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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 11 月 18 日　　第 26 卷　　第 32 期　　(Volume 26 Number 32)



32/2018

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. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一八年十一月十八日
第二十六卷
第三十二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2018年11月18日 第26卷 第32期 (总第616期)

述评

1849 直肠癌术后吻合口瘘的防治进展

魏东

基础研究

1857 hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β1和Ki-67在结直肠癌组织表达对预后的影响分析

倪浩亮, 韩越俊, 金晰函

临床研究

1864 “含黄连素四联方案”治疗幽门螺杆菌感染及其相关消化性溃疡的Meta分析

司小北, 张旭敏, 蓝宇

1874 加速康复外科理念对胰腺癌胰十二指肠切除术患者临床预后的影响分析

侯计平, 赵娜, 陈杰, 韩恩崑, 杜庆云

1879 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子和T淋巴细胞水平的影响

孙译维, 张良

文献综述

1886 胆汁反流性胃炎病因病机及诊治进展

赵亚男, 许翠萍

临床实践

1893 腹腔热灌注化疗对胃癌腹膜转移患者的临床疗效及免疫功能和预后的影响

张永玺, 马望, 吴志宏

1901 马来酸曲美布汀联合文拉法辛治疗功能性消化不良的疗效观察及对胃容受性和胃肠激素水平的影响

孙寿广, 江冬莲

消　　息

1856 《世界华人消化杂志》正文要求
1873 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1878 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1885 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1892 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

郭强, 二级教授, 博士生导师, 国务院特殊津贴专家, 卫生部有突出贡献优秀中青年专家, 云南省有突出贡献优秀专业人才, 首批云岭名医, 云南省消化内科研究所所长, 云南省消化病学省创新团队带头人, 云南省胃肠病学医学领军人. 擅长消化内镜诊治技术, 主要从事消化道早癌的内镜筛查、诊疗和应用基础研究. 中国医师学会内镜医师分会副会长, 第二、三、四届云南省消化内镜学会主任委员, 第四、五、六、七届中华消化内镜学会全国委员, 第六、七届中华消化内镜学会大肠镜学组副组长. 担任《中华消化内镜杂志》、《中华胰腺病学杂志》等核心期刊编委. 先后主持2项国家自然科学基金和8项省部级等十余项科研项目. 以第一完成人获云南省科技进步奖一等奖2项, 二等奖1项, 三等奖5项. 发表国内外核心期刊学术论文150余篇, 主编专著6部.

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 2018-11-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

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: wcjd@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. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 26 Number 32 Nov 18, 2018

EDITORIAL

1849 Progress in prevention and treatment of anastomotic leakage after surgery for rectal cancer

Wei D

BASIC RESEARCH

1857 Effect of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β1, and Ki-67 expression on prognosis of colorectal cancer

Ni HL, Han YJ, Jin XH

CLINICAL RESEARCH

1864 Berberine-based quadruple therapy for patients with *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer: A meta-analysis

Si XB, Zhang XM, Lan Y

1874 Effect of accelerated rehabilitation program on prognosis of pancreatic cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy

Hou JP, Zhao N, Chen J, Han EK, Du QY

1879 Effect of liquorice decoction combined with mesalazine on serum inflammatory factors and T lymphocyte levels in patients with ulcerative colitis

Sun YW, Zhang L

REVIEW

1886 Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of bile reflux gastritis

Zhao YN, Xu CP

CLINICAL PRACTICE

1893 Clinical efficacy of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for patients with gastric cancer peritoneal metastasis: Impact on immune function and prognosis

Zhang YX, Ma W, Wu ZH

1901 Efficacy of trimebutine maleate combined with venlafaxine in treatment of functional dyspepsia: Impact on gastric tolerance and gastrointestinal hormone levels

Sun SG, Jiang DL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 32 Nov 18, 2018

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qiang Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Affiliated Hospital of Kunming Technology and Science University, 157 Jinbi Street, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

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 November 18, 2018

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月18日; 26(32): 1849-1856

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i32.1849

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

述评 EDITORIAL

直肠癌术后吻合口瘘的防治进展

魏 东

魏东, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所 河南省洛阳市 471031

魏东, 教授, 主任医师, 主要从事胃肠肿瘤、结直肠肿瘤、便秘外科治疗方面的研究.

基金项目: 中华国际医学交流基金会, No. CIMF-F-H001-301.

作者贡献分布: 本文由魏东独立完成.

通讯作者: 魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 471031, 河南省洛阳市高新区华夏路2号, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所.
wd150yyw5k@yeah.net
电话: 0379-64169319

收稿日期: 2018-05-24
修回日期: 2018-07-11
接受日期: 2018-08-01
在线出版日期: 2018-11-18

Progress in prevention and treatment of anastomotic leakage after surgery for rectal cancer

Dong Wei

Dong Wei, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of Chinese PLA, Luoyang 471031, He'nan Province, China

Supported by: China International Medical Exchange Foundation, No. CIMF-F-H001-301.

Corresponding author to: Dong Wei, Professor, Chief Physician, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of Chinese PLA, 2 Huaxia Road, High-tech Zone, Luoyang 471031, He'nan Province, China. wd150yyw5k@yeah.net

Received: 2018-05-24
Revised: 2018-07-11
Accepted: 2018-08-01
Published online: 2018-11-18

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors in the world, and its morbidity and mortality both rank third among all malignant tumors in China. Rectal cancer accounts for 60%-70% of cases of CRC. With the in-depth study of the pathogenesis of CRC and the mechanism of tumor metastasis, and the improvement of surgical techniques and methods, anal sphincter surgery for middle and low rectal cancer is increasing gradually. Although the quality of life of the patients improves significantly after anal sphincter preservation for rectal cancer, anastomotic leakage is still one of the most common and serious complications. Studies show that the incidence of anastomotic leakage after surgery for low rectal cancer is 3%-21%, and the death rate is up to 3%. Therefore, a comprehensive assessment of patients and analysis of risk factors before operation is of great significant for reducing the potential risk of anastomotic leakage and choosing surgical approach and appropriate preventive measures to prevent and reduce the occurrence of anastomotic leakage. In this paper, we summarize the recent research on anastomotic leakage after rectal cancer surgery in order to help other clinicians reduce the incidence of anastomotic leakage in clinical practice.

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

Key Words: Low rectal cancer; Surgical operation; Anastomotic leakage; Preventive ileostomy

Wei D. Progress in prevention and treatment of anastomotic leakage after surgery for rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(32): 1849-1856 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1849.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1849

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球常见的恶性肿瘤之一, 在我国其发病率和死亡率均居所有恶性

肿瘤的第三位. 其中直肠癌占所有CRC总发病率的60%-70%. 随着对直肠癌发病机制和肿瘤转移机制的深入研究, 以及手术技术方法的不断改进, 中低位直肠癌保肛手术逐渐增多, 患者生活质量虽然得到明显改善, 但吻合口瘘仍是直肠癌保肛手术后最常见和最严重的并发症之一. 研究显示直肠癌术后吻合口瘘的发生率为3%-21%, 死亡率高达3%. 因此, 术前对患者进行全面检查, 对危险因素进行综合分析, 对于减少潜在吻合口瘘的风险, 选择合适的手术方式和预防措施, 从而有效的预防和减少吻合口瘘的发生有重要意义. 本文对直肠癌术后吻合口瘘的危险因素和防治进展进行综述, 以期能降低吻合口瘘的发生率.

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

关键词: 低位直肠癌; 外科手术; 吻合口瘘; 预防性造口

核心提要: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见恶性肿瘤 , 而直肠癌占所有CRC总发病率的60%-70%. 吻合口瘘是直肠癌保肛手术后常见的最严重并发症之一, 若得不到及时处理, 死亡率高达3%. 因此分析吻合口瘘的病因, 了解引发吻合口瘘的危险因素, 对临床可能发生的吻合口瘘进行有效的预防, 减少吻合口瘘的发生, 提高手术安全性和患者的生活质量.

魏东. 直肠癌术后吻合口瘘的防治进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(32): 1849-1856 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1849.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1849

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球常见的恶性肿瘤之一, 在我国发病率和死亡率目前均居恶性肿瘤的第三位[1], 其中直肠癌占所有CRC总发病率的60%-70%. 随着直肠癌的发病和转移机制的深入研究, 以及新的技术和新的手术方法的发展, 同时患者强烈的保肛愿望, 使低位和超低位直肠癌保肛手术的患者也逐渐增多; 但术后吻合口瘘依然是直肠癌患者最常见最严重的并发症之一, 其发生率仍可达3%-21%[2-6], 其中吻合口瘘的90 d死亡率高达3%[7,8]. 本文就直肠癌吻合口瘘的危险因素和防治进展进行综述.

1 吻合口瘘的分类和分级

直肠吻合口瘘的分类方法较多, 有根据吻合口瘘发生的部位分类, 也有根据瘘的症状轻重分类, 亦有根据位置高低分类[9]; 临床上常将吻合口瘘发生的时间早晚分为早期瘘和晚期瘘[10], 但是国内外仍没有一个统一的分类标准, 有学者研究发现不同的判断标准多达29个[11]. 2010年国际直肠癌研究小组提出了其分级系统的具体指南[12], 该指南根据临床症状的轻重和是否需要手术将瘘分为A、B、C三个等级, 这些分类方法在指导临床诊治起到了非常重要的作用, 但是仍不是吻合口瘘的准确判断方法, 这也是导致各家报道吻合口瘘的发生率有较大的差异. 制定一个统一的, 临床易于掌握判断和分类标准, 对于吻合口瘘的诊断和治疗有重要意义.

2 影响吻合口瘘形成的危险性因素

2.1 病人因素

2.1.1 性别和年龄: 多数研究表明男性患者吻合口瘘的发生率要高于女性患者[13,14], 这可能是由于骨盆解剖差异造成, 女性的骨盆空间较男性宽大, 有更多的操作空间, 对手术视野显露充分, 可以在直视下吻合操作, 避免了盲目的吻合. Lipska等[15]在541例直肠切除术后患者的研究中发现男性是发生的高危因素; 李思源等[14]在一组390例患者研究中, 男性吻合口瘘的发生率12.4%(25/210), 女性5.3%(10/189); 年龄因素对吻合口瘘的影响学术界有不同的看法[15-17], 有研究表明年龄并不增加直肠术后吻合口瘘的风险, 多数研究认为≥60岁是吻合口瘘的危险因素[13,14], 更多的研究证实年龄因素对吻合口瘘有影响, 但不是独立的危险因素. 尽管如此, 对于年龄大于70岁的患者, 预防术后并发症的发生仍是值得外科医生高度重视的因素.

2.1.2 营养和慢性疾病: 患者围手术期的营养状态对直肠癌术后吻合口愈合影响较大, 如果术前患者有营养不良、重度贫血和低蛋白血症等因素均可增加术后吻合口瘘的发生率[5]. 严重的营养不良是造成吻合口愈合不良的危险因素之一, 多项研究发现术前血浆清蛋白低于3.5 mg/dL是影响吻合口愈合的重要风险[18-21]; Golub[22]术前血浆清蛋白低于3 mg/dL吻合口瘘的发生率为6.9%, 而高于3.0 mg/dL吻合口瘘的发生率仅为2.8%; 中重度贫血患者易发生吻合口瘘, Zaharie等[21]研究提出血红蛋白<9.9 mg/dL是发生吻合口瘘的主要风险; 贫血患者常常合并低蛋白血症, 红细胞携氧不足造成组织缺氧, 吻合口愈合障碍, 切口感染. 糖尿病患者发生吻合口瘘的几率明显大于非糖尿病患者[22,23], 糖尿病患者的糖和蛋白代谢紊乱、小动脉血管硬化、末梢循环供血不足是造成吻合口愈合不良的重要危险因素之一[24], Eriksen等[25]研究结果证实了应用糖皮质激素的患者吻合口瘘的发生率明显高于未应用糖皮质激素组. 因此, 术前积极的纠正营养不良和贫血, 调整和治疗慢性疾病, 能减少和预防吻合口瘘的发生.

2.2 肿瘤相关因素

2.2.1 肿瘤的位置: 直肠肿瘤距肛缘的距离是吻合口瘘的一个重要的影响因素. 一项结直肠肿瘤前瞻性多中心

大样本的研究显示[26]: 术后结肠癌吻合口瘘的发生率为2.9%, 直肠癌吻合口瘘的发生率为12.7%. 肿瘤距肛门越近发生吻合口瘘的风险越高, 成正相关[18,27]. 当肿瘤距肛缘<6 cm时, 其距肛缘越近, 发生风险越高. Vignali等[28]在对1014例直肠癌保肛手术患者的研究中将吻合口距肛缘距离分为≤7 cm组和＞7 cm组进行对比, 吻合口瘘的发生率分别为5.9%和0.9%; Zhou等[29]对738例直肠癌保肛手术的研究也得出相同的结果; 与手法吻合相比, 肠腔吻合器械吻合是否可降低吻合口瘘的风险是有争议的[30,31], 2002年Lustosa等[32]的一项1233例随机研究中也证明两者之间吻合口瘘的发生率没有关系. 直肠肿瘤距肛门的距离越近, 吻合口瘘发生率越高已被外科医生接受, 尽管吻合器的广泛应用推广, 也未能降低吻合口瘘的发生率, 因此对距肛缘小于5 cm的肿瘤患者, 尤其是男性患者, 应采取必要的措施(如预防性造口)预防吻合口瘘的发生.

2.2.2 *肿瘤的病理分期*: 何思源等[14]对390例直肠癌研究发现, Dukes分期A和B期吻合口瘘的发生率为5.2%, 而C和D期吻合口瘘的发生率高达11.4%. 何庆飞等[33]的研究显示III期CRC患者吻合口瘘的发生率是Ⅰ、Ⅱ期的3倍, 提示肿瘤越大, 分期越晚吻合口发生率越高, 这可能与盆腔的空间有限有关; 肿瘤越大, 空间越小, 手术的难度就越大; 加之肿瘤越大, 清扫的范围也就增大, 创伤也越大, 手术时间也会延长, 出血也就越多, 丢失蛋白也越多, 这些都是造成吻合口瘘增多的因素[34]. 因此, 对于III期肿瘤应积极进行新辅助放化疗, 使肿瘤缩小、降期, 降低手术操作难度, 提高保肛率, 减少吻合口瘘的发生.

2.2.3 *术前新辅助放化疗*: 目前新辅助治疗在临床中的应用也逐渐增多, 通过全身的化疗和局部放疗可以使直肠肿瘤缩小、降期, 显著增加了手术的切除率, 提高了保肛率, 降低了局部复发率[35]. 但是新辅助治疗也不可避免的会对吻合口血运造成影响, 引发慢性炎症反应, 从而发生吻合口瘘; 而全身化疗的细胞毒作用, 也对吻合口的愈合造成影响[36]. Kobayashi等[37]发现术前放疗可增加吻合口瘘的风险. Eriksen等[38]和Pettersson等[39]的研究也证实了这一观点. 这可能是因为长期放化疗造成肿瘤周围正常组织小血管闭锁, 周围组织损伤、水肿, 放疗后组织修复能力减弱, 影响吻合口愈合. 亦有研究认为术前放化疗不增加吻合口瘘的发生率[40,41], 但是, 顾晋等[42]认为, 造成这种现象的原因是吻合口瘘常在术后3 mo以后发生, 病人多已出院而造成的漏诊所致, Taflampas等[43]的研究也得出了类似的结果. 术前新辅助放化疗对吻合口的愈合有影响, 能增加吻合口瘘的发生率, 因此对此类病人应行预防性造口, 减少吻合口瘘的发生.

2.3 *手术相关因素*

2.3.1 *微创技术*: 腹腔镜手术与开腹手术低位直肠癌前切除术后吻合口发生率方面, 各种研究结果不尽相同. 与开腹手术相比, 腹腔镜手术操作更精确, 对周围组织血管神经等损伤更小, 术后恢复较快[44]. 但微创手术后的吻合口瘘更易受操作困难相关因素的影响[45], 而且腹腔镜低位直肠癌根治术是精确、高难度的手术, 需要有较长的学习曲线, 因此对于存在吻合口瘘高危因素的患者, 手术治疗时应予密切注意. 张冬辉[46]等的研究中, 处于腹腔镜学习组吻合口瘘发生率明显高于开放组手术和腹腔镜成熟组, Bennis等[47]指出腹腔镜虽然具有创伤小等优点, 但瘘的风险较高, 可能由于术者对手术器械的熟练度及手术视野的不适应引起的. 而对于熟料掌握腹腔镜直肠癌根治术的团队来说, 吻合口瘘的发生率明显降低, Kang等[48]针对结直肠吻合口瘘的一项临床研究结果认为, 腔镜的应用可以减少吻合口瘘的发生.

腹腔镜手术是否降低吻合口瘘的发生率仍有争议, 但腹腔镜手术与开腹手术相比至少不增加吻合口瘘的发生率已得到了众多研究的证实和外科医师的认可.

2.3.2 *术者因素*: 有研究显示, 吻合口瘘的发生率与外科医生的手术经验、年资的高低和是否受过专科培训有关[49,50], 专科医生和高年资医生吻合口瘘的发生率低[51]. 研究还显示每年手术量大于40例的医生优于小于40例的医生, 高年资医生低于低年资医生. 亦有研究显示受过系统专科培训的结直肠外科医师吻合口瘘的发生率低[52], 这也间接说明了专科医生培训的重要性.

2.3.3 *吻合口的张力和吻合口血运*: 吻合口张力过大是直接造成吻合口瘘的危险因素之一. 随着切除位置的降低吻合口的张力逐渐增大, 尤其是肥胖、生理性乙状结肠较短的患者, 直肠切除术后吻合口瘘的发生率明显增高[53]; 在手术分离吻合的过程中凡是造成血管损伤和影响血供的各种因素, 如系膜畸形或变异、血管位置结扎不当、高龄老人血管硬化、TME手术系膜游离过多等因素都可造成吻合口张力过大和吻合口血运不足[54,55]. 因此术中充分游离, 保证吻合口无张力和良好的血运是预防吻合口瘘的关键.

2.3.4 *术前肠道准备和吻合口周围感染*: 有研究表明[56]术前行肠道准备和未行肠道准备吻合口瘘的发生率分别为6.3%和16.7%; 因急诊而未行机械性肠道准备其术后吻合口瘘的概率是术前机械性肠道准备的择期手术的2.58倍[57]; 但是亦有多个RCT研究及Meta分析结果显示, 术前进行机械性肠道准备可能会引起患者呕吐、紧张、水电解质紊乱和肠道水肿等, 不能降低吻合口瘘的风险[58]. 未行机械性肠道准备与行机械性肠道准备吻合口瘘的发生率没有差异. 吻合口周围感染亦是引起吻合

口瘘的因素之一, 多种原因可以造成和增加吻合口周围感染的机会, 如肠道准备不佳、术中污染、术后引流管位置放置不当造成吻合口周围积液积血均易造成吻合口周围感染, 从而增加吻合口瘘的风险[59]. 尽管是否行术前常规肠道准备没有统一的意见, 但是对术前有机械性肠梗阻或者术中发现肠道内有大量粪便的患者应积极行预防性造口, 防止吻合口瘘的发生.

2.3.5 麻醉和手术因素: 美国麻醉医师协会(ASA)分级, 分级≥III与吻合口瘘的风险增加密切相关[60,61]. ASA分级越高, 吻合口瘘的发生率越高, ASA分级与直肠癌吻合口瘘成正比. 有研究表明大量输血会影响吻合口的愈合, Tadros等[62]发现输血增加吻合口感染和吻合口愈合不良的风险, 术中大量输血也提示术中出血、手术困难、术中出现意外, 都是影响吻合口愈合不良的因素. 输血造成吻合口愈合不良的具体机制尚不清楚, 可能与输血造成免疫系统抑制, 术后易造成吻合口周围感染影响了吻合口愈合有关.

3 吻合口瘘的预防

3.1 NRS2002营养风险评估 NRS2002是欧洲肠内肠外营养学会推荐的评分标准, 是欧洲住院患者评估营养风险的首选工具. 其评分标准是: (1)营养状况受损评分(0-3分); (2)疾病严重程度评分(0-3分); (3)年龄评分; 在以上评分基础上年龄≥70岁者加1分; 总分为0-7分, 在评分≥3分者为有营养风险. 就外科手术而言, 营养风险强调的是与营养因素有关术后并发症的风险, 而不仅限于出现营养不良的风险[63]. 2016年申连东等[64]研究表明NRS2002评分有助于预测术后吻合口瘘发生的风险, Yang等[65]对753例直肠癌手术患者术前应用NRS2002进行营养评估证实是可行的, 我国学者的研究也证实了NRS2002的可行性[65-69]. 术前正确的评估患者的营养状态, 并积极纠正营养不良, 能有效的预测和预防吻合口瘘的发生.

3.2 结直肠瘘的预测 研究表明术前或术中评价结直肠切除术后吻合口瘘的发生风险, 是决定是否进行保护性造口的关键问题. 仅凭临床经验来判断是不够的, 需要一个客观准确的评分系统作为临床决定的参考[70]. Dekker等[71]制订的结直肠瘘的预测(colon leakagc score, CLS)系统, 总结了近20年内64篇关于左半结直肠切除术后吻合口瘘的研究报道, 通过Logistic回归模型得出了11项临床因素作用的评价指标, 到目前为止, CLS评分系统是唯一用于预测吻合口瘘, 指导术中决定的评分系统; 它以11作为判断标准, 分值越大危险性越大. 2015年喻学桥等[72]、2016年李良等[73]和2017年胡海等[74]均认为CLS评分系统对预测结直肠切除术后吻合口瘘有临床价值, 可作为预测结直肠切除术后吻合口瘘的风险因素. 但是CLS评分系统仍有一定的局限性, 这是因为CLS评分系统选择的评价指标均不是结直肠吻合口瘘的独立风险因素, 虽然CLS评分系统的评价指标兼顾了术前、术中临床因素, 但缺少关于术前营养状况和基础疾病的评估; 同样评分系统也没有, 包括吻合口血运、吻合口张力以及吻合技术等, 这些引起吻合口瘘的关键因素, 需进一步完善, 同时该评分系统尚缺乏大样本、多中心前瞻性随机对照研究来证实CLS系统的临床价值.

3.3 预防性造口的合理选择 吻合口瘘是结直肠手术后的严重并发症, 是导致患者术后死亡的主要原因之一. 虽然吻合技术和吻合器械不断发展和提高, 吻合口瘘的发生仍然难以避免, 尤其是中低位直肠癌保肛手术发生率更高[75]. 对于高风险患者, 临床上常通过保护性造口术预防吻合口瘘的发生; 已有的随机临床研究和荟萃分析结果显示, 保护性造口能够降低结直肠吻合口瘘发生后感染的危害程度, 降低急诊二次手术率和死亡率[76]. 保护性造口同时也会使生活质量下降, 需要II期手术, 并发症和医疗费增加等问题[77]. 是否为了10%左右可能出现的并发症而使90%的患者降低生活质量呢? 因此, 中低位直肠癌手术常规行预防性造口备受争议.

支持者认为对中低位直肠癌手术吻合时应常规行预防性造口, Eriksen等[40]对权威54家医院1958例患者进行了多中心前瞻性队列研究, 认为对距肛门<6 cm的手术可降低60%吻合口瘘风险; Pecters等[78]对924例回顾性研究也证实预防性造口能降低吻合口瘘和再手术率; 而反对者指出了不同的看法, 瑞典Marthisesen[79]进行了一项大宗随机选择回顾性研究显示, 6833例直肠癌前切除患者抽取432例纳入研究, 造口组瘘发生率15%, 未造口组瘘的发生率为12%, 没有明显差异; Enrer等[80]对681例低位直肠癌的回顾性研究也得出同样的结果, 不建议行预防性造口. 仔细分析这些争议主要有两个方面的原因, 首先大部分研究是为非随机研究, 或者仅是随机抽样研究, 而非真正的随机对照研究, 造成比例选择的偏移, 预防性造口选择往往是以医生的个人主观判断为主; 另一方面, 中低位直肠癌吻合口瘘的发生与多种因素有关, 凡是导致发生率升高的因素发生变化, 吻合口瘘的发生率也会有变化, 如性别、年龄等[81]. 而预防性造口的多中心研究结果都倾向于支持采用预防性造口. Parrastie等[82]的RCT研究, 造口组的吻合口发生率为16%, 未造口组瘘的发生率为32%, 造口组明显低于未造口组; Matlhiessen等[83]对234例低位直肠癌的RCT研究, 造口组和未造口组吻合口瘘的发生率为10.3%和28%, 造口组明显低于未造口组; Chude等[84]的研究, 256例<

5 cm直肠癌, 造口组和未造口组发生吻合口瘘的比例为2.2%和10%, 考虑到保护性造口需Ⅱ期手术, 并发症和医疗费用增加等因素. 因此是否行保护性造口应取决于对吻合口瘘发生风险的临床判断[85,86]. 越来越多的临床研究显示, 吻合口瘘的发生与患者的性别、年龄、营养状态、ASA评分、吻合口位置、吸烟、饮酒等多因素存在相关性, 但不是吻合口瘘的独立风险因素, 很难拿出一个确切的指标来指导预防性造口的选择. 因此, 对吻合口瘘的高危人群进行界定, 并对高危人群进行预防性造口, 不但可减少吻合口瘘的发生率, 还能避免不必要的造口手术, 提高患者的生活质量. 笔者结合众多研究的结果认为以下人群可作为预防性造口的高位人群: (1)NRS2002评分≥3分; (2)CLS评分≥11分; (3)麻醉ASA分级Ⅲ以上; (4)术前新辅助放化疗的患者; (5)肿瘤位置≤5 cm; (6)TNM分期Ⅲ、Ⅳ期患者; (7)术前肠梗阻和肠道大出血患者. 对这些高危人群可考虑行预防性造口.

然而对行预防性造口患者, 选择造口的部位也有争议, 有学者认为[87]回肠末端造瘘操作简单, 口径小, 脱垂率低, 容易还纳, 吻合成功率高. 而横结肠双腔造瘘术后切口容易发生感染, 造瘘口脱垂率高[88], 推荐行回肠末端双腔造口. 而另一些学者认为[89,90]小肠造口易造成脱水、水电解质紊乱, 且造瘘口周围皮肤溃疡、感染的发生率高, 因此建议行横结肠造口. 但是多数学者均认为预防性造口是临时性的, 一般均在6 wk后还纳, 回肠造口还有利于早期进食水, 临床上大多数医生选择采用回肠造口.

4 吻合口瘘的治疗

首先是通过检查明确是否有吻合口瘘, 以及瘘的大小、部位与周围器官的关系. 常用的判断吻合口瘘的临床诊断要点如下: (1)不明原因的体温突然升高; (2)白细胞和降钙素原增高[91]; (3)出现腹膜刺激征; (4)引流管引出气体和粪样内容物, 且引流量增加; (5)CT或MRI检查吻合口不连续, 周围炎性渗出液增多, 有积气; (6)碘油造影可见造影剂流出到肠腔外; (7)直肠指诊可明确吻合口是否完整; (8)剖腹探查见吻合口瘘[92], 吻合口瘘一旦确诊, 均需立即引起重视, 马上处理, 常用的处理方法有非手术治疗和手术治疗两种.

4.1 非手术治疗: 多数患者经保守治疗均可治愈, 特别是Rahbari分级A和B级的患者, 首先应采取保守治疗[93]具体措施包括: (1)立即给予禁食水和胃肠减压, 减少胃肠道负荷; (2)给予肠外营养, 纠正营养不良; (3)正确合理的选择抗生素, 加强抗炎治疗; (4)充分有效的冲洗引流, 改善吻合口周围环境, 促进创面愈合. 可根据情况选择彩超引导下穿刺引流, 大多数吻合口瘘患者经上述处理2-3 wk后可自行愈合.

4.2 手术治疗: 对于Rahbari分级C级, 吻合口瘘较大, 引流量较多, 伴有弥漫性腹膜炎, 保守治疗难以有效控制病情, 并呈加重趋势的患者应果断采取手术治疗, 彻底清除坏死组织及清理腹腔浓液, 大量生理盐水清洗腹腔, 吻合口周围放置引流管或双套管. 同时根据病人的实际情况选择视病情采取近端肠管转流术或Hartmann手术.

总之, 直肠癌吻合口瘘是直肠癌术后最严重的并发症之一, 不仅发生率和死亡率高, 而且还增加住院时间和费用, 降低患者的生活质量, 是结直肠外科的难点问题之一, 值得外科医生高度重视. 术前对患者进行全面的检查, 对危险因素进行综合分析, 客观准确的评估可能发生的危险因素, 对于减少潜在吻合口瘘的风险, 选择合适的手术方式和预防措施, 有效预防或减少吻合口瘘的发生有重要意义.

5 参考文献

1 王宁, 孙婷婷, 郑荣寿. 中国2009年结直肠癌发病和死亡资料分析. 中国肿瘤 2013; 7: 515-520 [DOI: 10.11735/j.issn1004-0242.2013.07.A001]
2 Sciuto A, Merola G, De Palma GD, Sodo M, Pirozzi F, Bracale UM, Bracale U. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2247-2260 [PMID: 29881234 DOI: 10.3748/wjg.v24.i21.2247]
3 Fujita F, Torashima Y, Kuroki T. Risk factors and predictive factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: reappraisal of the literature. *Surg Today* 2014; 44: 1595-1602 [PMID: 24006125 DOI: 10.1007/s00595-013-0685-3]
4 李栋梁, 王明, 朱俊. 直肠癌前切除术后吻合口瘘相关因素分析. 中华胃肠外科杂志 2016; 4: 418-421 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.04.015]
5 Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, Tschmelitsch J. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 592-598 [PMID: 18571620 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.10.023]
6 徐谊, 赵晓牧, 孙武青. 直肠癌低位前切除术后吻合口瘘发生相关因素分析. 首都医科大学学报 2017; 5: 727-732 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2017.05.018]
7 Alberts JC, Parvaiz A, Moran BJ. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. *Colorectal Dis* 2003; 5: 478-482 [PMID: 12925084]
8 Blumetti J, Chaudhry V, Cintron JR, Park JJ, Marecik S, Harrison JL, Prasad LM, Abcarian H. Management of anastomotic leak: lessons learned from a large colon and rectal surgery training program. *World J Surg* 2014; 38: 985-991 [PMID: 24305917 DOI: 10.1007/s00268-013-2340-y]
9 屠金金, 程勇. 直肠癌术后吻合口瘘原因分析及防治现状. 中国普通外科杂志 2010; 4: 422-425
10 傅传刚, 郝立强. 低位直肠癌保肛术后吻合口漏与狭窄原因及治疗. 中国实用外科杂志 2014; 34: 851-854 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2014.09.17]
11 Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 1157-1168 [PMID: 11531861]

12 Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiret E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler MW. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; 147: 339-351 [PMID: 20004450 DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.012]

13 沈荐, 李敏哲, 杜燕夫. 腹腔镜直肠癌低位前切除术后吻合口漏的危险因素分析. 中国微创外科杂志 2017; 10: 873-876 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2017.10.003]

14 李思源, 赵鹏, 李洪波. 结直肠癌术后吻合口瘘的危险因素分析. 中国现代普通外科进展 2015; 2: 163-164 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2015.02.026]

15 Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006; 76: 579-585 [PMID: 16813622 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03780.x]

16 李明, 寇卫军, 寇明文. 低位直肠癌前切除术后吻合口漏的相关危险因素分析. 重庆医学 2017; 36: 5123-5125 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.028]

17 Zhao WT, Hu FL, Li YY, Li HJ, Luo WM, Sun F. Use of a transanal drainage tube for prevention of anastomotic leakage and bleeding after anterior resection for rectal cancer. *World J Surg* 2013; 37: 227-232 [PMID: 23052807 DOI: 10.1007/s00268-012-1812-9]

18 Luna P, Redriguez SE, Gutierrezdela B. Multivariate abaysis of risk factors associated with dehiscence of colorectal anastom osis after anterior or lower anterio resection for sigmoid or rectal cancer. *Row Invest Clin* 2002; 54: 501-508

19 Ionescu D, Tibrea C, Puia C. Pre-operative hypoalbuminemia in colorectal cancer patients undergoing elective surgery - a major risk factor for postoperative outcome. *Chirurgia* (Bucur) 2013; 108: 822-828 [PMID: 24331321]

20 Zaharie F, Mocan L, Tomuş C, Mocan T, Zaharie R, Bartoş D, Bartoş A, Vlad L, Iancu C. Risk factors for anastomotic leakage following colorectal resection for cancer. *Chirurgia* (Bucur) 2012; 107: 27-32 [PMID: 22480112]

21 Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 364-372 [PMID: 9100681]

22 Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000; 179: 92-96 [PMID: 10773140]

23 Qu H, Liu Y. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2015; 29: 3608-3617 [PMID: 25743996 DOI: 10.1007/s00464-015-4117-x]

24 邹科见, 周卫平, 李仁峰. 腹腔镜直肠癌前切除术后吻合口漏危险因素的Meta分析. 中华消化外科杂志 2014; 7: 539-544 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.07.010]

25 Eriksen TF, Lassen CB, Gögenur I. Treatment with corticosteroids and the risk of anastomotic leakage following lower gastrointestinal surgery: a literature survey. *Colorectal Dis* 2014; 16: O154-O160 [PMID: 24215329 DOI: 10.1111/codi.12490]

26 Köckerling F, Rose J, Schneider C, Scheidbach H, Scheuerlein H, Reymond MA, Reck T, Konradt J, Bruch HP, Zornig C, Bärlehner E, Kuthe A, Szinicz G, Richter HA, Hohenberger W. Laparoscopic colorectal anastomosis: risk of postoperative leakage. Results of a multicenter study. Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (LCSSG). *Surg Endosc* 1999; 13: 639-644 [PMID: 10384066]

27 Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998; 124: 612-617; discussion 617-618 [PMID: 9780979]

28 Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 105-113 [PMID: 9249076]

29 Zhou JL, Shen B. Endoscopic needle knife therapy for anastomotic leakage following anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2012; 14: e365-e366 [PMID: 22568649 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.02879.x]

30 Gergely M. Stapling instruments for intestinal anastomosis in colorectal surgery. *Br J Surg* 1996; 83: 1796-1797 [PMID: 9038579]

31 MacRae HM, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 180-189 [PMID: 9556242]

32 Lustosa SA, Matos D, Atallah AN, Castro AA. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Sao Paulo Med J* 2002; 120: 132-136 [PMID: 12436148]

33 何庆飞, 靳亚勋. 结直肠癌术后吻合口瘘的临床分析. 中国医药指南 2014; 20: 38-39

34 Parthasarathy M, Greensmith M, Bowers D. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17 518 patients. *Colorectal Dis* 2017; 19: 288-298 [PMID: 27474844 DOI: 10.1111/codi.13476]

35 谢正勇, 卿三华. 结直肠癌发病率及解剖部位变化趋势. 世界华人消化杂志 2003; 7: 1050-1053 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2003.07.046]

36 Grzebieniak Z, Szynglarewicz B. Anastomotic leakage following anterior resection for rectal carcinoma. *Przegl Lek* 2006; 63: 543-546 [PMID: 17203805]

37 Kobayashi M, Mohri Y, Ohi M, Inoue Y, Araki T, Okita Y, Kusunoki M. Risk factors for anastomotic leakage and favorable antimicrobial treatment as empirical therapy for intra-abdominal infection in patients undergoing colorectal surgery. *Surg Today* 2014; 44: 487-493 [PMID: 23563737 DOI: 10.1007/s00595-013-0575-8]

38 Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN; Norwegian Rectal Cancer Group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005; 7: 51-57 [PMID: 15606585 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00700.x]

39 Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Påhlman L, Glimelius B, Martling A. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 580-587 [PMID: 20155787 DOI: 10.1002/bjs.6914]

40 Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000; 356: 93-96 [PMID: 10963244]

41 Akiyoshi T, Kuroyanagi H, Oya M, Konishi T, Fukuda M, Fujimoto Y, Ueno M, Yamaguchi T, Muto T. Safety of laparoscopic total mesorectal excision for low rectal cancer with preoperative chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 521-525 [PMID: 19011946 DOI: 10.1007/s11605-008-0744-z]

42 顾晋, 杜长征. 直肠癌全系膜切除术后吻合口瘘的防治. 中华胃肠外科杂志 2007; 5: 496-499 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2007.05.032]

43 Taflampas P, Christodoulakis M, Tsiftsis DD. Anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: facts,

obscurity, and fiction. *Surg Today* 2009; 39: 183-188 [PMID: 19280275 DOI: 10.1007/s00595-008-3835-2]
44 Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Laparoscopic colorectal surgery confers lower mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis of 66,483 patients. *Surg Endosc* 2015; 29: 322-333 [PMID: 24986017 DOI: 10.1007/s00464-014-3672-x]
45 赵日升, 汪挺. 微创与开放低位直肠癌前切除术后吻合口瘘的危险因素比较. 中华胃肠外科杂志 2015; 8: 796-796 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.08.025]
46 张冬辉, 何葵, 庄哲宏. 腹腔镜直肠癌前切除术学习曲线中并发吻合口瘘的原因. 中南大学学报(医学版) 2017; 7: 814-819 [DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.07.012]
47 Bennis M, Parc Y, Lefevre JH, Chafai N, Attal E, Tiret E. Morbidity risk factors after low anterior resection with total mesorectal excision and coloanal anastomosis: a retrospective series of 483 patients. *Ann Surg* 2012; 255: 504-510 [PMID: 22281734 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824485c4]
48 Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Ketana N, Carmichael JC, Pigazzi A, Stamos MJ, Mills S. A nationwide analysis of laparoscopy in high-risk colorectal surgery patients. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 382-391 [PMID: 23212528 DOI: 10.1007/s11605-012-2096-y]
49 Biondo S, Kreisler E, Millan M, Fraccalvieri D, Golda T, Frago R, Miguel B. Impact of surgical specialization on emergency colorectal surgery outcomes. *Arch Surg* 2010; 145: 79-86 [PMID: 20083758 DOI: 10.1001/archsurg.2009.208]
50 Borowski DW, Bradburn DM, Mills SJ, Bharathan B, Wilson RG, Ratcliffe AA, Kelly SB; Northern Region Colorectal Cancer Audit Group (NORCCAG). Volume-outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes. *Br J Surg* 2010; 97: 1416-1430 [PMID: 20632311 DOI: 10.1002/bjs.7111]
51 傅传刚, 郝立强. 低位直肠癌保肛术后吻合口漏与狭窄原因及治疗. 中国实用外科杂志 2014; 9: 851-854
52 Singh KK, Aitken RJ. Outcome in patients with colorectal cancer managed by surgical trainees. *Br J Surg* 1999; 86: 1332-1336 [PMID: 10540144 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01234.x]
53 郑鹏, 许剑民. 结直肠吻合术后吻合口瘘的防治. 中华胃肠外科杂志 2016; 4: 379-382 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.04.005]
54 Kim CH, Joo JK, Kim HR, Kim YJ. The incidence and risk of early postoperative small bowel obstruction after laparoscopic resection for colorectal cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 543-549 [PMID: 25062339 DOI: 10.1089/lap.2014.0039]
55 Yang L, Huang XE, Zhou JN. Risk assessment on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: an analysis of 753 patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 4447-4453 [PMID: 23992018]
56 Jech B. Felberbauer FX, Herbst F. Complications of elective surgery for rectal cancer. *Eur Surg* 2007; 39: 8-14
57 Yeh CY, Changchien CR, Wang JY, Chen JS, Chen HH, Chiang JM, Tang R. Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients. *Ann Surg* 2005; 241: 9-13 [PMID: 15621985]
58 Ren L, Zhu D, Wei Y, Pan X, Liang L, Xu J, Zhong Y, Xue Z, Jin L, Zhan S, Niu W, Qin X, Wu Z, Wu Z. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program attenuates stress and accelerates recovery in patients after radical resection for colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg* 2012; 36: 407-414 [PMID: 22102090 DOI: 10.1007/s00268-011-1348-4]
59 王锡山. 直肠癌保肛系列问题探讨. 实用肿瘤学杂志 2006; 6: 480-483 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3070.2006.06.006]
60 Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1719-1725 [PMID: 17051321 DOI: 10.1007/s10350-006-0703-2]
61 Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 265-270 [PMID: 18034250 DOI: 10.1007/s00384-007-0399-3]
62 Tadros T, Wobbes T, Hendriks T. Blood transfusion impairs the healing of experimental intestinal anastomoses. *Ann Surg* 1992; 215: 276-281 [PMID: 1543401]
63 傅平, 周凯, 徐连强. 营养风险筛查在胃肠肿瘤患者围手术期中的应用. 广东医学 2014; 23: 3681-3683
64 申连东, 齐文海. 术前营养风险与直肠癌前切除术后吻合口漏的相关性分析. 中国普外基础与临床杂志 2016; 23: 454-457
65 Yang L, Huang XE, Xu L, Zhou X, Zhou JN, Yu DS, Li DZ, Guan X. Acidic pelvic drainage as a predictive factor for anastomotic leakage after surgery for patients with rectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5441-5447 [PMID: 24175840]
66 Ellebæk M, Qvist N. Early detection and the prevention of serious complications of anastomotic leakage in rectal cancer surgery. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 1-2 [PMID: 23633242 DOI: 10.1007/s10151-013-1025-8]
67 高俊, 邱秀娟, 王琦三. 营养风险筛查对胃癌手术并发症发生率的预测价值. 中国肿瘤临床 2015; 5: 271-276 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20142011]
68 韩东, 贺军, 黄秋林. 三种术前营养评价方法对消化道恶性肿瘤患者术后并发症预测价值比较. 中华胃肠外科杂志 2013; 11: 1067-1072 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.11.012]
69 梁珣, 徐桂华. 营养风险筛查2002和患者总体主观评分法在食管癌术前患者中的应用. 中国实用护理杂志 2013; 22: 27-29 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2013.22.013]
70 MacDermid E, Young CJ, Young J, Solomon M. Decision-making in rectal surgery. *Colorectal Dis* 2014; 16: 203-208 [PMID: 24521275 DOI: 10.1111/codi.12487]
71 Dekker JW, Liefers GJ, de Mol van Otterloo JC, Putter H, Tollenaar RA. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J Surg Res* 2011; 166: e27-e34 [PMID: 21195424 DOI: 10.1016/j.jss.2010.11.004]
72 喻学桥, 周卫平, 蔡国豪. 结直肠漏评分系统预测左侧结直肠切除术后吻合口漏的分析. 中华普通外科杂志 2015; 6: 447-450 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2015.06.007]
73 李良, 杨任保, 江鸣. 结直肠漏评分系统在左半结肠直肠癌切除术后吻合口漏预测中的应用价值. 中国普外基础与临床杂志 2016; 23: 1370
74 胡海, 燕锦, 刘超. 左半结肠术后吻合口漏预测评分系统在腹腔镜直肠癌手术中的应用价值. 浙江医学 2017; 17: 1413-1416; 1420 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.17.2017-1704]
75 李世邦, 刘牧林, 孔令尚. 我国直肠癌前切除术后发生吻合口瘘危险因素的Meta分析. 中华普通外科学文献(电子版) 2013; 3: 222-230 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1647-0793.2013.03.015]
76 Wu SW, Ma CC, Yang Y. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18031-18037 [PMID: 25548503 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18031]
77 Son DN, Choi DJ, Woo SU, Kim J, Keom BR, Kim CH, Baek SJ, Kim SH. Relationship between diversion colitis and quality of life in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 542-549 [PMID: 23382634 DOI: 10.3748/wjg.v19.i4.542]
78 Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 211-216 [PMID: 15584062 DOI: 10.1002/bjs.4806]

79 Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjödahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004; 6: 462-469 [PMID: 15521937 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00657.x]
80 Enker WE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J, Paty P, Minsky B, Weyrauch K, Quan SH. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999; 230: 544-552; discussion 552-554 [PMID: 10522724]
81 吴文铭, 肖毅, 邱辉忠. 中低位直肠癌手术后吻合口瘘与预防性造口.中华胃肠外科杂志 2010; 6: 474-476 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.06.030]
82 Pakkastie TE, Ovaska JT, Pekkala ES, Luukkonen PE, Järvinen HJ. A randomised study of colostomies in low colorectal anastomoses. *Eur J Surg* 1997; 163: 929-933 [PMID: 9449446]
83 Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjödahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246: 207-214 [PMID: 17667498 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180603024]
84 Chude GG, Rayate NV, Patris V, Koshariya M, Jagad R, Kawamoto J, Lygidakis NJ. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1562-1567 [PMID: 19102343]
85 Hanna MH, Vinci A, Pigazzi A. Diverting ileostomy in colorectal surgery: when is it necessary? *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 145-152 [PMID: 25633276 DOI: 10.1007/s00423-015-1275-1]
86 Tsunoda A, Tsunoda Y, Narita K, Watanabe M, Nakao K, Kusano M. Quality of life after low anterior resection and temporary loop ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 218-222 [PMID: 18172730 DOI: 10.1007/s10350-007-9101-7]
87 李薇, 于威, 刘铜军. 临时回肠造口在预防低位直肠癌术后吻合口瘘中的应用价值. 中华普通外科杂志 2016; 1: 64-65 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.01.020]
88 Klink CD, Lioupis K, Binnebösel M, Kaemmer D, Kozubek I, Grommes J, Neumann UP, Jansen M, Willis S. Diversion stoma after colorectal surgery: loop colostomy or ileostomy? *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 431-436 [PMID: 21221605 DOI: 10.1007/s00384-010-1123-2]
89 王新, 周建平, 张丹华. 直肠癌术后发生吻合口瘘危险因素分析(附506例报告). 中国实用外科杂志 2014; 9: 876-879
90 曹海生, 任元满, 彭文岗. 预防性横结肠造瘘对直肠低位前切除术吻合口瘘的影响. 中国普通外科杂志 2010; 4: 343-345
91 Daams F, Luyer M, Lange JF. Colorectal anastomotic leakage: aspects of prevention, detection and treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2293-2297 [PMID: 23613621 DOI: 10.3748/wjg.v19.i15.2293]
92 吴红杰, 邹小明. 结直肠癌术后吻合口瘘的诊治及预防. 中华结直肠疾病电子杂志 2016; 2:171-174 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2016.02.12]
93 徐园, 邵钦树, 陶厚权. 直肠癌前切除术后吻合口瘘24例临床分析. 肿瘤学杂志 2014; 1: 55-58 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.01.B012]

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》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月18日; 26(32): 1857-1863

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i32.1857

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

基础研究 BASIC RESEARCH

hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β1和Ki-67在结直肠癌组织表达对预后的影响分析

倪浩亮, 韩越俊, 金晰函

倪浩亮, 韩越俊, 金晰函, 浙江大学金华医院(金华市中心医院)肛肠外科 浙江省金华市 321000

倪浩亮, 主治医师, 主要从事肛肠外科研究.

作者贡献分布: 本课题由倪浩亮、韩越俊及金晰函共同设计, 贡献均等; 临床病例的管理与数据收集由韩越俊与金晰函共同完成; 数据分析与论文撰写由倪浩亮完成.

通讯作者: 倪浩亮, 主治医师, 321000, 浙江省金华市婺城区明月街351号, 浙江大学金华医院(金华市中心医院)肛肠外科. wuzo2295@163.com
电话: 0579-82558857

收稿日期: 2018-08-27
修回日期: 2018-09-21
接受日期: 2018-10-08
在线出版日期: 2018-11-18

Effect of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β1, and Ki-67 expression on prognosis of colorectal cancer

Hao-Liang Ni, Yue-Jun Han, Xi-Han Jin

Hao-Liang Ni, Yue-Jun Han, Xi-Han Jin, Department of Anorectal Surgery, Jinhua Hospital of Jinhua University, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author to: Hao-Liang Ni, Attending Physician, Department of Anorectal Surgery, Jinhua Hospital of Jinhua University, 351 Mingyue Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. wuzo2295@163.com

Received: 2018-08-27
Revised: 2018-09-21
Accepted: 2018-10-08
Published online: 2018-11-18

Abstract

AIM

To investigate the expression of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β1, and Ki-67 in colorectal cancer and to analyze their effect on the prognosis of this malignancy.

METHODS

One hundred and sixty-two tumor specimens of colorectal cancer patients treated in Jinhua Hospital of Jinhua University were collected, and immunohistochemical staining was used to determine the expression of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β1, and Ki-67 in the specimens. The results were analyzed statistically.

RESULTS

Among 162 specimens, 36 were found to have missing expression of hMLH1, hMSH2, and hMSH6, with a deletion rate of 22.22%. The expression of MMR protein was significantly associated with tumor diameter (P = 0.0005), Dukes stage (P = 0.0248), family history of tumor (P = 0.0042), and lymph node metastasis (P = 0.0014). The positive expression of integrin β1 was significantly associated with Dukes stage (P = 0.0002), and the positive expression of Ki-67 was significantly associated with Dukes stage (P = 0.0002) and lymph node metastasis (P = 0.0111). Loss of MMR protein expression and positive expression of integrin β1 and Ki-67 were significantly associated with Dukes stage (P = 0.006) and lymph node metastasis (P = 0.023). The 5-year survival rate was 88.89% in the deficient mismatch repair group and 59.52% in the proficient mismatch repair group, and the difference was statistically significant (P = 0.0010). The 5-year survival rate was significantly lower in the integrin β1 positive group than in the integrin β1 negative group (59.69% *vs* 90.91%, P = 0.0007). The 5-year survival rate was also significantly lower in the Ki-67 positive group than in the Ki-67 negative group (63.27% *vs* 93.33%, P = 0.0192).

CONCLUSION

The expression of MMR protein, integrin β1, and Ki-67 is

statistically correlated with Dukes stage and lymph node metastasis in colorectal cancer, and all the three factors are related to the prognosis of patients: loss of MMR protein expression and negative expression of integrin β1 and Ki-67 are associated with better prognosis and higher 5-year survival rate.

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

Key Words: Mismatch repair protein expression; Integrin β1; Ki-67; Dukes staging; Lymph node metastasis

Ni HL, Han YJ, Jin XH. Effect of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β1, and Ki-67 expression on prognosis of colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(32): 1857-1863 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1857.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1857

摘要

目的

探究分析错配修复基因(mismatch repair gene, MMR)蛋白中的hMLH1、hMSH2、hMSH6以及整合素β1(Integrin β1)和Ki-67在结直肠癌组织表达水平以及对预后的影响.

方法

收集来我院治疗的结直肠癌患者的肿瘤标本162例, 采用免疫组织化学染色法测定标本中hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β1和Ki-67的表达水平, 分析其影响因素, 进行统计学分析比较.

结果

(1)162例标本中有36例标本存在hMLH1、hMSH2、hMSH6的表达缺失, 缺失率为22.22%; (2)MMR蛋白表达缺失在肿瘤直径(P = 0.0005)、Dukes分期(P = 0.0248)、肿瘤家族史(P = 0.0042)和淋巴结转移(P = 0.0014)等方面差异具有统计学意义(P<0.05); (3)Integrin β1阳性表达水平在Dukes分期(P = 0.0002)方面差异存在统计学意义(P<0.05), Ki-67的阳性表达水平在Dukes分期(P = 0.0002)、淋巴结转移(P = 0.0111)等方面差异具有统计学意义(P<0.05); (4)MMR蛋白表达缺失、Integrinβ1阳性表达和Ki-67的阳性表达与Dukes分期(P = 0.006)、淋巴结转移(P = 0.023)有关, 差异具有统计学意义(P<0.05); (5)dMMR组患者5年的生存率为88.89%, pMMR组患者5年的生存率为59.52%, 差异具有统计学意义(P = 0.0010); Integrin β1阳性表达组患者5年生存率为59.69%, 阴性表达组患者5年生存率为90.91%, 差异具有统计学意义(P = 0.0007); Ki-67的阳性表达组患者5年生存率为63.27%, 阴性表达组患者5年生存率为93.33%, 差异具有统计学意义(P = 0.0192).

结论

患者的MMR蛋白、Integrin β1和Ki-67的表达水平与患者肿瘤的Dukes分期及淋巴结是否转移具有统计学意义上的相关性, 且这三种因素均与患者的预后有关. 其中, MMR蛋白表达缺失, Integrin β1和Ki-67的阴性表达的患者预后情况较好, 患者的5年生存率较高.

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

关键词: 错配修复基因蛋白表达; Integrin β1; Ki-67; Dukes分期; **淋巴结转移**

核心提要: 结直肠癌的发生与错配修复基因蛋白中的hMLH1、hMSH2、hMSH6有密切关系, Integrin β1与肿瘤的转移有相关联系, Ki-67可反映肿瘤细胞的分化程度及转移状态. 本研究综合探讨以上因素的表达结直肠癌患者对预后的影响.

倪浩亮, 韩越俊, 金晰函. hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β1和Ki-67在结直肠癌组织表达对预后的影响分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(32): 1857-1863 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1857.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1857

0 引言

结直肠癌是临床上常见的一种发病率和死亡率都非常高的疾病[1,2], 对于该病的研究一直是研究人员关注的热点. 研究表明, 错配修复基因(mismatch repair protein, MMR) 蛋白与结直肠癌的发生有密切关系[3], 其中, hMLH1、hMSH2、hMSH6起到主要作用[4]. 整合素(Integrins)是一种细胞黏附分子, 它能够影响细胞的迁移, 与肿瘤的转移具有相关联系[5,6], Ki-67是一种核蛋白质, 与细胞增殖有密切关系, 因此可以用来反映肿瘤细胞的分化程度及转移状态[7]. 临床上对于以上因素均有所研究, 但是并未将其进行综合考量, 本研究综合探究hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β1和Ki-67在结直肠癌组织表达对预后的影响, 以期对临床研究有所参考. 现将报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取我院近年来收治的结直肠癌患者肿瘤标本共计162例, 其中男性85例, 女性77例, 年龄40-68岁, 平均年龄54.1岁±5.3岁. 患者纳入标准: (1)患者经临床确诊为结直肠癌, 且患者病历资料完整; (2)患者入院前均未进行治疗; (3)患者均采用相同的治疗方式; (4)化疗方案均应用FOLFOX; (5)患者及其家属均知情并同意,

且签订知情书. 排除标准: (1)患者病历资料不完整者; (2)患者入院前进行过治疗; (3)患者患有其他疾病, 对本研究有影响者; (4)未签署知情书者. 两组患者在性别、年龄等方面差异无统计学意义(P>0.05).

1.2 方法 采用免疫组织化学法测定上述基因蛋白的表达情况, 具体如下: (1)标本采用10%甲醛固定, 常规脱水及石蜡包埋, 以5 μm厚度连续切片; (2)常规HE染色, 用PV-9000二步法进行免疫组织化学法染色; (3)对于MMR蛋白, 一抗为hMLH1、hMSH2、hMSH6鼠抗人单克隆抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司), 用正常的结直肠黏膜上皮作阳性对照, 以磷酸盐缓冲液替代一抗作阴性对照; (4)对于Integrin β1, 一抗为鼠抗人Integrin β1单克隆抗体(Santa Cruz 公司), 磷酸盐缓冲液PBS替代一抗作为阴性对照; (5)对于Ki-67, 鼠抗人Ki-67单克隆抗体(德泰生物科技有限公司), 以磷酸盐缓冲液替代一抗作阴性对照; (6)采用苏木素进行染色, 脱水后用透明树胶封片.

1.3 结果评定标准

1.3.1 MMR蛋白评定标准: 判断标准参考《免疫组织化学反应结果的判断标准》[8]中, 以细胞核出现黄褐色或棕黄色颗粒为hMLH1、hMSH2、hMSH6阳性细胞. (1)按染色程度进行评分: 无色为0分, 黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. (2)按阳性细胞所占的比例进行评分: 阴性为0分, 阳性细胞≤10%为1分, 11%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分. 其蛋白两项评分的乘积>3分判定为该蛋白表达正常, 否则判定为表达缺失. 将hMLH1、hMSH2、hMSH6中至少一项蛋白表达缺失判定为MMR蛋白表达缺失deficient mismatch repair, dMMR), 全部蛋白表达正常定为MMR蛋白表达正常(proficient mismatch repair, pMMR).

1.3.2 Integrin β1评定标准: Integrin β1以细胞膜或胞质着棕黄色颗粒为阳性. 采用半定量方法评定染色结果[9], 根据阳性细胞的数量和染色强度进行计分: (1)染色强度的记分标准, 不着色记0分、轻度着色(略强于阴性对照, 表现为淡黄色颗粒)记1分、中度着色记2分、重度着色记3分; (2)阳性细胞数量的记分标准, <10%的细胞着色记1分、10%-50%的细胞着色记2分、>50%的细胞着色记3分.

1.3.3 Ki-67评定标准: 染色阳性细胞的细胞核呈棕黄色至深棕色. 统计1000个肿瘤细胞, 计算阳性细胞所占百分比(即阳性表达率), 若阳性表达率低于10%, 则呈现无明显阳性反应; 若阳性表达率大于或等于10%, 则为阳性反应.

1.3.4 术后随访: 对患者治疗后进行为期5年的随访, 出院后每3 mo随访一次, 两年后每6 mo随访一次. 随访方式以电话随访为主, 辅以门诊随访. 患者的总生存期以出院当天开始, 直至随访结束或者患者去世.

统计学处理 采用SPSS 20软件进行统计学处理, 肿瘤部位、肿瘤直径等临床病理特征资料采用χ^2检验, 多因素分析采用Logsitic回归分析. 当P<0.05时, 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 MRR蛋白的表达情况以及其与患者临床病理特征关系 在162例标本中, 有36例MMR蛋白表达缺失(dMMR组), 缺失率为22.22%. 分析dMMR组和pMMR组与患者临床病理特征之间的关系: 两组患者在肿瘤直径(P = 0.0005)、Dukes分期(P = 0.0248)、肿瘤家族史(P = 0.0042)和淋巴结转移(P = 0.0014)等方面差异具有统计学意义(P<0.05)(表1和图1).

2.2 Integrin β1和Ki-67表达与患者临床病理特征关系 Integrin β1阳性表达水平在Dukes分期(P = 0.0002)方面差异存在统计学意义(P<0.05), Ki-67的阳性表达水平在Dukes分期(P = 0.0002)、淋巴结转移(P = 0.0111)等方面差异具有统计学意义(P<0.05)(表2和图2).

2.3 MRR蛋白、Integrinβ1和Ki-67表达与患者临床病理特征多因素分析 通过Logistic回归分析, MMR蛋白表达缺失、Integrin β1阳性表达和Ki-67的阳性表达与Dukes分期(P = 0.006)、淋巴结转移(P = 0.023)有关, 差异具有统计学意义(P<0.05). 详见表3.

2.4 MRR蛋白、Integrin β1和Ki-67表达与术后5年患者生存率分析 对患者进行术后随访, dMMR组患者5年的生存率为88.89%, pMMR组患者5年的生存率为59.52%, 差异具有统计学意义(P = 0.0010); Integrin β1阳性表达组患者5年生存率为59.69%, 阴性表达组患者5年生存率为90.91%, 差异具有统计学意义(P = 0.0007); Ki-67的阳性表达组患者5年生存率为63.27%, 阴性表达组患者5年生存率为93.33%, 差异具有统计学意义(P = 0.0192). 详见表4.

3 讨论

结直肠癌的发病率和病死率正在呈现逐年上升的趋势[10], 对结直肠癌进行研究十分必要. 很多研究表明, MMR蛋白在结直肠癌患者中具有重要的作用[11-13]. MMR基因的功能在于校正基因复制时出错的碱基, 从而保持基因复制的准确性, 避免基因发生突变; 当细胞发生变异时, 又可以介导其凋亡, 避免肿瘤的发生[14]. 在本研究中, dMMR组和pMMR组在肿瘤直径、Dukes分期、肿瘤家族史和淋巴结转移等方面存在差异, 同时, dMMR组的生存率要高于pMMR组. 分析其原因:

表 1　dMMR组和pMMR组患者临床病理特征比较表

	n	dMMR组	pMMR组	χ^2	*P*值
年龄					
≥60岁	87	22	65	1.0215	0.3122
<60岁	75	14	61		
肿瘤位置					
右半结肠	97	21	76	0.0459	0.8304
直肠+左半结肠	65	15	50		
肿瘤直径					
≥5 cm	67	24	43	12.2241	0.0005
<5 cm	95	12	83		
肿瘤类型					
腺癌	118	27	91	0.1092	0.7410
其他	44	9	35		
Dukes分期					
A	16	8	8	9.3643	0.0248
B	68	16	52		
C	43	7	36		
D	35	5	30		
肿瘤家族史					
直结肠癌肿瘤史	14	7	7	10.9586	0.0042
其他肿瘤史	26	9	17		
无	122	20	102		
淋巴结转移					
有	83	10	73	10.1932	0.0014
无	79	26	53		

dMMR: MMR蛋白表达缺失; pMMR: MMR蛋白表达正常.

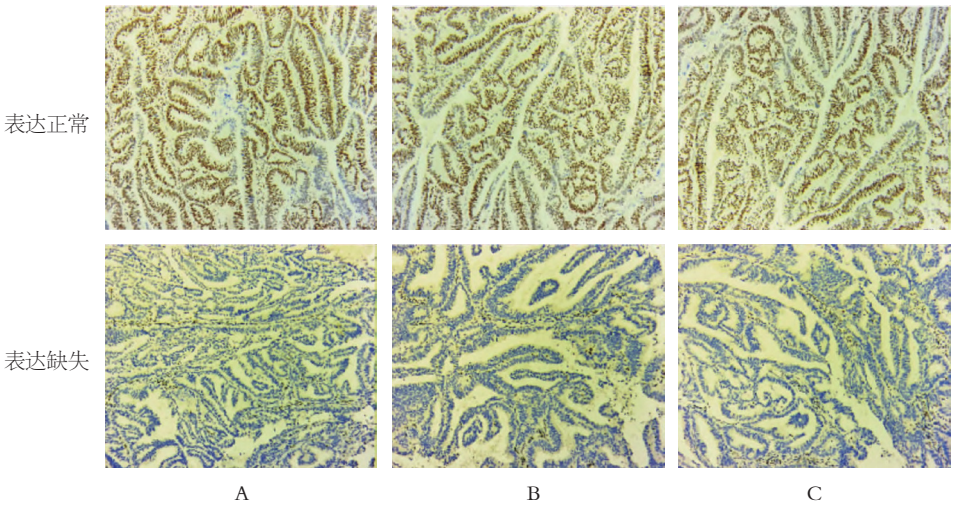


图 1　MMR蛋白免疫组织化学图. A: hMLH1蛋白; B: hMLH2蛋白; C: hMLH6蛋白.

(1)dMMR组患者的肿瘤直径要大于pMMR组, 这样其肿瘤便于切除, 且不易转移(dMMR组患者淋巴转移率低于pMMR组也证实此点); (2)dMMR组患者基本上在Dukes分期的B阶段, 属于中前期肿瘤, 便于治疗. 因此预后较好.

细胞的黏附反应是肿瘤淋巴转移的关键环节, 而淋巴转移是术后复发及影响患者生存的一个重要因素[15]. Integrin β1是整合素中最大亚群, 整合素是重要

表 2　Integrin β1和Ki-67表达与患者临床病理特征比较表

	n	Integrin β1阳性表达	χ^2	*P*值	Ki-67阳性表达	χ^2	*P*值
年龄							
≥60岁	87	69	0.0118	0.9135	79	0.0009	0.9759
<60岁	75	60			68		
肿瘤位置							
右半结肠	97	77	0.0092	0.9237	87	0.3172	0.5733
直肠+左半结肠	65	52			60		
肿瘤直径							
≥5 cm	67	54	0.0088	0.9251	61	0.0126	0.9107
<5 cm	95	75			86		
肿瘤类型							
腺癌	118	94	0.0003	0.9870	107	0.0020	0.9640
其他	44	35			40		
Dukes分期							
A	16	9	19.4143	0.0002	8	19.4662	0.0002
B	68	47			63		
C	43	40			42		
D	35	33			34		
肿瘤家族史							
直结肠癌肿瘤史	14	11	0.0316	0.9843	13	0.1989	0.9053

dMMR: MMR蛋白表达缺失; pMMR: MMR蛋白表达正常.

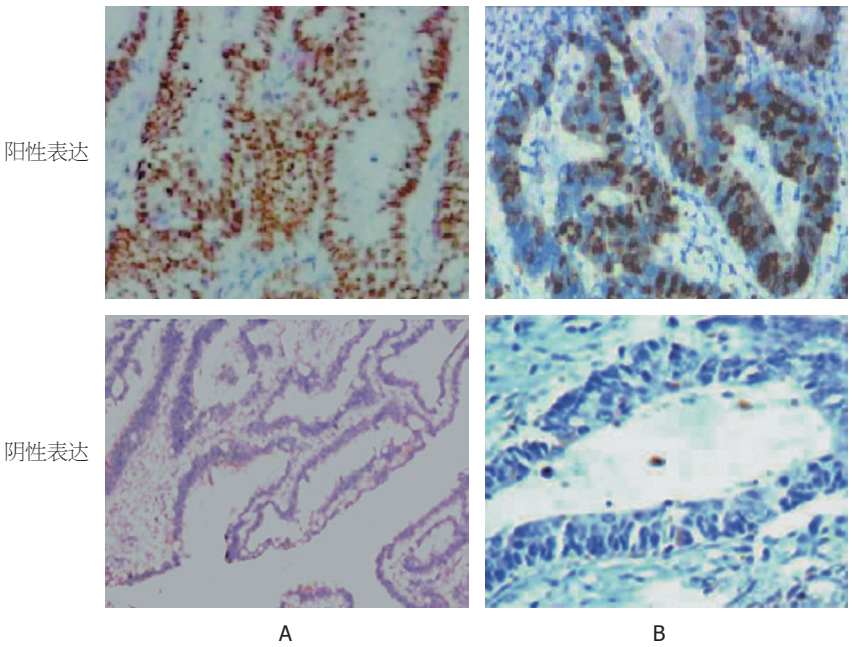


图 2　Integrinβ1和Ki-67蛋白表达情况图. A: Integrin β1蛋白表达情况; B: Ki-67表达情况.

的细胞黏附分子, 它对于肿瘤转移具有重大意义. 在本研究中, Integrin β1表达水平在Dukes分期具有差异, 这与罗冲等[16]人研究一致. 分析其原因, Dukes分期的重要标志就是肿瘤的发展程度, 因此Integrin β1表达水平在Dukes分期具有差异. Ki-67是一种能提示细胞增殖活跃程度的核蛋白质, 可作为细胞增殖的标记物[17]. 在本研究中, Ki-67表达水平在Dukes分期、淋巴结转移方面具有差异, 这与钟华等[18]人研究一致. 通过Logistic回归分析, MMR蛋白、Integrin β1和Ki-67表达与Dukes分期、淋巴结转移有关系. 究其原因, Dukes分期和淋巴结

表 3　MRR蛋白、Integrin β1和Ki-67表达与患者临床病理特征多因素分析表

特征变量	b值	SE	Waldχ^2值	OR(95%CI)	*P*值
肿瘤直径	0.265	0.249	1.217	1.297(0.821-2.158)	0.294
肿瘤家族史	1.562	0.326	6.427	0.612(0.651-0.742)	0.086
Dukes分期	1.523	0.517	7.261	0.327(0.094-0.658)	0.006
淋巴结转移	0.852	0.394	5.237	2.326(1.212-4.685)	0.023

表 4　MRR蛋白、Integrin β1和Ki-67表达与术后5年患者生存率比较表

	MMR		Integrin β1		Ki-67	
	dMMR组	pMMR组	阳性表达	阴性表达	阳性表达	阴性表达
生存率	88.89%(32/36)	59.52%(75/126)	59.69%(77/129)	90.91%(30/33)	63.27%(93/147)	93.33%(14/15)
χ^2	10.7672		11.4213		5.4877	
*P*值	0.0010		0.0007		0.0192	

dMMR: MMR蛋白表达缺失; pMMR: MMR蛋白表达正常.

转移, 肿瘤细胞处于一个活跃状态, 细胞的分化、增殖与以上因素的表达有紧密联系.

在本研究中, dMMR组、Integrin β1和Ki-67阴性表达的患者5年生存率比较高, 患者的预后较好. 分析原因: (1)dMMR组患者大部分处于Dukes分期B期、高分化、肿瘤直径>5 cm的患者, 更难发生淋巴结转移; (2)Integrin β1阴性表达, 表明细胞黏附分子水平处于正常水准, 肿瘤细胞不具有强大侵袭迁移能力; (3)Ki-67阴性表达, 表明细胞活动水平低, 进而肿瘤细胞的分裂分化活跃程度低. 肿瘤的产生是一个复杂的过程, 与很多因素有关, 由于肿瘤发展的复杂性, 可能有一些因素本研究中未能考虑到. 在本研究中, dMMR组、Integrinβ1和Ki-67的表达与结直肠癌患者的临床病理特征以及预后都具有相关性.

总之, 结直肠癌患者的MMR蛋白、Integrin β1和Ki-67的表达水平与患者肿瘤的Dukes分期及淋巴结是否转移具有统计学意义上的相关性, 此外, MMR蛋白表达缺失, Integrin β1和Ki-67的阴性表达的患者预后情况较好, 患者的5年生存率较高.

文章亮点

实验背景

结直肠癌是临床上常见的一种发病率和死亡率都非常高的疾病, 研究表明, 错配修复基因蛋白(mismatch repair protein, MMR), 特别是其中的hMLH1、hMSH2、hMSH6分子, 与结直肠癌的发生有密切关系. 整合素(Integrins)是一种细胞黏附分子, 它能够影响细胞的迁移, 与肿瘤的转移具有相关联系, Ki-67是一种核蛋白质, 与细胞增殖有密切关系, 因此可以用来反映肿瘤细胞的分化程度及转移状态. 临床上对于以上因素均有所研究, 但是并未将其进行综合考量, 因此综合探究上述因素的表达对患者预后的影响具有重要的临床价值.

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式, 来对比癌症组织与正常组织之间的hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β1和Ki-67的表达水平, 旨在为临床治疗提供客观参考和治疗依据.

实验目标

本研究采用前瞻性对照研究方式, 探讨癌症组织与正常组织之间的hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β1和Ki-67的表达水平的高低, 观察两种组织之间水平变化趋势并分析其原因, 旨在综合探究相关因素的表达变化在癌症组织中的影响, 并分析其与患者预后关系.

实验方法

收集患者癌症组织标本, 采用免疫组织化学法测定hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β1和Ki-67的表达情况, 参考《免疫组织化学反应结果的判断标准》对测定结果进行判断, 并将其与正常组织标本进行对比验证. 此外, 对癌症标本提供患者进行术后随访, 以判断患者预后情况.

实验结果

本研究的实验目标基本达到, MRR蛋白的表达缺失与患者的肿瘤直径、Dukes分期、肿瘤家族史和淋巴

结转移等指标具有相关性, 统计结果具有统计学意义(P<0.05). Integrin β1和Ki-67表达与患者的Dukes分期、淋巴结转移具有相关性, 统计结果具有统计学意义(P<0.05). 多因素分析表明, Dukes分期、淋巴结转移与患者相关因素表达具有相关性意义, 统计结果具有统计学意义(P<0.05). 术后随访结果表明, 患者生存率与MRR蛋白、Integrin β1和Ki-67表达水平有关.

实验结论

本研究分析对比了不同组织中, MRR蛋白、Integrin β1和Ki-67表达水平与患者相关病理特征之间的关系, 并通过对患者术后随访调查, 证实了这几种因素与患者预后情况具有很大关系. 降低pMRR蛋白、Integrin β1和Ki-67表达水平, 能够提高患者预后, 这给临床上的研究提供参考.

展望前景

本研究探究了MRR蛋白、Integrin β1和Ki-67表达水平与结直肠癌患者预后之间的关系, 得出了MMR蛋白表达缺失, Integrin β1和Ki-67的阴性表达对患者预后有利的结论. 但是, 本研究也存在不足之处, 例如对于这几种因素之间的相关关系未做进一步研究, 研究方案还需进一步完善.

4 参考文献

1 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Farchoukh L, Kuan SF, Dudley B, Brand R, Nikiforova M, Pai RK. MLH1-deficient Colorectal Carcinoma With Wild-type BRAF and MLH1 Promoter Hypermethylation Harbor KRAS Mutations and Arise From Conventional Adenomas. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1390-1399 [PMID: 27438990 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000695]

4 Suzuki S, Iwaizumi M, Yamada H, Sugiyama T, Hamaya Y, Furuta T, Kanaoka S, Sugimura H, Miyajima H, Osawa S, Carethers JM, Sugimoto K. MBD4 frameshift mutation caused by DNA mismatch repair deficiency enhances cytotoxicity by trifluridine, an active antitumor agent of TAS-102, in colorectal cancer cells. *Oncotarget* 2017; 9: 11477-11488 [PMID: 29545913 DOI: 10.18632/oncotarget.22484]

5 Tharmalingam S, Hampson DR. The Calcium-Sensing Receptor and Integrins in Cellular Differentiation and Migration. *Front Physiol* 2016; 7: 190 [PMID: 27303307 DOI: 10.3389/fphys.2016.00190]

6 Haase G, Gavert N, Brabletz T, Ben-Ze'ev A. The Wnt Target Gene L1 in Colon Cancer Invasion and Metastasis. *Cancers* (Basel) 2016; 8 [PMID: 27187476 DOI: 10.3390/cancers8050048]

7 薛军, 武雪亮, 贾光辉, 屈明, 王立坤, 史永兴, 赵秀芳. 联合检测大肠癌中RUNX3和Ki-67表达的临床意义. 实用医学杂志 2014; 30: 422-424 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.03.026]

8 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准. 中国癌症杂志 1996; 4: 229-231 [DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.1996.04.001]

9 Xu Y, Zhang H, Nguyen VT, Angelopoulos N, Nunes J, Reid A, Buluwela L, Magnani L, Stebbing J, Giamas G. LMTK3 Represses Tumor Suppressor-like Genes through Chromatin Remodeling in Breast Cancer. *Cell Rep* 2015; 12: 837-849 [PMID: 26212333 DOI: 10.1016/j.celrep.2015.06.073]

10 徐治中, 竺平, 周寄文, 杨柏霖. 黄芩苷促使细胞G2/M阻滞抑制错配修复基因缺失的结直肠癌裸鼠原位移植瘤生长. 中药药理与临床 2017; 33: 24-28 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2017.02.007]

11 张良良, 宋蒨, 石红建, 任景丽, 卞晓星. 老年散发性结直肠癌中hMLH1、hMSH2、hMSH6的表达及与预后的相关性[J/OL]. 安徽医科大学学报 2018; 9: 1426-1431 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.09.022]

12 郑紫恒, 周英发, 任景丽, 贾萌萌, 黄丽娜, 刘淑红, 农文志. hMLH1、hMSH2、hMSH6在中青年散发性结直肠癌中的表达及对预后的影响. 郑州大学学报(医学版) 2018; 53: 165-170 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2017.07.50]

13 于显博, 王海江, 孙振强, 许睿玮, 赵泽亮, 张烁. 散发性结直肠癌患者错配修复基因蛋白表达水平及其临床意义. 中国全科医学 2014; 17: 883-887 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.08.009]

14 Seifert M, Reichrath J. The role of the human DNA mismatch repair gene hMSH2 in DNA repair, cell cycle control and apoptosis: implications for pathogenesis, progression and therapy of cancer. *J Mol Histol* 2006; 37: 301-307 [PMID: 17080293 DOI: 10.1007/s10735-006-9062-5]

15 Moriarity A, O'Sullivan J, Kennedy J, Mehigan B, McCormick P. Current targeted therapies in the treatment of advanced colorectal cancer: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8: 276-293 [PMID: 27482287 DOI: 10.1177/1758834016646734]

16 苑海刚, 曹文萍, 赵金鹏, 栗明, 常亚娟. Integrinβ_1在结肠癌及其淋巴转移灶中的表达及临床意义. 现代生物医学进展 2015; 15: 4757-4760 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.24.042]

17 王晓元, 赵轶峰, 杨永江, 武雪亮, 李坤, 李曙光. SLC12A5和Ki-67在结直肠癌中的表达及临床意义. 安徽医科大学学报 2018; 53: 420-424 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.03.019]

18 钟华, 刘迪群. 结直肠癌组织中Ki-67和COX-2的表达及其临床意义. 吉林大学学报(医学版) 2016; 42: 1168-1172; 1214 [DOI: 10.13481/j.1671-587x.20160623]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月18日; 26(32): 1864-1873

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i32.1864

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

“含黄连素四联方案”治疗幽门螺杆菌感染及其相关消化性溃疡的Meta分析

司小北, 张旭敏, 蓝 宇

司小北, 张旭敏, 蓝宇, 北京积水潭医院消化内科 北京市 100035

司小北, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究.

基金项目: 北京中医药科技发展资金项目, No. JJ2018-08.

作者贡献分布: 本文课题设计由司小北完成; 数据采集与分析由司小北、张旭敏及蓝宇共同完成; 论文写作由司小北完成.

通讯作者: 蓝宇, 教授, 主任医师, 100035, 北京市西城区新街口东街31号, 北京积水潭医院消化内科. lanyu-mail@sohu.com
电话: 010-58398289

收稿日期: 2018-09-06
修回日期: 2018-09-26
接受日期: 2018-10-19
在线出版日期: 2018-11-18

Berberine-based quadruple therapy for patients with *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer: A meta-analysis

Xiao-Bei Si, Xu-Min Zhang, Yu Lan

Xiao-Bei Si, Xu-Min Zhang, Yu Lan, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Supported by: Beijing Chinese Medicine Science and Technology Fund, No. JJ2018-08.

Corresponding author to: Yu Lan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, 31 Xinjiekou East Street, Xicheng District, Beijing 100035, China. lanyu-mail@sohu.com

Received: 2018-09-06
Revised: 2018-09-26
Accepted: 2018-10-19
Published online: 2018-11-18

Abstract

AIM

To compare the efficacy and safety of berberine-based quadruple therapy and classical triple therapy (a proton pump inhibitor with two antibiotics) in patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) associated peptic ulcer.

METHODS

Electronic databases including Medline, EMBASE, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trial, Wanfang Database, and VIP Database were searched with the search terms of “berberine AND *H. pylori* AND eradication”. A funnel plot was adopted to evaluate publication bias. The meta-analysis was performed using a fixed effects model in case of low heterogeneity and a randomized effects model in case of high heterogeneity.

RESULTS

A total of seven randomized controlled trials (RCTs) with 948 subjects were included. The eradication rate (86.78% *vs* 70.04%), healing rate of ulcer (50.73% *vs* 40.30%), and total effective rate (94.57% *vs* 81.66%) in the berberine group were significantly higher than those in the control group. In addition, the total incidence of side effects in the berberine group was significantly lower than that of the control group (26.54% *vs* 40.44%).

CONCLUSION

Compared with proton pump inhibitor-based triple therapy, berberine-based quadruple therapy might improve eradication rate and promote the healing of gastric ulcer in patients with *H. pylori* associated peptic ulcer. In addition, berberine-based quadruple therapy might reduce the side effects throughout the therapy.

More RCTs with high quality are expected to confirm our finding.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Berberine; Peptic ulcer; Meta-analysis

Si XB, Zhang XM, Lan Y. Berberine-based quadruple therapy for patients with *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(32): 1864-1873 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1864.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1864

摘要

目的

比较“含黄连素四联方案”与“传统三联方案”(2种抗生素+质子泵抑制剂)治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)相关性消化性溃疡的效度和安全性.

方法

分别在Medline(1988-05/2018-05)、EMBASE(1988-05/2018-05)、Web of Science(1988-05/ 2018-05)、中国生物医学文献数据(1988-05/2018-05)、中国知网(1988-05/2018-05)、万方网络数据检索文献(1988-05/2018-05)等数据库检索文献. 同时通过参考文献查找相关文献补充检索. 通过绘制漏斗图评估有无发表偏倚, 依据同质性检验评估纳入文献同质性情况, 若异质性较低(P>0.1且I^2<50%)采用固定效应模型分析, 反之则采用随机效应模型进行合并分析.

结果

本研究共纳入7项随机对照试验, 包含患者948例. 合并分析显示, 试验组根除成功率(86.78% *vs* 70.04%)、溃疡愈合率(50.73% *vs* 40.30%)和溃疡治疗总有效率(94.57% *vs* 81.66%)均显著优于对照组, 差异有统计学意义. 试验组不良反应发生率显著低于对照组(26.54% *vs* 40.44%).

结论

相较于“传统三联方案”, “含黄连素四联方案”根除*H. pylori*治疗可能获得更优的根除率, 可能更加促进消化道溃疡的愈合, 并可能降低药物不良反应发生率, 但上述结果还有待更大样本、更加严格的随机对照试验进一步验证.

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

关键词: 幽门螺杆菌; 黄连素; 消化性溃疡; meta分析

核心提要: 基础研究显示黄连素可能具有抑制幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)作用. 近五年来多项随机对照研究将黄连素和“质子泵抑制剂三联方案”联用组成“含黄连素方案”治疗*H. pylori*及其相关性溃疡, 并观察其治疗效度及安全性. 本研究对此进行了meta分析.

司小北, 张旭敏, 蓝宇. “含黄连素四联方案”治疗幽门螺杆菌感染及其相关消化性溃疡的Meta分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(32): 1864-1873 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1864.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1864

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一类广泛定植于胃黏膜的微需氧革兰阴性杆菌[1]. 其中, 消化性溃疡是*H. pylori*最常见的并发症之一. *H. pylori*感染发生以后, 黏附侵袭、炎症因子激活等多种因素可导致消化性溃疡的发生[1]. *H. pylori*的根除治疗有赖于以抗生素和质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)组成的联合方案. 然而, 随着抗生素耐药率的增加, 原有包含两种抗生素、一种PPI的“传统三联方案”根除成功率逐渐下降, 已有多项研究证实, 近年来“传统三联方案”根除成功率仅为70%左右[2].

近年来, 先后有人提出将中医药应用于*H. pylori*治疗[3]. 其中, 黄连素是中药“黄连”、“黄柏”的主要有效成分. 以往多项研究证实, 黄连素具有抑菌、抗炎等作用[4]. 由此, 目前已有多篇黄连素与*H. pylori*治疗的研究报道发表[3,5-13]. 一方面, 基础研究证实, 黄连素在体内、体外均具有抑制*H. pylori*的作用[5]. 另一方面, 黄连素同样可能具有促进消化性溃疡愈合的作用[6]. 近5年来, 多项随机对照研究[7-13]在传统“三联方案”的基础上将黄连素应用于*H. pylori*相关性消化性溃疡人群的*H. pylori*根除治疗, 结果提示较原有“含PPI三联方案”可能促进溃疡愈合、增加根除率, 并可能具有更加的安全性, 但结果缺乏一致性. 本研究拟在以往研究基础上通过Meta分析的方式进一步探讨“含黄连素四联方案”对*H. pylori*相关性消化性溃疡患者治疗效度及安全性.

1 材料和方法

1.1 材料 分别在Medline(1988-05/2018-05)、EMBASE(1988-05/2018-05)、Web of Science(1988-05/2018-05)、中国生物医学文献数据(1988-05/2018-05)、中国知网(1988-05/2018-05)、万方网络数据检索文献(1988-05/2018-05)等数据库检索文献. 外文数据库检索词包括berberine、*Helicobacter pylori*、*H. pylori*、

表 1 检索策略

外文数据库检索策略	中文数据库检索策略
#1 berberine	#1 黄连 *or* 黄柏 *or* 黄连素 *or* 小檗碱
#2 *Helicobacter pylorior H. pylori*	#2 幽门螺杆菌
#3 ulcer	#3 溃疡
#4 randomized controlled trial	#4 随机对照试验 *or* 随机
#5 #1 and #2 and #3 and #4	#5 #1 and #2 and #3 and #4

ulcer、randomized controlled trial, 中文数据库检索词包括*H. pylori*、黄连素、小檗碱、黄柏、溃疡、随机对照试验、随机, 检索策略见表1. 同时通过查阅参考文献手工补充检索, 并在必要时联系作者联系获取全文.

纳入标准: (1)入组文献的研究方法为临床随机对照试验研究; (2)所有患者均应明确诊断*H. pylori*感染合并胃溃疡和/或十二指肠溃疡, 且*H. pylori*感染的诊断应符合《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》标准, 即满足^{13}C尿素呼气试验阳性、快速尿素酶试验阳性、胃黏膜活检HE染色诊断*H. pylori*其中之一者[1]; (3)消化性溃疡的诊断须以胃镜探查结果为依据.

1.2 方法

1.2.1 干预措施: 入组文献中试验组须为由“传统三联方案”(包含1种PPI、2种抗生素)联合黄连素组成的“含黄连素四联方案”, 纳入本研究后编入“试验组”; 对照组单纯使用“传统三联方案”, 所用方案应与同一研究中“传统三联方案”相同, 纳入本研究后编入“对照组”. 其中, 所选抗生素及用药方法应符合《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》中推荐的*H. pylori*根除四联方案中抗菌药物组合、剂量和用法[1].

1.2.2 结局指标: (1)主要结局指标: *H. pylori*根除率、消化性溃疡的愈合情况. ①*H. pylori*根除率: 根除治疗结束后择期复查^{13}C尿素呼气试验, 结果阴性者判定为根除成功, 根除率(%) = 根除成功例数/总例数×100%. ②消化性溃疡的愈合情况: 根除治疗前后分别行胃镜检查并观察、描述消化性溃疡病灶情况. 溃疡治疗评估标准如下[13]: (1)治愈: 内镜下观察见溃疡及周围炎症反应消失, 分期为 S2 期; (2)显效: 内镜下观察见溃疡消失, 但周围存在轻度炎症反应, 分期为S1期; (3)有效: 内镜下可见溃疡病灶仍存在, 但溃疡面积较治疗前缩小≥50%, 分期为H期; (4)无效: 内镜下可见溃疡病灶仍存在, 但溃疡面积较治疗前缩小<50%, 分期为H或A期. 其中, 溃疡治愈率 = 治愈例数/总例数×100%, 溃疡治疗总有效率 = (治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%. (2)次要结局指标: 不良反应发生率. 分别记录治疗期间发生的药物不良反应情况, 不良反应发生率 = 出现至少一种不良反应的例数/总例数×100%.

1.2.3 数据提取与质量评价: 本研究由两位研究者独立阅读所收集文献题目和摘要, 交叉核对纳入试验结果. 如对文献意见不一, 通过讨论或请教相关专家共同决定. 提取资料包括研究基本信息(第一作者、发表时间、样本量)、治疗方案(药物名称、剂量、疗程)、结局指标(根除率、溃疡愈合率、不良反应发生率)及偏倚风险评估要素等.

质量评价根据Cochrane Handbook 5.1.0推荐的“偏倚风险评估”工具进行[14]. 评估要素包括随机分配方法、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告、其他偏倚. 每项要素分别采用“低风险”、“高风险”、“不清楚”进行评价.

统计学处理 采用Comprehensive Meta-analysis 2.0软件, 通过Begg's法进行发表偏倚检验. Kendall's相关系数越接近1, 存在发表偏倚的可能性越大. 如纳入研究满足一定数量(≥10项), 可同时采用漏斗图法进行发表偏倚分析. 采用RevMan 5.3进行合并分析, 二分类变量指标采用相对危险度(RR), 连续变量计量采用均数差(MD), 分别计算95%CI, P<0.05为差异有统计学意义. 依据同质性检验评估纳入文献同质性情况, 若异质性较低(P>0.1且I^2<50%)采用固定效应模型分析, 否则(P<0.1和/或I^2>50%)采用随机效应模型进行合并分析.

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 依据上述检索策略初步检索获得文献126篇, 初步阅读文献题目、摘要后剔除不相关文献、非临床试验文献及重复文献, 共获得黄连素治疗*H. pylori*相关文献共21篇. 进一步阅读全文, 依据入选标准再次排除不符合纳入标准的文献, 最终纳入7项随机对照研究[7-13], 见图1.

2.2 纳入研究的基本特征 本研究共入组7项随机对照研究[7-13], 入组文献均来自中国, 涵盖5个省份(自治区), 共包含患者948例, 其中试验组479例, 对照组469例. 纳入研究中, 所选“传统三联方案”均为“阿莫西林-克拉霉素-PPI”方案. 入组研究患者一般情况、用药方案等见表2.

表 2　入组研究患者一般情况

入组研究	*n*		性别(男/女)	年龄(岁)	治疗措施		疗程(d)	结局指标
	试验组	对照组			试验组	对照组		
唐大会[7]	43	43	61/25	36.3 ± 3.4	阿莫西林500 mg*/tid*. 克拉霉素250 mg*/bid* 雷贝拉唑20 mg*/qd*. 黄连素100–300 mg*/tid*.	阿莫西林500 mg*/tid*. 克拉霉素250 mg*/bid*. 雷贝拉唑20 mg*/qd*.	28	①②③④
张国峰[8]	50	50	51/49	43.5 ± 3.7	阿莫西林1000 mg*/bid*. 克拉霉素400 mg*/bid*. 奥美拉唑15 mg*/bid*. 黄连素500 mg*/tid*.	阿莫西林1000 mg*/bid*. 克拉霉素400 mg*/bid*. 奥美拉唑15 mg*/bid*.	10	①②③④
黄常勇[9]	135	135	152/118	46.2 ± 10.4	阿莫西林1000 mg*/bid*. 克拉霉素500 mg*/bid*. 奥美拉唑20 mg*/bid*. 黄连素300 mg*/tid*.	阿莫西林1000 mg*/bid* 克拉霉素500 mg*/bid*. 奥美拉唑20 mg*/bid*. (根除治疗14 d后继续奥美拉唑治疗2 wk)	14	①②③
罗琴[10]	81	81	44/37	42.32 ± 4.34	阿莫西林500 mg*/bid*. 克拉霉素500 mg*/bid*. 雷贝拉唑20 mg*/bid*. 黄连素30 mg*/tid*.	阿莫西林500 mg*/bid*. 克拉霉素500 mg*/bid*. 雷贝拉唑20 mg*/bid*.	14	①②③④
黄雷[11]	100	100	200	46.2 ± 11.0	阿莫西林1000 mg*/bid*. 克拉霉素500 mg*/bid*. 雷贝拉唑20 mg*/bid*. 黄连素300 mg*/tid*.	阿莫西林1000 mg*/bid*. 克拉霉素500 mg*/bid*. 雷贝拉唑20 mg*/bid*.	14	①②③④
司君圣[12]	45	45	52/38	43.5 ± 3.7	阿莫西林1000 mg*/bid*. 克拉霉素500 mg*/bid*. 奥美拉唑20 mg*/bid*. 黄连素400 mg*/tid*.	阿莫西林1000 mg*/bid*. 克拉霉素500 mg*/bid*. 奥美拉唑20 mg*/bid*.	14	①②③④
马天恒[13]	54	42	60/36	40.94 ± 15.64	阿莫西林1000 mg*/bid*. 克拉霉素500 mg*/bid*. 雷贝拉唑10 mg*/bid*. 黄连素120 mg*/tid*.	阿莫西林1000 mg*/bid*. 克拉霉素500 mg*/bid*. 雷贝拉唑10 mg*/bid*.	7	②③④

①: *H. pylori*根除率; ②: 消化性溃疡愈合率; ③: 消化性溃疡总有效率; ④: 不良反应发生率; *tid.*: 每日3次; *bid.*: 每日2次.

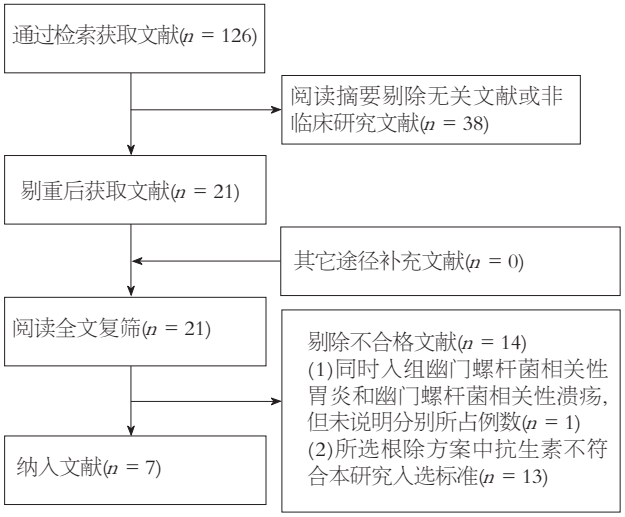


图 1　文献筛选流程图.

2.3 纳入评价的研究质量　纳入文献中, 1项[10]研究采用了“随机数表法”进行随机分组, 1项[9]研究随机方法有误(按照就诊先后顺序), 其余文献只提及随机但未描述随机分组方法及随机化隐藏方法. 所有文献研究数据完整, 无病例退出、失访, 且均未提及是否实施盲法, 见表3. 采用Begg’s法检验有无发表偏倚, 结果显示, Kendall’s相关系数为0.42857, 可能存在发表偏倚. 此外, 本研究入组文献较少, 不宜采用漏斗图法评估发表偏倚.

2.4 *H. pylori*根除率比较　入组文献异质性检验结果显示I^2 = 17%<50%, P = 0.31>0.1, 提示入组研究异质性较小. 采用固定效应模型进行合并分析, 结果显示试验组根除成功率86.78%(394/454), 对照组根除成功率70.04%(318/454), 差异具有统计学意义[OR = 1.24,

表 3　纳入文献质量评价

入组研究	随机分配方法	盲法	结果数据的完整性	分配隐藏	选择性报告结果	其它偏倚来源
唐大会[7]	随机方法有误(按就诊先后顺序)	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚
张国峰[8]	随机数表法	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚
黄常勇[9]	不清楚	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚
罗琴[10]	不清楚	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚
黄雷[11]	不清楚	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚
司君圣[12]	不清楚	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚
马天恒[13]	不清楚	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚

ITT: 意向性分析.

表 4　“含黄连素四联方案”根除*H. pylori*治疗

纳入研究	试验组		对照组		权重(%)	95%CI
	根除例数	总例数	根除例数	总例数		
唐大会[7]	36	43	21	43	6.6	1.71 [1.23, 2.39]
张国峰[8]	47	50	39	50	12.3	1.21 [1.02, 1.42]
黄常勇[9]	119	135	104	135	32.7	1.14 [1.02, 1.28]
罗琴[10]	75	81	62	81	19.5	1.21 [1.06, 1.39]
黄雷[11]	76	100	60	100	18.9	1.27 [1.04, 1.54]
司君圣[12]	41	45	32	45	10.1	1.28 [1.04, 1.58]
总计	394	454	318	454	100	1.24 [1.16, 1.33]

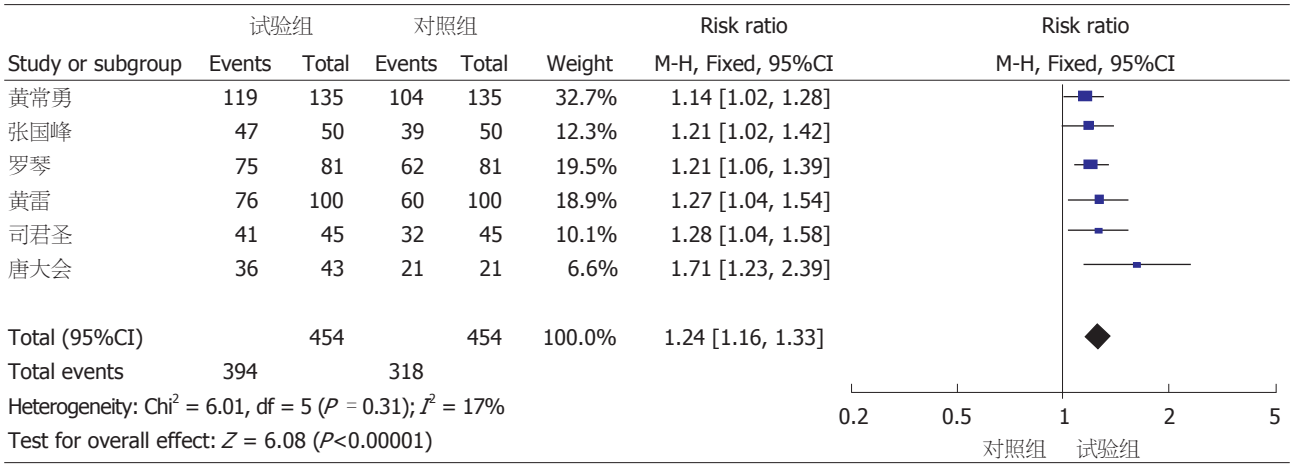


图 2　“含黄连素四联方案”根除*H. pylori*治疗的森林图.

95%CI: (1.16, 1.33), *P*<0.00001, 见表4, 森林图见图2].

2.5 消化性溃疡疗效评价

2.5.1 消化性溃疡愈合率比较: 进一步对经“含黄连素四联方案”根除治疗后溃疡愈合情况进行合并分析. 入组文献异质性检验结果显示I^2 = 0%<50%, *P* = 0.93>0.1, 提示入组研究同质性较好. 采用固定效应模型进行合并分析, 结果显示, 入组患者中经治疗消化性溃疡达到“愈合”标准者占50.73%(243/479), 显著高于对照组水平(40.30%, 189/469), 差异具有统计学意义(RR = 1.24, 95%CI: 1.08, 1.43, *P* = 0.002, 见表5, 森林图见图3).

2.5.2 消化性溃疡治疗总有效率比较: 进一步比较组间经“含黄连素四联方案”根除治疗后溃疡总有效率. 入组文献异质性检验结果显示I^2 = 52%>50%, *P* = 0.05<0.1, 提示入组研究存在异质性, 采用随机效应模型进行合并分析. 经治疗, 试验组、对照组患者消化性溃疡总有效率分别为94.57%(453/479)和81.66%(383/469), 差异具有

表 5 经“含黄连素四联方案”治疗后消化道溃疡愈合情况比较

纳入研究	试验组		对照组		权重(%)	95%CI
	愈合例数	总例数	愈合例数	总例数		
唐大会[7]	15	43	11	43	5.7	1.36 [0.71, 2.62]
张国峰[8]	27	50	20	50	10.4	1.35 [0.88, 2.07]
黄常勇[9]	71	135	63	135	32.9	1.13 [0.89, 1.43]
罗琴[10]	33	81	27	81	14.1	1.22 [0.82, 1.83]
黄雷[11]	52	100	37	100	19.3	1.41 [1.02, 1.93]
司君圣[12]	25	45	20	45	10.4	1.25 [0.82, 1.90]
马天恒[13]	20	25	11	15	7.2	1.09 [0.76, 1.57]
总计	243	479	189	469	100	1.24 [1.08, 1.43]

表 6 经“含黄连素四联方案”治疗后消化道溃疡总有效率比较

纳入研究	试验组		对照组		权重(%)	95%CI
	有效例数	总例数	有效例数	总例数		
唐大会[7]	41	43	29	43	7.5	1.41 [1.14, 1.76]
张国峰[8]	47	50	39	50	11.3	1.21 [1.02, 1.42]
黄常勇[9]	127	135	117	135	30.3	1.09 [1.00, 1.17]
罗琴[10]	80	81	74	81	22.9	1.08 [1.01, 1.16]
黄雷[11]	93	100	76	100	15.5	1.22 [1.08, 1.38]
司君圣[12]	41	45	34	45	9.2	1.21 [1.00, 1.46]
马天恒[13]	24	25	14	15	11.8	1.03 [0.88, 1.20]
总计	453	479	383	469	100	1.14 [1.07, 1.23]

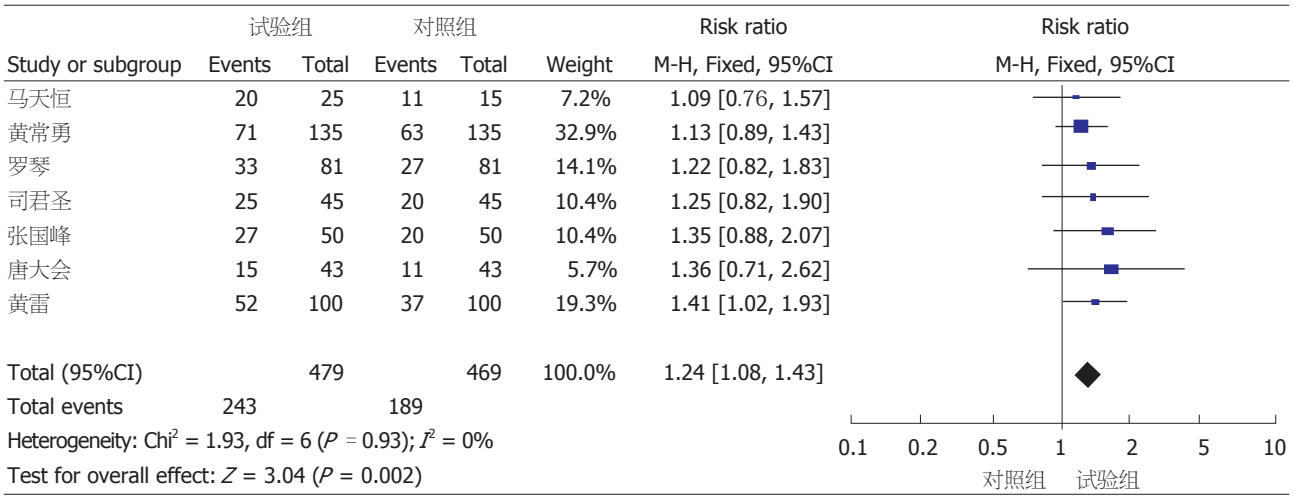


图 3 经“含黄连素四联方案”治疗后消化道溃疡愈合情况比较的森林图.

统计学意义(RR = 1.14, 95%CI: 1.07, 1.23, P<0.0001, 见表6, 森林图见图4).

2.6 药物不良反应发生率比较: 共有6篇纳入文献均报道了各组药物不良反应的发生率. 各研究中, 入组患者不良反应以“恶心”、“呕吐”、“腹胀”和“腹泻”为主. 入组文献异质性检验结果显示I^2 = 0%<50%, P = 0.42>0.1, 提示入组研究同质性较好, 采用固定效应模型进行合并分析. 合并分析结果显示, 试验组不良反应发生率为26.54%(99/373), 显著低于对照组(40.44%, 146/361), 该差异具有统计学意义[RR = 0.64, 95%CI: (0.53, 0.77), P<0.00001, 见表7, 森林图见图5].

3 讨论

*H. pylori*感染已被认为是当代全球其常见感染之一.

表 7　试验组和对照组患者药物不良反应的发生情况

纳入研究	试验组		对照组		权重(%)	95%CI
	不良反应例数	总例数	不良反应例数	总例数		
唐大会[7]	3	43	11	43	7.3	0.27 [0.08, 0.91]
张国峰[8]	21	50	33	50	22	0.64 [0.43, 0.93]
罗琴[10]	5	81	13	81	8.7	0.38 [0.14, 1.03]
黄雷[11]	18	100	28	100	18.7	0.64 [0.38, 1.08]
司君圣[12]	24	45	30	45	20	0.80 [0.57, 1.13]
马天恒[13]	28	54	31	42	23.3	0.70 [0.51, 0.96]
总计	99	373	146	361	100	0.64 [0.53, 0.77]

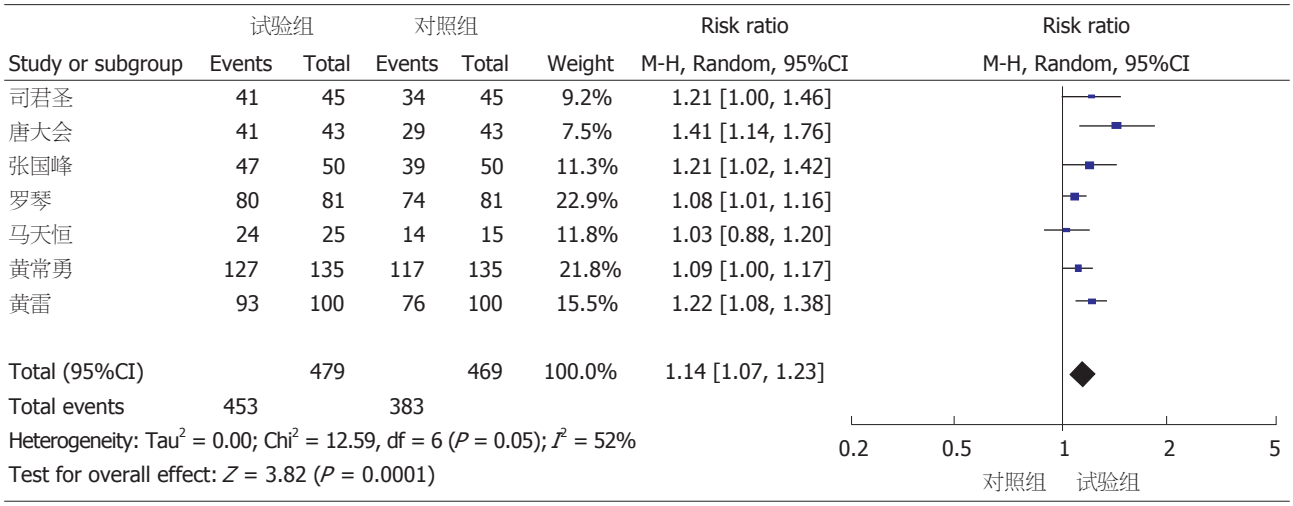


图 4　经“含黄连素四联方案”治疗后消化道溃疡总有效率比较的森林图.

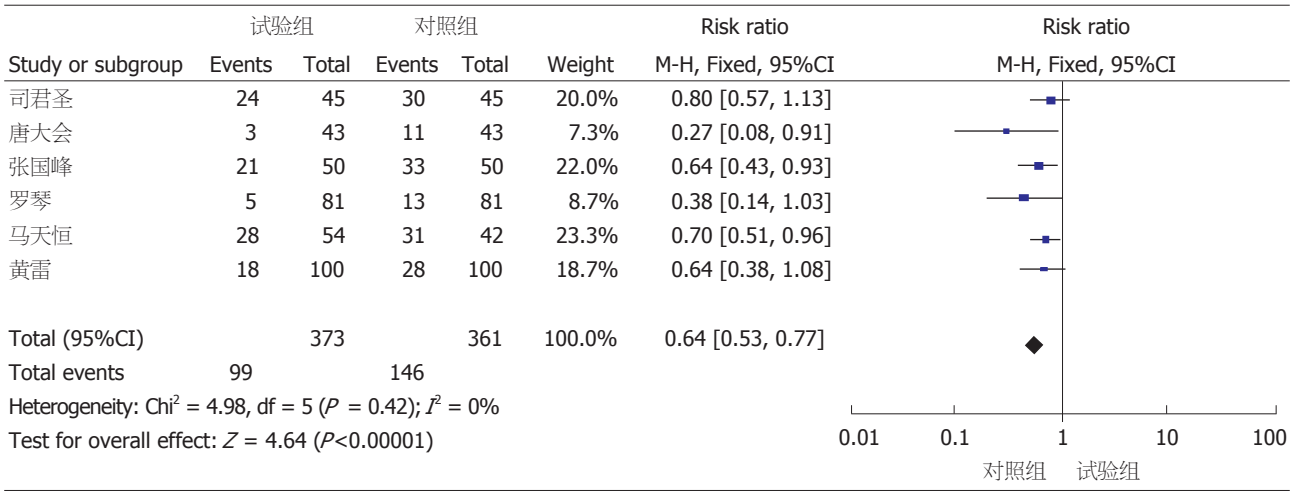


图 5　试验组和对照组患者药物不良反应的发生情况的森林图.

据流行病学报道, 目前全球范围内*H. pylori*感染率超过50%[1]. *H. pylori*感染已被公认是慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等消化系统疾病的致病因素[1]. 由此, *H. pylori*根除治疗成为了*H. pylori*相关疾病防治中尤为重要的一环.

然而, 抗生素耐药已成为了阻碍*H. pylori*根除的重要因素[3]. 以往文献显示, 近年来, *H. pylori*抗生素耐药呈逐年上升之势. 以往广泛使用的“PPI三联方案”(包含两种抗生素及1种PPI类药物)治疗效果亦随之下降[2]. 文献报道显示, 近几年来该方案在总体人群的总根除率已

下降至70%-85%之间[16]. 铋剂可改善抗生素敏感性, 增加*H. pylori*的根除率, 因而被推荐作为克拉霉素高耐药地区的一线根除治疗方案[1]. 然而, 不容否认的是, 应用铋剂可能导致多种不良反应, 涉及消化、神经、肾脏等多个系统, 部分国家和地区已禁止将铋剂应用于临床[17,18]. 因此, 目前单纯应用西药治疗*H. pylori*感染尚缺乏效果良好、安全性高并获一致性认可的方案.

随着中医药在现代医学中的研究不断深入, 中药同样可能发挥根除*H. pylori*的作用[3]. 黄连素是从中药黄连、黄柏中提取的一种天然的异喹啉类生物碱, 可能同时具有抑菌、抗炎、促进黏膜修复等多种药理作用, 相比于西药中抗生素类、胃黏膜保护剂类等单一功能药物具有独特的优势[4-6]. 自2000年以来, 先后有多项研究将黄连素应用于消化性溃疡合并*H. pylori*感染患者的治疗. 本研究结果显示, 试验组根除成功率达86.78%, 不仅显著优于对照组, 还与以往“含铋剂四联方案”根除率大致持平[1]. 与此同时, 经治疗患者溃疡愈合率(50.73%)和溃疡治疗总有效率(94.57%)均显著优于对照组, 差异有统计学意义. 不仅如此, 试验组不良反应发生率显著低于对照组(26.54% *vs* 40.44%), 具有较好的安全性. 这一结果低于以往报道“含铋四联方案”的不良反应发生率[19]. 与本研究中“含黄连素四联方案”相似的是, 胡伏莲等[20]以中药花胃康胶丸(主要成分为土荆芥和水团花)组成四联方案(花胃康胶丸-兰索拉唑-阿莫西林-克拉霉素)治疗*H. pylori*相关性十二指肠溃疡或胃炎, 结果显示*H. pylori*根除成功率80.2%, 该结果同样与本研究中“含黄连素四联方案”根除率相仿, 再次证实由一种中医药制剂、一种PPI、两种抗生素组成的四联方案根除*H. pylori*治疗可能具有良好的效果.

尽管已有体外试验直接证实了黄连素具有抑制*H. pylori*、增加抗生素敏感性的作用[21], 但其中抑菌作用机制仍不清楚. 可能的机制在于, 黄连素可能具有抑制*H. pylori*尿素酶的作用. 尿素酶能够帮助*H. pylori*提供碱性生存环境. 黄连素可通过抑制尿素酶最终起到破坏*H. pylori*生存环境的作用[22].

黄连素的抗炎作用可能是其促进黏膜愈合的主要机制. Cheng等[23]研究发现, 黄连素抑制大鼠胃泌素分泌, 同时导致肠黏膜杯状细胞减少, 这一机制可能是黄连素发挥保护胃黏膜、促进溃疡愈合. 同时, 黄连素还可能具有抑制IL-1、IL-2、IL-8、TNF-α以及INF-γ等炎症因子的作用[24], 这一抗炎过程可能同样是其发挥保护胃黏膜作用的机制之一.

本研究共纳入7项随机对照研究, 但其中未见随机、隐藏方法科学明确, 盲法设计严密得当的高循证医学级别文献. 部分文献[7,9]与其它文献用药方法存在差异, 可能导致偏倚的发生. 加之可能存在发表偏倚, 上述因素均可能对Meta分析结果造成影响, 结果信度受限. 此外, 由于纳入文献中涉及的不良反应种类较多, 未能进行更加细化的亚组合并分析. 因此, 期待着方法学水平更高、纳入病例更多、讨论更全面的临床随机双盲对照试验出现, 以进一步完善这一领域的研究.

总之, 在“含PPI三联方案”基础上加入黄连素构成“含黄连素四联方案”适用于*H. pylori*相关性消化性溃疡的治疗, 可能具有更高的根除率并更加促进消化性溃疡的愈合, 同时可能减少不良反应发生率.

文章亮点

实验背景

黄连素是中药“黄连”、“黄柏”的提取物, 以往研究证实黄连素具有抑菌、抗炎的作用. 近几年来, 有基础研究显示, 黄连素可能具有抑制幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)的作用.

实验动机

近年来, 多项随机对照研究将黄连素与“质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)三联方案”(包含两种抗生素及一种质子泵抑制剂)联用组成“含黄连素四联方案”用于治疗*H. pylori*感染及其消化性溃疡, 但结果缺乏一致性. 应用“含黄连素四联方案”能否获得*H. pylori*根除率及更佳的安全性? 在“PPI三联方案”基础上加用黄连素能否促进*H. pylori*相关性溃疡的愈合? 上述疑问的答案有助于对“含黄连素四联方案”的临床效度及安全性进行系统、科学的评价.

实验目标

本研究首次以Meta分析的方式, 通过总结、分析以往文献, 进一步探讨“含黄连素四联方案”治疗*H. pylori*感染及其消化性溃疡的疗效及安全性.

实验方法

在国内外常用数据库中检索文献, 依据拟定文献纳入标准进行文献筛选, 最终对纳入文献进行异质性检验并最终进行合并分析.

实验结果

本研究对以往文献进行了Meta分析. 结果显示, 试验组(采用“含黄连素四联方案”)*H. pylori*根除率为86.78%, 优于对照组(采用“PPI三联方案”), 差异具有统计学意义. 治疗组中溃疡愈合率(50.73%)、总有效率(94.57%)均高于对照组(愈合率40.30%, 总有效率81.66%), 差

异具有统计学意义. 此外, 治疗组不良反应发生率(26.54%)亦低于对照组(40.44%), 差异具有统计学意义. 上述结果相比以往单一研究所获结果, 具有更高的循证医学价值.

实验结论

本研究对以往黄连素抑制*H. pylori*作用的研究进行了检索、归纳和总结, 其中既包含该作用的机制研究, 也包含近年来应用黄连素组成*H. pylori*根除治疗新方案的临床随机对照研究. 结果显示, 联用“PPI三联方案”和黄连素组成“含黄连素四联方案”相比“PPI三联方案”治疗*H. pylori*感染具有更高的根除率和安全性, 并可促进*H. pylori*相关性消化性溃疡的愈合. 该结果从侧面证实了“黄连素可能具有抑制*H. pylori*作用”的推断, 并且提示将黄连素应用于*H. pylori*感染的治疗可能是改善根除率、治疗黏膜病变的新方向.

展望前景

经过系统检索, 未见具有较高质量且符合入组标准的随机对照研究. 纳入文献质量不佳在客观上限制了本研究结果作为循证医学证据的质量. 同时, 现有临床研究大多以“PPI三联方案”作为对照, 而我国已被划入高克拉霉素耐药地区, “含铋剂四联方案”被推荐作为根除治疗的首选方案, 因此上述结果具有一定的局限性. 因此, 该领域的未来方向应以“含铋四联方案”或其它国内外一线治疗方案为基础, 设计实施方法学水平更高、样本量更大的随机对照研究, 以获得更进一步研究成果.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈烨, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2017; 56: 532-545 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.06.006]

2 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F; Pylera Study Group. Helicobacter *pylori*eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]

3 吴汉周, 雷力民, 黄适, 赖远全. 三联疗法联合中药辨证治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1963-1967 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1963]

4 Zou K, Li Z, Zhang Y, Zhang HY, Li B, Zhu WL, Shi JY, Jia Q, Li YM. Advances in the study of berberine and its derivatives: a focus on anti-inflammatory and anti-tumor effects in the digestive system. *Acta Pharmacol Sin* 2017; 38: 157-167 [PMID: 27917872 DOI: 10.1038/aps.2016.125]

5 Ma F, Chen Y, Li J, Qing HP, Wang JD, Zhang YL, Long BG, Bai Y. Screening test for anti-Helicobacter *pylori*activity of traditional Chinese herbal medicines. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5629-5634 [PMID: 21105198 DOI: 10.3748/wjg.v16.i44.5629]

6 Pan LR, Tang Q, Fu Q, Hu BR, Xiang JZ, Qian JQ. Roles of nitric oxide in protective effect of berberine in ethanol-induced gastric ulcer mice. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 1334-1338 [PMID: 16225755 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2005.00186.x]

7 唐大会. 黄连素联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的临床疗效观察. 医药前沿 2018; 8: 342-345 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2018.04.317]

8 黄常勇, 李曙晖. 黄连素联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的临床疗效. 中国临床实用医学 2016; 7: 61-63 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-8799.2016.03.022]

9 马天恒, 吴尚农, 高成城, 谢睿. 黄连素联合三联疗法治疗幽门螺杆菌感染54例. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 190-191 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2011.03.018]

10 罗琴, 毛琦, 红煦, 赵庆晔. 黄连素配合抗菌三联疗法治疗2型糖尿病合并幽门螺旋杆菌感染消化性溃疡疗效分析. 内科 2017; 12: 384-385 [DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2017.03.29]

11 黄雷, 陈宁, 余祝. 黄连素联合三联疗法治疗幽门螺旋杆菌阳性的消化性溃疡的临床疗效观察. 现代实用医学 2017; 29: 591-592 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2017.05.016]

12 司君圣, 胡延丽. 黄连素结合三联疗法根除幽门螺杆菌感染的临床效果观察. 中国现代药物应用 2013; 7: 10-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2013.15.005]

13 张国峰. 黄连素结合三联疗法根除幽门螺杆菌感染的疗效观察. 中国伤残医学 2014; 22: 171-172

14 De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide H. *pylori*antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 19: 409-414 [PMID: 21188333]

15 Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, [2012-03-30] Available from: http://www.cochrane-handbook.org

16 World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Helicobacter *pylori*in developing countries. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 383-388 [PMID: 21415768 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6]

17 凌赵起. 含铋剂四联疗法根除老年人幽门螺杆菌感染疗效观察. 福建医药杂志 2012; 34: 106-107 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2600.2012.01.049]

18 刘芳勋, 张晶, 张华. 铋剂在幽门螺杆菌根除中的不良反应及预防. 2014; 12: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2014.05.013]

19 司小北, 蓝宇, 乔蕾. 含铋剂四联方案联合微生态制剂根除幽门螺杆菌疗效的Meta分析. 中华内科杂志 2017; 56: 752-759 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.009]

20 胡伏莲, 成虹, 张学智, 安贺娟, 盛剑秋, 吕农华, 谢勇, 陈治水, 许建明, 胡乃中, 郑鹏远, 张沥, 张玲霞, 张声生, 陶琳, 张振玉, 崔梅花, 杨桂彬, 王邦茂, 姜葵, 杨强, 郜恒骏. 多中心临床观察荆花胃康联合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡和胃炎疗效及耐药分析. 中华医学杂志 2012; 29: 679-684 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.10.012]

21 Sahibzada MUK, Sadiq A, Faidah HS, Khurram M, Amin MU, Haseeb A, Kakar M. Berberine nanoparticles with enhanced in vitro bioavailability: characterization and antimicrobial activity. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 303-312 [PMID: 29491706 DOI: 10.2147/DDDT.S156123]

22 Tan L, Li C, Chen H, Mo Z, Zhou J, Liu Y, Ma Z, Xu Y, Yang X, Xie J, Su Z. Epiberberine, a natural protoberberine alkaloid, inhibits urease of Helicobacter *pylori*and jack bean: Susceptibility and mechanism. *Eur J Pharm Sci* 2017; 110: 77-86 [PMID: 28167234 DOI: 10.1016/j.ejps.2017.02.004]

23 Cheng ZF, Zhang YQ, Liu FC. Berberine against gastrointestinal peptides elevation and mucous secretion in hyperthyroid diarrheic rats. *Regul Pept* 2009; 155: 145-149

[PMID: 19323986 DOI: 10.1016/j.regpep.2008.12.008]
24 Li F, Wang HD, Lu DX, Wang YP, Qi RB, Fu YM, Li CJ. Neutral sulfate berberine modulates cytokine secretion and increases survival in endotoxemic mice. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 1199-1205 [PMID: 16923341 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00368.x]

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》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出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、补充或删节时, 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月18日; 26(32): 1874-1878

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i32.1874

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

加速康复外科理念对胰腺癌胰十二指肠切除术患者临床预后的影响分析

侯计平, 赵 娜, 陈 杰, 韩恩崑, 杜庆云

侯计平, 韩恩崑, 杜庆云, 天津市宝坻区人民医院普通外科 天津市 301800

赵娜, 陈杰, 天津市宝坻区人民医院消化内科 天津市 301800

侯计平, 主治医师, 研究方向为肝胆外科.

作者贡献分布: 研究过程由侯计平、赵娜、陈杰、韩恩崑及杜庆云操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由赵娜与陈杰提供; 数据分析由韩恩崑与杜庆云完成; 本论文写作由侯计平完成.

通讯作者: 韩恩崑, 主任医师, 301800, 天津市宝坻区广川路8号, 天津市宝坻区人民医院普通外科. hanenkun@163.com
电话: 022-29262102

收稿日期: 2018-07-26
修回日期: 2018-09-08
接受日期: 2018-09-18
在线出版日期: 2018-11-18

Effect of accelerated rehabilitation program on prognosis of pancreatic cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy

Ji-Ping Hou, Na Zhao, Jie Chen, En-Kun Han, Qing-Yun Du

Ji-Ping Hou, En-Kun Han, Qing-Yun Du, Department of General Surgery, Tianjin Baodi People's Hospital, Tianjin 301800, China

Na Zhao, Jie Chen, Department of Gastroenterology, Tianjin Baodi People's Hospital, Tianjin 301800, China

Corresponding author to: En-Kun Han, Chief Physician, Department of General Surgery, Tianjin Baodi People's Hospital, No. 8, Guangchuan Road, Baodi District, Tianjin 301800, China. hanenkun@163.com

Received: 2018-07-26
Revised: 2018-09-08
Accepted: 2018-09-18
Published online: 2018-11-18

Abstract

AIM

To explore the effect of accelerated rehabilitation program on the prognosis of pancreatic cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy (PD).

METHODS

A total of 52 patients with pancreatic cancer who underwent PD from January 2015 to August 2017 at Tianjin Baodi People's Hospital were selected and randomly divided into two groups to receive either enhanced recovery after surgery (ERAS; n = 24) or traditional surgery (n = 28). Patients in the ERAS group were given nursing care according to the concept of accelerated rehabilitation surgery, while patients in the traditional surgery group were given traditional routine care. Hospitalization time, time to postoperative recovery of gastrointestinal function, hospitalization cost, and complications including delayed pancreatic fistula, delayed gastric emptying, abdominal hemorrhage or gastrointestinal bleeding, death, and re-hospitalization were compared between the two groups.

RESULTS

Postoperative hospital stay and time to postoperative recovery of gastrointestinal function were significantly shorter in the ERAS group than in the traditional surgery group. The cost of hospitalization was significantly lower in the ERAS group than in the traditional surgery group (P < 0.05). The incidence of complications in the ERAS group was 45.83%, which was significantly lower than that of the traditional group (75.00%; P < 0.05).

CONCLUSION

Accelerated rehabilitation program is more effective than conventional strategy in pancreatic cancer patients

undergoing PD, with high safety and feasibility.

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

Key Words: Enhanced recovery after surgery; Pancreatic cancer; Pancreatoduodenectomy

Hou JP, Zhao N, Chen J, Han EK, Du QY. Effect of accelerated rehabilitation program on prognosis of pancreatic cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(32): 1874-1878 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1874.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1874

摘要

目的

探讨加速康复外科理念(enhanced recovery after surgery, ERAS)对胰腺癌胰十二指肠切除术(pancreatoduodenectomy, PD)患者临床预后的影响.

方法

选取天津市宝坻区人民医院自2015-01/2017-08收治的拟行PD的胰腺癌患者共计52例, 采取随机数表发随机将患者分为两组, 取得患者知情同意, 分为ERAS组24例, 传统策略组28例, 所有患者诊断明确, PD, ERAS组患者按照ERAS治疗护理患者, 传统组患者按照传统常规治疗护理, 比较分析两组患者住院时间、术后消化道功能恢复时间、住院费用、胰瘘、胃排空延迟、腹腔出血或消化道出血、病死、再入院等各种并发症发生情况.

结果

ERAS组患者术后住院时间、术后消化道功能恢复时间较传统组短, 住院费用较传统组低, 两组差异有统计学意义(P<0.05), ERAS组患者并发症发生率为45.83%, 低于传统组75.00%, 两组差异有统计学意义(P<0.05).

结论

ERAS在胰腺癌PD患者的治疗中较传统方法治疗更为有效, 安全性高, 具有较高的可行性.

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

关键词: 加速康复外科理念; 胰腺癌; 胰十二指肠切除术

核心提要: 加速康复外科理念以标准化的流程贯穿患者整个治疗过程, 在这一理念指导下, 患者行胰腺癌胰十二指肠切除术后住院时间、术后消化道功能恢复时间较传统普通策略患者明显缩短, 住院费用也明显降低.

侯计平, 赵娜, 陈杰, 韩恩崑, 杜庆云. 加速康复外科理念对胰腺癌胰十二指肠切除术患者临床预后的影响分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(32): 1874-1878 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1874.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1874

0 引言

胰腺癌胰十二指肠切除术(pancreatoduodenectomy, PD)是胰腺癌的经典术式[1], 随着医疗技术的不断进步, 十二指肠切除后重建技术的更新和手术入路的变更, PD术后死亡率已明显下降[2], 但由于胰腺癌复杂的病理特点以及胰腺及周围器官解剖结构的复杂性, PD术后患者恢复情况较差, 术后并发症较多, 这就要求较高水平的护理质量[3]. 近年来, 加速康复外科理念(enhanced recovery after surgery, ERAS)在临床工作中越来越受到重视[4], ERAS是一种多模式、多学科综合干预的治疗理念[5], 本研究通过对比胰腺癌患者在ERAS下治疗和传统一般方法治疗下PD的疗效, 探讨ERAS对胰腺癌PD患者临床预后的影响, 现将本研究报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取天津市宝坻区人民医院自2015-01/2017-08收治的拟行PD的胰腺癌患者共计52例, 其中男性27例, 女性25例, 年龄41-68岁, 平均年龄58.1岁±9.3岁. 所有患者明确诊断后, 采取随机数表法随机将患者分为两组, 与患者及家属充分沟通不同治疗方法后, 按照患者意愿进行治疗策略调整, 最终将患者分为ERAS组24例, 传统策略组28例, 整个研究取得患者的知情同意, 并经过我院的伦理委员会批准. 两组患者在性别、年龄、手术方式、体重指数、ASA分级、血清生化指标等方面差异无统计学意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 手术方法: 所有患者诊断明确, 行PD, 手术由同一团队实施, 采用经典whipple手术, 切除后按child方式重建消化道, 术后于胰肠吻合口周围和胆肠吻合口放置引流管.

1.2.2 围手术期治疗策略: ERAS组患者术前教育积极详细, 充分与患者沟通, 特别是ERAS与常规理念之间的不同, 充分缓解患者的焦虑和压力, 术前营养支持纠正患者严重贫血或低蛋白血症, 胃肠道准备采用术前晚18点口服乳果糖+20点禁食+凌晨4点口服500 mL 5%葡萄糖的方式, 术前晚给予地西泮镇静, 术前不常规备皮, 术前常规预防性使用抗生素, 术中留置引流管, 术后当日常规镇痛, 第2日以后止痛泵按需镇痛, 术后给予常规止吐及应用胃肠道动力药, 制定完善的营养支持及

表 1 两组患者临床疗效及并发症情况比较

指标	ERAS组	传统组	t值/χ^2值	P值
术后住院时间(d)	14.56 ± 6.83	19.78 ± 7.48	2.6105	0.0119
术后消化道功能恢复时间(d)	2.63 ± 1.02	3.93 ± 1.14	4.3015	0.0001
住院费用(万元)	5.21 ± 2.19	6.63 ± 2.59	2.1144	0.0395
总并发症率 n (%)	11 (45.83)	21 (75.00)	4.6448	0.0311

ERAS: 加速康复外科理念.

饮食恢复计划、活动计划、血糖控制计划、引流管放置拔出计划.

传统组患者常规术前谈话, 术前无营养支持, 胃肠道准备采用术前晚18点口服复方聚乙二醇电解质+禁食水的方法, 术前晚无镇静, 术前备皮, 术前常规预防性使用抗生素, 术中留置引流管, 术后当日常规镇痛, 第2日后不予常规镇痛, 术后无止吐及应用胃肠道动力药, 常规饮食计划, 按患者意愿活动, 按常规拔出引流管.

1.2.3 观察指标: 分别记录两组患者一般情况资料, 包括性别、年龄、手术方式、体重指数、ASA分级、血清生化指标等, 术中记录患者术中出血量、手术时间, 术后记录术后住院时间、术后消化道功能恢复时间、住院费用, 术后随访统计各种并发症发生情况, 并发症发生判断标准: 胰瘘: 术后1 d或3 d后引流液淀粉酶升高3倍(国际胰瘘研究组织定义), 胃排空延迟: 术后7 d仍有呕吐或需胃肠减压, 腹腔出血或消化道出血, 病死: 术后1 mo发生死亡, 再入院: 术后1 mo再次入院.

统计学处理 采用SPSS 18.0 Windows软件进行统计学处理, 并发症发生率等计数资料采用χ^2检验, 住院时间、术后消化道功能恢复时间、住院费用等计量资料采用mean±SD表示, 采用t检验, 当P<0.05时, 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 两组患者在性别、年龄、手术方式、体重指数、ASA分级、血清生化指标等方面差异无统计学意义(P>0.05); 在ERAS组患者中, 20例患者(83.33%)按照策略正常使用抗生素, 4例患者因免疫力低下延长了抗生素使用时间; 22例患者(91.67%)按照策略要求术后1 d拔除胃管, 2例患者长期留置胃管; 21例患者(87.50%)能按照计划下床活动术后随访结果显示, ERAS组患者术后住院时间为14.56 d±6.83 d, 明显较传统策略组短, 两组差异有统计学意义(P<0.05), ERAS组患者术后消化道功能恢复时间为2.63 d±1.02 d, 较传统组短, 两组差异有统计学意义(P<0.05), ERAS组患者住院费用较传统组低, 两组差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组患者并发症情况比较 术后随访结果显示, ERAS组患者无病死及再入院, 传统组各有1例; 腹腔并发症方面, ERAS组患者出现1例腹腔出血, 1例腹腔积液, 2例胆胰引流口瘘, 2例其他腹腔并发症, 传统组患者4例腹腔出血, 4例腹腔积液, 2例胆胰引流口瘘, 3例其他腹腔并发症; ERAS组患者出现3例胰瘘, 传统组患者11例, ERAS组胃排空延迟2例, 传统组12例; ERAS组患者并发症发生率为45.83%, 低于传统组75.00%, 两组差异有统计学意义(P<0.05), 术中出血量及手术时间相比差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

3 讨论

加速康复外科是一种综合管理治疗策略, 在患者围手术期进行多学科综合干预, 通过控制患者病理生理学进展, 缓解患者过重的不当应激反应, 降低患者术后并发症发生率, 促进患者术后机能恢复, 改善患者预后, 增加手术治疗疗效[6-8]. 这种治疗策略理念贯穿患者整个治疗过程, 并以标准化的流程指导治疗和恢复[9]. ERAS首次应用于直肠外科手术中[10], 研究证明该理念的应用可降低直肠手术术后并发症发生率[11]. 胰腺癌PD是一种较为复杂的手术方式, 对患者的损伤较重, 导致术后并发症较多较重[12], 为解决这些问题, 要求医疗工作者采取更高质量的护理方法[13], 因此加速康复外科在PD的得到了应用, 相较于传统一般护理, ERAS贯穿整个治疗过程, 在术前、术中及术后的各个时间段都进行全面的综合护理[14-16], 在患者术前准备、术中监护及术后康复中有着一系列措施方法, 可有效预防与治疗并发症[17]. 本研究中, 采用ERAS策略治疗的患者在术后住院时间、术后消化道功能恢复时间等方面均较传统治疗策略患者短, 住院费用较传统治疗策略患者低, 说明ERAS治疗策略具有更好的疗效, 加速康复外科改良、优化围手术期的一些常规措施, 消除患者心理及生理上的应激反应, 术后随访发现, 采用ERAS策略治疗的患者并发症发生率为45.83%, 明显低于传统策略治疗患者的75.00%, 证明了采用ERAS策略治疗在具有更好的疗效和更优的安全性.

ERAS理念在PD患者中的应用目前仍处于基础阶段, 围手术期治疗理念的发展促使着不断的研究更新, 术前禁食、大量补液及长时间使用抗生素等都已是被淘汰的治疗策略[18,19], ERAS理念作为一种多模式、多学科的治疗理念, 具有一定的先进性[20], 本研究证实ERAS理念在PD患者的应用安全有效, 具有较高的可行性. 但是同时我们应当认识到, 加速康复外科是通过综合各种措施整合资源最终使患者获益, 并非简单地改进守护, 所以在实际应用时, 应根据患者的不同情况制订个体化的治疗措施.

文章亮点

实验背景

加速康复外科是一门新兴学科, 由丹麦学者Wilmore和Kehlet在2001年首次提出, 采取多学科综合治疗, 在结直肠外科、骨科、肝胆外科领域可缩短住院时间、降低术后并发症率、减少住院费用等已经得到证实, 但其应用在胰十二指肠切除术中的研究仍较少.

实验动机

加速康复外科理念(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念在胰腺癌胰十二指肠切除术(pancreatoduodenectomy, PD)患者中的应用目前仍处于基础阶段, 围手术期治疗理念的发展促使着不断的研究更新, ERAS理念作为一种具有一定的先进性的多模式、多学科的治疗理念, 研究证实ERAS理念在PD患者的应用安全有效性不仅可以使得患者获利较大, 亦可促进对ERAS的应用研究和对PD术的改进.

实验目标

本研究比较分析了ERAS和传统策略两组患者住院时间、术后消化道功能恢复时间、住院费用、胰瘘、胃排空延迟、腹腔出血或消化道出血、病死、再入院等各种并发症发生情况, 证实ERAS理念在PD患者的应用安全有效, 具有较高的可行性.

实验方法

本研究选取了拟行胰十二指肠切除术的胰腺癌患者共计52例, 采取随机数表发随机将患者分为ERAS组和传统策略组, 详细记录了患者整个治疗过程中的并发症、治疗费用等情况, 采用统计分析的方法, 对两组患者术后情况进行对比分析.

实验结果

ERAS组患者术后住院时间、术后消化道功能恢复时间及住院费用低于较传统组(P<0.05), ERAS组患者并发症发生率低于传统组75.00%(P<0.05).

实验结论

用ERAS策略治疗的患者在术后有更好的疗效, 术后随访发现, 采用ERAS策略治疗的患者具有更好的疗效和更优的安全性. 本研究证明了加速康复外科在胰十二指肠切除术中应用的安全性, 为加速康复外科在胰十二指肠切除术中的应用提供了医学指导.

展望前景

尽管通过本研究我们可以看到加速康复外科在胰十二指肠切除术中的应用是更有效而且安全的, 但在胰十二指肠切除术中仍未广泛的应用加速康复外科理念. 本研究也存在病例数较少、手术技术差异和术后管理差异等不足之处, 未来的研究应当扩大样本量, 增加加速康复外科在胰十二指肠切除术中的应用.

4 参考文献

1 Laitinen I, Sand J, Peromaa P, Nordback I, Laukkarinen J. Quality of life in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing pancreaticoduodenectomy. *Pancreatology* 2017; 17: 445-450 [PMID: 28274687 DOI: 10.1016/j.pan.2017.02.013]
2 Ejaz A, He J. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: perspective from the United States. *Chin Clin Oncol* 2017; 6: 1 [PMID: 28249540 DOI: 10.21037/cco.2017.02.01]
3 陈光裕, 周小月, 郭建平. 术后加速康复理念在肝胆胰外科手术中的应用效果观察. 中国地方病防治杂志 2017; 32: 1229-1230
4 Joliat GR, Labgaa I, Petermann D, Hübner M, Griesser AC, Demartines N, Schäfer M. Cost-benefit analysis of an enhanced recovery protocol for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2015; 102: 1676-1683 [PMID: 26492489 DOI: 10.1002/bjs.9957]
5 Barton JG. Enhanced Recovery Pathways in Pancreatic Surgery. *Surg Clin North Am* 2016; 96: 1301-1312 [PMID: 27865279 DOI: 10.1016/j.suc.2016.07.003]
6 卢昕, 金浩生, 侯宝华, 简志祥. 胰十二指肠切除术围术期规范化开展加速康复外科的几点争议. 中国普通外科杂志 2017; 2: 1207-1211
7 黄永侨, 华福洲, 邬林泉, 魏根, 徐国海, 胡衍辉. 加速康复外科理念下不同镇痛方式对肝切除术后早期康复的影响. 临床麻醉学杂志 2017; 33: 140-143
8 朱斌, 黄建宏. 加速康复外科在我国发展现状、挑战与对策. 中国实用外科杂志 2017; 37: 26-29 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.01.08]
9 蒋奎荣, 陆子鹏, 苗毅. 胰十二指肠切除术围手术期实施加速康复共识与争议. 中国实用外科杂志 2016; 36: 825-829
10 Zouros E, Liakakos T, Machairas A, Patapis P, Agalianos C, Dervenis C. Improvement of gastric emptying by enhanced recovery after pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15: 198-208 [PMID: 27020637]
11 白雪莉, 李国刚, 梁廷波. 术后加速康复理念在肝胆胰外科手术应用现状及策略. 中国实用外科杂志 2015; 35: 360-363
12 林天生, 陈博滔, 孙维佳. 快速康复外科在胰十二指肠切除术围手术期的应用. 中国普通外科杂志 2015; 24: 418-425
13 冯梦宇, 张太平, 赵玉沛. 加速康复外科在胰腺外科中的应用.

浙江大学学报(医学版) 2017; 46: 666-674
14 李民, 王新波, 王思珍, 申荣喜, 朱道俊, 李宁, 黎介寿. 加速康复外科理念用于胰十二指肠切除术临床研究. 中国实用外科杂志 2015; 35: 863-866
15 舒科平. 加速康复外科理念在肝胆结石手术治疗的临床应用. 中国普通外科杂志 2017; 26: 811-814
16 Aviles C, Hockenberry M, Vrochides D, Iannitti D, Cochran A, Tezber K, Eller M, Desamero J. Perioperative Care Implementation: Evidence-Based Practice for Patients With Pancreaticoduodenectomy Using the Enhanced Recovery After Surgery Guidelines. *Clin J Oncol Nurs* 2017; 21: 466-472 [PMID: 28738031 DOI: 10.1188/17.CJON.466-472]
17 王俊江, 罗志坚, 冯兴宇. 加速康复外科理念在胃癌根治术中应用安全性及可行性分析. 中国实用外科杂志 2017; 37: 271-275 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.03.15]
18 Barreto SG, Singh A, Perwaiz A, Singh T, Singh MK, Chaudhary A. Maximum surgical blood order schedule for pancreatoduodenectomy: a long way from uniform applicability! *Future Oncol* 2017; 13: 799-807 [PMID: 28266246 DOI: 10.2217/fon-2016-0536]
19 虞文魁, 李宁. 加速康复外科理念指导下的围手术期液体治疗. 中国实用外科杂志 2017; 37: 342-344 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.04.04]
20 Kusunoki E, Hidenori K, Kusano M, Teranishi R, Shibuya H, Okada T. Continuous Interstitial Subcutaneous Fluid Glucose (ISFG) Measurement during Pre- and Intraoperative Periods for Highly Invasive Surgery. *Masui* 2016; 65: 281-287 [PMID: 27097509]

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、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月18日; 26(32): 1879-1885

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i32.1879

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子和T淋巴细胞水平的影响

孙译维, 张 良

孙译维, 上海市第七人民医院全科医学科 上海市 200137

张良, 上海市第一人民医院消化内科 上海市 200137

孙译维, 主治医师, 研究方向为中医全科医学.

作者贡献分布: 此课题由孙译维设计; 研究过程、使用试剂及仪器、数据分析由孙译维及张良完成; 论文写作均由孙译维独立完成.

通讯作者: 孙译维, 主治医师, 200137, 上海市浦东新区大同路358号, 上海市第七人民医院全科医学科. jinb9292@163.com

收稿日期: 2018-09-10
修回日期: 2018-10-18
接受日期: 2018-10-29
在线出版日期: 2018-11-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of liquorice decoction combined with mesalazine in the treatment of ulcerative colitis (UC) patients and the effect on serum inflammatory factors and T lymphocyte levels.

METHODS

From March 2015 to March 2017, 94 active UC patients treated at Shanghai Seventh People's Hospital were randomly divided into an observation group and a control group according to the admission order, with 47 cases in each group. The control group was treated with mesalazine enteric-coated tablets alone, and the observation group was treated with decoction combined with mesalazine. Both groups of patients were treated for 6 wk. The clinical therapeutic effects of the two groups of patients were assessed, the levels of serum IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α, and T lymphocytes before and after treatment as well as the patient's quality of life of the two groups were compared.

RESULTS

Six weeks after treatment, the clinical total effective rate and the Mayo score in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), the levels of serum IL-6, IL-17, and TNF-α in the observation group were significantly lower than those in the control group, and IL-10 level was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Although the levels of peripheral blood $CD4^+$ T cells in the two groups after treatment did not differ significantly ($P > 0.05$), the level of peripheral blood $CD8^+$ T cells in the observation group was higher significantly than that in the control group, and CD^{4+}/CD^{8+} rate was

Effect of liquorice decoction combined with mesalazine on serum inflammatory factors and T lymphocyte levels in patients with ulcerative colitis

Yi-Wei Sun, Liang Zhang

Yi-Wei Sun, Department of General Medicine, Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai 200137, China

Liang Zhang, Department of Gastroenterology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200137, China

Corresponding author to: Yi-Wei Sun, Attending Physician, Department of General Medicine, Shanghai Seventh People's Hospital, No. 358, Datong Road, Pudong New District, Shanghai 200137, China. jinb9292@163.com

Received: 2018-09-10
Revised: 2018-10-18
Accepted: 2018-10-29
Published online: 2018-11-18

significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The total score and all dimension scores of IBDQ in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Liquorice decoction combined with mesalazine has good efficacy in UC patients and can effectively reduce the inflammatory response, modulate the immune function, improve the clinical symptoms, reduce disease activity, and improve the quality of life.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Liquorice soup; Mesalazine; Inflammatory factors; T lymphocyte

Sun YW, Zhang L. Effect of liquorice decoction combined with mesalazine on serum inflammatory factors and T lymphocyte levels in patients with ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(32): 1879-1885 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1879.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1879

摘要

目的

探讨甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者的临床效果观察及对血清炎症因子和T淋巴细胞水平的影响.

方法

选取2015-03/2017-03在上海市第七人民医院治疗的94例活动期UC患者, 依据住院顺序随机分为观察组和对照组, 每组47例, 对照组仅予以美沙拉嗪肠溶片口服治疗, 观察组在对照组的基础上联合甘草泻心汤治疗, 两组患者疗程均为6 wk, 评估两组患者的临床治疗效果, 观察比较治疗前后血清IL-6、IL-10、IL-17及TNF-α和外周血T淋巴细胞亚群CD^{4+}、CD^{8+}和CD^{4+}/CD^{8+}等水平的变化, 并比较两组患者的生活质量情况.

结果

治疗6 wk后, 观察组患者的临床总有效率及Mayo评分均显著高于对照组($P<0.05$), 观察组患者的血清中IL-6、IL-17和TNF-α的水平较对照组均明显降低, IL-10水平较对照组明显升高($P<0.05$), 治疗后两组患者的外周血CD^{4+}水平比较无明显差异($P>0.05$), 但观察组患者外周血CD^{8+}的水平较对照显著升高, CD^{4+}/CD^{8+}较对照组显著降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 治疗后观察组IBDQ各项评分与总评分显著高于对照组($P<0.05$).

结论

甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗UC患者的临床效果较好, 能够有效减轻机体炎症反应, 并合理调节机体免疫功能, 进而明显改善UC患者的临床症状, 控制疾病活动, 提高患者生活质量.

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 甘草泻心汤; 美沙拉嗪; 炎症因子; T淋巴细胞

核心提要: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种炎症性疾病, 目前美沙拉嗪是治疗UC的常用药物, 随着中医的发展, 从中医角度治疗UC获得了一定疗效, 但目前关于中西医结合治疗方面的报道较少, 且缺乏治疗机理方面的研究, 本研究通过分析甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗UC的疗效, 旨在进一步研究中医治疗机理.

孙译维, 张良. 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子和T淋巴细胞水平的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(32): 1879-1885 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1879.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1879

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是发生于肠道的一种慢性非特异性的炎症性疾病, 随着社会的快速发展、生活方式及饮食结构的改变,其发病率逐年上升[1,2]. 该患者病史较长, 病情阴晴不定, 反复发作, 癌变可能性较大, 严重影响患者的生活质量[3]. 对于UC的治疗, 西医认为, 美沙拉嗪是目前临床普遍认可且被广泛应用的UC的有效治疗药物, 疗效较好, 但其停药后容易复发. 中医考虑UC属于“便血”“痢疾”等范畴[4], 治疗上主张活血化瘀、补脾益气以及抑制炎症反应, 甘草泻心汤来源于《伤寒论》, 其于半夏泻心汤原方的基础上重用甘草四两为君, 收益胃补中缓急之效[5,6]. 相关研究报道, 甘草泻心汤治疗UC获得了较好的临床效果[7]. 然而迄今为止临床上尚无治疗UC的特效治疗方法和药物. 近些年许多研究着重于探讨中西药结合治疗UC的疗效, 因UC的病因及发病机制较复杂, 中西药结合治疗UC的具体疗效及作用机制尚存在争议, 相关研究报道, 机体免疫功能失调及促炎与抗炎症因子失衡可能是UC主要的发病机制[8-10]. 本研究将观察甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗UC患者的临床效果及对其血清炎症因子和T淋巴细胞水平的影响, 旨在为UC的临床治疗提供指导意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-03/2017-03在上海市第七人民医院治疗的94例活动期UC患者, 依据住院顺序随机分为观察组和对照组, 每组47例, 两组患者的性别、年龄、体

表 1 两组患者的一般资料比较(n = 47, mean ± SD)

分组	性别(n)		年龄(岁)	BMI 指数(kg/m^2)	病程时长(年)	病情程度(n)		
	男	女				轻度	中度	重度
观察组	21	26	46.41 ± 5.63	23.37 ± 2.64	2.65 ± 0.87	15	24	8
对照组	22	25	47.32 ± 5.46	23.29 ± 2.28	2.73 ± 0.92	17	23	7
χ^2/t	0.043		0.795	0.157	0.433	0.213		
P	0.836		0.214	0.438	0.333	0.899		

重指数、病程和病情程度等情况比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1).

1.1.1 纳入标准: (1)均符合《全国炎症性肠病诊疗规范共识意见》中的诊断标准[11], 同时行肠镜检查进行病理确诊; (2)所有患者疾病均处于活动期; (3)年龄25-65岁; (4)所有患者病程均达3 mo及以上; (5)治疗前2 mo内曾行水杨酸制剂、糖皮质激素等相关的系统化治疗者. (6)所有患者及家属均知情, 自愿配合治疗, 并签字.

1.1.2 排除标准: (1)UC怀疑有恶变者; (2)伴有肠肿瘤、肠结核、细菌性痢疾、克罗恩病等其他肠道疾病者; (3)伴有严重心脑肝肾及内分泌系统等疾病者; (4)妊娠与哺乳期妇女; (5)无神经及精神方面的疾病者.

1.2 方法 两组患者均给予严格控制辛辣刺激食物、戒烟戒酒、适当活动、对症及营养支持治疗等常规治疗, 对照组患者在常规治疗基础上予以美沙拉嗪肠溶片治疗, 实验组患者在对照组的基础上予以甘草泻心汤治疗, 两组患者的治疗疗程均为6 wk. 具体方法: 美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司, 国药准字H19980148, 规格: 0.25 g×24片)1.0 g/次, 4次/d, 口服; 甘草泻心汤: 炙甘草12 g, 炒党参和大枣各30 g, 炒黄芩和制半夏各9 g, 干姜6 g, 炒黄连3 g, 1剂/d, 煎煮法取汁200 mL, 分早晚二次口服.

观察指标: (1)血清促炎/抗炎症因子及T细胞水平检测: 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(试剂盒购于深圳晶美生物工程公司)测定血清IL-6、IL-10、IL-17和TNF-α水平; 采用流式细胞仪检测(购于Backman Coulter公司)患者外周血T淋巴细胞亚群CD^{4+}、CD^{8+}和CD^{4+}/CD^{8+}的水平. (2)疗效评估标准: 完全缓解: 治疗后临床症状完全消失, 肠镜检查示肠黏膜基本正常; 有效: 治疗后临床症状基本消失, 肠镜检查示肠黏膜轻度炎症及假息肉形成; 无效: 治疗后临床症状及肠镜检查无明显改善或反而较前加重. 总有效包括完全缓解加有效. (3)疾病活动度评估: 采用改良的Mayo评分系统[12,13], 见表2, 各分项评分之和为Mayo评分, Mayo评分愈高, UC疾病活动度愈高. (4)生活质量评定: 采用Guyatt等[14]编制的炎症性肠病评价量表(IBDQ)进行生活质量评定, 分值愈高, 生存质量愈好.

统计学处理 所有数据采用SPSS 19.0软件进行统计分析, 计量资料采用t检验, 用mean±SD表示, 计数资料采用χ^2检验, 以百分比(%)表示, 等级资料采用秩和检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗后疗效比较 治疗6 wk后, 观察组患者的临床总有效率明显高于对照组具有统计差异(P<0.05)(表2).

2.2 两组患者治疗前后Mayo评分比较 治疗前两组患者Mayo评分差异无统计学意义(P>0.05). 治疗6 wk后两组患者Mayo评分均显著低于治疗前(P<0.05), 且观察组患者的Mayo评分显著低于对照组, 具有统计差异(P<0.05)(表3).

2.3 两组患者治疗前后血清IL-6、IL-10、IL-17及TNF-α水平比较 两组患者治疗前血清IL-6、IL-10、IL-17及TNF-α水平比较差异无统计学意义(P>0.05). 治疗6 wk后, 两组患者血清IL-6、IL-17和TNF-α水平较前明显下降, IL-10水平较前明显上升(P<0.05), 且治疗后, 观察组患者的血清中IL-6、IL-17和TNF-α的水平较对照组均明显降低, IL-10水平较对照组明显升高(P<0.05)(表4).

2.4 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群水平的比较 治疗前, 两组患者的外周血CD^{4+}、CD^{8+}和CD^{4+}/CD^{8+}的水平均无统计学意义(P>0.05). 治疗6 wk后, 两组患者的外周血CD^{4+}水平比较无明显差异(P>0.05), 观察组患者外周血CD^{8+}的水平较对照显著升高, CD^{4+}/CD^{8+}较对照组显著降低, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表5).

2.5 两组患者治疗前后IBDQ评分比较 治疗前两组患者IBDQ各项评分与总评分均无明显统计差异(P>0.05). 治疗6 wk后两组患者IBDQ各项评分与总评分均显著高于治疗前(P<0.05), 且观察组IBDQ各项评分与总评分显著高于对照组(P<0.05)(表6).

3 讨论

UC是发生于直结肠的常见的慢性非特异性的炎症性疾病, 其复发率高、病程长、难以治愈, 严重影响患者生

表 2　两组患者治疗后疗效比较[n = 47, n (%)]

分组	完全缓解	显效	有效	无效	总有效率
观察组	11 (23.40)	19 (40.42)	14 (29.79)	3 (6.38)	44 (93.62)
对照组	4 (8.51)	14 (29.79)	18 (38.30)	11 (23.40)	36 (76.60)
χ^2					9.096
P					0.028

表 3　两组患者治疗前后Mayo评分比较[n = 47, mean ± SD]

分组	治疗前	治疗后	t	P
观察组	8.83 ± 2.27	2.64 ± 1.53	15.502	<0.05
对照组	8.57 ± 2.31	3.54 ± 1.66	12.123	<0.05
t	0.550	2.733		
P	0.292	0.004		

活质量与身心健康[15,16]. 对于UC的治疗, 目前临床上尚缺乏特效的治疗药物, 截止现在, 西医上使用较广泛的是美沙拉嗪肠溶剂, 因其能够较好的控制UC疾病的活动, 但停药后患者易复发. 相关研究报道, 中药甘草泻心汤治疗UC获得了一定是临床效果[6], 且近些年相关研究报道甘草泻心汤联合美沙拉嗪肠溶剂治疗UC取得了较好的临床效果[7,17], 这与本研究结果一致, 本研究结果显示甘草泻心汤联合美沙拉嗪能够明显改善UC患者的临床症状, 控制疾病活动, 能够明显提高患者生活质量; 但该联合治疗UC的相关作用机制尚存在争议.

美沙拉嗪作为5-氨基水杨酸制剂, 其能够抑制白三烯、前列腺素E2等致炎物质的合成与释放, 从而减轻机体炎症反应, 还可消除过氧化物与其氧自由基对肠黏膜的损害, 从而对肠黏膜产生直接的保护作用[18]. 甘草泻心汤出自《伤寒论》, 具有平调寒热、补胃消痞散结之功能, 其能够增强机体抗缺氧能力,可以调节胃黏膜分泌, 可有效抑制溃疡的形成, 相关研究报道其还能调节机体免疫功能等[19,20], 而甘草泻心汤与美沙拉嗪肠溶剂联合治疗UC的具体作用机理如何, 不同学者意见不同.

目前关于UC的发病机制尚不明确且相对较复杂, 大多数研究考虑同自身免疫能力及炎症状态有关, 机体抗炎/促炎症状态的失衡及自身免疫功能的失调, 加上一些如感染等诱导因素等, 这些综合因素相互作用相互影响最终诱发UC的发生[21,22]. IL-6作为促炎性细胞因子之一, 其具有广泛的生物活性, 在机体炎症反应、免疫功能及肿瘤发生发展等过程中的作用至关重要[23,24]. 相反的, IL-10作为一种抗炎性细胞因子, 能够抑制机体内中性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞的产生, 还能抑制机体促炎性细胞因子的聚集从而减小机体炎症反应的级联放大效应[25]. 而IL-17及TNF-α均属促炎性细胞因子, 它们可激活机体内中性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞等释放促炎性细胞因子, 最终引起黏膜组织的炎症损伤[26,27]; 本研究结果显示, 观察组患者治疗后血清IL-6、IL-17、及TNF-α与对照组相比均显著降低, IL-10与对照组相比显著升高, 这表明甘草泻心汤联合美沙拉嗪能够调节机体内抗炎/促炎症反应的平衡, 达到减轻机体炎症反应的目的. 另外, CD^{4+}/CD^{8+}T细胞作为机体主要的T淋巴细胞亚群, CD^{8+}T细胞是抑制性与杀伤性T细胞亚群, 能同组织相容性抗原复合体(MHC Ⅰ或HLA Ⅰ)相结合, CD^{4+}T是辅助细胞诱导亚群, 能同MHC Ⅱ或HLA Ⅱ相结合; CD^{4+}/CD^{8+}T细胞比例在细胞免疫调节起着关键的主导作用, 该比例的失衡可引起机体细胞毒作用的增加. 本研究结果提示观察组可明显提高T淋巴细胞CD^{8+}的水平, 降低T淋巴细胞CD^{4+}/CD^{8+}比例, 这表明, 甘草泻心汤联合美沙拉嗪能够调节机体免疫功能, 从而达到较好的治疗效果.

新近研究表明, 抗炎与促炎细胞因子失衡在UC的发生及发展中具有关键性作用, 促炎因子的升高与抗炎因子的降低将导致黏膜损伤, 导致肠道黏膜一系列的病理及生理的变化, 最终引起溃疡的发生[21]. 临床相关研究显示, UC患者机体内抗炎性细胞因子的表达相对较低, 而促炎性细胞因子的表达相对较高, 其机体内抗炎/促炎症反应呈现出失衡状态, 且患者病情愈严重这种失衡愈明显[28,29]. 另外, UC作为全身性的免疫性疾病, 存在肠道免疫功能的紊乱, 机体内细胞免疫调节失衡在UC的发生发展中至关重要[10]. 而对于细胞免疫功能方面, T淋巴细胞亚群的变化研究较多. 相关研究显示, CD^{4+}/CD^{8+}T细胞功能紊乱与UC发病有关[30,31], CD^{4+}/CD^{8+}比值的下降则增加了机体对多种致病因子的易感性, 可

表 4　两组患者治疗前后血清IL-6和IL-10、TNF-α水平比较(n = 47)

分组	IL-6 (ng/L)		IL-10 (ng/L)		IL-17 (pg/mL)		TNF-α (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	67.12 ± 8.76	42.34 ± 6.63[a]	23.45 ± 4.75	64.24 ± 3.96[c]	461.37 ± 73.58	231.49 ± 37.53[e]	55.39 ± 5.38	22.43 ± 2.56[g]
对照组	66.71 ± 9.12	51.31 ± 6.95[a]	23.68 ± 5.03	55.73 ± 3.67[c]	456.89 ± 77.35	312.28 ± 41.03[e]	54.98 ± 5.71	29.85 ± 2.97[g]
t	0.222	6.402	0.228	10.806	0.288	9.961	0.358	12.973
P	0.412	<0.05	0.410	<0.05	0.387	<0.05	0.360	<0.05

[a]P<0.05, 与治疗前IL-6相比; [c]P<0.05, 与治疗前IL-10相比; [e]P<0.05, 与治疗前IL-17相比; [g]P<0.05, 与治疗前TNF-α相比. IL-6: 白介素-6; IL-10: 白介素-10; IL-17: 白介素-17; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

表 5　两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群水平的比较(n = 47)

分组	CD^{4+}		CD^{8+}		CD^{4+}/CD^{8+}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45.13 ± 4.86	46.47 ± 5.08	21.16 ± 3.65	31.77 ± 3.01[a]	2.36 ± 0.37	1.47 ± 0.29[c]
对照组	45.42 ± 4.69	46.32 ± 4.99	20.89 ± 3.47	26.84 ± 3.24[a]	2.41 ± 0.39	1.89 ± 0.32[c]
t	0.294	0.144	0.368	7.643	0.638	6.667
P	0.385	0.433	0.357	<0.05	0.263	<0.05

[a]P<0.05, 与CD^{8}治疗前相比; [c]P<0.05, 与CD^{4+}/ CD^{8+}治疗前相比.

表 6　两组患者治疗前后IBDQ评分比较(n = 47, mean ± SD)

分组	社会功能		情感功能		肠道症状		全身症状		总评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	22.04 ± 5.67	28.27 ± 6.39[a]	52.61 ± 8.65	68.14 ± 9.16[c]	36.37 ± 5.68	55.94 ± 7.35[e]	20.19 ± 5.78	29.43 ± 6.56[g]	136.42 ± 21.45	187.57 ± 23.12[i]
对照组	22.83 ± 6.12	25.42 ± 6.95[a]	51.89 ± 9.03	63.73 ± 8.67[c]	37.01 ± 6.15	50.48 ± 7.13[e]	20.93 ± 5.92	25.85 ± 6.87[g]	137.33 ± 21.91	169.96 ± 23.43[i]
t	0.649	2.070	0.395	2.397	0.524	3.655	0.613	2.584	0.203	3.668
P	0.258	<0.05	0.347	<0.05	0.301	<0.05	0.271	<0.05	0.420	<0.05

[a]P<0.05, 与治疗前社会功能相比; [c]P<0.05, 与治疗前情感功能相比; [e]P<0.05, 与治疗前肠道症状相比; [g]P<0.05, 与治疗前全身症状相比; [i]P<0.05, 与治疗前总评分状相比.

引起正常上皮细胞组织发生病变, 导致其溃疡甚至坏死. 因此甘草泻心汤联合美沙拉嗪能够综合调节机体内抗炎/促炎症反应及其免疫功能的失衡, 减轻机体炎症反应, 提高免疫功能, 从而达到较好的临床治疗效果.

总之, 甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗UC患者的临床效果较好, 能够有效减轻机体炎症反应, 并合理调节机体免疫功能, 进而明显改善UC患者的临床症状, 控制疾病活动, 提高患者生活质量. 由于本研究且样本量较少, 缺乏长期随访的数据, 未对不同严重程度UC进行疗效评价, 且很多指标为主观性观察, 可能对结果造成一定偏倚, 存在一定的局限性, 有待日后进一步深入研究.

文章亮点

实验背景

目前溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病率居高不下, 传统的美沙拉嗪治疗效果有限, 中医在国内获得了广大医生的认可, 中西医结合治疗慢性疾病得到了肯定的疗效.

实验动机

本文拟观察中西医结合治疗UC的疗效, 旨在获取中医治疗UC的治疗机理, 以及观察甘草泻心汤在提高机体免疫功能可控制炎症反应方面的疗效.

实验目标

本文通过观察甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗UC的疗效, 得出了中西医结合治疗能够有效控制疾病进展, 改善机体免疫功能, 减轻肠道炎症反应.

实验方法

本文通过对比甘草泻心汤联合美沙拉嗪与单纯应用美沙拉嗪治疗UC的疗效对比, 采用前瞻性随机对照研究方式, 分析两组患者疗效、机体免疫功能、T淋巴细胞水平、炎症因子水平的变化, 采用SPSS软件进行数据分析, 从细胞、血清因子水平研究联合应用的效果.

实验结果

本文得出了中西医结合治疗能够有效控制疾病进展, 改善机体免疫功能, 减轻肠道炎症反应.

实验结论

甘草泻心汤联合美沙拉嗪能够有效减轻UC患者炎症反应, 合理调节机体免疫功能, 进而明显改善UC患者的临床症状.

展望前景

由于本研究且样本量较少, 缺乏长期随访的数据, 未对不同严重程度UC进行疗效评价, 且很多指标为主观性观察, 可能对结果造成一定偏倚, 存在一定的局限性, 有待日后进一步深入研究.

4 参考文献

1 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]

2 Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, Ng SS, Leung WK, Wu JC, Wong VW, Chan FK, Sung JJ. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 647-654 [PMID: 19262521 DOI: 10.1038/ajg.2008.74]

3 Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6102-6108 [PMID: 17036379 DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6102]

4 师桂英, 王正亮, 王蓓. 半夏泻心汤联合美沙拉嗪灌肠对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子的影响. 中医药信息 2014; 5 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2406.2014.05.043]

5 周建华, 支晨阳, 郎兵. 论运用辛开苦降法治疗溃疡性结肠炎. 中华中医药学刊 2008; 26: 2336-2340 [DOI: 10.13193/j.archtcm.2008.11.33.zhoujh.009]

6 李福章. 甘草泻心汤加减治疗慢性结肠炎124例. 光明中医 2006; 21: 86 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2006.11.065]

7 陈浩, 张波, 徐速, 卢芩, 钱海华, 曾莉. 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效及对血清炎症指标的影响. 中药材 2017; 40: 475-478 [DOI: 10.13863/j.issnl001 4454.2017.02.049]

8 Benderska N, Dittrich AL, Knaup S, Rau TT, Neufert C, Wach S, Fahlbusch FB, Rauh M, Wirtz RM, Agaimy A, Srinivasan S, Mahadevan V, Rümmele P, Rapti E, Gazouli M, Hartmann A, Schneider-Stock R. miRNA-26b Overexpression in Ulcerative Colitis-associated Carcinogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2039-2051 [PMID: 26083618 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000453]

9 Dixon MF. Patterns of inflammation linked to ulcer disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 27-40 [PMID: 10749087]

10 李毅, 王小平, 蔺焕萍, 张鹏飞, 齐宝宁, 苏衍进, 胥冰. 溃疡性结肠炎中医证型与T细胞亚群相关性的临床研究. 现代中医药 2015; 6 [DOI: 10.13424/j.cnki.mtcm.2015.06.026]

11 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 现代消化及介入诊疗 2008; 2: 13 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2008.02.021]

12 溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009). 中国中西医结合杂志 2010; 5

13 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见. 中华中医药杂志 2010; 25: 891-895

14 Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, Tompkins C. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 804-810 [PMID: 2644154]

15 Wang Y, Ouyang Q; APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-1455 [PMID: 17716349 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04873.x]

16 Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J Dig Dis* 2010; 11: 76-82 [PMID: 20402832 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00421.x]

17 郑莲莲. 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子水平的影响及疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2015; 10

18 王福平. 美沙拉嗪辅助治疗溃疡性结肠炎的疗效观察. 临床医学研究与实践 2017; 8: 46; 48 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201708023]

19 胡渝芳, 张永忠. 甘草泻心汤对复发性阿弗他溃疡患者血清NO及NOS的影响. 实用药物与临床 2008; 11: 143-144 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-0070.2008.03.009]

20 张守峰, 郝莉萍, 龚传美, 宋忆菊, 伊纯德. 甘草泻心汤对小鼠的免疫机能和常压缺氧耐受力的影响. 中药药理与临床 1997; 2

21 Patil DT, Moss AC, Odze RD. Role of Histologic Inflammation in the Natural History of Ulcerative Colitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016; 26: 629-640 [PMID: 27633592 DOI: 10.1016/j.giec.2016.06.009]

22 Principi M, Barone M, Pricci M, De Tullio N, Losurdo G, Ierardi E, Di Leo A. Ulcerative colitis: from inflammation to cancer. Do estrogen receptors have a role? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11496-11504 [PMID: 25206257 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11496]

23 Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2502-2512 [PMID: 16199153 DOI: 10.1016/j.ejca.2005.08.016]

24 Mudter J, Neurath MF. Il-6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1016-1023 [PMID: 17476678 DOI: 10.1002/ibd.20148]

25 Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 620-625 [PMID: 14991925 DOI: 10.3748/wjg.v10.i5.620]

26 Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70 [PMID: 12477762]

27 Gupta RA, Motiwala MN, Mahajan UN, Sabre SG. Protective effect of Sesbania grandiflora on acetic acid induced ulcerative colitis in mice by inhibition of TNF-α and IL-6. *J Ethnopharmacol* 2018; 219: 222-232 [PMID: 29530609 DOI:

10.1016/j.jep.2018.02.043]
28 张碧琼, 李雪梅. 溃疡性结肠炎患者血清细胞因子检测结果分析. 国际检验医学杂志 2014; 35: 1803-1804 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.13.063]
29 郑紫丹, 万晓强, 刘梁英. 溃疡性结肠炎患者血清IL-23和IL-17的水平变化及意义. 细胞与分子免疫学杂志 2011; 27: 203-204 [DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.005950]
30 郑长青, 胡刚正. CD4+T细胞亚群的新认识及对炎症性肠病研究的指导. 世界华人消化杂志 2004; 12: 505-511 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2004.03.001]
31 夏冰. 炎症性肠病的病因与发病机制. 世界华人消化杂志 2001; 9: 245-250 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2001.09.245]

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》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, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月18日; 26(32): 1886-1892

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i32.1886

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

文献综述 REVIEW

胆汁反流性胃炎病因病机及诊治进展

赵亚男, 许翠萍

赵亚男, 山西医科大学 山西省太原市 030001

许翠萍, 山西医科大学第一医院消化内科 山西省太原市 030001

赵亚男, 在读硕士研究生, 从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本综述由赵亚男完成; 许翠萍指导.

通讯作者: 许翠萍, 主任医师, 030001, 山西省太原市解放南路85号, 山西医科大学第一医院消化内科. cuipingxu@hotmail.com
电话: 0351-4639511

收稿日期: 2018-09-13
修回日期: 2018-09-30
接受日期: 2018-10-19
在线出版日期: 2018-11-18

Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of bile reflux gastritis

Ya-Nan Zhao, Cui-Ping Xu

Ya-Nan Zhao, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Cui-Ping Xu, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Corresponding author to: Cui-Ping Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. cuipingxu@hotmail.com

Received: 2018-09-13
Revised: 2018-09-30
Accepted: 2018-10-19
Published online: 2018-11-18

Abstract

Bile reflux gastritis is a common disease of the digestive system, whose clinical characteristics are abdominal pain, abdominal distention and nausea and vomiting, affecting the quality of life of patients seriously. However, the etiology and pathogenesis of bile reflux gastritis are still unclear, which may be related to gastrointestinal surgery, gallbladder disease, *Helicobacter pylori* infection, psychological factors, *etc*. There are many diagnostic methods, but a consensus on diagnosis is still lacking. Most of the current treatments are symptomatic treatments, but the overall efficacy is poor. This article reviews the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of bile reflux gastritis, with an aim to provide a reference for further research of this disease.

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

Key Words: Bile reflux gastritis; Etiology; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

Zhao YN, Xu CP. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of bile reflux gastritis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(32): 1886-1892 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1886.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1886

摘要

胆汁反流性胃炎(bile reflux gastritis, BRG)是消化科常见疾病, 以腹痛、腹胀、恶心、呕吐等为临床特点, 严重影响患者生活质量.但目前其病因及发病机制尚不清楚, 可能与胃肠道手术、胆囊疾病、幽门螺杆菌感染、精神心理等因素有关, 其诊断方法较多, 但缺少统一诊断标准, 目前对其治疗多是对症治疗, 但总体疗效欠佳. 本文对BRG的病因、发病机制、诊断及治疗进行了综述, 以期为进一步研究BRG提供参考.

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

关键词: 胆汁反流性胃炎; 病因; 发病机制; 诊断; 治疗

核心提要: 胆汁反流性胃炎(bile reflux gastritis, BRG)是消化科常见疾病, 可促进胃黏膜向肠上皮化生、不典型增生甚至癌变进展, 但存在疗效差、易复发等缺点, 本文综述了BRG的病因、发病机制、诊断及治疗, 以期为进一步研究BRG提供参考.

赵亚男, 许翠萍. 胆汁反流性胃炎病因病机及诊治进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(32): 1886-1892 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1886.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1886

0 引言

生理状态下, 胃肠收缩活动具有特定的周期性和规律性变化, 这种变化称为消化间期移行性运动复合波(migrating motorcomplex, MMC). MMC分为四相: Ⅰ相: 无收缩; Ⅱ相: 不规律收缩; Ⅲ相: 规律、高频、高幅收缩; Ⅳ相: 收缩快速衰减[1]. MMC Ⅱ相和Ⅲ相末期可出现生理性十二指肠逆蠕动, 此时少量的胆汁不会对胃黏膜造成损害, 但当继发(手术)或原发(神经、体液、内分泌)因素导致含有胆酸、溶血磷脂酰胆碱、胰酶的大量十二指肠液反流入胃时, 则会破坏胃黏膜并引起胃黏膜炎症, 称为胆汁反流性胃炎(bile reflux gastritis, BRG). BRG可分为继发性和原发性, 是慢性胃炎的一种特殊类型, 其反流的十二指肠液可导致胃黏膜腺体萎缩, 向肠上皮化生、不典型增生甚至癌变进展[2,3], 因此BRG越来越受到临床医生的重视.

1 BRG的病因

1.1 胃肠道手术 学者最早在胃大部切除术后发现残胃胆汁反流, 之后逐渐发现幽门成形术、迷走神经切断术后等亦可出现胆汁反流[4].幽门管具有1.5 cm高压带, 使胃比十二指肠压力高5 mmHg, 上述手术破坏了幽门管高压带的解剖结构, 使十二指肠压力高于胃, 造成十二指肠内容物频繁、大量、持久地反流至胃, 引起胃黏膜炎症.综合多项[5-7]关于Roux-en-Y、毕Ⅰ式、毕Ⅱ式三种吻合术式对胆汁反流发生率的影响, Roux-en-Y吻合与其它吻合方式相比, 胆汁反流的发生率较低, 而由于毕Ⅱ式术后胃腔是胆汁进入下段肠腔的必经之路, 胆汁反流发生几率较高.

1.2 胆囊疾病 胆道系统、oddi括约肌、神经体液内分泌系统三者的正常运行保证了胆汁的规律排放[8]. 当机体存在胆囊炎、胆结石等疾病时, 胆道系统的充血、水肿、疼痛会刺激周围组织引起迷走神经兴奋, 一方面导致胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MTL)等胃肠激素分泌增加, 引起胃肠蠕动紊乱, 另一方面消化间期oddi括约肌舒张, 导致排入十二指肠的胆汁增多, 以上两种机制共同促使胆汁反流的发生[9]. 胆囊切除术后病人因储存、浓缩胆汁的生理结构消失, 胆总管压力升高, 胆汁大量、无规律地排入十二指肠, 在MMC Ⅱ相和Ⅲ相末期反流入胃, 再者胆囊切除术后GAS、MLT、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、P物质(substance P, SP)等激素水平改变, 更容易引发胃肠蠕动功能紊乱, 导致胆汁逆流入胃[10].

1.3 精神心理因素 张举垚等[11]运用症状自评量表评定BRG病人精神心理状况, 结果显示BRG病人躯体化、强迫症状、焦虑、抑郁、人际关系、敌对性、恐怖、偏执、精神病性等9个因子评分均高于对照组, 且评分越高, 反流程度可能越重. Agostini等[12]发现生活压力、焦虑等精神心理因素会影响内脏敏感性和胃肠动力. MLT、CCK和促胰液素等这些调节胆囊、胆管和胃肠运动的激素, 由胃肠神经、自主神经、中枢神经等多种神经递质介导产生, 因在脑和胃肠道双重分布, 称为脑肠肽[13]. 异常的精神心理变化可对大脑边缘系统造成不良刺激, 从而通过脑-肠轴影响脑肠肽的分泌, 导致胃肠蠕动紊乱及胆汁排放异常, 引起BRG的发生.

1.4 幽门螺杆菌感染 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)是否在BRG中起致病作用目前尚有争议. Manifold[14]认为*H. pylori*感染与胆汁反流是两个互相独立的状态, 但有研究[15]发现*H. pylori*阳性的BRG病人胃腔内胆汁酸浓度远高于*H. pylori*阴性的BRG病人, 且胃黏膜损伤更严重. 还有研究[16]表明, *H. pylori*阳性病人血浆中GAS高于*H. pylori*阴性病人, 高水平的GAS可引起胃-幽门-十二指肠运动失调, 导致过量的十二指肠液反流入胃. 总之, 多数研究者认为*H. pylori*感染可显著增加胆汁反流的程度, 是加重BRG胃黏膜损伤的一个重要因素[17,18].

1.5 其他因素 BRG还与糖尿病、肝炎、胰腺炎、消化性溃疡、性别、年龄、嗜烟酒、缺乏运动、便秘以及长期服用阿片类止疼药等有关[19]. 糖尿病病人常因胃肠植物神经受损发生糖尿病性胃轻瘫, 导致胃排空延迟, 易发生胆汁反流; 肝炎、胰腺炎病人各种消化酶产生减少, 消化功能下降, 胃窦-幽门-十二指肠协同运动失调, 不能及时清除反流入胃的胆汁; 消化性溃疡病人幽门或球腔变形, 导致幽门关闭不全, 胆汁易向胃腔反流; 有研究[20]表明, BRG与吸烟、酗酒、年龄、性别有关, 以30-50岁发病居多, 女性多于男性; BRG病人常存在餐后缺乏运动、夜间加餐等不良生活习惯, 加强运动可改善症状; 便秘病人胃肠动力差, 易发生胆汁反流; 阿片类药物在胃肠道的分布比例较高, 长期口服可引起阿片类药物相关的肠功能紊乱(opioid-induced bowel

dysfunction, OIBD), 增加胆汁反流的可能[21]. 在临床上还有许多BRG病人病因不明, 还需我们探索更多与之相关的因素.

2 BRG的发病机制

2.1 胆汁对胃黏膜的损伤作用 当胆汁酸浓度>2.0 mmol/L时即有胃黏膜损伤, 关于胆汁损伤胃黏膜机制存在以下观点: (1)胆汁中的次级胆汁酸和游离胆汁酸反流入胃, 可破坏上皮细胞的脂蛋白层, 导致胃黏膜屏障受损, 使H^+逆向弥散, 刺激肥大细胞产生组胺, 从而引起胃黏膜充血等变化; (2)胰液中的磷脂酶A_2与胆汁中卵磷脂可被转化成有活性的溶血性卵磷脂, 它可降低黏液黏滞性及弹性, 溶解上皮细胞膜的磷脂, 使反流液中的胰酶进入胃壁深层组织; (3)胆盐能刺激胃黏膜释放GAS, 使胃酸和胃蛋白酶分泌增加, 加重胃黏膜损伤[22]; (4)胆汁与胃酸可起协同致病作用, 当胃液pH≤3.5时, 胆汁酸对胃黏膜的侵袭力增强, 在消化酶等成分的作用下进入细胞与细胞间的紧密连接, 导致黏膜细胞和组织损伤, 同时减弱胃黏膜的多种保护机制; (5)反流的十二指肠液中含有大量有毒的肠道细菌, 造成胃微生物菌群紊乱, 当胃黏膜被胆汁破坏后, 有害菌群可进入胃黏膜加重炎症反应[23]; (6)胆汁酸还可通过与法尼酯衍生物受体(farnesoid derivative receptor, FXR)结合, 上调尾型相关同源盒转录因子-2(caudal type homeobox transcription factor-2, CDX2)和黏液蛋白基因(mucin 2, MUC2)的表达, 诱导胃黏膜肠上皮化生[24], 并可通过激活G蛋白胆汁酸耦连受体5促进胃腺癌细胞增殖[25].

2.2 胆汁与*H. pylori*的协同作用 (1)*H. pylori*加重胆汁反流的程度: *H. pylori*可以分泌大量尿素酶产生氨, 改变局部酸性环境, 使H^+反渗至胃黏膜引起炎症, 胃的酸性环境被破坏后可干扰正常胃酸对GAS的反馈抑制, 促使G细胞分泌GAS, 另外胃黏膜炎症释放出的炎性介质亦促使G细胞释放GAS, 从而抑制幽门括约肌的收缩、延缓胃排空, 导致胆汁与胃黏膜的接触时间延长, 加重胆汁反流[26]; (2)胆汁反流加重*H. pylori*对胃黏膜的炎症反应: 有研究发现在*H. pylori*阳性的病人中, 胆汁酸浓度与胃黏膜萎缩和肠化生存在显著相关性.胆汁和*H. pylori*两种致病因子对胃黏膜起协同损害作用[27].

3 BRG的诊断

3.1 症状诊断 BRG临床表现缺乏特异性, 腹痛、腹胀、恶心、呕吐胆汁是其显著特征, 亦可表现为嗳气、烧心、反酸、肠鸣、排便不畅、食欲减退以及体重下降等; 严重者还可有消化道出血, 表现为呕血或黑便.除此之外, BRG还可导致反流性食管炎、咽炎、声带炎, 甚至气管炎、肺炎、急性胆源性胰腺炎, 出现声音嘶哑、咳嗽、咳痰、急性腹痛等临床症状[28-30].

3.2 内镜诊断 内镜插入静止1 min以上, 幽门口仍有胆汁反流或黏液湖黄染、附壁可见胆汁斑, 胃窦部近幽门处或吻合口周围可见充血、水肿、变脆、糜烂等炎症表现.

3.2.1 BRG内镜下分级: 参照Kellosalo[31]分级, 根据黏液湖量和颜色将BRG分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ三度. Ⅰ度指少量黄色泡沫从幽门口涌出和(或)黏液湖呈淡黄色; Ⅱ度指黄色泡沫从幽门口涌出和(或)黏液湖呈黄绿色; Ⅲ度指黄色泡沫从幽门口频繁流出和(或)持续性喷射出或胃内布满黄绿色黏液. Ⅰ度通常为常规内镜对咽喉部等产生刺激时胃底体肌肉舒张及体积增大、胃窦逆向蠕动或幽门口松弛诱发的假性反流[32], 不作为BRG的诊断标准.

3.2.2 不同病因BRG内镜下表现比较: 因胃大部切除术引起的胆汁反流黏液湖多呈金黄色, 不易冲洗; 因胆道疾病引起的胆汁反流内镜下多呈现黄绿色, 多以绿色为主; 因精神压力引起的胆汁反流内镜下多呈深黄色, 黏液湖稠腻[33]. 临床上各种病因引起的内镜下表现并非如此绝对, 还需结合病史进行诊断.

3.3 病理诊断 组织学检查可见胃小凹增生、间质水肿、固有膜平滑肌纤维增生、黏膜表面毛细血管扩张和炎细胞浸润等表现, 严重者可出现肠化生、腺体萎缩和异型增生[34](图1). 根据Dixon等[35]提出的病理积分标准, 手术胃积分>10分考虑BRG, 但其在非手术胃中的诊断未得到肯定. 1993年Sobala等[36]提出了胆汁反流指数(bile reflux index, BRI)概念, 根据黏膜固有层水肿、肠上皮化生、慢性炎症程度及幽门螺杆菌定植密度分别记0-3分, BRI = 7×固有层水肿+3×肠化生+4×慢性炎症-6×*H. pylori*密度, 当胃内胆汁酸浓度>1.00 mmol/L时, BRI>14诊断BRG具有较高的敏感性(70%)和特异性(85%).

3.4 放射性核素扫描 此方法是经静脉注入^{99m}Tc-EHIDA(二乙基乙酰苯胺亚氨二醋酸), 该核素经肝由胆汁排泄, 通过追踪核素观察是否有胆汁反流入胃, 当胃内放射性与静脉注入总量比率>1 %时即呈阳性[37], 能精确测定胆汁反流量, 具有敏感性高、非侵入性等优点.其缺点为会因肝脏和胃肠道显影的重叠造成诊断偏差, 以致影响十二指肠胃反流定量的结果.近年来有国外学者[38]在放射性核素扫描基础上, 基于流体力学和光流技术, 利用SPECT/CT二维图像分析和三维重建技术, 可准确定位胃的位置并对反流的胆汁进行定量检测.

3.5 24 h胆红素监测(Bilitec2000) Bilitec2000是通过经鼻留置含分光光度计探头的导管, 检测食管和胃内吸收光波长在450-470 nm(胆红素吸收峰)的物质, 定量检测

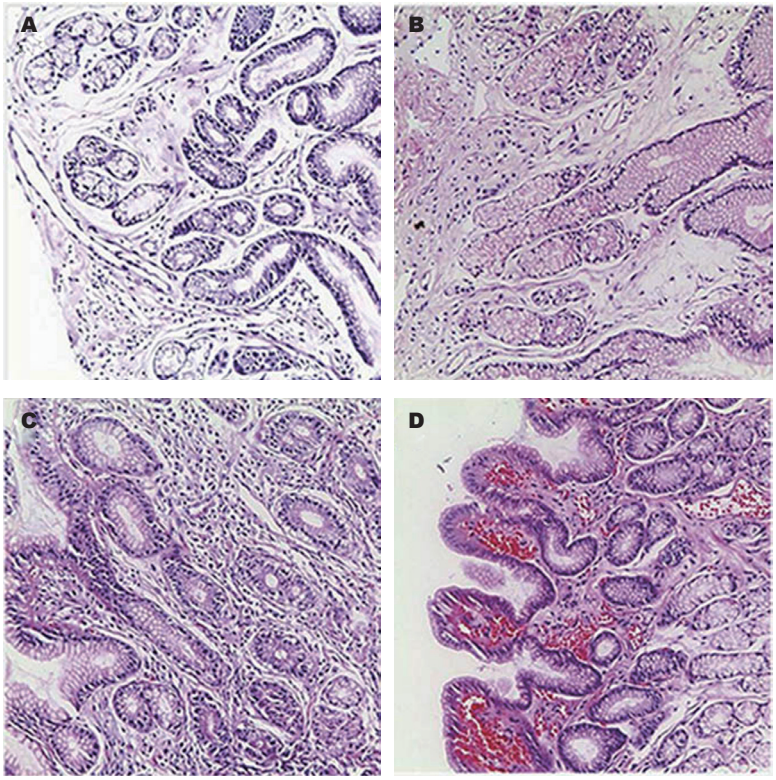


图 1　胆汁反流性胃炎病理学特点. A: 胃小凹增生; B: 间质水肿; C: 平滑肌纤维增生; D: 血管扩张充血(HE染色, × 100). 引自参考文献[34].

反流胆汁.胆红素吸收值>0.14 U为存在胆汁反流, 以胆红素吸收值>0.14 U时间的百分比表示胆汁反流严重程度.该检查能较准确反映胃内胆汁酸浓度, 是目前监测胃内胆汁反流最可靠可行的方法.但其存在易受胡萝卜等吸光度值与胆红素相近的食物影响、价格昂贵、酸性环境吸收峰会发生偏移等缺点.

3.6 24 h胃内pH值监测 临床上通常以胃液pH≥4.0诊断为胆汁反流, 但有研究表明, 胃液pH值的变化与胆汁反流无明显相关性, 因为此检查并不能区别胆汁、唾液和碳酸氢盐对胃液pH值的影响, 仅能单纯反映胃液的酸碱度, 因此该检查对胆汁反流的诊断价值还有待商榷.

4 BRG的治疗

BRG的治疗策略主要分为以下两点: (1)结合、吸附胆汁, 保护胃黏膜, 减少胆汁对胃黏膜的损伤; (2)预防反流, 使胃-幽门-十二指肠协同运动得到改善.

4.1 一般治疗 BRG病人应改正不良生活习惯, 比如: 细嚼慢咽; 忌暴饮暴食、高脂饮食; 忌浓茶、烈酒、浓咖啡、辛辣、过冷过热、过甜、粗糙等刺激性食物; 减少精神压力、保持心情舒畅; 饭后适量运动, 避免久坐.

4.2 内科治疗

4.2.1 抑酸剂: 胆汁在胃黏膜细胞中的累积呈pH依赖, 当pH≤4.0时, 胆汁可加速正常细胞致癌因子的表达[39], 对胃黏膜损害更重, 因此需加用抑酸剂提高胃液pH. 临床常用的抑酸剂为质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI), 它是通过与壁细胞H+-K+-ATP酶的半胱氨酸残基结合来减少胃酸、胃蛋白酶、胰液、胆汁的分泌, 从而减轻胃黏膜的损伤[40]. 临床常用的PPI有: 泮托拉唑、雷贝拉唑、奥美拉唑、艾司奥美拉唑、艾普拉唑等.

4.2.2 胃黏膜保护剂: 胃黏膜保护剂的使用可有效抵御胆汁对胃壁深层组织进一步侵害, 其主要分为以下几类: 前列腺素及其衍生物(米索前列醇)、铝剂(硫糖铝、铝碳酸镁)、铋剂(枸橼酸铋钾)以及新型胃黏膜保护剂(替普瑞酮、瑞巴派特), 它们通过不同机制在胃黏膜形成一层保护屏障, 促进胃黏膜修复.

4.2.3 促胃肠动力剂: 胆汁反流发生的基础是胃-十二指肠协同运动失调, 因此恢复胃-十二指肠协同运动尤为关键.临床上最常用的为5-HT4受体激动剂和多巴胺D2受体拮抗剂. 5-HT4受体激动剂可以激动肠肌间神经丛的5-HT4受体, 使神经末梢的乙酰胆碱释放增加, 从而促进胃肠道平滑肌的运动, 临床上最常用的为莫沙必利. 多巴胺D2受体拮抗剂通过特异性拮抗胃肠道平滑肌的D2受体发挥其促动力作用, 最具代表性的是多潘立酮, 多潘立酮能够增加餐后胆囊收缩幅度, 促进胆囊排空, 在调节胃动力和胆囊功能方面有独特优势. 另外, 有许多中成药也有促胃动力作用, 如枳术宽中, 其对抑制胆汁反流有很好的疗效[41].

4.2.4 调节胆汁成分药: 熊去氧胆酸治疗BRG的主要机

表 1 胆汁反流性胃炎病因及相关发病机制

病因	相关发病机制
胃肠道手术	胃肠道手术破坏了幽门的解剖结构, 使胃内压力低于十二指肠
胆囊疾病	胆囊疾病可影响胃肠激素的分泌, 导致胆汁排放异常
精神心理因素	精神心理因素可通过肠脑轴影响脑肠肽分泌, 引起胃肠蠕动紊乱
*H. pylori*感染	具体机制尚无定论, 可能与高水平的GAS引起胃–十二指肠运动失调有关
其他	
糖尿病	糖尿病病人胃肠植物神经受损可发生糖尿病性胃轻瘫, 导致胃排空延迟,
肝炎、胰腺炎	各种消化酶产生减少, 消化功能下降, 胃–十二指肠协同运动失调
消化性溃疡	幽门或球腔变形, 导致幽门关闭不全, 使胆汁反流入胃的机会增加
不良生活习惯	吸烟、饮酒、缺乏运动等可导致BRG, 具体机制尚不明确
便秘	可能与便秘病人胃肠动力差有关
阿片类药物	阿片类药物可减少胃酸的分泌, 减慢胃肠蠕动, 增加BRG发生的可能

BRG: 胆汁反流性胃炎; *H. pylori*: 幽门螺杆菌; GAS: 胃泌素.

制是使胆汁内各类胆酸的比例产生变化, 使胆汁酸主要成分变为具有很高亲水性且无细胞毒性的熊去氧胆酸, 其能与胃黏膜中的黏蛋白络合形成一层保护膜, 并促进胃黏膜上皮细胞的移行与修复, 从而有效减轻反流的胆汁与胃酸对胃黏膜的刺激[42]. 除此之外, 熊去氧胆酸能够对胆汁中胆固醇含量进行调整, 有效降低胆汁中胆固醇的相对浓度, 有利于结石表面上胆固醇的溶解[43].

4.2.5 抗焦虑药: 临床研究[44]发现, 对于伴焦虑抑郁的BRG病人, 在使用胃黏膜保护剂和促胃肠动力剂的基础上加用黛力新, 能显著提高治疗有效率. 黛力新是由美利曲辛和氟哌噻吨组成的合剂, 氟哌噻吨属于神经阻滞剂, 可作用于突触前膜多巴胺受体(D2受体), 促进多巴胺的合成和释放, 小剂量具有抗焦虑抑郁作用. 美利曲辛是双向抗抑郁剂, 通过抑制突触前膜对去甲肾上腺素及5-羟色胺的再摄取, 提高突触间隙单胺类递质的含量[45]. 二者综合作用提高了多种神经递质的含量, 从而改善病人精神症状.

4.2.6 BRG合并*H. pylori*感染的治疗: 鉴于胆汁酸和*H. pylori*两者对胃黏膜的协同损害以及*H. pylori*胃炎京都全球共识[46]提出的治疗意见, 对*H. pylori*阳性病人应积极根除*H. pylori*治疗. 但有研究[47]显示PPI在抑制胃酸分泌的同时会增加甘氨胆酸等可溶性胆汁酸的浓度, 进而会影响胃炎的类型和严重程度.相反, 也有研究认为低酸环境下高浓度胆汁酸可使*H. pylori*变形死亡, PPI抑制胃酸分泌后可反馈性增强胆汁酸对*H. pylori*的抑制[27]. 因此对BRG合并*H. pylori*感染的治疗有待我们进一步探讨.

4.3 外科治疗 症状严重而内科治疗无效者可行手术治疗, 对毕Ⅰ式或毕Ⅱ式胃切除术后病人, 可采用Roux-en-Y术; 对胆囊切除术后病人, 可采用胆道-空肠吻合术; 对Roux-en-Y术式胃大部切除术后病人, 有国外学者[48]建议, 行残胃切除术可有效缓解胆汁反流引起的上腹痛、反酸、恶心等症状.

5 结论

随着内镜技术的开展, 人们不断深入对BRG的认识. 本文对BRG的病因、发病机制、诊断、治疗进行了综述, 其中还有许多未知, 比如: (1)部分原发性BRG病人病因及发病机制不明, 可能与精神压力大、不良生活习惯有关(见表1), 需进一步制定多中心、大规模临床试验; (2)原发性BRG缺乏统一的诊断标准, 临床表现、内镜表现及病理改变均无特异性, 胆汁反流的量和胃黏膜炎症程度缺乏量化指标, 24 h Bilitec2000诊断价值高, 但因价格昂贵难以在临床广泛开展; (3)治疗上无共识指南可供参考, 多是对症及经验性治疗, 但存在疗效差、易复发等特点; (4)胆汁反流与*H. pylori*感染的关系尚不明确, 且是否根除*H. pylori*尚存在争议. 这些问题需要学者们进行更精细化、系统化的研究和探讨.

6 参考文献

1 Deloose E, Janssen P, Depoortere I, Tack J. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 271-285 [PMID: 22450306 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.57]

2 Matsuhisa T, Arakawa T, Watanabe T, Tokutomi T, Sakurai K, Okamura S, Chono S, Kamada T, Sugiyama A, Fujimura Y, Matsuzawa K, Ito M, Yasuda M, Ota H, Haruma K. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc* 2013; 25: 519-525 [PMID: 23363381 DOI: 10.1111/den.12030]

3 Wang X, Sun L, Wang X, Kang H, Ma X, Wang M, Lin S, Liu M, Dai C, Dai Z. Acidified bile acids enhance tumor progression and telomerase activity of gastric cancer in mice dependent on c-Myc expression. *Cancer Med* 2017; 6: 788-797 [PMID:

28247570 DOI: 10.1002/cam4.999]
4 程晓丽, 丁士刚. 胆汁反流相关危险因素的研究进展.胃肠病学 2016; 21: 187-189 [DOI: 10.3969 /j.issn.1008-7125.2016.03.010]
5 Shim JH, Oh SI, Yoo HM, Jeon HM, Park CH, Song KY. Roux-en-Y gastrojejunostomy after totally laparoscopic distal gastrectomy: comparison with Billorth II reconstruction. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 448-451 [PMID: 24710243 DOI: 10.1097/SLE.0b013e31829014ea]
6 Cai Z, Zhou Y, Wang C, Yin Y, Yin Y, Shen C, Yin X, Chen Z, Zhang B. Optimal reconstruction methods after distal gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2018; 97: e10823 [PMID: 29768387 DOI: 10.1097/MD.0000000000010823]
7 Wu JZ, Fukunaga T, Oka S, Kanda S, Ishibashi Y, Yube Y, Shen GH. Comparative study of outcomes of Roux-en-Y reconstruction and Billroth Ⅰ reconstruction performed after radical distal gastrectomy. *Asian J Surg* 2018; pii: S1015-9584(18)30254-9 [PMID: 29804711 DOI: 10.1016/j.asjsur.2018.04.011]
8 Xia HT, Wang J, Yang T, Liang B, Zeng JP, Dong JH. Sphincter of Oddi Dysfunction and the Formation of Adult Choledochal Cyst Following Cholecystectomy: A Retrospective Cohort Study. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e2088 [PMID: 26632721 DOI: 10.1097/MD.0000000000002088]
9 商西丹, 赵新华, 敬长春, 岳宗柱, 李之慧. 胆汁反流性胃炎与胆囊炎的临床相关性研究. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2015; 5: 234-237 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2015.05.006]
10 荀林娟, 宋瑞梅, 庄英, 施雁, 居海岭. 胆囊切除术后胆汁反流性胃炎的研究进展. 实用临床医药杂志 2018; 22: 146-148 [DOI: 10.7619/jcmp.201801046]
11 张举垚, 张江彬, 林宽仔. 精神心理因素与原发性胆汁反流性胃炎相关性探讨. 临床消化病杂志 2015; 27: 304-306 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2015.05.15]
12 Agostini A, Ballotta D, Righi S, Moretti M, Bertani A, Scarcelli A, Sartini A, Ercolani M, Nichelli P, Campieri M, Benuzzi F. Stress and brain functional changes in patients with Crohn's disease: A functional magnetic resonance imaging study. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: 1-10 [PMID: 28560758 DOI: 10.1111/nmo.13108]
13 Bliss ES, Whiteside E. The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity. *Front Physiol* 2018; 9: 900 [PMID: 30050464 DOI: 10.3389/fphys.2018.00900]
14 Manifold DK, Anggiansah A, Rowe I, Sanderson JD, Chinyama CN, Owen WJ. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in Helicobacter pylori gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 535-539 [PMID: 11396533]
15 Tatsugami M, Ito M, Tanaka S, Yoshihara M, Matsui H, Haruma K, Chayama K. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 2101-2107 [PMID: 23010643 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730]
16 Matsuhisa T, Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50: 217-221 [PMID: 22573924 DOI: 10.3164/jcbn.11-90]
17 Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, Helicobacter pylori, and bile acids. *Front Microbiol* 2015; 6: 412 [PMID: 26029176 DOI: 10.3389/fmicb.2015.00412]
18 Huang H, Tian J, Xu X, Liang Q, Huang X, Lu J, Yao Y. A study on the roles of Helicobacter pylori in bile reflux gastritis and gastric cancer. *J BUON* 2018; 23: 659-664 [PMID: 30003734]
19 McCabe ME 4th, Dilly CK. New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1389-1392 [PMID: 29505908 DOI: 10.1016/J.CQH.2018.02.034]
20 戚士祥, 赵宗豪. 胆汁反流性胃炎的相关致病因素分析. 中国现代药物应用 2010; 4: 35-36 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2010.23.024]
21 Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD006332 [PMID: 29869799 DOI: 10.1002/14651858.CD006332.pub3]
22 Nogi K, Haruma K, Taniguchi H, Yomota E, Okajima M, Hananoki M, Hata J, Kusunoki H, Onoda Y. Duodenogastric reflux following cholecystectomy in the dog: role of antroduodenal motor function. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1233-1238 [PMID: 11472328]
23 Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, Takahashi S, Hisada T, Tomita J, Koga Y. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000144 [PMID: 28761692 DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000144]
24 Xu Y, Watanabe T, Tanigawa T, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Arakawa T. Bile acids induce cdx2 expression through the farnesoid x receptor in gastric epithelial cells. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 81-86 [PMID: 20104269 DOI: 10.3164/jcbn.09-71]
25 Cao W, Tian W, Hong J, Li D, Tavares R, Noble L, Moss SF, Resnick MB. Expression of bile acid receptor TGR5 in gastric adenocarcinoma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G322-G327 [PMID: 23238937 DOI: 10.1152/ajpgi.00263.2012]
26 孙天燕, 吴作艳, 张越溪, 张克宁, 高小毛, 刘杰. 幽门螺杆菌与胆汁反流性胃炎的关系研究. 医学研究杂志 2016; 45: 146-149 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.039]
27 王江滨, 于帆. 幽门螺杆菌感染与胆汁反流性胃炎. 中华消化杂志 2016; 36: 372-373 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.06.006]
28 Aldhahrani A, Powell J, Ladak S, Ali M, Ali S, Verdon B, Pearson J, Ward C. The Potential Role of Bile Acids in Acquired Laryngotracheal Stenosis. *Laryngoscope* 2018; 128: 2029-2033 [PMID: 29399801 DOI: 10.1002/lary.27105]
29 Hunt EB, Sullivan A, Galvin J, MacSharry J, Murphy DM. Gastric Aspiration and Its Role in Airway Inflammation. *Open Respir Med J* 2018; 12: 1-10 [PMID: 29456774 DOI: 10.2174/1874306401812010001]
30 Ferdek PE, Jakubowska MA, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium-driven bile uptake. *J Physiol* 2016; 594: 6147-6164 [PMID: 27406326 DOI: 10.1113/JP272774]
31 Kellosalo J, Alavaikko M, Laitinen S. Effect of biliary tract procedures on duodenogastric reflux and the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1272-1278 [PMID: 1763297]
32 衡南桦. 无痛胃镜在诊断胆汁反流性胃炎中的临床应用探析. 中国医学前沿杂志(电子版) 2014; 6: 106-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2014.07.039]
33 洪成春, 金花善. 不同病因所致胆汁反流性胃炎的临床和内镜特点分析. 中国卫生标准管理 2016; 7: 23-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2016.11.014]
34 Zhang Y, Yang X, Gu W, Shu X, Zhang T, Jiang M. Histological features of the gastric mucosa in children with primary bile reflux gastritis. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 27 [PMID: 22289498 DOI: 10.1186/1477-7819-10-27]
35 Dixon MF, O'Connor HJ, Axon AT, King RF, Johnston D. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol*

1986; 39: 524-530 [PMID: 3722405]
36 Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RF, Axon AT, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46: 235-240 [PMID: 8463417]
37 魏颖, 丁士刚. 胆汁反流性胃炎研究进展. 胃肠病学 2014; 19: 305-308 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.05.013]
38 Lo RC, Huang WL, Fan YM. Evaluation of bile reflux in HIDA images based on fluid mechanics. *Comput Biol Med* 2015; 60: 51-65 [PMID: 25754361 DOI: 10.1016/j.compbiomed.2015.02.002]
39 Vageli DP, Doukas SG, Spock T, Sasaki CT. Curcumin prevents the bile reflux-induced NF-κB-related mRNA oncogenic phenotype, in human hypopharyngeal cells. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 4209-4220 [PMID: 29911313 DOI: 10.1111/jcmm.13701]
40 Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11: 119-134 [PMID: 29606884 DOI: 10.2147/CEG.S121056]
41 Zhang C, Guo L, Guo X, Guo X, Li G. Clinical curative effect of electroacupuncture combined with zhizhukuanzhong capsules for treating gastroesophageal reflux disease. *J Tradit Chin Med* 2012; 32: 364-371 [PMID: 23297557]
42 Mroz MS, Lajczak NK, Goggins BJ, Keely S, Keely SJ. The bile acids, deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid, regulate colonic epithelial wound healing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 314: G378-G387 [PMID: 29351391 DOI: 10.1152/ajpgi.00435.2016]
43 Desai AJ, Dong M, Harikumar KG, Miller LJ. Impact of ursodeoxycholic acid on a CCK1R cholesterol-binding site may contribute to its positive effects in digestive function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G377-G386 [PMID: 26138469 DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2015]
44 徐秀敏. 黛力新治疗胆汁反流性残胃炎并焦虑抑郁的临床有效性分析. 中国实用医学杂志 2018; 13: 110-111 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.08.062]
45 Wang L, Zhong Z, Hu J, Rong X, Liu J, Xiao S, Liu Z. Sertraline plus deanxit to treat patients with depression and anxiety in chronic somatic diseases: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2015; 15: 84 [PMID: 25879863 DOI: 10.1186/s12888-015-0449-2]
46 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
47 Mukaisho K, Hagiwara T, Nakayama T, Hattori T, Sugihara H. Potential mechanism of corpus-predominant gastritis after PPI therapy in Helicobacter pylori-positive patients with GERD. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11962-11965 [PMID: 25232231 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.11962]
48 Vella E, Hovorka Z, Yarbrough DE, McQuitty E. Bile reflux of the remnant stomach following Roux-en-Y gastric bypass: an etiology of chronic abdominal pain treated with remnant gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 1278-1283 [PMID: 28576682 DOI: 10.1016/j.soard.2017.04.007]

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》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月18日; 26(32): 1893-1900

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i32.1893

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

腹腔热灌注化疗对胃癌腹膜转移患者的临床疗效及免疫功能和预后的影响

张永玺, 马 望, 吴志宏

张永玺, 吴志宏, 湖州市福音医院(解放军第九八医院)普外科 浙江省湖州市 313000

马望, 郑州大学第一附属医院肿瘤内科 河南省郑州市 450000

张永玺, 主治医师, 研究方向为腹部创伤, 腹部肿瘤的治疗以及下肢静脉曲张疾病.

作者贡献分布: 此课题由张永玺、马望及吴志宏设计; 研究过程由张永玺与马望操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由吴志宏提供; 数据分析由张永玺、马望及吴志宏完成; 本论文写作由张永玺与马望完成.

通讯作者: 张永玺, 主治医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区朝阳街道车站路9号, 湖州市福音医院(解放军第九八医院)普外科.
ruisiqu2885674@163.com

收稿日期: 2018-09-18
修回日期: 2018-10-05
接受日期: 2018-10-19
在线出版日期: 2018-11-18

Clinical efficacy of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for patients with gastric cancer peritoneal metastasis: Impact on immune function and prognosis

Yong-Xi Zhang, Wang Ma, Zhi-Hong Wu

Yong-Xi Zhang, Zhi-Hong Wu, Department of General Surgery, Huzhou Gospel Hospital (Ninth Hospital of the People's Liberation Army), Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Wang Ma, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Corresponding author to: Yong-Xi Zhang, Attending Physician, Department of General Surgery, Huzhou Gospel Hospital (Ninth Hospital of the People's Liberation Army), No. 9, Chezhan Road, Chaoyang Street, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. ruisiqu2885674@163.com

Received: 2018-09-18
Revised: 2018-10-05
Accepted: 2018-10-19
Published online: 2018-11-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for patients with gastric cancer (GC) peritoneal metastasis and its impact on immune function and prognosis.

METHODS

A retrospective analysis was performed of 113 patients with GC treated at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University between June 2010 and March 2013. The patients were randomly divided into an observation group (54 cases) and a control group (59 cases). Patients in the control group were treated with conventional intravenous chemotherapy, and patients in the observation group were treated with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy. The clinical efficacy, related indicators of recurrence and metastasis, tumor markers, T-lymphocyte subsets, quality of life, and occurrence of adverse reactions after chemotherapy was compared between the two groups of patients.

RESULTS

The total effective rate and disease control rate in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum carbohydrate antigen 199 (CA199), CA724, and carcinoembryonic antigen (CEA) were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum vascular endothelial growth factor (VEGF), osteopontin (OPN), soluble apoptotic factor (sFas), and matrix metalloproteinase-9

(MMP-9) levels were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). $CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, $CD4^+/CD8^+$ ratio, and B cells in the peripheral blood were significantly higher in the observation group than in the control group, while $CD8^+$ T cells and NK cells were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The improvement of KPS score after treatment, the recurrence rate at 2 years, the 3-year survival rate, and the 5-year survival rate were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions after chemotherapy was not statistically different between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Peritoneal hyperthermic perfusion chemotherapy can improve clinical efficacy, tumor markers and related indicators of recurrence and metastasis, as well as the patient's immune function and quality of life of patients with GC peritoneal metastasis, without increasing the incidence of adverse reactions.

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

Key Words: Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy; Efficacy; Gastric cancer; Recurrence and metastasis; Immune function

Zhang YX, Ma W, Wu ZH. Clinical efficacy of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for patients with gastric cancer peritoneal metastasis: Impact on immune function and prognosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(32): 1893-1900
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1893.htm
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1893

摘要

目的

探讨腹腔热灌注化疗对胃癌(gastric cancer, GC)腹膜转移患者的临床疗效及免疫功能和预后的影响.

方法

回顾性分析2010-06/2013-03期间郑州大学第一附属医院收治的113例GC腹膜转移患者, 按治疗方法不同分为观察组和对照组, 观察组54例, 对照组59例. 对照组患者采用常规静脉化疗进行治疗, 观察组患者采用腹腔热灌注化疗进行治疗. 比较治疗6 mo后两组患者的临床疗效、复发转移相关指标、肿瘤标志物、T淋巴细胞亚群、生存质量及化疗后不良反应发生的情况.

结果

观察组总有效率和疾病控制率均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 血清糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA724和癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)的水平均明显低于对照组患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 治疗后观察组患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、可溶性凋亡因子(soluble apoptotic factor, sFas)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 治疗后观察组外周血$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、B细胞均显著高于对照组, 而$CD8^+$和NK细胞显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$). 观察组患者治疗后的KPS评分改善情况、2年复发率、3年生存率和5年生存率均显著优于对照组患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$). 两组患者化疗后的不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$).

结论

腹腔热灌注化疗能提高GC患者化疗的临床疗效, 更好地控制肿瘤标志物和复发转移相关指标, 改善患者的免疫功能和患者生存质量, 而不增加不良反应的发生, 值得在临床上进一步推广应用.

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

关键词: 腹腔热灌注化疗; 疗效; 胃癌; 复发转移; 免疫功能

核心提要: 腹腔热灌注化疗能提高胃癌患者化疗的临床疗效, 更好地控制肿瘤标志物和复发转移相关指标, 改善患者的免疫功能和患者生存质量, 而不增加不良反应的发生, 值得在临床上进一步推广应用.

张永玺, 马望, 吴志宏. 腹腔热灌注化疗对胃癌腹膜转移患者的临床疗效及免疫功能和预后的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(32): 1893-1900
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1893.htm
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1893

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的消化道肿瘤之一, 其死亡率位于全球癌症死亡率的第三位[1]. 我国也是GC高发的国家, 但我国早期GC的检出率低于10%, 大部分患者确诊时肿瘤细胞浸润至黏膜下层[2]. GC细胞种植转移至腹膜会导致患者形成恶性腹水, 严重影响患者的生活质量和预后[3]. 腹腔热灌注化疗是一种结合了热疗、腹腔灌洗和化疗的新技术, 经过实践和研究已经证实腹腔热灌注化疗针对腹腔恶性肿瘤和恶性腹水的治疗方面具有其独特的优势[4]. 本研究通过对113例GC患者进行回顾性研究, 探讨腹腔热灌注化疗对GC腹膜转移的临床疗效及免疫功能和预后的影响, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-06/2013-03期间郑州大学第一附属医院收治的113例GC腹膜转移患者进行回顾性分析. 纳入标准: (1)患者经病理学确诊为GC, 且腹腔有大量积液; (2)腹水检测癌细胞为阳性; (3)患者入院时的KPS(Karnofsky)评分在40-70分之间. 排除标准: (1)有严重的心肝肾相关疾病; (2)有化疗禁忌症无法进行化疗的患者; (3)预计生存期小于3 mo的患者. 纳入本研究的患者按治疗方法不同分为观察组和对照组, 观察组54例, 对照组59例. 观察组和对照组患者的一般资料无统计学差异(P>0.05), 有可比性(表1).

1.2 方法 所有患者均由相同手术团队进行标准的GCD2根治术. 对照组患者术后采用FOLFOX4方案进行常规静脉化疗: 第1天静脉滴注奥沙利铂200 mg(赛诺菲制药有限公司, 50 mg/瓶, 国药准字J20150117), 第1-5天均静脉滴注5-氟尿嘧啶(南通精华制药股份有限公司, 250 mg/支, 国药准字H32022246)500 mg/d及亚叶酸钙(哈尔滨三联药业股份有限公司, 100 mg/支, 国药准字H20034073)300 mg/d, 每个疗程间隔4 wk, 治疗共持续6个疗程. 观察组患者手术关闭腹腔前在腹腔左右两侧留置灌注管, 于术后1-2 d进行腹腔热灌注化疗. 热灌注化疗开始前清理灌注管内残留的组织和凝血块, 连接热灌注化疗仪, 将含有50 mg顺铂(江苏豪森药业股份有限公司, 6 mL:20 mg, 国药准字H20040813)的生理盐水3 L加热至38 ℃, 并以100 mL/min的速度进行灌注治疗, 监测患者的各项生命指标, 继续加热药液至43 ℃, 逐渐提高灌注速度至300 mL/min, 维持灌注1-1.5 h, 治疗过程中使患者腹腔内化疗液维持在2 L以上, 并根据患者情况给予镇痛和解痉治疗. 灌注结束后, 保留1 L左右的化疗液在患者腹腔内, 使化疗液从连接于灌注管上的引流袋缓慢流出, 7 d后除去灌注管. 根据患者情况, 在术后2-3 wk采用FOLFOX4方案化疗, 每个疗程间隔4 wk, 治疗共持续6个疗程.

观察指标: (1)治疗6个周期后, 比较两组患者的临床疗效: 根据WHO实体瘤疗效评价标准进行疗效评价: 完全缓解(complete response, CR): 肿瘤灶完全消失, 肿瘤标志物水平在正常范围内, 并维持4 wk以上; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤灶直径降低大于30%, 且维持4 wk以上; 疾病稳定(stable disease, SD): 肿瘤灶直径降低小于30%或增加小于20%; 疾病进展(progressive disease, PD): 肿瘤灶直径增加超过20%或大于5 cm或出现新的肿瘤灶, 总有效率 = (CR例数+PR例数)/总例数×100%, 疾病控制率 = (CR例数+PR例数+SD例数)/总例数×100%. (2)比较两组患者治疗前和治疗后3 mo血清糖链抗原(cancer antigen, CA)199、CA125、CA724和癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)水平的变化: 收集患者的空腹静脉血, 分离血清, 全自动免疫发光仪检测CA199、CA125、CA724水平, 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测CEA水平. (3)比较两组患者治疗前和治疗后3 mo复发转移相关指标的变化: 收集患者的空腹静脉血, 分离血清, ELISA检测血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、可溶性凋亡因子(soluble factor-related apoptosis, sFas)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein 9, MMP-9)水平. (4)比较两组患者外周血T淋巴亚群: 抽取治疗前后患者的空腹静脉血, 抗凝后采用流式细胞术外周血中T淋巴细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$和$CD8^+$)、B细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞的水平. (5)比较两组患者治疗后的生存质量: 采用KPS评分对患者的生存质量进行评估, KPS评分增加10分以上为提高, KPS评分变化小于10分为稳定, KPS评分降低10分为降低; 同时对患者进行定期随访, 记录患者复发和存活的情况, 随访时间为5年. (6)比较两组患者治疗后化疗引起的恶心呕吐、骨髓抑制、肝肾功能损害等不良反应发生情况.

统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行数据分析, 计数资料采用频数和百分率(%)表示, 组间采用χ^2检验比较差异; 计量数据采用mean±SD表示, 组间采用t检验比较差异, 应用Kaplan–Meier法绘制总体生存曲线, 并采用Log-rank检验计算风险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间和P值, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效的比较 观察组的总有效率和疾病控制率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平的比较 治疗前两组患者血清CA199、CA724、CA125和CEA水平无显著性差异(P>0.05). 观察组患者血清CA199、CA724和CEA的水平均明显低于对照组患者, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.3 两组患者治疗前后复发转移相关指标水平的比较 治疗前两组患者血清VEGF、OPN、sFas和MMP-9水平无显著性差异(P>0.05). 观察组患者血清VEGF、OPN、sFas和MMP-9水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表4).

2.4 两组患者治疗前后外周血T细胞亚群水平的比较 治疗前两组患者外周血T淋巴细胞群、B细胞和NK细胞的水平无显著性差异(P>0.05). 治疗后观察组外周血$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、B细胞均显著高于对照组,

表 1　两组患者一般情况的比较

指标	对照组(n = 59)	观察组(n = 54)	t/χ^2	P
年龄(岁)	53.39 ± 9.13	53.98 ± 9.56	0.335	0.738
性别(例)			0.884	0.347
男	32	34		
女	27	20		
体重(kg)	55.75 ± 11.67	56.12 ± 11.23	0.172	0.864
KPS评分	60.87 ± 10.02	59.94 ± 9.45	0.508	0.613
病理类型(例)			0.072	0.965
腺癌	46	42		
黏液性腺癌	8	8		
印戒细胞癌	5	4		
病变部位(例)			0.937	0.626
胃体	9	5		
胃底	13	13		
胃窦	37	36		
T分期			0.292	0.589
T1+T2	19	20		
T3+T4	40	34		
N分期			0.234	0.629
N2	30	25		
N3	29	29		
病理分级(例)			0.425	0.808
高分化	9	6		
中分化	17	16		
低分化	33	32		

表 2　两组患者临床疗效的比较 n (%)

分组	CR	PR	SD	PD	总有效率	疾病控制率
观察组	15 (27.78)	21 (38.89)	10 (18.52)	8 (14.81)	36 (66.67)	46 (85.19)
对照组	9 (15.25)	18 (30.51)	13 (22.03)	19 (32.20)	27 (45.76)	40 (67.80)
χ^2					4.994	4.688
P					0.025	0.030

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展.

而$CD8^+$和NK细胞显著低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05)(表5).

2.5 两组患者治疗后生存质量的比较　观察组患者治疗后的KPS评分改善情况、2年复发率、3年生存率和5年生存率均显著优于对照组患者, 差异均有统计学意义(P<0.05)(表6).

2.6 两组患者5年总体生存率的比较　观察组患者5年的总体生存率显著高于对照组患者, 差异均有统计学意义(P<0.05)(图1).

2.7 两组患者治疗后不良反应发生情况的比较　观察组治疗后白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐等不良反应发生率与对照组相比无显著性差异(P>0.05)(表7).

3 讨论

腹腔种植转移是晚期GC主要的转移方式之一, 也是导致多数患者进行GC根治术治疗后仍预后不良的主要原因[5]. 由于传统的静脉化疗方式对腹膜转移患者的疗效不佳, 而单纯向腹腔内给予化疗药物也达不到满意的杀灭腹腔中游离癌细胞的效果[6]. 因此, 研究更理想的治疗GC腹膜转移的化疗方案已经成为肿瘤研究的热点.

越来越多的研究表明GC的腹膜转移需要多种方式的综合性治疗[7]. GC腹腔转移患者常规化疗仅有少

表 3　两组患者治疗前后肿瘤标志物水平的比较(mean ± SD)

分组	CA199 (U/mL)		CEA (mg/mL)		CA125 (U/mL)		CA724 (KU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	56.41 ± 5.87	22.28 ± 3.53	27.15 ± 7.26	11.26 ± 3.02	71.89 ± 15.37	32.56 ± 7.56	49.35 ± 4.81	12.36 ± 2.87
对照组	56.89 ± 13.35	29.53 ± 8.65	27.36 ± 7.09	13.11 ± 4.33	72.13 ± 16.23	34.79 ± 7.96	49.03 ± 4.52	16.45 ± 4.26
t	0.244	5.737	0.155	2.612	0.081	1.524	0.365	5.930
P	0.808	<0.001	0.877	0.011	0.936	0.131	0.716	<0.001

CA199: 糖链抗原199; CEA: 癌胚抗原; CA125: 糖链抗原125; CA724: 糖链抗原724.

表 4　两组患者治疗前后复发转移相关指标水平的比较(mean ± SD)

分组	VEGF (pg/mL)		OPN (pg/mL)		sFas (pg/mL)		MMP-9 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	135.57 ± 13.29	94.56 ± 12.39	81.03 ± 8.26	41.26 ± 4.89	145.89 ± 16.88	72.56 ± 8.95	411.35 ± 58.81	140.14 ± 26.87
对照组	134.72 ± 14.35	103.25 ± 15.67	81.36 ± 8.74	52.06 ± 5.16	143.93 ± 17.23	82.79 ± 9.65	413.03 ± 62.13	150.77 ± 28.26
t	0.211	3.250	0.206	11.395	0.610	5.827	0.147	2.045
P	0.833	0.002	0.837	<0.001	0.543	<0.001	0.883	0.043

VEGF: 血管内皮生长因子; OPN: 骨桥蛋白; sFas: 可溶性凋亡因子; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9.

表 5　两组患者治疗前后外周血T细胞亚群水平的比较(mean ± SD)

分组	$CD3^+$ (%)		$CD4^+$ (%)		$CD8^+$ (%)		$CD4^+/CD8^+$		B细胞 (%)		NK细胞 (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41.81 ± 3.87	56.48 ± 6.53	33.65 ± 3.56	46.96 ± 5.09	38.85 ± 2.14	28.72 ± 2.51	0.87 ± 0.19	0.90 ± 0.17	4.65 ± 0.56	5.96 ± 1.09	16.85 ± 4.14	15.96 ± 4.28
对照组	41.45 ± 3.69	42.17 ± 6.65	33.39 ± 3.67	31.81 ± 4.13	38.47 ± 2.06	37.36 ± 2.28	0.85 ± 0.20	1.54 ± 0.24	4.49 ± 0.47	3.81 ± 1.13	16.47 ± 4.06	25.72 ± 4.51
t	0.505	11.534	0.382	17.278	0.960	19.174	0.545	16.462	1.637	10.291	0.492	11.801
P	0.615	<0.001	0.703	<0.001	0.339	<0.001	0.587	<0.001	0.105	<0.001	0.624	<0.001

NK细胞: 自然杀伤细胞.

表 6　两组患者治疗后生存质量的比较 *n* (%)

分组	KPS评分			2年复发率	1年生存率	3年生存率	5年生存率
	提高	稳定	降低				
观察组	34 (62.96)	12 (22.22)	8 (14.81)	5 (9.26)	50 (92.59)	38 (64.41)	13 (24.07)
对照组	17 (28.81)	30 (50.85)	12 (20.34)	15 (25.42)	51 (86.44)	25 (42.37)	5 (8.47)
χ^2		13.987		5.058	1.124	8.959	5.123
P		<0.001		0.025	0.289	0.003	0.024

部分化疗药物可以穿过血浆-腹膜屏障进入腹腔, 化疗药物在腹膜局部无法达到有效浓度, 故治疗效果欠佳[8]. 腹腔热灌注化疗作为一种新兴的辅助治疗手段, 已在多种恶性肿瘤腹膜转移的治疗中取得了良好的效果[9,10]. 本研究结果显示观察组的总有效率和疾病控制率均显著高于对照组, 表明腹腔热灌注化疗对GC腹膜转移的临床疗效优于常规静脉化疗. 腹腔热灌注化疗是将腹腔内的肿瘤组织和游离癌细胞与高浓度的化疗药物直接接触, 提高了化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用[11]. 而且腹腔热灌注化疗过程中的热效应也可以通过使癌细胞膜蛋白变性和破坏染色体等作用杀死癌细胞, 与化疗药物起到协同作用[12]. GC患者血清的肿瘤

表 7　两组患者化疗导致的不良反应发生情况的比较 n (%)

分组	白细胞减少	血红蛋白减少	血小板减少	恶心呕吐	肾功能异常	肝功能异常
观察组	8 (14.81)	12 (22.22)	6 (11.11)	15 (27.78)	5 (9.26)	5 (9.26)
对照组	6 (10.17)	10 (16.95)	5 (8.47)	21 (35.59)	2 (3.39)	4 (6.78)
χ^2	0.561	0.500	0.223	0.793	1.672	0.237
P	0.454	0.479	0.637	0.373	0.196	0.627

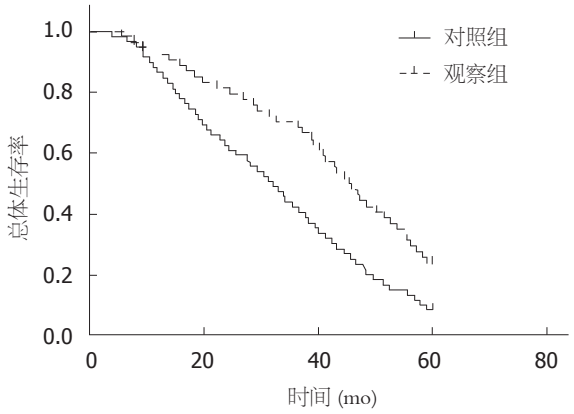


图 1　两组患者5年总体生存率的比较.

标志物CEA、CA125、CA199和CA724均是检测肿瘤进展和治疗效果的重要指标[13]. 本研究结果显示观察组患者血清CA199、CA724和CEA的水平均明显低于对照组患者, 表明腹腔热灌注化疗辅助治疗后对GC腹腔转移患者的肿瘤标志物控制效果优于常规静脉化疗. 腹腔热灌注化疗灌注过程中稀释了患者术后腹腔中残留的肿瘤细胞, 并通过机械性的冲刷作用将肿瘤细胞带离腹腔[14]. 而且腹腔热灌注化疗时化疗药物与热效应产生协同作用, 增加了化疗药物对肿瘤细胞的渗透性, 从而提高了化疗的敏感性[15]. 以上这些原因都可能使得腹腔热灌注化疗对GC细胞的杀伤作用增强, 更好的控制了肿瘤标志物水平. VEGF、OPN、sFas和MMP-9等细胞因子参与肿瘤的血管生成和侵袭转移等多个重要步骤, 与GC的复发转移密切相关[16]. 本研究结果显示观察组患者血清患者血清VEGF、OPN、sFas和MMP-9水平均显著低于对照组, 表明腹腔热灌注化疗可能通过降低GC患者VEGF、MMP-9等细胞因子的分泌, 减少GC的复发转移. 腹腔热灌注化疗不仅可以机械性清除腹腔内残留的游离肿瘤细胞, 而且使肿瘤细胞暴露在高浓度的化疗药物中, 提高了对肿瘤细胞的杀伤作用, 两者均能减少种植转移的几率. 另外, 在腹腔热灌注化疗过程中化疗药物还可经门静脉吸收, 杀灭入肝的肿瘤细胞或癌栓, 抑制肿瘤的转移扩散[17]. Liu等[18]研究表明腹腔热灌注化疗对GC并恶性腹水的患者临床疗程好, 能有效控制患者的肿瘤标志物水平. 与本研究的结果一致.

GC的发生发展及预后与患者的免疫功能状况密切相关[19]. 免疫细胞(包括T淋巴细胞、B细胞、NK细胞)是机体免疫系统的重要组成部分, 在机体抗肿瘤免疫中发挥关键的作用[20]. 本研究结果显示治疗后观察组外周血$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、B细胞均显著高于对照组, 而$CD8^+$和NK细胞显著低于对照组, 表明腹腔热灌注化疗可能通过影响T淋巴细胞、B细胞等免疫细胞的水平, 提高机体抗肿瘤免疫功能. 静脉化疗在降低肿瘤负荷和缓解肿瘤细胞诱导的细胞免疫抑制的同时, 对患者机体免疫系统也进行非选择性攻击, 抑制了患者的细胞免疫功能. 而腹腔热灌注化疗可明显减少化疗药物对骨髓的抑制作用. 研究表明, 腹腔热灌注化疗中肿瘤细胞被加热后, 能合成热休克蛋白刺激机体产生特异性免疫反应[21]. 而且腹腔热灌注化疗对腹腔肿瘤细胞的杀伤作用更强, 进一步减轻了患者的肿瘤负荷, 进而下调了促肿瘤的免疫细胞, 增强机体的免疫应答[22]. 而且机体存在的“腹膜—血浆屏障”限制了腹膜对大分子化疗药物的吸收, 使得腹腔内能维持较高的药物浓度, 而外周血内化疗药物的浓度则较低, 因而腹腔热灌注化疗对外周免疫细胞的影响较小. 但观察组采用腹腔热灌注化疗联合静脉化疗对患者进行治疗, 可能在某阶段会对NK细胞的数量有抑制作用, 但是否对NK细胞的活性产生不良影响从而加重免疫抑制仍需进一步研究.

GC腹膜转移患者的预后较差, 临床上通常采用肿瘤细胞减灭术和化疗进行治疗. 但对GC腹膜转移患者进行手术时, 脱落的肿瘤细胞易种植于腹膜表面生长, 并迅速在腹腔内复发, 严重影响患者的后续治疗和预后[23]. KPS评分是评估肿瘤患者健康状况和能否耐受抗肿瘤治疗的重要标准. 本研究结果显示观察组患者治疗后的KPS评分改善情况、2年复发率、3年生存率和5年生存率均显著优于对照组患者, 表明腹腔热灌注化疗能改善GC腹膜转移患者的生存质量和预后. 临床前研究表明, 腹腔化疗能预防肿瘤转移动物模型的腹腔转移. 腹腔热灌注化疗具有化疗和热疗的协同作用, 增强了对腹腔肿瘤细胞的杀灭作用, 大大降低了游离肿瘤细胞在腹腔种植转移的可能性. 最近, 一项国外的多中心临床研究证实, 接受腹腔热灌注化疗辅助治疗的GC患者可

以明显延长其生存期[24]. 为了明确腹腔热灌注化疗对患者的安全性, 本研究分析了GC腹膜转移患者治疗后不良反应的发生率. 本研究结果显示观察组治疗后白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐等不良反应发生率与对照组相比无显著性差异, 表明腹腔热灌注化疗在增加对GC腹膜转移患者临床疗效的同时, 不增加不良反应的发生, 安全可靠. 张跃等研究表明腹腔热灌注化疗与常规静脉化疗相比, 对进展期GC患者的不良反应发生率无明显影响[25]. 与本文研究结果一致.

总之, 腹腔热灌注化疗能提高GC患者化疗的临床疗效, 更好地控制肿瘤标志物和复发转移相关指标, 改善患者的免疫功能和患者生存质量, 而不增加不良反应的发生, 值得在临床上进一步推广应用.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的消化道肿瘤之一, GC细胞种植转移至腹膜形成恶性腹水, 严重影响患者的生活质量和预后. 腹腔热灌注化疗针对腹腔恶性肿瘤和恶性腹水的治疗方面具有独特的优势.

实验动机

本文对113例GC患者进行回顾性研究, 观察腹腔热灌注化疗后患者的临床疗效、复发转移相关指标、肿瘤标志物、T淋巴细胞亚群、生存质量及化疗后不良反应发生的情况.

实验目标

本文回顾性研究了113例GC患者, 探讨腹腔热灌注化疗对GC腹膜转移的临床疗效及免疫功能和预后的影响, 对指导其临床应用具有重要意义.

实验方法

回顾性分析2010-06/2013-03期间郑州大学第一附属医院收治的113例GC腹膜转移患者, 观察患者腹腔热灌注化疗后的临床疗效, 血清血清糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA724和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、可溶性凋亡因子(soluble apoptotic factor, sFas)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平, T淋巴细胞亚群, 生存质量及化疗后不良反应发生的情况.

实验结果

本研究结果表明观察组的临床疗效显著优于于对照组, 且下调血清肿瘤标志物CA199、CA724、CEA和复发转移相关指标VEGF、OPN、sFas和MMP-9水平, 改善患者的T淋巴细胞和B细胞抗肿瘤免疫功能和患者生存质量, 而不增加不良反应的发生.

实验结论

腹腔热灌注化疗能提高GC患者化疗的临床疗效, 更好地控制肿瘤标志物和复发转移相关指标, 改善患者的免疫功能和患者生存质量, 而不增加不良反应的发生, 值得在临床上进一步推广应用.

展望前景

本研究表明腹腔热灌注化疗能提高GC患者化疗的临床疗效, 改善患者的免疫功能和患者生存质量, 但本研究样本量少, 仍需临床长期大样本的研究进一步证实.

4 参考文献

1 Torre LA, Sauer AM, Chen MS Jr, Kagawa-Singer M, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for Asian Americans, Native Hawaiians, and Pacific Islanders, 2016: Converging incidence in males and females. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 182-202 [PMID: 26766789 DOI: 10.3322/caac.21335]

2 杜奕奇, 蔡全才, 廖专, 方军, 朱春平. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案)(2017年,上海). 胃肠病学 2018; 23: 92-97 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.02.007]

3 Hato S, Iwasaki Y, Mizusawa J, Terashima M, Katai H, Yoshikawa T, Ito S, Kaji M, Fujita J, Hirao M, Yamada M, Takagi M, Katayama H, Nakamura K, Sano T, Sasako M. Effectiveness and limitations of staging laparoscopy for peritoneal metastases in advanced gastric cancer from the results of JCOG0501: A randomized trial of gastrectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for type 4 or large type 3 gastric cancer. *J Cli Oncol* 2017; 35: 9 [DOI: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.9]

4 Ji ZH, Peng KW, Yu Y, Li XB, Yonemura Y, Liu Y, Sugarbaker PH, Li Y. Current status and future prospects of clinical trials on CRS+HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 562-570 [PMID: 28124576 DOI: 10.1080/02656736.2017.1283065]

5 Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388: 2654-2664 [PMID: 27156933 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.01.004]

6 Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Asakage M, Kitayama J. 662PGastrectomy after response to intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology. *Ann Oncol* 2017; 28 [DOI: 10.1093/annonc/mdx369]

7 Yonemura Y, Canbay E, Li Y, Coccolini F, Glehen O, Sugarbaker PH, Morris D, Moran B, Gonzaletz-Moreno S, Deraco M, Piso P, Elias D, Batlett D, Ishibashi H, Mizumoto A, Verwaal V, Mahtem H. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1123-1131 [PMID: 27160355 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.016]

8 Chia CS, You B, Decullier E, Vaudoyer D, Lorimier G, Abboud K, Bereder JM, Arvieux C, Boschetti G, Glehen O; BIG RENAPE Group. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1971-1979 [PMID:

26753751 DOI: 10.1245/s10434-015-5081-3]
9 van der Kaaij RT, Braam HJ, Boot H, Los M, Cats A, Grootscholten C, Schellens JH, Aalbers AG, Huitema AD, Knibbe CA, Boerma D, Wiezer MJ, van Ramshorst B, van Sandick JW. Treatment of Peritoneal Dissemination in Stomach Cancer Patients With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): Rationale and Design of the PERISCOPE Study. *JMIR Res Protoc* 2017; 6: e136 [PMID: 28705789 DOI: 10.2196/resprot.7790]
10 Frøysnes IS, Larsen SG, Spasojevic M, Dueland S, Flatmark K. Complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastasis in Norway: Prognostic factors and oncologic outcome in a national patient cohort. *J Surg Oncol* 2016; 114: 222-227 [PMID: 27173150 DOI: 10.1002/jso.24290]
11 Murata S, Yamamoto H, Naitoh H, Yamaguchi T, Kaida S, Shimizu T, Shiomi H, Naka S, Tani T, Tani M. Feasibility and safety of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using 5-fluorouracil combined with cisplatin and mitomycin C in patients undergoing gastrectomy for advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2017; 116: 1159-1165 [PMID: 28743181 DOI: 10.1002/jso.24771]
12 Ellison LM, Man Y, Stojadinovic A, Xin H, Avital I. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 86-92 [PMID: 28373757 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.10]
13 Hoskovec D, Varga J, Dytrych P, Konecna E, Matek J. Peritoneal lavage examination as a prognostic tool in cases of gastric cancer. *Arch Med Sci* 2017; 13: 612-616 [PMID: 28507577 DOI: 10.5114/aoms.2016.64044]
14 Murata S, Yamamoto H, Shimizu T, Naitoh H, Yamaguchi T, Kaida S, Takebayashi K, Miyake T, Tani T, Tani M. 5-fluorouracil combined with cisplatin and mitomycin C as an optimized regimen for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2018; 117: 671-677 [PMID: 29266509 DOI: 10.1002/jso.24906]
15 Wu HT, Peng KW, Ji ZH, Sun JH, Zhang Q, Yang XJ, Huang CQ, Li Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Results from a Chinese center. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1024-1034 [PMID: 27179924 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.04.053]
16 王宗樾, 张宛越, 葛万灵, 刘传亮, 张天鹏, 刘明见, 孟凡杰. 腹腔热灌注化疗对胃癌手术患者复发转移相关指标及肿瘤标志物的影响. 海南医学院学报 2016; 22: 3053-3055 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160726.018]
17 Goéré D, Passot G, Gelli M, Levine EA, Bartlett DL, Sugarbaker PH, Glehen O. Complete cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from unusual cancer sites of origin: results from a worldwide analysis issue of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 520-527 [PMID: 28540827 DOI: 10.1080/02656736.2017.1301576]
18 Liu X, Qiu H, Liu J, Chen S, Xu D, Li W, Zhan Y, Li Y, Chen Y, Zhou Z, Sun X. Combined preoperative concentrations of CEA, CA 19-9, and 72-4 for predicting outcomes in patients with gastric cancer after curative resection. *Oncotarget* 2016; 7: 35446-35453 [PMID: 27147574 DOI: 10.18632/oncotarget.9060]
19 Yamaguchi T, Fushida S, Yamamoto Y, Tsukada T, Kinoshita J, Oyama K, Miyashita T, Tajima H, Ninomiya I, Munesue S, Harashima A, Harada S, Yamamoto H, Ohta T. Tumor-associated macrophages of the M2 phenotype contribute to progression in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Gastric Cancer* 2016; 19: 1052-1065 [PMID: 26621525 DOI: 10.1007/s10120-015-0579-8]
20 Tsai HF, Hsu PN. Cancer immunotherapy by targeting immune checkpoints: mechanism of T cell dysfunction in cancer immunity and new therapeutic targets. *J Biomed Sci* 2017; 24: 35 [PMID: 28545567 DOI: 10.1186/s12929-017-0341-0]
21 Seshadri RA, Glehen O. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Gastric Cancer. *Indian J Surg Oncol* 2016; 7: 198-207 [PMID: 27065710 DOI: 10.1007/s13193-016-0502-8]
22 Ni X, Wu P, Wu J, Ji M, Tian B, Jiang Z, Sun Y, Xing X, Jiang J, Wu C. Hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy and response evaluation in patients with gastric cancer and malignant ascites. *Oncol Lett* 2017; 14: 1691-1696 [PMID: 28789396 DOI: 10.3892/ol.2017.6342]
23 Nie RC, Chen S, Yuan SQ, Chen XJ, Chen YM, Zhu BY, Qiu HB, Peng JS, Chen YB. Significant Role of Palliative Gastrectomy in Selective Gastric Cancer Patients with Peritoneal Dissemination: A Propensity Score Matching Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3956-3963 [PMID: 27380641 DOI: 10.1245/s10434-016-5223-2]
24 Passot G, Vaudoyer D, Villeneuve L, Kepenekian V, Beaujard AC, Bakrin N, Cotte E, Gilly FN, Glehen O. What made hyperthermic intraperitoneal chemotherapy an effective curative treatment for peritoneal surface malignancy: A 25-year experience with 1,125 procedures. *J Surg Oncol* 2016; 113: 796-803 [PMID: 27110915 DOI: 10.1002/jso.24248]
25 张跃, 柴杰, 张毅, 侯庆生, 公维鹏, 朱振宇. 进展期胃癌术中术后腹腔热灌注化疗初步结果分析. 中华肿瘤防治杂志 2015; 22: 1475-1478 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2015.18.016]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月18日; 26(32): 1901-1906

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i32.1901

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

马来酸曲美布汀联合文拉法辛治疗功能性消化不良的疗效观察及对胃容受性和胃肠激素水平的影响

孙寿广, 江冬莲

孙寿广, 天津市宁河区医院内科 天津市 301500

江冬莲, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化内科 湖北省武汉市 430077

孙寿广, 主治医师, 研究方向为内分泌与肾内科.

作者贡献分布: 孙寿广全面负责课题研究与论文撰写; 江冬莲负责课题资料整理.

通讯作者: 江冬莲, 主治医师, 430077, 湖北省武汉市武昌区沿湖大道39号, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化内科. q2673752simen@163.com
电话: 022-69560712

收稿日期: 2018-08-20
修回日期: 2018-09-26
接受日期: 2018-10-19
在线出版日期: 2018-11-18

Efficacy of trimebutine maleate combined with venlafaxine in treatment of functional dyspepsia: Impact on gastric tolerance and gastrointestinal hormone levels

Shou-Guang Sun, Dong-Lian Jiang

Shou-Guang Sun, Department of Internal Medicine, Ninghe District Hospital, Tianjin 301500, China

Dong-Lian Jiang, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Corresponding author to: Dong-Lian Jiang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 39, Yanhu Avenue, Wuchang District, Wuhan 430077, Hubei Province, China. q2673752simen@163.com

Received: 2018-08-20
Revised: 2018-09-26
Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of trimebutine maleate combined with venlafaxine in the treatment of functional dyspepsia (FD) and the effect on gastric receptivity and gastrointestinal hormone levels.

METHODS

One hundred and thirty patients with FD diagnosed at Tianjin Ninghe District Hospital from January 2017 to January 2018 were randomly divided into an observation group and a control group, with 65 cases in each group. Both groups were given oral trimebutine maleate tablets, and the observation group was additionally given venlafaxine sustained-release tablets. Both groups were evaluated for efficacy after 4 wk of treatment. The clinical symptom score, clinical total effective rate, self-rating anxiety scale (SAS) score, self-rating depression scale (SDS) score, adverse reaction rate, motilin (MOT), somatostatin (SS), gastrin (GAS), and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. The changes of electrocardiogram, gastric tolerance, and gastrointestinal hormones were measured and compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, the symptom score of patients in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The total effective rate was 100% (65/65) in the observation group, which was significantly higher than that in the control group (86.2%, 57/65; $\chi^2 = 5.097$, $P < 0.01$). The scores of SAS and SDS in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse

reactions between the two groups ($P > 0.05$). The frequency and low frequency of electrogastrogram and maximum drinking water quantity of the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and these indicators were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, MOT and SS levels were significantly decreased in both groups, and GAS was significantly increased ($P < 0.05$). The levels of MOT and SS in the observation group were significantly lower than those in the control group and the GAS level was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Trimebutine maleate combined with venlafaxine can effectively and safely alleviate gastrointestinal symptoms and improve anxiety and depression in patients with FD.

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

Key Words: Trimebutine maleate; Venlafaxine; Functional dyspepsia; Curative effect

Sun SG, Jiang DL. Efficacy of trimebutine maleate combined with venlafaxine in treatment of functional dyspepsia: Impact on gastric tolerance and gastrointestinal hormone levels. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(32): 1901-1906 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1901.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1901

摘要

目的

评价马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片治疗功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的疗效及其对胃容受性及胃肠激素含量的影响.

方法

选择2017-01/2018-01于天津市宁河区医院门诊确诊的FD患者130例, 采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组, 每组各65例. 对照组患者给予马来酸曲美布汀片口服; 观察组在对照组基础上, 联合文拉法辛缓释片治疗. 两组患者均治疗4 wk后评价疗效. 比较两组患者的临床症状积分、临床总有效率、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分、不良反应发生率、胃动素(motilin, MOT)、生长抑素(somatostatin SS)、胃泌素(gastrin, GAS). 检测并比较两组患者胃电图、胃容受性、胃肠激素指标变化.

结果

治疗后, 观察组患者的各项症状积分显著低于对照组($P<0.05$). 观察组的临床总有效率为100%(65/65), 显著高于对照组的86.2%(57/65)($\chi^2 = 5.097$, $P<0.01$). 治疗后, 观察组患者的SAS评分和SDS评分显著低于对照组($P<0.05$). 且两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$). 治疗后, 两组患者的主频、慢波频率及最大饮水量均较治疗前显著增加($P<0.05$), 且治疗后观察组患者的上述指标显著高于对照组($P<0.05$). 治疗后, 两组患者的MOT及SS含量均显著降低, GAS显著增高($P<0.05$), 且治疗后观察组患者的MOT及SS含量显著低于对照组, GAS显著高于对照组($P<0.05$).

结论

马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片治疗可有效缓解FD患者腹痛、腹胀、恶心等胃肠道症状, 并改善患者焦虑抑郁状态, 临床安全有效.

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

关键词: 马来酸曲美布汀片; 文拉法辛缓释片; 功能性消化不良; 疗效分析

核心提要: 研究针对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)生理因素及精神心理因素特点, 提出联合用药方法. 应用抗抑郁药物文拉法辛与胃动力药物马来酸曲美布汀治疗FD, 具有创新性.

孙寿广, 江冬莲. 马来酸曲美布汀联合文拉法辛治疗功能性消化不良的疗效观察及对胃容受性和胃肠激素水平的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(32): 1901-1906 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1901.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1901

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是消化内科门诊最常见的功能性胃肠病, 主要表现为反复发作的上腹疼痛或腹胀, 在排除了消化性溃疡、反流性食管炎及消化道肿瘤等器质型疾病后, 即可诊断为FD. 目前, FD的发病机制尚不明确, 其发病可能与胃肠道动力障碍、内脏感觉高敏、精神心理因素、神经-内分泌调节紊乱等多种因素有关, 其中, 精神心理因素可能具有重要作用[1,2]. 研究发现[3], 约87%的FD患者可合并抑郁、焦虑、疑病症等精神心理异常, 增加了FD治疗的难度及医疗费用. 本研究旨在观察马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片治疗FD患者的疗效, 并探讨其对胃容受性及胃肠激素含量的影响, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-01/2018-01于天津市宁河区医院门诊确诊的FD患者130例, 其中, 男59例, 女71例; 年龄24-60岁, 平均年龄41.3岁±4.7岁; 病程3-45 mo, 平均年

龄27.6 mo±5.1 mo. 所有患者均参照“罗马Ⅳ诊断标准”确诊为FD, 且经胃镜及腹部B超检查排除患有胃肠道肿瘤、消化性溃疡、肝胆结石、胆囊炎等器质性病变的患者. 同时, 符合以下排除标准: (1)肠易激综合征患者; (2)糖尿病患者; (3)甲亢患者; (4)血液系统疾病患者; (5)严重心、肝、肾功能不全患者; (6)存在精神疾病患者; (7)治疗前7 d曾有质子泵抑制剂、铋剂、抑酸药、抗生素等药物治疗史者; (8)腹部手术治疗史者及对研究药物过敏者. 所有患者均对本研究知情同意, 并填写知情同意书. 采用随机数字表法将130例FD患者随机分为对照组与观察组, 每组各65例, 其中观察组上腹疼痛综合征27例, 餐后不适综合征38例, 对照组上腹疼痛综合征30例, 餐后不适综合征35例. 2组患者在性别、年龄、临床症状等方面比较差异无统计学意义(P>0.05).

1.2 方法 对照组患者给予马来酸曲美布汀片0.2 g, 每日3次, 口服; 观察组在对照组治疗基础上, 给予文拉法辛缓释片, 75 mg, 口服, 每日夜间顿服. 2组患者均治疗4 wk后评价疗效. 治疗过程中避免应用其他促胃动力药及胃黏膜保护剂.

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效: 分别于治疗前后根据症状积分评价标准进行症状积分评定, 以餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛、上腹灼烧感症状作为积分计算的指标, 评分标准: 以无症状计为0分; 症状偶尔发生计为1分; 症状经常出现计为2分; 症状每日发生, 甚至每餐均会出现计为3分. 根据临床症状的发生情况分别计分, 分别相加计算出单个和整体症状的消化症状积分, 比较2组治疗前后的消化症状积分. 根据治疗前后总症状积分之差计算疗效指数, 进行临床总有效率的评价, 若疗效指数大于75%计为显效, 在50%-75%范围内计为有效, 在25%-50%范围内计为好转, 低于25%计为无效, 比较两组患者的临床总有效率.

1.3.2 焦虑、抑郁评分比较: 分别于治疗前后采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)对两组患者的焦虑、抑郁状态进行评分, 比较2组患者治疗前后焦虑、抑郁评分变化.

1.3.3 胃电图及胃容受性检测: 分别于治疗前后采用胃电图仪观察并比较2组患者空腹的慢频及主波频率, 检测30 min后, 进食热卡为450 kcal, 包含碳水化合物: 脂肪: 蛋白比例为3.9:3.4:1和水400 mL的试餐, 试餐不能含有辛辣刺激食物, 记录慢频及主波频率. 同时, 分别于治疗前后采用饮水负荷试验进行胃容受性检测, 方法: 嘱患者以每分钟100 mL的饮水速度饮用温开水, 直至无法耐受时停止, 记录其最大饮水量作为评价指标, 由于该指标重复性较差, 为避免误差, 在检测前应对患者进行培训, 告知检测方法、目的、操作流程及需注意的事项, 并由同一医师进行测试及记录.

1.3.4 胃肠激素含量测定: 分别于治疗前后采集患者清晨空腹肘静脉血, 检测胃动素(motilin, MOT)、生长抑素(somatostatin, SS)、胃泌素(gastrin GAS)含量, 并比较2组患者治疗前后各指标含量的变化.

1.3.5 不良反应: 观察并比较2组患者治疗期间不良反应的发生情况.

统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据处理. 计量资料符合正态分布用mean±SD表示, 采用t检验进行比较; 计数资料比较采用χ^2检验. P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效比较 组患者治疗前的各项症状积分比较差异无统计学意义(P>0.05). 经治疗后, 2组患者的各项症状积分均较治疗前显著降低, 差异具有统计学意义(P<0.05). 且治疗后观察组各项症状积分显著低于对照组(P<0.05). 观察组的临床总有效率为100%(65/65), 显著高于对照组的86.2%(57/65), 差异有统计学意义(χ^2 = 5.097, P<0.01)(表1和2).

2.2 焦虑抑郁评分比较 2组患者治疗前的SAS评分和SDS评分比较差异无统计学意义(P>0.05). 经治疗后, 2组患者的SAS评分和SDS评分均较治疗前显著降低, 差异具有统计学意义(P<0.05). 且治疗后观察组SAS评分和SDS评分显著低于对照组(P<0.05)(表3).

2.3 胃电图及胃容受性指标比较 2组治疗前患者的主频、慢波频率及最大饮水量比较差异无统计学意义(P>0.05). 经治疗后, 2组患者的主频、慢波频率及最大饮水量均较治疗前显著增加, 差异具有统计学意义(P<0.05). 且治疗后观察组上述指标显著高于对照组(P<0.05)(表4).

2.4 胃肠激素含量比较 2组治疗前患者的MOT、SS及GAS含量比较差异无统计学意义(P>0.05). 经治疗后, 两组患者的MOT及SS含量均显著降低, GAS显著升高, 与治疗前相比, 差异具有统计学意义(P<0.05). 且治疗后观察组MOT及SS含量显著低于对照组, GAS显著高于对照组(P<0.05)(表5).

2.5 不良反应 所有患者治疗结束后复查血、尿常规, 肝、肾功能, 心电图检查均未见明显异常. 在治疗期间, 观察组2例患者出现头晕、乏力, 但症状均较轻微, 未做特殊处理自行缓解. 对照组无不良反应发生. 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05).

表 1　2组患者临床症状积分比较(n = 65)

分组	上腹疼痛综合征		餐后不适综合征		总积分
	上腹痛	上腹灼烧感	早饱感	餐后饱胀不适	
观察组					
治疗前	3.87 ± 1.64	2.79 ± 1.91	3.48 ± 1.85	3.03 ± 1.66	12.09 ± 3.27
治疗后	1.17 ± 0.95[ac]	0.85 ± 0.22[ac]	1.19 ± 0.74[ac]	1.24 ± 0.97[ac]	6.47 ± 2.59[ac]
对照组					
治疗前	3.76 ± 1.83	2.64 ± 1.75	3.53 ± 1.72	3.41 ± 1.83	11.98 ± 4.07
治疗后	2.59 ± 1.22[a]	1.79 ± 1.03[a]	2.41 ± 1.14	2.09 ± 1.37	8.73 ± 3.35[a]

[a]P < 0.05, 与治疗前比较; [c]P < 0.05, 与对照组比较.

表 2　2组患者临床疗效比较(n = 65)

分组	显效	有效	好转	无效	总有效率(%)
观察组	51	10	4	0	100
对照组	37	10	9	9	86.2
χ^2					5.097
P					< 0.01

表 3　2组患者焦虑抑郁评分比较(n = 65)

分组	SAS	SDS
观察组		
治疗前	54.37 ± 3.05	57.02 ± 4.15
治疗后	23.81 ± 1.97[ac]	25.66 ± 2.31[ac]
对照组		
治疗前	53.88 ± 3.73	56.62 ± 4.33
治疗后	37.08 ± 2.92[a]	34.79 ± 2.34[a]

[a]P < 0.05, 与治疗前比较; [c]P < 0.05, 与对照组比较. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 4　2组患者胃电图及胃容受性指标比较(n = 65)

分组	胃电图指标(cpm)		最大饮水量(mL)
	主频	慢波频率	
观察组			
治疗前	0.47 ± 0.23	35.09 ± 9.14	317.08 ± 75.16
治疗后	2.78 ± 0.35[ac]	64.25 ± 12.57[ac]	399.24 ± 113.58[ac]
对照组			
治疗前	0.45 ± 0.19	36.08 ± 7.91	321.39 ± 81.34
治疗后	1.17 ± 0.86[a]	45.71 ± 9.22[a]	349.65 ± 89.47[a]

[a]P < 0.05, 与治疗前比较; [c]P < 0.05, 与对照组比较.

3 讨论

近年来, FD的发病率呈逐年增高趋势, 目前, 其发病机制尚不十分清楚, 多数学者认为可能与内脏高敏感性增高、胃肠运动功能障碍、胃肠激素分泌失常、幽门螺杆菌感染及精神心理等多种因素有关[4,5]. 研究发现[6,7], 精神心理因素可能是FD发病和加重的重要因素. 约87%的FD患者可合并抑郁、焦虑、疑病症等精神心理异常. 精神紧张可导致患者胃肠道在消化间期移行复合运动

表 5　2组患者胃肠激素含量比较(n = 65)

分组	MOT(pg/mL)	SS(pg/mL)	GAS(pg/mL)
观察组			
治疗前	286.47 ± 32.54	30.23 ± 5.16	137.44 ± 25.36
治疗后	214.05 ± 22.41[ac]	17.93 ± 3.05[ac]	175.09 ± 20.91[ac]
对照组			
治疗前	281.26 ± 29.17	29.66 ± 6.23	134.86 ± 23.97
治疗后	253.09 ± 18.07[a]	21.98 ± 3.31[a]	155.28 ± 27.17[a]

[a]P < 0.05, 与治疗前比较; [c]P < 0.05, 与对照组比较. MOT: 检测胃动素; SS: 生长抑素; GAS: 胃泌素.

紊乱, 使患者腹胀、腹痛、恶心等胃肠道症状加重, 造成疾病的迁延难愈, 部分患者因此出现焦虑、抑郁、恐惧等情绪, 形成恶性循环, 加重FD症状. 因此, 有学者认为FD更应归属于心理相关性胃肠病. 以往FD的治疗多以促胃肠动力药物治疗[8], 但单独使用该类药物临床效果并不理想, 据报道, 约50%确诊的FD患者经治疗后5年后仍可出现消化不良症状, 严重影响患者生活质量. 因此, 消化内科医师们开始尝试将抗抑郁药物运用于FD的治疗中, 并取得了一定的治疗效果.

马来酸曲美布汀片是一种胃肠道运动节律双向调节剂[9], 可对胃肠道平滑肌的兴奋与抑制进行双向调节. 动物研究表明: 一方面, 马来酸曲美布汀片可对胃肠道平滑肌细胞膜K^+通道产生抑制作用, 阻止钾离子外流, 使其发生去极化, 提高平滑肌的兴奋性, 另一方面, 可阻断细胞膜上的Ca^{2+}通道, 阻止Ca^{2+}内流, 起到抑制平滑肌细胞兴奋的作用. 因此, 马来酸曲美布汀片对胃肠运动具有兴奋和抑制的双重调节作用. 另有研究发现[10,11], 马来酸曲美布汀片可调节胃肠道平滑肌神经受体, 当胃肠道平滑肌运动低下时, 马来酸曲美布汀可与肾上腺素受体相互作用, 抑制肾上腺素的释放, 促进其运动, 当其兴奋性较高时, 可与胆碱能K受体相互作用, 抑制乙酰胆碱释放, 抑制其兴奋状态. 因此, 马来酸曲美布汀被广泛应用于胃肠道功能紊乱所导致的腹胀、腹痛、恶心呕吐、食欲不振等症状的治疗中[12]. 文拉法辛缓释片属于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂, 是临床常用的抗抑郁药物. 文拉法辛缓释片能够改善患者焦虑抑郁的精神状态. 另外, 文拉法辛缓释片还可通过调节胃肠道上的5-羟色胺及其受体的活性, 从而影响内脏胃肠的动力与感觉, 缓解胃肠道的慢性疼痛症状. 文拉法辛是一种具有苯乙胺结构的新型选择性5-羟色胺再摄取抑制剂类药物与去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 临床研究表明[13,14], 其具有良好的抗抑郁、抗焦虑和缓解慢性疼痛的作用. 陈叶青等[15]研究发现, 抗抑郁药文拉法辛联合马来酸曲美布汀及双歧三联活菌治疗难治性肠易激综合征患者可显著改善其普遍存在的抑郁、焦虑等情绪障碍, 缓解消化道症状, 临床安全、有效, 并推测其机制可能是文拉法辛潜在的中枢止痛作用. 但马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片在FD中的治疗效果尚未见报道.

本研究结果显示, 经马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片治疗后, 观察组各项症状积分显著低于对照组(P<0.05); 观察组的临床总有效率为100%(65/65), 显著高于对照组的86.2%(57/65)(χ^2 = 5.097, P<0.01); 同时, 观察组患者的SAS评分和SDS评分显著低于对照组(P<0.05); 且两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05). 说明马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片治疗FD可有效缓解患者上腹痛、餐后饱胀不适、上腹部灼烧感等胃肠道症状, 并可改善患者焦虑抑郁状态, 临床安全有效, 疗效优于单独应用马来酸曲美布汀片治疗. 根据罗马Ⅳ诊断标准, FD有上腹疼痛综合征、餐后不适综二个亚型的症状, 上腹疼痛综合征主要表现为上腹烧灼感、上腹疼痛感, 可间歇性发作, 且不断疼痛随着时间推移而加重. 餐后不适综合征主要表现为早饱感、餐后饱胀不适, 其可影响患者饮食, 长时间受疾病影响可造成营养不良, 病情加重. 本研究中患者通过治疗后, 两组上腹疼痛综合征、餐后不适综合征临床症状均比治疗前改善, 其中观察组症状积分改善效果优于对照组. 表明马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片治疗对上腹疼痛综合征、餐后不适综二个亚型的症状均具有良好的缓解作用.

同时, 结果还显示, 经治疗后, 两组患者的主频、慢波频率及最大饮水量均较治疗前显著增高(P<0.05), 且观察组上述指标显著高于对照组(P<0.05); 两组患者的MOT及SS含量均显著降低, GAS显著升高(P<0.05), 且观察组MOT及SS含量显著低于对照组, GAS显著高于对照组(P<0.05). 说明两药联用可有效促进胃正常运动节律的恢复, 增加胃容受性, 提高胃肠兴奋激素水平, 降低胃肠抑制激素水平, 从而恢复正常的消化功能.

文章亮点

实验背景

精神心理因素是影响功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)病情迁延的重要原因, 当前研究主要以胃肠道运动节律双向调节剂缓解为主, 应用抗精神药物联合胃肠道运动节律双向调节剂治疗FD的研究较少, 且临床主要观察疗效及不良反应, 对胃电图及胃容受性指标及胃肠激素含量的观察报道鲜少.

实验动机

FD疾病具有生理因素及精神心理因素特点, 导致病情迁延, 单纯胃肠道运动节律双向调节剂治疗效果不佳, 本研究提出抗精神药物联合胃肠道运动节律双向调节剂用药方法, 旨在从生理方面及精神心理因素方面同时入手治疗该病, 并将胃电图及胃容受性指标及胃肠激素含量纳入观察范围, 阐析马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片对胃的生理作用, 这对FD的临床治疗方案选择具有重要借鉴价值.

实验目标

探讨马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片对FD患者胃容受性及胃肠激素含量、抑郁状态、焦虑状态的影响, 评价其综合疗效.

实验方法

选择2017-01/2018-01FD患者130例开展随机双盲对照研究, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 其中对照组单用马来酸曲美布汀片治疗; 观察组联用马来酸曲美布汀片和文拉法辛缓释片治疗, 对两组综合疗效进行分析比较.

实验结果

观察组FD症状积分、焦虑评分、抑郁评分均优于对照组, 胃容受性、胃肠激素含量均低于对照组, 胃泌素水平高于对照组, 主频、慢波频率及最大饮水量均高于对照组, 两组各项指标比较均存在统计学意义. 两组并发症发生率比较无统计学意义.

实验结论

来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片可改善FD患者临床症状, 缓解焦虑抑郁状态, 调节胃泌素、胃容受性、胃肠激素含量, 不良反应少, 综合疗效确切, 安全性好, 可作为FD临床优选治疗方案.

展望前景

本研究主要从生理及精神心理角度选择相应的药物治疗FD, 虽然取得一定效果, 但仅能够暂时缓解FD, 无法进行根治. 由于FD发病机制不完全清楚, 且无特效药物, 因此, 今后研究除了探寻缓解FD患者病情药物或方法外, 还应加强对发病机制的研究, 以探寻彻底根治FD的方法.

4 参考文献

1 熊娜娜, 洪霞, 赵晓晖, 曹锦亚, 史丽丽, 孙晓红, 朱丽明, 方秀才, 魏镜. 功能性消化不良共病抑郁症患者的人格特点. 中国心理卫生杂志 2014; 28: 641-645 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2014.09.001]

2 Du LJ, Chen BR, Kim JJ, Kim S, Shen JH, Dai N. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3486-3495 [PMID: 27022230 DOI: 10.3748/wjg.v22.i12.3486]

3 朱丽明, 洪霞, 方秀才, 史丽丽, 熊娜娜, 王智凤, 魏镜. 功能性消化不良与精神心理障碍共病的临床研究. 中华内科杂志 2015; 54: 525-529 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.011]

4 宋瑞平, 舒劲, 刘清君. 功能性消化不良中西医研究进展. 辽宁中医药大学学报 2016; 1: 211-215 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2016.01.069]

5 Carbone F, Vandenberghe A, Holvoet L, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Jones M, Tack J. Validation of the Leuven Postprandial Distress Scale, a questionnaire for symptom assessment in the functional dyspepsia/postprandial distress syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 989-1001 [PMID: 27518319 DOI: 10.1111/apt.13753]

6 陈锋文, 何宏梅, 吴斌, 卢毅. 功能性消化不良和神经精神心理因素的共病分析. 重庆医学 2016; 45: 3220-3222 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.23.018]

7 吕林, 王静, 唐旭东, 黄穗平, 王凤云, 康楠, 陈婷, 朱恩林, 王晓鸽. 功能性消化不良餐后不适综合征患者52例胃中液体食物分布特点. 中华消化杂志 2015; 10: 455-459 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.07.008]

8 李建. 功能性消化不良临床治疗的研究进展. 中国老年学杂志 2011; 31: 2599-2601 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2011.13.107]

9 陈卓, 刘胜楠, 吴克俭. 马来酸曲美布汀治疗肠易激综合征疗效和安全性的Meta分析. 山东医药 2016; 56: 75-77 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.40.025]

10 谭韦华, 罗和生. 结肠平滑肌细胞膜L型钙通道电流及马来酸曲美布汀的影响. 中华消化杂志 2008; 28: 413-414 [DOI: 10.3760/j.issn:0254-1432.2008.06.016]

11 Talley NJ. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 444-456 [PMID: 27048251 DOI: 10.3904/kjim.2016.091]

12 Jung HK, Talley NJ. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 345-354 [PMID: 29791992 DOI: 10.5056/jnm18060]

13 任丽平, 刘佩佩. 文拉法辛治疗抑郁症住院和门诊模式效果比较. 天津医药 2016; 44: 783-785; 786 [DOI: 10.11958/20150198]

14 Gawecka E, Viken O. Postherpetic neuralgia: New hopes in prevention with adult vaccination and in treatment with a concentrated capsaicin patch. *Scand J Pain* 2012; 3: 220-228 [PMID: 29913873 DOI: 10.1016/j.sjpain.2012.05.070]

15 陈叶青, 周国华, 周红宇. 文拉法辛联合马来酸曲美布汀及双歧三联活菌治疗难治性肠易激综合征的疗效观察. 中国全科医学 2011; 14: 547-549 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.05.031]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2018年11月18日; 26(32): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

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719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.

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学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高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)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 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, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r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、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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 ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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



© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.