine the coagulation state of patients with liver failure and guide accurate replacement therapy or anticoagulant therapy.

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

Key Words: Liver dysfunction; Coagulation; Thromboelastography; Monitoring

Song JC. Monitoring and treatment of liver dysfunction-associated coagulopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(19): 1156-1160
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1156.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i19.1156>

摘要

肝功能障碍相关凝血病的机制主要为大多数凝血因子和抗凝蛋白C、S合成减少, 血小板计数下降, 凝血因子VIII和血管性假性血友病因子合成增加, 组织纤溶酶原激活物水平上调, 凝血状态可以呈现正常、高凝或低凝. 应用全血监测设备监测肝功能障碍患者, 可以准确判断凝血状态, 指导精准的替代治疗或抗凝治疗.

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

关键词: 肝功能障碍; 凝血; 血栓弹力图; 监测

核心提要: 肝功能障碍相关凝血病可表现为高凝状态或者低凝状态, 常规凝血监测项目难以反映真实的凝血状态. 全血功能检测设备能够准确判断凝血状态, 协助临床进行精确抗凝或者替代治疗.

宋景春. 肝功能障碍相关凝血病的监测与应对. 世界华人消化杂志 2018; 26(19): 1156-1160 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1156.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i19.1156>

0 引言

肝功能障碍可引发复杂的凝血问题, 但是肝功能障碍相关凝血病的病理生理过程却常常被人忽视, 以致丧失最佳的治疗时机^[1]. 肝衰竭的诊断标准中包括国际标准化比率(international normalized ratio, INR)的增高, 传统凝血实验检测项目如凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分活化凝血酶原时间(partial thromboplastin time, PTT)或国际标准化比值(international normalized ratio, INR)等, 对慢性肝脏疾病的检查结果常提示凝血状态为低凝, 并表现为出血倾向^[2]. 近来较多研究显示, 很多慢性肝功能障碍的患者不仅没有自身抗凝的证据, 反而整体上表现为高凝状态, 并在临床上出现血栓并发症^[3]. 急性肝衰竭合并肝硬化的患者的出血体制更应归因于肝脏疾病本身带来的血流动力学异常, 比如门静脉和内脏血管压力的升高^[4]. 应用传统的凝血项目来评价患者出血或者血栓的风险也越来越显现出局限性. 由于全血监测设备对凝血状态判断更加准确, 应用全血监测设备评估肝功能障碍时的出血或者血栓风险逐渐受到重视^[5]. 同时, 全血监测设备也可用于指导精准替代治疗和抗凝治疗^[6]. 因此, 本文重点介绍肝功能障碍相关凝血病的发病机制, 全血监测设备用于肝功能障碍相关凝血病的诊断方法和对治疗的指导作用.

1 肝功能障碍相关凝血病的发病机制

血液凝固是细胞与凝血因子之间复杂的相互作用, 凝血稳态是基于促凝系统与抗凝系统、纤溶系统与抗纤溶系统之间的平衡状态. 因为绝大多数凝血因子都是肝脏合成, 慢性肝脏病的凝血因子水平都是减少的. 凝血因子水平下降可见于凝血因子 I、II、V、VII、IX、X、XI、XII, 维生素K依赖的抗凝因子蛋白C、蛋白S和抗凝血酶III水平也是下降的^[7]. 肝硬化患者纤维蛋白原水平相对急性肝衰竭患者更低, 而急性肝衰竭患者其他的凝血因子水平较肝硬化患者更低. 凝血因子VIII和血管性假性血友病因子(von willebrand factor, vWF)水平反而升高, 这是因为凝血因子VIII和vWF是由血管内皮细胞合成. 肝脏疾病时, 为了平衡多数凝血因子水平下降带来的影响, 血管内皮细胞对凝血因子VIII和vWF的合成明显增加, 血管性血友病因子裂解酶(a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin 1 repeats, ADAMTS13)的活性也明显下降^[8].

血小板也是维持凝血稳态的重要物质, 肝功能障碍

时血小板数量通常是减少的. 具体原因主要有: (1)肝衰竭时门脉压力增高, 造成脾脏对血小板的扣留作用; (2)肝衰竭时肝脏细胞破坏, 导致肝脏合成的促血小板生成素(thrombopoietin, TPO)合成减少, 引起骨髓生成血小板的障碍^[9]; (3)ADAMTS13的缺乏可导致vWF多聚体增多, vWF多聚体可激活血小板, 形成血小板性微血栓, 导致肝窦微循环障碍加重肝功能障碍^[10,11]. 血小板消耗也是血小板减少的原因之一. 既往有临床研究尝试使用TPO促进血小板生成, 结果发现血小板计数增高也增加了血栓风险. 因此, 除了有出血并发症, 血小板输注也应避免.

纤溶系统与抗纤溶系统的平衡对凝血稳态也至关重要. 纤维蛋白原在肝细胞合成, 纤维蛋白原水平的降低本身就提示可能合成减少^[12]. 纤维蛋白原被凝血酶激活形成纤维蛋白, 纤维蛋白再与血小板交联形成白血栓, 最后加入凝血因子XIII形成稳定的血块. 肝病患者可以出现原发性纤溶亢进, 主要因为慢性肝衰竭时, 组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)水平可上调, 并促进纤维蛋白的降解. 同时具有激活纤溶抑制因子作用的纤溶酶原、抗纤维蛋白溶酶和凝血酶的水平下降, 也加重肝衰竭患者的纤溶亢进^[13]. 但有部分肝衰竭患者表现为纤溶抑制, 主要原因与纤溶系统功能再平衡有关, 但详细机制尚不明确.

2 肝功能障碍相关凝血病的诊断

目前临床工作主要依靠传统凝血监测项目来判断肝功能障碍患者的凝血状态, 但PT、APTT仅提供凝血因子活动的信息, 对内源性抗凝物质的判断没有任何帮助. 经常规凝血检测项目判断为低凝状态有出血倾向的肝功能障碍患者, 如果给予输注血制品, 反而会出现血栓并发症. 因此, 应用全血功能监测设备评估肝功能障碍相关凝血病的凝血状态是比较适宜的. 目前已经开展临床应用的全血凝血功能检测设备有血栓弹力图仪(thromboelastography, TEG)和旋转式血栓弹力装置(rotational thromboelastometry device, ROTEM)^[14,15].

TEG曲线是由置于血标本检测杯中的金属探针受到血块形成的切应力作用, 在旋动过程中切割磁力线再经软件处理后形成. TEG的常用分析指标为R、K、 α 角、最大振幅、LY30和CI, 见图1^[16]. R为反应时间, 反映参加凝血启动过程的凝血因子的综合作用. R值正常范围为4-8 min. K是从R时间终点到描记幅度达到20 mm所需的时间. K时间反映血凝块形成的速率, 代表纤维蛋白聚合并与血小板交互反应形成血块的过程, 正常值为1-4 min. α 角是从血凝块形成点到描记图最大的曲线弧度处作切线与水平线的夹角, 正常范围为47-74°. α

表 1 血栓弹力图普通检测

LY30%>7.5%或EPL>15%表示高纤溶状态, 即纤溶亢进			
CI≥3高凝状态	当R < 5 min时	凝血因子性高凝↑↑	有血栓风险
	当 MA > 70 mm时	血小板性高凝↑↑	
	当K < 1 min/Angel > 72° 时	纤维蛋白原功能性高凝↑↑	
CI≤-3低凝状态	当R > 10 min时	凝血因子性低凝↓↓	有出血倾向
	当MA < 50 mm时	血小板性低凝↓↓	
	当K > 3 min/Angel < 53° 时	纤维蛋白原功能性低凝↓↓	
-3 < CI < 3	当R < 5 min时	凝血因子功能偏高↑	
	当R > 10 min时	凝血因子功能偏低↓	
	当MA > 70 mm时	血小板功能偏高↑	
	当MA < 50 mm时	血小板功能偏低↓	
	当K < 1 min/Angel > 72° 时	纤维蛋白原功能偏高↑	
	当K > 3 min/Angel < 53° 时	纤维蛋白原功能偏低↓	
	当5 min < R < 10 min, 50 mm < MA < 70 mm, 1 min < K < 3 min/53° < Angel < 72° 时, 凝血功能正常		

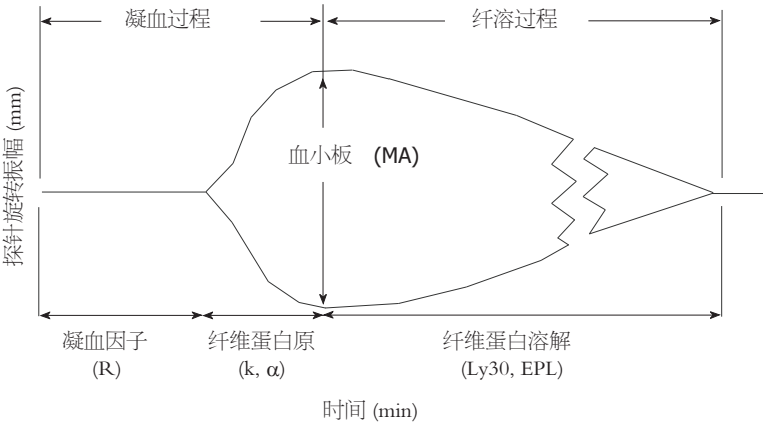


图 1 血栓弹力图仪输出示意图.

角度与K时间密切相关,影响因素均为纤维蛋白原和血小板. 最大振幅(maximum amplitude, MA), 反映血凝块的最大强度, 主要受血小板和凝血因子X III的影响, 正常值为55-73 mm. LY30表示测量在MA值确定后30 min内血凝块幅度减少的速率, 正常范围为0%-8%, 主要反映纤溶功能. CI是综合凝血指数, 反映样本在各种条件下凝血的综合状态(表1).

除常规检测外, TEG还有肝素酶杯、血小板图和功能性纤维蛋白原杯3种检测方法. 肝素酶杯检测可以去除肝素对凝血状态的影响, 判断患者凝血真实状况, 并指导临床应用肝素剂量. 血小板图检测可以针对花生四烯酸或ADP受体监测服用阿司匹林或氯吡格雷等抗血小板药物患者的血小板抑制率, 指导抗血小板药物的使用. 纤维蛋白原功能检测是通过GP II b/IIIa受体拮抗剂完全抑制血小板聚集后, 再使用组织因子激活外源性凝血通路, 促进仅有纤维蛋白原参与的血块形成.

德国原研的ROTEM目前尚未在国内销售. 针对凝

血过程的不同阶段, ROTEM也具有更多的检测类型, 如INTEM使用鞣花酸或磷脂作为诱导剂, 主要针对凝血的接触激活阶段; EXTEM使用组织因子作为诱导剂, 主要针对外源性凝血途径; HEPTTEM使用冻干肝素酶作为激活剂, 主要检测有无肝素的影响; APTEM使用抑肽酶作为激活剂, 主要用于检测纤溶过程; FIBTEM使用细胞松弛素作为激活剂, 主要用于分析纤维蛋白原成分; ECATEM使用蝮蛇毒作为激活剂, 主要用于分析直接凝血酶抑制剂.

现有临床研究发现, TEG与ROTEM相对于传统凝血检查项目可以更准确的判断肝功能障碍患者的凝血状态. Stravitz RT等应用TEG对51名急性肝衰竭患者进行检测, 研究结果显示8%的患者表现高凝状态, 16%的患者呈现低凝状态^[17]. 急性肝衰竭患者临床症状有出血的患者, 其TEG的R值均明显延长, 但INR的异常与出血无明显相关^[18]. 但目前尚缺乏有关全血监测设备对肝功能障碍相关凝血病具体诊断标准的推荐.

3 肝功能障碍相关凝血病的治疗

近年来国际上陆续发布了2014年亚太肝病协会慢加急性肝衰竭共识^[19], 2017年欧洲肝病协会急性(爆发性)肝衰竭管理指南^[20], 美国胃肠协会急性肝衰竭诊断和管理指南^[21]等, 但这些指南对于凝血功能障碍的推荐意见比较有限, 并且缺乏有力的循证医学证据。

急慢性肝衰竭无明显凝血紊乱时不建议补充盲目补充血浆、凝血因子及血小板制剂。除了食道静脉曲张破裂出血, 急慢性肝衰竭一般不容易出现自发性的活动性出血, 除非患者合并脓毒症后诱发高纤溶状态或者弥散性血管内凝血。对显著凝血功能障碍者, 可在全血功能检测设备指导下补充新鲜血浆、凝血酶原复合物和纤维蛋白原等凝血因子, 血小板显著减少者可输注血小板。肝衰竭合并出血或需进行有创操作(如颅内压监测)时需维持血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ – $60 \times 10^9/L$, 纤维蛋白原 $>1.5 \text{ g/L}$, 血红蛋白目标为 7 g/dL , 必要时也可考虑使用重组凝血因子VII($40 \mu\text{g/kg}$)。对弥散性血管内凝血者可酌情给予小剂量低分子肝素或普通肝素, 对有纤溶亢进证据者, 如TEG LY30% $>8\%$ 时, 可应用氨甲环酸等止血药物。肝衰竭常合并维生素K缺乏, 故推荐常规使用维生素K($5\text{--}10 \text{ mg}$)。

肝功能障碍患者也很容易并发深部静脉血栓, 肝硬化本身就是门静脉血栓的独立危险因素。一项随机对照研究针对中重度肝硬化患者持续应用依诺肝素 4000 IU QD 长达48 w来预防门静脉血栓, 结果显示死亡率和肝功能失代偿的发生率较未应用依诺肝素者下降^[22,23]。已经有多项临床研究使用低分子肝素治疗已经发生门静脉血栓的肝硬化患者, 结果显示血管再通率为36%–75%, 无效率为17%–53%, 并且没有出现出血等并发症^[24–26]。但是因为常规的INR或者抗Xa活性检测不能保证肝硬化患者抗凝治疗的安全性, 因此抗凝治疗也未得到诸多指南的明确推荐。Kapoor等^[27]报道TEG检查显示肝硬化合并门静脉血栓患者呈现明显的高凝状态, 具体表现为R值缩短和MA升高, 但目前尚无应用全血监测设备指导抗凝治疗的研究报道。

4 结论

肝功能障碍相关凝血病的机制比较复杂, 同时因为临床上缺乏有效的检测手段, 使得临床医生难于判断肝功能障碍时的凝血状态, 甚至常规凝血项目会带来低凝的伪像, 使得临床医生进行替代治疗, 反而促进血栓事件的发生。又或者无法识别高凝状态, 导致不敢进行抗凝治疗, 也无法检测抗凝治疗的强度, 因为出血并发症的问题而丧失治疗时机。应用全血监测设备监测急性肝功能障碍患者, 可以准确检测凝血状态, 进而给予患者恰当

的替代治疗或抗凝治疗, 避免血栓栓塞或者出血的并发症。这已经得到临床案例和部分临床研究的验证, 但是目前尚缺乏高质量的临床数据支持, 导致没有得到临床指南的推荐。因此, 应用全血监测设备对肝功能障碍相关凝血病进行分期诊断, 早期预警相关血栓事件, 对抗凝方案进行合理检测, 这都是下一步研究的重点方向。

5 参考文献

- Abuelkasem E, Tanaka KA, Planinsic RM. Recent update on coagulation management and hemostatic therapies in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol* 2018; 2: 14 [PMID: 29444563 DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12487-4]
- Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2018; 48: 219–224 [PMID: 29361652 DOI: 10.1111/hepr.13066]
- Scărlătescu E, Tomescu DR. Prothrombotic State in a Patient With Acute Liver Failure: The Question of Anticoagulation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 22: 174–179 [PMID: 29188763 DOI: 10.1177/1089253217745362]
- Fisher C, Patel VC, Stoy SH, Singanayagam A, Adelmeijer J, Wendon J, Shawcross DL, Lisman T, Bernal W. Balanced haemostasis with both hypo- and hyper-coagulable features in critically ill patients with acute-on-chronic liver failure. *J Crit Care* 2018; 43: 54–60 [PMID: 28843665 DOI: 10.1016/j.jccr.2017.07.053]
- Dumitrescu G, Januszkiewicz A, Ågren A, Magnusson M, Wahlin S, Wernerman J. Thromboelastometry: Relation to the severity of liver cirrhosis in patients considered for liver transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7101 [PMID: 28591054 DOI: 10.1097/MD.00000000000007101]
- Dötsch TM, Dirkmann D, Bezinover D, Hartmann M, Treckmann JW, Paul A, Saner FH. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *Br J Anaesth* 2017; 119: 402–410 [PMID: 28498944 DOI: 10.1093/bja/aex122]
- Hoffman M. Coagulation in Liver Disease. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 447–454 [PMID: 26049068 DOI: 10.1055/s-0035-1550435]
- Takaya H, Yoshiji H, Kawaratani H, Sakai K, Matsumoto M, Fujimura Y, Fukui H. Decreased activity of plasma ADAMTS13 are related to enhanced cytokinemia and endotoxemia in patients with acute liver failure. *Biomed Rep* 2017; 7: 277–285 [PMID: 28894574 DOI: 10.3892/br.2017.945]
- Giannini EG, Peck-Radosavljevic M. Platelet Dysfunction: Status of Thrombopoietin in Thrombocytopenia Associated with Chronic Liver Failure. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 455–461 [PMID: 26049067 DOI: 10.1055/s-0035-1550432]
- Reuken PA, Kussmann A, Kiehltopf M, Budde U, Stallmach A, Claus RA, Bruns T. Imbalance of von Willebrand factor and its cleaving protease ADAMTS13 during systemic inflammation superimposed on advanced cirrhosis. *Liver Int* 2015; 35: 37–45 [PMID: 25113276 DOI: 10.1111/liv.12657]
- Hugenholtz GC, Adelmeijer J, Meijers JC, Porte RJ, Stravitz RT, Lisman T. An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. *Hepatology* 2013; 58: 752–761 [PMID: 23468040 DOI: 10.1002/hep.26372]

- 12 Leebeek FW, Rijken DC. The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 474-480 [PMID: 26049070 DOI: 10.1055/s-0035-1550437]
- 13 Oguz S, Tayar S, Topaloglu S, Calik A, Dinc H, Ozturk MH. Enhancing Hepatic Microcirculation in Postoperative Hepatic Failure With Intra-arterial Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment. *Exp Clin Transplant* 2017; 0074 [PMID: 29251575 DOI: 10.6002/ect.2017.0074]
- 14 Abuelkasem E, Mazzeffi MA, Lu SY, Planinsic RM, Sakai T, Tanaka KA. Ex vivo evaluation of 4 different viscoelastic assays for detecting moderate to severe coagulopathy during liver transplantation. *Liver Transpl* 2016; 22: 468-475 [PMID: 26610182 DOI: 10.1002/lt.24379]
- 15 Yang Lu S, Tanaka KA, Abuelkasem E, Planinsic RM, Sakai T. Clinical applicability of rapid thrombelastography and functional fibrinogen thrombelastography to adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: 1097-1105 [PMID: 24889921 DOI: 10.1002/lt.23923]
- 16 Goggs R, Borrelli A, Brainard BM, Chan DL, de Laforcade A, Goy-Thollot I, Jandrey KE, Kristensen AT, Kutter A, Marschner CB, Rannou B, Sigrist N, Wagg C. Multicenter in vitro thromboelastography and thromboelastometry standardization. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2018; 28: 201-212 [PMID: 29604163 DOI: 10.1111/vec.12710]
- 17 Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, Sterling RK, Puri P, Fuchs M, Ibrahim A, Lee WM, Sanyal AJ. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2012; 56: 129-136 [PMID: 21703173 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.020]
- 18 Stravitz RT. Potential applications of thromboelastography in patients with acute and chronic liver disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012; 8: 513-520 [PMID: 23293564]
- 19 Organization Committee of 13th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection. 13th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection Consensus Guidelines for diagnosis and treatment of liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 346-354 [PMID: 23924491]
- 20 Flamm SL, Yang YX, Singh S, Falck-Ytter YT; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology* 2017; 152: 644-647 [PMID: 28056348 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.026]
- 21 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. Clinical practice guidelines panel, Wendon J Panel members, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative, Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66: 1047-1081 [PMID: 28417882 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003]
- 22 Kwon J, Koh Y, Yu SJ, Yoon JH. Low-molecular-weight heparin treatment for portal vein thrombosis in liver cirrhosis: Efficacy and the risk of hemorrhagic complications. *Thromb Res* 2018; 163: 71-76 [PMID: 29407630 DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.032]
- 23 Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-1260.e1-4 [PMID: 22819864 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.018]
- 24 Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J* 2015; 45: 16-26 [PMID: 25230084 DOI: 10.1111/imj.12590]
- 25 Licinio R, Principi M, Losurdo G, Castellaneta NM, Ierardi E, Di Leo A. Low molecular weight heparin in portal vein thrombosis of cirrhotic patients: only therapeutic purposes? *Scientific World Journal* 2014; 2014: 895839 [PMID: 25614899 DOI: 10.1155/2014/895839]
- 26 Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, Romano L, Balzano A. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 448-451 [PMID: 19730112 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b3ab44]
- 27 Kapoor S, Pal S, Sahni P, Chattopadhyay TK. Thromboelastographic evaluation of coagulation in patients with extrahepatic portal vein thrombosis and non-cirrhotic portal fibrosis: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 992-997 [PMID: 19220674 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05761.x]
- 28 Valla DC, Rautou PE. The coagulation system in patients with end-stage liver disease. *Liver Int* 2015; 35 Suppl 1: 139-144 [PMID: 25529099 DOI: 10.1111/liv.12723]
- 29 Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1064-1074 [PMID: 23506859 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.026]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



雌激素受体基因多态性与肝细胞癌易感性的Meta分析

冉晓娟, 杨京

冉晓娟, 杨京, 贵州医科大学附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

冉晓娟, 硕士研究生, 主要从事肝病方面的研究.

作者贡献分布: 此论文由冉晓娟设计、数据分析及撰写; 杨京立题、设计、审校和修改.

通讯作者: 杨京, 教授, 主任医师, 550004, 贵州省贵阳市云岩区贵医街28号, 贵州医科大学附属医院感染科. yangjing-107@126.com
电话: 0851-86774044

收稿日期: 2018-04-21

修回日期: 2018-05-24

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

Association between estrogen receptor gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma: A meta-analysis

Xiao-Juan Ran, Jing Yang

Xiao-Juan Ran, Jing Yang, Department of Hepatology, Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Jing Yang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, Hospital of Guizhou Medical University, 28 Guiyi Street, Yunyan District, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. yangjing-107@126.com

Received: 2018-04-21

Revised: 2018-05-24

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

To systematically evaluate the association between estrogen receptor (ER) gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS

Cochrane systematic evaluation was adopted for the analysis. Articles in Conchrane Library, PubMed, EMBASE, WanFang, VIP and CNKI were searched. Meta-analysis was performed to detect whether there were differences between the HCC group and the control group about the distribution of genotypes of the ER gene. The heterogeneity was analyzed using the I^2 test, and the results of the meta-analysis were performed with Review Manager 5.3 and presented with odds ratio and 95%CI.

RESULTS

Seven studies including 2343 subjects were included in the analysis. Meta-analysis demonstrated that there was an association between ER α Pvu II and rs2077647 gene polymorphisms (T, TT and CC) and HCC, but the results had significant heterogeneity. Sensitivity analysis showed less heterogeneity ($P > 0.05$). There was a significant association between ER α XbaI (A, AA and GG) and ER β AluI (G and GG) gene polymorphisms and HCC. However, no association was found between the other gene (ER α rs1801132 and ER β RsaI) polymorphisms and HCC ($P = 0.59$, $P = 0.15$).

CONCLUSION

The gene polymorphisms of ER α Pvu II, XbaI, rs2077647 and ER β AluI are significantly associated with susceptibility to HCC.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Estrogen receptors; Genetic polymorphism; Meta-analysis

Ran XJ, Yang J. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(19): 1161-1168
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1161.htm>

摘要

目的

系统评价雌激素受体(estrogen receptor, ER)基因多态性与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的关系。

方法

采用Cochrane系统评价方法, 检索Conchrane Library、PubMed、EMBASE及万方、维普、知网等数据库, 筛选相关文献数据后, 综合评价ER各基因型在HCC组与对照组中是否有差异。采用 I^2 对异质性进行定量分析, 计数资料采用比值比(OR)及95%可信区间(95%CI)表示, 应用Review Manager5.3软件包进行统计分析。

结果

共纳入7篇文献, 累计样本量2343例; Meta分析结果表明, 携带ER α 的Pvu II及rs2077647基因多态性的三种基因型(T, TT, CC)与HCC有关, 但各研究间存在明显异质性($P < 0.05$), 进行敏感性分析后, 异质性明显减小($P > 0.05$)。携带ER α XbaI基因多态性的三种基因型(A, AA, GG)及ER β AluI的两种基因型(G, GG)与HCC有关。ER β AluI的隐性模型AA与HCC无关($P < 0.05$)。另两个位点(ER α rs1801132, ER β RsaI)基因多态性与HCC的相关性无统计学意义(P 值分别为0.59及0.15)。

结论

ER α 的Pvu II、XbaI、rs2077647及ER β 的AluI位点基因多态性与HCC相关, ER α rs1801132和ER β RsaI基因多态性与HCC无关。

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

关键词: 肝细胞癌; 雌激素受体; 基因多态性; Meta分析

核心提要: 有研究提示雌激素基因多态性与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)有关, 但尚未开展大样本多中心研究, 本研究通过合并既往分析得出结论: 雌激素受体 α Pvu II、XbaI、rs2077647及 β AluI位点基因多态性与HCC相关联。未来有望将基因检查用于筛选易感人群, 降低HCC的社会和经济负担。

冉晓娟, 杨京. 雌激素受体基因多态性与肝细胞癌易感性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(19): 1161-1168 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1161.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i19.1161>

0 引言

据全国第三次死因回顾抽样调查报告, 我国癌症的死亡率在城市和农村分别居于首位和第二位; 而肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是第二常见的癌症死亡原因。近年来的研究显示ER基因多态性与HCC有关, 但这些研究由于基因研究位点、样本量、地域、研究条件、种族等不同, 导致结论差异, 故本研究对相关研究进行定量分析, 进一步探讨人群ER基因多态性与HCC的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 以“Receptors, Estrogen”, “Hepatocellular Carcinoma”, “gene”及“雌激素受体”、“肝细胞癌”、“基因”等为自由词及主题词分别检索自建库至2017-05 Cochrane Library, PubMed, EMBASE等引文数据库及万方、维普、知网等中文数据库, 同时辅以文献追溯。

纳入标准: (1)公开发表的关于ER基因多态性与HCC关系的中英文文献; (2)研究类型为病例-对照研究; (3)文献中数据完整, 能直/间接提供基因型频数, 且对照组基因型分布符合Hardy. Weinberg(HWE)遗传平衡定律; (4)采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法测定基因多态性。

排除标准: (1)单纯病例研究、个案报道、综述; (2)细胞、动物实验等非人类研究; (3)无明确的病例诊断标准; (4)重复发表、质量差及信息不全的文献。

1.2 方法 由两位研究者独立进行文献筛选和资料提取, 资料提取内容包括作者、发表年份、国家、种族、样本量及各基因型分布情况等, 并交叉核对纳入研究的结果。对有分歧而难以确定的研究, 则通过讨论或由第3位研究者决定。

统计学处理 对各研究的基因型分布进行HWE检验。应用Review Manager5.3软件包进行统计分析。采用 χ^2 检验进行异质性检验, $I^2 < 50\%$ 则纳入研究间的异质性可以接受; 若各文献同质($P > 0.05$), 则用固定效应模型评价各指标的效应量, 反之则用随机效应模型评价, 合并效应的统计结果用 Z 值表示; 效应量采用OR及其95%CI, 检验水平为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。分别采用等位基因模型、显性模型和隐性模型进行基因多态性分析; 同时绘制漏斗型图对发表偏倚进行检测。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索共获得文献513篇, 其中英文405篇, 中文108篇, 阅读文献摘要后得到100篇, 通

表 1 纳入文献基本情况

作者	发表年份	种族/地域	样本量 (HCC/对照)	HCC (基因型及频数分布)						对照组 (基因型及频数分布)					
				Pvu II			XbaI			Pvu II			XbaI		
				CC	TC	TT	AA	AG	GG	CC	TC	TT	AA	AG	GG
Andrej等 ^[10]	2010	高加索人	12/114	4	6	2	4	6	2	48	48	18	48	57	9
Liu等 ^[11]	2014	广西	107/105	19	54	34	56	46	5	10	38	57	63	35	7
Zhai等 ^[12]	2006	广西	244/237	53	117	74	149	77	18	30	116	91	153	73	9
张伟等 ^[13]	2009	西南地区	100/100	12	40	48	39	53	8	20	58	22	64	31	5
				rs1801132			rs2077648			rs1801132			rs2077648		
				CC	CG	GG	TT	TC	CC	CC	CG	GG	TT	TC	CC
Andrej等 ^[10]	2010	高加索人	12/114	7	5	0	4	7	1	63	46	5	48	57	9
Zhai等 ^[12]	2006	广西	240/231	58	128	54	74	127	37	48	132	51	102	109	22
周宁等 ^[14]	2015	甘肃	106/98				33	48	25				11	41	46
				RsaI			AluI			RsaI			AluI		
				GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA
张伟等 ^[15]	2009	西南地区	100/100	40	50	10	65	29	6	21	56	23	80	18	2
苑晓燕等 ^[16]	2007	广西	404/478	124	207	73	332	80	5	151	235	92	407	68	3

某些文献内基因型样本数目不同是因为部分个体的分型失败. HCC: 肝细胞癌.

表 2 Meta分析结果

基因位点	暴露基因型	异质性		OR值	95%CI	P值
		I ² 值 (%)	P值			
ER α Pvu II	T	0.89	<0.00001	0.01	0.16–0.14	0.88
	TT	0.89	<0.00001	0.97	0.38–2.49	0.95
	CC	0.68	0.03	1.18	0.59–2.36	0.63
ER α XbaI	A	0.35	0.2	–0.06	0.10––0.02	0.002
	AA	0.51	0.11	0.67	0.52–0.87	0.003
	GG	0	0.49	1.53	0.89–2.63	0.12
ER α rs2077647	T	0.93	<0.00001	1.12	0.43–2.92	0.82
	TT	89	0.00001	1.13	0.31–4.08	0.85
	CC	87	0.0005	0.84	0.22–3.11	0.79
ER β AluI	G	20	0.26	0.63	0.48–0.83	0.001
	GG	6	0.3	0.62	0.46–0.85	0.002
	AA	0	0.66	2.41	0.83–7.02	0.11
ER α Pvu II ¹	T	44	0.17	0.1	–0.15–0.05	0.0001
	TT	40	0.19	0.6	0.44–0.81	0.0009
	CC	17	0.3	1.75	1.18–2.59	0.005
ER α rs2077647 ²	T	0	0.67	0.68	0.53–0.88	0.003
	TT	0	0.8	0.59	0.41–0.84	0.004
	CC	0	0.65	1.71	1.00–2.94	0.05

¹去掉张伟等人的研究后的结果; ²去掉周宁的研究后的结果.

过阅读全文后得出15篇符合条件的文献, 涉及的ER基因位点有13个, 排除基因位点样本量少及文献较少的研究后, 最终得出7篇符合的文献, 涉及了ER α Pvu II (rs2234693)、XbaI(rs9340799)、rs2077647(T29C)、rs1801132(C136474G)及ER β RsaI(rs1256049)

(G1082A)、AluI (rs4986938)(A1730G)、(TA)_n等7个位点. 纳入文献的对照组基因型分布均符合HWE遗传平衡, 路线图见图1, 纳入文献信息见表1.

2.2 Meta分析

2.2.1 ER α Pvu II 基因多态性与HCC易感性: 4篇文献

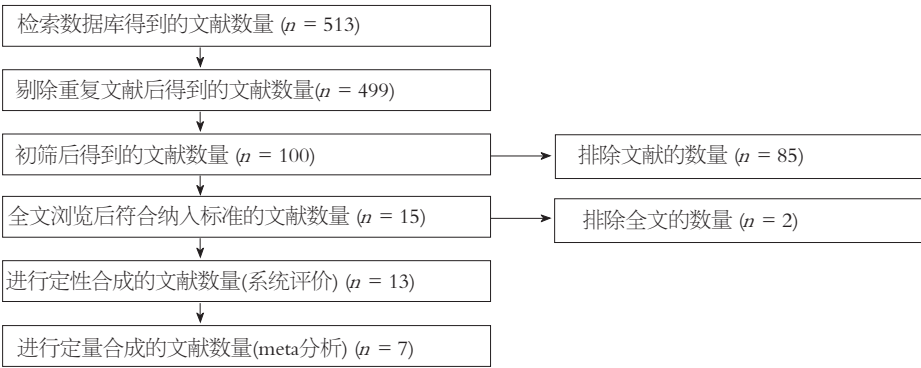
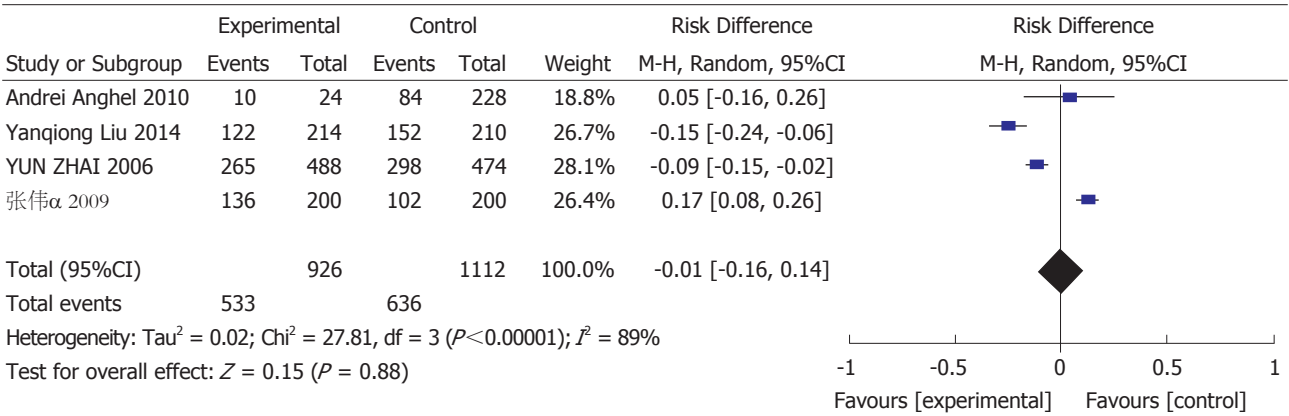
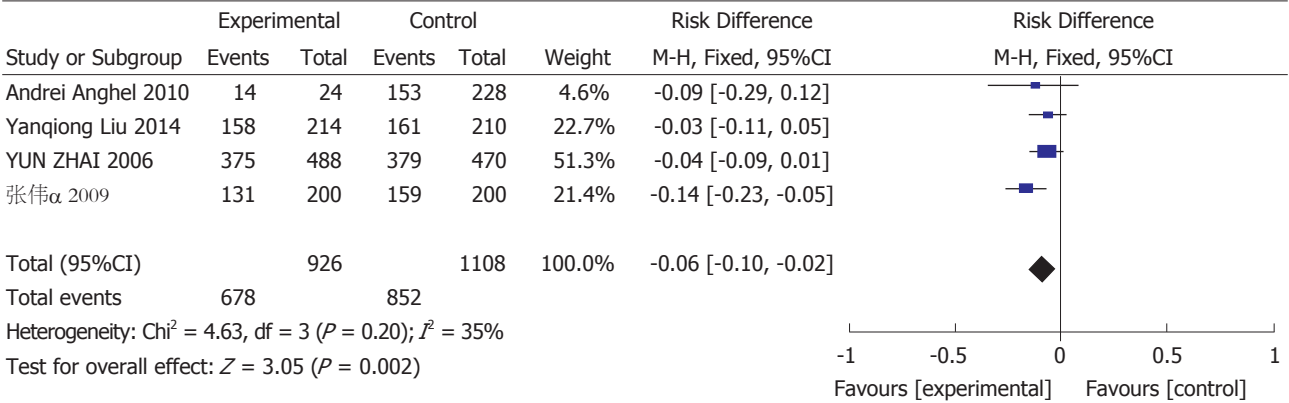


图 1 路线图.

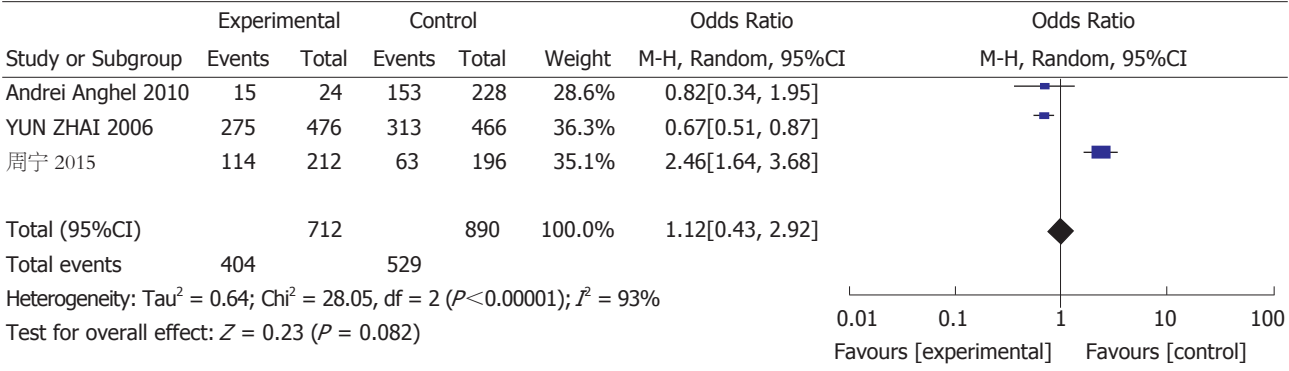
A



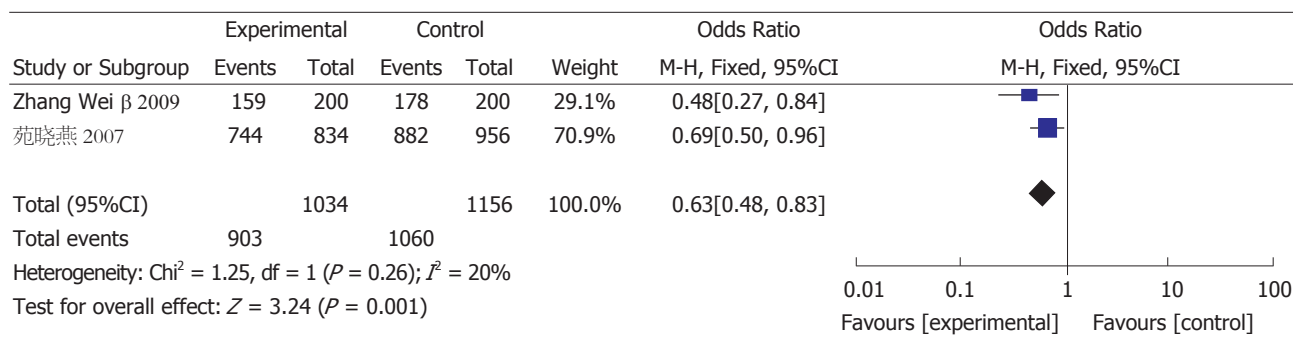
B



C



D



E

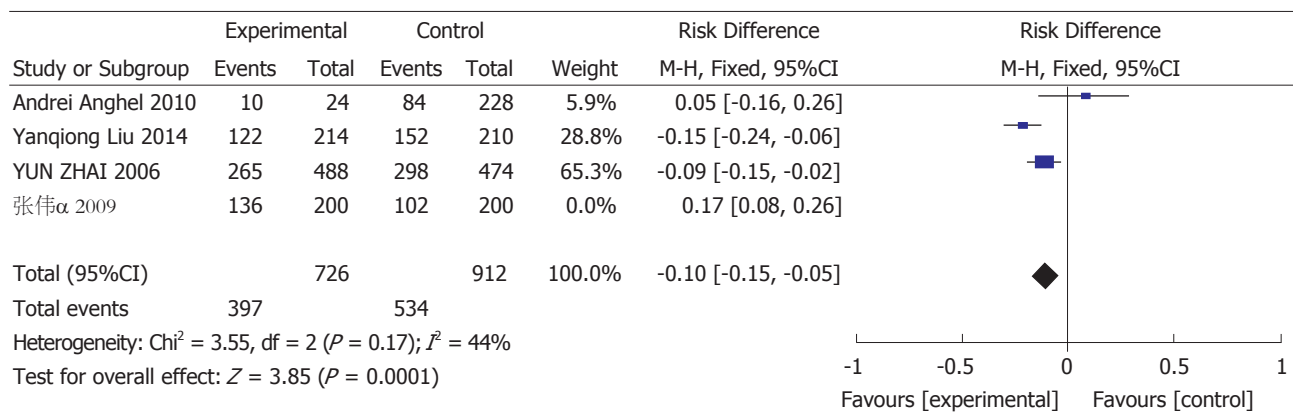


图 2 基因多态性与肝细胞癌的关系. A: ERαPvu II 位点(T vs C模型); B: ERα XbaI位点(A vs G模型); C: ERα rs2077647位点 (T vs C模型); D: ERβ AluI位点(A vs G模型); E: ERαPvu II T位点(去掉张伟的研究后).

报道了HCC患者和对照人群ERα Pvu II 基因型C和T频数分布, 通过PubMed查出该位点最小等位基因(minor allele frequency, MAF)为C(表2). 分别以等位基因模型T、显性模型TT和隐性模型CC进行基因多态性分析: 以ERα Pvu II 基因型T和TT为暴露因素, 基因型C和TC+CC为非暴露因素, 各研究间存在明显异质性, 采用随机效应模型进行分析, 携带ERα Pvu II 基因型T和TT的人群HCC发生风险率低于携带基因型C和TC+CC的人群, 差异无统计学意义. 以ERα Pvu II 基因型CC为暴露因素, 基因型TC+TT为非暴露因素, 各研究间存在明显异质性, 采用随机效应模型进行分析, 携带ERα Pvu II 基因型CC的人群HCC发生风险率高于携带基因型TC+TT的人群, 差异无统计学意义(图2A).

2.2.2 ERα XbaI基因多态性与HCC风险: 4篇文献报道该位点基因型A和G频数分布情况, MAF为G. 分别以等位基因模型A、显性模型AA和隐性模型GG进行基因多态性分析: 分别以ERα XbaI基因型A和AA为暴露因素, 基因型G和AG+GG为非暴露因素, 各研究间同质性较好, 采用固定效应模型进行分析, 携带ERα XbaI基因型A和AA的人群HCC发生风险率低于携带基因型G和AG+GG的人群, 差异有统计学意义. 以ERα XbaI基因型GG为暴露因素, 基因型AA+AG为非暴露

因素, 各研究间表现为同质性, 采用固定效应模型进行分析, 携带ERα XbaI基因型GG的人群HCC发生风险率高于携带基因型AA+AG的人群, 差异无统计学意义(图2B).

2.2.3 ERα rs2077647 (T29C)基因多态性与HCC发生风险: 3篇文献报道了HCC患者和对照人群ERα rs2077647基因型T和C频数分布情况, 通过PubMed查出该位点MAF为C. 分别以等位基因模型T、显性模型TT和隐性模型CC进行基因多态性分析: 以ERα rs2077647基因型T为暴露因素, 基因型C为非暴露因素, 各研究间存在重度异质性, 采用随机效应模型进行分析, 携带ERα rs2077647基因型T的人群HCC发生风险率低于携带基因型C的人群, 差异无统计学意义. 以ERα rs2077647基因型TT为暴露因素, 基因型TC+CC为非暴露因素, 各研究间存在明显异质性, 采用随机效应模型进行分析, 携带ERα rs2077647基因型TT的人群HCC发生风险率低于携带基因型TC+CC的人群, 差异无统计学意义. 以ERα rs2077647基因型CC为暴露因素, 基因型TC+TT为非暴露因素, 各研究间存在明显异质性, 采用随机效应模型进行分析, 携带ERα rs2077647基因型CC的人群HCC发生风险率高于携带基因型TC+TT的人群, 差异无统计学意义(图2C).

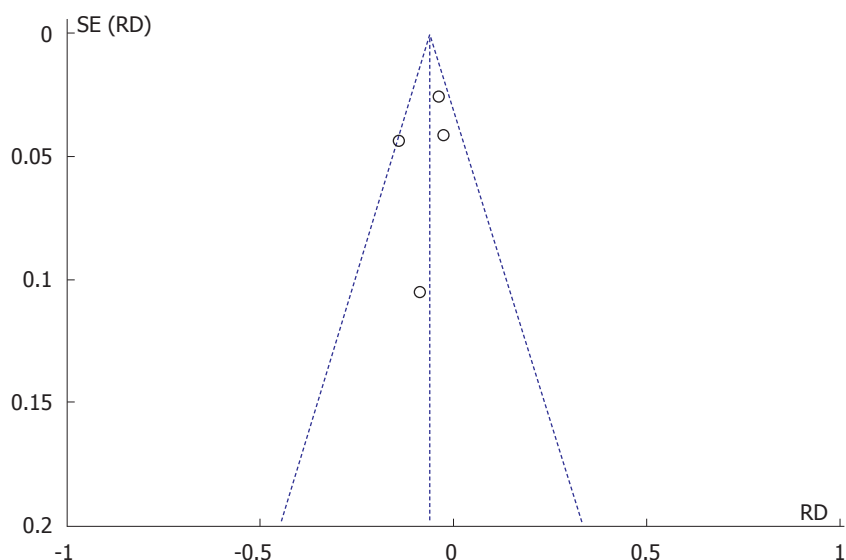


图 3 ER α XbaI AA基因型与肝细胞癌易感性漏斗图. RD: 率差; SE: 标准误差.

2.2.4 ER β AluI基因多态性与HCC发生风险: 2篇文献研究该位点基因型A和G频数分布情况, 以等位基因模型A、显性模型GG和隐性模型AA进行基因多态性分析: 分别以ER β AluI基因型G和GG为暴露因素, 基因型A和AA+AG为非暴露因素, 各研究间同质性较好, 采用固定效应模型进行分析, 携带ER β AluI基因型G和GG的人群HCC发生风险率低于携带基因型A和AA+AG的人群, 差异有统计学意义. 以ER β AluI基因型AA为暴露因素, 基因型AG+GG为非暴露因素, 各研究间存在同质性, 采用固定效应模型进行分析, 携带ER β AluI基因型AA的人群HCC发生风险率高于携带基因型AG+GG的人群, 差异无统计学意义(图2D).

2.2.5 ER α rs1801132与ER β RsaI基因多态性与HCC发生风险的关系: 分别有2篇文献报道了HCC患者和对照人群该基因型(G与C、G与A)的频数分布情况, 分别以其等位基因模型进行基因多态性分析, 结果显示: P 值分别为0.59及0.15, 差异无统计学意义.

2.3 发表偏倚分析及异质性的处理: 纳入本Meta分析的各研究对照组数据均符合HWE平衡, 说明群体基因遗传平衡, 样本具代表性, 但进行漏斗图分析的结果显示漏斗图对称性欠佳, 考虑纳入分析的研究文献存在发表偏倚的可能性较大(图3). 分别对以上异质性较大的结果进行敏感性分析提示: ER α Pvu II基因多态性与HCC风险的关系: 去掉张伟的研究后, 各模型分析结果提示异质性减小, 差异有统计学意义(图2E). ER α rs2077647基因: 去掉周宁等人的研究后, 分别以等位基因模型、显性模型和隐性模型进行分析, 表现为同质性, 差异有统计学意义.

3 讨论

HCC的发生是多种因素相互作用的结果, 包括遗传、环境、性别、种族、饮食等, 但其发生机制目前尚不完全清楚. 有人发现ER促进HCC的发生^[1,2], 且有研究提出肝癌中ER基因表达增高^[3], 亦有人^[4]认为ER基因单核苷酸多态性可能导致基因在转录、翻译水平失调, 引起ER表达、功能的异常. Meta分析的目的旨在通过合并同类研究, 增加统计效率以得到更客观、可靠的结果, 以期为临床提供最新循证依据. 本次Meta分析结果提示.

ER α Pvu II、ER α XbaI和ER α rs2077647三个位点突变后的等位基因和隐性基因模型增加了HCC患病风险, 这些位点涉及了高加索人及中国的西南及华南地区人群, 但ER α Pvu II及ER α rs2077647的结果但存在一定的异质性, 对其进行敏感性分析, 去掉张伟等人关于西南地区的研究及周宁关于甘肃人群的研究后表现为较好的同质性, 导致异质性的原因可能是张伟等人的研究中男女构成比例与其他研究不同及周宁的研究中样本量过少等因素有关. 而其他研究未见明显异质性, 由此说明这些位点对HCC的影响在不同种族间无明显差异. 对于ER β AluI基因位点, 仅国内部分研究涉及, 但仍表现出与HCC相关性, 该结果的原因可能是以上基因多态性的发生导致了ER转录表达水平和功能差异, 从而直接影响到雌激素的最终生理效应, 进而对HCC的发生、发展和预后产生影响. 且有文献报道, Pvu II多态性位点所在的区域为bMyb转录因子潜在的结合位点, C等位型比T等位型提高ER α 的表达水平^[5], 也有研究发现Pvu II多态性位点与转录因子AP4和Myb结合位点一致, 其

文章亮点

实验背景

世界范围而言, 每年约有60万-70万人死于肝癌。由于肝癌早期临床表现不典型, 70%以上的肝癌患者在初诊时即为中晚期, 难以接受根治性手术或局部治疗。不仅严重影响了公众的健康, 亦给我国社会经济的发展带来了极大的负担。故早发现、早诊断、早治疗尤为重要。而遗传学的发展可帮助我们发现新的、潜在的诊断方法和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的治疗靶点。

实验动机

有人发现HCC发生是多重因素相互作用的结果, 包括遗传、环境、性别、种族及饮食等。但其具体发生机制当前尚不完全清楚, 研究提示雌激素在HCC的发生、发展过程中起了重要作用。而雌激素发挥生理效应需结合ER, ER的功能又受到相关基因的调控, 基因表达又被基因多态性影响, 故有人推断ER基因多态性会对HCC的发生、发展和预后产生影响。

实验目标

Meta分析(meta analysis)亦称荟萃分析, 是系统综述中的一种, 用于比较和综合针对同一科学问题研究结果的统计学方法。既往已有Meta分析提示ER基因多态性与多种恶性肿瘤相关。随着遗传学的发展, 已有大量关于ER基因多态性与HCC相关性的研究, 但这些研究由于基因研究位点、样本量、地域、研究条件、种族等不同, 导致结论有所差异。而Meta分析恰恰能避免单个研究样本量小、结果变异大的不足, 通过合并分析既往研究, 使结果更加客观可靠。基于此, 故本研究对相关研究进行定量合并分析, 进一步探讨人群ER基因多态性与HCC的关联。

实验方法

通过检索ConchraneLibrary, PubMed, EMBASE、万方、维普、知网等中英文数据库, 采用自由词及主题词联合检索的方式, 尽量涵盖国际权威研究。通过严格掌控纳入及排除标准, 提高了Meta分析的质量。

实验结果

既往已有研究提示ER基因多态性与HCC相关, 但尚未得出较明确的结论, 本次研究通过合并既往分析, 增加了样本量后结果提示: ER α Pvu II、ER α XbaI、

多态性可影响Myb诱导的转录活性来影响ER α 基因的表达^[5,6]。本meta分析未发现ER α rs1801132及ER β Rsa I多态性与HCC相关, 但曾有研究证明ER β Rsa I多态性与第8号外显子前方剪切受体多态性形成完全连锁不平衡, 可影响此外显子的剪切, 导致其表达的蛋白与野生型具有不同特性^[7], 最终增加了HCC的易感性, 而本结果提示差异无统计学意义, 可能因为样本量太少、涉及种族人群少等因素导致。有研究得出 ER α 基因启动子区的(TA)重复序列可影响基因转录, 因在其下游约220 bp处有一类固醇反应元件^[8,9], 但对于该位点, Zhai等^[12]人以(TA)重复数目18为界, 分为高重复数目型(H等位型)和低重复数目型(L等位型), 结果得出携带H等位型个体发生HCC的易感性增加; 而张伟等^[13,15]人将重复次数以14为界, ≤ 14 为SS型, >14 为LL型, 发现实验组SS型构成比大于对照组, 故关于(TA)重复序列基因多态性无法行meta分析。由此可见, 以上多个基因位点突变后均增加了患HCC的风险。与1997年Collins等^[9]人提出的假说: “常见疾病, 常见变异”相符合, 该假说认为常见疾病的易感性是因人群中某些位点特别是在基因的编码区或调控区的常见变异引起的, 变异使不同个体对不同疾病有着不同的易感性和临床特征。而本研究未发现ER α rs1801132及ER β Rsa I与HCC明显的相关性。

本Meta分析存在的局限性: (1)漏斗图欠对称, 因此存在发表偏倚, 可能是本研究收集的资料均为既往在正式刊物上发表的文献, 而阴性结果难以发表, 此亦是荟萃分析的缺陷所在, 难以避免; (2)虽本研究语言仅为中英文, 未纳入其他语言撰写的研究, 可能存在语言偏倚, 但作者已检索国外多个权威数据库, 尽量涵盖国际权威研究; (3)异质性是影响研究结果可靠性的主要因素, 作者通过敏感性分析和亚组分析寻找异质性, 结果发现, 剔除相关研究后研究结果间异质性消失, 提示上述研究可能为引起异质性的原因; (4)鉴于纳入研究较少及相关数据的限制, 无法对年龄、性别、地域及HBV感染等因素进行细致的亚组分析。

总之, 本Meta分析提示ER α Pvu II、XbaI、rs2077647及Er β AluI位点基因多态性与HCC显示关联。但鉴于本研究的上述局限性, 而HCC可能存在多种基因交错的调控机制, 且不同种族之间ER的等位基因存在多样性, Meta分析结果下结论时还应慎重, 未来仍需要开展更多大样本、多中心、多基因、包含转录水平和环境因素检测的研究来进一步明确ER基因多态性与HCC的关系, 以期用于筛选易感人群, 降低HCC的社会和经济负担。

ER α rs2077647及ER β AluI位点基因多态性与HCC相关, ER α rs1801132和ER β RsaI基因多态性与HCC未发现关联. 为今后关于HCC病因学研究提供了更清晰的思路.

实验结论

ER α Pvu II的T等位基因、ER α XbaI的A等位基因、ER α rs2077647的T等位基因及ER β AluI的G等位基因为HCC的保护性因素. ER α rs1801132和ER β RsaI位点基因多态性与HCC未发现关联.

展望前景

鉴于HCC可能存在多种基因交错的调控机制, 且不同种族之间ER的等位基因存在多样性, 未来仍需要开展更多大样本、多中心、多基因、包含转录水平和环境因素检测的研究来进一步明确ER基因多态性与HCC的关系. 以期在未来用于筛选易感人群, 减轻HCC的社会和经济负担.

4 参考文献

- 1 Bigsby RM, Caperell-Grant A. The role for estrogen receptor- α and prolactin receptor in sex-dependent DEN-induced liver tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1162-1166 [PMID: 21606321 DOI: 10.1093/carcin/bgr094]
- 2 Jiang P, Cao J, Bai WH. Lentivirus-Mediated siRNA Targeting ER- α Inhibits Tumorigenesis and Induces Apoptosis in Hepatocarcinoma Cells. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 490681 [PMID: 26413526 DOI: 10.1155/2015/490681]
- 3 Ahmed HH, Shousha WG, Shalby AB, El-Mezayen HA, Ismaiel NN, Mahmoud NS. Implications of Sex Hormone Receptor Gene Expression in the Predominance of Hepatocellular Carcinoma in Males: Role of Natural Products. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 4949-4954 [PMID: 26163620 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.12.4949]
- 4 Nilsson M, Naessén S, Dahlman I, Lindén Hirschberg A, Gustafsson JA, Dahlman-Wright K. Association of estrogen receptor beta gene polymorphisms with bulimic disease in women. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 28-34 [PMID: 14699439 DOI: 10.1038/sj.mp.4001402]
- 5 Herrington DM, Howard TD, Brosnihan KB, McDonnell DP, Li X, Hawkins GA, Reboussin DM, Xu J, Zheng SL, Meyers

- DA, Bleecker ER. Common estrogen receptor polymorphism augments effects of hormone replacement therapy on E-selectin but not C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1879-1882 [PMID: 11997270 DOI: 10.1161/01]
- 6 Lee YJ, Shin KS, Kang SW, Lee CK, Yoo B, Cha HS, Koh EM, Yoon SJ, Lee J. Association of the oestrogen receptor alpha gene polymorphisms with disease onset in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1244-1249 [PMID: 15361380 DOI: 10.1136/ard.2003.012583]
- 7 Peng B, Lu B, Leygue E, Murphy LC. Putative functional characteristics of human estrogen receptor-beta isoforms. *J Mol Endocrinol* 2003; 30: 13-29 [PMID: 12580758 DOI: 10.1677/jme.0.0300013]
- 8 Cohn CS, Sullivan JA, Kiefer T, Hill SM. Identification of an enhancer element in the estrogen receptor upstream region: implications for regulation of ER transcription in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 158: 25-36 [PMID: 10630402 DOI: 10.1016/S0303-7207(99)00187-2]
- 9 Collins FS, Guyer MS, Charkravarti A. Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science* 1997; 278: 1580-1581 [PMID: 9411782 DOI: 10.1126/science.278.5343.1580]
- 10 Anghel A, Narita D, Seclaman E, Popovici E, Anghel M, Tamas L. Estrogen receptor alpha polymorphisms and the risk of malignancies. *Pathol Oncol Res* 2010; 16: 485-496 [PMID: 20383761 DOI: 10.1007/s12253-010-9263-9]
- 11 Liu Y, Liu Y, Huang X, Sui J, Mo C, Wang J, Peng Q, Deng Y, Huang L, Li S, Qin X. Association of PvuII and XbaI polymorphisms in estrogen receptor alpha gene with the risk of hepatitis B virus infection in the Guangxi Zhuang population. *Infect Genet Evol* 2014; 27: 69-76 [PMID: 25014269 DOI: 10.1016/j.meegid.2014.07.002]
- 12 Zhai Y, Zhou G, Deng G, Xie W, Dong X, Zhang X, Yu L, Yang H, Yuan X, Zhang H, Zhi L, Yao Z, Shen Y, Qiang B, He F. Estrogen receptor alpha polymorphisms associated with susceptibility to hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology* 2006; 130: 2001-2009 [PMID: 16762623 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.030]
- 13 张伟, 时德, 杜成友, 罗放. 雌激素受体 α 基因Pvu II、Xba I、STR多态性与原发性肝癌的关系. *华西医学* 2009; 1: 70-73
- 14 周宁, 张月荣, 魏世芳, 李象霖, 吴丽阳. 雌激素受体 α -29位基因多态性与HBV相关原发性肝癌易感性的关系. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 240-243
- 15 张伟, 时德, 杜成友, 罗放. 雌激素受体 β 基因RsaI和AluI多态性与原发性肝癌的关系. *中华肝胆病杂志* 2009; 17: 99-101
- 16 苑晓燕. 基于候选基因的肝癌遗传关联研究及CD82启动子区SNPs的功能研究. 第三军医大学 2007

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



中国妇女妊娠期肝异常的常见病因及对妊娠结局的影响 Meta分析

宋影, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 宋晓改, 朱文枫, 张溢熹, 孙海宽, 李明

宋影, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 宋晓改, 朱文枫, 张溢熹, 孙海宽, 李明, 河南科技大学医学院肝损伤与修复分子医学重点实验室 河南省洛阳市 471003

宋影, 在读硕士, 主要从事肝损伤与修复的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81201558; 河南省科技创新杰出青年, No. 2018JQ0006; 河南省高校科技创新团队项目, No. 181RTSTHN026; 河南科技大学创新团队资助项目, No. 2015XTD003; 河南省科技攻关项目, No. 172102310693。

作者贡献分布: 研究设计以及论文初稿由宋影和李三强完成; 文献检索由宋影、张勇勇及王善龙完成; 数据分析和论文修改过程由宋晓改、朱文枫、张溢熹、孙海宽及李明完成。

通讯作者: 李三强, 教授, 471003, 河南省洛阳市涧西区安徽路31号, 河南科技大学医学院肝损伤与修复分子医学重点实验室。sanqiangli2001@163.com
电话: 0379-64820863

收稿日期: 2018-05-03

修回日期: 2018-05-19

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-07-08

Common causes of liver abnormalities during pregnancy in Chinese women and their impact on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis

Ying Song, San-Qiang Li, Yong-Yong Zhang, Shan-Long Wang, Xiao-Gai Song, Wen-Feng Zhu, Yi-Jiong Zhang, Hai-Kuan Sun, Ming Li

Ying Song, San-Qiang Li, Yong-Yong Zhang, Shan-Long Wang, Xiao-Gai Song, Wen-Feng Zhu, Yi-Jiong Zhang, Hai-Kuan Sun, Ming Li, Key Laboratory of Molecular Medicine of Liver Injury and Repair, Medical College, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

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

81201558; Henan Province Science and Technology Innovation Outstanding Youth, No. 2018JQ0006; Henan University Science and Technology Innovation Team Project, No. 181RTSTHN026; Henan University of Science and Technology Innovation Team Funding Project, No. 2015XTD003; Henan Provincial Science and Technology Project, No. 172102310693.

Correspondence to: San-Qiang Li, Professor, Key Laboratory of Molecular Medicine of Liver Injury and Repair, Medical College, He'nan University of Science and Technology, 31 Anhui Road, Jianxi District, Luoyang 471003, He'nan Province, China. sanqiangli2001@163.com

Received: 2018-05-03

Revised: 2018-05-19

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

To analyze the common causes of liver abnormalities during pregnancy in Chinese women and their effects on maternal and fetal outcomes.

METHODS

The CNKI, WANFANG database and VIP database were searched to collect all the literature on liver abnormalities during pregnancy published in Chinese during the past 20 years. The data were analyzed using R software and Stata software.

RESULTS

Thirty-seven studies were included, with a total of 8367 cases. The results of meta-analysis showed that the common causes of liver abnormalities during pregnancy in Chinese women included hepatitis (39%; 95%CI: 30%-48%), pregnancy induced hypertension syndrome (17%; 10%-25%), intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) (17%; 14%-19%), acute fatty liver of pregnancy (3%; 2%-4%), hyperemesis gravidarum (8%; 6%-11%), and HELLP syndrome (3%; 1%-5%). With regard to

pregnancy outcomes with liver abnormalities caused by hepatitis, the probabilities of premature delivery, cesarean section, postpartum hemorrhage, fetal distress and perinatal death were 20%, 35%, 15%, 26% and 16%, respectively; the corresponding probabilities were 21%, 62%, 16%, 40% and 15% for pregnancy induced hypertension syndrome, and 36%, 70%, 15%, 35% and 16% for ICP. Abnormal liver function during pregnancy was associated with adverse pregnancy outcomes, and the OR values (95% CIs) were as follows: premature delivery, 4.48 (3.89-6.60); cesarean section, 3.75 (3.28-4.29); postpartum hemorrhage, 5.36 (4.07-7.05); fetal distress, 3.78 (3.16-4.53); perinatal death, 6.39 (3.27-12.49); pregnancy induced hypertension, 4.67 (3.44-6.35); asphyxia neonatorum, 3.07 (2.18-4.32).

CONCLUSION

Hepatitis is the primary cause of abnormal liver function during pregnancy, followed by pregnancy induced hypertension syndrome and ICP. All of these increase the risk of mothers and infants during pregnancy and delivery.

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

Key Words: Liver abnormality during pregnancy; Pathogeny; Pregnancy outcome; Meta-analysis

Song Y, Li SQ, Zhang YY, Wang SL, Song XG, Zhu WF, Zhang YJ, Sun HK, Li M. Common causes of liver abnormalities during pregnancy in Chinese women and their impact on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(19): 1169-1175 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1169.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i19.1169>

摘要

目的

分析中国妇女妊娠期肝异常的常见病因及对母婴结局的影响。

方法

计算机检索中国知网, 万方数据库, 维普数据库, 收集中国近20年间发表的关于妊娠期肝异常的所有文献, 并采用R软件、Stata软件进行数据的Meta分析。

结果

最终纳入37篇研究文献, 累计病例共计8367例。Meta分析结果显示中国妇女妊娠期肝异常的常见病因构成比(95%CI)为: 肝炎39%(30%-48%), 妊娠高血压综合征17%(10%-25%), 妊娠性肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 17%(14%-19%), 妊娠期急性脂肪肝(AFLP) 3%(2%-4%), 妊娠剧吐8%(6%-11%), HELLP综合征

3%(1%-5%)。其中由肝炎引起的妊娠期肝异常的妊娠结局中, 孕妇早产、剖宫产、产后出血的概率分别为20%、35%、15%; 胎儿窘迫、围产儿死亡的概率分别为26%、16%; 妊娠高血压综合征引起的妊娠期肝功能异常中, 孕妇早产、剖宫产、产后出血的概率分别为21%、62%、16%; 胎儿窘迫、围产儿死亡的概率分别为40%、15%; 由妊娠性ICP引起的妊娠期肝功能异常中孕妇早产、剖宫产、产后出血的概率分别为36%、70%、15%, 胎儿窘迫、围产儿死亡的概率分别为35%、16%。并且妊娠期肝异常与不良妊娠结局显著相关, 其OR值(95%CI)分别为: 早产4.48(3.89-6.60), 剖宫产3.75(3.28-4.29), 产后出血5.36(4.07-7.05), 胎儿窘迫3.78(3.16-4.53), 围产儿死亡6.39(3.27-12.49), 妊娠期高血压4.67(3.44-6.35), 新生儿窒息3.07(2.18-4.32)。

结论

肝炎是引起妊娠期肝功能异常的首要病因, 其次为妊娠高血压综合征、妊娠性肝内胆汁淤积症; 并且均可不同程度增加妊娠及分娩时母婴风险。

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

关键词: 妊娠期肝异常; 病因; 妊娠结局; Meta分析

核心提要: 妊娠期肝功能异常较为常见, 本文通过收集国内近20年孕妇肝异常病例资料进行分析, 结果得到妊娠期肝功能异常与不良妊娠结局显著相关, 且不同病因均可不同程度增加妊娠及分娩时母婴风险。

宋影, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 宋晓改, 朱文枫, 张溢熹, 孙海宽, 李明. 中国妇女妊娠期肝异常的常见病因及对妊娠结局的影响Meta分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(19): 1169-1175 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1169.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i19.1169>

0 引言

妊娠期发生肝功能异常较为常见, 其发生的概率可高达3%^[1]。妊娠期肝病主要包括两大类疾病: 一类特发于妊娠期, 包括妊娠期特发和妊娠期合并症引起的肝脏损害, 如妊娠期急性脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy, AFLP)、妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)、HELLP综合征^[2-4]; 另一类疾病与妊娠同时发生, 与妊娠无关, 如妊娠期病毒性肝炎(viral hepatitis complicating pregnancy, VHP)、药物性肝病等^[5,6]。此外, 妊娠期高血压疾病及妊娠剧吐也经常会造成肝功能损害导致不良妊娠结局发生。严重的妊娠期肝功能异常可以引起很多严重后果, 如早产、产后出血、胎儿窘迫, 甚至威胁母婴生命, 是孕产妇死

表 1 纳入文献基本情况

文献	刊物名称	地区	资料类型	分期	病例组	对照组
梁绮华等 ^[7] , 2006	中国妇幼保健	广东	现况	全期	95	—
程明宇等 ^[8] , 2006	九江学院学报	江西	现况	全期	142	—
冯英等 ^[9] , 2017	中国妇幼保健	浙江	现况	全期	617	—
潘永林等 ^[10] , 2006	重庆医科大学学报	重庆	现况	全期	71	—
秦秀妹等 ^[11] , 2013	河南中医	广西	现况	全期	206	—
姜秀浓等 ^[12] , 2004	现代实用医学	浙江	现况	全期	578	—
王玲等 ^[13] , 1998	内科急危重症杂志	北京	现况	全期	183	—
赵馨等 ^[14] , 2013	徐州医学院学报	江苏	现况	全期	70	—
王晓华等 ^[15] , 2012	中外女性健康	云南	现况	全期	103	—
马洪斌等 ^[16] , 2016	超星期刊	天津	现况	全期	82	—
肖满华等 ^[17] , 2009	中国现代医药杂志	湖南	现况	全期	106	—
徐凯进等 ^[18] , 2002	浙江临床医学	浙江	现况	全期	185	—
易成进等 ^[19] , 2010	中外医学研究	广西	现况	全期	32	—
谢晓婷等 ^[20] , 2016	健康研究	浙江	病例对照	全期	82	100
林素蕊等 ^[21] , 2016	心理医学	福建	病例对照	全期	166	166
孙鸿展等 ^[22] , 2008	临床和实验杂志	江苏	病例对照	全期	123	118
王启莲等 ^[23] , 2017	临床研究	山东	病例对照	全期	70	80
陈玲思等 ^[24] , 2016	临床医药文献杂志	福建	病例对照	全期	83	83
范锡平等 ^[25] , 2016	吉林医学	广东	病例对照	全期	150	148
刘秀香等 ^[26] , 2014	中国妇幼保健	山东	病例对照	全期	207	243
和建梅等 ^[27] , 2007	中国误诊学杂志	河南	病例对照	全期	100	100
黄建芬等 ^[28] , 2010	医学信息	福建	病例对照	全期	139	153
黄美勇等 ^[29] , 2014	蛇志	广西	病例对照	全期	133	92
蒋晓岚等 ^[30] , 2016	论著与临床	四川	病例对照	全期	260	120
刘颖等 ^[31] , 2015	生殖医学杂志	徐州	病例对照	晚期	50	50
陈悦等 ^[32] , 2005	广西医科大学学报	广西	病例对照	晚期	30	30
周永红等 ^[33] , 2017	中国保健营养	河南	病例对照	晚期	56	56
李烨华等 ^[34] , 2013	医药前沿	广西	病例对照	晚期	212	250
周德霞等 ^[35] , 2015	中国妇幼保健	江苏	病例对照	晚期	486	230
张兆珍等 ^[36] , 2015	中国医药指南	山东	病例对照	晚期	27	30
张福琴等 ^[37] , 2009	中外医疗	黑龙江	病例对照	晚期	151	150
孟娅妮等 ^[38] , 2017	中国妇幼保健	浙江	病例对照	晚期	57	57
陈徐等 ^[39] , 2016	中国临床医生杂志	四川	病例对照	晚期	61	61
高翔等 ^[40] , 2015	中国现代医生	北京	病例对照	晚期	490	120
舒红梅等 ^[41] , 2006	中华现代妇产科学杂志	湖北	病例对照	晚期	76	64
刁新华等 ^[42] , 2015	文摘版 (医药卫生)	新疆	病例对照	晚期	42	42

亡的重要原因^[4]。但至今尚没有对中国妇女妊娠期肝异常的常见病因及其引起的不良妊娠结局进行Meta分析的研究报道, 本文通过收集国内近20年孕妇肝异常病例资料, 对病因以及其妊娠结局进行分析, 为预防孕妇妊娠期肝病的发生和改善妊娠结局提供资料。

1 材料和方法

1.1 材料

以妊娠、肝异常、肝损伤为主题词联合中国知网, 万方数据库, 维普数据库, 检索有关妊娠肝异常的相关文章, 收集国内近20年间发表的关于妊娠期肝异常的所有文献。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准:

(1)研究对象为中国妊娠期肝异常妇女; (2)提供足够的数据来估计患病率和95%置信区间 (CI); (3)相同样本的多文献, 选择其临床资料最全的作为研究对象; (4)对于样本人群相同而文献多篇的情况, 研究对象选择最近发表的。

1.2.2 文献排除标准:

如果研究存在以下任何一项将会被排除(1)重复出版; (2)病例报告、综述、硕士论文; (3)质量差、报道信息太少、及无法利用的文献。

1.2.3 方法学质量评价:

采用Combie横断面研究评价工具评价纳入研究的质量, 即设计是否科学、数据收集

表 2 妊娠期肝异常的常见病因构成比

病因	文献	构成比 (均数, 95%CI)	模型	异质性检验	发表偏倚
肝炎	28	0.39 (0.30; 0.48)	随机	$P<0.01$	$P=0.01$
妊娠高血压综合征	20	0.17 (0.10; 0.25)	随机	$P<0.01$	$P=2.48$
ICP	25	0.17 (0.14; 0.19)	随机	$P<0.01$	$P<0.01$
妊娠期急性脂肪肝	20	0.03 (0.02; 0.04)	随机	$P<0.01$	$P=0.34$
HELLP	13	0.03 (0.01; 0.05)	随机	$P<0.01$	$P=0.57$
妊娠剧吐	19	0.08 (0.06; 0.11)	随机	$P<0.01$	$P<0.01$

ICP: 肝内胆汁淤积症.

策略是否合理、研究目的和方法是否合理、统计方法是否合理、样本是否对总体的代表性好、是否报告样本应答率、是否报告了检验效能来评价纳入研究的方法学质量. 每项按照“是”、“否”、“不清楚”分别给予“1.0”、“0”、“0.5”分. 6.0-7.0分为A级, 4.0-5.5为B级, <4.0分为C级.

统计学处理 选取妊娠期肝异常各病因和不同病因下妊娠结局的构成比进行分析, 应用R软件Meta程序包中的Metaprop进行单个率的Meta分析, 并用Logit transformation转换法进行数据合并. 采用 χ^2 检验各研究间的异质性, 如果齐性检验 $P>0.1$, 则采用固定效应模型进行分析, 否则采用随机效应模型进行分析, 当纳入研究文献数大于10篇时, 用R软件Meta程序包中的metabias进行发表偏倚检验. 用Stata12.0软件进行队列研究的Meta分析, 如果齐性检验 $P>0.1$, 则采用固定效应模型进行分析, 否则采用随机效应模型进行分析. 当纳入研究文献数大于10篇时, 采用漏斗图及Egger’s线性回归法估计发表偏倚.

2 结果

2.1 文献基本情况 初次检索共得到2553篇相关文献, 均为中文文献. 根据筛选标准最终纳入36篇研究文献, 其中现况资料14篇, 病例对照资料22篇, 涉及我国多个地区城市. 根据质量评分标准, 共纳入A级8篇, B级19篇, C级9篇. 表1列出了纳入文献的详细情况.

2.2 Meta分析

2.2.1 中国妇女妊娠期肝异常的常见病因构成分析: 纳入的文献中共29篇报告了中国妇女妊娠期肝异常的常见病因, 其中肝炎28篇, 妊娠高血压综合征20篇, ICP25篇, 妊娠期急性脂肪肝(AFLP)20篇, HELLP综合征13篇, 妊娠剧吐19篇, 异质性检验结果均显示 $P<0.01$, 因此采用随机效应模型(表2).

2.2.2 不同病因引起的肝异常对妊娠结局的影响: 纳入的文献中9篇文献分析了肝炎、ICP、妊娠高血压综合

征、妊娠期急性脂肪肝4种病因引起的妊娠期肝异常对孕妇及胎儿的影响, 并从以下几个方面: 胎儿窘迫、早产、剖宫产、产后出血以及围生儿死亡的发生率进行了统计分析(表3).

2.2.3 妊娠期肝异常与不良妊娠结局的相关性: 共纳入23篇病例对照研究文献, 对妊娠期肝异常孕妇和正常孕妇的妊娠结局进行了分析, 主要妊娠结局如下: 早产, 剖宫产, 产后出血, 胎儿窘迫, 围产儿死亡, 妊娠期高血压, 新生儿窒息. 其中3个妊娠结局的异质性检验结果显示 $P<0.1$, 采用随机效应模型; 4个妊娠结局的异质性检验结果显示 $P>0.1$, 采用固定效应模型. 4个妊娠结局纳入研究文献数大于10篇, 因此进行了发表偏倚分析(表4).

2.2.4 敏感性分析: 逐一删除每一篇文献, 对结果进行比较, 结果发现统计学结果不受任何一篇研究的影响, 表明本次Meta分析结论具有稳定性.

3 讨论

妊娠期肝功能异常的病因有很多种, 包括各种肝源性疾病、妊娠相关性疾病以及药物因素等, 本研究集国内近20年间发表的关于妊娠期肝异常的所有文献, 统计妊娠期肝功能异常患者的临床资料, 结果显示, 造成孕妇肝异常的常见病因主要为肝炎, 妊娠高血压综合征, 妊娠性肝内胆汁淤积症, 妊娠期急性脂肪肝, 妊娠剧吐, HELLP综合征. 其中肝炎是妊娠期肝功能异常的首要原因, 占39%(30%-48%); 妊娠高血压综合征17%(10%-25%)和妊娠性ICP 17%(14%-19%)并列为妊娠期肝功能异常第二大原因; 妊娠剧吐为引起妊娠期肝功能异常的第三大原因, 占8%. 其次为妊娠期急性脂肪肝和HELLP综合征各占3%.

不同病因引起的肝功能异常对孕妇的影响中, 妊娠合并ICP和妊娠合并脂肪肝的孕妇的发生早产率较高, 分别为0.36(0.25-0.49), 0.32(0.15-0.56); 妊娠合并ICP的孕妇剖宫产率占比为0.70(0.49-0.85), 与合并妊

表 3 ICP、妊娠高血压综合征、肝炎及妊娠期脂肪肝引起的妊娠期肝异常对妊娠结局的影响

	胎儿窘迫	早产	剖宫产	产后出血	围产儿死亡
ICP					
文献	6	7	5	7	4
构成比 (均数, 95%CI)	0.35 (0.25; 0.47)	0.36 (0.25; 0.49)	0.70 (0.49; 0.85)	0.15 (0.10; 0.22)	0.16 (0.02; 0.60)
模型	随机	随机	随机	固定	随机
异质性检验	$P = 0.08$	$P = 0.03$	$P < 0.01$	$P = 0.22$	$P < 0.01$
妊娠高血压综合征					
文献	3	4	2	4	2
构成比 (均数, 95%CI)	0.40 (0.32; 0.49)	0.21 (0.15; 0.29)	0.62 (0.29; 0.87)	0.16 (0.10; 0.23)	0.15 (0.08; 0.28)
模型	固定	固定	随机	固定	固定
异质性检验	$P = 0.98$	$P = 0.80$	$P = 0.02$	$P = 0.17$	$P = 0.85$
肝炎					
文献	5	5	5	5	4
构成比 (均数, 95%CI)	0.26 (0.22; 0.30)	0.20 (0.17; 0.24)	0.35 (0.16; 0.59)	0.15 (0.10; 0.21)	0.12 (0.05; 0.27)
模型	固定	固定	随机	随机	随机
异质性检验	$P = 0.66$	$P = 0.48$	$P < 0.01$	$P = 0.06$	$P < 0.01$
妊娠期脂肪肝					
文献	2	3	—	3	—
构成比 (均数, 95%CI)	0.42 (0.03; 0.95)	0.32 (0.15; 0.56)	—	0.60 (0.36; 0.80)	—
模型	随机	固定	—	固定	—
异质性检验	$P = 0.06$	$P = 0.25$	—	$P = 0.29$	—

ICP: 肝内胆汁淤积症.

表 4 妊娠期肝异常对妊娠结局的影响

妊娠结局	文献	OR值 (95%CI)	模型	异质性检验	发表偏倚
早产	18	4.85 (3.89; 6.60)	随机	$P < 0.01$	$P = 0.003$
剖宫产	18	3.75 (3.28; 4.29)	随机	$P < 0.01$	$P = 0.090$
产后出血	22	5.36 (4.07; 7.05)	固定	$P = 0.94$	$P = 0.016$
胎儿窘迫	18	3.78 (3.16; 4.53)	随机	$P = 0.03$	$P = 0.082$
围产儿死亡	8	6.39 (3.27; 12.49)	固定	$P = 0.60$	—
妊娠高血压	7	4.67 (3.44; 6.35)	固定	$P = 0.83$	—
新生儿窒息	8	3.07 (2.18; 4.32)	固定	$P = 0.22$	—

娠高血压综合征与肝炎相比, 相对较高; 由妊娠脂肪肝引起的肝异常孕妇中, 孕后发生产后出血的概率为0.60(0.36-0.80), 较其他合并症尤为突出.

不同病因引起的肝功能异常对胎儿的影响中, 由妊娠合并妊娠高血压综合征和妊娠期脂肪肝引起的胎儿窘迫发生率分别为0.40(0.32-0.49), 0.42(0.03-0.95), 所占比高于其他合并症, 其次为ICP 0.35(0.25-0.47); 由ICP和妊娠高血压综合征引起的孕妇肝异常中发生围生儿死亡率分别为0.16(0.02-0.60), 0.15(0.08-0.28) 所占比其他合并症稍高. ICP对胎儿的危害较大, 对孕妇本身也可引起极大的不良反应. 国外报道的妊娠肝异常合并ICP孕妇胎儿窘迫的发生率为20%-35%, 早产发生率为

19%-60%^[37], 本次统计研究与报道资料一致.

通过病例对照研究发现, 妊娠期肝异常可增加不良妊娠结局的发生率, 与正常孕妇相比具有显著地统计学差异, 相关性分析结果如下: 妊娠期肝异常孕妇的不良妊娠结局与正常孕妇相比具有显著地统计学差异, 相关性分析结果如下: 早产4.85(3.89-6.60), 剖宫产3.75(3.28-4.29), 产后出血5.36(4.07-7.05), 胎儿窘迫3.78(3.16-4.53), 围产儿死亡6.39(3.27-12.49), 妊娠高血压4.67(3.44-6.35), 新生儿窒息3.07(2.18-4.32). 采用漏斗图及Egger's线性回归法估计发表偏倚, 结果发现剖宫产和胎儿窘迫未发现发表偏倚, 早产和产后出血存在一定的发表偏倚.

总之, 妊娠期发生肝功能异常较为常见, 并且与不良妊娠结局显著相关, 且不同病因均可不同程度增加妊娠及分娩时母婴风险. 因此, 提高对妊娠期肝功能异常的病因认识, 做到早诊断早治疗, 对确保母婴健康具有重要意义. 但本次Meta分析尚有一些不足之处, 部分文献研究样本量偏小、数据获取不全、文献质量不高等, 因而部分分析结果提示存在一定的异质性和发表偏倚, 这可能会对分析结果产生一定的影响. 因此, 在今后的研究中我们仍然需要大量高质量的文献来进行进一步的分析, 以确保分析结果的稳定性.

文章亮点

实验背景

妊娠期肝功能异常可引发母体及胎儿各种并发症, 导致很多严重后果, 如早产、产后出血、胎儿窘迫, 甚至威胁母儿生命, 是孕产妇死亡及胎儿的重要原因. 并且由于引起妊娠期肝异常的病因较多, 常导致临床医生确诊具体病因较为困难, 提高对妊娠期肝功能异常的认识, 针对不同病因, 及时处理, 对保障母婴健康具有重要意义.

实验动机

我国关于妊娠期肝异常病因构成及对妊娠结局影响的相关研究报道较欠缺, 至今尚没有对中国妇女妊娠期肝异常的常见病因及其引起的不良妊娠结局进行meta分析的研究报道. 通过提高对妊娠期肝功能异常的病因构成以及妊娠结局的认识, 为临床医生对妊娠期肝异常的诊断提供理论依据.

实验目标

通过分析国内近20年已有孕妇肝异常的病因以及其妊娠结局, 为预防孕妇妊娠期肝病的发生和改善妊娠结局提供临床资料.

实验方法

收集国内近20年间发表的关于妊娠期肝异常的所有文献, 选取妊娠期肝异常各病因和不同病因下妊娠结局的构成比进行分析, 应用R软件Meta程序包中的Metaprop进行单个率的Meta分析, 用Stata12.0软件进行队列研究的Meta分析.

实验结果

Meta分析结果显示妊娠期发生肝功能异常与不良妊娠结局显著相关, 造成孕妇肝异常的常见病因主要为肝炎, 妊娠高血压综合征, 妊娠性肝内胆汁淤积症, 妊娠

期急性脂肪肝, 妊娠剧吐, HELLP综合征. 其中肝炎是引起妊娠期肝功能异常的首要病因, 其次为妊娠高血压综合征、妊娠性肝内胆汁淤积症, 并且均可不同程度增加妊娠及分娩时母婴风险.

实验结论

妊娠期发生肝功能异常与不良妊娠结局显著相关, 且不同病因均可不同程度增加妊娠及分娩时母婴风险. 因此, 提高对妊娠期肝功能异常的病因认识, 做到早诊断早治疗, 对确保母婴健康具有重要意义.

展望前景

本次Meta分析尚有一些不足之处, 部分文献研究样本量偏小、数据获取不全、文献质量不高等, 因而部分分析结果提示存在一定的异质性和发表偏倚, 这可能会对分析结果产生一定的影响. 因此, 在今后的研究中需要大量高质量的文献来进行进一步的分析, 以确保分析结果的稳定性.

4 参考文献

- Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002; 51: 876-880 [PMID: 12427793]
- Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120: 717-723 [PMID: 23418899 DOI: 10.1111/1471-0528.12174]
- Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 189-196 [PMID: 24704063 DOI: 10.1016/j.jajog.2014.03.058]
- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59: 1482-1491 [PMID: 23857305 DOI: 10.1002/hep.26617]
- Page LM, Girling JC. A novel cause for abnormal liver function tests in pregnancy and the puerperium: non-alcoholic fatty liver disease. *BJOG* 2011; 118: 1532-1535 [PMID: 21880110 DOI: 10.1111/j.1471-0528.]
- Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 569-576 [PMID: 8678935 DOI: 10.1056/NEJM199608223350807]
- 梁绮华, 邱先桃, 丘媛媛, 杨红玲. 95例妊娠肝功能异常回顾性分析. *中国妇幼保健* 2006; 16: 2217-2219
- 程明宇. 妊娠期肝病142例临床研究. *九江学院学报(自然科学版)* 2006; 21: 46-48
- 冯英, 吕杰强. 嘉兴地区妊娠期肝病患病现状调查. *中国妇幼保健* 2017; 32: 2201-2203
- 潘永林, 黄文祥. 妊娠合并严重肝病的临床研究. *重庆医科大学学报* 2006; 31: 100-104
- 秦秀妹, 邓志海. 妊娠肝功能异常206例临床分析. *河南中医* 2013; b04: 115-115

- 12 姜秀浓. 妊娠合并肝功能损害578例临床分析. 现代实用医学 2004; 01: 40-41
- 13 王玲. 妊娠期肝病183例分析. 内科急危重症杂志 1998; 04: 160-162
- 14 赵馨, 韩秋峪, 陈书英, 曹利娜, 孙洁云. 妊娠合并肝功能异常70例分析. 徐州医学院学报 2013; 33: 842-844
- 15 王晓华. 妊娠合并肝功能异常103例分析及处理. 中外女性健康月刊 2012; 20: 123-124
- 16 马洪斌. 妊娠合并肝损伤的临床特点(82例). 医疗装备 2016; 11: 198-199
- 17 肖满华. 孕妇肝功能异常106例原因分析. 中国现代医药杂志 2009; 07: 102-103
- 18 徐凯进. 185例妊娠期合并肝功能异常临床分析. 浙江临床医学 2002; 02: 104-105
- 19 易成进. 妊娠合并肝功能损害32例临床分析. 中外医学研究 2010; 8: 174-174
- 20 谢晓婷, 毛凌哲. 妊娠合并肝功能异常患者临床特征及妊娠结局分析. 健康研究 2016; 02: 168-170
- 21 林素蕊, 苏陈梅. 166例妊娠期合并肝功能异常孕妇临床分析. 心理医生 2016; 22: 119-120
- 22 孙鸿展. 妊娠期孕妇肝功能异常123例临床分析. 临床和实验医学杂志 2008; 12: 21-23
- 23 王启莲. 妊娠合并肝功能异常患者临床特征及妊娠结局分析. 中国保健营养 2017; 27: 151-152 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7484.2017.13.201]
- 24 陈玲思. 妊娠合并肝功能损害对妊娠结局的影响分析. 临床医药文献电子杂志 2016; 32: 6400-6401
- 25 范锡平. 孕妇肝功能异常与妊娠并发症的关系及对围生儿生存质量的影响. 吉林医学 2016; 37: 834-835
- 26 刘秀香. 孕妇肝功能异常与妊娠并发症的关系及对围生儿生存质量的影响. 中国妇幼保健 2014; 29: 5999-6000
- 27 和建梅, 赵施竹. 肝功能异常孕妇的妊娠结局分析. 中国误诊学杂志 2007; 06: 1228-1229
- 28 黄建芬. 妊娠合并肝功能异常139例回顾性分析. 医学信息(上旬刊) 2010; 10: 3805-3806
- 29 黄美勇, 黄美春. 妊娠期合并肝功能异常133例分析. 蛇志 2014; 02: 183-185
- 30 蒋晓岚, 王翔, 杨帆, 王佳, 李健, 陈红. 妊娠合并肝功能异常260例临床分析. 中国计划生育和妇产科 2016; 07: 22-25, 33
- 31 刘颖, 曹卉, 朱月华. 妊娠晚期肝功能异常对妊娠结局的影响. 生殖医学杂志 2015; 24: 289-292
- 32 陈悦. 妊娠晚期肝病与妊娠结局的关系. 广西医科大学学报 2005; 22: 709-710
- 33 周永红. 妊娠晚期肝功能异常病因分布及对母婴结局的影响. 中国保健营养 2017; 27: 159
- 34 李烨华. 妊娠期肝功能异常的相关分析. 医药前沿 2013; 11: 86-87
- 35 周德霞, 卞晓云, 许鹏, 张逸峰, 徐爱萍, 邵雪峰, 仲建新. 不同病因的妊娠晚期肝损害对妊娠结局的影响. 中国妇幼保健 2015; 19: 3155-3157
- 36 张兆珍. 妊娠晚期合并肝功能异常对妊娠结局的影响. 中国医药指南 2015; 16:182-182
- 37 张福琴, 杨丽荣, 孙文清. 151例妊娠晚期肝功能异常临床资料分析. 中外医疗 2009; 28: 87-87
- 38 孟娅妮. 妊娠晚期合并肝功能异常对妊娠结局的影响. 中国妇幼保健 2017; 22: 5555-5556
- 39 陈徐, 宋倪媛. 妊娠晚期合并肝功能异常对妊娠结局的影响. 中国临床医生杂志 2016; 12: 32-34
- 40 高翔, 贾玉玺, 李威, 冯骥良. 妊娠晚期合并肝功能损害490例病因分布及预后分析. 中国现代医生 2015; 35: 85-87
- 41 舒红梅, 谭世令. 妊娠晚期肝功能异常76例临床分析. 中华现代妇产科学杂志 2006
- 42 刁新华. 妊娠晚期合并肝功能异常对妊娠结局及母婴安全的影响. 文摘版:医药卫生 2015; 4: 216-216
- 43 Milkiewicz P, Elias E, Williamson C, Weaver J. Obstetric cholestasis. BMJ 2002; 324: 123-124 [PMID: 11799014]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



急性胰腺炎血浆纤维蛋白相关标志物的动态变化及临床意义

雷静静, 周力, 熊灿, 刘琦, 邓宛航

雷静静, 周力, 熊灿, 邓宛航, 贵州医科大学附属医院白云医院消化内科
贵州省贵阳市 550014

刘琦, 贵州医科大学附属医院消化内科 贵州省贵阳市 550004

雷静静, 副教授, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

基金项目: 贵阳市科技计划项目, No. [2018]1-72; 贵阳市白云区科技计划项目, No. [2017]50.

作者贡献分布: 课题设计由雷静静与周力完成; 病例收集由雷静静、熊灿、刘琦及邓宛航完成; 数据分析、写作由雷静静完成.

通讯作者: 雷静静, 副教授, 550014, 贵州省贵阳市白云区刚玉街108号, 贵州医科大学附属医院白云医院消化内科. 1330858@163.com
电话: 0851-84416071

收稿日期: 2018-04-19

修回日期: 2018-05-27

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

Clinical utility of fibrin-related biomarkers in human acute pancreatitis

Jing-Jing Lei, Li Zhou, Can Xiong, Qi Liu, Wan-Hang Deng

Jing-Jing Lei, Li Zhou, Can Xiong, Qi Liu, Wan-Hang Deng, Department of Gastroenterology, the Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University, Guiyan 550014, Guizhou Province, China

Supported by: the Science and Technology Program of Guiyang Municipal Bureau of Science and Technology, No. [2018] 1-72; the Science and Technology Program of Guiyang Baiyun District Science and Technology Bureau. No. [2017]50.

Correspondence to: Jing-Jing Lei, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University, 108 Gangyu Street, Baiyun District, Guiyan 550014, Guizhou Province, China. 1330858@163.com

Received: 2018-04-19

Revised: 2018-05-27

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

To investigate whether the four fibrin-related markers (FRMs) fibrin monomer (FM), D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB), and fibrin degradation products (FDP) reflect the extent of coagulation activation *in vivo* and to assess the predictive value of the FRMs in determining persistent organ failure (POF) and pancreatic necrosis (PN) in acute pancreatitis (AP) patients.

METHODS

One hundred and fifty-two AP patients were included in this prospective observational study. The final outcome was disease severity assessed by presence of POF and PN. The levels of the four FRMs were measured on days 1, 2, 3, and 7 after admission. ROC curves were used to compare the sensitivity, specificity, PPV, and NPV of FM, D-D, and FDP in predicting POF and PN with those of regular biochemical markers C-reaction protein (CRP) and lactate dehydrogenase (LDH).

RESULTS

Of the 152 patients included, 32 had POF and 44 had PN. There was no significant difference in serum FM levels between AP with POF and AP without POF at the first week after admission. Patients with PN had significantly higher FM than those without PN on day 1 ($P = 0.043$), day 2 ($P = 0.008$), day 3 ($P = 0.001$), and day 7 ($P = 0.002$) after admission. D-D was significantly higher in patients with POF than in those without on day 1 ($P = 0.001$), day 2 ($P = 0.004$), day 3 ($P = 0.000$), and day 7 ($P = 0.002$). Patients with PN had significantly higher D-D on day 1 ($P = 0.023$), day 2 ($P = 0.045$), day 3 ($P = 0.001$), day 4 ($P = 0.001$), day 5 ($P = 0.001$), day 6 ($P = 0.001$), and day 7 ($P = 0.001$).

= 0.000), and day 7 ($P = 0.000$) after admission. FDP was significantly higher in patients with POF than in those without on day 1 ($P = 0.000$), day 2 ($P = 0.000$), day 3 ($P = 0.000$), and day 7 ($P = 0.000$). Patients with PN had significantly higher FDP on day 2 ($P = 0.021$), day 3 ($P = 0.000$), and day 7 ($P = 0.000$) after admission. FIB did not differ significantly between AP patients with POF and those without, or between AP patients with PN and those without. ROC analysis revealed that D-D (AUC = 0.693) and FDP (AUC = 0.711) were superior to CRP (AUC = 0.615) and LDH (AUC = 0.672) in predicting POF on day 1 of hospital admission, and D-D (AUC = 0.832) and FDP (AUC = 0.814) were superior than LDH (AUC = 0.639) and CRP (AUC = 0.706) in predicting PN on day 3 of hospital admission.

CONCLUSION

Plasma FRMs in AP patients increase significantly on the first week after admission. FDP and D-D correlate with disease severity of AP and can be considered as a potentially useful tool for the early diagnosis of AP with POF and PN.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Fibrin-related markers; Persistent organ failure; Pancreatic necrosis

Lei JJ, Zhou L, Xiong C, Liu Q, Deng WH. Clinical utility of fibrin-related biomarkers in human acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(19): 1176-1185 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1176.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i19.1176>

摘要

目的

观察4种纤维蛋白相关标志物(fibrin-related markers, FRMs): 纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM)、D-二聚体(D-Dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)和(或)纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)和FIB在不同严重程度急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)中的动态变化, 评价其对AP伴持续器官功能衰竭(persistent organ failure, POF)和胰腺坏死(pancreatic necrosis, PN)的预测价值。

方法

我们的研究前瞻性的纳入152例AP病人。AP的严重性根据最终出现的POF和PN判定, 检测入院后第1、2、3和7天AP病人血浆中4种FRMs的浓度, 比较4种FRMs在不同严重程度AP中的变化, 采用ROC曲线计算FM、D-D、FDP预测POF和PN的临界值及其敏感性, 特异性, 阳性预测值和阴性预测值, 并与常用的C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)和乳酸脱氢酶

(lactate dehydrogenase, LDH)作比较。

结果

152例AP病人中, 32例发生POF, 44例发生PN。血清FM在有无POF的AP病人组间差异无显著性; PN组血清FM在入院后第1($P = 0.043$)、2($P = 0.008$)、3($P = 0.007$)和7天($P = 0.002$)明显高于无PN组。入院后第1($P = 0.001$)、2($P = 0.004$)、3($P = 0.000$)和7天($P = 0.002$)POF组病人的D-D高于无POF组; 入院后第1($P = 0.023$)、2($P = 0.045$)、3($P = 0.000$)和7天($P = 0.000$), PN组病人的D-D高于无PN组。入院后1($P = 0.000$)、2($P = 0.000$)、3($P = 0.000$)和7天($P = 0.000$), POF组的FDP高于无POF组; 入院后第2($P = 0.021$)、3($P = 0.000$)和7天($P = 0.000$), PN组的FDP高于无PN组。入院后1 wk在有无POF组和有无PN组间血浆FIB差异无显著性; ROC曲线分析表明, 入院后第1天FDP (AUC = 0.711)和D-D (AUC = 0.693)对POF的预测优于常用的CRP(AUC = 0.615)和LDH(AUC = 0.672)。入院后第3天D-D(AUC = 0.832)和FDP(AUC = 0.814)对PN有较好的预测价值, 优于LDH(AUC = 0.639)和CRP(AUC = 0.706)。

结论

入院后1 wk 4种FRMs在AP伴POF和PN组中高于AP无POF和PN组, D-D和FDP与AP的严重性明显相关, 对AP的严重程度有一定的预测价值, 可以作为AP发生POF和AP发生PN的较好的辅助诊断指标。

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

关键词: 急性胰腺炎; 纤维蛋白相关标志物; 持续器官功能衰竭; 胰腺坏死

核心提要: 本研究检测了入院后第1、2、3和7天的血清4种纤维蛋白相关标志物(fibrin-related markers, FRMs)在不同严重程度急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)中的变化; 通过ROC曲线, 分析了FRMs对AP发生持续器官功能衰竭和胰腺坏死的预测价值, 并与常用的预测AP严重性的指标: 如C-反应蛋白和乳酸脱氢酶等做了比较。

雷静静, 周力, 熊灿, 刘琦, 邓宛航. 急性胰腺炎血浆纤维蛋白相关标志物的动态变化及临床意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(19): 1176-1185 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1176.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i19.1176>

0 引言

纤维蛋白相关标志物(fibrin-related markers, FRMs)是包括纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、纤维蛋白(fibrin, Fib)及其活化产物—可溶性纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM), 以及D-二聚体(D-Dimer, D-D)和纤维蛋

表 1 有无POF的AP病人的人口统计学和生化指标的比较

变量	POF组 (n = 32)	无POF组 (n = 120)	t (χ ²)	P
年龄	50.28 ± 14.13	46.88 ± 14.43	-1.191	0.235 ¹
性别 (男/女)	24/8 (75.0%)	68/52 (56.7%)	3.554	0.059 ²
病因				
高脂血症	12/65 (18.5%)	53/65 (81.5%)	0.47	0.925 ²
胆源性	13/57 (22.8%)	44/57 (77.2%)		
酗酒	1/4 (25.0%)	3/4 (75%)		
不明原因	6/26 (23.1%)	20/26 (76.9%)		
ALT (U/L)	97.39 ± 169.14	74.56 ± 127.42	0.822	0.412 ¹
AST (U/L)	73.57 ± 92.08	67.04 ± 118.20	0.281	0.779 ¹
总胆 (mg/dL)	29.08 ± 34.31	16.25 ± 11.81	2.05	0.049 ¹
直胆 (mg/dL)	15.58 ± 27.91	6.04 ± 7.75	1.914	0.065 ¹
LDH (U/L)	283.87 ± 82.20	239.43 ± 92.45	2.369	0.019 ¹
淀粉酶 (U/L)	590.18 ± 572.56	635.85 ± 1010.81	-0.229	0.819 ¹
血糖 (mg/dL)	11.26 ± 4.77	8.17 ± 3.99	3.714	0.000 ¹
BUN (mg/dL)	4.70 ± 2.24	6.74 ± 12.95	-0.884	0.378 ¹
Cr (mg/dL)	68.19 ± 27.43	61.87 ± 23.81	1.287	0.200 ¹
白蛋白 (g/L)	39.67 ± 9.16	44.73 ± 7.60	-3.188	0.002 ¹
钙 (mg/dL)	2.54 ± 1.54	2.29 ± 0.40	0.86	0.397 ¹
钠 (mmol/L)	137.31 ± 5.22	138.19 ± 4.78	-0.877	0.382 ¹
CRP (mg/L)	76.03 ± 88.97	46.70 ± 75.41	1.874	0.063 ¹

¹t-检验, ²χ²检验. POF: 伴持续器官功能衰竭; AP: 急性胰腺炎; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; LDH: 乳酸脱氢酶; BUN: 血尿素氮; Cr: 肌酐; CRP: C-反应蛋白.

白(原)降解产物(fibrinogen and fibrin degradation products, FDP)在内的蛋白或片段, 是体内凝血活化和纤溶亢进的标志, 由于其在体内血液凝固通路中所处的位置不同, 其改变代表的临床意义也不同. FM是血液凝固途径上游标志物, 含量增加提示凝血酶生成增加, 是疾病进程中凝血系统被激活的敏感指标^[1,2], 是血栓即将发生的标志, 又被称为血栓前标志物^[3,4]. FDP和D-D是纤维蛋白血栓被纤溶酶降解的产物, 是一种血栓后的标志物, 不仅代表凝血系统的活化, 还代表纤溶系统的活化, 被称为血栓后标志物^[5,6]. FIB是形成FM、FDP和D-D的前体物质, 由肝细胞和内皮细胞合成, 在炎症状态下可能增高2-3倍, FIB增高提示机体处于高凝状态^[7]. 在正常生理状态下, 体内凝血、抗凝和纤溶系统处于动态的平衡中, 这些分子标志物的血浆含量稳定在一定范围.

研究急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)时凝血和纤溶指标的变化的报道较多, 且有文献报道D-D预测重症胰腺炎的AUC大于0.9, 敏感性高达90%以上^[8,9], 与Gravante等^[10]对58篇文献的分析和临床上观测到的单一的血清标志物预测AP严重性价值有限的观点不一致, 为了帮助临床医生更好的理解FRMs在AP病人血浆中的变化和临床意义, 我们监测了入院后第1、2、3和7天AP病人的FRMs的变化, 对其预测AP早期发生POF和PN

的价值进行了评估, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 在这个前瞻性的观察试验中, 我们收录了从2015-04/2016-12入住贵州医科大学附属白云医院消化内科的152个AP病人, 男92例, 平均年龄46.73岁±12.90岁, 女60例, 平均年龄48.92岁±16.92岁, 男女AP病人年龄差异无显著性($t = -0.871$, $P = 0.386$). 所有病人均是第1次因AP住院, 症状发生到入院时间小于24 h, 需要外科手术的胆源性AP被退出研究, ERCP和药物诱导的AP不包括在内, 病例的纳入标准和AP的诊断标准见已发表文献^[11]. AP的严重性分类采用2012年修订的亚特兰大标准^[12], 按照有无持续器官功能衰竭(persistent organ failure, POF)分为无POF组120例和POF组32例(图1A). 按照有无胰腺坏死(pancreatic necrosis, PN)分为PN组44例, 无PN组108例(图1B). 贵州医科大学附属白云医院学术委员会批准本临床研究, 入选病例征得病人本人和家属的同意并签署了知情同意书.

1.2 方法 患者入院后第1(入院当时)、2、3和7天(清晨空腹)抽血查血常规、肝肾功电解质、血淀粉酶、DIC全套、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、抗凝血酶III(antithrombin-III, AT-III)和FM. 为减少血标本放置

表 2 有无PN的AP病人的人口统计学和生化指标的比较

变量	PN组 (n = 44)	无PN组 (n = 108)	t(χ^2)	P
年龄 (岁)	47.64 ± 13.26	47.57 ± 14.89	0.024	0.981 ¹
性别 (男/女)	26/18(59.1%)	66/42(61.1%)	0.053	0.817 ²
病因			0.660	0.882 ²
高脂血症	19/65(29.2%)	46/65(70.8%)		
胆源性	18/57(31.6%)	39/57(68.4%)		
酗酒	1/4(25.0%)	3/4(75.0%)		
不明原因	6/26(23.1%)	20/26(76.9%)		
ALT (U/L)	84.78 ± 152.65	77.17 ± 130.67	0.305	0.761 ¹
AST (U/L)	69.61 ± 98.77	67.87 ± 118.98	0.084	0.933 ¹
TB (μmol/L)	26.82 ± 31.68	15.70 ± 9.54	2.260	0.029 ¹
DB (μmol/L)	14.17 ± 25.73	5.61 ± 5.57	2.160	0.036 ¹
LDH (U/L)	274.62 ± 92.29	237.30 ± 90.06	2.272	0.025 ¹
AMY (U/L)	750.33 ± 705.14	579.00 ± 1005.02	0.938	0.350 ¹
GLu (mmol/L)	10.13 ± 5.19	8.29 ± 3.83	2.406	0.017 ¹
BUN (mmol/L)	4.90 ± 3.22	6.87 ± 13.52	-0.941	0.348 ¹
Cr (μmol/L)	64.85 ± 32.33	62.54 ± 20.81	0.519	0.605 ¹
ALB (g/L)	41.71 ± 8.75	44.45 ± 7.85	-1.877	0.062 ¹
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.32 ± 0.69	2.35 ± 0.81	-0.233	0.816 ¹
Na ⁺ (mmol/L)	136.98 ± 6.18	138.45 ± 4.16	-1.684	0.094 ¹
CRP (mg/L)	64.03 ± 94.06	48.52 ± 72.23	1.084	0.280 ¹

¹t-检验, ² χ^2 检验. PN: 胰腺坏死; AP: 急性胰腺炎; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; LDH: 乳酸脱氢酶; BUN: 血尿素氮; Cr: 肌酐; ALB: 白蛋白; CRP: C-反应蛋白.

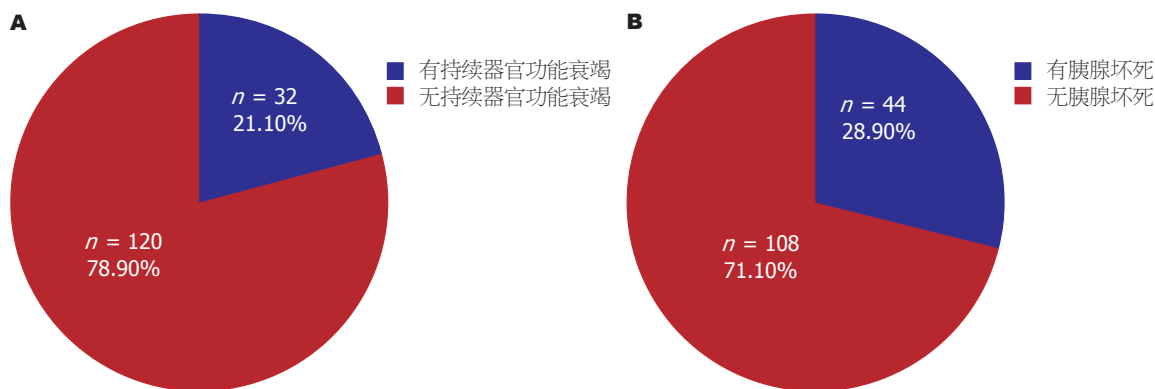


图 1 AP的分组. A: 按照有无POF的AP分组; B: 按照有无胰腺坏死的AP分组. POF: 伴持续器官功能衰竭; AP: 急性胰腺炎.

过久和抗凝剂对FRMs测定的影响, 分离血浆测定FRMs水平的血标本采用3.2%枸橼酸钠抗凝, 并在采血后立即送检. 血浆FRMs水平测定采用STAGO-R EVOLUTION全自动血凝分析仪(免疫比浊法, 法国Stago公司). 血浆FM参考值: 0-6 μg/mL; D-D 参考值: 0.22-4 μg/mL; FDP参考值0-5 μg/mL; FIB参考值2-4 g/L, 并在入院第3天后做上腹增强CT了解有无PN.

统计学处理 采用EXCEL表收集资料, SPSS21.0统计软件包进行统计分析. 正态分布的连续变量用均数

±标准差表示, 两组间均数比较采用独立样本t检验与Mann-Whitney U检验. 偏态分布的连续变量用中位数(Q1, Q3)表示, 两组间比较采用Mann-Whitney t检验或者Two-Sample Kolmogorov-Smirnov检验. 卡方检验用于其他的分类变量. $P < 0.05$ 定义为差异具有统计学意义. ROC曲线分析用于比较FM、FDP和D-D等血清标志物预测POF和PN的敏感性, 特异性, 阳性预测值和阴性预测值, 曲线下面积的比较采用正态性Z检验, 设定 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

表 3 入院后第1、2、3和7天, 有无POF的AP病人中FRMs的变化

FM	POF组	无POF组	Z(t)	P
FM1	5.12 (5.00, 13.25)	5.49 (5.00, 8.02)	-0.290	0.771 ¹
FM2	6.80 (5.00, 14.35)	5.22 (5.00, 6.98)	-1.854	0.064 ¹
FM3	5.90 (5.00, 7.21)	5.17 (5.00, 7.60)	-0.643	0.520 ¹
FM7	6.90 (5.00, 12.11)	5.96 (5.00, 8.31)	-0.926	0.354 ¹
D-D1	1.41 (0.66, 4.00)	0.67 (0.39, 1.15)	-3.247	0.001 ¹
D-D2	2.79 (1.39, 4.00)	1.43 (0.69, 2.48)	-2.911	0.004 ¹
D-D3	4.00 (2.51, 4.00)	1.38 (0.82, 2.75)	-4.353	0.000 ¹
D-D7	4.00 (2.01, 4.00)	1.90 (0.81, 3.36)	-3.060	0.002 ¹
FDP1	7.26 (3.01, 25.84)	3.07 (1.73, 5.46)	-3.497	0.000 ¹
FDP2	16.95 (5.20, 27.15)	4.49 (3.23, 8.82)	-3.158	0.002 ¹
FDP3	22.15 (8.66, 27.78)	6.26 (3.47, 13.48)	-4.223	0.000 ¹
FDP7	15.93 (8.33, 31.63)	5.38 (2.91, 11.40)	-3.753	0.000 ¹
FIB1	3.91 ± 1.95	3.70 ± 1.33	0.564	0.576 ²
FIB2	5.45 ± 2.38	4.72 ± 1.45	1.211	0.233 ²
FIB3	5.57 ± 1.93	4.96 ± 1.98	1.426	0.157 ²
FIB7	5.04 ± 1.69	4.29 ± 1.27	2.300	0.024 ²

¹秩和检验, ²t-检验. POF: 伴持续器官功能衰竭; AP: 急性胰腺炎; FRMs: 纤维蛋白相关标志物; FM: 纤维蛋白单体; D-D: D-二聚体; FDP: 纤维蛋白降解产物; FIB: 纤维蛋白原.

表 4 入院后第1、2、3和7天, 有无PN的AP中FRMs的变化

FM	PN组 (44)	无PN组 (108)	Z(t)	P
FM1	6.82 (5.00, 18.09)	5.00 (5.00, 7.69)	-2.026	0.043 ¹
FM2	6.47 (5.00, 12.58)	5.00 (5.00, 6.98)	-2.650	0.008 ¹
FM3	7.11 (5.00, 13.09)	5.00 (5.00, 6.93)	-3.277	0.001 ¹
FM7	7.50 (5.91, 10.68)	5.52 (5.00, 7.60)	-3.030	0.004 ¹
D-D1	0.97 (0.63, 1.83)	0.66 (0.39, 1.30)	-2.276	0.023 ¹
D-D2	1.79 (1.28, 4.00)	1.42 (0.73, 3.56)	-1.163	0.045 ¹
D-D3	4.00 (2.66, 4.00)	1.30 (0.75, 2.49)	-5.676	0.000 ¹
D-D7	4.00 (2.66, 4.00)	1.57 (0.88, 2.93)	-4.115	0.000 ¹
FDP1	3.73 (2.56, 8.41)	3.14 (1.72, 6.17)	-1.803	0.071 ¹
FDP2	9.38 (4.06, 22.24)	4.68 (3.11, 9.85)	-2.324	0.021 ¹
FDP3	20.69 (10.14, 27.65)	5.74 (3.31, 11.26)	-5.392	0.000 ¹
FDP7	17.34 (7.57, 30.90)	4.81 (2.79, 8.42)	-5.207	0.000 ¹
FIB1	3.63 ± 1.62	3.80 ± 1.43	-0.649	0.517 ²
FIB2	4.82 ± 1.98	5.02 ± 1.6	-0.353	0.726 ²
FIB3	5.46 ± 2.16	4.95 ± 1.88	1.220	0.227 ²
FIB7	4.59 ± 1.64	4.42 ± 1.32	0.545	0.587 ²

¹秩和检验, ²t-检验. PN: 胰腺坏死; AP: 急性胰腺炎; FRMs: 纤维蛋白相关标志物; FM: 纤维蛋白单体; D-D: D-二聚体; FDP: 纤维蛋白降解产物; FIB: 纤维蛋白原.

2 结果

2.1 入院后第1天的AP病人的人口统计学特征和生化指标比较 结果发现无论是按照有无POF分组, 还是按照有无PN分组, 年龄、性别和病因构成比在不同严重程度AP中差异无显著性($P>0.05$), 转氨酶(ALT

和AST)、肾功能(BUN和Cr)、电解质(Ca^{2+} 和 Na^{+})和AMY在不同严重程度AP中差异无显著性($P>0.05$). 二种分组的SAP中均明显增高的是TB和Glu, ALB在POF组和PN组均减低, 在POF组和无POF组间差异有显著性. 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)在

表 5 入院后第1、2和3天FRMs其他生化指标对AP伴POF的预测

	Cut-off value	AUC	95%CI	Sn (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Z	P
D-D1	1.18	0.693	(0.611, 0.767)	60.00	76.99	40.91	87.88	3.247	0.0012
FDP1	4.63	0.711	(0.629, 0.784)	65.52	70.80	36.53	88.89	3.725	0.0002
LDH1	218.72	0.672	(0.590, 0.747)	82.76	49.58	28.57	92.19	3.528	0.0004
GLU1	8.6	0.720	(0.640, 0.790)	71.87	75.21	42.24	90.72	3.913	0.0001
A1	40.58	0.661	(0.579, 0.737)	53.13	81.90	44.74	86.37	2.725	0.0064
CRP1	84	0.615	(0.532, 0.694)	34.38	86.32	40.74	82.78	2.022	0.0431
D-D2	2.07	0.731	(0.604, 0.836)	73.68	74.42	56.01	86.48	3.357	0.0008
FDP2	10.69	0.755	(0.632, 0.854)	61.11	82.61	57.89	84.21	3.881	0.0001
AT-III2	55	0.584	(0.498, 0.666)	25.00	98.25	77.82	84.21	1.330	0.1836
LDH2	261.59	0.761	(0.684, 0.828)	54.84	87.93	54.84	87.93	5.156	<0.0001
CRP2	74.05	0.718	(0.684, 0.828)	83.33	51.72	30.86	92.30	4.446	<0.0001
D-D3	1.94	0.776	(0.687, 0.849)	88.90	61.90	42.85	94.55	5.651	<0.0001
FDP3	15.51	0.769	(0.682, 0.843)	66.67	80.68	51.43	88.75	4.997	<0.0001
AT-III3	95	0.664	(0.581, 0.740)	93.33	37.39	28.00	95.55	2.930	0.0034
LDH3	233.64	0.731	(0.651, 0.801)	55.17	82.91	44.45	88.18	4.363	<0.0001
CRP3	203	0.777	(0.506, 0.680)	45.16	95.65	73.67	86.62	6.151	<0.0001

FRMs: 纤维蛋白相关标志物; POF: 伴持续器官功能衰竭; AP: 急性胰腺炎; D-D: D-二聚体; LDH: 乳酸脱氢酶; CRP: C-反应蛋白; FDP: 纤维蛋白降解产物。

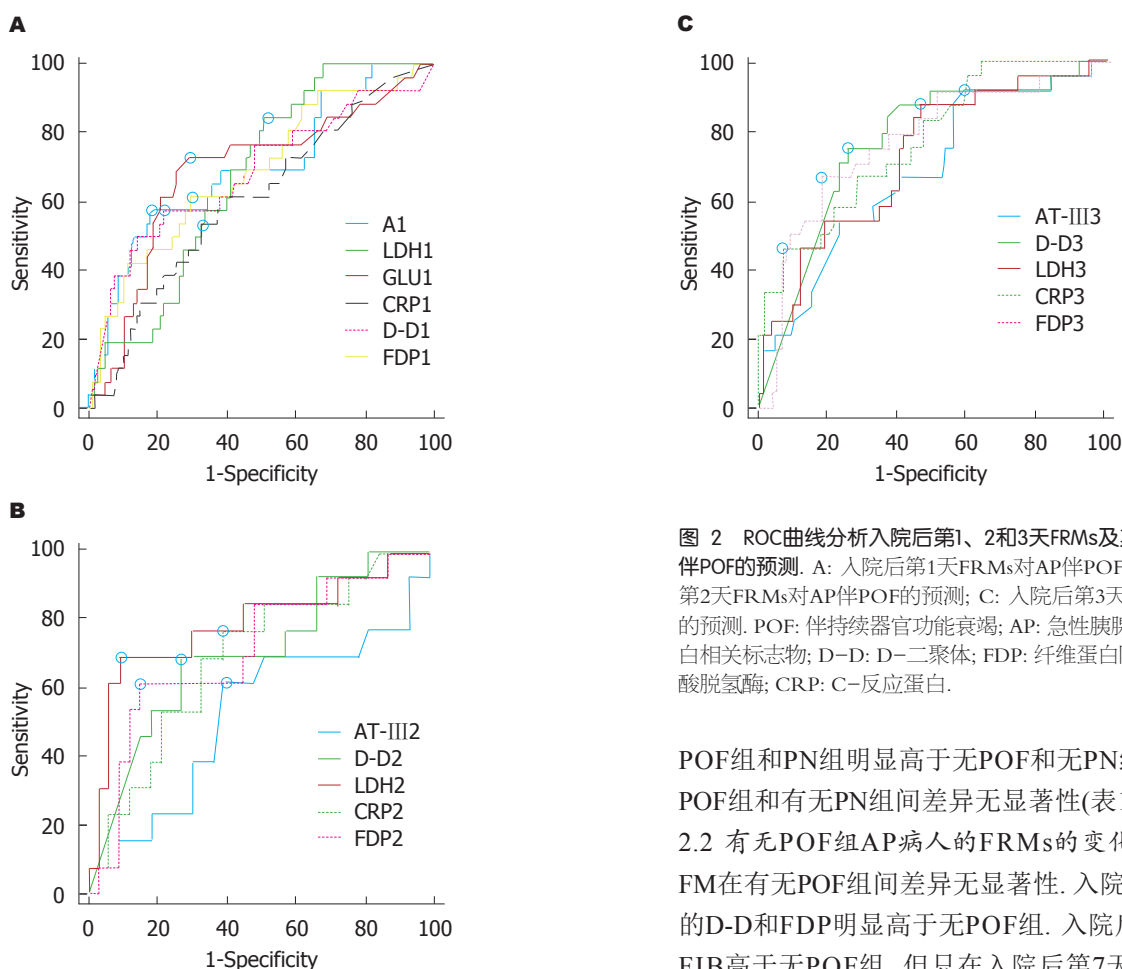


图 2 ROC曲线分析入院后第1、2和3天FRMs及其他生化指标对AP伴POF的预测。A: 入院后第1天FRMs对AP伴POF的预测; B: 入院后第2天FRMs对AP伴POF的预测; C: 入院后第3天FRMs对AP伴POF的预测。POF: 伴持续器官功能衰竭; AP: 急性胰腺炎; FRMs: 纤维蛋白相关标志物; D-D: D-二聚体; FDP: 纤维蛋白降解产物; LDH: 乳酸脱氢酶; CRP: C-反应蛋白。

POF组和PN组明显高于无POF和无PN组。CRP在有无POF组和有无PN组间差异无显著性(表1和2)。

2.2 有无POF组AP病人的FRMs的变化 入院后1 wk, FM在有无POF组间差异无显著性。入院后1 wk, POF组的D-D和FDP明显高于无POF组。入院后1 wk, POF组FIB高于无POF组, 但只在入院后第7天差异才有显著性(表3)。

表 6 入院后第1、2、3和7天FRMs及其他生化指标对PN的预测

	Cut-off value	AUC	95%CI	Sn (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Z	P
FM1	5.58	0.595	(0.506, 0.680)	62.50	58.70	39.68	78.26	1.810	0.0703
D-D1	0.86	0.622	(0.537, 0.702)	63.41	62.75	40.62	81.01	2.354	0.0186
LDH1	240.66	0.635	(0.552, 0.712)	66.44	64.76	43.93	82.93	2.620	0.0088
GLU1	8.2	0.629	(0.546, 0.706)	56.82	68.57	40.68	79.42	2.483	0.0130
ALB1	43.15	0.607	(0.523, 0.686)	61.36	62.50	40.91	79.27	2.064	0.0390
CRP1	78	0.545	(0.462, 0.627)	27.91	83.96	41.38	74.17	0.854	0.3931
FM2	5.94	0.639	(0.549, 0.723)	60.98	69.41	49.02	78.67	2.711	0.0067
D-D2	1.42	0.590	(0.458, 0.713)	76.19	51.22	44.44	80.77	1.212	0.2256
FDP2	6.23	0.676	(0.548, 0.788)	68.18	66.67	51.73	80.00	2.489	0.0128
LDH2	278.31	0.633	(0.550, 0.711)	31.82	91.26	60.86	75.81	2.569	0.0102
CRP2	102	0.614	(0.530, 0.694)	53.49	68.93	41.81	78.02	2.186	0.0288
FM3	5.87	0.683	(0.590, 0.766)	65.71	67.50	46.93	81.82	3.339	0.0008
D-D3	2.63	0.832	(0.749, 0.896)	77.14	81.58	65.85	88.57	8.422	<0.0001
FDP3	14.09	0.814	(0.731, 0.881)	69.44	83.54	65.78	85.71	7.502	<0.0001
AT-III3	81	0.635	(0.551, 0.713)	59.09	68.32	44.82	79.31	2.613	0.0090
LDH3	160.89	0.639	(0.556, 0.717)	88.10	37.50	36.27	88.64	2.754	0.0059
CRP3	105.03	0.706	(0.625, 0.779)	65.91	76.47	54.72	83.37	4.072	<0.0001
FM7	5.87	0.698	(0.596, 0.788)	88.46	52.17	41.07	92.31	3.574	0.0004
D-D7	3.87	0.761	(0.664, 0.841)	65.52	86.96	67.86	85.72	4.371	<0.0001
FDP7	8.79	0.825	(0.735, 0.894)	75.00	82.09	66.66	87.30	6.610	<0.0001
AT-III7	94	0.639	(0.552, 0.720)	78.05	45.26	38.10	82.69	2.679	0.0074
LDH7	177.12	0.661	(0.575, 0.740)	78.57	50.00	41.25	83.93	3.182	0.0015
CRP7	42	0.708	(0.624, 0.783)	60.98	81.91	59.52	82.80	3.934	0.0001

FRMs: 纤维蛋白相关标志物; PN: 胰腺坏死; FM: 纤维蛋白单体; D-D: D-二聚体; FDP: 纤维蛋白降解产物; LDH: 乳酸脱氢酶; CRP: C-反应蛋白.

2.3 有无PN组AP病人的FRMs的变化 入院后1 wk, FM在PN组明显高于无PN组, 差异有显著性, 入院后1 wk, D-D在PN组明显高于无PN组, 入院后第2、3和7天PN组的FDP高于无PN组. 有无PN组的FIB在入院后1 wk差异均无显著性(表4).

2.4 FRMs对POF的预测 因入院后1 wk FM、FIB在有无POF的患者中表现并无差异性, 故我们对有差异性的D-D、FDP作ROC曲线进一步评价其预测POF的价值, 并与临床上常用的评价指标ALB^[13,14], Glu^[15,16], LDH^[17,18]和CRP^[19,20]作一比较, 结果发现上述指标对POF均有一定的预测价值($P<0.05$), 但入院后第1天AUC>0.7的指标只有FDP和Glu, 入院后第2、3天FDP、LDH、D-D、CRP预测POF的效果相当, AUC均>0.7. LDH在第2天预测效果较好, 而CRP在入院后第3天最好(表5和图2).

2.5 FRMs对PN的预测 ROC曲线分析表明, 入院后第1天, 对PN有预测价值的指标有D-D, Glu, LDH和Alb, 入院后第2天, 对PN有预测价值的指标FDP、FM、LDH和CRP, 但AUC均<0.7; 入院后第3天D-D和FDP预测

PN的AUC分别为0.832和0.814, 明显优于CRP和LDH. 入院后第7天FM、D-D、FDP和AT-III, LDH和CRP对AP伴PN均有中等程度的预测价值, 但FDP预测价值最高, AUC为0.825(表6和图3).

3 讨论

关于AP时FM的研究报道最早见于1990年Lindahl等^[21]对癌症病人和急性炎症病人的研究, 提示AP时FM是增高的, 但研究的例数较少, 只有4例AP病人而且无AP严重程度的描述, 由于FM的半衰期只有2.3 h, 仅来源于血管内, FM被认为是体内凝血活化最敏感的指标, 而且与炎症反应和纤溶活化无关, 我们的研究中FM在AP病人中明显增高.

关于FM与PN的研究未见报道, 我们的研究表明PN组的FM高于无PN组, 但FM在有无POF的AP组间差异并不显著, 提示AP时发生POF除了与凝血活化相关外, 更与个体对凝血活化产生的炎症反应相关, 有全身炎症反应者更可能发生多器官功能的衰竭^[22].

四种FRMs中D-D对AP严重性的预测研究报道最

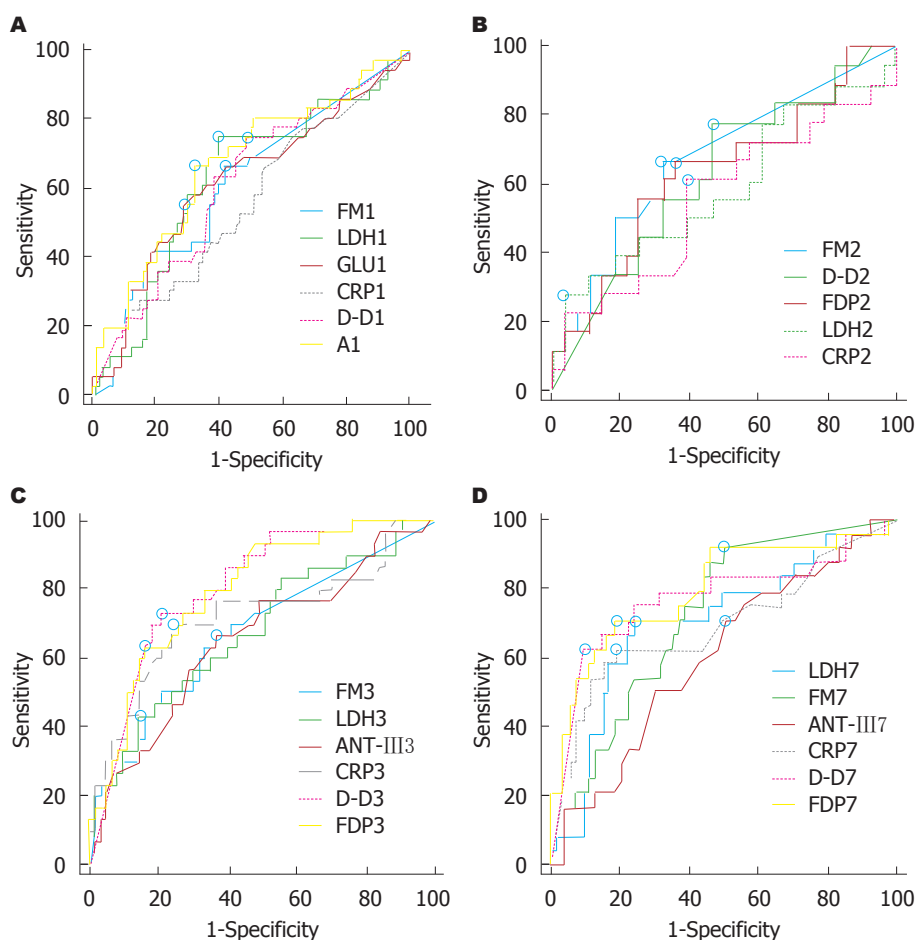


图 3 ROC曲线分析入院后第1、2和3天FRMs及其他生化指标对AP伴PN的预测。A: 入院后第1天FRMs对AP伴PN的预测; B: 入院后第2天FRMs对AP伴PN的预测; C: 入院后第3天FRMs对AP伴PN的预测; D: 入院后第7天FRMs对AP伴PN的预测。PN: 胰腺坏死; AP: 急性胰腺炎; FRMs: 纤维蛋白相关标志物; D-D: D-二聚体; FDP: 纤维蛋白降解产物; LDH: 乳酸脱氢酶; CRP: C-反应蛋白。

多, Radenkovic等^[8]报道入院时D-D预测OF的敏感性为90%、特异性为89%、 $AUC = 0.908$, 入院后24 h D-D预测OF的敏感性为90%、特异性为81%、 $AUC = 0.916$, 明显高于我们研究中入院第1天D-D预测POF的敏感性60.00%、特异性76.99%和 $AUC = 0.693$, 入院后第2天预测POF的敏感性73.68%、特异性74.42%和 $AUC = 0.731$ 。我们的研究与Badhal等^[23]报道的敏感性81.7%、特异性54.2%, $AUC = 0.683$ 类似, 说明D-D预测POF只有中等程度的预测价值, 并不优于入院时的LDH, 敏感性为82.76%, $AUC = 0.672$ 和入院第二天的CRP, 敏感性为83.33, $AUC = 0.718$ 。对于D-D对PN预测研究未见报道, 我们的研究表明入院后第3天D-D预测PN的敏感性、特异性分别为77.14%、81.58%, $AUC = 0.832$, 明显优于LDH和CRP, 与Boskovic等^[24]的研究相近。我们的研究中发现D-D在入院后第7天继续增高, 无论在轻症还是重症, 其原因和意义有待进一步阐述。

FDP是在纤溶酶作用下, FIB发生降解产生X, Y, D, E碎片(F gDP)和纤维蛋白发生降解产生X', Y', D', E'(F

bDP)的总称。FDP的升高可以来源于血管内和或血管外纤维蛋白原-纤维蛋白的降解。临床上主要与D-D联合检测来区别原发和继发的纤溶。关于FDP预测AP的严重性的研究有限, Maeda等^[25]报道入院时FDP-E>894 ng/mL预测AP伴死亡的敏感性、特异性分别为93%, 73%, $AUC = 0.873$, 多数研究认为FDP在AP中是增高的^[26,27], 与我们的研究相同, 但未对FDP预测AP伴POF和PN作进一步的分析, 我们的研究表明入院后第1天 $AUC > 0.7$ 的指标只有FDP和血糖, 提示FDP预测POF可能优于D-D, 而入院后第3天FDP预测PN的敏感性为69.44%, 特异性为83.54%, AUC 为0.814, 提示FDP对AP严重性的判断与D-D的价值相近。

FIB是血浆中含量最高的凝血因子, 在正常人血浆浓度是2.0-4.0 g/L, 其在血中的浓度受酶解的速度和生成的速度的影响, 如生成速度下降或酶解速度加快, 血浆中FIB就下降, 如生成速度加快或酶解速度变慢, FIB就升高。我们的研究表明AP病人在入院后1 wk的FIB均明显高于对照组, 但FIB的增高在有无POF组间差异不

显著, 在有无PN的病人中差异也不显著, 提示AP病程中FIB增高与急性炎症时肝脏合成FIB增高有关, 与国内外的研究就AP时FIB是增高的是吻合的^[28]。

总之, 我们的研究表明AP时4种FRMs均是增高的。其中FDP和D-D的增高可持续1 wk, FDP和D-D对POF的预测在入院后第1天优于CRP和LDH, 而对PN的预测在入院后第3天较好, 优于常用的CRP和LDH。但与其他预测AP伴POF的指标一样, FDP和D-D对POF和PN均有一定程度的预测价值 (AUC均大于0.7), 但不能作为AP伴发POF和PN的预测指标(一个好的诊断试验其AUC应大于0.9), 只能作为AP严重性判断的辅助指标。

文章亮点

实验背景

关于急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)时凝血和纤溶相关指标的研究文献较多, 但多数是对作为血栓后标志物D-二聚体(D-Dimer, D-D)的研究, 对作为纤溶亢进指标的纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)的研究较少, 而对于血栓前标志物的纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM)的研究罕有报道。

实验动机

AP时凝血和纤溶系统的活化是AP严重性的表现, 纤维蛋白相关标志物在AP发病的不同时期有什么样的变化? 该变化在多大程度上反映了AP的严重性?

实验目标

我们采用FM代表凝血活化, D-D和FDP代表血栓形成和纤溶亢进, 纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)代表血液的高凝状态, 研究入院后1 wk的AP的4种纤维蛋白单体的变化, 及该变化与AP严重性的关系。

实验方法

我们采用了前瞻性的研究方法, 动态观察不同严重程度AP的4种FRMs在入院后1 wk的变化, 并且通过ROC曲线分析, 对FRMs和C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)等血清标志物对胰腺坏死和POF的预测价值进行了比较。

实验结果

AP发病1 wk内4种纤维蛋白相关标志物均增高, AP中FDP和D-D的增高可持续1 wk, 入院后1 wk D-D和FDP在POF组高于无POF组, PN组FM、D-D、FDP高于无PN组。入院第3天D-D和FDP预测PN的AUC分别为0.832和0.814, 明显优于CRP和LDH。

实验结论

AP病人在发病的早期均有凝血和纤溶系统的活化, FIB与AP的严重性无关, FM持续增高与PN相关, D-D和FDP与AP的严重性明显相关; 对于预测POF和PN来说, D-D和FDP只有辅助价值。

展望前景

本课题的不足在于研究周期短, 是一个单中心的研究, 入组病例数较少, 没有按照病因分类, 未来的研究是对不同病因, 尤其是高脂血症AP的FRMs的变化进行研究。

4 参考文献

- Toh JM, Ken-Dror G, Downey C, Abrams ST. The clinical utility of fibrin-related biomarkers in sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24: 839-843 [PMID: 24030119 DOI: 10.1097/MBC.0b013e3283646659]
- Takahashi D, Takahashi Y, Matsui M, Araki S, Kubo K, Sato H, Shirahata A. Evaluation of hypercoagulability using soluble fibrin monomer complex in sick newborns. *Pediatr Int* 2013; 55: 151-156 [PMID: 23279336 DOI: 10.1111/ped.12050]
- Wada H, Hatada T, Okamoto K, Uchiyama T, Kawasugi K, Mayumi T, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Okamura T, Toh CH; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC. *Am J Hematol* 2010; 85: 691-694 [PMID: 20645433 DOI: 10.1002/ajh.21783]
- Wada H, Kobayashi T, Abe Y, Hatada T, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T. Elevated levels of soluble fibrin or D-dimer indicate high risk of thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1253-1258 [PMID: 16706968 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01942.x]
- Gaffney PJ. Fibrin degradation products. A review of structures found in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 594-610 [PMID: 11460518]
- Lord ST. Molecular mechanisms affecting fibrin structure and stability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 494-499 [PMID: 21325671 DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213389]
- Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 54-59 [PMID: 8274478]
- Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, Milic N, Bumbasirevic V, Jeremic V, Djukic V, Stefanovic B, Stefanovic B, Milosevic Zbutega G, Gregoric P. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure. *Pancreas* 2009; 38: 655-660 [PMID: 19436232 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181a66860]
- Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 259-265 [PMID: 21667053 DOI: 10.1007/s00534-011-0414-5]
- Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM, Dennison AR. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *Pancreatol* 2009; 9: 601-614 [PMID: 19657215 DOI: 10.1159/000212097]
- Lei JJ, Zhou L, Liu Q, Xiong C, Xu CF. Can mean platelet volume play a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2404-2413 [PMID: 28428720 DOI: 10.3748/wjg.v23.i13.2404]

- 12 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 13 Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-1346 [PMID: 6510766]
- 14 Lankisch PG, Blum T, Bruns A, Dröge M, Brinkmann G, Struckmann K, Nauck M, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology* 2001; 1: 224-229 [PMID: 12120199 DOI: 10.1159/000055815]
- 15 Rajaratnam SG, Martin IG. Admission serum glucose level: an accurate predictor of outcome in gallstone pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 27-30 [PMID: 16804409 DOI: 10.1097/01.mpa.0000222315.36490.9b]
- 16 Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, Dixit VK. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg* 2013; 2013: 367581 [PMID: 24204087 DOI: 10.1155/2013/367581]
- 17 Zrnić IK, Milić S, Fisić E, Radić M, Stimac D. [C-reactive protein and lactate dehydrogenase as single prognostic factors of severity in acute pancreatitis]. *Lijec Vjesn* 2007; 129: 1-4 [PMID: 17489509]
- 18 Puolakkainen P, Valtonen V, Paananen A, Schröder T. C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Gut* 1987; 28: 764-771 [PMID: 3623221]
- 19 Pongprasobchai S, Jianjaronwong V, Charatcharoenwittaya P, Komoltri C, Tanwandee T, Leelakusolvong S, Pausawasdi N, Sriakureja W, Chainuvati S, Prachayakul V, Manatsathit S, Kachintorn U. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 1226-1230 [PMID: 20531240 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181deb33e]
- 20 Tasić T, Grgov S, Nagorni A, Benedeto-Stojanov D. [Comparison of biohumoral and morphological parameters in acute pancreatitis]. *Srp Arh Celok Lek* 2014; 142: 29-33 [PMID: 24684028]
- 21 Lindahl AK, Sandset PM, Abildgaard U. Indices of hypercoagulation in cancer as compared with those in acute inflammation and acute infarction. *Haemostasis* 1990; 20: 253-262 [PMID: 2289706]
- 22 Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2017; 18: [PMID: 28208708 DOI: 10.3390/ijms18020354]
- 23 Badhal SS, Sharma S, Saraya A, Mukhopadhyay AK. Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 193-199 [PMID: 23600050]
- 24 Boskovic A, Pasic S, Soldatovic I, Milinic N, Stankovic I. The role of D-dimer in prediction of the course and outcome in pediatric acute pancreatitis. *Pancreatology* 2014; 14: 330-334 [PMID: 25163808 DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.015]
- 25 Maeda K, Hirota M, Ichihara A, Ohmuraya M, Hashimoto D, Sugita H, Takamori H, Kanemitsu K, Baba H. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 87-92 [PMID: 16340749]
- 26 Berry AR, Taylor TV, Davies GC. Pulmonary function and fibrinogen metabolism in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1981; 68: 870-873 [PMID: 7317769]
- 27 Atomi Y, Ohnishi H, Watanabe C, Ishiyama M, Kuroda A, Morioka Y. [Pathophysiology and prognosis of acute pancreatitis--early and late prognostic signs]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1985; 86: 1257-1260 [PMID: 4088248]
- 28 Andersson E, Axelsson J, Eckerwall G, Ansari D, Andersson R. Tissue factor in predicted severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 6128-6134 [PMID: 21182229]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



集中护理模式在改善结直肠癌术后治疗依从性和生活质量效果分析

丁亚利

丁亚利, 杭州市大江东医院外一科 浙江省杭州市 311225

丁亚利, 主管护师, 研究方向为护理学.

作者贡献分布: 本课题写作由丁亚利一人完成.

通讯作者: 丁亚利, 主管护师, 311225, 浙江省杭州市大江东医院义蓬街道义隆路98号, 杭州市大江东医院外一科. zhu213680514@163.com

收稿日期: 2018-04-11

修回日期: 2018-05-08

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-07-08

Effect of centralized nursing on compliance and quality of life in patients after radical operation for colorectal cancer

Ya-Li Ding

Ya-Li Ding, the first Department of Surgery, Dajiang East Hospital of Hangzhou, Hangzhou 311225, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ya-Li Ding, Nurse-in-Charge, the First Department of Surgery, Dajiang East Hospital of Hangzhou, 98 Yilong Road, Yipeng Street, Hangzhou 311225, Zhejiang Province, China. zhu213680514@163.com

Received: 2018-04-11

Revised: 2018-05-08

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

To observe the effect of centralized nursing on the compliance and quality of life (QOF) in patients after radical operation for colorectal cancer.

METHODS

From January 2015 to July 2017, 220 colorectal cancer patients treated at Dajiang East Hospital of Hangzhou were randomly divided into a control group (110 cases) and a study group (110 cases). The control group received traditional nursing, and the study group received centralized nursing. The compliance, including regular examination rate and medication compliance (medication adherence self-efficacy scale, MASES), the self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS) scores, the self-nursing (exercise of self-care agency scale, ESCA) score, supportive need (supportive care needs survey short form 34, SCNS-SF34), and QOF (European organization for research on treatment of cancer, EORTC QLQ-C30) were compared between the two groups.

RESULTS

The regular examination rate and MASES score in the study group were significantly higher than those in the control group ($t = -8.815, -26.387; P = 0.000, 0.000$). There was no significant difference in SAS or SDS score between the two groups before nursing care ($P > 0.05$). SAS and SDS scores were significantly decreased after nursing care in both groups ($P < 0.05$), and the two scores in the study group were significantly lower than those in the control group ($t = 11.912, 10.599, P = 0.000, 0.000$). There was no significant difference in ESCA or SCNS-SF34 score between the two groups before nursing care ($P > 0.05$). ESCA and SCNS-SF34 scores were significantly increased after nursing care in both groups ($P < 0.05$), and the two scores in the study group at 3 and 6 months were significantly higher than those in control group (ESCA: $t = -6.119, -7.931, P = 0.000, 0.000$; SCNS-SF34: $t = 6.822, 10.717, P = 0.000, 0.000$). There was no significant difference in EORTC score between the two groups before nursing care ($P > 0.05$). After 6 mo of

nursing care, the functional domain score in the EORTC was significantly increased in both groups ($P < 0.05$), and the score in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The symptom domain score in the EORTC was significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the score in the study group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Centralized nursing can significantly improve compliance and QOF in patients after radical operation for colorectal cancer.

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

Key Words: Centralized nursing; Colorectal cancer; Compliance; Quality of life

Ding YL. Effect of centralized nursing on compliance and quality of life in patients after radical operation for colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(19): 1186-1192 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1186.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i19.1186>

摘要

目的

探讨集中护理模式对结直肠癌术后治疗依从性及生活质量 (quality of life, QOF) 的影响。

方法

选取2015-01/2017-07在杭州市大江东医院诊断并治疗的结直肠癌患者220例, 随机分为对照组(110例)和集中护理组(110例), 对照组采用常规护理, 集中护理组采用集中护理模式, 比较两组护理后依从性, 包括定期检查率及服药依从性自我效能量表 (medication adherence self-efficacy scale, MASES), 以及护理前后两组抑郁 (self-rating anxiety scale, SAS)、焦虑 (self-rating depression scale, SDS) 水平以及自我护理能力 (exercise of self-care agency scale, ESCA) 和支持性需求 (supportive care needs survey short form 34, SCNS-SF34), 同时比较护理前后生活质量 (european organization for research on treatment of cancer, EORTC QLQ-C30)。

结果

集中护理组定期检查率及MASES评分显著高于对照组 ($t = -8.815, -26.387; P = 0.000, 0.000$); 护理前两组SAS及SDS无明显差异 ($P > 0.05$), 护理后均显著降低 ($P < 0.05$), 其中集中护理组显著低于对照组 ($t = 11.912, 10.599, P = 0.000, 0.000$); 护理前两组ESCA及SCNS-SF34无明显差异 ($P > 0.05$), 护理后两组均显著提高 ($P < 0.05$), 其中集中护理组3 mo后、6 mo

后ESCA ($t = -6.119, -7.931, P = 0.000, 0.000$) 显著高于对照组, SCNS-SF34 ($t = 6.822, 10.717, P = 0.000, 0.000$) 也显著高于对照组; 护理前两组EORTC无明显差异 ($P > 0.05$), 护理6 mo后, 两组EORTC中功能领域均显著提高 ($P < 0.05$), 其中集中护理显著高于对照组 ($P < 0.05$), 两组症状领域均显著降低 ($P < 0.05$), 其中集中护理组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

结论

集中护理模式能够有效提高结直肠癌患者治疗依从性, 同时显著提高其生活质量。

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

关键词: 集中护理模式; 结直肠癌; 依从性; 生活质量

核心提要: 集中护理作为一种新型护理模式, 能有效提高结直肠癌患者治疗依从性及自我护理能力, 同时降低患者支持性需求并改善其抑郁及焦虑水平, 有效改善生活质量。

丁亚利. 集中护理模式在改善结直肠癌术后治疗依从性和生活质量效果分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(19): 1186-1192 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1186.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i19.1186>

0 引言

结直肠癌是消化道常见肿瘤, 目前其发病率在我国呈逐年上升趋势^[1]; 外科手术是根治的唯一手段, 但由于这类疾病早期特征不明显, 发现及诊断往往不够及时, 且结直肠解剖位置较深, 比邻结构复杂, 所以这类根治术的范围及创口通常较大, 给患者造成的创伤也较大^[2]. 因此, 结直肠癌术后患者的护理工作显得尤为重要, 而传统护理局限于执行医嘱, 并未对患者进行分类管理, 也没有依据患者病情发展予以提前干预, 护理效果不够理想^[3]. 集中护理模式是指将同病种患者集中起来进行干预的一种护理模式, 具有良好的干预性与可指导性^[4]. 本研究主要探讨集中护理对结直肠癌患者依从性和生活质量的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2017-07在杭州市大江东医院诊断并治疗的220名结直肠癌患者, 使用随机法分为对照组(110例)和集中护理组(110例), 两组一般情况无明显差异, 详见表1。

纳入标准: (1)符合2015年卫生部《结直肠癌诊疗规范》^[5]; (2)思维清楚, 交流顺利, 可配合护理内容; (3)

表 1 患者一般资料 (n = 110)

一般资料	集中护理组	对照组	t/χ^2	P
年龄 (岁)	39.33 ± 7.21	38.96 ± 8.99	0.337	0.737
BMI (kg/m ²)	21.42 ± 4.11	22.33 ± 5.02	-1.471	0.143
性别 n (%)				
男性	71 (55.00)	75 (52.50)	0.326	0.568
女性	39 (45.00)	35 (47.50)		
癌症分类 n (%)				
结肠癌	74 (67.27)	77 (70.00)	0.190	0.663
直肠癌	36 (32.73)	33 (30.00)		
TNM分期 n (%)				
I	54 (49.09)	51 (46.36)	0.296	0.862
II	47 (42.73)	48 (43.64)		
III	9 (8.18)	11 (10.00)		
手术方式 n (%)				
开腹手术	63 (57.27)	69 (62.73)	0.682	0.409
腹腔镜手术	47 (42.73)	41 (37.27)		
手术情况				
手术时间 (h)	2.55 ± 0.21	2.52 ± 0.25	0.964	0.336
术中出血量 (mL)	109.23 ± 17.35	112.65 ± 18.77	1.403	0.162
并发症发生率 n (%)	15 (13.64)	11 (10.00)	1.128	0.288
术后放化疗 n (%)	37 (33.64)	42 (38.18)	0.651	0.420

自愿参与研究。排除标准: (1)既往行其他腹部手术者; (2)严重心、肺等重要脏器功能障碍; (3)精神异常, 或不能配合护理者。

1.2 方法

1.2.1 主要方法: 两组均行经腹结直肠癌切除术, 并在围手术期开始进行相应的护理干预。对照组予以常规护理(包括术后常规护理、心理护理和健康指导等); 集中护理组予以集中护理^[6]。入院时, 将组内患者统一安排至指定病房, 尽量使同一种癌症类型在一个病房内; 治疗前, 统一向患者介绍疾病相关知识、临床表现及体征、治疗方式, 消除患者心理压力; 治疗后, 统一向患者介绍术后注意事项、康复锻炼的方法, 同时讲解可能出现的并发症及处理方法; 随时解答患者疑问, 并鼓励患者之间相互交流; 制作疾病及治疗相关知识手册及传单, 方便患者随时查阅。建立术后康复交流群, 定期对相关术后和居家护理知识进行宣讲, 鼓励患者在群内多交流, 并敦促患者定期复查。

1.2.2 护理时机: 对照组结合住院期间以及术后复查进行常规健康指导; 集中护理组在围手术期和门诊复查的基础上, 平时通过微信群和每月2次的集中宣讲活动进行。

1.2.3 观察指标: 比较两组治疗依从性、护理前后抑郁及焦虑水平、自我护理水平和支持性需求、护理前后生活质量。

1.2.4 评价指标: (1)治疗依从性: 分别应用定期检查率、服药依从性自我效能量表(medication adherence self-efficacy scale, MASES)。统计定期检查人数并记录, MASES量表共26个条目, 主要考察研究对象在26个情景下按时按量服药的信心。每个条目的得分从1(不确信)-3(非常确信)分, 得分范围为26-78分, 得分越高, 说明研究对象的服药依从性越大^[7]; (2)抑郁及焦虑水平: 使用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评估患者护理前后的焦虑和抑郁状态, SAS和SDS各有20个问题, 并采用4级评分, 主要评定项目所定义的症状出现的频度即1分为没有或很少时间, 2分为小部分时间, 3分为相当多的时间, 4分为绝大部分或全部时间, 总分20-80分, 分值越高表示焦虑和抑郁状态越严重^[8]; (3)自我护理水平和支持性需求: 使用自我护理能力测定量表(exercise of self-care agency scale, ESCA)评估患者的自我护理能力, 分为4个维度, 即自我概念、自护责任感、自我护理技能、健康知识水平, 共有42个问题, 每个问题分值0-4分, 总分为168分, 分值越高表示自我护理能力越高^[9]。使用34条目癌症患者支持性需求简明问卷中文版(supportive care needs survey short form 34, SCNS-SF34)评估患者支持性需求, 共分为4个方面: 卫生系统、信息及患者支持方面、心理需求方面、生理和日常生活方面, 能够有效评估癌症患者未满足

表 2 两组定期检查率及MASES评分对比 ($n = 110$, mean \pm SD)

分组	定期检查率 (%)	MASES评分
对照组	86.32 \pm 9.65	51.23 \pm 4.35
集中护理组	95.68 \pm 5.56	69.12 \pm 5.68
t	-8.815	-26.387
P	0.000	0.000

MASES: 服药依从性自我效能量表。

表 3 两组患者护理后焦虑、抑郁情况对比 ($n = 110$, mean \pm SD)

分组	SAS		SDS	
	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	69.51 \pm 6.15	50.15 \pm 4.78 ^a	71.23 \pm 4.22	52.49 \pm 4.03 ^a
集中护理组	68.56 \pm 4.53	42.56 \pm 4.67 ^a	72.08 \pm 4.14	46.34 \pm 4.56 ^a
t	1.304	11.912	-1.508	10.599
P	0.193	0.000	0.133	0.000

^a $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

的需求及需求程度, 分值越大表明患者需求越强烈^[10]; (4) 生活质量评估: 使用欧洲癌症治疗研究组织的生活质量测定量表(EORTC QLQ-C30): 量表共计30个问题, 分别从5个功能领域(躯体、角色、认知、情绪和社会功能)、3个症状领域(疲劳、疼痛、恶心呕吐)、1个总体健康状况/生命质量领域和6个单一条目(睡眠质量、食欲、腹泻、便秘、呼吸困难和经济状况)对病人的生存质量进行测量。对于功能领域和总体健康状况领域, 分值越高表示功能状况和生命质量越好, 在症状领域, 分值越高提示症状越严重, 生命质量越差^[11]。

1.2.5 护理评价与随访: 分别于患者入院时、术后6 mo对患者的焦虑和抑郁状态, 自我护理能力和支持性需求以及生活质量进行评价。在第6个月时对患者的治疗依从性进行评价, 其中, 对于未达到随访时间而死亡的患者, 依从性评价时间设置为术后至死亡; 对于失访患者, 其检查依从性设为0。评价和随访截止时间为2018-02-20。

统计学处理 采用SPSS 19.0进行数据处理, 计数资料用 n (%)表示, 使用 χ^2 检验进行比较; 计量资料用mean \pm SD表示, 使用 t 检验进行比较。 $P < 0.05$ 认为具有统计学差异。

2 结果

2.1 两组随访情况以及依从性比较 对照组和集中护理组在术后6 mo内分别发生死亡病例4例和3例, 分别有4例和1例患者失访, 均不存在统计学差异($\chi^2 =$

0.014, 0.819, $P = 0.907$, 0.366)。集中护理组定期检查率及MASES评分显著高于对照组($t = -8.815$, -26.387; $P = 0.000$, 0.000), 详见表2。

2.2 两组患者护理后焦虑、抑郁状态的变化情况对比 护理前两组SAS及SDS无明显差异($P < 0.05$), 护理后两组患者的SAS和SDS量表评分均明显降低($P < 0.05$), 其中, 集中护理组组护理后的SAS和SDS量表评分均显著低于对照组($t = 7.507$, 6.627, $P = 0.000$, 0.000), 详见表3。

2.3 两组患者自我护理能力、支持性需求的对比 护理前两组ESCA及SCNS-SF34无明显差异($P < 0.05$), 护理后两组均显著提高($P < 0.05$), 其中集中护理组3 mo后、6 mo后ESCA($t = -6.119$, -7.931, $P = 0.000$, 0.000)显著高于对照组, SCNS-SF34($t = 6.822$, 10.717, $P = 0.000$, 0.000)也显著高于对照组, 详见表4。

2.4 两组患者护理前后的生活质量 护理前两组EORTC无明显差异($P > 0.05$), 护理6 mo后, 两组EORTC中功能领域均显著提高($P < 0.05$), 其中集中护理显著高于对照组($P < 0.05$), 两组症状领域均显著降低($P < 0.05$), 其中集中护理组显著低于对照组($P < 0.05$), 见表5。

3 讨论

结直肠癌根治手术在有效切除肿瘤组织, 控制疾病进展情况的同时, 对患者胃肠道以及周围毗邻脏器的功能造成了一定的影响; 此外, 对于肿瘤的恐惧和术后造瘘等对患者造成的心理负担也造成了患者的治疗依从性欠佳, 对远期预后和生活质量极为不利^[12]。相关研究

表 4 两组患者自我护理能力、支持性需求的对比 ($n = 110$, mean \pm SD)

分组	ESCA			SCNS-SF34		
	护理前	3 mo后	6 mo后	护理前	3 mo后	6 mo后
对照组	94.46 \pm 6.36	106.55 \pm 9.35 ^a	123.63 \pm 10.57 ^c	65.83 \pm 4.12	62.91 \pm 4.65 ^a	56.91 \pm 4.35 ^c
集中护理组	93.65 \pm 6.92	114.81 \pm 10.63 ^a	135.32 \pm 11.28 ^c	66.67 \pm 4.34	58.83 \pm 4.21 ^a	50.83 \pm 4.06 ^c
<i>t</i>	0.904	-6.119	-7.931	-1.472	6.822	10.717
<i>P</i>	0.367	0.000	0.000	0.142	0.000	0.000

^a $P < 0.05$, 与同组护理前相比; ^c $P < 0.05$, 与同组3 mo后相比。ESCA: 自我护理能力; SCNS-SF34: 支持性需求。

表 5 两组患者护理前后的生活质量 ($n = 110$, mean \pm SD)

维度	护理前		<i>t</i>	<i>P</i>	护理6 mo后		<i>t</i>	<i>P</i>
	对照组	集中护理组			对照组	集中护理组		
功能								
躯体功能	81.2 \pm 8.3	80.1 \pm 7.6	0.731	0.466	84.2 \pm 10.3 ^a	89.3 \pm 11.5 ^a	2.472	0.015
角色功能	70.3 \pm 9.6	71.1 \pm 9.8	0.436	0.663	85.4 \pm 11.2 ^a	79.5 \pm 10.6 ^a	2.863	0.005
情绪功能	75.5 \pm 11.2	77.1 \pm 12.3	0.720	0.473	85.6 \pm 13.1 ^a	80.2 \pm 11.7 ^a	2.301	0.023
认知功能	78.6 \pm 11.8	79.3 \pm 10.4	0.333	0.740	87.9 \pm 11.8 ^a	83.2 \pm 10.8 ^a	2.199	0.030
社会功能	72.8 \pm 10.3	73.9 \pm 9.8	0.579	0.564	84.2 \pm 12.2 ^a	79.7 \pm 11.4 ^a	2.017	0.046
症状								
疲劳	37.9 \pm 12.2	39.4 \pm 11.4	0.672	0.503	30.8 \pm 9.3 ^a	26.3 \pm 8.9 ^a	2.616	0.010
疼痛	23.3 \pm 10.2	24.7 \pm 12.6	0.646	0.519	9.8 \pm 5.3 ^a	7.5 \pm 4.6 ^a	2.453	0.016
恶心、呕吐	14.2 \pm 8.9	14.9 \pm 9.1	0.412	0.681	4.2 \pm 2.5 ^a	3.2 \pm 1.6 ^a	2.521	0.013

^a $P < 0.05$, 与同组护理前相比。

显示, 围手术期以及术后护理与手术患者预后存在明显的相关性, 而传统护理主要集中与单纯的执行医嘱, 对于患者群体内的相互影响以及患者与家属间的沟通和交流关注较少^[13]。集中护理模式, 通过在进行围手术期和术后相关护理知识宣教的同时, 有利于促进患者与患者、患者与家属之间的沟通, 能够使患者获得更为全面的护理, 同时会对患者提前告知病情及治疗的变化, 有效提高了护理知识的传播效率^[14]。

研究结果显示, 集中护理组的定期检查率及MASES评分均显著高于对照组($P < 0.05$), 表明集中护理模式能使患者有更好的治疗依从性。结直肠癌患者根治手术后, 由于卧床时间较长、伤口疼痛、排尿和排便功能的异常等种种不适的症状, 均会造成其产生一定的心理障碍^[15], 进而导致治疗的依从性下降。集中护理模式能够将同一类患者集中起来, 将单个患者置于相同情况的集体当中, 有助于相互交流相互鼓励, 增加疾病恢复的信心, 提高自身的心理防御能力, 有效减轻不良心理状态, 建立治疗信心; 同时个体在其他个体面前也会表现出更高的行为能力, 有助于患者准时且主动的完成所有治疗, 此外也能使患者准时的接受定期复查, 有助于

医生及时了解病情变化并制定相应策略, 提高了患者的治疗疗效。

同时结果显示集中护理组的SAS及SDS评分改善情况均明显优于对照组($P < 0.05$), 表明集中护理模式对于患者抑郁及焦虑状态有更为显著的缓解作用, 手术后病人往往存在一定程度的焦虑与抑郁^[16], 这与患者自身心理特征、实际病情、治愈的信念都存在一定关系。常规护理仅仅单向的进行医嘱操作, 而对患者的心理变化关怀较少^[17]; 集中护理模式能够在每一步治疗及操作前向患者提前讲解相关原理、方法、及步骤, 并且能够及时回答患者疑问, 有效消除患者心理顾虑, 缓解心理压力, 促使患者保持积极健康的心态, 更好的接受一系列检查及治疗; 在此基础上, 通过患者集中学习, 促进了学习效果, 并为患者提供了相互学习和鼓励的平台, 为提高患者的治疗信心打下了较好的基础。王芳等^[18]与周志勤等^[19]的研究也表明, 集中护理模式能够有效改善患者心理应激, 降低患者焦虑和抑郁水平。

此外集中护理组的ESCA及SCNS-SF34评分也明显优于对照组($P < 0.05$), 表明集中护理模式能够使患者获得更好的自我护理能力同时减少相关的支持性需求。由

于集中护理能够显著提高患者依从性并改善心理应对能力,使患者能够积极面对各项治疗,包括:手术本身、术后锻炼,并且其治疗效果也明显优于常规护理^[20],同时相关护理知识也能更好的传授给患者,使得患者自身能够掌握更全面的护理能力,对于外界的支持及需求就会相应减少^[21],同时因护理所产生的经济压力也会明显降低,大大减少了护理成本,减轻了患者负担。

最后集中护理组的生活质量也显著高于对照组($P<0.05$),说明集中护理能使患者获得更高的生活质量,结直肠癌患者手术根治后生活质量普遍较低^[22],这是由于根治手术严重限制人患者自身活动,并极大影响了患者正常饮食、排便功能,同时结直肠癌及手术也给患者带来许多不适的并发症,例如:恶心、呕吐、腹痛、伤口疼痛、全身乏力等等,集中护理能充分发挥护理的效果,对患者的不适能够及时有效的处理^[23];同时由于统一的示教及指导,避免因护士个人的知识结构、工作经验参差不齐造成的疏漏,能更有效的使患者进行康复锻炼,促使患者更快的恢复相关正常功能,提高生活质量,Xu等^[24]研究也表明集中进行护理干预能有效改善患者生活质量。

结直肠癌术后患者由于相对较大的手术创伤及正常排便功能的改变,往往产生明显的心理障碍,常表现为角色及躯体功能改变、社交能力及生活质量的明显下降,甚至出现不配合及逃离治疗的行为,因此必要的心理干预显得尤为重要^[25]。集中护理模式可以在治疗前后提供患者所需的心理健康知识,提高患者心理应对水平及能力,同时实行个体化护理,针对每名患者制定不同的心理策略,有效增强患者抵抗疾病的信心,保证了护理效果及质量;此外由于集中护理的护理内容更加丰富及科学,且采用更容易接受的方式进行传授,患者所得到的护理知识远比传统护理更加丰富,所掌握的护理知识及能力也更加全面,自身护理水平提升明显,有效保证了患者生活质量。

总之,集中护理模式能够有效提高结直肠癌术后患者治疗依从性,并显著提升患者生活质量。

文章亮点

实验背景

目前结直肠癌根治术后多为常规护理,主要以执行医生医嘱为主,形式较为单一,且护理效果一般,患者依从性低及治疗后生活质量较差。因此如何通过护理方式的改变提高患者依从性及生活治疗具有重要意义。

实验动机

近年来集中护理模式的提出及开展在临床护理中取得

了不错的效果,本研究使用集中护理模式护理结直肠癌根治术后患者,拟探究该护理方式对患者依从性及生活质量的影响,为临床结直肠癌根治术后护理提供合理方案。

实验目标

通过前瞻性对照研究方法,观察集中护理模式对结直肠癌根治术患者定期检查率、服药依从性自我效能量表(medication adherence self-efficacy scale, MASES)评分、抑郁(self-rating anxiety scale, SAS)及焦虑(self-rating depression scale, SDS)评分、自我护理能力(exercise of self-care agency scale, ESCA)和支持性需求(supportive care needs survey short form 34, SCNS-SF34)评分、EORTC QLQ-C30评分。分析该护理方法的护理效果,为临床护理提供可靠的方案。

实验方法

我院220名结直肠癌根治术患者,随机分为集中护理组与对照组,每组各110例,对照组采用常规护理,集中护理组采用集中护理,比较两组定期检查率、MASES评分、SAS及SDS评分、ESCA和SCNS-SF34评分、EORTC QLQ-C30评分的差异。

实验结果

本研究目的已达到,集中护理模式能有效改善定期检查率、MASES评分、SAS及SDS评分、ESCA和SCNS-SF34评分、EORTC QLQ-C30评分,集中护理模式为结直肠癌根治术后护理提供了可靠方式。

实验结论

集中护理模式改善结直肠癌患者治疗依从性及生活质量效果明显,能有效改善定期检查率、MASES评分、SAS及SDS评分、ESCA和SCNS-SF34评分、EORTC QLQ-C30评分,为结直肠癌根治术后护理提供了一种有效可靠的方案。

展望前景

本研究得出了集中护理模式能有效改善结直肠癌患者术后治疗依从性及生活质量。研究中随访观察时间较短,后期可以加长随访时间,比较不同护理方式对于长期依从性及生活质量之间的差异。

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
- 2 Storli KE, Søndena K, Furnes B, Eide GE. Outcome after introduction of complete mesocolic excision for colon cancer is similar for open and laparoscopic surgical

- treatments. *Dig Surg* 2013; 30: 317-327 [PMID: 24022524 DOI: 10.1159/000354580]
- 3 徐好好, 郑元元. 综合护理干预对腰椎间盘突出症患者术后肠道并发症的影响. *医学临床研究* 2016; 33: 412-414
- 4 Kobayashi D, Otsubo T, Imanaka Y. The effect of centralization of health care services on travel time and its equality. *Health Policy* 2015; 119: 298-306 [PMID: 25480458 DOI: 10.1016/j.healthpol.2014.11.008]
- 5 国家卫生计生委医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015版). *中华胃肠外科杂志* 2015; 10: 961-973
- 6 Bayramzadeh S, Alkazemi MF. Centralized vs. Decentralized Nursing Stations: An Evaluation of the Implications of Communication Technologies in Healthcare. *HERD* 2014; 7: 62-80 [PMID: 25303427]
- 7 Saffari M, Zeidi IM, Fridlund B, Chen H, Pakpour AH. A Persian Adaptation of Medication Adherence Self-Efficacy Scale (MASES) in Hypertensive Patients: Psychometric Properties and Factor Structure. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015; 22: 247-255 [PMID: 25986076 DOI: 10.1007/s40292-015-0101-8]
- 8 Chen D, Zhang P, Li Y, Mei Z, Xiao Y. Hexafluoroisopropanol-induced coacervation in aqueous mixed systems of cationic and anionic surfactants for the extraction of sulfonamides in water samples. *Anal Bioanal Chem* 2014; 406: 6051-6060 [PMID: 25069882 DOI: 10.1007/s00216-014-8031-1]
- 9 Stacciarini TS, Pace AE. Confirmatory factor analysis of the Appraisal of Self-Care Agency Scale - Revised. *Rev Lat Am Enfermagem* 2017; 25: e2856 [PMID: 28146182 DOI: 10.1590/1518-8345.1378.2856]
- 10 Han Y, Zhou Y, Wang J, Zhao Q, Qin H, Fan Y, Song Y, Boyes A, Cui S. Psychometric testing of the Mandarin version of the 34-item Short-Form Supportive Care Needs Survey in patients with cancer in mainland China. *Support Care Cancer* 2017; 25: 3329-3338 [PMID: 28551842 DOI: 10.1007/s00520-017-3750-4]
- 11 Zhang L, Wang N, Zhang J, Liu J, Luo Z, Sun W, Woo SM, Chen C, Zhang K, Miller AR, Guo H, Zhang X, Wang C. Cross-cultural verification of the EORTC QLQ-C15-PAL questionnaire in mainland China. *Palliat Med* 2016; 30: 401-408 [PMID: 26121985 DOI: 10.1177/0269216315593671]
- 12 徐艳群, 江涌, 张跃, 赵伟, 裴锐锋. 内脏脂肪面积对腹腔镜胃癌根治手术效果影响的研究. *中华普外科手术学杂志: 电子版* 2016; 10: 614-616
- 13 李瑞. 人性化护理对胸外科择期手术患者预后康复的影响. *实用临床医药杂志* 2015; 19: 142-143
- 14 Bahouth MN, Ackerman M, Ellis EF, Fuchs J, McComiskey C, Stewart ES, Thomson-Smith C. Centralized resources for nurse practitioners: common early experiences among leaders of six large health systems. *J Am Assoc Nurse Pract* 2013; 25: 203-212 [PMID: 24218238 DOI: 10.1111/j.1745-7599.2012.00793.x]
- 15 梁俊茹, 负秀俐, 董婷. 心理护理干预对老年男性外科手术术后急性精神障碍的效果评价. *实用临床医药杂志* 2016; 20: 129-131
- 16 Ananthakrishnan AN, Gainer VS, Cai T, Perez RG, Cheng SC, Savova G, Chen P, Szolovits P, Xia Z, De Jager PL, Shaw S, Churchill S, Karlson EW, Kohane I, Perlis RH, Plenge RM, Murphy SN, Liao KP. Similar risk of depression and anxiety following surgery or hospitalization for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 594-601 [PMID: 23337479 DOI: 10.1038/ajg.2012.471]
- 17 肖晓琴. 心理护理对乳腺癌患者治疗依从性影响分析. *医药前沿* 2017; 7: 299-300
- 18 王芳, 王金朋, 黄泽斌. 集中护理管理模式在心肺复苏抢救心脏骤停中的应用效果. *护理实践与研究* 2017; 14: 37-39
- 19 周志勤, 潘天文. 集中护理管理模式对多发性骨折手术后应激状态的影响. *护理实践与研究* 2016; 13: 11-13
- 20 王宁. 集中护理管理模式对骨折患者术后焦虑及抑郁的影响. *医学信息* 2015; 51: 175-176
- 21 肖美艳, 徐赞, 段欣. 临床路径联合整体护理对股骨头坏死患者术后功能恢复、自我效能感及生活质量的影响. *护理实践与研究* 2017; 23: 49-51
- 22 Ullrich A, Ascherfeld L, Marx G, Bokemeyer C, Bergelt C, Oechsle K. Quality of life, psychological burden, needs, and satisfaction during specialized inpatient palliative care in family caregivers of advanced cancer patients. *BMC Palliat Care* 2017; 16: 31 [PMID: 28486962 DOI: 10.1186/s12904-017-0206-z]
- 23 孟辉. 集中护理管理模式在骨折手术患者中的应用及效果. *吉林医学* 2013; 34: 5729-5729
- 24 许玲玲. 护理干预提高乳腺癌术后放疗患者生活质量的研究. *中外女性健康研究* 2016; 15: 15-16
- 25 王宇, 李燕, 王承志, 王锦辉. 个性化护理干预对结直肠癌患者术后心理状态和生活质量的影响. *河北医药* 2017; 11: 1749-1751

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术与远端胃切除治疗早期胃中部癌的短期疗效评估

夏翔, 徐佳, 赵刚, 郁丰荣

夏翔, 徐佳, 赵刚, 郁丰荣, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 上海市 200127

夏翔, 住院医师, 主要从事消化外科的临床工作.

基金项目: 上海市青年科技英才扬帆计划, No. 17YF1415700; 上海卫计委百人计划, No. 2017BR043; 申康三年行动计划, No. 16CR2022A

作者贡献分布: 此课题由夏翔、徐佳、赵刚及郁丰荣设计; 研究过程由徐佳、赵刚及郁丰荣操作完成; 据分析由夏翔完成; 本论文写作由夏翔与郁丰荣完成.

通讯作者: 郁丰荣, 主治医师, 200127, 上海市浦东新区浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科. yufengrongrj@163.com
电话: 021-68383204

收稿日期: 2018-04-03

修回日期: 2018-05-13

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-07-08

Perioperative outcomes of laparoscopy-assisted pylorus and vagus nerve-preserving gastrectomy and distal gastrectomy for middle-third early gastric cancer

Xiang Xia, Jia Xu, Gang Zhao, Feng-Rong Yu

Xiang Xia, Jia Xu, Gang Zhao, Feng-Rong Yu, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Supported by: Shanghai Sailing Program, No. 17YF1415700; Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, No. 2017BR043; Hospital Development Center, No. 16CR2022A.

Correspondence to: Feng-Rong Yu, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China. yufengrongrj@163.com

Received: 2018-04-03

Revised: 2018-05-13

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

To compare the surgical safety, postoperative complications and hospitalization expenses of laparoscopy-assisted pylorus and vagus nerve-preserving gastrectomy (LAPPG) and distal gastrectomy (LADG) in order to evaluate the feasibility of LAPPG in the treatment of middle-third early gastric cancer.

METHODS

The clinical and pathological data, surgical procedure, postoperative outcomes and hospitalization expenses of 112 patients with middle-third early gastric cancer treated from June 2016 to August 2017 at Department of Gastrointestinal Surgery of Renji Hospital were analyzed retrospectively. Forty-six patients received LAPPG, and 66 cases underwent LADG.

RESULTS

There were no significant differences between the two groups in age, sex, BMI, tumor differentiation, operative time, estimated blood loss, tumor diameter, resected lymph nodes, or metastatic lymph nodes ($P > 0.05$). Proximal and distal resection margins were significantly shorter in the LAPPG group than in the LADG group ($P < 0.05$). For postoperative outcomes, there were no significant differences in hospital stay, time to first flatus, time to gastric tube removal, time to first ambulation, time to first fluid diet, or postoperative complications (\geq Dindo grade II) ($P > 0.05$). Hospitalization expense of LAPPG was significantly lower than that of LADG [$4.6 \pm$

0.5 vs 5.3 ± 0.4 (ten thousand yuan), $P = 0.004$].

CONCLUSION

On the premise of oncologic safety and efficacy, LAPPG is a cost-effective and feasible treatment for middle-third early gastric cancer.

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

Key Words: Laparoscopy-assisted pylorus and vagus nerve-preserving gastrectomy; Laparoscopy-assisted distal gastrectomy; Middle-third early gastric cancer

Xia X, Xu J, Zhao G, Yu FR. Perioperative outcomes of laparoscopy-assisted pylorus and vagus nerve-preserving gastrectomy and distal gastrectomy for middle-third early gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(19): 1193-1198 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1193.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i19.1193>

摘要

目的

比较腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术(laparoscopy-assisted pylorus-vagus nerve preserving gastrectomy, LAPPG)与腹腔镜远端胃切除术(laparoscopy-assisted distal gastrectomy, LADG)治疗早期胃中部癌的术式安全性、术后短期并发症及住院费用, 评价LAPPG治疗早期胃中部癌的可行性。

方法

回顾性分析2016-06/2017-08间在上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科行腹腔镜手术治疗的112例早期胃中部癌的临床病理资料、手术方式、围手术期恢复、术后并发症及住院总费用, 其中46例为LAPPG组, 66例为LADG组。

结果

两组患者的临床基线资料比较: 年龄、性别、BMI、分化类型差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的手术时间、术中失血量、肿瘤最大直径、清扫淋巴结个数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。LAPPG组患者近端肿瘤切缘($2.3 \text{ cm} \pm 1.49 \text{ cm}$ vs $3.5 \text{ cm} \pm 1.29 \text{ cm}$, $P = 0.001$)及远端肿瘤切缘($3.1 \text{ cm} \pm 2.06 \text{ cm}$ vs $4.0 \text{ cm} \pm 2.11 \text{ cm}$, $P = 0.038$)均短于LADG组。两组患者的术后住院时间、术后首次排气时间、术后拔除胃管时间、术后首次下床活动时间、术后恢复流质时间、术后拔除引流管时间、及术后并发症发生率(\geq Dindo II级)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。住院总费用方面LAPPG组低于LADG组($4.6 \text{ 万} \pm 0.5 \text{ 万}$ vs $5.3 \text{ 万} \pm 0.4 \text{ 万}$, $P = 0.004$)。

结论

在确保肿瘤根治性的前提下开展LAPPG治疗早期胃

中部癌是安全有效的, 且降低了患者的住院总费用。

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

关键词: 腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术; 腹腔镜远端胃切除术; 早期胃中部癌

核心提要: 腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术旨在保证肿瘤根治的前提下, 保留部分胃的生理功能, 提高患者生活质量。本研究主要探讨腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术治疗早期胃中部癌的短期疗效, 并与腹腔镜远端胃切除术进行比较。

夏翔, 徐佳, 赵刚, 郁丰荣. 腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术与远端胃切除治疗早期胃中部癌的短期疗效评估. *世界华人消化杂志* 2018; 26(19): 1193-1198 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1193.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i19.1193>

0 引言

20世纪60年代Maki等^[1]首次提出保留幽门及迷走神经胃切除术(pylorus-vagus nerve preserving, PPG)治疗消化道溃疡, 该术式的特点包括: (1)降低胃大部切除的范围; (2)保留幽门; (3)保留迷走神经。该术式的优点在于能降低术后的并发症并改善患者的生活质量^[2]。2010年日本胃癌诊疗规约就提出PPG适用于肿瘤远端切缘距幽门4 cm的早期胃中部癌^[3]。而且相较于远端胃切除术(distal gastrectomy, DG), PPG治疗早期胃癌拥有功能上的优势, 如降低倾倒综合征、胆汁反流和胆囊结石的发生等^[4]。

腹腔镜技术目前已广泛应用于早期胃癌的微创治疗, 对于开放手术其优势在于低侵袭性和术后早期康复^[5-9]。理论上将腹腔镜技术与胃功能保留手术结合可进一步减少手术创伤、降低术后并发症及促进术后恢复。本研究回顾性分析了在我院胃肠外科行腹腔镜PPG(laparoscopy-assisted pylorus-vagus nerve preserving gastrectomy, LAPPG)和腹腔镜DG(laparoscopy-assisted distal gastrectomy, LADG)的早期胃中部癌患者共计112例, 比较两组手术方式的短期疗效, 以评价LAPPG治疗早期胃中部癌的可行性。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2016-06/2017-08间在上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科行腹腔镜手术治疗的早期胃中部癌患者(肿瘤下缘距幽门大于5 cm)。所有患者均经病理证实为胃腺癌, 超声胃镜判断浸润深度为cT1, 术前全腹增强CT排除淋巴结或远处转移深度, 术后病理证实为pT1N0M0。共计112例患者纳入分析, 收集患者的临床病理资料、手术方式、围手术期恢复、术后并

表 1 两组患者临床基本资料与术后病理情况

分组	LAPPG (<i>n</i> = 46)	LADG (<i>n</i> = 66)	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	57.9 ± 11.0	53 ± 13.4	0.250
性别 (男:女)	23:23	35:31	0.752
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 2.6	22.5 ± 3.0	0.778
分化类型			0.949
印戒细胞癌	17	24	
非印戒细胞癌	29	42	
手术时间 (min)	238.9 ± 25.2	260 ± 35.2	0.674
术中失血量 (mL)	49.3 ± 10.2	50.5 ± 11.9	0.781
近端肿瘤切缘 (cm)	2.3 ± 1.49	3.5 ± 1.29	0.001
远端肿瘤切缘 (cm)	3.1 ± 2.06	4.0 ± 2.11	0.038
肿瘤最大直径 (cm)	1.5 ± 1.2	1.6 ± 1.2	0.789
清扫淋巴结个数	24.8 ± 6.0	26.5 ± 7.4	0.329

LAPPG: 腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术; LADG: 腹腔镜远端胃切除术.

表 2 两组患者术后恢复及并发症

	LAPPG (<i>n</i> = 46)	LADG (<i>n</i> = 66)	<i>P</i> 值
术后住院时间 (d)	8.1 ± 2.4	8.1 ± 1.3	0.324
术后首次排气时间 (d)	3.7 ± 0.9	3.4 ± 1.1	0.185
术后拔除胃管时间 (d)	3.7 ± 0.9	3.4 ± 1.2	0.205
术后首次下床活动时间 (d)	3.0 ± 0.4	3.0 ± 0.4	0.842
术后恢复流质时间 (d)	5.5 ± 2.4	5.1 ± 1.5	0.551
术后拔除引流管时间 (d)	7.7 ± 4.0	7.0 ± 0.9	0.901
住院总费用 (万)	4.6 ± 0.5	5.3 ± 0.4	0.004
术后并发症 (≥ II 级)	7 (15.2)	12 (18.2)	0.681
胃瘫	1 (2.2)	1 (1.5)	
吻合口瘘	2 (4.3)	2 (3.0)	
肺不张或肺炎	4 (8.6)	8 (12.1)	
切口裂开	0 (0)	1 (2.2)	

LAPPG: 腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术; LADG: 腹腔镜远端胃切除术.

发病及住院总费用等数据进行统计学比较.

1.2 方法 LAPPG和LADG均采用头高脚低、仰卧分腿位. 术者站立于患者的左侧, 助手位于右侧, 扶镜手位于患者的两腿之间, 按照常规五孔法放置Trocar位置. 对比LADG, LAPPG的手术特殊性在于(1)解剖幽门下血管与胃网膜右血管, 保留幽门下血管的同时离断胃网膜右血管并清扫No.6组淋巴结; (2)因已有大量研究证明位于中段1/3的早期胃癌No.5组淋巴结转移率低, 因此LAPPG对于早期胃中部癌不做No.5组淋巴结清扫并保留迷走神经肝支^[10,11]; (3)因迷走神经腹腔支与胃左动脉关系密切, 故完整清扫No.7组淋巴结时不保留迷走神经腹腔支; (4)保留血管周围神经丛清扫No.8a、No.9、No.7、No.11p淋巴结; (5)淋巴结清扫后, 剑突下取腹正中5 cm切口入腹, 将胃提出腹腔外, 根据术前定

位打开胃腔, 距幽门近端3-5 cm离断胃, 距离病灶上界5 cm离断胃, 行幽门部残胃与大弯侧残胃端端吻合.

统计学处理 应用SPSS13.0软件进行统计学分析. 两组间的计量资料采用独立样本 t 检验, 两组间率的比较采用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床基本资料与术后病理情况 LAPPG组与LADG组在年龄、性别比例、BMI、分化类型、手术时间、术中失血量、肿瘤最大直径、清扫淋巴结个数上差异无统计学意义($P > 0.05$). 但近端肿瘤切缘及远端肿瘤切缘方面, LAPPG组(近端肿瘤切缘: 2.3 cm ± 1.49 cm; 远端肿瘤切缘: 3.1 cm ± 2.06 cm)均短于LADG组(近端肿瘤切缘: 3.5 cm ± 1.29 cm; 远端肿瘤切缘: 4.0

cm \pm 2.11 cm), 差异有统计学意义($P<0.05$, 见表1)。

2.2 两组患者的术后恢复情况的比较 LAPPG组与LADG组在术后住院时间、术后首次排气时间、术后拔除胃管时间、术后下床活动时间、术后恢复流质时间、术后拔除引流管时间、术后并发症发生率上两组差异无统计学意义($P>0.05$)。但LAPPG组的住院总费用要低于LADG组(4.6万 \pm 0.5万 vs 5.3万 \pm 0.4万, $P<0.05$, 见表2)。

3 讨论

LADG目前被认为是治疗无法行内镜切除的早期胃癌的标准术式^[8]。该术式最早由Kitano等^[12]于1994年报道用于治疗早期胃癌, 且已有证据表明治疗早期胃癌上LADG较开放远端胃切除术(open distal gastrectomy, ODG)在短期疗效上具备更多的优势^[5,6]。但无论是LADG或ODG, 两者胃切除的范围是一致的, 故胃切除后的远期并发症(如倾倒综合征、残胃炎)发生率两者并无明显差异。因此LADG的远期疗效仍值得探讨。

保留幽门的胃切除术(pylorus-preserving gastrectomy, PPG)最初报道用于治疗胃溃疡, 可减少胃切除术后倾倒综合征的发生并预防胆汁反流性残胃炎。如今, PPG正用于治疗早期胃癌并已经被证明是安全有效的^[13-15]。本研究中LAPPG将腹腔镜技术和保留幽门胃切除术的优势结合治疗早期胃中部癌, 旨在确保患者短期疗效的基础上进一步改善患者的生活质量。已有文献报道, LAPPG可改善患者术后胆石症、倾倒综合征、胆汁反流的发生率, 对术后营养状况、进食舒适度等亦有帮助^[10,16-20]。

本研究中, LAPPG组与LADG组患者在基线水平基本一致, 表明两组数据具有可比性。LAPPG的手术时间、术中失血量均少于LADG组, 但差异无统计学意义。虽然LAPPG在处理幽门下及保留迷走神经腹腔支时需要更加精细的操作, 但对于熟练的术者来说并无增加手术时间及手术出血风险。两组术后病理提示在肿瘤最大直径、清扫淋巴结数目上两者均无差异。但LAPPG组的近端(2.3 cm \pm 1.49 cm)及远端(3.1 cm \pm 2.06 cm)切缘均短于LADG组(近端: 3.5 cm \pm 1.29 cm; 远端: 4.0 \pm 2.11)($P<0.05$)。这一报道与韩国学者相符, 在suh等关于LAPPG与LADG的回顾性研究中, LAPPG的近端及远端切缘分别为2.6 cm \pm 3.2 cm和4.0 cm \pm 2.0 cm, LADG的近端及远端切缘分别为3.8 cm \pm 1.9 cm和6.9 cm \pm 2.0 cm($P<0.05$), 但两者的3年无复发生存率分别为98.8%和92.2%, 表明两者在肿瘤安全性上的疗效相似^[21,22]。在术后恢复方面, 两组患者的术后住院时间、术后首次排气时间、术后拔除胃管时间、术后首次下床活动时间、术后恢复流质时间、术后拔除引流管时间、术后Dindo \geq II级并发症发生率上差异无统计学

意义。LAPPG主要被报道的并发症是胃排空障碍^[21]。在本研究中, LAPPG组的胃瘫发生率只有2.2%, 低于之前文献普遍报道的6.2%-10.3%^[2,23]。这可能与本研究中术者对幽门部血供和迷走神经肝支及幽门支的精细保留有关。有研究表明迷走神经腹腔支的保留对于并不是必须的^[24,25]。同时本研究团队特别注意患者的幽门袖长度, 在保证切缘阴性的情况下尽量保留3-4 cm幽门袖长度。本研究还对患者住院费用进行比较, LAPPG的住院总费用低于LADG组($P<0.05$), 这不仅可以减轻患者家庭负担, 还可以对社会医疗资源进行更好的调配, 缓解看病贵的社会问题。

由此可见, 在治疗早期胃中部癌的短期疗效上LAPPG与LADG无明显差异, LAPPG具有与LADG相似的手术安全性和可行性。但LAPPG的住院总费用低于LADG, 有助于减轻患者经济负担。随着我院胃肠外科LAPPG的RCT研究的开展, 高质量的术中术后随访数据将有助于评估LAPPG的远期疗效。

文章亮点

实验背景

随着我国居民健康意识的不断提高和内镜诊断技术的逐渐开展, 早期胃癌在我国的诊断率呈持续上升趋势。因此保留胃功能的微创手术逐渐成为临床工作中的研究热点。

实验动机

腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术与腹腔镜远端胃切除术均已用于治疗早期胃癌, 但两者在手术安全性、术后并发症和住院费用等指标上的优劣比较还未有定论。

实验目标

比较腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术与腹腔镜远端胃切除术治疗早期胃中部癌的术后短期疗效及费用。

实验方法

回顾性分析上海交通大学医学院附属仁济医院收治的46例腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术及66例腹腔镜远端胃切除术患者的临床病理资料、手术方式、围手术期恢复、术后并发症及住院总费用。

实验结果

两组患者的围手术期恢复情况及术后并发症的发生率无明显差异。住院总费用方面腹腔镜保留幽门及迷走

神经的胃切除术组低于腹腔镜远端胃切除术组。

实验结论

腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术治疗早期胃中部癌是安全有效的, 且减轻了患者及社会的医疗负担。

展望前景

应开展腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术治疗早期胃中部的临床研究, 比较其与腹腔镜远端胃切除术的长期疗效以及预后。为早期胃癌患者生活质量的改善提供有效的治疗措施。

4 参考文献

- Maki T, Shiratori T, Hatafuku T, Sugawara K. Pylorus-preserving gastrectomy as an improved operation for gastric ulcer. *Surgery* 1967; 61: 838-845 [PMID: 5338114]
- Nunobe S, Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sano T. Symptom evaluation of long-term postoperative outcomes after pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 167-172 [PMID: 17922094 DOI: 10.1007/s10120-007-0434-7]
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123 [PMID: 21573742 DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4]
- Oh SY, Lee HJ, Yang HK. Pylorus-Preserving Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 63-71 [PMID: 27433390 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.2.63]
- Sakuramoto S, Yamashita K, Kikuchi S, Futawatari N, Katada N, Watanabe M, Okutomi T, Wang G, Bax L. Laparoscopy versus open distal gastrectomy by expert surgeons for early gastric cancer in Japanese patients: short-term clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2013; 27: 1695-1705 [PMID: 23247737 DOI: 10.1007/s00464-012-2658-9]
- Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, Ryu SW, Lee HJ, Song KY. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report—a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 2010; 251: 417-420 [PMID: 20160637 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181cc8f6b]
- Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery* 2002; 131: S306-S311 [PMID: 11821829]
- Uyama I, Okabe H, Kojima K, Satoh S, Shiraishi N, Suda K, Takiguchi S, Nagai E, Fukunaga T. Gastroenterological Surgery: Stomach. *Asian J Endosc Surg* 2015; 8: 227-238 [PMID: 26303727 DOI: 10.1111/ases.12220]
- Fukunaga T, Hiki N, Kubota T, Nunobe S, Tokunaga M, Nohara K, Sano T, Yamaguchi T. Oncologic outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2676-2682 [PMID: 23709054 DOI: 10.1245/s10434-013-2930-9]
- Hiki N, Nunobe S, Kubota T, Jiang X. Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2683-2692 [PMID: 23504120 DOI: 10.1245/s10434-013-2931-8]
- Kim BH, Hong SW, Kim JW, Choi SH, Yoon SO. Oncologic safety of pylorus-preserving gastrectomy in the aspect of micrometastasis in lymph nodes at stations 5 and 6. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 533-538 [PMID: 24008556 DOI: 10.1245/s10434-013-3252-7]
- Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4: 146-148 [PMID: 8180768]
- Hiki N, Sano T, Fukunaga T, Ohyama S, Tokunaga M, Yamaguchi T. Survival benefit of pylorus-preserving gastrectomy in early gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 297-301 [PMID: 19717032 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.05.027]
- Shibata C, Shiiba KI, Funayama Y, Ishii S, Fukushima K, Mizoi T, Koyama K, Miura K, Matsuno S, Naito H, Kato E, Honda T, Momono S, Ouchi A, Ashino Y, Takahashi Y, Fujiya T, Iwatsuki A, Sasaki I. Outcomes after pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer: a prospective multicenter trial. *World J Surg* 2004; 28: 857-861 [PMID: 15593456 DOI: 10.1007/s00268-004-7369-5]
- Morita S, Katai H, Saka M, Fukagawa T, Sano T, Sasako M. Outcome of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 1131-1135 [PMID: 18690631 DOI: 10.1002/bjs.6295]
- Song P, Lu M, Pu F, Zhang D, Wang B, Zhao Q. Meta-analysis of pylorus-preserving gastrectomy for middle-third early gastric cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 718-727 [PMID: 25243417 DOI: 10.1089/lap.2014.0123]
- Fujita J, Takahashi M, Urushihara T, Tanabe K, Kodera Y, Yumiba T, Matsumoto H, Takagane A, Kunisaki C, Nakada K. Assessment of postoperative quality of life following pylorus-preserving gastrectomy and Billroth-I distal gastrectomy in gastric cancer patients: results of the nationwide postgastrectomy syndrome assessment study. *Gastric Cancer* 2016; 19: 302-311 [PMID: 25637175 DOI: 10.1007/s10120-015-0460-9]
- Hosoda K, Yamashita K, Sakuramoto S, Katada N, Moriya H, Mieno H, Watanabe M. Postoperative quality of life after laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy compared With laparoscopy-assisted distal gastrectomy: A cross-sectional postal questionnaire survey. *Am J Surg* 2017; 213: 763-770 [PMID: 27751530 DOI: 10.1016/j.jamjsurg.2016.09.041]
- Tsujiura M, Hiki N, Ohashi M, Nunobe S, Kumagai K, Ida S, Hayami M, Sano T, Yamaguchi T. Excellent Long-Term Prognosis and Favorable Postoperative Nutritional Status After Laparoscopic Pylorus-Preserving Gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2233-2240 [PMID: 28280944 DOI: 10.1245/s10434-017-5828-0]
- Tanaka N, Katai H, Saka M, Morita S, Fukagawa T. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy: a matched case-control study. *Surg Endosc* 2011; 25: 114-118 [PMID: 20526619 DOI: 10.1007/s00464-010-1142-7]
- Suh YS, Han DS, Kong SH, Kwon S, Shin CI, Kim WH, Kim HH, Lee HJ, Yang HK. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy is better than laparoscopy-assisted distal gastrectomy for middle-third early gastric cancer. *Ann Surg* 2014; 259: 485-493 [PMID: 23652333 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318294d142]
- Jiang X, Hiki N, Nunobe S, Fukunaga T, Kumagai K, Nohara K, Katayama H, Ohyama S, Sano T, Yamaguchi T. Long-term outcome and survival with laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2011; 25: 1182-1186 [PMID: 20844895 DOI: 10.1007/s00464-010-1336-z]
- Jiang X, Hiki N, Nunobe S, Fukunaga T, Kumagai K, Nohara K, Sano T, Yamaguchi T. Postoperative outcomes and complications after laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann*

- Surg* 2011; 253: 928-933 [PMID: 21358534 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182117b24]
- 24 Furukawa H, Ohashi M, Honda M, Kumagai K, Nunobe S, Sano T, Hiki N. Preservation of the celiac branch of the vagal nerve for pylorus-preserving gastrectomy: is it meaningful? *Gastric Cancer* 2018; 21: 516-523 [PMID: 29127549 DOI: 10.1007/s10120-017-0776-8]
- 25 Tokunaga M, Hiki N, Fukunaga T, Ohyama S, Nunobe S, Yamada K, Yamaguchi T. Is preservation of the celiac branch of the vagal nerve effective in preventing stasis following pylorus-preserving gastrectomy? *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1046-1050 [PMID: 21830440]

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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

不同麻醉和镇痛方法对老年患者开腹手术后胃肠功能恢复的影响

束庆华, 傅朝霞

束庆华, 安吉县人民医院麻醉科 浙江省嘉兴市 313300

傅朝霞, 安吉县人民医院骨科 浙江省嘉兴市 313300

束庆华, 主治医师, 主要研究方向为麻醉方向.

作者贡献分布: 束庆华负责课题设计课题研究及论文撰写; 傅朝霞负责资料收集及数据分析等.

通讯作者: 束庆华, 主治医师, 313300, 浙江省安吉县递铺镇天目路699号, 安吉县人民医院麻醉科. lulupinpinaya@163.com

收稿日期: 2018-04-08

修回日期: 2018-05-29

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

Effect of different anesthesia and analgesic methods on recovery of gastrointestinal function in elderly patients after open surgery

Qing-Hua Shu, Zhao-Xia Fu

Qing-Hua Shu, Department of Anesthesiology, Anji County People's Hospital, Ji'an 313300, Zhejiang Province, China

Zhao-Xia Fu, Department of Orthopaedics, Anji County People's Hospital, Ji'an 313300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qing-Hua Shu, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Anji County People's Hospital, 699 Tianmu Road, Dianpu Town, Ji'an 313300, Zhejiang Province, China. lulupinpinaya@163.com

Received: 2018-04-08

Revised: 2018-05-29

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

To explore the effect of different anesthesia and analgesia methods on gastrointestinal function recovery in elderly patients after open surgery.

METHODS

A total of 100 elderly patients undergoing open surgery from April 2016 to December 2017 were selected and divided into a control group ($n = 50$) and an observation group ($n = 50$) according to the method of anesthesia and analgesia. In the control group, systemic intravenous anesthesia and meridian analgesia were used. In the observation group, combined spinal and epidural anesthesia and epidural analgesia were used. Time to first defecation, time to recovery of gastrointestinal peristalsis, and time to food intake were recorded. Immunoradiometric method was used to determine plasma motilin levels before and after anesthesia and analgesia. The visual analog scale (VAS) was used to evaluate the pain degree of the two groups before anesthesia and analgesia and 6 h, 12 h, 18 h and 24 h after anesthesia and analgesia. The incidence of complications such as nausea and vomiting, elevated blood pressure, abnormal liver and kidney function, and post-cognitive dysfunction (POCD) were also recorded.

RESULTS

Time to first defecation, time to recovery of gastrointestinal peristalsis, and time to food intake in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). Plasma motilin levels in the observation group after anesthesia and analgesia were significantly higher in the observation group than

in the control group ($P < 0.05$). VAS scores at 6 h, 12 h, and 18 h after anesthesia and analgesia were significantly lower than those before anesthesia and analgesia in both groups, and were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of nausea and vomiting, diarrhea, elevated blood pressure, abnormal liver and kidney function, and POCD was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The combination of lumbar-sparing anesthesia and epidural analgesia in elderly patients undergoing laparotomy can promote the early recovery of gastrointestinal function and reduce pain, and has a low incidence of postoperative complications.

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

Key Words: Combined spinal and epidural anesthesia; Epidural analgesia; Open surgery; Gastrointestinal function; Complications; Postoperative cognitive dysfunction

Shu QH, Fu ZX. Effect of different anesthesia and analgesic methods on recovery of gastrointestinal function in elderly patients after open surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(19): 1199-1204 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1199.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i19.1199>

摘要

目的

探讨不同麻醉和镇痛方法在老年患者开腹手术后胃肠功能恢复的影响。

方法

选择2016-04/2017-12入院的老年开腹手术患者100例,根据麻醉、镇痛方法不同分为对照组($n = 50$ 例)和观察组($n = 50$ 例)。对照组采用全身静脉麻醉及经脉镇痛,观察组采用腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛,麻醉镇痛完毕后对患者效果进行评估。记录并统计两组麻醉、镇痛后首次排便、排气、胃肠蠕动恢复正常、首次进食时间;采用免疫放射法测定两组麻醉镇痛前、后血浆胃动素水平;采用视觉模拟疼痛评分量表对两组麻醉镇痛前、麻醉镇痛后6 h、12 h、18 h及24 h疼痛进行评估;记录并统计两组麻醉、镇痛后恶心呕吐、腹泻、血压升高、肝肾功能异常及术后认知功能障碍(post-cognitive dysfunction, POCD)发生率,比较两组麻醉镇痛效果及对术后胃肠功能的影响。

结果

观察组麻醉镇痛后排便、排气、胃肠蠕动恢复正常、首次进食时间,均短于对照组($P < 0.05$);观察组麻醉镇痛后胃动素水平,高于对照组($P < 0.05$);观察

组与对照组麻醉镇痛后6 h、12 h、18 h,均低于麻醉镇痛前($P < 0.05$);观察组麻醉镇痛后6 h、12 h、18 h,均低于对照组($P < 0.05$);观察组麻醉镇痛后恶心呕吐、腹泻、血压升高、肝肾功能异常及POCD发生率,均低于对照组($P < 0.05$)。

结论

将腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛用于老年患者开腹手术后效果理想,能促进胃肠功能早期恢复,减轻患者疼痛,术后并发症发生率较低,值得推广应用。

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

关键词: 腰硬联合麻醉; 硬膜外镇痛; 开腹手术; 胃肠功能; 并发症; 术后认知功能障碍

核心提要: 本研究主要研究腰硬联合麻醉、硬膜外镇痛在老年开腹手术中的效果,结果表明:该麻醉方法有助于促进胃肠功能恢复,安全性较高,能减轻患者疼痛,能为老年开腹手术患者麻醉、镇痛提供思路和方法。

束庆华, 傅朝霞. 不同麻醉和镇痛方法对老年患者开腹手术后胃肠功能恢复的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(19): 1199-1204 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1199.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i19.1199>

0 引言

腹部手术在临床上比较常见,包括:胃肠道手术、胆道手术及肝脏手术等,通过手术能实现病灶组织的切除,改善患者症状,促进患者早期恢复^[1,2]。但是,腹部手术由于切口疼痛、咳嗽等,再加上老年患者年龄较大、机体免疫水平相对较低等,导致术后胃肠功能恢复相对较慢^[3,4]。国内学者研究表明^[5,6]:不同的麻醉、镇痛方法用于老年腹部手术中对手术治疗效果、胃肠功能的恢复会产生明显的影响。常规麻醉镇痛方法以全身静脉麻醉及经脉镇痛为主,虽然能满足临床手术需要,但是患者术后并发症发生率较高,容易增加手术风险,难以达到预期的麻醉、镇痛效果^[7,8]。研究表明^[9,10]:将腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛用于老年患者开腹术后患者中效果理想,有助于促进胃肠功能早期恢复,术后并发症发生率较低,但是该结论有待验证。因此,本研究以2016-04/2017-12入院的老年开腹手术患者100例,探讨不同麻醉和镇痛方法在老年患者开腹手术后胃肠功能恢复的影响,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-04/2017-12入院的老年开腹手术患者100例,根据麻醉、镇痛方法不同分为对照

表 1 两组胃肠功能恢复时间比较($n = 50$, mean \pm SD)

分组	排便时间 (d)	排气时间 (h)	胃肠蠕动恢复正常 (h)	首次进食时间 (h)	胃动力素 (ng/L)	
					麻醉镇痛前	麻醉镇痛后
观察组	3.41 \pm 0.52	4.35 \pm 1.09	4.39 \pm 1.12	3.09 \pm 0.84	313.58 \pm 8.94	385.81 \pm 12.59
对照组	6.78 \pm 0.55	7.48 \pm 1.21	8.04 \pm 1.23	6.77 \pm 0.91	312.99 \pm 8.91	345.78 \pm 10.81
t	12.491	10.785	8.372	9.857	1.201	14.592
P 值	0.043	0.029	0.037	0.039	0.195	0.039

组和观察组。对照组50例,男32例,女18例,年龄60-83岁,平均年龄72.15岁 \pm 4.61岁,体质指数18.23-25.69 kg/m²,平均体质指数22.37 kg/m² \pm 1.21 kg/m²。ASA分级: I级30例, II级20例。手术方式: 胃肠道手术21例,胆道手术20例,肝脏手术9例。观察组50例,男31例,女19例,年龄61-84岁,平均年龄73.21岁 \pm 4.64岁,体质指数18.19-25.72 kg/m²,平均体质指数22.41 kg/m² \pm 1.23 kg/m²。ASA分级: I级33例, II级17例。手术方式: 胃肠道手术19例,胆道手术21例,肝脏手术10例。本研究均在医院伦理委员会监督、批准下完成,两组性别、年龄、体质指数、ASA分级及手术方式比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准: (1)符合开腹手术治疗适应证^[11,12],且患者年龄均 ≥ 60 岁; (2)术前均得到确诊,且患者均耐受手术治疗; (3)符合全身麻醉及腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛适应证者。

排除标准: (1)合并精神病史或近期服用抗精神药物者; (2)预计生存期 < 6 mo者; (3)难以遵循医嘱完成相关检查、麻醉者。

1.2 方法 两组术前8 h禁食禁饮,进入手术室后均给予患者面罩吸氧,帮助患者开放两条静脉通道,动态监测患者生命体征。对照组: 采用全身静脉麻醉及经静脉镇痛。取咪达唑仑(江苏九旭药业有限公司,国药准字H20153019)0.05 mg/kg、芬太尼(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字H20113509)5 μ g/kg、依托咪酯(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32022379)0.3 mg/kg及维库溴铵(山西普德药业股份有限公司,国药准字H20063122)0.1 mg/kg,麻醉诱导生效后进行气管插管全身麻醉,给予适量的丙泊酚(广东嘉博制药有限公司,国药准字H20051842)微量泵注进行维持,间断给予维库溴铵、芬太尼。观察组: 采用腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛。在第二、第三腰椎间部进行常规穿刺,选择患者蛛网膜下腔部位注入2 mL、0.5%利多卡因(四川健能制药有限公司,国药准字H20123243),采用1.5%利多卡因对患者进行麻醉维持,麻醉及镇痛过程中动态监测患者生命体征,对于出现异常患者立即告知医生进行处理。

两组手术过程中对患者进行相应的输血、补液治疗。麻醉镇痛完毕后对患者效果进行评估。

1.3 观察指标 (1)胃肠功能恢复时间。记录并统计两组麻醉、镇痛后首次排便、排气、胃肠蠕动恢复正常、首次进食时间; (2)胃动力素水平。两组麻醉镇痛前、麻醉镇痛后取静脉血3 mL, 20 min离心,速度4500 rpm,完成血清分离后采用免疫放射法测定两组血浆胃动素水平,有关操作严格遵循仪器操作说明书完成^[13,14]; (3)VAS评分。采用视觉模拟疼痛评分量表(VAS)对两组麻醉镇痛前、麻醉镇痛后6 h、12 h、18 h及24 h疼痛进行评估,量表总分10分,分值越高,疼痛越明显^[15,16]; (4)并发症发生率。记录并统计两组麻醉、镇痛后恶心呕吐、腹泻、血压升高、肝肾功能异常及术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)发生率。

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

2 结果

2.1 两组胃肠功能恢复时间比较 观察组与对照组麻醉镇痛后胃动素水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组麻醉镇痛后排便、排气、胃肠蠕动恢复正常、首次进食时间,均短于对照组($P < 0.05$); 观察组麻醉镇痛后胃动素水平,高于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组VAS评分比较 观察组与对照组麻醉镇痛前、麻醉镇痛后24 h VAS评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组与对照组麻醉镇痛后6 h、12 h、18 h,均低于麻醉镇痛前($P < 0.05$); 观察组麻醉镇痛后6 h、12 h、18 h,均低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组并发症发生率比较 观察组麻醉镇痛后恶心呕吐、腹泻、血压升高、肝肾功能异常及POCD发生率,均低于对照组($P < 0.05$),见表3。

3 讨论

腹部手术在老年患者中比较常见,但是由于老年患者年龄较大,机体免疫水平相对较低,导致术后感染、肺血栓栓塞症、肺不张及胃肠功能障碍发生率较高,不仅会

表 2 两组VAS评分比较($n = 50$, mean \pm SD, 分)

分组	麻醉镇痛前	麻醉镇痛后6 h	12 h	18 h	24 h
观察组	1.29 \pm 0.39	3.42 \pm 0.57	2.15 \pm 0.53	1.89 \pm 0.43	1.32 \pm 0.31
对照组	1.30 \pm 0.41	4.78 \pm 0.64	3.46 \pm 0.61	2.38 \pm 0.56	1.33 \pm 0.33
t	1.295	12.195	10.783	8.493	0.892
P 值	0.392	0.048	0.035	0.043	0.195

表 3 两组并发症发生率比较 ($n = 50$, n (%))

分组	恶心呕吐	腹泻	血压升高	肝肾功能异常	POCD
观察组	1 (2.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
对照组	4 (8.00)	2 (4.00)	3 (6.00)	3 (6.00)	4 (8.00)
χ^2	1.293	1.095	2.591	0.775	0.984
P 值	0.045	0.039	0.037	0.019	0.041

POCD: 术后认知功能障碍。

影响患者术后恢复, 还会增加手术风险^[17,18]。肺部手术患者多数需要进行麻醉、镇痛, 如果未能选择合理的方法, 将会进一步影响胃肠功能恢复^[19,20]。近年来, 腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛在老年腹部手术患者中得到应用, 且效果理想^[21]。本研究中, 观察组麻醉镇痛后排便、排气、胃肠蠕动恢复正常、首次进食时间, 均短于对照组($P<0.05$); 观察组麻醉镇痛后胃动素水平, 高于对照组($P<0.05$)。由此看出: 将腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛用于老年腹部手术患者中能促进胃肠道功能恢复, 利于患者恢复。腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛是老年腹部手术患者中常用的麻醉、镇痛方法, 能在保证麻醉效果的基础上最大限度保护老年患者中枢神经系统, 避免了对机体中枢神经系统产生的影响, 并且该麻醉、镇痛方法更加持久, 能有效的减少患者病痛, 利于患者恢复^[22,23]。本研究中, 观察组与对照组麻醉镇痛后6 h、12 h、18 h, 均低于麻醉镇痛前($P<0.05$); 观察组麻醉镇痛后6 h、12 h、18 h, 均低于对照组($P<0.05$)。提示: 腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛在老年腹部手术患者中有助于减轻患者疼痛, 保证患者手术顺利完成。国内学者^[24,25]进行了一次实验, 实验中比较了腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛与全身麻醉在老年腹部手术中的麻醉效果, 结果表明: 腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛用于老年腹部手术患者中安全性更高, 麻醉效果更加^[26,27]。而全身麻醉虽然能满足手术需要, 但是容易影响脑代谢及氧气的疏松, 增加脑部缺氧发生率, 从而对机体中枢神经系统产生明显的损害, 增加术后POCD发生率。同时, 全身经脉镇痛过程中多选择阿片类药物, 会降低机体乙酰胆碱水平, 从而产生相应的应激反应^[28]。而腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛则能有效的避免全身麻醉带来的弊端, 并且该麻醉镇

痛方法安全性相对较高, 能提高手术成功率^[29,30]。本研究中, 观察组麻醉镇痛后恶心呕吐、腹泻、血压升高、肝肾功能异常及POCD发生率, 均低于对照组($P<0.05$)。

总之, 将腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛用于老年患者开腹手术后效果理想, 能促进胃肠功能早期恢复, 减轻患者疼痛, 术后并发症发生率较低, 值得推广应用。

文章亮点

实验背景

腹部手术包括胃肠道手术、胆道手术及肝脏手术等, 通过手术能实现病灶组织的切除, 改善患者症状, 促进患者早期恢复。但是, 腹部手术由于切口疼痛、咳嗽等, 再加上老年患者年龄较大、机体免疫水平相对较低等, 导致术后胃肠功能恢复相对较慢。因此, 加强老年患者麻醉、镇痛方法对改善患者预后具有重要的意义。

实验动机

本研究主要探讨不同麻醉、镇痛方法对老年患者开腹手术后胃肠功能的影响, 为老年患者开腹手术麻醉、镇痛提供依据和参考。

实验目标

本研究主要探讨不同麻醉和镇痛方法在老年患者开腹手术后胃肠功能恢复的影响, 提高老年开腹手术麻醉、镇痛安全性, 降低手术风险, 促进患者早期恢复。

实验方法

选择我院在2016-04/2017-12期间行开腹手术的老年患者100例, 根据不同的麻醉、镇痛方法分为对照组和观

察组各50例。对照组采用全身静脉麻醉及经膜镇痛, 观察组采用腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛, 分别记录、统计并在麻醉镇痛完毕后对患者胃肠功能恢复效果进行评估。

实验结果

观察组麻醉镇痛后排便、排气、胃肠蠕动恢复正常、首次进食时间, 均短于对照组($P<0.05$), 恶心呕吐、腹泻、血压升高、肝肾功能异常及POCD发生率, 均低于对照组($P<0.05$), 麻醉镇痛后胃动素水平, 高于对照组($P<0.05$)。观察组麻醉镇痛后患者胃肠功能的恢复优于对照组。

实验结论

从本研究可以看出, 将腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛用于老年患者开腹手术后效果理想, 能促进胃肠功能早期恢复, 减轻患者疼痛, 麻醉镇痛安全性较高。

展望前景

本研究纳入病例数较少, 需要大样本容量进一步验证; 本研究在处理统计、处理时存在较大的人为误差, 均需要进一步探讨与研究。

4 参考文献

- 王芬, 胡臻, 周英杰. 不同麻醉镇痛方式对腹腔镜结直肠癌根治术患者术后转归的影响. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 38-41
- Yoshida T, Furutani K, Watanabe Y, Ohashi N, Baba H. Analgesic efficacy of bilateral continuous transversus abdominis plane blocks using an oblique subcostal approach in patients undergoing laparotomy for gynaecological cancer: a prospective, randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2016; 117: 812-820 [PMID: 27956680 DOI: 10.1093/bja/aew339]
- 陈小妹, 林惠武. 不同镇痛方法对膝关节置换术患者术后疼痛及膝关节功能恢复的影响. 中国医院药学杂志 2017; 37: 530-532 [DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2017.06.11]
- 姜徽, 李元海, 周磊, 鲁显福, 邹宏运. 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
- 戴转云, 李有武, 涂学云, 王峥, 李成龙. 黄氏注射液静脉滴注对老年上腹部手术患者术后镇痛效应和胃肠功能恢复的影响. 广东医学 2017; 38: 3030-3033 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.19.031]
- 张红, 邓超, 李燕. 术后不同镇痛方法对老年全髋置换患者的临床效果分析. 重庆医学 2016; 45: 2561-2563 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.038]
- 宋俊刚, 毕中先, 唐俊霞, 王青挺, 张玉柱. 不同麻醉方式对上腹部手术老年患者肺功能指标与炎症因子及T淋巴细胞亚群的影响. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 3929-3932 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170378]
- 王以新, 梁忆非, 薛剑锋, 苏艾中, 刘再英. 快速康复外科策略管理对老年患者术后认知功能的影响. 重庆医学 2017; 46: 4561-4563 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.32.029]
- Tengberg LT, Cihoric M, Foss NB, Bay-Nielsen M, Gögenur I, Henriksen R, Jensen TK, Tolstrup MB, Nielsen LB. Complications after emergency laparotomy beyond

- the immediate postoperative period - a retrospective, observational cohort study of 1139 patients. *Anaesthesia* 2017; 72: 309-316 [PMID: 27809332 DOI: 10.1111/anae.13721]
- 靳红绪, 黄立宁, 王忠义, 张同军, 孙学飞, 王福朝, 柴鸣, 刘义粉. 加速康复外科策略对腹腔镜结直肠癌手术患者术后恢复的影响. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 1149-1153 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5805.2016.12.001]
- 郭怡, 谢澎, 王鹏. B超引导腹横肌平面阻滞应用于老年患者腹腔镜直肠癌根治术后镇痛效果及对机体免疫功能的影响研究. 中国内镜杂志 2017; 23: 76-82 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.10.016]
- 刘思颖, 孙兆楚, 吕楠, 刘世江, 刘存明. 硬膜外镇痛对开腹胰腺肿瘤手术患者术后恢复的影响. 临床麻醉学杂志 2017; 33: 554-556
- Eveleigh MO, Howes TE, Peden CJ, Cook TM. Estimated costs before, during and after the introduction of the emergency laparotomy pathway quality improvement care (ELPQuIC) bundle. *Anaesthesia* 2016; 71: 1291-1295 [PMID: 27667290 DOI: 10.1111/ANAE.13623]
- 彭星, 段瑞单, 苍成友. 全身麻醉输注右美托咪定对老年患者骨科手术后的氧化应激和认知功能的影响. 中国急救医学 2016; 36: 150-151
- 周岩, 王蓓, 宋一楠, 王东信. 小剂量右美托咪定对妇科腹腔镜手术患者术后恶心呕吐发生的影响. 中华麻醉学杂志 2016; 36: 524-527 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2016.05.004]
- 闫怀军, 张晓云, 王京鹏, 李慧, 崔丽强. 不同全麻方式对腹腔镜结肠癌切除术患者围麻醉期T淋巴细胞亚群的影响研究. 中国内镜杂志 2017; 23: 48-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.09.009]
- 范国祥, 薛官国, 张汝阳, 孙杰, 丁正年. 低潮气量联合不同阶段呼气末正压通气对老年患者开腹术后肺功能的影响. 临床麻醉学杂志 2017; 33: 852-855
- 刘思颖, 孙兆楚, 吕楠, 刘世江, 刘存明. 硬膜外镇痛对开腹胰腺肿瘤手术患者术后恢复的影响. 临床麻醉学杂志 2017; 33: 554-556
- 李秋红, 徐铭军. 妇科手术患者围手术期镇痛药物及方法的应用进展. 山东医药 2017; 57: 104-106 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.03.034]
- 章蔚, 柴小青, 魏昕, 李娟, 耿擎天, 潘建辉. Narcotrend监测下全身麻醉复合椎旁神经阻滞用于胸腹腔镜联合食管癌根治术效果观察. 山东医药 2016; 56: 72-74 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.40.024]
- Zhang H, Li M, Zhang SY, Fu M, Zhang SY. Intravenous Dexmedetomidine Promotes Spinal Bupivacaine Anesthesia and Postoperative Analgesia in Lower Limb Surgery: A Double-Blind, Randomized Clinical CONSORT Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2880 [PMID: 26937924 DOI: 10.1097/MD.0000000000002880]
- 周珊文, 江帆, 梁胜凤, 蓝雨雁, 刘敬臣. 右美托咪定复合罗哌卡因用于切口局部浸润对小儿术后镇痛效果的影响. 实用医学杂志 2016; 32: 3932-3933 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.23.035]
- 郭瑞, 何婉雯, 王立勋, 李辉, 陈友利, 李建宾. 不同麻醉深度的腹腔镜下胆囊切除术全身麻醉患者MAP、HR、StO2对比观察. 山东医药 2016; 56: 95-97 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.27.034]
- 谢敏杰. 瑞芬太尼联合异丙酚用于老年腹腔镜胆囊切除术麻醉的效果分析. 中国急救医学 2016; 36: 179-180
- Perera AP, Chari A, Kostusiak M, Khan AA, Luoma AM, Casey ATH. Intramuscular Local Anesthetic Infiltration at Closure for Postoperative Analgesia in Lumbar Spine Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017; 42: 1088-1095 [PMID: 28426530 DOI: 10.1097/BRS.0000000000001443]
- 陈锋, 刘大民. 全身麻醉复合硬膜外麻醉对腹腔镜全子宫切除术患者应激反应与纤溶功能的影响. 中国现代医学杂志 2016;

- 26: 113-116 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.11.025]
- 27 王海峰. 腹腔镜胆囊切除术患者行全身麻醉复合硬膜外麻醉对血栓素A₂、血浆内皮素和免疫功能的影响研究. 中国内镜杂志 2016; 22: 70-75 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2016.01.017]
- 28 Peters KM, Hutter E, Siston RA. Mass - Casualty Anesthesia and Analgesia in Haiti's Post - Earthquake Rubble: Topics in Pain Management CME Quiz. *Vet Surg* 2016; 45: 52-59 [DOI: 10.1097/01.TPM.0000371316.97595.c0]
- 29 于春宇, 刘国栋, 欧阳辉旺, 时文俊, 叶玉萍, 刘吉平. 地氟醚与七氟醚用于肥胖患者妇科腹腔镜手术麻醉效果的比较. 广东医学 2017; 38: 2072-2074 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.13.039]
- 30 谭义文, 田毅, 魏晓, 程亮亮, 符白嫩. 肺保护性通气可减轻中度慢性阻塞性肺疾病老年患者围术期肺部感染. 临床麻醉学杂志 2017; 33: 660-663

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》正文要求

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

直肠神经内分泌肿瘤35例临床病理特征分析

董洁, 屠江锋, 陈有为

董洁, 屠江锋, 陈有为, 浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)消化内科 浙江省杭州市 310000

董洁, 博士, 主要从事消化系统疾病的内镜下治疗研究。

作者贡献分布: 此研究由董洁与陈有为设计; 研究过程由董洁与屠江锋完成; 论文写作由董洁完成; 论文修改与审阅由陈有为完成。

通讯作者: 陈有为, 主治医师, 310000, 浙江省杭州市上塘路158号, 浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)消化内科. 475255309@qq.com 电话: 0571-85893430

收稿日期: 2018-03-29

修回日期: 2018-05-14

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

Clinical and pathological characteristics of 35 cases of rectal neuroendocrine neoplasms

Jie Dong, Jiang-Feng Tu, You-Wei Chen

Jie Dong, Jiang-Feng Tu, You-Wei Chen, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial People's Hospital (People's Hospital of Hangzhou Medical College), Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: You-Wei Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial People's Hospital (People's Hospital of Hangzhou Medical College), 158 Shangtang Road, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. 475255309@qq.com

Received: 2018-03-29

Revised: 2018-05-14

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

To analyze the clinical, endoscopic, and pathological characteristics of rectal neuroendocrine neoplasms

(NENs), and to explore their correlation.

METHODS

The clinical, endoscopic, and pathological features of 35 cases of rectal NENs were analyzed retrospectively. The correlation of data was analyzed by Spearman correlation analysis using SPSS software.

RESULTS

Most rectal NENs were located 4-10 cm from the anus. Tumor diameter, chromogranin A (CgA) positivity, and depth of invasion were significantly correlated with lymph node metastasis. Tumor diameter, CgA positivity, and World Health Organization (WHO) pathological grade were significantly correlated with liver metastasis.

CONCLUSION

Rectal NENs lack specific clinical manifestations. Tumor diameter and depth of invasion affect treatment options and prognosis. WHO pathological grading and immunohistochemistry have great value in predicting lymph node and liver metastasis. CgA-positive patients are recommended to undergo early abdominal CT examination, abdominal ultrasound, and superficial lymph node ultrasound to assess lymph nodes and liver metastasis as early as possible.

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

Key Words: Rectal neuroendocrine neoplasms; Clinical significance; Endoscopic and pathological characteristics; Spearman correlation analysis

Dong J, Tu JF, Chen YW. Clinical and pathological characteristics of 35 cases of rectal neuroendocrine neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(19): 1205-1211 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1205.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i19.1205>

摘要

目的

分析直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)临床表现、内镜下特征、病理特点及其相关性。

方法

回顾性分析35例直肠NENs患者的临床及病理资料, 并对肿瘤直径、浸润深度、肝及淋巴结转移、免疫组化标志物阳性与否、肿瘤病理分级等指标进行Spearman相关性分析。

结果

直肠NENs多位于距肛门4-10 cm处, 肿瘤直径(≥ 2 cm, $P = 0.038$)、嗜铬粒素A(chromogranin A, CgA)阳性($P = 0.019$)、浸润深度($P = 0.035$)与淋巴结转移相关, 肿瘤直径(≥ 2 cm, $P = 0.03$)、CgA阳性($P = 0.019$)、病理分级($P < 0.001$)与肝转移相关。

结论

直肠NENs缺乏特异性临床表现, 肿瘤直径及浸润深度是影响治疗方式及预后的重要因素, 病理分级、免疫组化在疾病诊断及预测淋巴结、肝转移中起着重要作用, 建议CgA阳性的患者, 早期行腹部CT、腹部超声及浅表淋巴结超声等检查, 以尽早评估淋巴结及肝转移情况。

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

关键词: 直肠神经内分泌肿瘤; 临床病理特征; Spearman相关性分析

核心提要: 分析直肠神经内分泌肿瘤肿瘤直径、浸润深度、免疫组化标志物阳性与否及病理分级与淋巴结转移、肝转移相关性, 建议嗜铬粒素A阳性患者, 尽快评估淋巴结及肝转移情况, 肿瘤直径 < 2 cm的患者可行内镜下治疗效果佳。

董洁, 屠江铎, 陈有为. 直肠神经内分泌肿瘤35例临床病理特征分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(19): 1205-1211 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1205.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i19.1205>

0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一组罕见的、起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的、可以产生胺类和(或)肽类激素的异质性肿瘤^[1,2]。它可以发生在全身各个器官, 其中直肠NENs约占10%-17%。大多数的直肠NENs无典型症状, 常常通过肠镜体检、肛

表 1 2010年世界卫生组织版的神经内分泌肿瘤分级标准

分级	核分裂像 (/10个高倍视野)	Ki-67指数 (%)
G1级(低级别)	< 2	≤ 2
G2级(中级别)	2-20	3-20
G3级(高级别)	> 20	> 20

门指检、痔疮手术等偶然发现^[3-5]。本研究依据2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)版的神经内分泌肿瘤分类系统和分级方法^[6], 来分析和探讨直肠NENs临床表现, 内镜下特征, 病理特点以及它们之间的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2013-01-01/2017-01-13浙江省人民医院收治的经病理确诊的35例直肠神经内分泌肿瘤患者的临床及病理资料。

1.2 方法 统计患者的性别, 首次确诊年龄(岁), 肿瘤直径(cm), 距肛距离(cm), 腹痛, 腹胀, 便血, 大便习惯改变等临床表现, 转移情况(肝转移, 淋巴结转移), 合并其他类型肿瘤, 内镜下特征, 治疗手段(如内镜下根治性手术包括内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 经肛门内镜显微手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM), 经腹外科手术等, 免疫组织化学[嗜铬粒素A(chromogranin A, CgA), 突触素(synaptophysin, Syn), CD56, 神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE), CK pan]阳性率, Ki-67阳性指数, 肿瘤病理分级, 肿瘤浸润深度等资料, 并对这些指标之间的相关性进行分析。肿瘤的病理分级参照2010年WHO版的神经内分泌肿瘤分级标准(表1)。

统计学处理 数据分析使用SPSS20.0软件完成, 计量资料以mean \pm SD表示, 计量资料及等级资料之间的相关性采用Spearman等级相关分析, 率和构成比采用 χ^2 , $P < 0.05$ 被认为具有显著统计学差异, $P < 0.01$ 被认为具有非常显著的统计学差异。

2 结果

2.1 临床表现 2013-01-01/2017-01-13浙江省人民医院收治的经病理确诊的35例直肠神经内分泌肿瘤患者中(共35个直肠NENs), 男性24例(68.6%), 女性11例(31.4%), 男女比例约为2.2:1, 平均年龄52.5岁 \pm 14.4岁, 男性与女性年龄之间无显著性差异(见表2)。

35例患者中, 6例(17.1%)患者初发症状表现为腹痛, 3例(8.6%)为腹胀, 7例(20%)为便血, 12例(34.2%)表

表 2 35例直肠神经内分泌肿瘤临床病理特征

临床病理特征	例数 (n = 35)	百分比 (%)
性别		
男	24	68.6
女	11	31.4
年龄 (mean ± SD, 年)	52.5 ± 14.4	
临床表现		
腹痛	6	17.1
腹胀	3	8.6
便血	7	20
大便习惯改变	12	34.2
类癌综合征	0	0
无症状	13	37.1
距肛门平均距离 (cm)	6.44 ± 1.97 (4–10)	
肿瘤平均直径 (cm)	0.95 ± 0.73 (0.2–3.8)	
< 1	24	68.6
1–2	7	20
≥ 2	4	11.4
WHO病理分级		
G1	32	91.4
G2	3	8.6
G3	0	0
肝转移	3	8.6
淋巴结转移	2	5.7
免疫组化		
CgA阳性	6/35	17.6
Syn阳性	35/35	100
CD56阳性	29/34	85.3
NSE阳性	18/23	78.3
CK(pan)阳性	13/14	92.9

CgA: 嗜铬粒素A; Syn: 突触素; NSE: 神经元特异性烯醇化酶。

现为大便习惯改变, 其余无症状的13例(37.1%)患者当中, 5例因常规肠镜体检发现, 2例痔疮手术时发现, 1例经肛门指检发现, 1例体检发现肝占位性病变进一步检查发现直肠NEN, 1例因CEA升高检查发现, 1例因大便隐血2+发现, 1例因直肠癌术后复查发现, 1例因肛周感染治疗时发现。无一例患者存在类癌综合征表现(发作性皮肤潮红、腹泻、低血压、心率增快、呼吸困难、恶心呕吐等)或同时发现其他部位的NENs。3例患者(8.6%)在诊断时直肠NENs时已经出现肝转移灶, 3例患者(8.6%)发现直肠NENs时合并腺癌(见附录-表2)。通过Spearman分析, 上述临床症状与WHO病理分级、肝转移、淋巴结转移等间无相关性($P > 0.05$)。

2.2 内镜下特征 直肠NENs距肛门平均距离为 $6.44 \text{ cm} \pm 1.97 \text{ cm}$ (4–10 cm), 平均直径为 $0.95 \text{ cm} \pm 0.73 \text{ cm}$ (0.2–3.8 cm)。24例患者肿瘤直径小于 $< 1 \text{ cm}$, 其中1例由于合并直肠腺癌行手术治疗, 9例行TEM, 9例行

ESD, 1例行EMR, 2例行圈套摘除, 2例行予活检钳钳除, 2例ESD患者病理示切缘阳性, 其中1例患者随访2年, 未见复发, 另1例患者行补救ESD后, 切缘阴性; 1例圈套摘除患者病理示切缘阳性, 随访1.5年, 未见复发, 余病理示切缘阴性。7例患者肿瘤直径在1–2 cm之间, 其中5例行TEM, 1例行ESD, 1例予圈套器摘除, 切缘阳性, 随访2年9 mo局部未见复发, 余病理示切缘阴性。肿瘤直径 $\geq 2 \text{ cm}$ 的有4例, 其中1例患者病理分级为G2级, 未见肝转移, 行ESD, 术后随访3年5 mo, 局部未见复发; 其他3例患者均存在肝转移, 2例患者病理分级为G2级, 其中1人接受手术治疗, 另1人拒绝处理, 余1例患者病理分级为G1级, 接受手术治疗(表2)。

35个直肠NENs中, 15个内镜下表现为黏膜下隆起, 6个表现为结节型, 6个表现为息肉型, 4个表现为黏膜隆起, 3个表现为肿块, 1个无描述(表2)。

结合超声内镜及病理结果, 6例NENs局限于黏膜层, 9例位于黏膜肌层, 11例位于黏膜下层, 1例侵犯肌层, 1例侵犯浆膜层, 7例无描述(表2)。

2.3 病理学检查 免疫组化显示, CgA阳性率17.6%(6/35), Syn阳性率: 100%(35/35), CD56阳性率: 85.3%(29/34), NSE阳性率: 78.3%(18/23), CK(pan)阳性率92.9%(13/14)。32例肿瘤Ki-67阳性指数 $\leq 2\%$ (即32例患者病理分级为G1级), 3例在3%–20%之间(即3例患者病理分级为G2级), 0例Ki-67阳性指数 $> 20\%$ (即无病理分级为G3级的患者)(表2)。

2.4 各因素相关性分析 Spearman等级相关分析提示不同直径的直肠NENs在肝转移($P = 0.003$)、淋巴结转移($P = 0.038$)、WHO病理分级方面具有显著差异($P = 0.004$); 肿瘤越大, 淋巴结、肝转移可能性越大, WHO病理分级级别越高(表3)。

Spearman等级相关分析提示CgA水平与淋巴结转移($P = 0.019$)、肝转移($P = 0.019$)相关, CgA阳性的NENs发生淋巴结、肝转移的可能性大(见附录-表4)。

Spearman等级相关分析提示浸润深度与淋巴结转移($P = 0.035$)相关, 浸润程度越深, 淋巴结转移可能性越大(表5)。

Spearman等级相关分析提示WHO病理分级与肝转移($P < 0.001$)相关, 病理分级越高, 肝转移可能性大(表6)。

3 讨论

直肠NENs缺乏特异性临床表现, 临床症状与肿瘤分级也无明确相关性^[7], 然而随着内镜诊疗、病理诊断技术的进步, 其检出率在逐年升高。文献报道, 直肠NENs平均诊断年龄为56岁^[8], 其5年生存率高达74%–88%^[5],

表 3 肿瘤直径与淋巴结转移, 肝转移, 世界卫生组织病理分级相关性

肿瘤大小(cm)	n	肝转移		淋巴结转移		WHO病理分级方面		
		有	无	有	无	G1	G2	G3
< 1	24	0	24	0	24	24	0	0
1-2	7	0	7	0	7	7	0	0
≥2	4	3	1	2	2	1	3	0
P		0.003		0.038		0.004		
ρ		0.484		0.352		0.469		

WHO: 世界卫生组织.

表 4 CgA水平与淋巴结转移, 肝转移相关性

CgA水平	n	肝转移		淋巴结转移	
		有	无	有	无
阳性	6	2	4	2	4
阴性	29	1	28	0	29
P		0.019		0.019	
ρ		0.400		0.400	

CgA: 嗜铬粒素A.

表 5 浸润深度与淋巴结转移相关性

浸润深度	n	淋巴结转移	
		有	无
黏膜	6	0	6
黏膜肌层	9	0	9
黏膜下层	11	1	10
肌层	1	0	1
浆膜层	1	1	0
P		0.035	
ρ		0.400	

表 6 世界卫生组织病理分级与肝转移相关性

WHO病理分级	n	肝转移	
		有	无
G1	32	1	31
G2	3	2	1
G3	0	0	0
P		< 0.001	
ρ		0.635	

WHO: 世界卫生组织.

早发现早治疗对改善患者预后起着重要作用.

本研究发现直肠NENs多发生在距肛门4-10 cm处, 而肛门指检深度可达8 cm左右, 在直肠NENs的筛查中,

肛门指检占据着重要位置^[9,10].

本院数据分析提示68.6%(24/35)的患者肿瘤直径小于1 cm, 与既往研究报道的66%相近^[11], 24例患者均

未发生淋巴结或肝转移. 在肿瘤直径 ≥ 2 cm的4例患者中, 3例发生肝转移, 2例发生淋巴结转移. Sohn等人发现肿瘤直径(≥ 2 cm, $P = 0.003$)及肿瘤病理学分级(G2, $P = 0.001$; G3, $P = 0.008$)与淋巴结的转移相关, 当肿瘤直径大于2 cm时, 淋巴结转移的概率约为60%-80%, 而小于1 cm的直肠NENs仅有3%发生淋巴结转移^[12]. Soga等^[13]人的研究发现77%直径大于2 cm、30%直径位于1-2 cm的直肠NENs发生远处转移, 而直径小于1 cm的直肠NENs仅有5.5%发生远处转移.

通过超声内镜及病理等检查, 42.9%(15/35)的肿瘤位于黏膜层, 31.4%(11/35)的肿瘤侵及黏膜下层, 5.7%(2/35)的肿瘤突破黏膜下层侵及肌层、浆膜层. 与Al Natour^[14], Ko^[15], 吴慧华^[16]等人的研究结果相似, 我们发现肿瘤越大, 淋巴结转移、肝转移可能性越大; WHO病理分级级别越高($P < 0.05$), 肿瘤浸润程度越深, 淋巴结转移可能性越大, 因此肿瘤直径及浸润深度是影响治疗方式及预后的重要因素.

欧洲神经内分泌肿瘤学会2012年发表的指南指出小于2 cm的无脉管侵犯、无淋巴结转移的直肠NENs可经内镜治疗^[17]. 但Matsushashi N^[18]等人认为随着肿瘤直径的增大, 肿瘤转移可能性增加, 因此对于肿瘤直径位于1-2 cm的直肠NENs要慎重评估后再决定经腹手术、TEM或内镜下治疗的方案. 随着内镜技术的进步与发展, 改良EMR逐渐被应用于直肠NENs的治疗, 有研究证明^[11,19,20]改良后的EMR与ESD治疗效果无显著性差异, 二者均优于传统EMR. 本研究中, 肿瘤直径 < 2 cm的31例患者中, 除一人合并腺癌行手术治疗外, 其余患者均行内镜下治疗, 4例患者切缘阳性, 其中1例患者行补救ESD后, 切缘阴性, 其余3例分别随访1.5年、2年、2年9 mo局部未见复发. 本院内镜下治疗的31例患者, 无一例出现出血、穿孔等并发症, 除了与直肠周围肌层较厚, 大多数肿瘤直径较小相关外, 也离不开内镜操作人员娴熟的诊疗技术.

肿瘤分级有赖于Ki-67阳性指数及病理性核分裂象. 本研究结果显示, 直肠神经内分泌肿瘤病理分级对预测肝转移有重要参考价值, 并与肿瘤直径明显相关, Ki-67阳性指数 $\leq 2\%$ 者3.1%(1/32)发生肝转移, Ki-67阳性指数在3%-20%者, 66.7%(2/3)发生肝转移^[21].

直肠神经内分泌肿瘤的诊断有赖于免疫组化检查, CgA位于神经元和神经内分泌细胞的分泌囊泡中, Syn位于所有神经内分泌细胞内, NSE由神经元和神经内分泌细胞合成, CD56是神经细胞黏附分子, 这些标志物是常用的检测指标. 欧洲神经内分泌肿瘤学会和国际抗癌联盟的指南推荐CgA和Syn作为GEP-NENs的标准化病理诊断依据^[22-25]. 本研究中, CgA阳性率17.6%(6/35), Syn

阳性率100%(35/35), CD56阳性率85.3%(29/34), NSE阳性率78.3%(18/23), Spearman分析提示CgA阳性的NENs发生淋巴结、肝转移的可能性大, 因此建议CgA阳性的患者, 及时行腹部CT、腹部超声及浅表淋巴结超声等检查, 尽快评估淋巴结及肝转移情况.

综上所述, 直肠NENs缺乏特异性临床表现, 临床症状与肿瘤分级也无明确相关性, 肛门指检在直肠NENs的筛查中起着十分重要的作用. 肿瘤直径及浸润深度是影响治疗方式及预后的重要因素, 结合2012年欧洲神经内分泌肿瘤学会指南及本院治疗经验, 小于2 cm的无脉管侵犯、无淋巴结转移的直肠NENs可经内镜治疗. 直肠神经内分泌肿瘤病理分级对预测肝转移有重要参考价值, 免疫组化检查在疾病的诊断及预测淋巴结、肝转移中起到了重要作用, 建议CgA阳性患者, 尽快评估淋巴结及肝转移情况.

文章亮点

实验背景

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一种起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤, 具有潜在恶性特征, 它可以发生在全身各个器官, 如肺、胃肠道、胰腺、阑尾、乳腺等, 其中胃肠道NENs以直肠多见, 约占10%-17%. 美国SEER(surveillance, epidemiology, and end results)数据显示近年来NENs发病率逐渐上升, 这与检查手段的进步及和诊断意识的提高密切相关. 然而目前国内关于直肠NENs相关大样本报道少, 临床医师对此类肿瘤的认识有限.

实验动机

大多数的直肠NENs无典型症状, 常常通过肠镜体检、肛门指检、痔疮手术等偶然发现, 其具有低度转移性, 预后较好等特点, 由于其临床及内镜下表现不典型, 临床医师在诊治过程中会有一定的漏诊及误诊概率, 导致错失最佳治疗时机, 研究直肠NENs临床病理特征有助于我们更全面的了解该疾病, 选择最佳治疗方案.

实验目标

虽然直肠NENs发病率在逐年提高, 但其总体水平仍较低, 研究直肠NENs临床表现, 内镜下特征, 病理特点, 治疗方式, 预后以及它们之间的相关性, 为循证医学提供临床研究证据.

实验方法

本研究除了对患者一般临床及病理资料(如性别, 首次确诊年龄, 肿瘤直径, 距肛距离, 腹痛, 腹胀, 便血, 大便

习惯改变等临床表现, 转移情况(肝转移, 淋巴结转移), 内镜下特征, 治疗手段, 免疫组化阳性率, 肿瘤浸润深度等进行统计之外, 还以2010年WHO版的神经内分泌肿瘤分类系统和分级方法为标准对直肠NENs进行分类, 利用Spearman等级相关分析重点探讨它们之间的相关性。

实验结果

直肠NENs多位于距肛门4-10 cm处提示在直肠NENs的筛查中, 肛门指检占据着重要位置。肿瘤直径(≥ 2 cm, $P = 0.038$)、嗜铬粒素A(chromogranin A, CgA)阳性($P = 0.019$)、浸润深度($P = 0.035$)与淋巴结转移相关, 肿瘤直径(≥ 2 cm, $P = 0.03$)、CgA阳性($P = 0.019$)、病理分级($P < 0.001$)与肝转移相关, 提示在直肠NENs的诊治过程中, 肿瘤直径、浸润深度、免疫组化有着重要的参考价值。

实验结论

直肠NENs缺乏特异性临床表现, 临床症状与肿瘤分级也无明确相关性, 在诊治过程中, 需要临床医师提高警惕。随着消化内镜诊疗技术的发展, 对直肠NENs的治疗也不局限于传统的治疗方式, 肿瘤直径及浸润深度是影响治疗方式及预后的重要因素, 对于直径 < 2 cm、无脉管侵犯、无淋巴结转移的直肠NENs可经内镜治疗。直肠神经内分泌肿瘤病理分级对预测肝转移有重要参考价值, 免疫组化检查在疾病的诊断及预测淋巴结、肝转移中起到了重要作用, 建议CgA阳性患者, 尽快评估淋巴结及肝转移情况。

展望前景

作为回顾性研究, 结合临床实际情况, 部分患者不可避免的缺乏规律的术后门诊/住院随访, 在今后的研究中, 我们临床医师将建立起长期规范的随访制度, 对未及时复诊患者, 进行电话随访, 从而能够更加全面的对患者生存率及预后进行评估。

4 参考文献

- Godwin JD 2nd. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-569 [PMID: 1157019]
- Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-829 [PMID: 9024720]
- Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol* 2014; 25: 186-192 [PMID: 24699927 DOI: 10.1007/s12022-014-9313-z]
- Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, Corrie P, Davar J, Davies AH, Lewington V, Meyer T, Newell-Price J, Poston G, Reed N, Rockall A, Steward W, Thakker RV, Toubanakis C, Valle J, Verbeke C, Grossman AB; UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for

- the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6-32 [PMID: 22052063 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300831]
- Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655-2664 [PMID: 18853416 DOI: 10.1002/cncr.23883]
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the digestive system, volume 3; 4th ed. Lyon: IARC press. 2010
- 张雨, 彭晓洁, 金凯舟, 王伟, 冯兴宇, 曾育杰, 陈旻湖, 虞先濬, 陈焯, 陈洁. 基于中国六家医疗中心数据的结直肠神经内分泌肿瘤临床病理特征及预后分析. *中华胃肠外科杂志* 2016; 19: 1235-1240 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.11.008]
- Basuroy R, Haji A, Ramage JK, Quaglia A, Srirajskanthan R. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 332-345 [PMID: 27302838 DOI: 10.1111/apt.13697]
- 李鹰飞, 聂玉强, 王红, 周永健, 杜洪. 46例直肠神经内分泌肿瘤临床病理特征分析. *广州医药* 2017; 48: 20-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2017.01.005]
- 闵晓红, 王俊涛, 袁静萍, 李力. 66例直肠神经内分泌肿瘤肠镜下特征和病理特征分析. *中华消化杂志* 2013; 33: 528-531 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.08.006]
- He L, Deng T, Luo H. Efficacy and safety of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumors: a meta-analysis. *Yonsei Med J* 2015; 56: 72-81 [PMID: 25510749 DOI: 10.3349/ymj.2015.56.1.72]
- Sohn B, Kwon Y, Ryoo SB, Song I, Kwon YH, Lee DW, Moon SH, Park JW, Jeong SY, Park KJ. Predictive Factors for Lymph Node Metastasis and Prognostic Factors for Survival in Rectal Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 2066-2074 [PMID: 29047070 DOI: 10.1007/s11605-017-3603-y]
- Soga J. Carcinoids of the rectum: an evaluation of 1271 reported cases. *Surg Today* 1997; 27: 112-119 [PMID: 9017986]
- Al Natour RH, Saund MS, Sanchez VM, Whang EE, Sharma AM, Huang Q, Boosalis VA, Gold JS. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis in colon carcinoids and can be used to select patients for endoscopic resection. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 595-602 [PMID: 22143420 DOI: 10.1007/s11605-011-1786-1]
- Ko SH, Baeg MK, Ko SY, Jung HS. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of asymptomatic rectal neuroendocrine tumors. *Surg Endosc* 2017; 31: 3864-3871 [PMID: 28078467 DOI: 10.1007/s00464-016-5413-9]
- 吴慧华, 吴子刚, 郭海, 杨安. 直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及诊治和预后分析. *临床和实验医学杂志* 2015; 14: 1606-1608 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.19.012]
- Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimir F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R, Pascher A; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97 [PMID: 22261972 DOI: 10.1159/000335594]
- Matsuhashi N, Takahashi T, Tomita H, Araki H, Ibuka T, Tanaka K, Tanahashi T, Matsui S, Sasaki Y, Tanaka Y, Okumura N, Yamaguchi K, Osada S, Yoshida K. Evaluation of treatment for rectal neuroendocrine tumors sized under 20 mm in comparison with the WHO 2010 guidelines. *Mol Clin Oncol* 2017; 7: 476-480 [PMID: 28894583 DOI: 10.3892/mco.2017.1326]
- Wang X, Xiang L, Li A, Han Z, Li Y, Wang Y, Guo Y, Zhuang K, Yan Q, Zhong J, Xiong J, Yang H, Liu S. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of rectal carcinoid tumors 7-16 mm in diameter. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30:

- 375-380 [PMID: 25596026 DOI: 10.1007/s00384-014-2117-2]
- 20 Zhang HP, Wu W, Yang S, Lin J. Endoscopic treatments for rectal neuroendocrine tumors smaller than 16mm: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1345-1353 [PMID: 27367942 DOI: 10.1080/00365521.2016.1200140]
 - 21 Sugimoto S, Hotta K, Shimoda T, Imai K, Yamaguchi Y, Nakajima T, Oishi T, Mori K, Takizawa K, Kakushima N, Tanaka M, Kawata N, Matsubayashi H, Ono H. The Ki-67 labeling index and lymphatic/venous permeation predict the metastatic potential of rectal neuroendocrine tumors. *Surg Endosc* 2016; 30: 4239-4248 [PMID: 26718357 DOI: 10.1007/s00464-015-4735-3]
 - 22 吴林林, 胡艳萍, 刘凤阁. 直肠神经内分泌肿瘤G1内镜及病理学特征分析. *疑难病杂志* 2014; 13: 1143-1145, 1148 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2014.11.013]
 - 23 来茂德. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的认识和问题. *浙江大学学报(医学版)* 2016; 45: 5-9, 23 [DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2016.01.02]
 - 24 Oberg K, Modlin IM, De Herder W, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, Metz DC, Heaney A, Kwekkeboom D, Strosberg J, Meyer T, Moss SF, Washington K, Wolin E, Liu E, Goldenring J. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol* 2015; 16: e435-e446 [PMID: 26370353 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00186-2]
 - 25 Sekiguchi M, Sekine S, Sakamoto T, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Taniguchi H, Kushima R, Ohe Y, Saito Y. Excellent prognosis following endoscopic resection of patients with rectal neuroendocrine tumors despite the frequent presence of lymphovascular invasion. *J Gastroenterol* 2015; 50: 1184-1189 [PMID: 25936647 DOI: 10.1007/s00535-015-1079-7]

编辑: 崔丽君 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》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

肾上腺转移瘤¹²⁵I放射性粒子植入术后并发透壁性胃溃疡1例报道及文献复习

董俊成, 孙燕滨, 姜开通

董俊成, 潍坊医学院 山东省潍坊市 261000

孙燕滨, 青岛大学 山东省青岛市 266000

姜开通, 临沂市人民医院消化二科 山东省临沂市 276000

董俊成, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

基金项目: 山东省自然科学基金-联合专项, No. ZR2014HL067.

作者贡献分布: 论文撰写由董俊成完成; 病例信息收集由孙燕滨完成; 论文校对审阅由姜开通完成.

通讯作者: 姜开通, 教授, 主任医师, 山东省临沂市兰山区解放路27号, 山东省临沂市人民医院. kaitongjiang@163.com

收稿日期: 2018-04-24

修回日期: 2018-05-31

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

Permeable gastric ulcer caused by radioactive ¹²⁵I seed implantation for adrenal metastasis: A case report and literatures review

Jun-Cheng Dong, Yan-Bin Sun, Kai-Tong Jiang

Jun-Cheng Dong, Weifang Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China

Yan-Bin Sun, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Kai-Tong Jiang, the Second Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China

Supported by: Shandong Provincial Natural Science Foundation - Joint Special Project, No. ZR2014HL067.

Correspondence to: Kai-Tong Jiang, Professor, Chief Physician, the Second Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, 27 Jiefang Road, Lanshan District, Linyi 276000, Shandong Province,

China. kaitongjiang@163.com

Received: 2018-04-24

Revised: 2018-05-31

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

Abstract

Radioactive ¹²⁵I seed implantation as a means of radiotherapy for malignant tumors has been proved to be safe and effective. Although the effectiveness of ¹²⁵I seed implantation in the treatment of tumor metastases has been widely recognized, there is still no standard for the selection of radiation doses. Adrenal blood supply is abundant, and it is a common metastatic site for malignant tumors. CT-guided radioactive ¹²⁵I seed implantation is effective in treating adrenal metastases. However, it may cause certain damage to surrounding organs, especially the stomach. Clinically, for patients with left adrenal metastatic carcinoma and concurrent radioactive seed implantation, the occurrence of permeable gastric ulcer should not be neglected. In order to reduce the effect of radioactive particles on the normal tissue structure around the tumor, low-activity particles should be used.

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

Key Words: Radioactive seed implantation; Permeable gastric ulcer; Adrenal metastatic carcinoma

Dong JC, Sun YB, Jiang KT. Permeable gastric ulcer caused by radioactive ¹²⁵I seed implantation for adrenal metastasis: A case report and literatures review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(19): 1212-1218 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1212.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i19.1212>

摘要

放射性¹²⁵I粒子植入作为近距离组织间植入放疗手段治疗恶性肿瘤已被证实为一种安全、有效的手段。虽然¹²⁵I粒子植入治疗恶性肿瘤转移瘤的有效性已被国内外广泛认可,但对于照射剂量的选择并没有确切的标准。肾上腺血供丰富,是恶性肿瘤常见的转移部位,左肾上腺与胃毗邻,CT引导下¹²⁵I放射性粒子植入治疗肾上腺转移瘤疗效确切,但可能会对周围脏器造成一定损害。临床上对于合并左肾上腺转移瘤并行放射性粒子植入治疗的患者,应当警惕透壁性胃溃疡的发生,在行此治疗时应尽量选用低活度粒子,减轻放射性粒子对肿瘤周围正常组织结构的损伤。

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

关键词: 放射性粒子植入; 透壁性溃疡; 肾上腺转移瘤

核心提要: 病例报告1例肾上腺转移瘤¹²⁵I放射性粒子植入术后并发透壁性胃溃疡,对于左肾上腺转移瘤并行放射性粒子植入治疗的患者,应选择CT引导下精准植入粒子,尽量选用低活度粒子,减轻对周围正常组织的损伤,延长患者生存期。

董俊成, 孙燕滨, 姜开通. 肾上腺转移瘤¹²⁵I放射性粒子植入术后并发透壁性胃溃疡1例报道及文献复习. 世界华人消化杂志 2018; 26(19): 1212-1218 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1212.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i19.1212>

0 引言

放射性¹²⁵I粒子组织间植入是指将放射源植入肿瘤内或受肿瘤侵犯的组织中,通过其持续发出低能量γ射线,对靶区肿瘤产生高剂量杀伤作用,并且具有对周围正常组织损伤小、易防护等优势^[1]。胃溃疡的发生是一种或者多种侵袭因素对黏膜破坏超过黏膜抵御损伤和自身恢复能力所导致的一种疾病。在解剖位置上,胃与左肾上腺毗邻,位于左肾上腺的前面,周围脏器的病变也可能蔓延导致胃组织的损伤。CT引导下¹²⁵I放射性粒子植入治疗肾上腺转移瘤疗效确切^[2],但其对周围脏器损伤的相关报道及临床研究较少,对于¹²⁵I放射性粒子植入导致透壁性胃溃疡的报道更为鲜有,现将1例左肾上腺转移瘤¹²⁵I放射性粒子植入术后并发透壁性胃溃疡的病例报道如下。

1 病例报告

患者,女,56岁,因“上腹部隐痛伴恶心、呕吐3 mo余”于2017-02-14入住临沂市人民医院。既往病史:子宫内瘤术后化疗2年余,下腔静脉滤器植入术后2年,

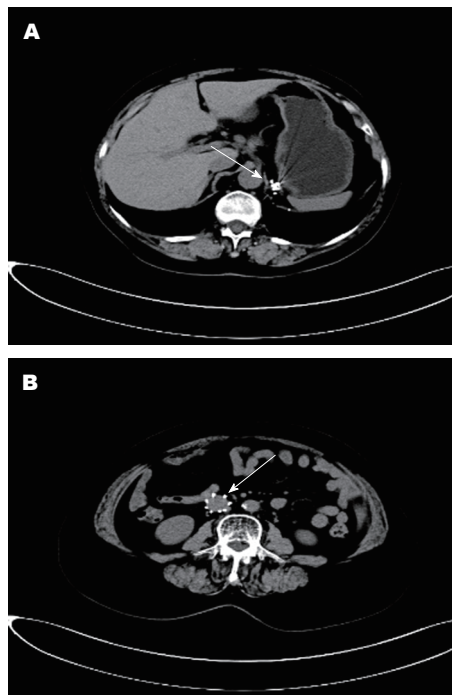


图1 腹部强化CT. A: 左肾上腺区簇状金属影(箭头所指),未见明显肿块; B: 肾静脉以下水平下腔静脉内见滤器影(箭头所指),腹腔、腹膜后未见肿大淋巴结。

左肾上腺转移瘤粒子植入术后1年余。入院查体: 生命体征平稳,神志略差,营养差,贫血貌,腹平坦,上腹部剑突下压痛,触之硬,余未见异常。实验室检查: 红细胞 $2.21 \times 10^9/L$, 血红蛋白59.0 g/L, 血小板 $382 \times 10^9/L$, 红细胞压积18.90%, 平均红细胞体积85.5fl。影像学检查: 2016-11-04于我院行腹部强化CT: 左肾上腺区簇状金属影,未见明显肿块; 右侧肾上腺未见异常。胃充盈好,壁不厚,肠管未见异常。子宫缺如,膀胱充盈好,双侧附件区未见异常密度。肾静脉以下水平下腔静脉内见滤器影,腹腔、腹膜后未见肿大淋巴结(图1)。

入院后给予抑酸护胃、止血、输血、能量支持及对症治疗,症状好转后于2017-02-16行胃镜检查示: 胃腔内见较多暗红色血液,胃体上段后壁可见一深溃疡,底覆白苔,边缘少量渗血,冲洗后可见圆柱形金属物2枚,再冲洗后见两枚长约4.5 mm金属条滞留于胃腔内,结合患者病史,考虑为左肾上腺肿瘤植入的放射性粒子,咨询我院核医学科,粒子已无放射性,以活检钳取出1枚,并于溃疡边缘取检3块,质脆。胃镜诊断: 胃溃疡并出血、穿孔,肾上腺肿瘤放射性粒子植入术后肾上腺胃漏。胃镜活检病理: (胃体后壁)黏膜慢性炎(轻度)记性活动(中度)伴感染坏死(图2)。

2 讨论

放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤已有100多年的历史。1901年法国Pierre Curie首先提出近距离治疗的概

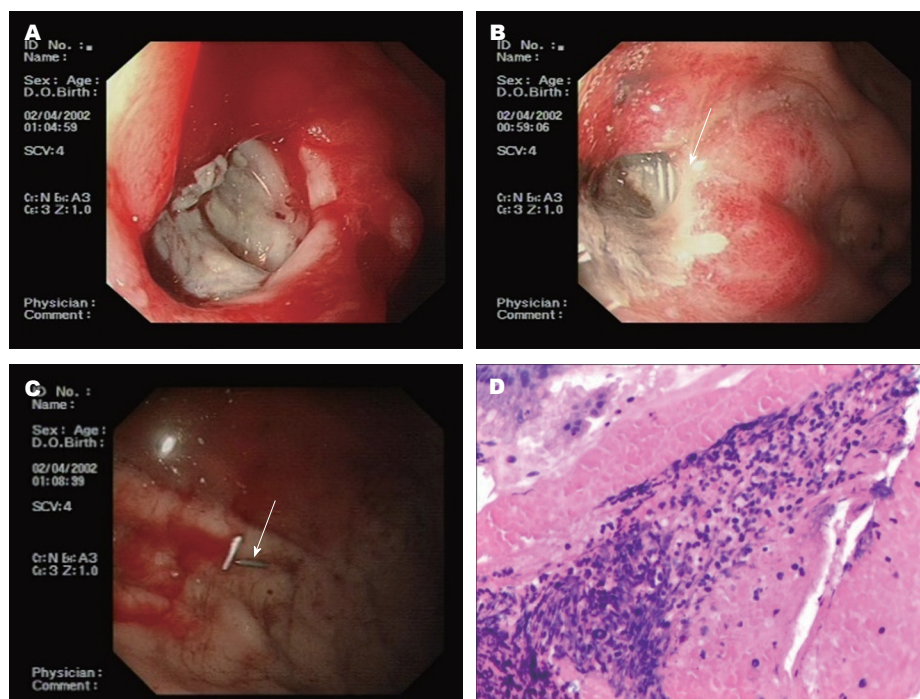


图 2 胃镜检查及病理图片. A: 胃体上段后壁可见一深溃疡,底覆白苔,边缘少量渗血; B: 冲洗后可见圆柱形金属物2枚(箭头所指); C: 再冲洗后见两枚长约4.5 mm金属条滞留于胃腔内(箭头所指); D: 胃镜活检病理图片: (胃体后壁)黏膜慢性炎(轻度)炎性活动(中度)伴感染坏死(HE × 200).

念, 其定义是将具有包壳的放射性核素直接植入到肿瘤组织内, 通过核素持续释放射线达到对肿瘤细胞杀伤的目的. 放射性¹²⁵I粒子植入是一种低剂量率、持续照射、可反复植入的近距离照射技术. 放射性¹²⁵I粒子是由一根银棒吸附放射性¹²⁵I核素、钛合金外壳封装组成的一种微型密封放射源. 外包壳材料钛管外径 0.8 mm, 长度4.5 mm, 壁厚0.05 mm内核材料银丝尺寸0.5 mm×3 mm, 银丝表层镀有¹²⁵I核素; 半衰期为59.6 d; 平均持续释放35.5 keV γ 射线和27.4-31.5 keV的特征X射线和电子线, 属低能放射性核素, 其中部分低能射线被钛壳吸收; 组织穿透距离为1.7-2.0 cm, 而在铅中的半价层(half value layer, HVL)为0.25 mm, 易于隔离与防护^[3]. 钛合金外壳隔绝了参与人体代谢的放射性元素与人体内环境的接触, 防止放射泄露, 避免了放射源的丢失以及对周围环境的核污染.

¹²⁵I放射性粒子植入治疗肿瘤主要通过释放低能的 α 、 γ 射线, 通过多种作用机制损伤肿瘤细胞. 一方面 α 、 γ 射线可使肿瘤细胞核DNA分子链中单链及双链断裂, 电离水分子产生自由基, 进而引起肿瘤细胞的不可逆性损伤^[4]. γ 射线波长短、频率高, 具有较高的能量, 可直接损伤肿瘤细胞的DNA, 诱导肿瘤细胞凋亡^[5]. 另一方面, 放射线可明显降低细胞内信号传导速率, 激活与细胞凋亡相关的基因, 肿瘤细胞失去活性而凋亡^[6]. 此外放射线损伤细胞DNA后, 细胞停滞于细胞周期检查点, 进行

损伤修复, 而¹²⁵I粒子的持续性照射, 可持续损伤处于自我修复的细胞, 叠加细胞损伤效应, 细胞增殖停滞^[7,8]. 另有研究表明¹²⁵I粒子抑制血管内皮生长因子、碱性成纤维生长因子、缺氧诱导因子等的表达, 从而抑制肿瘤血管生成, 肿瘤生长受到抑制^[9-12].

理论上由于其低能量及有效作用距离为2 cm以内, 正常组织不受损伤或仅有微小损伤^[13], 且目前多采用超声引导下或CT引导下粒子植入, CT可以准确显示瘤体的外形、大小、位置、病灶内部的坏死空腔区及与周围器官或组织的解剖关系^[14], 并通过精准实施治疗计划系统以精确计算靶区剂量, 对肿瘤细胞进行精准照射, 减少周围正常组织和重要器官受到的辐射损伤, 在显著提高疗效的同时, 能够降低并发症的发生. 但因肿瘤内近距离植入治疗是直接将近源植入靶区, 不可避免的会对周围正常组织产生辐射并引起不同程度损伤.

国内外临床研究显示, ¹²⁵I粒子组织间植入治疗盆腔恶性肿瘤, 包括复发或转移性的结直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、骨肿瘤等, 以及在头部肿瘤、肺癌等方面可有效控制局部肿瘤, 缓解临床症状, 从而改善患者生活质量, 延长生存期. Sharma等^[15]对21例妇科盆腔恶性肿瘤行¹²⁵I粒子植入治疗, 15例完全缓解, 3例部分缓解, 临床有效率达85.7%, 认为¹²⁵I粒子为治疗复发性盆腔恶性肿瘤提供了有效可行的选择. 其植入相关并发症包括出血、疼痛、感染、坐骨神经损伤、粒子移位等. 范卫

君等^[16]对18例复发性盆腔恶性肿瘤行粒子植入, 1例出现粒子迁移, 未出现邻近重要脏器损伤等严重并发症。照射相关并发症主要包括组织纤维化、瘘道形成、放射性膀胱炎、放射性肠炎。瘘道形成是较为严重的并发症, 包括直肠阴道瘘、膀胱阴道瘘、直肠尿道瘘等, 严重影响患者生存质量。Sharma等^[15]对21例经手术或外放疗后复发的妇科盆腔恶性肿瘤行¹²⁵I粒子植入, 4例出现膀胱阴道瘘, 21例出现直肠阴道瘘。放射性肠炎的发生与结肠黏膜管腔憩室内小动脉水肿和纤维化有关, 纤维化持续进展可导致管腔黏膜层松脆, 容易引起出血^[17]。张福君等^[18]报道30例¹²⁵I粒子治疗盆腔恶性肿瘤, 远期并发症有3例出现放射性肠炎, 1例出现放射性膀胱炎。Meng等^[19]报道17例头颈部复发恶性肿瘤患者行在CT或超声引导下¹²⁵I植入治疗, 中位局部控制时间是10 mo, 1年和2年局部控制率是66.5%和49.9%, 1年和2年生存率是51.3%和38.5%, 没有病人出现4级毒性反应; 放射性¹²⁵I粒子近距离植入治疗头颈部肿瘤的并发症多为局部反应, 未见明显全身副作用; 其局部反应为局部皮肤色素沉着、皮肤破溃、窦道形成^[20], 伤口愈合延迟、放射性乳突炎、听力受损等^[21], 对肝、肾、骨髓等重要器官的影响不明显。Jiang等^[22]人的报道也证实了以上观点, 即放射性¹²⁵I粒子在头颈部肿瘤应用中并发症发生率约50%左右, 主要为皮肤溃疡损伤。¹²⁵I粒子植入治疗在肺癌治疗方面同样应用广泛。研究发现, 与单纯化疗相比,¹²⁵I联合化疗治疗III期肺癌患者的无进展生存期明显延长^[23]。Hilaris等^[24]分析术后联合近距离放疗与术后联合外放疗治疗的III期合并纵隔淋巴结转移的肺癌患者, 其联合近距离放疗患者肿瘤的局部控制率从63%升至76%, 2年生存率为51%, 中位生存期为26 mo, 表明放射性粒子¹²⁵I对中晚期肺癌患者有良好的疗效。其常见并发症为气胸、咯血、急性放射性肺炎、食管气管瘘、肺栓塞等, 以气胸及咯血较为多见。明华等^[25]对15例肺癌患者植入放射性粒子治疗肿瘤, 其中3例出现咯血, 2例出现气胸, 1例粒子脱落。此外放射性粒子还可能游走迁移, Eshleman等^[26]研究发现, 100例前列腺癌患者经放射性粒子植入后, 肺转移发生率为55%。此外, 急性放射性相关性肺炎、肺纤维化等并发症时有发生^[27,28]。

¹²⁵I粒子植入在胃肠道肿瘤治疗方面同样广泛应用。汪浩等^[29]人对放射性¹²⁵I粒子治疗中晚期胰腺癌的Meta分析结果显示, 纳入研究的689名患者中¹²⁵I粒子植入组患者的总体客观缓解率、6 mo生存率、12 mo生存率和疼痛缓解率均显著优于对照组, 但两组患者之间的2年生存率和总体不良反应发生率差异无统计学差异。其中359名患者性¹²⁵I粒子植入, 随访中发现有8例患者发生粒子移位但均未引起严重并发症。既往研究显示胰腺癌

¹²⁵I粒子植入术后并发症有胰瘘、胆道瘘及胃肠道出血等^[30], 郭小陪等^[31]对胰腺癌患者放射治疗后观察胃镜下胃、十二指肠黏膜的损伤情况, 胃镜检查可见IV级放射性损伤, 表现为十二指肠球部、降段黏膜明显充血、水肿, 溃疡形成, 表面覆着白苔。梅雀林等^[32]研究放射性¹²⁵I粒子植入肝组织, 植入后粒源局部出现大片状凝固性坏死, 而谷草转氨酶、总胆红素、血肌酐、尿素氮、血红蛋白、白细胞和血小板计数没有明显变化。直肠癌¹²⁵I粒子植入术后可引起肠壁水肿、不完全肠梗阻等^[33]。本例报道为肾上腺转移瘤¹²⁵I放射性粒子植入术后并发透壁性胃溃疡。

胃溃疡的发生是一种或者多种侵袭损害因素对黏膜破坏超过黏膜抵御损伤及自身修复能力所能引起的综合结果。放疗、幽门螺旋杆菌感染、服用非甾体类抗炎药、应激等损伤因素皆可导致胃黏膜损伤, 最后导致溃疡的发生。本例患者肾上腺转移瘤¹²⁵I放射性粒子植入术后并发透壁性胃溃疡, 实质是放射性因素对胃黏膜损伤超过黏膜自我修复能力导致。放射性胃损伤实质是一个炎症过程, Indaram等^[34]人报道炎症因子如白细胞介素、IL-6、IL-8在放射性胃肠炎的患者中显著增加。胃肠黏膜分泌的胃酸、胆汁、各种酶类、黏多糖等化学物质组成了化学屏障。放射线可以造成这些化学物质的细胞出现水肿、坏死, 继而引发各种消化酶及相关化学物质的减少, 导致胃肠黏膜的化学屏障破坏^[35]。生物屏障由正常的胃肠道微生物群构成, 双歧杆菌、乳酸杆菌是最重要的两种细菌, 其产生的脂肪酸通过降低肠道pH值来破坏病原菌的生长环境^[36]。Toucheffeu等^[37]研究表明辐射诱导使肠道微生物群主要成分发生变化, 这些变化可促进黏膜炎的发生。放射性胃肠反应主要表现为腹痛、纳差、恶心呕吐, 重者便血、呕血。内镜下具有如下情况之一称之为放射性胃、十二指肠并发症: (1) 放疗后内镜检查可见胃、十二指肠黏膜破损、放射性溃疡直径> 3 mm, 破损深度明显可见; (2) 照射区域因黏膜损伤, 并出现自发的、活动性出血, 需要内镜下止血治疗; (3) 放疗后行内镜检查或X线片、螺旋断层摄影发现的放射相关的胃肠穿孔^[38,39]。

本例患者左肾上腺转移瘤粒子植入术后1年余, 随访临床资料粒子植入对于控制左肾上腺肿瘤病情进展取得一定的疗效, 但同时本例患者出现了上腹部隐痛伴恶心、呕吐等消化系统症状, 入院后完善相关检查可明确诊断为: 胃溃疡并出血, 肾上腺肿瘤放射性粒子植入术后并发穿透性胃溃疡。仔细询问病史, 患者并无溃疡家族史、无饮食不规律、无服用非甾体类药物等病史, 而且从胃溃疡处发现裸露的金属棒状粒子, 胃腔内也发现脱落的粒子, 考虑可能的病因是与放射性粒子植入导

致的副作用相关。由于腹部脏器解剖关系, 放射性粒子植入位置贴近胃壁或直接种植于胃壁上, 或可能由于后期粒子移位, 导致胃壁长期受到近距离放射源的放射性损害, 同时患者合并子宫内膜癌、肾上腺转移癌等恶性肿瘤打击因素, 长期慢性消耗性疾病可能导致消化系统黏膜供血相对不足, 导致胃黏膜对放射性损害更敏感。以上多种因素同时协作导致胃黏膜损伤、水肿、出血, 从而导致溃疡穿孔发生。

因此在临床工作中, 对于左肾上腺转移癌等行放射性粒子植入治疗的患者, 应当警惕胃溃疡的发生; 同时应行CT引导下精准植入粒子, 尽量选用低活度粒子, 减轻放射性粒子对肿瘤周围正常组织结构造成损害, 特别是要避开重要的脏器与大血管, 避免造成致命性的损害; 此外对于应用放射性粒子治疗的病人, 是否应给予胃黏膜保护药物治疗预防放射性损伤等问题应引起临床重视。

文章亮点

病例特点

患者主要症状为: 上腹部隐痛伴恶心、呕吐3 mo余。

临床诊断

结合患者病史、症状体征及辅助检查结果, 诊断为: (1) 胃溃疡; (2) 左肾上腺转移癌粒子植入术后; (3) 子宫内膜癌术后; (4) 下腔静脉滤器植入术后; (5) 重度贫血。

鉴别诊断

患者中年女性, 慢性病程, 上腹部隐痛伴恶心、呕吐3 mo余, 合并慢性消耗性疾病, 应与慢性胃炎、溃疡型胃癌、卓-艾综合征进行鉴别。

实验室诊断

患者血常规检查结果: 红细胞 $2.21 \times 10^9/L$, 血红蛋白59.0 g/L, 血小板 $382 \times 10^9/L$, 红细胞压积18.90%, 平均红细胞体积85.5fl. 提示重度贫血。

影像学诊断

腹部强化CT示: 子宫癌肉瘤术后; 左肾上腺转移瘤粒子植入术后; 下腔静脉滤器置入术后。

病理学诊断

胃镜活检标本经HE染色处理, 200倍显微镜下观察, 病理结果: (胃体后壁) 黏膜慢性炎(轻度)炎性活动(中度)伴感染坏死。

治疗方法

入院后予抑酸护胃、止血、输血、能量支持及对症治

疗, 症状好转后行胃镜检查可见胃体上段后壁一深溃疡, 冲洗后见两枚长约4.5 mm放射性粒子条滞留于胃腔, 以活检钳取出1枚, 并于溃疡边缘取检3块送病理。

相关报道

郭小陪等胃镜下观察行¹²⁵I粒子植入术放射治疗的胰腺癌患者的胃、十二指肠黏膜的损伤情况, 研究发现此类患者胃镜下表现为十二指肠球部、降段黏膜明显充血、水肿, 溃疡形成, 表面覆着白苔。

名词解释

透壁性溃疡: 透壁性溃疡是指溃疡较深, 以致于穿透胃壁的全层, 但被邻近的组织和器官所阻隔, 不与腹腔相通, 形成包裹或者与邻近器官发生黏连甚至穿透入邻近的器官。发生于胃者称之为透壁性胃溃疡, 发生于十二指肠者称之为透壁性十二指肠溃疡。胃的透壁性溃疡可以向附近的胰、脾、肝、胆等器官穿透, 以穿透入胰腺者最为多见。

经验教训

临床中要详细询问患者既往病史及收集患者既往就诊资料, 根据患者临床表现完善相关检查, 明确病因。对于腹腔肿瘤行放射性粒子植入治疗的患者, 应选择CT引导下精准植入粒子, 并尽量选用低活度粒子, 减轻放射性粒子对周围组织的损伤, 同时临床治疗过程中注意放射性粒子对周围组织造成的可能的损害, 早期发现早期治疗。

3 参考文献

- 王娟, 王建华, 张建波, 张宏涛, 胡智慧, 徐建彬, 赵静. 放射性¹²⁵I粒子对家兔正常门静脉早期放射性损伤的实验研究. 中国微创外科杂志 2010; 10: 650-654 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2010.07.027]
- 葛永斌, 范卫君, 张亮, 李新. CT引导下¹²⁵I粒子植入治疗肾上腺转移癌. 解剖与临床 2011; 2: 111-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7163.2011.02.006]
- 岳麓. ¹²⁵I籽源组织间照射在肿瘤治疗中的应用. 放射医学核医学分册 2001; 25: 23-26 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2001.01.019]
- 伦俊杰, 赵俊玲, 孙建业, 胡效坤, 殷好治. CT引导下¹²⁵I放射性粒子植入联合化疗对中晚期胰腺癌的疗效. 介入放射学杂志 2015; 24: 494-497 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.06.007]
- El-Absy MA, Aly HF, Mousa MA, Mostafa M. Sequential distillation of fission-produced radioiodine and radoruthenium from sulfuric acid solution. J Radioanal Nucl Chem 2004; 261: 163-172 [DOI: 10.1023/B:JRNC.0000030951.39488.64]
- Pinthus JH, Bryskin I, Trachtenberg J, Lu JP, Singh G, Fridman E, Wilson BC. Androgen induces adaptation to oxidative stress in prostate cancer: implications for treatment with radiation therapy. Neoplasia 2007; 9: 68-80 [PMID: 17325745 DOI: 10.1593/neo.06739]
- Ma ZH, Yang Y, Zou L, Luo KY. ¹²⁵I seed irradiation induces up-regulation of the genes associated with apoptosis and cell cycle arrest and inhibits growth of gastric cancer xenografts.

- J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 61 [PMID: 22827957 DOI: 10.1186/1756-9966-31-61]
- 8 Ma JX, Jin ZD, Si PR, Liu Y, Lu Z, Wu HY, Pan X, Wang LW, Gong YF, Gao J, Zhao-shen L. Continuous and low-energy ¹²⁵I seed irradiation changes DNA methyltransferases expression patterns and inhibits pancreatic cancer tumor growth. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 35 [PMID: 21457568 DOI: 10.1186/1756-9966-30-35]
 - 9 Sugawara A, Nakashima J, Shigematsu N, Kunieda E, Kubo A. Prediction of seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy with I-125 free seeds. *Brachytherapy* 2009; 8: 52-56 [PMID: 19154979 DOI: 10.1016/j.brachy.2008.10.003]
 - 10 Gassmann M, Chilov D, Wenger RH. Regulation of the hypoxia-inducible factor-1 alpha. ARNT is not necessary for hypoxic induction of HIF-1 alpha in the nucleus. *Adv Exp Med Biol* 2000; 475: 87-99 [PMID: 10849651 DOI: 10.1007/0-306-46825-5_9]
 - 11 罗开元, 赵泉, 杨镛, 杨国凯, 李波, 杨嵘, 许绍斌. ¹²⁵I粒子组织间植入对大肠癌的抑制作用及其机制. *中华实验外科杂志* 2006; 23: 70-71
 - 12 胡鸢, 段小军, 杨柳. 缺氧诱导因子-1 α 基因转染人间充质干细胞的体内促血管生成作用. *中华实验外科杂志* 2006; 23: 993-996 [DOI: 10.3760/j.issn:1001-9030.2006.08.034]
 - 13 罗开元, 杨凌, 杨嵘, 杨镛, 吴松年. 实用组织间植入内放射治疗恶性肿瘤学. 北京: 人民卫生出版社 2008: 80
 - 14 张峰, 张长宝, 田建明, 弓静, 孙高峰. CT引导下¹²⁵I放射性粒子植入和单纯化疗治疗胰腺癌的疗效评价. *介入放射学杂志* 2009; 18: 673-675 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2009.09.009]
 - 15 Sharma SK, Forgione H, Isaacs JH. Iodine-125 interstitial implants as salvage therapy for recurrent gynecologic malignancies. *Cancer* 1991; 67: 2467-2471 [PMID: 2015548 DOI: 10.1002/1097-0142(19910515)67:103.0.CO;2-K]
 - 16 范卫君, 张亮, 张福君, 吴沛宏, 王俊杰, 黄金华, 顾仰葵, 赵明, 李传行, 高飞. CT导向下¹²⁵I粒子植入治疗复发性盆腔恶性肿瘤. *中国微创外科杂志* 2007; 7: 127-129 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2007.02.020]
 - 17 Donner CS. Pathophysiology and therapy of chronic radiation-induced injury to the colon. *Dig Dis* 1998; 16: 253-261 [PMID: 9732185 DOI: 10.1159/000016873]
 - 18 张福君, 焦德超, 李传行, 吴沛宏, 段光峰, 吴月霞. CT导向下¹²⁵I粒子植入治疗复发/转移性盆腔恶性肿瘤的近期疗效评价. *中华医学杂志* 2008; 88: 3063-3067 [DOI: 10.3321/j.issn:0376-2491.2008.43.011]
 - 19 Meng N, Jiang YL, Wang JJ, Ran WQ, Yuan HS, Qu A, Jiang P, Yang RJ. Permanent implantation of iodine-125 seeds as a salvage therapy for recurrent head and neck carcinoma after radiotherapy. *Cancer Invest* 2012; 30: 236-242 [PMID: 22360363 DOI: 10.1093/07357907.2012.654869]
 - 20 Vikram B, Mishra S. Permanent iodine-125 implants in postoperative radiotherapy for head and neck cancer with positive surgical margins. *Head Neck* 1994; 16: 155-157 [PMID: 8021135 DOI: 10.1002/hed.2880160209]
 - 21 Smith RV, Krevitt L, Yi SM, Beitler JJ. Early wound complications in advanced head and neck cancer treated with surgery and Ir 192 brachytherapy. *Laryngoscope* 2000; 110: 8-12 [PMID: 10646707 DOI: 10.1097/00005537-200001000-00002]
 - 22 Jiang YL, Meng N, Wang JJ, Jiang P, Yuan HSh, Liu C, Qu A, Yang RJ. CT-guided iodine-125 seed permanent implantation for recurrent head and neck cancers. *Radiat Oncol* 2010; 5: 68 [PMID: 20673340 DOI: 10.4161/cbt.9.12.11700]
 - 23 Yu X, Li J, Zhong X, He J. Combination of Iodine-125 brachytherapy and chemotherapy for locally recurrent stage III non-small cell lung cancer after concurrent chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2015; 15: 656 [PMID: 26445227 DOI: 10.1186/s12885-015-1657-3]
 - 24 Hilaris BS, Gomez J, Nori D, Anderson LL, Martini N. Combined surgery, intraoperative brachytherapy, and postoperative external radiation in stage III non-small cell lung cancer. *Cancer* 1985; 55: 1226-1231 [PMID: 2982474 DOI: 10.1002/1097-0142(19850315)55:63.0.CO;2-6]
 - 25 明华, 邹春华, 周青春, 黄涛金, 官泳松. ¹²⁵I粒子植入联合动脉化疗治疗晚期非小细胞肺癌. *中华介入放射学电子杂志* 2014; 2: 42-46
 - 26 Eshleman JS, Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, Haddock MG, King BF, Darby CH, Lajoie WN, Oberg AL. Radioactive seed migration to the chest after transperineal interstitial prostate brachytherapy: extraprostatic seed placement correlates with migration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 419-425 [PMID: 15145158 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.050]
 - 27 Chen A, Galloway M, Landreneau R, d'Amato T, Colonias A, Karlovits S, Quinn A, Santucci T, Kalnicki S, Brown D. Intraoperative ¹²⁵I brachytherapy for high-risk stage I non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1057-1063 [PMID: 10421539 DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00133-9]
 - 28 韩振东, 张忠太, 任海, 张永强. 胸腔镜下¹²⁵I粒子植入治疗晚期肺癌的临床意义. *中国内镜杂志* 2008; 14: 900-905
 - 29 汪浩, 霍林, 霍晓东, 王丽丽, 侯定坤, 臧立, 王金煊, 柴树德, 王俊杰, 王海涛. CT引导下放射性¹²⁵I粒子植入治疗中晚期胰腺癌的有效性和安全性的Meta分析. *中华放射医学与防护杂志* 2017; 7: 543-549 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.07.014]
 - 30 Peretz T, Nori D, Hilaris B, Manolatos S, Linares L, Harrison L, Anderson LL, Fuks Z, Brennan MF. Treatment of primary unresectable carcinoma of the pancreas with I-125 implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 931-935 [PMID: 2808054 DOI: 10.1016/0360-3016(89)90138-7]
 - 31 郭小璐, 魏华琳, 张夏璐. 胃、十二指肠放射性肠损伤的临床观察与实验研究. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 1476-1479 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.09.042]
 - 32 梅雀林, 刘鹏程, 杨建勇, 杜瑞明, 陈在中. ¹²⁵I粒子植入在肝组织应用中的实验评估. *南方医科大学学报* 2007; 27: 675-678 [DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2007.05.021]
 - 33 Martínez-Monge R, Nag S, Martin EW. ¹²⁵Iodine brachytherapy for colorectal adenocarcinoma recurrent in the pelvis and paraortics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 545-550 [PMID: 9806513 DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00269-7]
 - 34 Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D; Working Group of Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR); Société française de chirurgie digestive (SFCd). French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *J Visc Surg* 2014; 151: 65-79 [PMID: 24378143 DOI: 10.1016/j.jvisurg.2013.10.006]
 - 35 Nguyen NP, Antoine JE, Dutta S, Karlsson U, Sallah S. Current concepts in radiation enteritis and implications for future clinical trials. *Cancer* 2002; 95: 1151-1163 [PMID: 12209703 DOI: 10.1002/cncr.10766]
 - 36 Turrone F, Marchesi JR, Foroni E, Gueimonde M, Shanahan F, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M. Microbiomic analysis of the bifidobacterial population in the human distal gut. *ISME J* 2009; 3: 745-751 [PMID: 19295640 DOI: 10.1038/ismej.2009.19]
 - 37 Touchefeu Y, Montassier E, Nieman K, Gastinne T, Potel G, Bruley des Varannes S, Le Vacon F, de La Cochetière MF. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 409-421 [PMID: 25040088 DOI: 10.1111/apt.12878]
 - 38 Yeomans ND, Naesdal J. Systematic review: ulcer definition in NSAID ulcer prevention trials. *Aliment Pharmacol*

Ther 2008; 27: 465-472 [PMID: 18194499 DOI: 10.1111/j.1365-2035.2008.03610.x]

- 39 Takatori K, Terashima K, Yoshida R, Horai A, Satake S, Ose T, Kitajima N, Kinoshita Y, Demizu Y, Fuwa N. Upper

gastrointestinal complications associated with gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for inoperable pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1074-1080 [PMID: 23846547 DOI: 10.1007/s00535-013-0857-3]

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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

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 本刊被国际检索系统《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)》和Scopus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. 出版版权归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tl/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*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *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 kDa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应改为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、肌酐、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*v*; (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致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^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3套为^e $P<0.05$ 和^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.

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

