

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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



19/2018

ISSN 1009-3079



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



述评

- 1149 胃癌微创外科诊治热点与问题

邵欣欣, 田艳涛

- 1156 肝功能障碍相关凝血病的监测与应对

宋景春

临床研究

- 1161 雌激素受体基因多态性与肝细胞癌易感性的Meta分析

冉晓娟, 杨京

- 1169 中国妇女妊娠期肝异常的常见病因及对妊娠结局的影响Meta分析

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

- 1176 急性胰腺炎血浆纤维蛋白相关标志物的动态变化及临床意义

雷静静, 周力, 熊灿, 刘琦, 邓宛航

- 1186 集中护理模式在改善结直肠癌术后治疗依从性和生活质量效果分析

丁亚利

临床实践

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

夏翔, 徐佳, 赵刚, 郁丰荣

- 1199 不同麻醉和镇痛方法对老年患者开腹手术后胃肠功能恢复的影响

束庆华, 傅朝霞

- 1205 直肠神经内分泌肿瘤35例临床病理特征分析

董洁, 屠江锋, 陈有为

病例报告

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

董俊成, 孙燕滨, 姜开通

消 息

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

封面故事

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

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-07-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山
西省人民医院消化科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group
Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 19 July 8, 2018

EDITORIAL

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

CLINICAL RESEARCH

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

CLINICAL PRACTICE

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

CASE REPORT

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

Contents

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

COVER

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

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 8, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

胃癌微创外科诊治热点与问题

邵欣欣, 田艳涛

邵欣欣, 首都医科大学附属北京中医医院肿瘤外科 北京市 100010

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

田艳涛, 教授, 博士生导师, 主要从事胃癌及胰腺癌的诊治研究.

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

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

收稿日期: 2018-04-09

修回日期: 2018-05-21

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

Hot issues in minimally invasive surgery for gastric cancer

Xin-Xin Shao, Yan-Tao Tian

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

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

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

Received: 2018-04-09

Revised: 2018-05-21

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

Abstract

Minimally invasive surgery has become an indispensable

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

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

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

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

摘要

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

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

关键词: 胃癌; 微创外科; 手术适应证; 消化道重建; ERAS

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

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

0 前言

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

1 腹腔镜胃癌手术适应证

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

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

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

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

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

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

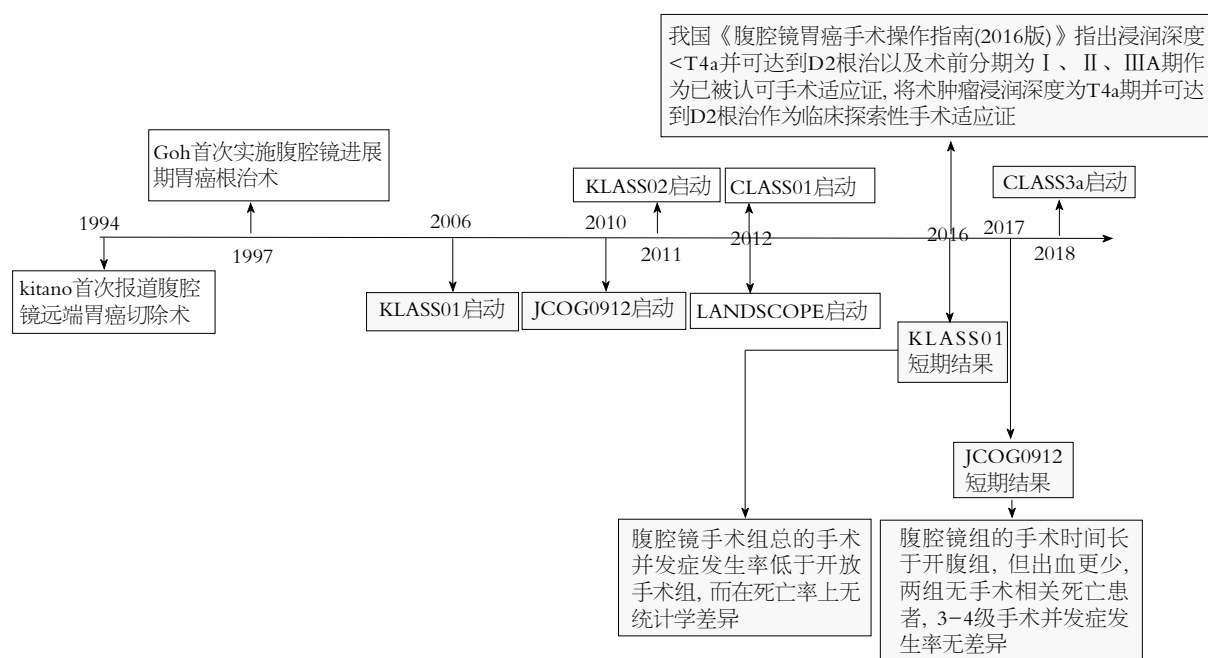


图1 腹腔镜胃癌手术适应证发展的部分重要事件/临床试验。

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

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

2 全腹腔镜胃癌根治术后消化道重建

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

好地防止吻合口相关并发症发生^[16]。

2.1 全腹腔镜下远端胃癌切除消化道重建

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

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

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

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

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

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

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

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

3 3D视野下胃癌手术

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

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

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

4 ERAS理念指导下的腹腔镜胃癌手术

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

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

5 结论

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

6 参考文献

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

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

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

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

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *Vd*, *T*_{1/2} *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

肝功能障碍相关凝血病的监测与应对

宋景春

宋景春, 中国人民解放军第九四医院重症医学科 江西省南昌市 330002

宋景春, 副主任医师, 主要从事弥散性血管内凝血的研究.

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

作者贡献分布: 本文由宋景春完成.

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

收稿日期: 2018-04-08

修回日期: 2018-05-07

接受日期: 2018-05-19

在线出版日期: 2018-07-08

Monitoring and treatment of liver dysfunction-associated coagulopathy

Jing-Chun Song

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

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

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

Received: 2018-04-08

Revised: 2018-05-07

Accepted: 2018-05-19

Published online: 2018-07-08

Abstract

Liver dysfunction-associated coagulopathy may manifest

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

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

Key Words: Liver dysfunction; Coagulation; Thromboelastography; Monitoring

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

摘要

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

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

关键词: 肝功能障碍; 凝血; 血栓弹力图; 监测

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

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

0 引言

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

1 肝功能障碍相关凝血病的发病机制

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

血小板也是维持凝血稳态的重要物质, 肝功能障碍

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

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

2 肝功能障碍相关凝血病的诊断

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

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

表 1 血栓弹力图普通检测

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

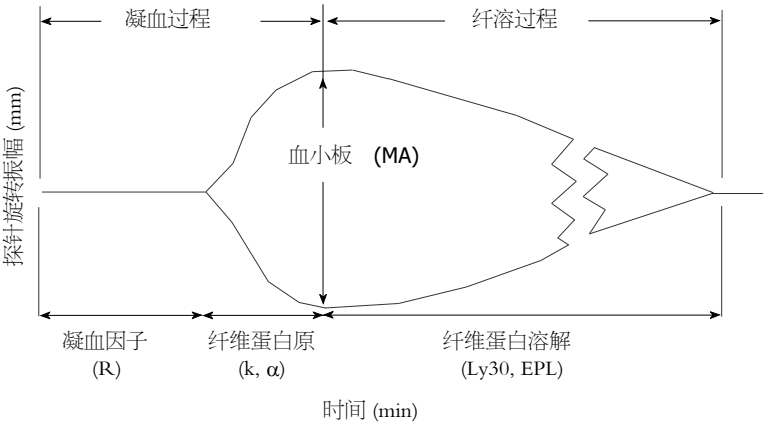


图 1 血栓弹力图仪输出示意图。

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

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

德国原研的ROTEM目前尚未在国内销售。针对凝

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

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

3 肝功能障碍相关凝血病的治疗

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

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

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

4 结论

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

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

5 参考文献

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

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

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



雌激素受体基因多态性与肝细胞癌易感性的Meta分析

冉晓娟, 杨京

冉晓娟, 杨京, 贵州医科大学附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

冉晓娟, 硕士研究生, 主要从事肝病方面的研究.

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

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

收稿日期: 2018-04-21

修回日期: 2018-05-24

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

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

Xiao-Juan Ran, Jing Yang

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

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

Received: 2018-04-21

Revised: 2018-05-24

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

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

METHODS

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

RESULTS

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

CONCLUSION

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

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

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

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

摘要

目的

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

方法

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

结果

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

结论

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

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

关键词: 肝细胞癌; 雌激素受体; 基因多态性; Meta分析

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

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

0 引言

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

1 材料和方法

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

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

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

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

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

2 结果

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

表 1 纳入文献基本情况

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

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

表 2 Meta分析结果

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

¹去掉张伟等人的研究后的结果; ²去掉周宁的研究后的结果.

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

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

2.2 Meta分析

2.2.1 ERα Pvu II 基因多态性与HCC易感性: 4篇文献

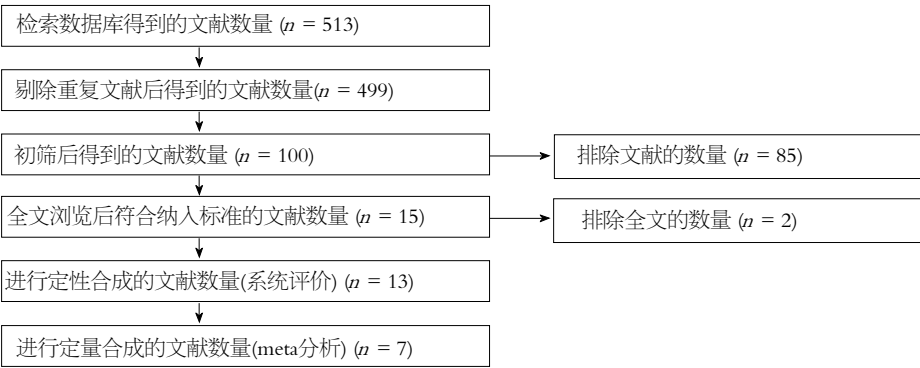
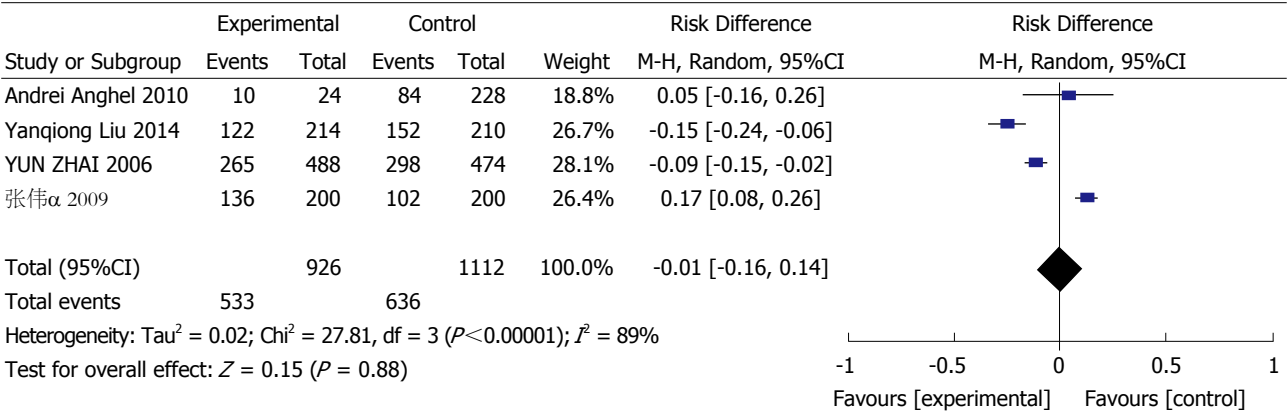
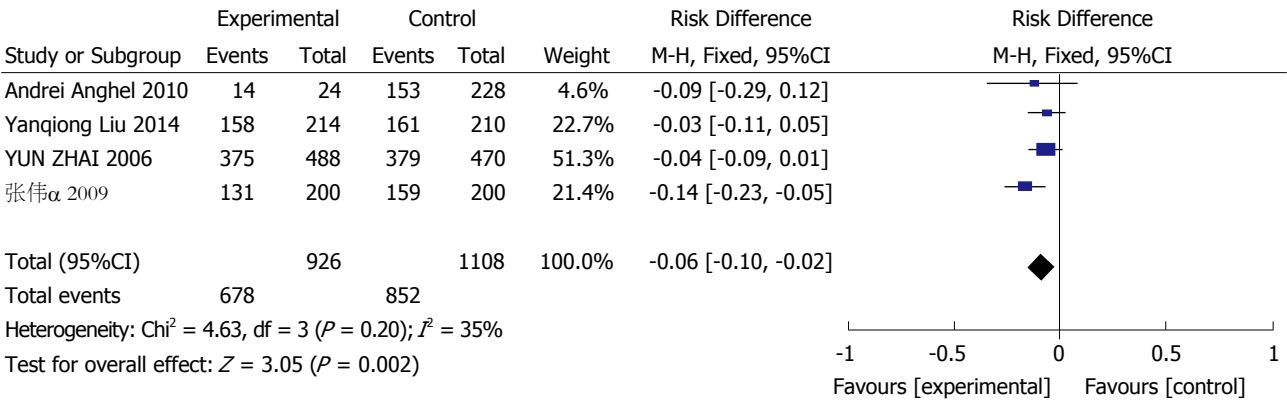


图 1 路线图.

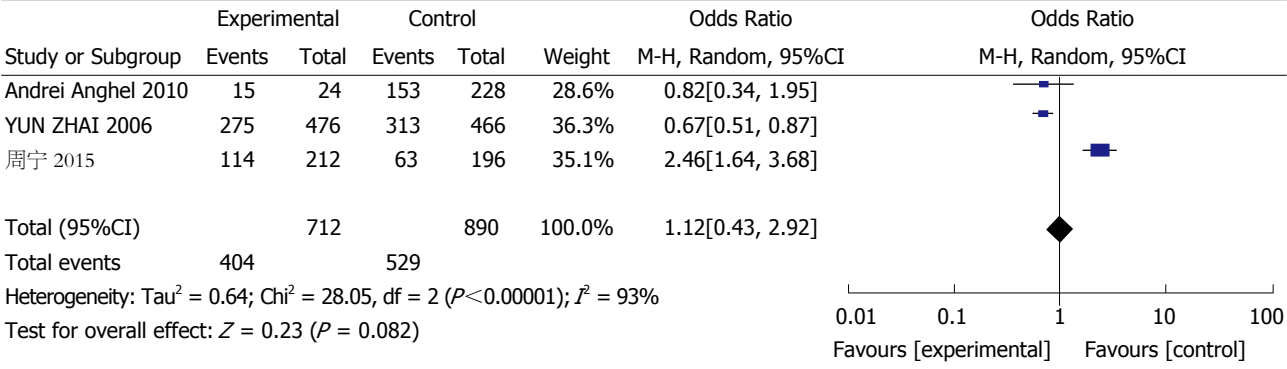
A



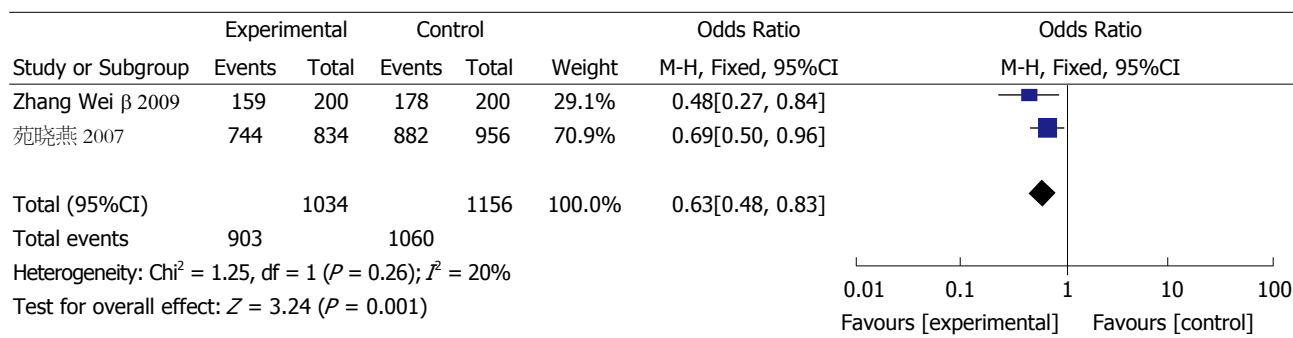
B



C



D



E

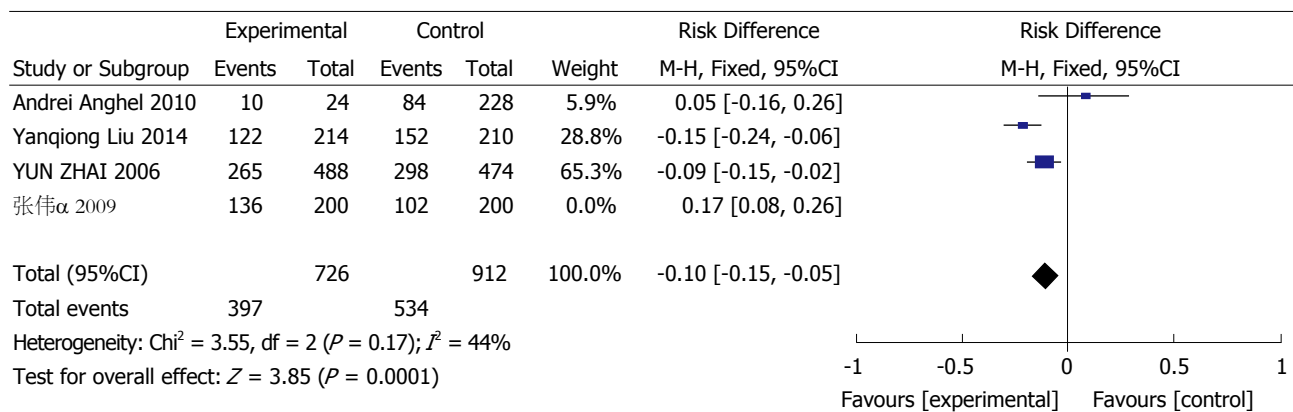


图 2 基因多态性与肝细胞癌的关系. A: ERαPvu II 位点(T vs C模型); B: ERα XbaI位点(A vs G模型); C: ERα rs2077647位点 (T vs C模型); D: ERβ AluI位点(A vs G模型); E: ERαPvu II T位点(去掉张伟的研究后).

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

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

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

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

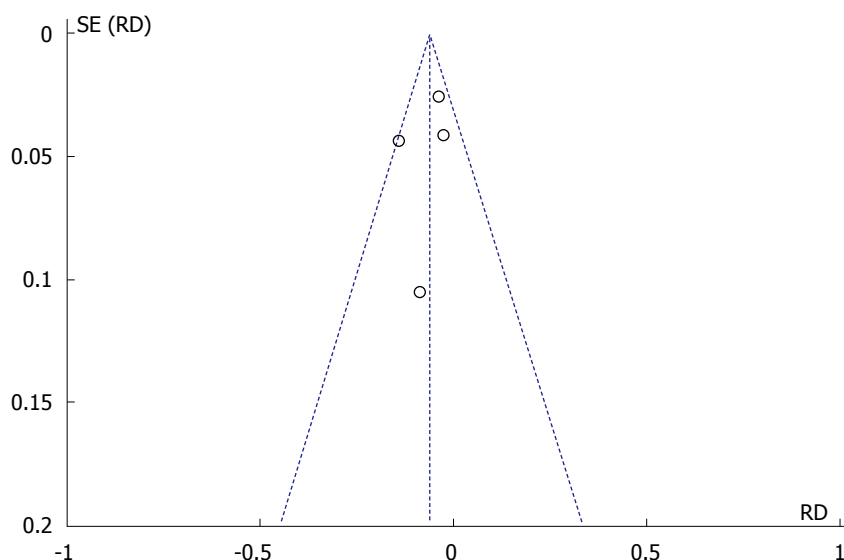


图 3 ER α XbaI AA基因型与肝细胞癌易感性漏斗图. RD: 率差; SE: 标准误差.

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

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

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

3 讨论

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

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

文章亮点

实验背景

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

实验动机

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

实验目标

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

实验方法

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

实验结果

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

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

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

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

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

实验结论

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

展望前景

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

4 参考文献

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

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

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



中国妇女妊娠期肝异常的常见病因及对妊娠结局的影响 Meta分析

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

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

宋影, 在读硕士, 主要从事肝损伤与修复的研究。

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

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

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

收稿日期: 2018-05-03

修回日期: 2018-05-19

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-07-08

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

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

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

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

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

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

Received: 2018-05-03

Revised: 2018-05-19

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

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

METHODS

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

RESULTS

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

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

CONCLUSION

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

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

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

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

摘要

目的

分析中国妇女妊娠期肝异常的常见病因及对母婴结局的影响。

方法

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

结果

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

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

结论

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

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

关键词: 妊娠期肝异常; 病因; 妊娠结局; Meta分析

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

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

0 引言

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

表 1 纳入文献基本情况

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

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

1 材料和方法

1.1 材料

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

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准:

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

1.2.2 文献排除标准:

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

1.2.3 方法学质量评价:

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

表 2 妊娠期肝异常的常见病因构成比

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

ICP: 肝内胆汁淤积症.

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

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

2 结果

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

2.2 Meta分析

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

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

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

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

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

3 讨论

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

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

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

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

ICP: 肝内胆汁淤积症.

表 4 妊娠期肝异常对妊娠结局的影响

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

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

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

19%-60%^[37], 本次统计研究与报道资料一致.

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

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

文章亮点

实验背景

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

实验动机

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

实验目标

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

实验方法

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

实验结果

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

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

实验结论

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

展望前景

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

4 参考文献

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

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

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



急性胰腺炎血浆纤维蛋白相关标志物的动态变化及临床意义

雷静静, 周力, 熊灿, 刘琦, 邓宛航

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

刘琦, 贵州医科大学附属医院消化内科 贵州省贵阳市 550004

雷静静, 副教授, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

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

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

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

收稿日期: 2018-04-19

修回日期: 2018-05-27

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

Clinical utility of fibrin-related biomarkers in human acute pancreatitis

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

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

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

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

Received: 2018-04-19

Revised: 2018-05-27

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

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

METHODS

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

RESULTS

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

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

CONCLUSION

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

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

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

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

摘要

目的

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

方法

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

(lactate dehydrogenase, LDH)作比较。

结果

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

结论

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

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

关键词: 急性胰腺炎; 纤维蛋白相关标志物; 持续器官功能衰竭; 胰腺坏死

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

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

0 引言

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

表 1 有无POF的AP病人的人口统计学和生化指标的比较

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

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

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

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

的价值进行了评估, 报道如下.

1 材料和方法

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

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

表 2 有无PN的AP病人的人口统计学和生化指标的比较

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

¹t-检验, ²χ²检验. PN: 胰腺坏死; AP: 急性胰腺炎; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; LDH: 乳酸脱氢酶; BUN: 血尿素氮; Cr: 肌酐; ALB: 白蛋白; CRP: C-反应蛋白.

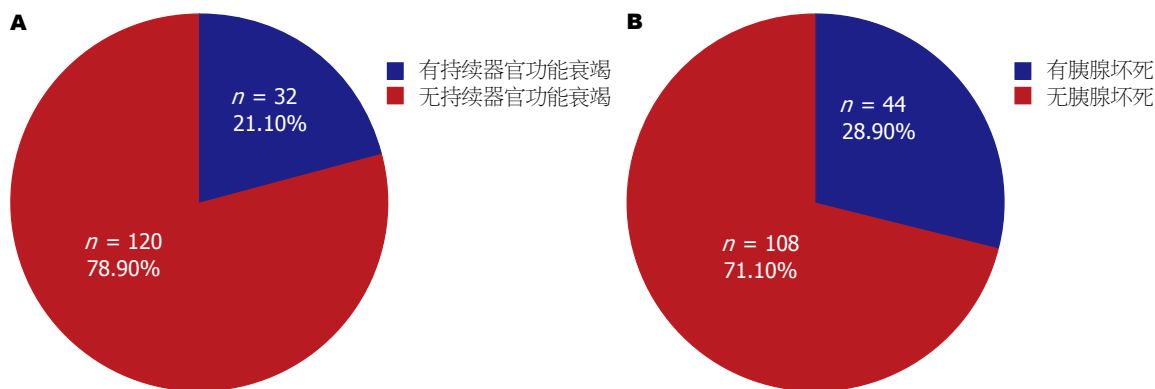


图 1 AP的分组. A: 按照有无POF的AP分组; B: 按照有无胰腺坏死的AP分组. POF: 伴持续器官功能衰竭; AP: 急性胰腺炎.

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

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

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

表 3 入院后第1、2、3和7天, 有无POF的AP病人中FRMs的变化

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

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

表 4 入院后第1、2、3和7天, 有无PN的AP中FRMs的变化

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

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

2 结果

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

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

表 5 入院后第1、2和3天FRMs其他生化指标对AP伴POF的预测

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

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

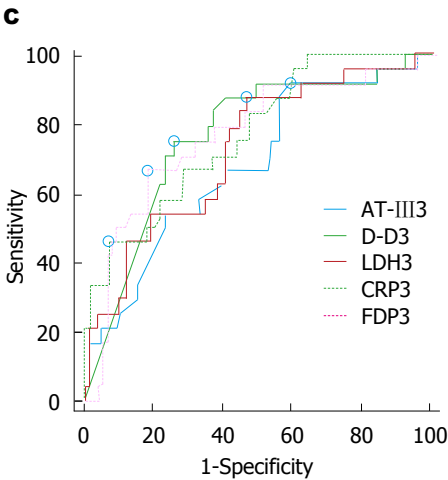
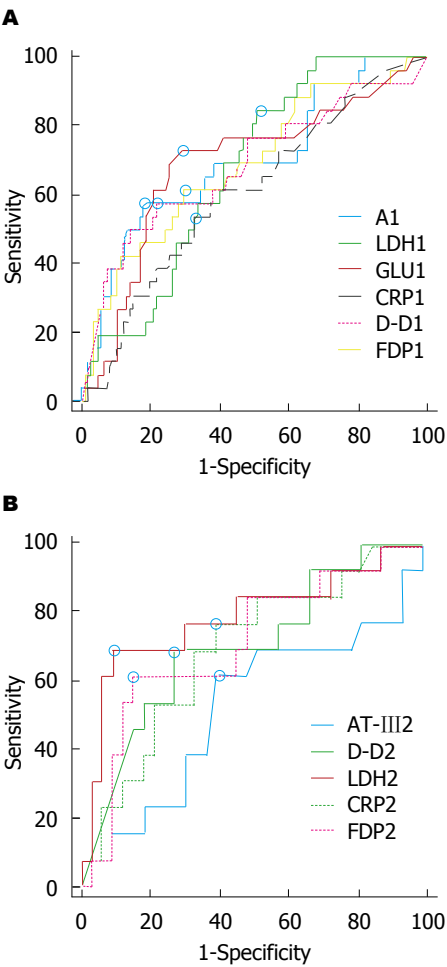


图 2 ROC曲线分析入院后第1、2和3天FRMs及其他生化指标对AP伴POF的预测。A: 入院后第1天FRMs对AP伴POF的预测; B: 入院后第2天FRMs对AP伴POF的预测; C: 入院后第3天FRMs对AP伴POF的预测。POF: 伴持续器官功能衰竭; AP: 急性胰腺炎; FRMs: 纤维蛋白相关标志物; D-D: D-二聚体; FDP: 纤维蛋白降解产物; LDH: 乳酸脱氢酶; CRP: C-反应蛋白。

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

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

表 6 入院后第1、2、3和7天FRMs及其他生化指标对PN的预测

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

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

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

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

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

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

3 讨论

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

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

四种FRMs中D-D对AP严重性的预测研究报道最

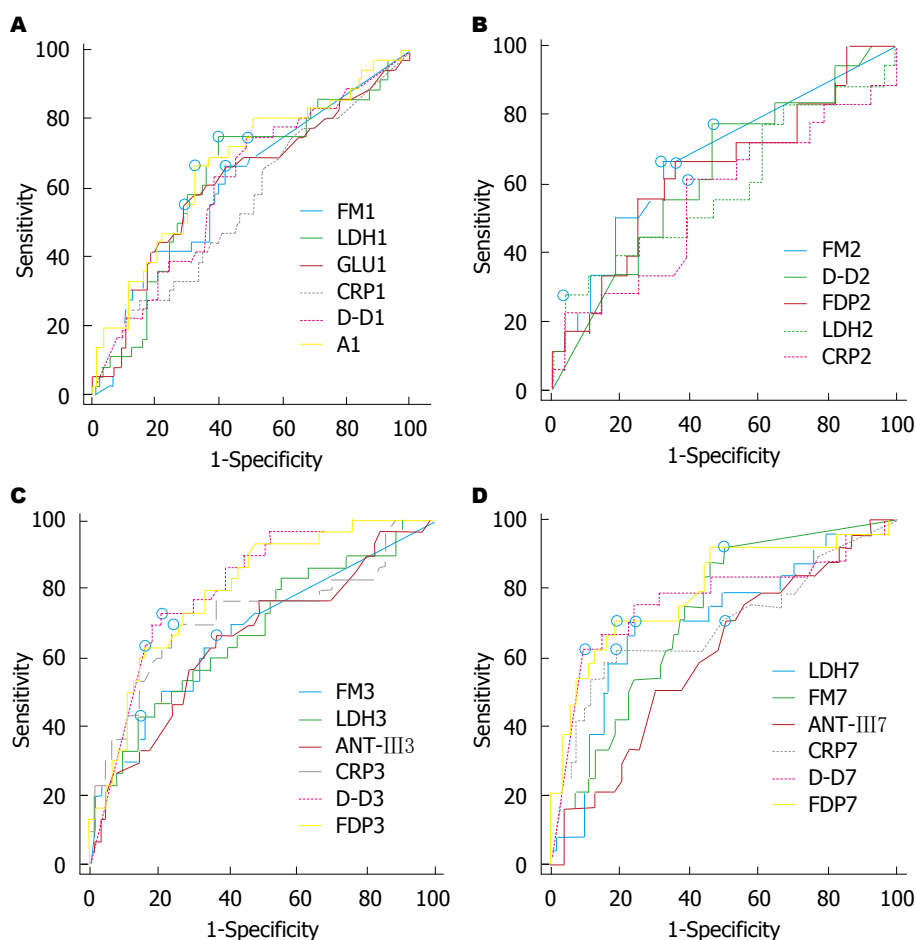


图 3 ROC曲线分析入院后第1、2和3天FRMs及其他生化指标对AP伴PN的预测。A: 入院后第1天FRMs对AP伴PN的预测; B: 入院后第2天FRMs对AP伴PN的预测; C: 入院后第3天FRMs对AP伴PN的预测; D: 入院后第7天FRMs对AP伴PN的预测。PN: 胰腺坏死; AP: 急性胰腺炎; FRMs: 纤维蛋白相关标志物; D-D: D-二聚体; FDP: 纤维蛋白降解产物; LDH: 乳酸脱氢酶; CRP: C-反应蛋白。

多, Radenkovic等^[18]报道入院时D-D预测OF的敏感性为90%、特异性为89%、 $AUC = 0.908$, 入院后24 h D-D预测OF的敏感性为90%、特异性为81%、 $AUC = 0.916$, 明显高于我们研究中入院第1天D-D预测POF的敏感性60.00%、特异性76.99%和 $AUC = 0.693$, 入院后第2天预测POF的敏感性73.68%、特异性74.42%和 $AUC = 0.731$ 。我们的研究与Badhal等^[23]报道的敏感性81.7%、特异性54.2%, $AUC = 0.683$ 类似, 说明D-D预测POF只有中等程度的预测价值, 并不优于入院时的LDH, 敏感性为82.76%, $AUC = 0.672$ 和入院第二天的CRP, 敏感性为83.33, $AUC = 0.718$ 。对于D-D对PN预测研究未见报道, 我们的研究表明入院后第3天D-D预测PN的敏感性、特异性分别为77.14%、81.58%, $AUC = 0.832$, 明显优于LDH和CRP, 与Boskovic等^[24]的研究相近。我们的研究中发现D-D在入院后第7天继续增高, 无论在轻症还是重症, 其原因和意义有待进一步阐述。

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

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

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

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

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

文章亮点

实验背景

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

实验动机

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

实验目标

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

实验方法

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

实验结果

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

实验结论

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

展望前景

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

4 参考文献

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

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

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



集中护理模式在改善结直肠癌术后治疗依从性和生活质量效果分析

丁亚利

丁亚利, 杭州市大江东医院外一科 浙江省杭州市 311225

丁亚利, 主管护师, 研究方向为护理学.

作者贡献分布: 本课题写作由丁亚利一人完成.

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

收稿日期: 2018-04-11

修回日期: 2018-05-08

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-07-08

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

Ya-Li Ding

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

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

Received: 2018-04-11

Revised: 2018-05-08

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

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

METHODS

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

RESULTS

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

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

CONCLUSION

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

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

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

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

摘要

目的

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

方法

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

结果

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

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

结论

集中护理模式能够有效提高结直肠癌患者治疗依从性, 同时显著提高其生活质量。

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

关键词: 集中护理模式; 结直肠癌; 依从性; 生活质量

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

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

0 引言

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

1 材料和方法

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

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

表 1 患者一般资料 (n = 110)

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

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

1.2 方法

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

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

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

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

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

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

MASES: 服药依从性自我效能量表。

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

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

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

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

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

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

2 结果

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

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

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

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

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

3 讨论

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

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

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

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

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

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

^a $P < 0.05$, 与同组护理前相比。

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

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

医生及时了解病情变化并制定相应策略, 提高了患者的治疗疗效。

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

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

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

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

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

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

文章亮点

实验背景

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

实验动机

近年来集中护理模式的提出及开展在临床护理中取得

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

实验目标

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

实验方法

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

实验结果

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

实验结论

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

展望前景

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

4 参考文献

- 1 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势. 肿瘤防治研究 2015; 42: 305-310
- 2 Storli KE, Søndena K, Furnes B, Eide GE. Outcome after introduction of complete mesocolic excision for colon cancer is similar for open and laparoscopic surgical

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

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

夏翔, 徐佳, 赵刚, 郁丰荣

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

夏翔, 住院医师, 主要从事消化外科的临床工作.

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

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

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

收稿日期: 2018-04-03

修回日期: 2018-05-13

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-07-08

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

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

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

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

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

Received: 2018-04-03

Revised: 2018-05-13

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

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

METHODS

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

RESULTS

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

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

CONCLUSION

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

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

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

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

摘要

目的

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

方法

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

结果

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

结论

在确保肿瘤根治性的前提下开展LAPPG治疗早期胃

中部癌是安全有效的, 且降低了患者的住院总费用。

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

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

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

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

0 引言

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

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

1 材料和方法

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

表 1 两组患者临床基本资料与术后病理情况

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

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

表 2 两组患者术后恢复及并发症

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

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

发病及住院总费用等数据进行统计学比较.

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

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

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

2 结果

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

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

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

3 讨论

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

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

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

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

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

文章亮点

实验背景

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

实验动机

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

实验目标

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

实验方法

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

实验结果

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

神经的胃切除术组低于腹腔镜远端胃切除术组。

实验结论

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

展望前景

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

4 参考文献

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

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

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

不同麻醉和镇痛方法对老年患者开腹手术后胃肠功能恢复的影响

束庆华, 傅朝霞

束庆华, 安吉县人民医院麻醉科 浙江省嘉兴市 313300

傅朝霞, 安吉县人民医院骨科 浙江省嘉兴市 313300

束庆华, 主治医师, 主要研究方向为麻醉方向.

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

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

收稿日期: 2018-04-08

修回日期: 2018-05-29

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

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

Qing-Hua Shu, Zhao-Xia Fu

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

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

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

Received: 2018-04-08

Revised: 2018-05-29

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

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

METHODS

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

RESULTS

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

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

CONCLUSION

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

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

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

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

摘要

目的

探讨不同麻醉和镇痛方法在老年患者开腹手术后胃肠功能恢复的影响。

方法

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

结果

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

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

结论

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

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

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

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

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

0 引言

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

1 材料和方法

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 结果

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

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

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

3 讨论

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

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

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

表 3 两组并发症发生率比较 ($n = 50$, n (%))

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

POCD: 术后认知功能障碍。

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

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

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

文章亮点

实验背景

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

实验动机

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

实验目标

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

实验方法

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

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

实验结果

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

实验结论

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

展望前景

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

4 参考文献

- 王芬, 胡臻, 周英杰. 不同麻醉镇痛方式对腹腔镜结直肠癌根治术患者术后转归的影响. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 38-41
- Yoshida T, Furutani K, Watanabe Y, Ohashi N, Baba H. Analgesic efficacy of bilateral continuous transversus abdominis plane blocks using an oblique subcostal approach in patients undergoing laparotomy for gynaecological cancer: a prospective, randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2016; 117: 812-820 [PMID: 27956680 DOI: 10.1093/bja/aew339]
- 陈小妹, 林惠武. 不同镇痛方法对膝关节置换术患者术后疼痛及膝关节功能恢复的影响. 中国医院药学杂志 2017; 37: 530-532 [DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2017.06.11]
- 姜徽, 李元海, 周磊, 鲁显福, 邹宏运. 不同镇痛方法对老年食管癌患者术后疼痛及早期认知功能的影响. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 472-475
- 戴转云, 李有武, 涂学云, 王峥, 李成龙. 黄氏注射液静脉滴注对老年上腹部手术患者术后镇痛效应和胃肠功能恢复的影响. 广东医学 2017; 38: 3030-3033 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.19.031]
- 张红, 邓超, 李燕. 术后不同镇痛方法对老年全髋置换患者的临床效果分析. 重庆医学 2016; 45: 2561-2563 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.038]
- 宋俊刚, 毕中先, 唐俊霞, 王青挺, 张玉柱. 不同麻醉方式对上腹部手术老年患者肺功能指标与炎症因子及T淋巴细胞亚群的影响. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 3929-3932 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170378]
- 王以新, 梁忆非, 薛剑锋, 苏艾中, 刘再英. 快速康复外科策略管理对老年患者术后认知功能的影响. 重庆医学 2017; 46: 4561-4563 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.32.029]
- Tengberg LT, Cihoric M, Foss NB, Bay-Nielsen M, Gögenur I, Henriksen R, Jensen TK, Tolstrup MB, Nielsen LB. Complications after emergency laparotomy beyond

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

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

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

直肠神经内分泌肿瘤35例临床病理特征分析

董洁, 屠江锋, 陈有为

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

董洁, 博士, 主要从事消化系统疾病的内镜下治疗研究。

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

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

收稿日期: 2018-03-29

修回日期: 2018-05-14

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

Clinical and pathological characteristics of 35 cases of rectal neuroendocrine neoplasms

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

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

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

Received: 2018-03-29

Revised: 2018-05-14

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

Abstract

AIM

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

(NENs), and to explore their correlation.

METHODS

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

RESULTS

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

CONCLUSION

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

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

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

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

摘要

目的

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

方法

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

结果

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

结论

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

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

关键词: 直肠神经内分泌肿瘤; 临床病理特征; Spearman相关性分析

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

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

0 引言

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

表 1 2010年世界卫生组织版的神经内分泌肿瘤分级标准

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

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

1 材料和方法

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

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

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

2 结果

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

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

表 2 35例直肠神经内分泌肿瘤临床病理特征

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 讨论

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

表 3 肿瘤直径与淋巴结转移, 肝转移, 世界卫生组织病理分级相关性

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

WHO: 世界卫生组织.

表 4 CgA水平与淋巴结转移, 肝转移相关性

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

CgA: 嗜铬粒素A.

表 5 浸润深度与淋巴结转移相关性

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

表 6 世界卫生组织病理分级与肝转移相关性

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

WHO: 世界卫生组织.

早发现早治疗对改善患者预后起着重要作用.

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

肛门指检占据着重要位置^[9,10].

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

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

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

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

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

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

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

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

文章亮点

实验背景

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

实验动机

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

实验目标

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

实验方法

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

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

实验结果

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

实验结论

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

展望前景

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

4 参考文献

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

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

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

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠肠疾病、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。

肾上腺转移瘤¹²⁵I放射性粒子植入术后并发透壁性胃溃疡1例报道及文献复习

董俊成, 孙燕滨, 姜开通

董俊成, 潍坊医学院 山东省潍坊市 261000

孙燕滨, 青岛大学 山东省青岛市 266000

姜开通, 临沂市人民医院消化二科 山东省临沂市 276000

董俊成, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

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

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

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

收稿日期: 2018-04-24

修回日期: 2018-05-31

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

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

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

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

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

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

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

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

China. kaitongjiang@163.com

Received: 2018-04-24

Revised: 2018-05-31

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

Abstract

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

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

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

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

摘要

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

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

关键词: 放射性粒子植入; 透壁性溃疡; 肾上腺转移瘤

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

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

0 引言

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

1 病例报告

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

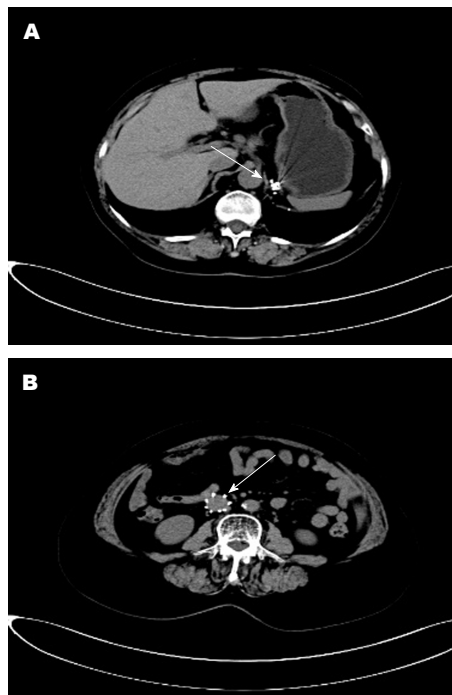


图1 腹部强化CT。A: 左肾上腺区簇状金属影(箭头所指),未见明显肿块; B: 肾静脉以下水平下腔静脉内见滤器影(箭头所指),腹腔、腹膜后未见肿大淋巴结。

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

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

2 讨论

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

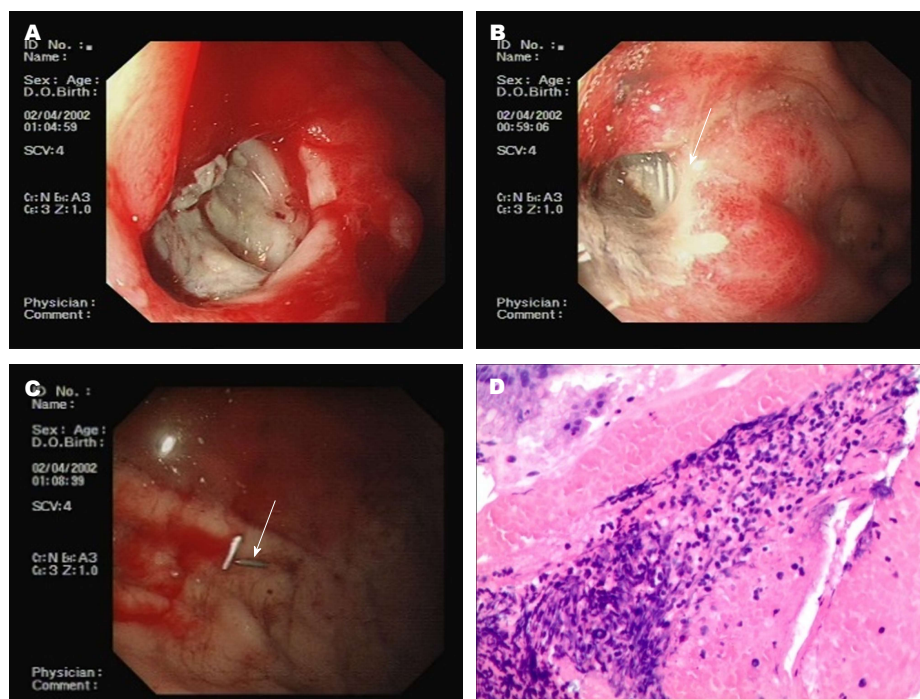


图 2 胃镜检查及病理图片. A: 胃体上段后壁可见一深溃疡,底覆白苔,边缘少量渗血; B: 冲洗后可见圆柱形金属物2枚(箭头所指); C: 再冲洗后见两枚长约4.5 mm金属条滞留于胃腔内(箭头所指); D: 胃镜活检病理图片: (胃体后壁)黏膜慢性炎(轻度)炎性活动(中度)伴感染坏死(HE × 200).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

文章亮点

病例特点

患者主要症状为: 上腹部隐痛伴恶心、呕吐3 mo余.

临床诊断

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

鉴别诊断

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

实验室诊断

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

影像学诊断

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

病理学诊断

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

治疗方法

入院后予抑酸护胃、止血、输血、能量支持及对症治

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

相关报道

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

名词解释

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

经验教训

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

3 参考文献

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

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

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

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

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

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

1 投稿总则

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

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创文章, 促进胃肠病学和肝病事业的事业发展, 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)》和Scopus数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

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

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

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

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079



世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 7 月 18 日 第 26 卷 第 20 期 (Volume 26 Number 20)



20 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

1219 Sirt家族与肠道疾病

林思睿, 张群, 吴巧凤

1225 你眼中的“循证医学”是循证医学吗?

陈凤媛

基础研究

1229 OR2W3在人胰腺癌中的表达及临床意义

石程剑, 赵炎, 王敏, 田锐, 李旭, 郭兴军, 彭丰, 张航, 冯业晨, 秦仁义

1234 FXR和TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达变化

张洋, 张桂信, 汪凯, 谭用, 詹晨

临床研究

1241 奥曲肽联合奥美拉唑对急性胰腺炎患者胃肠激素及肠道黏膜屏障功能的影响

马志兰, 姚杰, 高润民

1247 TPF-DM对急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者免疫功能的影响

王博, 陈飞翔, 孙崖霄, 张存海

1253 原发性小肠肿瘤临床症状与病理类型相关性分析

邵永顺, 樊晓金, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 王依明

文献综述

1259 胃食管反流病的中西医治疗概况及展望

耿囡囡, 王凡, 东红升

1263 Th9细胞与IL-9在炎症性肠病中的作用

吴梦瑶, 王冬, 李辉, 张晓岚

临床实践

1268 聚乙二醇电解质散不同联合方案对于老年便秘患者肠道准备的效果观察

俞志斌, 姜景平, 屈志英

消 息

- 1240 《世界华人消化杂志》栏目设置
1252 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1258 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

沙杰, 博士, 副主任医师, 214500, 江苏省靖江市中洲路28号, 靖江市人民医院消化科主任, 擅长消化道肿瘤的诊治及消化内镜技术, 江苏省“333高层次人才培养工程”培养对象, 江苏省中青年学术技术带头人, 《世界华人消化杂志》编委, 主要从事消化道早期肿瘤诊治的研究, 2016年受邀在美国消化疾病周(Digestive Disease Week, DDW)作学术报告, 论文多次在美国DDW大会壁报交流, 目前主持省级科研项目一项, 市级科研项目二项, 在国内外期刊发表论文20余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-07-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 20 July 18, 2018

EDITORIAL

1219 Sirtuins and intestinal diseases

Lin SR, Zhang Q, Wu QF

1225 What is the true face of evidence-based medicine?

Chen FY

BASIC RESEARCH

1229 Clinical significance of expression of olfactory receptor family 2 subfamily W member 3 in human pancreatic cancer

Shi CJ, Zhao Y, Wang M, Tian R, Li X, Guo XJ, Peng F, Zhang H, Feng YC, Qin RY

1234 Obstructive jaundice induced kidney damage is mediated by down-regulation of bile acid receptors FXR and TGR5

Zhang Y, Zhang GX, Wang K, Tan Y, Zhan C

CLINICAL RESEARCH

1241 Impact of octreotide combined with omeprazole on gastrointestinal hormones and intestinal mucosal barrier function in patients with acute pancreatitis

Ma ZL, Yao J, Gao RM

1247 Effect of enteral nutrition suspension on immune function in severe acute pancreatitis patients with intestinal bacterial translocation

Wang B, Chen FX, Sun YL, Zhang CH

1253 Correlation between clinical symptoms and pathological types in 197 cases of primary small intestinal tumors

Gao YS, Fan XJ, Huang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Wang YM

REVIEW

1259 Overview of treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine and Western medicine

Geng NN, Wang F, Dong HS

1263 Role of Th9 cells and IL-9 in inflammatory bowel disease

Wu MY, Wang D, Li H, Zhang XL

CLINICAL PRACTICE

1268 Effects of polyethylene glycol electrolyte powder combined with different agents in bowel preparation for colonoscopy in elderly patients with constipation

Yu ZB, Jiang JP, Qu ZY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 20 July 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie Sha, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jingjiang People's Hospital. No. 28, Zhongzhou Road, Jingjiang 214500, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date July 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

Sirt家族与肠道疾病

林思睿, 张群, 吴巧凤

林思睿, 张群, 吴巧凤, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

林思睿, 张群, 吴巧凤, 成都中医药大学针灸与内稳态调节研究所 四川省成都市 610075

林思睿, 研究生在读, 主要从事针灸调整神经-内分泌-免疫机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81373737, 81330087; 四川省科技厅课题, No. 18YYJC0999; 四川省教育厅课题, No. 18TD0018.

作者贡献分布: 本文述评的撰写由林思睿与吴巧凤完成; 文献收集资料查询由林思睿和张群共同完成; 此文章设计和审核由吴巧凤完成.

通讯作者: 吴巧凤, 研究员, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. rwqfrwqf@163.com

收稿日期: 2018-04-13

修回日期: 2018-05-29

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-18

Sirtuins and intestinal diseases

Si-Rui Lin, Qun Zhang, Qiao-Feng Wu

Si-Rui Lin, Qun Zhang, Qiao-Feng Wu, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Si-Rui Lin, Qun Zhang, Qiao-Feng Wu, Institute of Acupuncture and Homeostasis, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373737 and No. 81330087; Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 18YYJC0999; Education Department of Sichuan Province, No. 18TD0018.

Correspondence to: Qiao-Feng Wu, Researcher, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shi Er Qiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. rwqfrwqf@163.com

Received: 2018-04-13

Revised: 2018-05-29

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-18

Abstract

Sirtuins (Sirts) are a family of histone deacetylases relying on highly conservative nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺). Sirts are involved in gene expression silencing, metabolism, apoptosis, repair of DNA damage, and other cellular life processes. In recent years, studies have found that Sirts play an important role in the process of multisystem diseases. In the gut, Sirts are involved in intestinal inflammation, repair of intestinal barrier damage, regulating intestinal dynamics and so on. Sirts regulate the occurrence and development of intestinal diseases (e.g., inflammatory bowel disease and colorectal cancer) at the levels of gene transcription, protein expression, and post-translational modification. This article reviews the role of Sirts in the development of intestinal diseases.

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

Key Words: Sirtuins; Histone deacetylase; Intestinal diseases

Lin SR, Zhang Q, Wu QF. Sirtuins and intestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1219-1224 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1219.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1219>

摘要

Sirtuins蛋白家族(Sirt家族)是一类高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖的去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC). Sirts家族参与了基因表达沉默、新陈代谢、细胞凋亡、DNA损伤修复等细胞生命过程. 近年来研究发现, Sirts家族蛋白在多系统疾病的发生发展过程中扮

演了重要角色. 在肠道研究领域, 现研究认为Sirts家族蛋白参与肠道炎症反应、肠屏障损伤修复以及调节肠道动力等多个过程, 在基因转录、蛋白表达及修饰等多水平调控炎症性肠病、结直肠癌等肠道疾病的发生和发展. 本文就Sirt家族在肠道疾病发生、发展过程中所起的作用作一述评.

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

关键词: Sirt家族; 去乙酰化酶; 肠道疾病

核心提要: 近年来, 研究认为Sirt家族蛋白参与肠道炎症反应、肠屏障损伤修复以及调节肠道动力等多个过程. 本文结合文献研究, 对Sirt家族在溃疡性结肠炎、结直肠癌等肠道疾病中的作用进行了综述, 对揭示相关疾病的发病机理、筛选疾病的临床标志物、鉴定药物的靶点等方面具有重要意义及参考价值.

林思睿, 张群, 吴巧凤. Sirt家族与肠道疾病. 世界华人消化杂志 2018; 26(20): 1219-1224 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1219.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1219>

0 引言

Sirtuins蛋白家族(Sirt家族), 是沉默信息调节因子2(silence information regulator 2, Sir2)在哺乳动物中的同源蛋白. Sir2^[1]最早在酵母菌中被发现, 其作为染色质上的一种调节因子, 能够导致基因表达沉默. Sirt家族共包含7种Sirt蛋白, 分别被命名为Sirt1-7. Sirt蛋白分布于细胞各结构中^[2]: 其中Sirt1、Sirt6和Sirt7主要分布在细胞核中, Sirt2定位于细胞质, Sirt3、Sirt4、Sirt5则定位于线粒体.

对Sirts的结构研究发现, Sirtuins是一类高度保守的去乙酰化酶, 并具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖的特性. NAD⁺是一种辅酶, 为细胞能量代谢所必需. 在细胞的节律、衰老、癌变和凋亡等重大生命过程中, NAD⁺的水平产生直接影响并发挥重要作用. Sirt结构中包含高度保守的NAD⁺结合域和催化域. Sirt家族蛋白利用NAD⁺中的ADP-核糖基, 结合已经乙酰化的蛋白质中的赖氨酸, 形成一个烟酰胺(Nam)和乙酰化蛋白质, 乙酰化的ADP-核糖基可以自身重组形成乙酰化的ADP-核糖^[3], 从而参与到基因表达沉默、新陈代谢、细胞凋亡、DNA损伤修复等细胞生命过程.

近年来, 大量研究表明, Sirt家族蛋白在心血管系统、呼吸系统、神经系统等多系统疾病的发展过程中

扮演了重要角色, 特别是在多种肿瘤疾病中都检测到了Sirt家族蛋白的异常表达. 在肠道疾病研究领域, Sirt家族也正在成为一个新的研究热点, 现研究认为Sirt家族蛋白参与肠道炎症反应、肠屏障损伤修复以及调节肠道动力等多个过程.

1 Sirt1与肠道疾病

Sirt1是目前研究和报道最多的Sirt家族成员(表1)^[2,4]. 研究认为, Sirt1在发育及细胞分化、转录调节、染色质修饰和能量代谢等方面发挥了重要作用. 在肠道方面, 现研究认为Sirt1参与肠屏障损伤修复、抑制肠上皮细胞增殖、降低肠动力等过程. 在肠道疾病的研究中, 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)与Sirt1的相关报道最多.

1.1 Sirt1与IBD IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一类慢性非特异性肠道炎性疾病, 其病因尚未明确. IBD的发病率在全球范围内逐年上升, 据有资料估算, 到2025年在中国将会有超过150万的IBD病例^[5]. 对IBD发病机制的研究认为, 遗传、环境(包括微生物环境)及免疫等多因素与其相关^[6].

在遗传病因研究方面, 与健康人群比较, 溃疡性结肠炎患者的肠组织中Sirt1 mRNA表达水平明显上升^[7]. Sirt1的缺陷表达诱导肠道炎性通路. 潘氏细胞(Paneth)和肠杯状细胞在肠中的功能障碍被认为是导致IBD和结肠炎相关性结肠直肠癌(colitis-associated colorectal cancer, CAC)的原因之一. 研究发现^[8], 以野生型小鼠作为对照, 具有肠道特异性Sirt1缺陷的小鼠(*Sirt1int-/-*)的Paneth和杯状细胞数量增多, 并伴随核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)应激通路的激活, 发生自发性炎症. 小鼠肠细胞成熟由Sirt1介导的SPDEF(Paneth和杯状细胞的主要调节因子)的乙酰化水平所决定^[8]. Wei等^[9]研究认为, 横波蛋白(3,3', 5-trihydroxy-4'-methoxystilbene-3-O-glucoside, Rhapontin)依赖于Sirt1激活, 能够阻断NLRP3启动级联反应, 改善结肠上皮功能.

另一方面, 肠道菌群失调和肠内抗原应激反应被认为是触发IBD和导致其复发的关键原因之一. Wellman等^[7]研究认为, Sirt1可能是宿主微生物组相互作用的重要介质. 与对照组小鼠相比, Sirt1基因敲除小鼠肠道菌群发育不良, 结肠炎症状较对照组更为严重.

在免疫异常相关的研究中, IBD的发病机制被认为与各免疫细胞、免疫因子关系密切. 主要由活化的巨噬细胞和单核细胞产生的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)是一种促炎性细胞因子, 与各种炎症性疾病的发病有密切联系. TNF- α 导致肠屏障功能障碍是

表 1 Sirt家族成员简况表^[2,4]

Sirt	亚细胞定位	酶活性	功能参与
Sirt1	细胞核、细胞质	去乙酰化酶	发育及细胞分化、转录调节、染色质修饰和能量代谢
Sirt2	细胞质、核仁	去乙酰化酶	细胞周期的调控、氧化应激反应和微管动力学
Sirt3	线粒体	去乙酰化酶	脂肪酸氧化、酮体生成、三羧酸循环以及氧化应激
Sirt4	线粒体	ADP-核糖转移酶	胰岛素分泌的调节、脂肪酸氧化
Sirt5	线粒体	去乙酰化酶、去丙二醛基酶、去琥珀酰基酶	尿素循环、三羧酸循环的调节
Sirt6	细胞核	ADP-核糖转移酶、去乙酰化酶	维持基因的稳定、DNA损伤的修复、肿瘤抑制
Sirt7	核仁	去乙酰化酶	rDNA转录

其诱导肠渗透性增加的结果。研究认为, Sirt1对肠屏障具有保护作用。TNF- α 处理后的肠道组织中Sirt1表达水平降低, 而上调Sirt1水平可促进闭锁小带蛋白ZO-1、Occludin蛋白的表达, 从而减轻TNF- α 对肠上皮Caco-2细胞构成的上皮屏障功能的损伤^[10]。TNF- α 转换酶(TACE)能够促进膜上TNF- α 的释放。Sharma等^[11]研究认为TACE参与了结肠炎症的发生, 白藜芦醇作为Sirt1激活剂能够显著升高Sirt1的表达, 并抑制TACE mRNA表达, 直接或间接改善结肠炎症状。岩白菜素(bergenin)^[12]可以通过调节PPAR γ /SIRT1/NF- κ B-p65通路抑制巨噬细胞的活化来改善小鼠结肠炎症状。

在葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的肠易激综合征小鼠模型中, 药物抑制Sirt1表达, 结果促进了iTreg细胞的生成, 并缓解了结肠炎症状。Akimova等^[13]将野生型(C57BL/6)或*I-Sirt1/CD4cre*小鼠的CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺效应T细胞移植到*B6/Rag1*^{-/-}小鼠中, 并对小鼠进行监测。与野生型TE细胞移植的小鼠相比, 敲除Sirt1的TE细胞移植的*B6/Rag1*^{-/-}小鼠, iTreg细胞数目增加了2.8倍, 且结肠炎相关症状及体重下降程度缓解。在IBD小鼠模型实验中, 与接受多周期的DSS与纯净水交替饮用的对照组小鼠相比, 接受循环DSS和Sirt1抑制剂(EX-527)的交替饮用的实验组小鼠体重下降程度减轻, 且iTreg细胞数量增加。因此认为, 抑制Sirt1的表达可能诱导iTreg细胞的生成和分化。

近年在肠道炎症中对细胞自噬作用的研究方兴未艾。细胞自噬是受内外环境中胁迫信号所诱导, 在饥饿状态下胞质中部分细胞器及可溶性蛋白被降解成氨基酸等小分子物质, 用于保障供能和生物合成的一种自我保护机制。自噬功能初始激活能消除受损细胞器或异常蛋白质, 以此降低机体受损伤的风险。自噬功能障碍与天然和适应性免疫反应、细菌清除缺陷和杯状细胞功能障碍有关, 这些异常变化都与IBD和CRC发病有关^[14]。而在对IL-10缺陷小鼠模型的研究中^[15], Sirt1-AMPK-自噬通路被认为参与了慢性炎症发生。IL-10缺陷小鼠结肠中Sirt1低水平表达可能与TNF- α 水平升高

及严重炎症和恶性肿瘤相关。但具体Sirt1功能与自噬通路影响IBD等疾病的相关机制还有待进一步研究阐明。另有研究认为^[16], 提高Sirt1活性, 促进FoxO1去乙酰化以激活FoxO1活性, 上调FoxO1表达, 能够降低结肠肌性细胞自噬活性, 调节肌性细胞数量, 改变结肠动力。

1.2 Sirt1与结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床常见恶性肿瘤之一, 多项临床研究表明^[16-21]Sirt1在CRC组织中高表达, 肿瘤浸润深度、临床分期、淋巴结转移情况、多药耐药性等都与表达水平相关, 被认为可能参与了CRC的发生发展及耐药作用。在包括CRC^[19]在内的多种癌症中, Sirt1被认为是肿瘤启动因子。肿瘤细胞耐药作用的产生可能与Sirt1靶向调节肿瘤抑制因子(p53、p73、E2F1和FOXO3a)的活性有关, 即转录因子的Sirt依赖性去乙酰化调节基因表达的功能被肿瘤细胞所利用以逃避对化疗作用导致的细胞增殖抑制和细胞凋亡^[22]。

而李军等^[23]在研究中发现, *Sirt1*作为miRNA-34a的靶基因, Sirt1的表达影响结肠癌细胞的生物学行为, 上调miRNA-34a激活Sirt1的表达能够抑制结肠癌细胞的生长。而二十二碳六烯酸(docosahexenoic acid, DHA)可以通过上调Sirt1来抑制胰岛素诱导的SREBP-1的激活和COX-2的表达, 从而预防肥胖相关的炎症和结肠癌^[24]。

白藜芦醇能抑制CRC细胞的增殖和侵袭, 而Sirt1-ASO瞬时转染后的CRC细胞, 白藜芦醇对CRC细胞的抗肿瘤作用被消除, 证明了Sirt1在白藜芦醇信号通路中的重要作用。白藜芦醇的抗肿瘤作用至少部分通过靶向瞄准Sirt1及抑制NF- κ B的激活^[25]。

2 Sirt2与肠道疾病

主要位于细胞质中的Sirt2被认为参与了细胞有丝分裂、氧化应激反应和微管动力学等调控过程, 并且研究认为Sirt2可能是一种高效广谱抗癌长寿蛋白。

通过同源重组, 删除编码部分Sirt2去乙酰化酶域的外显子5-7, 构成Sirt2缺失的小鼠(*Sirt2*^{-/-})^[26]。DSS诱导年龄、性别等因素基线一致的*Sirt2*^{-/-}和*Sirt2*^{+/+}小鼠

形成结肠炎模型. *Sirt2*^{-/-}小鼠与野生型小鼠相比, 在DSS结肠炎造模后临床症状和组织学表现皆更为典型. 但在基础条件下, *Sirt2*缺陷不影响基础表型和肠道形态, 但影响巨噬细胞极化, 在免疫细胞中产生促炎环境. 实验证明, *Sirt2*缺失会促进炎症反应, 其机制可能与NF- κ B乙酰化增加、减少M2抗炎通路相关, 故认为*Sirt2*在炎症过程中对肠道组织具有保护作用.

在外源性褪黑素(melatonin, MLT)对衰老过程中*Sirt2*、NF- κ B和FoXO1的水平变化以及结肠黏膜的氧化参数的变化的影响研究中^[27], 分别使用3 mo龄和24 mo龄的雄性Wistar大鼠, 采用随机化法分为对照组和MLT治疗组. 3 mo龄组与24 mo龄组相比, 后者结肠黏膜的脂质过氧化产物丙二醛(malonaldehyde, MDA)水平和*Sirt2*表达显著增加, 但24 mo龄组FoXO1转录因子水平显著降低. 实验结果证明, MLT能够降低*Sirt2*的表达, 从而抑制结肠组织的衰老.

3 *Sirt3*与肠道疾病

*Sirt3*是位于线粒体中的去乙酰化酶, 其功能可能与生热作用相关. 多项临床研究表明^[28,29], *Sirt3*在CRC组织中呈低水平表达, 且CRC组织中*Sirt3*表达水平明显低于癌旁正常组织. 大肠组织的浸润程度与*Sirt3*的表达水平负相关; 大肠癌的分化程度与*Sirt3*的表达水平正相关; 临床分期越与*Sirt3*的表达水平负相关. 在结直肠腺瘤性息肉中, *Sirt3*可以作为结直肠息肉恶变的参考指标, 结直肠息肉组织中*Sirt3*的阳性表达率与绒毛含量负相关^[30]. 故认为*Sirt3*在CRC中可能起到保护作用, 但具体机制仍有待进一步研究. 此外, 有实验研究发现^[31], *Sirt3*在肠神经元中表达, 但不参与氧化应激反应.

4 *Sirt4*与肠道疾病

与其他*Sirt*蛋白相比, 主要位于线粒体中的*Sirt4*的酶活性及其在代谢过程中的总体作用机制尚不明确的. 研究认为^[32], *Sirt4*是一种控制着亮氨酸代谢和胰岛素分泌的赖氨酸脱酰酶. 与正常结直肠组织相比, *Sirt4*在CRC组织的表达量中明显降低, 且*Sirt4*表达水平与病理分化程度、术后总体生存率正相关. 激活*Sirt4*过表达能抑制结直肠癌细胞在体外和体内的增殖. *Sirt4*通过抑制CRC细胞的谷氨酰胺代谢, 与糖酵解抑制剂产生协同效应, 从而诱导CRC细胞死亡^[33]. 此外, *Sirt4*还可以通过抑制细胞周期增加结直肠癌细胞对化疗药物5-氟尿嘧啶的敏感性, 取得更好的化疗效果.

5 *Sirt5*与肠道疾病

*Sirt5*是目前Sirtuin家族中研究最少的成员. 目前研究认

为, *Sirt5*是一种NADH依赖的蛋白质赖氨酸脱酰酶和脱硫酶^[34]. 与Sirts家族成员相比较, *Sirt5*功能更为丰富, 不仅具有去乙酰化作用, 还参与涉及包括尿素循环等多种代谢过程中关键酶的去琥珀酰化修饰^[35]. 在肿瘤转移中上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的作用一直是肿瘤研究领域的热点, 已有研究证据证明, 结肠癌细胞的迁移和侵袭等过程与EMT密切相关^[36,37]. 王佳琪等^[38]研究认为, *Sirt5*-siRNA可以降低*Sirt5*在结肠癌高转移细胞株LoVo中的表达, 以此调控EMT, 抑制基质金属蛋白酶的表达, 从而影响结肠癌细胞迁移和侵袭的能力. 新近实验研究^[39]表明, 在CRC中, *Sirt5*通过激活谷氨酸脱氢酶1(glutamate dehydrogenase 1, GLUD1)来补充谷氨酰胺进入三羧酸(tricarboxylic-acid, TCA)循环.

6 *Sirt6*与肠道疾病

*Sirt6*通过脱酰基作用和ADP核糖基化作用两个酶催化作用执行其功能, *Sirt6*表现出对细胞内稳态的调节作用, 其机制可能涉及DNA修复、新陈代谢及影响端粒染色质结构. 齐佳等^[40]研究发现, 与癌旁正常组织相比, *Sirt6*在结直肠癌组织中的表达水平显著降低. 在mRNA水平, 利用实时荧光定量PCR技术检测*Sirt6*基因的表达, 发现与癌旁正常组织相比, *Sirt6* mRNA在结直肠癌组织中的表达显著降低, 结果与蛋白水平的表达趋势一致. 由此证明, 结直肠癌的多基因改变中可能存在*Sirt6*基因突变, *Sirt6*基因及蛋白表达的缺失参与了结直肠癌的发生. 而井浩人等^[41]研究认为, *Sirt6*是miR-33a的一个靶基因, miR-33a可以通过抑制*Sirt6*的表达来促进结直肠癌细胞的增殖. 另有研究^[42]发现miR-34c-5p也能够减少*Sirt6*表达, 并通过JAK2/STAT3信号通路抑制细胞凋亡促进结直肠癌增殖.

7 *Sirt7*与肠道疾病

随着当前研究的深入, 发现对*Sirt7*对特定底物具有脱乙酰化酶的活性, 可通过多种途径参与基因转录、蛋白质合成、细胞氧化应激和染色体重构等过程的调节^[43]. Yu等^[44]应用逆转录PCR法检测发现*Sirt7* mRNA在结肠癌组织中明显高于癌旁组织, 提示*Sirt7*过表达可能与结肠癌相关; 经进一步应用免疫组织化学法检测, 发现在结肠癌组织中*Sirt7*蛋白高表达, *Sirt7*蛋白与TNM分期和淋巴结转移成正相关; 对相关患者的预后情况进行分析发现, *Sirt7*蛋白高表达者总体生存率较*Sirt7*蛋白低表达者明显下降. 而临床研究^[45]发现, 化疗药物5-氟尿嘧啶能够有效降解*Sirt7*并导致结直肠癌细胞的放射增敏性增强. 5-氟尿嘧啶处理导致*Sirt7*降解, 结直肠癌患者治疗效果更好.

8 结论

Sirt家族是广泛存在于机体各项生理过程中的调节因子, 为维持细胞内环境稳定中发挥了重要作用。目前, 在肠道疾病研究领域, Sirt1是Sirts中研究最多的沉默蛋白, 对于其他Sirts蛋白的研究较少或研究尚未深入。对于肠道疾病的研究, IBD和CRC报道最多。

在IBD中Sirts家族成员多呈为低水平表达, 激活Sirts蛋白可能对机体有益。Sirts家族, 尤其是Sirt1, 能够通过乙酰化NF- κ B RelA/p65 310位点赖氨酸, 抑制PPAR γ 活性, 诱导HIF α 抑制慢性炎症疾病所致促炎因子的产生, 减少氧化应激反应的发生, 维持机体免疫代谢稳态。推测Sirts家族其他成员在慢性炎症疾病中可能发挥与Sirt1相类似的作用, 引起炎症和代谢的变化。而Sirts在包括结直肠癌在内的多种肿瘤发生及发展中的作用尚未形成共识, 在有的报道中, 其被认为是为致癌基因/肿瘤激活蛋白, 与之相对的部分研究认为Sirts是抑癌基因/肿瘤抑制蛋白。例如, Sirt1被看做作为肿瘤启动因子, 其介导了p53、p73、E2F1和FOXO3a等肿瘤抑制蛋白的脱乙酰化, 包括从而拮抗肿瘤细胞的凋亡。但是Sirt1也被认为是抑癌基因, 能够通过如NF- κ B的脱乙酰化作用, 诱导敏感细胞凋亡。此外, Sirt1已经被证明能够抑制包括结肠癌细胞HCT116在内的多种癌细胞的生长。但除Sirt1以外, 其他Sirts蛋白与各肠道肿瘤(包括结直肠癌)相关试验及实验报道较少, 尚无有力证据阐明Sirts在肠道肿瘤中的作用。除IBD与CRC外, 有研究认为, Sirt1在调节肠道动力方面起重要作用, 但有待进一步深入研究, 并可探索其他Sirts是否有类似作用。

在Sirts与肠道疾病相关研究中, 尚有大量科学问题待进一步解决, 如肠道组织中怎样调控Sirts基因表达; 肠道组织中各Sirts蛋白活动怎样互相协调; 肠道组织Sirts的翻译后修饰对其活性有什么影响; 肠道菌群的新陈代谢对于肠道疾病的影响是否取决于Sirts的功能; Sirts在肠道肿瘤及其他疾病发生的什么阶段表达开始下调以及怎样下调Sirts是否还有其他别的生物学作用, 等等。

因此, 对Sirts的研究认识仍有待进一步挖掘, 深入研究Sirts家族生物学特性、功能, 将为肠道疾病的基础研究和临床实践提供更多的参考和借鉴。

9 参考文献

- 1 Klar AJ, Fogel S, Macleod K. MAR1-a Regulator of the HMA and HMalpha Loci in SACCHAROMYCES CEREVISIAE. *Genetics* 1979; 93: 37-50 [PMID: 17248968]
- 2 崔清明, 彭英林. Sirt2和Sirt3基因的研究进展. *猪业科学* 2017; 34: 110-113
- 3 Imai S, Armstrong CM, Kaeberlein M, Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an

- NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* 2000; 403: 795-800 [PMID: 10693811 DOI: 10.1038/35001622]
- 4 Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 225-238 [PMID: 22395773 DOI: 10.1038/nrm3293]
- 5 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
- 6 于海食, 洪纛, 王玉蓉. 溃疡性结肠炎发病机制. *实用医学杂志* 2010; 26: 323-325
- 7 Wellman AS, Metukuri MR, Kazgan N, Xu X, Xu Q, Ren NSX, Czopik A, Shanahan MT, Kang A, Chen W, Azcarate-Peril MA, Gulati AS, Fargo DC, Guarente L, Li X. Intestinal Epithelial Sirtuin 1 Regulates Intestinal Inflammation During Aging in Mice by Altering the Intestinal Microbiota. *Gastroenterology* 2017; 153: 772-786 [PMID: 28552621 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.022]
- 8 Lo Sasso G, Ryu D, Mouchiroud L, Fernando SC, Anderson CL, Katsyuba E, Piersigilli A, Hottiger MO, Schoonjans K, Auwerx J. Loss of Sirt1 function improves intestinal antibacterial defense and protects from colitis-induced colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e102495 [PMID: 25013930 DOI: 10.1371/journal.pone.0102495]
- 9 Wei W, Wang L, Zhou K, Xie H, Zhang M, Zhang C. Rhapontin ameliorates colonic epithelial dysfunction in experimental colitis through SIRT1 signaling. *Int Immunopharmacol* 2017; 42: 185-194 [PMID: 27930969 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.11.024]
- 10 马远航, 杨松巍, 孙礼刚. Sirt1在TNF- α 介导的肠上皮屏障破坏中的作用及机制研究. *重庆医学* 2014; 43: 1969-1971, 1974
- 11 Sharma M, Mohapatra J, Wagh A, Patel HM, Pandey D, Kadam S, Argade A, Deshpande SS, Shah GB, Chatterjee A, Jain MR. Involvement of TACE in colon inflammation: a novel mechanism of regulation via SIRT-1 activation. *Cytokine* 2014; 66: 30-39 [PMID: 24548422 DOI: 10.1016/j.cyt.2013.12.010]
- 12 Wang K, Li YF, Lv Q, Li XM, Dai Y, Wei ZF. Berberine, Acting as an Agonist of PPAR γ , Ameliorates Experimental Colitis in Mice through Improving Expression of SIRT1, and Therefore Inhibiting NF- κ B-Mediated Macrophage Activation. *Front Pharmacol* 2018; 8: 981 [PMID: 29375382 DOI: 10.3389/fphar.2017.00981]
- 13 Akimova T, Xiao H, Liu Y, Bhatti TR, Jiao J, Eruslanov E, Singhal S, Wang L, Han R, Zacharia K, Hancock WW, Beier UH. Targeting sirtuin-1 alleviates experimental autoimmune colitis by induction of Foxp3+ T-regulatory cells. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 1209-1220 [PMID: 24549276 DOI: 10.1038/mi.2014.10]
- 14 García-Mauriño S, Alcaide A, Domínguez C. Pharmacological control of autophagy: therapeutic perspectives in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3853-3873 [PMID: 22632751]
- 15 Talero E, Alcaide A, Ávila-Román J, García-Mauriño S, Vendramini-Costa D, Motilva V. Expression patterns of sirtuin 1-AMPK-autophagy pathway in chronic colitis and inflammation-associated colon neoplasia in IL-10-deficient mice. *Int Immunopharmacol* 2016; 35: 248-256 [PMID: 27085036 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.03.046]
- 16 马静静, 郭淑芹, 张云良. 结直肠癌中沉默信息调节因子1与耐药基因的表达及临床意义. *临床荟萃* 2012; 27: 2145-2148, 2112
- 17 曹琼, 黄朝凤, 金戈. Sirt1表达与结肠癌细胞多药耐药性的关系. *中国老年学杂志* 2012; 32: 339-340
- 18 马静静, 张云良, 李志红. 结直肠癌中Sirt1和Survivin的表达及临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2013; 29: 74-77
- 19 齐晓莹, 蒋中秀, 刘洋. 沉默信息调节因子2相关酶1在直肠癌中的表达及临床意义. *中国医科大学学报* 2015; 44: 606-609, 613
- 20 王静, 崔敏, 张骞. Sirt1在结直肠癌组织中的表达及其与MDR-1

- 的关系. *山东医药* 2016; 56: 17-19
- 21 Lv L, Shen Z, Zhang J, Zhang H, Dong J, Yan Y, Liu F, Jiang K, Ye Y, Wang S. Clinicopathological significance of SIRT1 expression in colorectal adenocarcinoma. *Med Oncol* 2014; 31: 965 [PMID: 24816737 DOI: 10.1007/s12032-014-0965-9]
 - 22 莫兴兴, 葛勤敏. 去乙酰化酶在慢性炎症中的作用. *上海交通大学学报(医学版)* 2016; 36: 1800-1803
 - 23 李军, 许荣华, 周晓华. 上调miRNA-34a表达对人结肠癌细胞体外生长的影响. *中国普通外科杂志* 2016; 25: 524-528
 - 24 Song NY, Na HK, Baek JH, Surh YJ. Docosahexaenoic acid inhibits insulin-induced activation of sterol regulatory-element binding protein 1 and cyclooxygenase-2 expression through upregulation of SIRT1 in human colon epithelial cells. *Biochem Pharmacol* 2014; 92: 142-148 [PMID: 25199460 DOI: 10.1016/j.bcp.2014.08.030]
 - 25 Buhmann C, Shayan P, Popper B, Goel A, Shakibaei M. Sirt1 Is Required for Resveratrol-Mediated Chemopreventive Effects in Colorectal Cancer Cells. *Nutrients* 2016; 8: 145 [PMID: 2659057 DOI: 10.3390/nu8030145]
 - 26 Lo Sasso G, Menzies KJ, Mottis A, Piersigilli A, Perino A, Yamamoto H, Schoonjans K, Auwerx J. SIRT2 deficiency modulates macrophage polarization and susceptibility to experimental colitis. *PLoS One* 2014; 9: e103573 [PMID: 25072851 DOI: 10.1371/journal.pone.0103573]
 - 27 Olmos Y, Brosens JJ, Lam EW. Interplay between SIRT proteins and tumour suppressor transcription factors in chemotherapeutic resistance of cancer. *Drug Resist Updat* 2011; 14: 35-44 [PMID: 21195657 DOI: 10.1016/j.drug.2010.12.001]
 - 28 康昆波, 黄小伟, 黄箕然. 去乙酰化酶3在大肠癌组织中的表达及临床意义. *医疗装备* 2017; 30: 40-41
 - 29 俞文秀, 朱海杭, 乐安君. Sirt3和Skp2在结直肠癌中的表达及意义. *国际消化病志* 2015; 35: 431-433
 - 30 俞文秀. Sirt3、Skp2在结直肠息肉、结直肠癌中的表达及临床意义. 江苏省: 扬州大学, 2016
 - 31 Bubenheimer RK, Brown IA, Fried DE, McClain JL, Gulbransen BD. Sirtuin-3 Is Expressed by Enteric Neurons but It Does not Play a Major Role in Their Regulation of Oxidative Stress. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 73 [PMID: 27047337 DOI: 10.3389/fncel.2016.00073]
 - 32 Anderson KA, Huynh FK, Fisher-Wellman K, Stuart JD, Peterson BS, Douros JD, Wagner GR, Thompson JW, Madsen AS, Green MF, Sivley RM, Ilkayeva OR, Stevens RD, Backos DS, Capra JA, Olsen CA, Campbell JE, Muoio DM, Grimsrud PA, Hirschey MD. SIRT4 Is a Lysine Deacylase that Controls Leucine Metabolism and Insulin Secretion. *Cell Metab* 2017; 25: 838-855.e15 [PMID: 28380376 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.03.003]
 - 33 Huang G, Cheng J, Yu F, Liu X, Yuan C, Liu C, Chen X, Peng Z. Clinical and therapeutic significance of sirtuin-4 expression in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2016; 35: 2801-2810 [PMID: 26986234 DOI: 10.3892/or.2016.4685]
 - 34 Du J, Zhou Y, Su X, Yu JJ, Khan S, Jiang H, Kim J, Woo J, Kim JH, Choi BH, He B, Chen W, Zhang S, Cerione RA, Auwerx J, Hao Q, Lin H. Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. *Science* 2011; 334: 806-809 [PMID: 22076378 DOI: 10.1126/science.1207861]
 - 35 Gertz M, Steegborn C. Function and regulation of the mitochondrial sirtuin isoform Sirt5 in Mammalia. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804: 1658-1665 [PMID: 19766741 DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.09.011]
 - 36 Wu ZH, Wang XL, Tang HM, Jiang T, Chen J, Lu S, Qiu GQ, Peng ZH, Yan DW. Long non-coding RNA HOTAIR is a powerful predictor of metastasis and poor prognosis and is associated with epithelial-mesenchymal transition in colon cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 395-402 [PMID: 24840737 DOI: 10.3892/or.2014.3186]
 - 37 Shi L, Jackstadt R, Siemens H, Li H, Kirchner T, Hermeking H. p53-induced miR-15a/16-1 and AP4 form a double-negative feedback loop to regulate epithelial-mesenchymal transition and metastasis in colorectal cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 532-542 [PMID: 24285725 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2203]
 - 38 王佳琪, 张萌, 张迪. Sirt5基因沉默对结肠癌细胞的迁移和侵袭能力的影响. *华南国防医学杂志* 2017; 2017: 225-228
 - 39 Wang YQ, Wang HL, Xu J, Tan J, Fu LN, Wang JL, Zou TH, Sun DF, Gao QY, Chen YX, Fang JY. Sirtuin5 contributes to colorectal carcinogenesis by enhancing glutaminolysis in a deglutarylation-dependent manner. *Nat Commun* 2018; 9: 545 [PMID: 29416026 DOI: 10.1038/s41467-018-02951-4]
 - 40 齐佳, 崔春晖, 陈日红. Sirt6在结直肠癌组织中的表达及其临床意义. *安徽医科大学学报* 2017; 52: 281-285
 - 41 井浩人, 周毅. miR-33a通过抑制Sirt6的表达促进结直肠癌细胞的增殖. *临床医学研究与实践* 2017; 2: 5-8
 - 42 Li N, Mao D, Cao Y, Li H, Ren F, Li K. Downregulation of SIRT6 by miR-34c-5p is associated with poor prognosis and promotes colon cancer proliferation through inhibiting apoptosis via the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Int J Oncol* 2018; 52: 1515-1527 [PMID: 29512698 DOI: 10.3892/ijo.2018.4304]
 - 43 韩艳艳, 于世鹏. Sirt7研究进展. *济宁医学院学报* 2016; 39: 353-356, 361
 - 44 Yu H, Ye W, Wu J, Meng X, Liu RY, Ying X, Zhou Y, Wang H, Pan C, Huang W. Overexpression of sirt7 exhibits oncogenic property and serves as a prognostic factor in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 3434-3445 [PMID: 24771643 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2952]
 - 45 Tang M, Lu X, Zhang C, Du C, Cao L, Hou T, Li Z, Tu B, Cao Z, Li Y, Chen Y, Jiang L, Wang H, Wang L, Liu B, Xu X, Luo J, Wang J, Gu J, Wang H, Zhu WG. Downregulation of SIRT7 by 5-fluorouracil induces radiosensitivity in human colorectal cancer. *Theranostics* 2017; 7: 1346-1359 [PMID: 28435470 DOI: 10.7150/thno.18804]
 - 46 颜帅, 甄曙光, 乐音子. 通便汤调节Sirt1通路恢复慢传输型便秘大鼠结肠动力的机制研究. *辽宁中医杂志* 2017; 44: 1539-1543

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



你眼中的“循证医学”是循证医学吗?

陈凤媛

陈凤媛, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化科 上海市 200240

陈凤媛, 复旦大学循证医学中心 上海市 200032

陈凤媛, 主任医师, 主要研究领域包括肠道炎症性疾病发病机制与治疗学基础、消化内镜的诊断与治疗、循证医学在消化病诊断与治疗中的应用。

作者贡献分布: 本文由陈凤媛完成。

通讯作者: 陈凤媛, 主任医师, 200240, 上海市鹤庆路801号, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化科。cfy429@163.com
电话: 021-24289561

收稿日期: 2018-04-18

修回日期: 2018-05-21

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-18

What is the true face of evidence-based medicine?

Feng-Yuan Chen

Feng-Yuan Chen, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China

Feng-Yuan Chen, Evidence-based medicine center of Fudan University, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China. cfy429@163.com

Received: 2018-04-18

Revised: 2018-05-21

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-18

Abstract

Evidence-based medicine (EBM) is a scientific approach to help doctors to make right care decisions based on research evidence integrating clinical state and

circumstance as well as patient's preference and actions. At present, EBM has been abused and misunderstood in some cases. In this paper, I discuss the evolution of the concept of EBM, the relationship between translational medicine and precision medicine, and the debate on EBM, with an aim to help doctors correctly understand EBM and use EBM methods to make right care decisions.

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

Key Words: Evidence-based medicine; Research evidence; Clinical decision; Right care

Chen FY. What is the true face of evidence-based medicine? *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1225-1228 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1225.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1225>

摘要

循证医学(evidence-based medicine, EBM)是科学做出临床决策的方法学, 要求医生以遵循证据为基础, 同时结合临床状态和环境以及病人的意愿和行动做出合理医疗。目前出现了被滥用的情况。本文结合EBM概念的演变、与转化医学和精准医学的关系、以及关于EBM的争论展开讨论, 期望能帮助临床医生合理认识EBM, 正确应用EBM方法做出合理医疗决策。

关键词: 循证医学; 研究证据; 临床决策; 合理医疗

核心提要: 循证医学(evidence-based medicine, EBM)是科学做出临床决策的方法学, 实际应用中出现了被滥用的情况。随着转化医学和精准医学的出现, 有人认为EBM已经过时了。目前合理医疗日益受到关注, 合理认识EBM将有助于正确应用EBM方法做出合理医疗决策。

陈凤媛. 你眼中的“循证医学”是循证医学吗? 世界华人消化杂志 2018; 26(20): 1225-1228 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1225.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1225>

0 引言

随着转化医学和精准医学的出现,有人说:循证医学(evidence-based medicine, EBM)已经过时了.近年来有学者在《英国医学杂志》(British Medical Journal, BMJ)上发文称:EBM正在崩溃.事实果真如此吗?你眼中的“EBM”是真正的EBM吗?本文将围绕EBM概念的演变、与转化医学和精准医学的关系、以及关于EBM的争论展开讨论,期望能帮助临床医生合理认识EBM,正确应用EBM方法做出合理医疗决策.

1 EBM的概念及其更新

EBM指的是遵循证据的临床医学,被誉为二十一世纪的临床医学.最早由EBM工作组于1992年提出,当时他们在《美国医学会杂志》(the Journal of the American Medical Association, JAMA)杂志发表文章“EBM:医学实践教学新模式(Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine)”,最初是描述医学实践中的教学方法^[1].而在此之前,“evidence-based”(遵循证据)一词则是由David M Eddy在他的研究工作中提出的,他指出在诸如临床实践指南和新技术保险费等群体政策的制定时应“evidence-based”(遵循证据)^[2-4].1992年EBM在医学教育和医疗决策中的五步法原则被提出^[5],EBM开始走入临床.1996年王吉耀教授将evidence-based medicine翻译为“EBM”引入我国.

最早的EBM的概念是指将医生的个人临床经验(clinical expertise)与科学的证据(research evidence)结合起来,结合病人的意愿(patient preferences)使病人得到最佳的诊疗.由此可见,这三个要素的完美结合才是EBM.到了2002年,EBM的概念出现了更新^[6],三个要素分别为研究证据(research evidence)、临床状态和环境(clinic state and circumstance)和病人的意愿和行动(patient's preference and actions).临床状态和环境是指病人就诊时的疾病状态和所就诊的场所,病人的意愿和行动往往取决于他们每个人的状态、个人经历和价值观、是否有医疗保险、家属的意愿、是否愿意接受治疗、手头可获得的信息是否正确等,这些都会影响患者的医疗决策.而医生的临床经验(clinical expertise)此时就需要权衡这三方面的因素,最后做出EBM(图1).虽然EBM的概念以后仍有更新,研究证据(research evidence)这一要素依然是必不可少的,但是做决策的是人(医生和病人),而不是研究证据本身^[6].实际应用中,“研究证据”这一要素被夸大,而另外两个要素,尤其是将三者

的完美结合,却被忽视,从而导致了EBM的误解.

2 EBM与转化医学

转化或转换医学(translational medicine)是将基础医学研究和临床治疗连接起来的一种新的思维方式,强调的是从实验室到病床旁的联接,这通常被称为“从实验台到病床旁”的定义.

血培养结核分枝杆菌的检测在临床上不是常规检测项目,刘晓清等^[7]在国际上首次报道了在非人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)患者中发现的48例结核分枝杆菌血培养阳性结核患者的临床特征.这48例结核分枝杆菌血培养阳性的患者是基于6000余例患者基础之上的,也就是说,有6000余例患者既做了T-SPOT. TB检查,又做了结核分枝杆菌血培养检查,只有48例结核分枝杆菌血培养阳性,但是有些患者T-SPOT. TB检查却是阴性的.一方面说明,对于非HIV患者而言,大多数T-SPOT阴性患者不需要做结核分枝杆菌血培养检查;另一方面也说明,的确有一些患者通过此项检查才能确诊结核分枝杆菌血流感染.结核分枝杆菌血流感染会导致高热而且影响多器官功能,即使免疫正常的患者发生此类感染预后也非常差,及时诊断和治疗是非常关键的.作者对这些患者的临床特点和实验室检查结果(包括CD4和ALC的水平)进行了分析发现,这些患者的特点是高热(100%,体温中位数40℃)、体重下降(48%)和咳嗽咳痰(46%),多数患者(81%)有一个或多个器官受累.这些患者中,CD4<100/mm³而T-SPOT阴性者占60%,ALC<500/mm³而T-SPOT阴性者占48%.从发热起病至确诊的中位数时间是8 wk (IQR 5-14),其中有6例患者确诊后1 wk内死亡.有17例患者接受了完善的治疗,其中82%的患者痊愈而且没有发生严重并发症^[7].这一报道提示临床,遇到此类患者既需要做T-SPOT. TB检查,也需要做结核分枝杆菌的血培养.

刘晓清等^[7]所应用的MGIT960分枝杆菌血培养方法是近10年来国际上的通用的,但并未广泛使用,而且以往仅用于HIV患者的结核诊断.有了这样的临床证据,MGIT960分枝杆菌血培养这项并非常规的实验室检测方法将会应用于临床上的非HIV患者,使更多的高热患者受益.这个案例反映出EBM与转化医学并不矛盾,而且用EBM的方法,可以使转化医学更好的应用于临床.

3 EBM与精准医学

美国医学界在2011年首次提出了“精准医学”的概念,其本质是通过基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术,对一种疾病不同状态和过程进行精确分类,从而精确寻找到疾病的原因和治疗的靶点,最终实现对于疾病和特定患者进行个体化精准治疗的目的,提高疾病诊治与预防的效益.

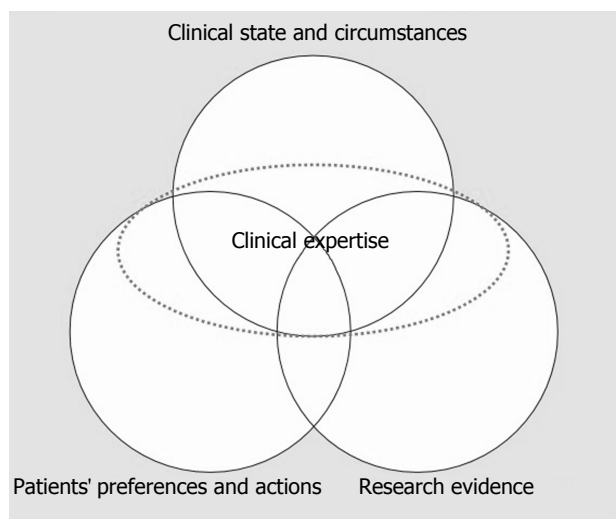


图1 更新的循证医学概念^[6]。

关于西妥昔单抗应用于晚期结直肠癌姑息一线治疗的研究就是一个很好的例子。在最早的CRYSTAL研究中，西妥昔单抗使用对晚期结直肠癌的总生存率无改变^[8]。当进行了Kras和Ras/Raf基因筛选后，发现Ras/Raf全野生型的患者获益最多^[9]。通过进一步临床研究发现，左半结肠癌的患者疗效好。于是2017年NCCN指南^[10]推荐西妥昔单抗用于Ras/Raf野生型的晚期左半结肠癌患者。通过基因组学检测这一“精准医学”的方式，西妥昔单抗得以使此类患者获益，对于其他不满足该应用条件的患者也不必浪费医疗资源。

那么，NCCN指南是否适用于中国患者呢？由秦叔逵和李进教授领衔的TAILOR研究(研究编号：NCT01228734)是一个全国多中心研究，该研究发现中国患者的确可以从中受益。有了这样的临床证据，精准医学在临床的应用可以更广泛，而且有理有据。精准医学的证据来自于EBM，EBM是精准医学的基础之一。

4 EBM broken or unbroken? ---BMJ杂志上的争论

“人不知而不愠，不亦君子乎”，在国际顶级杂志BMJ上的争论是怎么回事呢？2014年1月Spence D医生^[11]在BMJ上发文“evidence based medicine is broken”。Spence D是一位英国的全科医生，他在文中指出各家药企与EBM结为盟友，联合为一些漏洞百出的理论提供证据支持，由大公司支持的试验及其对指南产生巨大影响。他指出，如今的EBM如同“一把上了膛的枪”，顶着医生的头，“你最好乖乖地按照证据说的做”。他认为，“EBM”常常强迫医生去做未必正确的事，“助长了过度诊断和过度治疗”。2014-04，王吉耀教授^[12]在关于这篇文章的“回应”栏目中发文“Evidence based medicine will not be broken”。王教授在文章中指出，EBM的实施是用最少的钱让病人得到最大的利益；做

临床决策时必须考虑病人的需求，衡量获益和风险，坚决反对过度的诊断和过度的治疗；只有少数医生搜索和阅读文献，更多的医生只是通过学术会议或讲座获取相关知识；真正要质疑的并非EBM本身，而是要警惕其被不恰当的利用。其实，关于D Spence医生这篇文章的讨论非常激烈，BMJ上关于此文的回应文章就有39篇，分别从不同角度阐述了对EBM的看法^[12]。

古今中外，只要与金钱和利益相关，总会有见利忘义的事发生。Spence D医生的观点无可厚非，这正是EBM被滥用的表现。真实的临床研究结果本身很单纯，而应用研究结果的人出于什么样的目的就比较复杂。在利益追逐的驱使下，不择手段的事情就会发生。在研究过程中造假的情况也不能说没有，应该说国内外都有，到了大家忍无可忍的程度。近期，我国最高人民法院和最高人民检察院原则通过“临床试验造假入刑”^[13]。

王吉耀教授^[14]强调的是，真正要质疑的并非EBM本身，而要警惕其被不恰当的利用。实际上，BMJ上的争论是真正的君子之战，双方都公正客观地表达了自己的观点。两位学者的观点表面上针锋相对，实则殊途同归——警惕EBM被滥用。但现实情况是，Spence D医生的文章出来后，针对EBM的批判铺天盖地。大家打开常用的国内网上检索引擎，Spence D医生的这篇文章可以轻易地被找到，并能发现大量类似文章。而对于王吉耀教授和其他学者的观点却很少有人问津，国内网站上也找不到相关文章。

近年来，由医学大公司资助的临床试验对指南产生了巨大影响，特别是有些药厂为了商业利益在宣传药品时强调是多中心的研究结果，隐瞒阴性结果，夸大治疗效果，为过度治疗打开了方便之门^[14]。从而出现了Spence D医生对EBM的批判，认为EBM常常强迫医生去做未必正确的事情，可能是导致过度医疗的推手。其实早在2004年王吉耀教授曾经在文章中指出在EBM推广中出现的误区，例如将随机临床试验或系统综述的结果等同于EBM，并提出警惕有人借EBM名义宣传药品的阳性临床试验结果^[15]。在循证临床实践中，无论是诊断、治疗还是预防，均要优先考虑当前最佳的证据。最佳证据应具有真实性、重要性和适用性三大特征^[14]，而且任何证据使用前，必须经过严格地评价，与临床实际相结合才有助于合理医疗，而不是简单的强调某个研究中的某个研究结果。

5 EBM与合理医疗

就医学而言，最根本是要解决病人的问题。如何合理利用现有证据和医疗条件解决病人的问题是关键。合理医疗(right care)^[16]包括避免过度诊疗和诊疗不足，是人类面临的挑战，是世界性难题，日益受到关注。如何

解决好这个难题, 离不开EBM三要素均衡发展的循证实践. 单纯强调证据不是完整的EBM, 也不可能单靠证据给患者带来最合适的诊疗, 对其它两个要素的忽视会带来很多问题. EBM对现代医学的贡献是将医疗实践建立在科学的基础上, 发展了复杂多层次的证据评定系统, 发展了能产生可信赖的推荐意见的方法学, 强调患者价值观及意愿在临床决策中的重要地位. 因此, 按照EBM理念做临床决策, 能够减少过度医疗, 而不是像某些人说的是产生过度医疗^[14].

在临床工作中, 从EBM的本质出发, 着力提高、完善、丰富和普及EBM三个要素的理论和实践, 可以使EBM为合理医疗做出应有的贡献. 医疗过程中涉及很多问题, 临床医生首先要深刻理解现有的研究证据, 临床决策时除了考虑疗效, 更要重视安全性、不良反应和生命质量. 同时, 还要关注患者的价值观、需求和情感, 在使患者充分明确目前研究证据和医生经验及建议的前提下, 医患共同做出决策. 此外, 医疗环境和经济成本也是决策时需要考虑的重要因素. 推广和应用循证临床指南, 重视卫生经济学评价, 规范医疗行为, 不仅需要医务人员的积极参与, 也需要政府部门和教育部门的参与, 从制度建设和社会氛围上保证合理医疗.

6 结论

EBM是科学做出临床决策的方法学, 要求医生以遵循证据为基础, 同时结合临床状态和环境以及病人的意愿和行动做出合理医疗. 正确认识和应用EBM方法, 有助于做出合理医疗决策.

7 参考文献

- 1 Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-2425 [PMID: 1404801 DOI: 10.1001/jama.268.17.2420]
- 2 Eddy DM. Practice policies: where do they come from? *JAMA* 1990; 263: 1265, 1269, 1272 passim [PMID: 2304243 DOI: 10.1001/jama.263.9.1265]
- 3 Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Practice policies--guidelines for methods. *JAMA* 1990; 263: 1839-1841 [PMID: 2313855 DOI: 10.1001/jama.263.13.1839]
- 4 Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Guidelines for policy statements: the explicit approach. *JAMA* 1990; 263: 2239-2240, 2243 [PMID: 2319689 DOI: 10.1001/jama.1990.03440160101046]
- 5 Cook DJ, Jaeschke R, Guyatt GH. Critical appraisal of therapeutic interventions in the intensive care unit: human monoclonal antibody treatment in sepsis. Journal Club of the Hamilton Regional Critical Care Group. *J Intensive Care Med* 1992; 7: 275-282 [PMID: 10147956 DOI: 10.1177/088506669200700601]
- 6 Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 2002; 324: 1350 [PMID: 12052789]
- 7 Liu X, Bian S, Zhang Y, Zhang L, Yang Q, Wang P, Xu Y, Shi X, Zhang Y, Chemaly RF. The characteristics of patients with mycobacterium tuberculosis blood stream infections in Beijing, China: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 750 [PMID: 27955709 DOI: 10.1186/s12879-016-2084-z]
- 8 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417 [PMID: 19339720 DOI: 10.1056/NEJMoa0805019]
- 9 Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, Beier F, Stroh C, Rougier P, van Krieken JH, Ciardiello F. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 692-700 [PMID: 25605843 DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4812]
- 10 Benson AB 3rd, Venook AP, Cederquist L, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines for NCCN. 2017.0036
- 11 Spence D. Evidence based medicine is broken. *BMJ* 2014; 348: g22 [DOI: 10.1136/bmj.348.g22]
- 12 Re: Evidence based medicine is broken. Available from: URL: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g22/rapid-responses>
- 13 临床试验造假入刑!《司法解释》已获两高原则通过. Available from: URL: <http://mt.sohu.com/20170413/n488208965.shtml>
- 14 王吉耀, 唐金陵, 陈世耀. 再谈EBM. 中国循证儿科医学杂志 2017; 12: 161-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2017.03.001]
- 15 王吉耀. 走出循证医学的误区. 中华医学杂志 2004; 12: 969-970 [DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2004.12.001]
- 16 Kleinert S, Horton R. From universal health coverage to right care for health. *Lancet* 2017; 390: 101-102 [PMID: 28077231 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32588-0]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



OR2W3在人胰腺癌中的表达及临床意义

石程剑, 赵炎, 王敏, 田锐, 李旭, 郭兴军, 彭丰, 张航, 冯业晨, 秦仁义

石程剑, 赵炎, 王敏, 田锐, 李旭, 郭兴军, 彭丰, 张航, 冯业晨, 秦仁义, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科 湖北省武汉市 430030

石程剑, 讲师, 主治医师, 主要从事胰腺胆道肿瘤的临床和基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81301860, 81402443, 81600482, 81502633, 81372353, 81602475.

作者贡献分布: 此课题由石程剑与秦仁义设计; 研究过程由石程剑、赵炎、王敏、田锐、李旭、郭兴军及冯业晨操作完成; 数据分析由彭丰与张航完成; 本论文写作由石程剑与赵炎完成.

通讯作者: 秦仁义, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科.
ryqin@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83665274

收稿日期: 2018-04-06
修回日期: 2018-05-18
接受日期: 2018-05-28
在线出版日期: 2018-07-18

Clinical significance of expression of olfactory receptor family 2 subfamily W member 3 in human pancreatic cancer

Cheng-Jian Shi, Yan Zhao, Min Wang, Rui Tian, Xu Li, Xing-Jun Guo, Feng Peng, Hang Zhang, Ye-Chen Feng, Ren-Yi Qin

Cheng-Jian Shi, Yan Zhao, Min Wang, Rui Tian, Xu Li, Xing-Jun Guo, Feng Peng, Hang Zhang, Ye-Chen Feng, Ren-Yi Qin, Department of Pancreaticobiliary Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81301860, No. 81402443, No. 81600482, No. 81502633, No. 81372353, and No. 81602475.

Correspondence to: Ren-Yi Qin, Professor, Chief Physician, Department of Pancreaticobiliary Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Dadao, Wuhan 430030, Hubei

Province, China. ryqin@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2018-04-06
Revised: 2018-05-18
Accepted: 2018-05-28
Published online: 2018-07-18

Abstract AIM

To examine the expression of olfactory receptor family 2 subfamily W member 3 (OR2W3) in human pancreatic cancer (PC) and to analyze its clinical significance.

METHODS

The expression of OR2W3 in 50 paraffin-embedded PC tissues and tumor adjacent tissues was detected by immunohistochemistry, and the relationship between the expression of OR2W3 protein and the clinicopathological factors was analyzed.

RESULTS

The high expression and low expression rates of OR2W3 protein in PC tissues and tumor adjacent tissues were 78% (39/50) vs 12% (6/50) and 22% (11/50) vs 88% (44/50), respectively, and the differences between them were statistically significant ($\chi^2 = 44.00$, $P < 0.05$). Single factor analysis showed that the expression of OR2W3 was closely related to the degree of tissue differentiation, clinical stage, and lymph node metastasis of PC ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Overexpression of OR2W3 may play an important role in the development and progression of PC.

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

Key Words: Pancreatic cancer; OR2W3; Immunohistochemistry; Clinicopathologic features

Shi CJ, Zhao Y, Wang M, Tian R, Li X, Guo XJ, Peng F, Zhang H, Feng YC, Qin RY. Clinical significance of expression of olfactory receptor family 2 subfamily W member 3 in human pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1229-1233 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1229.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1229>

摘要

目的

探讨嗅觉受体家族2亚家族W成员3(olfactory receptor family 2 subfamily W member, OR2W3)在胰腺癌(pancreatic cancer, PC)组织中的表达及其临床意义。

方法

采用免疫组织化学法检测50例PC组织及癌旁组织石蜡切片中的OR2W3的表达, 分析OR2W3蛋白表达与临床病理因素的关系。

结果

OR2W3蛋白在PC组织中高表达和低表达率分别为78.0%(39/50)和22.0%(11/50), 而在癌旁组织中高表达和低表达率分别为12.0%(6/50)和为88.0%(44/50), 两者差异有统计学意义($\chi^2 = 44.00, P < 0.05$)。单因素分析显示OR2W3表达与PC的组织分化程度、临床分期、淋巴结转移密切相关, 该3因素分组间的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

结论

OR2W3的高表达可能在PC发生、发展中起重要作用。

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

关键词: 胰腺癌; OR2W3; 免疫组化; 临床病理

核心提要: 胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 其生物学机制中涉及到多个癌基因和抑癌基因的复杂变化。本研究采用免疫组织化学方法观察到嗅觉受体家族2亚家族W成员3在PC组织中呈高表达, 且表达与肿瘤分化程度、临床病理分期及淋巴结转移有关, 可作为PC预后分析的重要指标, 而其在PC中的生物学功能需进一步研究。

石程剑, 赵炎, 王敏, 田锐, 李旭, 郭兴军, 彭丰, 张航, 冯业晨, 秦仁义. OR2W3在人胰腺癌中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(20): 1229-1233 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1229.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1229>

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是最具侵袭性的恶性肿瘤

之一, 由于起病隐蔽, 多数患者确诊时处于疾病晚期, 失去手术机会, 目前患者总体5年存活率只有8%左右, 而其发生、发展的生物学机制尚未明确^[1-7], 其中涉及到多个癌基因和抑癌基因的复杂变化。嗅觉受体(olfactory receptor family, OR)蛋白主要在嗅觉上皮的神经元表面表达^[8], 近来的研究发现OR家族的表达与肿瘤具有密切的关系, 逐渐在肿瘤研究领域受到关注^[9,10]。本研究采用免疫组织化学方法, 检测50例PC组织及癌旁组织嗅觉受体家族2亚家族W成员3(olfactory receptor family 2 subfamily W member, OR2W3)蛋白的表达, 并对OR2W3蛋白的表达与临床病理特征之间的关系进行分析。

1 材料和方法

1.1 材料 50例PC及相应的癌旁组织石蜡标本来自2016-05/2017-12华中科技大学同济医院临床手术切除标本, 临床和病理诊断均为PC。选取的癌旁组织距癌灶距离 ≥ 1 cm, 术后病理检查未发现癌细胞。所有患者均行手术治疗, 术前均未进行放、化疗等辅助治疗, 男37例, 女13例; 平均年龄54.4(37-74)岁; 按国际抗癌联盟(UICC)制定的TNM分期进行临床病理分期。本研究由华中科技大学同济医院伦理委员会审核批准, 并且所有标本均征得患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂及实验方法: OR2W3多克隆抗体购于Sigma公司, 按1:100比例稀释。免疫组化染色试剂盒及DAB试剂盒购于美国Santa Cruz公司。将切片置于65℃烤箱中脱蜡后, 放至95℃1×枸橼酸钠中进行抗原修复60 min, 用免疫组化染色试剂盒中山羊血清封闭标本后, 加入由PBS稀释的BVES抗体置于4℃冰箱过夜, 用PBS替代一抗作阴性对照; 次日依次与二抗、辣根酶标记的链霉卵白素孵育, 用DAB显色、苏木素反染。

1.2.2 免疫组化染色判断: 双盲条件下由2名病理科的医师观察切片, 400倍光镜下随机选择20个视野, 胞浆被黄染者为阳性, 计算出阳性细胞百分率。染色结果判断采用二级计分法, 参考Luo等^[11]的方法, 阳性细胞计数: $\leq 5\%$ 为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, $> 50\%$ 为3分; 染色强度分类: 包膜无黄染为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕色为3分; 两者计分相乘 ≥ 4 为高表达, ≤ 3 为低表达。

统计学处理 所有数据均采用SPSS17.0统计软件进行分析, OR2W3表达的组间差异比较采用 χ^2 检验或者Fisher确切概率法检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 OR2W3在PC及癌旁组织中的表达 免疫组织化学

表 1 在胰腺癌组织及癌旁正常组织中的表达 [n = 50, n (%)]

分组	OR2W3的表达情况		χ^2	P
	高表达	低表达		
胰腺癌组织	39 (78)	11 (22)	40.00	0.0001
癌旁正常组织	6 (12)	44 (88)		

OR2W3: 癌旁组织嗅觉受体家族2亚家族W成员3.

表 2 OR2W3表达与胰腺癌临床病理因素的关系

临床病理因素	n	OR2W3的表达情况		χ^2	P
		高表达	低表达		
年龄(岁)					
< 50	39	31	8	0.228	0.633
≥50	11	8	3		
性别					
男	32	25	7	0.000	0.977
女	18	14	4		
分化程度					
高分化	9	4	5	7.355	0.025
中分化	17	14	3		
低分化	24	21	3		
TNM分期					
I – II	31	28	3	7.219	0.007
III–IV	19	11	8		
淋巴结转移					
有	32	28	4	4.675	0.031
无	18	11	7		

OR2W3: 癌旁组织嗅觉受体家族2亚家族W成员3.

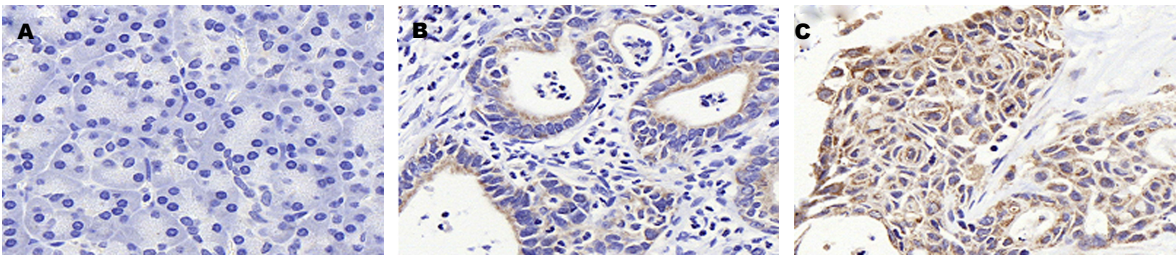


图 1 免疫组织化学法检测OR2W3蛋白在癌旁胰腺组织和胰腺癌组织中的表达. A: OR2W3在癌旁胰腺组织中呈阴性表达; B: OR2W3在高分化癌胰腺组织中呈阳性表达; C: OR2W3在低分化癌胰腺组织中呈强阳性表达.

结果显示, OR2W3蛋白阳性主要定位于细胞胞浆, 少量定位于细胞核上, 染色呈棕黄色(图1); OR2W3蛋白在PC组织中呈高表达(图1B和C), 而在癌旁胰腺组织中OR2W3蛋白呈低表达(图1A). 50例PC组织中OR2W3蛋白高表达39例(78.0%), 低表达11例(22.0%), 癌旁胰腺组织中OR2W3蛋白高表达6例(12.0%), 低表达44例(88.0%); OR2W3蛋白在PC组织和癌旁胰腺组织之间表

达差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 OR2W3在PC组织中的表达与临床病理因素的关系
OR2W3在高分化PC组织和低分化PC组织中表达强度存在差异性, 在高分化和低分化PC组织中表达强度依次增加; TNM分期中, III, IV期OR2W3阳性表达强度明显强于 I , II 期的阳性表达强度; 有淋巴结转移组的阳性表达强度明显高于无淋巴结转移组, 差异均有统计学

意义($P<0.05$)(表2), 说明OR2W3表达与PC的肿瘤分化程度、临床病理分期及淋巴结转移有关。

3 讨论

OR基因超家族是Buck和Axel^[12]于1991年首先在褐家鼠中发现并阐明其在嗅觉系统中的作用, 是由嗅觉细胞表达的一种蛋白质, 属于G蛋白偶联受体超家族^[13]。所有的嗅觉受体结构都相似, 都具有7个长度为19-26个氨基酸疏水区即7次 α -螺旋跨膜蛋白形成的结构域, 总长度约为300-350个氨基酸^[14]。氨基酸链的N端在膜外侧, C端在膜内侧, 这样在细胞膜的两侧各形成3个环。OR主要在嗅觉上皮的神经元表面表达^[8], 但有研究发现在前列腺^[15]、肾小管上皮细胞^[16]甚至原始胚胎细胞^[17]上也有表达, 这表明OR的功能并不局限于嗅觉。

近来的研究发现, OR家族的表达与肿瘤具有密切的关系。2016年Cui等^[9]报道在对70例小肠神经内分泌肿瘤的研究中, 发现OR51E1在原发肿瘤和肠系膜、肝脏的转移灶中均有明显的表达, 并发现其亚细胞定位表达同囊泡单胺转运体1(SLC18A1)表达具有相关性, 被认为可作为小肠神经内分泌肿瘤的潜在治疗靶点。2016年, Guo等^[10]研究报道长链非编码OR3A4基因在胃癌组织中的表达明显高于正常胃组织, 并在胃癌细胞中应用基因过表达和基因沉默实验发现, OR3A4具有促进胃癌细胞生长、肿瘤形成和远处转移的功能; 更有研究发现OR7C1是结肠癌干细胞的一个新的标志物, 体外研究发现OR7C1⁺结肠癌细胞较OR7C1⁻细胞具有更强的增殖能力和形成肿瘤细胞球的能力, 表明OR7C1可作为结肠癌的一个潜在的治疗靶点^[18]。

PC是最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 完整的手术切除是这种恶性肿瘤的唯一的潜在可治愈性治疗方法, 术后5年存活率可达到20%左右, 然而由于PC起病隐蔽, 多数患者确诊时已经失去手术机会。尽管近年来治疗方法不断得到改进, 但总体5年存活率仍徘徊在8%左右^[1,2], 因此, 新的辅助治疗及治疗靶点仍需进一步研究。目前OR家族蛋白在PC中的作用尚未见报道。本研究用免疫组织化学法检测50例PC及相应的癌旁组织中OR2W3的表达, 观察到OR2W3在PC组织中呈高表达, 且表达与肿瘤分化程度、临床病理分期及淋巴结转移有关, 可作为PC预后分析的重要指标。

OR2W在PC中到底发挥怎样的生物学功能尚不清楚。有研究^[18]发现 OR7C1是结肠癌干细胞的一个新的标志物。目前认为, 肿瘤干细胞是肿瘤发生、发展、治疗后复发和转移的根源^[19-24], 并在多种肿瘤中鉴定并进行研究^[25-30]。因此笔者猜测OR2W3可能通过PC干细胞发挥作用, 而这种猜测须待进一步研究证实。

文章亮点

实验背景

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 目前患者总体5年存活率只有8%左右, 而其发生、发展的生物学机制中涉及到多个癌基因和抑癌基因的复杂变化。近来的研究发现嗅觉受体(olfactory receptor family, OR)家族的表达与肿瘤具有密切的关系, 逐渐在肿瘤研究领域受到关注。

实验动机

目前OR家族蛋白在PC中的作用尚未见报道, 本研究用免疫组织化学法检测癌旁组织嗅觉受体家族2亚家族W成员3(olfactory receptor family 2 subfamily W member, OR2W3)在PC及相应的癌旁组织中的表达差异, 初步明确OR2W3在PC中的表达特征, 为进一步研究其在PC中的功能奠定基础。

实验目标

研究分析OR2W表达与临床病理的关系, 为进一步研究其机制提供了临床病理学基础。

实验方法

检测分析50例PC及相应的癌旁组织中OR2W3的表达, 并分析其表达与肿瘤分化程度、临床病理分期及淋巴结转移的相关性。

实验结果

本研究发现, OR2W3在PC组织中呈高表达, 且表达与肿瘤分化程度、临床病理分期及淋巴结转移有关, 可作为PC预后分析的重要指标。

实验结论

OR2W3在PC组织中呈高表达; 有研究发现 OR7C1是结肠癌干细胞的一个新的标志物。目前认为, 肿瘤干细胞是肿瘤发生、发展、治疗后复发和转移的根源。因此笔者猜测OR2W3可能通过PC干细胞发挥作用。

展望前景

本研究仅为OR2W3在PC中的表达特征, 且样本量偏小; 下一步我们将进一步扩大样本量, 并进一步通过干预OR2W3表达, 研究其在胰腺中的功能。

4 参考文献

- 1 Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913-2921

- [PMID: 24840647 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155]
- 2 Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v56-v68 [PMID: 26314780 DOI: 10.1093/annonc/mdv295]
- 3 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
- 4 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73-85 [PMID: 26830752 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0]
- 5 Lin QJ, Yang F, Jin C, Fu DL. Current status and progress of pancreatic cancer in China. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7988-8003 [PMID: 26185370 DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.7988]
- 6 段睿男, 钟翔宇, 崔云甫. 胰腺导管腺癌的治疗进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 1206-1212 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i8.1206]
- 7 焦锋, 韩婷, 崔玖洁, 王理伟. 晚期胰腺癌内科治疗策略. *中国实用外科杂志* 2017; 37: 751-753
- 8 Young JM, Trask BJ. The sense of smell: genomics of vertebrate odorant receptors. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1153-1160 [PMID: 12015274]
- 9 Cui T, Tsolakis AV, Li SC, Cunningham JL, Lind T, Öberg K, Giandomenico V. Olfactory receptor 51E1 protein as a potential novel tissue biomarker for small intestine neuroendocrine carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 253-261 [PMID: 23184910 DOI: 10.1530/EJE-12-0814]
- 10 Guo X, Yang Z, Zhi Q, Wang D, Guo L, Li G, Miao R, Shi Y, Kuang Y. Long noncoding RNA OR3A4 promotes metastasis and tumorigenicity in gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 30276-30294 [PMID: 26863570 DOI: 10.18632/oncotarget.7217]
- 11 Luo D, Huang H, Lu ML, Zhao GF, Chang J, Zheng MY, Wang Y. Abnormal expression of adhesion protein Bves is associated with gastric cancer progression and poor survival. *Pathol Oncol Res* 2012; 18: 491-497 [PMID: 22109561 DOI: 10.1007/s12253-011-9472-x]
- 12 Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65: 175-187 [PMID: 1840504]
- 13 Gaillard I, Rouquier S, Chavanieu A, Mollard P, Giorgi D. Amino-acid changes acquired during evolution by olfactory receptor 912-93 modify the specificity of odorant recognition. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 771-780 [PMID: 14962981 DOI: 10.1093/hmg/ddh086]
- 14 Floriano WB, Vaidehi N, Goddard WA 3rd. Making sense of olfaction through predictions of the 3-D structure and function of olfactory receptors. *Chem Senses* 2004; 29: 269-290 [PMID: 15150141 DOI: 10.1093/chemse/bjh030]
- 15 Yuan TT, Toy P, McClary JA, Lin RJ, Miyamoto NG, Kretschmer PJ. Cloning and genetic characterization of an evolutionarily conserved human olfactory receptor that is differentially expressed across species. *Gene* 2001; 278: 41-51 [PMID: 11707321]
- 16 Kalbe B, Schlimm M, Wojcik S, Philippou S, Maßberg D, Jansen F, Scholz P, Luebbert H, Ubrig B, Osterloh S, Hatt H. Olfactory signaling components and olfactory receptors are expressed in tubule cells of the human kidney. *Arch Biochem Biophys* 2016; 610: 8-15 [PMID: 27693121 DOI: 10.1016/j.jabb.2016.09.017]
- 17 Goto T, Salpekar A, Monk M. Expression of a testis-specific member of the olfactory receptor gene family in human primordial germ cells. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 553-558 [PMID: 11385110]
- 18 Morita R, Hirohashi Y, Torigoe T, Ito-Inoda S, Takahashi A, Mariya T, Asanuma H, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kubo T, Kutomi G, Mizuguchi T, Terui T, Ishitani K, Hashino S, Kondo T, Minagawa N, Takahashi N, Taketomi A, Todo S, Asaka M, Sato N. Olfactory Receptor Family 7 Subfamily C Member 1 Is a Novel Marker of Colon Cancer-Initiating Cells and Is a Potent Target of Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3298-3309 [PMID: 26861454 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1709]
- 19 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111 [PMID: 11689955 DOI: 10.1038/35102167]
- 20 Scadden DT. Cancer stem cells refined. *Nat Immunol* 2004; 5: 701-703 [PMID: 15224098 DOI: 10.1038/ni0704-701]
- 21 Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea—a paradigm shift. *Cancer Res* 2006; 66: 1883-90; discussion 1895-6 [PMID: 16488983 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3153]
- 22 O'Brien CA, Kreso A, Dick JE. Cancer stem cells in solid tumors: an overview. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19: 71-77 [PMID: 19249644 DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.11.001]
- 23 Islam F, Gopalan V, Lam AK. Identification of Cancer Stem Cells in Esophageal Adenocarcinoma. *Methods Mol Biol* 2018; 1756: 165-176 [PMID: 29600369 DOI: 10.1007/978-1-4939-773-4-5_15]
- 24 Liu Y, Gao X, Wang S, Yuan X, Pang Y, Chen J, Wang J. Cancer Stem Cells are Regulated by STAT3 Signalling in Wilms Tumour. *J Cancer* 2018; 9: 1486-1499 [PMID: 29721059 DOI: 10.7150/jca.23277]
- 25 Benoit YD. Identification of Novel Molecules Targeting Cancer Stem Cells. *Methods Mol Biol* 2018; 1765: 333-347 [PMID: 29589319 DOI: 10.1007/978-1-4939-7765-9_22]
- 26 Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63: 5821-5828 [PMID: 14522905]
- 27 Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005; 65: 10946-10951 [PMID: 16322242 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2018]
- 28 Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1030-1037 [PMID: 17283135 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2030]
- 29 Zhang S, Balch C, Chan MW, Lai HC, Matei D, Schilder JM, Yan PS, Huang TH, Nephew KP. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res* 2008; 68: 4311-4320 [PMID: 18519691 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0364]
- 30 Suvà ML, Riggi N, Stehle JC, Baumer K, Tercier S, Joseph JM, Suvà D, Clément V, Provero P, Cironi L, Osterheld MC, Guillou L, Stamenkovic I. Identification of cancer stem cells in Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 2009; 69: 1776-1781 [PMID: 19208848 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2242]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



FXR和TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达变化

张洋, 张桂信, 汪凯, 谭用, 詹晨

张洋, 张桂信, 汪凯, 谭用, 詹晨, 大连医科大学中西医结合研究院
辽宁省大连市 116044

张桂信, 大连医科学附属第一医院腹部急症外科 辽宁省大连市
116011

张桂信, 主任医师, 主要从事腹部急症外科疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81303110; 辽宁省教育厅重点实验室
基础研究项目, No. LZ2015028.

作者贡献分布: 此课题由张桂信与谭用设计; 研究过程由张洋与汪凯操
作完成; 数据分析由张洋与詹晨完成; 本论文写作由张洋与张桂信完成.

通讯作者: 张桂信, 教授, 主任医师, 116011, 辽宁省大连市中山路222
号, 大连医科学附属第一医院腹部急症外科. zgx0109@126.com

收稿日期: 2018-04-02

修回日期: 2018-05-23

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-07-18

Obstructive jaundice induced kidney damage is mediated by down-regulation of bile acid receptors FXR and TGR5

Yang Zhang, Gui-Xin Zhang, Kai Wang, Yong Tan, Chen Zhan

Yang Zhang, Gui-Xin Zhang, Kai Wang, Yong Tan, Chen Zhan, Institute of Integrative Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Gui-Xin Zhang, Department of Acute Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81303110; the Basic Research Project Fund of Key Laboratory of Education Department of Liaoning, No. LZ2015028.

Correspondence to: Gui-Xin Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Acute Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. zgx0109@126.com

Received: 2018-04-02

Revised: 2018-05-23

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-07-18

Abstract

AIM

To investigate the changes in the expression of bile acid receptors FXR and TGR5 in obstructive jaundice (OJ) induced renal injury.

METHODS

Twelve male Sprague-Dawley rats were randomly divided into two groups to undergo either sham operation (CON) or bile duct ligation (BDL). The animals were operated by surgical ligation of the common bile duct to establish an OJ model. Two weeks post operation, serum samples were collected to assess renal associated biochemical markers including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bile acid (TBA), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), serum urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), and uric acid (UA). In addition, the urine of the rats was collected for urine chemistry analysis. Transcription and translation of FXR and TGR5 genes were detected by qRT-PCR and Western blot, respectively. Tissue sections of the kidneys were stained with hematoxylin and eosin (HE) and examined for microscopically pathological changes.

RESULTS

Compared with the CON group, the protein and mRNA expression of FXR and TGR5 was significantly decreased in the kidneys of the BDL rats. HE staining revealed that the kidneys of the BDL rats had decreased glomerular density and the local epithelial cells of the tubules shed. Also, the small tube lacuna was expanded, accompanied with the presence of a large number of unstructured substances.

CONCLUSION

This *in vivo* study demonstrated significant down-regulation of the bile acid receptors FXR and TGR5 in the kidneys of OJ rats, suggesting their role in kidney damage.

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

Key Words: Obstructive jaundice; FXR; TGR5; Renal injury

Zhang Y, Zhang GX, Wang K, Tan Y, Zhan C. Obstructive jaundice induced kidney damage is mediated by down-regulation of bile acid receptors FXR and TGR5. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1234-1240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1234.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1234>

摘要

目的

研究胆汁酸受体FXR、TGR5在梗阻性黄疸(obstruction-jaundice, OJ)肾脏中的表达变化。

方法

通过结扎胆总管建立OJ模型, 12只SD大鼠随机分成两组, 胆总管结扎组(bile duct ligation, BDL)6只, 和对照组(control group, CON)6只。建立模型两周后检测两组血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)以及直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)的浓度变化; 检测两组血清尿素氮(serum urea nitrogen, BUN), 肌酐(creatinine, Cr), 尿酸(uric acid, UA)的浓度变化, 并收集两组大鼠尿液进行尿干化学分析。Western blot方法定量检测大鼠肾组织中FXR和TGR5蛋白表达水平, qRT-PCR检测FXR和TGR5的mRNA表达水平, HE染色检测SD大鼠肾脏病理改变。

结果

同CON组比较, BDL组大鼠肾脏FXR和TGR5蛋白表达量和mRNA表达量均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。HE染色显示, BDL组大鼠肾脏组织中, 肾小球密度减少; 肾小管局部上皮细胞脱落、消失; 小管腔隙扩张, 内含大量粉染无结构物质。

结论

梗阻性黄疸时, 会引起大鼠肾脏的损害; 胆汁酸受体FXR和TGR5在肾脏的蛋白和mRNA表达量均显著降低, 可能同肾脏损伤有关。

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

关键词: 梗阻性黄疸; FXR; TGR5; 肾损伤

核心提要: 梗阻性黄疸引起的肾脏损伤早已经被证实, 其机制复杂, 研究者众多, 但是胆汁酸受体FXR、TGR5在梗阻性黄疸时肾脏中的表达以及对肾脏损伤的意义鲜有报道, 笔者则通过FXR、TGR5在肾脏的表达变化探讨与肾损伤的关系。

张洋, 张桂信, 汪凯, 谭用, 詹晨. FXR和TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达变化. *世界华人消化杂志* 2018; 26(20): 1234-1240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1234.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1234>

0 引言

梗阻性黄疸(obstruction-jaundice, OJ)是一种由于胆管堵塞引起的胆汁流受阻而导致血清胆红素水平升高的疾病, 临床主要表现为巩膜和皮肤黄染, 尿色变深黄, 重度黄疸出现白陶土便和身体瘙痒。患者会出现各种病理生理变化从而影响肝、肾、心脏和免疫系统功能。OJ发病的常见原因包括胆总管结石和壶腹周围恶性肿瘤等, 常可导致肝功肾功不全甚至衰竭, 凝血机制异常, 心脏功能障碍, 以及身体免疫功能异常等^[1]。

法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)是1995年发现的胆汁酸核受体, 在胆汁酸的代谢过程中起着重要作用^[2,3]。FXR主要在肝脏和小肠中表达, 负责调节脂肪酸、胆固醇、胆汁酸和葡萄糖在体内平衡。最近研究表明, FXR也在肾脏中高度表达^[4]。

G蛋白偶联受体5(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)是2003年发现的胆汁酸膜受体, TGR5也称为M-BAR, GPBAR或GPR131, 在多种细胞和器官中有不同程度的表达, 其中包括肝、肾、肠、脾和棕色(褐色)脂肪组织等, 且TGR5在多种疾病中对肝脏起保护作用^[5-7]。梗阻性黄疸时, 肾脏胆汁酸受体FXR和TGR5表达情况及同肾脏功能损伤之间的关系鲜有报道。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级SD雄性大鼠12只, 体重200 g±20 g, 购于大连医科大学重大疾病基因工程模式动物研究所, 于大连医科大学附属第一医院二部中心实验室饲养、造模和观察。

β -actin、FXR、TGR5抗体均购自北京博奥森生物技术有限公司, 二抗辣根酶标记山羊抗兔IgG(H+L)购自北京中山金桥生物技术有限公司; RT-PCR试剂盒购自大连宝生物公司, 引物为通用生物系统公司合成, β -actin上游引物序列5'-CCCATCTATGAGGGTTACGC-3', 下游引物序列5'-TTTAATGTACACGCACGATTTC-3'; FXR

上游引物序列5'-CAGCAGACCCTCCTGGATTA-3', 下游引物序列5'-ACGTGACTGGTAGCCATTTC-3'. TGR5上游引物序5'-CCTGGACCGCCACTTACG-3', 下游引物序列5'-CCCTGTGAGTAGCCAGCTAGT-3'; 免疫组化DAB显色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司, ECL发光液(Advansta, 美国).

1.2 方法

1.2.1 动物分组: 将12只SD大鼠随机分为对照组(control group, CON)和胆总管结扎组(bile duct ligation, BDL), 每组各6只. 正常饲养, 光线充足, 空气流通, 饲料和水充足, 在实验开始之前, 将大鼠在实验室饲养7 d以适应条件.

1.2.2 模型制备: 术前禁食12 h, 自由饮水, 10%水合氯醛0.33 mL/100 g腹腔注射麻醉. CON组大鼠剖腹游离胆总管后行腹部缝合, BDL组大鼠剖腹游离胆总管后行胆总管结扎术, 近肝门部双线结扎, 远端单线结扎, 腹部缝合, 术后两组分笼饲养. 于代谢笼收取两组大鼠术后第14 d的尿液; 取术后14 d两组大鼠动脉血液和肾脏组织. 将获得的肾脏组织1/2用4%的多聚甲醛固定, 进行石蜡包埋及切片用于HE染色; 余下1/2肾脏组织冻入-80 °C冰箱, 用于Western blot和qRT-PCR蛋白及基因测定. 提取大鼠腹主动脉血液静置1 h后, 3000 r/min离心15 min取血清, 进行各项血清指标检测.

1.2.3 肾脏组织HE染色: 将两组肾脏组织石蜡切片脱蜡、水化, PBS洗涤后放入苏木素染色3 min, 流动自来水冲洗, 放入盐酸乙醇1-2 s, 自来水冲洗, 放入伊红1 min, 冲洗后梯度脱水, 封片.

1.2.4 血清标本的检测: 抽取两组大鼠腹腔动脉血, 3000 rp/min离心15 min, 提取血清, 全自动生化分析仪检测血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、尿素氮(serum urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)指标.

1.2.5 尿液标本的检测: 两组大鼠术后14 d于代谢笼收取尿液进行尿干化学分析: 尿蛋白(urine protein, PRO)、尿胆红素(urine bilirubin, BIL)、尿胆原(urine urobilinogen, URO)、白细胞、尿液颜色.

1.2.6 Western blot蛋白质免疫印迹法: 取100 mg大鼠肾脏组织, 剪成3 mm×3 mm左右小块, 用RIPA裂解液(强)在低温情况下进行裂解, 将组织匀浆离心, 取上清, 煮沸5 min. 配制10% SDS-PAGE胶上样, 琼脂糖凝胶电泳对蛋白进行分离, 半干转膜器将蛋白转移到PVDF膜上, 5%脱脂奶粉37 °C摇床封闭1 h, 一抗(FXR 1: 200; TGR5 1: 200; β -actin 1: 5000)4 °C孵育过夜. PBST洗膜10 min×3次, 辣根酶标记山羊抗兔IgG(H+L)37 °C摇床孵育1 h,

PBST洗膜10 min×3次, 覆盖ECL发光液使用凝胶成像系统FluorChem3进行曝光, 曝光后用ImageJ软件分析其灰度值, 并计算各组与 β -actin的比值.

1.2.7 qRT-PCR相对定量反转录聚合酶连锁反应: RnaEx tm(上海捷瑞生物工程有限公司)提取各组肾脏组织Total RNA, 使用紫外分光光度法测Total RNA的浓度和纯度. 使用5×PrimeScript RT Master Mix(大连宝生物工程有限公司)并按其说明书配制20 μ L体系的反应液, 反转录37 °C 15 min, 85 °C 5 s, 4 °C保存; 使用SYBR Premix Ex Taqtm II配制20 μ L反应体系: SYBR Premix Ex Taqtm II 10 μ L, 上游引物0.8 μ L, 下游引物0.8 μ L, Rox0.4 μ L, DEPC水6 μ L, c DNA 2 μ L. 使用StepOne Plus测出其CT值及RQ值.

统计学处理 采用SPSS Statistics V 21.0统计学软件对结果进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 两组之间的比较用独立样本t检验. 以 $P<0.05$ 视为结果有统计学意义, 以 $P<0.01$ 视为有显著差异.

2 结果

2.1 大鼠一般情况及大体形态观察 BDL组大鼠术后出现尿液变黄, 尿量减少, 粪便颜色变浅, 皮肤及巩膜黄染, 毛发无光泽, 精神萎靡, 饮食减少, 随梗阻时间延长而加重. 取组织时见肝脏组织明显增大, 颜色变淡黄或暗黄; 胆管明显扩张; 肾脏及肠组织外观变化不明显.

2.2 肾脏组织切片HE染色结果 组织切片HE染色×400显示(图1)CON大鼠肾脏肾小球形态饱满, 肾小管上皮细胞无水肿脱落, 小管腔隙无扩张; 大鼠胆总管结扎14 d后, BDL大鼠的肾脏中肾小球周围血管扩张充血, 局部肾小球轻微萎缩呈现分叶状; 肾小管局部上皮细胞水肿成颗粒状, 部分上皮细胞脱落、消失(图1D); 小管上皮细胞大量脱落消失, 小管腔隙扩张, 内含大量粉染无结构物质(图1C).

2.3 肝脏功能结果 与CON组相比, BDL组血清检测值AST($P<0.05$)、ALT($P<0.01$)、TBIL($P<0.01$)、DBIL($P<0.01$)、TBA($P<0.01$)均有显著升高, 且差异有统计学意义(表1).

2.4 肾脏功能结果 与CON组相比, BDL组血清检测值BUN有所升高, 但结果没有统计学差异($P>0.05$); Cre、UA均显著升高且有统计学意义($P<0.01$).

2.5 尿液干化学法检测分析结果 CON组胆红素、尿胆原、蛋白质均为阴性, 白细胞个数为零, 尿液颜色为淡黄色. BDL组胆红素+4±1、尿胆原+1、蛋白质+1, 白细胞50±25, 尿液颜色为深褐色、深黄色. 两组尿液干化学法分析结果差异显著.

2.6 各组大鼠FXR和TGR5蛋白表达水平 取五次重复实

表 1 两组血清生化肝功能检测结果比较 (mean \pm SD, U/L)

分组	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (μ mol/L)	DBIL (μ mol/L)	TBA (μ mol/L)
CON	43.20 \pm 14.60	158.00 \pm 36.67	< 1	< 0.8	32.96 \pm 9.60
BDL	299.80 \pm 105.08 ^b	1439.4 \pm 662.10 ^a	101.28 \pm 11.34 ^b	91.64 \pm 11.03 ^b	175.78 \pm 25.43 ^b

^a P <0.05, ^b P <0.01, 与CON组比较. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; TBA:总胆汁酸.

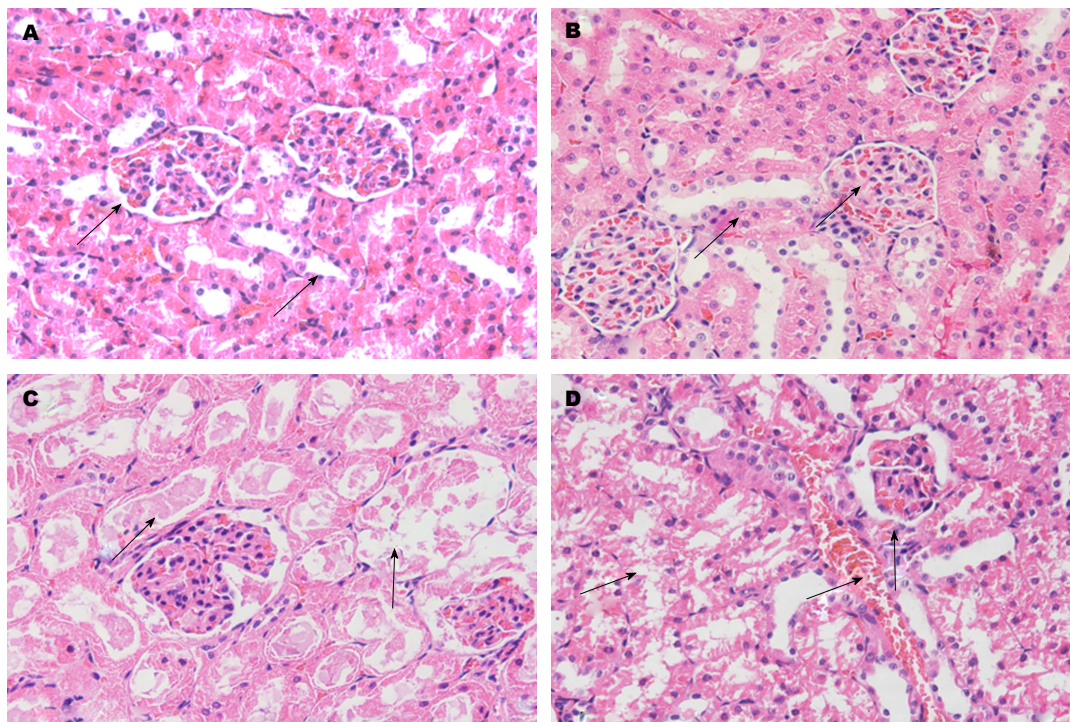


图 1 CON(对照组)和BDL(胆总管结扎组)大鼠肾脏组织HE染色. A和B: CON组, 肾小球形态饱满、肾小管上皮细胞无水膨脱落、小管腔隙无扩张(箭头所示); C: BDL组, 肾小管上皮细胞大量脱落消失、小管腔隙扩张、内含大量粉染无结构物质(箭头所示); D: BDL组, 肾小球周围血管扩张充血、局部肾小球轻微萎缩呈现分叶状, 肾小管局部上皮细胞水肿成颗粒状、部分上皮细胞脱落、消失(箭头所示).

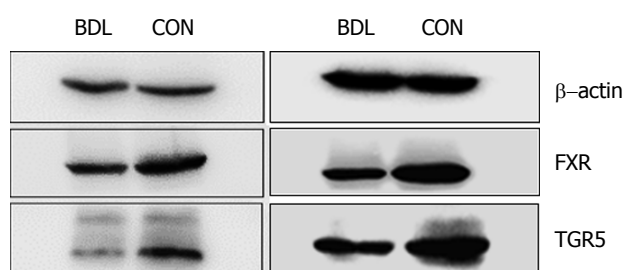


图 2 FXR、TGR5在CON(对照组)、BDL(胆总管结扎组)两组大鼠肾脏中蛋白表达水平的差异(P <0.05).

验的结果, 目的蛋白的相对表达量为目的蛋白灰度值比内参蛋白灰度值. BDL组大鼠FXR、TGR5在肾脏中的表达量均少于CON组, 差异均具有统计学意义(图2-3, P <0.05).

2.7 各组大鼠FXR和TGR5 mRNA表达水平 每个基因做三个副孔, 实验重复三次, 模型组FXR、TGR5mRNA表达水平均比对照组的降低, 且差异有统

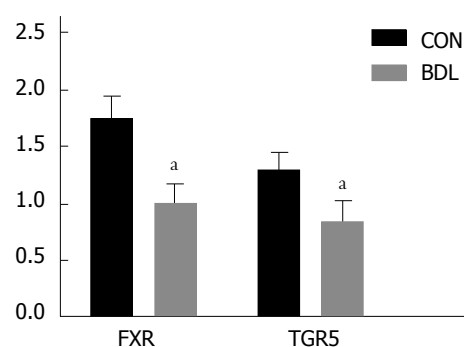


图 3 FXR、TGR5在CON(对照组)、BDL(胆总管结扎组)两组大鼠肾脏中蛋白表达水平的差异. ^a P <0.05, 与CON组比较.

计学意义(图4, P <0.05).

3 讨论

胆汁酸是胆固醇的最终代谢物. 胆汁酸可以帮助消化, 调节胆固醇, 脂质和葡萄糖代谢, 并可作为信号分子, 调

表 2 两组血清肾功生化检测结果比较 (mean ± SD, U/L)

分组	BUN (μmol/L)	Cre (μmol/L)	UA (μmol/L)
CON	7.54 ± 0.63	38.40 ± 2.88	100.80 ± 25.01
BDL	9.26 ± 2.32	61.60 ± 14.55 ^b	174.00 ± 28.32 ^b

^b*P*<0.01, 与CON组比较. Urea: 尿素; Cre: 肌酐; UA: 尿酸; CON: 对照组; BDL: 胆总管结扎组.

表 3 两组尿液干化学检测结果比较

分组	胆红素	尿胆原	蛋白质	白细胞	颜色
CON	—	—	—	0	淡黄色
BDL	+4 ± 1	+1	+1	50 ± 25	深褐、深黄

CON: 对照组; BDL: 胆总管结扎组.

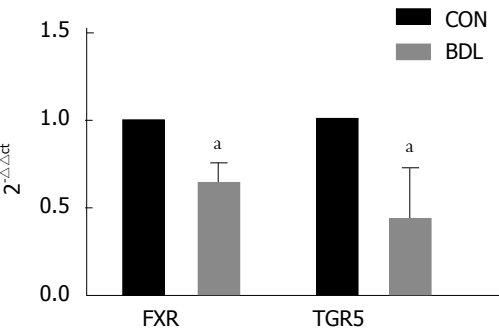


图 4 FXR、TGR5在CON(对照组)和BDL(胆总管结扎组)两组大鼠肾脏中mRNA表达水平的差异. ^a*P*<0.05, 与CON组比较.

节炎症反应等.

研究发现^[8]内源性胆汁酸结合并激活FXR, 其在调节胆汁酸代谢中具有关键的作用. FXR除了在肝、肠、肾上腺中高度表达外, 在肾脏中也有很高的表达. 疏水性胆汁酸鹅脱氧胆酸及其结合形式是FXR最有效的内源性激动剂, FXR的激活在维持肠肝系统中的葡萄糖、脂质和胆汁酸稳态中都起到了重要作用.

TGR5是一种新型胆汁酸膜受体, 由330个氨基酸组成的膜型G蛋白偶联受体, 在胆汁酸的调节中起关键作用. 它在各种人体器官中广泛表达, 脾脏和胎盘中最高, 其次是肾、肺、肝、胃、小肠、脂肪组织和骨髓. TGR5也在其他组织如乳腺、子宫组织和骨骼肌也有表达^[9,10]. TGR5不仅调节代谢性疾病、能量稳态, 也参与炎症相关疾病, 包括肿瘤发生和生长的调控. 关于TGR5在肾脏相关疾病中所起作用的报道还很少见^[11], 但最近研究表明, TGR5能够通过诱导线粒体增殖和抵抗氧化应激和脂质积累来抑制肾脏疾病^[10].

OJ病因包括胆道系统结石、肿瘤或壶腹部炎症和肿瘤等引起的胆汁流出受阻. 梗阻性黄疸时体内网状内皮系统功能障碍, 除了直接引起肝脏功能损伤, 还引

起心血管系统、肾脏系统和呼吸系统功能损伤甚至衰竭, 严重者危及生命. 急性肾功能衰竭是OJ常见的相关并发症. 自1910年以来OJ与肾功能衰竭之间的关联就已经得到认可, 当时Clairmont报道了5例OJ患者术后因发生急性肾功能衰竭而死亡^[12]. OJ时大量胆汁淤积, 胆汁酸排泄受阻, 肾脏排泄成为胆汁酸消除的主要途径^[13], 因此OJ除了与肝脏紧密相关外也与肾脏密切相关. 此外有研究发现TGR5是肾癌细胞增殖和迁移的抑制因子^[11].

由OJ所引起的肾损伤的病理机制很复杂, 大致可分为以下几种: 内毒素、氧化应激的损伤作用, Bcl-2、Bax介导的细胞凋亡作用, 肿瘤坏死因子α、NO等细胞因子的作用, 血清白蛋白的下降阻碍了肾脏的自身修复作用; 除此之外, 还可能与细胞自噬作用相对不足以致细胞凋亡增加及氧化应激水平的升高等因素有关^[14]. 有文章显示TGR5高表达于肝窦内皮细胞表面, 其通过环磷酸腺苷途径抑制黏附分子、核转录因子-κB的表达保护内皮细胞受到氧化应激的损伤^[15]. 到目前为止, 国内外尚没有关于OJ时肾脏胆汁酸受体表达同肾脏损伤相关性的报道. 本研究则是通过检测胆汁酸核受体FXR以及胆汁酸膜受体TGR5在OJ大鼠模型肾脏组织中表达的变化, 探讨FXR、TGR5与梗阻性黄疸大鼠肾脏损伤的相关性.

Wang等^[16]人研究证明了FXR和TGR5在肾脏中活化的有益作用, 推测FXR和TGR5可能会是很有效的治疗靶点. FXR和TGR5激动剂可能在预防和/或逆转年龄相关的肾功能衰退中发挥重要作用. 有研究结果表明靶向TGR5具有治疗肾脏炎症甚至肾癌的治疗潜力. 活化的TGR5抑制NF-κB和STAT3信号通路, 揭示TGR5配体在肾脏中具有抗炎和抗癌作用^[11]. FXR在肝及其以外的组织激活, 如肝脏, 肾脏和脂肪组织, 在代谢疾病中发挥

作用^[17].

笔者研究显示:胆总管结扎14 d后,梗阻性黄疸大鼠模型会导致肝脏、肾脏损伤,胆红素会从肾脏排出. FXR和TGR5在梗阻性黄疸大鼠模型肾脏中的蛋白及基因水平表达量均减少(图1-2),与CON组相比,BDL组大鼠肾脏HE染色显示肾脏出现损伤,肝功生化(表1)、肾功生化(表2)也显示肝肾脏器受到损伤,但与CON组相比,BDL组血清检测值BUN有所升高,但结果没有统计学差异($P>0.05$); Cre、UA均显著升高且有统计学意义($P<0.01$). 肾脏的损伤可能是与FXR和TGR5的表达减少有关. 一项研究^[18]表明FXR在糖尿病肾病中发挥重要作用,糖尿病病人肾脏中的FXR表达降低. 糖尿病小鼠模型FXR敲除后加速其肾脏损伤. 相反,使用FXR激动剂INT-747的小鼠能够通过减少蛋白尿,肾小管间质纤维化和肾小球硬化并且调节肾脏脂质代谢从而改善肾脏损伤. 另外,FXR的激活可以通过抗纤维化,抗炎和抗细胞凋亡作用预防肾脏损伤. FXR和TGR5激动剂在预防肾脏疾病,动脉粥样硬化和血管钙化的进展中发挥重要作用. 该研究还发现除了激活FXR能减轻肾损伤之外,通过INT-777激活TGR5也有减少肾脏中的蛋白尿,足细胞损伤,肾小球膜扩张,纤维化和CD68巨噬细胞浸润的作用,从而减轻肾损伤. 本文的研究与上述结果相吻合. 另一项研究^[7]显示,分别通过qRT-PCR和Western blot在经过高糖处理24 h后的大鼠肾小球系膜细胞中检测TGR5的mRNA水平和TGR5的蛋白表达,其表达量均降低. 免疫染色显示TGR5在2型糖尿病肾病模型小鼠中的蛋白及mRNA表达显著低于C57小鼠. 该研究还显示 TGR5可以抑制NF- κ B信号,影响TGF- β 1表达,抑制糖尿病肾病的发展. 因此,可以看出TGR5对糖尿病肾病具有保护作用,且在糖尿病肾病时其蛋白表达量降低,笔者研究与其有相似之处.

总之,OJ时会出现肾脏组织病理学及功能损伤伴随胆汁酸核受体FXR及膜受体TGR5蛋白及基因水平表达量的降低. FXR、TGR5表达的变化可能同肾脏损伤相关,但OJ引起肾脏损伤机制复杂,目前未有明确文章支持FXR、TGR5对OJ肾损伤的保护作用及其作用机制,因此在未来的实验中我们将对其具体的分子机制进行更深入的研究.

文章亮点

实验背景

梗阻性黄疸(obstruction jaundice, OJ)是一种由于胆管堵塞引起的胆汁流受阻而导致血清胆红素水平升高的疾病,该疾病会影响身体的多种器官损伤. 胆汁酸受体

TGR5、FXR在胆汁酸代谢过程中起到了重要作用. 通过胆汁酸受体TGR5、FXR表达的变化探讨治疗梗阻性黄疸的新思路.

实验动机

胆汁酸受体FXR、TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏的表达变化与肾损伤的关系,可通过进一步机制研究提供治疗梗阻性黄疸肾损伤的新思路.

实验目标

观察探讨胆汁酸受体FXR、TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏的表达变化与肾损伤的关系,未来可对进一步研究梗阻性黄疸肾损伤与胆汁酸受体之间的相关性提供依据,为治疗梗阻性黄疸造成的脏器损伤提供新的方向.

实验方法

通过Western blot蛋白质免疫印迹法、qRT-PCR相对定量反转录聚合酶连锁反应检测胆汁酸受体FXR、TGR5蛋白及mRNA水平, HE染色观察肾脏病理变化,血清及尿液分析证明大鼠梗阻性黄疸模型成功;数据采用SPSS statistics V 21.0统计学软件对结果进行统计学分析.

实验结果

BDL组大鼠FXR、TGR5在肾脏中的蛋白表达水平均少于CON组,差异均具有统计学意义($P<0.05$); BDL组FXR、TGR5基因表达水平均比对照组的降低,且差异有统计学意义($P<0.05$). 本研究为胆汁酸受体在梗阻性黄疸肾损伤中的作用做了初步研究,为以后进一步的作用机制以及临床治疗提供了新的思路方向.

实验结论

本文发现与CON组相比BDL组FXR、TGR5蛋白及基因表达水平均下降,FXR和TGR5的表达减少可能与梗阻性黄疸引起肾脏损伤有关,因此提高FXR和TGR5在肾脏的表达可能会减轻肾损伤,可以作为新的研究方向,更深入探讨其机制,以期临床治疗梗阻性黄疸及其并发症提供新的思路.

展望前景

本研究实验方法有进一步完善的空间,在今后的实验当中增加实验大鼠样本量,减少误差,提高数据准确性. 未来研究将从梗阻性黄疸肾损伤的机制入手,探讨加入药物干预之后,多组之间FXR、TGR5在肾脏的表达变化及比较情况,实验方法上除了Western blot蛋白质免疫印迹法、qRT-PCR相对定量反转录聚合酶连锁反应等方法外,也会加入免疫组织化学检测蛋白表达情况.

4 参考文献

- Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, Wang C. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD005444 [PMID: 22972086 DOI: 10.1002/.CD005444.pub3]
- Lieu T, Jayaweera G, Bunnett NW. GPBA: a GPCR for bile acids and an emerging therapeutic target for disorders of digestion and sensation. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 1156-1166 [PMID: 24111923 DOI: 10.1111/bph.12426]
- Zhang Y, Kast-Woelbern HR, Edwards PA. Natural structural variants of the nuclear receptor farnesoid X receptor affect transcriptional activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 104-110 [PMID: 12393883 DOI: 10.1074/jbc.M209505200]
- Zhang XY, Wang B, Guan YF. Nuclear Receptor Regulation of Aquaporin-2 in the Kidney. *Int J Mol Sci* 2016; 17: E1105 [PMID: 27409611 DOI: 10.3390/ijms17071105]
- Jonker JW, Liddle C, Downes M. FXR and PXR: potential therapeutic targets in cholestasis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 130: 147-158 [PMID: 21801835 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2011.06.012]
- Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, Harada M, Yoshida H, Miwa M, Fukusumi S, Habata Y, Itoh T, Shintani Y, Hinuma S, Fujisawa Y, Fujino M. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 9435-9440 [PMID: 12524422 DOI: 10.1074/jbc.M209706200]
- Xiong F, Li X, Yang Z, Wang Y, Gong W, Huang J, Chen C, Liu P, Huang H. TGR5 suppresses high glucose-induced upregulation of fibronectin and transforming growth factor- β 1 in rat glomerular mesangial cells by inhibiting RhoA/ROCK signaling. *Endocrine* 2016; 54: 657-670 [PMID: 27470217 DOI: 10.1007/s12020-016-1032-4]
- Levi M. Nuclear receptors in renal disease. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 1061-1067 [PMID: 21511032 DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.04.003]
- Yang Z, Li J, Xiong F, Huang J, Chen C, Liu P, Huang H. Berberine attenuates high glucose-induced fibrosis by activating the G protein-coupled bile acid receptor TGR5 and repressing the S1P2/MAPK signaling pathway in glomerular mesangial cells. *Exp Cell Res* 2016; 346: 241-247 [PMID: 27292312 DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.06.005]
- Yang Z, Xiong F, Wang Y, Gong W, Huang J, Chen C, Liu P, Huang H. TGR5 activation suppressed S1P/S1P2 signaling and resisted high glucose-induced fibrosis in glomerular mesangial cells. *Pharmacol Res* 2016; 111: 226-236 [PMID: 27317945 DOI: 10.1016/j.phrs.2016.05.035]
- Su J, Zhang Q, Qi H, Wu L, Li Y, Yu D, Huang W, Chen WD, Wang YD. The G-protein-coupled bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) protects against renal inflammation and renal cancer cell proliferation and migration through antagonizing NF- κ B and STAT3 signaling pathways. *Oncotarget* 2017; 8: 54378-54387 [PMID: 28903349 DOI: 10.18632/oncotarget.17533]
- Naranjo A, Cruz A, López P, Chicano M, Martín-Malo A, Sitges-Serra A, Muntané J, Padillo J. Renal function after dopamine and fluid administration in patients with malignant obstructive jaundice. A prospective randomized study. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 161-167 [PMID: 21725513]
- Wang L, Hartmann P, Haimerl M, Bathena SP, Sjöwall C, Almer S, Alnouti Y, Hofmann AF, Schnabl B. Nod2 deficiency protects mice from cholestatic liver disease by increasing renal excretion of bile acids. *J Hepatol* 2014; 60: 1259-1267 [PMID: 24560660 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.012]
- 范迪欢, 邬善敏. 梗阻性黄疸肾脏损伤机制的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2017; 12: 1432-1435 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.12.027]
- 谭用, 张桂信, 毕伟. G蛋白偶联受体5在梗阻性黄疸中的作用及分子机制研究进展. 中华消化外科杂志 2017; 16: 437-442 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673.9752.2017.04.023]
- Wang XX, Luo Y, Wang D, Adorini L, Pruzanski M, Dobrinskikh E, Levi M. A dual agonist of farnesoid X receptor (FXR) and the G protein-coupled receptor TGR5, INT-767, reverses age-related kidney disease in mice. *J Biol Chem* 2017; 292: 12018-12024 [PMID: 28596381 DOI: 10.1074/jbc.C117.794982]
- Halilbasic E, Fuchs C, Traussnigg S, Trauner M. Farnesoid X Receptor Agonists and Other Bile Acid Signaling Strategies for Treatment of Liver Disease. *Dig Dis* 2016; 34: 580-588 [PMID: 27332721 DOI: 10.1159/000445268]
- Levi M. Role of Bile Acid-Regulated Nuclear Receptor FXR and G Protein-Coupled Receptor TGR5 in Regulation of Cardiorenal Syndrome (Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease). *Hypertension* 2016; 67: 1080-1084 [PMID: 27045028 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06417]

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》栏目设置

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

奥曲肽联合奥美拉唑对急性胰腺炎患者胃肠激素及肠道黏膜屏障功能的影响

马志兰, 姚杰, 高润民

马志兰, 姚杰, 高润民, 固原市人民医院消化内科 宁夏回族自治区固原市 756000

马志兰, 主治医师, 主要从事消化内科疾病的诊治及消化内镜的操作。

作者贡献分布: 马志兰与姚杰二人对此文所作贡献均等; 本课题由马志兰、姚杰及高润民共同完成共同设计、操作完成; 数据分析由姚杰与高润民完成; 论文撰写由马志兰与姚杰完成。

通讯作者: 马志兰, 主治医师, 756000, 宁夏回族自治区固原市经济开发区九龙路, 固原市人民医院消化内科. 41783508@qq.com

收稿日期: 2018-05-03

修回日期: 2018-05-18

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-07-18

Impact of octreotide combined with omeprazole on gastrointestinal hormones and intestinal mucosal barrier function in patients with acute pancreatitis

Zhi-Lan Ma, Jie Yao, Run-Min Gao

Zhi-Lan Ma, Jie Yao, Run-Min Gao, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guyuan, Guyuan 75600, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Zhi-Lan Ma, Attending Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guyuan, Kowloon Road, Guyuan Economic Development Zone, Guyuan 75600, Ningxia Hui Autonomous Region, China. 41783508@qq.com

Received: 2018-05-03

Revised: 2018-05-18

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-07-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of octreotide combined with

omeprazole on gastrointestinal hormones and intestinal mucosal barrier function in patients with acute pancreatitis (AP).

METHODS

One hundred and twenty-four patients with AP treated from July 2016 to June 2017 at People's Hospital of Guyuan were divided into an observation group and a control group. The control group was given omeprazole alone, and the observation group was given octreotide combined with omeprazole. Two weeks after treatment, the clinical efficacy, clinical symptoms, gastrointestinal hormones, intestinal mucosal barrier function, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

The effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group [90.32% (59/62) vs 80.65% (50/62), $\chi^2 = 6.143$, $P < 0.05$]. Time to disappearance of fever, abdominal pain, nausea and vomiting, abdominal distension, abdominal tenderness, and other clinical symptoms and signs was significantly shorter in the observation group than in the control group (2.12 d \pm 0.55 d vs 4.56 d \pm 0.72 d, 1.75 d \pm 0.42 d vs 4.34 d \pm 0.70 d, 2.23 d \pm 0.56 d vs 4.65 d \pm 0.74 d, 2.54 d \pm 0.60 d vs 4.12 d \pm 0.76 d, 2.12 d \pm 0.53 d vs 4.24 d \pm 0.75 d; $t = 21.205, 24.982, 20.533, 20.185, 18.177$, $P < 0.01$). Serum MTL was significantly higher and serum GAS and VIP were significantly lower in the observation group than in the control group (318.36 pg/mL \pm 30.24 pg/mL vs 256.45 pg/mL \pm 34.23 pg/mL, 14.12 μ mol/L \pm 16.25 μ mol/L vs 130.24 μ mol/L \pm 16.45 μ mol/L, 58.12 pg/mL \pm 7.25 pg/mL vs 64.36 pg/mL \pm 8.12 pg/mL; $t = 10.673, 5.489, 4.514$, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). Serum ET, DLA, DAO, and AMY were significantly lower in the observation group than in the control group (53.12 ng/L \pm 7.25 ng/L

vs 64.20 ng/L \pm 7.36 ng/L, 4.45 μ g/L \pm 0.78 μ g/L vs 6.42 μ g/L \pm 0.86 μ g/L, 6.47 U/L \pm 1.12 U/L vs 9.10 U/L \pm 1.26 U/L, 124.36 U/L \pm 24.35 U/L vs 160.21 U/L \pm 26.54 U/L; $t = 8.445, 13.360, 12.284, 7.818, P < 0.05$ or $P < 0.01$). The rate of adverse reactions was significantly lower in the observation group than in the control group [8.06% (5/62) vs 24.19% (15/62), $\chi^2 = 5.962, P < 0.05$].

CONCLUSION

Octreotide combined with omeprazole can improve clinical symptoms and clinical curative effect and reduce adverse reactions in patients with AP, which may be related to regulating gastrointestinal hormones and improving intestinal mucosal barrier function.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Octreotide; Omeprazole; Gastrointestinal hormone; Intestinal mucosal barrier function

Ma ZL, Yao J, Gao RM. Impact of octreotide combined with omeprazole on gastrointestinal hormones and intestinal mucosal barrier function in patients with acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1241-1246 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1241.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1241>

摘要

目的

探讨奥曲肽联合奥美拉唑对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者胃肠激素及肠道黏膜屏障功能的影响。

方法

选择2016-07/2017-06宁夏回族自治区固原市人民医院收治的AP患者124例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各62例。在常规治疗基础上, 对照组同时给予奥美拉唑钠治疗, 观察组同时给予奥曲肽奥美拉唑治疗。治疗2周后, 比较两组患者临床疗效、临床症状、胃肠激素、肠道黏膜屏障功能、不良反应等指标。

结果

观察组有效率90.32%(59/62)明显高于对照组80.65%(50/62)($\chi^2 = 6.143, P < 0.05$); 发热、腹痛、恶心呕吐、腹胀、腹部压痛等临床症状及体征消失时间均明显短于对照组(2.12 d \pm 0.55 d vs 4.56 d \pm 0.72 d, 1.75 d \pm 0.42 d vs 4.34 d \pm 0.70 d, 2.23 d \pm 0.56 d vs 4.65 d \pm 0.74 d, 2.54 d \pm 0.60 d vs 4.12 d \pm 0.76 d, 2.12 d \pm 0.53 d vs 4.24 d \pm 0.75 d) ($t = 21.205, 24.982, 20.533, 20.185, 18.177, P < 0.01$); 血清胃动素含量明显高于对照组, 胃泌素、血管活性肽含量明显低于对照组[(318.36 pg/mL \pm 30.24 pg/mL vs 256.45 pg/mL \pm

34.23 pg/mL), (14.12 μ mol/L \pm 16.25 μ mol/L vs 130.24 μ mol/L \pm 16.45 μ mol/L), (58.12 pg/mL \pm 7.25 pg/mL vs 64.36 pg/mL \pm 8.12 pg/mL)]($t = 10.673, 5.489, 4.514, P < 0.05, P < 0.01$); 血清内毒素、D-乳酸二胺氧化酶、淀粉酶等含量明显低于对照组[(53.12 ng/L \pm 7.25 ng/L vs 64.20 ng/L \pm 7.36 ng/L), (4.45 μ g/L \pm 0.78 μ g/L vs 6.42 μ g/L \pm 0.86 μ g/L), (6.47 U/L \pm 1.12 U/L vs 9.10 U/L \pm 1.26 U/L), (124.36 U/L \pm 24.35 U/L vs 160.21 U/L \pm 26.54 U/L)]($t = 8.445, 13.360, 12.284, 7.818, P < 0.05, P < 0.01$); 不良反应8.06%(5/62)明显低于对照组24.19%(15/62)($\chi^2 = 5.962, P < 0.05$)。

结论

奥曲肽联合奥美拉唑有助于改善AP患者临床症状, 提高临床疗效, 减少不良反应发生, 可能与调节胃肠激素、改善肠道黏膜屏障功能等因素有关。

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

关键词: 急性胰腺炎; 奥曲肽; 奥美拉唑; 胃肠激素; 肠道黏膜屏障功能

核心提要: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症, 多因胰酶过度激活造成胰腺组织自身消化引起胰腺局部组织炎症反应, 如不及时治疗, 可致感染、休克甚至死亡。奥美拉唑可特异性抑制胃酸分泌, 缓解炎症症状, 但多用于轻型AP治疗。奥曲肽为一种人工合成生长抑素类似物, 能有效抑制胰腺消化酶、胰液分泌, 阻断炎症反应病理基础, 促进胰腺组织细胞修复。两者联合应用效果值得肯定, 但具体作用机制尚不十分清楚。本文以胃肠激素、肠道黏膜屏障功能为切入点, 分析奥曲肽联合奥美拉唑治疗AP临床疗效及可能作用机制。

马志兰, 姚杰, 高润民. 奥曲肽联合奥美拉唑对急性胰腺炎患者胃肠激素及肠道黏膜屏障功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(20): 1241-1246 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1241.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1241>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是因多种病因所致胰腺局部组织炎症反应, 发病急促, 进展迅速, 如不及时治疗, 可致感染、休克甚至死亡^[1]。奥美拉唑为一种质子泵抑制剂, 能持久抑制胃酸分泌、缓解炎症症状, 常被用于治疗AP一线用药^[2]。奥曲肽为人工合成八肽环状化合物, 能有效抑制参与AP发生发展的炎症介质与细胞因子的释放, 修复胰腺细胞, 保护肠黏膜完整性^[3]。两者联合治疗效果值得肯定, 但具体作用机制尚不十分清楚。相关研究表明, AP主要病理基础为炎症因子过度激活破坏肠道黏膜屏障功能, 导致血管通透性增加,

表 1 两组急性胰腺炎患者临床症状改善时间比较 [$n = 62$, (mean \pm SD, d)]

分组	发热	恶心呕吐	腹痛	腹胀	腹部压痛
观察组	2.12 \pm 0.55	1.75 \pm 0.42	2.23 \pm 0.56	2.54 \pm 0.60	2.12 \pm 0.53
对照组	4.56 \pm 0.72	4.34 \pm 0.70	4.65 \pm 0.74	4.12 \pm 0.76	4.24 \pm 0.75
t	21.205	24.982	20.533	20.185	18.177
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

致使胃肠功能紊乱^[4]. 本文以胃肠激素、肠道黏膜屏障功能为切入点, 分析奥曲肽联合奥美拉唑治疗AP临床疗效及可能作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-07/2017-06收治的宁夏回族自治区固原市人民医院AP患者124例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各62例. 观察组: 男44例, 女18例; 年龄25-70岁, 平均年龄42.36岁 \pm 5.24岁; 病程3-23 h, 平均病程10.21 h \pm 1.32 h; 发病原因: 胆道感染26例, 饮酒/暴饮暴食20例, 高脂血症6例; 参照2012亚特兰大严重程度分类标准^[5]: 轻型46例, 重型16例. 对照组: 男45例, 女17例; 年龄26-70岁, 平均年龄42.42岁 \pm 5.36岁; 病程4-23 h, 平均病程10.18 h \pm 1.24 h; 发病原因: 胆道感染25例, 饮酒/暴饮暴食20例, 高脂血症7例; 严重程度: 轻型48例, 重型14例. 两组患者性别等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$).

奥美拉唑钠注射剂: 江苏奥赛康药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字H20059053, 规格40 mg; 奥曲肽: 江苏奥赛康药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字H20040639, 规格0.1 g.

纳入标准: (1)均符合《中国AP诊治指南(2013上海)》^[6]诊断标准; (2)发病时间 < 24 h; (3)经医院伦理委员会批准, 所有患者或家属均签署知情同意书. 排除标准: (1)妊娠及哺乳期妇女; (2)严重代谢性疾病者; (3)严重慢性脏器功能障碍者; (4)对治疗药物过敏者.

1.2 方法 所有患者入院后均给予禁食、肠外营养支持、抗感染、纠正酸碱电解质平衡等常规治疗. 对照组同时给予奥美拉唑钠注射剂静脉滴注, 40 mg加入100 mL生理盐水, 2次/d. 观察组同时给予奥曲肽奥美拉唑治疗. 奥美拉唑同对照组, 奥曲肽0.4 mg加入50 mL生理盐水, 泵注速度25-50 μ g/h, 1次/d. 两组均连续治疗2周.

1.3 观察指标 (1)临床疗效: 参照《中国AP诊治指南(2013上海)》^[6]拟定疗效判断标准. 显效: 治疗3 d, 临床症状与体征消失, 相关实验室指标恢复正常; 有效: 治疗4-7 d, 临床症状与体征消失, 相关实验室指标恢复正常; 无效: 治疗1 wk后, 临床症状与体征无明显改善甚至

加重, 相关实验室指标未恢复正常; (2)临床症状改善时间: 包括发热、腹痛、恶心呕吐、腹胀、腹部压痛等消失时间; (3)胃肠激素: 治疗前, 治疗2周, 采集患者受伤静脉血4 mL, 3000 r/min离心10 min取血清, 采用日立7600型全自动生化分析仪检测血清胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)、血管活性肽(vasoactive intestine peptide, VIP)含量. 检测方法: 酶联免疫吸附法, 试剂均购自北京晶美生物工程有限公司; (4)肠道黏膜屏障功能: 同上取血清, 采用日立7600全自动生化分析仪检测血清内毒素(Endotoxin, ET)、D-乳酸(D- lactic acid, DLA)、二胺氧化酶(Diamine oxidase, DAO)、淀粉酶(Amylase, AMY)含量. 检测方法: ET采用萤试剂酶反应显色法, DLA采用酶学分光光度法, DAO采用双抗体夹心法, AMY采用EPS-G7底物法; (5)不良反应: 统计分析两组治疗期间胰腺假性囊肿、急性窘迫综合征、急性心力衰竭、消化道出血等不良反应发生率.

统计学方法 采用SPSS 21.0 软件进行统计学分析, 计量资料用(mean \pm SD)表示, 采用 t 检验, 计数资料用频数或率表示, 采用 χ^2 或秩和检验, $P < 0.05$, 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效 观察组显效32例, 有效27例, 无效3例; 对照组显效27例, 有效23例, 无效12例. 观察组有效率90.32%(59/62)明显高于对照组80.65%(50/62)($\chi^2 = 6.143$, $P < 0.05$).

2.2 临床症状改善时间 观察组发热、腹痛、恶心呕吐、腹胀、腹部压痛等临床症状及体征消失时间均明显短于对照组($t = 21.205, 24.982, 20.533, 20.185, 18.177$, $P < 0.01$)(表1).

2.3 胃肠激素 治疗前, 两组患者血清MTL、GAS、VIP含量比较, 差异无统计学意义($t = 0.228, 0.268, 0.247$, $P > 0.05$); 治疗2 wk, 两组患者血清MTL含量明显高于同组治疗前, GAS、VIP含量明显低于同组治疗前($t = 32.705, 16.351, 14.837, 17.779, 12.296, 10.199$, $P < 0.01$), 观察组患者血清MTL含量明显高于对照组, GAS、VIP含量明显低于对照组($t = 10.673, 5.489, 4.514$, $P < 0.05$,

表 2 两组急性胰腺炎患者治疗前后胃肠激素指标比较 ($n = 62$, (mean \pm SD))

分组	时间	MTL (pg/mL)	GAS (μ mol/L)	VIP (pg/mL)
观察组	治疗前	162.25 \pm 22.32	168.36 \pm 20.45	80.25 \pm 9.24
	治疗2 wk	318.36 \pm 30.24 ^{bd}	114.12 \pm 16.25 ^{bd}	58.12 \pm 7.25 ^{bc}
对照组	治疗前	163.18 \pm 23.12	167.45 \pm 17.24	79.85 \pm 8.78
	治疗2 wk	256.45 \pm 34.23 ^f	130.24 \pm 16.45 ^f	64.36 \pm 8.12 ^f

两组治疗前比较, $t = 0.228, 0.268, 0.247$; ^b $P < 0.01$, 观察组治疗前、治疗2 wk比较, $t = 32.705, 16.351, 14.837$; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$, 两组治疗2 wk比较, $t = 10.673, 5.489, 4.514$; ^e $P < 0.01$, 对照组治疗前、治疗2 wk比较, $t = 17.779, 12.296, 10.199$. MTL: 血清胃动素; GAS: 胃泌素; VIP: 血管活性肽.

表 3 两组急性胰腺炎患者治疗前后肠道黏膜屏障功能比较 ($n = 62$, (mean \pm SD))

分组	时间	ET (ng/L)	DLA (μ g/L)	DAO (U/L)	AMY (U/L)
观察组	治疗前	92.15 \pm 12.24	11.24 \pm 1.45	18.12 \pm 2.45	620.25 \pm 72.12
	治疗2 wk	53.12 \pm 7.25 ^{ac}	4.45 \pm 0.78 ^{bd}	6.47 \pm 1.12 ^{bd}	124.36 \pm 24.35 ^{bc}
对照组	治疗前	91.74 \pm 13.12	12.10 \pm 1.34	17.65 \pm 3.20	618.45 \pm 74.21
	治疗2 wk	64.20 \pm 7.36 ^a	6.42 \pm 0.86 ^a	9.10 \pm 1.26 ^a	160.21 \pm 26.54 ^a

两组治疗前比较, $t = 0.180, 0.558, 0.918, 0.137$; ^b $P < 0.01$, 观察组治疗前、治疗2 wk比较, $t = 14.415, 23.539, 19.324, 51.324$; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$, 两组治疗2 wk比较, $t = 8.445, 13.360, 12.284, 7.818$; ^e $P < 0.01$, 对照组治疗前、治疗2 wk比较, $t = 14.415, 23.539, 19.324, 45.791$. ET: 血清内毒素; DLA: D-乳酸; DAO: 二胺氧化酶; AMY: 淀粉酶.

表 4 两组急性胰腺炎不良反应比较 ($n = 62, n$ (%))

分组	胰腺假性囊肿	急性窘迫综合征	急性心力衰竭	消化道出血	合计
观察组	2 (3.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (4.84)	5 (8.06)
对照组	3 (4.84)	3 (4.84)	4 (6.45)	5 (8.06)	15 (24.19)
χ^2					5.962
P					0.010

$P < 0.01$)(表2).

2.4 肠道黏膜屏障功能 治疗前, 两组患者血清ET、DLA、DAO、AMY等含量比较, 差异无统计学意义($t = 0.180, 0.558, 0.918, 0.137, P > 0.05$); 治疗两周, 两组患者血清ET、DLA、DAO、AMY等含量明显低于同组治疗前($t = 14.415, 23.539, 19.324, 51.324, 14.415, 23.539, 19.324, 45.791, P < 0.01$); 观察组患者血清ET、DLA、DAO、AMY等含量明显低于对照组($t = 8.445, 13.360, 12.284, 7.818, P < 0.05, P < 0.01$)(表3).

2.5 不良反应 观察组胰腺假性囊肿等并发症8.06%(5/62)明显低于对照组24.19%(15/62)($\chi^2 = 5.962, P < 0.05$)(表4).

3 讨论

AP是临床常见的一种急腹症, 多因胰酶过度激活造成胰腺组织自身消化, 从而诱发多种炎症因子与细胞因子级联反应, 临床主要表现为恶心呕吐、腹痛、腹胀、肠

麻痹, 常合并胃肠动力障碍, 表现为肠道黏膜保护功能低下, 黏膜通透性增加, 导致肠内菌群移位与过度增长, 进而诱发多脏器功能衰竭、脓毒血症, 是导致重症AP死亡的始动力^[7,8]. 如何抑制患者胰腺分泌、缓解炎症症状、改善胃肠动力障碍就成为临床医师关注的焦点^[9].

奥美拉唑是常用抑制胃酸分泌用药, 可特异性抑制基础胃酸以及应激状态所引的胃酸分泌, 能有效阻止胰腺高分泌状态, 且抑制效果呈剂量依赖性关系^[10]. 多用于轻型AP治疗. 奥曲肽为一种人工合成生长抑素类似物, 比天然生长抑素作用效果更强更持久. 进入人体后, 能有效抑制胰腺消化酶、胰液分泌, 阻断炎症反应病理基础, 促进胰腺组织细胞修复^[11]. 也有学者研究认为, 奥曲肽具有松弛Oddi括约肌、启动腺泡细胞自我机制、保护胃肠道的功能^[12,13]. 胃肠激素是由胃肠道黏膜细胞、胰腺内分泌细胞等分泌的一类小分子活性物质, 是反应胃肠功能状态的客观性指标^[14]. GAS可促进胃体收缩、增强胃肠道运动, MTL、VIP属抑

制型胃肠激素,可引起胃反射性松弛^[15,16]。相关研究表明,AP患者血清GAS、MTL、VIP均为异常表达状态,且与AP严重程度明显相关^[17]。张葆等^[18]研究认为,奥曲肽有助于刺激AP患者胃动素、胆囊素分泌,抑制胃泌素表达水平,本文通过比较两组血清MTL、GAS、VIP含量,所得结论也支持上述文献观点。

肠道黏膜屏障功能受损AP发生级联反应的关键之一,AP发生后,大量炎症因子进入肠道内,而且消化酶也会破坏肠黏膜细胞与肠道益生菌,损伤肠道黏膜屏障功能^[19]。ET、DLA、DAO、AMY是反应肠黏膜通透性的有效指标,ET多由肠道移位而来,与肠壁血管通透性明显相关^[20];DLA是细胞发酵的代谢产物,当肠道屏障功能受损时,DLA可大量入血^[21];DAO是一种具有高度活性的位于人肠黏膜上皮绒毛中细胞内酶,与肠道机械屏障完整性明显相关^[22];AMY是诊断早期AP有效指标,单一诊断灵敏度、特异度、准确度分别为74.2%、60.0%、73.6%^[23]。相关研究表明,ET、DLA、DAO、AMY可特异反应肠道黏膜屏障功能受损程度^[24,25]。奥美拉唑、奥曲肽均可能抑制胃酸分泌、炎症介质释放,保护肠道黏膜屏障功能,拮抗ET、DLA、DAO、AMY的攻击^[26,27]。本文研究中,术后2 wk时,观察组血清ET、DLA、DAO、AMY明显低于对照组,奥美拉唑可抑制胃黏膜壁细胞H⁺-K⁺-ATP酶活性,阻断胃酸生成路径,奥曲肽能抑制胃肠内生长抑素^[28,29],两者联合治疗可发挥协同作用。

本文研究结果表明,奥曲肽联合奥美拉唑有助于改善AP临床症状,提高治疗效果,减少不良反应发生,可能与调节胃肠激素、改善肠道黏膜屏障功能等因素有关。本文研究的局限性在于缺乏联合治疗对胃肠激素、肠道黏膜屏障功能影响可能作用机制的深入分析,也缺乏对不同严重程度患者胃肠激素、肠道黏膜屏障功能的比较研究,需要后续研究中去不断完善。

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种临床常见急腹症,多因胰酶过度激活造成胰腺组织自身消化引起胰腺局部组织炎症反应,常合并胃肠动力障碍。如何抑制患者胰腺分泌、缓解炎症症状、改善胃肠动力障碍是治疗的关键。奥美拉唑可特异性抑制基础胃酸以及应激状态所引的胃酸分泌,有效阻止胰腺高分泌状态。奥曲肽能有效抑制胰腺消化酶、胰液分泌,阻断炎症反应病理基础,促进胰腺组织细胞修复。两者联合治疗效果值得肯定,但具体作用机制尚不十分清楚。目前国内外学者

多从炎症因子、免疫功能、胃肠动力学展开研究,少有从胃肠激素、肠道黏膜屏障功能进行比较的文献报道。

实验动机

本文旨在从胃肠激素、肠道黏膜屏障功能着手,分析奥曲肽联合奥美拉唑治疗AP的临床疗效及可能作用机制。

实验目标

探讨奥曲肽联合奥美拉唑对AP患者胃肠激素及肠道黏膜屏障功能的影响,为奥曲肽联合奥美拉唑治疗AP患者提供参考。

实验方法

采用前瞻性研究的方法,将124例AP患者随机分为观察组和对照组各62例,在常规对症治疗的基础上,对照组给予奥美拉唑治疗,观察组给予奥曲肽联合奥美拉唑治疗,比较两组临床疗效、临床症状改善时间、胃肠激素、肠道黏膜屏障功能、不良反应等指标。

实验结果

本文研究目的已经达到:观察组有效率90.32%(59/62)明显高于对照组80.65%(50/62)($P<0.05$);发热、腹痛、恶心呕吐、腹胀、腹部压痛等临床症状及体征消失时间均明显短于对照组($P<0.01$);血清胃动素含量明显高于对照组,胃泌素、血管活性肽含量明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);血清内毒素、D-乳酸二胺氧化酶、淀粉酶等含量明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);不良反应8.06%(5/62)明显低于对照组24.19%(15/62)($P<0.05$)。

实验结论

奥曲肽联合奥美拉唑有助于改善AP患者临床症状,提高临床疗效,降低不良反应,可能与调节胃肠激素、改善肠道黏膜屏障功能等因素有关。

展望前景

本文研究对奥曲肽联合奥美拉唑治疗作用机制分析不足,缺乏对胃肠激素、肠道黏膜屏障功能的动态观察。未来将扩大样本,采用多组对照研究的方法,动态观察胃肠激素、肠道黏膜屏障功能治疗前后变化情况,分析临床疗效与胃肠激素、肠道黏膜屏障功能的相关性。

4 参考文献

- Ozer Cakir O, Esen H, Toker A, Ataseven H, Demir A, Polat H. Effects of diclofenac sodium and octreotide on treatment of caerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 17551-17564 [PMID: 26770346]
- 贾会文, 赵永刚, 张磊, 甘晓, 冯延冰, 刘向业. 生长抑素对老年胆源性急性胰腺炎患者C反应蛋白、内皮素-1及肿瘤坏死因子

- α的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 3686-3687 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.13.095]
- 3 曾俊, 李林青, 程洁, 王双, 陈欣, 姜政. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3119-3127 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i20.3119]
- 4 Smits MM, Muskiet MH, Tonneijck L, van Raalte DH. Comment on Thomsen et al. Incretin-Based Therapy and Risk of Acute Pancreatitis: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Diabetes Care* 2015;38:1089-1098. *Diabetes Care* 2015; 38: e106-e107 [PMID: 26106231 DOI: 10.2337/dc15-0367]
- 5 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 6 中华医学会消化病学学会胰腺疾病学组. 《中华胰腺病杂志》编辑委员会. 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). 中国实用内科杂志 2013; 33: 530 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.04.011]
- 7 高玉霞. 血液净化联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的临床疗效. 中国现代医药杂志 2017; 19: 32-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2017.06.010]
- 8 Gorsky VA, Agapov MA, Khoreva MV, Leonenko IV. The effect of lornoxicam on TLR2 and TLR4 messenger RNA expression and tumor necrosis factor-α, interleukin-6, and interleukin-8 secretion in patients with systemic complications of acute pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 824-830 [PMID: 25872171 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000344]
- 9 马晓, 唐承薇, 黄志寅, 张铭光, 刘芳, 王春晖, 王瑞, 童欢, 刘苓. 抑制胃酸分泌治疗重症急性胰腺炎的前瞻性随机对照研究. 四川大学学报(医学版) 2017; 48: 933-936
- 10 张艳冰, 丁佑铭, 陈祖兵, 秦琦, 程红琴. 头孢曲松治疗急性胰腺炎的临床效果及对患者血清炎症因子的影响. 现代生物医学进展 2017; 17: 2453-2455, 2516 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.13.013]
- 11 叶倩倩, 钟继红. 奥曲肽辅助治疗对急性胰腺炎患者血清CRP、淀粉酶水平影响研究. 中国生化药物杂志 2016; 1: 106-108
- 12 方跃君, 王建军, 胡丛岗, 洪强, 汪勇. 四黄通腑汤联合奥曲肽治疗急性胰腺炎的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4101-4105 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i125.4101]
- 13 马丽, 伏添, 王成立, 何明森, 王学莉. 奥曲肽联合持续性血液滤过治疗重症急性胰腺炎合并急性呼吸窘迫综合征患者的效果观察. 疑难病杂志 2018; 17: 46-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.01.012]
- 14 Juel J, Brock C, Olesen SS, Madzak A, Farmer AD, Aziz Q, Frøkjær JB, Drewes AM. Acute physiological and electrical accentuation of vagal tone has no effect on pain or gastrointestinal motility in chronic pancreatitis. *J Pain Res* 2017; 10: 1347-1355 [PMID: 28615966 DOI: 10.2147/JPR.S133438]
- 15 郑建涛, 周婵娟. 奥曲肽对急性胰腺炎患者胃肠激素及胃肠动力的影响研究. 北方药学 2016; 13: 107-107, 108
- 16 姜朴, 杜联艳. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者胃肠功能及炎症应激状态的影响价值分析. 中国急救医学 2017; 37: 15
- 17 刘芳, 姚树坤, 张艳丽, 杜时雨, 王淼, 吴晓敏. 急性胰腺炎患者胃肠动力紊乱与胃肠激素的关系分析. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 426-428 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.03.019]
- 18 张葆, 武侠, 吴萍. 奥曲肽联合电针治疗对急性胰腺炎患者胃肠动力及胃肠激素的影响. 中国医学前沿杂志(电子版) 2014; 6: 110-112 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2014.11.041]
- 19 邢宝鹏, 李海峰, 金小渊, 王洪. 不同剂量醋酸奥曲肽对重症急性胰腺炎患者临床疗效的影响. 中国中西医结合杂志 2017; 24: 622-624 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.014]
- 20 Shen QX, Xu GX, Shen MH. Effect of early enteral nutrition (EN) on endotoxin in serum and intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 2764-2768 [PMID: 28678307]
- 21 Zhu Q, Pan X, Cao Y, Wang H, Yu N, Liu F, Yang S, Wang Y, Sun Y, Wang Z. Clinical Evaluation of Continuous Renal Replacement Therapy in Combination with Ultrasound-Guided Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage for Acute Severe Biliary Pancreatitis: a Retrospective Study. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42: 1023-1032 [PMID: 29212080 DOI: 10.1159/000485437]
- 22 汪亨通, 项和平, 李贺, 王天鹏, 张长乐. 血清二胺氧化酶在重症急性胰腺炎胃肠道功能及病情评估中的作用. 中华急诊医学杂志 2014; 23: 1381-1384 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.12.018]
- 23 陈斌. C反应蛋白、淀粉酶及脂肪酶联合检测在急性胰腺炎早期诊断中的作用. 国际检验医学杂志 2015; 36: 298-300 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.03.005]
- 24 高静, 陈曦, 杨梅, 张亚梅. 重症急性胰腺炎血清降钙素原含量对感染程度、肠黏膜屏障功能的评估价值. 海南医学院学报 2018; 24: 527-529, 533 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.2018205.002]
- 25 Li HC, Fan XJ, Chen YF, Tu JM, Pan LY, Chen T, Yin PH, Peng W, Feng DX. Early prediction of intestinal mucosal barrier function impairment by elevated serum procalcitonin in rats with severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2016; 16: 211-217 [PMID: 26804005 DOI: 10.1016/j.pan.2015.12.177]
- 26 叶建华, 俞松山. 急性胰腺炎患者奥曲肽治疗对肠黏膜屏障功能的影响及疗效观察. 放射免疫学杂志 2013; 26: 529-530 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9810.2013.04.086]
- 27 赵岳, 李永祥, 凌铿, 钱雅琴, 张晓燕. 奥曲肽配合乳果糖灌肠对急性胰腺炎患者体内炎症因子及肠黏膜屏障水平的作用. 中国生化药物杂志 2016; 37: 110-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.05.34]
- 28 高改云, 李静, 樊宏伟, 倪猛, 孙晓. 小剂量奥曲肽预防内镜逆行胰胆管造影术后高淀粉酶血症及急性胰腺炎的临床观察. 中国药房 2017; 28: 1095-1097 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0480.2017.08.024]
- 29 侯海燕. 奥曲肽联合肠内营养对急性胰腺炎患者炎症因子和肠黏膜屏障功能影响研究. 创伤与急危重病医学 2018; 6: 38-40 [DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2018.01.12]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



TPF-DM对急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者免疫功能的影响

王 博, 陈飞翔, 孙崖霄, 张存海

王博, 陈飞翔, 孙崖霄, 张存海, 解放军一一七医院九里松院区重症医学科 浙江省杭州市 310013

王博, 住院医师, 研究方向为重症消化病。

作者贡献分布: 王博与张存海对此文所作贡献两均等; 此课题由王博、陈飞翔、孙崖霄及张存海设计; 研究过程由陈飞翔、孙崖霄及张存海操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈飞翔、孙崖霄及张存海提供; 本论文写作由王博完成。

通讯作者: 张存海, 副主任医师, 310013, 浙江省杭州市灵隐路14号, 解放军一一七医院九里松院区重症医学科. qianqian.xiyu@163.com

收稿日期: 2018-06-05

修回日期: 2018-07-02

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-07-18

Effect of enteral nutrition suspension on immune function in severe acute pancreatitis patients with intestinal bacterial translocation

Bo Wang, Fei-Xiang Chen, Ya-Li Sun, Cun-Hai Zhang

Bo Wang, Fei-Xiang Chen, Ya-Li Sun, Cun-Hai Zhang, Department of Critical Illness, Jiuli Songyuan District People's Liberation Army No.117 Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Cun-Hai Zhang, Associate Chief Physician, Department of Critical Illness, Jiuli Songyuan District People's Liberation Army No.117 Hospital, 14 Lingyin Road, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. qianqian.xiyu@163.com

Received: 2018-06-05

Revised: 2018-07-02

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-07-18

Abstract

AIM

To observe the effect of enteral nutrition suspension (TPF-

DM) on the immune function of acute severe pancreatitis patients with intestinal flora translocation.

METHODS

One hundred and ten acute severe pancreatitis patients with intestinal flora translocation treated at Jiuli Songyuan District People's Liberation Army No.117 Hospital were randomly divided into either a control group or a TPF-DM group ($n = 55$ each). The control group was treated with conventional therapy, while the TPF-DM group were treated with TPF-DM. The levels of inflammatory indexes [white blood cell (WBC) and C-reactive protein (CRP)], biochemical indicators [albumin (ALB), amylase (AMY), and endothelin (ET)], and immune markers (IgG, IgM, and IgA) were recorded at admission, 7 and 14 d after treatment. Time to abdominal pain disappearance, hospitalization time, hospitalization costs, and mortality rate were also compared in the two groups.

RESULTS

At admission, there was no significant difference in the levels of WBC, CRP, ALB, AMY, ET, IgG, IgM, or IgA between the two groups ($P > 0.05$). At 7 d and 14 d after treatment, the WBC and CRP levels of the two groups showed a decreasing trend ($P < 0.05$). The WBC and CRP levels at 7 and 14 d after treatment were significantly lower in the TPF-DM group than in the control group ($P < 0.05$). At 7 d and 14 d after treatment, ALB showed a decreasing trend in both groups, and the AMY and ET levels showed a trend of increasing ($P < 0.05$). The ALB levels in the TPF-DM group were significantly higher than those in the control group at 7 d and 14 d after treatment, and the levels of AMY and ET were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the time to disappearance of abdominal pain, hospital stay, hospitalization costs, or mortality between the two

groups ($P > 0.05$). At 7 d and 14 d after treatment, the levels of IgG, IgM, and IgA in both groups showed a trend of increase ($P < 0.05$), and the levels of IgG, IgM, and IgA at 7 and 14 d after treatment in the TPF-DM group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

TPF-DM can effectively treat severe acute pancreatitis patients with intestinal bacterial translocation by improving their inflammatory status and immune function.

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

Key Words: Acute severe pancreatitis; Enteral nutrition suspension; Immune function; Enteral nutrition

Wang B, Chen FX, Sun YL, Zhang CH. Effect of enteral nutrition suspension on immune function in severe acute pancreatitis patients with intestinal bacterial translocation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1247-1252 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1247.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1247>

摘要

目的

观察分析肠内营养混悬液(enteral nutrition suspension, TPF-DM)对急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者免疫功能的影响。

方法

随机选取解放军一一七医院治疗的急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者110例,采用随机数字表法将其分为两组,对照组55例采用常规治疗,TPF-DM组55例采用TPF-DM联合治疗。统计两组患者入院时、治疗后7 d、治疗后14 d的炎症因子白细胞(white blood cell, WBC)和快速C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平、生化指标[白蛋白(albumin, ALB); 淀粉酶(amylase, AMY); 内皮素(endothelin, ET)]水平、免疫指标(IgG、IgM、IgA)水平。统计分析两组患者的腹痛消失时间、住院时间、住院费用、死亡率,分析其应用价值。

结果

入院时,两组患者WBC、CRP、ALB、AMY、ET、IgG、IgM、IgA水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后7 d、14 d,两组患者WBC、CRP水平均呈现出降低趋势($P < 0.05$),且TPF-DM组治疗后7 d、14 d的WBC、CRP水平均明显低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后7 d、14 d,两组患者ALB呈现出降低趋势,且AMY、ET水平均呈现出升高趋势($P < 0.05$)。TPF-DM组治疗后7 d、14 d的ALB水平明

显高于对照组,且AMY、ET水平均明显低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的腹痛消失时间、住院时间、住院费用、死亡率无明显差异,无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后7 d、14 d,两组患者IgG、IgM、IgA水平均呈现出升高趋势($P < 0.05$),且TPF-DM组治疗后7 d、14 d的IgG、IgM、IgA水平均明显高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

TPF-DM可有效治疗急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者,改善其炎症状态及免疫功能,值得临床推广。

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

关键词: 急性重症胰腺炎; 肠内营养混悬液; 免疫功能; 肠内营养

核心提要: 急性重症胰腺炎是因各种病因引起的胰酶异常激活,发病急,发展迅速,致死率高。肠内营养混悬液在早期肠内营养辅助治疗中,效果明显,在改善患者营养状况的同时,提高患者机体免疫功能,对降低感染程度、减轻多器官功能负担,改善预后具有重要价值。

王博, 陈飞翔, 孙崖霄, 张存海. TPF-DM对急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者免疫功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(20): 1247-1252 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1247.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1247>

0 引言

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是因各种病因引起的胰酶异常激活,从而导致胰腺发生局部炎症反应、水肿分解^[1]。急性重症胰腺炎具有起病急、发展迅速、并发症多的特点,是临床致死率较高的急腹症之一^[2,3]。据统计,我国急性重症胰腺炎并发多器官功能衰竭发生率超过35%,患者死亡率超过20%^[4,5]。纠正紊乱的代谢状态,恢复自身营养摄入,控制患者炎症状态,是维持及治疗急性重症胰腺炎的重要手段。急性重症胰腺炎发病过程中可导致患者免疫功能低下,进一步诱发肠道菌群移位,加重患者全身炎症反应情况。肠内营养混悬液(enteral nutrition suspension, TPF-DM)是调整患者营养摄入,改善肠道菌群的营养物质混合物,可为患者提供肠内营养的同时加速患者免疫功能恢复,提高整体治疗效果^[6,7]。本研究采用TPF-DM为重症胰腺炎肠道菌群移位患者提供肠内营养,探讨其对患者免疫功能的影响。现将报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取解放军一一七医院自2016-01/2018-01收

表 1 两组患者治疗前一般情况比较 ($n = 55$, mean \pm SD)

分组	年龄(岁)	性别比(男/女)	Ranson评分	APACHE-II 评分	是否合并脏器功能障碍	
					是	否
对照组	49.8 \pm 7.8	37/18	3.8 \pm 1.6	10.6 \pm 2.9	40	15
TPF-DM组	50.4 \pm 8.1	36/19	3.7 \pm 1.5	10.8 \pm 3.0	39	16
t/χ^2	0.3957	0.0407	0.3381	0.3555	0.0449	
P	0.6931	0.8401	0.7359	0.7229	0.8322	

治的急性重症胰腺炎肠道菌群移位患者共计110例, 其中男性73例, 女性37例, 年龄41-64岁, 平均年龄50.21岁 \pm 5.3岁, 患者合并有其他脏器功能损伤55例。急性重症胰腺炎肠道菌群移位诊断标准^[7]: (1)患者肠系膜淋巴结或门静脉血中发现肠源性细菌或内毒素; (2)肠系膜淋巴结、门静脉血或全身血液循环中检出细菌DNA或蛋白; (3)无菌组织中发现肠源性细菌; 患者发生病原菌为肠源性细菌的感染并发症。纳入标准^[8,9]: 均经影像学、实验室检查及查体明确诊断为急性重症胰腺炎, 合并有肠道菌群移位患者; 患者入院时发病时间 \leq 48 h; 经APACHE-II (急性生理学及慢性健康健康状况评分)评分 \geq 8分。排除标准^[10]: 患者经鼻肠管注入营养后, 出现严重胃潴留现象; 患者合并有胰腺、胆道或毗邻结构恶性肿瘤; 合并严重肾功能、心功能、呼吸系统疾病; 患者或家属依从性差, 无法完成研究相关内容。本研究通过本院伦理委员会批准, 患者或家属签署知情同意书。采用随机数字表法对患者进行分组, 对照组患者55例, TPF-DM组患者55例, 两组患者在性别比、年龄、Ranson评分、APACHE-II 评分等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 两组患者均行常规急性胰腺炎治疗, 包括: 控制、除去急性胰腺炎病因, 给予禁食水、抑酸、抑酶、胃肠减压、纠正水电质及酸碱平衡紊乱、抗感染等对症治疗^[11,12]。对照组患者在此基础上给予肠外营养, 采用静脉输注葡萄糖、脂肪乳剂、氨基酸支持治疗, 热量补给量控制在146.4 kJ/kg。TPF-DM组患者采用输注肠内营养混悬液提供营养, 具体操作为待患者消化道梗阻相对缓解后, 采用盲插法将鼻肠营养管插至屈氏韧带, 插入完成后经X线检测位置正确后给予肠内营养混悬液(纽迪希亚制药有限公司提供, 规格: 0.75 kcal/mL \times 500 mL, 生产批号: 20160331)剂量控制以500 mL/d, 维持至患者能自行饮食。

分别在入院时、治疗后7 d、治疗后14 d采集患者清晨空腹肘静脉血, 采用全自动生化分析仪测定患者血清炎症因子(white blood cell, WBC)和快速C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平、生化指标[白蛋白(albumin, ALB); 淀粉酶(amylase, AMY); 内皮

素(endothelin, ET)]水平, 采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定免疫指标(IgG、IgM、IgA)水平。统计分析两组患者的腹痛消失时间、住院时间、住院费用、死亡率。

统计学处理 本研究采用SPSS18.0软件处理试验数据, 性别比等计数资料采用 χ^2 检验, WBC、CRP、IgG、IgM、IgA水平等计量资料采用mean \pm SD表示, 采用 t 检验, 当 $P<0.05$ 时, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前一般情况 两组患者治疗前一般情况比较无明显差异($P>0.05$), 具体数据见表1。

2.2 两组患者不同时段WBC、CRP水平比较 入院时, 两组患者WBC、CRP水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后7 d、14 d, 两组患者WBC、CRP水平均呈现出降低趋势($P<0.05$), 且TPF-DM组治疗后7 d、14 d的WBC、CRP水平均明显低于对照组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表2。

2.3 两组患者不同时段相关生化指标比较 入院时, 两组患者ALB、AMY、ET水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后7 d、14 d, 两组患者ALB呈现出降低趋势, 且AMY、ET水平均呈现出升高趋势($P<0.05$)。TPF-DM组治疗后7 d、14 d的ALB水平明显高于对照组, 且AMY、ET水平均明显低于对照组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表3。

2.4 两组患者不同时段免疫指标比较 入院时, 两组患者免疫指标水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后7 d、14 d, 两组患者IgG、IgM、IgA水平均呈现出升高趋势($P<0.05$), 且TPF-DM组治疗后7 d、14 d的IgG、IgM、IgA水平均明显高于对照组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表4。

2.5 两组患者医疗指标比较结果 TPF-DM组患者腹痛消失时间、住院时间、住院费用、死亡率均略低于对照组患者, 差异无统计学意义($P>0.05$)。具体数据见表5。

3 讨论

急性重症胰腺炎是消化内科常见的急腹症之一, 常病

表 2 两组患者不同时段炎症水平比较 (n = 55, mean ± SD)

分组	WBC (× 10 ⁹ /L)			CRP (mg/L)		
	入院时	7 d	14 d	入院时	7 d	14 d
对照组	17.2 ± 5.2	13.8 ± 2.1	7.8 ± 1.8	355.7 ± 48.6	198.6 ± 25.9	66.2 ± 16.6
TPF-DM组	16.9 ± 4.9	12.1 ± 2.2	6.2 ± 1.4	358.9 ± 50.8	169.7 ± 19.4	51.1 ± 12.7
t	0.3114	4.1453	5.2035	0.3376	6.6232	5.3579
P	0.7561	0.0001	<0.001	0.7363	<0.001	<0.001

WBC: 白细胞; CRP: 快速C反应蛋白.

表 3 两组患者不同时段相关生化指标比较 (n = 55, mean ± SD)

分组	ALB (g/L)			AMY (U/L)			ET (EU/mL)		
	入院时	7 d	14 d	入院时	7 d	14 d	入院时	7 d	14 d
对照组	33.1 ± 2.7	35.5 ± 2.6	36.4 ± 2.9	985.5 ± 148.2	724.5 ± 98.1	158.7 ± 41.1	0.49 ± 0.12	0.38 ± 0.07	0.22 ± 0.04
TPF-DM组	33.4 ± 2.6	37.1 ± 2.8	38.3 ± 3.1	976.8 ± 141.7	607.3 ± 80.6	129.6 ± 34.8	0.51 ± 0.11	0.33 ± 0.06	0.10 ± 0.02
t	0.5936	3.1055	3.3194	0.3147	6.8458	4.0073	0.9111	4.0220	19.8997
P	0.5540	0.0024	0.0012	0.7536	<0.001	0.0001	0.3642	0.0001	<0.001

ALB: 白蛋白; AMY: 淀粉酶; ET: 内皮素.

表 4 两组患者不同时段免疫指标比较 (n = 55, mean ± SD)

分组	IgG (g/L)			IgM (g/L)			IgA (g/L)		
	入院时	7 d	14 d	入院时	7 d	14 d	入院时	7 d	14 d
对照组	13.8 ± 2.1	15.7 ± 2.2	17.4 ± 2.1	1.48 ± 0.29	1.67 ± 0.32	1.74 ± 0.33	1.41 ± 0.24	1.58 ± 0.25	1.69 ± 0.26
TPF-DM组	13.9 ± 2.2	17.7 ± 2.3	19.1 ± 2.4	1.51 ± 0.31	1.71 ± 0.34	1.96 ± 0.35	1.40 ± 0.22	1.72 ± 0.27	1.89 ± 0.28
t	0.2438	4.6602	3.9534	0.5241	0.6354	3.3917	0.2278	2.8216	3.8670
P	0.8078	<0.001	0.0001	0.6013	0.5265	0.0010	0.8202	0.0057	0.0002

IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M; IgA: 免疫球蛋白A.

表 5 两组患者医疗指标比较 (n = 55)

分组	腹痛消失时间	住院时间	住院费用	死亡率
对照组	12.5 ± 2.8	18.7 ± 3.6	7.8 ± 1.1	6 (10.90)
TPF-DM组	11.8 ± 2.5	17.6 ± 3.4	7.4 ± 1.2	3 (5.45)
统计值	1.3830	1.6475	1.8223	1.0891
P值	0.1695	0.1024	0.0712	0.2967

情凶险, 具有较高的死亡率^[13]. 急性重症胰腺炎患者影像学常可见胰腺轮廓结构模糊, 周边组织浸润, 多与胰腺消化酶被激活而发生自我分解, 严重时侵及周围脏器^[14]. 这也是急性重症胰腺炎患者发病初期便合并其他脏器功能损伤和全身性炎症反应的重要原因. 既往研究表明, 急性重症胰腺炎常伴有肠道菌群移位, 导致患者通过正常摄入方式获得营养难度大, 进一步加重了

患者蛋白质丢失、负氮平衡失调及电解质紊乱, 降低患者机体抵抗力^[15,16]. 本实验基于早期肠内营养可提高患者机体器官功能, 有利于提高预后效果, 为寻求更佳的营养摄入方式而设计, 本试验可为临床急性重症胰腺炎的辅助治疗提供参考. 早期恢复患者营养摄入, 提供相对全面的营养支持对改善患者营养状况、恢复免疫功能、提高治疗效果具有重要意义.

临床对急性重症胰腺炎的营养支持治疗主要包括两大类, 肠外营养和早期肠内营养^[17,18]。近年来随着肠内营养制剂的不断发展, 其组成配比日趋完善, 更符合患者营养需求及吸收特点。早期肠内营养的支持作用并不低于普通肠外营养已被大量临床研究证实^[19]。本研究针对肠内营养混悬液对患者免疫功能的影响做了深入探讨, 发现其对患者机体免疫功能的恢复也有较强的积极作用。本研究中, 治疗后7 d、14 d患者IgG、IgM、IgA水平均呈现出升高趋势, 且TPF-DM治疗后的IgG、IgM、IgA水平明显高于肠外营养患者, TPF-DM支持治疗后患者免疫功能恢复较好。分析其原因, 急性重症胰腺炎患者禁食后胃肠道功能减退, 肠道菌群失衡, 肠外营养并不能改善患者胃肠道功能。但TPF-DM可恢复患者长期禁食后的胃肠道功能, 同时调整患者肠道菌群, 重建微生物平衡, 增强机体免疫力。在对比二者血清炎症因子时也发现, TPF-DM支持治疗后患者的血清WBC、CRP水平明显更低。

ALB、AMY、ET水平作为临床诊断胰腺炎的重要指标, 其水平变化对胰腺炎病情进展也有重要参考价值^[20]。本研究中, 营养支持后患者的ALB水平明显升高, 说明患者自身营养状况逐步得到恢复, 肠内营养ALB水平更高, 更有利于患者恢复。同时, 患者AMY、ET水平呈现出降低确实, 且TPF-DM支持治疗患者相对更低, 证明TPF-DM营养支持患者康复速度相对更快。在对比住院指标时尽管不同营养支持类型患者的腹痛消失时间、住院时间、住院费用等比较差异并不明显, 但TPF-DM支持患者治疗效果整体较理想。

总之, 采用TPF-DM可为急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者提供相对完善的营养支持, 有利于患者恢复胃肠道功能, 改善其炎症状态及免疫功能, 提高整体治疗效果。

文章亮点

实验背景

目前已有关于重症胰腺炎患者早期肠内营养对其免疫功能影响的相关报道, 但尚缺乏统一的肠内营养物的定论和具体数据支撑, 对肠内营养混悬液(enteral nutrition suspension, TPF-DM)这类肠内营养物质的具体报道可为临床治疗提供理论基础。

实验动机

本文旨在研究TPF-DM在急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位中的应用价值, 及其对患者免疫功能的影响。研究关于TPF-DM使用效果, 患者早期肠内营养辅助治疗后免疫功能、机体抵抗力变化, 患者炎症状态改善等问

题, 指导临床肠内营养物的选择。

实验目标

主要目标是寻求更合理的肠内营养物用于临床辅助治疗, 为临床TPF-DM的早期营养方案提供新的理论依据, 进一步充实了TPF-DM的治疗方案, 可为临床对TPF-DM的治疗提供依据。

实验方法

本研究通过对比试验方法, 对比了TPF-DM肠内营养与肠外支持患者的炎症反应情况和免疫功能, 对试验结果进行数据分析, 结合临床治疗效果统计, 具有独创性及临床参考价值。

实验结果

本研究通过对比研究, 证明了TPF-DM肠内营养较常规肠外支持更有利于改善患者炎症状态提高其免疫功能, 提高治疗效果, 为临床选择更有辅助治疗价值的手段提供了依据。

实验结论

本研究在探讨肠内营养与肠外支持治疗差异的基础上, 对二者与患者炎症情况、免疫功能变化进行了分析, 发现TPF-DM肠内营养可影响患者炎症水平, 间接调节患者免疫功能, 具有一定创新性。并在文中对现有的肠内营养研究进展和缺失进行了阐述, 提出了肠内营养物的选择与患者治疗效果之间的联系, 为肠内营养物的进一步研究提供了思路。

展望前景

本研究病例数较少, 缺乏大样本研究和统计, 后续研究中需要提高病例数, 减少误差, 提高准确性。下一步计划对不同肠内营养物对患者免疫功能、预后等的影响进行研究, 并通过不断试验分析其作用机理, 为临床肠内营养物的选择提供参考。

4 参考文献

- 1 吕一鸣, 黄玉军, 俞雷来, 曹利平, 阙日升. 重症急性胰腺炎患者出现肠源性感染的炎症指标与肠内营养支持治疗分析. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 373-376
- 2 Puiggròs C, Molinos R, Ortiz MD, Ribas M, Romero C, Vázquez C, Seguírola H, Burgos R. Experience in Bedside Placement, Clinical Validity, and Cost-Efficacy of a Self-Propelled Nasojejunal Feeding Tube. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 815-823 [PMID: 26214512 DOI: 10.1177/0884533615592954]
- 3 李锦春, 钱传云, 蔡乙明, 崔若玫. 微生态制剂联合肠内营养对急性重症胰腺炎患者全身炎症反应、细菌移位以及免疫功能的影响. 中国现代医学杂志 2018; 28: 85-89
- 4 Dupont B, Musikas M, Dao MT, Piquet MA. Timing and Route of Enteral Nutrition in Severe Acute Pancreatitis? *Pancreas* 2016; 45: e20 [PMID: 27077719 DOI: 10.1097/

- MPA.0000000000000560]
- 5 彭富治, 李卉, 田丰. 急性胰腺炎早期肠内营养研究进展. 肠外与肠内营养 2017; 24: 249-252
 - 6 Párnitzky A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, Czimmer J, Sarlós P, Bajor J, Gódi S, Vincze Á, Illés A, Szabó I, Pár G, Takács T, Czako L, Szepes Z, Rakonczay Z, Izbéki F, Gervain J, Halász A, Novák J, Crai S, Hritz I, Góg C, Sümegi J, Golovics P, Varga M, Bod B, Hamvas J, Varga-Müller M, Papp Z, Sahin-Tóth M, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PLoS One* 2016; 11: e0165309 [PMID: 27798670 DOI: 10.1371/journal.pone.0165309]
 - 7 罗旭娟, 唐川康, 汪敏, 陈霞, 石蕾, 彭燕. 鼻胃管肠内营养对中一重度急性胰腺炎的临床疗效研究. 肠外与肠内营养 2017; 24: 271-276
 - 8 Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, Fruhwald S, Hiesmayr M, Ichai C, Jakob SM, Loudet CI, Malbrain ML, Montejo González JC, Paugam-Burtz C, Poeze M, Preiser JC, Singer P, van Zanten AR, De Waele J, Wendon J, Wernerman J, Whitehouse T, Wilmer A, Oudemans-van Straaten HM; ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 2017; 43: 380-398 [PMID: 28168570 DOI: 10.1007/s00134-016-4665-0]
 - 9 温怡洪, 李国伟, 方海星. 早期肠内营养治疗对急性重症胰腺炎所致SIRS转归的影响. 中国普通外科杂志 2015; 24: 446-448
 - 10 胡毅, 博涛, 高文彪. 早期肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者炎症反应和免疫功能的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 2083-2084
 - 11 Hamada S, Masamune A, Shimosegawa T. Transition of early-phase treatment for acute pancreatitis: An analysis of nationwide epidemiological survey. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2826-2831 [PMID: 28522901 DOI: 10.3748/wjg.v23.i16.2826]
 - 12 田笑笑, 杜浩, 白艳丽, 朱晶晶, 张瑜, 张亚历. 埃索美拉唑联合早期肠内生态免疫营养对重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能的影响. 中国全科医学 2015; 18: 2471-2474
 - 13 杜宗汉, 王文强, 陈龙, 罗君, 周丽峰, 周晓晴. 经鼻胃管肠内营养在重症急性胰腺炎病人的应用. 肠外与肠内营养 2015; 22:168-170
 - 14 Majidi S, Golembioski A, Wilson SL, Thompson EC. Acute Pancreatitis: Etiology, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *South Med J* 2017; 110: 727-732 [PMID: 29100225 DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000727]
 - 15 王海燕, 李增宁, 陈立荣, 刘佳, 武丽萍. 肠外营养联合肠内营养对危重胰腺炎患者免疫水平与感染的影响. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 112-114
 - 16 Roberts KM, Nahikian-Nelms M, Ukleja A, Lara LF. Nutritional Aspects of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 77-94 [PMID: 29413020 DOI: 10.1016/j.gtc.2017.10.002]
 - 17 Abu-El-Hajja M, Uc A, Werlin SL, Freeman AJ, Georgieva M, Jojkić-Pavkov D, Kalnins D, Kochavi B, Koot BGP, Van Biervliet S, Walkowiak J, Wilschanski M, Morinville VD. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis: A Position Paper from the NASPHAN Pancreas Committee and ESPHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: 131-143 [PMID: 29927872 DOI: 10.1097/MPG.0000000000002023]
 - 18 张著杰, 张振名, 赵晓晨. 不同配方肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者应用效果比较. 中国普通外科杂志 2016; 25: 339-344
 - 19 Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y. Comparative effectiveness of elemental formula in the early enteral nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 69 [PMID: 29869095 DOI: 10.1186/s13613-018-0414-6]
 - 20 许守明. 早期肠内营养与延迟肠内营养对重症急性胰腺炎患者腹内高压及免疫功能的影响. 中国全科医学 2016; 19: 1711-1714

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》参考文献要求

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

原发性小肠肿瘤临床症状与病理类型相关性分析

郜永顺, 樊晓金, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 王依明

郜永顺, 樊晓金, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 王依明, 郑州大学第一附属医院郑东院区胃肠外科 河南省郑州市 450000

黄晶晶, 河南省中医药大学第一附属医院普外科 河南省郑州市 450000

郜永顺, 教授, 主任医师, 主要从事消化道肿瘤研究.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析及文章起草由樊晓金完成; 病例选择与临床资料整理由黄晶晶、张云飞、陈鹏、闫西忠、孙建刚及王依明完成; 课题设计、文章修改及审阅由郜永顺完成.

通讯作者: 郜永顺, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市郑东新区龙湖中环与北三环交叉口, 郑州大学第一附属医院郑东院区胃肠外科. gaoyys@zzu.edu.cn
电话: 0371-66279151

收稿日期: 2018-05-07

修回日期: 2018-05-24

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-18

Correlation between clinical symptoms and pathological types in 197 cases of primary small intestinal tumors

Yong-Shun Gao, Xiao-Jin Fan, Jing-Jing Huang, Yun-Fei Zhang, Peng Chen, Xi-Zhong Yan, Jian-Gang Sun, Yi-Ming Wang

Yong-Shun Gao, Xiao-Jin Fan, Yun-Fei Zhang, Peng Chen, Xi-Zhong Yan, Jian-Gang Sun, Yi-Ming Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Zheng Dong Hospital, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 45000, He'nan Province, China

Jing-Jing Huang, Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 45000, He'nan Province, China

Correspondence to: Yong-Shun Gao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Zheng Dong Hospital, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zheng Dong New District, Intersection of Longhu Central and North Third Ring Road, Zhengzhou 45000, He'nan Province, China. gaoyys@zzu.edu.cn

Received: 2018-05-07

Revised: 2018-05-24

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-18

Abstract

AIM

To improve the primary and preoperative diagnosis of different pathological types of primary small intestinal tumors.

METHODS

The clinical and pathological data of 197 cases of primary intestinal tumors confirmed by surgery and pathology were retrospectively analyzed at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from August 2011 to February 2017.

RESULTS

The most common clinical symptoms of different types of primary small bowel tumors were different. Abdominal mass was the most common symptom of high risk stromal tumors (38/63). Gastrointestinal bleeding was the most common symptom of low/middle risk stromal tumors (35/60). Abdominal pain was the most common symptom of malignant lymphomas (25/32) and polyps (6/6), and abdominal distension (3/5) was the most common symptom of adenocarcinoma patients. The primary diagnosis rate of primary small bowel tumors was 11.2% (22/197), of which 90.91% (20/22) were confirmed by CT examination.

CONCLUSION

The most common symptoms of different pathological types of primary small intestine tumor are different. Combining the imaging features of different pathological types of tumor and selecting the way of examination reasonably can improve the primary and preoperative diagnosis of tumor pathology, help choose the treatment

plan reasonably, and improve the survival of the patients.

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

Key Words: Small intestine; Neoplasms; Pathology; Diagnosis

Gao YS, Fan XJ, Hang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Wang YM. Correlation between clinical symptoms and pathological types in 197 cases of primary small intestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1253-1258 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1253.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1253>

摘要

目的

提高原发性小肠肿瘤病理类型的初步及术前诊断率。

方法

回顾性分析郑州大学第一附属医院2011-08/2017-02所有经手术治疗及病理证实的197例原发性小肠肿瘤的临床症状与病理类型特征。

结果

原发性小肠肿瘤不同的病理类型最常见临床症状不同。腹部包块是高危度间质瘤患者(38/63)最常见症状, 消化道出血是低中危险度间质瘤患者(35/60)最常见症状, 腹痛是恶性淋巴瘤(25/32)、息肉(6/6)患者最常见症状, 腹胀(3/5)是腺癌患者最常见症状。原发性小肠肿瘤初步确诊率为11.2%(22/197), 其中90.91%(20/22)的患者为CT检查所明确。

结论

原发性小肠肿瘤不同病理类型最常见症状不同, 结合不同病理类型肿瘤影像学表现特点, 合理选择检查方式, 可提高肿瘤病理类型初步及术前诊断率, 合理选择治疗方案, 提高患者生存率。

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

关键词: 小肠; 肿瘤; 病理; 诊断

核心提要: 通过对原发性小肠肿瘤患者的临床症状与病理类型特征进行回顾性分析发现, 不同病理类型最常见临床症状不同, 结合不同病理类型肿瘤影像学表现, 可降低术前误诊、漏诊率, 提高患者早期诊断率及生存率。

郜永顺, 樊晓金, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 王依明. 原发性小肠肿瘤临床症状与病理类型相关性分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(20): 1253-1258 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1253.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1253>

0 引言

原发性小肠肿瘤在消化道肿瘤中比较少见, 临床表现缺乏特异性, 且无有效的检查手段。原发性小肠肿瘤种类繁多, 具有不同的组织类型、来源, 因此, 小肠肿瘤的诊断相对困难。2011-08/2017-02, 郑州大学第一附属医院经手术及病理证实的原发性小肠肿瘤共197例, 现分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 (1)197例患者中, 男性106例, 女性91例, 男女比例为1.17:1; (2)发病年龄在3-84岁, 平均年龄54岁, 中位年龄57岁。发病年龄主要集中于45-70岁, 占68%; (3)病程在1 d到18年, 平均值285 d; (4)肿瘤部位: 病变最多见于空肠88例(44.7%), 其次是回肠64例(32.5%), 多发者26例(13.2%), 位于小肠位置不明者14例(7.1%), 十二指肠5例(2.5%); (5)肿瘤大小: 最大直径24 cm, 最小0.5 cm, 平均值5.85 cm(表1)。

临床表现与肿瘤病理类型: (1)本组患者中, 三大首发临床表现依次为腹痛(67/197)、消化道出血(58/197)、腹部包块(24/197), 但在患者表现的全部临床表现中腹部包块(82/197)较消化道出血(71/197)更为常见, 其次腹胀、乏力、恶心、体重下降等亦为较常见症状。主要病理类型及常见临床症状分布(表2和图1); (2)小肠肿瘤病理类型复杂, 经尸检得出多达40余种。本组197例原发性小肠肿瘤中, 恶性肿瘤117例(59.4%), 良性肿瘤80例(40.6%)。恶性肿瘤病理类型为: 恶性间质瘤、恶性淋巴瘤、腺癌、肉瘤、炎性肌纤维母细胞瘤等共11种类型。良性肿瘤为: 息肉、错构瘤、腺瘤、脂肪瘤、血管瘤等, 共8种类型。常见病理类型及部位分布见表3; (3)根据临床症状及病理类型分析可知, 不同病理类型小肠肿瘤其最常见临床症状并不一致(图1)。

1.2 方法 本组患者中初步诊断确诊为原发性小肠肿瘤者22例(11.2%), 20例明确诊断方式为CT, 1例为胶囊内镜, 1例经过组织活检明确诊断。术前诊断明确71例(36%)。初诊及术前明确诊断的最常用检查方法均为腹部CT检查。初步诊断首选检查方式及结果见表4。

本组患者根治性手术切除者187例, 姑息性手术者7例, 因远处多发转移无法行手术者3例, 其中有2例淋巴瘤, 1例类癌。

统计学处理 实验数据采用SPSS15.0软件统计分析, 计量资料数据采用mean±SD表示, 多组间均数差异性比较采用单因素方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

原发性小肠肿瘤不同的病理类型最常见临床症状不同。

表 1 197例原发性小肠肿瘤患者一般情况

分组	n (197)	百分比 (%)	极小值	极大值	均值	中值	P值
性别							
男	106	53.81					
女	91	46.19					
年龄 (岁)							
1-20	4	2.03	3	84	54.68 ± 1.98	57	0.49
21-40	25	12.69					
41-60	90	46.70					
61-80	75	38.07					
> 80	3	1.52					
肿瘤最大径 (cm)							
0.1-6	136	69.34	0.1	24	5.85 ± 0.53	5	0.42
6.1-12	45	22.84					
12.1-18	15	7.61					
18.1-24	1	0.05					
病程(d)							
1-30	113	57.36	1	6570	285.00 ± 102.64	30	
31-180	44	22.34					
181-365	11	5.58					
> 365	29	14.72					
肿瘤部位							
十二指肠	5	2.54					
空肠	88	44.67					
回肠	64	32.49					
多发	26	13.20					
位置不明	14	7.11					
病理类型							
良性	80	40.61					
恶性	117	59.39					

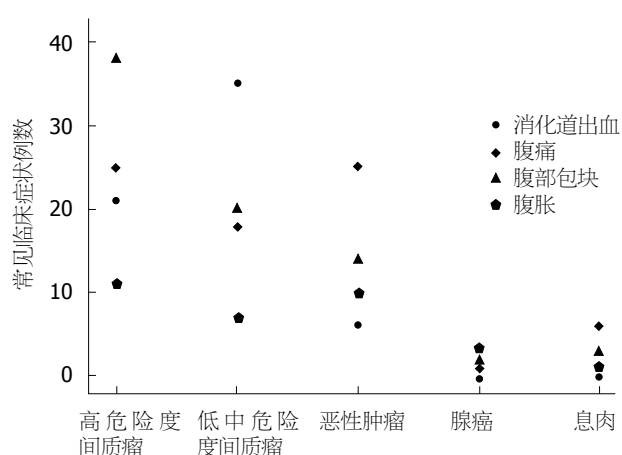


图 1 肿瘤主要病理类型及常见临床症状分布图. 不同病理类型小肠肿瘤其最常见临床症状并不一致.

腹部包块是高危度间质瘤患者(38/63)最常见症状, 消化道出血是低中危险度间质瘤患者(35/60)最常见症状, 腹痛是恶性淋巴瘤(25/32)、息肉(6/6)患者最常见症状,

腹胀(3/5)是腺癌患者最常见症状. 原发性小肠肿瘤初步确诊率为11.2%(22/197), 其中90.91%(20/22)的患者为CT检查所明确.

3 讨论

原发性小肠肿瘤发病率较低, 仅占有胃肠道肿瘤的约3%-6%, 占有胃肠道恶性肿瘤的1%-2%^[1]. 在美国, 小肠肿瘤每年的新发病例估计为5300例, 其中有1100人死亡^[2]. 腹痛、腹部包块及消化道出血是原发性小肠肿瘤常见三大症状, 可合并乏力、体重下降、消化道梗阻及消化道穿孔等并发症. 有明显症状的肿瘤通常处于晚期阶段, 有部分病例出现周围淋巴结、邻近或远处器官转移^[2]. 原发性小肠肿瘤病理类型复杂多变, 经尸检结果的出多达40余种^[10]. 良、恶性肿瘤均可出现, 恶性肿瘤的发生率高于良性肿瘤, 本组资料中良恶性比例为1:1.46(80/117), 恶性肿瘤中常见病理类型为恶性间质瘤、恶性淋巴瘤、腺癌, 不常见类型如类癌、肉瘤、神

表 2 主要病理类型及常见临床症状 *n* (%)

主要病理类型	<i>n</i>	常见临床表现 (%)			
		消化道出血	腹痛	腹部包块	腹胀
高危度间质瘤	63	21 (33.33)	25 (39.68)	38 (60.32)	11 (17.46)
低中危险度间质瘤	60	35 (58.33)	18 (30.00)	20 (33.33)	7 (11.67)
恶性淋巴瘤	32	6 (18.75)	25 (78.13)	14 (43.75)	10 (31.25)
腺癌	5	0 (0)	1 (20.00)	2 (40.00)	3 (60.00)
息肉	6	0 (0)	6 (100.00)	3 (50.00)	1 (16.67)

*n*表示197例病人中不同病理类型所占例数。由表中数据可知腹部包块是高危度间质瘤患者最常见症状，消化道出血是低中危险度间质瘤患者最常见症状，腹痛是恶性淋巴瘤、息肉患者最常见症状，腹胀是腺癌患者最常见症状。

表 3 肿瘤部位及常见病理类型

肿瘤部位	常见病理类型				
	间质瘤	淋巴瘤	腺癌	肉瘤	息肉
十二指肠	1	0	3	0	0
空肠	73 ¹	8	1	1	0
回肠	31	12 ¹	0	2	5 ¹
多发	10	9	1	2	0
位置不明	8	3	0	0	1
合计	123	32	5	5	6

¹所指示数字可知本组资料中间质瘤主要见于空肠，淋巴瘤、息肉主要见于回肠。

表 4 初步诊断首选检查方法及结果

	首选检查方法								
	消化道造影	普通内镜	胶囊内镜	CT	MRI	超声	组织活检	腹部平片	其他
<i>n</i> (%)	3 (1.5)	41 (20.8)	3 (1.5)	89 (45.2)	4 (2.0)	42 (21.3)	1 (0.5)	12 (6.1)	2 (1.0)
误诊 (%)	3 (100)	41 (100)	2 (66.67)	69 (86.25)	4 (100)	42 (100)	0 (0)	12 (100)	2 (100)

经源恶性肿瘤等。良性病变常见息肉、腺瘤，不常见类型如脂肪瘤、血管瘤、错构瘤等。由于临床表现的非特异性、复杂多变的病理类型及有效检查手段的缺失，导致原发性小肠肿瘤诊断率低，漏诊、误诊率高，多数病人经反复误诊才得以最终确诊。故提高原发性小肠肿瘤术前诊断率是目前需要解决问题之一。

根据本组资料分析，虽然腹痛、腹部包块及消化道出血是原发性小肠肿瘤常见三大症状，但不同病理类型，最常见临床症状表现并不完全相同。腹部包块是间质瘤患者最常见症状，其次是消化道出血、腹痛，可有头晕、乏力等伴随症状。但不同危险度间质瘤主要症状亦不相同，高危度间质瘤以腹部包块为最常见症状，而中低危险度则以消化道出血为首要症状。考虑与间质瘤的生物学特性相关。胃肠道间质瘤可分为黏膜下型、浆膜下型及腔内型三种类型^[3]。黏膜下型在行

消化道造影中可见管腔内平滑、圆形至椭圆形充盈缺损；浆膜下型间质瘤可外向或内向生长并向相邻肠管移位；腔内型则以血管性病变为主，常见出血和溃疡。结合既往病理诊断高危度间质瘤常见浆膜下型。由于腹腔空间相对较大，此类间质瘤在最初时无明显临床表现，只在体检发现占位或患者自行触及腹部包块时才被发现。而中低危险度间质瘤常见黏膜下型或腔内型，质地较脆、体积增大到一定程度时肿瘤易出现广泛瘤内出血或坏死，进而出现消化道出血表现。腹痛是恶性淋巴瘤患者最常见症状，其次为腹部包块、腹胀，早期病变可能表现为斑块状粘膜扩张，而晚期浸润性病变则表现为肠壁增厚和粘膜溃疡。瘤细胞对肠壁外层的侵入往往会广泛渗透肌层及肌间神经丛，导致肠动力衰竭和继发性肠梗阻^[4]，从而出现腹痛、腹胀症状。但T细胞淋巴瘤发热更为常见，可伴肠穿孔，临

床症状较B细胞淋巴瘤更重,也更凶险,需给予重视。腺癌在本组资料中较间质瘤、淋巴瘤少见,临床症状以腹胀最为常见,其次为体重下降、腹部包块。原发性小肠腺癌主要发病部位是十二指肠,向远端肠管发病率呈降低趋势^[5]。由于本组资料中腺癌例数较少,其最常见临床症状与既往文献记载不同:即最常见症状为消化不良,包括恶心、呕吐、打嗝和厌食,其次为腹痛、体重减轻、黄疸等^[5]。

由于小肠位置的特殊性,其有效检查手段缺乏。常用检查手段包括:消化道造影、CT、MRI、普通内镜、胶囊内镜、小肠镜、腹腔镜探查等^[7,11]。根据众多文献记录,目前消化道造影仍被认为是原发性小肠肿瘤有效的检查方式^[6]。但是,消化道造影的实施需要患者直接口服钡餐,多数患者对于钡餐的耐受性较差。且要完成全消化道造影耗费时间过长,这都会导致消化道造影对小肠肿瘤的检出的阳性率减低^[7]。消化道造影对于腔内生长肿瘤具有一定的检出率,但对于外生性肿瘤及早期肿瘤的检出能力较差。本组资料中仅有三例首选消化道造影检查,且均无阳性结果。CT尤其是多螺旋CT对于炎症疾病和早期肿瘤的诊断具有明显的优势^[7]。本组资料中,肿瘤初步确诊及术前确诊率均不高,但确诊患者中有超过70%是CT检查诊出。且不同肿瘤的形态及生物学特性不尽相同,故CT可根据肿瘤形态、大小、生长部位等作出相应的病理类型推测。CT检查对于明确肿瘤与周围组织脏器及血管关系、有无淋巴结及远处转移均较其他检查方式具有不可替代的优势。但CT对于小肠黏膜内肿瘤的检出阳性率相对较低。由于小肠处于消化道中段,故普通胃镜及肠镜由于镜身长度的不足限制了对小肠肿瘤的检出。本组资料中亦无阳性结果。小肠镜是近些年开展的小肠疾病诊治的新技术,可经口或经肛完成对全部小肠的检查,而且相比于胶囊内镜,它具有可随意控制方向、反复观察、行组织活检及镜下治疗等优势,适合恶性肿瘤等需结合病理作出相应诊治的小肠肿瘤^[1,6]。但小肠镜的实施具有一定难度,可开展小肠镜检查的研究单位有限,本组资料中无行小肠镜检查的患者。随着腹腔镜技术的发展,腹腔镜探查也逐渐成为原发性小肠肿瘤的一项检查手段。腹腔镜可以对全部小肠进行腔外探查,可发现其他辅助检查无法发现的肿瘤,且可在发现肿瘤的同时实施手术治疗。而腹腔镜下手术较传统开腹探查手术更具直观性、创伤小、恢复快等优势^[8]。但腹腔镜探查属于有创性检查,较其他辅助检查方式风险增加,故在确定实施前需明确病人意愿及身体状况,排除相应禁忌症。

原发性小肠肿瘤发病率随着检查方法的增多、临

床医师认识的提高而较以往增高^[9]。但由于小肠位置的特殊性,众多检查手段中仍无简单有效的确诊方法,临床表现也无特异性,这对于术前明确诊断及病理类型仍具困难。根据本组资料分析,不同病理类型肿瘤最常见临床症状不同,可结合不同肿瘤影像学特异性,合理选择检查方式,提高原发性小肠肿瘤早期诊断率,以便合理选择治疗方式,进而提高生存率。而本组资料对于术后随访资料的欠缺,是不足之处,也是今后研究的方向。

文章亮点

实验背景

原发性小肠肿瘤相对于消化道其他肿瘤发病率低,恶性肿瘤在临床更为少见,约在消化道恶性肿瘤1%-2%。其临床表现无特殊性,尤其早期临床表现不具典型性。因其病理类型复杂多变、有效检查方式缺失,使得原发性小肠肿瘤患者依然面临诊断困难、误诊漏诊率高、诊疗不规范及生存率低等诸多问题。提高原发性小肠肿瘤患者诊断率、降低漏诊误诊率,是目前亟需解决的问题。

实验动机

通过对本研究单位原发性小肠肿瘤患者分析,明确本地区该疾病特点,拟提高原发性小肠肿瘤病理类型的初步及术前诊断率,以便合理选择治疗方案,提高患者生存率。

实验目标

通过对既往经手术及病理检验确诊的原发性小肠肿瘤患者进行回顾性分析,拟明确临床特征与病理类型之间关系,明确本研究单位原发性小肠肿瘤检查方法、确诊、误诊、漏诊率及明确该疾病目前的治疗方法。旨在提高术前病理诊断率,合理选择治疗方式,改善患者预后。

实验方法

回顾性分析临床资料,重点对比分析临床特征及病理类型关系。

实验结果

经分析发现原发性小肠肿瘤不同病理类型分析,常见首发临床表现并不相同:腹部包块是高危度间质瘤患者最常见症状,消化道出血是低中危度间质瘤患者最常见症状,腹痛是恶性淋巴瘤、息肉患者最常见症状,腹胀是腺癌患者最常见症状。本研究单位对该疾病主要诊

断方法为CT, 初步确诊率为11.2%, 其中90.91%的患者为CT检查所明确. 通过患者首发临床表现, 结合不同病理类型影像学表现, 有助于选择合适的检查方法, 提高原发性小肠肿瘤患者的诊断率及术前病理诊断率, 选择合适治疗方案, 提高生存率.

实验结论

本研究通过对原发性小肠肿瘤患者临床特征及病理分析发现, 不同病理类型分析常见首发临床表现并不相同, 且本研究单位原发性小肠肿瘤的主要检查手段是CT检查. 结合上述发现, 可在术前推断患者病理类型, 以便合理选择检查方式及治疗方案, 改善患者生存现状. 本研究通过不同病理类型对比分析, 将该疾病临床表现依据不同病理分型归类; 通过对检查方法分析, 进一步了解该疾病目前诊断率及误诊率. 通过分析发现可以通过患者临床表现, 结合影像学检查结果, 在术前推断病理分型, 提高术前病理类型诊断率, 有望早期发现疾病, 使临床医生更合理的制定治疗方案, 改善患者预后.

展望前景

由于本研究的样本量相对较小, 研究单位单一, 选择病例时间跨度较小, 故研究结果可能存在局限性. 由于欠缺术后随访资料, 故未对患者进行生存分析, 这是本研究未来的研究方案. 通过对多研究中心的原发性小肠肿瘤患者进行随访, 运用统计学方法进行生存分析, 明确该疾病患者生存现状.

4 参考文献

1 Cheung DY, Choi MG. Current advance in small bowel

- tumors. *Clin Endosc* 2011; 44: 13-21 [PMID: 22741107 DOI: 10.5946/ce.2011.44.1.13]
- 2 Zonča P, Peteja M, Richter V, Vávra P, Ihnát P. [Primary malignant small bowel tumors]. *Rozhl Chir* 2016; 95: 344-349 [PMID: 27653302]
- 3 Fraser K. Malignant tumours of the small intestine a review of the literature and report of 21 cases. *Brit J Surg* 2010; 32: 479-491
- 4 Vaidya R, Habermann TM, Donohue JH, Ristow KM, Maurer MJ, Macon WR, Colgan JP, Inwards DJ, Ansell SM, Porrata LF, Micallef IN, Johnston PB, Markovic SN, Thompson CA, Nowakowski GS, Witzig TE. Bowel perforation in intestinal lymphoma: incidence and clinical features. *Ann Oncol* 2013; 24: 2439-2443 [PMID: 23704194 DOI: 10.1093/annonc/mdl188]
- 5 Zhang S, Yuan W, Zhang J, Chen Y, Zheng C, Ma J, Jiang Q, Zhao Y, Xu Q, Wang C. Clinicopathological features, surgical treatments, and survival outcomes of patients with small bowel adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7713 [PMID: 28767610 DOI: 10.1097/MD.00000000000007713]
- 6 赵志勋, 关旭, 陈瑛, 王锡山. 原发性小肠恶性肿瘤诊疗进展. *中华胃肠外科杂志* 2017; 20: 117-120
- 7 Anzidei M, Napoli A, Zini C, Kirchin MA, Catalano C, Passariello R. Malignant tumours of the small intestine: a review of histopathology, multidetector CT and MRI aspects. *Br J Radiol* 2011; 84: 677-690 [PMID: 21586504 DOI: 10.1259/bjr/20673379]
- 8 Rockall TA, Demartines N. Laparoscopy in the era of enhanced recovery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 133-142 [PMID: 24485261 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.11.001]
- 9 Scélo G, Boffetta P, Hemminki K, Pukkala E, Olsen JH, Andersen A, Tracey E, Brewster DH, McBride ML, Kiewer EV, Tonita JM, Pompe-Kirn V, Chia KS, Jonasson JG, Martos C, Colin D, Brennan P. Associations between small intestine cancer and other primary cancers: an international population-based study. *Int J Cancer* 2006; 118: 189-196 [PMID: 16003748 DOI: 10.1002/ijc.21284]
- 10 Reynolds I, Healy P, Mcnamara DA. Malignant tumours of the small intestine. *Surgeon* 2014; 12: 263-270 [PMID: 24637026 DOI: 10.1016/j.surge.2014.02.003]
- 11 Williamson JM, Williamson RC. Small bowel tumors: pathology and management. *J Med Assoc Thai* 2014; 97: 126-137 [PMID: 24701741]

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)

胃食管反流病的中西医结合治疗概况及展望

耿囡囡, 王凡, 东红升

耿囡囡, 东红升, 上海市针灸经络研究所免疫实验室 上海市 200030

王凡, 上海中医药大学 上海市 201203

耿囡囡, 在读硕士, 主要从事针灸治疗消化内科疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由耿囡囡完成; 东红升与王凡审核。

通讯作者: 东红升, 副研究员, 200030, 上海市徐汇区宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所免疫实验室。dhsdoctor2005@126.com
电话: 021-64644238

收稿日期: 2018-03-30

修回日期: 2018-05-29

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-07-18

Overview of treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine and Western medicine

Nan-Nan Geng, Fan Wang, Hong-Sheng Dong

Nan-Nan Geng, Hong-Sheng Dong, Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China

Fan Wang, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Correspondence to: Hong-Sheng Dong, Associate Researcher, Immunology Laboratory, Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, 650 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200030, China. dhsdoctor2005@126.com

Received: 2018-03-30

Revised: 2018-05-29

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-07-18

Abstract

In recent years, traditional Chinese medicine and

Western medicine have made some progress in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Through literature retrieval, this paper reviews the relevant literature on gastroesophageal reflux disease in recent three years and summarizes the current situation of treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine and Western medicine. In order to seek a more extensive and effective treatment for gastroesophageal reflux disease, this paper also puts forward our own view and prospect on the treatment of this disease.

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

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Treatment; Review

Geng NN, Wang F, Dong HS. Overview of treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine and Western medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1259-1262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1259.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1259>

摘要

近年来, 中医、西医对于胃食管反流病的治疗均取得了一定进展, 本文通过文献检索, 以“胃食管反流病&治疗”和“反流性食管炎&治疗”为主题词, 在中国知网、万方医学网、维普、PubMed等数据库中查阅了近三年关于胃食管反流病治疗的相关文献, 共纳入有效文献184篇, 其中中文文献136篇、英文文献48篇, 总结了目前中、西医治疗该病的现状, 并提出了自己对于该病治疗的思考及展望, 以期对胃食管反流病的治疗寻求更为广泛、优效的治疗方法。

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

关键词: 胃食管反流病; 治疗; 综述

核心提要: 针灸治疗脾胃病具有悠久的历史和丰富的经验, 近年来针灸在治疗胃食管反流病方面取得了一定疗效, 在改善患者症状的同时, 可克服药物、手术等其它疗法的不足, 在临床上有着广阔的应用前景。

耿国国, 王凡, 东红升. 胃食管反流病的中西医治疗概况及展望. 世界华人消化杂志 2018; 26(20): 1259-1262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1259.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i20.1259>

0 引言

胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流入食管引起的反流相关症状和(或)并发症的一种疾病, 典型症状为反流和烧心并可伴有胸痛、吞咽困难、慢性咳嗽等一些非典型症状^[1,2]。目前GERD主要分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)和Barrett食管(Barrett esophagus, BE)三大临床类型^[2]。该病在西方国家的患病率为10%-20%^[3], 在我国的发病率原来的不足5%上升至12.6%^[4]。GERD给人们带来了严重的经济负担、降低患者的生活质量^[2,3]并有导致食管腺癌的可能^[5], 因此该病日益引起人们的重视。本文查阅了近三年西医以及中医治疗GERD的相关文献, 总结了当前国内外对于该病的治疗概况, 现综述如下。

1 中医疗法

目前, 中医对于GERD的治疗主要有中药疗法、针灸疗法、中药联合针灸疗法, 中药疗法中主要分为辨证分型治疗和中成药治疗; 针灸疗法主要有毫针刺法和火针、腹针、电针等一些特殊针法, 其中以毫针刺法最为常用。

1.1 中药疗法 《胃食管反流病中医诊疗专家共识》将GERD主要分为肝胃郁热、胆热犯胃、气郁痰阻、瘀血阻络、中虚气逆、脾虚湿热六大证型, 分别用柴胡疏肝散合左金丸、小柴胡汤合温胆汤、半夏厚朴汤、血府逐瘀汤、旋覆代赭汤和黄连汤进行治疗^[6]。

1.1.1 辨证分型论治: 李力强等^[7]用左金丸治疗反流性食管炎60例, 针对不同证型调整剂量、配伍不同药物, 可显著改善患者的症状。李影华等^[8]用柴胡疏肝散治疗反流性食管炎患者49例, 认为随症加减药物、疗效显著, 充分体现了中医辨证施治的优势所在。

1.1.2 中成药治疗 张洁玉等^[9]用左金胶囊治疗反流性食管炎患者165例, 认为左金胶囊可提高中医证候疗效, 明显改善GERD症状。孟玲^[10]用留仙颗粒治疗反流性食管

炎患者64例, 认为本药可以减少胃酸分泌、促进胃肠蠕动从而起到治疗GERD的作用。

1.2 针灸疗法 针灸治疗GERD是通过辨证取穴来和胃降逆、调畅气机以恢复脾胃功能。临床上主要取足太阴脾经、足阳明胃经的穴位, 其中以中脘、内关、足三里、太冲、脾俞、胃俞等穴位最为常用^[6]。

1.2.1 毫针疗法: 周璇等^[11]针刺夹脊穴治疗肝胃郁热型胃食管反流病30例, 认为背部肌肉丰厚便于行针, 且消化系统的疾病在背部多有反应点, 故取夹脊穴可治疗GERD。刘谦等^[12]针刺中脘、内关、足三里、太冲、公孙等穴位治疗GERD患者32例, 认为针灸可以通过提高食管下括约肌压力、提高食管的廓清能力、提高食管体部的蠕动功能来改善GERD的症状。

1.2.2 特殊针法: 李永红等^[13]用火针疗法选取脾俞、胃俞、中脘、上脘、足三里等穴位治疗胃食管反流病患者28例, 认为火针疗法有引气和发散之功, 可使邪气外散, 用于胃食管反流病肝胃郁热者。张超贤等^[14]用电针结合达利通颗粒治疗胃食管反流病患者125例, 电针主要选取中脘、内关、足三里、太冲、公孙等穴位, 认为电针能显著抑制食管内酸和胆汁反流, 降低内镜评分, 缓解胃食管反流症状, 从而提高生活质量。毛军伟^[15]用腹针疗法治疗胃食管反流病患者28例, 认为天枢、中脘、关元三个穴位结合可以疏肝行气解郁, 从而可以改善胃食管反流的症状。

1.3 针灸加中药疗法 刘兴勤等^[16]用半夏泻心汤结合针刺治疗GERD患者40例, 认为服用半夏泻心汤结合针刺中脘、内关、足三里、太冲、公孙等穴能调节GERD患者的血浆胃动素(motilin, MTL)、血清胃泌素(gastrin, GAS)从而促进食管下括约肌功能的恢复。徐晓阳等^[17]用乌贝散联合针灸治疗GERD患者51例, 认为服用乌贝散联合针刺中脘、足三里、不容、阳陵泉、侠溪等穴可改善GERD患者症状、降低复发率且不良反应小。

2 西医疗法

目前, 西医对于胃食管反流病的治疗主要是生活方式的干预、药物治疗和手术治疗, 近几年也出现了食管下括约肌注射、食管下括约肌电刺激法及呼吸及训练法等新型治疗方法, 但其中仍以药物治疗最为常见。

2.1 生活方式干预 目前, 针对胃食管患者的生活方式干预主要包括以下几个方面: (1)饮食方面: 不吃刺激性的食物(如: 辛辣、高脂、酸性、甜食、硬食等); 睡前3 h 尽量避免摄入食物; 避免进食过快、进食过饱、进食过烫; 避免饮浓茶, 但对于咖啡与胃食管反流病的发病关系目前尚存在争议^[2,18]; (2)情绪方面: 研究^[19]显示: 胃食管反流病患者的心理状态明显差于正常人, 故而要让

患者充分认识、了解该病,减轻心理负担,提高自我调节能力;(3)日常生活习惯方面:主要包括抬高床头、减肥、戒烟、适当的运动等。

2.2 药物治疗 目前西药疗法主要是抑制胃酸分泌^[20],常用药物包括质子泵抑制剂(如奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑等);H₂受体拮抗剂(如西米替丁、雷尼替丁、法莫替丁等)。如果抑酸类药物效果不理想联合胃肠动力药,如:多潘立酮、莫沙必利等。必要时加上胃黏膜保护剂(如铝制剂、铋制剂,米索前列醇等)、抗焦虑药和抗抑郁药物(如黛力新等)^[21-23]。

霍贵云^[24]用奥美拉唑、西沙比利、黛力新3种药物联合治疗反流性食管炎伴抑郁症状的患者40例,认为三种药物联合使用在治疗反流性食管炎伴抑郁症状这一类患者上效果显著;项婷婷等^[25]用埃索美拉唑、莫沙必利、镁加铝三种药物联合治疗反流性食管炎患者49例,认为这3种药物联合应用,可有效抑制胃酸分泌,减少反流次数,改善反流性食管炎的相关症状,促进其愈合。

2.3 手术治疗 手术治疗是当药物治疗效果不理想、患者不接受西药疗法尤其是GERD合并食管裂孔疝病人的理想选择^[26]。手术主要分为传统抗返流手术(开腹手术)、腹腔镜下抗返流手术。近年来,腹腔镜下抗反流手术以其创伤小、恢复快而更为人所接受。腹腔镜下抗反流手术主要包括腹腔镜食管裂孔疝的修补术、腹腔镜胃底折叠术^[27,28]。

李春雷^[29]等为探讨腹腔镜手术治疗胃食管反流病的临床效果,回顾性分析33例胃食管反流病患者行腹腔镜食管裂孔疝修补和胃底折叠术的临床资料,发现全组患者手术均获成功,无中转开腹及死亡病例,无术后严重并发症。术后随访1-24 mo,32例临床症状完全消失,1例明显好转。

3 中西医结合疗法

中西医结合治疗胃食管反流病包括中药加西药疗法、针灸加西药疗法。中西医结合疗法可以实现西医、中医优势互补,标本兼治。

郭金伟^[30]等采用半夏泻心汤合旋覆代赭汤及奥美拉唑治疗反流性食管炎患者25例,认为半夏泻心汤合旋覆代赭汤及奥美拉唑在改善症状及促进胃镜下黏膜愈合情况方面有明显疗效;侯志鹏等^[31]采用电针结合走罐加口服埃索美拉唑肠溶片共同治疗胃食管反流病患者40例,认为电针结合走罐加口服埃索美拉唑肠溶片在改善患者烧心感、反食、反酸及胸骨后灼痛等症状方面,疗效显著。

4 结论

临床上治疗GERD的方法多种多样,西药疗法主要以抑酸为主,抑酸药物以质子泵抑制剂应用最为广泛,但长期使用PPI也会带来很多问题:如增加急慢性肾损害、低镁血症、骨折等风险^[32],且单用抑酸药物治疗仅能改善反酸、胃灼热等症状,并不能改善胃动力和根治胃食管反流病,而对于难治性胃食管反流病患者来说,其胃酸缺乏者却仍有烧灼感,主要是因为胆汁反流所致,因此抑酸药物治疗效果欠佳。手术疗法目前以腹腔镜下抗返流手术为主,以其微创、易恢复的优点为人们所接受,但因为对于手术前的适应人群评估、手术人员的专业水平以及术后的护理等不当导致术后仍需要服药或重复进行手术治疗^[33]。近年来中药以其不良反应少、价格低廉、可通过辨证而实现个体化治疗等优点日益引起人们重视,但与西医相比,起效较慢,而且由于不同医生之间的水平参差不齐、药材的质量下降等也会影响治疗效果。

中医认为脾胃虚弱、胃失和降是GERD的发病基础,在治疗时单纯选择西药或中药疗法不仅会带来上述的问题,同时也会加重脾胃的负担,针灸在治疗脾胃病方面拥有较为悠久的历史和丰富的临床经验,且恰好能够克服以上治疗方法的不足,关于针灸治疗脾胃病医籍中早有记载,如《灵枢·邪气脏腑病形》中:胃病者,腹膜胀,胃脘当心而痛,上支两胁,膈咽不通,饮食不下,取之三里也;《标幽赋》中:脾冷胃痛,泻公孙而立愈;《扁鹊神应玉龙经》中:九般心痛及脾痛,上脘穴中宜用针,脾败还将中脘泻,两针成败免灾侵;《针灸大成》:腹内疼痛,内关、足三里、中脘。而近几年关于针灸治疗GERD的临床研究的报道也正在逐渐增多,其研究结果较为乐观,在整体改善患者临床症状和少或无不良反应等方面具有明显优势,关于针灸治疗GERD的机制可能是通过针灸来调节人体神经-内分泌-免疫网从而发挥增加食管LES压力、抑制一过性松弛、增加食管廓清功能、促进胃肠动力、降低内脏高敏感性的作用^[34]。研究^[35,36]表明,针刺GERD患者的内关、公孙、中脘、足三里等穴位后,可以使食管LES静息压力明显增加;电针刺激内关穴可以抑制暂时性食管下段括约肌松弛的频率;针刺足三里可以增加食管蠕动峰值、明显改善胃肠动力、促进胃排空。一项研究表明:精神和心理因素是导师胃食管反流病发病的独立因素^[37],而针刺内关、太冲等穴位可理气解郁、调畅情志。故临床上在治疗胃食管反流病时,可将针灸作为一种主要或辅助的治疗方法。

虽然, 近年来针灸治疗GERD取得了一定进展, 但仍然存在一些问题, 如关于针灸治疗本病的机制上认识仍然不足、有待进一步明确; 临床研究上, 许多研究设计不够严谨、部分研究样本量较少; 选取进行对照的中药或西药没有统一的标准; 在治疗过程中, 选取穴位差别较大尚无统一标准等; 因此, 建议增加一些关于针灸治疗该病的动物实验研究和临床研究, 解决当前针灸治疗本病存在的问题, 从而为GERD的治疗提供一种更为合理、更为优效的治疗方法。

5 参考文献

- Kethman W, Hawn M. New Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1544-1552 [PMID: 28623447 DOI: 10.1007/s11605-017-3439-5]
- Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 105-112 [PMID: 25133039 DOI: 10.4292/wjgpt.v5.i3.105]
- Sharma P, Wani S, Romero Y, Johnson D, Hamilton F. Racial and geographic issues in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2669-2680 [PMID: 19032462 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02089.x]
- 屈坤鹏, 成晓舟. 我国部分地区胃食管反流患病率的Meta分析. *中华胃食管反流病电子杂志* 2015; 1: 34-44
- Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut* 2005; 54 Suppl 1: 1 [DOI: 10.1136/gut.2004.041517]
- 张声生, 朱生樑, 王宏伟, 周秉舵. 胃食管反流病中医诊疗专家共识意见. *中国中西医结合消化杂志* 2017; 5: 321-326
- 李力强, 张贵锋, 曾艺文, 王芳, 宾建平, 温鸿源, 谢君. 左金丸加味辨证治疗反流性食管炎的临床研究. *中药新药与临床药理* 2016; 27: 286-290
- 李影华, 苏冬梅, 白桦. 柴胡疏肝散加减治疗肝胃不和型反流性食管炎98例的临床观察. *世界中医药* 2016; 11: 1437-1439
- 张洁玉, 李振宇, 谢晶日. 左金胶囊治疗反流性食管炎(肝胃不和证)有效性和安全性临床研究. *中医学报* 2016; 44: 41-44
- 孟玲. 留仙颗粒治疗反流性食管炎的临床研究. *世界中医药* 2015; 10: 457-458
- 周璇, 王祚邦. 针刺夹脊穴治疗肝胃郁热型胃食管反流病疗效观察. *广州中医药大学学报* 2017; 34: 677-680
- 刘谦, 夏兴洲, 许晓芳, 齐义军. 针刺对食管运动障碍NERD患者临床症状及食管动力的影响研究. *重庆医学* 2013; 42: 1929-1931
- 李永红, 张万龙, 汪芎, 杨文婷, 钟亚彬, 王丹, 张俞. 火针治疗胃食管反流病临床观察. *世界中西医结合杂志* 2015; 11: 1600-1602
- 张超贤, 郭李柯, 郭宝瑞. 电针联合达立通颗粒治疗胃食管反流病的临床疗效及其作用机制. *中国针灸* 2012; 32: 491-498
- 毛军伟. 半夏泻心汤联合腹针治疗胃食管反流病的临床疗效分析. *世界临床学* 2017; 11: 130
- 刘兴勤, 江超先, 张莉. 半夏泻心汤配合针刺对胃食管反流病患者血胃动素及胃泌素的影响. *中国中医急症* 2010; 19: 1300-1300
- 徐晓阳, 黄小民. 乌贝散联合针灸治疗胃食管反流病临床研究. *浙江中西医结合杂志* 2016; 26: 1109-1111
- Yuan L, Tang D, Peng J, Qu N, Yue C, Wang F. Study on lifestyle in patients with gastroesophageal reflux disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2017; 42: 558-564 [PMID: 28626103 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.05.013.]
- 鱼富丽, 吴苗, 马媛, 许栗晓媛, 郑荣心. 反流性食管炎患者心理状态分析及护理对策研究. *实用临床医药杂志* 2016; 20: 40-42
- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1383-1391, 1391.e1-1391.e5 [PMID: 18789939 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.045]
- 李敏, 张红, 冯培民. 中西医诊疗胃食管反流病简况. *实用中医内科杂志* 2016; 30: 120-123
- 赵王磊, 陈欣, 陈凤英. 质子泵抑制剂在治疗反流性食管炎中的疗效: 网状Meta分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2017; 26: 697-703
- 张红文, 王准. 镁加铝辅助治疗反流性食管炎患者的疗效及其对生存质量的影响. *广西医科大学学报* 2016; 33: 641-644
- 霍贵云. 黛力新辅助治疗伴抑郁焦虑反流性食管炎疗效观察. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 3506-3508
- 项婷婷, 徐鑫钢, 徐清喜. 埃索美拉唑、莫沙必利、镁加铝治疗反流性食管炎的临床效果. *中国生化药物杂志* 2017; 6: 213-214
- Schlottmann F, Herbella FA, Allaix ME, Rebecchi F, Patti MG. Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg* 2017; 41: 1685-1690 [PMID: 28258448 DOI: 10.1007/s00268-017-3955-1]
- Peters MJ, Mukhtar A, Yunus RM, Khan S, Pappalardo J, Memon B, Memon MA. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic anti-reflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1548-1561; quiz 1547, 1562 [PMID: 19491872 DOI: 10.1038/ajg.2009.176]
- 克力木, 阿力木江·麦斯依提, 张成, 阿扎提江, 皮尔地瓦斯, 王志. 腹腔镜手术治疗胃食管反流病合并食管裂孔疝650例临床分析. *中国实用外科杂志* 2014; 34: 416-418
- 李春雷, 邵沁文, 张金辉, 曹新玲. 胃食管反流病的腹腔镜外科治疗. *中国普通外科杂志* 2012; 21: 192-195
- 郭金伟, 葛惠男. 半夏泻心汤合旋覆代赭汤及奥美拉唑治疗反流性食管炎临床观察. *现代中西医结合杂志* 2017; 26: 187-189
- 侯志鹏, 相永梅, 包永欣, 王健, 郝长宏. 电针结合走罐为主治疗胃食管反流病临床观察. *辽宁中医杂志* 2015; 12: 2419-2421
- 张薇, 王海音, 苗新芳. 长期应用质子泵抑制剂的不良反应. *医药论坛杂志* 2014; 32: 141-144
- Worrell SG, Greene CL, DeMeester TR. The state of surgical treatment of gastroesophageal reflux disease after five decades. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 819-830 [PMID: 25241236 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.05.018]
- 刘小曼, 陈朝明. 针灸治疗胃食管反流病进展及机制探讨. *针灸临床杂志* 2015; 12: 75-78
- Wang C, Zhou DF, Shuai XW, Liu JX, Xie PY. Effects and mechanisms of electroacupuncture at PC6 on frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation in cats. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4873-4880 [PMID: 17828819]
- Shuai X, Xie P, Liu J, Xiang Y, Li J, Lan Y. Different effects of electroacupuncture on esophageal motility and serum hormones in cats with esophagitis. *Dis Esophagus* 2008; 21: 170-175 [PMID: 18269654 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00757.x]
- Barcelo M, Alvarez Sanchez A, Garcia Sanchez R, Diaz-Rubio M, Rey E. Weight Gain and Somatization are Associated With the Onset of Gastroesophageal Reflux Diseases: Results of Two 5-year Follow-up Studies. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 202-207 [PMID: 26084009 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000364]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



Th9细胞与IL-9及其在炎症性肠病中的作用

吴梦瑶, 王冬, 李辉, 张晓岚

吴梦瑶, 王冬, 李辉, 张晓岚, 河北医科大学第二医院东院区消化内科
河北省石家庄市 050035

吴梦瑶, 在读博士, 主要从事炎症性肠病方面的相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金项目, No. 81600433.

作者贡献分布: 本文综述由吴梦瑶、王冬及李辉完成; 张晓岚审校.

通讯作者: 张晓岚, 教授, 主任医师, 050035, 河北省石家庄市黄河大道
80号, 河北医科大学第二医院东院区消化内科. xiaolanzh@126.com
电话: 0311-66007370

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-06-01

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-07-18

Role of Th9 cells and IL-9 in inflammatory bowel disease

Meng-Yao Wu, Dong Wang, Hui Li, Xiao-Lan Zhang

Meng-Yao Wu, Dong Wang, Hui Li, Xiao-Lan Zhang,
Department of Gastroenterology, the East Branch of Second
Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, Hebei
Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81600433.

Correspondence to: Xiao-Lan Zhang, Professor, Chief
Physician, Department of Gastroenterology, the East Branch of
Second Hospital of Hebei Medical University, 80 Huanghe Road,
Shijiazhuang 050035, Hebei Province, China. xiaolanzh@126.com

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-06-01

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-07-18

Abstract

Th9 cells, a novel subset of CD4⁺ T cells, mainly produce

IL-9 and have a critical role in allergic disease, autoimmune disease, and tumors. IL-9 can promote inflammation by increasing the number of inflammatory cells and the secretion of inflammatory mediators and thus play an important role in the development of inflammatory bowel disease (IBD). Th9 cells and IL-9 aggravate inflammation of the colon in both experimental models of colitis and in patients with IBD. The blockade of IL-9 is suited to significantly ameliorate the disease activity and severity of IBD.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Th9 cells; Interleukin-9; Immune response

Wu MY, Wang D, Li H, Zhang XL. Role of Th9 cells and IL-9 in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1263-1267 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1263.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1263>

摘要

Th9细胞是一种新发现的CD4⁺T细胞亚群, 主要分泌白介素-9(Interleukin-9, IL-9), 与过敏性疾病、自身免疫性疾病以及肿瘤等疾病密切相关. IL-9主要通过促进炎症细胞的增殖并分泌炎症介质而引起炎症, 其在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生发展中亦发挥着重要的作用. 不管是在实验性结肠炎模型还是IBD患者中, Th9细胞与IL-9均加重结肠炎症, 而IL-9抗体的应用能够明显缓解结肠炎症.

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

关键词: 炎症性肠病; Th9细胞; IL-9; 免疫反应

核心提要: Th9细胞是一种新发现的CD4⁺T细胞亚群, 通过分泌IL-9, 加重结肠炎症, 并通过调控紧密连接蛋白、抑制肠上皮细胞增殖破坏肠黏膜屏障功能; 而应用IL-9抗体对实验性结肠炎具有治疗作用, 表明Th9细胞与IL-9可能成为炎症性肠病治疗的新靶点。

吴梦瑶, 王冬, 李辉, 张晓岚. Th9细胞与IL-9在炎症性肠病中的作用. 世界华人消化杂志 2018; 26(20): 1263-1267 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1263.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1263>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种由免疫介导的慢性肠道炎症疾病, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). IBD病因复杂, 肠黏膜免疫异常是其重要病因之一, 其中CD4⁺T细胞是主要的效应细胞, 参与IBD的免疫应答过程. 既往研究多集中于IBD与Th1、Th2和Th17细胞之间的关系, 近年研究发现, Th9细胞及IL-9在IBD发病过程中起着至关重要的作用, 得到越来越多的关注. 本文就Th9细胞与IL-9的生物学功能以及在IBD发病中的作用与机制做一详尽综述.

1 Th9细胞与IL-9的生物学特点

1.1 IL-9的来源与Th9细胞的确认 IL-9最早发现于Th2细胞株中, 因此, 起初认为IL-9是一种Th2类型的细胞因子. 然而, 其他细胞也能够产生IL-9, 如调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、Th17细胞、自然杀伤性T细胞(natural killer T cell, NKT)、肥大细胞以及固有淋巴细胞均可成为IL-9的来源^[1].

此后, 更多的证据表明, IL-9主要是由一种专门的T细胞亚群产生. 2008年, Dardaldhon等^[2]和Veldhoen等^[3]两个实验小组同时发现, 在转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和IL-4的联合作用下, 小鼠CD4⁺T细胞将被诱导分化成一种新型效应T细胞亚群, 以特定分泌大量的IL-9为特征, 但并不产生其他Th2类型细胞因子, 当TGF- β 低表达时, 未能诱导这种大量分泌IL-9的T细胞. 而且在诱导Naïve CD4⁺T细胞向Th1、Th2、Th17、Treg细胞分化时并不产生IL-9; 但是加入TGF- β 和IL-4后, IL-9分泌量明显增加, 外源性加入IL-9, 使得IL-9 mRNA的表达水平进一步升高, 表明这种Th9细胞以分泌IL-9为主, 且IL-9的产生存在正反馈机制.

1.2 IL-9及其受体的分子结构与基因表达调控 IL-9是

一种分子量为14000的糖蛋白, 包括144个氨基酸和一段18个氨基酸的信号肽. 小鼠和人类的IL-9基因构成类似, 包括5个外显子和4个内含子, 小鼠的IL-9基因位于第13号染色体上, 而人类的该基因位于第5号染色体上.

IL-9受体(IL-9 receptor, IL-9R)包括两条基因链, 一条是 α 链(IL-9R α), 另一条是与IL-2、IL-4以及IL-17等细胞因子共用的 γ 链. 小鼠IL-9R基因包括9个外显子和8个内含子, 编码的蛋白质含有468个氨基酸. 而人类IL-9R基因编码的蛋白质含有522个氨基酸, 与小鼠IL-9R的同源性为53%. IL-9R是红细胞生成素受体超家族成员之一, 并在T淋巴细胞上表达, 其中Th2细胞具有最高的表达水平, 但不在初始T淋巴细胞上表达. 同时, IL-9R也在肥大细胞、巨噬细胞、树突状细胞、气道上皮细胞和未成熟神经元的表面广泛表达. IL-9与IL-9R结合并激活细胞中的Janus激酶1(Janus kinase 1, JAK1)和Janus激酶3, 然后下游的转录激活因子STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)、STAT3和STAT5被激活, 启动一系列相关基因的表达, 并发挥其相应的生物学效应.

每一种T细胞亚群都有其相应的转录因子, 作为Th9细胞的关键转录因子, 干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, IRF4)、B细胞激活转录因子(B-cell-activating transcription factor, BATF)与转录因子家族成员之一的PU.1均是直接结合到IL-9的启动子进而增加IL-9转录^[4](表1). IRF4促进IL-9表达, 并且呈剂量依赖性, 而干扰素调节因子1(interferon regulatory factor 1, IRF1)与IRF4作用相反, IRF1还导致抑制Th9细胞分化的干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)分泌增多^[5]. BATF与IRF4类似, 二者协同作用下, IL-9表达量显著增加^[6]. PU.1也是IL-9的重要转录因子, 抑制小鼠和人的T细胞表达PU.1时, 能明显降低IL-9的表达水平; 而加入TGF- β 时PU.1可以抑制Th2细胞分泌细胞因子, 并促使其向Th9细胞转化^[7]. 最新研究发现, 叉头框(forkhead box, Fox)转录因子家族成员之一的Foxo1是Th9细胞的另一种转录因子, 同时, 该转录因子还能够调控表达低水平IL-9的Th17、Treg细胞^[8]. Foxo1能够激活Th9和Th17细胞产生IL-9, 并且在TGF- β 诱导下Foxo1能够促进Treg细胞表达IL-9. 从机制上来讲, 是因为Foxo1能够结合并激活IL-9的转录因子IRF4. 另外, 抑制Foxo1表达后小鼠和人Th9、Th17细胞表达IL-9明显减少, 进而哮喘中的过敏反应得到明显缓解.

1.3 Th9细胞的诱导通路 Th9细胞主要在JAK/STAT(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路的调控下诱导分化. 将STAT6缺陷小鼠的原始CD4⁺T细胞在IL-4和TGF- β 条件下培育, 结果发现并无IL-9和IL-10产生, 而是继续高表达抑制IL-9的叉

表 1 影响IL-9产生的因子

因子	机制	对Th9细胞分化的影响	参考文献
IRF4	与BATF相互作用结合至IL-9的启动子	促进	[4]
IRF1	抑制IRF4的转录作用	抑制	[5]
BATF	与IRF4相互作用结合至IL-9的启动子	促进	[6]
PU.1	结合至IL-9的启动子	促进	[7]
Foxo1	激活转录因子IRF4	促进	[8]
IFN- γ	诱导STAT1磷酸化	抑制	[5]
IL-4	诱导STAT6磷酸化	促进	[9]
TL1A	与DR3结合并诱导STAT5磷酸化	促进	[11]

IRF: 干扰素调节因子; BATF: B细胞激活转录因子; TL1A: 肿瘤坏死因子样配体1A.

头框蛋白3(Forkhead box P3, FOXP3), 表明STAT6在Th9细胞的分化中发挥重要作用^[9]. 促进Th9细胞分化的主要转录因子IRF4与BATF都依赖于STAT6, 并且STAT6抑制FOXP3和转录因子T-bet表达, 而这二者均抑制IL-9的表达. 研究表明IL-2-JAK-STAT5信号是Th9细胞分化所必需的, IL-2缺陷CD4⁺T细胞分泌IL-9明显减少, 而外源性加入IL-2后, STAT5被激活, IL-9水平随之升高^[10]. 此外, 近期研究发现肿瘤坏死因子样配体1A(tumor necrosis factor ligand-related molecule1A, TL1A)与死亡受体3(death receptor 3, DR3)结合也对Th9细胞具有调控作用, 并且受IL-2-STAT5通路激活. 过敏性肺炎相关研究显示, 小鼠DR3基因被敲除后, 明显降低了IL-9 mRNA的表达水平, 减少了T细胞的活化, 同时缓解了肺组织炎症; 进一步的细胞实验证实用TL1A刺激Naïve CD4⁺T细胞后, 可诱导其向Th9细胞分化, 并且与剂量相关^[11].

2 Th9细胞与IL-9的主要靶细胞

IL-9主要作用于CD4⁺T细胞. 在TGF- β 共同作用下, IL-9可促进Th17细胞分化、增殖, 而IL-9R缺陷或应用抗IL-9抗体中和IL-9均可以导致Th17细胞减少, 同时Th17细胞分泌的IL-23对IL-9起负调节作用^[12]. 体内研究发现, 实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠模型中, IL-9R缺陷小鼠体内Th1细胞数量明显增多, Th17细胞数量则降低^[12]. 此外, Th2细胞和Th17细胞的分化也受IL-9的特异性转录因子IRF4调节. 因此, Th9细胞与其他T细胞亚群密切相关.

Th9细胞与IL-9对肥大细胞的生成及其功能均有重要影响. 在过敏反应中IL-9能够促进肥大细胞扩增和募集, 并且转移Th9细胞的小鼠肥大细胞数目和蛋白酶表达量明显增多, 在此过程中IL-9起到了明显的促进作用. 进一步研究发现, PU.1基因缺陷小鼠中IL-9

表达量降低与肥大细胞数目、蛋白酶表达量降低密切相关^[13].

IL-9作为哮喘致病因子, 主要作用于呼吸道上皮细胞和平滑肌细胞, 进而加重肺部炎症. 在IL-9转基因小鼠的呼吸道上皮细胞, 可见IL-9基因表达量明显升高, 同时亦促进上皮细胞分泌IL-13增多, 进而加重呼吸道炎症^[14]. 另一方面, 体内外实验均表明IL-9促进呼吸道上皮细胞黏蛋白MUC2和MUC5AC的表达. 哮喘患者与正常人群呼吸道平滑肌细胞表面均存在IL-9R, IL-9通过调控趋化因子CCL11作用于呼吸道平滑肌细胞^[15].

3 Th9细胞及IL-9在炎症性肠病中的作用

IBD作为一种慢性复发性疾病, 其重要发病因素之一为免疫因素, 其中CD4⁺T细胞作为免疫应答的重要细胞, 参与维持免疫平衡的稳定. 既往主要研究Th1、Th2和Th17细胞在IBD中的作用, 近期, Th9细胞及IL-9成为研究热点得到广泛关注, 越来越多的研究显示, Th9细胞和IL-9在IBD发病中发挥重要作用^[16,17].

3.1 IBD患者高表达IL-9 UC患者血清中IL-9水平与肠黏膜组织中IL-9 mRNA水平较正常人表达明显升高, 不仅与疾病活动度相关^[18,19], 而且与其他炎症因子IL-6、IL-13与IL-17AmRNA水平存在明显相关性^[19]. 最新研究表明IL-9在CD发病中同样重要, 活动性CD患者血清中IL-9水平升高, 并且IL-9与CD患者炎症标志物C-反应蛋白、内镜严重程度评分和疾病活动度评分呈强相关性. 更重要的是, CD患者应用英夫利昔单抗(Infliximab, IFX)治疗第14周时的IL-9水平可以预测IFX在第30周的治疗效果. 因此, IL-9可能成为IBD疾病严重程度与IFX治疗效果的标志物^[20].

不仅如此, IL-9的转录因子IRF4、PU.1 mRNA高表达于活动期UC患者肠黏膜固有层T细胞中. 利用IL-9R和上皮细胞表面标志物EpCAM进行双染, 发现IL-9R表达于UC患者肠上皮细胞中, 表明肠上皮细胞是

IL-9的靶细胞^[21].

3.2 Th9细胞与IL-9加重实验性结肠炎 在T细胞转移结肠炎小鼠模型中, 单独转移Th9细胞的小鼠体重减轻并引起结肠炎, 将Th9细胞连同效应性T细胞转移至小鼠体内后形成更为严重的结肠炎, 表明Th9细胞能够诱导小鼠结肠炎的发生^[3]. 不仅如此, Th9细胞和IL-9亦加重结肠炎症, DSS诱导的实验性结肠炎模型中, TL1A转基因型小鼠与野生型相比, 肠黏膜固有层中检测到大量的Th9细胞, 导致小鼠体重下降, 疾病活动指数(daily activity index, DAI)评分升高, 肠黏膜炎症加重^[22]. 恶唑酮和TNBS诱导的实验性结肠炎有类似的实验结果, 小鼠肠黏膜组织中IL-9、IL-9 mRNA、IL-9⁺CD4⁺T细胞以及IL-9R水平明显升高, 肠黏膜炎症水平随之升高. 进一步应用IL-9敲除小鼠制备结肠炎模型, 与野生组相比IL-9敲除小鼠肠黏膜病理评分和肠道内镜评分均明显降低, 炎症明显减轻, 表明抑制IL-9对结肠炎起到保护作用^[21,23].

3.3 Th9细胞与IL-9破坏肠黏膜屏障 Th9细胞与IL-9通过直接破坏肠黏膜屏障参与IBD的发生发展. 应用IL-9敲除小鼠建立TNBS和恶唑酮诱导的结肠炎模型, 与野生型小鼠相比, 敲除IL-9后小鼠肠黏膜炎症减轻, 同时紧密连接蛋白也发生了明显的变化. TNBS诱导的结肠炎模型中, IL-9敲除小鼠结肠组织中紧密连接蛋白Claudin-4、Claudin-7、Occludin以及连接黏附分子A(junctional adhesion molecule A, JAM-A)表达上调, 而Claudin-1表达下降, Claudin-2无明显变化^[23]. 恶唑酮诱导的结肠炎模型中, IL-9敲除小鼠则主要抑制Claudin-2的表达, Claudin-3和Occludin表达上调, Claudin-1无明显变化^[21]. 另一方面, IL-9R表达于肠黏膜上皮细胞, 是IL-9的靶细胞, 因此在恶唑酮诱导的结肠炎模型中, IL-9作用于上皮细胞, 抑制其增殖, 促进其凋亡^[21]. 以上实验结果表明IL-9通过选择性调控紧密连接蛋白、抑制肠上皮细胞增殖而破坏肠黏膜屏障, 进而增加其通透性, 引起肠道菌群移位, 诱发异常的黏膜免疫应答, 干扰溃疡愈合、扩大炎症反应加重结肠炎的进展.

IL-9不仅破坏肠黏膜的屏障功能, 而且还削弱了肠黏膜损伤后的修复能力. 给予结肠炎小鼠IL-9干预后, 分别于4 h、24 h、48 h观察肠黏膜恢复状况, 结果发现给予IL-9局部干预的野生型小鼠肠黏膜依旧充血糜烂, 恢复情况最差, 而以磷酸盐缓冲液干预的IL-9敲除小鼠肠黏膜基本痊愈, 表明IL-9抑制了肠黏膜的修复^[21].

3.4 封闭IL-9可以缓解结肠炎症 以上研究表明Th9细胞与IL-9促进IBD发生发展, 并且IL-9水平与IBD疾病活动性呈正相关, 那么研究封闭IL-9对IBD的影响尤为重要. 恶唑酮和DSS诱导的结肠炎模型中, 与对照组相比, 应

用抗IL-9抗体后, 小鼠病理评分和内镜严重程度评分均明显降低, 证实IL-9抗体对结肠炎具有治疗作用^[21,24].

除了应用IL-9抗体直接封闭IL-9治疗结肠炎, 还可以通过调控IL-9的信号通路来抑制其表达. 研究显示UC患者肠黏膜固有层淋巴细胞中转录因子GATA结合蛋白3(GATA-binding protein-3, GATA3)表达量明显升高, 在进一步的动物研究中, 以GATA3特异性脱氧核酶作用于恶唑酮诱导的结肠炎小鼠, 能够缓解结肠炎症, 同时显著抑制了炎症因子IL-9的表达^[25]. IBD患者T细胞表面整合素 $\alpha E\beta 7$ 表达明显升高, 单克隆抗体Etrolizumab作为一种新型选择性抗-整合素抗体, 在二期临床试验中发现, 中重度溃疡性结肠炎患者经Etrolizumab治疗后, 与应用安慰剂的患者相比, 更容易达到临床缓解^[26], 而在Etrolizumab的治疗过程中, Th9细胞数量明显降低, 同时IBD患者临床症状减轻^[27].

4 结论

Th9细胞通过分泌IL-9, 加重结肠炎症, 并通过调控紧密连接蛋白、抑制肠上皮细胞增殖破坏肠黏膜屏障功能; 而应用IL-9抗体对实验性结肠炎具有治疗作用, 表明Th9细胞与IL-9可能成为IBD治疗的新靶点, 并且IL-9有可能成为未来监测IBD疾病活动和药物疗效的新型生物标志物. 因此, Th9细胞及IL-9在IBD诊断和治疗中具有广泛应用前景, 但其生物学作用仍需进一步研究.

5 参考文献

- 1 Rojas-Zuleta WG, Sanchez E. IL-9: Function, Sources, and Detection. *Methods Mol Biol* 2017; 1585: 21-35 [PMID: 28477184 DOI: 10.1007/978-1-4939-6877-0_2]
- 2 Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, Galileos G, Gao W, Sobel RA, Mitsdoerffer M, Strom TB, Elyaman W, Ho IC, Khoury S, Oukka M, Kuchroo VK. IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3+ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 1347-1355 [PMID: 18997793 DOI: 10.1038/ni.1677]
- 3 Veldhoen M, Uytendaele C, van Snick J, Helmsby H, Westendorf A, Buer J, Martin B, Wilhelm C, Stockinger B. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008; 9: 1341-1346 [PMID: 18931678 DOI: 10.1038/ni.1659]
- 4 Kaplan MH. The transcription factor network in Th9 cells. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 11-20 [PMID: 27837254 DOI: 10.1007/s00281-016-0600-2]
- 5 Campos Carrascosa L, Klein M, Kitagawa Y, Lückel C, Marini F, König A, Guralnik A, Raifer H, Hagner-Benes S, Rädler D, Böck A, Kang C, Lohoff M, Garn H, Schaub B, Berberich-Siebelt F, Sakaguchi S, Bopp T, Huber M. Reciprocal regulation of the IL9 locus by counteracting activities of transcription factors IRF1 and IRF4. *Nat Commun* 2017; 8: 15366 [PMID: 28497800 DOI: 10.1038/ncomms15366]
- 6 Jabeen R, Goswami R, Awe O, Kulkarni A, Nguyen ET, Attanasio A, Walsh D, Olson MR, Kim MH, Tepper RS, Sun J, Kim CH, Taparowsky EJ, Zhou B, Kaplan MH. Th9 cell

- development requires a BATF-regulated transcriptional network. *J Clin Invest* 2013; 123: 4641-4653 [PMID: 24216482 DOI: 10.1172/JCI69489]
- 7 Chang HC, Sehra S, Goswami R, Yao W, Yu Q, Stritesky GL, Jabeen R, McKinley C, Ahyi AN, Han L, Nguyen ET, Robertson MJ, Perumal NB, Tepper RS, Nutt SL, Kaplan MH. The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation. *Nat Immunol* 2010; 11: 527-534 [PMID: 20431622 DOI: 10.1038/ni.1867]
 - 8 Malik S, Sadhu S, Elesela S, Pandey RP, Chawla AS, Sharma D, Panda L, Rathore D, Ghosh B, Ahuja V, Awasthi A. Transcription factor Foxo1 is essential for IL-9 induction in T helper cells. *Nat Commun* 2017; 8: 815 [PMID: 28993609 DOI: 10.1038/s41467-017-00674-6]
 - 9 Goswami R, Jabeen R, Yagi R, Pham D, Zhu J, Goenka S, Kaplan MH. STAT6-dependent regulation of Th9 development. *J Immunol* 2012; 188: 968-975 [PMID: 22180613 DOI: 10.4049/jimmunol.1102840]
 - 10 Liao W, Spolski R, Li P, Du N, West EE, Ren M, Mitra S, Leonard WJ. Opposing actions of IL-2 and IL-21 on Th9 differentiation correlate with their differential regulation of BCL6 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 3508-3513 [PMID: 24550509 DOI: 10.1073/pnas.1301138111]
 - 11 Richard AC, Tan C, Hawley ET, Gomez-Rodriguez J, Goswami R, Yang XP, Cruz AC, Penumetcha P, Hayes ET, Pelletier M, Gabay O, Walsh M, Ferdinand JR, Keane-Myers A, Choi Y, O'Shea JJ, Al-Shamkhani A, Kaplan MH, Gery I, Siegel RM, Meylan F. The TNF-family ligand TL1A and its receptor DR3 promote T cell-mediated allergic immunopathology by enhancing differentiation and pathogenicity of IL-9-producing T cells. *J Immunol* 2015; 194: 3567-3582 [PMID: 25786692 DOI: 10.4049/jimmunol.1401220]
 - 12 Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, Dardalhon V, Awasthi A, Imitola J, Bettelli E, Oukka M, van Snick J, Renauld JC, Kuchroo VK, Khoury SJ. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 12885-12890 [PMID: 19433802 DOI: 10.1073/pnas.0812530106]
 - 13 Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Glosson-Byers NL, Akhtar N, Zhou B, Kaplan MH. TH9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 433-440.e1 [PMID: 25746972 DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.021]
 - 14 Temann UA, Laouar Y, Eynon EE, Homer R, Flavell RA. IL9 leads to airway inflammation by inducing IL13 expression in airway epithelial cells. *Int Immunol* 2007; 19: 1-10 [PMID: 17101709 DOI: 10.1093/intimm/dxl117]
 - 15 Gounni AS, Hamid Q, Rahman SM, Hoeck J, Yang J, Shan L. IL-9-mediated induction of eotaxin1/CCL11 in human airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2004; 173: 2771-2779 [PMID: 15294996]
 - 16 Matusiewicz K, Iwańczak B, Matusiewicz M. Th9 lymphocytes and functions of interleukin 9 with the focus on IBD pathology. *Adv Med Sci* 2018; 63: 278-284 [PMID: 29567622 DOI: 10.1016/j.advms.2018.03.002]
 - 17 Shohan M, Elahi S, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M, Bagheri N, Soltani E. Th9 Cells: Probable players in ulcerative colitis pathogenesis. *Int Rev Immunol* 2018; 1-14 [PMID: 29672174 DOI: 10.1080/08830185.2018.1457659]
 - 18 Defendenti C, Sarzi-Puttini P, Saibeni S, Bollani S, Bruno S, Almasio PL, Declich P, Atzeni F. Significance of serum IL-9 levels in inflammatory bowel disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015; 28: 569-575 [PMID: 26377844 DOI: 10.1177/0394632015600535]
 - 19 Nalleweg N, Chiriac MT, Podstawa E, Lehmann C, Rau TT, Atreya R, Krauss E, Hundorfean G, Fichtner-Feigl S, Hartmann A, Becker C, Mudter J. IL-9 and its receptor are predominantly involved in the pathogenesis of UC. *Gut* 2015; 64: 743-755 [PMID: 24957265 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305947]
 - 20 Feng T, Chen B, Li L, Huang S, Ben-Horin S, Qiu Y, Feng R, Li M, Mao R, He Y, Zeng Z, Zhang S, Chen M. Serum Interleukin 9 Levels Predict Disease Severity and the Clinical Efficacy of Infliximab in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1817-1824 [PMID: 28644181 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001172]
 - 21 Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Dornhoff H, Steiner S, Lehr HA, Wirtz S, Vieth M, Waisman A, Rosenbauer F, McKenzie AN, Weigmann B, Neurath MF. TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 676-686 [PMID: 24908389 DOI: 10.1038/ni.2920]
 - 22 魏芳, 刘美玉, 韩菲, 郑力搏, 郭金波, 王冬, 李辉, 张晓岚. TL1A过表达慢性实验性结肠炎中Th9细胞的变化研究. *中华消化杂志* 2018; 38: 238-243 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.04.006]
 - 23 Gerlach K, McKenzie AN, Neurath MF, Weigmann B. IL-9 regulates intestinal barrier function in experimental T cell-mediated colitis. *Tissue Barriers* 2015; 3: e983777 [PMID: 25838986 DOI: 10.4161/21688370.2014.983777]
 - 24 Yuan A, Yang H, Qi H, Cui J, Hua W, Li C, Pang Z, Zheng W, Cui G. IL-9 antibody injection suppresses the inflammation in colitis mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 468: 921-926 [PMID: 26603936 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.11.057]
 - 25 Popp V, Gerlach K, Mott S, Turowska A, Garn H, Atreya R, Lehr HA, Ho IC, Renz H, Weigmann B, Neurath MF. Rectal Delivery of a DNase That Specifically Blocks the Transcription Factor GATA3 and Reduces Colitis in Mice. *Gastroenterology* 2017; 152: 176-192.e5 [PMID: 27639807 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.005]
 - 26 Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, Lamb CA, Feagan BG, Panes J, Salas A, Baumgart DC, Schreiber S, Dotan I, Sandborn WJ, Tew GW, Luca D, Tang MT, Diehl L, Eastham-Anderson J, De Hertogh G, Perrier C, Egen JG, Kirby JA, van Assche G, Rutgeerts P. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384: 309-318 [PMID: 24814090 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60661-9]
 - 27 Zundler S, Schillinger D, Fischer A, Atreya R, López-Posadas R, Watson A, Neufert C, Atreya I, Neurath MF. Blockade of $\alpha\text{E}\beta 7$ integrin suppresses accumulation of CD8+ and Th9 lymphocytes from patients with IBD in the inflamed gut in vivo. *Gut* 2017; 66: 1936-1948 [PMID: 27543429 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312439]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



聚乙二醇电解质散不同联合方案对于老年便秘患者肠道准备的效果观察

俞志斌, 姜景平, 屈志英

俞志斌, 姜景平, 屈志英, 景德镇市第一医院消化内科 江西省景德镇 333000

俞志斌, 副主任医师, 主要从事功能性消化不良、功能性便秘等相关疾病研究。

基金项目: 景德镇市科技局计划项目, No. 20162SFZC059.

作者贡献分布: 此课题由俞志斌与姜景平设计完成; 研究过程由俞志斌、姜景平及屈志英操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由姜景平与屈志英提供; 数据分析由俞志斌与姜景平完成; 本论文写作由俞志斌及姜景平完成。

通讯作者: 俞志斌, 副主任医师, 333000, 江西省景德镇市中华北路317号, 景德镇市第一医院消化内科. 13979811660@163.com
电话: 0798-8560101

收稿日期: 2018-05-03

修回日期: 2018-06-04

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-07-18

Effects of polyethylene glycol electrolyte powder combined with different agents in bowel preparation for colonoscopy in elderly patients with constipation

Zhi-Bin Yu, Jing-Ping Jiang, Zhi-Ying Qu

Zhi-Bin Yu, Jing-Ping Jiang, Zhi-Ying Qu, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Supported by: Ministry of Science and Technology of Jingdezhen, No. 20162SFZC059.

Correspondence to: Zhi-Bin Yu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jingdezhen, 317 Zhonghua North Road, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China. 13979811660@163.com

Received: 2018-05-03

Revised: 2018-06-04

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-07-18

Abstract

AIM

To evaluate the effects of polyethylene glycol electrolyte powder combined with different agents in bowel preparation for colonoscopy examination in elderly constipation patients.

METHODS

A total of 108 elderly patients with constipation who would undergo bowel preparation for colonoscopy were enrolled from March 2016 to May 2017, and they were prospectively randomized into three groups: A, B, and C ($n = 36$ each). Patients of group A only took polyethylene glycol electrolyte powder, patients of group B took polyethylene glycol electrolytes powder combined with lactulose, and patients of group C took polyethylene glycol electrolytes powder combined with folium sennae. The colon cleaning quality, gastrointestinal complications, and patient compliance were evaluated.

RESULTS

The bowel preparation score of group B (7.96 ± 0.75 , 94.3%) was better than those of groups A (5.11 ± 1.02 , 66.7%) and C (5.83 ± 1.13 , 22.2%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The rate of gastrointestinal complications in group B (2.7%, 8.3%) was much lower than that of group C (13.8%, 25%). No significant difference was observed in patient compliance between groups A (66.7%), B (63.8%) and C (55.6%).

CONCLUSION

Polyethylene glycol electrolyte powder combined with

lactulose could improve the cleaning quality of bowel preparation in elderly patients with constipation and has no obvious gastrointestinal complications, representing a more effective and safer method for bowel preparation.

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

Key Words: Polyethylene glycol electrolyte powder; Constipation; Bowel preparation

Yu ZB, Jiang JP, Qu ZY. Effects of polyethylene glycol electrolyte powder combined with different agents in bowel preparation for colonoscopy in elderly patients with constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1268-1272 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1268.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1268>

摘要

目的

对比观察在结肠镜检查前, 使用三种不同的复方聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol electrolyte powder, PEG-EP)方案对于老年便秘患者的肠道准备效果。

方法

2016-03/2017-05在景德镇市第一医院行结肠镜检查的老年便秘患者108例随机分为A、B、C三组, 每组36例, 肠道准备方法: A组单用复方PEG-EP、B组复方PEG-EP+乳果糖口服液、C组复方PEG-EP+番泻叶, 比较三组患者的肠道清洁评分、不良反应发生率、服药依从性。

结果

比较三组肠道评分及有效率(A组 5.11 ± 1.02 、66.7%; B组 7.96 ± 0.75 、94.3%; C组 5.83 ± 1.13 、22.2%), B组总分及有效率高于A组和C组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); B组的胃肠道不良反应如呕吐、腹痛的发生率低于C组(B组2.7%、8.3%, C组13.8%、25%), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 三组的服药依从性无明显差异(I级A组66.7%、B组63.8%、C组55.6%)。

结论

对于老年便秘患者, 复方PEG-EP联合乳果糖口服液可明显提高结肠镜检查前的肠道清洁质量, 且不良反应少, 是一种安全、有效的肠道准备方案。

关键词: 聚乙二醇电解质散; 便秘; 肠道准备

核心提要: 我们在临床中发现, 单独使用聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol electrolyte powder, PEG-EP)作为肠镜前的清洁方案, 尤其是便秘患者, 其肠腔内常

有粪水或粪渣残留, 影响进镜及观察。本课题通过观察PEG-EP分别与番泻叶、乳果糖联合使用的肠道清洁效果、不良反应及服药依从性, 为老年便秘患者寻找一种安全、有效的肠道准备方法。

俞志斌, 姜景平, 屈志英. 聚乙二醇电解质散不同联合方案对于老年便秘患者肠道准备的效果观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(20): 1268-1272 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1268.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1268>

0 引言

众所周知, 结肠镜检查前的肠道准备质量是影响进镜时间、病变观察及微小病变检出率的重要决定因素。理想的肠道准备方法应该是不但可以在短时间内有效排空肠道大部分液体和结肠内所有固体成分, 同时不影响结肠黏膜组织学外观, 而且耐受性好, 不会导致明显的水电解质平衡紊乱等不良反应^[1,2]。近年来, 聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol electrolyte powder, PEG-EP)作为一种新型的口服肠道清洁剂, 已经在国内外广泛推广应用于肠镜前的肠道准备^[3,4], 但人们在临床实践中逐渐发现, 如果单独使用PEG-EP, 尤其是对于慢性便秘患者, 其肠道清洁效果往往不尽如人意^[5,6]。由于老年人是肠道疾患的高发人群, 是结肠镜的重点筛查对象, 而且其便秘的发生率较高, 多伴有心脑血管等慢性基础疾病, 因此提高肠道准备的有效性、保障服药安全性, 显得尤为重要。本研究通过PEG-EP分别与番泻叶、乳果糖联合使用, 对比观察不同的复方PEG-EP联合方案的肠道清洁效果、不良反应发生率, 为老年便秘患者寻找一种更为适宜的肠道准备方案。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2016-03/2017-05在景德镇市第一医院消化内镜中心接受结肠镜检查的老年便秘患者共108例, 年龄 ≥ 60 岁, 符合罗马III功能性便秘诊断标准: (1)必须 \geq 下列2项: 至少1/4的排便感到费力, 至少1/4的排便有不尽感, 至少1/4的排便肛门直肠梗阻感和/或堵塞感, 至少1/4的排便需手法辅助, 每周排便少于3次; (2)不用泻药时很少出现稀便; (3)不符合肠易激综合征的诊断。诊断前症状出现至少6 mo, 且近3 mo症状符合以上标准。排除标准: 消化道梗阻、胃潴留、严重脏器功能衰竭、精神疾病不能配合、对本研究药物成分过敏者。所有入组对象均被充分告知研究的性质和风险, 并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核批准。将108例患者按照随机数字表法随机分为A组、B组、C组, 每组36例, 其中男51例, 女57例, 年龄60-75岁。

1.2 方法 所有患者肠镜检查前2 d均少渣半流饮食, 检查

表 1 三组患者肠道清洁评分(mean ± SD)及临床3效果的比较 (n = 36, n (%))

分组	总分	显效	有效	无效
A组	5.11 ± 1.02 ^a	3 (8.3) ^a	24 (66.7) ^a	12 (33.3) ^a
B组	7.96 ± 0.71	15 (41.7)	34 (94.3)	2 (5.5)
C组	5.87 ± 0.83 ^a	6 (16.7) ^a	28 (77.6) ^a	8 (22.2) ^a

^aP < 0.05, 与B组比较.

表 2 三组患者胃肠道不良反应比较 (n = 36, n (%))

分组	恶心	呕吐	腹痛	腹胀
A组	2 (5.5) ^a	0 (0) ^a	1 (2.7) ^a	1 (2.7) ^a
B组	1 (2.7) ^a	1 (2.7) ^a	3 (8.3) ^a	2 (5.5) ^a
C组	6 (16.7)	5 (13.8)	9 (25.0)	7 (19.4)

^aP < 0.05, 与C组比较.

前1 d晚餐后开始禁食. 给药方法: (1)A组为复方PEG-EP组, 于检查前4 h口服PEG-EP 2盒(恒康正清, 江西恒康药业, 规格为每盒3包: A包0.74 g、B包1.46 g、C包60 g)溶化于2 L温开水中, 大约1.5-2 h内服完); (2)B组为PEG-EP+乳果糖口服液组, 于检查前2 d口服乳果糖液 20 mL/次、2-3次/d, PEG服用法同A组; (3)C组为PEG-EP+番泻叶组, 前1 d晚餐后取番泻叶10 g, 沸水300-500 mL冲泡后口服, PEG-EP服用同A组.

1.3 观察指标

1.3.1 肠道清洁效果评定: 采用目前国内外常用的波士顿肠道准备量表(Boston bowel preparation scale, BBPS)来评价患者肠道清洁程度^[7-9]. 评价方法: 0分: 结肠腔内有无法清除的固体大便, 黏膜无法看清; 1分: 结肠腔内残留粪便和(或)不透明液体, 能看清部分黏膜; 2分: 结肠内有少量粪便和(或)不透明液体, 黏膜显示清楚; 3分: 所有黏膜显示清楚, 结肠内无粪便或不透明液体残留. 分别对右半结肠(盲肠和升结肠)、横结肠、左半结肠(降结肠、乙状结肠和直肠)进行评分, 三段肠道评分之和为总分, 总分8-9分为I级, 6-7分为II级, 5分为III级, 0-4分为IV级. I级为显效, I级+II级为有效, III+IV级为无效. 由2名内镜操作经验丰富的医生进行肠道准备情况的评估, 并填写肠道评分表.

1.3.2 安全性评定: 通过问卷调查的形式随访记录每位患者服药后的胃肠道不良反应, 包括腹痛、腹胀、恶心、呕吐等不适.

1.3.3 服药依从性评估: 包括药物口味、药物服用量、备药难易程度, I级为备用很方便, 药物口味较好, 能顺利服用全部药物溶液; II级为备用比较方便, 药物口味

一般, 尚能坚持服用全部药物溶液; III级为备用不方便, 药物口味差, 不能坚持服用全部药物溶液.

统计学处理 采用SPSS15.0软件进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料用以mean ± SD表示, 各组间比较采用单因素方差分析; 两组间比较采用t检验, P < 0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基线资料比较 A组男19例、女17例、平均年龄68.37岁 ± 2.56岁; B组男16例、女20例、平均年龄70.35岁 ± 4.12岁; C组男21例、女15例、平均年龄67.37岁 ± 3.41岁; 三组患者在性别、年龄进行比较, 不存在显著性差异(P > 0.05), 具有可比性.

2.2 肠道清洁效果比较 根据BBPS评分结果进行比较发现, A组总分为5.11 ± 1.02、B组总分为7.96 ± 0.75、C组总分为5.83 ± 1.13, B组总分及有效率高A组和C组, 差异有统计学意义(P < 0.05), 见表1.

2.3 不良反应发生率 C组的不良反应发生率明显高于A组和B组, 差异有统计学意义(P < 0.05). A组和B组比较无明显差异, 见表2.

2.4 患者服药依从性比较 通过问卷调查的形式记录每位患者对于药物口味、药物服用量以及备药难易程度的评价, 结果发现三组患者的肠道准备药物依从性无明显差异(P > 0.05), 见表3.

3 讨论

电子结肠镜检查目前仍是临床诊断大肠疾病最主要的检查手段, 如何保障其诊断的准确性和操作的安全性, 肠道清洁质量是关键因素. 传统的肠道准备方法较多,

表 3 三组患者服药依从性比较 $n = 36, n (\%)$

分组	I 级	II 级	III 级
A组	24 (66.7)	12 (33.4)	0 (0)
B组	23 (63.8)	13 (36.1)	0 (0)
C组	20 (55.6)	15 (41.6)	1 (2.7)

如口服甘露醇、硫酸镁、番泻叶、磷酸钠盐、电解质液等,但以上方法不良反应常见,如腹痛、腹胀、呕吐等,尤其对于老年患者,这部分人群多伴心脑血管等慢性疾病,传统的肠道清洁方法易造成水电解质平衡紊乱、心血管负荷增加,可能诱发心律失常、心血管意外等风险。

因此,良好的肠道准备方案是顺利完成结肠镜检查的前提条件。近些年,复方PEG-EP作为新一代的口服全肠道清肠剂,具有良好的安全性和耐受性,已成为国内广泛应用的肠道准备方法的^[10]。2013年中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(草案)指出:PEG-EP是国内外目前最推荐的肠道清洁剂^[11],作为一种等渗性全肠灌洗液,PEG不影响机体水电解质平衡,不产酸、不产气,且温和和无刺激,短时间内不会引起体液大量外渗而导致脱水等反应^[12,13]。

然而,人们在临床实践中逐渐发现,单纯使用PEG行肠道准备肠腔内残留液体较多,尤其对于老年或慢性便秘患者,其肠道清洁程度较低,影响进镜及观察。如何提高便秘患者的肠道准备质量是函待解决的重要问题。中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南建议:伴有长期便秘的患者可采用分次预先使用缓泻剂或联合使用促进胃肠动力药物的方法可提高效果。乳果糖口服液是临床治疗慢性便秘的常用药物,它口感好,对肠黏膜作用温和,可用于老年、儿童,甚至妊娠期妇女。该药在肠道不被吸收,且具有双糖活性,可保留水份和电解质,增加粪便容积,软化粪便,从而达到通便效果,具有很高的安全性和耐受性^[14,15]。本研究结果显示PEG-EP联合乳果糖口服液进行肠道准备,其肠道清洁质量优于单用PEG-EP组、番泻叶+PEG-EP组,而且其不良反应发生率明显低于番泻叶组。另外,我们发现部分患者口服番泻叶后出现腹痛、腹胀、肛门坠胀感等不适,却无有效的导泻作用,影响患者依从性及肠道准备效果。而乳果糖液服用方便,胃肠道不良反应少,并能达到良好的预先缓泻作用,同时,可减少口服药物溶液的剂量,从而减轻老年患者的心肾容量负荷。总之,乳果糖口服液联合PEG-EP进行肠道准备,简单易行、不良反应少,可提高PEG-EP的肠道清洁质量,是一种安全、有效的肠道准备方法。

文章亮点

实验背景

近些年,我国结直肠肿瘤的发病率呈明显上升趋势,而老年人为肠道肿瘤的高发人群,是重点筛查对象。目前结肠镜检查依然是临床首选的检查方法。然而,这部分人群多伴有便秘及心脑血管疾病,肠道准备往往不甚理想。目前聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol electrolyte powder, PEG-EP)已是国内外最推荐的肠道清洁剂,但对于慢性便秘患者,单独使用效果欠佳,肠腔内往往残留较多粪渣粪水,影响观察,造成检查时间延长,并可能遗漏一些早期的肠道病变。因此,如何改善老年便秘患者的肠道准备质量、提高早期肠道肿瘤的诊断率,是临床工作者经常面对的难题之一。

实验动机

本课题通过探讨PEG-EP不同联合方案的肠道清洁效果、服药安全性以及服药依从性,为老年便秘患者寻找一种更为理想的肠道准备方法,从而提高肠道早期肿瘤的诊断率,达到早诊早治的目的。

实验目标

本课题在使用PEG-EP前,预先服用番泻叶、乳果糖以到达缓泻作用,对比观察不同药物联合PEG-EP的肠道清洁质量、胃肠道不良反应发生率、服药依从性的差别,旨在提高老年便秘患者的肠道准备质量,为临床应用提供一定的实验数据。

实验方法

将108例老年便秘患者按随机数字表法随机分为A、B、C三组,每组36例:A组为单用PEG-EP、B组为PEG-EP+乳果糖口服液、C组PEG-EP+番泻叶,比较三组患者的肠道清洁评分、不良反应发生率、服药依从性。患者肠道清洁效果的评定采用的是波士顿肠道准备量表;服药安全性评定采用问卷调查的形式记录服药后的胃肠道不良反应;服药依从性评估通过随访记录患者服药后的感受包括药物口味、药物服用量、备药难易程度。实验数据采用SPSS15.0软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,各组间比较采用单因素方差分析;两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

实验结果

通过研究结果发现乳果糖口服液可以提高PEG-EP的肠道清洁质量,方法安全、有效,达到此次课题的实验

目标. 本研究结果显示乳果糖+PEG-EP联合进行肠道准备, 其肠道清洁质量明显优于单用PEG-EP组、番泻叶+PEG-EP组, 而且不良反应发生率明显低于番泻叶组, 并具有良好的服药依从性. 我国肠道准备指南建议伴有长期便秘者可预先使用缓泻剂以提高效果, 但关于具体药物及服药剂量、服药时间尚未有明确指导意见. 本课题在结肠镜检查前2 d预先口服乳果糖液20 mL/次、2-3次/d, 以达到缓泻作用, 为进一步探讨乳果糖液作为肠镜前的缓泻剂的最佳用法、用量, 提供一定的实验依据.

实验结论

本研究结果显示在老年便秘患者结肠镜检查前的肠道准备中, 联合使用乳果糖口服液+PEG-EP方法, 其肠道清洁质量明显优于单用PEG-EP组、番泻叶+PEG-EP组, 而且不良反应发生率明显低于番泻叶组, 并具有良好的服药依从性. 另外, 有一部分患者口服番泻叶后出现明显腹痛, 却无导泻作用, 影响患者的依从性及肠道准备效果. 近年来人们研究发现乳果糖液可改善PEG-EP的肠道清洁效果, 但目前尚未明确最佳的用法、用量. 在本课题中我们在结肠镜检查前2 d开始预先使用乳果糖口服液, 每日2-3/d, 每次20 mL, 以促进肠道蠕动, 减轻便秘, 达到预先缓泻作用, 结果证实可提高PEG-EP的肠道清洁程度, 并且预先使用乳果糖液可明显减少肠道准备的口服药物溶液剂量, 从而减轻老年人的心血管容量负荷. 此方法简单方便、安全、有效, 是一种较为理想的肠道准备方法, 易于在临床实践中推广.

展望前景

我们在此次课题研究中发现, 便秘患者服药肠道泻药后, 出现首次排便时间较长, 导致肠道准备时间延长, 可造成患者一定程度的心情焦虑. 因此, 我们希望今后能在以下几个方面来进一步探讨、研究: (1)进一步探讨乳果糖的不同剂量、不同服药时间对于肠道准备效果的影响. (2)预先使用促进消化道动力药物是否可进一步提高乳果糖+PEG-EP法的肠道清洁效果? 未来研究中可增加样本数量, 增加实验分组, 寻找预先使用乳果糖的最佳服药次数、剂量; 预先使用新型的肠道动力药物如普卢卡必利, 观察对于乳果糖+PEG-EP肠道准备质量的改善.

4 参考文献

- 1 Barkun A, Chiba N, Enns R, Marcon M, Natsheh S, Pham C, Sadowski D, Vanner S. Commonly used preparations for colonoscopy: efficacy, tolerability, and safety--a Canadian Association of Gastroenterology position paper. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 699-710 [PMID: 17111052]
- 2 Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzzello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 142-150 [PMID: 23335011 DOI: 10.1055/s-0032-1326186]
- 3 赵莉, 许乐, 刚锐, 李琪. 复方聚乙二醇电解质散对老年患者肠道准备效果的随机对照研究. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 164-166 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.03.008]
- 4 赵金芳, 朱良如, 任宏宇, 刘俊, 侯晓华, 吴杰, 孙圣斌, 丁一娟, 谭诗云, 黄梅芳, 陈敏, 但自力, 梅青涛, 余卫中. 三种口服复方聚乙二醇电解质散方案进行肠道准备的比较研究. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 613-616 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.09.008]
- 5 刘方旭, 许乐. 乳果糖口服液联合聚乙二醇电解质散进行结肠镜肠道准备效果临床观察. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 375-377 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.06.005]
- 6 张红霞, 吴金球, 蔡虹, 马靓. 慢性便秘者结肠镜检查前肠道准备的方法. *上海护理* 2009; 9: 36-38 [DOI: 10.3969/cma.j.issn.1009-8399.2015.03.011]
- 7 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]
- 8 高燕, 张厚德, 林木贤, 程春生, 吴盛州, 牛岁松. Boston肠道准备量表应用的信度评估. *中华消化杂志* 2012; 29: 78-80 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2012.02.006]
- 9 吉娜·伊利, 高峰. 肠道准备评分量表在结肠镜检查中的应用. *国际消化病杂志* 2015; 35: 328-330 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2015.05.010]
- 10 周丽雅, 杨云生, 袁耀宗, 李兆申, 胡品津, 林三仁. 复方聚乙二醇用于内镜检查前结肠准备的多中心随机对照临床研究. *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 324-327 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2004.05.009]
- 11 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(草案). *中华消化内镜杂志* 2013; 46: 147-154 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.09.001]
- 12 陈洁, 李兆申, 姚银珍, 吴仁培. 改良的复方聚乙二醇电解质散进行肠道准备的效果观察. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 315-316 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.06.016]
- 13 段伯平, 欧阳文献, 徐斌. 乳果糖口服液用于儿童结肠镜检查前肠道准备. *护理学杂志* 2010; 25: 40-41 [DOI: 10.3870/hlxxz.2010.21.040]
- 14 梁彩桃, 尚俊芳, 白艳辉. 乳果糖联合微生态制剂治疗小儿功能性便秘的效果观察. *中国综合临床* 2013; 29: 884-886 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2013.08.038]
- 15 刘亚萍, 刘欣, 董蕾. 乳果糖联合枯草二联活菌治疗老年功能性便秘. *中华医学杂志* 2012; 92: 2961-2964 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0367-2491.2012.42.003]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

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

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

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

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

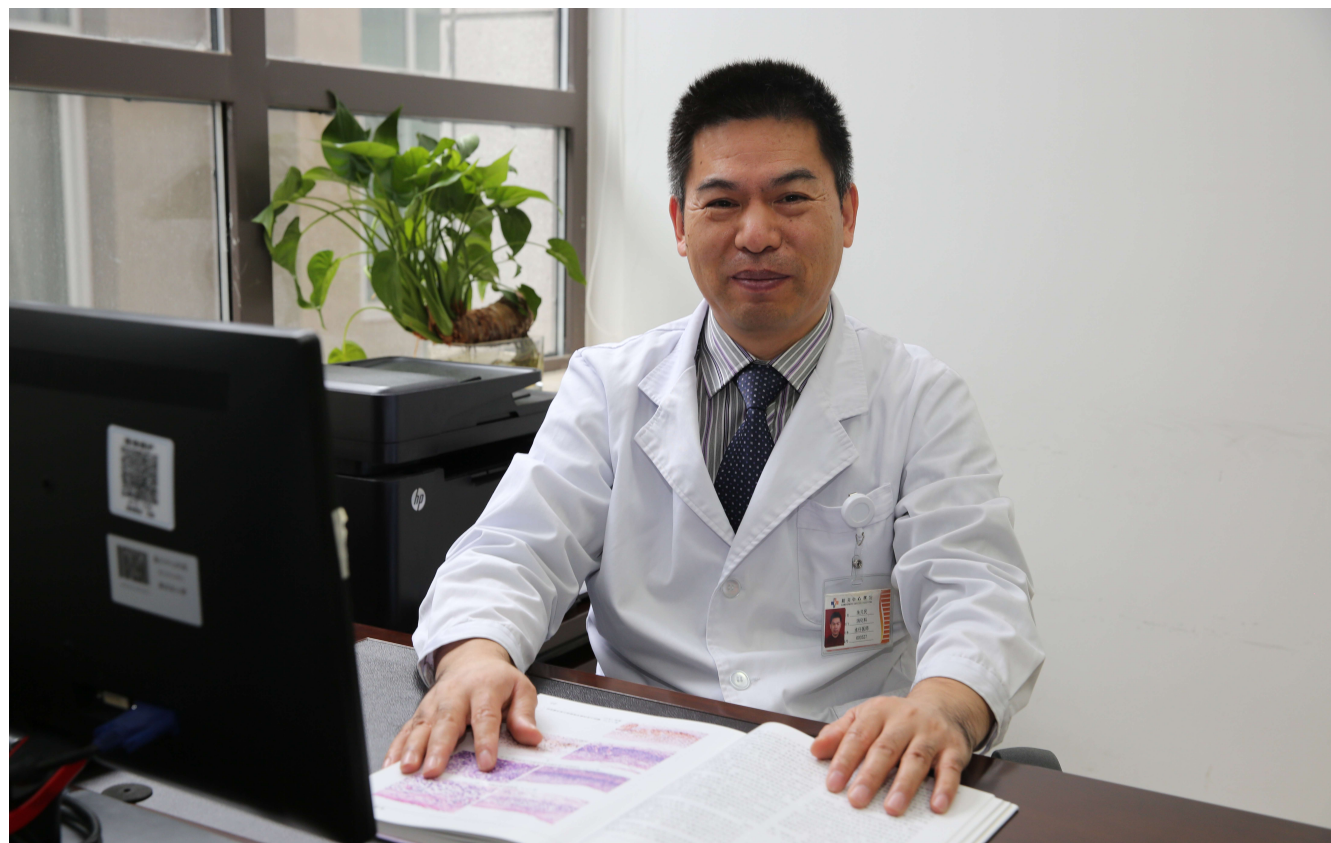


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 7 月 28 日 第 26 卷 第 21 期 (Volume 26 Number 21)



21 / 2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus 和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 1273 中成药致急性肝损伤的原因析要及防范

杨全军, 陈力, 陈林林, 郭澄

- 1280 脂肪胰的研究现状

牛春燕, 吴方雄

- 1289 消化内镜麻醉风险评估现状及展望

封莉莉, 马苏, 丁文霞, 刘毅, 席惠君

基础研究

- 1295 大鼠胆汁性肝硬化模型的血流动力学特点

杜庆红, 徐雅, 刘芳, 李姝玉, 汤轶波

临床研究

- 1301 联合应用磁共振动态增强及弥散加权成像诊断进展期胃癌的效果及其应用研究

孙寿广

- 1307 结肠腺癌中ID-1、ID-3和NF- κ B的表达及意义

李雪锋, 凌凯, 颜晓军

- 1313 家族性腺瘤性息肉病47例临床分析

胡平, 汤琪云

文献综述

- 1320 结直肠Dieulafoy病的诊断和治疗进展

刘欢宇, 孙林, 陈余, 许凌云, 陈宁宁, 厉英超

消 息

- 1279 《世界华人消化杂志》正文要求
1294 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1300 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1312 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1328 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

朱元民, 主任医师, 副教授, 博士, 1991年毕业于北京大学医学部, 长期在北京大学人民医院消化内科工作, 2009年曾在美国国立癌症中心做访问学者, 2015年调至北京大学航天中心医院消化科工作担任科主任至今. 现任北京医学会消化分会委员, 北京医学会消化内镜学分会委员, 中国医师协会整合医学专业委员会整合消化病学专业委员会委员, 北京医师协会消化内科专科医师分会理事, 《世界华人消化杂志》编委. 北京大学医学部硕士生导师. 近年主要从事结直肠癌发病的流行病学、临床特点以及早期结直肠癌的发病机制的研究, 获得过国家自然科学基金及其他研究基金多项. 发表SCI论文3篇, 中文核心期刊论文近40篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-07-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus和《超星期刊出版平台(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.

Contents

Volume 26 Number 21 July 28, 2018

EDITORIAL

- 1273 Acute and chronic liver injury induced by Chinese patent medicine: Causes and precautions

Yang QJ, Chen L, Chen LL, Guo C

- 1280 Research status of fatty pancreas

Niu CY, Wu FX

- 1289 Research status and prospect on risk assessment of sedation and anesthesia in endoscopy

Feng LL, Ma S, Ding WX, Liu Y, Xi HJ

BASIC RESEARCH

- 1295 Hemodynamic characteristics of biliary cirrhosis in rats

Du QH, Xu Y, Liu F, Li SY, Tang YB

CLINICAL RESEARCH

- 1301 MRI dynamic enhancement combined with diffusion weighted imaging for diagnosis of advanced gastric cancer

Sun SG

- 1307 Significance of expression of ID-1, ID-3, and NF-
- κ
- B in colorectal adenocarcinoma

Li XF, Ling K, Yan XJ

- 1313 Clinical analysis of 47 cases of familial adenomatous polyposis

Hu P, Tang QY

REVIEW

- 1320 Progress in diagnosis and treatment of colorectal Dieulafoy's disease

Liu HY, Sun L, Chen Y, Xu LY, Chen NN, Li YC

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 21 July 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yuan-Min Zhu, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Aero Space Center Hospital, Yuquan Road No. 15, Haidian District, Beijing 100049, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date July 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

中成药致急性慢性肝损伤的原因析要及防范

杨全军, 陈力, 陈林林, 郭澄

杨全军, 上海交通大学附属第六人民医院药剂科 上海市 200233

杨全军, 主管药师, 主要从事临床药理学和药物生物标志物的研究。

基金项目: 上海市临床药学重点专科建设项目, No. 2017-373; 上海卫计委重要薄弱学科建设项目, No. 2016ZB0302-01.

作者贡献分布: 本文由杨全军撰写; 陈力与陈林林补充素材; 郭澄修改校正。

通讯作者: 郭澄, 主任药师, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院药剂科. guopharm@126.com
电话: 021-24058789

收稿日期: 2018-05-16

修回日期: 2018-06-04

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-07-28

Acute and chronic liver injury induced by Chinese patent medicine: Causes and precautions

Quan-Jun Yang, Li Chen, Lin-Lin Chen, Cheng Guo

Quan-Jun Yang, Li Chen, Lin-Lin Chen, Cheng Guo, Department of Pharmacy, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Supported by: Shanghai Key Clinical Pharmacy Specialist Construction Project, No. 2017-373; Shanghai Health and Planning Commission Important Weak Discipline Construction Project, No. 2016zb0302-01.

Correspondence to: Cheng Guo, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. guopharm@126.com

Received: 2018-05-16

Revised: 2018-06-04

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-07-28

Abstract

Chinese patent medicines are popular due to their definite clinical efficacy, reliable quality, and good safety. However, Chinese medicine and its preparations are one of the main causes of drug induced liver damage. The hepatotoxic ingredients of Chinese patent medicines and the irrational application of Chinese patent medicines are the two main reasons for their hepatotoxicity. However, there are no systematic studies on the causes, types, and preventive measures for liver injury caused by Chinese patent medicines. This article aims to briefly review the causes and preventive measures of acute and chronic liver injury caused by Chinese patent medicines.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chinese patent medicine; Hepatotoxicity; Drug-induced liver injury; Rational drug usage

Yang QJ, Chen L, Chen LL, Guo C. Acute and chronic liver injury induced by Chinese patent medicine: Causes and precautions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(21): 1273-1279 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1273.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i21.1273>

摘要

中成药因其临床疗效确切、服用方便而广受欢迎。但中药及其制剂引起的肝损伤是药物性肝损伤的重要原因之一。中成药的不规范应用和其复杂成分被怀疑是导致肝损伤的重要因素。目前针对中成药导致肝损伤的原因、类型和防范措施尚无系统研究。本文拟简要评述中成药导致急性慢性肝损伤的原因和防范措施。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中成药; 肝毒性; 药物性肝损伤; 合理用药

核心提要: 中成药因其疗效确切和应用性好而在临床得到广泛使用。然而, 因中成药成分复杂, 质量难以控制, 临床应用存在诸多不规范的情况, 已有较多因使用中成药引起急性肝损伤的报道, 但急性肝损伤形成的病因复杂, 使用不规范仅仅是其主要原因之一, 尚存药物性质、患者体质等因素, 本文拟从药物偏性、患者体质和临床用药规范等方面分析中成药导致急性肝损伤的原因和相应的防范措施。

杨全军, 陈力, 陈林林, 郭澄. 中成药致急性肝损伤的原因析要及防范. 世界华人消化杂志 2018; 26(21): 1273-1279 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1273.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i21.1273>

0 引言

目前世界范围内缺乏中药导致肝损伤的发病率和流行病学数据, 特定地区一定时间段内统计中药导致药物性肝损伤的数据差异较大^[1-3]。美国药物性肝损伤网络(drug-induced liver injury network, DILIN) 10年数据统计显示, 草药膳食补充剂引起的药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)占比达15%^[4]; 而由药物所致肝衰竭大约占急性肝衰竭的13%^[5,6]。我国关于DILI的确切发病率尚不清楚, 缺乏大样本的临床流行病学调查。有报道显示中草药和中成药是引起药物性肝损伤的重要组成部分, 占比约12%-40%^[7-14]。中药及其制剂引发的药物性肝损伤引起社会广泛关注。

临床学者对传统中药及其制剂引起的药物性肝损伤存在较大分歧, 各家众说纷纭。传统中医认为疾病的发生是由于致病因素作用于人体引起脏腑功能失去协调, 阴阳气血偏倚而失去平衡。药物也具有偏阴偏阳、性味、归经、升降浮沉等不同偏性, 因此可以利用具有偏性的药物, 依据病邪的性质, 达到攻实补虚的治病目的。而偏性使用不当, 可加重人体偏性而致病或加重病情, 因此古代医家也将药物偏性称为“毒性”, 药物也被称为“毒药”。如《黄帝内经》中描述: “当今之世, 必齐毒药攻其中。”张景岳所著《类经》云: “药以治病, 因毒为能, 所谓毒药, 是以气味之有偏也……是凡可辟邪安正者, 均可称为毒药, 故曰毒药攻邪也。”中医学认为凡治病之药皆为毒药, 毒乃药性。因此, 有学者认为中药引起药物性肝损伤的原因是中药本身品种和药性引起的。比如, 现已明确何首乌^[15,16]、升麻^[17]、黄药子^[18]、雷公藤^[19]、白鲜皮^[20]、土三七^[21,22]等中药的肝毒性。综上所述, 辩证准确和避其毒性, 规范使用中药的配伍原则, 并规范剂量要求, 可大大减少中药导致的急性

性肝损伤的发生。

关于临床应用的中成药引起的DILI, 目前关注较少。中成药是在中医学理论指导下, 为了预防及治疗疾病, 以中药材为原料, 按规定的处方和制剂工艺制成的一定剂型, 并经国家药品监督管理部门批准的商品化的一类中药制剂^[23-25]。中成药并不是现代药物发展的产物, 自古以来中医界就有丸散膏丹等剂型。随着临床实践和科研的发展, 一大批临床经方和验方也被开发为中成药, 并制成了现代制剂, 如片剂、胶囊剂和中药注射剂。中成药相对中药, 具有携带使用方便、质量可控性高、普适性好等优点, 并且可以结合现代科学技术成果, 如药效成分的溶解性、药物相容性和稳定性、药代动力学特性和药效学需求, 增强疗效, 减少毒性。因此中成药在临床应用中颇受欢迎, 我国2014年中成药产值5600余亿元^[26], 年平均增长率为18.14%, 占医药工业总产值的20%左右^[27]。但是随着中成药的临床广泛应用, 中成药引起的肝损伤也屡见报道^[20,28,29]。本文拟就中成药引起的急性肝损伤的原因和防治进行阐述。

1 中成药引起急性肝损伤的原因析要

中成药引起的肝损伤原因大致可分为药物因素、患者体质因素和临床用药因素三方面。

1.1 药物因素

1.1.1 中成药所含成分包含了肝毒性成分: 多种中成药含有毒性成分, 可能造成肝损伤, 如表1所示。鞣质类成分广泛存在于虎杖、五倍子、诃子、石榴皮等植物中^[30,31], 该类成分可直接诱导肝损伤, 引起肝小叶中央坏死, 长期大量应用甚至可能引起脂肪肝、肝硬化等。萜类化合物, 如川楝子, 含川楝素、异川楝素等多种三萜类成分, 可引起肝细胞水肿及脂肪变性, 以肝小叶中央区最显著, 或波及整个肝小叶, 并伴有坏死、炎症及淤胆; 黄药子萜类、管众萜类、决明子萜类成分均可引起肝损伤^[32]。蒽醌类成分, 如大黄、何首乌、番泻叶所含大黄酸、大黄素甲醚等被认为是肝毒性成分, 可抑制肝细胞增殖, 引起线粒体膜电位降低, 导致细胞萎缩、空泡化和凋亡^[33]。生物碱, 草乌中含有乌头碱等生物碱可致肝损伤^[34], 千里光、土三七含有吡咯里西啶类生物碱^[35], 可引起急性肝中毒, 表现为肝窦阻塞综合征和肝纤维化。毒性蛋白, 如天花粉、苍耳子、蓖麻子等中药含有毒性植物蛋白^[36], 蜈蚣含有毒性动物蛋白, 可引发细胞浆毒作用, 引起肝损伤。雷公藤是治疗多种风湿骨痛和皮肤病的常用药物, 其成分复杂, 如雷公藤生物碱、萜类和苷类成分均可导致肝损伤^[19]。

1.1.2 中药基源因素: 一些中药的基源品种往往有数种之多, 其基源品种不同所含化学成分、生物活性和毒

表 1 中成药肝毒性成分汇总

分类	生药来源	具体成分	肝毒性表现
鞣质类	虎杖、五倍子、诃子、石榴皮等	缩合鞣质	直接诱导肝损伤, 引起肝小叶中央坏死, 长期大量应用甚至可能引起脂肪肝、肝硬化
蒽类	川楝子、黄药子、管众、决明子等	川楝素、异川楝素、黄药子蒽类、管众蒽类、决明子蒽类	肝细胞水肿及脂肪变性, 伴有肝小叶坏死、炎症及淤胆
蒽醌类	大黄、何首乌、番泻叶等	大黄酸、大黄素甲醚	抑制肝细胞增殖, 引起线粒体膜电位降低, 导致细胞萎缩、空泡化和凋亡
生物碱	草乌、千里光、土三七等	吡咯里西啶类生物碱	肝窦阻塞综合征和肝纤维化
蛋白类	天花粉、苍耳子、蓖麻子、蜈蚣等	毒性植物蛋白、毒性动物蛋白	细胞浆毒性作用

性成分也有所差异, 且中成药原料中药材质量受气候条件等多种因素影响, 中药基源对中成药质量有所影响。随着临床实践和科研的发展, 中成药的中药基源问题逐步得到规范。这方面最受关注的含马兜铃酸的中成药。2017年美国权威期刊《科学-转化医学》报道马兜铃酸可致肝癌^[37], 这一研究引起了国内外的广泛关注。由于马兜铃酸的肾毒性, 我国自2003年以来, 对含马兜铃酸的中成药进行了大幅度品种更新和质量更新, 毛茛科川木通代替马兜铃科关木通(含马兜铃酸 I), 防己科粉防己代替马兜铃科广防己(含马兜铃酸 I)的中成药, 细辛药用部位由全草改为根及根茎入药, 并对马兜铃酸 I 有限量要求, 不得超过干燥品的 0.001%^[38]。受中药基源影响, 多种中成药的基源进行了调整, 如同仁堂的龙胆泻肝丸将关木通换成川木通以规避潜在肝毒性和肾毒性风险。

1.1.3 中药炮制因素: 中药炮制是我国传统的一项制药技术, 炮制的目的之一是降低或消除药物的毒性、烈性或副作用, 确保用药安全。中药在进入临床使用和制剂投料前均应经严格、规范的炮制, 炮制方法的不同可致中药质量相差悬殊, 同时毒性相差也大, 如含半夏、川乌、草乌、雷公藤等中成药大多采用炮制品^[39-42]。但目前我国也无完整系统的中药炮制规范和质量标准, 中药炮制费时费力, 其科学性也缺乏系统阐述, 因此其对肝毒性的影响鲜有报道。朱砂是多种中成药的重要药效成分, 其传统炮制工艺采用水飞, 现在中成药制剂则广泛采用粉碎操作; 水飞过程除了粉碎作用外, 还可以利用水去除多种毒性汞化物。而关于水飞与粉碎操作, 对朱砂中药效成分和毒性成分的影响^[43], 也由于缺乏对照研究, 无法评估其对肝毒性的影响。

1.1.4 中成药生产流通环节的因素: 药品质量不合格导致中成药质量问题, 近年来备受关注, 特别是中药注射液, 如鱼腥草注射液、复方蒲公英注射液、炎毒清注射液等均由于多种复杂原因引起严重医疗事故^[21,44]。这其

中, 既包括中药成分的因素, 也包含中药被微生物污染等其它因素。传统观念认为部分中药越陈越好, 另外, 中成药质量标准对中药材原料的新鲜程度未做详细规定, 而中药材极易霉变产生黄曲霉素等肝毒性物质^[45], 且中药膏剂和丸剂也极易霉变而产生黄曲霉素类成分, 可见, 中成药生产流通过程的污染也是引起肝毒性的重要因素之一。中成药生产工艺较为特殊, 有些中成药生产过程中包含发酵流程, 易于发生黄曲霉素的污染, 而目前黄曲霉素的检测尚不能覆盖药品生产和流通领域的多个环节, 因此中成药生产和流通过程中肝毒性成分微生物污染不容小觑。

1.1.5 中成药相互作用因素: 包括中成药与化学药物相互作用和中成药之间的相互作用两个方面。中成药与化学药物同时应用于患者, 可改变肝药酶、药物受体性质等引起药动学和药效学的改变, 进而引起肝损伤。如六神丸、雷公藤片、牛黄解毒片、千百鼻炎片、穿琥宁注射液和双黄连注射液等具有报道引起多种肝药酶活性改变^[21], 也有引起肝损伤的报道^[9,10,13]。另外, 多种中成药中含有化学药物成分, 如异丙嗪、洛伐他丁、氢氯噻嗪、可乐定、氯苯那敏、对乙酰氨基酚、麻黄碱、依普拉酮、甲氧苄啶、磺胺林、咖啡因等^[46], 这些化学药物本身会引起肝损伤, 当含有化学药物的中成药与化学药物联合用药时, 尤其需要关注。此外, 中成药化学成分复杂, 中成药联合用药也是临床常用药物治疗方式, 中成药之间相互作用有可能会引起肝损伤, 特别是风湿免疫性疾病、骨科疾病和血液系统疾病等, 多种具有强肝毒性中成药联合用药, 有可能导致肝毒性发生。

1.2 患者体质因素 由于药物性肝损伤诊断是采用一种排除性的诊断方式, 患者往往存在诸多其它因素, 因此很难判定肝毒性与学生体质的特异性关系。然而, 随着现代分子生物学和系统医学的发展, 患者的多种体质因素被证明与药物的不良反应相关。如某些缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase,

G6PD)的儿童服用含小檗碱的中药(黄连、黄柏), 会引起急性溶血和黄疸; 酒精的饮用增加中成药所致肝损伤发病率升高; 特异性细胞色素代谢酶活性减弱患者应用中成药时, 由于中成药所含的天然产物成分代谢和排泄减慢, 药物在体内蓄积, 进而引起急性肝损伤^[47,48]。

1.3 临床用药因素 中成药属于中医学范畴, 使用中成药必须进行辨证施治, 且基于规范的药品说明书, 按照其适应症、用法用量、禁忌症、注意事项、特殊人群用药剂量调整和药物相互作用等要求使用。但由于诸多中成药存在说明书不明确和临床医者认知不足的限制, 根据目前中药引起肝损伤的部分报道, 中成药引起肝损伤与治疗疗程过长、剂量过大、过多药物联用、方证不对应等因素相关, 失治误治偶有发生, 引起肝损伤^[11,21,41]。

2 中成药引起肝损伤的临床分型

目前尚未见中成药诱导肝损伤发病机制的研究报道, 考虑到药物与人体特点, 中成药诱导肝损伤作用大体可分为药物直接肝毒性作用和宿主特异质肝损伤作用2大类。(1)药物直接肝毒性作用具有剂量依赖性, 与服用中成药的成分和性质密切相关, 个体差异不大, 随着用药剂量的增大和用药时间的延长, 毒性反应逐步增加^[49];(2)宿主特异质肝损伤作用主要跟患者体质相关, 个体差异显著, 发病机制可能是由遗传-环境-药物暴露交叉作用导致, 与中成药产生过敏反应有关, 可以表现为伴随发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多的超敏性肝损伤, 或者表现为发病缓慢进展的自身免疫性肝病; 也可能与患者细胞色素P450酶的代谢能力弱引起药物代谢和排泄减慢, 药物在体内蓄积有关^[47]。

依据受损靶细胞的病理特征, 中成药诱导的肝损伤可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、和混合型3类^[50,51]。(1)肝细胞损伤型: $ALT \geq 3 \times ULN$, 且 $R \geq 5$; (2)胆汁淤积型: $ALP \geq 2 \times ULN$, 且 $R \leq 2$; (3)混合型: $ALT \geq 3 \times ULN$, $ALP \geq 2 \times ULN$, 且 $2 < R < 5$ 。 $R = (ALT \text{实测值}/ALT \text{正常值上限})/(ALP \text{实测值}/ALP \text{正常值上限})$ 。中成药导致的肝细胞损伤型肝损伤主要原因是线粒体的损伤; 中成药诱导的胆汁淤积性黄疸型肝损伤主要原因是某些中成药成分阻塞胆道, 或胆汁酸盐输出泵损伤, 导致细胞毒性胆汁酸淤积在肝内, 造成胆管细胞和胆道的损伤。混合型是由于多种因素引起肝细胞和胆管细胞损伤^[50]。

基于病程可将中成药诱导的肝损伤分为急性和慢性2大类。临床上中成药诱导的肝损伤大多数表现为急性。急性肝损伤表现为无症状的肝脏生化指标异常, 部分患者出现乏力、食欲不振、恶心、厌油腻、胃脘不适、肝区疼痛、腹胀等症状, 淤胆患者可出现皮肤和巩膜黄染、皮肤瘙痒、大便颜色变浅等。少数患者可出现

肝外过敏症状, 如发热、皮疹、外周血嗜酸性粒细胞异常升高。急性肝损伤患者仅6%-20%可发展为慢性^[52,53]。慢性药物性肝损伤是指发生6 mo后, 血清ALT、AST、ALP及TBil仍持续异常, 或存在门静脉高压或慢性肝损伤的影像学和组织学证据^[54-57]。慢性肝损伤表现为多种慢性肝病形式, 包括慢性肝炎、肝硬化、慢性肝内胆汁淤积型、硬化性胆管炎、脂肪肝、肝磷脂蓄积症、肝窦阻塞综合征/肝小静脉闭塞病、肝肿瘤、特发性门静脉高压症等^[5,17,58]。

3 中成药致急性肝损伤的防范治疗

中成药引起肝毒性的原因很多, 除了中成药自身的毒性之外, 也与患者本身体质因素和临床用药因素相关。因此防范中成药所致急性肝损伤也应该从中成药自身因素、患者体质因素和临床用药因素考虑。

3.1 加强中成药质量建设 包括加强中药材生产规范化, 完善毒性中成药的质量标准, 从中草药的源头抓起, 建立科学、合理、规范化的中药材质量控制体系, 确立中药材的安全监测机制, 从源头上保证中药材的安全生产, 做到药材质量标准化。完善炮制加工生产和流通管理, 加强有毒中药炮制方法的研究, 采用新技术、新设备用于中药炮制, 制订科学的、规范化的中成药质量标准, 保证中成药的稳定性、客观性、合理性和科学性, 达到制毒和增效的目的, 以确保临床用药的安全有效。

3.2 开展中成药的规范化研究和安全性评价工作 作为供临床应用的中成药, 不但要具备相应的药名、用法用量、规格和特定的质量标准及检验方法, 而且要有确切的疗效, 明确的适用范围、应用禁忌与注意事项^[25]。目前中成药毒副作用的研究如药物有效剂量、毒性剂量、毒副作用作用靶点、毒性产生机理及预防急救手段等方面尚很局限。有必要对中药毒性进行更加规范化研究, 明确其与体内基因、蛋白、代谢物的相关关系, 对其开展广泛、深入的安全性研究, 趋利避害地精准使用中成药, 建立规范的、系统的、科学的评价体系。

3.3 规范临床中成药的使用, 建立科学循证的中成药应用和评价体系 中成药本身是药品, 有严格的适应症、用法用量、禁忌症和注意事项, 特别是特殊人群用药尤其需要关注, 限制用药的剂量、用药的间隔、累积剂量, 做到中病即止, 不可超量使用, 防止药物在体内蓄积^[41,59]。在中医药理论指导下, 辨证施治, 依中医法则选择中成药, 优化剂量, 因人、因地、因时用药, 减少和防止药物的不良反应, 提高临床医生用药水平, 依据中医配伍规律合理遣方用药, 减轻或消除中成药导致肝毒性的发生。

3.4 监测中成药不良反应,必要时发出警示和撤市 中成药不良反应事件(adverse drug event, ADE)已有多起相关报道,及时监测并上报肝损伤ADE可引起卫生医药管理部门的注意,从而发出警示、控制使用、甚至撤市等办法减小可疑中成药对患者造成更大范围的肝损伤。首先,患者在使用中成药治疗后,应定期通过检测血常规等办法监测肝功能的变化,一旦出现肝功能损伤指标,应通过立即停药等办法确认是否为该中成药所致,确认后应立即通过ADR报表方式反馈至相关管理部门。监督管理部门应对可疑中成药在一定时间内造成的肝损伤严重性和频率进行严格评估,及时通过官方网站,通知相关医疗部门、企业、社会群众对特定中成药引起警示,对发生中成药所致严重肝损伤重大事故,应按照ADE处理要求及时做撤市处理等。

中成药所致药物性肝损伤诊断困难,目前临床应用较广的药物性肝损伤诊断标准主要参考Roussel Uclaf因果关系评估法(Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM)量表^[28,36]。但RUCAM是一种排他性的诊断方法,需要排除疾病因素和其它药物因素引起的肝损伤,但因患者经常应用多种药物,造成用药情况非常复杂,因此,中成药导致药物性肝损伤的诊断较为困难。中成药所致肝损伤的实验室指标、病理改变及严重程度存在多样性,且无特异性,往往在患者发生明显肝损伤后才能被发现。最直接有效的中成药所致肝损伤诊断方法是进行药物再激发反应,但该方法存在较大风险,不为临床所接受。

目前主要依据肝损伤的不同类型,采取有针对性的治疗措施。首先停药,然后进行保肝等药物治疗。保肝药物可减轻肝损伤,促进肝细胞再生,改善肝脏功能^[7,51]。常用药物包括3大类:(1)抗炎保肝药物:甘草酸制剂,水飞蓟素,双环醇等;(2)抗氧化药物:谷胱甘肽,硫普罗宁等;(3)促进胆汁分泌药物:熊去氧胆酸,腺苷蛋氨酸等。进展至肝衰竭或肝功能失代偿的患者可考虑人工肝支持,必要时行肝移植治疗。

4 结论

防范中成药导致肝毒性的最主要措施,需要从药物质量标准建设和临床应用2个方面着手,提高中成药质量标准建设,完善中成药说明书,在此基础上,临床应用严格限制用法用量和适应症,通过辨证论治,对证用药,减低肝毒性风险,提高临床疗效。

5 参考文献

- 肖小河,李秀惠,朱云,王伽伯,李丽,张涛,刘成海,孙克伟,杨华升,郭玉明. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 835-843 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256]

- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 3-17 [PMID: 23121117 DOI: 10.1111/apt.12109]
- Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 145-155 [PMID: 12016546 DOI: 10.1055/s-2002-30105]
- Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, Reddy KR, Seeff LB, Serrano J, Sherker AH, Stolz A, Talwalkar J, Vega M, Vuppalanchi R. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; 60: 1399-1408 [PMID: 25043597 DOI: 10.1002/hep.27317]
- Chitturi S, Farrell GC. Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1093-1099 [PMID: 11106086 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02349.x]
- Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 95-106 [PMID: 24388027 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016]
- 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南. 实用肝脏病杂志 2017; 20: 257-274 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.039]
- 张华,吕彩霞,武鑫,赵婷,王琦. 药物性肝损伤314例的临床特征风险因素及预后分析. 中国药物与临床 2016; 16: 719-722 [DOI: 10.11655/zgzywylc2016.05.048]
- 孙成春,徐建江. 152例药物性肝损伤临床分析. 药物流行病学杂志 2017; 26: 413-416
- 高廷明,陈学平,罗志刚,马爱波,赵云彬,唐映梅. 27例中成药及中药注射液所致急性药物性肝损伤临床分析. 医学理论与实践 2017; 30: 2453-2455 [DOI: 10.10381/j.issn.1001-7585.2017.16.065]
- 夏凯. 基于我院近5年临床病案数据库的急性中草药肝损伤流行病学调查及预后随访. 四川省:成都中医药大学, 2016
- 袁蒲. 87例药物性肝损害用药分析. 中国医院用药评价与分析 2012; 12: 993-996 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2012.11.007]
- 李大寿,艾远征,李伟,聂红秀,刘继伟. 中药致药物性肝损伤81例分析. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 1632-1634
- Zhu Y, Li YG, Wang JB, Liu SH, Wang LF, Zhao YL, Bai YF, Wang ZX, Li JY, Xiao XH. Causes, Features, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury in 69 Children from China. *Gut Liver* 2015; 9: 525-533 [PMID: 25717050 DOI: 10.5009/gnl14184]
- Li C, Niu M, Bai Z, Zhang C, Zhao Y, Li R, Tu C, Li H, Jing J, Meng Y, Ma Z, Feng W, Tang J, Zhu Y, Li J, Shang X, Zou Z, Xiao X, Wang J. Screening for main components associated with the idiosyncratic hepatotoxicity of a tonic herb, *Polygonum multiflorum*. *Front Med* 2017; 11: 253-265 [PMID: 28315126 DOI: 10.1007/s11684-017-0508-9]
- Lin L, Li H, Lin H, Zhang M, Qu C, Yan L, Yin X, Ni J. A New Perspective on Liver Injury by Traditional Chinese Herbs Such As *Polygonum multiflorum*: The Geographical Area of Harvest As an Important Contributory Factor. *Front Pharmacol* 2017; 8: 349 [PMID: 28676759 DOI: 10.3389/fphar.2017.00349]
- Frenzel C, Teschke R. Herbal Hepatotoxicity: Clinical Characteristics and Listing Compilation. *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27128912 DOI: 10.3390/ijms17050588]
- Zhao DS, Jiang LL, Fan YX, Wang LL, Li ZQ, Shi W, Li P, Li HJ. Investigation of *Dioscorea bulbifera* Rhizome-Induced Hepatotoxicity in Rats by a Multisample Integrated Metabolomics Approach. *Chem Res Toxicol* 2017; 30: 1865-1873 [PMID: 28899093 DOI: 10.1021/acs.chemrestox.7b00176]
- 罗岚,江振洲,张陆勇. 雷公藤多苷肝毒性发生机制及减毒相关研究进展. 药物评价研究 2017; 40: 1504-1509 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.030]
- Liu C, Fan H, Li Y, Xiao X. Research Advances on

- Hepatotoxicity of Herbal Medicines in China. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7150391 [PMID: 28078299 DOI: 10.1155/2016/7150391]
- 21 伍玉南, 张冬, 张涛, 孙克伟. 基于文献回顾性研究中药药物性肝损伤. *中西医结合肝病杂志* 2017; 27: 13-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2017.01.005]
- 22 Lin G, Wang JY, Li N, Li M, Gao H, Ji Y, Zhang F, Wang H, Zhou Y, Ye Y, Xu HX, Zheng J. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum*. *J Hepatol* 2011; 54: 666-673 [PMID: 21146894 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.031]
- 23 吕爱平, 王丽颖. 加强中成药合理使用的建议. *中国中药杂志* 2011; 36: 2762-2763
- 24 李大寿, 艾远征. 中药致药物性肝损伤的原因与预防措施. *中国实用医药* 2011; 6: 251-253 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2011.28.027]
- 25 钟萌. 中成药说明书与用药安全相关探讨. *中国中医药信息杂志* 2011; 18: 94-95 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2011.12.045]
- 26 王慧, 张小波, 赵宇平, 史婷婷, 杨光. 中成药产业区域分布特征及变化趋势分析. *中国中药杂志* 2017; 42: 2814-2819 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20170609.001]
- 27 侯福平, 李野, 许晶, 张红. 基于ARMA模型的我国“十二五”时期中成药工业产值预测分析. *中国新药杂志* 2013; 22: 17-19
- 28 Jing J, Teschke R. Traditional Chinese Medicine and Herb-induced Liver Injury: Comparison with Drug-induced Liver Injury. *J Clin Transl Hepatol* 2018; 6: 57-68 [PMID: 29577033 DOI: 10.14218/JCTH.2017.00033]
- 29 Wang R, Qi X, Yoshida EM, Méndez-Sánchez N, Teschke R, Sun M, Liu X, Su C, Deng J, Deng H, Hou F, Guo X. Clinical characteristics and outcomes of traditional Chinese medicine-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 425-434 [PMID: 29323538 DOI: 10.1080/17474124.2018.1427581]
- 30 Teschke R, Wolff A, Frenzel C, Schulze J. Review article: Herbal hepatotoxicity--an update on traditional Chinese medicine preparations. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 32-50 [PMID: 24844799 DOI: 10.1111/apt.12798]
- 31 Xue LM, Zhang QY, Han P, Jiang YP, Yan RD, Wang Y, Rahman K, Jia M, Han T, Qin LP. Hepatotoxic constituents and toxicological mechanism of *Xanthium strumarium* L. fruits. *J Ethnopharmacol* 2014; 152: 272-282 [PMID: 24447814 DOI: 10.1016/j.jep.2013.12.024]
- 32 熊印华, 刘晓杰, 王新堂, 杨莉, 王峰涛. 基于脂肪酸代谢轮廓分析川楝子的肝毒性研究. *中草药* 2017; 48: 3104-3109 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.15.014]
- 33 陶明宝, 张乐, 刘飞, 陈林, 刘友平, 陈鸿平. 含蒽醌类成分中药的安全性研究进展. *中药药理与临床* 2016; 32: 238-240 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2016.06.069]
- 34 Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol* 2015; 6: 72 [PMID: 25954198 DOI: 10.3389/fphar.2015.00072]
- 35 Liu SJ, Tang ZS, Liao ZX, Cui CL, Liu HB, Liang YN, Zhang Y, Xu HB, Zhang DB, Zheng YT, Shi HX, Li SY. The chemistry and pharmacology of *Ligularia przewalskii*: A review. *J Ethnopharmacol* 2018; 219: 32-49 [PMID: 29526703 DOI: 10.1016/j.jep.2018.03.002]
- 36 Teschke R, Larrey D, Melchart D, Danan G. Traditional Chinese Medicine (TCM) and Herbal Hepatotoxicity: RUCAM and the Role of Novel Diagnostic Biomarkers Such as MicroRNAs. *Medicines (Basel)* 2016; 3: [PMID: 28930128 DOI: 10.3390/medicines3030018]
- 37 Ng AWT, Poon SL, Huang MN, Lim JQ, Boot A, Yu W, Suzuki Y, Thangaraju S, Ng CCY, Tan P, Pang ST, Huang HY, Yu MC, Lee PH, Hsieh SY, Chang AY, Teh BT, Rozen SG. Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia. *Sci Transl Med* 2017; 9
- 38 高学敏, 张建军, 张德芹, 王景霞, 欧丽娜, 陈绍红. 中成药质量标准化建设的现状及展望. *中国中药杂志* 2007; 32: 868-872
- 39 陶玲, 管咏梅, 陈丽华, 肖芳, 金晨, 臧振中. 雷公藤配伍减毒研究进展. *中国实验方剂学杂志* 2018; 24: 229-234 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2018040229]
- 40 杨倩, 李晓宇, 赵新妹, 孙蓉. 含何首乌的中成药不良反应系统分析. *中草药* 2017; 48: 1878-1887 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.09.028]
- 41 吴亚男, 罗燕, 刘芽青, 梁先婷. 中药引起药物性肝损害原因探析. *亚太传统医药* 2017; 13: 157-159 [DOI: 10.11954/ytctyy.201713076]
- 42 邵丹, 李晓菲, 尹萍, 王伽伯, 孙洪胜, 李飞, 肖小河. 基于炮制减毒思想的何首乌肝毒性物质基础初步研究. *中草药* 2017; 48: 2044-2050 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.10.019]
- 43 Lu YF, Wu Q, Liang SX, Miao JW, Shi JS, Liu J. Evaluation of hepatotoxicity potential of cinnabar-containing An-Gong-Niu-Huang Wan, a patent traditional Chinese medicine. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011; 60: 206-211 [PMID: 21435368 DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.03.007]
- 44 刘睿, 李新宇, 刘昌孝. 网络毒理学及其在中药毒性成分预测中的应用研究. *药物评价研究* 2017; 48: 1-7 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.e001]
- 45 Melchart D, Hager S, Dai J, Weidenhammer W. Quality Control and Complication Screening Programme of Chinese Medicinal Drugs at the First German Hospital of Traditional Chinese Medicine - A Retrospective Analysis. *Forsch Komplementmed* 2016; 23 Suppl 2: 21-28 [PMID: 27272353 DOI: 10.1159/000444983]
- 46 王丽霞, 李力, 谢燕霞, 陆丽珠. 含化学药(西药)成分中成药的安全使用. *药学服务与研究* 2002; 2: 211-214
- 47 Lin D, Li C, Peng Y, Gao H, Zheng J. Cytochrome p450-mediated metabolic activation of diosbulbin B. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 1727-1736 [PMID: 25024403 DOI: 10.1124/dmd.114.059261]
- 48 Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 195-206 [PMID: 12016550 DOI: 10.1055/s-2002-30104]
- 49 Wu H, Zhong RL, Xia Z, Huang HC, Zhong QX, Feng L, Song J, Jia XB. Research progress on potential liver toxic components in traditional Chinese medicine. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2016; 41: 3209-3217 [PMID: 28920372 DOI: 10.4268/cjcm.20161715]
- 50 何婷婷, 官嫚, 白云峰, 朱云, 王伽伯, 牛明, 刘冰, 李永钢, 肖小河. 2种药物性肝损伤诊断指南的应用分析. *中国中药杂志* 2016; 41: 3096-3099
- 51 朱云, 王伽伯, 李丽, 张涛, 刘成海, 孙克伟, 杨华升, 郭玉明. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南. *中国中西医结合杂志* 2016; 36: 645-653 [DOI: 10.7661/CJIM.2016.06.0645]
- 52 Lin TJ, Su CC, Lan CK, Jiang DD, Tsai JL, Tsai MS. Acute poisonings with *Breynia officinalis*--an outbreak of hepatotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 591-594 [PMID: 14514003]
- 53 Tsai CC, Kao CT, Hsu CT, Lin CC, Lin JG. Evaluation of four prescriptions of traditional Chinese medicine: syh-mo-yiin, guizhi-fuling-wan, shieh-qing-wan and syh-nih-sann on experimental acute liver damage in rats. *J Ethnopharmacol* 1997; 55: 213-222 [PMID: 9080342]
- 54 Tian T, Chen H, Zhao YY. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology and quality control of *Alisma orientale* (Sam.) Juzep: a review. *J Ethnopharmacol* 2014; 158 Pt A: 373-387 [PMID: 25446590 DOI: 10.1016/j.jep.2014.10.061]
- 55 Teschke R. Traditional Chinese Medicine Induced Liver Injury. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 80-94 [PMID: 26357619 DOI: 10.14218/JCTH.2014.00003]
- 56 Lee WJ, Kim HW, Lee HY, Son CG. Systematic review on

- herb-induced liver injury in Korea. *Food Chem Toxicol* 2015; 84: 47-54 [PMID: 26165727 DOI: 10.1016/j.fct.2015.06.004]
- 57 Zhang P, Ye Y, Yang X, Jiao Y. Systematic Review on Chinese Herbal Medicine Induced Liver Injury. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 3560812 [PMID: 27651817 DOI: 10.1155/2016/3560812]
- 58 赵凤娥, 石振东. 中药相关性肝损伤的临床研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2689-2694 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i30.2689]
- 59 刘莹, 仲青香, 邱辉辉, 汪刚, 王程成, 封亮, 贾晓斌. 基于肝毒性的雷公藤中药复方配伍减毒的研究进展. *中国中药杂志* 2017; 42: 3044-3048 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20170714.011]

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: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

脂肪胰的研究现状

牛春燕, 吴方雄

牛春燕, 厦门大学附属翔安医院消化内科 福建省厦门市 361101

牛春燕, 吴方雄, 西安医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710077

牛春燕, 教授, 主任医师, 主要研究方向为肝病, 功能性胃肠病及酸相关疾病.

基金项目: 陕西省重点研发计划, No. 2017SF-274; 陕西省教育厅科研计划, No. 12JK0704.

作者贡献分布: 本文由牛春燕完成; 吴方雄负责资料查阅及整理.

通讯作者: 牛春燕, 教授, 主任医师, 361101, 福建省厦门市翔安东路2000号, 厦门大学附属翔安医院消化内科. nchy69@163.com

收稿日期: 2018-05-16

修回日期: 2018-06-04

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-07-28

Research status of fatty pancreas

Chun-Yan Niu, Fang-Xiong Wu

Chun-Yan Niu, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361101, Fujian Province, China

Chun-Yan Niu, Fang-Xiong Wu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Supported by: Key Research and Development Program of Shaanxi Province, No. 2017SF-274; Research Fund of the Education Department of Shaanxi Province of China, No. 12JK0704.

Correspondence to: Chun-Yan Niu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, 2000 Xiang'an East Road, Xiamen 361101, Fujian Province, China. nchy69@163.com

Received: 2018-05-16

Revised: 2018-06-04

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-07-28

Abstract

Fatty pancreas is a newly proposed condition which is characterized by fat deposition and steatosis in the pancreas followed by outcome of pancreatic and metabolic complications. It has been found to be correlated with many metabolic disorders and a variety of diseases. Fatty pancreas has been associated with obesity, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, acute and chronic pancreatitis, and even pancreatic carcinoma. Therefore, fatty pancreas might not only be an early marker of glucose or lipid metabolism disorders or metabolic syndrome, but also be a predictor of poor outcome of pancreatic related diseases. At present, imaging examination is the main diagnostic method. However, there is currently still a lack of a unified terminology, diagnostic criteria, treatment consensus, and guidelines due to very limited knowledge on this condition. Here we discuss the pathophysiology, pathogenesis, clinical implications, diagnosis, and treatment of fatty pancreas, with an aim to improve the early intervention, treatment, and prognosis prediction of fatty pancreas related metabolic disorders.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fatty pancreas; Obesity; Non-alcoholic fatty liver disease; Metabolic syndrome; Research status; Research direction

Niu CY, Wu FX. Research status of fatty pancreas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(21): 1280-1288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1280.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i21.1280>

摘要

脂肪胰是近年被提出并研究, 与肥胖、非酒精性脂肪性肝病、代谢综合征等多种疾病或病理状态相关

的概念, 特征为胰腺内脂肪沉积、胰腺实质脂肪变性, 以及随之发生的胰腺代谢性异常。研究已证实脂肪胰与2型糖尿病、急性胰腺炎甚至胰腺肿瘤相关。可能是糖、脂代谢紊乱或者代谢综合征的一个早期标志物, 还可能是胰腺相关疾病不良结局的预测因素。目前主要以影像学检查为主要诊断方法。但因了解甚少, 故而缺乏统一的命名、诊断标准、治疗共识或指南。本文总结了目前流行病学、病理生理、发病机制、诊断、治疗方面的研究现状, 并提出需要进一步研究的方向。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脂肪胰; 肥胖; 非酒精性脂肪性肝病; 代谢综合征; 研究现状; 研究方向

核心提要: 脂肪胰是一种与肥胖、非酒精性脂肪性肝病、代谢综合征等多种疾病或病理状态相关的代谢紊乱状态, 可进一步继发或进展为严重疾病。研究脂肪胰的病理生理特点、发病机制及临床影响, 对于代谢紊乱相关疾病的早期干预、治疗策略的制定、以及预后预测, 具有重要意义。

牛春燕, 吴方雄. 脂肪胰的研究现状. 世界华人消化杂志 2018; 26(21): 1280-1288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1280.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i21.1280>

0 引言

脂肪胰(fatty pancreas, FP)的概念于近年被提出, 但对其概念及定义、流行病学、病因、生理/病理意义、发病机制、诊断、治疗等研究尚处于起始阶段, 在国内外未引起广泛关注, 存在较多未知。已有的研究发现, 胰腺脂肪沉积与肥胖、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、动脉硬化、肿瘤等疾病密切相关, 而且可能加重急性胰腺炎的严重程度、促进与IR和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)相关的胰腺功能障碍的进展。对FP的研究将是未来代谢紊乱相关性疾病领域内的重点方向之一。

1 脂肪胰的发现及命名

胰腺脂肪浸润于1926年首次由Schaefer^[1]描述, 报道了人的体重与胰腺脂肪的关系。随后在1933年, Ogilvie^[2]在对19例死者的尸检中发现, 胰腺外分泌腺中有不同程度的脂肪增多, 以肥胖者居多, 而且肥胖与非肥胖者个体间胰腺脂肪的含量存在差异, 因此首次提出“胰

腺脂肪增多症(pancreatic lipomatosis)”这一概念。1978年Oslen^[3]对394例死者的尸检发现胰腺脂肪含量与体重强烈相关。后续研究发现, 除腺泡细胞外, 胰岛细胞内也可出现脂质沉积, 因此胰腺脂肪沉积可能累及胰腺的所有实质细胞, 表现为胰腺实质细胞被大量脂肪细胞浸润或替代。病理类型主要有2种: (1)为后天形成的胰腺脂肪沉积, 多与高脂饮食、肥胖、高脂血症等有关; (2)为Shwachman-Diamond综合征等以胰腺的脂肪堆积为主的先天性疾病, 可表现为胰腺腺泡细胞被广泛的脂肪组织所替代, 外分泌功能受损严重。当前国内外有“胰腺脂肪变性(pancreatic steatosis)”、“胰腺脂肪替代(pancreatic fat replacement)”、“胰腺脂肪浸润(pancreatic fat infiltration)”、“脂瘤性假性肥大(lipomatous pseudohypertrophy)”、“脂肪胰(fatty pancreas, FP)”、“非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty pancreas disease, NAFPD)”等多种命名^[4-6](表1)。与脂肪肝相对应, 国内多以“脂肪胰”(FP)用于反映“胰腺内脂肪可逆或不可逆沉积”这一现象^[7,8]; 同样, NAFPD是与NAFLD及酒精性脂肪胰(alcoholic fatty pancreas)相对应的命名。对“大量饮酒”的定义为: >2次饮酒(约10 g/每个饮酒单位)/d, 或者根据性别定义为: 男性饮酒平均>3次/d及女性饮酒平均>2次/d^[9]。NAFPD还可进展为非酒精性脂肪性胰腺炎(nonalcoholic steato-pancreatitis, NASP), 且这一进程可因减重而被逆转^[10]。但不同于NAFLD的是, 胰腺脂肪沉积的病理生理学、临床意义、潜在后果尚未明确。因此如何才能准确描述胰腺脂肪沉积的病理特点以及与其相关的临床表现, 对于胰腺脂肪沉积的概念、定义尚需更多基础与临床研究进一步明确、统一及规范, 公认的诊断标准需要建立。

2 脂肪胰的流行病学及相关危险因素、病理生理及临床影响

2.1 流行病学及相关危险因素 由于尚无标准的筛选手段, 对于普通人群FP的流行病学数据很少。大样本、多中心、多国家及地区的流行病学研究结果鲜有报道, 现有的研究报道来自于不同的检查方法。

2.1.1 患病率: 一项2015年来自新西兰、对12675个个体的meta分析显示, 33%的人群患有FP^[11]。台湾一项针对8097例健康体检者的大型队列研究报告, 通过US的NAFPD检出率为16%^[12], 与香港的MRI检出率(16.1%)相近。韩国一项对就诊于肥胖中心的293例个体通过CT及腹部超声检查, NAFPD患病率高达61.4%^[13]。儿科住院人口的估计患病率为10%^[14]。一项来自中国扬州的人群调查结果^[15], 在1228例受检人群中FP患病率为

表 1 Smits和van Geenen对于胰腺脂肪变的命名^[4]

命名	定义
胰腺脂肪增多症	
胰腺脂肪变	胰腺内脂肪沉积的非特异性术语
脂肪胰	
脂瘤性假性肥大	胰腺脂肪堆积的一种极端变异
脂肪替代	腺泡细胞破坏继而脂肪细胞替代
脂肪浸润	肥胖引起的脂肪细胞渗透
NAFPD	与肥胖与代谢综合征有关的脂肪堆积
NASP	继发于胰腺内脂肪堆积的胰腺炎

NAFPD: 非酒精性脂肪性胰病; NASP: 非酒精性脂肪性胰腺炎.

2.7%, 低于以往的中国、中国香港、印尼等亚洲地区的研究结果(10%-35%)^[13]. 以上关于患病率的研究结果差异, 可能与所选用的检查方法、受检人群以及国家地区不同有关.

2.1.2 相关危险因素: 普遍流行的久坐少动的生活方式及高热量饮食结构导致MetS和与其相关的糖尿病、心血管疾病、脑血管意外发病率逐年上升. 越来越多的证据表明, 肥胖与FP密切相关, 而且超重及肥胖已被证实为胰腺癌的危险因素^[16], 与体质指数(body mass index, BMI)正常者(<25 kg/m²)比较, BMI>30 kg/m²是胰腺癌的一个重要危险因子. 现有的研究认为, 人种(西班牙裔及高加索人群胰腺脂肪浸润发生风险较非洲裔美国人高)^[17]、增龄、男性、高血压、肥胖、高BMI、腹围增加、饮酒、高脂饮食、高脂血症、脂蛋白异常、转氨酶(ALT)水平升高、β细胞功能障碍、IR、T2DM、脂肪性肝病及MetS与FP相关. 而增龄、血清铁蛋白升高、中心型肥胖、高甘油三酯血症及脂肪性肝病为FP的独立危险因素^[18,19]. 另有研究发现, 幽门螺杆菌感染可导致胰腺腺管梗阻, 继而发生胰腺实质坏死及脂肪组织替代^[20,21]. 部分药物如皮质类固醇激素、吉西他滨、罗格列酮以及奥曲肽可能在动物模型中导致胰腺组织坏死及继发的脂肪组织替代^[22,23]. 在酗酒、恶性营养不良(kwashiorkor, 夸希奥科病)及AIDS等营养不良状态下, 胰腺结构发生改变, 包括胰腺脂肪瘤变^[24]. 遗传性血色病及输血依赖性疾病导致铁过载, 铁主要沉积在肝脏、心脏、内外分泌腺、胰腺的网状内皮系统, 当胰腺受累时, 过载铁将导致腺泡细胞和胰岛细胞的氧化应激、细胞凋亡和脂肪细胞替代^[6,25].

2.2 病理生理及临床影响

2.2.1 FP与年龄 胰腺内脂肪含量随年龄增长而增加, 在儿童和青少年时期, 胰腺脂肪累积的发生与胰腺总体积呈线性正相关关系^[4], 在30-40岁时达高峰^[26]. 但青少

年之后的时期, 胰腺脂肪变的进展则不再依赖于胰腺总体积. 一项超声研究显示, 50岁后的大部分人群及80岁后的所有人群, 胰腺回声明显增强、超过肝脏^[27]. 胰腺脂肪含量随年龄增加的原因可能为: 继发于胰腺脂肪浸润、胰腺损伤之后的血清脂肪酶水平下降^[28].

2.2.2 FP与代谢紊乱相关疾病: 肥胖被美国医学会认定为一种疾病^[29], 现已成为一种全球性疾病, 与伴随脂质过多的多种疾病及多个器官的异位脂肪沉积强烈相关, 包括MetS、T2DM、NAFLD、心血管疾病、多种肿瘤及这些疾病相关的死亡, 而且正在成为这些疾病发病率和死亡率的最主要原因. 代谢危险因素如高BMI, IR, MetS及其所有组分, T2DM及其进展, 糖尿病前期, NAFLD等均与胰腺脂肪含量增加及FP存在强烈相关关系^[13,30-32]. 有研究显示, 50%-80%的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者合并有FP^[19,33], 因此认为肝脏脂肪变是FP的最强预测因子(OR = 14), 并且提示了FP与肥胖之间的强烈关联. 与不合并FP的患者比较, 合并FP的NAFLD患者具有更高的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[10]. 因此, FP可能是MetS发展过程中的一个关键因素.

2.2.3 FP与内脏脂肪组织及心血管疾病风险: 还有研究认为, 与BMI比较, 内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)与胰腺脂肪浸润具有更强烈的相关性^[34]. FP与动脉粥样硬化相关, 合并纤维化的NAFPD, 动脉粥样硬化发生的风险增加, 而且是传统心血管疾病及代谢危险因素之外的独立危险因子, 低度慢性炎症可能为动脉粥样硬化的病理机制^[18,32].

2.2.4 FP与急性胰腺炎: 多项研究提示, FP、BMI、肥胖及VAT均为加重急性胰腺炎结局的危险因素^[35], 胰腺脂肪变合并急性胰腺炎可增强炎症反应, 对胰腺实质产生直接毒性效应, 与腺泡细胞邻近的脂肪浸润与胰腺实质损害的严重程度相关^[36], 而且不同阶段的胰

腺脂肪浸润与不同的急性胰腺炎严重程度相关^[4,37], 因此FP是急性胰腺炎严重程度的危险因子, 发病机制可能与继发于某些有关的易感因素相关, 如胆结石, 恶性肿瘤, 高脂血症以及治疗MetS的一些药物^[38]. FP合并急性胰腺炎的病理机制及分子机制需要进一步明确.

2.2.5 FP与胰腺恶性肿瘤: 人体及动物实验研究结果均提示胰腺脂肪沉积与胰腺恶性肿瘤/上皮内瘤变风险增加的正相关关系^[16,39], BMI增加与胰腺癌正相关^[40,41], BMI ≥ 35 kg/m²的个体胰腺癌的患病风险增加45%, 而且女性腹围与胰腺癌呈正相关^[42]. 原有FP背景的胰腺癌患者具有很高的死亡率. 发病机制可能有: 肥胖状态下IR、氧化应激以及脂肪细胞因子、促炎因子, 以及FP状态下脂肪细胞整体的增加促成了胰腺肿瘤的发生与进展^[16,43].

2.2.6 FP与胰腺外分泌功能障碍: 关于FP与胰腺外分泌功能障碍关系的研究非常少, 甘油三酯在胰腺内的长期重度浸润既可导致胰腺炎也可导致胰腺外分泌功能障碍. 现有资料主要集中在胰腺脂肪完全替代的极端病例, 有病例报告阐述了FP与胰腺外分泌功能不全的关系^[44-46], 但具体病理机制仍不明确, 因此需要更多的基础研究及大规模的前瞻性研究以明确FP对胰腺外分泌功能的影响.

2.2.7 FP与术后胰瘘: 胰十二指肠切除术后胰瘘是FP的常见、潜在危及生命的并发症, 被认为与FP密切相关, 大量研究证实, VAT及男性、高BMI及FP的存在是其主要危险因素^[47], 这些危险因素使准确识别胰腺轮廓并鉴别胰腺组织与周围脂肪组织变得困难^[48,49]. 小叶内脂肪含量、小叶间脂肪含量以及胰腺总体脂肪、总体脂肪分数均显示了与胰瘘的明显相关性^[50], 当胰腺脂肪浸润超过10%时, 胰十二指肠切除术后胰瘘风险即显著升高^[51].

2.2.8 FP与胰腺移植: FP还是胰腺移植的一个重要原因, 相关危险因素有: 高脂饮食, 中心性肥胖, 高甘油三酯血症, 高铁蛋白血症, FP合并IR.

2.2.9 FP与先天性疾病: 一些先天性遗传综合征被认为与FP的发生有关, 而且与胰腺实质破坏后的胰腺外分泌功能不全相关, 主要有: 囊性纤维化(Cystic fibrosis, CF)^[52]: 胰腺分泌物黏稠, 继发并导致胰腺脂肪浸润; 羧基脂肪酶突变^[53]: 由于蛋白错折叠及功能障碍而导致的成人期糖尿病合并FP; Johanson Blizzard综合征(JBS)^[54]: 一种与慢性炎症状态、凋亡调控不良、发育异常、胰腺坏死性纤维化相关的遗传性畸变, 继发胰腺脂肪替代; 许-曼氏综合征(Shwachman-Diamond syndrome/ Shwachman-Bodian-Diamond syndrome)^[55]: 特征为胰腺脂肪浸润及胰腺外分泌功能不全, 还与发

育停滞、肌肉骨骼问题、骨髓功能不全及胰腺脂肪瘤病有关.

3 发病机制

FP的发生, 最重要的分子机制为由氧化应激, 内质网应激, 线粒体功能障碍以及脂肪来源的、被局部和系统性释放的细胞因子导致的腺泡细胞及胰岛细胞的脂毒性、低度慢性炎症和器官功能障碍.

3.1 NAFLD 如同肝脏一样, 胰腺在代谢中也是一个很重要的器官. 人体和动物研究显示, NAFLD与NAFPD常常共存, 而且二者均与肥胖强烈相关^[12,56], 因此NAFPD与NAFLD可能存在共同的发病危险因素, 甚至有研究者认为肝脏脂肪变是FP的最强预测因子. 基于以上研究观点, 在NAFPD与NAFLD之间可能存在一些共同的发病机制.

3.2 肥胖 肥胖导致胰腺的脂肪浸润, 随着肥胖的进展, 储存多余能量的脂肪细胞发生肥大和增生, 当循环中甘油三酯及游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)的水平超过脂肪组织的代谢能力时, 即可能作为异位脂肪而沉积在非脂肪组织, 如骨骼肌、肝脏、心脏、胰腺等, 而胰腺则是对脂肪沉积更加易感的器官^[57]. 持续、过度的脂质沉积导致了 β 细胞功能障碍及胰岛素分泌障碍. 导致胰腺脂肪堆积的可能机制为: (1)腺泡细胞死亡, 继之以脂肪组织替代; (2)与过度能量平衡相关的细胞内甘油三酯堆积^[4,6].

3.3 VAT及炎症 VAT可能是肝脏及胰腺脂肪变发展中的一个重要致病因素, 而且已被证实为导致术后胰瘘的危险因素. VAT的内分泌比较活跃, 产生和释放大量细胞因子及促炎因子, 脂肪因子包括瘦素和脂联素, 细胞因子包括TNF- α 、IL-6及单核细胞趋化蛋白-1, 巨噬细胞产生IL-1 β 及髓过氧化物酶^[58], 由此, 一种组织的促炎状态建立起来, 进一步促进IR的形成、以及甘油三酯脂解, 从而释放更多的FFAs进入循环及远端器官组织的异位脂肪沉积, 形成一种恶性循环. FFAs以Toll样受体4(TLR-4)依赖的方式介导内脏脂肪细胞的炎症^[58]. 也有学者提出, 与肝脏内甘油三酯沉积有所不同, FP在组织学上以脂肪细胞数量增多为特征^[59,60]. 肥胖大鼠的胰腺中促炎细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 水平升高^[61].

3.4 β 细胞功能障碍 脂肪对胰腺腺泡细胞和胰岛的直接毒性效应介导了持续的脂肪浸润及胰腺内/外分泌功能障碍^[62]. 动物实验及人体体外模型研究均表明, 胰腺脂肪增多症导致 β 细胞脂毒性及脂性凋亡, 反之在没有糖尿病情况下, β 细胞功能也与胰腺内脂肪相关^[63]. Wong等的研究反映出胰腺脂肪变与IR的关系^[18]. 长期暴露于FFAs的 β 细胞将导致甘油三酯水平升高及胰岛素基因

表达下降. FP与 β 细胞功能障碍和胰岛素分泌受损之间的关系, 目前尚存争议^[18], 可能与方法学及所选择的研究人群不同有关. NAFPD是否通过 β 细胞功能障碍及IR促进T2DM及MetS的发生, NAFPD对葡萄糖稳态、脂质稳态的长期影响, 仍需进一步的研究证据支持.

4 诊断方法及诊断

病理组织学无疑是“金标准”. 影像学检查为非侵入性方法, 为目前评估及诊断FP的最主要及常用手段, 包括腹部超声、CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等技术. 由于胰腺位于腹膜后, 仅用标准的经腹超声方法对胰腺整体的评估存在难度.

4.1 诊断方法

4.1.1 组织学检查: 与肝细胞内甘油三酯沉积的肝脏脂肪变有所不同, 胰腺脂肪变以腺泡细胞及胰岛细胞均存在脂肪细胞浸润和细胞内脂肪沉积为特征^[6]. 对于胰腺脂肪沉积、胰腺脂肪浸润, 可观察腺泡细胞或胰岛细胞中是否有脂滴、胰腺实质中脂肪组织的含量以及胰腺实质细胞的累及程度, 胰腺活组织检查为有创性检查, 标本获得率低、存在一定风险, 且病理生理学机制尚不清楚, 目前国内外尚无统一的定性、量化诊断和分级标准. 正常人群的胰腺内含有少量脂肪. Wong等的研究中, 90%的健康受试者胰腺脂肪含量在1.8%-10.4%, 中位数为4.1%(四分位范围2.8%-5.5%). 由Oslen^[3]于1978年提出基于每显微镜视野内脂肪细胞百分比的胰腺脂肪增多症评分(pancreatic lipomatosis score, PLS)系统: 1组: $\geq 51\%$; 2组: $\geq 26\%$; 3组: $\geq 15\%$; 4组: $\geq 8\%$, 后经Smits MM 和van Geenen等^[4]修订, 增加了一组, 即 $\geq 75\%$. 尚需进一步临床验证.

4.1.2 影像学检查: (1)超声及超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS), 腹部超声诊断FP的标准为: 胰腺体部的回声超过肾脏, 因为胰腺的代谢比肝脏更稳定^[56]. 有研究通过超声下的脂肪声像图的平均亮度, 创建了定量评估胰腺含量的指数, 即胰腺-肝周脂肪指数(pancreato-perihepatic fat index, PPHFI), $PPHFI = MPBB(\text{平均胰体亮度})/\text{平均肝周脂肪亮度}$, 经验证后发现, PPHFI与HOMA-IR在MetS患者中均显著升高并且与MetS呈明显正相关, 因此认为PPHFI是MetS的独立诊断因子^[64,65]. 由于胰腺与肾脏不能在同一个声窗内直接比较, 需要通过肝-肾及肝胰之间的比较从而得到一个客观的胰-肾回声对比, 比较繁琐; 另外, 胰腺位于腹膜后间隙, 肥胖或前方的肠道气体过多时会遮挡胰腺, 因此普通腹部超声很大程度依赖于检查者的水平及仪器的性能. EUS可提供胰腺的整体详细影像, 而且可将胰腺与其临近器官的回声进行实时比较, 还可实施细针穿刺细胞学

检查. 有报道基于胰腺及胰管边缘的回声将EUS用于对NAFPD的强度进行分类^[66]. EUS虽然可近距离观察胰腺, 然而EUS为侵入性检查, 不能对胰腺整体脂肪含量进行定量. 因此, 腹部超声及EUS均不能准确量化评估胰腺脂肪变的程度; (2)CT, CT扫描是一种简便的无创性检查方法, 操作时间短, 与脾脏比较, FP表现为低密度, 可以通过与脾脏对比显示出胰腺的衰减减弱, 以亨氏单位评估胰腺脂肪变的程度, 而且应用某些软件还可计算内脏脂肪含量. 在重度脂肪浸润时, 可通过与邻近的后腹膜脂肪比较评估胰腺的信号衰减程度. 由于内脏脂肪面积较之BMI与胰腺脂肪浸润具有更强的相关性, 可以通过CT扫描对内脏脂肪进行测量^[34]. 但CT检查因潜在辐射暴露及价格相对较高, 与超声检查比较未显示出明显优势, 且对FP的定量评估准确性有待提高而临床使用受到一定限制; (3)MRI及MRS, 磁共振为非侵入性技术, 可重复测量全胰腺脂肪含量. MRI核磁共振成像是基于脂肪和水之间的信号差异, 磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是基于质子共振频率的差异, 由于MRS测定胰腺脂肪含量的结果与生化学方法所测定的胰岛内甘油三酯浓度具有很好的相关性, 甚至被认为与组织学及生化学方法相当, 因此, 被推荐为胰腺脂肪增多的诊断标准及作为胰岛脂肪含量的替代标志物^[67,68]. 基于回声不对称和最小二乘估计的迭代分解-MRI技术^[18]是最新开发的方法, 可在一个大的视野内产生分离的脂肪和水图像, 适用于整个器官如胰腺脂肪含量的评估, 可重复测量, 结果准确, 并且已被动物模型的组织学证实, 可以对小器官如胰腺进行更快更好的测量^[18,69]. 磁共振成像-评估质子密度脂肪分数是另外一种测定胰腺内脂肪含量的新型技术^[70]. 其他基于MRI的技术如脂肪-水MRI等也可达到同样的目的. 但磁共振技术存在价格昂贵、扫描间期长、周围内脏脂肪对MR化学位移伪影的易感性等不足.

4.1.3 生物学标志物: 一项2017年的系统性综述及Meta分析发现, 循环甘油三酯及糖化血红蛋白水平可能为目前最好的反映胰腺脂肪的标志物, 甘油三酯和高密度脂蛋白-C与胰腺脂肪百分比中等度相关^[31]. 近期研究发现, 血清铁蛋白(以往公认为与各种代谢性疾病相关的炎症因子)与FP独立相关^[18], 而且血清铁蛋白水平与内脏及皮下脂肪面积、血脂紊乱直接相关^[71]. 将来, 需要有专门设计的、针对胰腺脂肪诊断准确性的研究, 探索无创性标志物, 而且标志物应具有理想的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、cut-off值, 并可用于评估严重程度和疗效以及预测预后.

4.2 诊断 FP的病理学诊断标准尚未建立, 而且血清学诊断标准仍然缺乏. 多种影像学检查及评估方法显示了对

胰腺脂肪浸润的定量评估优势, 然而迄今上述方法尚未获得广泛、公认的临床验证。当患者有众多的危险因素, 而又合并其他多种肥胖相关疾病时, NAFPD应被考虑是最可能的诊断^[5]。当合并显著纤维化时, 如何能够更加精确计算胰腺脂肪含量、确定正常与病理状态之间的cut-off值、评估胰腺脂肪变程度、诊断FP, 达到与病理组织学相近的准确性, 获得高灵敏度高特异度的技术及评估方法, 以及建立公认的诊断标准是本领域亟待解决的研究内容。

5 治疗

由于FP是新近被认识的一种病理生理状态, FP的临床意义尚未明确, 尚无公认的治疗指南。然而, 根据FP与NAFLD相似的病因及发病机制, 可以推测其病理变化可能被逆转。有限的临床研究发现, 减少饮食热量或减肥手术可改善 β 细胞的活性、胰岛素敏感性, 同时伴有胰腺脂肪含量降低^[72,73]。应用脂肪酶抑制剂(奥利司他)可有效降低急性胰腺炎的严重程度^[74]。有一项研究显示, 10例患者中, 有7例合并FP、并通过减肥手术后体重减轻的患者, IR获得改善, 而且术后胰腺脂肪体积和脂肪酸摄取明显减少^[72]。西他列汀、替米沙坦、曲格列酮在动物实验研究, 以及黄连素和肉桂酸在人体研究中均显示有效^[75,76]。在胰十二指肠切除术前应用生长抑素类似物及术中使用吻合技术可轻度降低胰瘘发生的风险^[47]。因此术前评估危险因素及胰腺脂肪浸润程度, 以及术中冰冻切片的病理学准确判断对预防胰瘘的发生及指导术后患者的护理、改善预后很重要。

6 展望

总之, FP可能不仅是一种单纯的脂肪惰性堆积, 而且是糖、脂代谢紊乱或者MetS的一个早期标志物, 还可能是急性胰腺炎、胰腺手术并发症的预后因素及胰腺癌的预测因素。FP及NAFPD的定义, 流行病学及自然史, FP与NAFLD及MetS的关系, FP是否与NAFLD同属MetS的组分之一, 还是MetS发展至一定阶段而继发的结果, 是否胰腺内外分泌功能不全的潜在病因, 以及FP的详尽发病机制、FP的病理生理学、诊断标准、治疗原则, 均需进一步基础与临床研究及大规模、长期前瞻性研究。

7 参考文献

- Schaefer JH. The normal weight of the pancreas in the adult human being: a biometric study. *Anat Rec (Hoboken)* 1926; 32: 119-132
- Ogilvie R. The island of Langerhans in 19 cases of obesity. *J Pathol* 1933; 37: 473-481
- Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and

- its relation to age and overweight. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1978; 86A: 367-373 [PMID: 716899 DOI: 10.1111/j.1699-0463]
- Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 169-177 [PMID: 21304475 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.4]
- Alempijevic T, Dragasevic S, Zec S, Popovic D, Milosavljevic T. Non-alcoholic fatty pancreas disease. *Postgrad Med J* 2017; 93: 226-230 [PMID: 28069746 DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-134546]
- Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7660-7675 [PMID: 27678349 DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7660]
- 赵东幸, 诸琦. 脂肪胰的临床表现和研究进展. *中华消化杂志* 2012; 32: 645-646 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2012.09.022]
- 曾祥鹏, 胡良峰, 李兆申. 脂肪胰的研究进展. *中华胰腺病杂志* 2016; 16: 68-72 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2016.02.008]
- Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig* 2017; 8: 735-747 [PMID: 28371475 DOI: 10.1111/jdi.12665]
- Dreiling DA, Elsbach P, Schaffner F, Schwartz IL. The effect of restriction of protein and total calories on pancreatic function in obese patients. *Gastroenterology* 1962; 42: 686-690 [PMID: 13887768]
- Singh RG, Yoon HD, Poppitt SD, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33: [PMID: 28730683 DOI: 10.1002/dmrr.2918]
- Wang CY, Ou HY, Chen MF, Chang TC, Chang CJ. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000297 [PMID: 24572250 DOI: 10.1161/JAHA.113.000297]
- Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, Jang EC, Park JY, Son BK, Kim SH, Jo YJ, Park YS, Kim YS. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1869-1875 [PMID: 19370785]
- Pham YH, Bingham BA, Bell CS, Greenfield SA, John SD, Robinson LH, Eissa MA. Prevalence of Pancreatic Steatosis at a Pediatric Tertiary Care Center. *South Med J* 2016; 109: 196-198 [PMID: 26954660 DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000432]
- Wang D, Yu XP, Xiao WM, Jiao XP, Wu J, Teng DL, Wu KY, Zhang M, Zhu QT, Liu XN, Ding YB, Lu GT. Prevalence and clinical characteristics of fatty pancreas in Yangzhou, China: A cross-sectional study. *Pancreatol* 2018; 18: 263-268 [PMID: 29477252 DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.004]
- Rebours V, Gaujoux S, d'Assignies G, Sauvanet A, Ruszniewski P, Lévy P, Paradis V, Bedossa P, Couvelard A. Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN). *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3522-3528 [PMID: 25700304 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2385]
- Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, Hu HH, Nayak KS, Goran MI. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2011; 34: 485-490 [PMID: 21270204 DOI: 10.2337/dc10-0760]
- Uygun A, Kadayifci A, Demirci H, Saglam M, Sakin YS, Ozturk K, Polat Z, Karslioglu Y, Bolu E. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 37-41 [PMID: 25491010 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.11.007]
- Watanabe S, Abe K, Anbo Y, Katoh H. Changes in the mouse exocrine pancreas after pancreatic duct ligation: a qualitative

- and quantitative histological study. *Arch Histol Cytol* 1995; 58: 365-374 [PMID: 8527243 DOI: 10.1679/aohc.58.365]
- 21 Kimura W. Histological study on pathogenesis of sites of isolated islets of Langerhans and their course to the terminal state. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 517-522 [PMID: 2655435]
 - 22 Makay O, Kazimi M, Aydin U, Nart D, Yilmaz F, Zeytunlu M, Goker E, Coker A. Fat replacement of the malignant pancreatic tissue after neoadjuvant therapy. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 88-92 [PMID: 20091080 DOI: 10.1007/s10147-009-0001-9]
 - 23 Yu T, Liu R, Li M, Li X, Qiang O, Huang W, Tang C. Effects of octreotide on fatty infiltration of the pancreas in high-fat diet induced obesity rats. *Wei Sheng Yan Jiu* 2014; 43: 186-192 [PMID: 24868966]
 - 24 DIAMOND I, VALLBONA C. Kwashiorkor in a North American white male. *Pediatrics* 1960; 25: 248-257 [PMID: 13816524]
 - 25 Lin WC, Chen JH, Lin CH, Shen WC. Rapidly progressive pancreatic lipomatosis in a young adult patient with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 676-679 [PMID: 17711803 DOI: 10.1016/S0929-6646(08)60027-3]
 - 26 Kim SY, Kim H, Cho JY, Lim S, Cha K, Lee KH, Kim YH, Kim JH, Yoon YS, Han HS, Kang HS. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology* 2014; 271: 104-112 [PMID: 24475851 DOI: 10.1148/radiol.13122883]
 - 27 Glaser J, Stienecker K. Pancreas and aging: a study using ultrasonography. *Gerontology* 2000; 46: 93-96 [PMID: 10671806 DOI: 10.1159/000022141]
 - 28 Chantarojanasiri T, Hirooka Y, Ratanachu-Ek T, Kawashima H, Ohno E, Goto H. Evolution of pancreas in aging: degenerative variation or early changes of disease? *J Med Ultrason* (2001) 2015; 42: 177-183 [PMID: 26576570 DOI: 10.1007/s10396-014-0576-2]
 - 29 Kyle TK, Dhurandhar EJ, Allison DB. Regarding Obesity as a Disease: Evolving Policies and Their Implications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45: 511-520 [PMID: 27519127 DOI: 10.1016/j.ecl.2016.04.004]
 - 30 Lesmana CR, Pakasi LS, Inggriani S, Aidawati ML, Lesmana LA. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 174 [PMID: 26652175 DOI: 10.1186/s12876-015-0404-1]
 - 31 Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism* 2017; 69: 1-13 [PMID: 28285638 DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.012]
 - 32 Ozturk K, Dogan T, Celikkanat S, Ozen A, Demirci H, Kurt O, Turker T, Yilmaz Y, Uygun A. The association of fatty pancreas with subclinical atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 411-417 [PMID: 29309395 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001059]
 - 33 Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, Pungpapong S, Wallace MB, Scolapio J, Woodward T, Noh K, Raimondo M. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. *Pancreas* 2009; 38: 672-675 [PMID: 19506531 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181a9d5af]
 - 34 Ozbulbul NI, Yurdakul M, Tola M. Does the visceral fat tissue show better correlation with the fatty replacement of the pancreas than with BMI? *Eurasian J Med* 2010; 42: 24-27 [PMID: 25610114 DOI: 10.5152/eajm.2010.08]
 - 35 Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatol* 2014; 14: 403-408 [PMID: 25278311 DOI: 10.1016/j.pan.2014.06.004]
 - 36 Acharya C, Cline RA, Jalgama D, Noel P, Delany JP, Bae K, Furlan A, Baty CJ, Karlsson JM, Rosario BL, Patel K, Mishra V, Dugampudi C, Yadav D, Navina S, Singh VP. Fibrosis reduces severity of acute-on-chronic pancreatitis in humans. *Gastroenterology* 2013; 145: 466-475 [PMID: 23684709 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.012]
 - 37 Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, Durgampudi C, Karlsson JM, Lee K, Bae KT, Furlan A, Behari J, Liu S, McHale T, Nichols L, Papachristou GI, Yadav D, Singh VP. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011; 3: 107ra110 [PMID: 22049070 DOI: 10.1126/scitranslmed.3002573]
 - 38 Di Ciaula A, Portincasa P. Fat, epigenome and pancreatic diseases. Interplay and common pathways from a toxic and obesogenic environment. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 865-873 [PMID: 25457435 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.10.012]
 - 39 Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, Yamaji T, Mutoh M, Ishigamori R, Furuta K, Okusaka T, Shimada K, Kosuge T, Kanai Y, Nakagama H. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Gastroenterol* 2014; 5: e53 [PMID: 24622469 DOI: 10.1038/ctg.2014.5]
 - 40 Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, Shu XO, Stepowski E, Bueno-de-Mesquita HB, Fuchs CS, Gross MD, Jacobs EJ, Lacroix AZ, Petersen GM, Stolzenberg-Solomon RZ, Zheng W, Albanes D, Amundadottir L, Bamlet WR, Barricarte A, Bingham SA, Boeing H, Boutron-Ruault MC, Buring JE, Chanock SJ, Clipp S, Gaziano JM, Giovannucci EL, Hankinson SE, Hartge P, Hoover RN, Hunter DJ, Hutchinson A, Jacobs KB, Kraft P, Lynch SM, Manjer J, Manson JE, McTiernan A, McWilliams RR, Mendelsohn JB, Michaud DS, Palli D, Rohan TE, Slimani N, Thomas G, Tjønneland A, Tobias GS, Trichopoulos D, Virtamo J, Wolpin BM, Yu K, Zeleniuch-Jacquotte A, Patel AV; Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med* 2010; 170: 791-802 [PMID: 20458087 DOI: 10.1001/archinternmed.2010.63]
 - 41 Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, Abbruzzese JL. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301: 2553-2562 [PMID: 19549972 DOI: 10.1001/jama.2009.886]
 - 42 Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, Schairer C, Michaud DS, Hollenbeck A, Schatzkin A, Silverman DT. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 586-597 [PMID: 18270373 DOI: 10.1093/aje/kwm361]
 - 43 Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract* 2013; 7: e330-e341 [PMID: 24455761]
 - 44 Khan NA, Amin MS, Islam MZ. Pancreatic lipomatosis with massive steatorrhea. *Mymensingh Med J* 2011; 20: 712-714 [PMID: 22081194]
 - 45 Aubert A, Gornet JM, Hammel P, Lévy P, O'Toole D, Ruzsniowski P, Modigliani R, Lémann M. [Diffuse primary fat replacement of the pancreas: an unusual cause of steatorrhea]. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 303-306 [PMID: 17396091]
 - 46 Ambesh P, Lal H. Pancreatic Lipomatosis: Complete Replacement of Pancreas by Fat. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: OL01 [PMID: 26557560 DOI: 10.7860/JCDR/2015/15085.6653]
 - 47 Søreide K, Labori KJ. Risk factors and preventive strategies

- for post-operative pancreatic fistula after pancreatic surgery: a comprehensive review. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1147-1154 [PMID: 27216233 DOI: 10.3109/00365521.2016.1169317]
- 48 Sato Y, Inokuchi M, Otsuki S, Fujimori Y, Kojima K. Risk Factor of Pancreatic Fistula after Radical Gastrectomy from the Viewpoint of Fatty Pancreas. *Dig Surg* 2017; 34: 455-461 [PMID: 28196352 DOI: 10.1159/000455332]
 - 49 Jiang X, Hiki N, Nunobe S, Kumagai K, Nohara K, Sano T, Yamaguchi T. Postoperative pancreatic fistula and the risk factors of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 115-121 [PMID: 21739317 DOI: 10.1245/s10434-011-1893-y]
 - 50 Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, Nakeeb A, Zyromski NJ, Lillemoe KD. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg* 2007; 246: 1058-1064 [PMID: 18043111 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31814a6906]
 - 51 Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, Oussoultzoglou E, Panaro F, Mahfud M, Jaeck D, Bachellier P. The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1845-1851 [PMID: 19639369 DOI: 10.1007/s11605-009-0974-8]
 - 52 Sodhi KS, Thapa BR, Khandelwal S, Suri S. Pancreatic lipomatosis in an infant with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 1157-1158 [PMID: 15973513 DOI: 10.1007/s00247-005-1520-9]
 - 53 Johansson BB, Torsvik J, Bjørkhaug L, Vesterhus M, Ragvin A, Tjora E, Fjeld K, Hoem D, Johansson S, Ræder H, Lindquist S, Hernell O, Cnop M, Saraste J, Flatmark T, Molven A, Njølstad PR. Diabetes and pancreatic exocrine dysfunction due to mutations in the carboxyl ester lipase gene-maturity onset diabetes of the young (CEL-MODY): a protein misfolding disease. *J Biol Chem* 2011; 286: 34593-34605 [PMID: 21784842 DOI: 10.1074/jbc.M111.222679]
 - 54 Alkhouri N, Kaplan B, Kay M, Shealy A, Crowe C, Bauhuber S, Zenker M. Johanson-Blizzard syndrome with mild phenotypic features confirmed by UBR1 gene testing. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6863-6866 [PMID: 19058315]
 - 55 Myers KC, Bolyard AA, Otto B, Wong TE, Jones AT, Harris RE, Davies SM, Dale DC, Shimamura A. Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. *J Pediatr* 2014; 164: 866-870 [PMID: 24388329 DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.11.039]
 - 56 Della Corte C, Mosca A, Majo F, Lucidi V, Panera N, Giglioli E, Monti L, Stronati L, Alisi A, Nobili V. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 656-662 [PMID: 26201937 DOI: 10.1111/cen.12862]
 - 57 Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, Mazzali G, Rinaldi CA, Del Giglio M, Di Francesco V, Barillari M, Pozzi Mucelli R, Zamboni M. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. *Obesity* (Silver Spring) 2011; 19: 1747-1754 [PMID: 21593811 DOI: 10.1038/oby.2011.114]
 - 58 Siegel-Axel DI, Ullrich S, Stefan N, Rittig K, Gerst F, Klingler C, Schmidt U, Schreiner B, Randrianarisoa E, Schaller HE, Stock UA, Weigert C, Königsrainer A, Häring HU. Fetuin-A influences vascular cell growth and production of proinflammatory and angiogenic proteins by human perivascular fat cells. *Diabetologia* 2014; 57: 1057-1066 [PMID: 24493202 DOI: 10.1007/s00125-014-3177-0]
 - 59 Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed Philadelphia: Elsevier 2016; 2016: 1428-1441
 - 60 Pinnick KE, Collins SC, Londos C, Gauguier D, Clark A, Fielding BA. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity* (Silver Spring) 2008; 16: 522-530 [PMID: 18239594 DOI: 10.1038/oby.2007.110]
 - 61 Khoury T, Asombang AW, Berzin TM, Cohen J, Pleskow DK, Mizrahi M. The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2658-2667 [PMID: 28791556 DOI: 10.1007/s10620-017-4700-1]
 - 62 Ou HY, Wang CY, Yang YC, Chen MF, Chang CJ. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLoS One* 2013; 8: e62561 [PMID: 23671610 DOI: 10.1371/journal.pone.0062561]
 - 63 Zhao ZZ, Xin LL, Xia JH, Yang SL, Chen YX, Li K. Long-term High-fat High-sucrose Diet Promotes Enlarged Islets and β -Cell Damage by Oxidative Stress in Bama Minipigs. *Pancreas* 2015; 44: 888-895 [PMID: 25906446 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000349]
 - 64 Kim DR, Lee MS, Lee JS, Choi GM, Kang KS. Ultrasonographic Quantitative Analysis of Fatty Pancreas in Obese Children: Its Correlation with Metabolic Syndrome and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance. *J Pediatr* 2018; 193: 134-138.e1 [PMID: 29198767 DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.007]
 - 65 Jeong HT, Lee MS, Kim MJ. Quantitative analysis of pancreatic echogenicity on transabdominal sonography: correlations with metabolic syndrome. *J Clin Ultrasound* 2015; 43: 98-108 [PMID: 25044163 DOI: 10.1002/jcu.22200]
 - 66 Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, Berzin TM, Sekhon S, Bennett G, Mehta G, Chuttani R, Kane R, Pleskow D, Sawhney MS. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 987-993 [PMID: 21521567 DOI: 10.1016/j.jgie.2011.01.015]
 - 67 Begovatz P, Koliaki C, Weber K, Strassburger K, Nowotny B, Nowotny P, Müssig K, Bunke J, Pacini G, Szendrodi J, Roden M. Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia* 2015; 58: 1646-1655 [PMID: 25740696 DOI: 10.1007/s00125-015-3544-5]
 - 68 Gaborit B, Abdesselam I, Kober F, Jacquier A, Ronsin O, Emungania O, Lesavre N, Alessi MC, Martin JC, Bernard M, Dutour A. Ectopic fat storage in the pancreas using 1H-MRS: importance of diabetic status and modulation with bariatric surgery-induced weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 480-487 [PMID: 25042860 DOI: 10.1038/ijo.2014.126]
 - 69 Hu HH, Smith DL Jr, Nayak KS, Goran MI, Nagy TR. Identification of brown adipose tissue in mice with fat-water IDEAL-MRI. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 1195-1202 [PMID: 20432356 DOI: 10.1002/jmri.22162]
 - 70 Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, Celik A, Bahar K, Karcaaltincaba M. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology* 2013; 267: 767-775 [PMID: 23382293 DOI: 10.1148/radiol.13121360]
 - 71 Guglielmi V, D'Adamo M, Bellia A, Ciotto RT, Federici M, Lauro D, Sbraccia P. Iron status in obesity: An independent association with metabolic parameters and effect of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 541-547 [PMID: 25843660 DOI: 10.1016/j.numecd.2015.02.012]
 - 72 Honka H, Koffert J, Hannukainen JC, Tuulari JJ, Karlsson HK, Immonen H, Oikonen V, Tolvanen T, Soinio M, Salminen P, Kudomi N, Mari A, Iozzo P, Nuutila P. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2015-2023 [PMID: 25734253 DOI: 10.1210/jc.2014-4236]

- 73 Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011; 54: 2506-2514 [PMID: 21656330 DOI: 10.1007/s00125-011-2204-7]
- 74 Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, Noel P, Cline RA, DeLany JP, Navina S, Singh VP. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. *Am J Pathol* 2015; 185: 808-819 [PMID: 25579844 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.11.019]
- 75 Souza-Mello V, Gregório BM, Relvas-Lucas B, da Silva Faria T, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA. Pancreatic ultrastructural enhancement due to telmisartan plus sitagliptin treatment in diet-induced obese C57BL/6 mice. *Pancreas* 2011; 40: 715-722 [PMID: 21602737 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182153922]
- 76 Zhao L, Jiang SJ, Lu FE, Xu LJ, Zou X, Wang KF, Dong H. Effects of berberine and cinnamic acid on palmitic acid-induced intracellular triglyceride accumulation in NIT-1 pancreatic β cells. *Chin J Integr Med* 2016; 22: 496-502 [PMID: 25491540 DOI: 10.1007/s11655-014-1986-0]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



消化内镜麻醉风险评估现状及展望

封莉莉, 马 苏, 丁文霞, 刘 毅, 席惠君

封莉莉, 刘毅, 上海长海医院麻醉科 上海市 200433

马苏, 丁文霞, 席惠君, 上海长海医院消化内科 上海市 200433

席惠君, 副主任护师, 主要研究方向为内镜护理管理.

作者贡献分布: 封莉莉、马苏及丁文霞对本文的贡献相同; 席惠君与封莉莉负责课题设计; 马苏及丁文霞负责文献收集、文献整理; 封莉莉、马苏及丁文霞共同完成论文写作; 审校由席惠君及刘毅完成.

通讯作者: 席惠君, 副主任护师, 200433, 上海市长海路168号, 上海长海医院消化内科. xhj_cn@126.com
电话: 021-31161381

收稿日期: 2018-04-19

修回日期: 2018-05-18

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-07-28

Research status and prospect on risk assessment of sedation and anesthesia in endoscopy

Li-Li Feng, Su Ma, Wen-Xia Ding, Yi Liu, Hui-Jun Xi

Li-Li Feng, Yi Liu, Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Su Ma, Wen-Xia Ding, Hui-Jun Xi, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Hui-Jun Xi, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. xhj_cn@126.com

Received: 2018-04-19

Revised: 2018-05-18

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-07-28

Abstract

Digestive endoscopy plays an important role in the prevention and treatment of gastrointestinal cancer. Although the safety of anesthesia for digestive endoscopy

is very high, pre-anesthesia evaluation is still a key step to ensure the safety of the patients. Due to the lack of anesthesia risk assessment procedures and methods worldwide, we need to establish an anesthesia nurse training management system with Chinese characteristics to facilitate convenient and cost-effective anesthesia assessment on an outpatient basis or by telephone. Moreover, an anesthesia risk assessment system for digestive endoscopy should be established. With the wide use of digestive endoscopy, it is believed that China will construct a comprehensive assessment system as well as an assessment form for pre-anesthesia evaluation as soon as possible.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digestive endoscopy; Risk of anesthesia; Pre-anesthesia evaluation; Classification of American Society of Anesthesiology

Feng LL, Ma S, Ding WX, Liu Y, Xi HJ. Research status and prospect on risk assessment of sedation and anesthesia in endoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(21): 1289-1294
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1289.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i21.1289>

摘要

麻醉消化内镜诊疗在胃肠癌防治中发挥重要作用. 麻醉消化内镜安全性很高, 但诊疗前的麻醉风险评估仍然是保障被检查者安全的关键环节. 在国内外缺乏麻醉风险评估流程和具体方法的背景下, 我国需要建立有中国特色的麻醉护士培训管理体系, 可以进行方便且节约成本的麻醉前门诊或者电话评估. 同时应该探讨消化内镜麻醉风险评估系统的建立. 相信在消化内镜及麻醉专业领域的共同推进下, 我国会尽快构建出完善的消化内镜麻醉风险评估系统和评估形式.

关键词: 消化内镜; 麻醉风险; 麻醉前评估; 美国医师协会麻醉分级

核心提要: 消化内镜诊疗前的麻醉风险评估是保障患者安全的关键环节. 目前缺乏风险评估流程和方法. 建立中国特色的麻醉护士培训管理体系, 便于进行麻醉前门诊或电话评估, 并探讨消化内镜麻醉风险评估系统的建立.

封莉莉, 马苏, 丁文霞, 刘毅, 席惠君. 消化内镜麻醉风险评估现状及展望. 世界华人消化杂志 2018; 26(21): 1289-1294 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1289.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i21.1289>

0 引言

近日, 国家癌症中心发布最新一期的全国癌症统计数据, 此数据来源于2017-08全国肿瘤登记中心收集汇总的全国31省、市、自治区肿瘤登记处的资料. 数据显示, 全国恶性肿瘤发病首位的是肺癌, 其次为胃癌、结直肠癌. 而恶性肿瘤死亡前5位中, 胃癌、食管癌和结直肠癌分别排第3、4、5位. 我国胃肠癌已成为国民的“第一杀手”, 消化道肿瘤防治任重道远. 国内专家强烈建议“中国胃肠癌防治三大战略”: (1)专家科普, 提高国民良好生活习惯和素养, 做到少生癌, 不生癌; (2)筛查和早诊早治, 提高治愈率、生存率; (3)制定符合我国国情的筛查方案, 提高筛查认可度, 高质量和推广度. 把胃肠癌筛查列为一项国民保健国策, 是胃肠癌防治的重中之重. 消化内镜诊疗在这项健康中国蓝图中发挥重要作用. 在对消化内镜检查的主动性和依从性不断提升的情况下, 随着人民生活水平和社会保障体系日益完善的现状下, 民众对检查的质量和舒适性也有着同样的渴望. 因此, 麻醉消化内镜的安全性是我们的一个重要研究内容.

在大多数国家, 消化内镜诊疗是在麻醉下进行的. 麻醉有助于增加患者的舒适度, 从而顺利完成检查和治疗. 特别对于时间较长的内镜下诊断和治疗, 麻醉被认为是不可或缺的. 但另一方面, 除去药物因素, 麻醉与增加诊疗期间心肺并发症的风险相关, 即认为麻醉镇静药物的使用增加了心肺系统的不良事件的发生. 因此, 消化内镜诊疗前的麻醉风险评估是保障诊疗顺利完成的基础和前提. 虽然各个国家和国际胃肠病学会由此发布了有关使用麻醉的指导方针, 并提出了标准化流程的建议, 包括增加麻醉科医师的参与^[1], 但是麻醉风险评估流程和操作都基本处于贫乏甚至空白的状态. 本文就消

化内镜麻醉的安全性和风险评估现状作一综述.

1 麻醉消化内镜的安全性研究

关于麻醉消化内镜检查的安全性分析主要包括五个大型研究(表1). Sharma等^[2]2007年首次进行的大型回顾性研究($n = 324737$)使用基于苯二氮卓类药物的镇静剂, 必要时辅以阿片类药物, 文章中没有方案和剂量的详细数据. 该研究中, 镇静相关并发症的发生率和死亡率分别为0.9%和0.008%, 发生的比例明显高于其他几个研究. 该研究包括较少的ASA 1或2级患者(79.2%), 并且还包含较少的结肠镜检查(32.9%), 这两个因素理论上与较高的并发症发生率相关. 另一方面, Rex等^[3]进行了一项丙泊酚镇静下的消化内镜检查相关并发症的最大样本研究和Meta分析($n = 646080$), 总体并发症和死亡率分别为0.1%和0.0006%, 低于其他研究. 其原因有可能是一些方法学上的限制, 例如从原始病历和中心收集回顾性数据可能低估并发症. 另外一个因素是ASA等级较高的患者被筛选了. 2013发表了两项关于消化内镜检查镇静相关并发症的较大规模研究: 一项是在36家医院进行的丙泊酚镇静下的191242例内镜检查, 并发症和死亡率分别为0.04%和0.003%^[4]. 另一项是Behrens等^[5]2013年使用基于丙泊酚或苯二氮卓类镇静下的回顾性多中心研究($n = 388404$), 并发症和死亡率的比例分别为0.01%和0.004%. 该研究的结果与其在2018年进行的前瞻性研究结果^[6]类似, 因此也证实了之前的研究结果. 上述五个大样本量的研究(>100000例内镜检查)提供可信的研究论据说明, 麻醉消化内镜检查的相关并发症发生率较低, 安全性高.

2 麻醉风险评估现状

2017-12-12原国家卫生计生委办公厅发文, 建议有条件的医疗机构要设置麻醉科门诊, 加强门诊麻醉相关服务和设置麻醉科护理单元, 加强对麻醉患者的护理服务. 为患者提供全周期、全方位卫生与健康服务, 保障医疗质量与安全. 王昊等^[7]对辽西地区11家医院进行了无痛医疗麻醉管理工作的调查分析, 发现多数医疗单位由于门诊患者的流动性较大, 难以进行有效的术前访视, 麻醉医师对患者的情况了解近乎空白; 某些医院的麻醉门诊建制不完善、甚至没有组建门诊, 对内镜检查的患者做不到有效评估和筛查. 在临近检查前发现存在无痛内镜检查的禁忌证, 常因临时取消预约的麻醉消化内镜检查而发生医患间的矛盾.

ASA分级仍然是手术室麻醉风险评估的金标准, 也被用来评估麻醉消化内镜诊疗的风险. 它是由美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiology,

表 1 麻醉消化内镜检查安全性研究

文献	研究类型	镇静药物	内镜例数 (n)	并发症发生率 (%)	死亡率 (%)
Sharma等 ^[2] , 2007	回顾性研究	苯二氮卓类/阿片类	324737	0.9	0.008
Rex等 ^[3] , 2009	回顾性, Meta-分析	丙泊酚	646080	0.1	0.0006
Frieling等 ^[4] , 2013	前瞻性研究	丙泊酚	191142	0.042	0.003
Behrens等 ^[5] , 2013	回顾性研究	苯二氮卓类/阿片类/丙泊酚	388404	0.01	0.005
Behrens等 ^[6] , 2018	前瞻性研究	丙泊酚/苯二氮卓类	368206	0.3	0.005

表 2 ASA体格状态分级系统

分级	定义
I	患者正常、健康
II	患者患轻度的系统疾病, 不影响活动(如控制良好的高血压和糖尿病, 无合并症)
III	患者有中度或严重的系统疾病, 但不限制活动(如稳定的心绞痛、糖尿病合并全身并发症)
IV	患者有严重的系统疾病, 对生命有持续潜在影响(如严重的充血性心力衰竭、终末期肾衰)
V	患者病情危重, 很可能在24 h内死亡
VI	已宣布脑死亡患者, 准备作为供体对其器官进行取出移植
E	患者行急诊操作需加E后缀标示

表 3 ASA体格状态分级系统2014版

分级	定义	举例
I	正常健康患者	健康、不吸烟、不饮酒或少量酒精饮料
II	患有轻度系统疾病	例如: 吸烟至今、社交饮酒者、孕妇、肥胖(30<BMI<40)、糖尿病/高血压控制良好、轻度肺疾病患者
III	患者有中度或严重的系统疾病	例如: 糖尿病/高血压控制较差、COPD、病态肥胖(BMI≥40)、活动性肝炎、酒精依赖或酗酒、心脏起搏器植入后、心脏射血分数中度下降、终末肾病进行定期规律透析、早产儿胎龄<60 wk、心肌梗死、脑血管意外、短暂性脑缺血发作病史或冠状动脉疾病/冠脉支架植入(发病至今超过3 mo)
IV	患者有严重的系统疾病	例如: 近3 mo内发生过心肌梗死、脑血管意外、短暂性脑缺血发作病史或冠状动脉疾病/冠脉支架植入, 合并心肌缺血或严重心脏瓣膜功能异常、心脏射血分数重度下降、脓毒症、DIC、ARD或终末期肾病未接受定期规律透析
V	垂死的患者, 如不进行手术无生存可能	例如: 胸/腹主动脉瘤破裂、严重创伤、颅内出血合并占位效应、缺血性肠病面临严重心脏病理改变或多器官/系统功能障碍
VI	已宣布脑死亡患者, 准备作为供体对其器官进行取出移植	
E	患者行急诊操作需加E后缀标示	

ASA)设计和使用的患者身体情况分类(表2)。它可以反映患者的合并疾病以及是否具有麻醉和手术的适应症。ASA分级已被麻醉医师和手术医师使用超过50年, 是术前评估患者的重要工具, 已被证明能预测围术期的发病率和死亡率。这种评估方法是否能作为麻醉消化内镜检查相关并发症的预测指标, 尚未得到验证。虽然已证实ASA分级系统与内镜诊疗的不良事件相关, 即评分等级(I、II、III、IV等)越高, 不良事件的发生率也上升^[8]。但至今尚无这些研究结论的量化分层研究, 即患者的ASA评分可以预测麻醉消化内镜诊疗

不良事件的发生概率。2017年来自德克萨斯大学达拉斯西南医学中心的Hurwitz等^[9]研究调查显示, 2014年美国麻醉医师协会发布的更新版ASA体格状态分级系统(表3), 即对分级增加示例, 可以提高麻醉相关人员及未培训过的医务工作者对患者风险评估的准确性。但是这也受到部分学者质疑: 一方面, 门诊患者无法进行所有复杂费时的相关检查, 另外一方面, ASA分级标准受评估实施者主观因素的影响较大, 常出现病情评估过重或过轻的偏移现象。再者, ASA分级系统涉及机体系统及病理因素广泛, 而接受门诊麻醉消化内镜检

查的患者个体差异较大, 导致评分结果受到较多因素干扰, 从而出现预测不准确的情况。

3 麻醉风险评估实施者及麻醉实施者

麻醉^[10]涉及使用镇静和/或镇痛药物, 以保障有效地执行诊疗。有效的镇静药物会降低患者意识, 因此同时需要密切监测患者的潜在不良反应。即使进行充分麻醉前评估, 麻醉也可能增加发病率和死亡率。由于认识到麻醉的内在风险, 美国所有机构的麻醉都由麻醉部门进行监测和评估。该部门的麻醉专业人员担任咨询和支持角色, 不提供镇静服务^[11]。能够提供麻醉服务的个人或者团队受到ASA的管制, ASA给这些个人和团队制定了培训计划, 并规定他们只能向ASA分级Ⅰ级和Ⅱ级的患者提供轻度至中度镇静。对于高风险患者(ASA分级Ⅲ级和Ⅳ级), 规定为由麻醉医师负责。实际上, 美国麻醉医生在门诊内镜诊疗中使用镇静剂的比例较高。

来自其他国家的研究和指南倾向于推荐非麻醉医师实施麻醉, 使用的药物基本是丙泊酚。一项来自墨西哥的随机对照试验显示^[12]: 与指南推荐的镇静(咪唑和阿片类药物)相比, 由非麻醉医师使用丙泊酚实施镇静下进行的纤维支气管镜检查, 患者不会出现更高的经皮CO₂分压和其他并发症。该研究还发现使用丙泊酚能缩短患者苏醒时间, 提高患者满意度。来自德国的Behrens等^[6]对内镜手术中镇静安全性进行了一项大规模分析。该研究纳入超过30万例次内镜手术, 绝大多数是在非麻醉医生使用丙泊酚镇静下进行的, 只有0.2%的例次由麻醉医师进行镇静。同样的, 在德国和其他许多欧洲国家, 异丙酚通常由内镜师或经过培训的内分泌护士根据欧洲或德国指南中明确定义的标准进行管理和使用^[13,14]。非麻醉师实施异丙酚镇静广泛应用于消化内镜诊治。目前, 根据英国皇家麻醉学院和英国胃肠病学会(BSG)工作组的推荐^[15], 在英国, 如果消化内镜手术中需要静脉使用丙泊酚, 则需要一个麻醉团队, 人员包括麻醉师和麻醉部门人员。欧洲麻醉学会和欧洲麻醉委员会发布2018年最新指南^[16], 有以下指征的患者行麻醉下消化内镜检查必须由麻醉医师进行麻醉风险评估和实施麻醉: 合并严重的心血管疾病; 临床诊断或怀疑有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)风险; 病态肥胖(BMI≥40 kg/m²); 慢性肾功能衰竭; 慢性肝病; 70岁以上; ASA分级Ⅲ级或者Ⅳ级。

所以, 是不是一定需要麻醉医师在患者进行消化内镜诊疗时进行用药和监测仍然是个争论的议题。就国内大型消化内镜中心参观采访发现, 国内基本由麻醉医生进行麻醉风险评估、麻醉实施, 麻醉监测及不良事件的处理。全国护理事业发展规划(2016-2020

年)^[17]提出“发展专科护士队伍, 提高专科护理水平”这一主要任务。要求明确专科护士准入条件、培训要求、工作职责及服务范畴等。这表明中国未来的麻醉专科护士可以向美国模式靠拢和学习, 同时需要建立有中国特色的麻醉护士培训管理体系^[18]。

4 展望-消化内镜麻醉风险评估形式和方法的建立

4.1 麻醉门诊 麻醉前评估(pre-anesthesia evaluation, PAE)是基础麻醉实践的重要组成部分, 旨在减少患者和家属的焦虑, 识别已有的健康问题, 避免手术延误, 最大限度地降低成本并制定麻醉计划。完整的PAE包括: 从病人的医疗记录中收集信息进行审查、面谈、体格检查以及术前诊断测试。PAE的目的包括评估和优化患者健康状况, 制定麻醉计划, 减少患者恐惧, 控制围术期费用, 减少手术延误和取消^[19]。术前麻醉诊所(pre-anesthesia clinic, PAC)的潜在益处最早在1949年提出^[20], 然而, PAC在20世纪90年代才被广泛使用。从住院到门诊PAE的转变归因于门诊手术中心的不断增加^[21]。PAC对消化内镜麻醉风险评估的启示: 我们也可以建立这样的PAE门诊。但PAC在改善患者护理的同时, 增加了患者的不便。PAC中的PAE需要患者专门到诊所就诊, 有时距离较远, 因此需要停工和就诊排队等待。由于电信技术的改进, 电子医疗记录的增加以及医疗报销的压力, PAE面访方式的不便和不利之处应该重新考量。这对拟建立PAE的单位来说, 如何设计流程对发挥和推广PAE的作用具有重要的意义。

4.2 电话评估 基于电话的麻醉风险评估可以最大限度地减少患者的不便, 同时保持高质量的患者护理并提高效率。有研究对比PAC和电话评估两种PAE方法的优劣, 通过电话PAE评估患者麻醉风险, 并确定患者喜欢电话PAE还是传统诊所就诊。调查问题包括评估患者对其麻醉评估, 手术和麻醉药的满意度。手术延迟和取消情况。结果发现^[22]: 大多数(97%)患者表示他们更喜欢电话PAE。即使对麻醉不满意的患者仍然倾向于使用基于电话的PAE。基于电话的PAE没有导致手术延误或取消的增加。即使住在医院附近的病人(<5英里)也更愿意接受电话评估。因此, 该研究认为电话采访增加了患者的便利性、提高患者满意度, 并可能增加对PAE的依从性。即使是ASAⅢ或ASAⅣ, 电话PAE在这一患者群体中也运作良好。有专家会提出疑问, 电话PAE时无法进行体检。这一疑问也可以被远程医疗技术解决。因此不会影响麻醉诊疗的延迟或取消率。由此可见, 基于电话的PAE是更方便的麻醉风险评估方法, 在麻醉消化内镜诊疗前同样可以采用。另外, 只要掌握电话调查内容, 该方法可以帮助明确医务人员分工, 避免资源浪费。

4.3 消化内镜麻醉风险评估系统的建立 在目前评估工具缺乏的情况下, 正确的调查内容是需要我们挖掘的。所以, 我们首先期待建立一个独立的消化内镜麻醉风险评估系统。该评估系统是对ASA评分系统的细化及分层, 可以帮助麻醉医护人员在消化内镜诊疗前对每位患者的麻醉风险进行量化和分层, 告知患者检查中可能出现不良事件的概率, 协助他们与患者一起讨论和制定监测下麻醉计划。该风险评估工具是对ASA分级系统进行分类、简化和权重化, 用以对施行麻醉的门诊患者进行检查前评估, 并针对不同的患者采用不同的预案, 减少内镜诊疗中不良事件的发生率, 保障患者安全, 具有创新性和重要的临床应用价值。

5 结论

总之, 麻醉消化内镜诊疗在全民健康事业中发挥重要作用。虽然麻醉消化内镜安全性很高, 保障被检查者的安全仍然是诊疗前麻醉风险评估的首要任务和目标。在国内外缺乏麻醉风险评估流程和具体方法的背景下, 本文就消化内镜麻醉现状作一总结, 并对麻醉风险评估的形式和方法作出展望。期望我国能尽早建立完善的消化内镜麻醉风险评估系统和评估形式。

6 参考文献

- 1 ASGE Standards of Practice Committee. Early DS, Lightdale JR, Vargo JJ 2nd, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Evans JA, Fisher DA, Fonkalsrud L, Hwang JH, Khashab MA, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shergill AK, Cash BD, DeWitt JM. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 327-337 [PMID: 29306520 DOI: 10.1016/j.gie.2017.07.018]
- 2 Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, de Garmo P, Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 27-34 [PMID: 17591470 DOI: 10.1016/j.gie.2006.12.040]
- 3 Rex DK, Deenadayalu VP, Eid E, Imperiale TF, Walker JA, Sandhu K, Clarke AC, Hillman LC, Horiuchi A, Cohen LB, Heuss LT, Peter S, Beglinger C, Sinnott JA, Welton T, Rofail M, Subei I, Slevin R, Jordan P, Goff J, Gerstenberger PD, Munnings H, Tagle M, Sipe BW, Wehrmann T, Di Palma JA, Occhipinti KE, Barbi E, Riphaus A, Amann ST, Tohda G, McClellan T, Thueson C, Morse J, Meah N. Endoscopist-directed administration of propofol: a worldwide safety experience. *Gastroenterology* 2009; 137: 1229-37; quiz 1518-9 [PMID: 19549528 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.042]
- 4 Frieling T, Heise J, Kreysel C, Kuhlen R, Schepke M. Sedation-associated complications in endoscopy--prospective multicentre survey of 191142 patients. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 568-572 [PMID: 23740356 DOI: 10.1055/s-0032-1330441]
- 5 Behrens A, Labenz J, Schuler A, Schröder W, Rünzi M, Steinmann RU, de Mas CR, Kreuzmayr A, Barth K, Bahr MJ, Burmester E, Erckenbrecht JF, Frieling T, Dumoulin FL, Pfaffenbach B, Schopp W, Schneider A, Kleber G, Meiborg M, Böhm S, Dietrich C, Dietrich CF, Gottschalk U, Ell C. How safe is sedation in gastrointestinal endoscopy? A multicentre analysis of 388, 404 endoscopies and analysis of data from prospective registries of complications managed by members of the Working Group of Leading Hospital Gastroenterologists (ALGK). *Z Gastroenterol* 2013; 51: 432-436 [PMID: 23681895 DOI: 10.1055/s-0032-1325524]
- 6 Behrens A, Kreuzmayr A, Manner H, Koop H, Lorenz A, Schaefer C, Plauth M, Jetschmann JU, von Tirpitz C, Ewald M, Sackmann M, Renner W, Krüger M, Schwab D, Hoffmann W, Engelke O, Pech O, Kullmann F, Pampuch S, Lenfers B, Weickert U, Schilling D, Boehm S, Beckebaum S, Cicinnati V, Erckenbrecht JF, Dumoulin FL, Benz C, Rabenstein T, Haltern G, Balsliemke M, de Mas C, Kleber G, Pehl C, Vogt C, Kiesslich R, Fischbach W, Koop I, Kuehne J, Breidert M, Sass NL, May A, Friedrich C, Veitt R, Porschen R, Ellrichmann M, Arlt A, Schmitt W, Dollhopf M, Schmidbaur W, Dignass A, Schmitz V, Labenz J, Kaiser G, Krannich A, Bartscha N, Ell C. Acute sedation-associated complications in GI endoscopy (ProSed 2 Study): results from the prospective multicentre electronic registry of sedation-associated complications. *Gut* 2018; 1: 3 [PMID: 29298872 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311037]
- 7 王昊, 王健, 张亚健, 张锦英. 辽西地区无痛医疗麻醉管理工作调查分析——锦州市、葫芦岛市、朝阳市、阜新市、盘锦市11家医院联合调查报告. *医学与哲学* 2015; 10: 94-96
- 8 Eisen GM, Garmo PD, Brodner R, Lieberman DA. 4464 Can the asa grade predict the risk of endoscopic complications? *Gastrointest Endosc* 2000; 51: AB142
- 9 Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, Zehm CF, Shabot SM, Minhajuddin A, Abouleish AE. Adding Examples to the ASA-Physical Status Classification Improves Correct Assignment to Patients. *Anesthesiology* 2017; 126: 614-622 [PMID: 28212203 DOI: 10.1097/ALN.0000000000001541]
- 10 Green SM, Krauss B. Procedural sedation terminology: moving beyond "conscious sedation". *Ann Emerg Med* 2002; 39: 433-435 [PMID: 11919531]
- 11 Commission The Joint(2016). Available from: URL: <https://www.jointcommission.org/>. Accessed 25 August 2016. *The Joint Commission* 2016; 8
- 12 Mercado-Longoria R, Armeaga-Azoños C, Tapia-Orozco J, González-Aguirre JE. Non-anesthesiologist-administered Propofol is not Related to an Increase in Transcutaneous CO₂ Pressure During Flexible Bronchoscopy Compared to Guideline-based Sedation: A Randomized Controlled Trial. *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 489-494 [PMID: 28410767 DOI: 10.1016/j.arbres.2016.12.018]
- 13 Riphaus A, Wehrmann T, Hausmann J, Weber B, von Delius S, Jung M, Tonner P, Arnold J, Behrens A, Beilenhoff U, Bitter H, Domagk D, In der Smitten S, Kallinowski B, Meining A, Schaible A, Schilling D, Seifert H, Wappler F, Kopp I. Update S3-guideline: "sedation for gastrointestinal endoscopy" 2014 (AWMF-register-no. 021/014). *Z Gastroenterol* 2016; 54: 58-95 [PMID: 26751118 DOI: 10.1055/s-0041-109680]
- 14 Dumonceau JM, Riphaus A, Schreiber F, Vilmann P, Beilenhoff U, Aparicio JR, Vargo JJ, Manolaraki M, Wientjes C, Rác I, Hassan C, Paspatis G. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline--Updated June 2015. *Endoscopy* 2015; 47: 1175-1189 [PMID: 26561915 DOI: 10.1055/s-0034-1393414]
- 15 Guidance for the use of propofol sedation for adult patients undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography(ERCP) and other complex upper GI procedures. Joint Royal College of Anaesthetists (RCoA) and British Society of Gastroenterology (BSG) Working Party, 2011
- 16 Hinkelbein J, Lamperti M, Akeson J, Santos J, Costa J, De Robertis E, Longrois D, Novak-Jankovic V, Petrini F, Struys MMRF, Veyckemans F, Fuchs-Buder T, Fitzgerald R. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 6-24 [PMID: 28877145 DOI: 10.1097/EJA.0000000000000683]

- 17 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 全国护理事业发展规划(2016-2020年). 中国实用乡村医生杂志 2017; 24: 1-5
- 18 蒋莉莉, 阮洪, 姜虹. 明确麻醉专科护士工作范围的研究. 解放军护理杂志 2010; 27: 408-411
- 19 Committee on Standards and Practice Parameters. Apfelbaum JL, Connis RT, Nickinovich DG; American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation, Pasternak LR, Arens JF, Caplan RA, Connis RT, Fleisher LA, Flowerdew R, Gold BS, Mayhew JF, Nickinovich DG, Rice LJ, Roizen MF, Twersky RS. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology* 2012; 116: 522-538 [PMID: 22273990 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823c1067]
- 20 Lee J A. The anaesthetic out-patient clinic. *Anaesthesia* 1949; 4:169-174.
- 21 White PF, Smith I. Ambulatory anesthesia: past, present, and future. *Int Anesthesiol Clin* 1994; 32: 1-16 [PMID: 7960169]
- 22 Lozada MJ, Nguyen JT, Abouleish A, Prough D, Przkora R. Patient preference for the pre-anesthesia evaluation: Telephone versus in-office assessment. *J Clin Anesth* 2016; 31: 145-148 [PMID: 27185698 DOI: 10.1016/j.jclinane.2015.12.040]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

大鼠胆汁性肝硬化模型的血流动力学特点

杜庆红, 徐雅, 刘芳, 李姝玉, 汤轶波

杜庆红, 徐雅, 李姝玉, 汤轶波, 北京中医药大学中医学院病理教研室
北京市 100029

刘芳, 北京中医药大学中药学院数理系教研室 北京市 100029

杜庆红, 副教授, 主要从事中药抗肝纤维化的机制研究.

基金项目: 北京市自然科学基金青年基金项目, No. 7144223; 北京中医药大学自主选题项目, No. 2017-JYB-JS.

作者贡献分布: 此课题由杜庆红设计; 研究过程由徐雅、李姝玉及汤轶波操作完成; 研究中的统计学分析由刘芳完成; 本论文写作由杜庆红完成.

通讯作者: 杜庆红, 副教授, 100029, 北京市朝阳区北三环东路11号, 北京中医药大学中医学院病理教研室. 700171@bucm.edu.cn
电话: 010-64286964

收稿日期: 2018-03-25

修回日期: 2018-05-22

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-07-28

Hemodynamic characteristics of biliary cirrhosis in rats

Qing-Hong Du, Ya Xu, Fang Liu, Shu-Yu Li, Yi-Bo Tang

Qing-Hong Du, Ya Xu, Shu-Yu Li, Yi-Bo Tang, School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Fang Liu, School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Supported by: Beijing Municipal Natural Science Foundation, No. 7144223; the Research Program of Beijing University of Chinese Medicine, No. 2017-JYB-JS.

Correspondence to: Qing-Hong Du, Associated Professor, Department of Pathology, School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China. qhdu2005@126.com

Received: 2018-03-25

Revised: 2018-05-22

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-07-28

Abstract

AIM

To elucidate the hemodynamic characteristics of biliary cirrhosis in common bile duct ligated rats.

METHODS

Biliary cirrhosis was induced in rats by common bile duct ligation (CBDL). Rats were divided into a sham group and a CBDL group. At the end of 4 weeks, portal pressure (PP) and mean arterial pressure (MAP) were measured directly *via* catheters. Liver or spleen coefficient was the ratio of liver weight or spleen weight to body weight. Proliferation of fibrous tissue was evaluated by Masson staining.

RESULTS

At the end of 4 wk, the liver of CBDL rats was yellow in color and enlarged. The surface of some livers was scattered with numerous nodules. Masson staining indicated extensive proliferation of fibrous tissue and pseudobulb. PP of CBDL rats was increased and MAP was decreased compared with sham rats. There was a significant positive correlation between PP and MAP ($R^2 = 0.9096$). PP of rats with severe ascites was lower than that of rats with mild or no ascites.

CONCLUSION

After 4 wk of CBDL, liver cirrhosis and portal hypertension develop. PP is determined by the degree of ascites and MAP.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Biliary cirrhosis; Hemodynamic characteristics; Portal pressure; Mean arterial pressure; Ascites

Du QH, Xu Y, Liu F, Li SY, Tang YB. Hemodynamic characteristics of biliary cirrhosis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018;

26(21): 1295-1300 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1295.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i21.1295>

摘要

目的

从形态学和血流动力学的角度观察大鼠胆汁性肝硬化模型的特点。

方法

采用胆总管结扎(common bile duct ligation, CBDL)的方法, 制作胆汁性肝硬化模型。计算模型的肝、脾系数; Masson染色, 观察纤维组织再生的情况; 门静脉和股动脉插管测定大鼠的门静脉压力(portal pressure, PP)和平均动脉压力(mean arterial pressure, MAP)。

结果

CBDL 4 wk以后, 肝脏体积增大, 颜色呈黄绿色, 部分肝脏表面有均匀的结节。Masson染色显示, 模型大鼠肝组织大量纤维组织增生, 形成假小叶。血流动力学结果显示, 模型大鼠PP显著升高, MAP显著下降, PP与MAP呈现显著的正相关($R^2 = 0.9096$)。严重腹水大鼠PP显著低于轻度腹水大鼠。

结论

大鼠CBDL 4 wk以后, 肝硬化形成。门静脉压力受大鼠平均动脉压力和腹水程度的影响。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆汁性肝硬化; 血流动力学; 门静脉压力; 平均动脉压力; 腹水

核心提要: 与既往研究不同的是, 本研究显示, 4 wk胆汁性肝硬化模型门静脉压力并不一定持续升高, 而是受到肝硬化程度、体循环平均动脉压力和腹水严重程度等多种因素的影响, 旨在为该模型应用提供参考。

杜庆红, 徐雅, 刘芳, 李姝玉, 汤轶波. 大鼠胆汁性肝硬化模型的血流动力学特点. 世界华人消化杂志 2018; 26(21): 1295-1300 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1295.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i21.1295>

0 引言

胆汁性肝硬化又名胆汁淤积性肝损伤或者胆汁淤积性肝硬化。该模型是胆总管结扎(common bile duct ligation, CBDL)导致胆汁淤积在肝内, 从而引起肝硬化的一种方法^[1]。由于该模型导致肝硬化时间短(4-6 wk), 病变广泛, 对术者本身不会造成损伤, 所以是研究肝纤维化或者肝硬化的经典模型之一^[1-3]。对于这种广泛应用的动物模

型, 有多篇文章描述此模型的制作过程^[4-7], 但是鲜有文章对此模型与肝硬化相关的指标参数进行综合分析。因此, 本文从形态学和血流动力学的角度观察该模型的特点, 旨在为该模型的应用提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 雄性SD大鼠30只, 清洁级, 体重 $250 \text{ g} \pm 10 \text{ g}$, 购于北京维通利华实验动物公司。动物许可证号: 北京市动管第SCXK(京)2002-0003号。笼具用过氧乙酸溶液消毒。大鼠饲养和实验均在清洁级动物实验室内进行, 合格证号: SYXK(京)2006-0012。

1.2 方法

1.2.1 模型制作以及分组: 采用10%水合氯醛腹腔内注射(4 mL/kg)麻醉大鼠。手术组大鼠分离胆总管, 分别用1.0丝线结扎两道, 然后在两个结扎线之间剪断^[8,9]。假手术组大鼠只暴露胆总管。术后肌注青霉素预防感染。手术过程严格按照无菌操作的要求。

大鼠适应性喂养1 wk后, 根据体重随机分为假手术组和模型组。

1.2.2 腹水: 大鼠麻醉打开腹腔, 用注射器抽取腹水, 并记录腹水体积。

1.2.3 血流动力学指标的测定: 大鼠称重, 在10%水合氯醛麻醉下打开腹腔。回肠静脉末端插入充满肝素生理盐水的PE50导管, 缓慢进入门静脉主干, 测定门静脉压力(portal pressure, PP)。股动脉插管测定平均动脉压力(mean arterial pressure, MAP)。本研究测压仪器为BL-420E生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司)。持续测定压力30 min, 以最后10 min的平均压力作为PP和MAP的观察数据, 在测定压力过程中时刻注意大鼠的呼吸状态。

统计学处理 以“mean \pm SD”表示各组动物的指标计量数据, 应用SPSS11.5中的One-Way ANOVA比较计量资料的组间差别, 以 $P < 0.05$ 表示统计学上有统计学差异, $P < 0.01$ 为统计学上有显著性差异。

2 结果

2.1 大体观察 不同于人肝脏, 大鼠肝脏分为6叶。正常肝脏暗红色, 边缘锐利。CBDL 4 wk以后, 肝脏各叶之间有黏连, 体积明显增大, 颜色呈现黄绿色, 部分肝脏表面可见到大小不等的结节(图1)。

2.2 Masson染色 结果显示, 假手术组, 仅在中央静脉和汇管区周围有少量纤维结缔组织。CBDL 4 wk以后, 纤维结缔组织大量增生, 并且相互连接, 将正常肝组织重新分隔, 包绕, 形成假小叶(图2)。

2.3 肝脾系数 CBDL 4 wk以后, CBDL大鼠肝脾系数(图

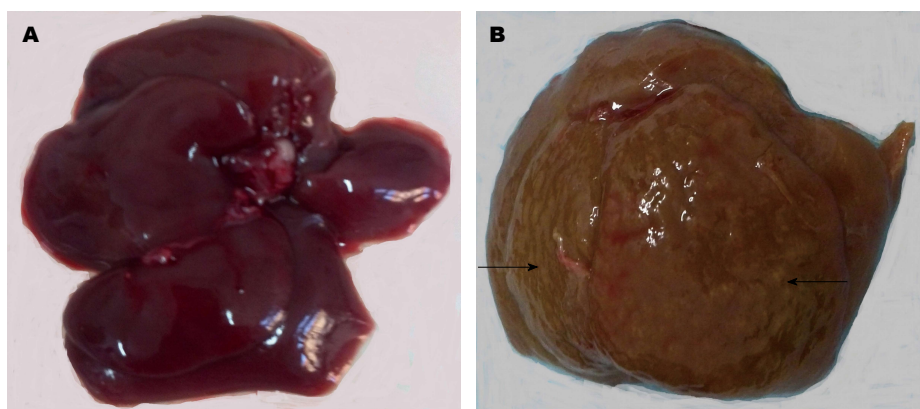


图 1 大体图片. A: 假手术组; B: 模型组. 箭头所示肝表面的结节.

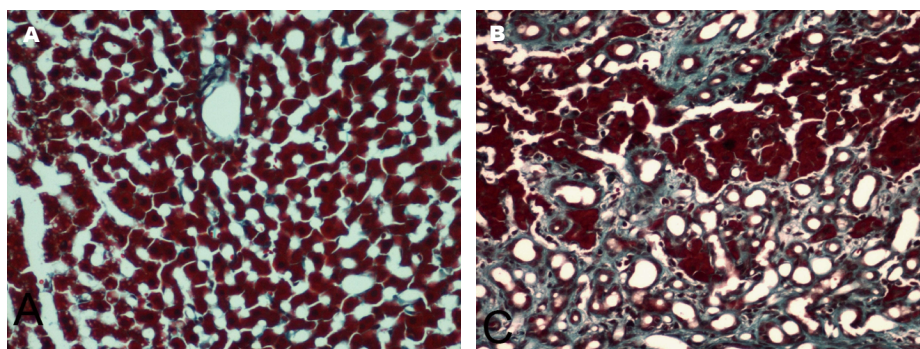


图 2 Masson染色($\times 100$). A: 假手术组; B: 模型组.

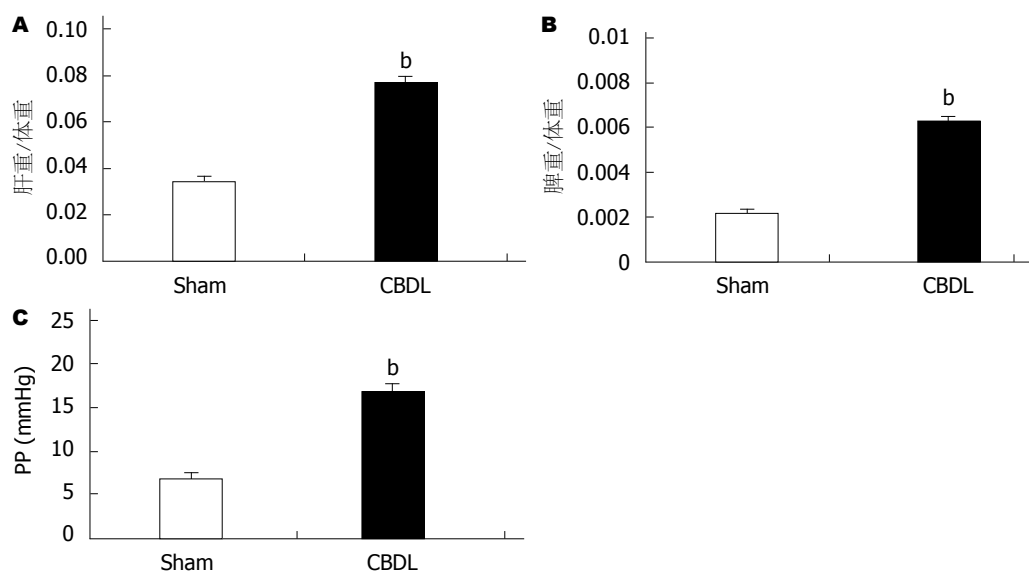


图 3 肝脏系数(A)、脾脏系数(B)和门静脉压力(C). ^b $P < 0.01$, 与Sham相比较. Sham: 假手术组; CBDL: 通过胆总管结扎. PP: 门静脉压力.

3A)和脾脏系数(图3B)明显增大, 与假手术组比较有显著统计学差异($P < 0.01$).

2.4 PP与MAP相关性分析 CBDL 4 wk以后, CBDL大鼠门静脉压力明显升高, 与假手术组比较有显著统计学差异($P < 0.01$). 相关性分析显示, PP与MAP呈现显著的正

相关($R^2 = 0.9096$)(图3C和4).

2.5 腹水对门静脉压力的影响 以腹水量少于5 mL为少量腹水, 腹水量大于5 mL为大量腹水. 严重腹水大鼠整体消瘦, 门静脉压力低于轻度腹水大鼠, 有统计学差异($P < 0.05$)(图5).

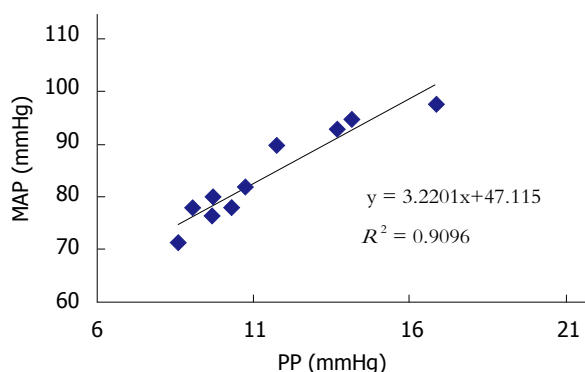


图4 PP与MAP相关性分析. PP: 门静脉压力; MAP: 平均动脉压力.

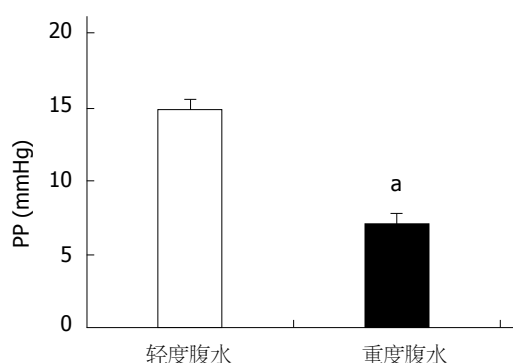


图5 腹水对门静脉压力的影响. One-way ANOVA; $^aP < 0.05$, 与轻度腹水相比较. PP: 门静脉压力.

3 讨论

胆汁性肝硬化模型是研究肝硬化的常用动物模型之一. 既往研究显示, CBDL 4 wk以后, 随着胆汁淤积加重, 肝细胞大片坏死, 纤维结缔组织广泛增生, 并形成肝硬化的特征性病变-假小叶^[10-12]. 因此, 本文选取4 wk的时间点, 从形态学和血流动力学的角度对该模型的特点进行综合分析.

CBDL组共有大鼠12只, 期中11只出现腹水, 并且6只大鼠腹水量超过5 mL. 形态学观察显示, 与正常肝脏比较, CBDL大鼠肝脏呈现黄绿色, 质地变硬, 部分肝脏表面有均匀的结节. 与之相对应, Masson染色显示, CBDL肝组织内有广泛的纤维结缔组织增生. 增生的结缔组织相互连接, 重新分割肝组织, 形成假小叶. CBDL大鼠肝脏和脾脏体积明显增大, 重量增加, 肝脏系数和脾脏系数升高, 与假手术组比较有显著统计学差异.

除了形态学的结果, 我们还观察了CBDL大鼠在肝硬化阶段PP和MAP的变化. 结果显示, CBDL大鼠PP显著升高, MAP显著下降, 并且PP与MAP呈现显著正相关($R^2 = 0.9096$). 并且, 腹水量超过5 mL的大鼠, 门静脉压力普遍低于腹水量少于5 mL的大鼠, 由此推断腹水程度是影响门静脉压力高低的因素之一. 因此, 此文中以腹

水量大于5 mL界定为严重腹水, 低于5 mL为轻度腹水. 严重腹水的大鼠, 导致血容量下降, 因此体循环MAP下降. 当血容量下降的影响超过引起PP升高的因素(肝内血管阻力)时, 此时门静脉压力不升反降^[13-16].

临床上直接测定门静脉压力会对患者造成创伤, 并且大部分肝硬化病人有出血倾向, 因此以测定肝静脉压力梯度值(hepatic venous pressure gradient, HVPG)代替门静脉压力. HVPG是经颈静脉插管测定肝静脉楔入压与游离压, 两者之差即为HVPG, 反映门静脉压力的大小^[17]. 研究认为, HVPG值与静脉曲张程度、出血风险以及肝功能有良好的相关性. HVPG值越大, 患者静脉曲张程度越重, 出血风险越大, 肝功能越差, 病情越严重^[18-23]. 那么, 在肝纤维化发展至肝硬化, 肝硬化由轻到重的过程中, 门静脉压力是持续升高的吗? 结合本次实验结果, 我们发现, 肝硬化发展过程中, 门静脉压力受到包括整体动脉压力和腹水在内的多种因素的影响. 从纤维化到肝硬化阶段, 门静脉压力持续升高. 但是随着肝硬化加重, 整体状况恶化, 伴随大量腹水, 此时门静脉压力下降. 在CBDL模型的发现是否能反映到肝硬化患者, 目前还没有报道.

虽然CBDL模型能够复制肝硬化的病变特点, 但是在应用过程中也发现该模型存在一定的局限性. CBDL模型不稳定, 大鼠之间的病变不均一, 还受到操作者熟练程度的影响^[5]. 本文所显示的CBDL大鼠是较为典型的病变, 还有一部分大鼠, 肝脏呈现淡黄色, 镜下结缔组织增生, 但是肝脏表面没有结节. 至少少量CBDL大鼠, 肝脏完全恢复正常, 推测原因为胆管再通所致^[24-26].

总之, CBDL模型作为研究肝硬化的经典模型, 能够反映肝硬化的典型病变特点, 该模型门静脉压力受到MAP和腹水量的影响. 但是, 由于模型稳定性差, 并且受操作者熟练程度的影响, 在应用时要慎重考虑.

文章亮点

实验背景

胆汁性肝硬化模型是研究肝纤维化或者肝硬化的经典模型之一. 对于这种广泛应用的动物模型, 鲜有文章对此模型与肝硬化相关的指标参数进行综合分析.

实验动机

本篇论文是从形态学和血流动力学的角度观察胆汁性肝硬化模型的特点, 旨在为该模型的应用, 尤其是在研究肝硬化门脉高压症血流动力学的变化时提供参考.

实验目标

本项研究的主要目标是分析胆汁性肝硬化模型4 wk血

流动力学指标的变化, 尤其是门静脉压力的改变. 研究发现4 wk模型门静脉压力并不一定持续升高, 而是受到肝硬化程度、体循环平均动脉压力和腹水严重程度等多种因素的影响.

实验方法

本研究采用了形态学观察, 包括大体观察和Masson染色; 应用门静脉和颈动脉插管观察门静脉压力和平均动脉压力的变化. 应用统计学方法, 进行不同指标之间的相关性分析. 通过运用不同方法, 在多层次、多角度探索该模型的特点.

实验结果

胆总管结扎(common bile duct ligation, CBDL) 4 wk以后, 肝脏体积增大, 部分肝脏表面有均匀的结节. Masson染色显示, 模型大鼠肝组织大量纤维组织增生并形成肝硬化的特征病变-假小叶. 血流动力学结果显示, 模型大鼠门静脉压力(portal pressure, PP)显著升高, 平均动脉压力(mean arterial pressure, MAP)显著下降, PP与MAP呈现显著的正相关. 严重腹水大鼠PP显著低于轻度腹水大鼠.

实验结论

大鼠CBDL 4 wk以后, 肝硬化形成. 门静脉压力不仅和肝内血管阻力有关, 还受到体循环平均动脉压力和腹水程度的影响.

展望前景

CBDL模型作为研究肝硬化的经典模型, 能够反映肝硬化的典型病变特点. 但是, 由于模型稳定性差, 并且受操作者熟练程度的影响, 在应用时要慎重考虑.

4 参考文献

- 1 Zhao G, Hatting M, Nevzorova YA, Peng J, Hu W, Boekschoten MV, Roskams T, Muller M, Gassler N, Liedtke C, Davis RJ, Cubero FJ, Trautwein C. Jnk1 in murine hepatic stellate cells is a crucial mediator of liver fibrogenesis. *Gut* 2014; 63: 1159-1172 [PMID: 24037431 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305507]
- 2 Hsu SJ, Lin TY, Wang SS, Chuang CL, Lee FY, Huang HC, Hsin IF, Lee JY, Lin HC, Lee SD. Endothelin receptor blockers reduce shunting and angiogenesis in cirrhotic rats. *Eur J Clin Invest* 2016; 46: 572-580 [PMID: 27091078 DOI: 10.1111/eci.12636]
- 3 Wu KC, Huang HC, Chang T, Lee WS, Chuang CL, Hsin IF, Hsu SJ, Lee FY, Chang CC, Lee SD. Effect of sirolimus on liver cirrhosis and hepatic encephalopathy of common bile duct-ligated rats. *Eur J Pharmacol* 2018; 824: 133-139 [PMID: 29444470 DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.02.016]
- 4 Tag CG, Sauer-Lehnen S, Weiskirchen S, Borkham-Kamphorst E, Tolba RH, Tacke F, Weiskirchen R. Bile duct ligation in mice: induction of inflammatory liver injury and fibrosis

- by obstructive cholestasis. *J Vis Exp* 2015; 96: e52438-e52438 [PMID: 25741630 DOI: 10.3791/52438]
- 5 Tag CG, Weiskirchen S, Hittatiya K, Tacke F, Tolba RH, Weiskirchen R. Induction of experimental obstructive cholestasis in mice. *Lab Anim* 2015; 49: 70-80 [PMID: 25835740 DOI: 10.1177/0023677214567748]
- 6 Rahimi N, Hassanipour M, Allahabadi NS, Sabbaghziarani F, Yazdanparast M, Dehpour A. Cirrhosis induced by bile duct ligation alleviates acetic acid intestinal damages in rats: Involvements of nitrenergic and opioidergic systems. *Pharmacol Rep* 2017; 70: 426-433 [PMID: 29626646 DOI: 10.1016/j.pharep.2017.11.010]
- 7 龙爱华, 刘平, 李风华, 慕永平, 都广礼, 王磊. 大鼠胆汁淤积性肝硬化的动态病理变化及其意义. *中国中西医结合杂志* 2006; 16: 87-89
- 8 Ho HL, Huo TI, Chang T, Lee WS, Hsin IF, Lee FY, Huang HC, Hou MC, Lee SD. Ascorbate lacks significant influence in rats with bile duct ligation-induced liver injury. *J Chin Med Assoc* 2017; 80: 539-550 [PMID: 28684188 DOI: 10.1016/j.jcma.2017.03.010]
- 9 Gall JA, Bhathal PS. A quantitative analysis of the liver following ligation of the common bile duct. *Liver* 1990; 10: 116-125 [PMID: 2352455]
- 10 Lee BS, Kim NJ, Jeong HY, Lee HY, Kang DY, Noh SM. Changes in serum cytokine concentration: a morphological study of liver cirrhosis induced by common bile duct ligation in rats. *Korean J Intern Med* 2003; 18: 6-12 [PMID: 12760262]
- 11 杜庆红, 韩琳, 姜俊杰, 李澎涛, 王新月, 贾旭. 肝络通对门静脉高压症大鼠肝组织纤维化的影响. *世界科学技术-中医药现代化* 2012; 149: 1631-1635
- 12 Eguchi A, Koyama Y, Wree A, Johnson CD, Nakamura R, Povero D, Kneiber D, Tameda M, Contreras P, Spada A, Feldstein AE. Emricasan, a pan-caspase inhibitor, improves survival and portal hypertension in a murine model of common bile-duct ligation. *J Mol Med (Berl)* 96; 6: 575-583 [Epub ahead of print] [PMID: 29728708 DOI: 10.1007/s00109-018-1642-9]
- 13 Heneghan MA, Harrison PM. Pathogenesis of ascites in cirrhosis and portal hypertension. *Med Sci Monit* 2000; 6: 807-816 [PMID: 11208415]
- 14 Kayacetin E, Efe D, Doğan C. Portal and splenic hemodynamics in cirrhotic patients: relationship between esophageal variceal bleeding and the severity of hepatic failure. *J Gastroenterol* 2004; 39: 661-667 [PMID: 15293137]
- 15 Olteanu D, Lupu D. The kidney in cirrhosis with portal hypertension. *J Med Life* 2010; 3: 175-177 [PMID: 20968204]
- 16 A Erdogan M, R Benli A, B Acmalı S, Koroglu M, Atayan Y, Danalioglu A, Kayhan B. Predictive Value of Mean Platelet Volume in Variceal Bleeding due to Cirrhotic Portal Hypertension. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2017; 7: 6-10 [PMID: 29201764 DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1203]
- 17 Buechter M, Manka P, Theyssohn JM, Reinboldt M, Canbay A, Kahraman A. Spleen stiffness is positively correlated with HVPG and decreases significantly after TIPS implantation. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 54-60 [PMID: 29102174 DOI: 10.1016/j.jltd.2017.09.138]
- 18 Albillos A, Bañares R, González M, Catalina MV, Pastor O, Gonzalez R, Ripoll C, Bosch J. The extent of the collateral circulation influences the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 259-264 [PMID: 16837532 DOI: 10.1136/gut.2006.095240]
- 19 Vincent JK, Stark C, Shields JT, Bhawe AD, Morris CS. Hepatic venous pressure gradient correlates with advanced hepatic fibrosis: a retrospective review. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 2609-2614 [PMID: 28474176 DOI: 10.1007/s00261-017-1171-y]
- 20 Sourianarayanan A, Talluri J, Humar A, McCullough

- AJ. Stage of fibrosis and portal pressure correlation in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 516-523 [PMID: 28079667 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000825]
- 21 Ramanathan S, Khandelwal N, Kalra N, Bhatia A, Dhiman RK, Duseja AK, Chawla YK. Correlation of HVPG level with ctp score, MELD Score, ascites, size of varices, and etiology in cirrhotic patients. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22: 109-115 [PMID: 26997216 DOI: 10.4103/1319-3767.164185]
- 22 Wadhawan M, Dubey S, Sharma BC, Sarin SK, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites, and child's status. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2264-2269 [PMID: 17080245]
- 23 Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J; Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 481-488 [PMID: 17681169 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.024]
- 24 De Aro Braz MJ, Corbi LE, Tannuri ACA, Coelho MCM, Gonçalves JO, Serafini S, Tannuri U. Analysis of the reversibility of biliary cirrhosis in young rats submitted to biliary obstruction. *J Pediatr Surg* 53; 7: 1408-1413 [Epub ahead of print] [PMID: 28889961 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.012]
- 25 Aronson DC, Chamuleau RA, Frederiks WM, Gooszen HG, Heijmans HS, James J. Reversibility of cholestatic changes following experimental common bile duct obstruction: fact or fantasy? *J Hepatol* 1993; 18: 85-95 [PMID: 8340613]
- 26 Abdel-Aziz G, Lebeau G, Rescan PY, Clément B, Rissel M, Deugnier Y, Campion JP, Guillouzo A. Reversibility of hepatic fibrosis in experimentally induced cholestasis in rat. *Am J Pathol* 1990; 137: 1333-1342 [PMID: 2260623]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿件件

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, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 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, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

联合应用磁共振动态增强及弥散加权成像诊断进展期胃癌的效果及其应用研究

孙寿广

孙寿广, 天津市宁河区医院 天津市 301500

孙寿广, 主治医师, 主要研究糖尿病及其并发症.

作者贡献分布: 孙寿广负责课题设计和主导研究过程.

通讯作者: 孙寿广, 主治医师, 301500, 天津市宁河区芦台镇沿河路23号, 天津市宁河区医院. mengxianghuishi72@163.com

收稿日期: 2018-03-22

修回日期: 2018-06-19

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-07-28

MRI dynamic enhancement combined with diffusion weighted imaging for diagnosis of advanced gastric cancer

Shou-Guang Sun

Shou-Guang Sun, Tianjin Ninghe District Hospital, Tianjin 301500, China

Correspondence to: Shou-Guang Sun, Attending Physician, Tianjin Ninghe District Hospital, Lutai Town, 23 Yanhe Road, Tianjin 301500, China. mengxianghuishi72@163.com

Received: 2018-03-22

Revised: 2018-06-19

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-07-28

Abstract

AIM

To assess the value of magnetic resonance imaging (MRI) dynamic enhancement combined with diffusion weighted imaging in the diagnosis of advanced gastric cancer (GC).

METHODS

A total of 102 patients suspected of having advanced GC from February 2016 to October 2017 of Tianjin Ninghe District Hospital. All patients underwent pathological examination after surgery. Before surgery, the patients underwent MRI dynamic enhancement scanning and diffusion weighted imaging. Preoperative diagnostic results were compared with postsurgical pathologic results, and the diagnostic efficacy of MRI dynamic enhancement plus diffusion weighted imaging in patients with advanced GC was then analyzed using the receiver operating characteristic curve.

RESULTS

Of the 102 patients included, 89 (87.25%) were diagnosed with advanced GC and 13 (12.75%) had benign gastric disease. Ktrans, Vc, and Kep were significantly higher in advanced GC than in benign diseases ($P < 0.05$). The diffuse weighted signal $b = 400$, $b = 800$, and ADC value were significantly lower in advanced GC than in benign gastric disease ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the sensitivity and specificity between MRI dynamic enhancement and diffuse weighted imaging ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of MRI dynamic enhancement combined with diffusion weighted imaging for the diagnosis of GC were significantly higher than those of either of them alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

MRI dynamic enhancement combined with diffusion weighted imaging has satisfactory sensitivity and specificity in the diagnosis of advanced GC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Magnetic resonance; Dynamic enhancement; Dispersion weighted imaging; Advanced gastric cancer; Diagnostic coincidence rate; ROC curve

Sun SG. MRI dynamic enhancement combined with diffusion weighted imaging for diagnosis of advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(21): 1301-1306 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1301.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i21.1301>

摘要

目的

探讨磁共振动态增强联合弥散加权成像在进展期胃癌(gastric cancer, GC)患者中的诊断效果及价值。

方法

选择2016-02/2017-10天津市宁河区医院入院治疗的疑似进展期GC患者102例作为对象, 所有患者均经过手术病理检查最终得到确诊, 手术前患者先进行磁共振动态增强扫描, 然后对患者进行弥散加权成像检查, 将磁共振动态增强及弥散加权成像诊断结果与手术病理检查结果进行比较; 采用受试者工作特征曲线分析磁共振动态增强及弥散加权成像在进展期GC患者中的诊断效能。

结果

选取的102例疑似进展期GC患者均经过手术病理检查最终得到确诊, 患者中89例确诊为进展期GC, 占87.25%; 13例为胃部良性疾病, 占12.75%。磁共振动态增强下进展期Ktrans、Vc、Kep水平, 均高于胃部良性疾病($P<0.05$); 进展期GC弥散加权信号 $b=400$ 、 $b=800$ 及ADC值, 均低于胃部良性疾病者($P<0.05$); 磁共振动态增强与弥散加权成像诊断GC敏感性、特异性比较差异无统计学意义($P>0.05$); 磁共振动态增强及弥散加权成像联合诊断GC敏感性、特异性, 高于单一磁共振动态增强与弥散加权成像($P<0.05$)。

结论

将磁共振动态增强及弥散加权成像联合用于进展期GC患者诊断中效果理想, 能获得较高的诊断符合率, 且不同诊断方法敏感性、特异性较高, 能为良治疗提供影像学依据, 值得推广应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 磁共振动态增强; 弥散加权成像; 进展期胃癌; 诊断符合率; 受试者工作特征曲线

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)是一种起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 在我国恶性肿瘤发病中居首位, 好发于50岁以上人群中, 男女发病率为2:1, 且具有一定的地域性, 从本研究结果可以看出: 磁共振动态增强及弥散

加权成像联合用于进展期GC患者诊断中效果理想, 能获得较高的诊断符合率, 且不同诊断方法敏感性、特异性较高, 能为良治疗提供影像学依据。

孙寿广. 联合应用磁共振动态增强及弥散加权成像诊断进展期胃癌的效果及其应用研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(21): 1301-1306 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1301.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i21.1301>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 在我国恶性肿瘤发病中居首位, 好发于50岁以上人群中, 男女发病率为2:1, 且具有一定的地域性^[1]. 近年来, 随着我国居民饮食结构的改变、工作压力的增大, 再加上幽门螺杆菌感染率的升高, 导致GC的发展成年轻化趋势^[2]. GC能发生在胃任何部位, 多数患者发生在胃窦部、胃大弯、胃小弯及前后壁, 患者发病早期临床症状缺乏典型性, 部分患者可伴有上腹不适、嗝气等, 导致早期确诊率较低^[3]. 而进展期GC则是指癌组织开始侵入胃壁肌层、浆膜层或已经穿过肌层达到浆膜者^[4]. 因此, 加强进展期GC诊断对治疗有效的措施干预具有重要的意义. 目前, 临床上对于进展期GC以手术病理检查为主, 虽然能帮助患者确诊但是检查具有一定的创伤性、风险性, 导致患者诊断依从性较差^[5]. 研究表明^[6]: 将磁共振动态增强联合弥散加权成像用于进展期GC患者中有助于提高诊断符合率, 能为临床治疗提供影像学依据, 但是该结论有待验证. 本课题以2016-02/2017-10入院治疗的疑似进展期GC患者102例作为对象, 探讨磁共振动态增强联合弥散加权成像在进展期GC患者中的诊断效果及价值, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-02/2017-10天津市宁河区医院入院治疗的疑似进展期GC患者102例作为对象, 男56例, 女46例, 年龄30-88岁, 平均年龄64.63岁±5.78岁. 肿瘤类型: 贲门胃底癌31例, 胃体部癌33例, 胃窦癌32例, 幽门癌5例, 浸润性癌1例. 纳入标准: (1)符合进展期GC临床诊断标准^[7], 均经过手术病理检查最终得到确诊; (2)符合磁共振动态增强、弥散加权诊断标准者; (3)能遵循医嘱完成相关检查者. 排除标准: (1)对造影剂过敏或身体状态差无法耐受检查者; (2)合并控制的精神类疾病而无法配合检查者; (3)合并呼吸功能衰竭、肾功能衰竭或全身微循环障碍者. 本研究在医院伦理委员会监督、批准下完成. 仪器与设备: 3.0T磁共振扫描仪, 腹部8通道相控阵表面线圈。

1.2 方法 所有患者均经过手术病理检查最终得到确诊,

表 1 入组进展期胃癌磁共振动态增强扫描参数比较 (mean ± SD)

疾病类型	<i>n</i>	Ktrans	Vc	Kep
进展期胃癌	89	0.35 ± 0.04	0.23 ± 0.07	0.74 ± 0.12
胃部良性疾病	13	0.26 ± 0.02	0.18 ± 0.01	0.64 ± 0.11
<i>t</i>	/	15.893	18.242	16.749
<i>P</i> 值	/	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 都入组进展期胃癌弥散加权信号强度值及ADC值比较 (mean ± SD)

疾病类型	<i>n</i>	DWI信号强度		ADC值 (10 ⁻⁵ mm ² /s)
		<i>b</i> = 400	<i>b</i> = 800	
进展期胃癌	89	92.31 ± 11.47	105.92 ± 21.92	102.39 ± 12.41
胃部良性疾病	13	143.59 ± 20.09	124.69 ± 24.68	163.52 ± 14.59
<i>t</i>	/	18.382	11.295	14.502
<i>P</i> 值	/	<0.05	<0.05	<0.05

手术前患者先进行磁共振动态增强扫描, 然后对患者进行弥散加权成像检查。

检查方法: (1)磁共振动态增强. 检查前叮嘱患者禁止饮食7-8 h, 叮嘱患者检查前15 min饮温开水500 mL, 肌肉注射20 mg盐酸消旋山莨菪碱(吉林百年汉克制药有限公司, 国药准字H20053962)(对于低血压或伴有青光眼者禁止使用); 磁共振检查前5 min叮嘱患者再次饮水250 mL, 然后立即进行检查. 患者保持仰卧位姿势, 利用8通道体部线圈完成横断面与冠状面扫描; 对于图像不清晰者可以增加斜冠状位扫描. 采用呼吸门控快速自旋回波序列, 轴位T1WI、T2WI. 磁共振动态增强时以VIBE脂肪抑制序列扫描为主, 扫描范围从贲门齿线5 cm部位开始, 完成整个胃部扫描. 增强扫描前经肘静脉注射20 mL钆喷酸葡胺对比剂, 速度为2.0 mL/s, 注射完毕后注射入5 mL生理盐水, 分别在动脉期、静脉其、延时期等对患者进行扫描; (2)弥散加权检查. 采用STIR-EPI的DWI序列对患者进行弥散加权呈现, 扩散敏感梯度*b*值分别为0、400、600、800、1000 s/mm²四次成像扫描. 根据每一位患者情况设置相关参数: TR/TE = 1118/49 ms, 层后8 mm, 层间隔设定为1 mm, FOV为(33-42) cm×(33-43) cm×(33-42) cm×(26-33) cm, 连续进行4次激励, 矩阵设定为256×256^[8].

图像的处理: (1)动态增强扫描. 将磁共振动态增强扫描图像传输到Philips工作站, 选择病灶中央, 设定面积为10 mm², 利用配套软件绘制时间-信号强度曲线, 获得动态增强定量参数, 包括: 转运常数(Ktrans)、血管外细胞间隙体积百分数(Vc)和速率常数(kep)^[9]; (2)DWI图像处理. 将获得的弥散图像传输到philips Achieval工作站进行处理, 获得400、800弥散系数图

及ACD值, 选定感兴趣区域, 设定面积为10 mm². 将获得的图像由我院两位影像学医生阅片, 对于存在争议者由第三位医生介入, 诊断结果遵循少数服从多数原则. 将磁共振动态增强及弥散加权成像诊断结果与手术病理检查结果进行比较; 采用受试者工作特征曲线分析磁共振动态增强及弥散加权成像在进展期GC患者中的诊断效能^[10].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行 χ^2 检验, 采用*n*(%)表示, 计量资料行*t*检验, 采用(mean ± SD)表示, *P*<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 入组进展期GC磁共振动态增强扫描参数比较 102例疑似进展期GC患者均经过手术病理检查最终得到确诊, 患者中89例确诊为进展期GC, 占87.25%; 13例为胃部良性疾病, 占12.75%. 磁共振动态增强下进展期Ktrans、Vc、Kep水平, 均高于胃部良性疾病(*P*<0.05)(表1).

2.2 入组进展期GC弥散加权信号强度值及ADC值比较 进展期GC弥散加权信号*b* = 400、*b* = 800及ADC值, 均低于胃部良性疾病者(*P*<0.05)(表2).

2.3 磁共振动态增强及弥散加权成像联合诊断进展期GC效能比较 磁共振动态增强与弥散加权成像诊断GC敏感性、特异性比较差异无统计学意义(*P*>0.05); 磁共振动态增强及弥散加权成像联合诊断GC敏感性、特异性, 高于单一磁共振动态增强与弥散加权成像(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

GC是临床上常见的疾病, 当癌组织入侵胃壁基层、浆

表 3 磁共振动态增强及弥散加权成像联合诊断进展期胃癌效能比较

检测变量	AUC	标准误差	P值	95%CI		敏感性	特异性
				下限	上限		
磁共振动态增强	0.892	0.055	0.035	0.823	0.893	83.13	73.54
弥散加权成像	0.706	0.051	0.059	0.712	0.842	81.05	74.32
联合检测	0.931	0.029	0.017	0.846	0.912	91.25	90.33

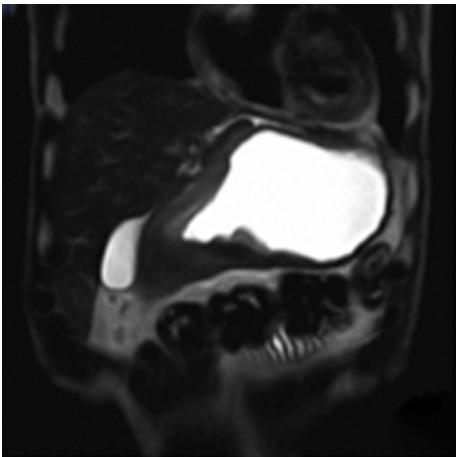


图 1 T2WI冠状位图片,T2呈高信号.



图 2 T1WI信号.

膜层且无论肿瘤大小、是否发生转移均称为进展期GC^[11]. 目前, 临床上对于进展期GC检查方法相对较多, 包括: 胃镜、上消化道造影、超声等, 这些方法虽然能帮助患者确诊, 但是诊断敏感性、特异性较低, 难以达到预期的诊断效果^[12].

近年来, 磁共振动态增强联合弥散加权成像在GC患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 102例疑似进展期GC患者均经过手术病理检查最终得到确诊, 患者中89例确诊为进展期GC, 占87.25%; 13例为胃部良性疾病, 占12.75%. 磁共振动态增强下进展期Ktrans、Vc、Kep水平, 均高于胃部良性疾病($P<0.05$). 由此看出: 磁共振动态增强联合弥散加权成像能提高GC患者确诊率, 能为临床治疗提供影像学依据(图1-5). 磁共振是GC

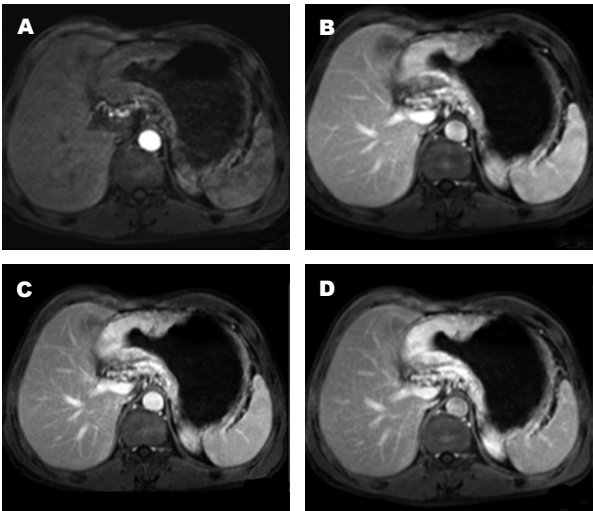


图 3 动态增强扫描图片. 分别为动脉早期(A)、晚期(B)、门脉期(C)、延迟期(D)图片(均匀化增强).

患者中常用的检查方法, 具有较高的软组织分辨率, 能从不同方位成像, 尤其是胃长轴斜冠状、冠状, 能清晰的显示胃全貌, 从而能准确的反应癌组织对于周围组织的侵犯情况^[13]. 国内学者研究表明^[14]: MRI用于进展期GC中检出率为100.0%, 主要表现为: 胃壁增厚、癌性溃疡、转移; 对于胃壁全层受累MRI下则表现为正常胃壁信号连续中断, 并且T2WI多呈高信号肿块(图1). 数据报道显示: 将MRI用于进展期GC中淋巴结总敏感性为53.6%, 特异性为86.2%, 能准确的判断肿瘤的大小、位置. 而磁共振动态增强则能清晰的显示病灶部位血供特点, 通过注入造影剂后能提高血管通透性, 实现病灶组织的半定量、定量动态增强扫描(图3). 弥散加权成像也是进展期GC患者中常用的检查方法, 该方法是目前临床上唯一一种检测水分子活动自由度的方法, 检查时能避免呼吸、血管灌注成像等产生的影响, 是目前检测活体组织中水分子相对理想的方法. 而在宏观成像中能反应活体组织中水分子微观扩散运动情况. ADC值能反应水分子扩散幅度, 能作为量化指标, 为肉眼不易区分病灶提供判断. 本研究中, 进展期GC弥散加权信号 $b = 400$ 、 $b = 800$ 及ADC值, 均低于胃部良性疾病者($P<0.05$). 国内学者研究表明^[15]: 多数肿瘤组织在细胞学

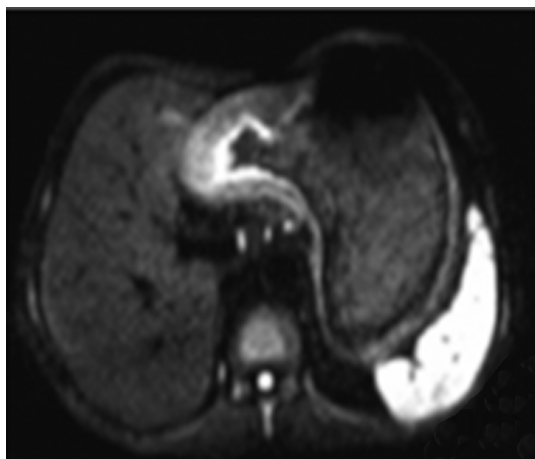


图 4 DWI图片(点状信号).

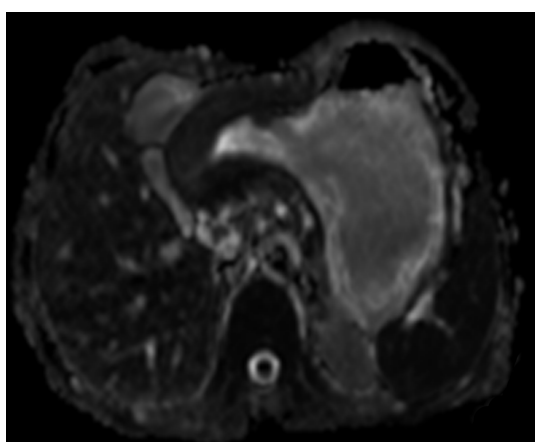


图 5 ADC图片(低信号).

上具备生长密集、核浆比高特点,导致DWI下多呈高信号,造成ADC值下降,能作为进展期GC的辅助诊断方法.临床上,将磁共振动态增强及弥散加权成像联合用于进展期GC患者诊断中效果理想,能发挥不同检测方法优势,有助于获得较高的诊断效能.本研究中,磁共振动态增强与弥散加权成像诊断GC敏感性、特异性比较差异无统计学意义($P>0.05$);磁共振动态增强及弥散加权成像联合诊断GC敏感性、特异性,高于单一磁共振动态增强与弥散加权成像($P<0.05$).提示:两种影像学的联合检测有助于获得较高的诊断敏感性、特异性.

总之,将磁共振动态增强联合弥散加权成像诊断进展期GC特异性、敏感性高于单一检测,患者诊断符合率较高,诊断效果理想,能够为患者治疗提供可靠的影响学依据.

文章亮点

实验背景

目前,临床上对于进展期胃癌以手术病理检查为主,虽

然能帮助患者确诊但是检查具有一定的创伤性、风险性,导致患者诊断依从性较差.因此,加强进展期胃癌(gastric cancer, GC)患者诊断、治疗对改善患者预后具有重要的意义.

实验动机

本课题以2016-02/2017-10天津市宁河区医院入治疗的疑似进展期GC患者102例作为对象,给予患者磁共振动态增强及弥散加权成像检查,为临床诊疗提供依据和参考.

实验目标

分析磁共振动态增强联合弥散加权成像在进展期GC患者中的诊断效果及价,为临床患者诊疗提供一些借鉴.

实验方法

选择102例疑似进展期GC患者,患者均经手术病理最终确诊,手术前患者行磁共振动态增强扫描和弥散加权成像检测,手术病理检测结果和磁共振动态增强及弥散加权成像诊断结果对比,采用受试者工作特征曲线分析磁共振动态增强及弥散加权成像在进展期GC患者中的诊断效能.

实验结果

手术病理结果显示102例疑似进展期GC中89例(87.25%)确诊为进展期GC, 13例(12.75%)为胃部良性疾病.进展期GC患者磁共振动态增强下进展期Ktrans、Vc、Kep水平,均高于胃部良性疾病者,弥散加权信号 $b = 400$ 、 $b = 800$ 及ADC值,均低于胃部良性疾病者;磁共振动态增强及弥散加权成像联合诊断GC敏感性、特异性,高于单一磁共振动态增强与弥散加权成像.

实验结论

磁共振动态增强结合弥散加权成像对进展期GC患者诊断符合率较高,诊断效率理想.

展望前景

本研究纳入病例数相对较少,需要大样本容量进一步验证;本研究在进行数据统计处理时存在人为误差,需要进一步验证与处理.

4 参考文献

- 1 赵国胜, 王小琦, 马恩潭. 3.0T磁共振弥散加权成像在进展期胃癌诊断中的应用价值. 甘肃医药 2016; 35: 518-520
- 2 王丹丹, 卢增新, 赵振华, 孙爱静, 陶锋, 吕杰青. 3.0T磁共振弥散加权成像在进展期胃癌中的应用. 医学影像学杂志 2016; 26: 678-682
- 3 马茜, 苗红, 张帅, 李斌, 周冰, 陆黎明. 磁共振弥散加权成像与

- 动态增强在早期前列腺癌诊断中的应用分析. 中国医药指南 2016; 14: 119-120
- 4 Baltzer A, Dietzel M, Kaiser CG, Baltzer PA. Combined reading of Contrast Enhanced and Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging by using a simple sum score. *Eur Radiol* 2016; 26: 884-891 [PMID: 26115653 DOI: 10.1007/s00330-015-3886-x]
- 5 杨瑞达, 李洪义, 邢健, 包权. 磁共振动态增强联合弥散加权成像对乳腺癌诊断的临床研究. 牡丹江医学院学报 2017; 38: 46-47
- 6 费正华, 罗志琴, 李志, 方向明, 戚凌红. 磁共振动态增强和弥散加权成像在不同类型乳腺炎性疾病诊断与鉴别诊断的应用价值. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 628-631 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-162840]
- 7 郑育聪, 钱丽霞. 3.0T磁共振T2加权成像弥散加权成像联合运用动态增强对前列腺病变的诊断价值. 中国药物与临床 2017; 17: 1633-1635 [DOI: 10.11655/zgywylc2017.11.026]
- 8 周阳阳, 石太峰, 侯卓, 程山忠. 磁共振动态对比增强联合弥散加权成像对乳腺癌的诊断价值. 江苏医药 2017; 43: 1090-1092 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.15.010]
- 9 Li X, Wang L, Li Y, Song P. The Value of Diffusion-Weighted Imaging in Combination With Conventional Magnetic Resonance Imaging for Improving Tumor Detection for Early Cervical Carcinoma Treated With Fertility-Sparing Surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 1761-1768 [PMID: 28930805 DOI: 10.1097/IGC.0000000000001113]
- 10 胡玉贵. 联合MR动态增强扫描、弥散加权成像在乳腺良恶性病变诊断中的应用价值. 中国继续医学教育 2016; 8: 44-45
- 11 吴建国, 赵文露, 杨毅, 沈钧康, 贾传海. 磁共振成像Lava-Flex多期动态增强联合磁共振弥散加权成像对肝脏良恶性病变的鉴别诊断效能评价. 实用医学影像杂志 2017; 18: 107-110 [DOI: 10.16106/j.cnki.cn14-1281/r.2017.01.005]
- 12 Ma W, Li N, Zhao W, Ren J, Wei M, Yang Y, Wang Y, Fu X, Zhang Z, Larson AC, Huan Y. Apparent Diffusion Coefficient and Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Pancreatic Cancer: Characteristics and Correlation With Histopathologic Parameters. *J Comput Assist Tomogr* 2016; 40: 709-716 [PMID: 27224231 DOI: 10.1097/RCT.0000000000000434]
- 13 徐安波, 丁朝鹏, 孟凡杰, 陈国平, 徐茜. 磁共振动态增强和DWI在肝结节性病变与小肝癌诊断中的应用分析. 医学影像学杂志 2017; 27: 954-957
- 14 刘璐璐, 邵国良, 庞佩佩. 磁共振弥散加权和动态增强成像评价晚期肝癌TACE术疗效研究进展. 介入放射学杂志 2017; 26: 756-759 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.08.021]
- 15 古力米热, 艾力克木, 叶伟军, 刘艳. 弥散加权磁共振成像对中老年宫颈癌盆腔和腹腔淋巴结转移的诊断价值. 肿瘤 2014; 34: 526-530

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



结肠腺癌中ID-1、ID-3和NF- κ B的表达及意义

李雪峰, 凌凯, 颜晓军

李雪峰, 浙江省杭州市富阳区第二人民医院内科 浙江省杭州市 311404

凌凯, 颜晓军, 浙江省杭州市富阳区第二人民医院消化内科 浙江省杭州市 311404

李雪峰, 主治医师, 主要从事消化内科, 心血管慢性疾病预防方向研究.

作者贡献分布: 课题的设计由李雪峰设计; 研究过程由李雪峰、凌凯及颜晓军操作完成; 试剂由凌凯提供; 数据分析由颜晓军完成; 论文写作由李雪峰完成.

通讯作者: 李雪峰, 主治医师, 311404, 浙江省杭州市富阳区新登镇登场北路71号, 浙江省杭州市富阳区第二人民医院内科.
ahm431395@163.com

收稿日期: 2018-05-31

修回日期: 2018-06-30

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-07-28

Significance of expression of ID-1, ID-3, and NF- κ B in colorectal adenocarcinoma

Xue-Feng Li, Kai Ling, Xiao-Jun Yan

Xue-Feng Li, Department of Internal Medicine, the Second People Hospital of Fuyang District, Hangzhou 311404, Zhejiang Province, China

Kai Ling, Xiao-Jun Yan, Department of Gastroenterology, the Second People Hospital of Fuyang District, Hangzhou 311404, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xue-Feng Li, Attending Physician, Department of Internal Medicine, the Second People Hospital of Fuyang District, 71 Xiandeng North Road, Fuyang District, Hangzhou 311404, Zhejiang Province, China. ahm431395@163.com

Received: 2018-05-31

Revised: 2018-06-30

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-07-28

Abstract

AIM

To detect the expression of inhibitor of differentiation/ DNA binding (ID)-1, ID-3, and nuclear factor-kappa B (NF- κ B) in colorectal adenocarcinoma and to analyze their clinical significance.

METHODS

Eighty-eight colorectal adenocarcinoma tissues, 43 colorectal high-grade intraepithelial neoplasia tissues, and 34 normal colonic mucosal tissues (>5 cm away from the edge of tumor) were collected. Expression of ID-1, ID-3, and NF- κ B in these tissue samples was detected by immunochemistry.

RESULTS

Expression of ID-1, ID-3, and NF- κ B differed significantly between colorectal adenocarcinoma tissues and control tissues. Expression of ID-1, ID-3, and NF- κ B was correlated with proliferation index and lesion depth. Expression of ID-1 and ID-3 was correlated with tumor differentiation. Expression of NF- κ B was correlated with metastasis. There was a positive correlation between ID-1 and ID-3 expression in colorectal adenocarcinoma tissues.

CONCLUSION

High expression of ID-1, ID-3 and NF- κ B can promote the formation and progression of colorectal adenocarcinoma. ID-1 and ID-3 may have a synergistic effect.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal adenocarcinoma; ID-1; ID-3; Nuclear factor-kappa B

Li XF, Ling K, Yan XJ. Significance of expression of ID-1, ID-3, and NF- κ B in colorectal adenocarcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(21): 1307-1312 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1307.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i21.1307>

摘要

目的

检测结肠腺癌中DNA结合/分化抑制蛋白(inhibitor of differentiation/DNA bindings, ID)-1、ID-3和核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的表达, 关注其相关性。

方法

本实验以88例结肠腺癌患者作为观察组, 留取患者完整的临床资料及术后标本, 以34例距肿物边缘>5 cm的正常结肠粘膜组织作为对照组。应用免疫组织化学二步法检测ID-1、ID-3和NF- κ B的表达。

结果

二组中ID-1、ID-3和NF- κ B的表达差别有统计学意义, 观察组中ID-1、ID-3和NF- κ B表达与病变的增殖指数和浸润深度密切相关, ID-1和ID-3的表达与分化程度相关, NF- κ B的表达与转移相关。观察组中ID-1和ID-3的表达具有正相关性, 其它指标间未见明显相关性。

结论

ID-1、ID-3和NF- κ B在结肠腺癌中高表达, 对肿瘤的形成和发展有一定作用。ID-1和ID-3可能具有协同作用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠腺癌; ID-1; ID-3; 核因子- κ B

核心提要: DNA结合/分化抑制蛋白(inhibitor of differentiation/DNA bindings, ID)-1、ID-3和核因子- κ B在结肠腺癌中高表达, 在细胞水平主要表达于细胞浆中, 其高表达在结肠腺癌病变形成过程中具有促进作用, 在肿瘤进展中的作用更明显, ID-1和ID-3具有协同正向作用, 参与到肿瘤的形成过程中。

李雪锋, 凌凯, 颜晓军. 结肠腺癌中ID-1、ID-3和NF- κ B的表达及意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(21): 1307-1312 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1307.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i21.1307>

0 引言

结直肠癌临床中较为常见, 主要见于中老年人, 病变

形成后具有明确的进展性^[1]。核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)最早于B淋巴细胞的细胞核中提取的蛋白, 其功能具有多样性^[2], 近年认为其对恶性肿瘤的形成有促进作用^[3]。DNA结合/分化抑制蛋白家族(inhibitor of differentiation/DNA bindings, IDs)是一类对细胞分化具有抑制作用的因子, 可以引起环-螺旋-环转录因子的抑制性作用。ID-1和ID-3是两个最重要的功能因子, 其在肿瘤中的表达作用较强, 对促进细胞的增殖和侵袭的意义明显^[4]。由于结肠腺癌表现为不同分化的肿瘤, 因此ID-1和ID-3的表现可能具有特征性。本研究重点探讨三者的表达及相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2017-03/2017-11在富阳区第二人民医院治疗、经病理医师阅片确诊、并行手术根治的患者88例作为观察组, 纳入标准: (1)临床资料完整; (2)符合WHO中的诊断标准; (3)患者或家属签署知情同意书。排除标准: (1)有肠道手术史; (2)林奇综合征; (3)有肠道疾病手术史; (4)术前有放、化疗史。其中男45例, 女43例, 年龄37-83岁, 平均年龄56.8岁。选择上述患者术后标本中距肿物边缘>5 cm的正常结肠粘膜34例作为对照组。其中男17例, 女17例, 年龄43-76岁, 平均年龄55.0岁。二组在性别、年龄等因素的比较中无明显差别。

1.2 方法 二组均应用免疫组织化学二步法检测ID-1、ID-3和NF- κ B的表达。ID-1、ID-3和NF- κ B试剂均为标准的浓缩液, 先进行预实验, 按不同比例进行稀释, 选择染色效果最好的浓度用在正式实验(ID-1为1:200、ID-3为1:100、NF- κ B为1:200)。正式实验均由同一技师进行操作, 严格按说明书进行, DAB显色, 减少误差, 并做好质控相关工作。

ID-1、ID-3和NF- κ B的阳性表达部位均为细胞质和(或)细胞膜。着色强度: 无着色0分; 弱为1分, 中等为2分, 强为3分。选择上皮细胞分布集中区且染色较为明显的区域(热点区)计数, 共5个400倍视野, 取平均值, 以<5%为0分, 5-10%(不包括10%)为1分, 以10%-30%(不包括30%)为2分, 以20%-50%(不包括50%)为3分, 以>50%为4分。按着色强度和阳性率的评分之和进行评定。以≤4分为阴性, 以>4分为阳性。

统计学处理 不同组间率的比较采用 χ^2 检验, 并进行相关分析, 均用SAS6.12软件完成。以 $P<0.05$ 为差别有统计学意义。

2 结果

2.1 二组中ID-1、ID-3和NF- κ B表达的比较 二组中ID-1、ID-3和NF- κ B的阳性率差别有统计学意义。即观

表 1 二组中ID-1、ID-3和NF-κB表达的比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	ID-1		χ^2	<i>P</i>	ID-3		χ^2	<i>P</i>	NF-κB		χ^2	<i>P</i>
		+	-			+	-			+	-		
观察组	88	34 (38.6)	54 (61.4)	15.274	0.000	40 (45.5)	48 (54.5)	22.993	0.000	36 (40.9)	52 (59.1)	14.030	0.000
对照组	34	1 (2.9)	33 (97.1)			0 (0)	34 (100)			2 (5.9)	32 (94.1)		

ID-1: DNA结合/分化抑制蛋白-1; ID-3: DNA结合/分化抑制蛋白-3; NF-κB: 核因子-κB.

表 2 观察组中ID-1、ID-3和NF-κB的阳性率在不同临床特征分组中的比较 *n* (%)

临床特征	<i>n</i>	ID-1		χ^2	<i>P</i>	ID-3		χ^2	<i>P</i>	NF-κB		χ^2	<i>P</i>
		+	-			+	-			+	-		
增殖指数													
<25%	38	8 (21.1)	30 (78.9)	8.722	0.003	12 (31.6)	26 (68.4)	5.194	0.023	9 (23.7)	29 (76.3)	8.209	0.004
≥25%	50	26 (52.0)	24 (48.0)			28 (56.0)	22 (44.0)			27 (54.0)	23 (46.0)		
浸润深度													
未及浆膜	69	21 (30.4)	48 (69.6)	9.067	0.003	26 (37.7)	43 (62.3)	7.789	0.005	24 (34.8%)	45 (65.2)	4.962	0.026
浆膜及以上	19	13 (68.4)	6 (31.6)			14 (73.7%)	5 (26.3%)			12 (63.2%)	7 (36.8%)		
分化程度													
高-中	58	17 (29.3)	41 (70.7)	6.241	0.012	21 (36.2)	37 (63.8)	5.868	0.015	20 (34.5)	38 (65.5)	2.907	0.088
低	30	17 (56.7)	13 (43.3)			19 (63.3)	11 (36.7)			16 (53.3)	14 (46.7)		
转移													
无	69	25 (36.2)	44 (63.8)	0.779	0.377	30 (43.5)	39 (56.5)	0.503	0.478	23 (33.3)	46 (66.7)	7.587	0.006
有	19	9 (47.4)	10 (52.6)			10 (52.6)	9 (47.4)			13 (68.)	6 (31.6)		

ID-1: DNA结合/分化抑制蛋白-1; ID-3: DNA结合/分化抑制蛋白-3; NF-κB: 核因子-κB.

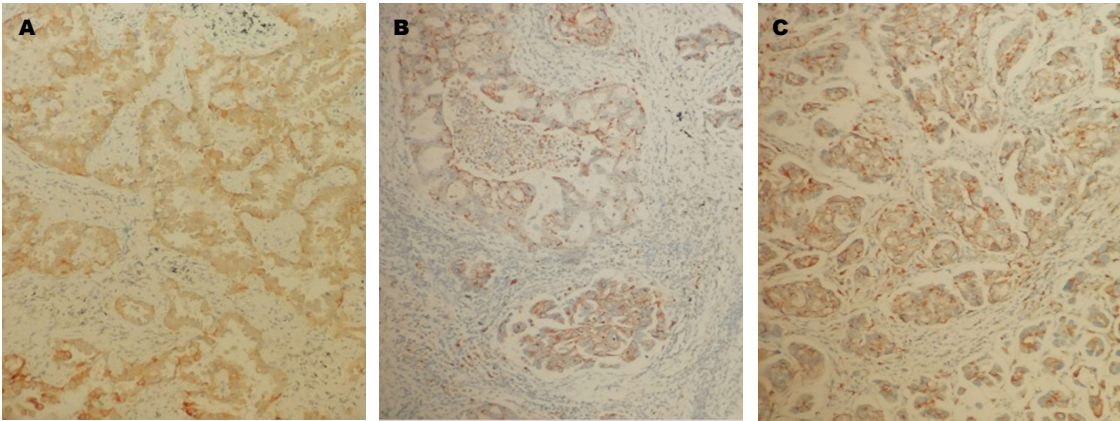


图 1 肠腺癌中阳性表达(x200). A: DNA结合/分化抑制蛋白-1; B: DNA结合/分化抑制蛋白-3; C: 核因子-κB.

察组中三者高表达(表1, 图1和2).

2.2 观察组中ID-1、ID-3和NF-κB的阳性率在不同临床特征分组中的比较 观察组中ID-1、ID-3和NF-κB表达与病变的增殖指数、浸润深度密切相关, ID-1和ID-3的表达与分化程度相关, NF-κB的表达与转移相关(见表2).

2.3 观察组中ID-1、ID-3和NF-κB相关性分析 相关分析显示观察组中ID-1和ID-3的表达具有正相关性($r =$

0.46, $P = 0.036$), 其它指标间未见明显相关性($P > 0.05$).

3 讨论

结肠上皮细胞的恶变与上皮内瘤变密切相关, 上皮细胞出现明显异型增生、癌变后, 对肌层和周围组织进行侵犯, 形成浸润性腺癌, 肌层浸润也是病理诊断的重要标准之一^[5]. 肿瘤多为高、中分化, 具有腺管样的结构, 呈

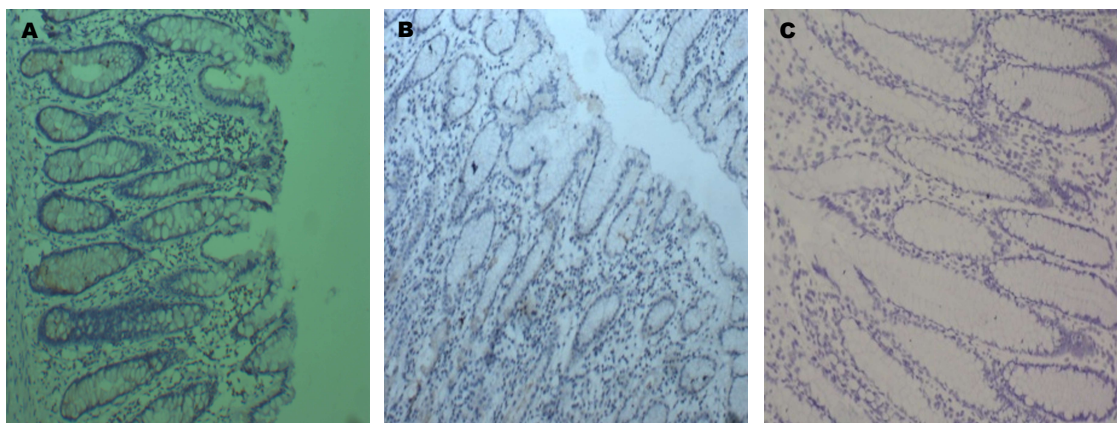


图2 正常结肠粘膜中阴性表达($\times 200$). A: DNA结合/分化抑制蛋白-1; B: DNA结合/分化抑制蛋白-3; C: 核因子- κ B.

筛状或迷路样, 部分病变由于异型增生明显, 可以表现为低分化, 并伴有粘液腺癌的形态特征. 由于腺癌常伴有不同程度的分化, 因此与分化相关的蛋白常表达失调. ID-1和ID-3基因是原癌基因的一种, 在正常上皮中的表达低^[6], 而在有恶变的上皮细胞中常高表达, 具有癌基因的特征^[7,8]. ID-1高表达的细胞具有“永生化”的特征, 表现为阻止细胞分化、促进细胞增殖和调节肿瘤细胞周期的作用^[9,10]. ID-1和ID-3过度表达能延缓细胞老化, 使肿瘤细胞呈现旺盛性生长的特点^[11]. 近年研究认为显示ID-1高表达可能具有多向作用, 如对脉管生成的促进作用等^[12]. 核因子家族与肿瘤的分化也有关, 同时其可以与免疫球蛋白 κ 轻链嵌合. 研究认为NF- κ B在细胞内存在, 各种细胞中的含量不同, 其作为转录调控因子, 对维持机体免疫系统的稳定及阻止炎症形成有重要作用^[13,14]. NF- κ B二聚体与抑制性蛋白 $\text{I}\kappa\text{B}$ 结合而存在于胞质中, 在细胞经外源性刺激引发改变后, NF- κ B活化进入细胞核内发挥作用^[15]. 研究显示 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 是NF- κ B的主要调控因子, 这与其含有RelA的二聚体具有高亲和力, 而与其它Rel的亲合力低^[16].

本研究结果显示观察组中ID-1、ID-3和NF- κ B高表达, 对肿瘤形成和进展的作用明显. 结果显示观察组中ID-1、ID-3和NF- κ B表达与病变的增殖指数相关, 提示三者可以促进肿瘤的生长. ID-1、ID-3和NF- κ B与浸润深度相关, 提示三者可以促进肿瘤的局部侵袭性生长, 增加局部的破坏作用. 结果显示ID-1、ID-3与分化程度密切相关, 提示二者参与肿瘤的分化过程. 结果显示NF- κ B的表达与转移相关, 提示其参与肿瘤进展, 尤其是转移性的病变. 结果显示ID-1和ID-3的表达具有正相关性, 提示二者具有明显的协同作用, 共同促进肿瘤的形成过程, 与二者的结构同源有关, 也与功能性相似有关. ID-1和ID-3升高时可以调节肿瘤细胞的分化, 而分化作为细胞在发育进程中的表达过程, 也是细胞生长过程中不同

时期细胞形态的反映, 二者升高时, 细胞处于幼稚的不同阶段, 肿瘤细胞异型性明显, 与起源组织的差别小, 核染色深, 此类细胞具有高度增殖的特征^[17]. ID家族成员具有使细胞永生化的作用, 主要是通过抑制P21WAF1转录水平, 引起pRb磷酸化, 使E2F蛋白摆脱pRb的束缚进而活化, 并引起促进更多的癌基因转录, 使细胞进入S期, 引起肿瘤细胞过度增殖^[18]. 也有研究认为ID因子具有影响细胞转录和分化的作用, 主要源于其所含有2个 α 螺旋, 并被不同序列和长度的连接环所分割, 并通过 α 螺旋疏水基团间的相互作用, 形成二源体, 是转录调控不可少的^[19,20]. HLH蛋白通过与CKI起抑制细胞分化的作用, 主要机制是形成特异性的异二聚体与相应的CKI基因的增强子E-box序列相结合, 激活了CKI类的转录蛋白, 使细胞周期停止于G0/G1期^[21,22]. NF- κ B在控制细胞生长转化的决定性基因中起重要作用, 其直接作用的基因有MYC基因, 间接作用的基因包括白介素和生长因子等^[23,24].

总之, ID-1、ID-3和NF- κ B在结直肠癌组织中表达明显升高, 对肿瘤的形成和发展有一定的调节作用. ID-1和ID-3可能具有协同作用.

文章亮点

实验背景

结肠腺癌中蛋白表达是临床研究的热点, 目前关于DNA结合/分化抑制蛋白(inhibitor of differentiation/DNA bindings, ID)-1, ID-3在结直肠癌中的研究较少, 其与核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)达的关系尚未见报道.

实验动机

针对ID-1、ID-3和NF- κ B在肿瘤中表达的差别, 本实验探讨三者与结肠腺癌的关系.

实验目标

结肠腺癌中ID-1、ID-3和NF- κ B的表达特征、不同临床病理特征中的关系及相关性。

实验方法

前瞻性研究和对照研究。主要实验方法为免疫组织化学检测方法。

实验结果

研究达到预期目标, 主要发现了结肠腺癌中ID-1、ID-3和NF- κ B高表达, 明确了ID-1、ID-3和NF- κ B表达与病变的增殖指数、浸润深度密切相关, ID-1和ID-3的表达与分化程度相关, NF- κ B的表达与转移相关。ID-1和ID-3的表达具有正相关性。

实验结论

结肠腺癌中三者高表达是促进肿瘤形成和进展的重要因素之一, ID-1和ID-3之间可能具有协同正向作用。

前景展望

未来可以应用CR等方法检测结肠腺癌中ID-1、ID-3和NF- κ B mRNA的表达, 在更深层次探讨三者的关系及临床意义。

4 参考文献

- 1 武雪亮, 王立坤, 薛军. Id-1在结直肠癌中的表达及其临床意义. 山西医科大学学报 2016; 47: 228-231 [DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2016.03.008]
- 2 Qiao Q, Sun C, Han C, Han N, Zhang M, Li G. Endoplasmic reticulum stress pathway PERK-eIF2 α confers radioresistance in oropharyngeal carcinoma by activating NF- κ B. *Cancer Sci* 2017; 108: 1421-1431 [PMID: 28418119 DOI: 10.1111/cas.13260]
- 3 Hu YC, Yi ZJ, Zhou Y, Li PZ, Liu ZJ, Duan SG, Gong JP. Overexpression of RIP140 suppresses the malignant potential of hepatocellular carcinoma by inhibiting NF- κ B-mediated alternative polarization of macrophages. *Oncol Rep* 2017; 37: 2971-2979 [PMID: 28393222 DOI: 10.3892/or.2017.5551]
- 4 田卫华, 张煦, 苏晓路. 大肠癌组织中id-1和P53表达的意义. 医学争鸣 2008; 29: 549-551 [DOI: 10.3321/j.issn.1000-2790.2008.06.022]
- 5 Davis MM, Freeman M, Shannon J, Coronado GD, Stange KC, Guise JM, Wheeler SB, Buckley DI. A systematic review of clinic and community intervention to increase fecal testing for colorectal cancer in rural and low-income populations in the United States - How, what and when? *BMC Cancer* 2018; 18: 40 [PMID: 29304835 DOI: 10.1186/s12885-017-3813-4]
- 6 Sharma P, Chinaranagari S, Chaudhary J. Inhibitor of differentiation 4 (ID4) acts as an inhibitor of ID-1, -2 and -3 and promotes basic helix loop helix (bHLH) E47 DNA binding and transcriptional activity. *Biochimie* 2015; 112: 139-150 [PMID: 25778840 DOI: 10.1016/j.biochi.2015.03.006]
- 7 Yuen HF, Chan YP, Chan KK, Chu YY, Wong ML, Law SY, Srivastava G, Wong YC, Wang X, Chan KW. Id-1 and Id-2 are markers for metastasis and prognosis in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2007; 97: 1409-1415 [PMID: 18000500 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604035]

- 8 Yang J, Velikoff M, Agarwal M, Disayabutr S, Wolters PJ, Kim KK. Overexpression of inhibitor of DNA-binding 2 attenuates pulmonary fibrosis through regulation of c-Abl and Twist. *Am J Pathol* 2015; 185: 1001-1011 [PMID: 25661109 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.12.008]
- 9 Damdinsuren B, Nagano H, Kondo M, Yamamoto H, Hiraoka N, Yamamoto T, Marubashi S, Miyamoto A, Umeshita K, Dono K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M. Expression of Id proteins in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation. *Int J Oncol* 2005; 26: 319-327 [PMID: 15645115]
- 10 Zhao Y, Luo A, Li S, Zhang W, Chen H, Li Y, Ding F, Huang F, Liu Z. Inhibitor of Differentiation/DNA Binding 1 (ID1) Inhibits Etoposide-induced Apoptosis in a c-Jun/c-Fos-dependent Manner. *J Biol Chem* 2016; 291: 6831-6842 [PMID: 26858249 DOI: 10.1074/jbc.M115.704361]
- 11 Dong Z, Liu S, Zhou C, Sumida T, Hamakawa H, Chen Z, Liu P, Wei F. Overexpression of Id-1 is associated with tumor angiogenesis and poor clinical outcome in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2010; 46: 154-157 [PMID: 20056476 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.005]
- 12 Lee JC, Chen BH, Cho JH, Kim IH, Ahn JH, Park JH, Tae HJ, Cho GS, Yan BC, Kim DW, Hwang IK, Park J, Lee YL, Choi SY, Won MH. Changes in the expression of DNA-binding/differentiation protein inhibitors in neurons and glial cells of the gerbil hippocampus following transient global cerebral ischemia. *Mol Med Rep* 2015; 11: 2477-2485 [PMID: 25503067 DOI: 10.3892/mmr.2014.3084]
- 13 Aurora AB, Biyashev D, Mirochnik Y, Zaichuk TA, Sánchez-Martínez C, Renault MA, Losordo D, Volpert OV. NF-kappaB balances vascular regression and angiogenesis via chromatin remodeling and NFAT displacement. *Blood* 2010; 116: 475-484 [PMID: 20203265 DOI: 10.1182/blood-2009-07-232132]
- 14 Cildir G, Low KC, Tergaonkar V. Noncanonical NF- κ B Signaling in Health and Disease. *Trends Mol Med* 2016; 22: 414-429 [PMID: 27068135 DOI: 10.1016/j.molmed.2016.03.002]
- 15 Wu L, Zhang X, Zhang B, Shi H, Yuan X, Sun Y, Pan Z, Qian H, Xu W. Exosomes derived from gastric cancer cells activate NF- κ B pathway in macrophages to promote cancer progression. *Tumour Biol* 2016; 37: 12169-12180 [PMID: 27220495 DOI: 10.1007/s13277-016-5071-5]
- 16 Chen S, Liu W, Wang K, Fan Y, Chen J, Ma J, Wang X, He D, Zeng J, Li L. Tetrandrine inhibits migration and invasion of human renal cell carcinoma by regulating Akt/NF- κ B/MMP-9 signaling. *PLoS One* 2017; 12: e0173725 [PMID: 28288190 DOI: 10.1371/journal.pone.0173725]
- 17 王国荣, 吴永廉, 郑建盛. Claudin-1、Id-1、Id-3蛋白在胃癌中的表达及临床意义. 中国临床实用医学 2009; 03: 13-15 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-8799.2009.02.007]
- 18 Higashikawa K, Yoneda S, Tobiume K, Saitoh M, Taki M, Mitani Y, Shigeishi H, Ono S, Kamata N. DeltaNp63alpha-independent expression of Id-3 distinctively suppresses the invasiveness of human squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2009; 124: 2837-2844 [PMID: 19267405 DOI: 10.1002/ijc.24280]
- 19 Yang HY, Liu HL, Ke J, Wu H, Zhu H, Liu JR, Liu LX, Jiang HC. Expression and prognostic value of Id protein family in human breast carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 23: 321-328 [PMID: 20043091]
- 20 Nakatsukasa H, Zhang D, Maruyama T, Chen H, Cui K, Ishikawa M, Deng L, Zanvit P, Tu E, Jin W, Abbatiello B, Goldberg N, Chen Q, Sun L, Zhao K, Chen W. The DNA-binding inhibitor Id3 regulates IL-9 production in CD4(+) T cells. *Nat Immunol* 2015; 16: 1077-1084 [PMID: 26322481 DOI: 10.1038/ni.3252]
- 21 Zhang X, Ling MT, Wong YC, Wang X. Evidence of a novel antiapoptotic factor: role of inhibitor of differentiation or

- DNA binding (Id-1) in anticancer drug-induced apoptosis. *Cancer Sci* 2007; 98: 308-314 [PMID: 17214747 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00400.x]
- 22 Qiu J, Wang G, Zheng Y, Hu J, Peng Q, Yin T. Coordination of Id1 and p53 activation by oxidized LDL regulates endothelial cell proliferation and migration. *Ann Biomed Eng* 2011; 39: 2869-2878 [PMID: 21870248 DOI: 10.1007/s10439-011-0382-6]
- 23 Bonavia R, Inda MM, Vandenberg S, Cheng SY, Nagane M, Hadwiger P, Tan P, Sah DW, Caveness WK, Furnari FB. EGFRvIII promotes glioma angiogenesis and growth through the NF- κ B, interleukin-8 pathway. *Oncogene* 2012; 31: 4054-4066 [PMID: 22139077 DOI: 10.1038/onc.2011.563]
- 24 Zhang M, Dong X, Zhang D, Chen X, Zhu X. High expression of Snail and NF- κ B predicts poor survival in Chinese hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget* 2017; 8: 4543-4548 [PMID: 27965464 DOI: 10.18632/oncotarget.13891]

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》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus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》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》.(郭鹏)

家族性腺瘤性息肉病47例临床分析

胡平, 汤琪云

胡平, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

汤琪云, 南京医科大学第一附属医院全科医学科 江苏省南京市 210029

胡平, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病研究。

作者贡献分布: 此课题研究过程、数据统计与分析、论文写作由胡平完成; 论文审校由汤琪云完成。

通讯作者: 汤琪云, 主任医师, 副教授, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院全科医学科. tqy831@163.com
电话: 025-83718836

收稿日期: 2018-05-26

修回日期: 2018-07-04

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-07-28

Clinical analysis of 47 cases of familial adenomatous polyposis

Ping Hu, Qi-Yun Tang

Ping Hu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Qi-Yun Tang, Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qi-Yun Tang, Chief Physician, Associate Professor, Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. tqy831@163.com

Received: 2018-05-26

Revised: 2018-07-04

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-07-28

Abstract

AIM

To investigate the clinical manifestations, pathological

features, potential risk factors for cancerization, and therapeutics of familial adenomatous polyposis (FAP).

METHODS

Forty-seven cases of FAP treated at Jiangsu Provincial Hospital were collected. The clinical data including clinical symptoms, pathological features and therapies of the 47 patients were retrospectively analyzed.

RESULTS

Of the 47 patients, 29 complained of melena or bloody stools and 22 had changes of character of stool; 16 had abdominal pain, 11 had abdominal bloating, 9 had gastric polyps, and 4 had duodenal polyps; 2 suffered from desmoid tumors after proctocolectomy. Main pathological features included tubular adenoma and tubulovillous adenoma, and a few manifested as hyperplastic polyps or juvenile polyps. Sixteen patients were diagnosed with colorectal cancer and there was a significantly higher canceration rate in patients who were older than 40 years or whose polyps were larger than 2 cm in diameter ($P < 0.05$). Age (OR = 1.084, 95%CI: 1.016-1.157) and the size of adenoma (OR = 10.264, 95%CI: 1.526-69.035) were potential risk factors for FAP. All patients underwent colorectal resection or endoscopic treatment, and four patients with colorectal cancer received adjuvant chemotherapy after surgical operation.

CONCLUSION

FAP is characterized by the formation of hundreds of colorectal polyps, which is accompanied by a series of extra-intestinal manifestations. Tubular adenoma and tubulovillous adenoma are the main pathological types. Age and the size of adenoma are potential risk factors for adenoma canceration. Prophylactic colorectal resection and endoscopic surveillance remain the main therapies for FAP at present.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Familial adenomatous polyposis; Colorectal cancer; Clinical manifestations; Therapeutics

Hu P, Tang QY. Clinical analysis of 47 cases of familial adenomatous polyposis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(21): 1313-1319 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1313.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i21.1313>

摘要

目的

探讨家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)的临床表现、病理特征、癌变危险因素及治疗方法。

方法

收集江苏省人民医院47例家族性腺瘤性息肉病患者的临床资料, 回顾分析其临床表现、病理特征、癌变情况及治疗方法。

结果

47例患者中29例患者表现为黑便或便血, 22例发生大便秘性状改变, 腹痛16例, 腹胀11例, 9例患者伴发胃息肉, 4例伴发十二指肠息肉, 2例术后发生硬纤维瘤。病理结果以管状腺瘤及绒毛管状腺瘤为主, 少数表现为增生性息肉或幼年性息肉。16例患者发生癌变, 发现年龄 ≥ 40 岁及腺瘤直径 > 2 cm者与40岁以下及腺瘤小于2 cm的患者癌变差异有统计学意义($P < 0.05$), 年龄(OR = 1.084, 95%CI: 1.016-1.157)及腺瘤大小(OR = 10.264, 95%CI: 1.526-69.035)为影响FAP癌变的危险因素。所有患者均行结肠切除或内镜下治疗, 4例癌变患者术后辅以化疗。

结论

家族性腺瘤性息肉病以结肠生长大量息肉为主要特征, 可伴有一系列肠外表现。病理表现以管状腺瘤及绒毛管状腺瘤为主。发现年龄及腺瘤大小为影响FAP癌变的危险因素。预防性结肠切除和内镜下监测仍然是目前治疗FAP的主要措施。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 家族性腺瘤性息肉病; 结直肠癌; 临床表现; 治疗

核心提要: 年龄和腺瘤直径为家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)癌变危险因素, 发现年龄每增大1岁, 癌变风险增加1.084倍, 年轻患者、尤其是女性患者, 息肉直径小于2 cm及AFAP患者可每年定期进行内镜下治疗, 而年龄大者及息肉过大、过多者应行预防性结肠切除术。

胡平, 汤琪云. 家族性腺瘤性息肉病47例临床分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(21): 1313-1319 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1313.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i21.1313>

0 引言

家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)是一种具有癌变高风险的常染色体显性遗传病, FAP相关的结直肠癌(colorectal cancer, CRC)占全部结直肠恶性肿瘤的1%^[1], 癌变相关危险因素的分析一直为近年来国内外学者们所关注。为提高对本病的认识, 探讨可能的癌变危险因素, 更好地管理FAP患者, 本文回顾了47例FAP患者的临床资料, 总结分析了该病的临床表现、病理特征、癌变情况及治疗方法, 结果如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集南京医科大学第一附属医院江苏省人民医院2007-01/2017-09期间收治的47例经临床确诊为家族性腺瘤性息肉病患者的临床资料, 其中男性28例, 女性19例, 男女比1.47:1, 发现腺瘤年龄12-66岁, 平均年龄 30.74 ± 13.67 岁。47例患者中32例(68.09%)有明确的家族史, 另外15例否认家族史。

1.2 方法 建立统一的数据登记表对47例家族性腺瘤性息肉病患者的一般情况(如性别、发现年龄、癌变年龄、家族史等)、临床表现(包括消化系统症状及肠外表现等)、腺瘤特征(大小、数目、部位)、病理类型及治疗方法等进行记录, 回顾分析这47例FAP患者的临床表现、病理特征、癌变情况及治疗方法。

1.2.1 随访: 对有条件者定期复查内镜, 对所有患者进行电话回访。

1.2.2 诊断标准及分类方法: 结肠镜检查患者结肠息肉多于100枚或结肠息肉数虽不足100枚, 但具有FAP阳性家族史或一级亲属中有生长少数息肉、患结直肠癌者可临床诊断为家族性腺瘤性息肉病。依据息肉数目的多少, 分为经典型FAP(classical familial adenomatous polyposis, CFAP)(≥ 100 枚)和轻表型FAP(attenuated familial adenomatous polyposis, AFAP)(< 100 枚)。

统计学处理 应用SPSS23.0进行统计学分析, 计量资料用mean \pm SD表示, 分类资料与等级资料均采用例数表示, 采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法进行分类资料人数分布的比较, 秩和检验进行两组间分类资料比较, 危险因素研究采用二元Logistic回归(Wald向前法), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 47例家族性腺瘤性息肉病患者癌变危险因素单因素分析

因素	癌变人数	未癌变人数	癌变率	统计值	P值
性别				0.111 ¹	0.763
男	9	19	32.14%		
女	7	12	36.84%		
年龄				-2.734 ²	0.006
< 40岁	8	27	22.86%		
≥40岁	8	4	66.67%		
腺瘤数目(枚)				-0.061 ²	0.951
< 100	2	6	25.00%		
100-1000	9	14	39.13%		
≥1000	5	11	31.25%		
腺瘤直径				-3.034 ²	0.002
≤2 cm	1	16	5.88%		
> 2 cm	15	15	50.00%		
病理类型				1.506 ¹	0.798
管状腺瘤	3	5	37.50%		
绒毛管状腺瘤	9	16	36.00%		
管状、绒毛管状腺瘤兼有	4	6	40.00%		
增生性/幼年性息肉	0	3	0.00%		

¹采用 χ^2 检验/Fisher确切概率法; ²采用秩和检验. 1例患者因入院前于外院治疗, 病理资料缺失, 故本文仅对其余46例患者的病理类型作统计学分析.

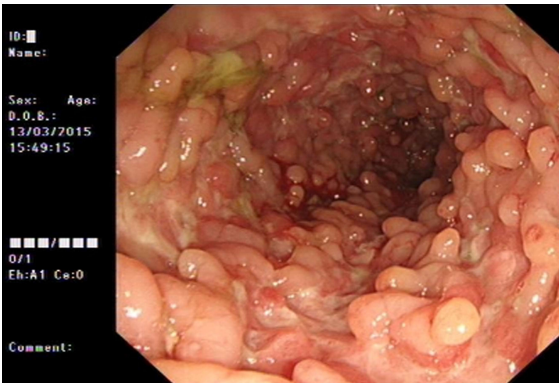


图 1 患者男, 25岁, 全结肠黏膜可见大小不等的息肉密布, 息肉呈圆形或半球形, 表面充血, 触之易出血.

2 结果

2.1 临床表现

2.1.1 结直肠息肉: 39例患者结直肠有大量息肉, 数百至上千不等, 仅8例患者息肉数少于100枚, 可弥散分布在结直肠的任何位置, 甚至密布整段大肠呈地毯式生长(图1), 直径大小不一, 多数仅数mm, 大者则可达5-6 cm. 47例患者以便血或黑便、大便性状改变、腹痛、腹胀为最常见的症状, 其他较少的临床表现包括排便不尽感, 恶心, 呕吐, 嗝气, 纳差, 贫血, 消瘦等, 另有4例患者系因家族中其他成员患FAP行肠镜检查或正常体检时发现, 未诉明显不适(图2).

2.1.2 肠外表现: 47例患者中有9例伴发胃息肉, 4例伴发十二指肠息肉, 2例继发硬纤维瘤, 1例患者有先天性听力障碍, 1例患者先天性子宫缺如, 未发现甲状腺癌、肝母细胞瘤等肠外恶性肿瘤. 胃息肉数目、大小不等, 发生于贲门、胃底、胃体、胃窦者分别为1例、6例、5例、5例, 全部十二指肠息肉均位于降部.

2.2 病理特征 本组FAP患者病理类型以管状腺瘤和绒毛管状腺瘤为主, 未见单纯绒毛状腺瘤, 少数患者为幼年性息肉或增生性息肉, 1例因入院前已于外院治疗病理资料缺乏(图3). 伴发胃息肉的患者中有3例为胃底腺息肉, 5例为增生性息肉, 1例病理资料缺失, 无患者为腺瘤性息肉. 4例十二指肠息肉患者中管状腺瘤、绒毛管状腺瘤各1例, 其余两人未行病理学检查.

2.3 恶变

2.3.1 癌变情况: 47例FAP患者中, 有16(34.04%)例经病理组织学检查证实发生了癌变, 其中12例患者在初诊时即已经发生癌变, 其他4例在2-20年随访过程中逐渐发展为结直肠恶性肿瘤, 癌变患者性别比男:女=9:7. 最小癌变患者年龄为16岁, 最大者63岁, 平均年龄43.13岁±12.81岁. 随发现年龄及腺瘤直径的增加, 癌变率相应增加(图4和5). 腺瘤数目100枚以下者有2例发生癌变, 其余14例癌变者腺瘤数均多于100枚. 癌变患者中管状腺瘤、绒毛管状腺瘤、两种腺瘤成分兼有者分别为3例、9例、4例. 所有胃、十二指肠息肉均未发生恶变.

表 2 家族性腺瘤性息肉病癌变危险因素二元Logistic回归分析

	B	标准误差	瓦尔德	自由度	P	OR	95CI	
							下限	上限
直径	2.329	0.972	5.734	1	0.017	10.264	1.526	69.035
发病年龄	0.081	0.033	5.976	1	0.015	1.084	1.016	1.157
常量	-9.502	3.236	8.620	1	0.003	0.000		

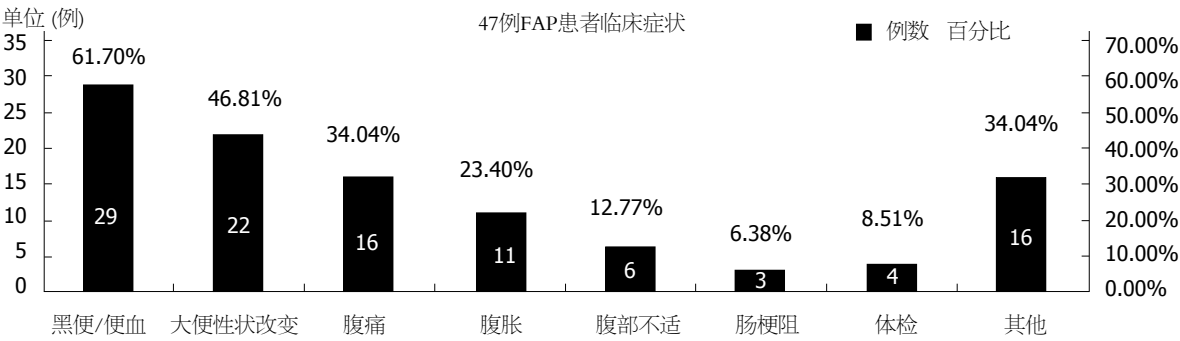


图 2 47例家族性腺瘤性息肉病患者临床症状.

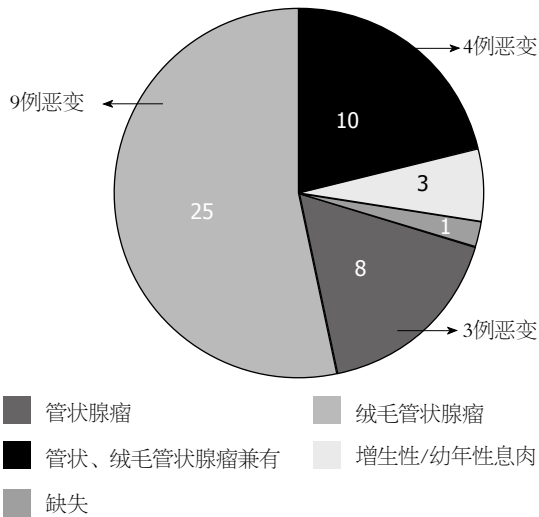


图 3 47例家族性腺瘤性息肉病患者病理组织类型.

2.3.2 癌变危险因素分析: 比较癌变患者与未癌变患者的性别、发现年龄、腺瘤数目、腺瘤直径及病理组织类型, 发现40岁以后发现腺瘤者及腺瘤直径大于2 cm者与40岁以下、腺瘤小于2cm的患者癌变率差异有统计学意义($P<0.05$)(表1). Logistic多因素回归分析的结果提示, 年龄($OR = 1.084$, 95%CI: 1.016-1.157)及腺瘤大小($OR = 10.264$, 95%CI: 1.526-69.035)均为FAP发生癌变的危险因素, 随着腺瘤直径增大, CRC发生风险增加, 且发现年龄每增大一岁, 发生CRC风险概率增加1.084倍(表2).

2.4 治疗及随访 12例初诊时即已发生癌变的患者均行外科手术治疗, 手术方式包括Hartmann、Mile’s手术等, 其中2例术后辅以化疗. 这12例患者中3例在随访过程

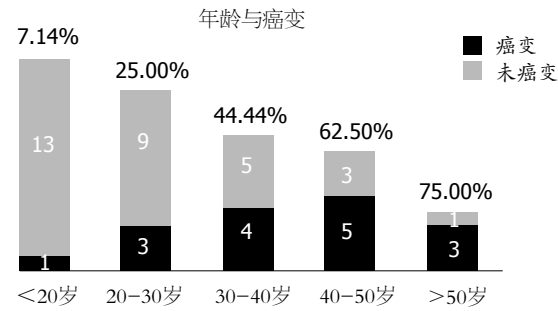


图 4 各年龄组癌变情况.

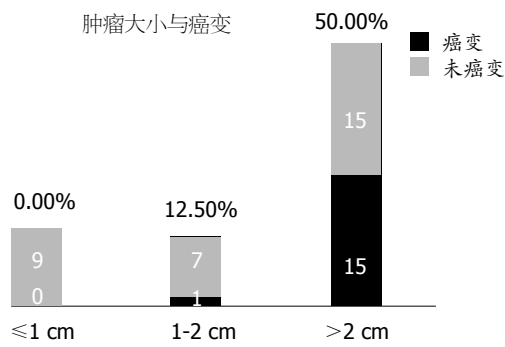


图 5 不同大小腺瘤癌变情况.

中因肿瘤转移而死亡, 3例患者随访至今仍在, 未发现肿瘤复发与转移的征象, 其他6位患者因信息变更失访. 4例初诊未发生癌变、而在2-20年内镜随访过程中发现腺瘤恶变的患者在确诊癌变之后改行外科手术治疗, 2例辅以化疗. 31例未发生癌变的患者中17例行内镜下治疗、随访, 其中11例患者因结直肠息肉反复发作改

行预防性结直肠切除, 包括全结肠切除+回肠直肠吻合术(ileorectal anastomosis, IRA)、全结直肠切除+回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)等, 术后定期复查内镜, 10例随访至今未发生恶变, 另1例患者在随访6年后因信息变更失访, 最后复查内镜日期为2015-09, 截止最后复查日期, 该患者未发生癌变。其余6例患者继续每半年至一年行内镜下治疗, 随访至今, 全部健在, 无1例患者发生癌变, 最长随访时间已达6.5年。另外14例患者在初诊时即行预防性结直肠切除, 12例随访至今未发生结直肠恶性肿瘤, 2例患者在术后1-2年内失访。

3 讨论

家族性腺瘤性息肉病于1721年首次报道^[2], 该病人群患病率为3-10/100000^[3], 常呈家族性发病, 但亦有20-25%的患者缺乏家族史, 可能因基因突变所致。发病机制为5q21-5q22上的腺瘤性息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因发生胚系突变, 但5%-30%的患者APC基因突变阴性, 这些患者中有相当一部分携带碱基切除修复酶基因(MUTYH)双等位基因的突变。

家族性腺瘤性息肉病以结直肠生长大量息肉为主要特征, 结合典型临床表现、内镜特征及阳性家族史不难作出诊断。但结直肠息肉并非出生时即有, 多数患者在儿童或者青少年时期起病, 平均发病年龄16岁, 国内报道年龄最小的FAP患者为一名4.5岁的女童^[4]。随着年龄的增长, 息肉逐渐增多、增大, 既而出现便血、腹痛、腹胀、腹部不适感、排便习惯改变等非特异性消化系统症状, 同时可伴发上消化道息肉、硬纤维瘤、先天性视网膜色素上皮细胞肥大、骨瘤以及甲状腺癌、肝母细胞瘤、中枢神经系统恶性肿瘤等多种肠外表现, 其中先天性视网膜色素上皮细胞肥大在FAP患者中的发生率高达70%, 被认为是FAP筛查最具敏感性和特异性的检查^[5], 但本组患者均未进行眼底检查, 可能与患者缺乏相应临床症状而重视不足有关。从腺瘤形成到出现症状之间可长达十年之久^[6], 若不及时治疗, 腺瘤形成后经过15-20年的发展^[7], 终将发展为恶性肿瘤, 平均癌变年龄40-50岁。樊人瑜等^[8]通过对65例FAP患者的随访, 发现发病年龄越大、息肉数目越多、直径越大及绒毛状腺瘤的患者癌变可能性更大。本组患者中40岁以上及腺瘤直径大于2 cm者具有更高的癌变风险, Logistic多因素回归分析证实腺瘤直径和发现年龄为FAP发展为CRC的两个潜在危险因素, 与其结果基本一致, 但癌变患者与未癌变患者腺瘤数目及病理组织类型方面未见统计学差异, 一方面可能由于本组患者样本量较少, 另一方面也与患者对该病认识提高及早期干

预有关, 腺瘤数目及病理类型在FAP发展为CRC病程中的作用需要更大样本量的临床研究进一步探讨。

上消化道息肉为FAP最常见的肠外表现。胃息肉主要发生在胃窦和胃小弯侧, 最常见的为基底腺息肉^[9], 占50%-60%, 不同于一般人群, 基底腺息肉在FAP患者中存在恶变倾向^[10,12]。腺瘤性胃息肉则为一种癌前病变, 需密切关注。十二指肠息肉较胃息肉更加常见, 发生率高达50%-90%^[7]。随肠镜检查 and 预防性结直肠切除术在FAP患者中的普及, 因结直肠恶性肿瘤导致的死亡率随之下降, 十二指肠腺瘤恶变已成为家族性息肉病患者肠切除后主要的死亡原因之一^[9,11], 大量研究表明Spigelman IV期的患者恶变风险达到36%^[12]。笔者认为对病理类型为绒毛状腺瘤、重度不典型增生或者在短期内增大的十二指肠息肉应考虑预防性切除。

硬纤维瘤是FAP患者预防性肠切除后另一主要死亡因素^[11,13]。硬纤维瘤在FAP患者中的发病率达10%-25%^[13], 远高于普通人群, 除与阳性家族史相关外, 很多研究表明特定的基因突变位点(如密码子1399^[10,12]、1444^[7,14]处突变)、手术、雌激素暴露等均可增加发生硬纤维瘤的风险。尽管硬纤维瘤本身不具有转移能力, 但其在局部呈侵袭性生长, 压迫邻近的组织器官, 可引起肠梗阻、穿孔、肠壁缺血、输尿管梗阻等严重的临床症状, 从而危及生命。本组患者中有一名年轻女性和一名中年男性分别在术后10 mo和术后3年发现腹壁肿块, 病理证实为硬纤维瘤, 前者因肿瘤转移死亡, 后者健在。

目前, 预防性结直肠切除仍是FAP最有效的治疗方法, 推荐预防性结直肠切除年龄为15-25岁。本组患者中共25人行预防性结直肠切除术, 22人(88%)随访至今未发生结直肠恶性肿瘤, 但存在排便能力、生育能力下降, 吻合口狭窄, 继发硬纤维瘤形成, 残留直肠黏膜癌变等风险。故部分患者放弃手术而接受内镜下治疗。尽管内镜不能取代外科手术, 但定期行结直肠镜检查及早期干预息肉对延缓结直肠切除、降低腺瘤癌变风险仍有着积极作用。有研究表明, 在有症状FAP患者中, 结直肠癌的发生率为50%-70%, 而在定期内镜监测的患者中癌变率仅为3%-10%^[7]。本组6例单纯经内镜下治疗、随访的患者中, 最长随访时间已达6.5年, 仍未发生恶变。笔者认为, 40岁以下的年轻患者、尤其是女性患者, 息肉直径小于2 cm及AFAP者可选择内镜下息肉治疗, 并至少每年随访复查一次, 而对年龄大者及息肉过大、过多者一方面内镜下很难彻底切除所有息肉, 另一方面存在较高的恶变风险, 应行预防性结直肠切除术。

Vasen等^[7]建议对携带APC基因胚系突变的FAP家族成员, 结直肠镜检查应早至10-12岁, AFAP家族成员

可推迟至18-20岁, 每两年一次, 发现息肉后每年一次直至肠切除. 若未发现APC基因突变或未行基因检测的高危人群(FAP患者的一级亲属), 也应至少每两年行一次肠镜检查, 若至40岁仍未发现息肉, 则之后的10年检查间隔可延长至3-5年一次, 50岁以后可按正常人群的方法行结直肠镜检查. 鉴于上消化道息肉在FAP患者中的高发性, 25岁以后即使无上消化道症状, 也应常规检查胃镜.

此外, 非甾体类消炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)在FAP中的功效一直备受关注. 刘玉兰等^[15]对NSAIDs在FAP患者中的临床疗效进行Meta分析的结果显示, NSAIDs对FAP患者具有正性作用, 可使息肉数目减少、直径缩小, 可作为外科手术和内镜治疗之外的一种辅助治疗方法. 目前研究较多的药物包括非选择性COX抑制剂舒林酸、选择性COX2抑制剂塞来昔布等, 但消化道出血、消化性溃疡、心血管不良事件增加、停药复发等风险使其在FAP患者中的临床应用受到限制. 考虑其不良反应, 本组患者均未使用NSAIDs.

本研究存在很多不足之处. 首先, 样本量较少, 资料的代表性不足. 其次, 本次研究为回顾性研究, 所有数据均来自病历资料, 且部分患者因信息变更失访, 可能存在较大的偏倚. 最后, 本组患者均未进行APC或MUTYH检测, 基因信息不可获取.

总之, 家族性腺瘤性息肉病是一种以结直肠生长大量息肉为主要临床特征的常染色体显性遗传病, 临床主要表现为便血、腹痛、大便秘结改变等, 同时可伴有上消化道息肉、硬纤维瘤等肠外表现. 管状腺瘤及绒毛管状腺瘤为其主要病理类型, 绒毛状腺瘤较少. 该病极易恶变, 发现年龄和腺瘤直径为其发展为CRC的危险因素, 发现年龄越晚, 息肉越大, 癌变风险越高. 预防性结直肠切除和定期内镜检查仍然是目前降低结直肠癌发生率的主要措施. 非甾体消炎药虽可以减少腺瘤的数目和直径, 但诸多副作用限制了其临床应用, 需要进一步临床探讨.

文章亮点

实验背景

家族性腺瘤性息肉病又称腺瘤性结肠息肉病, 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 主要由腺瘤性息肉病基因突变所致, 基因型-表现型相关性一直为国内外研究热点. 该病具有100%癌变风险, 给患者带来了很大的心理负担, 因而癌变危险因素的分析是近年来家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)研究的另一热点, 现有研究表明年龄、腺瘤数目、直

径、病理类型可能为FAP发展为结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的危险因素. 治疗上目前仍主要依赖于内镜下息肉治疗和预防性结直肠切除术.

实验动机

本文旨在学习家族性腺瘤性息肉病的临床特征, 提高临床工作者对该病的认识, 同时探讨可能的危险因素, 为FAP患者的管理及临床决策的选择提供参考.

实验目标

本文目标为探讨家族性腺瘤性息肉病的肠内、肠外表现及内镜特征、病理组织表现, 提高临床工作者对该病的警惕性, 早期发现可能存在恶变高风险的腺瘤, 做到早期诊断、早期干预、早期治疗.

实验方法

本文回顾分析了南京医科大学第一附属医院江苏省人民医院近10年来收治的47例家族性腺瘤性息肉病患者的临床资料, 并对所有患者进行随访, 采用卡方检验、秩和检验、Fisher确切概率法、Logistic二元回归分析(Wald向前法)等多种统计学方法进行FAP癌变危险因素的研究.

实验结果

本文实验目标基本达到, 在47例患者中表现为黑便或便血、大便性状改变、腹痛、腹胀的分别为29例、22例、16例、11例. 本组病例中肠外表现以胃息肉及十二指肠息肉为主, 分别为9例和4例, 另有2例术后继发硬纤维瘤. 病理结果以管状腺瘤及绒毛管状腺瘤为主, 少数表现为增生性息肉或幼年性息肉. 16例患者发生癌变, 发现年龄 ≥ 40 岁及腺瘤直径 > 2 cm者与40岁以下及腺瘤小于2 cm的患者癌变差异有统计学意义($P < 0.05$), 二元回归分析提示年龄($OR = 1.084$, 95%CI: 1.016-1.157)及腺瘤大小($OR = 10.264$, 95%CI: 1.526-69.035)为影响FAP癌变的危险因素. 所有患者均接受结直肠切除或内镜下治疗, 4例癌变患者术后辅以化疗. 考虑非甾体消炎药心血管不良事件、消化道出血等副反应, 本组患者未使用非甾体消炎药.

实验结论

本文通过多因素分析, 明确了发现年龄和腺瘤直径大小为影响家族性腺瘤性息肉病的癌变危险因素, 且随发现年龄每增加一岁, FAP发展为CRC的风险增加1.084倍, 因而在家族性腺瘤性息肉病患者的诊治中我们应早期诊断, 早期干预, 对其家族中其它高风险人员(FAP患者的一级亲属), 也应尽早进行筛查, 发现腺瘤

后及时行内镜或外科手术治疗, 减缓疾病发展的进程。

展望前景

由于家族性腺瘤性息肉病为罕见病, 本文纳入的病例数较少, 且为回顾性研究, 可能存在较大的偏倚, 需要更大样本量的数据来证实。未来, 我们需要更多前瞻性临床数据来评价这些潜在的危险因素在FAP患者癌变风险评估、临床决策选择等方面的意义。随着基因检测技术的成熟, 或许我们可以进一步探索具备这些危险因素的患者在基因突变位点上有无共性, 进而通过基因技术实现FAP患者的二级预防。此外, 非甾体类消炎药在FAP患者中的价值值得我们去思考、探索。

4 参考文献

- 1 Cyran J. Familial Adenomatous Polyposis Registry in Czech Republic - History, Present and Future. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2017; 60: 55-57 [PMID: 28591553 DOI: 10.14712/18059694.2017.51]
- 2 赵亮, 何若冲, 畅任伟, 郭建生. 家族性腺瘤性息肉病6例报告并国内文献复习. *山西医科大学学报* 2011; 4: 586-588 [DOI: 10.3969/J.ISSN.1007-6611.2011.07.019]
- 3 Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 22 [PMID: 19822006 DOI: 10.1186/1750-1172-4-22]
- 4 张娟, 李在玲, 黄雪彪, 叶菊香. 家族性腺瘤性息肉病一例临床特点及基因分析. *中华儿科杂志* 2016; 54: 205-208 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.010]
- 5 徐晓东, 于恩达, 丁衍, 孟荣贵. 眼底检查在家族性腺瘤性息肉病诊断中的价值. *第二军医大学学报* 2006; 27: 364-366 [DOI: 10.3321/j.issn:0258-879X.2006.04.005]
- 6 Mallinson EK, Newton KF, Bowen J, Laloo F, Clancy T, Hill J, Evans DG. The impact of screening and genetic registration on mortality and colorectal cancer incidence in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010; 59: 1378-1382 [PMID: 20660077 DOI: 10.1136/gut.2010.212449]
- 7 Vasen HF, Möslin G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin JP, Møller P, Myrhaei T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57: 704-713 [PMID: 18194984 DOI: 10.1136/gut.2007.136127]
- 8 樊人瑜, 许建明. 家族性腺瘤性息肉病癌变危险因素分析. *安徽医学* 2016; 37: 276-279 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2016.03.006]
- 9 Yamaguchi T, Ishida H, Ueno H, Kobayashi H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, Kanemitsu Y, Konishi T, Tomita N, Matsubara N, Watanabe T, Sugihara K. Upper gastrointestinal tumours in Japanese familial adenomatous polyposis patients. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46: 310-315 [PMID: 26819281 DOI: 10.1093/jco/hyv210]
- 10 Garrean S, Hering J, Saied A, Jani J, Espat NJ. Gastric adenocarcinoma arising from fundic gland polyps in a patient with familial adenomatous polyposis syndrome. *Am Surg* 2008; 74: 79-83 [PMID: 18274437]
- 11 Speake D, Evans DG, Laloo F, Scott NA, Hill J. Desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis and desmoid region adenomatous polyposis coli mutations. *Br J Surg* 2007; 94: 1009-1013 [PMID: 17410559 DOI: 10.1002/bjs.5633]
- 12 Cordero-Fernández C, Garzón-Benavides M, Pizarro-Moreno A, García-Lozano R, Márquez-Galán JL, López Ruiz T, Sobrino S, Bozada JM, Laguna OB. Gastroduodenal involvement in patients with familial adenomatous polyposis. Prospective study of the nature and evolution of polyps: evaluation of the treatment and surveillance methods applied. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1161-1167 [PMID: 19357520 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283297cf2]
- 13 Septer S, Lawson CE, Anant S, Attard T. Familial adenomatous polyposis in pediatrics: natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate. *Fam Cancer* 2016; 15: 477-485 [PMID: 27056662 DOI: 10.1007/s10689-016-9905-5]
- 14 Lefevre JH, Parc Y, Kernéis S, Goasguen N, Benis M, Parc R, Tiet E. Risk factors for development of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2008; 95: 1136-1139 [PMID: 18581438 DOI: 10.1002/bjs.6241]
- 15 刘玉兰, 董卫国, 王军, 李榭, 潘俊. 非甾体类抗炎药治疗家族性腺瘤性息肉病临床疗效的系统评价. *胃肠病学和肝病学杂志* 2015; 24: 645-650 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.06.004]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



结直肠Dieulafoy病的诊断和治疗进展

刘欢宇, 孙林, 陈余, 许凌云, 陈宁宁, 厉英超

刘欢宇, 孙林, 陈余, 许凌云, 陈宁宁, 厉英超, 西安交通大学第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710061

刘欢宇, 住院医师, 主要从事消化系统疾病诊治及内镜下操作。

作者贡献分布: 本文综述由刘欢宇、孙林、陈余、许凌云及陈宁宁完成; 厉英超审校。

通讯作者: 厉英超, 主任医师, 710061, 陕西省西安市雁塔西路277号, 西安交通大学第一附属医院消化内科。liyich321@126.com

收稿日期: 2018-04-28

修回日期: 2018-05-20

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-07-28

Progress in diagnosis and treatment of colorectal Dieulafoy's disease

Huan-Yu Liu, Lin Sun, Yu Chen, Ling-Yun Xv, Ning-Ning Chen, Ying-Chao Li

Huan-Yu Liu, Lin Sun, Yu Chen, Ling-Yun Xv, Ning-Ning Chen, Ying-Chao Li, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xian Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Ying-Chao Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xian Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. liych321@126.com

Received: 2018-04-28

Revised: 2018-05-20

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-07-28

Abstract

Dieulafoy's lesion, also named calibre persistent submucosal artery, is one of the rare and fatal causes of gastrointestinal bleeding, which can occur throughout the digestive tract. About 4% of Dieulafoy's lesions are

located in the colon and rectum, especially in the rectum, cecum, and ascending colon. At present, the etiology and pathogenesis of colorectal Dieulafoy's disease are still not completely clear. The main clinical manifestation of colorectal Dieulafoy's disease is recurrent and massive hematochezia, and there may be no clinical manifestation during the intermittent period of the hemorrhage. The diagnosis and treatment of Dieulafoy's disease mainly rely on endoscopy, but due to the operating difficulties, clinical characteristics, and other factors, the treatment and diagnosis of this disease remain a challenge to clinicians. In this paper, we will discuss the pathology, etiology, pathogenesis, pathology, diagnosis, and treatment of colorectal Dieulafoy's lesion.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal; Dieulafoy's lesion; Acute gastrointestinal bleeding; Endoscopic treatment

Liu HY, Sun L, Chen Y, Xv LY, Chen NN, Li YC. Progress in diagnosis and treatment of colorectal Dieulafoy's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(21): 1320-1328 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1320.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i21.1320>

摘要

Dieulafoy病, 即黏膜下恒径动脉破裂出血, 是消化道大出血少见而又致命的病因之一, 可发生在整个消化道, 其中4%位于结直肠, 结直肠的病变则最常见于直肠和盲肠, 目前病因及发病机制尚不明确。结直肠Dieulafoy病的临床表现为无先兆的、反复发作的、致死性的便血, 间歇期可无任何临床表现, 目前首选内镜下进行诊断及治疗, 但由于操作难度、临床特点等因素, 对于Dieulafoy病的诊断和治疗仍是个难题。本文就结直肠Dieulafoy病的病理、病因、

发病机制、诊断和治疗进展作一概述。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠; Dieulafoy病; 急性消化道出血; 内镜治疗

核心提要: 结直肠Dieulafoy病的发病率低于上消化道, 但临床常表现为间歇性、突发性、致死性大出血, 诊疗存在较大难度。本文综述了该病的病理、病因、发病机制、诊断和治疗, 重点介绍了内镜在其诊断及治疗中的应用价值和最新进展。

刘欢宇, 孙林, 陈余, 许凌云, 陈宁宁, 厉英超. 结直肠Dieulafoy病的诊断和治疗进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(21): 1320-1328 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1320.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i21.1320>

0 引言

Dieulafoy病, 即黏膜下恒径动脉破裂出血。1884年由法国外科医生Garland首次报道了2例胃黏膜下粟粒样动脉瘤。1898年另一名法国外科医生Dieulafoy详细描述了此病的特征, 称其为单纯性溃疡, 后以Dieulafoy医生的名字命名此病(图1)。该病是消化道大出血少见而又致命的病因之一, 临床特点是出血部位隐匿, 凶险性出血并可反复发生。Dieulafoy病并不罕见, 目前人群发病率尚不详。该病多见于中老年人, 以男性多见。Dieulafoy病最多见于胃, 高达1/3的Dieulafoy病位于胃外^[1]。自1985年Barbier等^[2]最早报道结肠Dieulafoy病、1991年Franko等^[3]最早报道直肠Dieulafoy病之后, 目前结直肠Dieulafoy病已有不少报道。

1 病理

Dieulafoy病可见于嘴唇至肛管的整个消化道^[4-10], 也可见于胆囊、支气管等部位^[11-13]。事实上, 几乎所有空腔脏器都不能避免这种血管异常^[14]。在消化道中, Dieulafoy病最常见于胃(71%), 也可见于食管(8%)、十二指肠(15%)、空回肠(1%)、结肠(2%)、直肠(2%)和胃的吻合口(1%)等部位^[15]。本病可同时出现在不同部位, Marangoni最早报道了2处Dieulafoy病变(胃大弯和空肠)同时出血的病例^[16]。有研究者统计了1985年至2004年所有英文文献报道的59例结直肠Dieulafoy病, 发现最常见发病部位为直肠(42%), 其次为盲肠(17%)和升结肠(17%)^[17]。

血管畸形及走行异常是本病的解剖学基础, 正常情况下供血动脉进入浆肌层后分支逐渐变细形成黏膜下毛细血管丛, 而Dieulafoy病的特征性表现为异常粗大的

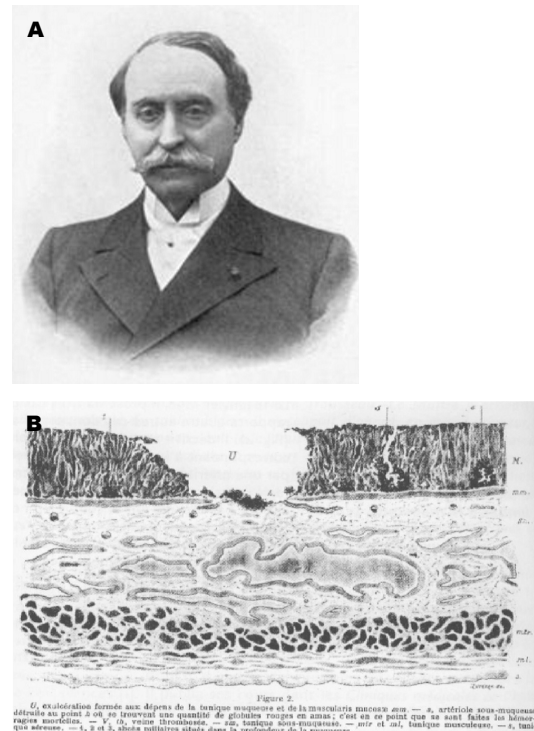


图1 法国Paul Georges Dieulafoy教授(1839 - 1911)。A: 最早在论文中详细描述并图解了Exulceratio simplex(即Dieulafoy病)的病理改变; B: 引自美国国家医学图书馆开放资源。Available from: URL: <http://ihm.nlm.nih.gov>.

小动脉(几乎是正常血管直径的10倍)直抵黏膜下, 其直径可达1-3 mm, 因动脉波动的压力使覆盖于其表面的黏膜变薄受损, 通过直径2-5 mm微小黏膜缺损突出于黏膜表面。与消化性溃疡不同的是, 黏膜缺损边缘组织内缺乏炎症改变。动脉管壁无明显异常或仅轻度炎症反应。过去认为Dieulafoy病为曲张动脉瘤, 但组织学检查证实具有完整的内膜、中层及外膜, 没有黏膜下动静脉畸形改变^[18](图2)。

2 病因及发病机制

Dieulafoy病的病因目前尚不完全清楚。由于曾有报道本病可见于新生儿及婴幼儿^[19-21], 故有学者认为其是一种先天性疾病, 但也有人认为是获得性疾病。能够引起黏膜损伤、血管硬化及血压升高的因素都会增加破裂出血的机会。

高达90%的患者有伴发疾病(心血管疾病、高血压、糖尿病等)^[22,23]。直肠Dieulafoy病被认为与年老、肾衰、烧伤、肝脏移植及胃肠间质瘤相关^[24]。随着年龄的增长, 黏膜下动脉持续突出压迫, 使其之上的黏膜受压、变性、坏死, 发生糜烂, 同时, 年老导致的黏膜萎缩可能也参与了发病^[25]。有文献认为使用非甾体类抗炎药、阿司匹林、华法林、氯吡格雷等药物与

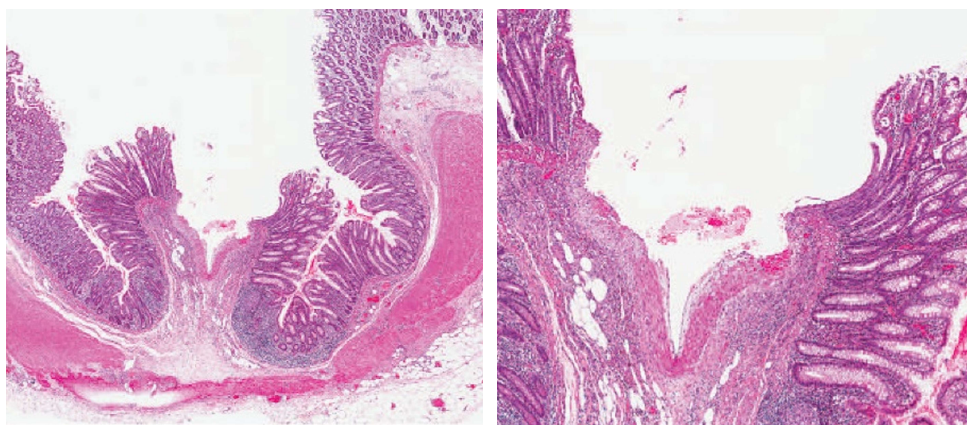


图 2 Dieulafoy病的病理学特点. 鼓起且破损的、异常粗大的黏膜下小动脉表面可见黏膜糜烂, 周围黏膜正常(HE染色, ×50). 血管壁未见明显异常及炎症改变(HE染色, ×200). 引自参考文献[18].

Dieulafoy病出血有关^[26]. 使用肝素也可诱发Dieulafoy病出血^[27]. 已有临床资料表明, 饮酒、吸烟等可导致肠道黏膜损伤、糜烂, 促使肠道蠕动增强等因素可致血管因剪应力而破裂, 与其伴行静脉的破裂也可能是出血的原因. 在结直肠, 坚硬的粪便引起的粪石性溃疡可能导致异常动脉暴露而出血. 本病在成人中以男性多见, 在患儿中则没有性别倾向, 归因为成年男性较女性缺乏雌激素的保护作用有关^[28]. 目前尚未发现幽门螺杆菌感染与Dieulafoy病发生有关.

Dieulafoy病血管破裂导致消化道出血的最终机制目前仍不明确. 有学者认为随着扩张血管内压力的不断升高, 其被覆黏膜上皮可发生缺血、缺氧、糜烂, 并最终导致出血; 尚有学者认为正常情况下分布于黏膜下层的血管具有一定程度的活动度, 而Dieulafoy病时异常扩张的血管却被固定于黏膜肌层, 这样在胃肠道正常蠕动时便可在扩张血管局部产生异常的力学应激并最终导致血管破裂; 此外内膜下纤维化、坏死血管壁邻近部位弹力纤维的丧失、破裂处血管壁环形纤维的薄弱及丧失等均可使局部血管壁的张力逐渐减弱, 最终导致局部扩张、破裂. 由于有研究显示28%-90%的患者可伴发下列一些疾病: 高血压等心血管系统疾病、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病、慢性肾功能衰竭、糖尿病及酒精摄入过量等, 因而目前普遍认为血管的最终破裂可能是血管的异常扩张、局部黏膜萎缩及与衰老和心血管系统等疾病有关的局部缺血性损伤等综合因素共同作用的结果.

3 临床表现

Dieulafoy病可见于任何年龄患者, 常见于中老年人, 男性多见, 约为女性2倍. 往往无胃肠道前驱症状, 以间歇性、突发性、致死性大出血为临床特征, 出血为大多数患者的首发症状, 常伴有严重出血性休克症状. 结直肠

Dieulafoy病的主要临床表现为血便, 因出血量大, 通常为鲜血便, 或兼有血凝块. 恒径动脉破裂出血后形成血痂, 暂时止血, 但随输液、输血处理后血压升高或激惹, 血痂脱落, 再度引发大出血, 而呈反复发作性特点. 若不及时行内镜或外科手术治疗, 死亡率高达80%.

4 诊断

结直肠Dieulafoy病临床非常少见, 病变微小, 尤其是无活动性出血时, 可无任何表现, 临床诊断十分困难. 对临床反复大量便血而无其他症状者, 特别是中老年患者、伴有高血压等慢性病、口服NSAIDs者、饮酒吸烟者、严重便秘者应疑及本病, 进一步检查明确.

4.1 结肠镜表现 结肠镜检查为首选检查方法. Dieulafoy病的形态可在短期内发生变化^[29](图3). 静止期可以表现为假息肉状^[30](图4), 误诊为肠息肉而进行结肠镜下电切治疗可能引起致命性大出血. Dieulafoy病出血活动期可表现为动脉性出血、突出的小血管或新鲜的血栓, 而周围黏膜无明显异常. 具体的内镜下表现为: (1)小的黏膜缺损(常小于3 mm)可见动脉喷射性或搏动性出血, 周围黏膜正常; (2)黏膜缺损中央可见突出的小血管; (3)可见新鲜血凝块附着于小的黏膜缺损上或看似正常的黏膜上^[31].

检查时机: 发病48 h内为最佳检查时机, 检出阳性率高, 内镜直视不仅能窥视病灶本身, 还可以排除其他病变, 同时还可进行治疗. 但由于结肠的特殊解剖特点, 锐角弯曲多, 皱襞丰富, 结肠袋深陷, 且Dieulafoy病往往起病迅猛、出血量大, 发生出血后肠腔内往往都是积血和肠内容物, 影响内镜确诊率, 确切的出血位置常常很难确定, 而且病灶位置隐匿, 病灶又小, 出血呈间歇性, 当出血停止时, 病变很难检出, 容易漏诊. 故最好选择在出血期进行内镜检查, 并清除积血局部冲洗后仔细观察, 有时需多次重复内镜检查才能发现病变^[32].

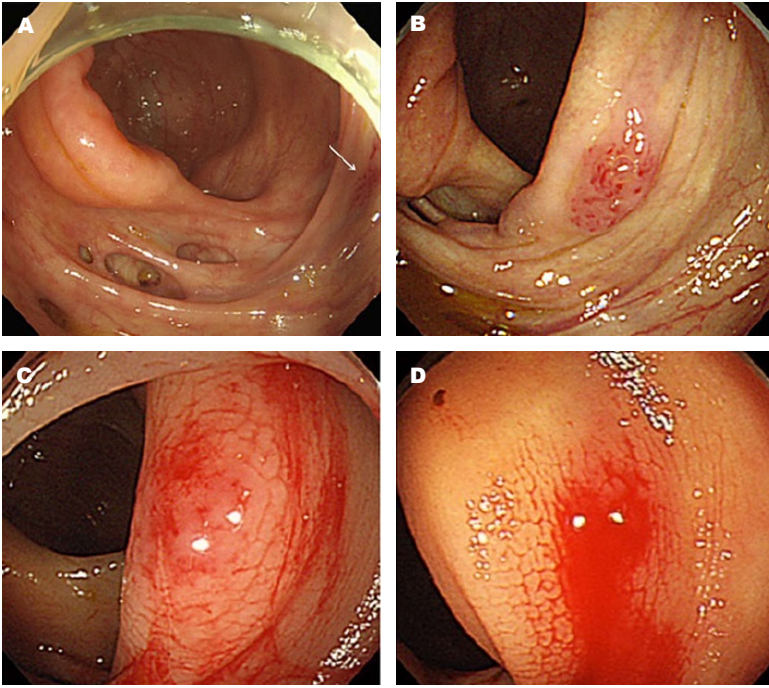


图3 一例升结肠Dieulafoy病结肠镜下形态的变化. A: 首次便血后4 d行第一次结肠镜检查, 未发现出血病因, 仅见升结肠多发憩室(回顾性观察发现回盲瓣对侧毛细血管扩张样病变被漏诊); B: 1.5 mo后再次便血行第二次结肠镜检查, 回盲瓣对侧可见假息肉样隆起, 表面血管扩张, 无活动性出血未处理; C, D: 5 d后再次便血行第三次结肠镜检查, 回盲瓣对侧可见搏动性出血, 表面黏膜无破损. 引自参考文献[29].



图4 一例直肠Dieulafoy病静止期的镜下表现. 大小约5 mm的“息肉”状隆起. 引自参考文献[30].

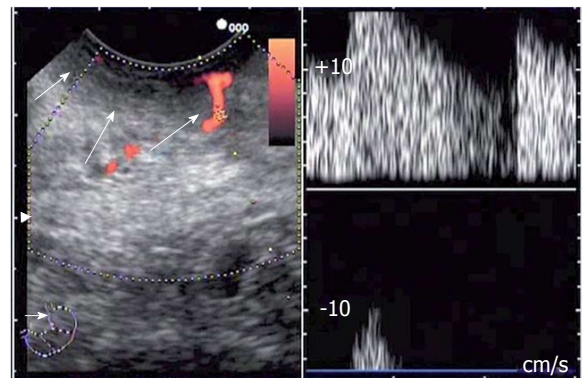


图5 超声内镜可见一粗大血管(箭头所示)由直肠周围脂肪组织穿过固有肌层(箭头所示), 到达黏膜表面而血管管径没有逐渐变细, 脉冲多普勒提示为动脉血流. 引自参考文献[35].

肠道准备: 彻底而耐心的结肠镜检查至关重要. 为提高病变检出率, 建议在结肠镜检查时边冲洗边观察. 有研究^[33]建议口服聚乙二醇溶液进行肠道准备, 对于不能口服的患者, 可通过鼻胃管给药.

4.2 胶囊内镜 结肠镜检查常因肠道积血加上病变微小而难以发现病变, 部分病例在胶囊内镜发现出血部位的提示下进行结肠镜检查而确诊, 胶囊内镜对出血部位的判定起了重要作用.

4.3 超声内镜 有研究报道超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)对确诊Dieulafoy病有帮助. 其优势在于能明确病灶大小、边界及病灶在消化道壁中的定位. 可清晰显示黏膜下层内异常扩张的血管, 直径可达2-3 mm,

往往穿过肌层抵达黏膜层; 内镜脉冲多普勒探及明确的动脉血流信号是诊断的关键^[34,35](图5). 通过对血流信号的显示, EUS还可用来判断内镜局部治疗Dieulafoy病变的效果.

4.4 血管造影 尚可采用血管造影的方法诊断Dieulafoy病, 不仅可明确诊断, 还可进行紧急动脉栓塞或药物灌注止血治疗. 造影时在出血部位可见扭曲的、异常扩张的小动脉, 活动性出血时可见造影剂外渗. 但需血流达0.5 mL/min时才能发现病灶, 故在出血量较大时检查可提高阳性率. Pishori等^[36]报道一例25岁男性患者, 表现为大量下消化道出血, 急诊肠系膜血管造影显示盲肠部位

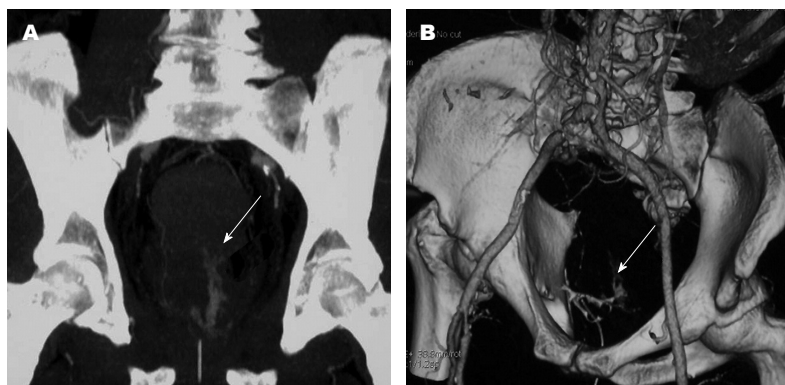


图 6 CTA(A)及重建图像(B)显示直肠异常血管的活动性出血(箭头所示). 引自参考文献[40].

可见活动性出血, 最终病理证实为盲肠Dieulafoy病. 血管造影法对于结肠Dieulafoy病有一定的检查价值, 但对于直肠病变的临床意义小, 后者主要依靠内镜检查. 位于肠系膜下动脉供血范围以下的直肠肛管Dieulafoy病变在血管造影时容易被漏诊, 此类患者应增加髂内动脉造影^[37].

4.5 同位素扫描检查 采用^{99m}Tc(锝)标记红细胞闪烁扫描法, 近年来已有成功发现出血点的病例报道, 可发现血流0.01-0.05 mL/min的病例. Gimeno-Garcia等^[17]报道了1例降结肠Dieulafoy病出血, 经^{99m}Tc标记红细胞闪烁扫描发现出血部位.

4.6 CT 增强CT特别是CT血管造影(CT angiography, CTA)可辅助发现Dieulafoy病异常血管的活动性出血, 在胃、空肠、直肠、支气管等部位的Dieulafoy病中均有文献报道^[12,38,39]. 文献报道了一例大量便血并休克的老年男性患者, 在肠系膜血管造影未发现出血病灶的情况下, 选择CTA及血管重建检查, 可清晰地观察到直肠血管的活动性出血, 后经乙状结肠镜检查确诊为直肠Dieulafoy病^[40](图6).

5 鉴别诊断

5.1 结肠血管发育不良 也可以表现为突发的下消化道大出血, 血管造影时可表现为血管瘤样扩张和动静脉瘘形成. 血管发育不良的组织学可见异常的黏膜下动静脉, 而Dieulafoy病的组织学特点为黏膜糜烂下可见黏膜下层的、被侵蚀的、异常粗大的浅表动脉.

5.2 结肠憩室出血 特别是对于口服NSAIDs之后出现便血的患者, 结肠镜检查时不但应注意有无憩室出血, 也要注意Dieulafoy病的可能性^[29].

5.3 结肠毛细血管扩张 与Osler-Weber-Rendu综合征、Turner综合征和系统性硬化症有关, 均可通过临床、内镜、血管造影等特征进行鉴别.

6 治疗

6.1 内镜治疗的分类 目前内镜下治疗是Dieulafoy病的首选诊疗技术. Dieulafoy病内镜治疗分为3类, 分别为注射治疗、凝固治疗及机械治疗, 可使90%以上的患者出血停止. 目前几乎所有内镜下止血的方法都有成功控制Dieulafoy病出血的报道, 在不同的情境下最为可行的内镜止血方法就是当时最好的选择^[14]. Dieulafoy病的再出血率约为9%-40%, 原因包括治疗不彻底或侧枝循环的建立. 胃Dieulafoy病的临床观察提示, 非甾体类药物及抗凝剂的使用预示较高的再出血率. 即使对于再出血的Dieulafoy病患者, 内镜治疗仍为首选^[41]. 推荐采用联合治疗及机械治疗, 甚至重复内镜治疗, 可以提高止血率, 降低再出血发生率.

6.1.1 注射治疗: 包括局部注射肾上腺素和硬化治疗. 所用药物包括肾上腺素(1:10000)、无水乙醇、氰丙烯酸酯胶等, 初次治疗止血率可高达95%, 但再出血率亦较高, 可达55%^[22]. 1993年, Abdulian报道了一例直肠Dieulafoy病出血患者, 经内镜下注射硬化剂止血成功, 是最早的内镜治疗结直肠Dieulafoy病变成功的报道^[42]. 硬化剂止血效果显著, 但易形成医源性溃疡, 反复注射甚至会导致消化道穿孔.

6.1.2 凝固治疗: 包括热凝固、电凝、氩离子凝固术(APC)等, 对组织损伤小, 但只能在明确出血点时可应用, 大量出血亦会影响止血效果. 内镜下热凝固术(thermocoagulation)常与药物注射联合应用于Dieulafoy病的治疗^[21,43]. 也有肾上腺素注射联合APC成功治疗直肠Dieulafoy病出血的文献报道^[40].

6.1.3 机械治疗: 在控制Dieulafoy病出血方面, 机械治疗优于注射治疗^[44]. 仅有的一项随机对照研究表明, 机械治疗比注射治疗的再出血率更低^[45]. 机械治疗包括内镜下止血夹和橡皮圈套扎治疗(clipping和banding).

止血夹作为一种迅速、有效、持久的止血方法, 在

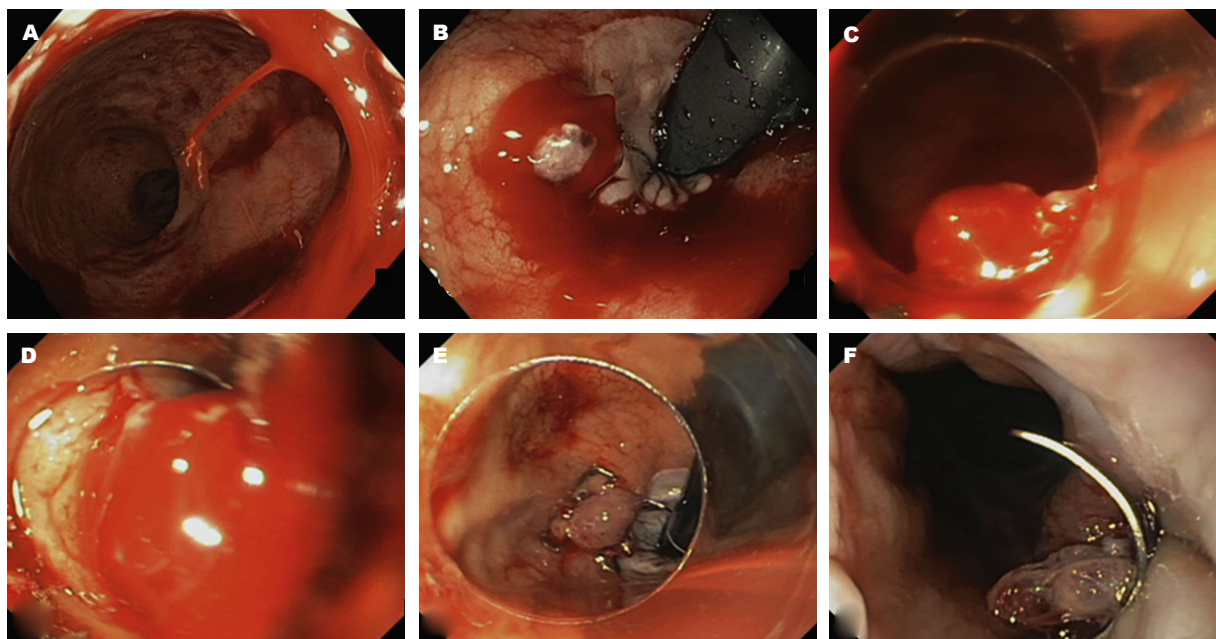


图 7 OTSC治疗肛管过渡区Dieulafoy病出血. A: 镜下可见动脉活动性出血; B: 倒镜可更清晰地显示出出血动脉及周围血块; C: 将OTSC安装于内镜前端, 接近出血动脉; D: 轻微移动透明帽, 以避免将鳞状上皮吸引至透明帽内而引起疼痛; E: OTSC吻合夹释放后出血停止; F: OTSC在出血动脉下方深部牢固闭合. 引自参考文献[51].

回顾性研究中显示出了更高的有效性. 止血夹的应用并不需要很多的技巧, 最关键的是准确地将止血夹释放于Dieulafoy病变处, 特别是第一枚止血夹的位置至关重要. 肾上腺素局部注射可以减少出血量, 使得止血夹的释放更加准确^[46]. 止血夹还能对Dieulafoy病变进行标记, 紧急情况下可为外科手术治疗及栓塞治疗起定位作用. 但该治疗的缺陷在于, 当病灶与内镜呈切线位或倒转镜身时放置止血夹有一定的难度. Katsinelos等^[47]报道1例老年结肠Dieulafoy病出血患者, 内镜下放置止血夹成功止血. 尼龙绳结扎作为一种预防有蒂息肉切除后出血的方法, 也可有效地控制Dieulafoy病出血, 特别是可以作为止血夹治疗失败后的补救办法. Gimeno-Garcia等^[17]报道2例结肠Dieulafoy病出血, 1例位于降结肠, 1例位于横结肠, 均应用止血夹及肾上腺素局部注射联合治疗, 前者成功止血, 后者6 d后再出血, 在止血夹基底部以尼龙绳结扎后出血停止.

橡皮圈结扎治疗方法简单易行, 止血成功率高, 而且能够结扎裸露血管深在的部位, 止血效果确切^[48]. 此外, 结扎治疗可应用于内镜下局部注射和止血夹治疗失败(脱落)的Dieulafoy病变出血患者. 与曲张静脉套扎相似, 在明确Dieulafoy病变部位后, 先于内镜前端安装多连发曲张静脉套扎设备, 插入内镜, 将套扎帽小心接近出血病灶, 并使两者完全接触, 然后负压抽吸使Dieulafoy病变及其周围组织进入套扎帽内, 直至视野变成一片红色, 再维持2-3 s后释放弹力橡皮圈, 将病变血

管及周围组织结扎. 橡皮圈一般在术后3-10 d内脱落, 脱落后局部形成圆形溃疡, 溃疡面血管残端消失. 结扎治疗也存在一些问题, 橡皮圈脱落后局部形成的溃疡, 存在继发出血、穿孔的可能性^[49]. 而且如果出血的血管未被橡皮圈完全套住, 也可能导致严重的再出血. 其次, 该方法不适用于周围有纤维化的病灶, 这主要是由于纤维组织难以通过负压吸引进入透明帽内, 强行套扎可能会加重和诱发出血. 另外, 对于较严重的活动性出血病例由于透明帽的存在易致视野模糊, 完成结扎难度较大. 橡皮圈结扎治疗的并发症有术后腹部痉挛性疼痛等.

6.2 内镜治疗的进展

6.2.1 OTSC吻合夹的使用: OTSC即Over-The-Scope Clip, 由超弹性形状记忆合金制成的吻合夹, 安装于内镜前端, 一般用于内镜下较大创口的闭合, 也为内镜下难以处理的出血提供了一种治疗方法. 有文献报道了5例肛管过渡区(指从齿状线至其上方2 cm范围内)的病变大出血, 其中包括1例Dieulafoy病出血, 经OTSC治疗均成功止血, 观察未见再出血及OTSC相关并发症(图7). 选择OTSC治疗的原因是可以提供类似于外科缝合的功能, 而其可在内镜下完成. 对于肛管过渡区病变OTSC治疗的成功技巧, 内镜的操作和选择至关重要. 通过调节内镜大小螺旋使得内镜前端“向上、右旋”至最大, 可使反转角度由180°增加到210°, 更加方便操作; 同时选择治疗型胃镜替代结肠镜可以获得一个更小的反转半径, 大大增加了操作成功的可能性^[50]. 而对于近端结

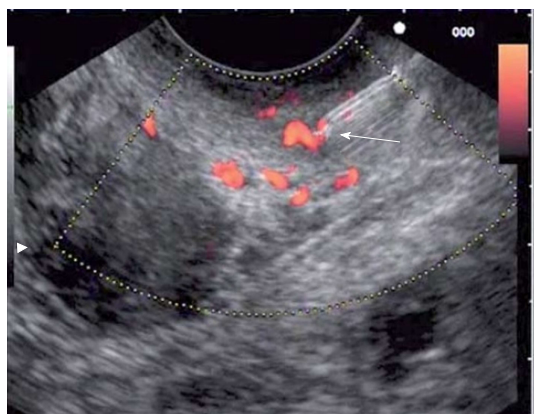


图 8 在超声内镜引导下穿刺, 针尖(箭头所示)正对黏膜下层的动脉血管. 引自参考文献[35].

肠病变, 头端安装了OTSC吻合夹系统的结肠镜进镜较为困难, 导丝辅助法可引导结肠镜顺畅地插镜, 完成出血病变的止血. Mori等^[51]报道了1例回盲部Dieulafoy病大出血并失血性休克患者, 使用2枚钛夹止血后仍有渗血, 故通过结肠镜活检钳道将1根0.035导丝留置于盲肠, 退出结肠镜. 在结肠镜头端安装好OTSC吻合夹后, 于肠腔内导丝的引导下, 结肠镜得以顺畅地再次达到回盲部, OTSC止血成功.

6.2.2 EUS引导下的止血治疗: EUS检查使确定出血的来源变得比较容易并且使靶向治疗成为可能. 有文献报道1例68岁男性肾细胞癌(IV期)并下消化道大出血的患者, 结肠镜发现肛缘上方3 cm处活动性搏动性出血, 未见黏膜溃疡, 内镜下注射肾上腺素(1:10000)后出血暂时停止. 5 d后同部位再次出血, 给予2枚钛夹和再次肾上腺素注射后止血. 但4 d后又再次出血, EUS可见一粗大血管穿过直肠固有肌层到达黏膜表面, 多普勒可见血管内动脉血流. EUS引导下穿刺黏膜下层的动脉血管, 注入2% 乙氧硬化醇(polidocanol)硬化治疗未再出血^[35](图8).

6.2.3 其它治疗: 一般单纯的药物保守治疗复发率高, 主要为进一步治疗作准备, 一般入院后首先静脉给予药物止血、降低血管内压力、补液支持治疗, 术后继续药物辅助治疗.

选择性血管栓塞治疗再出血率低, 但栓塞技术难度大, 存在局部肠管缺血的风险, 且须明确病灶及出血点而无侧枝血管, 在出血静止期造影阳性率较低, 无法准确判断罪犯血管, 故临床应用较少, 一般仅适用于内镜治疗失败、内镜无法达到病变部位以及无法耐受外科手术者^[41].

以往Dieulafoy病以手术治疗为主, 术式包括缝扎出血血管及病变肠段切除. 近年随着内镜介入治疗技术的不断完善, 一般只有约5%内镜、血管栓塞治疗失

败的病例需外科手术治疗. 由于Dieulafoy病的病变位置常常难以确定以及其间歇性出血的特点, 急诊开腹手术存在高风险、无法准确定位出血灶的可能, 仍有较高的病死率. 在结肠镜术前或术中定位的情况下, 可以提高腹腔镜外科手术的成功率, 保证病灶切除的准确性和完整性. 直肠肛管Dieulafoy病可在肛肠镜下直接缝合出血血管^[23,52].

总之, 结直肠Dieulafoy病虽然发病率极低, 但由于此病在起病前并无任何先兆, 且出血极度凶险, 当并发大量补液、输血仍不可纠正的出血性休克, 应想到Dieulafoy病的可能, 内镜被证实是绝大多数此类患者最有效的诊断及治疗措施.

7 参考文献

- Norton ID, Petersen BT, Sorbi D, Balm RK, Alexander GL, Gostout CJ. Management and long-term prognosis of Dieulafoy lesion. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 762-767 [PMID: 10570333]
- Barbier P, Luder P, Triller J, Ruchti C, Hassler H, Stafford A. Colonic hemorrhage from a solitary minute ulcer. Report of three cases. *Gastroenterology* 1985; 88: 1065-1068 [PMID: 3871715]
- Franko E, Chardavoyne R, Wise L. Massive rectal bleeding from a Dieulafoy's type ulcer of the rectum: a review of this unusual disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1545-1547 [PMID: 1928055]
- Azimuddin K, Stasik JJ, Rosen L, Riether RD, Khubchandani IT. Dieulafoy's lesion of the anal canal: a new clinical entity. Report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 423-426 [PMID: 10733128]
- Saraireh H, Al Hanayneh M, Salameh H, Parupudi S. Dieulafoy of cecum: A rare cause of a refractory gastrointestinal bleeding in an uncommon location. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 1062-1064 [PMID: 28587750 DOI: 10.1016/j.dld.2017.05.004]
- Sone Y, Kumada T, Toyoda H, Hisanaga Y, Kiriya S, Tanikawa M. Endoscopic management and follow up of Dieulafoy lesion in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2005; 37: 449-453 [PMID: 15844024 DOI: 10.1055/s-2005-861288]
- Peixoto A, Gonçalves R, Macedo G. Acute Gastrointestinal Bleeding Caused by Dieulafoy Lesion of the Esophagus. *Acta Med Port* 2017; 30: 426 [PMID: 28865509 DOI: 10.20344/amp.8209]
- Tursi A. Rectal Dieulafoy lesion. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 1-2 [PMID: 26186876 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.06.006]
- Kayali Z, Sangchantr W, Matsumoto B. Lower gastrointestinal bleeding secondary to Dieulafoy-like lesion of the rectum. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 328-330 [PMID: 10777201]
- Baccaro L, Ogu S, Sakharpe A, Ibrahim G, Boonswang P. Rectal Dieulafoy lesions: a rare etiology of chronic lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 2012; 78: E246-E248 [PMID: 22546092]
- Hadjiphilippou S, Shah PL, Rice A, Padley S, Hind M. Bronchial Dieulafoy Lesion. A 20-Year History of Unexplained Hemoptysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 397 [PMID: 27925465 DOI: 10.1164/rccm.201609-1932IM]
- Yang D, Rong C, Gu J, Xu L, Zhang J, Zhang G, Shen

- C. Dieulafoy disease of the trachea with recurrent episodes of massive hemoptysis: A case report. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96: e5855 [PMID: 28151860 DOI: 10.1097/MD.0000000000005855]
- 13 Stanes A, Mackay S. Dieulafoy lesion of the gallbladder presenting with bleeding and a pseudo-mirizzi syndrome: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2016; 21: 12-15 [PMID: 26878358 DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.01.034.]
- 14 Dharia T, Tang SJ, Lara L. Bleeding sigmoid colonic Dieulafoy lesion (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1028; discussion 1028-1028; discussion 1029 [PMID: 19703690 DOI: 10.1016/j.gie.2009.06.024]
- 15 Luis LF, Sreenarasimhaiah J, S. Jiang Tang, BB. Afonso, DC. Rockey. Localization, efficacy of therapy, and outcomes of Dieulafoy lesions of the GI tract—the UT Southwestern GI Bleed Team experience. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: AB87 [DOI:10.1016/j.gie.2008.03.063]
- 16 Marangoni G, Cresswell AB, Faraj W, Shaikh H, Bowles MJ. An uncommon cause of life-threatening gastrointestinal bleeding: 2 synchronous Dieulafoy lesions. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 441-443 [PMID: 19231553 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.09.033]
- 17 Gimeno-García AZ, Parra-Blanco A, Nicolás-Pérez D, Ortega Sánchez JA, Medina C, Quintero E. Management of colonic Dieulafoy lesions with endoscopic mechanical techniques: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1539-1543 [PMID: 15486754 DOI: 10.1007/s10350-004-0615-y]
- 18 Jain R, Chetty R. Dieulafoy disease of the colon. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1865-1867 [PMID: 19886725 DOI: 10.1043/1543-2165-133.11.1865]
- 19 Itani M, Alsaied T, Charafeddine L, Yazbeck N. Dieulafoy's lesion in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 672-674 [PMID: 20871413 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181ee9f89]
- 20 Guy RJ, Ang ES, Tan KC, Tsang CB. Massive bleeding from a Dieulafoy-like lesion of the rectum in a burns patient. *Burns* 2001; 27: 767-769 [PMID: 11600259]
- 21 Meister TE, Varilek GW, Marsano LS, Gates LK, Al-Tawil Y, de Villiers WJ. Endoscopic management of rectal Dieulafoy-like lesions: a case series and review of literature. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 302-305 [PMID: 9744611]
- 22 Baettig B, Haecki W, Lammer F, Jost R. Dieulafoy's disease: endoscopic treatment and follow up. *Gut* 1993; 34: 1418-1421 [PMID: 8244112]
- 23 Dogan U, Gomceli I, Koc U, Habibi M, Bulbuller N. Rectal dieulafoy lesions: a rare etiology of chronic lower gastrointestinal bleeding. *Case Rep Med* 2014; 2014: 180230 [PMID: 25349614 DOI: 10.1155/2014/180230]
- 24 Ruiz-Tovar J, Die-Trill J, López-Quindós P, Rey A, López-Hervás P, Devesa JM. Massive low gastrointestinal bleeding due to a Dieulafoy rectal lesion. *Colorectal Dis* 2008; 10: 624-625 [PMID: 18215194 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01470.x]
- 25 Chaer RA, Helton WS. Dieulafoy's disease. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 290-296 [PMID: 12595057 DOI: 10.1016/S1072-7515(02)01801-X]
- 26 Lee YT, Walmsley RS, Leong RW, Sung JJ. Dieulafoy's lesion. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 236-243 [PMID: 12872092 DOI: 10.1067/mge.2003.328]
- 27 Wright CA, Petersen BT, Bridges CM, Alexander JA. Heparin provocation for identification and treatment of a gastric Dieulafoy's lesion. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 728-730 [PMID: 15114325]
- 28 Senger JL, Kanthan R. The Evolution of Dieulafoy's Lesion Since 1897: Then and Now-A Journey through the Lens of a Pediatric Lesion with Literature Review. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 432517 [PMID: 22474434 DOI: 10.1155/2012/432517]
- 29 Watari J, Yamasaki T, Kondo T, Fukui H, Okugawa T, Toyoshima F, Sakurai J, Tanaka J, Tomita T, Oshima T, Hori K, Matsumoto T, Miwa H. Morphological changes of colonic Dieulafoy's lesion: a case that could be retrospectively reviewed in a patient without treatment. *Clin J Gastroenterol* 2011; 4: 351-354 [PMID: 26189638 DOI: 10.1007/s12328-011-0254-5]
- 30 Esmadi M, Ahmad D, Fisher K, Hewlett A. Atypical appearance of a rectal Dieulafoy lesion. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 315-317 [PMID: 28720476 DOI: 10.1016/j.gie.2017.07.012]
- 31 Stark ME, Gostout CJ, Balm RK. Clinical features and endoscopic management of Dieulafoy's disease. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 545-550 [PMID: 1397908]
- 32 Gralnek IM, Neeman Z, Strate LL. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2017; 376: e50 [PMID: 28591535 DOI: 10.1056/NEJMc1705188]
- 33 Apiratpracha W, Ho JK, Powell JJ, Yoshida EM. Acute lower gastrointestinal bleeding from a dieulafoy lesion proximal to the anorectal junction post-orthotopic liver transplant. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7547-7548 [PMID: 17167849]
- 34 Nesje LB, Skarstein A, Matre K, Myking AO, Odegaard S. Dieulafoy's vascular malformation: role of endoscopic ultrasonography in therapeutic decision-making. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 104-108 [PMID: 9489917]
- 35 Vila JJ, Pérez-Miranda M, Basterra M, Gómez M, Fernández-Urién I, Jiménez FJ. Endoscopic ultrasound-guided therapy of a rectal Dieulafoy lesion. *Endoscopy* 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E84-E85 [PMID: 24676828 DOI: 10.1055/s-0033-1344776]
- 36 Pishori T, Khurshaidi N, Khan SM, Hussainy AS. Massive lower gastrointestinal bleeding due to Dieulafoy lesion of colon. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 66-67 [PMID: 12696831]
- 37 Gupta A, Chhabra M. Anorectal Dieulafoy's lesion. *Indian J Surg* 2006; 66: 325-327
- 38 Batouli A, Kazemi A, Hartman MS, Heller MT, Midian R, Lupetin AR. Dieulafoy lesion: CT diagnosis of this lesser-known cause of gastrointestinal bleeding. *Clin Radiol* 2015; 70: 661-666 [PMID: 25782338 DOI: 10.1016/j.crad.2015.02.005]
- 39 Nga ME, Buhari SA, Iau PT, Raju GC. Jejunal Dieulafoy lesion with massive lower intestinal bleeding. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1417-1418 [PMID: 17086394 DOI: 10.1007/s00384-006-0227-1]
- 40 Nunoo-Mensah JW, Alkari B, Murphy GJ, Watson AJ. Rectal Dieulafoy lesions. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 388-389 [PMID: 18222397 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.04.049]
- 41 Baxter M, Aly EH. Dieulafoy's lesion: current trends in diagnosis and management. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92: 548-554 [PMID: 20883603 DOI: 10.1308/003588410X12699663905311]
- 42 Abdulian JD, Santoro MJ, Chen YK, Collen MJ. Dieulafoy-like lesion of the rectum presenting with exsanguinating hemorrhage: successful endoscopic sclerotherapy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1939-1941 [PMID: 8237945]
- 43 Amaro R, Petrucci CA, Rogers AI. Rectal Dieulafoy's lesion: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1339-1341 [PMID: 10528775]
- 44 Chung IK, Kim EJ, Lee MS, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ, Cho MS. Bleeding Dieulafoy's lesions and the choice of endoscopic method: comparing the hemostatic efficacy of mechanical and injection methods. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 721-724 [PMID: 11115902]
- 45 Veldhuyzen van Zanten SJ, Bartelsman JF, Schipper ME, Tytgat GN. Recurrent massive haematemesis from Dieulafoy vascular malformations—a review of 101 cases. *Gut* 1986; 27: 213-222 [PMID: 3485070]

- 46 Kim HH, Kim JH, Kim SE, Park SJ, Park MI, Moon W. Rectal dieulafoy lesion managed by hemostatic clips. *J Clin Med Res* 2012; 4: 439-441 [PMID: 23226179 DOI: 10.4021/jocmr945w]
- 47 Katsinelos P, Pilpilidis I, Paroutoglou G, Galanis I, Tsolkas P, Fotiadis G, Kapelidis P, Georgiadou E, Baltagiannis S, Dimiropoulos S, Kamperis E, Koutras C. Dieulafoy-like lesion of the colon presenting with massive lower gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc* 2004; 18: 346 [PMID: 15106623]
- 48 Valera JM, Pino RQ, Poniachik J, Gil LC, O'Brien M, Sáenz R, Quigley EM. Endoscopic band ligation of bleeding dieulafoy lesions: the best therapeutic strategy. *Endoscopy* 2006; 38: 193-194 [PMID: 16479429 DOI: 10.1055/s-2006-925149]
- 49 Kim HK, Kim JS, Son HS, Park YW, Chae HS, Cho YS. Endoscopic band ligation for the treatment of rectal Dieulafoy lesions: risks and disadvantages. *Endoscopy* 2007; 39: 924-925 [PMID: 17701855 DOI: 10.1055/s-2007-966829]
- 50 Soetikno R, Asokkumar R, Sim D, Sato T, Kaltenbach T. Use of the over-the-scope clip to treat massive bleeding at the transitional zone of the anal canal: a case series. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 168-172 [PMID: 26808814 DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.041]
- 51 Mori H, Kobara H, Masaki T. Rapid over-the-scope-clip emergency hemostasis guidewire-assisted method for proximal colon Dieulafoy massive bleeding. *Dig Endosc* 2017; 29: 127-128 [PMID: 27696570 DOI: 10.1111/den.12747]
- 52 Arya PH, Sebastian J, Mangam S, Srinivasaiah N. Dieulafoy Lesion of Rectum: an Uncommon Pathology not to be Missed. *Clin Surg* 2016; 1: 1170

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 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*); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *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.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区和美国.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus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, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人名写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 8 月 8 日 第 26 卷 第 22 期 (Volume 26 Number 22)



22 / 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.

目次

2018年8月8日 第26卷 第22期 (总第606期)

述评

- 1329 胆胰肠结合部疾病的诊治策略

王坚, 王伟

- 1334 PPIs使用与NSAIDs相关小肠损伤: 如何平衡风险和获益

朱兰平, 赵经文, 陈鑫, 王邦茂

- 1340 直肠癌新辅助药物治疗进展

林晓琳, 肖秀英

临床研究

- 1348 双歧杆菌四联活菌辅助治疗对溃疡性结肠炎患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响

张燕, 吴绵勇, 陈叶琴

文献综述

- 1355 肝硬化伴胃静脉曲张内镜下治疗进展

刘霞, 汪安江, 李弼民

- 1360 左右半结直肠癌差异的研究进展

孙燕滨, 董俊成, 夏会, 袁学敏, 姜开通

临床实践

- 1364 动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的价值

李淑琴, 朱贤勇, 章剑坚

- 1371 培菲康联合兰索拉唑对消化道溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响

赵紫烟

消 息

- 1333 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1339 《世界华人消化杂志》栏目设置
1347 《世界华人消化杂志》正文要求
1354 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1370 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

刘德良, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 410011, 湖南省长沙市芙蓉区人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科, 主攻消化内镜诊疗技术与临床应用研究, 在消化道早期癌症及癌前病变、胃肠道黏膜下肿瘤、消化道出血、消化道狭窄、消化道瘘管及异物等的内镜诊治方面积累了丰富的经验. 现任中华医学会消化内镜学分会委员, 中国医师协会介入医师分会常委、湖南省消化内镜学专业委员会主任委员, 湖南省消化病专业委员会副主任委员, 担任*Gastrointestinal Endoscopy*等10余个SCI杂志编委或审稿人, 在*Gastroenterology*、*Gastrointestinal Endoscopy*、*Endoscopy*等杂志发表SCI论文50余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-08-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《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.

Contents

Volume 26 Number 22 Aug 8, 2018

EDITORIAL

- 1329 Diagnosis and treatment of diseases in biliary-pancreatic-duodenal junction

Wang J, Wang W

- 1334 Proton pump inhibitor usage and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated small intestinal injury: How to balance risks and benefits

Zhu LP, Zhao JW, Chen X, Wang BM

- 1340 Progress in neoadjuvant drug therapy of rectal cancer

Lin XL, Xiao XY

CLINICAL RESEARCH

- 1348 Effect of adjuvant therapy with
- Bifidobacterium quadruple bacteria tablets*
- on lipid peroxidation injury markers, inflammatory factors, and immune function in ulcerative colitis patients

Zhang Y, Wu MY, Chen YQ

REVIEW

- 1355 Progress in endoscopic treatment of gastric varices in patients with liver cirrhosis

Liu X, Wang AJ, Li BM

- 1360 Difference between right and left colorectal cancer

Sun YB, Dong JC, Xia H, Yuan XM, Jiang KT

CLINICAL PRACTICE

- 1364 Value of dynamic monitoring of biochemical and coagulant indexes in disease evaluation and prognosis judgment of liver cancer with liver cirrhosis

Li SQ, Zhu XY, Zhang JJ

- 1371 Effect of live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder plus lansoprazole on clinical symptoms and mental health in patients with peptic ulcer

Zhao ZY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 22 Aug 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, De liang Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, No.139 Renmin Middle Road, Furong District, Changsha 410011, Hunan 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 August 8, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

胆胰肠结合部疾病的诊治策略

王坚, 王伟

王坚, 王伟, 上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科 上海市 200127

王坚, 主任医师, 教授, 研究方向为胆胰腺肿瘤的发病机制与治疗.

基金项目: 上海市科委课题资助项目, No. 16411952700; 2016上海领军人才培养计划; 上海申康促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划, No. 16CR2002A.

作者贡献分布: 本文由王坚进行思路布局, 王坚与王伟共同执笔完成.

通讯作者: 王坚, 主任医师, 教授, 上海市浦东新区浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科. dr_wangjian@126.com

收稿日期: 2018-05-17

修回日期: 2018-06-10

接受日期: 2018-06-14

在线出版日期: 2018-08-08

Diagnosis and treatment of diseases in biliary-pancreatic-duodenal junction

Jian Wang, Wei Wang

Jian Wang, Wei Wang, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Supported by: Project of Shanghai Science and Technology Committee, No. 16411952700; 2016 Shanghai Leadership Training Program; Shanghai Shenhong Three-year Action Plan for Promoting Clinical Skills and Clinical Innovation in Municipal Hospitals, No. 16CR2002A.

Correspondence to: Jian Wang, Chief Physician, Professor, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, 160S Pujian Road, Shanghai 200127, China. dr_wangjian@126.com

Received: 2018-05-17

Revised: 2018-06-10

Accepted: 2018-06-14

Published online: 2018-08-08

Abstract

The diseases originating from the biliary-pancreatic-duodenal junction have similar clinical features, such as common clinical manifestations, difficulty in early diagnosis and selection of proper surgical procedure due to right qualitative diagnosis pre- and post-operatively, the complexity and big trauma of operation, and difficulty in preserving the function of organs. The diagnostic principles including "tracking symptoms, sequential examination, follow-up with classification, and timely exploration" should be abided. The treatment strategy should be "reasonable and radical". The surgical procedures for benign lesions should preserve the function of organs as much as possible. Reasonable surgical selection is the core of minimally invasive treatment. Damage control operation is the key point to successfully treat iatrogenic injury discovered with delay. The treatment of sphincter of Oddi dysfunction should follow the principle of noninvasive procedure prior to invasive procedure on the basis of sphincter of Oddi manometry.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Biliary-pancreatic-duodenal junction; Sphincter of Oddi dysfunction; Duodenum-preserving resection of pancreatic head; Transduodenal surgical ampullectomy

Wang J, Wang W. Diagnosis and treatment of diseases in biliary-pancreatic-duodenal junction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(22): 1329-1333 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1329>

摘要

胆胰肠结合部疾病具有疾病谱广、临床表现相似、

早期诊断困难、术前与术中定性诊断困难导致术式选择困难、手术难度与创伤大和保留脏器功能等特点. 其诊断应坚持“追踪症状、顺序检查、分类随访、适时探查”的原则, 治疗应坚持“合理、彻底”的原则. 良性病变应采用尽量保留胆胰肠结合部结构与功能的术式. 术式合理是微创的核心. 控制性手术是治疗延迟发现的胆胰肠结合部损伤的关键. Oddi氏括约肌功能障碍的治疗应遵循“以测压为基础, 先无创再有创”的原则.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆胰肠结合部; Oddi氏括约肌功能障碍; 保留十二指肠的胰头切除术; 十二指肠乳头局部切除术

核心提要: 胆胰肠结合部疾病具有疾病谱广、临床表现相似、早期诊断困难、定性诊断困难致术式选择困难、手术难度与创伤大和保留脏器功能等特点. 其诊断应坚持“追踪症状、顺序检查、分类随访、适时探查”的原则, 治疗应坚持“合理、彻底”的原则.

王坚, 王伟. 胆胰肠结合部疾病的诊治策略. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1329-1333 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i22.1329>

0 引言

胆胰肠结合部又称为胆胰结合部、胆肠结合部以及乳头壶腹区等, 是消化道中结构最精细、功能最复杂、调控机制尚未完全阐明的区域, 被黄志强院士喻为胆道流域与胰管流域结合的“枢纽工程”, 是一个无法替代的奇妙结构^[1]. 其如同人体内的三峡大坝, 丧失或破坏这个人类的先天结构, 将会严重影响人类的健康.

1 胆胰肠结合部的范畴与重要性

狭义的胆胰肠结合部就是十二指肠乳头或Vater's壶腹区, 也即胆管与胰管共同开口的, 位于十二指肠降段有括约肌控制, 受神经体液调控, 有自主电生理活动, 有节律性舒缩的肌性结构. 包括十二指肠壁内的胆管括约肌、主胰管括约肌和Oddi氏括约肌. 其如同一个水闸, 调节胆汁与胰液进入肠道, 因此也可将胆胰肠结合部比作三江汇合之处^[2]. 广义的胆胰肠结合部应包括胆总管第三、第四段, 胰头及主副胰管, 十二指肠第二、三、四段. 王钦尧教授将之称为“胆胰十二指肠区域”, 我觉得此概念能更好地诠释结合部的解剖、生理和病理机制^[3]. 胆胰肠结合部不单纯是胆汁和胰液的排泄通道, 而且是肝、胆、胰、肠四个脏器功能调节的总枢纽; 它不仅是消化液分泌的集散地, 而且是多种内分泌激素产

生与作用的靶点.

2 胆胰肠结合部疾病的特点

2.1 疾病谱广 胆胰肠结合部疾病涵盖了器质性疾病与功能性疾病两大类. 前者包括炎症、肿瘤、结石、损伤和先天性畸形等. 疾病位置可位于胆、胰和十二指肠三个脏器, 跨越胆道外科、胰腺外科和胃肠外科三个亚学科, 并且一个脏器的疾病可迅速波及蔓延至另外两个器官. 后者主要包括Oddi氏括约肌功能障碍(sphincter of Oddi dysfunction, SOD), 涵盖运动功能障碍和结构改变. 病变可单独累及胆管括约肌或胰管括约肌, 也可同时累及两者. 运动功能障碍大多引起括约肌张力增高, 结构改变主要是指局部组织炎性纤维增生引起的括约肌狭窄, 在临床中两者很难被区分.

2.2 临床表现相似, 早期诊断困难 由于是“三江汇流”之处, 由梗阻引起的临床表现是其共同的特征. 最常见是胆道梗阻引起阻塞性黄疸和急性胆管炎; 其次是胰管梗阻, 引起急性、慢性胰腺炎; 再次是十二指肠梗阻, 引起胃排空障碍. 三种梗阻可同时或先后出现. 早期病灶较小、胆道与胰管未完全梗阻时, 影像学可仅表现为不明原因的胆胰管扩张, 而此时患者往往没有明显的症状, 极易漏诊. 肿瘤性病变引起的梗阻又具有极强的侵袭性, 常进展迅速, 一旦出现完全梗阻, 也常伴随肝动脉、肠系膜上静脉、肠系膜上动脉等重要血管受到侵犯而导致无法手术切除的严重后果.

2.3 手术难度与创伤大, 保留脏器功能难 胰十二指肠切除是胆胰肠结合部疾病最常用的手术方式, 对于恶性疾病如十二指肠乳头癌和胰头癌等行Whipple手术无可厚非, 但对于良性疾病, 如十二指肠乳头腺瘤、胰头肿块型胰腺炎等, Whipple手术完全破坏了胆胰肠结合部的先天结构, 也无法保留Oddi括约肌的功能. 虽然Whipple手术的围手术期死亡率已不足5%, 但围手术期并发症率仍高达60%左右, 最常见的有胰漏(17.9%-21.9%)、胃瘫(15.7%-18%)、出血(14.2%-20.5%)^[4]. 因此, 以一个创伤较大的术式来治疗该区域的良性疾病应当慎之又慎.

2.4 术前与术中定性诊断困难导致术式选择困难 对于胆总管末端和十二指肠乳头占位性病变, 由于术前与术中活检取材的局限性, 常不能完全反映病灶的真实病理性质, 往往存在术前活检、术中冰冻病理与术后石蜡病理不符合的现象, 这给手术方案的决策带来巨大不确定性. 如十二指肠乳头占位性病变, 若术前和术中活检病理为腺瘤, 可行十二指肠乳头局部切除, 这样可避免Whipple手术导致的过多脏器切除, 同时保留了胆、胰和十二指肠的正常生理通路. 但笔者遇见多例术中病理为腺瘤伴不典型增生, 而术后石蜡病理为

腺癌的病人. 对于此类病人, 显然行Whipple手术更彻底. 反之若真是良性病变行Whipple手术创伤又过大, 对于胰头来源性质不明的肿块也是如此. 内镜超声穿刺活检是目前最好的术前穿刺活检方法, 特异性可达97%-100%, 但其敏感性却差异较大, 波动在75%-95%之间^[5]. 随着术前穿刺活检技术的不断进步, 近10年术中穿刺活检的应用越来越少, 并且仍然存在一定的假阴性率. 由于胰腺肿块常位于胰腺实质内, 使术中切取肿块活检困难. Berger术可以取大部分胰头组织送病理检查, 但仍然无法完全避免遗漏恶性病灶, 并且对于恶性肿瘤, 还会破坏肿瘤的完整性.

3 胆胰肠结合部疾病的诊断策略

鉴于胆胰肠结合部解剖位置的特殊性和生理功能的不可替代性, 明确诊断是正确治疗决策的前提. 胆胰肠结合部疾病首先要根据症状、体征和已有的影像学检查, 做出是器质性疾病还是功能性疾病的诊断, 对于功能性疾病的诊断要慎之又慎, 必须完全排除一切器质性疾病. 不明原因的胆胰管扩张常是胆胰肠结合部疾病先于症状的影像学表现, 应引起高度重视, 既不漏诊漏治, 也不过度治疗^[6]. 胆胰肠结合部疾病诊断的难点在于: (1) 对于那些只以胆胰管扩张为主要影像表现的患者, 如何确诊是否有病变; (2) 对于病灶较小、影像学表现不典型的患者, 如何定性诊断; (3) 对于功能性疾病, 如何通过Oddi括约肌测压以明确诊断.

胆胰肠结合部疾病的诊断应坚持“追踪症状、顺序检查、分类随访、适时探查”的原则, 鉴于手术探查本身技术要求高, 创伤大, 有一定的并发症率, 建议术前力争阐明病灶性质, 而不盲目手术探查. 阻塞性黄疸与胆管炎是胆胰肠结合部存在病变的明确症状, 应结合肿瘤标志物和IgG4等自身免疫指标予以分析, 如黄疸呈间歇性、波动性, 则良性病变或功能性病变可能性大; 而黄疸持续性加重, 则恶性病变可能性大. 影像学检查应坚持“无创到有创, 简便到复杂, 低廉到昂贵”的原则. B超可作为初步筛选, 明确有无胆胰管扩张. 增强CT与增强MRI+MRCP必须同时应用以明确有无病灶并根据不同时期的病灶的影像学特征来判断病灶的性质, 同时判断胆胰十二指肠区域有无解剖变异, 为手术决策提供依据. 对于CT、MRI已发现病灶, 而无法定性时, 可考虑PET-CT检查. 在所有无创检查无法明确诊断时可采用ERCP和EUS. ERCP主要用于观察乳头病变并可活检. 经口胆道子镜光纤直视系统(SpyGlass)可在光纤镜直视下观察胰胆管内的结构, 可进行直视下活检, 填补了ERCP直视检查胆胰管上的空白. 共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)是一种将共聚焦激

光显微镜整合于传统内镜的新型内镜下显微成像技术, 可在内镜检查的同时进行实时组织学诊断, 实现内镜下的“光学活检”. EUS对胆胰肠结合部肿瘤诊断的敏感性可达90%^[7], 能对病灶浸润深度及其与周围肝动脉、门静脉、肠系膜上静脉和肠系膜上动脉的关系做出判断, 并可穿刺活检, 但要注意EUS下活检的假阴性率. 胰胆管内镜超声较EUS对腔内黏膜病变的判断有更高的敏感性, 可达95%以上^[8].

穷尽一切检查手段如果仍无法明确诊断, 应根据患者是否有黄疸等症状, 决定是随访还是及时手术探查. 对于无黄疸, 但有实验室检查轻度异常(如AKP、GGT和CA199轻度升高), 或影像学检查存在可疑者, 应密切随访, 每个月复查肝功能、肿瘤指标和B超, 每三个月复查CT、MRI等, 必要时转入手术探查. 对于无症状、无实验室检查异常、无影像学可疑征像的患者, 经过1年(每3 mo随访1次)密切随访后, 可转入定期随访组(随访间隔从每半年1次逐渐延长至每年1次). 对于伴有黄疸等症状的不明原因的胆胰管扩张, 应及时果断手术探查. 切忌在诊断未明时, 盲目经ERCP放入胆道支架, 尤其金属支架; 通过术中探查若仍无法明确诊断, 也不应草率做胆肠吻合, 因为这会因阻止黄疸这一报警体征的出现而导致漏诊. 手术探查应首先做大的Kocher切口, 向左翻起胰头十二指肠框部, 用手触摸胆胰十二指肠结合部有无肿块, 必要时结合术中超声与穿刺检查. 然后, 打开胆管置入胆道镜检查, 此时如仍不能明确诊断, 应切开十二指肠降段外侧壁, 探查乳头, 必要时切取整个乳头送冰冻活检. SOD诊断主要依据罗马IV标准, 该标准提出了详细分型, 同样推荐“无创到有创”的检查顺序^[9]. 迄今为止, 只有Oddi氏括约肌流体压力测量法(sphincter of Oddi manometry, SOM)是唯一可直接测量运动功能的方法, 尽管存在操作困难、有创性、所需仪器特殊以及相关并发症发生率高等原因使之不能普遍应用, 但仍被作为诊断的金标准.

总之, 对于胆胰肠结合部疾病的诊断应以病史为线索, 以影像学检查为手段, 对于影像学结果要客观分析, 要结合多个检查, 综合判断, 不要盲目采信与排斥.

4 胆胰肠结合部疾病的治疗策略

鉴于胆胰肠结合部疾病特殊的临床特点, 术前定性诊断的困难性和结合部结构的重要性, 在治疗策略的选择上应坚持“合理、彻底”的原则, 要在精确评估患者疾病特点的基础上, 设计个性化的手术方案, 在达到同等治疗效果下, 力争选择微创与保留胆胰肠结合部解剖与生理功能的手术方式.

4.1 良性病变应坚持尽量保留胆胰肠结合部结构与功

能的术式 对于明确诊断为良性疾病的应尽量保留Oddi氏括约肌功能与胆胰正常生理通路, 其中Berger手术与十二指肠乳头局部切除术在此类疾病的治疗中价值很大, 不但保留了胆、胰和十二指肠的正常生理通路, 还保留了此区域的激素分泌功能, 如十二指肠黏膜内的内分泌细胞能够分泌胃泌素、抑胃肽、胆囊收缩素、胰泌素等发挥消化调控作用。

胰头结石、胰头良性囊性病变、肿块性胰腺炎可行Berger手术。一项前瞻性随机对照研究比较了保留十二指肠的胰头切除术(Berger术)和胰十二指肠切除术治疗慢性胰腺炎的近远期疗效, 显示两者的术中输血率(76% vs 79%)、住院时间(13 d vs 14 d)、总并发症率(33% vs 30%)、手术并发症率(21% vs 23%)、胰漏率(10% vs 5%)、再手术率(2% vs 2%)和死亡率(0% vs 0%)以及平均5年以上的疼痛控制率(67% vs 67%)、内分泌不足(45% vs 44%)和外分泌不足(76% vs 61%)均无明显差异^[10]。综上, 在相同疗效的基础上, Berger手术显然创伤更小, 保留了胆道的生理通路, 也保留了Oddi氏括约肌功能。慢性胰腺炎患者胰颈后隧道黏连封闭, 离断胰颈困难, 笔者采用肠系膜上静脉右侧间隙这一解剖路径降低了手术难度, 进一步提高了手术安全性。

十二指肠乳头腺瘤、胰管开口处腺瘤等可行十二指肠乳头局部切除。经十二指肠的壶腹部切除术(transduodenal surgical ampullectomy, TSA)于1899年由Halsted首次报道, 随后因其手术复杂、术后并发症率和死亡率高而未得到广泛应用^[11]。近年来随着外科技术、手术缝线和手术器械的发展, 其手术安全性明显提高, 一项回顾性研究分析了83例TSA患者, 发现其术后并发症率和死亡率分别下降至24%和1.2%^[12], 而目前Whipple手术的围手术期并发症率和死亡率分别为60%和1.8%-2.8%^[4], 前者的安全性更高。我院亦回顾性分析了该术式的安全性, 显示术后并发症率为43%, 主要包括胃瘫(21%)和生化漏(14%), 均经保守治疗痊愈, 且无围手术期死亡。文献显示44例十二指肠乳头腺瘤经TSA治疗后随访54 mo复发率为4.5%^[12]。对于良性病变, 其不仅是保留胆胰生理通路的确定性治疗方法, 而且由于完整切除乳头, 使得术中病理检查更准确, 避免因只切除部分乳头组织而导致病理假阴性的结果。

4.2 术式合理是微创的核心 随着微创理念的兴起, 尤其是腹腔镜下Whipple手术的广泛开展, 很多学者认为腹腔镜手术是治疗胆胰肠结合部的理想术式。最近一项荟萃分析比较了1064例微创Whipple手术(包括机器人和腹腔镜手术)和2338例开腹手术, 显示微创Whipple手术的中转开腹率为0%-40%, 手术时间为276-657 min, 最常见的手术并发症为胰漏(37.1%)、胃瘫(25.4%)和出血

(14.1%), 微创Whipple手术仅体现出术中出血少和住院时间短的优点, 但在进食时间、再手术率、再入院率、并发症率和死亡率其与开腹Whipple手术无明显差异^[13]。另外, 学习曲线内的并发症率也是值得重视的问题。笔者认为术式合理才是微创的基石与核心。如胆总管下端结石, 是行LCBDE还是ERCP很能反映这一观点。ERCP取石腹部无切口, 应属最微创, 但其破坏了Oddi氏括约肌的功能, 而LCBDE保护了Oddi氏括约肌功能, 因此从功能保护来讲LCBDE更符合微创的理念, 因为切口的微创是暂时的, 而器官功能的保留带来的效益是终身的。微创不能以破坏与牺牲脏器结构与功能为代价。同理, 如果在开腹下能做Beger手术要比腹腔镜下Whipple手术要更微创。因此胆胰肠结合部疾病的治疗应以疗效与手术安全性为前提, 尽量保存脏器功能为原则, 微创与手术安全性相比, 以手术安全性为先, 微创与手术疗效相比, 以手术疗效为先。只有在疗效和安全性上微创与开腹达到同质或优质时才能体现微创优势。在具体选择手术方式时更要考虑本单位和术者的技术成熟度, 不能为微创而牺牲手术安全性与长期疗效。

4.3 控制性手术是治疗胆胰肠结合部损伤的关键 医源性胆胰肠结合部损伤是一类特殊的疾病, 术中即时诊断困难, 以后腹膜感染和脓毒血症为主要临床表现, 临床进程凶险, 类似坏死性胰腺炎, 死亡率极高。文献报道延迟发现的死亡率高达50%-100%^[14]。对于延迟发现的胆胰肠结合部损伤, 因机体处于脓毒血症期, 局部组织炎性水肿与坏死, 此时应行控制性手术, 采取彻底的胆胰分流、十二指肠憩室化、空肠营养支持和局部腹腔引流等措施, 以达到稳定内环境、控制感染性休克和改善机体营养状况的目的, 待3-6 mo后再行重建胆胰通路的确定性手术, 唯有如此才有治愈的可能。在急性期做任何确定性手术或过大的旁路手术, 只能产生吻合漏, 加重患者的感染, 导致患者死亡^[15-17]。

4.4 功能性疾病的治疗应以测压为基础 SOD的治疗应遵循“以测压为基础, 先无创再有创”的原则。治疗前应尽量行SOM明确诊断, 先行药物治疗结合心理疏导。若药物治疗无效, 再考虑内镜下乳头球囊扩张、肉毒杆菌毒素注射或导管支撑等最大限度保护Oddi氏括约肌的方法, 即使长期效果不佳也可以预测括约肌切开的效果。虽然内镜下括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)是目前治疗SOD最常用的方法, 但其毕竟以永久丧失Oddi氏括约肌功能为代价, 应严格掌握。开腹经十二指肠Oddi氏括约肌成形术是传统的治疗方法, 现在几乎被EST所取代, 只在EST术后Oddi氏括约肌再狭窄、内镜技术不成功或条件不允许时采用。

总之, 胆胰肠结合部疾病是胆胰外科诊治的难点

领域, 术前精准评估和准确的定性诊断是手术决策的前提, 对于良性疾病应在确保手术安全性与疗效的前提下, 尽量采用微创与保留胆胰肠结合部结构与功能的术式, 在诊断未明时, 密切随访是正确的选择, 不要随意放置胆道支架, 以阻滞黄疸这一报警体征的出现。

5 参考文献

- 1 黄志强. 胆胰结合部—外科“遗忘”的角落. 中国实用外科杂志 2010; 30: 329-331
- 2 王坚. 提高对胆胰肠结合部疾病诊断和治疗特殊性的认识. 中华消化外科杂志 2012; 11: 419-421 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2012.05.006]
- 3 王钦尧. 胆胰十二指肠区域临床外科学. 上海科技教育出版社 2007
- 4 Zimmerman AM, Roye DG, Charpentier KP. A comparison of outcomes between open, laparoscopic and robotic pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 364-369 [PMID: 29183703 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.10.008]
- 5 张太平, 李建, 赵玉沛. 胰头肿块组织活检阴性的处理对策. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 809-812 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2012.11.001]
- 6 何敏, 王坚. 不明原因胆胰管扩张的诊断策略. 肝胆胰外科杂志 2017; 29: 177-180 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2017.03.001]
- 7 Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Ito K. Endoscopic approach to early diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 2004; 28: 279-281 [PMID: 15084971]
- 8 赵莉, 张澍田, 冀明, 陈炳琪等. 管内超声检查对胰胆管疑难疾病的诊断价值. 中华内科杂志 2009; 48: 625-628 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.08.004]
- 9 Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016 [PMID: 27144617 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032]
- 10 Keck T, Adam U, Makowiec F, Riediger H, Wellner U, Tittelbach-Helmrich D, Hopt UT. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study. *Surgery* 2012; 152: S95-S102 [PMID: 22906892 DOI: 10.1016/j.surg.2012.05.016]
- 11 Halsted, W. S. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. *Boston Med Surg J* 1899; 141: 645-654
- 12 Schneider L, Contin P, Fritz S, Strobel O, Büchler MW, Hackert T. Surgical ampullectomy: an underestimated operation in the era of endoscopy. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 65-71 [PMID: 26776853 DOI: 10.1016/j.hpb.2015.07.004]
- 13 Chen K, Pan Y, Liu XL, Jiang GY, Wu D, Maher H, Cai XJ. Minimally invasive pancreaticoduodenectomy for perianillary disease: a comprehensive review of literature and meta-analysis of outcomes compared with open surgery. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 120 [PMID: 29169337 DOI: 10.1186/s12876-017-0691-9]
- 14 王坚. 胆胰肠结合部损伤延迟发现的处理. 中华消化外科杂志 2009; 8: 179-180 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2009.03.007]
- 15 王坚, 吴志勇, 施维锦. 医源性胆胰肠结合部损伤的诊断与处理. 外科理论与实践 2009; 14: 147-149
- 16 王坚, 吴志勇, 何敏, 王钦尧, 施维锦, 陈涛. 医源性胆胰肠结合部损伤的诊治. 中华消化外科杂志 2008; 7: 16-18 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2008.01.005]
- 17 王坚, 何敏. 胆胰肠结合部损伤致腹腔严重感染的外科治疗. 中国实用外科杂志 2009; 29: 1061-1062

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》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

PPIs使用与NSAIDs相关小肠损伤: 如何平衡风险和获益

朱兰平, 赵经文, 陈鑫, 王邦茂

朱兰平, 赵经文, 陈鑫, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

陈鑫, 副主任医师, 主要从事消化系早癌诊治与基础相关研究.

作者贡献分布: 本述评由朱兰平与赵经文撰写; 陈鑫与王邦茂审校.

通讯作者: 陈鑫, 副教授, 副主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. xchen03@tmu.edu.cn
电话: 022-60363800

收稿日期: 2018-05-29

修回日期: 2018-06-15

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-08

Proton pump inhibitor usage and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated small intestinal injury: How to balance risks and benefits

Lan-Ping Zhu, Jing-Wen Zhao, Xin Chen, Bang-Mao Wang

Lan-Ping Zhu, Jing-Wen Zhao, Xin Chen, Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Xin Chen, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. xchen03@tmu.edu.cn

Received: 2018-05-29

Revised: 2018-06-15

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-08

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used in the treatment of acid-related diseases and can effectively

prevent upper gastrointestinal damage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, recent studies have shown that PPIs cannot protect from NSAIDs-associated small bowel injury, and may even aggravate intestinal injury by altering the intestinal flora. This article will discuss the risks associated with the combined use of NSAIDs and PPIs, as well as how to balance risks and benefits of PPIs treatment, and provide a brief review of strategies for the prevention of NSAIDs-associated small bowel injury.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitors; Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; Small intestinal injury; Risks and benefits

Zhu LP, Zhao JW, Chen X, Wang BM. Proton pump inhibitor usage and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated small intestinal injury: How to balance risks and benefits. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(22): 1334-1339 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1334.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1334>

摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)被广泛应用于酸相关疾病的治疗,能有效防治非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)相关的上消化道损伤.但是,最近的研究表明,PPIs无法防治NSAIDs相关小肠损伤,甚至可能通过改变肠道菌群加重小肠损伤.本文将讨论NSAIDs和PPIs联合用药的风险,以及如何平衡PPIs使用的风险和获益,并对NSAIDs相关小肠损伤的防治策略做一简单综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 质子泵抑制剂; 非甾体抗炎药; 小肠损伤; 风险和获益

核心提要: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)可降低上消化道损伤风险, 却通过改变肠道菌群加重非甾体抗炎药相关小肠损伤。未来的研究需充分评估风险和获益, 减少不当的PPIs使用, 以及进一步评估可能的药物干预效果, 以降低消化道损伤的风险。

朱兰平, 赵经文, 陈鑫, 王邦茂. PPIs使用与NSAIDs相关小肠损伤: 如何平衡风险和获益. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1334-1339 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1334.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1334>

0 引言

非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是临床上广泛使用的解热、镇痛和抗炎药物。近年来, 由于阿司匹林广泛应用于心脑血管疾病的预防, 并已初步证实可降低结直肠癌的发病率^[1,2], 因而NSAIDs的应用呈现上升趋势。但NSAIDs长期使用时副作用较多, 其中最常见的是胃肠黏膜损伤。既往我们只注意到胃、十二指肠黏膜的损伤, 但近年来随着胶囊内镜和小肠镜的开展, 发现NSAIDs还可引起小肠黏膜损伤, 包括红斑、糜烂、溃疡、出血和隔膜样狭窄等^[3,4]。Graham等^[5]对NSAIDs长期服用者行胶囊内镜检查, 发现71%的患者发生了小肠损伤; Endo等^[6]发现健康受试者在使用低剂量NSAIDs 2 wk后, 小肠损伤的发生率为80%。由此可见NSAIDs相关小肠损伤的发生率很高, 甚至高于上消化道损伤的发生率^[7,8]。

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)自面世以来, 因其良好的抑酸功能, 被广泛应用于胃食管反流病、消化性溃疡和消化道出血等酸相关疾病的治疗。PPIs能有效防治NSAIDs相关的上消化道损伤, 因此, 在临床实践中NSAIDs和PPIs联用一直被认为是安全有效的^[9]。然而, 最近更多的证据表明, PPIs的抑酸作用不但不能对位于更远端的小肠有任何保护作用, 甚至加重NSAIDs相关小肠损伤^[10]。本文对NSAIDs和PPIs联合用药的风险及如何平衡PPIs使用的风险和获益做一述评。

1 PPIs使用与NSAIDs相关小肠损伤的风险

一项病例对照研究纳入了978例因消化道出血而住院的患者, 服用NSAIDs、抗血小板药或抗凝药增加了上、下消化道出血的风险, 而PPIs的使用只降低了上消化道出血的风险^[11]。Arroyo等^[12]发现, 在联合使用PPIs和双重抗血小板药物的患者中, 下消化道出血的发生率较上消化道更高(74% vs 26%)。一项多中心横断面研究收集了

205例患者的胶囊内镜检查数据, 发现57.6%的患者在服用低剂量阿司匹林3 mo后出现了小肠黏膜损伤。多元分析结果显示, 合用PPIs(OR = 2.04; 95%CI: 1.05-3.97)是小肠黏膜损伤的独立危险因素^[13]。在最近的一项随机安慰剂对照试验中, 57名健康志愿者被随机分成两组, 2 wk后塞来昔布+雷贝拉唑组小肠黏膜损伤的发生率明显高于塞来昔布+安慰剂组(44.7% vs 16.7%, $P = 0.04$)^[14]。以上研究表明, PPIs不仅不能保护使用NSAIDs患者的小肠黏膜, 而且可能加重黏膜损伤。

PPIs加重NSAIDs相关小肠损伤或与肠道菌群失调有关。PPIs抑酸作用强, 胃液pH值上升, 对细菌的杀灭作用减弱, 可使上消化道内细菌异位, 引起小肠菌群失调。Wallace等^[15]通过动物实验发现: PPIs与NSAIDs合用后明显加重了大鼠小肠黏膜损伤; 单独给PPIs使空肠内放线菌门和双歧杆菌减少, 而重新定植富含双歧杆菌的共生菌可减轻PPIs与NSAIDs联用所致的小肠损伤; 另外, 无菌小鼠移植PPIs处理的大鼠肠内容物后加重了NSAIDs相关小肠损伤。亦有证据显示, 联用PPIs加重小肠损伤可能与肠道菌群及胆汁酸的共同作用有关。动物实验发现, 长期使用PPIs增加了胆汁酸的细胞毒性, 加重了NSAIDs相关小肠损伤。由于PPIs改变肠道菌群, 增加了能将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸的细菌数量, 使肠道内的次级胆汁酸浓度升高, 而次级胆汁酸的细胞毒性更强, 从而加重了小肠损伤^[16]。

近年来, 因下消化道出血的患者住院率显著增加^[17,18]。老年人群通常合并其他疾病, 所以更容易发生下消化道出血, 往往住院时间更长, 死亡率更高^[17]。由于缺乏统一的管理规范, 部分患者出院后停用阿司匹林或抗凝药物, 增加了严重心血管事件发生的风险^[19]。近期一项回顾性研究纳入了295例被诊断过下消化道出血的患者, 发现停用低剂量阿司匹林后, 下消化道出血的再发风险(6.9% vs 18.9%, $P = 0.007$)降低, 但是死亡率(26.7% vs 8.2%, $P = 0.001$)和心血管事件发生率(36.5% vs 22.8%, $P = 0.017$)增加^[20]。因此, 对于需长期服用NSAIDs患者, 平衡风险和获益是难点也是重点。

2 平衡PPIs使用的风险和获益

PPIs能有效防治NSAIDs相关的上消化道损伤, 却可能加重NSAIDs相关小肠损伤。面对这一临床困境, 我们需充分平衡风险和获益。一方面, 遵循适应证, 合理应用PPI; 另一方面, 必要时选择对消化道损伤相对较小的选择性环氧合酶2(COX-2)抑制剂; 此外, 积极寻求NSAIDs相关小肠损伤的药物防治新策略。

2.1 合理使用PPIs 在日常的临床实践中, PPIs常被过度使用, 至少50%的处方是没有合理适应症的^[21]。针对

NSAIDs使用者的PPIs应用, 应充分评估胃肠道损伤风险. 对于低风险患者, 应避免使用PPIs, 因为使用PPIs后不但起不到保护作用, 反而加重NSAIDs相关小肠损伤. 但是对于长期使用NSAIDs、有较高出血风险的患者, 不应停用PPIs. 消化道出血患者出院后, 我们应长期监测、评估患者病情, 以便及时调整PPIs剂量和持续用药时间^[22]. 在欧洲的一项对初级保健医师的调查发现, 仅一半医生常规检测骨关节炎患者的血红蛋白浓度^[23]. 虽然预防消化道损伤很重要, 但定期监测仍然有必要, 有利于尽早发现损伤并进行治疗, 也可防止并发症的发生^[24]. 此外, 我们必须重新考虑目前指南的可靠性. PPIs防治NSAIDs相关胃肠损伤的指征是基于长期NSAIDs使用者的临床试验数据确定的^[25]. 然而, 观察性研究表明, 消化道出血的风险可能在NSAIDs短期使用者中更高, 而且大多数患者短期服用这些药物^[26].

2.2 改用选择性COX-2抑制剂 对于长期使用NSAIDs患者, 最新共识建议低出血风险患者使用非选择性NSAIDs, 而高出血风险患者使用选择性COX-2抑制剂^[27]. 因此, 如果患者在长期服用非选择性NSAIDs过程中出现了消化道损伤, 可以改用选择性COX-2抑制剂, 并积极治疗损伤^[3]. 一项Meta分析发现, 与非选择性NSAIDs相比, 选择性COX-2抑制剂和PPIs联用可显著降低消化道穿孔、梗阻和出血风险^[28]. 此外, 非选择性NSAIDs是亲脂弱酸, 能破坏疏水屏障, 直接损伤磷脂细胞膜, 导致小肠黏膜通透性增加^[29]. 使用酸性更弱的选择性COX-2抑制剂可能降低小肠损伤的风险^[24].

2.3 防治NSAIDs相关小肠损伤 目前尚无明确有效的药物防治NSAIDs相关小肠损伤. 一些研究评估了黏膜保护剂、益生菌等药物的防治效果.

2.3.1 黏膜保护剂: 米索前列醇是一种前列腺素类似物, 能通过刺激黏液/碳酸氢盐分泌和增强肠屏障功能, 发挥黏膜保护作用. 研究显示, 米索前列醇可改善NSAIDs破坏的肠道通透性, 有效治疗低剂量肠溶阿司匹林和双氯芬酸所致的肠病^[30,31]. 但其副作用如腹泻和腹痛发生率高, 患者的耐受性差, 所以在临床上使用受限^[32].

瑞巴派特和替普瑞酮能促进黏液分泌, 刺激内源性前列腺素生成, 清除氧自由基, 是临床上常用的胃黏膜保护剂. Niwa等^[33]进行了一项前瞻性双盲安慰剂对照研究, 让健康受试者服用瑞巴派特/安慰剂和双氯芬酸7 d, 发现瑞巴派特能明显减轻NSAIDs相关小肠损伤(20% vs 80%, $P < 0.05$). 另一项前瞻性双盲研究表明, 替普瑞酮能保护双氯芬酸引起的胃和小肠损伤^[34]. Iwai等^[35]通过动物实验发现, 替普瑞酮可能通过增强小肠黏膜屏障、抑制细菌入侵来防治NSAIDs相关小肠损伤.

2.3.2 抗生素: 菌群失衡参与了NSAIDs相关小肠损伤的发生, 无菌鼠或多种抗生素处理的小鼠服用NSAIDs不会出现小肠损伤^[36-38], 所以抗生素对NSAIDs相关小肠损伤有防治作用^[39]. Davies等^[40]给9位使用NSAIDs的健康受试者服用甲硝唑后, 明显改善了小肠黏膜的通透性. 另一项安慰剂对照研究中, 健康受试者同时服用利福昔明和双氯芬酸2 wk后, 小肠黏膜损伤的发生率明显低于对照组(20% vs 43%), 且对照组有9人出现了较大的黏膜损伤, 而利福昔明组未出现^[41]. 尽管多项研究证实抗生素有效, 但考虑到其潜在的副作用和细菌的耐药, 抗生素的长期联合使用在临床上并不现实.

2.3.3 益生菌: 动物实验发现, 某些益生菌(干酪乳杆菌、双歧杆菌等)能明显减轻大鼠NSAIDs相关小肠损伤^[42,43]. Montalto等^[44]进行了一项随机双盲安慰剂对照实验, 所有健康受试者服用吡哆美辛4 d, 实验组同时服用益生菌制剂VSL#3(含8种不同活菌), 粪便钙卫蛋白的检测水平作为评价小肠损伤的指标. 服药期间安慰剂对照组粪便钙卫蛋白水平明显升高, 而益生菌组始终维持在正常水平. 另一项临床研究中, 25例服用低剂量肠溶阿司匹林和奥美拉唑超过3 mo出现不明原因缺铁性贫血的患者, 服用干酪乳杆菌或安慰剂治疗3 mo后, 胶囊内镜检查发现服用益生菌组患者小肠黏膜损伤评分明显低于安慰剂组^[45]. 近期的一项随机安慰剂对照交叉试验发现, NSAID降低了健康受试者血中CD4+/Foxp3 Treg细胞数量, 但可被植物乳杆菌菌株TIFN101抑制; 另外此菌株可上调小肠黏膜中维持T、B细胞功能及抗原呈递相关基因的表达, 表明益生菌可提高人体黏膜和全身的免疫功能, 抑制NSAID引起的Treg细胞减少^[46].

2.3.4 NSAIDs衍生物: 内源性NO和H₂S能扩张血管、修复肠黏膜及抑制白细胞黏附, 对维持胃肠道黏膜完整性具有重要作用^[47,48]. 开发可释放NO或H₂S的NSAIDs衍生物能保护NSAIDs对小肠黏膜的损伤. 研究显示, NO-NSAID明显减轻小肠黏膜损伤, 实验动物亦有较好的耐受性^[49,50]. 在一项小样本的短期临床试验中, NO-NSAID对小肠通透性的影响明显小于NSAID本身^[51]. 亦有研究证实, H₂S-NSAID可通过降低胆汁的细胞毒性和调节肠道菌群减轻小肠黏膜损伤^[16,52].

2.3.5 新型组胺H2受体拮抗剂: 拉呋替丁是一种具有抑酸和消化道黏膜保护作用的特殊组胺H2受体拮抗药, 抑酸作用强而持久, 可激活辣椒素敏感传入神经, 介导降钙素基因相关肽、生长抑素和一氧化氮释放, 增加胃黏膜血流量, 促进黏膜上皮再生, 刺激黏液分泌, 进而保护消化道黏膜(胃黏膜, 肠黏膜, 食管黏膜), 抵御攻击因子(胃酸、胆汁、酒精、NSAIDs、化疗药物等)对黏膜的损伤, 并促进溃疡愈合, 防止溃疡复发^[53-57]. 拉呋替丁

既能抑制胃酸分泌保护胃黏膜, 又可通过激活辣椒素敏感传入神经, 防治NSAIDs相关小肠损伤, 有望成为理想的“NSAIDs伴侣”, 但仍需进一步的临床实验验证。

3 结论

PPIs可有效防治NSAIDs相关上消化道损伤, 却加重NSAIDs相关小肠损伤。因此在临床实践中需充分评估风险和获益, 合理应用PPIs来防治NSAIDs相关胃肠黏膜损伤。此外, 对于高出血风险患者, 改用选择性COX-2抑制剂, 可降低小肠损伤的风险。未来的研究需进一步评估黏膜保护剂、益生菌、NSAIDs衍生物和新型组胺H2受体拮抗剂等防治NSAIDs相关小肠损伤药物的效果。

4 参考文献

- Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol* 2012; 23: 1403-1415 [PMID: 22517822 DOI: 10.1093/annonc/mds113]
- Fletcher RH. Review: Aspirin reduces colorectal cancer incidence and mortality in patients at average risk. *Ann Intern Med* 2016; 165: JC16 [PMID: 27538177 DOI: 10.7326/ACPJC-2016-165-4-016]
- Tacheci I, Bradna P, Douda T, Baštecká D, Kopáčová M, Rejchrt S, Bureš J. NSAID-Induced Enteropathy in Rheumatoid Arthritis Patients with Chronic Occult Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Capsule Endoscopy Study. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 268382 [PMID: 24382953 DOI: 10.1155/2013/268382]
- Ullah S, Ajab S, Rao R, Raghunathan G, DaCosta P. Diaphragm disease of the small intestine: an interesting case report. *Int J Surg Pathol* 2015; 23: 322-324 [PMID: 25525150 DOI: 10.1177/1066896914563392]
- Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55-59 [PMID: 15645405]
- Endo H, Hosono K, Inamori M, Kato S, Nozaki Y, Yoneda K, Akiyama T, Fujita K, Takahashi H, Yoneda M, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Matsuhashi N, Nakajima A. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers. *Digestion* 2009; 79: 44-51 [PMID: 19246922 DOI: 10.1159/000204465]
- Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J* 2006; 82: 186-191 [PMID: 16517800 DOI: 10.1136/pgmj.2005.039586]
- McCarthy DM. GI bleeding: problems that persist. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 225-228 [PMID: 19631801 DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.247]
- Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013; 381: 2033-2043 [PMID: 23746903 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60596-6]
- Daniell HW. NSAID-PPI enteropathy in humans. *Gastroenterology* 2012; 142: e20; author reply e20-e20; author reply e21 [PMID: 22374457 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.004]
- Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, Ponce J, Perez-Aisa A, Castro M, Muñoz M, Sostres C, García-Rodríguez LA. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 906-912 [PMID: 25460554 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.007]
- Casado Arroyo R, Polo-Tomas M, Roncalés MP, Scheiman J, Lanas A. Lower GI bleeding is more common than upper among patients on dual antiplatelet therapy: long-term follow-up of a cohort of patients commonly using PPI co-therapy. *Heart* 2012; 98: 718-723 [PMID: 22523056 DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301632]
- Endo H, Sakai E, Taniguchi L, Kessoku T, Komiya Y, Ezuka A, Kawamura H, Taguri M, Higurashi T, Ohkubo H, Yamada E, Takahashi H, Inamori M, Maeda S, Sakaguchi T, Hata Y, Nagase H, Nakajima A. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 826-834 [PMID: 24830581 DOI: 10.1016/j.gie.2014.03.024]
- Washio E, Esaki M, Maehata Y, Miyazaki M, Kobayashi H, Ishikawa H, Kitazono T, Matsumoto T. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 809-815.e1 [PMID: 26538205 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.022]
- Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, Verdu E, Ongini E. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314-1322, 1322.e1-1322.e5 [PMID: 21745447 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075]
- Blackler RW, De Palma G, Manko A, Da Silva GJ, Flannigan KL, Bercik P, Surette MG, Buret AG, Wallace JL. Deciphering the pathogenesis of NSAID enteropathy using proton pump inhibitors and a hydrogen sulfide-releasing NSAID. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G994-1003 [PMID: 25882612 DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2015]
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, Garcia S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1633-1641 [PMID: 19574968 DOI: 10.1038/ajg.2009.164]
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Quintero E, Perez-Aisa MA, Gisbert JP, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Del-Pino MD, Garcia S, Calvet X. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 585-591 [PMID: 21205256 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04563.x]
- Sostres C, Lanas A. Epidemiology of Low Dose Aspirin Damage in the Lower Gastrointestinal Tract. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 5094-5100 [PMID: 26369682]
- Chan FK, Leung Ki EL, Wong GL, Ching JY, Tse YK, Au KW, Wu JC, Ng SC. Risks of Bleeding Recurrence and Cardiovascular Events With Continued Aspirin Use After Lower Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology* 2016; 151: 271-277 [PMID: 27130815 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.013]
- Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1085-1086 [PMID: 27166129 DOI: 10.1038/ajg.2016.166]
- Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med* 2017; 37: 19-24 [PMID: 27166129 DOI: 10.1038/ajg.2016.166]

- 27784575 DOI: 10.1016/j.jejim.2016.10.007]
- 23 Walker C, Faustino A, Lanas A. Monitoring complete blood counts and haemoglobin levels in osteoarthritis patients: results from a European survey investigating primary care physician behaviours and understanding. *Open Rheumatol J* 2014; 8: 110-115 [PMID: 25598854 DOI: 10.2174/187431290]
- 24 Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res* 2018; 11: 361-374 [PMID: 29491719 DOI: 10.2147/JPR.S156938]
- 25 Lué A, Lanas A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10477-10481 [PMID: 28082800 DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10477]
- 26 Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Piqué JM; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-1738 [PMID: 16687434 DOI: 10.1136/gut.2005.080754]
- 27 Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015; 13: 55 [PMID: 25857826 DOI: 10.1186/s12916-015-0285-8]
- 28 Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 830-838 [PMID: 23208017 DOI: 10.1007/s00535-012-0717-6]
- 29 Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19: 23-29 [PMID: 19148789 DOI: 10.1007/s00535-008-2266-6]
- 30 Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Arakawa T. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1279-1282 [PMID: 18995219 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.021]
- 31 Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1339-1346 [PMID: 19243767 DOI: 10.1016/j.gie.2008.08.017]
- 32 Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, Tokioka S, Arakawa T. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009; 44: 879-888 [PMID: 19568687 DOI: 10.1007/s00535-009-0102-2]
- 33 Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, Maeda O, Ando T, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol* 2008; 43: 270-276 [PMID: 18458842 DOI: 10.1007/s00535-007-2155-4]
- 34 Niwa Y, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Watanabe O, Ando T, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Geranylgeranylacetone protects against diclofenac-induced gastric and small intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective randomized placebo-controlled double-blind cross-over study. *Digestion* 2009; 80: 260-266 [PMID: 19844108 DOI: 10.1159/000236032]
- 35 Iwai T, Ichikawa T, Kida M, Goso Y, Kurihara M, Koizumi W, Ishihara K. Protective effect of geranylgeranylacetone against loxoprofen sodium-induced small intestinal lesions in rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 652: 121-125 [PMID: 21130762 DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.11.020]
- 36 Dalby AB, Frank DN, St Amand AL, Bendele AM, Pace NR. Culture-independent analysis of indomethacin-induced alterations in the rat gastrointestinal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 6707-6715 [PMID: 17021222 DOI: 10.1128/AEM.00378-06]
- 37 Hagiwara M, Kataoka K, Arimochi H, Kuwahara T, Ohnishi Y. Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J Med Invest* 2004; 51: 43-51 [PMID: 15000255 DOI: 10.2152/jmi.51.43]
- 38 Watanabe T, Higuchi K, Kobata A, Nishio H, Tanigawa T, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Asahara T, Nomoto K, Takeuchi K, Arakawa T. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut* 2008; 57: 181-187 [PMID: 17639086 DOI: 10.1136/gut.2007.125963]
- 39 Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion* 2006; 73 Suppl 1: 136-150 [PMID: 16498262 DOI: 10.1159/000089789]
- 40 Davies GR, Wilkie ME, Rampton DS. Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 417-425 [PMID: 8444070]
- 41 Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, Matzneller P, Renzulli C, Grimaldi M, Zeitlinger M, Bjarnason I. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology* 2017; 152: 980-982.e3 [PMID: 28007576 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.007]
- 42 Watanabe T, Nishio H, Tanigawa T, Yamagami H, Okazaki H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Asahara T, Nomoto K, Higuchi K, Takeuchi K, Arakawa T. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G506-G513 [PMID: 19589943 DOI: 10.1152/ajpgi.90553.2008]
- 43 Syer SD, McKnight W, Aucouturier A, Martin R, Langella P, Wallace JL. Su1724 Bifidobacteria exert a protective effect against NSAID-induced enteropathy that is dependent on lactate production. *Gastroenterology* 2012; 142: S-489 [DOI: 10.1016/S0016-5085(12)61867-8]
- 44 Montalto M, Gallo A, Curigliano V, D'Onofrio F, Santoro L, Covino M, Dalvai S, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy - a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 209-214 [PMID: 20384610 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04324.x]
- 45 Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Tokoro C, Inamori M, Abe Y, Nakajima A. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2011; 46: 894-905 [PMID: 21556830 DOI: 10.1007/s00535-011-0410-1]
- 46 De Vos P, Mujagic Z, de Haan BJ, Siezen RJ, Bron PA, Meijerink M, Wells JM, Masclee AAM, Boekschoten MV, Faas

- MM, Troost FJ. Lactobacillus plantarum Strains Can Enhance Human Mucosal and Systemic Immunity and Prevent Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Induced Reduction in T Regulatory Cells. *Front Immunol* 2017; 8: 1000 [PMID: 28878772 DOI: 10.3389/fimmu.2017.01000]
- 47 Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, Rizzo G, Mencarelli A, Orlandi S, Zanardo R, Renga B, Di Sante M, Morelli A, Cirino G, Wallace JL. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. *Gastroenterology* 2005; 129: 1210-1224 [PMID: 16230075 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.07.060]
- 48 Wallace JL, Ferraz JG, Muscara MN. Hydrogen sulfide: an endogenous mediator of resolution of inflammation and injury. *Antioxid Redox Signal* 2012; 17: 58-67 [PMID: 22017247 DOI: 10.1089/ars.2011.4351]
- 49 Blackler R, Syer S, Bolla M, Ongini E, Wallace JL. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. *PLoS One* 2012; 7: e35196 [PMID: 22496907 DOI: 10.1371/journal.pone.0035196]
- 50 Davies NM, Røseth AG, Appleyard CB, McKnight W, Del Soldato P, Calignano A, Cirino G, Wallace JL. NO-naproxen vs. naproxen: ulcerogenic, analgesic and anti-inflammatory effects. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 69-79 [PMID: 9042976]
- 51 Hawkey CJ, Jones JL, Atherton CT, Skelly MM, Bebb JR, Fagerholm U, Jonzon B, Karlsson P, Bjarnason IT. Gastrointestinal safety of AZD3582, a cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donator: proof of concept study in humans. *Gut* 2003; 52: 1537-1542 [PMID: 14570719]
- 52 Blackler RW, Motta JP, Manko A, Workentine M, Bercik P, Surette MG, Wallace JL. Hydrogen sulphide protects against NSAID-enteropathy through modulation of bile and the microbiota. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 992-1004 [PMID: 25297699 DOI: 10.1111/bph.12961]
- 53 Ichikawa T, Ota H, Sugiyama A, Maruta F, Ikezawa T, Hotta K, Ishihara K. Effects of a novel histamine H2-receptor antagonist, lafutidine, on the mucus barrier of human gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1800-1805 [PMID: 17914953 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04721.x]
- 54 Kato M, Kamada G, Yamamoto K, Nishida U, Imai A, Yoshida T, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Asaka M. Lafutidine prevents low-dose aspirin and loxoprofen induced gastric injury: a randomized, double-blinded, placebo controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1631-1635 [PMID: 20880171 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06375.x]
- 55 Amagase K, Ochi A, Sugihara T, Kato S, Takeuchi K. Protective effect of lafutidine, a histamine H2 receptor antagonist, against loxoprofen-induced small intestinal lesions in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: S111-S118 [PMID: 20586851 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06223.x]
- 56 Sano T, Utsumi D, Amagase K, Matsumoto K, Tominaga M, Higuchi K, Takeuchi T, Kato S. Lafutidine, a histamine H2 receptor antagonist with mucosal protective properties, attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice through activation of extrinsic primary afferent neurons. *J Physiol Pharmacol* 2017; 68: 79-90 [PMID: 28456772]
- 57 Kim EH, Lee YC, Chang YW, Park JJ, Chun HJ, Jung HY, Kim HS, Jeong HY, Seol SY, Han SW, Choi MG, Park SH, Lee OJ, Jung JT, Lee DH, Jung HC, Lee ST, Kim JG, Youn SJ, Kim HY, Lee SW. Efficacy of Lafutidine Versus Famotidine in Patients with Reflux Esophagitis: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Non-inferiority Phase III Trial. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1724-1732 [PMID: 25532503 DOI: 10.1007/s10620-014-3489-4]

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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

直肠癌新辅助药物治疗进展

林晓琳, 肖秀英

林晓琳, 肖秀英, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科 上海市 200127

林晓琳, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的基础和临床研究.

基金项目: 上海高校青年教师培养资助计划基金资助项目, No. ZZjdyx13063; 北京市希思科临床肿瘤学研究基金会项目, No. Y-MX2016-002.

作者贡献分布: 本文由林晓琳与肖秀英写作完成; 肖秀英审校.

通讯作者: 肖秀英, 副主任医师, 200127, 上海市浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科. xiaoxiuying2002@163.com
电话: 021-68385559

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-06-16

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-08

Progress in neoadjuvant drug therapy of rectal cancer

Xiao-Lin Lin, Xiu-Ying Xiao

Xiao-Lin Lin, Xiu-Ying Xiao, Department of Oncology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Supported by: Fund for Young Teachers in Colleges and Universities of Shanghai City, No. ZZjdyx13063; Beijing Chinese Society of Clinical Oncology Research Foundation, No. Y-MX2016-002.

Correspondence to: Xiu-Ying Xiao, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, 160 Pujian Road, Shanghai 200127, China. xiaoxiuying2002@163.com

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-06-16

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-08

Abstract

Rectal cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system. A portion of patients have had locally advanced disease at the time of diagnosis and have lost the chance of radical surgery. How to increase the R0 resection rate has always been a major difficulty in clinical practice. Some studies have shown that for some patients, neoadjuvant drug therapy can achieve reduction of clinical stage, increase the R0 resection rate and anus-preserving rate, reduce the local recurrence and micro-metastasis, and prolong the survival time of patients. This article mainly reviews the progress in neoadjuvant drug therapy of rectal cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Neoadjuvant therapy; Drug therapy

Lin XL, Xiao XY. Progress in neoadjuvant drug therapy of rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(22): 1340-1347
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1340.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1340>

摘要

直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 部分患者在就诊时已处于局部晚期, 失去根治性手术机会. 如何通过术前治疗提高R0切除率, 一直是临床上的重点和难点. 已有一些研究表明: 通过新辅助药物治疗, 部分患者可实现降期、增加R0切除率、提高保肛率、降低肿瘤局部复发率、控制和消除微小转移灶, 从而延长患者生存时间, 本文主要就新辅助药物治疗在直肠癌中的意义、可能适应人群及研究进展作相关介绍.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 直肠癌; 新辅助治疗; 药物治疗

核心提要: 新辅助化放疗是局部晚期直肠癌术前推荐的治疗模式, 但远处转移和总生存并未改善, 单一模式可能不是最佳选择, 对部分化疗敏感的患者行新辅助化疗可能成为一种趋势, 靶向药物在新辅助治疗中的应用目前尚未达成统一共识, 本文就目前研究进展做一介绍。

林晓琳, 肖秀英. 直肠癌新辅助药物治疗进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1340-1347 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1340.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1340>

0 引言

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 且发病率呈逐年上升趋势, 据2018年美国癌症数据显示其发病率占所有恶性肿瘤的第3位, 死亡率占第3位^[1], 我国2018年最新癌症报告显示, 结直肠癌发病率居第三位, 死亡率居第五位, 且直肠癌发病率略高于结肠癌。直肠癌治疗较结肠癌更为复杂, 肿瘤灶根治性切除仍是直肠癌唯一根治性治疗手段, 也是决定患者预后的最重要因素。但直肠癌确诊时一般分期较晚, 部分患者就诊时已经失去手术机会, 随着新辅助药物治疗的应用, 部分患者可实现降期、降低局部复发率、提高保肛率和术后长期生存。本文主要就新辅助药物治疗在直肠癌中的意义、适应人群及研究进展作相关介绍。

1 直肠癌新辅助药物治疗理论依据和临床价值

直肠由于其特殊的解剖结构和位置, 无腹膜包裹、与盆腔组织脏器间的空间较小以致实施手术切除时技术难度较大, 目前手术效果仍不满意, 其复发率明显高于结肠癌, 术后5年生存率仍波动于50%左右^[2]。新辅助治疗是指在手术前采用的一些治疗方法, 对于局部晚期直肠癌目前采取的手段主要是新辅助放疗和化疗。2004年德国AIO-94研究^[3]结果表明: 术前同步放化疗能提高直肠癌患者保肛率和降低局部复发率。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南于2007年首次推荐, 在直肠癌全系膜切除手术(total mesorectal excision, TME)前给予新辅助放化疗已成为T3-4AnyNM0和AnyTN1-2M0直肠癌患者的标准治疗方案, 推荐联合氟尿嘧啶化疗为基础的同期放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CRT)。但与单纯TME比较, 术前CRT显著增加了肠道功能障碍和男性性功能障碍的发生, 多为放疗引起的并发症, 且多为不可逆性, 而放

疗后手术等待时间较长, 患者依从性较差, 加上对于低位保肛的患者, 放疗后吻合口瘘的发生率明显增高。虽然“术前CRT-TME-术后辅助化疗”模式显著降低了结直肠癌的局部复发率, 但仍具有局限性, 不能改善患者总生存, 主要原因之一是由于同步放化疗的毒性和患者依从性使全身化疗不足, 约一半的患者不能按计划完成6 mo围手术期辅助治疗, 约20%-30%患者发生远处转移^[4]。可见目前单一术前同步放化疗治疗模式并非是所有患者的最佳选择, 如何减少直肠癌患者远处转移是目前临床研究的热点、难点之一。因此, 临床研究中关于直肠癌新辅助化疗越来越受到重视。

1.1 缩小肿瘤, 降低分期, 提高保肛率, 降低局部复发和远处转移率 直肠癌术前及术后放疗可以达到使肿瘤降期、降低术后局部复发的作用, 但是对于提高患者的总生存无明显获益。化疗是一种全身治疗, 术前新辅助化疗可以不同程度的降低肿瘤负荷, 使肿瘤与周围组织的黏连度减小, 降低临床分期, 有利于手术切除肿瘤, 提高R0切除率和保肛率, 降低局部复发率, 同时术前为直肠癌患者提供全身系统性治疗, 可以控制和消除微转移灶, 有助于减少肿瘤播散, 继而降低远处转移率。如果行同步放化疗, 部分化疗药物与放疗还有协同作用, 能进一步提高放疗疗效。EORTC 22921研究^[5]和FFCD 9203研究^[6]结果均显示术前放化疗较之术前放疗能有效提高局部控制率(pCR 13.7% vs 5.3%, 11.4% vs 3.6%, $P<0.05$)。因此, 新辅助化疗理论依据充分, 具有一定的临床应用价值, 虽然在直肠癌的相关研究仍在探索阶段, 但已有的研究数据初步表明将辅助化疗前移或将术前同步放化疗变为新辅助化疗, 可提高部分患者全身化疗的依从性, 减少放疗毒性, 降低远处转移率, 有利于进一步改善患者总生存。

1.2 明确肿瘤对化疗药物的敏感性, 了解肿瘤生物学特征 判断新辅助化疗方案对患者是否有效可以通过观察化疗前后肿瘤病灶的大小、肿瘤标记物变化、术后病理学改变等指标, 对于化疗敏感的患者, 能够避免放疗的不良反应, 增加患者的依从性, 减少治疗费用, 而对于化疗敏感性较差的患者, 再进一步给予放疗, 以期在最大程度减少放疗带来不良反应的同时, 达到降期的目的。如果对化疗不敏感的患者, 亦有助于及时调整治疗方案, 以期最大限度提高患者生活质量, 达到总生存获益。对新辅助化疗的疗效进行及时评价, 可以进一步了解肿瘤的生物学行为, 对于临床后续治疗决策的选择及预后评价至关重要。

2 直肠癌新辅助治疗的适应症

目前对直肠癌而言, NCCN和中国结直肠癌诊疗指南均

推荐: 术前新辅助治疗适用于在术前临床分期为T3、淋巴结N1或N2的患者; T4或局部晚期不可切除的患者。首先, 必须明确局部进展期直肠癌的定义: 影像学或病理检查表现为原发肿瘤侵出肠壁肌层直至周围组织结构(c/pT3-4b)或系膜内及真骨盆范围内出现淋巴结转移(c/pN1-2)而无远处转移(M0)的距肛12 cm以内的直肠癌患者。因此, 局部进展期直肠癌的影像学评估尤为重要。目前判断方法主要集中在术前影像学评估, 如盆腔直肠MRI、腔内超声等检查有助于了解直肠癌原发病灶范围、浸润深度、软组织浸润情况、淋巴结受累状况, 胸腹部CT检查有助于全面评估有无远处转移, 必要时行全身PET-CT检查。只有通过术前充分评估才能进一步决定后续治疗策略。虽然“术前CRT-TME-术后辅助化疗”模式已经被推荐应用于符合适应症的局部进展期直肠癌, 但并非所有患者均能从同一治疗模式中获益, 根据个体差异的不同, 新辅助治疗方案的选择应从肿瘤特征(临床表现、肿瘤负担、肿瘤部位、肿瘤生物学、RAS、BRAF突变状态)、患者特征(年龄、PS评分、器官功能、合并症)、患者偏好(毒性、社会经济因素、生活质量、患者预期)等方面加以全面衡量考虑, 制定个体化的新辅助治疗方案, 使患者得到最大获益。

3 直肠癌新辅助药物治疗方案研究进展

新辅助治疗方案选择时要根据患者的具体病情进行个体化综合分析, 结合药物不良反应、治疗目标、患者意愿等选择最适合患者的药物或方案。目前氟尿嘧啶类作为直肠癌新辅助化疗的基础药物, 用于肠癌新辅助治疗或同步放化疗增敏已成为标准方案^[7], 对于联合化疗方案或联合靶向治疗方案目前仍存在争议。

3.1 FOLFOX或Capox方案用于联合放化疗前后新辅助化疗的研究 按照局部进展期直肠癌目前治疗模式“CRT-TME-术后辅助化疗”, 如为长程放化疗, 45-50Gy/25-28Fx, 放疗同期联合氟尿嘧啶类药物增敏, 放疗结束后6-10 wk接受手术治疗, 接受全身辅助化疗的时间一般较晚, 要在确诊后15 wk左右, 部分患者因术后并发症、CRT后的毒性反应、耐受性、依从性等原因未能及时接受辅助化疗或未能完成足疗程的辅助化疗, 容易造成肿瘤的复发转移^[8]。如把术后辅助化疗提前, 让患者尽早接受全身系统治疗, 可能有利于减少毒副作用并控制远处转移, 因此有学者进行了将全身化疗前移到新辅助化疗的研究, 如西班牙的学者进行的一项II期研究: 在放化疗前加全量的全身化疗, 比较了标准治疗卡培他滨联合放疗, 后TME手术后接受辅助化疗, 与4个疗程Capox方案诱导化疗, 再进行同步放化疗及TME手术, pCR率两组分别为13% vs 14%, 5年的DFS分

别为64% vs 62%, 5年的OS分别为78% vs 75%, 是一个阴性的结果^[9]。最新发表在JAMA Oncol上的一项回顾性研究发现: 完全新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)可能作为一种有助于保留器官的非手术治疗策略^[10], 该研究纳入2009-2015年纪念斯隆-凯特林癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)的811例局部进展期直肠癌患者, 最终纳入分析的628例局部进展期直肠癌患者中320例接受术前放化疗联合术后辅助化疗(联合治疗组), 308例接受完全新辅助治疗(以氟尿嘧啶和奥沙利铂为基础的诱导化疗, 后行放化疗), 结果显示: 与联合治疗组相比, 完全新辅助治疗组患者接受了更高比例的奥沙利铂和氟尿嘧啶处方剂量。完全新辅助治疗组和联合治疗组患者的完全缓解(complete response, CR)率为36%对21%, CR率包括手术患者的病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率和未行手术患者治疗后至少12 mo的持续临床完全缓解(clinical complete response, cCR)率, 但能否转化为生存获益仍有待于长期随访。NCCN指南已将完全新辅助治疗列为直肠癌的一种可选的治疗策略, 但如何选择获益患者, 降低治疗风险仍需进一步研究^[11]。FOWARC研究的B组^[12], 是在放疗期间同时加上全量的5程FOLFOX方案化疗, 结果显示聚合酶链式反应pCR率显著提高(28% vs 14%)。韩国目前正在开展的KONCLUDE^[13]研究在局部进展期直肠癌患者中分析比较了CRT后强化术前FOLFOX方案化疗与是否能改善pCR和3年DFS, 期待相关结果的发布。目前关于辅助化疗前移的研究有限, 虽然增加了毒性, 但是可耐受, 亦没有降低患者的依从性, 取得一定疗效, 相关研究的后续报道能为部分直肠癌患者提供一种有效的治疗模式。

3.2 单纯新辅助化疗FOLFOX或FOLFOXIRI的研究 直肠癌患者行TME手术, 加上局部放疗能提高局部控制率, 局部复发率由既往的20%-30%下降至5%-10%^[14], 但并不能增加总生存率, 术前放疗容易增加术后肠道功能障碍的发生率, 且增加了直肠癌手术的难度, 有研究发现对于某些化疗敏感的患者单纯新辅助化疗亦可以达到肿瘤降期, 后续根治性切除的效果。FOWARC研究^[12]的C组便进行术前单纯化疗能否取代放化疗的研究探索, 单纯4-6个疗程FOLFOX方案化疗后, 退缩不理想或者术后有CRM阳性, 淋巴结转移超过4枚以上的患者才接受放疗, RO切除率达91.2%, 获得了6.1%的完全缓解率, 降期率35.8%, 治疗相关毒性最轻, 手术并发症最少, 其中吻合口瘘的发生率为7.9%, 术后感染发生率为7.2%, 较另外两组明显降低, 可见术前单纯化疗部分患者亦可获得良好的手术切除条件, 取得相当的疗效, 后续将对局部复发率和远期总体生存率进行随

表 1 奥沙利铂作为增敏剂用于直肠癌的新辅助化疗方案汇总

分组	STAR-01 ^[23]	0405 ^[24]	AIO-04 ^[25]	NSABP R-04 ^[26]	PETACC-6 ^[27]
pCR	两组均为16%	未显著改善pCR	(13% vs 17%)	未显著改善pCR	未显著改善pCR
病理完全缓解		(13.9% vs 19.2%)	$P = 0.031$	(19% vs 21%)	(11% vs 13%)
CRM≤1 mm (%)	7% vs 4%	13% vs 8%	6% vs 5%	未描述	2% vs 2%
3年局部复发率	未报道	6.1% vs 4.4%	7.6% vs 4.6%	12.1% vs 11.2%	7.6% vs 4.6%
3年DFS	未报道	67.9% vs 72.7%	71.2% vs 75.9%	64.2% vs 69.2% (5 yr)	74.5% vs 73.9%
3年OS	未报道	87.6% vs 88.3%	88.0% vs 88.7%	79.0% vs 81.3% (5 yr)	89.5% vs 87.4%

pCR: 病理完全缓解; CRM: 环周切缘; DFS: 无病生存率; OS: 总体生存率。

访, 期待后续相关的研究报道结果。美国的PROSPECT研究, 亦是一项关于单纯术前新辅助化疗的大规模、多中心 II/III期随机前瞻性试验, 纳入1060例研究, 旨在比较新辅助FOLFOX化疗联合或不联合放化疗的疗效, 明确是否新辅助FOLFOX化疗基础上选择性适用放化疗是否可以安全替代标准放化疗方案, 而不影响手术完全切除、达到局部控制、延长无疾病总生存期。此外, 英国的多中心(BACCCHUS)的研究: 贝伐单抗联合化疗(FOLFOX+Bev vs FOLFOXIRI+Bev)用于直肠癌术前新辅助治疗^[15], 评估全直肠系膜切除术前采取加强性全身化疗的疗效和安全性, 期待这些III期研究最终结果。这些研究结果将回答是否可以改变目前的标准治疗, 即新辅助化疗代替放化疗对部分局部进展期直肠癌是可行的, 但如何筛选出哪些患者单纯化疗足够? 具体的判断依据为肿瘤部位、分期或是化疗反应? 何种药物方案更优? 这些都是直肠癌新辅助化疗亟待解决的问题。2008年在Lancet上发表的EPOC(EORTC 40983)^[16]研究中在初始可切除结直肠癌肝转移患者中围手术期予以FOLFOX4方案先进行新辅助化疗后手术对比直接手术, 结果发现围手术期予以FOLFOX4方案化疗组3年的无进展生存率提高8.1% ($P = 0.041$), 因此相关的指南均推荐对于具有预后不良因素的初始可切除的mCRC患者可采取新辅助化疗^[17]。2013年Lancet Oncol^[18]报告其长期随访结果, 围手术期FOLFOX方案化疗组对比直接手术组, 中位OS为61.3 mo vs 54.3 mo, 5年生存率为51.2%对比47.8%, 可见对于初始可切除的结直肠癌肝转移患者, FOLFOX方案围手术期化疗较之直接手术总生存率没有获益, 然而前期的PFS获益意味着新辅助FOLFOX方案化疗仍然是初始可切除的mCRC的可选择的治疗策略, 但关于治疗获益人群的筛选仍需进一步研究。

3.3 新辅助放化疗中奥沙利铂、氟尿嘧啶类增敏研究
目前结直肠癌常见的化疗药物主要是氟尿嘧啶类、奥沙利铂、依立替康, 5氟尿嘧啶、卡培他滨已被广泛应用于新辅助化疗, 替吉奥亦被推荐用于直肠癌的新辅

助化疗^[19], 但相关报道多为日韩的小样本研究。雷替曲塞属于抗代谢类嘧啶核苷酸类似物, 是一种胸苷酸合成酶抑制剂, 与5氟尿嘧啶相比具有更强的抗肿瘤活性, 能与胸苷酸合成酶上叶酸结合位点特异性结合, 因两者结合位点和作用机制不同, 不会产生交叉耐药, 2017年CSCO结直肠癌指南推荐其作为姑息治疗患者的二线及以上治疗选择, 特别在氟尿嘧啶不耐受患者中。关于雷替曲塞在新辅助治疗中的作用, 国内外亦进行了相关的探索性研究^[20-22], 初步数据显示其与局部放疗联合能够提高治疗效果, 其与奥沙利铂联合行新辅助化疗可获得较好的术后疗效和远期效果, 有较高的安全性和耐受性, 具有一定的应用前景, 但是相关研究证据级别低, 样本量较少, 尚需大样本临床数据支持其确切有效性。奥沙利铂在结直肠癌晚期和辅助化疗中均取得肯定疗效, 在新辅助化疗中亦被广泛研究, 探讨奥沙利铂在局部进展期直肠癌围手术期应用的III期研究有: 意大利的STAR-01^[23]、法国的ACCORD-12/0405^[24]、德国的CAO/ARO/AIO-04^[25]、美国的NSABP R-04^[26]以及欧洲的PETACC-6^[27], 这几个研究都是在标准5-氟尿嘧啶(5-FU)/卡培他滨的基础上加上奥沙利铂作为增敏剂用于直肠癌的新辅助化疗(见表1)。从短期疗效看只有AIO-04研究^[25]显示了pCR的提高(13% vs 17%), 试验组和对照组的3年DFS分别为75.9%和71.2% (HR = 0.79, 95%CI: 0.64-0.98, $P = 0.030$), 3-4级不良反应发生率两者间无统计学差异, 研究结果表明基于氟尿嘧啶的新辅助放化疗和辅助化疗中加用奥沙利铂显著改善了临床分期cT3-4或cN1-2直肠癌的患者的DFS。但另外四个研究均为阴性结果, pCR增加不明显, 加入奥沙利铂只增加毒性而不增加疗效, 尤其是腹泻发生率, 而局部复发和DFS似乎获益, OS获益不明显。根据目前研究结果, 奥沙利铂增敏只在CAO/ARO/AIO-04研究中获得阳性结果, 而另外四个试验均为阴性结果, 因此目前在直肠癌术前新辅助放化疗中, 仍然不推荐在5-Fu/卡培他滨基础上常规使用奥沙利铂, 奥沙利铂在新辅助治疗中的地位也

需要进一步确认^[28]。

3.4 靶向药物用于新辅助治疗研究 目前西妥昔单抗和贝伐单抗已广泛应用于晚期结直肠癌患者的治疗中, 其在新辅助治疗中的作用亦受到广泛关注。

在局部晚期直肠癌中, 关于西妥昔单抗新辅助治疗的研究有EXPERT-C多中心II期临床研究^[29], 在CAPOX 4个疗程后同步放化疗基础上加或不加西妥昔单抗, 结果显示加用西妥昔单抗组RR和OS均有所提高, 但不能增加主要研究终点pCR率。SWOG 0713研究^[30]则是在每周CAPOX方案化疗的基础上联合西妥昔单抗靶向治疗, pCR率为27%, 3年DFS为73%, 毒性可控, 但没有达到主要研究终点预期pCR 35%的目标。头颈部肿瘤中应用西妥昔单抗能增加放疗敏感性^[31], 而EXPERT-C和SWOG 0713研究均未达到主要研究终点, 提示西妥昔单抗在新辅助治疗或者放化疗增敏上无获益, 其中的机制值得进一步深入探讨。西妥昔单抗在可切除肝转移结直肠患者中的研究主要是NEW EPOC研究, 术前3 mo的FOLFOX+西妥昔单抗对比FOLFOX新辅助化疗, 然后手术, 术后再继续3 mo与术前治疗相同的化疗, 结合西妥昔单抗在晚期直肠癌中的优异表现, 以期西妥昔单抗能更进一步提高疗效, 然而西妥昔单抗组没带来生存获益, 在整体中位随访20.7 mo时, 西妥昔单抗组的PFS已经呈现出显著缩短(14.1 mo vs 20.5 mo; HR = 1.48, 95%CI: 1.04-2012; $P = 0.030$)^[32], 因此, 对于在潜在可切除的患者中使用FOLFOX+西妥昔单抗作为新辅助治疗仍存在争议。

贝伐单抗在新辅助治疗中地位亦处于探索阶段, 西班牙学者的GRMCAD 0801 II期研究^[33]报道: 入组46例经MRI确诊为T3, 术前评估可行R0切除的直肠癌患者, TME前接受XELOX联合贝伐单抗治疗, 发现ORR 78%, ypCR 9例, 44例接受了TME且全部为R0, 但因为毒性反应限制了进一步的研究。2014年JCO报道的一项单中心单臂II期研究, 在32例中危直肠癌患者中应用FOLFOX联合贝伐单抗治疗4周期后继续FOLFOX方案化疗2周期, 如果评估SD或PD者行同步放化疗, 其中30例完成治疗计划的肿瘤均有退缩, 并接受了TME, 4年的局部复发率和DFS分别为0%和84%^[34]。日本的一项II期研究N-SOG 03^[35]术前亦予以XELOX联合贝伐单抗化疗, 病理完全缓解率为13.3%, R0切除率90%, 肿瘤退缩率37%, 但吻合口瘘的发生率较高, 并且在化疗过程中有患者出现肠穿孔, 均是与贝伐单抗相关的毒性相关。我国学者^[36]亦进行了贝伐单抗联合新辅助放化疗(XELOX方案)的II期研究, pCR率是39.5%, 3年的OS和PFS分别为95.3%和88.6%, 但吻合口瘘的发生率仍然较

高, 其中13.3%的患者需要外科干预。

因此, 关于靶向药物在新辅助治疗中的应用, 西妥昔单抗毒性可控, 但预期疗效尚不理想; 贝伐单抗在肿瘤退缩、R0切除率和DFS延长方面显示出了一定优势, 但其毒性反应较大, 所以二者在新辅助治疗中仍存在争议, 2017版NCCN指南中关于新辅助治疗方面删除了对靶向药物的推荐, 更新为“FOLFOX/CAPEOX(2A类证据, 首选)或FOLFIRI(2B类证据)”^[17,37]。而2016年ESMO指南在初始可切除mCRC围手术期治疗模式的选择上, 则推荐要从“手术技术标准”和“肿瘤学预后因素”两个方面出发考虑是否应该使用靶向药物^[17,38]。可见, 目前对于靶向药物在新辅助治疗中的应用, 仍然没有达成统一共识, 在临床实际运用中, 需结合患者具体情况, 以患者为中心, 制定个体化治疗方案。

4 新辅助药物治疗存在问题

新辅助治疗使部分直肠癌患者获益, 争取了手术根治的机会, 但新辅助治疗仍有潜在的风险。研究发现新辅助放化疗后病理学应答与预后相关, AJCC肿瘤消退评分可作为直肠癌新的预后因素, 可能指导后续辅助治疗决策^[39], 但新辅助化疗后肿瘤缩小, 甚至完全消失, 临床标准是否能反应新辅助治疗后直肠癌的病理完全缓解^[40], cCR与pCR间的判断符合率及后续治疗方案的选择, 目前尚有争议, 如手术如何确定手术范围? 如等待观察, 具体适应人群, 后续需患者具有良好的依从性进行密切随访^[41]。新辅助化疗后如引起骨髓抑制、体力状态下降、免疫力降低, 容易增加手术风险及术后并发症的发生。结直肠癌根治术后淋巴结检出数小于12个是预后危险因素, 但新辅助化疗后总淋巴结数及阳性淋巴结数目及一些反映患者预后的分子生物学特征可能会发生变化^[42], 如何界定其对患者后续治疗、预后的影响, 目前尚无统一标准。部分对化疗不敏感的直肠癌患者, 可能在新辅助化疗期间疾病进展, 失去根治性手术的机会, 可见新辅助治疗机会与风险并存, 如何选择更合适的患者和制定更合理的方案, 需要遵循循证医学, 开展MDT团队协作诊治, 为患者制定更合适的治疗策略。

总之, 新辅助放化疗是局部晚期直肠癌目前的推荐治疗模式, 但单一模式可能不是最佳选择, 对部分化疗敏感的患者行新辅助化疗可能成为一种趋势, 但仍存在很多临床问题, 机遇与挑战并存, 如何更有效的筛选获益人群, 如何合理用药并进行后续评估, 目前没有标准方案和疗程, 需要进一步III期临床研究结果证实。国内目前开展的多学科诊疗模式(multiple disciplinary team, MDT)已日趋成熟, 在MDT模式下能更有效地整

合各个学科的优势、规范肿瘤的治疗, 同时我们亦期望能开展我们国内大型的多中心前瞻性研究, 有利于进一步指导制定适合我国的治疗方案. 目前具体化疗模式的选择, 需要结合患者的情况进行个体化制定, 兼顾治疗效果、毒性和患者生活质量, 选择新辅助药物治疗方案, 以期最大程度提高疗效, 降低治疗相关毒副反应, 提高患者总生存, 改善患者生活质量.

5 参考文献

- Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Gaudet MM, Jemal A, Siegel RL. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018 [PMID: 29809280 DOI: 10.3322/caac.21442]
- Sineshaw HM, Jemal A, Thomas CR Jr, Mitin T. Changes in treatment patterns for patients with locally advanced rectal cancer in the United States over the past decade: An analysis from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2016; 122: 1996-2003 [PMID: 27074300 DOI: 10.1002/cncr.29993]
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740 [PMID: 15496622 DOI: 10.1056/NEJMoa040694]
- Garajová I, Di Girolamo S, de Rosa F, Corbelli J, Agostini V, Biasco G, Brandi G. Neoadjuvant treatment in rectal cancer: actual status. *Chemother Res Pract* 2011; 2011: 839742 [PMID: 22295206 DOI: 10.1155/2011/839742]
- Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radošević-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123 [PMID: 16971718 DOI: 10.1056/NEJMoa060829]
- Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC0 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625 [PMID: 17008704 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629]
- Roselló S, Papaccio F, Roda D, Tarazona N, Cervantes A. The role of chemotherapy in localized and locally advanced rectal cancer: A systematic revision. *Cancer Treat Rev* 2018; 63: 156-171 [PMID: 29407455 DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.01.001]
- 邓艳红. 从化疗角度看直肠癌新辅助治疗的发展. *浙江医学* 2015, 37: 1493-1493
- Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, Safont MJ, Salud A, Vera R, Massuti B, Escudero P, Alonso V, Bosch C, Martin M, Minsky BD. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 1722-1728 [PMID: 25957330 DOI: 10.1093/annonc/mdv223]
- Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM, Guillem JG, Paty PB, Yaeger R, Stadler ZK, Seier K, Gonen M, Segal NH, Reidy DL, Varghese A, Shia J, Vakiani E, Wu AJ, Crane CH, Gollub MJ, Garcia-Aguilar J, Saltz LB, Weiser MR. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: e180071 [PMID: 29566109 DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0071]
- Hong TS, Ryan DP. Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer-The New Standard of Care? *JAMA Oncol* 2018; 4: e180070 [PMID: 29566113 DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0070]
- Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, Chen D, Cao J, Wei H, Peng X, Huang Z, Cai G, Zhao R, Huang Z, Xu L, Zhou H, Wei Y, Zhang H, Zheng J, Huang Y, Zhou Z, Cai Y, Kang L, Huang M, Peng J, Ren D, Wang J. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3300-3307 [PMID: 27480145 DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6198]
- Kim CW, Kang BM, Kim IY, Kim JY, Park SJ, Park WC, Bae KB, Bae BN, Baek SK, Baik SH, Son GM, Lee YS, Lee SH. Korean Society of Coloproctology (KSCP) trial of cONSolidation Chemotherapy for Locally advanced mid or low rectal cancer after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy: a multicenter, randomized controlled trial (KONCLUDE). *BMC Cancer* 2018; 18: 538 [PMID: 29739356 DOI: 10.1186/s12885-018-4466-7]
- São Julião GP, Habr-Gama A, Vailati BB, Araujo SEA, Fernandez LM, Perez RO. New Strategies in Rectal Cancer. *Surg Clin North Am* 2017; 97: 587-604 [PMID: 28501249 DOI: 10.1016/j.suc.2017.01.008]
- Glynn-Jones R, Hava N, Goh V, Bosompem S, Bridgewater J, Chau I, Gaya A, Wasan H, Moran B, Melcher L, MacDonald A, Osborne M, Beare S, Jitlal M, Lopes A, Hall M, West N, Quirke P, Wong WL, Harrison M; Bacchus investigators. Bevacizumab and Combination Chemotherapy in rectal cancer Until Surgery (BACCHUS): a phase II, multicentre, open-label, randomised study of neoadjuvant chemotherapy alone in patients with high-risk cancer of the rectum. *BMC Cancer* 2015; 15: 764 [PMID: 26493588 DOI: 10.1186/s12885-015-1764-1]
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaecck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016 [PMID: 18358928 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9]
- 邵仟仟, 林国乐. 2017.V1版《NCCN结直肠癌诊治指南》更新解读. *中国全科医学* 2017; 20: 635-638 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.06.001]
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaecck D, Mirza D, Parks RW, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised,

- controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208-1215 [PMID: 24120480 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9]
- 19 Miyamoto Y, Sakamoto Y, Yoshida N, Baba H. Efficacy of S-1 in colorectal cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1761-1770 [PMID: 25032886 DOI: 10.1517/14656566.2014.937706]
 - 20 Jiang DM, Raissouni S, Mercer J, Kumar A, Goodwin R, Heng DY, Tang PA, Doll C, MacLean A, Powell E, Price-Hiller J, Monzon J, Cheung WY, Vickers MM. Clinical outcomes of elderly patients receiving neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 2102-2106 [PMID: 26232491 DOI: 10.1093/annonc/mdv331]
 - 21 胡志伟, 赖家骏, 黄钟情. 雷替曲塞联合奥沙利铂新辅助化疗对进展期结肠癌手术患者的疗效研究. *临床医学工程* 2017; 9: 1211-1212 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2017.09.1211]
 - 22 王亚儒. 雷替曲塞化疗联合放疗治疗局部晚期直肠癌的效果观察. *临床医学研究与实践* 2017; 18: 14-16 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201718006]
 - 23 Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Artale S, Tagliagambe A, Ambrosini G, Rosetti P, Bonetti A, Negru ME, Tronconi MC, Luppi G, Silvano G, Corsi DC, Bochicchio AM, Chiaula G, Gallo M, Boni L. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2773-2780 [PMID: 21606427 DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911]
 - 24 Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Montoto-Grillot C, Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1638-1644 [PMID: 20194850 DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8376]
 - 25 Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz RD, Ghadimi M, Wolff HA, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Wittekind C, Ströbel P, Staib L, Wilhelm M, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R, Liersch T; German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 979-989 [PMID: 26189067 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X]
 - 26 O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, Pitot HC, Shields AF, Landry JC, Ryan DP, Parda DS, Mohiuddin M, Arora A, Evans LS, Bahary N, Soori GS, Eakle J, Robertson JM, Moore DF Jr, Mullane MR, Marchello BT, Ward PJ, Wozniak TF, Roh MS, Yothers G, Wolmark N. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1927-1934 [PMID: 24799484 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7753]
 - 27 Schmoll K, Haustermans T, Price B, Nordlinger RD, Hofheinz JF, Daisne J, Janssens B, Brenner P, Schmidt H, Reinel S, Hollerbach K, Caca F, Fauth CV, Hannig J, Zalcberg N, Tebbutt ME, Mauer C, Messina M, Lutz E. PG 6.2 Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: disease-free survival at interim analysis. *Eur J Cancer* 2014; abstract 3501
 - 28 杨永净, 曹玲, 石磊, 赵玲. 奥沙利铂在局部进展期直肠癌术前同步放化疗中的应用进展. *中国肿瘤* 2016; 25: 622-627 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.08.A009]
 - 29 Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, Capdevila J, Glimelius B, Cervantes A, Tait D, Brown G, Wotherspoon A, Gonzalez de Castro D, Chua YJ, Wong R, Barbachano Y, Oates J, Chau I. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012; 30: 1620-1627 [PMID: 22473163 DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6036]
 - 30 Leichman CG, McDonough SL, Smalley SR, Billingsley KG, Lenz HJ, Beldner MA, Hezel AF, Velasco MR, Guthrie KA, Blanke CD, Hochster HS. Cetuximab Combined With Induction Oxaliplatin and Capecitabine, Followed by Neoadjuvant Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer: SWOG 0713. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: e121-e125 [PMID: 29233486 DOI: 10.1016/j.clcc.2017.10.008]
 - 31 Moreira J, Tobias A, O'Brien MP, Agulnik M. Targeted Therapy in Head and Neck Cancer: An Update on Current Clinical Developments in Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Therapy and Immunotherapies. *Drugs* 2017; 77: 843-857 [PMID: 28382569 DOI: 10.1007/s40265-017-0734-0]
 - 32 Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, Hornbuckle J, Peterson M, Rees M, Iveson T, Hickish T, Butler R, Stanton L, Dixon E, Little L, Bowers M, Pugh S, Garden OJ, Cunningham D, Maughan T, Bridgewater J. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 601-611 [PMID: 24717919 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70105-6]
 - 33 Fernandez-Martos C, Brown G, Estevan R, Salud A, Montagut C, Maurel J, Safont MJ, Aparicio J, Feliu J, Vera R, Alonso V, Gallego J, Martin M, Pera M, Sierra E, Serra J, Delgado S, Roig JV, Santos J, Pericay C. Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution magnetic resonance imaging: the GEMCAD 0801 Phase II Multicenter Trial. *Oncologist* 2014; 19: 1042-1043 [PMID: 25209376 DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0233]
 - 34 Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercek A, Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Shia J, Guillem JG, Temple LK, Paty PB, Saltz LB. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 513-518 [PMID: 24419115 DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7904]
 - 35 Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, Sakamoto E, Inoue M, Kobayashi S, Tojima Y, Yoshioka Y, Nakayama G, Yatsuya H, Ohmiya N, Goto H, Nagino M. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 964-971 [PMID: 23935207 DOI: 10.1093/jjco/hyt115]
 - 36 Yu X, Wang QX, Xiao WW, Chang H, Zeng ZF, Lu ZH, Wu XJ, Chen G, Pan ZZ, Wan DS, Ding PR, Gao YH. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine combined with bevacizumab plus radiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of a single-institute phase II study. *Cancer Commun (Lond)* 2018; 38: 24 [PMID: 29784042 DOI: 10.1186/s40880-018-0294-z]
 - 37 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer EB / OL. Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 370-398 [DOI: 10.6004/jnccn.2017.0036]
 - 38 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard

- JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386-1422 [PMID: 27380959 DOI: 10.1093/annonc/mdw235]
- 39 Karagounis G, Thai L, Mace AG, Wiland H, Pai RK, Steele SR, Church JM, Kalady MF. Prognostic Implications of Pathological Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Pathologic Stage III Rectal Cancer. *Ann Surg* 2018; 2 [PMID: 29465458 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002719]
- 40 Garant A, Florianova L, Gologan A, Spatz A, Faria J, Morin N, Vasilevsky CA, Vuong T. Do clinical criteria reflect pathologic complete response in rectal cancer following neoadjuvant therapy? *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 727-733 [PMID: 29602976 DOI: 10.1007/s00384-018-3033-7]
- 41 Kong JC, Guerra GR, Warrier SK, Ramsay RG, Heriot AG. Outcome and Salvage Surgery Following "Watch and Wait" for Rectal Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 335-345 [PMID: 28177997 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000754]
- 42 Degiuli M, Arolfo S, Evangelista A, Lorenzon L, Reddavid R, Staudacher C, De Nardi P, Rosati R, Elmore U, Coco C, Rizzo G, Belluco C, Forlin M, Milone M, De Palma GD, Rega D, Delrio P, Guerrieri M, Ortenzi M, Muratore A, Marsanic P, Restivo A, Deidda S, Zuin M, Pucciarelli S, De Luca R, Persiani R, Biondi A, Roviello F, Marrelli D, Sgroi G, Turati L, Morino M. Number of lymph nodes assessed has no prognostic impact in node-negative rectal cancers after neoadjuvant therapy. Results of the "Italian Society of Surgical Oncology (S.I.C.O.) Colorectal Cancer Network" (SICO-CCN) multicentre collaborative study. *Eur J Surg Oncol* 2018; 8: 1233-1240 [PMID: 29705284 DOI: 10.1016/j.ejso.2018.04.007]

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》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^a $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第 3 套为^c $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

双歧杆菌四联活菌辅助治疗对溃疡性结肠炎患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响

张燕, 吴绵勇, 陈叶琴

张燕, 浙江省衢州龙游县人民医院药剂科 浙江省衢州市 324400

吴绵勇, 浙江省衢州龙游县人民医院消化科 浙江省衢州市 324400

陈叶琴, 浙江大学附属第一医院产科 浙江省杭州市 310006

张燕, 主管药师, 主要从事药物调剂研究.

作者贡献分布: 本课题由张燕, 吴绵勇及陈叶琴共同设计, 贡献均等; 临床病例的管理及数据收集由张燕与吴绵勇共同完成; 数据分析、论文撰写由张燕完成.

通讯作者: 张燕, 主管药师, 324400, 浙江省衢州市龙游县荣昌路99号, 浙江省龙游县人民医院药剂科. san4395078@163.com

收稿日期: 2018-06-21

修回日期: 2018-07-17

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-08

Effect of adjuvant therapy with *Bifidobacterium quadruple bacteria* tablets on lipid peroxidation injury markers, inflammatory factors, and immune function in ulcerative colitis patients

Yan Zhang, Mian-Yong Wu, Ye-Qin Chen

Yan Zhang, Department of Pharmacy, People's Hospital in Longyou County, Quzhou 324400, Zhejiang Province, China

Mian-Yong Wu, Department of Gastroenterology, People's Hospital in Longyou County, Quzhou 324400, Zhejiang Province, China

Ye-Qin Chen, Department of Obstetrics, First Affiliated Hospital in Zhejiang University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yan Zhang, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, People's Hospital in Longyou County, 99 Rongchang Road, Quzhou 324400, Zhejiang Province, China. san4395078@163.com

Received: 2018-06-21

Revised: 2018-07-17

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of adjuvant therapy with *Bifidobacterium quadruple bacteria* tablets on lipid peroxidation injury markers, inflammatory factors, and immune function in patients with ulcerative colitis.

METHODS

One hundred and ten patients with ulcerative colitis treated from October 2016 to November 2017 at People's Hospital in Longyou County were randomly divided into a control group ($n = 55$) and an observation group ($n = 55$). Both groups were given mesalazine, and the observation group was additionally given *Bifidobacterium quadruple bacteria* tablets. After treatment for 2 mo, the total effective rate, lipid peroxidation injury indexes, inflammatory factors, peripheral T cell subsets, and adverse drug reactions were compared in the two groups.

RESULTS

After treatment for 2 mo, the total effective rate of the observation group (96.4%) was significantly higher than that of the control group (85.5%; $P < 0.05$). The levels of ox-LDL, LPO, MDA, IL-6, IL-8, TNF- α , hs-CRP, and CD8⁺ T cells were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and these indexes in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The levels of SOD, CD4⁺ T cells, and CD4⁺/CD8⁺ ratio were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and these indexes in the observation group were

significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Adjuvant therapy with *Bifidobacterium quadruple bacteria tablets* in ulcerative colitis patients is significantly effective, which can effectively improve the levels of lipid peroxidation and inflammatory factors and regulate peripheral T cell subsets.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; *Bifidobacterium quadruple bacteria tablet*; Lipid peroxidation; Inflammatory factors; Immune function

Zhang Y, Wu MY, Chen YQ. Effect of adjuvant therapy with *Bifidobacterium quadruple bacteria tablets* on lipid peroxidation injury markers, inflammatory factors, and immune function in ulcerative colitis patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(22): 1348-1354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1348.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1348>

摘要

目的

双歧杆菌四联活菌辅助治疗对溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响。

方法

选取浙江省衢州龙游县人民医院消化科2016-10/2017-11收治的110例UC患者, 按照随机数字表法均分为两组: 对照组55例, 给予美色拉嗪治疗; 观察组55例, 在对照组的基础上给予双歧杆菌四联活菌治疗。治疗2 mo后, 观察比较两组的总有效率、脂质过氧化损伤指标、炎症因子、外周T细胞亚群以及药物不良反应。

结果

治疗2 mo后, 观察组总有效率(96.4%)明显高于对照组(85.5%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组氧化型低密度脂蛋白、过氧化脂质、丙二醛、白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子- α 和超敏C-反应蛋白以及CD8⁺等指标较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组比对照组降低更为显著($P < 0.05$); 两组超氧化物歧化酶、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺等较治疗前明显升高($P < 0.05$), 且观察组比对照组升高更为显著($P < 0.05$)。两组患者药物不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

双歧杆菌四联活菌辅助治疗UC患者的疗效显著, 能够显著改善患者脂质过氧化状况和炎症因子水平,

同时, 还可以调节外周T细胞亚群, 安全可靠, 值得推广应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 双歧杆菌四联活菌; 脂质过氧化; 炎症因子; 免疫功能

核心提要: 美色拉嗪是一种常用的5-氨基水杨酸制剂, 双歧杆菌四联活菌是一种肠道免疫调节剂, 可调节肠道菌群比例, 从而调节肠黏膜的免疫屏障及减轻肠道脂质过氧化损伤, 本研究主要研究两者联合对溃疡性结肠炎患者的疗效。

张燕, 吴绵勇, 陈叶琴. 双歧杆菌四联活菌辅助治疗对溃疡性结肠炎患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(22): 1348-1354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1348.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1348>

0 引言

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是临床较为常见的非特异性炎症疾病之一, 好发于乙状结肠以及直肠部位, 病变的范围主要在肠黏膜和黏膜下层^[1]。没有特异性临床表现, 主要表现为腹泻、腹痛、血便、里急后重以及体重减轻等, 病情常常反复发作。其发生机制目前尚不完全清楚, 有研究认为, 该疾病是一种自身免疫疾病, 与机体的免疫状态密切相关^[2]。另外, 目前有研究发现, UC与脂质过氧化异常有关^[3]。因此, 如何在治疗过程中, 调节机体的免疫状态和脂质过氧化水平成为研究和治疗的难点和热点。

美色拉嗪属于5-氨基水杨酸制剂, 可以通过抑制机体前列腺素和白三烯的合成和释放, 从而抑制肠黏膜的炎症反应, 改善患者病情, 故而广泛应用于UC的治疗中^[4]。但是该药对长期顽固性UC患者的效果较差。双歧杆菌四联活菌是一种四联活菌肠道免疫调节剂, 可以调节肠道菌群的比例, 促进肠道菌群恢复正常, 调节肠黏膜的免疫屏障及减轻肠道脂质过氧化损伤^[5,6]。因此, 双歧杆菌四联活菌辅助治疗对UC患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将浙江省衢州龙游县人民医院消化科2016-10/2017-11收治的110例UC患者, 按照随机数字表法均分为两组: 观察组和对照组均为55例, 两组患者在年龄、性别、病程、病情等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性 (表1)。

表 1 两组一般资料比较 ($n = 55$)

一般资料	观察组	对照组	χ^2/t	P
年龄 (岁)	44.6 ± 5.8	45.3 ± 5.5	-0.649	0.517
男性 n (%)	29 (52.7)	32 (58.2)	0.331	0.565
BMI (kg/m^2)	24.9 ± 2.8	24.7 ± 3.0	0.361	0.718
SBP (mmHg)	126.6 ± 9.5	125.7 ± 10.2	0.479	0.633
DBP (mmHg)	75.1 ± 8.8	76.7 ± 9.1	-0.937	0.351
病程 (年)	3.4 ± 1.3	3.6 ± 1.5	-0.747	0.457
病情分级 n (%)				
轻度	36 (65.5)	38 (69.1)	0.165	0.684
中度	19 (34.5)	17 (30.9)	0.165	0.684

BMI: 体质指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压.

表 2 两组患者总有效率比较 ($n = 55, n$ (%))

分组	完全缓解	有效	无效	总有效率
观察组	31 (56.4)	22 (40.0)	2 (3.6)	53 (96.4) ^a
对照组	26 (47.3)	21 (38.2)	8 (14.5)	47 (85.5)
χ^2				3.960
P				0.045

^a $P < 0.05$, 与对照组比较.

入选标准: 符合中华医学会制定的《对我国炎症肠病诊断治疗规范的共识意见》^[7]诊断标准; 肝肾功能无明显异常; 无其他严重慢性疾病; 知情同意; 本研究通过我院伦理委员会. 排除标准: 患有严重肝、肾等疾病; 患有肠结核、克罗恩病、肠道肿瘤等肠道疾病; 近4 wk服用了激素、5-氨基水杨酸及肠道益生菌等药物患者; 对美色拉嗪、双歧杆菌四联活菌等药物过敏患者; 妊娠及哺乳期妇女; 患有精神疾病者; 不配合治疗患者; 年龄小于18岁.

1.2 方法 所有入组患者均给予维持液体、电解质平衡以及全身营养支持等一般治疗. 对照组患者给予美色拉嗪肠溶片(商品名: 惠迪, 生产厂家: 葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司, 国药准字H19980148, 0.25 g/片), 口服, 1 g/次, 3次/d. 观察组在对照组基础上给予双歧杆菌四联活菌片(商品名: 思连康, 生产厂家: 杭州龙达新科生物制药有限公司, 国药准字S20060010, 0.5 g/片), 口服, 1.5 g/次, 3次/d. 两组疗程2 mo.

治疗2 mo后, 主要观察: (1)两组的总有效率; (2)脂质过氧化损伤指标: 氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、过氧化脂质(lipid peroxide, LPO)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)和超氧化物歧化酶(superoxide Dismutase, SOD); (3)炎症因子水平: 白介素

-6(Interleukin-6, IL-6)、白介素-8(Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF α)和超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP); (4)外周T细胞亚群: CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞以及CD4⁺/CD8⁺; (5)治疗期间, 两组药物不良反应发生情况. ox-LDL、LPO、SOD、MDA、IL-6、IL-8、TNF α 以及hs-CRP等因子的水平使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测, 试剂盒由上海吉泰依科赛生物科技有限公司提供, 按照说明书进行检测. 外周T细胞亚群采用美国Coulter EPICS XL流式细胞仪进行分类检测.

根据中华医学会制定的《对我国炎症肠病诊断治疗规范的共识意见》^[7]中的疗效评价标准, 将疗效分为三类: 即完全缓解、有效和无效. 完全缓解: 患者临床症状全部消失, 通过结肠镜检查显示结肠黏膜基本正常; 有效: 患者临床症状明显好转或者基本消失, 通过结肠镜检查显示结肠黏膜炎症明显减轻或形成假息肉; 无效: 患者临床症状和结肠镜检查均没有明显改善或加重. 总有效率 = (完全缓解人数+有效人数)/总人数 \times 100%.

统计学处理 采用SPSS22.0软件分析数据, 计数资料采用 χ^2 检验; 计量资料统计均采用mean \pm SD表示, 计量资料组间比较采用 t 检验, 若 $P < 0.05$, 差异有统计学意义.

表 3 两组患者治疗前后脂质过氧化损伤指标比较 [$n = 55$, (mean \pm SD)]

分组	ox-LDL (ug/L)		LPO (mmol/L)		MDA (mmol/L)		SOD (U/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	91.9 \pm 15.9	58.9 \pm 11.3 ^{ac}	27.7 \pm 6.8	12.1 \pm 3.5 ^{ac}	9.8 \pm 3.1	5.8 \pm 1.1 ^{ac}	1.20 \pm 0.22	1.61 \pm 0.30 ^a
对照组	92.5 \pm 16.5	71.5 \pm 13.4 ^c	28.1 \pm 7.1	18.9 \pm 5.7 ^b	9.7 \pm 2.9	7.5 \pm 1.8 ^c	1.18 \pm 0.21	1.35 \pm 0.26 ^c
<i>t</i>	-0.194	-5.331	-0.302	-7.539	0.175	-5.977	0.488	4.857
<i>P</i>	0.846	<0.01	0.763	<0.01	0.862	<0.01	0.627	<0.01

^a $P < 0.05$, 与对照组比较; ^c $P < 0.05$, 与治疗前比较. ox-LDL: 氧化型低密度脂蛋白; LPO: 过氧化脂质; MDA: 丙二醛; SOD: 超氧化物歧化酶.

表 4 两组患者治疗前后血清炎症因子比较 [$n = 55$, (mean \pm SD)]

分组	IL-6 (pg/mL)		IL-8 (pg/mL)		TNF α (pg/mL)		hs-CRP (mg/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	22.8 \pm 4.9	11.6 \pm 1.8 ^{ac}	31.2 \pm 5.8	20.1 \pm 3.1 ^{ac}	28.8 \pm 3.6	16.6 \pm 2.5 ^{ac}	10.2 \pm 2.9	5.1 \pm 1.3 ^{ac}
对照组	23.5 \pm 5.2	14.7 \pm 2.3 ^c	32.1 \pm 6.1	25.9 \pm 3.7 ^c	29.5 \pm 3.9	21.2 \pm 2.8 ^c	10.6 \pm 2.7	7.6 \pm 1.8 ^c
<i>t</i>	-0.727	-7.872	-0.793	-8.911	-0.978	-9.088	-0.749	-8.350
<i>P</i>	0.469	<0.01	0.429	<0.01	0.331	<0.01	0.456	<0.01

^a $P < 0.05$, 与对照组比较; ^c $P < 0.05$, 与治疗前比较. IL-6: 白介素-6; IL-8: 白介素-8; TNF α : 肿瘤坏死因子- α ; hs-CRP: 超敏C-反应蛋白.

表 5 两组患者治疗前后外周T细胞亚群比较 [$n = 55$, (mean \pm SD, %)]

分组	CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37.2 \pm 3.1	43.8 \pm 3.3 ^{ac}	31.1 \pm 1.9	25.7 \pm 1.2 ^{ac}	1.29 \pm 0.13	1.72 \pm 0.23 ^{ac}
对照组	36.7 \pm 2.9	41.1 \pm 3.0 ^c	30.8 \pm 1.8	27.8 \pm 1.3 ^c	1.31 \pm 0.15	1.51 \pm 0.18 ^c
<i>t</i>	0.874	4.489	0.850	-8.803	-0.747	5.332
<i>P</i>	0.384	<0.01	0.397	<0.01	0.457	<0.01

^a $P < 0.05$, 与对照组比较; ^c $P < 0.05$, 与治疗前比较. CD4⁺: CD4淋巴细胞亚群; CD8⁺: CD8淋巴细胞亚群; CD4⁺/CD8⁺: CD4淋巴细胞亚群/CD8淋巴细胞亚群.

2 结果

2.1 两组患者总有效率比较 治疗2 mo后, 观察组和对照组的总有效率分别为96.4%和85.5%, 观察组明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.2 两组患者治疗前后脂质过氧化损伤指标比较 治疗前, 两组患者ox-LDL、LPO、MDA和SOD等脂质过氧化损伤及保护指标差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 两组ox-LDL、LPO及MDA较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组比对照组降低更为显著($P < 0.05$); 两组SOD较治疗前明显升高($P < 0.05$), 且观察组比对照组升高更为显著($P < 0.05$)(表3).

2.3 两组患者治疗前后血清炎症因子比较 治疗前, 两组患者IL-6、IL-8、TNF α 和hs-CRP等炎症因子差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 两组上述炎症因子较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组比对照组降低更为显著

($P < 0.05$)(表4).

2.4 两组患者治疗前后外周T细胞亚群比较 治疗前, 两组患者CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺等T细胞亚群指标差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 两组CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺较治疗前明显升高($P < 0.05$), 且观察组比对照组升高更为显著($P < 0.05$); 两组CD8⁺较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组比对照组降低更为显著($P < 0.05$)(表5).

2.5 两组患者药物不良反应比较 两组患者治疗期间均为发生严重不良反应, 其中观察组出现2例腹部不适、1例恶心及1例皮疹, 发生率为4/55(7.27%); 对照组出现1例腹部不适及2例恶心, 发生率为3/55(5.45%), 两组药物不良反应差异无统计学意义($\chi^2 = 0.153$, $P = 0.696$).

3 讨论

UC是一种临床较为常见的非特异性炎症疾病, 好发于

乙状结肠以及直肠部位, 病变范围主要累及肠黏膜和黏膜下层. 没有特异性临床表现, 主要表现为腹泻、腹痛、血便、里急后重以及体重减轻等, 病情常常反复发作^[8,9]. 其发生机制较为复杂, 目前尚不完全清楚, 有研究认为, 该疾病是一种自身免疫疾病, 与机体的免疫状态密切相关. 另外, 目前有研究发现, UC与脂质过氧化异常, 尤其是氧自由基的作用起到了重要的作用^[10]. 因此, 如何在治疗过程中, 调节机体的免疫状态和脂质过氧化水平成为研究和治疗的难点和热点.

美色拉嗪属于5-氨基水杨酸制剂, 肠溶片的外衣崩解后, 药物到达结肠, 通过抑制结肠黏膜前列腺素和白三烯的合成和释放, 从而抑制肠黏膜的炎症反应, 改善患者病情, 广泛应用于UC的治疗中^[11]. 但是该药对长期顽固性UC患者的效果较差. 双歧杆菌四联活菌是一种四联活菌肠道免疫调节剂, 主要是由蜡样芽孢杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌以及粪球菌四种肠道益生菌联合制剂. 其中蜡样芽孢杆菌可以消耗肠道氧气, 为机体创造一个厌氧环境; 而另外三种益生菌可促进和补充肠道正常菌群的增生, 使肠道菌群恢复正常, 进而调节肠黏膜的免疫屏障和免疫状态, 减轻肠道脂质过氧化损伤和致病细菌在肠道的入侵, 从而促进患者病情恢复, 提高临床疗效^[12,13]. 本研究主要在于探讨双歧杆菌四联活菌辅助治疗对UC患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响, 取得了较为满意的效果.

脂质过氧化在调节机体多种生理生化反应以及免疫反应起着重要的作用, 需氧细胞会产生各种活性氧簇(reactive oxygen species, ROS), ROS与生物膜发生脂质过氧化反应, 产生LPO、MDA及ox-LDL等, 这些物质可影响细胞膜的通透性, 破坏细胞结构, 从而对机体产生破坏作用^[14]. SOD是机体产生的用于清除代谢中产生的各种氧化有害物质的因子. 研究表明, UC患者的LPO、MDA以及ox-LDL明显升高, 而SOD水平明显降低^[15,16]. 本研究表明: 两组的总有效率分别为96.4%和85.5%, 双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗组疗效明显高于美色拉嗪治疗组, 提示双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗UC患者, 疗效显著, 可明显改善患者的临床症状和肠黏膜状况. 此外, 两组患者ox-LDL、LPO及MDA较治疗前明显降低, 且双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗组比美色拉嗪治疗组降低更加显著; 同时, 两组SOD水平较治疗前明显升高, 且双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗组比美色拉嗪治疗组增高更加显著. 提示: 双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗溃疡性结肠炎患者, 可以显著改善患者肠道脂质过氧化损伤状态. 美色拉嗪进入结肠后, 通过抑制结肠黏膜前列腺素和白三烯的合成和释放, 进而抑制肠黏膜的炎症反应, 从而改善患者病情.

双歧杆菌四联活菌中的蜡样芽孢杆菌可以消耗结肠内的氧气, 为患者肠道创造一个厌氧环境, 对肠道内的需氧细胞和菌群产生抑制作用, 便可减少ROS的产生, 进而减少ROS与生物膜发生脂质过氧化反应, 降低LPO、MDA及ox-LDL等有害物质的产生, 减轻对肠道黏膜的破坏; 同时, 而另外三种益生菌可促进和维持肠道正常菌群恢复, 进而调节肠黏膜的免疫屏障. 结合多方面的作用, 综合的改善患者肠黏膜、提高患者的临床疗效.

炎症和机体的免疫状态在UC的发生过程中起到了重要的作用, 机体处于炎症因子和抗炎因子的平衡状态, 也是机体T细胞免疫的平衡^[17]. 一旦炎症因子和T细胞免疫失去平衡, 溃疡性结肠炎患者的IL-6、IL-8、TNF α 和hs-CRP等炎症因子释放增多, Th1/Th2和CD4⁺/CD8⁺紊乱, 则对肠黏膜的产生损伤破坏作用^[18,19]. 因此, 如何调节炎症因子和T细胞免疫显得十分重要. 本研究表明: 治疗后, 两组患者IL-6、IL-8、TNF α 和hs-CRP等炎症因子较治疗前明显降低, 且双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗组比美色拉嗪治疗组降低更加显著; 同时, CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺等T细胞亚群的比例较治疗前明显改善, 且双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗组比美色拉嗪治疗组改善更加显著. 提示: 双歧杆菌四联活菌联合美色拉嗪治疗UC患者, 可以明显降低患者肠道炎症因子, 改善CD4⁺/CD8⁺T细胞亚群至正常范围. 美色拉嗪进入结肠后, 通过抑制结肠黏膜前列腺素和白三烯的合成和释放, 进而抑制肠黏膜的炎症反应, 从而改善患者病情. 双歧杆菌四联活菌能够诱导已经失衡的Th1反应, 促进和调节CD4⁺T细胞亚群, 促进CD4⁺/CD8⁺比值恢复至正常范围, 保持机体免疫的平衡, 促进和维持肠道正常菌群恢复, 进而调节肠黏膜的免疫屏障, 提高患者的临床疗效. 此外, 两组治疗过程中, 药物不良反应差异不明显, 安全可靠.

总之, 双歧杆菌四联活菌辅助治疗UC患者的疗效显著, 能够显著改善患者脂质过氧化状况和炎症因子水平, 同时, 还可以调节外周T细胞亚群, 安全可靠, 值得推广应用.

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病机制目前尚不完全清楚, 有研究表明, 该疾病是一种自身免疫疾病, 与机体的免疫状态和炎症因子密切相关; 同时, 还有学者发现, 脂质过氧化异常也参与了疾病的发生和发展. 因此, 改善患者的免疫状态和脂质过氧化异常即可改善患者病情. 美色拉嗪是临床常用的5-氨基水杨

酸制剂, 可抑制肠道炎症反应. 有研究表明, 双歧杆菌四联活菌是一种四联活菌肠道免疫调节剂, 可调节肠道菌群的比例, 从而调节肠黏膜的免疫屏障及减轻肠道脂质过氧化损伤. 目前对这两种药物联合使用的研究较少, 因此, 本研究对此进行了探讨.

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式探讨了美色拉嗪联合双歧杆菌四联活菌对UC患者的脂质过氧化指标、炎症因子以及免疫状态的影响, 旨在为临床治疗提供客观参考和治疗依据.

实验目标

本研究通过前瞻性对照研究方式, 探讨单用美色拉嗪和美色拉嗪联合双歧杆菌四联活菌对UC患者的脂质过氧化指标、炎症因子以及免疫状态的影响, 分析两种方法的临床疗效、脂质过氧化、炎症因子水平以及患者免疫状态的变化差异, 旨在选取一种对UC患者治疗效果更佳的方法.

实验方法

将110例UC患者按随机数字表法均分为对照组和观察组, 两组各55例, 所有入组患者均给予维持液体、电解质平衡以及全身营养支持等一般治疗. 对照组在此基础上, 给予美色拉嗪肠溶片; 观察组在对照组的基础上, 给予双歧杆菌四联活菌片. 两组疗程2 mo. 观察比较两组的总有效率、ox-LDL、LPO、MDA、SOD、IL-6、IL-8、TNF α 、hs-CRP、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、CD4⁺/CD8⁺以及药物不良反应发生情况.

实验结果

本研究的目的基本达到: 治疗2 mo后, 观察组总有效率明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组ox-LDL、LPO、MDA、IL-6、IL-8、TNF α 和hs-CRP以及CD8⁺等指标较治疗前明显降低($P<0.05$), 且观察组比对照组降低更为显著($P<0.05$); 两组SOD、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺等较治疗前明显升高($P<0.05$), 且观察组比对照组升高更为显著($P<0.05$). 两组患者药物不良反应差异无统计学意义($P>0.05$).

实验结论

本研究对比分析了单用美色拉嗪和美色拉嗪联合双歧杆菌四联活菌对UC患者的疗效, 得出了美色拉嗪联合双歧杆菌四联活菌的疗效更为显著, 能够显著改善患者脂质过氧化状况和炎症因子水平, 同时, 还可以调节外周T细胞亚群, 改善患者的免疫状态, 安全可靠, 为

今后临床治疗提供了一个可靠的治疗方法, 值得推广应用.

展望前景

本研究表明了美色拉嗪联合双歧杆菌四联活菌治疗UC患者的疗效显著, 可调节机体免疫状态, 降低炎症反应和脂质过氧化状态, 且安全性好. 但是, 本研究同时也存在不足之处, 比如没有进行大样本、多中心的广泛研究, 在下一步的研究中需要继续完善方案.

4 参考文献

- 王少鑫, 浦江, 刘超群, 李超, 闫志辉, 崔立红. 炎症因子TNF- α 、IL-6和IL-4在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义. 胃肠病学和肝病杂志 2015; 1: 104-106 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.01.029]
- 王聪恋, 殷桂香. 微生态制剂在轻中度溃疡性结肠炎治疗中的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 17: 2731-2736 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i17.2731]
- 周凤, 吴静. 溃疡性结肠炎内科治疗的进展. 世界华人消化杂志 2016; 20: 3149-3158 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3149]
- 庞智, 李宁, 丁海燕, 刘志峰, 李旸, 韩晓. 益生菌联合美色拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性观察. 中国微生态学杂志 2016; 28: 41-46 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201601010]
- 陈璐. 溃疡性结肠炎发病机制的研究进展. 疑难病杂志 2016; 15: 650-654 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2016.06.028]
- 王艳, 李俊霞, 王化虹, 刘新光. 溃疡性结肠炎肠道菌群失调与免疫球蛋白水平的相关性. 实用医学杂志 2016; 32: 1631-1634 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.10.023]
- 欧阳钦, 胡品津, 钱家鸣, 郑家驹, 胡仁伟. 对我国炎症肠病诊断治疗规范的共识意见. 中华内科杂志 2008; 47: 139-145 [DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.01.035]
- 陈锋, 严常开. 治疗溃疡性结肠炎药物的最新进展. 世界华人消化杂志 2016; 12: 1840-1845 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i12.1840]
- 董卫国, 徐曼, 李军华, 郭绪峰. 回顾性分析82例溃疡性结肠炎的临床特征. 胃肠病学和肝病杂志 2015; 24: 1079-1082 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.09.012]
- 张娜, 赵和平, 霍丽娟. 溃疡性结肠炎治疗进展. 中国药物与临床 2016; 16: 1003-1006 [DOI: 10.11655/zgywylc.2016.07.030]
- 石涛, 卫江鹏, 刘刚, 韩梅, 刘彤. 溃疡性结肠炎患者的肠屏障功能观察. 中华医学杂志 2015; 95: 1941-1943 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.24.015]
- 金博. 肠道菌群移植与溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2017; 1: 23-30 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.23]
- 王友多, 陈华. 美色拉嗪联合双歧杆菌四联活菌治疗活动期溃疡性结肠炎的临床观察. 中国药房 2016; 27: 326-328 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.14]
- 李迎雪, 宋洋, 姚君, 张茹. 双歧杆菌四联活菌片对溃疡性结肠炎患者免疫功能及Fas/FasL表达的影响. 海南医学院学报 2015; 21: 184-187 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20141202.014]
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbone F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Corrigendum: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1512 [PMID: 29088340 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx105]
- 田玲玲, 刘丽娜. 溃疡性结肠炎治疗的现代观点. 世界华人消化杂志 2016; 7: 1054-1063 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i7.1054]
- 岳原亦, 张强, 林连捷, 郑长青. 双歧杆菌四联活菌片联合美色拉嗪对轻中度溃疡性结肠炎的疗效观察. 实用药物与临床

- 2017; 20: 517-520 [DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201705007]
- 18 Wickbom A, Bohr J, Nyhlin N, Eriksson A, Lapidus A, Münch A, Ung KA, Vigren L, Öst Å, Tysk C; Swedish Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease (SOIBD). Microscopic colitis in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: a retrospective observational study and review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2018; 16: 1-7 [PMID: 29546806 DOI: 10.1080/00365521.2018.1430252]
- 19 车军, 贾泽博, 王永席, 翟红兵, 王莎莎, 马锦屏, 苏丽萍, 王欣. 氨基水杨酸类联合微生态制剂维持治疗溃疡性结肠炎的效果. *胃肠病学和肝病学杂志* 2016; 25: 1047-1049 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.09.021]

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。

肝硬化伴胃静脉曲张内镜下治疗进展

刘霞, 汪安江, 李弼民

刘霞, 汪安江, 李弼民, 江西省南昌大学第一附属医院消化科 江西省南昌市 330006

刘霞, 住院医师, 主要从事肝病研究方向.

基金项目: 江西省杰出青年人才资助计划, No. 20171BCB23085; 江西省重点研发计划项目, No. 20161BBG70166; 江西省卫生及计划生育委员会科技计划项目, No. 20171022.

作者贡献分布: 刘霞与汪安江对此文贡献两均等; 此课题为刘霞、汪安江及李弼民设计; 数据分析由刘霞、汪安江及李弼民完成; 本论文写作由刘霞、汪安江及李弼民完成.

通讯作者: 李弼民, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 江西省南昌大学第一附属医院消化科. lbmjx@163.com
电话: 0791-88692540

收稿日期: 2018-04-17

修回日期: 2018-05-10

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-08-08

Progress in endoscopic treatment of gastric varices in patients with liver cirrhosis

Xia Liu, An-Jiang Wang, Bi-Min Li

Xia Liu, An-Jiang Wang, Bi-Min Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: Outstanding Young Talents Funding Scheme in Jiangxi Province, No. 20171BCB23085; Key Research and Development Projects in Jiangxi Province, No. 20161BBG70166; Health and Family Planning Commission Science and Technology Plan Project in Jiangxi Province, No. 20171022.

Correspondence to: Bi-Min Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwai street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jiangxi.lbmjx@163.com

Received: 2018-04-17

Revised: 2018-05-10

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-08-08

Abstract

Cirrhosis is defined as diffuse or prolonged hepatic damage caused by one or more etiologies. When liver cirrhosis progresses to decompensation stage, hepatic dysfunction and portal hypertension are the main manifestations. Main symptoms of portal hypertension include collateral circulation, splenomegaly, and ascites. Gastric varices (GV) is one of the most common manifestations of collateral circulation. Gastric variceal bleeding (GVB) is one of the most common complications of cirrhosis, with a high mortality rate. In recent years, there are many studies on GV, but the choice of endoscopic treatments for different types of GV is still controversial. Compared with esophageal variceal bleeding, GVB is associated with large volume of bleeding, high risk, and high mortality. Therefore, selecting an appropriate endoscopic treatment can effectively reduce mortality and improve the prognosis. This article reviews the type of GV and endoscopic treatment of different types of GV.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Portal hypertension; Gastric varices; Endoscopy; Ligation; Sclerotherapy; Cyanoacrylate; Endoscopic ultrasonography

Liu X, Wang AJ, Li BM. Progress in endoscopic treatment of gastric varices in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(22): 1355-1359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1355.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1355>

摘要

肝硬化定义为一种或多种病因长期或反复作用形

成的弥漫性肝损害。当肝硬化进展至失代偿期时, 其主要表现为肝功能损害和门脉高压。门脉高压主要表现形式主要有侧枝循环、脾大、腹水等。其中胃静脉曲张(gastric varice, GV)为侧枝循环中最常见表现形式之一, 胃静脉曲张破裂出血(gastric varices rupture and bleeding, GVB)同时为肝硬化最常见并发症之一, 其死亡率较高。近年关于GV的研究较多, 但不同类型GV的内镜治疗方案选择尚存在争议, 且与食管静脉曲张(esophageal varices, EV)相比, GV具有出血量大、病情凶险及高死亡率的特点, 因此选择一种合适的内镜治疗方法, 将有效减少死亡率和改善预后。本文就GV的分型和不同类型GV的内镜治疗进行综述。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 门脉高压; 胃静脉曲张; 内镜; 套扎; 硬化剂; 组织黏合剂; 超声内镜

核心提要: 近年来内镜下胃静脉曲张(gastric varice, GV)的治疗已成为国内外讨论的热点话题。不同类型GV, 内镜治疗方案不同, 选择合适内镜治疗方案对病死率和改善预后大有裨益。因此, 本文对内镜下各种治疗方法(包括套扎、硬化剂、组织胶、内镜下联合其他治疗等)进行系统阐述。

刘霞, 汪安江, 李弼民. 肝硬化伴胃静脉曲张内镜下治疗进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1355-1359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1355.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i22.1355>

0 引言

门脉高压是肝硬化失代偿期常见的临床表现, 主要包括门体侧枝循环、腹水、脾大。门体侧枝循环包括食管胃静脉曲张、腹壁静脉曲张、痔静脉曲张等, 其中食管胃静脉曲张(gastric varices, GV)最为常见。虽然GV发生率低于食管静脉曲张(esophageal varices, EV), 但胃静脉曲张出血(gastric varices rupture and bleeding, GVB)量大, 病死率高。研究表明, GV在肝硬化患者中发生率约20%, 急性出血率为10%-36%, 病死率约40%。随着内镜技术的进步, GV的内镜治疗变得具有可选性。但不同类型GV(如图1)的何种内镜治疗方法最佳, 目前尚有争议。本文将重点阐述不同类型GV的内镜治疗现状。

1 GV的内镜治疗

GV的治疗方法主要包括药物保守、三腔二囊管压迫止血、内镜、介入和外科手术治疗。近些年随着国内

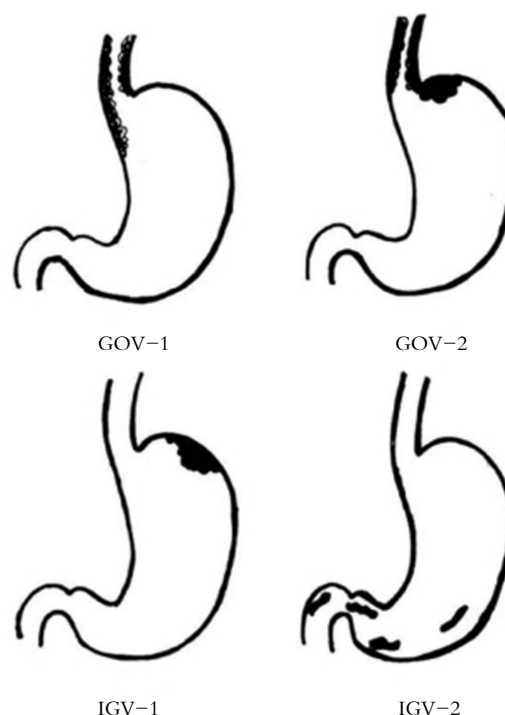


图1 不同类型的胃静脉曲张。GV: 胃静脉曲张。

外内镜设备和治疗技术的进步, 内镜治疗GV具有不可替代的地位。内镜治疗方法包括套扎术、硬化剂注射术、组织胶黏合剂注射术、超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下治疗以及联合治疗。由于GV类型不同、病患身体状况、医师操作水平等方便存在差异, 因此选择内镜治疗方案也各不相同。本文就内镜下相关治疗现状进行阐述。

1.1 内镜下套扎术 根据ASGE指南^[1]、Baveno VI共识^[2]和2015年英国指南^[3], 推荐内镜下套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)作为急性食管静脉曲张出血(AEVB)和GOV1破裂出血的内镜治疗首选方法。根据Sarin分型, GOV1由EV跨过食管胃交界处向胃小弯侧延伸, 同时GOV1和EV在静脉曲张直径及血流途径方面相似。2006年Tan等^[4]报道EVL治疗GOV1出血患者成功, 且相对其他类型GV(GOV2和IGV1)再出血率低。类似研究不断报道。近期研究^[5]报道一个EVL治疗GOV的临床研究, 此研究包括49例GOV1患者和11例GOV2患者, 均采用EVL治疗, 随访6 mo再出血10例, 静脉曲张复发6例。因此, EVL对GOV1的治疗是有效的, 且相对安全。关于EVL治疗其他类型GV的研究报道较少。Jutabha等^[6]首次报道EVL治疗IGV1出血患者有效。近期Seleem等^[7]报道了一个小样本量的临床研究, 此研究纳入无活动性出血GV50例(其中GOV1 0例、GOV2 6例、IGV1 34例、IGV2 10例), 治疗方法均采用EVL, 术后溃疡2例和胸痛6例(GOV2 4例, IGV1 4例), 出血2例(均为IGV1患者), 无

死亡病例. EVL治疗其他类型GV似乎安全有效, 但仍需大样本量研究支持该结论. EVL治疗GV的并发症主要为套扎后再出血, 发生率约16.7%; 溃疡约16.7%; 发热约20%; 门脉高压性胃病约40%^[5].

1.2 内镜下硬化剂注射 类似于EVL治疗GV, 内镜下硬化剂注射(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)的治疗大部分属于小样本量研究. Moreto等^[8]在1994年报道一个短期(短期即出血点处立即注射止血法, 主要用于GV大出血患者) vs 短期联合长期(长期即静脉曲张根部多次注射, 联合即短期治疗后进行长期治疗)EIS治疗GOV1出血的研究, 全部病例均立即止血成功, 随访6 mo后两组再出血率分别为57.1%、44.1%类似研究仍有报道. Ara等^[9]报道1例内镜下确诊为GOV的中年女性患者, 因呕血黑便行EIS治疗, 结果提示立即止血成功, 且无再出血. 关于EIS治疗GV的研究主要是GOV(尤为GOV1), IGV(IGV1和IGV2)的研究较少. 早期有研究报道EIS治疗IGV1出血有效^[6]. 此后有研究报道一例77岁肝硬化肝功能B级的老年患者, 经食管胃十二指肠镜确诊为孤立性胃底静脉曲张(IGV1), 采用EIS治疗后曲张静脉闭塞, 且无再发出血. EIS治疗GV常包括再出血、易形成并发症等不良事件, 出血相关性死亡约25%^[8].

1.3 内镜下组织黏合剂注射术 与EIS和EVL治疗GOV相比, 内镜下组织黏合剂注射治疗GOV、IGV1的研究较多. 相关研究报道^[10-12]组织黏合剂注射治疗GOV、IGV1是一种安全、有效的方法. 近年关于组织黏合剂夹心治疗GV的研究也有报道. Singh等^[13]报道组织黏合剂夹心疗法 vs 普通组织黏合剂注射术治疗GV患者的研究, 研究结果显示相对普通组, 夹心疗法止血率高、再出血率低. 此后仍有类似研究报道^[14]. 因此, 内镜下组织黏合剂注射治疗IGV1和GOV2相对安全、有效, 相比普通组织黏合剂注射术而言, 夹心疗法似乎更优. 2015年英国指南推荐组织黏合剂可作为GOV2和IGV1出血的内镜首选方法^[3]. 相比GOV、IGV1而言, 组织黏合剂注射治疗IGV2的研究甚少. 研究表明1例IGV2患者行内镜下组织黏合剂注射治疗后止血成功^[13]. 内镜组织黏合剂注射治疗GV也有不良反应, 其中包括异位栓塞、再出血等.

内镜治疗方法主要包括以上三种. 由于GV分型不同, 选择内镜治疗方案也应不同. 任何类型GV内镜治疗方法的选择均应考虑疗效最佳和并发症最少等方面, 当然还应结合病患本身情况、操作者水平以及当地医疗环境.

1.4 EUS引导下弹簧线圈注射治疗 EUS引导下弹簧线圈注射治疗是指装有一个线圈的细针穿刺针通过超声内镜通道进入胃区时, 根据超声内镜图像慢慢调整位

置, 直至线圈到达曲张静脉处, 再采用穿刺针进行注射治疗. 此方法具有精确定位静脉曲张位置, 对治疗难治性GV尤为重要. 但也有一定的弊端, 线圈对多普勒血流评估产生一定影响, 其也可能发生线圈移位. 因此采用EUS引导下弹簧线圈注射GV应注意线圈移位等并发症的发生. 此类研究首次报道采用EUS引导弹簧线圈注射治疗4例GV患者(其中2例活动性出血), 2例病例均立即止血, 随访1-13 mo, 3例GV闭塞, 且未发现弹簧线圈移位及并发症. Romero-Castro等^[15]报道了一个关于EUS引导下弹簧线圈 vs 组织黏合剂注射治疗GV的一个小样本量研究. 该研究纳入30例GV患者(GOV1 1例、GOV2 14例、IGV1 15例), 11例患者行EUS引导下弹簧线圈注射治疗, 19例患者行组织黏合剂注射治疗. 两组均立即止血成功且无再出血; 组织黏合剂治疗组全部闭塞, 弹簧线圈组闭塞10例, 但统计学上无差异; 发生不良反应12例, 前者11例, 后者1例, 具有统计学意义. 此后仍有类似研究报道. Fujii-Lau等^[16]报道EUS引导弹簧线圈治疗食管胃静脉曲张和异位静脉曲张的一个小样本量研究. 其中5例GV患者(GOV1 1例, GOV2 2例, IGV1 2例). 分别各有1例GOV2和IGV1单独采用EUS引导下弹簧线圈注射治疗, 其他3例则采用EUS引导下弹簧线圈联合组织黏合剂注射治疗. 全部获得立即止血成功, 随访1-104 mo, 均无再出血, 仅有1例死亡且病因尚未明确. 因此, EUS引导下弹簧线圈注射治疗GV相对安全有效, 当传统内镜治疗失败时, 其不失为一个好的选择.

1.5 联合治疗:

1.5.1 内镜联合药物治疗: 2014年Seo等^[17]报道三种不同药物联合内镜治疗食管胃静脉曲张出血的较大样本量研究. 该研究纳入EV 553例、GOV1 93例、GOV2 65例、IGV1 29例、未定义类型 40例, 261例采用特利加压素联合内镜套扎和组织黏合剂注射治疗术, 259例采用生长抑素联合内镜套扎和组织黏合剂注射治疗术, 260例采用奥曲肽联合内镜套扎和组织黏合剂注射治疗术, 共达到成功止血690例(三组分别为234、227、229), 再出血29例(三组分别为8、11、10), 死亡67例(三组分别为19、20、21). 研究结果表明三组在各方面均无统计学差异, 但总体而言, 药物联合内镜治疗GVB相对安全有效. Kim等^[18]在2015年报道一个内镜下组织黏合剂联合PPI治疗GOV的回顾性研究. 该研究共纳入213例GOV1患者和128例GOV2患者, 分别采用内镜后使用PPI组(219例)、内镜后不使用PPI组(122例). 研究结果显示PPI组治疗后再出血率明显低于非PPI组($P=0.009$), 具有统计学意义. 随后仍有相关研究, 报道1例43岁的肝硬化性胃静脉曲张出血的中年患者, 行内镜下组织胶黏合剂注射术, 术后使用普萘洛尔. 结果提示立即止血

成功, 随访1 mo后无再发出血. 由此, 内镜联合药物治疗GVB安全有效.

1.5.2 内镜联合介入治疗: 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)有助于降低门脉高压, 因此可用于治疗门脉高压性GV. 但其也存在其缺陷, 如肝性脑病、术后狭窄及闭塞等并发症的发生. 内镜治疗不存在上述风险. 因此, 两组联合治疗GV在理论上可认为有效. Bird等^[19]2014年时报道一例55岁GVB的男性患者, 采用TIPS联合内镜下弹簧线圈注射治疗, 术后立即止血成功, 且无再出血. 随后研究报道一例71岁隐匿性肝硬化并GVB的老年女性患者, 紧急采用内镜组织黏合剂注射治疗获得止血成功, 后因产生门静脉血栓行TIPS治疗, TIPS后门静脉压力降至8 mmHg, 随访1年后门静脉压力恢复正常. Holster等^[20]在2016年报道一个内镜后TIPS vs 内镜联合 β 受体阻滞剂治疗GVB的研究. 该研究共纳入72例患者, 37例采用内镜止血后TIPS治疗, 35例采用EVL联合 β 受体阻滞剂治疗. 研究结果表明TIPS组全部获得止血成功, β 受体阻滞剂组中2例止血失败. 随访23月, 两者再出血率分别为0%、29%($P = 0.001$), 再出血患者类型主要为GOV1, 发生肝性脑病概率分别为38%、23%($P = 0.121$), 死亡率分别为32%、26%($P = 0.418$). 因此, 内镜联合TIPS治疗GVB相对有效、安全.

1.5.3 两种内镜联合治疗: 关于硬化剂联合组织黏合剂注射治疗GV的文献报道较多. 早期有研究报道一个组织黏合剂治疗GOV的研究, 该研究中12例采用组织黏合剂联合硬化剂注射治疗GOV出血患者, 全部病例止血成功. 此后研究报道了2例肝炎后肝硬化门脉高压性胃底静脉曲张且有活动性出血患者, 采用内镜下组织黏合剂联合硬化剂治疗, 全部获得立即止血, 随访3 wk无再出血, 随访6 mo后静脉曲张闭塞. 近期Zeng等^[21]报道组织黏合剂注射联合或不联合硬化剂注射GV的回顾性研究. 该研究纳入96例GV患者(IGV1 13例, GOV1 5例, GOV2 68例), 治疗方法: 48例采用组织黏合剂夹心疗法, 48例采用组织黏合剂联合硬化剂注射治疗. 其技术上取得100%的成功. 随访6 mo, 两组再出血病例分别为5和6例, 死亡均1例, 统计学无差异. 但实现闭塞所采用组织黏合剂剂量前者小于后者即前者使用小剂量组织黏合剂便能实现曲张静脉闭塞. 因此, 相比单纯组织黏合剂注射, 组织黏合剂联合硬化剂注射治疗GV更加安全有效. 关于硬化剂联合套扎治疗GV的研究也有. Mansour等^[5]近期报道一个硬化剂注射治疗联合套扎术(SL) vs EVL治疗GOV的较大样本研究. 此研究纳入94例GOV1和26例GOV2患者. 其中60例行SL, 另外60例行EVL. 研究结果表明, 两组实现静脉曲张闭塞的周数分

别为8.64、15.6, 具有统计学意义; 14例发生晚期再出血(EVL 10例, SL 4例), 统计学无差异. 因此, 内镜下硬化剂联合套扎术治疗GV似乎安全有效, 但需大样本和高质量研究支持.

1.5.4 超声内镜引导下联合治疗: 超声内镜引导下弹簧线圈联合组织黏合剂注射治疗具有减少或消除组织胶所致栓塞的优势, 主要原因是此方法可减少组织黏合剂用量, 且线圈具有支撑作用. 因此两者联合治疗GV具有较好的疗效. 研究首次报道一个关于EUS引导下弹簧线圈联合组织黏合剂注射GV患者的回顾性研究. 该研究纳入30例GV患者(IGV1 25例, GOV2 5例), 均采用超声内镜引导下联合治疗, 其中2例活动性出血GV获得立即止血, 随访平均193 d, 闭塞23例(除外6例, 其中3例失访、1例死亡、2例等待后续内镜检查), 且均无再出血. Storm等^[22]在2014年报道GV出血的患者使用EUS引导下弹簧线圈联合注射2 mL组织黏合剂治疗后止血成功, 且无再出血发生. Bhat等^[23]2016年时报道一个EUS引导下弹簧线圈联合组织黏合剂注射GV患者的大样本量研究. 此研究总共包括152例GV患者(IGV1 143例, GOV2 9例), 治疗方法: 超声内镜引导下弹簧线圈联合组织黏合剂注射治疗. 该治疗在技术上取得99%的成功. 其中7例活动性出血GV全部止血成功, 随访平均436 d, 100例GV患者经EUS检查确认静脉曲张闭塞93例, 10例再出血. 故EUS引导下弹簧线圈联合组织黏合剂注射治疗GV似乎是一个相对安全、有效的方法.

2 结论

根据不同类型的GV, 选择合适的内镜治疗方案有助于降低病死率和改善其预后. 相对其他方法而言, EVL治疗GOV1更佳. 而GOV2和IGV1的最适内镜方法应为内镜下组织黏合剂注射术. 对于难治性GV, EUS引导下弹簧线圈联合或不联合组织黏合剂注射治疗不失为一个好的选择方案. 但由于目前研究多为回顾性或小样本研究, 导致准确性欠佳, 因此多中心、大样本、高级别临床研究将进一步支持结论.

3 参考文献

- Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fonkalsrud L, Jue T, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221-227 [PMID: 25034836 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.023]
- De Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908]

- DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
- 3 Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, Austin A, Ferguson JW, Olliff SP, Hudson M, Christie JM; Clinical Services and Standards Committee of the British Society of Gastroenterology. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015; 64: 1680-1704 [PMID: 25887380 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309262]
 - 4 Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, Lee SD. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006; 43: 690-697 [PMID: 16557539 DOI: 10.1002/hep.21145]
 - 5 Mansour L, El-Kalla F, El-Bassat H, Abd-Elsalam S, El-Bedewy M, Kobtan A, Badawi R, Elhendawy M. Randomized controlled trial of scleroligation versus band ligation alone for eradication of gastroesophageal varices. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 307-315 [PMID: 28082116 DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.026]
 - 6 Jutabha R, Jensen DM, Egan J, Machicado GA, Hirabayashi K. Randomized, prospective study of cyanoacrylate injection, sclerotherapy, or rubber band ligation for endoscopic hemostasis of bleeding canine gastric varices. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 201-205 [PMID: 7789677]
 - 7 Seleem WM, Hanafy AS. Management of different types of gastric varices with band ligation: a 3-year experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 968-972 [PMID: 28471827 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000893]
 - 8 Moretó M, Zaballa M, Ojembarrena E, Ibáñez S, Suárez MJ, Setién F, Delgado E. Combined (short-term plus longterm) sclerotherapy v short-term only sclerotherapy: a randomised prospective trial. *Gut* 1994; 35: 687-691 [PMID: 8200567]
 - 9 Ara N, Iijima K, Honda J, Iwabuchi T, Hatta W, Endo H, Koike T, Kimura O, Kondo Y, Yuki T, Shimosegawa T. Endoscopically proven case of rapid esophagogastric variceal progression and rupture as a result of portal hypertension with liver sarcoidosis. *Dig Endosc* 2014; 26: 745-748 [PMID: 24354353 DOI: 10.1111/den.12218]
 - 10 Kahloon A, Chalasani N, DeWitt J, Liangpunsakul S, Vinayek R, Vuppalachchi R, Ghabril M, Chiorean M. Endoscopic therapy with 2-octyl-cyanoacrylate for the treatment of gastric varices. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2178-2183 [PMID: 24788319 DOI: 10.1007/s10620-014-3148-9]
 - 11 Al-Bawardy B, Gorospe EC, Saleem A, Buttar NS, Wong Kee Song LM. Outcomes and Predictors of Rebleeding After 2-Octyl Cyanoacrylate Injection in Acute Gastric Variceal Hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 458-463 [PMID: 26890326 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000487]
 - 12 Franco MC, Gomes GF, Nakao FS, de Paulo GA, Ferrari AP Jr, Libera ED Jr. Efficacy and safety of endoscopic prophylactic treatment with undiluted cyanoacrylate for gastric varices. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 254-259 [PMID: 24932378 DOI: 10.4253/wjge.v6.i6.254]
 - 13 Singh V, Singh R, Bhalla A, Sharma N. Cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a new method. *J Dig Dis* 2016; 17: 392-398 [PMID: 27107396 DOI: 10.1111/1751-2980.12351]
 - 14 Ni Z, Chen H, Tang S, Zeng W, Xu H. The Efficacy and the Safety of Prophylactic N-Butyl-2-Cyanoacrylate Injection for Gastric Varices Using a Modified Injection Technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: e85-e90 [PMID: 27403617 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000296]
 - 15 Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C, Subtil-Inigo JC, Junquera-Florez F, Gornals JB, Repiso-Ortega A, Vila-Costas J, Marcos-Sanchez F, Muñoz-Navas M, Romero-Gomez M, Brullet-Benedi E, Romero-Vazquez J, Caunedo-Alvarez A, Pellicer-Bautista F, Herrerias-Gutierrez JM, Fritscher-Ravens A. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 711-721 [PMID: 23891417 DOI: 10.1016/j.gie.2013.05.009]
 - 16 Fujii-Lau LL, Law R, Wong Kee Song LM, Gostout CJ, Kamath PS, Levy MJ. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil injection therapy of esophagogastric and ectopic varices. *Surg Endosc* 2016; 30: 1396-1404 [PMID: 26139494 DOI: 10.1007/s00464-015-4342-3]
 - 17 Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, Jang BK, Kim HS, Hahn T, Kim BI, Heo J, An H, Tak WY, Baik SK, Han KH, Hwang JS, Park SH, Cho M, Um SH. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014; 60: 954-963 [PMID: 24415445 DOI: 10.1002/hep.27006]
 - 18 Kim KR, Jun CH, Cho KM, Wi JW, Park SY, Cho SB, Lee WS, Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Can proton pump inhibitors reduce rebleeding following Histoacryl sclerotherapy for gastric variceal hemorrhage? *Korean J Intern Med* 2015; 30: 593-601 [PMID: 26354053 DOI: 10.3904/kjim.2015.30.5.593]
 - 19 Bird TG, Harrison EM, Ireland H. Atypical gastric bleeding in a 55-year-old man, beyond the scope of treatment? *Gut* 2014; 63: 1344 [PMID: 24777487 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307286]
 - 20 Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR, Scholten P, van Hoek B, Nicolai JJ, Kuipers EJ, Pattynama PM, van Buuren HR. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β -blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2016; 63: 581-589 [PMID: 26517576 DOI: 10.1002/hep.28318]
 - 21 Zeng XQ, Ma LL, Tseng YJ, Chen J, Cui CX, Luo TC, Wang J, Chen SY. Endoscopic cyanoacrylate injection with or without lauromacrogol for gastric varices: A randomized pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 631-638 [PMID: 27439114 DOI: 10.1111/jgh.13496]
 - 22 Storm AC, Kumbhari V, Saxena P, Canto MI, Azola A, Messallam AA, O'Broin-Lennon AM, Khashab MA. EUS-guided angiotherapy. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 164-165 [PMID: 24950644 DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.005]
 - 23 Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, Kane SD, Shah JN, Hamerski CM, Binmoeller KF. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1164-1172 [PMID: 26452992 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.040]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



左右半结肠癌差异的研究进展

孙燕滨, 董俊成, 夏会, 袁学敏, 姜开通

孙燕滨, 青岛大学 山东省青岛市 266000

夏会, 袁学敏, 姜开通, 临沂市人民医院消化二科 山东省临沂市 276000

董俊成, 潍坊医学院 山东省潍坊市 261000

孙燕滨, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

基金项目: 山东省自然科学基金项目, No. ZR2014HL067.

作者贡献分布: 本文综述由孙燕滨、董俊成及夏会共同完成; 袁学敏与姜开通审校.

通讯作者: 姜开通, 教授, 主任医师, 276000, 山东省临沂市兰山区解放路东段27号, 临沂市人民医院消化二科. kaitongjiang@163.com

收稿日期: 2018-06-20

修回日期: 2018-07-13

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-08

Difference between right and left colorectal cancer

Yan-Bin Sun, Jun-Cheng Dong, Hui Xia, Xue-Min Yuan, Kai-Tong Jiang

Yan-Bin Sun, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Hui Xia, Xue-Min Yuan, Kai-Tong Jiang, Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China

Jun-Cheng Dong, Weifang Medical College, Weifang 261000, Shandong Province, China

Supported by: Shandong Natural Science Foundation, No. Zr2014hl067.

Correspondence to: Kai-Tong Jiang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, 27 East Jiefang Road, Lanshan District, Linyi 276000, Shandong Province, China. kaitongjiang@163.com

Received: 2018-06-20

Revised: 2018-07-13

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-08

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors around the world. The incidence of CRC has increasing, but the prognosis is quite different. In recent years, the impact of tumor site on the treatment and prognosis of CRC has attracted widespread attention, and the research for differences between tumors provides a theoretical basis for precise treatment. This review aims to summarize the difference between right and left CRC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Tumor site; Precise treatment

Sun YB, Dong JC, Xia H, Yuan XM, Jiang KT. Difference between right and left colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(22): 1360-1363 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1360.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1360>

摘要

结肠直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上常见的恶性肿瘤之一, 其发病率逐年升高, 但预后差异较大. 近年来, 关于肿瘤部位对CRC的治疗和预后的影响, 引起人们广泛关注, 寻找肿瘤间的差异性, 为精准治疗提供理论基础, 是目前要努力的方向, 本文从CRC的危险因素、临床病理特征、预后、治疗等方面综述了左右半CRC的差异.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠直肠癌; 肿瘤位置; 精准治疗

核心提要: 本文综述了左右半结直肠癌的起源和危险因素、临床病理特征、治疗以及预后间的差异, 发现左半结肠癌、右半结肠癌和直肠癌可能是三种不同的疾病类型, 对于指导个体化治疗方式的研究具有深远意义。

孙燕滨, 董俊成, 夏会, 袁学敏, 姜开通. 左右半结直肠癌差异的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1360-1363 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1360.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i22.1360>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见的恶性肿瘤, 占有新发癌症病例的10.0%^[1], 是世界范围内癌症相关死亡的主要原因之一. 2015年中国癌症统计数据显示: 我国CRC的发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中均位居第5位, 其中新发病例37.6万, 死亡病例19.1万^[2]. CRC的发病率呈逐年上升趋势, 这与遗传、环境以及饮食方式的改变有很大关系, 而且与大肠黏膜增生和腺瘤性息肉的癌变也密切相关^[3]. 随着靶向治疗的研究, CRC的治疗取得了很大进展, 但治疗效果和长期预后却不理想, 有人提出, 这可能与肿瘤的部位有关, 因此, 探讨不同位置CRC的差异尤为重要.

1 CRC的起源与危险因素

根据肿瘤的发生位置, CRC通常分为三种类型: 右半结肠癌(right-sided colon cancer, RSCC)、左半结肠癌(left-sided colon cancer, LSCC)和直肠癌, 每种类型约占30%^[4]. 左右半结肠癌通常以结肠脾曲为界, LSCC是指结肠脾曲至乙状结肠的肿瘤, RSCC是指回盲部至横结肠的肿瘤, 然而, 关于这三种类型应被视为同一疾病还是三种不同疾病的问题仍然存在争议. 早在1990年Bufill^[5]提出结直肠的胚胎起源不同, 以结肠脾曲为界, 右半结肠起源于胚胎的中肠, 左半结肠和直肠起源于后肠, 除了胚胎起源, 原发肿瘤的临床表现、组织学类型、分子特征、预后、转移方式以及治疗手段的选择也有所差异^[4]. 近30年来右半结肠癌的发病率不断上升, 而直肠癌发病率有所下降. 右半结肠癌在女性中更常见, 而直肠癌更常见于男性. 这些可能与环境因素有很大关系, 肥胖、多食加工产品和红肉的饮食习惯均能增加患腺瘤和癌症的风险, 代谢综合征是大肠癌的独立危险因素, 其与不合理的饮食、生活方式(如吸烟、饮酒)、缺乏运动密切相关, 还与体重增加、高甘油三酯血症、高血压以及糖尿病有关. 一些关于饮食、吸烟和体力活动等行为因素的研究^[6,7]发现, 这些因素对结肠癌的影响可能与直肠癌不同. 一项针对506488名参与者

的前瞻性队列分析发现^[8], 行为因素(饮食、吸烟、体育活动)和体重指数对增加结肠癌的风险较直肠癌更显著. 总体而言, 与直肠癌相比, 健康的生活方式似乎对预防结肠癌的作用更大.

2 CRC的临床病理特征

在临床表现方面, 由RSCC患者的隐匿性失血引起的缺铁性贫血较为普遍, 而便血和排便习惯改变是LSCC更常见的症状^[9]. 有数据显示^[10,11], 与LSCC和直肠癌相比, RSCC女性多见、年龄更大、肿瘤直径更大、分化更差、TNM分期晚、生存期短, 但Azzoni的研究^[12]却认为左右半结肠癌的临床因素无明显差异. CRC的组织学类型主要包括腺癌、黏液腺癌和印戒细胞癌等, 有报道称^[13] 右半结肠黏液腺癌和印戒细胞癌的发生率(45%)高于左半结肠或直肠(20%). 从分子角度来看, RSCC和LSCC是两个不同的实体, RSCC与缺陷错配修复(MMR)基因、KRAS和BRAF突变以及microRNA-31相关, 而LSCC与染色体不稳定性(CIN)、p53、NRAS、microRNA-146a、microRNA-147b和microRNA-1288关系密切^[14]. 然而, Gao等^[15]研究表明, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, β -Tubulin III, p53, Ki67和TOP II α 的表达水平以及KR = AS和BRAF基因突变在三种类型CRC中均无显著性差异. Frattini等^[16] 研究表明, 结肠癌和直肠癌之间KRAS突变和APC突变存在显著差异. 多项研究报道^[17-19], RSCC和LSCC之间p53基因突变和蛋白表达存在显著差异, 但也有研究显示p53蛋白表达与肿瘤位置之间没有显著关联^[20]. 所以, 不同位置CRC患者是否有不同的基因表达仍在争论中.

3 预后

对于肿瘤位置与CRC预后的关系, 尚无统一意见. 一项Meta分析^[21]纳入了66篇研究, 对1437846名CRC患者的总生存数据进行分析表明, 与右侧相比, 左半结肠癌患者死亡率降低19%, 并且认为原发性肿瘤的位置在决定结肠癌预后方面起着关键作用. 尽管多个研究报道了不同位置的CRC患者的流行病学、临床表现、分子机制等有所不同, 但尚不清楚这些差异能否转化为临床上有意义的预后差异. Weiss等^[11]通过调整多种影响预后的因素后, 发现左右半CRC患者的5年总生存率(OS)无显著差异, 但与肿瘤分期有关, I期患者中左右半CRC的OS无明显差异, 而II期患者中左侧死亡率更高, III期患者中右侧死亡率高于左侧. Karim的研究结果与以上相同. 肿瘤分期和分化是评价肿瘤预后的常用指标, 分期高和分化差是预后不良的表现, 但CRC的预后与位置和分期的关系机制尚不清楚. Ki67是一种核抗原, 它在

从细胞周期的G1期到M期的增殖细胞中表达,能够反映肿瘤细胞增殖活性,在许多恶性肿瘤类型中,包括内分泌肿瘤、胃肠道间质瘤、头颈部癌、前列腺癌和乳腺癌,高Ki67指数均与患者的预后不良有关^[22-24]。但在Nathaniel的研究中,Ki67高表达是CRC独立的预后良好的指标^[25]。因此,关于Ki67与恶性肿瘤预后的关系尚不明确,是否与CRC的位置差异有关值得进一步研究。

4 治疗

CRC的治疗手段主要包括手术切除,辅助放化疗以及免疫靶向治疗。近年来,靶向治疗的相关研究逐渐深入,但CRC的抗血管生成的治疗效果一直存在争议。血管内皮细胞已经成为抗血管生成治疗的靶点,抗VEGF的单克隆抗体-贝伐单抗可以阻断血管生成,并有研究称^[26]能够提高IV期CRC患者的生存率,但也有动物实验研究表明^[27],抗血管生成药物可能导致肿瘤细胞的“血管侵袭开关”的开启,从而使肿瘤转移增加和小鼠的寿命缩短。结肠癌和直肠癌是否应该考虑不同的靶向治疗尚不清楚。众所周知的CRC基因(不仅是KRAS,包括最近鉴定的基因如PIK3CA或FBXW7)的整体突变模式在结肠和直肠肿瘤之间没有明显差异^[28],直肠癌的内在生物学和相应药物靶点可能与左半结肠癌非常相似。然而,左半和右半结肠癌的分子特征有很大差异,其差异包括BRAF突变状态和EGFR通路激活状态,这可能导致靶向药物(如EGFR和BRAF抑制剂)的治疗存在差异^[29]。一项纳入146例IV期结肠癌患者的实验研究(AIO KRK-0104)^[30],发现原发肿瘤部位与KRAS基因突变型共同作用影响患者的预后,KRAS基因野生型的左半结肠癌患者预后明显优于右半结肠癌患者,因此认为肿瘤原发在左半结肠是西妥昔单抗治疗有效的预测因素。肿瘤异质性可能是靶向治疗效果差异大的主要原因。

5 结论

越来越多的证据表明,CRC不是一种统一的疾病类型,而是由一系列分子异质性疾病组成,这些疾病的特征是一系列基因组和表观遗传改变,这种异质性减缓了分子靶向治疗作为精准医学形式的发展,并能解释患者预后和治疗效果的巨大差异,强调了开发精准的预后生物标志物的必要性。目前关于不同部位结肠癌的差异仍存在很多争论,希望在以后的研究中能够多关注肿瘤的个体差异,在精准医疗的大背景下,根据肿瘤的基因、病理特征、免疫因素、预后指标等提出个体化的治疗方案,将会是未来治疗的大方向。

6 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A.

Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 国家卫生计生委医政医管局. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华胃肠外科杂志 2018; 1: 92-106

3 Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillem JG, Kahi CJ, Kalady MF, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Torlakovic EE, Wise PE, Young J, Church J. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1315-1329; quiz 1314, 1330 [PMID: 22710576 DOI: 10.1038/ajg.2012.161]

4 Tamas K, Walenkamp AM, de Vries EG, van Vugt MA, Beets-Tan RG, van Etten B, de Groot DJ, Hospers GA. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 671-679 [PMID: 26145760 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.06.007]

5 Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990; 113: 779-788 [PMID: 2240880 DOI: 10.7326/0003-4819-113-10-779]

6 Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005; 7: 204-213 [PMID: 15859955 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00747.x]

7 Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100: 611-616 [PMID: 19209175 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604917]

8 Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, Schootman M, Zaubner AG, Hollenbeck AR, Sinha R, Allison J. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1353-1362 [PMID: 22952311 DOI: 10.1093/jnci/djs346]

9 Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East Afr Med J* 2008; 85: 259-262 [PMID: 18817021]

10 Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 418-423 [PMID: 17532785 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04923.x]

11 Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, Smith MA. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results-Medicare data. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4401-4409 [PMID: 21969498 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4414]

12 Azzoni C, Bottarelli L, Campanini N, Di Cola G, Bader G, Mazzeo A, Salvemini C, Morari S, Di Mauro D, Donadei E, Roncoroni L, Bordini C, Sarli L. Distinct molecular patterns based on proximal and distal sporadic colorectal cancer: arguments for different mechanisms in the tumorigenesis. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 115-126 [PMID: 17021745 DOI: 10.1007/s00384-006-0093-x]

13 Hugen N, van de Velde CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol* 2014; 25: 651-657 [PMID: 24504447 DOI: 10.1093/annonc/mdt591]

14 Shen H, Yang J, Huang Q, Jiang MJ, Tan YN, Fu JF, Zhu LZ, Fang XF, Yuan Y. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6470-6478 [PMID: 26074686 DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6470]

15 Gao XH, Yu GY, Gong HF, Liu LJ, Xu Y, Hao LQ, Liu P, Liu ZH, Bai CG, Zhang W. Differences of protein expression profiles, KRAS and BRAF mutation, and prognosis in right-sided colon, left-sided colon and rectal cancer. *Sci Rep* 2017; 7:

- 7882 [PMID: 28801584 DOI: 10.1038/s41598-017-08413-z]
- 16 Frattini M, Balestra D, Suardi S, Oggionni M, Alberici P, Radice P, Costa A, Daidone MG, Leo E, Pilotti S, Bertario L, Pierotti MA. Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4015-4021 [PMID: 15217933 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0031]
 - 17 Lleonaert ME, García-Foncillas J, Sánchez-Prieto R, Martín P, Moreno A, Salas C, Ramón y Cajal S. Microsatellite instability and p53 mutations in sporadic right and left colon carcinoma: different clinical and molecular implications. *Cancer* 1998; 83: 889-895 [PMID: 9731891]
 - 18 Rambau PF, Odida M, Wabinga H. p53 expression in colorectal carcinoma in relation to histopathological features in Ugandan patients. *Afr Health Sci* 2008; 8: 234-238 [PMID: 20589130]
 - 19 Paluszkiwicz P, Berbec H, Pawłowska-Wakowicz B, Cybulski M, Paszkowska A. p53 protein accumulation in colorectal cancer tissue has prognostic value only in left-sided colon tumours. *Cancer Detect Prev* 2004; 28: 252-259 [PMID: 15350628 DOI: 10.1016/j.cdp.2004.05.001]
 - 20 Ghavam-Nasiri MR, Rezaei E, Ghafarzadegan K, Seilanian-Toosi M, Malekifard H. Expression of p53 in colorectal carcinoma: correlation with clinicopathologic features. *Arch Iran Med* 2007; 10: 38-42 [PMID: 17198452 DOI: 07101/AIM.0010]
 - 21 Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, Passalacqua R, Sgroi G, Barni S. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3: 211-219 [PMID: 27787550 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4227]
 - 22 Salminen E, Palmu S, Vahlberg T, Roberts PJ, Söderström KO. Increased proliferation activity measured by immunoreactive Ki67 is associated with survival improvement in rectal/recto sigmoid cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3245-3249 [PMID: 15929175]
 - 23 Reimers MS, Zeestraten EC, van Alphen TC, Dekker JW, Putter H, Saadatmand S, Liefers GJ, van de Velde CJ, Kuppen PJ. Combined analysis of biomarkers of proliferation and apoptosis in colon cancer: an immunohistochemistry-based study using tissue microarray. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 1043-1052 [PMID: 24950792 DOI: 10.1007/s00384-014-1930-y]
 - 24 Palmqvist R, Sellberg P, Oberg A, Tavelin B, Rutegård JN, Stenling R. Low tumour cell proliferation at the invasive margin is associated with a poor prognosis in Dukes' stage B colorectal cancers. *Br J Cancer* 1999; 79: 577-581 [PMID: 10027333 DOI: 10.1038/sj.bjc.6690091]
 - 25 Valle Sanchiz J, Menéndez González JJ, Ascorve Domínguez A. [Effects of alpha-ketoglutarate of imidazole on fentanyl-induced bradycardia-bradypnoea syndrome. Experimental study (author's transl). *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1982; 29: 3-7 [PMID: 6281861 DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202985]
 - 26 Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 455-465 [PMID: 20531380 DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.82]
 - 27 Grady WM, Pritchard CC. Molecular alterations and biomarkers in colorectal cancer. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 124-139 [PMID: 24178577 DOI: 10.1177/0192623313505155]
 - 28 Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487: 330-337 [PMID: 22810696 DOI: 10.1038/nature11252]
 - 29 Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, Beijersbergen RL, Bardelli A, Bernards R. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012; 483: 100-103 [PMID: 22281684 DOI: 10.1038/nature10868]
 - 30 Von Einem JC, Heinemann V, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Decker T, Klein S, Held S, Jung A. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin* 2014; 140: 1607-1614 [PMID: 24816724 DOI: 10.1007/s00432-014-1678-3]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的价值

李淑琴, 朱贤勇, 章剑坚

李淑琴, 朱贤勇, 临海市第二人民医院检验科 浙江省临海市 317016

章剑坚, 临海市第二人民医院消化内科 浙江省临海市 317016

李淑琴, 主管技师, 主要研究方向为检验方向.

作者贡献分布: 此课题由李淑琴、朱贤勇及章剑坚共同设计; 研究过程由李淑琴与朱贤勇操作完成; 数据分析由李淑琴与朱贤勇完成; 本论文写作由李淑琴完成.

通讯作者: 李淑琴, 主管技师, 317016, 浙江省临海市杜桥镇杜北路198号, 临海市第二人民医院检验科. crystal09108@sina.com
电话: 0576-85529021

收稿日期: 2018-05-30

修回日期: 2018-07-11

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-08

Value of dynamic monitoring of biochemical and coagulant indexes in disease evaluation and prognosis judgment of liver cancer with liver cirrhosis

Shu-Qin Li, Xian-Yong Zhu, Jian-Jian Zhang

Shu-Qin Li, Xian-Yong Zhu, Department of Laboratory Medicine, Linhai Second People Hospital, Linhai 317016, Zhejiang Province, China

Jian-Jian Zhang, Department of Gastroenterology, Linhai Second People Hospital, Linhai 317016, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Shu-Qin Li, Competent Technician, Department of Laboratory Medicine, Linhai Second People Hospital, 198 Dubei Road, Duqiao Town, Linhai 317016, Zhejiang Province, China. crystal09108@sina.com

Received: 2018-05-30

Revised: 2018-07-11

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-08

Abstract

AIM

To assess the value of dynamic monitoring of biochemical and coagulant indexes in the disease evaluation and prognosis judgment of liver cancer with liver cirrhosis.

METHODS

Eighty-six liver cancer patients with liver cirrhosis treated at the Linhai Second People Hospital from January 2012 to June 2015 were selected and divided into early ($n = 18$), middle ($n = 24$), and late ($n = 44$) groups according to different clinical stages. Fifty healthy volunteers were selected as a control group. Biochemical indexes, coagulant indexes, and serum Wnt3a in different groups were detected with a Roche 501 automatic biochemical analyzer, an STAGO automatic coagulation analyzer, and by enzyme linked immunosorbent assay, respectively. After discharge, the patients were followed to analyze the relationship of the biochemical, coagulation indexes, and serum Wnt3a concentration with the prognosis.

RESULTS

The control group had the highest serum protein and fibrinogen, followed by the early group, middle group, and late group. The control group had the lowest enzymes, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and D-dimer, followed by the early group, middle group, and late group. After two years, 22 cases survived and 64 cases died. Serum protein in the death group was significantly lower than that in the survival group, but the enzymes were significantly higher than those in the survival group ($P < 0.05$). In the death group, PT, APTT, TT, D-dimer, and serum Wnt3a were significantly higher than those in the survival group, but FIB in the survival group was significantly lower than that in the survival

group ($P < 0.05$). Single-factor analysis and Logistic regression analysis showed that the risk factors affecting the prognosis of liver cirrhosis patients were Child-Pugh classification, clinical stage, and serum Wnt3a concentration ($P < 0.05$).

CONCLUSION

There are different degrees of changes in biochemical/coagulation indexes and serum Wnt3a concentration in patients with different severity of liver cancer with liver cirrhosis, and dynamic detection of these indicators can help effectively evaluate the disease and predict the prognosis.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Biochemical indexes; Coagulant indexes; Liver cancer with liver cirrhosis; Evaluation; Prognosis

Li SQ, Zhu XY, Zhang JJ. Value of dynamic monitoring of biochemical and coagulant indexes in disease evaluation and prognosis judgment of liver cancer with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(22): 1364-1370 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1364.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i22.1364>

摘要

目的

探讨动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的价值。

方法

选取2012-01/2015-06在临海市第二人民医院诊治的86例肝硬化肝癌患者作为研究对象, 根据临床分期不同分为早期组、中期组及晚期组, 分别为18例、24例和44例; 同时选取同期50例健康体检者作为对照组。采用罗氏501全自动生化分析仪、STAGO全自动凝血分析仪和酶联免疫吸附法分别检测治疗前不同组别生化指标、凝血指标及血清Wnt3a表达水平; 出院后进行随访了解其预后, 并分析不同组别生化、凝血指标及Wnt3a与预后的关系。

结果

在血清蛋白和纤维蛋白原的比较上有对照组>早期组>中期组>晚期组; 在酶类、凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间和D-二聚体的比较上有对照组<早期组<中期组<晚期组。经2年随访后, 22例生存, 64例死亡; 其中死亡组在血清蛋白的比较上低于生存组; 但在酶类的比较上高于生存组, 且差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 死亡组在凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间及D-二聚体及Wnt3a蛋白浓度的比较上高于生存组, 但在纤维蛋白原的比较上低于生存组, 且差异均具有统计学意义

($P < 0.05$)。经单因素及Cox回归分析可知, 影响肝硬化肝癌患者预后的危险因素是Child分级、临床分期及Wnt3a蛋白浓度($P < 0.05$)。

结论

不同临床肝硬化肝癌患者的部分生化指标、凝血指标及Wnt3a蛋白浓度存在不同程度异常, 动态检测此类指标可帮助患者有效完成病情评估和预后判断。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 生化指标; 凝血指标; 肝癌肝硬化; 病情评估; 预后

核心提要: 目前临床仍缺少评估肝硬化肝癌病情和预后的有效指标, 本研究通过动态监测不同临床分期肝硬化肝癌患者生化及凝血指标为其病情评估提供理论依据, 同时探讨Wnt3a与其预后的关系, 为寻找肝硬化肝癌患者有效靶点和预后指标作出一定贡献。

李淑琴, 朱贤勇, 章剑坚. 动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(22): 1364-1370 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1364.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i22.1364>

0 引言

肝癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 以原发性肝癌多见, 认为其发生是多因素、多步骤的结果, 但具体尚不十分清楚; 其中多因素主要包括病毒性肝炎、黄曲霉素、饮水污染、酒精、肝硬化、性激素、亚硝胺类物质、微量元素等^[1,2]。在我国, 乙肝病毒感染所致的肝癌较为常见, 肝硬化是其必经过程; 除此之外, 其它因素亦可导致肝硬化, 肝癌是其重要并发症, 病死率高, 引起国内外学者的极大关注^[3,4]。近年, 有研究显示某些血液指标与肝硬化肝癌患者的早晚及轻重等相关, 对其预后有一定的指示作用^[5]。从基因组学上分析, 肝癌是一多基因、多步骤协同的复杂过程, 包括原癌基因的激活、抑癌基因失活及(或)胚胎期某些癌基因重新复活等信号通路改变等, 其中Wnt信号通路占有重要地位, Wnt3a则是该通路的关键蛋白, 但关于Wnt3a与肝癌的相关报道目前较少^[6]。为更好地给予肝硬化肝癌患者准确病情评估, 改善其疗效和预后, 本文选取2012-01/2015-06在临海市第二人民医院诊治的86例肝硬化肝癌患者作为研究对象, 选取部分生化指标(总蛋白/白蛋白/球蛋白; 乳酸脱氢酶/谷草转氨酶/谷丙转氨酶/肌酸激酶)、凝血指标(凝血酶原时间/活化部分凝血酶时间/凝血酶时间/纤维蛋白原/D-二聚体)及Wnt3a蛋白浓度作为其检测指标, 探讨以上指标在肝

表 1 不同组别生化指标的比较 (mean ± SD)

分组	n	TP (g/L)	ALB (g/L)	GLB (g/L)	LDH (U/L)	AST (U/L)	ALT U/L)	CK (U/L)
对照组	50	75.23 ± 8.12	44.23 ± 5.02	25.45 ± 3.12	163.28 ± 28.12	21.23 ± 2.12	31.11 ± 4.04	152.22 ± 17.69
早期组	18	51.23 ± 4.25	28.45 ± 2.55	17.04 ± 2.04	311.64 ± 29.07	87.67 ± 14.08	84.43 ± 11.07	218.39 ± 27.34
中期组	24	31.20 ± 2.46	20.14 ± 1.87	12.46 ± 1.34	387.09 ± 26.09	110.74 ± 15.26	150.76 ± 17.98	287.34 ± 28.22
晚期组	44	20.04 ± 2.11 ^a	13.75 ± 1.66 ^a	8.03 ± 1.12 ^a	458.87 ± 33.48 ^a	188.59 ± 20.64 ^a	206.87 ± 22.16 ^a	331.03 ± 33.56 ^a

^a*P*<0.05, 与对照组比较. TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; GLB: 球蛋白; LDH: 乳酸脱氢酶; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; CK: 肌酸激酶.

表 2 不同组别凝血指标的比较 (mean ± SD)

分组	n	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	Fib (g/L)	D-D (mg/L)
对照组	50	10.45 ± 1.04	30.12 ± 1.45	16.44 ± 0.76	3.45 ± 0.78	0.17 ± 0.02
早期组	18	16.98 ± 1.78	39.23 ± 1.88	25.23 ± 1.53	2.46 ± 0.65	1.45 ± 0.22
中期组	24	22.09 ± 1.99	44.33 ± 2.86	35.23 ± 2.58	2.02 ± 0.36	2.21 ± 0.20
晚期组	44	28.87 ± 2.34 ^a	63.34 ± 3.02 ^a	53.29 ± 4.86 ^a	0.86 ± 0.14 ^a	3.17 ± 0.33 ^a

^a*P*<0.05, 与对照组比较. PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血酶时间; TT: 凝血酶时间; Fib: 纤维蛋白原; D-D: D-二聚体.

表 3 不同组别血清Wnt3a蛋白浓度比较 (mean ± SD)

分组	n	Wnt3a蛋白浓度 (ng/L)
对照组	50	245.89 ± 28.34
早期组	18	508.08 ± 32.27
中期组	24	705.85 ± 53.35
晚期组	44	999.23 ± 78.87

经方差分析得知, *P*<0.05.

硬化肝癌病情评估及预后上的价值.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: 纳入标准: (1)临床症状、实验室检查及影像学检查等均符合原发性肝癌的诊断^[5]; (2)依从性良好; (3)患者及家属均签署知情同意书; 排除标准: (1)转移性肝癌者; (2)其它疾病所致生化指标及凝血指标异常者; (3)症状严重影响研究结果者; (4)精神病史或精神病家族史.

在遵循以上入组标准的基础上, 选取2012-01/2015-06在临海市第二人民医院诊治的86例肝硬化肝癌患者作为研究对象, 根据临床分期(参考2011版中国原发性肝癌诊疗规范^[7])不同, 分为早期组(I期)、中期组(II-III期)及晚期组(IV期), 分别为18例、24例和44例. 早期组: 男13例, 女5例; 年龄30-70岁, 平均年龄48.12岁±9.37岁; 病因分类, 病毒性肝炎12例, 酒精性肝炎4例; 其它2例. 中期组: 男15例, 女9例; 年龄28-70岁, 平均年龄48.05岁±9.11

岁; 病因分类, 病毒性肝炎15例, 酒精性肝炎6例; 其它3例. 晚期组: 男30例, 女14例; 年龄31-72岁, 平均年龄48.87岁±9.76岁; 病因分类, 病毒性肝炎24例, 酒精性肝炎13例; 其它7例. 三组在性别、年龄及病因分类等临床资料上差异无统计学意义(*P*>0.05). 另选取同期50例健康体检者作为对照组.

1.2 方法

1.2.1 标本采集: 抽取不同组别入院且未采取任何治疗前空腹静脉血6 mL分别置于2支不同抗凝剂真空静脉采血管(生化管-惰性分离胶促凝; 凝血管-枸橼酸钠抗凝)中. 采血完成后, 静置10 min, 立即离心(4000 r/min离心10 min); 后完成样本检测. 此外还须抽取50例健康体检者空腹静脉血完成相同检测, 采集方式、运输方式等均与研究对象相同.

1.2.2 检测方法: 生化指标检测, 仪器: 罗氏C501全自动生化仪, 试剂: 罗氏原装试剂. 检测项目主要包括总蛋白、白蛋白、球蛋白、乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶和肌酸激酶. 凝血指标检测, 仪器: STAGO全自动凝血分析仪, 试剂: STAGO配套试剂. 检测项目主要包括凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原和D-二聚体. 以上所有检测项目质控及标本检测均严格参考仪器及试剂说明书, 由本科室专业人员严格把控.

采用酶联免疫吸附法检测血清中Wnt3a蛋白含量, 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司, 具体操作步骤则参考试剂盒说明书进行, 后在450 nm波长测量各

表 4 生存组与死亡组生化指标的比较 (mean ± SD)

分组	n	TP (g/L)	ALB (g/L)	GLB (g/L)	LDH (U/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	CK (U/L)
生存组	22	55.38 ± 7.36	32.86 ± 4.11	18.42 ± 2.87	283.07 ± 23.76	21.23 ± 2.12	31.11 ± 4.04	252.32 ± 18.68
死亡组	64	24.23 ± 2.07 ^a	17.63 ± 1.95 ^a	10.65 ± 2.08 ^a	398.04 ± 30.34 ^a	152.13 ± 18.04 ^a	186.34 ± 20.12 ^a	301.47 ± 31.44 ^a

^a $P < 0.05$, 与生存组相比较. TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; GLB: 球蛋白; LDH: 乳酸脱氢酶; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; CK: 肌酸激酶.

表 5 生存组与死亡组凝血指标的比较 (mean ± SD)

分组	n	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	Fib (g/L)	D-D (mg/L)
生存组	22	16.75 ± 1.88	38.12 ± 4.87	25.44 ± 1.89	3.02 ± 0.58	0.65 ± 0.21
死亡组	64	25.07 ± 2.04 ^a	57.22 ± 3.46 ^a	48.29 ± 3.72 ^a	1.26 ± 0.22 ^a	3.01 ± 0.21 ^a

^a $P < 0.05$, 与生存组比较. PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血酶时间; TT: 凝血酶时间; Fib: 纤维蛋白原; D-D: D-二聚体.

表 6 生存组与死亡组血清Wnt3a蛋白浓度的比较(mean ± SD)

分组	n	Wnt3a蛋白浓度(ng/L)
生存组	22	698.48 ± 66.33
死亡组	64	1234.75 ± 89.34

孔的吸光度(A)值, 并绘制标准曲线, 根据标准曲线计算血清中Wnt3a蛋白的浓度.

出院后进行随访, 共2年, 了解所有研究对象的生存情况.

统计学处理 本研究所有数据均采用SPSS19.00统计软件进行分析, 计量资料用mean ± SD描述, 用 t 检验或方差分析进行分析; 计数资料用百分率(%)表示, 用 χ^2 检验进行分析; 首先将影响预后的可能因素进行单因素分析(χ^2 检验), 后将 $P < 0.1$ 者纳入Cox回归分析, 探寻危险因素; 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同组别生化指标的比较 四组在总蛋白、白蛋白、球蛋白、乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶和肌酸激酶生化指标上差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且在血清蛋白的比较上有对照组>早期组>中期组>晚期组, 在酶类的比较上有对照组<早期组<中期组<晚期组(表1).

2.2 不同组别凝血指标的比较 四组在凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原和D-二聚体凝血指标上差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且在凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间及D-二聚体的比较上有对照组<早期组<中期组<晚期组; 在纤维蛋白原上有对照组>早期组>中期组>晚期组(表2).

2.3 不同组别血清Wnt3a蛋白浓度比较 血清Wnt3a蛋白浓度从对照组到早、中晚三组依次增加, 且四组差异均具有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

2.4 生存组与死亡组生化指标的比较 经2年随访后, 22例生存, 称为生存组; 64例死亡, 称为死亡组. 死亡组在总蛋白、白蛋白及球蛋白上低于生存组; 但在乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶和肌酸激酶上高于生存组, 且差异均具有统计学意义($P < 0.05$)(表4).

2.5 生存组与死亡组凝血指标的比较 死亡组在凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间及D-二聚体上高于生存组, 但在纤维蛋白原上低于生存组(表5).

2.6 生存组与死亡组血清Wnt3a蛋白浓度的比较 死亡组血清Wnt3a蛋白浓度远远高于生存组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表6).

2.7 影响肝硬化肝癌预后的单因素分析 经单因素分析得知, 两组在年龄、性别、Child分级及临床分期上差异明显, 具有统计学意义(表7).

2.8 影响肝硬化肝癌患者预后的COX回归分析 联合本文结果, 将表6中 $P < 0.1$ 的“年龄、性别、病因分类、Child分级及临床分期”和Wnt3a蛋白浓度纳入Logistic回归分析, 经分析可知, 影响肝硬化肝癌患者预后的危险因素是Child分级、临床分期及Wnt3a蛋白浓度($P < 0.05$)(表8).

3 讨论

肝脏是血清蛋白、多种凝血因子、抗凝和纤溶物质合成的场所, 也是部分抗凝和纤溶物质灭活的场所, 在保持机体血清蛋白、凝血、抗凝及纤溶动态平衡上具有重要作用; 此外, 肝细胞中还富含各种酶类, 包括乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶及肌酸激酶等, 因此一

表 7 影响肝硬化肝癌预后的单因素分析

分组因素	<i>n</i>	生存组 (<i>n</i> = 22)	死亡组 (<i>n</i> = 64)	χ^2	<i>P</i>
年龄				3.909	0.048
<35岁	43	15	28		
≥35岁	43	7	36		
性别				4.096	0.043
男	58	11	47		
女	28	11	17		
病因分类				3.113	0.078
病毒性肝炎	37	13	24		
酒精性肝炎	14	3	11		
其它	35	6	29		
Child分级				7.356	0.007
A级	27	12	15		
B级	27	7	20		
C级	32	3	29		
临床分期				10.743	0.001
早期	18	10	8		
中期	24	8	16		
晚期	44	4	40		
治疗方案是否联合靶向治疗				0.123	0.726
是	60	16	44		
否	26	6	20		

表 8 影响肝硬化肝癌患者预后的COX回归分析

相关因素	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
年龄	0.724	0.208	1.523	0.328	0.462	0.334–0.646
性别	0.684	0.327	2.087	0.486	0.355	0.106–0.758
病因分类	0.663	0.276	3.287	0.349	0.432	0.208–0.986
Child分级	0.721	0.204	10.076	0.001	1.128	0.705–1.993
临床分期	0.931	0.446	4.389	0.036	2.538	1.069–3.066
Wnt3a蛋白浓度	0.879	0.275	8.994	0.006	1.498	1.012–3.447

且肝脏发生损伤,血清蛋白合成减少、酶类从受损肝细胞中释放入血、凝血功能也出现异常^[8,9]。有研究表明,肝脏损伤程度或类型不同,其在生化指标及凝血指标上存在一定差异,且具有比较意义^[10,11]。孙金旗^[12]通过对62例不同肝病和60例正常体检者的对比发现,随急性肝炎、慢性肝炎、肝炎肝硬化到肝炎肝硬化肝癌的层层递进,生化指标和凝血指标的异常程度也随之变化,认为部分生化指标和凝血指标形象地展示了疾病的进展,在疾病病情评估及预后判断上具有重要的意义。Wnt3a位于17号染色体上,具体为17q21,在细胞增殖和分化过程中发挥重要作用^[13]。研究显示,正常人群中Wnt3a多处于失活或低表达状态,若被重新激活则多与恶性肿瘤相关,然而关于肝硬化肝癌的进展与Wnt3a信号分子表达及改变的临床报道暂未发现^[14,15]。

在本研究中,亦存在此类分析,但本研究主要聚焦于部分生化指标和凝血指标在不同临床肝硬化肝癌患者的差异及价值。本研究在血清蛋白的比较上有对照组>早期组>中期组>晚期组,在酶类的比较上有对照组<早期组<中期组<晚期组,且差异具有统计学意义($P<0.05$);在凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间及D-二聚体的比较上有对照组<早期组<中期组<晚期组;在纤维蛋白原的比较上有对照组>早期组>中期组>晚期组。这是因为在疾病进展的过程中,肝细胞坏死程度大于再生程度,肝细胞来源蛋白及凝血因子等生成大大减少,机体血清蛋白及凝血功能出现异常;另一方面,在疾病进展过程中存在病原体或过程中产生的自身免疫复合物导致血管内皮细胞受损,容易形成微血管内血栓,从而导致纤溶亢进, D-二聚体骤升。

这与谢翠华^[16]和张玉敏等^[17]学者部分研究结果基本一致, 认为部分生化指标和凝血指标可粗略区分肝硬化肝癌患者的不同临床分期, 为患者诊疗提供更多理论依据。此外, 还须特别注意内外凝血系统, 临床分期越晚, 越易发生出血, 且程度越重, 易导致不可挽回的后果, 提示临床工作者在得知患者内外凝血系统严重异常时可预测其已处于临床晚期, 或通过临床表现或其它辅助检查得知患者已处于临床晚期时须谨慎关注患者凝血系统情况。经随访分为死亡组和生存组, 发现死亡组在总蛋白、白蛋白及球蛋白的比较上低于生存组; 但在乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶和肌酸激酶的比较上高于生存组, 且差异均具有统计学意义($P<0.05$); 死亡组在凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间及D-二聚体的比较上高于生存组, 但在纤维蛋白原的比较上低于生存组, 与李正康等^[18]学者部分研究结果基本一致。提示部分生化指标和凝血指标还可帮助临床医生完成粗略预后判断, 以便患者选择自己的肿瘤生活。此外, 在本研究中还有晚期组、中期组及早期组Wnt3a蛋白的依次降低, 且远超出正常对照组; 肝癌中死亡组Wnt3a蛋白浓度明显高于生存组。这说明多标志物联合检测可大大增加病情评估及预后判断的可信度, 可增大样本量完善本研究的结论。最后, 本文经单因素分析及COX回归分析发现影响肝硬化肝癌患者预后的危险因素是Child分级、临床分期和Wnt3a蛋白浓度($P<0.05$)。这与陈一博等^[19]学者的研究结果基本一致, 帮助临床医生更好地认识肝癌。

总之, 不同临床肝硬化肝癌患者的部分生化指标、凝血指标和Wnt3a蛋白浓度存在不同程度地异常, 动态检测此类指标可帮助患者有效完成病情评估和预后判断。

文章亮点

实验背景

临床上, 肝癌多由肝硬化发展而来, 但关于肝硬化肝癌病情评估和预后的指标较少, 本研究通过比较分析不同临床分期肝硬化肝癌患者生化及凝血指标之间的差异, 为其病情评估提供理论依据; 通过分析Wnt3a蛋白与肝硬化肝癌预后之间的关系, 为预后监测提供有效指标。

实验动机

本研究通过动态监测不同临床分期肝硬化肝癌患者生化、凝血指标及分析Wnt3a蛋白与预后之间关系, 探讨动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的。

实验目标

本研究的主要目标是探讨动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的价值, 结果显示不同临床分期肝硬化肝癌患者部分生化指标、凝血指标和Wnt3a蛋白浓度存在差异, 动态监测此类指标可帮助患者完成病情评估和预后判断。

实验方法

本研究为了达到目标分别采用罗氏C501全自动生化仪、STAGO全自动凝血分析仪和酶联免疫吸附法检测生化指标、凝血指标及Wnt3a蛋白, 以上技术均较为成熟, 结果稳定, 可信度高; 同时通过卡方检验及COX回归模型完成预后影响因素的分析, 具有一定临床意义。

实验结果

本研究达到了实验目标, 结果显示部分生化、凝血指标及Wnt3a在不同临床分期肝硬化肝癌患者中存在差异, 且经单因素和多因素分析得知Child分级、临床分期及Wnt3a蛋白浓度是影响肝硬化肝癌患者预后的独立危险因素, 为肝硬化肝癌患者的诊疗及预后评估提供有效指标。

实验结论

不同临床分期肝硬化肝癌患者在部分生化指标、凝血指标和Wnt3a蛋白浓度存在差异, 动态监测此类指标可帮助临床工作者完成肝硬化肝癌病情的评估; 此外, 还发现Child分级、临床分期及Wnt3a蛋白浓度是影响肝硬化肝癌患者预后的独立危险因素, 对Child分级差、临床分期晚及Wnt3a蛋白浓度高患者须予以高度重视, 争取给予个性化治疗。

展望前景

本研究的经验教训是: 须扩大研究对象, 使结论更有推广价值; 未来研究方向是动态监测差异性生化、凝血指标及Wnt3a蛋白可作为肝硬化肝癌患者临床分期评估及预后预测的重要指标, 为其诊疗做出一定贡献; 最佳方法是对于以上指标均可做到床旁检测, 减少因采取及运送造成的结果差异。

4 参考文献

- 1 吕桂帅, 陈磊, 王红阳. 我国肝癌研究的现状与前景. 生命科学 2015; 27: 237-248 [DOI: 10.13376/j.cbbs/2015034]
- 2 Pogribny IP, Rusyn I. Role of epigenetic aberrations in the development and progression of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 342: 223-230 [PMID: 22306342 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.01.038]
- 3 李想. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌的危险因素分析. 临床医学

- 2015; 35: 48-50
- 4 Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5-S16 [PMID: 15508102 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.011]
- 5 汪晋, 马金良. 肝癌预后相关影响因素. 中国普通外科杂志 2015; 24: 270-274 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.022]
- 6 Trowbridge JJ, Guezguez B, Moon RT, Bhatia M. Wnt3a activates dormant c-Kit(-) bone marrow-derived cells with short-term multilineage hematopoietic reconstitution capacity. *Stem Cells* 2010; 28: 1379-1389 [PMID: 20521329 DOI: 10.1002/stem.457]
- 7 高杰, 朱继业. 卫生部《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》解读. 中华普通外科杂志 2012; 27: 693-695 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2012.08.034]
- 8 郭永章. 原发性肝癌的诊断与治疗研究进展. 昆明医科大学学报 2011; 32: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2011.07.001]
- 9 王国有, 梁小利, 拓红晓, 高红, 耿娜. 凝血功能及血小板相关参数检测对肝病诊治的临床价值. 中国医学工程 2016; 2: 40-42 [DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2016.06.016]
- 10 张玲莉, 彭燕. 急性肝损伤模型建立与血清生化指标相关性研究. 中国药师 2015; 18: 1460-1463 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2015.09.009]
- 11 潘洁, 刘薇薇, 黄建伟, 舒建昌. 白毒伞中毒致肝损伤的酶学与凝血指标变化规律及其对预后的影响. 胃肠病学和肝病杂志 2016; 25: 566-569 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.05.021]
- 12 孙金旗. 乙型肝炎患者HBVDNA含量与肝功能、血脂及凝血功能间关系的研究. 河南: 郑州大学, 2015
- 13 Kaur N, Chettiar S, Rathod S, Rath P, Muzumdar D, Shaikh ML, Shiras A. Wnt3a mediated activation of Wnt/ β -catenin signaling promotes tumor progression in glioblastoma. *Mol Cell Neurosci* 2013; 54: 44-57 [PMID: 23337036 DOI: 10.1016/j.mcn.2013.01.001]
- 14 Furuya K, Sasaki A, Tsunoda Y, Tsuji M, Udaka Y, Oyamada H, Tsuchiya H, Oguchi K. Eribulin upregulates miR-195 expression and downregulates Wnt3a expression in non-basal-like type of triple-negative breast cancer cell MDA-MB-231. *Hum Cell* 2016; 29: 76-82 [PMID: 26573286 DOI: 10.1007/s13577-015-0126-2]
- 15 Pan LH, Yao M, Cai Y, Gu JJ, Yang XL, Wang L, Yao DF. Oncogenic Wnt3a expression as an estimable prognostic marker for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3829-3836 [PMID: 27076768 DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3829]
- 16 谢翠华. 肝病患者肝功能联合凝血四项检测临床意义观察. 齐齐哈尔医学院学报 2015; 68: 4879-4880
- 17 张玉敏, 李玉柱, 寇永妹, 韩龙才. AFP-L3、凝血四项联合检测在原发性肝癌的临床应用. 热带医学杂志 2015; 15: 218-220
- 18 李正康, 张鑫强, 刘素玲, 侯铁英. 凝血四项指标和肿瘤标志物在乙型肝炎病毒感染相关肝硬化和原发性肝癌中的诊断价值. 中国实验诊断学 2016; 20: 2061-2065 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2016.12.026]
- 19 陈一博, 张俊晶, 孟兴凯. 原发性肝癌预后影响因素的研究进展. 肝胆胰外科杂志 2015; 27: 164-166 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2015.02.023]

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)

培菲康联合兰索拉唑对消化道溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响

赵紫烟

赵紫烟, 天津市第五中心医院急救中心 天津市 300450

赵紫烟, 主治医师, 主要从事消化内科疾病及急救方面研究.

作者贡献分布: 此课题的设计、研究过程、数据分析及论文写作等均由赵紫烟独立完成.

通讯作者: 赵紫烟, 主治医师, 300450, 天津市滨海新区塘沽浙江路41号, 天津市第五中心医院急救中心. 1848757985@qq.com
电话: 022-65665000

收稿日期: 2018-06-22

修回日期: 2018-07-15

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-08

Effect of live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder plus lansoprazole on clinical symptoms and mental health in patients with peptic ulcer

Zi-Yan Zhao

Zi-Yan Zhao, Emergency Medicine Center, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Correspondence to: Zi-Yan Zhao, Attending Physician, Emergency Medicine Center, Tianjin Fifth Central Hospital, 41 Zhejiang Road, Tanghai New Area, Tianjin 300450, China. 1848757985@qq.com

Received: 2018-06-22

Revised: 2018-07-15

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-08

Abstract

AIM

To explore the effect of live combined bifidobacterium,

lactobacillus, and enterococcus powder plus lansoprazole on the clinical symptoms and mental health in patients with peptic ulcer.

METHODS

One hundred and eighteen patients with peptic ulcer were admitted to the Department of Gastroenterology, Tianjin Fifth Central Hospital from June 2017 to May 2018. The patients were randomly divided into an observation group and a control group. Both groups were treated with lansoprazole, and the observation group was additionally given live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder. The clinical symptoms, the Symptom Checklist 90 (SCL-90) score, and the quality of life were compared between the two groups of patients before and after treatment.

RESULTS

The total score of SCL-90 and the scores of somatization, depression, anxiety, and hostility in patients with peptic ulcer were all higher than those of healthy ones ($P < 0.05$). After treatment, the scores of abdominal pain, abdominal distention, sour regurgitation, and belching in the two groups were lower than those before treatment, and abdominal pain score was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The scores of SCL-90 and somatization, depression, anxiety and hostility in both groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), but the difference between the control group and the observation group was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the quality of life scores in the two groups were significantly higher than those before treatment, and the quality of life scores in the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder plus lansoprazole can improve the clinical symptoms, mental health, and quality of life in patients with peptic ulcer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder; Gastrointestinal ulcer; Clinical symptoms; Mental health status; Quality of life

Zhao ZY. Effect of live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder plus lansoprazole on clinical symptoms and mental health in patients with peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(22): 1371-1376 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1371.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i22.1371>

摘要

目的

探讨培菲康联合兰索拉唑对消化道溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响。

方法

选取2017-06/2018-05期间在天津市第五中心医院消化内科收治的118例消化性溃疡患者作为研究对象,将消化性溃疡患者随机分为观察组和对照组,比较两组患者治疗前后临床症状、症状自评量表(Symptom Checklist 90, SCL-90)及生活质量的得分变化。

结果

消化性溃疡患者SCL-90总均分及其躯体化、抑郁、焦虑、敌对因子分均高于健康者,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后腹痛、腹胀、反酸及嗝气评分均低于治疗前,且观察组患者治疗后腹痛评分低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后SCL-90及其躯体化、抑郁、焦虑、敌对因子分均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);而对照组治疗后SCL-90及其躯体化、抑郁、焦虑因子分均低于治疗前,且与观察组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后生活质量及其各因子分均高于治疗前,且观察组患者治疗后生活质量及其各因子分均高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

结论

培菲康联合兰索拉唑可改善消化道溃疡患者临床症状及心理健康状况,提高其生活质量。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 培菲康; 消化道溃疡; 临床症状; 心理健康状况; 生活质量

核心提要: 消化性溃疡患者多伴有抑郁、焦虑状态,在临床上,对于常规治疗无效并合并焦虑抑郁的患者,可联合培菲康治疗,通过对肠道菌群的调节,改善其心理健康状况,提高其生活质量,为临床合并抑郁焦虑情绪患者提供了新的治疗靶点。

赵紫烟. 培菲康联合兰索拉唑对消化道溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(22): 1371-1376 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1371.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i22.1371>

0 引言

消化性溃疡是消化系统常见病之一,是指由发生在胃和十二指肠的慢性溃疡,即胃溃疡和十二指肠,因溃疡形成与胃酸/胃蛋白酶的消化作用有关而得名。患者常出现腹痛、腹胀、反酸、嗝气、恶心呕吐等临床症状,而且大多数患者常因病情反复发作,迁延难愈,病程长,往往会合并抑郁、焦虑及躯体化障碍等心理问题,给患者生活和工作带来很多不便,导致患者的生活质量降低^[1,2]。肠道和脑之间存在双向调节作用,称为“脑肠轴”,是肠道菌群与中枢神经系统通过神经、内分泌和免疫联系的通路^[3]。大量研究发现,肠道微生物在人体肠道间的互动,使得微生物也参与了脑肠轴的功能反应^[4]。因此,调节肠道菌群可能是改善抑郁焦虑状态的新方法,但是目前国内外关于培菲康对消化性溃疡患者临床症状以及心理健康状况的研究尚不多见,故本文旨在探讨应用双歧杆菌三联活菌(商品名培菲康)联合兰索拉唑对消化道溃疡患者临床症状以及心理健康状况的影响,为调节脑肠轴功能及改善消化道溃疡患者心理健康状况提供参考价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2018-05期间在天津市第五中心医院消化内科收治的118例消化性溃疡患者作为研究对象,纳入标准: (1)年龄大于18岁; (2)符合《内科疾病诊断标准》^[5]; (3)经胃镜证实。排除标准: (1)短期内可导致或合并严重脏器功能不全的患者; (2)近1 mo来服用抗精神病药物; (3)处于妊娠期或哺乳期妇女; (4)中途退出或不能完成调查者。健康者为同期在本院健康体检的120例正常人,与消化道溃疡患者性别、年龄相匹配。该研究经过天津市第五中心医院伦理委员会审核批准(TJWZXLL2018033),所有研究对象对本研究知情同意并自愿参加。

1.2 方法 按照住院号将消化性溃疡患者分为观察组和

表 1 消化道溃疡患者与健康者SCL-90及其各因子分比较 (mean ± SD)

因子	消化道溃疡患者 (n = 106)	健康者 (n = 120)	t	P
SCL-90	1.95 ± 0.45	1.47 ± 0.32	9.131	<0.001
躯体化	1.63 ± 0.38	1.27 ± 0.19	9.164	<0.001
强迫	1.39 ± 0.43	1.46 ± 0.52	1.094	0.275
人际关系	1.65 ± 0.67	1.68 ± 0.43	0.405	0.686
抑郁	1.85 ± 0.23	1.54 ± 0.38	7.300	<0.001
焦虑	1.81 ± 0.61	1.34 ± 0.76	6.071	<0.001
敌对	1.83 ± 0.58	1.48 ± 0.25	6.010	<0.001
恐怖	1.23 ± 0.35	1.21 ± 0.53	0.330	0.742
偏执	1.63 ± 0.49	1.62 ± 0.56	0.142	0.887
精神病性	1.43 ± 0.85	1.35 ± 0.68	0.785	0.433

表 2 两组患者治疗前后临床症状评分比较 (mean ± SD)

分组	腹痛		腹胀		反酸		嗝气	
	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(n = 49)	2.28 ± 0.42	1.28 ± 0.50 ^a	2.66 ± 0.54	1.14 ± 0.23 ^a	2.76 ± 0.23	1.91 ± 0.25 ^a	2.57 ± 0.47	1.16 ± 0.24 ^a
对照组(n = 57)	2.18 ± 0.57	1.46 ± 0.67 ^a	2.73 ± 0.63	1.23 ± 0.46 ^a	2.68 ± 0.41	1.84 ± 0.38 ^a	2.69 ± 0.53	1.23 ± 0.48 ^a
t	1.014	2.088	0.609	1.242	1.211	1.101	1.224	0.926
P	0.313	0.039	0.544	0.217	0.229	0.274	0.224	0.357

^aP<0.05, 与同组治疗前比较。

对照组, 其中观察组: 双歧杆菌三联活菌胶囊(商品名: 培菲康, 上海信谊药厂有限公司生产)口服, 2粒/次, 3次/d, 兰索拉唑(天津武田医药有限公司生产)口服, 1片/次, 1次/d; 对照组: 兰索拉唑1片/次, 1次/d。两组均根据病情给予对症处理, 基本一致, 分别在治疗前、治疗后4周后评价临床疗效, 随访时间为1 mo。

1.3 观察指标

1.3.1 临床症状评分: 分别在治疗前及治疗后4 wk对两组患者的腹痛、腹胀、反酸、嗝气等临床症状进行评价。根据症状的严重程度进行评分, 轻微(症状发作时间大于5 d, 且不影响日常活动)记为1分, 明显(症状较为明显, 每3-5 d发作一次, 部分影响日常活动)为2分, 严重(每天发作一次, 严重影响日常活动)为3分。

1.3.2 症状自评量表 (Symptom Checklist 90, SCL-90)^[6]: 该量表共包括9个因子, 主要反映被试的思维、情感、行为、人际、生活习惯等某方面情况。共有90个条目, 每个条目采用“0-4分”五级评分, 总分为每个条目得分相加, 总均分 = 总分/90, 因子分 = 组成某因子的各项目总分/组成该因子的项目数。

1.3.3 生存质量评定量表^[7]: 分别于治疗前及治疗后4周对两组患者进行评价, 该量表由社会领域、心理领域、生理领域、环境领域四个维度构成。共有26个条

目, 每个条目采用5级评分制。总分越高, 患者的生存质量越好。

统计学处理 采用统计学软件SPSS17.0进行数据分析, 数据类型为计量资料者, 采用用mean±SD表示, 两组间治疗前和治疗后SCL-90及临床症状评分比较均采用独立样本t检验, 两组内治疗前后SCL-90、临床症状评分及生活质量得分比较均采用配对样本t检验。计数资料者, 采用例数(n)和百分比(%)表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 消化道溃疡患者的基本情况 消化道溃疡患者共118例, 106例患者完成随访研究, 随访为89.8%。观察组: 49例, 男28例(57.1%), 女21例(42.9%), 年龄22~73岁, 平均47.36岁±7.56岁, 病程6 mo-12年, 平均5.4年±2.8年; 胃溃疡12例(24.5%), 十二指肠溃疡30例(61.2%), 复合性溃疡7例(14.3%)。对照组: 57例, 男30例(52.6%), 女27例(47.4%), 年龄20-74岁, 48.32岁±8.23岁, 病程6 mo-14年, 平均6.1年±1.8年, 胃溃疡15例(26.3%), 十二指肠溃疡34例(59.6%), 复合性溃疡8例(14.1%)。两组患者性别、年龄、病程及疾病类型的比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性。

表 3 都两组患者治疗前后SCL-90及其各因子分比较 (mean ± SD)

因子	观察组 (n = 49)		t	P	对照组 (n = 57)		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
SCL-90	1.89 ± 0.35	1.53 ± 0.36 ^a	5.019		2.01 ± 0.55	1.81 ± 0.43	2.163	0.033
躯体化	1.57 ± 0.34	1.31 ± 0.21 ^a	4.554	<0.001	1.69 ± 0.42	1.51 ± 0.35	2.486	0.014
强迫	1.32 ± 0.38	1.38 ± 0.34	0.824	0.412	1.46 ± 0.48	1.41 ± 0.70	0.445	0.657
人际关系	1.61 ± 0.59	1.65 ± 0.47	0.371	0.771	1.69 ± 0.75	1.62 ± 0.66	0.529	0.598
抑郁	1.79 ± 0.19	1.53 ± 0.24 ^a	5.946	<0.001	1.91 ± 0.27	1.69 ± 0.41	3.383	0.001
焦虑	1.79 ± 0.73	1.37 ± 0.47 ^a	3.386	0.001	1.83 ± 0.49	1.59 ± 0.46	2.696	0.008
敌对	1.87 ± 0.43	1.54 ± 0.33	4.262	0.001	1.79 ± 0.73	1.62 ± 0.48	1.469	0.142
恐怖	1.28 ± 0.39	1.24 ± 0.43	0.482	0.730	1.18 ± 0.31	1.22 ± 0.34	0.656	0.513
偏执	1.68 ± 0.37	1.53 ± 0.46	1.779	0.079	1.58 ± 0.61	1.49 ± 0.52	0.848	0.398
精神病性	1.40 ± 0.83	1.37 ± 0.56	0.210	0.834	1.46 ± 0.87	1.41 ± 0.74	0.331	0.741

^aP<0.05, 与对照组治疗后比较.

表 4 两组患者治疗前后生活质量比较 (mean ± SD)

分组	总评分		社会领域		心理领域		生理领域		环境领域	
	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(n = 49)	40.38 ± 3.26	65.52 ± 6.42 ^a	11.12 ± 3.24	10.32 ± 1.43	18.59 ± 3.25 ^a	9.08 ± 1.48	17.43 ± 4.63 ^a	15.28 ± 3.48 ^a	11.54 ± 1.23	18.04 ± 2.43 ^a
对照组(n = 57)	39.58 ± 3.35	54.23 ± 4.43 ^a	11.52 ± 2.21	10.45 ± 2.46	15.98 ± 3.51 ^a	9.58 ± 3.34	14.21 ± 4.14 ^a	13.02 ± 3.89 ^a	11.08 ± 2.49	13.51 ± 3.32 ^a
t	1.241	10.654	0.751	0.326	3.494	0.969	3.780	3.130	1.175	7.902
P	0.217	<0.001	0.454	0.745	<0.001	0.335	<0.001	0.002	0.243	<0.001

^aP<0.05, 与同组治疗前比较.

2.2 消化道溃疡患者与健康者SCL-90及其各因子分比较 结果显示, 消化道溃疡患者SCL-90总均分及其躯体化、抑郁、焦虑、敌对因子分均高于健康者, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.3 两组患者治疗前后临床症状评分比较 结果显示, 两组患者治疗后腹痛、腹胀、反酸及嗝气评分均低于治疗前, 且观察组患者治疗后腹痛评分低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05) (表2).

2.4 两组患者治疗前后SCL-90及其各因子分比较 结果显示, 观察组治疗后SCL-90及其躯体化、抑郁、焦虑、敌对因子分均低于治疗前, 差异有统计学意义(P<0.05); 而对照组治疗后SCL-90及其躯体化、抑郁、焦虑因子分均低于治疗前, 且与观察组比较, 差异均有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.5 两组患者治疗前后生活质量比较 结果显示, 两组患者治疗后生活质量及其各因子分均高于治疗前, 且观察组患者治疗后生活质量及其各因子分均高于对照组, 差异均具有统计学意义(P<0.05) (表4).

3 讨论

本研究结果发现, 消化性溃疡患者SCL-90总均分及其躯体化、抑郁、焦虑、敌对因子分均高于健康者, 这与陈力等^[8]人的研究结果相一致. 多项研究发现, 消化性溃疡患者大多存在负性情绪, 如抑郁、焦虑等^[9,10], 有学者发现慢性疼痛患者常与抑郁症并存, 在经受痛觉刺激时, 与疼痛有关的边缘系统也会被激活, 如杏仁核、前岛叶、前额叶皮质和前扣带皮质等部位, 这进一步说明了消化性溃疡患者多出现抑郁情绪的原因^[11]. 而且, 社会心理因素在消化性溃疡发病过程中有着重要影响^[12], 抑郁焦虑同样受社会心理因素的影响^[13], 它通过脑肠互动, 导致机体的植物神经功能失调, 影响胃肠道运动及感觉功能, 从而出现或加重消化性溃疡患者的临床症状^[14], 因此, 消化性溃疡与精神症状的关系是相互作用、相互影响的.

本研究结果发现, 观察组和治疗组患者治疗后腹痛、腹胀、反酸及嗝气评分均低于治疗前, 且观察组患者治疗后腹痛评分低于对照组. 有研究显示, 患者的

临床症状及其严重程度和肠道菌群环境有关^[15], 且饮用含双歧杆菌的酸奶有助于减轻肠易激综合征患者腹胀等临床症状, 提高其生活质量^[16]. 兰索拉唑是临床上治疗消化性溃疡的常用药, 是一种质子泵抑制剂, 可抑制胃酸分泌, 对胃黏膜起到保护作用, 对各种难治性溃疡治疗均有良好的作用^[17]. 而培菲康是一种新型微生态制剂, 主要是由双歧杆菌、嗜酸乳杆菌及粪肠球菌组成. 对人体来说, 培菲康属于益生菌范畴, 对肠道菌群环境有调节作用, 有助于形成生物屏障, 从而抵抗多种人体致病菌^[18]. 此外, 培菲康可以通过抑制肠道平滑肌的收缩, 降低肠道扩张的敏感性和反应性, 改善由炎症反应、免疫反应和抗生素引起的肠道高敏性, 起到减轻伤害性疼痛作用, 从而缓解消化性溃疡患者的临床症状^[19,20].

本研究结果还发现, 观察组与对照组患者治疗后 SCL-90 总分及其躯体化、抑郁、焦虑因子分均低于治疗前, 而且观察组患者低于对照组. 国内学者研究显示, 培菲康可有效改善功能性腹痛综合征患者的腹痛症状以及心理状态, 疗效与舍曲林相当, 支持了本研究结果^[21]. 肠道菌群环境主要通过神经、内分泌和免疫通路与大脑之间相互作用, 在基础研究发现, 培菲康可调节无菌动物的应激状态, 参与中枢神经系统发育的关键环节^[3], 有助于减轻动物的抑郁和焦虑样行为. 消化系统除了受交感-迷走神经的调节外, 还受交感-肾上腺轴和下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节^[22]. 生理学上, 抑郁症状常导致下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的异常^[23], 而培菲康中的双歧杆菌可改善下丘脑-垂体-肾上腺轴功能^[24]. 此外, 培菲康还可以通过调节神经递质, 如 γ -氨基丁酸、多巴胺、5-羟色胺等, 减轻炎症反应, 来改善抑郁焦虑状态^[25,26]. 因此, 培菲康可通过上述途径来改善消化性溃疡患者焦虑抑郁等心理状态.

总之, 消化性溃疡患者多合并抑郁、焦虑情绪, 在临床治疗中, 对于传统治疗无效并合并抑郁焦虑情绪的患者, 可联合培菲康治疗, 改善其心理健康状况, 提高其生活质量, 为临床合并抑郁焦虑情绪患者提供了新的治疗靶点.

文章亮点

实验背景

消化性溃疡患者常因病情反复发作, 迁延难愈, 病程长, 往往会合并抑郁、焦虑及躯体化障碍等心理问题, 给患者生活和工作带来很多不便, 导致患者的生活质量降低.

实验动机

调节肠道菌群环境很可能成为改善抑郁焦虑情绪新的治疗靶点, 但是至今国内外关于培菲康对消化性溃疡患者临床症状以及心理健康状况的研究尚不多见, 故本文旨在探讨应用双歧杆菌三联活菌(商品名培菲康)联合兰索拉唑对消化性溃疡患者临床症状以及心理健康状况的影响, 为改善脑肠轴功能及提高消化性溃疡患者心理健康状况提供新的思路.

实验目标

本研究为探讨培菲康联合兰索拉唑对消化性溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响, 发现对于传统治疗无效并合并抑郁焦虑情绪的患者, 可联合培菲康治疗, 改善其心理健康状况, 提高其生活质量, 为临床合并抑郁焦虑情绪患者提供了新的治疗靶点.

实验方法

本研究为探讨培菲康联合兰索拉唑对消化性溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响, 采用队列研究, 按照住院号将消化性溃疡患者分为观察组和对照组, 分别在治疗前、治疗后4周后评价临床疗效, 随访时间为1 mo.

实验结果

本研究结果显示, 消化性溃疡患者心理健康状况差于健康者, 而经培菲康联合兰索拉唑治疗后腹痛、腹胀、反酸及嗝气评、心理健康状况及生活质量均优于单独兰索拉唑治疗, 为临床合并抑郁焦虑情绪患者提供了新的治疗靶点.

实验结论

本研究发现, 消化性溃疡患者多合并抑郁、焦虑情绪, 在临床治疗中, 对于传统治疗无效并合并抑郁焦虑情绪的患者, 可联合培菲康治疗, 改善其心理健康状况, 提高其生活质量, 为临床合并抑郁焦虑情绪患者提供了新的治疗靶点.

展望前景

肠道菌群的调节可能提供一种情绪和焦虑障碍的治疗和/或预防的新靶点, 但在今后研究中仍需更为深入的研究, 需要增加样本量, 延长培菲康治疗后观察时间, 并进行相关的基础实验验证.

4 参考文献

- 1 Zhang S, Xu Z, Gao Y, Wu Y, Li Z, Liu H, Zhang C. Bidirectional crosstalk between stress-induced gastric ulcer and depression under chronic stress. *PLoS One* 2012; 7: e51148

- [PMID: 23251441 DOI: 10.1371/journal.pone.0051148]
- 2 Zwiri AM. Anxiety, Depression and Quality of Life among Patients with Recurrent Aphthous Ulcers. *J Contemp Dent Pract* 2015; 16: 112-117 [PMID: 25906801]
- 3 Slyepchenko A, Carvalho AF, Cha DS, Kasper S, McIntyre RS. Gut emotions - mechanisms of action of probiotics as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 1770-1786 [PMID: 25470391 DOI: 10.2174/187152731]
- 4 Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* 2017; 112: 399-412 [PMID: 27392632 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002]
- 5 贝政平. 内科疾病诊断标准. 北京: 科学出版社 2001: 78-80
- 6 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册(增订版). 北京: 中国心理卫生杂志社 1999; 159-161, 194-196
- 7 高永健, 钱家鸣, 朱峰, 徐颖, 赖雅敏. 炎症性肠病患者生存质量问卷调查研究. *中国全科医学* 2012; 15: 1974-1976 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.06.062]
- 8 陈力, 陈玉龙, 徐春晖, 王业忠, 席睿. 消化性溃疡患者的心理状况调查及健康教育指导对NK细胞的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2480-2484 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i24.2480]
- 9 黄海东. 健康教育对消化性溃疡患者生活质量及遵医行为的影响. *中国健康教育* 2015; 31: 46-48 [DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2015.01.12]
- 10 Hsu CC, Hsu YC, Chang KH, Lee CY, Chong LW, Lin CL, Shang CS, Sung FC, Kao CH. Depression and the Risk of Peptic Ulcer Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2333 [PMID: 26705225 DOI: 10.1097/MD.0000000000002333]
- 11 Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC, Craig AD, Paulus MP. Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1275-1284 [PMID: 18981339 DOI: 10.1001/archpsyc.65.11.1275]
- 12 陈刚, 夏利平, 袁玉军, 张卉. 消化性溃疡患者精神心理状态和心理防御机制的研究. *国际精神病学杂志* 2017; 44: 664-666 [DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2017.04.027]
- 13 何小婷, 孙宁, 杜巧荣, 杨春霞, 刘志芬, 王彦芳, 李素萍, 张克让. 抑郁症伴焦虑症状的影响因素分析. *中国神经精神疾病杂志* 2016; 42: 206-210 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2016.04.003]
- 14 Plotnikoff G, Barber M. Refractory Depression, Fatigue, Irritable Bowel Syndrome, and Chronic Pain: A Functional Medicine Case Report. *Perm J* 2016; 20: 104-107 [PMID: 27768569 DOI: 10.7812/TPP/15-242]
- 15 Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, Martin FP, Cominetti O, Welsh C, Rieder A, Traynor J, Gregory C, De Palma G, Pigrau M, Ford AC, Macri J, Berger B, Bergonzelli G, Surette MG, Collins SM, Moayyedi P, Bercik P. Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 153: 448-459.e8 [PMID: 28483500 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.003]
- 16 Malinen E, Krogius-Kurikka L, Lyra A, Nikkilä J, Jääskeläinen A, Rinttilä T, Vilpponen-Salmela T, von Wright AJ, Palva A. Association of symptoms with gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4532-4540 [PMID: 20857523 DOI: 10.3748/wjg.v16.i36.4532]
- 17 刘梅, 许多, 马小芬, 刘子修, 陆瑜. 消化性溃疡两种四联疗法的药物经济学评价. *中华全科医学* 2018; 16: 845-848 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000231]
- 18 徐永金. 微生态制剂培菲康经结肠途径给药联合补中益气丸治疗老年人肠道菌群失调相关性腹泻的临床研究. *中国微生态学杂志* 2016; 28: 420-424 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201604012]
- 19 Yu HJ, Liu W, Chang Z, Shen H, He LJ, Wang SS, Liu L, Jiang YY, Xu GT, An MM, Zhang JD. Probiotic BIFICO cocktail ameliorates Helicobacter pylori induced gastritis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6561-6571 [PMID: 26074694 DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6561]
- 20 Shi CZ, Chen HQ, Liang Y, Xia Y, Yang YZ, Yang J, Zhang JD, Wang SH, Liu J, Qin HL. Combined probiotic bacteria promotes intestinal epithelial barrier function in interleukin-10-gene-deficient mice. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4636-4647 [PMID: 24782616 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4636]
- 21 王英, 郭鑫, 宁春红, 陈杨芳, 余颖聪, 兰巧丽, 翁雪健, 苑杰. 培菲康对功能性腹痛综合征患者腹痛症状以及精神心理作用的影响. *中国医药导报* 2017; 14: 108-110
- 22 裴雪, 周东, 洪桢. 肠道微生物与神经及精神疾病的研究现状. *中国微生态学杂志* 2018; 30: 350-357 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201803025]
- 23 Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, Björkstén B, Engstrand L, Andersson AF. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63: 559-566 [PMID: 23926244 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303249]
- 24 Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170: 1179-1188 [PMID: 20696216 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005]
- 25 秦旭华, 李祖伦, 金沈锐. 白芷总香豆素对偏头痛模型小鼠 5-HT和MAO的影响. *时珍国医国药* 2012; 23: 2190-2191 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2012.09.034]
- 26 Pokusaeva K, Johnson C, Luk B, Uribe G, Fu Y, Oezguen N, Matsunami RK, Lugo M, Major A, Mori-Akiyama Y, Hollister EB, Dann SM, Shi XZ, Engler DA, Savidge T, Versalovic J. GABA-producing Bifidobacterium dentium modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 27458085 DOI: 10.1111/nmo.12904]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由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事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、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. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人名写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^{\circ}\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



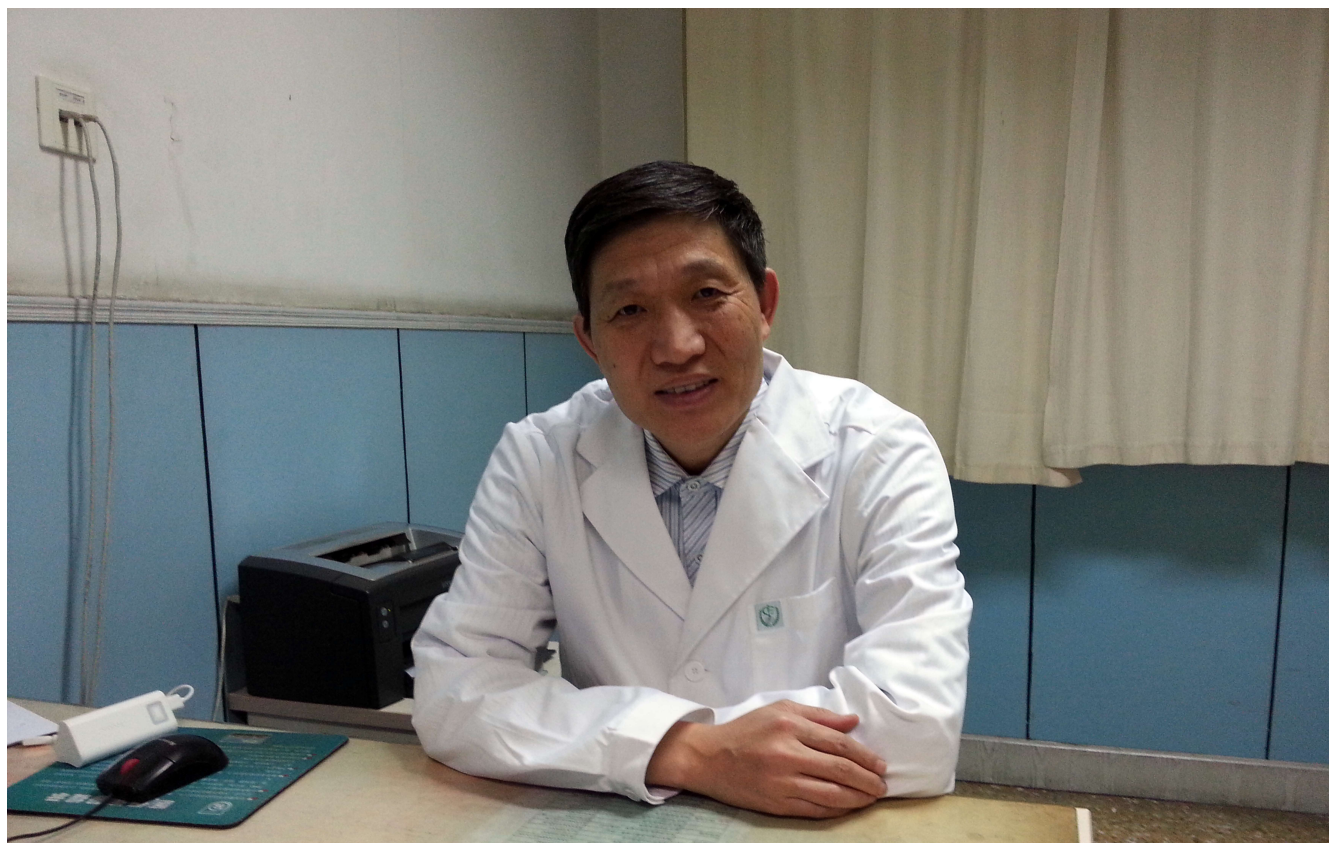
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 8 月 18 日 第 26 卷 第 23 期 (Volume 26 Number 23)



23 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《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.



目次

2018年8月18日 第26卷 第23期 (总第607期)

述评

1377 结直肠癌一级预防的研究进展

楚艳, 陈凤媛

1385 实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状

赵堃, 杨薇

1390 外泌体与肿瘤预转移龛形成的新进展

邢晓侠, 吴思凡, 崔杰峰

基础研究

1396 Jagged2在结肠癌中的表达及临床意义

陈华涛, 瞿紫微, 肖新波, 赵春翔

临床研究

1402 西藏、四川藏汉族健康人群 *H. pylori* 感染情况比较

陈莱, 刘超, 宦徽, 胡仁伟, 吴浩, 邓凯

1408 基于SEER数据库的影响早期胃癌风险因素分析

边君, 王丽娟, 刘媛, 林海

文献综述

1415 自噬参与肝纤维化的机制

王鑫焱, 刘玉兰

病例报告

1423 经胃入路自然腔道内镜保胆手术3例

王毓麟, 夏时海, 李海, 高放, 齐丽娜, 夏文中, 杨淑娴, 李进

消 息

- 1384 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1401 《世界华人消化杂志》栏目设置
1414 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1428 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

展玉涛, 医学博士后, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 北京市东城区东交民巷1号, 首都医科大学附属北京同仁医院消化内科. 主要从事消化系统疾病的临床工作, 在消化系统常见病、多发病和一些疑难病的诊断和治疗方面积累了丰富的经验, 擅长于脂肪性肝病的诊治及发病机制的基础研究. 现任卫生部海峡两岸医药卫生交流协会消化病学专业委员会总干事兼常委, 中华医学会肝病专业委员会脂肪肝和酒精性肝病专业学组委员, 全国重型肝病及人工肝血液净化攻关协作组委员, 北京医学会肝病学会分会委员. 作为项目负责人主持过国家自然科学基金、北京市自然科学基金、北京市教育委员会科技计划课题、首都医科大学基础临床科研合作课题等多项课题研究. 发表论文100余篇, 其中以第一或通讯作者发表SCI论文14篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-08-18

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: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《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.

Contents

Volume 26 Number 23 Aug 18, 2018

EDITORIAL

1377 Progress in primary prevention of colorectal cancer

Chu Y, Chen FY

1385 Effect of ablation of solid tumors on immune function: Clinical application of combined immunotherapy

Zhao K, Yang W

1390 Role of tumor-derived exosomes in facilitating pre-metastatic niche formation

Xing XX, Wu SF, Cui JF

BASIC RESEARCH

1396 Clinical significance of expression of Jagged 2 in colon cancer

Chen HT, Qu ZW, Xiao XB, Zhao CX

CLINICAL RESEARCH

1402 A comparative study on *Helicobacter pylori* infection in Tibetan and Han people from Tibet and Sichuan province

Chen M, Liu C, Huan H, Hu RW, Wu H, Deng K

1408 Analysis of prognostic factors in patients with early gastric cancer based on SEER database

Bian J, Wang LJ, Liu Y, Lin H

REVIEW

1415 Mechanism of autophagy in liver fibrosis

Wang XY, Liu WL

CASE REPORT

1423 Transgastric natural orifice transluminal endoscopic gallbladder-preserving surgery: Report of three cases

Wang YL, Xia SH, Li H, Gao F, Qi LN, Xia WZ, Yang SX, Li J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 23 Aug 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu-Tao Zhan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, No.1 Dongjiaominxiang, Dongcheng District, Beijing 100730, 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 August 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

结直肠癌一级预防的研究进展

楚艳, 陈凤媛

楚艳, 陈凤媛, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科 上海市 200240

楚艳, 硕士研究生, 主要从事消化系统疾病研究.

作者贡献分布: 本课题由陈凤媛设计; 楚艳收集分析资料与论文写作; 陈凤媛审校.

通讯作者: 陈凤媛, 主任医师, 200240, 上海市闵行区鹤庆路801号, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科. cfy429@163.com
电话: 021-24289561

收稿日期: 2018-05-22

修回日期: 2018-06-15

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-18

Progress in primary prevention of colorectal cancer

Yan Chu, Feng-Yuan Chen

Yan Chu, Feng-Yuan Chen, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200240, China

Correspondence to: Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, 801 Heqing Road, Minxing District, Shanghai 200240, China. cfy429@163.com

Received: 2018-05-22

Revised: 2018-06-15

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-18

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors in the digestive tract, with high incidence and mortality. Most of CRC cases are diagnosed at the late stage, and the treatment effect is therefore poor. Thus, the prevention of CRC is particularly important. There have been many studies on the prevention of CRC in recent years. This paper will

summarize the latest research on the primary prevention of CRC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Colorectal adenoma; Primary prevention

Chu Y, Chen FY. Progress in primary prevention of colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(23): 1377-1384
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1377.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1377>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化道常见恶性肿瘤之一, 发生率及死亡率高. 早期不易发现, 当就诊时多数已属于晚期, 治疗效果较差, 预防CRC的发生尤为重要. 近几年关于CRC预防的研究也在不断深入, 结合最新国内外文献, 本文将主要对CRC一级预防的研究进展做一总结.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 结直肠腺瘤; 一级预防

核心提要: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化道常见恶性肿瘤, 因其早期无症状或无特异性症状, 不易早期发现, 当就诊时多数已属于晚期, 治疗效果较差, 早期预防总是优于早期的治疗. 本文围绕CRC一级预防中的研究进展进行阐述.

楚艳, 陈凤媛. 结直肠癌一级预防的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1377-1384 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1377.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1377>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化道常见恶性肿瘤之一. 美国最新数据显示^[1,2], CRC发生率及死亡率位居癌症前4位, 并预计2018年将有140250位患者被确诊为CRC, 50630位患者死于CRC. 随着我国人民生活水平的提高, 发病率呈上升趋势, 最新统计数据示, 我国CRC发病率由2003年的十万分之12.8上升至2011年的十万分之16.8^[3], 且发病年龄多处于60-74岁之间, 死亡年龄大多>74岁. 与发达国家比较, 我国的发病率及死亡率均低于发达国家, 但我国却有着高病死率(14.0%)和高死亡率发病率百分比(52.1%), 每10万位因各种疾病而带病生存的患者中有224.2人是CRC患者. 虽然目前医学技术不断进步, 但多数CRC患者因临床症状就医时已属中晚期, 且治疗效果欠佳^[4], 因此, 预防CRC及其癌前病变的发生尤为重要.

CRC包括遗传性(约占5%)和散发性. CRC的癌前病变主要包括结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)、炎症性肠病和家族遗传性息肉病等, 其中CRA最常见, 占CRC癌前病变的85%-90%, 甚至更高^[4]. 临床上通常将CRC与CRA统称为结直肠肿瘤. 对于CRC的一级预防不仅包括改善饮食和生活习惯、药物预防等方式对CRC的直接预防, 还包括其癌前病变的预防和治疗, 即CRA的一级预防(预防CRA发生)和二级预防(腺瘤摘除后再发或癌变). CRC发病机制复杂, 炎症性肠病和家族遗传性息肉病也是CRC的癌前病变, 其癌变机制与CRA不同, 需要采取不同的预防策略. 本文主要围绕CRC与CRA一级预防中的研究进展进行阐述.

1 饮食

1.1 增加高膳食纤维摄入 有研究^[5]发现高膳食纤维的摄入可降低27%的CRA的发生($P = 0.002$), 这种负相关关系在长期摄入谷类、水果纤维后更明显, 且对高风险腺瘤和普通腺瘤的预防效果相仿. 有研究^[6]进一步发现水果纤维、深颜色蔬菜纤维可明显降低结直肠腺瘤的发生. 也有研究^[7]就溶解性和非溶解性膳食纤维进行比较, 发现随着总膳食纤维或总非溶解性膳食纤维摄入的增加, 结直肠癌的发生率逐渐下降, 但当总量达17.96 g/d或非溶解性膳食纤维达11.59 g/d时, 这种负相关关系消失. 一个包括20项研究共10948位CRA患者的Meta分析发现^[8], 每日增加10 g膳食纤维摄入, 发生CRA的相对危险度(summary relative risks, SRRs)为0.91(95%CI: 0.87-0.95), 高膳食纤维组与低膳食纤维组比较, SRRs为0.72(95%CI: 0.63-0.83). 进一步亚组分析提示高谷物纤维的预防效果最好(SRRs = 0.76, 95%CI: 0.62-0.92), 与欧洲癌症与营养前瞻性调查研究^[9]及

Murphy等^[10]的研究结论类似. 对于高膳食纤维与结直肠腺瘤再发的关系, 一项纳入7项随机对照研究共4798例CRA患者的Meta分析发现^[11], 增加膳食纤维的摄入并不能降低CRA的再发, 仍需更有利的证据支持该观点.

1.2 减少红肉或加工肉的摄入 关于红肉或加工肉与CRC的研究越来越多, 虽然仍有争议^[12], 但多数研究支持红肉的摄入与CRC的发生呈正相关, 有研究^[13]显示长期红肉的摄入可增加CRC患病风险, 且女性(RR = 1.48, 95%CI: 1.20-1.83)较男性更明显(RR = 1.17, 95%CI: 1.02-1.35). 包含2项大型队列研究的美国报道^[14]显示, 长期食入加工肉与CRC正相关(RR = 1.15, 95%CI: 1.01-1.32), 特别是远端结肠癌(RR = 1.36, 95%CI: 1.09-1.69), 但短期的加工肉摄入(<4年)与远端结肠癌无明显相关性. 而且有研究发现长期食入非加工肉对远端结肠癌有弱保护作用(RR = 0.75, 95%CI: 0.68-0.82). 最新一项Meta分析^[15]纳入了2014年8月1日以前关于红肉亚类与CRC风险的研究, 高摄入组与低摄入组比较, 牛肉的摄入可增加CRC的患病风险(RR = 1.11, 95%CI: 1.01-1.22), 且长期牛肉的摄入主要与结肠癌正相关(RR = 1.24, 95%CI: 1.07-1.44), 而与直肠癌不相关(RR = 0.95, 95%CI: 0.78-1.16); 羊肉的摄取也与CRC呈正相关(RR = 1.24, 95%CI: 1.08-1.44); 而猪肉的摄取与CRC无显著的相关性. 有研究^[16]具体至腊肉进食频率与CRC的关系, 结果显示呈正相关, 每年进食次数越多越易发生CRC, 与<8次/年的人比较, >47次/年者CRC的发病率明显增加(RR = 5.472, 95%CI: 3.105-9.642, $P < 0.001$). 但Jansen等^[17]对3122位CRC患者进行了近5年的随访发现, 基础的红肉摄入与CRC的低生存率无关.

1.3 适度增加咖啡摄入 咖啡是全世界的普遍消费品, 其中包含1000多种活性成分, 研究证实咖啡具有抗氧化、抗炎、胰岛素增敏、促进消化道蠕动等作用^[18-20], 其与代谢综合征、糖尿病、肝病及消化系统疾病等具有相关性. 2017年来自美国及欧洲的3个大型队列研究提出长期摄入咖啡可降低因各种原因所致的总体死亡率^[21-23]. 2018年有研究者^[24]从护士健康研究及卫生专业人员随访研究中获取1599位CRC(包括I、II和III期)患者, 在随访的7、8年中, 8.3人死亡, 其中188位死于CRC. 研究者发现, 以不喝咖啡的CRC患者为对照, 被确诊CRC后每日饮用咖啡≥4杯者的死亡率低(RR = 0.33, 95%CI: 0.13-0.82), 但目前仍需更有力的证据及相关机制的研究.

2 药物

2.1 叶酸 目前有很多关于叶酸与CRC关系的研究, 但结果存在分歧. 最新一项纳入8项随机对照研究的Meta

分析^[25]结果显示叶酸与CRC无显著相关性($RR = 1.00$, $95\%CI: 0.82-1.22$, $P = 0.974$)。2010年一项纳入6篇文章的Meta分析结果与上述类似^[26]。但有研究发现, 叶酸对炎症性肠病患者有保护作用^[27], 可降低CRC的发生($RR = 0.58$, $95\%CI: 0.37-0.80$), 并提出叶酸因其便宜、安全、副作用小, 在预防CRC方面有重要作用。2013年中国的一项研究选取年龄大于50岁且结肠镜提示无CRA者860例, 随机分为实验组及对照组, 实验组每日予1 mg叶酸干预, 对照组给予安慰剂。随访3年, 共791位参与者完成实验, 其中叶酸干预组有64位发生CRA (14.88%), 对照组为132位(30.70%), 两组比较 RR 为0.49($95\%CI: 0.37-0.63$, $P < 0.01$), 提示1 mg/d叶酸干预可降低CRA的发生, 特别是左半结肠CRA($RR = 0.54$; $95\%CI: 0.38-0.76$, $P = 0.001$)、高危CRA($RR = 0.36$; $95\%CI: 0.16-0.81$, $P = 0.01$)的发生。并发现血浆叶酸水平至少上升3倍(9.22/2.49 mg/mL)才能有效的避免CRA的发生。《2016年中国结直肠癌预防共识意见》提出^[4]叶酸的预防作用或仅对血浆叶酸基础水平较低者, 是否可预防CRA切除后的再发尚无定论, 尚需进一步的研究。

2.2 阿司匹林 已有大量关于阿司匹林与CRC关系的研究, 结论主要集中于两点: (1)阿司匹林可降低健康人群的CRC发病率(一级预防); (2)对于确诊CRC根治术后者, 可降低肿瘤复发(二级预防)。但具体有效预防剂量及服用时间尚无定论。

2010年一项纳入5186名受试者的Meta分析发现, 每日口服最小剂量(75 mg)阿司匹林5年以上可有效降低一般人群CRC发生率, 而对于高危人群作用不明显^[28]。2016年哈佛大学麻省总院的陈志辉研究团队发文确定阿司匹林对CRC的一级预防价值^[29], 即美国两个大型前瞻性队列研究: “护士健康研究”队列(1980-2010)和“卫生职业随访研究”(1986-2012), 共纳入135965位健康人群, 随访32年。该研究原本是观察阿司匹林预防心血管疾病的前瞻性研究, 后期分析其癌症发生率时发现, 定期口服阿司匹林与未定期口服者相比, 癌症风险总体下降3%, 其中CRC的风险降低19%。美国预防服务工作小组2016-10发表了关于阿司匹林一级预防心血管事件及CRC的声明^[30], 提示有足够的证据证明阿司匹林在CRC的预防方面扮演着重要的角色, 口服阿司匹林至少5-10年后阿司匹林预防CRC的益处才能显现出现^[31,32], 对50-59岁的人群获益最大, 而对于预期寿命较短的人群的获益较小, 推荐排除出血风险后, 预期寿命10年以上者, 应尽早启动低剂量阿司匹林预防治疗。

国内最新一项Meta分析纳入了阿司匹林与CRA再发关系的RCT研究^[33], 在不考虑阿司匹林口服剂量情况

下发现, 口服阿司匹林与CRA再发成负相关。根据人种分为黄种人和白种人, 发现口服阿司匹林均可降低CRA的再发。但随着随访时间的延长(>2年), 口服阿司匹林对白种人CRA的再发无预防作用($RR = 0.86$, $95\%CI: 0.71-1.05$, $P = 0.302$)。进一步比较不同剂量阿司匹林与CRA再发的关系(随访时间<3年), 发现低剂量(81-160 mg)阿司匹林对腺瘤再发有显著作用($RR = 0.76$, $95\%CI: 0.65-0.90$, $P = 0.237$), 而高剂量组(300-325 mg)与CRA的再发无相关性($RR = 0.81$, $95\%CI: 0.53-1.24$, $P = 0.086$)。而对于高危腺瘤, 阿司匹林不能有效预防其再发。也有Meta分析^[34]发现口服阿司匹林等非甾体抗炎药对IBD性CRC无预防作用($RR = 0.80$, $95\%CI: 0.39-1.21$)。

当口服阿司匹林的益处不断被人类发掘后, 其消化道出血等并发症也引起了注意, 美国预防服务小组提出高龄及男性是胃肠道出血的高危因素^[35]。另有研究发现上腹部不适史、胃肠溃疡病史、同时口服其他非甾体抗炎药及未控制的高血压亦是消化道出血的危险因素^[36,37]。所以在应用阿司匹林进行CRC和CRA的预防时, 需考虑患者的性别、年龄、预期寿命、疾病史等因素, 充分权衡利弊后进行个体化用药。

2.3 氨基葡萄糖 氨基葡萄糖被用于骨关节炎患者, 而且是美国成年人的重要保健品之一, 使用氨基葡萄糖的成年人比例达3.5%-8.5%。在过去10年, 国外已有多项研究提示氨基葡萄糖可降低结直肠癌风险, 包括美国护士健康研究、卫生专业人员随访研究等。来自美国癌症预防研究II的一项最新研究^[38]对113067名受试者平均随访8.3年过程中, 1440位发生CRC, 校正年龄及性别后, 与对照组相比, 结果提示氨基葡萄糖与CRC之间存在潜在负相关关系($RR = 0.80$, $95\%CI: 0.68-0.93$)。至今这种负相关的具体机制尚不清楚。根据目前细胞水平、动物水平及人体试验的证据, 提示与氨基葡萄糖抗炎作用相关, 但仍需更进一步的探索, 且目前国内缺乏相关的研究。

2.4 二甲双胍 2005年Evans^[39]对11876位口服二甲双胍的糖尿病患者进行回顾性分析, 发现与未口服二甲双胍组比较, CRC发生率降低27%, 首次提示二甲双胍可降低癌症风险的假说, 为CRC的防治提供了新思路。近期研究提示CRC畸变隐窝病灶(aberrant crypt foci, ACF)是CRC发展过程中显微镜下可观测到的最小且最早的黏膜病变, 且不受其他危险因素干扰, 是对CRA及CRC的诊断有一定价值的替代标记物^[40]。Bordini等^[41]和Hosono等^[42]分别给予实验组患者口服二甲双胍50 mg/(kg·d)、250 mg/d, 发现实验组ACF及CRA的发生率均有所下降。相关机制研究提示二甲双胍可通过增加抑癌基因p53表达进而加速损伤细胞的凋亡、减少丙

二醇的产生进而减少氧化应激及炎症因子的产生、激活AMPK途径进而抑制mTOR的表达等途径预防CRC的发生。

Marks等^[43]人发现二甲双胍也可降低结CRA切除后的复发风险, 且效果与二甲双胍剂量相关。但Amikar及Cardel^[44]提出这种效果与剂量无关, 且二甲双胍使用大于9年后无保护作用。近期苏天洪等^[45]通过构建马尔科夫模型, 共纳入符合标准的7篇文献, 模拟二甲双胍治疗组及非二甲双胍治疗组各10000例, 在设定的11年随访周期后, 发现二甲双胍组的CRC发生率更低(1.670%:2.146%), 累计无瘤生存时间更长(10.908:10.882), 且差异均有统计学意义。最新的机制研究发现二甲双胍可通过调节肠道微生态环境降低CRC风险^[46,47]。

有学者对目前一些研究进一步研究分析, 发现普遍存在时间偏倚, 这可能与研究的局限性相关, 因为大量的研究为回顾性, 为进一步验证二甲双胍对CRC的预防作用, 仍需大样本及高质量的前瞻性研究。

2.5 钙剂和维生素D 相关研究显示钙剂(1200 mg/d和3 g/d)单用或联合25羟维生素D3使用可降低CRA的发生及切除后的再发, 尤其是远端结肠^[48]。2015年发表在新英格兰杂志上的一篇文章否定了上述观点^[49], 但该结果受到了其他学者的质疑^[50]。

2.6 肠道微生态制剂 目前肠道微生态及免疫是研究热点, 一些药物的CRC预防机制就是通过调节这方面进而达到预防作用的。肠道的稳态是维持正常人体的重要因素, 所以越来越多的研究者关注于这一点, 相关的研究也越来越多。目前发现与CRC相关的肠道微生物为具核梭杆菌、致病大肠杆菌以及产毒性脆弱拟杆菌^[51]。

3 其他生活方式

研究发现^[52]通过健康的生活习惯可避免66%-78%的CRC发生。除了改善饮食习惯以外, 以下生活方式的改变也有助于CRC一级预防。

3.1 控制体重 2015年欧洲癌症及营养前瞻性调查研究发现^[53], 20-50岁患者体重每增加1 kg, CRC的风险增加60%, 且这种相关性在男性中更显著^[54]。研究人员^[55]对24万年龄位于16-20岁的瑞典男性进行体重指数(body mass index, BMI)的测量, 随访的35年中共885位成为CRC患者, 最终统计分析提示超重(27.5<BMI<30)或肥胖(BMI>30)使CRC的罹患率增加一倍以上。

相关机制研究提示^[56]胰岛素抵抗及高胰岛素血症是肥胖至CRC的重要环节, 其他因素还有炎症、激素、脂肪因子等。但目前体重或BMI下降与CRC关系的研究几乎没有, 仍需高质量的大样本、前瞻性研究

进一步探索。

3.2 合理体育锻炼 如前所述, 超重或肥胖是CRC发病的重要危险因素, 那么合理的体育锻炼可在一定程度上降低CRC的发病风险就比较容易理解。2012年日本的一个Meta分析^[57]纳入了2项队列研究和6项病例对照研究, 这些研究都观察到体力活动与结肠癌风险之间存在由弱到强的保护性联系, 其中一些表现出剂量-反应关系。2016年一项纳入126项研究的Meta分析^[58]显示, 总的来说, 经常进行闲暇体育运动的人总癌症的风险减少10%, 世界卫生组织建议的每日运动量(相当于每周平均10个能量小时的代谢性当量)可使CRC发生风险降低7%(95%CI: 0.05-0.09), 而运动量超过推荐量的2倍(每周20个能量小时)以上则出现饱和效应(RR = 0.91, 95%CI: 0.88-0.93)。

3.3 避免长期吸烟和长期大量饮酒 早在10年前就已有大量研究证明吸烟^[59]与饮酒^[60]是结直肠肿瘤的重要危险因素。国外循证医学研究^[61]提示吸烟不仅与CRA的发生发展密切相关, 且对CRC的发生率及死亡率有着重要影响。对长期吸烟与CRC发病率关系进行研究的一项Meta分析^[59]共纳入了106项观察性研究, 其中26项研究为吸烟者和不吸烟者提供了调整后的风险估计。与不吸烟者相比, 吸烟者CRC的相对风险为1.18(95%CI: 1.11-1.25), 每10万人中CRC发生例数, 吸烟者比不吸烟者增加10.8例(95%CI: 7.9-13.6)。而且吸烟与CRC呈剂量-效应关系: 每日吸烟量每增加10支可使CRC发生风险增加7.8%, 当吸烟史超过10年, CRC发生风险随吸烟史的延长而呈逐渐升高的趋势, 当烟史超过30年, 这种差异具有统计学意义。这项Meta分析中^[59], 长期吸烟与CRC死亡率的分析包括17项队列研究。与从不吸烟者相比, 合并风险估计值为1.25(95%CI: 1.14-1.37)。吸烟者绝对危险增加6.0/10万人年(95%CI: 4.2-7.6)。无论是发病率还是死亡率, 直肠癌的关联都比结肠癌强。另一项较大规模的Meta分析也得出了与上述相似的结论: 吸烟可增加20%左右的CRC风险^[60]。相关机制研究^[62,63]提示尼古丁通过免疫抑制、炎症、延迟结直肠传输时间、代谢酶基因、DNA氧化损伤等途径诱导结CRC的发生。对于戒烟能否降低CRA或CRC发生风险, 目前尚无相关研究。

国际癌症研究机构^[64]早就将酒精及其代谢产物乙醛归为I类致癌物, 并且在动物及人体内都有最高等级证据。2016年一篇Meta分析中^[65], 纳入了7项研究评价长期饮酒与CRC发病的关系, 提示CRC的RR与饮酒量之间存在线性正相关性(RR = 1.49, 95%CI: 1.27-1.74)。而关于中国人的一项Meta分析结果提示^[66], 酒精的摄入量与CRC发病风险无显著相关性, 需要进

表 1 结直肠癌一级预防措施

一级预防措施	相关机制	参考文献
饮食		
增加高膳食纤维摄入	高膳食纤维饮食可降低27%的CRA, 长期摄入谷类、水果纤维后更明显	[5-10]
减少红肉或加工肉的摄入	长期红肉的摄入可增加CRC患病风险, 牛羊肉及腊肉的摄入与CRC呈正相关	[12-16]
适度增加咖啡摄入	咖啡具有抗氧化、抗炎、胰岛素增敏、促进消化道蠕动等作用, 可降低因各种原因所致的总体死亡率	[18-24]
药物		
叶酸	叶酸对CRA的预防作用或仅对血浆叶酸基础水平较低者, 是否可预防CRA切除后的再发尚无定论	[4,25-27]
阿司匹林	长期服用阿司匹林可降低健康人群的CRC发病率, 但具体有效预防剂量及服用时间尚无定论	[28-34]
氨基葡萄糖	氨基葡萄糖与CRC之间存在潜在负相关关系, 具体机制尚不清楚	[38]
二甲双胍	二甲双胍可降低CRA、CRC发生及CRA切除后复发风险, 但仍需前瞻性、大样本研究	[39-47]
钙剂和维生素D	钙剂(1200 mg/d或2000 mg/d)单用或联合25羟维生素D3使用可降低CRA的发生及切除后的再发	[48]
肠道微生态制剂	目前发现与CRC相关的肠道微生物为具核梭杆菌、致病大肠杆菌以及产毒性脆弱拟杆菌	[51]
其他		
控制体重	超重(27.5 < BMI < 30)或肥胖(BMI > 30)使CRC的罹患率增加一倍以上	[54-55]
合理体育锻炼	每日运动量(相当于每周平均10个能量小时的代谢性当量)可使CRC发生风险降低7%	[57-58]
避免长期吸烟和长期大量饮酒	吸烟与饮酒是结直肠肿瘤的重要危险因素	[59-66]
CRA的筛查和治疗	85%-90%的CRC由CRA发展而来, 内镜下及时发现和摘除CRA可降低76%或更高的CRC发生率	[67-72]

CRC: 结直肠癌; CRA: 结直肠腺瘤; BMI: 体重指数。

一步的研究以明确酒精摄入与中国或其他人群癌症的其他危险因素之间的相互作用。

4 CRA的筛查和治疗

CRA是CRC的主要癌前疾病, 其中约85%-90%的CRC由CRA发展而来。我国一项多中心的回顾性研究显示, 近20年来我国城市居民进展性CRA的检出率2001-2010年较1991-2000年增长1.88倍($P<0.01$)^[67]。CRA的筛查可发现结直肠肿瘤的高危人群, 降低CRC的发病率^[4]。为预防CRC的发生, 2011年上海市政府确立实施了“社区居民大肠癌筛查”重大公共卫生服务项目, 推广应用粪便隐血筛查和全结肠镜检查。到2015年, 累计发动235万居民参与, 诊断CRC2698例, 癌症早期比例达到52%, 是筛查前全市水平的4倍。发现1.3万例癌前病变, 其中CRA比例高。2016年该项目被列入上海市政府实事项目, 研究CRA的诊断与治疗已受到广泛关注。而目前尚无特异性的实验室检查和影像学诊断可以早期发现CRA, 内镜结合病理学检查是CRA诊断的标准方法^[68,69]。内镜下及时发现和摘除CRA可降低76%或更高的CRC发生率^[68-70], 但摘除后的再发率高, 3年的再发率为40%-59.56%^[71,72], 5年再发率高达78.07%^[72], 使内镜摘除的预防效果变得不容乐观。内镜检查和治疗的费用、痛苦和风险也是困扰患者和医务工作者的问题。对于不同危险分层的人群, 更加合适的预防策略期待着被发现或被开拓^[4]。

5 公共卫生宣传及社会心理

相关研究^[73]结果提示C型行为(抑郁、焦虑、经历过

多负性生活事件、愤怒)、消极的情绪及生活态度是CRC发病的重要危险因素, 健康的社会心理的建设也很重要, 公共卫生工作人员应注重该方面的建设, 而人民群众应注意调节自身心态、情绪, 必要时需向专业机构寻求帮助, 进而共同达到预防CRC的目的。

我国地域辽阔, 不同地区经济水平及人民接受的教育水平不同, 比如上海、北京、广东、深圳等地区经济较发达, 人民接受医学知识的途径丰富, 健康意识较高, 对上述所描述CRC的预防知识有所了解, 而在一些偏远地区人民的健康意识及医学常识方面较欠缺, 所以公共卫生宣传很重要, 此外医疗资源的分配需合理化。

6 结论

CRC及其癌前病变的发病机制复杂, 一级预防涉及范围很广, 需要根据患者实际情况采取不同的预防策略。尽管目前可通过调节饮食结构、化学药物、改善生活习惯、筛查、内镜治疗和定期随访降低CRC的发生率(见表1), 但实际上并非都奏效, 仍需进一步研究和发现更适合高危人群的预防策略, 同时应注重公共卫生宣传及健康的社会心理建设。

7 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/

- caac.21387]
- 3 Zhu J, Tan Z, Hollis-Hansen K, Zhang Y, Yu C, Li Y. Epidemiological Trends in Colorectal Cancer in China: An Ecological Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 235-243 [PMID: 27796769 DOI: 10.1007/s10620-016-4362-4]
- 4 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会肿瘤协作组. 中国结直肠癌预防共识意见(2016年, 上海). *中华消化杂志* 2016; 36: 721-733
- 5 Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, Bresalier R, Weissfeld JL, Flood A, Schatzkin A, Hayes RB; Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361: 1491-1495 [PMID: 12737857 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13173-X]
- 6 Millen AE, Subar AF, Graubard BI, Peters U, Hayes RB, Weissfeld JL, Yokochi LA, Ziegler RG; PLCO Cancer Screening Trial Project Team. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screening trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1754-1764 [PMID: 18065596 DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1754]
- 7 Chan CW, Lee PH. Association between dietary fibre intake with cancer and all-cause mortality among 15 740 adults: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Hum Nutr Diet* 2016; 29: 633-642 [PMID: 27296222 DOI: 10.1111/jhn.12389]
- 8 Ben Q, Sun Y, Chai R, Qian A, Xu B, Yuan Y. Dietary fiber intake reduces risk for colorectal adenoma: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146: 689-699.e6 [PMID: 24216326 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.003]
- 9 Tjønneland AM, Overvad K, Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Martinez C, Dorronsoro M, Gonzalez CA, Key TJ, Trichopoulou A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Berglund G, Hallmans G, Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E. Dietary fibers in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Ugeskr Laeger* 2004; 166: 2458-2460 [PMID: 15283114]
- 10 Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Racine A, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Lagiou P, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Siersema P, van Duynhoven F, Peeters PH, Hjartaker A, Engeset D, González CA, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Ardanaz E, Quirós JR, Sonestedt E, Ericson U, Nilsson L, Palmqvist R, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Crowe FL, Fedirko V, Wark PA, Chuang SC, Riboli E. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One* 2012; 7: e39361 [PMID: 22761771 DOI: 10.1371/journal.pone.0039361]
- 11 Yao Y, Suo T, Andersson R, Cao Y, Wang C, Lu J, Chui E. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD003430 [PMID: 28064440 DOI: 10.1002/14651858.CD003430.pub2]
- 12 Joshi AD, Kim A, Lewinger JP, Ulrich CM, Potter JD, Cotterchio M, Le Marchand L, Stern MC. Meat intake, cooking methods, dietary carcinogens, and colorectal cancer risk: findings from the Colorectal Cancer Family Registry. *Cancer Med* 2015; 4: 936-952 [PMID: 25846122 DOI: 10.1002/cam4.461]
- 13 Flood A, Rastogi T, Wirfält E, Mitrou PN, Reedy J, Subar AF, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann M, Schatzkin A. Dietary patterns as identified by factor analysis and colorectal cancer among middle-aged Americans. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 176-184 [PMID: 18614739 DOI: 10.1093/ajcn/88.1.176]
- 14 Bernstein AM, Song M, Zhang X, Pan A, Wang M, Fuchs CS, Le N, Chan AT, Willett WC, Ogino S, Giovannucci EL, Wu K. Processed and Unprocessed Red Meat and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Modification by Time. *PLoS One* 2015; 10: e0135959 [PMID: 26305323 DOI: 10.1371/journal.pone.0135959]
- 15 Carr PR, Walter V, Brenner H, Hoffmeister M. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2016; 138: 293-302 [PMID: 25583132 DOI: 10.1002/ijc.29423]
- 16 Li YL, Feng F, Yan J, Chen LL, Li XL, Liu WH, Yang YF. Association between cured meat consumption and risk of colorectal cancer in people with different dietary habits and lifestyles. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2016; 37: 1006-1011 [PMID: 27453114]
- 17 Carr PR, Jansen L, Walter V, Kloor M, Roth W, Bläker H, Chang-Claude J, Brenner H, Hoffmeister M. Associations of red and processed meat with survival after colorectal cancer and differences according to timing of dietary assessment. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 192-200 [PMID: 26607936 DOI: 10.3945/ajcn.115.121145]
- 18 Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, Koenig W, Sundvall J, Bidel S, Kuha S, Tuomilehto J. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 950-957 [PMID: 20181814 DOI: 10.3945/ajcn.2009.28548]
- 19 Jeszka-Skowron M, Zgoła-Grześkowiak A, Waśkiewicz A, Stępień Ł, Stanisław E. Positive and negative aspects of green coffee consumption - antioxidant activity versus mycotoxins. *J Sci Food Agric* 2017; 97: 4022-4028 [PMID: 28195330 DOI: 10.1002/jsfa.8269]
- 20 Alicandro G, Tavani A, La Vecchia C. Coffee and cancer risk: a summary overview. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26: 424-432 [PMID: 28288025 DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000341]
- 21 Park SY, Freedman ND, Haiman CA, Le Marchand L, Wilkens LR, Setiawan VW. Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific Mortality Among Nonwhite Populations. *Ann Intern Med* 2017; 167: 228-235 [PMID: 28693036 DOI: 10.7326/M16-2472]
- 22 Gapstur SM, Anderson RL, Campbell PT, Jacobs EJ, Hartman TJ, Hildebrand JS, Wang Y, McCullough ML. Associations of Coffee Drinking and Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study-II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 1477-1486 [PMID: 28751477 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0353]
- 23 Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ* 2017; 359: j5024 [PMID: 29167102]
- 24 Hu Y, Ding M, Yuan C. Association between coffee intake after diagnosis of colorectal cancer and reduced mortality. *Gastroenterology* 2018; 154: 916-926
- 25 Qin T, Du M, Du H, Shu Y, Wang M, Zhu L. Folic acid supplements and colorectal cancer risk: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2015; 5: 12044 [PMID: 26131763 DOI: 10.1038/srep12044]
- 26 Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, Hind D, Tappenden P, Pilgrim H, Booth A. Meta-analysis: folic acid in the chemoprevention of colorectal adenomas and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 708-718 [PMID: 20085565 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04238.x]
- 27 Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Folic Acid

- Supplementation May Reduce Colorectal Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 247-253 [PMID: 26905603 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000498]
- 28 Din FV, Theodoratou E, Farrington SM, Tenesa A, Barnettson RA, Cetnarskyj R, Stark L, Porteous ME, Campbell H, Dunlop MG. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut* 2010; 59: 1670-1679 [PMID: 20844293 DOI: 10.1136/gut.2009.203000]
 - 29 Cao Y, Nishihara R, Wu K, Wang M, Ogino S, Willett WC, Spiegelman D, Fuchs CS, Giovannucci EL, Chan AT. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2: 762-769 [PMID: 26940135 DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6396]
 - 30 Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164: 836-845 [PMID: 27064677 DOI: 10.7326/M16-0577]
 - 31 Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, Kamineni A, Burda BU, Buist DS, Anderson ML. Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164: 814-825 [PMID: 27064482 DOI: 10.7326/M15-2117]
 - 32 Chubak J, Kamineni A, Buist DSM, Anderson ML, Whitlock EP. Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force; 2015 [PMID: 26491758]
 - 33 Zhao TY, Tu J, Wang Y. The Efficacy of Aspirin in Preventing the Recurrence of Colorectal Adenoma: a Renewed Meta-Analysis of Randomized Trials. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 2711-2717
 - 34 Singh RG. The role of aspirin in colorectal cancer chemoprevention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 87-90
 - 35 McNellis RJ, Beswick-Escanlar V. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer. *Am Fam Physician* 2016; 94: 661-662 [PMID: 27929225]
 - 36 Whitlock EP, Williams SB, Burda BU, Feightner A, Beil T. Aspirin Use in Adults: Cancer, All-Cause Mortality, and Harms: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]; 2015 [PMID: 26491756]
 - 37 Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding Risks With Aspirin Use for Primary Prevention in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164: 826-835 [PMID: 27064261 DOI: 10.7326/M15-2112]
 - 38 Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304-1305 [PMID: 15849206 DOI: 10.1136/bmj.38415.708634.F7]
 - 39 Anderson JC, Swede H, Rustagi T, Protiva P, Pleau D, Brenner BM, Rajan TV, Heinen CD, Levine JB, Rosenberg DW. Aberrant crypt foci as predictors of colorectal neoplasia on repeat colonoscopy. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 355-361 [PMID: 22187142 DOI: 10.1007/s10552-011-9884-7]
 - 40 Bordini HP, Kremer JL, Fagundes TR, Melo GP, Conchon-Costa I, da Silva SS, Cecchini AL, Panis C, Luiz RC. Protective effect of metformin in an aberrant crypt foci model induced by 1,2-dimethylhydrazine: Modulation of oxidative stress and inflammatory process. *Mol Carcinog* 2017; 56: 913-922 [PMID: 27585117 DOI: 10.1002/mc.22545]
 - 41 Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Sakai E, Uchiyama T, Suzuki K, Iida H, Sakamoto Y, Yoneda K, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Inamori M, Nakagama H, Nakajima A. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1077-1083 [PMID: 20810669 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0186]
 - 42 Marks AR, Pietrofesa RA, Jensen CD, Zebrowski A, Corley DA, Doubeni CA. Metformin use and risk of colorectal adenoma after polypectomy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1692-1698 [PMID: 26377195 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0559]
 - 43 Cardel M, Jensen SM, Pottegård A, Jørgensen TL, Hallas J. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based case-control study. *Cancer Med* 2014; 3: 1458-1466 [PMID: 25091592 DOI: 10.1002/cam4.306]
 - 44 De la Cuesta-Zuluaga J, Corrales-Agudelo V, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Body size phenotypes comprehensively assess cardiometabolic risk and refine the association between obesity and gut microbiota. *Int J Obes (Lond)* 2018; 42: 424-432 [PMID: 29142244 DOI: 10.1038/s41301-017-2811-1]
 - 45 苏天洪, 廖冰, 董愉, 彭振维, 周倩, 李彬, 彭穗, 张宁. 二甲双胍预防2型糖尿病患者发生结直肠癌的马尔科夫模型分析. *中华胃肠外科杂志* 2017; 20: 689-693
 - 46 De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care* 2017; 40: 54-62 [PMID: 27999002 DOI: 10.2337/dc16-1324]Fatty]
 - 47 Zhang X, Giovannucci E. Calcium, vitamin D and colorectal cancer chemoprevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 485-494 [PMID: 22122765 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.10.001]
 - 48 Baron JA, Barry EL, Mott LA, Rees JR, Sandler RS, Snover DC, Bostick RM, Ivanova A, Cole BF, Ahnen DJ, Beck GJ, Bresalier RS, Burke CA, Church TR, Cruz-Correa M, Figueiredo JC, Goodman M, Kim AS, Robertson DJ, Rothstein R, Shaikat A, Seabrook ME, Summers RW. A Trial of Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas. *N Engl J Med* 2015; 373: 1519-1530 [PMID: 26465985 DOI: 10.1056/NEJMoa1500409]
 - 49 Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR, Heber D. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1765-1771 [PMID: 14652238]
 - 50 Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 317-328 [PMID: 24629338 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.007]
 - 51 Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 925-943
 - 52 Schlesinger S, Lieb W, Koch M, Fedirko V, Dahm CC, Pischon T, Nöthlings U, Boeing H, Aleksandrova K. Body weight gain and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev* 2015; 16: 607-619 [PMID: 25925734 DOI: 10.1111/obr.12286]
 - 53 Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2013; 62: 933-947 [PMID: 23481261 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304701]
 - 54 Hull M, Lagergren J. Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2014; 63: 205 [PMID: 23645619 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304988]
 - 55 钱文彪, 刘丹, 杜雅菊. 肥胖和结直肠癌: 流行病学证据和病理生理机制. *胃肠病学及肝病学杂志* 2015; 24: 627-630
 - 56 Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Physical activity and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 2-13 [DOI: 10.1093/jjco/hyr160]
 - 57 Liu L, Shi Y, Li T, Qin Q, Yin J, Pang S, Nie S, Wei S.

- Leisure time physical activity and cancer risk: evaluation of the WHO's recommendation based on 126 high-quality epidemiological studies. *Br J Sports Med* 2016; 50: 372-378 [DOI: 10.1136/bjsports-2015-094728]
- 58 Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2765-2778 [PMID: 19088354 DOI: 10.1001/jama.2008.839]
- 59 Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009; 125: 171-180 [PMID: 19350627 DOI: 10.1002/ijc.24343]
- 60 Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 388-395 [PMID: 18242207 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.007]
- 61 谢聪, 丁培丽, 郭成. 超高效液相色谱-串联质谱法测定人尿中8-羟基脱氧鸟苷的含量——对吸烟与结直肠癌相关性的探讨. *理化检验-化学分册* 2018; 1: 44-48
- 62 Mehta H, Nazzari K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm Res* 2008; 57: 497-503
- 63 Alcohol drinking. Epidemiological studies of cancer in humans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1988; 44: 153-250 [PMID: 3271890]
- 64 Jayasekara H, MacInnis RJ, Room R, English DR. Long-Term Alcohol Consumption and Breast, Upper Aero-Digestive Tract and Colorectal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alcohol Alcohol* 2016; 51: 315-330 [PMID: 26400678 DOI: 10.1093/alcalc/aggv110]
- 65 Li Y, Yang H, Cao J. Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e18776 [PMID: 21526212 DOI: 10.1371/journal.pone.0018776]
- 66 Chen HM, Weng YR, Jiang B, Sheng JQ, Zheng P, Yu CG, Fang JY. Epidemiological study of colorectal adenoma and cancer in symptomatic patients in China between 1990 and 2009. *J Dig Dis* 2011; 12: 371-378 [PMID: 21955430 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00531.x]
- 67 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会肿瘤协作组. 中国结直肠癌预防共识意见(2016年, 上海). *中华消化杂志* 2016; 36: 721-733
- 68 Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 844-857 [PMID: 22763141 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.001]
- 69 Cotton S, Sharp L, Little J. The adenoma-carcinoma sequence and prospects for the prevention of colorectal neoplasia. *Crit Rev Oncog* 1996; 7: 293-342 [PMID: 9467664]
- 70 Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, Zauber AG, Jiang R, Ahnen DJ, Bond JH, Church TR, Robertson DJ, Smith-Warner SA, Jacobs ET, Alberts DS, Greenberg ER. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009; 136: 832-841 [PMID: 19171141 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.007]
- 71 Gao QY, Chen HM, Sheng JQ, Zheng P, Yu CG, Jiang B, Fang JY. The first year follow-up after colorectal adenoma polypectomy is important: a multiple-center study in symptomatic hospital-based individuals in China. *Front Med China* 2010; 4: 436-442 [PMID: 21128011 DOI: 10.1007/s11684-010-0200-9]
- 72 李丹丹, 胡付兰, 朱琳. 心理社会危险因素与大肠癌的相关性研究. *实用肿瘤学杂志* 2012; 4: 328-335

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l/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *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.

实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状

赵堃, 杨薇

赵堃, 杨薇, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科 北京市 100142

杨薇, 医学博士, 教授, 主任医师, 研究工作主要面向肿瘤等疾病的早期诊疗, 以“影像引导微创治疗肝癌的优化治疗方案”为研究主线, 对腹部肿瘤超声诊断, 纳米载体抗肿瘤药物提高肿瘤热消融疗效的机制及临床应用方面进行系列研究。

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81471768, 81773286.

作者贡献分布: 论文的查询及述评的撰写由赵堃完成; 课题的设计及述评的修改由杨薇完成。

通讯作者: 杨薇, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室. 13681408183@163.com
电话: 010-88196195

收稿日期: 2018-05-19

修回日期: 2018-06-14

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-18

Effect of ablation of solid tumors on immune function: Clinical application of combined immunotherapy

Kun Zhao, Wei Yang

Kun Zhao, Wei Yang, Department of Ultrasound, Peking University Hospital, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Beijing 100142, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81471768 and No. 81773286.

Correspondence to: Wei Yang, Professor, Chief Physician, Department of Ultrasound, Peking University Hospital, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China

Received: 2018-05-19

Revised: 2018-06-14

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-18

Abstract

Ablation, as a minimally invasive therapy for solid tumors, has been widely used in clinical practice and achieved satisfactory outcome. Tumor ablation has an effect on the tumor microenvironment so that a good environment for tumor specific immune recognition can be provided. Thus, combined immunotherapy can enhance the antitumor immune effect and improve the long-term outcome. The effect of tumor ablation on the immune function of the body and the combination of immunotherapy have become a hot topic in recent years. In this article, we will summarize the related clinical studies and comments on the effect of ablation of solid tumors on immune function and the status of combined immunotherapy.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor ablation; Immunotherapy; Immune effect; Tumor microenvironment

Zhao K, Yang W. Effect of ablation of solid tumors on immune function: Clinical application of combined immunotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1385-1389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1385.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1385>

摘要

随着医学的不断进步, 消融作为一种实体肿瘤微创治疗技术, 而大量应用于临床并获得较好疗效。肿瘤

消融亦可对肿瘤微环境产生影响, 从而为肿瘤特异性免疫识别提供一个良好的环境, 而联合免疫治疗可进一步增强其抗肿瘤免疫效应, 改善长期疗效. 关于肿瘤消融对机体免疫功能的影响以及免疫联合治疗近年来成为研究的热点, 在临床病例中的应用逐渐增加, 本文重点针对实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究文献进行总结, 分析其临床应用现状.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肿瘤消融; 免疫治疗; 免疫效应; 肿瘤微环境

核心提要: 本文重点就实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状进行归纳总结, 包含近几年国内外相关的研究报道, 部分反映出联合治疗可能提供更为持久的抗肿瘤免疫功能, 有望为抗肿瘤治疗提供一种新的方向.

赵堃, 杨薇. 实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1385–1389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1385.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1385>

0 引言

肿瘤消融由于微创、并发症少、耐受性好, 可实时监测温度变化及实时判断生物学活性而日益受到人们的关注^[1], 但其局限性在于对于直径较小的肿瘤可做到肿瘤完全灭活, 而相对较大肿瘤, 其治疗疗效降低. 随着肿瘤治疗的不断发展, 免疫治疗为多种实体瘤患者带来了新的治疗方式, 因而联合免疫治疗逐渐成为肿瘤治疗研究领域的新热点.

1 肿瘤消融的免疫效应

肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存和发展的内环境, 主要由血管内皮细胞、淋巴管内皮细胞、间充质细胞、免疫细胞以及细胞外基质和分泌的炎性介质组成^[2]. 肿瘤微环境中所形成的组织缺氧和酸中毒、间质高压形成、细胞外基质、生长因子和蛋白水解酶的产生、血管新生及免疫炎症反应等为肿瘤细胞的生长提供了“土壤”^[3], 而肿瘤细胞对肿瘤微环境的重塑同样起到关键性作用, 两者相互作用、相互促进. 大量研究证明, 肿瘤消融中的热消融和冷冻消融在杀死局部肿瘤细胞的同时可改变肿瘤微环境, 刺激机体产生抗肿瘤免疫应答, 从而对机体免疫状态起到调节作用.

1.1 热消融 热消融通过温度产生的能量破坏肿瘤, 以微创手段传递热能, 引起肿瘤细胞不可逆的凝固坏死, 从

而达到杀死肿瘤的目的^[4], 主要包括射频消融、微波消融、激光消融和高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)治疗. 热消融对于肿瘤免疫调节的机制可能在于高温导致的凝固性坏死组织既可促进炎症反应, 释放的多种内容物又可诱导机体产生固有免疫和获得性免疫, 同时热消融治疗通过清除局部的调节性T细胞(regulatory cells, Tregs), 降低免疫抑制因子的水平, 使得免疫平衡趋于抗肿瘤免疫. 多种实验表明热消融产生的炎症反应, 抗原的释放及通过抗原提呈细胞进行的抗原摄取对于机体的局部及全身免疫功能产生影响^[5,6].

热消融对实体肿瘤产生免疫效应的临床研究最早由Zerbini等^[7]2006年报导, 对20例肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者进行了射频消融, 分别于射频前和射频4 wk后对患者外周血进行采集分析, 发现射频治疗后, 患者对肿瘤抗原反应显著增加, 循环肿瘤特异性T细胞的表达和T细胞对回忆抗原的反应也显著提高, 通过配对分析比较CD56(9.47%±4.16% vs 10.99%±4.8%; $P = 0.05$)和CD8⁺T细胞亚群中CD28⁺(60.58%±12.0% vs 64.69%±9.2%; $P < 0.05$)T细胞表达比例, 发现射频后显著提高, 同样地, CD3⁺CD56⁺(11.12%±6.2% vs 13.54%±6.8%; $P < 0.05$)和CD56⁺CD16⁺(9.47%±4.1% vs 11.0%±4.8%; $P < 0.05$)自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)也显著增加, 证明了射频治疗对激活肿瘤特异性T细胞提供了局部条件. 陈爱林等^[8]应用微波消融治疗35例肝癌患者, 于治疗前1 d和治疗后1 mo分别采集外周血标本进行免疫细胞检测和细胞因子检测, 发现治疗后CD3⁺(71.8%±8.3% vs 62.3%±7.2%; $P = 0.034$)和CD4⁺(48.3%±5.4% vs 38.7%±4.1%; $P = 0.023$)比治疗前显著升高, 而CD4⁺CD25⁺(6.2%±1.7% vs 9.1%±2.3%; $P = 0.036$)所占的比例比治疗前显著降低. Wu等^[9]研究HIFU治疗实体瘤对系统抗肿瘤免疫是否产生影响, 分别对16例实体瘤进行研究, 其中6例骨肉瘤, 5例肝细胞癌, 5例肾细胞癌, 在治疗前和治疗7-10 d后采集外周血进行流式细胞学分析, 发现治疗后患者的CD4⁺($P < 0.01$)和CD4⁺/CD8⁺显著增加($P < 0.05$), 2例患者的CD3⁺淋巴细胞异常水平恢复正常, 结论认为HIFU可增强实体瘤患者的局部抗肿瘤细胞的免疫功能. 关于热消融治疗其他肿瘤对机体免疫效应的影响, Fietta等^[10]人2009年报道采用射频消融治疗肺癌, 治疗3 d后, 短暂的全身炎症反应发生, 如外周的中性粒细胞和单核细胞及血浆促炎趋化分子水平的增加, 1 mo后进行分析发现Treg(CD25⁺Foxp3⁺)比例明显降低而CD4⁺T细胞增加, 从而得出对Treg(CD25⁺Foxp3⁺)循环的下调可能是射频治疗获得长期临床疗效的一个重要机制的结论.

1.2 冷冻消融 冷冻消融为低温冷冻破坏肿瘤的方式, 通过细胞冰化、冷冻、解冻的循环过程造成细胞外液渗透性损伤、小血管阻塞、血栓形成, 从而导致细胞凝固性坏死. 大量临床研究证明冷冻消融具有促进免疫功能的潜在优势, 但部分实验发现, 冷冻消融对免疫功能的调节作用与肿瘤的类型、大小、生长部位等有密切的关系. 冷冻消融对免疫调节的机制主要取决于细胞的死亡机制, 主要表现为肿瘤中心区的坏死和周围带的凋亡, 一般认为坏死可促进细胞内容物的释放, 而这些因子通常具有刺激机体产生免疫反应的作用, 而凋亡所产生的细胞碎片不能被树突状细胞(dendritic cells, DC)吞噬, 故不引起炎症反应, 而在正常生理作用下, 凋亡可能对免疫起到抑制作用^[11,12].

Si等^[13]通过对20例前列腺癌患者进行冷冻消融治疗, 分别于消融后4 wk、8 wk进行比较, 发现相较于消融前和消融8 wk后, 消融4 wk后TNF- α 和IFN- γ 高表达; 消融4 wk后TH1/TH2的比例(10.47 ± 0.80)高于消融前TH1/TH2的比例(3.98 ± 0.45), 对LNCaP(前列腺癌细胞系)的杀伤活性(594.49 ± 154.84)同样高于消融前(4.20 ± 0.68 , $P < 0.01$), 但在第8周减少, 得出结论前列腺癌冷冻消融可以大大提高肿瘤特异性杀伤活性, 但这种应答对预防肿瘤复发是不充足的. 对于非小细胞肺癌CT引导下氩氦刀冷冻消融治疗的研究, 宋光等^[14]发现治疗后, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均显著升高, CD8⁺显著降低($P < 0.05$), 从而提示氩氦刀冷冻消融治疗能增强机体的抗肿瘤免疫功能和细胞免疫功能. 而目前冷冻消融对免疫的抑制作用只在实验动物中被证实, Yamashita等^[15]在小鼠实验中发现, 冷冻消融治疗与外科切除相比, 种植癌灶的模型因转移死亡的数量增加, 抗肿瘤免疫被抑制. Sabel等^[16]通过改变冷冻速率来分析冷冻消融治疗小鼠乳腺癌的免疫效应影响, 得出高速冷冻能显著增加特异性T细胞在肿瘤引流淋巴结中的表达, 肺转移灶减少, 从而提高生存率, 但低速冷冻导致Treg细胞的增加, 肺转移灶增多, 降低了生存率. 关于冷冻消融对免疫系统的影响为增强或抑制目前尚无定论, 仍需更多的临床试验数据证实.

2 联合免疫治疗的临床应用疗效

虽然肿瘤消融增加了抗肿瘤免疫反应, 但频繁的术后复发和转移暗示消融诱导的肿瘤特异性免疫反应是远远不够的, 这就需要联合其他治疗方式来优化肿瘤消融的效果^[17]. 近几年来, 肿瘤的免疫治疗无论是在基础实验还是在临床研究中均被初步证实, 在肿瘤治疗中起到了重要作用, 肿瘤消融联合免疫治疗方法也被发现可进一步增强机体的抗肿瘤免疫, 而有望为抗肿瘤治疗带来革

命性的改变.

虽然联合治疗的确切机制目前尚未明确, 但一种可能的解释为消融导致的肿瘤坏死释放抗原因子刺激机体产生抗肿瘤免疫应答, 而体内的DC对抗原因子的摄取和处理使得无需在借助体外的抗原负载也可诱导有效的免疫反应. 有些研究也表明消融周围区的亚致死状态可调控肿瘤的免疫原性, 使细胞对免疫治疗更加敏感, 故肿瘤消融和免疫治疗两者之间相互协同, 既可有助于消除消融术后残留的肿瘤组织, 又可降低肿瘤的复发率和转移率^[18-20].

2.1 射频消融联合免疫治疗 Cui等^[21]2014年对62例HCC患者进行研究, 单独射频组32例, 射频+细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)组30例, 通过外周血进行自体单核细胞收集, 后经过血浆分离置换法进行分离, 诱导细胞, 这些细胞被其自身特异性抗体识别后通过静脉回输入联合组患者体内, 而免疫疗法也被分为三到六个疗程. 随后每三个月进行随访检查, 得到24 mo时联合组的无进展生存期高于单纯射频组的结论($66.7\% \text{ vs } 28.1\%$, $P = 0.0001$), 而在联合组中, 还发现进行六个疗程免疫治疗的患者, 其生存预后好于三个疗程的患者, 其中在没有进行抗病毒治疗的两例患者中也发现丙型肝炎的病毒量减少, 故认为联合治疗方法优于单纯射频治疗. Nobuoka等^[22]对27例HCC患者进行局部治疗, 包括9例射频治疗, 9例经导管动脉化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE), 9例手术切除, 其中外周血循环GPC-3特异性细胞毒性T淋巴细胞在9例射频治疗患者中5例得到增加, TACE中有4例, 而手术切除只有1例, 此外, 射频相较于手术切除, GPC-3特异性细胞毒性T细胞也得到显著升高($P = 0.023$), 研究证实射频联合免疫治疗为一种合理的治疗方案. Lee等^[23]纳入230例经手术切除、射频治疗或经皮乙醇注射治疗的HCC患者, 随机分为免疫治疗组和对照组, 免疫治疗组在60 wk内共接收16次自体CIK细胞输注, 发现免疫治疗组无复发生存期的中位数为44 mo, 而对照组只有30 mo, 免疫治疗组的生存期($P = 0.008$)和肿瘤特异性生存率($P = 0.02$)相较于对照组也显著延长, 同时免疫治疗组的危险比低于对照组($P < 0.05$), 而Ma等^[24]联合射频与免疫治疗对7例HCC患者进行治疗, 通过7 mo的追踪得到全部患者无严重不良反应发生, 无复发出现及死亡, 此两例临床研究均证明了射频联合免疫治疗肝癌的安全性和有效性.

2.2 微波消融联合免疫治疗 Ma等^[25]在2015年报道了关于微波消融联合过继性免疫治疗的临床研究, 27例肝癌患者为研究对象, 其中联合组14例, 单独微波消融组15例, 联合组在接受微波治疗后分别于1、3、

表 1 肿瘤消融联合免疫治疗的疗效

年份	肿瘤消融	免疫治疗	肿瘤类型	疗效
2014	射频消融	CIK	肝细胞癌	24 mo无进展生存期联合组 vs 单纯射频组为66.7% vs 28.1%
2015	微波消融	CIK	肝细胞癌	杀伤性T细胞亚群比例增加,辅助性T细胞亚群比例降低
2017	冷冻消融	NK	肾细胞癌	联合组在1 mo和3 mo后的生活质量高于单纯免疫治疗组

CIK: 细胞因子诱导的杀伤细胞; NK: 自然杀伤细胞。

6、9、12、18、24 mo接受免疫治疗, 治疗后发现CD3⁺/CD8⁺、CD8⁺CD28⁺和CD3⁺CD16⁺CD56⁺的杀伤性T细胞亚群比例增加, 而辅助性T细胞亚群(CD4⁺CD8⁺、CD4⁺、CD4⁺CD25⁺)比例降低($P<0.05$), 同时联合组患者中血清蛋白水平也高于对照组。另一组关于微波消融联合免疫疗法治疗肝癌的研究中, 周佩等^[26]通过对10例患者进行联合治疗(分别于消融当天、消融11 d后和消融100 d时回输未成熟DC、CIK和细胞毒性T细胞到消融区与充血带交界区), 与24例单纯消融治疗的患者进行对照分析, 得出联合治疗1个月后, Treg细胞百分比(1.67 ± 0.48 vs 2.72 ± 1.97 ; $P<0.05$)及CD4⁺/CD8⁺比值(1.13 ± 0.35 vs 1.81 ± 0.68 ; $P<0.05$)较单纯消融组均有显著降低, 而CD8⁺CD28⁺百分比(15.50 ± 4.75 vs 10.57 ± 2.87 ; $P<0.01$)显著升高的结论, 证实联合治疗可改善机体的免疫状态。在另一相关研究中, Zhou等^[27]对10例HCC患者进行微波消融联合免疫治疗, 同样发现联合治疗中Treg比例下降, 而效应T细胞比例上升。

2.3 冷冻消融联合免疫治疗 Lin等^[28]2017年报道了冷冻消融联合NK细胞免疫治疗的临床研究, 纳入60例肾细胞癌患者, 其中30例患者单纯进行免疫治疗, 另30例患者进行冷冻消融联合免疫治疗, 通过对不良反应、生活质量、免疫功能等指标的观察比较两组间的差异, 发现两组间发生的不良反应无统计学差异, 证明联合治疗的安全性, 通过KPS评分来评定患者治疗后的生活质量, 得到联合组在1 mo和3 mo后的生活质量高于单纯免疫治疗组, 而有效率比较为联合组80.0%, 单纯免疫治疗组53.3%。Liang等^[29]对人表皮生长因子2过度表达的复发性乳腺癌患者进行研究, 发现冷冻消融+NK的联合组中NK细胞和B细胞显著增加, 而在对淋巴细胞功能的研究中, 相较于治疗前, 联合组中Th1型细胞的细胞因子水平表达增加($P=0.028$), 尤其是TNF-β和IFN-γ, 而循环肿瘤细胞水平明显较治疗前降低(6.00 ± 4.95 vs 11.06 ± 5.05 ; $P<0.05$) (表1)。

3 结论

目前肿瘤消融已广泛应用于临床, 对于某些实体肿瘤如

肝肿瘤, 已成为重要的一线治疗方式。当肿瘤较大或局部消融温度不足时, 其通过消融引起局部坏死释放抗原因子从而引起肿瘤特异性免疫应答并不足以彻底治愈残留肿瘤, 部分肿瘤仍有复发, 联合免疫疗法被期望产生持久的抗肿瘤免疫功能, 为未来抗肿瘤治疗方向提供一种新的可能。但是, 目前多数免疫研究理论仍处于动物实验阶段, 临床实际应用的病例较少, 随访时间有限, 高级别循证医学的临床数据不足。因此肿瘤消融对免疫效应的影响, 以及与免疫治疗的联合应用仍需要大宗病例的临床研究证实, 将成为抗肿瘤治疗的重要进展。

4 参考文献

1 孙立群, 邓凤莲, 邹建中. 肿瘤消融治疗及其影像引导. 中国医学影像学杂志 2008; 16: 373-375 [DOI: 10.3969/J.ISSN.1005-5185.2008.05.018]

2 Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 669-682 [PMID: 26471778 DOI: 10.1038/nri3902]

3 尹健, 朱光辉, 单远洲, 张明. 动物模型在肿瘤微环境研究中的应用. 肿瘤研究与临床 2015; 27: 854-857 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2015.12.021]

4 Dong B, Liang P, Yu X, Su L, Yu D, Cheng Z, Zhang J. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1547-1555 [PMID: 12760916 DOI: 10.2212/ajr.180.6.1801547]

5 Haen SP, Pereira PL, Salih HR, Rammensee HG, Gouttefangeas C. More than just tumor destruction: immunomodulation by thermal ablation of cancer. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 160250 [PMID: 22242035 DOI: 10.1155/2011/160250]

6 郭光辉, 朱广义. 抗肿瘤免疫与肝癌热消融相关性的研究进展. 临床超声医学杂志 2009; 11: 398-400 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2009.06.013]

7 Zerbini A, Pilli M, Penna A, Pelosi G, Schianchi C, Molinari A, Schivazappa S, Zibera C, Fagnoni FF, Ferrari C, Missale G. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res* 2006; 66: 1139-1146 [PMID: 16424051 DOI: 1158/0008-5472.CAN-05-2244]

8 陈爱林, 钟清华. 微波消融治疗对肝癌患者免疫功能的影响. 中国老年学杂志 2012; 32: 3025-3026 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9209.2012.14.055]

9 Wu F, Wang ZB, Lu P, Xu ZL, Chen WZ, Zhu H, Jin CB. Activated anti-tumor immunity in cancer patients after high intensity focused ultrasound ablation. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 1217-1222 [PMID: 15550325 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.08.003]

- 10 Fietta AM, Morosini M, Passadore I, Cascina A, Draghi P, Dore R, Rossi S, Pozzi E, Meloni F. Systemic inflammatory response and downmodulation of peripheral CD25+Foxp3+ T-regulatory cells in patients undergoing radiofrequency thermal ablation for lung cancer. *Hum Immunol* 2009; 70: 477-486 [PMID: 19332094 DOI: 10.1016/j.humimm.2009.03.012]
- 11 韩宗宏, 曹建民, 史东宏. 肿瘤冷冻消融免疫效应研究的进展. 介入放射学杂志 2013; 22: 1055-1058 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2013.12.024]
- 12 何晓峰, 肖越勇. 肿瘤冷冻免疫及联合细胞免疫治疗的现状与进展. 中华放射学杂志 2013; 47: 381-384 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2013.04.025]
- 13 Si T, Guo Z, Hao X. Immunologic response to primary cryoablation of high-risk prostate cancer. *Cryobiology* 2008; 57: 66-71 [PMID: 18593573 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2008.06.003]
- 14 宋光, 王健, 姚绍鑫. 非小细胞肺癌患者CT引导下氩氦刀冷冻消融治疗前后外周血细胞因子和免疫功能的变化及意义. 中国实验诊断学 2016; 20: 564-566
- 15 Yamashita T, Hayakawa K, Hosokawa M, Kodama T, Inoue N, Tomita K, Kobayashi H. Enhanced tumor metastases in rats following cryosurgery of primary tumor. *Gan* 1982; 73: 222-228 [PMID: 7117753]
- 16 Sabel MS, Su G, Griffith KA, Chang AE. Rate of freeze alters the immunologic response after cryoablation of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1187-1193 [PMID: 20033323 DOI: 10.1254/S10434-009-0846-1]
- 17 Li G, Staveley-O'Carroll KF, Kimchi ET. Potential of Radiofrequency Ablation in Combination with Immunotherapy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Trials* 2016; 6: 257 [PMID: 28042519 DOI: 10.4172/2167-0870.1000257]
- 18 Chen L, Sun J, Yang X. Radiofrequency ablation-combined multimodel therapies for hepatocellular carcinoma: Current status. *Cancer Lett* 2016; 370: 78-84 [PMID: 26472630 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.09.020]
- 19 Gameiro SR, Higgins JP, Dreher MR, Woods DL, Reddy G, Wood BJ, Guha C, Hodge JW. Combination therapy with local radiofrequency ablation and systemic vaccine enhances antitumor immunity and mediates local and distal tumor regression. *PLoS One* 2013; 8: e70417 [PMID: 23894654 DOI: 10.1371/journal.pone.0070417]
- 20 Fagnoni FF, Zerbin A, Pelosi G, Missale G. Combination of radiofrequency ablation and immunotherapy. *Front Biosci* 2008; 13: 369-381 [PMID: 17981554]
- 21 Cui J, Wang N, Zhao H, Jin H, Wang G, Niu C, Terunuma H, He H, Li W. Combination of radiofrequency ablation and sequential cellular immunotherapy improves progression-free survival for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2014; 134: 342-351 [PMID: 23825037 DOI: 10.1002/ijc.28372]
- 22 Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Kuronuma T, Takahashi M, Nakachi K, Ishii H, Furuse J, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Komori H, Baba H, Fujiwara T, Nakatsura T. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int J Oncol* 2012; 40: 63-70 [PMID: 21922136 DOI: 10.3892/ijo.2011.1202]
- 23 Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, Gwak GY, Kim KM, Kim YJ, Lee JW, Yoon JH. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 148: 1383-1391.e6 [PMID: 25747273 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.055]
- 24 Ma H, Zhang Y, Wang Q, Li Y, He J, Wang H, Sun J, Pan K, Chen M, Xia J. Therapeutic safety and effects of adjuvant autologous RetroNectin activated killer cell immunotherapy for patients with primary hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 903-907 [PMID: 20364106]
- 25 Yu MA, Liang P, Yu XL, Han ZY, Dong XJ, Wang YU, Cheng C, Li X. Multiple courses of immunotherapy with different immune cell types for patients with hepatocellular carcinoma after microwave ablation. *Exp Ther Med* 2015; 10: 1460-1466 [PMID: 26622507 DOI: 10.3892/etm.2015.2681]
- 26 周佩, 梁萍, 董宝玮, 于晓玲, 于杰, 徐迎新. 微波消融联合过继免疫治疗肝癌的临床. 同济大学学报 2012; 33: 71-77 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0392.2012.04.016]
- 27 Zhou P, Liang P, Dong B, Yu X, Han Z, Xu Y. Phase I clinical study of combination therapy with microwave ablation and cellular immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2011; 11: 450-456 [PMID: 21258206]
- 28 Lin M, Xu K, Liang S, Wang X, Liang Y, Zhang M, Chen J, Niu L. Prospective study of percutaneous cryoablation combined with allogeneic NK cell immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Immunol Lett* 2017; 184: 98-104 [PMID: 28274792 DOI: 10.1016/j.imlet.2017.03.004]
- 29 Liang S, Niu L, Xu K, Wang X, Liang Y, Zhang M, Chen J, Lin M. Tumor cryoablation in combination with natural killer cells therapy and Herceptin in patients with HER2-overexpressing recurrent breast cancer. *Mol Immunol* 2017; 92: 45-53 [PMID: 29040918 DOI: 10.1016/j.molimm.2017.10.003]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



外泌体与肿瘤预转移龛形成的新进展

邢晓侠, 吴思凡, 崔杰峰

邢晓侠, 吴思凡, 崔杰峰, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032

崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 主要从事肝癌转移复发基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573019.

作者贡献分布: 文献搜集、论文撰写及投稿由邢晓侠完成; 吴思凡进行文献搜集; 崔杰峰对文章的框架构思与写作进行指导与修改.

通讯作者: 崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 200032, 上海市枫林路180号, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn
电话: 021-64041990-2137

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-06-14

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-18

Role of tumor-derived exosomes in facilitating pre-metastatic niche formation

Xiao-Xia Xing, Si-Fan Wu, Jie-Feng Cui

Xiao-Xia Xing, Si-Fan Wu, Jie-Feng Cui, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573019.

Correspondence to: Jie-Feng Cui, Researcher, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, 180 Fenglin Road, Shanghai 200032, China. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-06-14

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-18

Abstract

Metastasis is the biggest obstacle to improving the treatment outcome and prognosis of tumor patients. A

better understanding of tumor metastasis mechanism is of great significance to improve cancer diagnosis and treatment levels. Previous studies on metastasis mechanism mainly focus on the interaction between cancer cells and stroma cells in primary tumors. Currently, some studies reveal that soluble factors derived from primary tumor cells reach target organs *via* systemic circulation and recruit bone marrow-derived cells (BMDCs). The recruited BMDCs interact with intrinsic cells to remodel the matrix microenvironment, ultimately facilitating the formation of pre-metastatic niche and the implementation of tumor metastasis in the target organ. Among them, cancer cell-secreted exosomes serve as an important bridge mediator to link primary tumor and pre-metastatic niche at distant target organ. This article reviews the latest discoveries on exosomes and their effect on pre-metastatic niche of tumor.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Exosomes; Pre-metastatic niche; Tumor; Metastasis

Xing XX, Wu SF, Cui JF. Role of tumor-derived exosomes in facilitating pre-metastatic niche formation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1390-1395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1390.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1390>

摘要

转移是影响肿瘤患者治疗效果与预后的最大障碍, 揭示肿瘤转移机制对肿瘤诊疗水平提高具有重大意义. 以往转移机制的研究多集中在原发瘤中癌细胞与间质细胞相互作用, 而近年研究显示, 原发瘤癌细胞也可释放一些活性物质随血液循环到达靶器官, 招募骨髓衍生细胞并与靶器官组织固有细胞相互作用, 对靶器官组织微环境进行改造重塑, 加速预转移龛

形成, 以利于转移在靶器官中的实现. 其中, 癌细胞来源的外泌体在介导原发瘤及远端靶器官预转移形成中发挥重要“桥梁”作用, 本文就外泌体与肿瘤预转移形成的最新进展进行总结阐述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 外泌体; 预转移; 肿瘤; 转移

核心提要: 肿瘤细胞来源外泌体在介导原发瘤及远端靶器官预转移形成中发挥重要“桥梁”作用, 本文就外泌体与肿瘤预转移形成的最新进展进行总结阐述.

邢晓侠, 吴思凡, 崔杰峰. 外泌体与肿瘤预转移形成的新进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1390-1395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1390.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1390>

0 引言

在认识肿瘤转移的历史进程中, 出现过三个具有里程碑意义的经典学说, 包括Paget的“种子土壤学说”^[1], Ewing的“解剖机制学说”^[2], 以及Bross和Blumenson^[3]的“转移瀑布学说”. 上述三个学说分别从转移非随机性, 转移途径, 转移的多因素、多阶段三个不同角度对实体肿瘤转移进行解释. 由于三种转移理论缺乏将原发瘤和远端靶器官转移灶直接联系起来的“桥梁”, 均未能较好地回答原发瘤是如何参与、影响远端转移靶器官选择以及远端转移灶形成. Kaplan等人^[4]的“预转移”学说的提出, 较好地汇集融合了上述三种转移理论, 在原发瘤与远端转移灶之间架起了一座联系的“桥梁”, 也为肿瘤的远端组织转移倾向研究提供了一种崭新的思路. 近年来, 外泌体在肿瘤转移中的作用越来越凸显, 外泌体介导的肿瘤细胞、基质细胞间“交叉对话”促进肿瘤侵袭转移报道不断增多^[5-8]. 另一方面, 来源于原发瘤的外泌体可随体循环到达靶器官, 招募骨髓衍生细胞与靶器官组织固有细胞相互作用, 重塑改造远端靶器官组织微环境, 加速预转移形成, 显示外泌体在连接原发瘤及远端靶器官预转移形成中所起的重要作用“桥梁”作用^[9].

1 肿瘤预转移学说提出及意义

转移是影响肿瘤患者治疗效果与预后的重要障碍. 恶性肿瘤细胞从原发瘤转移扩散至远处靶器官是一个涉及多基因、多因素、多步骤复杂分子病理事件. 一般将转移过程分为癌细胞从原发瘤脱落、局部侵犯、渗入血管、在循环中逃避免疫攻击、移出血管、靶器官增殖及转移灶形成等几个主要步骤^[10,11]. 前期肿瘤转移研究

多聚焦原发瘤及转移早、中期阶段的分子病理改变, 对转移后期靶器官选择、转移灶形成等分子事件的关注却明显不足. 近来研究提示, 癌细胞从原发部位脱落播散对肿瘤转移的实现, 条件并不充分, 而在远端靶器官组织形成适宜游离癌细胞定植的土壤微环境(龕), 对转移最终的实现将十分必要. 预转移概念提出凸显了肿瘤细胞定植转移靶器官前, 靶器官组织在原发瘤来源可溶因子、外泌体诱导作用下, 发生系列细胞、分子事件, 包括骨髓衍生细胞(bone marrow-derived cells, BMDCs)募集, 募集的BMDCs与固有细胞互作, 基质土壤重塑, 免疫抑制微环境等^[12-14], 上述系列改变对肿瘤转移后期靶器官选择、肿瘤细胞定植及转移灶形成均具有重要意义, 同时也是肿瘤转移在靶器官实现的重要节点和限速步骤. 组织转移倾向是实体瘤转移的显著特征, 但鉴于靶向转移同时关联到原发瘤与转移灶, 在体内外对其模拟的转移模型的构建及检测均要求较高, 也致使其确切分子机制依然大多未明. 肿瘤组织转移倾向研究先前多局限于肿瘤细胞自身基因、趋化因子受体、黏附分子等表达^[15-17], 此外, 浸润肿瘤细胞在靶器官分泌胞外糖蛋白如tenascin C^[18], 靶组织基质蛋白periostin高表达^[19], 也影响肿瘤细胞靶向转移及其在靶器官的定植生存. 肿瘤预转移聚焦肿瘤细胞定植靶器官前的细胞分子事件, 依托预转移理论, 越来越多的肿瘤来源的可溶性因子(如LOX, LOXL2等), 以及外泌体内含物(ITGa ν β5, ITGa ν β4, ITGa ν β1等)被相继发现在靶向特异脏器的重要作用^[20,21], 为肿瘤靶向转移的解析提供了全新的角度.

2 外泌体参与肿瘤侵袭转移的调控

正常细胞和病变细胞均可分泌外泌体^[22,23], 肿瘤细胞一般比正常细胞分泌更多的外泌体^[24]. 外泌体富含其来源细胞所含的生物活性分子, 包括四次跨膜蛋白(CD9, CD63和CD81), 热休克蛋白(Hsp60的, HSP70和HSP90)以及脂质(鞘磷脂、胆固醇、神经酰胺), 来自抗原呈递细胞的MHC-II, MVB(multivesicular bodies)合成相关蛋白(Alix, TSG101)等^[25-28]. 此外, 外泌体也含小RNA, 包括vaultRNA, mRNA, tRNA和miRNA^[29,30]. 外泌体内含物因生理、病理及来源细胞类型的不同而不同. 加之细胞外泌体分泌时, 其内含物组分存在分选, 外泌体内含物组成也不同于其来源细胞^[31], 上述差异的机制可能与运输所需内吞体分选转运复合体(endosomal-sorting complexes required for transport, ESCRT)有关^[32]. 另外泌体中miRNA分选也可能受hnRNP, 尤其是hnRNPA2B1调节^[33]. 肿瘤细胞从转移起始到靶器官定植、转移灶形成整个转移过程中, 均存在外泌体的参与^[34]. 但多数研究集中在原发瘤肿瘤细胞与周边基质细胞外泌体摄取、

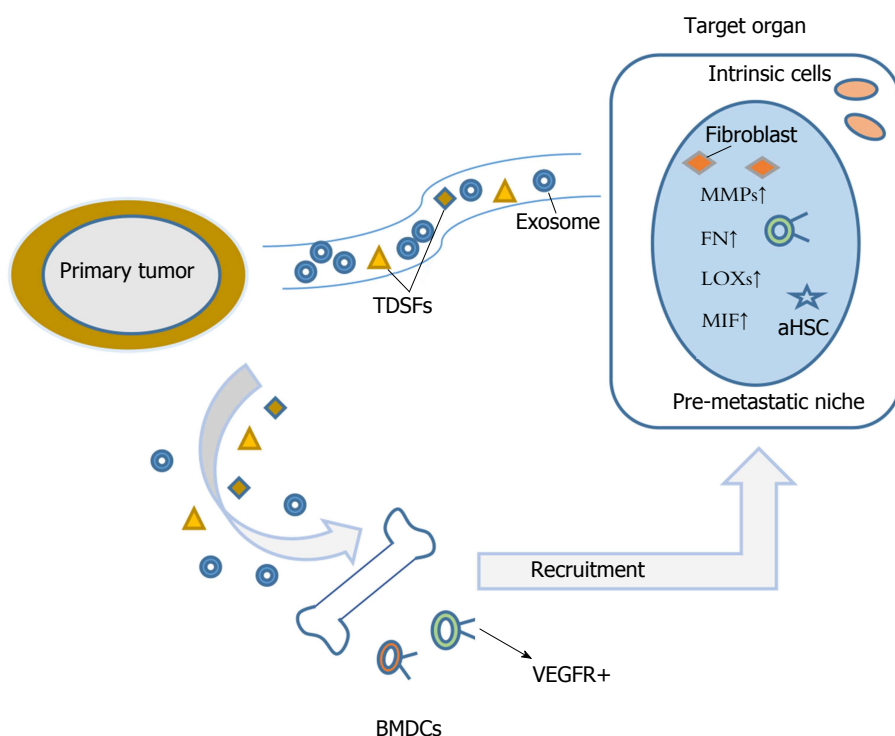


图1 外泌体促进肿瘤预转移形成示意图. aHSC: 活化肝星状细胞; BMDCs: 骨髓衍生细胞; FN: 纤维连接蛋白; LOXs: 赖氨酰氧化酶家族蛋白; MIF: 巨噬细胞迁移抑制因子; MMPs: 基质金属蛋白酶; TDSFs: 肿瘤来源可溶性因子; VEGFR: 血管内皮生长因子受体.

互动, 进而调控肿瘤侵袭转移. Fang等^[35]报道, 肝癌细胞来源外泌体miR-1247-3p直接靶向作用于 β -1, 4-半乳糖基转移酶III, 导致成纤维细胞中 β 1-整合素-NF- κ B信号通路的活化, 使成纤维细胞转化为癌症相关成纤维细胞(CAFs), 活化的CAF通过促炎细胞因子分泌如IL-6和IL-8进一步促进癌症进展. Cooks等^[36]报道, TP53基因突变的结肠癌细胞释放富含miR-1246的外泌体, 外泌体被周边巨噬细胞摄入后, 对巨噬细胞进行重编程. 将M2巨噬细胞与TP53基因突变的HCT116细胞进行共培养, 再将共培养所得M2巨噬细胞与新鲜肿瘤细胞混合后皮下种植到NOD-SCID小鼠体内, 发现与对照组相比, 重编后的巨噬细胞可促进肿瘤进展及转移, 进一步研究显示, 重编后的巨噬细胞IL-10、MMPs、TGF- β 分泌量增多, 从而促进肿瘤的进展. Cassandra等^[37]发现, 用含有重组人转化生长因子- β (rhTGF β)或膀胱癌细胞来源外泌体的培养基培养正常成纤维细胞, 可增加成纤维细胞中 α SMA的表达量, 且经肿瘤来源的外泌体处理的成纤维细胞中FAP和Galectin蛋白的表达量也显著增加. CAFs有侵入性生长和转移的特性, 可促进肿瘤进展和转移, 而癌细胞来源的外泌体含有TGF β , 可激活SMAD通路, 触发成纤维细胞分化成CAF. Sanchez等^[38]报道, 将前列腺癌细胞来源外泌体miRNA转染到前列腺正常成纤维细胞后, 细胞的迁移能力增强, 其MMPs以及RANKL表达均上调, 而两者高表达与肿瘤侵袭转移有关. 由此不

难发现, 肿瘤细胞通过外泌体与基质细胞相互作用, 改变肿瘤微环境, 利于肿瘤进展和转移.

充足血供, 血管通透性改变及新血管生成是肿瘤生长及转移常见病理改变^[39], 外泌体可刺激血管生成并增加血管通透性, 使肿瘤细胞更易转移到远端靶器官. Fang等^[40]将可稳定表达miR-103的肝癌细胞种植于雄性裸鼠肝左叶后, 发现肿瘤血管通透性、外泌体miR-103水平、血循环中肿瘤细胞数目及肝和肺转移率均明显增加. 进一步分析发现, 肝癌细胞来源外泌体miR-103进入内皮细胞, 可抑制血管内皮细胞钙黏蛋白、p120-连环蛋白和紧密连接蛋白(Zonula occludens-1, ZO-1)表达, 减弱内皮连接完整性并促进肿瘤转移. 转移性乳腺癌细胞的外泌体miR-105, 可下调ZO-1, 也可有效破坏内皮细胞间紧密连接、增加血管通透性, 促进癌细胞渗出并迁移至远处靶器官^[41]. Yukawa等^[42]利用血管成像技术观察HepG2外泌体对人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)管腔形成影响, 发现HepG2外泌体可表达HSP70及多种miRNAs, 参与HUVEC的管腔形成. Lee等^[43]报道, EIF3C过表达的肝癌细胞条件培养液与HUVEC细胞混合, HUVEC更易形成管腔, 经透射电镜和纳米颗粒跟踪分析证实, 上述条件培养液中外泌体含量增加, 将富含EIF3C的肝癌细胞外泌体与Huh7共同种植于裸鼠皮下, 可促进肿瘤生长, 此外, 免疫组化显示, 增长的肝癌组织也会导致EIF3C及内皮标志物CD31

表达增加. 进一步分析显示, EIF3C可活化S100A11, 参与血管生成.

3 外泌体促进肿瘤预转移瘤形成

除原发瘤分泌的可溶性因子包括LOX, LOXL2, VEGF, PIGF等可诱导远端靶器官预转移瘤形成外^[44,45], 原发瘤来源的外泌体也可通过多种方式影响预转移瘤形成, 加速转移最终实现(图1). 肿瘤通常由许多基因型和表型不同亚克隆组成^[46], 不同的亚克隆可通过外泌体将其恶性特征转移到靶器官中其他细胞. Yu等^[47]报道, 低转移胰腺癌细胞Panc02摄取来自高转移胰腺癌细胞Panc02-H7外泌体, 其迁移侵袭能力明显增加, 此外高转移胰腺癌细胞外泌体可诱导小鼠肝预转移瘤形成, 在肝预转移瘤发生部位检测到预转移瘤的典型细胞分子改变包括CD11b+CD45+骨髓来源细胞, SMA+的活化肝星状细胞, fibronectin, S100A8, S100A9的上调表达. Hoshino等^[21]发现, 来源于不同组织转移倾向肿瘤细胞外泌体呈现不同整合素表达谱, 且优先与被转移靶器官固有细胞融合吸收, 表达ITGa ν β 5外泌体与Kupffer细胞结合, 介导肝转移, 而表达ITGa α β 4和ITGa α β 1外泌体结合肺成纤维细胞和上皮细胞, 控制肺转移. 吸收的特定整合素可显著上调靶器官固有细胞炎性因子S100基因表达并激活Src磷酸化, 启动预转移瘤形成, 决定肿瘤细胞组织转移倾向. 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDCA)细胞来源的外泌体也可运载巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)到达肝脏, 诱导肝脏Kupffer细胞产生TGF- β 并上调肝星状细胞纤维蛋白(fibronectin, FN)表达量, FN的沉积可促进骨髓衍生巨噬细胞和嗜中性粒细胞募集到肝脏, 促进肝预转移瘤形成^[48]. 除肿瘤细胞外泌体中蛋白参与预转移瘤诱导外, 外泌体所携带的miRNA和RNA也参与调控预转移瘤形成. 将转移性大鼠胰腺癌细胞BSp73ASML来源的外泌体皮下注射到大鼠体内, 发现外泌体优先选择被大鼠淋巴结基质细胞(LnSTR)和肺成纤维细胞摄取, ASML来源外泌体miR-494和miR-542-3p靶向作用于钙黏蛋白-17(cdh17), 将这两种miRNA转染到LnSTR细胞或将上述外泌体与LnSTR细胞共培养, 可下调cdh17表达, 同时上调基质金属蛋白酶表达. 外泌体通过转移性miRNA影响预转移瘤处的基质细胞, 适应肿瘤细胞转移需求, 进而为肿瘤细胞的定植创造有利条件^[49]. Liu等^[50]研究显示, 将肺癌细胞或黑色素瘤细胞皮下接种于Toll样受体3(toll-like receptor 3, TLR3)敲除的小鼠, 与野生型小鼠相比, 其肺转移率显著减少, 分析显示肿瘤来源外泌体RNAs激活肺泡上皮TLR3, 从而诱导肺中趋化因子分泌并募集嗜中性粒细胞, 促进肺转预转移瘤形成. 此外, Plebanek等^[51]研究发

现, 与未处理对照组比, 经转移性黑色素瘤来源外泌体预处理的裸鼠肺转移率显著增加. 而相同条件下, 经尾静脉分别注射来自转移性及非转移性黑色素瘤外泌体(Exo^M及Exo^{NM}), 非转移组肺转移率明显降低, 造成上述差异的原因可能与Exo^{NM}引起Ly6C^{low}亚群显著增加有关, 该细胞亚群存在巡逻单核细胞(patrolling monocytes, PMo), 有抗转移功能^[52]. 肿瘤细胞在转移生长期间对能量需求很大, 能量代谢对肿瘤细胞的生长和快速增殖十分重要. Fong等^[53]发现, 乳腺癌细胞在转移前阶段即可影响远端器官脑和肺对葡萄糖的摄取, 乳腺癌细胞外泌体将miR-122运输到远端靶器官, 影响预转移瘤处细胞的代谢. 将外泌体静脉注射到NSG小鼠体内后, 小鼠肺成纤维细胞及脑星形胶质细胞可摄取上述外泌体, 降低丙酮酸激酶和GLUT1表达. 进一步分析发现乳腺癌细胞外泌体miR-122, 可下调丙酮酸激酶, 并抑制预转移瘤处正常细胞对葡萄糖的摄取, 影响细胞能量代谢. 肿瘤细胞通常对能量需求较大, 而外泌体miR-122通过对靶器官内正常细胞能量代谢重编程, 抑制正常细胞营养利用, 从而为即将转移到靶器官的肿瘤细胞创造有利条件. 因此, 原发瘤通过外泌体与靶细胞进行信息交流, 赋予远端靶器官中靶细胞一些转移恶性特征, 加速预转移瘤形成, 为肿瘤转移实现奠定了“土壤”基础.

4 展望

尽管外泌体介导肿瘤预转移瘤形成的研究取得一些进展, 其参与肿瘤预转移瘤调控机制研究依然存在不少挑战. 如肿瘤细胞分泌外泌体内含物种类中如蛋白、mRNA、miRNA等, 何种成分在诱导靶器官预转移瘤形成中权重最大? 其是否与TDSFs存在联合诱导加速预转移瘤形成; 外泌体内含物组成与其来源肿瘤细胞存在差异, 外泌体内含物分选机制对预转移瘤形成是否至关重要; 界定预转移瘤形成的细胞特征、分子特征尚需标准化, 体内示踪预转移瘤形成的影像标准尚需统一; 现有的一些外泌体分离方法, 所获外泌体纯度差异大, 含有一些非外泌体物质干扰, 对实验结果可能产生影响^[54]. 此外, 预转移瘤在肿瘤患者体内尚未被证实并形成检测分析的方法, 其临床应用受到限制. 相信随着技术手段的进步和新型动物模型相继建立, 必将有力地推动原发瘤来源外泌体介导预转移瘤形成作用机制的阐明.

5 参考文献

- 1 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98-101 [PMID: 2673568]
- 2 Stevens AR, Ewing J. Adenocarcinoma of the testis in the adult. *Ann Surg* 1928; 88: 1074-1078 [PMID: 17866013 DOI: 10.1097/00000658-192812000-00013]
- 3 Bross IDJ, Blumenson LE. Metastatic sites that produce generalized cancer: identification and kinetics of generalizing

- sites. In: Weiss L(ed). Fundamental aspects of metastasis. Amsterdam: North-Holland Publishing Company 1976; 359-375
- 4 Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, MacDonald DD, Jin DK, Shido K, Kerns SA, Zhu Z, Hicklin D, Wu Y, Port JL, Altorki N, Port ER, Ruggero D, Shmelkov SV, Jensen KK, Rafii S, Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005; 438: 820-827 [PMID: 16341007 DOI: 10.1038/nature04186]
- 5 Chen L, Guo P, He Y, Chen Z, Chen L, Luo Y, Qi L, Liu Y, Wu Q, Cui Y, Fang F, Zhang X, Song T, Guo H. HCC-derived exosomes elicit HCC progression and recurrence by epithelial-mesenchymal transition through MAPK/ERK signalling pathway. *Cell Death Dis* 2018; 9: 513 [PMID: 29725020 DOI: 10.1038/s41419-018-0534-9]
- 6 Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM, Baglio SR. Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer. *Pharmacol Ther* 2018 [PMID: 29476772 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.02.013]
- 7 Chen Y, Zeng C, Zhan Y, Wang H, Jiang X, Li W. Aberrant low expression of p85 α in stromal fibroblasts promotes breast cancer cell metastasis through exosome-mediated paracrine Wnt10b. *Oncogene* 2017; 36: 4692-4705 [PMID: 28394344 DOI: 10.1038/onc.2017.100]
- 8 Melzer C, von der Ohe J, Hass R. Concise Review: Crosstalk of Mesenchymal Stroma/Stem-Like Cells with Cancer Cells Provides Therapeutic Potential. *Stem Cells* 2018; 36: 951-968 [PMID: 29603861 DOI: 10.1002/stem.2829]
- 9 Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006; 127: 679-695 [PMID: 17110329 DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001]
- 10 Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 274-284 [PMID: 19308067 DOI: 10.1038/nrc2622]
- 11 Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011; 147: 275-292 [PMID: 22000009 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.024]
- 12 吴思凡, 郑琼丹, 崔杰峰. 预转移形成——肿瘤转移研究新方向. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1633-1639 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1633]
- 13 Steeg PS. Targeting metastasis. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 201-218 [PMID: 27009393 DOI: 10.1038/nrc.2016.25]
- 14 Aguado BA, Bushnell GG, Rao SS, Jeruss JS, Shea LD. Engineering the pre-metastatic niche. *Nat Biomed Eng* 2017; 1 [PMID: 28989814 DOI: 10.1038/s41551-017-0077]
- 15 Lawler K, Papouli E, Naceur-Lombardelli C, Mera A, Ougham K, Tutt A, Kimbung S, Hedenfalk I, Zhan J, Zhang H, Buus R, Dowsett M, Ng T, Pinder SE, Parker P, Holmberg L, Gillett CE, Grigoriadis A, Purushotham A. Gene expression modules in primary breast cancers as risk factors for organotropic patterns of first metastatic spread: a case control study. *Breast Cancer Res* 2017; 19: 113 [PMID: 29029636 DOI: 10.1186/s13058-017-0881-y]
- 16 Mauri FA, Pinato DJ, Trivedi P, Sharma R, Shiner RJ. Isogeneic comparison of primary and metastatic lung cancer identifies CX3CR1 as a molecular determinant of site-specific metastatic diffusion. *Oncol Rep* 2012; 28: 647-653 [PMID: 22614623 DOI: 10.3892/or.2012.1818]
- 17 Satcher RL, Pan T, Cheng CJ, Lee YC, Lin SC, Yu G, Li X, Hoang AG, Tamboli P, Jonasch E, Gallick GE, Lin SH. Cadherin-11 in renal cell carcinoma bone metastasis. *PLoS One* 2014; 9: e89880 [PMID: 24587095 DOI: 10.1371/journal.pone.0089880]
- 18 Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XH, Vanharanta S, Tavazoie SF, Morris PG, Downey RJ, Manova-Todorova K, Brogi E, Massagué J. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs. *Nat Med* 2011; 17: 867-874 [PMID: 21706029 DOI: 10.1038/nm.2379]
- 19 Fukuda K, Sugihara E, Ohta S, Izuhara K, Funakoshi T, Amagai M, Saya H. Periostin is a key niche component for wound metastasis of melanoma. *PLoS One* 2015; 10: e0129704 [PMID: 26083413 DOI: 10.1371/journal.pone.0129704]
- 20 Cox TR, Rumney RMH, Schoof EM, Perryman L, Høye AM, Agrawal A, Bird D, Latif NA, Forrest H, Evans HR, Huggins ID, Lang G, Linding R, Gartland A, Erler JT. The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase. *Nature* 2015; 522: 106-110 [PMID: 26017313 DOI: 10.1038/nature14492]
- 21 Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, Molina H, Kohsaka S, Di Giannatale A, Ceder S, Singh S, Williams C, Soplop N, Uryu K, Pharmed L, King T, Bojmar L, Davies AE, Ararso Y, Zhang T, Zhang H, Hernandez J, Weiss JM, Dumont-Cole VD, Kramer K, Wexler LH, Narendran A, Schwartz GK, Healey JH, Sandstrom P, Labori KJ, Kure EH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, de Sousa M, Kaur S, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Brady MS, Fodstad O, Muller V, Pantel K, Minn AJ, Bissell MJ, Garcia BA, Kang Y, Rajasekhar VK, Ghajar CM, Matei I, Peinado H, Bromberg J, Lyden D. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015; 527: 329-335 [PMID: 26524530 DOI: 10.1038/nature15756]
- 22 Munagala R, Aqil F, Gupta RC. Exosomal miRNAs as biomarkers of recurrent lung cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 10703-10714 [PMID: 26867772 DOI: 10.1007/s13277-016-4939-8]
- 23 Pant S, Hilton H, Burczynski ME. The multifaceted exosome: biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities. *Biochem Pharmacol* 2012; 83: 1484-1494 [PMID: 22230477 DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.037]
- 24 Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest* 2016; 126: 1208-1215 [PMID: 27035812 DOI: 10.1172/JCI81135]
- 25 Michael A, Bajracharya SD, Yuen PS, Zhou H, Star RA, Illei GG, Alevizos I. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Dis* 2010; 16: 34-38 [PMID: 19627513 DOI: 10.1111/j.1601-0825.2009.01604.x]
- 26 Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1981; 645: 63-70 [PMID: 6266476]
- 27 Yoshioka Y, Konishi Y, Kosaka N, Katsuda T, Kato T, Ochiya T. Comparative marker analysis of extracellular vesicles in different human cancer types. *J Extracell Vesicles* 2013; 2 [PMID: 24009892 DOI: 10.3402/jev.v2i0.20424]
- 28 Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 569-579 [PMID: 12154376 DOI: 10.1038/nri855]
- 29 Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 654-659 [PMID: 17486113 DOI: 10.1038/ncb1596]
- 30 Nolte-t Hoen EN, Buermans HP, Waasdorp M, Stoorvogel W, Wauben MH, 't Hoen PA. Deep sequencing of RNA from immune cell-derived vesicles uncovers the selective incorporation of small non-coding RNA biotypes with potential regulatory functions. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 9272-9285 [PMID: 22821563 DOI: 10.1093/nar/gks658]
- 31 Zhang X, Yuan X, Shi H, Wu L, Qian H, Xu W. Exosomes in cancer: small particle, big player. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 83 [PMID: 26156517 DOI: 10.1186/s13045-015-0181-x]
- 32 Colombo M, Moita C, van Niel G, Kowal J, Vigneron J, Benaroch P, Manel N, Moita LF, Théry C, Raposo G. Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles. *J Cell Sci* 2013; 126: 5553-5565 [PMID: 24105262 DOI: 10.1242/

- jcs.128868]
- 33 Villarroya-Beltri C, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Cabo F, Pérez-Hernández D, Vázquez J, Martín-Cofreces N, Martínez-Herrera DJ, Pascual-Montano A, Mittelbrunn M, Sánchez-Madrid F. Sumoylated hnRNP A2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs. *Nat Commun* 2013; 4: 2980 [PMID: 24356509 DOI: 10.1038/ncomms3980]
 - 34 Steinbichler TB, Dudás J, Riecheltmann H, Skvortsova II. The role of exosomes in cancer metastasis. *Semin Cancer Biol* 2017; 44: 170-181 [PMID: 28215970 DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.02.006]
 - 35 Fang T, Lv H, Lv G, Li T, Wang C, Han Q, Yu L, Su B, Guo L, Huang S, Cao D, Tang L, Tang S, Wu M, Yang W, Wang H. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 191 [PMID: 29335551 DOI: 10.1038/s41467-017-02583-0]
 - 36 Cooks T, Pateras IS, Jenkins LM, Patel KM, Robles AI, Morris J, Forshew T, Appella E, Gorgoulis VG, Harris CC. Mutant p53 cancers reprogram macrophages to tumor supporting macrophages via exosomal miR-1246. *Nat Commun* 2018; 9: 771 [PMID: 29472616 DOI: 10.1038/s41467-018-03224-w]
 - 37 Ringuette Goulet C, Bernard G, Tremblay S, Chabaud S, Bolduc S, Pouliot F. Exosomes Induce Fibroblast Differentiation into Cancer-Associated Fibroblasts through TGF β Signaling. *Mol Cancer Res* 2018 [PMID: 29636362 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0784]
 - 38 Sánchez CA, Andahur EI, Valenzuela R, Castellón EA, Fullá JA, Ramos CG, Triviño JC. Exosomes from bulk and stem cells from human prostate cancer have a differential microRNA content that contributes cooperatively over local and pre-metastatic niche. *Oncotarget* 2016; 7: 3993-4008 [PMID: 26675257 DOI: 10.18632/oncotarget.6540]
 - 39 Hughes CC. Endothelial-stromal interactions in angiogenesis. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 204-209 [PMID: 18391786 DOI: 10.1097/MOH.0b013e328297dbcf]
 - 40 Fang JH, Zhang ZJ, Shang LR, Luo YW, Lin Y, Yuan Y, Zhuang SM. Hepatoma cell-secreted exosomal microRNA-103 increases vascular permeability and promotes metastasis by targeting junction proteins. *Hepatology* 2018 [PMID: 29637568 DOI: 10.1002/hep.29920]
 - 41 Zhou W, Fong MY, Min Y, Somlo G, Liu L, Palomares MR, Yu Y, Chow A, O'Connor ST, Chin AR, Yen Y, Wang Y, Marcusson EG, Chu P, Wu J, Wu X, Li AX, Li Z, Gao H, Ren X, Boldin MP, Lin PC, Wang SE. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell* 2014; 25: 501-515 [PMID: 24735924 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.007]
 - 42 Yukawa H, Suzuki K, Aoki K, Arimoto T, Yasui T, Kaji N, Ishikawa T, Ochiya T, Baba Y. Imaging of angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells by uptake of exosomes secreted from hepatocellular carcinoma cells. *Sci Rep* 2018; 8: 6765 [PMID: 29713019 DOI: 10.1038/s41598-018-24563-0]
 - 43 Lee HY, Chen CK, Ho CM, Lee SS, Chang CY, Chen KJ, Jou YS. EIF3C-enhanced exosome secretion promotes angiogenesis and tumorigenesis of human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2018; 9: 13193-13205 [PMID: 29568350 DOI: 10.18632/oncotarget.24149]
 - 44 Erler JT, Bennewith KL, Cox TR, Lang G, Bird D, Koong A, Le QT, Giaccia AJ. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell* 2009; 15: 35-44 [PMID: 19111879 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.11.012]
 - 45 Wu S, Zheng Q, Xing X, Dong Y, Wang Y, You Y, Chen R, Hu C, Chen J, Gao D, Zhao Y, Wang Z, Xue T, Ren Z, Cui J. Matrix stiffness-upregulated LOXL2 promotes fibronectin production, MMP9 and CXCL12 expression and BMDCs recruitment to assist pre-metastatic niche formation. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 99 [PMID: 29728125 DOI: 10.1186/s13046-018-0761-z]
 - 46 Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013; 501: 328-337 [PMID: 24048065 DOI: 10.1038/nature12624]
 - 47 Yu Z, Zhao S, Ren L, Wang L, Chen Z, Hoffman RM, Zhou J. Pancreatic cancer-derived exosomes promote tumor metastasis and liver pre-metastatic niche formation. *Oncotarget* 2017; 8: 63461-63483 [PMID: 28969005 DOI: 10.18632/oncotarget.18831]
 - 48 Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen TM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
 - 49 Rana S, Malinowska K, Zöller M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. *Neoplasia* 2013; 15: 281-295 [PMID: 23479506]
 - 50 Liu Y, Gu Y, Han Y, Zhang Q, Jiang Z, Zhang X, Huang B, Xu X, Zheng J, Cao X. Tumor Exosomal RNAs Promote Lung Pre-metastatic Niche Formation by Activating Alveolar Epithelial TLR3 to Recruit Neutrophils. *Cancer Cell* 2016; 30: 243-256 [PMID: 27505671 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.06.021]
 - 51 Plebanek MP, Angeloni NL, Vinokour E, Li J, Henkin A, Martinez-Marin D, Filleur S, Bhowmick R, Henkin J, Miller SD, Ifergan I, Lee Y, Osman I, Thaxton CS, Volpert OV. Pre-metastatic cancer exosomes induce immune surveillance by patrolling monocytes at the metastatic niche. *Nat Commun* 2017; 8: 1319 [PMID: 29105655 DOI: 10.1038/s41467-017-01433-3]
 - 52 Hanna RN, Cekic C, Sag D, Tacke R, Thomas GD, Nowyhed H, Herrley E, Rasquinha N, McArdle S, Wu R, Peluso E, Metzger D, Ichinose H, Shaked I, Chodaczek G, Biswas SK, Hedrick CC. Patrolling monocytes control tumor metastasis to the lung. *Science* 2015; 350: 985-990 [PMID: 26494174 DOI: 10.1126/science.aac9407]
 - 53 Fong MY, Zhou W, Liu L, Alontaga AY, Chandra M, Ashby J, Chow A, O'Connor ST, Li S, Chin AR, Somlo G, Palomares M, Li Z, Tremblay JR, Tsuyada A, Sun G, Reid MA, Wu X, Swiderski P, Ren X, Shi Y, Kong M, Zhong W, Chen Y, Wang SE. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 183-194 [PMID: 25621950 DOI: 10.1038/ncb3094]
 - 54 Lobb RJ, Becker M, Wen SW, Wong CS, Wiegmanns AP, Leimgruber A, Möller A. Optimized exosome isolation protocol for cell culture supernatant and human plasma. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 27031 [PMID: 26194179 DOI: 10.3402/jev.v4.27031]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



Jagged2在结肠癌中的表达及临床意义

陈华涛, 瞿紫微, 肖新波, 赵春翔

陈华涛, 瞿紫微, 肖新波, 赵春翔, 武汉市第一医院胃肠外科 湖北省武汉市 430022

陈华涛, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤疾病的治疗及临床研究.

基金项目: 湖北省卫生计生委科研基金资助项目, No. WJ2015Z063; 武汉市卫生计生委科研基金项目, No. WX16C39.

作者贡献分布: 本文由陈华涛、瞿紫微、肖新波及赵春翔共同完成.

通讯作者: 瞿紫微, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道215号, 武汉市第一医院胃肠外科. quziwei007@126.com

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-07-03

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-08-18

Clinical significance of expression of Jagged 2 in colon cancer

Hua-Tao Chen, Zi-Wei Qu, Xin-Bo Xiao, Chun-Xiang Zhao

Hua-Tao Chen, Zi-Wei Qu, Xin-Bo Xiao, Chun-Xiang Zhao, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Zi-Wei Qu, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan, 215 Zhongshan Avenue, Tongkou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. quziwei007@126.com

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-07-03

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-08-18

Abstract

AIM

To detect the expression of Jagged 2 in human colon

carcinoma and to analyze its clinical significance.

METHODS

The expression of Jagged 2 mRNA and protein in 42 cases of human colon carcinoma and adjacent non-tumorous tissues was detected by real-time quantitative PCR, immunohistochemistry, and Western blot. The relationship between Jagged 2 expression and clinicopathologic characteristics of colon carcinoma was then analyzed.

RESULTS

Jagged 2 mRNA and protein can be detected in colon carcinoma tissues and adjacent non-tumorous tissues. The expression of Jagged 2 mRNA and protein in colon carcinoma was significantly higher than that in matched adjacent non-tumorous tissues ($P < 0.05$). Immunohistochemical staining demonstrated that the percentage of Jagged 2 positive cells in colon carcinoma was significantly higher than that in matched adjacent non-tumorous tissues (85.7% vs 33.3%, $\chi^2 = 23.92$, $P < 0.01$), and the expression of Jagged 2 had a significant correlation with histopathological grade, Duke's stage, depth of invasion, and lymph node metastasis ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The expression of Jagged 2 is up-regulated in colon carcinoma, suggesting that Jagged 2 may be involved in the carcinogenesis, invasion, and metastasis of colon cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; Jagged 2; Immunohistochemistry; Real-time PCR; Western blot

Chen HT, Qu ZW, Xiao XB, Zhao CX. Clinical significance of expression of Jagged 2 in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1396-1401 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1396.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1396>

摘要

目的

探讨Jagged2在结肠癌中的表达及其临床意义。

方法

应用免疫组化、实时定量PCR及蛋白质印迹等方法检测Jagged2在42例结肠癌及癌旁组织中的表达,并结合免疫组化结果及结肠癌患者的临床病理资料进行统计学分析。

结果

结肠癌及癌旁组织中均检测到Jagged2 mRNA和蛋白质的表达。Jagged2在结肠癌中的表达水平明显高于其对应的癌旁组织($P<0.05$);免疫组化染色结果显示, Jagged2在结肠癌组织中的阳性比例显著高于癌旁组织(85.7% vs 33.3%, $\chi^2 = 23.92$, $P<0.01$),且Jagged2的表达与肿瘤分化程度、Dukes分期、淋巴结转移及浸润深度密切相关($P<0.05$)。

结论

Jagged2在结肠癌肿瘤组织中表达上调,可能与结肠癌的发生发展和浸润转移等恶性生物学行为相关。

关键词: 结肠癌; Jagged2; 免疫组织化学; 实时定量PCR; 蛋白质印迹

核心提要: 结肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着国人的身体健康,进一步加强对结肠癌恶性生物学特性的研究,分析Jagged2在结肠癌组织中表达与其肿瘤进展及浸润转移情况的相关性,从而指导判断结肠癌患者生存预后,有着极其重要的临床意义。

陈华涛, 瞿紫薇, 肖新波, 赵春翔. Jagged2在结肠癌中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(23): 1396-1401 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1396.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1396>

0 引言

结肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在我国呈上升趋势,严重威胁着国人的身体健康^[1]。尽管目前临床手术方式和各种综合治疗方法不断改进,然而部分肿瘤细胞对化疗药物极其耐药,且早期易发生侵袭转移,导致局部复发或/和远处转移,成为患者难以治愈而最终死亡的关键原因^[2]。因此,进一步加强对结肠癌

恶性生物学特性的研究,寻找新的诊疗靶点仍是当前研究的重点。

Notch信号通路是一条高度保守并能决定细胞命运的关键通路。在哺乳动物中,Notch通路通过其受体与配体间相互作用参与了胚胎发育、细胞增殖、分化与凋亡等多种生物学过程的调控^[3]。近年来研究发现Notch信号通路在人类肿瘤中存在异常活化,且其异常激活与肿瘤的发生和发展密切相关,已成为当今肿瘤学研究的热点^[4,5]。Jagged2是Notch通路的配体之一,研究表明其在肺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌等多种人类恶性肿瘤中发挥了重要作用^[6-9]。然而目前关于Jagged2在结肠癌中的研究较少,其在结肠癌中的表达情况和意义尚不明确。本研究通过检测结肠癌及癌旁组织中Jagged2的表达,并分析其与结肠癌临床病理特征之间的关系,旨在初步探讨Jagged2在结肠癌中的表达特点及其临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-06/2015-06武汉市第一医院诊断为结肠癌并行手术切除的组织标本共42例,所有标本均经病理确诊为腺癌。其中男性30例,女性12例,年龄28-76岁,中位年龄58.5岁。肿瘤位于近段结肠26例,远端结肠16例。病理分期按Duke分期A期12例、B期7例、C期20例、D期3例。按分化程度分为高分化10例,中分化18例,低分化14例。经病理证实有淋巴结转移22例,无淋巴结转移20例。浸润深度未侵及浆膜者13例,侵及浆膜者29例。癌旁组织来源于同期肿瘤切除距肿瘤边缘5 cm以外肠管黏膜。所有病例均无其他严重内科疾病或伴发其他恶性肿瘤,术前均未行放疗或化疗。标本在术后立即置于液氮罐中低温保存。12例组织标本行PCR和蛋白质印迹检测,42例标本行石蜡包埋。TRIzol购于Invitrogen公司(美国);逆转录试剂盒(FSQ-101),荧光定量PCR试剂盒(QPK-201)均购于TOYOBO公司(日本);Jagged2及GAPDH引物序列由上海生工生物工程有限公司合成。兔抗人Jagged2多克隆抗体购于Abcam公司(英国);鼠抗人GAPDH单克隆抗体购于Proteintech公司(美国);免疫组化SABC试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司,其余试剂均为国产分析纯试剂。

1.2 方法

1.2.1 RNA提取和cDNA合成: 取组织约50 mg,按TRIzol说明书提取总RNA。紫外分光光度计(Eppendorf-BioPhotometer, 德国)检测并计算RNA的纯度和浓度。以1 μ g RNA为模板,按cDNA第一链合成逆转录试剂盒说明书合成cDNA,产物保存于-80 $^{\circ}$ C冰箱。

1.2.2 实时定量PCR检测mRNA的表达: ABI7500荧光定量PCR仪上进行检测,反应如下: 95 $^{\circ}$ C 3 min, 95 $^{\circ}$ C

表 1 Jagged2蛋白表达与结肠癌临床病理特征之间的关系

临床资料	n	Jagged2蛋白表达		χ^2 值	P值
		阳性 (n = 36)	阴性 (n = 6)		
年龄 (岁)				0.00	0.93
≤55	25	21	4		
>55	17	15	2		
性别				0.04	0.78
男性	30	25	5		
女性	12	11	1		
肿瘤部位				0.04	0.97
近段结肠	26	22	4		
远段结肠	16	14	2		
肿瘤大小 (cm)				0.22	0.65
<5	28	23	5		
≥5	14	13	1		
分化程度				4.60	0.03
高分化	10	6	4		
中-低分化	32	30	2		
Dukes分期				6.09	0.01
A+B	19	13	6		
C+D	23	23	0		
浸润深度				6.35	0.01
未及浆膜	13	8	5		
浆膜以外	29	28	1		
淋巴结转移				5.44	0.02
无	20	14	6		
有	22	22	0		

15 s, 65 °C 1 min, 65 °C 读取数据; 40次循环. Jagged2引物序列上游为5'-AGGTGGAGACGGTTGTTACG-3', 下游为5'-TTGCACTGGTAGAGCACGTC-3'. GAPDH引物序列上游为5'-GGGTGTGAACCATGAGAAGT-3', 下游为5'-GGCATGGACTGTGGTCATGA-3'. 以上过程设置3个复孔. 荧光信号达到设定阈值所经历的循环数即CT值, 样本目的基因循环阈值与内参基因循环阈值的差异为 Δ CT, 实验样本与对照样本(正常肠管黏膜组织) Δ CT的差异为 $\Delta\Delta$ CT. 以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算基因的相对表达量.

1.2.3 蛋白质印迹检测目的蛋白的表达: 提取组织蛋白并经BCA法检测其浓度. 以20 μg蛋白/泳道上样并进行电泳, 转膜, 5%脱脂奶粉室温封闭1 h, 然后加入GAPDH一抗(1:5000)和Jagged2一抗(1:500)于4 °C孵育过夜, TBST洗膜后二抗(1:2000)室温孵育2 h, 之后用化学发光(ECL)试剂(美国Pierce公司)于凝胶成像仪中曝光. 结果用ImageJ进行分析, 计算目的蛋白与GAPDH的光密度比值.

1.2.4 免疫组织化学法检测蛋白表达: 标本常规石蜡包埋、4 μm厚度切片. Jagged2一抗浓度为1:100. 按SABC试剂说明书进行. 用PBS代替一抗作阴性对照, 已知阳

性的结肠癌切片作阳性对照. 两位高年资病理科医师在双盲条件下进行分析, 判定标准参照文献^[8]. Jagged2主要为胞浆着色. 每张切片随机观察5个高倍视野(400倍)读取阳性细胞数, 并计算阳性细胞百分率. 根据阳性细胞染色程度及阳性细胞百分数评分之和的均值综合判断: 不着色为0分, 浅棕黄色为1分, 棕黄色为2分, 黄褐色为3分. 阳性细胞数<5%为0分, 5%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分. 结果判定: 总分<2判定为阴性, 总分≥2判定为阳性.

统计学处理 所有数据采用SPSS17.0软件进行分析. 两个样本均数间比较用Student's *t* 检验. Jagged2阳性表达率和临床病理资料之间的相关性分析采用 χ^2 检验. $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Jagged2mRNA在结肠癌及癌旁组织中的表达 实时荧光定量PCR结果显示, Jagged2mRNA在癌旁组织及结肠癌肿瘤组织中均有表达, 但12对中有11对(91.7%)癌组织的Jagged2mRNA表达水平高于对应的癌旁组织(图1A), 二者表达水平有统计学意义($P<0.05$, 图1B).

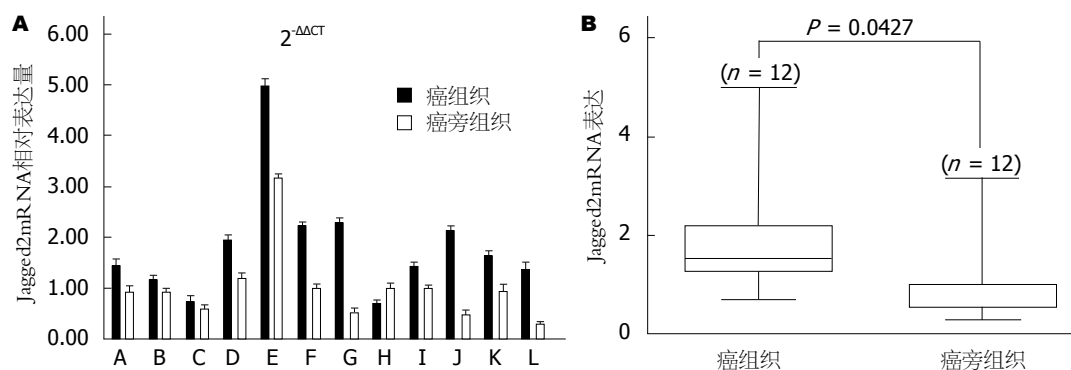


图1 实时定量PCR检测Jagged2 mRNA在结肠癌和癌旁组织中的表达. A: Jagged2 mRNA在结肠癌和癌旁组织中的相对表达量; B: Jagged2 mRNA在结肠癌和癌旁组织中的表达.

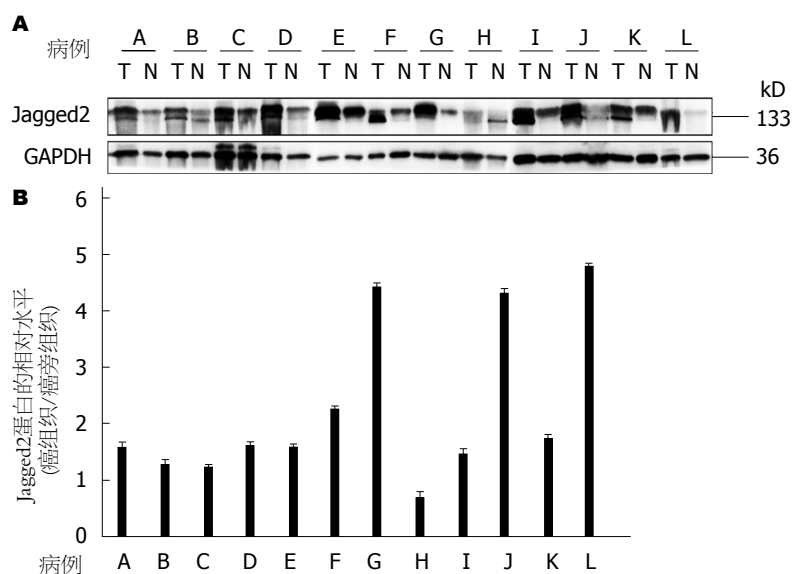


图2 蛋白质印迹检测Jagged2蛋白在结肠癌和癌旁组织中的表达. A: 12对结肠癌和癌旁组织中Jagged2蛋白的表达; B: 12对癌组织对于自身癌旁组织Jagged2蛋白的相对表达水平. T: 癌组织; N: 癌旁组织.

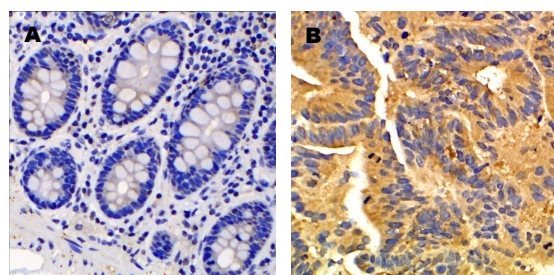


图3 免疫组织化学检测Jagged2蛋白在结肠癌和癌旁组织中的表达($\times 200$). A: 癌旁组织中Jagged2阴性表达; B: 癌组织中Jagged2阳性表达.

2.2 蛋白质印迹检测结果 在12对结肠癌组织中有11对(91.7%)癌组织的Jagged2蛋白表达量高于对应的癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 图2).

2.3 Jagged2蛋白在结肠癌及癌旁组织中的表达 Jagged2在所有癌组织及大部分癌旁组织中均有表达, 其主要

定位于胞浆(图3). 42例结肠癌组织中Jagged2阳性表达率为85.7%(36/42), 而对应的癌旁组织中Jagged2阳性表达率为33.3%(14/42), 差异有统计学意义($\chi^2 = 23.92$, $P < 0.01$).

2.4 Jagged2蛋白表达与结肠癌临床病理特征之间的关系 统计学结果显示, Jagged2蛋白的表达与患者的年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小无关; 而与肿瘤的分化程度、Dukes分期、浸润深度及淋巴结转移情况有关($P < 0.05$, 表1).

3 讨论

当前研究认为结肠癌的发生发展是一个多基因改变和多因素参与的复杂过程, 其中异常信号转导在此过程中占主要地位^[10,11]. 因此, 进一步阐明结肠癌细胞中关键信号分子的作用, 并寻找新的治疗干预靶点成为提高结肠癌治疗效果的关键.

Notch通路是由受体、配体以及下游的效应蛋白构成的连锁信号通路, 目前已经发现多种Notch通路蛋白在人类肿瘤中呈高表达, 且其表达程度与肿瘤侵袭转移、耐药及患者预后密切相关^[4]. 此外, Notch通路还被认为参与了肿瘤干细胞恶性生物学特性的维持, 其蛋白异常活化是细胞恶性转化、浸润的重要环节^[12,13]. 而在结肠癌中, Zhang等^[14]报道Notch受体蛋白Notch1在结肠癌组织中的表达明显高于正常结肠黏膜组织, 且其表达与Dukes分期及淋巴结转移呈正相关. Sonoshita等^[15]发现抑癌基因Aes能通过抑制Notch通路阻止结肠癌细胞侵袭转移. Meng等^[16]利用 γ -分泌酶抑制剂阻断Notch信号通路后能显著增加结肠癌细胞对化疗药物的敏感性. 由此可见Notch信号通路在结肠癌恶性生物学进程中发挥着极为重要的作用.

Jagged2是Notch通路配体蛋白的主要成员之一, 研究表明Jagged2在胚胎发育、细胞分化及成熟等过程中扮演着重要角色^[17-19], 然而关于其在肿瘤中的作用目前仅有少量文献报道. Zhang等^[8]报道Jagged2在肝癌中的表达水平较对应的癌旁组织升高, 且与肿瘤的分期和肝内转移呈正相关. Yang等^[6]利用小鼠体内模型研究发现Jagged2能调节细胞的上皮间质转换过程, 进而促进肺癌细胞侵袭转移. 而Xing等^[7]报道在缺氧条件下, Jagged2能促进乳腺癌细胞转移并维持其干细胞的自我更新特性. 值得注意的是, 最新研究发现Jagged2在90%以上的胰腺癌细胞中高表达, 下调Jagged2表达能显著抑制胰腺癌细胞的侵袭转移, 而这种效应并不依赖于Notch下游通路的激活, 提示Jagged2在肿瘤中可能通过非经典Notch通路发挥作用^[9,20].

目前关于Jagged2在结肠癌中的研究报道并不多见. 我们的研究显示, Jagged2 mRNA和蛋白在结肠癌组织及对应的癌旁组织中的表达差异具有统计学意义, 在结肠癌中Jagged2表达上调. 同时我们还发现, Jagged2蛋白的表达与结肠癌的分化程度、Dukes分期、浸润深度及淋巴结转移情况呈正相关, 提示Jagged2可能在结肠癌的进展及浸润转移过程中起着重要作用, 这与前述研究结果相类似.

总之, 本研究通过检测发现Jagged2在结肠癌组织中表达上调, 且与其肿瘤进展及浸润转移情况相关, 而肿瘤的浸润转移是影响结肠癌患者生存预后的重要因素. 因此, Jagged2有潜力成为结肠癌的一个预后判断指标, 指导患者的生存预后. 但目前Jagged2在肿瘤中所扮演的角色及调控机制尚未完全阐明, 而其在结肠癌中的功能机制尚需进一步研究.

文章亮点

实验背景

Notch1信号通路的激活与肿瘤的发生和发展有关, Jagged2蛋白作为Notch2的主要配体, 其与肿瘤的关系有待验证, 尤其是在结肠癌当中, Jagged2在结肠癌患者中的表达和临床特征的关系需要深入研究.

实验动机

研究Jagged2在蛋白和mRNA水平在结肠癌患者肿瘤组织和癌旁当中表达的差异. 进一步研究其与患者临床资料的关系, 分析Jagged2蛋白在结肠癌进展中的作用.

实验目标

明确Jagged2蛋白与结肠癌患者的关系, 为结肠癌患者预后以及治疗策略提供新的靶点做铺垫.

实验方法

采用Q-PCR, Western以及特发性血色素沉着, 研究目的分子的表达. 检验分析采用配对t检验和 χ^2 检验.

实验结果

Jagged在蛋白水平和mRNA水平在结肠癌组织中的表达都高于相应的癌旁组织, 此外Jagged蛋白的表达水平与肿瘤的分化, 浸润程度, 淋巴结的转移和患者临床分期有关. 提示Jagged蛋白在结肠癌的发展当中起到了重要的作用.

实验结论

本研究发现Jagged2蛋白和mRNA在结肠癌组织中表达相对较高, 并且与患者的肿瘤分化程度、浸润程度、淋巴结的转移、患者临床分期密切相关. 说明Jagged2与结肠癌的发展有关. 作为Notch2的主要配体之一, Jagged2很有可能是通过与Notch2相互作用从而激活Notch信号通路, 参与对结肠癌生长侵袭和转移的调控.

展望前景

Jagged2蛋白与结肠癌的进展有关, Jagged2蛋白与患者的预后有待接下来的研究, 此外Notch通路的激活与肿瘤的发生和发展关系密切, 阻断Jagged2蛋白与Notch2的相互作用有望成为肿瘤治疗的靶点之一.

4 参考文献

- 1 陈琼, 刘志才, 程兰平, 宋国慧, 孙喜斌, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 2003~2007年中国结直肠癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2012;

- 21: 179-182
- 2 Hegde SR, Sun W, Lynch JP. Systemic and targeted therapy for advanced colon cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 135-149 [PMID: 19072376 DOI: 10.1586/17474124.2.1.135]
- 3 Lai EC. Notch signaling: control of cell communication and cell fate. *Development* 2004; 131: 965-973 [PMID: 14973298 DOI: 10.1242/dev.01074]
- 4 Roy M, Pear WS, Aster JC. The multifaceted role of Notch in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 52-59 [PMID: 17178457 DOI: 10.1016/j.gde.2006.12.001]
- 5 Takebe N, Nguyen D, Yang SX. Targeting notch signaling pathway in cancer: clinical development advances and challenges. *Pharmacol Ther* 2014; 141: 140-149 [PMID: 24076266 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.005]
- 6 Yang Y, Ahn YH, Gibbons DL, Zang Y, Lin W, Thilaganathan N, Alvarez CA, Moreira DC, Creighton CJ, Gregory PA, Goodall GJ, Kurie JM. The Notch ligand Jagged2 promotes lung adenocarcinoma metastasis through a miR-200-dependent pathway in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 1373-1385 [PMID: 21403400 DOI: 10.1172/JCI42579]
- 7 Xing F, Okuda H, Watabe M, Kobayashi A, Pai SK, Liu W, Pandey PR, Fukuda K, Hirota S, Sugai T, Wakabayashi G, Koeda K, Kashiwaba M, Suzuki K, Chiba T, Endo M, Mo YY, Watabe K. Hypoxia-induced Jagged2 promotes breast cancer metastasis and self-renewal of cancer stem-like cells. *Oncogene* 2011; 30: 4075-4086 [PMID: 21499308 DOI: 10.1038/onc.2011.122]
- 8 Zhang J, Tu K, Yang W, Li C, Yao Y, Zheng X, Liu Q. Evaluation of Jagged2 and Gli1 expression and their correlation with prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep* 2014; 10: 749-754 [PMID: 24858621 DOI: 10.3892/mmr.2014.2246]
- 9 Mullendore ME, Koorstra JB, Li YM, Offerhaus GJ, Fan X, Henderson CM, Matsui W, Eberhart CG, Maitra A, Feldmann G. Ligand-dependent Notch signaling is involved in tumor initiation and tumor maintenance in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2291-2301 [PMID: 19258443 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2004]
- 10 Tsunoda T, Nakamura T, Ishimoto K, Yamaue H, Tanimura H, Saijo N, Nishio K. Upregulated expression of angiogenesis genes and down regulation of cell cycle genes in human colorectal cancer tissue determined by cDNA macroarray. *Anticancer Res* 2001; 21: 137-143 [PMID: 11299727]
- 11 Slattery ML, Herrick JS, Lundgreen A, Fitzpatrick FA, Curtin K, Wolff RK. Genetic variation in a metabolic signaling pathway and colon and rectal cancer risk: mTOR, PTEN, STK11, RPKAA1, PRKAG2, TSC1, TSC2, PI3K and Akt1. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1604-1611 [PMID: 20622004 DOI: 10.1093/carcin/bgq142]
- 12 Pannuti A, Foreman K, Rizzo P, Osipo C, Golde T, Osborne B, Miele L. Targeting Notch to target cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3141-3152 [PMID: 20530696 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2823]
- 13 Hovinga KE, Shimizu F, Wang R, Panagiotakos G, Van Der Heijden M, Moayedpardazi H, Correia AS, Soulet D, Major T, Menon J, Tabar V. Inhibition of notch signaling in glioblastoma targets cancer stem cells via an endothelial cell intermediate. *Stem Cells* 2010; 28: 1019-1029 [PMID: 20506127 DOI: 10.1002/stem.429]
- 14 Zhang Y, Li B, Ji ZZ, Zheng PS. Notch1 regulates the growth of human colon cancers. *Cancer* 2010; 116: 5207-5218 [PMID: 20665495 DOI: 10.1002/cncr.25449]
- 15 Sonoshita M, Aoki M, Fuwa H, Aoki K, Hosogi H, Sakai Y, Hashida H, Takabayashi A, Sasaki M, Robine S, Itoh K, Yoshioka K, Kakizaki F, Kitamura T, Oshima M, Taketo MM. Suppression of colon cancer metastasis by Aes through inhibition of Notch signaling. *Cancer Cell* 2011; 19: 125-137 [PMID: 21251616 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.11.008]
- 16 Meng RD, Shelton CC, Li YM, Qin LX, Notterman D, Paty PB, Schwartz GK. gamma-Secretase inhibitors abrogate oxaliplatin-induced activation of the Notch-1 signaling pathway in colon cancer cells resulting in enhanced chemosensitivity. *Cancer Res* 2009; 69: 573-582 [PMID: 19147571 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2088]
- 17 Jiang R, Lan Y, Chapman HD, Shawber C, Norton CR, Serreze DV, Weinmaster G, Gridley T. Defects in limb, craniofacial, and thymic development in Jagged2 mutant mice. *Genes Dev* 1998; 12: 1046-1057 [PMID: 9531541]
- 18 Cereseto A, Tsai S. Jagged2 induces cell cycling in confluent fibroblasts susceptible to density-dependent inhibition of cell division. *J Cell Physiol* 2000; 185: 425-431 [PMID: 11056013 DOI: 10.1002/1097-4652(200012)185:3<425::J.11056013>3.0.CO;2-U]
- 19 DeHart SL, Heikens MJ, Tsai S. Jagged2 promotes the development of natural killer cells and the establishment of functional natural killer cell lines. *Blood* 2005; 105: 3521-3527 [PMID: 15650053 DOI: 10.1182/blood-2004-11-4237]
- 20 Hu Y, Su H, Li X, Guo G, Cheng L, Qin R, Qing G, Liu H. The NOTCH ligand JAGGED2 promotes pancreatic cancer metastasis independent of NOTCH signaling activation. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 289-297 [PMID: 25351917 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0501]

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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

西藏、四川藏汉族健康人群 *H. pylori* 感染情况比较

陈 莱, 刘 超, 宦 徽, 胡仁伟, 吴 浩, 邓 凯

陈莱, 刘超, 宦徽, 四川大学华西医院西藏成都分院消化内科 四川省成都市 610041

胡仁伟, 吴浩, 邓凯, 四川大学华西医院消化内科 四川省成都市 610041

陈莱, 主治医师, 主要从事幽门螺杆菌及消化系统常见疾病诊疗方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年项目, No. 81600511; 四川大学青年启动基金, No. 2017SCU11073.

作者贡献分布: 此课题由邓凯与陈莱设计; 研究过程数据收集由陈莱、刘超、宦徽、胡仁伟、吴浩及邓凯完成; 数据分析由陈莱、胡仁伟、吴浩及邓凯完成; 本论文写作由陈莱与刘超完成; 邓凯审核.

通讯作者: 邓凯, 副教授, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院消化内科. dengkai11111@qq.com
电话: 028-85423387

收稿日期: 2018-06-12

修回日期: 2018-07-11

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-18

A comparative study on *Helicobacter pylori* infection in Tibetan and Han people from Tibet and Sichuan province

Mo Chen, Chao Liu, Hui Huan, Ren-Wei Hu, Hao Wu, Kai Deng

Mo Chen, Chao Liu, Hui Huan, Department of Gastroenterology, Tibetan Chengdu Branch of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Ren-Wei Hu, Hao Wu, Kai Deng, Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81600511; Fundamental Research Funds for Central Universities, No. 2017SCU11073.

Correspondence to: Kai Deng, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Tibetan Chengdu Branch of West China Hospital,

Sichuan University, 37 Guoxue Lane, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. dengkai11111@qq.com

Received: 2018-06-12

Revised: 2018-07-11

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-18

Abstract

AIM

To compare the prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in Tibetan and Han subjects from Tibet and Sichuan province.

METHODS

A retrospective study for investigating *H. pylori* infection was performed among Tibetan and Han subjects who underwent the ¹⁴C-urea breath test at the Tibetan Chengdu Branch Hospital and West China Hospital. The clinical characteristics (residential address, *H. pylori* infection status, etc.) were collected and recorded.

RESULTS

A total of 2163 subjects from Tibet (Tibetan/Han, 547/297) and Sichuan province (Tibetan/Han, 308/1011) were enrolled in this retrospective study. The overall *H. pylori* positive rate in Tibet was significantly lower than that in Sichuan province (50.8% vs 39.3%, $P < 0.001$). The *H. pylori* positive rate in Tibetan subjects from both Tibet and Sichuan was significantly higher than that in Han people (56.9% vs 39.7%, $P < 0.001$; 52.3% vs 35.4%, $P < 0.001$). No significant difference was observed in the *H. pylori* positive rate between Tibetan subjects from Tibet and Sichuan ($P = 0.196$) or Han subjects from Tibet and Sichuan ($P = 0.192$). The *H. pylori* positive rate of Han ethnic subjects significantly increased in the older age group (age < 45 vs age ≥ 45 : 32.3% vs 40.5%, $P = 0.002$). However, the *H. pylori* positive rate of Tibetan subjects significantly decreased in the older age group (age < 45

vs age ≥ 45 : 61.5% vs 50.0%, $P = 0.001$).

CONCLUSION

The *H. pylori* prevalence rate is higher in Tibetan subjects than in Han subjects from Sichuan province and Tibet. The *H. pylori* prevalence rate is positively correlated with age in Han subjects, but is negatively correlated with age in Tibetan subjects.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Tibetan; Sichuan; Tibet; Age

Chen M, Liu C, Huan H, Hu RW, Wu H, Deng K. A comparative study on *Helicobacter pylori* infection in Tibetan and Han people from Tibet and Sichuan province. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1402-1407 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1402.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1402>

摘要

目的

比较分析西藏和四川地区藏幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染的情况。

方法

检索西藏成办分院及华西医院接受¹⁴C呼气试验检查的体检者, 筛选来自西藏和四川地区的藏汉族体检资料, 并收集临床资料、常居留地、*H. pylori*检测结果等。

结果

西藏和四川地区分别纳入藏汉族体检者547/297和308/1011例, 其总体*H. pylori*阳性率西藏明显高于四川(50.8%/39.3%, $P < 0.001$)。西藏和四川地区的藏族健康人群*H. pylori*阳性率均高于汉族(56.9%/39.7%, $P < 0.001$; 52.3%/35.4%, $P < 0.001$)。藏族和汉族健康人群*H. pylori*阳性率在西藏与四川地区之间无差异($P = 0.196$ 和 $P = 0.192$)。高龄组的*H. pylori*阳性率在汉族健康人群中出现升高, 而在藏族健康人群中出现降低(年龄 < 45 vs 年龄 ≥ 45 : 32.3%/40.5%, $P = 0.002$; 61.5%/50.0%, $P = 0.001$)。

结论

西藏与四川地区藏汉族健康人群的*H. pylori*感染情况相似, 均为藏族高于汉族。汉族健康人群*H. pylori*感染与年龄正相关, 而藏族健康人群却相反。

关键词: 幽门螺杆菌感染; 藏族; 四川; 藏区; 年龄

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在我国健康人群中普遍存在, 藏区感染尤其严重。本

研究通过比较西藏和四川地区汉族间*H. pylori*感染的情况, 从而进一步了解各地区、民族间*H. pylori*感染的差异, 为更有效地制定差异化的*H. pylori*防治策略提供依据, 有利于提升藏区民众健康水平。

陈莱, 刘超, 宦徽, 胡仁伟, 吴浩, 邓凯. 西藏、四川藏汉族健康人群 *H. pylori* 感染情况比较. *世界华人消化杂志* 2018; 26(23): 1402-1407 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1402.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1402>

0 引言

藏族是我国少数民族之一, 主要定居于青藏高原, 因所处地理环境特殊, 造就了藏族地区民众的生活方式以及饮食习惯与内地存在明显的差异, 而这些因素可能进一步引起幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 在流行分布上的差异。

藏族主要遍布于我国西藏、青海、四川西部、云南等西南地区, 所分布地域辽阔, 各地区藏民虽同属藏族, 但所处地理环境、生活习俗以及观念文化均存在一定差异。众所周知卫生条件及饮食习惯^[1-4]、社会经济家庭因素^[4-8]等与*H. pylori*感染率的升高有关, 那么上述的差异是否也影响着各藏区健康人群*H. pylori*流行分布的情况。我国幽门螺杆菌协助组曾于2002/2004期间在全国19省市区进行*H. pylori*感染调查, 结果显示西藏地区*H. pylori*感染率全国最高, 其中藏族感染率明显高于汉族^[9]。四川藏区民众主要集中于甘孜、阿坝等地区, 属康巴藏区, 在地理环境及生活方式及习俗等方面与西藏地区存在差异, 那么该地区的民众是否也存在高的*H. pylori*感染率, 目前针对四川藏区*H. pylori*感染状况的研究鲜有报道。本研究针对四川与西藏藏族地区的*H. pylori*感染情况进行比较分析, 通过回顾分析四川大学华西医院和西藏成办分院体检者*H. pylori*的感染情况, 从而明确四川藏区健康人群*H. pylori*的流行分布情况, 推进康巴藏区民众*H. pylori*的监测与防治工作, 改善川藏地区民众的健康, 共进民族繁荣。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015/2016年期间至西藏自治区人民政府驻成都办事处医院(四川大学华西医院西藏成办分院)接受*H. pylori*呼气试验(¹⁴C尿素呼气试验)的西藏体检者, 剔除存在明显消化道症状和内镜检查阳性发现的病例(胃部溃疡及肿瘤), 筛选来自西藏的藏族体检者547例(男324例, 女223例), 以及所对应时期及地区的汉族体检者275例(男167例, 女130例), 平均年龄分别为48.6岁 \pm 12.4岁和49.6岁 \pm 10.8岁。收集2015-2016年期间至四川大学华西医院接受*H. pylori*呼气试验(¹⁴C尿素呼气试验)

表 1 西藏、四川地区藏汉族 *H. pylori* 感染情况比较

分组	亚组比较分析	<i>H. pylori</i> 感染情况(阳性数/总例数)		χ^2	P值
藏族	西藏地区 vs 四川地区	311/547	161/308	1.674	0.196
汉族	西藏地区 vs 四川地区	118/297	358/1011	1.851	0.192
四川地区	藏族 vs 汉族	161/308	358/1011	28.127	< 0.001
西藏地区	藏族 vs 汉族	311/547	118/297	22.586	< 0.001
	年龄<45 vs 年龄≥45	210/651	266/657	9.566	0.002
汉族	西藏地区 年龄<45 vs 年龄≥45	26/80	92/217	2.391	0.122
	四川地区 年龄<45 vs 年龄≥45	184/571	174/440	5.824	0.017
	年龄<45 vs 年龄≥45	237/385	235/470	11.434	0.001
藏族	西藏地区 年龄<45 vs 年龄≥45	128/200	183/347	6.560	0.010
	四川地区 年龄<45 vs 年龄≥45	109/184	52/123	8.202	0.004

H. pylori: 幽门螺杆菌.

检查的体检者, 剔除存在明显消化道症状和内镜检查阳性发现的病例(胃部溃疡及肿瘤), 筛选来自四川的藏族体检者309例(男168例, 女141例), 以及所对应时期及地区的汉族体检者1011例(男588例, 女423例), 平均年龄分别为42.0岁±11.6岁和43.6岁±13.1岁.

1.2 方法 体检者在进行¹⁴C尿素呼气试验前4 wk内均未服用抗生素、质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂及铋剂等药物. 检查前禁食6 h以上, 先采集基线呼气样本, 然后口服¹⁴C-尿素呼气试验胶囊1粒(不能咬破胶囊), 静坐30 min后进行呼气试验, 采用安徽养和医疗器械设备有限公司生产的YH04幽门螺杆菌检测仪及¹⁴C-UBT药盒进行检测. 测定口服¹⁴C尿素胶囊前后呼出的气体标本, 当DOB值<100 dpm/mmol CO₂可判断受试者 *H. pylori* 为阴性; DOB≥100 dpm/mmol CO₂可判断受试者 *H. pylori* 为阳性.

收集并记录¹⁴C尿素呼气实验结果以及患者年龄、性别、民族、长期居住地等临床资料. 本研究已获得四川大学华西医院及成办分院的伦理委员会批准, 临床资料的收集均征得所纳入体检者的同意.

统计学处理 运用SPSS 13.0软件进行统计学分析, 计数资料以n(%)及95%CI表示, 使用 χ^2 检验进行比较; 计量资料以mean±SD表示, 若正态分布且方差齐, 使用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行比较, 若方差不齐则采用Welch与Brown-Forsythe检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$. $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 纳入对象的情况 本研究共纳入西藏地区844例, 含藏族 547例和汉族297例, 平均年龄分别为48.58岁±12.38岁和49.70岁±10.40岁, 纳入西藏地区藏汉族体检者年龄无明显差异(Welch, $P = 0.184$); 四川地区1320例,

含藏族309例和汉族1011例, 平均年龄分别为41.99岁±11.61岁和43.59岁±13.08岁, 纳入藏汉族体检者年龄无明显差异(ANOVA, $P = 0.054$). 西藏地区纳入藏族与汉族体检者之间的男女构成比无明显差异(324/223 vs 167/130, $\chi^2 = 0.714$, $P = 0.398$), 四川地区藏族与汉族体检者之间的男女构成比无明显差异(168/141 vs 588/423, $\chi^2 = 1.390$, $P = 0.238$).

2.2 不同地区、不同民族之间 *H. pylori* 感染情况 本研究中分别纳入了西藏地区844例(藏族547例, 汉族297例)和四川地区1319例(藏族308例, 汉族1011例). 西藏地区 *H. pylori* 总体阳性率为429/844(50.8%, 95%CI: 47.4%-54.2%), 其中藏族 *H. pylori* 阳性率311/547(56.9%, 95%CI: 52.7%-61.0%), 汉族阳性率118/297(39.7%, 95%CI: 34.1%-45.3%), 西藏地区藏族较汉族 *H. pylori* 阳性率高($\chi^2 = 22.586$, $P < 0.001$). 四川地区 *H. pylori* 总体阳性率为519/1319(39.3%, 95%CI: 36.7-42.0%), 其中藏族 *H. pylori* 阳性率161/308(52.3%, 95%CI: 46.7%-57.9%), 汉族阳性率358/1011(35.4%, 95%CI: 32.5-38.4%), 四川地区藏族较汉族 *H. pylori* 阳性率高($\chi^2 = 28.127$, $P < 0.001$, 表1).

西藏地区与四川地区之间藏族 *H. pylori* 阳性率无统计学差异(56.9% vs 52.3%, $\chi^2 = 1.674$, $P = 0.196$, 表1); 西藏地区与四川地区之间汉族 *H. pylori* 阳性率无统计学差异(39.7% vs 35.4%, $\chi^2 = 1.851$, $P = 0.174$, 表1).

2.3 藏汉族 *H. pylori* 感染与年龄的关系 针对藏族健康人群分析显示高龄组 *H. pylori* 阳性率有降低趋势(年龄<45 vs 年龄≥45, $\chi^2 = 11.434$, $P = 0.001$, 表1和图1A), 其中四川地区和西藏地区的藏族健康人群中高龄组 *H. pylori* 阳性率均有降低($\chi^2 = 8.202$, $P = 0.004$; $\chi^2 = 6.560$, $P = 0.010$, 表1和图1A). 针对汉族健康人群分析, 高龄组 *H. pylori* 阳性率有升高趋势(年龄<45 vs 年龄≥45, $\chi^2 = 9.566$, $P = 0.002$, 表1和图1B), 其中四川地区汉族健康人

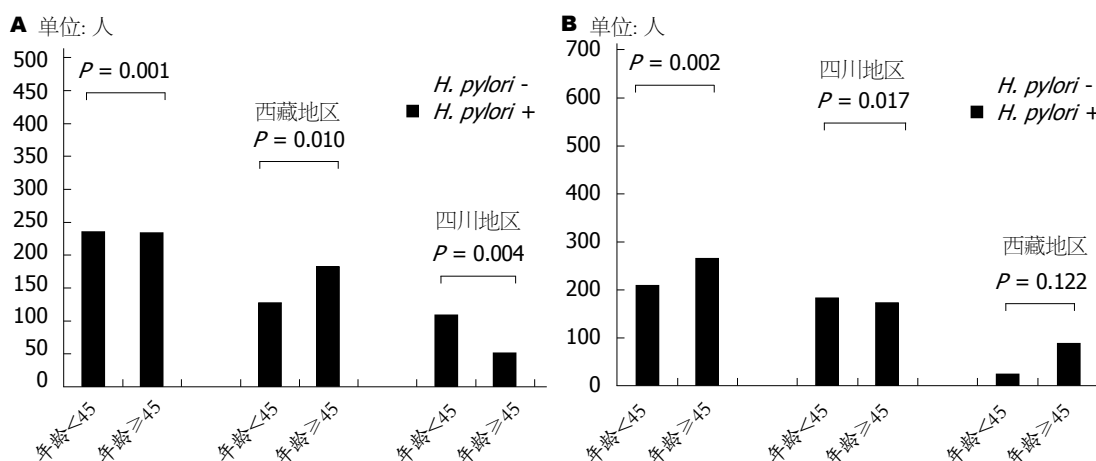


图 1 健康人群中高低龄组 *H. pylori* 感染情况. A: 藏族; B: 汉族. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

群中高龄组 *H. pylori* 阳性率有升高趋势 ($\chi^2 = 5.824$, $P = 0.017$, 表1和图1B), 而在西藏地区汉族健康人群中高低龄组间 *H. pylori* 阳性率无明显差异 ($\chi^2 = 2.391$, $P = 0.122$, 表1和图1B).

3 讨论

H. pylori 为一种微需氧革兰阴性螺旋形杆菌, 1982年由澳大利亚临床医生Marshall和Warren首次分离培养. *H. pylori* 主要定植于胃粘膜引起炎症, 可引起胃粘膜上皮持续性损伤^[10-12], 导致恶心、嗝气、腹胀、消化不良、消化性溃疡, 甚至胃癌、MALT淋巴瘤等发生^[13-22]. 不论是否引起症状, 几乎均存在慢性活动性胃炎^[23-26]. 其实在我国普通人群中 *H. pylori* 平均感染率近50%, 其中西藏地区藏族人群的感染情况尤为严重^[9].

藏族广泛分布于我国西藏、青海、四川西部等地区, 虽同属藏族, 但所处地理环境迥异, 饮食习惯及生活方式也存在差异, 各地区 *H. pylori* 流行分布是否也存在差异. Tang等^[27]报道成都地区藏族 *H. pylori* 感染率为74.2%(23/31). 目前关于四川地区藏族健康人群 *H. pylori* 感染的报道较少, 且为小样本研究. 本研究针对西藏和四川地区藏族健康人群 *H. pylori* 感染情况进行比较研究. 四川地区藏族多聚居在甘孜、阿坝等地区, 本研究通过西藏和四川地区体检健康人群中藏汉族间 *H. pylori* 现患率的比较显示, 西藏地区 *H. pylori* 总现患率明显高于四川地区(50.8% vs 39.3%, $P < 0.001$). 相较于既往报道的西藏地区健康人群 *H. pylori* 感染率大于70%^[20,21], 本研究结果显示不论西藏地区还是四川地区藏族健康人群 *H. pylori* 现患率(50.8%和52.3%)均有明显的降低趋势, 可能得益于藏族地区近年来生活水平改善, 健康意识提升以及 *H. pylori* 根除治疗的广泛应用.

针对藏汉族间 *H. pylori* 现患率的分析显示西藏和

四川地区均存在藏族 *H. pylori* 阳性率明显高于本地区汉族的现象(50.8% vs 39.7%, $P < 0.001$; 52.3% vs 35.4%, $P < 0.001$). 本研究结果显示同地区健康人群中藏族 *H. pylori* 的阳性率明显高于汉族, 该结果与以往报道相一致^[28]. 针对西藏与四川地区藏族健康人群间 *H. pylori* 现患率比较显示无明显差异(56.9% vs 52.3%, $P = 0.196$), 所对应的汉族健康人群间也未见明显差异(39.7% vs 35.4%), 该结果侧面佐证西藏地区与四川地区间的地理环境因素差异并不影响藏族或汉族健康人群内部 *H. pylori* 感染的差异. 由此可见引起 *H. pylori* 感染的差异可能主要来源于藏汉民族间的异质性. 其实藏族健康人群多生活在高原, 为抵御寒冷, 养成高脂、高热量的饮食习惯, 以酥油、甜茶、糌粑、牛羊肉等为主, 蔬菜摄入量较少, 饮食结构与同地区汉族健康人群迥异. 此外藏区民族受教育程度及卫生健康意识相对落后于同地区汉族健康人群. 虽然有关藏族 *H. pylori* 感染高危因素的研究鲜有报道, 但是国内外类似研究已证实 *H. pylori* 主要通过粪-口和口-口传播^[5,6], 高感染率与个人卫生饮食习惯以及家庭经济社会等等因素有密切关系^[1-4,7,8]. 综上推测引起藏族健康人群 *H. pylori* 感染明显升高的原因, 很可能也来源于饮食结构、生活方式及卫生健康意识等方面因素.

针对年龄与 *H. pylori* 感染的关系进行分析显示, 汉族健康人群 *H. pylori* 现患率随年龄增长而升高[年龄 <45 (32.3%) vs 年龄 ≥45 (40.5%), $P = 0.002$, 表1和图1], 而藏族健康人群 *H. pylori* 现患率随年龄增长反而降低[年龄 <45 (61.6%) vs 年龄 ≥45 (50.0%), $P = 0.001$, 表1和图1]. 该结果提示 *H. pylori* 感染在汉族健康人群中随着年龄增长存在累增的现象, 与其他研究报道相吻合^[29-33], 而在藏族健康人群中随年龄增长却存在部分自动清除的现象, 具体原因目前尚不清楚, 有待进一步探索, 从而找出

潜在的保护性因素。

本研究由于所纳入的西藏和四川地区藏汉族健康人群多来源于体检者, 不能完全排除选择偏移的潜在影响, 毕竟主动接受体检的健康人群所处家庭的卫生条件及健康意识相对较好, 期待以后的关于藏族*H. pylori*感染情况的研究纳入更多地区、更大样本, 从而更准确地反映藏族地区*H. pylori*感染的情况, 有助于制定更有针对性的健康宣教策略, 进一步推进藏族地区*H. pylori*的监控及防治工作, 提升藏区民众的健康水平, 促进民族共同繁荣。

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在我国人群中普遍存在, 但流行情况在地区之间存在差异, 其中藏族地区感染率尤其高, 然而藏族人群分布地域广阔, 地理环境及生活习俗等存在差异, 对各藏区*H. pylori*感染情况是否有影响尚不明确, 不利于制定针对性的防控及诊治策略。

实验动机

*H. pylori*感染在我国人群中感染率近半, 但各地区感染情况存在差异。本研究旨在明确地区间的差异, 提供具体数据, 将有利于更针对性的开展*H. pylori*防控工作。

实验目标

本研究通过比较四川与西藏地区汉藏间*H. pylori*感染的情况, 从而发现四川与西藏地区汉族间*H. pylori*流行的特点, 有利于制定差异性的防控措施, 提升藏区民众的健康水平。

实验方法

本研究收集四川、西藏地区健康体检者的¹⁴C呼气试验检查结果及临床资料, 通过计算各地区藏族*H. pylori*阳性率, 并运用卡方检验等统计学方法发现各地区、藏汉族、高低年龄组间*H. pylori*感染的特点。

实验结果

本研究结果显示西藏地区*H. pylori*感染明显高于四川地区, 西藏及四川地区藏族健康人群*H. pylori*感染均高于汉族。汉族健康人群中*H. pylori*现患率与年龄负相关; 藏族健康人群中*H. pylori*现患率与年龄负相关。藏、汉族*H. pylori*现患率在西藏与四川地区之间均无差异。

实验结论

四川及西藏地区藏族健康人群中*H. pylori*感染均高于汉族健康人群, 而藏、汉族健康人群中*H. pylori*的感染情况与地区差异无关。

展望前景

本研究虽对四川、西藏地区*H. pylori*感染进行了比较, 但选取体检人群作为研究对象, 且样本量偏小, 难免发生选择偏移。期待今后纳入更多中心、更大样本的研究, 从而更准确地反映藏族地区*H. pylori*感染的情况, 有利于为藏族地区民众制定针对性的防治策略, 提升藏区民众的健康水平, 促进民族间共同繁荣。

4 参考文献

- 1 Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, Engstrand L, Pedersen NL. Co-twin study of the effect of environment and dietary elements on acquisition of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 793-797 [PMID: 9786234 DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009700]
- 2 Begue RE, Gonzales JL, Correa-Gracian H, Tang SC. Dietary risk factors associated with the transmission of *Helicobacter pylori* in Lima, Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 637-640 [PMID: 9790444 DOI: 10.4269/ajtmh.1998.59.637]
- 3 Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 283-297 [PMID: 11218379 DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040]
- 4 Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; 355: 358-362 [PMID: 10665555 DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05273-3]
- 5 Mégraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2: 85-91 [PMID: 8547533]
- 6 Chow TK, Lambert JR, Wahlqvist ML, Hsu-Hage BH. *Helicobacter pylori* in Melbourne Chinese immigrants: evidence for oral-oral transmission via chopsticks. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 562-569 [PMID: 8963032 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01347.x]
- 7 Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Northfield TC. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339: 896-897 [PMID: 1348299 DOI: 10.1016/0140-6736(92)90931-R]
- 8 Souto FJ, Fontes CJ, Rocha GA, de Oliveira AM, Mendes EN, Queiroz DM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93: 171-174 [PMID: 9698887 DOI: 10.1590/S0074-02761998000200006]
- 9 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. *现代消化及介入诊疗* 2010; 5: 265-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2010.05.001]
- 10 旦增, 益西加措, 钟继红, 德吉, 巴桑. 拉萨地区世居藏族胃、十二指肠疾病与幽门螺杆菌关系. *中华消化杂志* 1994; 2: 117-118
- 11 Piotrowski J, Piotrowski E, Skrodzka D, Slomiany A, Slomiany BL. Induction of acute gastritis and epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 203-211 [PMID: 9085455 DOI: 10.3109/00365529709000195]

- 12 Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 16-26 [PMID: 11197247 DOI: 10.1016/S0002-9270(00)02240-1]
- 13 Sipponen P. Natural history of gastritis and its relationship to peptic ulcer disease. *Digestion* 1992; 51 Suppl 1: 70-75 [PMID: 1397747 DOI: 10.1159/000200919]
- 14 Moayyedi P, Forman D, Braunholtz D, Feltbower R, Crocombe W, Liptrott M, Axon A. The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Leeds HELP Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1448-1455 [PMID: 10894577 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.2126.1.x]
- 15 Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 895-905 [PMID: 26651251 DOI: 10.1016/j.bpg.2015.09.013]
- 16 Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241 [PMID: 7715068]
- 17 Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelstein JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-1271 [PMID: 8145781 DOI: 10.1056/NEJM199405053301803]
- 18 De Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952 [PMID: 18395075 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.071]
- 19 Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449-1461 [PMID: 19683340 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60938-7]
- 20 Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22 [PMID: 11809181 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2]
- 21 McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, Kelman A, Penny C, Knill-Jones R, Hilditch T. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-1874 [PMID: 9862941 DOI: 10.1056/NEJM199812243392601]
- 22 Chang CS, Chen GH, Kao CH, Wang SJ, Peng SN, Huang CK. The effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 474-479 [PMID: 8633494]
- 23 Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology* 2010; 139: 1894-1901.e2; quiz e12 [PMID: 20727889 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.018]
- 24 Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 705-751 [PMID: 11030082 DOI: 10.1016/S0889-8553(05)70139-4]
- 25 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [PMID: 27707777 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288]
- 26 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]
- 27 Tang HR, Fan YJ, Liu S. *Helicobacter pylori* infection and associated risk factors in Chengdu. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014; 45: 823-826 [PMID: 25341349]
- 28 王茵, 杨江民. 玉树地区居民幽门螺旋杆菌感染状况调查. *检验医学与临床* 2013; 6: 731-732 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.06.049]
- 29 彭华, 李素芝, 陈友伟, 德庆央宗. 拉萨地区幽门螺旋杆菌感染情况调查. *中华消化杂志* 2007; 11: 788 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2007.11.029]
- 30 Çınar A, Sadiç M, Atılğan Hİ, Baskın A, Koca G, Demirel K, Korkmaz M. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in School and Pre-School Aged Children with C-14 Urea Breath Test and the Association with Familial and Environmental Factors. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2015; 24: 66-70 [PMID: 26316471 DOI: 10.4274/mirt.53215]
- 31 Macenlle García R, Gayoso Diz P, Sueiro Benavides RA, Fernández Seara J. Risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection. A population-based study conducted in the province of Ourense. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 330-340 [PMID: 16944993 DOI: 10.4321/S1130-01082006000500003]
- 32 Hestvik E, Tylleskar T, Kaddu-Mulindwa DH, Ndeezgi G, Grahniquist L, Olafsdottir E, Tumwine JK. *Helicobacter pylori* in apparently healthy children aged 0-12 years in urban Kampala, Uganda: a community-based cross sectional survey. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 62 [PMID: 20553588 DOI: 10.1186/1471-230X-10-62]
- 33 王凯娟. 中国幽门螺旋杆菌感染流行病学Meta分析. *中华流行病学杂志* 2003; 06: 19-22 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2003.06.006]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



基于SEER数据库的影响早期胃癌风险因素分析

边 君, 王丽娟, 刘 媛, 林 海

边君, 王丽娟, 刘媛, 林海, 衢州市人民医院消化内科 浙江省衢州市 324000

边君, 主治医师, 研究方向为消化病学.

作者贡献分布: 此课题数据的分析及文章撰写由边君完成; 数据校对王丽娟与刘媛完成; 课题设计及审校由林海完成.

通讯作者: 林海, 主任医师, 324000, 浙江省衢州市柯城区钟楼下2号, 衢州市人民医院消化内科. dr_linhai@163.com

收稿日期: 2018-05-30

修回日期: 2018-06-14

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-08-18

Analysis of prognostic factors in patients with early gastric cancer based on SEER database

Jun Bian, Li-Jun Wang, Yuan Liu, Hai Lin

Jun Bian, Li-Jun Wang, Yuan Liu, Hai Lin, Department of Gastroenterology, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai Lin, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Quzhou People's Hospital, 2 Zhonglou Di, Kecheng District, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. dr_linhai@163.com

Received: 2018-05-30

Revised: 2018-06-14

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-08-18

Abstract

AIM

To identify the risk factors affecting the survival of patients with early gastric cancer (EGC).

METHODS

The patients who were diagnosed with T1 gastric cancer

after operation were selected from the SEER database. The COX proportional hazards model, chi square test, and logistic regression were used to analyze the patients' data.

RESULTS

COX proportional risk model analysis showed that age, race, sex, tumor size, pathological type, degree of differentiation, and lymph node metastasis were independent prognostic factors for overall survival. Tumor size was not an independent risk factor for EGC in patients younger than 60 years of age. With regard to gender, race was an independent risk factor for male patients, but there was no difference among females. Tumor size and pathological type were risk factors for prognosis in males but not in females. The independent risk factors affecting lymph node metastasis were tumor size, pathological type, and degree of differentiation.

CONCLUSION

Age and gender are independent factors affecting the prognosis of EGC patients. There are also differences in risk factors affecting prognosis among different age groups and different gender groups. Understanding the risk factors for patients with different clinical characteristics can provide evidence-based medicine support for accurate treatment of EGC patients.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early gastric cancer; Prognosis; Lymph node metastasis; Age; Sex

Bian J, Wang LJ, Liu Y, Lin H. Analysis of prognostic factors in patients with early gastric cancer based on SEER database. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1408-1414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1408.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1408>

摘要

目的

探索影响早期胃癌(early gastric cancer, EGC)生存的危险因素。

方法

选取SEER数据库经手术治疗诊断为T1期胃癌患者, 采用COX比例风险模型、卡方检验(单因素分析)、Logistic回归对患者资料进行分析。

结果

COX比例风险模型分析显示年龄、种族、性别、肿瘤大小、病理类型、分化程度、淋巴结转移情况均为影响EGC患者预后的独立危险因素。在≤60岁EGC患者中, 肿瘤大小不是影响预后的独立危险因素。在性别分组中, 在种族因素中, 男性中亚裔及其他总生存期要优于白人和黑人, 但在女性中没有差异。男性中肿瘤大小、病理类型是影响预后的危险因素, 但在女性中不是。而女性中, 肿瘤分化程度是影响预后的独立危险因素, 但在男性中不是。影响淋巴结转移的独立危险因素只有肿瘤大小、病理分型和分化程度。

结论

年龄和性别也是影响EGC患者预后的独立因素。在不同年龄段和不同性别中影响预后的危险因素也有所差异。因此, 了解不同临床特征患者的危险因素对于EGC患者精准治疗提供一定的循证学证据支持。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 早期胃癌; 预后; 淋巴结转移; 年龄; 性别

核心提要: 癌症的精准治疗成为现今热议的话题。我们分析发现在不同年龄段和不同性别中影响预后的危险因素也有所差异。因此, 了解不同临床特征患者的危险因素对于早期胃癌患者精准治疗提供一定的循证学证据支持。

边君, 王丽娟, 刘媛, 林海. 基于SEER数据库的影响早期胃癌风险因素分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1408–1414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1408.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1408>

0 引言

胃癌(Gastric cancer, GC)是世界上发病率及死亡率最高的肿瘤之一^[1,2]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分类和日本胃肠内窥镜学会将早期GC(early gastric cancer, EGC)定义为: 癌组织局限于胃黏膜层或黏膜下层, 不论其侵犯范围大小及是否有淋

巴结转移^[3]。在亚洲东北部地区, EGC占有所有GC的50%以上^[4]。在日本和一些西方国家, 超过90%的EGC患者能够长期生存^[5,6]。

病理类型、肿瘤大小和侵犯深度是已经公认的淋巴结转移及影响预后的危险因素^[3]。最近, Kim等^[7]报道性别是影响淋巴结转移的一个重要因素, 并且在不同性别和不同年龄段的EGC患者中, 病理类型也有差异。Suh等^[8]报道在不同性别及年龄段淋巴结转移状况及预后的差异。本项研究将基于SEER(美国国立癌症研究所大型肿瘤数据库)数据分析影响EGC预后风险因素, 及不同人群中EGC预后影响因素分析。

1 材料和方法

1.1 材料 我们筛选了2010/2015年SEER数据库登记的GC患者信息。选取了经手术治疗的3691例T1期原发性GC患者。患者年龄分为≤60岁和>60岁。种族分为白人、黑人和亚裔及其他, 分析同一环境不同种族之间EGC风险因素的差异。

1.2 方法 肿瘤大小根据文献分为≤3 cm和>3 cm; 病理类型根据WHO分类, 本研究将病理类型分为普通型及特殊型。普通型包括: 乳头状腺癌、管状腺癌、低分化腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌。特殊型包括: 腺鳞癌、鳞癌、类癌、未分化癌、大细胞癌等特殊类型; 根据肿瘤的分化程度分为高分化、中分化和低分化或未分化; T及N分期使用美国癌症联合委员会第七版TNM分期。N分组为淋巴结转移(N0)和伴有淋巴结转移(N1+N2+N3)总生存期(overall survival, OS)定义为从手术到死亡或最后失访日期为止。

统计学处理 应用SPSS21.0对数据进行分析。使用卡方检验(单因素分析)或Logistic回归模型(多变量分析)分析危险因素。生存分析采用Kaplan–Meier法(log-rank检验)和COX比例风险模型进行分析。*P*值小于0.05被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征 表1总结了筛选出的EGC患者临床信息。所有患者均接受手术治疗, 诊断为T1的患者。在本项研究的3691例患者中, >60岁患者2522(68.33%), ≤60患者为1169(31.67%)。男性2067(56%), 女性1624(44%)。其中约66.8%患者肿瘤≤3 cm。55%患者肿瘤病理类型为普通型。但其中肿瘤高分化患者仅占26%左右。伴有淋巴结转移患者占12.7%左右。

2.2 EGC预后影响因素分析 我们应用COX风险比例模型对患者临床信息进行了分析, 结果显示年龄、种族、性别、肿瘤大小^[8]、病理类型、分化程度、淋巴结转

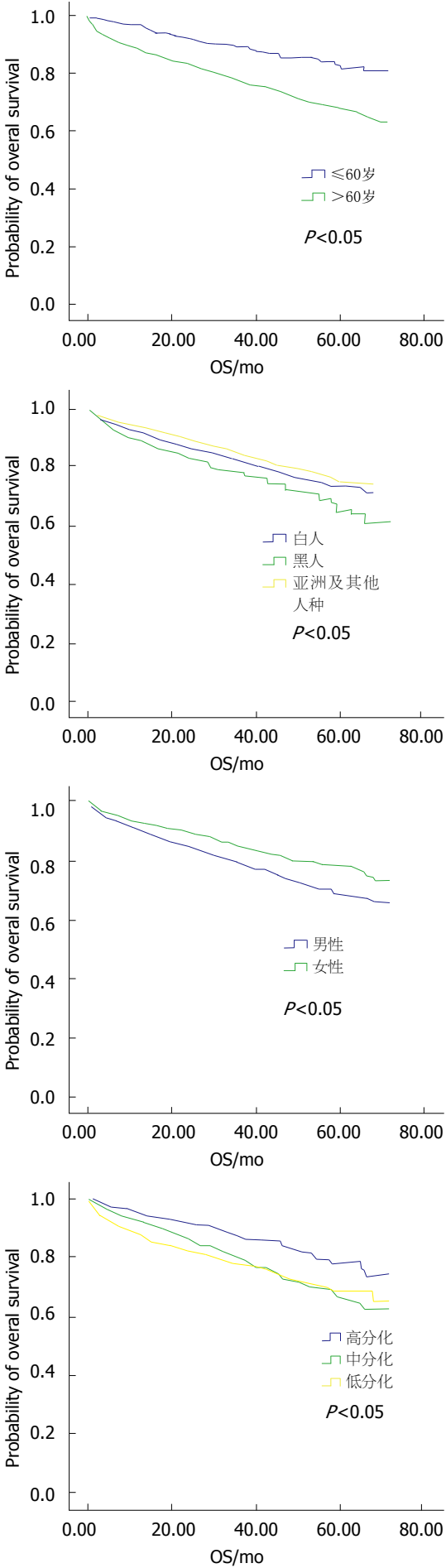
表 1 早期胃癌患者临床资料

变量	n (%)
年龄	
≤60岁	1169 (31.67)
>60岁	2522 (68.33)
种族	
白人	2447 (67.21)
黑人	470 (12.91)
亚裔及其他	724 (19.88)
缺失	50 (1.37)
性别	
男性	2067 (56.00)
女性	1624 (44.00)
肿瘤大小	
≤3 cm	2467 (66.84)
>3 cm	638 (17.29)
缺失	586 (15.88)
病理类型	
普通型	2032 (55.05)
特殊型	1659 (44.95)
分化程度	
高分化	815 (26.77)
中分化	1036 (34.03)
低分化或未分化	1193 (39.19)
缺失	647 (21.25)
N分期	
N0	3158 (21.25)
N1+N2+N3	462 (12.76)
缺失	71 (1.96)

移情况均为影响EGC患者预后的独立风险因素(表2). K-M生存曲线可以看出, 年龄>60岁、白人和黑人、男性、肿瘤>3 cm、病理普通型、低分化和未分化、淋巴结转移均能导致患者预后不佳(图1).

2.3 不同年龄预后风险因素分析 根据患者年龄的不同应用COX风险比例模型对患者临床信息进行了分析(表3). 我们发现, 不同年龄对于影响预后的危险因素有所差异. 种族因素中, 风险基本相同, 亚裔或其他人种预后要显著好于白人和黑人. 在性别分组中, 女性生存要优于男性. 而在肿瘤大小因素中, ≤60岁患者中肿瘤大小并不是影响预后独立危险因素, 但是在>60岁患者中, 肿瘤越大预后越差, 是独立危险因素. 病理类型中, 两组均为特殊类型要优于普通型患者. 分化程度对于两组年龄段均不是独立风险因素. 淋巴结转移在两组年龄段上均能影响预后.

2.4 不同性别预后风险因素分析 根据患者性别的不同应用COX风险比例模型对患者临床信息进行了分析(表4). 我们发现, 不同性别对于影响预后的危险因素有所差异. 对于不同性别, 年龄和淋巴结转移情况均为影



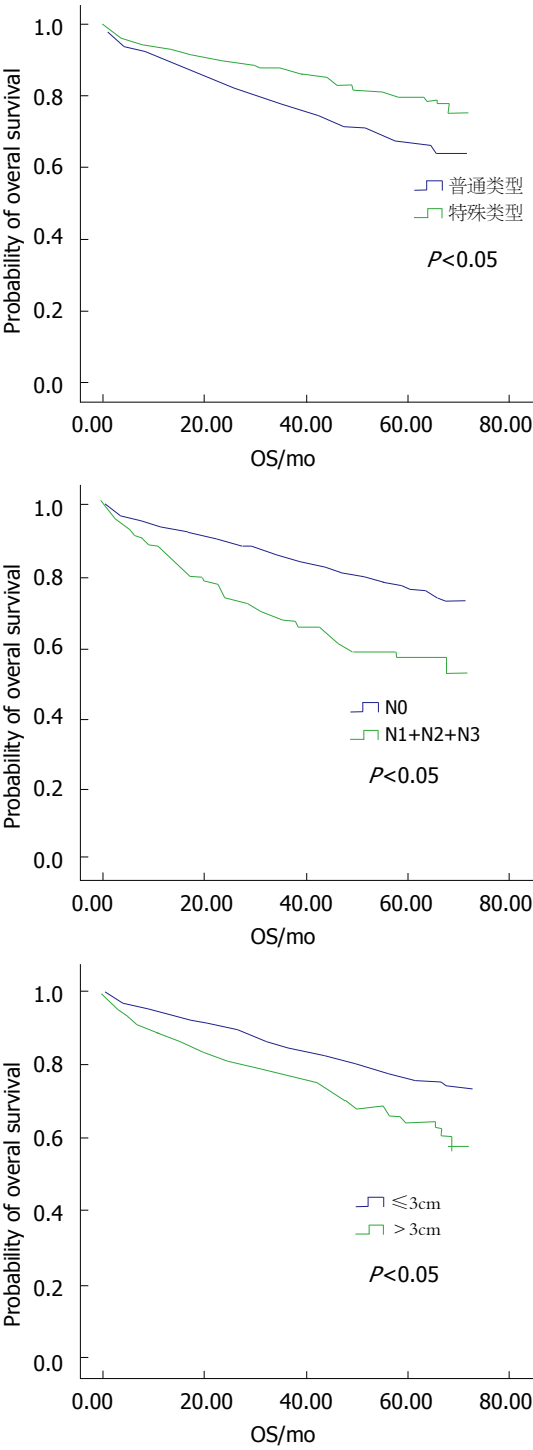


图 1 不同临床因素早期胃癌患者K-M生存曲线.

响预后独立风险因素. 在种族因素中, 男性中亚裔及其他OS要优于白人和黑人, 但在女性中没有差异. 男性中肿瘤大小、病理类型是影响预后的危险因素, 但在女性中不是. 而女性中, 肿瘤分化程度是影响预后的独立风险因素, 但在男性中不是.

2.5 淋巴结转移情况风险因素分析 我们根据淋巴结转移情况对患者的临床资料进行了分析(表5). 在以上结

表 2 早期胃癌患者多因素COX比例风险模型分析

变量	HR	95%CI	P-value
年龄			< 0.001
≤60岁	1		
> 60岁	2.266	1.738–2.956	
种族			
白人	1		0.003
黑人	1.347	1.03–1.762	0.030
亚裔及其他	0.771	0.603–0.987	0.039
性别			< 0.001
男性	1		
女性	0.68	0.553–0.836	
肿瘤大小			0.001
≤3 cm	1		
> 3 cm	1.424	1.154–1.758	
病理类型			< 0.001
普通型	1		
特殊型	0.646	0.514–0.813	
分化程度			
高分化	1		0.040
中分化	1.133	0.854–1.501	0.387
低分化或未分化	1.389	1.055–1.830	0.019
N分期			< 0.001
N0	1		
N1+N2+N3	1.682	1.334–2.12	

HR: 危险比率.

果中可以看出, 不论是综合分析, 还是对年龄和性别分层分析, 淋巴结的转移状态均为影响EGC患者预后的独立风险因素. 因此我们应用卡方检验和Logistic回归模型对淋巴结转移的风险因素进行了分析. 卡方检验中结果显示种族、性别、肿瘤大小、病理类型、分化程度均为影响淋巴结转移的危险因素, 虽然年龄不是影响淋巴结转移的危险因素, 但是考虑到年龄会对其它危险因素产生影响, 因此我们将年龄也纳入了Logistic回归分析. Logistic回归分析Hosmer and Lemeshow Test($P = 0.537$)显示该模型拟合优度较高, 分析结果显示只有较大的肿瘤、普通型病理分型和肿瘤分化程度较低是影响淋巴结转移的独立风险因素.

3 讨论

淋巴结转移情况已经被证实是影响生存的重要危险因素^[8,9]. 在我们的研究中, 年龄、种族、性别、肿瘤大小、病理类型、分化程度均能影响EGC患者的生存. Popiela等人发现年龄也是影响EGC预后的独立危险因素, 与我们的结果一致, 但在其它研究中并未得出一致的结论^[9-11]. 这些差异可能是因为OS或疾病相关死亡的

表 3 早期胃癌患者不同年龄多因素COX比例风险模型分析

变量	≤60岁			>60岁		
	HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value
种族						
白人	1		0.026	1		0.040
黑人	1.741	0.975–3.109	0.061	1.257	0.925–1.707	0.143
亚裔及其他	0.586	0.279–1.23	0.158	0.793	0.61–1.031	0.084
性别			0.028			0.002
男性	1			1		
女性	0.537	0.308–0.936		0.706	0.565–0.883	
肿瘤大小			0.651			0.001
≤3 cm	1			1		
>3 cm	1.138	0.65–1.995		1.465	1.166–1.84	
病理类型			<0.001			0.013
普通型	1			1		
特殊型	0.369	0.211–0.642		0.729	0.568–0.935	
分化程度						
高分化	1		0.125	1		0.200
中分化	1.119	0.511–2.45	0.779	1.101	0.814–1.489	0.534
低分化或未分化	1.828	0.895–3.732	0.098	1.291	0.956–1.743	0.096
N分期			0.009			<0.001
N0	1			1		
N1+N2+N3	2.104	1.206–3.673		1.64	1.27–2.117	

HR: 危险比率.

表 4 早期胃癌患者不同性别多因素COX比例风险模型分析

变量	男性			女性		
	HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value
年龄			<0.001			<0.001
≤60岁	1			1		
>60岁	2.029	1.484–2.775		2.937	1.773–4.866	
种族						
白人	1		0.029	1		0.235
黑人	1.43	1.009–2.027	0.045	1.292	0.846–1.973	0.091
亚裔及其他	0.822	0.612–1.103	0.191	0.674	0.427–1.065	0.115
肿瘤大小			0.005			0.115
≤3 cm	1			1		
>3 cm	1.451	1.122–1.877		1.348	0.93–1.952	
病理类型			<0.001			0.416
普通型	1			1		
特殊型	0.546	0.402–0.742		0.860	0.598–1.237	
分化程度						
高分化	1		0.118	1		0.021
中分化	0.887	0.632–1.245	0.490	1.839	1.117–3.03	0.017
低分化或未分化	1.182	0.843–1.659	0.332	1.907	1.184–3.072	0.008
N分期			<0.001			0.034
N0	1			1		
N1+N2+N3	1.772	1.338–2.348		1.568	1.035–2.376	

HR: 危险比率.

表 5 早期胃癌卡方检验(单因素)及Logistic回归模型分析淋巴结转移风险因素

变量	单变量		多变量		
	<i>n</i>	<i>P</i> -value	HR	95%CI	<i>P</i> -value
年龄		0.658			0.265
≤60岁	1143		1		
>60岁	2477		1.154	0.897–1.485	
种族		< 0.001			
白人	2398		1		0.218
黑人	464		1.230	0.88–1.72	0.225
亚裔及其他	714		1.224	0.942–1.591	0.129
性别		0.001			0.129
男性	2027		1		
女性	1593		0.833	0.658–1.054	
肿瘤大小		< 0.001			< 0.001
≤3 cm	254		1		
> 3 cm	159		2.343	1.844–2.977	
病理类型		< 0.001			0.004
普通型	2005		1		
特殊型	1615		0.685	0.53–0.886	
分化程度		< 0.001			
高分化	801		1		< 0.001
中分化	1022		3.741	2.365–5.92	< 0.001
低分化或未分化	1167		8.212	5.307–12.707	< 0.001

HR: 危险比率.

分析差异. 另外, 在我们的研究中发现, 患者的生存危险因素因性别或年龄的不同而有所差异. 众所周知, 年龄较大的男性相比女性来说OS更差, 这是因为老年男性相比女性有更多合并症^[10,11]. 在我们的研究中也证实男性确实比女性OS更差.

ECG治疗首先要考虑患者是否伴有淋巴结的转移. ECG伴有淋巴结转移或淋巴结转移的可能性, 不应该使用内镜切除治疗. 因此许多研究试图预测ECG淋巴结转移为危险因素, 并得出淋巴结转移与黏膜下层浸润、肿瘤大小、分化程度有关^[12,13]. 因此, 日本GC协会制定了内镜治疗ECG的标准: 无溃疡表现的分化型腺癌; T1A并且直径小于2 cm^[3]. 我们的研究显示, 年龄≤60岁患者淋巴结转移风险要高于年龄>60岁患者. 这有可能是因为年龄≤60岁患者中病理类型为普通型患者风险更高.

本研究也存在一定的局限性. 首先, 该研究属于回顾性研究, 患者资料来源于SEER; 第二, 因获取的资料有限, 并没有分析患者治疗情况及具体病理信息之间的差异. 因此, 我们的主要研究为分析年龄、性别及淋巴结转移的对于生存的影响.

总之, 我们的研究结果提示, 年龄和性别也是影响ECG患者预后的独立因素. 在不同年龄段和不同性别中影响预后的风险因素也有所差异. 因此, 了解不同临床

特征患者的危险因素对于EGC患者精准治疗提供一定的循证医学证据支持.

文章亮点

实验背景

早期胃癌(early gastric cancer, EGC): 癌组织局限于胃黏膜层或黏膜线层, 不论其侵犯范围大小及是否有淋巴结转移. 随着诊断及筛查的进步, 诊断为EGC患者越来越多. 影响EGC预后风险因素也越来越得到人们的重视.

实验动机

癌症的精准治疗成为目前研究的热点. 因此, 对于EGC分层风险因素分析能够更好的预测EGC预后分析.

实验目标

通过对于EGC分层风险因素分析, 对各个临床特征的患者做出预后预测.

实验方法

通过与SEER数据库中EGC患者数据分析, 获得EGC预后独立危险因素. 通过对不同临床特征的EGC进行影

响预后的危险因素分析, 探讨不同临床特征EGC患者独立危险因素之间的差异。

实验结果

分析结果显示年龄、种族、性别、肿瘤大小、病理类型、分化程度、淋巴结转移情况均为影响EGC患者的预后。随后对不同的年龄、性别和淋巴结转移状态进行分层分析, 发现不同的年龄、性别及淋巴结转移状态对预后的影响因素均有差异。

实验结论

我们的研究结果提示, 年龄和性别也是影响EGC患者预后的独立因素。在不同年龄段和不同性别中影响预后的风险因素也有所差异。因此, 了解不同临床特征患者的危险因素对于EGC患者精准治疗提供一定的循证医学证据支持。

展望前景

年龄和性别也是影响EGC患者预后的独立因素。在不同年龄段和不同性别中影响预后的风险因素也有所差异。因此, 了解不同临床特征患者的危险因素对于EGC患者精准治疗提供一定的循证学证据支持。

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- 2 Chen W, Sun K, Zheng R, Zeng H, Zhang S, Xia C, Yang Z, Li H, Zou X, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2014. *Chin J Cancer Res* 2018; 30: 1-12 [PMID: 29545714 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01]
- 3 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-112 [PMID: 21573743 DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5]
- 4 Fujii M, Sasaki J, Nakajima T. State of the art in the treatment

- of gastric cancer: from the 71st Japanese Gastric Cancer Congress. *Gastric Cancer* 1999; 2: 151-157 [PMID: 11957089 DOI: 10.1007/s101209900011]
- 5 Zhou Y, Cui JG, Huang F, Zhang A, Li C, Zhao ZC, Li WD, Fu WH. Prognostic Factors for Survival in Node-Negative Gastric Cancer Patients Who Underwent Curative Resection. *Scand J Surg* 2017; 106: 235-240 [PMID: 28376652 DOI: 10.1177/1457496916677878]
 - 6 Zhu L, Qin J, Wang J, Guo T, Wang Z, Yang J. Early Gastric Cancer: Current Advances of Endoscopic Diagnosis and Treatment. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 9638041 [PMID: 26884753 DOI: 10.1155/2016/9638041]
 - 7 Kim BS, Oh ST, Yook JH, Kim BS. Signet ring cell type and other histologic types: differing clinical course and prognosis in T1 gastric cancer. *Surgery* 2014; 155: 1030-1035 [PMID: 24792508 DOI: 10.1016/j.surg.2013.08.016]
 - 8 Suh DD, Oh ST, Yook JH, Kim BS, Kim BS. Differences in the prognosis of early gastric cancer according to sex and age. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 219-229 [PMID: 28203280 DOI: 10.1177/1756283X16681709]
 - 9 Zheng Z, Zhang Y, Zhang L, Li Z, Wu X, Liu Y, Bu Z, Ji J. A nomogram for predicting the likelihood of lymph node metastasis in early gastric patients. *BMC Cancer* 2016; 16: 92 [PMID: 26873736 DOI: 10.1186/s12885-016-2132-5]
 - 10 Biffi R, Botteri E, Cenciarelli S, Luca F, Pozzi S, Valvo M, Sonzogni A, Chiappa A, Leal Ghezzi T, Rotmensz N, Bagnardi V, Andreoni B. Impact on survival of the number of lymph nodes removed in patients with node-negative gastric cancer submitted to extended lymph node dissection. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 305-311 [PMID: 21288685]
 - 11 Folli S, Dente M, Dell'Amore D, Gaudio M, Nanni O, Saragoni L, Vio A. Early gastric cancer: prognostic factors in 223 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 952-956 [PMID: 7648118]
 - 12 Ahmad R, Setia N, Schmidt BH, Hong TS, Wo JY, Kwak EL, Rattner DW, Lauwers GY, Mullen JT. Predictors of Lymph Node Metastasis in Western Early Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 531-538 [PMID: 26385006 DOI: 10.1007/s11605-015-2945-6]
 - 13 Saragoni L, Gaudio M, Morgagni P, Folli S, Vio A, Scarpi E, Saragoni A. The role of growth patterns, according to Kodama's classification, and lymph node status, as important prognostic factors in early gastric cancer: analysis of 412 cases. *Gastric Cancer* 2000; 3: 134-140 [PMID: 11984726]

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)

自噬参与肝纤维化的机制

王鑫焱, 刘文兰

王鑫焱, 首都医科大学基础医学院 北京市 100069

刘文兰, 首都医科大学中医药学院 北京市 100069

刘文兰, 中医络病研究北京市重点实验室 北京市 100069

王鑫焱, 研究生, 主要从事细胞自噬与肝纤维化的学习与研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81573879; 北京市自然科学基金, No. 7182021.

作者贡献分布: 本文综述王鑫焱完成; 刘文兰审校.

通讯作者: 刘文兰, 教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学中医药学院. wenlanliu1900@126.com

收稿日期: 2018-05-30

修回日期: 2018-06-13

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-18

Mechanism of autophagy in liver fibrosis

Xin-Yan Wang, Wen-Lan Liu

Xin-Yan Wang, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Wen-Lan Liu, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573879; Beijing Natural Science Foundation, No. 7182021.

Correspondence to: Wen-Lan Liu, Professor, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, 10 West Waitoutiao, You'anmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. wenlanliu1900@126.com

Received: 2018-05-30

Revised: 2018-06-13

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-18

Abstract

Autophagy is an evolutionarily conserved lysosome-dependent catabolic process which degrades cell components, including proteins and lipids, in order to recycle substrates to exert optimally and adapt to tough circumstances. It is an important mechanism for the body to maintain the homeostasis of the internal environment. Liver fibrosis refers to the excessive proliferation and abnormal deposition of extracellular matrix components in the liver tissue, resulting in pathological changes in liver structure and function abnormalities, which is seen in chronic liver diseases of many different causes. In this article, we summarize the role of autophagy in hepatic fibrosis as well as the relevant signaling pathways to reveal the mechanism of autophagy in hepatic fibrosis.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autophagy; Liver fibrosis; Signaling pathway

Wang XY, Liu WL. Mechanism of autophagy in liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1415-1422 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1415>

摘要

自噬是细胞依赖溶酶体的一种代谢过程, 通过分解细胞内蛋白质、脂质等成分, 循环再利用分解产物, 使细胞适应不利的生活环境, 是机体维持内环境稳态的重要机制. 肝纤维化是指肝组织内细胞外基质成分过度增生与异常沉积, 导致肝脏结构和功能异常的病理变化, 肝纤维化见于多数不同病因的慢性肝脏疾病中. 本文总结了自噬参与肝纤维化的作用以及与肝纤维化相关的自噬信号通路, 进一步阐述

细胞自噬参与肝纤维化的机制.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自噬; 肝纤维化; 信号通路

核心提要: 本文根据自噬在肝纤维化的作用以及现有的关于自噬参与肝纤维化信号通路加以分析, 同时讨论了其他与自噬相关信号通路和自噬泡形成的机制, 还分析了间充质干细胞通过自噬参与肝纤维化进程的可行性.

王鑫焱, 刘文兰. 自噬参与肝纤维化的机制. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1415-1422 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1415>

0 引言

自从1962年Ashford和Porter^[1]发现自噬现象以来, 关于自噬的特征和功能的研究越来越受到人们关注. 2016年的诺贝尔医学或生理学奖授予了日本学者大隅良典, 奖励他发现细胞自噬的机制, 这更激发了人们对于自噬探究的热情. 自噬是指细胞内细胞器和蛋白质等在溶酶体被降解及其降解产物被重新利用的过程. 根据底物转运到溶酶体的不同方式, 自噬分为三类: 微自噬、巨自噬和分子伴侣介导的自噬, 通常自噬指的是巨自噬, 本文中提到的也是巨自噬. 更重要的是, 自噬过程在许多疾病的病理过程中发挥重要作用, 包括癌症^[2]、感染^[3]、神经退行性病变^[4]、老化^[5]和心血管疾病^[6]以及肝纤维化等.

肝纤维化是指肝组织内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分过度增生与异常沉积, 导致肝脏结构和功能异常的病理变化^[7]. 肝纤维化见于多数不同病因的慢性肝脏疾病中如慢性乙型肝炎(简称慢乙肝)、酒精性肝炎、脂肪肝等. 如果不积极治疗, 肝纤维化可进一步发展形成肝硬化, 严重影响患者健康和生命^[8].

因为自噬是一种调节细胞内环境稳态的重要途径, 所以调节自噬水平可以作为治疗肝纤维化的重要途径.

1 自噬

1962年, Ashford 和Porter发现细胞内有“自己吃自己”的现象^[1], 随之提出自噬的概念, 但是很长时间以来没有确切的机制解释^[9], 直到20世纪80年代日本科学家大隅良典通过酵母细胞研究得出自噬的部分机理.

1.1 自噬分类 细胞自噬依据底物进入溶酶体的方式, 分为三种形式: 微自噬(microautophagy)、巨自噬(macro-

autophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA).

1.1.1 微自噬: 指直接将细胞质的物质吞入溶酶体进行降解的过程^[10].

1.1.2 巨自噬: 细胞内异常的蛋白质和受损的细胞器被细胞内双层膜结构(通常指从粗面内质网的无核糖体附着区脱落的双层膜)包裹形成自噬泡, 之后自噬泡与溶酶体融合, 形成自噬溶酶体, 降解其所包裹的内容物, 以实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新^[11].

1.1.3 分子伴侣介导的自噬: 指经分子伴侣选择的胞质蛋白靶向运送至溶酶体, 之后在溶酶体膜转位到溶酶体内被降解. 这种细胞自噬的独特之处在于蛋白被分子伴侣选择后降解, 并且不需要其他额外的运输泡, 直接到达溶酶体膜上, 转位到膜内后消化^[12](图1).

1.2 自噬泡的形成过程 当细胞受到外界条件刺激时, 细胞会启动自噬. 但是自噬的判断一直是一个基础研究的难点, 除了通过电镜观察细胞形态之外, 还可以通过测量自噬泡形成过程中相关成分的变化. 众多的分子中, 参与自噬泡形成的分子至关重要. 近年来随着人们对自噬研究的深入, 自噬泡的形成过程逐渐明晰, 主要涉及四个蛋白质复合体^[13](图2), (1)ULK1复合体: 位于自噬泡外膜, 是启动自噬泡形成的第一步. 当ULK与ATG(autophagy essential genes)13、ATG101以及FIP200结合后, 形成四聚体, 启动自噬泡的形成(图2A); (2)P13K复合体III: 位于自噬泡内膜, 负责招募ATG蛋白到自噬泡膜, 为自噬泡膜延伸做准备. 但是, Bcl-2和Beclin-1会抑制此过程(图2B); (3)ATG12结合体系: 在ATG10和ATG7催化作用下, ATG10与ATG5结合形成ATG10-ATG5复合体, ATG16起黏合剂作用, 将众多ATG10-ATG5复合体连接在一起, 形成自噬泡上的多聚物, 自噬泡膜不断延伸、扩展(图2C); (4)LC3结合体系: 在ATG7和ATG4作用下, LC3转变为LC3 I, 在ATG3和ATG10-ATG5-ATG16复合体的作用下, LC3 I 与磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)结合形成LC3 II附着在自噬泡膜上, 自噬泡成熟. 内外膜上均有LC3 II存在, 但是当自噬泡与溶酶体结合后, LC3 II全部转移到自噬泡内膜, 进行内容物的降解(图2D).

2 自噬参与肝纤维化的多重作用

自噬作为一把双刃剑, 既可以促进肝纤维化的形成(如通过促进肝星状细胞、各种组织来源的纤维细胞自噬以及自噬相关的上皮间质转化), 又可以抑制肝纤维化进展(促进肝细胞自噬降解相关异常蛋白质、降低TGF- β 表达抑制肝星状细胞活化).

2.1 自噬为肝星状细胞活化供能 静息状态下的肝星状

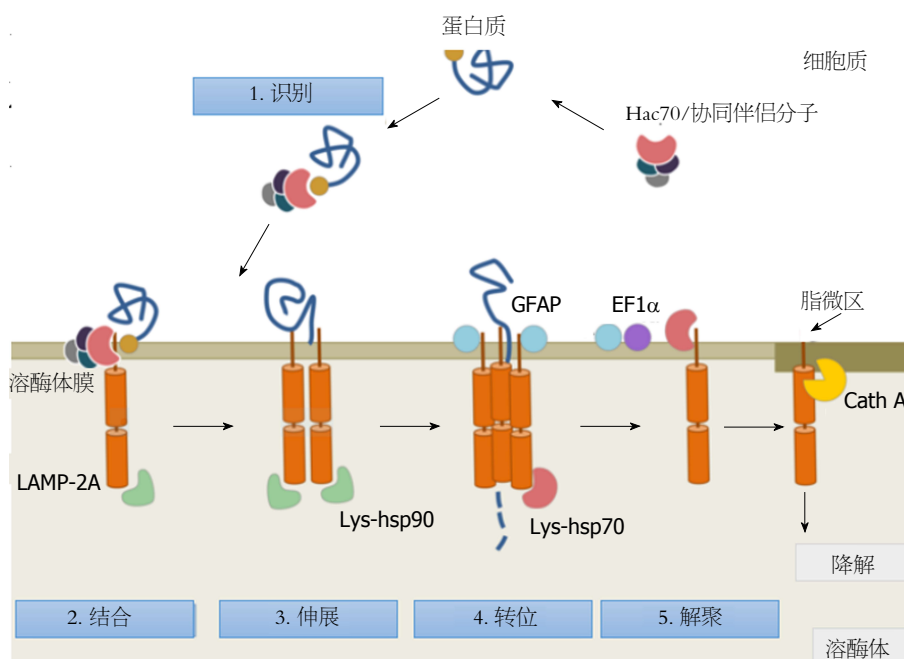


图1 分子伴侣介导的自噬过程^[2]。(1)在细胞质中, hsc70/协同分子伴侣结合KEERQ模体(motif)识别蛋白质亚基; (2)蛋白质亚基-分子伴侣复合体结合到溶酶体膜上的LAMP-2A单体; (3)蛋白质亚基结构改变、疏松伸展, 有利于降解; (4)LAMP-2A进行多聚化, 使蛋白质亚基转位溶酶体膜内并降解; (5)LAMP-2A多聚体解聚, LAMP-2A单体在溶酶体的脂微区降解。HSP70: 热休克蛋白70; LAMP-2A: 溶酶体相关膜蛋白2A; Lys: 赖氨酸; HSP90: 热休克蛋白90; Cath A: 脂微区。

细胞的细胞质中充满脂滴, 脂滴中包含视黄醇、甘油三酯, 占据总脂质成分的70%^[14-16]。在肝星状细胞活化的期间, 脂滴体积减少^[17]。当富含脂滴的肝星状细胞活化转变为成肌纤维细胞时, 自噬流量增加。当抑制其自噬时, 脂滴中甘油三酯含量增加^[18], 肝星状细胞活化被抑制。用自噬抑制剂3MA处理肝星状细胞^[19], 或剔除肝星状细胞自噬相关基因Atg5时, 脂滴的数量和体积明显增加。另外, 在抑制自噬后, 脂肪酸 β 氧化水平有所降低, 表明脂肪酸合成减弱。基于这些证据, 推测自噬可能为肝星状细胞活化供能。

2.2 自噬参与上皮-间质转化 除肝星状细胞参与肝纤维化过程外, 其他细胞也参与到肝纤维化的过程中, 包括门管区成纤维细胞、循环系统中的纤维细胞、骨髓来源的纤维细胞以及通过上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)参与肝纤维化的肝细胞。

有研究发现, DEDD, 一种新型的肿瘤抑制剂, 通过活化自噬, 促进Snail和Twist的降解(两种在人乳腺癌中调控上皮间质转化的调节剂)^[20,21]。还有研究表明, 饥饿处理HepG2和BEL7402细胞后, 不仅肝癌细胞侵袭能力加强、EMT标记物表达增加, 而且通过TGF β /Smad3信号途径促进HepG2和BEL7402细胞自噬。用自噬抑制剂处理, 可以减弱EMT标记物的表达含量^[21,22]。总之, 抑制HepG2和BEL7402细胞的自噬可以减少EMT。这些证据提示, 自噬可能通过参与肝细胞的上皮

间质转化过程参与肝纤维化。

2.3 自噬减少肝细胞异常蛋白聚集 除了肝星状细胞活化之外, 慢性肝细胞损伤也是纤维发生的关键步骤。已经证明自噬参与多种由异常蛋白聚集导致的肝脏疾病, 例如酒精/非酒精脂肪肝和 α -抗胰蛋白酶(α -antitrypsin, AT)缺乏性肝疾病。AT缺乏是由于AT基因变异使得翻译出的AT不能正确折叠, 在内质网聚集, 从而诱发内质网应激、肝细胞死亡和肝损伤。降解异常AT的途径有蛋白酶体和自噬两种途径, 但是前者降解可溶性AT, 后者降解聚合状态下的AT。因此, 内质网中聚集的AT只能通过自噬途径降解, 减少肝细胞凋亡和肝损伤^[23]。

2.4 自噬抑制肝星状细胞活化 有研究首次证明用扁桃体来源的间充质干细胞处理肝纤维化模型小鼠, 间充质干细胞通过促进肝细胞自噬, 减少肝细胞TGF- β 表达, 抑制肝星状细胞活化, 最终减弱了CCl₄诱导的肝纤维化^[24]。

3 自噬参与肝纤维化的信号通路

3.1 TGF- β 1/Smads通路 TGF- β 1/Smads通路参与ECM合成调节的同时, 也参与自噬的调节^[25,26]。

TGF- β 1是一种介导纤维化的中间物质, 可以促进肝星状细胞活化、调节细胞生长分化、促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成^[27,28]。TGF- β 1/Smads通路传导如下: (1)TGF- β 1肝细胞膜上的TGF- β II型受体

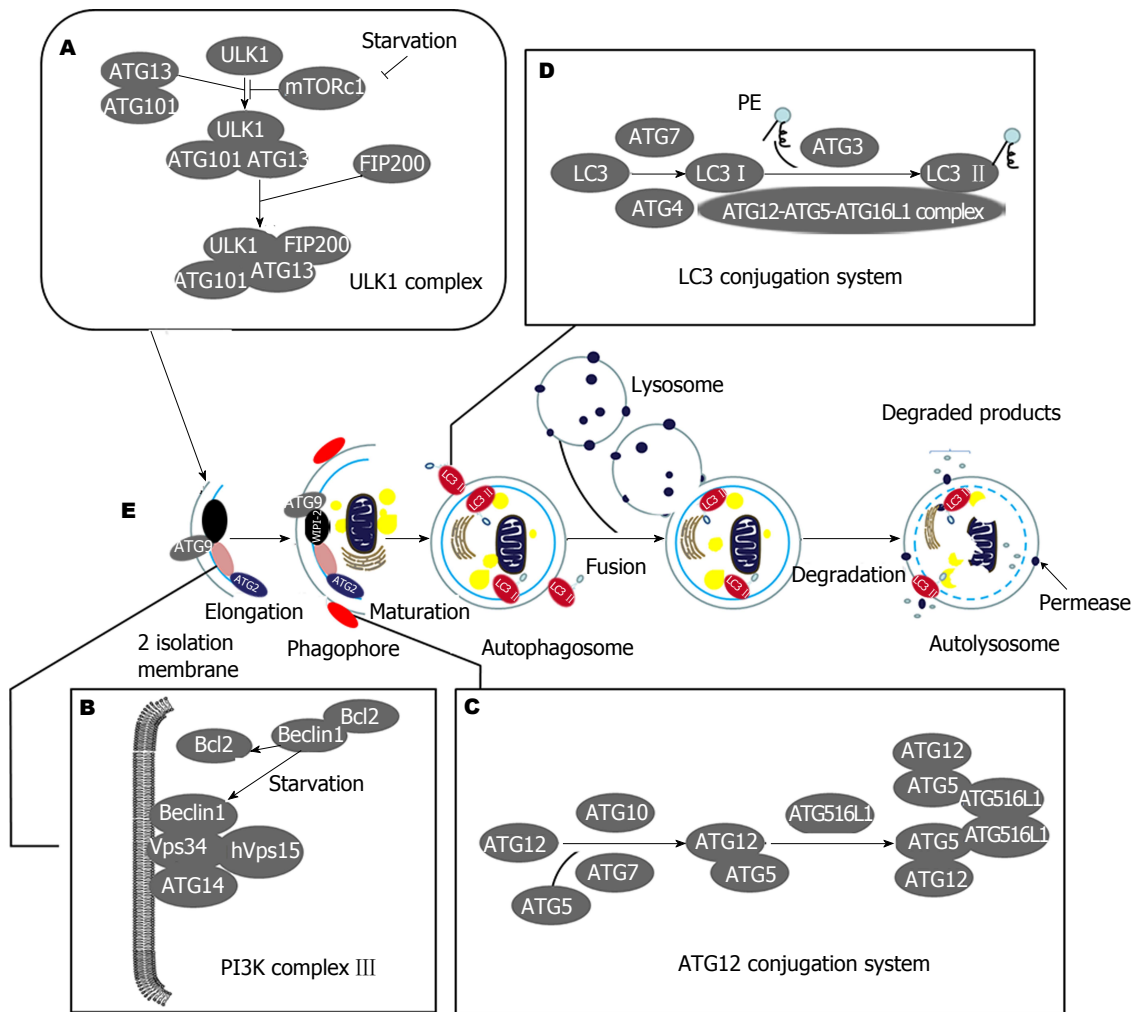


图 2 自噬泡的形成^[33]. A: ULK1复合体; B: PI3K复合体III; C: ATG12结合体系; D: LC3结合体系. ULK1: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-失调51样激酶1; mTORC: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体; PI3K: 磷脂酰肌醇3磷酸激酶; ATG3: 自噬相关基因3; ATG4: 自噬相关基因4; ATG5: 自噬相关基因5; ATG7: 自噬相关基因7; ATG10: 自噬相关基因10; ATG12: 自噬相关基因12; ATG13: 自噬相关基因13; ATG16L1: 自噬相关16样蛋白1; ATG101: 自噬相关基因101; FIP200: 分子量大小为200kD的黏着斑激酶家族相互作用蛋白.

(T β R II)结合, 引发TGF- β 1型受体(T β R I)磷酸化; (2)随之 I 型受体磷酸化激活Smad2或Smad3; (3)磷酸化的Smad2和Smad3与Smad4形成三聚体^[29,30], 进入细胞核调节目的基因表达. 这些目的基因不仅包括参与肝纤维化形成的基因, 如 I 型胶原蛋白 α -SMA, 金属蛋白酶组织抑制剂(matrix metalloproteinases, TIMPs), 金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 还包括自噬相关基因Beclin-1^[31,32]. 当活化的肝星状细胞分泌TGF- β 1后, 经TGF- β 1/Smads通路传导促进I型胶原蛋白、 α -SMA和TIMP1表达, 抑制MMP2表达, 使TIMP1/MMP2比值升高, 导致ECM大量生成和肝纤维化.

Liu等^[7]人证明紫草素通过降低肝纤维化小鼠中TGF β 1基因的表达水平和Smad2/3磷酸化水平抑制TGF- β 1/Smads通路信号传导, 降低ECM相关基因和Beclin-1基因表达, 减少细胞外基质合成和细胞自噬, 最终缓解肝纤维化.

3.2 PI3K/AKT/mTOR信号通路 PI3K/AKT/mTOR信号通路, 是调节细胞生长、存活、代谢和凋亡的经典信号通路(图4A). 此通路在多种实体瘤的疾病发展和存活率发挥重要作用, 如肝癌^[33]. 多种生长因子可以激活此通路^[34-40]. 例如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)后激活PI3K(phosphatidylinositol 3-kinases), 活化的PI3K催化PIP2(phosphatidylinositol biphosphate)经磷酸化转变为PIP3[phosphatidylinositol(3,4,5)-trisphosphate], 并活化AKT丝氨酸苏氨酸激酶(protein kinase B), 磷酸化的AKT随之活化mTORC1, mTORC1抑制ULK1复合体的形成, 最终抑制自噬. 同时, 活化的AKT灭活TSC1/TSC2从而活化Rheb. Rheb再活化mTORC1, 抑制自噬. AKT除了直接或间接的激活mTORC1来抑制细胞自噬, 也可以直接调节转录因子FOXOS的活性来抑制自噬.

值得一提的是, 在PI3K/AKT/mTOR信号通路激活

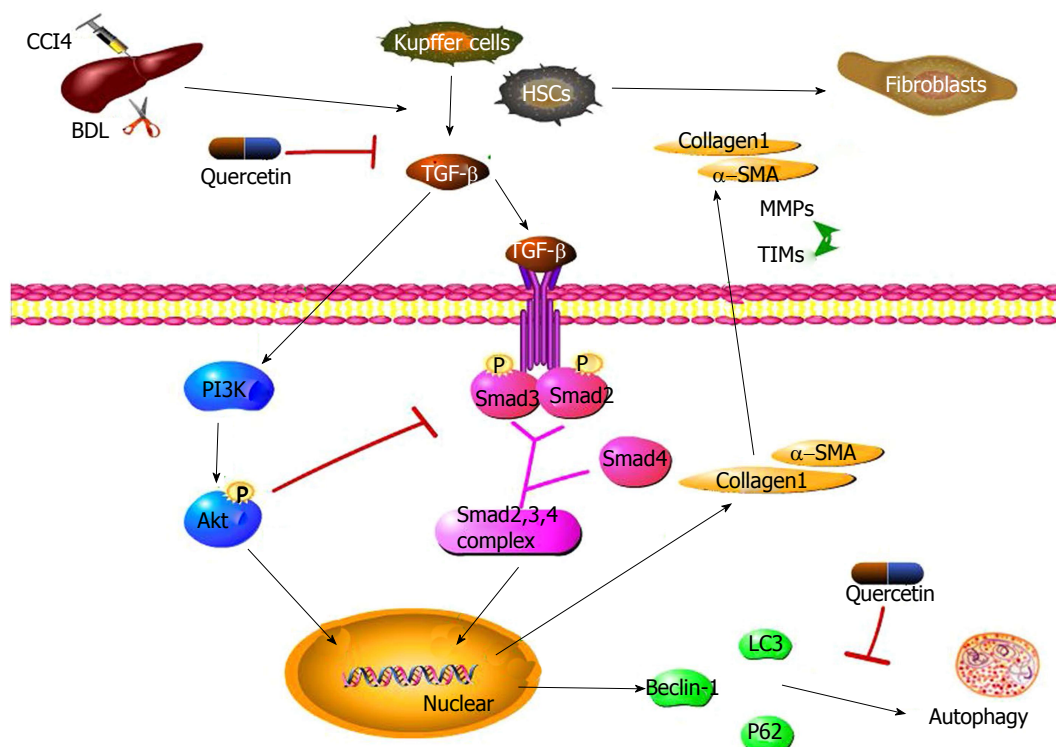


图3 TGFβ/Smad通路和PI3K/AKT通路双信号通路参与肝纤维化^[43]. BDL: 胆管结扎; HSCs: 肝星状细胞; ECM: 细胞外基质; MMPs: 基质金属蛋白酶; TIMPs: 组织金属蛋白酶抑制剂; TGF: 转化生长因子; PI3K: 磷脂酰肌醇3磷酸激酶; Akt: 蛋白激酶B.

的初始阶段, 即PI3K催化PIP2磷酸化转变为PIP3的过程中, 存在一种负性调节物质PTEN(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate-3-phosphatase)催化此过程的逆过程. PTEN是一种磷酸酶, 对磷酸化的PIP3有很强的磷酸酶活性, 可以将PIP3去磷酸化转变为PIP2, 进而抑制AKT的活化, 阻断PI3K/AKT/mTOR信号通路的传导, 最终减弱此通路对自噬的抑制作用. 此外, PTEN还具有降低PIP3表达、启动自噬体的形成的功能^[41], 进一步促进细胞自噬.

虽然, 目前的没有关于自噬通过PI3K/AKT/mTOR单一信号通路调节细胞自噬参与肝纤维化的研究, 但是Wu等^[42]人在研究中指出, 槲皮素(一种黄酮类植物色素, 具有抗炎、抗肿瘤和抗氧化的作用)通过同时抑制TGFβ/Smad通路和促进PI3K/AKT通路, 抑制肝星状细胞活化, 进而防止肝纤维化的发生(图3). TGFβ作为细胞外信号分子可以通过PI3K/AKT和TGFβ/Smad两种通路调节细胞自噬. 其中TGFβ活化PI3K, 激活PI3K/AKT通路, 抑制细胞自噬, 起负性调节作用; TGFβ活化TGFβ/Smad通路, 促进细胞自噬, 起正性调节作用. 两个通路对于自噬的作用效果相反, 相互作用, 相互制约, 对细胞自噬进行协同调节. 但是两个通路并不是孤立存在的, 二者之间存在广泛交流: AKT阻止Smad复合体形成从而阻止TGFβ/Smad信号传导; 磷酸化的Smad3含量增加

抑制AKT和PI3K的活性. 经过药物处理后, 减少了TGFβ的分泌, 同时TGFβ/Smad被抑制, PI3K/AKT通路活性增强, 细胞自噬减弱.

3.3 其他与自噬相关的信号通路 除了上述的与肝纤维化相关的自噬信号通路之外, 还存在与肝癌相关的自噬信号通路例如图4B中的RAF/MEK/ERK信号通路^[43-45], 图4C中的PERK 信号通路^[46-48], 图4D中的Wnt/β-联蛋白信号通路^[49,50]等等. 肝癌作为肝纤维化发展的晚期阶段涉及这些通路, 也可以作为研究自噬影响肝纤维化的新通路.

4 自噬参与肝纤维化的新思路

间充质干细胞一种具有自我增殖和多向分化潜能的多功能干细胞, 因为具有自我增殖和多向分化的潜能、来源丰富、低免疫原性、趋化性和归巢的能力、免疫调节和组织修复的功能的特点^[51], 在基础研究中用于多种疾病的治疗, 其中包括针对肝纤维化的治疗^[52], 而且研究广泛. 既涉及不同组织来源的间充质干细胞^[53,54], 也饱含不同类型间充质干细胞的外泌体^[55,56]对于肝纤维化的作用, 但是鲜有研究涉及间充质干细胞通过自噬途径参与肝纤维化的进程. 已经有实验证实间充质干细胞的外泌体通过抑制mTOR的磷酸化, 促进肾小管上皮细胞自噬, 抑制炎症反应, 减少细胞凋亡, 从而减弱顺铂

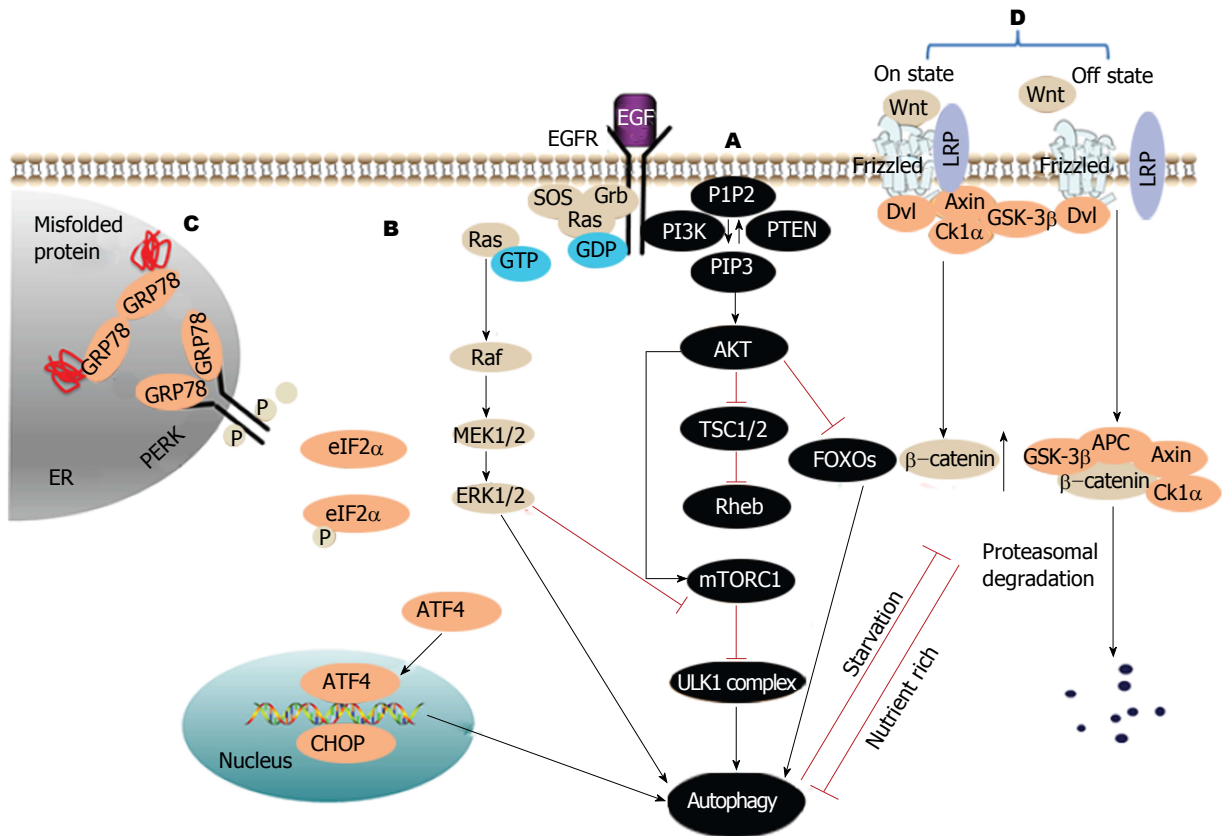


图 4 自噬相关的信号通路^[3]. EGF: 表皮生长因子; EGFR: 表皮生长因子受体; P13K: 磷脂酰肌醇3磷酸激酶; PIP2: 磷脂酰肌醇2磷酸; PIP3: 磷脂酰肌醇3磷酸; SOS: 鸟苷释放蛋白; Grb: 生长因子受体结合蛋白2; TSC1/2: 肿瘤抑制基因; Rheb: GTP水解酶; mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1; ULK1: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-失调1样激酶1; ERK1/2: MAPKK激酶; FOXOs: Forkhead box O转录因子; β-catenin: β联蛋白; Dvl: 蓬乱蛋白; CK1α: 酪蛋白激酶1α; GSK3β: 糖原合成激酶3β; axin: 轴蛋白; LRP: 低密度脂蛋白受体相关蛋白; APC: 多发性结肠腺瘤蛋白; ER: 内质网; GRP78: 葡萄糖调节蛋白78; PERK: 蛋白激酶R样内质网激酶; eIF2α: 真核翻译起始因子2B; ATF4/CHOP: 内质网应激过程中相关的转录因子。

肾毒性, 修复急性肾损伤^[57]。除此之外, 间充质干细胞也通过自噬途径参与阿尔兹海默症^[58]、脊髓缺血/再灌注损伤^[59]、心肌缺血/再灌注损伤^[60]。由此可见, 间充质干细胞通过自噬参与肝纤维化进程是可行的, 可以作为一个新的研究方向。

5 结论

综上所述, 自噬在肝纤维化中的作用及内在机制研究近几年已取得一些进展, 调节自噬的相关研究与已经为治疗肝纤维化提供了一些新思路。但是, 目前对于自噬参与肝纤维化进程的具体机制还不清楚。肝纤维化作为肝病发展的共同通路和关键时期, 逆转肝纤维化是至关重要的。目前临床上治疗晚期肝病患者以肝移植为主, 如果通过具体的通路调节细胞自噬, 减少肝星状细胞活化增强对肝细胞的保护和再生, 就可以减缓病程甚至逆转肝纤维化, 既可以减少病人手术移植的痛苦, 又可以缓解临床移植器官捐献短缺的现状。

6 参考文献

- 1 Ashford TP, Porter KR. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes. *J Cell Biol* 1962; 12: 198-202 [PMID: 13862833]
- 2 Niture S, Ramalinga M, Kedir H, Patacsil D, Niture SS, Li J, Mani H, Suy S, Collins S, Kumar D. TNFAIP8 promotes prostate cancer cell survival by inducing autophagy. *Oncotarget* 2018; 9: 26884-26899 [PMID: 29928491 DOI: 10.18632/oncotarget.25529]
- 3 Gong L, Devenish RJ, Prescott M. Autophagy as a macrophage response to bacterial infection. *IUBMB Life* 2012; 64: 740-747 [PMID: 22815102 DOI: 10.1002/iub.1070]
- 4 Hara T, Nakamura K, Matsui M, Yamamoto A, Nakahara Y, Suzuki-Migishima R, Yokoyama M, Mishima K, Saito I, Okano H, Mizushima N. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* 2006; 441: 885-889 [PMID: 16625204 DOI: 10.1038/nature04724]
- 5 Yamaguchi O, Otsu K. Role of autophagy in aging. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60: 242-247 [PMID: 22343371 DOI: 10.1097/FJC.0b013e31824cc31c]
- 6 Hamacher-Brady A, Brady NR, Gottlieb RA. Enhancing macroautophagy protects against ischemia/reperfusion injury in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 2006; 281: 29776-29787 [PMID: 16882669 DOI: 10.1074/jbc.M603783200]

- 7 Liu T, Xu L, Wang C, Chen K, Xia Y, Li J, Li S, Wu L, Feng J, Xu S, Wang W, Lu X, Fan X, Mo W, Zhou Y, Zhao Y, Guo C. Shikonin alleviates hepatic fibrosis and autophagy via inhibition of TGF- β 1/Smads pathway. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 [PMID: 29864192 DOI: 10.1111/jgh.14299]
- 8 Xu B, Lin L, Xu G, Zhuang Y, Guo Q, Liu Y, Wang H, Zhou X, Wu S, Bao S, Cai W, Xie Q. Long-term lamivudine treatment achieves regression of advanced liver fibrosis/cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 372-378 [PMID: 25167956 DOI: 10.1111/jgh.12718]
- 9 Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res* 2014; 24: 9-23 [PMID: 24366340 DOI: 10.1038/cr.2013.169]
- 10 Česen MH, Pegan K, Spes A, Turk B. Lysosomal pathways to cell death and their therapeutic applications. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1245-1251 [PMID: 22465226 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.03.005]
- 11 Dang S, Xu H, Xu C, Cai W, Li Q, Cheng Y, Jin M, Wang RX, Peng Y, Zhang Y, Wu C, He X, Wan B, Zhang Y. Autophagy regulates the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Autophagy* 2014; 10: 1301-1315 [PMID: 24905997 DOI: 10.4161/auto.28771]
- 12 Kaushik S, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: a unique way to enter the lysosome world. *Trends Cell Biol* 2012; 22: 407-417 [PMID: 22748206 DOI: 10.1016/j.tcb.2012.05.006]
- 13 Liu L, Liao JZ, He XX, Li PY. The role of autophagy in hepatocellular carcinoma: friend or foe. *Oncotarget* 2017; 8: 57707-57722 [PMID: 28915706 DOI: 10.18632/oncotarget.17202]
- 14 Hernández-Gea V, Friedman SL. Autophagy fuels tissue fibrogenesis. *Autophagy* 2012; 8: 849-850 [PMID: 22617442 DOI: 10.4161/auto.19947]
- 15 Senoo H, Yoshikawa K, Morii M, Miura M, Imai K, Mezaki Y. Hepatic stellate cell (vitamin A-storing cell) and its relative--past, present and future. *Cell Biol Int* 2010; 34: 1247-1272 [PMID: 21067523 DOI: 10.1042/CBI20100321]
- 16 Yamada M, Blaner WS, Soprano DR, Dixon JL, Kjeldbye HM, Goodman DS. Biochemical characteristics of isolated rat liver stellate cells. *Hepatology* 1987; 7: 1224-1229 [PMID: 2824313]
- 17 Testerink N, Ajat M, Houweling M, Brouwers JF, Pully VV, van Manen HJ, Otto C, Helms JB, Vaandrager AB. Replacement of retinyl esters by polyunsaturated triacylglycerol species in lipid droplets of hepatic stellate cells during activation. *PLoS One* 2012; 7: e34945 [PMID: 22536341 DOI: 10.1371/journal.pone.0034945]
- 18 Thoen LF, Guimarães EL, Dollé L, Mannaerts I, Najimi M, Sokal E, van Grunsven LA. A role for autophagy during hepatic stellate cell activation. *J Hepatol* 2011; 55: 1353-1360 [PMID: 21803012 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.010]
- 19 Blommaert EF, Krause U, Schellens JP, Vreeling-Sindelárová H, Meijer AJ. The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors wortmannin and LY294002 inhibit autophagy in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 1997; 243: 240-246 [PMID: 9030745]
- 20 Lv Q, Hua F, Hu ZW. DEDD, a novel tumor repressor, reverses epithelial-mesenchymal transition by activating selective autophagy. *Autophagy* 2012; 8: 1675-1676 [PMID: 22874565 DOI: 10.4161/auto.21438]
- 21 Lv Q, Wang W, Xue J, Hua F, Mu R, Lin H, Yan J, Lv X, Chen X, Hu ZW. DEDD interacts with PI3KC3 to activate autophagy and attenuate epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer. *Cancer Res* 2012; 72: 3238-3250 [PMID: 22719072 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3832]
- 22 Li J, Yang B, Zhou Q, Wu Y, Shang D, Guo Y, Song Z, Zheng Q, Xiong J. Autophagy promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through activation of epithelial-mesenchymal transition. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1343-1351 [PMID: 23430956 DOI: 10.1093/carcin/bgt063]
- 23 Pastore N, Blumenkamp K, Annunziata F, Piccolo P, Mithbaokar P, Maria Sepe R, Vetrini F, Palmer D, Ng P, Polishchuk E, Iacobacci S, Polishchuk R, Teckman J, Ballabio A, Brunetti-Pierri N. Gene transfer of master autophagy regulator TFEB results in clearance of toxic protein and correction of hepatic disease in alpha-1-anti-trypsin deficiency. *EMBO Mol Med* 2013; 5: 397-412 [PMID: 23381957 DOI: 10.1002/emmm.201202046]
- 24 Shen M, Chen K, Lu J, Cheng P, Xu L, Dai W, Wang F, He L, Zhang Y, Chengfen W, Li J, Yang J, Zhu R, Zhang H, Zheng Y, Zhou Y, Guo C. Protective effect of astaxanthin on liver fibrosis through modulation of TGF- β 1 expression and autophagy. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 954502 [PMID: 24860243 DOI: 10.1155/2014/954502]
- 25 Li J, Chen K, Li S, Feng J, Liu T, Wang F, Zhang R, Xu S, Zhou Y, Zhou S, Xia Y, Lu J, Zhou Y, Guo C. Protective effect of fucoidan from *Fucus vesiculosus* on liver fibrosis via the TGF- β 1/Smad pathway-mediated inhibition of extracellular matrix and autophagy. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 619-630 [PMID: 26929597 DOI: 10.2147/DDDT.S98740]
- 26 Park M, Kim YH, Woo SY, Lee HJ, Yu Y, Kim HS, Park YS, Jo I, Park JW, Jung SC, Lee H, Jeong B, Ryu KH. Tonsil-derived mesenchymal stem cells ameliorate CCl4-induced liver fibrosis in mice via autophagy activation. *Sci Rep* 2015; 5: 8616 [PMID: 25722117 DOI: 10.1038/srep08616]
- 27 Yoshida K, Matsuzaki K, Murata M, Yamaguchi T, Suwa K, Okazaki K. Clinico-Pathological Importance of TGF- β /Phospho-Smad Signaling during Human Hepatic Fibrocarcinogenesis. *Cancers (Basel)* 2018; 10 [PMID: 29874844 DOI: 10.3390/cancers10060183]
- 28 Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 325-338 [PMID: 27108839 DOI: 10.1038/nrneph.2016.48]
- 29 Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis. *Gut* 2007; 56: 284-292 [PMID: 17303605 DOI: 10.1136/gut.2005.088690]
- 30 Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003; 425: 577-584 [PMID: 14534577 DOI: 10.1038/nature02006]
- 31 Pan CC, Kumar S, Shah N, Bloodworth JC, Hawinkels LJ, Mythreye K, Hoyt DG, Lee NY. Endoglin Regulation of Smad2 Function Mediates Beclin1 Expression and Endothelial Autophagy. *J Biol Chem* 2015; 290: 14884-14892 [PMID: 25931117 DOI: 10.1074/jbc.M114.630178]
- 32 Baghy K, Iozzo RV, Kovalszky I. Decorin-TGF β axis in hepatic fibrosis and cirrhosis. *J Histochem Cytochem* 2012; 60: 262-268 [PMID: 22260996 DOI: 10.1369/0022155412438104]
- 33 Yeh YC, Tsai JF, Chuang LY, Yeh HW, Tsai JH, Florine DL, Tam JP. Elevation of transforming growth factor alpha and its relationship to the epidermal growth factor and alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1987; 47: 896-901 [PMID: 2433030]
- 34 Chen YL, Law PY, Loh HH. Inhibition of PI3K/Akt signaling: an emerging paradigm for targeted cancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2005; 5: 575-589 [PMID: 16305480]
- 35 Zhou Q, Lui VW, Yeo W. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2011; 7: 1149-1167 [PMID: 21992728 DOI: 10.2217/fon.11.95]
- 36 Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 59-71 [PMID: 15784165]
- 37 Yoneda N, Sato Y, Kitao A, Ikeda H, Sawada-Kitamura S,

- Miyakoshi M, Harada K, Sasaki M, Matsui O, Nakanuma Y. Epidermal growth factor induces cytokeratin 19 expression accompanied by increased growth abilities in human hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2011; 91: 262-272 [PMID: 20856226 DOI: 10.1038/labinvest.2010.161]
- 38 Harada K, Shiota G, Kawasaki H. Transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Liver* 1999; 19: 318-325 [PMID: 10459631]
- 39 Ito Y, Takeda T, Higashiyama S, Sakon M, Wakasa KI, Tsujimoto M, Monden M, Matsuura N. Expression of heparin binding epidermal growth factor-like growth factor in hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study. *Oncol Rep* 2001; 8: 903-907 [PMID: 11410807]
- 40 Tang H, Li RP, Liang P, Zhou YL, Wang GW. miR-125a inhibits the migration and invasion of liver cancer cells via suppression of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Oncol Lett* 2015; 10: 681-686 [PMID: 26622553 DOI: 10.3892/ol.2015.3264]
- 41 Psyrri A, Arkadopoulos N, Vassilakopoulou M, Smyrniotis V, Dimitriadis G. Pathways and targets in hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 1347-1357 [PMID: 23176622 DOI: 10.1586/era.12.113]
- 42 Wu L, Zhang Q, Mo W, Feng J, Li S, Li J, Liu T, Xu S, Wang W, Lu X, Yu Q, Chen K, Xia Y, Lu J, Xu L, Zhou Y, Fan X, Guo C. Quercetin prevents hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and reducing autophagy via the TGF- β 1/Smads and PI3K/Akt pathways. *Sci Rep* 2017; 7: 9289 [PMID: 28839277 DOI: 10.1038/s41598-017-09673-5]
- 43 Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, Casagrande M, Lonardi S, Aprile G, Yang D, Marmorino F, Pasquini G, Sensi E, Lupi C, De Maglio G, Borrelli N, Pizzolitto S, Fasola G, Bertorelle R, Rugge M, Fontanini G, Zagonel V, Loupakis F, Falcone A. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Cancer* 2015; 112: 1921-1928 [PMID: 25942399 DOI: 10.1038/bjc.2015.142]
- 44 Chen D, Wu X, Zheng J, Dai R, Mo Z, Munir F, Ni X, Shan Y. Autophagy regulates proliferation and biliary differentiation of hepatic oval cells via the MAPK/ERK signaling pathway. *Mol Med Rep* 2018; 17: 2565-2571 [PMID: 29207082 DOI: 10.3892/mmr.2017.8157]
- 45 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
- 46 Zhong J, Dong X, Xiu P, Wang F, Liu J, Wei H, Xu Z, Liu F, Li T, Li J. Blocking autophagy enhances meloxicam lethality to hepatocellular carcinoma by promotion of endoplasmic reticulum stress. *Cell Prolif* 2015; 48: 691-704 [PMID: 26481188 DOI: 10.1111/cpr.12221]
- 47 B'chir W, Maurin AC, Carraro V, Averous J, Jousse C, Muranishi Y, Parry L, Stepien G, Fournoux P, Bruhat A. The eIF2 α /ATF4 pathway is essential for stress-induced autophagy gene expression. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: 7683-7699 [PMID: 23804767 DOI: 10.1093/nar/gkt563]
- 48 Rzymiski T, Milani M, Singleton DC, Harris AL. Role of ATF4 in regulation of autophagy and resistance to drugs and hypoxia. *Cell Cycle* 2009; 8: 3838-3847 [PMID: 19887912 DOI: 10.4161/cc.8.23.10086]
- 49 Khramtsov AI, Khramtsova GF, Tretiakova M, Huo D, Olopade OL, Goss KH. Wnt/ β -catenin pathway activation is enriched in basal-like breast cancers and predicts poor outcome. *Am J Pathol* 2010; 176: 2911-2920 [PMID: 20395444 DOI: 10.2353/ajpath.2010.091125]
- 50 Wands JR, Kim M. WNT/ β -catenin signaling and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 60: 452-454 [PMID: 24644061 DOI: 10.1002/hep.27081]
- 51 Li X, Yue S, Luo Z. Mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Oncotarget* 2017; 8: 102600-102616 [PMID: 29254275 DOI: 10.18632/oncotarget.18126]
- 52 Du C, Jiang M, Wei X, Qin J, Xu H, Wang Y, Zhang Y, Zhou D, Xue H, Zheng S, Zeng W. Transplantation of human matrix metalloproteinase-1 gene-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cell attenuates CCL4-induced liver fibrosis in rats. *Int J Mol Med* 2018; 41: 3175-3184 [PMID: 29512750 DOI: 10.3892/ijmm.2018.3516]
- 53 Sayyed HG, Osama A, Idriss NK, Sabry D, Abdelrhim AS, Bakry R. Comparison of the therapeutic effectiveness of human CD34 + and rat bone marrow mesenchymal stem cells on improvement of experimental liver fibrosis in Wistar rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2016; 8: 128-139 [PMID: 27785340]
- 54 Lou G, Yang Y, Liu F, Ye B, Chen Z, Zheng M, Liu Y. MiR-122 modification enhances the therapeutic efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells against liver fibrosis. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2963-2973 [PMID: 28544786 DOI: 10.1111/jcmm.13208]
- 55 Qu Y, Zhang Q, Cai X, Li F, Ma Z, Xu M, Lu L. Exosomes derived from miR-181-5p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells prevent liver fibrosis via autophagy activation. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2491-2502 [PMID: 28382720 DOI: 10.1111/jcmm.13170]
- 56 Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, Wang M, Zhou Y, Zhu W, Li W, Xu W. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 845-854 [PMID: 23002959 DOI: 10.1089/scd.2012.0395]
- 57 Wang B, Jia H, Zhang B, Wang J, Ji C, Zhu X, Yan Y, Yin L, Yu J, Qian H, Xu W. Pre-incubation with hucMSC-exosomes prevents cisplatin-induced nephrotoxicity by activating autophagy. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 75 [PMID: 28388958 DOI: 10.1186/s13287-016-0463-4]
- 58 Shin JY, Park HJ, Kim HN, Oh SH, Bae JS, Ha HJ, Lee PH. Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase β -amyloid clearance in Alzheimer disease models. *Autophagy* 2014; 10: 32-44 [PMID: 24149893 DOI: 10.4161/auto.26508]
- 59 Yin F, Meng C, Lu R, Li L, Zhang Y, Chen H, Qin Y, Guo L. Bone marrow mesenchymal stem cells repair spinal cord ischemia/reperfusion injury by promoting axonal growth and anti-autophagy. *Neural Regen Res* 2014; 9: 1665-1671 [PMID: 25374587 DOI: 10.4103/1673-5374.141801]
- 60 Liu L, Jin X, Hu CF, Li R, Zhou Z, Shen CX. Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Rescue Myocardial Ischaemia/Reperfusion Injury by Inducing Cardiomyocyte Autophagy Via AMPK and Akt Pathways. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43: 52-68 [PMID: 28848091 DOI: 10.1159/000480317]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



经胃入路自然腔道内镜保胆手术3例

王毓麟, 夏时海, 李海, 高放, 齐丽娜, 夏文中, 杨淑娴, 李进

王毓麟, 夏时海, 李海, 高放, 齐丽娜, 夏文中, 杨淑娴, 李进, 中国人民武装警察部队后勤学院附属医院消化二科 天津市 300162

王毓麟, 天津市中医药研究院附属医院脾胃病科消化内镜中心 天津市 300120

王毓麟, 主治医师, 主要从事消化内镜微创技术及NOTES保胆手术的研究。

作者贡献分布: 此文中NOTES保胆手术均为王毓麟主刀完成; 夏时海与李海行政支持与指导; 手术配合及护理由高放、齐丽娜、夏文中、杨淑娴及李进完成; 手术前后管理详见本文致谢部分; 本论文写作由王毓麟完成; 夏时海与李海予以指导。

通讯作者: 王毓麟, 主治医师, 300162, 天津市河东区成林道220号, 中国人民武装警察部队后勤学院附属医院消化二科. wangreed@126.com 电话: 022-60578978

收稿日期: 2018-05-31

修回日期: 2018-07-20

接受日期: 2018-08-01

在线出版日期: 2018-08-18

Transgastric natural orifice transluminal endoscopic gallbladder-preserving surgery: Report of three cases

Yu-Lin Wang, Shi-Hai Xia, Hai Li, Fang Gao, Li-Na Qi, Wen-Zhong Xia, Shu-Xian Yang, Jin Li

Yu-Lin Wang, Shi-Hai Xia, Hai Li, Fang Gao, Li-Na Qi, Wen-Zhong Xia, Shu-Xian Yang, Jin Li, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital, Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Yu-Lin Wang, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300162, China

Correspondence to: Yu-Lin Wang, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital, Logistics University of People's Armed Police Force, 220 Chenglin Road, Hedong District, Tianjin 300162, China. wangreed@126.com

Received: 2018-05-31

Revised: 2018-07-20

Accepted: 2018-08-01

Published online: 2018-08-18

Abstract

Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) has been applied and developed in recent years with the advantages of no scar and minimal invasiveness. In this paper, we report three cases of gallbladder stones (single or multiple, with or without combined gallbladder polyp) that were successfully managed by transgastric NOTES without adverse reactions. Transgastric gallbladder preserving technique provides a new option for patients with gallstones or gallbladder polyps.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Natural orifice transluminal endoscopic surgery; Transgastric natural orifice transluminal endoscopic gallbladder-preserving surgery

Wang YL, Xia SH, Li H, Gao F, Qi LN, Xia WZ, Yang SX, Li J. Transgastric natural orifice transluminal endoscopic gallbladder-preserving surgery: Report of three cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1423-1428 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1423.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1423>

摘要

经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)具有无疤痕、微创等优势, 近年来得到了临床应用及发展。本文中对胆囊单发、多发结石及合并胆囊息肉3例患者实施经胃入路NOTES保胆手术均取得了成功, 且无不良反应发生。经胃入路保胆手术为胆囊结石及胆囊息肉患者

提供了一个新的治疗术式和方法, 值得进一步研究及探讨.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 经自然腔道内镜手术; 经胃入路保胆手术

核心提要: 经直肠入路自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)保胆手术开创了消化内镜保胆手术的先河. 近来我们应用经胃入路NOTES保胆手术取得了成功, 认为该术式具有通道路径短、易于操作和安全性好等特点, 为保胆手术提供了新的术式和方法, 值得进一步研究.

王毓麟, 夏时海, 李海, 高放, 齐丽娜, 夏文中, 杨淑娴, 李进. 经胃入路自然腔道内镜保胆手术3例. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1423-1428
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1423.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1423>

0 引言

自1882年Langenbuch提出开腹胆囊切除手术治疗胆囊结石的100多年来, 对有症状的胆囊结石及息肉患者大多采取胆囊切除术, 尤其自1985年开展腹腔镜胆囊切除术以来, 但胆囊切除术后有一定比例的并发症发生, 一定程度上影响了患者术后的生活质量. 如何保留胆囊的功能和发挥胆囊的作用等, 保护胆囊的存在的微创技术成为临床研究热点. 经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)具有无皮肤切口、术后疼痛轻、恢复快和住院时间短等优势, 笔者顺利完成3例经胃入路NOTES保胆手术, 效果满意. 现报道如下.

1 病例报告

1.1 胆囊结石并急性胆囊炎保胆取石术病例 患者陈XX, 男, 55岁, 职员. 主因“右上腹疼痛11 h”经急诊以“腹痛胆囊结石”于2018-02-06收入院. 患者11 h前无明显诱因出现右上腹疼痛, 程度较剧烈, 持续不缓解, 伴反酸、恶心, 无呕吐、腹泻, 无咳嗽、咳痰、头痛、头晕、大汗等, 遂来我院急诊住院治疗. 自发病来, 患者精神尚可, 未进食水, 既往大便稍干, 小便正常, 体重无明显变化. 既往慢性乙型病毒性肝炎、高血压2级、胆囊结石及肾结石病史. 入院查体右上腹压痛, 无反跳痛及肌紧张, 未扪及明显包块. Murphy氏征阳性. 入院后血常规: 白细胞 $12.98 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比82.1%, 血红蛋白161 g/L, 血小板计数 $204 \times 10^9/L$, C-反应蛋白定量1.29 mg/L. 肝功、肾功、电解质、心肌酶谱、血淀粉酶及脂肪酶、凝血功能等无异常. 腹部立位平片: 胆囊窝

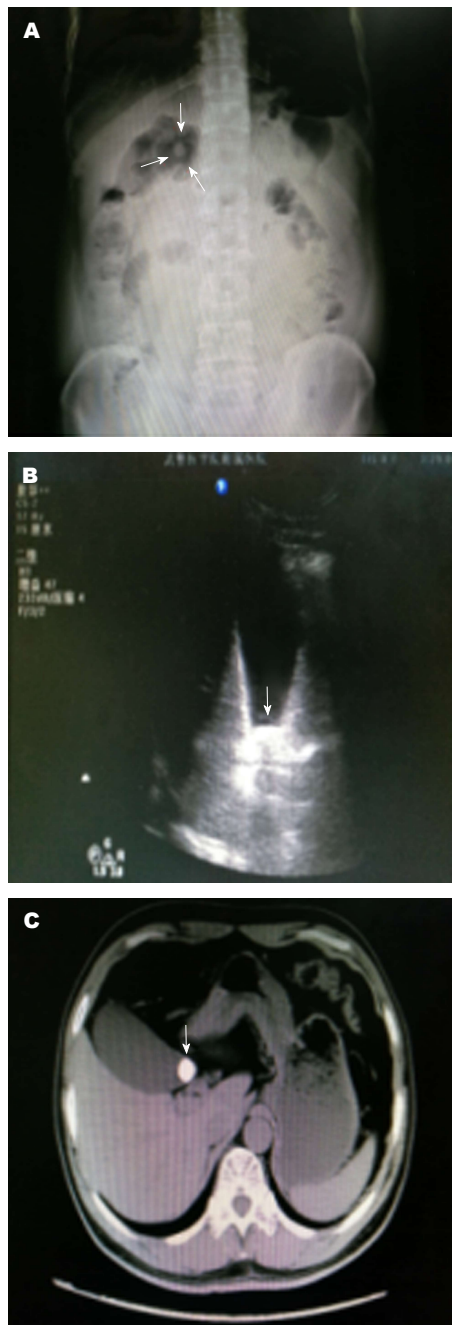


图1 病例1影像学表现. A: X线示胆囊窝内致密影; B: 超声示胆囊颈部高回声团块后伴声影; C: CT见胆囊内同心圆形高密度影.

区致密影, 考虑胆囊结石(图1A). 肝胆胰脾彩超: 胆囊颈部结石, 肝、胰、脾未见明显异常(图1B). 腹部CT: (1) 胆囊结石; (2) 左肾低密度灶, 考虑左肾结石(图1C). 患者入院后予以拉氧头孢及替硝唑抗感染等治疗, 解痉镇痛效果不理想, 结合各项实验室及影像学检查胆囊结石并急性胆囊炎诊断明确, 科内组织讨论并征求患者及家属同意后行经胃入路NOTES保胆取石术. 患者取左侧卧位, 丙泊酚静脉麻醉满意后, 胃镜进入胃内充分冲洗胃腔, 选择胃体下部前壁处为手术部位; 以Dual刀直接切开黏膜层、黏膜下层、肌层及浆膜层, 形成人工主动穿

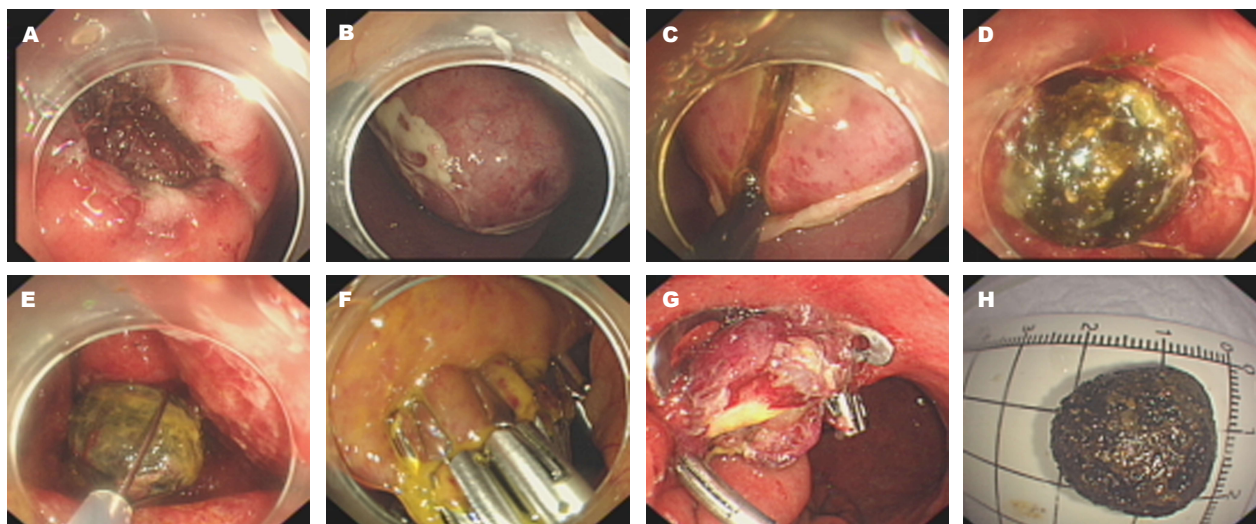


图2 病例1手术过程。A: 切开胃黏膜层; B: 腹腔内发现胆囊; C: 胆囊底部全层切开; D: 发现颈部结石; E: 取石网篮套取结石; F: 金属夹缝合胆囊切口; G: 耙状金属夹闭合系统联合金属夹封闭胃壁; H: 取出单发结石。

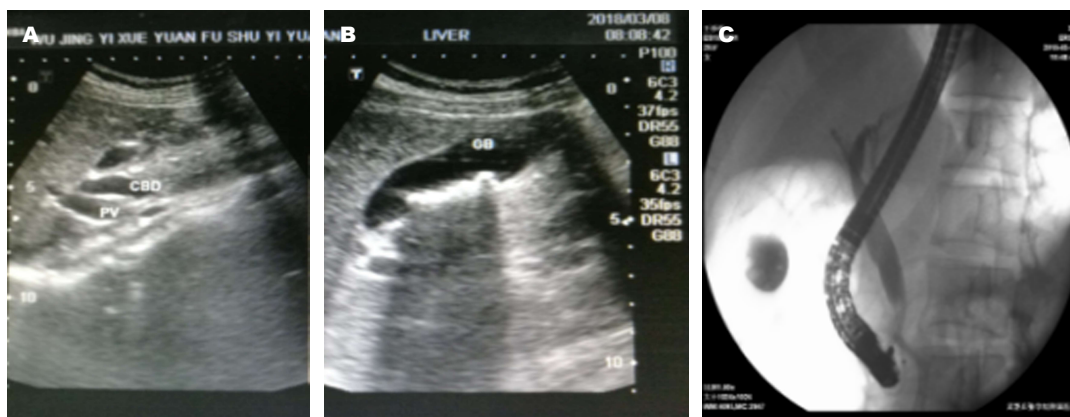


图3 病例2影像学表现。A: 彩超示胆总管中上段约10 mm; B: 超声示胆囊内最大径约7 mm多个高回声团块, 后伴声影, 随体位可移动; C: 内镜逆行胆胰管造影示: 胆总管中上段轻度扩张, 下端可见充盈缺损影。

孔, 再以IT-2刀纵行全层扩大切口直径约1.5 cm(图2A), 确认无出血后, 内镜进入腹腔发现胆囊, 可见胆囊充血水肿, 局部上覆脓性分泌物(图2B)。于胆囊底部以一次性注射针穿刺抽吸胆汁后, 局部行全层切开约1.5 cm(图2C), 镜身顺利进入胆囊腔, 可见胆囊壁充血水肿, 并可见少量脓性分泌物, 触之易出血; 于颈部发现黑褐色类圆形坎顿结石(图2D), 以取石网篮套取(图2E)出体外(图2H)。再进镜观察胆囊壁并冲洗胆囊腔, 以金属夹封闭局部胆囊切口(图2F)。再以生理盐水反复腹腔冲洗至引流液清晰, 退镜对胃壁缺损处行耙状金属夹闭合系统(over-the-scope-clip system, OTSC)联合金属夹封闭术(图2G)。封闭完毕后抽吸胃内积气积液, 术毕退镜。术后禁食水、胃肠减压1 d, 抗炎、抑酸、静脉营养支持治疗。患者术后轻度腹胀后自行缓解, 无腹痛及止痛治疗, 住院6 d无任何不适出院。现随访中。

1.2 ERCP后NOTES保胆取石病例 患者王XX, 女, 28

岁, 舞蹈幼师。主因“间断右上腹痛7 d”于2018-03-12入院。既往胆囊结石病史。右上腹轻压痛, 无反跳痛及肌紧张, Murphy氏征阴性, 肝及双肾区无叩痛。入院血常规: 白细胞 $4.45 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比51%, 红细胞 $4.31 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白123 g/L, 血小板计数 $231 \times 10^9/L$ 。肝功能: 谷丙转氨酶193 U/L \uparrow , 谷草转氨酶58 U/L \uparrow , 总胆汁酸 $3.9 \mu\text{mol}/L$, 总蛋白70.7 g/L, 白蛋白44.9 g/L, 总胆红素 $14.4 \mu\text{mol}/L$, 直接胆红素 $6.3 \mu\text{mol}/L$, 间接胆红素 $8.1 \mu\text{mol}/L$, 碱性磷酸106 U/L \uparrow , γ -谷氨酰转肽酶323 U/L \uparrow 。肾功能、血脂、血糖、凝血四项、血淀粉酶等未见异常。肝胆胰脾彩超示: 胆总管中上段轻度扩张(最大径约1.0 cm, 图3A); 胆囊多发结石, 肝多发小囊肿, 胰、脾声像图未见明显异常(图3B)。腹部CT考虑胆总管中上段扩张, 下端泥沙样结石可能。胃镜示: 慢性非萎缩性胃炎。肠镜未见明显异常。治疗上先予以内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde

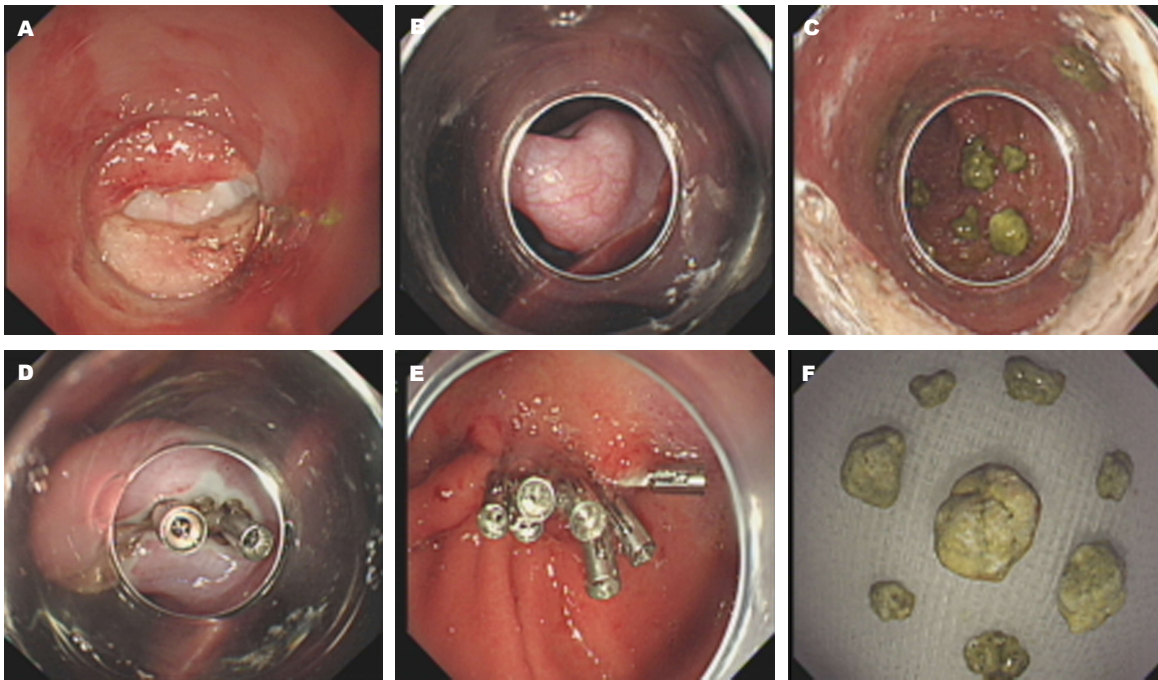


图 4 病例2手术过程. A: 胃壁局部全层切开; B: 发现胆囊; C: 胆囊底部小切开后进入胆囊见多发结石; D: 金属夹缝合胆囊切口; E: 金属夹缝合胃壁小切口; F: 网篮取出多枚结石.

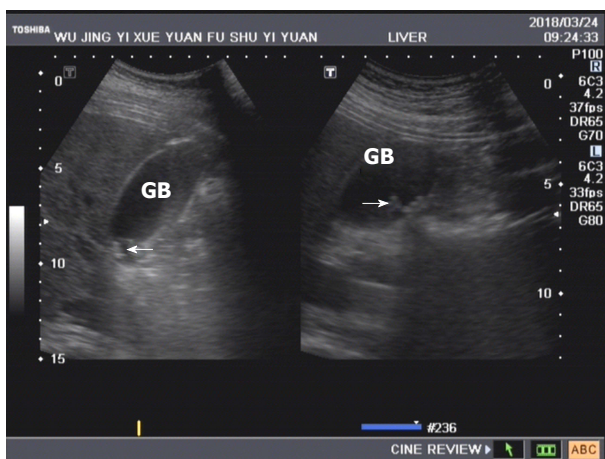


图 5 病例3胆囊超声示胆囊多发结石伴炎症.

cholangiopancreatography, ERCP, 图3C): (1)ERCP; (2)胆总管中上段扩张和下段狭窄(结合临床考虑炎症病变所致可能); (3)EPS和EST; (4)ERPD; (5)胆总管结石并取石术; (6)ERBD和ENBD. 术后复查肝功能恢复正常, 但仍诉间断右上腹痛. 为进一步胆囊结石处理, 经患者及家属同意后行经胃入路NOTES保胆取石术. 手术过程(同病例一, 见图4A-F)顺利, 术后患者未诉不适, 经抗炎、抑酸等治疗5 d出院, 目前随访中.

1.3 经胃NOTES保胆取石及息肉电切除术病例 患者王X, 男, 22岁, 主因“右上腹痛伴右肩背痛1 wk”经门诊以“胆囊结石伴胆囊炎”于2018-04-09收入院. 患者自

发病以来精神饮食可, 睡眠可, 二便如常, 体重未见明显变化. 既往胆囊结石、非酒精性脂肪肝病病史. 查体腹软无压痛, 无反跳痛及肌紧张, Murphy氏征阴性. 门诊腹部超声示: “胆囊多发结石伴炎症”(图5). 入院肝功能示: 谷丙转氨酶93 U/L, 谷草转氨酶25 U/L, 余生化检查未见异常. 患者及家属同意并签署知情同意书后于4-11行胃入路NOTES保胆手术(见图6). 术中发现并以取石网篮顺利取出2枚胆囊结石, 另胆囊壁散见大小约2-5 mm息肉样隆起, 遂予以高频电钳逐一钳除, 创面平坦无出血, 术后病理为胆固醇息肉. 手术过程顺利, 术后患者无不适, 治疗5 d即4-16出院.

2 讨论

胆囊结石是临床上常见病和多发病, 特别是随着腹腔镜胆囊切除术LC的发展和完善, 对有症状的胆囊结石患者大多采取胆囊切除术. 但胆囊切除后病人丧失了胆囊浓缩、储存、排放胆汁的功能, 导致病人消化不良、腹胀腹泻的发生率明显增加^[1]. 另有学者认为胆囊切除后由于胆总管代偿性扩张、造成胆总管末端开口相对狭窄, 胆总管内胆汁的流体力学特征发生改变, 胆总管结石的发生率增高. 胆囊切除后, 部分病人反流性食管炎及胃、十二指肠炎症的发病率明显升高^[1,2]. 此外, 胆囊黏膜有一定的分泌功能和免疫功能, 切除胆囊将对胆道免疫防御功能产生一定的影响, 甚至增加了结肠癌的患病风险^[3].

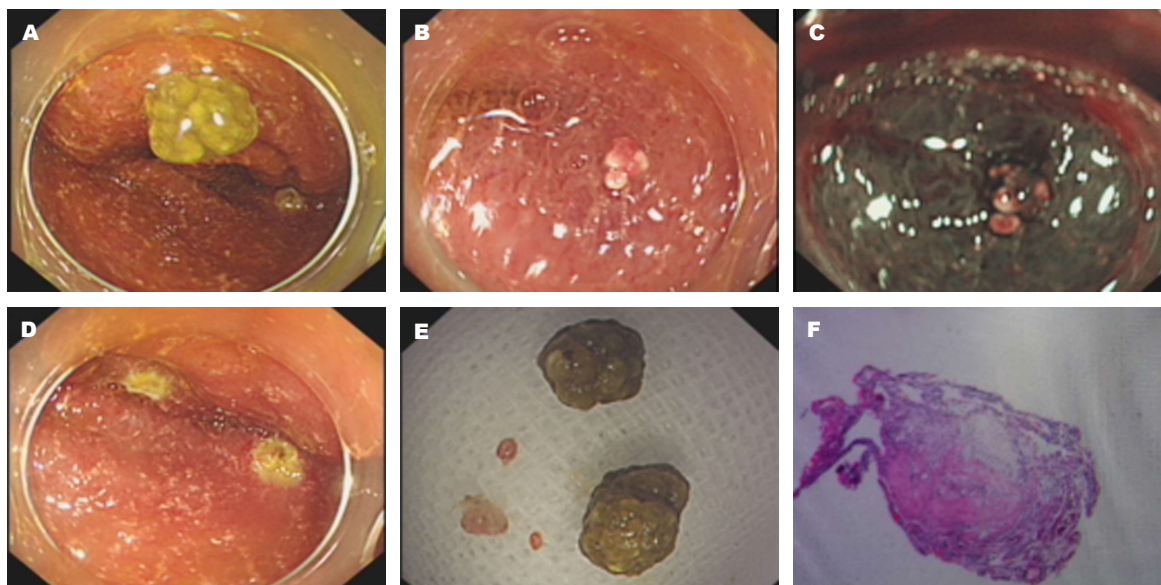


图6 病例3保胆手术结石与息肉: A: 胆囊内结石及息肉; B: 胆囊息肉内镜下白光表现; C: 胆囊息肉内镜下NBI表现; D: 胆囊息肉热钳切除术后; E: 胆囊结石与息肉标本; F: 胆囊息肉病理示胆固醇样息肉。

“无疤痕手术” NOTES具有无皮肤切口、术后疼痛轻、恢复快、住院时间短、并发症少和麻醉要求低等优势。2004年美国的Kalloo等^[4]首次正式报道经胃NOTES腹腔镜探查及肝活检的动物实验, 2007年法国斯特拉斯堡大学医院Marescaux等^[5]完成了首例经阴道胆囊切除术, 被认为世界首例临床NOTES手术。2015年我国刘冰熔教授^[6]完成了世界首例的经直肠入路NOTES保胆手术, 开创了消化软镜保胆手术的先河。笔者应用经胃入路NOTES保胆手术取得成功, 手术过程顺利, 术后患者无特殊不适。其一为胆囊单发结石并急性胆囊炎患者, 急诊实施经胃入路NOTES保胆取石后患者腹痛及感染症状及时得到缓解; 其二为胆囊多发结石并胆总管结石病例, 采取先行ERCP治疗胆总管结石再行胆囊结石治疗的策略^[7], 该NOTES技术还满足了其特殊职业的美观诉求, 真正达到了腹壁无疤痕、术后疼痛更轻、更加美观的微创效果和心理创伤小等优势。其三是胆囊结石合并胆囊息肉患者, 胆囊息肉治疗中可采用APC、热钳、圈套器等内镜下治疗手段, ESD治疗方式需进一步研究; 另外该患者术前彩超提示胆囊多发结石, 但术中证实胆囊内除结石外还并发多枚息肉, 提示胆囊结石和胆囊息肉超声诊断可能存在一定的误诊率^[8]。

据报道^[9], 腹腔镜手术与NOTES手术安全性无显著差异, 但NOTES手术具有无疤痕、术后疼痛小及恢复快等优点^[10,11], 我们的经胃入路保胆手术病例也具备以上优点。NOTES保胆手术目前报道病例较少, 尚缺少大宗病例资料及相关研究结果。与经直肠入路保胆手术相比较, 笔者认为经胃入路术前准备方便, 无需清理肠道,

路径短而节约操作时间; 镜身在弯曲状态下操作, 位置相对固定良好, 其也更能体现出软镜的特点; 但术后需要留置胃管负压引流和禁食等。总之, 经胃入路NOTES保胆手术为治疗胆囊结石及息肉提供了新的治疗方式和方法, 其远期效果还需进一步观察和研究。

文章亮点

病例特点

大多数患者无症状(称之为静止性胆囊结石), 部分患者的胆囊结石的典型症状为胆绞痛, 表现为急性或慢性胆囊炎, 或小结石移入胆总管致胆管梗阻引起胆管炎、胰腺炎等相关症状。

临床诊断

右上腹或上腹部疼痛, 可向右肩胛部和背部放射, 可伴恶心、呕吐, 可墨菲征(+).

鉴别诊断

具有典型症状的胆囊结石诊断比较容易, 症状不典型时常表现或合并“胃部不适”, 需要彩超和胃镜检查等相结合。

实验室诊断

一般的胆绞痛, 无血液学和化学方面的改变。急性胆囊炎常见白细胞增多和核左移。间歇性的胰管梗阻造成血清淀粉酶的增高。胆囊的炎症和水肿可压迫胆总管造成氨基转移酶和碱性磷酸酶的增高。

影像学诊断

首选B超检查, 可见胆囊内有强回声团、随体位改变而移动、其后有声影。仅有10%-15%的胆囊结石含有钙, 腹部X线能显影。CT、MRI也可显示胆囊结石。

病理学诊断

结石为胆固醇结石或以胆固醇为主的混合性结石和黑色胆色素结石。

治疗方法

主要治疗方式有药物溶石治疗(熊去氧胆酸片、消炎利胆片以及中医药等)、胆囊切除、外科保胆取石等, 以及少量的经直肠入路经自然腔道内镜手术保胆取石。

经验教训

术前充分与患者及家属交待病情并签署知情同意书, 需要具备良好的内镜操作能力, 同时做好与外科等多学科团队协作。

致谢

感谢武警后勤学院附属医院消化二科张文、刘澎、杨梅、贾玲燕、刘纯城、高洪军、马奔及徐晓霞等全体医护人员在管理病人中所做的工作和贡献!

3 参考文献

- 1 张宝善. 腹腔镜微创保胆取石的新思维新概念. 肝胆胰外科杂志 2009; 21: 337-339; 343
- 2 中华医学会外科分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分

会胆道外科医师委员会. 胆囊切除术后常见并发症的诊断与治疗专家共识(2018版). 中华消化外科杂志 2018; 17: 325-328

- 3 Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the liver and biliary tract. 3rd. New York: Saunders Co Ltd 2000; 2000
- 4 Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, Magee CA, Kantsevov SV. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 114-117 [PMID: 15229442]
- 5 Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D. Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg* 2007; 142: 823-826; discussion 826-827 [PMID: 17875836 DOI: 10.1001/archsurg.142.9.823]
- 6 Liu B, Du B, Pan Y. Video of the Month: Transrectal Gallbladder-Preserving Cholecystolithotomy via Pure Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery: First Time in Humans. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1655 [DOI: 10.1038/ajg.2015.266]
- 7 中华医学会消化内镜分会ERCP学组, 胡冰, 麻树人, 李兆申. 内镜下逆行胆胰管造影术(ERCP)诊治指南(2010版). 中国继续医学教育 2010; 2: 1-20
- 8 刘然. 经腹部彩色多普勒超声在良性胆囊息肉样病变诊断中的应用价值观察. 中国医药指南 2017; 15: 135-136 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2017.03.109]
- 9 Peng C, Ling Y, Ma C, Ma X, Fan W, Niu W, Niu J. Safety Outcomes of NOTES Cholecystectomy Versus Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 347-353 [PMID: 27557339 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000284]
- 10 Leung AL, Cheung HY, Li MK. Advances in laparoscopic colorectal surgery: a review on NOTES and transanal extraction of specimen. *Asian J Endosc Surg* 2014; 7: 11-16 [DOI: 10.1111/ases.12070]
- 11 Liu J, Bardawil E, Lin Q, Liang B, Wang W, Wu C, Guan X. Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery tubal reanastomosis: a novel route for tubal surgery. *Fertil Steril* 2018; 110: 182 [DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.139]

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》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由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事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、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. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^{\circ}\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 8 月 28 日 第 26 卷 第 24 期 (Volume 26 Number 24)



24/2018

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.



述评

1429 肝癌合并门静脉高压症的诊治现状

王卫东

1434 过继性免疫治疗自身免疫性肝炎的研究进展

刘会敏, 林睿, 宋岩, 刘文天

1439 肠-肝轴功能紊乱在非酒精性脂肪肝病发病机制中的作用及相关治疗策略

夏凡, 周本杰

基础研究

1448 H₂S对缺血再灌注引发胃黏膜损伤的作用研究

崔洁, 邹吉贺, 刘磊, 石玥, 乔伟丽, 闫长栋

临床研究

1455 达芬奇机器人在根治性胃癌手术中的应用疗效研究

李盖天, 陈鹏, 阎龙, 李洪涛, 徐麟, 刘宏斌

1463 超声引导下无水乙醇与聚桂醇硬化治疗较大单纯性肝囊肿的临床疗效对比分析

长蒙, 姜葵, 王邦茂, 常毅湘

文献综述

1470 末端结肠终末造口预防性放置补片的最新进展

张俊松, 吴立胜

临床实践

1478 综合护理干预缓解中央型前置胎盘产前出血患者便秘的效果观察

缪满娟, 全碧泉, 潘乐艳, 吕晶洁, 杨兰兰

消 息

- 1447 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1454 《世界华人消化杂志》正文要求
1462 《世界华人消化杂志》栏目设置
1477 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

牛春燕, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 厦门大学附属翔安医院消化内科, 侧重于肝病及酸相关疾病的基础与临床研究. 现任教育部“专业学位水平评估论文评价”专家, “中国学位与研究生教育学会优秀博士学位论文评选评议”专家. 《世界华人消化杂志》、《实用医学杂志》编委. 主持厅级科研项目3项、省级重点学科建设项目2项, 指导2013年度国家级大学生创新创业训练计划1项, 参与国家自然科学基金1项(第二完成人), 参与全国多中心研究2项, 以第一作者、通讯作者发表论著70余篇, 参编“十二五规划”本科教材1部(副主编), 获得省级科学技术三等奖1项.

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 2018-08-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<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.

Contents

Volume 26 Number 24 Aug 28, 2018

EDITORIAL

- 1429 Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal hypertension

Wang WD

- 1434 Adoptive immunotherapy for autoimmune hepatitis

Liu HM, Lin R, Song Y, Liu WT

- 1439 Role of gut-liver axis dysfunction in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: Implications for treatment strategies

Xia F, Zhou BJ

BASIC RESEARCH

- 1448 Effect of H₂S on gastric ischemia-reperfusion injury in rats

Cui J, Zou JH, Liu L, Shi Y, Qiao WL, Yan CD

CLINICAL RESEARCH

- 1455 Curative effect of Da Vinci robot assisted radical gastrectomy for gastric cancer

Li GT, Chen P, Yan L, Li HT, Xu L, Liu HB

- 1463 Clinical efficacy of ultrasound-guided anhydrous ethanol vs lauromacrogol sclerotherapy in treatment of large simple hepatic cysts

Chang M, Jiang K, Wang BM, Chang YX

REVIEW

- 1470 New advances in prophylactic mesh placement in end colostomy

Zhang JS, Wu LS

CLINICAL PRACTICE

- 1478 Effect of comprehensive nursing intervention on constipation in patients with prenatal hemorrhage due to central placenta previa

Mu MJ, Quan BQ, Pan LY, Lv JJ, Yang LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 24 Aug 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Yan Niu, Professor, Chief Physician, Master Supervisor, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, 2000 Xiang'an East Road, Xiamen 361101, Fujian 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 August 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肝癌合并门静脉高压症的诊治现状

王卫东

王卫东, 南方医科大学顺德医院(佛山市顺德区第一人民医院)肝胆胰脾外科 广东省佛山市 528300

王卫东, 主任医师, 主要从事肝胆胰脾外科疾病微创治疗方面的研究.

作者贡献分布: 本文由王卫东完成.

通讯作者: 王卫东, 主任医师, 528300, 广东省佛山市顺德区伦教甲子路1号, 南方医科大学顺德医院(佛山市顺德区第一人民医院)肝胆胰脾外科. wangweidong1968@126.com
电话: 0757-22318705

收稿日期: 2018-05-30

修回日期: 2018-07-09

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-08-28

Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal hypertension

Wei-Dong Wang

Wei-Dong Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Shunde Hospital, Southern Medical University (Shunde First People's Hospital of Foshan), Foshan 528300, Guangdong Province, China

Correspondence to: Wei-Dong Wang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Shunde Hospital, Southern Medical University (Shunde First People's Hospital of Foshan), 1 Jiazi Road, Shunde District, Foshan 528300, Guangdong Province, China. wangweidong1968@126.com

Received: 2018-05-30

Revised: 2018-07-09

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-08-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor in China. HCC complicated with portal hypertension is a common problem in clinical practice. Bleeding from esophagogastric varices is a major cause

of death in patients with HCC complicated with portal hypertension. How to treat HCC and portal hypertension simultaneously remains one of the challenges for liver surgeons. This article briefly reviews the current status of treatment of HCC with portal hypertension.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Portal hypertension; Treatment progression

Wang WD. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1429-1433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1429.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1429>

摘要

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤, HCC合并门静脉高压症在临床实践中是经常遇到的难题. HCC合并门静脉高压症患者主要死亡原因之一是食管胃底静脉曲张破裂出血. 如何同时处理HCC及门静脉高压依然是肝脏外科医师关注的焦点之一. 本文就HCC合并门静脉高压症的诊治概况进行简要述评.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; 门静脉高压症; 治疗进展

核心提要: 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并门静脉高压症临床多见, HCC合并门静脉高压症患者主要死亡原因之一是食管胃底静脉曲张破裂出血. 术前需充分评估HCC的可根治切除性, 又要兼顾处理门静脉高压症, 个体化治疗是治疗HCC合并门静脉高压症应遵循的原则.

王卫东. 肝癌合并门静脉高压症的诊治现状. 世界华人消化杂志 2018; 26(24): 1429-1433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1429.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1429>

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第5位常见肿瘤, 死亡率高居第3位^[1]. 我国是HCC高发地区, HCC患者数约占全球总数的55%^[2], 其中, 85%-95%的HCC患者由肝硬化逐渐演变而来^[3]. 在中国HCC患者中, 合并不同程度的门静脉高压症患者占15%-20%^[4]. HCC合并门静脉高压症的患者由于病情复杂, 手术风险高, 既往被认为不适合行HCC切除术^[5]. 二十世纪以来, 随着医学科技的高速发展, 医疗设备的完善, 手术技巧的进步和围手术期管理的提升, 手术治疗HCC合并门静脉高压症已逐渐开展, 并取得一定的疗效, 但总体生存率仍较低. 如何同时处理HCC及门静脉高压依然是肝脏外科医师关注的焦点之一. 本文就HCC合并门静脉高压症的诊治概况进行简要述评.

1 病因及机制

我国HCC患者多数有肝炎肝硬化基础, HCC合并肝硬化者高达70%-90%^[6], 可见HCC合并门静脉高压症的主要病因之一是肝硬化导致的肝组织弥漫性纤维化, 肝小叶内的肝窦被假小叶和再生结节挤压使其变窄或闭塞, 造成门静脉血流受阻, 压力增高. 除此以外, HCC患者中还有其它原因造成门静脉高压: (1)瘤体内动脉门静脉短路: HCC的血供主要来源于肝动脉, 瘤体内存在着大量动静脉短路, 血流由高压力的肝动脉直接注入门静脉系统, 使门静脉压力显著升高; (2)门静脉癌栓: HCC的生物学行为决定癌组织易于侵犯门静脉, 门静脉癌栓的形成可使肝硬化造成的门静脉压力进一步增高; (3)HCC肿瘤直接压迫门静脉使门静脉回流受阻, 导致门静脉高压; (4)肝叶切除或肝动脉栓塞化疗可造成短暂的门静脉压力升高.

2 门静脉高压症的诊断

临床上直接测量门静脉压力比较困难, 目前常用肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)代表门静脉压力, HVPG是肝静脉楔入压与肝静脉自由压之间的差值. HVPG正常范围是3-5 mmHg \geq 12 mmHg是形成静脉曲张和(或)出血的阈值. 尽管HVPG是目前公认的诊断门静脉高压症的金标准, 但由于其操作有创、技术要求高等因素, 限制其在临床推广应用. 因此, 临床上仍常用Bayraktar等^[7]提出的诊断标准: (1)巨脾(超声下脾脏长轴 $>$ 13 cm); (2)血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 和(或)白细胞

计数 $<4.0 \times 10^9/L$ (连续监测3次以上); (3)超声显示门脉宽度 >13 mm或脾静脉宽度 >10 mm; (4)胃镜下食管静脉曲张; (5)存在腹水或胃镜下胃底静脉曲张. 符合以上两者或以上即可确诊为门静脉高压症.

近年来, 门静脉高压症的无创诊断技术备受关注, 基于血清学标志物、瞬时弹性成像、超声、MRI/CT等指标构建的多个无创诊断模型均有较高的敏感性或特异性. 其中瞬时弹性成像是应用FibroScan对肝硬度进行评估, 其诊断门静脉高压症的敏感性和特异性分别为90%和81%^[8]. Iranmanesh等^[9]利用CT检查肝脏和脾脏体积比, 结合肝周腹水构建的无创HVPG评分, 诊断临床显著性门静脉高压的受试者工作特征曲线下面积达到0.911. Qi等^[10]提出了基于CT血管造影和多普勒超声的虚拟门静脉压力梯度, 该指标与门静脉压力梯度高度一致($r = 0.92$). 无创诊断技术在诊断门静脉高压症中初露端倪, 其诊断效能仍需大样本的临床研究进一步验证.

3 治疗现状

3.1 无法切除的HCC合并门静脉高压症 HCC患者早期多数无症状, 起病隐匿, 绝大多数患者在就诊时已属于中晚期. 由于肿瘤巨大、肝内多发转移、脉管广泛癌栓等因素导致肿瘤无法切除. 部分患者同时合并门静脉高压症, 全身状况较差, 肝功能Child B级甚至C级, 多不能耐受外科手术. 针对这部分患者, 主要的治疗手段有肝动脉化疗栓塞术、射频消融、瘤体内无水酒精注射术、氩氦刀冷冻治疗等^[11]. 对于肿瘤的姑息治疗尽管可获得短期疗效, 但食管胃底静脉曲张出血仍然是这类患者的主要死亡原因, 因此, 针对食管胃底静脉曲张的正确处理直接影响到患者的预后.

对于无法切除的HCC合并门静脉高压症患者, 尤其是合并重度食管胃底静脉曲张者, 主要治疗手段应以内镜下治疗为主, 如内镜下血管套扎术、内镜下硬化剂注射等, 可延长短期生存时间, 但由于HCC的进展, 长期存活率仍不理想. Cheng等^[12]对65例中晚期HCC合并门静脉高压症食管静脉曲张出血行EIS, 另外60例患者行药物保守治疗, 结果显示两组的止血率分别为72.5%和56.7%, 而再出血率分别为26.9%和73.5%, 分别有31例和44例在初次出血后2 mo内死亡, 平均生存期为2.39 mo和1.79 mo. 有学者^[13]认为: 采用覆膜支架行经颈静脉肝内门体静脉分流术治疗HCC并门静脉高压症可有效降低门静脉压力, 预防再发出血和减少腹水量.

3.2 可切除的HCC合并门静脉高压症 可切除的HCC合并门静脉高压症患者病情通常复杂多样, 部分患者是

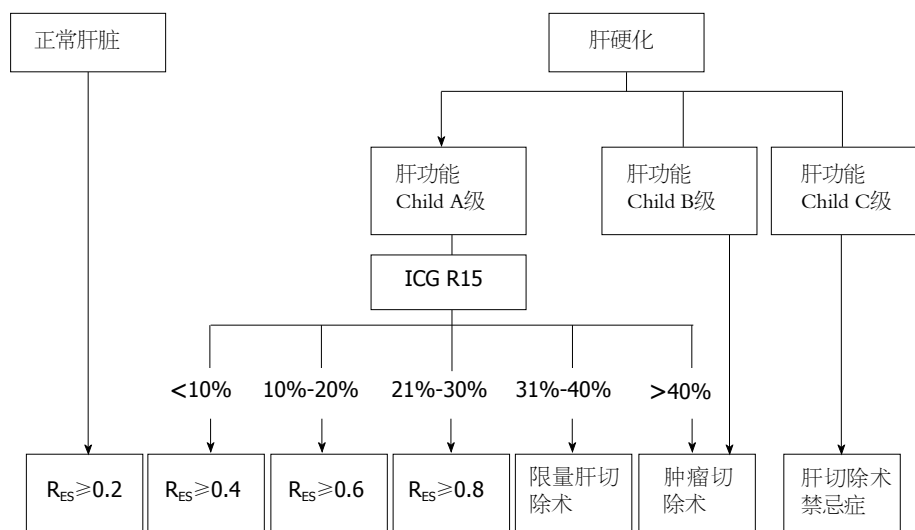


图1 量化肝切除决策系统示意图^[15]. R_{ES} : 必需功能性标准化肝体积比.

以消化道出血就诊, 肝功能处于失代偿期, 术前除了评估肿瘤情况外, 更需充分考虑肝脏储备功能以及门静脉高压症的程度, 治疗方案需兼顾HCC和门静脉高压症两个方面, 以选择合理的手术方式, 做到个体化治疗.

对于可切除HCC合并轻度门静脉高压症未出现严重并发症的患者, 通常优先考虑处理HCC. 由于肝硬化的基础, 尽管肝功能Child A级, HCC切除术应选择不规则性肝切除为宜, 避免半肝甚至以上的大范围切除. 迟天毅等^[6]认为手术切除的范围应控制在肝体积的40%以内, 切除范围过大容易导致术后肝功能衰竭和消化道出血等严重并发症的发生. 肝功能Child B级的患者应最大限度保留正常肝组织, 手术应以肿瘤局部切除为主^[14]. 近年来, 肝脏储备功能的评估取得一定进展, 除了传统的Child-Pugh分级以外, ICG排泄率和肝体积计算以及三维可视化技术均有一定的优势, 给肝切除范围提供更可靠的依据. 在精准肝切除术专家共识中^[15], 认为精准肝切除术的关键环节是判定不同肝病背景的肝脏能耐受的最小剩余功能性肝脏体积. 将Child分级、ICG R15水平、肝实质及脉管病变的影像学检查评估与肝脏体积测算相结合, 采用必需功能性标准化肝体积比(ratio of essential to standard liver volume, R_{ES})来设定肝切除安全限量, 构建出量化肝切除术决策系统: 正常肝脏 R_{ES} 可为0.2; 合并肝硬化的肝脏, 随Child分级与ICG R15数值上升, R_{ES} 值次第升高; 肝功能Child C级为肝切除术禁忌证(图1).

腹腔镜肝切除具有创伤小、术后恢复快等优势, 在可切除HCC合并门静脉高压症患者中有一定的优势^[16]. 笔者认为, HCC合并门静脉高压症的患者, 多有不同程度的肝硬化, 在腹腔镜肝切除离断肝实质的过程中, 出

血一般难以控制, 可应用双极射频 Habib 4X使肝组织凝固坏死以及脉管封闭后再切肝, 采用边凝固边切开的方法, 遇到粗大脉管则用血管夹夹闭后离断, 达到创面渗血减少, 术中出血容易控制, 保障手术安全^[17].

对于可切除HCC合并中重度门静脉高压症患者, 如出现食管胃底静脉曲张破裂出血等严重并发症的患者, 笔者认为应先行内镜下止血, 并最大限度调整肝功能后限期行HCC切除术, 如病人术前和术中情况良好, 可考虑同期行断流术.

对于肿瘤直径<2 cm、位置深在的HCC合并门静脉高压症患者, 采用射频消融术治疗HCC可以取得与肝切除相当的疗效, 并且对肝功能及门静脉压力影响较小^[18]. 笔者团队曾探讨腹腔镜下冷循环射频消融联合贲门周围血管离断治疗小HCC合并严重门静脉高压症的安全性及可行性, 认为该术式对肝功能损伤小, 手术微创, 术式相对简单, 是一种安全、有效的术式^[19].

对于门静脉高压症, 手术目的主要是防止食管胃底静脉曲张破裂出血和改善脾功能亢进. 中华医学会外科学分会肝脏外科学组在2016年针对HCC的治疗方法的选择达成专家共识^[20], 其中指出: 对于可切除的HCC合并门静脉高压症患者: (1)有明显脾肿大、脾功能亢进($WBC < 3 \times 10^9/L$, 血小板 $< 50 \times 10^9/L$)表现者, 可同时行脾切除术; (2)有明显食管胃底静脉曲张, 特别是发生过食管胃底静脉曲张破裂大出血者, 可考虑同时行贲门周围血管离断术; (3)有严重胃黏膜病变者, 如病人术中情况允许, 应做脾肾分流术或其他类型的选择性门腔分流术.

笔者认为, 腹腔镜下选择性贲门周围血管离断术治疗门静脉高压症具有一定优势^[21]. 该术式是在传统贲

门周围血管离断术的基础上, 充分利用腹腔镜的放大作用和角度可调, 术中保留胃冠状静脉近端以及食管旁静脉的完整性, 逐一离断胃冠状静脉远端进入胃底以及食管旁静脉进入食管下段的穿支血管. 既离断了造成出血的穿支血管, 同时又保留了人体自身代偿性的合理分流, 适当降低门静脉血流量, 保证合理肝血流灌注, 缓解胃壁的充血状态和预防门奇静脉间的侧支循环的重建, 从而降低再出血率^[22]. 笔者结合腹腔镜Habib 4X肝切除的经验, 在10例可切除HCC合并门静脉高压症患者中, 施行腹腔镜Habib 4X HCC切除联合脾切除加选择性贲门周围血管离断术, 所有手术均取得成功, 未中转开腹, 术中出血量平均450 mL, 手术时间平均6.5 h, 无围手术期死亡. 随访2年均未出现上消化道出血, 1例患者出现HCC复发.

对于符合肝移植标准的患者, 施行肝移植无疑是目前最佳治疗方法, 可同时解决HCC和门静脉高压症并且疗效确切. 但由于肝源匮乏, 费用昂贵, 以及等待供体的漫长过程中病情进一步加重, 使肝移植未能广泛应用于临床.

4 争论焦点

4.1 是否同期手术 HCC合并门静脉高压症的患者通常肝硬化处于失代偿期, 手术风险极高, 是否同期手术治疗仍存在争议. 传统的开腹手术创伤大、并发症多, 术后发生肝衰竭的风险较大. 既往学者认为^[23], 由于HCC合并门静脉高压症患者病情复杂、手术难度大、术后并发症及死亡率高, 门静脉高压症被认为是HCC切除的相对禁忌证. 近年来, 随着肝脏外科的发展, 术前肝功能的评估日益完善, 以腹腔镜为主的微创技术已趋于成熟, 给HCC合并门静脉高压症的患者带来转机. 有研究^[24]指出, Child A级或B级的HCC合并门静脉高压症患者, 行肝切除的预后跟不合并门静脉高压症的HCC患者相对比无统计学差异, 认为HCC合并门静脉高压症行肝切除术是安全可行的.

相关研究^[25]认为: HCC合并肝硬化脾功能亢进的患者施行肝脾联合切除术, 术后不仅促进机体T细胞亚群和Th细胞恢复平衡, 并且使白细胞和血小板计数恢复正常, 同时可以减轻肝脏代谢胆红素的负担, 有利于肝功能的恢复, 一定程度上延缓肝硬化进程, 而且不增加术后并发症发生率. 笔者认为对于可切除的HCC, 合并脾大伴脾功能亢进, 有明显食管胃底静脉曲张, 特别是发生过食管胃底静脉曲张破裂出血者, 如肝脏储备功能良好的患者, 可考虑同期行HCC切除联合脾切除加贲门周围血管离断术. 对于腹腔镜技术经验丰富的肝脏外科医师, 优先选择腹腔镜手术.

4.2 手术顺序不统一 HCC合并门静脉高压症施行肝脾联合切除的手术顺序没有统一说法, 王高雄等^[26]主张首先结扎脾动脉, 然后处理肝脏肿瘤, 再切除脾脏, 最后行断流术. 而李湘沅等^[27]则认为应先切脾后切肝为宜, 主要因为切除脾脏后可改善凝血机制, 而且有利于暴露肝脏肿瘤, 使切肝时渗血减少. 笔者认为应根据具体情况决定手术顺序, 如脾亢严重脾脏明显肿大的患者, 应先结扎脾动脉, 接着切除脾脏, 然后处理肝脏肿瘤, 最后行门奇断流术, 主要原因是结扎脾动脉能缩小脾脏体积, 减少切脾的出血量, 切除脾脏后可以减轻门静脉压力, 使得切肝过程出血容易控制. 由于HCC合并门静脉高压症病情复杂多样, 手术顺序需兼顾局部和全身情况, 值得进一步探讨研究.

5 结论

HCC合并门静脉高压症在临床多见, 病情相对复杂, 手术风险高, 术前应充分评估HCC的可根治切除性, 又要兼顾处理门静脉高压症. 个体化治疗是治疗HCC合并门静脉高压症应遵循的原则, 根据不同的病例制定不同的治疗方案, 选择最佳的治疗方法改善患者预后. 目前大多数研究报道为小样本和回顾性研究, 缺乏前瞻性的随机对照研究, 今后需采用循证医学的方法, 通过大样本的临床研究来进一步提高HCC合并门静脉高压症的诊治水平.

6 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- 2 Asia-Pacific Working Party on Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus statements. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 657-663 [PMID: 20492323 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06167.x]
- 3 Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S20-S37 [PMID: 18304676 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.022]
- 4 Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430 [PMID: 11592607]
- 5 Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-1022 [PMID: 8831597]
- 6 迟天毅, 毛一雷. 肝癌合并门脉高压症的术前评估和手术规划. *肝胆外科杂志* 2017; 25: 323-325
- 7 Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, Abraldes JG, Bruix J, Bosch J, García-Pagan JC. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors.

- J Hepatol* 2012; 56: 103-108 [PMID: 21827733 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.027]
- 8 Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1791-1798 [PMID: 16823833 DOI: 10.1002/lt.20857]
 - 9 Iranmanesh P, Vazquez O, Terraz S, Majno P, Spahr L, Poncet A, Morel P, Mentha G, Toso C. Accurate computed tomography-based portal pressure assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 969-974 [PMID: 24362073 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.015]
 - 10 Qi X, Li Z, Huang J, Zhu Y, Liu H, Zhou F, Liu C, Xiao C, Dong J, Zhao Y, Xu M, Xing S, Xu W, Yang C. Virtual portal pressure gradient from anatomic CT angiography. *Gut* 2015; 64: 1004-1005 [PMID: 25398771 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308543]
 - 11 杨宁, 杨广顺. 原发性肝癌合并门静脉高压症的诊疗现状. *中华肝胆外科杂志* 2004; 10: 711-714 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2004.10.022]
 - 12 Cheng CY, Chen GH, Chang CS, Tseng CC, Pan HK, Huang CK, Hsieh PF. Sclerotherapy for esophageal variceal bleeding in advanced hepatocellular carcinoma: an 8-year experience in Taiwan. *J Gastroenterol* 1994; 29: 474-478 [PMID: 7951859]
 - 13 李鑫, 王黎洲, 蒋天鹏, 宋杰, 吴晓萍, 周石. 使用覆膜支架行TIPS治疗原发性肝癌并门静脉高压的疗效分析. *中华肝脏病杂志* 2016; 5: 387-388 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.05.015]
 - 14 Duan YF, Li XD, Sun DL, Chen XM, An Y, Zhu F. A preliminary study on surgery for hepatocellular carcinoma patients with portal hypertension. *Am J Surg* 2015; 210: 129-133 [PMID: 25457251 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.08.022]
 - 15 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 精准肝切除术专家共识. *中华消化外科杂志* 2017; 9: 883-893 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.09.001]
 - 16 Harada N, Maeda T, Yoshizumi T, Ikeda T, Kayashima H, Ikegami T, Harimoto N, Takaki S, Maehara Y. Laparoscopic Liver Resection Is a Feasible Treatment for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Hypertension. *Anticancer Res* 2016; 36: 3489-3497 [PMID: 27354613]
 - 17 王卫东, 陈小伍, 林杰, 梁智强, 吴志强, 冯剑平, 刘清波, 何威, 陈坚平. 双极射频Habib 4X在完全腹腔镜肝切除术中的应用. *中国微创外科杂志* 2013; 14: 32-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2013.01.009]
 - 18 Hernandez-Gea V, Turen F, Berzigotti A, Villanueva A. Management of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: focus on portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1193-1199 [PMID: 23482437 DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1193]
 - 19 王卫东, 林杰, 刘清波. 腹腔镜下冷循环射频消融联合贲门周围血管离断治疗小肝癌合并门脉高压症的临床报道. *消化肿瘤杂志: 电子版* 2015; 7: 200-203 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7402.2015.04.007]
 - 20 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝细胞癌外科治疗方法的选择专家共识(2016年第3次修订). *中华消化外科杂志* 2017; 16: 113-115 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.001]
 - 21 王卫东, 陈小伍, 吴志强, 梁智强, 冯剑平, 刘清波, 何威, 陈坚平, 林杰. 腹腔镜经胃前、后双入路选择性贲门周围血管离断术. *中华普通外科杂志* 2013; 28: 889-890 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2013.11.026]
 - 22 王卫东, 林杰. 腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除治疗门脉高压症在中国的现状. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 3461-3467 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i23.3461]
 - 23 Forner A, Bruix J. East meets the West--portal pressure predicts outcome of surgical resection for hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 14-15 [PMID: 18981995 DOI: 10.1038/ncpgasthep1300]
 - 24 Jang CW, Kwon HJ, Kong H, Ha H, Han YS, Chun JM, Kim SG, Hwang YJ. Impact of clinically significant portal hypertension on surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with compensated liver cirrhosis: a propensity score matching analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2016; 20: 159-166 [PMID: 28261694 DOI: 10.14701/ahbps.2016.20.4.159]
 - 25 陈孝平, 吴在德, 裘法祖. 肝癌切除联合脾切除治疗肝癌合并肝硬化脾功能亢进. *中华外科杂志* 2005; 43: 442-446
 - 26 王高雄, 李新丰, 陈凌岩, 叶超平, 陈骥. 原发性肝癌合并门脉高压症的外科手术治疗. *福建医药杂志* 2005; 27: 49-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2600.2005.06.027]
 - 27 李湘兹, 汪谦, 孙凯, 梁力健, 黄洁夫. 肝癌合并肝硬化脾亢行肿瘤联合脾切除28例临床分析. *岭南现代临床外科* 2005; 5: 3-4 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-976X.2005.01.002]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



过继性免疫治疗自身免疫性肝炎的研究进展

刘会敏, 林睿, 宋岩, 刘文天

刘会敏, 林睿, 宋岩, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

刘会敏, 女, 硕士在读, 主要从事肝脏自身免疫性疾病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81600509.

作者贡献分布: 本文写作由刘会敏完成; 文献检索、筛选与整理由林睿与宋岩完成; 刘文天负责审核。

通讯作者: 刘文天, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科。lwentian64@163.com
电话: 022-60362255

收稿日期: 2018-05-23

修回日期: 2018-07-03

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-08-28

Adoptive immunotherapy for autoimmune hepatitis

Hui-Min Liu, Rui Lin, Yan Song, Wen-Tian Liu

Hui-Min Liu, Rui Lin, Yan Song, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81600509.

Correspondence to: Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Received: 2018-05-23

Revised: 2018-07-03

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-08-28

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory liver disease caused by an autoimmune disorder,

which has attracted more and more attention due to its unique clinical and pathological features. European epidemiological data show that the incidence of AIH is increasing year by year, but its pathogenesis is not yet clear, and the targeted treatments are limited. Immunotherapy of autoimmune hepatitis has been extensively studied in recent years, especially in the area of adoptive immunotherapy. In this paper, we summarize the functional mechanism and clinical applications of adoptive immunotherapy with different kinds of immunocompetent cells in the treatment of AIH.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adoptive immunotherapy; Autoimmune hepatitis; Treatment

Liu HM, Lin R, Song Y, Liu WT. Adoptive immunotherapy for autoimmune hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1434-1438 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1434.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1434>

摘要

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种自身免疫紊乱导致的慢性炎症性肝疾病, 它以其独特的临床和病理学特征, 受到越来越多的关注。欧洲流行病学研究数据显示, AIH的发病率正在逐年增高, 但其发病机制尚不明确, 针对性的治疗手段有限。AIH的免疫治疗在最近几年得到广泛研究, 特别是在过继性免疫治疗方面不断创新。本文对AIH过继性免疫治疗中采用的不同免疫细胞的作用机制、临床应用等进行总结, 为以后AIH的治疗提供理论依据。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 过继性免疫治疗; 自身免疫性肝炎; 治疗

核心提要: 过继性免疫治疗是自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的一种新型治疗手段. 本文简要综述了现阶段过继性免疫治疗主要用于或可能用于AIH的主要细胞群及其在AIH治疗领域的最新进展, 给AIH治疗带来新的希望.

刘会敏, 林睿, 宋岩, 刘文天. 过继性免疫治疗自身免疫性肝炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(24): 1434-1438 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1434.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1434>

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种以血清抗体阳性、高免疫球蛋白G和(或)高 γ -球蛋白, 肝组织病理学上存在界面性肝炎, 自身免疫紊乱导致的慢性炎症性肝病^[1]. 现阶段免疫抑制药物已成功的改善了AIH的临床症状及生化指标等, 但其自身免疫细胞的异常是没有发生改变的, 治疗效果也往往随个体的变化而变化, 且不能持续性的用药.

过继性免疫治疗是指在体外已经被修饰、扩增或者诱导好的自体或者异体的免疫效应细胞被重新引入体内以减轻疾病进程的治疗. 过继性免疫治疗已被广泛用于各种癌症(淋巴瘤和鼻咽癌)及自身免疫性疾病(自身免疫性重症肌无力、自身免疫性胆管炎和AIH等)的动物模型中.

本篇综述回顾近年来过继性免疫治疗应用到AIH中或可能用于AIH治疗的主要细胞群及其作用机制的最新进展.

1 间充质干细胞

间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSC)是一种具有自我更新和多向分化的成纤维样细胞^[2]. MSCs对巨噬细胞、NK细胞、树突状细胞的影响在调节固有免疫和移植组织损伤方面起到关键性的作用. 其可以抑制T细胞、B淋巴细胞和NK细胞的增殖和活性, 也抑制单核细胞衍生的树突细胞的分化及成熟, 并促进Treg的生成. 在IL-4和IL-13的存在下MSC可促进巨噬细胞从M1型转化为M2型, 导致IL-12和TNF- α 的分泌量减少^[3]. 人骨髓来源的MSCs通过分泌前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2), 促进单核细胞在巨噬细胞集落刺激因子作用下极化为一种特殊类型的巨噬细胞, 这种巨噬细胞能够抑制NK细胞的激活及CD8⁺T细胞复制, 促进Treg细胞的增殖, 从而减轻固有免疫和获得性免疫的反应^[4]. 且PGE2的表面受体EP2可以介导FAK和ERK1/2

激活, 诱导MSCs迁移, 加速MSCs归巢^[5]. MSCs通过抑制NK细胞的增殖^[6], 降低NK细胞的细胞活性^[7]. MSCs还阻止单核细胞来源的树突细胞的生成, 限制树突细胞的分化和及其功能, 从而影响其作用^[8].

机体适应性免疫的关键部分也受到MSC的抑制作用. MSCs通过抑制B淋巴细胞的细胞周期, 从而限制B淋巴细胞的增殖和分化, 并降低其存活时间^[9]. MSCs还可以通过直接与T淋巴细胞表面程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)结合的, 上调PD-1的表达, 引起T淋巴细胞的活性抑制阻碍其增殖^[10].

MSCs的过继性免疫治疗在免疫介导的疾病中受到越来越多的关注. 有研究发现MSCs在AIH小鼠模型中肝炎部位积聚, 降低了谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的水平, 肝组织损伤减轻, AIH小鼠血清中的炎症因子TNF- α 、IFN- γ 及趋化因子CXCL10、CXCL9的水平也显著下降, 其机制可能是MSC通过下调CD4⁺T细胞表面的CCR5受体的表达有关, 基因表达谱也显示MSCs过继性转移后AIH小鼠中的组织重塑, 伤口修复, 血管重新生成^[11]. BMSCs衍生的外体也可以在AIH小鼠的实验模型中降低ALT和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平, 减轻肝脏损伤, 抑制炎症因子TNF- α 、IL-17A和IL-1 β , 改善淋巴细胞浸润情况, 其机制可能与外泌体mi-233调节NLRP3和Caspase-1有关^[12]. 在肝硬化中, MSCs的过继性转移后, 肌成纤维细胞数量显著减少, 门静脉和中央静脉的中度扩张, 坏死部分减少, 表明MSCs的过继性转移还可以减少肝脏的纤维化、诱导再生^[13]. 在急性肝衰竭的研究中同样发现, MSC-RSF支架放在急性肝衰竭动物模型表面后, MSC成功分化为肝细胞样细胞, 支架周围的炎症细胞数量减少, 肝功能及坏死的肝组织得到改善, 且无免疫排斥反应, 也未在主要血管中发现血管栓塞情况^[14]. 有研究发现经IL-35修饰过的MSCs可以特异性的转移至受损的肝脏组织, 并显著缩小受损肝脏的坏死面积, 减少单核细胞的FASL的表达来阻碍肝细胞的凋亡, 且经过修饰的MSCs通过JAK1-STAT1/STAT4信号通路比未经修饰的MSCs具有更强的肝脏保护作用^[15]. 经CXCR5修饰过的MSC对CXCL13诱导的迁移能力显著增强, 对迁移刺激的反应能力增加, 提高了体内的免疫调节作用, 这种靶向增强MSC的归巢可以有效增加MSC到达损伤器官的数量, 增强MSC的功效^[16]. MSCs在对小鼠心肌梗塞模型和骨骼疾病以及急性呼吸窘迫综合征的初步研究结果也鼓舞人心^[17-19].

自体和异体来源的MSCs已经在体外扩增并开始用于临床研究, 且MSC无论是起源不同(异体或者自体)或

者来源不同(骨髓、脂肪组织或者脐带)都有低免疫原性, 可以发挥其免疫调节作用并逃避免疫排斥^[20], 从而可以在人类白细胞抗原不匹配环境中的应用. 有研究表明在MSCs的中期体外临床试验中未观察到严重的副作用, MSCs还会反过来减轻免疫抑制剂对身体的副作用^[21].

MSCs治疗在AIH患者和动物模型尚未进行有效的评估, 一些尚未解决的问题可能会妨碍对这种疾病的研究: 细胞过继性转移后其影响不容易逆转, 这种干预的长期后果仍不确定^[21]; 体外扩增MSCs群体的方法尚未标准化, 细胞制备中的差异可能导致某些研究中有差异性的结果^[21]; 某些研究还发现MSCs外周静脉输注后经肺部可以被快速清除掉, 可能会限制其有效性^[22]. 在这种情况下, MSCs过继性免疫治疗对疾病的最终作用可能会受到限制.

但实验室和临床上的研究经验为以后MSCs的过继性免疫治疗提供了经验及安全保障, 人来源的MSCs过继性治疗AIH的临床研究中尚未发现恶性病变^[23], 且有些研究发现的恶性转化高的研究可能与癌细胞的交叉感染有关^[24].

2 调节性T细胞

调节性T细胞(regulatory T, Treg)是以Fox P3(Forkhead box P3)基因稳定表达及免疫抑制功能为特征的T细胞谱系, 具有诱导免疫耐受和免疫抑制的功能^[25]. 其分为两个群体: 天然发生的Treg细胞和诱导型Treg细胞. 天然发生的Treg细胞来源于胸腺, 其特征标志为高表达转录因子Foxp3, 占CD4⁺T淋巴细胞的5%-10%, 主要参与维持自身免疫耐受. 诱导型Tregs由TGF- β 和IL-2诱导外周幼稚T淋巴细胞发育而成, 包括Tr1和Th3两个亚群. 这两个亚群表达或者低表达Foxp3, 通过抑制幼稚型和记忆型T细胞增殖及Th1和Th2反应性调节机体免疫反应, 主要参与炎症性疾病及肿瘤疾病的免疫调节.

Treg细胞在自身免疫性疾病中对调节炎症和免疫反应方面起着至关重要的作用, 有研究表明它们数量或者功能的不足都会影响到AIH中Tregs的激活, Tregs的功能受损和数量不足会造成自身肝脏细胞色素酶P450 II D6(CYP2D6)被CD4和CD8T淋巴细胞识别, 产生免疫反应, 从而导致肝脏受损^[26]. 有研究发现Tregs扩增期间添加干扰素 γ 和IL-12, 其可以稳定表达CXCR3+TBET+FOXP3+T辅助(Th)1-Tregs, CXCR3在体内注射后仍可以稳定表达, 且Th1-Treg有效转移至CXCL10, 诱导Treg的特异性转移, Tregs在扩增期间添加视黄酸诱导了归巢受体 $\alpha 4\beta 7$ -整联蛋白和CCR9的表达, 其有效增加了Treg的体外抑制能力且在注射后可以有效转移至发

炎的肠道^[27]. AIH小鼠体内Tregs的耗竭增加了CD8⁺T细胞的浸润, 及炎症因子IFN- γ 的水平升高, 体外Tregs和CD8⁺细胞共培养发现Tregs抑制了AIH小鼠模型中的CD8⁺T细胞, 且恢复了AIH小鼠的外周耐受^[28]. 来自胸腺的天然Treg细胞已经被证明能抑制自身免疫性胃炎的动物模型的进展, 但对于已经成型的自身免疫性胃炎有很小或者几乎没作用. 相反, 经过诱导的Treg细胞过继性治疗提高了慢性移植物抗宿主病动物存活率, 降低了炎症指标^[29]. 且随着Treg细胞的递增在1型糖尿病患者体内未观察到严重的不良反应^[30]. 这些实验的研究为未来尝试Tregs过继性免疫治疗AIH提供了更好的支持.

3 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)是一种强大的抗原呈递细胞. DC能够高效的摄取、加工处理、呈递自身或外来抗原. 耐受性树突状细胞是DC的一个分类, 也是免疫调节机制中的重要一员, 能诱导且维持中枢和外周的耐受, 抑制免疫活化. 其作用机制主要有: 耐受性DC将抗原肽递呈给次级淋巴细胞中的T细胞, 伴随PD-L1的表达及抑制TGF- β 、IL-27等细胞因子的释放. 产生分泌或扩增同种抗原特异性的天然及适应性Treg细胞; 通过表达抑制性分子IL-10、IDO等, 与Treg建立抑制性反馈回路^[31]. 耐受性DC也可以促进Tregs的分化和增殖, 并且以这种方式, 产生延长其免疫抑制作用的自我扩增环.

有研究发现肝脏来源的DC的过继性转移通过抑制IL-12和IL-2的产生来抑制肝功能的衰竭, 且DC的过继性转移还使得肝脏炎症浸润和出血现象得到改善^[32]. 有研究证明肝基质诱导的成DCs分化成调节性DC抑制CD8⁺T细胞增殖, 增加肝脏的耐受^[33]. 在多发硬化症患者产生的耐受性DC保持了稳定的半成熟表型, 在特异性的T细胞中诱导稳定的低反应性^[34], 在1型糖尿病患者和类风湿性关节炎患者中已经开始了耐受性DC过继性转移的临床试验.

4 巨噬细胞

巨噬细胞是固有免疫的一部分, 它们可以根据自身的激活状态决定起促炎的作用还是抑炎的作用, 促炎性M1型巨噬细胞由脂多糖(Toll样受体激动剂)和IFN- γ 诱导产生, 高表达iNOS, 分泌促炎因子TNF- α 和IL-12, 增加机体的氧化应激. 抑炎性M2型巨噬细胞分泌IL-10, 由IL-4和IL-13诱导激活. M2型巨噬细胞的过继转移降低了肥胖糖尿病小鼠的糖尿病发病率并保护了胰岛^[35]. 但是它们对Tregs、MSCs和耐受性树突细胞的具体作用是

不确定的, 尤其是因为它们缺乏抗原特异性和广泛的免疫抑制作用, 但M2型巨噬细胞是其他自身免疫性疾病过继性细胞治疗的候选者。

5 骨髓来源的抑制细胞

骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)是未成熟的髓样细胞的异质群体, 具有树突细胞和巨噬细胞共有的谱系, 其特征是表面标记物CD11b⁺和Gr1⁺的表达, 它们通过精氨酸酶(Arg1)的上调, 抑制活化T细胞的增殖及其功能^[36]。由多能干细胞(induced pluripotent stem cells iPSC)诱导的MDSC显著抑制AIH小鼠模型中CD8⁺T细胞的增殖, 同时抑制了炎症因子IFN- γ 的分泌, 保护受损肝脏^[37]。MDSC可被大麻二酚所激活, 激活的MDSC触发T细胞的凋亡, 抑制了实验性AIH所引起的急性肝炎中的炎症, 显著降低趋化因子水平^[38]。

6 结论

总之, 与其他免疫治疗方法相比, 过继性免疫治疗具有以下优点: 纠正内在的细胞监管缺陷; 恢复免疫稳定性; 诱导自身抗原持久性的免疫耐受来改善AIH。但目前该治疗也面临一些挑战, 如各个实验室研究结果之间的差异性、输注人群的表型不稳定性, 输注后未知的副作用。这些细胞的纯化、耐用性及安全性问题也是未来的调查研究需要解决的问题。过继性免疫治疗目前缺乏大样本研究的临床证据, 争议也较多。但是随着基因工程、免疫学和分子生物学等多学科的迅速发展, 相信过继性转移免疫治疗将会取得更多的突破, 给AIH治疗带来新的希望。

7 参考文献

- 中华医学会肝病学会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015). 胃肠病学 2016; 21: 9-22
- Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells* 2014; 6: 526-539 [PMID: 25426250 DOI: 10.4252/wjsc.v6.i5.526]
- Cho DI, Kim MR, Jeong HY, Jeong HC, Jeong MH, Yoon SH, Kim YS, Ahn Y. Mesenchymal stem cells reciprocally regulate the M1/M2 balance in mouse bone marrow-derived macrophages. *Exp Mol Med* 2014; 46: e70 [PMID: 24406319 DOI: 10.1038/emm.2013.135]
- Chiossone L, Conte R, Spaggiari GM, Serra M, Romei C, Bellora F, Becchetti F, Andaloro A, Moretta L, Bottino C. Mesenchymal Stromal Cells Induce Peculiar Alternatively Activated Macrophages Capable of Dampening Both Innate and Adaptive Immune Responses. *Stem Cells* 2016; 34: 1909-1921 [PMID: 27015881 DOI: 10.1002/stem.2369]
- Lu X, Han J, Xu X, Xu J, Liu L, Huang Y, Yang Y, Qiu H. PGE2 Promotes the Migration of Mesenchymal Stem Cells through the Activation of FAK and ERK1/2 Pathway. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 8178643 [PMID: 28740516 DOI: 10.1155/2017/8178643]
- Lupatov AY, Kim YS, Bystrykh OA, Vakhrushev IV, Pavlovich SV, Yarygin KN, Sukhikh GT. Effect of Fibroblast-Like Cells of

- Mesenchymal Origin of Cytotoxic Activity of Lymphocytes against NK-Sensitive Target Cells. *Bull Exp Biol Med* 2017; 162: 552-557 [PMID: 28239798 DOI: 10.1007/s10517-017-3658-5]
- Blanco B, Herrero-Sánchez MD, Rodríguez-Serrano C, García-Martínez ML, Blanco JF, Muntión S, García-Arranz M, Sánchez-Guijo F, Del Cañizo C. Immunomodulatory effects of bone marrow versus adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells on NK cells: implications in the transplantation setting. *Eur J Haematol* 2016; 97: 528-537 [PMID: 27118602 DOI: 10.1111/ejh.12765]
- Laranjeira P, Gomes J, Pedreiro S, Pedrosa M, Martinho A, Antunes B, Ribeiro T, Santos F, Domingues R, Abecasis M, Trindade H, Paiva A. Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Differentially Inhibit Cytokine Production by Peripheral Blood Monocytes Subpopulations and Myeloid Dendritic Cells. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 819084 [PMID: 26060498 DOI: 10.1155/2015/819084]
- Franquesa M, Hoogduijn MJ, Bestard O, Grinyó JM. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on B cells. *Front Immunol* 2012; 3: 212 [PMID: 22833744 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00212]
- Yan Z, Zhuansun Y, Liu G, Chen R, Li J, Ran P. Mesenchymal stem cells suppress T cells by inducing apoptosis and through PD-1/B7-H1 interactions. *Immunol Lett* 2014; 162: 248-255 [PMID: 25281059 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.09.013]
- Higashimoto M, Sakai Y, Takamura M, Usui S, Nasti A, Yoshida K, Seki A, Komura T, Honda M, Wada T, Furuichi K, Ochiya T, Kaneko S. Adipose tissue derived stromal stem cell therapy in murine ConA-derived hepatitis is dependent on myeloid-lineage and CD4⁺ T-cell suppression. *Eur J Immunol* 2013; 43: 2956-2968 [PMID: 23934743 DOI: 10.1002/eji.201343531]
- Chen L, Lu FB, Chen DZ, Wu JL, Hu ED, Xu LM, Zheng MH, Li H, Huang Y, Jin XY, Gong YW, Lin Z, Wang XD, Chen YP. BMSCs-derived miR-223-containing exosomes contribute to liver protection in experimental autoimmune hepatitis. *Mol Immunol* 2018; 93: 38-46 [PMID: 29145157 DOI: 10.1016/j.molimm.2017.11.008]
- Rauf Maksud A, Andrey Gennadiyevich P, Rasim Elkhani J. Influence of Mesenchymal Stem Cells Transplantation on Regeneration Activity of Cirrhotic Liver. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2014; 4: 83-86 [PMID: 29699353 DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1107]
- Xu L, Wang S, Sui X, Wang Y, Su Y, Huang L, Zhang Y, Chen Z, Chen Q, Du H, Zhang Y, Yan L. Mesenchymal Stem Cell-Seeded Regenerated Silk Fibroin Complex Matrices for Liver Regeneration in an Animal Model of Acute Liver Failure. *ACS Appl Mater Interfaces* 2017; 9: 14716-14723 [PMID: 28409921 DOI: 10.1021/acsami.7b02805]
- Wang W, Guo H, Li H, Yan Y, Wu C, Wang X, He X, Zhao N. Interleukin-35 Gene-Modified Mesenchymal Stem Cells Protect Concanavalin A-Induced Fulminant Hepatitis by Decreasing the Interferon Gamma Level. *Hum Gene Ther* 2018; 29: 234-241 [PMID: 29054137 DOI: 10.1089/hum.2017.171]
- Zhang X, Huang W, Chen X, Lian Y, Wang J, Cai C, Huang L, Wang T, Ren J, Xiang AP. CXCR5-Overexpressing Mesenchymal Stromal Cells Exhibit Enhanced Homing and Can Decrease Contact Hypersensitivity. *Mol Ther* 2017; 25: 1434-1447 [PMID: 28454789 DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.04.004]
- Zheng G, Huang L, Tong H, Shu Q, Hu Y, Ge M, Deng K, Zhang L, Zou B, Cheng B, Xu J. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Respir Res* 2014; 15: 39 [PMID: 24708472 DOI: 10.1186/1465-9921-15-39]
- Teng X, Chen L, Chen W, Yang J, Yang Z, Shen Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improve the Microenvironment of Infarcted Myocardium Contributing to Angiogenesis and Anti-Inflammation. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 2415-2424 [PMID: 26646808 DOI: 10.1159/000438594]
- Lin W, Xu L, Zwingerberger S, Gibon E, Goodman SB, Li G.

- Mesenchymal stem cells homing to improve bone healing. *J Orthop Translat* 2017; 9: 19-27 [PMID: 29662796 DOI: 10.1016/j.jot.2017.03.002]
- 20 Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J Inflamm (Lond)* 2005; 2: 8 [PMID: 16045800 DOI: 10.1186/1476-9255-2-8]
- 21 Vandermeulen M, Grégoire C, Briquet A, Lechanteur C, Beguin Y, Detry O. Rationale for the potential use of mesenchymal stromal cells in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16418-16432 [PMID: 25469010 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16418]
- 22 Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, Popp FC, Geissler EK, Schlitt HJ, Baan CC, Dahlke MH, Hoogduijn MJ. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol* 2012; 3: 297 [PMID: 23056000 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297]
- 23 Haarer J, Johnson CL, Soeder Y, Dahlke MH. Caveats of mesenchymal stem cell therapy in solid organ transplantation. *Transpl Int* 2015; 28: 1-9 [PMID: 25082213 DOI: 10.1111/tri.12415]
- 24 Torsvik A, Røslund GV, Svendsen A, Molven A, Immervoll H, McCormack E, Lønning PE, Primon M, Sobala E, Tonn JC, Goldbrunner R, Schichor C, Mysliwicz J, Lah TT, Motaln H, Knappskog S, Bjerkvig R. Spontaneous malignant transformation of human mesenchymal stem cells reflects cross-contamination: putting the research field on track - letter. *Cancer Res* 2010; 70: 6393-6396 [PMID: 20631079 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-1305]
- 25 Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008; 133: 775-787 [PMID: 18510923 DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009]
- 26 Holder BS, Grant CR, Liberal R, Ma Y, Heneghan MA, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. Retinoic acid stabilizes antigen-specific regulatory T-cell function in autoimmune hepatitis type 2. *J Autoimmun* 2014; 53: 26-32 [PMID: 24566085 DOI: 10.1016/j.jaut.2014.02.001]
- 27 Hoeppli RE, MacDonald KN, Leclair P, Fung VCW, Mojibian M, Gillies J, Rahavi SMR, Campbell AIM, Gandhi SK, Pesenacker AM, Reid G, Lim CJ, Levings MK. Tailoring the homing capacity of human Tregs for directed migration to sites of Th1-inflammation or intestinal regions. *Am J Transplant* 2018 [PMID: 29766641 DOI: 10.1111/ajt.14936]
- 28 An Haack I, Derkow K, Riehn M, Rentinck MN, Kühl AA, Lehnardt S, Schott E. The Role of Regulatory CD4 T Cells in Maintaining Tolerance in a Mouse Model of Autoimmune Hepatitis. *PLoS One* 2015; 10: e0143715 [PMID: 26599014 DOI: 10.1371/journal.pone.0143715]
- 29 Di Ianni M, Oliosio P, Giancola R, Santarone S, Natale A, Papalinetti G, Villanova I, Baldoni S, Di Tommaso A, Bonfini T, Accorsi P, Di Bartolomeo P. Treg-protected donor lymphocyte infusions: a new tool to address the graft-versus-leukemia effect in the absence of graft-versus-host disease in patients relapsed after HSCT. *Int J Hematol* 2017; 106: 860-864 [PMID: 28721499 DOI: 10.1007/s12185-017-2292-3]
- 30 Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, Gitelman SE, Gupta S, Hellerstein MK, Herold KC, Lares A, Lee MR, Li K, Liu W, Long SA, Masiello LM, Nguyen V, Putnam AL, Rieck M, Sayre PH, Tang Q. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Sci Transl Med* 2015; 7: 315ra189 [PMID: 26606968 DOI: 10.1126/scitranslmed.aad4134]
- 31 Obermajer N, Muthuswamy R, Lesnock J, Edwards RP, Kalinski P. Positive feedback between PGE2 and COX2 redirects the differentiation of human dendritic cells toward stable myeloid-derived suppressor cells. *Blood* 2011; 118: 5498-5505 [PMID: 21972293 DOI: 10.1182/blood-2011-07-365825]
- 32 Tomiyama C, Watanabe H, Izutsu Y, Watanabe M, Abo T. Suppressive role of hepatic dendritic cells in concanavalin A-induced hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 258-268 [PMID: 21985372 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04458.x]
- 33 Wang Q, He H, Chen D, Wang C, Xu Y, Song W. Hepatic stroma-educated regulatory DCs suppress CD8+ T cell proliferation in mice. *Oncotarget* 2017; 8: 93414-93425 [PMID: 29212160 DOI: 10.18632/oncotarget.18459]
- 34 Raïch-Regué D, Grau-López L, Naranjo-Gómez M, Ramo-Tello C, Pujol-Borrell R, Martínez-Cáceres E, Borràs FE. Stable antigen-specific T-cell hyporesponsiveness induced by tolerogenic dendritic cells from multiple sclerosis patients. *Eur J Immunol* 2012; 42: 771-782 [PMID: 22488365 DOI: 10.1002/eji.201141835]
- 35 Parsa R, Andresen P, Gillett A, Mia S, Zhang XM, Mayans S, Holmberg D, Harris RA. Adoptive transfer of immunomodulatory M2 macrophages prevents type 1 diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2012; 61: 2881-2892 [PMID: 22745325 DOI: 10.2337/db11-1635]
- 36 Hegde VL, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of myeloid-derived suppressor cells in amelioration of experimental autoimmune hepatitis following activation of TRPV1 receptors by cannabidiol. *PLoS One* 2011; 6: e18281 [PMID: 21483776 DOI: 10.1371/journal.pone.0018281]
- 37 Joyce D, Fujino M, Morita M, Araki R, Fung J, Qian S, Lu L, Li XK. Induced pluripotent stem cells-derived myeloid-derived suppressor cells regulate the CD8+ T cell response. *Stem Cell Res* 2018; 29: 32-41 [PMID: 29574174 DOI: 10.1016/j.scr.2018.03.009]
- 38 Hegde VL, Hegde S, Cravatt BF, Hofseth LJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Attenuation of experimental autoimmune hepatitis by exogenous and endogenous cannabinoids: involvement of regulatory T cells. *Mol Pharmacol* 2008; 74: 20-33 [PMID: 18388242 DOI: 10.1124/mol.108.047035]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



肠-肝轴功能紊乱在非酒精性脂肪肝病发病机制中的作用及相关治疗策略

夏凡, 周本杰

夏凡, 周本杰, 中山大学附属第七医院药学部 广东省深圳市 518107

夏凡, 博士, 主要研究方向为非酒精性脂肪肝及代谢性疾病.

基金项目: 广州市科技计划项目产学研协同创新重大专项基金资助项目, No. 201504282109469.

作者贡献分布: 本文主要由周本杰指导; 夏凡撰写完成.

通讯作者: 周本杰, 主任药师, 518107, 广东省深圳市光明新区圳园路628号, 中山大学附属第七医院药学部. zhoubj163@163.com

收稿日期: 2018-05-19

修回日期: 2018-06-13

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-08-28

Role of gut-liver axis dysfunction in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: Implications for treatment strategies

Fan Xia, Ben-Jie Zhou

Fan Xia, Ben-Jie Zhou, Department of Pharmacy, The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518017, Guangdong Province, China

Supported by: Major Special Projects of Industry and Research Collaborative Innovation of Guangzhou Science and Technology, No. 201504282109469.

Correspondence to: Ben-Jie Zhou, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangming New Area, 628 Zhenyuan Road, Shenzhen 518017, Guangdong Province, China. zhoubj163@163.com

Received: 2018-05-19

Revised: 2018-06-13

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-08-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic metabolic disease whose pathogenesis is not fully understood and involves multiple factors. Metabolic disorder caused by gut microbial imbalance is a key factor contributing to the development of NAFLD. Several studies show that gut barrier dysfunction will cause the occurrence of toxic metabolites in blood and bacterial translocation. The "dialogue" between the gut and the liver highlights the key role of the gut-liver axis in the process of NAFLD. This paper will summarize the relationship between the gut-liver axis and the pathogenesis of NAFLD, as well as its implications for the treatment of NAFLD.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut-liver axis; Non-alcoholic fatty liver disease; Gut barrier; Gut microbe

Xia F, Zhou BJ. Role of gut-liver axis dysfunction in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: Implications for treatment strategies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1439-1447 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1439.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1439>

摘要

众所周知, 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)作为一个慢性代谢性疾病, 其发病机制复杂, 涉及到诸多因素. 其中肠道微生物失衡所导致的机体代谢紊乱是NAFLD发生发展的一个重要诱因. 相关研究发现肠道菌群的失调可引起肠道屏障的破坏, 进而导致相关有毒代谢产物入血和细菌移

位的发生, 诱发肝脏炎症反应和损伤. 在此过程中, 肠肝之间的“对话”体现了肠-肝轴在NAFLD/NASH发病过程中的重要地位. 因此, 本文将就肠-肝轴参与NAFLD的发病机制及相关潜在的治疗策略进行一个简要的评述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠-肝轴; 非酒精性脂肪肝病; 肠道屏障; 肠道微生物

核心提要: 肠-肝轴作为引起非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发生发展的重要因素, 越来越引起人们的关注. 本文将就肠-肝轴参与NAFLD的发病机制及相关潜在的治疗策略进行一个简要的评述.

夏凡, 周本杰. 肠-肝轴功能紊乱在非酒精性脂肪肝病发病机制中的作用及相关治疗策略. 世界华人消化杂志 2018; 26(24): 1439–1447 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1439.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1439>

0 引言

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精、肝炎病毒、药物等其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性为主要特征, 伴或不伴炎症为主要病理特征的遗传-环境-代谢应激相关性临床病理综合征, 根据其病理演变过程可划分为单纯性脂肪肝(non-alcoholic simple fatty liver, NAFL)以及由其演变的非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和肝纤维化甚至肝癌^[1,2]. 近几十年来, 生活方式和饮食习惯的改变使NAFLD发病率逐年升高^[3-5]. 最新的流行病学数据显示: NAFLD在世界范围内的患病率约为25.24%, 其中南美洲和中东地区最高, 非洲最低. 而在我国, NAFLD的患病率约为15.0%. 目前针对NAFLD的治疗主要为患者自身的生活规律及饮食的调整, 但考虑到患者自身的依从性, 加之NAFLD作为一个慢性代谢综合征在肝脏的表现, 其发病机制复杂, 且尚无理想的治疗药物和方法, 迫切需要寻找和挖掘新的治疗策略和靶点^[6-10].

NAFLD公认的危险因素包括肥胖、脂质代谢异常、2型糖尿病等^[8]. 目前占主流的多重打击学说指出营养过剩、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、炎症、氧化应激、肠道屏障损伤、内质网应激、遗传和表观遗传调控等作为多个平行相关的二次打击因素都参与了NAFLD的发生和发展过程^[9,10]. 近年来, 肠道屏障损伤作为其中的一个重要因素, 日益受到研究者的广泛关注. 因此, 本文将从肠-肝轴、肠道菌群及代谢产

物、肠屏障通透性等方面来阐述肠-肝轴功能紊乱参与NAFLD的相关发病机制及相关治疗策略.

1 肠-肝轴

过去一直认为肠道的主要功能被认为是消化和吸收营养物质, 肝脏的主要功能被认为是物质代谢和解毒^[11]. 相关的基础研究和临床资料均提示肠道和肝脏不是两个独立的器官, 二者在生物学功能上密切相关、相互影响^[12,13]. 肠道除了消化吸收营养物质外, 还具备一定机体免疫功能. 肝脏是机体最大的实质性器官, 也是重要的免疫器官, 由占2/3的肝实质细胞、库弗氏细胞(Kupffer cells)、内皮细胞及胆管上皮细胞组成^[14]. 此外, 二者有着相同的胚胎起源, 即前肠. 另一方面, 肠黏膜淋巴细胞可穿过肠道屏障到达肝脏, 游离于两个脏器之间, 防御病原体; 反过来, 肝脏自身对肠道来源的淋巴细胞具有一定的调节功能^[15,16]. 因此, 肠道屏障作为机体的第一道防线保护机体免受肠腔内大量细菌、食物抗原、毒素等造成的损伤, 肝脏作为机体的第二道防线^[17], 进一步参与和调节肠道屏障的免疫功能, 二者共同构筑起机体的防御系统, 即肠-肝轴. 现阶段的研究也发现NAFLD/NASH患者都有不同程度的肠道屏障功能障碍, 即内外因素导致的肠道屏障损伤会引起肠腔内细菌过度繁殖, 肠道微生态遭受破坏并产生大量的有毒代谢产物和内毒素. 进入血液循环中的内毒素不仅直接损伤肠黏膜上皮细胞, 引起肠微血管收缩及肠道组织缺血缺氧, 导致大量ROS的产生, 加剧肠道屏障的损伤, 还会作用于肝脏, 造成肝脏的进一步损伤, 形成恶性循环^[18-20]. 而在此过程中, 肠道屏障损伤所导致的肠道细菌及内毒素渗漏即为NAFLD发病机制中的二次打击因素, 揭示了肠道菌群/肠道通透性增加-代谢内毒素血症-炎症因子、氧化应激-肝脂肪变性/损伤为主要环节的肠-肝对话途径, 体现了肠-肝轴在NAFLD/NASH发病过程中的地位(图1).

2 肠道菌群及代谢产物在NAFLD发病机制中的作用

肠道屏障受损后导致的肠道细菌、内毒素及相关代谢产物才是导致NAFLD的主要病原. 而人体肠道内共生的细菌达1-2 kg, 其细胞数目约为人真核细胞的10倍左右, 如此庞大的细菌群落被当作是人体后天获得的“器官”, 影响着宿主的消化、营养、代谢、免疫等方面^[21,22]. 按生物学分类水平, 肠道菌群主要由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌、变形菌门、疣微菌门和少量的古生菌组成, 研究证实肠道菌群携带了大量与糖类、氨基酸代谢、生物素代谢以及次生代谢产物生成的基因, 参与了单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎等各个病理阶段, 其机制主要有诱发肠源性内毒素血症、

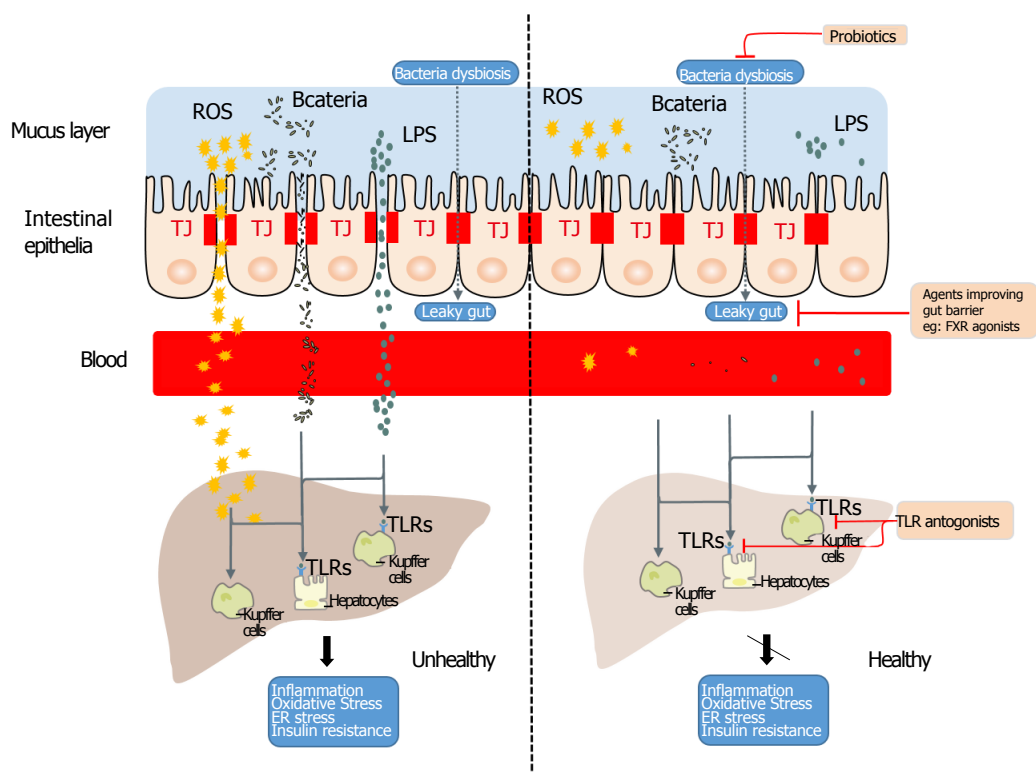


图1 肠道屏障损伤参与非酒精性脂肪肝病的发病机制. 肠道菌群失调导致肠腔内的菌群泄漏入血, 随之而来的氧自由基、脂多糖作用于肝实质细胞或库普弗细胞, 引起肝脏的炎症、氧化应激、内质网应激、胰岛素抵抗等的发生, 诱发和促进非酒精性脂肪肝病的发生和发展. 其中Toll样受体在其中扮演了重要的作用. ROS: 氧自由基; LPS: 脂多糖; TLRs: Toll样受体.

内源性乙醇的产生、短链脂肪酸的调节功能、胆汁酸代谢等^[23,24].

2.1 肠源性内毒素血症与NAFLD 目前很多研究已明确肠源性内毒素血症与NAFLD的发生发展密切相关, 但相关机制一直未明确. 直到“代谢性内毒素血症”假说的提出, 二者之间的联系才得以很好地诠释^[25]. 内毒素的核心成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)作为革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分在这一过程中扮演了主要的作用. 相关研究证明肥胖或NAFLD患者与正常人相比存在小肠细菌过度生长(enteric bacterial overgrowth syndrome, EBOS), 进而导致含有LPS成分的细菌数量增多^[26]. LPS增多后能激活肠黏膜上腺苷酸环化酶, 损伤上皮细胞线粒体和溶酶体, 导致肠绒毛顶部细胞坏死和上皮细胞自溶, 使得局部肠黏膜破损, 肠道屏障受损, 通透性增加. 内毒素入血并随着肠肝循环进入肝脏, 并被肝脏Kupffer细胞或肝实质细胞中Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)识别结合, 进而释放大量的细胞因子, 发生免疫炎症反应, 介导肝脏炎症和病理损害. 因此, LPS不仅引起炎症反应, 还可引起机体发生严重的代谢变化, 如促进脂肪消耗, 血清游离脂肪酸(free-fatty acid, FFA)、甘油三酯(triglyceride, TG)升高等, 其中FFA随着体循环沉积于肝脏可诱发炎症、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、内质网应激(endoplasmic reticulum stress,

ER stress)等, 进一步促进了NAFLD的发生和发展^[27].

2.2 短链脂肪酸与NAFLD 肠道微生物的数量和类别保持动态恒定是维持肠道内环境稳定的基础. 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)作为肠道微生物菌群发酵的主要代谢产物, 其中乙酸、丙酸、丁酸约占SCFAs总量的90%-95%^[28]. SCFAs除了作为供能物质以外, 还能参与机体炎症反应的调节. 已有研究证实无菌疾病小鼠出现机体炎症反应加重现象, 这可能与SCFAs的缺乏密切相关^[29]. 单独改变肠道菌群结构进而导致SCFAs的变化可诱使肥胖的发生, 增加NAFLD患病率. 现已知SCFAs可直接影响组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylases, HDACs)来发挥相关的信号分子调节作用, 也可通过与GPCRs受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)结合, 间接地影响HDACs发挥相关作用. 目前发现的GPCR受体有短链脂肪酸受体41/43(G protein-coupled receptor 41/43, GPR41/43)和烟酸受体(G protein-coupled receptor 109A, GPR109A)^[30-32]. 其中GPR41和GPR43主要在脂肪细胞和肠内具有分泌功能的细胞中高度表达, 而GPR109A主要在脂肪细胞、肝细胞、结肠细胞中表达. 研究发现GPR41、GPR43在代谢、炎症和疾病调控中起到了重要的作用, 可能是治疗某些代谢性疾病的潜在药物靶点. 如: SCFAs与相关受体结合后, 能促进肠上皮细胞K⁺外流, 介导NLRP3炎症小体的激活, 从而维护

肠道生态的平衡^[33]; GPR41^{-/-}小鼠结肠炎的易感性与核转录因子(nucleus factor- κ B, NF- κ B)的激活密切相关, 而SCFAs可通过抑制NF- κ B活性, 降低促炎症细胞因子的释放达到抗炎的作用^[34,35]; SCFAs与GPCR109A或GPCR43结合可诱导调节性T细胞(regulatory T cell, Treg cell)和分泌IL-10的T细胞的分化, 进而抑制结肠炎的发生, 从而减轻微生物细胞成分和其他代谢产物对肝脏的损伤, 延缓NAFLD的病理进展^[36]. SCFAs与GPCR43等受体结合还可刺激脂肪细胞中瘦素合成的增加, 降低组织胰岛素敏感性, 减少脂肪蓄积, 间接影响肝脏胰岛素的敏感性, 发挥NAFLD的治疗作用^[37]. SCFAs还能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路, 参与脂质及能量代谢、胰岛素敏感性、氧化应激等方面的调节, 直接抑制NAFLD的病情发展^[38]. 因此, 肠道特定微生物菌群内代谢产物SCFAs及其受体可能通过多种途径(肠道、脂肪组织、肝脏)直接或间接影响肥胖相关NAFLD的发生发展, 并已成为NAFLD研究的热点之一.

2.3 内源性乙醇与NAFLD Zhu采用16SrRNA测序的方法定量检测了合并NASH和不合并NASH的肥胖患者与健康儿童肠道菌群的结构差异情况^[39]. 发现二者存在明显的差异性, 如大肠埃希菌在合并NASH患者肠道内的数目比例比不合并NASH肥胖患者的数目比例要大^[40]. 另有研究发现大肠埃希菌可刺激机体产生更多的内源性乙醇. 内源性乙醇在机体内可代谢为乙醛. 代谢产生的乙醛一方面影响肠上皮细胞紧密连接结构, 造成肠道屏障通透性增加, 肠源性乙醇/乙醛随血流进入肝脏, 继而诱发肝细胞脂肪变性, 进而发展成为与酒精性脂肪肝病(alcohol fatty liver disease, ALD)症状类似的NAFLD^[41,42]. 这也间接地说明了NAFLD与ALD二者在诸多病理表现上相似的原因.

2.4 胆汁酸代谢与NAFLD 胆汁酸(bile acid, BA)与法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)以及G蛋白偶联的胆汁酸受体5(G protein coupled bile acid receptor 5, TGR5)在机体的糖、脂质、能量平衡以及炎症反应方面扮演着重要的作用. 胆汁酸的分泌以及相关信号通路的调节与NAFLD的发生发展密切相关. 胆汁酸受体在机体内有很高的组织特异性: (1)肠道组织中的FXR激活能调节固醇调节原件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1)的表达, 进而对脂质代谢产生积极的调节作用; (2)分布于肝组织中的FXR激活后, 可增加胰岛素敏感性、减轻肥胖及炎症因子的释放; (3)胆汁酸与TGR5结合引起胰高血糖素样肽1(glucagonlike peptide-1, GLP1)和肽YY(peptide YY, PYY)的分泌, 参与机体血糖水平的调节^[43]; (4)胆汁酸能影响肠道菌群的组成. 反过来, 肠道菌群自身分泌产生

的一些酶也能对胆汁酸产生一定的化学修饰作用, 具体表现为: 胆汁酸能破坏细菌细胞膜进而对其内部结构造成破坏, 产生抑菌作用^[44]. 而肠道菌群中一些菌种如: 乳酸菌、双歧杆菌产生的胆盐水解酶能将胆盐水解成非结合的胆酸(unconjugated cholic acid, CA)及鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acids, CDCA). 非结合的胆酸和鹅去氧胆酸又可进一步被肠道梭菌代谢成为脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA). CA, CDCA, DCA, LCA对脂质的溶解和吸收作用减弱, 进而影响了血浆LDL-C的水平, 参与脂质代谢的调节^[45]. 越来越多的文献报道, 肝脏内FXR的激活能缓解肝细胞的脂肪变性, 而关于肠道内FXR在NAFLD发生发展中所扮演的角色, 目前存在比较大的争议, 其中FXR与激动剂结合能介导成纤维细胞生长因子15(fibroblast growth factor 15, FGF15)信号通路减少小鼠体重以及脂肪变性, 相反的, FXR与拮抗剂结合能通过作用于SREBP-1减少肝脏的脂肪变性, 延缓NAFLD的发展^[46,47]. 因此, 关于肠道内FXR在NAFLD中所发挥的作用还有待进一步研究和确定.

3 肠屏障通透性与NAFLD

NAFLD作为一个多系统疾病, 其发病机制与肠道屏障通透性相关. 肠道菌群及其相关代谢产物可直接透过肠道屏障, 进入血循环到达肝脏, 引起肝脏的免疫-炎症反应, 促进和加剧NAFLD的发展. 生物结构上, 肠道屏障主要是肠上皮细胞通过紧密连接(tight junctions, TJ)构成, 肠黏液覆盖于肠上皮细胞表面, 潘氏细胞分泌不同的抗菌肽, 组成抗菌系统分布于内腔中, 抑制肠道菌群的过度生长. 从解剖学上, 肝脏和肠道门静脉系统密切地联结在一起, 肝脏接受门静脉回流的肠道血液, 同时随着门静脉回流入肝脏的肠道血液中的食物抗原、肠道细菌及产物、毒素等会激活肝脏的固有免疫系统, 发挥清除有害物质的作用; 反过来肝脏可通过胆汁分泌, 以肝肠循环的方式作用于肠道; 而按功能划分肠道屏障可分为机械屏障、化学屏障、免疫屏障等^[48].

3.1 肠道机械屏障 相关研究结果显示肠道黏膜机械屏障的损伤与NAFLD的发生发展密切相关. 正常情况下, 完整的肠上皮细胞间紧密连接可阻止肠道细菌及内毒素等大分子物质通过, 从而防止其发生移位. 当肠道上皮细胞间的紧密连接完整性受损时, 肠道黏膜的通透性增高, 肠道内的内毒素随着门静脉系统大量涌入肝脏, 除了对肝脏的直接毒性作用, 还可激发Kupffer细胞释放大量的炎症因子, 促进NAFLD的发展^[49].

3.2 肠道化学屏障 肠道化学屏障主要包括胆汁、各种消化酶、胃酸等. 胆汁酸作为一种信号转导分子激活相应膜受体和核受体来调节糖脂代谢平衡, 参与抑制小

表 1 肠道屏障功能检测的方法

方法类型	对应文献
病理及形态学观察	[51]
紧密连接蛋白表达检测	[52,53,55]
双糖比值测定法、DAO检测法、跨膜细胞电阻测定	[53-56]
鲎试剂法LPS测定法	[57]
16SrRNA测序法	[51,58]
SIgA检测	[59]

DAO: 二胺氧化酶; LPS: 脂多糖。

肠细菌过度生长和细菌移位, 保护肠道黏膜和屏障功能的完整性及肠内环境的稳定^[50]。如, 胆汁酸与TGR5或FXR受体结合能引起相关基因表达的变化, 如乙酰辅酶A羧化酶1(acetyl-coA carboxylase 1, ACACA)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose 6-phosphatedehydrogenase, G-6-PD)等的表达, 参与肝脏糖及脂质代谢的调节^[51]。另有研究表明敲除FXR基因的小鼠不但表现胆汁酸、甘油三酯、胆固醇水平显著升高, 肝内脂质蓄积, 还存在胰岛素抵抗的现象^[52]。因此肠道化学屏障在NAFLD的发生发展中扮演了重要的作用。

3.3 肠道免疫屏障 肠道免疫屏障主要由浆细胞分泌的免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, SIgA)与肠黏膜内的淋巴组织构成。IgA(immunoglobulin A)对肠道细菌有很强的亲和抑菌能力。当肠道黏膜受损时, 会导致IgA分泌减少, 进而促进了肠内细菌的移位, 导致细菌的脂肽、脂多糖、鞭毛蛋白等抗原被TLR受体识别结合, 引起免疫-炎症级联反应, 加剧肠道屏障的损伤, 促进NAFLD的发生和发展^[50]。

3.4 肠道屏障功能的评估 肠道屏障功能的各个层面相互密切联系, 密不可分, 且与NAFLD的发展密切相关。现阶段关于肠道屏障功能检测的方法主要如表1所示: (1)病理及形态学观察, 如: 肠绒毛高度、黏膜绒毛高/宽比值、绒毛密度^[51]; (2)紧密连接蛋白表达的检测, 如: 紧密连接蛋白ZO-1、occludin等^[52-54]; (3)双糖比值测定法, 跨膜细胞电阻测定^[54,55], 其中双糖比值测定法是指非代谢性的低聚糖为探针的肠道通透性检测方法, 并以双糖分子乳果糖/甘露醇(Lactulose/Mannitol, L/M)探针最为常用, L/M比值的升高以为着肠道屏障通透性升高, 肠道屏障功能受损; 除了L/M探针外, 检测血浆中D-乳酸、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)的含量亦是比较常用的方法, 二者的升高均能提示肠道屏障功能受损, 通透性增加。跨膜细胞电阻测定法多用于肠道屏障损伤的体外模型研究中, 如采用Transwell小室建立的单层Caco-2细胞模型; (4)鲎试剂法测定LPS含量。血浆内毒

素含量的升高是肠道通透性改变和肠黏膜屏障功能障碍的突出表现, 临床上采用很广泛, 具有灵敏度高, 检测方便等优点^[56]; (5)q-RT-PCR结合测序分析检测细菌移位情况。通过收集宿主粪便, 提取其中的基因组DNA, 利用16SrRNA通用引物进行扩增, 建立文库, 对文库数据进行数据分析筛选, 拼接, 最后进行测序分析, 得出其中菌群的 α 、 β 多样性, 了解和掌握某一类菌群的功能特点, 该方法不仅能评估肠道屏障功能的损伤与否, 还能对移位的菌群结果进行定性定量的分析, 是后续该方面研究的重要方法^[51,57]; (5)酶联免疫吸附法(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)测定肠道内分泌性免疫球蛋白A(secretory immunoglobulina, SIgA)。SIgA对细菌黏附于肠黏膜细胞起着重要的防御作用。其水平的下降是评价肠道屏障免疫功能的重要指标^[58]。

4 相关治疗策略

一般来说, 现阶段治疗NAFLD除了运动饮食干预以外, 主要有以下几个切入点: (1)减轻脂质代谢紊乱途径; (2)减缓氧化应激-炎症反应; (3)基于肠道菌群、肠-肝轴的治疗方法。而近几年, 基于肠道菌群、肠-肝轴的治疗策略越来越引起人们的注意, 其主要包括应用益生元/益生菌, FXR受体激动剂, 菌群移植等^[59]。

4.1 减轻脂质代谢紊乱, 氧化应激-炎症反应 NAFLD的发生发展是多种因素共同作用的结果, 首先肝脏脂质代谢的紊乱, 能量摄入过多是其始动因素, IR作为核心环节, 贯穿于整个NAFLD的病程中。在此基础上, 氧化应激及广泛的慢性炎症反应是导致NAFLD向NASH甚至肝纤维化, 肝癌发展的重要推动因素。因此, 降脂、抗炎、抗氧化等依然是当前防治NAFLD的重要手段^[60]。基于该些手段, 已有大量药物应用于临床, 并取得了很好的治疗效果, 如他汀类, 贝特类, 烟酸等胆固醇、脂质代谢调节药物; 普罗布考等具有抗氧化功能的保肝调质药物。另外, 中药在该环节中具有非常重要的地位, 相关药物种类繁多, 疗效确切。

4.2 益生元及益生菌 最新的Meta分析结果显示益生

菌的治疗能显著地降低肝脏胆固醇及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)的水平, 并减少胰岛素抵抗, 究其原因, 发现益生菌的治疗能改善肠道菌群的组成, 纠正其结构的紊乱, 下调血清LPS及肝脏TLR4受体表达的水平, 延缓NAFLD的病程^[61,62]. 研究发现大多数益生菌都属于双歧杆菌(*bifidobacteria*)和乳酸杆菌(*lactobacillus*). 尤其是鼠李糖乳杆菌(*lactobacillus rhamnosus*)能明显地减少NAFLD患者血清中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)的水平, 同时还能显著地减轻体重、延缓肝纤维化进程^[63]. 同样地, 嗜酸乳杆菌(*lactobacillus acidophilus*), 双歧杆菌(*bifidobacterium*), 乳酸菌(*lactobacillus*), 两歧双歧杆菌(*bifidobacterium bifidum*)都具有类似的作用^[64]. 进一步的研究显示, 益生菌主要是通过减少肠上皮细胞的炎症反应及凋亡, 保护紧密连接蛋白免受破坏, 避免肠道屏障的损伤, 从而起到了防治NAFLD的作用.

益生元泛指具有选择性刺激结肠中一种或几种特定细菌生长或增强其活性, 从而调节肠道菌群结构朝着对机体有益的方向改变, 但本身又不能被机体消化的一类食物. 而关于益生元的作用机制指出其可能通过增强宿主肠道组织的免疫力; 供给肠上皮细胞能量, 加速肠上皮细胞的再生, 促进肠道屏障损伤的修复等. 但相关具体机制还不明确, 有待进一步研究. 现阶段应用和研究较多的益生元是一些非消化性低聚糖(菊粉型果聚糖、低聚半乳糖、大豆低聚糖等), 蛋白质水解物(α -乳清蛋白、乳铁蛋白等), 多糖等^[65].

4.3 粪便微生物群移植 粪便微生物的移植(fecal microbiota transplantation, FMT)现已被应用于临床. 研究显示, 将健康机体的粪便制成混悬液, 并进行一定的处理灌入到患者肠胃中能调节肠道菌群结构的紊乱, 延缓高脂饮食导致的NASH病程的进展. 但目前该方法在临床应用方面还面临一些问题需要解决: 首选, 现阶段用于粪便材料的移植可以通过多种方法注入, 包括鼻胃管、鼻空肠管、上消化道内窥镜(食管胃十二指肠镜)、结肠镜或保留灌肠. 而相关系统回顾研究结果指出不同的方法疗效不一, 且多伴与供者FMT材料的异质性有关^[66]. 因此, 粪便菌群移植操作流程还有待进一步规范. 其次, 提供的FMT材料的异质性差异较大. 其主要因素有供体粪便的重量和制备溶液体积以及制备FMT材料的方法. 有研究显示: 经不同溶剂(水、生理盐水、牛奶、其他稀释剂等)处理的FMT, 其治疗效果不同^[67]. 另一方面, 由于FMT是一种独特的生物药物, 但又来源于人体, 不属于人体组织器官移植. 总之, FMT要实现大规模应用, 必须要对捐赠者标本进行严格监控和保管, 相关监管机构及法律还有待进一步完善^[68,69].

4.4 法尼酯衍生物X受体调节剂 最近的研究显示鹅

去氧胆酸的半合成衍生物, 奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)能激活FXR, 减轻NASH病人的肝脏炎症、延缓肝纤维化进程, 与此同时, 在结肠炎的动物模型中, OCA还能减轻肠道炎症, 延缓病情^[70]. 但另有研究发现OCA对脂质代谢的调节会有不利的影响, 如升高胆固醇、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平, 降低高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平, 并促进胰岛素抵抗的发生^[71]. INT-747作为一个全合成的FXR受体激动剂, 相比OCA, 其药理作用更容易预测^[72]. 有研究显示泽泻醇B-23-乙酸酯(alisol B-23-acetate, AB23A)是一种存在于中药泽泻根茎中的天然三萜类化合物, 其能与FXR形成复合物, 促进正常肝细胞增殖, 发挥肝再生、抗胆汁淤积的保肝作用. 说明AB23A具有一定的肝细胞保护作用且通过激活FXR受体产生一定的肠道屏障保护作用^[73]. 因此, FXR受体激活途径亦是NAFLD/NASH的一个潜在治疗靶点. 但由于FXR既存在于肠道中又在肝脏中大量表达, 因此后续的相关研究应着重探讨各个组织中FXR受体激活途径在NAFLD/NASH中所扮演的作用及相关机制, 以及在此基础上对糖、脂质代谢等的影响.

5 结论

总之, 肠-肝轴在非酒精性脂肪肝病发病机制中起至关重要的作用. 良好的肠道稳态对于防治NAFLD的发展具有重要作用. 目前, 肠-肝轴功能紊乱与NAFLD方面的联系已在大多数动物模型中得到了验证, 下一步的研究应集中于NAFLD的临床研究, 评估其肠道菌群结构、基因表达谱及与之相对应的蛋白代谢产物之间的关系, 将其与NAFLD病理特征、肠道通透性等相关变化和机制进行关联分析, 挖掘出具体菌种在NAFLD发生发展中所扮演的角色, 最终阐明肠-肝轴在NAFLD各个环节过程中的作用机制, 为NAFLD的治疗提供新的思路.

6 参考文献

- 1 Traussnigg S, Kienbacher C, Halilbasic E, Rechling C, Kazemi-Shirazi L, Hofer H, Munda P, Trauner M. Challenges and Management of Liver Cirrhosis: Practical Issues in the Therapy of Patients with Cirrhosis due to NAFLD and NASH. *Dig Dis* 2015; 33: 598-607 [PMID: 26159280 DOI: 10.1159/000375353]
- 2 Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6: 5583-5599 [PMID: 25479248 DOI: 10.3390/nu6125583]
- 3 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
- 4 De Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S104-S112 [PMID: 18304679 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.009]

- 5 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中国医学前沿杂志 2012; 4: 4-10 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2012.07.002]
- 6 南月敏, 付娜, 李文聪, 孔令波, 苑喜微, 张思雨, 刘领弟, 路宇, 崔璐瑶. 2017美国非酒精性脂肪性肝病诊断与管理指南解读. 中华肝脏病杂志 2017; 9: 687-694 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1(X)7-34182017.09.008]
- 7 何剑, 阳学风. 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2480-2485 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i27.2480]
- 8 Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64 [PMID: 25920090 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012]
- 9 王峻瑶, 刘玉兰. 肠-肝轴在非酒精性脂肪性肝病发生和发展中的作用. 实用肝脏病杂志 2012; 15: 276-278 [DOI: 10.3969/j.issn.1672.2012.002]
- 10 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]
- 11 刘玉兰, 胡莹. "肠-肝轴"带给我们的启示. 中华内科杂志 2011; 50: 361-363 [DOI: 10.3760/CMA.J.ISSN.0578-1426.2001.05.001]
- 12 Balaban YH, Aka C, Koca-Caliskan U. Liver immunology and herbal treatment. *World J Hepatol* 2017; 9: 757-770 [PMID: 28660010 DOI: 10.4254/wjh.v9.i17.757]
- 13 Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology* 2008; 47: 729-736 [PMID: 18167066 DOI: 10.1002/hep.22034]
- 14 孔丽, 张虎平. 肝脏与固有免疫研究进展. 临床肝胆病杂志 2009; 25: 392-395 [DOI: 1001-5256(2009)05-0392-04]
- 15 Bliss SK, Bliss SP, Beiting DP, Alcaraz A, Appleton JA. IL-10 regulates movement of intestinally derived CD4+ T cells to the liver. *J Immunol* 2007; 178: 7974-7983 [PMID: 17548634]
- 16 Douglas DB, Beiting DP, Loftus JP, Appleton JA, Bliss SK. Combinatorial effects of interleukin 10 and interleukin 4 determine the progression of hepatic inflammation following murine enteric parasitic infection. *Hepatology* 2010; 51: 2162-2171 [PMID: 20513001 DOI: 10.1002/hep.23576]
- 17 Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206-211 [PMID: 11156641]
- 18 O'Leary DP, Bhatt L, Woolley JF, Gough DR, Wang JH, Cotter TG, Redmond HP. TLR-4 signalling accelerates colon cancer cell adhesion via NF- κ B mediated transcriptional up-regulation of Nox-1. *PLoS One* 2012; 7: e44176 [PMID: 23071493 DOI: 10.1371/journal.pone.0044176]
- 19 Jones RM, Neish AS. Redox signaling mediated by the gut microbiota. *Free Radic Biol Med* 2017; 105: 41-47 [PMID: 27989756 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.495]
- 20 Jones RM, Neish AS. Redox signaling mediated by the gut microbiota. *Free Radic Biol Med* 2017; 105: 41-47 [PMID: 27989756 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.495]
- 21 Zorn AM, Wells JM. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009; 25: 221-251 [PMID: 19575677 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113344]
- 22 Paoletta G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15518-15531 [PMID: 25400436 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518]
- 23 杨珍妮, 刘丹, 刘冰熔. 肠道菌群失调与众多消化系统疾病关系密切, 包括慢性腹泻、胰腺炎、肝硬化、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 甚至CRC. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2547-2552 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i18.2547]
- 24 宋丹丹, 刘煜. 肠道菌群变化在2型糖尿病诊疗中的价值. 中国实验诊断学 2017; 21: 184-187 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.01.067]
- 25 韩德五. 肠源性内毒素血症所致"继发性肝损伤"的临床依据. 世界华人消化杂志 1999; 7: 1055-1058 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.1999.12.015]
- 26 Crane RJ, Jones KD, Berkley JA. Environmental enteric dysfunction: an overview. *Food Nutr Bull* 2015; 36: S76-S87 [PMID: 25902619 DOI: 10.1177/15648265150361S113]
- 27 Gómez-Hurtado I, Such J, Sanz Y, Francés R. Gut microbiota-related complications in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15624-15631 [PMID: 25400446 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42]
- 28 王璐璇, 刘明宏, 朱继开, 钟煜, 李利生, 徐敬东. 短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1179-1186 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i13.1179]
- 29 Yuan J, Zeng B, Niu R, Tang H, Li W, Zhang Z, Wei H. The development and stability of the genus *Bacteriodes* from human gut microbiota in HFA mice model. *Curr Microbiol* 2011; 62: 1107-1112 [PMID: 21132498 DOI: 10.1007/s00284-010-9833-9]
- 30 Garland SH. Short chain fatty acids may elicit an innate immune response from preadipocytes: a potential link between bacterial infection and inflammatory diseases. *Med Hypotheses* 2011; 76: 881-883 [PMID: 21420242 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.02.041]
- 31 Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-352 [PMID: 27231050 DOI: 10.1038/nri.2016.42]
- 32 Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011; 12: 5-9 [PMID: 21169997 DOI: 10.1038/ni0111-5]
- 33 Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 849-855 [PMID: 21167700 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.07.009]
- 34 Park JS, Lee EJ, Lee JC, Kim WK, Kim HS. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in IFN- γ -stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: involvement of NF- κ B and ERK signaling pathways. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 70-77 [PMID: 17161819 DOI: 10.1016/j.intimp.2006.08.015]
- 35 Zhang WH, Jiang Y, Zhu QF, Gao F, Dai SF, Chen J, Zhou GH. Sodium butyrate maintains growth performance by regulating the immune response in broiler chickens. *Br Poult Sci* 2011; 52: 292-301 [PMID: 21732874 DOI: 10.1080/00071668.2011.578121]
- 36 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573 [PMID: 23828891 DOI: 10.1126/science.1241165]
- 37 周达, 范建高. 肠道菌群-SCFAs在代谢性疾病中的作用研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 330-332 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.03.026]
- 38 Den Besten G, Bleeker A, Gerding A, van Eunen K, Havinga R, van Dijk TH, Oosterveer MH, Jonker JW, Groen AK, Reijngoud DJ, Bakker BM. Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR γ -Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes* 2015; 64: 2398-2408 [PMID: 25695945 DOI: 10.2337/db14-1213]
- 39 Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-609 [PMID: 23055155 DOI: 10.1002/hep.26093]
- 40 Baker SS, Baker RD, Liu W, Nowak NJ, Zhu L. Role of

- alcohol metabolism in non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS One* 2010; 5: e9570 [PMID: 20221393 DOI: 10.1371/journal.pone.0009570]
- 41 Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children* (Basel) 2017; 4: 66 [PMID: 28767077 DOI: 10.3390/children4080066]
 - 42 唐外姣, 周本杰. 肠道菌群失调——非酒精性脂肪肝病治疗新靶点. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2000-2006 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i22.2000]
 - 43 Wahlström A, Kovatcheva-Datchary P, Ståhlman M, Bäckhed F, Marschall HU. Crosstalk between Bile Acids and Gut Microbiota and Its Impact on Farnesoid X Receptor Signalling. *Dig Dis* 2017; 35: 246-250 [PMID: 28249261 DOI: 10.1159/000450982]
 - 44 Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 1679-1694.e3 [PMID: 28214524 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.055]
 - 45 Begley M, Hill C, Gahan CG. Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 1729-1738 [PMID: 16517616 DOI: 10.1128/AEM.72.3.1729-1738.2006]
 - 46 Gonzalez FJ, Jiang C, Patterson AD. An Intestinal Microbiota-Farnesoid X Receptor Axis Modulates Metabolic Disease. *Gastroenterology* 2016; 151: 845-859 [PMID: 27639801 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.057]
 - 47 Fang S, Suh JM, Reilly SM, Yu E, Osborn O, Lackey D, Yoshihara E, Perino A, Jacinto S, Lukasheva Y, Atkins AR, Khvat A, Schnabl B, Yu RT, Brenner DA, Coulter S, Liddle C, Schoonjans K, Olefsky JM, Saltiel AR, Downes M, Evans RM. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2015; 21: 159-165 [PMID: 25559344 DOI: 10.1038/nm.3760]
 - 48 Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2015; 48: 923-930 [PMID: 26151226 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023]
 - 49 Luther J, Garber JJ, Khalili H, Dave M, Bale SS, Jindal R, Motola DL, Luther S, Bohr S, Jeoung SW, Deshpande V, Singh G, Turner JR, Yarmush ML, Chung RT, Patel SJ. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015; 1: 222-232 [PMID: 26405687 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.01.001]
 - 50 Begley M, Gahan CG, Hill C. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev* 2005; 29: 625-651 [PMID: 16102595 DOI: 10.1016/j.femsre.2004.09.003]
 - 51 Wu ZX, Li SF, Chen H, Song JX, Gao YF, Zhang F, Cao CF. The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats. *PLoS One* 2017; 12: e0180717 [PMID: 28686722 DOI: 10.1371/journal.pone.0180717]
 - 52 Mir H, Meena AS, Chaudhry KK, Shukla PK, Gangwar R, Manda B, Padala MK, Shen L, Turner JR, Dietrich P, Dragatsis I, Rao R. Occludin deficiency promotes ethanol-induced disruption of colonic epithelial junctions, gut barrier dysfunction and liver damage in mice. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1860: 765-774 [PMID: 26721332 DOI: 10.1016/j.bbagen.2015.12.013]
 - 53 Kumar D, Pandey G, Bansal D, Rawat A, Kumar U, Dubey D, Guleria A, Saraswat VA. NMR-based urinary profiling of lactulose/mannitol ratio used to assess the altered intestinal permeability in acute on chronic liver failure (ACLF) patients. *Magn Reson Chem* 2017; 55: 289-296 [PMID: 27623987 DOI: 10.1002/mrc.4525]
 - 54 Xu J, Liu Z, Zhan W, Jiang R, Yang C, Zhan H, Xiong Y. Recombinant TsP53 modulates intestinal epithelial barrier integrity via upregulation of ZO-1 in LPS-induced septic mice. *Mol Med Rep* 2018; 17: 1212-1218 [PMID: 29115466 DOI: 10.3892/mmr.2017.7946]
 - 55 Kasper JY, Hermanns MI, Cavelius C, Kraegeloh A, Jung T, Danzebrink R, Unger RE, Kirkpatrick CJ. The role of the intestinal microvasculature in inflammatory bowel disease: studies with a modified Caco-2 model including endothelial cells resembling the intestinal barrier in vitro. *Int J Nanomedicine* 2016; 11: 6353-6364 [PMID: 27994454 DOI: 10.2147/IJN.S92608]
 - 56 Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K, Mohammed M, Handberg EM, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132: 701-718 [PMID: 29507058 DOI: 10.1042/CS20180087]
 - 57 Bajaj JS, Kakiyama G, Zhao D, Takei H, Fagan A, Hylemon P, Zhou H, Pandak WM, Nittano H, Fiehn O, Salzman N, Holtz M, Simpson P, Gavis EA, Heuman DM, Liu R, Kang DJ, Sikaroodi M, Gillevet PM. Continued Alcohol Misuse in Human Cirrhosis is Associated with an Impaired Gut-Liver Axis. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41: 1857-1865 [PMID: 28925102 DOI: 10.1111/acer.13498]
 - 58 Wu J, Chen J, Wu W, Shi J, Zhong Y, van Tol EA, Tang Q, Cai W. Enteral supplementation of bovine lactoferrin improves gut barrier function in rats after massive bowel resection. *Br J Nutr* 2014; 112: 486-492 [PMID: 24830343 DOI: 10.1017/S000711451400107X]
 - 59 Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-1481 [PMID: 18305141 DOI: 10.2337/db07-1403]
 - 60 Min HK, Kapoor A, Fuchs M, Mirshahi F, Zhou H, Maher J, Kellum J, Warnick R, Contos MJ, Sanyal AJ. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* 2012; 15: 665-674 [PMID: 22560219 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.004]
 - 61 Ma Y, Huang Y, Yan L, Gao M, Liu D. Synthetic FXR agonist GW4064 prevents diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *Pharm Res* 2013; 30: 1447-1457 [PMID: 23371517 DOI: 10.1007/s11095-013-0986-7]
 - 62 Xue L, He J, Gao N, Lu X, Li M, Wu X, Liu Z, Jin Y, Liu J, Xu J, Geng Y. Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia. *Sci Rep* 2017; 7: 45176 [PMID: 28349964 DOI: 10.1038/srep45176]
 - 63 Vajro P, Mandato C, Veropalumbo C, De Micco I. Probiotics: a possible role in treatment of adult and pediatric non alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2013; 12: 161-163 [PMID: 23293210]
 - 64 Vajro P, Veropalumbo C, D'Aniello R, Mandato C. Probiotics in the treatment of non alcoholic fatty liver disease: further evidence in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: e9-10 [PMID: 23177179 DOI: 10.1016/j.numecd.2012.10.006]
 - 65 沈定树, 郑静. 益生元与肠道微生态. *中国微生态学杂志* 2013; 25: 742-744 [DOI: 1005-376X (2013)06-0742-03]
 - 66 Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013; 145: 946-953 [PMID: 24018052 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.058]
 - 67 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stros ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*

- 2012; 143: 913-916.e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]
- 68 Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017; 66: 180-190 [PMID: 27646933 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312431]
- 69 Megerlin F, Fouassier E. Faecal microbiota transplantation in France: what applicable law?. *Ann Pharm Fr* 2014; 72: 363-374 [PMID: 25220232 DOI: 10.1016/j.pharma.2014.04.003]
- 70 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarthy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]
- 71 Gege C, Kinzel O, Steeneck C, Schulz A, Kremoser C. Knocking on FXR's door: the "hammerhead"-structure series of FXR agonists - amphiphilic isoxazoles with potent in vitro and in vivo activities. *Curr Top Med Chem* 2014; 14: 2143-2158 [PMID: 25388536 DOI: 10.2174/1568026614666141112094430]
- 72 Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, Adorini L, Sciacca CI, Clopton P, Castelloe E, Dillon P, Pruzanski M, Shapiro D. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 574-582.e1 [PMID: 23727264 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042]
- 73 Li J, Pircher PC, Schulman IG, Westin SK. Regulation of complement C3 expression by the bile acid receptor FXR. *J Biol Chem* 2005; 280: 7427-7434 [PMID: 15590640 DOI: 10.1074/jbc.M411473200]

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, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 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, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录。

H₂S对缺血再灌注引发胃黏膜损伤的作用研究

崔洁, 邹吉贺, 刘磊, 石玥, 乔伟丽, 闫长栋

崔洁, 邹吉贺, 刘磊, 石玥, 乔伟丽, 闫长栋, 徐州医科大学生理学教研室 江苏省徐州市 221004

崔洁, 石玥, 乔伟丽, 闫长栋, 基础医学国家级实验教学示范中心 (徐州医科大学) 江苏省徐州市 221004

邹吉贺, 中一东北国际医院有限公司 辽宁省沈阳市 110000

崔洁, 讲师, 主要从事重要脏器氧化应激研究.

基金项目: 国家自然科学基金(青年基金), No. 81200250.

作者贡献分布: 此课题由闫长栋、邹吉贺及崔洁设计; 研究过程由崔洁、邹吉贺、刘磊、石玥及乔伟丽操作完成; 数据分析由崔洁、邹吉贺及闫长栋完成; 本论文写作由崔洁与闫长栋完成.

通讯作者: 闫长栋, 教授, 221004, 江苏省徐州市铜山路209号, 徐州医科大学生理学教研室. 100000112003@xzhmu.edu.cn
电话: 0516-83262105

收稿日期: 2018-06-29

修回日期: 2018-07-27

接受日期: 2018-08-01

在线出版日期: 2018-08-28

Effect of H₂S on gastric ischemia-reperfusion injury in rats

Jie Cui, Ji-He Zou, Lei Liu, Yue Shi, Wei-Li Qiao, Chang-Dong Yan

Jie Cui, Ji-He Zou, Lei Liu, Yue Shi, Wei-Li Qiao, Chang-Dong Yan, Department of Physiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

Jie Cui, Yue Shi, Wei-Li Qiao, Chang-Dong Yan, National Demonstration Center for Experiment Basic Medical Science Education (Xuzhou Medical University), Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

Ji-He Zou, Northeast International Hospital, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (Youth Found), No. 81200250.

Correspondence to: Chang-Dong Yan, Professor, Department

of Physiology, Xuzhou Medical University, 209 Tongshan Road, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China. 100000112003@xzhmu.edu.cn

Received: 2018-06-29

Revised: 2018-07-27

Accepted: 2018-08-01

Published online: 2018-08-28

Abstract

AIM

To assess the effect of H₂S on oxidative stress in gastric mucosal injury induced by gastric ischemia-reperfusion (GI-R) in rats.

METHODS

GI-R was induced in rats by clamping the celiac artery for 30 min followed by 1 h reperfusion. Based on this, the rats were intraperitoneally pre-injected with different concentrations of NaHS for 14 d. Image J software and HE staining were employed to analyze the gastric mucosal damage area and deep damage, respectively. Oxidative stress indexes of the gastric mucosa were detected using commercial kits and Western blot.

RESULTS

The effects of different concentrations of NaHS on gastric mucosal injury induced by GI-R were different. Pretreatment with 10 μmol/L NaHS significantly reduced the area and depth of gastric mucosal injury induced by GI-R, with no effect on plasma H₂S. Compared with the GI-R group, pretreatment with NaHS significantly decreased the levels of malondialdehyde and H₂O₂ as well as the expression of XOD, gp91phox, and p67phox, but increased the level of reduced glutathione and the activity of SOD.

CONCLUSION

Exogenous H₂S can protect the gastric mucosa by

reducing oxidative stress induced by GI-R.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: H₂S; Oxidative stress; Gastric ischemia-reperfusion; Gastric mucosa; Oxygen free radical

Cui J, Zou JH, Liu L, Shi Y, Qiao WL, Yan CD. Effect of H₂S on gastric ischemia-reperfusion injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1448-1454 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1448.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1448>

摘要

目的

研究H₂S对大鼠胃缺血再灌注(gastric ischemia-reperfusion, GI-R)引发氧化应激的影响及可能机制。

方法

实验采用夹闭腹主动脉30 min再灌注1 h的方法建立大鼠GI-R损伤模型。在此基础上, 提前给予大鼠不同浓度NaHS腹腔注射14 d预处理后, Image J分析胃黏膜损伤大体面积, 采用HE染色测定胃黏膜损伤深度。分别通过试剂盒和Western blot方法检测胃黏膜组织中氧化应激相关指标。

结果

不同浓度的NaHS对GI-R后胃黏膜损伤的影响不同, 其中10 μmol/L NaHS预处理尽管不影响大鼠血浆中H₂S浓度, 但显著减少GI-R诱发的胃黏膜面积和损伤深度。与GI-R组相比, NaHS预处理组中丙二醛, H₂O₂水平以及XOD, gp91^{phox}, p67^{phox}表达明显降低, 同时, 还原性谷胱甘肽水平和SOD活性显著增加。

结论

外源性H₂S通过减少GI-R引起的氧化应激, 对胃黏膜起保护作用。

关键词: H₂S; 氧化应激; 胃缺血再灌注; 胃黏膜; 氧自由基

核心提要: 各种应激因素可引起胃黏膜缺血性改变, 从而引发胃黏膜损伤, 其机制与胃的缺血再灌注密切相关。本研究表明外源给予H₂S处理可有效降低胃缺血再灌注(gastric ischemia-reperfusion, GI-R)引起的氧化应激, 从而对抗GI-R保护胃黏膜。

崔洁, 邹吉贺, 刘磊, 石玥, 乔伟丽, 闫长栋. H₂S对缺血再灌注引发胃黏膜损伤的作用研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(24): 1448-1454 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1448.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1448>

0 引言

胃缺血再灌注(gastric ischemia-reperfusion, GI-R)损伤是临床最常见的组织器官损伤之一, 其发生与胃黏膜氧自由基生成过多, 细胞内钙超载, 胃酸分泌增加以及胃循环功能障碍等多种因素有关^[1-3]。因此, 防治GI-R损伤一直是研究关注的重点。

我们的前期研究结果表明, 外源性给予硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)可通过激活K_{ATP}通道有效减轻GI-R引起的胃黏膜损伤^[4]。然而, 缺血再灌注过程中炎症因子释放以及活性氧的生成所诱发的细胞凋亡是导致胃黏膜损伤的重要原因之一。内源性的H₂S可通过氧化应激通路减轻GI-R损伤^[5]。因此, 外源给予H₂S减轻GI-R的作用机制有待进一步的阐明。已有的研究表明, H₂S在心脏、肾脏等多种器官缺血再灌注损伤中发挥抗炎、抗氧化以及抗凋亡的作用^[6-9]。鉴于氧自由基过量生成是GI-R诱发胃黏膜损伤的首要机制之一。因此, 本实验采用大鼠GI-R损伤模型, 给予外源性的H₂S干预, 探讨H₂S在GI-R损伤过程中的调控机制。

1 材料和方法

1.1 材料 健康雄性200-250 gSD大鼠, 由徐州医科大学实验动物中心提供。大鼠随机分为3组, 术前禁食24 h: (1)假手术(sham)组: 开腹分离大鼠腹主动脉, 不夹闭, 1 h 30 min后将胃取出用于实验; (2)GI-R组: 术前腹腔注射生理盐水预处理大鼠14 d, 开腹分离其腹主动脉, 动脉夹夹闭30 min模拟胃缺血, 松开动脉夹模拟复灌1 h后^[10]将胃取出用于实验; (3)NaHS组: 术前给予大鼠NaHS腹腔注射预处理14 d, 开腹分离腹主动脉, 动脉夹夹闭动脉夹夹闭30 min模拟胃缺血, 松开动脉夹模拟复灌1 h后将胃取出用于实验。

NaHS购自美国Sigma公司, 溶于生理盐水中使用。总超氧化物歧化酶SOD试剂盒, 丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒, 还原性谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)测定试剂盒, H₂O₂测定试剂盒以及BCA蛋白浓度测定试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidase, XOD), 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases, NOX)亚基p67, p47及p22抗体购自美国SantaCruz Biotechnology。NOXgp91和SOD抗体购自美国Abcam公司。山羊抗鼠和山羊抗兔二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。蛋白提取试剂盒购自南京碧云天生物技术有限公司。聚偏氟乙烯(PVDF)膜购自美国Millipore公司。其他试剂为国产分析纯。

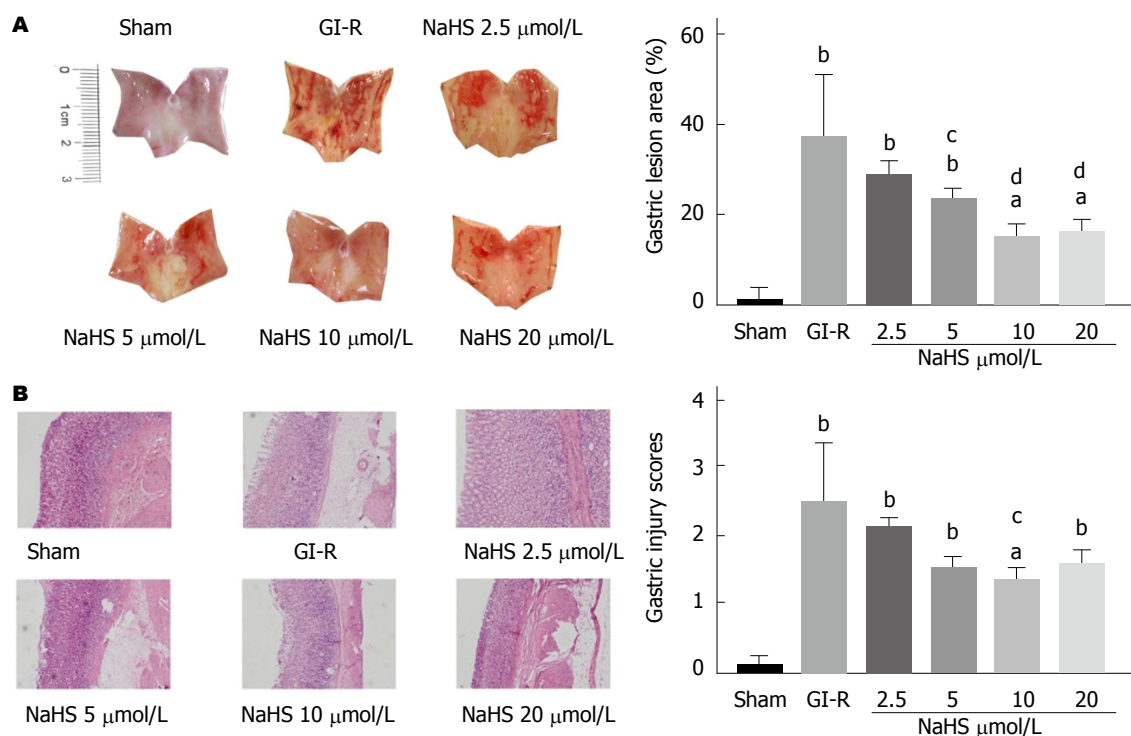


图 1 NaHS预处理对大鼠胃缺血再灌注引发胃黏膜损伤的影响. A: 胃黏膜大体损伤面积照片及统计; B: 胃壁组织切片HE染色图(HE $\times 100$)及损伤深度评分. $n = 6$. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与sham组比较; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$, 与胃缺血再灌注组比较.

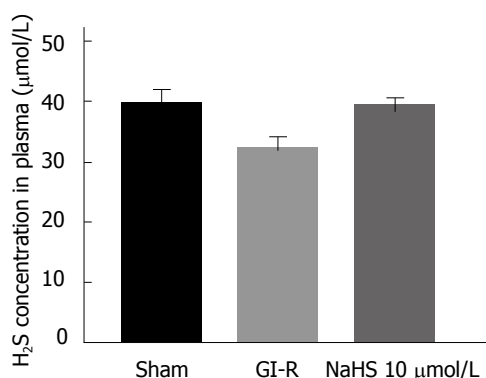


图 2 胃缺血再灌注及NaHS预处理对大鼠血浆中 H_2S 浓度的影响($n = 6$).

1.2 方法

1.2.1 大鼠GI-R模型制备: 采用腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)的方法麻醉大鼠后, 将其固定于37 $^{\circ}\text{C}$ 手术台上, 沿腹白线行开腹手术, 分离腹主动脉, 动脉夹将其夹闭模拟胃缺血30 min后, 松开恢复主动脉血流模拟胃复灌1 h.

1.2.2 大鼠GI-R胃黏膜大体损伤面积测定: 大鼠GI-R模型完成后将胃取出, 用组织剪将胃沿胃大弯剪开, 并用生理盐水冲洗干净后将胃展平固定, 拍照, 利用ImageJ图像处理软件中自由选择工具对胃黏膜的损伤部位和腺胃区总面积进行选择 and 面积测定并计算胃黏膜大体

损伤面积, 即胃黏膜大体损伤面积(%) = 腺胃区黏膜出血和糜烂区域大小/腺胃区总面积.

1.2.3 大鼠GI-R胃黏膜病理损伤深度测定: 取5 mm大鼠胃部(包括胃大、小弯)胃壁组织, 固定切片后, 行HE染色, 参考Mascuda的标准^[11]采用显微镜下计算胃黏膜损伤深度的方法, 即: 正常为0分; 表层上皮损伤为1分; 胃黏膜浅层充血和水肿为2分; 胃黏膜深层充血、出血及水肿为3分; 胃黏膜浅层腺体紊乱或坏死为4分; 胃黏膜深层的坏死与溃疡为5分.

1.2.4 血浆中 H_2S 浓度测定: 根据已发表论文^[4,5], 采用比色法测定血浆中 H_2S 浓度, 并用NaHS标准曲线校正.

1.2.5 Western blotting测定胃黏膜组织中蛋白表达: 参照BCA试剂盒操作方法提取胃黏膜中总蛋白, 并测定蛋白浓度. 利用SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳将等量蛋白样品分离后转移到甲醛预处理过的PVDF膜上, 牛奶封闭, 加一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, PBS冲洗, 二抗室温孵育1 h, NBT/BCIP显色. 利用ImageJ图像分析软件计算蛋白表达灰度值以表示目的蛋白相对表达量.

胃黏膜组织中MDA, GSH, H_2O_2 含量测定以及SOD活性测定均参照试剂盒说明操作.

统计学处理 数据用GraphPad Prism 5.0统计分析软件进行统计学分析, 所有数据以mean \pm SD表示, 多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义.

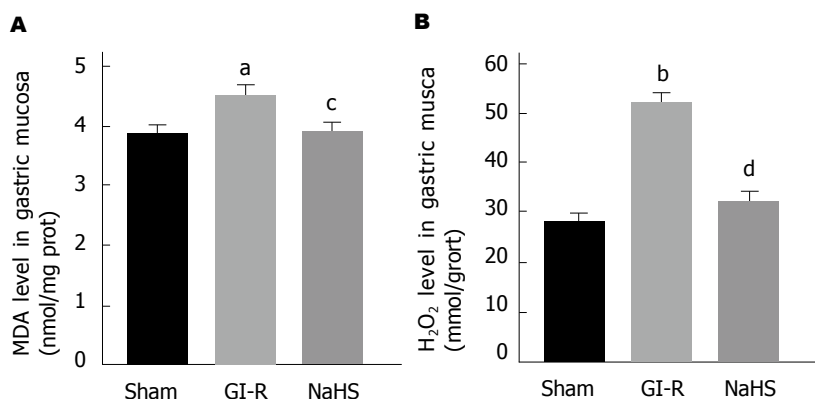


图3 NaHS预处理对大鼠胃黏膜组织中氧化应激产物的影响. A: 胃黏膜组织中MDA含量; B: 胃黏膜组织中H₂O₂含量. $n = 6$. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与sham组比较; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$, 与胃缺血再灌注组比较. MDA: 丙二醛.

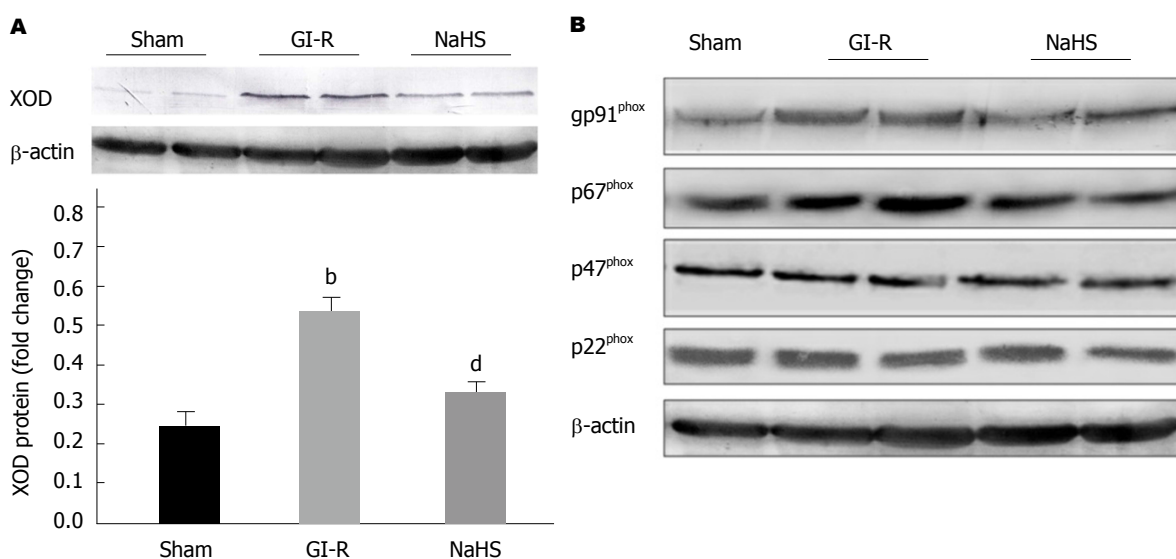


图4 NaHS预处理对大鼠胃黏膜组织中氧自由基来源的影响. A: 胃黏膜组织中XOD蛋白表达条带及统计; B: 胃黏膜组织中NOX亚基蛋白表达. $n = 6$. ^b $P < 0.01$; 与sham组比较; ^d $P < 0.01$, 与胃缺血再灌注组比较. XOD: 黄嘌呤氧化酶.

2 结果

2.1 不同浓度NaHS预处理对GI-R引发胃黏膜损伤的影响 GI-R引起的胃黏膜损伤包括损伤大体面积以及HE染色显示的组织损伤. Sham组中胃黏膜表面以及组织内部未见明显异常. 如图1A所示, GI-R组中胃黏膜表明可见明显出血、水肿, 甚至有片状坏死区域, 同时HE染色显示, GI-R导致胃黏膜组织表层及内部出血、腺体排列紊乱甚至糜烂, 并伴有炎症细胞的浸润(见图1B). 给予NaHS预处理后, GI-R引起的胃黏膜损伤随NaHS浓度的增加而逐渐减轻, 其中以10 $\mu\text{mol/L}$ 的NaHS作用最为显著(图1), 因此以下按照10 $\mu\text{mol/L}$ 的NaHS预处理探讨外源性H₂S减轻GI-R引起胃黏膜损伤的具体机制.

2.2 NaHS预处理对血浆中H₂S浓度的影响 与Sham组比较, 血浆中H₂S浓度在GI-R中稍有降低, 但没有统计学差异. 此外, 外源性给予GI-R大鼠10 $\mu\text{mol/L}$ 的NaHS预处理对其血浆中H₂S浓度无明显影响作用(图2).

2.3 NaHS预处理对胃黏膜中氧化应激产物的影响 如图3所示, 与Sham组比较, GI-R显著增加大鼠胃黏膜组织中MDA和H₂O₂含量, 然而, NaHS预处理大鼠可明显抑制GI-R引起的胃黏膜组织中MDA和H₂O₂水平增高.

2.4 NaHS预处理对胃黏膜中产生氧自由基酶的影响 Sham组大鼠胃黏膜组织中XOD含量较少, GI-R处理后明显促使胃黏膜组织中XOD表达增加. 然而, GI-R增加XOD表达受NaHS预处理抑制明显(见图4A). 如图4B所示, 与sham组比较, GI-R对NOX亚基gp91^{phox}和p67^{phox}表达增加显著, 而对p47^{phox}和p22^{phox}影响无明显差异. 与此同时, NaHS预处理大鼠14 d后, GI-R对gp91^{phox}和p67^{phox}表达增加受到明显抑制, 同样对p47^{phox}和p22^{phox}的蛋白表达无明显影响.

2.5 NaHS预处理对胃黏膜中抗氧化系统的影响 虽然GI-R和NaHS预处理均明显降低胃黏膜组织中抗氧化酶SOD活性(图5A)以及GSH的含量(图5B), 但是NaHS预处

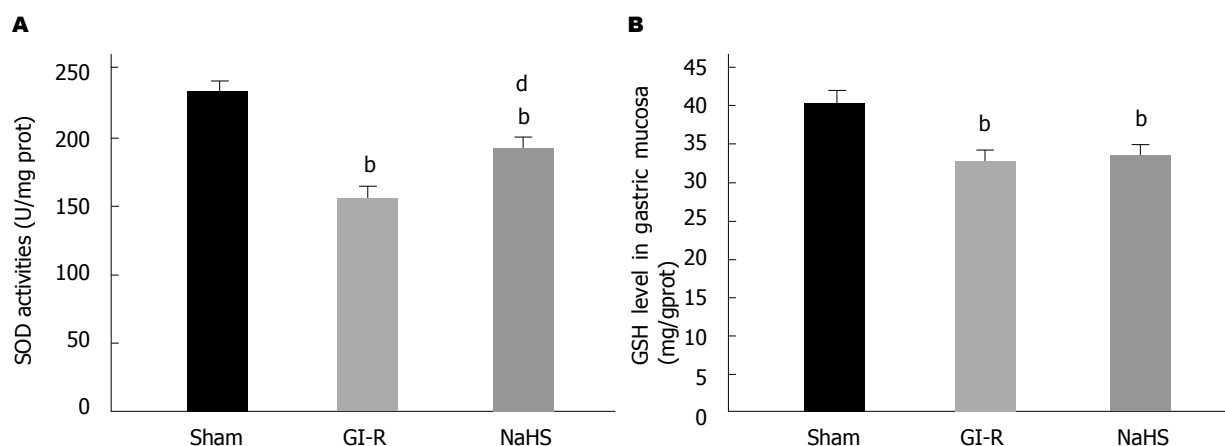


图 5 NaHS预处理对胃黏膜中抗氧化系统的影响。A: 胃黏膜组织中SOD活性; B: 胃黏膜组织中GSH含量。n = 6。^aP<0.05, ^bP<0.01, 与sham组比较; ^cP<0.01, 与胃缺血再灌注组比较。GSH: 还原性谷胱甘肽。

理显著增加GI-R后胃黏膜组织中SOD活性, 对GSH含量无显著影响。

3 讨论

缺血再灌注损伤是临床上常见的组织器官损伤, 如何有效的减轻缺血再灌注引发的组织器官损伤是科研人员研究的重点和亟待解决的问题。H₂S作为机体中的信号分子, 在许多的生理病理过程中发挥作用。有研究表明, 外源性给予H₂S前体NaHS可通过K_{ATP}通道减轻GI-R后的胃黏膜损伤^[4]。同时, 利用内源性H₂S合成抑制剂可增强胃黏膜中的氧化应激过程加重GI-R损伤^[5]。我们的研究结果显示, 外源性给予H₂S前体NaHS预处理的浓度不同, 其对抗GI-R引起的胃黏膜损伤面积的效果有所差别。低浓度的NaHS对胃黏膜的保护作用不明显, 然而, 10 μmol/L和20 μmol/L的NaHS预处理均能显著对抗GI-R损伤, 起到保护胃黏膜的作用(图1A)。同样的, 不同浓度的NaHS对胃黏膜病理深度损伤得分也不尽相同, 10 μmol/L的NaHS预处理显著保护胃黏膜, 明显减轻GI-R所引起的胃黏膜深层充血、水肿甚至糜烂及炎症细胞浸润等(图1B)。因此, 采用10 μmol/L的NaHS预处理探讨外源性H₂S保护胃黏膜对抗GI-R损伤的具体机制。

血浆中高浓度的H₂S能够舒张血管, 从而改变血流和血压来影响器官功能^[12,13]。胃黏膜血流量增加可有效降低缺血再灌注引起的损伤。然而, 本实验结果显示, NaHS预处理以及GI-R处理后大鼠血浆中H₂S浓度与Sham组没有明显变化。这提示, 10 μmol/L NaHS预处理大鼠14 d对胃黏膜的保护作用是通过其他作用机制实现的。

已有的研究表明, H₂S在多种器官缺血再灌注损伤中起抗氧化作用: H₂S通过对抗大鼠心肌细胞内氧自由基产生降低心肌缺血大鼠的死亡率^[14,15]; H₂S能够清除

脑组织中氧自由基从而保护神经元对抗脑缺血再灌注损伤^[16,17]; H₂S通过减少氧化应激减轻缺血再灌注引起的急性肾损伤^[6]。H₂S可通过改善胃微循环、抗氧化以及传入感觉神经保护胃黏膜组织^[18]。目前研究发现, 氧化应激、白细胞浸润以及NO释放减少等均参与GI-R引发的胃黏膜损伤过程, 其中, 过多产生氧自由基引发的氧化应激是GI-R损伤的关键影响机制^[1,2]。H₂O₂是导致氧化应激的重要的活性氧成分, 在GI-R后含量显著增高。MDA作为脂质过氧化的重要产物, 其在胃黏膜组织中缺血再灌注后水平也显增加。这是由于GI-R处理致使胃氧自由基的主要来源蛋白之一XOD表达升高, 而抗氧化系统作用降低, 如SOD活性降低, GSH含量减少, 进而导致胃黏膜组织中氧化与抗氧化作用失衡诱发氧化应激。NOX家族在胃肠道中表达正常时产生一定量的活性氧, 从而在细胞或亚细胞水平发挥不同的生物学功能^[19]。NOX的p67^{phox}亚基及其催化亚基gp91^{phox}在GI-R处理后表达明显增高, 然而其p47^{phox}和p22^{phox}亚基表达受GI-R影响不明显。给予H₂S预处理后可有效的逆转这一情况, 减少H₂O₂和MDA在GI-R后胃黏膜中的含量, 进而减轻由于氧化应激诱发的组织损伤。一方面, H₂S明显减少XOD蛋白表达, 进而对抗GI-R引起的氧化应激。另一方面, H₂S可通过增加SOD酶的活性增强胃黏膜组织中的抗氧化作用, 进而对抗氧化产生的自由基在其内部产生的负面作用。

总之, 外源性H₂S通过减少氧自由基来源和增强抗氧化系统对胃黏膜组织起保护作用, 进而有效对抗由GI-R引发氧化应激导致的胃黏膜损伤。

文章亮点

实验背景

胃肠道的血管性疾病可引发胃黏膜损伤, 其损伤机制

与胃的缺血再灌注密切相关。同时, 心、肝、肺、肾等器官损伤均可引起胃黏膜缺血性改变, 从而引发胃黏膜损伤。已有的研究表明胃缺血再灌注(gastric ischemia-reperfusion, GI-R)损伤的机制包括氧化应激、白细胞浸润及一氧化氮等有关。因此, 如何防治GI-R损伤相关疾病可对临床提供理论基础。

实验动机

在GI-R损伤机制中, 本研究重点研究信号分子H₂S对胃黏膜组织中氧化应激通路的影响, 这对于可预见性的预防GI-R引发黏膜损伤具有重要意义。

实验目标

本论文以外源性H₂S预处理对GI-R引发黏膜损伤的作用为主要研究目标, 从而表明H₂S对抗氧化应激通路实现胃黏膜的保护作用, 这对于临床用药提供一定的理论基础。

实验方法

本研究通过夹闭大鼠腹腔动脉, 恢复血流再灌注的方法模拟GI-R造成胃黏膜损伤。此模型的损伤可以达到黏膜基层。在此基础上我们分别给予大鼠2.5, 5, 10以及20 μmol/L H₂S的外源性供体NaHS腹腔注射预处理14 d, 再行GI-R模型。结束后, 将大鼠胃取出并沿胃大弯剪开, 用生理盐水冲去内容物, 展开固定拍照, 利用ImageJ软件进行面积测定, 从而计算损伤面积, 即胃黏膜大体损伤面积(%) = 腺胃区粘膜出血和糜烂区域大小/腺胃区总面积。胃壁切片后行HE染色, 参考Mascuda的标准计算胃黏膜损伤深度。然后取NaHS效果最佳组进行后续实验。根据试剂盒测定血浆中H₂S浓度, 胃黏膜组织中MDA, GSH, H₂O₂含量测定以及SOD活性。Western blot测胃黏膜组织中XOD以及NOX亚基gp91^{phox}, p67^{phox}, p47^{phox}及p22^{phox}的蛋白表达。数据以均数±标准差表示, 并用单因素方差进行统计学分析。P<0.05代表差异具有统计学意义。

实验结果

我们研究结果表明5、10以及20 μmol/L NaHS预处理明显减少由缺血再灌注引起的胃黏膜损伤面积, 其中10 μmol/L NaHS预处理明显减轻胃黏膜损伤深度。采用10 μmol/L NaHS预处理后再行GI-R的结果显示, 不影响大鼠血浆中H₂S含量, 但是明显抑制由缺血再灌注引起的胃黏膜组织中MDA和H₂O₂含量增加, 同时减少XOD和NOX亚基gp91^{phox}和p67^{phox}表达, 增加GSH含量, 提供SOD活性。提示外源性H₂S可对抗GI-R损伤。

实验结论

氧化应激是胃黏膜缺血再灌注损伤的关键机制之一, 外源性H₂S预处理可通过减少氧化应激对抗GI-R引起的胃黏膜损伤。一方面, H₂S可减少导致氧化应激的活性氧来源; 另一方面, H₂S可通过增加胃黏膜组织中的抗氧化途径减轻氧化应激。因此, 外源给予H₂S预处理可有效的减少活性氧产生, 对胃黏膜起到保护作用。这对各种应激因素引发的胃黏膜损伤用药提供一定理论基础。

展望前景

本研究的研究深度还有所欠缺, 未来以期在分子水平及基因水平阐明H₂S作用的内在机制。

4 参考文献

- Naito Y, Takagi T, Katada K, Tomatsuri N, Mizushima K, Handa O, Kokura S, Yagi N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Gastric peroxisome proliferator activator receptor-γ expression and cytoprotective actions of its ligands against ischemia-reperfusion injury in rats. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48: 170-177 [PMID: 21373272 DOI: 10.3164/jcbn.10-81]
- Nakagiri A, Sunamoto M, Murakami M. NADPH oxidase is involved in ischaemia/reperfusion-induced damage in rat gastric mucosa via ROS production—role of NADPH oxidase in rat stomachs. *Inflammopharmacology* 2007; 15: 278-281 [PMID: 18236020 DOI: 10.1007/s10787-007-1587-z]
- Çimen O, Çimen FK, Gülapoğlu M, Bilgin AO, Çekiç AB, Eken H, Süleyman Z, Bilgin Y, Altuner D. The effect of metyrosine on oxidative gastric damage induced by ischemia/reperfusion in rats. *Biochemical and histopathological evaluation. Acta Cir Bras* 2018; 33: 259-267 [PMID: 29668781 DOI: 10.1590/s0102-865020180030000008]
- Zou JH, Qiao WL, Wang GM, Ma HJ, Qi YJ, Sun H, Yan CD. Exogenous hydrogen sulfide attenuates gastric ischemia-reperfusion injury via activation of K(ATP) channel. *Sheng Li Xue Bao* 2012; 64: 27-32 [PMID: 22348957]
- Cui J, Liu L, Zou J, Qiao W, Liu H, Qi Y, Yan C. Protective effect of endogenous hydrogen sulfide against oxidative stress in gastric ischemia-reperfusion injury. *Exp Ther Med* 2013; 5: 689-694 [PMID: 23403765 DOI: 10.3892/etm.2012.870]
- Azizi F, Seifi B, Kadkhodae M, Ahghari P. Administration of hydrogen sulfide protects ischemia reperfusion-induced acute kidney injury by reducing the oxidative stress. *Ir J Med Sci* 2016; 185: 649-654 [PMID: 26141462 DOI: 10.1007/s11845-015-1328-z]
- Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G, Fiorucci S. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat. *Gastroenterology* 2007; 132: 261-271 [PMID: 17241876 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.042]
- Kimura Y, Goto Y, Kimura H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12: 1-13 [PMID: 19852698 DOI: 10.1089/ars.2008.2282]
- Pan TT, Neo KL, Hu LF, Yong QC, Bian JS. H₂S preconditioning-induced PKC activation regulates intracellular calcium handling in rat cardiomyocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294: C169-C177 [PMID: 17989210 DOI: 10.1152/ajpcell.00282.2007]
- Pena-Mercado E, Garcia-Lorenzana M, Arechaga E, la Rosa

- CH, Beltran NE. Gastric mucosa injury quantification in an ischemia - Reperfusion experimental model. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016; 2016: 2303-2306 [PMID: 28324964 DOI: 10.1109/EMBC.2016.7591190]
- 11 Masuda E, Kawano S, Nagano K, Tsuji S, Takei Y, Hayashi N, Tsujii M, Oshita M, Michida T, Kobayashi I. Role of endogenous endothelin in pathogenesis of ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Am J Physiol* 1993; 265: G474-G481 [PMID: 8214070 DOI: 10.1152/ajpgi.1993.265.3.G474]
 - 12 Li X, Du J, Jin H, Geng B, Tang C. Sodium hydrosulfide alleviates pulmonary artery collagen remodeling in rats with high pulmonary blood flow. *Heart Vessels* 2008; 23: 409-419 [PMID: 19037589 DOI: 10.1007/s00380-008-1059-4]
 - 13 Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J* 2001; 20: 6008-6016 [PMID: 11689441 DOI: 10.1093/emboj/20.21.6008]
 - 14 Meng G, Wang J, Xiao Y, Bai W, Xie L, Shan L, Moore PK, Ji Y. GYY4137 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by attenuating oxidative stress and apoptosis in rats. *J Biomed Res* 2015; 29: 203-213 [PMID: 26060444 DOI: 10.7555/JBR.28.20140037]
 - 15 Feng A, Ling C, Xin-Duo L, Bing W, San-Wu W, Yu Z, Yu-Lan H, You-En Z. Hydrogen Sulfide Protects Human Cardiac Fibroblasts Against H₂O₂-induced Injury Through Regulating Autophagy-Related Proteins. *Cell Transplant* 2018; 8 [PMID: 30022684 DOI: 10.1177/0963689718779361]
 - 16 Yu Q, Lu Z, Tao L, Yang L, Guo Y, Yang Y, Sun X, Ding Q. ROS-Dependent Neuroprotective Effects of NaHS in Ischemia Brain Injury Involves the PARP/AIF Pathway. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36: 1539-1551 [PMID: 26159361 DOI: 10.1159/000430317]
 - 17 Woo CW, Kwon JI, Kim KW, Kim JK, Jeon SB, Jung SC, Choi CG, Kim ST, Kim J, Ham SJ, Shim WH, Sung YS, Ha HK, Choi Y, Woo DC. The administration of hydrogen sulphide prior to ischemic reperfusion has neuroprotective effects in an acute stroke model. *PLoS One* 2017; 12: e0187910 [PMID: 29161281 DOI: 10.1371/journal.pone.0187910]
 - 18 Magierowski M, Magierowska K, Hubalewska-Mazgaj M, Sliwowski Z, Pajdo R, Ginter G, Kwieciński S, Brzozowski T. Exogenous and Endogenous Hydrogen Sulfide Protects Gastric Mucosa against the Formation and Time-Dependent Development of Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Lesions Progressing into Deeper Ulcerations. *Molecules* 2017; 22 [PMID: 28212299 DOI: 10.3390/molecules22020295]
 - 19 Aviello G, Knaus UG. NADPH oxidases and ROS signaling in the gastrointestinal tract. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 1011-1023 [PMID: 29743611 DOI: 10.1038/s41385-018-0021-8]

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 , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 7.5 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) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

达芬奇机器人在根治性胃癌手术中的应用疗效研究

李盖天, 陈鹏, 阎龙, 李洪涛, 徐麟, 刘宏斌

李盖天, 陈鹏, 甘肃中医药大学临床医学院 甘肃省兰州市 730000

阎龙, 李洪涛, 徐麟, 刘宏斌, 中国人民解放军兰州总医院普外科 甘肃省兰州市 730050

李盖天, 住院医师, 主要从事胃肠外科肿瘤疾病诊治方面的研究.

基金项目: 甘肃省自然科学基金, No. 1506RJZA309.

作者贡献分布: 病例数据分析和文章起草由李盖天完成; 病例选择、临床资料收集及整理由陈鹏、徐麟、阎龙及李洪涛完成; 课题设计、文章修改及审阅由刘宏斌完成.

通讯作者: 刘宏斌, 教授, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 中国人民解放军兰州军区总医院普外科. liuhongbin999@163.com

收稿日期: 2018-07-05

修回日期: 2018-07-26

接受日期: 2018-08-01

在线出版日期: 2018-08-28

Curative effect of Da Vinci robot assisted radical gastrectomy for gastric cancer

Gai-Tian Li, Peng Chen, Long Yan, Hong-Tao Li, Lin Xu, Hong-Bin Liu

Gai-Tian Li, Peng Chen, Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Long Yan, Hong-Tao Li, Lin Xu, Hong-Bin Liu, Department of General Surgery, Lanzhou General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Supported by: Social Public Welfare Research Project, No. 1506RJZA309.

Correspondence to: Hong-Bin Liu, Professor, General Surgery, Lanzhou General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, 333, Binhe South Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. liuhongbin999@163.com

Received: 2018-07-05

Revised: 2018-07-26

Accepted: 2018-08-01

Published online: 2018-08-28

Abstract

AIM

To assess the value of Da Vinci robot in radical gastrectomy for gastric cancer.

METHODS

The information of patients who underwent Da Vinci robot assisted radical gastrectomy for gastric cancer at the Department of General Surgery, Lanzhou General Hospital of the Chinese People's Liberation Army from December 2016 to April 2017 was collected. The information of patients who received laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer was also obtained. The information on surgical treatment, postoperative recovery, hospital expenses, and prognosis was statistically analyzed between the two groups.

RESULTS

Compared with the laparoscopic group, the Da Vinci group had less bleeding during operation ($P < 0.05$), more complete lymph node dissection ($P < 0.05$), and safer incision margin ($P < 0.05$), but the operative time was increased ($P < 0.05$). In the postoperative recovery of patients of the two groups, the time to first food intake, the time to the recovery of the digestive tract, and the incidence of complications were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$), but surgical cost was significantly increased ($P < 0.05$). The hospital stay was significantly shorter in patients who received Da Vinci robot assisted radical gastrectomy than in the laparoscopy group ($P < 0.05$), but this difference was not found in patients who underwent distal radical gastrectomy ($P > 0.05$). There was no significant difference in long-term survival between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Da Vinci robot assisted radical gastrectomy has certain advantages over laparoscopic radical gastrectomy in the treatment of gastric cancer, but it is still necessary for practitioners to improve their skills and be cautious.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Da Vinci; Gastric cancer; Radical

Li GT, Chen P, Yan L, Li HT, Xu L, Liu HB. Curative effect of Da Vinci robot assisted radical gastrectomy for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1455-1462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1455.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1455>

摘要

目的

研究达芬奇机器人在胃癌根治术中的使用价值。

方法

收集中国人民解放军兰州总医院普外科自2016-12/2017-04接受达芬奇机器人胃癌根治术的患者信息,以同期接受腹腔镜胃癌根治术患者信息做对照,将二组手术治疗效果、术后恢复情况、住院费用以及预后等信息行统计分析。

结果

相比于腹腔镜组,达芬奇组术中出血少($P<0.05$)、淋巴结清扫彻底($P<0.05$)、手术切缘更安全($P<0.05$),但手术时间会增加($P<0.05$);而在患者的术后恢复中,二组术后首次进食、消化道功能恢复所需时间以及手术并发症的发生率均未见明显差异($P>0.05$),而手术费用却会明显增加($P<0.05$);但接受达芬奇根治性全胃手术的患者术后住院日明显低于腹腔镜组($P<0.05$),而这种差异在根治性远侧胃切除术患者中却并未发现($P>0.05$);另外,二组患者术后的远期生存情况并未明显的差异($P>0.05$)。

结论

达芬奇机器人在外科手术中的使用确实存在一定优势,但仍需要术者不断提升自身技能并慎重对待。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 达芬奇; 胃癌; 根治

核心提要: 通过本研究发现,相比于腹腔镜胃癌根治术而言,达芬奇操作系统能够使患者获得更好的手术近期疗效,且这种优势在根治性全胃手术患者中可能更加明显;而在远期恢复中却未见明显优势。

李盖天, 陈鹏, 阎龙, 李洪涛, 徐麟, 刘宏斌. 达芬奇机器人在根治性胃癌手术中的应用疗效研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(24): 1455-1462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1455.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1455>

0 引言

胃癌是世界上最常见的一种消化系统恶性肿瘤疾病,其发病率可达约9%,同时死亡率也高达约8.8%,分别位居世界恶性肿瘤疾病中的第四和第二位^[1]。对于胃癌的治疗,根治性手术切除一直是其治疗的主要手段^[2]。随着科技的发展和进步,现如今胃癌根治术的方式已由传统的开腹治疗晋升为常规的腹腔镜手术,并且凭借手术方式的微创、低损伤以及恢复快等优势得到广大患者以医生的好评^[3]。在新时代背景下,达芬奇机器人手术操作系统开始进入人们的视线,并于2000-07在美国食品药品监督管理局的批准下开始正式应用于临床外科手术中。之后,各国的专家及学者在不断熟悉掌握这项新技术的同时也对其在临床中的使用价值进行不断的探索^[4]。中国人民解放军兰州军区总医院于2016-12引入达芬奇机器人手术操作系统并大力开展其在胃癌患者治疗中的应用,现将我科治疗病人相关信息总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取中国人民解放军兰州军区总医院普外科于2016-12/2017-04接受达芬奇机器人胃癌根治术的患者为研究对象,收集患者相关资料进行回顾性研究;并将同一时间段在我科接受腹腔镜胃癌根治术的患者相关信息收集进行对比。纳入标准:术前电子胃镜及病理等检查明确诊断为胃癌;无手术禁忌症;接受根治性胃癌切除+D2淋巴结清扫术。排除标准:术前检查或者术中发现疾病存在远处转移;合并其他肿瘤疾病;行姑息性手术。术前向患者授权委托人及其家属详细说明达芬奇机器人及腹腔镜手术相关信息,由其自主决定接受何种手术方式,并签署相应手术知情同意书。

1.2 方法 经过筛选后共收集到接受达芬奇机器人手术及腹腔镜手术患者分别41和52例;其中根治性全胃切除术患者分别15和22例,根治性远侧胃切除术患者分别26和30例。依据患者的年龄、体重指数以及肿瘤分期等信息以达芬奇手术患者为参照,从腹腔镜手术患者中寻找相应的患者资料进行配对,若可选配对患者资料数 ≥ 2 ,则按照随机原则进行选择配对;如此逐一寻找相应配对的对照组病例,最终筛选出达芬奇机器人手术及腹腔镜手术患者共41组;其中根治性全胃切除术患者15组,根治性远侧胃切除术患者26组,基本信息如下(表1)。

所有患者在完善相关术前辅助检查的同时接受相

表 1 二组患者一般信息对比结果 ($n = 41$)

项目	年龄 (岁)	性别		BMI	肿瘤直径 (cm)	肿瘤分期			远侧胃	全胃
		男	女			I	II	III		
腹腔镜组	57.63 ± 8.96	15	26	23.05 ± 3.16	5.63 ± 2.96	5	6	30	26	15
达芬奇组	54.26 ± 13.21	18	23	22.69 ± 2.87	4.37 ± 2.68	5	4	32	26	15
χ^2		0.456					0.465			
t	0.347			0.674	0.247					
P	0.769	0.499		0.568	0.835		0.793			

BMI: 体质指数.

表 2 腹腔镜及达芬奇组在根治性远侧胃切除术中治疗疗效情况对比

项目	腹腔镜组	达芬奇组	t 值	P 值
术中时间 (min)	182.36 ± 40.68	223.67 ± 32.58	8.647	<0.001
术中出血量 (mL)	158.67 ± 88.93	113.24 ± 42.57	2.967	0.003
淋巴结数目 (枚)	32.54 ± 12.87	44.48 ± 10.65	8.426	<0.001
上切缘距离 (cm)	3.68 ± 1.46	4.27 ± 1.32	4.822	<0.001
下切缘距离 (cm)	7.69 ± 3.64	8.97 ± 3.52	7.041	<0.001

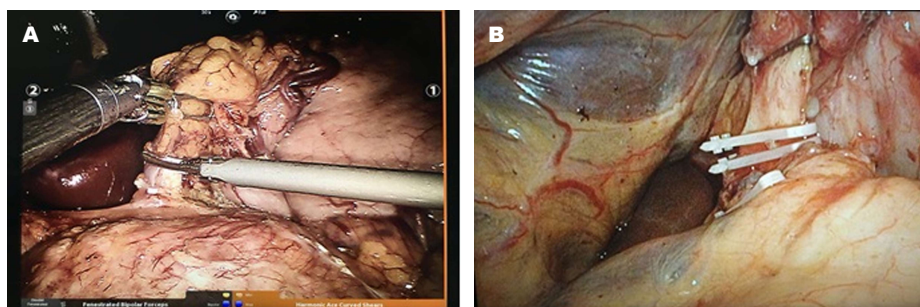


图 1 达芬奇术中胃右动脉(A)与腹腔镜术中胃右动脉(B).

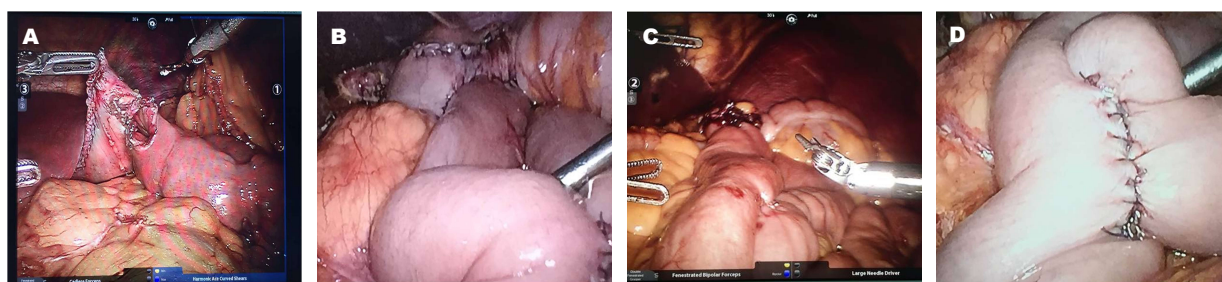


图 2 达芬奇残胃空肠吻合口(A); 腹腔镜残胃空肠吻合口(B); 达芬奇空肠-空肠侧侧吻合口(C)以及腹腔镜空肠-空肠侧侧吻合口(D).

同的饮食以及术前宣教等围手术期护理, 完善相关术前准备后分别接受达芬奇机器人或腹腔镜下胃癌根治术, 所有操作均依照日本13版胃癌D₂根治术的标准行根治性全胃或远侧胃切除及胃周淋巴结清扫术. 术中操作差异如下.

根治性全胃切除术: 术中离断胃周血管并完成D₂清

扫及相应组织游离后, 将已用直线切割闭合器离断十二指肠肠及食管下段的全胃及胃周网膜组织标本暂置一旁, 镜下于距屈氏韧带15 cm处切断空肠, 将远侧断端提至食管闭合处, 以直线切割闭合器行食管-空肠端侧吻合并缝合吻合口; 距吻合口40 cm处将空肠与近侧断端行端侧吻合. 吻合完成后取上腹部正中6 cm切口取出标本

表 3 腹腔镜及达芬奇组在根治性全胃切除术中治疗疗效情况对比

项目	腹腔镜组	达芬奇组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
术中时间 (min)	225.33 ± 39.03	264 ± 31.8	2.795	0.013
术中出血量 (mL)	243.33 ± 113.66	156.67 ± 53.00	2.676	0.017
淋巴结数目 (枚)	36.87 ± 11.32	48.53 ± 10.35	2.944	0.011
上切缘距离 (cm)	2.03 ± 1.3	3.33 ± 1.87	2.211	0.041
下切缘距离 (cm)	6.83 ± 2.74	8.93 ± 2.41	2.229	0.037

表 4 腹腔镜及达芬奇组在根治性远侧胃切除术术后恢复情况对比

项目	腹腔镜组	达芬奇组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
胃管拔除 (h)	21.56 ± 7.84	19.37 ± 4.95	1.848	0.083
肛门排气 (d)	1.87 ± 1.42	1.64 ± 1.28	1.908	0.072
术后首次进食 (d)	2.07 ± 1.35	1.78 ± 0.98	1.593	0.127
术后住院日 (d)	11.64 ± 7.37	9.86 ± 3.25	1.372	0.187
并发症 <i>n</i> (%)	1(3.85)	0		1.003
住院费用 (元)	82523.16 ± 12893.12	104897.37 ± 23594.16	4.385	<0.001

表 5 腹腔镜及达芬奇组在根治性全胃切除术术后恢复情况对比

项目	腹腔镜组	达芬奇组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
胃管拔除 (h)	21.32 ± 6.78	17.64 ± 4.52	1.288	0.124
肛门排气 (d)	1.76 ± 1.46	1.45 ± 1.32	1.304	0.573
术后首次进食 (d)	2.03 ± 1.52	1.56 ± 1.02	1.615	0.068
术后住院日 (d)	15.33 ± 8.72	10.4 ± 1.5	2.223	0.032
并发症 <i>n</i> (%)	2(13.33)	0		0.483
住院费用 (元)	91364.16 ± 14598.28	119765.86 ± 25684.59	5.205	<0.001

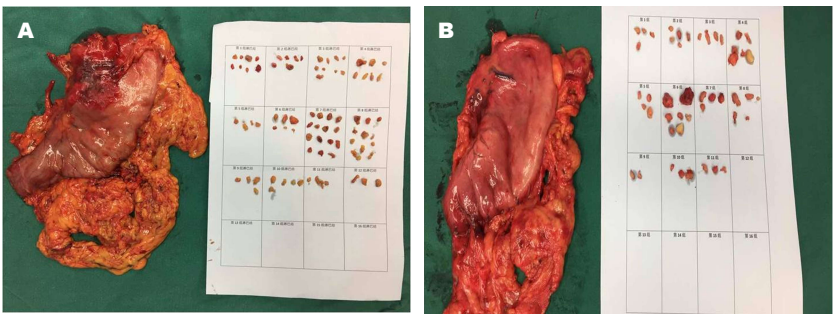


图 3 达芬奇组术后标本及淋巴结(A)与腹腔镜组术后标本及淋巴结(B).

并探查吻合口,必要时进行加固.

根治性远侧胃切除术:术中标本离断及淋巴结清扫同根治性全胃手术,不同之处在于沿胃大弯侧游离标本时仅游离至胃大弯侧无血管区上第二分支,保留部分近侧胃并于胃上部以直线切割闭合器离断胃壁;在屈氏韧带下方10-15 cm处行毕Ⅱ式残胃-空肠吻合,并于距残胃-空肠吻合口10 cm行输出-输入袢空肠侧侧吻合.术中情况及术后标本(图1-3).

分别对两种手术方式手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数目以及标本上下切缘距瘤体距离进行统计;同时统计患者术后拔除胃管、首次进食和肛门排气时间以及术后并发症发生率和术后住院时间;将这些数据依照患者接受根治性全胃及远侧胃手术分别进行对比分析.另外,术后定期对患者进行随访,了解患者预后情况.

统计学处理 所有数据以SPSS22.0软件系统分析处

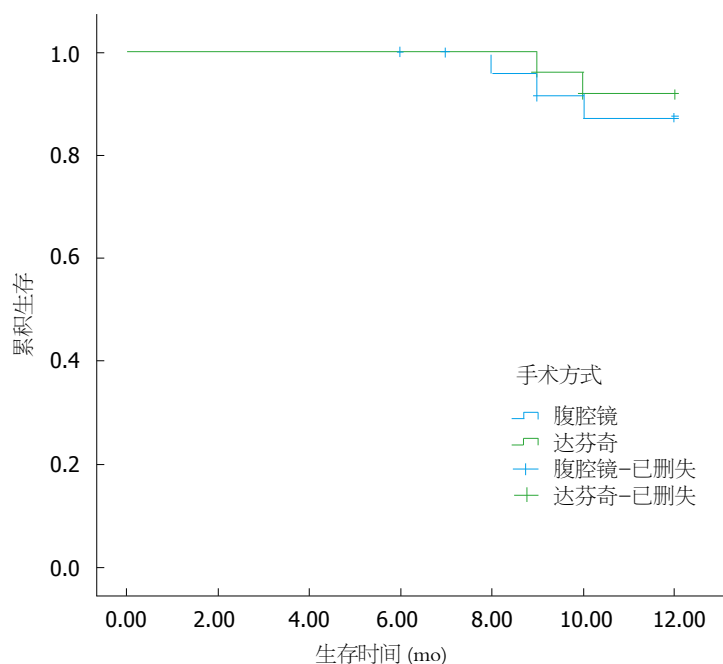


图4 二组患者术后生存率对比。

理, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 二组之间以 t 检验进行处理, 若方差不齐以 t 检验处理; 计数资料以 χ^2 检验处理, $n < 40$ 时使用Fisher确切法进行检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗疗效情况对比 通过对患者术中相关信息的统计分析, 发现达芬奇组在根治性远侧胃切除术及全胃切除术中的手术操作时间、切除标本的上下切缘距离以及清扫的淋巴结数目均明显大于腹腔镜组, 同时手术出血量明显少于腹腔镜手术组, 且通过 t 检验后发现差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2和3)。

2.2 患者术后恢复情况对比 虽然达芬奇组患者(无论是根治性远侧胃还是全胃手术)术后拔除胃管、肛门首次通气、首次进食以及术后住院时间均早于接受腹腔镜组, 但仅达芬奇根治性全胃切除手术患者术后出院时间早于腹腔镜组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$), 其余指标之间的差异均无明显统计学意义($P > 0.05$); 但达芬奇组所有患者住院期间所产生的住院费用均明显多于接受腹腔镜组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4和5)。

2.3 术后随访 截至2018-04对患者随访结果显示, 术后达芬奇组中2例患者出现肝脏, 1例出现腹腔多发转移, 死亡2例, 失访3例, 1年生存率93.2%, 中位生存时间11.797个月, 95%CI: 11.521-12.072; 腹腔镜组中有1例患者出现吻合口局部复发, 2例出现肝脏转移结节, 1例出现腹腔多发转移, 死亡3例, 失访3例, 1年生存率88.5%, 中位生

存时间11.621 mo, 95%CI: 11.205-12.037; 但经过Kaplan-Meier分析后发现, 二种手术方式对患者术后1年生存率影响的差异并无统计学意义, $P = 0.583$ (图4)。

3 讨论

研究显示, 全世界约70%的胃癌新发病例出现在发展中国家, 高达50%的新发患者属于亚洲东部人群, 且主要集中在我国^[5]。目前, 我国胃癌疾病的状况越来越严峻, 据相关数据统计, 每年我国胃癌新发病例数约为68万, 同时每年死于胃癌疾病的患者高达约50万人, 发病率及死亡率均位居我国恶性肿瘤疾病中的第二位^[6]。我国自2009年开始第一台达芬奇直肠癌手术后就将其操作系统不断推广应用于胃癌等疾病的外科治疗之中, 由于其具有相比于传统腹腔镜操作系统更优的3D成像系统以及高精密的灵活操作等优势不断获得广大外科医师的好评。

通过对本科室收治的82例腹腔镜与达芬奇治疗的胃癌患者相关信息进行对比后发现, 相比于腹腔镜手术而言, 患者接受达芬奇根治性全胃及远侧胃手术过程中会有更少的出血、更彻底的淋巴结清扫, 同时能够获得更安全的手术切缘距离, 但是, 术中所消耗的时间会有一定程度的增加; 而在患者的术后恢复中, 接受达芬奇手术的患者无论是根治性全胃还是远侧胃在术后首次进食、消化道功能恢复所需时间以及手术并发症的发生率方面均未见相比于腹腔镜手术患者而言的明显改变, 而手术费用方面则会明显高于后者; 但是值

得注意的是, 经过对患者的相关数据分析发现, 接受达芬奇根治性全胃手术的患者术后住院日明显低于腹腔镜全胃切除术患者, 而这种差异在根治性远侧胃切除术患者中却并未发现, 这可能就是达芬奇手术系统优势的体现; 另外, 通过对患者的术后随访发现二组患者术后的远期生存情况并未因手术操作方式的改变而发生明显的改变。

自2002第一台达芬奇机器人辅助下胃癌根治术的完成后^[7], 各国专家及学者不断在各个领域摸索此先进技术的可行性, 并逐渐将其熟练应用于普外科、泌尿外科及妇科等外科手术中^[8]。专家们通过在达芬奇操作系统的使用探索及经验总结发现, 其确实具有较多相比于腹腔镜操作的独特优势, 尤其是在患者治疗中的近期疗效^[9,10]。首先, 其具有独特的3D操作系统及可360°旋转的机械臂, 能够在保证充分且清晰的手术操作视野的同时获得更加灵活自如且精准的手术操作角度及空间, 极大程度的减少因术者个人因素所造成的操作不足^[11,12]; 同时, 在此基础上其还保证了较高的手术安全性^[13]。其次, 在手术操作过程中, 由于其具有灵活自如且精准的机械臂, 在一定程度上能够更加精准自如的完成一些较高难度的病灶切除、血管裸化及淋巴结的清扫, 并且能够避免血管、神经的损伤, 从而获得更加彻底的病灶切除及淋巴结清扫, 同时还能确保更少的手术出血^[14]; 尤其是在脾门及脾动脉周围的No. 10及No. 11组淋巴结清扫中, 其精准稳定的优势能够在清扫此处淋巴结时保证血管安全的前提下更大程度的完成淋巴结清扫^[15,16], 且这种优势在根治性全胃手术^[17]及高BMI患者^[18]中的更加明显。本研究中也得出相似结论。最后, 在对患者术后并发症的研究中存在一定程度的争议, 有的研究者指出达芬奇机器人操作系统相比于腹腔镜手术能够一定程度上降低胃癌患者术后并发症发生的几率, 为患者带来一定福音^[19,20]; 但也有研究表明, 两种手术方式的术后并发症发生率并无明显差异^[21,22]。而对于这两种操作方式对患者术后恢复及远期生存的影响方面的研究结果较为一致, 均认为达芬奇操作系统相比于腹腔镜手术不会起到明显改善作用^[23]。目前, 由于达芬奇操作系统具有对有熟练腹腔镜操作经验的外科医生而言较为容易掌握^[24,25]、能够依靠其灵活精准的操作最大程度的完成主刀医师所希望的术中操作细节^[26]、能够在保护胰脾等重要脏器及周围血管的前提下完成更加彻底的淋巴结清扫^[27]以及甚至可以在小切口辅助下完成全镜下标本切除及消化道的重建吻合^[28]等优势, 在2015年达芬奇机器胃癌手术专家共识中将达芬奇操作系统在胃癌疾病治疗中的适用范围推广至T4a的原发灶, 并且指出对于经验丰富、技术熟练的出色外科医师可适当将其

使用于III期胃癌患者的治疗中^[29]。

尽管如此, 达芬奇操作系统也并非完美无缺。第一, 由于达芬奇操作系统开机时间较长, 机械臂连接要求较高, 连接不当会直接导致术中操作时机械臂之间相互碰撞影响手术操作甚至损伤机器, 机械臂连接时必须小心谨慎, 即使是经过专业培训且熟练的外科医生也需要一定的时间完成安装步骤, 因此, 整个手术操作时间会一定程度上增加^[30], 而长时间的人工气腹会在一定程度上增加患者心脑血管意外发生的几率^[31], 虽然技术娴熟的术者及助手能够最大程度的缩减手术时间, 但这仍是一个潜在的风险。第二, 由于整个手术过程均是由术者远程操控机器完成, 缺乏术者对机械臂的直接控制, 万一术中机器出现故障, 无法保证及时停止所进行的操作, 很有可能出现一些危及患者生命的意外, 且有统计数据表明达芬奇机器人手术系统机械故障的发生率约为2.4%^[32], 这也是值得注意的问题。第三, 面对该新兴的进口产品, 目前在我国使用过程中所产生的费用仍较高, 已有多位专家指出达芬奇胃癌手术相比于腹腔镜而言会有较高的费用增加^[33,34], 而在本研究中也同样发现了此类问题, 虽然我科有意识的尽可能降低患者住院费用, 但接受达芬奇手术的胃癌患者其住院费用仍较接受腹腔镜的患者高出2万元左右。

总之, 达芬奇手术操作系统是顺应时代的先进科技产物, 其在根治性胃癌手术乃至其他外科手术中若能应用得当可以一定程度上减少患者手术所承受的创伤, 并获得更好的治疗效果, 为患者疾病的治疗带来福音; 但是, 其也是一把双刃剑, 若技术熟练程度不足或者使用不当反而可能会对患者产生一定的危害。这就要求外科医师在不断提升自身技术能力的同时慎重对待每一位病人、每一台手术, 充分发挥该科技的优势减轻患者疾患的痛苦。另外, 其手术费用问题也是一个有待解决的现实问题, 现如今我国已经开始研发国产手术操作系统, 并取得一定的成果, 不久的将来能够在一定程度上减轻患者的经济压力。

文章亮点

实验背景

外科手术一直是胃癌治疗的主要方式, 随着技术的发展, 根治性胃切除手术由原来的开腹逐渐向腹腔镜手术转变; 现阶段, 随着达芬奇机器人操作系统的出现, 外科微创手术更加精细, 但其在胃癌根治术中的具体应用价值仍缺乏较多临床数据支持。

实验动机

本研究通过将达芬奇操作系统与腹腔镜手术在胃癌根

治术中的具体疗效进行对比分析, 希望能够为达芬奇操作系统在胃癌根治手术中的应用提供一定依据。

实验目标

寻找达芬奇操作系统相比于腹腔镜手术在胃癌根治术中优势。

实验方法

本研究通过对比同期达芬奇胃癌根治术及腹腔镜胃癌根治术的患者在住院期间的临床数据以及术后随访资料, 以 t 检验、 χ^2 以及生存曲线分析的方法对二组患者的相关数据资料进行统计学分析。

实验结果

通过对比分析后发现, 达芬奇操作系统相比于腹腔镜而言能够使胃癌患者获得更好的近期治疗效果, 尤其是需要接受根治性全胃切除手术的患者; 但并不会明显改善患者疾病的预后情况, 且一定程度上会增加患者的经济压力。

实验结论

达芬奇操作系统的优势在于能够使胃癌患者有较明显的近期获益, 能在一定程度上提高患者的生存质量, 且这种优势在需行根治性全胃切除术的患者中更加明显, 但并不能对疾病的预后有明显的改善。

展望前景

本研究所纳入样本数据较小, 且随访时间较短; 下一步将扩大研究样本量并进行三至五年的详细随访, 希望能够获得更加全面且更有价值的研究成果。

4 参考文献

- McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr* 2016; 7: 418-419 [PMID: 26980827 DOI: 10.3945/an.116.012211]
- 胡建昆, 陈心足. 胃癌多学科协作诊疗模式现状. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 1-3
- Qiu J, Pankaj P, Jiang H, Zeng Y, Wu H. Laparoscopy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 1-7 [PMID: 23386142 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182747af7]
- 江志伟, 赵坤, 王刚, 鲍扬, 谢立飞, 刘凤涛, 潘华峰, 张小磊, 阮虎, 李宁, 黎介寿. 手术机器人系统在120例胃癌患者治疗中的应用. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 801-803 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.08.015]
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 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]
- Hashizume M, Shimada M, Tomikawa M, Ikeda Y, Takahashi I, Abe R, Koga F, Gotoh N, Konishi K, Maehara S, Sugimachi K. Early experiences of endoscopic procedures in general surgery assisted by a computer-enhanced surgical system. *Surg Endosc* 2002; 16: 1187-1191 [PMID: 11984681 DOI: 10.1007/s004640080154]
- Ishikawa N, Watanabe G. Ultra-minimally invasive cardiac surgery: robotic surgery and awake CABG. *Surg Today* 2015; 45: 1-7 [PMID: 25274467 DOI: 10.1007/s00595-014-0961-x]
- Shen W, Xi H, Wei B, Cui J, Bian S, Zhang K, Wang N, Huang X, Chen L. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: comparison of short-term surgical outcomes. *Surg Endosc* 2016; 30: 574-580 [PMID: 26208497 DOI: 10.1007/s00464-015-4241-7]
- 杜晓辉, 邢晓伟. 单中心达芬奇机器人胃癌根治术140例临床分析. *中华普外科手术学杂志(电子版)* 2017; 11: 20-22 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2017.01.008]
- Suda K, Ishida Y, Uyama I. Current status of robotic surgery for gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 1358-1361 [PMID: 25434438 DOI: 10.1007/s00595-015-1190-7]
- Procopiuc L, Tudor S, Mănuș M, Diculescu M, Vasilescu C. Robot-assisted surgery for gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 8-17 [PMID: 26798433 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i1.8]
- Coratti A, Fernandes E, Lombardi A, Di Marino M, Anecchiarico M, Felicioni L, Giulianotti PC. Robot-assisted surgery for gastric carcinoma: Five years follow-up and beyond: A single western center experience and long-term oncological outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1106-1113 [PMID: 25796984 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.01.014]
- 薛勇敢, 张秉栋, 李鹏, 刘洪一, 贾宝庆. 达芬奇机器人胃癌根治术临床疗效评价. *中华腹腔镜外科杂志(电子版)* 2014; 7: 6-9 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2014.06.003]
- Kim YM, Son T, Kim HI, Noh SH, Hyung WJ. Robotic D2 Lymph Node Dissection During Distal Subtotal Gastrectomy for Gastric Cancer: Toward Procedural Standardization. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2409-2410 [PMID: 26957501 DOI: 10.1245/s10434-016-5166-7]
- Herrera-Almario G, Patane M, Sarkaria I, Strong VE. Initial report of near-infrared fluorescence imaging as an intraoperative adjunct for lymph node harvesting during robot-assisted laparoscopic gastrectomy. *J Surg Oncol* 2016; 113: 768-770 [PMID: 27021142 DOI: 10.1002/jso.24226]
- Zhang S, Jiang ZW, Wang G, Feng XB, Liu J, Zhao J, Li JS. Robotic gastrectomy with transvaginal specimen extraction for female gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13332-13338 [PMID: 26715817 DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13332]
- Lee J, Kim YM, Woo Y, Obama K, Noh SH, Hyung WJ. Robotic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer patients with high body mass index: comparison with conventional laparoscopic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy. *Surg Endosc* 2015; 29: 3251-3260 [PMID: 25631106 DOI: 10.1007/s00464-015-4069-1]
- Park JY, Kim YW, Ryu KW, Eom BW, Yoon HM, Reim D. Emerging Role of Robot-assisted Gastrectomy: Analysis of Consecutive 200 Cases. *J Gastric Cancer* 2013; 13: 255-262 [PMID: 24511422 DOI: 10.5230/jgc.2013.13.4.255]
- Okumura N, Son T, Kim YM, Kim HI, An JY, Noh SH, Hyung WJ. Robotic gastrectomy for elderly gastric cancer patients: comparisons with robotic gastrectomy in younger patients and laparoscopic gastrectomy in the elderly. *Gastric Cancer* 2016; 19: 1125-1134 [PMID: 26541766 DOI: 10.1007/

- s10120-015-0560-6]
- 21 余佩武, 唐波. 达芬奇机器人辅助胃癌根治术的相关问题探讨. 中华普通外科手术学杂志(电子版) 2010; 4: 250-253 [DOI: 10.3877/amc.jissn.1674-3946.2010.03.005]
- 22 Park JM, Kim HI, Han SU, Yang HK, Kim YW, Lee HJ, An JY, Kim MC, Park S, Song KY, Oh SJ, Kong SH, Suh BJ, Yang DH, Ha TK, Hyung WJ, Ryu KW. Who may benefit from robotic gastrectomy?: A subgroup analysis of multicenter prospective comparative study data on robotic versus laparoscopic gastrectomy. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1944-1949 [PMID: 27514719 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.07.012]
- 23 Nakauchi M, Suda K, Susumu S, Kadoya S, Inaba K, Ishida Y, Uyama I. Comparison of the long-term outcomes of robotic radical gastrectomy for gastric cancer and conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2016; 30: 5444-5452 [PMID: 27129542 DOI: 10.1007/s00464-016-4904-z]
- 24 Zhou J, Shi Y, Qian F, Tang B, Hao Y, Zhao Y, Yu P. Cumulative summation analysis of learning curve for robot-assisted gastrectomy in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2015; 111: 760-767 [PMID: 25580709 DOI: 10.1002/jso.23876]
- 25 Hu WG, Ma JJ, Zang L, Xue P, Xu H, Wang ML, Lu AG, Li JW, Feng B, Zheng MH. Learning curve and long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 487-492 [PMID: 24933012 DOI: 10.1089/lap.2013.0570]
- 26 Son T, Hyung WJ. Robotic gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2015; 112: 271-278 [PMID: 26031408 DOI: 10.1002/jso.23926]
- 27 Hosogi H, Yoshimura F, Yamaura T, Satoh S, Uyama I, Kanaya S. Esophagogastric tube reconstruction with stapled pseudo-fornix in laparoscopic proximal gastrectomy: a novel technique proposed for Siewert type II tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399: 517-523 [PMID: 24424495 DOI: 10.1007/s00423-014-1163-0]
- 28 Greenleaf EK, Sun SX, Hollenbeak CS, Wong J. Minimally invasive surgery for gastric cancer: the American experience. *Gastric Cancer* 2017; 20: 368-378 [PMID: 26961133 DOI: 10.1007/s10120-016-0605-5]
- 29 余佩武, 赵永亮. 全腹腔镜全胃切除术消化道重建方式选择及技术要点. 中国实用外科杂志 2016; 36: 942-945 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.09.05]
- 30 余佩武, 陈凇, 曹晖. 达芬奇机器人胃癌手术专家共识(2015 版). 中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会. 中华消化外科杂志 2016; 15: 7-11 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1673-9752.2016.01.002]
- 31 Hong SS, Son SY, Shin HJ, Cui LH, Hur H, Han SU. Can Robotic Gastrectomy Surpass Laparoscopic Gastrectomy by Acquiring Long-Term Experience? A Propensity Score Analysis of a 7-Year Experience at a Single Institution. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 240-246 [PMID: 28053810 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.4.240]
- 32 Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Sioka E, Zacharoulis D. Robotic versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* 2017; 27: 245-253 [PMID: 27815863 DOI: 10.1007/s11695-016-2444-1]
- 33 Kim WT, Ham WS, Jeong W, Song HJ, Rha KH, Choi YD. Failure and malfunction of da Vinci Surgical systems during various robotic surgeries: experience from six departments at a single institute. *Urology* 2009; 74: 1234-1237 [PMID: 19716587 DOI: 10.1016/j.urology.2009.05.071]
- 34 Kim YW, Reim D, Park JY, Eom BW, Kook MC, Ryu KW, Yoon HM. Role of robot-assisted distal gastrectomy compared to laparoscopy-assisted distal gastrectomy in suprapancreatic nodal dissection for gastric cancer. *Surg Endosc* 2016; 30: 1547-1552 [PMID: 26169636 DOI: 10.1007/s00464-015-4372-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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

超声引导下无水乙醇与聚桂醇硬化治疗较大单纯性肝囊肿的临床疗效对比分析

长蒙, 姜葵, 王邦茂, 常毅湘

长蒙, 天津医科大学研究生院 天津市 300070

长蒙, 海洋石油总医院普内科 天津市 300452

姜葵, 王邦茂, 常毅湘, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300070

长蒙, 研究生在读, 研究方向为消化系统疾病.

作者贡献分布: 此课题由长蒙、姜葵及王邦茂共同设计; 研究过程由姜葵指导与长蒙完成; 研究试剂有天津医科大学总医院药剂科提供; 数据由B超医师常毅湘提供; 数据分析由姜葵指导; 长蒙完成.

通讯作者: 姜葵, 主任医师, 300070, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. jiangkui66@sohu.com

收稿日期: 2018-05-31

修回日期: 2018-07-18

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-28

Clinical efficacy of ultrasound-guided anhydrous ethanol vs lauromacrogol sclerotherapy in treatment of large simple hepatic cysts

Meng Chang, Kui Jiang, Bang-Mao Wang, Yi-Xiang Chang

Meng Chang, Tianjin Medical University Graduate School, Tianjin 300070, China

Meng Chang, Department of General Internal Medicine, Offshore Oil General Hospital, Tianjin 300452, China

Kui Jiang, Bang-Mao Wang, Yi-Xiang Chang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Correspondence to: Kui Jiang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300070, China. jiangkui66@sohu.com

Received: 2018-05-31

Revised: 2018-07-18

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-28

Abstract

AIM

To compare the clinical efficacy and adverse reactions of anhydrous ethanol and lauromacrogol injection in the treatment of simple hepatic cysts.

METHODS

One hundred and twelve patients with simple hepatic cysts ≥ 8 cm in diameter treated at our hospital from September 2009 to September 2016 were randomly divided into two groups to receive either anhydrous ethanol (group A, 69 cases) or lauromacrogol treatment (group B, 43 cases). Clinical efficacy and adverse reactions were compared in the two groups. The two groups were further divided into three subgroups each according to the size of the cyst: 8-12 cm, 13-16 cm, and 17-20 cm. The incidence of adverse reactions and abnormal liver function were compared among different subgroups.

RESULTS

The total effective rate did not differ significantly between groups A and B (95.7% vs 95.4%, $P > 0.05$). The cure rate of group B (67.4%) was significantly higher than that of group A (47.8%, $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in group A (39.1%) was also significantly higher than that of group B (18.6%, $P < 0.05$). The incidence of abdominal pain, abdominal distension, and abnormal liver function was significantly higher in group A than in group B ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The incidence of adverse reactions in the 8-12 cm, 13-16 cm, and 17-20 cm subgroups treated with absolute ethanol was 15.4%,

43.8%, and 81.8%, respectively ($P < 0.01$), and the incidence in group C was significantly higher than that of groups A and B ($P < 0.05$ or $P < 0.001$). The incidence of abnormal liver function in the 8-12 cm, 13-16 cm, and 17-20 cm subgroups treated with absolute ethanol was 11.5%, 37.5%, and 81.8%, respectively ($P < 0.001$), and the incidence in group C was significantly higher than that of groups A and B ($P < 0.05$ or $P < 0.001$). There were no significant difference in the incidence of adverse reactions or abnormal liver function between the three subgroups treated with lauromacrogol ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The total effective rate of anhydrous alcohol and lauromacrogol in the treatment of large hepatic cysts is comparable, but lauromacrogol is associated with a higher cure rate and lower incidence of adverse reactions.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic cyst; Absolute alcohol; Lauromacrogol; Sclerotherapy

Chang M, Jiang K, Wang BM, Chang YX. Clinical efficacy of ultrasound-guided anhydrous ethanol vs lauromacrogol sclerotherapy in treatment of large simple hepatic cysts. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1463-1469 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1463.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1463>

摘要

目的

对比研究超声引导下无水乙醇与聚桂醇注射液治疗单纯性肝囊肿的临床疗效及不良反应发生情况。

方法

选取2009-09/2016-09天津医科大学总医院收治的直径 ≥ 8 cm单纯性肝囊肿患者112例,根据治疗方法不同分为无水乙醇治疗组(A组, 69例)和聚桂醇治疗组(B组, 43例),比较两组患者治疗的临床疗效和不良反应发生情况;A组根据囊肿直径分为A组(8-12 cm)、B组(13-16 cm)、C组(17-20 cm),B组根据囊肿直径分为D组(8-12 cm)、E组(13-16 cm)、F组(17-20 cm);分别比较3组之间不良反应发生率及肝功能异常发生情况。

结果

两组患者的临床治疗总有效率分别为95.7%, 95.4%, 差异无统计学意义($P > 0.05$);B组的治愈率(67.4%)要优于A组(47.8%);A组不良反应发生率(39.1%)明显高于B组(18.6%),差异有统计学意义($P < 0.05$),且腹痛、腹胀及肝功能异常的发生率A组要明显高于B组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。经无水乙醇治疗的A、B、C三组,不良反应发生率分别为15.4%、43.8%、81.8%,各组间比较差异存在统计学意义($P < 0.01$),C组较A、B组

均有明显的统计意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$);其中肝功能异常发生率,3组分别为11.5%、37.5%、81.8%,各组间比较差异存在统计学意义($P < 0.001$),C组较A、B组均有明显的统计意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。经聚桂醇治疗D、E、F组,不良反应和肝功能异常发生率各组间比较均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

超声引导下无水乙醇与聚桂醇硬化治疗较大肝囊肿的总有效率相当,但聚桂醇治疗的治愈率更高,不良反应发生率低,值得临床推广;无水乙醇治疗期间,肝囊肿的直径越大,患者的不良反应发生率越高,对肝功能的影响越大。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝囊肿; 无水乙醇; 聚桂醇; 硬化治疗

核心提要: 超声引导下注射硬化剂治疗较大肝囊肿为临床中微创治疗方法,对比注射无水乙醇和聚桂醇在较大肝囊肿中治疗效果和安全性,对临床治疗提供参考依据有重要临床价值。

长蒙, 姜葵, 王邦茂, 常毅湘. 超声引导下无水乙醇与聚桂醇硬化治疗较大单纯性肝囊肿的临床疗效对比分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(24): 1463-1469 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1463.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1463>

0 引言

单纯性肝囊肿是先天性肝囊肿的一类,是一种良性肝内囊性病变,多认为其与胚胎发育期时肝内胆管或淋巴管上皮异常增生及分泌所致^[1]。其发病率约为2.5%-4.25%,更多见于老年患者,女性发病率高于男性^[2]。患者早期可无任何临床症状及肝损害,在病情严重时可出现腹胀、腹痛、黄疸和发热等临床表现,影响患者的工作生活^[3]。既往外科手术治疗费用高、损伤大、术后不良反应多^[4]。现B超引导下硬化剂治疗单纯性肝囊肿已成为首选^[5]。无水乙醇和聚桂醇已成为临床常用的硬化剂,相比无水乙醇,聚桂醇有刺激小、不引发剧烈疼痛、无醉酒反应、疗效较好等优势^[6,7]。目前,关于对比分析B超引导下无水乙醇与聚桂醇硬化治疗较大单纯性肝囊肿的报道较少,本研究就两种硬化剂治疗较大单纯性肝囊肿的疗效和不良反应发生情况进行对比分析,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2009-09/2016-09天津医科大学总医院收治的回访资料完整的单纯性肝囊肿患者112例,囊肿直

表 1 2组临床资料比较

分组	<i>n</i>	男/女	年龄 (岁)	囊肿直径 (cm)
A组	69	22/47	63.51 ± 11.07	13.31 ± 3.21
B组	43	16/27	66.19 ± 11.64	13.46 ± 3.19

表 2 2组临床疗效比较

分组	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	有效率/%	治愈率/%
A组	69	33	16	17	3	95.7	47.8
B组	43	29	3	9	2	95.4	67.4 ^a

^a*P*<0.05, 与A组比较.表 3 2组不良反应发生率比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	不良反应	无不良反应
A组	69	27 (39.1)	42 (60.9)
B组	43	8 (18.6) ^a	35 (81.4)

^a*P*<0.05, 与A组比较.表 4 两种治疗方法不良反应发生情况比较 *n* (%)

不良反应	A组	B组
腹痛	17 (24.6)	4 (9.3) ^a
腹胀	15 (21.7)	3 (7.0) ^a
纳差	10 (14.5)	5 (11.6)
醉酒过敏	3 (4.3)	0 (0)
肝功能异常	24 (34.8)	5 (11.6) ^a

^a*P*<0.05, 与A组比较.

径均≥8 cm, 所有患者术前均行B超、CT等检查明确诊断为单纯性肝囊肿. 根据患者治疗方法不同分为无水乙醇治疗组(即A组, 69例)、聚桂醇治疗组(即B组, 43例). 排除标准: (1)不能配合治疗者; (2)有凝血机制异常或出血倾向者不能纠正者; (3)囊肿穿刺无安全路径者; (4)有乙醇过敏史者; (5)严重心肺疾病; (6)肝功能异常者. 两组患者一般资料比较差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

1.2 方法 患者取仰卧位或左侧卧位, B超确定最佳穿刺位点, 严格遵守无菌操作, 对穿刺部位消毒后, 给2%利多卡因对穿刺位点附近软组织进行逐层浸润麻醉至肝脏包膜. 在B超的实时引导下, 用7F穿刺针进行穿刺, 针尖进入囊腔内之后, 固定好穿刺针, 将针芯拔出, 同时抽取囊液^[8], 送检囊液, 沿穿刺针置入导丝, 拔除穿刺针, 沿导丝置入7F引流管, 固定引流管, 常规引流囊液1-2 d, B

超明确囊液已流出后, A组采用无水乙醇灌洗法^[9], 则在抽尽囊液后, 注入囊液总量1/3-1/4无水乙醇反复冲洗至回抽液清亮, 最后用等量无水乙醇存留5 min后抽尽, 再保留无水乙醇5 mL, 注入乙醇量无限制. 退针前, 注入1-2 mL利多卡因, 以减轻拔针时可能引发的刺激性疼痛. B组采用Monfreux法^[10], 按药液: 空气 = 1:4将聚桂醇制成泡沫状硬化剂, 即配即用. 囊肿直径≤13 cm聚桂醇注入200 mg, 直径>13 cm者注入400 mg, 注入完毕20 min后, 嘱患者小幅度侧身以使聚桂醇与囊壁充分接触. 术后检测生命体征4-6 h, 并予以补液、支持治疗与处理, 术后1 wk复查肝功能、术后12 mo复查B超, 评价效率.

疗效判定^[11]: 治愈: 肝囊肿完全消失或基本消失(囊肿直径<0.5 cm); 显效: 囊肿较治疗前缩小1/3-2/3; 有效: 囊肿体积较治疗前有缩小(<1/3); 无效: 囊肿体积无明显

表 5 无水乙醇治疗后不同组别的肝囊肿患者不良反应发生率比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	不良反应	无不良反应	χ^2	<i>P</i>
A组	26	4 (15.4)	22 (84.6)	—	—
B组	32	14 (43.8)	18 (56.2)	—	—
C组	11	9 (81.8)	2 (18.2)	—	—
A与B	—	—	—	5.393	0.020
A与C	—	—	—	—	0.000
B与C	—	—	—	4.768	0.029

表 6 无水乙醇治疗后不同组别肝囊肿患者的肝功能异常发生率比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	肝功能异常	无肝功能异常	χ^2	<i>P</i>
A组	26	3 (11.5)	23 (88.5)	—	—
B组	32	12 (37.5)	20 (62.5)	—	—
C组	11	9 (81.8)	2 (18.2)	—	—
A与B	—	—	—	5.043	0.025
A与C	—	—	—	—	0.000
B与C	—	—	—	6.435	0.011

表 7 聚桂醇治疗后不同组别的肝囊肿患者不良反应发生率比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	不良反应	无不良反应	χ^2	<i>P</i>
D组	14	2 (14.3)	12 (85.7)	—	—
E组	19	2 (10.5)	17 (89.5)	—	—
F组	10	4 (40.0)	6 (60.0)	—	—
D与E	—	—	—	0.107	0.744
D与F	—	—	—	2.057	0.152
E与F	—	—	—	3.469	0.063

变化或与治疗前比较无显著性变化. 有效率 = (有效+显效+治愈例数)/总例数; 治愈率 = 治愈例数/总例数.

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件处理相关数据, 计量资料采用mean±SD表示, 采用*t*检验, 计数资料采用 χ^2 检验或Ridit分析, 以*P*<0.05为具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 A、B两组总有效率分别为95.7%、95.4%, 经Ridit分析, *R*₁ = 0.4703, *R*₂ = 0.5477, *u* = -1.532, *P* = 0.128>0.05; 两组治愈率分别为47.8%、67.4%, 经 χ^2 检验, χ^2 = 4.125, *v* = 1, *P* = 0.042<0.05(表2).

2.2 两组不良反应发生率及发生情况比较 A、B两组不良反应的发生率分别为39.1%、18.6%, 经 χ^2 检验, χ^2 = 5.195, *v* = 1, *P* = 0.023<0.05(表3). A、B两组患者治疗期间出现不同的不良反应症状, 对于腹痛、腹胀、肝功能异常发生率, B组明显低于A组, 差异均有统计学意义 (*P*<0.05或*P*<0.01)(表4).

2.3 不同直径肝囊肿经无水乙醇治疗后不良反应及肝功能异常发生率比较 A、B、C组经 χ^2 检验, χ^2 = 14.857, *v* = 2, *P* = 0.001<0.05. 其中, A组和B组比较, χ^2 = 5.393, *P* = 0.020; A组和C组比较采用Fisher精确检验, *P* = 0.000; B组和C组比较, χ^2 = 4.768, *P* = 0.029. C组较A、B组均有明显的统计意义, 表明C组的不良反应发生率明显高于A、B组(表5).

A、B、C组经 χ^2 检验, χ^2 = 17.025, *v* = 2, *P* = 0.000<0.05. A组和B组比较, χ^2 = 5.043, *P* = 0.025; A组和C组比较采用Fisher精确检验, *P* = 0.000; B组和C组比较, χ^2 = 6.435, *P* = 0.011. C组较A、B组均有明显的统计意义, 表明C组的肝功能异常发生率明显高于A、B组(表6).

2.4 不同直径肝囊肿经聚桂醇治疗后不良反应及肝功能异常发生率比较 D、E、F组经 χ^2 检验, χ^2 = 4.014, *v* = 2, *P* = 0.134. 各组比较无统计学意义 (*P*>0.05)(表7). D、E、F组经 χ^2 检验, χ^2 = 4.308, *v* = 2, *P* = 0.116. 各组

表 8 聚桂醇治疗后不同组别肝囊肿患者的肝功能异常发生率比较 n (%)

分组	n	肝功能异常	无肝功能异常	χ^2	P
D组	14	1 (7.1)	13 (92.9)	—	—
E组	19	1 (5.3)	18 (94.7)	—	—
F组	10	3 (30.0)	7 (70.0)	—	—
D与E	—	—	—	0.050	0.823
D与F	—	—	—	2.194	0.139
E与F	—	—	—	3.372	0.066

比较无统计学意义($P>0.05$)(表8).

3 讨论

单纯性肝囊肿是临床常见病, 国内陈建慧等^[12]报道单纯性肝囊肿50岁以前发病率为9.4%, 50-70岁发病率为19.2%. 显示本病好发于中年以上, 且随年龄增长发病率有升高趋势. 同时随年龄的增长, 其囊肿的大小均有不同程度的增大, 直径小于3 cm者变化缓慢, 3.0 cm以上者增长相对较快, 部分患者也由单发性囊肿演变为多发性^[13]. 囊肿较小时一般无明显临床症状, 当肝囊肿逐渐增大(直径>5 cm)并压迫周围器官或出现囊内感染、出血等并发症时可出现明显的临床症状, 如腹痛、发热、食欲减退等, 增大到一定程度时可能出现囊肿破裂, 出现急性肺栓塞, 梗阻性黄疸等^[14-16]. 有人认为囊肿直径>3 cm者就可以治疗, 不需等出现症状或并发症及囊肿较大时才治疗. 本研究选择囊肿直径 ≥ 8 cm者为研究对象, 具有明显的临床意义.

目前治疗单纯性肝囊肿的方法主要有B超引导下行囊腔穿刺抽液术, 或腹腔镜下囊肿开窗术或去顶术, 以及超声引导下硬化剂治疗, 且B超引导下硬化剂治疗已经在临床广泛应用^[17-19]. 无水乙醇硬化治疗肝囊肿机制与乙醇使囊壁上皮细胞脱水、蛋白质变性导致组织坏死, 以及产生无菌性粘连有关, 从而闭塞囊腔^[20]有关. 聚桂醇化学名为聚氧乙炔月桂醇醚, 是一种新型的清洁剂类血管硬化剂^[21]. 其用于治疗肝囊肿的主要机制是使囊壁发生无菌性炎症, 导致细胞凝固和脱水, 最终导致其囊肿的纤维化, 另外, 聚桂醇还可以损伤血管内皮细胞, 使血管内皮血栓形成, 阻塞血管, 导致囊壁缺血坏死, 最终导致囊肿纤维化^[7].

本研究表明两种硬化剂对于直径 ≥ 8 cm的单纯性肝囊肿, 以术后12 mo复查B超评价疗效, 显示均有较高的临床疗效, 二者总有效率均可达到90%以上, 无统计学差异, 但治愈率聚桂醇组(67.4%)高于无水乙醇组(47.8%). 既往在较大单纯性肝囊肿无水乙醇硬化治疗有文献报道, 刘会侠等^[22]研究报道直径>8 cm的囊肿治疗有效率为75.76%, 陈钟^[23]研究报道直径>9 cm的囊肿

有效率为42.10%, 李敏利等^[24]在老年前期肝囊肿无水乙醇硬化治疗研究中报道囊肿直径在8.1-10 cm有效率为90%, 治愈率为76.7%, 囊肿直径大于>10 cm有效率为81.0%, 治愈率为42.9%; 刘静等^[17]报道直径>5 cm的单纯性囊肿两种硬化剂治疗术后观察3 mo及6 mo有效率均为100%, 术后3 mo无水乙醇组、聚桂醇组治愈率分别为75.00%、73.33%, 术后6 mo两组分别为90.63%、90.00%. 上述研究总体提示囊肿直径越大, 治疗效果越差, 且选择术后复查的时间长短不同, 治愈率会有变化. 无水乙醇和聚桂醇在肝囊肿患者中治疗均有显著疗效, 但聚桂醇治愈率显著高于无水乙醇, 分析认为聚桂醇对肝囊肿和血管有显著硬化作用, 同时能减轻对正常肝组织损伤, 可促进治疗后患者愈合和康复, 进而提高患者临床治愈率. 本项研究发现两组有效率及治愈率明显高于文献报道, 疗效满意, 主要原因考虑如下: (1)聚桂醇用量充足, 依据囊肿大小给予200-400 mg, 目前关于聚桂醇治疗肝囊肿的安全剂量及最佳有效剂量, 目前无统一标准, 有学者推荐一次最大留置剂量不超过500 mg^[25], 也有学者报道一次性注入聚桂醇的最大剂量达700 mg^[26], 目前工作中一般直径<5 cm者注入100 mg, 直径大于>5 cm者注入200 mg, 本研究提示依据囊肿大小注入合适剂量的聚桂醇可以提高较大肝囊肿的治愈率及有效率; (2)每次注入酒精前尽可能抽尽囊液, 以提高囊腔内酒精浓度. 郭新忠等^[27]通过评估囊腔内酒精浓度与疗效关系表明, 囊腔内酒精浓度超过40%才能达到效果. 酒精注射后改变患者体位, 使酒精与囊壁充分接触. 囊液浑浊, 用生理盐水反复冲洗至清亮后, 再用酒精硬化. 采用无水乙醇灌洗法, 在反复冲洗过程中, 乙醇浓度递增, 使囊壁上皮细胞与无水乙醇充分接触, 明显提高疗效^[9]. 对于直径较大的囊肿, 予以置管引流冲洗, 可提高治愈率^[28].

本研究显示聚桂醇治疗组不良反应发生率明显低于无水乙醇治疗组, 究其原因考虑与聚桂醇药物具有局部麻醉、镇痛和止血作用有关, 安全性方面与董金斌等^[17]研究的结果一致. 本研究无水乙醇治疗组以腹痛、腹胀、肝功能损害为主要表现, 可出现醉酒症状,

按囊肿直径大小分组比较, 组间不良反应的发生率存在统计学差异, 提示囊肿直径越大, 无水乙醇组不良反应发生率越高, 肝损害发生率越高. 无水乙醇不良反应发生率较高, 考虑与其刺激性、渗透性较强, 易进入穿刺针道、肝包膜引起腹痛, 进入囊腔后浓度下降快而易渗透肝脏, 引起转氨酶增高, 渗入周围组织及血管引起醉酒反应. 且无水乙醇具有明显的烧灼性, 注入无水乙醇越多腹痛越明显, 同时应考虑到无水乙醇中含有甲醇、异丙醇、羧基化合物及还原性高锰酸钾, 这些物质同样能引起患者不适感^[29]. 对于不良反应, 聚桂醇组仅在囊肿直径13-16 cm组发生1例, 17-20 cm组发生7例, 样本量小未做统计学分析, 需扩大样本量进一步研究. 随着年龄的增大肝囊肿直径明显增大, 数量增多, 术后并发症相对增多.

总之, 无水乙醇与聚桂醇硬化治疗单纯性肝囊肿疗效肯定, 且聚桂醇治愈率更高, 聚桂醇不良反应发生率明显低于无水乙醇, 对于囊肿直径较大、肝功能储备不佳、酒精敏感的患者, 可以考虑首选聚桂醇硬化治疗, 提高治愈率; 对其安全剂量及最佳有效剂量还需进一步研究.

文章亮点

实验背景

肝囊肿为肝脏常见疾病, 较大肝囊肿需积极临床治疗, 以减轻对患者肝功能影响. 超声引导下注射硬化剂具有创伤小、疗效显著等优点, 已经取代开放性手术, 成为目前临床首选手术方式. 但不同硬化剂在肝囊肿, 特别在直径 ≥ 8 cm较大肝囊肿患者中治疗效果临床研究、报道较少, 本研究对临床中常用两种硬化剂, 无水乙醇和聚桂醇在较大肝囊肿中注射硬化治疗效果、安全性进行分析和研究, 对临床选择硬化剂有重要指导依据.

实验动机

本研究重在对比超声引导下分别注射无水乙醇和聚桂醇治疗较大肝囊肿疗效和安全性, 并分别根据肝囊肿直径在组间分亚组进行分析, 重点分析组间及组内不同囊肿直径疗效和安全性, 以获得在不同直径肝囊肿患者中选择最佳硬化剂注射治疗指导依据.

实验目标

本研究对比超声引导下注射无水乙醇和聚桂醇在直径 ≥ 8 cm肝囊肿中治疗有效率、治愈率及不良反应发生率、肝功能异常率, 同时分别以肝囊肿直径8-12 cm、13-16 cm、17-20 cm对两组再次分组对比治疗不良反应

和肝功能异常率, 实现对较大直径肝囊肿采用无水乙醇、聚桂醇治疗效果和安全性研究, 对指导临床治疗工作有重要价值.

实验方法

本研究采用临床回顾性研究方法, 按照疗效评定标准, 对两组患者治疗后疗效进行评估并统计, 同时对患者不良反应和肝功能异常发生情况进行统计, 用SPSS20.0统计学软件处理相关数据.

实验结果

本研究得出超声下注射无水乙醇与超声下注射聚桂醇治疗较大肝囊肿直径总有效率均在95%以上, 但聚桂醇治愈率显著高于无水乙醇, 认为两者治疗效果相当, 但聚桂醇治愈率显著升高. 本研究得出, 超声下注射无水乙醇治疗肝囊肿相对聚桂醇能增加患者不良反应和肝功能异常率, 同时得出肝囊肿直径越大患者无水乙醇治疗不良反应和肝功能异常率随之升高, 但聚桂醇治疗无显著差异, 证实聚桂醇治疗较大直径肝囊肿有更显著安全性, 临床中针对更高直径肝囊肿可优先考虑采用聚桂醇治疗.

实验结论

本研究发现, 在较大肝囊肿中采用无水乙醇注射治疗, 随着肝囊肿直径增加, 治疗不良反应和肝功能异常率随之增加, 而聚桂醇相对安全性较高. 临床中在选择不同种类硬化剂治疗较大直径肝囊肿时, 可从肝囊肿直径、患者一般情况及肝功能情况进行综合性选择. 同时能对具体肝囊肿直径患者, 术前预评估不同硬化剂治疗效果和安全性, 对临床治疗有详细、全面指导参考依据.

展望前景

经过本次研究, 总结超声引导下无水乙醇和聚桂醇在直径为8-20 cm肝囊肿治疗中效果和安全性, 并从组间、组内进行对比分析, 弥补现有临床研究不足, 为今后研究提供参考方向.

4 参考文献

- 董金斌, 石益海, 方卫兵. 超声引导下聚桂醇与无水乙醇硬化治疗单纯性肝囊肿的疗效分析与对比研究. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 1160-1164 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.06.029]
- 王有全. 超声引导下聚桂醇硬化治疗单纯性肝囊肿初步研究. 实用肝脏病杂志 2017; 20: 748-751 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.06.027]
- 由继瑜. 彩超引导下经皮无水酒精硬化治疗肝囊肿的临床效果分析. 中国实用医药 2016; 11: 111-112 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.25.070]
- 覃祖云, 郭亚兵. 鱼肝油酸钠与聚桂醇硬化治疗肝囊肿的疗效对比. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1107-1109 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.07.026]

- 5 张庆, 钱林学, 贺文. 单纯性肝肾囊肿三种酒精硬化治疗方法临床疗效. 中国医学影像技术 2007; 23: 1555-1557 [DOI: 10.3321/j.issn.1003-3289.2007.10.036]
- 6 刘合艳. 超声引导下不同硬化剂注射治疗肝囊肿的临床效果评价. 中国实用医药 2016; 11: 240-241 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.27.160]
- 7 吴燕. 超声引导下不同硬化剂注射治疗肝囊肿的疗效观察. 右江医学 2014; 42: 296-299; 302 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2014.03.010]
- 8 李辉. B超引导下注射无水乙醇与聚桂醇治疗单纯性肝囊肿的效果对比. 医学影像与检验 2017; 2095-8439 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8439.2017.06.327]
- 9 杨欲晓, 王义霞, 杨宏亮. 超声引导介入治疗肝囊肿468例疗效评价. 中华医学超声杂志(电子版) 2011; 8: 586-590 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2011.03.022]
- 10 王保纪. 超声引导下无水乙醇或聚桂醇介入治疗肝囊肿的效果观察. 中国实用医刊 2018; 45: 88-91 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2018.09.029]
- 11 王树松, 陈萍, 楚昭莹. 超声引导置管大剂量无水乙醇硬化治疗巨大肝囊肿. 中国微创外科杂志 2012; 12: 618-620 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2012.07.013]
- 12 陈建慧, 杜燕, 赵立翌. 单纯性肝肾囊肿发病特点分析. 江苏医药 2008; 34: 1179-1180 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-3685.2008.11.047]
- 13 陈鸿, 李建卫. 单纯性肝囊肿变化规律及增龄的相关性. 实用老年医学 2001; 15: 215-215 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2001.04.022]
- 14 王豪, 蒋婷, 付峻林. 超声引导下注射聚桂醇硬化治疗单纯性肝囊肿临床分析. 中外医学研究 2015; 29: 86-87 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.29.042]
- 15 仲跻凤. 聚桂醇泡沫硬化后超声介入治疗肝、肾及卵巢囊肿的临床观察. 海军医学杂志 2015; 36: 416-418 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0754.2015.05.013]
- 16 郭金瑞. 超声引导下穿刺介入治疗肝囊肿的临床应用价值观察. 中国医疗器械信息 2018; 24: 92-93 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6586.2018.09.041]
- 17 刘静, 孟庆欣, 崔启超. 超声引导下经皮穿刺聚桂醇注射液与无水乙醇硬化治疗单纯性肝囊肿的疗效对比研究. 现代生物医学进展 2017; 17: 5681-5685, 5672 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.29.018]
- 18 陈大勇. 不同药物超声指引下治疗单纯性肝囊肿的观察. 北方药学 2017; 14: 122-123 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2017.04.109]
- 19 郁鹏, 刘洪兰, 吴彦. 两种不同硬化剂介入超声下硬化治疗肝囊肿的临床对比分析. 实用医学影像杂志 2018; 19: 103-105 [DOI: 10.16106/j.cnki.cn14-1281/r.2018.02.004]
- 20 史宇恒, 周华. 超声引导下肾囊肿无水酒精硬化疗法临床分析. 临床超声医学杂志 2002; 4: 113-114 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2002.02.028]
- 21 谭建福, 艾婷, 赵云. 介入硬化剂聚桂醇的临床应用及研究进展. 中国全科医学 2013; 16: 3509-3511 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.28.071]
- 22 刘会侠, 桂普国. 彩超引导下经皮无水酒精硬化治疗肝囊肿的疗效分析. 临床医学 2017; 4: 53-54 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201712027]
- 23 陈钟, 马明, 刘文平. 体外超声辅助NOTES术中肝囊肿定位行开窗治疗1例报道. 胃肠病学和肝病杂志 2017; 26: 1189,1192 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.10.031]
- 24 管正平. 超声对不典型肝囊肿、肝脓肿和肝囊肿型恶性肿瘤的鉴别诊断价值探讨. 中外医疗 2015; 31: 176-177; 186 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2015.31.080]
- 25 余松远. 2种硬化剂在单纯性肝肾囊肿硬化治疗中的对比研究. 中国中西医结合影像学杂志 2011; 9: 233-235 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2011.03.013]
- 26 李颀, 李龙, 刁美. 腹腔镜治疗小儿肝囊肿的临床研究. 中华小儿外科杂志 2016; 37: 913-916 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.12.008]
- 27 郭新忠, 李慧颖, 马甜甜. 超声诊断在肝胆疾病治疗中的临床价值. 肝脏 2015; 9: 693-695 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2015.09.010]
- 28 申权, 薛涣洲, 姜青峰. 单纯性肝囊肿两种方式无水乙醇硬化治疗的比较. 临床研究 2007; 4: 58-59 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2007.12.035]
- 29 刘斌, 汪勇, 毛新志. 超声引导下肝囊肿三种不同方法疗效对比研究. 医学理论与实践 2016; 29: 1684-1685 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2016.13.002]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



末端结肠终末造口预防性放置补片的最新进展

张俊松, 吴立胜

张俊松, 安徽医科大学第三附属医院合肥市滨湖医院急诊微创外科
安徽省合肥市 230601

吴立胜, 中国科学技术大学附属第一医院疝与减重代谢外科 安徽省
合肥市 230001

张俊松, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤及腹壁疝的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文题目由吴立胜制定; 本论文撰写由张俊松于吴立胜
指导下完成。

通讯作者: 吴立胜, 副教授, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 中国科
学技术大学附属第一医院疝与减重代谢外科. wlsheng1210@163.com
电话: 0551-62283237

收稿日期: 2018-05-19

修回日期: 2018-07-15

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-28

New advances in prophylactic mesh placement in end colostomy

Jun-Song Zhang, Li-Sheng Wu

Jun-Song Zhang, Department of Emergency Minimally Invasive Surgery, Hefei Binhu Hospital, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Li-Sheng Wu, Department of Hernia and Weight-loss Metabolism, the First Affiliated Hospital of the University of Science and Technology of China, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Li-Sheng Wu, Associate Professor, Department of Hernia and Weight-loss Metabolism, the First Affiliated Hospital of the University of Science and Technology of China, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. wlsheng1210@163.com

Received: 2018-05-19

Revised: 2018-07-15

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-28

Abstract

Patients with end colostomy often undergo multiple operations because of high incidence and recurrence rates of parastomal hernia. Therefore, it is particularly important to prevent the occurrence of parastomal hernia when undergoing an end colostomy. Using a prophylactic mesh, which is developed and gradually recognized in recent years, is one of the methods to prevent parastomal hernia. Here, we review the application and new advances in prophylactic mesh placement in end colostomy.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: End-colostomy; Prophylactic mesh; Parastomal hernia

Zhang JS, Wu LS. New advances in prophylactic mesh placement in end colostomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1470-1477 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1470.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i24.1470>

摘要

末端结肠终末造口因其造口旁疝发生率和复发率高致使患者往往需经历多次的手术治疗, 且治疗效果差强人意. 针对这一临床问题, 在行末端结肠终末造口时预防造口旁疝的发生显得尤为重要. 预防性放置补片是近年发展并逐渐得到认可的预防造口旁疝方式之一. 本文将重点对末端结肠终末造口预防性放置补片的现状及最新进展进行综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 末端结肠造口; 预防性放置补片; 造口旁疝

核心提要: 末端结肠终末造口术后造口旁疝发病率高, 且治疗效果较差, 而在首次手术时采取相关措施预防造口旁疝前景广阔. 已有证据显示, 末端结肠终末造口中预防性放置补片较其他方式预防造口旁疝效果更好, 对指导临床治疗有一定价值.

张俊松, 吴立胜. 末端结肠终末造口预防性放置补片的最新进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(24): 1470-1477 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1470.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1470>

0 引言

末端结肠肿瘤、某些良性疾病或创伤等往往需临时或永久性结肠造口, 而造口旁疝在造口术后的发病率第一年高达30%, 第二年约40%, 且造口时间越长造口旁疝发生率越高, 可达50%以上^[1]. 并且, 造口旁疝的手术修补结果并不令人满意, 其复发率高达33%, 即使使用补片修补仍有6.9%-17%的复发率^[2]. 因此, 预防造口旁疝的发生成为关注焦点. 目前造口旁疝的预防措施主要集中于以下三个方面: (1)围手术期管理: 对形成造口旁疝独立因素中的可控因素进行调节: 如控制体重、适量锻炼, 改善糖尿病、营养不良、肝肾功能不全、维生素缺乏等; (2)造口本身的处理: 造口位置(经腹直肌或腹直肌旁造口)、造口方式(经腹膜或腹膜外造口)以及造口大小; (3)预防性放置补片. 本文对近年来国内外在末端结肠终末造口中使用补片预防造口旁疝方面的文献进行回顾分析, 以阐明其安全性、疗效、各种手术方式、补片材料的选择, 存在的问题以及未来发展趋势.

1 使用补片预防造口旁疝的安全有效性

1.1 手术安全性 手术安全性包括两个方面: 即是否影响患者生存率和是否增加补片相关并发症的发生率, 如感染、黏连、梗阻、穿孔和排斥反应等. 到目前为止, 几乎所有研究均显示末端结肠造口时应用补片预防造口旁疝是安全的, 并不增加死亡率和术后并发症, 甚至在一些污染手术也显示同样的结论^[2-7]. Brandsma等^[8]一项纳入150例末端结肠造口患者(补片组72例, 对照组78例)的前瞻性多中心随机对照试验显示, 预置补片组与对照组相比在造口或补片相关并发症、瘘或造口狭窄、术后疼痛及生活质量等之间无统计学差异, 且手术安全可靠. López-Cano等^[9]对末端结肠造口预防性放置补片的7组共451例临床资料进行Meta分

析, 结果显示, 末端结肠造口时应用补片预防造口旁疝可降低造口旁疝发生率和随后造口旁疝修补的风险, 且不增加伤口感染率. 此外, 预置补片预防造口旁疝不仅在结肠造口的应用是安全的, 其在末端回肠造口的手术中同样显示安全可靠, 不增加术后并发症及死亡率^[10].

1.2 手术疗效 目前, 绝大多数研究结果显示末端结肠终末造口预防性放置补片可降低造口旁疝发生率. 在国内外的研究中, 除Onlay层面修补因复发率相对较高而研究较少以外, 各种不同术式, 不同的补片材料均有报道. 一项以大网孔轻量型聚丙烯补片Sublay方法修补的研究^[11]显示, 在4年的随访后, 研究组32例中2例出现造口旁疝(发生率6.25%), 对照组26例中12例出现造口旁疝(发生率46.15%). 研究组出现造口旁疝率远小于对照组. 另一项研究^[12]采用16 cm×16 cm带中央孔的聚氟乙烯补片在行开放的手术方式结肠末端造口时置于腹膜下, 结果显示在12 mo随访CT检查发现2例(6.4%)造口旁疝患者, 较常规末端结肠造口术后造口旁疝发生率明显降低. 近年来, 随着腹腔镜技术的广泛应用, 大量腹腔镜下末端结肠造口预防性放置补片的研究也逐渐增多. Philippe Hauters报道^[6], 29例行末端结肠造口的患者采用腹腔镜下改良Sugarbaker法放置补片, 2年随访结果, 出现2例(6.9%) I a型造口旁疝. 然而, 也有少量研究显示末端结肠造口预防性放置补片不能降低造口旁疝发生率^[13,14]; Nikberg等^[13]报道, 对照分析放置补片组与不放置补片的末端结肠造口患者造口旁疝的发生率, 结果显示, 放置补片组平均随访24 mo、对照组平均随访36 mo, 结果显示两组临床证实和CT证实的造口旁疝发生率均相同, 分别为25%和53%. 相比这些少量阴性结果的研究, 绝大多数研究及系统评论均支持末端结肠造口预防性放置补片可降低造口旁疝发生率. 因此, 欧洲疝学会关于造口旁疝的预防和处理指南^[1]指出, 高质量证据支持择期行永久性末端结肠造口时使用预防性补片以降低造口旁疝发生率. 虽现在大量研究证据表明末端结肠造口预防性放置补片可有效降低造口旁疝发生率, 但仍需更多的大样本随机对照试验进一步研究其疗效.

2 补片

在造口旁疝的修补中应用补片已成为金标准. 而在行预防性放置补片的末端结肠终末造口时, 补片的选择是所要考虑的重要问题之一. 在末端结肠终末造口放置补片预防造口旁疝的研究中所用补片均为造口旁疝修补的各类补片, 总体可以分为合成补片和生物补片

表 1 造口旁疝修补术常用补片

分组合成补片	型号	材料	孔径	吸收与否	重量
合成补片	Vicryl	聚乳酸羟基乙酸	小(0.4 mm)	是(60–90 d)	中量型: 56 g/m ²
	Gore–Tex	e–PTFE	微孔(3 μm)	否	重量型
	Prolene	聚丙烯	大(1–2 mm)	否	重量型
	Marlex	聚丙烯	小–中(0.1–0.8 mm)	否	重量型: 80–100 g/m ²
	Prolite	聚丙烯	大(1 mm)	否	轻量型
	3D Max	聚丙烯		否	
	Optilene	聚丙烯			
	Polysoft	聚丙烯			
	Surgipro	聚丙烯			
	Trelex	聚丙烯			
	Atrium	聚丙烯			
	Premilene	聚丙烯			
	Parietene	聚丙烯			
	Parietene Light	聚丙烯	大(1.0–3.6 mm)		轻/中量型: 36–48 g/m ²
	Mersilene	聚酯	大(1–2 mm)	否	轻量型: 约40 g/m ²
	Dexon	聚羟基乙酸	中(0.75 mm)	是(60–90 d)	
	Safil	聚羟基乙酸			
	Parietex	聚酯/胶原蛋白	大(>3 mm)	部分(20 d)	中量型: 75 g/m ²
	Vypro, Vypro II	聚丙烯/聚多糖	大(>3 mm)	部分(42 d)	轻量型: 25–30 g/m ²
	Gore–Tex Dual mesh	e–PTFE	微(3/22 μm)	否	重量型
	Composix EX, Dulex	聚丙烯/e–PTFE	中(0.8 mm)	否	轻量型
	Proceed	聚丙烯/氧化纤维素	大	部分(<30 d)	轻量型: 45 g/m ²
	Dynamesh IPOM	聚丙烯/PVDF	大(1–2 mm)	部分	中量型: 60 g/m ²
	Sepramesh	聚丙烯/透明质酸钠	大(1–2 mm)	部分(<30 d)	重量型: 102 g/m ²
生物补片	Ultrapro	聚丙烯/聚卡普隆	大(>3 mm)	部分(<140 d)	重量型: 28 g/m ²
	Ti–mesh	聚丙烯/钛	大(>1 mm)		
	否	轻/超轻量型: 16–35 g/m ²			
	C–Qur	聚丙烯/Ω–3–脂肪酸	大(>1 mm)	部分(120 d)	中量型: 50 g/m ²
	Surgsis	猪小肠黏膜下层			
	Fortagen	猪小肠黏膜下层			
	Alloderm	人脱细胞真皮基质			
	Flex HD	人脱细胞真皮基质			
	Allomax	人脱细胞真皮基质			
	Collamend	异种脱细胞真皮基质 (猪/牛)			
	Strattice	异种脱细胞真皮基质 (猪/牛)			
	Permacol	异种脱细胞真皮基质 (猪/牛)			
	XenMatriX	异种脱细胞真皮基质 (猪/牛)			
	SurgiMend	异种脱细胞真皮基质 (猪/牛)			

两大类(表1).

2.1 合成补片 合成补片根据补片材料有: 聚丙烯、膨化聚四氟乙烯(expanded polytetrafluoroethylene, e-PTFE), 聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF), 聚酯类、聚羟基乙酸, 聚乳酸羟基乙酸等. 聚丙烯补片是目前应用最为广泛的补片. 聚丙烯补片的大网孔

利于胶原纤维向网片内生长^[3], 可与机体组织融合, 其不可吸收、张力大等特点可明显减少造口旁疝的发生, 但聚丙烯补片利于胶原纤维向网片内生长的特点也可导致显著的炎症反应, 从而造成严重的黏连、侵蚀或切口感染等并发症的发生^[15], 如与肠管直接接触可造成黏连甚至肠瘘可能, 因而聚丙烯补片在末端结

肠终末造口预防性放置补片时不可直接用于腹腔内. 这种补片的价格相对便宜、强度大等优点促进其广泛使用, 而潜在并发症多的风险又限制其应用范围. e-PTFE补片的微孔型的结构可防止组织长入补片内, 减少黏连形成, 使其可用于腹腔内, 应用时需以缝线固定补片; 相比聚丙烯补片, e-PTFE较为柔软, 植入体内后组织耐受性更好, 而微孔型结构较于聚丙烯补片更易于增加感染的潜在风险, 一旦感染必须移除补片^[16,17]. Costello等^[18]在造口旁疝修补时对比Prolene补片置于腹膜前和e-PTFE补片置于腹腔内两种术式发现, 两组患者复发率无明显差异, 但前者有更多的腹部不适感.

随着腹腔镜技术的发展, 在末端结肠造口时预防性放置补片置于腹膜下越来越普遍, 开发出了以聚丙烯、聚酯或e-PTFE为基础加涂层或双层材料的复合补片, 使其同时具有高强度和防黏连的双重优点. 复合补片是一种特殊的合成补片, 其朝向腹壁面为不可吸收的聚丙烯材料以促进其与腹壁黏连, 而朝向腹腔面为e-PTFE或有相似作用的防黏连涂层, 可减少腹腔内容物与补片黏连而造成肠瘘风险. 然而, 这些补片仍有潜在风险. 有研究称^[19], 复合补片在短期内防黏连效果好, 而随时间推移其防黏连效果逐步下降, 可能与其表面涂层的逐步吸收有关. 而目前的复合补片除Core-Tex、Composix EX和Ti-mesh为不可吸收补片, 其余均为部分可吸收补片. 这使得复合补片的上述缺点短期内不能得到根本控制. 钛涂层聚丙烯补片是一种新型复合补片, 已有证据表明其在腹腔镜手术术后疼痛方面优于Parietex^[20]. 该补片的不可吸收的特点使其可能成为各种疝修补IPOM术式的最优选择之一, 但其他方面的优缺点仍缺乏足够的研究. 合成补片随时间推移出现收缩的特点在复合补片中也有体现. 这一现象造成补片对局部组织加强的强度随时间推移而下降, 是形成造口旁疝或造口旁疝复发的原因之一, 特别在Keyhole术式中, 由于补片收缩造成乙状结肠通过补片区的孔径增大而增加造口旁疝形成风险.

2.2 生物补片 生物补片最大的优点是可在污染环境中使用, 是由可被机体组织缓慢降解并取代的人、牛或猪去细胞化胶原基质制备而成. 这些去细胞化胶原基质构成的框架可支持和引导机体胶原组织的再生和沉积以及新生血管的长入, 因此理论上来说生物补片耐受感染^[21]; 生物补片在切口疝及造口旁疝的修补短期疗效良好, 但有研究^[22]指出, 使用猪真皮胶原生物补片修补造口旁疝长期结果因高复发率而难以令人满意. 迄今, 生物补片应用于末端结肠终末造口预防造口旁疝已有一些研究^[10,23,24], 并且大部分研究相比无补片的

对照组明显降低造口旁疝发生率, 且无补片相关并发症发生. 但是, 生物补片在末端结肠终末造口预防造口旁疝的研究远没有合成补片那样深入, 并且其昂贵的价格也限制了广泛应用的潜在市场.

2.3 补片选择 合成补片、复合补片以及生物补片, 具有文献研究应用于末端结肠终末造口预防性放置补片^[11,25-27]. 但在使用时合成补片与生物补片究竟孰优孰劣是疝外科医师及患者关注的中心问题之一. 目前, 所有的对照研究均为补片组与无补片组之间的对照研究, 而无不同类型补片之间的对照. 近期有系统评论评价讨论有关合成补片和生物补片的疗效分析. Patel等^[28]在一项纳入9组(生物补片2组)研究的Meta分析中显示在放置补片预防造口旁疝发生时生物补片和合成补片的比值比分别为0.76和0.16($P = 0.01$). 该结果说明生物补片和合成补片在造口时放置均可降低造口旁疝的发生, 但合成补片的效果更好. 而另一项研究则得出造口时预防性放置补片的类型不影响造口旁疝的发生率^[29]. 总体来说, 末端结肠终末造口放置补片预防造口旁疝时使用生物补片的研究较少, 且现有的研究结果并没有合成补片那样理想. 欧洲疝学会关于造口旁疝的预防和处理指南(2017)^[1]强烈建议在择期永久性末端结肠造口时使用不可吸收合成补片预防造口旁疝, 且不推荐使用可吸收或生物补片.

3 预置补片放置的位置的选择

腹壁疝修补时根据补片位于腹壁筋膜、肌肉及腹膜的位置可有多个层面可供选择. 在末端结肠终末造口预防性放置补片的研究中, 除Inlay外, 其余各层面均有报道. 这些层面的修补包括筋膜外修补(Onlay)、腹直肌后鞘腹膜前修补(Sublay或Retromuscular)、腹膜外修补(Preperitoneal)和腹腔内修补(Underlay或Intraperitoneal).

Onlay修补技术是指补片放置于腹直肌前鞘前方. 在造口旁疝的修补术中, Onlay修补的最大优势是不需要过度分离腹壁结构以创造补片放置空间, 创伤小、恢复快, 也不需要其他切口; 而其最大的劣势为高复发率, 高达18.6%^[3]. 可能因为Onlay修补用于修补造口旁疝的高复发率, 在末端结肠终末造口中预防性放置补片的研究中较少使用该技术. 但在2011年, Williams等^[30]首次报道使用SMART(Stapled Mesh stomA Reinforcement Technique)技术预防造口旁疝. SMART技术实质就是采用Onlay修补加强造口周围腹壁强度. 最近, Ng等^[31]报道了一项单中心研究结果, 14例行miles或Hartmann手术的患者接受SMART技术放置聚丙烯补片预防造口旁疝的发生, 经过中位随访时间为

24 mo的随访后通过CT检查发现2例造口旁疝, 发生率为14.3%。Canda等^[32]报道了一项病例对照研究的结果, 29例为改良SMART组(聚丙烯补片行sublay修补), 38例患者为对照组(不放置补片), 中位随访时间为27 mo, 改良SMART组造口旁疝发生率为13.8%(4/29), 对照组造口旁疝发生率为39.5%(15/38)。

相比Onlay修补, Sublay、Preperitoneal和Underlay技术更符合疝修补的生物力学原理(帕斯卡原理), 腹腔内压力可均匀分布在固定于腹壁的补片。因此, 无论在造口旁疝修补或是末端结肠造口预防性放置补片的研究中, Sublay和Underlay修补的应用更加广泛。Lambrecht等^[11]报道Sublay技术应用于末端结肠造口预防性放置补片的结果: 32例患者接受Sublay技术放置合成补片为研究组, 26例患者不放置补片为对照组, 中位随访期40 mo, 研究组出现2例造口旁疝(6.3%), 对照组出现12例造口旁疝(46.2%)。另一项研究显示^[27], 末端结肠造口时于Sublay预防性放置轻量型聚丙烯补片, 研究组和对照组各75例, 1年随访结果, 去除死亡患者, 研究组中造口旁疝发生率为4.5%(3/67), 对照组中造口旁疝发生率为24.2%(16/66)。但Fleshman等^[10]报道的55例采用非交联生物补片预置于Sublay平面的造口患者, 58例常规造口, 在24 mo随访后, 造口旁疝发生率在研究组为12.2%, 对照组为13.2%。这一结果是否与生物补片的应用有关尚需进一步的研究证实。

随着腹腔镜技术的成熟和复合补片的研究, Underlay修补越来越受到疝外科医师的青睐。Underlay修补术, 即IPOM法(腹腔内放置补片修补, Intraperitoneal onlay mesh), 可有开腹、腹腔镜和“杂交”技术(Hybrid技术)三种路径实施。根据补片与造口之间的关系Underlay修补有三种术式: 即Sugarbaker(或改良Sugarbaker)、Keyhole和Sandwich。Sugarbaker法是将补片覆盖造口肠管使造口肠管紧贴侧腹壁; Keyhole法是采用带hole的补片围绕造口肠管; 而Sandwich法, 即“三明治”法是结合Sugarbaker法和Keyhole法的一种修补术式。在常规造口旁疝修补术中往往根据造口肠管与腹壁的夹角及其黏连情况决定采用何种术式。而在末端结肠终末造口预置补片的研究中多采用Sugarbaker法和Keyhole法。Vierimaa等^[25]报道70例行腹腔镜直肠癌腹会阴联合切除术的患者, 35例造口位置腹腔内预置补片预防造口旁疝, 另35例行常规造口, 结果显示: 体格检查发现研究组有5例(14.3%)造口旁疝, 而对照组有12例(32.3%); CT扫描发现研究组有5例(14.3%)造口旁疝, 而对照组有12例(32.3%)。而López-Cano等^[33]报道24例腹腔镜直肠癌腹会阴联合切除术患

者末端结肠造口改良Sugarbaker法预置补片, 对照组28例常规造口患者, 26 mo中位随访期, CT检查, 研究组出现6例(25%)造口旁疝, 对照组出现18例(64.3%)。另一项研究31例需行永久造口术的患者采用开腹Keyhole法腹腔内放置聚氟乙烯补片, 17.5 mo中位随访期的CT检查发现2例造口旁疝(6.4%)^[12]。

腹直肌后鞘与腹膜之间的间隙修补(Preperitoneal修补)也是疝修补的理想平面之一, 但除早期少数研究外, 近期缺乏相应研究。Hammond等^[34]报道总共20例需行造口的小样本对照研究, 每组各10例, 研究组在造口时于腹膜前平面放置猪源生物补片, 对照组常规造口, 6.5 mo中位随访期结果, 研究组无造口旁疝发生(0), 对照组3例(30%)。由于样本量小, 研究数量少, Preperitoneal修补安全性、效果仍需进一步的随机对照试验支持。

在末端结肠终末造口预防性放置补片的研究中, 尚无各层面间预置补片的随机对照研究, 但绝大多数研究集中于采用Sublay修补和Underlay修补。2016年一篇纳入三项Sublay修补和三项Underlay修补的meta分析的亚组分析中得出如下结论^[35]: 末端结肠终末造口预防性放置补片的研究中, Sublay修补和Underlay修补对造口旁疝的预防效果没有差异。在另一篇系统评论的亚组分析中则指出, Preperitoneal修补和Sublay修补在肠造口预防造口旁疝的研究中效果无差异^[28]。

4 手术方式选择: 开放还是腹腔镜手术?

腹腔镜手术的应用日新月异, 且在理论上存在如下2点优势: (1)腹腔镜手术避免将存在发展为切口疝隐患的大切口, 并且术后恢复快; (2)腹腔镜下可很直观的观察到疝缺损的大小和补片覆盖的位置和范围是否合理。但腹腔镜技术应用于末端结肠终末造口预防性放置补片的研究中还远不如常规开放手术成熟。在最近的几篇Meta分析中显示, 纳入的随机或非随机对照研究中开放病例数远大于应用腹腔镜的^[9,28,29,36]。循证医学证据表明在该项研究中, 开腹和腹腔镜手术术后造口旁疝发生率并无明显统计学差异^[28,36], 但腹腔镜手术要求进行专门腹腔镜技术培训, 学习曲线相对较长。目前腹腔镜手术相比开腹手术并没有显示出显著的优势, 临床医师需进行进一步的研究, 或根据术者技术特点选择适合的手术方式。

5 存在的问题与发展趋势

自预置补片预防造口旁疝的理念提出至今已有30余年^[37], 绝大多数对照研究以及循证研究得出的结论是末端结

肠终末造口时预防性放置补片可降低造口旁疝发生率, 且近期欧洲疝学会造口旁疝预防和处理指南^[1]强烈推荐末端结肠永久性造口时预防性使用不可吸收合成补片预防造口旁疝, 但该理念在国内外的推广似乎并不如研究成果那样乐观。尤其在国內, 该理念仅仅有寥寥数篇报道^[38,39], 其最主要原因是所有预置补片的研究均未针对随访过程中出现的有症状的造口旁疝提出合理有效的处理方式; 由于初次已预置补片, 造口周围的黏连组织对于造口旁疝的修补技术提出更高的要求, 究竟是在原造口位置进行修补还是造口重置? 若行造口重置, 是否再次放置补片? 显然, 这些问题的空白限制该理念的推广普及; 此外, 国内大的医学中心亚专科的细化分科亦限制其发展。疝外科医师往往没有行末端结肠造口的机会, 而胃肠外科医师多数尚未有接受该预置补片的理念。因此, 强调多学科综合治疗显得尤为重要。另外, 手术及住院费用的增加亦为患者难以接受预置补片的原因之一。

末端结肠预置补片的目的是预防造口旁疝, 那么对于形成造口旁疝的高风险人群针对性预防无疑更有意义。因此未来的多中心随机对照研究不仅要提供其降低造口旁疝的明确证据, 还需对预实施造口的患者进行造口旁疝风险分层, 对高风险人群常规预置补片, 而低风险人群则根据患者意愿是否实施。除上述问题外还有以下问题亟待解决: 首先, 补片放置的最佳平面是末端结肠终末造口预置补片的一个重要问题, 今后需行各补片放置平面之间的对照研究, 以明确最优平面或补片置于各平面的适应症; 其次, 补片材料的选择问题。目前的观点是选择不可吸收合成补片应用于末端结肠终末造口, 而生物补片能否在理论和试验中达到合成补片相当的效果? 合成补片如何解决补片收缩? 随时间增长合成补片的强度下降, 以及腹腔内放置时减低腹腔干扰等问题均需进一步的研究; 第三, 腹腔镜手术仍需更多的随机对照试验去验证应用于末端结肠终末造口预防性放置补片的有效性; 最后, 如SMART那样的新技术的效果仍待验证。

6 结论

末端结肠终末造口预防性放置补片预防造口旁疝的研究在国内尚属较新的理念, 发展与推广仍需时日。但结合现有研究可得到如下结论: (1)末端结肠终末造口预防性放置不可吸收合成补片安全有效; (2)建议行择期永久性末端结肠造口时放置补片, 至少在有造口旁疝高风险患者中应用。

7 参考文献

- Antoniou SA, Agresta F, Garcia Alamino JM, Berger D, Berrevoet F, Brandsma HT, Bury K, Conze J, Cuccurullo D, Dietz UA, Fortelny RH, Frei-Lanter C, Hansson B, Helgstrand F, Hotouras A, Jänes A, Kroese LF, Lambrecht JR, Kyle-Leinhase I, López-Cano M, Maggiori L, Mandalà V, Miserez M, Montgomery A, Morales-Conde S, Prudhomme M, Rautio T, Smart N, Śmiateński M, Szczepkowski M, Stablini C, Muysoms FE. European Hernia Society guidelines on prevention and treatment of parastomal hernias. *Hernia* 2018; 22: 183-198 [PMID: 29134456 DOI: 10.1007/s10029-017-1697-5]
- Rubin MS, Schoetz DJ Jr, Matthews JB. Parastomal hernia. Is stoma relocation superior to fascial repair? *Arch Surg* 1994; 129: 413-418; discussion 418-419 [PMID: 8154967]
- Hansson BM, Slater NJ, van der Velden AS, Groenewoud HM, Buyne OR, de Hingh IH, Bleichrodt RP. Surgical techniques for parastomal hernia repair: a systematic review of the literature. *Ann Surg* 2012; 255: 685-695 [PMID: 22418006 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824b44b1]
- Janson AR, Jänes A, Israelsson LA. Laparoscopic stoma formation with a prophylactic prosthetic mesh. *Hernia* 2010; 14: 495-498 [PMID: 20496156 DOI: 10.1007/s10029-010-0673-0]
- López-Cano M, Lozoya-Trujillo R, Quiroga S, Sánchez JL, Vallribera F, Martí M, Jiménez LM, Armengol-Carrasco M, Espín E. Use of a prosthetic mesh to prevent parastomal hernia during laparoscopic abdominoperineal resection: a randomized controlled trial. *Hernia* 2012; 16: 661-667 [PMID: 22782367 DOI: 10.1007/s10029-012-0952-z]
- Hauters P, Cardin JL, Lepere M, Valverde A, Cossa JP, Auvray S, Framery D, Zaranis C. Long-term assessment of parastomal hernia prevention by intra-peritoneal mesh reinforcement according to the modified Sugarbaker technique. *Surg Endosc* 2016; 30: 5372-5379 [PMID: 27059972 DOI: 10.1007/s00464-016-4891-0]
- Lykke A, Andersen JFB, Jorgensen LN, Mynster T. Prevention of parastomal hernia in the emergency setting. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402: 949-955 [PMID: 28612116 DOI: 10.1007/s00423-017-1596-3]
- Jänes A, Cengiz Y, Israelsson LA. Preventing parastomal hernia with a prosthetic mesh: a 5-year follow-up of a randomized study. *World J Surg* 2009; 33: 118-121; discussion 122-123 [PMID: 19011935 DOI: 10.1007/s00268-008-9785-4]
- López-Cano M, Brandsma HT, Bury K, Hansson B, Kyle-Leinhase I, Alamino JG, Muysoms F. Prophylactic mesh to prevent parastomal hernia after end colostomy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Hernia* 2017; 21: 177-189 [PMID: 27995425 DOI: 10.1007/s10029-016-1563-x]
- Fleshman JW, Beck DE, Hyman N, Wexner SD, Bauer J, George V; PRISM Study Group. A prospective, multicenter, randomized, controlled study of non-cross-linked porcine acellular dermal matrix fascial sublay for parastomal reinforcement in patients undergoing surgery for permanent abdominal wall ostomies. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 623-631 [PMID: 24819103 DOI: 10.1097/DCR.000000000000106]
- Lambrecht JR, Larsen SG, Reiertsen O, Vaktiskjold A, Julsrud L, Flatmark K. Prophylactic mesh at end-colostomy construction reduces parastomal hernia rate: a randomized trial. *Colorectal Dis* 2015; 17: O191-O197 [PMID: 26179984 DOI: 10.1111/codi.13065]
- Conde-Muñoz R, Díez JL, Martínez A, Huertas F, Segura I, Palma P. Preventing parastomal hernias with systematic

- intraperitoneal specifically designed mesh. *BMC Surg* 2017; 17: 41 [PMID: 28424067 DOI: 10.1186/s12893-017-0237-7]
- 13 Nikberg M, Sverrisson I, Tsimogiannis K, Chabok A, Smedh K. Prophylactic stoma mesh did not prevent parastomal hernias. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1217-1222 [PMID: 26099319 DOI: 10.1007/s00384-015-2293-8]
- 14 Odensten C, Strigård K, Rutegård J, Dahlberg M, Ståhle U, Gunnarsson U, Näsval P. Use of Prophylactic Mesh When Creating a Colostomy Does Not Prevent Parastomal Hernia: A Randomized Controlled Trial-STOMAMESH. *Ann Surg* 2017 [PMID: 29064900 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002542]
- 15 Byers JM, Steinberg JB, Postier RG. Repair of parastomal hernias using polypropylene mesh. *Arch Surg* 1992; 127: 1246-1247 [PMID: 1417494]
- 16 Simmermacher RK, Schakenraad JM, Bleichrodt RP. Reherniation after repair of the abdominal wall with expanded polytetrafluoroethylene. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 613-616 [PMID: 8193756]
- 17 Bleichrodt RP, Simmermacher RK, van der Lei B, Schakenraad JM. Expanded polytetrafluoroethylene patch versus polypropylene mesh for the repair of contaminated defects of the abdominal wall. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 18-24 [PMID: 8427001]
- 18 Costello CR, Bachman SL, Grant SA, Cleveland DS, Loy TS, Ramshaw BJ. Characterization of heavyweight and lightweight polypropylene prosthetic mesh explants from a single patient. *Surg Innov* 2007; 14: 168-176 [PMID: 17928615 DOI: 10.1177/1553350607306356]
- 19 Emans PJ, Schreinemacher MH, Gijbels MJ, Beets GL, Greve JW, Koole LH, Bouvy ND. Polypropylene meshes to prevent abdominal herniation. Can stable coatings prevent adhesions in the long term? *Ann Biomed Eng* 2009; 37: 410-418 [PMID: 19034665 DOI: 10.1007/s10439-008-9608-7]
- 20 Köckerling F, Schug-Pass C. What do we know about titanized polypropylene meshes? An evidence-based review of the literature. *Hernia* 2014; 18: 445-457 [PMID: 24253381 DOI: 10.1007/s10029-013-1187-3]
- 21 Slater NJ, Hansson BM, Buyne OR, Hendriks T, Bleichrodt RP. Repair of parastomal hernias with biologic grafts: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1252-1258 [PMID: 21360207 DOI: 10.1007/s11605-011-1435-8]
- 22 Warwick AM, Velineni R, Smart NJ, Daniels IR. Onlay parastomal hernia repair with cross-linked porcine dermal collagen biologic mesh: long-term results. *Hernia* 2016; 20: 321-325 [PMID: 26685980 DOI: 10.1007/s10029-015-1452-8]
- 23 Figel NA, Rostas JW, Ellis CN. Outcomes using a bioprosthetic mesh at the time of permanent stoma creation in preventing a parastomal hernia: a value analysis. *Am J Surg* 2012; 203: 323-326; discussion 326 [PMID: 22364901 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.10.006]
- 24 Williams NS, Hotouras A, Bhan C, Murphy J, Chan CL. A case-controlled pilot study assessing the safety and efficacy of the Stapled Mesh stomA Reinforcement Technique (SMART) in reducing the incidence of parastomal herniation. *Hernia* 2015; 19: 949-954 [PMID: 25644485 DOI: 10.1007/s10029-015-1346-9]
- 25 Vierimaa M, Klintrup K, Biancari F, Victorzon M, Carpelan-Holmström M, Kössi J, Kellokumpu I, Rauvala E, Ohtonen P, Mäkelä J, Rautio T. Prospective, Randomized Study on the Use of a Prosthetic Mesh for Prevention of Parastomal Hernia of Permanent Colostomy. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 943-949 [PMID: 26347966 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000443]
- 26 Brandsma HT, Hansson BM, Aufenacker TJ, van Geldere D, van Lammeren FM, Mahabier C, Steenvoorde P, de Vries Reilingh TS, Wiezer RJ, de Wilt JH, Bleichrodt RP, Rosman C. Prophylactic mesh placement to prevent parastomal hernia, early results of a prospective multicentre randomized trial. *Hernia* 2016; 20: 535-541 [PMID: 26511879 DOI: 10.1007/s10029-015-1427-9]
- 27 Brandsma HT, Hansson BM, Aufenacker TJ, van Geldere D, Lammeren FM, Mahabier C, Makai P, Steenvoorde P, de Vries Reilingh TS, Wiezer MJ, de Wilt JH, Bleichrodt RP, Rosman C; Dutch Prevent Study group. Prophylactic Mesh Placement During Formation of an End-colostomy Reduces the Rate of Parastomal Hernia: Short-term Results of the Dutch PREVENT-trial. *Ann Surg* 2017; 265: 663-669 [PMID: 27471840 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001903]
- 28 Patel SV, Zhang L, Chadi SA, Wexner SD. Prophylactic mesh to prevent parastomal hernia: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Tech Coloproctol* 2017; 21: 5-13 [PMID: 27942965 DOI: 10.1007/s10151-016-1559-7]
- 29 Cross AJ, Buchwald PL, Frizelle FA, Eglinton TW. Meta-analysis of prophylactic mesh to prevent parastomal hernia. *Br J Surg* 2017; 104: 179-186 [PMID: 28004850 DOI: 10.1002/bjs.10402]
- 30 Williams NS, Nair R, Bhan C. Stapled mesh stoma reinforcement technique (SMART)--a procedure to prevent parastomal herniation. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93: 169 [PMID: 22041152 DOI: 10.1308/rcsann.2011.93.2.169]
- 31 Ng ZQ, Tan P, Theophilus M. Stapled Mesh stomA Reinforcement Technique (SMART) in the prevention of parastomal hernia: a single-centre experience. *Hernia* 2017; 21: 469-475 [PMID: 27878459 DOI: 10.1007/s10029-016-1548-9]
- 32 Canda AE, Terzi C, Agalar C, Egeli T, Arslan C, Altay C, Obuz F. Preventing parastomal hernia with modified stapled mesh stoma reinforcement technique (SMART) in patients who underwent surgery for rectal cancer: a case-control study. *Hernia* 2018; 22: 379-384 [PMID: 29305784 DOI: 10.1007/s10029-017-1723-7]
- 33 López-Cano M, Serra-Aracil X, Mora L, Sánchez-García JL, Jiménez-Gómez LM, Martí M, Vallribera F, Fraccalvieri D, Serracant A, Kreisler E, Biondo S, Espín E, Navarro-Soto S, Armengol-Carrasco M. Preventing Parastomal Hernia Using a Modified Sugarbaker Technique With Composite Mesh During Laparoscopic Abdominoperineal Resection: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2016; 264: 923-928 [PMID: 27828820 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001684]
- 34 Hammond TM, Huang A, Prosser K, Frye JN, Williams NS. Parastomal hernia prevention using a novel collagen implant: a randomised controlled phase 1 study. *Hernia* 2008; 12: 475-481 [PMID: 18484151 DOI: 10.1007/s10029-008-0383-z]
- 35 Wang S, Wang W, Zhu B, Song G, Jiang C. Efficacy of Prophylactic Mesh in End-Colostomy Construction: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *World J Surg* 2016; 40: 2528-2536 [PMID: 27216806 DOI: 10.1007/s00268-016-3576-0]
- 36 Pianka F, Probst P, Keller AV, Saure D, Grummich K, Büchler MW, Diener MK. Prophylactic mesh placement for the PREvention of paraSTomal hernias: The PRESTO systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0171548 [PMID: 28182642 DOI: 10.1371/journal.pone.0171548]
- 37 Bayer I, Kyzer S, Chaimoff C. A new approach to primary strengthening of colostomy with Marlex mesh to prevent paracolostomy hernia. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163: 579-580

- [PMID: 3787436]
- 38 邱健, 仝聪, 张剑, 刘瑞廷, 徐初峰. 腹膜前置轻量型聚丙烯网片预防造口旁疝的术式初探. 中华结直肠疾病电子杂志 2015; 4: 71-73 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2015.04.19]
- 39 袁伟嗣, 庄丹, 林锡汉, 洪建文, 谢昭雄. 预防性应用防黏连补片对结肠造口术后造口旁疝发生率的影响. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版) 2016; 10: 421-424 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-392X.2016.06.006]

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, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T_{1/2}, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *Vd*, *T*_{1/2} *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

综合护理干预缓解中央型前置胎盘产前出血患者便秘的效果观察

缪满娟, 全碧泉, 潘乐艳, 吕晶洁, 杨兰兰

缪满娟, 全碧泉, 温州市中医院肝病科 浙江省温州市 325000

潘乐艳, 吕晶洁, 杨兰兰, 浙江省新昌县人民医院VIP产科 浙江省新昌 312500

缪满娟, 护师, 研究方向为临床护理.

作者贡献分布: 缪满娟负责课题设计、课题研究及论文撰写; 全碧泉负责资料收集; 潘乐艳、吕晶洁及杨兰兰负责文件整理和部分实验器材提供.

通讯作者: 缪满娟, 护师, 325000, 浙江省温州市六虹桥蛟尾路9号, 温州市中医院肝病科. 910483672@qq.com

收稿日期: 2018-07-02

修回日期: 2018-07-26

接受日期: 2018-08-01

在线出版日期: 2018-08-28

Effect of comprehensive nursing intervention on constipation in patients with prenatal hemorrhage due to central placenta previa

Man-Juan Mu, Bi-Quan Quan, Le-Yan Pan, Jing-Jie Lv, Lan-Lan Yang

Man-Juan Mu, Bi-Quan Quan, Department of Hepatology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Le-Yan Pan, Jing-Jie Lv, Lan-Lan Yang, Department of VIP Obstetrics, Xinchang County People's Hospital of Zhejiang Province, Shaoxing 312500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Man-Juan Mu, Nurse, Department of Hepatology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 9 Jiaowei Road, Liuhong Bridge, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. 910483672@qq.com

Received: 2018-07-02

Revised: 2018-07-26

Accepted: 2018-08-01

Published online: 2018-08-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of comprehensive nursing intervention on constipation in patients with prenatal hemorrhage due to central placenta previa.

METHODS

A total of 60 patients with constipation and prenatal hemorrhage due to central placenta previa treated at Xinchang County People's Hospital from February 2015 to February 2018 were selected and divided into a control group (30 cases) and an observation group (30 cases). Both groups were given routine nursing intervention, and the observation group was additionally given comprehensive nursing intervention. The constipation symptom and efficacy evaluation scale was used to evaluate the improvement of constipation symptoms before and after nursing. The Patient Assessment of Constipation Symptom (PAC-SYM) was used to evaluate the self-perception of both groups before and after nursing. The Patient-Assessment of Constipation Quality Of Life (PAC-QOL) was used to evaluate the quality of life before and after care in the two groups of patients, and to compare the effect of nursing care on the relief of constipation symptoms.

RESULTS

After nursing, the scores of defecation, excessive bowel movement, stool characteristics, defecation time, frequency of defecation, bloating, falling, and indefiniteness after nursing were significantly lower in both groups than the scores before nursing ($P < 0.05$). The constipation symptoms in the observation group and the improvement of curative effect were significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The PAC-SYM scores of fecal traits, rectal symptoms, and abdominal

symptoms in both groups were lower than the scores before nursing ($P < 0.05$). The improvement of PAC-SYM score was significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The PAC-QOL scores of post-care physiology, anxiety, social psychology, and satisfaction were significantly lower in both groups than the scores before care ($P < 0.05$). The PAC-QOL scores after nursing care were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention can effectively relieve constipation symptoms in patients with prenatal hemorrhage due to central placenta previa and improve their quality of life.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comprehensive nursing intervention; Central placenta previa; Prenatal hemorrhage; Constipation

Mu MJ, Quan BQ, Pan LY, Lv JJ, Yang LL. Effect of comprehensive nursing intervention on constipation in patients with prenatal hemorrhage due to central placenta previa. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(24): 1478-1482 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1478.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1478>

摘要

目的

探讨综合护理干预缓解中央型前置胎盘产前出血患者便秘的效果。

方法

选择2015-02/2018-02新昌县人民医院收治的中央型前置胎盘产前出血合并便秘患者60例, 根据护理方法不同分为对照组30例和观察组30例。对照组实施常规护理干预, 观察组在对照组基础上实施综合护理干预。采用便秘症状及疗效评估表评价两组护理前后便秘症状的改善情况; 采用便秘患者症状自评量表(patient assessment of constipation symptom, PAC-SYM)评价两组患者护理前后的自我感知; 采用便秘患者生活质量量表(patient-assessment of constipation quality of life, PAC-QOL)评价两组患者护理前、后的生活质量, 比较两组护理对便秘症状的缓解效果。

结果

观察组和对照组护理后排便困难或过度用力排便、大便性状、排便时间、排便频率、腹胀、下坠及不尽等评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组便秘症状及疗效改善情况明显优于对照组($P < 0.05$); 观察组与对照组护理后粪便性状、直肠症状及腹

部症状等PAC-SYM评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组PAC-SYM评分改善情况明显优于对照组($P < 0.05$); 观察组和对照组护理后生理、担忧、社会心理和满意度等PAC-QOL评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组护理后PAC-QOL评分低于对照组($P < 0.05$)。

结论

综合护理干预能够有效缓解中央型前置胎盘产前出血患者的便秘症状, 有效提高其生活质量, 值得推广应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 综合护理干预; 中央型前置胎盘; 产前出血; 便秘

核心提要: 中央型前置胎盘患者常引起产前出血, 此时患者需要绝对卧床休息, 由于运动量的减少、肠蠕动减弱、纤维素缺乏以及排便姿势改变等因素, 易导致患者发生便秘。需要采取针对性的护理措施, 改善患者的便秘症状, 从而提高患者的舒适度, 保障母婴安全。

缪娟娟, 全碧泉, 潘乐艳, 吕晶洁, 杨兰兰. 综合护理干预缓解中央型前置胎盘产前出血患者便秘的效果观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(24): 1478-1482 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i24/1478.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i24.1478>

0 引言

产前出血是中央型前置胎盘常见的并发症, 出现这种症状的患者应绝对卧床休息, 并进行抗感染和纠正贫血治疗。然而, 患者在卧床休息期间, 由于运动量的减少、肠蠕动减弱、纤维素缺乏以及排便姿势改变等因素, 易导致患者发生便秘^[1]。妊娠期间的便秘对患者的危害较大, 可引起腹痛、腹胀、先兆性流产等症状, 甚至会对母婴健康造成严重影响^[2]。因此, 为了提升患者的舒适度及保障母婴安全, 临床上需要采取针对性护理措施改善患者的便秘症状。本课题选择2015-02/2018-02新昌县人民医院收治的中央型前置胎盘产前出血合并便秘患者60例作为研究对象, 探讨综合护理干预缓解中央型前置胎盘产前出血患者便秘的效果(此研究已经患者同意并审批了伦理事项), 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-02/2018-02新昌县人民医院收治的中央型前置胎盘产前出血合并便秘患者60例, 根据护理方法不同分为对照组和观察组。对照组30例, 其中初次妊娠者21例, 二次及以上妊娠者9例; 年龄21-39岁, 平均年龄28.41岁±3.25岁; 孕周28-37 wk, 平均年龄32.51 wk

表 1 便秘症状及疗效评分比较($n = 30$, mean \pm SD, 分)

分组	观察组		对照组	
	护理前	护理后	护理前	护理后
排便困难/过度用力排便	2.75 \pm 0.12	1.22 \pm 0.16 ^{ac}	2.73 \pm 0.17	1.93 \pm 0.21 ^c
大便性状	2.61 \pm 0.22	1.31 \pm 0.13 ^{ac}	2.59 \pm 0.25	1.89 \pm 0.17 ^c
排便时间	2.72 \pm 0.09	1.37 \pm 0.04 ^{ac}	2.68 \pm 0.11	1.76 \pm 0.08 ^c
排便频率	2.68 \pm 0.14	1.17 \pm 0.12 ^{ac}	2.63 \pm 0.15	1.85 \pm 0.09 ^c
腹胀	2.63 \pm 0.28	1.24 \pm 0.15 ^{ac}	2.66 \pm 0.31	1.96 \pm 0.07 ^c
下坠及不尽	2.55 \pm 0.29	1.31 \pm 0.18 ^{ac}	2.52 \pm 0.33	1.92 \pm 0.21 ^c

^a $P < 0.05$, 与对照组比较; ^c $P < 0.05$, 与护理前比较。

± 2.87 wk; 有宫缩者7例, 无宫缩者23例。观察组30例, 其中初次妊娠者22例, 二次及以上妊娠者8例; 年龄23-38岁, 平均年龄28.62岁 ± 3.31 岁; 孕周29-37 wk, 平均32.57 wk ± 2.83 wk; 有宫缩者5例, 无宫缩者25例。

纳入标准: (1)均符合中央型前置胎盘临床诊断标准; (2)均伴有产前出血症状, 且住院进行治疗; (3)均出现排便困难、排便次数减少、大便秘结等症状。排除标准: (1)既往有便秘史者; (2)药物因素导致便秘者; (3)合并胃肠道系统疾病者; (4)认知功能障碍及严重精神疾病患者; (5)合并严重器质性疾病者; (6)依从性较差及不愿参与本次研究者。

1.2 方法 对照组实施常规护理干预, 观察组在对照组基础上实施综合护理干预: (1)病情评估: 认真了解患者产前出血的严重程度、卧床时间, 加强与患者的沟通, 了解其饮食、运动、排便习惯、既往是否有便秘史等, 评估其心理状况、便秘程度以及对中央型前置胎盘产前出血及便秘知识的认知程度; (2)健康宣教: 向患者讲解中央型前置胎盘产前出血后卧床休息的重要性, 以及卧床期间便秘出现的原因, 并强调便秘对产前出血产生的影响, 使患者能够充分认识到治疗便秘的重要性, 从而提升治疗依从性, 同时可与患者共同探讨医护措施, 以提升其配合能力; (3)心理干预: 由于患者卧床期间行动能力受限, 易导致其出现情绪波动, 而紧张、焦虑等情绪又会影响患者的便意, 加重便秘症状, 因此应跟患者多加沟通, 鼓励其说出内心顾虑并进行开解, 并告知家属对患者多加陪伴、安慰和鼓励, 使其保持良好的精神状态接受治疗^[3]; (4)饮食干预: 指导患者食用富含维生素和纤维素且易消化的食物, 如水果、蔬菜、豆类、糙米等, 尤其是香蕉、蜂蜜、红薯、核桃等具有润肠通便的食物, 同时应增加饮水量, 每次摄入量应在1500 mL以上; (5)运动干预: 患者卧床期间, 可在床上多活动上下肢, 并让家属协助按摩四肢, 同时可适当增加翻身次数, 以促进血液循环。此外可指导患者和家属对天枢、中脘、足三里等穴位进行手法按摩, 以调理肠胃, 促进肠

蠕动^[4,5]; (6)排便指导: 向患者解释产前出血卧床期间床上排便的必要性, 并强调按时排便对保持大便通畅的重要性, 指导患者正确使用便盆, 告知患者有便意时不可进行克制, 需及时进行排便, 以免发生便秘。便后应做好清理工作, 以免发生感染。

(1)便秘症状及疗效评分. 采用便秘症状及疗效评估表评价两组护理前后便秘症状的改善情况^[6], 内容包括排便困难或过度用力排便、大便性状、排便时间、排便频率、腹胀、下坠及不尽等6项, 每项分数为0-3分, 分值越高代表便秘越严重, 比较两组护理前、后便秘症状及疗效评分; (2)便秘患者症状自评量表(patient assessment of constipation symptom, PAC-SYM)评分. 采用PAC-SYM量表^[7]评价两组患者护理前后的自我感观, 内容包括粪便性状(8分)、直肠症状(28分)及腹部症状(12分)3项, 得分越高说明患者自我感觉便秘越严重, 比较两组护理前、后PAC-SYM评分; (3)便秘患者生活质量量表(patient-assessment of constipation quality of life, PAC-QOL)评分^[8]. 采用PAC-QOL量表评价两组患者护理前、后的生活质量, 内容包括生理(12分)、担忧(48分)、社会心理(32分)和满意度(20分)4个维度, 总分为112分, 得分越高说明生活质量越低, 比较两组护理前、后PAC-QOL评分。

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行 χ^2 检验, 采用 $n(\%)$ 表示, 计量资料行 t 检验, 采用mean \pm SD表示, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组便秘症状及疗效评分比较 观察组和对照组护理后排便困难或过度用力排便、大便性状、排便时间、排便频率、腹胀、下坠及不尽等评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组便秘症状及疗效改善情况明显优于对照组($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组护理前、后PAC-SYM评分比较 观察组与对照组护理后粪便性状、直肠症状及腹部症状等PAC-SYM

表 2 两组护理前、后PAC-SYM评分比较($n = 30$, mean \pm SD, 分)

分组	观察组		对照组	
	护理前	护理后	护理前	护理后
粪便性状	6.53 \pm 0.56	2.79 \pm 0.38 ^{ac}	6.44 \pm 0.62	3.61 \pm 0.29 ^c
直肠症状	24.17 \pm 1.63	8.92 \pm 1.35 ^{ac}	23.82 \pm 1.64	15.16 \pm 1.43 ^c
腹部症状	9.27 \pm 0.86	3.72 \pm 0.43 ^{ac}	9.18 \pm 0.95	6.43 \pm 0.56 ^c
总分	39.97 \pm 3.05	15.43 \pm 2.16 ^{ac}	39.44 \pm 3.21	25.20 \pm 2.28 ^c

^a $P < 0.05$, 与对照组比较; ^c $P < 0.05$, 与护理前比较。

 表 3 两组护理前、后PAC-QOL评分比较($n = 30$, mean \pm SD, 分)

分组	观察组		对照组	
	护理前	护理后	护理前	护理后
生理	8.37 \pm 1.22	3.61 \pm 0.76 ^{ac}	8.31 \pm 1.29	6.43 \pm 0.96 ^c
担忧	36.95 \pm 3.68	17.93 \pm 2.81 ^{ac}	36.28 \pm 3.59	28.65 \pm 3.24 ^c
社会心理	25.83 \pm 3.37	11.80 \pm 1.75 ^{ac}	26.46 \pm 3.22	18.57 \pm 2.36 ^c
满意度	13.86 \pm 1.53	4.63 \pm 0.98 ^{ac}	14.06 \pm 1.57	8.33 \pm 1.15 ^c
总分	85.01 \pm 9.80	37.97 \pm 6.30 ^{ac}	85.11 \pm 9.67	61.98 \pm 7.71 ^c

^a $P < 0.05$, 与对照组比较; ^c $P < 0.05$, 与护理前比较。

评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组PAC-SYM评分改善情况明显优于对照组($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组护理前、后PAC-QOL评分比较 观察组和对照组护理后生理、担忧、社会心理和满意度等PAC-QOL评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组护理后PAC-QOL评分低于对照组($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

前置胎盘可分为中央型前置胎盘、部分性前置胎盘和边缘性前置胎盘, 其中中央型前置胎盘又称完全性前置胎盘, 是指子宫颈口完全被胎盘遮盖的一种症状。随着子宫的不断增大, 附着在子宫颈口的胎盘无法随之伸展, 导致错位分离而引起产前出血^[9]。在此期间内患者应绝对卧床休息, 以保障母婴安全。然而在卧床期间, 由于活动量的减少导致肠蠕动减少, 患者易出现便秘症状, 严重影响其生活质量。因此, 本院在中央型前置胎盘产前出血患者便秘后采用综合护理干预, 以缓解便秘症状, 取得了理想的效果。本研究中, 观察组和对照组护理后排便困难或过度用力排便、大便性状、排便时间、排便频率、腹胀、下坠及不尽等评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组便秘症状及疗效改善情况明显优于对照组($P < 0.05$)。

该护理方案的优势如下^[10,11]: (1)治疗前对患者的病情进行认真评估, 了解其便秘严重程度, 做到有的放矢, 从而能够采取针对性措施进行治疗和护理; (2)

不良的心理状况是导致便秘的重要因素, 因此应及时对患者进行心理干预, 同时做好健康知识宣教, 使其能更好的配合治疗和护理; (3)饮食干预是缓解便秘最重要的举措之一, 通过对饮食结构的优化能够有效促进肠蠕动, 而饮水量的增加能够刺激胃结肠反射, 从而改善便秘症状^[12,13]。本研究中, 观察组与对照组护理后粪便性状、直肠症状及腹部症状等PAC-SYM评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组PAC-SYM评分改善情况明显优于对照组($P < 0.05$); (4)排便指导能够使患者克服排便方式改变造成的影响, 而运动指导可提升患者的舒适度, 从而提升生活质量^[14,15]。本研究中, 观察组和对照组护理后生理、担忧、社会心理和满意度等PAC-QOL评分均低于护理前($P < 0.05$), 其中观察组护理后PAC-QOL评分低于对照组($P < 0.05$)。由此看出: 综合护理干预有助于改善中央型前置胎盘产前出血患者症状, 利于患者恢复。

总之, 综合护理干预能够有效缓解中央型前置胎盘产前出血患者的便秘症状, 有效提高其生活质量, 值得推广应用。

文章亮点

实验背景

中央型前置胎盘患者常引起产前出血, 此时患者需要绝对卧床休息, 易导致患者发生便秘。需要采取针对性

的护理措施, 改善患者的便秘症状, 从而保障母婴安全.

实验动机

为提高中央型前置胎盘产前出血产妇的舒适度, 保障母婴安全, 我们设计此课题, 观察综合护理干预方案能否减轻产妇便秘症状, 能否有利于产妇的恢复.

实验目标

综合护理干预方案能够减轻便秘症状, 促进排便, 提高患者的舒适度及生活质量, 有利于患者的恢复.

实验方法

回顾性分析2015-02/2018-02新昌县人民医院收治的60例中央型前置胎盘产前出血合并便秘患者的临床资料, 根据护理方法不同分为对照组和观察组, 比较两组患者的便秘患者症状评分和生活质量评分.

实验结果

本研究达到实验目标, 综合护理干预方案能够改善患者便秘症状, 提高生活质量.

实验结论

在中央型前置胎盘产前出血患者中, 对其应用综合护理干预方案能够改善患者的便秘症状, 提高生活质量, 从而促进患者的更快康复. 对中央型前置胎盘产前出血患者, 应给予有针对性的综合护理干预方案.

展望前景

研究样本较少, 前瞻性、多中心的随机研究更具有说服力.

4 参考文献

- 1 胡宗琼, 陈芳, 唐丽华, 胡娅, 马琨, 杨青芝. 子宫下段暂时性环扎在中央型前置胎盘术中出血处理的应用价值. 中国计划生育和妇产科 2016; 8: 73-76 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2016.10.21]
- 2 Tian H, Ding C, Gong J, Ge X, McFarland LV, Gu L, Wei Y, Chen Q, Zhu W, Li J, Li N. Treatment of Slow Transit Constipation With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot

- Study. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 865-870 [PMID: 26751143 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000472]
- 3 García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Ayón-Aguilar J, Soto-Santillán P, Rodríguez-Gallegos A, Escamilla-Márquez MA, Méndez-Martínez S. Serum levels of vitamin D in systemic lupus erythematosus patients (SLE) and their relationship with disease activity: longitudinal study. *Gac Med Mex* 2016; 152: 32-37 [PMID: 27792714]
- 4 王雅琴, 张军, 李燕娜. 前置胎盘153例临床分析. 中华实用诊断与治疗杂志 2016; 30: 672-674 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2016.07.016]
- 5 王智慧. 前置胎盘患者产后出血的高危因素及预防措施. 中国妇幼保健 2017; 32: 5830-5832 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.23.11]
- 6 King AJ, Gooding S, Ramasamy K. Managing multiple myeloma in the over 70s: a review. *Maturitas* 2015; 80: 148-154 [PMID: 25541475 DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.11.017]
- 7 潘利琴, 宁云凤, 顾福萍. 综合护理干预改善维持性血液透析便秘患者的效果. 中华现代护理杂志 2015; 21: 2195-2197 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2015.18.028]
- 8 王辉, 高燕, 茅俊华. 早期护理干预在未破裂颅内动脉瘤患者预防便秘中的应用研究. 实用临床医药杂志 2015; 19: 8-10 [DOI: 10.7619/jcmp.201512003]
- 9 Xu N, Zhao J, Liu J, Wu D, Zhao L, Wang Q, Hou Y, Li M, Zhang W, Zeng X, Fang W, Huang X, Zhang X, Tian X, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Clinical analysis of 61 systemic lupus erythematosus patients with intestinal pseudo-obstruction and/or ureterohydronephrosis: a retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e419 [PMID: 25634172 DOI: 10.1097/MD.0000000000000419]
- 10 Fagundes SN, Lebl AS, Azevedo Soster L, Sousa E Silva GJ, Silveiras EF, Koch VH. Monosymptomatic nocturnal enuresis in pediatric patients: multidisciplinary assessment and effects of therapeutic intervention. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 843-851 [PMID: 27988804 DOI: 10.1007/s00467-016-3510-6]
- 11 杨红英, 蔡群, 唐超, 肖昆. UAE在瘢痕子宫合并前置胎盘完全性胎盘前置妊娠中期引产中的作用. 重庆医学 2016; 45: 1692-1694 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.036]
- 12 侯雪梅, 敬柏清, 滕明春, 勾玲会, 韩丽梅, 杨晓红. 优化产前健康教育模式对缓解分娩焦虑情绪与改善分娩结局的效果评价. 重庆医学 2016; 45: 2439-2440 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.17.050]
- 13 伍少莹, 黄神姣, 汪道文. 大量输血方案用于凶险型前置胎盘产后大出血救治的临床研究. 现代妇产科进展 2016; 25: 425-428 [DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2016.06.005]
- 14 刘智勇, 余雷, 易小宇, 韦小芳. 球囊阻断腹主动脉控制凶险性前置胎盘并胎盘植入剖宫产术中出血22例. 介入放射学杂志 2016; 25: 624-627 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.07.019]
- 15 龚正, 成小丽, 迟源, 王子文, 刘兆玉. 凶险性前置胎盘合并胎盘植入剖宫产术中腹主动脉远端球囊阻断的临床疗效. 中国介入影像与治疗学 2017; 14: 351-354 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.201701013]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由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事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、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. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^{\circ}\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 9 月 8 日 第 26 卷 第 25 期 (Volume 26 Number 25)



25 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被美国国际检索系统《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。

述评

- 1483 舒适护理在重症急性胰腺炎患者中运用的研究进展

刘薇, 李敏香, 鄧曼钊, 陈玉雅, 饶朝奎

- 1487 血清学标志物与炎症性肠病: 血清标志物盛行及对炎症性肠病诊治价值

蒋科芳, 范一宏

- 1494 加速康复外科在胃肠外科临床中的实践与思考

马欣俐, 邱江锋

临床研究

- 1499 胃组织活检幽门螺旋杆菌检测方法比较

陈小岩, 俞训彬, 陈晓琼, 陈泳, 梁玮

- 1505 无警告症状的消化不良患者胃镜检查的价值

王爽爽, 应笑, 俞蕾敏, 李蒙, 吕宾

文献综述

- 1511 胆囊结石非手术治疗的研究进展

陈亚东, 蔡海斌, 刘鹏, 彭娅

临床实践

- 1517 异甘草酸镁辅助治疗对急性重症胰腺炎患者CAM-1、SIL-2R及肝肾功能的影响

刘文, 周俊, 赵风庆, 黎亮, 闵捷

- 1523 腹腔镜下胆囊切除术辅用消炎利胆片对急性胆囊炎患者术后疗效、预后及血清学指标变化的分析

沈彬, 尹浩, 朱晓萍, 肖卫星, 周君, 肖广远, 周海军

消 息

- 1493 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1498 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1504 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1510 《世界华人消化杂志》正文要求
1522 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

宋景春, 博士, 博士后, 副主任医师, 硕士生导师, 中国人民解放军第九四医院(南昌大学附属长城医院)重症医学科主任. 擅长重症消化相关凝血紊乱的诊断与治疗, 主要从事弥散性血管内凝血的发病机制的基础与临床研究. 现任世界中医药联合会急症专业委员会副秘书长兼常务理事, 全国卫生企业管理学会医学产业转化分会副会长, 中国急诊医师协会中西医结合危重病分会常委兼秘书长, 全军重症专业委员会青委会副主任委员, 江西省重症医学医联体副理事长, 江西省研究型医院重症专业委员会副主任委员, 江西省中西医结合学会重症专业委员会常委兼秘书. 以第一作者或通讯作者发表SCI及核心期刊论文40余篇, 第一主编专著《弥散性血管内凝血中西医结合治疗学》一部, 参编十三五高等院校规划教材等著作五部, 主持国家自然科学基金等9项课题, 拥有国家发明专利一项, 实用新型专利三项, 曾获南京军区科技创新奖.

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 2018-09-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《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.

Contents

Volume 26 Number 25 Sept 8, 2018

EDITORIAL

- 1483 Progress in research of comfort nursing in patients with severe acute pancreatitis

Liu W, Li MX, Yin MT, Chen YY, Rao CL

- 1487 Serological markers and inflammatory bowel disease: Prevalence of serum markers and their diagnostic value in inflammatory bowel disease

Jiang KF, Fan YH

- 1494 Practice and thoughts on accelerated rehabilitation in gastrointestinal surgery

Ma XL, Qiu JF

CLINICAL RESEARCH

- 1499 Comparison of tests for detecting *Helicobacter pylori* in gastric biopsy

Chen XY, Yu XB, Chen XQ, Chen Y, Liang W

- 1505 Value of gastroscopy in dyspepsia patients without warning symptoms

Wang SS, Ying X, Yu LM, Li M, Lv B

REVIEW

- 1511 Non-surgical treatment of cholesterol gallstones: An update on recent developments

Chen YD, Cai HB, Liu P, Peng Y

CLINICAL PRACTICE

- 1517 Effect of adjuvant treatment with magnesium isonipecotate on CAM-1 and SIL-2R levels and liver and kidney function in patients with severe acute pancreatitis

Liu W, Zhou J, Zhao FQ, Li L, Min J

- 1523 Laparoscopic cholecystectomy combined with Xiaoyanlidan tablets for treatment of acute cholecystitis patients: Curative effect and impact on prognosis and serological indicators

Shen B, Yin H, Zhu XiP, Xiao WX, Zhou J, Xiao GY, Zhou HJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 25 September 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jing-Chun Song, Associate Chief Physician, Intensive Care Unit, The 94th Hospital of PLA, 1028 Jinggangshan Avenue, Qingyunpu District, Nanchang 330002, Jiangxi 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 September 8, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

舒适护理在重症急性胰腺炎患者中运用的研究进展

刘 薇, 李敏香, 鄞曼钊, 陈玉雅, 饶朝奎

刘薇, 鄞曼钊, 陈玉雅, 饶朝奎, 海南医学院第二附属医院消化内科
海南省海口市 570311

李敏香, 主任护师, 主要从事护理管理、消化内科、妇产科等方面的护理研究。

作者贡献分布: 本论文写作由刘薇、鄞曼钊、陈玉雅及饶朝奎完成; 李敏香负责校审。

通讯作者: 李敏香, 主任护师, 570311, 海南省海口市龙华区白水塘路48号, 海南医学院第二附属医院护理部。
1364044138@qq.com
电话: 0898-66826479

收稿日期: 2018-05-20
修回日期: 2018-07-02
接受日期: 2018-07-15
在线出版日期: 2018-09-08

Progress in research of comfort nursing in patients with severe acute pancreatitis

Wei Liu, Min-Xiang Li, Man-Tian Yin, Yu-Yang Chen, Chao-Luan Rao

Wei Liu, Min-Xiang Li, Man-Tian Yin, Yu-Yang Chen, Chao-Luan Rao, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, Hainan Province, China

Correspondence to: Min-Xiang Li, Chief Nurse, Department of Nursing, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, 48 Baishuitang Road, Longhua District, Haikou 570311, Hainan Province, China. 1364044138@qq.com

Received: 2018-05-20
Revised: 2018-07-02
Accepted: 2018-07-15
Published online: 2018-09-08

Abstract

At present, only surgical treatment and internal conservative treatment are feasible for severe acute

pancreatitis (SAP), while nursing is an important method for adjuvant therapy. Because the clinical features and treatment methods of SAP bring much discomfort and pain to the patients, traditional nursing has been unable to meet the needs of the patients for active treatment and comfort recovery. Instead, comfort care can relieve patients' pain as much as possible so that patients can, in all aspects, achieve the most pleasant and comfortable state. Therefore, the development of a comfortable care model for patients with SAP is crucial to its treatment. However, the implementation of comfort care is often restricted by factors such as unfamiliar hospitalization environment, patients' family, social support, economic conditions, the disease itself, and treatment. Thus, long-term development of comfort care can be achieved only after restrictive factors are solved. This article reviews the factors affecting the comfort of patients with SAP and the corresponding countermeasures.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comfort nursing; Severe acute pancreatitis patients; Research progress

Liu W, Li MX, Yin MT, Chen YY, Rao CL. Progress in research of comfort nursing in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(25): 1483-1486 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1483.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i25.1483>

摘要

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)目前临床只有手术和内科保守治疗两种方式,而护理是辅助治疗的重要方法。由于疾病的特点、治疗方式给患者带来了诸多的不适与痛苦,传统的护理已经无法满足患者积极接受治疗和舒适康复的需求。舒适护理能够尽可能地减轻患者的痛苦,使患者在各

方面达到最愉悦、最舒适的状态. 因此制定符合SAP患者的舒适护理模式对其治疗至关重要. 舒适护理的实施受到陌生的住院环境、患者的家庭及社会支持、经济条件、疾病和治疗等因素的制约. 由此逐一解除限制性因素才能使舒适护理得到长期发展. 本文对SAP患者舒适护理的影响因素及相应的对策进行综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 舒适护理; 重症急性胰腺炎患者; 研究进展

核心提要: 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)疾病本身、治疗和环境等给患者带来诸多的不适与痛苦, 导致患者护理满意度降低、并发症增多, 疗效不满意; 制定以SAP医护团队建设的舒适护理模式成为现代SAP治疗的新趋势.

刘薇, 李敏香, 鄞曼钿, 陈玉雅, 饶朝盛. 舒适护理在重症急性胰腺炎患者中运用的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(25): 1483-1486
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1483.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i25.1483>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)又名出血坏死型急性胰腺炎, 是胰腺周围组织及胰腺自我消化的炎症, 具有起病急、发展迅猛、病情险恶、并发症多、病死率高、预后差等特点, 占整个急性胰腺炎的10%-20%^[1,2], 全球流行病学调查显示^[3], 目前全世界急性胰腺炎发病率约为(13-73.4例)/10万, 且呈持续增高的趋势. 如果轻型急性胰腺炎未得到及时诊治、加之继发感染、腹膜炎、休克等, 进而发展成SAP. 虽然对SAP的治疗在近几年中取得了较快的发展, 然而病死率仍高达(30%-50%)^[4-6]; SAP是由胆管梗阻、暴饮暴食、酗酒等引起, 以剧烈腹痛为典型症状, 可伴高热、黄疸、恶心、呕吐、腹胀甚至休克^[7]. 为更好的疗效、保障患者安全和全面了解其舒适的感受, 由此应用符合SAP患者舒适护理模式成为现代治疗护理的新趋势.

舒适护理是一种具有整体化、高效性、创造性、灵活性、精细化、有针对性特点的护理模式, 也名为“萧氏双C护理模式”, 早在1998年台湾萧丰富先生提出了这一新概念; 使人在身心、社会环境等方面获得最佳的舒适感和内心的愉快^[8-10]. 随着经济水平提升, 人们对护理要求也愈来愈高, 舒适成为病人最希望通过护理得到的基本需要. 因此, 越来越多的医务人员在不断关注舒适护理的探讨. 进而SAP患者对舒适护理的需求日趋增大.

1 影响重症急性胰腺炎患者的舒适因素

1.1 家庭和住院环境 家庭各成员之间的关系是否和谐以及其家人给患者精神上支持、关爱和物质上的帮助等直接影响患者的心理舒适度; 并且患者能否坚持后续治疗还受其家庭经济收入, 有无医疗保险及医疗保险报销百分比等相关因素限制. 由于SAP的特点, 患者由健康状态瞬间转为危重患者的角色, 一入院就面对着陌生的病房、其他病人的哎呦声和身着白大褂的医生及护士, 常常伴随强烈的孤独感、失落感和紧张, 内心毫无安全感, 缺乏信任, 使其更加焦躁不安. 因此患者的家境和其住院的环境是影响这类患者舒适度的基本要素^[11,12].

1.2 疾病的困扰 (1)腹痛. 是SAP首发、最典型的症状, 常常在暴饮暴食或酗酒后骤然起病, 疼痛呈绞痛或刀割样痛、剧烈而持续、且一般胃肠解痉药没有效果, 通过呕吐也无法缓解病人的疼痛; (2)恶心、呕吐. SAP发病后, 病人出现频繁的恶心、呕吐, 大多数呕吐物是胃内容物, 严重者可呕出血液或胆汁, 导致患者痛苦不堪; (3)腹胀. 恶心、呕吐的同时, 患者常伴随着腹胀, SAP引起胃肠功能障碍, 如胃排空十分缓慢、麻痹性肠梗阻, 腹部出现膨隆、胀满, 腹胀极度严重时, 患者会感到憋闷感、气促等; (4)发热. 大多数患者会有中度发热甚至高热, 常并发继发性感染, 使其头晕、乏力和周身不适; (5)饥饿感和睡眠不好. 由于SAP禁饮禁食的需要, 在此治疗期间病人感到饥饿难耐, 日间有患者亲戚朋友的陪伴可转移其注意力, 一旦到了黑夜, 饥饿引起难以入睡就成为一大难题, 由此患者夜间的睡眠不足, 不利于疾病恢复. 与此同时, 病人总感到口腔有异味、干燥、咽部干痒、疼痛、嘴唇脱皮或干裂等苦恼^[7,11,13-15].

1.3 治疗因素 (1)禁食水. 这是治疗SAP的必经之路, 但需要长时间的坚持, 病人难以忍受, 显得躁动不安, 质疑医护人员的各项操作, 不配合治疗; (2)留置胃管. 这项治疗给绝大部分病人带来异物感和痒痛等不舒适的体验, 每次插胃管至15 cm时, 病人会出现强烈的恶心、呕吐反应; 甚至误插入气管时引起严重的呛咳、颜面发绀等, 由此导致患者对此抗拒和担忧; (3)中药保守治疗. 部分人对中药治疗持反对态度, 由于中药煎剂的味道十分难闻, 一闻到就会反射性呕吐, 更何况对于SAP病人, 不适的体验更加强烈. 即使通过胃管给予汤剂, 然而注入药液的额外刺激, 给患者带来异物和胀痛感. 中药一发生疗效, 胃肠功能就得到快速恢复, 便出现腹泻, 使得肛周皮肤淹红、易破损. 并且中药水灌肠, 给肛门和结肠带来诸多不适; (4)外科术后留置多种引流管. 胰周引流管、腹腔双套管、空肠造瘘管等, 各种管道缠绕身体, 导致活动极度受限. 同时给患者留置多种管道使其

认为病情危重、不能治愈, 则加重患者的焦虑及持续的腹腔灌洗带来的不适; (5)术后伤口疼痛. 术后创伤面较大, 正常呼吸、咳嗽、打喷嚏、变换体位时都会引起疼痛^[7,11,12,16].

2 对重症急性胰腺炎患者开展舒适护理的对策

2.1 住院和家庭环境的管理 首先在患者入院时主管护士应热情接待, 介绍病区环境、就餐地点、各种物品保管的注意事项、主管医生及自我介绍, 给其留下美好的第一印象. 其次安排整洁、安静、通风良好的病房, 其光线柔和, 保持室内的洁净, 包括床单、被单、枕头及地面等; 及时清理病室中的生活垃圾, 定时开窗通风. 黄晓琴、王伦英等的研究也表明^[11,12], 一入院时, 护士就应细心地为病人及其陪伴的亲人讲解SAP的特点、发生及发展, 治疗和护理的注意事项及配合要点. 并安排患者与乐观开朗、治疗效果好的病友同住一室, 让病友分享疾病治疗的成功经验, 鼓励他们说出舒适护理需求, 同时尽最大的努力去满足. 再次, 引导患者家人、朋友给予支持, 让病人从亲朋好友那获得更多的关怀、精神鼓舞和物质帮助.

2.2 生理方面的舒适护理 (1)腹痛与腹胀的护理: 对轻度疼痛者, 协助其取弯腰、前倾坐位或屈膝侧卧位, 并安静休息, 有利于缓解腹痛; 同时避免其他诱因加重疼痛. 其次教会患者用手顺时针按摩腹部, 再次引导患者观看娱乐频道或听愉快的音乐来改善症状, 让患者感到舒适^[17]. 对腹痛难以忍受者, 遵医嘱及时应用解痉止痛治疗, 通过拮抗胃液、胰液产生而达到缓解疼痛的目标, 并且持续胃肠减压也能改善腹痛和腹胀症状^[18,19]. 谢明社的研究表明^[20], 对于严重腹胀者, 一日三次灌肠也能减轻腹胀, 为了减小对肛门、肠道的刺激, 先用石蜡油润滑F18的橡胶尿管嘱患者深呼吸再插入. 同时解除病人因灌肠导致腹泻的担忧, 每次排便后, 及时清洁肛周和会阴, 将氧化锌软膏涂抹于淹白的肛周皮肤; (2)胃肠减压护理: 有研究表明^[20,21], 在胃肠减压过程中, 护士必须观察病人生命体征的动态和引流液的量、颜色、性状等. 在胃肠减压前, 先告诉病人这项操作对疾病康复的重大作用, 并采取“人”字型的弹力胶布固定于鼻翼一侧. 刘洁的研究也显示^[22], 这需要经常更换胶布及其粘贴位置, 以保护鼻翼局部皮肤. 咽部干痒、疼痛时, 以温水漱口^{bid}, 使患者感到满意; (3)饥饿感和改善睡眠的护理: 可按医嘱为患者静滴奥美拉唑, 以减少胃酸产生; 如果患者汗腺分泌旺盛, 就及时给予温水擦浴, 更换干净的床单、被子和衣物, 操作中需严密保护患者隐私并注意保暖; 或运用其他诱导入睡的技巧, 如睡前阅读、温水泡脚等, 必要时遵医嘱予

药物催眠^[13-15]. 因此护士应该多思考患者不舒适的原因, 竭尽全力解决患者的痛苦, 提高其舒适度; (4)高热护理: 有研究表明^[9], 应酌情予物理降温: 如予冰袋、冰帽冰敷或药物降温, 并及时补充液体; (5)应用中药的护理: 大量研究显示^[11,23,24], 首先为患者讲解中药对SAP治疗的功效、副作用小、更趋稳定的优点. 鼻饲时, 主管护士熟练掌握操作的注意事项并严密观察患者的反应. 用中药汤剂保留灌肠时, 掌握灌肠的用物准备, 操作和观察要点, 如果患者感到呼吸困难、腹胀等立即停止操作, 并观察患者反映. 赵艳梅、王高荷等的研究表明^[25,26], SAP患者采用新型改良的芒硝腹部热敷袋进行热敷, 方便易操作, 作用时间长, 同时告诉病人中药起效后带来的腹泻, 是病情好转的标志; 使其更好地配合, 增强其满意和舒适度; (6)外科术后的护理: 术后嘱患者卧床休息, 妥善固定镇痛泵并保持通畅, 告诉患者通过多种适合于个体的方式来转移注意力以减轻疼痛. 术后留置的各种管道, 首先给患者说明留置相应管道的重要性及护理的重点, 妥善固定、维持通畅, 适时观察引流液的情况, 并据实做好记录^[16]; (7)预见性护理: 有研究表明^[20,22], 通过预见性护理降低患者并发症的发生率. 如给患者做口腔护理^{bid}, 边操作边动态观察口腔黏膜情况, 以防口腔感染. 又如通过针对性的预见性护理减少患者呼吸道感染、皮肤压疮等.

2.3 心理的舒适护理 有研究表明^[18,20,27,28], 主管护士需具备较高的资历、扎实的专科知识和综合素质, 能够根据个体心理状况, 制定富有个性化的措施; 譬如, 对50后一代的年长患者, 护士可择其喜欢的革命年代经典歌曲、娱乐节目或新闻, 同时在信息化高速发展之际, 为病人提供其所需的最新资讯和养身方式等, 从而使患者的舒适感达到最大化. 并在实施各项操作前, 护士需耐心解释并说明, 使其相信医护工作者, 促进疾病的转归. 苏琳的研究表明^[29], 医护团队需多关爱、问候患者, 一边换位考虑其感受与需求, 一边给患者讲解病情转归的进展, 增强其信心和满意度, 从而提高疗效.

3 结论

SAP疾病本身、治疗和环境等所致的种种不适, 导致患者配合度不高、护理满意度低、并发症多, 疗效不满意. 然而舒适护理是医护人员尽最大的努力让患者感到心情愉悦、精神放松、通过个性化的方式提高患者疼痛阈值, 并采取针对性的方法缓解疼痛. 从陌生的住院环境、家庭环境、疾病、治疗、社会支持和心理护理出发, 建立SAP医护团队, 以患者需求为中心、从不同的角度关心、体贴患者, 换位思考得知其需求, 全面实施无缝隙舒适护理, 给患者提供优越的康复条件. 通过

对SAP患者开展舒适护理模式, 可以提高患者满意度、增强其依从性和舒适感、降低并发症的发生率, 缩短住院时间, 促进患者的快速康复. 因此以SAP医护团队建设的舒适护理模式值得在临床逐步推广.

4 参考文献

- Bachmann KA, Trepte CJ, Tomkötter L, Hinsch A, Stork J, Bergmann W, Heidelmann L, Strate T, Goetz AE, Reuter DA, Izbicki JR, Mann O. Effects of thoracic epidural anesthesia on survival and microcirculation in severe acute pancreatitis: a randomized experimental trial. *Crit Care* 2013; 17: R281 [PMID: 24314012 DOI: 10.1186/cc13142]
- Yang ZW, Meng XX, Xu P. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 2513-2520 [PMID: 26249268 DOI: 10.1111/jcmm.12639]
- Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386: 85-96 [PMID: 25616312 DOI: 10.1016/S0140-6736]
- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 吴东, 芦波, 杨红, 李景南, 钱家鸣. 重症急性胰腺炎三分类的单中心探索研究. *中华内科杂志* 2014; 53: 937-940 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.12.004]
- 尤黎明, 吴瑛. 内科护理学. 第5版. 北京: 人民卫生出版社 2014: 343
- 萧丰富. 萧氏舒适护理模式. 台湾: 华杏出版社 1998: 5
- 阎成美, 赵婷鹭. 舒适护理理论及应用的研究. *东南国防医药* 2012; 14: 242-244 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2012.03.018]
- 朱倬云. 舒适护理在喉癌患者中的应用研究进展. *齐鲁护理杂志* 2017; 23: 59-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2017.04.026]
- 黄晓琴. 中西医结合治疗急性胰腺炎的舒适护理. *中国实用护理杂志* 2006; 22: 58-59 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2006.08.034]
- 王伦英, 丛铭, 毕妍娜. 中西医结合治疗粘连性肠梗阻的舒适护理. *基层医学论坛* 2011; 15: 124-125 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1721.2011.06.021]
- 王晓秀, 曾燕. 舒适护理在急性胰腺炎胃肠减压期间的临床应用效果. *当代护士* 2014; 8: 40-41 [DOI: 10.3609/j.issn.2014.09.019]
- 江水秀. 舒适护理在急性胰腺炎胃肠减压期间的应用. *全科护理* 2015; 13: 514-515 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2015.06.016]
- 金健花. 舒适护理在急性胰腺炎患者胃肠减压中的效果. *心理医生* 2017; 23: 265-266 [DOI: 10.3021/j.issn.1007-8231.2017.3.0.026]
- 李乐之, 路潜. 外科护理学. 第5版. 北京: 人民卫生出版社 2014: 540
- 毛瑞娟. 重症急性胰腺炎患者应用舒适护理的效果探究. *养生保健指南* 2017; 10: 84 [DOI: 10.6831/j.issn.1006-6845.2017.3.9.079]
- 卢秀玲, 仇珏. 舒适护理在急性胰腺炎治疗中的应用. *齐鲁护理杂志* 2012; 18: 64-65 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2012.12.035]
- 黄燕, 刘丽娜, 付毅. 舒适护理在重症急性胰腺炎护理中的应用效果. *中国保健营养* 2017; 12: 262-263 [DOI: 10.3561/j.issn.1004-7484.2017.35.026]
- 谢明社. 重症急性胰腺炎患者的舒适护理. *川北医学院学报* 2010; 25: 368-370 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2010.04.027]
- 王立君. 舒适护理在重症急性胰腺炎患者中的应用分析. *中国医药指南* 2017; 15: 292-293 [DOI: 10.3865/j.issn.1671-8194.2017.04.247]
- 刘洁. 重症急性胰腺炎舒适护理效果的临床观察. *中国医药指南* 2016; 14: 278-278; 279 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2016.3.5.228]
- 廖理芳, 俞穆, 张士欢. 重症急性胰腺炎患者中西医结合治疗的舒适护理. *实用临床医药杂志* 2011; 15: 32-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2011.16.016]
- 中华中医药学会脾胃病分会. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017). *中华中医药杂志* 2017; 32: 4085-4088 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.11.002]
- 赵艳梅, 菅志远, 李玲, 李慧丽, 王好. 芒硝腹部热敷袋在重症急性胰腺炎患者中的应用效果观察. *中华护理杂志* 2016; 51: 1240-1243 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2016.10.021]
- 王高荷. 改良型芒硝袋的制作与应用. *齐鲁护理杂志* 2015; 21: 51-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2015.24.023]
- 李爱萍. 舒适护理干预对急性重症胰腺炎患者疗效及生活质量的影响. *内科* 2016; 11: 319-321 [DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2016.02.57]
- 任伟. 重症急性胰腺炎患者实施舒适护理的临床效果分析. *中国实用医药* 2017; 12: 171-172 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2017.22.098]
- 苏琳, 董京文. ICU舒适护理模式在术后气管插管清醒患者中的应用研究. *中国医药导报* 2017; 14: 173-176 [DOI: 10.3972/j.issn.1673-7210.2017.31.043]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



血清学标志物与炎症性肠病: 血清标志物盛行及对炎症性肠病诊治价值

蒋科芳, 范一宏

蒋科芳, 范一宏, 浙江中医药大学附属第一医院消化科 浙江省杭州市 310006

范一宏, 主任医师, 教授, 主要从事炎症性肠病的临床及基础研究.

作者贡献分布: 本文由蒋科芳与范一宏共同完成述评; 范一宏负责校审.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81473506; 浙江省自然科学基金, No. LY17H29009; 浙江省部共建基金资助项目, No. WKJ-ZJ-1531; 浙江省中医药科技计划项目, Nos. 2016ZB047, 2017ZA056, 2018ZB046.

通讯作者: 范一宏, 教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路 54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化科. yhfansjr@163.com
电话: 0571-87608001

收稿日期: 2018-04-20

修回日期: 2018-05-28

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-09-08

Serological markers and inflammatory bowel disease: Prevalence of serum markers and their diagnostic value in inflammatory bowel disease

Ke-Fang Jiang, Yi-Hong Fan

Ke-Fang Jiang, Yi-Hong Fan, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473506; Zhejiang Provincial Natural Science Foundation, No. LY17H29009; Zhejiang Provincial-Department Co-construction Fund, No. WKJ-ZJ-1531; Zhejiang TCM Science and Technology Project, No. 2016ZB047, No. 2017ZA056, and No. 2018ZB046.

Correspondence to: Yi-Hong Fan, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2018-04-20

Revised: 2018-05-28

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-09-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic nonspecific disease of the digestive tract that is caused by genetic and environmental factors, including ulcerative colitis, Crohn's disease, and unclassified IBD. At present, the diagnosis of IBD depends mainly on clinical manifestations, imaging changes, colonoscopy, and pathological biopsy, but there exist some limitations. The advantages of serological markers in IBD diagnosis are prominent, and a large number of relevant studies have been reported. This paper reviews the diagnostic and therapeutic value of serological markers in IBD, with an aim to clarify their role in the diagnosis and treatment of IBD.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Serological markers; Diagnosis and treatment

Jiang KF, Fan YH. Serological markers and inflammatory bowel disease: Prevalence of serum markers and their diagnostic value in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(25): 1487-1493 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1487.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i25.1487>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种由遗传因素和环境因素共同导致的累及消化道的慢性非特异性疾病, 包括溃疡性结肠炎、克罗恩病

和未分类炎症性肠病。目前其诊断主要依靠临床表现、影像学改变、结肠镜检以及病理活检, 但是有一定局限性。血清学标志物检测法在IBD诊断中优势凸显, 国内外已有大量文献报道。本文就血清学标志物与炎症性肠病诊治做一述评, 旨在进一步明确其在炎症性肠病诊治中的地位。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 血清学标志物; 诊治

核心提要: 血清标志物检测在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的诊断及鉴别上具有高特异性及敏感性。同时在IBD分型及手术风险评估也有一定作用。各项血清学标志物有其特性, 联合多项检测可提高诊断准确性。

蒋科芳, 范一宏. 血清学标志物与炎症性肠病: 血清标志物盛行及对炎症性肠病诊治价值. 世界华人消化杂志 2018; 26(25): 1487-1493 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1487.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i25.1487>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种由遗传因素和环境因素共同导致的累及消化道的慢性非特异性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)和未分类炎症性肠病(IBD unclassified, IBDU), 其发病率在我国逐年增加。目前IBD的诊断主要依靠临床表现、影像学改变、结肠镜检以及病理活检, 但是临床发现约10%患者在结肠镜检后仍不能明确诊断^[1,2]。此外, IBD病程常反复, 临床常需借助各类检查以指导用药及治疗。常规检查如内镜及组织病理学检查有创、耗时、昂贵, 部分患者对其有恐惧心理。近年研究显示, 血清学标志物检测法相对方便、无创、病人接受度高, 可辅助诊断、进行疾病分层以及手术风险的评估^[3], 国内外已有大量文献报道。因此, 本文就血清学标志物与炎症性肠病做一概述, 旨在进一步明确其在炎症性肠病诊治中的地位。

1 IBD血清学标志物分类

IBD患者中, 肠屏障功能障碍和肠道通透性增加是一个众所周知的且已被证实的现象^[4,5]。黏膜通透性和炎症相关^[6], 肠黏膜的炎症使来自肠道的大量菌群和食物中的抗原释放入血导致血液中抗体的产生。目前血清抗体按其来源分为以下两类, 即自身抗体和以微生物抗原成分为靶点的抗体。

2 IBD血清学检查

2.1 自身抗体 抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)是一组以单核细胞和中性粒细胞胞浆成分为抗原的自身抗体, 由Davies于1982年首先发现, 大量释放后可导致大面积血管和肠道组织损害^[7]。ANCA试验是诊断和监测原发性小血管炎的炎症活动的经典项目。根据国际共识, ANCA一般采用间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence, IIF)检测, 通过该法中荧光集中位置将ANCA分为胞浆型(c-ANCA)和核周型(p-ANCA)。典型c-ANCA模式表现为颗粒状, 弥漫性胞浆荧光, 常有杂音荧光围绕核裂片; p-ANCA则是在环状反应的核周胞质周围均匀染色^[8]。Saxon等^[9]研究发现第三种抗中性粒细胞胞浆抗体, 就是所谓的非典型p-ANCA。由于非典型p-ANCA的靶抗原是核而不是细胞质, 有学者认为将其命名为抗中性粒细胞的核抗原(ANNA)更合适^[10]。ANNA是IBD患者中最常见的, 尤其是溃疡性结肠炎。同时与一些自身免疫性肝脏疾病如自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)也有一定的关联^[11]。Prideaux等^[12]研究显示, CD患者血清中p-ANCA阳性率在6%-38%, UC为41%-73%, 用p-ANCA鉴别CD和UC的敏感性和特异性分别为52%和91%。其他国内外的研究均有共同性结论, ANCA对UC有高度特异性^[13]。所以在高度怀疑UC, 特别是初步诊断及鉴别诊断时, ANCA检测值得首先考虑。但目前的研究发现其检测UC敏感性均小于50%, 不适合IBD的筛查^[13]。研究发现肠壁厚度超过3 mm即可视为IBD的筛查标准^[14]。故笔者认为若能将血清学标志物联合其它无侵入性检测, 如影像学检查(如腹部CT、MRI检查), 对IBD疑似者, 可提高筛查率及确诊率。另有报道表明IIF法在检测ANCA时只有90%到95%阳性率^[15,16], IIF法联合酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测可靠性更高, 所以合理的检测方式同样值得临床医生重视。

抗胰腺腺泡抗体(antibodies against exocrine pancreas, PAB)是针对胰腺腺泡细胞的颗粒膜糖蛋白的靶抗体, 由Stöcker等^[17]于1987年首先在IBD患者的血清中发现。临床可通过IIF检测, 根据检测结果可将其分为两型: I型为胰腺腺泡内呈水滴状荧光, II型为胰腺腺泡细胞内均匀斑点样荧光^[18]。Prideaux等^[19]的研究显示, PAB在CD患者阳性率达29%, UC为10%。Demirsoy等^[20]研究提示PAB在诊断IBD的敏感性与特异性分别为: 19%、93%, 阳性及阴性预测值分别为77%、45%, 且PAB对于CD的诊断优于UC。所以, 与p-ANCA相对应, 当临床高度怀疑CD, 对患者进行PAB检测, 有利于确诊。

若联合检测p-ANCA, 则能提高诊断的明确性。

抗杯状细胞抗体(antibodies to goblet cells, GAB)是小肠上皮特殊的杯状细胞的靶抗原, 在黏液分泌、小肠上皮修复和炎症调节起一定作用, 一般通过ELISA和IIF法检测。有研究发现GAB阳性率在UC和CD患者中未见明显差异, 甚至部分UC和CD患者中均未检出GAB^[21,22]。Kovacs等研究^[18]显示GAB在UC、CD中阳性率分别为12.2%、1.9%。所以可将GAB视为IBD鉴别诊断指标之一, 但由于其检验效力的限制, 若GAB、PAB、p-ANCA三者联合检测, 则可提高诊断IBD尤其是UC的特异性。

钙网织蛋白(calcium reticulum, CRT)是一种可溶性Ca²⁺结合蛋白, 最初发现于细胞内质网中。抗CRT通常用ELISA法测定。Watanabe等^[23]研究发现UC患者中的抗CRT滴度显著高于正常人, 且初发病人显著高于长期发病的患者。值得注意的是, CD患者中抗CRT的阳性率可达30%, 故抗CRT与GAB相似, 应视为诊断UC的辅助指标, 同时面对初发患者、长期患者其诊断效力需要临床医生的及时调整。

粒细胞单核细胞集落刺激因子(granulocyte monocyte colony stimulating factor, GM-CSF)是免疫细胞产生的一种细胞因子, 本质是一种糖蛋白。通过与细胞表面特异性的受体(granulocyte monocyte colony stimulating factor receptor, GM-CSFR)结合发挥作用。GM-CSF与免疫功能有关, 同时参与抗菌作用中及组织损伤时自我修复^[24]。通过ELISA和IIF法可测定抗GM-CSF浓度。研究发现GM-CSF促进与上皮细胞增殖, 在IBD肠道上皮愈合起重要的作用^[25], 且血清抗GM-CSF浓度主要在CD患者中明显升高。故抗GM-CSF在临床常用于CD和UC鉴别诊断。同时笔者认为GM-CSF在肠道恢复中起重要作用, 抗GM-CSF对CD患者病情发展、预后评估也有一定意义。

2.2 微生物抗原抗体 抗酿酒酵母抗体(anti-saccharomyces cerevisiae antibodies, ASCA)是一种针对酵母菌属的抗体, 是抗多聚糖抗体家族中临床运用最广泛的, 其主要靶点是酵母菌细胞壁上的磷肽甘露多聚糖成分, 可能因炎症使病变肠段渗透性升高, 酵母菌抗原暴露于免疫反应细胞机会增加相关^[26]。临床检测方法主要是IIF和ELISA法。ASCA包括两种亚型。研究表明IBD患者血清中ASCA阳性率在CD患者中为50%-80%, UC为2%-14%, 正常人为1%-7%^[27,28], 这表明ASCA与CD更相关。其中约66%ASCA-IgG阳性的CD患者ASCA-IgA可同时阳性, 0%-19%的患者只有ASCA-IgA阳性, 可见IgG相较于IgA阳性预测值更高。CD患者中, IgG和IgA同时阳性对CD诊断的特异性高达90%, 尤其是两者呈现高表达时^[29]。

Vermeire S等研究表明, ASCA检测对IBD的敏感性为41%-76%, 阳性预测值为88%, 阴性预测值为68%^[30]。所以, ASCA检测对CD诊断有极高特异性, 值得首先考虑, 且应对IgG和IgA两种抗体同时检测, 以提高确诊率。此外, ASCA若能与影像学指标联合, 亦可增加IBD的筛查率及确诊率。

抗乙糖苷壳糖抗体(anti-chitobioside carbohydrate IgA antibodies, ACCA)、抗乙糖苷昆布糖抗体(anti-laminaribioside carbohydrate IgG antibodies, ALCA)、抗乙糖苷甘露二糖抗体(anti-mannanobioside carbohydrate IgG antibodies, AMCA)是三种不同与ASCA的抗细菌细胞壁多糖的抗体。Lyakhovich等^[31]研究发现患者出现上述三者任一阳性, 则诊断CD的特异性可达90.6%, 敏感性77.4%, 联合任两种抗体阳性均可使疾病诊断的特异性提高到99.1%。所以, 虽然ASCA对于诊断CD的敏感性及其特异性相对较高, 若能联合ACCA、ALCA、AMCA检测, 则能大大提高对ASCA阴性的IBD患者的诊断及鉴别诊断效力。

抗大肠埃希菌外膜孔道蛋白C(Anti-Omp C)是一种针对大肠埃希菌细胞外膜的孔道蛋白C的抗体, 分IgA和IgG两个亚型, 可通过ELISA法检测^[15,32]。研究发现抗OmpC阳性率在UC患者可达5%-11%, CD为55%, 且在CD患者中抗体阳性更易出现肠穿孔^[33]。抗OmpC可视为CD诊断的辅助指标, 特别是对于ASCA阴性CD患者, 若能再联合ACCA、ALCA、AMCA等指标, 则临床确诊率可进一步提升。

抗细菌鞭毛蛋白CBir1抗体(Anti-Cbir1)是消化道细菌常见抗原, 从结肠大鼠模型中发现。Anti-Cbir1通过引起B细胞反应和T细胞反应, 参与黏膜免疫应答^[34,35]。通过ELISA法测定发现, Anti-Cbir1阳性率出现在CD患者可达50%-56%, UC患者中<6%, 正常对照8%和其他胃肠道疾病为14%^[36]。与上述抗OmpC相似, Anti-Cbir1可作为CD诊断的辅助指标, 但需要与其他指标联合检测, 提高诊断效力。

I2抗体(Anti-I2)是一种细菌DNA片段, 最初在假单胞杆菌发现, 是细菌转录因子家族的同源物。研究表明Anti-I2在CD患者中阳性率可达59.4%^[37]。但Dubinsky等^[38]的研究则表明, Anti-I2在UC患者、非IBD患者及健康人群中也有较高的阳性率。所以, 单个Anti-I2指标由于其特异性不高, 在CD诊断受到限制。若与其他指标联合检测, 能否提高诊断率, 值得进一步探究(表1)。

3 血清标志物在IBD诊断及鉴别诊断中的价值

近年研究显示, 血清学标志物检测法相对方便、无创、病人接受度高, 可辅助诊断, 特别是依据临床表

表 1 血清学标志物分类及其在IBD中的临床意义

抗体分类	血清学标志物	临床意义
自身抗体	ANCA	ANCA+对UC诊断有高度特异性; 鉴别UC和CD
	PAB	PAB对诊断IBD低敏感性、高特异性
	GAB	鉴别UC和CD, 联合ANCA检测利于UC诊断
	抗CRT	联合ANCA、GAB检测利于UC诊断
	抗GM-CSF	鉴别UC和CD, 抗GM-CSF+利于CD诊断
微生物抗原抗体	ASCA	ACSA+对CD诊断有高度特异性; 鉴别UC和CD
	ACCA	ACCA、ALCA及AMCA三者联合ACSA检测, 可
	ALCA	提高CD诊断的敏感性及特异性
	AMCA	利于CD诊断; CD患者中抗OmpC+更易出现穿孔
	抗OmpC	诊断CD的辅助指标, 敏感性及特异性均不高, 联
	Anti-Cbirl	合ASCA、抗OmpC检测利于CD诊断
	Anti-I2	临床应用特异性不高, 值得进一步探究

IBD: 炎症性肠病; UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病.

现、影像和内镜检查难以明确诊断时. 大部分研究支持上述血清学标志物在IBD患者中阳性率明显高于其他疾病及健康人. 目前常用于临床诊断IBD的指标包括p-ANCA、ASCA、ACCA、ALCA、AMCA. 一项国外的回顾性研究发现, ASCA 诊断IBD的敏感性(31%-45%)和特异性(90%-100%)最高, p-ANCA、ACCA、ALCA、AMCA抗体特异性也较高(98%、94%、86%-97%、94%-99%、92%-97%)^[12]. 陶东升^[39]、王玉萍等^[40]研究也支持ANCA和ASCA在诊断IBD中具有较高的特异性. 但目前上述血清标志物的检测敏感性均小于50%, 不适合IBD的筛查.

关于UC和CD的鉴别诊断, 仅对单个血清学指标而言, p-ANCA诊断UC的敏感度和特异度最高, CD中则是ASCA. 目前国内外不少学者都提出联合多个血清标志物检测用于UC和CD鉴别诊断. 目前ANCA和ASCA的检测已纳入世界胃肠组织制定的IBD诊断, 其中明确提出ANCA+/ASCA-可提示UC, ASCA+/ANCA-可提示CD^[41]. 2011年全球指南世界胃肠病学实践指南^[42]亦有相同结论. He等^[43]研究表明联合ANCA、ASCA、GAB、PAB检测CD敏感性与特异性可达55%和90%; ANCA+联合 ASCA-诊断UC的敏感性和特异性为55%、90%; GAB+联合ANCA-诊断 CD 的敏感性和特异性则为 45%和95%. 另有回顾性研究发现^[44], 在IBDU患者中, 联合p-ANCA+联合ASCA-则可以预测出64%的UC患者, 联合ASCA+和p-ANCA-可预测出80%的CD患者. 此外, 值得注意的是, 研究发现不同种族的IBD患者, 应用相同的指标检测, 阳性结果可不一致^[45,46]. 使用不同的ELISA试剂盒, 也会对结果造成影响^[47]. 所以, 多个血清学指标联合检测是当下及未来IBD诊断方向, 多

个指标互补, 可明显增加鉴别效益. 同时应注意不同种族、检测方法可能带来的问题.

同时, 在很多欧洲国家, 影像学检查显示出较高的IBD诊断准确率^[48]. 该检查患者的耐受性较好, 特别是MRI无电离辐射的特性使其更适于患者尤其是年轻患者的长期观察随访. 作为无侵入性、方便的影像学检查和血清学指标, 若两者能有机结合, 则对于IBD的诊治将会有重要作用.

4 血清学标志物检测对克罗恩病疾病分层以及手术风险评估的意义

临床多以CDAI评分评估CD的活动性及严重程度^[49], 但存在局限性. 近来研究显示, 血清学标志物检测对CD人群疾病表型的分型管理以及手术风险评估具有重要的临床价值. 沈佳佳等^[50]研究发现CD患者疾病类型为狭窄型或穿透型, 分别与Anti-I2与ACCA显著相关. 其中联合检测Anti-I2、ACCA和抗OmpC, 任一项阳性诊断穿透型CD的AUC值为0.76; ASCA IgA或AMCA阳性则诊断CD病变累及胃、十二指肠和小肠的AUC值为0.9. 另有研究表明在CD患者中抗OmpC阳性, 更易出现肠穿孔, 手术风险相应上升^[33]. Anti-I2阳性与肠道穿孔及是否行小肠手术相关^[35]. 血清学检测使CD分层及手术风险评估更便捷, 但进一步明确敏感指标仍需大量循证医学证据, 以提高其临床意义.

5 未来的研究方向

伴随着越来越多的证据涌现, 已显示血清标志物在IBD诊断及鉴别诊断中起到积极作用, 在未来需要通过前瞻性对照试验得出更多的数据, 以进一步明确其作用.

目前我国在炎症性肠病诊断和鉴别诊断中的难点以及面临的问题尚多. 对于高度特异性的血清学指标, 如p-ANCA及ASCA, 能否联合其它无侵入性指标如影像学检查(如腹部CT、MRI)等提高诊断效力? 当UC合并机会性感染, 如单纯梭菌感染后内镜下可见伪膜形成, 这在IBD中少见, 此时是否可依靠血清学检测改用什么方法诊断? 小肠单独受累型CD因常规结肠镜的局限性, 检出率低, 易漏诊, 而胶囊内镜价格昂贵, 双气囊小肠镜有侵入性, 此时是否能够结合血清学指标提高检出率? CD急性期因有血水肿, 可加重原有肠腔狭窄, 肠腔纤维脂肪增生亦可有狭窄, 依靠临床症状和血清学指标往往难以确定, 此时该如何确定此狭窄来源? 对于不同种族、性别、年龄疑似IBD患者能否制定合适的血清学检测或联合其它检测来提高诊断效率? 另目前蛋白组学、基因组学及代谢物组学的快速发展, 能否联合血清分子标志物和易感基因检测, 以提升诊断及鉴别诊断准确率?

6 结论

血清标志物检测在IBD诊断中具有高特异度、阳性预测值的特点, 有助于IBD的诊断、鉴别诊断, 同时在疾病分型及手术风险评估有一定作用. 联合多种血清标志物的检测可提高诊断的准确性. 目前由于技术、费用等问题, 血清标志物的检测受到一定限制. 今后可通过对血清学标志物检测技术更多的研究和推广, 提高其在IBD诊疗中的价值.

7 参考文献

- Spekhorst LM, Visschedijk MC, Alberts R, Festen EA, van der Wouden EJ, Dijkstra G, Weersma RK; Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15374-15381 [PMID: 25386087 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15374]
- Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muise AM; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 990-1007.e3 [PMID: 25058236 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.023]
- 唐颢, 钱家鸣. 血清标志物对炎症性肠病诊断和预后评判应用进展. *中国实用内科杂志* 2015; 9: 794-797
- 王树玲, 赵胜兵, 方军, 马丹, 符宏宇, 李兆申, 柏愚. 应激及肠道屏障功能障碍在炎症性肠病中的作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 3248-3254 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3248]
- Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1165-1179 [PMID: 24574793 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1165]
- Peng J, Hu Y, Wong FS, Wen L. The Gut Microbiome in the NOD Mouse. *Methods Mol Biol* 2016; 1433: 169-177 [PMID: 27032947 DOI: 10.1007/978-1-4939-9331-1_11]
- Schreiber A, Choi M. The role of neutrophils in causing antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 60-66 [PMID: 25394311 DOI: 10.1097/MOH.0000000000000098]
- Denson L, Trapnel BC, Uchida K, inventors; Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH(US), assignee. Serological markers of inflammatory bowel disease phenotype and disease progression. United States Patent US 9541560B2. 2017 Jan 10
- Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan S. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 202-210 [PMID: 2200820 DOI: 10.1016/S0091-6749(05)80067-3]
- Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000; 119: 310-322 [PMID: 10930366 DOI: 10.1053/gast.2000.9366]
- Olbjørn C, Cvancarova Småstuen M, Thiis-Evensen E, Nakstad B, Vatn MH, Perminow G. Serological markers in diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease and as predictors for early tumor necrosis factor blocker therapy. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 414-419 [PMID: 27887202 DOI: 10.1080/00365521.2016.1259653]
- Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1340-1355 [PMID: 22069240 DOI: 10.1002/ibd.21903]
- 朱兰香, 陈彦君, 严苏, 金月红. 炎症性肠病血清学抗体的临床意义. *胃肠病学* 2017; 22: 233-237
- Girometti R, Cereser L, Brondani G, Furlan A, Linda A, Zuiani C, Bazzocchi M, Udine IT. Magnetic resonance imaging assessment of small bowel Crohn's disease activity: Literature review and personal experience. *ECR* 2008. Poster No. C-447 [DOI: 10.1594/ecr2008/C-447]
- 阮慧杰, 许翠萍. IBD血清学标志物的临床应用前景. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1728-1734 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i19.1728]
- Savage J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, McEvoy R, Pusey C, Pollock W, Trevisin M, Wiik A, Wong R; International Group for Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 312-318 [PMID: 14502794 DOI: 10.1309/WAEP-ADW0-K4LP-UHFN]
- Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finkbeiner H, Stöcker K, Jantschek G, Scriba PC. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 139: 41-52 [PMID: 3324299 DOI: 10.3109/00365528709089774]
- Kovacs M, Lakatos PL, Papp M, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Muller KE, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Dezsofi A, Arato A, Veres G. Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 429-435 [PMID: 22465933 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318256b516]
- Prideaux L, Kamm MA, De Cruz P, van Langenberg DR, Ng SC, Dotan I. Inflammatory bowel disease serology in Asia and the West. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6207-6213 [PMID: 24115818 DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6207]
- Demirsoy H, Ozdil K, Ersoy O, Kesici B, Karaca C, Alkim C,

- Akbayir N, Erdem LK, Onuk MD, Beyzadeoglu HT. Anti-pancreatic antibody in Turkish patients with inflammatory bowel disease and first-degree relatives. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5732-5738 [PMID: 21128324 DOI: 10.3748/wjg.v16.i45.5732]
- 21 张玲玲, 许钟, 黄国美, 白班俊, 梁丽, 李宇. 血清抗体检测在炎症性肠病中的临床应用研究. *中国实用医药* 2016; 26: 1-3
- 22 李然, 刘艳迪, 郑晓莉, 张庆瑜. 血清学抗体检测对炎症性肠病的诊断价值. *中国临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 2425-2428
- 23 Watanabe K, Ohira H, Orikasa H, Saito K, Kanno K, Shioya Y, Obara K, Sato Y. Anti-calreticulin antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Fukushima J Med Sci* 2006; 52: 1-11 [PMID: 16995349 DOI: 10.5387/fms.52.1]
- 24 王晓蕾, 周广玺, 陈亚梅. 血清生物标记物在炎症性肠病的诊断价值和新进展. *医学与哲学* 2017; 38: 16-19
- 25 Gathungu G, Kim MO, Ferguson JP, Sharma Y, Zhang W, Ng SM, Bonkowski E, Ning K, Simms LA, Croft AR, Stempak JM, Walker N, Huang N, Xiao Y, Silverberg MS, Trapnell B, Cho JH, Radford-Smith GL, Denson LA. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies: a marker of aggressive Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1671-1680 [PMID: 23749272 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f506]
- 26 Takaishi H, Kanai T, Nakazawa A, Sugata F, Nikai A, Yoshizawa S, Hamamoto Y, Funakoshi S, Yajima T, Iwao Y, Takemura M, Ozaki S, Hibi T. Anti-high mobility group box 1 and box 2 non-histone chromosomal proteins (HMGB1/HMGB2) antibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA): accuracy in differentially diagnosing UC and CD and correlation with inflammatory bowel disease phenotype. *J Gastroenterol* 2012; 47: 969-977 [PMID: 22644337 DOI: 10.1007/s00535-012-0566-3]
- 27 Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, Charrier G, Targan SR, Colombel JF, Poulain D. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998; 42: 788-791 [PMID: 9691915]
- 28 Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 730-734 [PMID: 11280542 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03613.x]
- 29 Norman GL. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel disease. *Clin Applied Immunol Rev* 2001; 2: 45-63 [DOI: 10.1016/S1529-1049(01)00040-X]
- 30 Vermeire S, Joossens S, Peeters M, Monsuur F, Marien G, Bossuyt X, Groenen P, Vlietinck R, Rutgeerts P. Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 827-833 [PMID: 11231936]
- 31 Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 202-209 [PMID: 19891667 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04195.x]
- 32 Chhaya V, Pollok RC, Cecil E, Subramanian V, Curcin V, Majeed A, Saxena S. Impact of early thiopurines on surgery in 2770 children and young people diagnosed with inflammatory bowel disease: a national population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 990-999 [PMID: 26271196 DOI: 10.1111/apt.13361]
- 33 Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, Targan SR. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123: 689-699 [PMID: 12198693 DOI: 10.1053/gast.2002.35379]
- 34 Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M, Vasiliauskas E, Mei L, Papadakis KA, Rotter JL, Landers C, Targan S. Both preoperative perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-CBir1 expression in ulcerative colitis patients influence pouchitis development after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 561-568 [PMID: 18378498 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.01.002]
- 35 Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, Vasiliauskas E, Elson CO, Hershsberg RM. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 2020-2028 [PMID: 15940634 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.046]
- 36 Wang ZH, Fang JY. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis and Surveillance. *Gastrointest Tumors* 2014; 1: 146-154 [PMID: 26674110 DOI: 10.1159/000365309]
- 37 Wei B, Huang T, Dalwadi H, Sutton CL, Bruckner D, Braun J. Pseudomonas fluorescens encodes the Crohn's disease-associated I2 sequence and T-cell superantigen. *Infect Immun* 2002; 70: 6567-6575 [PMID: 12438326 DOI: 10.1128/IAI.70.12.6567-6575.2002]
- 38 Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, Quiros A, Silber G, Wahbeh G, Katzir L, Vasiliauskas E, Bahar R, Otley A, Mack D, Evans J, Rosh J, Hemker MO, Leleiko N, Crandall W, Langton C, Landers C, Taylor KD, Targan SR, Rotter JL, Markowitz J, Hyams J; Western Regional Pediatric IBD Research Alliance; Pediatric IBD Collaborative Research Group; Wisconsin Pediatric IBD Alliance. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1105-1111 [PMID: 18619921 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.04.032]
- 39 陶东升. 炎症性肠病患者血清中自身抗体检测的临床意义. *医学信息(中旬刊)* 2011; 24: 3607-3608
- 40 王玉萍, 王承党. 炎症性肠病患者血清抗体检测的临床意义. *胃肠病学* 2015; 11: 687-690
- 41 Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, LeMair AW, Malfertheiner, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Thomsen OO, Thomson A, Watermeyer G. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 112-124 [PMID: 19653289 DOI: 10.1002/ibd.21048]
- 42 Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, LeMair AW, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Thomsen OO, Thomson A, Watermeyer G, 杨利斌. 2010年世界胃肠病学组织关于炎症肠病诊断和治疗的实践指南. *胃肠病学* 2010; 15: 548-558
- 43 He C, Zhang SL, Li YZ, Zhang HY, Tong DW, Hu ZJ. Clinical Significance of Combined Assays of Four Auto-antibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Labeled Immunoassays Clin Med* 2008; 15: 268-271
- 44 Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K, Bossuyt X, Vandewalle P, Oberhuber G, Vogelsang H, Rutgeerts P, Colombel JF. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002; 122: 1242-1247 [PMID: 11984510 DOI: 10.1053/gast.2002.32980]
- 45 王威. 炎症性肠病回盲部溃疡内镜下特征性表现与鉴别诊断. *中国内镜杂志* 2016; 22: 13-15
- 46 Vidrich A, Lee J, James E, Cobb L, Targan S. Segregation of pANCA antigenic recognition by DNase treatment of neutrophils: ulcerative colitis, type 1 autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Immunol* 1995; 15:

- 293-299 [PMID: 8576315 DOI: 10.1007/BF01541319]
- 47 Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 795-806 [PMID: 24231644 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000239]
- 48 Maconi G, Tonolini M, Monteleone M, Bezzio C, Furfaro F, Villa C, Campari A, Dell' Era A, Sampietro G, Ardizzone S, de Franchis R. Transperineal perineal ultrasound versus magnetic resonance imaging in the assessment of perianal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2737-2743 [PMID: 24193154 DOI: 10.1097/01.MIB.0000436274.95722.e5]
- 49 姚芳, 范一宏, 吕宾. 血清学标记物在炎症性肠病中的研究进展. *胃肠病学* 2014; 19: 245-247
- 50 沈佳佳, 范一宏, 吕宾, 张旭栋. 血清学标志物检测在克罗恩病分型管理中的价值. *中华消化杂志* 2018; 38: 14-19 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.01.004]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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。

加速康复外科在胃肠外科临床中的实践与思考

马欣俐, 邱江锋

马欣俐, 邱江锋, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 上海市 200127

马欣俐, 讲师, 研究方向为胃肠外科。

作者贡献分布: 马欣俐与邱江锋共同完成此文, 对此文所作贡献两均等。

通讯作者: 邱江锋, 主任医师, 200127, 上海市浦东新区浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科. qjf0228@126.com
电话: 021-68383731

收稿日期: 2018-05-14

修回日期: 2018-06-30

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-09-08

Practice and thoughts on accelerated rehabilitation in gastrointestinal surgery

Xin-Li Ma, Jiang-Feng Qiu

Xin-Li Ma, Jiang-Feng Qiu, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Correspondence to: Jiang-Feng Qiu, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, 160 Pujian Road, Pudong New District, Shanghai 200127, China. qjf0228@126.com

Received: 2018-05-14

Revised: 2018-06-30

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-09-08

Abstract

Enhanced recovery after surgery (ERAS) is a term often used to describe perioperative care programs that have been shown to decrease complications and reduce hospital stay after major surgery. Its main measures related to gastrointestinal surgery include preoperative

nutritional support, bowel preparation, laparoscopic surgical techniques, peritoneal drainage pipes, stomach tubes, postoperative activities, and dietary recovery. In the process of ERAS, different measures should be targeted according to the characteristics of patients' conditions. Clinicians should be familiar with the surgical indications and surgical methods to ensure the safety and quality of the operation, reduce the trauma to patients, and ultimately achieve the goal of accelerating the recovery of patients.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal surgery; Accelerated recovery; Perioperative period

Ma XL, Qiu JF. Practice and thoughts on accelerated rehabilitation in gastrointestinal surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(25): 1494-1498 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1494.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i25.1494>

摘要

加速康复外科即通过优化围术期各项措施, 减少重大手术患者并发症发生率, 并且缩短其住院时间。其与胃肠外科相关的主要措施包括: 术前营养支持、肠道准备、微创手术技术、腹腔引流管的放置、胃管的放置, 术后活动及饮食恢复。在快速康复的实施过程中, 应根据患者不同病情特点, 针对性的采用加速康复的不同措施。临床医生也应正确把握手术适应证及手术方式的选择, 保证手术的安全与质量, 减少患者创伤, 才能真正达到加快患者康复的最终目的。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠外科; 加速康复; 围手术期

核心提要: 加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS), 可以减少手术患者生理及心理的创伤应激, 有利于机体迅速地恢复内在生理平衡, 减少手术应激及并发症以达到病人的快速康复。但是ERAS在具体的实施过程中应结合每个病人的不同情况进行个体化处理, 同时要非常重视正确的手术适应证把握与手术方式的选择, 术中精细、精准的操作以尽可能减少术中出血、组织损伤与术后并发症。

马欣俐, 邱江峰. 加速康复外科在胃肠外科临床中的实践与思考. 世界华人消化杂志 2018; 26(25): 1494-1498 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1494.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i25.1494>

0 引言

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)最早是由丹麦医生Kehlet^[1]于1997年所提出的快速通道外科的概念。2001年, Kehlet等^[2]多名北欧学者在伦敦成立了加速康复外科研究小组, 致力于探究制定最优的围手术期路径; 研究小组认为, “快速通道外科”命名聚焦于快速出院, 而研究小组希望更多关注于患者康复, “加速康复外科”命名由此应运而生。加速康复外科的核心理念是采用一系列有循证医学证据的围手术期处理的优化措施, 减少手术患者生理及心理的创伤应激, 有利于机体较迅速地恢复被扰乱的内在生理平衡, 目的不仅仅在于缩短住院日, 更重要的是在于减少手术应激及并发症, 以达到病人快速康复的目的^[3]。国内江志伟等较早的开展了这方面的研究和工作, 他们比较了接受传统围手术期处理、加速康复理念开腹手术以及加速康复理念腹腔镜手术的胃癌患者, 发现采用加速康复理念的患者术后恢复显著优于传统处理^[4]。

1 加速康复外科在胃肠外科手术中的实践与思考

1.1 术前准备主要包括术前营养管理及不提倡常规进行肠道准备 对于术前营养管理的传统观点认为, 患者术前3 d应进无渣或少渣半流质饮食, 术前1-2 d进流质饮食, 术前12 h禁食, 4 h禁水, 以避免肺部误吸。而加速康复外科认为, 术前禁食反而加剧了术后患者的代谢应激, 而通过术前口服能量饮料, 可缓解患者口渴、饥饿、焦虑及减少术后胰岛素抵抗的发生^[5]。术前数日可通过安素等肠内营养支持, 在改善患者营养状况的同时, 起到肠道清洁的作用。Soop等^[6]报道了术前晚8点饮用800 mL糖类液体, 术前2-3 h再次饮用400 mL糖类液体可显著减少术前胰岛素抵抗的发生率, 从而有助于降低术后高血糖的发生, 且不增加反流误吸。因而对于无胃肠动力障碍或消化道梗阻的患者, 建议术前6 h可

进固态食物, 术前2 h可饮不超过400 mL的清流质。但这些措施不适合存在胃肠功能紊乱如胃排空障碍、消化道梗阻或胃食管反流的患者。对于术前存在低蛋白、贫血等营养状况较差的患者, 更应重视术前营养支持, 通过10-14 d肠内或肠外营养支持, 改善患者营养状况后再手术。

传统观点认为, 通过机械性灌肠等术前肠道准备可以减少术后吻合口相关并发症以及感染的发生率。而加速康复外科则认为, 术前机械性肠道准备可能破坏肠道内环境, 进一步加重患者的术前应激状态, 且目前尚无证据表明胃手术术前进行机械性肠道准备能使患者获益。Guenaga等^[7]发表的Meta分析统计了5805名患者, 结果认为没有显著证据表明患者能够从机械肠道准备中获益。在结直肠手术中术前肠道准备并不能降低术后吻合口漏的发生率, 而部分文献认为尽管没有明显的证据, 直肠手术仍应选择性采取肠道准备。Slim等^[8]于2004年发表的Meta分析认为, 结直肠手术术前口服聚乙二醇泻剂显著增加了术后吻合口漏的发生率, 而其他方式的肠道准备与未行肠道准备组无显著差异。Bretagnol等^[9]报道了一项单盲多中心随机对照实验结果, 认为在直肠癌手术中, 术前机械性肠道准备虽对吻合口漏的发生率无显著影响, 但能显著减少直肠手术术后感染发生率, 从而提高总体生存率, 且未行肠道准备组平均住院天数无明显优势。有研究^[10]认为, 术前机械肠道准备, 实际上会导致脱水及电解质紊乱。肠道准备的目的是为了排除肠道中的固体粪便并降低细菌含量; 然而这种做法实际上液化了粪便, 增加了术中溢出的风险, 并且并不能减少肠内微生物的数量。笔者认为, 机械性肠道准备在结直肠癌手术中的作用仍需更多数据进行评估, 在目前以腹腔镜手术为主流的情况下恰当的术前肠道准备可以方便术中操作, 降低术后感染率, 但肠道准备的方式可以根据个体特征给予不同处理方案。

1.2 微创手术技术 胃肠外科手术包括开腹、腹腔镜和机器人手术等方式。加速康复外科提倡采用微创技术, 以减少患者手术创伤。腹腔镜手术已成为胃肠道肿瘤标准手术之一。荷兰的一项多中心随机LAFAB研究比较了四组接受微创手术/开腹手术/有ERAS/无ERAS的患者^[11]。结果显示ERAS和腹腔镜联合应用可显著改善术后恢复。Han等^[12]回顾性分析了进行腹腔镜及开腹手术的降结肠癌患者, 发现腹腔镜手术能减少术中出血, 缩短患者术后康复时间。对于胃癌患者, 腹腔镜辅助胃癌根治术的近远期疗效与开放手术类似, 但行腹腔镜手术的患者术中出血量更少, 在术后早期进食、早期下床活动、患者舒适度和缩短住院时间方面存在显著优势^[13,14]。一项2018年的荟萃分析显示了在胃癌手术中,

ERAS缩短了首次肛门排气时间, 术后住院时间, 术后CRP水平以及平均住院费用^[15]。因此笔者认为, 微创手术技术是加速康复外科的重要环节, 实施手术的外科医生或团队技术娴熟与否对患者术后早期康复起着重要的作用。微创技术并不局限于腹腔镜或机器人等手术方式, 在剖腹手术中同样应遵循微创的理念, 通过精细、微创的手术技术减少患者创伤, 为患者术后的加速康复提供条件。

1.3 腹腔引流管应用 传统观点认为, 胃癌及结直肠癌根治术术后应放置预防性引流管, 防止腹腔积液、积血, 同时可早期发现例如活动性出血、腹腔感染、吻合口漏等术后并发症, 便于早期处理。而加速康复外科认为, 放置腹腔引流管导致的疼痛因素将影响患者下床活动。有研究认为, 胃癌、结直肠癌术后放置腹腔引流管对于患者腹胀、住院时间及术后吻合口漏及其他并发症的发生率并无影响, 亦无法减轻并发症的严重程度, 因此不推荐常规放置腹腔引流管^[16-18]。笔者认为, 由于患者存在个体差异, 其病情及手术情况也各不相同, 因此术后腹腔引流管的放置应根据具体情况决定, 不应一概而论。对于诸如胃的小间质瘤一类的手术, 如创面较小、缝合满意, 可以酌情不放置引流。但是任何涉及消化道吻合的手术均有可能发生消化道漏或腹腔感染的风险, 因此腹腔引流管可起到重要的观察及治疗作用。对于淋巴清扫范围较大的胃癌手术, 由于术后创面渗出较多, 预防性腹腔引流管的放置可及时将积液引流, 降低腹腔感染的发生率^[19-21]。同时通过观察腹腔引流液的颜色及量有利于早期发现吻合口瘘, 尤其对存在消化道梗阻或术前营养较差的患者, 由于组织水肿, 术后较易出现相关并发症, 腹腔引流管的合理放置尚可避免因吻合口并发症所致的超声穿刺引流或二次手术所带来的再次创伤。而放置腹腔引流管可能造成的疼痛, 一般可通过术后镇痛来解决。因此, 笔者认为, 腹腔引流管的合理放置并不与加速康复外科的核心理念相悖。

1.4 围术期鼻胃管的放置 术前放置鼻胃管是胃肠外科的常规之一, 普遍认为胃肠减压能减轻术后恶心、呕吐、误吸等发生率, 且有助于胃液引流, 便于观察术后消化道内出血, 降低吻合口漏的风险; 此外亦可作为肠内营养的管道。有研究认为腹部手术后24 h内小肠及胃均恢复正常蠕动, 小肠吸收功能亦可早期恢复正常^[22], 因此理论上可进行早期饮食而不必放置鼻胃管。有研究^[22]发现, 结直肠癌术后早期经口饮食组术后排气排便时间显著短于传统饮食组, 且其吻合口漏及肠梗阻发生率无明显差异。而对于胃癌手术中不放置鼻胃管, 可减少肺部并发症的发生, 缩短排气时间, 加快恢复经口进食, 从而缩短住院时间^[20,23,24]。笔者认为,

为, 围术期鼻胃管的放置同样需考虑手术情况及患者情况进行个性化处理, 一般来说术后放置12-24 h胃管可以帮助早期发现吻合口出血等并发症, 如术中吻合满意、经冲洗后确认无吻合口出血的病人可不留置胃管。如术前存在幽门梗阻、术中发现胃壁水肿或存在吻合口并发症风险的患者, 建议留置鼻胃管^[25]。

1.5 术后早期活动及营养支持 加速康复外科认为, 术后恶心呕吐等不适, 相较于切口疼痛更限制了患者的早期活动, 尤其常见于女性、晕动病患者以及术后使用阿片类药物的患者。因此可于手术开始时使用地塞米松预防, 或于手术结束时给予患者5羟色胺受体拮抗剂, 用以缓解患者术后恶心呕吐的发生, 促进早期下床活动^[26]。术后早期拔除导尿管, 可以帮助患者早期下床活动^[27]。

对于胃肠道手术患者术后营养支持, 加速康复外科认为应首选肠内营养, 肠内营养与肠外营养相比, 具有保护肠黏膜屏障等优势。而术后早期肠内营养尤其重要, 早期肠内营养的目的在于减少肠黏膜屏障的损害、防止肠道菌群的易位, 进而减少局部和全身的感染。因此胃肠道手术患者术后应尽早恢复经口饮水及进食^[16,25]。对于经口能量摄入不足的患者做好管饲肠内营养支持辅助。当然, 肠内营养也要注意其误吸、腹胀、腹泻及水电解质紊乱等并发症, 尤其对老年病人或手术创伤大、术后存在肠道麻痹可能的病人更要重视。

此外快速康复的顺利实施也与患者依从性密切相关, 2015年的一项研究曾以1500名结直肠癌患者为对象进行了大规模研究, 结果显示患者依从性较好与并发症减少存在关联^[28]。2016年进行的两项观察性研究同样证实了并发症发生率及住院时间的下降与患者ERAS方案的依从性水平相关^[29,30]。笔者认为, 在快速康复的实施过程中, 医生也应与患者及家属进行良好的解释与沟通, 并非所有患者均需完成快速康复的所有流程, 应根据患者具体情况采取适合患者的方案, 才能有助于患者快速康复。

2 结论

加速康复外科理念近来在外科各专业都受到了重视、推广, 它的一系列以减少手术患者生理及心理创伤应激的围手术期优化措施也被大家所认可^[28-30]。作为21世纪医学的一项新理念, ERAS可以缩短患者住院时间, 加速患者康复, 降低医疗费用, 减少患者术后并发症。在快速康复的实施过程中, 应根据患者具体情况, 例如手术部位、是否为高龄患者、是否存在伴随症状等种种因素, 制定不同的治疗方案, 也应注意与患者进行良好的沟通, 从而有助于快速康复的顺利实施。同时我们也要

防止一种倾向, 即认为只要应用了一些加速康复外科措施就可以促进病人快速康复, 缩短住院时间. 临床医生必须清楚, 创伤是患者最重要的应激因素, 而术后并发症则直接影响术后康复进程. 因此, 充分的术前准备, 正确的手术适应证把握与手术方式的选择, 术中精细、精准的操作以尽可能减少术中出血与组织损伤、缩短手术时间才是病人能快速康复的基础. 将加速康复外科理念与微创手术技术相结合, 尽可能降低手术创伤应激程度, 避免术后并发症, 保证手术的安全与质量, 才能真正达到加快患者康复的最终目的.

3 参考文献

- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606-617 [PMID: 9175983]
- Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641 [PMID: 12095591]
- 江志伟, 李宁, 黎介寿. 快速康复外科的概念及临床意义. *中国实用外科杂志* 2007; 27: 131-133 [DOI: 10.3321/j.issn:1005-2208.2007.02.013]
- 江志伟, 黎介寿, 汪志明, 李宁, 柳欣欣, 李伟彦. 胃癌患者应用加速康复外科治疗的安全性及有效性研究. *中华外科杂志* 2007; 45: 1314-1317
- Małczak P, Pisarska M, Piotr M, Wysocki M, Budzyński A, Pędziwiatr M. Enhanced Recovery after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg* 2017; 27: 226-235 [PMID: 27817086 DOI: 10.1007/s11695-016-2438-z]
- Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E576-E583 [PMID: 11254464 DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.4.E576]
- Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD001544 [PMID: 21901677 DOI: 10.1002/14651858.CD001544.pub4]
- Slim K, Vicaute E, Panis Y, Chipponi J. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *Br J Surg* 2004; 91: 1125-1130 [PMID: 15449262 DOI: 10.1002/bjs.4651]
- Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet P, Berdah S, Dousset B, Portier G, Benoist S, Chipponi J, Vicaute E; French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR). Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 863-868 [PMID: 21037443 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fd8ea9]
- Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? *Can Urol Assoc J* 2011; 5: 342-348 [PMID: 22031616 DOI: 10.5489/cuaj.11002]
- Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF, Gerhards MF, van Wagensveld BA, van der Zaag ES, van Geloven AA, Sprangers MA, Cuesta MA, Bemelman WA; LAFA study group. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg* 2011; 254: 868-875 [PMID: 21597360 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821fd1ce]
- Han KS, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Park SY, Jun SH. Short-term Outcomes of a Laparoscopic Left Hemicolectomy for Descending Colon Cancer: Retrospective Comparison with an Open Left Hemicolectomy. *J Korean Soc Coloproctol* 2010; 26: 347-353 [PMID: 21152138 DOI: 10.3393/jksc.2010.26.5.347]
- 刘尚龙, 周岩冰. 胃癌围手术期加速康复外科理念指导下的规范化管理. *中华胃肠外科杂志* 2015; 2: 116-120
- 谢浩芬, 邱江峰, 李益萍, 费惠, 徐琴鸿, 黄长顺. 快速康复外科在腹腔镜胃癌根治术围手术期中的应用. *护士进修杂志* 2014; 19: 528-530
- Liu Q, Ding L, Jiang H, Zhang C, Jin J. Efficacy of fast track surgery in laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 2018; 50: 28-34 [PMID: 29288114 DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.12.026]
- 中华医学会肠外肠内营养学分会加速康复外科协作组. 结直肠癌手术应用加速康复外科中国专家共识(2015版). *中华消化外科杂志* 2015; 14: 606-608
- Menahem B, Vallois A, Alves A, Lubrano J. Prophylactic pelvic drainage after rectal resection with extraperitoneal anastomosis: is it worthwhile? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1531-1538 [PMID: 28840326 DOI: 10.1007/s00384-017-2891-8]
- Shigeta K, Okabayashi K, Baba H, Hasegawa H, Tsuruta M, Yamafuji K, Kubochi K, Kitagawa Y. A meta-analysis of the use of a transanal drainage tube to prevent anastomotic leakage after anterior resection by double-stapling technique for rectal cancer. *Surg Endosc* 2016; 30: 543-550 [PMID: 26091985 DOI: 10.1007/s00464-015-4237-3]
- Liu HP, Zhang YC, Zhang YL, Yin LN, Wang J. Drain versus no-drain after gastrectomy for patients with advanced gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2011; 28: 178-189 [PMID: 21540606 DOI: 10.1159/000323954]
- Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004929 [PMID: 17636780 DOI: 10.1002/14651858.CD004929.pub3]
- Wang Z, Chen J, Su K, Dong Z. Abdominal drainage versus no drainage post-gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD008788 [PMID: 25961741 DOI: 10.1002/14651858.CD008788.pub3]
- Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. *Br J Surg* 2005; 92: 673-680 [PMID: 15912492 DOI: 10.1002/bjs.5090]
- 周寅, 杨廷翰, 汪晓东, 李立. 早期经口进食在结直肠癌术后快速流程模式中的应用. *中国普外基础与临床杂志* 2010; 17: 500-503
- 陈珂, 牟一平, 徐晓武, 谢坤, 周伟. 胃癌根治术后常规留置胃管必要性的荟萃分析. *中华医学杂志* 2012; 92: 1841-1844 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.26.012]
- 中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会. 胃癌胃切除手术加速康复外科专家共识(2016版). *中华消化外科杂志* 2017; 16: 14-17
- Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, Nygren J, Hausel J, Soop M, Andersen J, Kehlet H. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005; 24: 466-477 [PMID: 15896435 DOI: 10.1016/j.clnu.2005.02.002]
- Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, Macfie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). Guidelines

- for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg* 2013; 37: 259-284 [PMID: 23052794 DOI: 10.1007/s00268-012-1772-0]
- 28 ERAS Compliance Group. The Impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on Elective Colorectal Cancer Resection: Results From an International Registry. *Ann Surg* 2015; 261: 1153-1159 [PMID: 25671587 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001029]
- 29 Pędziwiatr M, Pisarska M, Kisielewski M, Matłok M, Major P, Wierdak M, Budzyński A, Ljungqvist O. Is ERAS in laparoscopic surgery for colorectal cancer changing risk factors for delayed recovery? *Med Oncol* 2016; 33: 25 [PMID: 26873739 DOI: 10.1007/s12032-016-0738-8]
- 30 Pisarska M, Pędziwiatr M, Małczak P, Major P, Ochendusko S, Zub-Pokrowiecka A, Kulawik J, Budzyński A. Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study. *Int J Surg* 2016; 36: 377-382 [PMID: 27876677 DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.11.088]

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 修回稿件件

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、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

胃组织活检幽门螺旋杆菌检测方法比较

陈小岩, 俞训彬, 陈晓琼, 陈泳, 梁玮

陈小岩, 俞训彬, 福建省立医院病理科 福建省福州市 350001

陈晓琼, 福建医科大学省立临床医学院 福建省福州市 350001

陈泳, 福州迈新生物技术开发有限公司 福建省福州市 350108

梁玮, 福建医科大学省立临床医学院福建省立医院消化内镜中心
福建省福州市 350001

陈小岩, 主任医师, 主要从事临床病理诊断的研究.

基金项目: 社会发展引导性(重点)项目, No. 2015Y0006.

作者贡献分布: 此课题由梁玮与陈小岩设计; 研究过程由俞训彬、陈晓琼及陈泳操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由梁玮与陈小岩提供; 石蜡包埋、病理切片、硼酸亚甲蓝染色及免疫组织化学法染色由俞训彬、陈晓琼及陈泳完成; 数据分析由俞训彬完成; 本文由梁玮完成.

通讯作者: 梁玮, 主任医师, 350001, 福建省福州市东街134号, 福建省立医院消化内镜中心. 376966110@qq.com

收稿日期: 2018-07-16

修回日期: 2018-08-10

接受日期: 2018-08-21

在线出版日期: 2018-09-08

Comparison of tests for detecting *Helicobacter pylori* in gastric biopsy

Xiao-Yan Chen, Xun-Bin Yu, Xiao-Qiong Chen, Yong Chen, Wei Liang

Xiao-Yan Chen, Xun-Bin Yu, Department of Pathology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Xiao-Qiong Chen, Provincial Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Yong Chen, Fuzhou Maixin Biotech Co., Ltd, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Wei Liang, Department of Digestive Endoscopy, Provincial Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Supported by: Science and Technology Guiding Project of Fujian Province, No. 2015Y0006.

Correspondence to: Wei Liang, Chief Physician, Department of Digestive Endoscopy, Provincial Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fujian Provincial Hospital, 134 East Street, Fuzhou 350001, Fujian Province, China. 376966110@qq.com

Received: 2018-07-16

Revised: 2018-08-10

Accepted: 2018-08-21

Published online: 2018-09-08

Abstract

Aim

To figure out a method to detect *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection that is of high sensitivity and specificity as well as clinically easy-handling by comparing four common *H. pylori* detection methods.

METHODS

Four hundred and ninety gastric mucosa biopsies were tested separately by the rapid urease test (RUT), fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qPCR), methylene blue staining, and immunohistochemistry (IHC). Positive rates obtained by the different methods were analyzed by the χ^2 test.

RESULTS

The positive rates of *H. pylori* obtained by RUT, qPCR, methylene blue staining, and IHC were 18.98%, 63.88%, 32.04%, and 38.16%, respectively, which were statistically different ($P < 0.005$).

CONCLUSION

IHC provides a visual scene for observers, and there is a sharp contrast for IHC images between *H. pylori* infected and surrounding areas. This feature can facilitate researchers to obtain morphological information with potential clinical value. Furthermore, IHC protocols are friendly to instruments and operators. Hence, we recommend that IHC be used to detect *H. pylori* in gastric biopsies for diagnosing *H. pylori* infection and

determining *H. pylori* treatment.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Immunohistochemistry; Special staining; Rapid urease test; Quantitative polymerase chain reaction; Gastric cancer

Chen XY, Yu XB, Chen XQ, Chen Y, Liang W. Comparison of tests for detecting *Helicobacter pylori* in gastric biopsy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(25): 1499-1504 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1499.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i25.1499>

摘要

目的

分析比较四种胃活检幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)检测方法,旨在找出一种敏感性、特异性高且操作便捷的检测方法。

方法

选取490例胃黏膜活检组织标本,采用快速尿激酶法(rapid urease test, RUT)、荧光定量聚合酶链反应(fluorescence quantitative polymerase chain reaction, qPCR)、硼酸亚甲蓝法和免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC)进行检测,观察*H. pylori*的显示情况,对阳性率进行 χ^2 检验。

结果

RUT、qPCR、硼酸亚甲蓝法和IHC在490例标本中的*H. pylori*阳性检出率分别为18.98%、63.88%、32.04%和38.16%,差异具有统计学意义($P<0.005$)。

结论

IHC检测*H. pylori*阳性组织,镜检为*H. pylori*呈黄褐色而周围胃黏膜组织细胞核呈蓝色,对比强烈,更为直观,有助于实验者获取具有潜在临床应用价值的形态学信息,且实验操作对仪器、实验人员无特殊要求。故建议将IHC检测胃活检*H. pylori*作为指导临床诊断*H. pylori*感染、实行*H. pylori*除菌治疗和疗效判断的依据之一。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃幽门螺旋杆菌; 免疫组织化学法; 特殊染色; 快速尿激酶法; 荧光定量聚合酶链反应; 胃癌

核心提要: 快速尿激酶法、荧光定量聚合酶链反应、硼酸亚甲蓝法和免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC)对490例胃黏膜标本进行幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染检测。除却特异性和敏感性高, IHC

还具备无特殊仪器要求、价格适中、结果便于回顾等优点,故建议将IHC检测胃活检*H. pylori*作为指导临床诊断*H. pylori*感染的依据之一。

陈小岩, 俞训彬, 陈晓琼, 陈泳, 梁玮. 胃组织活检幽门螺旋杆菌检测方法比较. *世界华人消化杂志* 2018; 26(25): 1499-1504 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1499.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i25.1499>

0 引言

作为胃癌高发区,2015年中国胃癌新增病例数约68万例,死亡数约50万例,均居恶性肿瘤发病率和死亡率第二位^[1],且多数胃癌患者确诊时已处于晚期,预后差,早期确诊并进行治疗对患者有益^[2]。2017年,第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(以下简称第五共识)更是将根除*H. pylori*作为局部阶段(Lugano I / II期)胃黏膜相关淋巴组织(mucosal associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤的一线治疗;根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)可显著改善胃黏膜炎症反应,阻止或延缓胃黏膜萎缩^[3-5]。因此,*H. pylori*感染的诊断和治疗对上述疾病的诊断和治疗至关重要。依赖胃镜取材的侵入性*H. pylori*感染的检测方法包括组织学检测[HE、硼酸亚甲蓝染色、免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC)等]、微生物培养、RUT,上述检测方法各有优缺点^[6-8]。当前社会工作压力大,生活节奏快,胃病患者逐年增加。为满足临床诊断需求,寻找一种高敏感性和特异性的*H. pylori*检测方法显得十分必要。本研究对490例胃黏膜活检组织标本采用快速尿激酶法(rapid urease test, RUT)、荧光定量聚合酶链反应(fluorescence quantitative polymerase chain reaction, qPCR)硼酸亚甲蓝染色法及IHC进行检测,旨在找到敏感性和特异性高又便于临床操作的检测方法。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-08-06/2014-11-11于福建省福州市省立医院就诊的患者胃黏膜活检组织标本,共490例。慢性浅表性胃炎47例,其中男性26例,女性21例;年龄17-62岁,平均年龄37.7岁±9.7岁;萎缩性胃炎443例,其中男性214例,女性229例;年龄19岁-81岁,平均年龄51.7岁±10.8岁。胃镜活检部位均在胃窦部,每例均钳取3块以上标本。一块用于IHC检测、HE染色和硼酸亚甲蓝染色,标本需经10%中性福尔马林固定,常规石蜡包埋,4 μm厚连续切片备用;其余两块新鲜组织标本分别用于RUT和qPCR检测,qPCR检测所用标本需放入液氮冻存待用。本研究已经本院伦理委员会批准同意。已告知所有研究

表 1 快速尿激酶法、荧光定量聚合酶链反应、特殊染色法和免疫组织化学法的结果分布

	胃活检组织		阳性率
	阳性例数	阴性例数	
RUT	93	397	18.98%
qPCR	313	177	63.88%
硼酸亚甲蓝法	157	333	32.04%
IHC	187	303	38.16%

RUT: 快速尿激酶法; qPCR: 荧光定量聚合酶链反应; IHC: 免疫组织化学法.

表 2 快速尿激酶法、荧光定量聚合酶链反应、特殊染色法和免疫组织化学法检测结果比较

分组		免疫组织化学法		χ^2 值	P值
		阳性	阴性		
RUT	阳性	89	4	86.63	<0.005
	阴性	98	299		
qPCR	阳性	187	126	126.00	<0.005
	阴性	0	177		
硼酸亚甲蓝法	阳性	136	21	11.84	<0.005
	阴性	50	283		

RUT: 快速尿激酶法; qPCR: 荧光定量聚合酶链反应.

对象及其家属本研究的流程及相关事宜, 所有家属及研究对象本人已签订同意书, 并表示自愿参与本研究.

RUT试剂盒购自福建三强生物化工有限公司; 微生物DNA提取试剂盒购自QIAGEN公司; *H. pylori* qPCR试剂盒购自中山大学达安基因股份有限公司; *H. pylori*抗体(克隆号: MX014)和硼酸亚甲蓝试剂购自福州迈新生物技术开发有限公司.

1.2 方法 RUT、qPCR、硼酸亚甲蓝法和IHC操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行, 其中IHC采用MaxVision™/HRP一步法染色.

所有检测方法的结果均为定性判断. RUT: 试剂颜色由淡黄色变为淡粉色/粉红色则判定为*H. pylori*阳性. qPCR: 在质控品正常反应的前提下, 样品的增长曲线呈S型判定为*H. pylori*阳性. 特殊染色法: 在组织背景为蓝色的前提下, 在胃小凹、腺腔或间质中观察到散在、簇状、点状分布的弯曲状、S状、螺旋状、球状蓝色细菌(硼酸亚甲蓝染色法)/棕黄色细菌(IHC)判定为*H. pylori*阳性. 组织学染色法结果均由两名高年资病理医师采用双盲法独立阅片并取均值.

统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析. 采用配对设计的 χ^2 检验进行不同方法之间的检出率比较. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 IHC实验结果 490例活检病例中, 187例IHC阳性, 303例IHC阴性. 经统计和分析发现*H. pylori* IHC阳性主要分布于胃小凹腺腔内、黏膜表面黏液中以及与细胞膜相连的界泡和固有层中, 以弯曲状、S状、螺旋状呈散在、簇状、点状分布. 偶见*H. pylori*形态为球形, 此形态*H. pylori*主要存在于上皮细胞细胞层和胃黏膜固有层. 而IHC检测*H. pylori*结果为阴性的病例, 镜检未见棕黄色菌体(图1).

2.2 四种检测方法阳性检出率比较 RUT、qPCR、硼酸亚甲蓝染色法和IHC阳性检出率分别为18.98%、63.88%、32.04%和38.16%. 硼酸亚甲蓝染色法和IHC阳性表达见图2. IHC与RUT、qPCR和硼酸亚甲蓝染色法的检出率均有显著差异, 结果有统计学意义(表1和2). 四种方法中qPCR的阳性检出率性最高, 其次是IHC, RUT阳性检出率最低; 相比硼酸亚甲蓝染色法, IHC法*H. pylori*形态更易观察, 敏感性和特异性更高.

3 讨论

自证实*H. pylori*与慢性胃炎、胃溃疡、胃癌等的发生密切相关以来, *H. pylori*感染的检测已成为确定临床治疗方法的必检项目, 因此亟需一种相对准确、可靠且经济

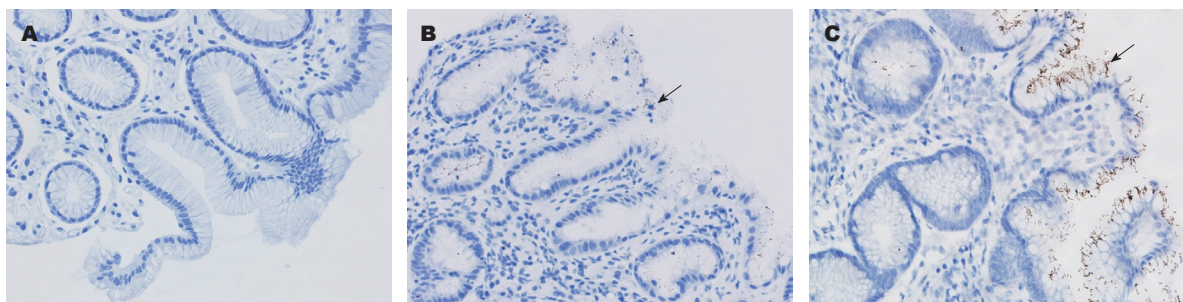


图 1 免疫组织化学法镜检结果. A: 正常胃黏膜组织, 未见幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)菌体(阴性); B: *H. pylori*菌体以球形散在分布于胃小凹腺腔内、黏膜表面黏液(黑色箭头所指, 阳性); C: *H. pylori*菌体以螺旋状、杆状散在、簇状、点状分布胃小凹腺腔内、黏膜表面黏液(黑色箭头所指, 阳性).

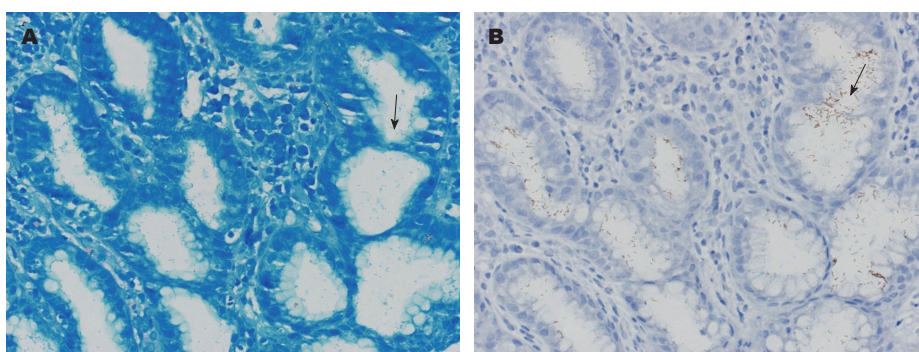


图 2 幽门螺旋杆菌检测结果(黑色箭头所指为幽门螺旋杆菌体). A: 硼酸亚甲蓝法; B: 免疫组织化学法.

实用的检测方法.

根据第五共识: 临床上应用的侵入性*H. pylori*检测方法中, RUT是最为推荐的方法^[9]; 活动性炎症反应的存在高度提示*H. pylori*感染, 如常规组织学染色未发现*H. pylori*, 可进行特殊染色检查^[10]. 目前常用的特殊染色法, 包括Warthin-Starry银染法、硼酸亚甲蓝法和IHC^[11,12]. 由于Warthin-Starry银染法存在染液配置和实验步骤繁琐等缺点, 故本文不做讨论. qPCR因其高特异性和敏感性近年来备受关注^[13]. 因此, 本实验选取的RUT、qPCR、硼酸亚甲蓝法和IHC这四种检测方法进行分析比较.

虽然RUT有操作简便、试剂便宜的优点, 但除*H. pylori*外, 消化道中还有其他常见细菌可产生尿素酶^[14], 从而影响实验结果, 且RUT检测受标本内细菌密度、试剂灵敏度和RUT反应时间等影响, 漏检率较高^[15]. 而硼酸亚甲蓝法中, *H. pylori*菌体与周围的组织背景对比不明显, 判读不易, 漏诊率也不低. Schabereiter等^[13]人的实验表明: qPCR对活检组织中的*H. pylori*敏感性和特异性高达100%和98%, 该结果与本实验中“qPCR对*H. pylori*的阳性检出率最高”的现象相符. 但近期文献表明, qPCR的实验结果, 很大程度取决于实验人员的操作、仪器、反应试剂和分析数据所用软件的选择^[15], 因此, qPCR对仪器、操作人员的要求比起其他检测方法

要高许多, 上述几点出现任何纰漏都可能造成假阳性或假阴性结果. 此外, qPCR还存在诸多不便之处, 例如: 使用的材料在提取DNA前要超低温保存和运输、原材料不能长期保存、操作过程中需要使用液氮不够简便和安全、微生物DNA提取试剂盒费用昂贵、提取的DNA保存不当会影响实验结果^[16]等. 反观IHC, 其检测结果与qPCR检测结果具有一定的一致性: IHC使用的一抗是单克隆抗*H. pylori* IgG, 特异性高^[7], 且结果中*H. pylori*呈黄褐色而周围胃黏膜组织细胞核呈蓝色, 对比强烈, 更为直观, 有助于实验者获取具有潜在临床应用价值的形态学信息. 尽管在490例胃黏膜活检的检测中, IHC的阳性检出率为38.16%, 低于qPCR, 敏感性稍显不足, 但IHC具备无特殊仪器要求、价格适中、标本包埋为蜡块后可长期保存、便于回顾等优点, 适用于各大医疗检测场所. 实验中126例qPCR和IHC检测结果不一致的病例, qPCR检测结果是否存在假阳性, 由于技术、费用限制, 尚待进一步研究考证.

Wang等^[17]对224位胃病患者进行研究分析后更是建议对于不明原因的胃炎或前期进行过*H. pylori*根除手术的患者, IHC应作为常规检测方法. 而本实验通过对490例胃黏膜活检进行检测, 结果分析表明: IHC检测*H. pylori*感染具有特异性和敏感性较高、操作安全、容易判读、无特殊仪器要求等优点, 这些都是其他检测方法

无法企及的, 故笔者建议将IHC检测*H. pylori*作为指导临床诊断*H. pylori*感染、实行*H. pylori*除菌治疗和疗效判断的依据之一。

文章亮点

实验背景

据统计, 2015年中国胃癌新增病例数和因胃癌死亡数均居我国恶性肿瘤发病率和死亡率前列, 早期确诊并进行治疗对患者有益。而临床上, 目前仍缺少一种敏感性和特异性高、便于临床操作的检测方法。

实验动机

通过快速尿激酶法(rapid urease test, RUT)、荧光定量聚合酶链反应(fluorescence quantitative polymerase chain reaction, qPCR)、硼酸亚甲蓝法和免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC)这四种常用检测方法操作、仪器需求和实验结果的比较, 选择一种敏感、特异、操作简便的检测方法。

实验目标

在RUT、qPCR、硼酸亚甲蓝法和IHC这四种检测方法中, 找到一种敏感、特异、操作简便的检测方法, 为临床检测和患者提供更好的服务。

实验方法

RUT、qPCR、硼酸亚甲蓝法和IHC分别检测490例胃黏膜样本中幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染情况, 采用配对设计的 χ^2 检验对结果进行数据统计分析。

实验结果

研究达到预期目标, RUT、qPCR、硼酸亚甲蓝法和IHC在490例标本中的*H. pylori*阳性检出率分别为18.98%、63.88%、32.04%和38.16%。IHC在敏感性、特异性较优的前提下, 还具备便于操作、对仪器无特殊要求、结果便于回顾等优点。

实验结论

建议将IHC检测*H. pylori*作为指导临床诊断*H. pylori*感染的依据之一。

展望前景

在条件允许的情况下, 未来可以对实验中126例qPCR和IHC检测结果不符的病例, 进行测序, 在更深层次探讨qPCR和IHC检测的准确性及临床意义。

4 参考文献

- 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]
- 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙). *中华消化内镜杂志* 2014; 31: 361-377 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.07.001]
- Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zhou LY, Chen Y, Wang JB, Du YQ, Lu NH; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on Helicobacter pylori and Peptic Ulcer. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2018; 23: e12475 [PMID: 29512258 DOI: 10.1111/hel.12475]
- Venerito M, Malfertheiner P. Preneoplastic conditions in the stomach: always a point of no return? *Dig Dis* 2015; 33: 5-10 [PMID: 25531491 DOI: 10.1159/000369185]
- Zhou L, Lin S, Ding S, Huang X, Jin Z, Cui R, Meng L, Li Y, Zhang L, Guo C, Xue Y, Yan X, Zhang J. Relationship of Helicobacter pylori eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 1454-1458 [PMID: 24762588]
- Atkinson NS, Braden B. Helicobacter Pylori Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 19-24 [PMID: 26391269 DOI: 10.1007/s10620-015-3877-4]
- Lee JY, Kim N. Diagnosis of Helicobacter pylori by invasive test: histology. *Ann Transl Med* 2015; 3: 10 [PMID: 25705642 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03]
- Tian XY, Zhu H, Zhao J, She Q, Zhang GX. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for Helicobacter pylori infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 285-292 [PMID: 22392025 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318249c4cd]
- Uotani T, Graham DY. Diagnosis of Helicobacter pylori using the rapid urease test. *Ann Transl Med* 2015; 3: 9 [PMID: 25705641 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.04]
- Panarelli NC, Ross DS, Bernheim OE, Landzberg ZB, Schuetz AN, Jenkins SG, Landzberg BR, Jessurun J, Yantiss RK. Utility of ancillary stains for Helicobacter pylori in near-normal gastric biopsies. *Hum Pathol* 2015; 46: 397-403 [PMID: 25582501 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.11.014]
- Batts KP, Ketover S, Kakar S, Krasinskas AM, Mitchell KA, Wilcox R, Westerhoff M, Rank J, Gibson J, Mattia AR, Cummings OW, Davison JM, Naini BV, Dry SM, Yantiss RK; Rodger C Haggitt Gastrointestinal Pathology Society. Appropriate use of special stains for identifying Helicobacter pylori: Recommendations from the Rodger C. Haggitt Gastrointestinal Pathology Society. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: e12-e22 [PMID: 24141174 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000097]
- 中华医学会. 临床技术操作规范•病理学分册(第1版). 北京: 人民军医出版社 2004; 2004: 140-141
- Schabereiter-Gurtner C, Hirschl AM, Dragosics B, Hufnagl P, Puz S, Kovách Z, Rotter M, Makristathis A. Novel real-time PCR assay for detection of Helicobacter pylori infection and simultaneous clarithromycin susceptibility testing of stool and biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4512-4518 [PMID: 15472302 DOI: 10.1128/JCM.42.10.4512-4518.2004]
- Mobley HL, Island MD, Hausinger RP. Molecular biology of microbial ureases. *Microbiol Rev* 1995; 59: 451-480 [PMID: 8540440]

- 7565414]
- 15 Archimandritis A, Tzivras M, Sougioultzis S, Papaparaskevas I, Apostolopoulos P, Avlami A, Davaris PS. Rapid urease test is less sensitive than histology in diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 369-373 [PMID: 10824879 DOI: 10.1016/j.ymeth.2009.12.006]
- 16 Cukier HN, Pericak-Vance MA, Gilbert JR, Hedges DJ. Sample degradation leads to false-positive copy number variation calls in multiplex real-time polymerase chain reaction assays. *Anal Biochem* 2009; 386: 288-290 [PMID: 19121619 DOI: 10.1016/j.ab.2008.11.040]
- 17 Wang XI, Zhang S, Abreo F, Thomas J. The role of routine immunohistochemistry for *Helicobacter pylori* in gastric biopsy. *Ann Diagn Pathol* 2010; 14: 256-259 [PMID: 20637430 DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2010.05.002]

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》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理工作积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM)、《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ)、Scopus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》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志》(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*).(郭鹏)

无警告症状的消化不良患者胃镜检查的价值

王爽爽, 应笑, 俞蕾敏, 李蒙, 吕宾

王爽爽, 应笑, 俞蕾敏, 李蒙, 吕宾, 浙江中医药大学附属第一医院
消化内科 浙江省杭州市 310006

吕宾, 教授, 主任医师, 长期从事消化系统肿瘤、功能性胃肠病及消化内镜
的诊疗工作。

作者贡献分布: 此课题由吕宾与王爽爽设计; 研究过程由王爽爽与应笑
操作完成; 数据分析由王爽爽、俞蕾敏及李蒙完成; 本论文写作由王爽
爽与吕宾完成。

通讯作者: 吕宾, 教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路
54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科。lvbin@medmail.com.cn
电话: 0571-86620285

收稿日期: 2018-07-18

修回日期: 2018-08-09

接受日期: 2018-08-21

在线出版日期: 2018-09-08

Value of gastroscopy in dyspepsia patients without warning symptoms

Shuang-Shuang Wang, Xiao Ying, Lei-Min Yu, Meng Li, Bin Lv

Shuang-Shuang Wang, Xiao Ying, Lei-Min Yu, Meng Li, Bin Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Bin Lv, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Sheung Cheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. lvbin@medmail.com.cn

Received: 2018-07-18

Revised: 2018-08-09

Accepted: 2018-08-21

Published online: 2018-09-08

Abstract

AIM

To assess the clinical diagnostic value of gastroscopy in

dyspepsia patients without warning symptoms.

METHODS

Clinical data for patients undergoing gastroscopy for dyspepsia, including demographic information and symptoms, were collected with questionnaires and analyzed by combining with gastroscopic and histopathological findings.

RESULTS

A Total of 521 cases were enrolled, of which 163 (31.3%) had primary lesions that were detectable by gastroscopy, including 95 (18.2%) with erosive esophagitis, 65 (12.5%) with peptic ulcers, and 3 (0.58%) with upper malignancy. Multivariate Logistic regression analysis showed that male gender, epigastric pain, and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection were independent risk factors for the presence of primary lesions detectable by gastroscopy.

CONCLUSION

Dyspepsia is one of the main reasons for outpatients seeking medical treatment in Department of Gastroenterology. Gastroscopy is a necessity for these patients even without any warning symptoms, which is especially true for male patients, patients with epigastric pain or *H. pylori* infection, in order to prevent the omission of organic diseases such as peptic ulcer, reflux esophagitis, and even upper malignancy.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroscopy; Questionnaire; Dyspepsia; Initial management

Wang SS, Ying X, Yu LM, Li M, Lv B. Value of gastroscopy in dyspepsia patients without warning symptoms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(25): 1505-1510 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1505.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i25.1505>

摘要

目的

探讨胃镜检查在无警告症状的消化不良患者中的临床诊断价值。

方法

以问卷调查形式, 收集因消化不良进行门诊胃镜检查患者的资料, 包括人口学资料、症状, 并结合胃镜及病理组织学检查结果进行分析。

结果

共纳入521例患者, 胃镜检查表现为主要病变的有163例(31.3%), 包括糜烂性食管炎95例(18.2%)、消化性溃疡65例(12.5%)、上消化道恶性肿瘤3例(0.58%)。多因素Logistic回归分析显示, 男性、上腹痛、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃镜检查结果为主要病变的独立危险因素。

结论

消化不良是消化科门诊患者主要就诊原因之一, 对于这部分病人即使没有任何警告症状仍应行胃镜检查, 特别是男性、有上腹痛症状以及*H. pylori*感染患者, 以防遗漏消化性溃疡、反流性食管炎甚至恶性肿瘤等器质性疾病。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃镜; 调查问卷; 消化不良; 初始管理

核心提要: 研究通过胃镜及相关症状问卷对仅表现消化不良症状的患者进行调查, 发现仍有相当一部分患者具有器质性疾病, 包括消化性溃疡、食管炎, 甚至恶性肿瘤, 提示尽管缺乏其他临床表现, 亦应行胃镜检查以排除器质性疾病。

王爽爽, 应笑, 俞蕾敏, 李蒙, 吕宾. 无警告症状的消化不良患者胃镜检查的价值. 世界华人消化杂志 2018; 26(25): 1505-1510 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1505.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i25.1505>

0 引言

消化不良是消化科最常见的临床症候群, 临床上将其分为功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)和器质性消化不良(organic dyspepsia, OD)两类, 不同地区的发病率各有差异, 最高可达45%, 占初级门诊量的2%-4%^[1,2]。罗马IV委员会定义消化不良为一组具有餐后饱胀、早饱、上腹痛或上腹烧灼感的症候群^[3], 但这种仅以症状为基础的诊断, 难以将功能性与OD区分开, 而胃镜检查是明确是否有器质性疾病的重要方法之一。目前, 越来

越多的研究^[4-6]发现胃镜作为消化不良患者的初始管理策略的重要性, 尤其重视警告症状对OD的意义, 包括体重下降、消化道出血、吞咽困难、贫血、腹部包块、持续性呕吐等, 但对于无警告症状的消化不良患者能否适用仍存在争议。针对这一现状, 本研究通过对门诊仅表现为消化不良而行胃镜检查的患者进行问卷调查, 记录患者的一般人口学资料、症状, 并结合胃镜结果及病理诊断分析症状与病变之间的关系, 探索胃镜检查在无警告症状的消化不良患者中的临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 对因消化不良就诊于浙江中医药大学附属第一医院消化科门诊且接受胃镜检查的患者发放问卷。纳入标准: (1)年龄18-90周岁; (2)因上腹部疼痛、腹胀、反酸、嗝气、早饱、恶心等消化不良症状行胃镜检查。排除标准: (1)胃癌、胆囊炎、胆囊结石、慢性肝病病史; (2)胃食管和十二指肠手术史; (3)存在体重下降、消化道出血、吞咽困难、贫血、腹部包块、持续性呕吐等消化道警告症状; (4)存在明显反流、烧心症状。

1.2 方法

1.2.1 问卷评估: 进行胃镜检查前, 对每位患者进行问卷调查。问卷采用利兹消化不良问卷(leeds dyspepsia questionnaire, LDQ)^[7], 记录患者存在的上腹部疼痛、腹胀、反酸、嗝气、早饱、恶心等消化不良症状, 并增加性别、年龄、身高和体重等一般情况。

1.2.2 胃镜检查: 由具有专业操作资质的内镜医师进行胃镜检查, 根据检查结果, 分为一般病变和主要病变。一般病变包括慢性非萎缩性胃炎和慢性萎缩性胃炎; 主要病变包括RE(reflux esophagitis, RE)、Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)、消化性溃疡、上消化道恶性肿瘤。RE分级采用洛杉矶分级标准^[8]。常规取黏膜活检行HE染色判定组织学变化同时行Warthin-Starry嗜银染色明确幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染情况。

统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料用mean±SD表示, 两组比较用t检验, 多组间比较应用单因素方差分析, 两两比较应用LSD检验。计数资料采用率或百分比表示, 采用卡方检验比较。将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归分析, 计算OR值、95%CI, 确定其相关因素。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

共纳入符合标准的消化不良患者521例, 其中男性186例(35.7%), 女性335例(64.3%), 男女比例为1:1.8; 年龄

表 1 521例消化不良患者胃镜检查结果

内镜下诊断	n (%)
一般病变	358 (68.7)
慢性非萎缩性胃炎	241 (46.3)
慢性萎缩性胃炎	117 (22.4)
主要病变	163 (31.3)
反流性食管炎	95 (18.2)
A级	81 (15.6)
B级	10 (1.9)
C级	2 (0.38)
Barrett食管	2 (0.38)
消化性溃疡	65 (12.5)
胃溃疡	17 (3.3)
十二指肠溃疡	35 (6.7)
复合溃疡	13 (2.5)
癌	3 (0.58)

为15-88岁, 平均年龄50.11岁 \pm 14.85岁(男49.77岁 \pm 14.44岁, 女50.30岁 \pm 15.08岁, $P>0.05$). 体质指数为22.83 kg/m² \pm 3.88 kg/m²(男23.52 kg/m² \pm 4.19 kg/m², 女22.45 kg/m² \pm 3.65 kg/m², $P<0.05$). 521例患者中, 存在上腹部疼痛303例(58.2%), 腹胀346例(66.4%), 嗝气245例(47%), 反酸218例(41.8%), 早饱109例(20.9%), 恶心119例(22.8%).

2.1 胃镜和病理检查结果 接受胃镜检查的521例患者中, 胃镜结果表现为一般病变的有358例(68.7%), 包括慢性非萎缩性胃炎241例(46.3%); 慢性萎缩性胃炎117例(22.4%). 胃镜发现163例(31.3%)主要病变, 其中RE 95例(18.2%), 包括LA-A级81例、LA-B级10例、LA-C级2例; BE 2例(0.38%, 已计入RE); 消化性溃疡65例(12.5%), 包括十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)35例、胃溃疡(gastric ulcer, GU)17例、复合溃疡13例, 消化性溃疡合并RE或BE 14例(2.7%, 已计入消化性溃疡); 上消化道恶性肿瘤3例(0.58%), 其中2例为早期胃癌, 1例为早期食管癌(表1).

共11例患者未行*H. pylori*检测(未取组织活检), 不纳入*H. pylori*感染检出率的统计. *H. pylori*感染阳性率为25.7%, 其中一般病变组的*H. pylori*阳性感染率为21.1%; 而在主要病变组中, RE组为21.3%、消化性溃疡组为58.7%. 各组的临床基本资料、主要症状等比较(表2).

2.2 胃镜检查结果为主要病变的危险因素分析 将单因素分析中胃镜检查结果一般病变组与主要病变组比较有统计学差异的变量纳入多因素Logist回归模型分析, 其中男性、上腹痛、*H. pylori*感染为胃镜检查结果为主要病变的独立危险因素(OR = 1.969、1.579、1.815;

95%CI: 1.346-2.883、1.075-2.320、1.176-2.800, P 值均 <0.05).

3 讨论

消化不良是消化科门诊患者就诊的最主要原因之一, 严重影响患者的生活质量. 目前已相继出现罗马III及罗马IV等诊断标准, 但这种以症状为基础的诊断极有可能导致OD的漏诊. 有研究表明^[9], 仅根据临床特点、症状、危险因素等并不能将功能性与器质性疾病准确区分, 而仍应行胃镜检查. 在西方国家, 由于上消化道肿瘤发病率低、内镜检查费用高, *H. pylori*的“检测和治疗”是其处理消化不良的主要策略^[10]. 而在我国, *H. pylori*感染率和上消化道恶性肿瘤患病率均高发, 且检查费用相对较低, 若仅采取西方国家的治疗策略可能会遗漏相当一部分器质性疾病, 甚至包括恶性肿瘤^[11].

因此, 本研究通过胃镜及相关症状问卷对仅表现消化不良症状而无其他任何症状的患者进行调查, 发现门诊患者主要以上腹痛、腹胀、嗝气为主诉就诊, 即使没有任何警告症状, 仍发现有相当一部分患者具有器质性疾病(31.3%), 包括消化性溃疡(12.5%)、食管炎(18.2%), 甚至恶性肿瘤(0.58%), 尤其是对于有上腹痛症状、男性、*H. pylori*感染患者更容易发生器质性疾病. 由此提示尽管缺乏其他临床表现, 亦应行胃镜检查以排除器质性疾病.

本研究对疾病和各个因素之间的关系进行了分析. 消化性溃疡患者的平均年龄相对较低, 且男性的发生率较其他疾病相对较高, 这可能与纳入的DU比例较高有关. 上腹痛在消化性溃疡中较普通病变发生率高, 而在其他疾病中无明显差异, 提示上腹痛在消化性溃疡中的

表 2 521例门诊患者胃镜检查结果的临床资料比较

项目	总计 (<i>n</i> = 521)	一般病变 (<i>n</i> = 358)	反流性食管炎 (<i>n</i> = 95)	消化性溃疡 (<i>n</i> = 65)	早癌 (<i>n</i> = 3)	<i>P</i> 值
年龄 (岁, mean ± SD)	50.11 ± 14.85	50.77 ± 14.71	51.20 ± 14.72	44.44 ± 14.93 ^{ac}	59.00 ± 10.39	0.008
男性 <i>n</i> (%)	186 (35.7)	110 (30.7)	42 (44.2) ^a	32 (49.2) ^a	2 (66.7)	0.002
体质指数 (kg/m ² , mean ± SD)	22.83 ± 3.88	22.44 ± 3.13	23.90 ± 5.18 ^a	23.13 ± 4.56	32.89 ± 9.07 ^{ace}	< 0.001
上腹痛 <i>n</i> (%)	303 (58.2)	196 (54.7)	57 (60.0)	47 (72.3) ^a	3 (100)	0.02
反酸 <i>n</i> (%)	218 (41.8)	151 (42.2)	35 (36.8)	30 (46.2)	2 (66.7)	0.508
腹胀 <i>n</i> (%)	346 (66.4)	243 (67.9)	62 (65.3)	38 (58.5)	3 (100)	0.312
暖气 <i>n</i> (%)	245 (47.0)	176 (49.2)	43 (45.3)	24 (36.9)	2 (66.7)	0.254
早饱 <i>n</i> (%)	109 (20.9)	78 (21.8)	19 (20.0)	12 (18.5)	0 (0)	0.915
恶心 <i>n</i> (%)	119 (22.8)	85 (23.7)	21 (22.1)	12 (18.5)	1 (33.3)	0.691
幽门螺杆菌感染 <i>n</i> (%) ¹	131 (25.7)	74 (21.1)	20 (21.3)	37 (58.7) ^{ac}	0 (0)	< 0.001

¹: 部分患者未行幽门螺杆菌感染检测, 不纳入统计。^a*P*<0.05, 与一般病变组比较; ^c*P*<0.05, 与反流性食管炎组比较; ^e*P*<0.05, 与消化性溃疡组比较。

诊断价值。然而, 其他消化不良症状包括反酸、腹胀、早饱、恶心、暖气等均无明显差异, 表明这些症状在鉴别是否有器质性疾病时并无特异性。

近年来, 消化性溃疡的发病率逐渐呈下降趋势^[12], 但仍是消化系统常见疾病之一。本研究发现在无警告症状的消化不良患者中, 消化性溃疡检出率仍有12.5%, 其中GU、DU及复合溃疡的检出率分别为3.3%、6.7%、2.5%, 若仅根据罗马IV诊断标准极有可能发生漏诊。台湾的一项研究也显示^[13], 即使没有任何症状, 胃镜检查仍发现有9.4%为消化性溃疡, 由此提示单纯通过症状诊断疾病并不可靠。此外, 结果显示消化性溃疡的*H. pylori*感染率高达55.6%, 较其它组显著偏高。目前已证实*H. pylori*感染与消化性溃疡密切^[14], 是其重要原因。因此, 根除*H. pylori*对于消化性溃疡的预防和复发具有重要作用。

本研究中并未纳入有典型反流、烧心的患者, 然而RE的检出率仍然较高, 但以A级为主, 占总RE的85.3%, 与国内林琳等^[15]报道相比较。此外, 我们对诊断为A级的患者做了进一步分析, 发现大多数患者的内镜描述仅为黏膜轻微破损, 因此我们推测检出率的差异可能与每位医师对于洛杉矶分型诊断标准的掌握程度不一有关, 从而导致内镜下RE检出率偏高, 造成假阳性, 应进一步通过对A级患者的症状调查、24 h pH监测等方法来探讨内镜下以微小病变诊断A级的可靠性, 以提高临床医师对于A级的认识和诊断水平。

此次研究仅针对消化不良的人群, 虽然上消化道恶性肿瘤的检出率与之前的一些研究相比较低^[16], 但仍发现有3例早癌, 且年龄均在50岁以上, 支持指南推荐的胃镜检查年龄^[17]。3例患者均无表现任何警告症状且无胃

癌家族史, 提示警告症状的预测价值有限, 即使在低危人群中, 胃镜检查也是非常有必要的, 特别是对于早期癌的发现。

最后, 研究通过多因素Logistic回归分析显示, 男性、*H. pylori*感染是胃镜检查为主要病变的独立危险因素, 与Mahadeva研究一致^[18]。结果还显示上腹痛也与表现为主要病变有关, 进一步反映了上腹痛症状在诊断疾病中的作用, 特别是对于消化性溃疡患者。因此, 对于这部分人群需要重点关注, 积极进行胃镜筛查, 以防遗漏器质性疾病。

总之, 本研究通过对无警告症状的消化不良人群进行调查, 发现存在较高的器质性疾病检出率, 甚至包括恶性肿瘤, 提示对于消化不良的患者, 仅根据其症状及病史, 并不能作出准确的判断, 从而极有可能发生漏诊。因此, 在中国人群中, 对仅表现为消化不良的患者作初始管理时, 建议行胃镜检查。

文章亮点

实验背景

我国作为消化道恶性肿瘤及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的高发区, 胃镜检查显得尤为重要。但对于无警告症状消化不良患者的初始治疗策略仍存在争议。因此, 本研究针对无警告症状消化不良患者人群, 以探讨胃镜检查在该类群体中的临床诊断价值。

实验动机

本研究针对无警告症状的消化不良患者, 探讨胃镜检查在该类人群中的诊疗价值及通过对各个因素进行分析, 进一步提高胃镜检查的成本效益。

实验目标

评估消化不良患者的临床特征, 明确胃镜检查在无警告症状的消化不良患者中的诊断价值, 进一步分析各个因素在诊断疾病中的作用。

实验方法

采用问卷的形式对患者的临床资料进行系统采集, 并记录患者的胃镜及病理结果, 分析症状与疾病之间的关系。

实验结果

本研究表明胃镜检查应作为无警告症状FD患者的初始诊疗策略。通过对无警告症状的消化不良患者进行分析, 发现糜烂性食管炎95例(18.2%)、消化性溃疡65例(12.5%), 甚至包括上消化道恶性肿瘤3例(0.58%)。此外, 男性、上腹痛、*H. pylori*感染是胃镜检查结果为主要病变的独立危险因素。提示该类患者更应重点关注, 积极进行内镜筛查。

实验结论

我国是胃癌高发区, 早期胃癌往往仅表现为消化不良, 容易发生漏诊。对于没有任何警告症状的消化不良患者应行胃镜检查, 特别是男性、有上腹痛症状以及*H. pylori*感染患者更应进行积极筛查策略, 以防遗漏消化性溃疡、反流性食管炎甚至恶性肿瘤等器质性疾病。

展望前景

研究采用问卷形式, 存在一些缺失项, 应进一步开展设计合理的多中心问答式研究, 扩大样本量, 以便取得更准确的资料, 进一步验证胃镜检查的诊疗价值, 最终使患者获益。

4 参考文献

- Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2661-2666 [PMID: 16718749]
- Goh KL. Clinical and epidemiological perspectives of dyspepsia in a multiracial Malaysian population. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 35-38 [PMID: 21443706 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06648.x]
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-1261 [PMID: 27147121 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035]
- Hsu YC, Yang TH, Liou JM, Hsu WL, Lin HJ, Wu HT, Lin JT, Wang HP, Wu MS. Can clinical features stratify use of endoscopy for dyspeptic patients with high background prevalence of upper gastrointestinal cancer? *Dig Liver Dis* 2012; 44: 218-223 [PMID: 22115792 DOI: 10.1016/j.dld.2011.10.012]
- Bai Y, Li ZS, Zou DW, Wu RP, Yao YZ, Jin ZD, Ye P, Li SD, Zhang WJ, Du YQ, Zhan XB, Liu F, Gao J, Xu GM. Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of *Helicobacter pylori* infection and upper gastrointestinal malignancy: an endoscopic database review of 102,665 patients from 1996 to 2006. *Gut* 2010; 59: 722-728 [PMID: 20551455 DOI: 10.1136/gut.2009.192401]
- Emami MH, Ataie-Khorasgani M, Jafari-Pozve N. Diagnostic value of alarm symptoms for upper GI malignancy in patients referred to GI clinic: A 7 years cross sectional study. *J Res Med Sci* 2017; 22: 76 [PMID: 28717373 DOI: 10.4103/jrms.JRMS_450_15]
- Moayyedi P, Duffett S, Braunholtz D, Mason S, Richards ID, Dowell AC, Axon AT. The Leeds Dyspepsia Questionnaire: a valid tool for measuring the presence and severity of dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1257-1262 [PMID: 9882035]
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-180 [PMID: 10403727]
- Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006; 295: 1566-1576 [PMID: 16595759 DOI: 10.1001/jama.295.13.1566]
- Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 988-1013 [PMID: 28631728 DOI: 10.1038/ajg.2017.154]
- Li XB, Liu WZ, Ge ZZ, Chen XY, Shi Y, Xiao SD. *Helicobacter pylori* "test-and-treat" strategy is not suitable for the management of patients with uninvestigated dyspepsia in Shanghai. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1028-1031 [PMID: 16165715 DOI: 10.1080/00365520510023206]
- 张泰昌, 袁申元, 林三仁, 张家宝. 北京29所医院1999年度消化性溃疡患病情况分析. *中华消化内镜杂志* 2002; 162-165 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2002.03.010]
- Wang FW, Tu MS, Mar GY, Chuang HY, Yu HC, Cheng LC, Hsu PI. Prevalence and risk factors of asymptomatic peptic ulcer disease in Taiwan. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1199-1203 [PMID: 21448426 DOI: 10.3748/wjg.v17.i9.1199]
- Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5191-5204 [PMID: 24833849 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5191]
- 林琳, 周丽雅, 王晔, 卢世芳, 张耀朋, 丁士刚, 林三仁. 以典型反流症状诊断胃食管反流病的临床意义. *中华内科杂志* 2014; 517-520 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.07.005]
- Chen SL, Gwee KA, Lee JS, Miwa H, Suzuki H, Guo P, Hao YT, Chen MH. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 239-252 [PMID: 25429769 DOI: 10.1111/apt.13028]
- ASGE Standards of Practice Committee, Shaikat A, Wang A, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Faulx AL, Fonkalsrud L, Gurudu SR, Kelsey LR, Khashab MA, Kothari S, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Yang J, Cash BD, DeWitt JM. The role of endoscopy in dyspepsia.



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第 3 套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

胆囊结石非手术治疗的研究进展

陈亚东, 蔡海斌, 刘鹏, 彭娅

陈亚东, 蔡海斌, 刘鹏, 彭娅, 湖南省人民医院消化内科 湖南省长沙市 410000

陈亚东, 消化内科研究生, 从事消化系统胆系疾病研究.

基金项目: 湖南省自然科学基金, No. 2016JJ3082; 国家自然科学基金, No. 81502114.

作者贡献分布: 本文主要由陈亚东完成; 蔡海斌协助本文撰写; 彭娅与刘鹏指导和审校.

通讯作者: 彭娅, 副主任医师, 410000, 湖南省长沙市芙蓉区解放西路 61号, 湖南省人民医院消化内科. pengyazjp@163.com
电话: 0731-83928069

收稿日期: 2018-07-15

修回日期: 2018-08-09

接受日期: 2018-08-14

在线出版日期: 2018-09-08

Non-surgical treatment of cholesterol gallstones: An update on recent developments

Ya-Dong Chen, Hai-Bin Cai, Peng Liu, Ya Peng

Ya-Dong Chen, Hai-Bin Cai, Peng Liu, Ya Peng, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410000, Hunan Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hunan Province, No. 2016JJ3082; National Natural Science Foundation, No. 81502114.

Correspondence to: Ya Peng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, 61 Jiefang West Road, Furong District, Changsha 410000, Hunan Province, China. pengyazjp@163.com

Received: 2018-07-15

Revised: 2018-08-09

Accepted: 2018-08-14

Published online: 2018-09-08

Abstract

Cholesterol gallstones (CS) are a common disease of the digestive system. The imbalance of cholesterol and bile acid metabolism tends to result in the deposition of cholesterol crystals, which is the basis of gallstone formation. Current guidelines recommend cholecystectomy for CS patients with any symptoms. Nevertheless, there are still some patients without surgical indications, surgical conditions, or surgical consent, who may benefit from non-surgical treatment. However, there are not too many tips for non-surgical treatment of CS in latest guidelines, nor sufficient attention paid from clinicians. This paper reviews the relevant recent literature on non-surgical treatment of CS, with an aim to help clinicians be familiar with non-surgical treatment of CS.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cholecystectomy; Extracorporeal shock wave lithotripsy; Ezetimibe; Statins; Nuclear receptors; Cajal cells

Chen YD, Cai HB, Liu P, Peng Y. Non-surgical treatment of cholesterol gallstones: An update on recent developments. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(25): 1511-1516 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1511.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i25.1511>

摘要

胆囊结石(gallstone, GS)是消化系统常见的疾病之一, 胆固醇、胆汁酸的代谢失衡导致胆固醇沉积与GS的发生关系密切. 目前指南建议对有GS症状的患者行胆囊切除术, 但仍存在部分GS患者无手术指征、手术条件或者不接受手术治疗, 这部分人群极可能从非手术治疗中获益. 目前指南对于GS的非手术治疗

并未太多提点, 临床医生对非手术治疗未予重视. 本文查阅国内外近年来发表的相关文献, 拟对GS的非手术治疗进行系统综述, 旨在让临床医生熟悉GS的非手术治疗方法, 并结合临床实际推广应用.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆囊切除术; 体外冲击波碎石术; 依折麦布; 他汀类; 核受体; Cajal细胞

核心提要: 胆囊切除是目前有症状胆囊结石(gallstone, GS)的主要治疗方式, 但仍存在部分GS患者无手术指征、手术条件或者不接受手术治疗, 这部分人群可能从非手术疗法中获益. 本文旨在为读者介绍胆囊胆固醇结石的非手术治疗方法.

陈亚东, 蔡海斌, 刘鹏, 彭娅. 胆囊结石非手术治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(25): 1511-1516 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1511.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i25.1511>

0 引言

胆囊结石(gallstone, GS)在全世界广泛流行, 是消化系统最常见疾病之一. 近期的调研结果表明我国部分地区人群GS患病率约为4.2%-22.87%, 男女患病率比例约为1:1.17-1.34^[1-3]. 年龄、女性、肥胖为GS的主要危险因素^[1-4]. 丹麦的一项队列研究表明约80%的患者无临床症状, 每年约0.94%-1.12%的无症状患者出现GS相关症状, 最终约7.2%-8.0%的患者出现了急性胆囊炎、胆总管结石、胆源性胰腺炎等并发症^[5,6].

1 胆囊结石的手术治疗

目前主流的指南建议有症状的GS患者行胆囊切除术治疗, 对于无症状GS患者, 如填充型胆囊结石、无功能胆囊或合并胆囊癌高危因素患者, 建议早期行预防性胆囊切除, 首选术式为腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)^[7]. 近年陆续报道经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)应用于切除胆囊, 其安全性与LC无明显差别, 但NOTES手术中转率明显高于较LC^[8,9].

2 手术治疗存在的问题

正常胆囊具有浓缩、储存胆汁的功能, 切除胆囊对人体正常生理状态有一定的影响. 据报道胆囊切除术后高达40%的患者出现上腹不适、消化不良、黄疸等症状, 即胆囊切除术后综合征^[10], 虽多数患者上述症状仅短期存在, 仅不到10%患者出现持续性的症状, 但这在

一定程度上仍影响了患者的生活质量. 亦有研究结果表明胆囊切除后导致机体代谢紊乱, 出现脂肪肝、胰岛素抵抗等疾病状态, 甚至增加结直肠癌、肝癌等肿瘤发生的风险^[11-13]. 这些研究结果提示保留有功能的胆囊对于患者有积极的意义.

近年来有专家提出保胆取石术(gallbladder-preserving surgery, GPS)以兼顾取石及保留胆囊功能. 但GPS仅取出了胆石, 相对非手术治疗而言并未改善胆囊运动功能及胆汁的致石性, 仍有GS复发风险^[14]. 另一方面GPS有切口感染、胆石遗失、胆漏、粘连等并发症风险, 而其临床效益与体外冲击波碎石术(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)联合药物治疗相比无明显优势^[7]. 这些原因很大程度上限制了GPS的临床推广, 非手术方式治疗有胆囊功能的GS患者可能更为合适.

此外, 是否有症状GS患者均需行胆囊切除仍存在争议. 国外两项队列研究针对有症状但未手术治疗的患者进行随访观察, 随访14年最终仅45%-50.7%的随诊患者需接受胆囊切除术手术治疗, 观察期间仅2-4%的患者出现GS并发症, 相比手术治疗的患者, 其平均经济支出显著减少^[15-17]. 综上, 选择长期随诊并在随诊过程中接受非手术治疗似乎也是安全可行的方案^[18].

3 GS的非手术治疗

3.1 危险因素的控制 控制危险因素是GS非手术治疗的基础. 限制胆固醇的摄入、适当体力活动、科学减重等生活方式的改变以及高脂血症、胰岛素抵抗、慢性肝病、克罗恩病等疾病状态的改善可在一定程度上可预防GS发生并限制GS的进一步发展^[4].

3.2 ESWL ESWL是一种相对无创、快速碎石的治疗方法, 目前主要用于泌尿系结石、胆系结石以及胰管结石的治疗. 据报道ESWL治疗后GS的完全清除率达到80%以上, 结石的钙化程度及胆囊功能为影响结石清除率的重要原因, 是术前评估的关键^[19]. 葡萄牙的一项研究证实ESWL与LC对比两者同样安全有效, LC的经济-效应比更高, 而接受ESWL患者生活治疗质量更好^[18]. 但是相比LC, ESWL术后的GS复发率限制了ESWL在临床中应用^[20]. 国外的报道ESWL治疗后的患者发生大多数为轻度的胰腺炎(1%-2%), 严重的胆源性胰腺炎比较罕见, 未见死亡病例报道^[19], 1994年上海中山医院报道的1089例ESWL碎石患者中, 出现胰腺炎的比率也只有0.8%^[21]. 日本胃肠镜协会2016年推出的胆石症诊治指南将ESWL再次推出, 作为有无胆囊切除术条件或者不愿接受手术的GS患者的备选治疗方案^[7].

3.3 药物治疗

3.3.1 熊去氧胆酸: 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid,

UDCA)是一种亲水、非细胞毒性的胆汁酸,参与调解体内胆固醇稳态. UDCA 抑制胆固醇在肠内吸收及肝脏排泄,并能诱导调节肝细胞分泌胆汁酸,这两种方式改善胆固醇/胆盐成分比例降低胆固醇饱和指数(cholesterol saturation index, CSI),促使GS溶解. 此外UDCA亦可抑制疏水性胆汁酸的分泌,避免其对胆囊壁的损伤,一方面这改善了胆囊上皮的选择性吸收功能,对胆汁成分的选择性吸收可稳定胆汁成分,另一方面这可以协助恢复胆囊动力及时排出胆固醇结石结晶^[22]. 目前报道UDCA的总体溶石有效率约为50%^[23,24]. GS大小及钙化程度是影响溶石后结石清除率的重要原因,意大利的研究者报道UDCA治疗6 mo后大部分直径小于5 mm的GS可完全清除^[22]. 对于体积较大的结石,亦有报道结合ESWL碎石使用UDCA治疗6 mo后GS完全清除率可达87%^[7]. 不同种类的GS对于UDCA的反应也不一样,据报道CT提示等密度GS病例中,UDCA治疗6 mo后结石完全溶解率达85.38%,泥沙样胆结石中更高,达92.65%^[24].

由法国开展的一项研究对比了减肥手术后是否使UDCA对于胆结石发生的影响,结果发现UDCA可降低减肥手术后GS的发生率以及无症状GS患者的症状化转变风险^[25]. 对于有症状的GS患者,无论溶石是否成功,UDCA治疗均可缓解患者的胆绞痛症状^[23]. UDCA不仅能提高GS患者的生活质量,而且显著减少GS患者并发症的发生率^[26]. 对于GS发生高风险人群(如快速减肥、使用生长抑素及其类似物者),建议使用UDCA预防GS的形成^[27].

3.3.2 依折麦布及他汀类药物: 肠道内吸收和细胞内生物合成为体内胆固醇的主要来源,与胆固醇的肝脏转化及排泄共同维持体内胆固醇稳态,胆汁中胆固醇过饱和为GS形成的基础. NPC1L1为肠内的胆固醇转运体,其基因多态性可影响个体胆固醇吸收效率导致人群GS分布差异,以NPC1L1为靶点进行临床干预降胆固醇治疗具有重要的临床价值^[28]. 依折麦布为选择性NPC1L1活性抑制剂,可减少胆固醇的肠道内吸收并增加胆汁中的分泌,促进体内胆固醇外排. 长期限制肠道胆固醇吸收可诱导HMG-COA还原酶的活性导致细胞内胆固醇从头合成增加^[29,30],他汀类药物能够抑制HMG-COA还原酶活性,限制胆固醇的从头合成,两者可协同减少胆汁中胆固醇的来源^[31].

胆固醇为胆汁酸合成原料,理论上原料的缩减可能造成胆汁中胆酸含量减少,导致胆固醇/胆盐比增高,但目前的研究并未观察到依折麦布以及他汀类药物减少胆汁酸排泄,这可能是机体维持胆汁酸稳态诱导胆汁酸合成酶、转运蛋白活性表达后的代偿效应^[29,30,32]. 此外,

研究发现胆囊切除后的患者使用依折麦布后胆汁致石性增加,而胆囊健全的患者胆汁致石性正常,这也说明胆囊对于维持胆汁稳定性有重要意义^[33].

目前的一些研究结果表明依折麦布与他汀对于胆囊胆固醇结石的治疗有治疗作用. 已有研究证实他汀及依折麦布有利于减少胆汁CSI^[34,35],甚至在动物实验中观察到他汀及依折麦布治疗后GS溶解^[36,37]. 另外也有研究表明长期服用中-大剂量他汀可预防GS,显著降低GS并发症所致的胆囊切除术发生率,并倾向于减少胆囊切除术的操作时间^[38,39].

3.3.3 LXR/FXR的靶向治疗: 肝脏X受体(liver X receptor, LXR)可诱导肠道、肝脏中的ABCG5/8、ABCA1等胆固醇转运体活化抑制肠道胆固醇的吸收并促进外周胆固醇向肝脏转运,是参与胆固醇代谢平衡的重要受体^[40,41]. 研究发现LXR的活化可增加胆汁中胆固醇的分泌,相对而言降低了胆汁酸与胆固醇的比例,增加胆汁CSI,促进GS形成^[42]. 我国的非肥胖型、血脂正常胆石病患者均伴随LXR及其ABCG5/8等靶基因过表达^[43],这些研究结果充分指明LXR在GS形成中的重要性,抑制LXR的活性对于GS的预防有积极意义.

目前已证实LXR受体拮抗剂胡椒碱可调节小鼠血脂水平、改善肝细胞脂肪变性、减少肝胆管细胞氧化损伤并能降低胰岛素抵抗,这在一定程度上控制了GS的危险因素^[44,45]. 此外,胡椒碱可下调ABCG5/8的表达,有效控制了小鼠胆汁中的胆固醇含量及胆固醇磷脂比,降低CSI并减少胆固醇结晶形成^[45,46].

法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)通过调控胆汁酸合成、摄取及分泌调节体内胆汁酸代谢. FXR激活BACS、BAT等基因促进结合型胆汁酸的生成增加胆汁中结合型胆汁酸的比例减少其细胞毒性,FXR亦能调节BSEP、MDR2等肝细胞内的胆汁酸转运体,促进胆汁分泌^[47,48]. 目前研究表明FXR激动剂治疗易发生GS的野生型小鼠后促进ABCB11和ABCB4转运体的表达,提升小鼠胆汁中胆盐、磷脂的浓度并降低胆汁CSI,而敲除FXR基因导致ABCG5/8等胆固醇转运体表,并增加疏水性胆汁酸分泌,导致胆汁毒性、致石性增加^[49].

胆酸成分如UDCA、鹅去氧胆酸等胆汁酸是FXR的天然激动剂,半合成的鹅去氧胆酸衍生物奥贝胆酸(Obeticholic acid, OCA)对FXR有更强的激动效能. 2016年美国食品药品监督管理局批准OCA用于治疗UDCA应答不佳或者不耐受的原发性胆汁性胆管炎^[50]. OCA对于改善脂代谢、降低胰岛素抵抗以及缓解肝脏纤维化效果显著,在治疗非病毒性肝脏疾病方面前景很好^[51]. 此外,OCA对促胆汁排泄及降低胆汁毒性亦有显著的效果,

在GS治疗方面潜力巨大^[50], 目前奥贝胆酸应用于GS的临床实验正在进行中(NCT01625026).

3.3.4 促胆囊运动药物: 胆囊收缩素(Cholecystokinin, CCK)主要由小肠黏膜I细胞产生, 作用于胆囊平滑肌上的胆囊收缩素受体(Cholecystokinin receptor, CCKR)刺激胆囊收缩, 是刺激胆囊收缩能力最强的物质. Cajal间质细胞广泛分布于肠道中, 可自发产生慢波电位调节肠道收缩节律. 研究发现Cajal间质细胞亦存在于胆囊壁中, 维持胆囊平滑肌基础慢波电位调节胆囊收缩^[52]. 胆囊规律及有效的收缩是维持胆汁正常流动及避免胆汁过度浓缩的重要保障. 研究发现GS患者胆囊壁平滑肌中CCKR数量较低, 胆囊对CCK刺激的敏感性下降^[52]. 胆囊壁内Cajal间质细胞的数量显著减少, 胆囊平滑肌慢波电位发生异常干扰平滑肌运动-肌电耦合过程抑制胆囊运动^[53,54]. 此外, 胆固醇过饱和以及毒性疏水性胆汁酸盐渗入胆囊壁中损伤CCKR、Cajal间质细胞并直接抑制平滑肌细胞电活动亦是胆囊运动功能减退的主要原因^[52].

红霉素及其类似物、西沙比利等药物可通过刺激肠蠕动促进小肠黏膜I细胞产生CCK, 并调节迁移性肌电活动及胆碱通路介导的肌电活动改善胆囊动力^[52,55], 可应用于合并长期肠道动力不足的患者中. 通过其他药物降低胆汁CSI以及改善疏水性/亲水性胆酸的比例降低胆汁毒性亦是改善胆囊动力的主要治疗手段.

3.3.5 其他药物: 胆汁成分的化学损伤及GS的机械刺激及慢性炎症反应促进黏蛋白形成保护胆囊上皮细胞. 然而, 过度分泌的黏蛋白可作为胆固醇成核的中心蛋白, 为GS的形成的必备条件^[52]. 动物实验中观察到阿司匹林等非甾体抗炎药可抑制胆囊黏蛋白分泌, 降低胆固醇结晶的成核预防GS形成^[56]. 亦有报道阿米洛利通过抑制胆囊吸收限制胆汁浓缩实现预防GS^[57], 但这些方法一定程度上干扰了机体自我保护机制及正常代谢机制, 近年来的跟踪研究趋于冷淡.

4 非手术治疗的局限性

GS的非手术治疗后复发为常见的问题, 据报道ESWL完全清除GS的患者在随访的10年中50.7%的患者结石复发, 其中位复发时间为6.7年^[20]. UDCA治疗后12年GS复发率为50%-70%^[22]. GS复发决定了非手术治疗的长期性而长期服药必定带来患者依从性相关的问题. 疾病的科学宣教、药物制剂的改进以及综合慢病管理体系可提高患者依从性^[26]. 此外, 长期非手术治疗所面对的药物临床效益-经济支出比不容忽视, 未来生产工艺的改进及生产能力的提高可在一定程度上减少经济支出, 值得寄予厚望.

5 小结与展望

胆囊切除术是大部分有症状GS患者的首选治疗方案, 但保留有功能的胆囊更利于维持消化吸收生理功能及正常代谢状态, 对于保障患者生活质量有积极意义. GS是消化系统疾病以及代谢性疾病的局部体现, 也是心血管疾病常见伴随疾病, 其治疗药物也有共同的作用靶点. 非手术治疗兼有对原发疾病及GS的共同作用. 目前的研究结果提示非手术治疗安全、有效, 可作为GS一级、二级预防. 随着GS形成关键作用机制的阐明, 新型靶向药物将不断涌出并应用于临床, 未来GS非手术治疗的地位将进一步提升.

6 参考文献

- Xu Q, Tao LY, Wu Q, Gao F, Zhang FL, Yuan L, He XD. Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 373-381 [PMID: 22568413 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00457.x]
- Zhu L, Aili A, Zhang C, Saiding A, Abudureyimu K. Prevalence of and risk factors for gallstones in Uighur and Han Chinese. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14942-14949 [PMID: 25356055 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14942]
- Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Etheredge GD, Yang CC, Yeh YH, Wu HS, Chou DA, Yueh SK. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1737-1743 [PMID: 16984599 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04381.x]
- Pak M, Lindseth G. Risk Factors for Cholelithiasis. *Gastroenterol Nurs* 2016; 39: 297-309 [PMID: 27467059 DOI: 10.1097/sga.0000000000000235]
- Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. A Prediction Rule for Risk Stratification of Incidentally Discovered Gallstones: Results From a Large Cohort Study. *Gastroenterology* 2016; 150: 156-167.e1 [PMID: 26375367 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.002]
- Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. Determinants for clinical events in gallstone carriers unaware of their gallstones. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 721-726 [PMID: 27521335 DOI: 10.1111/jgh.13531]
- Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryozaawa S, Nimura Y, Fujita N, Kubota K, Shoda J, Tabata M, Mine T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol* 2017; 52: 276-300 [PMID: 27942871 DOI: 10.1007/s00535-016-1289-7]
- Federlein M, Müller VA, Fritze-Büttner F, Burghardt J, Gräber S, Gellert K, Borchert DH. Transvaginal cholecystectomy: results of a randomized study. *Chirurg* 2014; 85: 825-832 [PMID: 25139479 DOI: 10.1007/s00104-014-2852-5]
- Peng C, Ling Y, Ma C, Ma X, Fan W, Niu W, Niu J. Safety Outcomes of NOTES Cholecystectomy Versus Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 347-353 [PMID: 27557339 DOI: 10.1097/sle.0000000000000284]
- Jaunoo SS, Mohandas S, Almond LM. Postcholecystectomy syndrome (PCS). *Int J Surg* 2010; 8: 15-17 [PMID: 19857610 DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.10.008]

- 11 Cortés V, Quezada N, Uribe S, Arrese M, Nervi F. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in non-obese Hispanic patients: a pilot study. *Lipids Health Dis* 2017; 16: 129 [PMID: 28666456 DOI: 10.1186/s12944-017-0525-3]
- 12 Guo L, Mao J, Li Y, Jiao Z, Guo J, Zhang J, Zhao J. Cholelithiasis, cholecystectomy and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2014; 10: 834-838 [PMID: 25579515 DOI: 10.4103/0973-1482.135992]
- 13 Zhang Y, Liu H, Li L, Ai M, Gong Z, He Y, Dong Y, Xu S, Wang J, Jin B, Liu J, Teng Z. Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 10 cohort studies. *PLoS One* 2017; 12: e0181852 [PMID: 28771518 DOI: 10.1371/journal.pone.0181852]
- 14 Tan YY, Zhao G, Wang D, Wang JM, Tang JR, Ji ZL. A new strategy of minimally invasive surgery for cholelithiasis: calculi removal and gallbladder preservation. *Dig Surg* 2013; 30: 466-471 [PMID: 24481280 DOI: 10.1159/000357823]
- 15 Schmidt M, Søndena K, Vetthus M, Berhane T, Eide GE. A randomized controlled study of uncomplicated gallstone disease with a 14-year follow-up showed that operation was the preferred treatment. *Dig Surg* 2011; 28: 270-276 [PMID: 21757915 DOI: 10.1159/000329464]
- 16 Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, Ahmed I, Stewart F, McNamee P, Elders A, Fraser C, Avenell A, Ramsay C. Systematic review of the clinical and cost effectiveness of cholecystectomy versus observation/conservative management for uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis. *Surg Endosc* 2015; 29: 637-647 [PMID: 25119541 DOI: 10.1007/s00464-014-3712-6]
- 17 Vetthus M, Søreide O, Solhaug JH, Nesvik I, Søndena K. Symptomatic, non-complicated gallbladder stone disease. Operation or observation? A randomized clinical study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 834-839 [PMID: 12190099]
- 18 Carrilho-Ribeiro L, Serra D, Pinto-Correia A, Velosa J, De Moura MC. Quality of life after cholecystectomy and after successful lithotripsy for gallbladder stones: a matched-pairs comparison. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 741-744 [PMID: 12169982]
- 19 Paumgartner G, Sauter GH. Extracorporeal shock wave lithotripsy of gallstones: 20th anniversary of the first treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 525-527 [PMID: 15827443]
- 20 Carrilho-Ribeiro L, Pinto-Correia A, Velosa J, Carneiro De Moura M. A ten-year prospective study on gallbladder stone recurrence after successful extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 338-342 [PMID: 16497623 DOI: 10.1080/00365520500483256]
- 21 何连齐, 王炳生, 林守诚, 孟承伟. 体外冲击波碎石治疗胆囊结石1089例报道. *上海医科大学学报* 1994; 6: 471-473
- 22 Guarino MP, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5029-5034 [PMID: 23964136 DOI: 10.3748/wjg.v19.i31.5029]
- 23 Hyun JJ, Lee HS, Kim CD, Dong SH, Lee SO, Ryu JK, Lee DH, Jeong S, Kim TN, Lee J, Koh DH, Park ET, Lee IS, Yoo BM, Kim JH. Efficacy of Magnesium Trihydrate of Ursodeoxycholic Acid and Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution: A Prospective Multicenter Trial. *Gut Liver* 2015; 9: 547-555 [PMID: 26087862 DOI: 10.5009/gnl15015]
- 24 Lee JM, Hyun JJ, Choi IY, Yeom SK, Kim SY, Jung SW, Jung YK, Koo JS, Yim HJ, Lee HS, Lee SW, Kim CD. Comparison on Response and Dissolution Rates Between Ursodeoxycholic Acid Alone or in Combination With Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution According to Stone Density on CT Scan: Strobe Compliant Observation Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2037 [PMID: 26683912 DOI: 10.1097/md.0000000000002037]
- 25 Coupaye M, Calabrese D, Sami O, Msika S, Ledoux S. Evaluation of incidence of cholelithiasis after bariatric surgery in subjects treated or not treated with ursodeoxycholic acid. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 681-685 [PMID: 28089591 DOI: 10.1016/j.soard.2016.11.022]
- 26 Magoulitis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Svokos KA, Chatedaki C, Sioka E, Zacharoulis D. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* 2017; 27: 3021-3030 [PMID: 28889240 DOI: 10.1007/s11695-017-2924-y]
- 27 Portincasa P, Di Ciaula A, Grattagliano I. Preventing a Mass Disease: The Case of Gallstones Disease: Role and Competence for Family Physicians. *Korean J Fam Med* 2016; 37: 205-213 [PMID: 27468338 DOI: 10.4082/kjfm.2016.37.4.205]
- 28 Lauridsen BK, Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in the cholesterol transporter NPC1L1, ischaemic vascular disease, and gallstone disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 1601-1608 [PMID: 25841872 DOI: 10.1093/eurheartj/ehv108]
- 29 Lin X, Racette SB, Ma L, Wallendorf M, Ostlund RE Jr. Ezetimibe Increases Endogenous Cholesterol Excretion in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37: 990-996 [PMID: 28279967 DOI: 10.1161/atvbaha.117.309119]
- 30 Davidson MH, Voogt J, Luchomun J, Decaris J, Killion S, Boban D, Glass A, Mohammad H, Lu Y, Villegas D, Neese R, Hellerstein M, Neff D, Musliner T, Tomassini JE, Turner S. Inhibition of intestinal cholesterol absorption with ezetimibe increases components of reverse cholesterol transport in humans. *Atherosclerosis* 2013; 230: 322-329 [PMID: 24075764 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.006]
- 31 Husain NE, Hassan AT, Elmadhoun WM, Ahmed MH. Evaluating the safety of Liptruzet (ezetimibe and atorvastatin): what are the potential benefits beyond low-density lipoprotein cholesterol-lowering effect? *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 1445-1455 [PMID: 26134926 DOI: 10.1517/14740338.2015.1063613]
- 32 Fu ZD, Cui JY, Klaassen CD. Atorvastatin induces bile acid-synthetic enzyme Cyp7a1 by suppressing FXR signaling in both liver and intestine in mice. *J Lipid Res* 2014; 55: 2576-2586 [PMID: 25278499 DOI: 10.1194/jlr.M053124]
- 33 Kishikawa N, Kanno K, Sugiyama A, Yokobayashi K, Mizooka M, Tazuma S. Long-term administration of a Niemann-Pick C1-like 1 inhibitor, ezetimibe, does not worsen bile lithogenicity in dyslipidemic patients with hepatobiliary diseases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 125-131 [PMID: 26692575 DOI: 10.1002/jhbp.313]
- 34 Smith JL, Roach PD, Wittenberg LN, Riottot M, Pillay SP, Nestel PJ, Nathanson LK. Effects of simvastatin on hepatic cholesterol metabolism, bile lithogenicity and bile acid hydrophobicity in patients with gallstones. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 871-879 [PMID: 11022827]
- 35 Kishikawa N, Kanno K, Sugiyama A, Yokobayashi K, Mizooka M, Tazuma S. Clinical evaluation of ezetimibe on bile lithogenicity in humans: Use of transnasal endoscopy for bile sampling. *Hepatol Res* 2015; 45: 693-697 [PMID: 25132425 DOI: 10.1111/hepr.12402]
- 36 Abedin MZ, Narins SC, Park EH, Smith PR, Kirkwood KS. Lovastatin alters biliary lipid composition and dissolves gallstones: a long-term study in prairie dogs. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2192-2210 [PMID: 12395892]
- 37 Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Wang DQ. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of

- cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 2008; 134: 2101-2110 [PMID: 18442485 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.011]
- 38 Kan HP, Guo WB, Tan YF, Zhou J, Liu CD, Huang YQ. Statin use and risk of gallstone disease: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2015; 45: 942-948 [PMID: 25297889 DOI: 10.1111/hepr.12433]
 - 39 Pulkkinen J, Eskelinen M, Kiviniemi V, Kotilainen T, Pöyhönen M, Kilpeläinen L, Käkälä P, Kastarinen H, Paajanen H. Effect of statin use on outcome of symptomatic cholelithiasis: a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 119 [PMID: 24993977 DOI: 10.1186/1471-230x-14-119]
 - 40 Sato K, Kamada T. Regulation of bile acid, cholesterol, and fatty acid synthesis in chicken primary hepatocytes by different concentrations of T0901317, an agonist of liver X receptors. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2011; 158: 201-206 [PMID: 21056113 DOI: 10.1016/j.cbpa.2010.10.028]
 - 41 Korach-André M, Gustafsson JÅ. Liver X receptors as regulators of metabolism. *Biomol Concepts* 2015; 6: 177-190 [PMID: 25945723 DOI: 10.1515/bmc-2015-0007]
 - 42 Uppal H, Zhai Y, Gangopadhyay A, Khadem S, Ren S, Moser JA, Xie W. Activation of liver X receptor sensitizes mice to gallbladder cholesterol crystallization. *Hepatology* 2008; 47: 1331-1342 [PMID: 18318438 DOI: 10.1002/hep.22175]
 - 43 Jiang ZY, Parini P, Eggertsen G, Davis MA, Hu H, Suo GJ, Zhang SD, Rudel LL, Han TQ, Einarsson C. Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR-BI in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients. *J Lipid Res* 2008; 49: 464-472 [PMID: 18007013 DOI: 10.1194/jlr.M700295-JLR200]
 - 44 Jwa H, Choi Y, Park UH, Um SJ, Yoon SK, Park T. Piperine, an LXRα antagonist, protects against hepatic steatosis and improves insulin signaling in mice fed a high-fat diet. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 1501-1510 [PMID: 23000915 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.09.009]
 - 45 Song XY, Xu S, Hu JF, Tang J, Chu SF, Liu H, Han N, Li JW, Zhang DM, Li YT, Chen NH. Piperine prevents cholesterol gallstones formation in mice. *Eur J Pharmacol* 2015; 751: 112-117 [PMID: 25645812 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.01.038]
 - 46 Li Y, Li M, Wu S, Tian Y. Combination of curcumin and piperine prevents formation of gallstones in C57BL6 mice fed on lithogenic diet: whether NPCIL1/SREBP2 participates in this process? *Lipids Health Dis* 2015; 14: 100 [PMID: 26335572 DOI: 10.1186/s12944-015-0106-2]
 - 47 Chiang JY. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res* 2009; 50: 1955-1966 [PMID: 19346330 DOI: 10.1194/jlr.R900010-JLR200]
 - 48 Yuan ZQ, Li KW. Role of farnesoid X receptor in cholestasis. *J Dig Dis* 2016; 17: 501-509 [PMID: 27383832 DOI: 10.1111/1751-2980.12378]
 - 49 Moschetta A, Bookout AL, Mangelsdorf DJ. Prevention of cholesterol gallstone disease by FXR agonists in a mouse model. *Nat Med* 2004; 10: 1352-1358 [PMID: 15558057 DOI: 10.1038/nm1138]
 - 50 Jhaveri MA, Kowdley KV. New developments in the treatment of primary biliary cholangitis - role of obeticholic acid. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 1053-1060 [PMID: 28860789 DOI: 10.2147/TCRM.S113052]
 - 51 Gitto S, Guarneri V, Sartini A, Andreone P. The use of obeticholic acid for the management of non-viral liver disease: current clinical practice and future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 165-171 [PMID: 29082798 DOI: 10.1080/17474124.2018.1399060]
 - 52 Chen Y, Kong J, Wu S. Cholesterol gallstone disease: focusing on the role of gallbladder. *Lab Invest* 2015; 95: 124-131 [PMID: 25502177 DOI: 10.1038/labinvest.2014.140]
 - 53 Pasternak A, Gil K, Matyja A, Gajda M, Sztefko K, Walocha JA, Kulig J, Thor P. Loss of gallbladder interstitial Cajal-like cells in patients with cholelithiasis. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e17-e24 [PMID: 23121223 DOI: 10.1111/nmo.12037]
 - 54 Fan Y, Wu S, Fu B, Weng C, Wang X. The role of interstitial Cajal-like cells in the formation of cholesterol stones in guinea pig gallbladder. *Hepatol Int* 2015; 9: 612-620 [PMID: 25788205 DOI: 10.1007/s12072-015-9623-3]
 - 55 Sengupta S, Modak P, McCauley N, O'Donnell LJ. Effect of oral clarithromycin on gall-bladder motility in normal subjects and those with gall-stones. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 95-99 [PMID: 16803607 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02962.x]
 - 56 Cariati A, Piromalli E. Limits and perspective of oral therapy with statins and aspirin for the prevention of symptomatic cholesterol gallstone disease. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1223-1227 [PMID: 22607008 DOI: 10.1517/14656566.2012.685161]
 - 57 Strichartz SD, Abedin MZ, Abdou MS, Roslyn JJ. The effects of amiloride on biliary calcium and cholesterol gallstone formation. *Ann Surg* 1989; 209: 152-156 [PMID: 2916859]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



异甘草酸镁辅助治疗对急性重症胰腺炎患者CAM-1、SIL-2R及肝肾功能的影响

刘文, 周俊, 赵凤庆, 黎亮, 闵捷

刘文, 周俊, 赵凤庆, 黎亮, 闵捷, 嘉兴市第一医院肝胆外科 浙江省嘉兴市 314000

刘文, 主治医师, 主要研究肝胆临床疾病.

作者贡献分布: 刘文负责课题涉及和研究主要事项及论文撰写; 周俊、赵凤庆、黎亮及闵捷协助课题提供实验材料和资料整理.

通讯作者: 刘文, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市中环南路1882号, 嘉兴市第一医院肝胆外科. gu0639629@163.com

收稿日期: 2018-06-29

修回日期: 2018-08-04

接受日期: 2018-08-14

在线出版日期: 2018-09-08

Effect of adjuvant treatment with magnesium isonipecotatate on CAM-1 and SIL-2R levels and liver and kidney function in patients with severe acute pancreatitis

Wen Liu, Jun Zhou, Feng-Qing Zhao, Liang Li, Jie Min

Wen Liu, Jun Zhou, Feng-Qing Zhao, Liang Li, Jie Min, Department of Hepatobiliary Surgery, Jiaying First Hospital, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wen Liu, Department of Hepatobiliary Surgery, Jiaying First Hospital, No. 1882, Zhonghuan South Road, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. gu0639629@163.com

Received: 2018-06-29

Revised: 2018-08-04

Accepted: 2018-08-14

Published online: 2018-09-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of adjuvant treatment with magnesium isoglycyrrhizinate on cell adhesion

molecule-1 (CAM-1) and soluble interleukin-2 receptor (SIL-2R) levels and liver and kidney function in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS

Eighty-three patients with SAP admitted to our hospital from January 2015 to September 2017 were enrolled. The patients were randomly divided into either an observation group (42 patients) or a control group (41 patients). Both groups were given routine treatment, and the observation group was additionally given intravenous magnesium isoglycyrrhizinate. The changes of CAM-1, SIL-2R, and liver and renal function were compared between the two groups.

RESULTS

After intervention, CAM-1 and SIL-2R levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and total bilirubin were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The levels of urea nitrogen and serum creatinine in the observation group were also significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total proportion of patients with liver or renal dysfunction in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The use of magnesium isoglycyrrhizinate for the treatment of SAP can effectively reduce the body's inflammatory response, maintain liver and kidney function, and reduce the incidence of liver and kidney function damage.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Magnesium isoglycyrrhizinate; Acute severe pancreatitis; Cell adhesion molecule-1; Soluble interleukin-2 receptor; Liver function; Renal function

Liu W, Zhou J, Zhao FQ, Li L, Min J. Effect of adjuvant treatment with magnesium isonipecotatate on CAM-1 and SIL-2R levels and liver and kidney function in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(25): 1517-1522 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1517.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i25.1517>

摘要

目的

探讨异甘草酸镁辅助治疗对急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者CAM-1、SIL-2R及肝肾功能的影响。

方法

选择2015-01/2017-09本院收治的SAP患者83例,按照随机数字法分为两组,观察组42例,对照组41例,对照组给予常规治疗,观察组在对照组的基础上静脉给予异甘草酸镁注射液,比较分析干预前后两组CAM-1及SIL-2R变化情况以及两组肝功能与肾功能相关指标的变化。

结果

干预后1 d, 干预后7 d及干预后14 d, 观察组CAM-1水平及SIL-2R水平均显著高于对照组($P<0.05$), 观察组谷丙转氨酶、谷草转氨酶及总胆红素水平均显著低于对照组($P<0.05$), 观察组尿素氮及血肌酐水平均显著低于对照组($P<0.05$), 观察组出现肝功能障碍及肾功能障碍总比例均显著低于对照组($P<0.05$)。

结论

使用异甘草酸镁辅助治疗SAP能有效的降低机体炎症反应, 维持肝肾功能稳定, 减少肝肾功能损伤发生率。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 异甘草酸镁; 重症胰腺炎; 细胞黏附分子-1; 可溶性白细胞介素-2受体; 肝功能; 肾功能

核心提要: 本文选择了2015-01/2017-09本院收治的急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者83例, 随机分成两组, 对照组给予常规治疗, 观察组在对照组的基础上静脉给予异甘草酸镁注射液, 结果发现异甘草酸镁辅助治疗能够改善SAP患者的病情, 降低体内的炎症反应以及CAM-1及SIL-2R的水平, 同时还能够有效保护肝脏、肾脏功能, 降低治疗过程中肝肾损伤概率。

刘文, 周俊, 赵凤庆, 黎亮, 闵捷. 异甘草酸镁辅助治疗对急性重症胰腺炎患者CAM-1、SIL-2R及肝肾功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(25): 1517-1522 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1517.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i25.1517>

0 引言

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种胰腺局部病变诱发全身性炎症介质和细胞因子释放的瀑布式级联反应的全身性疾病^[1]。该病是临床上死亡率较高的急性炎症, 其发病机制复杂、发病迅速、病情紧急, 常伴有多种并发症。现阶段的研究指出, SAP的发生主要与酗酒、胆道疾病及肝胆胰壶腹部括约肌功能障碍、暴饮暴食等因素有关^[2]。本病由于发病机制仍不清楚, 临床上始终缺乏标准的治疗方案。SAP患者若不能及时接受治疗, 可能导致更为严重的肝功能障碍、炎症反应瀑布效应、机体抗氧化能力减低、缺血再灌注等多种并发症, 最终导致多器官功能障碍甚至衰竭, 进而威胁患者生命^[3]。CAM-1主要参与了炎症黏附过程, 在SAP的发病过程以及炎症介导方面发挥了重要作用^[3]。可溶性白细胞介素-2受体(soluble interleukin-2 receptor, SIL2-R)是一种复合型黏蛋白, 能够对机体的内分泌功能起到一定的调控作用, 同时还可以一直已经活化的T细胞的增值, 从而降低机体的免疫能力^[4]。

因SAP可诱发急性呼吸衰竭、急性肾衰竭、凝血功能障碍、消化道出血、血糖调节异常等多种并发症^[4], 其中肝功能损伤是最为常见亦是最先出现的严重并发症, 往往为多器官功能衰竭的首发症状^[5]。本研究使用的异甘草酸镁为常用的保肝护肝药物, 主要用于慢性病毒性肝炎的支持治疗。本研究将其应用于SAP的救治, 取得一定效果, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2017-09本院收治的SAP患者83例, 入组前均签署入组同意书, 且肾病医院委员会批准。所有患者临床诊断均符合2014年《急性胰腺炎诊治指南》中关于SAP的诊断标准^[5]。纳入标准: 入组年龄在18-60岁之间, 病程均为急性起病并于24 h内入院, 且入组前均未进行其他治疗。排除标准: 使用药物过敏者, 合并恶性肿瘤、心肺功能障碍、治疗前存在肝脏原发疾病、治疗前合并原发性肾脏功能疾病、糖尿病、结核、免疫系统疾病、凝血功能障碍, 入组前3 mo使用糖皮质激素者, 妊娠及哺乳期妇女及入组后14 d内死亡者。按照随机数字法分为两组, 观察组42

表 1 2组患者的一般资料比较

项目	观察组(<i>n</i> = 42)	对照组(<i>n</i> = 41)
年龄	46.8 ± 2.3	46.7 ± 2.4
性别(男/女)	25/17	25/16
病程(h)	1-24	1-24
APACHE-II	35.5 ± 2.1	35.6 ± 2.0

表 2 干预前后两组CAM-1变化趋势 (μg/mL, mean ± SD)

	干预前	干预后1 d	干预后7 d	干预后14 d
观察组	698.9 ± 28.8	356.8 ± 19.8	239.6 ± 11.3	201.3 ± 5.9
对照组	700.1 ± 28.9	686.9 ± 24.1	456.8 ± 20.7	359.5 ± 7.8
<i>t</i>	0.186	66.935	58.248	102.304
<i>P</i>	0.853	0.000	0.000	0.000

例: 男25例, 女17例, 年龄18-60岁, 平均年龄46.8岁±2.3岁, 入组APACHE-II评分15-56分, 平均评分35.5分±2.1分, 病程1-24 h, 平均病程6.1 h±0.2 h; 对照组41例: 男25例, 女16例, 年龄18-60岁, 平均年龄46.7岁±2.4岁, 入组APACHE-II评分15-56分, 平均评分35.6±2.0分, 病程1-24 h, 平均病程6.0 h±0.2 h, 两组性别、年龄、入组时APACHE-II评分及病程等比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

1.2 方法 对照组主要实施禁饮禁食、持续胃肠减压、静脉给予H1质子泵受体阻滞剂、持续静脉泵入生长抑素、合理选用抗菌药物、镇静、镇痛、静脉营养支持、维持水电酸碱平衡等常规治疗, 观察组在对照组基础上, 静脉给予异甘草酸镁注射液(国药准字H20051942正大天晴药业集团)150 mg/d, 1次/d, 连续治疗14 d为1疗程。

对干预前后两组CAM-1及SIL-2R变化趋势进行研究, 并比较干预后两组肝功能与肾功能相关指标, 统计两组出现肝肾功能损伤情况。

CAM-1检测采用ELISA法进行, 试剂由北京爱迪博生物科技提供, 正常人参考值184-256 ng/mL; 可溶性白细胞介素-2受体(SIL-2R)检测采用双抗体夹心ABC-ELISA法进行, 使用酶联检测试剂盒由上海森雄科技提供, 正常人参考值50 -100 pmol/L; 肝功能测定主要指标包括: 谷丙转氨酶(双抗体夹心ABC-ELISA法, 0-40 U/L), 谷草转氨酶(双抗体夹心ABC-ELISA法, 0-40 U/L), 总胆红素(酶循环法, 3.4-17.1 μmol/L); 肾功能检测指标包括: 血清尿素氮(速率法, 正常人参考值: 3.2-7.1 μmol/L), 血肌酐(Taffe法, 正常人参考值: 53 -115 μmol/L)。

统计学处理 应用SPSS13.0进行, 计量资料以mean ± SD表示, 两组间均数的比较使用*t*检验, 组间率的比较

采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干预前后两组CAM-1变化趋势 观察组患者干预前、干预后1 d、7 d、14 d的CAM-1水泊依次为698.9 μg/mL±28.8 μg/mL、356.8 μg/mL±19.8 μg/mL、239.6 μg/mL±11.3 μg/mL、201.3 μg/mL±5.9 μg/mL; 对照组患者干预前、干预后1 d、7 d、14 d的CAM-1水泊依次为700.1 μg/mL±28.9 μg/mL、686.9 μg/mL±24.1 μg/mL、456.8 μg/mL±20.7 μg/mL、359.5 μg/mL±7.8 μg/mL; 干预前两组CAM-1水平比较差异无统计学意义, 干预后1 d, 干预后7 d及干预后14 d, 观察组CAM-1水平均显著低于对照组($P<0.05$)(表2)。

2.2 干预前后两组SIL-2R变化趋势 观察组患者干预前、干预后1 d、7 d、14 d的SIL-2R水平依次为568.9 pmol/L±25.6 pmol/L、268.1 pmol/L±10.3 pmol/L、85.6 pmol/L±4.1 pmol/L、57.5 pmol/L±1.7 pmol/L; 对照组患者干预前、干预后1 d、7 d、14 d的SIL-2R水平依次为569.1 pmol/L±25.7 pmol/L、353.6 pmol/L±20.1 pmol/L、138.9 pmol/L±6.9 pmol/L、105.8 pmol/L±3.8 pmol/L; 干预前两组SIL-2R水平比较差异无统计学意义, 干预后1 d, 干预后7 d及干预后14 d, 观察组SIL-2R水平均显著对对照组($P<0.05$)(表3)。

2.3 干预后两组肝功能相关指标比较 观察组谷丙转氨酶、谷草转氨酶及总胆红素水平均显著低于对照组($P<0.05$)(表4)。

2.4 干预后两组肾功能相关指标比较 观察组尿素氮及血肌酐水平均显著低于对照组($P<0.05$)(表5)。

2.5 两组治疗过程中出现肝肾功能损伤情况比较 观察组出现肝功能障碍2例(5.0%), 肾功能障碍3例(7.5%),

表 3 干预前后两组SIL-2R变化趋势(pmol/L, mean ± SD)

	干预前	干预后1 d	干预后7 d	干预后14 d
观察组	568.9 ± 25.6	268.1 ± 10.3	85.6 ± 4.1	57.5 ± 1.7
对照组	569.1 ± 25.7	353.6 ± 20.1	138.9 ± 6.9	105.8 ± 3.8
<i>t</i>	0.035	23.942	42.000	73.380
<i>P</i>	0.972	0.000	0.000	0.000

表 4 干预后两组肝功能相关指标比较(mean ± SD)

	观察组(<i>n</i> = 42)		对照组(<i>n</i> = 41)	
	治疗前	治疗后	干预前	干预后
谷丙转氨酶(U/L)	78.1 ± 1.9	32.3 ± 1.5	76.2 ± 3.4	70.1 ± 2.3
谷草转氨酶(U/L)	76.4 ± 2.2	33.6 ± 1.8	77.9 ± 2.7	75.9 ± 2.1
总胆红素(μmol/L)	28.4 ± 2.4	12.5 ± 2.0	29.6 ± 1.7	26.3 ± 3.9

表 5 干预后两组肾功能相关指标比较(μmol/L, mean ± SD)

	观察组(<i>n</i> = 42)		对照组(<i>n</i> = 41)	
	治疗前	治疗后	干预前	干预后
尿素氮	11.6 ± 0.5	6.1 ± 0.2	12.8 ± 1.2	10.3 ± 1.0
血肌酐	201.6 ± 2.4	102.1 ± 3.3	202.7 ± 4.8	198.2 ± 5.6

表 6 干预后两组肝肾功能障碍比较(*n* (%))

	肝功能障碍(U/L)	肾功能障碍(U/L)
观察组	2 (4.7)	3 (7.3)
对照组	11 (26.2)	13 (31.7)
χ^2	8.578	6.328
<i>P</i>	0.015	0.012

对照组出现肝功能障碍11例(27.5%), 肾功能障碍13例(32.5%), 观察组出现肝功能障碍及肾功能障碍总比例均显著低于对照组($\chi^2 = 8.578$ 和 6.328 , $P = 0.015$ 和 $0.012 < 0.05$)(表6)。

3 讨论

SAP主要是因为各种原因引起的病理生理改变, 主要是由于胰腺中胰酶被激活而出现的胰腺组织自我消化所致^[6]。SAP往往会出现胰腺的水肿、血肿及坏死等炎症表现。胰腺出现血肿、坏死时容易导致感染、甚至引起弥漫性腹膜炎, 严重时可能会导致患者休克^[7]。SAP患者容易出现肾、肝、胃肠道功能障碍, 尤其是早期出现肝功能损伤, 而导致肝功能障碍甚至衰竭。肝脏解毒能力降低, 机体内毒性蓄积而出现全身毒性反应, 继而威胁患者生命安全^[8]。已有文献正式, 胰腺炎的发展会引伴

随着体内脏器的炎症, 而且这种炎症发展最早见于肝脏部位^[9]。因此, SAP炎症因子最早作用于肝脏。

异甘草酸镁是一种新型的甘草酸抑制剂^[10]。能够作为肝脏的保护剂, 可以稳定肝细胞膜, 降低炎症反应, 促进肝细胞的增殖与自我修复。除此之外, 该药还能够疏通肝内毛细胆管, 促进胆汁分泌排泄。

针对SAP患者得治疗, 本次研究中通过对观察组患者实施常规对症支持处理基础上, 联合应用异甘草酸镁治疗, 针对干预前后两组CAM-1及SIL-2R变化趋势研究发现, 干预后1 d, 干预后7 d及干预后14 d, 观察组CAM-1及SIL-2R水平均显著低于对照组。证实联合使用异甘草酸镁治疗SAP, 可显著降低体内细胞黏附分子水平及炎症性细胞因子水平, 减低细胞毒性反应。另外针对干预后两组肝功能及肾功能相关指标比较发现, 观察组谷丙转氨酶、谷草转氨酶及总胆红素水平均显著低于对照

组, 尿素氮及血肌酐水平均显著低于对照组. 证实应用异甘草酸镁治疗SAP可有效的保持患者肝肾功能稳定, 降低原发疾病及药物治疗对机体肝肾功能的影响. 本研究分析, 两组治疗过程中出现肝肾功能损伤情况可以得知, 观察组出现肝功能障碍及肾功能障碍总比例均显著低于对照组. 进一步证实联合应用异甘草酸镁治疗SAP, 患者发生肝肾功能障碍比例明显降低, 说明异甘草酸镁具有保护重要脏器的功能.

急性SAP发病后将导致体内重要脏器如肾、肝、胃肠道等功能障碍甚至功能衰竭而危及患者生命安全. 当影响肝肾功能后将导致体内大量毒性产物无法排除而蓄积, 导致全身炎症反应增加, 过氧化损伤等出现. 故临床针对SAP的治疗上, 需要做好患者肝、肾功能的保护^[11]. 异甘草酸镁是目前较为常用的保护肝功能的药物, 可有效的抑制转氨酶升高, 降低肝细胞凋亡及坏死比例与速度, 并减轻机体炎症反应^[12], 同时还可降低体内一氧化氮水平, 进而估计组织细胞的修复功能, 延缓并修复脏器损害. 微观机制上, 首先甘草酸可能抑制核因子(NF- κ B)激酶活性, 进而减少其磷酸化与核转移, 同时降低NF- κ B活性, 达到抑制炎症性细胞因子表达与分泌的作用^[13], 故观察组联合应用异甘草酸镁后, 不同观察点其CAM-1及SIL-2R水平均显著降低. 另外异甘草酸镁代谢产物还能抑制体内钙离子通道活性, 从而减少Ca²⁺内流细胞内^[14], 故对降低细胞凋亡率有重要意义, 更好的促进坏死胰腺组织的再生, 且还可通过提高体内肝细胞代谢限速酶活性进而提高神经兴奋性^[15], 促使机体产生内源性还原型谷胱甘肽, 提高机体解毒能力. 异甘草酸镁可以与D-氨基半乳糖相互作用, 从而阻止转氨酶水平的上升, 减缓肝细胞病变速度, 加快炎症因子和炎性细胞的代谢速度.

总之, 针对SAP, 联合使用异甘草酸镁能有效的降低机体炎症反应, 维持肝肾功能稳定, 减少肝肾功能损伤发生率, 但是由于本次研究中入选得研究对象较少, 可能对本研究结果造成一定影响, 建议相关人员今后增加样本量, 展开进一步的研究, 为临床提供更为科学有效得参考.

文章亮点

实验背景

对急性重症胰腺炎患者(severe acute pancreatitis, SAP)可诱发多种并发症, 肝功能损伤是首发症状.

实验动机

使用异甘草酸镁为常用的保肝护肝药物用于慢性病毒性肝炎的治疗.

实验目标

对SAP对症治疗得同时采取异甘草酸镁辅助治疗, 能够显著降低患者机体中的谷丙转氨酶水平、谷草转氨酶水平以及总胆红素水平, 进而改善其肝功能.

实验方法

比较分析给予常规治疗组和常规治疗后基础上静脉给予异甘草酸镁注射液两组CAM-1及SIL-2R变化情况以及肝功能与肾功能相关指标的变化.

实验结果

对SAP患者对症治疗得同时采取异甘草酸镁辅助治疗, 能够显著降低患者肝肾功能障碍得发生率, 保护其肝功能与肾功能.

实验结论

在本次治疗过程中, 两组患者均未见有不良反应出现, 提示对SAP患者对症治疗得同时采取异甘草酸镁辅助治疗的安全性较高.

展望前景

通过本次研究, 为SAP患者的临床治疗开启了更新的思路, 同时通过详细的治疗方法介绍, 也为相关临床工作人员提供参考依据.

4 参考文献

- 1 卢世云, 潘秀珍. 急性重症胰腺炎发病机制研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2421-2425 [DOI: 10.11569/wcjd.v19.i23.2421]
- 2 Horibe M, Sasaki M, Sanui M, Sugiyama D, Iwasaki E, Yamagishi Y, Sawano H, Goto T, Ikeura T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Shinomiya W, Miyazaki D, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Moriya T, Shirai K, Mayumi T, Kanai T. Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors Has No Efficacy in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Pancreas* 2017; 46: 510-517 [PMID: 27977624 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000775]
- 3 庞凌峰. 血清B7-H3、PCT、sICAM-1水平和NF- κ B表达在急性重症胰腺炎合并感染诊断中的价值. 检验医学与临床 2017; 14: 660-662 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.023]
- 4 陈胜全, 杨全德, 王绪山, 刘景宏, 王彪. 异甘草酸镁治疗急性胰腺炎的临床研究. 重庆医学 2015; 44: 3985-3987 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.28.030]
- 5 王春友, 李非, 赵玉沛, 苗毅, 杨尹默. 急性胰腺炎诊治指南(2014). 中国实用外科杂志 2015; 35: 4-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.01.004]
- 6 吴才胜, 高鹏, 龚海华. 异甘草酸镁联合生长抑素治疗急性重症胰腺炎疗效观察. 海南医学 2018; 29: 1362-1365 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.10.009]
- 7 张明敏, 杜建文. 大承气汤对急性重症胰腺炎大鼠血清IL-6 sIL-2R诱导胰腺腺泡细胞凋亡的研究. 现代医药卫生 2018; 34: 352-354; 357 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.03.012]
- 8 樊丽珍. 异甘草酸镁治疗急性胰腺炎的应用与用药效果分析. 山西大同大学学报(自然科学版) 2016; 32: 61-62; 89 [DOI:

- 10.3969/j.issn.1674-0874.2016.06.021]
- 9 程林, 苗苗, 刘俊. 异甘草酸镁辅助急性重症胰腺炎患者的临床疗效观察. 临床合理用药杂志 2016; 9: 89-90 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.16.051]
- 10 陈胜全, 杨全德, 王绪山, 刘景宏, 王彪. 异甘草酸镁治疗急性胰腺炎的临床研究. 重庆医学 2015; 44: 3985-3987 [DOI: 0.3969/j.issn.1671-8348.2015.28.030]
- 11 Baj J, Radzikowska E, Maciejewski M, Dąbrowski A, Torres K. Prediction of acute pancreatitis in the earliest stages - role of biochemical parameters and histopathological changes. *Pol Przegl Chir* 2017; 89: 31-38 [PMID: 28537561 DOI: 10.5604/01.3001.0009.9153]
- 12 Hirano K, Saito T, Mizuno S, Tada M, Sasahira N, Isayama H, Matsukawa M, Umefune G, Akiyama D, Saito K, Kawahata S, Takahara N, Uchino R, Hamada T, Miyabayashi K, Mohri D, Sasaki T, Kogure H, Yamamoto N, Nakai Y, Koike K. Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Gut Liver* 2014; 8: 563-568 [PMID: 25228979 DOI: 10.5009/gnl13366]
- 13 易文轶, 刘正金. 异甘草酸镁对急性胰腺炎NF- κ B通路的影响及对肝损伤的保护作用. 中国临床研究 2018; 1: 63-65 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2018.01.016]
- 14 王军锋, 李娜, 罗卿. 腹腔镜手术治疗急性重症胰腺炎及对TNF- α 、IL-6和sIL-2R水平的影响. 中国内镜杂志 2017; 23: 74-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.11.015]
- 15 Bucklin MH, Gorodetsky RM, Wiegand TJ. Prolonged lipemia and pancreatitis due to extended infusion of lipid emulsion in bupropion overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51: 896-898 [PMID: 23992445 DOI: 10.3109/15563650.2013.831436]

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, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T_{1/2}¹, 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, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *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.

腹腔镜下胆囊切除术辅用消炎利胆片对急性胆囊炎患者术后疗效、预后及血清学指标变化的分析

沈彬, 尹浩, 朱晓萍, 肖卫星, 周君, 肖广远, 周海军

沈彬, 尹浩, 朱晓萍, 肖卫星, 周君, 肖广远, 周海军, 浙江省嘉兴市中医医院肝胆外科 浙江省嘉兴市 314000

沈彬, 副主任医师, 研究方向为肝胆外科.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析及文章起草由沈彬完成; 病例选择与临床资料整理由尹浩、朱晓萍及肖卫星完成; 实验室检查与疗效评分由周君与肖广远完成; 课题设计、文章修改及审阅由周海军完成.

通讯作者: 周海军, 主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市中山东路1501号, 浙江省嘉兴市中医医院肝胆外科. trv397313@163.com

收稿日期: 2018-07-20

修回日期: 2018-08-10

接受日期: 2018-08-21

在线出版日期: 2018-09-08

Laparoscopic cholecystectomy combined with Xiaoyanlidan tablets for treatment of acute cholecystitis patients: Curative effect and impact on prognosis and serological indicators

Bin Shen, Hao Yin, Xiao-Ping Zhu, Wei-Xing Xiao, Jun Zhou, Guang-Yuan Xiao, Hai-Jun Zhou

Bin Shen, Hao Yin, Xiao-Ping Zhu, Wei-Xing Xiao, Jun Zhou, Guang-Yuan Xiao, Hai-Jun Zhou, Department of Hepatobiliary Surgery, Jiaying Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Jun Zhou, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Jiaying Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1501 Zhongshan East Road, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. trv397313@163.com

Received: 2018-07-20

Revised: 2018-08-10

Accepted: 2018-08-21

Published online: 2018-09-08

Abstract

AIM

To observe the curative effect of laparoscopic cholecystectomy combined with Xiaoyanlidan tablets in the treatment of acute cholecystitis as well as its impact on prognosis and serological indicators.

METHODS

One hundred cases of acute cholecystitis treated at Jiaying Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to December 2017 were randomly divided into an observation group and a control group, with 50 cases in each group. Both groups underwent laparoscopic cholecystectomy, and the observation group was additionally treated with Xiaoyanlidan tablets. The clinical efficacy, incidence of complications, serological indicators [C reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), cancer antigen (CA) 19-9, thyroid-stimulating hormone (TSH), and insulin (Ins)], recurrence rate of choledocholithiasis, and indexes of liver function were observed and compared in the two groups.

RESULTS

The total effective rate of the observation group was 90%, which was significantly higher than that of the control group (76%, $P < 0.05$). The incidence of postoperative complications in the observation group was 2%, which was significantly lower than that in the control group (16%, $P < 0.05$). CRP, PCT, CA19-9, TSH, and Ins in the observation group were significantly lower than those in the control group 1 wk after operation ($P < 0.05$). The incidence of postoperative choledocholithiasis in the observation group was 10%, which was significantly lower than that in the control group (26%, $P < 0.05$). Glutamic-pyruvic transaminase

and aspartate aminotransferase levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Laparoscopic cholecystectomy combined with Xiaoyanlidan tablets can effectively improve the inflammatory response, reduce the incidence of postoperative complications, and improve the total effective rate in the treatment of acute cholecystitis.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Cholecystectomy; Xiaoyanlidan tablets; Curative effect; Serological indicators

Shen B, Yin H, Zhu XiP, Xiao WX, Zhou J, Xiao GY, Zhou HJ. Laparoscopic cholecystectomy combined with Xiaoyanlidan tablets for treatment of acute cholecystitis patients: Curative effect and impact on prognosis and serological indicators. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(25): 1523-1528 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1523.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i25.1523>

摘要

目的

探讨腹腔镜下胆囊切除术辅用消炎利胆片在治疗急性胆囊炎上的疗效、预后及血清学指标的变化情况。

方法

选取2017-01/2017-12在浙江省嘉兴市中医医院治疗的100例急性胆囊炎患者, 随机分为观察组和对照组, 各50例。对照组仅给予腹腔镜胆囊切除术, 观察组在对照组基础上辅用消炎利胆片治疗, 观察比较两组患者术后的临床疗效、并发症发生率、血清学指标[C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、血清癌(cancer antigen, CA)19-9、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、胰岛素(insulin, Ins)]的变化、术后胆总管结石复发率及肝功能指标。

结果

观察组的术后总有效率为90.00%, 明显高于对照组的76.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组术后并发症的发生率为2.00%, 明显低于对照组的16.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组术后1 wk的血清学指标CRP、PCT、CA19-9、TSH及Ins明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组术后胆总管结石的发生率为10.00%明显低于对照组的26.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者术后的谷丙转氨酶、谷草转氨酶降低程度比对照组的明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

腹腔镜胆囊切除术辅用消炎利胆片在治疗急性胆囊炎上, 能有效改善患者机体的炎症反应, 降低术后并发症发生率, 提高治愈的总有效率, 值得临床推广。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔镜; 胆囊切除术; 消炎利胆片; 术后疗效; 血清学指标

核心提要: 腹腔镜下胆囊切除术辅用消炎利胆片治疗急性胆囊炎, 消炎利胆片的清热、利湿、解毒、抗菌的功效, 能有效改善急性胆囊炎患者机体的炎症反应, 并且降低术后并发症发生率, 提高治愈的总有效率。

沈彬, 尹浩, 朱晓萍, 肖卫星, 周君, 肖广远, 周海军. 腹腔镜下胆囊切除术辅用消炎利胆片对急性胆囊炎患者术后疗效、预后及血清学指标变化的分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(25): 1523-1528 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i25/1523.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i25.1523>

0 引言

急性胆囊炎是急诊和普外科最常见的急腹症之一, 主要病因是胆囊管堵塞(以结石堵塞多见), 胆汁在胆囊内大量淤积, 并伴有病原微生物的侵袭, 从而引起发作; 临床多表现为阵发性右上腹绞痛, 并伴触痛及腹强直^[1,2]。目前, 临床上治疗该病的方法主要是手术切除胆囊。随着腹腔镜技术的完善和发展, 其在临床上治疗急性胆囊炎的良好效果已得到了相关文献和实践的证实^[3,4]。但由于部分患者腹腔内粘连严重, 增加了手术操作的难度, 从而使得患者术中创伤增大, 预后不良, 因此寻求一种有效的手段来改善急性胆囊炎术后的炎症反应一直是临床的热点。有研究报道^[5], 消炎利胆片作为治疗胆囊疾病的临床常用中药复方制剂, 具有较好的抗炎作用, 能很好的控制腹腔镜胆囊切除术后胆管结石的复发, 因此本研究旨在探讨消炎利胆片联合腹腔镜手术在治疗急性胆囊炎上的疗效, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-01/2017-12在浙江省嘉兴市中医医院治疗的100例急性胆囊炎患者, 研究已获得医院伦理委员会批准, 且征得患者同意, 签署了知情同意书。随机将这100例患者分成两组, 各50例。观察组: 男23例, 女27例; BMI: 22.9 ± 3.1 , 年龄25-68岁, 平均年龄53.41岁 ± 8.23 岁; 急性结石性胆囊炎44例, 急性非结石性胆囊炎6例。对照组: 男25例, 女25例; BMI: 23.6 ± 2.9 , 年龄23-71岁,

表 1 两组患者术后的疗效 [$n = 50, n (\%)$]

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	35 (70.00)	7 (14.00)	3 (6.00)	5 (10.00)	45 (90.00)
对照组	27 (54.00)	6 (12.00)	5 (10.00)	12 (24.00)	38 (76.00)
χ^2					4.762
P 值					0.029

平均年龄 55.12 ± 8.74 岁; 急性结石性胆囊炎47例, 急性非结石性胆囊炎3例($P > 0.05$). 两组患者在性别、年龄及病因上无显著差异, 具有可比性($P > 0.05$).

纳入标准: (1)所选患者均符合急性胆囊炎的相关诊断标准^[6]; (2)患者的心肺功能正常能够耐受腹腔镜手术; (3)患者消炎利胆片等相关药物无药物过敏史. 排除标准: (1)胆总管下端狭窄、胆管肿瘤或重症胆管炎; (2)患有冠心病、糖尿病、高血压等慢性病者; (3)有手术禁忌症者或上腹部有手术史者; (4)妊娠及哺乳期妇女.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 给予腹腔镜切除胆囊术, 患者平卧, 气管插管后给予全身麻醉, 常规采用三孔法, 术中探查孔: 脐下1 cm, 术中主操作孔: 剑突下1 cm, 术中辅助操作孔: 肋缘下右腋前线向内0.5 cm. 构建 CO_2 气腹并将压力维持在13-15 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 将腹腔镜置入构建好的气腹内, 在腹腔镜下穿刺其他孔, 并探查腹腔内脏器黏连情况, 若黏连严重, 胆囊不易暴露, 可用电钩先将黏连处分离, 再加穿第四孔(肋缘下右锁骨中线内0.5 cm). 各孔相互协助将黏连的组织分离, 由左至右慢慢显露出肝十二指肠韧带, 再顺势找到胆总管及胆囊的确切位置. 若胆囊肿大, 应先行底部穿刺抽液降压处理; 然后切开胆囊颈部的浆膜, 并逐步向后切开胆囊后三角, 暴露出胆囊壶腹部、胆囊动脉及胆总管下段, 再往前切开胆囊前三角, 游离出胆囊后, 将其切除. 术后常规留置1根预剪侧孔的硅胶引流管, 常规给予抗菌药物.

1.2.2 观察组: 在对照组基础上, 在术后第2天开始给予口服消炎利胆片(江西瑞金三九药业有限公司, 中药, 每片重0.3 g, 国药准字Z20064263), 每次6片, 每日3次, 连续治疗4 wk.

1.3 观察指标

1.3.1 观察比较两组患者术后的疗效: 治愈: 患者急性胆囊炎症状及体征全部消失, 伤口完全愈合, 日常生活恢复正常; 显效: 患者急性胆囊炎症状及体征大部分消失, 伤口基本愈合, 日常生活基本恢复正常; 有效: 患者急性胆囊炎症状及体征有一定缓解, 伤口基本愈合, 日常生活受一定影响; 无效: 患者急性胆囊炎症状及体征未见缓解, 伤口愈合不良, 日常生活受严重影响. 总有效

率 = (治愈数+显效数+有效数)/总病例数 $\times 100\%$.

1.3.2 观察比较两组患者术后并发症发生情况: 观察并记录对照组手术后、研究组用药结束后3 mo内的并发症, 包括胆道出血、机械性肠梗阻、阻塞性黄疸、创口感染.

1.3.3 观察比较两组患者术前及术后血清学指标的变化: 分别于术前、术后1 d及术后1 wk的清晨空腹抽取两组患者的静脉血5 mL, 使用美国贝克曼库尔特AU480全自动生化仪分离出血清, 然后用免疫比浊法检测记录患者C反应蛋白(C reactive protein, CRP)指标, 用固相免疫色谱法检测记录患者血清降钙素原(procalcitonin, PCT)指标, 用检测试剂盒测定血清癌抗原(cancer antigen, CA)19-9的指标(试剂及试剂盒由上海透景生命科技股份有限公司提供), 促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、胰岛素(insulin, Ins)用美国贝克曼库尔特生物技术有限公司生产的试剂盒进行检验. 比较两组患者术前、术后1 d及术后1 wk CRP、PCT、CA19-9、TSH及Ins的变化情况.

1.3.4 观察比较两组患者预后: 通过观察比较两组患者术后胆总管结石的复发率来判断两组患者的预后情况.

1.3.5 观察比较两组患者肝功能指标: 分别抽取两组患者术前及术后清晨空腹血5 mL, 进行肝功能指标的检测, 观察比较两组患者术前及术后谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)的变化^[7-9].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件, 计量资料采用 t 检验 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 示, 计数资料采用 χ^2 检验, 若 $P < 0.05$, 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 观察比较两组患者术后的疗效 观察组的术后总有效率为92.00%, 明显高于对照组的76.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 观察比较两组患者术后并发症发生情况 观察组术后并发症的发生率为6.00%, 明显低于对照组的20.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 观察比较两组患者术后血清学指标变化情况 观察组术前及术后1 d的CRP、PCT及CA19-9与对照组比较

表 2 两组患者术后并发症发生情况 [n = 50, n (%)]

分组	胆道出血	机械性肠梗阻	阻塞性黄疸	创口感染	其他	合计
观察组	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
对照组	2 (4.00)	1 (2.00)	2 (4.00)	1 (2.00)	2 (4.00)	8 (16.00)
χ^2						2.097
P值						0.036

表 3 两组患者血清学指标变化情况 [n = 50, (mean ± SD)]

分组	CRP (mg/L)			PCT (ng/L)			CA19-9 (kU/L)			Ins			TSH (U/L)		
	术前	术后1d	术后1wk	术前	术后1d	术后1wk	术前	术后1d	术后1wk	术前	术后1d	术后1wk	术前	术后1d	术后1wk
观察组	20.34 ± 3.22	4.8 ± 4.24	5.4 ± 2.41	10.3 ± 0.54	11.1 ± 2.45	13.3 ± 0.68	30.7 ± 26.24	7.3 ± 17.31	5.17 ± 7.35	184.3 ± 9.08	125.7 ± 5.38	50.4 ± 3.02	31.0 ± 2.05	20.8 ± 1.86	9.0 ± 0.81
对照组	21.2 ± 3.73	4.9 ± 4.53	6.6 ± 4.32	21.6 ± 0.49	11.2 ± 2.36	7.1 ± 1.33	30.6 ± 25.98	6.9 ± 17.06	9.25 ± 14.39	184.5 ± 9.33	126.1 ± 6.92	101.3 ± 6.62	31.3 ± 1.96	28.6 ± 1.88	19.8 ± 1.33
t	1.248	1.276	16.238	1.358	0.083	19.314	0.044	0.105	22.283	0.130	6.236	1.563	0.099	0.481	5.449
P值	0.107	0.102	0.000	0.089	0.467	0.000	0.482	0.458	0.000	0.897	0.001	0.001	0.921	0.631	0.001

CRP: C反应蛋白; PCT: 血清降钙素原; CA19-9: 癌抗原19-9; TSH: 促甲状腺激素; Ins: 胰岛素.

表 4 两组患者术前及术后肝功指标变化 [n = 50, (mean ± SD)]

分组	肝功能指标			
	ALT (U/L)		AST (U/L)	
	术前	术后	术前	术后
观察组	132.6 ± 37.2	97.7 ± 28.3	87.3 ± 13.5	61.8 ± 22.4
对照组	130.1 ± 36.4	112.2 ± 25.9	89.5 ± 13.1	78.9 ± 27.2
t	0.339	2.673	0.827	3.431
P值	0.367	0.004	0.205	0.000

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

相差不大($P>0.05$), 而术后1 wk的CRP、PCT及CA19-9明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3).

2.4 观察比较两组患者的预后情况 观察组术后复发胆总管结石的有5例, 复发率为10.00%; 对照组术后复发胆总管结石的有13, 复发率为26.00%; 观察组胆总管结石的复发率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, $\chi^2=4.336$).

2.5 观察比较两组患者肝功能变化 观察组患者术后的ALT、AST降低程度比对照组的明显, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表4).

3 讨论

急性胆囊炎是临床上的常见病、高发病, 发病率仅次于急性阑尾炎, 性别别发生率不同, 且好发于中年人^[10]. 这是由于现代社会生活压力的增大和人们饮食习惯的改

变, 大多数人有夜间进食大量油腻食物(如烧烤、火锅等)的习惯, 从而使得该病的发病率呈逐年上升的趋势. 而急性结石性胆囊炎是该病病因中最常见的一种, 症状多以右上腹急性、阵发性绞痛为主, 并多伴有恶心、呕吐、发热等全身症状. 根据患者的病史, 再辅以影像学手段, 诊断该病并不难. 目前临床上治疗该病的主要手段为手术切除病变的胆囊, 而腹腔镜微创手术作为临床上被广泛认可的优选方案, 现已成为治疗急性胆囊炎的首选手术方式^[11,12]. 然而由于急性胆囊炎是由胆囊管梗阻、胆汁淤积和细菌感染等多种致病因素引起的急性炎症反应, 它发病急、进展快, 治疗不及时, 会带来很多严重的并发症, 如胆囊穿孔、胆管炎、急性胰腺炎等^[13]. 因此单纯手术切除病变的胆囊, 并不能有效控制机体的炎症.

祖国医学认为, 肝主疏泄, 胆附于肝, 与肝相相应.

急性胆囊炎多为肝胆郁热、疏泄失常所致, 而消炎利胆片作为临床上治疗胆囊疾病的常用药正对其症, 有很好的消肿祛湿、清热解毒、利胆疏肝等功效, 其主要成分包括穿心莲、溪黄草、苦木等^[14,15], 能够改善肝脏的毒性及转氨酶的水平, 故而观察组患者的术后ALT、AST降低程度比对照组的明显。此外, 消炎利胆片还可松弛胆道括约肌, 同时降低胆管压力增加胆汁流量, 改善胆道及肠道功能; 还能通过降低低密度脂蛋白、总胆固醇及甘油三酯的浓度, 提高高密度脂蛋白、卵磷脂及胆汁酸的含量, 减少因胆汁中胆固醇含量过高而形成结石的可能。

国外有研究表明, 由于机体的炎症反应未得到很好控制, 急性胆囊炎患者经胆囊切除术后会出现不同程度的并发症^[16,17]。而CRP和血清降钙素原(PCT)作为人体中重要的炎性标志物, 能有效的反映患者术后机体炎症的状况^[18,19]。另有研究表明, 消炎利胆片以穿心莲为君药, 能抑制细菌引起的体温升高及白细胞的游走、以溪黄草为臣药, 其内的溪黄草素A和尾叶香茶菜素A能抑制肝炎病毒增殖、再配以苦木, 三药合用可发挥清热、利湿、解毒、抗菌之功效^[20,21]。由于消炎利胆片有良好的解毒、抗菌的功效, 故在本组研究结果中, 观察组治疗后CRP与PCT值显著降低, 且观察组在对照组基础上辅用消炎利胆片治疗后, 其术后1 wk的CRP、PCT值明显低于对照组, 说明观察组患者的炎症情况比对照组有明显改善, 且进而也证实了研究中观察组的并发症发生率明显低于对照组的研究结果。

CA19-9是种主要分布在胆管上皮及胰腺等部位的糖类抗原, 有研究发现^[22], 其在患有胆管结石的患者体内的水平明显高于正常人, 这是由于胆管阻塞使得胆汁中CA19-9入血的缘故。而消炎利胆片能够降低胆汁中IBil、Ca²⁺含量及 β -G的活性, 有疏肝利胆之功效, 从而能降低胆汁内结石形成的可能, 故而观察组术后1 wk的CA19-9水平及术后胆总管结石的复发率均明显低于对照组。

TSH是人体腺垂体分泌的激素, TSH的升高会使甲状腺功能减退, 同时减低括约肌松弛功能, 加速胆总管结石复发, 体内胆结石发生后, 患者肝脏功能受损, 因此Ins会显著增高。因此通过TSH及Ins水平比较能够有效表明治疗术后患者肝脏功能及并发症复发情况, 从结果看, 观察组术后1 wk的TSH、Ins水平术后一周显著降低, 表明观察组治疗效果显著。

总之, 腹腔镜胆囊切除术辅用消炎利胆片在治疗急性胆囊炎上, 能有效改善患者机体的炎症反应, 降低术后并发症发生率, 提高治愈的总有效率, 值得临床推广。

文章亮点

实验背景

部分急性胆囊炎患者腹腔内黏连较为严重, 一方面增加了腹腔镜胆囊切除术的难度, 另一方面手术的创伤更大, 不利于患者的预后, 因此临床需要可以改善急性胆囊炎术后炎症反应的有效手段。

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式探讨腹腔镜胆囊切除术辅用消炎利胆片治疗急性胆囊炎, 能否减轻急性胆囊炎患者术后的炎症反应, 旨在为临床治疗提供客观参考。

实验目标

本研究通过前瞻性对照研究方式, 观察消炎利胆片辅助腹腔镜下胆囊切除术治疗急性胆囊炎的疗效, 亟待为临床探索有效改善急性胆囊炎患者术后炎症反应的方法, 促进患者术后的恢复。

实验方法

入选患者, 按照随机数字法分为对照组和观察组, 对照组给予腹腔镜切除胆囊术, 观察组在对照组基础上, 在术后给予口服消炎利胆片, 观察比较两组患者术后的临床疗效、并发症发生率、血清学指标[C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、血清癌(cancer antigen, CA)19-9、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、胰岛素(insulin, Ins)]的变化、术后胆总管结石复发率及肝功能指标。

实验结果

实验达到研究预期: 观察组的术后总有效率明显高于对照组, 观察组术后并发症的发生率明显低于对照组。观察组术后1 wk的血清学指标CRP、血清降钙素原、CA19-9、TSH及Ins明显低于对照组; 观察组术后胆总管结石的发生率明显低于对照组; 观察组患者术后的谷丙转氨酶、谷草转氨酶降低程度比对照组的明显。

实验结论

腹腔镜胆囊切除术辅用消炎利胆片能有效改善急性胆囊炎患者机体的炎症反应, 并且降低术后并发症发生率, 提高治愈的总有效率。对临床具有一定的指导意义。

展望前景

本研究证实腹腔镜胆囊切除术辅用消炎利胆片能有效改善急性胆囊炎患者机体的炎症反应, 但本研究数据

少, 仍需临床长期大样本的研究进一步证实.

4 参考文献

- 伍隽华, 卞乃乐. 经皮经肝胆囊穿刺引流联合腹腔镜胆囊切除术治疗急性胆囊炎合并糖尿病. 中华肝胆外科手术学电子杂志 2017; 6: 100-103 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2017.02.007]
- Navarro-Sanchez A, Ashrafian H, Laliotis A, Qurashi K, Martinez-Isla A. Single-stage laparoscopic management of acute gallstone pancreatitis: outcomes at different timings. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15: 297-301 [PMID: 27298106 DOI: 10.1016/S1499-3872(16)60065-6]
- 李蔚, 邹善敏, 陈辰, 许朝龙, 苗志钊. 早期与延期腹腔镜胆囊切除术治疗急性胆囊炎疗效及安全性的Meta分析. 武汉大学学报: 医学版 2015; 36: 483-487 [DOI: 10.14188/j.1671-8852.2015.03.039]
- Fuks D, Cosse C, Sabbagh C, Lignier D, Degraeve C, Regimbeau JM. Can we consider day-case laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis? Identification of potentially eligible patients. *J Surg Res* 2014; 186: 142-149 [PMID: 24135378 DOI: 10.1016/j.jss.2013.09.011]
- 何小东, 刘乔飞. 肝胆管结石病的诊断与治疗. 中华消化外科杂志 2015; 14: 275-279 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.04.004]
- 盛涛, 李敬东, 赵国刚. 腹腔镜胆囊切除术治疗急性胆囊炎的手术时机选择及疗效分析. 西部医学 2014; 26: 610-612 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2014.12.014]
- 王存生, 刘长春, 周树理, 梁建伟, 韩国瑞, 陈俊鹏. 腹腔镜胆囊切除术治疗急性胆囊炎420例. 山东医药 2014; 54: 91-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.04.033]
- 雷凌, 张玉洁, 吴炜, 杨兵文. 腹腔镜胆总管探查联合消炎利胆片治疗胆囊切除术后复发胆总管结石的临床价值. 解放军预防医学杂志 2017; 35: 50-52 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2016.10.044]
- 张宇, 宋月坤. 腹腔镜胆囊切除术在急性胆囊炎患者中的应用. 实用临床医药杂志 2015; 19: 163-164 [DOI: 10.7619/jcmp.201513060]
- 刘新. 腹腔镜微创手术与消炎利胆片联用治疗急性胆囊炎的疗效评价. 抗感染药学 2014; 11: 521-523 [DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2014.05-047]
- 陆深泉, 冯春善, 黄英武, 李奕建. 急性胆囊炎腹腔镜胆囊切除术与开腹手术的对比研究. 中国微创外科杂志 2014; 14: 516-518 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2014.06.011]
- 李世忠. 急诊手术联合生长抑素治疗急性胆囊炎对患者炎症状态、肝功能水平的影响. 海南医学院学报 2016; 22: 1646-1648; 1652 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160421.006]
- Bokhari S, Walsh U, Qurashi K, Liasis L, Waffah J, Sen M, Gould S. Impact of a dedicated emergency surgical unit on early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2016; 98: 107-115 [PMID: 26673047 DOI: 10.1308/rcsann.2016.0049]
- Song GM, Bian W, Zeng XT, Zhou JG, Luo YQ, Tian X. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: early or delayed?: Evidence from a systematic review of discordant meta-analyses. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3835 [PMID: 27281088 DOI: 10.1097/MD.0000000000003835]
- 刘洋, 程南生, 叶辉, 李富宇, 陈利平, 游蓁, 周荣幸. 口服消炎利胆片对肝内胆管结石术后患者胆汁成分的影响. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 1198-1202 [DOI: 10.7507/1007-9424.2014.0288]
- 张小梅. RP-HPLC法同时测定消炎利胆片中咖啡酸、异夏佛塔昔、夏佛塔昔的含量. 中国药房 2016; 27: 2582-2584 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.45]
- 张华林. 消炎利胆片治疗中医肝胆湿热型慢性胆囊炎的临床研究. 内蒙古中医药 2016; 35: 47 [DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2016.11.047]
- 李震寰, 黄晓方, 鲁琪, 詹宜, 史朝瑞. 手术联合消炎利胆片治疗老年胆结石患者临床效果研究. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 738-739 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2016.06.031]
- Hayama S, Ohtaka K, Shoji Y, Ichimura T, Fujita M, Senmaru N, Hirano S. Risk Factors for Difficult Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Cholecystitis. *JSLs* 2016; 20: [PMID: 27807397 DOI: 10.4293/JSLs.2016.00065]
- Ikumoto T, Yamagishi H, Iwatate M, Sano Y, Kotaka M, Imai Y. Feasibility of single-incision laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1327-1333 [PMID: 26722614 DOI: 10.4253/wjge.v7.i19.1327]
- 雷凌, 张栗, 崔海涛, 韩永君, 张玉芳, 赵幼哲. 腹腔镜胆总管探查联合消炎利胆片治疗胆囊切除术后复发胆总管结石患者相关血清学指标变化. 临床误诊误治 2016; 10: 59-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2016.10.044]
- 金辉, 连加玉, 智会, 崔永欣. 头孢西丁联合消炎利胆片与手术治疗老年胆结石效果对比. 中国合理用药探索 2017; 14: 23-25; 33

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由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事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、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. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数K; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致。

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



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 9 月 18 日 第 26 卷 第 26 期 (Volume 26 Number 26)



26 / 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.



述评

- 1529 肝癌的肝再生微环境的研究进展及展望

李瀚旻

- 1537 肠神经胶质细胞与胃肠道运动功能研究进展

许英, 谢明征, 梁国刚

基础研究

- 1545 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜病变保护影响

金志元, 汪凯

临床研究

- 1551 超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响

张亚娟, 孟凡涛, 姜飒, 郑瑞精

- 1556 急性下消化道出血的临床特征及急诊肠镜诊断策略研究

何银云, 陆烨, 刘奇

文献综述

- 1562 食管胃底静脉曲张破裂出血内镜下治疗进展

孙鑫, 宋明全

学术活动报告

- 1567 甘肃省第八届胆道肿瘤学术研讨会报告

高鹏, 杨晓军

临床实践

- 1569 基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预对预防消化内科晚期癌症患者压疮的影响

邵桃艳, 李永红

消 息

- 1536 《世界华人消化杂志》栏目设置
1544 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1566 《世界华人消化杂志》正文要求
1574 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

金黑鹰, 医学博士、中西医结合专业博士后, 南京中医药大学第二附属医院(江苏省第二中医院)肛肠中心主任、主任医师、教授、博士生导师, 对复杂疑难肛肠疾病、结直肠肿瘤、炎症性肠病和盆底疾病诊治有较高造诣, 提出了肛周脓肿的三间隙引流手术、骶尾部藏毛窦对口Y皮瓣手术, 主要研究方向为结直肠疾病的早期诊断和中医药防治研究. 获得国家自然科学基金资助课题3项、江苏省自然科学基金资助课题2项, 发表论文130余篇, 其中SCI收录杂志31篇, 主编专著6部、参编6部. 获2010江苏省有突出贡献中青年专家、江苏省优秀医学人才、江苏省医学拔尖人才、江苏省中医领军人才等荣誉称号, 担任《中华胃肠外科杂志》、《中华消化外科杂志》、《世界华人消化杂志》编委.

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 2018-09-18

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: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《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.

Contents

Volume 26 Number 26 Sept 18, 2018

EDITORIAL

- 1529 Liver regeneration microenvironment in liver cancer: Research progress and prospect

Li HM

- 1537 Enteric glial cells and gastrointestinal motility

Xu Y, Xie MZ, Liang GG

BASIC RESEARCH

- 1545 Protective effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist against gastric mucosal lesions in rats with cerebral hemorrhage complicated and acute stress gastric mucosal injury

Jin ZY, Wang K

CLINICAL RESEARCH

- 1551 Effect of ultra-early and early gastroscopy on hemostasis in patients with upper gastrointestinal bleeding

Zhang YJ, Meng FT, Jiang Y, Zheng RJ

- 1556 Clinical features of acute lower gastrointestinal bleeding and its diagnostic strategy with emergency enteroscopy

He YY, Lu Y, Liu Q

REVIEW

- 1562 Endoscopic treatments for esophageal gastric varices bleeding

Sun X, Song MQ

ACADEMIC ACTIVITIES

- 1567 Report of the eighth international conference on biliary tumors in Gansu province

Gao P, Yang XJ

CLINICAL PRACTICE

- 1569 Effect of stratified nursing intervention in preventing pressure ulcers in patients with advanced cancer in department of gastroenterology

Shao TY, Li YH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 26 Sept 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hei-Ying Jin, Professor and Chief of Colorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 23 Nanhu Road, Nanjing 210017, Jiangsu 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 September 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肝癌的肝再生微环境的研究进展及展望

李瀚旻

李瀚旻, 湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院, 湖北省中医药研究院)肝病研究所, 中医基础理论研究所 湖北省武汉市 430061

李瀚旻, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中医药调控肝再生防治肝脏病的基础与临床应用研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81373513, 81102531, 90709041, 30672590, 30271562; 国家中医临床研究基地(湖北)重点病种研究基金资助项目, Nos. JDZX2012054, JDZX2015172; 湖北省自然科学基金重点资助项目, No. 2011CDB463; 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20124230110001; 武汉市科技局科技攻关武汉市重大科技产业化专项基金资助项目, No. 201260523199.

作者贡献分布: 本文由李瀚旻独立完成.

通讯作者: 李瀚旻, 教授, 主任医师, 430061, 湖北省武汉市武昌区胭脂路花园山4号, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院, 湖北省中医药研究院肝病研究所, 中医基础理论研究所. lihanmin69@126.com
电话: 027-88929180

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-06-21

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-09-18

Liver regeneration microenvironment in liver cancer: Research progress and prospect

Han-Min Li

Han-Min Li, Institute of Liver Diseases and Institute of Traditional Chinese Medicine Basic Theory, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373513, No. 81102531, No. 90709041, No. 30672590, and No. 30271562; Research Projects of Key Disease of National Traditional Chinese Medicine (Hepatopathy) Clinical Research Center Hubei Province, No. JDZX2012054; Key Projects of Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2011CDB463; Specialized Research Fund for the Doctoral Programs in Institution of Higher Education, No. 20124230110001; Key Subjects of Department of Science and Technology of Wuhan City, No. 201260523199.

Correspondence to: Han-Min Li, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Diseases and Institute of Traditional Chinese Medicine Basic Theory, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine, 4 Huayanshan Yanzhi Road, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. lihanmin69@126.com

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-06-21

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-09-18

Abstract

The proposal of the new concept of liver regeneration microenvironment in liver cancer (LC) contributes to the overall understanding of how LC microenvironment influences the occurrence and development of LC through liver regeneration microenvironment, inflammatory microenvironment, immune microenvironment, and angiogenesis microenvironment, and helps explore more comprehensive and effective preventive and therapeutic measures for LC to improve the capability of LC prevention and cure. On the basis of eliminating hepatocellular carcinoma cells or tissues, the maintenance of normal liver regeneration and improvement of liver regeneration microenvironment in LC is an important strategy for LC prevention and treatment. Improving liver regeneration microenvironment to prevent or reverse the occurrence, development, and metastasis of LC should be an important research direction of LC prevention and treatment research. In recent years, traditional Chinese medicine research and application have made some progress in improving liver regeneration microenvironment to prevent or reverse the occurrence, development, recurrence, and metastasis of LC. However, it remains to be solved on how to accurately reveal the comprehensive network mechanism and how to provide advanced evidence-based medical evidence, which needs further extensive research.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Liver regeneration; Microenvironment

Li HM. Liver regeneration microenvironment in liver cancer: Research progress and prospect. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(26): 1529-1536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1529.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i26.1529>

摘要

提出肝癌(liver cancer, LC)的肝再生微环境的新概念有助于从整体上认识和把握肝再生微环境与炎症损伤微环境、免疫调控微环境及血管新生微环境等LC微环境对LC发生发展、复发转移影响的相关机制,探讨更为全面更加有效地通过改善LC的肝再生微环境防治LC发生发展、复发转移的措施与方案,提高LC防治能力和水平。LC的肝再生微环境影响LC的发生发展、复发转移,在消灭LC细胞或组织的基础上,结合维护正常的肝再生机制和改善LC的肝再生微环境是防治LC的重要策略之一,研究多成分、多靶点、多层次、多途径、多时限地改善肝再生微环境而延缓、阻止、甚至逆转LC的发生、发展和转移的网络式作用机制是防治LC的重要研究方向之一。近些年来,中医药改善肝再生微环境防治LC的发生发展及复发转移方面的研究与应用虽取得若干进展,但如何全面准确地揭示网络式的作用机制和如何提供高级别的循证医学证据两大关键科学问题亟待通过更加全面深入地研究,重点推进,加以解决。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 肝再生; 微环境

核心提要: 肝癌(liver cancer, LC)的肝再生微环境影响LC的发生发展、复发转移,在消灭LC细胞或组织的基础上,结合维护正常的肝再生机制和改善LC的肝再生微环境是防治LC的重要策略之一,基于“补肾生髓成肝”的LC三级预防方案是该领域重要研究成果之一。全面准确地揭示其网络式的作用机制和提供高级别的循证医学证据是其重点推进的研究方向。

李瀚旻. 肝癌的肝再生微环境的研究进展及展望. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1529-1536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1529.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i26.1529>

0 引言

肝癌(liver cancer, LC)由于其发病隐匿、高发病率、高

死亡率、高复发率、高转移率而被公认为重大疑难疾病^[1-5]。由于其确切发病机制还不十分清楚,目前缺乏可靠的防治措施。以前防治LC的努力主要着眼于LC细胞本身,但当近些年来认识到LC微环境在LC发生发展过程中的重要作用后,防治LC的理念正在发生重大转变。在深入了解整个微环境对LC发生、发展、转移的各种影响方式后,着手于通过影响LC微环境防治LC是日益兴起的新策略^[6-8]。近些年来,随着医学科技的迅速发展,有关LC的发病机制与LC微环境的相互关系有诸多新的发现。其中,LC的肝再生微环境的机制研究提高了LC的防治能力和水平^[9-12],现简要评述近些年的若干相关进展。

1 提出LC的肝再生微环境新概念的科

原发性LC多呈隐匿性发生发展,早期很难发现,一旦发现绝大多数(超过80%)已属中晚期,且病情进展较快,中位生存期低。全球每年LC死亡69.59万人,据全国肿瘤登记中心2000/2011年肿瘤登记数据中的LC数据,我国2011年LC发病人数35.6万,发病率为26.39/10万人,2000/2011LC发病率平均每年升高1.0%^[5]。2018-01-30,柳叶刀在线发表了CONCORD-3研究结果:2000年到2014年,全球71个国家(含中国)3750万患者中,18种癌症生存趋势分析。2000/2004年,年龄标化的LC患者5年净生存率在18种癌症中最低(11.7%);2005/2009年(11.6%),2010/2014年(14.1%),仅比末位的胰腺癌2005/2009年(10.2%),2010/2014年(9.9%)略高^[13]。这可能与LC所处恶化的肝再生微环境密切相关。

近些年来,有关LC微环境研究较多的是炎症损伤微环境、免疫调控微环境和血管新生微环境,而肝再生微环境与此三大微环境密切相关。炎症损伤是肝再生修复的启动促发因素,炎症损伤越重肝再生修复机制越活跃,反复的炎症损伤必然导致反复的再生修复,过多的再生修复过程增加了再生修复机制紊乱的机率,使之成为LC发生发展、复发转移的重要因素之一。另一方面,在紊乱的肝再生修复过程中所产生的调控肝再生的细胞因子的异常表达又会成为加重炎症损伤的炎症介质:主要包括白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、 γ -干扰素(interferon γ , IFN- γ)等,炎症损伤微环境与肝再生微环境二者之间会形成恶性循环促进LC的发生发展。

免疫调控微环境是监控和抑制LC发生发展的重要因素,但免疫细胞受损与修复及免疫功能的重建离不开再生修复机制。骨髓干细胞转化肝脏细胞是肝再生修复的重要途径和机制之一,而免疫细胞的再生修复同样需

要这一途径和机制. 有研究发现骨髓是肝硬化患者肝再生修复和免疫功能重建的重要治疗靶点之一^[14]. 肝硬化患者是LC极高风险人群, 其紊乱的肝再生微环境是LC发生发展、复发转移的重要因素.

目前已认识到恶化的肝再生微环境中异常表达的肝再生相关的细胞因子及其相关受体在发挥调控肝再生过程的同时, 影响着LC的血管新生以形成LC微循环系统, 满足LC增殖与转移的需求. 迄今为止, 研究发现作用最强及特异性最高的促血管生成因子是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 能促进LC血管生成并在促进LC生长、转移^[15-17]. 同一细胞因子会因不同的浓度、不同的时限对LC血管新生产生不同的调控作用. 某些细胞因子对血管新生具有双向调节作用, 如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)一方面通过水解细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 促进内皮细胞侵入间质细胞有利于LC血管新生, 另一方面其又可以通过水解细胞外基质释放出内皮细胞抑制因子来阻碍病理性的血管新生, 基质金属蛋白酶9(MMP9)表达的上调可减缓LC的生长和其微循环系统的形成^[18]. 低剂量转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)可以上调血管生成因子和ECM降解酶, 高剂量的TGF- β 则可以抑制血管内皮细胞的生长^[19]. 新近发现, LC微循环构建过程中存在VEGF/Notch失衡机制, VEGF可启动和促进血管生成, 而Notch信号通路则防止血管过度生成^[20].

目前认识到, 在慢性肝病病程进展中存在的上皮细胞-间质转型(epithelial-mesenchymal transition, EMT)间质细胞-上皮转型(mesenchymal-epithelial transition, MET)失衡是形成异常肝再生微环境的重要机制之一^[21-24]. EMT/MET失衡除可能通过肿瘤干细胞途径直接参与LC的发生^[25,26], 还通过形成肝纤维化的异常肝再生微环境影响LC的发生发展^[27-29]. EMT已成为通过影响肝再生微环境防治LC的重要防治靶点之一^[22,30,31]. 此外, 肝再生微环境的恶化又是卵圆细胞转化为LC干细胞的重要条件之一, 可能是LC发生发展的重要途径之一^[32].

手术切除一直是治疗早期LC的首选有效方法, 但手术切除后复发转移率高, 5年复发转移率多数报道38%-65%^[2]. 甚至有学者发现, 手术切除后有促进LC复发和转移的作用, 推测与外科切除后形成的恶化肝再生微环境有关^[33-35]. 其中大量生成的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)促进cMet(HGF受体)表达, 增强残余LC增殖, 上调VEGF促进肿瘤血管生成, 使术后LC发生率显著增加. HGF/cMet过表达又可通过调节转录因子Ets1诱导基质金属蛋白酶1、基质金属蛋白

酶3、基质金属蛋白酶7(MMP1、MMP3、MMP7)增加LC侵袭性, 还可增加基质金属蛋白酶2(MMP2)、MMP9分泌, 基底膜降解加快, 促进LC侵袭转移^[36-42].

慢性肝病在其病程进展中所形成异常肝再生微环境为LC的发生发展或复发转移提供了必要条件. 业已证明, 某些慢性肝病患者体内紊乱的肝再生过程产生大量TGF- β 1. TGF- β 1的免疫抑制作用和促进体内血管新生的作用形成有利于LC产生的组织微环境, 当TGF- β /Smads信号传导通路发生障碍, 细胞生长周期紊乱, 肝细胞癌变. TGF- β 的受体在LC细胞表达降低, 失去对残留LC细胞增殖的抑制作用, 从而诱导LC的发生发展或复发转移^[43].

提出LC的肝再生微环境的新概念有助于从整体上认识和把握肝再生微环境与炎症损伤微环境、免疫调控微环境及血管新生微环境等LC微环境对LC发生发展、复发转移影响的相关机制, 探讨更为全面更加有效地通过改善肝再生微环境防治LC发生发展、复发转移的措施与方案, 提高LC防治能力和水平.

2 基于LC的肝再生微环境的LC防治策略

LC的肝再生微环境有别于正常的肝再生微环境, 主要表现为异常表达的肝再生调控因子及其相关受体, 紊乱激活或失活的信号通路, 失序的组织结构改变等, 统称异常的或恶化的肝再生微环境. 正常的肝再生微环境延缓、阻止、甚或逆转LC的发生发展或复发转移, 而异常的或恶化的肝再生微环境则启动、促进、甚或加速LC的发生发展或复发转移. 基于LC的肝再生微环境的LC防治策略总体原则是维持或促进正常肝再生机制, 避免或改善恶化的肝再生微环境. 通过调控肝再生改善肝再生微环境防治LC的具体策略至少包括三大方面^[44].

一是减少或减轻肝损伤, 避免形成恶化的肝再生微环境. 如一直以来强调手术切除LC的疗效, 但一度忽视了手术切除所形成的肝再生微环境促进了LC的复发和转移的负面效应, 故有学者提倡在切除LC的时候尽量减少正常组织的损伤^[33-35]. 已有循证医学证据表明, 采用损伤较小的各种介入治疗杀灭LC细胞与采用手术切除LC的疗效相当^[45]. 目前除对于理想切除患者优先考虑“根治性”手术方案外^[46], 而对于非理想切除患者, 若需采用手术、放化疗及介入或微创治疗清除LC组织, 应尽量减少或减轻正常肝组织的损伤, 以避免形成异常肝再生微环境对LC复发与转移的不利影响, 这已渐趋成为共识和更加努力的方向.

二是在形成异常肝再生微环境不可避免的情况下, 调控正常肝再生与异常肝再生失衡, 促进正常肝再生完成结构和功能恢复, 改善恶化的肝再生微环境减少

或减轻对LC发生发展、复发转移的不良影响. 对于一些已经存在恶化的肝再生微环境(如肝炎肝硬化基础上的LC)的患者, 可通过采用先改善肝再生微环境再行手术、放化疗或介入等治疗, 手术、放化疗或介入等治疗后及时改善肝再生微环境, 治疗过程中须时时注重配合维护和改善肝再生微环境的措施与方法.

三是注重整体动态微调. “整体”强调的是“全面”, 尽量避免片面针对单一或少数靶点或环节. 单靶点的药物或手段难以兼顾LC及其肝再生微环境的信号之间的复杂联系, 不仅难以获得理想的疗效, 而且存在可能的毒副作用. “动态”主张全程监控, 因时(不同病程演变)、因地(不同环境影响)、因人(不同宿主因素)和因证(不同病理状态)制定相应连续的防治措施与方案. “微调”提倡的是避免“矫枉过正”对肝再生微环境和LC微循环系统所造成的不良影响, “过调”不仅“过犹不及”, 并且“过而有害”. 最近, 某些强力单靶点抑制剂的严重并发症引起学界高度关注^[47].

3 改善肝再生微环境防治LC的研究进展

LC的发病机制及其与之相关的肝再生微环境极其复杂, 期望通过单靶点的药物或手段获得满意的肝再生调控、进而防治LC的效果, 至今未能实现, 今后亦很困难. 研究通过网络式的作用方式改善LC的肝再生微环境是防治LC的有效途径之一.

近些年来, 中医药通过改善肝再生微环境防治LC的发生发展及复发转移方面的研究与应用有若干新进展^[44]. 有多篇Meta分析或系统临床评价结果显示, 扶正化瘀胶囊抗肝纤维化与抑制乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)复制药物的联合应用改善异常肝再生微环境(肝纤维化)的作用显著优于单用核苷类抗病毒药物治疗^[48], 具有降低LC发生风险的作用及其机制^[49,50]. 十二五传染病重大专项慢性乙型肝炎治疗课题的研究结果显示, 安络化纤丸治疗组的组织学改善显著优于单纯抗病毒治疗(24% vs 17%), 具有改善肝再生微环境的作用, 其作用机制之一可能是安络化纤丸下调TGFβ1 mRNA的表达^[51]. 复方鳖甲软肝片的多中心大样本随机对照双盲的临床试验结果显示^[52], 治疗72 wk后, 702例(70.02%)患者接受前后二次肝活组织检查, 肝组织病理改变结果证实复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦(entecavir, ETV)逆转肝纤维化达59.6%, 显著高于单纯ETV治疗(46.4%, $P = 0.0147$), 并有23.18%明显肝纤维化患者完全逆转为无或轻微肝纤维化; 联合治疗代偿期肝硬化患者逆转肝纤维化明显高于单纯ETV(54.7% vs 42.4%, $P = 0.0182$), 有36.9%的肝硬化患者肝纤维组织逆转显著, 假小叶消失. 联合治疗使肝硬化肝组织学逆转时间由

国际报道单纯ETV治疗的144 wk^[53], 缩短至72 wk. 研究还发现该治疗方案对肝细胞老化具有改善作用^[54]. 首都医科大学中医药学院钱英教授有效验方——槲蕈散, 在改善异常肝再生微环境(肝纤维化), 阻断/逆转LC前病变方面的疗效已被证实^[55-58]. 采用“补肾生髓成肝”改善肝再生微环境防治LC的发生发展及复发转移方面的研究与应用是中医药调控肝再生的重要成果之一, 基于“补肾生髓成肝”的LC三级预防方案在疗效机制研究和临床应用方面均取得若干进展^[59-68].

肝纤维化是肝再生紊乱的一种形式或状态, 是常见的恶化肝再生微环境. 从调控肝再生的新视角探讨抗肝纤维化(改善肝再生微环境)防治LC的发生发展及复发转移, 可以提出新的防治策略与方法^[69]. 从调控肝再生制定抗肝纤维化的策略与方法不必仅仅强调抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖与活化, 更重要的是在控制EMT机制以反向抑制肝纤维化发生发展的同时, 促进MET机制以正向诱导肝再生修复, 可以更全面、更有效的抗纤维化. 研究发现, 地五养肝胶囊通过下调四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化模型肝组织中的Vimentin、TGF-β1的表达以抑制EMT, 上调E-钙黏附蛋白(E-cadherin)、骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein 7, BMP-7)的表达以促进MET, 通过适当抑制Hh(Hedgehog)信号通路在促进MET的同时抑制EMT, 其结果是延缓或减轻了肝纤维化的异常肝再生过程, 促进了肝再生修复. 提示地五养肝胶囊能延缓或减轻肝纤维化的发生发展, 调节EMT/MET失衡(抑制EMT而促进MET)、改善肝再生微环境可能是其作用机制之一^[70]. 进一步研究发现, 地五养肝胶囊能抑制大鼠LC前病变, 其机制可能是通过抑制Wnt/β-catenin通路的过度激活, 调控多个肝再生相关细胞因子: TNF-α、IL-1、趋化因子(GRO/KC)、VEGF、IFN-γ的表达, 抑制卵圆细胞过度增殖、异常分化, 改善肝再生微环境, 防治LC前病变的发生发展^[71]. 地五养肝胶囊能抑制大鼠原发性LC的发生发展, 其作用机制可能是下调TGF-β1表达, 调控EMT/MET失衡(抑制EMT、促进MET), 影响JAK/STAT、Ras/Raf/Mek/Erk信号通路相关蛋白的表达, 抑制卵圆细胞过度增殖及骨髓干细胞转化LC干细胞, 促进肝细胞再生修复, 改善肝再生微环境而抑制LC发生发展^[44]. 一项随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)结果表明, 单用地五养肝胶囊或联合ETV能提高治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者的肝组织学应答率, 特别是远期疗效较稳定, 显著降低其肝硬化发生率, 改善了肝再生微环境, 进而降低LC发生率和LC发生风险^[72].

通过抑制血管新生防治LC已成为研究重点和热点,

一些具有血管抑制剂作用的药物治疗LC已在临床应用,遗憾的是并未出现人们期望的奇迹般的临床效果.究其主要原因可能是血管新生的机制极其复杂多变,单一或少数靶点作用的药物很难发挥理想的疗效.肝再生微环境对LC血管新生的影响机制更为复杂,发挥中医药多靶点、多途径、多层次、多时限整体动态微调的特色优势已成为重要的有前途的研究方向之一.近些年来,发现多种中药有效成分或复方具有抑制LC血管新生,降低LC微血管密度,延缓甚至阻止LC的发生发展的作用及其机制^[73].一项RCT临床试验结果表明,养正消积胶囊配合介入化疗治疗原发性LC显著提高了临床疗效^[74],这是“络病理论”指导LC治疗临床应用的成功范例之一,通过养正消积胶囊延缓、阻止、逆转血管系统的异常通路可能是其作用机制之一^[75].

目前,LC介入疗法的基本思路是采用“毒性”或“损伤性”抗癌药物或手段(放疗、化疗药物及栓塞剂)引起LC细胞或组织坏死,介入治疗后毒副反应较大,如常见的肝损伤、骨髓抑制、免疫功能受损、癌组织坏死引起的发热等术后综合征等.更由于许多LC患者是在慢性肝病肝硬化的基础上发病,肝脏储备功能较低,“毒性”药物LC介入疗法会进一步损伤肝脏储备功能,肝衰竭发生率较高,部分患者虽获得暂时LC肿块缩小的疗效,但生存率及生存时间不仅未获提高,反而有所下降^[76,77].近些年来,国内外大量临床与实验研究发现,姜黄素对多种肿瘤(包括LC)有抑制作用,具有抑制癌基因表达、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管形成、增加肿瘤细胞对化疗的敏感性以及抗氧化损伤等多种作用机制^[78].有研究发现,姜黄素可抑制NF- κ B信号通路、抑制两种可使肿瘤细胞永不死亡的蛋白质,诱导癌细胞程序性凋亡而具有抗多种癌症(包括LC)作用^[79].另有研究发现,脂质体-姜黄素在解决姜黄素不溶于水和水溶剂不稳定“瓶颈问题”的同时,能提高姜黄素抑制LC的治疗指数^[80,81].采用无毒的姜黄素抑制LC细胞增殖和血管新生.由于姜黄素不仅不会造成新的损伤,更重要的是具有抗炎保肝作用,有利于改善肝再生微环境,进而影响LC微循环,防治LC复发与转移.研究发现,姜黄素联合索拉非尼,或姜黄素联合甘草次酸能增强抑制LCHepG-2细胞增殖和诱导其凋亡的作用,其作用机制之一可能是下调PTEN/PI3K/AKT信号通路的活性^[82-84].

4 问题与对策

深入研究通过改善肝再生微环境防治LC发生发展及复发转移的疗效机制及其临床推广应用至少必须解决

两大关键科学问题,一是如何全面准确地揭示网络式的作用机制,二是如何提供高级别的循证医学证据.多靶点、多途径、多层次、多时限整体动态微调的网络式作用方式虽有其潜在的优势,但进行深入研究做到全面准确地揭示网络式的作用机制又存在现实的困难.利用日益兴起和不断成熟的解决复杂科学问题的方法和技术是解决这一困难的必然对策,如运用“馄饨理论”的思想与方法指导网络式作用机制的研究,探索平衡与不平衡、确定与不确定^[85]、正常与异常、局部与整体的统一.采用系统生物信息学、网络药理学等先进技术与方法为全面准确地揭示通过改善肝再生微环境防治LC发生发展的网络式的作用机制提供了可能.将还原性研究成果与系统整合的研究方法结合起来,通过全面深入地研究,整合“精准治疗”与“网络作用”的知识体系,必将推进通过改善肝再生微环境防治LC发生发展及复发转移的深入研究,提高LC防治的能力和水平.整体动态微调的作用特点给采用随机对照双盲临床试验方法带来困难,难以保证相关临床试验的实施和质量,高级别的循证医学证据有限.美国国会在官方网站上公布了《21世纪治愈法案》,批准关于利用“真实世界证据”进行临床试验以提供循证医学证据.该临床研究可采用非随机的方式分配治疗,可以纳入复杂的、患有多种疾病的患者进行长期的临床观察,允许临床医师根据病情和患者的全身状况确定治疗方案更能反映诊疗过程和患者治疗结果的真实性,可作为RCT临床试验提供循证医学证据的补充^[86].将基于“真实世界数据”的临床试验方法与RCT临床试验方法结合起来,有利于进行符合通过改善肝再生微环境防治LC的整体动态微调作用特点的临床试验,提供更多高级别的循证医学证据,推动相关成果的临床推广应用.

5 结论

LC的肝再生微环境影响LC的发生发展及复发转移,在消灭LC细胞或组织的基础上,结合维护正常的肝再生机制和改善LC的肝再生微环境是防治LC的重要策略之一,研究多成分、多靶点、多层次、多途径、多时限地改善肝再生微环境而延缓、阻止、甚或逆转LC的发生发展及复发转移的网络式作用机制是防治LC的重要研究方向之一.近些年来,中医药改善肝再生微环境防治LC的发生发展或复发转移虽取得若干进展,但如何全面准确地揭示网络式的作用机制和如何提供高级别的循证医学证据两大关键科学问题亟待通过更加全面深入地研究,重点推进,加以解决.

6 参考文献

- Ma L, Wang B, Long Y, Li H. Effect of traditional Chinese medicine combined with Western therapy on primary hepatic carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Front Med* 2017; 11: 191-202 [PMID: 28349301 DOI: 10.1007/s11684-017-0512-0]
- Suh SW, Lee KW, Lee JM, You T, Choi Y, Kim H, Lee HW, Lee JM, Yi NJ, Suh KS. Prediction of aggressiveness in early-stage hepatocellular carcinoma for selection of surgical resection. *J Hepatol* 2014; 60: 1219-1224 [PMID: 24548529 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.027]
- Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past, present and future. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 59-69 [PMID: 21144900 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.11.002]
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国肝癌发病状况与趋势分析. *中华肿瘤杂志* 2015; 37: 691-696 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.09.013]
- Li H, Zhang L. Liver regeneration microenvironment of hepatocellular carcinoma for prevention and therapy. *Oncotarget* 2017; 8: 1805-1813 [PMID: 27655683 DOI: 10.18632/oncotarget.12101]
- Tahmasebi Birgani M, Carloni V. Tumor Microenvironment, a Paradigm in Hepatocellular Carcinoma Progression and Therapy. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 405 [PMID: 28216578 DOI: 10.3390/ijms18020405]
- Wang H, Chen L. Tumor microenvironment and hepatocellular carcinoma metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 43-48 [PMID: 23855295 DOI: 10.1111/jgh.12091]
- 冯琴, 王晓柠. 第二十四次全国中西医结合肝病学术会议纪要. *中西医结合肝病杂志* 2015; 25
- Li HM, Ye ZH. Microenvironment of liver regeneration in liver cancer. *Chin J Integr Med* 2017; 23: 555-560 [PMID: 28523536 DOI: 10.1007/s11655-017-2806-0]
- 李瀚旻. 中医药调控肝再生的研究进展与展望. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1338-1344 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i15.1338]
- Li HM. Microcirculation of liver cancer, microenvironment of liver regeneration, and the strategy of Chinese medicine. *Chin J Integr Med* 2016; 22: 163-167 [PMID: 26919996 DOI: 10.1007/s11655-016-2460-y]
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-1075 [PMID: 29395269 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3]
- Bihari C, Anand L, Rooge S, Kumar D, Saxena P, Shubham S, Sukriti, Trehanpati N, Kumar G, Pamecha V, Sharma S, Rastogi A, Kumar A, Sarin SK. Bone marrow stem cells and their niche components are adversely affected in advanced cirrhosis of the liver. *Hepatology* 2016; 64: 1273-1288 [PMID: 27486864 DOI: 10.1002/hep.28754]
- 李惠, 叶庆, 殷晓进, 李运曼. 肝细胞肝癌血管新生的研究进展. *临床肿瘤学杂志* 2009; 14: 369-372 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2009.04.022]
- 黑振宇, 王鲁, 金惠铭. VEGF与原发性肝癌血管新生关系的研究进展. *中国微循环* 2005; 9: 292-294
- Scavelli C, Vacca A, Di Pietro G, Dammacco F, Ribatti D. Crosstalk between angiogenesis and lymphangiogenesis in tumor progression. *Leukemia* 2004; 18: 1054-1058 [PMID: 15057248 DOI: 10.1038/sj.leu.2403355]
- Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 2002; 295: 2387-2392 [PMID: 11923519 DOI: 10.1126/science.1067100]
- Otrock ZK, Mahfouz RA, Makarem JA, Shamseddine AI. Understanding the biology of angiogenesis: review of the most important molecular mechanisms. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 39: 212-220 [PMID: 17553709 DOI: 10.1016/j.bcmd.2007.04.001]
- 张映林, 周世骥, 李生伟. VEGF和Notch通路在肝癌血管形成中的作用. *生理科学进展* 2014; 45: 205-208
- 陆虹旻, 马俐君. 上皮间质细胞转化的分子机制及其在肿瘤转移中的作用. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2009; 16: 541-545 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.05.025]
- Nieto MA. Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells. *Science* 2013; 342: 1234850 [PMID: 24202173 DOI: 10.1126/science.1234850]
- Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R. TGF- β signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 76-84 [PMID: 23197193 DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835b6371]
- 李瀚旻. EMT/MET失衡与“髓失生肝”. *中西医结合肝病杂志* 2012; 21: 385-389 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2012.01.001]
- Okamoto K, Tajima H, Nakanuma S, Sakai S, Makino I, Kinoshita J, Hayashi H, Nakamura K, Oyama K, Nakagawara H, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Kitagawa H, Fushida S, Fujimura T, Harada S, Wakayama T, Iseki S, Ohta T. Angiotensin II enhances epithelial-to-mesenchymal transition through the interaction between activated hepatic stellate cells and the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Oncol* 2012; 41: 573-582 [PMID: 22664794 DOI: 10.3892/ijo.2012.1499]
- Dooley S, ten Dijke P. TGF- β in progression of liver disease. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 245-256 [PMID: 22006249 DOI: 10.1007/s00441-011-1246-y]
- Wang YP, Yu GR, Lee MJ, Lee SY, Chu IS, Leem SH, Kim DG. Lipocalin-2 negatively modulates the epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma through the epidermal growth factor (TGF- β 1)/Lcn2/Twist1 pathway. *Hepatology* 2013; 58: 1349-1361 [PMID: 23696034 DOI: 10.1002/hep.26467]
- Xie G, Diehl AM. Evidence for and against epithelial-to-mesenchymal transition in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G881-G890 [PMID: 24157970 DOI: 10.1152/ajpgi.00289.2013]
- Van Zijl F, Zulehner G, Petz M, Schneller D, Kornauth C, Hau M, Machat G, Grubinger M, Huber H, Mikulits W. Epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2009; 5: 1169-1179 [PMID: 19852728 DOI: 10.2217/fon.09.91]
- Lu H, Liu J, Liu S, Zeng J, Ding D, Carstens RP, Cong Y, Xu X, Guo W. Exo70 isoform switching upon epithelial-mesenchymal transition mediates cancer cell invasion. *Dev Cell* 2013; 27: 560-573 [PMID: 24331928 DOI: 10.1016/j.devcel.2013.10.020]
- Tam WL, Weinberg RA. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. *Nat Med* 2013; 19: 1438-1449 [PMID: 24202396 DOI: 10.1038/nm.3336]
- Zhang W, Chen XP, Zhang WG, Zhang F, Xiang S, Dong HH, Zhang L. Hepatic non-parenchymal cells and extracellular matrix participate in oval cell-mediated liver regeneration. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 552-560 [PMID: 19195056]

- 33 Ding T, Xu J, Zhang Y, Guo RP, Wu WC, Zhang SD, Qian CN, Zheng L. Endothelium-coated tumor clusters are associated with poor prognosis and micrometastasis of hepatocellular carcinoma after resection. *Cancer* 2011; 117: 4878-4889 [PMID: 21480209 DOI: 10.1002/cncr.26137]
- 34 Zhong C, Wei W, Su XK, Li HD, Xu FB, Guo RP. Serum and tissue vascular endothelial growth factor predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients after partial liver resection. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 93-97 [PMID: 22251524 DOI: 10.5754/hge10638]
- 35 Shi JH, Liu SZ, Wierød L, Scholz H, Anmarkrud JA, Huitfeldt HS, Zhang SJ, Line PD. RAF-targeted therapy for hepatocellular carcinoma in the regenerating liver. *J Surg Oncol* 2013; 107: 393-401 [PMID: 22927239 DOI: 10.1002/jso.23224]
- 36 Huh CG, Factor VM, Sánchez A, Uchida K, Conner EA, Thorgeirsson SS. Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4477-4482 [PMID: 15070743 DOI: 10.1073/pnas.0306068101]
- 37 Scarpino S, D'Alena FC, Di Napoli A, Ballarini F, Prat M, Ruco LP. Papillary carcinoma of the thyroid: evidence for a role for hepatocyte growth factor (HGF) in promoting tumour angiogenesis. *J Pathol* 2003; 199: 243-250 [PMID: 12533838 DOI: 10.1002/path.1278]
- 38 Takeda S, Liu H, Sasagawa S, Dong Y, Trainor PA, Cheng EH, Hsieh JJ. HGF-MET signals via the MLL-ETS2 complex in hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 2013; 123: 3154-3165 [PMID: 23934123 DOI: 10.1172/JCI65566]
- 39 Schoedel KE, Tyner VZ, Kim TH, Michalopoulos GK, Mars WM. HGF, MET, and matrix-related proteases in hepatocellular carcinoma, fibrolamellar variant, cirrhotic and normal liver. *Mod Pathol* 2003; 16: 14-21 [PMID: 12527708 DOI: 10.1097/01.MP.0000043521.96995.DB]
- 40 Giordano S, Columbano A. Met as a therapeutic target in HCC: facts and hopes. *J Hepatol* 2014; 60: 442-452 [PMID: 24045150 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.009]
- 41 Ozaki I, Mizuta T, Zhao G, Zhang H, Yoshimura T, Kawazoe S, Eguchi Y, Yasutake T, Hisatomi A, Sakai T, Yamamoto K. Induction of multiple matrix metalloproteinase genes in human hepatocellular carcinoma by hepatocyte growth factor via a transcription factor Ets-1. *Hepatol Res* 2003; 27: 289-301 [PMID: 14662117]
- 42 Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA. Liver regeneration. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 634-659 [PMID: 14522336 DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00374-0]
- 43 李瀚旻. 调控肝再生的研究进展及展望. 世界华人消化杂志 2015; 21: 3337-3343 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i23.3337]
- 44 李瀚旻. 中医药调控肝再生基础与临床. 华中科技大学出版社 2016; 1: 1-644
- 45 王滨, 曹贵文. 介入护理学. 人民卫生出版社 2006; 2006: 173-174
- 46 Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, Schwartz M, Han G, Izzo F, Chen M, Blanc JF, Johnson P, Kudo M, Roberts LR, Sherman M. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015; 62: 440-451 [PMID: 25678263 DOI: 10.1002/hep.27745]
- 47 Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018; 391: 933 [PMID: 29536852 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6]
- 48 刘平. 汇聚中西医优势互补的临床证据, 提高肝胆胰疾病结合医学诊疗水平. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 805-807 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.05.001]
- 49 俞映倩, 管斌. 扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎患者血清TGF-β1的影响. 陕西中医 2015; 36: 1592-1594 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2015.12.011]
- 50 薛冬英, 叶军, 陈蓓. 扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎血清细胞因子和炎症纤维化指标的影响. 药品评价 2008; 5: 216-218 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2008.05.008]
- 51 王融冰, 孙凤霞. 中西医结合治疗常见肝胆胰疾病的现状与展望. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 683-688
- 52 Qu J, Yu Z, Li Q, Chen Y, Xiang D, Tan L, Lei C, Bai W, Li H, Shang Q, Chen L, Hu X, Lu W, Li Z, Chen D, Wang X, Zhang C, Xiao G, Qi X, Chen J, Zhou L, Chen G, Li Y, Zeng Z, Rong G, Dong Z, Chen Y, Lou M, Wang C, Lu Y, Zhang C, Yang Y. Blocking and reversing hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B treated by traditional Chinese medicine (tablets of biejia ruangan or RGT): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 438 [PMID: 25381721 DOI: 10.1186/1745-6215-15-438]
- 53 Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886-893 [PMID: 20683932 DOI: 10.1002/hep.23785]
- 54 陈艳, 杨永平. 中医药阻断逆转肝纤维化的现状、希望与挑战. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 689-693
- 55 李向利, 丰平, 钱英, 董坤, 刘树红, 王学江. 榭芪散及其君药榭寄生对大鼠肝癌前病变组织中促凋亡因子Oni/HtrA2表达的影响. 中西医结合肝病杂志 2008; 18: 229-231
- 56 文朝阳, 丰平, 李霞, 朱生, 韩玉英, 钱英, 王学江. 榭芪散阻断肝癌前病变的机制研究. 中西医结合肝病杂志 2006; 16: 221-223
- 57 Li X, Shi ZM, Feng P, Wen ZY, Wang XJ. Effect of Qi-protecting powder (Huqi San) on expression of c-jun, c-fos and c-myc in diethylnitrosamine-mediated hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4192-4198 [PMID: 17696247]
- 58 李霞, 丰平, 文朝阳, 朱森, 刘树红, 王学江. 方剂榭芪散及君药榭寄生提取物对人肝癌细胞生长的抑制作用. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1963-1969 [DOI: 10.11569/wjcd.v14.i20.1963]
- 59 李瀚旻. 基于“补肾生髓成肝”的肝癌三级预防方案的构建与应用. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 369-372 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2015.05.019]
- 60 李瀚旻. 论“补肾生髓成肝”治疗法则. 中华中医药学刊 2012; 30: 937-940 [DOI: 10.13193/j.archctm.2012.05.11.lihm.029]
- 61 李瀚旻. “补肾生髓成肝”治疗肝脏病的基础及临床应用. 世界科学技术. 中医药现代化 2013; 15: 1425-1428 [DOI: 10.11842/wst.2013.06.032]
- 62 李瀚旻. “补肾生髓成肝”治疗肝脏病的基础与临床应用. 中国科技成果 2017; 23: 57; 64 [DOI: 10.3772/j.issn.1009-5659.2017.23.026]
- 63 李瀚旻. 髓本质研究进展. 湖北中医药大学学报 2015; 17: 100-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-987X.2015.06.37]
- 64 Raven A, Lu WY, Man TY, Ferreira-Gonzalez S, O'Duibhir E, Dwyer BJ, Thomson JP, Meehan RR, Bogorad R, Koteliensky V, Kotelevtsev Y, Ffrench-Constant C, Boulter L, Forbes SJ. Cholangiocytes act as facultative liver stem cells during impaired hepatocyte regeneration. *Nature* 2017; 547: 350-354 [PMID: 28700576 DOI: 10.1038/nature23015]
- 65 Lin S, Nascimento EM, Gajera CR, Chen L, Neuhöfer P, Garbuzov A, Wang S, Artandi SE. Distributed hepatocytes expressing telomerase repopulate the liver in homeostasis and injury. *Nature* 2018; 556: 244-248 [PMID: 29618815 DOI: 10.1038/s41586-018-0004-7]
- 66 李瀚旻. 中医药调控肝再生的基础与临床研究. 中华中医药学刊 2017; 35: 1927-1931 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2017.08.001]
- 67 李瀚旻, 赵宾宾, 高翔, 沈昕, 吴雨, 张金荣, 宋红丽, 叶之华, 程思思. “补肾生髓成肝”改善肝再生微环境防治肝癌的作用及机制. 湖北中医药大学学报 2015; 17: 5-8 [DOI: 10.3969/

- j.issn.1008-987x.2015.01.01]
- 68 李瀚旻. 神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 193-196 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2014.04.001]
 - 69 李瀚旻. 从调控肝再生探讨肝纤维化的防治. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 992-994 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.06.041]
 - 70 Shen X, Cheng S, Peng Y, Song H, Li H. Attenuation of early liver fibrosis by herbal compound "Diwu Yanggan" through modulating the balance between epithelial-to-mesenchymal transition and mesenchymal-to-epithelial transition. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 418 [PMID: 25345787 DOI: 10.1186/1472-6882-14-418]
 - 71 Zhao BB, Li HM, Gao X, Ye ZH, Cheng SS. The herbal compound "diwu yanggan" modulates liver regeneration by affecting the hepatic stem cell microenvironment in 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 468303 [PMID: 25628749 DOI: 10.1155/2015/468303]
 - 72 Li H, Ye Z, Gao X, Zhang L, Yao X, Gu J, Lu D, Wan M, Xiao L, Cai W, Yan X, Zhao B, Wu Y, Zhang J. Diwu Yanggan capsule improving liver histological response for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomized controlled clinical trial. *Am J Transl Res* 2018; 10: 1511-1521 [PMID: 29887964]
 - 73 盛庆寿, 王武. 中药抗肝癌血管生成作用研究进展. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 61-64 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2014.01.019]
 - 74 张水艳, 谷春华, 高学东, 吴以岭. 养正消积胶囊辅助介入化疗治疗原发性肝癌的随机对照双盲多中心临床研究. 疑难病杂志 2009; 8: 461-463 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2009.08.006]
 - 75 贾永宁, 季科, 叶林, Sanders AJ, 季加孚, 高勇, 魏聪, 吴以岭, 姜文国. 养正消积抗肿瘤作用的机制. 肿瘤药学 2013; 3: 322-325 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2013.080]
 - 76 张蓓, 黄国贤, 张亚奇, 陈徐贤, 胡丕丽, 徐伯平. 加味四君子汤防治肝癌介入治疗后肝储备功能损伤的临床研究. 中药材 2004; 27: 387-389 [DOI: 10.3321/j.issn.1001-4454.2004.05.036]
 - 77 崔艳峰, 祖茂衡, 徐浩, 顾玉明, 李国均, 张庆桥. 肝细胞癌TACE术后严重并发症分析. 中国介入影像与治疗学 2005; 1: 31-33 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.2005.01.009]
 - 78 黄果, 王佑权, 谭米多, 谢海辉, 李伟, 刘国文. 姜黄素抗肿瘤作用机制的研究进展. 肿瘤药学 2014; 4: 328-331 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2014.067]
 - 79 Shakibaei M, Mobasheri A, Lueders C, Busch F, Shayan P, Goel A. Curcumin enhances the effect of chemotherapy against colorectal cancer cells by inhibition of NF- κ B and Src protein kinase signaling pathways. *PLoS One* 2013; 8: e57218 [PMID: 23451189 DOI: 10.1371/journal.pone.0057218]
 - 80 李瀚旻, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴. 脂质体介导姜黄素抑制Bel-7402细胞增殖和诱导其凋亡的作用. 中西医结合肝病杂志 2005; 15: 214-217 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2005.04.009]
 - 81 李瀚旻, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴, 桂文甲. 脂质体-姜黄素水溶制剂抗肝癌效应的稳定性研究. 中草药 2006; 37: 561-565 [DOI: 10.3321/j.issn.0253-2670.2006.04.031]
 - 82 常明向, 吴梅梅, 李瀚旻. 姜黄素联合索拉非尼增强抑制肝癌细胞"HepG-2"的作用及其机制. 中西医结合肝病杂志 2016; 26: 277-280 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2016.05.008]
 - 83 常明向, 吴梅梅, 李瀚旻. 姜黄素与甘草次酸联用对肝癌HepG-2细胞增殖的抑制作用. 药物评价研究 2017; 4: 42-47 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.01.007]
 - 84 Chang M, Wu M, Li H. Curcumin combined with glycyrrhetic acid inhibits the development of hepatocellular carcinoma cells by down-regulating the PTEN/PI3K/AKT signalling pathway. *Am J Transl Res* 2017; 9: 5567-5575 [PMID: 29312508]
 - 85 刘国利, 张锦英. 医学中的混沌与混沌中的医学. 医学与哲学 2016; 37: 21-24 [DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2016.09a.06]
 - 86 Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, LaVange L, Marinac-Dabic D, Marks PW, Robb MA, Shuren J, Temple R, Woodcock J, Yue LQ, Califf RM. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med* 2016; 375: 2293-2297 [PMID: 27959688 DOI: 10.1056/NEJMsbl609216]

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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

肠神经胶质细胞与胃肠道运动功能研究进展

许英, 谢明征, 梁国刚

许英, 谢明征, 梁国刚, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科/大连医科大学中西医结合研究院(学院) 辽宁省大连市 116000

许英, 在读研究生, 主要从事肠神经与胃肠道运动功能的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81603428.

作者贡献分布: 许英撰写; 梁国刚与谢明征负责修改与校审.

通讯作者: 梁国刚, 教授, 116000, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科/大连医科大学中西医结合研究院(学院). liangguogang@firsthosp-dmu.com
电话: 0411-83635963

收稿日期: 2018-05-18

修回日期: 2018-06-06

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-09-18

Enteric glial cells and gastrointestinal motility

Ying Xu, Ming-Zheng Xie, Guo-Gang Liang

Ying Xu, Ming-Zheng Xie, Guo-Gang Liang, Department of Emergency Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University / Institute of Integrative Medicine, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81603428.

Correspondence to: Guo-Gang Liang, Professor, Department of Emergency Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University/Institute of Integrative Medicine, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116000, Liaoning Province, China. liangguogang@firsthosp-dmu.com

Received: 2018-05-18

Revised: 2018-06-06

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-09-18

Abstract

Enteric glial cells (EGCs) are an important part of the

enteric nervous system and play an important role in maintaining gastrointestinal function. They can nourish and support gastrointestinal neurons, participate in the integration and regulation of neural activities in the gastrointestinal tract, mediate intestinal inflammation, and directly or indirectly regulate gastrointestinal motor function. Investigating the effect of EGCs on neurons and their role in intestinal inflammation caused by gastrointestinal movement disorders may help to reveal the mechanism underlying the impact of EGCs on gastrointestinal dynamics. In clinical practice, EGCs have the potential to be used as a therapeutic target for various gastrointestinal motor function disorders. This review will summarize current knowledge regarding the effect of EGCs on gastrointestinal motor function.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enteric glial cells; Gastrointestinal motility; Enteric nervous system; Intestinal inflammation

Xu Y, Xie MZ, Liang GG. Enteric glial cells and gastrointestinal motility. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(26): 1537-1544
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1537>

摘要

肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGCs)是肠神经系统的重要组成部分,在维持胃肠道功能方面发挥着重要作用. 营养和支持胃肠神经元,参与胃肠道内神经活动的整合和调节以及参与肠道炎症反应,直接或间接调节胃肠道运动功能. 研究肠神经胶质细胞对胃肠神经的影响以及在肠道炎症所致胃肠道运动障碍中的作用,有助于揭示肠神经胶质细胞对胃肠道动力影响的作用机制. 在临床上,EGCs具有作为多种胃肠道运动功能障碍性疾病的治疗靶点的应用前景. 本文将对EGCs对胃肠道运动功能的影响进行综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠神经胶质细胞; 胃肠道运动; 肠神经系统; 肠道炎症

核心提要: 胃肠道运动受肠神经系统的调节, 胃肠道炎症也影响胃肠道运动功能, 导致运动功能障碍。肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGCs)具有保护胃肠道肠神经元的作用, 并参与胃肠道炎症反应, 直接或间接调节胃肠道运动功能。EGCs的异常是导致胃肠道运动功能障碍的重要因素之一, 阐明EGCs在胃肠道运动功能中的作用为临床的治疗提供理论依据。

许英, 谢明征, 梁国刚. 肠神经胶质细胞与胃肠道运动功能研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1537-1544 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i26.1537>

0 引言

肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGCs)是肠神经系统(enteric nervous system, ENS)的重要组成部分。越来越多的研究表明, EGCs除了具有营养、支持和保护肠神经元的作用外还在胃肠道运动的调节中起着关键性作用^[1]。胃肠道运动功能受多种因素的影响, 主要接受外来的自主神经系统(交感、副交感神经)和存在于胃肠道内的ENS的调节, 且ENS比自主神经系统更为重要^[2]。胃肠道的炎症性疾病会导致胃肠道运动功能障碍。动物实验研究已经证明了胃肠道黏膜炎症与肠动力之间的关系, 在肠黏膜发生炎症时胃肠动力也会发生改变, 导致胃肠动力减弱^[3]。Bassotti等^[4]指出溃疡性结肠炎病人肠道动力发生异常, 表现为结肠收缩力减弱、而强力的收缩波增加, 即结肠收缩频率可能增加。在临床中, 胃肠道运动功能障碍是消化系统疾病最常见的症状, 恢复胃肠道动力也是治疗消化系统疾病的关键。因此, 深入探讨EGCs对肠神经的保护作用及对胃肠道运动功能的影响, 以及在胃肠道炎症所致的胃肠运动功能障碍中的作用具有重要意义。

1 EGCs生理解剖

EGCs是ENS的主导细胞之一, 和肠神经元共同组成ENS, 其数量约是肠神经元细胞的4倍, 对ENS的信号传递起着重要的整合作用^[5,6]。EGCs分布于肠道的黏膜层、黏膜下神经丛、肌间神经丛和肌层, 肠外也分布于胃黏膜固有层(图1)^[7,8]。EGCs伸出多个突起与神经元和EGCs之间相互连接, 在整个胃肠道形成广泛的网络结构^[9]。成熟的EGCs表达胶质原纤维酸性蛋白(glial

fibrillary acidic protein, GFAP)、钙结合蛋白S100 β 、Sox8/9/10等^[10,11]。通过免疫荧光技术标记GFAP来检测EGCs, 结果显示正常的EGCs胞体内含有大量大小、形状不同的突触, 其围绕着细胞核呈现清晰、连续、细长的形态, 分布在细胞体边缘(图2)^[8]。EGCs与中枢神经系统的星形胶质细胞具有相似的形态结构和功能, 但是EGCs不像神经元一样容易兴奋, 它们不产生动作电位, 而是通过形成广泛的连接网络, 利用复杂的钙离子信号来整合微环境中的神经元、胶质细胞、免疫细胞、或其他细胞传递的信息^[5,12]。EGCs与胃肠道内的肠神经元、平滑肌细胞和肠上皮细胞相邻, 可影响神经网络调控胃肠道运动功能和肠上皮功能并影响胃肠道功能紊乱(图3A和B)^[8,13]。

2 EGCs的肠神经保护作用

EGCs是肠神经系统的重要组成部分, 众多的研究表明EGCs对肠神经元具有保护作用, 能增强肠神经对胃肠道功能的调节作用。Abdo等^[14]在神经细胞与EGCs联合培养及EGCs敲除等实验中发现特定敲除EGCs后, 每个神经节上的神经元数量减少。对其进一步研究发现EGCs对神经的直接保护作用是通过释放还原性谷胱甘肽实现的, 在生理状态下和肠内神经病变疾病中都发挥着重要的作用。还有实验研究发现EGCs也可借助其分泌的胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)发挥对肠神经元的保护作用^[15]。在胚胎大鼠肠神经与EGCs间接共培养实验中发现EGCs在肠神经元轴突形成和神经元之间突触的连接起着关键性作用, 在缺乏EGCs培养肠神经时发现肠神经元轴突的复杂性和突触的密度明显下降, EGCs对肠神经元发育成熟的调节是通过嘌呤信号P2Y1受体和GDNF依赖信号通路实现的^[16]。将编码GDNF基因的腺病毒载体导入结肠炎的动物模型中, 发现炎症得到控制, 并且对损伤的ENS具有修复作用^[17]。Böttner等^[18]从神经突触方面研究ENS, 发现GDNF可通过促进神经突触的生长发育及增加突触素的表达来促进ENS的完善。另外免疫组织和免疫细胞学研究证实胃肠壁内ENS的神经元能够合成和释放许多有神经活性的多肽, 胃肠道运动功能的神经调节可通过这些神经活性肽发挥作用。研究表明大鼠和人的EGCs可以应答ACh、5-HT、ATP信号并且被激活参与胃肠道运动调节^[19]。存在于胃肠道的ENS对胃肠道运动的调节作用比自主神经系统更为重要, ENS神经元的减少、神经递质的缺乏或过多都会引起胃肠运动功能障碍性疾病的发生, 例如贲门失弛缓症、先天性巨结肠、慢传输型便秘等^[20]。EGCs对肠神经的保护作用提高了肠神经对胃肠道运动功能的调节,

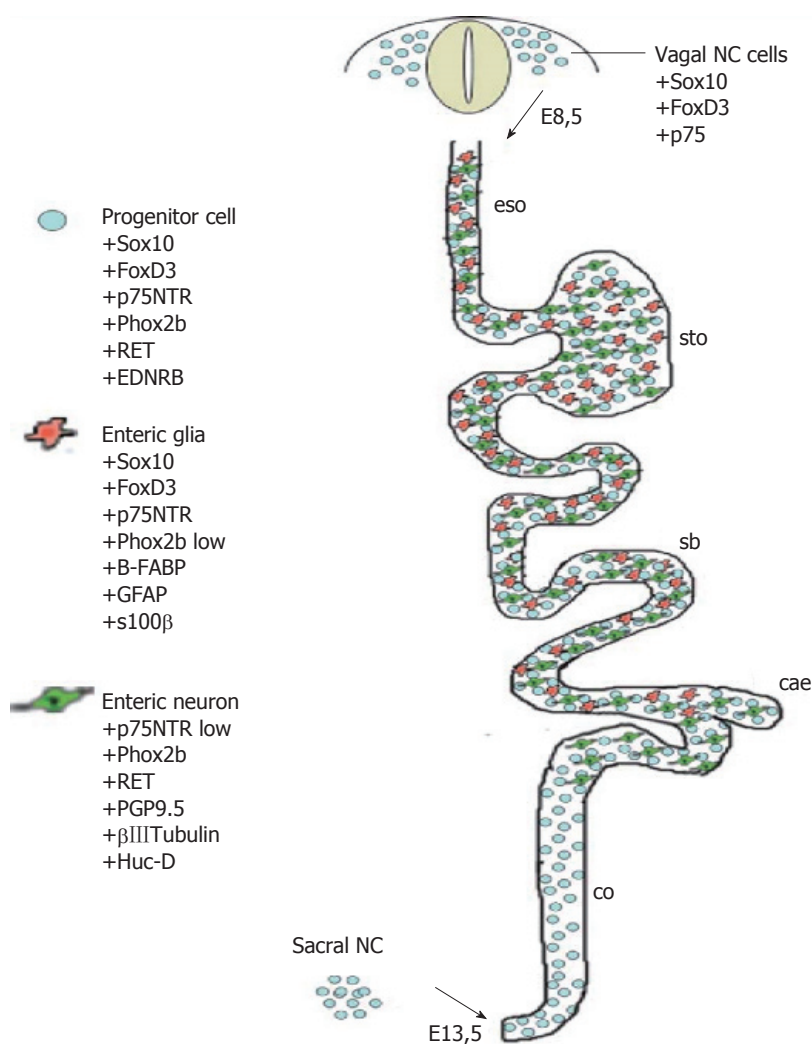


图 1 肠神经胶质细胞在胃肠道中的分布.

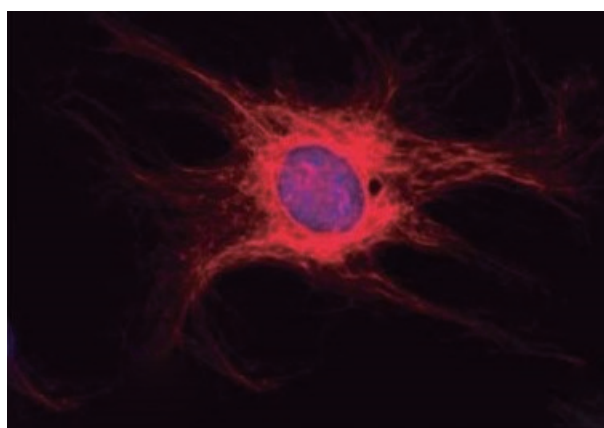


图 2 成年大鼠肠神经胶质细胞形态.

同时减轻了神经病变导致的胃肠道运动功能障碍.

3 胃肠道炎症

胃肠道炎症时, 肠道稳态遭到破坏, 直接或间接影响到胃肠道运动功能, 而胃肠道运动功能障碍会进一步

加重肠道炎症反应, 甚至引发全身炎症反应. 最近的一系列研究显示EGCs在炎症性疾病肠道动力的改变中作为一种新兴因素起着重要的作用^[21]. 研究发现术后胃肠道炎症反应尤其是炎性介质的作用对术后肠梗阻(postoperative ileus, POI)的持续存在起着关键性作用^[22]. POI的持续存在主要取决于肠肌层内的炎症程度. 胃肠道手术可以激活巨噬细胞, 诱发白细胞聚集, 并释放出各种炎性介质和细胞因子, 在多种细胞因子如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8等作用下诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)激活并产生大量的NO、前列腺素等, 对肠道平滑肌产生抑制作用. 这些炎症细胞、炎性介质及细胞因子可相互促进, 引起炎性介质的过度释放产生炎性介质的级联反应, 加速组织器官的损害, 使得术后肠梗阻持续存在^[6]. 在细菌性腹膜炎时, 大量炎性介质的释放会导致抗炎和促炎因子失去平衡, 免疫状态失调, 小肠肌层和肌间隙大量炎性细胞浸润, 氮能神经和胆碱能神经元减少, ICC网络结构遭到破坏,

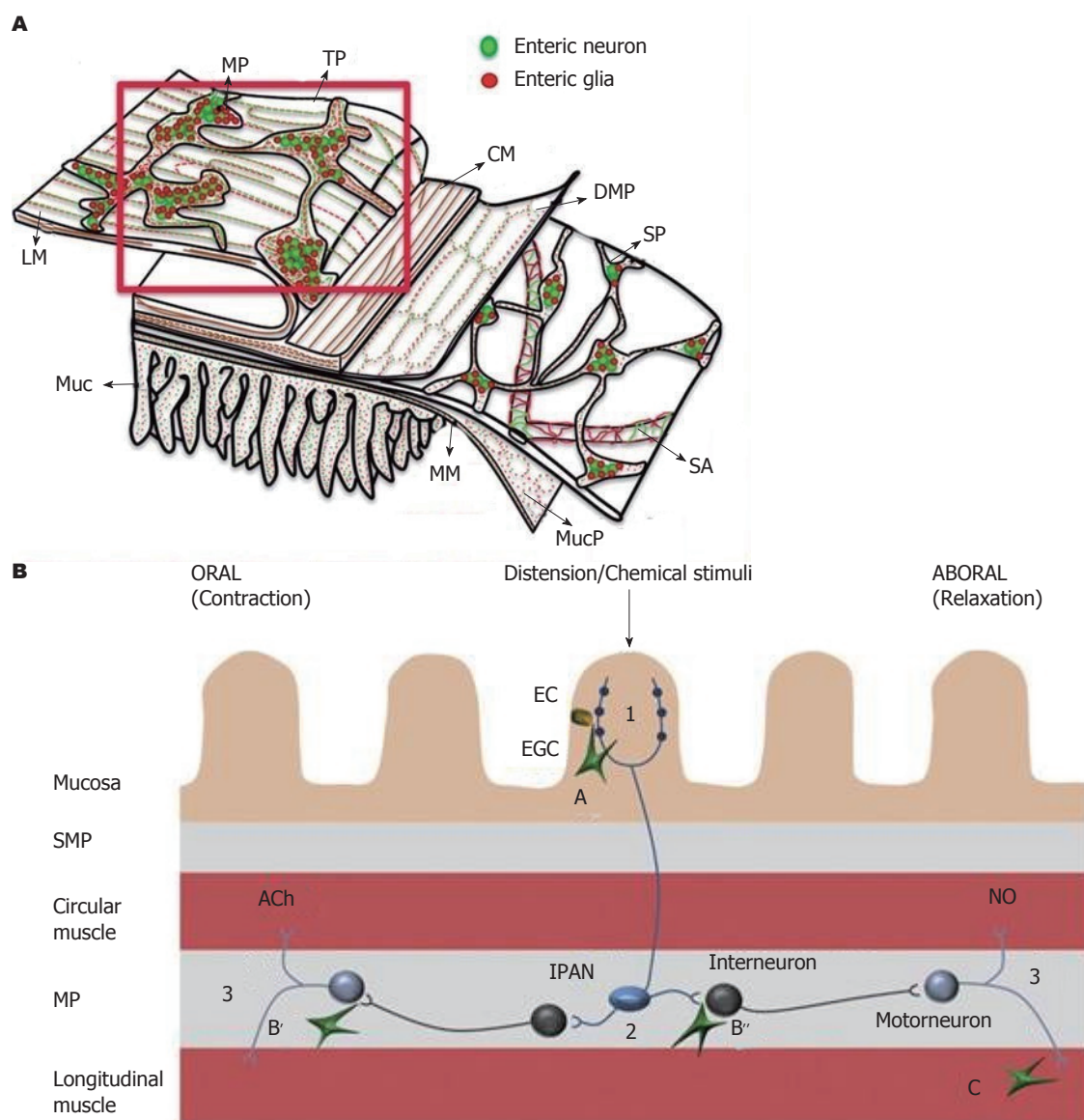


图 3 神经网络调控胃肠道运动功能和肠上皮功能. A: 肠神经胶质细胞与肠神经分布关系; B: 肠神经胶质细胞调节肠道运动. CM: 环肌; DMP: 深肌丛; LM: 纵肌; MM: 黏膜肌层; MP: 肌间神经丛; Muc: 黏膜; MucP: 黏膜丛; SA: 黏膜下动脉; SP: 黏膜下丛; EGC: 肠胶质细胞; EC: 肠嗜铬细胞; ACh: 乙酰胆碱.

ICC与肠神经之间的相互连接被破坏, 最终导致胃肠道运动功能障碍^[23]. Kinoshita等^[24]观察了大鼠结肠炎模型, 发现炎症肠段ICC网络、肌间神经丛几乎完全消失, 代之以大量巨噬细胞, 环肌节律性收缩及蠕动反射受到显著抑制. 但是胃肠道炎症所致胃肠道运动功能障碍的具体机制还不是很清楚, 近年来研究发现EGCs可能在炎症性肠病肠道动力异常发病机制方面起着重要作用. 有研究表明在肠道炎症过程中ENS的完整性遭到破坏、EGCs网络破坏、肠神经元的轴突变性和肠神经元坏死相继发生^[25].

研究表明EGCs在胃肠道黏膜屏障的保护、炎症反应、神经传递、肠道血流、肠道动力等很多方面都发挥着重要的作用. EGCs广泛分布于肠黏膜肠上皮细胞

周围, 保护肠黏膜屏障(图4)^[8]. 研究发现EGCs的缺失会导致肠道炎性疾病的发生, EGCs数量的减少会引起肠道通透性增加和肠道屏障功能障碍^[26]. 研究发现条件性敲除GFAP表达阳性的EGCs可明显增加转基因小鼠肠黏膜的通透性, 破坏黏膜的完整性, 产生肠上皮屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)功能障碍及促炎症因子释放并诱发暴发性肠炎^[27]. 肠屏障功能障碍会进一步导致胃肠道动力异常.

随着研究的深入, 发现EGCs可以分泌多种因子参与调控IEB功能, 如S-亚硝基谷胱甘肽(S-nitrosoglutathione, GSNO)、转移生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)、促生长上皮因子(epidermal growth factor, EGF)等. 这些因子可以通过改善肠道紧密连接蛋

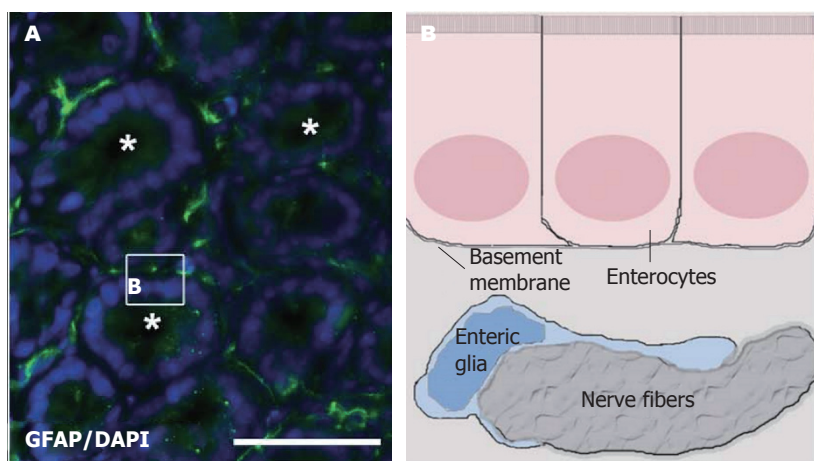


图 4 肠神经胶质细胞分布于结肠黏膜肠上皮细胞周围。星号表示结肠隐窝(A); 肠神经胶质细胞和神经纤维与结肠上皮细胞基底膜之间的分布关系(B)。

白、营养肠上皮细胞来调整肠屏障功能^[28]。GSNO可促进肠黏膜紧密连接蛋白occludin、ZO-1和P-MLC的表达,降低肠黏膜通透性,缓解肠道炎症反应,发挥保护肠黏膜屏障作用^[29]。GSNO还可通过抑制NF- κ B炎症信号通路来抑制促炎细胞因子如IL-1 β 、IL-6、TNF- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等的产生^[30]。GDNF可与肠道上皮细胞上的GFR- α_2 受体结合,通过激活MAPK和AKT信号通路抑制肠道上皮细胞的凋亡,上调ZO-1蛋白的表达。通过激活P13k/AKT通路抑制肠黏膜NF- κ B、p65而抑制TNF- α 、IL-1 β 等炎性细胞因子的分泌,改善肠道炎症^[31]。肖卫东等^[32]在联合培养肠上皮细胞和EGCs并给予脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激的实验研究中发现EGCs通过上调紧密结合蛋白TJ而减弱了由LPS刺激导致的肠上皮细胞-6(intestinal epithelial cells-6, IEC-6)屏障功能的丧失。还有研究表明EGCs也可通过肠道神经-内分泌-免疫网络对肠道炎症反应起调节作用,即EGCs通过肠神经元间接作用于肠道免疫系统并影响肠道炎症的发生发展,也可通过自身分泌的神经营养因子、神经多肽以及细胞因子等神经递质直接作用于肠黏膜免疫细胞,改善肠道炎症反应^[33,34]。在胃肠道炎症导致肠道损伤时,EGCs则可以调节免疫细胞的活化使其数目增多并且传递迷走神经的抗炎信号给肠道免疫细胞,发挥抗炎作用,修复肠道屏障。另外在炎症情况下,上皮细胞的凋亡、减少会增加GDNF的吸收,而EGCs的激活则使GDNF的表达增加, GDNF可通过抗凋亡作用对神经元及肠上皮细胞产生较强的保护作用^[35,36]。因此目前研究观点认为在胃肠道炎症所致的胃肠运动功能障碍中,EGCs可以通过改善肠道炎症来促进胃肠道运动功能的恢复。同时EGCs在肠道炎症中保护了肠上皮细胞屏障的完整性,维持了肠道内稳态,

有利于恢复胃肠道炎症所致运动功能异常。在胃肠道炎症发生时EGCs还可以通过保护肠神经减少肠神经元凋亡来改善胃肠道运动功能。

4 EGCs对胃肠道运动功能的调控作用

越来越多的研究表明EGCs参与胃肠道运动的调节并起着关键性作用。EGCs功能障碍和数量缺失会导致胃肠动力异常,影响胃肠蠕动,导致胃肠排空、运输减慢^[1]。实验表明在体内条件性敲除EGCs可延迟胃肠道排空、降低肠道传输速率^[37]。在研究便秘患者胃肠道运动障碍时也发现EGCs释放的ATP为ICC调节慢波运动提供了反馈,而便秘患者EGCs的缺失则加重了起搏信号的损害,使得胃肠运动减弱。同样ICC的减少会损害肠道运动的起搏信号,使胃肠道运动功能障碍。肠肌间神经丛和黏膜下神经丛EGCs的减少导致了严重便秘患者的治疗难度^[38-40]。还有研究发现结肠憩室疾病所致胃肠运动功能障碍病人的黏膜下层和肠肌间神经丛EGCs和ICC数量减少、结肠平滑肌肥大导致结肠运动功能障碍^[41]。在先天性严重慢波需手术缓解的便秘患者体内结肠和小肠的EGCs数量出现了显著的减少,EGCs畸形、数量减少都会导致肠道通透性增加和屏障功能障碍,进一步加重患者的便秘程度^[29]。Boesmans等^[20]研究发现在结肠炎时肠道运动功能发生紊乱,EGCs可通过调控肠神经元的凋亡来调节肠道动力异常,进一步研究发现这与缝隙链接蛋白-43(connexin-43, Cx43)的激活有关。与正常小鼠相比,敲除小鼠Cx43蛋白表达基因后,其结肠运输时间显著延长,结肠收缩力下降,收缩频率减少^[42]。在Cx43蛋白通道关闭后,EGCs胞内的钙离子浓度降低,影响肠神经与EGCs之间的信号转导,使胃肠道运动减慢^[43]。由此可见EGCs在胃肠道运动功能调节方面发挥

巨大作用。

胃肠动力的基础研究是治疗胃肠动力障碍性疾病的基础。胃肠道运动功能受肠神经调节, 肠神经作用于胃肠道平滑肌调节胃肠道运动功能, 而Cajal间质细胞(interstitial cell of cajal, ICC)被认为是胃肠道运动的“起搏细胞”及神经信号传导的“中介细胞”。解剖结构关系上ICC位于神经末梢和平滑肌之间, 是连接肠神经和平滑肌的“桥梁”, 对胃肠道动力的产生和调节具有作用。肠神经-ICC-平滑肌细胞网络作为胃肠道运动功能的基本单位, 对胃肠道运动功能起着关键性作用^[44]。EGCs对肠神经的保护作用保证了胃肠道神经-ICC-平滑肌细胞网络的完整性, 使得肠神经信号及胃肠道运动的起搏信号顺利传递并作用于胃肠道平滑肌细胞发挥胃肠道运动功能的调节作用。运用共聚焦显微镜观察细菌性腹膜炎大鼠小肠全厚肌层标本, 发现细菌性腹膜炎大鼠小肠肌层中肠神经-ICC-平滑肌细胞网络的细胞数目减少, 网络结构紊乱, 小肠运动功能损伤和肠神经-ICC-平滑肌细胞网络损伤有关^[23]。因此, EGCs可能是通过保护肠神经、调节肠神经-ICC-平滑肌细胞网络影响胃肠道的运动功能。还有研究指出EGCs调控肠道运动的机制可能与其受到肠道快反应神经递质(如乙酰胆碱、五羟色胺、ATP等)调控有关^[20]。Gautron等^[45]发现肌间神经丛EGCs可能通过接受胆碱能神经支配进而调控胃肠道运动。EGCs对胃肠道运动的具体调节机制如何还有待于进一步研究。明确其作用机制, 在将来则可以研制针对EGCs及针对与其调节胃肠道运动功能相关因子的药物进行治疗。现在研究已经表明目前常用的促进胃肠动力的药物如奥美拉唑、莫沙比利等药物可以提高CX43蛋白的浓度促进胃肠道运动的恢复, 而EGCs细胞内钙离子反应需要CX43蛋白介导发挥胃肠道调控功能^[43,46]。

5 结论

胃肠道运动功能障碍是临床消化系统疾病的常见病症, 恢复胃肠道运动功能是其治疗的关键。EGCs作为ENS的重要组成部分, 通过营养支持保护肠神经, 使其在生理和病理情况下都更好地发挥胃肠道调节作用, 并促进胃肠道动力恢复。在肠道炎症性疾病中EGCs可保护肠上皮屏障, 通过自分泌GDNF、GSNO等及抗原呈递作用等发挥抗炎作用, 减轻肠道炎症, 恢复胃肠道运动功能。深入研究EGCs, 尤其是从EGCs对肠神经的保护作用和缓解肠道炎症的作用机制方面, 可以为临床治疗胃肠道炎症性疾病和胃肠道运动功能障碍性疾病提供理论依据。

6 参考文献

- 1 Bassotti G, Villanacci V, Antonelli E, Morelli A, Salerni B. Enteric glial cells: new players in gastrointestinal motility? *Lab Invest* 2007; 87: 628-632 [PMID: 17483847 DOI: 10.1038/labinvest3700564]
- 2 Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 286-294 [PMID: 22392290 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32]
- 3 Collins SM. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology* 1996; 111: 1683-1699 [PMID: 8942751]
- 4 Bassotti G, Antonelli E, Villanacci V, Baldoni M, Dore MP. Colonic motility in ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 457-462 [PMID: 25452840 DOI: 10.1177/2050640614548096]
- 5 Neunlist M, Rolli-Derkinderen M, Latorre R, Van Landeghem L, Coron E, Derkinderen P, De Giorgio R. Enteric glial cells: recent developments and future directions. *Gastroenterology* 2014; 147: 1230-1237 [PMID: 25305504 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.040]
- 6 Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, Soghomonyan S, Whitaker E, Wehner S, Cuomo R, Christofi FL. Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 433-449 [PMID: 26689598 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000667]
- 7 De Giorgio R, Giancola F, Boschetti E, Abdo H, Lardeux B, Neunlist M. Enteric glia and neuroprotection: basic and clinical aspects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G887-G893 [PMID: 22878122 DOI: 10.1152/ajpgi.00096.2012]
- 8 Juliana de Mattos Coelho-Aguiar, Ana Carina Bon-Frauches, Ana Lucia Tavares Gomes, Carla Pires Verissimo, Diego Pinheiro Aguiar, Diana Matias, Beatriz Bastos de Moraes Thomasi, Antoniella Souza Gomes, Gerly Anne de Castro Brito, Vivaldo Moura-Neto. The Enteric Glia Identity and Functions. *GLIA* 2015 [PMID:20231092 DOI: 10.1002/glia.22795]
- 9 Liu YA, Chung YC, Pan ST, Shen MY, Hou YC, Peng SJ, Pasricha PJ, Tang SC. 3-D imaging, illustration, and quantitation of enteric glial network in transparent human colon mucosa. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e324-e338 [PMID: 23495930 DOI: 10.1111/nmo.12115]
- 10 Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, Turco F, Steardo L, Cuomo R. S100B protein in the gut: the evidence for enteroglial-sustained intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1261-1266 [PMID: 21455324 DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1261]
- 11 Boesmans W, Lasrado R, Vanden Berghe P, Pachnis V. Heterogeneity and phenotypic plasticity of glial cells in the mammalian enteric nervous system. *Glia* 2015; 63: 229-241 [PMID: 25161129 DOI: 10.1002/glia.22746]
- 12 肖卫东, 彭科, 杨桦. 肠胶质细胞在肠稳态调控中的作用机制与研究展望. *世界华人消化杂志* 2016; 25: 3657-3665 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3657]
- 13 Grubišić V, Gulbransen BD. Enteric glia: the most alimentary of all glia. *J Physiol* 2017; 595: 557-570 [PMID:27106597 DOI:10.1113/jp271021]
- 14 Abdo H, Derkinderen P, Gomes P, Chevalier J, Aubert P, Masson D, Galmiche JP, Vanden Berghe P, Neunlist M, Lardeux B. Enteric glial cells protect neurons from oxidative stress in part via reduced glutathione. *FASEB J* 2010; 24:

- 1082-1094 [PMID: 19906678 DOI: 10.1096/fj.09-139519]
- 15 Heanue TA, Pachnis V. Enteric nervous system development and Hirschsprung's disease: advances in genetic and stem cell studies. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 466-479 [PMID: 17514199 DOI: 10.1038/nrn2137]
- 16 Le Berre-Scoul C, Chevalier J, Oleynikova E, Cossais F, Talon S, Neunlist M, Boudin H. A novel enteric neuron-glia coculture system reveals the role of glia in neuronal development. *J Physiol* 2017; 595: 583-598 [PMID: 27436013 DOI: 10.1113/JP271989]
- 17 Liu GX, Yang YX, Yan J, Zhang T, Zou YP, Huang XL, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor reduces inflammation and improves delayed colonic transit in rat models of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 145-152 [PMID: 24462388 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.01.008]
- 18 Böttner M, Harde J, Barrenschée M, Hellwig I, Vogel I, Ebsen M, Wedel T. GDNF induces synaptic vesicle markers in enteric neurons. *Neurosci Res* 2013; 77: 128-136 [PMID: 24025431 DOI: 10.1016/j.neures.2013.08.012]
- 19 Sharkey KA. Emerging roles for enteric glia in gastrointestinal disorders. *J Clin Invest* 2015; 125: 918-925 [PMID: 25689252 DOI: 10.1172/JCI76303]
- 20 Boesmans W, Cirillo C, Van den Abbeel V, Van den Haute C, Depoortere I, Tack J, Vanden Berghe P. Neurotransmitters involved in fast excitatory neurotransmission directly activate enteric glial cells. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e151-e160 [PMID: 23279281 DOI: 10.1111/nmo.12065]
- 21 Yu YB, Li YQ. Enteric glial cells and their role in the intestinal epithelial barrier. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11273-11280 [PMID: 25170211 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11273]
- 22 Savidge TC, Sofroniew MV, Neunlist M. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain. *Lab Invest* 2007; 87: 731-736 [PMID: 17607301 DOI: 10.1038/labinve]
- 23 梁国刚, 李毅, 齐清会. 细菌性腹膜炎损害大鼠小肠神经-Cajal 间质细胞网络. *解剖学报* 2010; 41: 257-261 [DOI: 10.3969/j.issn.0529-1356.2010.02.018]
- 24 Kinoshita K, Horiguchi K, Fujisawa M, Kobirumaki F, Yamato S, Hori M, Ozaki H. Possible involvement of muscularis resident macrophages in impairment of interstitial cells of Cajal and myenteric nerve systems in rat models of TNBS-induced colitis. *Histochem Cell Biol* 2007; 127: 41-53 [PMID: 16871386 DOI: 10.1007/s0048-006-0223-0]
- 25 Reisfeld R. Video-assisted thoracic surgery sympathectomy for hyperhidrosis. *Arch Surg* 2005; 140: 99 [PMID: 15655216 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.01056]
- 26 Bassotti G, Villanacci V, Maurer CA, Fisogni S, Di Fabio F, Cadei M, Morelli A, Panagiotis T, Cathomas G, Salerni B. The role of glial cells and apoptosis of enteric neurones in the neuropathology of intractable slow transit constipation. *Gut* 2006; 55: 41-46 [PMID: 16041063 DOI: 10.1136/gut.2005.073197]
- 27 Liberman AM. When theories of speech meet the real world. *J Psycholinguist Res* 1998; 27: 111-122 [PMID: 9561782 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81571-8]
- 28 Hu S, Zhao ZK, Liu R, Wang HB, Gu CY, Luo HM, Wang H, Du MH, Lv Y, Shi X. Electroacupuncture activates enteric glial cells and protects the gut barrier in hemorrhaged rats. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1468-1478 [PMID: 25663766 DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1468]
- 29 Xiao W, Wang W, Chen W, Sun L, Li X, Zhang C, Yang H. GDNF is involved in the barrier-inducing effect of enteric glial cells on intestinal epithelial cells under acute ischemia reperfusion stimulation. *Mol Neurobiol* 2014; 50: 274-289 [PMID: 24878766 DOI: 10.1007/s12035-014-8730-9]
- 30 Li Z, Zhang X, Zhou H, Liu W, Li J. Exogenous S-nitrosoglutathione attenuates inflammatory response and intestinal epithelial barrier injury in endotoxemic rats. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 80: 977-984 [PMID: 26891162 DOI: 10.1097/TA.0000000000001008]
- 31 Vargas-Leal V, Bruno R, Derfuss T, Krumbholz M, Hohlfeld R, Mehl E. Expression and function of glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands and their receptors on human immune cells. *J Immunol* 2005; 175: 2301-2308 [PMID: 16081799 DOI: 10.4049/jimmunol.175.4.2301]
- 32 Xiao WD, Chen W, Sun LH, Wang WS, Zhou SW, Yang H. The protective effect of enteric glial cells on intestinal epithelial barrier function is enhanced by inhibiting inducible nitric oxide synthase activity under lipopolysaccharide stimulation. *Mol Cell Neurosci* 2011; 46: 527-534 [PMID: 21182950 DOI: 10.1016/j.mcn.2010.12.007]
- 33 陈曦, 甘华田. 肠神经胶质细胞对肠黏膜免疫细胞的影响及其在炎症性肠病发生发展中的作用. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 597-601 [DOI: 10.11569/wjcd.v21.i7.597]
- 34 Aaron K, Chow, Brian D, Gulbransen. Potential roles of enteric glia in bridging neuroimmune communication in the gut. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G145-G152 [PMID: 2809160 DOI: 10.1152/ajpgi.00384.2016]
- 35 Langness S, Kojima M, Coimbra R, Eliceiri BP, Costantini TW. Enteric glia cells are critical to limiting the intestinal inflammatory response after injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G274-G282 [PMID: 28082286 DOI: 10.1152/ajpgi.00371.2016]
- 36 Brown IA, McClain JL, Watson RE, Patel BA, Gulbransen BD. Enteric glia mediate neuron death in colitis through purinergic pathways that require connexin-43 and nitric oxide. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 77-91 [PMID: 26771001 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.08.007]
- 37 Nasser Y, Fernandez E, Keenan CM, Ho W, Oland LD, Tibbles LA, Schemann M, MacNaughton WK, Rühl A, Sharkey KA. Role of enteric glia in intestinal physiology: effects of the gliotoxin fluorocitrate on motor and secretory function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G912-G927 [PMID: 16798727 DOI: 10.1152/ajpgi.00067.2006]
- 38 Burnstock G, Lavin S. Interstitial cells of Cajal and purinergic signalling. *Auton Neurosci* 2002; 97: 68-72 [PMID: 12036189 DOI: 10.1016/S1566-0702(02)00005-X]
- 39 Bassotti G, Villanacci V, Nascimbeni R, Asteria CR, Fisogni S, Nesi G, Legrenzi L, Mariano M, Tonelli F, Morelli A, Salerni B. Colonic neuropathological aspects in patients with intractable constipation due to obstructed defecation. *Mod Pathol* 2007; 20: 367-374 [PMID: 17277762 DOI: 10.1038/modpathol.3800748]
- 40 Mendes CE, Palombit K, Vieira C, Silva I, Correia-de-Sá P, Castelucci P. The Effect of Ischemia and Reperfusion on Enteric Glial Cells and Contractile Activity in the Ileum. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2677-2689 [PMID: 25917048 DOI: 10.1007/s10620-015-3663-3]
- 41 Won KJ, Suzuki T, Hori M, Ozaki H. Motility disorder in experimentally obstructed intestine: relationship between muscularis inflammation and disruption of the ICC network. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 53-61 [PMID: 16371083 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00718.x]
- 42 Doherty TJ. Postoperative ileus: pathogenesis and treatment. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2009; 25: 351-362 [PMID: 19580945 DOI: 10.1016/j.cveq.2009.04.011]
- 43 McClain J, Grubišić V, Fried D, Gomez-Suarez RA, Leininger GM, Sévigny J, Parpura V, Gulbransen BD. Ca²⁺ responses in enteric glia are mediated by connexin-43 hemichannels and modulate colonic transit in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 497-507.e1 [PMID: 24211490 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.061]
- 44 Lee SE, Wi JS, Min YI, Jung C, Ahn KY, Bae CS, Kim BY, Park SS, Oh CS, Weninger WJ, Nam KI. Distribution and three-

- dimensional appearance of the interstitial cells of Cajal in the rat stomach and duodenum. *Microsc Res Tech* 2009; 72: 951-956 [PMID: 19455682 DOI: 10.1002/jemt.20743]
- 45 Gautron L, Rutkowski JM, Burton MD, Wei W, Wan Y, Elmquist JK. Neuronal and nonneuronal cholinergic structures in the mouse gastrointestinal tract and spleen.

J Comp Neurol 2013; 521: 3741-3767 [PMID: 23749724 DOI: 10.1002/cne.23376]

- 46 郭璇, 谭华梁, 王小娟, 周恒, 徐寅, 刘芸, 颜丽花, 李田田. 舒胃汤对功能性消化不良大鼠Cx43蛋白的分布及Cajal间质细胞的修复与再生的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 652-661 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2014.11.06]

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本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, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

血管紧张素 II 1型受体拮抗剂对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜病变保护影响

金志元, 汪凯

金志元, 汪凯, 潮州市第一人民医院神经内科 浙江省潮州市 313000

金志元, 主治医师, 研究方向为缺血性脑血管病.

作者贡献分布: 金志元负责课题设计、主导课题研究及论文撰写; 汪凯负责资料收集与提供部分实验器材.

通讯作者: 金志元, 主治医师, 313000, 浙江省潮州市吴兴区广场后路158号, 潮州市第一人民医院神经内科. gu0639629@163.com

收稿日期: 2018-06-23

修回日期: 2018-07-19

接受日期: 2018-08-01

在线出版日期: 2018-09-18

Protective effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist against gastric mucosal lesions in rats with cerebral hemorrhage and acute stress gastric mucosal injury

Zhi-Yuan Jin, Kai Wang

Zhi-Yuan Jin, Kai Wang, Department of Neurology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhi-Yuan Jin, Attending Physician, Department of Neurology, Huzhou First People's Hospital, 158 Gonghou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. gu0639629@163.com

Received: 2018-06-23

Revised: 2018-07-19

Accepted: 2018-08-01

Published online: 2018-09-18

Abstract

AIM

To analyze the protective effect of angiotensin II AT1 receptor blocker (ARB) against gastric mucosal lesions in

rats with intracerebral hemorrhage combined with acute stress mucosal injury.

METHODS

Thirty-six healthy male Sprague-Dawley rats were selected from our laboratory Animal Center and randomly divided into either a treatment group (18 rats) or a control group (18 rats). After intracerebral hemorrhage was induced in rats, the treatment group was given telmisartan, and the control group was given equal amount of normal saline. Serum norepinephrine (NE) and epinephrine (E) contents were detected and the gastric mucosal ulcer index (UI) was calculated. Immunohistochemistry was used to detect proliferative cell nuclear antigen (PCNA) in rat gastric mucosa (proliferative cell nuclei). Apoptotic cells were detected by transferase-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL).

RESULTS

There was no significant difference in the scores of cerebral apoplexy between the treatment group and the control group ($P > 0.05$). After 1, 3, and 5 d of treatment, serum E and NE levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The UI values of the treatment group on days 1, 3, and 5 were 3.86 ± 1.14 , 20.19 ± 1.28 , and 13.86 ± 1.25 , respectively, which were significantly lower than those of the control group (6.03 ± 1.16 , 24.03 ± 1.31 , and 17.10 ± 1.28 , respectively; $P < 0.05$). After 1, 3, and 5 d of treatment, the number of PCNA positive cells in the treatment group was significantly higher than that of the control group, while the number of apoptotic cells was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

ARB can reduce serum contents of NE and E in rats with

intracerebral hemorrhage, decrease apoptotic cells in the gastric mucosa, and increase the number of proliferating cells, thus exerting a therapeutic effect against acute stress gastric mucosal lesions.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cerebral hemorrhage; Angiotensin II type 1 receptor antagonist; Gastric mucosa; Apoptosis

Jin ZY, Wang K. Protective effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist against gastric mucosal lesions in rats with cerebral hemorrhage complicated and acute stress gastric mucosal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(26): 1545-1550 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1545.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1545>

摘要

目的

分析AT1受体拮抗剂(angiotensin II AT1 receptor blockers, ARB)对脑出血大鼠伴急性胃黏膜病变的保护作用。

方法

选取由本院实验动物中心提供健康雄性SD大鼠36只, 随机数字表法将大鼠分成两组, 治疗组(18只)与对照组(18只), 制备脑出血大鼠模型, 检测大鼠血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)含量, 计算胃黏膜溃疡指数(ulcer index, UI), 免疫组化检测大鼠胃黏膜内增殖细胞核抗原表达状况, 原位末端标记检测凋亡细胞数。

结果

治疗组和对照组大鼠脑中风评分对比差异无统计学意义($P>0.05$); 给药1、3、5 d后治疗组大鼠血清E、NE含量均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 给药1、3、5 d治疗组UI值分别为3.86分±1.14分、20.19分±1.28分、13.86分±1.25分, 低于对照组的6.03分±1.16分、24.03分±1.31分、17.10分±1.28分, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 给药1、3、5 d后治疗组大鼠PCNA阳性细胞数均高于对照组, TUNEL凋亡细胞数均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

ARB可降低脑出血大鼠血清内NE、E含量, 降低胃黏膜凋亡细胞, 增大增殖细胞, 从而对大鼠急性应激性胃黏膜病变起到治疗作用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脑出血; 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂; 胃黏膜; 细胞凋亡

核心提要: 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂可降低脑出血大鼠血清内去甲肾上腺素、肾上腺素含量, 降低胃黏膜凋亡细胞, 增大增殖细胞, 从而对大鼠急性应激性胃黏膜病变起到治疗作用。

金志元, 汪凯. 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜病变保护影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(26): 1545-1550 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1545.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1545>

0 引言

脑出血为临床较为常见疾病, 且临床患者通常会并发急性应激性胃黏膜病变, 表现为胃黏膜糜烂、充血、出血、水肿和产生溃疡等。当前对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变者一般使用质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPI)或者H₂受体阻断剂(histamine 2 receptor antagonists, H₂RA)进行治疗, 但临床疗效不太理想, 引起患者相关并发症较多^[1,2]。血管紧张素 II 1型受体拮抗剂(angiotensin II AT1 receptor blockers, ARB)是传统降压药物, 临床已在肾脏病、糖尿病及心血管疾病等方面广泛使用。ARB经过结合血管紧张素 II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT₁R)来发挥影响, AT₁R主要在肾上腺、心、肾、脑、胃肠道及血管等器官内表达。相关动物实验显示在冷水-束缚诱使大鼠胃溃疡模型内ARB可使大鼠胃黏膜微循环得到改善, 胃黏膜血流量增大, 进而对胃黏膜起到保护作用^[3-5]。因此, 本文通过分析ARB对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜病变保护影响, 为临床患者治疗提供一些实验室依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取由本院实验动物中心提供健康雄性SD大鼠36只, 6 wk龄, 体重在180-220 g间, 平均195.27 g±15.72 g, 饲养大鼠室内温度在23-26 °C间, 湿度在40%-60%间, 光照周期为12 h:12 h, 适应性喂养1 wk后开始实验。

1.1.1 试剂、药品: 原位末端标记(transference-mediated - dUTP nicd end labeling, TUNEL)细胞凋亡原位检测试剂盒(由南京凯基生物科技公司生产)、增殖细胞核抗原(proliferative cell nuclei antigen, PCNA)多克隆一抗(由北京中山公司生产)、替米沙坦(由德国勃林格殷格翰公司生产, 生产批号: 187415)。

1.1.2 仪器: BCD-243G冷藏冷冻箱(由河南新飞公司生产)、smartline1000高压液相色谱泵(德国诺尔公司

表 1 各组大鼠脑中风评分及血清去甲肾上腺素、肾上腺素含量状况对比($n = 18$)

分组	脑中风评分(分)	血清E含量(ng/L)			血清NE含量(ng/L)		
		给药1 d	给药3 d	给药5 d	给药1 d	给药3 d	给药5 d
治疗组	2.58 ± 1.19	463.20 ± 15.62	405.16 ± 13.28	227.95 ± 13.51	642.10 ± 23.45	589.04 ± 20.23	497.16 ± 20.85
对照组	2.61 ± 1.21	564.28 ± 15.83	510.27 ± 13.72	348.16 ± 13.54	693.27 ± 23.16	629.84 ± 20.51	533.09 ± 20.74
<i>t</i>	1.259	12.074	14.992	13.042	12.895	13.607	10.442
<i>P</i>	0.294	0.016	0.008	0.002	0.038	0.021	0.009

NE: 去甲肾上腺素; E: 肾上腺素。

生产)、石英自动双重纯水蒸馏器(由江苏丹阳门石英玻璃厂生产)、S-3800全自动免疫组化染色仪(美国Dakocytomstion公司生产)、CS-IV摊片烤片机(由孝感电子仪器厂生产)、Leica-rm2135石蜡切片机(由德国莱卡公司生产)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 依据随机数字表法将大鼠分成两组, 治疗组(18只)与对照组(18只)。制备模型: 依据李中秋等^[6]人的方法制备脑出血大鼠模型, 手术前12 h禁止饮食, 4 h禁止饮水。腹腔注入10%水合氯醛麻醉, 立体定位仪内将大鼠仰卧位固定, 常规消毒, 选取两眼间线和双耳间线正中1 cm纵切口, 暴露前颅与冠状缝。在前颅的前1 mm中线右边3 mm位置钻圆孔, 直径是1.5 mm, 达到硬脑膜表层。抽取2 μL IV型胶原酶, 沿着钻孔垂直进针到硬脑膜下的5.5 mm位置, 胶原酶缓慢推注到右脑尾巴状核区内。在停针2 min后退至硬脑膜下3 mm位置, 在停针2 min后全部退出, 使用医用骨蜡将颅脑钻孔封闭, 皮肤缝合。

1.2.2 成功造模准则: 使用Bederson等^[7]人6级五分评分法, 等大鼠清醒以后进行评分, 其得分≥1分则说明成功造模。

1.2.3 大鼠给药: 将30 mg/kg替米沙坦溶于2 mL生理盐水中, 治疗组在成功造模2 h以后开始灌胃给药, 对照组的大鼠每天使用等剂量生理盐水灌胃, 每天一次, 连续灌胃5 d, 以上操作均有同一工作人员在同一时间内进行。实验期间各大鼠一般状况良好, 给药1、3、5 d每组分别选取6只大鼠处死、取材。

1.2.4 观察指标: (1)大鼠麻醉以后, 常规消毒, 腹主动脉抽血, 高效液相色谱-电化学检测器对血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)含量检测; (2)取剑突下横指下正中纵行1 cm切口, 将胃切除, 剪开胃大弯, 10倍放大镜下对胃黏膜受损状况进行计算, 使用Gutn等^[8]人标准对胃黏膜受损指数评定, 即点状病变为1分; 病变长度<1 mm为2分; 1-2 mm为3分; 2-4 mm为4分; 病变>4 mm为5分; 病灶宽度>1 mm时

分值×2。将所有分值相加即为此只大鼠胃黏膜溃疡指数(ulcer index, UI); (3)取胃黏膜受损最明显位置5 mm×8 mm组织切块, 石蜡包埋, HE染色后在光景下察看, 一只动物选取不连续切片5张, 一个切片随机选取5个视野; (4)免疫组化检测大鼠胃黏膜内PCNA表达状况, PCNA主要在细胞核内表达, 细胞核内有团块或者棕褐色颗粒是阳性细胞, 光镜400倍视野下计算阳性细胞数量; (5)TUNEL检测凋亡细胞数, 正常细胞是蓝紫色, 凋亡细胞是棕色, 400倍视野下计算阳性细胞数量。

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件进行数据分析, 计量资料采用mean±SD表示, 正态性资料采用独立样本 t 检验, 非正态分布资料采用非参数检验, 给药1、3、5 d数据采用重复测量方差检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠脑中风评分(Bederson评分)及血清NE、E含量状况 治疗组和对照组大鼠脑中风评分对比差异无统计学意义($P > 0.05$); 给药1、3、5 d后治疗组大鼠血清E、NE含量均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 各组大鼠测定UI及胃黏膜大体观察 对照组大鼠第一天胃黏膜水肿充血, 产生出血点, 主要分布在胃小弯侧, 伴随时间增加而加重, 发生溃疡病灶、糜烂, 在第三天时最显著, 表征是病灶面积变大、数量变多, UI数值变大, 在第五天时损伤变轻, 病灶面积变小、数量变少, UI数值减少; 和对照组相比, 治疗组大鼠1、3、5 d时胃黏膜病灶面积、数量都比对照组少(图1)。

给药1、3、5 d治疗组UI值分别为3.86分±1.14分、20.19分±1.28分、13.86分±1.25分, 低于对照组的6.03分±1.16分、24.03分±1.31分、17.10分±1.28分, 差异均有统计学意义($t = 14.072$ 、 10.278 、 13.552 , $P = 0.019$ 、 0.014 、 0.006)。

2.3 各组大鼠胃黏膜组织形态学改变状况 对照组的大鼠第一时光镜下能够看到胃黏膜水肿、充血, 有炎性

表 2 大鼠胃黏膜增殖细胞核抗原阳性细胞数量及TUNEL凋亡数状况($n = 18$)

分组	增殖细胞核抗原阳性细胞(个/400倍视野)			TUNEL凋亡细胞(个/400倍视野)		
	给药1 d	给药3 d	给药5 d	给药1 d	给药3 d	给药5 d
治疗组	113.02 ± 13.28	66.05 ± 10.27	75.22 ± 10.84	17.51 ± 6.18	106.73 ± 15.48	60.94 ± 15.26
对照组	89.27 ± 13.67	45.41 ± 10.62	55.42 ± 10.71	26.85 ± 6.13	162.01 ± 15.73	105.10 ± 15.72
<i>t</i>	12.083	14.906	11.773	12.905	13.475	13.053
<i>P</i>	0.029	0.031	0.015	0.028	0.019	0.013

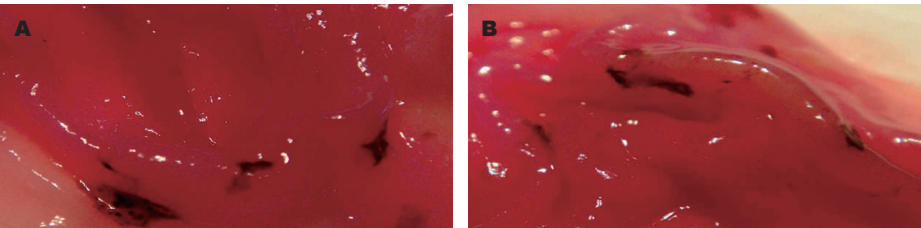


图 1 各组大鼠3 d时胃黏膜大体观察. A: 对照组大鼠3 d时胃黏膜; B: 治疗组大鼠3 d时胃黏膜.

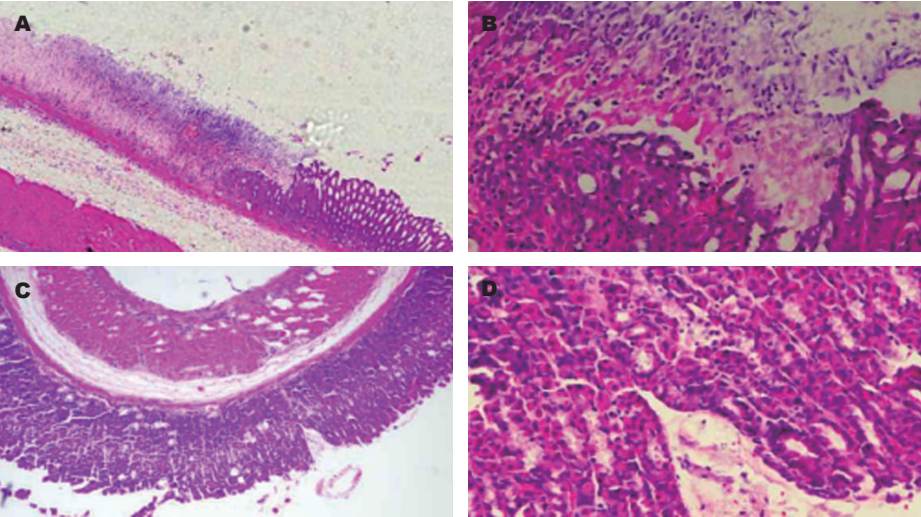


图 2 各组大鼠3 d时胃黏膜HE染色. A: 对照组3 d时胃黏膜HE染色($\times 40$); B: 对照组3 d时胃黏膜HE染色($\times 200$); C: 治疗组3 d时胃黏膜HE染色($\times 40$); D: 治疗组3 d时胃黏膜HE染色($\times 200$).

细胞浸润, 且腺体排列紊乱, 伴随时间增大而加重, 炎性细胞变多, 腺体和上皮组织坏死, 血管闭塞、黏膜掉落, 在第三天时最严重, 第五天时大鼠体内水肿减轻, 炎性细胞变少; 治疗组的大鼠1、3、5 d时其胃黏膜受损状况均优于对照组(图2).

2.4 大鼠胃黏膜PCNA阳性细胞数量及TUNEL凋亡数状况 给药1、3、5 d后治疗组的大鼠PCNA阳性细胞数均高于对照组, TUNEL凋亡细胞数均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2, 图3和4).

3 讨论

胃黏膜的正常结构由细胞凋亡和增殖间动态平衡来保

持, 任何对胃黏膜细胞凋亡与增殖间平衡破坏因素都会造成疾病出现^[9-12]. 传统观点以为急性应激性胃黏膜病变为细胞被动坏死进程. 目前伴随提出凋亡观念和凋亡在疾病病理生理内影响研究显示, 急性应激性胃黏膜病变进程中有细胞凋亡参加. 相关研究已经证实细胞凋亡过多、增殖过少为应激性溃疡主要起病因素^[13-16].

本文研究显示, 给药1、3、5 d后治疗组大鼠血清E、NE含量均低于对照组, 对照组大鼠第一时光镜下能够看到胃黏膜水肿、充血, 有炎性细胞浸润, 且腺体排列紊乱, 伴随时间增大而加重, 炎性细胞变多, 腺体和上皮组织坏死, 血管闭塞、黏膜掉落, 在第三天时最严重, 第五天时大鼠体内水肿减轻, 炎性细胞变少; 治疗

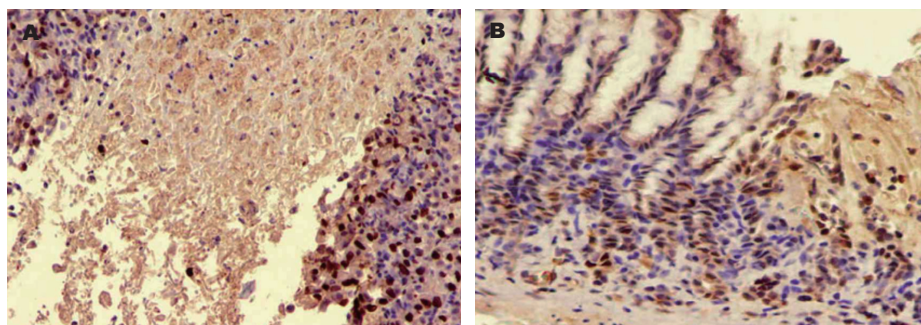


图 3 各组大鼠 3 d 时胃黏膜增殖细胞核抗原表达(免疫组化染色). A: 对照组大鼠 3 d 时胃黏膜增殖细胞核抗原表达($\times 200$); B: 治疗组大鼠 3 d 时胃黏膜增殖细胞核抗原表达($\times 200$).

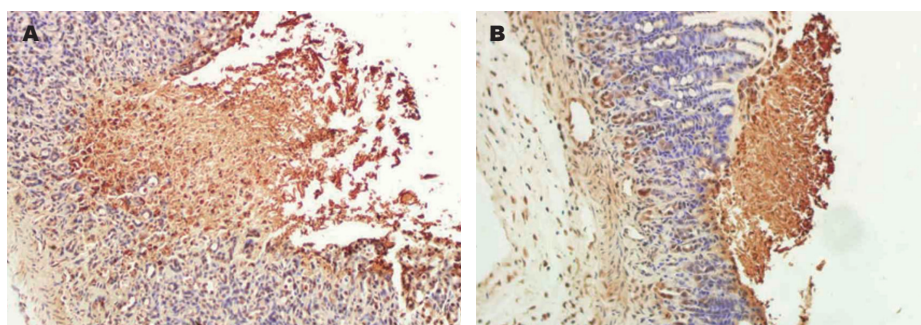


图 4 各组大鼠 3 d 时胃黏膜凋亡细胞表达(TUNEL染色). A: 对照组大鼠 3 d 时胃黏膜凋亡细胞表达($\times 200$); B: 治疗组大鼠 3 d 时胃黏膜凋亡细胞表达($\times 200$).

组的大鼠 1、3、5 d 时其胃黏膜受损状况均优于对照组, 给药 1、3、5 d 后治疗组的大鼠 PCNA 阳性细胞数均高于对照组, TUNEL 凋亡细胞数均低于对照组, 差异有统计学意义, 说明脑出血大鼠的急性应激性胃黏膜病变在第三天时最严重, 随着时间推移而逐渐好转, 这可能是由于大鼠脑出血以后血清内 NE、E 含量较高造成胃黏膜连续缺血, 到第五天时伴随血清 NE、E 含量降低其缺血状况得到好转, 病变变轻. 脑出血时机体分泌 CAs 变多造成胃黏膜缺血进而致使胃黏膜攻击因子和防御因子失去平衡, 胃黏膜细胞凋亡变多而增殖变少, 最终造成出现胃黏膜病变^[17-20]. 交感神经末梢 AT₁R 兴奋会加速 NE 释放, 进而加速交感神经节神经传递能力, 机体肾上腺髓质 AT₁R 兴奋会加速分泌 CAs. 多种应激反应如炎症反应、固定、孤独和冷水-束缚等都会造成 AT₁R 表达升高, 特别是穹隆下器官与下丘脑室旁核. 相关研究显示, 口服或者皮下注射 ARB 可以使外周与中枢内 AT₁R 表达量降低, 使外周交感、中枢及 HPA 轴系统对于应激反应下降, 从而降低机体内 ACTH 与 CRF 释放, 最终阻止合成与释放 CAs, 保持机体内环境稳固, 对组织器官其保护作用^[21-23].

总之, ARB 可降低脑出血大鼠血清内 NE、E 含量, 降低胃黏膜凋亡细胞, 增大增殖细胞, 从而对大鼠急性应激性胃黏膜病变起到治疗作用.

文章亮点

实验背景

临床脑出血患者一般会并发急性应激性胃黏膜病变, 目前多采用 H₂受体阻断剂(histamine 2 receptor antagonists, H₂RA)及质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPI)等进行治疗, 但患者临床疗效不太理想且并发症较多.

实验动机

相关动物实验显示在冷水-束缚诱使大鼠胃溃疡模型内血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂(angiotensin II AT₁ receptor blockers, ARB)可使大鼠胃黏膜血流量增大, 胃黏膜微循环得到改善, 进而对胃黏膜起到保护作用.

实验目标

分析 ARB 对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)含量及胃黏膜细胞影响.

实验方法

随机数字表法将本院实验动物中心提供的健康雄性 SD 大鼠 36 只分成治疗组(18 只)与对照组(18 只), 制备脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠模型, 免疫组化法检测大鼠胃黏膜内增殖细胞核抗原(proliferative cell nuclei

antigen, PCNA)表达状况, 检测大鼠血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)含量。

实验结果

给药1、3、5 d后治疗组大鼠血清E、NE含量均低于对照组, 给药1、3、5 d后治疗组大鼠PCNA阳性细胞数均高于对照组, TUNEL凋亡细胞数均低于对照组, 差异有统计学意义。

实验结论

ARB可显著降低脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜凋亡细胞及血清E、NE含量, 有模型大鼠起到治疗作用。

展望前景

由于人力及时间等限制, 本文研究显示ARB对脑出血大鼠胃黏膜保护机制可能和ARB与中枢及外周AT1R结合有联系, 在今后还需进一步学习相关理论知识, 并进行实验研究对其具体机制进行更深入探究。

4 参考文献

- 刘艳艳. 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂的认知保护作用研究进展. 中国药房 2017; 28: 986-989 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.35]
- 邱月. 替米沙坦对脑出血急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜细胞增殖和凋亡的影响. 中华老年心脑血管病杂志 2015; 17: 83-86 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.01.021]
- Wanderer S, Mrosek J, Gessler F, Seifert V, Konczalla J. Vasomodulatory effects of the angiotensin II type 1 receptor antagonist losartan on experimentally induced cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2018; 160: 277-284 [PMID: 29214400 DOI: 10.1007/s00701-017-3419-2]
- 张德绸. 大鼠脑出血后蛋白酶激活受体-1与细胞凋亡关系的实验研究. 重庆医学 2014; 1: 684-686 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.017]
- Li J, Luo J, Gu D, Jie F, Pei N, Li A, Chen X, Zhang Y, Du H, Chen B, Gu W, Summers C, Li H. Adenovirus-Mediated Angiotensin II Type 2 Receptor Overexpression Inhibits Tumor Growth of Prostate Cancer In Vivo. *J Cancer* 2016; 7: 184-191 [PMID: 26819642 DOI: 10.7150/jca.12841]
- 李中秋, 陆兵勋, 吕田明. 胶原酶IV肝素生理盐水立体定向注入尾状核建立脑出血大鼠模型. 临床军医杂志 2009; 37: 546-547
- Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke* 1986; 17: 472-476 [PMID: 3715945]
- Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. *Gastroenterology* 1979; 76: 88-93 [PMID: 361495]
- Huang MM, Guo AB, Sun JF, Chen XL, Yin ZY. Angiotensin II promotes the progression of human gastric cancer. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1056-1060 [PMID: 24424956 DOI: 10.3892/mmr.2014.1891]
- 严永兴. 大鼠脑出血后脑红蛋白在脑组织中的表达及其对细胞凋亡的影响. 心脑血管病防治 2014; 14: 375-377 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2014.05.07]
- Wincewicz D, Braszko JJ. Angiotensin II AT1 receptor blockade by telmisartan reduces impairment of spatial maze performance induced by both acute and chronic stress. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16: 495-505 [PMID: 24622157 DOI: 10.1177/1470320314526269]
- 刘学文. 针刺干预实验性脑出血大鼠细胞凋亡的时效研究. 中国中医急症 2014; 23: 286-289 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2014.02.044]
- Smith MT, Anand P, Rice AS. Selective small molecule angiotensin II type 2 receptor antagonists for neuropathic pain: preclinical and clinical studies. *Pain* 2016; 157 Suppl 1: S33-S41 [PMID: 26785154 DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000369]
- 钟湘平. 早期脑出血后细胞凋亡与p75NTR、TrkA的相关性研究. 中国微侵袭神经外科杂志 2015; 20: 231-234 [DOI: 10.11850/j.issn.1009-122X.2015.05.016]
- 徐春艳. 糖尿病肾病大鼠血管紧张素 II 1型受体自身抗体与肾脏损伤和细胞凋亡的关系. 微循环杂志 2015; 1: 4-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2015.01.002]
- Chow BS, Koulis C, Krishnaswamy P, Steckelings UM, Unger T, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA, Allen TJ. The angiotensin II type 2 receptor agonist Compound 21 is protective in experimental diabetes-associated atherosclerosis. *Diabetologia* 2016; 59: 1778-1790 [PMID: 27168137 DOI: 10.1007/s00125-016-3977-5]
- 吴荣. 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂在大鼠放射性心脏损伤中保护作用的研究. 中国医科大学学报 2015; 44: 20-26 [DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2015.01.005]
- 张凡喜. Dickkopf-1在脑出血大鼠神经元凋亡中的作用及机制研究. 中国神经免疫学和神经病学杂志 2016; 23: 19-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2016.01.005]
- 于娟. 血管紧张素 II 2型受体对宫颈癌Hela细胞增殖及凋亡的影响. 中国医刊 2014; 1: 38-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2014.11.013]
- 黎柏源. 基质衍生因子-1对大鼠脑出血后神经细胞凋亡的作用及其机制研究. 中国现代医学杂志 2015; 25: 21-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2015.01.005]
- 张继龙. 细胞凋亡在脑出血肠屏障功能障碍中的作用. 神经损伤与功能重建 2015; 3: 243-244 [DOI: 10.3870/sjsscj.2015.03.020]
- 杨兰. 急性脑出血患者卒中相关性肺炎发病的危险因素分析. 中国实用神经疾病杂志 2016; 19: 97-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.14.063]
- 鲍昕. 大鼠脑出血后血肿周围组织中p75NTR、TrkA的表达及其与细胞凋亡的关系. 陕西医学杂志 2014; 4: 1112-1115 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2014.09.003]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响

张亚娟, 孟凡涛, 姜 飒, 郑瑞精

张亚娟, 郑瑞精, 天津医科大学中新生态城医院消化内镜科 天津市 300467

孟凡涛, 姜飒, 秦皇岛军工医院消化科 河北省秦皇岛市 066000

张亚娟, 主治医师, 研究方向消化内镜的诊断及治疗.

作者贡献分布: 张亚娟、孟凡涛、姜飒及郑瑞精对此文所作贡献均等; 此课题由张亚娟、孟凡涛及姜飒设计; 研究过程由张亚娟、孟凡涛及郑瑞精操作完成; 研究所使用的新试剂和器材由姜飒提供; 数据分析由张亚娟、孟凡涛及姜飒共同完成; 本论文写作由张亚娟完成.

通讯作者: 张亚娟, 主治医师, 300467, 天津市滨海新区中新生态城和畅路3333号, 天津医科大学中新生态城医院消化内镜科.
470160869@qq.com
电话: 022-60126191

收稿日期: 2018-06-10
修回日期: 2018-07-26
接受日期: 2018-08-14
在线出版日期: 2018-09-18

Effect of ultra-early and early gastroscopy on hemostasis in patients with upper gastrointestinal bleeding

Ya-Juan Zhang, Fan-Tao Meng, Yan Jiang, Rui-Jing Zheng

Ya-Juan Zhang, Rui-Jing Zheng, Department of Digestive Endoscopy, the Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300467, China

Fan-Tao Meng, Yan Jiang, Department of Gastroenterology, Qinhuangdao Military Hospital, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China

Correspondence to: Ya-Juan Zhang, Attending Physician, Department of Digestive Endoscopy, the Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, 3333 Hechang Road, Zhongchang Ecological City, Binhai New Area, Tianjin 300467, China. 470160869@qq.com

Received: 2018-06-10
Revised: 2018-07-26
Accepted: 2018-08-14
Published online: 2018-09-18

Abstract

AIM

To compare the effect of ultra-early and early gastroscopy on hemostasis in patients with upper gastrointestinal bleeding.

METHODS

A total of 110 cases of upper gastrointestinal bleeding were selected and divided into an ultra-early group (onset of admission and gastroscopy within 8 h, 48 cases) and an early group (onset of admission and gastroscopy within 8-24 h, 62 cases) according to the time of gastroscopy. The Forrest grade, bleeding detection rate, detection rate of active bleeding, success rate of hemostasis, bleeding volume, blood transfusion rate, hospitalization time, and rate of rebleeding were compared between the two groups.

RESULTS

The Forrest classification of bleeding in the two groups had no statistical difference ($P > 0.05$). There were also no significant differences in the detection rates of hemorrhage and active bleeding between the two groups ($P > 0.05$). The successful rates of hemostasis in the two groups were 91.67% and 93.55%, respectively, with no significant difference ($P > 0.05$). The amount of bleeding, hospital stay, and blood transfusion in the ultra-early group were $174.58 \text{ mL} \pm 13.14 \text{ mL}$, $5.71 \text{ d} \pm 1.65 \text{ d}$, and 4.17% , respectively, which were significantly lower than those in the early group ($184.65 \text{ mL} \pm 16.24 \text{ mL}$, $7.02 \text{ d} \pm 2.01 \text{ d}$, and 8.06% ; $P < 0.05$). There was no

significant difference in rebleeding rate between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Ultra-early or early gastroscopy is highly effective in detection of bleeding in patients with upper gastrointestinal bleeding and achieving hemostasis, and ultra-early gastroscopy can better reduce bleeding and transfusion rates, shorten hospital stay, and is associated with better results.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Ultra-early; Early; Gastroscopy; Hemostatic effect

Zhang YJ, Meng FT, Jiang Y, Zheng RJ. Effect of ultra-early and early gastroscopy on hemostasis in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(26): 1551-1555 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1551.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1551>

摘要

目的

比较超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响。

方法

选择110例上消化道出血患者, 根据患者胃镜检查时间分为超早期组(发病8 h内入院并行胃镜检查, 48例)与早期组(发病8-24 h内入院并行胃镜检查, 62例)。比较两组的病变出血Forrest分级、出血检出率、活动性出血检出率、止血成功率、出血量、输血率、住院时间、再出血率。

结果

两组病变出血的Forrest分级无统计学意义($P > 0.05$)。两组出血检出率、活动性出血检出率的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。止血成功率分别为91.67%和93.55%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。超早期组出血量、住院时间及输血率分别为174.58 mL \pm 13.14 mL、5.71 d \pm 1.65 d、4.17%, 显著低于早期组的184.65 mL \pm 16.24 mL、7.02 d \pm 2.01 d、8.06% ($P < 0.05$)。两组再出血率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

超早期、早期胃镜检查均可高效检出上消化道出血患者的出血灶并止血, 而超早期胃镜检查可减少患者出血量与输血率, 住院时间更短, 效果更佳。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 上消化道出血; 超早期; 早期; 胃镜检查; 止血效果

核心提要: 比较超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响。选取天津新生态城医院消化科110例上消化道出血患者, 根据患者胃镜检查时间分为超早期组48例与早期组62例, 比较两组的出血情况。比较发现两组检查数据, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此, 超早期、早期胃镜检查均可高效检出上消化道出血患者的出血灶并止血, 而超早期胃镜检查可减少患者出血量与输血率, 住院时间更短, 效果更佳。

张亚娟, 孟凡涛, 姜飒, 郑瑞精. 超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(26): 1551-1555 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1551.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1551>

0 引言

上消化道出血为临床急危重症, 指屈氏韧带以上的消化道出血, 起病急、病情凶险、进展快。据报道^[1], 上消化道出血发病率约为0.08%, 病因包括消化性溃疡、血管畸形、肿瘤等, 病死率6%-10%。该病的临床治疗需尽早明确出血原因并针对性治疗, 其中胃镜检查为明确病因的首选检查方法, 可大幅降低上消化道出血的再出血风险和病死率。现有研究表明^[2], 胃镜检查时间对出血灶的检出率及后续治疗有较大影响, 早期胃镜检查的止血效果更佳。目前, 临床多在出血24-48 h内首次行胃镜检查, 也有学者提出^[3], 将胃镜检查时间提前至出血后8 h内可进一步强化止血效果。本文以110例上消化道出血患者为例, 比较超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 纳入标准: (1)因呕血、黑便症状就诊患者; (2)住院期间经胃镜获得明确诊断; (3)发病到入院并行胃镜检查时间不超过24 h; (4)研究经医院伦理委员会同意, 患者均签署知情同意书。

1.1.2 排除标准: (1)肝脏超声证实合并排除肝硬化者; (2)下消化道出血者; (3)丧失自主活动能力者; (4)胃癌、门静脉高压性、食管胃底静脉曲张区出血者。

1.1.3 分组资料: 天津新生态城医院消化内科2013-08/2017-10收治的110例上消化道出血患者, 根据患者胃镜检查时间分为超早期组(发病8 h内入院并行胃镜检查, 48例)与早期组(发病8-24 h内入院并行胃镜检查, 62例)。超早期组男30例、女18例; 年龄24-52岁, 平均年龄38.69

表 1 两组病变出血征象分级的比较 n (%)

分组	n	I a级	I b级	II a	II b
超早期组	48	18 (37.50)	14 (29.17)	9 (18.75)	7 (14.58)
早期组	62	22 (35.48)	20 (32.26)	10 (16.13)	10 (16.13)
Z	—	0.263			
P	—	0.967			

表 2 两组出血检出情况及止血成功率的比较 n (%)

分组	n	出血检出率	活动性出血检出率	止血成功率
超早期组	48	43 (89.58)	26 (54.17)	44 (91.67)
早期组	62	58 (93.55)	38 (62.90)	58 (93.55)
χ^2	—	0.161 ¹	0.564	0.000 ¹
P	—	0.688	0.453	0.995

¹连续校正卡方值。

岁 \pm 7.65岁; 血红蛋白水平63-118 g/L, 平均血红蛋白水平92.15 g/L \pm 23.01 g/L。早期组男42例、女20例; 年龄27-50岁, 平均年龄40.01岁 \pm 8.07岁; 血红蛋白水平61-116 g/L, 平均血红蛋白水平94.11 g/L \pm 19.57 g/L。两组基线资料的差异无统计学意义($P>0.05$), 具有均衡性。

1.2 方法 所有患者均于入院后立即行常规血压、心率、心电图、血常规、等检查, 禁食、补液, 血流动力学改变者补充血容量。急诊超声排除肝硬化情况后, 对胃内积血采取胃肠减压引流, 冰盐水冲洗后予胃镜检查(Olympus GIF 260电子胃镜)。术中反复冲洗残存胃内积血及内容物至视野清洗, 发现出血时立即镜下止血, 止血方法结合患者实际情况进行选择, 包括8%去甲肾上腺素(1:10000肾上腺素, 用Olympus NM-1K 型注射针注射)喷洒、凝血酶溶液、止血钳(Olympus MD850型钛夹)、热活检钳、高频氩气电凝等, 术中避免破坏已形成的血凝块。

1.3 观察指标

1.3.1 病变出血征象分级: 根据Forrest分级: 喷射样出血, 为I a级; 活动性渗血, 为I b级; 血管暴露, 为II a级; 可见血凝块附着, 为II b级; 基底黑色, 为II c级; 基底洁净, 为III级。

1.3.2 出血检出情况及止血成功率: 比较两组胃镜下的出血与活动性出血检出率、止血成功率。止血成功的判定标准: 胃镜下出血停止, 生命体征逐渐恢复正常, 呕血消失, 3-5 d内患者粪便颜色由黑转黄, 分辨隐血试验阴性, 胃管引流液正常, 胃镜证实无出血。

1.3.3 止血效果: 比较两组出血量、输血率、住院时

间、胃镜止血后再出血率。再出血判定标准: 内镜下止血成功后患者再次出现呕血或黑便症状且经补充足够血容量后仍血压心率仍未恢复正常, 内镜复查见原出血病灶或其边缘有出血点。

统计学处理 采用统计学软件SPSS19.0对研究数据进行处理, 计量资料采用mean \pm SD表示, 比较行 t 检验; 计数资料用构成比 n (%)表示, 采取 χ^2 检验, 当理论频数 <5 时采取连续校正卡方检验, 等级资料采取秩和检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病变出血征象分级 两组病变出血的Forrest分级均在I a-II b级, 分级结果无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 出血检出情况及止血成功率 两组出血检出率、活动性出血检出率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组止血成功率分别为91.67%和93.55%, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.3 止血效果 超早期组出血量、住院时间及输血率均显著低于早期组($P<0.05$)。两组再出血率的差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

3 讨论

上消化道出血为消化科急症, 严重者往往来势凶猛, 短时间内即可导致休克, 快速找到病因并有效止血是改善患者预后的关键^[4]。目前该病的止血措施包括内镜下止血、药物喷洒、机械止血等, 其中内镜下止血在临床上应用最为广泛^[5]。

相关证据显示^[6,7], 急诊胃镜的检查时间对患者止

表 3 两组止血效果的比较 (mean ± SD)

分组	n	出血量 (mL)	住院时间 (d)	输血率 n (%)	再出血率 n (%)
超早期组	48	174.58 ± 13.14	5.71 ± 1.65	2 (4.17)	5 (10.42)
早期组	62	184.65 ± 16.24	7.02 ± 2.01	10 (16.13)	5 (8.06)
t/χ ²	—	3.499	3.660	3.983	0.047 ¹
P	—	0.001	0.000	0.046	0.828

¹连续校正卡方值。

血效果有一定影响, 目前已公认应在出血后24 h内行胃镜检查, 且时间越早止血成功率越高。为进一步分析最佳检查时间, 本研究对患者检查时间进行了细分, 将发病8 h内入院并行胃镜检查的患者纳入超早期组, 发病8-24 h内入院并行胃镜检查的患者纳入早期组, 对比结果显示, 两组病变出血的Forrest分级无统计学意义, 出血与活动性出血的检出率均无明显差异。内镜治疗技术发展迅速, 胃镜检查可于直视下快速明确出血部位及原因, 是上消化道出血的有效检查手段^[8,9]。急性出血时易引起应激状态, 使胃黏膜的更新速度受到影响, 24 h或更短时间内无法让出血病灶复原^[10,11], 故超早期与早期胃镜检查均可获得较高的出血与活动性出血检出率。

本研究中两组操作过程中均未发生与胃镜操作相关的并发症, 无患者死亡。两组各有4例患者为动脉出血, 内镜下止血失败转外科手术治疗, 止血成功率分别为91.67%和93.55%, 无明显差异。笔者将首次止血失败的原因总结为以下几点: (1)出血量大者内镜下视野不清, 难以判断出血部位, 盲目喷洒或注射药物难以有效止血, 且还可能加重正常组织损伤^[12]; (2)钛夹无法准确放入直径>3 mm的动脉, 也无法将其与正常组织一并夹持; (3)慢性溃疡基底部瘢痕形成的患者, 若面积较大, 则不宜用钛夹夹闭, 原因在于钛夹夹持后易与肉芽组织一起自然脱落^[13]。

在止血效果方面, 超早期组出血量、住院时间及输血率均显著低于对照组, 提示超早期胃镜检查可有效避免后续出血, 在出血进一步恶化前已实现了内镜下止血, 减少了出血量与输血率。另外, 超早期组患者住院时间的缩短还体现出较大的经济价值, 有利于减轻患者经济负担。值得注意的是, 早期胃镜检查可能存在胃内容物误吸及视野不清的问题^[14-16], 应重视胃肠减压及冲洗的作用, 胃镜操作时置管、冲洗, 尽可能避免以上问题。笔者认为, 为进一步提高胃镜检查的止血效果, 内镜下治疗过程中应把握好以下细节: (1)选择8%去甲肾上腺素或尽量冰盐水进行冲洗, 获得清晰视野的同时还可收缩血管, 强化止血效果^[17]; (2)氩气刀探头应与出血灶保持3 mm左右的距离^[18], 过近或过远对止血效果均有较

大影响, 故对医师的操作水平有较高要求; (3)钛夹的放置角度应与出血点成90°, 以免滑脱, 双翼应完全张开且一并夹持正常组织^[19,20], 才可有效夹闭止血。

总之, 超早期、早期胃镜检查均可高效检查上消化道出血患者的出血灶并止血, 而超早期胃镜检查可在出血恶化前有效止血, 减少了患者出血量与输血率, 住院时间更短, 值得推广。

文章亮点

实验背景

上消化道出血是消化道疾病较为严重的并发症类型, 该病的发病率高、病情发展迅速, 对人类的身体健康产生了严重的破坏。

实验动机

本文主要结合天津新生态城医院消化科110例上消化道出血患者的病情, 比较超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响。实验表明超早期、早期胃镜检查均可高效检出上消化道出血患者的出血灶并止血, 而超早期胃镜检查可减少患者出血量与输血率, 住院时间更短, 效果更佳。因此本文对超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响研究具有较高的价值。

实验目标

本文研究的主要目标是为了对上消化道出血患者的病情进行及时、准确的治疗, 通过本研究证明超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血的效果较为显著, 对往后相关领域的发展产生了良好的推动作用。

实验方法

患者均于入院后立即行常规血压、心率、心电图、血常规、等检查, 禁食、补液, 血流动力学改变者补充血容量。对患者的出血情况及止血成功率进行观察, 比较两组胃镜下的出血与活动性出血检出率、止血成功率。同时观察两组患者的止血效果, 比较两组出血量、输血

率、住院时间、内镜止血后再出血率。

实验结果

比较发现两组检查数据, 差异无统计学意义($P>0.05$). 因此, 超早期、早期胃镜检查均可高效检出上消化道出血患者的出血灶并止血, 而超早期胃镜检查可减少患者出血量与输血率, 住院时间更短, 效果更佳。

实验结论

急诊胃镜检查时间对患者止血效果有一定影响, 目前已公认应在出血后24 h内行胃镜检查, 且时间越早止血成功率越高。本研究中两组操作过程中均未发生与内镜操作相关的并发症, 无患者死亡。超早期、早期胃镜检查均可高效检查上消化道出血患者的出血灶并止血, 而超早期胃镜检查可在出血恶化前有效止血, 减少了患者出血量与输血率, 住院时间更短, 值得推广。

展望前景

笔者认为, 对于上消化道出血患者, 选择胃镜检查有助于提升病变的整体检出率, 在查明了出血原因的基础上, 采取镜下止血治疗, 能够有效提升患者的治疗效果, 同时还能够控制死亡病例的出现。因此, 在未来相关领域治疗中, 上消化道出血行胃镜检查值得推广。

4 参考文献

- 1 王海燕, 顿晓熠, 柏愚. 中国上消化道出血的临床流行病学分析. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 83-88 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.02.007]
- 2 贺东, 李苗苗. 内镜止血在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗中的应用价值. 临床医学研究与实践 2017; 2: 48-49 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201721023]
- 3 黄越前, 符业阳. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者胃镜检查时间与疗效的关系. 广东医学 2015; 36: 750-751
- 4 蔡玲, 张玫, 赵丹丹. 2056例上消化道出血病因构成及相关因素分析. 首都医科大学学报 2015; 36: 978-981 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2015.06.026]
- 5 张东伟, 许树长, 王志荣. 内镜下金属钛夹与注射止血治疗急性非静脉曲张性上消化道出血疗效观察. 中华实用诊断与治

- 疗杂志 2013; 27: 931-932 [DOI: 10.11756/j.issn.1674-3474.2013.09.051]
- 6 韦荣芬, 于冰, 吴长亮. 急诊胃镜在上消化道出血患者中的应用与护理. 广西医科大学学报 2014; 31: 162-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-930X.2003.03.083.]
- 7 贾国法, 单红, 朱良松. 几种内镜下止血措施在非静脉曲张性上消化道出血中的选择应用. 临床消化病杂志 2011; 23: 175-179 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2011.03.14]
- 8 苟菊花. 急性非静脉曲张上消化道出血的内镜治疗. 胃肠病学和肝病杂志 2016; 25: 825-827 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.07.026]
- 9 林敏. 急诊胃镜止血夹止血联合药物治疗溃疡性上消化道出血的疗效观察. 临床合理用药杂志 2016; 9: 64-65 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.24.030]
- 10 史宁, 李锐, 胡营滨. OTSC金属夹治疗难治性急性非静脉曲张性上消化道出血的效果评估. 中国内镜杂志 2017; 23: 98-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.04.019]
- 11 王学娟, 武凤中, 王彦. 内镜下治疗上消化道出血的临床效果分析. 影像研究与医学应用 2017; 1: 102-103 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3807.2017.01.065]
- 12 李彩丽, 孙泽群, 王斌. 超早期胃镜应用于急性非静脉曲张性上消化道出血的价值. 胃肠病学和肝病杂志 2013; 22: 1006-1008 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.10.018]
- 13 曹善成. 内镜止血与奥美拉唑在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗中的临床价值分析. 中国生化药物杂志 2017; 37: 172-174 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2017.09.074]
- 14 卜玲玲, 吴菁. 内镜下治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的临床效果. 检验医学与临床 2016; 13: 3512-3514 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.24.030]
- 15 彭艳妮. 内镜下不同方法治疗上消化道出血的疗效观察及护理分析. 实用临床医药杂志 2015; 19: 120-122 [DOI: 10.7619/jcmp.201506039]
- 16 卢东红, 唐星火, 林莉. 非甾体类抗炎药相关性上消化道出血的临床特点. 广西医科大学学报 2012; 29: 590-591 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-930X.2012.04.039]
- 17 赵恒芳, 宋瑛, 方雅丽. 上消化道出血病因及不同治疗方法疗效分析. 陕西医学杂志 2015; 44: 352-353 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2015.03.037]
- 18 Barkun AN, Adam V, Lu Y, Chen YI, Martel M. Using Hemospray Improves the Cost-effectiveness Ratio in the Management of Upper Gastrointestinal Nonvariceal Bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 36-44 [PMID: 27749635 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000709]
- 19 Garber A, Jang S. Novel Therapeutic Strategies in the Management of NonVariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clinical endoscopy* 2016; 49: 421-24
- 20 Park T, Wassef W. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 603-608 [PMID: 25229258 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000123]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



急性下消化道出血的临床特征及急诊肠镜诊断策略研究

何银云, 陆 烨, 刘 奇

何银云, 绍兴市中心医院急诊科 浙江省绍兴市 312000

陆烨, 刘奇, 绍兴市中心医院消化科 浙江省绍兴市 312000

何银云, 主治医师, 研究方向为急诊科高血压、糖尿病、心脏病及脑卒中.

作者贡献分布: 此课题由何银云、陆烨及刘奇设计; 研究过程由何银云、陆烨及刘奇操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陆烨与刘奇完成; 本论文写作由何银云完成.

通信作者: 何银云, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市柯桥区华宇路1号, 绍兴市中心医院急诊科. 2171699465@qq.com

收稿日期: 2018-07-12

修回日期: 2018-08-14

接受日期: 2018-08-21

在线出版日期: 2018-09-18

Clinical features of acute lower gastrointestinal bleeding and its diagnostic strategy with emergency enteroscopy

Yin-Yun He, Ye Lu, Qi Liu

Yin-Yun He, Ye Lu, Qi Liu, Department of Emergency, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Ye Lu, Qi Liu, Department of Gastroenterology, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yin-Yun He, Attending Physician, Department of Emergency, Shaoxing Central Hospital, 1 Huayu road, Keqiao District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. 2171699465@qq.com

Received: 2018-07-12

Revised: 2018-08-14

Accepted: 2018-08-21

Published online: 2018-09-18

Abstract

AIM

To investigate the clinical features of acute lower

gastrointestinal bleeding and its diagnostic strategy with emergency enteroscopy.

METHODS

Two hundred and ten patients with acute lower gastrointestinal bleeding at our hospital from January 2014 to December 2017 were selected, and the clinical features of acute lower gastrointestinal bleeding were analyzed. The patients were then divided into two groups based on the bowel preparation method used: a cleansing enema group (169 cases) and an oral cathartic group (41 cases). The influence of intestinal tract cleanliness on emergency enteroscopy diagnosis was then analyzed.

RESULTS

The ratio of males to females in 210 patients was 1.50:1. The elderly, middle-aged, and young patients accounted for 45.71% (96/210), 29.05% (61/210), and 25.24% (53/210), respectively. There were 10.48% of hidden blood loss and 89.52% of overt blood loss. The hemorrhage was mostly common with melena, bright red bloody stools, and dark red bloody stools. The bleeding was mostly caused by intestinal inflammation or infection (35.71%) and polyps of the rectum and colon (20.95%). Colorectal cancer, intestinal inflammation or infection, and polyps of the rectum and colon were main causes in the elderly group. Intestinal inflammation or infection, polyps of the rectum and colon, and colorectal cancer were main causes in the middle-aged group. Intestinal inflammation or infection, polyps of the rectum and colon, and vascular disease were main causes in the young group. The excellent rate of intestinal tract cleanliness in the cleansing enema group was lower than that of the oral cathartic group ($P < 0.05$). The diagnostic accuracy of enteroscopy with excellent, good, and poor cleanliness was 91.04% (61/67), 80.85% (38/47), and 52.42% (65/124), respectively. The diagnostic accordance rate of enteroscopy with excellent or good cleanliness was

higher than that of enteroscopy with poor cleanliness ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the diagnostic accordance rate between enteroscopy with excellent and good cleanliness ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Acute lower gastrointestinal hemorrhage is common in males and the elderly population. Main causes are intestinal inflammation and polyps of the rectum and colon, and there is certain difference in the causes of bleeding in patients of different ages. Hemorrhage is mostly common with melena, bright red bloody stools, and dark red bloody stools. Good intestinal tract cleanliness can increase the diagnostic rate of emergency enteroscopy, and the intestinal tract cleanliness associated with oral cathartic is better than that of cleansing enema. Therefore, based on patient's hemodynamic stability, using bowel preparation with oral cathartic can improve the diagnostic accordance rate.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute lower gastrointestinal bleeding; Clinical features; Emergency enteroscopy; Intestinal tract cleanliness

He YY, Lu Y, Liu Q. Clinical features of acute lower gastrointestinal bleeding and its diagnostic strategy with emergency enteroscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(26): 1556-1561 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1556.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i26.1556>

摘要

目的

探讨急性下消化道出血的临床特征及急诊肠镜诊断策略。

方法

选择2014-01/2017-12绍兴市中心医院接诊的210例急性下消化道出血患者为研究对象, 分析急性下消化道出血的临床特征; 将210例患者按肠道准备方式分为清洁灌肠组169例、口服泻药组41例, 分析不同肠道清洁度对急诊肠镜诊断的影响。

结果

210例患者中男女比例为1.50:1; 老年、中年、青年患者分别占45.71%(96/210)、29.05%(61/210)、25.24%(53/210)。隐性失血10.48%, 显性失血89.52%; 出血方式以黑便、鲜红色血便、暗红色血便最为常见, 出血病因以肠道炎症或感染发病最为常见, 占35.71%, 其次为结直肠息肉, 占20.95%。老年组中发病以结直肠癌、肠道炎症或感染、结直肠息肉为主。中年组以肠道炎症或感染、结直肠息肉、结直肠癌为主。青年组以肠道炎症或感染、结直肠息肉、血管病变为主, 清洁灌肠组中肠道清洁度优良率低

于口服泻药组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 清洁度优、良、差的肠镜诊断准确率为91.04%(61/67)、80.85%(38/47)、52.42%(65/124), 清洁度优、良时肠道诊断符合率均高于清洁度差, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 清洁度优时肠道诊断符合率与清洁度良比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

急性下消化道出血在男性中常见, 老年人为多发人群, 病因多为肠道炎症、结直肠息肉, 不同年龄段出血病因存在一定的差异; 出血多以黑便、鲜红色血便、暗红色血便为主; 肠道清洁度优能提高急诊肠镜的诊断率, 而口服泻药肠道清洁度优于清洁灌肠, 临床在患者血流动力学稳定的基础上, 应尽可能以口服泻药实施肠道准备, 以提高诊断符合率。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性下消化道出血; 临床特征; 急诊肠镜; 肠道清洁度

核心提要: 本研究发现急性下消化道出血在男性中常见, 老年人为多发人群, 病因多为肠道炎症、结直肠息肉, 出血多以黑便、鲜红色血便、暗红色血便为主。对于疑似急性下消化道出血患者, 可通过口服泻药清洁肠道进行诊断能减少误诊率、漏诊率。

何银云, 陆烨, 刘奇. 急性下消化道出血的临床特征及急诊肠镜诊断策略研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(26): 1556-1561 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1556.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i26.1556>

0 引言

下消化道出血在消化内科中较为常见, 是指Treitz韧带、十二指肠空肠移行部以下肠道的出血, 可造成全身血流动力学、循环灌注不足、贫血的征象, 发病率占消化道出血的20%^[1,2]。急性下消化道出血病情严重时可导致患者出现不同程度的氮质血症、发热、贫血、血容量下降所致的周围循环衰竭重症, 甚至可引起失血性休克、死亡^[3-5]。因下消化道出血病因复杂, 特别是小肠出血, 诊断难度较大, 有较高的误诊率和漏诊率。肠镜下的治疗优势和直观表现使其成为临床诊治下消化道出血的首选方式。一般情况下, 急诊肠镜需快速行肠道准备, 包括清洁灌肠、口服泻药等, 前者相对简单便捷, 后者需4 h甚至更久行肠道准备, 在临床中难以广泛普及; 但与口服泻药相比, 清洁灌肠肠道清洁度较差, 完成全肠镜检查难度较大^[6-8]。本研选择我院接诊的210例急性下消化道出血患者为研究对象, 分析急性下消化道出血的临床

表 1 急性下消化道出血病因分布情况

疾病种类	亚类	n (%)
肠道炎症或感染	克罗恩病	5 (2.38)
	溃疡性结肠炎	43 (20.48)
	感染性肠炎	2 (0.95)
	放射性肠炎	1 (0.48)
	治疗相关性肠道溃疡	8 (3.81)
	嗜酸性粒细胞性肠炎	1 (0.48)
	其他	15 (7.14)
结直肠癌	—	36 (17.14)
结直肠息肉	—	44 (20.95)
痔疮	—	15 (7.14)
血管病变	毛细血管扩张	6 (2.86)
	缺血性肠病	3 (1.43)
	血管畸形	11 (5.24)
	肝硬化伴直肠静脉曲张	1 (0.48)
小肠肿瘤	—	6 (2.86)
肠道憩室	—	13 (6.19)

特征及急诊肠镜诊断策略. 现将研究结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-01/2017-12绍兴市中心医院接诊的210例急性下消化道出血患者为研究对象, 其中男126例, 女84例; 年龄18-88岁, 平均年龄55.31岁±2.31岁.

1.2 方法 入选标准: (1)纳入标准: 主诉便血, 临床表现为暗红色血便、鲜红色血便、黑便、脓血便、便后滴血; 经小肠造影、结肠镜检查等方式确诊为急性下消化道出血; 年龄≥18岁; 认知功能正常者. (2)排除标准: 下消化道出血; 入组前10 d内接受腹部外科手术者; 精神异常、依从性差者; 不耐受急诊肠镜检查者.

记录患者年龄、性别; 结合患者体征、病史、实验室检查综合判断发病原因、出血方式. 年龄分布: 年龄<45岁为青年, 45-59岁为中年, ≥60岁为老年.

肠道准备方式分为清洁灌肠组、口服泻药组, 清洁灌肠组: 采用500-3000 mL的0.9%的生理盐水对患者行多次灌肠, 至灌出液为血水样或清水样、无明显粪渣时, 实施肠镜检查. 叮嘱患者在灌入完成后尽可能保留片刻, 利于软化残留粪便, 对肠道发挥充分冲洗的作用. 口服泻药组: 在1 L水中加入1袋复方聚乙二醇电解质散(深圳万和制药有限公司, 国药准字H20030828, 137.15 g/袋, 包含无水硫酸钠11.37 g、氯化钠2.93 g、氯化钾1.48 g、聚乙二醇118 g、碳酸氢钠3.37 g), 搅拌至粉末完全溶解后服用, 分别于检查前1晚、检查当日早上、检查前3-4 h各服1 L. 叮嘱患者服药后轻柔腹部、尽可能多走动, 以加快排泄. 分析不同肠道清洁度

下急诊肠镜的诊断价值. 灌肠准备质量: 肠道黏膜无血液、粪渣、血凝块覆盖者为优, 肠道黏膜表面血液或血凝块、粪便不足25%, 经内镜下冲洗抽吸对观察无明显影响者为良, 有大量成形大便或血凝块在肠腔中, 甚至无法通过肠镜者为差. 优良率 = 优率+良率.

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件, mean±SD表示计量资料, 采用t检验; n(%)表示计数资料, 采用χ²检验, 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 临床特征 210例患者中隐性失血22例(10.48%), 显性失血188例(89.52%); 临床表现: 鲜红色血便53例(25.24%), 暗红色血便46例(21.90%), 黏液脓血便27例(12.86%), 仅大便潜血阳性14例(6.67%), 黑便70例(33.33%); 以肠道炎症或感染发病最为常见, 占35.71%(75/210), 其次为结直肠息肉, 占20.95%(44/210). 210例患者中男女比例为1.50:1; 老年、中年、青年患者分别占45.71%(96/210)、29.05%(61/210)、25.24%(53/210); 老年组中发病以结直肠癌、肠道炎症或感染、结直肠息肉为主; 中年组以肠道炎症或感染、结直肠息肉、结直肠癌为主; 青年组以肠道炎症或感染、结直肠息肉、血管病变为主(表1和2).

2.2 肠道准备清洁度对急诊肠镜检查的影响 210例患者中肠道准备方式: 清洁灌肠169例、口服泻药41例. 清洁灌肠组中肠道清洁度优良低于口服泻药组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3). 清洁度优、良、差的

表 2 不同年龄急性下消化道出血病因分布情况 n (%)

疾病种类	老年组 ($n = 96$)	中年组 ($n = 61$)	青年组 ($n = 53$)
肠道炎症或感染	22 (22.93)	23 (37.70)	30 (56.60)
结直肠癌	27 (28.13)	8 (13.11)	1 (1.89)
结直肠息肉	22 (22.93)	16 (26.23)	6 (11.32)
痔疮	6 (6.25)	4 (6.56)	5 (9.43)
血管病变	11 (11.46)	4 (6.56)	6 (11.32)
小肠肿瘤	2 (2.08)	3 (4.92)	1 (1.89)
肠道憩室	6 (6.25)	3 (4.92)	4 (7.55)

表 3 不同肠道准备方式清洁度比较 n (%)

分组	优	良	差	优良率
清洁灌肠组 ($n = 169$)	41 (24.26)	13 (7.69)	115 (68.05)	54 (31.95)
口服泻药组 ($n = 41$)	26 (63.41)	6 (14.63)	9 (21.95)	32 (78.05)
Z/χ^2		$Z = 5.302$		$\chi^2 = 28.993$
P		0.000		0.000

肠镜诊断准确率为91.04%(61/67)、80.85%(38/47)、52.42%(65/124); 清洁度优、良时肠道诊断符合率均高于清洁度差, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 28.906$ 、 11.502 , $P = 0.000$ 、 0.007); 清洁度优时肠道诊断符合率与清洁度良比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 2.512$, $P = 0.113$).

3 讨论

急性下消化道出血在消化科较为常见, 短时间内出血量可超过800 mL, 病情危重, 可危及患者生命安全, 在老年人中其发病率可能会超过上消化道出血. 下消化道出血与上消化道出血相比其结构要冗长, 会增加诊治难度^[9-12]. 本研究中, 210例患者男女比例为1.50:1, 提示男性更易发生急性下消化道出血, 这可能与男性饮酒、吸烟、社会压力和工作压力大有关. 本研究中, 急性下消化道出血的病因以肠道炎症或感染、结直肠息肉、结直肠癌较为常见, 且不同年龄段表现存在差异. 肠道炎症或感染可表现为腹胀、腹痛、便秘、便血等多种症状, 常见的肠道炎症为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 是多种因素相互作用的结果, 如免疫、环境、遗传、感染等^[13-15]. IBD以慢性腹泻、黏液脓血便、肠穿孔、肠梗阻、腹部包块等为临床表现. 结直肠息肉的常见发病部位为乙状结肠、直肠、横结肠, 根据病理可分为炎性息肉、腺瘤样息肉、增生性息肉, 其中腺瘤样息肉发病率最高, 被认为是癌前状态之一^[16-18]. 结直肠息肉的发生与结肠癌关系密切, 随着其体积的增大, 会增加其癌变风险. 结直肠癌的发病率会随着饮食习惯的改变、年龄增长逐渐增加, 青年结直肠

癌患者的早期症状隐匿, 患者自身对疾病的不重视, 加上临床医生缺乏对青年结肠癌患者的警惕性, 易出现误诊、漏诊^[19-21]. 青年结直肠癌患者的恶性程度高、分化程度低, 早期给予明确程度是降低患者病死率的关键. 故对合并黑便的青年患者, 尤其是伴有结直肠癌家族史者, 应尽早给予结肠镜检查.

本研究中, 急性下消化道出血主要表现为鲜红色血便、暗红色血便、黑便. 慢性结肠炎是诱发便血的重要因素, 部分感染在老年人中较为常见, 如大肠杆菌0157:H7性结肠炎、沙门氏菌性结肠炎等, 可造成患者出现血性腹泻. 便血与疾病密切相关, 大量便血多为结直肠癌、急性坏死性肠炎、肠道平滑肌瘤、直肠息肉自行坏死脱落等, 中等量便血多为内痔、直肠息肉、结直肠癌等, 少量便血则多见肠套叠、痔等; 便血颜色与疾病关系密切, 鲜红色血便多来自乙状结肠、直肠、肛管、结肠长短出血可与粪便混杂^[22-24]. 部分患者肠道蠕动较慢, 肠道内血液停留的时间较长, 可表现为暗红色血便或黑便. 便血常伴剧烈腹痛, 多因肠套叠、结肠癌、出血性坏死性肠炎以及其他肠道肿瘤所致的穿孔和梗阻等引起. 急性下消化道出血多以显性失血有关, 与表现为鲜红色血便、暗红色血便等有关.

肠镜是评估急性下消化道出血的首选且重要手段, 能明确出血类型和部位, 及时发现再出血高风险病灶或活动性出血灶^[25]. 在条件允许的前提下, 应在肠镜插入与退出时对结肠黏膜认真观察, 以明确出血部位, 并对残余粪便积极冲洗, 尽可能将肠镜送至肠末端, 将小肠出血来源的可能排除^[26-28]. 急诊肠镜实施前需给予患

者充分的肠道准备. 本研究中, 清洁灌肠组中肠道清洁度优良低于口服泻药组, 提示口服泻药行肠道准备效果更优. 复方聚乙二醇电解质溶液主要成分包括氯化钾、碳酸氢钠、氯化钠、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)4000等, 其中PEG4000属长链高分子聚合物, 可经分子间氢键发挥固定肠道水分子作用, 使粪便的含量增加, 促进粪便排泄和肠蠕动, 不会被消化道吸收代谢, 不易造成水电解质紊乱, 有较高的安全性^[29,30]. PEG因具有等渗液、有效性、非爆炸性、非吸收性在临床中被广泛使用, 但因引液体量大, 可导致患者发生轻微恶心、呕吐、腹胀等不良反应, 但不会对治疗造成影响. 清洁灌肠多以生理盐水注入结肠, 借助体位的适当改变以发挥冲洗肠道的作用. 本研究中, 清洁度优、良时肠道诊断符合率均高于清洁度差, 提示急诊肠镜的诊断优势充分发挥出来与肠道清洁度密切相关. 在急诊肠镜检查前将结肠中的血块、粪便和陈旧性血液充分清除可获得清晰视野, 且于血流动力学稳定时实施检查, 避免出现肠道穿孔等不良现象, 提高诊断率. 本研究仍存在一定的不足之处, 如未与他人研究结果相比较、未分析急诊肠镜诊断不同程度急性下消化道出血的诊断价值等, 后期仍需深入研究.

总之, 急性下消化道出血在男性中常见, 老年人为多发人群, 病因多为肠道炎症、结直肠息肉, 不同年龄段出血病因存在一定的差异; 出血多以黑便、鲜红色血便、暗红色血便为主; 肠道清洁度优能提高急诊肠镜的诊断率, 而口服泻药肠道清洁度优于清洁灌肠, 临床在患者血流动力学稳定的基础上, 应尽可能以口服泻药实施肠道准备, 以提高诊断符合率.

文章亮点

实验背景

本文主要研究的是急性下消化道出血的临床特征及急诊肠镜诊疗策略, 由于急诊科急性下消化道出血误诊、漏诊较多, 总结急性下消化道出血的临床特征能够进一步提高其急诊科诊断有效率.

实验动机

本文重点调查急性下消化道出血的临床特征, 并对比不同肠道准备方式对急诊肠镜诊断效果的影响, 探讨口服泻药与清洁灌肠对急诊肠镜诊断效果的影响情况, 为急性下消化道出血急诊急救诊疗验证最佳肠道准备方式, 对急诊科在急性下消化道出血急救中有重要意义.

实验目标

本文主要观察急性下消化道出血患者出血及疾病诱因情况, 分析不同性别、不同年龄的临床特征, 为急诊科收治急性下消化道出血快速诊断提供依据. 同时通过对比口服泻药与清洁灌肠两种肠道准备方式, 为急诊肠镜诊断前肠道准备提供最佳方案, 从而提高急诊肠镜诊断有效率.

实验方法

本文主要采取的是回顾性分析研究方式, 通过抽取病例, 统计患者年龄、性别、发病原因、出血方式等病案资料, 对急诊肠镜检查前采取的不同肠道准备方式进行比较, 分析结果, 目前国内相关研究报道并不多, 具有一定的新颖性.

实验结果

本文通过调查总结, 发现急性下消化道出血在男性中常见, 老年人为多发人群, 病因多为肠道炎症、结直肠息肉, 不同年龄段出血病因存在一定的差异; 出血多以黑便、鲜红色血便、暗红色血便为主; 肠道清洁度能提高急诊肠镜的诊断率, 其中口服泻药肠道清洁度优于清洁灌肠, 为急性下消化道出血急诊诊断提供了较好的依据, 有一定的临床参考价值.

实验结论

本文研究结果表明老年男性为急性下消化道出血的高发人群, 且多以肠道炎症及结直肠息肉为主, 通过口服泻药能够进一步提高急诊肠镜诊断效果, 在今后的急诊科工作中, 对于疑似急性下消化道出血患者, 可通过年龄、性别等资料进行快速诊断识别, 进一步通过清洁肠道实施急诊肠镜诊断的方式, 减少临床误诊率、漏诊率, 对救治急性下消化道出血有积极意义.

展望前景

由于工作原因, 我们未能进行系统评价, 对急诊肠镜诊断不同程度急性下消化道出血的诊断价值也未进一步探讨, 后期可通过进一步检索对照同行相关研究报道, 在病例样本量充足的前提下丰富研究方法, 多角度进行深入研究.

4 参考文献

- 1 吴东. 急性下消化道出血的诊治. 中华全科医师杂志 2017; 16: 337-341 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2017.05.001]
- 2 吕俊生, 杨建伟, 慕星. 垂体后叶素在下消化道出血中的应用. 中国医刊 2014; 49: 65-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2014.02.028]

- 3 Feinman M, Haut ER. Lower gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 55-63 [PMID: 24267497 DOI: 10.1016/j.suc.2013.10.005]
- 4 夏国友. 急性下消化道出血的诊断及治疗(附32例报告). 实用临床医药杂志 2016; 20: 145-146 [DOI: 10.7619/jcmp.201601053]
- 5 Ren JZ, Zhang MF, Rong AM, Fang XJ, Zhang K, Huang GH, Chen PF, Wang ZY, Duan XH, Han XW, Liu YJ. Lower gastrointestinal bleeding: role of 64-row computed tomographic angiography in diagnosis and therapeutic planning. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4030-4037 [PMID: 25852291 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.4030]
- 6 张龙方, 韩全利, 邵美玲. 经腹超声联合肠镜检查在老年人缺血性肠病诊断及治疗中的应用. 中华老年多器官疾病杂志 2014; 13: 37-40 [DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.00009]
- 7 李贵庆, 高雪峰, 王梅. 蠕动冲洗泵在严重急性下消化道出血急诊肠镜中的应用. 江苏医药 2017; 43: 1273-1274 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.17.020]
- 8 Nakatsu S, Yasuda H, Maehata T, Nomoto M, Ohinata N, Hosoya K, Ishigooka S, Ozawa S, Ikeda Y, Sato Y, Suzuki M, Kiyokawa H, Yamamoto H, Itoh F. Urgent computed tomography for determining the optimal timing of colonoscopy in patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Intern Med* 2015; 54: 553-558 [PMID: 25786443 DOI: 10.2169/internalmedicine.54.2829]
- 9 关晓军, 邵秀茹, 刘冀伟. 以急性下消化道出血为首表现的白血病房浸润肠镜特点. 白血病学·淋巴瘤 2014; 23: 195-198 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2014.04.002]
- 10 宋国威, 李立新, 孙雪. 粪便潜血检测定量法在结肠直肠癌及其他下消化道出血性疾病中的应用分析. 河北医药 2016; 38: 1198-1200 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2016.08.025]
- 11 Aoki T, Nagata N, Niikura R, Shimbo T, Tanaka S, Sekine K, Kishida Y, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N. Recurrence and mortality among patients hospitalized for acute lower gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 488-494.e1 [PMID: 24997327 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.023]
- 12 李银玲, 王炳元. 下消化道出血的诊断. 中国临床医生杂志 2016; 44: 6-9 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2016.12.003]
- 13 马德发, 章燕红. 下消化道出血857例患者病因分析. 浙江临床医学 2015; 17: 620-621
- 14 Nakamura S, Matsumoto T, Sugimori H, Esaki M, Kitazono T, Hashizume M. Emergency endoscopy for acute gastrointestinal bleeding: prognostic value of endoscopic hemostasis and the AIMS65 score in Japanese patients. *Dig Endosc* 2014; 26: 369-376 [PMID: 24168099 DOI: 10.1111/den.12187]
- 15 Holster IL, Brullet E, Kuipers EJ, Campo R, Fernández-Atutxa A, Tjwa ET. Hemospray treatment is effective for lower gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2014; 46: 75-78 [PMID: 24218304 DOI: 10.1055/s-0033-1344988]
- 16 张莹, 高守阳, 李长锋. 内镜诊断820例下消化道出血病因回顾性分析. 中国实验诊断学 2016; 20: 1520-1522
- 17 Nagata N, Niikura R, Aoki T, Moriyasu S, Sakurai T, Shimbo T, Shinozaki M, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Uemura N. Role of urgent contrast-enhanced multidetector computed tomography for acute lower gastrointestinal bleeding in patients undergoing early colonoscopy. *J Gastroenterol* 2015; 50: 1162-1172 [PMID: 25812518 DOI: 10.1007/s00535-015-1069-9]
- 18 黄郭灏, 任建庄, 韩新巍. 下消化道出血的急诊动脉造影及栓塞治疗. 实用放射学杂志 2014; 30: 1585-1588 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2014.09.045]
- 19 查正伟, 彭琼. 47例缺血性结肠炎的临床特点及内镜表现. 实用临床医药杂志 2014; 21: 198 [DOI: 10.7619/jcmp.201421076]
- 20 Ayaru L, Ypsilantis PP, Nanapragasam A, Choi RC, Thillanathan A, Min-Ho L, Montana G. Prediction of Outcome in Acute Lower Gastrointestinal Bleeding Using Gradient Boosting. *PLoS One* 2015; 10: e0132485 [PMID: 26172121 DOI: 10.1371/journal.pone.0132485]
- 21 曹磊, 赵宁军, 陈可. 32例急性下消化道大出血的治疗. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2015; 10: 294-296 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2015.03.034]
- 22 王宇, 陈新光, 沙素梅. 急诊内科老年人下消化道出血病因分析及结肠镜检查探讨. 中国医药导刊 2017; 19: 977-980
- 23 马娟, 邓卫平, 曾志刚. 938例下消化道出血的临床病因分析. 中华急诊医学杂志 2014; 23: 1358-1361 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.12.013]
- 24 肖烨, 赵宁军. 46例急性下消化道大出血的临床处理分析. 徐州医学院学报 2014; 34: 624-625
- 25 李晓, 彭俊. 改良冲洗管在下消化道大出血急诊结肠镜检查中的应用. 护理研究 2014; 28: 1639-1639 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2014.13.046]
- 26 Niikura R, Nagata N, Shimbo T, Sakurai T, Aoki T, Moriyasu S, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Yamada A, Hirata Y, Koike K, Akiyama J, Uemura N. Adverse Events during Bowel Preparation and Colonoscopy in Patients with Acute Lower Gastrointestinal Bleeding Compared with Elective Non-Gastrointestinal Bleeding. *PLoS One* 2015; 10: e0138000 [PMID: 26368562 DOI: 10.1371/journal.pone.0138000]
- 27 邓卫平, 马娟, 徐丽妹. 老年患者结肠镜检查的临床特点研究. 中国全科医学 2017; 20: 1592-1596 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.13.013]
- 28 吕志强, 谈涛, 马立芝. 急诊床旁结肠镜对急性下消化道大出血90例诊治分析. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2018; 13: 95-96 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2018.01.031]
- 29 张杨, 李春花, 王益卓. 随机对照研究分阶段口服低浓度复方聚乙二醇电解质溶液的结肠肠道准备效果. 第三军医大学学报 2018; 40: 345-349 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201711052]
- 30 樊紫青, 方海明, 钱诚. 不同服药速度对聚乙二醇电解质溶液肠道准备的效果评价. 中国内镜杂志 2017; 23: 5-8 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.05.002]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



食管胃底静脉曲张破裂出血内镜下治疗进展

孙鑫, 宋明全

孙鑫, 青岛大学在读研究生 山东省青岛市 266071

宋明全, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266000

宋明全, 主任医师, 主要从事胃肠内镜研究.

作者贡献分布: 本文综述由孙鑫完成; 宋明全审校.

通讯作者: 宋明全, 主任医师, 266000, 山东省青岛市黄岛区五台山路1677号, 青岛大学附属医院消化内科. songmingquan625@sina.com
电话: 0532-82919631

收稿日期: 2018-07-20

修回日期: 2018-08-13

接受日期: 2018-08-21

在线出版日期: 2018-09-18

Endoscopic treatments for esophageal gastric varices bleeding

Xin Sun, Ming-Quan Song

Xin Sun, Qingdao university, Qingdao 266071, Shandong province, China

Ming-Quan Song, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Correspondence to: Ming-Quan Song, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 1677 Wutaishan Road, Huangdao District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. songmingquan625@sina.com

Received: 2018-07-20

Revised: 2018-08-13

Accepted: 2018-08-21

Published online: 2018-09-18

Abstract

Esophageal gastric varices bleeding (EVV) is a common complication of cirrhosis with high mortality. Endoscopic treatment has been widely used in clinical practice

and is an important means to prevent and treat varices bleeding with remarkable curative effect, greatly improving the survival rate of patients. The esophagus is mainly supplied by the left gastric vein, most of which enters the varicose vein through the cardia from the anterior branch, and some of which is accompanied by the paraesophageal vein. The fundus of the stomach is supplied mostly by the left gastric vein and a small part by the short gastric system. This article reviews the current status on endoscopic treatments for EVV.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal gastric varices bleeding; Endoscopy; Variceal ligation; Injection sclerotherapy; Tissue glue

Sun X, Song MQ. Endoscopic treatments for esophageal gastric varices bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(26): 1562-1566 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1562.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1562>

摘要

食管胃底静脉曲张破裂出血(esophageal gastric varices bleeding, EVV)是肝硬化常见的并发症, 病死率高. 内镜下治疗已广泛应运于临床, 是预防和治疗EVV的重要手段, 疗效显著, 极大的提高了患者的生存率. 食管主要由胃左静脉供血, 大部分由前支经贲门进入曲张静脉, 部分伴有食管旁静脉. 胃底大部分由胃左静脉供血, 小部分则由胃短系统供血. 本文针对EVV内镜治疗现状及研究进展做一综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管胃底静脉曲张破裂出血; 内镜; 套扎治疗; 硬化治疗; 组织胶

核心提要: 本文就食管胃底静脉曲张破裂出血内镜下治疗进展作一综述。目前有内镜下曲张静脉套扎术、内镜下硬化剂注射术、内镜下组织黏合剂注射治疗以及内镜下联合治疗。及时有效的控制和预防出血是肝硬化和食管胃底静脉曲张患者延长生命、提高生活质量的关键。

孙鑫, 宋明全. 食管胃底静脉曲张破裂出血内镜下治疗进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1562-1566 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1562.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i26.1562>

0 引言

肝硬化是消化内科常见的一种慢性病, 世界范围内的年发病率约为100(25-400)/10万^[1]。在50%的肝硬化患者中可见食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV), 2年内的出血发生率约25%。较小直径的曲张静脉以每年8%的速度发展为较大直径的曲张静脉。食管胃底静脉曲张破裂出血(esophageal gastric varices bleeding, EVB)是肝硬化严重并发症, 年发生率为5%-15%, 6 wk病死率可达20%^[2]。胃底静脉曲张比食管静脉曲张少见, 仅见于5%-33%的门静脉高压症病人, 但是其一旦出血, 比食管静脉曲张出血更严重, 有更高的病死率, 且易反复出血。急性GOV出血的治疗: 药物治疗、内镜治疗、三腔二囊管压迫止血、经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)、外科手术治疗。有研究表明^[3], 对中、重度食管静脉曲张患者一级预防, 用非选择性 β 受体阻滞剂与内镜下曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)相比, 预防效果相当。在各级医院、各级临床医师均容易获得并快速掌握, 在怀疑食管静脉曲张破裂出血时, 药物治疗应作为首选的一线方案, 推荐非选择性 β 受体阻滞剂应用在轻度食管静脉曲张, Child-PughB、C级或RC阳性, 以及胃静脉曲张出血的一级预防。单纯药物治疗患者易于接受, 但曲张静脉不能短期内闭塞消失, 治疗所需疗程长, 一旦停药再出血发生率高, 曲张静脉在门静脉压过高情况下出血时通常较为凶险, 若伴有凝血功能障碍和肝功能低下时, 极易发生失血性休克甚至死亡。Mishra等^[4]比较了孤立性胃静脉曲张或已消除了食管静脉曲张的胃食管静脉曲张患者内镜下治疗与 β 受体阻滞剂的安全性及其效果, 患者既往有胃静脉出血史, 经过研究认为, 内镜氰基丙烯酸酯注射比 β 受体阻滞剂治疗防治胃静脉曲张出血和提高生存率更有效。一项Meta分析^[5]结果显示药物联合EVL治疗组在降低首次食管静脉曲张出血率上并无优势, 不良事件发生率也显著增加, 不建议药物联合EVL应用在食管静脉曲张的一级预防。三腔二囊管

压迫止血可作为药物或内镜治疗失败或无条件进行内镜或者TIPS治疗的挽救方法, 约80%-90%的出血患者得以控制, 但是有高达50%以上的再出血率, 同时患者痛苦大, 并发症多。TIPS对于存在高风险治疗失败的患者, 比如Child-PughC(<14分)或B级合并活动性出血的患者, 在药物及内镜治疗出血控制后尽早行TIPS治疗(72 h内, 最好24 h内)^[6,7]。TIPS是微创手术, 达到与外科分流相同的效果。但是也可发生分流道再狭窄或闭塞、肝功能受损、肝性脑病。一项荟萃分析^[8], 在通过比较静脉再出血率、支架或吻合口狭窄、肝性脑病的发生率TIPS均高于外科分流手术, 而且2、5年生存率显著低于外科分流手术, 根据研究不建议TIPS而是外科分流手术。TIPS微创手术费用昂贵、需要有丰富经验的医师操作、设备要求高、外科等后备支持, 所以在基层医院TIPS很难推广展开。外科手术适应症为药物或内镜治疗不能控制的出血或出血一度停止后5 d内再次出血, Child-Pugh A/B级者行急诊手术有可能挽救生命, 但目前没有证据支持外科手术作为TIPS治疗失败的挽救。Child-Pugh C级理想的选择为肝移植, 但是由于供体紧缺及肝移植技术的准入, 肝移植技术受到了限制。虽然手术分流和断流术能立即止血并维持门脉血流到肝脏, 有时可能会断流不彻底, 门静脉压力甚至更高, 手术创伤大, 胃的血瘀加重, 肝功能损伤加重, 因TIPS和分流手术原理相似, 所以两者均不适用于作为预防首次出血的措施, 可作为Child-Pugh A/B级患者药物或内镜治疗失败的挽救治疗。随着内镜技术的发展, 内镜下治疗EVB具有止血效果好、并发症少、安全性高等优点, 已成为EVB重要而有效的手段^[9-11]。本文就EVB内镜下治疗进展作一综述。

1 内镜下套扎术

EVL主要应用于食管静脉曲张。标准套扎法、密集套扎法及非密集螺旋形套扎法是目前EVL的主要方法。EVL的优点是能立即阻断血液, 建立一些缺血性坏死、肉芽组织, 并封闭静脉曲张以实现紧急止血, 并降低再出血的风险。对于中、重度食管静脉曲张、出血风险较大者可应用EVL预防首次静脉曲张出血。在急性食管静脉曲张出血、外科手术等其他方法治疗后仍再发出血等患者, 可以应用EVL。在LDRF分型中D1.0-D2.0可应用EVL, 当D>2.0 cm, EVL治疗后近期再发大出血风险增加。术后并发症: 食管狭窄、发热、大出血等。张晓亮等^[12]通过回顾分析56例食管静脉曲张破裂出血行EVL治疗患者的临床资料, 并没有发现患者术前术后肝功能有明显变化, 提示单独套扎不会引起急性肝损伤。一项荟萃分析指出食管静脉曲张破裂出血的首选治疗方法是食管静脉曲张套扎术^[13]。金燕等^[14]在对肝硬化食管静脉曲张

并接受EVL治疗的506例患者的资料分析指出, 术后早期再出血与性别、肝功能、凝血功能、腹水、治疗前呕血量及A1b水平等多种因素有关。一项研究特利加压素和奥曲肽联合内镜下EVL早期再出血疗效, 认为特利加压素和奥曲肽联合EVL有同样的安全性和有效性^[15]。目前对胃底静脉曲张结扎的治疗报道甚少, 认为胃底静脉曲张位于胃黏液池中, 黏液池内酸性胃液易发生套扎环过早脱落而出血^[16]。有文献资料显示急性胃底静脉曲张出血可以采用胃底静脉套扎治疗, 能安全、有效的控制急性出血。

2 内镜下硬化剂注射术

内镜下硬化剂注射术(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)是一种内镜注射硬化剂, 以产生静脉曲张的化学炎症、内膜破坏面黏连、管腔血栓形成和闭塞, 以及周围黏膜凝固坏死和纤维化。对于不适合EVL治疗的食管静脉曲张的患者, 可考虑应用EIS。常用的硬化剂: 聚桂醇、5%鱼肝油酸钠。黄鹤等^[17]研究发现EVL联合聚桂醇硬化序贯治疗与应用5%鱼肝油酸钠治疗曲张静脉比较在复发率、并发症发生率均低, 推荐在硬化剂的选择上使用聚桂醇。孙克义^[18]对比 EIS 和药物保守治疗60例食管静脉曲张的患者分析, EIS急诊止血率为92.17%, 近期出血率为8.66%, 静脉消失率为85.24%, 远期出血率为34.42%, 根据其研究表明, EIS在止血成功率、静脉消失率较药物保守治疗上高, 近期及远期出血率较药物保守治疗低。钱贤峰^[19]在对应用硬化剂治疗食管胃静脉曲张破裂出血的167例患者临床疗效分析中表明, 硬化治疗的主要并发症是溃疡、疼痛、出血和发热。目前, 硬化治疗是否会引起组织栓塞或静脉异位栓塞尚需进一步观察和研究。EIS方法多采用静脉旁 + 静脉内联合注射技术, 改良方法采用静脉内序贯注射法, 研究表明两组止血率相比无统计学差异, 而改良组并发症发生率17.2%明显低于传统方法的43.4%^[20]。

3 内镜下组织黏合剂注射治疗

内镜下注射组织胶黏合剂治疗是通过内镜向胃曲张静脉注射组织胶, 其与血液接触后快速聚合固化, 使曲张静脉闭塞, 使曲张静脉消失, 并达到止血目的^[21]。目前治疗方法多为碘化油(或高渗糖)+组织黏合剂+碘化油(或高渗糖)即“三明治夹心法”。认为它是治疗胃底静脉曲张破裂出血的首选方法。胃底静脉曲张目前多采用Sarin's分型方法^[22]。对于孤立胃静脉曲张(Lg型), 一、二级预防方法同食管静脉曲张。对于Leg型胃静脉曲张, 认为内镜治疗方法同食管静脉曲张, 可以应用EIS、组织胶注射、联合序贯治疗。与EIS相比, 能迅速阻断血管

破裂, 实现快速止血。组织胶在治疗2 wk 3 mo开始排入胃, 排胶可引起少量出血, 有的可自限停止或给予质子泵抑制剂及降低门脉压治疗后停止^[23]。常见的并发症是异位栓塞, 分析原因可能与选择黏合剂的量和注射速度有关, 因此注射黏合剂时应快速匀速注射, 后立即拔针。组织胶栓塞治疗不考虑用于胃肾分流、脾肾分流的患者^[24]。在Ribeiro等^[25]研究发现组织胶注射治疗肝硬化 Child Pugh C级的EVB的患者有较好控制疗效。通过对154例“三明治夹心法”治疗的胃底静脉曲张破裂出血患者的回顾分析, 刘艳萍等^[26]发现组织胶注射治疗胃底静脉曲张即时止血率89.2%, 曲张静脉消失显著有效率达85.7%, 随访后, 近期再出血率及远期再出血率共占11.7%, 控制急性活动性出血及预防再出血选择内镜下组织胶注射治疗是有效、快捷、安全的方法。组织胶不引起局部炎症和纤维化, 不能阻止产生新的曲张静脉, 若排胶时曲张静脉未完全闭塞, 大块固化组织黏合剂排出时可再发出血, 后果非常严重, 有研究者通过改良“三明治夹心法”治疗胃底静脉曲张, 取得良好效果。小样本随机对照试验表明, 组织黏合剂是治疗急性胃静脉曲张出血的首选药物^[27]。

4 内镜下联合治疗

4.1 EVL及EIS治疗 王广华等^[28]等研究发现, EVL+EIS和单纯EVL治疗食管静脉曲张破裂出血相比, 首次治疗后的患者静脉曲张消除率高, 而达到静脉曲张消除所需时间、治疗次数、早发再出血率、迟发再出血率、静脉曲张复发率、并发症均低。EVL+EIS是食管静脉曲张破裂出血急诊止血和预防再出血的有效方法。倪猛等^[29]一项Meta研究分析, 内镜下套扎联合硬化剂注射治疗乙型肝炎肝硬化并发EVB患者临床疗效显著, 并且对EVB1型患者疗效最好。但有荟萃分析指出, EVL联合EIS治疗食管静脉曲张破裂出血的再出血率及死亡率与单纯套扎治疗相比并无优势, 并且可增加食管狭窄等并发症的发生。故EVL+EIS治疗仍待进一步研究。选择内镜下硬化剂或套扎或二者联合治疗, 需要根据医院条件和医生经验, 仍需要更多高质量循证医学证据。

4.2 EVL+组织黏合剂治疗 朱庆曦等^[30]研究内镜下组织胶注射联合套扎术并发症和死亡率均较低, 总有效率高, 是EVB的首选止血方式。EVL+组织黏合剂治疗较EVL比较^[31], 止血成功率高, 2 wk再出血率、3 mo再出血率和并发症发生率均较低。

4.3 EIS +组织黏合剂治疗 EIS是否会引起组织栓塞或异位静脉血栓形成需要进一步观察和研究, 且其并发症多。组织黏合剂注射治疗不能阻止新曲张静脉的产生, 若排胶时曲张静脉未完全闭塞, 会造成大出血的严重后果

果, 甚至危及生命. EIS联合组织黏合剂治疗可取其两者优点. 宋文玲等^[32]为降低由碘化油异位栓塞风险, 去掉了碘化油的成份, 将聚桂醇+组织黏合剂+盐水注入血管, 缩短了内镜下治疗时间, 减少了注射点出血. 刘鹏^[33]通过对53例肝硬化胃底静脉曲张出血患者随访, 证实硬化剂联合组织黏合剂优于传统的“三明治夹心法”. 研究发现^[34]凝血酶纤维蛋白原聚硅醇序贯硬化栓塞法治疗比组织胶序贯或单纯组织胶治疗静脉曲张出血更方便、更安全、更有效.

5 讨论

内镜治疗禁忌症: (1)有上消化道内镜检查禁忌; (2)未纠正的失血性休克; (3)未控制的肝性脑病、患者不配合; (4)患者未签署知情同意书; (5)伴有严重肝、肾功能障碍、大量腹水患者. 肝硬化急性食管静脉曲张出血抢救时, 应根据医师经验及医院的医疗技术条件确定内镜治疗的时机及方法. 门脉高压症常见的毁灭性并发症是静脉曲张破裂出血, 是肝硬化患者死亡的主要原因. 病毒性、酒精性、胆汁淤积性、自身免疫性、遗传代谢性、药物性肝病及寄生虫病等是引起肝硬化的病因, 应重视原发病的治疗. 胃食管静脉曲张的治疗在过去十年中迅猛发展^[35]. 目前主要有效救治手段: 药物治疗、内镜治疗、三腔二囊管压迫止血、经颈静脉肝内门体分流术、外科手术治疗. 上述治疗方法各有优缺点, 治疗方法的选择根据治疗时机、出血部位、食管胃底静脉曲张或合并曲张、病情的严重程度等选择^[36]. 及时有效的预防和控制出血是肝硬化和食管胃底静脉曲张患者延长生命、提高生活质量的关键. 静脉曲张的治疗仅是肝硬化的对症治疗. 临床上仍需积极进行病因治疗和术后用药.

6 参考文献

- Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-832 [PMID: 20200386 DOI: 10.1056/NEJMra0901512]
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Endoscopy, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of esophageal and gastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension. *J Clin Hepatol* 2016; 32: 203-219 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.002]
- Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD004544 [PMID: 22895942 DOI: 10.1002/14651858.CD004544.pub2]
- Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut* 2010; 59: 729-735 [PMID: 20551457 DOI: 10.1136/gut.2009.192039]

- Bai M, Qi X, Yang M, Han G, Fan D. Combined therapies versus monotherapies for the first variceal bleeding in patients with high-risk varices: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 3: 442-452 [PMID: 24118091 DOI: 10.1111/jgh.12396]
- de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
- García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J; Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-2379 [PMID: 20573925 DOI: 10.1056/NEJMoa0910102]
- Huang L, Yu QS, Zhang Q, Liu JD, Wang Z. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus surgical shunting in the management of portal hypertension. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 826-834 [PMID: 25758281 DOI: 10.4103/0366-6999.152676]
- 晋琼玉, 徐泽艳, 徐静, 肖凌, 代永娟, 吴攀. 内镜下套扎联合硬化术及药物治疗食管胃底静脉曲张出血的临床疗效观察. *西部医学* 2013; 25: 1365-1367; 1370 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2013.09.028]
- 周年兰, 张明娟, 王魁, 龙爱华, 向晓星. 内镜下套扎、硬化剂及组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的近期疗效观察. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 628-630 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2014.07.013]
- Chen J, Zeng XQ, Ma LL, Li B, Tseng YJ, Lian JJ, Gao H, Wang J, Luo TC, Chen SY. Randomized controlled trial comparing endoscopic ligation with or without sclerotherapy for secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 95-100 [PMID: 26517621 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000499]
- 张晓亮, 高志星, 焦建新. 食管静脉曲张套扎56例临床疗效分析. *潍坊医学院学报* 2014; 36: 276-278 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3101.2014.04.013]
- Dai C, Liu WX, Jiang M, Sun MJ. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2534-2541 [PMID: 25741164 DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2534]
- 金燕, 王雪, 张玲娟, 邱婷, 商博鑫, 廉小延, 阎春英, 段天娇, 张蓉, 刘贵生. 肝硬化患者食管静脉曲张套扎术后早期再出血的危险因素分析. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 2147-2151 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.11.019]
- Cho SB, Park KJ, Lee JS, Lee WS, Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. Comparison of terlipressin and octreotide with variceal ligation for controlling acute esophageal variceal bleeding--a randomized prospective study. *Korean J Hepatol* 2006; 12: 385-393 [PMID: 16998290]
- 付晓霞, 王爱民, 李元平. 内镜下套扎治疗食管/胃底静脉曲张的临床观察. *临床消化病杂志* 2015; 27: 249-250 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2015.04.18]
- 黄鹤, 伦伟健, 梁晓燕, 刘浏, 贾柳萍. 不同硬化剂在肝硬化食管静脉曲张破裂出血序贯治疗中的效果分析. *四川医学* 2015; 36: 1400-1403 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2015.10.012]
- 孙克义. 内镜下硬化剂治疗食管静脉曲张出血. *中国实用医刊* 2015; 11: 59-60 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2015.11.029]
- 钱贤峰. 内镜下硬化剂治疗在食管胃静脉曲张破裂出血治疗中的临床疗效. *中国继续医学教育* 2015; 7: 119-121 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2015.29.083]
- 韩一梅, 陈巧玲, 朱云清, 郭雪艳. 硬化剂注射方法改良后对食管静脉曲张出血疗效及并发症的影响. *陕西医学杂志* 2014; 43: 297-298 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2014.03.017]

- 21 马超, 孔德润. 中药止血汤联合内镜下组织胶注射治疗肝硬化并发胃底静脉曲张出血28例临床分析. 安徽医药 2016; 20: 1953-1956 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.038]
- 22 Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 [PMID: 1446890]
- 23 蔡金伟, 周应生. 组织胶内镜注射联合套扎法治疗重度食管胃底静脉曲张. 中国组织工程研究 2015; 19: 1894-1898 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2015.12.017]
- 24 别彩群, 俞力, 冀明, 张澍田. 内镜套扎及组织胶栓塞治疗食管胃底静脉曲张出血的疗效观察. 中华消化内镜杂志 2013; 12: 665-667 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.12.002]
- 25 Ribeiro JP, Matuguma SE, Cheng S, Herman P, Sakai P, D'Albuquerque LA, Maluf-Filho F. Results of treatment of esophageal variceal hemorrhage with endoscopic injection of n-butyl-2-cyanoacrylate in patients with Child-Pugh class C cirrhosis. *Endosc Int Open* 2015; 3: E584-589 [PMID: 26716117 DOI: 10.1055/s-0034-1392600]
- 26 刘艳萍, 李国庆, 谢娟, 陈宏辉, 王正根, 朱理辉, 封英娟. 内镜下组织胶注射治疗肝硬化胃底静脉曲张出血的临床观察. 中南医学科学杂志 2015; 43: 53-55; 77 [DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2015.01.013]
- 27 Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 919-928.e1; quiz e51-52 [PMID: 23899955 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.015]
- 28 王广华, 谭万岱, 杜长夫. 内镜下套扎联合硬化剂治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效及安全性. 山东医药 2013; 53: 60-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2013.05.022]
- 29 倪猛, 张海洋. 内镜下套扎联合硬化剂注射治疗乙型肝炎肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血患者疗效及其再出血危险因素分析. 实用肝脏病杂志 2018; 21: 241-244 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.02.021]
- 30 朱庆曦, 田霞, 刘蒙, 韩峰, 谭洁, 王成. 内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2045-2050 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i13.2045]
- 31 张瑜. 内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的疗效观察. 中外女性健康研究 2017; 24: 88; 90
- 32 宋文玲, 王艳凤, 孙绍杰, 任秀英, 马宝红. 食道胃底静脉曲张注射聚桂醇组织黏合剂方法的改进. 黑龙江医药科学 2016; 39: 128-129 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2016.02.057]
- 33 刘鹏. 硬化剂联合组织黏合剂治疗肝硬化胃底静脉曲张出血患者的临床研究. 中国民康医学 2017; 29: 29-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2017.03.014]
- 34 冯凯祥, 鲜于剑波, 杨培, 竹建强, 张献文, 彭庆慧, 游晓娟. 凝血酶纤维蛋白聚糖醇序贯法治疗胃底静脉曲张出血临床观察. 实用医院临床杂志 2016; 13: 76-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2016.01.027]
- 35 孙自勤. 食管胃静脉曲张破裂出血的内镜治疗. 中华胃肠内镜电子杂志 2016; 18: 27-29 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2016.04.006]
- 36 Kapoor A, Dharel N, Sanyal AJ. Endoscopic Diagnosis and Therapy in Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 491-507 [PMID: 26142034 DOI: 10.1016/j.giec.2015.03.004]

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 , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 7.5 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) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

甘肃省第八届胆道肿瘤学术研讨会报告

高鹏, 杨晓军

高鹏, 杨晓军, 甘肃省人民医院普外科 甘肃省兰州市 730000

杨晓军, 主任医师、副教授、外科学博士、硕士研究生导师(甘肃中医药大学/宁夏医科大学), 主要从事肝胆胰肿瘤的基础与临床研究。美国宾夕法尼亚大学和中国兰州大学联合培养外科学博士, 普外科副主任医师, 专业擅长肝胆胰脾疾病及消化道肿瘤微创治疗。目前主持国家自然科学基金一项, 甘肃省自然科学基金一项。近5年在 *Cancer Research*, *Cancer Letter*, *Plos ONE* 等国际著名刊物发表第一作者学术论文8篇。目前担任《中国微创外科杂志》、《腹腔镜外科杂志》、《世界华人消化杂志》、《中华肝脏手术学杂志电子版》编委。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260326。

作者贡献分布: 本文由高鹏与杨晓军共同完成。

通讯作者: 杨晓军, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院普外科。yangxjmd@aliyun.com
电话: 0931-8281011

收稿日期: 2018-07-11

修回日期: 2018-08-07

接受日期: 2018-08-14

在线出版日期: 2018-09-18

Report of the eighth international conference on biliary tumors in Gansu province

Peng Gao, Xiao-Jun Yang

Peng Gao, Xiao-Jun Yang, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260326.

Correspondence to: Xiao-Jun Yang, Chief Physician, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yangxjmd@aliyun.com

Received: 2018-07-11

Revised: 2018-08-07

Accepted: 2018-08-14

Published online: 2018-09-18

Abstract

The 8th international conference on biliary tumors in Gansu province, co-sponsored by the Gansu Provincial Anti-Cancer Association Professional Committee of the Biliary Tumor, the Gansu Provincial Medical Association of Biliary Surgeons, the Gansu Provincial Medical Association, the Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, and the Gansu Provincial Anti-Cancer Association and organized by Gansu Provincial People's Hospital and Wuwei Municipal People's Hospital, was successfully held in Wuwei Municipal People's Hospital of Gansu province from May 5 to 7, 2018. This is a grand gathering of northwest biliary surgeons in China in 2018, and the topics mainly include the latest progress of biliary surgery, the standard treatment of biliary tumor, and the discussion of hot spots and controversial issues in the field of biliary tumors.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gansu; Biliary surgery; Malignancy

Gao P, Yang XJ. Report of the eighth international conference on biliary tumors in Gansu province. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(26): 1567-1568 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1567.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1567>

摘要

由甘肃省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会、甘肃省医师协会胆道外科医师委员会、甘肃省医师协会肝胆胰脾外科专业委员会、甘肃省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会共同主办, 甘肃省人民医院及武威市人民医院共同承办的甘肃省第八届胆道肿瘤学术研讨会于2018-05-05/2018-05-07在甘肃省武威市人民医院成功举办。这是2018年度我国西北胆道外科学的一次盛

会, 主要内容包括胆道外科的最新进展及胆道肿瘤的规范治疗以及胆道肿瘤领域临床普遍关注的热点及争议问题的讨论。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 甘肃; 胆道外科; 恶性肿瘤

核心提要: 胆道肿瘤是一种严重危害人类健康的胆道疾病。胆道肿瘤的发病率在近年来有增多的趋向, 由于其解剖部位特殊, 恶性程度高, 且起病隐匿, 早期诊断率很低, 确诊时往往已到中晚期, 失去了根治性切除的机会, 故预后极差。因此, 加强胆道肿瘤的相关临床研究, 深入探讨胆道肿瘤临床演变, 并寻求有效的早期诊断指标和手术方法, 对于胆道肿瘤的疗效和预后具有重要意义。

高鹏, 杨晓军. 甘肃省第八届胆道肿瘤学术研讨会报告. 世界华人消化杂志 2018; 26(26): 1567-1568 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1567.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i26.1567>

0 引言

甘肃省第八届胆道肿瘤学术研讨会于2018-05-05/2018-05-07在甘肃省武威市人民医院成功举办。此次会议由甘肃省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会、甘肃省医师协会胆道外科医师委员会、甘肃省医师协会肝胆胰脾外科专业委员会、甘肃省抗癌协会胆道肿瘤专业青年委员会共同主办, 甘肃省人民医院及武威市人民医院共同承办。

1 会议内容

此次大会邀请到国内知名专家姜小清、洪德飞、尹新

民、吴泓、刘天奇、成伟, 以及甘肃省内专家教授进行了20余场相关专题学术报告。主要内容包括胆道外科的最新进展及胆道肿瘤的规范治疗。来自甘肃省内外的参会代表近400余人对胆道肿瘤领域临床普遍关注的热点及争议问题进行了热烈讨论。

其中甘肃省医师协会普外医师分会会长李徐生教授的报告“胆囊癌外科治疗的热点与争议”使得参会代表对胆囊癌的诊治有了一个新的认识; 中国抗癌协会胆道肿瘤专业委员会前任主委、东方肝胆医院姜小清教授的报告“肝门部胆管癌规范化诊疗体系的建立”使大家对“外科皇冠上的明珠”肝门部胆管癌的诊疗体系有了一个全面清晰的理解; 而甘肃省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会主委、甘肃省人民医院高鹏教授的报告“肝门部胆管癌根治的血管外科技术”更以其浮雕般的血管骨骼化手术技艺使大家叹为观止。

2 结论

胆道外科尤其是胆道恶性肿瘤外科有其专业的特殊性, 对从业医师也有着特殊要求。为了切实提高甘肃省外科医师对胆道肿瘤的诊治水平, 加强与省内外同行的学术交流, 甘肃省人民医院普外二科高鹏教授在东方肝胆医院姜小清教授的大力支持下, 于2011年牵头成立了甘肃省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会。从2011-07/2018-05, 甘肃省人民医院已连续成功举办了8届甘肃省胆道肿瘤学术研讨会, 包括2届全国胆道肿瘤学术会议。与此同时, 在甘肃省范围内积极开展关于胆道外科疾病及胆道肿瘤诊断、治疗方面的医学继续教育项目, 使我省同仁对胆道外科疾病及胆道肿瘤诊断和治疗的水平有了极大的提高。回顾过去, 我们披荆斩棘, 矢志不渝; 展望未来, 我们不忘初心, 砥砺前行。

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预对预防消化内科晚期癌症患者压疮的影响

邵桃艳, 李永红

邵桃艳, 舟山市妇幼保健院内科护理 浙江省舟山市 31600

李永红, 北京市平谷区医院 北京市 101200

邵桃艳, 护师, 研究方向为内科护理.

作者贡献分布: 邵桃艳负责课题的设计与论文的撰写; 李永红负责病例的收集与资料分析.

通讯作者: 邵桃艳, 主管护师, 316000, 浙江省舟山市定海区人民北路238号, 妇幼保健院内一科. huang09259@163.com
电话: 0580-2065017

收稿日期: 2018-07-06

修回日期: 2018-07-26

接受日期: 2018-08-01

在线出版日期: 2018-09-18

Effect of stratified nursing intervention in preventing pressure ulcers in patients with advanced cancer in department of gastroenterology

Tao-Yan Shao, Yong-Hong Li

Tao-Yan Shao, Department of Internal Medicine, Zhoushan Maternity and Infant Hospital, Zhoushan 31600, Zhejiang Province, China

Yong-Hong Li, Beijing Pinggu Hospital, Beijing 101200, China

Correspondence to: Tao-Yan Shao, Nurse-in-Charge, Department of Internal Medicine, Zhoushan Maternity and Infant Hospital, 238 North Renmin road, Dinghai District, Zhoushan 31600, Zhejiang Province, China. huang09259@163.com

Received: 2018-07-06

Revised: 2018-07-26

Accepted: 2018-08-01

Published online: 2018-09-18

Abstract

AIM

To explore the preventive effect of stratified nursing intervention based on risk factors of pressure ulcers in patients with advanced cancer in department of gastroenterology.

METHODS

One hundred and ten advanced cancer patients admitted to Beijing Pinggu Hospital from January 2016 to December 2017 were selected, and they were equally divided into a control group and an observation group according to the nursing regimen. The control group was given conventional nursing intervention, and the observation group was given stratified nursing intervention based on the pressure ulcer risk factor assessment. After 1 mo of nursing, the incidence and grade of pressure ulcers were evaluated using the National Pressure Ulcer Advisory Panel (2007), Braden pressure ulcer score was used to evaluate perceived ability, activity ability, mobility, nutrition intake, and humidity, and a questionnaire survey was used to evaluate the satisfaction to nursing care and the preventive effect on pressure ulcers.

RESULTS

The number of cases with pressure ulcer was significantly lower in the observation group than in the control group (6 vs 13, $P < 0.05$). The incidence of grade I pressure sores in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), but the incidence of grades II, III, and IV pressure sores in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The observation group was better than the control group with regard to nursing, activity, mobility, nutrition, and humidity ($P < 0.05$). In the observation group, the

satisfaction to stratified nursing intervention was 98.18%, which was significantly higher than that in the control group (90.91%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Stratified nursing intervention is helpful to reduce the incidence of pressure ulcers, improve Braden pressure sore score, and increase the satisfaction with nursing in patients with advanced digestive cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Word: Pressure sore risk factor assessment form; Stratified nursing; Gastroenterology; Advanced cancer; Pressure sores; Protective effect

Shao TY, Li YH. Effect of stratified nursing intervention in preventing pressure ulcers in patients with advanced cancer in department of gastroenterology. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(26): 1569-1574 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1569.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1569>

摘要

目的

探讨基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预在消化内科晚期癌症患者压疮中的预防效果。

方法

选择2016-01/2017-12入住院治疗的消化内科晚期癌症患者110例, 根据护理方案不同分为对照组与观察组各55例。对照组采用常规方法护理干预, 观察组采用基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预, 两组均进行1 mo护理, 护理完毕后对效果进行评估。采用国际压疮分级方法标准对两组压疮发生率、等级进行评估; 采用Braden压疮评分对两组护理前、护理后1 mo从感知能力、活动能力、移动能力、营养摄取、潮湿程度进行评估; 采用医院自拟问卷调查表对两组护理后1 mo满意度进行评估, 比较两组压疮预防效果及对护理满意度的影响。

结果

观察组基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预1 mo后6例发生压疮, 低于对照组13例($P < 0.05$); 观察组压疮 I 期发生率, 高于对照组($P < 0.05$); 观察组压疮 II 期、III 期、IV 期发生率, 低于对照组($P < 0.05$); 观察组护理后1 mo感知能力、活动能力、移动能力、营养摄取、潮湿程度, 均高于对照组($P < 0.05$); 观察组基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预1 mo满意度为98.18%, 高于对照组90.91%($P < 0.05$)。

结论

基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预应于消

化内科晚期癌症患者中有助于降低压疮发生率, 改善Braden压疮评分, 提高护理满意度, 值得推广应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 压疮危险因素评估表; 分层护理干预; 消化内科; 晚期癌症; 压疮; 预防效果

核心提要: 消化内科恶性肿瘤包括胃癌、胰腺癌、食管癌、大肠癌及肝癌等多种疾病, 晚期消化肿瘤患者多会出现褥疮, 不仅会增加患者痛苦, 还会引起严重感染, 导致全身衰竭, 威胁患者生命。根据压疮危险因素评估表, 制定有效的分层护理方案能够有效的预防褥疮的发生。

邵桃艳, 李永红. 基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预对预防消化内科晚期癌症患者压疮的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(26): 1569-1574 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1569.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1569>

0 引言

消化内科恶性肿瘤是临床上常见的疾病, 包括^[1]: 胃癌、胰腺癌、食管癌、大肠癌及肝癌等, 而我国是胃癌、食道癌及肝癌高发国家, 疾病本身及治疗方式均会影响患者的生活质量均会影响患者生活。压疮是消化内科晚期癌症患者中常见的并发症, 是皮肤或皮下组织的局限性损伤, 通常位于骨隆突处, 一般由压力或压力联合剪切力引起^[2]。消化内科晚期癌症患者长期卧床, 活动受限, 将会出现不同程度的低蛋白血症, 部分患者伴有皮肤水肿、疼痛及抵抗力下降等, 压疮发生率较高, 不仅会增加患者痛苦, 还会引起严重感染, 导致全身衰竭, 威胁患者生命^[3,4]。因此, 加强消化内科晚期癌症患者护理对降低压疮发生率具有重要的意义。研究表明^[5,6]: 将基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预用于消化内科晚期癌症患者中, 有助于降低压疮发生率, 改善Braden压疮评分, 但是临床上该护理效果研究较少。因此, 本课题以2016-01/2017-12入住院治疗的消化内科晚期癌症患者110例, 探讨基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预在消化内科晚期癌症患者压疮中的预防效果, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-01/2017-12入住院治疗的消化内科晚期癌症患者110例, 根据护理方案不同分为对照组与观察组。对照组55例, 男32例, 女23例, 年龄37-69岁, 平均年龄46.74岁 \pm 4.61岁, 体质量51-63 kg, 平均58.53 kg \pm 3.21 kg。癌症类型: 胃癌10例, 胰腺癌2例, 食管癌17例, 大肠

表 1 两组患者的一般情况比较 ($n = 55$, mean \pm SD)

分组	性别		年龄(岁)	体质量(kg)	癌症类型				
	男	女			胃癌	胰腺癌	食管癌	大肠癌	肝癌
对照组	32	23	46.74 \pm 4.61	58.53 \pm 3.21	10	2	17	15	11
观察组	31	24	46.19 \pm 4.58	58.61 \pm 3.24	9	3	16	15	12
t	0.035		0.016	0.523	0.256				
P 值	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05				

癌15例, 肝癌11例。观察组55例, 男31例, 女24例, 年龄36-70岁, 平均年龄46.19岁 \pm 4.58岁, 体质量50-64 kg, 平均58.61 kg \pm 3.24 kg。癌症类型: 胃癌9例, 胰腺癌3例, 食管癌16例, 大肠癌15例, 肝癌12例。本研究在医院伦理委员会监督、批准下完成, 两组性别、年龄、体质量及癌症类型比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准: (1)均符合消化内科晚期癌症临床诊断标准^[7], 均经过手术病理检查最终得到确诊; (2)患者失去手术机会或拒绝手术者, 需要长期卧床休息; (3)能遵循医嘱完成相关检查、护理者。排除标准: (1)合并精神异常或沟通交流障碍者; (2)合并除消化内科肿瘤外其他恶性肿瘤者。

1.2 方法 对照组: 采用常规方法护理干预。入院期间加强患者压疮相关知识宣传教育, 告知患者压疮产生的原因、预防方法, 通过单一翻身方法对患者进行预防, 充分发挥患者主观能动性。观察组: 采用基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预。(1)压疮风险因素评估。入院后由责任护士根据压疮危险因素评估量表对患者进行全面评估, 了解患者身体基本状态、精神状态、活动能力、二便情况及活动程度, 采用1-4分评分法对内容进行评估, 对于评分低于14分者提示压疮发生率较高, 根据评分结果结合每一位患者实际情况积极采取有效的措施预防压疮。(2)制定有效分层护理干预措施。①根据患者的床号、年龄将其记录在护士记事本中, 提醒护士按时为患者翻身, 必要时可以设定闹钟, 避免长期局部受压; 将翻身卡放置在床头, 包括患者的皮肤状况、卧位姿势、日期、时间等, 对患者进行2 h翻身一次, 翻身完毕后观察皮肤情况。②对于骨隆突部位, 使用减压贴或透明贴, 每3 d更换一次; 对于躁动者采用纱布垫进行局部皮肤的保护; ③积极鼓励患者及家属参与其中, 告知患者及家属压疮的危害、危险因素, 告知其预防措施, 保证床单位的清洁、平整、干燥。(3)三级分层监控制度: 根据医院及科室实际情况建立三级监控制度, 责任护士根据压疮危险因素评估表中相关危险因素制定预防措施并实施; 护士长每天对患者皮肤情况进行检查, 及时发现护理过程中存在的不足并给予更正; 医院

每月对患者护理情况进行抽查, 必要时进行护理会诊, 监督检查落实情况。(4)营养干预。消化内科晚期癌症患者由于需要长期卧床休息, 为了降低压疮发生率, 应加强患者营养干预, 通过调理胃肠功能, 提高机体免疫水平; 根据患者饮食习惯让患者多进食高蛋白、高维生素食物, 如: 牛奶、鸡蛋、豆类食物等, 必要时给予肠内营养灌注或静脉营养相结合的方式, 帮助患者尽快恢复内环境稳定。两组均进行1 mo护理, 护理完毕后对效果进行评估。

观察指标: (1)压疮等级评估。采用国际压疮分级方法(2007)判断标准^[8]对两组患者压疮发生率、等级进行评估, 压疮主要分为I-IV期, 可疑深部组织损伤、难以分期, 分期越高, 压疮越严重; (2)Braden压疮评分。采用Braden压疮评分对两组护理前、护理后1 mo从感知能力、活动能力、移动能力、营养摄取、潮湿程度进行评估, 每项均采用0-4分评分法进行评估, 分值越高, 护理质量越高^[9]; (3)护理满意度。采用医院自拟问卷调查表对两组护理后1 mo从满意、一般、不满意角度对满意度进行评估^[10]。

统计学处理 SPSS18.0软件处理, 计数资料行 χ^2 检验, 采用 $n(\%)$ 表示, 计量资料行 t 检验, 采用mean \pm SD表示, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者的性别、年龄、体质量、癌症类型等情况无明显差异, 具有可比性(表1)。

2.2 两组压疮发生率及压疮等级比较 观察组基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预1 mo后6例发生压疮, 低于对照组13例($P<0.05$); 观察组压疮I期发生率, 高于对照组($P<0.05$); 观察组压疮II期、III期、IV期发生率, 低于对照组($P<0.05$)(表2)。

2.3 两组Braden压疮评分比较 观察组与对照组护理后1 mo感知能力、活动能力、移动能力、营养摄取、潮湿程度评分, 均高于护理前($P<0.05$); 观察组护理后1 mo感知能力、活动能力、移动能力、营养摄取、潮湿程度, 均高于对照组($P<0.05$)(表3)。

表 2 两组压疮发生率及压疮等级比较[n = 55, n (%)]

分组	I 期	II 期	III 期	IV 期
观察组	3 (5.45)	2 (3.64)	1 (1.82)	0 (0.00)
对照组	1 (1.82)	6 (10.91)	4 (7.27)	2 (3.64)
χ^2	6.396	5.194	5.983	6.441
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组Braden压疮评分比较(mean ± SD)

分组		感知能力	活动能力	移动能力	营养摄取	潮湿评分
观察组	护理前	2.13 ± 0.41	2.29 ± 0.47	2.12 ± 0.40	2.14 ± 0.42	2.33 ± 0.51
	护理后1 mo	3.57 ± 0.33 ^{ac}	3.66 ± 0.29 ^{ac}	3.61 ± 0.30 ^{ac}	3.43 ± 0.32 ^{ac}	3.50 ± 0.43 ^{ac}
对照组	护理前	2.12 ± 0.40	2.30 ± 0.46	2.13 ± 0.41	2.15 ± 0.43	2.34 ± 0.52
	护理后1 mo	2.89 ± 0.34 ^c	2.91 ± 0.34 ^c	2.79 ± 0.37 ^c	2.99 ± 0.38 ^c	2.89 ± 0.48 ^c

^aP<0.05, 与对照组比较; ^cP<0.05, 与治疗前比较.

表 4 两组满意度比较[n = 55, n (%)]

分组	满意	一般	不满意	满意度
观察组	49 (89.09)	5 (9.09)	1 (1.82)	54 (98.18)
对照组	44 (80.00)	6 (10.91)	5 (9.09)	50 (90.91)
χ^2				6.295
P				<0.05

2.4 两组满意度比较 观察组基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预1 mo满意度为98.18%, 高于对照组90.91%($P<0.05$)(表4).

3 讨论

消化内科晚期癌症是临床上常见的疾病, 类型相对较多, 患者常采取不同的强迫体位减轻不适症状, 而患者、家属由于对护理方法及流程缺乏了解, 导致护理依从性、配合度较低, 从而增加压疮发生率^[11]. 患者一旦形成压疮将会在身体上、心理上产生较大的影响, 加剧肿瘤的发展, 严重者将威胁其生命. 因此, 加强患者护理干预对减少压疮的发生、改善患者预后具有重要的意义^[12].

近年来, 基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预在消化内科晚期癌症患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预1 mo后6例发生压疮, 低于对照组13例($P<0.05$); 观察组压疮 I 期发生率, 高于对照组($P<0.05$); 观察组压疮 II 期、III 期、IV 期发生率, 低于对照组($P<0.05$). 由此看出: 基于压疮危险因素评估表

下的分层护理干预用于消化内科晚期癌症患者中有助于降低压疮发生率, 利于患者恢复. 压疮危险因素评估表是压疮评估中常用的工具, 能提高护理工作中的预见性, 通过该评估表能对压疮危险因素进行良好, 有助于提高护士对压疮风险的预测能力; 通过该评估表能准确的发现高危人群, 根据不同的情况制定相应的分层护理干预措施, 减少了护理工作的盲目性、随意性, 有助于改善压疮评分^[13]. 本研究中, 观察组护理后1 mo感知能力、活动能力、移动能力、营养摄取、潮湿程度, 均高于对照组($P<0.05$). 提示: 压疮危险因素评估表下的分层护理干预有助于提高消化内科晚期癌症患者的评分, 降低压疮发生率. 此外, 基于压疮危险因素评估表下的分层护理能够根据评估的危险因素尽可能细化干预措施, 针对性使用药物, 从而能准确的发现高危人群, 不断增强护士的法律意识, 所有护理内容待患者及家属签名后方可实施, 能将其作为护士职业权益的有力证据, 能降低医患纠纷发生率, 提高护理满意度^[14]. 本研究中, 观察组基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预1 mo满意度为98.18%, 高于对照组90.91%($P<0.05$). 但是, 由于消化内科晚期癌症类型较

多, 患者性别、性格、年龄等均存在明显的差异, 护理时应结合压疮危险因素制定针对性护理, 提高护理质量, 降低压疮发生率^[15].

总之, 基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预用于消化内科晚期癌症患者中有助于降低压疮发生率, 改善Braden压疮评分, 提高护理满意度, 值得推广应用.

文章亮点

实验背景

晚期消化肿瘤患者多会出现褥疮, 不仅会增加患者痛苦, 还会引起严重感染, 导致全身衰竭, 威胁患者生命. 根据压疮危险因素评估表, 制定有效的分层护理方案能够有效的预防褥疮的发生.

实验动机

寻找适当的护理方案来预防晚期消化肿瘤患者压疮的发生, 进而改善患者的生活质量.

实验目标

对于晚期消化肿瘤患者, 通过基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预能否预防压疮的发生, 改善患者的生活质量.

实验方法

回顾性分析2016-01/2017-12入院的110例消化内科晚期癌症患者的临床资料, 根据护理方案不同分为对照组与观察组. 比较两组患者的压疮评分和护理满意度.

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, 基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预能够预防压疮的发生, 适用于晚期消化肿瘤患者.

实验结论

在晚期消化肿瘤患者中, 使用基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预能够预防压疮的发生, 提高护理满意度, 提高患者的生活质量. 建议将基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预方案用于晚期消化肿瘤患者中来预防压疮的发生.

展望前景

本研究样本例数较少. 本研究未来研究的最佳方法是前瞻性、多中心、大样本的随机对照研究.

参考文献

- 1 马海萍, 章小庆, 郭婷, 方亮. 伤口专科小组在患者术中压疮管理中的作用. 中国康复理论与实践 2016; 22: 1104-1106 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2016.09.027]
- 2 Lee BY, Al-Waili N, Stubbs D, Wendell K, Butler G, Al-Waili T, Al-Waili A. Ultra-low microcurrent in the management of diabetes mellitus, hypertension and chronic wounds: report of twelve cases and discussion of mechanism of action. *Int J Med Sci* 2009; 7: 29-35 [PMID: 20046232]
- 3 Lin CL, Huang WT, Fan WC, Feng YH, Lin CH, Lin CS, Lu CC, Cheng TC, Tsao CJ, Lin SH. Associations between interventions for urolithiasis and urinary tract cancer among patients in Taiwan: The effect of early intervention. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5594 [PMID: 27930581 DOI: 10.1097/MD.0000000000005594]
- 4 罗彩凤, 贾静, 柏素萍, 唐为定, 魏婧. 围手术期患者压疮评估及评估工具使用现状的调查研究. 中华护理杂志 2017; 52: 409-413 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2017.04.005]
- 5 蒋琪霞, 刘娟, 刘玉秀. 两种不同角度的半卧位在预防机械通气患者误吸和压疮中的应用. 中华护理杂志 2016; 51: 927-932 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2016.08.006]
- 6 周霞, 廖化敏. 光子治疗仪联合龙血竭与莫匹罗星软膏治疗骨科术后压疮的疗效观察与护理. 激光杂志 2016; 37: 120-122 [DOI: 10.14016/j.cnki.jgzz.2016.05.120]
- 7 Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, Driver VR, Frykberg R, Carman TL, Marston W, Mills JL Sr, Murad MH. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016; 63: 3S-21S [PMID: 26804367 DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.003]
- 8 Black J, Baharestani M, Cuddigan J, Dorner B, Edsberg L, Langemo D, Posthauer ME, Ratliff C, Taler G; National Pressure Ulcer Advisory Panel. National Pressure Ulcer Advisory Panel's updated pressure ulcer staging system. *Dermatol Nurs* 2007; 19: 343-349; quiz 350 [PMID: 17874603]
- 9 陈玉梅, 刘凡, 张改. 不同延续性护理方式对脊髓损伤患者生存质量及康复的影响. 中国脊柱脊髓杂志 2016; 26: 741-744 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2016.08.12]
- 10 张军花. 《手术患者皮肤管理记录单》在术后皮肤康复护理中的应用. 中国康复理论与实践 2016; 22: 1485-1488 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2016.12.027]
- 11 张锐, 王飞, 肖岩, 李丽, 王璐. 手术室护理干预对全膝关节置换患者术后感染的预防效果研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 1359-1361 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-153756]
- 12 何翠竹, 梁欣, 苏斐, 方昱, 曲银玲. 冠心病介入治疗患者延续性护理干预对感染预防的效果分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 3588-3589 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-160067]
- 13 Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, van Leeuwen EM, Natarajan P, Emdin CA, Bick AG, Morrison AC, Brody JA, Gupta N, Nomura A, Kessler T, Duga S, Bis JC, van Duijn CM, Cupples LA, Psaty B, Rader DJ, Danesh J, Schunkert H, McPherson R, Farrall M, Watkins H, Lander E, Wilson JG, Correa A, Boerwinkle E, Merlini PA, Ardissino D, Saleheen D, Gabriel S, Kathiresan S. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2578-2589 [PMID: 27050191 DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.520]
- 14 余方珍, 吴晓霞. 医院-社区-家庭护理干预对2型糖尿病患者饮食控制的影响. 中国健康教育 2017; 33: 82-84 [DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2017.01.020]

- 15 冯晨希, 江恒, 袁敏, 曹洪辉, 杨荟平. 基于循证理念
的护理风险管理对骨科住院患者医院感染的影响. 中华

医院感染学杂志 2016; 26: 5497-5499 [DOI: 10.11816/
cn.ni.2016-162033]

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》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》. (郭鹏)

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领域多学科的前沿进展和原创文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、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. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人名写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 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



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 9 月 28 日 第 26 卷 第 27 期 (Volume 26 Number 27)



27/2018

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.



述评

- 1575 基于中医情志理论对胃肠道恶性肿瘤的防治研究

张颖慧, 高瑞珂, 李杰

- 1581 内镜逆行胰胆管造影术知情同意研究进展

顾伦, 姚君, 曹奇, 王树玲, 夏天, 赵胜兵, 王智杰, 王东, 李兆申, 柏愚

基础研究

- 1586 Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的影响

石程剑, 田锐, 王敏, 赵炎, 秦仁义

临床研究

- 1592 胃癌患者化疗期间营养支持体验的质性研究

陈美燕, 应燕萍, 黄家莲, 陆秋芳, 凌璐

文献综述

- 1598 CD4⁺ 肠上皮内淋巴细胞分化调节机制及在肠道稳态维持中的作用

周超, 邱远, 杨桦, 肖卫东

临床实践

- 1605 160例消化性溃疡合并上消化道出血的危险因素及治疗分析

姚慧峰

- 1612 引导式健康教育对老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理行为的影响

张莉萍, 胡近近, 王慧

病例报告

- 1618 植物性胃结石空肠嵌顿一例并文献复习

黄志琴, 黄会芳, 高娅婷, 姜丽君, 申凤俊, 乔英, 黄河

消 息

- 1585 《世界华人消化杂志》栏目设置
1591 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1604 《世界华人消化杂志》正文要求
1617 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

芦永福, 本科, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 810001, 青海省西宁市城西区同仁路29号, 青海大学附属医院消化内科, 擅长胃肠道早癌及黏膜下肿瘤内镜诊治, 主要从事胃肠道肿瘤发生发展的基础研究. 现任青海大学附属医院消化科主任, 中国中西医结合学会内镜分会委员, 青海医学会消化内镜分会副主任委员, 青海医学会内镜分会结肠镜及胶囊内镜学组组长, 担任世界华人消化杂志等杂志编委. 先后主持国家卫生部临床学科重点课题1项和省厅级等科研课题6项, 发表论文50余篇, 参编国家级省内CME教程编写4本.

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 2018-09-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<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.

Contents

Volume 26 Number 27 Sept 28, 2018

EDITORIAL

- 1575 Prevention and treatment of gastrointestinal malignant tumors based on traditional Chinese medicine theory of emotion

Zhang YH, Gao RK, Li J

- 1581 Issues on informed consent for endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Gu L, Yao J, Cao Q, Wang SL, Xia T, Zhao SB, Wang ZJ, Wang D, Li ZS, Bai Y

BASIC RESEARCH

- 1586 Effect of WEE1 inhibitor MK-1775 on self-renewal of gallbladder cancer stem cells

Shi CJ, Tian R, Wang M, Zhao Y, Qin RY

CLINICAL RESEARCH

- 1592 Experience of nutrition support in patients with gastric cancer during chemotherapy: A qualitative study

Chen MY, Ying YP, Huang JL, Lu QF, Ling Y

REVIEW

- 1598 Mechanism of differentiation and regulation of CD4⁺ intraepithelial lymphocytes: Relationship with inflammatory bowel disease

Zhou C, Qiu Y, Yang H, Xiao WD

CLINICAL PRACTICE

- 1605 Upper gastrointestinal hemorrhage in patients with peptic ulcer: Risk factors and treatment

Yao HF

- 1612 Effect of conductive health education on self-management behavior of patients with hypertension complicated with peptic ulcer

Zhang LP, Hu JJ, Wang H

CASE REPORT

- 1618 Jejunal obstruction due to a phytobezoar: A case report and review of the literature

Huang ZQ, Huang HF, Gao YT, Jiang LJ, Shen FJ, Qiao Y, Huang H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 27 Sept 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yong-Fu Lu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Chenxi District, Xining 810001, Qinghai 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 September 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

基于中医情志理论对胃肠道恶性肿瘤的防治研究

张颖慧, 高瑞珂, 李杰

张颖慧, 高瑞珂, 李杰, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科 北京市 100053

李杰, 主任医师, 主要从事中医药防治肿瘤转移及免疫调节的机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273946, 81473463, 81774289; 北京市科技计划课题, No. D161100005116004; 中国中医科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费自主选题, No. ZZ11-028.

作者贡献分布: 本论文写作由张颖慧与高瑞珂共同完成; 李杰审校.

通讯作者: 李杰, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科. drjieli2007@126.com
电话: 010-88001218

收稿日期: 2018-05-16

修回日期: 2018-07-03

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-09-28

Prevention and treatment of gastrointestinal malignant tumors based on traditional Chinese medicine theory of emotion

Ying-Hui Zhang, Rui-Ke Gao, Jie Li

Ying-Hui Zhang, Rui-Ke Gao, Jie Li, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81273946, Nos. 81473463 and Nos. 81774289; Beijing Science and Technology Project, No. D161100005116004; Independent Research Topics of Basic Research Business Fees of The Central Public Welfare Research Institutes of The Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, No. ZZ11-028.

Correspondence to: Jie Li, Chief Physician, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiang, Xicheng District, Beijing 100053, China. drjieli2007@126.com

Received: 2018-05-16

Revised: 2018-07-03

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-09-28

Abstract

Emotional theory is one of the characteristic theories of traditional Chinese medicine and has long been applied in clinical practice. Long-term research has shown that the occurrence and development of gastrointestinal cancers are closely related to emotions. Regulating emotions should be applied in the entire treatment process of gastrointestinal malignancies. Mood plays a key role in the disturbance of emotion, which could lead to cancer. Based on years of clinical practice and basic research results, we propose to regulate mood and nursing the spleen in the precancerous stage, maintain mood and smooth the liver in the treatment stage, and tranquilize mood and nourish the kidney in the rehabilitation stage, in order to facilitate disease recovery and prevent cancer recurrence and metastasis.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Emotional theory; Gastrointestinal malignancy; Traditional Chinese medicine; Expert review

Zhang YH, Gao RK, Li J. Prevention and treatment of gastrointestinal malignant tumors based on traditional Chinese medicine theory of emotion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1575-1580 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1575.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1575>

摘要

情志理论是传统中医学特色理论之一, 被历代医家应用于临床. 长期研究表明: 胃肠道恶性肿瘤的发生、发展均与情志密切相关. 调畅情志应贯穿胃肠

道恶性肿瘤的治疗全程, 而情志致癌, 心神为统. 基于我科多年的临床实践和基础研究结果, 我们提出在胃肠道恶性肿瘤癌前阶段调心理脾以防发生, 治疗阶段养心疏肝以助治疗, 康复阶段安心补肾以促进康复、防转移复发.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 情志理论; 胃肠道恶性肿瘤; 中医药; 专家述评

核心提要: 情志因素在胃肠道恶性肿瘤发生发展过程中的作用日益突显, 本文基于中医情志理论提出在胃肠道恶性肿瘤癌前阶段调心理脾, 治疗阶段养心疏肝, 康复阶段安心补肾的观点, 为防治肿瘤发生、发展提供新的思路和策略.

张颖慧, 高瑞珂, 李杰. 基于中医情志理论对胃肠道恶性肿瘤的防治研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(27): 1575-1580 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1575.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1575>

0 引言

胃肠道恶性肿瘤是现代临床常见消化道肿瘤, 因放化疗敏感性不佳, 对人类生命健康造成了极大威胁, 对患者心理和社会适应性等也造成巨大危害^[1]. 2018年中国癌症报告^[2]显示, 胃癌和结直肠癌分别位列全国恶性肿瘤发病的第二、三位. 据报道^[3], 包括胃肠道恶性肿瘤在内的几乎所有癌症患者在肿瘤发生发展中及治疗的不同阶段均会产生不同程度的情绪困扰, 严重影响疾病的转归. 因此, 适时恰当地对胃肠肿瘤患者给予“情志治疗”, 帮助其减轻心理压力, 保持良好心态, 对延长生存期及提高生存质量具有重要意义.

情志理论是中医学特色理论, 自古以来在疾病的诊疗过程中发挥着不可或缺的作用. 本文旨通过阐述中医情志理论的科学内涵, 结合胃肠道恶性肿瘤的基础和临床研究情况, 提出基于情志理论治疗胃肠道恶性肿瘤, 在癌前阶段“调心理脾”, 治疗阶段“养心疏肝”, 康复阶段“安心补肾”的观点, 与同道共鉴.

1 中医情志理论的内涵及渊源

情志是中医学对现代心理学情绪包括情感的特有称谓^[4], 其核心组成部分包括七情(喜、怒、忧、思、悲、恐、惊)和五志(喜、怒、忧、思、恐), 也涉及五神(神、魂、意、志、魄)等^[5]. 中医情志理论源远流长, 先秦时期《礼记·礼运》便有“圣人之所以治人七情, 修十义, 讲信修睦, 尚辞让, 去争夺, 舍礼何以治之”的论述, 最早提出了“七情”. 《孔子家语》中亦有“智士

仁人, 将身有节, 动静以义, 喜怒以时, 无害其性, 可得寿”的观点, 倡导适时适度表达喜怒情绪有益于延年益寿. 《荀子·修身篇》说: “血气刚强, 则柔之以调和; 知虑渐深, 则一之以易良; 勇胆猛戾, 则辅之以道顺; 齐给便利, 则节之以动止”, 其传授了通过修身使品德高尚的治气养心之术. 从这些古籍言论中可见先秦诸子从修身养性的角度初步阐述了情志的概念、作用及其与行为的关系等, 但此时尚未形成系统的情志理论^[6].

《黄帝内经》中“人有五脏化五气, 以生喜怒悲忧恐”, “肝在志为怒”、“心在志为喜”、“肺在志为忧”、“脾在志为思”、“肾在志为恐”, 以“五志”的概念来描述人的情志活动, 阐明五脏与情志的关系, 初步构筑了中医情志理论的基本框架. 此后历代医家不断补充完善. 明代张景岳《类经》首列“情志九气”, 并首先提出“情志病”病名, 并专设“情志病”一节, 情志致病理论得以广泛应用. 后世医家在继承前人的基础上, 进一步发展情志学说, 强调人的生理、心理与外界社会、环境的统一性, 这与现代医学“生物—心理—社会—环境”的模式相契合^[7], 且在临床治疗疾病中发挥了重要作用.

2 情志致癌, 心神为统

情志内伤是临床最常见的致病因素, 情志不及或太过均会导致人体阴阳气血运行失常, 脏腑经络功能失调, 进而促使疾病发生. 张子和《儒门事亲》曰: “积之始成也, 或因暴怒喜悲思恐之气”, 由于五志失调、七情过度加剧, 导致气血运行失调, 经络阻塞, 病程日久必然产生痰、瘀、热、毒等病理产物, 为诱发肿瘤创造条件^[8]. 朱方石等^[9]临床研究发现精神压抑能够抑制副交感神经, 降低乙酰胆碱释放数量, 影响机体免疫力, 并可以激活交感神经, 提高肾上腺素活跃度, 这些均为肿瘤形成的重要条件. 故临床恶性肿瘤的治疗, 需高度重视情志因素的影响, 正如《儒门事亲》所言“五积当从郁论……故五积之聚, 治同郁断.”

《灵枢·邪客》曰: “心者, 五脏六腑之大主也, 精神之所舍也”, 《灵枢·口问篇》曰“悲哀愁忧则心动, 心动则五脏六腑皆摇”, 指出心作为“君主之官”, 是五脏六腑的主宰, 调控着人体的精神意识思维活动, 心神会因情志刺激而受损, 心神异常又可影响其他脏腑的正常生理功能. 《类经》曰: “神藏于心, 而凡情志之属, 惟心所统, 是为吾身之全神也”, “心为脏腑之主, 而总统魂魄, 并赅意志. 故忧动于心则肺应, 思动于心则脾应, 怒动于心则肝应, 恐动于心则肾应, 此所以五志唯心所使也”. 《儒门事亲》亦有“五志所发, 皆从心造”的观点. 由上述古代文献可见, 从情志发生的过

程来看, 情志并不是由五脏直接发生的, 而是先由心神感知刺激情境, 然后心神通过统领五脏六腑, 主持营卫血脉, 以协调各脏腑的功能活动, 维持各脏腑间的平衡, 并且适应内外环境的需要产生各种不同的情志变化。现代医家^[10,11]亦有“情志活动以五脏为生理基础, 情志活动的异常首先影响心神活动, 进而累及其他脏腑”的观点。综上可见, 情志失常为肿瘤发生的重要原因之一, 心神失调为核心因素。

3 胃肠生肿瘤, 情志贯穿始终

恶性肿瘤和情志障碍普遍存在共病关系, 一方面恶性肿瘤会导致患者情绪低落, 增加患抑郁焦虑的可能性; 另一方面持续的情志不舒可加剧肿瘤发生、发展及复发转移的风险, 并可能贯穿肿瘤发病及治疗的始终。胃肠道肿瘤主要包括胃和大肠(结肠和直肠)的恶性肿瘤, 是我国常见的恶性肿瘤之一, 在消化道疾病中对人们生命威胁最大, 死亡率可占消化道肿瘤的60%^[12]。中医虽无“癌”、“恶性肿瘤”之名, 却包涵癌病的证候, 认为胃肠道肿瘤均属脾胃疾病, 将胃癌归属于“胃脘痛”、“噎膈”、“反胃”、“心腹痞”、“癥瘕”、“积聚”等范畴^[13]。其病因病机主要在于久受致癌因素侵袭, 蕴毒于体内, 加之长期饮食不节, 劳逸失常, 情志不畅, 久病迁延导致正气亏虚, 从而气滞血瘀、痰结湿停浊聚等各病理因素相互杂聚, 作用于胃, 内虚外邪相互夹杂, 日久成瘤^[14]。将大肠癌归属于“肠覃”、“脏毒”、“锁肛痔”、“下血”、“滞下”、“下痢”、“癥瘕”、“积聚”等范畴, 认为其总属本虚标实之病, 脾肾两虚、肝肾阴虚是病之本, 气滞、痰湿、湿热、火毒、瘀滞为病之标, 该病发生与外感六淫、七情拂郁等有关, 后者可导致肝木乘脾土, 脾失健运, 湿浊内蕴, 肠络瘀滞而发病^[15]。

《黄帝内经》(《灵枢·百病始生》)云:“肠胃之络伤……卒然外中于寒, 若内伤于忧怒, 则气上逆, 气上逆则六腑不通, 温气不行, 凝血蕴里而不散, 津液涩渗, 著而不去, 而积皆成矣”, 表明胃肠积聚病与情志有关。

《外科正宗》“又有生平性情暴急, 纵食高粱, 或兼补术, 蕴毒结于脏腑, 火热流注肛门, 结而为肿, 其患痛连小腹, 肛门坠重, 二便乖违, 或泻或秘, 肛门内蚀, 串烂经络, 污水流通大孔, 无奈饮食不餐, 作渴之甚, 凡犯此未得见其有生”则详细论述了情志因素对大肠癌的影响。研究^[16]显示: 在长期不良情志的刺激下, 气滞血瘀痰凝等瘀阻于胃肠, 积聚成块而结为瘤。国外研究^[17,18]发现: 与焦虑、抑郁呈正相关的IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等细胞因子在包括大肠癌在内的肿瘤患者中高水平存在, 而与心理疾病负相关的IL-10水平降低。消化道肿瘤患

者在治疗过程中多伴有明显的恐惧、焦虑、抑郁等负面情绪, 严重影响患者的生存期和生活质量, 情志不畅贯穿疾病发生发展的始终。Sun等^[19]通过测量229例胃癌患者的心理状况, 得出:“心理困扰在胃癌各个阶段的患者中很常见, 并且与预后不良结果相关”的结论。

4 胃肠道恶性肿瘤需调畅情志, 以防发生、助治疗、促康复

4.1 癌前阶段-调心理脾 人体以气血为本, 精神为用, 《灵枢·本神》曰:“心藏脉, 脉舍神”, 可见血液是人体正常神志活动的物质基础, 血为水谷之精气, 总统于心而生化于脾。脾气健旺, 化源充足, 充养心神, 则心有所主; 心气充沛, 心阳温通, 调脾化源, 则脾运正常。恶性肿瘤的发生是一个逐渐演变的过程, 胃肠道恶性肿瘤由于早期临床表现不典型, 出现明显症状及体征时大多已进入中晚期, 通常会引起患者巨大的心理应激。为避免良性疾病发展为恶性肿瘤, 在癌前阶段进行防护尤为重要。历代医家素来提倡“善医者, 必先医其心, 而后医其身”, 更是突出了情志调治的首要性和重要性。心藏神, 在志为喜; 脾藏意, 在志为思。在中医学中, 七情之“思”是一种包含思虑、担忧、焦虑的复合情绪状态^[4]。而胃肠癌前阶段形成的长期慢性病变过程中多伴有心情低落、紧张焦虑、疑惑等消极情绪, 有研究^[20]显示, 抑郁使大脑对肠胃的神经反射调节功能下降, 导致胃肠疾病发生。《类经·脏象类》曰:“思动于心则脾应”, 长期过度思考、谋虑则易损伤心脾, 一方面脾为后天之本, 脾伤后天之气补充乏源, 气血生化不及, 甚至累及他脏, 导致人体正气渐耗, 邪气渐盛, 正不抵邪, 易致癌邪侵占机体; 另一方面思虑过度则神伤, 气机郁结, 不仅妨碍运化水谷和水湿, 还会影响气血运行及经络通畅, 势必发为“痞满”、“噎膈”、“脏证肠癖”诸疾。故《景岳全书·噎膈》云“忧思过度则气结, 气结则施化不行。”此外, 若癌邪侵入胃肠, 心脾更弱, 运化不调, 易诱生气滞、痰浊、血瘀, 病情缠绵日久, 癌前病变转换为癌症的机率也会大大增加。

癌前阶段, 思虑易现, 脾脏易损。脾气虚则心神不充, 日久体渐弱; 脾脏伤则痰浊生, 日久邪渐盛。调心即重视精神因素的影响, 调节不良情绪的刺激, 防止负面情绪的侵扰; 理脾即不忘提高自身正气, 调理脾脏以恢复运化, 防止出现适合癌邪生存的环境。调形体的同时调心神, 形神同调, 以期体强病退。因此, 在癌前阶段, 应着重调心理脾, 恢复机体功能, 防止疾病进展。李东垣在《脾胃论》中就有“善治斯疾者, 惟在调和脾胃, 使心无凝滞……则慧然如无病矣, 盖胃中元气得舒伸故也”的观点, 强调治疗脾胃疾病时酌加调心、理脾之品, 有

助于提高临床疗效^[21]. 林平^[22]治疗慢性萎缩性胃炎, 自拟“调脏运气汤”(北柴胡、白芍、炒白术、白茯苓、陈皮、槟榔、炒麦芽、浮小麦、醋元胡、青皮、紫苏子、生甘草), 主张心为五脏之主, 心安则五脏安, 故在健脾理气的基础上加浮小麦一味, 因浮小麦入心经, 可益心气以安心神, 临床应用取得较好疗效. 该课题组相关研究^[23]显示, 该方对病例病变本质符合“脾虚气滞”的慢性胃炎患者总有效率可达到96.67%.

4.2 治疗阶段-养心疏肝 肝主疏泄, 性喜条达而恶抑郁. 当生理功能正常时, 全身气机条达、情志调畅; 反之, 当忧思愤怒等情志刺激影响了肝的疏泄, 使肝失条达, 气机郁结, 瘀血、痰湿内生, 郁久成疾. 心肝两脏在精神、神志方面关系密切, 心为生血之源, 肝为藏血之脏, 心主神, 肝藏魂, 心气充沛, 肝气条畅, 则气血正常运行, 神魂正常活动. 心肝两脏相互为用, 共同维持正常的精神活动, 恰如《薛氏医案》云: “肝气通则心气和, 肝气滞则心气乏”. 一般情况下, 胃肠道恶性肿瘤治疗阶段, 身体状况较差会给患者带来烦扰焦躁甚至愤怒的情绪, 肝郁化火而暴躁、易怒, 肝气不舒横逆犯胃会更加重病位痛苦. Tsay等^[24]发现: 焦虑情绪与感知疼痛有极大相关性. 这在很大程度上影响了人体神经-内分泌-免疫调节功能, 削弱了免疫防御能力, 甚至加速恶性细胞的增殖. 此外, 若肝气不足, 疏泄不及, 易致肝气郁结, 加之治疗期间医疗费用的大量消耗, 患者对手术的恐慌和对随手术而来的躯体功能、个人形象(如人工肛门)的担忧、抵触, 使患者心理产生复杂矛盾的负面情绪, 造成心理与生理病理的恶性循环^[25-27]. 而反复化疗出现身体素质下降及恶心、呕吐、骨髓抑制等副反应, 正气亏虚, 肝血不足, 肝失调达, 肝魂无处安藏, 心神不得濡养, 也会导致患者产生抑郁、焦虑、暴躁等不良情绪^[28].

治疗阶段, 情绪复杂, 肝气郁滞化火生, 易致血瘀、痰结等, 横逆犯胃亦会加重病情; 肝血不足, 无力濡养心神, 神无所主则郁证更甚. 养心即改善长期多重治疗给患者带来的心理负担, 疏肝即重视负面情绪对患者身体和疾病的影响, 心肝同调, 减轻常规治疗带来的副作用, 促进疾病向愈. 黄璜等^[29]研究表明: 用丹栀逍遥丸结合心理护理可以显著改善结直肠癌术后化疗病人的抑郁状态, 提高生活质量. 马晓庆等^[30]临床研究发现, 在常规治疗的基础上, 中医情志护理在恶性肿瘤化疗过程中可改善患者的不良情绪, 使之可以积极配合临床治疗与护理, 从而改善患者消化系的反应症状.

4.3 康复阶段-安心补肾 心藏神, 为人体生命活动的主宰, 神全可益精. 肾藏精, 精舍志, 积精亦可藏神. 神本化于肾精而藏于心, 志本心之作用而蛰于肾. 人的神志活动, 为心所主, 与肾密切相关. 心肾相交, 精血同源互化,

心火元气相助, 君火相火相得益彰既是人体基本的生理过程, 又是情志活动正常发生的保证^[31]. 戴思恭《推求师意》曰: “心以神为主, 阳为用; 肾以志为主, 阴为用. 阳则气也、火也. 阴则精也、水也. 凡乎水火既济, 全在阴精上承, 以安其神; 阳气下藏, 以安其志”. “恐”为遇到危险而又无力应付及脏腑气血大虚时产生惧怕不安的情绪体验^[4]. “肾藏志应恐”主要包含两方面的含义: 一为肾虚者多见恐怯畏惧, 如《灵枢·本神》曰“肾, 足少阴也……气不足则善恐”, 二为“恐伤肾”^[32]. 手术、化疗是胃肠道肿瘤常用的治疗手段, 但是由于治疗后也会出现一系列痛苦的症状, 在无法确保疾病完全康复的情况下, 患者受肿瘤病程长、费用高、家庭压力大、容易复发转移等因素影响, 极易出现恐惧、抑郁、焦虑情绪, 常惶惶不可终日, 震慄不安. 胃肠道肿瘤患者治疗后元阳受损、精气血液不足, 正气大虚是产生恐惧的内在根源, 恐则伤肾而失精致神无所化, 当心神的认知与肾的意志能力不相协调时, 就会产生强烈的心理冲突, 表现为“抑郁恐惧”的情绪反应与气机升降失调的躯体反应. 韩国一项研究^[33]显示在391例胃癌患者中, 术后抑郁症的患病率为44%, 表明术后恐惧、紧张情绪是临床常见的术后心理问题.

康复阶段, 恐为常见, 恐则伤肾, 心肾不交, 元阳亏损, 心神不宁. “安心”即稳定患者情绪, 给予抗癌信心, “补肾”即重视先天之本, 补养元神. 安心补肾, 以期“阴平阳秘”, 疾病向愈, 防止复发转移. 刘云霞等^[34]临床观察发现益气补肾口服液(黄芪20 g、茯苓12 g、女贞子12 g、枸杞子12 g、猪苓12 g、莪术10 g、半枝莲30 g、藤梨根30 g、生薏苡仁30 g、八月札10 g、红枣30 g、炙甘草6 g)的胃癌术后抗转移作用, 发现用益气补肾口服液治疗组的三年转移复发率为20.6%, 明显小于术后单纯接受FORFOX6方案化疗者, 同时两组患者Karnofsky评分比较显示益气补肾口服液治疗组有效率达到89.9%, 很大程度上改善了患者生活质量.

5 基于情志理论干预肿瘤发生、发展的分子机制研究

5.1 应激-炎症-免疫失调促肿瘤发展 抑郁与焦虑是胃肠道恶性肿瘤患者中最为常见的精神障碍状态. 长期抑郁焦虑状态会对胃肠道恶性肿瘤患者免疫功能起负向调节作用, 加速病情发展及阻碍疾病恢复. Fractalkine(也称为C-X3-C基序趋化因子配体1; CX3CL1)是CX3C亚家族的独特趋化因子, 是在肿瘤微环境中癌症免疫治疗的潜在靶点, 被认为是包括结直肠癌在内的癌症进展的重要标志物^[35,36]. CX3CL1具有增强 γ -氨基丁酸(GABA)活性, 抑制5-羟色胺能神经传递, 抑制海马区谷氨酸能活性并调节神经可塑性过程的作用, 参与抑郁、焦虑

等精神障碍相关机制^[37]。精神障碍会导致炎症反应的发生, 而炎症反应是胃肠肿瘤发生发展中的关键环节, 与免疫抑制关系密切。

近年来发现, 长期抑郁对机体免疫功能影响巨大, 易造成免疫失调。髓系来源的免疫抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSCs), 是一群特异性免疫抑制细胞, NLRP3炎症小体-MDSC所诱导的炎症反应及T细胞功能抑制是肿瘤性抑郁影响患者复发转移的关键环节。李杰等^[38]研究发现对抑郁荷瘤小鼠模型进行疏肝健脾方(或联合化疗药吉西他滨)干预, 能下调脾脏中MDSC的表达, 上调T细胞亚群的表达, 减少CD8⁺T细胞的凋亡。能有效缓解情绪障碍的疏肝健脾方在肿瘤微环境中对MDSC介导的免疫抑制功能有显著下调作用, 并控制肿瘤的生长和转移。

5.2 肠道菌群通过脑肠轴途径改变机体应激水平 神经系统调控胃肠运动主要是通过中枢神经系统、肠神经系统和椎前神经节发挥作用, 这种在不同层次将胃肠道和中枢神经系统联系起来的神经-内分泌网络称为脑肠轴^[39]。这个概念的提出为进一步认识精神心理因素对胃肠道病理生理的影响提供了理论基础。脑肠肽作为神经递质在中枢系统分布, 影响人的情绪和行为, 作为激素在胃肠道分布, 影响着人的胃肠道功能^[40]。中枢神经系统和胃肠道之间的平衡被打破, 胃肠症状和抑郁焦虑等不良情绪恶性循环, 造成胃肠肿瘤疾病进展。

近年有研究显示肠道菌群能通过脑肠轴影响机体的应激水平和应激行为^[41]。Kelly等^[42]将有抑郁障碍患者的肠道菌群移植到无菌小鼠体内, 发现小鼠会产生类似抑郁个体的生理学特征和一些抑郁表型, 比如快感缺乏及焦虑样行为。而既往研究显示抑郁等情志障碍会促进疾病的进展和恶化, 甚至导致肿瘤发生。王永红等^[43]经临床观察发现肠道菌群移位, 在胃癌患者恶液质的发生发展中起到重要作用。近年研究^[44,45]显示: 某些芳香物质能够结合结肠上皮细胞的特异嗅觉受体, 诱发神经元电位改变, 促进神经递质分泌, 通过“脑-肠”轴影响肠道微生态。而辛香中药辛窜通络、可开郁散结, 又芳香悦脾、可化湿除秽, 包括蜀椒、干姜、桂枝、细辛等辛香中药组成的乌梅丸, 在结肠炎恶化癌变的干预治疗中疗效确切, 郑川等^[46]认为辛香药物是通过“鼻-脑-肠”轴这一路径, 调控肠道微生态从而干预结肠炎-癌演进。

6 结论

情志理论是中医学特色精华理论, 作为辅助性治疗广泛应用于临床。胃肠道恶性肿瘤作为最常见的消化道肿瘤, 患者在发病及治疗全过程均受到负面情绪的不良影响, 导致疾病预后不佳甚至恶化, 反之, 病情进展又加重

了忧思、焦虑、抑郁、恐惧等情绪, 给患者造成了极大痛苦。中医认为“五志唯心所使”, 应在调养心神的前提下畅达五脏情志, 在胃肠道恶性肿瘤癌前防护阶段“调心理脾”防止癌变, 治疗阶段“养心疏肝”辅助治疗, 康复阶段“安心补肾”促进康复, 防止复发转移, 将情志干预贯穿于治疗全过程, 缓解患者负面情绪困扰, 增强抗病信心, 延长患者生存期, 提高生存质量。该方法也将成为防治肿瘤发生、发展的新的治疗策略。

7 参考文献

- Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 102 [PMID: 20030832 DOI: 10.1186/1477-7525-7-102]
- Chen W, Sun K, Zheng R, Zeng H, Zhang S, Xia C, Yang Z, Li H, Zou X, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2014. *Chin J Cancer Res* 2018; 30: 1-12 [PMID: 29545714 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01]
- National Comprehensive Cancer Network. Distress management. Clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2003; 1: 344-374 [PMID: 19761069]
- 乔明琦, 张惠云. 中医情志学. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 36-51
- 闫蕾. 浅述中医情志理论与心身疾病的治疗. *湖南中医杂志* 2007; 23: 84-85
- 马月香. 中医情志理论源流探析. *中华中医药学刊* 2010; 28: 1838-1840
- 徐铭悦, 倪红梅, 何裕民, 郭盈盈. 基于中医情志理论探讨甘麦大枣汤对情志病的干预作用. *长春中医药大学学报* 2014; 30: 565-566
- 陈彩云, 张继东. 中医情志理论在肿瘤护理中的作用. *中医临床研究* 2014; 6: 138-139
- 林安安. 益气健脾化积方对胃癌化疗患者临床疗效评价研究. 南京: 南京中医药大学, 2016
- 邵祺腾, 李黎, 杜渐, 王昊, 王克勤, 杨秋莉. 中医心理学情志概念及分类. *中国中医基础医学杂志* 2014; 20: 150-152
- 叶锦先, 何裕民. 情志疾病学. 南昌: 江西科学技术出版社, 1988: 260
- 邵丽娟, 孔桂美, 钱锋. 胃肠肿瘤的中西医结合临床治疗进展. *现代中西医结合杂志* 2018; 27: 1024-1026
- 朱超林, 薛维伟, 潘宇, 祁明浩, 王瑞平. 胃癌中医病名定义规范化研究探讨. *时珍国医国药* 2012; 23: 1489-1490
- 刘启泉, 王志坤. 胃癌辨治思路. *中国中医药信息杂志* 2010; 17: 90
- 张伯礼, 薛博瑜. 中医内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 325
- 邓媛繁. 柴胡龙骨牡蛎汤治疗恶性肿瘤化疗后并发抑郁症临床观察. *光明中医* 2012; 1: 76-78
- Oliveira Miranda D, Soares de Lima TA, Ribeiro Azevedo L, Feres O, Ribeiro da Rocha JJ, Pereira-da-Silva G. Proinflammatory cytokines correlate with depression and anxiety in colorectal cancer patients. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 739650 [PMID: 25309921 DOI: 10.1155/2014/739650]
- Grivennikov SI, Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 Suppl 1: i104-i108 [PMID: 21339211 DOI: 10.1136/ard.2010.140145]
- Kim GM, Kim SJ, Song SK, Kim HR, Kang BD, Noh SH, Chung HC, Kim KR, Rha SY. Prevalence and prognostic implications of psychological distress in patients with gastric cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 283 [PMID: 28427439 DOI: 10.1186/s12885-017-3260-2]

- 20 王常松. 从虚郁毒瘀辨治慢性萎缩性胃炎初探. 山东中医药大学学报 2010; 3: 117-119
- 21 陈响, 胡玲. 调和心脾治疗脾胃疾病. 新中医 2011; 39: 132-133
- 22 骆萍, 林平. 林平教授运用“治未病”思想诊治慢性萎缩性胃炎. 福建中医药 2018; 49: 58-60
- 23 李连勇. 基于病证结合思想运用健脾调气法治疗慢性胃炎的临床研究. 福建: 福建中医药大学, 2013
- 24 Tsay SL, Chen HL, Chen SC, Lin HR, Lin KC. Effects of reflexotherapy on acute postoperative pain and anxiety among patients with digestive cancer. *Cancer Nurs* 2008; 31: 109-115 [PMID: 18490886 DOI: 10.1097/01.NCC.0000305694.74754.7b]
- 25 汪苗, 王维利, 苏茜. 大肠癌患者术前焦虑与个性特征及应对方式的相关性研究. 护理学杂志 2011; 26: 57-59
- 26 Sheldon LK, Swanson S, Dolce A, Marsh K, Summers J. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for anxiety. *Clin J Oncol Nurs* 2008; 12: 789-797 [PMID: 18842535 DOI: 10.1188/08.CJON.789-797]
- 27 王恒俊, 王维利, 苏茜. 胃癌患者术前焦虑与应对方式的相关性研究. 护理学杂志 2010; 17: 1-4
- 28 胡燕, 赵慧华, 徐筱萍, 郑伟业. 结直肠癌患者术后连续化疗焦虑状态评估. 上海护理 2013; 13: 33-34
- 29 靖林林, 李琼, 吴秀琼, 邱婷婷, 吴敏, 黄璜. 丹栀逍遥丸联合心理护理对结直肠癌术后抑郁焦虑状态及细胞因子表达的影响. 贵阳医学院学报 2014; 39: 479-481
- 30 马晓庆, 余爱萍, 钟静静. 中医情志护理干预缓解恶性肿瘤患者化疗消化系统反应的效果. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1289-1292 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i8.1289]
- 31 岳广欣, 黄启福, 陈家旭, 贾春华. 情志的五脏调控与抑郁症发病的关系. 江苏中医药 2007; 39: 14-16
- 32 严灿, 吴丽丽. 基于“肾藏精, 在志应恐”理论的创伤后应激障碍病机与防治研究思路探讨. 环球中医药 2016; 9: 578-582
- 33 Han KH, Hwang IC, Kim S, Bae JM, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Noh JH, Sohn TS, Shin DW, Yun YH. Factors associated with depression in disease-free stomach cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 511-522 [PMID: 23489829 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.10.234]
- 34 刘云霞. 益气补肾口服液抗胃癌术后转移的临床观察. 中国中医药科技 2010; 17: 67-68
- 35 Yao X, Qi L, Chen X, Du J, Zhang Z, Liu S. Expression of CX3CR1 associates with cellular migration, metastasis, and prognosis in human clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014; 32: 162-170 [PMID: 23570708 DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.12.006]
- 36 Wada A, Ito A, Iitsuka H, Tsuneyama K, Miyazono T, Murakami J, Shibahara N, Sakurai H, Saiki I, Nakayama T, Yoshie O, Koizumi K, Sugiyama T. Role of chemokine CX3CL1 in progression of multiple myeloma via CX3CR1 in bone microenvironments. *Oncol Rep* 2015; 33: 2935-2939 [PMID: 25962684 DOI: 10.3892/or.2015.3941]
- 37 Rogers JT, Morganti JM, Bachstetter AD, Hudson CE, Peters MM, Grimmig BA, Weeber EJ, Bickford PC, Gemma C. CX3CR1 deficiency leads to impairment of hippocampal cognitive function and synaptic plasticity. *J Neurosci* 2011; 31: 16241-16250 [PMID: 22072675 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3667-11.2011]
- 38 何莉莎. 疏肝健脾方对瘤前抑郁型乳腺癌MDSC-NKT细胞免疫重塑调控的研究. 北京: 中国中医科学院, 2011
- 39 Talley NJ, Howell S, Poulton R. The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the community: is there a link? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1072-1079 [PMID: 11316149 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03741.x]
- 40 张涛, 令狐婷, 张潇, 秦雪梅. 抑郁症共病胃肠疾病的神经生物学机制研究进展. 生理学报 2018; 70: 71-78
- 41 Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1155-1162 [PMID: 24888394 DOI: 10.1111/nmo.12378]
- 42 Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, Kennedy PJ, Beers S, Scott K, Moloney G, Hoban AE, Scott L, Fitzgerald P, Ross P, Stanton C, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016; 82: 109-118 [PMID: 27491067 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019]
- 43 王永红. 恶液质与肠道细菌移位对局限型进展期胃癌患者临床结局的影响. 实用癌症杂志 2014; 29: 191-201
- 44 Weber L, Al-Refae K, Ebbert J, Jägers P, Altmüller J, Becker C, Hahn S, Gisselmann G, Hatt H. Activation of odorant receptor in colorectal cancer cells leads to inhibition of cell proliferation and apoptosis. *PLoS One* 2017; 12: e0172491 [PMID: 28273117 DOI: 10.1371/journal.pone.0172491]
- 45 Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 195-219 [PMID: 24997035 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9]
- 46 郑川, 李蒙丽, 由凤鸣, 严然. 辛香中药调控人体微生态干预结肠炎癌转化. 成都中医药大学学报 2018; 41: 100-102

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



内镜逆行胰胆管造影术知情同意研究进展

顾伦, 姚君, 曹奇, 王树玲, 夏天, 赵胜兵, 王智杰, 王东, 李兆申, 柏愚

顾伦, 姚君, 曹奇, 王树玲, 夏天, 赵胜兵, 王智杰, 王东, 李兆申, 柏愚, 海军军医大学附属长海医院消化内科 上海市 200433

姚君, 深圳市人民医院胃肠科 广东省深圳市 518020

顾伦, 硕士, 主要研究方向为消化系统疾病。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目资助, No. 81670473; 国家重点研发计划, Nos. 2017YFC1308800, 2017YFC1308802; 深圳市政府“三名工程”资助, No. SYLY201718; 深圳市科技创新基金资助, No. JCYJ20170307100538697.

作者贡献分布: 本文由顾伦、姚君、曹奇、王树玲、夏天、赵胜兵、王智杰、王东、李兆申及柏愚共同完成。

通讯作者: 柏愚, 副主任医师, 副教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 海军军医大学附属长海医院消化内科. baiyu1998@hotmail.com 电话: 021-31161344

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-07-10

接收日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-09-28

Issues on informed consent for endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Lun Gu, Jun Yao, Qi Cao, Shu-Ling Wang, Tian Xia, Sheng-Bin Zhao, Zhi-Jie Wang, Dong Wang, Zhao-Shen Li, Yu Bai

Lun Gu, Qi Cao, Shu-Ling Wang, Tian Xia, Sheng-Bin Zhao, Zhi-Jie Wang, Dong Wang, Zhao-Shen Li, Yu Bai, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital Affiliated to the Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Jun Yao, Department of Gastroenterology, Shenzhen Municipal People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81670473; National Key Research and Development Plan of China, No. 2017YFC1308800 and No. 2017YFC1308802; Three Engineering Training Funds in Shenzhen, No. SYLY201718; Technical Research and Development Project of Shenzhen, No. JCYJ20170307100538697.

Correspondence to: Yu Bai, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital

Affiliated to the Naval Medical University, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 20433, China. baiyu1998@hotmail.com

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-07-10

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-09-28

Abstract

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is an endoscopic operation with potential therapeutic risks. With the development of endoscopic techniques, the rate of performing ERCP is more and more higher and as a result, the rate of complications is increasing. Unfortunately, quite a few patients have little comprehension about the process of ERCP and its complications. This paper gives a brief overview of some issues on informed consent for ERCP.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopan-creatography; Informed consent

Gu L, Yao J, Cao Q, Wang SL, Xia T, Zhao SB, Wang ZJ, Wang D, Li ZS, Bai Y. Issues on informed consent for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1581-1585 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1581.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1581>

摘要

内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是一项有着潜在治疗风险的内镜操作。随着内镜技术的不断发展,现如今ERCP的开展率越来越高,这也意味着出现ERCP相关并发症的概率也在不断上升。但是目前,相当一部分患者对ERCP过程及ERCP相关并发症鲜有了解。本文就ERCP术前知情同意研究进展进行简要综述。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内镜逆行胰胆管造影术; 知情同意进展

核心提要: 内镜逆行胰胆管造影术可能会出现一系列的术后并发症, 完善术前知情同意有利于患者更加了解操作过程, 可以很大程度上减少医患矛盾及潜在的医疗纠纷。

顾伦, 姚君, 曹奇, 王树玲, 夏天, 赵胜兵, 王智杰, 王东, 李兆申, 柏愚. 内镜逆行胰胆管造影术知情同意研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(27): 1581-1585 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1581.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1581>

0 引言

内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)自1968年首次报道以来, 已经成为肝、胆、胰疾病重要的诊治方法^[1]. 近几十年来ERCP开展率越来越高, 从诊断性逐渐过渡为治疗性操作. 同其他内镜操作一样, ERCP作为内镜操作中最复杂的一项操作^[2], 同样也具有一定的操作风险, 甚至可能会出现一系列的术后并发症, 如术后胰腺炎, 穿孔, 心肺相关疾病, 出血, 感染, 甚至引起死亡^[3]. 即使是经验丰富的内镜医生以及术前预防性药物的使用能够很大程度上降低术后并发症的发生^[4,5], 但是ERCP术后并发症的发生仍然不能完全避免. 因此, 当患者需要进行ERCP时, 患者本人应当对整个操作过程以及术后可能会出现的相关情况充分了解, 并自主决定, 是否继续进行这项操作. 但是研究表明^[6], 在通常情况下, 内镜医生并没有充分告知病人ERCP相关的信息. 一项调查显示^[7], 在进行内镜操作前, 相当一部分病人并没有被告知手术相关情况, 无论是以书面的形式还是以当面口头交流的方式.

内镜操作, 尤其是ERCP, 即使是诊断性检查, 都有可能引起手术相关并发症. 因此在手术前获取患者知情同意, 是内镜检查的一项重要步骤^[8].

1 ERCP术前知情同意历史发展

知情同意是内镜操作术前准备的一部分^[9,10]. 一般来说, 知情同意是指患者在了解相关信息的基础上做出允许或拒绝医疗治疗决定的权利^[11]. 早在1900年, 一些医疗操作就已经有了患者知情同意^[12]. 1999年, 美国一项调查报告^[13]显示, 20.7%的内科医生曾经被起诉, 其中41.6%的案件和患者对医疗操作的知情同意相关. 由于医疗工作者与患者之间沟通的不充分, 当患者认为他们仅仅是进行简单的治疗, 却在治疗期间出现严重或致命

的并发症时, 这些病人往往会因此诉讼医疗工作者甚至是医疗机构, 从而导致医疗诉讼案件的增加, 加剧医患矛盾.

通过对既往文献的简要回顾发现, 以往医疗工作者对ERCP术前知情同意重视程度不高. Seow等^[14]报道了患者在行ERCP术前, 很少被医疗工作者详细告知ERCP术相关信息, 更多的, 则是在手术前被简略告知并签署知情同意. Williams等^[15]发现15%的患者不能在ERCP术后回忆出可能存在的并发症, 老年患者或病情危重的患者没有被告知手术操作过程中可能存在的风险及应对方法. ERCP作为消化内镜中最复杂的过程, 应当在术前充分告知患者操作过程、相关并发症以及应对方法等. 在过去的几十年中, ERCP术前知情同意正逐步受到重视, 从基本的伦理需求逐步融入了法律需求^[11].

2 ERCP术前知情同意内容

目前知情同意在医疗体系中的地位越来越高. 术前知情同意已经被定义为医疗治疗体系的一部分, 而不仅仅是在一份标准治疗知情同意上的一个签字^[16]. 国内指南^[17]提到了: 在实施ERCP前操作医生或主要助手应向家属或(和)患者详细讲解ERCP操作的必要性、可能的结果以及存在的风险, 并有患者指定委托人签署书面知情同意书. 知情同意的内容基于病人的对疾病治疗的自主选择权利. 近代知情同意的雏形诞生于1914年, 指出了病人应该在疾病治疗前有自主决定的权利, 即每个成年人都应该有自主选择接受治疗与否的权利^[18]. 目前随着以人为本为中心医疗模式的开展, 医疗工作者认为ERCP术前知情同意的内容也应融入“人本”内涵, 而不仅仅是一些医疗术语的文字排版. 更应当融入通俗易懂、简明扼要的实质性内容. 让多数没有医学基础的大众患者更好的理解操作相关内容. 但是, 患者想要了解的疾病相关情况及治疗过程因人而异, 不同的病人想要了解的内容不尽相同. 主要包括以下几个方面: (1)治疗风险的性质; (2)治疗风险的大小; (3)风险可能发生的概率; (4)什么时候可能会发生风险(表1^[8,12,14,16,19-27]). 英国一项研究^[22]显示, 以书面形式获取患者知情同意时, 不宜使用过长的内容以及过于专业的医学术语, 否则获取知情同意的效果不会很理想. 当疾病治疗时可能发生风险越严重, 发生风险的可能性越高, 病人应对疾病的信息有更深入的了解^[16]. 另一项调查研究^[12]表明, 在疾病的过程中即使是发生概率极低的风险, 都需要告知病人. Newton等^[12]在美国调查了81名内科医生, 他发现只有27%-40%的医疗工作者在ERCP术前告知患者ERCP术后最严重的并发症(死亡), O'Sullivan等^[27,28]发现将近70%加拿大内科医生没有透露感染或死亡的可能风险.

表 1 内镜逆行胰胆管造影术术前知情同意主要内容

文献	国家	发表时间	内镜逆行胰胆管造影术知情同意内容
Kopacova等 ^[19]	捷克	2012	(1)诊断/治疗的选择,可能存在的主要并发症以及出现并发症时治疗的调整策略;(2)术中镇静的效果及注意事项;(3)患者可以向主管医师提问,若出现术后并发症能及时联系医疗机构
Yeh等 ^[20]	美国	2017	(1)操作过程;(2)操作的风险和益处;(3)替代方案
Jubbal等 ^[21]	美国	2015	(1)操作的过程;(2)操作带来的益处;(3)操作过程中可能存在的风险及并发症;(4)替代方案
Seow等 ^[14]	澳大利亚	2006	操作的风险、益处,以及可供选择的方案
Pereira等 ^[22]	英国	1995	(1)治疗的目的;(2)预期治疗效果;(3)操作过程中可能存在的风险及并发症
Sidhu等 ^[23]	英国	2006	操作的风险和益处,手术的替代方案
Zuckerman等 ^[24]	美国	2007	(1)病人相关的医学诊断以及检验结果;(2)手术的过程;(3)手术的原因;(4)操作带来的益处;(5)风险及并发症;(6)替代选择方案;(7)不做操作情况下疾病的预后
Stanciu等 ^[25]	希腊	2003	(1)手术的原因;(2)手术的目的;(3)患者可供选择的方案;(4)手术的益处及成功的概率;(5)可能的风险及并发症
Brooks等 ^[26]	英国	2005	(1)手术的过程;(2)手术的风险、益处以及替代选择
Newton等 ^[12]	美国	1994	(1)手术的过程;(2)手术的风险、远期治疗益处、可供选择的替代方案
O'Sullivan等 ^[27]	加拿大	2002	(1)手术的过程;(2)可供选择的替代方案;(3)手术等风险,可能并发症,手术的益处;(4)对患者的理解评估
Feld等 ^[16]	美国	2004	(1)操作的风险;(2)风险的大小(严重性);(3)风险发生的概率
Song等 ^[8]	韩国	2009	(1)手术的原因;(2)手术的过程(术前、术中、术后);(3)治疗的益处;(4)可能存在的风险、并发症及手术的死亡率;(5)合理的替代方案机器优缺点

国内三所医院^[17,29,30](西京、友谊、长海)总结归纳近几年开展的ERCP后得出:知情同意是一个过程,应当以非专业术语告知适当的信息以确保患者自愿作出决定,ERCP术前知情同意应当包括,患者术前诊断、拟行内镜手术方式、麻醉选择、可能遇到的术后并发症,并告知患者针对术后并发症出现所采取的措施。

尽管知情同意上的风险列举的越详细,病人了解的相关信息愈加丰富、全面,但是也会有更多的病人可能会因此而放弃有效的治疗。病人在准确了解医疗治疗过程中治疗风险、治疗益处、可供选择的其他方式后做出的一个完全自愿的选择,这是医疗治疗中基本的伦理义务。知情同意是一种医患之间沟通交流方式,在一定程度上巩固了医生与病人之间关系^[16]。

简而言之,每个病人对知情同意的谈话内容要求不一^[26],需要临床医生面对不同的病人作出不同的调整。为了指定合理而又个性化的知情同意应权衡当地法律、医护人员以及患者主观想要了解的术前知情内容来制定合理、公平、与当地法律高契合度、患者接受度高的术前知情同意。ERCP术前知情同意并不是一成不变,需要契合当下ERCP研究进展、当地法律法规变化、当地病人需求的变化而变化。ERCP知情同意应与ERCP修订指南或ERCP操作专家共识同步更新以进一步完善。

3 知情同意的方式

以往即便是签署了书面知情同意,部分患者对ERCP相

关信息以及术后并发症仍然不能充分了解。现如今,获取信息的方式有了巨大变化,为知情同意方式的革新提供了机会。手机程序软件、智能电脑、视频、手机和其他技术拓宽了获取信息的渠道^[31],使知情同意的方式有了更广泛的选择。一些患者根据症状的严重程度来判断是否需要详细了解疾病相关信息,一些患者则想要了解所有相关并发症的信息不管其风险及严重程度如何^[26]。另一项研究^[32]表明使用多媒体工具获取患者的知情同意,患者的满意度更高。总而言之,多媒体工具的利用在获取患者ERCP术前知情同意方面起到了重要作用!

4 ERCP术前知情同意谈话时机

知情同意是内镜操作术前准备的一部分^[9,10]那么对于ERCP的术前谈话,究竟是在术前多久比较合适,是手术当前还是手术前一段时间?英国胃肠病学^[33]认为,内镜医生应当在术前24 h告知患者相关知情内容。但是对于一些就诊量很大的医疗机构,术前24 h获取患者的知情同意有很大局限性^[33]。一项调查^[22,34]显示,病人在术前1-2 wk获取知情同意,94%的病人会认真阅读知情文件,但是手术前一刻告知患者知情文件,46%的患者则不会阅读知情文件。ERCP术前知情谈话目前在医疗治疗体系中越来越重要,医疗工作者需要在合适的时机获取患者的知情同意。国内的三所医院^[17,29,30]虽然均对ERCP术前知情同意内容方面作出了总结,但是均未明确表明ERCP术前谈话的适当时机。因此术前谈话最佳时机有待进一步研究。

5 结论

术前的知情同意是内镜操作的核心, 若ERCP术前未能取得患者的知情同意而实施治疗操作, 可能会带来一系列的医患矛盾, 甚至有可能是医疗诉讼^[35]。

ERCP术前知情同意可以整体提高病人对ERCP手术过程以及ERCP术后可能存在的并发症的理解, 使患者能更好的在医疗治疗过程有自主权利, 提高了医疗工作者与患者之间的有效沟通, 在一定程度上减少医疗诉讼的发生, 提高患者就医的满意度。

6 参考文献

- McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968; 167: 752-756 [PMID: 5646296 DOI: 10.1097/0000658-19680500-00013]
- Cotton PB, Leung JW. Advanced digestive endoscopy: ERCP. 432
- Langley A, Ofstead CL, Wetzler HP. Transmission of multidrug-resistant organisms via contaminated duodenoscopes. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: AB394-AB394 [DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.216]
- Bai Y, Ren X, Zhang XF, Lv NH, Guo XG, Wan XJ, Nie ZG, Han ST, Bie P, Tian DA, Ji M, Li ZS. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2015; 47: 415-420 [PMID: 25590178 DOI: 10.1055/s-0034-1391227]
- Inamdar S, Han D, Passi M, Sejal DV, Trindade AJ. Rectal indomethacin is protective against post-ERCP pancreatitis in high-risk patients but not average-risk patients: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 67-75 [PMID: 27612923 DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.034]
- MacSween HM. Canadian Association of Gastroenterology Practice Guideline for informed consent--gastrointestinal endoscopy. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 533-534 [PMID: 9347168 DOI: 10.1155/1997/976472]
- Bai Y, Gao J, Yang Y, Long F, Jin H, Li C, Zou DW, Li ZS. A multicenter prospective survey on informed consent for gastrointestinal endoscopy in China. *Digestion* 2007; 76: 203-206 [PMID: 18174681 DOI: 10.1159/000112647]
- Song JH, Yoon HS, Min BH, Lee JH, Kim YH, Chang DK, Son HJ, Rhee PL, Rhee JC, Kim JJ. Acceptance and understanding of the informed consent procedure prior to gastrointestinal endoscopy by patients: a single-center experience in Korea. *Korean J Intern Med* 2010; 25: 36-43 [PMID: 20195401 DOI: 10.3904/kjim.2010.25.1.36]
- Plumeri PA. Informed consent and the gastrointestinal endoscopist. *Gastrointest Endosc* 1985; 31: 218-221 [PMID: 4007444 DOI: 10.1016/S0016-5107(85)72051-2]
- Plumeri PA. The gastroenterologist and the doctrine of informed consent. *J Clin Gastroenterol* 1983; 5: 185-187 [PMID: 6853993 DOI: 10.1097/00004836-198304000-00018]
- Ladas SD. Informed consent: still far from ideal? *Digestion* 2006; 73: 187-188 [PMID: 16837804 DOI: 10.1159/000094527]
- Newton J, Hawes R, Jamidar P, Harig J, Lehman G. Survey of informed consent for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1714-1718 [PMID: 8050323 DOI: 10.1007/BF02087782]
- Levine EG, Brandt LJ, Plumeri P. Informed consent: a survey of physician outcomes and practices. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 448-452 [PMID: 7615222 DOI: 10.1016/S0016-5107(05)80002-1]
- Seow CH, Leber JM, Ee HC, Yusoff IF. Survey of consent practices for inpatient colonoscopy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography at a tertiary referral center. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1340-1345 [PMID: 16872320 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006]
- Williams EJ, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, Wilkinson ML, Lombard M. Consenting patients for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a survey of 182 UK endoscopists and 2059 of their patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1351-1357 [PMID: 19525853 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328305e175]
- Feld AD. Informed consent: not just for procedures anymore. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 977-980 [PMID: 15180712 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40520.x]
- 中华医学会消化内镜分会ERCP学组. ERCP诊治指南. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 113-118 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.03.001]
- Schloendorff v. Society of New York Hospital. N.Y. 1914; 211: 129-130
- Kopacova M, Bures J. Informed consent for digestive endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 227-230 [PMID: 22720123 DOI: 10.4253/wjge.v4.i6.227]
- Yeh DM, Chun S, Terrones L, Huang JS. Using media to improve the informed consent process for youth undergoing pediatric endoscopy and their parents. *Endosc Int Open* 2017; 5: E41-E46 [PMID: 28191495 DOI: 10.1055/s-0042-12166]
- Jubbal K, Chun S, Chang J, Zhang S, Terrones L, Huang JS. Parental and youth understanding of the informed consent process for pediatric endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 769-775 [PMID: 25996794 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000719]
- Pereira SP, Hussaini SH, Wilkinson ML. Informed consent for upper gastrointestinal endoscopy. *Gut* 1995; 37: 151-153 [PMID: 7672668]
- Sidhu R, Sakellariou V, Layte P, Soliman A. Patient feedback on helpfulness of postal information packs regarding informed consent for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 229-234 [PMID: 16860074 DOI: 10.1016/j.gie.2006.02.055]
- Standards of Practice Committee, Zuckerman MJ, Shen B, Harrison ME 3rd, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Gan SI, Lichtenstein DR, Qureshi WA, Rajan E, Fanelli RD, Van Guilder T. Informed consent for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 213-218 [PMID: 17643691 DOI: 10.1016/j.gie.2007.02.029]
- Deviere J, Hochberger J, Neuhaus H, Ponchon T, Eugenidis N, Neumann C, Ladas S. Recommendations of the ESGE workshop on Ethical, Clinical, and Economic Dilemmas Arising from the Implementation of New Techniques. First European Symposium on Ethics in Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Kos, Greece, June 2003. *Endoscopy* 2003; 35: 768-771 [PMID: 12929027 DOI: 10.1055/s-2003-41587]
- Brooks AJ, Hurlstone DP, Fotheringham J, Gane J, Sanders DS, McAlindon ME. Information required to provide informed consent for endoscopy: an observational study of patients' expectations. *Endoscopy* 2005; 37: 1136-1139 [PMID: 16281146 DOI: 10.1055/s-2005-870196]
- O'Sullivan S, Crippen C, Ponich T. Are patients informed when they consent to ERCP? *Can J Gastroenterol* 2002; 16: 154-158 [PMID: 11930192]
- Hall MA, Ellman IM, Strouse DS. Health Care Law and Ethics. Indiana University School of Law (Spring), 1998
- 张荣春, 潘阳林, 刘志国, 张林慧, 郭学刚. ERCP术前准备. 医学新知 2013; 23: 116-118 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5511.2013.02.014]
- 李鹏, 冀明, 张澍田. 中国内镜下逆行胰胆管造影操作指南(讨

- 论稿). 中国实用内科杂志 2008; 28: 102-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2008.02.009]
- 31 Grady C, Cummings SR, Rowbotham MC, McConnell MV, Ashley EA, Kang G. Informed Consent. *N Engl J Med* 2017; 376: 856-867 [PMID: 28249147 DOI: 10.1056/NEJMr1603773]
 - 32 Balan GG, Stefanescu G, Sfarti CV, Trifan A. The multimedia informed consent: A usefull tool in ERCP. *E-health Bioengineering Conference* 2017; 2017: 466-469 [DOI: 10.1109/EHB.2017.7995462]
 - 33 Bassi A, Brown E, Kapoor N, Bodger K. Dissatisfaction with consent for diagnostic gastrointestinal endoscopy. *Dig Dis* 2002; 20: 275-279 [PMID: 12577940 DOI: 10.1159/000067680]
 - 34 Shepherd HA, Bowman D, Hancock B, Anglin J, Hewett D. Postal consent for upper gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2000; 46: 37-39 [PMID: 10601052 DOI: 10.1136/gut.46.1.37]
 - 35 Parmar VN, Mayberry JF. An audit of informed consent in gastroscopy: investigation of a hospital's informed consent procedure in endoscopy by assessing current practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 721-724 [PMID: 15947548]

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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的影响

石程剑, 田锐, 王敏, 赵炎, 秦仁义

石程剑, 田锐, 王敏, 赵炎, 秦仁义, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科 湖北省武汉市 430030

石程剑, 讲师, 主治医师, 主要从事胰腺胆道肿瘤的临床和基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81301860.

作者贡献分布: 此课题由石程剑与秦仁义设计; 研究过程由石程剑与赵炎操作完成; 数据分析由田锐与王敏完成; 本论文写作由石程剑完成.

通讯作者: 秦仁义, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科.
ryqin@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83665274

收稿日期: 2018-08-02

修回日期: 2018-08-18

接受日期: 2018-09-06

在线出版日期: 2018-09-28

Effect of WEE1 inhibitor MK-1775 on self-renewal of gallbladder cancer stem cells

Cheng-Jian Shi, Rui Tian, Ming Wang, Yan Zhao, Ren-Yi Qin

Cheng-Jian Shi, Rui Tian, Ming Wang, Yan Zhao, Ren-Yi Qin, Department of Pancreatobiliary Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81301860.

Correspondence to: Ren-Yi Qin, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatobiliary Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. ryqin@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2018-08-02

Revised: 2018-08-18

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-09-28

Abstract

AIM

To assess the inhibitory effect of Wee1 inhibitor MK-1775 on self-renewal of cancer stem like cells in GBC-SD cells.

METHODS

The GBC-SD cell line was cultured *in vitro*, and the suspended cancer stem cell spheres were cultured in serum free stem cell culture medium containing MK-1775. The expression of Wee1 was detected by Western blot, and the changes of the sphere size and sphere formation rate were analyzed. After the establishment of a subcutaneously transplanted tumor model in nude mice, MK-17751 was given for 2 wk, and the weight of the transplanted tumors was detected 2 wk later.

RESULTS

After 8 d of culture with MK-1775, the expression of Wee1 in GBC-SD cells was downregulated and the sphere size and sphere formation rate were reduced. After MK-17751 treatment, the growth of subcutaneous xenografts in nude mice was inhibited.

CONCLUSION

MK-1775 can inhibit the self-renewal of cancer stem like cell in gallbladder cancer GBC-SD cells.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MK-1775; Gallbladder cancer; Cancer stem cells; Self-renewal

Shi CJ, Tian R, Wang M, Zhao Y, Qin RY. Effect of WEE1 inhibitor MK-1775 on self-renewal of gallbladder cancer stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1586-1591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1586.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1586>

摘要

目的

研究Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的抑制作用。

方法

体外培养GBC-SD细胞系, 在无血清干细胞培养基中加入MK-1775后培养悬浮肿瘤干细胞球; Western-blot检测Wee1的表达, 并分析比较肿瘤干细胞球体积大小和形成率的变化; 建立裸鼠皮下移植瘤模型后MK-17751灌胃2 wk, 2 wk后检测分析移植瘤的重量。

结果

加入MK-1775培养8 d后, GBC-SD 细胞中Wee1表达下调, 同时肿瘤干细胞球大小及形成率均受到抑制; 经MK-17751处理后, 裸鼠皮下移植瘤生长受到抑制。

结论

MK-1775具有抑制GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的作用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: MK-1775; 胆囊癌; 肿瘤干细胞; 自我更新

核心提要: 原发性胆囊癌早期诊断困难, 恶性程度高, 肿瘤进展快, 预后较差。目前研究表明肿瘤干细胞是肿瘤发生发展的根本原因。本研究通过体外和体内实验观察到MK-1775对胆囊癌干细胞样细胞自我更新具有抑制作用, 有望成为治疗胆囊癌的靶向药物之一。

石程剑, 田锐, 王敏, 赵炎, 秦仁义. Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(27): 1586-1591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1586.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1586>

0 引言

原发性胆囊癌是胆道系统常见的恶性肿瘤, 因其早期诊断困难, 肿瘤进展快, 恶性程度高, 早期易发生转移, 所以其预后较差, 5年生存率5%左右^[1,2]。目前研究表明肿瘤干细胞是肿瘤发生发展、耐药及复发的根本原因^[3,4], 而自我更新是肿瘤干细胞的基本特征^[5,6], 近来研究表明

阻断肿瘤干细胞的自我更新是肿瘤靶向治疗的有效途径之一^[7,8]。Wee1抑制剂MK-1775在多种肿瘤的研究中具有抑制肿瘤的作用^[9,10], 而其与肿瘤干细胞的相关性研究则较少有报道。本文旨在考察MK-1775对胆囊癌干细胞自我更新的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 MK-1775(MCE中国), Wee1抗体(Santa Cruz), DMEM/F12(1:1)培养基(Gibco); B27添加剂(Gibco); 人表皮生长因子(EGF, Pe-proTech); 人碱性成纤维生长因子(bFGF, Pepro-Tech); L-谷氨酰胺(Sigma); 特级胎牛血清(Hy-clone); 人胆囊癌细胞系GBC-SD购自上海中国科学院研究所; 实验动物由鼠来宝(武汉)生物科技有限公司提供。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人胆囊癌GBC-SD细胞系用含100 mL/L胎牛血清(Gibco)、100 U/mL青霉素和100 U/mL链霉素的DMEM/F12培养基(Gibco), 在37 °C、50 mL/L CO₂饱和湿度条件下培养, 0.2 g/L胰蛋白酶的消化、传代, 实验选用对数生长期的细胞。

1.2.2 肿瘤干细胞球形成率实验: 取对数生长期的细胞消化后, PBS洗2次, 用无血清培养基悬浮培养, 无血清培养基由DMEM/F12(1:1)、B27(1:50)、EGF(20 µg/L)、bFGF(10 mg/L)、LIF(10 mg/L)和L-谷氨酰胺(2 mmol/L)组成。用24孔板培养, 每孔种入1000个细胞。实验组的培养基中加入MK-1775(100 nM)。每天加入0.25 mL无血清培养基, 观察细胞球形成的过程, 拍照并记录。肿瘤干细胞球形成率计算方式: 计数细胞数≥20个的细胞球, 形成率 = 细胞球数/种入细胞数 × 100%。

1.2.3 Western-blot: 将肿瘤细胞球消化后用RIPA裂解液(博士德, 中国)提取细胞总蛋白, BCA法(碧云天, 中国)测定蛋白质浓度; 取蛋白质40 µg/孔进行电泳(12% SDS-PAGE胶), 转膜至PVDF膜(Millipore, 德国), 用含5%脱脂奶粉的封闭液室温下封闭反应2 h, 分别加入鼠抗人Wee1单克隆抗体(体积稀释比例为1:500)及鼠抗人APDH单克隆抗体(1:200), 4 °C反应过夜; TBST洗膜后, 加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠IgG(1:1000), 室温反应1 h; TBST洗膜后, 用ECL试剂进行显影。

1.2.4 裸鼠皮下抑制瘤生长抑制实验: 将GBC-SD细胞消化吹散制成单细胞悬液, 用不含血清的PBS洗2次后, PBS重悬, 按 1×10^6 数量级分别注入裸鼠右腹部皮下, 观察移植瘤形成时间及生长速度的情况。自肉眼可观察到移植瘤形成后, 给予MK-1775灌胃(80 mg/kg), 隔日一次, 持续两周, 治疗结束后继续观察2 wk, 处死、解剖裸鼠取出肿瘤, 测量肿瘤的重量。

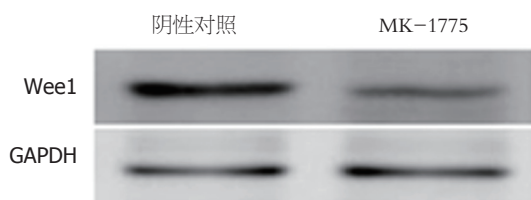


图 1 Western-blot 检测Wee1的表达。经MK-1775作用后, Wee1的表达下调。

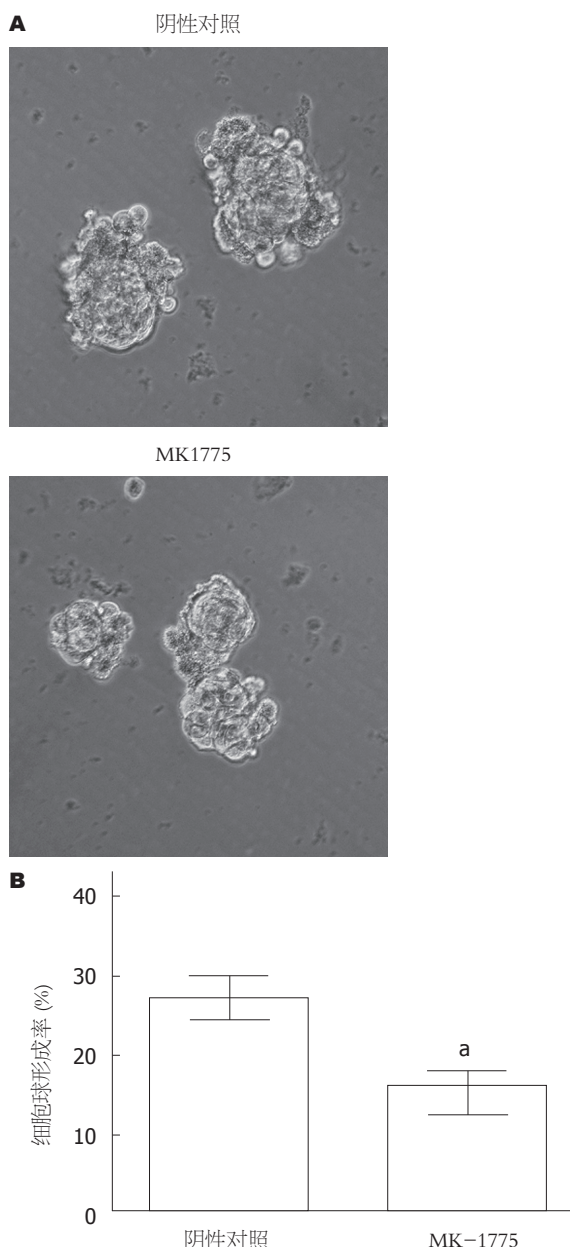


图 2 肿瘤干细胞球形成能力分析。A: 干细胞培养环境下培养8 d后, 实验组形成的肿瘤干细胞球小于对照组($\times 200$); B: 实验组肿瘤干细胞球形成率小于对照组。^a $P<0.05$, 与对照组相比。

1.2.5 免疫组化: 将裸鼠皮下移植瘤甲醛固定, 制成切片行HE染色, 部分行脱蜡、水化及抗原修复后, 按照说明书应用免疫组织化学SP法检测Wee1的表达。

统计学处理 采用SPSS20.0软件对实验的结果数据进行统计分析。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 使用单因素方差分析进行多组均数比较, 使用LSD分析进行两两比较。适当的时候使用双侧 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MK-1775抑制Wee1在GBC-SD细胞中的表达 将GBC-SD细胞用不含血清的干细胞培养基培养8 d形成悬浮肿瘤干细胞球后, 使用Western Blot检测Wee1的表达情况, 结果显示(图1), 实验组细胞Wee1的表达明显下调, 表明MK-1775抑制了Wee1的表达。

2.2 肿瘤干细胞球形成能力下降 GBC-SD细胞在不含血清的干细胞培养基培养8 d, 观察悬浮肿瘤干细胞球形成的情况, 结果显示(图2), 加入MK-1775组肿瘤干细胞球形成率明显低于对照组, 且肿瘤干细胞球的体积也明显小于对照组。

2.3 裸鼠体内形成肿瘤能力下降 接种GBC-SD细胞2 wk后, 肉眼可见皮下肿瘤形成, 遂开始给予MK-1775灌胃处理, 4 wk后取出肿瘤, 免疫组化结果提示MK-1775在裸鼠体内抑制了GBC-SD来源的皮下肿瘤细胞Wee1的表达; 肿瘤重量对比结果显示, 实验组肿瘤重量明显小于对照组, 表明MK-1775在裸鼠体内抑制了GBC-SD来源的皮下肿瘤的生长(图3)。

3 讨论

胆囊癌是胆管系统最常见的恶性肿瘤, 因其难以早期发现, 并极易发生侵袭转移, 确诊时多数患者已处于晚期而丧失了最佳手术时机^[1]。虽然近年来胆囊癌手术切除范围不断扩大, 其总体5年生存率仍徘徊在5%左右^[2]。临床实践表明, 目前的手术治疗方法几乎达到了极限, 放疗和化疗等综合治疗仍是有望提高患者生存率的重要手段, 但遗憾的是, 胆囊癌对目前的各种化疗药物都不敏感。近年来的研究表明, 肿瘤的发生、发展和转移与肿瘤干细胞相关, 这一小群细胞具有自我更新、耐受放疗及高致瘤性等特性, 是导致治疗后肿瘤复发的原因^[3]。自我更新是肿瘤干细胞的基本特征, 近来研究表明阻断肿瘤干细胞的自我更新是肿瘤靶向治疗的有效途径之一^[11-13]。在我们前期的研究中, 我们证实了胆囊癌部分细胞在干细胞培养环境下可以形成肿瘤细胞球, 这些细胞具有肿瘤干细胞的特征, 包括自我更新、分化潜能及高致瘤性^[14,15], 对其自我更新的干预有望为胆囊癌的靶向治疗提供线索。

Wee1属于丝/苏氨酸蛋白激酶家族, 其可以通过抑制CDC2的活性来抑制细胞进行有丝分裂, 调节细胞周期进展^[16]。越来越多的研究表明人Wee1在维持癌

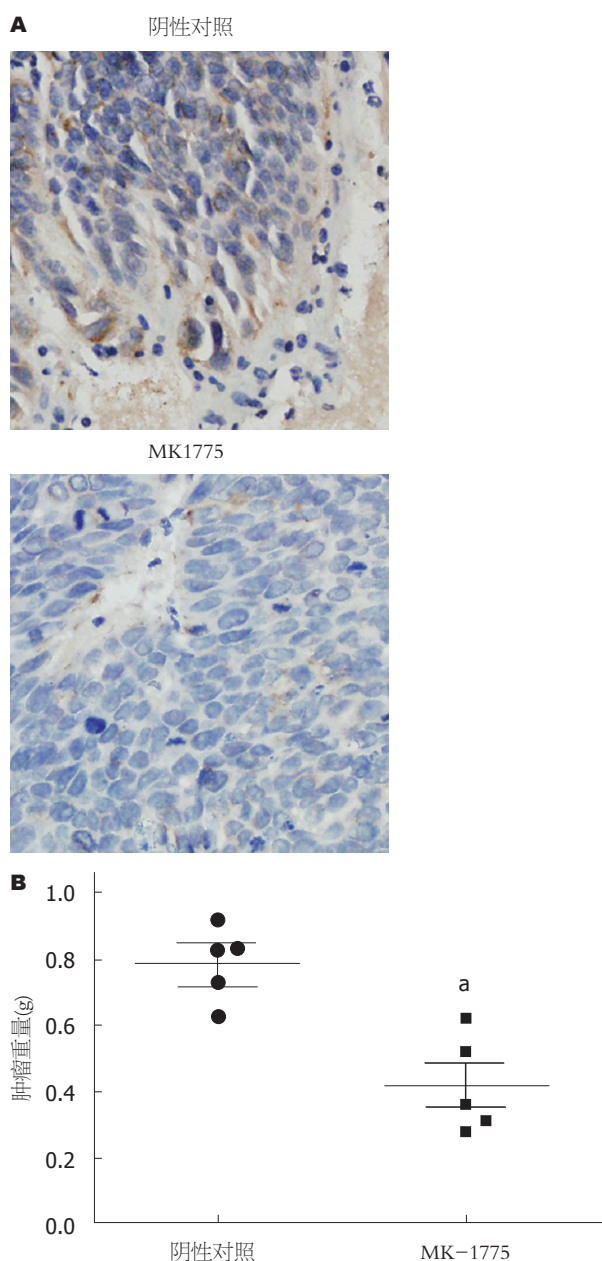


图 3 皮下移植瘤生长抑制实验. A: 免疫组化检测皮下移植瘤Wee1的表达($\times 400$); B: 皮下移植瘤重量分析. $P < 0.05$, 与对照组相比.

细胞生存方面具有非常重要的作用, 是一个理想的癌细胞治疗靶点. 有研究表明在Wee1在结直肠癌^[17]、胶质瘤^[18]、骨肉瘤^[19,20]、神经母细胞瘤^[21]、卵巢癌^[22]、乳腺癌细胞^[23]中, 表达增加并且与肿瘤的恶性在卵巢癌^[24]、非小细胞肺癌^[25]和头颈部肿瘤细胞^[26]中, 单一Wee1抑制剂MK-1775就可以抑制肿瘤; 此外, 在非小细胞肺癌^[27]、头颈部肿瘤^[28]及乳腺癌^[29]细胞中, MK-1775可增强抗肿瘤药物的治疗效果, 而MK-1775对肿瘤干细胞的作用及机制目前尚未见报道. Wee1在细胞周期G2检测点的功能发挥中起着重要的作用, 保证DNA损伤的修复或者促进不可逆受损和修复失败时细胞凋亡^[30]. 肿瘤细胞经放化疗DNA损伤后在G2期被修复是肿瘤耐

放化疗的重要原因, 因此通过抑制Wee1活性影响G2检测点的功能, 进而阻碍肿瘤干细胞DNA的修复有望成为抑制肿瘤干细胞的机制之一. 我们使用MK-1775在胆囊癌GBC-SD细胞中抑制Wee1功能后, 观察到其中肿瘤干细胞样细胞的自我更新被抑制, 进一步动物体内研究显示, MK-1775通过抑制Wee1功能抑制了肿瘤的生长. 我们的研究表明, MK-1775抑制胆囊癌干细胞样细胞的自我更新, 可能和其损伤的DNA得不到足够的修复而引起, 但其具体机制需进一步探索.

总之, 本文的实验研究结果证明, MK-1775具有抑制源自GBC-SD细胞系肿瘤干细胞样细胞自我更新能力及其形成的肿瘤生长的作用, 从而彰显了MK-1775可能作为一种靶向胆囊癌干细胞治疗人胆囊癌候选药物的潜能.

文章亮点

实验背景

原发性胆囊癌是胆道系统常见的恶性肿瘤, 因其早期诊断困难, 肿瘤进展快, 预后较差. 目前研究表明肿瘤干细胞是肿瘤发生发展、耐药及复发的根本原因, 近来研究表明阻断肿瘤干细胞的自我更新是肿瘤靶向治疗的有效途径之一.

实验动机

Wee1抑制剂MK-1775在多种肿瘤的研究中具有抑制肿瘤的作用, 而其与肿瘤干细胞的相关性研究则较少有报道. 本研究拟考察MK-1775对胆囊癌干细胞自我更新的影响.

实验目标

研究Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的抑制作用.

实验方法

通过体外实验检测MK-1775对胆囊癌悬浮肿瘤干细胞球形成的影响, 并进一步建立裸鼠皮下移植瘤模型后MK-1775治疗, 观察对移植瘤生长的影响.

实验结果

加入MK-1775后, GBC-SD细胞肿瘤干细胞球大小及形成率均受到抑制; 经MK-1775处理后, 裸鼠皮下移植瘤生长受到抑制.

实验结论

MK-1775具有抑制GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的作用.

展望前景

进一步探索MK-1775对胆囊癌耐药和侵袭的影响, 并进行临床前实验, 有望成为治疗胆囊癌的靶向药物之一。

4 参考文献

- Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 2009; 20: 146-159 [PMID: 18667395 DOI: 10.1093/annonc/mdn533]
- Koshiol J, Bellolio E, Vivallo C, Cook P, Roa JC, McGee EE, Losada H, Van Dyke AL, Van De Wyngaert V, Prado R, Villaseca M, Riquelme P, Acevedo J, Olivo V, Pettit K, Hildesheim A, Medina K, Memis B, Adsay V, Ferreccio C, Araya JC. Distribution of dysplasia and cancer in the gallbladder: an analysis from a high cancer-risk population. *Hum Pathol* 2018 [PMID: 30036595 DOI: 10.1016/j.humpath.2018.07.015]
- Lin PC, Hsieh HY, Chu PC, Chen CS. Therapeutic Opportunities of Targeting Histone Deacetylase Isoforms to Eradicate Cancer Stem Cells. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1939 [PMID: 30004423 DOI: 10.3390/ijms19071939]
- Chan MM, Chen R, Fong D. Targeting cancer stem cells with dietary phytochemical - Repositioned drug combinations. *Cancer Lett* 2018; 433: 53-64 [PMID: 29960048 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.06.034]
- Chu J, Li Y, Fan X, Ma J, Li J, Lu G, Zhang Y, Huang Y, Li W, Huang X, Fu Z, Yin Y, Yuan H. MiR-4319 Suppress the Malignancy of Triple-Negative Breast Cancer by Regulating Self-Renewal and Tumorigenesis of Stem Cells. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48: 593-604 [PMID: 30021199 DOI: 10.1159/000491888]
- Pei S, Minhajuddin M, Adane B, Khan N, Stevens BM, Mack SC, Lai S, Rich JN, Inguva A, Shannon KM, Kim H, Tan AC, Myers JR, Ashton JM, Neff T, Pollyea DA, Smith CA, Jordan CT. AMPK/FIS1-Mediated Mitophagy Is Required for Self-Renewal of Human AML Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2018; 23: 86-100.e6 [PMID: 29910151 DOI: 10.1016/j.stem.2018.05.021]
- Huang G, Jiang H, Lin Y, Xia W, Luo Y, Wu Y, Cai W, Zhou X, Jiang X. LncGPR107 drives the self-renewal of liver tumor initiating cells and liver tumorigenesis through GPR107-dependent manner. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 121 [PMID: 29925408 DOI: 10.1186/s13046-018-0794-3]
- Wang T, Fahrman JF, Lee H, Li YJ, Tripathi SC, Yue C, Zhang C, Lifshitz V, Song J, Yuan Y, Somlo G, Jandial R, Ann D, Hanash S, Jove R, Yu H. JAK/STAT3-Regulated Fatty Acid β -Oxidation Is Critical for Breast Cancer Stem Cell Self-Renewal and Chemoresistance. *Cell Metab* 2018; 27: 1357 [PMID: 29874570 DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.018]
- Chen G, Zhang B, Xu H, Sun Y, Shi Y, Luo Y, Jia H, Wang F. Suppression of Sirt1 sensitizes lung cancer cells to WEE1 inhibitor MK-1775-induced DNA damage and apoptosis. *Oncogene* 2017; 36: 6863-6872 [PMID: 28869605 DOI: 10.1038/onc.2017.297]
- Do K, Wilsker D, Ji J, Zlott J, Freshwater T, Kinders RJ, Collins J, Chen AP, Doroshow JH, Kummar S. Phase I Study of Single-Agent AZD1775 (MK-1775), a Wee1 Kinase Inhibitor, in Patients With Refractory Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3409-3415 [PMID: 25964244 DOI: 10.1200/JCO.2014.60.4009]
- Paquet-Fifield S, Koh SL, Cheng L, Beyit LM, Shembrey C, Mølck C, Behrenbruch C, Papin M, Gironella M, Guelfi S, Nasr R, Grillet F, Prudhomme M, Bourgaux JF, Castells A, Pascucci JM, Heriot AG, Puisieux A, Davis MJ, Pannequin J, Hill AF, Sloan EK, Hollande F. Tight Junction Protein Claudin-2 Promotes Self-Renewal of Human Colorectal Cancer Stem-like Cells. *Cancer Res* 2018; 78: 2925-2938 [PMID: 29510994 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1869]
- Hu J, Guo X, Yang L. Morin inhibits proliferation and self-renewal of CD133+ melanoma cells by upregulating miR-216a. *J Pharmacol Sci* 2018; 136: 114-120 [PMID: 29496393 DOI: 10.1016/j.jphs.2018.02.003]
- Thiagarajan PS, Sinyuk M, Turaga SM, Mulkearns-Hubert EE, Hale JS, Rao V, Demelash A, Saygin C, China A, Alban TJ, Hitomi M, Torre-Healy LA, Alvarado AG, Jarrar A, Wiechert A, Adorno-Cruz V, Fox PL, Calhoun BC, Guan JL, Liu H, Reizes O, Lathia JD. Cx26 drives self-renewal in triple-negative breast cancer via interaction with NANOG and focal adhesion kinase. *Nat Commun* 2018; 9: 578 [PMID: 29422613 DOI: 10.1038/s41467-018-02938-1]
- Shi CJ, Gao J, Wang M, Wang X, Tian R, Zhu F, Shen M, Qin RY. CD133(+) gallbladder carcinoma cells exhibit self-renewal ability and tumorigenicity. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2965-2971 [PMID: 21734809 DOI: 10.3748/wjg.v17.i24.2965]
- 石程剑, 秦仁义, 王敏, 田锐, 张志发, 宫伟强. 无血清培养胆囊癌GBC-SD细胞形成肿瘤细胞球的鉴定. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 865-870 [DOI: 10.11569/wjcd.v18.i9.865]
- Olsen BB, Kreutzer JN, Watanabe N, Holm T, Guerra B. Mapping of the interaction sites between Wee1 kinase and the regulatory beta-subunit of protein kinase CK2. *Int J Oncol* 2010; 36: 1175-1182 [PMID: 20372791]
- Egeland EV, Flatmark K, Nesland JM, Flørenes VA, Mælandsmo GM, Boye K. Expression and clinical significance of Wee1 in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 12133-12140 [PMID: 27220319 DOI: 10.1007/s13277-016-5081-3]
- Music D, Dahlrot RH, Hermansen SK, Hjelmberg J, de Stricker K, Hansen S, Kristensen BW. Expression and prognostic value of the WEE1 kinase in gliomas. *J Neurooncol* 2016; 127: 381-389 [PMID: 26738845 DOI: 10.1007/s11060-015-2050-4]
- PosthumaDeBoer J, Würdinger T, Graat HC, van Beusechem VW, Helder MN, van Royen BJ, Kaspers GJ. WEE1 inhibition sensitizes osteosarcoma to radiotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11: 156 [PMID: 21529352 DOI: 10.1186/1471-2407-11-156]
- Beck H, Nähse-Kumpf V, Larsen MS, O'Hanlon KA, Patzke S, Holmberg C, Mejlvang J, Groth A, Nielsen O, Syljuåsen RG, Sørensen CS. Cyclin-dependent kinase suppression by WEE1 kinase protects the genome through control of replication initiation and nucleotide consumption. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 4226-4236 [PMID: 22907750 DOI: 10.1128/MCB.00412-12]
- Creevey L, Ryan J, Harvey H, Bray IM, Meehan M, Khan AR, Stallings RL. MicroRNA-497 increases apoptosis in MYCN amplified neuroblastoma cells by targeting the key cell cycle regulator WEE1. *Mol Cancer* 2013; 12: 23 [PMID: 23531080 DOI: 10.1186/1476-4598-12-23]
- Slipicevic A, Holth A, Hellesylt E, Tropé CG, Davidson B, Flørenes VA. Wee1 is a novel independent prognostic marker of poor survival in post-chemotherapy ovarian carcinoma effusions. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 118-124 [PMID: 25093290 DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.07.102]
- Murrow LM, Garimella SV, Jones TL, Caplen NJ, Lipkowitz S. Identification of WEE1 as a potential molecular target in cancer cells by RNAi screening of the human tyrosine kinome. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 347-357 [PMID: 19821025 DOI: 10.1007/s10549-009-0571-2]
- Zhang M, Dominguez D, Chen S, Fan J, Qin L, Long A, Li X, Zhang Y, Shi H, Zhang B. WEE1 inhibition by MK1775 as a single-agent therapy inhibits ovarian cancer viability. *Oncol Lett* 2017; 14: 3580-3586 [PMID: 28927115 DOI: 10.3892/ol.2017.6584]
- Richer AL, Cala JM, O'Brien K, Carson VM, Inge LJ, Whitsett TG. WEE1 Kinase Inhibitor AZD1775 Has Preclinical Efficacy in LKB1-Deficient Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res*

- 2017; 77: 4663-4672 [PMID: 28652249 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 26 Laurent E, Mockel J, Van Sande J, Graff I, Dumont JE. Dual activation by thyrotropin of the phospholipase C and cyclic AMP cascades in human thyroid. *Mol Cell Endocrinol* 1987; 52: 273-278 [PMID: 2820816 DOI: 10.1001/jamaoto.2016.4563]
- 27 McElhinny AS, Warner CM. Detection of major histocompatibility complex class I antigens on the surface of a single murine blastocyst by immuno-PCR. *Biotechniques* 1997; 23: 660-662 [PMID: 9343688 DOI: 10.1038/s41598-017-18900-y]
- 28 Friedman J, Morisada M, Sun L, Moore EC, Padgett M, Hodge JW, Schlom J, Gameiro SR, Allen CT. Inhibition of WEE1 kinase and cell cycle checkpoint activation sensitizes head and neck cancers to natural killer cell therapies. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 59 [PMID: 29925431 DOI: 10.1186/s40425-018-0374-2]
- 29 Lewis CW, Jin Z, Macdonald D, Wei W, Qian XJ, Choi WS, He R, Sun X, Chan G. Prolonged mitotic arrest induced by Wee1 inhibition sensitizes breast cancer cells to paclitaxel. *Oncotarget* 2017; 8: 73705-73722 [PMID: 29088738 DOI: 10.18632/oncotarget.17848]
- 30 O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell* 2015; 60: 547-560 [PMID: 26590714 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.10.040]

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 修回稿件件

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, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

胃癌患者化疗期间营养支持体验的质性研究

陈美燕, 应燕萍, 黄家莲, 陆秋芳, 凌 瑛

陈美燕, 黄家莲, 陆秋芳, 广西医科大学 广西壮族自治区南宁市 530022

应燕萍, 广西医科大学第一附属医院 广西壮族自治区南宁市 530022

凌瑛, 广西医科大学第一附属医院肿瘤内科 广西壮族自治区南宁市 530022

陈美燕, 主管护师, 研究方向为临床护理.

作者贡献分布: 文章由所有作者共同完成.

通讯作者: 应燕萍, 主任护师, 教授, 530022, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院.
yanpingying0116@126.com
电话: 0771-5355991

收稿日期: 2018-07-10

修回日期: 2018-08-05

接受日期: 2018-08-21

在线出版日期: 2018-09-28

Experience of nutrition support in patients with gastric cancer during chemotherapy: A qualitative study

Mei-Yan Chen, Yan-Ping Ying, Jia-Lian Huang, Qiu-Fang Lu, Ying Ling

Mei-Yan Chen, Jia-Lian Huang, Qiu-Fang Lu, Guangxi Medical University, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yan-Ping Ying, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ying Ling, Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Yan-Ping Ying, Chief Nurse, Professor, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Qingxiu District, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. yanpingying0116@126.com

Received: 2018-07-10

Revised: 2018-08-05

Accepted: 2018-08-21

Published online: 2018-09-28

Abstract

AIM

To explore the current situation of nutritional support in patients with gastric cancer (GC) during chemotherapy, and find out the factors influencing nutritional support from the perspective of patients, so as to provide a reference for better nutrition support in the future.

METHODS

Twelve patients with GC during chemotherapy were selected from the Department of Medical Oncology of a grade III comprehensive hospital in Guangxi by the method of objective sampling. Data were collected by semi-structured in-depth interview and analyzed by the Colaizzi content analysis method.

RESULTS

After analysis, three themes were extracted: cognition of nutritional support, status quo of nutritional support, and requirement of nutritional support. Interviews showed that nutritional support was very important during chemotherapy and it had become a common understanding of most patients and knowledge of nutrition was also a common situation.

CONCLUSION

Patients with GC during chemotherapy have a good understanding of nutritional support, but the current situation of nutritional support remains to be improved, and there are many demands for nutritional support. Health care workers should adopt flexible and diversified nutrition knowledge education methods to meet the needs of patients.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Nutrition; Qualitative research

Chen MY, Ying YP, Huang JL, Lu QF, Ling Y. Experience of nutrition support in patients with gastric cancer during chemotherapy: A qualitative study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1592-1597 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1592.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1592>

摘要

目的

探讨胃癌(gastric cancer, GC)化疗患者营养支持现状,从患者角度找出营养支持的影响因素,为以后更好的开展营养支持提供参考。

方法

采用目的抽样法抽取广西省某综合性三甲医院肿瘤内科的12例GC化疗患者,运用半结构式深入访谈法收集资料,采用Colaizzi内容分析法分析资料。

结果

经分析,提取出3个主题:营养支持的认知、营养支持的现状、营养支持的需求。访谈显示,化疗期间的营养支持非常重要已成为大部分患者的共识,同时对营养知识了解偏少也是普遍现状。

结论

GC化疗患者营养支持的认知良好,但营养支持的现状有待改善,对营养支持存在多方面的需求。医护人员应采取灵活多样的营养知识教育方法,满足患者的需求。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 营养; 质性研究

核心提要: 目前国内外胃癌(gastric cancer, GC)患者的研究中,多采用量性研究,少数做过质性研究,但很少关注GC患者化疗期间的营养支持体验。本研究采用现象学研究方法,深入访谈GC化疗患者的营养支持体验,为化疗患者的营养支持提供参考。

陈美燕, 应燕萍, 黄家莲, 陆秋芳, 凌瑛. 胃癌患者化疗期间营养支持体验的质性研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(27): 1592-1597 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1592.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1592>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是全球常见的恶性肿瘤,预后相

对较差,严重威胁人类健康。根据国际癌症研究机构的统计数据,GC的发病率居恶性肿瘤全球发病率的第5位,其病死率更是高居第3位,仅次于肺癌与肝癌。超过70%的GC新发病例发生在发展中国家,约50%的病例发生在亚洲东部,主要集中在我国^[1]。据统计,60%-65%的上消化道肿瘤患者存在营养不良^[2],而美国癌症中心的营养专家认为,约40%的癌症患者实际上是死于营养不良,而不是死于癌症和治疗^[3]。癌症会提高机体新陈代谢和热量的需求,但同时又会降低宿主的食欲和食量,慢慢导致机体营养不良,而营养不良会让病人更容易发生肿瘤扩张、感染、医疗效果降低及生活质量下降等^[4,5]。另外,化疗在一定程度上抑制机体的免疫系统,同时还会产生毒素导致患者食欲下降、恶心、呕吐、味觉改变及习惯性厌食等,从而加重营养不良又进一步伤及免疫系统。而营养支持是避免营养不良的唯一方法。目前国内、外研究中,多采用量性研究,少数做过相关质性研究,但很少关注GC患者化疗期间的营养支持体验。本研究采用现象学研究方法,深入访谈对GC化疗患者营养的营养支持体验,为化疗患者的营养支持提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-05在广西省某三甲医院肿瘤内科住院的12例GC患者。纳入标准: (1)经临床、影像学 and 病理检查确诊为GC的患者; (2)意识清楚,认知正常,能配合; (3)Karnofsky评分 ≥ 60 分; (4)能经口进食且无肠梗阻; (5)患者明确自身疾病的诊断; (6)知情同意,自愿参与和配合本研究。排除标准: 既往有心理精神疾病; 听力障碍。访谈人数以资料饱和为标准。考虑到访谈对象的代表性依据患者年龄、文化程度、职业等选择样本,最终访谈患者12例。具体情况(表1)。

1.2 方法 资料收集通过一对一的半结构式访谈,根据访谈目的制定访谈提纲,经课题组讨论及对2例患者预访谈修订后形成访谈提纲(表2)。访谈前先向患者详细说明本研究的目的、方法及现场笔录、录音的必要性,承诺用编码代替患者姓名,保护其隐私,消除其顾虑。访谈场所的选择以放松、安心、舒适、色调优雅为原则,本研究访谈场所为私密性较好、相对比较安静的教室。访谈时间以被访者方便为主要原则。研究者在介绍研究目的和意义并征求研究对象同意后对访谈内容进行同步录音,同时观察受访者的表情和肢体动作等变化,并记录现场笔记。每例受访者在出院前1 d接受访谈,时间30-60 min。

访谈结束24 h内,及时将访谈录音逐字、逐句记录下来,并记录访谈对象的非语言行为及其他相关资料。按照A-O依次对每例访谈对象的访谈记录编序并建立

表 1 受访者一般资料

编号	性别	年龄	婚姻	学历	职业	胃癌分期	转移	化疗方案	合并症
P1	男	49	已婚	初中	农民	IIIB	无	SOX	慢性糜烂性胃炎
P2	女	49	已婚	初中	无业	IIIc	无	SOX	无
P3	男	48	已婚	初中	农民	IIIc	无	SOX	高血压
P4	男	62	已婚	高中	离退休干部	IIIB	无	SOX	无
P5	男	66	已婚	高中	离退休干部	IV	有	TCF	糖尿病
P6	男	45	已婚	小学	农民	IIIa	无	SOX	无
P7	女	44	已婚	大学	个体	IV	有	SP	慢性胃炎10余年
P8	男	31	已婚	大学	职员	IIIa	无	SOX	无
P9	女	61	已婚	初中	农民	IV	有	XELOX	无
P10	女	39	已婚	小学	无业	IIIa	无	SOX	无
P11	男	51	已婚	初中	干部	IIIc	无	SOX	无
P12	女	32	已婚	大学	职员	IIIc	无	SOX	缺铁性贫血

SOX: 奥沙利铂+替吉奥; XELOX: 奥沙利铂+希罗达; TCF: 紫杉醇+氟尿嘧啶+顺铂; SP: 替吉奥+顺铂.

表 2 访谈提纲

序号	提纲内容
1	化疗期间营养支持对于您有什么意义
2	您现在的饮食情况如何, 与化疗前相比有什么变化
3	对于化疗期间出现的饮食营养问题您希望得到哪些人的帮助?
4	您想通过哪种渠道学习营养知识?
5	您会遵循您学到的饮食营养知识去做吗?

各自独立的文档. 资料分析采用Colaizzi内容分析法进行整理: 详细记录并仔细阅读所有资料; 分析有重要意义的陈述; 归纳和提炼意义; 汇集共同概念或特性; 写出完整的描述; 陈述构成该现象的本质性描述; 返回受访者验证. 反复聆听录音资料并对资料进行细致分析和推理, 将其共性部分归纳成本研究的主题. 2名研究员共同对资料进行分析, 并返回受访者处进行求证. 12例受访者全部阅读了文字描述, 并表示结果的呈现准确.

2 结果

2.1 营养支持的认知

2.1.1 营养支持的态度: 本次访谈显示, 大部分患者都觉得化疗期间的营养支持非常重要, 但是对营养知识的了解普遍较少. P1: “我觉得营养当然好啊, 可是不知道吃多少才算是合理补充营养”. P4: “我不知道该吃什么对病情有帮助”. P5: “化疗之后越来越注意饮食了, 有时间就看看微信或者网页上的营养知识”. P9: “没有心思去了解太多关于营养的知识”. 另一方面, 受访者对营养知识的了解比较表浅, 缺乏权威可靠的营养知识. 受访者P8P10认为要少吃刺激性强的食物少吃夜宵; 但当研究者继续深入追问时, 他们均不知道如何合理地

进行营养支持. 而P6认为治疗癌症只要药物用对就好了, 营养无关紧要.

2.1.2 寻求营养支持知识的途径: 大部分GC患者营养知识的获取方式单一, 如受访者P3的营养知识来源于儿子网上搜索; 受访者P4P11为电视播放的养生节目; 受访者P7为订阅的手机报里的营养小贴士.

2.2 营养支持现状

2.2.1 营养支持的环境: 患者在住院期间因环境的改变易产生陌生、孤独、焦虑感, 同时患病后饮食的限制以及饮食习惯的调整, 使患者需要努力适应新的饮食种类和方式, 进一步增加了患者饮食的不确定感和不适应性, 导致饮食的依从性降低, 摄入量减少. P5: “在家坐在餐桌吃比较舒服, 现在只能在床上吃, 不太习惯”. P7: “病房环境不够家里好, 吃饭的时候很吵, 有时会因治疗或其他事打扰, 我一般都吃不了什么”. P10: “家里人多, 吃饭肯定比自己在医院吃饭香了”. P11: “我在家吃饭习惯边吃饭边听收音, 在医院不敢放收音, 怕吵到别人”. P12: “我觉得医院到处都是病菌, 不敢乱碰乱放, 吃饭都小心翼翼的”.

2.2.2 营养支持的状态: 多数患者在化疗期间由于化疗的副作用会感觉到食欲下降、恶心、过早饱腹等生理

改变, 有部分患者做了GC手术, 导致胃容量变小, 这些会导致患者饮食摄入减少, 容易导致患者营养不良. P1: “我觉得手术后整个人没力气, 没有胃口, 吃饭需要家人协助”. P2: “我吃一点就反胃, 喝一口汤就觉得饱了”. P4: “我一看见饭就反胃, 胃经常有火烧一样的感觉”. P7: “现在总觉得全身不舒服, 不想吃饭, 也不觉得饿”. P8: “我想吃酸的辣的, 可是医生说清淡饮食, 我只能逼自己尽量吃, 吃得也不多”. P8: “我晚上睡不着, 白天老犯困, 不小心就睡着了, 老错过吃饭时间”. 而对于家庭带餐的患者, 可能因为患者饮食的问题而引起家庭矛盾. P11: “不知道为什么, 我平时爱吃的东西现在吃着感觉都变味了, 家人都按我以前喜欢吃的煮, 可是我就是吃不下, 说了他们也不相信, 搞得家里人以为我跟他们置气呢”. P12: “我不想吃, 他们老叫我多吃, 说是对我身体有好处, 这我都知道, 可是我就是吃不下”.

2.2.3 营养支持的心理: 尽管部分GC患者经常感到忧虑担心, 从而给营养支持带来了负性体验, 但仍有部分患者康复充满信心. 积极配合医务人员的治疗, 主动寻求医务人员和他人的帮助, 努力改善现存的营养状况. P3: “我相信会好起来, 我不懂营养就上网查、问医生、问病友, 我现在的饮食很合适, 我想为家人减轻负担”. P6: “我其实没什么顾虑, 想吃啥吃啥, 尽量吃, 得了这个病我也认命”. P7: “我经常想我为什么会的这个病, 上有老下有小的, 哎, 小孩怎么办? 反正一想到这个就吃不下”. P10: “我现在能吃能喝的, 小孩准备高考, 所以我得乐观点, 不能影响小孩了, 小孩也经常鼓励我说妈妈要加油! 我还是很开心的, 听医生的吧, 医生怎么说就怎么做”.

2.2.4 营养支持的提供方式: 尽管营养食堂提供了订餐服务, 部分患者仍选择在外购买或家庭带餐, 考虑可能与饮食品种相对单一、患者个人偏好有关. 同时, 由于食堂的送餐时间相对固定, 患者可能因检查、治疗而错过用餐导致食物的浪费. P4: “医院饭菜是大锅饭, 味道不好, 我都是自家做好带过来”. P5: “我年纪大, 牙不好, 医院的菜有时吃不动, 要么就太大一块了”. P7: “医院食堂的菜看着就吃不下, 都倒掉了”.

2.2.5 营养支持的执行情况: 有部分患者身体虚弱, 饮食及部分生活均是由家属负责的, 家属的照顾技能影响患者的术后恢复及营养摄入. P8: “我老婆只会炖汤, 其他也不会做什么, 不像在医院有你们的指导, 估计我的营养也跟不上, 感觉又瘦了些”. P11: “我就靠我老婆照顾, 食物都是我老婆准备的, 以清淡为主, 经常就是炖粥”. 另外, 大部分患者难以改变以前的饮食习惯, 受访者P3P5P7P8P11P12均认为自己知道部分营养知识, 日

常生活中应少吃油炸、肥腻、多盐等食品, 但执行困难, 都表示口味和习惯很难改变. 对于口服营养制剂, 患者需要在医务人员的监督下食用, P2: “这营养粉味道好奇怪, 我不爱吃”. 这可能与患者对营养制剂不够充分了解有关.

2.3 营养支持的需求

2.3.1 对医院的需求: (1)环境的需求: P5: “要是有个舒服点的吃饭桌子就好了”. P7: “吃饭时间尽量不要做治疗”. 大部分患者希望医院的环境能加以改善, 希望有一个安静、愉悦、轻松的进食环境; (2)供餐的需求: 大部分患者对医院的营养供餐并不满意, 认为其在食物的色、香、味、形上均需改进, 且缺乏针对糖尿病等专病饮食以及高龄老人、咀嚼困难患者等特殊人群的膳食.

2.3.2 对照顾者的需求: 大部分患者都是由家庭成员照顾, 家庭成员对他们也是非常支持和理解, 可是并不能真正的感同身受, 还有大部分照顾者的照顾技能需要提高, 比如在营养知识、烹饪知识和技能等方面. P8: “希望我老婆可以多去了解一些营养支持, 给我做营养更全面的饮食”.

2.3.3 对医务人员的需求: 大部分患者反馈医护人员的工作忙碌, 很多时候只能对患者进行简单的口头及书面指导, 但是针对如何饮食、饮食的种类及营养搭配会出现不同的问题, 患者的知识需求较难得到满足. 大部分患者都希望得到医务人员更详细的营养指导. P9: “医生护士跟我说的我总是记不住, 又见他们很忙, 都不敢多问”. P12: “要是医生能列出一个具体的饮食清单就好了, 我就可以照着上面做”. P7P8P12均希望医护人员能提供较便利的营养支持知识学习方式或者途径, 比如微信公众号等.

3 讨论

3.1 提高GC化疗患者及照顾者对营养支持的认知及能力

3.1.1 提高对营养支持的认知: GC病人由于原发肿瘤的消耗以及化疗的影响等诸多因素导致营养不良、抵抗力下降, 很容易让肿瘤复发的机会增加, 同时会加重化疗的毒副作用. 李绮雯等^[6]针对GC辅助放化疗病人的研究表明营养不良会加剧放化疗期间的不良反应. 营养不良病人在进行化疗期间更容易受到药物的影响发生恶心呕吐等不良症状, 而长久的恶心、频繁的呕吐会导致病人进食较少或无法进食, 从而进一步加重营养不良. 所以应该加强GC化疗患者及家属对营养支持的认知, 从患者的角度加强营养支持的管理. 尽量通过多渠道多种方式去让患者及家属多了解营养知识, 比如可以建设科

室营养知识文化长廊, 制作营养知识宣传手册; 建立GC营养微信公众号平台, 定期更新, 持续进行营养相关知识宣教, 并及时解答患者相关疑问; 并鼓励患者多渠道去获取更多的营养知识, 比如报纸, 书籍, 网络等。

3.1.2 加强相关技能的培训: 本研究发现家属是患者住院期间最主要的照顾者, 也是最主要的情感支撑, 家属照顾技能的欠缺影响患者的康复。医护人员适当对家庭照顾者进行更多的照顾技能培训, 及时纠正饮食错误知识及观念, 消除对营养支持的疑惑^[7], 可促进患者营养状况的改善。照顾者定期监测患者体质量, 协助管理消化道症状; 科室定期开展照顾者座谈会及营养烹饪讲座, 可促进照顾者之间的经验分享, 积极调动家庭及社会支持力量, 共同促进患者康复。

3.2 加强医院营养支持管理系统

3.2.1 加强医务人员的对营养支持的重视: (1)找出原因, 针对性解决营养问题: GC化疗患者营养问题的发生原因有五点: ①疾病本身导致的厌食和抑郁相关性厌食使食物摄入减少; ②机械性因素造成的摄入困难; ③胃手术后消化道结构功能的改变; ④化疗及放疗引起的吸收和消化障碍; ⑤合并有分解代谢增加的因素, 比如感染等。医务人员要仔细分析造成患者营养不良的原因, 针对对应地给与营养支持和健康教育。并通过对病人的膳食调查, 结合病人的实验室检查、体检及人体成分分析等判断GC病人营养不良的类型, 如蛋白质缺乏型、能量缺乏型和蛋白质-能量混合型, 从而使营养治疗更有针对性。通过对病人家庭、社会、宗教信仰、经济状况的了解, 以及病人既往的治疗史目前的疾病分期, 分析病人营养不良发生的原因。纠正病人的饮食误区, 如因胃切除导致消化道结构改变引起的营养不良, 可鼓励病人少食多餐, 饮食逐渐从流质向半流质、软食过渡; (2)多学科合作, 建立肿瘤营养小组: 本研究显示医务人员不能满足患者的营养信息需求, 这可能与医务人员、临床工作繁忙以及营养职责不明确有关。有研究发现国内住院患者的营养问题, 特别是饮食情况, 医护人员的重视度不高, 营养治疗常作为临床诊疗的次优选择^[8]。其实GC的营养支持应和手术、放疗、化疗一样给予充分重视并采取有力措施。美国、加拿大等国家近年来开展的“医院营养不良改进项目”证实, 有效的营养管理, 不仅能够减少术后并发症的发生率, 缩短住院时间, 节约医疗费用, 还能提高患者的饮食满意度和生活质量^[9,10]。医院可以通过建立多学科合作加强患者的营养管理, 比如: 通过成立肿瘤科营养支持小组: 人员包括专职护士、肿瘤科医师、营养师; 并对营养支持小组进行营养管理的培训, 营养小组成员定时参加院内外相关营养知识培训, 同时制定相应的医护人员相关培训制度和规范化营养评估、营养支持流程。另外还可以为有营养支持

需求的患者制定电子网络档案, 内容应包括: 姓名、年龄、单位、住址、联系电话、门诊诊断、住院治疗结果、出院诊断、营养相关的实验室指标和随访情况等内容, 以便动态掌握患者营养状况的最新信息, 建立信息化管理平台, 使患者遇到问题时能得到及时帮助。

3.2.2 完善医院膳食服务体系: 本研究显示, 医院饮食缺乏个体化, 忽视患者的饮食习惯和偏好, 而食物的外观、烹饪水平、饮食环境以及机体活动障碍等都会影响患者的营养摄入。临床中可通过移动营养点餐系统, 落实治疗饮食的营养配餐, 满足患者个体饮食喜好和不同时间点的饮食需求^[11]; 改善饮食环境, 如建立营养俱乐部, 组织营养师对患者进行每月1次的集体授课, 并组织病友互相交流, 商讨合理膳食的方法等来改善患者的饮食体验。同时, 关注患者的进餐情况, 对有特殊需求的患者给予家属、护士或护工的协助, 如进餐体位的调整、喂食服务等, 尽量减少进餐时间治疗, 提高患者的饮食摄入量 and 满意度。

3.3 加强GC化疗患者的心理支持和患者的自我管理

3.3.1 加强患者心理支持: 患者术后普遍存在焦虑、抑郁等负性心理, 加之疾病本身带来的不良影响, 可能会降低患者对未来生活的希望。本研究显示, 当患者对疾病管理充满信心时, 其营养状况将得以改善; 而良好的营养状况亦能强化患者战胜疾病的信念。本研究显示, 患者缺乏有效的心理支持, 不了解GC治疗及康复特点, 对此, 护理人员可针对GC患者身心问题的特点, 鼓励患者表达自己的心理顾虑, 通过听音乐、放松训练等转移注意力, 必要时给予专业心理疏导, 或者采用激励机制强化管理疾病的信念^[12], 鼓励其运用压力应对技巧, 增强战胜疾病的信心。

3.3.2 加强患者自我效能感的管理: 医护人员在完善GC患者术后饮食方案、加强疾病指导的同时, 应注重患者的自我管理, 建立转变患者健康行为的自我管理新模式^[13], 增强疾病控制感, 提高疾病管理的参与程度, 最终实现GC患者术后营养状况的有效改善。钱艳等^[14]的研究显示, 当患者对疾病管理充满信心时, 其营养状况将得以改善; 而良好的营养状况亦能强化患者战胜疾病的信念。

通过访谈发现, GC患者化疗期间, 医院饮食服务体系的薄弱和营养健康教育的不完善可能加重其患者营养支持的负性体验, 影响营养支持效果, 不利于患者康复。临床医务人员应重视营养支持的管理, 采用多学科合作的营养支持小组模式, 促进医护、营养师的沟通, 优化营养诊疗方案; 加强营养健康教育, 加强患者的心理支持, 提高患者自我营养管理能力以及照顾者的营养相关知识和技能; 同时完善膳食服务体系, 改善就餐环境, 满足患者饮食需求, 及时纠正或改善病人营

养状况, 帮助患者改善进食体验, 为积极抗肿瘤治疗创造机会. 通过积极抗肿瘤治疗, 肿瘤得以根治或控制, 病人可恢复进口进食甚至恢复到正常饮食, 营养状况得以改善, 生活质量得以提高, 生命得以延续.

文章亮点

实验背景

目前国内外胃癌(gastric cancer, GC)患者的研究中, 多采用量性研究, 少数做过质性研究, 但很少关注GC患者化疗期间的营养支持体验. 对GC化疗患者营养支持体验研究, 可为临床治疗提供理论基础.

实验动机

本研究采用现象学研究方法, 深入访谈GC化疗患者的营养支持体验, 为化疗患者的营养支持提供参考.

实验目标

从患者角度找出营养支持的影响因素, 为以后更好的开展营养支持提供参考.

实验方法

资料收集通过一对一的半结构式访谈, 根据访谈目的制定访谈提纲, 经课题组讨论及对2例患者预访谈修订后形成访谈提纲. 访谈结束24 h内, 及时将访谈录音逐字、逐句记录下来, 并记录访谈对象的非语言行为及其他相关资料. 按照A-O依次对每例访谈对象的访谈记录编序并建立各自独立的文档. 资料分析采用Colaizzi内容分析法进行整理.

实验结果

访谈内容终点集中在营养支持的认知、营养支持的现状、营养支持的需求这三点. 分析访谈内容可知, 目前大部分患者营养知识相对匮乏, 但多数人已然认识到化疗期间的营养支持是非常重要的.

实验结论

GC化疗患者营养支持的认知良好, 但营养支持的现状有待改善, 对营养支持存在多方面的需求. 医护人员应采取灵活多样的营养知识教育方法, 满足患者的需求.

发展前景

改善胃癌化疗患者的营养状况可以降低化疗副作用, 增加患者治疗的意愿, 使患者顺利完成治疗计划, 还可以

改善患者生活质量. 但目前有关胃癌化疗患者营养支持的RCT研究报道较少, 高水平的循证研究有待进一步开展.

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 罗智鹏, 石华伟, 薛瑶纯, 刘春安, 姜海平. 常见恶性肿瘤住院病人营养状态的调查和分析. *肠外与肠内营养* 2016; 23: 162-164; 169 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2016.03.009]
- 3 Komatsu S, Ichikawa D, Miyamae M, Kosuga T, Okamoto K, Arita T, Konishi H, Morimura R, Murayama Y, Shiozaki A, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Fujiwara H, Otsuji E. Positive Lymph Node Ratio as an Indicator of Prognosis and Local Tumor Clearance in N3 Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 1565-1571 [PMID: 27353383 DOI: 10.1007/s11605-016-3197-9]
- 4 袁玲, 郭苗苗, 许萍, 王丽丽, 卞丽娟, 武丽桂, 丁艳. 胃肠肿瘤术后化疗患者的营养状况及对化疗不良反应的影响. *中华护理杂志* 2011; 46: 75-77 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2011.01.026]
- 5 Stojcev Z, Matysiak K, Duszewski M, Banasiewicz T. The role of dietary nutrition in stomach cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013; 17: 343-345 [PMID: 24592120 DOI: 10.5114/wo.2013.37213]
- 6 李绮雯, 李桂超, 王亚农, 龙子雯, 刘晓文, 章真. 胃癌辅助放化疗患者的营养状态与放化疗不良反应及治疗耐受性的关系. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 529-533 [DOI: 10.3760/cam.j.issn.1671-0274.2013.06.009]
- 7 黄春香, 黄丽华, 邢美园. 口服营养补充对血液透析营养不良患者营养评价指标影响的Meta分析. *中华护理杂志* 2015; 50: 1425-1431 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2015.12.003]
- 8 石汉平. 中国临床营养现状之己见. *广东医学* 2011; 32: 2073-2074 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2011.16.017]
- 9 Elia M, Stratton RJ, Russell C, Green C, Pang F. The cost of disease-related malnutrition in the UK and economic considerations for the use of oral nutritional supplements (ONS) in adults. *A British Association* 2006
- 10 Chan J, Carpenter C. An Evaluation of a Pilot Protected Mealtime Program in a Canadian Hospital. *Can J Diet Pract Res* 2015; 76: 81-85 [PMID: 26067417 DOI: 10.3148/cjdp-2014-035]
- 11 Goeminne PC, De Wit EH, Burtin C, Valcke Y. Higher food intake and appreciation with a new food delivery system in a Belgian hospital. Meals on Wheels, a bedside meal approach: a prospective cohort trial. *Appetite* 2012; 59: 108-116 [PMID: 22521517 DOI: 10.1016/j.appet.2012.04.008]
- 12 Shneerson C, Taskila T, Holder R, Greenfield S, Tolosa I, Damery S, Gale N. Patterns of self-management practices undertaken by cancer survivors: Variation in demographic factors. *Eur J Cancer Care* 2015; 24: 683-694 [PMID: 25265011 DOI: 10.1111/ecc.12252]
- 13 Blondon K, Klasnja P, Coleman K, Pratt W. An exploration of attitudes toward the use of patient incentives to support diabetes self-management. *Psychol Health* 2014; 29: 552-563 [PMID: 24256342 DOI: 10.1080/08870446.2013.867346]
- 14 钱艳, 张彩华, 李梅. 胃癌根治术后患者自我管理效能感与营养状况的相关性. *解放军护理杂志* 2017; 34: 22-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2017.16.005]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



CD4⁺肠上皮内淋巴细胞分化调节机制及在肠道稳态维持中的作用

周超, 邱远, 杨桦, 肖卫东

周超, 邱远, 杨桦, 肖卫东, 陆军军医大学附属新桥医院普通外科重庆市 400037

肖卫东, 副主任医师, 副教授, 主要从事肠黏膜屏障与加速康复外科的基础及临床研究.

基金项目: 重庆市基础科学与前沿技术研究项目, No. cstc2017jcyjAX0234; 黎介寿院士肠道屏障专项研究基金(2016); 国家自然科学基金面上项目, Nos. 81770524, 81470803.

作者贡献分布: 本文由周超、邱远及杨桦查阅文献并总结撰写; 由肖卫东批阅修改并审核成稿.

通讯作者: 肖卫东, 副主任医师, 副教授, 400037, 重庆市沙坪坝区新桥正街183号, 陆军军医大学附属新桥医院普通外科.
weidong.xiao@126.com

收稿日期: 2018-07-05
修回日期: 2018-07-24
接受日期: 2018-08-01
在线出版日期: 2018-09-28

Mechanism of differentiation and regulation of CD4⁺ intraepithelial lymphocytes: Relationship with inflammatory bowel disease

Chao Zhou, Yuan Qiu, Hua Yang, Wei-Dong Xiao

Chao Zhou, Yuan Qiu, Hua Yang, Wei-Dong Xiao, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital Affiliated to the Army Medical University, Chongqing 400037, China

Supported by: Chongqing Research Program of Basic Research and Frontier Technology, No. cstc2017jcyjAX0234; the Gut Barrier Research Foundation of Li Jieshou Academician (2016); the National Natural Science Foundation of China, No. 81770524 and No. 81470803.

Correspondence to: Wei-Dong Xiao, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital Affiliated to the Army Medical University, 183 Xinqiaozheng Street, Shapingba District, Chongqing 400037, China. weidong.xiao@126.com

Received: 2018-07-05
Revised: 2018-07-24
Accepted: 2018-08-01
Published online: 2018-09-28

Abstract

CD4⁺ intraepithelial lymphocytes are a special type of lymphocytes located in the lower layer of the intestinal epithelium. According to the difference of cell phenotypes and functions, CD4⁺ intraepithelial lymphocytes can be divided into multiple subgroups, including Th1 cells, Th2 cells, and Th17 cells. The proliferation, differentiation, and apoptosis of CD4⁺ intraepithelial lymphocytes can be regulated by a variety of transcription factors, intestinal microbes, and nutrients. CD4⁺ intraepithelial lymphocytes play an important role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. In this article, we will review the mechanism of differentiation and regulation of CD4⁺ intraepithelial lymphocytes and their relationship with inflammatory bowel disease, with an aim to provide some new clues to the pathogenesis of inflammatory bowel disease.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: CD4⁺ intraepithelial lymphocytes; Inflammatory bowel disease; Intestinal flora; Intestinal barrier

Zhou C, Qiu Y, Yang H, Xiao WD. Mechanism of differentiation and regulation of CD4⁺ intraepithelial lymphocytes: Relationship with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1598-1604 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1598.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1598>

摘要

CD4⁺ 上皮内淋巴细胞是位于肠道上皮基底层内的

一类特殊的淋巴细胞. 根据细胞表型和功能的不同, CD4⁺ 上皮内淋巴细胞可以分为多个亚群, 主要有Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞. 综合现有文献及本课题组的研究结果可以发现, CD4⁺ 上皮内淋巴细胞在肠道稳态维持机制中发挥着重要作用. 多种转录因子、肠道微生物、营养素能够调节CD4⁺ 上皮内淋巴细胞在肠道中的增殖、分化与凋亡; CD4⁺ 上皮内淋巴细胞在炎症性肠病的发病中也发挥重要作用. 本文就CD4⁺ 上皮内淋巴细胞的分化调节机制以及它在肠道稳态维持机制中的重要作用作一综述, 为阐明肠道炎症性疾病发病机制提供一些新的思路.

关键词: CD4⁺ 肠上皮内淋巴细胞; 炎症性肠病; 肠道菌群; 肠屏障

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

核心提要: CD4⁺ 肠上皮内淋巴细胞(CD4⁺ intraepithelial lymphocytes, CD4⁺ IEL)作为肠道免疫屏障的重要组成部分在肠道稳态维持中发挥关键作用; CD4⁺ IEL异常也是多种肠道疾病的重要致病因素. 系统阐明CD4⁺ IEL分化调节机制能够进一步理解CD4⁺ IEL在肠道稳态维持中的作用.

周超, 邱远, 杨桦, 肖卫东. CD4⁺ 肠上皮内淋巴细胞分化调节机制及在肠道稳态维持中的作用. 世界华人消化杂志 2018; 26(27): 1598–1604
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1598.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1598>

0 引言

肠道稳态指的是肠道黏膜、肠道菌群、营养和代谢产物之间相互作用所构成的动态平衡状态, 一旦稳态失衡超出宿主的调节能力, 将导致一系列疾病的发生. 肠道黏膜屏障是维持肠道稳态的重要组成部分, 主要由肠黏膜机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障组成. 近年来研究发现肠黏膜免疫屏障在保护机体免受外来病原微生物侵扰中扮演着重要角色. 肠上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IEL)是位于肠道上皮细胞之间的一类独特的T细胞群^[1]. 在肠道的不同部位其比例亦有所不同, 在小肠中每100个肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)就有3-8个IEL, 结肠中IEL所占比例稍高, IEL/IEC为5/100 -12/100, IEL的数量还会随着年龄增长发生变化. 根据表型不同, 肠道内的IEL主要分为两大群, 其中约85%由CD8⁺ T细胞组成, 而CD4⁺ T细胞只占5%左右^[2,3]. 近几年研究发现虽然肠道CD4⁺ IEL所占比例较少, 但是它在维持肠道稳态中扮演着重要角色^[4,5]. Kenneth等^[5]发现在1960年就有人在肠道固有

层和上皮中发现CD4⁺ T细胞, 但是局限于当时研究的技术手段原因, 对其表型、数量、功能等仍不清楚. CD4⁺ IEL是CD4⁺ T淋巴细胞在一系列趋化因子诱导下迁移至肠道上皮的一群淋巴细胞. 特殊的位置决定了CD4⁺ IEL不仅具有常规CD4⁺ T淋巴细胞的特点, 还有其特有的表型及功能. 在CD4⁺ IEL各亚群中, 一些CD4⁺ IEL亚群表达叉头盒P3(forkhead box P 3, Foxp3), 这类细胞的功能主要是抑制炎症反应和阻止发生自身免疫应答, 因此也称作调节性T淋巴细胞(regulatory T cells, Treg)^[6,7]. 另外, 在一些特殊情况下, CD4⁺ IEL能够分泌干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)等炎症因子, 使其发挥细胞毒性作用, 促进炎症反应^[8,9]. 研究表明肠道菌群及代谢产物、小分子营养物质等多种因素共同参与了CD4⁺ IEL的分化成熟以及功能调控, 从而维持肠道黏膜免疫稳态^[10,11]. 因此, 下文将从CD4⁺ IEL发育、影响其分化的因素、与炎症性疾病之间的关系等多个方面进行综述.

1 CD4⁺ 肠上皮内淋巴细胞的发育

CD4⁺ IEL起源于骨髓, 迁移到胸腺后发育为幼稚CD4⁺ T细胞, 在胸腺分泌的细胞因子作用下在外周经历活化、增殖和分化后形成成熟的效应T细胞^[12]. 根据功能差异, 理论上将CD4⁺ T细胞分为增强免疫应答的辅助性T细胞(Th细胞)和抑制免疫应答的调节性T细胞(Tr细胞). 生理情况下, 位于肠上皮细胞间的CD4⁺ T细胞数量极少, Th/Tr细胞的平衡维持主要在肠固有层内. 病理状态下, 外周幼稚CD4⁺ T细胞在IFN-γ、IL-1β、转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β)等一系列细胞因子的诱导下迁移至肠黏膜上皮, 并在树突状细胞呈递的特异性信号刺激下, 变为成熟的CD4⁺ IEL^[13]. 此时分布于肠黏膜上皮的Th/Tr细胞的平衡遭到破坏, 造成肠道免疫紊乱^[14,15]. 然而, 根据细胞膜表面标志不同, CD4⁺ IEL在肠道上皮中发挥着不同作用. 部分CD4⁺ T上皮内淋巴细胞表达Foxp3因子发挥免疫抑制功能, 主要防止生理状态下肠道免疫细胞对肠腔食物、肠道共生菌发生免疫应答^[16-19]. 另一部分CD4⁺ IEL在肠道细菌罗伊氏乳杆菌或者白介素-4(interleukin-4, IL-4)、白介素-15(interleukin-15, IL-15)等刺激下, 表达CD8αα, 最终成为CD4⁺CD8αα⁺ IEL^[20,21]. 一方面, 该群细胞可以维持肠道内环境稳态平衡, 主要表现为它能够分泌IFN-γ、TNF-α等炎症性因子以及促使巨噬细胞产生溶菌酶, 裂解素等发挥细胞毒作用, 清除受损的肠上皮细胞^[22]. 另一方面, 该群细胞也会造成肠道损伤^[23], 因为CD4⁺CD8αα⁺ IEL可以分泌IL-15, 阻碍TGF-β对效应T细

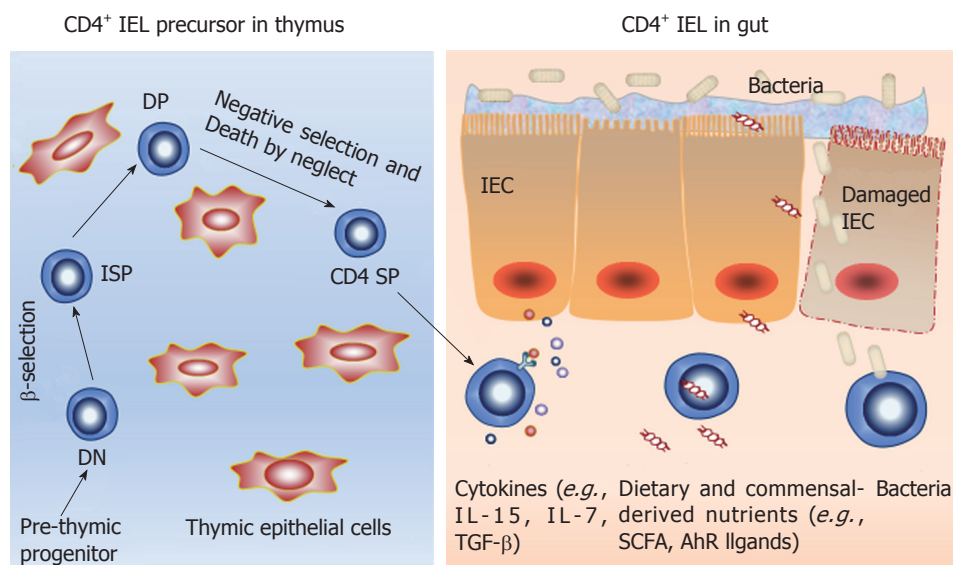


图 1 CD4⁺ 肠上皮内淋巴细胞在胸腺、肠道发育示意图. DN: 双阴性细胞; ISP: 不成熟单阳性细胞; DP: 双阳性细胞; SP: 单阳性细胞; IEC: 肠上皮细胞.

胞反应的抑制作用, 进而导致肠道免疫耐受遭到破坏, 造成肠道发生自身免疫性疾病^[24,25].

2 影响CD4⁺ 上皮内淋巴细胞分化及功能的因素

2.1 转录因子 骨髓前体T淋巴细胞离开骨髓后在胸腺内分化成熟是一个复杂的过程. 他们在胸腺中增殖、选择性分化, 在一系列转录因子调控下经历阳性选择后最终成为具有辅助作用的CD4⁺ T淋巴细胞和具有细胞毒性的CD8⁺ T淋巴细胞^[26](图1). 研究发现在胸腺细胞发育过程中, 缺乏辅助T细胞诱导性POK因子(T-helper-inducing POK factor, ThPOK), 会造成主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC-II) 类限制的胸腺细胞重新转化为CD8系淋巴细胞^[27,28]. 然而当ThPOK存在时, 可以使 I 类限制的胸腺细胞重定向为CD4系淋巴细胞. 表明ThPOK因子是CD4⁺CD8⁺ T淋巴细胞经历阳性选择后分化为CD4⁺ T淋巴细胞的关键因子. 但是, 幼稚T淋巴细胞在缺乏特异性T细胞(抗原)受体(T cell receptor, TCR)的情况下, 即使ThPOK过度表达, 该幼稚T淋巴细胞在胸腺中也不能进行阳性选择. 说明持续表达ThPOK是幼稚T淋巴细胞阳性选择为CD4⁺ T淋巴细胞的关键因素, 但是这一过程需要在特异性TCR的辅助下完成. Reis等^[29]发现人runt相关转录因子3(runt-related transcription factor 3, Runx3)和ThPOK是IEL发育过程中的一对相互“对抗”的因子. 他们利用基因工程小鼠发现Runx3因子高表达能够抑制ThPOK表达, 从而导致CD4⁺ IEL数量大大减少. 另外, 研究发现转录因子T-bet(T-box expressed in T cells, T-bet)也参与IEL的分化^[24,30,31], 主要表现为T-bet能够协助Runx3共同抑

制ThPOK表达, 最终造成CD4⁺ IEL数量减少. 然而, 为了维持CD4⁺ IEL的数量, 组蛋白去乙酰化酶1,2(histone deacetylases, HDAC1, 2)能够对抗Runx3和T-bet对ThPOK的抑制作用. 当HDAC1, 2被抑制后, CD4⁺ IEL凋亡增加, 数量减少, 与此同时, 外周T细胞会自发向CD8⁺ IEL细胞转变, 使其数量增加. 然而HDAC1, 2功能恢复时, 表现为ThPOK表达上调, 阻止T-bet通路以及抑制Runx3表达, 使IEL向CD4⁺ IEL转变, 最终导致CD4⁺ IEL数量增加^[32,33]. 说明HDAC1, 2在维持CD4⁺ IEL数量中也发挥了重要作用. 总之, 在IEL的分化过程中Runx3, T-bet, ThPOK等转录因子直接参与调控, 维持肠上皮内各淋巴细胞亚群数量保持动态平衡, 共同维护肠道免疫功能.

2.2 肠道微生物 研究发现肠道微生物可通过调节肠道免疫细胞生长、分化来实现调节肠道免疫功能^[34,35]. 肠道淋巴细胞在胸腺中经过阳性、阴性选择后成为幼稚T细胞(图1). 不同种属的细菌能够诱导幼稚T细胞分化为不同成熟细胞亚群^[20]. Farkas等^[36]研究发现分节丝状菌(segmented filamentous bacteria, SFB)能够调节CD4⁺ IEL向Th17细胞分化. 他们在无菌小鼠肠道中移植SFB小鼠粪便后发现, 该小鼠肠道上皮内检测到Th17细胞, 然而对照组没有出现Th17细胞. 说明分节丝状菌能够诱导CD4⁺ IEL向Th17细胞分化, 但是详细机制还不清楚. 另外, 有学者研究^[37]发现结肠梭菌属能够诱导分布于结肠的CD4⁺ IEL表达Foxp3转录因子使其转化为具有免疫抑制作用的Treg细胞. 同时它们还可以刺激这群Treg细胞分泌白介素-10(interleukin-10, IL-10)以及TGF-β发挥免疫抑制作用, 防止结肠上皮内淋巴细胞与肠腔抗原发生反应. 同时, 肠道微生物还是肠道免疫损伤过程的重

要激发因素. 肠道菌群通过与宿主之间的相互作用而调控肠道稳态. 轻度的肠道菌群紊乱能够刺激CD4⁺ IEL发挥免疫抑制作用, 减少促炎因子产生和炎症因子表达. 然而当肠道机械屏障遭受破坏, 肠道菌群侵入肠壁时, CD4⁺ IEL也可发生破坏作用, 主要表现为肠道细菌刺激肠上皮细胞分泌IL-15诱导CD4⁺CD8 α α ⁺ IEL产生大量IFN- γ 、TNF- α 等炎症因子促进巨噬细胞分泌溶菌酶、裂解素等物质, 从而帮助巨噬细胞吞噬溶解细菌, 发挥细胞毒性作用. 但是这些细胞毒性作用同时也会破坏肠道免疫耐受, 破坏肠道稳态, 导致肠道发生自身免疫性疾病^[38-40].

2.3 肠道营养状态 肠道的不同营养状态也可以影响CD4⁺ IEL的分化、成熟. Yang等^[2]发现, 完全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)造成IEL数量及功能均发生改变. 主要是因为完全TPN导致肠上皮细胞分泌白介素-7(interleukin-7, IL-7)减少, 最终影响CD4⁺ IEL分化成熟. 说明肠道营养状态在CD4⁺ IEL的分化、成熟中起重要作用. 在结肠中, 短链脂肪酸作为细菌代谢产物, 不仅能够维持肠道共生菌和肠道细胞能量需求还参与肠道免疫调节^[41,42]. 研究发现, 不同的短链脂肪酸在T细胞的发育过程中起不同作用. 丁酸盐能够促进外周T细胞增殖从而增加CD4⁺ IEL细胞数量. 丁酸盐可扮演HDAC1抑制剂角色促进Foxp3蛋白乙酰化从而增加外周T细胞稳定地增殖, 最终也可以增加CD4⁺ IEL的数量^[43,44]. Thangaraju等^[45]发现丁酸盐在外周T细胞分化中也起重要作用, 它能够作为G蛋白偶联受体的配体参与胸腺外T淋巴细胞分化. 另外, 芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)激动剂也参与调节CD4⁺ IEL的数量及功能. 我们团队^[46]在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导小鼠结肠炎模型中, 人为添加芳香烃受体配体[6-Formylindolo(3,2-b)carbazole, FICZ]后发现与对照组相比, 小鼠肠道炎症得以缓解^[47], 流式细胞分析得出活化的CD4⁺ IEL与CD8⁺ IEL数量均降低, 考虑AhR通过抑制IEL活化, 减轻了肠黏膜局部炎症^[47]. Cervantes-Barragan等^[20]研究发现给予AhR的另一种配体色氨酸饲养小鼠, 虽然也出现CD4⁺ IEL与CD8⁺ IEL数量降低, 但是发现CD4⁺CD8⁺ IEL数量增加, 并且数量与色氨酸浓度变化一致. 并且检测到CD4⁺CD8⁺ IEL分泌的IL-10与TGF- β 上调, 抑制肠道免疫细胞发挥效应. 然而在AhR条件敲除的小鼠中未检测出CD4⁺CD8⁺ IEL, 说明在IEL的早期发育过程中, AhR能够改变IEL的分化方向. 另外, Ying等^[48]利用AhR条件敲除小鼠研究发现, 缺乏AhR, 小鼠肠道中依然能够检测出CD4⁺ IEL与CD8⁺ IEL并且其比例未发生改变, 但是其寿命变短. 说

明AhR对IEL的发育过程影响不大, 但是对于维持其寿命以及发挥功能起重要作用. 以上结果说明AhR一方面可以减少效应细胞数量防止其发挥炎症反应造成组织损伤, 另一方面可以促进肠道免疫抑制细胞发生, 缓解已经造成的炎症损伤^[49]. 总之, 肠道营养状态对免疫功能或CD4⁺ IEL都至关重要. 它即可以与肠上皮细胞相互交流进而间接影响IEL^[50,51], 又能够通过小分子激动剂直接作用IEL内受体, 最终影响CD4⁺ IEL增殖、分化与成熟, 最终维护肠道稳态.

3 CD4⁺ IEL与炎症性肠病关系

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因未明的累及肠道慢性非特异性炎症疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 在IBD发病早期, 肠道黏膜屏障受损, 肠道菌群侵入肠壁^[52-54]. 有大量证据提示IEL在IBD的发病中发挥了重要作用, CD4⁺ IEL也不例外. 首先, Sarabayrouse等^[55]和Carmack等^[56]发现, 在IBD患者中由于肠道菌群紊乱, CD4⁺CD8 α α ⁺ IEL数量远远低于正常人, 缺乏CD4⁺CD8 α α ⁺ IEL的免疫抑制作用可能是造成肠黏膜免疫紊乱的重要因素. 其次, CD4⁺ IEL功能异常也与肠道黏膜损伤相关. Cheroutre等^[4]通过研究证实了CD4⁺ IEL功能异常在IBD的发病过程中起至关重要作用. 他们在CD患者肠道组织中发现CD4⁺ IEL转化而来的Th1细胞分泌大量IFN- γ 、白介素-12(interleukin-12, IL-12), 使肠道发生炎症反应, 同时CD4⁺ IEL转化而来的Th17细胞在白介素-23(interleukin-23, IL-23)和维甲酸的诱导下大量增殖, 并抑制Treg细胞生成, 加剧肠道炎症反应, 进一步造成肠道上皮黏膜损伤^[42,57,58]. 然而, 在UC患者肠道组织中发现UC的发病与CD4⁺ IEL转化的Th2细胞应答密切相关, 主要表现为Th2细胞分泌IL-5、IL-13、IL-23等细胞因子增多, 同时下调IL-10的表达导致致病性T细胞/调节性T细胞平衡紊乱, 造成肠道上皮黏膜发生慢性炎症^[4,59]. 有意思的是, CD4⁺ IEL既可以抑制肠道发生自身免疫反应, 维持肠道稳态, 又能发挥细胞毒性作用, 加剧肠道损伤. 其免疫抑制作用主要表现为在IBD条件下, 该群细胞通过分泌IL-10抑制效应T细胞分化成熟, 阻止Th1细胞诱导肠道发生炎症, 发挥免疫抑制作用^[37]; 其细胞毒性作用主要表现为分布于CD患者肠道中的CD4⁺ IEL能够分泌大量IFN- γ , 具有异常增强的细胞毒性, 这导致清除病原体的同时造成自身肠道黏膜损伤, 造成肠道机械屏障发生破坏^[60,61]. 因此CD4⁺ IEL可以调节肠道免疫反应, 维持肠道黏膜微环境动态平衡, 但是异常的CD4⁺ IEL也造成肠道黏膜损伤, 加速IBD的病程进展.

4 结论

IEL是机体免疫系统中与外来抗原和微生物接触最密切的免疫细胞同时也是最先发生免疫反应的细胞, 在维护肠道黏膜完整以及调节肠道免疫应到方面均具有重要作用^[62,63]. CD4⁺ IEL作为IEL的一个亚群, 除具有传统CD4⁺ T细胞的辅助CD8⁺ T细胞发生免疫反应外在特定条件下还能够抑制免疫反应, 以及能够发挥类似CD8⁺ T的细胞毒性作用. 研究CD4⁺ IEL的发育以及影响条件能够帮助我们更好地了解CD4⁺ IEL发挥的不同功能. 目前研究发现IBD的发病因素与CD4⁺ IEL密切相关, 对CD4⁺ IEL的进一步研究能够为IBD的诊断、治疗和预防在未来有更大的突破.

5 参考文献

- Binda E, Erhart D, Schenk M, Zufferey C, Renzulli P, Mueller C. Quantitative isolation of mouse and human intestinal intraepithelial lymphocytes by elutriation centrifugation. *J Immunol Methods* 2009; 344: 26-34 [PMID: 19278662 DOI: 10.1016/j.jim.2009.02.006]
- Yang H, Gumucio DL, Teitelbaum DH. Intestinal specific overexpression of interleukin-7 attenuates the alternation of intestinal intraepithelial lymphocytes after total parenteral nutrition administration. *Ann Surg* 2008; 248: 849-856 [PMID: 18948814 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818a1522]
- McDonald BD, Jabri B, Bendelac A. Diverse developmental pathways of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 514-525 [PMID: 29717233 DOI: 10.1038/s41577-018-0013-7]
- Cheroutre H, Lambolez F, Mucida D. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 445-456 [PMID: 21681197 DOI: 10.1038/nri3007]
- Beagley KW, Husband AJ. Intraepithelial lymphocytes: origins, distribution, and function. *Crit Rev Immunol* 1998; 18: 237-254 [PMID: 9637412]
- Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 531-564 [PMID: 22224781 DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623]
- Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Natural and adaptive foxp3⁺ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity* 2009; 30: 626-635 [PMID: 19464985 DOI: 10.1016/j.immuni.2009.05.002]
- Mucida D, Husain MM, Muroi S, van Wijk F, Shinnakasu R, Naoe Y, Reis BS, Huang Y, Lambolez F, Docherty M, Attinger A, Shui JW, Kim G, Lena CJ, Sakaguchi S, Miyamoto C, Wang P, Atarashi K, Park Y, Nakayama T, Honda K, Ellmeier W, Kronenberg M, Taniuchi I, Cheroutre H. Transcriptional reprogramming of mature CD4⁺ helper T cells generates distinct MHC class II-restricted cytotoxic T lymphocytes. *Nat Immunol* 2013; 14: 281-289 [PMID: 23334788 DOI: 10.1038/ni.2523]
- Russell GJ, Nagler-Anderson C, Anderson P, Bhan AK. Cytotoxic potential of intraepithelial lymphocytes (IELs). Presence of TIA-1, the cytolytic granule-associated protein, in human IELs in normal and diseased intestine. *Am J Pathol* 1993; 143: 350-354 [PMID: 8342592]
- Reißig S, Hackenbruch C, Hövelmeyer N. Isolation of T cells from the gut. *Methods Mol Biol* 2014; 1193: 21-25 [PMID: 25150993 DOI: 10.1007/978-1-4939-1212-4_3]
- Olivares-Villagómez D, Van Kaer L. Intestinal Intraepithelial Lymphocytes: Sentinels of the Mucosal Barrier. *Trends Immunol* 2018; 39: 264-275 [PMID: 29221933 DOI: 10.1016/j.it.2017.11.003]
- Lefrançois L, Puddington L. Extrathymic intestinal T-cell development: virtual reality? *Immunol Today* 1995; 16: 16-21 [PMID: 7880383]
- Kooy-Winkelaar YM, Bouwer D, Janssen GM, Thompson A, Brugman MH, Schmitz F, de Ru AH, van Gils T, Bouma G, van Rood JJ, van Veelen PA, Mearin ML, Mulder CJ, Koning F, van Bergen J. CD4 T-cell cytokines synergize to induce proliferation of malignant and nonmalignant innate intraepithelial lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: E980-E989 [PMID: 28049849 DOI: 10.1073/pnas.1620036114]
- Sarrabayrouse G, Alameddine J, Altare F, Jotereau F. Microbiota-Specific CD4CD8αα Tregs: Role in Intestinal Immune Homeostasis and Implications for IBD. *Front Immunol* 2015; 6: 522 [PMID: 26500657 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00522]
- Qiu Y, Yang H. Effects of intraepithelial lymphocyte-derived cytokines on intestinal mucosal barrier function. *J Interferon Cytokine Res* 2013; 33: 551-562 [PMID: 23692551 DOI: 10.1089/jir.2012.0162]
- Tanoue T, Honda K. Induction of Treg cells in the mouse colonic mucosa: a central mechanism to maintain host-microbiota homeostasis. *Semin Immunol* 2012; 24: 50-57 [PMID: 22172550 DOI: 10.1016/j.smim.2011.11.009]
- Weissler KA, Caton AJ. The role of T-cell receptor recognition of peptide:MHC complexes in the formation and activity of Foxp3⁺ regulatory T cells. *Immunol Rev* 2014; 259: 11-22 [PMID: 24712456 DOI: 10.1111/imr.12177]
- Ismail AS, Behrendt CL, Hooper LV. Reciprocal interactions between commensal bacteria and gamma delta intraepithelial lymphocytes during mucosal injury. *J Immunol* 2009; 182: 3047-3054 [PMID: 19234201 DOI: 10.4049/jimmunol.0802705]
- Corthay A. How do regulatory T cells work? *Scand J Immunol* 2009; 70: 326-336 [PMID: 19751267 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02308.x]
- Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, Di Luccia B, Ahern PP, Merriman J, Cortez VS, Caparon MG, Donia MS, Gilfillan S, Cella M, Gordon JL, Hsieh CS, Colonna M. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4 + CD8αα + T cells. *Science* 2017; 357: 806-810 [PMID: 28775213 DOI: 10.1126/science.aah5825]
- Naito T, Muroi S, Taniuchi I, Kondo M. Loss of Eed leads to lineage instability and increased CD8 expression of mouse CD4⁺ T cells upon TGFβ signaling. *Mol Immunol* 2018; 94: 140-152 [PMID: 29310022 DOI: 10.1016/j.molimm.2017.12.021]
- Das G, Augustine MM, Das J, Bottomly K, Ray P, Ray A. An important regulatory role for CD4+CD8 alpha alpha T cells in the intestinal epithelial layer in the prevention of inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5324-5329 [PMID: 12695566 DOI: 10.1073/pnas.0831037100]
- Sasahara T, Tamauchi H, Ikewaki N, Kubota K. Unique properties of a cytotoxic CD4+CD8+ intraepithelial T-cell line established from the mouse intestinal epithelium. *Microbiol Immunol* 1994; 38: 191-199 [PMID: 8078424]
- Klose CS, Blatz K, d'Hargues Y, Hernandez PP, Kofoed-Nielsen M, Ripka JF, Ebert K, Arnold SJ, Diefenbach A, Palmer E, Tanriver Y. The transcription factor T-bet is induced by IL-15 and thymic agonist selection and controls CD8αα(+) intraepithelial lymphocyte development. *Immunity* 2014; 41: 230-243 [PMID: 25148024 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.018]
- DePaolo RW, Abadie V, Tang F, Fehlner-Peach H, Hall JA, Wang W, Marietta EV, Kasarda DD, Waldmann TA, Murray JA, Semrad C, Kupfer SS, Belkaid Y, Guandalini S,

- Jabri B. Co-adjuvant effects of retinoic acid and IL-15 induce inflammatory immunity to dietary antigens. *Nature* 2011; 471: 220-224 [PMID: 21307853 DOI: 10.1038/nature09849]
- 26 Germain RN. T-cell development and the CD4-CD8 lineage decision. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 309-322 [PMID: 12033737 DOI: 10.1038/nri798]
- 27 He X, He X, Dave VP, Zhang Y, Hua X, Nicolas E, Xu W, Roe BA, Kappes DJ. The zinc finger transcription factor Th-POK regulates CD4 versus CD8 T-cell lineage commitment. *Nature* 2005; 433: 826-833 [PMID: 15729333 DOI: 10.1038/nature03338]
- 28 Taniuchi I. CD4 Helper and CD8 Cytotoxic T Cell Differentiation. *Annu Rev Immunol* 2018; 36: 579-601 [PMID: 29677476 DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053411]
- 29 Reis BS, Rogoz A, Costa-Pinto FA, Taniuchi I, Mucida D. Mutual expression of the transcription factors Runx3 and ThPOK regulates intestinal CD4⁺ T cell immunity. *Nat Immunol* 2013; 14: 271-280 [PMID: 23334789 DOI: 10.1038/ni.2518]
- 30 Reis BS, Hoytema van Konijnenburg DP, Grivnennikov SI, Mucida D. Transcription factor T-bet regulates intraepithelial lymphocyte functional maturation. *Immunity* 2014; 41: 244-256 [PMID: 25148025 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.017]
- 31 Setoguchi R, Tachibana M, Naoe Y, Muroi S, Akiyama K, Tezuka C, Okuda T, Taniuchi I. Repression of the transcription factor Th-POK by Runx complexes in cytotoxic T cell development. *Science* 2008; 319: 822-825 [PMID: 18258917 DOI: 10.1126/science.1151844]
- 32 Boucheron N, Tschismarov R, Goeschl L, Moser MA, Lager S, Sakaguchi S, Winter M, Lenz F, Vitko D, Breitwieser FP, Müller L, Hassan H, Bennett KL, Colinge J, Schreiner W, Egawa T, Taniuchi I, Matthias P, Seiser C, Ellmeier W. CD4(+) T cell lineage integrity is controlled by the histone deacetylases HDAC1 and HDAC2. *Nat Immunol* 2014; 15: 439-448 [PMID: 24681565 DOI: 10.1038/ni.2864]
- 33 Kwong B, Lazarevic V. T-bet orchestrates CD8 $\alpha\alpha$ IEL differentiation. *Immunity* 2014; 41: 169-171 [PMID: 25148017 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.08.003]
- 34 Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 159-169 [PMID: 20182457 DOI: 10.1038/nri2710]
- 35 Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-352 [PMID: 27231050 DOI: 10.1038/nri.2016.42]
- 36 Farkas AM, Panea C, Goto Y, Nakato G, Galan-Diez M, Narushima S, Honda K, Ivanov II. Induction of Th17 cells by segmented filamentous bacteria in the murine intestine. *J Immunol Methods* 2015; 421: 104-111 [PMID: 25858227 DOI: 10.1016/j.jim.2015.03.020]
- 37 Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011; 331: 337-341 [PMID: 21205640 DOI: 10.1126/science.1198469]
- 38 Sujino T, London M, Hoytema van Konijnenburg DP, Rendon T, Buch T, Silva HM, Lafaille JJ, Reis BS, Mucida D. Tissue adaptation of regulatory and intraepithelial CD4⁺ T cells controls gut inflammation. *Science* 2016; 352: 1581-1586 [PMID: 27256884 DOI: 10.1126/science.aaf3892]
- 39 Abadie V, Jabri B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev* 2014; 260: 221-234 [PMID: 24942692 DOI: 10.1111/immr.12191]
- 40 Brown DM. Cytolytic CD4 cells: Direct mediators in infectious disease and malignancy. *Cell Immunol* 2010; 262: 89-95 [PMID: 20236628 DOI: 10.1016/j.cellimm.2010.02.008]
- 41 Shen TD. Diet and Gut Microbiota in Health and Disease. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2017; 88: 117-126 [PMID: 28346928 DOI: 10.1159/000455220]
- 42 Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veen J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeiffer K, Coffey PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455 [PMID: 24226773 DOI: 10.1038/nature12726]
- 43 Zhang H, Xiao Y, Zhu Z, Li B, Greene MI. Immune regulation by histone deacetylases: a focus on the alteration of FOXP3 activity. *Immunol Cell Biol* 2012; 90: 95-100 [PMID: 22124370 DOI: 10.1038/icb.2011.101]
- 44 van Loosdregt J, Vercoulen Y, Guichelaar T, Gent YY, Beekman JM, van Beekum O, Brenkman AB, Hijnen DJ, Mutis T, Kalkhoven E, Prakken BJ, Coffey PJ. Regulation of Treg functionality by acetylation-mediated Foxp3 protein stabilization. *Blood* 2010; 115: 965-974 [PMID: 19996091 DOI: 10.1182/blood-2009-02-207118]
- 45 Thangaraju M, Cresci GA, Liu K, Ananth S, Gnanaprakasam JP, Browning DD, Mellinger JD, Smith SB, Digby GJ, Lambert NA, Prasad PD, Ganapathy V. GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res* 2009; 69: 2826-2832 [PMID: 19276343 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4466]
- 46 Ji T, Xu C, Sun L, Yu M, Peng K, Qiu Y, Xiao W, Yang H. Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Down-Regulates IL-7 and Reduces Inflammation in a Mouse Model of DSS-Induced Colitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1958-1966 [PMID: 25799939 DOI: 10.1007/s10620-015-3632-x]
- 47 Ma Y, Wang Q, Yu K, Fan X, Xiao W, Cai Y, Xu P, Yu M, Yang H. 6-Formylindolo(3,2-b)carbazole induced aryl hydrocarbon receptor activation prevents intestinal barrier dysfunction through regulation of claudin-2 expression. *Chem Biol Interact* 2018; 288: 83-90 [PMID: 29680209 DOI: 10.1016/j.cbi.2018.04.020]
- 48 Li Y, Innocentin S, Withers DR, Roberts NA, Gallagher AR, Grigorieva EF, Wilhelm C, Veldhoen M. Exogenous stimuli maintain intraepithelial lymphocytes via aryl hydrocarbon receptor activation. *Cell* 2011; 147: 629-640 [PMID: 21999944 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.025]
- 49 Furumatsu K, Nishiumi S, Kawano Y, Ooi M, Yoshie T, Shiomi Y, Kutsumi H, Ashida H, Fujii-Kuriyama Y, Azuma T, Yoshida M. A role of the aryl hydrocarbon receptor in attenuation of colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2532-2544 [PMID: 21374063 DOI: 10.1007/s10620-011-1643-9]
- 50 Qiu Y, Yang Y, Yang H. The unique surface molecules on intestinal intraepithelial lymphocytes: from tethering to recognizing. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 520-529 [PMID: 24248415 DOI: 10.1007/s10620-013-2933-1]
- 51 Hoytema van Konijnenburg DP, Reis BS, Pedicord VA, Farache J, Victora GD, Mucida D. Intestinal Epithelial and Intraepithelial T Cell Crosstalk Mediates a Dynamic Response to Infection. *Cell* 2017; 171: 783-794.e13 [PMID: 28942917 DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.046]
- 52 Egan CE, Maurer KJ, Cohen SB, Mack M, Simpson KW, Denkers EY. Synergy between intraepithelial lymphocytes and lamina propria T cells drives intestinal inflammation during infection. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 658-670 [PMID: 21796113 DOI: 10.1038/mi.2011.31]
- 53 Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 219-232 [PMID: 28260787 DOI: 10.1038/nri.2017.7]
- 54 Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 759-795 [PMID: 2236628 DOI: 10.1016/j.cellimm.2010.02.008]

- 2224764 DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074937]
- 55 Sarraibayrouse G, Bossard C, Chauvin JM, Jarry A, Meurette G, Quévrain E, Bridonneau C, Preisser L, Asehnoune K, Labarrière N, Altare F, Sokol H, Jotereau F. CD4CD8 $\alpha\alpha$ lymphocytes, a novel human regulatory T cell subset induced by colonic bacteria and deficient in patients with inflammatory bowel disease. *PLoS Biol* 2014; 12: e1001833 [PMID: 24714093 DOI: 10.1371/journal.pbio.1001833]
 - 56 Carmack SW, Lash RH, Gulizia JM, Genta RM. Lymphocytic disorders of the gastrointestinal tract: a review for the practicing pathologist. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 290-306 [PMID: 19700939 DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181b5073a]
 - 57 Hue S, Ahern P, Buonocore S, Kullberg MC, Cua DJ, McKenzie BS, Powrie F, Maloy KJ. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med* 2006; 203: 2473-2483 [PMID: 17030949 DOI: 10.1084/jem.20061099]
 - 58 Ostanin DV, Brown CM, Gray L, Bharwani S, Grisham MB. Evaluation of the immunoregulatory activity of intraepithelial lymphocytes in a mouse model of chronic intestinal inflammation. *Int Immunol* 2010; 22: 927-939 [PMID: 21071622 DOI: 10.1093/intimm/dxq447]
 - 59 Saenz SA, Noti M, Artis D. Innate immune cell populations function as initiators and effectors in Th2 cytokine responses. *Trends Immunol* 2010; 31: 407-413 [PMID: 20951092 DOI: 10.1016/j.it.2010.09.001]
 - 60 van de Berg PJ, van Leeuwen EM, ten Berge IJ, van Lier R. Cytotoxic human CD4(+) T cells. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 339-343 [PMID: 18440213 DOI: 10.1016/j.coi.2008.03.007]
 - 61 Nüssler NC, Stange B, Hoffman RA, Schraut WH, Bauer AJ, Neuhaus P. Enhanced cytolytic activity of intestinal intraepithelial lymphocytes in patients with Crohn's disease. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 218-224 [PMID: 10857494]
 - 62 Hu MD, Edelblum KL. Sentinels at the frontline: the role of intraepithelial lymphocytes in inflammatory bowel disease. *Curr Pharmacol Rep* 2017; 3: 321-334 [PMID: 29242771 DOI: 10.1007/s40495-017-0105-2]
 - 63 Mayassi T, Jabri B. Human intraepithelial lymphocytes. *Mucosal Immunol* 2018; 4 [PMID: 29674648 DOI: 10.1038/s41385-018-0016-5]

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 , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

160例消化性溃疡合并上消化道出血的危险因素及治疗分析

姚慧峰

姚慧峰, 湖州市吴兴区人民医院内科 浙江省湖州市 313008

姚慧峰, 主治医师, 研究及发展方向为内科学.

作者贡献分布: 本论文写作由姚慧峰一人完成.

通讯作者: 姚慧峰, 主治医师, 313008, 浙江省湖州市织里镇康泰路11号, 湖州市吴兴区人民医院内科. yaohuifenghaining@163.com

收稿日期: 2018-07-30

修回日期: 2018-08-25

接受日期: 2018-09-06

在线出版日期: 2018-09-28

Upper gastrointestinal hemorrhage in patients with peptic ulcer: Risk factors and treatment

Hui-Feng Yao

Hui-Feng Yao, Department of Internal Medicine, Wuxing District People's Hospital, Huzhou 313008, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hui-Feng Yao, Attending Physician, Department of Internal Medicine, Wuxing District People's Hospital, 11 Kangtai Road, Zhili Town, Huzhou 313008, Zhejiang Province, China. yaohuifenghaining@163.com

Received: 2018-07-30

Revised: 2018-08-25

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-09-28

Abstract

AIM

To investigate the clinical features, risk factors, and treatment of peptic ulcer (PU) combined with upper gastrointestinal hemorrhage.

METHODS

One hundred and sixty patients with PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage treated at Wuxing District People's Hospital of Huzhou from February 2016 to December 2017 were selected as an observation group, and 160 PU patients without upper gastrointestinal hemorrhage were selected as a control group. The clinical features and risk factors for PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage were then analyzed. The patients with PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage were then divided into two groups according to treatment method: those given basic treatment and proton pump inhibitor triple therapy (group A, $n = 84$) and those receiving basic treatment, endoscopic batroxobin, and proton pump inhibitor triple therapy (group B, $n = 76$). The clinical efficacy, blood transfusion volume after 3 d, rebleeding rate, and incidence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. The eradication rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) after 30 d of treatment was also recorded.

RESULTS

Main clinical manifestations of the patients with PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage were melena, hematemesis, and melena combined with hematemesis, usually with dizziness. The bleeding volume was less than 500 mL in most of the patients. Drinking, smoking, onset in autumn and winter, male gender, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gastric ulcer, complex ulcer, and ulcer duration ≥ 6 mo were risk factors for PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage. The total effective rate and *H. pylori* eradication rate were significantly lower in group A than in group B, while the rebleeding rate and blood transfusion volume were significantly

higher in group A than in group B ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Unhealthy living habits, male gender, use of NSAIDs, gastric ulcer, complex ulcer, and ulcer duration ≥ 6 mo are high risk factors for PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage. Endoscopic interventional treatment combined with proton pump inhibitor triple therapy is safe and reliable in the treatment of PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peptic ulcer; Upper gastrointestinal hemorrhage; Risk factors; Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Yao HF. Upper gastrointestinal hemorrhage in patients with peptic ulcer: Risk factors and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1605-1611 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1605.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1605>

摘要

目的

调查消化性溃疡(peptic ulcer, PU)合并上消化道出血的临床特征、危险因素,并对患者临床治疗方式进行探讨。

方法

将2016-02/2017-12湖州市吴兴区人民医院接诊的160例PU合并上消化道出血患者设为观察组,将同期在我院就诊的160例PU患者设为对照组。分析PU合并上消化道出血的临床特征及危险因素。将160例PU合并上消化道出血患者按治疗方式不同分为两组,A组84例给予基础治疗+质子泵抑制剂三联疗法,B组76例患者行基础治疗+内镜下巴曲酶联合质子泵抑制剂三联疗法治疗,比较两组临床疗效、3 d后输血量、再出血率以及治疗期间不良反应发生率,并记录治疗30 d后幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率。

结果

160例PU合并上消化道出血患者临床症状以黑便、呕血、黑便联合呕血常见,多伴随头晕;出血量以 < 500 mL为主;饮酒、吸烟、秋冬季发病、男性、应用非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、胃溃疡、复合溃疡、溃疡病程 ≥ 6 mo是PU合并上消化道出血的高危因素;A组总有效率、*H. pylori*根除率低于B组,再出血率、输血量高于B组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

PU合并上消化道出血患者不良生活习惯、男性、

应用NSAIDs、胃溃疡、复合溃疡、溃疡病程 ≥ 6 mo是其发生高危因素,采用内镜介入治疗后联合质子泵抑制剂三联疗法治疗PU合并上消化道出血患者安全可靠。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化性溃疡; 上消化道出血; 危险因素; 非甾体抗炎药

核心提要: 本研究通过对160例消化性溃疡合并上消化道出血患者进行调查,发现不良生活习惯、男性、应用非甾体抗炎药、胃溃疡、复合溃疡、溃疡病程 ≥ 6 mo是其发生高危因素,采用内镜介入治疗后联合质子泵抑制剂三联疗法治疗临床效果显著。

姚慧峰. 160例消化性溃疡合并上消化道出血的危险因素及治疗分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(27): 1605-1611 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1605.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1605>

0 引言

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)易伴有消化道出血,急性大出血时可导致患者出现休克等症状。临床上重度出血较少,但因溃疡可能发生于胃小弯侧上部和十二指肠球后下壁,若溃疡穿透胃左动脉和十二指肠动脉及其分支,而出现大出血,病情十分凶险,有较高的死亡率^[1,2]。PU合并上消化道出血,发病率约占溃疡总发病率的20%-25%,患者多表现规律性上腹痛,但部分老年患者无任何临床症状^[3,4]。因各种治疗方式的不断改善,PU的发病率明显降低,但因出血所致的死亡仍居高不下,增加患者的经济负担,且威胁其生命安全。本研究分析PU合并上消化道出血的临床特征及危险因素,旨在为临床防治PU合并上消化道提供参考依据。现将研究结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-02/2017-12吴兴区人民医院我院接诊160例PU合并上消化道出血患者为观察组,年龄18-82岁,平均年龄 50.13 ± 8.91 岁。选择同期在我院就诊的160例PU患者为对照组,平均年龄 50.15 ± 8.90 岁。两组患者年龄经对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 诊断与入选标准: (1)诊断标准。符合《实用内科学》^[5]、“急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南”中关于PU、上消化道出血的相关诊断标准的诊

表 1 消化性溃疡合并上消化道出血患者基本资料和临床体征分析

项目	n (%)
性别	
男	107 (66.88)
女	53 (31.13)
发病季节	
春季	24 (15.00)
夏季	43 (26.88)
秋季	46 (28.75)
冬季	47 (29.38)
症状	
规律性上腹痛	35 (21.88)
无症状	53 (33.13)
非特异症状	72 (45.00)
临床表现	
黑便	82 (51.25)
呕血	38 (23.75)
黑便和呕血	40 (25.00)
肢冷少尿意识模糊	13 (8.13)
伴随症状	
一过性晕厥	2 (1.25)
头晕	132 (82.50)
无头晕	13 (8.13)
出血量 (mL)	
< 500	98 (61.25)
500-1000	48 (30.00)
> 1000	14 (8.75)

断标准: 既往有疑似或确诊PU病史, 伴有上腹部节律性、周期性疼痛或不适感, 伴暖气、反酸、呕吐、恶心等症状, 有/无诱因近期加重, 本次以呕血或/和黑便就诊; 出血量多时, 伴有四肢发凉、面色苍白、心率加快、烦躁不安、体温升高、血压下降等全身表现, 出血量少时, 仅表现为剑突下轻压痛; 血常规检查早期红细胞计数、血红蛋白及血细胞比容略低或正常, 随病情发展呈进行性降低, 血尿素氮增高. (2)入选标准: ①纳入标准. 符合上述相关诊断标准, 经胃镜或钡餐检查和病理确诊; 年龄 ≥ 18 岁; 首诊均在我院; 幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性; 自愿加入本次研究, 并签署知情同意书者; 耐受内镜治疗者. ②排除标准. 恶性溃疡并出血; 肝硬化、胃泌素瘤、门脉高血压病变引起的溃疡并出血; 胃、十二指肠手术史; 胃空肠吻合口和食管下段周围的溃疡病出血; 意识障碍者; 心肾等重要器官严重不全者; 精神疾患; 妊娠期、哺乳期妇女.

1.2.2 调查指标: 记录患者的性别、发病季节、症状、临床表现、伴随症状、出血量、溃疡分期、溃疡直径、溃疡类型、溃疡病程、吸烟史、饮酒史、应用

非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、*H. pylori*检测结果等基本情况, 并分析PU合并上消化道出血的危险因素. 季节按气象划分: 春季为阳历3-5月份, 夏季为阳历6-8月份, 秋季为阳历9-11月份, 冬季为阳历12月份-来年2月份.

1.2.3 治疗: 160例PU合并上消化道出血患者按随机数字表法分为两组. 所有患者均接受常规止血、补液. 维持水电解质平衡、吸氧等基础治疗. 在此基础上A组行质子泵抑制剂三联疗法, 在100 mL的生理盐水中加入40 mg奥美拉唑注射液行静脉滴注, 口服0.5 g克拉霉素和1.0 g阿莫西林, 2次/d, 连续治疗2 wk. B组行内镜下巴曲酶联合质子泵抑制剂三联疗法治疗, 在内镜下确认出血病灶后, 对出血点用生理盐水冲洗后, 用奥林巴斯NM3K内镜注射针在溃疡面四周注射1KU巴曲酶, 质子泵抑制剂三联疗法同A组, 连续治疗2 wk. 记录两组治疗3 d后输血量、再出血率; 记录两组不良反应发生率. 比较两组临床疗效, 显效: 体征与临床症状恢复正常, 3 d内胃管引流胃液变清, 停止呕血且黑便逐渐消失, 有效: 体征与临床症状恢复正常, 5 d内胃管引流胃液变清, 停止呕血且黑便逐渐消失, 无效: 未达到上述标准. 显效率 and 有效率之和为治疗有效率. 记录两组治疗30 d后*H. pylori*根除率: 以胃镜对患者的消化道壁状态、颜色、病灶部位等进行观察, 取胃窦部位组织送实验室, 经石蜡切片、银染色法染色, 以快速尿素酶法对*H. pylori*情况进行检测, 若两项试验均为阴性则为根除.

统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件, 以n (%)表示计数资料, 采用 χ^2 检验, 以mean \pm SD表示计量资料, 采用t检验, 多因素采用Logistic回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基本资料与临床体征 160例患者中男女比例为2.02:1; 发病季节以秋冬季为主; 伴有规律性上腹痛者仅为21.88%, 无症状者占33.13%; 首发症状多为黑便或(和)呕血, 多伴随头晕; 出血量以 < 500 mL为主(表1).

2.2 危险因素分析

2.2.1 单因素: PU合并上消化道出血与吸烟史、饮酒史、应用NSAIDs、发病季节、性别、*H. pylori*检测结果、溃疡直径、溃疡类型、溃疡病程有关, 组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); PU合并上消化道出血与溃疡分期无关, 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.2.2 多因素Logistic回归分析结果显示: 饮酒、吸烟、秋冬季发病、男性、胃溃疡、应用NSAIDs、复合溃疡、病程 ≥ 6 mo是PU合并上消化道出血的高危因素(表3).

表 2 消化性溃疡合并上消化道出血单因素分析 *n* (%)

变量	观察组 (<i>n</i> = 160)	对照组 (<i>n</i> = 160)	χ^2	<i>P</i>
吸烟史				
有	103 (64.38)	68 (42.50)	15.385	0.000
无	57 (35.63)	92 (57.50)		
饮酒史				
有	88 (55.00)	62 (38.75)	8.483	0.004
无	72 (45.00)	98 (61.25)		
应用NSAIDs				
有	148 (92.50)	111 (69.38)	27.728	0.000
无	12 (7.50)	49 (30.63)		
发病季节				
秋冬季	93 (58.13)	64 (40.00)	10.516	0.001
春夏季	67 (41.88)	96 (60.00)		
性别				
男	107 (66.88)	84 (52.50)	6.870	0.009
女	53 (33.13)	76 (47.50)		
溃疡分期				
活动	132 (82.50)	136 (85.00)	0.367	0.544
非活动	28 (17.50)	24 (15.00)		
溃疡直径 (mm)				
≤20	114 (71.25)	149 (93.13)	26.149	0.000
> 20	46 (28.75)	11 (6.88)		
溃疡类型				
十二指肠溃疡	43 (26.88)	83 (51.88)	20.946	0.000
胃溃疡	24 (15.00)	11 (6.88)	5.422	0.020
复合溃疡	93 (58.13)	66 (41.25)	9.113	0.003
溃疡病程 (mo)				
< 6 mo	106 (66.25)	136 (85.00)	15.257	0.000
≤6 mo	54 (33.75)	24 (15.00)		

NSAIDs: 非甾体类消炎药.

表 3 消化性溃疡合并上消化道出血的多因素分析

项目	B	标准误	Wald	<i>P</i>	OR (95%CI)
吸烟史	0.894	0.169	15.128	0.000	2.445 (1.558–3.836)
饮酒史	0.659	0.227	8.406	0.004	1.932 (1.238–3.015)
应用NSAIDs	1.695	0.346	24.029	0.000	5.444 (2.765–10.720)
秋冬季发病	0.733	0.227	10.399	0.001	2.082 (1.333–3.251)
男性	0.602	0.231	6.813	0.009	1.827 (1.162–2.872)
溃疡直径 > 20 mm	–1.698	0.358	22.515	0.000	0.183 (0.091–0.369)
溃疡类型					
胃溃疡	0.871	0.383	5.179	0.023	2.390 (1.129–5.063)
复合溃疡	0.682	0.227	9.025	0.003	1.977 (1.267–3.084)
溃疡病程 ≥6 mo	1.060	0.277	14.602	0.000	2.887 (1.676–4.972)

NSAIDs: 非甾体类消炎药.

2.2.3 治疗效果: A组治疗总有效率为86.90%(73/84), B组治疗总有效率为96.06%(73/76), B组治疗总有效率显著

高于A组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表4).

2.2.4 不良反应: A组中出现腹胀2例(2.38%)、恶心3

表 4 两组治疗效果比较 n (%)

分组	显效	有效	无效	总有效
A组 ($n = 84$)	40 (47.62)	33 (39.29)	11 (13.10)	86.90%
B组 ($n = 76$)	42 (55.26)	31 (40.79)	3 (3.95)	96.06%
χ^2				4.182
P				0.041

例(3.57%)、四肢无力1例(1.19%), 不良反应发生率为7.14%(6/84), B组中出现腹胀3例(3.95%)、恶心4例(5.26%)、四肢无力1例(1.32%), 不良反应发生率为10.53%(8/76), 组间比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.572$, $P = 0.449$); 两组均未给予特殊处理, 不良症状均自行消除, 对治疗无影响。

2.2.5 再出血率: A组中再出血率为15.48%(13/84), B组中再出血率5.26%(4/76), 组间比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.156$, $P = 0.042$). A组输血量 $2.23 \text{ U} \pm 0.31 \text{ U}$ 高于B组的 $1.32 \text{ U} \pm 0.28 \text{ U}$, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 19.410$, $P = 0.000$). A组 *H. pylori* 根除率为69.05%(58/84), 低于B组的92.11%(70/76), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.258$, $P = 0.000$).

3 讨论

消化系统黏膜在正常生理状态下存在一定的修复与防御能力, 如丰富的血流、能及时更新的上皮细胞、液/碳酸氢盐屏障、前列腺素等, 上述因素能避免有害因素侵蚀黏膜^[7,8]. 一旦侵蚀因素增强或保护因素减弱, 会造成黏膜坏死、脱落, 最终形成PU. 一般认为十二指肠溃疡发生以损害(侵袭)增强为主, 而胃溃疡发生以自身防御-保护(修复)因素减弱为主^[9,10]. 无论以何种因素为主, 血管受溃疡侵蚀, 可发生慢性或急性出血, 甚至可危及生命. 因此, 了解PU合并上消化道出血患者的临床特征与危险因素, 能指导临床给予针对性的治疗, 预防或控制其发病, 提升患者的生活质量。

本研究中, PU合并上消化道出血多以黑便或(和)呕血为首发症状, 并伴有规律性上腹痛, 但仍有33.13%患者任何临床症状, 可能与纳入对象多为老年患者有关. 老年患者反应性相对较低, 对不适症状如疼痛等阈值升高; 部分溃疡出血与服用阿司匹林和NSAIDs有关, NSAIDs镇痛作用较强, 会降低患者对疼痛的敏感性^[11,12]. 本研究中, 吸烟、饮酒、秋冬季发病、应用NSAIDs、男性是PU合并上消化道出血发生高危因素. 向四国等^[13]分析PU合并上消化道出血的相关危险因素, 结果显示, 服用NSAIDs、不良生活习惯是其危险因素. 罗哲等^[14]分析消化性溃疡伴出血的相关危险因素, 结果

显示, 使用NSAIDs、吸烟、男性等是消化性溃疡伴出血的危险因素, 与本研究相关相似. 吸烟会增加胃蛋白酶和胃酸的分泌, 使碳酸氢盐的分泌降低, 而降低十二指肠和胃pH值; 吸烟可造成前列腺素的合成降低, 造成血管收缩, 影响胃黏膜血供及其细胞再生与修复, 抑制胰腺和胆汁分泌, 中和胃酸能力降低, 致使胃的保护功能削弱^[15-17]. 吸烟会使十二指肠、胃的协调能力降低, 降低幽门括约肌协调能力, 致使胆汁反流增加; 可增加机体氧自由基含量, 间接或直接损害十二指肠或胃黏膜, 进而引发PU合并上消化道出血^[18,19]. 酒精具有脂溶性, 能刺激胃酸分泌, 直接损害胃黏膜小血管内皮细胞和黏膜上皮细胞, 致使黏膜小血管发生扩张、破裂、出血^[20]. 寒冷天气和气温大幅下降会刺激机体交感神经系统, 致使其兴奋, 收缩胃黏膜血管, 引起其缺血、损伤, 诱发上消化道出血^[21]. 工作压力随着生活节奏的加快而不断增加, 与女性相比, 男性不善于表达情感, 情绪压抑, 而胃肠道受植物神经系统的支配, 是与情绪密切相关的器官, 极易受到情绪影响^[22]. 而男性胃壁细胞数量多于女性, 能分泌大量的胃酸, 故男性易出现上消化道出血. 此外, 胃溃疡、复合溃疡、溃疡病程 $\geq 6 \text{ mo}$ 也是PU合并上消化道出血的高危因素, 临床应加以重视。

H. pylori 是微需氧的革兰氏阴性菌, 属于螺菌科, 主要寄居在上皮细胞表面和胃黏液之间的中性微环境中, 可定植于胃型上皮, 引起黏膜自身免疫反应和局部炎症反应, 对黏膜的修复能力起到抑制作用^[23,24]. *H. pylori* 能使胃泌素释放加快, 促进胃蛋白酶和胃酸分泌, 进一步损伤胃、十二指肠黏膜. 细菌经胃窦黏膜分泌尿素酶, 可稀释、中和胃酸, 水解存在于胃液中的尿素, 为胃黏膜上皮细胞上细菌生长提供条件. 此外, 尿素经水解后, 会产生大量氨离子, 提高局部pH值, 而刺激壁细胞和G细胞, 促使其分泌更多的胃酸和胃蛋白酶, 而增加上消化道出血的危险性^[25,26]. 本研究中, 对PU合并上消化道出血患者行内镜介入治疗后联合质子泵抑制剂三联疗法治疗的临床疗效、再出血量、输血量、*H. pylori* 根除率等方面优于单纯行质子泵抑制剂三联疗法治疗, 两组不良反应发生率相似, 均可自行消退. 内镜介入疗法能使患者的止血速度提高, 改善患者预后, 且不会增加不

不良反应发生, 加上其操作简单, 可在基础医院广泛推广. 因凝血功能和血小板聚集所诱导的止血效应需在 $\text{pH} > 6.0$ 环境下发挥作用, 若胃液 $\text{pH} < 5.0$, 胃液会迅速消化新形成的凝血块, 增加再出血风险. 内镜介入治疗后给予患者质子泵抑制剂, 可经抑制胃酸分泌, 使胃内 pH 值提高, 促进血小板的聚集, 避免新形成的血凝血块逐渐消失, 保护血痂、避免再出血而起到止血效果. 本研究仍存在诸多不足, 如未分析不同年龄患者合并上消化道出血的危险因素、未分析患者心率、血压变化情况、未彻底排除*H. pylori*假阴性等, 后期仍需深入研究.

总之, PU合并上消化道出血发病季节以秋冬季为主, 男性多于女性, 以出血量少为主, 多伴随头晕; 不良生活习惯、男性、应用NSAIDs、胃溃疡、复合溃疡、溃疡病程 ≥ 6 mo是其发生高危因素, 临床应加以重视, 定期组织患者体检. 内镜介入治疗后联合质子泵抑制剂三联疗法治疗PU合并上消化道出血患者安全可靠.

文章亮点

实验背景

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)合并上消化道出血, 发病率约占溃疡总发病率的20%-25%, 且死亡率较高. 临床关于PU合并上消化道出血危险因素文章已有报道, 但同时对PU合并上消化道出血特征分析及治疗进行总结的文章并不多, 针对PU合并上消化道出血的临床特征、危险因素及治疗方式探讨, 对提高PU合并上消化道出血临床治疗效果有积极意义.

实验动机

本研究重点分析PU合并上消化道出血的危险因素, 总结PU合并上消化道出血的临床特征, 从而通过不同治疗方式的结果比较寻找PU合并上消化道出血的现阶段较为有效的治疗方案.

实验目标

本研究通过单因素及多因素回归分析, 最终发现饮酒、吸烟、秋冬季发病、男性、胃溃疡、应用非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、复合溃疡、病程 ≥ 6 mo是PU合并上消化道出血的高危因素, 临床对于存在上述特征的患者应给予足够重视, 这对改善PU合并上消化道出血患者预后具有重要意义.

实验方法

本研究通过病例资料汇总分析调查的方式, 针对患者临床特征进行分类统计并进行对比分析, 寻找160例样本之间的差异性与共性, 同时针对患者临床治疗方式进行

分组对比观察, 在分析临床特征、危险因素的基础上探讨不同治疗方案的优劣, 研究范围较全面, 能够更好地为PU合并上消化道出血临床诊治提供理论依据.

实验结果

研究结果显示, 男性患者多于女性, 发病季节以秋冬季为主, 首发症状多为黑便或(和)呕血, 多伴随头晕; 出血量以 < 500 mL为主. 饮酒、吸烟、秋冬季发病、男性、胃溃疡、应用NSAIDs、复合溃疡、病程 ≥ 6 mo是PU合并上消化道出血的高危因素. 内镜下巴曲酶联合质子泵抑制剂三联疗法治疗明显优于单纯应用质子泵抑制剂三联疗法的治疗效果, 不良反应较轻微, 临床应用安全性可. 患者再出血率及幽门螺杆菌根除率较满意, 值得临床推广应用.

实验结论

本研究通过结果分析认为饮酒、吸烟、秋冬季发病、男性、胃溃疡、应用NSAIDs、复合溃疡、病程 ≥ 6 mo作为PU合并上消化道出血的高危因素, 临床应重点关注存在上述情况的患者, 在治疗中现阶段应在应用质子泵抑制剂三联疗法的基础上进行内镜下巴曲酶治疗, 能够取得更佳的治疗效果.

展望前景

内镜下巴曲酶联合质子泵抑制剂三联疗法治疗PU合并上消化道出血临床效果显著, 值得今后推广应用. 在今后的工作中, 应注意进一步扩大样本量进行调查研究, 使研究结果更具说服力.

4 参考文献

- 1 王学伟, 徐小青, 范伏岗. 消化性溃疡出血患者血浆凝血因子活性变化及其临床意义. 中国临床医学 2017; 24: 627-629 [DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20161208]
- 2 赵华, 赵亚静, 卢英. 不同剂量奥美拉唑联合内镜下止血夹治疗消化性溃疡伴出血患者的疗效对比分析. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 395-397 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.03.036]
- 3 张婧. 重庆市江津地区2011-2015年908例上消化道出血患者临床特征分析. 重庆医学 2017; 46: 2993-2994 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.21.037]
- 4 齐雪阳, 张勤生, 余金钟. 消化性溃疡出血患者幽门螺杆菌感染的调查. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 2733-2734 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-153589]
- 5 陈灏珠, 林果为. 实用内科学(13版). 北京: 人民卫生出版社 2009; 2009: 1984-1988
- 6 《中华内科杂志》, 《中华医学杂志》, 《中华消化杂志》, 等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2015年, 南昌). 中华医学杂志 2016; 96: 254-259 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.005]
- 7 林冠凯, 李保良, 张琪. 和胃愈疡颗粒结合四联疗法治疗寒热错杂型幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的临床研究. 中药材 2017; 40: 1465-1467 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.06.050]
- 8 Quan S, Yang H, Tanyingoh D, Villeneuve PJ, Stieb DM,

- Johnson M, Hilsden R, Madsen K, van Zanten SV, Novak K, Lang E, Ghosh S, Kaplan GG. Upper gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer disease is not associated with air pollution: a case-crossover study. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 131 [PMID: 26467538 DOI: 10.1186/s12876-015-0363-6]
- 9 甘伙辉, 房小丽, 彭铁立. 老年消化性溃疡并出血246例临床分析. *中国临床保健杂志* 2014; 17: 182-183 [DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2014.02.027]
 - 10 Quan S, Frolkis A, Milne K, Molodecky N, Yang H, Dixon E, Ball CG, Myers RP, Ghosh S, Hilsden R, van Zanten SV, Kaplan GG. Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: incidence and outcomes. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17568-17577 [PMID: 25516672 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17568]
 - 11 王金鑫. 幽门螺杆菌感染及非甾体抗炎药致消化性溃疡并出血的相关性研究. *中国医师进修杂志* 2014; 37: 25-27 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2014.07.009]
 - 12 Nagata N, Niikura R, Sekine K, Sakurai T, Shimbo T, Kishida Y, Tanaka S, Aoki T, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 292-298 [PMID: 25339607 DOI: 10.1111/jgh.12805]
 - 13 向四国, 仰淑霞, 黄丽儿. 消化性溃疡合并上消化道出血的相关危险因素分析. *临床消化病杂志* 2015; 27: 266-269 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2015.05.0]
 - 14 罗哲, 付山峰, 闫志辉. 消化性溃疡伴出血的特征及危险因素分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2017; 26: 543-547 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.05.007]
 - 15 樊拖迎, 冯青青, 李春安. 南方某部队官兵消化性溃疡患者合并出血的相关因素分析. *临床军医杂志* 2014; 42: 520-521 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2014.05.25]
 - 16 Rantanen T, Udd M, Honkanen T, Miettinen P, Kärjä V, Rantanen L, Julkunen R, Mustonen H, Paavonen T, Oksala N. Effect of omeprazole dose, nonsteroidal anti-inflammatory agents, and smoking on repair mechanisms in acute peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2666-2674 [PMID: 25138901 DOI: 10.1007/s10620-014-3242-z]
 - 17 肖克臣, 邹江. 非甾体抗炎药相关上消化道出血危险因素分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2017; 26: 1035-1039 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.09.019]
 - 18 窦裁凤, 刘元元, 赵翀. 上消化道出血病因构成、出血量估计、病因趋势及相关因素. *中国老年学杂志* 2014; 34: 1815-1816 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.07.040]
 - 19 张兴光, 陈金梅, 王佐好. 160例消化性溃疡出血的病因及临床特点分析. *国际消化病杂志* 2016; 36: 320-322 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2016.05.017]
 - 20 成旭东. 751例老年消化性溃疡患者的致病危险因素与临床特征. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 1482-1485 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.12.033]
 - 21 刘健, 韩佰花, 李玉琴. 上消化道出血与季节变化及气象因素的相关性研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2015; 9: 581-584 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.04.015]
 - 22 杨瑞琦, 毛华. 非甾体类抗炎药致消化性溃疡并出血的危险因素. *实用医学杂志* 2016; 32: 295-297 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.02.040]
 - 23 秦耿, 王慧芬, 白如雪. 消化性溃疡临床病理特征及其与幽门螺杆菌感染的关系. *中国医药* 2017; 12: 1549-1551 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.10.027]
 - 24 邹燕, 黄忠, 侯聪. 老年上消化道出血发病因素及与HP感染相关性分析. *现代生物医学进展* 2015; 15: 3724-3727 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.19.033]
 - 25 黄玉林. 消化性溃疡患者非甾体类抗炎药服用史和幽门螺杆菌感染的协同致病. *中国老年学杂志* 2018; 38: 389-390 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.02.057]
 - 26 王裕宣. 上消化道出血严重程度与幽门螺旋杆菌感染及胃癌前疾病的相关性研究. *实用癌症杂志* 2016; 31: 1648-1651 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.10.023]
 - 27 Palmer RH. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2023-2024 [PMID: 26027546 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.007]
 - 28 陆兴俊, 李静, 赵太云. 非甾体类抗炎药致老年人上消化道出血的临床分析. *安徽医学* 2015; 26: 869-871 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2015.07.029]
 - 29 黄雯, 乐爱平. 血浆输注治疗非甾体抗炎药相关性消化性溃疡并出血的临床转归回顾性研究. *中国输血杂志* 2017; 30: 508-510 [DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2017.05.020]
 - 30 张全锋, 余细球, 吴进峰. 幽门螺杆菌阴性消化性溃疡并出血相关因素与特点分析. *临床内科杂志* 2016; 33: 555-557 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2016.08.017]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



引导式健康教育对老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理行为的影响

张莉萍, 胡近近, 王 慧

张莉萍, 胡近近, 王慧, 新余市人民医院 江西省新余市 338000

张莉萍, 副主任护师, 研究方向为老年护理.

作者贡献分布: 张莉萍负责课题设计; 具体课题研究和论文撰写事项由胡近近完成; 王慧负责课题资料收集整理.

通讯作者: 张莉萍, 副主任护师, 338000, 江西省新余市新欣北大道369号, 新余市人民医院全科医学科. jyfsjo05qx904@163.com

收稿日期: 2018-04-19

修回日期: 2018-08-15

接受日期: 2018-09-06

在线出版日期: 2018-09-28

Effect of conductive health education on self-management behavior of patients with hypertension complicated with peptic ulcer

Li-Ping Zhang, Jin-Jin Hu, Hui Wang

Li-Ping Zhang, Jin-Jin Hu, Hui Wang, Xinyu People's Hospital, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Li-Ping Zhang, Associate Chief Nurse, Department of General Medicine, Xinyu People's Hospital, 369 Xinxin North Avenue, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China. jyfsjo05qx904@163.com

Received: 2018-04-19

Revised: 2018-08-15

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-09-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of conductive health education

on self-management behavior of elderly patients with hypertension and peptic ulcer.

METHODS

Eighty-seven elderly patients with hypertension and peptic ulcer admitted to Xinyu People's Hospital from August 2015 to July 2017 were selected and randomly divided into a control group ($n = 43$) and an observation group ($n = 44$). Both groups were given basic treatment and routine nursing, and the observation group was additionally given conductive health education. The self-rating anxiety scale (SAS) score, self-rating depression scale (SDS) score, self-management ability, ulcer healing, and negative conversion of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) were compared between the two groups before and after intervention.

RESULTS

The SAS and SDS scores before intervention were 55.81 ± 4.26 and 57.92 ± 4.41 in the observation group and 56.13 ± 4.08 and 58.06 ± 4.13 in the control group, respectively, and the scores after intervention were 50.25 ± 3.79 and 52.97 ± 3.81 in the observation group and 53.02 ± 3.85 and 54.77 ± 4.52 in the control group, respectively. The SAS and SDS scores after intervention in the two groups were significantly lower than those before intervention, and the scores after intervention were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The scores of self-monitoring, diet control, medication compliance, and total self-management ability before intervention were 32.68 ± 5.20 , 30.41 ± 3.92 , 34.95 ± 3.47 , and 97.99 ± 6.48 in the observation group and 33.01 ± 5.07 , 30.76 ± 3.58 , 34.37 ± 3.94 , and 97.25 ± 7.06 in the control group, respectively, and the scores after intervention were 41.55 ± 4.61 , 40.69 ± 4.45 , 42.63 ± 4.25 , and 123.48 ± 9.57 in the

observation group and 37.52 ± 4.33 , 36.81 ± 4.27 , 39.03 ± 4.18 , and 113.39 ± 8.77 in the control group, respectively. These scores in the two groups after intervention were significantly higher than those before intervention, and the scores after intervention were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The ulcer healing rate in the observation group after intervention was significantly higher than that in the control group (77.27% vs 55.81% , $P < 0.05$). After treatment, the *H. pylori*-negative rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (72.73% vs 51.16% , $P < 0.05$).

CONCLUSION

Conductive health education can effectively improve the self-management behavior of elderly patients with hypertension and peptic ulcer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Conductive health education; Hypertension complicated with peptic ulcer; Elderly patients; Self-management behavior

Zhang LP, Hu JJ, Wang H. Effect of conductive health education on self-management behavior of patients with hypertension complicated with peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1612-1617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1612.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1612>

摘要

目的

探讨引导式健康教育对老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理行为的影响。

方法

选择新余市人民医院2015-08/2017-07收治的老年高血压伴消化性溃疡患者87例,按照随机数字表法分为对照组($n = 43$)和观察组($n = 44$),对照组给予基础治疗和常规护理,观察组在对照组护理基础上进行引导式健康教育,比较两组患者干预前后焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分、自我管理能力,干预后溃疡愈合及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)转阴情况。

结果

观察组、对照组干预前SAS和SDS评分分别为 55.81 ± 4.26 分和 57.92 ± 4.41 分、 56.13 ± 4.08 分和 58.06 ± 4.13 分,干预后分别为 50.25 ± 3.79 分和 52.97 ± 3.81 分、 53.02 ± 3.85 分和 54.77 ± 4.52

分,两组干预后各评分均显著低于干预前,且观察组干预后各评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组、对照组干预前自我监测、饮食控制、遵医嘱服药评分、自我管理能力总分分别为 32.68 ± 5.20 分、 30.41 ± 3.92 分、 34.95 ± 3.47 分、 97.99 ± 6.48 分、 33.01 ± 5.07 分、 30.76 ± 3.58 分、 34.37 ± 3.94 分、 97.25 ± 7.06 分,干预后分别为 41.55 ± 4.61 分、 40.69 ± 4.45 分、 42.63 ± 4.25 分、 123.48 ± 9.57 分、 37.52 ± 4.33 分、 36.81 ± 4.27 分、 39.03 ± 4.18 分、 113.39 ± 8.77 分,两组干预后各评分均显著高于干预前,且观察组干预后各评分均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组干预后溃疡愈合率 77.27% 显著高于对照组的 55.81% ($P < 0.05$);治疗后观察组*H. pylori*阴性率 72.73% 显著高于对照组的 51.16% ($P < 0.05$)。

结论

引导式健康教育可有效改善老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理行为。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 引导式健康教育; 高血压伴消化性溃疡; 老年患者; 自我管理行为

核心提要: 高血压伴消化性溃疡在老年人群中较为常见,对疾病认知不足、自我管理能力差等均会影响治疗效果。本研究在常规治疗基础上对患者进行引导式健康教育,以期提高患者自我管理行为,改善治疗效果。

张莉萍, 胡近近, 王慧. 引导式健康教育对老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理行为的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(27): 1612-1617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1612.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1612>

0 引言

高血压是老年人常见疾病,容易引起多种并发症,使患者产生紧张、焦虑、抑郁等负性情绪,进而诱发消化性溃疡^[1]。因高血压伴消化性溃疡为慢性疾病,治疗时间较长,需要患者有良好自我管理能力,然而多数患者自我管理意识不足,并未明白自我管理在治疗过程中的重要性,遵医嘱不强,影响治疗效果^[2]。因此,采取有效干预方法来提高患者自我管理行为十分重要。引导式健康教育作为一种重要护理干预方法,注重于引导患者主动认知疾病,并参与疾病治疗^[3]。本次研究对老年高血压伴消化性溃疡患者进行引导式健康教育,观察其对患者自我管理行为的影响。具体报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-08/2017-07月新余市人民医院收治的87例老年高血压伴消化性溃疡患者为研究对象,纳入标准:(1)符合《中国高血压防治指南(2010)》中原发性高血压诊断标准;(2)符合《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2011)》消化性溃疡诊断标准,且经X线钡餐检查确诊;(3)胃黏膜活检显示幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性;(4)年龄 ≥ 60 岁;⑤患者及家属均知情且签署入组同意书。排除标准:(1)年龄 < 60 岁;(2)合并心、肝、肾等实质性脏器严重损害;(3)合并精神疾病,存在认知障碍;(4)合并其他慢性疾病;(5)不愿参与研究。87例老年患者按照随机数字表法分为对照组43例和观察组44例,其中对照组男23例,女20例,年龄61-78岁,平均年龄 68.95 ± 4.04 岁,高血压病程5-14年,平均病程 9.21 ± 2.38 年;高血压程度:轻度13例,中度18例,重度12例;溃疡类型:胃溃疡25例,十二指肠溃疡13例,复合型溃疡5例;溃疡长径 $0.5-1.9$ cm,平均长径 1.28 ± 0.25 cm;家庭月收入 ≤ 4000 元22例, > 4000 元21例;婚姻状况:已婚(配偶健在)33例,丧偶10例。观察组男25例,女19例,年龄60-79岁,平均年龄 69.33 ± 4.16 岁,高血压病程3-15年,平均病程 8.75 ± 2.46 年;高血压程度:轻度11例,中度20例,重度13例;溃疡类型:胃溃疡26例,十二指肠溃疡14例,复合型溃疡4例;溃疡长径 $0.7-2.0$ cm,平均长径 1.33 ± 0.27 cm;家庭月收入 ≤ 4000 元24例, > 4000 元20例;婚姻状况:已婚(配偶健在)36例,丧偶8例。两组患者性别、年龄、高血压病程、高血压程度、溃疡类型、溃疡长径、家庭收入及婚姻状况差异不显著($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 两组患者入院后均给予三联疗法^[4],即奥美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司,国药准字:J20080096) 20 mg、阿莫西林(甘肃新兰药药业有限公司,国药准字:H20073558) 1.0 g和克拉霉素(济南利民制药有限公司,国药准字:H20083810) 0.5 g口服,均2次/d,连续治疗2 wk;口服降压药,将血压控制在稳定范围。对照组给予常规健康宣教,包括嘱咐患者按时服药,饮食宜清淡少糖,适当下床活动。观察组给予引导式健康教育,具体如下:(1)成立健康教育小组,成员包括护士长、责任护士(6名),护士长组织成员学习健康教育知识,并进行环境、节律性意向和协助等合理设计与安排,以促进教育工作顺利展开;(2)患者教育背景、社会环境、家庭环境、个性特征均不尽相同,对健康教育的接受方式及接受程度亦不同,并且本次研究对象为老年患者,相对于年轻人,其对知识的接受程度、掌握程度均较弱,需由责任护士对所负责患者

进行综合评估,根据教育内容和目标选择适宜的教育工具和教育主题,合理布置病房,以提高患者配合度;(3)提前告知患者将要进行的教育内容,如进行疾病知识讲解,则向患者说明涉及的知识包括疾病定义、疾病产生原因、可能引起的并发症、治疗方法等,并说明会有物质奖励,患者可通过疾病知识宣传栏、宣传手册提前对内容进行阅览,对于不能顺利阅读文字的患者可由其家属进行言语告知,待正式进行教育时先进行提问,调动患者积极性,使患者主动参与该环节;(4)节律性意向及教育:通过有节奏(舒缓温和)的游戏、拍手、伸展肢体等方法缓解患者痉挛肌肉紧张,使其改善肌肉张力,放松机体,进而放松心理。并将患者所要学习的内容及自我护理技巧拆解成众多小环节和小步骤,并将其编写成连贯程序,如画漫画、唱歌等,依靠节律性语言调节,指导自我动作,通过递进学习以慢慢完成最终目标,并培养自我导向能力;(5)视频学习教育:将健康教育内容制作成视频,每周三和周五分批组织患者观看并进行交流,鼓励其抒发对知识学习的感悟以及在活动参与中所获得的感受。

1.3 观察指标 采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评估两组患者干预前后焦虑、抑郁状态,SAS评分 > 50 分判断为焦虑,SDS评分 > 53 分判断为抑郁,分数越高表示焦虑和抑郁程度越深。参照相关文献^[5]设计高血压伴消化性溃疡患者自我管理力量表,要求简洁易懂,该量表由12位护理学、健康教育学和卫生统计学专家测评信效度,最终测得信度和效度分别为0.847和0.825,量表信效度较好。内容包含患者自我监测、饮食控制以及遵医嘱服药3个方面,每个均包含10个条目,评分采用5级评分法,从1-5表示频次逐渐增多,得分越高表示患者自我管理能力越好。评估两组患者干预后溃疡愈合情况,判断标准^[6]:S2期炎症完全消失或S1期存在炎症为愈合;溃疡病灶缩小程度超过50%或者溃疡减少为部分愈合;溃疡病灶缩小程度 $< 50\%$ 或加重为无效。两组患者治疗后进行胃黏膜活检,记录其*H. pylori*转阴情况。

统计学处理 所有数据均采用SPSS20.0分析,计数资料为 $n(\%)$, χ^2 检验;计量资料为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, t 检验,以 $P<0.05$ 为差异显著和有统计学意义。

2 结果

2.1 两组干预前后SAS和SDS评分比较 干预前,两组SAS和SDS评分均无显著差异($P>0.05$);干预后,观察组SAS和SDS评分均显著低于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组干预前后自我管理能力比较 干预前,两组自

表 1 两组干预前后焦虑自评量表和抑郁自评量表评分比较(mean ± SD, 分)

分组	时间	SAS	SDS
观察组(<i>n</i> = 44)	干预前	55.81 ± 4.26	57.92 ± 4.41
	干预后	50.25 ± 3.79 ^{ac}	52.97 ± 3.81 ^{ac}
对照组(<i>n</i> = 43)	干预前	56.13 ± 4.08	58.06 ± 4.13
	干预后	53.02 ± 3.85 ^a	54.77 ± 4.52 ^a

^a*P*<0.05, 与干预前比较; ^c*P*<0.05, 与对照组比较. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

我监测、饮食控制、遵医嘱服药评分和自我管理能力总分均无显著差异(*P*>0.05); 干预后, 观察组自我监测、饮食控制、遵医嘱服药评分和自我管理能力总分均明显高于对照组(*P*<0.05). 见表2.

2.3 两组干预后溃疡愈合情况比较 观察组干预后溃疡愈合率显著高于对照组(*P*<0.05). 见表3.

2.4 两组*H. pylori*阴性率比较 治疗后, 观察组胃黏膜活检显示*H. pylori*阴性32例, 阴性率为72.73%; 对照组胃黏膜活检显示*H. pylori*阴性22例, 阴性率为51.16%, 两组间比较差异显著(*P*<0.05).

3 讨论

消化性溃疡为消化系统中由胃酸和胃蛋白酶消化作用引起的溃疡, 主要见于十二指肠与胃, 发病率较高, 且发病人群中老年患者比例呈上升趋势^[6]. 高血压在老年人群中的发病率亦较高, 其常见并发症之一为消化性溃疡^[7]. 许多患者对高血压和消化性溃疡认识不足, 自我管理能力较差, 容易忽视疾病或过度恐慌, 不愿配合治疗或擅改治疗方法, 造成治疗期过长, 影响治疗效果, 耽误疾病转归^[8]. 同时这亦会使患者产生巨大心理压力, 长期如此会导致免疫力下降, 患者产生焦虑、抑郁等不良情绪, 加重溃疡^[9,10]. 因此对于高血压伴消化性溃疡患者, 需进行有效健康教育, 提高其自我管理水平和促进健康恢复. 引导式健康教育是结合多种学科知识的护理康复教育体系, 包括心理学、康复医学、教育学等, 是以意向性节律为基础方法, 经过统一规划和培训的相关负责人对患者进行自我管理和健康知识宣教的一种护理方法^[11]. 相关研究表明, 引导式教育可有效缓解患者焦虑情绪, 提高适应能力^[12].

本次研究将引导式健康教育用于老年高血压伴消化性溃疡患者, 结果显示, 观察组干预后SAS和SDS评分均较对照组低, 表示引导式健康教育可较好调节老年高血压伴消化性溃疡患者负性心理. 观察组干预后自我管理能力较对照组高, 表明引导式健康教育能够提高老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理能力, 强化自

我管理行为. 结果还显示, 观察组干预后溃疡愈合率和*H. pylori*阴性率分别为77.27%和72.73%, 均显著高于对照组的55.81%和51.16%, 提示引导式健康教育能够有效促进患者溃疡愈合. 分析原因, 本次研究所用引导式健康教育通过护理人员教育活动策划, 以知识预习、节律性意向和学习教育帮助患者系统建立疾病知识、自我护理、心理疏导等方面能力. 疾病知识的掌握可使患者更加了解疾病, 减轻自身焦虑和紧张感, 众多研究证实, 不良情绪是诱发消化性溃疡的重要原因^[13,14], 而节律性意向可以有效放松患者身体, 减轻或消除疾病造成的身心疲惫感, 保持心态平和, 调节患者负性心理, 促进患者培养积极乐观的生活态度, 对消化性溃疡转归有重要作用. 自我护理本质为患者自身对健康责任的认知, 强调主观能动性^[15], 自我护理能力的增强可提升患者治疗积极性和护理质量, 有利于患者及早恢复. 而学习教育是通过递进学习逐渐完成最终目标, 培养患者自我导向能力, 提升其自我管理水平和.

总之, 对老年高血压伴消化性溃疡患者进行引导式健康教育, 能够较好调节其负性心理, 强化自我管理行为, 促进溃疡愈合.

文章亮点

实验背景

高血压与消化性溃疡均为慢性疾病, 且消化性溃疡是高血压重要合并症之一, 患者多为老年人. 对疾病不正确的认知以及过度精神紧张会导致患者自我管理行为差, 容易加重高血压伴消化性溃疡症状, 不利于患者进行有效治疗, 影响其生活质量. 因此, 重视患者的健康教育对患者临床治疗具有重要作用.

实验动机

本研究选取老年高血压伴消化性溃疡患者为研究对象, 在基础治疗和常规护理基础上给予引导式健康教育, 以期调节患者心理状态, 强化自我管理行为, 提高临床

表 2 两组干预后自我管理能力比较(mean ± SD, 分)

分组	时间	自我监测	饮食控制	遵医嘱服药	总分
观察组(n = 44)	干预前	32.68 ± 5.20	30.41 ± 3.92	34.95 ± 3.47	97.99 ± 6.48
	干预后	41.55 ± 4.61 ^{ac}	40.69 ± 4.45 ^{ac}	42.63 ± 4.25 ^{ac}	123.48 ± 9.57 ^{ac}
对照组(n = 43)	干预前	33.01 ± 5.07	30.76 ± 3.58	34.37 ± 3.94	97.25 ± 7.06
	干预后	37.52 ± 4.33 ^a	36.81 ± 4.27 ^a	39.03 ± 4.18 ^a	113.39 ± 8.77 ^a

^aP<0.05, 与干预前比较; ^cP<0.05, 与对照组比较.

表 3 两组干预后溃疡愈合情况比较

分组	例数	愈合	部分愈合	无效	愈合率
观察组	44	34	8	2	34 (77.27) ^a
对照组	43	24	13	6	24 (55.81)

^aP<0.05, 与对照组比较.

疗效.

实验目标

观察在基础治疗和常规护理基础上进行引导式健康教育的患者在心理状态、自我管理能力及溃疡愈合率、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阴性率与仅接受基础治疗和常规护理的患者是否存在差异.

实验方法

选取2015-08/2017-07我院收治的87例老年高血压伴消化性溃疡患者, 将其按照随机数字表法分为对照组和观察组, 对照组给予基础治疗和常规护理, 观察组在对照组护理基础上进行引导式健康教育.

实验结果

观察组干预后焦虑和抑郁评分低于对照组, 自我监测、饮食控制、遵医嘱服药评分和自我管理能力总分均高于对照组, 溃疡愈合率和*H. pylori*阴性率高于对照组.

实验结论

本研究新发现, 在基础治疗和常规护理基础上对老年高血压伴消化性溃疡患者进行引导式健康教育, 能够调节其负性心理, 强化自我管理行为, 促进溃疡愈合.

展望前景

本研究纳入样本量较少, 还需要扩大样本量再进行前瞻性临床研究, 进一步探讨引导式健康教育对老年高血压伴消化性溃疡患者远期疗效的影响, 并对其疗效进行影响因素分析, 针对危险因素进行持续质量改进,

以进一步提高疗效.

4 参考文献

1 王飞宇, 姜琦. 心理护理在高血压合并消化性溃疡患者治疗中的效果观察. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 728-730 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.05.042]

2 薛黎明, 王婷婷, 郑谊, 金拼拼, 廖小娟. 护理干预对慢性乙肝抗病毒治疗患者自我管理能力及生存质量的影响. 中华现代护理杂志 2016; 22: 842-844 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2016.06.026]

3 伍娟英, 杨锦媚. 引导式教育模式在脑瘫儿童康复治疗中的应用研究. 护理管理杂志 2017; 17: 409-411 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-315X.2017.06.011]

4 吕永铭, 冀晓庆, 王淑亮, 张惠娟. 克拉霉素治疗幽门螺杆菌感染患者的临床疗效研究. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 1997-1998 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-141314]

5 王婷. 护理结局分类系统在消化性溃疡患者健康教育中的应用. 中国健康教育 2014; 30: 273-275 [DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2014.03.019]

6 张雪莲, 王一平, 吴维宇, 何峰. 四联疗法联合口腔洁治根除消化性溃疡合并幽门螺杆菌感染的疗效研究. 成都医学院学报 2017; 12: 576-578 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2017.05.010]

7 甘伙辉, 房小丽, 彭铁立, 黄友明, 杨荣娇. 老年消化性溃疡并出血246例临床分析. 中国临床保健杂志 2014; 17: 182-183 [DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2014.02.027]

8 张泽, 张淼. 基于老年高血压病临床特点的中西医机制探析. 中华中医药学刊 2016; 34: 1836-1838 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2016.08.012]

9 黄海东. 健康教育对消化性溃疡患者生活质量及遵医行为的影响. 中国健康教育 2015; 31: 46-48 [DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2015.01.12]

10 陈玉英, 邹显玲, 徐春慧, 刘迎春. 综合康复护理方案在消化性溃疡患者中的应用效果. 实用临床医药杂志 2015; 19: 111-113 [DOI: 10.7619/jcmp.201510036]

11 王婉群, 付晓荣. 协同护理模式在消化性溃疡患者中的应用效果. 检验医学与临床 2016; 13: 978-980 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.07.050]

12 林波, 刘合建, 王学敏, 谢鸿翔. 引导式教育对脑性瘫痪患儿粗大运动功能的疗效. 中国康复理论与实践 2014; 20: 423-425

- [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2014.05.008]
- 13 王爱虹, 邹春杰, 张井兰, 姚丽, 黄慧桃. 团体心理辅导联合引导式教育对原发性肾病综合征患儿社交焦虑的影响. 中华现代护理杂志 2016; 22: 3156-3158 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2016.22.012]
- 14 黄盖, 田邦妮, 陈五一. 雷贝拉唑与奥美拉唑三联七日用药方案治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的比较研究. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 495-497 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.05.015]
- 15 刘红梅. 中医辨证护理对慢性消化性溃疡患者心理状态和生活质量的影响. 中医药导报 2015; 21: 103-105 [DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2015.11.045]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus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》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》.

植物性胃结石空肠嵌顿一例并文献复习

黄志琴, 黄会芳, 高娅婷, 姜丽君, 申凤俊, 乔英, 黄河

黄志琴, 高娅婷, 山西医科大学第一临床医学院 山西省太原市 030000

黄会芳, 姜丽君, 申凤俊, 山西医科大学附属第一医院消化内科 山西省太原市 030000

乔英, 山西医科大学附属第一医院放射科 山西省太原市 030000

黄河, 山西医科大学附属第一医院普外科 山西省太原市 030000

黄志琴, 研究生, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 论文撰写由黄志琴完成; 病例信息收集由黄志琴与高娅婷完成; 疾病诊治由黄会芳、姜丽君、申凤俊、乔英及黄河完成; 论文校对审阅由黄会芳完成。

通讯作者: 黄会芳, 副主任医师, 030000, 山西省太原市迎泽区解放南路85号, 山西医科大学附属第一医院消化内科. shxhhf@126.com

收稿日期: 2018-07-18

修回日期: 2018-08-21

接受日期: 2018-09-06

在线出版日期: 2018-09-28

Jejunal obstruction due to a phytobezoar: A case report and review of the literature

Zhi-Qin Huang, Hui-Fang Huang, Ya-Ting Gao, Li-Jun Jiang, Feng-Jun Shen, Ying Qiao, He Huang

Zhi-Qin Huang, Ya-Ting Gao, First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

Hui-Fang Huang, Li-Jun Jiang, Feng-Jun Shen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

Ying Qiao, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

He Huang, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

Correspondence to: Hui-Fang Huang, Associate Chief Physician,

Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jiefang South Road, Yingze District, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China. shxhhf@126.com

Received: 2018-07-18

Revised: 2018-08-21

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-09-28

Abstract

Jejunal obstruction due to a phytobezoar is clinically rare. A male patient was admitted to our hospital with abdominal pain. He suffered a very threatening process from diagnosis to surgery. Considering that this is a rare complication caused by common clinical diseases and is therefore vulnerable to delayed diagnosis and treatment, this case has good guiding significance for clinical gastroenterologists.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Phytobezoar; Jejunum; Bowel obstruction; Abdominal CT; Diagnosis; Therapy

Huang ZQ, Huang HF, Gao YT, Jiang LJ, Shen FJ, Qiao Y, Huang H. Jejunal obstruction due to a phytobezoar: A case report and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1618-1622
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1618.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1618>

摘要

胃结石引起空肠嵌顿临床比较罕见, 本例患者以腹痛就诊, 以至于患者在我院从急诊就诊到诊断再到手术, 期间经历一个非常惊险曲折的过程, 临床上极易被延误诊治。考虑到该病例为临床常见病引起的少见并发症, 有很好的临床指导意义, 以供临床消化内外科医师参考。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃结石; 空肠; 肠梗阻; 腹部CT; 诊断; 治疗

核心提要: 病例报告1例植物性胃结石空肠嵌顿, 对于急性腹痛的患者, 在排除了一些常见疾病后, 应考虑到胃结石引起肠梗阻可能, 胃结石在腹部CT下的典型表现及其动态观察有助于诊断。

黄志琴, 黄会芳, 高娅婷, 姜丽君, 申凤俊, 乔英, 黄河. 植物性胃结石空肠嵌顿一例并文献复习. 世界华人消化杂志 2018; 26(27): 1618-1622
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1618.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1618>

0 引言

胃结石引起空肠嵌顿临床比较少见, 现将我院1例以腹痛为首发症状的植物性胃结石空肠嵌顿一例报道如下。

1 病例报告

患者男性, 61岁, 主因“间断恶心、腹胀8 d, 加重伴腹痛3 d”于2017-11-07入院。患者入院8 d前无明显诱因出现间断恶心、腹胀等不适, 夜间较重, 未予重视, 3 d前出现中上腹疼痛, 性质呈绞痛, 间断加重, 遂就诊于我院急诊科, 化验血常规、肝肾功能、血淀粉酶、脂肪酶、心肌酶谱等均正常, 给予抑酸、对症处理, 腹痛有所缓解, 患者自行进食, 饱餐后出现剧烈腹痛, 伴大汗, 给予肌注山莨菪碱10 mg, 2次, 无效, 留置胃管, 引出少量胃内容物, 患者症状无明显缓解。再次化验血淀粉酶、脂肪酶、心肌酶谱, 并行立位腹平片无异常, 腹部CT(2017-11-06)(图1)示: 脂肪肝、胆囊体积轻度增大。夜间急诊观察期间腹痛明显加剧, 遂收入我院消化科进一步诊治。患者既往有腔隙性脑梗死、高血压病、脂肪肝病史。查体: 生命体征平稳, 心肺无明显异常。腹软, 中上腹压痛阳性、反跳痛可疑, 肝脾肋下未触及, 肠鸣音活跃, 双下肢无水肿。辅助检查: 血常规、肝肾功能、血淀粉酶、脂肪酶、心肌酶未见明显异常。腹部彩超示脂肪肝、肝脾双肾胰腺阑尾未见异常。心电图示II、III、AVF导联病理性Q波, 考虑陈旧性下壁心肌梗死。患者腹痛剧烈, 根据病史、体征及辅助检查, 暂不考虑胃肠穿孔、急性胰腺炎、心肌梗死等, 为进一步排除主动脉夹层及肠系膜血管栓塞等, 并进一步明确腹痛原因, 2017-11-07行胸部+全腹CT增强+全腹电子计算机断层扫描动脉(computed tomography artery, CTA)+全腹电子计算机断层扫描静脉(computed tomography vein, CTV)(图2)示: 双肺下叶间质性改变; 左肺上叶下舌段斑

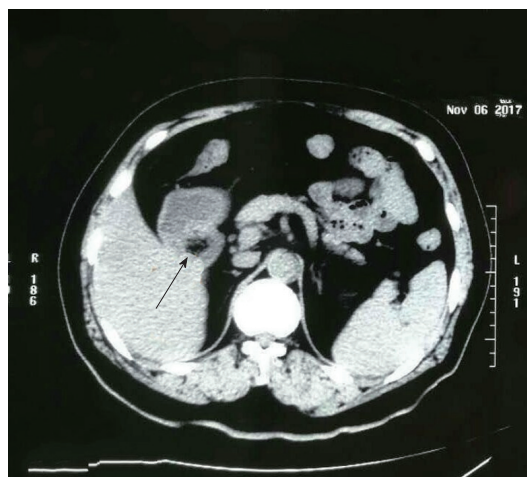


图 1 2017-11-06腹部CT平扫: 十二指肠球部可见圆形异物, 周边高密度影, 中心不均匀混杂低密度(箭头)。



图 2 2017-11-07腹部CT平扫+增强: 圆形异物嵌顿局部小肠(空肠), 近端肠管扩张积液、积气(箭头)。

片影及索条影, 考虑陈旧病变可能; 双侧胸膜增厚。局部空肠壁增厚并腔狭窄, 近端肠管扩张积液、积气; 肠系膜区多发小淋巴结影; CTA示腹主动脉及髂总动脉粥样硬化; CTV未见明显异常。两次CT片间隔24 h, 对比动态观察, 发现2017-11-06腹部CT提示十二指肠球部可见圆形异物, 周边高密度影, 中心不均匀混杂低密度。腹痛明显加剧后于2017-11-07再次CT检查发现: 嵌顿局部小肠(空肠), 近端肠管扩张积液、积气。考虑植物性结石嵌顿小肠。追问患者1 wk前曾空腹食几颗山楂, 之后出现腹部不适。结合本次发病考虑腹痛原因为: 急性小肠梗阻 植物性胃结石梗阻。转普外科急诊行剖腹探查术+肠结石取出术。探查中段小肠一大约4 cm×4 cm结石(图3), 近端肠管扩张, 两把长钳夹闭结石两侧小肠, 纵行切开小肠取出结石(图4)。术后常规抗感染、抑酸、补液对症支持治疗后, 于2017-11-10痊愈出院, 术后随访3 mo, 患者无腹痛发生。

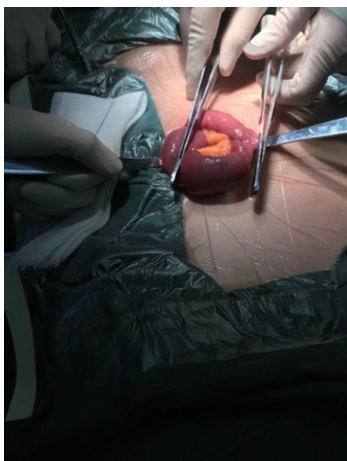


图3 急诊行剖腹探查术+肠结石取出术中。

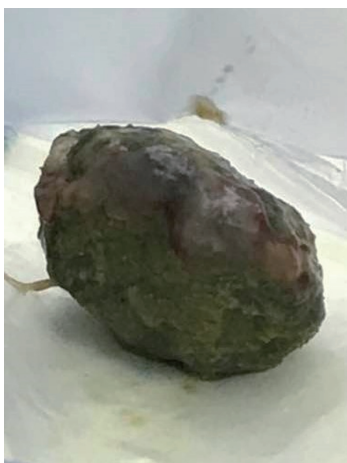


图4 术中取出的4 cm × 4 cm结石。

2 讨论

剧烈腹痛的常见疾病有急性胃肠道穿孔、急性胰腺炎、急性阑尾炎、急性胆囊炎、绞窄性肠梗阻、急性心肌梗死等。急性肠系膜血管栓塞、主动脉夹层等虽不是临床常见引起腹痛的疾病,但遇到剧烈腹痛患者,常规治疗方法不能缓解时,仍需警惕进一步检查排除。该患者急性腹痛为植物性胃结石空肠嵌顿引起急性肠梗阻所致,临床罕见,胃结石嵌顿所占比例较少,为0.4%-4%^[1],为临床少见疾病,很容易被临床医师忽视,目前为止,在PubMed上收录的植物性胃结石嵌顿引起肠梗阻的个案报道共有145例左右。临床遇到腹痛逐渐加剧,抑酸、解痉不能缓解的患者,排除常见急腹症时,仍需警惕胃结石嵌顿小肠可能。

胃结石是指食物中某些物质与胃酸作用形成不易消化的固体,滞留于胃内而形成的异物。胃结石的形成多数与患者喜食新鲜柿子、山楂、枣等富含鞣酸的水果有关。在鞣酸的作用下与蛋白质结合,生成大分子沉

淀物,再与水果中的果胶、树胶或其他食物纤维、残渣等物质结合为难消化的食物团块^[2]。根据胃石组成成分,可分为四种类型:植物性胃石、毛石性胃石、药性胃石、乳性胃石。植物性胃石最常见^[3],易患病因素有胃病、胃酸过高、胃肠道肿瘤、胃手术史、克罗恩病、糖尿病、甲状腺功能减退、神经系统疾病、肌强直性营养不良、高龄、便秘、脱水^[1]。此外,还有过多的摄入纤维素、不充分的咀嚼、不良的口腔卫生、药物等。胃石症的临床表现不典型,部分患者有腹痛、腹胀、恶心、呕吐等症状。因为幽门括约肌的存在,胃石一般在胃内游动,可刺激胃黏膜,约有67.74%的患者并发胃溃疡,在合并胃溃疡病例中,胃角溃疡占76.19%^[4]。只有当胃石破碎或其他因素的作用,才可以被排入小肠,并发小肠梗阻,最常见的位置为回盲瓣近端50-75 cm^[5]。胃石引起的大肠梗阻较为罕见,但也有文献报道,应予重视^[6]。胃结石引起的肠梗阻多为不完全性,仍有移动的可能,只有结石嵌顿较紧时才引起完全性肠梗阻。胃结石嵌顿引起肠梗阻的临床表现一般无特异性,最主要的症状为腹痛(96%-100%),其余包括恶心呕吐、腹胀、便秘、黑便、腹部压痛、腹部肿块^[3]等,在经过抑酸、解痉、胃肠减压等保守治疗后,腹痛仍不能缓解,且逐渐加剧。本病例患者饱餐后腹痛加剧,CT提示植物性结石小肠嵌顿,考虑为结石移动致肠梗阻,临床少见,需引起警惕。

实验室检查对本病的诊断无特殊意义,主要是依靠内镜和影像学检查。当胃结石位于胃和近端十二指肠内,胃镜是诊断的金标准。但是大多数患者剧烈腹痛,耐受性差,不能进行胃镜检查,本例中的患者若行胃镜检查,便可以发现十二指肠球部的胃结石,避免剖腹探查。当胃结石进入肠道内,可以通过一些影像学检查帮助诊断。腹平片可以通过识别气液平面诊断机械性肠梗阻,但是对胃结石的诊断作用不大。有学者^[7]称胃结石在超声检查中会产生高回声声学阴影,可以识别88%-93%的回肠胃结石,也有学者^[8]报道超声对于腹部CT过渡区的粪便样物质具有鉴别意义。但是它的使用是有争议的,因为超声检查依赖于操作者的主观性,并且灵敏度较低。钡餐检查仅对不完全性肠梗阻有效,在未明确是否有完全性肠梗阻前,不宜进行此项检查。MRI对软组织的识别有较大帮助,对胃结石的诊断作用不大。

腹部增强CT可以很大程度上明确肿块的类型、大小、位置,目前已成为肠道胃结石诊断的金标准。肠道内植物性胃结石在CT上典型的表现边界清楚,空隙中出现斑点(气泡)的圆形或卵圆形腔内肿块^[9]。一些植物性胃结石也可以表现为没有气泡的软组织肿块,容易被误认为肿瘤,可以通过增强CT来区分^[10]。还有一部分

胃结石的外观类似于肠道内的食物团块或粪便^[11], 1995年Mayo-Smith等^[12]人首次描述了小肠粪便在CT下的表现, 在扩张的小肠袢内出现有气泡的颗粒状物质。粪便与胃结石的区别主要是, 前者没有固定形态, 后者边界清楚一样^[13]。本病例中, 第一次腹部CT提示的十二指肠球部的圆形异物影被误认为是食物团块, 且该患者行腹部CT检查前有进食, 没有引起我们的重视。Kuang等^[14]人研究胃结石引起小肠梗阻的危险因素, 发现CT扫描测得的肿块直径是一个重要的独立预测因子, 尤其是直径大于3 cm的胃结石。Zissin等^[13]人也发现大小约3 cm×5 cm的胃结石容易引起肠梗阻。本病例中的胃结石大小约4 cm×4 cm, 易导致肠梗阻。胃结石一般位于远端小肠, 由于肠道内未吸收的食物残渣的沉积以及回肠直径较小, 胃结石容易嵌顿在远端小肠。在某些情况下, 也与Meckel憩室有关。Bini等^[15]人报道了一例植物性胃结石嵌顿在Meckel憩室, 引起肠梗阻。胃结石有移动性, 已经做了腹部CT检查, 结合患者的临床表现及病史, 仍不能判断肿块的性质时, 可以动态观察腹部CT, 观察肿块是否移动, 这对胃结石的诊断也有很大的帮助。植物性胃结石嵌顿引起肠梗阻的临床表现和影像学检查无特异性, 在诊断方面较为困难, 据Hirji等^[11]人报道, 目前还没有在术前即做出诊断的案例报道。

对于胃结石的处理, 首先药物治疗: 碳酸氢钠、石蜡油、抑酸剂、促胃动力药, 还可加用可口可乐、胃蛋白酶等溶石。其次内镜下治疗: 根据结石的大小选用圈套器、网篮、异物钳等不同的方法。近来许棕等^[16], 孟凡涛等^[17]均发现钬激光碎石术与传统圈套器碎石术相比, 有较好的疗效。胃结石并发肠梗阻, 一般行紧急手术治疗。术式应根据肠管是否坏死、有无憩室、狭窄及胃石的位置、类型、大小等而定, 主要有手法捏碎胃石并将其挤入结肠, 肠切开取石术, 小肠部分切除术。本病例剖腹探查发现中段小肠有一大小约4 cm×4 cm的较硬结石, 采用肠切开取石术。

腹平片, 腹部彩超, 钡剂灌肠、胃镜、腹部增强CT都可以用来识别胃石, 但腹部增强CT是金指标, 有90%的敏感性和57%的特异性, 并且对非手术治疗或者手术治疗的选择有一定的参考意义^[1]。本文旨在提醒大家, 对于剧烈腹痛的患者, 应该仔细询问患者病史并动态观察患者的临床表现及辅助检查, 在排除了一些常见疾病后, 应该想到胃结石嵌顿所致肠梗阻也可引起剧烈腹痛, 早诊断, 早治疗。

文章亮点

病例特点

间断恶心、腹胀8 d, 加重伴腹痛3 d。

临床诊断

结合患者病史、症状体征、辅助检查及剖腹探查结果, 诊断为: (1)急性小肠梗阻 植物性胃结石梗阻; (2)腔隙性脑梗死; (3)脂肪肝。

鉴别诊断

患者老年男性, 急性病程, 腹痛3 d, 应与引起急性腹痛的急性胃肠道穿孔、绞窄性肠梗阻、急性心肌梗死、主动脉夹层等相鉴别。

实验室诊断

血常规、肝肾功能、血淀粉酶、脂肪酶、心肌酶谱等均无明显异常。

影像学诊断

腹部CT(2017-11-06)示脂肪肝、胆囊体积轻度增大。腹部CT(2017-11-07)示局部空肠壁增厚并腔狭窄, 近端肠管扩张积液、积气。

病理学诊断

剖腹探查发现1个4 cm×4 cm结石。

治疗方法

入院后行腹部CT无明显异常, 给予胃肠减压、抑酸、解痉等保守治疗24 h, 腹痛仍不缓解, 再次行腹部CT, 动态对比后考虑胃结石嵌顿引起肠梗阻, 急诊行剖腹探查+肠切开取石术。

名词解释

胃结石是指食物中某些物质与胃酸作用形成不易消化的固体, 滞留于胃内而形成的异物。根据胃石组成成分, 可分为四种类型: 植物性胃石、毛石性胃石、药性胃石、乳性胃石, 其中植物性胃石最常见。

经验教训

临床中, 要仔细询问病史, 尤其是饮食习惯, 对于腹痛的病人, 在排除了一般常见疾病后, 要想到植物性胃结石嵌顿引起肠梗阻的可能。腹部增强CT对其的诊断具有重要意义, 即使CT没有明显异常结果, 也不能排除此病, 应动态观察腹部CT是否发生变化。早诊断, 早治疗。

3 参考文献

- Occhionorelli S, Zese M, Targa S, Cappellari L, Stano R, Vasquez G. A rare case of a double phytobezoar causing gastric and jejunum obstruction in an adult man: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 350 [PMID: 27978851 DOI: 10.1186/s13256-016-1137-7]
- Balogun OS, Osinowo AO, Afolayan MO, Adesanya AA. An Obstructing Small Bowel Phytobezoar in an Elderly

- Female Nigerian: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Surg* 2017; 2017: 6962876 [PMID: 28740743 DOI: 10.1155/2017/6962876]
- 3 Razavianzadeh N, Foroutan B, Honarvar F, Forozeshfard M. Small bowel obstruction attributable to phytobezoar. *Oxf Med Case Reports* 2016; 2016: omw092 [PMID: 28031856 DOI: 10.1093/omcr/omw092]
- 4 席利力, 谢会忠, 古丽巴哈尔·司马义. 胃结石综合治疗方法探讨. *中国内镜杂志* 2009; 15: 513-514
- 5 Nasri B, Calin M, Shah A, Gilchrist B. A rare cause of small bowel obstruction due to bezoar in a virgin abdomen. *Int J Surg Case Rep* 2016; 19: 144-146 [PMID: 26764889 DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.12.039]
- 6 Law GW, Lin D, Thomas R. Colonic phytobezoar as a rare cause of large bowel obstruction. *BMJ Case Rep* 2015; 2015 [PMID: 25858930 DOI: 10.1136/bcr-2014-208493]
- 7 Dikicier E, Altintoprak F, Ozkan OV, Yagmurkaya O, Uzunoglu MY. Intestinal obstruction due to phytobezoars: An update. *World J Clin Cases* 2015; 3: 721-726 [PMID: 26301232 DOI: 10.12998/wjcc.v3.i8.721]
- 8 Lee KH, Han HY, Kim HJ, Kim HK, Lee MS. Ultrasonographic differentiation of bezoar from feces in small bowel obstruction. *Ultrasonography* 2015; 34: 211-216 [PMID: 25868731 DOI: 10.14366/usg.14070]
- 9 Chen YC, Liu CH, Hsu HH, Yu CY, Wang HH, Fan HL, Chen RC, Chang WC. Imaging differentiation of phytobezoar and small-bowel faeces: CT characteristics with quantitative analysis in patients with small- bowel obstruction. *Eur Radiol* 2015; 25: 922-931 [PMID: 25417124 DOI: 10.1007/s00330-014-3486-1]
- 10 Kim JH, Ha HK, Sohn MJ, Kim AY, Kim TK, Kim PN, Lee MG, Myung SJ, Yang SK, Jung HY, Kim JH. CT findings of phytobezoar associated with small bowel obstruction. *Eur Radiol* 2003; 13: 299-304 [PMID: 12598994 DOI: 10.1007/s00330-002-1432-0]
- 11 Hirji SA, Robertson FC, Chao GF, Khurana B, Gates JD. Phytobezoar: A Brief Report with Surgical and Radiological Correlation. *Case Rep Surg* 2018; 2018: 5253162 [PMID: 29780655 DOI: 10.1155/2018/5253162]
- 12 Mayo-Smith WW, Wittenberg J, Bennett GL, Gervais DA, Gazelle GS, Mueller PR. The CT small bowel faeces sign: description and clinical significance. *Clin Radiol* 1995; 50: 765-767 [PMID: 7489626]
- 13 Zissin R, Osadchy A, Gutman V, Rathaus V, Shapiro-Feinberg M, Gayer G. CT findings in patients with small bowel obstruction due to phytobezoar. *Emerg Radiol* 2004; 10: 197-200 [PMID: 15290490 DOI: 10.1007/s10140-003-0297-0]
- 14 Kuang LQ, Zhao DW, Cheng C, Wang Y. Prediction of Small Bowel Obstruction Caused by Bezoars Using Risk Factor Categories on Multidetector Computed Tomographic Findings. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 6569103 [PMID: 27403434 DOI: 10.1155/2016/6569103]
- 15 Bini R, Quiriconi F, Tello A, Fusca M, Loddo F, Leli R, Addeo A. Phytobezoar in Meckel's diverticulum: A rare cause of small bowel obstruction. *Int J Surg Case Rep* 2012; 3: 161-163 [PMID: 22382033 DOI: 10.1016/j.ijscr.2012.01.006]
- 16 许琮, 黎培员, 覃华, 周琦, 赵秋. 内镜下钬激光碎石术治疗胃结石的临床疗效评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3277-3282 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i20.3277]
- 17 孟凡涛. 钬激光碎石术与传统术式治疗胃结石的临床比较. *中国中西医结合消化杂志* 2017; 25: 983-985

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由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事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、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. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^{\circ}\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致。

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

