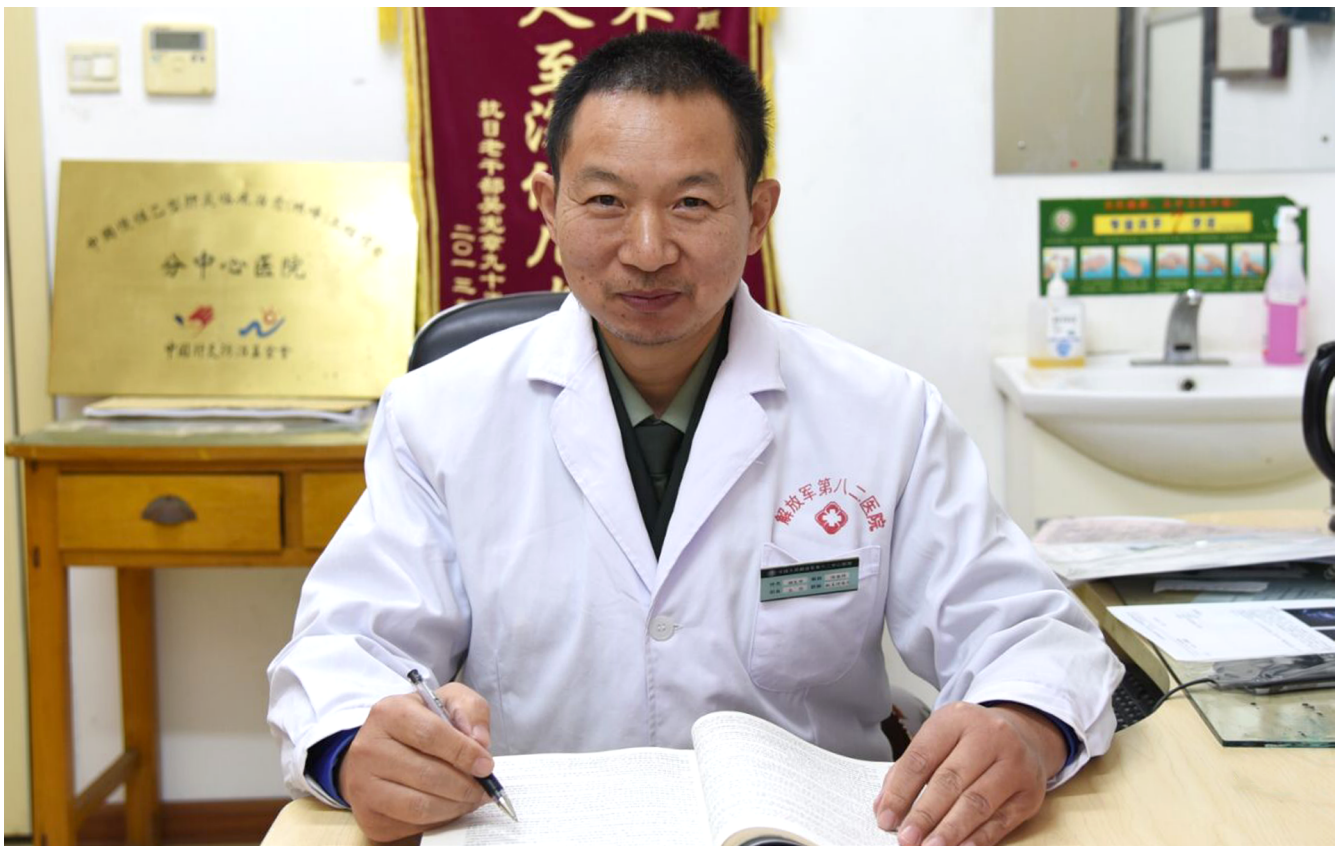
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 1 月 8 日　　第 28 卷　　第 1 期　　(Volume 28 Number 1)



1/2020

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 1 >
1

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年一月八日 第二十八卷 第一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年1月8日 第28卷 第1期 (总第645期)

述评

1 中医药在调节胃肠道菌群以防治胃肠道肿瘤中的作用和意义

朱广辉, 桑毅婷, 李杰

基础研究

9 miR-132-3p靶向调控*Gab2*抑制胃癌细胞增殖、迁移及侵袭分子机制的研究

汪根良, 华崇俊, 张向明, 范红娟

临床研究

18 抗血管生成药物阿柏西普治疗转移性结肠癌疗效与安全性的Meta分析

童秀萍, 雷鑫明, 何刘

26 术前血小板计数和肿瘤最大径比对结直肠癌患者的预后分析

孟宪泽, 颜兵

研究快报

33 心理弹性对胃癌根治术患者癌症复发恐惧的作用: 领悟社会支持的调节效应

何碧霞, 李跃文, 洪月芬

病例报告

39 经肛窦道腔置入双腔胃管持续冲洗治疗结肠瘘一例

李晴, 郑庆芬, 刘冰焱, 刘丹

消　　息

8 《世界华人消化杂志》栏目设置
17 《世界华人消化杂志》外文字符标准
32 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
38 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

顾生旺, 主任医师, 蚌埠医学院副教授, 硕士生导师, 东部战区总医院原第八二医院感染肝病科主任, 从事临床工作33年, 南京军区181工程首批学科带头人, 淮安市533工程拔尖人才; 兼任全国肝胆病咨询专家, 淮安市传染病专业委员会副主委. 对各型肝炎糖皮质激素受体及淋巴细胞亚群、血清肝纤维化指标与肝组织病理与临床关系有较深入的研究, 擅长高黄疸肝炎, 低蛋白血症, AFP增高与早期肝癌的中西医结合治疗, 熟练开展腹水浓缩回输术150例次, 部分脾栓塞治疗脾功能亢进60例, 兼任全国肝胆病咨询专家, 淮安市传染病专业委员会副主委. 获全国中青年肝病科研优秀论文二等奖1项, 2000年度全军科技进步三等奖1项, 淮安市科技进步奖4项, 淮安市卫生新技术引进一二等奖3项. 2017年度全国优秀护肝大使, 2018年度科普达人, 2019年度肝胆相照–肝胆病在线公共服务平台–卓越贡献奖. 发表学术论文150余篇, 科普文章50多篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 李香; 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
(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2020-01-08
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:
https://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
Telephone: +1-925-223-8242
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-223-8242
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 1 Jan 8, 2020

EDITORIAL

1 Role and significance of traditional Chinese medicine in regulating gastrointestinal microecology to prevent and treat gastrointestinal cancer

Zhu GH, Sang YT, Li J

BASIC RESEARCH

9 MiR-132-3p inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting *Gab2*

Wang GL, Hua CJ, Zhang XM, Fan HJ

CLINICAL RESEARCH

18 Meta-analysis of safety and efficacy of antiangiogenic drug aflibercept for metastatic colorectal cancer

Tong XP, Lei XM, He L

26 Prognostic implications of pre-operative platelet count to maximum tumor diameter ratio for colorectal cancer

Meng XZ, Yan B

RAPID COMMUNICATION

33 Role of mental resilience in fear of cancer recurrence in patients undergoing radical gastrectomy: An understanding of moderating effects of social support

He BX, Li YW, Hong YF

CASE REPORT

39 Persistent lavage *via* a double-cavity gastric tube placed through the anal sinus cavity for treatment of colonic fistula

Li Q, Zheng QF, Liu BR, Liu D

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 1 Jan 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gu Sheng-Wang, Chief Physician, Department of Infection Medicine, the 82nd Hospital of People's Liberation Army, Huaian 223001, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 8, 2020

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 https://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
Telephone: +1-925-223-8242
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-223-8242
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2020 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 https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): 1-8

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i1.1

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

述评 EDITORIAL

中医药在调节胃肠道菌群以防治胃肠道肿瘤中的作用和意义

朱广辉, 桑毅婷, 李 杰

朱广辉, 桑毅婷, 李杰, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科 北京市 100053

李杰, 教授, 主任医师, 主要从事恶性肿瘤的中医药防治研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81473463, 81774289; 北京市科技计划项目, No. D161100005116004.

作者贡献分布: 本文由朱广辉与桑毅婷完成; 李杰审校.

通讯作者: 李杰, 教授, 主任医师, 100053, 北京市西城区广安门内北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科. drjieli2007@126.com

收稿日期: 2019-04-26
修回日期: 2019-07-04
接受日期: 2019-08-19
在线出版日期: 2020-01-08

Role and significance of traditional Chinese medicine in regulating gastrointestinal microecology to prevent and treat gastrointestinal cancer

Guang-Hui Zhu, Yi-Ting Sang, Jie Li

Guang-Hui Zhu, Yi-Ting Sang, 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, No. 81473463 and No. 81774289; Beijing Science and Technology Project, No. D161100005116004.

Corresponding author: Jie Li, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, No. 5, Beixiange, Guang'anmen, Xicheng District, Beijing 100053, China. drjieli2007@126.com

Received: 2019-04-26
Revised: 2019-07-04
Accepted: 2019-08-19

Published online: 2020-01-08

Abstract

Recent studies have shown that gastrointestinal microecology is closely related to the occurrence and development of gastrointestinal cancers and anti-tumor treatment efficacy, so effective regulation of gastrointestinal microecology plays an important role in the prevention and treatment of gastrointestinal cancers. Traditional Chinese medicine, adopting oral administration, can directly regulate gastrointestinal microecology. Traditional Chinese medicine can improve the precancerous condition and enhance the clinical efficacy of anti-tumor treatment *via* multiple mechanisms, such as improving the microecological structure of the gastrointestinal tract, protecting the gastrointestinal mucosal barrier, preventing the translocation of the flora, and enhancing the immune function of the gastrointestinal mucosa. Some research has shown that the imbalance of gastrointestinal microecology is closely related to spleen deficiency syndrome and damp-heat syndrome. The therapeutic principles of traditional Chinese medicine can be Jianpi Hewei and Qingre Qushi following the concept of "combination of disease and syndrome". It is of great significance to prevent and cure gastrointestinal tumors from a new perspective of regulating intestinal microecology. We hope of providing new strategies for the anti-tumor research of traditional Chinese medicine.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal cancer; Gastrointestinal microecology; Traditional Chinese medicine treatment; Many ways; Clinical positioning; Combination of disease and

syndrome

Zhu GH, Sang YT, Li J. Role and significance of traditional Chinese medicine in regulating gastrointestinal microecology to prevent and treat gastrointestinal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(1): 1-8
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/1.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.1

摘要

近年的研究显示: 胃肠道微生态与胃肠道恶性肿瘤的发生发展及抗肿瘤治疗密切相关. 有效调节胃肠道微生态对防治胃肠道肿瘤具有重要作用. 中医药多采用口服进药方式, 可以直接发挥调节胃肠道微生态作用, 通过改善胃肠道微生态结构、保护胃肠道黏膜屏障、防止菌群移位、增强胃肠黏膜免疫功能等多途径对胃肠道恶性肿瘤起到干预作用, 其中在改善癌前状态及联合抗肿瘤治疗提高临床疗效等方面可以发挥重要作用. 现代研究显示: 胃肠道微生态与脾虚证、湿热证关系密切, 中医药可以健脾和胃、清热祛湿为治则, 遵循“病证结合”的诊疗思维, 通过调节肠道微生态新视角防治胃肠道肿瘤具有重要意义, 希冀为中医药抗肿瘤研究提供新策略.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠道肿瘤; 胃肠道微生态; 中医药治疗; 多途径; 临床定位; 病证结合

核心提要: 胃肠道微生态与胃肠道恶性肿瘤的发生发展及治疗关系密切. 中医药可以通过改善胃肠道微生态结构、保护胃肠道黏膜屏障、防止菌群移位、增强胃肠黏膜免疫功能等多途径调节肠道微生态防治胃肠道肿瘤具有重要意义, 希冀为中医药抗肿瘤研究提供新策略.

朱广辉, 桑毅婷, 李杰. 中医药在调节胃肠道菌群以防治胃肠道肿瘤中的作用和意义. 世界华人消化杂志 2020; 28(1): 1-8
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/1.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.1

0 引言

人体具有复杂的微生态系统, 主要由细菌组成, 同时也包括病毒、真菌及其它微生物, 附着于器官黏膜表面, 其中肠道内的细菌包含500-1000个不同种属[1], 由于胃内的强酸环境会抑制细菌的生长和增殖, 因此胃内细菌的数量(10^{2-4} CFU/mL)明显低于结肠(10^{10-12} CFU/mL)等其它部位[2]. 生理情况下, 胃肠道内菌群形成动态平衡的微生态环境, 参与消化、代谢、免疫调节及维护黏膜防御等功能[3].

Li等[4]及Perez-Chanona等[5]通过研究发现胃肠道微生态在肿瘤的发生发展中起重要作用, 并且在多种抗肿瘤手段中, 良好的胃肠道微生态在提高疗效方面不可或缺. 有效调节胃肠道微生态可以对胃肠道肿瘤起到干预作用. 结合现代研究进展发现: 调节胃肠道微生态是中医药发挥作用的重要机制之一[6,7]. 此外, 陈润泽等[8]研究还发现胃肠道菌群可通过编码多种活性酶, 影响中药组分中的非碳水化合物小分子与碳水化合物在消化道中的代谢过程, 并且经菌群代谢转化后的成份可丰富药物疗效. 故探究中医药调节胃肠道微生态对治疗胃肠道恶性肿瘤具有重要的意义.

1 胃肠道微生态与胃肠道恶性肿瘤的相关性

胃肠道微生态平衡的维持对胃肠道起到保护作用, 良好的胃肠道微生态可以帮助机体建立完整的多重屏障体系[9], 包括完整的上皮连接以及黏膜层、监视微生物入侵的免疫系统、适合的胃内pH值等[10]. 近年的研究显示胃肠道微生态失衡与胃肠道恶性肿瘤之间存在关联性[4,11].

1.1 胃肠道微生态结构改变伴随胃肠道恶性肿瘤的发生

随着胃肠道恶性肿瘤的发生, 胃肠道微生态发生失衡, 菌群出现种类及数量的改变. Ferreira等[12]对比分析胃癌患者与慢性胃炎患者的胃部菌群, 发现胃癌患者的胃部菌群多样性降低, 螺杆菌属丰度降低, 而其它特定肠道共生菌(包括梭杆菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门等)的丰度增加、亚硝化细菌显著增多, 提示胃部菌群的种属及生理活性不同, 从而介导局部发生不同程度的炎症反应甚至恶化病变. 当胃中存在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)群时, 胃癌患者和肠上皮化生、慢性胃炎患者相比, 变形菌和螺杆菌明显降低, 而杆菌和链球菌类明显升高[13]. Tsoi等[14]通过研究分析128例大肠癌患者的粪便样本及259例大肠癌患者黏膜微生物群的宏基因组, 证实了肠道微生态失调与大肠癌的相关性, 并且发现厌氧消化链球菌在大肠癌患者粪便及黏膜中表达水平升高. 大肠癌发生时, 肠道菌群稳定性明显降低而多样性增加, Chen等[15]研究发现癌组织和癌旁组织的菌群结构相类似.

1.2 胃肠道菌群通过代谢产物促进胃肠道恶性肿瘤发展

胃肠道菌群通过代谢产物对胃肠道环境具有调节作用, 当胃肠道黏膜发生恶变时, 菌群的代谢产物对肿瘤组织也会产生影响. Smith等[16]发现正常肠道菌群在发酵膳食纤维时可产生丁酸, 其在诱导调节性T细胞(regulatory cell, Treg)的扩增、抗炎细胞因子的产生等方面具有明显作用, 并可以诱导组蛋白乙酰化, 促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖, 从而对胃肠道肿瘤具

有抑制作用[17]. 然而, 结肠癌患者的胃肠道中产生抑癌代谢物的细菌(如产丁酸菌)比健康人减少, 而产毒细菌则增多, 其代谢产物水平也随之升高[18]. Tegtmeyer等[19]和Hatakeyama等[20]研究发现*H. pylori*诱发胃癌可能与其分泌的蛋白酶及其毒力因子有关: *H. pylori*可分泌称作HtrA的蛋白酶, 进而切割紧密连接蛋白、闭合蛋白及上皮钙黏蛋白, 使胃上皮细胞保护层破坏, *H. pylori*毒力因子之一的细胞毒素相关抗原A(cytotoxin-associated gene A, CagA)进入宿主细胞中, 在宿主激酶的作用下获得酪氨酸磷酸化, 干扰信号转导通路调节细胞极性、炎症、增殖及凋亡, 增加胃癌发生的风险. Arkan[21]研究发现具核梭杆菌分泌的黏附素与E-钙黏蛋白可发生结合, 从而使结直肠癌细胞内的β-连环蛋白得到激活, 介导炎症发生, 而炎症继而加剧胃肠道微生态失衡, 加之由癌症会引起胃肠道黏膜屏障损坏, 有害微生物可转移入肿瘤组织, 进一步增加了肿瘤组织中炎症细胞因子的表达, 从而使病情进展[22].

肠道菌群产生毒性代谢产物可以对胃肠道黏膜上皮细胞DNA造成损伤, 引起基因突变或诱发染色体不稳定性, 导致恶性肿瘤的发生发展. 肠道内多数革兰阴性菌可产生细胞致死性肿胀毒素(cytolethal distending toxin, CDT), 担任脱氧核苷酸酶的角色, 损伤宿主成纤维细胞的第9号染色体断臂c Ⅱ基因, 同时阻碍该基因的修复, 可导致结直肠癌[23]. 此外, 肠杆菌能产生活性氧、活性氮、精胺氧化酶等多种有毒代谢产物, 诱导胃肠黏膜细胞DNA损伤, 进而诱发胃肠道恶性肿瘤的发生[24].

1.3 胃肠道微生态参与免疫调节影响胃肠道恶性肿瘤

胃肠道微生态参与调节免疫环境, 有益菌群可诱导免疫T细胞和B细胞活化, 促进机体免疫应答[25,26]. 另外, 某些胃肠道内菌群还可通过诱导免疫, 促进炎症反应形成, 对肿瘤的发生发展产生影响, Geis等[27]研究表明产肠毒素脆弱拟杆菌可使Treg细胞扩增、IL-17分泌, 促使炎症反应发生, 小鼠可发生早期结肠肿瘤; 并且, 肠毒素脆弱拟杆菌可诱导骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)分化, 促进其向癌组织聚集, 抑制T细胞抗肿瘤免疫反应, 促进胃肠道恶性肿瘤的发生. 但Deng等[28]还发现脆弱拟杆菌可以增强巨噬细胞吞噬功能, 并促进巨噬细胞向M1表型极化, 促进抗肿瘤免疫反应的发生. 细胞因子IL-17主要由Th17细胞分泌, 也可由其它多种免疫抑制细胞(如MDSCs、肿瘤相关的巨噬细胞等)分泌, 其可通过多种途径促进肿瘤发生. 当胃肠道菌群发生失调, 可通过激活TLR-MyD88信号通路, 使肠道上皮细胞内的IL-17水平高表达, 抗凋亡分子Bcl-2和Bcl-xL水平也随之升高, 使肠道上皮细胞凋亡发生抑制, 促进肿瘤发生[29]. 近年来, 免疫治疗逐渐应用于胃肠道恶性肿瘤的治疗中, Routy等[30]及Dai等[31]研究表明胃肠道内菌群可对肿瘤的免疫治疗效果产生影响, 并可预测和改善免疫疗法不良反应.

此外, 有菌群可以通过激活免疫细胞释放促炎因子, 进而加快5-HT摄取、降低5-HT受体表达, 使5-HT信号减弱, 导致患者抑郁情绪的发生[32]. 崔娴淑等[33]研究证明抑郁情绪与胃肠道恶性肿瘤的发生发展存在相关性.

1.4 胃肠道微生态影响胃肠道恶性肿瘤的转移

维持胃肠道微生态平衡在防止胃肠道恶性肿瘤复发及转移方面也担任着重要的角色. 闫世贤等[34]研究发现*H. pylori*可能通过诱导胃癌细胞合成更多的Eph A2和Ephrin A1, 从而抑制E-cadherin蛋白的表达, 使胃癌细胞通过淋巴系统发生转移. Mima等[35]研究发现具核梭杆菌明显富集于患者胃肠道肿瘤组织中, 其丰度与淋巴结转移呈正相关.

2 中医药调节胃肠道微生态防治胃肠道肿瘤

中医强调的整体观与微生态理论强调的平衡与协调相一致[36]. 中医药微生态学作为一门新学科, 将中医药的发展与微生态理论相结合[37]. 中药可通过扶植有益菌、抑制致病菌及细菌移位的综合作用来调节胃肠道微生态[38].

2.1 中医药通过多途径调节胃肠道微生态以防治胃肠道恶性肿瘤

2.1.1 中医药改善胃肠道微生态结构: 胃肠道微生态正常作用的实现依赖于其结构的动态平衡, 即菌群数量及种类的维持, 当平衡被打破, 胃肠道微生态发生变化, 从而导致肿瘤的发生发展. 中医药可以通过恢复与维持其平衡, 达到干预肿瘤的目的. 龚梦鹃等[39]采用16S rRNA高通量测序技术分析藿香正气口服液对大鼠肠道菌群的影响, 发现藿香正气口服液可以促进有益菌恢复和抑制致病菌的生长, 从而对菌群产生具有抵抗氧化应激反应等作用的短链脂肪酸、维持肠黏膜屏障功能及降低炎症反应等方面产生影响. 于亚男[40]研究分析小檗碱改善肠道菌群紊乱及干预肠道恶性肿瘤的作用机制, 结果发现小檗碱可抑制调节肠道菌群结构, 降低具核梭杆菌的致肿瘤生成作用, 并且Liu等[41]发现小檗碱还可抑制脂多糖诱导的Toll-样受体4/肿瘤坏死因子-α活化和信号传导, 从而减少肠道恶性肿瘤发生率. Xu等[42]研究发现黄芪能显著增加双歧杆菌、布氏杆菌、梭状芽孢杆菌的丰度, 逆转肠道微生物群比例失衡, 达到优化肠道微环境的目的.

2.1.2 中医药保护胃肠道黏膜屏障, 防止菌群移位: 胃肠道菌群及其分泌的毒素或代谢产物可以穿越被破

坏的胃肠道黏膜屏障, 进入无菌组织或器官, 从而发生菌群移位. 有效保护胃肠道黏膜屏障, 可以起到干预菌群移位的目的. 刘翠英等[43]观察参苓白术散对小鼠肠黏膜紧密连接及MLCK/MLC通路的影响, 结果发现参苓白术散可以升高Occludin蛋白表达水平, 降低P65、MLCK、P-MLC等蛋白的表达水平, 提示通过抑制MLCK/MLC通路的激活调控肠道紧密连接蛋白, 从而达到保护胃肠道黏膜屏障的作用. 雷金艳等[44]通过研究发现, 鲜生地可以有效降低大鼠肠道生物屏障及机械屏障功能的损伤程度, 并可促进已经损伤的黏膜组织尽快恢复. Luo等[45]研究发现白芨能降低减轻大鼠肠上皮组织的损伤程度, 具有保护肠上皮屏障的作用. 王晓兵等[46]通过研究发现中药方剂(金银花、栀子、白芍、茵陈、枳实、丹参、生大黄、泽泻、广木香)可以明显降低AMS、DAO、D-乳酸等肠道黏膜屏障指标水平.

2.1.3 中医药增强胃肠黏膜免疫功能: 胃肠道菌群与肠道黏膜免疫之间相互作用, 胃肠道菌群促进或增强肠内外免疫功能形成, 肠道免疫也会反作用于肠道菌群. 肠道菌群可刺激sIgA分泌及黏蛋白的表达, 从而达到促进肠道上皮细胞发育、防止细胞凋亡的目的, 抑制肠道病原菌的定植, 促进免疫应答的产生[47]; 而sIgA分泌减少可导致细菌过度生长, 直接影响肠道菌群的组成及功能. 另外, 胃肠道微生物还可以通过产生短链脂肪酸促进Treg的形成[48]. 故增强胃肠道黏膜免疫功能, 可有效抑制胃肠道微生态失衡的发生, 降低胃肠道恶性肿瘤的发生率. 侯洪涛等[49]研究发现姜黄素可以通过增加肠道sIgA水平及改善肠黏膜氧化应激状态, 减轻疾病造成的肠黏膜屏障损伤. 蔺晓源等[50]和刘杰民等[51]研究发现健脾益肠散(黄芪、焦白术、太子参、木香、白豆蔻、败酱草等)可以降低大鼠结肠组织中CD40蛋白及其mRNA、热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)蛋白及其mRNA的表达水平, 从而对大鼠肠黏膜起到了免疫保护作用, 降低了肠黏膜的病变程度.

2.2 中医药调节胃肠道微生态防治胃肠道恶性肿瘤的临床定位

2.2.1 改善癌前病变状态, 预防肿瘤发生: 世界卫生组织早在1978年就将慢性萎缩性胃炎定为胃癌的癌前状态, *H. pylori*感染是公认引起慢性萎缩性胃炎最重要的原因之一, 其可以促进胃黏膜上皮细胞凋亡, 进而刺激上皮细胞增殖或胃黏膜萎缩, 导致胃癌的发生[52,53], 有效根除*H. pylori*可防止胃黏膜萎缩和肠化生进一步发展, 并有可能得到逆转[54], 预防肿瘤的发生. 目前有大量研究显示中医药可以在根治*H. pylori*感染方面发挥作用. 王红妹[55]探究西医常规治疗联合菌蒲萸连方(煅瓦楞子15 g、蒲公英15 g、党参20 g、乌梅20 g、黄连0.3 g、猴头菌0.3 g、制吴茱萸0.3 g)对*H. pylori*感染的干预情况, 结果显示观察组(西药+中药)的临床有效率及*H. pylori*根除率(94.12%, 91.18%)高于对照组(西药)(75.76%, 72.73%)(P<0.05), 复发率(8.82%)低于对照组(27.72)(P<0.05), 且不良反应降低(P<0.05). 韩翠宁等[56]观察分析健脾通络汤(大枣10 g、炒白芍15 g、丹参20 g、黄连5 g、蜜甘草6 g、法半夏10 g、茯苓20 g、砂仁5 g等)辅助治疗脾胃虚寒型*H. pylori*阳性慢性萎缩性胃炎患者的临床疗效, 结果发现治疗组(西药+中药)的总有效率(96.67%)优于对照组(西药)(76.67%)(P<0.05), 且治疗组患者病理组织积分改善情况明显优于对照组患者(P<0.05), 有效防止了恶变的发生.

我国专家共识[57]将包括腺瘤(包括锯齿状腺瘤)、腺瘤病(家族性腺瘤性息肉病以及非家族性腺瘤性息肉病)以及炎症性肠病相关的异型增生定义为结直肠癌前病变. 于鑫等[58]分析单纯腺瘤和增生性息肉及腺瘤患者体内肠道菌群的变化, 结果发现腺瘤患者肠道内的牙周病致病菌丰富度上升、益生菌丰富度下降, 良性病变患者肠道内的某些益生菌丰富度发生变化, 故提示可通过干预肠道微生态以改善癌前病变状态, 达到预防肠恶性肿瘤的目的. 张旖晴等[59]观察温肾健脾方(党参15 g、当归15 g、白术10 g、升麻10 g、附子10 g、大黄10 g)灌肠对于结肠息肉术后再发的预防效果及其对肠道菌群的影响, 结果发现观察组总有效率(86.54%)显著由于对照组(67.50%)(P<0.05); 并且观察组患者肠道内肠球菌、大肠杆菌菌落计数均低于对照组, 双歧杆菌、乳酸杆菌菌落计数高于对照组(P<0.05); 截止复查日, 观察组未见息肉复发, 对照组有3例复发.

2.2.2 联合西医抗肿瘤治疗手段, 改善症状, 提高生活质量: 中医药联合西医抗肿瘤治疗手段, 可在调节胃肠道微生态以增强疗效、改善患者生活质量等方面发挥作用, 为患者所接受.

中医药对胃肠道恶性肿瘤患者围手术期的干预, 可通过调节胃肠道微生态发挥作用. 黄河[60]分析中药通腑汤(生大黄30 g、芒硝10 g、厚朴15 g、炒枳实15 g)在术前进行肠道准备对结直肠癌术后肠道菌群的影响, 结果发现术后的中药干预组患者肠道中的双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌种的减少量及大肠杆菌、葡萄球菌等致病菌增多量均低于对照组, 中药进行术前准备可有效维持肠道菌群平衡, 减少术后并发症发生. 魏俊等[61]观察甘草泻心汤(炒党参30 g、大枣30 g、炙甘草12 g、炒黄芩9 g、制半夏9 g, 干姜6 g、炒黄连3 g)对胃肠道肿瘤患者术后肠道菌群失调的影响, 结果发现研究组(手术+中药)患者的肠道菌群总失调率(5.88%)显著低于对照组(手术)(23.53%)(P<0.05); 下床活动时间及住院时间分别

较对照组显著缩短(P<0.05), 说明甘草泻心汤可改善肿瘤手术造成的胃肠道微生态失衡, 并有效降低术后并发症发生.

此外, 中医药通过调节放化疗造成的胃肠道微生态失衡, 可以降低副反应的发生, 增加患者对放化疗的耐受程度, 提高放化疗的效果. 吴娟等[62]探讨中药健脾养胃方(党参15 g、麸炒白术10 g、茯苓10 g、山药15 g、薏苡仁20 g、陈皮6 g等)加减联合胃癌化疗的肠道微生态学机制, 结果发现中药干预能够有效逆转化疗导致的肠道菌群变化, 降低了化疗所致恶心、呕吐等反应的发生率. 海艳洁等[63]研究健脾渗湿汤(党参、白术、茯苓、甘草、山药、扁豆、莲肉、薏苡仁等)对晚期大肠癌化疗患者肠道微生态的影响, 结果发现与单纯FOLFOX4方案化疗相比, 中药联合干预能通过显著增加双歧杆菌、乳杆菌的数量, 患者的泄泻症状明显改善. 在胃肠道微生态与放疗之间相互作用方面的研究, 发现菌群对放疗产生的辐射比较敏感, 与放疗产生的副作用之间存在相关性[64], 其中关于放疗引起放射性肠炎方面的研究较为多见[65]. 放射性肠炎发生时往往伴随着肠道菌群的失调[66], 在放疗期间对患者加用益生菌能明显使放射性肠炎的发生率降低[67], 肠道内菌群亦可通过分泌抗氧化物以减轻放射性肠炎[68]. 有动物研究[69]发现经过粪便移植治疗后发生肠道菌群改变的小鼠在进行放射干预后存活率更高, 并且毒性反应相对较弱. 雷妙[70]通过研究发现固肠止泻方(生黄芪、生白术、白茯苓、炒白芍、山药、荷叶、白头翁等)联合应用治疗急性放射性肠炎, 对比单用庆大霉素及地塞米松等西药更加有效. 李媛[71]进行参苓白术散加味口服联合保留灌肠(蒙脱石散+地塞米松)治疗急性放射性肠炎的临床观察, 结果发现联合应用在改善患者临床症状、促进肠道黏膜损伤恢复等方面均优于单用西药.

3 中医药调节胃肠道微生态的用药特点剖析

中医药以整体观及辨证论治为主要原则, 整体观强调“天-地-人”的对立及依存, “辨证”为中医药干预疾病的中心环节, 概括疾病病理变化的本质. 近年来, 有相关研究显示胃肠道微生态与中医证型存在相关性[72].

3.1 胃肠道微生态失衡相关的中医证型

脾主运化, 脾虚则见纳差、便溏、消瘦等消化功能障碍的症状, 进而导致胃肠道内菌群失调、微生态失衡, 而肠道菌群的失调又会影响饮食受纳, 加重脾虚症状, 形成恶性循环. 李星等[73]通过检索文献探讨胃癌的中医证型特点, 发现脾胃气虚、脾胃虚寒等证型出现频次排名靠前. 刘静等[74]通过文献检索亦发现肠癌证型以脾虚证最多见. 脾虚证与胃肠道微生态改变关系密切, 刘佳等[75]采用分子技术聚类分析了脾虚患者粪便的基因指纹特征, 结果发现脾虚证患者的肠道菌群指纹图谱发生了明显变化. 动物实验[76]亦显示脾虚证模型鼠造模后肠道菌群出现紊乱其多样性指数显著降低, 但经过健脾益气中药四君子汤治疗后, 肠道内菌群可恢复正常.

另外, 有学者[77]认为胃肠道微生态失衡与中焦湿热证(脾胃湿热证)存在共同的发病基础. 程明等[78]研究表明, 胃黏膜中*H. pylori*与乳酸杆菌数量改变及其相互作用所引起的微生态失衡与脾胃湿热证的发生存在相关性.

以上研究提示: 胃肠道微生态失衡与脾虚证、湿热证密切相关.

3.2 调节胃肠道微生态的主要治则及代表方药

陈彬等[79]探讨健脾解毒方(党参、生黄芪、生白术、猪苓、薏苡仁、八月札、野葡萄藤、红藤等)对脾虚荷瘤鼠移植瘤的抑制作用及肠道菌群的调节作用, 并分析两者之间的相关性, 结果发现脾虚组小鼠肠道菌群中拟杆菌门显著增多、厚壁菌门显著减少, 存在明显的菌群失调现象, 经中药干预后可得到明显改善, 并认为健脾解毒方抑制脾虚荷瘤鼠皮下瘤生长、提高$CD4^+/CD8^+$比例、减少炎症因子IL-17分泌等作用可能与其改善脾虚小鼠的肠道菌群失调相关. 有大量研究[80]发现健脾类中药含有多糖类、黄酮类、生物碱类等多种生物活性成分, 可从扶植有益菌生长、抑制有害菌生长、调节机体免疫能力、保护肠道黏膜等多方面调节胃肠道微生态, 并且胃肠道菌群可以帮助健脾类中药有效成分降解, 被机体吸收.

另外, 清热祛湿中药可以抑制胃肠道的有害菌群、调节菌群结构来发挥治疗作用: 如黄连是治疗湿热证的经典中药, 有动物研究[81]发现黄连素可以调节肠道菌群结构、减少肠道内毒素含量和改善肠黏膜屏障的功能.

结合以上研究显示: 中医药调节胃肠道微生态可以健脾和胃、清热祛湿为主要治则. 常见的健脾和胃中药有党参、黄芪、茯苓、白术、山药、薏苡仁、白扁豆等, 代表方有四君子汤、补中益气汤、参苓白术散等. 常见的清热祛湿中药有黄连、苍术、白头翁、苦参、茵陈蒿等, 代表方有八正散、二妙散、茵陈蒿汤等.

4 结论

大量研究显示: 胃肠道微生态与胃肠道恶性肿瘤的发生、发展关系密切. 中医药调节胃肠道微生态以干预胃肠道恶性肿瘤的途径包括改善胃肠道微生态结构、保护胃肠道黏膜屏障、防止菌群移位、增强胃肠黏膜免疫功能等. 临床观察发现中医药调节胃肠道微生态在改善癌前阶段及联合现代抗肿瘤手段等方面对胃肠道恶

性肿瘤起到防治作用. 根据“病证结合”的诊疗思维, 中医证型与胃肠道微生态具有相关性, 脾虚证患者可出现胃肠道微生态失衡, 有效的健脾中药的应用, 可改善胃肠道微生态, 达到防治胃肠道恶性肿瘤的目的. 清热利湿中药的成分及活性对胃肠道微生态的结构与功能的影响, 可能是通过多靶点, 多途径的方式调控胃肠道微生态环境. 调节胃肠道微生态是中医药防治胃肠道肿瘤新的切入点, 但目前针对中医药通过调节胃肠道菌群直接作用于胃肠道恶性肿瘤的研究较少, 难以阐明其作用机制, 今后可以通过生物分子学、基因、免疫调控等研究来探讨其机制, 发掘新的抗肿瘤靶点或通路, 为阐明胃肠道微环境紊乱与恶性肿瘤之间的关系及中医药治疗提供研究新思路.

5 参考文献

1 Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]
2 Wang LL, Yu XJ, Zhan SH, Jia SJ, Tian ZB, Dong QJ. Participation of microbiota in the development of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4948-4952 [PMID: 24803806 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4948]
3 Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227-238 [PMID: 23435359 DOI: 10.1038/nrmicro2974]
4 Li TH, Qin Y, Sham PC, Lau KS, Chu KM, Leung WK. Alterations in Gastric Microbiota After H. Pylori Eradication and in Different Histological Stages of Gastric Carcinogenesis. *Sci Rep* 2017; 7: 44935 [PMID: 28322295 DOI: 10.1038/srep44935]
5 Perez-Chanona E, Trinchieri G. The role of microbiota in cancer therapy. *Curr Opin Immunol* 2016; 39: 75-81 [PMID: 26820225 DOI: 10.1016/j.coi.2016.01.003]
6 葛巍, 王海燕, 张磊昌, 刘端勇, 左铮云. 论肠道菌群与中医”气”的相关性. 中华中医药学刊 2019; 37: 354-356 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.02.023]
7 袁圆. 扶正解毒方调控PDCD4抑制大肠癌上皮间质转化的机制研究. 北京: 北京中医药大学 2018
8 陈润泽, 李鹏飞, 胡雨奇, 许尧, 张利龙, 袁杰力, 李明. 肠道菌群在中药代谢中的作用. 中国微生态学杂志 2018; 30: 990-993 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201808029]
9 Goodman B, Gardner H. The microbiome and cancer. *J Pathol* 2018; 244: 667-676 [PMID: 29377130 DOI: 10.1002/path.5047]
10 鄢和新, 秦晨捷, 张会禄, 王红阳. 肠道微生态与肿瘤研究进展. 生命科学 2017; 29: 630-635 [DOI: 10.13376/j.cbls/2017086]
11 郭伯敏, 秦环龙. 肠道菌群在结直肠癌发生发展机制中的研究进展. 肠外与肠内营养 2014; 21: 114-118 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2014.02.019]
12 Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, Figueiredo C. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* 2018; 67: 226-236 [PMID: 29102920 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314205]
13 Eun CS, Kim BK, Han DS, Kim SY, Kim KM, Choi BY, Song KS, Kim YS, Kim JF. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter* 2014; 19: 407-416 [PMID: 25052961 DOI: 10.1111/hel.12145]
14 Tsoi H, Chu ESH, Zhang X, Sheng J, Nakatsu G, Ng SC, Chan AWH, Chan FKL, Sung JJY, Yu J. Peptostreptococcus anaerobius Induces Intracellular Cholesterol Biosynthesis in Colon Cells to Induce Proliferation and Causes Dysplasia in Mice. *Gastroenterology* 2017; 152: 1419-1433.e5 [PMID: 28126350 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.009]
15 Chen W, Liu F, Ling Z, Tong X, Xiang C. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7: e39743 [PMID: 22761885 DOI: 10.1371/journal.pone.0039743]
16 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]
17 Donohoe DR, Holley D, Collins LB, Montgomery SA, Whitmore AC, Hillhouse A, Curry KP, Renner SW, Greenwalt A, Ryan EP, Godfrey V, Heise MT, Threadgill DS, Han A, Swenberg JA, Threadgill DW, Bultman SJ. A gnotobiotic mouse model demonstrates that dietary fiber protects against colorectal tumorigenesis in a microbiota- and butyrate-dependent manner. *Cancer Discov* 2014; 4: 1387-1397 [PMID: 25266735 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0501]
18 Zhang MM, Cheng JQ, Xia L, Lu YR, Wu XT. Monitoring intestinal microbiota profile: a promising method for the ultraearly detection of colorectal cancer. *Med Hypotheses* 2011; 76: 670-672 [PMID: 21310543 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.01.028]
19 Tegtmeyer N, Wessler S, Necchi V, Rohde M, Harrer A, Rau TT, Asche CI, Boehm M, Loessner H, Figueiredo C, Naumann M, Palmisano R, Solcia E, Ricci V, Backert S. Helicobacter pylori Employs a Unique Basolateral Type IV Secretion Mechanism for CagA Delivery. *Cell Host Microbe* 2017; 22: 552-560.e5 [PMID: 29024645 DOI: 10.1016/j.chom.2017.09.005]
20 Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 306-316 [PMID: 24629337 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.008]
21 Arkan MC. The intricate connection between diet, microbiota, and cancer: A jigsaw puzzle. *Semin Immunol* 2017; 32: 35-42 [PMID: 28870704 DOI: 10.1016/j.smim.2017.08.009]
22 Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, Taniguchi K, Yu GY, Osterreicher CH, Hung KE, Datz C, Feng Y, Fearon ER, Oukka M, Tessarollo L, Coppola V, Yarovinsky F, Cheroutre H, Eckmann L, Trinchieri G, Karin M. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012; 491: 254-258 [PMID: 23034650 DOI: 10.1038/nature11465]
23 Guidi R, Guerra L, Levi L, Stenerlöw B, Fox JG, Josenhans C, Masucci MG, Frisan T. Chronic exposure to the cytolethal distending toxins of Gram-negative bacteria promotes genomic instability and altered DNA damage response. *Cell Microbiol* 2013; 15: 98-113 [PMID: 22998585 DOI: 10.1111/cmi.12034]
24 Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, Huso DL, Wu X, Murray-Stewart TR, Hacker-Prietz A, Rabizadeh S, Woster PM, Sears CL, Casero RA Jr. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic Bacteroides fragilis-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 15354-15359 [PMID: 21876161 DOI: 10.1073/pnas.1010203108]
25 Lathrop SK, Bloom SM, Rao SM, Nutsch K, Lio CW, Santacruz N, Peterson DA, Stappenbeck TS, Hsieh CS. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature* 2011; 478: 250-254 [PMID: 21937990 DOI: 10.1038/nature10434]
26 Wesemann DR, Portuguese AJ, Meyers RM, Gallagher MP, Cluff-Jones K, Magee JM, Panchakshari RA, Rodig SJ, Kepler

TB, Alt FW. Microbial colonization influences early B-lineage development in the gut lamina propria. *Nature* 2013; 501: 112-115 [PMID: 23965619 DOI: 10.1038/nature12496]
27 Geis AL, Fan H, Wu X, Wu S, Huso DL, Wolfe JL, Sears CL, Pardoll DM, Housseau F. Regulatory T-cell Response to Enterotoxigenic Bacteroides fragilis Colonization Triggers IL17-Dependent Colon Carcinogenesis. *Cancer Discov* 2015; 5: 1098-1109 [PMID: 26201900 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0447]
28 Deng H, Li Z, Tan Y, Guo Z, Liu Y, Wang Y, Yuan Y, Yang R, Bi Y, Bai Y, Zhi F. A novel strain of Bacteroides fragilis enhances phagocytosis and polarises M1 macrophages. *Sci Rep* 2016; 6: 29401 [PMID: 27381366 DOI: 10.1038/srep29401]
29 Song X, Gao H, Lin Y, Yao Y, Zhu S, Wang J, Liu Y, Yao X, Meng G, Shen N, Shi Y, Iwakura Y, Qian Y. Alterations in the microbiota drive interleukin-17C production from intestinal epithelial cells to promote tumorigenesis. *Immunity* 2014; 40: 140-152 [PMID: 24412611 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.018]
30 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquelot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-97 [PMID: 29097494 DOI: 10.1126/science.aan3706]
31 Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, Chan FKL, Kristiansen K, Sung JJY, Wong SH, Yu J. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome* 2018; 6: 70 [PMID: 29642940 DOI: 10.1186/s40168-018-0451-2]
32 De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, Deng Y, Park AJ, Green W, Denou E, Silva MA, Santacruz A, Sanz Y, Surette MG, Verdu EF, Collins SM, Bercik P. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun* 2015; 6: 7735 [PMID: 26218677 DOI: 10.1038/ncomms8735]
33 崔娴淑, 迪吉, 洛嘉, 陈鸣. 癌症疾病进展患者焦虑和抑郁影响因素分析. 实用肿瘤杂志 2019; 34: 135-139 [DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.02.008]
34 闫世贤, 王大广, 陈羽佳, 刘恒昌, 徐越超. Hp感染的胃癌组织中Eph A2和Ephrin A1的表达与远处转移的关系. 医学与哲学 2016; 37: 63-66
35 Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, Qian ZR, Yamauchi M, Inamura K, Kim SA, Masuda A, Nowak JA, Nosho K, Kostic AD, Giannakis M, Watanabe H, Bullman S, Milner DA, Harris CC, Giovannucci E, Garraway LA, Freeman GJ, Dranoff G, Chan AT, Garrett WS, Huttenhower C, Fuchs CS, Ogino S. Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015; 1: 653-661 [PMID: 26181352 DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1377]
36 赵雯红, 肖颖, 王文举, 王慧洁, 郭嘉璇, 赵玉斌. 以人体微生态学诠释浊毒理论的内涵. 中医杂志 2018; 59: 185-190 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.03.002]
37 张红, 盖国忠, 张志强, 陈仁波. 中医药微生态学的构建与发展. 吉林中医药 2011; 31: 503-505 [DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2011.06.006]
38 张声生, 杨静. 胃肠道微生态学中西医结合研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3135-3138 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.28.001]
39 龚梦鹃, 李春苑, 巫圣乾, 王淑美, 梁生旺, 邹忠杰. 16S rRNA高通量测序研究藿香正气口服液对湿困脾胃证大鼠肠道菌群的影响. 中药新药与临床药理 2019; 30: 391-395 [DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2019.04.001]
40 于亚男. 大肠肿瘤发生中肠菌紊乱及小檗碱干预的研究. 上海交通大学 2014
41 Liu Y, Zhang L, Wang X, Wang Z, Zhang J, Jiang R, Wang X, Wang K, Liu Z, Xia Z, Xu Z, Nie Y, Lv X, Wu X, Zhu H, Duan L. Similar Fecal Microbiota Signatures in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome and Patients With Depression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1602-1611.e5 [PMID: 27266978 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.033]
42 Xu N, Kan P, Yao X, Yang P, Wang J, Xiang L, Zhu Y. Astragaloside IV reversed the autophagy and oxidative stress induced by the intestinal microbiota of AIS in mice. *J Microbiol* 2018; 56: 838-846 [PMID: 30353470 DOI: 10.1007/s12275-018-8327-5]
43 刘翠英, 施家希, 黄娟, 施旭光, 张嘉骏, 武敬文. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠紧密连接及MLCK/MLC通路的影响. 中药材 2018; 9:1928-1932 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2018.09.036]
44 雷金艳, 贾建伟, 李秋伟, 郭丽颖. 鲜生地对肝损伤大鼠肠道生物屏障及机械屏障功能的影响. 山东医药 2012; 52: 28-30 [DOI: 10.1002/j.2637-496X.2012.tb00506.x]
45 Luo L, Zhou Z, Xue J, Wang Y, Zhang J, Cai X, Liu Y, Yang F. Bletilla striata polysaccharide has a protective effect on intestinal epithelial barrier disruption in TAA-induced cirrhotic rats. *Exp Ther Med* 2018; 16: 1715-1722 [PMID: 30186392 DOI: 10.3892/etm.2018.6430]
46 王晓兵, 张湛, 张琳琳. 中药方剂内服外敷联合西药对重症急性胰腺炎患者肠道黏膜屏障指标、凝血指标的影响. 中国中医急症 2018; 27: 2008-2010
47 Natividad JM, Petit V, Huang X, de Palma G, Jury J, Sanz Y, Philpott D, Garcia Rodenas CL, McCoy KD, Verdu EF. Commensal and probiotic bacteria influence intestinal barrier function and susceptibility to colitis in Nod1-/-; Nod2-/- mice. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1434-1446 [PMID: 22162005 DOI: 10.1002/ibd.22848]
48 Ince MN, Blazar BR, Edmond MB, Tricot G, Wannemuehler MJ. Understanding Luminal Microorganisms and Their Potential Effectiveness in Treating Intestinal Inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 194-201 [PMID: 26457381 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000599]
49 侯洪涛, 裘艳梅, 冯佳, 蔡聪会, 张建, 胡义亭. 姜黄素对非酒精性脂肪肝病大鼠肠道sIgA及氧化应激的影响. 广东医学 2018; 39: 1133-1136 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20180508.011]
50 蔺晓源, 余星, 雷贵玥, 李志远, 古娟, 王敏, 刘杰民. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织HSP70表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2017; 23: 91-96 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017220091]
51 刘杰民, 张瑜, 古娟, 钟日君, 王敏, 赵琦, 蔺晓源. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠CD40表达的影响. 中医药信息 2018; 35: 5-8 [DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.180137]
52 Caviglia GP. L-arginine, apoptosis and gastric cancer: any role for Helicobacter pylori? *Panminerva Med* 2015; 57: 217 [PMID: 26824735]
53 Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-731.e3 [PMID: 25655557 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040]
54 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 任建林, 李延青, 陈晓宇, 吕农华, 陈萦晅, 吕宾.中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海). 胃肠病学 2017; 22: 670-687 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.11.007]
55 王红妹. 中西医结合治疗幽门螺旋杆菌感染性胃病效果探讨. 中外医疗 2018; 37: 164-166 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2018.35.164]
56 韩翠宁, 王礼凤. 健脾通络汤辅助治疗脾胃虚寒型Hp阳性慢性

萎缩性胃炎60例临床观察. 四川中医 2017; 35: 108-111
57 李鹏, 王拥军, 陈光勇, 许昌芹. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识. 中国实用内科杂志 2015; 35211-35227
58 于鑫, 张永镇, 于恩达, 王娜, 帅群, 闫飞虎, 蒋露芳, 王和兴, 刘健翔, 陈跃, 李兆申, 蔡全才, 姜庆五. 结直肠腺瘤与息肉患者肠道菌群变化的病例对照研究. 复旦学报(医学版) 2018; 45: 658-663 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2018.05.009]
59 张旖晴, 郭宇, 许爱丽, 刘涛, 孙晓红, 张晓红, 魏玮. 中药温肾健脾方灌肠防治结肠息肉术后再发预防效果及其对患者肠道菌群影响. 辽宁中医药大学学报 2018; 20:176-178 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.10.046]
60 黄河. 通腑汤肠道准备对结直肠癌术后肠道菌群的影响. 山东医药 2016; 56: 62-63 [DOI: 10.1007/s35144-016-0127-2]
61 魏俊, 童仕伦. 甘草泻心汤对胃肠道肿瘤术后肠道菌群失调及血清白介素的影响. 四川中医 2016; 34: 85-88
62 吴娟, 滕钰浩, 董伟, 王瑞平, 詹璞, 张军峰. 健脾养胃方加减对胃癌化疗患者肠道菌群的影响. 中医杂志 2019; 6: 497-502 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.06.011]
63 海艳洁, 卢林, 丁艳波. 健脾渗湿汤对晚期大肠癌患者肠道微生态的影响. 中国药师 2010; 13: 1545-1547 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2010.11.003]
64 Timko J. Effect of probiotics on the fecal microflora after radiotherapy: a pilot study. *Indian J Pathol Microbiol* 2013; 56: 31-35 [PMID: 23924555 DOI: 10.4103/0377-4929.116145]
65 Savarese DM, Savy G, Vahdat L, Wischmeyer PE, Corey B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 501-513 [PMID: 14585260 DOI: 10.1016/S0305-7372(03)00133-6]
66 Seal M, Naito Y, Barreto R, Lorenzetti A, Safran P, Marotta F. Experimental radiotherapy-induced enteritis: a probiotic interventional study. *J Dig Dis* 2007; 8: 143-147 [PMID: 17650226 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2007.00301.x]
67 Visich KL, Yeo TP. The prophylactic use of probiotics in the prevention of radiation therapy-induced diarrhea. *Clin J Oncol Nurs* 2010; 14: 467-473 [PMID: 20682502 DOI: 10.1188/10.CJON.467-473]
68 Spyropoulos BG, Misiakos EP, Fotiadis C, Stoidis CN. Antioxidant properties of probiotics and their protective effects in the pathogenesis of radiation-induced enteritis and colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 285-294 [PMID: 20632107 DOI: 10.1007/s10620-010-1307-1]
69 Cui M, Xiao H, Li Y, Zhou L, Zhao S, Luo D, Zheng Q, Dong J, Zhao Y, Zhang X, Zhang J, Lu L, Wang H, Fan S. Faecal microbiota transplantation protects against radiation-induced toxicity. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 448-461 [PMID: 28242755 DOI: 10.15252/emmm.201606932]
70 雷妙. 固肠止泻方治疗急性放射性直肠炎的临床研究. 河北省: 河北大学 2016
71 李媛. 参苓白术散加味口服联合保留灌肠治疗急性放射性肠炎的临床观察. 湖南省: 湖南中医药大学 2018
72 吴佳佳, 李晓娟, 陈家旭. 肠道微生态与中医证候的相关性研究概况. 中医杂志 2018; 59: 1247-1251 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.14.019]
73 李星, 樊巧玲. 胃癌中医辨证与方药应用的文献研究. 中医杂志 2017; 58: 693-696 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.08.016]
74 刘静, 张军, 朱琦.中医药治疗大肠癌辨证用药分析. 辽宁中医杂志 2006; 9:1166-1167 [DOI: 10.13192/j.ljtcm.2006.09.114.liuj.088]
75 刘佳, 彭颖, 张硕颖, 吴春福, 杨静玉, 李晓波. 老年脾虚患者肠道菌群16Sr DNA变性梯度凝胶电泳分析. 中华中医药杂志 2010; 25: 1566-1569
76 王卓, 彭颖, 李晓波. 四君子汤对两种脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱的影响. 中国中西医结合杂志 2009; 29: 825-827 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-5370.2009.09.014]
77 张玉佩, 杨钦河, 邓远军, 何毅芳, 孔怡琳. 中焦湿热证与胃肠道微生态关系刍议. 中医杂志 2016; 57: 2094-2096 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.24.007]
78 程明, 胡玲, 劳绍贤. 幽门螺杆菌和乳酸杆菌菌群失调与慢性胃病脾胃湿热证发病的关系. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 1273-1275 [DOI: 10.7661/CJIM.2011.9.1273]
79 陈彬, 孙珏, 梁芳, 徐可, 万光升, 袁旭. 健脾解毒方对脾虚证荷瘤小鼠肠道菌群的调节作用. 上海中医药杂志 2018; 52: 81-85 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2018.01.025]
80 封慧, 朱欣轶, 王长松. 健脾中药对肠道微生态作用机制研究进展. 中国中医药信息杂志 2018; 25: 137-140 [DOI: 10.1159/000488968]
81 许建慧. 小檗碱抑制高脂诱导的大鼠代谢性内毒素血症及其机制的研究. 上海市: 第二军医大学 2013

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): 9-17

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i1.9

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

基础研究 BASIC RESEARCH

miR-132-3p靶向调控*Gab2*抑制胃癌细胞增殖、迁移及侵袭分子机制的研究

汪根良, 华崇俊, 张向明, 范红娟

汪根良, 华崇俊, 张向明, 范红娟, 金华市中心医院金西院区婺城区第一人民医院内科 浙江省金华市 321075

汪根良, 副主任医师, 研究方向为消化内科与心血管疾病诊治.

作者贡献分布: 汪根良与华崇俊所作贡献均等; 此课题由汪根良, 华崇俊, 张向明及范红娟设计; 研究过程由汪根良, 华崇俊, 张向明及范红娟操作完成; 研究所用试剂及分析工具由张向明提供; 数据分析由汪根良, 华崇俊及张向明完成; 本论文写作由汪根良, 华崇俊, 张向明及范红娟完成.

通讯作者: 汪根良, 副主任医师, 321075, 浙江省金华市汤溪镇琳湖路, 金华市中心医院金西院区婺城区第一人民医院内科. 13982384@qq.com

收稿日期: 2019-11-29
修回日期: 2019-12-20
接受日期: 2019-12-29
在线出版日期: 2020-01-08

MiR-132-3p inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting *Gab2*

Gen-Liang Wang, Chong-Jun Hua, Xiang-Ming Zhang, Hong-Juan Fan

Gen-Liang Wang, Chong-Jun Hua, Xiang-Ming Zhang, Hong-Juan Fan, Department of Internal Medicine, The First People's Hospital of Wucheng District, Jinxi Central Hospital, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321075, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Gen-Liang Wang, Deputy Chief Physician, Department of Internal Medicine, The First People's Hospital of Wucheng District, Jinxi Central Hospital, Jinhua Central Hospital, Linhu Road, Tangxi Town, Jinhua 321075, Zhejiang Province, China. 13982384@qq.com

Received: 2019-11-29
Revised: 2019-12-20
Accepted: 2019-12-29
Published online: 2020-01-08

Abstract

BACKGROUND

MicroRNA-132-3p (miR-132-3p) is under-expressed in tumors, but the regulatory mechanism of miR-132-3p in the development of gastric cancer (GC) has not yet been elucidated. Starbase target gene prediction indicated that *Gab2* may be a target gene of miR-132-3p. We hypothesized that miR-132-3p may affect the proliferation, migration, and invasion of GC cells by regulating *Gab2* expression.

AIM

To investigate the regulatory effect of miR-132-3p on *Gab2* expression and its effects on the proliferation, migration, and invasion of GC cells.

METHODS

The expression levels of miR-132-3p and *Gab2* in normal gastric mucosal epithelial cell line GES1 and human GC cell lines SGC-7901, MKN45, and BGC-823 were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and Western blot. BGC-823 cells were then used in subsequent studies. MiR-132-3p mimic (miR-132-3p group), negative control (miR-NC group), miR-132-3p and pcDNA (miR-132-3p + pcDNA group), and miR-132-3p and pcDNA-Gab2 (miR-132-3p + pcDNA-Gab2 group) were then transfected into BGC-823 cells, and the transfection efficiency was verified by qRT-PCR and Western blot. MTT assay was used to measure the survival rate of each group, and Transwell assay was performed to detect cell migration and invasion. Starbase prediction showed that *Gab2* is a potential target gene of miR-132-3p. BGC-823 cells were then transfected with luciferase reporter vectors carrying the 3′-UTR of wild-type *Gab2* gene and miR-132-3p target sequence mutant vector and corresponding miRNA. Dual luciferase reporter assay was used to detect luciferase activity. The expression levels of CyclinD1, N-cadherin, P21, and E-cadherin were detected by Western blot.

RESULTS

Compared with GES1 cells, the expression levels of miR-132-3p in SGC-7901, MKN45, and BGC-823 cells were significantly decreased ($P < 0.05$), and the expression level of *Gab2* was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the miR-NC group, the cell survival rate of the miR-132-3p group was significantly decreased ($P < 0.05$), the number of migrated cells and the number of invading cells were significantly decreased ($P < 0.05$), the expression levels of CyclinD1 and N-cadherin were significantly decreased ($P < 0.05$), and the expression levels of P21 and E-cadherin protein were significantly increased ($P < 0.05$). Dual luciferase reporter experiments confirmed that miR-132-3p could target the *Gab2* gene. Compared with the miR-132-3p + pcDNA group, the cell survival rate of the miR-132-3p + pcDNA-Gab2 group was significantly increased ($P < 0.05$), the number of migrated cells and the number of invading cells were significantly increased ($P < 0.05$), the expression levels of CyclinD1 and N-cadherin protein were significantly increased ($P < 0.05$), and the expression levels of P21 and E-cadherin protein were significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

MiR-132-3p can inhibit the proliferation, migration, and invasion of GC cells by targeting *Gab2*.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MiR-132-3p; *Gab2*; Gastric cancer; Proliferation; Migration; Invasion

Wang GL, Hua CJ, Zhang XM, Fan HJ. MiR-132-3p inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting *Gab2*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(1): 9-17
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/9.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.9

摘要

背景

miR-132-3p在肿瘤中呈低表达, 但miR-132-3p在胃癌(gastric cancer, GC)发生过程中的调控机制尚未阐明. Starbase靶基因预测显示*Gab2*可能是miR-132-3p的靶基因. 本研究假设miR-132-3p可能通过调控*Gab2*表达从而影响GC细胞增殖、迁移及侵袭.

目的

探讨miR-132-3p对*Gab2*表达的调控作用及其对GC细胞增殖、迁移及侵袭的影响.

方法

采用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)与蛋白免疫印迹法(Western blot)分别检测正常胃黏膜上皮细胞系GES1与人GC细胞系SGC-7901、MKN45、BGC-823中miR-132-3p、Gab2的表达水平; 以BGC-823细胞为研究对象, 利用脂质体转染法分别将miR-132-3p模拟物(miR-132-3p组)、阴性对照(miR-NC组)、miR-132-3p与pcDNA (miR-132-3p+pcDNA组)、miR-132-3p与pcDNA-Gab2(miR-132-3p+pcDNA-Gab2组)转染至BGC-823细胞, 通过qRT-PCR、Western blot验证转染效果. 甲基噻唑基四唑检测各组细胞存活率; Transwell小室实验检测各组细胞迁移及侵袭; Starbase预测*Gab2*为miR-132-3p的靶基因, 分别将野生型*Gab2*基因3'UTR荧光素酶报告基因载体与miR-132-3p靶序列突变型载体及相应的miRNA转染至BGC-823细胞, 双荧光素酶报告实验检测荧光素酶活性; Western blot检测细胞周期蛋白1(CyclinD1)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、P21、上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)表达量.

结果

与GES1细胞相比, SGC-7901、MKN45、BGC-823中miR-132-3p的表达水平显著降低($P<0.05$), *Gab2*的表达水平显著升高($P<0.05$); 与miR-NC组相比, miR-132-3p组细胞存活率显著降低($P<0.05$), 迁移细胞数与侵袭细胞数显著减少($P<0.05$), CyclinD1、N-cadherin蛋白表达水平显著降低($P<0.05$), P21、E-cadherin蛋白表达水平显著升高($P<0.05$); 双荧光素酶报告实验证实miR-132-3p能够靶向调控*Gab2*基因; 与miR-132-3p+pcDNA组相比, miR-132-3p+pcDNA-Gab2组细胞存活率显著升高($P<0.05$), 迁移细胞数与侵袭细胞数显著增多($P<0.05$), CyclinD1、N-cadherin蛋白表达水平显著升高($P<0.05$), P21、E-cadherin蛋白表达水平显著降低($P<0.05$).

结论

miR-132-3p能够通过靶向调控*Gab2*而抑制GC细胞增殖、迁移及侵袭.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-132-3p; *Gab2*; **胃癌**; **增殖**; **迁移**; **侵袭**

核心提要: miR-132-3p在胃癌中表达下调, *Gab2*表达上调, 双荧光素酶报告实验证实miR-132-3p能够靶向调控*Gab2*基因, miR-132-3p过表达可通过干扰*Gab2*表达从而抑制胃癌细胞增殖、迁移及侵袭.

汪根良, 华崇俊, 张向明, 范红娟. miR-132-3p靶向调控*Gab2*抑制胃癌细胞增殖、迁移及侵袭分子机制的研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(1): 9-17
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/9.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.9

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是临床常见恶性肿瘤之一, 近年来, 我国GC发病率逐年上升, 由于GC早期症状较为隐匿导致患者确诊时已处于进展期或晚期导致患者预后不良[1]. 目前GC发病机制尚未阐明, 因而探究GC发病机制及其相关分子标志物有助于提高治疗效果及改善患者预后. miRNA可通过下调靶基因表达从而参与肿瘤发生及发展过程, 研究表明部分miRNA在GC中异常表达并可能作为GC诊断及治疗的潜在靶点[2-4]. miR-132-3p在膀胱癌细胞中呈低表达, 环状RNA DOCK1可通过靶向抑制miR-132-3p表达进而促进膀胱癌进展[5]. 研究表明miR-132-3p在GC中表达下调并可增加GC发生风险[6,7]. 但miR-132-3p在GC发生及发展过程中的作用机制尚未阐明. Starbase靶基因预测显示*Gab2*可能是miR-132-3p的靶基因, 研究表明*Gab2*在结直肠癌细胞中表达上调并可促进肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭[8]. 但miR-132-3p是否可通过调控*Gab2*表达从而参与GC发生及发展过程尚未可知. 本研究分析miR-132-3p、*Gab2*在GC中的表达情况, 探究miR-132-3p过表达对GC细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响, 通过双荧光素酶报告实验检测miR-132-3p对*Gab2*的靶向调控作用, 分析miR-132-3p影响GC增殖、迁移及侵袭的可能分子机制.

1 材料和方法

1.1 材料 人正常胃黏膜上皮细胞系GES1与人GC细胞系SGC-7901、MKN45、BGC-823均购自美国ATCC公司. 杜氏改良培养基(DMEM)、胎牛血清与胰蛋白酶购自美国Gibco公司; Lipofectamine2000与Trizol购自美国Invitrogen公司; 反转录试剂盒、荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)试剂盒购自北京天根生化科技有限公司; miR-132-3p模拟物(mimics)及其阴性对照(miR-NC)、miR-132-3p特异性寡核苷酸抑制剂(anti-miR-132-3p)及其阴性对照(anti-miR-NC)购自广州锐博生物科技有限公司; pcDNA3.1购自上海索宝生物科技有限公司; 甲基噻唑基四唑(methylthiazolyl tetrazolium, MTT)购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司; Transwell小室购自上海宇进生物科技有限公司; Matrigel基质胶购自美国BD公司; RIPA裂解液购自北京全式金生物技术有限公司; 二喹啉甲酸(bicinchoninicacid, BCA)蛋白定量检测试剂盒购自美国Sigma-Aldrich公司; 兔抗人*Gab2*抗体购自上海士锋生物科技有限公司; 兔抗人细胞周期蛋白1(CyclinD1)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、P21、上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)抗体购自美国Santa Cruz公司; 辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔二抗购自武汉博士德生物工程有限公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞转染及实验分组: 人正常胃黏膜上皮细胞系GES1与GC细胞系SGC-7901、MKN45、BGC-823放入含有10%胎牛血清的DMEM培养基培养, 置于37 ℃、5%CO_2培养箱培养, 细胞传代培养. 取对数生长期BGC-823细胞, 0.25%胰蛋白酶消化后制备细胞悬液, 接种于6孔板, 待细胞生长融合至70%时进行转染, 实验分组: NC组(未进行转染的BGC-823细胞)、miR-NC组(miR-NC转染至BGC-823细胞)、miR-132-3p组(miR-132-3p mimics转染至BGC-823细胞)、miR-132-3p+pcDNA组(miR-132-3p mimics与pcDNA共转染至BGC-823细胞)、miR-132-3p+pcDNA-Gab2组(miR-132-3p mimics与pcDNA-Gab2共转染至BGC-823细胞), 严格按照Lipofectamine2000说明书进行转染, 各组细胞转染前2 h更换为不含血清的培养基, 转染6 h后更换为DMEM完全培养基, 继续培养48 h收集细胞.

1.2.2 实时荧光定量PCR检测细胞中miR-132-3p、*Gab2* mRNA的表达水平: 采用Trizol法提取GES1、SGC-7901、MKN45、BGC-823与转染后BGC-823细胞总RNA, 应用Nanodrop2000c超微量分光光度计检测RNA浓度, 选取RNA OD_{260}/OD_{280}处于1.8-2.0之间. 根据反转录试剂盒将RNA反转录为cDNA. miR-132-3p正向引物5'-TTAAATGTCACTCCCCGCCT-3', 反向引物5'-TGCCCATTTCTCTTCCTCGT-3'; U6正向引物5'-GCTTCGGCAGCACATATACT-3', 反向引物5'-GTGCAGGGTCCGAGGT ATTC-3'; *Gab2*正向引物5'-GTGGGGGATCTGAATGTTTTTATG-3', 反向引物5'-GCCCCAGGGTAGAATGAAACG-3'; GAPDH正向引物5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3', 反向引物5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3'. 引物由上海生工生物工程股份有限公司设计合成. 参照荧光定量PCR试剂盒配置实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)反应体系, 置于ABI 7500荧光定量PCR仪检测miR-132-3p、*Gab2* mRNA相对表达量, 反应条件: 95 ℃ 2 min, 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 30 s, 72 ℃ 30 s, 共40次循环. miR-132-3p以U6为内参, Gab2以GAPDH为内参, 采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算miR-132-3p、*Gab2* mRNA的表达水平.

1.2.3 MTT检测细胞增殖: 收集各组转染后的BGC-823细胞接种于96孔板(100 μL/孔), 每组设置3个复孔, 于转染48 h时每孔加入MTT溶液20 μL(质量浓度5 mg/mL), 置于37 ℃恒温培养箱培养4 h, 离心5 min(室温条件下, 1300 r/min转速)后弃上清, 每孔加入150 μL二甲基亚砜, 室温避光孵育5 min, 应用酶标仪检测各孔吸光度值, 计算细胞存活率(%) = (各实验组OD值-空白对照组OD

值)/(正常对照组OD值-空白对照组OD值)×100%. 实验重复3次.

1.2.4 Transwell实验检测细胞迁移与侵袭: 细胞迁移实验: 收集各组BGC-823细胞(5×10^4个/mL)接种于Transwell小室的上室(200 μL/孔), Transwell小室的下室加入含有10%胎牛血清的培养液(600 μL/孔), 置于37 ℃恒温培养箱培养24 h, PBS洗涤, 多聚甲醛固定20 min, PBS洗涤, 0.1%结晶紫染液染色10 min, 显微镜下观察迁移细胞数. 细胞侵袭实验: 采用培养液(4 ℃)稀释Matrigel基质胶, 取Matrigel基质胶稀释液加入Transwell小室的上室(40 μL/孔), 后续实验步骤同细胞迁移实验, 显微镜下观察侵袭细胞数.

1.2.5 双荧光素酶报告基因检测miR-132-3p与*Gab2*靶向关系: Starbase预测显示*Gab2*的3'UTR含有miR-132-3p的互补序列, 将含有结合位点的3'UTR区序列插入荧光素酶报告基因载体构建野生型报告基因载体WT-Gab2, 利用基因突变技术将结合位点进行突变, 将含有突变位点的3'UTR区序列插入荧光素酶报告基因载体构建突变型报告基因载体MUT-Gab2, 取对数生长期BGC-823细胞, 分别将WT-Gab2、MUT-Gab2与miR-NC、miR-132-3p mimics转染至BGC-823细胞, 置于37 ℃恒温培养箱培养, 转染方法参照Lipofectamine2000转染试剂说明书, 继续培养48 h后收集细胞检测相对荧光素酶活性. 取BGC-823细胞分别将miR-NC、miR-132-3p mimics、anti-miR-NC、anti-miR-132-3p转染至BGC-823细胞, 通过蛋白免疫印迹法(Western blot)检测Gab2蛋白相对表达量.

1.2.6 Western blot检测Gab2、CyclinD1、N-cadherin、P21、E-cadherin蛋白表达: 收集GES1、SGC-7901、MKN45、BGC-823细胞及转染后各组BGC-823细胞, 加入适量RIPA裂解液提取细胞总蛋白, 根据BCA蛋白定量试剂盒检测蛋白浓度. 取50 μg蛋白上样量进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 电泳产物转移至PVDF膜, 5%脱脂奶粉封闭2 h, 置于一抗稀释液(Gab2 1:800、CyclinD1 1:1000、N-cadherin 1:1000、P21 1:500、E-cadherin 1:1000)孵育24 h(4 ℃), TBST洗涤, 孵育二抗稀释液(1:5000), 室温孵育1 h, TBST洗涤, 滴加ECL显影, 应用ImageJ软件分析各条带灰度值.

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据, 计量资料以(Mean±SD)表示且均符合正态分布, 两组间比较采用独立样本*t*检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-132-3p与*Gab2*在GC细胞系及正常胃黏膜上皮细胞系中的表达 qRT-PCR与Western blot检测结果显示, 与GES1细胞相比, SGC-7901、MKN45、BGC-823中miR-132-3p的表达水平显著降低($P<0.05$), *Gab2* mRNA及蛋白表达水平显著升高($P<0.05$), 其中miR-132-3p在BGC-823细胞中的表达水平低于其他细胞系, 因而选用BGC-823细胞进行后续研究(图1、表1).

2.2 miR-132-3p过表达对BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭的影响 qRT-PCR检测结果显示, miR-132-3p组BGC-823细胞中miR-132-3p的表达水平显著高于miR-NC组($P<0.05$), 见表2. 提示成功上调BGC-823细胞中miR-132-3p的表达. 实验结果显示, 与miR-NC组相比, miR-132-3p组细胞存活率显著降低($P<0.05$), 迁移细胞数与侵袭细胞数显著减少($P<0.05$), CyclinD1、N-cadherin蛋白相对表达量显著降低($P<0.05$), P21、E-cadherin蛋白相对表达量显著升高($P<0.05$), NC组与miR-NC组各指标间相比差异无统计学意义($P>0.05$)(图2、表2、表3).

2.3 miR-132-3p靶向调控*Gab2*的表达 Starbase预测显示*Gab2*的3'UTR中含有与miR-132-3p互补的核苷酸序列(图3A). 双荧光素酶报告结果显示, 转染克隆有Gab2-3'UTR突变型载体质粒实验中, miR-132-3p组与miR-NC组比较, 荧光素酶活性差异无显著性($P>0.05$); 转染克隆有Gab2-3'UTR载体质粒实验中, miR-132-3p组荧光素酶活性明显受到抑制, 与miR-NC组比较, 荧光素酶活性差异具有显著性($P<0.05$)(表4). Western blot检测结果显示, 与miR-NC组相比, miR-132-3p组BGC-823细胞中Gab2蛋白相对表达量显著降低($P<0.05$); 与anti-miR-NC组相比, anti-miR-132-3p组BGC-823细胞中Gab2蛋白相对表达量升高($P<0.05$)(图3B、表5).

2.4 *Gab2*过表达可逆转miR-132-3p过表达对BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭的抑制作用 实验结果显示, 与miR-132-3p+pcDNA组相比, miR-132-3p+pcDNA-Gab2组BGC-823细胞中Gab2蛋白相对表达量显著升高($P<0.05$), 细胞存活率显著升高($P<0.05$), 迁移细胞数与侵袭细胞数显著增多($P<0.05$), CyclinD1、N-cadherin蛋白相对表达量显著升高($P<0.05$), P21、E-cadherin蛋白相对表达量显著降低($P<0.05$)(图4、表6、表7).

3 讨论

GC具有发病率高、治愈率低等特点, 肿瘤细胞迁移及侵袭是促使肿瘤转移的重要原因, 研究表明miRNA可通过体调控靶基因的表达从而影响肿瘤发生及发展, GC发生发展过程涉及多种癌基因或抑癌基因等的异常表达, 部分研究结果显示miRNA可通过靶向调控靶基因表达从而影响GC发生及转移过程[9-11]. 但仍有部分

表 1　miR-132-3p与*Gab2*在胃癌细胞系及正常胃黏膜上皮细胞系中的表达(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-132-3p	*Gab2* mRNA	Gab2蛋白
GES1	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.06	0.55 ± 0.06
SGC-7901	0.65 ± 0.07[a]	1.23 ± 0.10[a]	0.71 ± 0.03[a]
MKN45	0.58 ± 0.05[a]	1.32 ± 0.13[a]	0.76 ± 0.05[a]
BGC-823	0.41 ± 0.02[a]	2.57 ± 0.15[a]	0.95 ± 0.10[a]
*F*值	156.000	338.853	57.512
*P*值	0.000	0.000	0.000

与GES1细胞相比, [a]*P*<0.05.

表 2　miR-132-3p过表达对胃癌BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-132-3p	细胞存活率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
NC组	0.45 ± 0.03	100.03 ± 10.25	113.25 ± 10.24	126.57 ± 11.16
miR-NC组	0.47 ± 0.02	99.67 ± 11.03	110.49 ± 11.03	120.49 ± 10.41
miR-132-3p组	3.12 ± 0.59[a]	46.25 ± 10.54[a]	56.27 ± 9.57[a]	62.47 ± 10.06[a]
*F*值	182.264	76.543	87.625	101.175
*P*值	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05.

表 3　细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达量(mean ± SD, n = 9)

组别	CyclinD1	N-cadherin	P21蛋白	E-cadherin
NC组	0.85 ± 0.13	0.95 ± 0.16	0.43 ± 0.02	0.52 ± 0.05
miR-NC组	0.86 ± 0.12	0.92 ± 0.18	0.45 ± 0.05	0.55 ± 0.08
miR-132-3p组	0.42 ± 0.02[a]	0.46 ± 0.03[a]	1.02 ± 0.10[a]	0.98 ± 0.13[a]
F	53.744	34.579	234.907	69.314
P	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白.

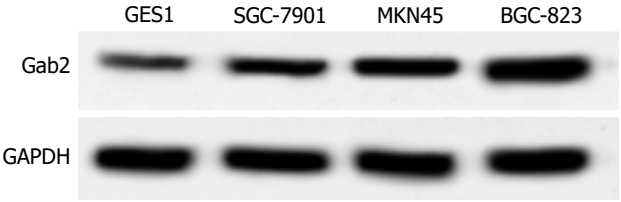


图 1　Gab2蛋白免疫印迹图.

miRNA在GC中的调控作用尚未阐明.

miR-132-3p在恶性间皮瘤中呈低表达并可能作为肿瘤诊断生物标志物[12]. miR-132-3p在骨肉瘤细胞中的表达水平降低, 长链非编码RNA可能通过靶向抑制miR-132-3p的表达从而促进骨肉瘤发生及发展[13,14]. 本研究结果显示miR-132-3p在GC细胞中的表达水平显著降低, miR-132-3p过表达可抑制GC细胞增殖, 提示miR-132-3p过表达可减弱GC细胞增殖能力. 研究表明CyclinD1可通过与细胞周期依赖蛋白激酶4/6结合形成复合物从而促进细胞周期由G1期进入S期, 促进细胞增殖, P21可负向调控细胞周期, 抑制细胞增殖[15]. 本研究结果显示miR-132-3p过表达可促进P21表达及抑制CyclinD1表达, 提示miR-132-3p过表达可能通过上调P21表达及下调CyclinD1表达从而抑制GC细胞增殖. 研究表明上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)可促进肿瘤细胞迁移及侵袭, E-cadherin是上皮表型标志物, E-cadherin的缺失可促进EMT发生进而促进GC细胞迁移及侵袭, N-cadherin是间质标记物, 其表达量升高可促进GC细胞迁移及侵袭[16]. 本研究结果显示miR-132-3p

表 4　双荧光素酶报告实验(mean ± SD, *n* = 9)

组别	WT-Gab2	MUT-Gab2
miR-NC组	1.01 ± 0.05	1.02 ± 0.06
miR-132-3p组	0.56 ± 0.08[a]	1.04 ± 0.11
*t*值	14.310	0.479
*P*值	0.000	0.639

与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05. WT-Gab2: Gab2的野生型载体; MUT-Gab2: Gab2的突变型载体.

表 5　Gab2蛋白相对表达量(mean ± SD, *n* = 9)

组别	Gab2蛋白
miR-NC组	0.82 ± 0.13
miR-132-3p组	0.35 ± 0.02[a]
anti-miR-NC组	0.79 ± 0.11
anti-miR-132-3p组	1.03 ± 0.08[c]
*F*值	82.081
*P*值	0.000

与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05; 与anti-miR-NC组相比, [c]*P*<0.05.

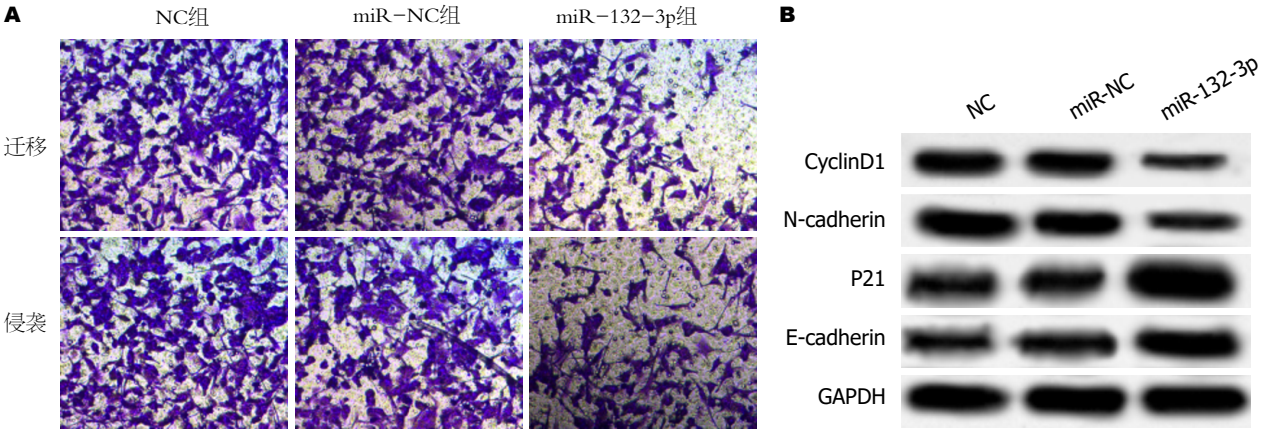


图 2　miR-132-3p过表达对胃癌BGC-823细胞迁移及侵袭的影响. A: 细胞迁移及侵袭图; B: 细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白免疫印迹图. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白.

过表达可减少GC细胞迁移与侵袭数目, N-cadherin蛋白表达量显著降低, E-cadherin蛋白表达量显著升高, 提示miR-132-3p过表达可能通过上调E-cadherin表达及下调N-cadherin表达而抑制EMT发生进而抑制GC细胞迁移及侵袭.

*Gab2*在肺癌细胞中表达上调, 抑制*Gab2*表达可促进细胞凋亡[17]. *Gab2*在结直肠癌组织中高表达并可能促进肿瘤发生及发展过程[18]. 相关报道指出干扰*Gab2*表达可抑制骨肉瘤细胞迁移及侵袭[19]. 本研究结果显示*Gab2*在GC细胞中的表达水平显著升高, 与相关文献报道相似[20]. 提示*Gab2*表达量升高可能促进GC发生及转移. 本研究通过双荧光素酶报告实验与Western blot实验结果证实miR-132-3p靶向结合*Gab2*并可负向调控*Gab2*的表达, 进一步研究结果显示*Gab2*过表达联合miR-132-3p过表达后GC细胞存活率显著升高, 迁移细胞数与侵袭细胞数均显著增多, CyclinD1、N-cadherin蛋白表达水平显著升高, P21、E-cadherin蛋白表达水平降低, 说明*Gab2*过表达可逆转miR-132-3p过表达对BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭的抑制作用. 提示miR-132-3p过表达可通过下调*Gab2*表达从而抑制GC细胞增殖、迁移及侵袭.

综上所述, miR-132-3p在GC细胞中表达水平降低

表 6　Gab2过表达可逆转miR-132-3p过表达对BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭的抑制作用(mean ± SD, *n* = 9)

组别	Gab2蛋白	细胞存活率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
miR-132-3p+pcDNA组	0.38 ± 0.03	49.13 ± 9.58	57.28 ± 8.57	61.32 ± 10.12
miR-132-3p+pcDNA-Gab2组	1.03 ± 0.10[a]	89.67 ± 10.15[a]	98.57 ± 11.24[a]	100.24 ± 12.27[a]
*t*值	18.678	8.714	8.764	7.341
*P*值	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-132-3p+pcDNA组相比, [a]*P*<0.05.

表 7　细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达量(mean ± SD, *n* = 9)

组别	CyclinD1	N-cadherin	P21蛋白	E-cadherin
miR-132-3p+pcDNA组	0.45 ± 0.03	0.44 ± 0.02	1.05 ± 0.12	0.97 ± 0.15
miR-132-3p+pcDNA-Gab2组	1.04 ± 0.10[a]	0.98 ± 0.13[a]	0.71 ± 0.06[a]	0.57 ± 0.03[a]
*t*值	16.954	12.317	7.603	7.845
*P*值	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-132-3p+pcDNA组相比, [a]*P*<0.05. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白.

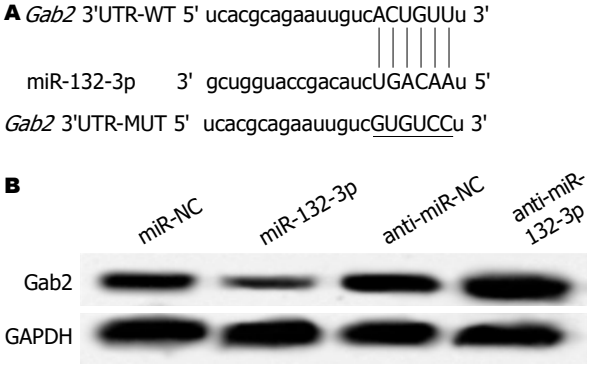


图 3　miR-132-3p靶向调控Gab2的表达. A: *Gab2*的3'UTR中含有与miR-132-3p互补的核苷酸序列; B: Gab2蛋白免疫印迹图. WT: 野生型; MUT: 突变型.

从而促进GC细胞增殖、迁移及侵袭, 其作用机制可能与miR-132-3p靶向负调控*Gab2*表达有关, miR-132-3p过表达可抑制*Gab2*表达进而减弱GC细胞增殖、迁移及侵袭能力, 可为GC靶向治疗提供潜在靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)发病率逐年升高, 但GC发生及发展的分子机制尚未阐明, 已有研究报道显示miRNA异常表达可调控GC细胞增殖、迁移及侵袭, 但仍有部分miRNA在GC发生过程中的作用机制尚未可知.

实验动机

miR-132-3p在GC中的表达下调, 但miR-132-3p在GC发生发展过程中的作用机制尚未阐明. 既往研究显示miR-132-3p在肿瘤发生过程可能发挥抑癌作用. 因而探究miR-132-3p在GC发生及发展中的作用机制对GC诊断及治疗均具有重要意义.

实验目标

miR-132-3p过表达可通过抑制*Gab2*表达从而抑制GC细胞增殖、迁移及侵袭, 为GC靶向治疗提供潜在靶点.

实验方法

qRT-PCR与Western blot检测GC细胞中miR-132-3p与*Gab2*的表达, 选用低表达量的BGC-823细胞为研究对象, 分别将miR-132-3p mimics转染至细胞中, MTT法检测细胞增殖能力; Transwell小室实验检测细胞迁移及侵袭能力; 双荧光素酶报告实验验证miR-132-3p与*Gab2*的靶向调控作用; pcDNA-Gab2与miR-132-3p mimics共转染至BGC-823细胞, 采用MTT法、Transwell小室检测细胞增殖、迁移及侵袭能力; Western blot法检测各组细胞中增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达.

实验结果

miR-132-3p在GC细胞系中表达水平降低, *Gab2*的表达水平升高, miR-132-3p过表达可抑制BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭, 抑制CyclinD1、N-cadherin蛋白表达, 促进P21、E-cadherin蛋白表达. 双荧光素酶报告实验证实miR-132-3p能够靶向结合*Gab2*, 并可负向调控*Gab2*的

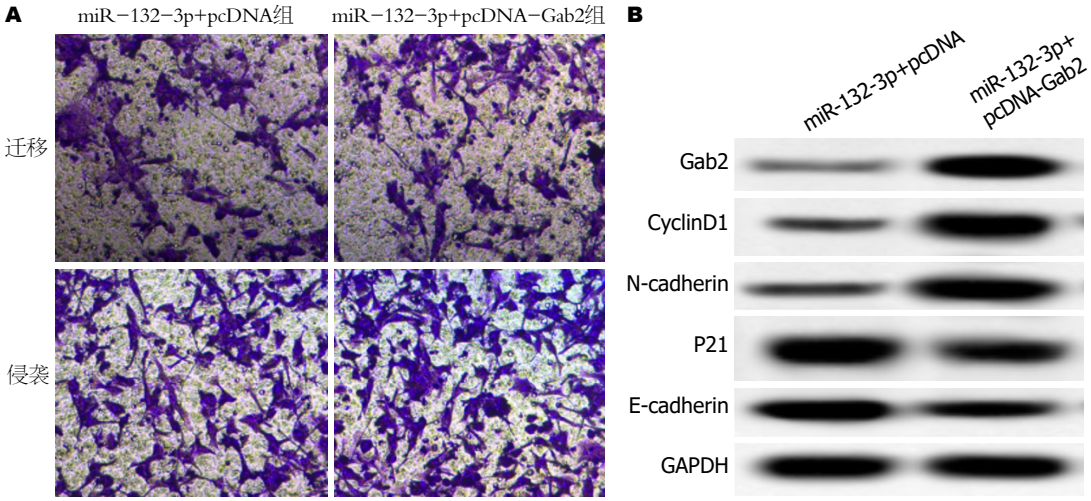


图 4　Gab2过表达对细胞迁移与侵袭的影响. A: 细胞迁移与侵袭; B: 细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白免疫印迹图. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白.

表达. *Gab2*过表达可逆转miR-132-3p过表达对BGC-823细胞增殖、迁移及侵袭的抑制作用.

实验结论

miR-132-3p的表达水平显著降低, 上调miR-132-3p表达可靶向干扰*Gab2*表达从而减弱GC细胞增殖、迁移及侵袭能力.

展望前景

miR-132-3p上游调控基因LncRNA尚未可知, miR-132-3p通过调控*Gab2*基因表达而发挥作用, 但其是否可通过调控相关信号通路从而发挥作用尚未可知, 还需进行体内移植瘤实验验证miR-132-3p的抗癌作用, miR-132-3p可能作为GC治疗的靶标基因.

4　参考文献

1 李帅, 李迪诺, 袁超凡, 梁旭, 王玉彬. miR-98-5p靶向调控AKT2基因对人胃癌MGC803细胞增殖的影响. 山东大学学报: 医学版 2016; 54: 27-31 [DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2015.1266]
2 Pileczki V, Cojocneanu-Petric R, Maralani M, Neagoe IB, Sandulescu R. MicroRNAs as regulators of apoptosis mechanisms in cancer. *Clujul Med* 2016; 89: 50-55 [PMID: 27004025 DOI: 10.15386/cjmed-512]
3 Shin VY, Chu KM. MiRNA as potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10432-10439 [PMID: 25132759 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10432]
4 李芳芳, 张振, 王鹏, 马磊. miR-15b-5p靶向HDGF抑制胃癌细胞增殖并促进凋亡. 现代肿瘤医学 2019; 27: 2826-2831 [DOI: 10.3969 / j.issn.1672-4992.2019.16.006]
5 Liu P, Li X, Guo X, Chen J, Li C, Chen M, Liu L, Zhang X, Zu X. Circular RNA DOCK1 promotes bladder carcinoma progression via modulating circDOCK1/hsa-miR-132-3p/Sox5 signalling pathway. *Cell Prolif* 2019; 52: e12614 [PMID: 30983072 DOI: 10.1111/cpr.12614]
6 Wu R, Li F, Zhu J, Tang R, Qi Q, Zhou X, Li R, Wang W, Hua D, Chen W. A functional variant at miR-132-3p, miR-212-3p, and miR-361-5p binding site in CD80 gene alters susceptibility to gastric cancer in a Chinese Han population. *Med Oncol* 2014; 31: 60 [PMID: 24981235 DOI: 10.1007/s12032-014-0060-2]
7 Zhang T, Liu C, Huang S, Ma Y, Fang J, Chen Y. A Downmodulated MicroRNA Profiling in Patients with Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 1526981 [PMID: 28546810 DOI: 10.1155/2017/1526981]
8 丁陈波, 冯继红, 杨丽文, 李龙梅, 李姗姗, 陈超, 罗军敏. Gab2过表达对人结直肠癌SW480细胞株增殖和迁移的影响. 中国免疫学杂志 2015; 31: 1210-1213 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2015.09.013]
9 樊瑞智, 李海青, 曹允友, 徐溢新, 宋虎, 白津, 徐为, 郑骏年, 宋军. 微小RNA-30a靶向调控Snail影响胃癌SGC7901细胞迁移和侵袭能力. 中华实验外科杂志 2017; 34: 1919-1921 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.11.033]
10 苟兰琼, 何平, 郑连喜, 陈宗万, 屈敏, 杨科, 弓达秀. 胃癌中miR-216a表达的变化及其对胃癌细胞侵袭的靶向调控作用. 川北医学院学报 2019; 34: 347-350 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2019.04.07]
11 陈治宇, 王辰辰, 胡健, 赵晓莹, 李文桦, 朱晓东. miR-26a靶向MMP16参与调控胃癌细胞侵袭作用研究. 中国癌症杂志 2016; 26: 813-819 [DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.10.002]
12 Weber DG, Gawrych K, Casjens S, Brik A, Lehnert M, Taeger D, Pesch B, Kollmeier J, Bauer TT, Johnen G, Brüning T. Circulating miR-132-3p as a Candidate Diagnostic Biomarker for Malignant Mesothelioma. *Dis Markers* 2017; 2017: 9280170 [PMID: 28321148 DOI: 10.1155/2017/9280170]
13 Guan H, Shang G, Cui Y, Liu J, Sun X, Cao W, Wang Y, Li Y. Long noncoding RNA APTR contributes to osteosarcoma progression through repression of miR-132-3p and upregulation of yes-associated protein 1. *J Cell Physiol* 2019; 234: 8998-9007 [PMID: 30317613 DOI: 10.1002/jcp.27572]
14 Li G, Liu K, Du X. Long Non-Coding RNA TUG1 Promotes Proliferation and Inhibits Apoptosis of Osteosarcoma Cells by Sponging miR-132-3p and Upregulating SOX4 Expression. *Yonsei Med J* 2018; 59: 226-235 [PMID: 29436190 DOI: 10.3349/ymj.2018.59.2.226]
15 余钧辉, 孙学军, 郑见宝, 王孝珑, 魏光兵, 高琪, 王恺. 上调miR-181a对胃癌细胞AGS增殖和凋亡的影响. 西安交通大学学报(医学版) 2016; 37: 652-657 [DOI: 10.7652/jdyxb201605008]
16 Yu S, Zhang Y, Li Q, Zhang Z, Zhao G, Xu J. CLDN6 promotes tumor progression through the YAP1-snail1 axis in gastric cancer. *Cell Death Dis* 2019; 10: 949 [PMID: 31827075

DOI: 10.1038/s41419-019-2168-y]
17 范亚峰, 崔晓燕, 虞中平, 李海燕, 张开明. Gab2基因在肺癌细胞表达及对癌细胞凋亡及Wnt/β-catenin信号通路的影响. 肿瘤学杂志 2019; 25: 213-217 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.03.B008]
18 丁陈波, 冯继红, 于伟娜, 高绍莹, 徐林, 陈超, 罗军敏. Gab2在结直肠癌组织中的表达及其意义. 中国免疫学杂志 2015; 31: 160-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2015.02.004]
19 平勇, 邸平山, 李卫兵, 李凤梅, 陈为一, 陈萍萍. Gab2在人骨肉瘤细胞U2-OS中的表达及意义. 中国病理生理杂志 2015; 31: 568-571 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2015.03.033]
20 陈美玲, 姜迎宵, 王淑晓, 孙秀宁, 张小茜, 郑书贤, 张宝刚, 史立宏. Gab2通过调节EMT促进胃癌的侵袭转移. 肿瘤防治研究 2018; 45: 381-385 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0881]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): 18-25

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i1.18

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

抗血管生成药物阿柏西普治疗转移性结肠癌疗效与安全性的Meta分析

童秀萍, 雷鑫明, 何 刘

童秀萍, 雷鑫明, 何刘, 义乌市中心医院消化内科 浙江省义乌市 322000

童秀萍, 副主任医师, 主要从事肠癌治疗方面的研究.

基金项目: 义乌市科研计划项目, No. 19–3–134.

作者贡献分布: 此课题由童秀萍设计; 研究过程, 数据分析, 写作均为童秀萍完成; 雷鑫明主要负责英文摘要的撰写; 何刘主要负责中文摘要的撰写.

通讯作者: 童秀萍, 副主任医师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院消化内科. tongxiupingtougao@163.com

收稿日期: 2019–11–18
修回日期: 2019–12–09
接受日期: 2019–12–29
在线出版日期: 2020–01–08

Meta-analysis of safety and efficacy of antiangiogenic drug aflibercept for metastatic colorectal cancer

Xiu-Ping Tong, Xin-Ming Lei, Liu He

Xiu-Ping Tong, Xin-Ming Lei, Liu He, Department of Gastroenterology, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Supported by: Yiwu Scientific Research Project, No. 19-3-134.

Corresponding author: Xiu-Ping Tong, Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, Yiwu Central Hospital, No. 699, Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. tongxiupingtougao@163.com

Received: 2019-11-18
Revised: 2019-12-09
Accepted: 2019-12-29
Published online: 2020-01-08

Abstract

BACKGROUND

Numerous studies have reported that the combination of arbacicept and FOLFOX4/FOLFIRI regimen can more effectively treat metastatic colon cancer (mCRC). In the preset study, we performed a meta-analysis to assess the efficacy and safety of arbacicept for mCRC to provide an evidence-based medicine related basis for the application of this drug.

AIM

To systematically assess the clinical efficacy and safety of aflibercept for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) by meta-analysis.

METHODS

Controlled trials that involved aflibercept with FOLFOX4/FOLFIRI regimen for treating mCRC from January 2009 to January 2019 were searched, covering China HowNet database, Weipu database, Wanfang database, China Biomedical Literature database, PubMed, as well as The Cochrane Library and EMBASE. The retrieved studies were evaluated according to the Cochrane Systematic Evaluation Manual. A meta-analysis was performed with RevMan5.3 software and 95% confidence interval (CI) estimation.

RESULTS

Five studies were included. The results of the meta-analysis showed that the 3-year overall survival rate and 3-year recurrence-free survival rate were significantly higher in the study group than in the control group (OR [odds ratio] = 0.52, 95%CI: 0.35-0.79, P = 0.002; OR = 0.63, 95%CI: 0.45-0.89, P = 0.008). Compared with the control group, the study group had fewer adverse events (OR = 0.58, 95%CI: 0.40-0.84, P = 0.004). Furthermore, the study group had a significantly lower incidence of diarrhea, leukopenia, loss of appetite, and nausea and vomiting than the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

Aflibercept with FOLFOX4/FOLFIRI regimen has better efficacy and adverse event profile for treatment of refractory mCRC than FOLFOX4/FOLFIRI alone.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metastatic colorectal cancer; Aflibercept; FOLFOX4/FOLFIRI; Meta-analysis

Tong XP, Lei XM, He L. Meta-analysis of safety and efficacy of antiangiogenic drug aflibercept for metastatic colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(1): 18-25
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/18.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.18

摘要

背景

目前国内外较多研究发现阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)具有比较好的疗效, 本研究在国内外多项研究的基础上, 对于其疗效和安全性进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据.

目的

运用Meta分析系统性研究和评价阿柏西普在治疗mCRC中的治疗效果和安全性.

方法

检索从2009-01/2019-01阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC的对照试验, 包括: 中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、The Cochrane Library和EMBASE, 以Cochrane系统评价手册为文献评价标准对于文献进行评价, 对于所筛选的文献用Revman 5.3软件进行Meta分析, 95%可信区间估计.

结果

本研究共纳入5篇文献, Meta分析结果表明: 实验组患者在3年总生存率和3年无进展生存率方面的生存率高于对照组, 差异有统计学意义(OR = 0.52, 95%CI: 0.35-0.79, P = 0.002; OR = 0.63, 95%CI: 0.45-0.89, P = 0.008). 实验组患者在总不良反应方面的发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义(OR = 0.58, 95%CI: 0.40-0.84, P = 0.004), 在腹泻、白细胞减少、食欲减退、恶心呕吐发生率均低于对照组, 二者差异有统计学意义(P<0.05).

结论

阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC较FOLFOX4/FOLFIRI治疗mCRC的效果好且安全性较高.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠癌; 阿柏西普; FOLFOX4/FOLFIRI; Meta分析

核心提要: 目前国内外较多研究发现阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结肠癌具有比较好的疗效, 但此类研究样本量太少且无国内对于此类研究的系统性评价报道也相对较少, 本研究在国内外多项研究的基础上, 对于其疗效和安全性进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据.

童秀萍, 雷鑫明, 何刘. 抗血管生成药物阿柏西普治疗转移性结肠癌疗效与安全性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(1): 18-25
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/18.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.18

0 引言

结肠癌(colorectal cancer, CRC)在全世界非常常见, 其发生率仅次于肺癌和肝癌, 每年全世界范围内新增的CRC的病例在100万以上, 且大约有一半以上的CRC患者在确诊时已经存在远处转移的情况, 故全世界每年CRC患者的死亡率有逐渐上升的趋势[1]. 现随着人们的保健意识提高, 且伴随着世界医疗、卫生技术的发展, 我国针对CRC的诊疗水平较前有了明显的提升[2]. 然而, 由于目前人们还缺乏体检意识, 且早期CRC并无明显特征性表现, 故众多患者在确诊CRC后已经处于晚期, 且伴多处转移, 此类患者已无法通过手术根治CRC[3]. 对于CRC的患者来说, 以往多采用单纯化疗, 主要以FOLFOX4/FOLFIRI方案为代表, 然而疗效往往不尽如人意[4], 近年来, 已有众多研究发现, 靶向药物能明显提高转移性结肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者的预后, 其主要包括抗血管内皮生长因子(anti-vascular endothelial growth factor, VEGF)抗体及抗表皮生长因子受体抗体[5]. 目前国内外较多研究发现阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC具有比较好的疗效, 但此类研究样本量太少且无国内对于此类研究的系统性评价报道也相对较少, 本研究在国内外多项研究的基础上, 对于其疗效和安全性进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 检索方法: 检索国内外公开数据库, 检索时间范围为2009-01/2019-01. 检索词主要为: “aflibercept”、“metastatic colorectal cancer”和“阿柏西普”、“结肠癌”. 检索员至少为2人, 检索的数据库主要包括: 中

文数据库中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、国外数据库PubMed、The Cochrane Library和EMBASE. 检索语种主要为英文和中文并从中多次选择直至选出最佳的文献.

1.1.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)所选择的研究对象必须通过手术病理标本, 肠镜病理标本, 或者影像学确诊为CRC; (2)所选择的研究对象必须无法手术, 且伴有远处转移; (3)所选择对象需排除其它治疗方式. 排除标准: (1)确诊对象非初诊或者不符合CRC诊断标准的患者; (2)动物实验; (3)不存在远处转移、且以往接受过手术治疗方式的研究对象; (4)样本量过小, 随访时间过短, 失访率过高且观察指标过少的研究对象.

1.2 方法

1.2.1 干预方法: 阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI为试验组; FOLFOX4/FOLFIRI组为对照组; 两组患者在一般资料方面如: 年龄、性别、病理类型等方面差异无统计学意义(P>0.05), 试验组和对照组具有可比性.

1.2.2 结局指标: 3年总生存率, 3年无进展生存率, 不良反应: 腹泻、白细胞减少、食欲减退、恶心呕吐等发生率.

1.2.3 相关文献评价: 以Cochrane系统评价手册为文献评价标准[6], 由2名研究者对选中的文献进行筛选和评价并相互核对, 对于结论不一致的文献, 通过征求第三方、文献作者的意见的方式得出最终结论. 评价标准主要包括6个方面: (1)实验类型; (2)对于失访患者的描述情况; (3)对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法; (4)随机分配方法; (5)分配方案隐藏.

统计学处理 用RevMan 5.3进行Meta分析. 采用OR值及其95%CI描述, 采用χ^2检验各研究间异质性, 并主要用I^2来评价异质性大小. 当I^2<50%, P>0.1时, 则提示各研究之间异质性较低或者异质性不存在, 此时Meta分析采用固定效应模型. 然而当I^2≥50%, P≤0.1时, 则提示异质性较高, 此时Meta分析采用随机效应模型, 最终运用漏斗图进行偏倚评价.

2 结果

2.1 文献搜索结果和文献、患者基本情况 按照以上关键词搜索各个数据库, 得出总文献361篇, 将所有的重复文献, 会议记录, 系统评价及综述剔除后得到文献19篇, 再通过文章标题、摘要及全文后最终得到5篇文献[7-11]. 实验组共1362例, 对照组共741例, 4篇文献实验方法为随机对照实验, 其余1篇为非随机对照实验. 其中3篇文献质量评价为B级, 其余2篇文献分别为A、C级, 各文献、患者基本情况分别见表1和表2, 文献评价见图1, 具体搜索过程详见图2.

2.2 Meta分析情况

2.2.1 3年总生存率: 对实验组和对照组组间异质性检测得出P<0.00001, I^2 = 98%, 存在异质性, 则用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示OR = 0.52, 95%CI: 0.35-0.79, P = 0.002, 两组差异有统计学意义(P<0.05)(图3).

2.2.2 3年无进展生存率: 对实验组和对照组组间异质性检测得出P<0.00001, I^2 = 98%, 存在异质性, 则用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示OR = 0.63, 95%CI: 0.45-0.89, P = 0.008, 两组差异有统计学意义(P<0.05)(图4).

2.2.3 不良反应比较: 对实验组和对照组组间异质性检测得出P<0.00001, I^2 = 85%, 存在异质性, 则用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示OR = 0.58, 95%CI: 0.40-0.84, P = 0.004, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 常见的不良反应主要包括: 腹泻、白细胞减少、食欲减退、恶心呕吐. Meta分析提示: 实验组中以上不良反应的发生率均低于对照组, 两组差异均有统计学意义(P<0.05)(图5-9).

2.2.4 发表偏倚评价: 各个研究漏斗图显示散点基本对称并且呈倒漏斗状分布, 故漏斗图提示无偏倚(图10).

3 讨论

CRC发病率仅次于肺癌及肝癌, 在全世界非常常见, 目前全球每年新增的确诊CRC的人数在120万左右, 然而由于国内人们体检意识不强, 且CRC早期并无明显特异性临床表现, 仅仅表现为排便习惯改变, 故很多患者在确诊为CRC时已经处于晚期[12]. 以往晚期CRC的治疗方案以化疗为主, 其一线治疗方案主要为FOLFOX4及FOLFIRI化疗方案, 但其疗效往往不佳且副作用大, 现越来越多研究发现, 肿瘤的生长, 转移与肿瘤内新生血管的形成有着密切的关系, 且抗血管生成药物的广泛应用给众多CRC的患者带来福音[13].

阿柏西普作为抗肿瘤血管生成药物的代表药物之一, 是一种基因重组的、可溶的、完全性人源化VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)融合蛋白. 目前阿柏西普在国外应用非常广泛, 主要应用于眼科和CRC两大领域, 美国FDA和EMA于2012年批准阿柏西普联合FOLFIRI治疗对于奥沙利铂耐药的mCRC患者的治疗, 目前仍有大量的相关研究正在进展当中.

阿柏西普具有较强的抗肿瘤作用. 由IgG1的Fc段和VEGFR的胞外结构域融合形成的一种基因重组的可溶性VEGFR融合蛋白, Khayat等[14]进行的Ⅰ期临床研究发现, 阿柏西普联合FOLFIRI方案治疗转移性结直肠癌具有良好的安全性和疗效, 其中接受阿柏西普联合FOLFIRI方案治疗的患者中位治疗疾病控制率为13%, 周期数为12, 明显好于FOLFIRI组. Van Cutsem等[12]进行了有关一项阿柏西普联Ⅰ期研究, 此研究实验组用阿柏西普联合FOLFIRI方案治疗, 对照组用单纯

表 1　文献基本情况

作者	出版年份	随机方法	实验类型	分配隐藏	盲法	失访
Chibaudel等[7]	2019	未描述	随机对照实验	未描述	未描述	描述
Yusof等[8]	2016	未描述	随机对照实验	未描述	未描述	描述
Li等[9]	2018	未描述	随机对照实验	未描述	未描述	描述
Tang等[10]	2012	随机数字表	随机对照实验	描述	描述	描述
Lambrechts等[11]	2015	非随机	非随机对照实验	未描述	未描述	描述

表 2　患者基本情况

作者	治疗方法	每组人数 (人)	平均年龄(岁)	随访时间(月)	并发症人数 (人)	3年总生存率 (%)	3年总生存人数(人)	3年无进展生存率(%)	3年无进展生存人数(人)
Chibaudel等[7]	实验组	522	52(35–75)	52	152	51	267	30	154
	对照组	522	62(33–85)	37	178	42	218	14	72
Yusof等[8]	实验组	285	54.5 ± 13.2	36 ± 12	123	57	148	44	125
	对照组	285	49.1 ± 11.3	42 ± 11	185	44	125	22	63
Li等[9]	实验组	175	55(27–63)	58 ± 6	92	59	103	55	96
	对照组	175	52.5(35–75)	45 ± 18	103	55	97	32	56
Tang等[10]	实验组	320	52.5	39	52	75	239	55	175
	对照组	253	52	41	100	44	112	34	86
Lambrechts等[11]	实验组	510	56.5 ± 13.5	46.1	175	57	291	49	254
	对照组	498	57.5 ± 14.5	45.3	198	25	123	13	63

实验组治疗方法: 阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI治疗; 对照组治疗方法: FOLFOX4/FOLFIRI治疗.

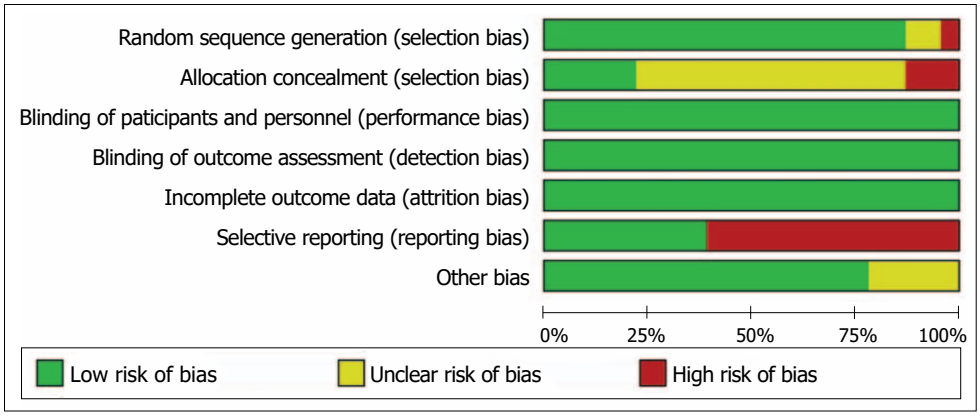


图 1　各文献质量评价图.

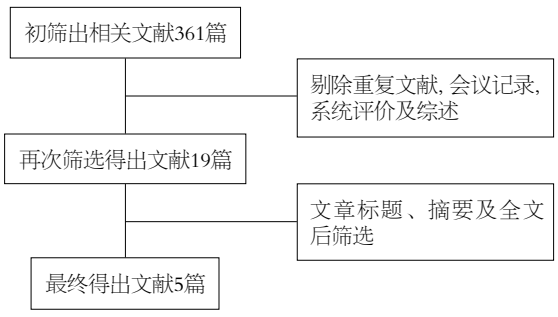


图 2　文献搜索流程图.

FOLFIRI治疗, 发现实验组患者的疾病控制率为75%, 实验组患者的中位治疗周期为10, 实验组患者中位无进展生存时间为7.59 mo(95%CI: 2.33-9.59), 而中位无进展生存期明显长于单纯FOLFIRI治疗晚期结直肠癌的患者(2.5-5.1 mo)[15-17]. 在Yoshino等[15]研究的一项有关阿柏西普的III期临床试验中共1226例转移性结直肠癌患者入组. 将所有入组患者按1:1随机分配到阿柏西普联合FOLFIRI组和安慰剂联合FOLFIRI组, 研究结果发现, 实验组较对照组中位总生存、无进展生存时间明显延长

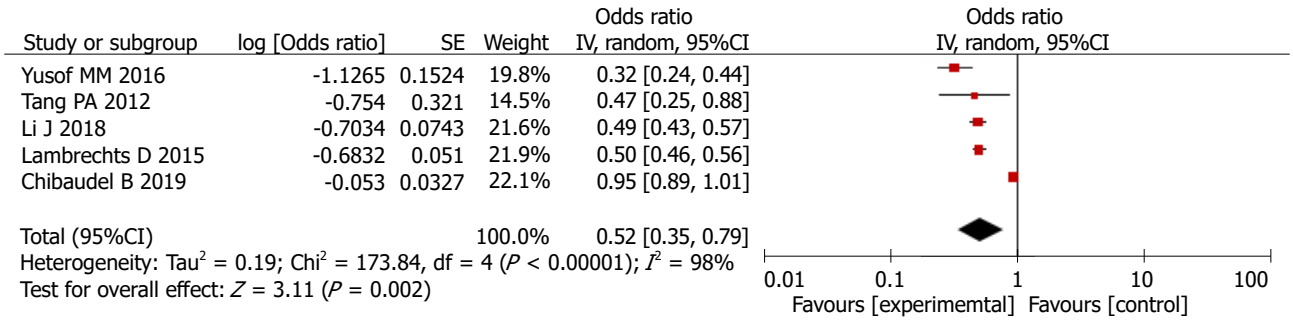


图 3　3年总生存率比较.

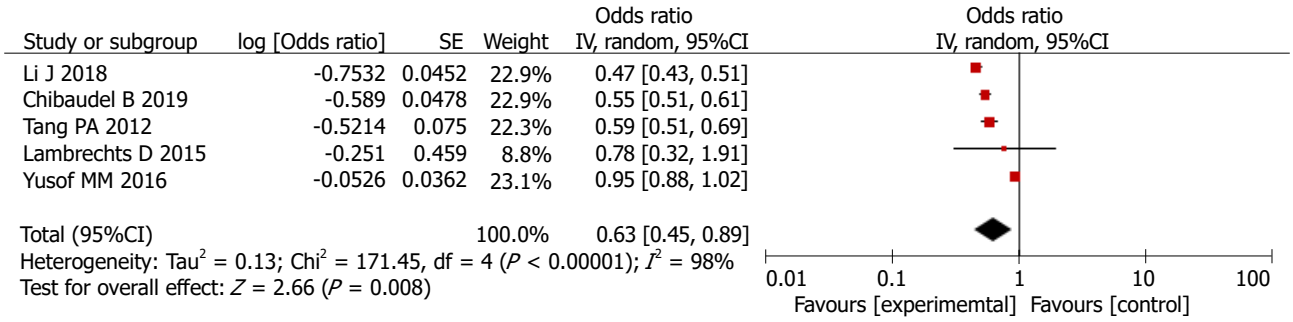


图 4　3年无瘤生存率比较.

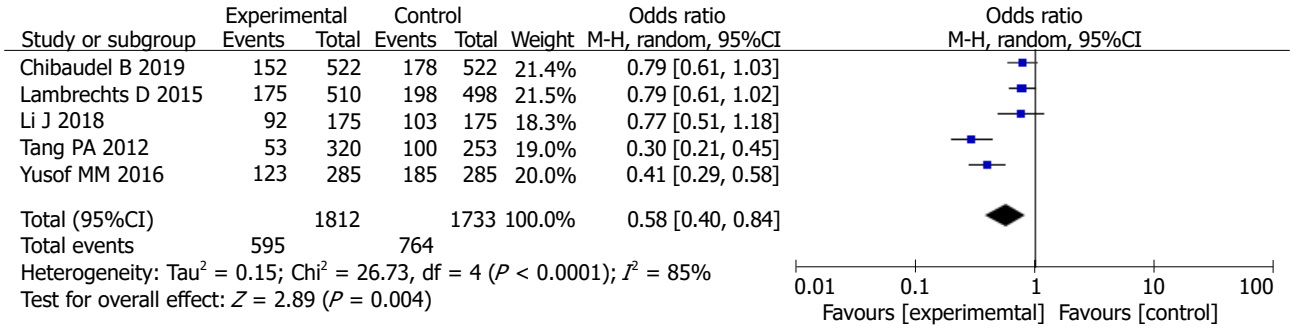


图 5　不良反应比较.

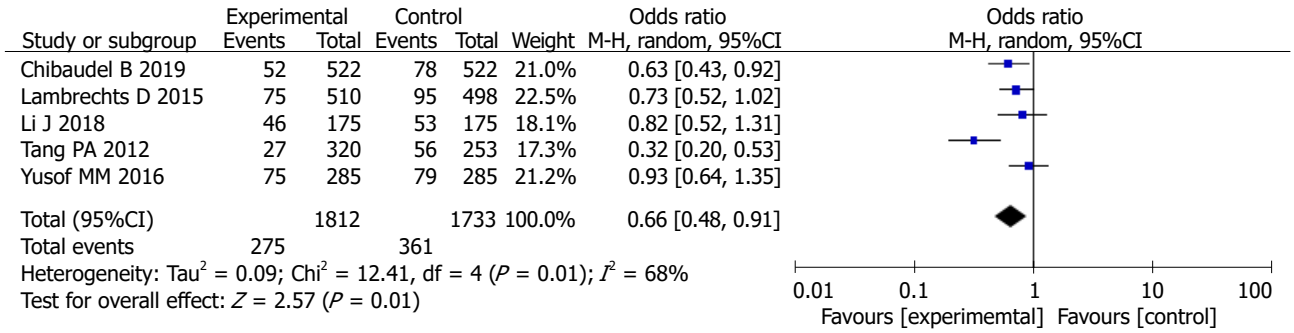


图 6　腹泻比较.

(13.50 mo:12.06 mo; HR = 0.817, 95%CI: 0.713-0.937, *P* = 0.0032; 6.90 mo:4.67 mo; HR = 0.758, 95%CI: 0.661-0.869, *P*<0.0001). 实验组的肿瘤总缓解率较对照组明显提高(19.8%:11.1%, *P*<0.001). 此项研究结果为阿柏西普应用于mCRC患者提供了有力的临床证据. 但目前国内关于此药物的疗效及安全性研究仍然较少, 本研究在国内外

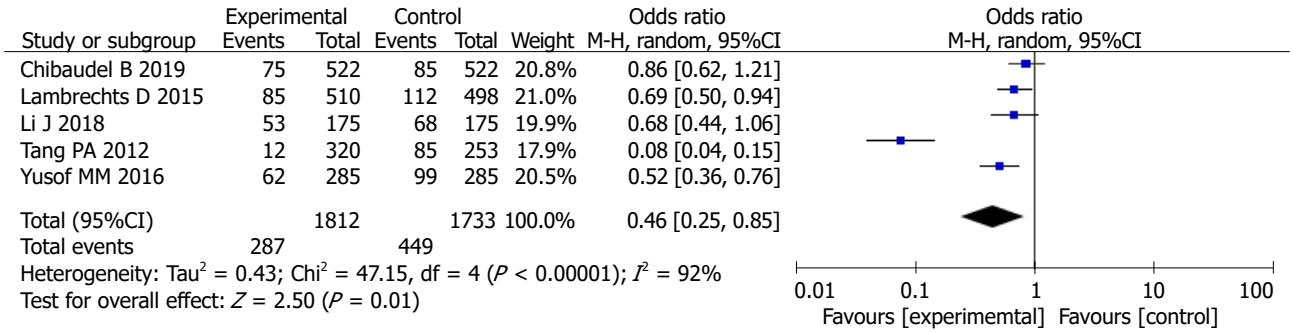


图 7 白细胞减少比较.

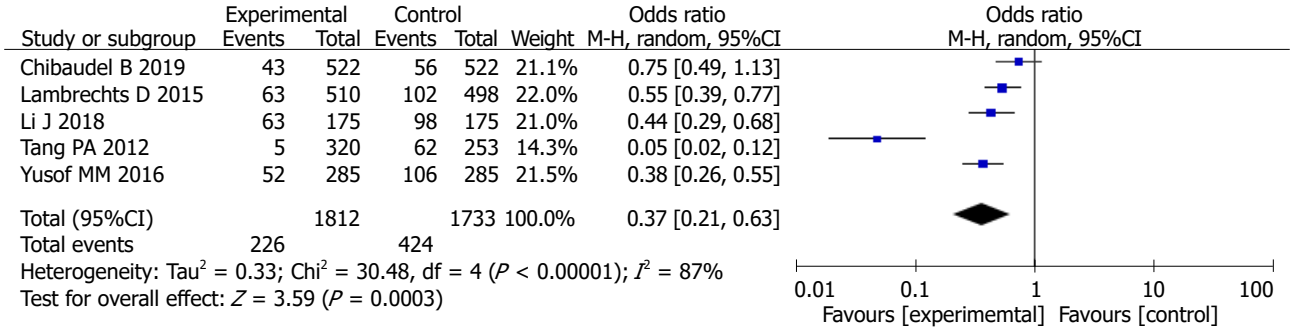


图 8 食欲减退比较.

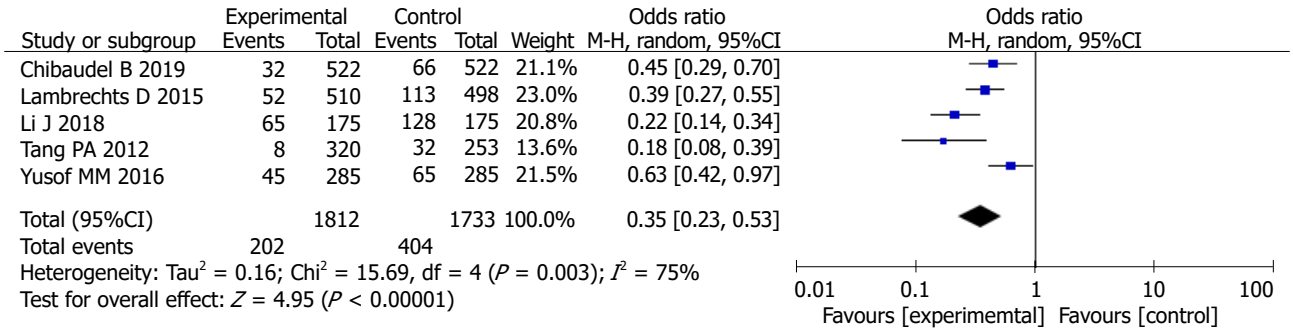


图 9 恶心呕吐比较.

研究的基础上进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据[18].

本研究共纳入5篇文献, 实验组共1812例研究对象, 对照组共1733例研究对象, Meta分析结果表明: 在3年总生存率和3年无瘤生存率方面, 实验组患者的生存率高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 在不良反应方面, 实验组患者发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义(P<0.05). 笔者认为阿伯西普疗效高的原因主要有以下方面, 有研究认为, 阿伯西普主要通过抑制肿瘤血管细胞的生成进而抑制肿瘤细胞的复制, 进而促进其凋亡, 从而提高患者的总生存率和无进展生存率. 另一种研究认为可能与药物的剂量相关, 较单纯使用FOLFOX4/FOLFIRI方案的剂量更佳, 故治疗效果较好, 但具体的机制仍然需要进一步的研究.

综上所述, 阿柏西普对于难治性mCRC的治疗具有良好的疗效和较高的安全性. 但由于此次研究文献数目少, 大部分研究的质量为B级或C级, 且无法对每一篇文献进行进一步的亚组分析, 因此希望将来有更多的多中心、双盲、大样本、随访时间长、随机的对照实验的出现为临床医师提供重要指导[19].

文章亮点

实验背景

目前国内外较多研究发现阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结肠癌(metastatic colorectal

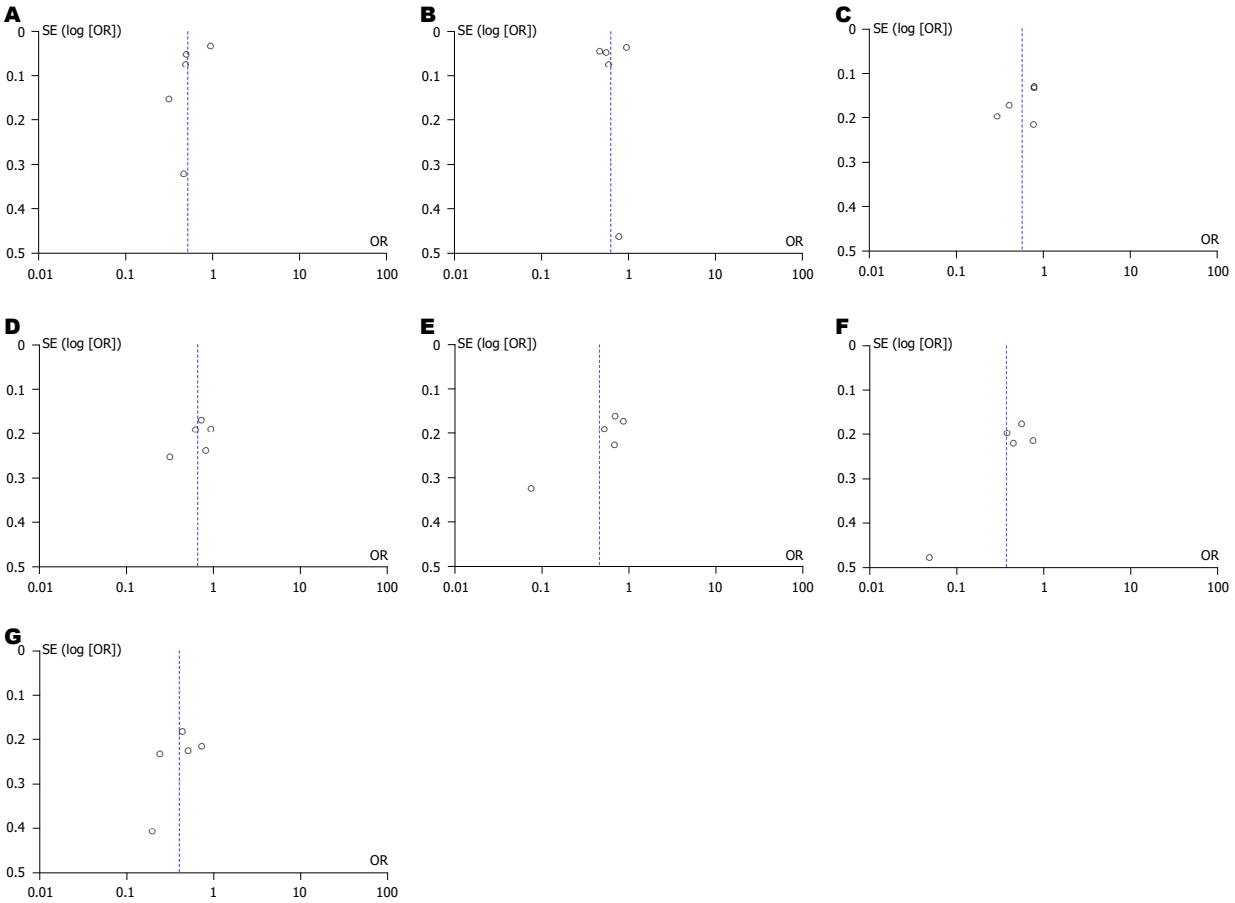


图 10　各个研究的漏斗图. A: 3年总生存率研究比较漏斗图; B: 3年无瘤生存率研究比较漏斗图; C: 不良反应研究比较漏斗图; D: 腹泻研究比较漏斗图; E: 白细胞减少研究比较漏斗图; F: 血小板减少症研究比较漏斗图; G: 食欲减退研究比较漏斗图.

cancer, mCRC)具有比较好的疗效, 本研究在国内外多项研究的基础上, 对于其疗效和安全性进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据.

实验动机

本研究旨在运用Meta分析的研究方法系统性评价阿柏西普治疗mCRC中的治疗效果和安全性, 进而提供循证医学相关的依据.

实验目标

本研究主要的目标在于通过搜集国内外大量文献, 评价阿柏西普在治疗mCRC中的治疗效果和安全性比较进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据. 进而对于临床医师在治疗CRC的患者上提供重要的参考.

实验方法

检索2009-01/2019-01阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC的对照试验, 包括: 中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、The Cochrane Library和EMBASE, 以Cochrane系统评价手册为文献评价标准对于文献进行评价, 对于所筛选的文献用Revman 5.3软件进行Meta分析, 95%可信区间估计.

实验结果

本研究共纳入5篇文献, Meta分析结果表明: 实验组患者在3年总生存率和3年无进展生存率方面的生存率高于对照组, 差异有统计学意义(OR = 0.52, 95%CI: 0.35-0.79, P = 0.002; OR = 0.63, 95%CI: 0.45-0.89, P = 0.008). 实验组患者在总不良反应方面的发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义(OR = 0.58, 95%CI: 0.40-0.84, P = 0.004), 腹泻、白细胞减少、食欲减退、恶心呕吐发生率均低于对照组, 二者差异有统计学意义(P<0.05).

实验结论

阿柏西普联合FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC较FOLFOX4/FOLFIRI治疗mCRC的效果好且安全性较高.

展望前景

希望将来有更多的多中心、双盲、大样本、随访时间

长、随机的对照实验的出现, 为临床医师提供重要指导.

4 参考文献

1 Li L, Ma BB. Colorectal cancer in Chinese patients: current and emerging treatment options. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1817-1828 [PMID: 25336973 DOI: 10.2147/OTT.S48409]

2 Eveno C, Pocard M. VEGF levels and the angiogenic potential of the microenvironment can affect surgical strategy for colorectal liver metastasis. *Cell Adh Migr* 2012; 6: 569-573 [PMID: 23257830 DOI: 10.4161/cam.23247]

3 朱磊林, 陈健, 王刚, 李世伟, 孙玉蓓, 季楚舒. 探讨贝伐单抗治疗转移性结直肠癌患者血清VEGF水平与疗效的关系. 安徽医药 2014; 8: 1572-1574 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2014.08.060]

4 Martinelli E, Troiani T, Morgillo F, Orditura M, De Vita F, Belli G, Ciardiello F. Emerging VEGF-receptor inhibitors for colorectal cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013; 18: 25-37 [PMID: 23216053 DOI: 10.1517/14728214.2013.749856]

5 Allegra CJ, Lakomy R, Tabernero J, Prausová J, Ruff P, Hazel GV, Moiseyenko VM, Ferry DR, McKendrick JJ, Cutsem EV. Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3505 [DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.3505]

6 周斌芳, 钟雪梅, 杨克虎, 刘雅莉, 姜雷, 田金徽. 间歇导尿与留置导尿治疗尿潴留的系统评价. 护理研究 2012; 26: 2200-2203 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2012.23.050]

7 Chibaudel B, Bachet JB, André T, Auby D, Desramé J, Deplanque G, Lecaille C, Louvet C, Tournigand C, Lebrun-Ly V, Dauba J, Lledo G, Garcia ML, Dubreuil O, Hamed NB, Meurisse A, Larsen AK, Tijeras-Raballand A, Bonnetain F, De Gramont A. Efficacy of aflibercept with FOLFOX and maintenance with fluoropyrimidine as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: GERCOR VELVET phase II study. *Int J Oncol* 2019; 54: 1433-1445 [PMID: 30720091 DOI: 10.3892/ijo.2019.4709]

8 Yusof MM, Abdullah NM, Sharial MM, Zaatar A. Safety and Management of Toxicity Related to Aflibercept in Combination with Fluorouracil, Leucovorin and Irinotecan in Malaysian Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 973-978 [PMID: 27039822 DOI: 10.7314/apjcp.2016.17.3.973]

9 Li J, Xu R, Qin S, Liu T, Pan H, Xu J, Bi F, Lim R, Zhang S, Ba Y, Bai Y, Fan N, Tsuji A, Yeh KH, Ma B, Wei V, Shi D, Magherini E, Shen L. Aflibercept plus FOLFIRI in Asian patients with pretreated metastatic colorectal cancer: a randomized Phase III study. *Future Oncol* 2018; 14: 2031-2044 [PMID: 30117334 DOI: 10.2217/fon-2017-0669]

10 Tang PA, Cohen SJ, Kollmannsberger C, Bjarnason G, Virik K, MacKenzie MJ, Lourenco L, Wang L, Chen A, Moore MJ. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6023-6031 [PMID: 22977191 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3252]

11 Lambrechts D, Thienpont B, Thuillier V, Sagaert X, Moisse M, Peuteman G, Pericay C, Folprecht G, Zalcberg J, Zilocchi C, Margherini E, Chiron M, Van Cutsem E. Evaluation of efficacy and safety markers in a phase II study of metastatic colorectal cancer treated with aflibercept in the first-line setting. *Br J Cancer* 2015; 113: 1027-1034 [PMID: 26355232 DOI: 10.1038/bjc.2015.329]

12 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-3506 [PMID: 22949147 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201]

13 Van Cutsem E, Joulain F, Hoff PM, Mitchell E, Ruff P, Lakomý R, Prausová J, Moiseyenko VM, van Hazel G, Cunningham D, Arnold D, Schmoll HJ, Ten Tije AJ, McKendrick J, Kröning H, Humblet Y, Grávalos C, Le-Guennec S, Andria M, Dochy E, Vishwanath RL, Macarulla T, Tabernero J. Aflibercept Plus FOLFIRI vs. Placebo Plus FOLFIRI in Second-Line Metastatic Colorectal Cancer: a Post Hoc Analysis of Survival from the Phase III VELOUR Study Subsequent to Exclusion of Patients who had Recurrence During or Within 6 Months of Completing Adjuvant Oxaliplatin-Based Therapy. *Target Oncol* 2016; 11: 383-400 [PMID: 26706237 DOI: 10.1007/s11523-015-0402-9]

14 Khayat D, Tejpar S, Spano JP, Verslype C, Bloch J, Vandecaveye V, Assadourian S, Soussan-Lazard K, Cartot-Coton S, Van Cutsem E. Intravenous aflibercept administered in combination with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced solid tumours: results from the expansion cohort of a phase I study. *Eur J Cancer* 2013; 49: 790-797 [PMID: 23312881 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.10.012]

15 Yoshino T, Yamazaki K, Yamaguchi K, Doi T, Boku N, Machida N, Onozawa Y, Asayama M, Fujino T, Ohtsu A. A phase I study of intravenous aflibercept with FOLFIRI in Japanese patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2013; 31: 910-917 [PMID: 23179335 DOI: 10.1007/s10637-012-9895-6]

16 Pastorino A, Di Bartolomeo M, Maiello E, Iaffaioli V, Ciuffreda L, Fasola G, Di Costanzo F, Frassineti GL, Marchetti P, Antoniotti C, Leone F, Zaniboni A, Aprile G, Zilocchi C, Sobrero A, Bordonaro R. Aflibercept Plus FOLFIRI in the Real-life Setting: Safety and Quality of Life Data From the Italian Patient Cohort of the Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program Study. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: e457-e470 [PMID: 29605592 DOI: 10.1016/j.clcc.2018.03.002]

17 Ruff P, Van Cutsem E, Lakomy R, Prausova J, van Hazel GA, Moiseyenko VM, Soussan-Lazard K, Dochy E, Magherini E, Macarulla T, Papamichael D. Observed benefit and safety of aflibercept in elderly patients with metastatic colorectal cancer: An age-based analysis from the randomized placebo-controlled phase III VELOUR trial. *J Geriatr Oncol* 2018; 9: 32-39 [PMID: 28807738 DOI: 10.1016/j.jgo.2017.07.010]

18 Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomý R, Prausová J, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko VM, Ferry DR, McKendrick JJ, Soussan-Lazard K, Chevalier S, Allegra CJ. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 320-331 [PMID: 24140268 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.013]

19 FDA approves regorafenib (Stivarga) for GIST. *Oncology (Williston Park)* 2013; 27: 164 [PMID: 23687782]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): 26-32

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i1.26

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

术前血小板计数和肿瘤最大径比对结直肠癌患者的预后分析

孟宪泽, 颜 兵

孟宪泽, 解放军海军第971医院中医科 山东省青岛市 266071

颜兵, 解放军总医院海南医院肿瘤科 海南省三亚市 572000

孟宪泽, 主治医师, 研究方向为胃肠道恶性肿瘤的综合治疗.

基金项目: 三亚市医疗卫生创新项目, Nos. 2018YW06, 2016YW08.

作者贡献分布: 孟宪泽与颜兵对此文所作贡献均等; 此课题由颜兵设计; 研究过程由颜兵完成; 数据分析和论文写作由孟宪泽与颜兵完成.

通讯作者: 颜兵, 主治医师, 572000, 海南省三亚市海棠区江林路80号, 解放军总医院海南医院肿瘤科. y_bing41@163.com

收稿日期: 2019-12-04
修回日期: 2019-12-25
接受日期: 2019-12-29
在线出版日期: 2020-01-08

Prognostic implications of pre-operative platelet count to maximum tumor diameter ratio for colorectal cancer

Xian-Ze Meng, Bing Yan

Xian-Ze Meng, Department of Traditional Chinese Medicine, No. 971 Hospital of PLA, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Bing Yan, Department of Oncology, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Sanya 572000, Hainan Province, China

Supported by: Medical and Health Innovation Projects of Sanya, No. 2018YW06 and No. 2016YW08.

Corresponding author: Bing Yan, Doctor in Charge, Department of Oncology, Hainan Hospital of PLA General Hospital, No. 80, Jianglin Road, Haitang District, Sanya 572000, Hainan Province, China. y_bing41@163.com

Received: 2019-12-04
Revised: 2019-12-25
Accepted: 2019-12-29
Published online: 2020-01-08

Abstract

BACKGROUND

Pre-operative platelet count and maximum tumor diameter are useful in predicting the prognosis of colorectal cancer patients, however, it is still largely unknown whether the combination of these two parameters, *e.g.*, the pre-operative platelet count to maximum tumor diameter ratio (PTR), could contribute to prognostic prediction for these patients.

AIM

To explore the prognostic role of pre-operative PTR in predicting the 3-year progression free survival (PFS) in colorectal cancer patients.

METHODS

A total of 127 patients who were pathologically confirmed with adenocarcinoma and underwent surgery were collected from December 2012 to June 2019 at Hainan Hospital of PLA General Hospital. The PTR was calculated and its prognostic significance for PFS were analyzed.

RESULTS

PTR displayed appreciated prediction value for the patients (AUC = 0.66, 95%CI: 0.56-0.76, $P < 0.01$), and when the cut-off value point was set at 57.27, it had a sensitivity and specificity of 73.30% and 56.10%, respectively. Patients with a high PTR had a better prognosis (log rank = 9.70, $P < 0.01$) and much longer PFS (50.02 mo ± 22.33 mo *vs* 38.46 mo ± 24.39 mo, $t = -2.76$, $P < 0.01$) than those with a low PTR. Univariate analysis showed that pre-operative carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199, TNM stage, and PTR could influence the PFS ($P < 0.01$), but only pre-operative CEA, N stage, and M stage were identified to be independent prognostic factors by multivariate analysis.

CONCLUSION
PTR is helpful in predicating the 3-year PFS for colorectal cancer patients. An elevated PTR correlates with a good survival, but it is not an independent prognostic factor.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Platelet count; Maximum tumor diameter; Progression free survival; Ratio; Prognosis

Meng XZ, Yan B. Prognostic implications of pre-operative platelet count to maximum tumor diameter ratio for colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(1): 26-32
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/26.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.26

摘要

背景

术前血小板计数, 肿瘤最大径可辅助判断结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者预后, 结合两者可在一定程度上取长补短, 准确判断患者预后. 但目前在临床上, 对于联合这两个参数, 如血小板计数和肿瘤最大径比(platelet count and maximum tumor diameter ratio, PTR)是否可存在价值的报道较少.

目的

探讨术前PTR对CRC患者3年无进展生存期(progression free survival, PFS)的预测价值.

方法

收集解放军总医院海南医院自2012-12/2019-06经手术后病理确诊的结直肠腺癌患者127例, 计算PTR并分析其在性别、年龄等不同临床临床参数中的差异和对PFS预测的价值.

结果

(1)PTR对患者3年PFS存在一定价值(AUC = 0.66, 95%CI: 0.56-0.76, P<0.01), 当其取值为57.27时, 其对3年PFS预测的敏感性73.30%, 特异性为56.10%; (2)以57.27为界, PTR高于界值的患者预后较好(Log-rank = 9.70, P<0.01), 生存时间明显长于低于界值的患者(50.02 mo±22.33 mo *vs* 38.46 mo±24.39 mo, t = -2.76, P<0.01); (3)单因素分析显示术前癌胚抗原、糖类抗原199及TNM分期, PTR对患者生存存在影响(P<0.01), 但多因素分析仅显示术前癌胚抗原、N及M分期是独立预测因子.

结论

PTR对CRC患者3年PFS预测存在一定价值, 其中PTR较高的患者生存相对较好, 但PTR不是患者预后的独立预测因子.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 血小板计数; 肿瘤最大径; 无进展生存期; 比值; 预后

核心提要: 术前血小板计数和肿瘤最大径比(platelet count and maximum tumor diameter ratio, PTR)对结直肠癌患者无进展生存期预测存在一定价值, PTR较高的患者预后较好. 虽然单因素分析显示PTR对患者生存存在影响, 但多因素分析未提示其为独立预后因子.

孟宪泽, 颜兵. 术前血小板计数和肿瘤最大径比对结直肠癌患者的预后分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(1): 26-32
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/26.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.26

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是严重威胁我国人民生命健康的恶性肿瘤之一, 具有很高的发病率和死亡率[1]. 遗憾的是目前对于中晚期患者仍缺乏治愈手段, 如何准确判断这部分患者预后, 进而为其治疗决策提供必要参考是研究的热点之一.

血小板是人体止血和血栓形成等生理病理过程重要参与者之一, 同时在促进肿瘤转移和新生血管形成等方面也具有重要作用[2]. 近年来研究发现血小板计数对肺癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤预后判断存在一定价值[3-7]. 在CRC研究中, 血小板计数也被证实和患者血清血管内皮生长因子(肿瘤新生血管重要调控因子[8])浓度成正相关[9], 同样也是患者预后的指标之一[10-12], 但也存在敏感性和特异性较低、截点不一等问题[12]; 除此之外, 近年来报道肿瘤最大径也是影响患者预后的重要因素之一[13,14].

截止至目前, 联合术前血小板计数和肿瘤最大径两项参数能否判断CRC患者预后目前尚未见报道. 在前期研究中, 本课题组发现术前血小板计数和肿瘤最大径之比(platelet count to maximum tumor diameter ratio, PTR)对非转移性胃癌患者的预后预测价值[15], 本研究旨在分析PTR对CRC患者3年无疾病进展生存期(progression free survival, PFS)的价值.

1 材料和方法

1.1 材料 收集解放军总医院海南医院自2012-12/2019-06经手术病理证实的结直肠腺癌病例, 排除术前接受任何方式新辅助治疗的患者; 排除术后病理证实为原位癌、复发癌、多处癌或既往合并恶性疾病的患者; 排除

术前合并明显影响血小板计数疾患, 包括各类血液系统疾病、心肝肺等脏器病变长期服用药物(如阿司匹林、氯吡格雷等)、活动性感染、自身免疫性疾病长期服用激素等患者. 本研究获得解放军总医院海南医院伦理委员会批准(批准号: 301HNFYLL15).

1.2 方法

1.2.1 术前血常规、生化指标和临床病理资料收集: 采用清晨空腹采血的方法收集术前2-4 wk内血常规中血小板计数(参考范围: 100×10^9/L-300×10^9/L), 若患者术前存在2个以上血小板计数结果, 则选取最临近手术日数值. 根据住院病历收集患者性别、年龄、术前肿瘤标记物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)等数据. 根据患者术后病理报告记录TNM分期(根据AJCC第七版)和肿瘤最大径(cm), 并据此计算PTR[15].

1.2.2 患者随访及PFS: 术后对患者常规进行随访, 间期为术后1-2年每3-6 mo随访1次, 术后2年以上每半年随访1次. PFS定义为患者术后至出现任何位置的疾病复发、转移(经影像学资料证实)或死亡, 最终随访时间为2019-11.

统计学处理 所有数据均采用SPSS 19.0进行分析, 所有数据均由两位独立医师录入. PTR对患者预后价值采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析; 其在临床病理参数中的差异采用χ^2检验(或Fisher'确切概率法)和*t*检验. 不同PTR对PFS影响采用Kaplan-Meier分析, 组间不同采用Log-rank分析. 双侧$P<0.05$认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般情况及缺失数据分析 经筛选后共收集患者127例, 其中男性例81例, 女性46例, 男女比1.76:1.00. 患者平均年龄58.76岁(范围24-85岁), 其中Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期患者分别为21例、50例、42例和14例.

2.2 PTR对患者3年PFS的预测分析 根据ROC曲线计算, PTR对患者3年PFS预测存在意义(AUC = 0.66, 95%CI: 0.56-0.76, $P<0.01$)(图1), 当其取值为57.27时, 其对3年PFS预测的敏感性73.30%, 特异性为56.10%.

2.3 PTR在不同临床病理参数中的差异 根据ROC曲线约登指数, 以57.27为界, 将PTR分为低于界值和高于界值两组, 进一步分析其在不同临床病理参数中的差异, 结果显示PTR在不同的CEA、T分期等存在差异(表1).

2.4 PTR对患者预后的影响及临床病理参数的多因素和单因素分析 通过Kaplan-Meier生存分析可以看出, PTR较高的患者预后优于较低的患者(Log-rank = 9.70, $P<0.01$), 较高PTR组患者PFS时间长于较低的患者(50.02 mo±22.33 mo *vs* 38.46 mo±24.39 mo, $t = -2.76$, $P<0.01$)(图2). 单因素分析显示术前CEA、CA199及T、N、M和TNM分期, PTR对患者生存存在影响($P<0.01$), 但多因素分析仅显示术前CEA、N及M分期是独立预测因子(表2).

3 讨论

本研究发现对于CRC患者而言, 较高PTR在CEA升高和较高的T分期患者中比率较低, 总体上PTR较高的患者3年PFS优于较低的患者, 研究结果提示PTR辅助判断CRC患者预后具有一定价值.

血小板在调控止血和血栓形成等生理病理过程具有重要作用, 同时也被发现能促进肿瘤转移和新生血管形成[2]. 在胃肠道恶性肿瘤中, Heras等[4]纳入250例经手术治疗的胃癌患者进行回顾性分析, 发现术前血小板计数随肿瘤分期增加和淋巴结转移正相关, 血小板计数正常的患者1年死亡率为25.2%, 而存在血栓的患者则为52.1%; Oh等[16]通过对4643例行胃癌根治术后患者进行回顾性分析, 发现术前血小板计数升高和术后1年血小板计数较术前升高≥10%的患者总生存较差. 在CRC研究中, Wan等[11]通过收集1513例经手术治疗的不同分期患者, 发现术前血小板计数升高的患者局部复发率高、远期生存时间短, 有意思的是该研究还发现在术后长期生存和没有局部复发的患者中随访血小板计数会下降; 国内学者Lin等[10]通过收集150例经手术治疗的不同分期的CRC患者, 发现血小板计数和淋巴脉管侵犯、远处转移相关, 术前血小板计数升高的患者5年生存率低于正常的患者(13.30% *vs* 56.30%). 值得注意的是, 单独血小板计数在预测预后方面仍存在敏感性和特异性欠佳等缺陷, 因而目前大部分的临床研究均倾向于联合其他参数, 包括如淋巴细胞计数[17]、C反应蛋白[18]、红细胞分布宽度[19]进一步准确判断患者预后.

除此之外, 肿瘤最大径近年来也被发现和CRC患者预后相关, 例如Li等[20]通过分析68例经手术切除的样本, 发现肿瘤大小(21.5 mm±1.2 mm)和淋巴结转移正相关; 另一项来自国内学者的研究分析了3971例样本, 发现肿瘤最大径小于4 cm是Ⅰ-Ⅲ期患者独立预后因子[21], 然而单独肿瘤最大径判断患者预后同样存在界值不一等问题[13,14]. 联合分析术前血小板计数和肿瘤最大径是否能进一步判断肿瘤患者预后目前仍缺乏关注, 本课题组前期在分析了该指标在胃癌中的价值, 发现其对预测根治术后患者无疾病进展生存期的敏感性(70.20%)和特异性(64.30%)均较佳, 术前PTR较高的患者的患者预后

表 1　不同血小板计数和肿瘤最大径比分组在临床病理参数中的差异

参数	*n*	PTR		χ^2/t	*P*值
		低组	高组		
性别				<0.01	1.00
男	81	44	37		
女	46	25	21		
年龄				2.18	0.14
≥60岁	66	40	26		
<60岁	61	29	32		
肿瘤位置				3.08	0.08
右半	36	24	12		
左半	91	45	46		
病理分化程度				1.61	0.45
低分化	26	17	9		
中分化	97	50	47		
高分化	4	2	2		
CEA状态				10.57	<0.01[a]
正常	84	37	47		
升高	43	32	11		
CA199状态				1.82	0.18
正常	103	53	50		
升高	24	16	8		
T分期				12.87	<0.01[a]
Ⅰ+Ⅱ	26	6	20		
Ⅲ+Ⅳ	101	63	38		
N分期				0.58	0.45
0	72	37	35		
1+2	55	32	23		
M分期				0.81	0.37
0	115	61	54		
1	12	8	4		
TNM分期				0.32	0.57
Ⅰ+Ⅱ	71	37	34		
Ⅲ+Ⅳ	56	32	24		
术后治疗				4.30	0.04[a]
有	76	47	29		
无	51	22	29		

[a]*P*具有明显统计学差异. PTR: 血小板计数和肿瘤最大径比; CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199.

较好[15]. 在本研究中我们同样发现PTR对CRC患者术后3年PFS预测具有较好的敏感性和特异性, 术前PTR较高的患者预后优于较低的患者, 这和本课题组在胃癌中的研究结论基本一致.

对本研究结果的笔者认为可从以下两方面进行理解, 首先对于术前血小板计数基本相同的患者, 术后肿瘤最大径偏大则PTR低, 患者预后较差, 这和既往肿瘤最大径和患者预后研究结论基本一致[21,22]; 另一方面对于术后肿瘤最大径基本一致的患者, 术前血小板计数高则PTR高, 患者预后较好, 这和既往术前血小板计数和患者预后研究结论有所不同. 笔者认为既往此类研究对血小板计数的截值多大于400×10^9/L[12], 已超过临床参考范围上限, 而本研究中大于该界值的患者数量仅7例, 在样本选择上有所差异.

本研究尚存在以下不足, 第一、研究样本量较小不能尽可能的排除其他混杂因素, 造成研究结果的偏倚; 第二、从Oh等[16]研究可以看出, 血小板计数是一个动态变化的指标, 在术后一定时间内可能产生波动, 综合分析不同时段的PTR是否能更加准确判断患者预后目前仍无相关研究; 第三、应进一步延长随访时间, 从而

表 2　单因素和多因素分析不同参数对患者生存的影响

	单因素			多因素		
	*P*值	HR	95%CI	*P*值	HR	95%CI
性别	0.25	1.41	0.78–2.55			
年龄分层	0.23	1.44	0.79–2.62			
肿瘤位置	0.40	1.36	0.67–2.74			
肿瘤细胞分化程度	0.31	0.72	0.38–1.36			
CEA状态	<0.01[1]	3.68	2.03–6.68	<0.01[1]	2.79	1.51–5.16
CA199状态	<0.01[1]	4.16	2.27–7.66			
T分期合并	<0.01[1]	6.58	1.59–27.16			
N分期合并	<0.01[1]	3.57	1.92–6.66	<0.01[1]	2.83	1.50–5.34
M分期	<0.01[1]	9.25	4.52–18.95	<0.01[1]	5.51	2.61–11.61
TNM分期合并	<0.01[1]	3.78	2.01–7.13			
辅助治疗	0.05	0.53	0.28–1.01			
PTR	<0.01[1]	0.98	0.97–1.00			

[1]具有明显统计学差异. PTR: 血小板计数和肿瘤最大径比; CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199.

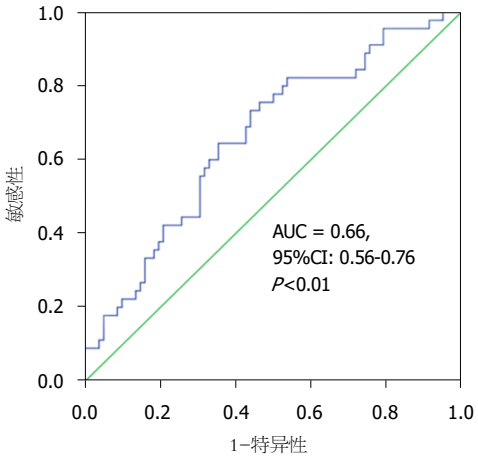


图 1　受试者工作特征曲线显示血小板计数和肿瘤最大径比对患者预后判断价值.

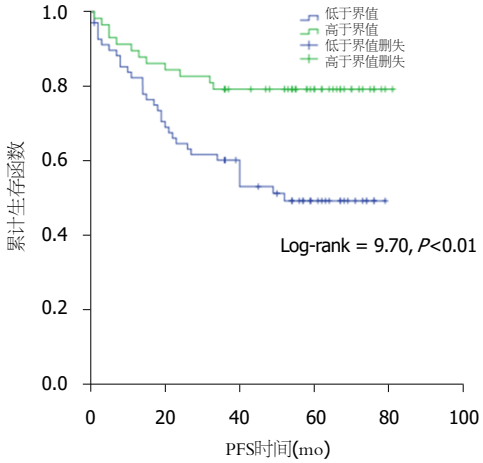


图 2　Kaplan–Meier生存分析不同血小板计数和肿瘤最大径比对无进展生存期的影响. PFS: 无进展生存期.

可分析PTR对患者长期生存的判断价值.

总之, 本研究发现术前PTR对CRC患者预后判断存在一定价值, 术前PTR较高的患者预后优于较低的患者, 但PTR并不是患者预后的独立预测因子.

文章亮点

实验背景

预后判断对肿瘤患者而言至关重要. 既往研究表明术前血常规中某些成分和恶性肿瘤患者体内系统炎症反应密切相关, 可为患者预后判断提供一定价值; 除此之外, 恶性肿瘤本身的某些特征, 如肿瘤最大径也被证实可辅助判断患者预后. 值得注意的是, 系统性炎症反应和肿瘤本身某些特征存在密切联系, 目前对于联合两者中的某些参数是否可判断患者预后报道较少.

实验动机

本研究在既往研究基础上, 选取结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者术前血常规中的血小板计数和术后病理中肿瘤最大径两个参数, 旨在分析两者之比(platelet count and maximum tumor diameter ratio, PTR)对判断患者预后是否存在价值, 研究结果可为临床进一步简单、方便判断患者预后提供参考.

实验目标

本研究通过收集临床数据后计算PTR, 分析了该值在患者不同临床病理参数中的差异, 并进一步分析其对患者预后判断的价值, 对该指标在CRC中的研究尚属首次.

实验方法

通过纳入排除标准回顾性收集了127例不同分期结直肠患者临床数据, 计算PTR后通过卡方检验、Kaplan-Meier分析和COX比例风险模型等统计方法, 确认了PTR对CRC患者预后的价值.

实验结果

本研究研究发现PTR对CRC患者3年无进展生存期判断存在一定价值且具有敏感性和特异性均较高等特点. 分析还发现PTR在不同癌胚抗原水平和T分期中分布存在差异, 总体上PTR较高的患者预后优于较低的患者. 然而, 尽管在单因素分析中显示PTR对生存存在影响, 但多因素分析未能进一步确认其为独立预测因子.

实验结论

本研究发现首次发现PTR在CRC患者中的预后价值, PTR较高的患者预后较好.

展望前景

本研究尚存在样本量较小、纳入分析参数较少等不足, 未来需进一步扩大样本量并通过长期随访进一步证实PTR对CRC患者长期生存的价值.

4 参考文献

1 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]

2 Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 237-249 [PMID: 21040448 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04131.x]

3 Yu D, Liu B, Zhang L, DU K. Platelet count predicts prognosis in operable non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med* 2013; 5: 1351-1354 [PMID: 23737877 DOI: 10.3892/etm.2013.1003]

4 Heras P, Hatzopoulos A, Kritikos N, Kritikos K. Platelet count and tumor progression in gastric cancer patients. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1005-1006 [PMID: 20377467 DOI: 10.3109/00365521003797221]

5 Brown KM, Domin C, Aranha GV, Yong S, Shoup M. Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 2005; 189: 278-282 [PMID: 15792750 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.11.014]

6 Gu ML, Yuan CJ, Liu XM, Zhou YC, Di SH, Sun FF, Qu QY. Pre-treatment Elevated Platelet Count Associates with HER2 Overexpression and Prognosis in Patients with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 5537-5540 [PMID: 26225707 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.13.5537]

7 Eggemann H, Ehricke J, Ignatov T, Fettke F, Semczuk A, Costa SD, Ignatov A. Platelet Count After Chemotherapy is a Predictor for Outcome for Ovarian Cancer Patients. *Cancer Invest* 2015; 33: 193-196 [PMID: 25831456 DOI: 10.3109/07357907.2015.1020384]

8 Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 507-518 [PMID: 19636328 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.110]

9 George ML, Eccles SA, Tutton MG, Abulafi AM, Swift RI. Correlation of plasma and serum vascular endothelial growth factor levels with platelet count in colorectal cancer: clinical evidence of platelet scavenging? *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3147-3152 [PMID: 10955796]

10 Lin MS, Huang JX, Zhu J, Shen HZ. Elevation of platelet count in patients with colorectal cancer predicts tendency to metastases and poor prognosis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1687-1690 [PMID: 22591645 DOI: 10.5754/hge12277]

11 Wan S, Lai Y, Myers RE, Li B, Hyslop T, London J, Chatterjee D, Palazzo JP, Burkart AL, Zhang K, Xing J, Yang H. Preoperative platelet count associates with survival and distant metastasis in surgically resected colorectal cancer patients. *J Gastrointest Cancer* 2013; 44: 293-304 [PMID: 23549858 DOI: 10.1007/s12029-013-9491-9]

12 Long Y, Wang T, Gao Q, Zhou C. Prognostic significance of pretreatment elevated platelet count in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7: 81849-81861 [PMID: 27833087 DOI: 10.18632/oncotarget.13248]

13 Yan Q, Zhang K, Guo K, Liu S, Wasan HS, Jin H, Yuan L, Feng G, Shen F, Shen M, Ma S, Ruan S. Value of tumor size as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients after chemotherapy: a population-based study. *Future Oncol* 2019; 15: 1745-1758 [PMID: 31038364 DOI: 10.2217/fon-2018-0785]

14 Santullo F, Biondi A, Cananzi FCM, Fico V, Tirelli F, Ricci R, Rizzo G, Coco C, Mattana C, D'Ugo D, Persiani R. Tumor size as a prognostic factor in patients with stage IIa colon cancer. *Am J Surg* 2018; 215: 71-77 [PMID: 28410630 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.03.038]

15 游俊浩, 崔美琦, 颜兵. 术前血小板计数和肿瘤最大径比对非转移性胃癌患者的预后作用. 消化肿瘤杂志(电子版) 2019; 11: 118-122 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7402.2019.02.011]

16 Oh SE, Seo JE, An JY, Lee JH, Sohn TS, Bae JM, Kim S, Choi MG. Prognostic Impact of Increased Perioperative Platelet Count in Gastric Cancer Patients. *J Surg Res* 2019; 242: 296-303 [PMID: 31125843 DOI: 10.1016/j.jss.2019.04.052]

17 Pedrazzani C, Mantovani G, Fernandes E, Bagante F, Luca Salvagno G, Surci N, Campagnaro T, Ruzzenente A, Danese E, Lippi G, Guglielmi A. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and platelet count as predictors of long-term outcome after R0 resection for colorectal cancer. *Sci Rep* 2017; 7: 1494 [PMID: 28473700 DOI: 10.1038/s41598-017-01652-0]

18 Saito H, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Kuroda H, Matsunaga T, Fukumoto Y, Osaki T, Ashida K, Fujiwara Y. Prognostic Significance of Platelet-Based Inflammatory Indicators in Patients with Gastric Cancer. *World J Surg* 2018; 42: 2542-2550 [PMID: 29464343 DOI: 10.1007/s00268-018-4527-8]

19 Bilgin B, Sendur MAN, Hizal M, Dede DS, Akinci MB, Kandil SU, Yaman S, Yalçin A, Kiliç M, Yalçin B. Prognostic effect of red cell distribution width-to-platelet ratio in colorectal cancer according to tumor stage and localization. *J Cancer Res Ther* 2019; 15: 54-60 [PMID: 30880755 DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_624_17]

20 Li H, Huang D, Jiang L, Yao J, He H, Yao P, Liao X. Tumor budding and size as risk factors of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9: 11907-11912

21 Li X, An B, Ma J, He B, Qi J, Wang W, Qin C, Zhao Q. Prognostic Value of the Tumor Size in Resectable Colorectal Cancer with Different Primary Locations: A Retrospective Study with the Propensity Score Matching. *J Cancer* 2019; 10:

313-322 [PMID: 30719125 DOI: 10.7150/jca.26882]
22 Palmieri LJ, Fihri A, Doat S, Dubreuil O, Manceau G, Karoui M, Wagner M, Lucidarme O, Bachet JB. Tumor-size responses to first-line is a predictor of overall survival in metastatic colorectal cancer. *Eur Radiol* 2019; 29: 3871-3880 [PMID: 30706121 DOI: 10.1007/s00330-018-5967-0]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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*)》.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): 33-38

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i1.33

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

心理弹性对胃癌根治术患者癌症复发恐惧的作用: 领悟社会支持的调节效应

何碧霞, 李跃文, 洪月芬

何碧霞, 李跃文, 洪月芬, 浙江中医药大学附属金华中医院 浙江省金华市 322000

何碧霞, 主管护师, 从事临床消化内科疾病护理.

作者贡献分布: 本文由何碧霞设计; 研究过程和分析数据由何碧霞、李跃文及洪月芬完成; 本论文写作由何碧霞完成.

通讯作者: 何碧霞, 主管护师, 322000, 浙江省金华市婺城区双溪西路439号, 浙江中医药大学附属金华中医院. bixiahe01@126.com

收稿日期: 2019-11-27
修回日期: 2019-12-16
接受日期: 2019-12-29
在线出版日期: 2020-01-08

Role of mental resilience in fear of cancer recurrence in patients undergoing radical gastrectomy: An understanding of moderating effects of social support

Bi-Xia He, Yue-Wen Li, Yue-Fen Hong

Bi-Xia He, Yue-Wen Li, Yue-Fen Hong, Jinhua hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bi-Xia He, Chief nurse, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, No. 439, Shuangxi West Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. bixiahe01@126.com

Received: 2019-11-27
Revised: 2019-12-16
Accepted: 2019-12-29
Published online: 2020-01-08

Abstract

BACKGROUND

The fear of cancer recurrence after radical gastrectomy seriously affects the quality of life. Mental resilience can keep patients in a good psychological state to face adversity, which may reduce the impact on fear of cancer recurrence (FCR). However, good social support plays an important role in one's mental health, and a positive understanding of social support can alleviate negative emotions by enhancing mental resilience.

AIM

To investigate the effect of psychological resilience on the FCR in patients with radical gastrectomy and to comprehend the regulatory effect of social support on both.

METHODS

One hundred and twenty patients with radical gastrectomy who were hospitalized at our hospital from February 2018 to August 2019 were selected as the study subjects. The simplified scale of fear of disease progression, psychological resilience scale, and comprehensiveness social support scale of Chinese version of cancer patients were used for investigations.

RESULTS

FCR score for the overall population was 42.3 ± 7.6. FCR score of active patients (41.8 ± 7.2) was significantly higher than that of non-active patients (39.1 ± 6.9) (P < 0.05). FCR scores of patients with heavy medical burden and patients with certain medical burden were (42.9 ± 8.2) and (42.1 ± 6.9), respectively, which were significantly higher than those of patients with no medical burden (38.9 ± 7.1) (P < 0.05). However, FCR scores of patients undergoing radical gastrectomy showed no statistically significant difference with regard to other aspects of the general data (P > 0.05). FCR score in patients with radical gastrectomy showed a negative correlation with the total

score of perceived social support and mental resilience (r = -0.144, -0.271, P < 0.05), while the total score of perceived social support and scores of all subscales were positively correlated with mental resilience (r = 0.365, 0.348, 0.323, 0.373, P < 0.05). Stratified multiple linear regression analysis showed that FCR was a negative predictor (β = -0.236, P < 0.01), and that perceived social support mediated the relationship between resilience and FCR (β = -0.182, P < 0.01). Family support (β = -0.164, P = 0.003, $\triangle R^2$ = 0.025), friend support (β = -0.175, P = 0.001, $\triangle R^2$ = 0.027), and other support (β = -0.141, P = 0.008, $\triangle R^2$ = 0.025) all had a moderating effect on mental resilience and FCR.

CONCLUSION

Mental resilience has a direct effect on the FCR in patients with radical gastrectomy. Understanding that increased levels of social support increase the impact of resilience on the FCR can further reduce the FCR.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mental resilience; Patients with radical gastrectomy; Fear of cancer recurrence; Understanding social support; Adjust the effect

He BX, Li YW, Hong YF. Role of mental resilience in fear of cancer recurrence in patients undergoing radical gastrectomy: An understanding of moderating effects of social support. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(1): 33-38
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/33.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.33

摘要

背景

胃癌根治术后患者对癌症复发恐惧(fear of cancer recurrence, FCR)心理将严重影响生活质量. 心理弹性能使患者保持良好的心理状态去面对逆境, 可能会减轻FCR的影响作用. 而良好的社会支持对个人的心理健康具有重要作用, 积极的领悟社会支持可通过增强心理弹性的作用而减轻负面情绪.

目的

探讨心理弹性对胃癌根治术患者FCR的作用以及领悟社会支持在二者间的调节效应.

方法

选择2018-02/2019-08在我院住院的120例胃癌根治术患者为研究对象, 采用汉化版癌症患者恐惧疾病进展简化量表, 心理弹性量表以及领悟社会支持量表进行调查, 然后统计分析.

结果

胃癌根治术患者FCR得分42.3分±7.6分. 其中, 在职患者FCR得分41.8分±7.2分, 高于非在职患者FCR得分39.1分±6.9分(P<0.05); 医疗负担很重和有一定医疗负担患者FCR得分分别为42.9分±8.2分、42.1分±6.9分, 均高于基本无负担患者FCR得分38.9分±7.1分(P<0.05). 而胃癌根治术患者一般资料中的其他方面FCR得分(P>0.05). 胃癌根治术患者的FCR分与领悟社会支持总分和心理弹性得分均呈负相关(r = -0.144, -0.271, P<0.05), 领悟社会支持总分以及各分量表得分与心理 弹性均呈正相关(r = 0.365, 0.348, 0.323, 0.373, P<0.05). 采用分层多元线性回归分析, 结果表明对FCR具有负向预测作用(β = -0.236, P<0.01), 且领悟社会支持在心理弹性和FCR两者间起到了调节作用(β = -0.182, P<0.01). 其中家庭支持(β = -0.164, P = 0.003, $\triangle R^2$ = 0.025), 朋友支持(β = -0.175, P = 0.001, $\triangle R^2$ = 0.027), 其他支持(β = -0.141, P = 0.008, $\triangle R^2$ = 0.025)均能在心理弹性和FCR间起到调节作用.

结论

心理弹性对胃癌根治术患者的FCR有直接影响作用; 领悟社会支持水平的升高会增强心理弹性对FCR的影响, 从而进一步降低FCR水平.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 心理弹性; 胃癌根治术; 癌症复发恐惧; 领悟社会支持; 调节效应

核心提要: 通过对心理弹性和社会支持水平探讨二者胃癌根治术患者恐惧心理的影响作用, 以为临床干预提供客观依据.

何碧霞, 李跃文, 洪月芬. 心理弹性对胃癌根治术患者癌症复发恐惧的作用: 领悟社会支持的调节效应. 世界华人消化杂志 2020; 28(1): 33-38
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/33.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.33

0 引言

胃癌根治术患者不仅承受手术后的病痛, 还要承受巨大的心理负担. 有研究表明[1], 癌症复发恐惧(fear of cancer recurrence, FCR)是癌症患者最为常见的心理负担之一, 长期的FCR会增加患者负面情绪, 导致睡眠障碍和治疗依从性下降等, 严重影响生活质量. 心理弹性是一种积极的心理品质, 能使患者保持良好的心理状态去面对逆境, 可能会减轻对FCR的影响[2]. 而良好的社会支持对个人的心理健康具有重要作用, 积极的领悟社会支持可通过增强心理弹性的作用而减轻负面情绪[3]. 因此, 本研究探讨心理弹性对患者FCR的作用以及领悟社会支持是否在二者间起到调节效应.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-02/2019-08在我院住院的120例胃癌根治术患者为研究对象. 其中男性68例, 女性52例; 年龄56-75岁, 平均65.7岁±9.2岁; 病程0.5-2年, 平均1.3年±0.4年; BMI为21.6-28.3 kg/m^2, 平均25.6 kg/m^2±2.8 kg/m^2; 文化程度: 高中以下18例, 高中20例, 大专及本科70例, 研究生12例; 家庭人均月收入: >5000元70例, <5000元50例; 职业: 在职70例, 非在职50例; 医疗负担: 基本无负担42例, 有一定负担56例, 负担很重22例. 纳入标准: (1)诊断均为原发性胃癌, 并行手术治疗者; (2)意识清晰, 能正常交流者; (3)均经过患者及家属知情同意; (4)经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)继发性胃癌者; 或诊断为原发性胃癌, 但未行手术治疗者; (2)有转移病灶者; (3)有严重心肝肾疾病及免疫系统等慢性病史者; (4)有精神系统疾病, 或意识障碍, 或语言沟通障碍者; (5)依从性差者.

1.2 方法 发放量表, 在调查问卷前认真向患者讲解研究目的, 注意事项等, 要求患者均独立完成问卷调查, 当场回收问卷. (1)汉化版癌症患者恐惧疾病进展简化量表[4]: 该量表共12个条目, 采用1(从不)-5(总是)5级评分法, 总分为60分. 分数越高FCR水平越高. 该量表Cronbach α系数 = 0.856; 折半信度为0.866; 重测信度为0.833; (2)心理弹性量表[5]: 该量表由10个条目组成, 采用0-4分评分, 弹性得分为每条目得分之和, 总分40分, 分数越高心理弹性越高, 该量表Cronbach α系数 = 0.930; (3)领悟社会支持量表[6]: 该量表由家庭支持, 朋友支持和其他支持3个分量表组成, 每个分量表均包含4个条目, 采用1(极不同意)-7(极同意)评分, 总分84分, 得分越高患者领悟社会支持状况越好, 该量表的Cronbach α系数 = 0.940.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以(Mean±SD)表示, 采用*t*检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用χ^2检验; 采用Pearson和多元线性逐步回归分析各变量相关性. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 本研究共发放问卷120份, 回收有效问卷120份, 问卷有效回收率100.0%.

2.2 胃癌根治术患者的FCR得分情况及其在一般资料上的差异 胃癌根治术患者FCR得分42.3分±7.6分. 其中, 在职患者FCR得分41.8分±7.2分, 高于非在职患者FCR得分39.1分±6.9分(*P*<0.05); 医疗负担很重和有一定医疗负担患者FCR得分分别为42.9分±8.2分、42.1分±6.9分, 均高于基本无负担患者FCR得分38.9分±7.1分(*P*<0.05). 而胃癌根治术患者一般资料中的其他方面FCR得分(*P*>0.05).

2.3 心理弹性, 领悟社会支持与FCR的Pearson相关分析 胃癌根治术患者的FCR评分与领悟社会支持总分和心理弹性得分均呈负相关(r = -0.144, -0.271, *P*<0.05), 领悟社会支持总分以及各分量表得分与心理弹性均呈正相关(r = 0.365, 0.348, 0.323, 0.373, *P*<0.05)(表1).

2.4 领悟社会支持在心理弹性与FCR间的调节作用检验 采用分层多元线性回归分析, 第一层纳入职业, 医疗负担, 第二层纳入标化后的心理弹性评分, 领悟社会支持总分, 将二者的乘积项纳入第三层, 结果表明对FCR具有负向预测作用(β = -0.236, *P*<0.01), 且领悟社会支持在心理弹性和FCR两者间起到了调节作用(β = -0.182, *P*<0.01)(表2).

采用同样的方法将领悟社会支持中的3个维度分别纳入分层多元线性回归分析, 发现家庭支持(β = -0.164, *P* = 0.003, △R^2 = 0.025), 朋友支持(β = -0.175, *P* = 0.001, △R^2 = 0.027), 其他支持(β = -0.141, *P* = 0.008, △R^2 = 0.025)均能在心理弹性和FCR间起到调节作用(表3).

3 讨论

心理弹性最早是由美国心理学家Anthony提出, 经过40余年的发展已成为国际心理学界研究的重要热点问题[7], 近年来, 在我国多种疾病中也逐渐应用. 心理弹性指个体遭受重大应激和创伤后恢复至原始状态的能力, 良好的心理弹性可帮助患者树立战胜疾病的信心. 由于胃癌根治术患者术后承受精神压力较大, 对癌症复发产生恐惧作用, 不利于身体恢复[8]. 因此本研究采用心理弹性对胃癌根治术患者FCR进行研究, 结果表明, 胃癌根治术患者FCR得分42.3分±7.6分, 处于中高水平. 其中, 在职患者FCR高于非在职患者FCR得分(*P*<0.05); 这可能与在职患者可能承受更多的家庭角色和社会角色, 更容易产生高的FCR. 除此, 医疗负担很重和有一定医疗负担患者FCR得分均高于基本无负担患者FCR得分(*P*<0.05), 这可能与患者家庭人均收入有很大关系.

有研究表明[9,10], 恐惧条件反射主要是由杏仁核皮层介导的, 心理弹性高能有效抑制杏仁核内侧前额叶皮质的活动; 除此, 胃癌根治术患者会有一定的心理应激, 导致下丘脑-垂体-肾上腺轴的活化, 分泌神经肽Y等因子以拮抗应激反应, 继而减轻恐惧心理[11]. 本研究通过心理弹性对胃癌根治术患者FCR进行预测. 结果表明, 胃癌根治术患者的心理弹性每增加1个单位, FCR得分会降低1.852个单位, 心理弹性是FCR的显著负向预测因素. 胃癌根治术患者的FCR评分与心理弹性得分均呈负相关(r = -0.271, *P*<0.05). 由此可见, 心理弹性与FCR呈负相关, 即心理弹性愈大, 表明个体对FCR愈小. 心理弹性运用于胃癌根治术患者, 以期降低患者FCR, 帮助患

表 1　心理弹性、领悟社会支持与癌症复发恐惧的Pearson相关性分析(分)

项目	得分(mean ± SD)	癌症复发恐惧	领悟社会支持	家庭支持	朋友支持	其他支持	心理弹性
癌症复发恐惧	42.3 ± 7.6	–	–	–	–	–	–
领悟社会支持	65.8 ± 9.2	−0.144[a]	–	–	–	–	–
家庭支持	23.6 ± 3.2	−0.068	−0.836[a]	–	–	–	–
朋友支持	21.2 ± 4.1	−0.184[a]	0.823[a]	0.568[a]	–	–	–
其他支持	22.3 ± 3.5	−0.125[c]	0.875[a]	0.673[a]	0.668[a]	–	–
心理弹性	26.4 ± 6.1	−0.271[a]	0.365[a]	0.348[a]	0.323[a]	0.373[a]	–

[a]*P*<0.05, [c]*P*<0.05, 与对照组相比.

表 2　领悟社会支持在心理弹性与癌症复发恐惧间的调节作用检验

项目	第一层		第二层		第三层	
	*β*值	*P*值	*β*值	*P*值	*β*值	*P*值
常量	35.724	<0.01	36.382	<0.01	36.657	<0.01
职业	1.638(0.105)	0.054	1.856(0.113)	0.035	1.625(0.085)	0.053
医疗负担	1.652(0.146)	0.005	1.163(0.106)	0.027	1.373(0.134)	0.016
心理弹性	–	–	−0.284(−0.236)	<0.01	−0.251(−0.213)	<0.01
领悟社会支持	–	–	−0.025(−0.019)	0.641	−0.023(−0.034)	0.642
心理弹性×领悟社会支持	–	–	–	–	−0.028(−0.182)	<0.01
*F*值	6.541[a]		9.562[a]		10.346[a]	
调整R^2值	0.037(0.031)		0.093(0.082)		0.134(0.126)	
△R^2值			0.065[a]		0.028[a]	

[a]*P*<0.01, 与对照组相比.

表 3　胃癌根治术患者癌症复发恐惧的分层多元线性回归分析

	家庭支持		朋友支持		其他支持	
	*β*值	*P*值	*β*值	*P*值	*β*值	*P*值
常量	35.287	<0.01	36.874	<0.01	35.295	<0.01
职业	1.823(0.122)	0.042	1.654(0.085)	0.053	1.736(0.113)	0.046
医疗负担	1.563(0.142)	0.009	1.147(0.112)	0.042	1.384(0.126)	0.013
心理弹性	−0.284(−0.232)	<0.01	−0.254(−0.213)	<0.01	−0.263(−0.225)	<0.01
家庭支持	0.044(0.021)	0.756	−0.114(−0.064)	0.302	−0.032(−0.021)	0.758
心理弹性×家庭支持	−0.057(−0.164)	0.003	−0.0447(−0.175)	0.001	−0.048(−0.141)	0.008
*F*值	9.865	<0.01	10.453	<0.01	9.157	<0.01
调整R^2值	0.112	–	0.122	–	0.123	–
△R^2值	0.025	0.001	0.027	0.001	0.025	0.008

者尽早恢复身体健康, 提高生活质量[12]. 所以在临床工作中, 通过心理弹性评分可针对性对患者采取合理的干预, 以为FCR的干预提供新的诊疗思路.

有研究表明[13,14], 领悟社会支持在胃癌根治术患者心理弹性和FCR中具有重要的调节作用. 本研究中胃癌根治术患者领悟社会支持总分和心理弹性得分均呈负相关(r = -0.144, P<0.05), 且领悟社会支持总分以及各分量表得分与心理弹性均呈正相关(r = 0.365, 0.348, 0.323, 0.373, P<0.05). 可见, 积极的社会支持能够帮助患者树立内心的积极性. 领悟社会支持被认为是更能预测患者负面心理情绪, 有助于促进个体行为和发展的重要变量[15]. 本研究通过多元回归分析得出, 领悟社会支持在心理弹性和FCR间起到了调节作用(β = -0.182, P<0.01), 且家庭支持、朋友支持、其他支持3个维度均能在心理弹性和

FCR间起到调节作用. 所以, 领悟社会支持能够增强患者提高心理弹性, 降低FCR水平, 从而提高临床疗效和生活质量.

综上所述, 心理弹性对胃癌根治术患者的FCR有直接影响作用; 领悟社会支持水平的升高会增强心理弹性对FCR的影响, 从而进一步降低FCR水平.

文章亮点

实验背景

癌症复发恐惧(fear of cancer recurrence, FCR)是癌症患者最为常见的心理负担之一, 长期的恐惧会增加患者负面情绪, 导致睡眠障碍和治疗依从性下降, 严重影响生活质量. 心理弹性是一种积极的心理品质, 能使患者保持良好的心理状态去面对逆境, 可能会减轻对FCR的影响作用. 而良好的社会支持对个人的心理健康具有重要作用, 积极的领悟社会支持可通过增强心理弹性的作用而减轻负面情绪.

实验动机

探讨心理弹性对患者FCR的作用以及领悟社会支持是否在二者间起到调节效应.

实验目标

探讨心理弹性对胃癌根治术患者FCR的作用以及领悟社会支持在二者间的调节效应.

实验方法

对120例胃癌根治术患者采用汉化版癌症患者恐惧疾病进展简化量表, 心理弹性量表以及领悟社会支持量表进行调查, 然后统计分析.

实验结果

乳胃癌根治术患者FCR得分42.3分±7.6分. 其中, 在职患者FCR得分高于非在职患者(P<0.05); 医疗负担很重和有一定医疗负担患者FCR得分均高于基本无负担患者(P<0.05). 胃癌根治术患者的FCR评分与领悟社会支持总分和心理弹性得分均呈负相关, 领悟社会支持总分以及各分量表得分与心理 弹性均呈正相关.

实验结论

心理弹性和领悟社会支持水平与FCR有一定影响作用.

展望前景

从心理弹性和领悟社会支持水平出发探讨与FCR的关系具有重要意义, 为降低FCR水平提供客观依据, 可推广于其他类型的癌症患者中.

4 参考文献

1 Galvin A, Delva F, Helmer C, Rainfray M, Bellera C, Rondeau V, Soubeyran P, Coureau G, Mathoulin-Pélissier S. Sociodemographic, socioeconomic, and clinical determinants of survival in patients with cancer: A systematic review of the literature focused on the elderly. *J Geriatr Oncol* 2018; 9: 6-14 [PMID: 29030150 DOI: 10.1016/j.jgo.2017.07.007]

2 Chabowski M, Polański J, Mazur G, Janczak D, Rosińczuk J. Sociodemographic and Clinical Determinants of Quality of Life of Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1022: 1-10 [PMID: 28573441 DOI: 10.1007/5584_2017_36]

3 Jain A, Ganesh B, Bobdey SC, Sathwara JA, Saoba S. Sociodemographic and Clinical Profile of Cervical Cancer Patients Visiting in a Tertiary Care Hospital in India. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2017; 38: 291-295 [PMID: 29200676 DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo_20_16]

4 Akıncı E, Öncü F, Ger C, Sabuncuoğlu M, Kırmızı A, Eradamlar N. [Clinical and Sociodemographic Characteristics That Affect the Recommendation for Assignment of A Legal Representative in Patients With Bipolar Disorder]. *Turk Psikiyatri Derg* 2017; 28: 144-155 [PMID: 28936813 DOI: 10.5080/u13514]

5 Visser E, Gosens T, Den Oudsten B, De Vries J. Physical Trauma Patients with Symptoms of an Acute and Posttraumatic Stress Disorder: Protocol for an Observational Prospective Cohort Study. *JMIR Res Protoc* 2018; 7: e88 [PMID: 29599104 DOI: 10.2196/resprot.9006]

6 Meng F, Zhang Z, Hou X, Qian Z, Wang Y, Chen Y, Wang Y, Zhou Y, Chen Z, Zhang X, Yang J, Zhang J, Guo J, Li K, Chen L, Zhuang R, Jiang H, Zhou W, Tang S, Wei Y, Zou J. Machine learning for prediction of sudden cardiac death in heart failure patients with low left ventricular ejection fraction: study protocol for a retroprospective multicentre registry in China. *BMJ Open* 2019; 9: e023724 [PMID: 31101692 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023724]

7 Zhang L, Wang J, Zhang Q, Fu T, Yin R, Wang Z, Li L, Wu X, Gu Z. Factors associated with hand joint destruction in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18: 211 [PMID: 28532395 DOI: 10.1186/s12891-017-1548-7]

8 Kamen C, Jabson JM, Mustian KM, Boehmer U. Minority stress, psychosocial resources, and psychological distress among sexual minority breast cancer survivors. *Health Psychol* 2017; 36: 529-537 [PMID: 28165265 DOI: 10.1037/hea0000465]

9 Egger S, Hughes S, Smith DP, Chambers S, Kahn C, Moxey A, O'Connell DL. Factors associated with the use of complementary and alternative medicines for prostate cancer by long-term survivors. *PLoS One* 2018; 13: e0193686 [PMID: 29513724 DOI: 10.1371/journal.pone.0193686]

10 Marijanović I, Pavleković G, Buhovac T, Martinac M. The relationship between health locus of control, depression, and sociodemographic factors and amount of time breast cancer patients wait before seeking diagnosis and treatment. *Psychiatr Danub* 2017; 29: 330-344 [PMID: 28949314 DOI: 10.24869/psyd.2017.330]

11 Bahrami M, Mohamadirizi M, Mohamadirizi S, Hosseini SA. Evaluation of body image in cancer patients and its association with clinical variables. *J Educ Health Promot* 2017; 6: 81 [PMID: 29114549 DOI: 10.4103/jehp.jehp_4_15]

12 Akel R, El Darsa H, Anouti B, Mukherji D, Temraz S, Raslan R, Tfayli A, Assi H. Anxiety, Depression and Quality of Life in Breast Cancer Patients in the Levant *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18: 2809-2816 [PMID: 29072421 DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.10.2809]

13 Ferrari M, Ripamonti CI, Hulbert-Williams NJ, Miccinesi G.

Relationships among unmet needs, depression, and anxiety in non-advanced cancer patients. *Tumori* 2019; 105: 144-150 [PMID: 29714666 DOI: 10.1177/0300891618765546]
14 Mijderwijk H, Stolker RJ, Duivenvoorden HJ, Klimek M, Steyerberg EW. Prognostic model for psychological outcomes in ambulatory surgery patients: A prospective study using a structural equation modeling framework. *PLoS One* 2018; 13: e0193441 [PMID: 29641522 DOI: 10.1371/journal.pone.0193441]
15 Inhestern L, Bultmann JC, Beierlein V, Möller B, Romer G, Koch U, Bergelt C. [Parenting Concerns and Psychological Burden in Cancer Patients with Minor and Young Adult Children]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2017; 67: 279-287 [PMID: 28719920 DOI: 10.1055/s-0043-110139]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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$^{e}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): 39-42

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i1.39

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

病例报告 CASE REPORT

经肛窦道腔置入双腔胃管持续冲洗治疗结肠瘘一例

李 晴, 郑庆芬, 刘冰熔, 刘 丹

李晴, 郑庆芬, 刘冰熔, 刘丹, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省 郑州市 450000

李晴, 主要从事消化内科相关疾病的研究.

作者贡献分布: 病例收集由李晴与郑庆芬共同完成; 论文写作由李晴完成; 刘冰熔与刘丹负责论文指导及审校.

通讯作者: 刘丹, 副主任医师, 450000, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. wilmawell@163.com

收稿日期: 2019-12-06
修回日期: 2019-12-24
接受日期: 2019-12-29
在线出版日期: 2020-01-08

Persistent lavage *via* a double-cavity gastric tube placed through the anal sinus cavity for treatment of colonic fistula

Qing Li, Qing-Fen Zheng, Bing-Rong Liu, Dan Liu

Qing Li, Qing-Fen Zheng, Bing-Rong Liu, Dan Liu, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Corresponding author: Dan Liu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, No. 1, Jianshe East Road, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. wilmawell@163.com

Received: 2019-12-06
Revised: 2019-12-24
Accepted: 2019-12-29
Published online: 2020-01-08

Abstract

BACKGROUND

Alimentary tract fistula is one of refractory complications after surgery. Endoscopic therapy for alimentary tract fistula appears to be promising with the improvement of endoscopic technology. Compared with surgery, endoscopic therapy has the advantages of safety, accuracy, minimal invasiveness, and low cost.

CASE SUMMARY

A 66-year-old woman with complaints of abdominal pain and recurrent diarrhea was admitted to our hospital. Endoscopy revealed a colonic fistula covered with much white pus at the recto-sigmoid junction. We treated this fistula successfully by persistent lavage *via* a double-cavity gastric tube that was placed through the anal sinus cavity under colonoscopy.

CONCLUSION

Persistent lavage *via* a double-cavity gastric tube placed through the anal sinus cavity is a minimally invasive and economically feasible and effective approach to treat colonic fistula. To fix double-cavity gastric tube with metal clip might ensure good curative effects.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alimentary tract fistula; Double gastric tube; Persistent lavage

Li Q, Zheng QF, Liu BR, Liu D. Persistent lavage *via* a double-cavity gastric tube placed through the anal sinus cavity for treatment of colonic fistula. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(1): 39-42
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/39.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.39

摘要

背景

消化道瘘是外科手术的难治性并发症之一. 随着内镜技术的进步, 内镜下治疗消化道瘘也逐步发展, 与外科手术相比, 具有安全、微创、低治疗成本等诸多优势.

病例简介

我院收入了一例以腹痛及反复腹泻为主要症状的66岁的女性患者. 内镜下发现一处位于直肠与乙状结肠交界处的结肠瘘, 瘘腔内可见大量白色脓性物. 应用结肠镜下经肛金属夹固定双腔胃管并持续冲洗成功治愈.

结论

经肛窦道腔置入双腔胃管持续冲洗是一种微创、简单、经济且有效的治疗结肠瘘的方法, 金属夹固定双腔胃管可保证冲洗效果.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化道瘘; 双腔胃管; 持续冲洗

核心提要: 消化道瘘的治疗至今仍是临床上的一大挑战. 随着内镜技术的进步, 内镜下微创治疗消化道瘘亦逐步发展, 与外科手术难度高、创伤大、花费多相比, 采用经肛窦道腔内双腔胃管置入, 并以金属夹固定进行持续冲洗是一种微创、简便、经济且有效的治疗结直肠瘘的方法.

李晴, 郑庆芬, 刘冰熔, 刘丹. 经肛窦道腔置入双腔胃管持续冲洗治疗结肠瘘一例. 世界华人消化杂志 2020; 28(1): 39-42
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i1/39.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i1.39

0 引言

消化道瘘的治疗至今仍是临床上的一大挑战. 随着内镜技术的进步, 内镜下微创治疗消化道瘘亦逐步发展, 与外科手术难度高、创伤大、花费多相比, 内镜下治疗具有安全、微创、低治疗成本等诸多优势. 本文报道了一例乙状结肠瘘的病例, 应用结肠镜下经肛金属夹固定双腔胃管并持续冲洗成功治愈.

1 病例简介

患者女, 66岁, 2 mo前因子宫内膜癌于当地医院行根治性子宫切除术, 术后接受2个疗程的全身化疗, 初始化疗方案: 多西他赛120 mg+奈达铂150 mg, 后续化疗方案: 多西他赛120 mg+洛铂50 mg. 4 d前无明显诱因出现腹泻, 为黄色稀水样便, 5-6次/d, 便中混有黏液、无脓血, 伴下腹部胀痛及腹鸣, 里急后重、排便不尽及肛门坠胀感, 无发热. 于当地医院对症治疗, 效果差. 1 d前排便次数明显增多, 约间隔半小时1次, 伴乏力. 遂收入我院消化内科. 入院查体: 腹部平坦, 腹软, 无压痛及反跳痛, 肠鸣音16次/min. 辅助检查: 便常规: 大便红细胞数5个/HPF, 大便隐血阳性; 电解质: 钾1.49 mmol/L, 钠117 mmol/L; 白蛋白26.3 g/L; C-反应蛋白45.47 mg/L; 降钙素原0.34 ng/L; 血常规、肝功能、肾功能、大便细菌培养未见异常. 入院后给予纠正电解质紊乱、调节肠道菌群、修复肠黏膜等治疗后, 复查电解质: 钾3.69 mmol/L, 钠136 mmol/L, 但腹泻症状无缓解. 结肠镜检查示(图1A, B): (1)乙状结肠多发溃疡; (2)乙状结肠瘘.

2 最终诊断

乙状结肠瘘.

3 治疗

结肠镜下行经肛窦道腔内双腔胃管置入及金属夹固定术: (1)胃管改良(图2): 裁剪双腔胃管(浙江善仁医疗设备制造有限公司生产)使其前端仅剩余2个侧孔, 置入后所有侧孔均位于窦道腔内; 外科手术缝线结扎于胃管侧孔肠腔段, 供固定用; (2)胃管留置: 内镜直视下将胃管头端置入于窦道腔内; (3)胃管固定(图1C): 应用金属夹(南京微创医学科技股份有限公司)钳夹外科手术缝线及瘘口旁黏膜从而使胃管固定, 防止其脱出; (4)胃管体外固定: 使用导管固定器固定双腔胃管于患者肛周皮肤上. 术后经双腔胃管辅助管注入碘海醇注射液与生理盐水的混合液(1:2), 盆腔CT检查可见造影剂局限盆腔窦道腔内, 无外溢(图3). 术后患者无渣饮食, 接受肠内营养支持治疗, 即口服肠内营养补充剂. 双腔胃管辅助管连接0.9%氯化钠溶液对窦道腔进行持续冲洗, 主管连接负压吸引器持续引流. 冲洗期间患者穿着紧身内裤, 将负压吸引器固定于外衣上, 无活动受限.

4 结果和随访

冲洗期间患者腹痛与腹泻症状明显改善, 大便1次/d. 术后9 d复查结肠镜示窦道腔明显缩小, 未见坏死及脓性物, 因原金属夹松动脱落, 再次给予金属夹固定. 术后13 d胃管自行从肛门脱出, 患者未再出现腹泻. 术后1 mo余复查结肠镜示窦道腔已基本闭合(图1D). 术后随访半年, 患者无腹痛、腹泻等症状.

5 讨论

消化道瘘的治疗对于内外科都是一大挑战, 外科手术治疗为切除瘘周围组织行消化道重建, 但手术创伤大、难度高、并发症多且术后需在腹壁放置多个引流管, 因此接受此类手术的患者通常住院时程长、术后恢复慢、生活质量低, 内科治疗包括内镜下金属夹闭合术、支架封堵术、组织胶封堵术等, 相比之下, 具有安全、微创、低治疗成本等诸多优势[1-3].

本例患者近期曾行过化疗, 腹泻为化疗药物引起的不良反应之一[4], 尝试药物止泻治疗, 但效果差, 为进

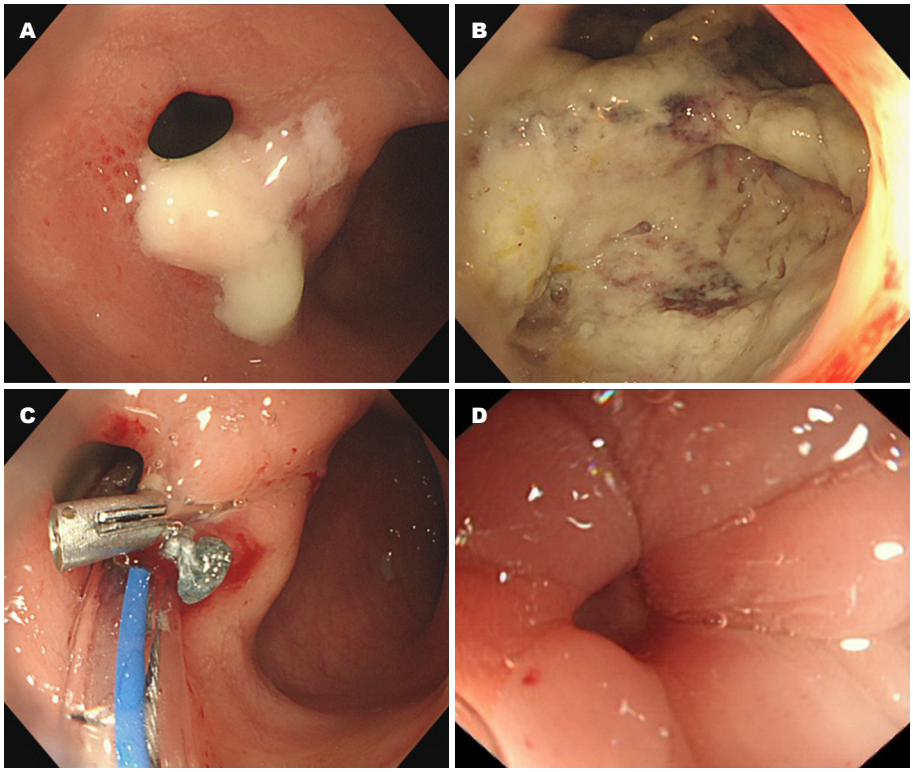


图 1　结肠镜检查. A: 直乙交界处圆形瘘口; B: 腔内见大量白色脓性物; C: 固定胃管; D: 直乙交界处瘘口已愈合.

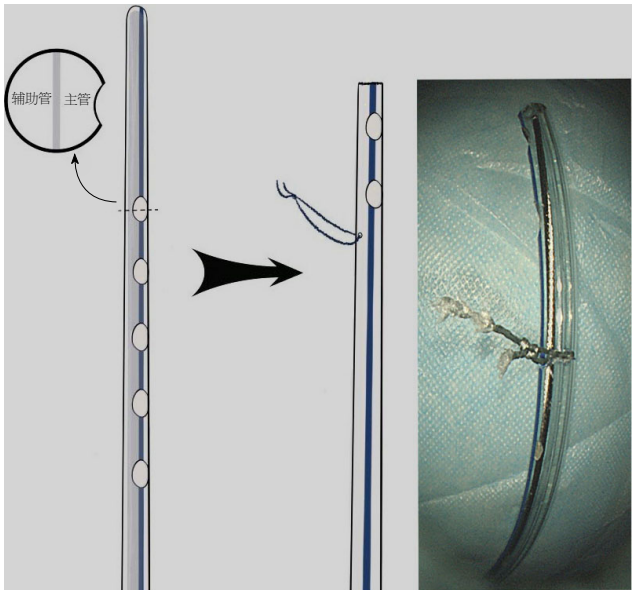


图 2　胃管改良示意图及实物图.

一步排除器质性疾病所致腹泻, 患者接受了结肠镜检查, 提示: 乙状结肠瘘. 此结肠瘘为一处贯穿肠壁且引起盆腔脓肿的肠壁瘘, 考虑可能与根治性子宫切除术有关, 据文献报道全子宫切除术后消化道损伤的发生率为0.09%[5]. 持续冲洗、通畅引流、营养支持对于促进消化道瘘的愈合是至关重要的[6-8], 考虑到低位结肠瘘置管易脱落及临床上冲洗管难以长时间固定使得冲洗效果大打折扣的现实问题, 因此我们选择了结肠镜下经肛金属夹固定双腔胃管并持续冲洗引流的治疗方式以期延长固定时间从而保证冲洗效果, 使患者能够从中受益.

我们总结了本病例采用经肛金属夹固定双腔胃管持续冲洗治疗结肠瘘的优势: (1)简便易操作: 根据窦道腔的深度合理选择引流管的位置及侧孔数量, 保证冲洗

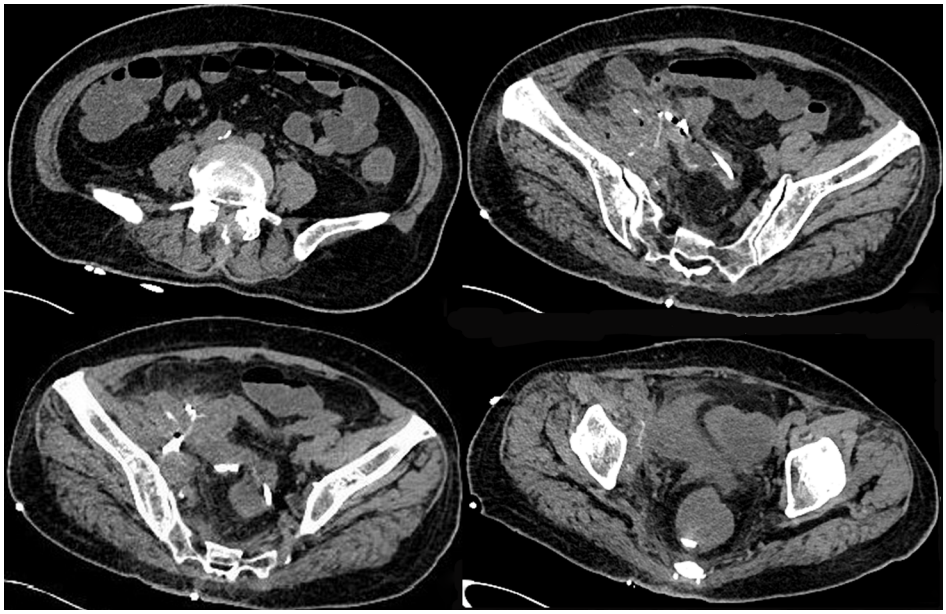


图 3　CT显示造影剂局限无外溢.

效果; (2)患者耐受性好: 普通引流管在冲洗时采用单管进出的形式, 直肠腔内易积存过多冲洗液, 导致患者无法耐受. 双腔胃管采用了辅助管冲洗, 主管引流的形式, 大大提高了远端大肠冲洗的耐受性; (3)有效性: 使用金属夹有效固定胃管防止其脱落, 保证了冲洗引流的有效实施.

6 结论

采用经肛窦道腔内双腔胃管置入, 并以金属夹固定进行持续冲洗是一种微创、简便、经济且有效的治疗结直肠瘘的方法.

7 参考文献

1 Mori H, Kobara H, Fujihara S, Nishiyama N, Kobayashi M, Masaki T, Izuishi K, Suzuki Y. Rectal perforations and fistulae secondary to a glycerin enema: closure by over-the-scope-clip. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3177-3180 [PMID: 22791955 DOI: 10.3748/wjg.v18.i24.3177]

2 Kotze PG, Spinelli A, Warusavitarne J, Di Candido F, Sahnan K, Adegbola SO, Danese S. Darvadstrocel for the treatment of patients with perianal fistulas in Crohn's disease. *Drugs Today (Barc)* 2019; 55: 95-105 [PMID: 30816884 DOI: 10.1358/dot.2019.55.2.2914336]

3 张幸, 周书成, 史冬涛, 张德庆, 李锐, 陈卫昌. 消化道瘘内镜处理的临床研究. 中华消化内镜杂志 2019; 36: 98-102 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.02.004]

4 尹艳林, 何虹霄, 李现文. 2009—2018年国内化疗相关性腹泻的文献计量分析. 中国肿瘤外科杂志 2019; 3: 226-229

5 Liang C, Liu P, Cui Z, Liang Z, Bin X, Lang J, Chen C. Effect of laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy on major surgical complications in women with stage IA-IIB cervical cancer in China, 2004-2015. *Gynecol Oncol* 2019 [PMID: 31806399 DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.10.032]

6 王建坤, 赵黎黎, 范志宁. 钛夹联合尼龙圈技术在内镜治疗中的研究进展. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 223-225 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.03.023]

7 张红卫, 黎洪浩, 王捷. 持续腹腔冲洗引流治疗消化道瘘. 中国实用外科杂志 2007; 27: 237-238 [DOI: 10.3321/j.issn:1005-2208.2007.03.023]

8 李铁良, 刘敏, 胡和平, 李凯军. 腹腔持续冲洗引流加营养支持治疗术后消化道瘘. 临床医学 2011; 31: 58-59 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-3548.2011.06.034]

编辑: 王禹乔　电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月8日; 28(1): I-V

www.wjgnet.com

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 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

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-223-8242

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://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

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: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

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

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

2 手稿要求

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周,

5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、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: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

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

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

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

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

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

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

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

2020 年 1 月 28 日　　第 28 卷　　第 2 期　　(Volume 28 Number 2)



2/2020

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 2 >

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年一月二十八日 第二十八卷 第二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年1月28日 第28卷 第2期 (总第646期)

述评

43 合并肥胖的胃食管反流病外科策略选择

朱乾坤, 任海洋, 李小东, 翟博

基础研究

50 *ARHI*基因对胃癌细胞株MKN28增殖、侵袭、凋亡的影响及其机制研究

张晓威

临床研究

58 缩短术前禁食饮时间对老年胃肠道肿瘤患者临床效果的影响

孙学华, 张月华, 张永涛

文献综述

65 胃食管反流病与幽门螺杆菌感染相关机制研究进展

徐思佳, 王淑娴, 王孝通, 蔡凌宇, 孔桂美

研究快报

70 老年功能性消化不良患者共情满足与共情能力、心理弹性及社会支持相关性分析

王勇

76 同质医疗理念创新型护理实践对腹腔镜胆囊切除患者围术期应激反应的影响

陈贵兴, 楼彦君

消　　息

49 《世界华人消化杂志》外文字符标准
64 《世界华人消化杂志》参考文献要求
75 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

郝丽萍, 教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系, 德国洪堡大学博士后. 从事营养与食品卫生学、临床营养学等学科教学, 研究方向营养、代谢与慢性病. 主持国自然青年基金1项和面上项目3项, 国家科技基础性工作专项分课题负责人1项, 国家重点研发子任务负责人1项, 参加“十一五”科技支撑和863项目各1项. 副主编教材3部, 参编教材和专著10余部. 以第一和通讯作者发表论文三十余篇(SCI 16篇). 副主编教材3部, 参编教材和专著10余部.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2020-01-28
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:
https://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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 2 Jan 28, 2020

EDITORIAL

43 Surgical strategy for gastro-esophageal reflux disease in patients with obesity
Zhu QK, Ren HY, Li XD, Zhai B

BASIC RESEARCH

50 *ARHI* overexpression inhibits proliferation and invasion and promotes apoptosis of gastric carcinoma MKN28 cells
Zhang XW

CLINICAL RESEARCH

58 Effect of shortening preoperative time of fasting and forbidding water on clinical outcome of elderly patients with gastrointestinal cancer
Sun XH, Sun YH, Zhang YT

REVIEW

65 Relationship between gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection
Xu SJ, Wang SX, Wang XT, Cai LY, Kong GM

RAPID COMMUNICATION

70 Correlation analysis of empathy satisfaction and empathy, mental resilience, and social support in elderly patients with functional dyspepsia
Wang Y
76 Effect of innovative nursing practice on stress response of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy
Chen GX, Lou YJ

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hao Li-Ping, Professor, Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, Hubei Province, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 28, 2020

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 https://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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2020 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 https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月28日; 28(2): 43-49

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i2.43

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

述评 EDITORIAL

合并肥胖的胃食管反流病外科策略选择

朱乾坤, 任海洋, 李小东, 翟 博

朱乾坤, 任海洋, 李小东, 翟博, 哈尔滨医科大学附属第四医院肝胆外科 黑龙江省哈尔滨市 150001

朱乾坤, 研究生, 主要从事胃食管反流病外科研究.

作者贡献分布: 本文写作由朱乾坤完成; 文献检索由任海洋与李小东完成; 文章设计及修改由翟博完成.

通讯作者: 翟博, 副主任医师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区颐园街37号, 哈尔滨医科大学附属第四医院肝胆外科. zhaibo_hrbmu@163.com

收稿日期: 2019-05-31
修回日期: 2019-07-05
接受日期: 2019-08-26
在线出版日期: 2020-01-28

Surgical strategy for gastroesophageal reflux disease in patients with obesity

Qian-Kun Zhu, Hai-Yang Ren, Xiao-Dong Li, Bo Zhai

Qian-Kun Zhu, Hai-Yang Ren, Xiao-Dong Li, Bo Zhai, Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Corresponding author: Bo Zhai, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 37 Yiyuan Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. zhaibo_hrbmu@163.com

Received: 2019-05-31
Revised: 2019-07-05
Accepted: 2019-08-26
Published online: 2020-01-28

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) and obesity have become serious problems affecting global health. The surgical treatment strategy for GERD patients with obesity is still a difficult point. In particular, obesity exacerbates the occurrence of GERD, and simple anti-reflux surgery has limited efficacy in obese patients. Currently, bariatric surgery is a good choice for the treatment of such patients, and Roux-en-Y gastric bypass is the best choice. Revisional surgery remains to be standardized for serious complications in postoperative patients. In addition, the new anti-reflux bariatric surgery that has been emerging in recent years is expected to be an effective alternative treatment for GERD patients with obesity.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Obesity; Bariatric and metabolic surgery; Anti-reflux surgery

Zhu QK, Ren HY, Li XD, Zhai B. Surgical strategy for gastroesophageal reflux disease in patients with obesity. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(2): 43-49
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i2/43.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i2.43

摘要

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)和肥胖均已经成为影响全球健康的严重问题. 对于合并肥胖的GERD患者的外科治疗策略选择仍是临床诊疗工作的难点, 特别是肥胖加剧了GERD发生, 而单纯的抗反流手术对肥胖病人疗效有限, 目前减重手术是治疗这类患者的较好选择. Roux-en-Y胃旁路术是这类患者的最佳选择. 对于术后复发患者的修正手术仍有待规范. 另外,近年来不断兴起的新型抗反流减重手术, 有望成为合并肥胖的GERD患者的有效替代治疗措施.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃食管反流病; 肥胖; 减重代谢手术; 抗反流手术

核心提要: 合并肥胖的胃食管反流病患者的外科治疗策略选择仍是难点. 单纯的抗反流手术疗效有限, 减重手术疗效不一, 修正手术有待规范, 而Roux-en-Y胃旁路术仍是较为理想的选择. 目前新型抗反流减重手术的不断兴起, 有望成为一种有效替代措施.

朱乾坤, 任海洋, 李小东, 翟博. 合并肥胖的胃食管反流病外科策略选择. 世界华人消化杂志 2020; 28(2): 43-49
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i2/43.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i2.43

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指由胃内容物反流入食管引起的上消化道动力障碍性疾病, 主要包括非糜烂性反流病、反流性食管炎和Barret食管[1]. 虽表现为反酸、烧心等典型症状的病人易于诊断, 但以胃肠外症状如咳嗽、哮喘、喉炎、胸痛等为表现的非典型病人, 诊断鉴别较为困难. 而GERD又病因复杂, 其与患者的生理、行为因素及遗传因素均密切相关[2]. 肥胖即是GERD的独立危险因素之一, 在肥胖的患者中, 有超过70%的患者伴有不同程度的GERD症状[3]. 尤为值得关注的是在全球范围内GERD与肥胖发病率均呈上升趋势[4], 因此合并肥胖的GERD患者外科诊疗策略是亟待探讨的问题.

1 肥胖是GERD的高危因素

GERD和肥胖均已经成为影响全球健康的严重问题. 美国成年人中GERD的患病率已达15%-20%, 而超重或肥胖的比例约为50%[3,4], 并均呈逐年上升趋势. 我国肥胖患者发病率也已达8.5%, 是世界上肥胖人口最多的国家之一. 有报道体重指数(body mass index, BMI)与GERD症状、糜烂性食管炎、Barret食管和腺癌的发生风险相关, BMI<25 kg/m²和25 kg/m²-30 kg/m²的患者GERD发病率分别为23%、27%, 而BMI>30 kg/m²的患者GERD发病率则高达50%. 对于女性病人, BMI每增加3.5分, 患GERD的风险则增加2倍[5]. 荟萃分析表明BMI与糜烂性食管炎严重程度呈正相关, 高BMI患者Barrett食管的发生率亦增加了35%[6]. 而肥胖的类型与GERD的发生亦密切相关, 有报道中心性肥胖较外周性肥胖更容易发生GERD[7]. 因此各国指南或共识均已将肥胖列为GERD发病的危险因素[8,9].

2 肥胖导致GERD的潜在机制

肥胖导致GERD发生的机制也较为复杂且并未完全阐明, 一般认为其与腹内压增高、食管动力障碍、食管裂孔疝、免疫介质等动力、解剖及分子因素相关[10]. 研究表明一方面肥胖可以增高腹内压, 进而增加胃内压及胃食管压力梯度. 肥胖患者也更容易出现食管动力障碍, 如食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)压力降低、一过性食管下括约肌松弛次数增加以及食管体部无效收缩等等[11]. 另一方面, 膈食管裂孔结构破坏是GERD发病的重要解剖基础. 肥胖会导致LES和外部膈角的轴向分离移位, 影响胃-食管连接处的压力,破坏膈食管裂孔的解剖基础以致引起食管裂孔疝(hiatal hernia, HH)[12]. 再者, 肥胖导致GERD发生的机制可能还有更深层次的分子机制. 如肥胖及其糖尿病、高血压、代谢综合征等相关并发症可能通过激活脂肪细胞因子、白细胞介素、肿瘤坏死因子等多种炎性因子, 从而间接引起GERD的发生[13]. 解偶联蛋白2(uncoupling protein, UCP)基因与肥胖和GERD的关系也受到关注. 在肥胖患者脂肪组织及反流性食管炎, Barrett食管患者的食管黏膜组织中UCP就皆呈现高表达[14].

3 合并肥胖的GERD外科策略选择

GERD和肥胖皆是近年外科研究的热点内容, 特别是伴随着GERD和肥胖发病率的逐年增高, 合并肥胖的GERD已经是临床常见现象. 就发病机制而言, 一方面肥胖可以通过多重机制诱发GERD, 另一方面大多数减重手术方式又都会破坏胃食管抗反流屏障, 因此如何对合并肥胖的GERD患者选择合理治疗方案是有待探讨的议题! 我们需要思索的是: 单纯抗反流手术是否可以抵抗源自肥胖的压力, 发挥持续抗反流作用? 而减重手术是否可以权衡体重降低和抗反流屏障破坏间的利弊得失? 当面对抗反流手术失败或减重手术后加剧的反流时, 该当如何抉择? 针对合并肥胖的GERD改良术式是否是合理的选择?

3.1 抗反流手术的长期疗效有待探讨 对于正常体重的GERD患者胃底折叠术仍是标准治疗措施. 手术通过胃底折叠在食管下端形成高压带, 以加强胃食管结合部的抗反流功能. 若合并食管裂孔疝, 则需要同期行食管裂孔疝修补术[15,16]. 由于肥胖患者腹内压增高等问题, 对合并肥胖的GERD患者实施抗反流手术是否持久有效还存在一定争议. Perez等[17]对行Nissen胃底折叠术后患者为期三年的随访发现, BMI>35 kg/m²患者术后GERD的复发率明显增高. 而与之相反, 另一项研究则报道肥胖患者GERD的复发率并不增加[18]. 那么肥胖患者是否适合采用抗反流手术呢? 一项荟萃分析发现对肥胖患者进行抗反流手术治疗GERD是有效的[19]. 虽然肥胖患者的平均手术时间和住院时间均较长, 但术后短期(<1年)疗效与正常体重患者相当[20]. 但不容忽视的问题是从术后长期(>3年)的疗效来看, 肥胖患者出现GERD复发的比例会增高, 而且由于腹腔内脂肪堆积增加了手术

操作难度、延长了手术时间, 围手术期并发症的风险亦明显增高[21]. 同时胃底折叠术对肥胖引起的并发症并没有缓解作用. 因此, 美国胃肠内镜外科医师协会不建议采用胃底折叠术治疗肥胖合并的GERD患者[22]. 胃底折叠术仅应作为正常体重或不适合减重手术的合并肥胖GERD患者的治疗选择.

3.2 减重手术对GERD的疗效尚不一致 对于合并肥胖的GERD患者来说, 减轻体重是治疗GERD的关键. 但对于BMI>30 kg/m²的患者非手术减重疗效并不理想[23]. 因此目前的专家共识都推荐对达到减重手术适应症的肥胖合并GERD的患者采用减重手术[24,25](表1、2). 袖状胃切除术(sleeve gastrectomy, SG)和Roux-en-Y胃旁路术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)虽是目前主流的减重术式, 但对合并肥胖的GERD患者疗效尚不一致[26,27].

SG由于操作简单, 减重效果好且并发症较少, 已被美国代谢与减重外科学会认可为最主要的减重术式[28]. 然而其对GERD患者的抗反流效果仍存在争议. 争议的焦点主要是: 一方面SG手术通过减少胃容量、降低胃的顺应性而增加胃内压, 同时降低了LES压力, 破坏了His角, 从而破坏了抗反流屏障, 导致反流的发生; 另一方面SG术后可通过减轻体重, 降低腹内压, 加速胃排空, 减少胃酸分泌, 同时减少LES一过性松弛的发生而发挥抗反流作用. 因此对于合并肥胖的GERD患者SG手术的抗反流效果取决于术中对抗反流屏障的破坏与术后体重降低对抗反流带来的获益间的平衡, 但研究结论尚极为不一致. 一些研究报道合并肥胖的GERD患者SG术后GERD复发率显著增加[29-32]. 也有研究发现SG术后患者GERD症状改善率达43%, 消退率达57%[33]. 有关24 h测酸测压的研究同样如此, 虽然有研究发现SG手术在术后2年时明显改善了患者食管酸暴露[34], 但同样有研究发现在SG术后1年随访时, 术前无反流的患者52%出现了GERD症状, 而术前有反流的患者只有63%得到完全或部分缓解[35]. 最近的一项纳入10718例患者的Meta分析显示, SG术后GERD的发病率增加了19%, 反流复发率为23%, 食管炎的发病率为30%, 长期随访仍达28%, 术后Barrett食管发病率为6%, 长期随访则达到8%[36]. 因此, 目前无论GERD还是减重外科指南或规范均不推荐SG作为GERD合并肥胖的手术方式[23,24]. RYGB被推荐为GERD合并肥胖的最佳选择[23,24]. 研究发现RYGB术后患者反流症状和GERD相关生活质量评分均明显改善[37,38]. 原因是RYGB手术一方面通过减重, 缓解肥胖对GERD的影响, 另外通过构建小胃囊以及Roux-en-Y吻合, 减少了胃酸分泌, 加快胃排空, 实现胆汁胰液分流, 减少酸反流. 因此, 不同的减重手术方式对GERD疗效具有明显的差异, 对于合并肥胖的GERD患者要考量体重降低和抗反流屏障破坏间的利弊得失而理性选择手术方式.

3.3 合并肥胖患者的抗反流修正手术有待规范 对于合并肥胖的GERD患者, 如何选择合理的手术方式, 兼顾减重与抗反流效果, 从而发挥持续抗反流作用是有待探讨的问题. 在临床实践操作中合并肥胖的GERD患者的抗反流手术仍存在诸多争议, 有待规范. 诸如一部分病人因GERD就诊而接受了单纯的抗反流手术, 另一部分病人因肥胖就诊而接受了减重手术, 特别是SG, 这样势必会存在高的反流复发率及新发率! 对于症状较重病人, 则需要实施修正手术. 手术方式的选择要考虑前次手术失败的原因及手术方式. 对于前次接受单纯抗反流手术的患者, 最常见复发原因是食管裂孔疝复发、折叠瓣撕裂或移位, 而肥胖是加剧复发的根本原因, 因此要首先评估肥胖状态, 决定再次行胃底折叠术还是兼顾肥胖的RYGB手术. 有报道合并肥胖的GERD患者初次胃底折叠术后复发改行RYGB手术后完全缓解率可达89.8%[39]. 可见对于合并肥胖的GERD患者RYGB手术还是抗反流手术后复发的较佳选择. 而对于初次手术行SG的患者, GERD复发或新发的原因多与手术对抗反流屏障的破坏有关, 如新发食管裂孔疝, His角周围纤维组织破坏、LES压力降低等等. 特别是SG手术后由于切除了胃底, 无法进行常规的胃底折叠术, 因此具有抗反流效果的胃旁路手术如RYGB等都是较好的选择. 有报道SG术后因为GERD而修正为RYGB的患者GERD症状缓解率达100%, 其中80%的患者不再需要抑酸药物[40]. 但由于二次手术, 解剖结构紊乱, SG术后行RYGB有高达31.5%的患者会出现感染、吻合口狭窄等并发症[41]. 为降低风险, 内镜下射频(Stretta)和磁力环(Linx)都被尝试用于SG术后GERD的修正手术. 但Stretta患者满意率较低, 仅有20%病人术后可以停用抑酸剂, 而13.3%的病人射频后最终修正为了RYGB[42]. Linx对SG术后GERD疗效的研究尚仅见于小样本报道, 从目前的结果看其操作简单, 可有效改善GERD的反流症状及食管外症状[43,44]. 总之, 目前RYGB仍是合并肥胖患者的抗反流修正手术公认的选择, 其他术式尚有待进一步深入探讨.

3.4 新型抗反流手术研究有待深入 对于合并肥胖的GERD患者虽然胃旁路手术被多个指南作为标准的推荐术式[24,25], 但其作为分流术式并未加强抗反流屏障且操作复杂, 因此一些学者探讨了加强抗反流屏障联合SG的新型抗反流手术. 我国克里木教授[45]最早设计了涵盖Nissen、Toupet和Dor不同胃底折叠联合SG的多种手术方式. 有报道Nissen联合SG的N-sleeve抗反流手术有效率达76%[46]; 而Rossetti胃底折叠联合SG的R-sleeve手术抗反流一年症状缓解率则达95%[47]. 无论N-sleeve还是R-sleeve手术均同时收到了较好的减重效果[46,47]. 而Lee等[48]则在Nissen胃底折叠的基础上加做胃大弯折叠

表 1 减重手术适应症[24]

类型	减重手术适应症
单纯性肥胖	BMI≥37.5建议积极手术; 32.5≤BMI<37.5, 推荐手术; 27.5≤BMI<32.5, 经改变生活方式和内科治疗难以控制, 且至少符合2项代谢综合征组分, 或存在合并症, 综合评估后可考虑手术; 男性腰围≥90 cm、女性腰围≥85 cm, 参考影像学检查提示中心型肥胖, 经MDT广泛征询意见后可酌情提高手术推荐等级; 建议手术年龄为16–65岁.
肥胖合并2型糖尿病	病人仍存有一定的胰岛素分泌功能; BMI≥32.5, 建议积极手术; 27.5≤ BMI<32.5, 推荐手术; 25≤BMI<27.5, 经改变生活方式和药物治疗难以控制血糖且至少符合2项代谢综合征组分或存在合并症, 慎重开展手术; 对于25≤BMI<27.5的病人, 男性腰围≥90 cm、女性腰围≥85 cm及参考影像学检查提示中心型肥胖, 经MDT广泛征询意见后可酌情提高手术推荐等级; 建议手术年龄为16–65岁.

BMI: 体重指数; MDT: 多学科综合治疗协作组.

表 2 代谢综合征及肥胖合并症[24]

代谢综合征组分(国际糖尿病联盟定义)包括	高三酰甘油: TG, 空腹≥1.70 mmol/L; 低高密度脂蛋白胆固醇: HDL–ch, 男性空腹<1.03 mmol/L, 女性空腹<1.29 mmol/L; 高血压: 动脉收缩压≥130 mmHg或动脉舒张压≥85 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa.
合并症包括	糖代谢异常及胰岛素抵抗; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 非酒精性脂肪性肝炎; 内分泌功能异常; 高尿酸血症; 男性性功能异常; 多囊卵巢综合征; 变形性关节炎; 肾功能异常等, 慢性并发症: 心血管风险因素或2型糖尿病等

表 3 合并肥胖的胃食管反流病的术式特点

术式	术式特点	参考文献
单纯抗反流手术	GERD标准的治疗措施, 对肥胖患者持久疗效存在一定争议, 术后短期(<1年)疗效与正常体重患者相当. 术后长期(>3年)疗效, GERD复发的比例会更高, 而且由于手术操作难度大、手术时间长, 围手术期并发症的风险高, 对肥胖引起的并发症并没有相关缓解作用.	[17–22]
减重手术		
SG手术	操作简单, 减重效果优异, 抗反流效果仍存在争议, 一方面通过减少胃容量、降低胃的顺应性和破坏了抗反流屏障, 导致GERD复发; 另一方面通过减轻体重, 降低腹内压, 加速胃排空, 切除胃底减少酸的分泌和减少LES一过性松弛的发生而发挥抗反流作用.	[28–34]
RYGB手术	通过减重, 构建小胃囊以及Roux–en–Y吻合, 加快胃排空、实现胆汁胰液分流, 减少胃酸分泌和反流, 缓解肥胖对GERD影响, 被推荐为合并肥胖的GERD最佳选择.	[23,24], [37,38]
新型抗反流手术	N–sleeve抗反流手术, R–sleeve抗反流手术和Nissen+胃大弯折叠手术均具有较好的抗反流及减重效果, 目前研究样本量较小, 缺乏随机对照研究, 有待于进一步深入研究.	[46–48]

GERD: 胃食管反流病; SG: 袖状胃切除术; RYGB: Roux–en–Y胃旁路术; N–sleeve: Nissen胃底折叠联合SG抗反流手术; R–sleeve: Rossetti胃底折叠联合SG的抗反流手术.

治疗合并肥胖的GERD患者, 结果术后1年糜烂性食管炎的发生率由术前的80%降到了17%, 同样具有较好的减重效果. 总之, 对于合并肥胖的GERD患者, 目前多种胃底折叠联合SG手术均收到较好的抗反流及减重效果, 但由于现有研究样本量较小, 尚缺乏随机对照研究, 而其他不具有抗反流效果的新兴减重手术方式与抗反流手术的联合研究也尚未开展, 这都有待于进一步深入研究.

4 结论

GERD和肥胖已成为严重影响人类健康的两大慢性疾病, 对于合并肥胖的GERD患者外科治疗策略选择仍是临床诊疗工作的难点. 特别是肥胖加剧GERD的发生, 而减重手术抗反流效果不一, 当前全球开展最普遍的SG手术甚至可以增加GERD的发生率, 单纯的抗反流手术对肥胖及其并发症没有缓解作用, 如何加强抗反流效果, 合理选择减重术式是亟待考量的问题. 对合并肥胖的GERD患者, 无论初始治疗还是单纯抗反流或减重术后的修正手术, RYGB都是目前较为理性的选择. 近年, 新型抗反流减重手术不断兴起, 有望成为新的有效替代治疗措施(图1、表3).

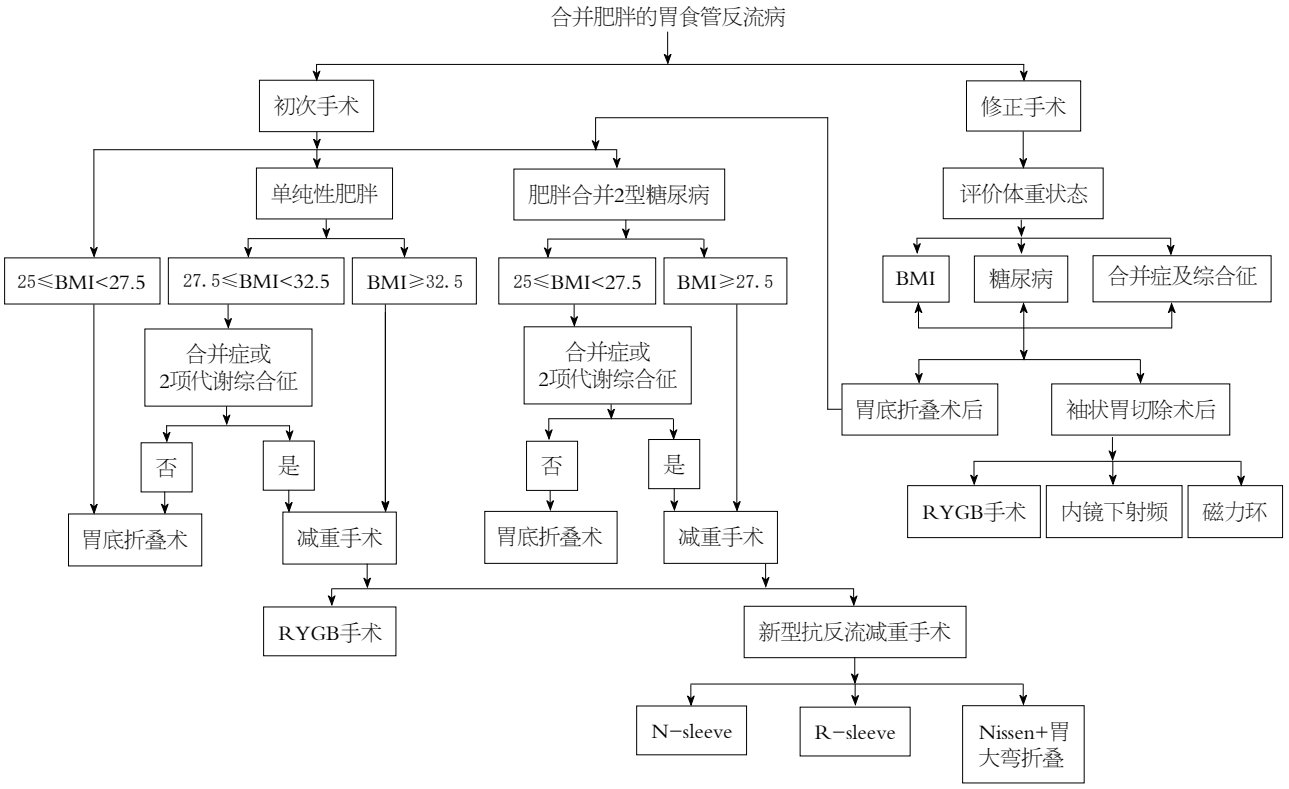


图 1　合并肥胖的胃食管反流病外科策略选择. RYGB: Roux-en-Y胃旁路术; N-sleeve: Nissen胃底折叠联合SG抗反流手术; R-sleeve: Rossetti胃底折叠联合SG的抗反流手术; BMI: 体重指数.

5　参考文献

1 Velanovich V. Epidemiology and Socioeconomics of Reflux Disease. Antireflux Surgerys. *New York: Springer* 2015; 27-34
2 Fedorak RN, Veldhuyzen van Zanten S, Bridges R. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series: gastroesophageal reflux disease in Canada: incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 431-434 [PMID: 20652158 DOI: 10.1155/2010/296584]
3 Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 161-173 [PMID: 24503366 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009]
4 El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]
5 Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2340-2348 [PMID: 16738270 DOI: 10.1056/NEJMoa054391]
6 Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143: 199-211 [PMID: 16061918 DOI: 10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006]
7 Stein DJ, El-Serag HB, Kuczynski J, Kramer JR, Sampliner RE. The association of body mass index with Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1005-1010 [PMID: 16268976 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02674.x]
8 Watanabe S, Hojo M, Nagahara A. Metabolic syndrome and gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol* 2007; 42: 267-274 [PMID: 17464454 DOI: 10.1007/s00535-007-2033-0]
9 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20; quiz 1943 [PMID: 16928254 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x]
10 Emerenziani S, Rescio MP, Guarino MP, Cicala M. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the link? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6536-6539 [PMID: 24151378 DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6536]
11 Fisichella PM, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease and morbid obesity: is there a relation? *World J Surg* 2009; 33: 2034-2038 [PMID: 19404705 DOI: 10.1007/s00268-009-0045-z]
12 Dutta SK, Arora M, Kireet A, Bashandy H, Gandsas A. Upper gastrointestinal symptoms and associated disorders in morbidly obese patients: a prospective study. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1243-1246 [PMID: 18975090 DOI: 10.1007/s10620-008-0485-6]
13 Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1105 [PMID: 10511607 DOI: 10.1056/NEJM199910073411501]
14 赵志飞, 朱晓娟, 王宏刚, 郭薇薇, 刘政, 季国忠. 解偶联蛋白2在反流性食管炎、Barret食管和食管腺癌黏膜中表达差异的研究. 医学研究生学报 2013; 26: 497500 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2013.05.015]
15 Morgenthal CB, Lin E, Shane MD, Hunter JG, Smith CD. Who will fail laparoscopic Nissen fundoplication? Preoperative prediction of longterm outcomes. *Surg Endosc* 2007; 21: 1978-1984 [PMID:17623236 DOI: 10.1007/s00464-007-9490-7]
16 Tekin K, Toydemir T, Yerdel MA. Is laparoscopic antireflux surgery safe and effective in obese patients? *Surg Endosc* 2012; 26: 86-95 [PMID: 21863377 DOI: 10.1007/s00464-011-1832-9]
17 Perez AR, Moncure AC, Rattner DW. Obesity adversely affects the outcome of antireflux operations. *Surg Endosc* 2001; 15: 986-989 [PMID: 11443428 DOI: 10.1007/s004640000392]
18 Fraser J, Watson DI, O'Boyle CJ, Jamieson GG. Obesity and its

effect on outcome of laparoscopic Nissen fundoplication. *Dis Esophagus* 2014; 14: 50-3 [PMID: 11422306 DOI: 10.1046/j.1442-2050.2001.00157.x]
19 Abdelrahman T, Latif A, Chan DS, Jones H, Farag M, Lewis WG, Havard T, Escofet X. Outcomes after laparoscopic anti-reflux surgery related to obesity: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 51: 76-82 [PMID: 29367036 DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.013]
20 Edwards CR, Dolan JP, Fang R, Standaert RE. Treatment of gallbladder disease during operations Iraqi Freedom and Enduring Freedom. *Surg Endosc* 2009; 23: 2702-2707 [PMID: 19585073 DOI: 10.1007/s00464-009-0480-9]
21 Hahnloser D, Schumacher M, Cavin R, Cosendey B, Petropoulos P. Risk factors for complications of laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2002; 16: 43-47 [PMID: 11961603 DOI: 10.1007/s004640090119]
22 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-28; quiz 329 [PMID: 23419381 DOI: 10.1038/ajg.2012.444]
23 De Groot NL, Burgerhart JS, Van De Meeberg PC, de Vries DR, Smout AJ, Siersema PD. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 1091-102 [PMID: 19758397 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04146.x]
24 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会. 中国肥胖及2型糖尿病外科治疗指南(2019版). 中国实用外科杂志 2019; 39: 301-306 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.04.01]
25 中国医师协会外科医师分会胃食管反流病专业委员会, 胃食管反流病外科诊疗共识意见. 中华胃食管反流病电子杂志 2019; 6: 3-9 [DOI: 10.3877/ cma.j.issn.2095-8765.2019.01.003]
26 Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg* 2017; 27: 2279-2289 [PMID: 28405878 DOI: 10.1007/s11695-017-2666-x]
27 English WJ, DeMaria EJ, Brethauer SA, Mattar SG, Rosenthal RJ, Morton JM. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of metabolic and bariatric procedures performed in the United States in 2016. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14: 259-263 [PMID: 29370995 DOI: 10.1016/j.soard.2017.12.013]
28 ASMBS Clinical Issues Committee. Updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis* 2012; 8: e21-e26 [PMID: 22417852 DOI: 10.1016/j.soard.2012.02.001]
29 Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg* 2010; 252: 319-324 [PMID: 20622654 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e90b31]
30 Carter PR, LeBlanc KA, Hausmann MG, Kleinpeter KP, deBarros SN, Jones SM. Association between gastroesophageal reflux disease and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2011; 7: 569-572 [PMID: 21429818 DOI: 10.1016/j.soard.2011.01.040]
31 Howard DD, Caban AM, Cendan JC, Ben-David K. Gastroesophageal reflux after sleeve gastrectomy in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2011; 7: 709-713 [PMID: 21955743 DOI: 10.1016/j.soard.2011.08.003]
32 Burgerhart JS, Schotborgh CA, Schoon EJ, Smulders JF, van de Meeberg PC, Siersema PD, Smout AJ. Effect of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux. *Obes Surg* 2014; 24: 1436-1441 [PMID: 24619293 DOI: 10.1007/s11695-014-1222-1]
33 Rebecchi F, Allaix ME, Giaccone C, Ugliono E, Scozzari G, Morino M. Gastroesophageal reflux disease and laparoscopic sleeve gastrectomy: a physiopathologic evaluation. *Ann Surg* 2014; 260: 909-14; discussion 914-5 [PMID: 25379861 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000967]
34 Nadaleto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery* 2016; 159: 475-486 [PMID: 26054318 DOI: 10.1016/j.surg.2015.04.034]
35 Coupaye M, Gorbatchef C, Calabrese D, Sami O, Msika S, Coffin B, Ledoux S. Gastroesophageal Reflux After Sleeve Gastrectomy: a Prospective Mechanistic Study. *Obes Surg* 2018; 28: 838-845 [PMID: 28993985 DOI: 10.1007/s11695-017-2942-9]
36 Yeung KTD, Penney N, Ashrafian L, Darzi A, Ashrafian H. Does Sleeve Gastrectomy Expose the Distal Esophagus to Severe Reflux?: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019 [PMID: 30921053 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003275]
37 Patti MG. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Surg* 2016; 151: 73-78 [PMID: 26629969 DOI: 10.1001/jamasurg.2015.4233]
38 Madalosso CA, Gurski RR, Callegari-Jacques SM, Navarini D, Thiesen V, Fornari F. The impact of gastric bypass on gastroesophageal reflux disease in patients with morbid obesity: a prospective study based on the Montreal Consensus. *Ann Surg* 2010; 251: 244-248 [PMID: 20010088 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bdff2]
39 Mendes-Filho AM, Godoy ESN, Alhinho HCAW, Galvão-Neto MDP, Ramos AC, Ferraz ÁAB, Campos JM. Fundoplication conversion in roux-en-y gastric bypass for control of obesity and gastroesophageal reflux: systematic review. *Arq Bras Cir Dig* 2017; 30: 279-282 [PMID: 29340554 DOI: 10.1590/0102-6720201700040012]
40 Parmar CD, Mahawar KK, Boyle M, Schroeder N, Balupuri S, Small PK. Conversion of Sleeve Gastrectomy to Roux-en-Y Gastric Bypass is Effective for Gastro-Oesophageal Reflux Disease but not for Further Weight Loss. *Obes Surg* 2017; 27: 1651-1658 [PMID: 28063112 DOI: 10.1007/s11695-017-2542-8]
41 Landreneau JP, Strong AT, Rodriguez JH, Aleassa EM, Aminian A, Brethauer S, Schauer PR, Kroh MD. Conversion of Sleeve Gastrectomy to Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 2018; 28: 3843-3850 [PMID: 30094577 DOI: 10.1007/s11695-018-3435-1]
42 Khidir N, Angrisani L, Al-Qahtani J, Abayazeed S, Bashah M. Initial Experience of Endoscopic Radiofrequency Waves Delivery to the Lower Esophageal Sphincter (Stretta Procedure) on Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease Post-Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 2018; 28: 3125-3130 [PMID: 29905881 DOI: 10.1007/s11695-018-3333-6]
43 Hawasli A, Sadoun M, Meguid A, Dean M, Sahly M, Hawasli B. Laparoscopic placement of the LINX® system in management of severe reflux after sleeve gastrectomy. *Am J Surg* 2019; 217: 496-499 [PMID: 30390937 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.10.040]
44 Desart K, Rossidis G, Michel M, Lux T, Ben-David K. Gastroesophageal Reflux Management with the LINX® System for Gastroesophageal Reflux Disease Following Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1782-1786 [PMID: 26162926 DOI: 10.1007/s11605-015-2887-z]
45 克力木·阿不都热依木, 艾克拜尔·艾力, 伊比提哈尔, 赛甫丁, 张成, 皮尔地瓦斯, 阿力木江·麦斯依提, 王志. 腹腔镜胃底折叠术联合胃袖状切除术治疗肥胖合并胃食管反流病. 中华普通外科杂志 2015; 30: 458-461 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2015.06.010]
46 Nocca D, Skalli EM, Boulay E, Nedelcu M, Michel Fabre J, Loureiro M. Nissen Sleeve (N-Sleeve) operation: preliminary results of a pilot study. *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12: 1832-1837 [PMID: 27234340 DOI: 10.1016/j.soard.2016.02.010]
47 Olmi S, Caruso F, Uccelli M, Cioffi S, Ciccarese F, Cesana G. Laparoscopic sleeve gastrectomy combined with Rossetti

fundoplication (R-Sleeve) for treatment of morbid obesity and gastroesophageal reflux. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 1945-1950 [PMID: 28964697 DOI: 10.1016/j.soard.2017.08.017]
48 Lee WJ, Han ML, Ser KH, Tsou JJ, Chen JC, Lin CH. Laparoscopic Nissen fundoplication with gastric plication as a potential treatment of morbidly obese patients with GERD, first experience and results. *Obes Surg* 2014; 24: 1447-1452 [PMID: 24610517 DOI: 10.1007/s11695-014-1223-0]

编辑: 马亚娟 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月28日; 28(2): 50-57

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i2.50

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

基础研究 BASIC RESEARCH

*ARHI*基因对胃癌细胞株MKN28增殖、侵袭、凋亡的影响及其机制研究

张晓威

张晓威, 锦州医科大学附属第一医院 辽宁省锦州市 121000

张晓威, 住院医师, 研究方向为胃肠道肿瘤的防治及其发病机制的研究.

基金项目: 辽宁省教育厅2019年科学研究经费项目, No. 32027.

作者贡献分布: 此课题由张晓威设计; 研究过程由张晓威操作完成; 数据分析由张晓威完成; 本论文写作由张晓威完成.

通讯作者: 张晓威, 住院医师, 121000, 辽宁省锦州市古塔区人民街五段2号, 锦州医科大学附属第一医院, 锦州医科大学附属第一医院. 798328818@qq.com

收稿日期: 2019-12-11
修回日期: 2019-12-20
接受日期: 2020-01-07
在线出版日期: 2020-01-28

ARHI overexpression inhibits proliferation and invasion and promotes apoptosis of gastric carcinoma MKN28 cells

Xiao-Wei Zhang

Xiao-Wei Zhang, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Supported by: 2019 Scientific Research Funding Project of Liaoning Provincial Department of Education, No. 32027.

Corresponding author: Xiao-Wei Zhang, Resident, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, No. 2, Section 5, Renmin Street, Guta District, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China. 798328818@qq.com

Received: 2019-12-11
Revised: 2019-12-20
Accepted: 2020-01-07
Published online: 2020-01-28

Abstract

BACKGROUND

ARHI has been proved to be associated with tumorigenesis and progression. However, it is not clear whether *ARHI* gene overexpression can inhibit the proliferation of gastric cancer (GC). In this study, we investigated the effect of *ARHI* gene overexpression on cell proliferation, invasion, and apoptosis in GC cell line MKN28.

AIM

To investigate the effect of *ARHI* overexpression on the proliferation, invasion, and apoptosis of gastric carcinoma MKN28 cells and to explore the possible mechanisms involved.

METHODS

The pcDNA 3.1-ARHI plasmid was constructed and used to transfect MKN28 cells. Meanwhile, a blank control group and a negative control mock group were set. Cell proliferation was detected by MTT assay. Cell scratch wound assay was used to detect the ability of cell migration. Transwell method was used to detect cell invasion ability. Flow cytometry was used to detect cell apoptosis. Western blot was used for detection of related protein expression.

RESULTS

Compared with blank control MKN28 cells (1.257% ± 0.006%), the proliferation rates at 48 h after transfection in the mock group was comparable (1.257% ± 0.006% *vs* 1.163% ± 0.003%, $P > 0.05$), while that of the *ARHI* overexpression group was significantly decreased (1.257% ± 0.006% *vs* 0.826% ± 0.005%, $P < 0.05$); the migration ability in the mock group was not significantly changed (19.918% ± 0.233% *vs* 18.295% ± 0.534%, $P > 0.05$), while

that of the *ARHI* overexpression group was significantly decreased (19.918% ± 0.233% *vs* 4.299% ± 1.572 %, $P < 0.05$); the invasion ability in the mock group was not significantly changed (234 ± 3.61 *vs* 235 ± 4.51, $P > 0.05$), while that of the *ARHI* overexpression group was significantly decreased (234 ± 3.61 *vs* 93.3 ± 2.08, $P < 0.05$); the total apoptosis rate in the mock group was not significantly changed (3.513% ± 0.015% *vs* 3.597% ± 0.25%, $P > 0.05$), while that of the *ARHI* overexpression group was significantly increased (3.513% ± 0.015% *vs* 14.133% ± 0.032%, $P < 0.05$). Western blot results showed that, compared with blank control MKN28 cells, the relative expression of ARHI protein (1.037 ± 0.003), vascular endothelial growth factor (VEGF) (1.026 ± 0.008), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) (1.014 ± 0.010), protein kinase B (AKT) (1.001 ± 0.005), and p-AKT protein (0.977 ± 0.003) was not significantly changed ($P > 0.05$), while the expression of ARHI protein (2.088 ± 0.007) was significantly up-regulated ($P < 0.05$), that of VEGF protein (0.456 ± 0.004), Bcl-2 protein (0.468 ± 0.005), and p-AKT protein (0.502 ± 0.001) was significantly down-regulated ($P < 0.05$), and that of AKT protein was not significantly changed ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Excessive expression of *ARHI* gene can inhibit the proliferation of MKN28 cells and promote their apoptosis, which may be related to the reduction of VEGF and p-AKT protein expression.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *ARHI* gene; Gastric carcinoma; Proliferation; Apoptosis

Zhang XW. *ARHI* overexpression inhibits proliferation and invasion and promotes apoptosis of gastric carcinoma MKN28 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(2): 50-57
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i2/50.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i2.50

摘要

背景

*ARHI*已经被证实表达缺失与肿瘤的发生与进展相关. 但是, 目前尚不清楚*ARHI*基因对胃癌(gastric cancer, GC)是否具有增殖抑制作用, 此次实验以GC细胞株MKN28为例, 构建高表达pcDNA3.1-ARHI质粒, 通过细胞转染技术转染MKN28细胞株, 进一步研究*ARHI*基因对GC细胞增殖、侵袭及凋亡的影响.

目的

以GC细胞MKN28为例, 研究*ARHI*基因对GC细胞增殖、侵袭及凋亡的影响, 并探讨其机制.

方法

构建pcDNA3.1-ARHI质粒, 通过细胞转染技术转染MKN28细胞株, 取处于对数期的空白对照组、阴性对照Mock组及*ARHI*高表达克隆株clone4细胞进行实验, 以MTT比色法检测细胞增殖; 细胞划痕检测细胞迁移能力; Transwell法检测细胞侵袭能力; 流式细胞术检测细胞凋亡率; Western blot检测相关蛋白表达.

结果

与正常MKN28细胞48 h增殖率1.257%±0.006%相比, Mock组与*ARHI*高表达克隆株48h细胞增殖率分别为1.163%±0.003%($P>0.05$), 0.826%±0.005%($P<0.05$); 与正常MKN28细胞48 h迁移率(19.918%±0.233%)相比, Mock组与*ARHI*高表达克隆株48 h细胞迁移率分别为18.295%±0.534%($P>0.05$), 4.299%±1.572%($P<0.05$); 与正常MKN28细胞48 h侵袭率(234±3.61)相比, Mock组与*ARHI*高表达克隆株48 h细胞侵袭率分别为235±4.51($P>0.05$), 93.3±2.08($P<0.05$); 与正常MKN28细胞48 h总凋亡率(3.513%±0.015%)相比, Mock组与*ARHI*高表达克隆株48 h细胞总凋亡率分别为3.597%±0.25%($P>0.05$), 14.133%±0.032%($P<0.05$); Western blot检测各组细胞内蛋白结果显示: 与MKN28细胞相比, Mock组中ARHI蛋白为1.037±0.003($P>0.05$), 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白为1.026±0.008($P>0.05$), B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白为1.014±0.010($P>0.05$), 蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)蛋白为1.001±0.005($P>0.05$), 磷酸化AKT(p-AKT)蛋白为0.977±0.003($P>0.05$); 高表达克隆株clone4中ARHI蛋白为2.088±0.007($P<0.05$), VEGF蛋白为0.456±0.004($P<0.05$), Bcl-2蛋白为0.468±0.005($P<0.05$), AKT蛋白为0.969±0.005($P>0.05$), p-AKT蛋白为0.502±0.001($P<0.05$).

结论

*ARHI*基因过表达可抑制GC细胞MKN28的增殖, 促进细胞凋亡, 这可能与*ARHI*基因高表达后导致磷脂酰肌醇3-激酶/AKT通路中的VEGF、p-AKT蛋白表达降低有关.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: *ARHI*基因; **胃癌**; **增殖**; **凋亡**

核心提要: 本实验创新性的构建pcDNA3.1-ARHI质粒, 通过细胞转染技术转染MKN28细胞株,研究结果提示: *ARHI*基因过表达可抑制胃癌细胞MKN28的增殖, 促进细胞凋亡, 这可能与*ARHI*基因高表达后导致磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B通路中的血管内皮生长因子、磷酸化蛋白激酶B蛋白表达降低有关. 这将为临床治疗提供给新的基因靶点.

张晓威. *ARHI*基因对胃癌细胞株MKN28增殖、侵袭、凋亡的影响及其机制研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(2): 50-57
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i2/50.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i2.50

0 引言

根据最新2018年全球癌症统计报告, 胃癌(gastric cancer, GC)的死亡率在中国位居第二, 仅次于肺癌, 达39万, 占比13.6%[1]. 较大多数GC患者确诊时已是晚期, 5年生存率不足30%[2,3]. 目前研究已证实, 肿瘤的发生发展与表观遗传学总基因的甲基化修饰密切相关[4-6]. *ARHI*为Ras超家族中的一员, 现已经被证实可以抑制多种肿瘤生长, 其表达缺失与肿瘤的发生与进展密切相关[7-9]. 但是, 针对*ARHI*基因对GC是否具有增殖抑制作用, 尚无报道, 此次实验以GC细胞株MKN28为例, 研究*ARHI*基因对GC细胞增殖、侵袭及凋亡的影响, 并探讨其机制, 为临床研究提供基础.

1 材料和方法

1.1 材料 MKN28细胞由锦州医科大学附属第一医院脑与脊髓实验室馈赠, RPMI-1640培养基、胎牛血清、二甲亚砜、结晶紫、及碘化丙啶购买于美国Sigma公司, 检测细胞凋亡所用试剂盒购买于南京凯基生物科技有限公司. ARHI、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、磷酸化AKT(p-AKT)、β-actin抗体、兔Ⅱ抗、鼠Ⅱ抗购买于Santa Cruz公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: MKN28细胞在含10%浓度胎牛血清的RPMI 1640培养基内, 5% CO_2、37 ℃温度的孵箱内培养, 每36-60 h传代. 取处于对数生长期的MKN28细胞进行相关实验.

1.2.2 质粒转染: 以pcDNA3.1为载体, 由上海舜百生物科技有限公司构建pcDNA3.1-ARHI质粒并检测; 稳定转染法转染细胞, 步骤如下: 取处于对数生长期的MKN28细胞, 以3×10^5个/mL浓度接种至6 cm培养皿内, 5% CO_2、37 ℃的孵箱内培养24 h后, 更换新培养基, 将配置好的转染体系(9 μL转染试剂+200 μL培养基+2.4 μg质粒)加入6 cm培养皿内, 混匀后于5% CO_2、37 ℃的孵箱内培养12 h后更换培养基, 24 h后加入G418(终浓度为500 μg/mL), 每日观察细胞增殖情况, 每2-3 d更换培养基, 同时加入G418(终浓度为500 μg/mL), 直至细胞为单个群落, 挑取单克隆细胞株至24孔板内孵育. 逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)与Western blot实验挑取稳定高表达克隆株, 实验重复3次. 空载体Mock组做阴性对照组.

1.2.3 RT-PCR检测各克隆细胞株*ARHI*基因mRNA表达水平: 收集处于对数生长的各组细胞, 加入Trizol液(每1×10^7个细胞加入1 mL), 取样器反复吹打至混匀; 每1 mL Trizol加入0.2 mL氯仿后震荡15 s后室温放置5 min. 12000 *g*(4 ℃)下离心5 min, 取上层水相至新EP管内; 加入等体积的异丙醇, 混匀, -20 ℃放置30 min; 2000 r/min 4 ℃离心10 min, 弃去上清, 加入预冷的75%乙醇(DEPC水配制); 7500 r/min 4 ℃离心5 min, 弃去上清, 室温内放置晾干后加入DEPC水20 μL; 检测mRNA浓度, 以最低浓度样品为标准, 配制各实验组上机样品并进行检测, 实验重复3次.

1.2.4 Western Blot检测蛋白表达: 收集对数期的MKN28细胞及各实验组细胞, 加入适量蛋白裂解缓冲液, 震荡, 于冰上裂解10 min, 然后13000 *g* 4 ℃温度离心10 min. 取上清, 弃去沉淀. 以标准BCA试剂确定蛋白浓度定量. 通过聚丙烯酰胺凝胶电泳将不同大小蛋白分离, 然后转印蛋白至PVDF膜, 通过浓度为5%的脱脂牛奶封闭膜内非特异性抗体. 通过加入相应一抗后与PVDF膜上的目的蛋白相反应, 4 ℃环境孵育12 h. 洗涤PVDF膜后与相应二抗在室温环境下孵育1 h, 洗涤PVDF膜3次. 在PVDF膜上滴加化学发光试剂, 后通过X射线片曝光、显像, 记录. 内参对照选β-actin, 观察ARHI、VEGF、Bcl-2、AKT、p-AKT、β-actin蛋白的表达情况. 实验重复3次.

1.2.5 MTT比色法检测细胞增殖: 取生长处于对数期的MKN28细胞及各实验组细胞株接种于96孔板, 每空接种细胞约8×10^3个, 每组设5个重复孔, 5% CO_2、37 ℃温度的孵育箱内培养24 h、48 h及72 h后, 在96孔板内每孔加入20 μL MTT, 继续孵育4 h, 弃去上清, 每孔加入150 μL二甲亚砜, 震荡混匀, 通过酶标仪测定96孔板中每孔在490 nm波长处的吸光度值, 取平均值, 绘制生长曲线, 计算各组细胞增殖率. 实验重复3次.

1.2.6 细胞划痕实验检测各组细胞株迁移能力: 将MKN28细胞、Mock组及clone4细胞株接种于6孔板5×10^5个/孔, 培养至单层铺满, PBS液冲洗1次, 10 μL枪头尖端分别在6孔板细胞上垂直划痕, 后用PBS液再清洗2次, 加入含1%胎牛血清的1640培育基中, 余为对照组, 均设2个复孔. 分别于0 h、48 h倒置相差显微镜(×400)下观测划痕细胞迁徙状况并照相, 测定划痕间距, 计算迁移率并进行统计学分析. 实验重复3次.

1.2.7 Transwell实验检测各组细胞株侵袭能力: 分别将处于对数生长期的MKN28细胞、Mock组及clone4细胞株, 制成细胞密度为1×10^5个/mL的细胞悬液, 取200 μL滴入Transwell上小室6孔板, 下室加500 μL含10%FBS的

1640培育基, 均设2个复孔. 于7 ℃培育48 h后, 棉签去掉小室内表面残存细胞, 4%多聚甲醛固定后通过0.1%结晶紫染色, PBS液清洗, 生物显微镜进行拍照并计数. 实验重复3次.

1.2.8 流式细胞术检测细胞凋亡: 培养MKN28细胞、Mock组及clone4细胞株至对数生长期, 更换培养基为无胎牛血清的RPMI 1640培养24 h后, 5% CO_2、37 ℃温度的孵箱内培养48 h后, 收集不同处理组细胞, 4 ℃PBS洗涤3次, 调整每组样品中细胞浓度约为1.5×10^9/L ,分别按Annexin V FITC及PI试剂盒操作步骤及周期试剂盒操作步骤进行实验, 检测各组细胞凋亡率, 其中Annexin V FITC+/PI–的细胞百分率即为早期凋亡细胞率, Annexin V FITC+/PI+的细胞百分率即晚期细胞凋亡率, 二者之和为总凋亡率. 实验重复3次.

统计学处理 以SPSS 20.0进行统计学分析, 通过*t*检验分析比较数据, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 RT-PCR检测MKN28细胞株及各克隆细胞株中*ARHI*基因mRNA表达水平 与MKN28细胞株相比, Mock组*ARHI*基因mRNA表达量1.003±0.073($P>0.05$); clone1细胞株*ARHI*基因mRNA表达量0.899±0.056($P>0.05$); clone2细胞株*ARHI*基因mRNA表达量1.995±0.0127($P<0.05$); clone4细胞株*ARHI*基因mRNA表达量4.383±0.329($P<0.05$)(图1、表1).

2.2 Western Blot实验检测MKN28细胞株及各克隆细胞株中ARHI蛋白表达水平 与MKN28细胞株相比, Mock组ARHI蛋白表达量0.252±0.007($P>0.05$); clone1细胞株ARHI蛋白表达量0.254±0.004($P>0.05$); clone2细胞株ARHI蛋白表达量0.524±0.001($P<0.05$); clone4细胞株ARHI蛋白表达量0.997±0.012($P<0.05$)(图2、表2). 结合RT-PCR结果, clone4细胞株内*ARHI*基因转录mRNA水平及ARHI蛋白水平均较高, 故选取clone4高表达株作实验组.

2.3 MTT实验检测MKN28细胞株、MOCK组及Clone4细胞株增殖水平 与MKN28细胞株相比, Mock组细胞增殖能力无统计学差异($P>0.05$); clone4细胞株48 h增殖能力为0.826±0.005($P<0.05$), 72 h增殖能力为1.589±0.006($P<0.05$)(图3、表3).

2.4 细胞划痕实验检测MKN28细胞株、MOCK组及Clone4细胞株迁移水平 与MKN28细胞株迁移率(19.92%±0.23%)相比, Mock组细胞迁移率(18.30%±0.53%)无统计学差异($P>0.05$); clone4细胞株48 h迁移率为4.30%±1.57%($P<0.05$)(图4、表4).

2.5 Transwell实验检测MKN28细胞株、Mock组及Clone4细胞株侵袭水平 与MKN28细胞株48 h侵袭(234±3.61)相比, Mock组细胞侵袭能力(235±4.51), 无统计学差异($P>0.05$); clone4细胞株侵袭能力为93.3±2.08($P<0.05$)(图5、表5).

2.6 流式细胞术检测MKN28细胞株、Mock组及Clone4细胞株凋亡水平 流式细胞术检测各组细胞48 h总凋亡率显示, 与MKN28细胞株总凋亡率(3.51%±0.02%)相比, Mock组细胞总凋亡率为(3.60%±0.03%), 无统计学差异($P>0.05$); clone4细胞株总凋亡率为14.13%±0.03%($P<0.05$)(图6、表6).

2.7 Western blot检测MKN28细胞株、Mock组及Clone4细胞株内各蛋白表达水平 Western blot检测各组细胞蛋白表达显示, 与MKN28细胞株相比, Mock组细胞内各蛋白表达无统计学差异($P>0.05$); clone4细胞株内ARHI、VEGF、Bcl-2、p-AKT蛋白表达具有统计学差异($P<0.05$), AKT蛋白表达无统计学差异($P>0.05$)(图7、表7).

3 讨论

众所周知, 肿瘤的发生发展与癌基因的激活和抑癌基因的失活密切相关[10-12]. *ARHI*基因, 作为Ras家族中的一员, 长度大约为8 kb, 包含2个外显子及1个内含子. 相关研究证实: 其编码蛋白已经证实在人乳腺、卵巢内表达, 结肠癌、胰腺癌、宫颈癌、肝细胞癌、卵巢癌及喉鳞癌内ARHI蛋白表达降低[13-16].

本实验以GC细胞株MKN28为例, 稳定转染pcDNA3.1-ARHI质粒,通过RT-PCR及Western blot筛选高表达细胞克隆株作为实验组, 空载体MOCK组做阴性对照组, 结果提示*ARHI*过表达后可抑制GC细胞株MKN28增殖, 降低其侵袭和迁移能力, 并促进其凋亡, 这与多数研究相一致, 为此, 我们进一步检测了相关蛋白, 进一步明确相关机制. 大量研究显示Ras基因相关的信号通路与肿瘤的发生发展关系密切[17], 而Ras启动的下游信号通路, 目前公认的主要有两个, 一个是Ras-Raf-MAPKK-MAPK通路, 另外一个则是磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT通路. 针对PI3K/AKT通路, PI3Ks蛋白家族参与细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节, 活化的p-AKT可下调上皮型钙黏蛋白及β-连环蛋白和上调间充质细胞中的波形蛋白表达, 促进细胞上皮间充质转化, 进而降低了细胞黏附力, 促进肿瘤细胞的侵袭和转移[18], 这与本实验结果相一致, *ARHI*高表达克隆株细胞迁移能力降低, 侵袭能力降低, 差异具有统计学意义, 提示*ARHI*高表达可抑制肿瘤细胞迁移及侵袭能力. 活化的AKT通过磷酸化多种酶、激酶和转录因子等, 在调节细胞凋亡

表 1　RT-PCR检测MKN28细胞株及各克隆细胞株内*ARHI*基因mRNA表达量

	MKN28	Mock	clone1	clone2	clone4
mRNA-ARHI	1.000 ± 0.059	1.003 ± 0.073	0.899 ± 0.056	1.995 ± 0.0127[a]	4.383 ± 0.329[a]

与正常MKN28细胞相比, [a]*P*<0.05.

表 2　MKN28细胞株及各克隆细胞株内中ARHI蛋白表达灰度值测量

	MKN28	Mock	clone1	clone2	clone4
ARHI灰度值测量(相对于β-actin)	0.245 ± 0.005	0.252 ± 0.007	0.254 ± 0.004	0.524 ± 0.001[a]	0.997 ± 0.012[a]

与正常MKN28细胞相比, [a]*P*<0.05.

表 3　MTT检测MKN28、Mock组及clone4细胞株增殖率

	MKN28	Mock	clone4
48 h增殖率(b100%)	1.257 ± 0.006	1.163 ± 0.003	0.826 ± 0.005[a]
72 h增殖率(b100%)	2.451 ± 0.004	2.301 ± 0.007	1.589 ± 0.006[a]

与正常MKN28细胞相比, [a]*P*<0.05.

表 4　细胞划痕检测MKN28、Mock组及clone4细胞株迁移率

	MKN28	Mock	clone4
48 h迁移率(%)	19.918 ± 0.233	18.295 ± 0.534	4.299 ± 1.572[a]

与正常MKN28细胞相比, [a]*P*<0.05.

表 5　细胞Transwell实验检测MKN28、Mock组及clone4细胞株侵袭率

	MKN28	Mock	clone4
48 h侵袭率(个)	234 ± 3.61	235 ± 4.51	93.3 ± 2.08[a]

与正常MKN28细胞相比, [a]*P*<0.05.

表 6　MKN28、Mock组及clone4细胞株总凋亡率统计

	MKN28	Mock	Clone4
细胞总凋亡率(%)	3.513 ± 0.015	3.597 ± 0.025	14.133 ± 0.032[a]

与正常MKN28细胞相比, [a]*P*<0.05.

中起着至关重要的作用. 研究证实: PI3K/AKT通路在被激活后, 会导致细胞周期蛋白D1的降解减少, 推动细胞周期进行, 促进肿瘤细胞增殖. 陆英等[19]报道显示*ARHI*基因表达增高可以抑制细胞周期内G2期向M期进展,

表 7　MKN28、Mock组及clone4细胞株内蛋白表达灰度值测量

	MKN28	Mock	Clone4
ARHI	1.000 ± 0.004	1.037 ± 0.003	2.088 ± 0.007[a]
VEGF	1.000 ± 0.005	1.026 ± 0.008	0.456 ± 0.004[a]
Bcl-2	1.000 ± 0.006	1.014 ± 0.010	0.468 ± 0.005[a]
AKT	1.000 ± 0.000	1.001 ± 0.005	0.969 ± 0.005
p-AKT	1.000 ± 0.003	0.977 ± 0.003	0.502 ± 0.001[a]

相对于正常MKN28细胞, [a]*P*<0.05. VEGF: 血管内皮生长因子; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; AKT: 蛋白激酶B; p-AKT: 磷酸化蛋白激酶B.

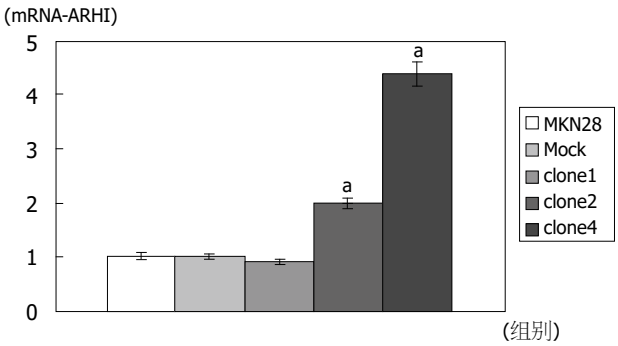


图 1　RT-PCR检测MKN28细胞株及各克隆细胞株内*ARHI*基因mRNA表达量. 与正常MKN28细胞相比, [a]*P*<0.05.

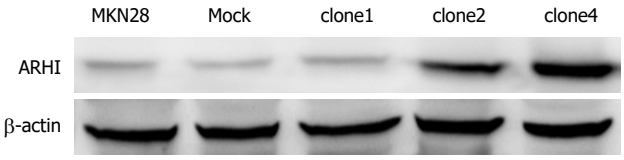


图 2　MKN28细胞株及各克隆细胞株内中ARHI蛋白表达灰度图.

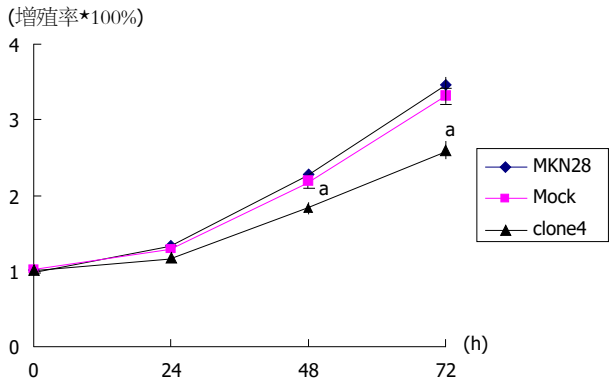


图 3　MTT检测MKN28、Mock组及clone4细胞株增殖能力. 与正常MKN28细胞相比, [a]*P*<0.05.

进而抑制细胞分裂; 此外, Li[20]报道称*ARHI*基因过表达可导致乳腺癌细胞周期内G1期向S期进展抑制细胞分裂, 这可能与细胞类型不同有关.

Bcl-2基因是公认的癌基因, 可通过阻止细胞色素c从线粒体释放至细胞质, 从而抑制肿瘤细胞凋亡, 促进增殖. AKT作为Bcl-2的上游蛋白, 当AKT磷酸化水平降低后, 引起Bcl-2蛋白表达降低, 进而导致细胞增殖能力降低, 凋亡率增加, 这与本实验凋亡结果相一致, 提示ARHI蛋白可以通过调节PI3K/AKT通路进而调节细胞凋亡.

总之, 本实验结果表明*ARHI*基因过表达可抑制GC细胞MKN28的增殖, 促进细胞凋亡, 这可能与*ARHI*高表达后导致PI3K/AKT通路中的VEGF、p-AKT蛋白表达降低有关, 这也可能为GC的治疗提供新的基因靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)作为消化道最常见的肿瘤之一, 在诊断时往往伴有腹腔内广泛转移, 因此进一步明确GC侵袭转移的机制至关重要, *ARHI*基因已经被证实对多种肿瘤细胞具有抑制作用. 进一步明确*ARHI*基因高表达对GC细胞的影响, 可为GC的诊断提供新思路.

实验动机

本研究拟明确: *ARHI*基因是否抑制GC细胞株增殖能力、迁移能力、侵袭能力; 是否可促进GC细胞株凋亡. 实验结果将为GC患者的治疗提供新的基因靶点.

实验目标

本研究结果显示*ARHI*基因可以抑制GC细胞株增殖能力、迁移能力、侵袭能力; 并促进GC细胞株MKN28的凋亡, 进一步明确了*ARHI*基因的功能, 为动物实验、临床实验提供了基础.

实验方法

实验首选通过构建pcDNA3.1-ARHI质粒, 后转染至MKN28细胞内, 为进一步明确转然后单克隆细胞内*ARHI*基因及蛋白表达情况, 后进行了RT-PCR及Western blot实验; 筛选出高表达克隆株clone4后, 通过MTT实验检测细胞增殖能力; 细胞划痕实验检验细胞迁移能力;

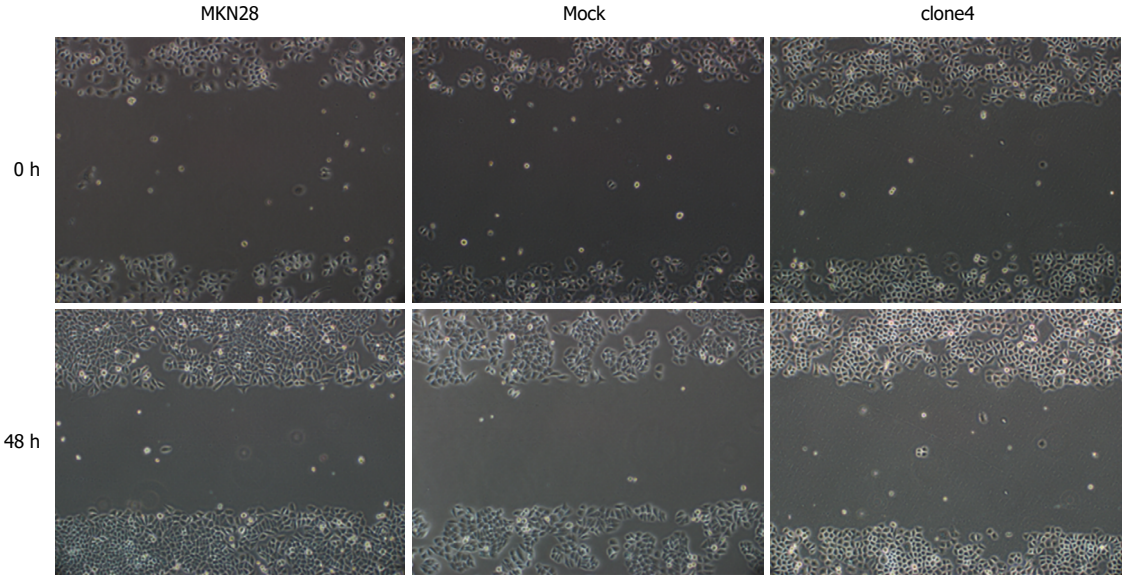


图 4　细胞划痕检测MKN28、Mock组及clone4细胞株迁移能力. 比例尺: 1:100 μm.

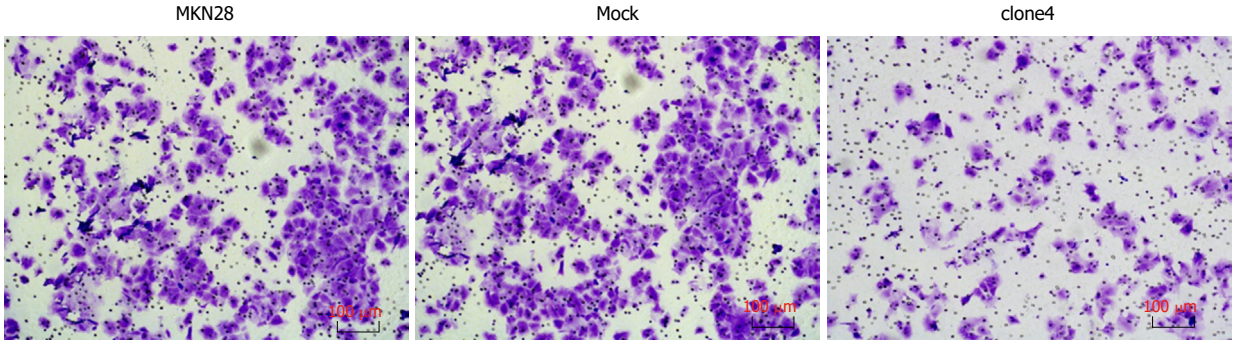


图 5　Transwell实验检测MKN28、Mock组及clone4细胞株侵袭能力.

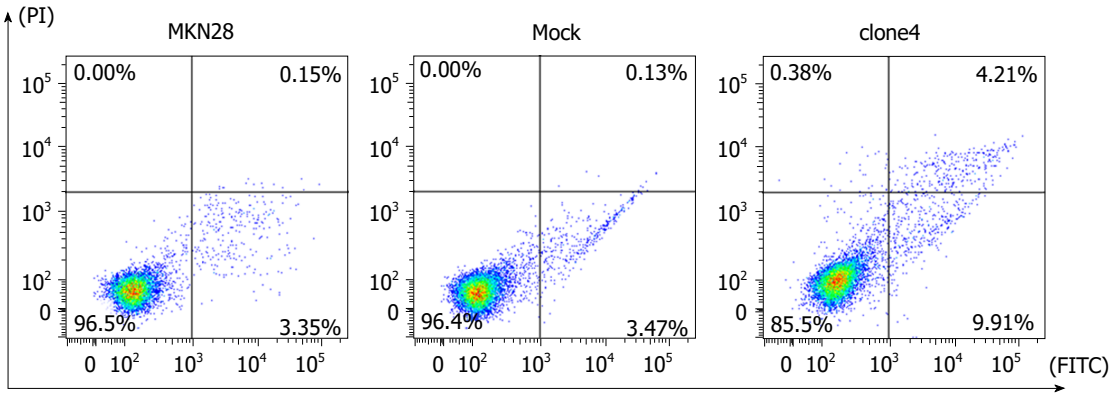


图 6　流式细胞术检测MKN28、Mock组及clone4细胞株凋亡率.

流式细胞术检测细胞凋亡能力; Western blot实验检测细胞内蛋白表达情况.

实验结果

本项实验达到预期实验结果, *ARHI*基因可以抑制GC细胞株增殖能力、迁移能力、侵袭能力; 并促进GC细胞株MKN28的凋亡. 为接下来动物实验及临床实验提供基础及指导.

实验结论

*ARHI*基因过表达可抑制GC细胞MKN28的增殖, 促进细胞凋亡, 这可能与*ARHI*基因高表达后导致PI3K/AKT通

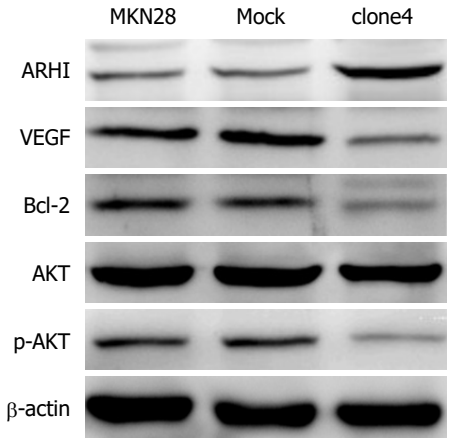


图 7　Western blot检测MKN28、Mock组及clone4细胞株内蛋白表达.

路中的VEGF、p-AKT蛋白表达降低有关. 通过此次实验, 有望将*ARHI*基因作为新的基因靶点, 为GC患者的治疗提供新方案, 同时有望成为GC是否发生转移的监测指标.

展望前景

实验未来研究的方向, 主要是: (1)构建动物模型, 进行组织学水平实验; (2)收集临床标本, 通过免疫组化、组织芯片等技术进一步提高说服力.

4　参考文献

1 王宁, 刘硕, 杨雷, 张希, 袁延楠, 李慧超, 季加孚. 2018全球癌症统计报告解读. 肿瘤综合治疗电子杂志 2019; 5: 87-97

2 Limprukkasem T, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone RK. Mo1307 Clinical Predictors and Survival Rates of Diffuse and Intestinal Type of Gastric Cancer Patients: A 5-Year Longitudinal Study. *Gastrointest Endosc* 2019; 89 [DOI: 10.1016/j.gie.2019.03.786]

3 Li ZY, Zhang QW, Teng LM, Zhang CH, Huang Y. Comparable rates of lymph node metastasis and survival between diffuse type and intestinal type early gastric cancer patients: a large population-based study. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 84-95.e10 [PMID: 30885598 DOI: 10.1016/j.gie.2019.03.002]

4 Bouras E, Karakioulaki M, Bougioukas KI, Aivaliotis M, Tzimagiorgis G, Chourdakis M. Gene promoter methylation and cancer: An umbrella review. *Gene* 2019; 710: 333-340 [PMID: 31202904 DOI: 10.1016/j.gene.2019.06.023]

5 雷天翔, 刘合利. DNA甲基化与胃癌发生发展的关系研究进展. 中国普通外科杂志 2018; 27: 1334-1340 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2018.10.017]

6 Ishihara H, Yamashita S, Fujii S, Tanabe K, Mukai H, Ushijima T. DNA methylation marker to estimate the breast cancer cell fraction in DNA samples. *Med Oncol* 2018; 35: 147 [PMID: 30218172 DOI: 10.1007/s12032-018-1207-3]

7 路新卿, 杨红, 李景南, 胡益群, 钱家鸣. ARHI基因抑制胰腺癌细胞增殖的作用机制研究. 中国全科医学 2015; 18: 4455-4458 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.36.011]

8 Xiang S, Dauchy RT, Hoffman AE, Pointer D, Frasch T, Blask DE, Hill SM. Epigenetic inhibition of the tumor suppressor ARHI by light at night-induced circadian melatonin disruption mediates STAT3-driven paclitaxel resistance in breast cancer. *J Pineal Res* 2019; 67: e12586 [PMID: 31077613 DOI: 10.1111/jpi.12586]

9 张海燕, 李铁军, 陈亮, 姜伟. 抑癌基因ARHI在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义. 中国医学装备 2017; 14: 120-123 [DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270.2017.04.032]

10 米志宽, 赵菊梅. 抑癌基因甲基化与胃癌关系研究进展. 陕西医学杂志 2019; 48: 679-681

11 陈琴, 黄守国. 原癌基因与抑癌基因对子宫颈癌发生发展的影响. 海南医学 2018; 29: 2026-2028 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.14.030]

12 Hayama T, Hashiguchi Y, Okamoto K, Okada Y, Ono K, Shimada R, Ozawa T, Toyoda T, Tsuchiya T, Iinuma H, Nozawa K, Matsuda K. G12V and G12C mutations in the gene KRAS are associated with a poorer prognosis in primary colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 1491-1496 [PMID: 31309326 DOI: 10.1007/s00384-019-03344-9]

13 魏薇, 王巍. 抑癌基因ARHI与全身各系统肿瘤相关性及机制的研究进展. 现代肿瘤医学 2016; 24: 2308-2311 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.14.041]

14 杨红, 胡珊珊, 阮戈冲, 杨晓鸥, 钱家鸣. ARHI基因与HuR蛋白在胰腺癌PANC-1细胞中的表达. 协和医学杂志 2017; 8: 39-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2017.01.009]

15 Ye K, Wang S, Wang J, Han H, Ma B, Yang Y. Zebularine enhances apoptosis of human osteosarcoma cells by suppressing methylation of ARHI. *Cancer Sci* 2016; 107: 1851-1857 [PMID: 27685841 DOI: 10.1111/cas.13088]

16 陈欣, 姜政. 过表达海兔属Ras同源物I(ARHI)增加人SW480结肠癌细胞凋亡. 细胞与分子免疫学杂志 2016; 32: 1503-1506 [DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.007951]

17 刘鑫, 赵任. K-ras、PIK3CA基因突变与结直肠癌患者临床特征的关系及相关性分析. 癌症进展 2019; 17: 1579-1582

18 Bisogno LS, Friedersdorf MB, Keene JD. Ras Post-transcriptionally Enhances a Pre-malignantly Primed EMT to Promote Invasion. *iScience* 2018; 4: 97-108 [PMID: 30240757 DOI: 10.1016/j.isci.2018.05.011]

19 陆英, 刘相富, 刘玲玲, 李芳, 覃雪玲, 林东军. ARHI基因抑制U937白血病细胞株生长并诱导其G_2/M期阻滞及凋亡. 中国病理生理杂志 2015; 31: 1950-1955 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2015.11.005]

20 Li Y, Shi L, Han C, Wang Y, Yang J, Cao C, Jiao S. Effects of ARHI on cell cycle progression and apoptosis levels of breast cancer cells. *Tumour Biol* 2012; 33: 1403-1410 [PMID: 22528939 DOI: 10.1007/s13277-012-0388-1]

编辑: 王禹乔　电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月28日; 28(2): 58-64

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i2.58

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

缩短术前禁食饮时间对老年胃肠道肿瘤患者临床效果的影响

孙学华, 张月华, 张永涛

孙学华, 武警海警总队医院门诊部 浙江省嘉兴市 314000

张月华, 张永涛, 武警海警总队医院腹部外科 浙江省嘉兴市 314000

孙学华, 主管护师, 研究方向为胃肠道肿瘤的诊治.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析和文章起草由孙学华完成; 病例选择和临床资料整理由张月华完成; 课题设计、文章修改和审阅由张永涛完成.

通讯作者: 张永涛, 副主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖路16号, 武警海警总队医院腹部外科. sysy990@126.com

收稿日期: 2019-12-09
修回日期: 2019-12-27
接受日期: 2019-12-29
在线出版日期: 2020-01-28

Effect of shortening preoperative time of fasting and forbidding water on clinical outcome of elderly patients with gastrointestinal cancer

Xue-Hua Sun, Yue-Hua Zhang, Yong-Tao Zhang

Xue-Hua Sun, Department of outpatient, Coast Guard Hospital of Armed Police, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Yue-Hua Zhang, Yong-Tao Zhang, Department of abdominal surgery, Coast Guard Hospital of Armed Police, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yong-Tao Zhang, Deputy Chief Physician, Department of Abdominal Surgery, Coast Guard Hospital of Armed Police, No. 16, Nanhu Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. sysy990@126.com

Received: 2019-12-09
Revised: 2019-12-23
Accepted: 2019-12-29
Published online: 2020-01-28

Abstract

BACKGROUND

Prolonged fasting and water deprivation before surgery can easily lead to adverse reactions such as hunger, thirst, hypoglycemia, *etc*., especially in elderly patients. At present, most studies support shortening the duration of preoperative fasting and water, while domestic guidelines for preoperative fasting and water deprivation are for children, and there is no authoritative guide for adults.

AIM

To observe the effect of shortening preoperative time of fasting and forbidding water on the clinical outcome of elderly patients with gastrointestinal cancer.

METHODS

One hundred elderly patients with gastrointestinal cancer were divided into two groups (n = 50 each): experimental group and control group. The experimental group was fasted for 12 h and forbidden to drink water for 6 h before operation, and the control group was fasted for 6 h and forbidden to drink water for 2 h before operation. The changes of preoperative response, anesthesia effect, recovery time, hemodynamic index [mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR)], and pulse oxygen saturation (SPO_2) before and 5 min after surgery were recorded. Postoperative rehabilitation effect was also recorded.

RESULTS

There were 6 (12%) cases in the experimental group and 29 (58%) in the control group. Preoperative reactions such as thirst, starvation, fatigue, and hope for eating occurred; the incidence between the two groups was statistically significant (χ^2 = 23.253, P < 0.001). The MAP, HR, and

SPO_2 were significantly decreased in the experimental group and the control group at 5 min after operation ($P < 0.05$). The HR and SPO_2 at 5 min after operation in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P > 0.05$), although there was no significant difference in the MAP between the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in the anesthesia effect between the two groups ($P > 0.05$), but there was a significant difference in the recovery time between them ($t = -3.121$, $P = 0.002$). There were significant differences in time to postoperative gastric tube removal, time to anal exhaust, time to body temperature recovery, and hospitalization days between the two groups ($P < 0.05$). There were no significant differences in postoperative nausea, postoperative vomiting, postoperative thirst, hunger, or postoperative pneumonia between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Reasonable arrangement of preoperative fasting time in elderly patients with gastrointestinal cancer may reduce the preoperative discomfort of patients and effectively improve the therapeutic effects, which is of great significance for the smooth performance of surgery and the promotion of postoperative rehabilitation.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Preoperative time; Elderly patients; Gastrointestinal cancer; Clinical outcome

Sun XH, Sun YH, Zhang YT. Effect of shortening preoperative time of fasting and forbidding water on clinical outcome of elderly patients with gastrointestinal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(2): 58-64
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i2/58.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i2.58

摘要

背景

术前长时间禁食禁饮易导致患者发生饥饿、口渴、低血糖等不良反应, 尤其是老年患者. 目前大部分研究观点支持缩短术前禁食禁饮时间, 而国内术前禁食禁饮指南的对象是小儿, 成人方面还未有权威指南给予指导.

目的

观察缩短术前禁食饮时间对老年胃肠道肿瘤患者临床效果的影响.

方法

将100例老年胃肠道肿瘤患者分为对照组和试验组, 每组各50例. 对照组患者术前禁食12 h、禁饮6 h, 试验组患者术前禁食6 h、禁饮2 h. 观察并记录两组患者术前反应, 麻醉效果, 苏醒时间, 术前及术后5 min血流动力学指数[血压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)]和血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SPO_2)的变化, 并记录术后康复效果.

结果

(1)试验组6例(12%)、对照组29例(58%)存在口渴、饥饿、乏力、希望进食等术前反应, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 23.253$, $P<0.001$); (2)与术前相比, 试验组与对照组患者在术后5 min MAP、HR及SPO_2均明显下降($P<0.05$), 在术后5 min, 试验组患者HR及SPO_2高于对照组, 差异均具有统计学意义($P>0.05$), 而两组患者MAP比较, 差异无统计学意义($P<0.05$); (3)试验组与对照组患者术中麻醉效果比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 而两组患者苏醒时间比较, 差异有统计学意义($t = -3.121$, $P = 0.002$); (4)试验组与对照组患者术后胃管拔除时间、肛门排气时间、体温恢复正常时间以及住院天数比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); (5)试验组与对照组患者术后恶心、呕吐、口渴、饥饿和肺炎比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$).

结论

合理安排老年胃肠道肿瘤患者术前禁食饮时间, 可能降低患者的术前不适反应, 有效改善患者治疗的临床效果, 对手术的顺利开展及促进患者术后康复有重要意义.

关键词: 缩短术前禁食饮时间; 老年; 胃肠道肿瘤; 临床效果

核心提要: 胃肠道肿瘤行手术的患者, 缩短术前禁食饮时间, 即术前禁食6 h, 禁饮2 h, 安全可行, 能降低患者的术前不适反应, 对患者手术的顺利开展及术后康复均具有促进作用.

孙学华, 张月华, 张永涛. 缩短术前禁食饮时间对老年胃肠道肿瘤患者临床效果的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(2): 58-64
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i2/58.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i2.58

0 引言

手术前禁食禁饮的目的是减少胃内容物及酸度, 防止胃反流造成呕吐及误吸, 对保障患者术中安全极为重要. 目前, 临床外科科室针对本科的手术特点, 制定禁食禁饮的方案略有不同, 主要是根据传统教科书的有关要求即术前8-12 h禁食、禁水4 h来要求的[1]. 然而, 长时间的禁食禁水易导致患者发生饥饿、口渴、低血糖等不良反应,尤其是老年患者, 术前禁食禁饮可以导致老年择期手术患者的血液浓稠度增加和血液聚集性增加等血

液流变学改变[2], 导致手术延期或产生麻醉并发症, 延长了患者的住院天数, 也延缓了患者的康复进程. 国内外大部分研究观点支持缩短术前禁食禁饮时间, 而且国外新指南强烈推荐缩短禁食禁饮时间[3], 而国内针对我国国情制定的术前禁食禁饮指南的对象是小儿, 成人方面还未有权威指南给予指导[4,5]. 临床的禁食禁饮方案还是沿用传统的观念, 实行的情况并不乐观, 禁食禁饮方案的研究主要是针对普通外科择期手术患者, 而针对老年胃肠道手术患者的研究还较缺乏, 故依据国外新指南, 结合我国临床特点的禁食禁饮指南, 确定合理的术前禁食禁饮时间减少不必要的费用, 并将此经验加以推广将是我们今后研究的方向[6]. 因此, 本研究选择60岁以上胃肠道肿瘤行手术治疗的患者, 通过观察缩短术前禁食饮时间对肿瘤患者临床效果的影响, 为老年外科的诊治提供了一定的方向, 也为快速康复外科护理理念在胃肠道手术患者围手术期的应用提供了有力的保障.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2018-06在武警海警总队医院腹部外科就诊进行手术治疗的老年胃肠道肿瘤患者100例. 纳入标准: (1)病理学诊断为胃肠道肿瘤; (2)年龄在60周岁以上. 排除标准: (1)存在幽门梗阻和肠梗阻的患者; (2)患有严重的心、肝、脾、肾、肺等系统疾病者; (3)患者曾患者或目前存在其他部位肿瘤者; (4)具有精神疾病、意识障碍者. 本研究经医院伦理委员会批准, 所有被试均签署知情同意书.

1.2 方法 按照住院日的单双号, 将老年胃肠道肿瘤患者分成两组, 每组50例, 一组为试验组、一组为对照组. 对照组为常规通知术前禁食12 h、禁饮6 h组, 试验组为术前禁食6 h, 禁饮2 h. 临床效果评价: 进入手术室后观察两组患者麻醉前是否存在口渴、饥饿、乏力、希望进食等术前反应; 麻醉后两组患者常规吸氧, 采用PM-9000型多功能监测仪连续监测并记录两组患者术前及术后5 min血压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)和血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SPO_2)变化, 观察两组患者的麻醉效果(麻醉效果分为: 优, 术中患者未出现肢体活动、呻吟; 良, 术中患者有轻微肢体活动、呻吟, 但不影响手术操作; 差, 术中患者出现肢体活动、呻吟, 影响手术操作, 需追加麻药或按压患者肢体才可继续手术), 并记录患者的清醒时间; 术后观察两组患者胃管拔除时间、肛门排气时间、体温恢复正常时间, 以及住院天数来作为患者康复的观察指标.

统计学处理 运用SPSS 17.0统计学软件进行分析, 计量资料用平均数标准差(Mean±SD)表示, 两组之间比较采用独立样本t检验; 计数资料用%表示, 两组之间比较采用χ^2检验. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胃肠道肿瘤患者的基本情况 胃肠道肿瘤患者共100例. 试验组: 50例, 男33例, 女17例, 年龄60-80岁, 平均67.56岁±7.34岁, 文化程度: 小学及以下14例, 中学24例, 大专及以上12例; 肿瘤类型: 胃癌10例, 结肠癌26例, 直肠癌14例; 肿瘤分期: Ⅰ-Ⅱ 18例, Ⅲ-Ⅳ 32例. 对照组: 50例, 男29例, 女21例, 年龄60-80岁, 平均65.47岁±8.19岁, 文化程度: 小学及以下9例, 中学26例, 大专及以上15例; 肿瘤部位: 胃癌8例, 结肠癌29例, 直肠癌13例; 肿瘤分期: Ⅰ-Ⅱ 24例, Ⅲ-Ⅳ 26例. 试验组与对照组患者之间性别、年龄、文化程度、合并症、肿瘤类型及肿瘤分期比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1).

2.2 试验组与对照组患者术前舒适度反应 结果显示, 试验组6例(12%)、对照组29例(58%)存在口渴、饥饿、乏力、希望进食等术前反应, 两组比较差异有统计学意义(χ^2 = 23.253, P<0.001). 试验组与对照组患者均不存在恶心、呕吐等反应, 差异无统计学意义(P>0.05). (表2)

2.3 试验组与对照组患者术中血流动力学指数及SPO_2比较 结果显示: 与术前相比, 试验组与对照组患者在术后5 min MAP、HR及SPO_2均明显下降(P<0.05). 在术后5 min, 试验组患者HR及SPO_2高于对照组, 差异均具有统计学意义(P>0.05), 而两组患者MAP比较, 差异无统计学意义(P<0.05)(表3).

2.4 试验组与对照组患者术中麻醉效果比较 结果显示, 试验组与对照组患者术中麻醉效果比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 试验组与对照组患者苏醒时间比较, 差异有统计学意义(t = -3.121, P = 0.002), 而且试验组患者清醒后言语清晰, 清醒程度优于对照组. 两组患者均由同一名高年资普外科医师执行, 手术持续时间比较差异无统计学意义(P>0.05)(表4).

2.5 试验组与对照组患者术后康复效果比较 结果显示, 试验组与对照组患者术后胃管拔除时间、肛门排气时间、体温恢复正常时间以及住院天数比较, 差异均有统计学意义(P<0.05). 试验组与对照组患者术后恶心、呕吐、口渴、饥饿和肺炎比较, 差异均无统计学意义(P>0.05)(表5、表6).

3 讨论

术前禁食禁饮是减少患者围手术期发生恶心、呕吐、返流、误吸等不良反应的重要措施, 为患者手术的安全性及手术后的恢复做出了巨大贡献[7]. 传统教科书的有关要求即术前8-12 h禁食、禁水4 h[1], 由于禁食禁饮时间过长, 常会使患者出现很多不良反应, 如术前舒适度

表 1　试验组与对照组患者基本情况比较(n = 50, %)

因素		试验组	对照组	χ^2/t	P值
年龄(mean ± SD)		67.56 ± 7.34	65.47 ± 8.19	1.344	0.179
性别	男	33(66)	29(58)	0.679	0.410
	女	17(34)	21(42)		
文化程度	小学及以下	14(28)	9(18)	1.500	0.472
	中学	24(48)	26(52)		
	大专及以上	12(24)	15(30)		
合并高血脂		14(28)	8(16)	2.098	0.148
合并高血压		29(58)	26(52)	0.364	0.546
合并糖尿病		7(14)	12(24)	1.624	0.202
肿瘤类型	胃癌	10(20)	8(16)	0.423	0.809
	结肠癌	26(52)	29(58)		
	直肠癌	14(28)	13(26)		
肿瘤分期	Ⅰ－Ⅱ	18(36)	24(48)	1.478	0.224
	Ⅲ－Ⅳ	32(64)	26(52)		

表 2　试验组与对照组患者术前舒适度反应(n = 50)

组别	口渴、饥饿、乏力、希望进食等术前反应		χ^2	P值
	有	无		
试验组	6	44	23.253	<0.001
对照组	29	21		

表 3　试验组与对照组患者术中血流动力学指数及SPO_2比较(n = 50)

组别	术前			术后5 min		
	MAP(mm Hg)	HR(次/min)	SPO_2(%)	MAP(mmHg)	HR(次/min)	SPO_2(%)
试验组	86.54 ± 18.15	85.92 ± 15.34	98.96 ± 1.14	79.24 ± 14.59	78.17 ± 15.95	97.24 ± 1.25
对照组	85.97 ± 18.82	84.16 ± 25.22	98.76 ± 1.54	78.15 ± 19.73	72.23 ± 12.28	95.15 ± 4.32
t值	0.154	0.289	0.738	0.314	2.087	3.286
P值	0.878	0.773	0.462	0.754	0.040	0.001

表 4　试验组与对照组患者术中麻醉效果比较(n = 50)

组别	麻醉效果				苏醒时间(h)
	优	良	差	优良率	
试验组	42	6	2	96%	14.28 ± 1.98
对照组	40	7	3	94%	15.57 ± 2.15
χ^2/t		0.327			−3.121
P值		0.850			0.002

欠佳、血容量相对不足[8]、能量代谢紊乱[9]、交感神经系统紊乱[10]等, 甚至加重本身疾病, 直接影响患者手术的安全性. 目前临床上为了防止患者长时间的禁食禁饮尤其是接台手术时, 为了防止低血糖、虚脱等不良反应的发生, 常规术前给予葡萄糖补液, 这即增加了患者的痛苦, 又增加了医疗费用[11].

随着对长时间术前禁食禁饮的不足及危害认识的不断深入, 2009年, 我国的中华医学会麻醉学分会根据

表 5　试验组与对照组患者术后康复效果比较(mean ± SD, n = 50)

组别	胃管拔除时间	肛门排气时间	体温恢复正常时间	住院天数
试验组	2.46 ± 0.67	2.54 ± 0.43	4.85 ± 1.12	9.94 ± 2.75
对照组	2.93 ± 1.02	2.96 ± 0.79	5.36 ± 1.04	12.52 ± 6.84
t	−2.723	−3.302	−2.360	−2.475
P值	0.008	0.001	0.020	0.015

表 6　试验组与对照组患者术后康复效果比较(n = 50)

组别	恶心	呕吐	口渴、饥饿	肺炎
试验组	2	1	4	0
对照组	4	3	5	1
χ^2	0.709	1.042	0.122	1.010
P值	0.400	0.307	0.727	0.315

我国的国情制订了患儿术前禁食指南, 建议患儿术前禁饮不含酒精清饮料的时间为2 h; 固体食物则建议术前禁食的时间为8 h. 2011年欧洲麻醉医师协会和美国麻醉医师协会制定的两项指南一致推荐成人择期手术患者术前禁食6 h, 禁水2 h[12]. 有学者研究术前禁食禁饮的方案选择为术前6 h禁食, 术前2 h禁饮, 在护理人员指导下口服浓度为5%的常温葡萄糖盐水250 mL, 在进入手术室术前以周围静脉途径给予500 mL浓度为10%的葡萄糖溶液以及500 mL浓度为5%的葡萄糖盐水, 减少患者饥饿、口渴、紧张等不良反应, 降低患者的应激反应程度, 增强对手术的耐受程度[13]. 另有学者研究在术前8 h禁食、2 h禁饮并与麻醉医师、手术医师进行有效沟通也取得了良好的效果[14].

本研究结果显示, 试验组6例(12%)、对照组29例(58%)存在口渴、饥饿、乏力、希望进食等术前反应, 而且两组患者均无恶心、呕吐反应发生. 这是由于长时间禁食禁饮, 各种营养物质及水份摄入不足, 在饮食中枢的调节下, 患者出现口渴、饥饿、乏力等术前不适反应[15]. 某些患者无法忍受会自行饮食饮水, 结果导致手术延期或取消, 特别是婴幼儿更为敏感, 常常不停的哭泣、吵闹, 无疑会增加医患矛盾. 而且口渴、饥饿等术前反应, 会刺激交感神经, 使儿茶酚胺分泌增多[16], 导致患者情绪波动较大, 极易烦躁、焦虑[17]. 因此, 缩短禁食禁饮时间可以减少胃肠道肿瘤患者口渴、饥饿、乏力、希望进食等术前不适反应.

本研究结果显示, 术前相比, 试验组与对照组患者在术后5 min MAP、HR及SPO_2均明显下降; 而且在术后5 min, 试验组患者HR及SPO_2高于对照组. 郑贵永等[18]的研究也支持了本实验的研究结果. 由于长时间禁食禁饮, 患者会出现轻度缺水, 血容量相对不足, 血液粘稠度增加[19,20], 手术麻醉后血流动力学指数不稳定, 变化幅度更大, 容易发生心悸、出汗、面色苍白、血压下降等低血糖[21]、低血容量血症反应[22], 甚至会导致心血管疾病的发生. 如果术前患者本身合并糖尿病、心血管疾病、消化性溃疡等, 也会加重这些合并症[23].

本研究结果还显示, 试验组与对照组患者术中麻醉效果相当, 试验组患者苏醒时间短于对照组. 试验组患者术后胃管拔除时间、肛门排气时间、体温恢复正常时间以及住院天数均短于对照组, 两组患者术后恶心、呕吐、口渴、饥饿和肺炎没显著差异, 与大部分学者的研究结果一致[24,25]. 以上结果可能表明, 长时间术前禁食禁饮对患者而言, 无疑相当于雪上加霜, 使患者手术耐受能力下降, 手术安全性降低.

综上所述, 胃肠道肿瘤行手术的患者, 缩短术前禁食饮时间, 即术前禁食6 h, 禁饮2 h, 安全可行, 能降低患者的术前不适反应. 可有效改善患者治疗的临床效果, 对手术的顺利开展及促进患者术后康复有重要意义.

文章亮点

实验背景

术前禁食禁饮对保障患者手术的安全性极为重要. 目前临床主张术前8-12 h禁食、禁水4 h, 但是长时间的禁食禁水易导致患者发生饥饿、口渴、低血糖等不良反应, 尤其是老年患者. 近年来多数研究推荐缩短术前禁食禁饮时间, 而针对我国国情制定的术前禁食禁饮指南的对象是小儿, 成人方面还未有权威指南给予指导.

实验动机

本研究选取需要手术治疗的老年胃肠道肿瘤患者, 通过

观察缩短术前禁食饮时间对肿瘤患者治疗效果的影响, 为老年外科的诊治提供参考价值.

实验目标

观察缩短术前禁食饮时间对老年胃肠道肿瘤患者临床效果的影响, 旨在为快速康复外科护理理念在胃肠道手术患者围手术期的应用提供了有力的保障.

实验方法

将100例老年胃肠道肿瘤患者分为对照组和试验组, 每组各50例. 对照组患者术前禁食12 h、禁饮6 h, 试验组患者术前禁食6 h、禁饮2 h. 观察并记录两组患者术前反应, 麻醉效果, 苏醒时间, 术前及术后5 min血流动力学指数[血压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)]和血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SPO_2)的变化, 并记录术后康复效果.

实验结果

试验组6例(12%)、对照组29例(58%)存在口渴、饥饿、乏力、希望进食等术前反应, 而且两组患者均无恶心、呕吐反应发生. 术前相比, 试验组与对照组患者在术后5 min MAP、HR及SPO_2均明显下降; 而且在术后5 min, 试验组患者HR及SPO_2高于对照组. 试验组与对照组患者术中麻醉效果相当, 试验组患者苏醒时间短于对照组. 试验组患者术后胃管拔除时间、肛门排气时间、体温恢复正常时间以及住院天数均短于对照组, 两组患者术后恶心、呕吐、口渴、饥饿和肺炎没显著差异.

实验结论

胃肠道肿瘤行手术的患者, 缩短术前禁食饮时间, 即术前禁食6 h, 禁饮2 h, 安全可行, 能降低患者的术前不适反应.

展望前景

长时间术前禁食禁饮对胃肠道肿瘤行手术的患者而言, 无疑相当于雪上加霜, 使患者手术耐受能力下降, 手术安全性降低. 合理安排老年胃肠道肿瘤患者术前禁食饮时间, 可能降低患者的术前不适反应, 有效改善患者治疗的临床效果, 对手术的顺利开展及促进患者术后康复有重要意义.

4 参考文献

1 刘丽丽, 史婷奇, 陆宁丽. 妇科术前禁食禁饮引发不良反应的临床分析. 全科护理 2015; 5: 416-418 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2015.05.013]
2 刘庆, 唐显玲. 术前禁食禁饮对老年择期手术患者血液浓稠性和集聚性的影响. 四川医学 2010; 31: 1446-1448 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2010.10.017]
3 Sarin A, Chen LL, Wick EC. Enhanced recovery after surgery-Preoperative fasting and glucose loading-A review. *J Surg Oncol* 2017; 116: 578-582 [PMID: 28846137 DOI: 10.1002/jso.24810]
4 Ludwig RB, Paludo J, Fernandes D, Scherer F. Lesser time of preoperative fasting and early postoperative feeding are safe? *Arq Bras Cir Dig* 2013; 26: 54-58 [PMID: 23702872 DOI: 10.1590/s0102-67202013000100012]
5 Ajuzieogu OV, Amucheazi AO, Nwagha UI, Ezike HA, Luka SK, Abam DS. Effect of routine preoperative fasting on residual gastric volume and acid in patients undergoing myomectomy. *Niger J Clin Pract* 2016; 19: 816-820 [PMID: 27811457 DOI: 10.4103/1119-3077.180049]
6 吴可佳, 张晓弘, 郑青青, 金菁. 术前禁食禁饮方案的现状及研究进展. 解放军护理杂志 2016; 33: 58-60 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2016.09.014]
7 金玲艳, 仇健华, 朋立超. 急性高容量血液稀释联合控制性降压对老年直肠癌手术患者胃黏膜灌注的影响. 中国老年学杂志 2011; 31: 4257-4258 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2011.21.084]
8 Stookey JJ. Negative, Null and Beneficial Effects of Drinking Water on Energy Intake, Energy Expenditure, Fat Oxidation and Weight Change in Randomized Trials: A Qualitative Review. *Nutrients* 2016; 8 [PMID: 26729162 DOI: 10.3390/nu8010019]
9 郑隽, 徐波. 择期手术术前禁食禁饮研究进展. 海南医学 2017; 28: 3899-3901 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.23.037]
10 Radtke T, Poerschke D, Wilhelm M, Trachsel LD, Tschanz H, Matter F, Jauslin D, Saner H, Schmid JP. Acute effects of Finnish sauna and cold-water immersion on haemodynamic variables and autonomic nervous system activity in patients with heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 593-601 [PMID: 26152773 DOI: 10.1177/2047487315594506]
11 赵军, 李玉民. 快速康复外科在胆道外科中应用的安全性及有效性. 河北医学 2012; 18:1119-1121 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2012.08.037]
12 樊会云, 李会芳, 梁二芳, 王晓霞. 对择期手术病人术前禁食水时间的调查分析及护理对策. 护理研究 2008; 22: 2483-2484 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2008.27.021]
13 陈丽娜, 宋江伟. 快速康复外科理念在胃癌患者围手术期护理中的应用效果. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 3069-3071 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.27.038]
14 夏超, 何红升, 桑莹莹. 手术室护士对胸外科接台手术患者饮食干预的效果评价. 安徽医学 2014; 35: 531-533 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2014.04.044]
15 Reeves JG, Suriawinata AA, Ng DP, Holubar SD, Mills JB, Barth RJ Jr. Short-term preoperative diet modification reduces steatosis and blood loss in patients undergoing liver resection. *Surgery* 2013; 154: 1031-1037 [PMID: 23809869 DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.012]
16 Horii Y, Kaneda H, Fujisaki Y, Fuyuki R, Nakakita Y, Shigyo T, Nagai K. Effect of heat-killed Lactobacillus brevis SBC8803 on cutaneous arterial sympathetic nerve activity, cutaneous blood flow and transepidermal water loss in rats. *J Appl Microbiol* 2014; 116: 1274-1281 [PMID: 24410864 DOI: 10.1111/jam.12435]
17 Bergouignan A, Legget KT, De Jong N, Kealey E, Nikolovski J, Groppel JL, Jordan C, O'Day R, Hill JO, Bessesen DH. Effect of frequent interruptions of prolonged sitting on self-perceived levels of energy, mood, food cravings and cognitive function. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016; 13: 113 [PMID: 27809874 DOI: 10.1186/s12966-016-0437-z]
18 郑贵永, 梁丽玉, 卢祥杭. 术前禁食禁饮时间长短对人工流产术麻醉效果影响的观察. 中国实用医药 2011; 06: 12-14 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2011.11.006]
19 Kang YJ. Periodic and simultaneous quantification of blood

viscosity and red blood cell aggregation using a microfluidic platform under *in-vitro* closed-loop circulation. *Biomicrofluidics* 2018; 12: 024116 [PMID: 29682144 DOI: 10.1063/1.5017052]
20 刘庆, 唐显玲. 术前禁食禁饮对老年择期手术患者血液黏滞性的影响. 重庆医学 2009; 38: 2715-2717 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2009.21.034]
21 Vorselaars WMCM, Postma EL, Mirallie E, Thiery J, Lustgarten M, Pasternak JD, Bellantone R, Raffaelli M, Fahey T 3rd, Vriens MR, Bresler L, Brunaud L, Zarnegar R. Hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma: comparing the transperitoneal and retroperitoneal approach in a multicenter analysis of 341 patients. *Surgery* 2018; 163: 176-182 [PMID: 29122324 DOI: 10.1016/j.surg.2017.05.029]
22 Biais M, Lanchon R, Sesay M, Le Gall L, Pereira B, Futier E, Nouette-Gaulain K. Changes in Stroke Volume Induced by Lung Recruitment Maneuver Predict Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Patients in the Operating Room. *Anesthesiology* 2017; 126: 260-267 [PMID: 27922547 DOI: 10.1097/ALN.0000000000001459]
23 Kimmel J, Potosky R, Williams MR, Glading M, Neuburger PJ, Roberts JD, Feider A. Conversion from Monitored Anesthesia Care to General Anesthesia for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32: 1032-1040 [PMID: 29336966 DOI: 10.1053/j.jvca.2017.05.015]
24 丁丽蓉. 缩短术前禁食时间对胃肠道肿瘤患者康复的影响. 中国实用护理杂志 2007; 23: 38-39 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2007.26.020]
25 王春玲, 黎陛丹, 李梦婷. 缩短术前禁食禁水时间对肝癌合并糖尿病患者术后康复情况的影响. 中国医药 2016; 11: 547-50 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2016.04.021]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月28日; 28(2): 65-69

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i2.65

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

文献综述 REVIEW

胃食管反流病与幽门螺杆菌感染相关机制研究进展

徐思佳, 王淑娴, 王孝通, 蔡凌宇, 孔桂美

徐思佳, 王淑娴, 王孝通, 蔡凌宇, 孔桂美, 扬州大学医学院转化医学研究院 江苏省扬州市 225009

徐思佳, 主要进行幽门螺杆菌相关研究.

基金项目: 扬州大学大学生科技创新项目, No. x20180743.

作者贡献分布: 此课题由徐思佳与王孝通设计; 研究过程由徐思佳、王淑娴、王孝通和蔡凌宇操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由孔桂美提供; 本论文写作由徐思佳与孔桂美共同完成.

通讯作者: 孔桂美, 副教授, 225009, 江苏省扬州市江阳北路136号, 扬州大学医学院转化医学研究院. gmkong@yzu.edu.cn

收稿日期: 2019-12-11
修回日期: 2019-12-26
接受日期: 2020-01-07
在线出版日期: 2020-01-28

Relationship between gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection

Si-Jia Xu, Shu-Xian Wang, Xiao-Tong Wang, Ling-Yu Cai, Gui-Mei Kong

Si-Jia Xu, Shu-Xian Wang, Xiao-Tong Wang, Ling-Yu Cai, Gui-Mei Kong, Institute of Translational Medicine, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

Supported by: Yangzhou University Student Science and Technology Innovation Project, No. x20180743.

Corresponding author: Gui-Mei Kong, Associate Professor, Institute of Translational Medicine, Medical College of Yangzhou University, No. 136, Jiangyang North Road, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China. gmkong@yzu.edu.cn

Received: 2019-12-11
Revised: 2019-12-26
Accepted: 2020-01-07
Published online: 2020-01-28

Abstract

In recent years, the infection rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in China has declined. Due to the relatively large population, the number of *H. pylori* infection patients in China is still large. For many diseases combined with *H. pylori* infection, eradication therapy is essential, but the effect of *H. pylori* on gastroesophageal reflux disease (GERD) is controversial. Therefore, whether to conduct eradication therapy in patients with *H. pylori* infection remains to be discussed. The pathogenesis of the GERD is related to various factors. This article aims to provide some clues for treating GERD by reviewing the relationship between GERD and *H. pylori* infection.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Gastroesophageal reflux disease; Correlation

Xu SJ, Wang SX, Wang XT, Cai LY, Kong GM. Relationship between gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(2): 65-69
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i2/65.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i2.65

摘要

近年来, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)在我国的感染率呈下降趋势, 但由于人口基数相对大, 我国*H. pylori*感染人数仍较多. 许多疾病合并*H. pylori*感染采取根除治疗, 而*H. pylori*对胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的影响存在争议, 因此对于*H. pylori*感染患者是否采取根除治疗尚待商榷. GERD的发病机制与多种因素有关, 本文就GERD与*H. pylori*感染相关机制进行综述, 为GERD的治疗提供更多思路.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 胃食管反流病; 相关性

核心提要: 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是临床上常见的消化道疾病, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是大多数消化道疾病的致病因素, 而在近几年研究发现*H. pylori*感染可能对GERD有保护作用, 本文以患病机制为主阐述两者的相关性, 并为临床治疗提供更多思路.

徐思佳, 王淑娴, 王孝通, 蔡凌宇, 孔桂美. 胃食管反流病与幽门螺杆菌感染相关机制研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(2): 65-69
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i2/65.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i2.65

0 引言

《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》显示我国幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率近年来呈下降趋势, 但由于人口基数较大, 仍有约50%的感染率[1,2]. *H. pylori*感染不仅引起消化系统疾病, 还可引起呼吸、循环、血液等系统疾病, 根除*H. pylori*治疗对于许多疾病有明显获益, 但*H. pylori*根除治疗在某些方面存在争议[3,4], 如*H. pylori*感染与特殊人群溃疡发生、胃肠道菌群关系、胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发生等. GERD是人体消化系统动力障碍疾病, 多因食管下括约肌运动障碍后胃十二指肠内容物反流入食管、口腔或肺部引起, 其发病机制尚不明确, 临床症状以反流、烧心、胸骨后疼痛为主. 欧美国家约有10%-20%的人患病, 而亚洲地区患病率较欧美地区少, 约为5%, 但近年来患病率明显上升. 国家与国家之间患病率的差别可能是饮食结构的差异与卫生条件的不同所致[5]. 根据发病过程将GERD归纳为三种形式: 反流性食管炎、非糜烂性反流病和巴雷特食管, 其中亚洲地区发病以非糜烂性反流病最为多见[6]. 本文旨在根据对GERD和*H. pylori*相关性的研究进展, 通过发病机制阐述两者的相关性, 同时为治疗GERD发现更多证据.

1 GERD产生的机制

是以食管下括约肌压力障碍为主的动力障碍疾病, 其发病机制与病因十分复杂, 目前尚不明确, 有专家指出GERD的发生主要因抗反流防线与反流进攻能力的失衡所致[7].

1.1 抗反流防线

1.1.1 抗反流屏障结构与功能异常: 抗反流屏障位于胃食管交界处, 主要依赖于该位置的解剖结构, 包括食管下端括约肌(lower esophageal sphincter, LES)、胃食管阀瓣膜(gastroesophageal valve, GEV)、HIS角(HIS角是胃纵轴方向与食管形成的夹角)等[8], 腹内压力的升高、食管相对短缩导致的食管裂孔周围支撑结构的破坏, 重要的抗反流屏障LES、GEV以及HIS角的破坏均可以导致胃食管反流的发生, 胃食管反流的发生, 是一个持续破坏胃食管交界处解剖以及力学结构的过程. 例如, 食管裂孔疝能够通过破坏抗反流屏障增加GERD的发生概率[9].

1.1.2 食管廓清能力下降: 抗反流机制还与食管体部的蠕动波对食管内容物和反流物的清除能力有关, 称为廓清作用, 其中对酸的反流廓清作用最显著. 赵卡冰[10]等发现GERD患者与正常人相比, 食管中下段蠕动波以及LES压力明显降低, 证明正常的食管蠕动度参与抗反流机制的构成, 可以有效清除食管内容物.

1.1.3 食管黏膜屏障功能降低: 食管黏膜上皮细胞形成物理和生化屏障, 阻止有害成分进入人体. 该屏障作为一种保护屏障, 保护自身组织不受食物、胃酸等物质的损害, 长期吸烟、饮酒、刺激性饮食或服用某些伤胃的药物可以使食管黏膜屏障受到破坏, 其保护作用随之降低.

1.1.4 自身抗反流恢复能力与调节能力下降: 由于自身抗反流恢复能力与调节能力较差, 胃食管反流现象易发生于新生儿与中老年人. 对于新生儿来说, 由于消化系统未发育完全导致的反流症状是一种生理现象, 超过2/3的新生儿发生过此类症状, 随胃肠道发育至10-12月龄时, 反流的发生率降至5%[11], 严重者会造成不良后果, 要加强监测. 老年人患病率较高且病情较重有以下几点原因[12]: (1)抗反流药物使用多, 易产生耐受; (2)老年人合并消化系统疾病较多; (3)身体机能下降使抗反流屏障功能下降; (4)老年人肥胖率更高, 易合并糖尿病等慢性病.

1.1.5 精神、心理因素的影响: 近来, 对于精神心理对于胃肠疾病的影响研究逐年增多. 屈亚威[13]等和Hasler[14]认为精神心理因素对GERD的发生发展各方面存在影响. 精神因素和胃分泌功能紊乱都可以造成胃动力障碍, 导致胃排空延长, 容易导致反流的发生.

1.2 反流进攻能力 反流物中有害成分包括胃酸、消化酶以及各种食物成分, 这些有害成份会破坏食管黏膜屏障, 可造成黏膜出血、糜烂甚至癌变. 患者餐后胃酸分泌增加, 在食物上方形成“酸袋”, 该结构接近贲门. 在胃酸作用下, 胃蛋白酶原会被激活成为胃蛋白酶分解蛋白质,其分解产物促进胃泌素的分泌[15], 研究表明[16]胃泌素G-17与反流的形成有一定关系, 胃酸受G-17影响后分泌增多, 使更多胃蛋白酶原变为胃蛋白酶,这在一定程度上加剧了疾病. 若合并十二指肠胃反流, 反流物可伴有胆汁、胰酶等. 研究显示[10], 胆酸可以使上皮

细胞炎性介质释放增多, 并使其氧化应激, 损伤DNA结构与细胞, 进而使上皮化生甚至发生癌变. 另有研究表明[17], 食管与胆汁酸接触可促进转录因子CDX2的表达, CDX2是一种核转录因子, 它通常在肠道内表达, 在食管中极少表达, CDX2在异位表达, 使食管上皮化生, 从而导致食管癌.

1.3 GERD的有害因素 多项研究显示, 饮食、吸烟、饮酒、药物、肥胖及不良生活习惯、遗传因素等构成了GERD的危险因素[18]. 陈思旭等[19]调查临床大数据发现GERD的独立危险因素是男性、BMI和食管裂孔疝. 由此我们可以认为GERD的发生发展与性别、生活习惯、基础疾病等密切相关, 这也为人们在日常生活中预防GERD提供了一定的科学依据(图1).

2 *H. pylori*与GERD

近年来, 越来越多的学者致力于*H. pylori*与GERD相关性的研究. Miftahussurur等[20-22]经过一系列的研究发现, GERD的发病率负相关于*H. pylori*感染. 也有学者认为*H. pylori*感染会影响胃酸的分泌以及胃动力学的改变, 从而加剧GERD. 而吴承芳等[23,24]认为*H. pylori*感染与GERD无相关性. 出现上述不同结果可能是由于研究对象的选择、样本含量、研究方法的不同等原因, 所以未来我们需要更大样本, 更详细的准入标准的研究以探究*H. pylori*感染与GERD之间的关系.

3 *H. pylori*对GERD的保护机制

目前已有许多学者就*H. pylori*感染是否为GERD的保护因素做了大量研究, 有报道认为亚洲人群感染*H. pylori*对GERD有保护性作用[25]. Raghunath等[26]认为*H. pylori*的低感染率可能与GERD的高患病率相关, 这也部分论证了*H. pylori*与GRED呈负相关的假说. Liu等[27]发现*H. pylori*感染可能为GERD的保护因素, 因为它可以改善食道的蠕动、增强下食道括约肌的压力并减少食道酸的暴露. 目前, 大部分亚洲学者的研究结果更加倾向于*H. pylori*是保护因素[28]. 但是, 鉴于目前临床尚未完全完成对GERD发病机制的研究, 关于*H. pylori*感染对GERD是否有保护作用也要等待进一步研究与发掘,下面就前人对两者的负相关机制展开说明.

3.1 反流物进攻能力的降低机制 *H. pylori*分解尿素酶产生氨中和胃酸, 增高胃内pH值, 使得胃蛋白酶的激活减少, 反流物的酸度降低, 从而对食管黏膜的损害也降低.

*H. pylori*感染产生炎性介质、毒素、细胞因子等, 激活自身免疫系统, 活化胃黏膜中的单核细胞和淋巴细胞, 导致胃黏膜的炎症反应. 胃黏膜的分泌腺体在长期炎症反应的影响下逐渐萎缩, 使胃酸形成减少.

*H. pylori*感染导致炎症反应, 通过促进一氧化氮的释放来诱导炎症细胞因子如IL-1β和TNF-α的生成, 其中IL-1β有很强的抑酸作用, 同时*H. pylori*产生的内毒素、具有质子泵活性的脂肪酸, 对H^+/K^+ATP酶产生抑制作用, 大大降低胃酸浓度、升高胃内pH. 随之结合胆盐的生成减少, 使食管黏膜上皮化生、致癌的概率降低, 从而缓解GERD的病情进展[29].

*H. pylori*可以增强质子泵抑制剂的抑酸效果, 可能是因为*H. pylori*感染后分解尿素酶产生的氨可以使胃内pH升高, 也可能是抑酸治疗改变了*H. pylori*在胃内的分布, 炎症部位由胃窦变成了胃体, 胃体部分泌胃酸较胃窦处少, 从而使抑酸药物效果增强[30,31].

3.2 抗反流屏障的加固 *H. pylori*感染使炎性介质释放增加, 并且能够影响副交感神经的活性, 刺激胃内促胃泌素释放增加、血清促胃泌素水平增加, 由此收缩消化道括约肌(特别是LES), LES的压力增加, 即抗反流屏障得以加固;*H. pylori*感染还有保护食管黏膜的作用[32].

3.3 其他 有人认为[33]*H. pylori*可能通过减少胃反流的可能性来减少敏感人群GERD及其并发症的发生率. 也有人认为可能是*H. pylori*感染导致胃体炎症反应, 炎性介质持续释放损伤食管黏膜, 降低其对酸的敏感性[34](图2).

4 GERD的常规治疗

由于病因与机制未明确, 且病情多变, 目前GERD主要采取个性化治疗[35], 联合治疗疗效更佳, 其治疗方法主要有以下几种: (1)一般治疗: 改变不良生活习惯, 积极减少疾病有害因素, 如戒烟酒、拒绝高脂饮食、减轻压力、积极治疗基础疾病等; (2)药物治疗: GERD的治疗药物最主要是抑酸药, 其中质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是临床一线药物, 除此之外还有促胃动力药、抗酸剂、黏膜保护剂等[18,36], 临床上述药物常联合使用; (3)外科治疗: 抗反流手术有腹腔镜食管裂孔疝修补术、胃底折叠术等. 对于GERD的典型症状, 手术治疗疗效较好, 甚至超过药物治疗[37]. 选择手术治疗的同时, 要严格遵守手术适应症, 防治手术并发症; (4)内镜下治疗: 由于内镜拥有微创、安全的特点, 更多人愿意接受内镜下治疗. 目前我国已开展射频治疗、抗反流黏膜切除、MUSE内镜下胃底折叠术、抗反流黏膜套扎等内镜治疗方法; (5)心理因素治疗: 由于精神心理因素对胃肠疾病发生发展的作用越来越受到重视, 对于合并精神心理疾病的GERD患者应及时进行相应干预[38]; (6)中医治疗: 中医治疗可以治疗轻中度GERD, 但对于重症以及难治性GERD的疗效不佳, 大量临床试验显示[39,40], 中西医结合治疗重症以及难治性GERD效果更好, 这也为临床治疗GERD指明了新的方向. 目前



图 1　胃食管反流病的发生.

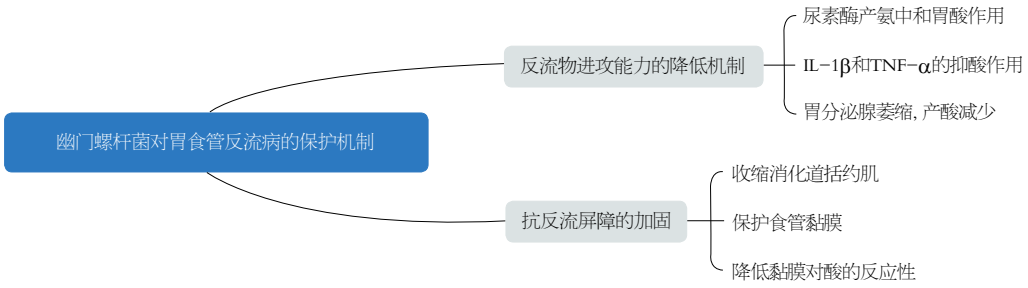


图 2　幽门螺杆菌对胃食管反流病的保护机制.

研究[41]有效的中成药包括越鞠丸加味、左金丸、达利通颗粒、加味左金丸、乌贝散等, 针灸治疗[37]也被认为是可行的方案.

5 *H. pylori*根除治疗对GERD的影响

除了上述的常规治疗外, 近年来, 对于合并*H. pylori*感染的GERD是否进行*H. pylori*根除治疗引发了热议. 有人认为*H. pylori*易导致多系统疾病, 建议根除治疗. 也有人认为*H. pylori*感染可以缓解GERD的病情, 不应给予根除治疗. 有报道[42,43]认为根除*H. pylori*可能是GERD发生发展的一个危险因素. 另外有学者[44,45]认为根除*H. pylori*与GERD的发生发展无明显联系, 除长期使用PPI的患者外, *H. pylori*的筛查和根除决定应独立于GERD. 吴承芳等[23]认为*H. pylori*抑制胃酸分泌的量难以达到防止食管损伤的程度, 虽然*H. pylori*在一定程度上对GERD的病程发展起保护作用, 但鉴于*H. pylori*感染损伤消化道黏膜且导致相关疾病的事实, 根除治疗确实是有好处.

6 结论

目前对于GERD与*H. pylori*感染的相关性机制存在不同的观点, 大部分研究认为*H. pylori*可作为GERD的保护因素存在, 而合并*H. pylori*感染的GERD患者是否根除*H. pylori*仍无统一意见.

7 参考文献

1 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]

2 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2017; 22: 346-360 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.06.006]

3 赵丹丹, 刘敏, 李强, 姚玮, 王玉平, 关泉林, 周永宁. 幽门螺杆菌与多系统疾病相关性的研究进展. 医学综述 2019; 25: 1006-2084 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.16.007]

4 吴燕茹, 郑丽桑, 王瑜. 幽门螺杆菌与上消化道非恶性疾病关系研究进展. 医学综述 2019; 25: 3865-3869 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.19.024]

5 Brook RA, Wahlqvist P, Kleinman NL, Wallander MA, Campbell SM, Smeeding JE. Cost of gastro-oesophageal reflux disease to the employer: a perspective from the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 889-898 [PMID: 17767473 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03428.x]

6 Fujiwara Y, Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol* 2009; 44: 518-534 [PMID: 19365600 DOI: 10.1007/s00535-009-0047-5]

7 胡志伟, 吴继敏, 汪忠镐. 胃食管反流病:知己知彼, 百战不殆. 临床外科杂志 2017; 25: 8-14 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2017.01.002]

8 陈双, 周太成. 食管裂孔疝解剖学观点. 临床外科杂志 2019; 27: 745-747 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.09.006]

9 顾越雷, 李峰, 樊强, 张龙龙, 杨孙虎. 胃食管反流病的基础研究进展及临床诊治现状. 中国普外基础与临床杂志 2016; 23: 1413-1417 [DOI: 10.7507/1007-9424.20160361]

10 赵卡冰, 孙晓华, 郭荣斌, 程留芳. 胃食管反流病的食管运动与胃肠激素及雌激素的关系. 解放军医学杂志 2001; 26: 921-923 [DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2001.12.021]

11 吴岚, 王朝霞. 2015 NASPGHAN/ESPGHAN《婴儿胃食管反流和胃食管反流病管理临床指南》解读. 中国实用儿科杂志 2016; 31: 481-484 [DOI: 10.7504/ek2016070601]

12 Bashashati M, Sarosiek I, McCallum RW. Epidemiology and mechanisms of gastroesophageal reflux disease in the elderly: a perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1380: 230-234 [PMID: 27526197 DOI: 10.1111/nyas.13196]

13 屈亚威, 王伟岸, 张晓, 刘敏黎, 刘海峰. 精神心理因素与难治性胃食管反流病发病关系的研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 1445-1447 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.12.011]

14 Hasler WL. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 21-43 [PMID: 21333899 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.004]

15 张茜茜, 冷雪芹. 血清胃蛋白酶原、胃泌素-17及幽门螺杆菌在反流性食管炎中的研究进展. 世界最新医学信息文摘 2019; 19: 94-95+98 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.43.044]

16 Farré R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 783-799 [PMID: 23937353 DOI: 10.1111/nmo.12201]
17 Hegyi P, Maléth J, Walters JR, Hofmann AF, Keely SJ. Guts and Gall: Bile Acids in Regulation of Intestinal Epithelial Function in Health and Disease. *Physiol Rev* 2018; 98: 1983-2023 [PMID: 30067158 DOI: 10.1152/physrev.00054.2017]
18 何飞龙. 幽门螺杆菌感染与胃食管反流病的相关性研究. 苏州: 苏州大学 2013 [DOI: 10.11816/cn.ni.2014-134278]
19 陈思旭, 尚占民, 郝建宇, 赵前前, 孙晶, 魏玉娜. 基于临床大数据对反流性食管炎相关影响因素的分析. 世界华人消化杂志 2019; 27: 936-942 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i15.936]
20 Miftahussurur M, Doohan D, Nusi IA, Adi P, Rezkitha YAA, Waskito LA, Fauzia KA, Bramantoro T, Maimunah U, Thamrin H, Masithah SI, Sukadiono S, Uchida T, Lusida MI, Yamaoka Y. Gastroesophageal reflux disease in an area with low Helicobacter pylori infection prevalence. *PLoS One* 2018; 13: e0205644 [PMID: 30427843 DOI: 10.1371/journal.pone.0205644]
21 Zou D, He J, Ma X, Chen J, Gong Y, Man X, Gao L, Wang R, Zhao Y, Yan X, Liu W, Wernersson B, Johansson S, Dent J, Sung JJ, Li Z. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC). *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 133-141 [PMID: 20955088 DOI: 10.3109/00365521.2010.521888]
22 孔洋洋, 刘立新. 胃食管反流病患者幽门螺杆菌感染率的Meta分析. 中华消化病与影像杂志 2017; 7: 205-210 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2017.05.004]
23 吴承芳. 消化性溃疡患者根除HP后发生胃食管反流病的研究. 大众科技 2019; 21: 65-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1151.2019.02.020]
24 Xue Y, Zhou LY, Lin SR, Hou XH, Li ZS, Chen MH, Yan XE, Meng LM, Zhang J, Lu JJ. Effect of Helicobacter pylori eradication on reflux esophagitis therapy: a multi-center randomized control study. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 995-999 [PMID: 25881589 DOI: 10.4103/0366-6999.155049]
25 Ho KY, Chan YH, Kang JY. Increasing trend of reflux esophagitis and decreasing trend of Helicobacter pylori infection in patients from a multiethnic Asian country. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1923-1928 [PMID: 16128934 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50138.x]
26 Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 737 [PMID: 12676842 DOI: 10.1136/bmj.326.7392.737]
27 Liu L, Gao H, Wang H, Yu W, Zhu K, Zhang Y, Guo J. Comparison of Esophageal Function Tests to Investigate the Effect of Helicobacter Pylori Infection on Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Med Sci Monit* 2018; 24: 4791-4797 [PMID: 29992917 DOI: 10.12659/MSM.908051]
28 Sugimoto M, Ohno T, Graham DY, Yamaoka Y. Gastric mucosal interleukin-17 and -18 mRNA expression in Helicobacter pylori-induced Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 2009; 100: 2152-2159 [PMID: 19694753 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01291.x]
29 肖阳. 幽门螺杆菌在反流性食管炎中的作用研究. 泰山医学院 2013; 15: 52-54
30 许风龙. 幽门螺杆菌感染与胃食管反流病的相关性研究. 中国医药指南 2017; 15: 145-146
31 王吉耀, 涂传涛. 从循证医学的观点看幽门螺杆菌与胃食管反流病的关系. 中华医学杂志 2006; 86: 2667-2669 [DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2006.38.002]
32 杨玉杰, 张栓平. 幽门螺杆菌感染与反流性食管炎的相关性分析. 医学食疗与健康 2019; 5: 247-247
33 李华伟. 胃食管反流病与幽门螺杆菌感染的关系. 中国社区医师 2016; 32: 112-114. [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2016.16.70]
34 宋鸿寅, 薛寒冰. 幽门螺杆菌感染与反流性食管炎的相关性研究. 医学综述 2016; 22: 4930-4931,4939 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.24.039]
35 汪忠镐, 吴继敏, 胡志伟, 陈冬. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识. 中国医学前沿杂志 2019; 11: 30-56
36 李军祥, 陈誩, 冯五金, 李建生. 消化心身疾病中西医结合整体诊治专家指导意见（2017年）. 中国中医西医结合消化杂志 2018; 26: 9-17 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.01.02]
37 Ciovica R, Gadenstätter M, Klingler A, Lechner W, Riedl O, Schwab GP. Quality of life in GERD patients: medical treatment versus antireflux surgery. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 934-939 [PMID: 16843863 DOI: 10.1016/j.gassur.2006.04.001]
38 孟广菊, 陈胜良. 胃食管反流病处置实践中的心身因素. 中华胃食管反流病电子杂志 2015; 2: 233-235 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2015.04.012]
39 李树本, 王克儒, 翁国武. 枳术宽中胶囊联合泮托拉唑治疗胃食管反流病的疗效观察. 现代药物与临床 2018; 33: 359-362 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.034]
40 耿高璞. 旋覆代赭汤联合雷贝拉唑治疗胃食管反流病. 光明医学 2018; 33: 113-114 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2018.01.050]
41 王维, 郭志玲, 曹云, 何莹, 赵晓东, 代倩兰, 张忠绵, 林稼樱, 张葳, 李志红. 胃食管反流病中医诊疗共识对比分析. 北京中医药 2019; 38: 716-718 [DOI: 10.16025/j.1674-1307.2019.07.026]
42 Xie T, Cui X, Zheng H, Chen D, He L, Jiang B. Meta-analysis: eradication of Helicobacter pylori infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1195-1205 [PMID: 23839160 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328363e2c7]
43 Wang XT, Zhang M, Chen CY, Lyu B. [Helicobacter pylori eradication and gastroesophageal reflux disease: a Meta-analysis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2016; 55: 710-716 [PMID: 27586980 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.09.011]
44 Kim N, Lee SW, Kim JI, Baik GH, Kim SJ, Seo GS, Oh HJ, Kim SW, Jeong H, Hong SJ, Shim KN, Shin JE, Park SJ, Im EH, Park JJ, Cho SI, Jung HC; H. pylori and GERD Study Group of Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Effect of Helicobacter pylori Eradication on the Development of Reflux Esophagitis and Gastroesophageal Reflux Symptoms: A Nationwide Multi-Center Prospective Study. *Gut Liver* 2011; 5: 437-446 [PMID: 22195241 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.4.437]
45 Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Gastroesophageal reflux disease and the relationship with Helicobacter pylori. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28: S61-S67 [PMID: 29199171 DOI: 10.5152/tjg.2017.16]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月28日; 28(2): 70-75

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i2.70

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

老年功能性消化不良患者共情满足、共情能力、心理弹性及社会支持相关性分析

王勇

王勇, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

王勇, 护师, 从事老年疾病的临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由王勇独立完成.

通讯作者: 王勇, 护师, 321000, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. wangyongjinhua@126.com

收稿日期: 2019-11-28
修回日期: 2019-12-17
接受日期: 2019-12-29
在线出版日期: 2020-01-28

Correlation analysis of empathy satisfaction and empathy, mental resilience, and social support in elderly patients with functional dyspepsia

Yong Wang

Yong Wang, the Second Hospital of Jinhua City, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yong Wang, Nurse, the Second Hospital of Jinhua City, No. 158, Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. wangyongjinhua@126.com

Received: 2019-11-28
Revised: 2019-12-17
Accepted: 2019-12-29
Published online: 2020-01-28

Abstract

BACKGROUND

The development direction of empathic satisfaction as helping industry is gradually shifting from medical personnel to patients. The level of empathy satisfaction is closely related to the levels of empathy ability, social support, and mental resilience.

AIM

To explore the correlation among empathy satisfaction, empathy ability, mental resilience, and social support in elderly patients with functional dyspepsia (FD).

METHODS

One hundred and thirty elderly patients with FD who were admitted to our hospital from June 2017 to August 2019 were selected as the study subjects. The professional quality of life scale, the Chinese-version Jefferson empathy scale, the comprehension social support scale, and the self-recovery strength scale were used for investigations.

RESULTS

The scores of empathy competence, mental resilience, social support, and empathy satisfaction in elderly FD patients were 106.94 ± 9.36, 35.72 ± 6.87, 67.83 ± 8.34, and 33.94 ± 4.90, respectively, all of which were positively correlated [r = 0.765- (-0.423), P < 0.05]. Regression analysis was conducted with empathy ability as the independent variable, mental resilience as the mediating variable, and empathy satisfaction as the dependent variable. The results showed that both empathy (β = 0.189, P < 0.01) and resilience (β = 0.282, P < 0.01) positively predicted empathy satisfaction, and the predictive effect of empathy on empathy satisfaction was decreasing (β = 0.153, P < 0.01), indicating that psychological resilience has a mediating effect between empathy ability and empathy satisfaction. The moderating effect test program of the mediating variable was used for multiple regression analysis, and equation 1 and equation 2 were established, respectively, with mental resilience

and empathy satisfaction as the dependent variables. The results showed that in equation 1, the moderating effect of mental resilience on empathy × social support was not significant (β = -0.031, P > 0.05). In equation 2, empathy satisfaction had a significant moderating effect on psychological resilience × social support (β = 0.179, P < 0.01).

CONCLUSION

The level of empathy in elderly FD patients is low, which may be related to age and course of disease. Empathy ability, psychological resilience, social support, and empathy satisfaction are positively correlated, so we should attach importance to the role of psychological resilience in clinical work and provide a high level of social support, so as to improve the empathy satisfaction of elderly FD patients.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Old age; Functional dyspepsia; Empathic satisfaction; Capacity for empathy; Mental resilience; Social support

Wang Y. Correlation analysis of empathy satisfaction and empathy, mental resilience, and social support in elderly patients with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(2): 70-75
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i2/70.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i2.70

摘要

背景

共情满足作为助人行业的发展方向逐渐由医务人员转向患者之间. 共情满足水平的高低与共情能力的良好与否, 社会支持水平高低和心理弹性水平高低有很大关系, 也是值得研究的课题之一.

目的

对老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者共情满足与共情能力, 心理弹性及社会支持相关性分析.

方法

选择2017-06/2019-08在浙江省金华市第二医院就诊的130例老年FD患者为研究对象, 采用专业生活品质量表, 杰弗逊共情量表, 领悟社会支持量表和自我复原力量表进行调查, 并统计分析.

结果

老年FD患者共情能力得分为106.94分±9.36分, 心理弹性得分为35.72分±6.87分, 社会支持得分为67.83分±8.34分, 共情满足得分为33.94分±4.90分, 两两比较均呈正相关(r = 0.765-(-0.423), P<0.05). 以共情能力为自变量, 心理弹性为中介变量, 共情满足为因变量进行回归分析. 结果表明, 共情能力能正向预测共情满足(β = 0.189, P<0.01), 心理弹性能正向预测共情满足(β = 0.282, P<0.01), 且共情能力对共情满足的预测作用呈下降趋势(β = 0.153, P<0.01). 说明心理弹性在共情能力和共情满足间具有中介调节效应. 采用中介变量的调节效应检验程序进行多重回归分析, 分别以心理弹性和共情满足为因变量建立方程1和方程2. 结果表明, 在方程1中, 心理弹性对共情×社会支持的调节作用不明显(β = -0.031, P>0.05). 在方程2中, 共情满足对心理弹性×社会支持的调节作用明显(β = 0.179, P<0.01).

结论

老年FD患者共情满足水平较低, 可能与年龄、病程有关. 共情能力, 心理弹性, 社会支持与共情满足具有正相关性, 在临床工作中应重视心理弹性的作用, 提供高水平的社会支持, 从而提升老年FD患者的共情满足水平.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 老年; 功能性消化不良; 共情满足; 共情能力; 心理弹性; 社会支持

核心提要: 共情满足水平的高低与共情能力的良好与否, 社会支持水平高低和心理弹性水平高低有很大关系. 本研究以老年功能性消化不良为研究对象, 深入探讨心理弹性在共情能力与共情满足间是否具有中介调节作用和社会支持的调节作用, 并探讨老年FD患者共情满足与共情能力, 心理弹性及社会支持相关性.

王勇. 老年功能性消化不良患者共情满足与共情能力、心理弹性及社会支持相关性分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(2): 70-75
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i2/70.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i2.70

0 引言

共情满足最早用于医务人员为患者服务时所获得的愉悦感和成就感[1]. 近年来, 随着积极心理学和共情疲劳的三因素模型提出和发展[2], 共情满足作为助人行业的发展方向逐渐由医务人员转向患者之间. 由于患者之间的沟通交流能相互鼓励, 相互提供正能量, 表现积极的治疗态度. 而高水平的共情满足不仅会提高临床治疗效果, 还会提高医护人员的工作热情, 增加医护患之间的沟通交流[3,4]. 有研究表明[5,6], 共情满足水平的高低与共情能力的良好与否, 社会支持水平高低和心理弹性水平

高低有很大关系. 但是关于这三方面如何在患者之间作为保护因素共同作用于共情满足目前尚未有研究报道. 本研究以老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)为研究对象, 深入探讨心理弹性在共情能力与共情满足间是否具有中介调节作用和社会支持的调节作用, 并探讨老年FD患者共情满足与共情能力, 心理弹性及社会支持相关性. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-06/2019-08在浙江省金华市第二医院就诊的130例老年FD患者为研究对象, 住院70例, 门诊60例. 其中男性66例, 女性64例; 年龄61-78岁, 平均69.1岁±9.2岁; 病程2-10年, 平均5.6年±3.1年; 合并高血压者30例, 冠心病者25例, 糖尿病者18例. 纳入标准: (1)诊断均符合罗马Ⅳ功能性消化不良标准; (2)年龄>60岁, 意识清晰, 能正常交流者; (3)均经过患者知情同意, 并签署知情同意书; (4)均经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)既往腹部有手术史者, 或消化系统有器质性病变者; (2)有精神系统或神经系统疾病者; (3)有严重心肝肾疾病及免疫系统等慢性病史者; (4)有意识障碍, 或语言沟通障碍者; (5)有情感障碍者; (6)依从性差者.

1.2 方法

1.2.1 研究方法: 课题负责人发放量表, 在调查问卷前认真细心向患者讲解研究目的, 注意事项等, 要求患者均独立完成问卷调查, 问卷当初回收.

1.2.2 研究工具: (1)生活品质量表[7]: 采用该量表中的共情满足分量表, 共10个条目. 采用Likert 5级评分, 总分50分, 得分越高共情满足水平越高.该量表Cronbach α = 0.88; (2)杰弗逊共情量表[8]: 该量表包含观点选择, 情感关怀, 换位思考3个维度, 共20个条目, 每个条目采用7级评分, 总分140分, 得分越高其共情水平越高. 该量表Cronbach α = 0.797; (3)领悟社会支持量表[9]: 该量表包括家庭支持, 朋友支持, 其他支持3个维度共12个条目, 每个条目采用7级计分法, 总分84分. 分数越高个体获得的社会支持越多. 该量表所有条目Cronbach α = 0.88; (4)自我复原力量表[10]: 主要测量被试者的心理弹性水平. 量表共1个维度14个条目, 采用4级评分. 总分56分, 分数越高个体的心理韧性水平越强, 该量表Cronbach α = 0.73. 对于量表作答不完全者直接剔除.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以(Mean±SD)表示, 采用独立样本t检验; 采用Pearson相关分析共情能力, 心理弹性, 社会支持与共情满足的相关性; 采用多元线性逐步回归分析心理弹性的中介效应和社会支持的调节作用. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 本研究共发放问卷130份, 回收有效问卷120份, 问卷有效回收率92.31%.

2.2 老年FD患者共情能力、社会支持、心理弹性和共情满足之间的相关分析 老年FD患者共情能力得分为106.94分±9.36分, 心理弹性得分为35.72分±6.87分, 社会支持得分为67.83分±8.34分, 共情满足得分为33.94分±4.90分, 两两比较均呈正相关[r =0.765-(-0.423), P<0.05](表1).

2.3 老年FD患者心理弹性在共情能力与共情满足间的中介效应分析 以共情能力为自变量, 心理弹性为中介变量, 共情满足为因变量进行回归分析. 结果表明, 共情能力能正向预测共情满足(β = 0.189, P<0.01), 心理弹性能正向预测共情满足(β = 0.282, P<0.01), 且共情能力对共情满足的预测作用呈下降趋势(β = 0.153, P<0.01). 说明心理弹性在共情能力和共情满足间具有中介调节效应. 共情能力对共情满足的总效应为0.189, 其中心理弹性的中介效应占总效应的比重为42.07%(0.282×0.282/0.189)(表2).

2.4 老年FD患者社会支持在共情能力、心理弹性和共情满足间的调节作用 本研究采用中介变量的调节效应检验程序进行多重回归分析, 分别以心理弹性和共情满足为因变量建立方程1和方程2. 结果表明, 在方程1中, 心理弹性对共情×社会支持的调节作用不明显(β = -0.031, P>0.05). 在方程2中, 共情满足对心理弹性×社会支持的调节作用明显(β = 0.179, P<0.01)(表3).

3 讨论

本研究对老年FD患者共情能力得分调查分析, 发现共情水平为106.94分±9.36分, 处于较低水平, 可能与患者年龄, 病程有一定关系[11]. 老年患者是一个特殊的群体, 随着年龄的增加, 合并症较多, 内心的情感需求不断增加, 也经历和见证了身边同事, 亲戚及朋友患有病痛和死亡事件, 内心对身体健康的担忧不断增加[12]. 除此, 老年人也缺乏一定的社会支持和特殊情境的应对能力, 故老年FD患者的共情满足水平较低.

通过多元回归分析心理弹性的中介效应, 结果显示, 在控制心理弹性之后, 共情能力对共情满足具有明显的预测效果, 可见老年FD患者心理弹性在共情能力和共情满足间具有中介调节作用. 由此表明, 共情能力不仅直接影响共情满足, 也可间接影响共情满足. 心理弹性(又称复原力, 韧性)指个体在面对逆境或巨大压力事件后是否仍能表现出良好的适应能力, 或从困境中恢

表 1　老年功能性消化不良患者共情满足、共情能力、社会支持和心理弹性的相关性分析(r)

变量	总得分(分, mean ± SD)	共情能力	心理弹性	社会支持
共情能力	106.94 ± 9.36	1.000	–	–
心理弹性	35.72 ± 6.87	0.238[a]	1.000	–
社会支持	67.83 ± 8.34	0.275[a]	0.423[a]	1.000
共情满足	33.94 ± 4.90	0.302[a]	0.387[a]	0.285[a]

[a]*P*<0.05, 与对照组相比.

表 2　老年FD患者心理弹性在共情与共情满足间中介效应检验

步骤	因变量	自变量	β值	SE值	t值	P值	R^2值
第一步	共情满足	共情能力	0.189	0.031	5.876	<0.01	0.112
第二步	心理弹性	共情能力	0.171	0.042	3.743	<0.01	0.052
第三步	共情满足	共情能力	0.153	0.033	4.657	<0.01	0.234
		心理弹性	0.282	0.041	6.348	<0.01	

表 3　老年FD患者社会支持在共情能力, 心理弹性, 共情满足间调节效应检验

自变量	方程1因变量: 心理弹性				方程2因变量: 共情满足			
	β值	SE值	t值	P值	β值	SE值	t值	P值
共情	0.122	0.058	2.136	0.035	0.264	0.052	4.789	<0.01
社会支持	0.359	0.058	6.578	<0.01	0.089	0.053	1.634	0.104
共情能力×社会支持	−0.031	0.052	−0.576	0.558	0.125	0.056	2.341	0.020
心理弹性	–	–	–	–	0.293	0.051	5.076	<0.01
心理弹性×社会支持	–	–	–	–	0.179	0.055	3.468	0.001
调整后的R^2		0.185				0.256		

复调整为原状态的动力. 有研究表明[13], 心理弹性越高, 个体越能有效识别自己和表达自己的情感, 也能更好的应用共情能力获得共情满足. 心理弹性能激发个体内心动力, 寻找有利资源去缓解病痛产生的紧张和焦虑, 缓解共情压力带来的低共情满足. 结果表明, 老年FD患者在相互之间提供共情服务时, 能相互调动身体内外资源动力激发共情带来的积极影响, 缓解共情引发的消极作用, 从而有利于提高老年FD患者的身心健康, 维持高水平的情感满足. 而且心理弹性也是老年FD患者重要的心理干预靶点, 通过心理干预能提高患者心理弹性, 从而提高患者共情满足. 研究结果表明, 共情能力能正向预测共情满足(β = 0.189, P<0.01), 心理弹性能正向预测共情满足(β = 0.282, P<0.01), 且共情能力对共情满足的预测作用呈下降趋势(β = 0.153, P<0.01). 说明心理弹性在共情能力和共情满足间具有中介调节效应.

本研究采用中介变量的调节效应检验程序进行多重回归分析. 结果表明心理弹性对共情×社会支持的调节作用不明显(β = -0.031, P>0.05), 而共情满足对心理弹性×社会支持的调节作用明显(β = 0.179, P<0.01). 由此说明, 心理弹性和共情满足受到社会支持的调节作用. 当社会支持高时, 心理弹性对共情满足有正向预测作用. 社会支持是指个体从亲戚、朋友及同事等社会关系中获得的精神和物质上的支持, 高社会支持的个体拥有更高水平的心理弹性, 能积极调动内心资源应对负性事件, 从而维持高水平的共情满足[14]. 此外, 良好的社会支持也可激发个体自身效能, 以积极的心态去面对挫折和困难, 从而提高身体应激能力, 使患者从病痛和焦虑中复原[15]. 本研究也表明, 高水平的社会支持对老年FD患者的心理弹性和共情满足具有调节作用. 因此, 在临床工作中, 医护人员要让患者从朋友、亲戚、同事以及患者间获得高水平的社会支持, 也给向患者推荐社交组织和活动去提高精神上的社会支持, 从而最大发挥共情能力, 通过心理弹性对共情满足的正向促进作用, 提高老年FD患者共情满足感, 促进患者身心健康.

综上所述, 老年FD患者共情满足水平较低, 可能与年龄、病程有关. 共情能力, 心理弹性, 社会支持与共情满足具有正相关性, 在临床工作中应重视心理弹性的作用, 提供高水平的社会支持, 从而提升老年FD患者的共情满足水平.

文章亮点

实验背景

共情满足作为助人行业的发展方向逐渐由医务人员转向患者之间,由于患者之间的沟通交流能相互鼓励, 相互提供正能量, 表现积极的治疗态度. 而高水平的共情满足不仅会提高临床治疗效果, 还会提高医护人员的工作热情, 增加医护患之间的沟通交流.

实验动机

老年人的情感问题是值得关注的重要问题, 本研究对老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者共情满足与共情能力, 心理弹性及社会支持相关性研究.

实验目标

探讨老年FD患者共情满足与共情能力, 心理弹性及社会支持相关性分析.

实验方法

对130例老年FD患者采用专业生活品质量表, 杰弗逊共情量表, 领悟社会支持量表和自我复原力量表进行调查, 并统计分析.

实验结果

老年FD患者共情能力, 心理弹性, 社会支持, 共情满足, 两两比较均呈正相关(P<0.05). 共情能力能正向预测共情满足(P<0.01), 心理弹性能正向预测共情满足(P<0.01), 且共情能力对共情满足的预测作用呈下降趋势(P<0.01).

实验结论

共情能力, 心理弹性, 社会支持与共情满足具有正相关性, 在临床工作中应重视老年FD患者心理弹性的作用, 提供高水平的社会支持, 从而提升共情满足水平.

展望前景

关注和研究老年共情问题是人文关怀的具体体现, 应得以推广.

4 参考文献

1 Lee MF, Lin CE. [The Effects of Auditory Hallucination Simulation on Empathy, Knowledge, Social Distance, and Attitudes Toward Patients With Mental Illness Among Undergraduate Students: A Systemic Review and Meta-Analysis]. *Hu Li Za Zhi* 2017; 64: 59-68 [PMID: 28948592 DOI: 10.6224/JN.000069]

2 Yang N, Cao Y, Li X, Li S, Yan H, Geng Q. Mediating Effects of Patients' Stigma and Self-Efficacy on Relationships Between Doctors' Empathy Abilities and Patients' Cellular Immunity in Male Breast Cancer Patients. *Med Sci Monit* 2018; 24: 3978-3986 [PMID: 29891832 DOI: 10.12659/MSM.910794]

3 Colombo ES, Crippa F, Calderari T. Empathy toward animals and people: The role of gender and length of service in a sample of Italian veterinarians. *J Vet Behav* 2017; 17: 32-37 [DOI: 10.1016/j.jveb.2016.10.010]

4 Hunt P, Denieffe S, Gooney M. Running on empathy: Relationship of empathy to compassion satisfaction and compassion fatigue in cancer healthcare professionals. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2019; 28: e13124 [PMID: 31222849 DOI: 10.1111/ecc.13124]

5 Doing-Harris K, Mowery DL, Daniels C, Chapman WW, Conway M. Understanding patient satisfaction with received healthcare services: A natural language processing approach. *AMIA Annu Symp Proc* 2016; 2016: 524-533 [PMID: 28269848]

6 Ahmed S, Tarique KM, Arif I. Service quality, patient satisfaction and loyalty in the Bangladesh healthcare sector. *Int J Health Care Qual Assur* 2017; 30: 477-488 [PMID: 28574325 DOI: 10.1108/IJHCQA-01-2017-0004]

7 Morice-Ramat A, Goronflot L, Guihard G. Are alexithymia and empathy predicting factors of the resilience of medical residents in France? *Int J Med Educ* 2018; 9: 122-128 [PMID: 29731450 DOI: 10.5116/ijme.5ac6.44ba]

8 Narme P. Burnout in nursing staff caring for patients with dementia: role of empathy and impact of empathy-based training program. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018; 16: 215-222 [PMID: 29877190 DOI: 10.1684/pnv.2018.0735]

9 Weiss R, Vittinghoff E, Fang MC, Cimino JEW, Chasteen KA, Arnold RM, Auerbach AD, Anderson WG. Associations of Physician Empathy with Patient Anxiety and Ratings of Communication in Hospital Admission Encounters. *J Hosp Med* 2017; 12: 805-810 [PMID: 28991945 DOI: 10.12788/jhm.2828]

10 Morelli SA, Ong DC, Makati R, Jackson MO, Zaki J. Empathy and well-being correlate with centrality in different social networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: 9843-9847 [PMID: 28851835 DOI: 10.1073/pnas.1702155114]

11 Song Y, Shi M. Associations between empathy and big five personality traits among Chinese undergraduate medical students. *PLoS One* 2017; 12: e0171665 [PMID: 28187194 DOI: 10.1371/journal.pone.0171665]

12 Biswas B, Haldar A, Dasgupta A, Mallick N, Karmakar A. An Epidemiological Study on Empathy and its Correlates: A Cross-sectional Assessment among Medical Students of a Government Medical College of India. *Indian J Psychol Med* 2018; 40: 364-369 [PMID: 30093748 DOI: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_109_18]

13 Chaudhary N, Lucero C, Villanueva G, Poles M, Gillespie C, Zabar S, Weinshel E. Assessment of Abilities of Gastroenterology Fellows to Provide Information to Patients With Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1095-1123.e3 [PMID: 28111335 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.037]

14 Domingues RB. Modern postural yoga as a mental health promoting tool: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract* 2018; 31: 248-255 [PMID: 29705463 DOI: 10.1016/j.ctcp.2018.03.002]

15 Vaghee S, Kashani Lotfabadi M, Salarhaji A, Vaghei N,

Hashemi BM. Comparing the Effects of Contact-Based Education and Acceptance and Commitment-Based Training on Empathy toward Mental Illnesses among Nursing Students. *Iran J Psychiatry* 2018; 13: 119-127 [PMID: 29997657]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年1月28日; 28(2): 76-80

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i2.76

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

同质医疗理念创新型护理实践对腹腔镜胆囊切除患者围术期应激反应的影响

陈贵兴, 楼彦君

陈贵兴, 楼彦君, 浙江省义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

陈贵兴, 护师, 从事手术室护理研究.

作者贡献分布: 此课题由陈贵兴与楼彦君设计; 研究过程由陈贵兴与楼彦君操作完成; 数据分析由陈贵兴与楼彦君完成; 本论文写作由陈贵兴完成.

通讯作者: 陈贵兴, 护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院. chenguixing01@126.com

收稿日期: 2019-11-28
修回日期: 2019-12-23
接受日期: 2020-01-07
在线出版日期: 2020-01-28

Effect of innovative nursing practice on stress response of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

Gui-Xing Chen, Yan-Jun Lou

Gui-Xing Chen, Yan-Jun Lou, Operating Room of Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Gui-Xing Chen, Nurse, Operating Room of Yiwu Central Hospital, No. 699, Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. chenguixing01@126.com

Received: 2019-11-28
Revised: 2019-12-23
Accepted: 2020-01-07
Published online: 2020-01-28

Abstract

BACKGROUND

Laparoscopic surgery has the advantages of less trauma, less bleeding, fewer complications, and faster postoperative recovery. Although laparoscopic surgery has become mature, many patients still show unique characteristics of high psychological sensitivity and strong surgical stress, and worry about postoperative syndrome, such as poor appetite, diarrhea and so on. The concept of homogeneous medical care is a team jointly established by medical staff to carry out clinical medical care. In this study, the innovative nursing model based on the concept of homogeneous medical care was applied to the actual nursing of patients undergoing cholecystectomy in order to provide a reference for clinical staff.

AIM

To explore the influence of innovative nursing practice on stress response of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

METHODS

A total of 80 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy at Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province from April 2017 to April 2019 were selected as the subjects of the study. The patients were randomly divided into either a control group or an observation group with 40 cases each. Both groups were given routine nursing care, such as health education, psychological counseling, diet nursing, preoperative nursing and evaluation, condition nursing, medication nursing, intraoperative and postoperative routine nursing, and vital sign monitoring. The observation group was additionally given innovative nursing care based on the homogeneous medical concept. Changes in stress indicators, including heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), and blood glucose, were observed at one day before surgery (T_0), 10 min after pneumoperitoneum (T_1), and 5 min after surgery (T_2) in the two groups, and venous blood was collected to detect plasma noradrenaline (NE), adrenaline (E), and cortisol levels.

RESULTS

In the control group, HR, MAP, and blood glucose at T_1 and T_2 were all significantly higher than those at T_0 ($P < 0.05$), but their levels at T_2 were slightly lower those at T1 and still higher than those at T_0 ($P < 0.05$). The change trends of HR, MAP, and blood glucose in the observation group were similar to those in the control group, but the differences were not statistically significant among different time points ($P > 0.05$). HR, MAP, and blood glucose at T_1 and T_2 in the observation group were all significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with those at T_0, the concentrations of NE, E, and cortisol in the control group significantly increased at T_1 and T_2 ($P < 0.05$). In the observation group, the concentrations of NE, E, and cortisol increased at T_1 ($P < 0.05$) and decreased at T_2 ($P < 0.05$). Compared with the control group, the concentrations of NE, E, and cortisol at T_1 and T_2 were all decreased in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Innovative nursing care based on the concept of homogenous medical treatment can significantly reduce the perioperative stress response of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, which is beneficial to promote the postoperative physical recovery of patients.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Homogeneous medical concept; Innovative nursing practice; Laparoscopic cholecystectomy; Perioperative; Stress response

Chen GX, Lou YJ. Effect of innovative nursing practice on stress response of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(2): 76-80
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i2/76.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i2.76

摘要

背景

腹腔镜手术具有创伤小, 出血少, 并发症少和术后容易恢复等优点, 尽管手术已经趋势成熟, 但是很多患者会表现出特有的高度心理敏感性以及强烈的手术应激等特点, 担心出现术后综合症, 如食欲欠佳, 腹泻等. 同质医疗理念是由医护人员共同组建, 共同协作开展临床医疗护理工作的团队. 本研究基于同质医疗理念的创新护理模式应用于胆囊切除手术患者的实际护理中, 以期为临床工作人员提供重要价值.

目的

探讨同质医疗理念创新型护理实践对腹腔镜胆囊切除患者围术期应激反应的影响.

方法

选择2017-04/2019-04在浙江省义乌市中心医院行腹腔镜胆囊切除患者80例为研究对象, 根据住院顺序编号输入Excel表, 采用随机数字表随机分为对照组和观察组各40例. 对照组给予常规护理, 如健康教育、心理疏导、饮食护理、术前护理和评估、病情护理、用药护理、术中术后常规护理和生命体征监测等护理. 观察组在对照组基础上给予同质医疗理念的创新型护理实践. 观察2组患者在术前(T_0)1 d, 气腹后(T_1)10 min, 手术结束时(T_2)5 min时3个时间点应激指标变化情况, 包括心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和血糖变化, 同时抽取静脉血检测血浆去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、肾上腺素(adrenaline, E)水平和皮质醇水平.

结果

对照组患者在T_1, T_2时HR、MAP和血糖均高于T_0, 但在T_2时间点较T_1有所下降, 仍较T_0时间点水平高($P<0.05$); 而观察组HR、MAP和血糖变化趋势与对照组相同, 但各时间差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组HR、MAP和血糖在T_1、T_2时间点均低于对照组($P<0.05$). 与T_0时间点比较, 对照组在T_1、T_2时间点NE, E及皮质醇浓度均上升($P<0.05$); 观察组在T_1时间点上升($P<0.05$), 在T_2时间点下降($P<0.05$). 与对照组T_1、T_2时间点比较, 观察组患者NE、E及皮质醇浓度均降低($P<0.05$).

结论

同质医疗理念的创新型护理实践能显著降低腹腔镜胆囊切除患者围术期应激反应, 有利于促进患者术后身体康复.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 同质医疗理念; 创新型护理实践; 腹腔镜胆囊切除; 围术期; 应激反应

核心提要: 本研究将同质医疗理念应用于腹腔镜胆囊切除手术患者, 旨在为临床护理提供参考依据.

陈贵兴, 楼彦君. 同质医疗理念创新型护理实践对腹腔镜胆囊切除患者围术期应激反应的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(2): 76–80
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i2/76.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i2.76

0 引言

随着医疗技术的快速发展, 腹腔镜已经成为胆囊切除术常用手术之一, 其具有创伤小, 出血少, 并发症少和术后容易恢复等优点, 已经逐渐代替传统开腹手术[1,2]. 尽管

腹腔镜手术已经趋势成熟, 但是很多患者会表现出特有的高度心理敏感性以及强烈的手术应激等特点, 担心出现术后综合症, 如食欲欠佳, 腹泻等[3,4]. 故对胆囊切除手术患者实施全程化, 系统化的护理服务尤为重要. 同质医疗理念是由医护人员共同组建, 共同协作开展临床医疗护理工作的团队[5]. 因此我们将基于同质医疗理念的创新护理模式应用于胆囊切除手术患者的实际护理中, 效果满意.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-04/2019-04在浙江省义乌市中心医院行腹腔镜胆囊切除患者80例为研究对象, 根据住院顺序编号输入Excel表, 采用随机数字表随机分为对照组和观察组各40例. 对照组男22例, 女18例; 年龄36-75岁, 平均55.2岁±9.4岁; 职业: 农民8例, 退休12例, 干部15例, 工人5例. 观察组男23例, 女17例; 年龄38-76岁, 平均56.4岁±9.7岁; 职业: 农民9例, 退休14例, 干部13例, 工人4例. 2组性别、年龄、职业等资料比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 纳入标准: (1)经B超或MRI检查明确诊断为胆囊结石者, 均符合手术指征者; (2)均行腹腔镜胆囊切除术者; (3)均经过患者及家属知情同意者; (4)均经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)严重心肝肾疾病者; (2)有严重精神或严重神经系统疾病者; (3)合并胰腺炎或感染者; (4)传统开腹行胆囊切除术者, 或术中转为开腹者; (5)依从性差者.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 给予常规护理, 如健康教育、心理疏导、饮食护理、术前护理和评估、病情护理、用药护理、术中术后常规护理和生命体征监测等护理.

1.2.2 观察组: 在对照组基础上给予同质医疗理念的创新型护理实践. 具体方法如下: (1)成立同质医疗理念创新型护理小组: 分别由2-3名护理经验丰富的护士和手术操作技能娴熟的医师组成, 要求工作能力强, 责任心强, 工作细心认真负责; (2)工作任务分配: 医师提供优质的治疗方案, 护理小组成员提供规范、优质的护理服务, 将服务理念构建并维护贯穿于患者术前、术后过程中, 把握人文护理行为, 为患者提供全程的持续性护理, 并实时动态对患者的病情进行观察和反馈, 及时告知主管医师; 并建立患者入院前, 住院期间及出院后档案资料; (3)采用创新型护理流程: 以临床路径和流程再造为基础, 以持续质量改进为监控目标制定创新型护理流程: (1)应用临床路径: ①为胆囊切除患者制定个人生活护理、心理疏导、健康宣教、术前护理、术中护理及术后护理等流程, 并制定标准化临床路径表格; ②表格内容包括术前检查、心理疏导、护理方法、护理人员、护理用品、操作程序、质量标准等内容; ③护理人员按照表格内容实施护理, 并给予效果评估, 对患者存在的问题或反馈的问题及时告知负责人, 并提出整改护理措施和方法; (2)应用再造流程: ①让患者熟悉病区环境, 并简单介绍手术室环境和人员配置, 给予术前心理护理和术中操作护理等3个流程进行再造; ②术中合理分配护理人员工作任务, 要求护士责任心强, 配合手术医生动作娴熟, 反应敏捷, 以提高手术效果; ③对术中可能出现的并发症做好预见性护理, 提前准备好相关抢救设备、药物等, 并放置在合适的位置以备提高抢救效率; (3)持续质量改进方案目标监控措施: ①计划: 以护理质量及工作效率为目标, 借鉴临床路径法及流程再造法, 制定胆囊切除护理管理流程; ②实施: 参与手术的护士严格执行护理流程, 并详细记录实施过程, 术前向患者及家属讲解注意事项, 常规监测和指导饮食, 术后鼓励早期下床活动, 伤口换药及引流管的色, 量与质等, 注意休息, 尤其做好心理疏导; ③检查: 护士对术中和术后遇到的问题及时向课题负责人反馈, 并进行整改和提出新的方法; ④处理: 将整改后的问题及时反馈给护理人员, 并对流程不合理地方进行修改, 修改后再实施, 以更好的进入下一个循环护理模式.

1.2.3 观察指标: 观察2组患者在术前(T_0)1 d, 气腹后(T_1)10 min, 手术结束时(T_2)5 min时3个时间点应激指标变化情况, 包括心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、血糖变化, 同时抽取静脉血检测血浆去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、肾上腺素(adrenaline, E)水平和皮质醇水平.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 重复测量计量资料以Mean±SD表示, 采用t检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者不同时间点HR、MAP和血糖变化水平比较 对照组患者在T_1、T_2时HR, MAP, 血糖均高于T_0, 但在T_2时间点较T_1有所下降, 仍较T_0时间点水平高(P<0.05); 而观察组HR, MAP, 血糖变化趋势与对照组相同, 但各时间差异无统计学意义(P>0.05); 观察组HR, MAP, 血糖在T_1、T_2时间点均低于对照组(P<0.05)(表1).

2.2 2组患者不同时间点血浆NE、E和皮质醇变化水平比较 与T_0时间点比较, 对照组在T_1、T_2时间点NE, E及皮质醇浓度均上升(P<0.05); 观察组在T_1时间点上升(P<0.05), 在T_2时间点下降(P<0.05). 与对照组T_1、T_2时间点比较, 观察组患者NE, E及皮质醇浓度均降低(P<0.05)(表2).

表 1　2组患者不同时间点HR、MAP和血糖变化水平比较(mean ± SD)

时间	HR(次/min)		MAP(kPa)		血糖(mmol/L)	
	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组
T_0	77.3 ± 4.2	78.4 ± 4.2	11.3 ± 0.9	11.5 ± 1.0	5.3 ± 0.3	5.4 ± 0.3
T_1	86.4 ± 3.5[a]	79.1 ± 3.7[c]	15.9 ± 1.1[a]	12.1 ± 0.8[c]	5.9 ± 0.3[a]	5.5 ± 0.2[c]
T_2	82.1 ± 3.3[a]	78.6 ± 3.5[c]	13.2 ± 1.0[a]	11.7 ± 1.1[c]	5.6 ± 0.2[a]	5.4 ± 0.2[c]

[a]P<0.05, 与组内不同时间, [c]P<0.05,与对照组同期.

表 2　2组患者不同时间点血浆NE 浓度、E浓度和皮质醇变化(ng/L, mean ± SD)

时间	血浆NE浓度		血浆E浓度		血浆皮质醇	
	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组
T_0	222.8 ± 21.6	221.9 ± 22.4	95.4 ± 18.5	95.3 ± 17.6	105.4 ± 22.8	105.3 ± 13.9
T_1	418.5 ± 23.5[a]	276.5 ± 20.3[c]	186.7 ± 22.3[a]	136.7 ± 16.8[c]	173.5 ± 19.7[a]	133.4 ± 13.7[c]
T_2	312.7 ± 20.3[a]	235.1 ± 18.6[c]	159.4 ± 21.2[a]	114.5 ± 18.2[c]	136.2 ± 15.3[a]	115.6 ± 12.6[c]

[a]P<0.05, 与组内不同时间, [c]P<0.05, 与对照组同期.

3 讨论

腹腔镜胆囊切除是临床肝胆外科常用术式之一. 由于患者术前焦虑, 术中受到气腹, 麻醉药物等影响和术后出现的并发症等因素使患者在入院时, 手术前准备期及术后恢复期均存在不同程度的应激反应[6], 相应的使患者血流动力学和神经内分泌功能也发生不同程度的改变, 过度的应激将成为致病因素, 导致患者出现一系列病理状态[7,8]. 因此, 如何减少甚至避免过度应激反应需要系统化、全程化护理干预. 同质医疗服务模式, 即要求医生, 护士及家属共同参与, 让患者从入院时享受全程, 系统, 优质的同质服务, 通过围术期护理减轻手术带来的应激反应[9,10].

由于手术刺激使机体表现为生理性应激, 通过促进交感神经兴奋, 分泌儿茶酚胺增加, 表现为心率加快, 血压上升和血糖应激性升高. 本研究结果表明, 对照组患者在T_1、T_2时HR, MAP, 血糖均高于T_0, 但在T_2时间点较T_1有所下降, 仍较T_0时间点水平高(P<0.05); 而观察组HR、MAP和血糖变化趋势与对照组相同, 但各时间差异无统计学意义(P>0.05). 由此说明, 通过同质医疗理念创新型护理干预后, 能有效减轻患者术中应激反应, 在一定程度上与护理服务理念的构建潜意识改变了患者的心理认知, 减轻了交感神经的兴奋性和手术产生的应激反应[11,12]. 观察组HR、MAP和血糖在T_1、T_2时间点均低于对照组(P<0.05), 也进一步说明同质医疗理念创新型护理干预的有效性.

为进一步通过应激产生的生化指标进行客观验证, 本研究对2组患者不同时间点的血浆NE、E和皮质醇变化水平进行比较, 结果表明, 与T_0时间点比较, 对照组在T_1、T_2时间点NE、E及皮质醇浓度均上升(P<0.05); 这可能与术前患者焦虑激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 释放一些神经内分泌调节因子所致[13], 也相应使得心率、血压等升高. 而观察组在T_1时间点上升(P<0.05), 在T_2时间点下降(P<0.05), 这可能与激活的肾素-血管紧张素-醛固酮系统失活有关[14]. 与对照组T_1、T_2时间点比较, 观察组患者NE、E及皮质醇浓度均降低(P<0.05), 说明同质医疗理念创新型护理干预能有效降低应激反应指标, 可能与改善患者术前心理焦虑有关.

本研究采用同质医疗理念创新型护理的优点: (1)制定标准化临床路径: 通过程序性、简洁性、计划性等路径护理管理, 不仅减轻医护人员工作量, 还可提高手术护理效果; (2)流程再造: 以现代管理学为基础, 对工作流程进行科学性设计, 以提高工作效率及质量; (3)持续质量改进管理: 通过计划、实施、检查及处理4个步骤提高护理管理质量[15].

综上所述, 同质医疗理念的创新型护理实践能显著降低腹腔镜胆囊切除患者围术期应激反应, 有利于促进患者术后身体康复.

文章亮点

实验背景

对腹腔镜胆囊切除手术患者实施全程化, 系统化的护理服务尤为重要. 同质医疗理念是由医护人员共同组建,

共同协作开展临床医疗护理工作的团队, 目前在国内报道较少.

实验动机

拓展同质医疗理念创新型护理实践在临床中的应用开展.

实验目标

观察同质医疗理念创新型护理实践对腹腔镜胆囊切除患者围术期应激反应的影响效果.

实验方法

采用随机对照研究, 将研究者分为2组. 对照组给予常规护理, 如健康教育、心理疏导、饮食护理、术前护理和评估、病情护理、用药护理、术中术后常规护理和生命体征监测等护理. 观察组在对照组基础上给予同质医疗理念的创新型护理实践.

实验结果

观察组HR、MAP和血糖变化趋势与对照组相同, 但各时间差异无统计学意义(P>0.05); 观察组HR、MAP和血糖在T_1、T_2时间点均低于对照组(P<0.05). 观察组NE、E及皮质醇浓度在T_1时间点上升(P<0.05), 在T_2时间点下降(P<0.05). 与对照组T_1、T_2时间点比较, 观察组患者NE、E及皮质醇浓度均降低(P<0.05).

实验结论

同质医疗理念的创新型护理实践能显著降低腹腔镜胆囊切除患者围术期应激反应, 有利于促进患者术后身体康复.

展望前景

同质医疗理念的创新型护理实践能丰富临床护理学科内容.

4 参考文献

1 Schietroma M, Colozzi S, Pessia B, Carlei F, Amicucci G. The Effects of High-Concentration Oxygen on Inflammatory Markers in Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Controlled Trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017; 27: 83-89 [PMID: 28027123 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000326]

2 Sharma P, Gombar S, Ahuja V, Jain A, Dalal U. Sevoflurane sparing effect of dexmedetomidine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33: 496-502 [PMID: 29416243 DOI: 10.4103/joacp.JOACP_144_16]

3 Neil L, Patel A. Effect of Dexmedetomidine Versus Fentanyl on Haemodynamic Response to Patients Undergoing Elective Laparoscopic Surgery: A Double Blinded Randomized Controlled Study. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: UC01-UC04 [PMID: 28571235 DOI: 10.7860/JCDR/2017/24152.9563]

4 Xiang X, Yuan X, Lian Y, Fang J, Wu Y. Effect of oxycodone hydrochloride combined with flurbiprofen axetil for intravenous patient-controlled analgesia in lower abdominal patients: A randomized trial. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e9911 [PMID: 29443767 DOI: 10.1097/MD.0000000000009911]

5 Lu P, Yang NP, Chang NT, Lai KR, Lin KB, Chan CL. Effect of socioeconomic inequalities on cholecystectomy outcomes: a 10-year population-based analysis. *Int J Equity Health* 2018; 17: 22 [PMID: 29433528 DOI: 10.1186/s12939-018-0739-7]

6 Ye F, Wu Y, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e9147 [PMID: 29390443 DOI: 10.1097/MD.0000000000009147]

7 Eidy M, Fazel MR, Abdolrahimzadeh H, Moravveji AR, Kochaki E, Mohammadzadeh M. Effects of pregabalin and gabapentin on postoperative pain and opioid consumption after laparoscopic cholecystectomy. *Korean J Anesthesiol* 2017; 70: 434-438 [PMID: 28794839 DOI: 10.4097/kjae.2017.70.4.434]

8 Ostlie DJ, Juang OO, Iqbal CW, Sharp SW, Snyder CL, Andrews WS, Sharp RJ, Holcomb GW 3rd, St Peter SD. Single incision versus standard 4-port laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 209-214 [PMID: 23331817 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.039]

9 Gupta P, Saxena A, Chaudhary L. Effect of Pregabalin Premedication on the Requirement of Anesthetic and Analgesic Drugs in Laparoscopic Cholecystectomy: Randomized Comparison of Two Doses. *Anesth Essays Res* 2017; 11: 330-333 [PMID: 28663616 DOI: 10.4103/0259-1162.186862]

10 İnal MA, Ural SG, Çakmak HŞ, Arslan M, Polat R. Approach to Perioperative Hypothermia by Anaesthesiology and Reanimation Specialist in Turkey: A Survey Investigation. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2017; 45: 139-145 [PMID: 28752003 DOI: 10.5152/TJAR.2017.81567]

11 Yao L, Wang Y, Du B, Song J, Ji F. Comparison of Postoperative Pain and Residual Gas Between Restrictive and Liberal Fluid Therapy in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017; 27: 346-350 [PMID: 28891830 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000463]

12 Tandon A, Shahzad K, Nunes Q, Shrotri M, Lunevicius R. Routine preoperative blood group and save testing is Unnecessary for elective laparoscopic Cholecystectomy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2017; 29: 373-377 [PMID: 29076664]

13 Zhu JG, Guo W, Han W, Zhang ZT. Laparoscopic Transcystic Common Bile Duct Exploration in the Elderly is as Effective and Safe as in Younger Patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27: 48-52 [PMID: 27672728 DOI: 10.1089/lap.2016.0116]

14 Gerard J, Luu MB, Poirier J, Deziel DJ. Acute cholecystitis: comparing clinical outcomes with TG13 severity and intended laparoscopic versus open cholecystectomy in difficult operative cases. *Surg Endosc* 2018; 32: 3943-3948 [PMID: 29523984 DOI: 10.1007/s00464-018-6134-z]

15 Akatsu M, Ikegami Y, Tase C, Nishikawa K. Anesthetic Management of a Patient With Antimuscle-Specific Kinase Antibody-Positive Myasthenia Gravis Undergoing an Open Cholecystectomy: A Case Report. *A A Case Rep* 2017; 8: 150-153 [PMID: 28079665 DOI: 10.1213/XAA.0000000000000453]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2020年1月28日; 28(2): I-V

www.wjgnet.com
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 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
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

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
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://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
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: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

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

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

2 手稿要求

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周,

5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、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: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

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

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

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

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

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

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

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

2020 年 2 月 8 日　　第 28 卷　　第 3 期　　(Volume 28 Number 3)



3/2020

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 3 >

世界华人消化杂志　https://www.wjgnet.com　二零二零年二月八日　第二十八卷　第三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年2月8日 第28卷 第3期 (总第647期)

述评

81 急性胆源性胰腺炎肝损伤研究进展
高广周, 郝英霞

基础研究

86 毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化的保护作用
张晓恒, 姚佳, 秦冬梅

临床研究

92 黄芪建中汤肠内灌注对抗生素相关性腹泻患者肠道菌群、粘膜功能及炎性因子表达的影响
钟琴娟, 叶建樑, 唐宁, 邵兴

文献综述

98 辣椒素对消化系统肿瘤防治的研究进展
马乃箐, 陈世钻, 俞富祥

研究快报

103 超声引导下两种硬化剂药物治疗单纯性肝囊肿的疗效及并发症观察研究
杨琴琴, 张红
108 超声造影定量评估新辅助治疗后直肠癌的微循环血流及与微血管密度相关性
梅晓丽, 张红, 杨琴琴, 欧阳骏

消　　息

102 《世界华人消化杂志》外文字符标准
107 《世界华人消化杂志》参考文献要求
112 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

郝英霞, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师. 河北省保定市第一中心医院消化二科. 科研经历和科研专长: 消化身心疾病和胃食管反流病的诊治. 学术兼职: 中华医学会消化病学分会消化心身协作组委员; 中华消化心身联盟理事; 《世界华人消化杂志》编委; 河北省消化心身联盟副主任委员; 河北省医学会消化内镜学分会委员; 保定市医师协会消化医师分会主任委员; 保定市医学会消化病学分会副主任委员.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 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

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2020-02-08
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
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:
https://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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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: +86-10-85381892

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 3 February 8, 2020

EDITORIAL

81 Progress in research of liver injury induced by acute biliary pancreatitis
Gao GZ, Hao YX

BASIC RESEARCH

86 Protective effects of *Cichorium glandulosum Boiss* extracts against liver fibrosis in mice
Zhang XH, Yao J, Qin DM

CLINICAL RESEARCH

92 Effect of intestinal perfusion of Huangqi Jianzhong decoction on intestinal flora, mucosal function, and expression of inflammatory factors in patients with antibiotic-associated diarrhea
Zhong QJ, Ye JL, Tang N, Shao X

REVIEW

98 Progress in understanding role of capsaicin in prevention and treatment of digestive system tumors
Ma NQ, Chen SZ, Yu FX

RAPID COMMUNICATION

103 Efficacy and complications of ultrasound-guided injection of different sclerosing agents in treatment of simple hepatic cyst
Yang QQ, Zhang H

108 Quantitative assessment of microcirculation perfusion state of rectal cancer patients after neoadjuvant treatment by contrast-enhanced ultrasound
Mei XL, Zhang H, Yang QQ, Ou-Yang J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 3 February 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hao Ying-Xia, Chief Physician, Department of Gastroenterology Ⅱ, Baoding First Central Hospital, No. 320, Changcheng North Street, Lianchi District, Baoding 071300, Hebei Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Yu-Qiao Wang*
Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 8, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF

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
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 https://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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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 https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 81-85

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.81

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

述评 EDITORIAL

急性胆源性胰腺炎肝损伤研究进展

高广周, 郝英霞

高广周, 郝英霞, 保定市第一中心医院消化二科 河北省保定市 071300

郝英霞, 主任医师, 主要从事消化身心疾病和肝胆胰疾病的研究.

基金项目: 中国肝炎防治基金会—天晴肝病研究基金, No. TQBG20170448.

作者贡献分布: 本文主要由郝英霞指导; 由高广周撰写完成.

通讯作者: 郝英霞, 主任医师, 071300, 河北省保定市莲池区长城北大街320号, 保定市第一中心医院消化二科. haoyingxia3125@qq.com

收稿日期: 2019-10-30
修回日期: 2019-11-18
接受日期: 2019-12-03
在线出版日期: 2020-02-08

Progress in research of liver injury induced by acute biliary pancreatitis

Guang-Zhou Gao, Ying-Xia Hao

Guang-Zhou Gao, Ying-Xia Hao, Department of Gastroenterology (Division II), Baoding First Central Hospital, Baoding 071300, Hebei Province, China

Supported by: Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control - TianQing Liver Disease Research fund, No. TQBG20170448.

Corresponding author: Ying-Xia Hao, Chief Physician, Department of Gastroenterology (Division II), Baoding First Central Hospital, No. 320, Changcheng North Street, Lianchi District, Baoding 071300, Hebei Province, China. haoyingxia3125@qq.com

Received: 2019-10-30
Revised: 2019-11-18
Accepted: 2019-12-03
Published online: 2020-02-08

Abstract

Acute biliary pancreatitis (ABP) not only causes acute inflammation of the pancreas, but also leads to obstruction or infection of the biliary system. Liver injury is one of the most common complications of ABP. The pathological mechanisms mainly include infection and endotoxin, cholestasis, pancreatic enzyme damage, microcirculatory disorders, and oxidative stress, and the research conclusions are mostly derived from animal experiments. On the basis of routine medical treatment of ABP, active anti-infective treatment and rapid relief of biliary obstruction can promote the recovery of ABP-related liver injury.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Acute biliary pancreatitis; Liver injury; Biliary obstruction; Biliary tract infection

Gao GZ, Hao YX. Progress in research of liver injury induced by acute biliary pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 81-85
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/81.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.81

摘要

急性胆源性胰腺(acute biliary pancreatitis, ABP)不仅存在胰腺的急性炎症, 还往往合并胆道系统的梗阻或感染, 肝功能损伤是ABP最常见的并发症之一, 病理机制主要包括感染和内毒素、胆汁淤积、胰酶损伤、微循环障碍和氧化应激等, 其研究结论多来源于动物实验. 在内科常规治疗ABP基础上, 积极抗感染治疗和尽快解除胆道梗阻能促进ABP相关肝损伤的恢复.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆源性胰腺炎; 肝损伤; 胆道梗阻; 胆道感染

核心提要: 肝功能损伤是急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)最常见的并发症, 其发病机制有感染和内毒素损伤、胆汁淤积、胰酶损伤、微循环障碍和氧

化应激等, 内科常规治疗ABP的基础上, 尽快解除胆道梗阻、积极抗感染治疗能有效缓解病情, 迅速改善ABP相关肝损伤, 适时选用抗炎保肝药物也有助肝功能恢复.

高广周, 郝英霞. 急性胆源性胰腺炎肝损伤研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 81-85
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/81.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.81

0 引言

急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)是指胆道系统结石、炎症或胆管结构异常所导致的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP). ABP是AP中最常见类型, 约占60%以上. ABP发病机制主要与结石活动有关: 结石沿胆道下行可导致胰胆管共同通道梗阻或胆石进入十二指肠致Oddi括约肌痉挛水肿, 致使胆汁和胰液排泄不畅, 逆流进入胰腺后使胰管压力增高, 导致胰腺腺泡损伤和胰酶提前激活, 最终引起胰腺自身消化, 发生胰腺炎[1,2]. AP出现胰腺坏死和出血, 其释放的消化酶和坏死组织液通过血液循环和淋巴管途径进入全身, 引起多器官损害, 常并发肝、肺、肾、肠道等器官损伤及全身炎症反应综合征. 肝功能损伤是ABP最常见的并发症, 其发病机制有感染和内毒素损伤、胆汁淤积、胰酶损伤、微循环障碍和氧化应激等, 其研究结论多来源于动物实验. 本文就其病发病机制综述如下.

1 ABP肝损伤的临床特点

肝脏自身血供丰富, 且毗邻胰腺. AP发生时胰酶、炎性细胞因子和内毒素等可通过局部扩散或门静脉血流进入肝脏, 肝内Kupffer细胞被激活后产生大量的细胞因子, 后者释放入血进一步放大全身炎症反应, 使得肝脏不仅成为AP最主要的胰腺外受损靶器官, 也是全身炎症反应的放大器和加速器[3]. ABP相关肝损害在组织学上可表现为肝细胞的变性坏死和肝小叶细胞内线粒体和溶酶体破坏, 多合并胆管扩张和胆汁淤积. 非胆源性AP并发肝损伤主要表现为肝细胞性黄疸, 血清胰酶、肝酶和胆红素水平较低, 且肝功能损伤出现时间相对较晚[4], 而ABP多在发病24 h内出现以直接胆红素升高为主的梗阻性黄疸. 由于ABP的胆道梗阻多数为暂时性或不完全性, 其血清转氨酶和胆红素水平通常高于非胆源性胰腺炎所致肝损伤[5], 其中丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)至少升高3倍以上, 总胆红素水平多<256 μmol/L, 且常伴有碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶增高, 在胆道梗阻解除后上述指标则会迅速下降[6,7]. 需要指出的是, ABP患者肝功能损伤的程度, 尤其是转氨酶水平的高低与病情程度无关[8].

2 ABP肝损伤的发病机制

2.1 感染和内毒素 胆道系统通过十二指肠乳头与消化道相通, 当各种原因导致胆管梗阻时, 会出现细菌逆行性感染. 当胆总管内压>8 mmHg时, 胆总管壁静脉开放, 胆管内的细菌和内毒素可进入血液循环, 引发败血症及其他部位感染[9,10]. ABP发生后机体处于高代谢及组织低灌注状态, 炎性细胞迁移至肝窦, 与活化的肝窦内皮细胞结合, 导致内皮细胞损伤和纤维素微血栓形成[11], 以致肝窦闭塞, 供血供氧的减少引起肝细胞线粒体氧化磷酸化功能障碍, 干扰肝细胞能量代谢.

内毒素来源于革兰阴性菌胞壁外层的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS). 胆道细菌感染或肠道菌群移位导致细菌迅速繁殖, 菌体死亡裂解后可释放大量内毒素, 肝脏是清除内毒素的主要器官, 大量内毒素经溶酶体降解被肝细胞摄取后, 其线粒体的脂质过氧化反应增强, 氧化产物直接攻击肝细胞膜, 使膜的通透性增加, 破坏细胞膜完整性及酶的功能, 引起肝细胞能量代谢障碍[12]. 肝内Kupffer细胞吞噬内毒素后可释放一系列花生四烯酸产物及细胞因子, 如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)、血栓素等, 形成级联瀑布反应, 上调Fas/FasL及其下游的P38-MAPK和caspase-3蛋白表达, 从而诱导DNA裂解和肝细胞凋亡[13-15]. ABP患者起病时, 血清中IL-6、IL-18和TNF-α水平即出现异常, 且随着病情进展上述指标逐步升高[16]. 在急性重症胰腺炎大鼠模型中, 酪氨酸磷酸化抑制剂AG490 则能通过JAK2/STAT3信号途径, 下调TNF-α、IL-6和IL-18表达而发挥抗炎作用, 能明显减轻肝损伤[17]. 由于细胞因子间的复杂关联以及给药时机的等因素影响, 使用细胞因子拮抗剂(如TNF-α单克隆抗体)来治疗严重感染的患者, 其疗效均是让人失望的[18].

2.2 胆汁淤积 生理情况下胆汁是无菌的, 富含分泌型IgA的胆汁酸盐随着胆汁进入肠道后可以抑制细菌生长, 胆汁酸盐能与细菌LPS结合形成难吸收的复合物或将LPS裂解为无毒的亚单位和聚合物. ABP多伴不同程度的胆道梗阻和胆汁淤积, 进入肠道的胆汁酸盐缺乏及分泌型IgA减少, 使肠道内细菌大量繁殖, 内毒素释放增多, 加之AP常合并有肠黏膜屏障功能障碍[19], 黏附在肠黏膜上皮的细菌发生移位, 大量内毒素进入血循环, 产生严重的内毒素血症. 高胆红素血症还会损伤网状内皮系统功能, 肝脏 Kupffer 细胞吞噬活性被抑制, 但分泌功能异常亢进, 释放出过量TNF-α、IL-6等炎性因子, 其与内毒素协同作用于肝组织, 诱导可溶性一氧化氮合酶的合成[20], 促进肝细胞产生大量NO, 破坏肝细胞线粒体DNA, 从而抑制线粒体呼吸链, 损伤肝脏细胞[21].

正常肝脏75%血供来源于门静脉, 在ABP合并胆道梗阻时肝内外胆管扩张, 压迫门静脉分支, 使门静脉血流减少, 加之同时存在的门静脉-腔静脉分流使流经肝脏血液减少. Wakui等[22]研究表明, 当胆管梗阻胆管内压上升时, 肝内动脉系统扩张, 血流量增加, 而门静脉血流量减少, 使得肝组织血流动力学紊乱, 出现缺血和乏氧, 加重肝损伤.

2.3 胰酶损伤 ABP所释放大量胰酶如弹性蛋白酶、胰蛋白酶、脂肪酶和溶血卵磷脂等, 可经过门静脉系统入肝直接造成肝损伤. 其中胰弹性蛋白酶在肝脏损伤中扮演的角色最为重要, 也是研究的最为深入一类蛋白酶. 胰弹性蛋白酶能诱导人体组织中最大的巨噬细胞群Kupffer细胞通过p38-MAPK途径介导激活产生TNF-α, 大量TNF-α的合成直接导致肝细胞肿胀, 肝血窦微循环障碍, 反过来又可刺激Kupffer细胞产生氧自由基, 从而引起肝细胞的大量坏死[23]. 生长抑素及类似的多酶抑制剂可抑制胰酶, 保护肝脏的同时还可减轻AP相关的肺损伤[24].

2.4 微循环障碍 ABP多数合并胆道感染, 其所释放的多种炎性因子可导致肝、肾、肠道等重要脏器的微循环障碍. AP时炎症反应及内毒素等外界刺激使得一氧化氮合酶活性增强, 产生过量的NO, 后者可致使血管过度扩张, 使肝脏呈现低灌注状态, 发生微循环障碍, 加重缺血再灌注损伤[25]. TNF-α不仅可直接导致肝窦内皮细胞肿胀, 引起肝血窦微循环障碍, 还可以刺激IL-6等炎症因子的产生, 与之协同作用, 促进中性粒细胞向肝脏内皮细胞表面粘附, 释放弹力蛋白酶和氧自由基等有害物质, 使得微循环血流淤滞, 促发血管内凝血, 从而影响肝脏的血供, 造成肝细胞损害[26]. Fg12凝血酶原酶可催化凝血酶原转变为凝血酶, 发生AP时其过度表达促进肝脏微血管原位血栓形成, 加重肝脏微循环障碍[27], 连续应用低分子肝素则能够显著改善机体血流动力学, 改善组织的氧合和外周血供[28].

2.5 氧化应激 ABP的肝细胞中细胞色素P450介导产生大量的代谢性有毒物质, 破坏正常的氧化灭活途径, 导致大量的氧自由基被激活而加重肝细胞损伤. Abu-Hilal等[29]研究发现在AP患者血细胞中的抗氧化剂超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量显著下降, 而补充SOD类似物M40401能显著减轻脂质过氧化, 下调硝基酪氨酸、聚ADP核糖聚合酶表达水平, 减轻胰腺和他重要脏器损伤[30]. 黏液溶解剂N-乙酰半胱氨酸具有清除氧自由基、减少细胞因子的合成和释放的作用, 急性胰腺炎大鼠模型中应用N-乙酰半胱氨酸, 其通过抑制NF-κB的活性从而下调一氧化氮合酶mRNA的表达, 对AP并发的肝损伤具有保护作用[31]. 在AP动物模型胃内灌注沙利度胺、羟苯磺酸钙也观察到类似的抗氧化应激、减轻肝损伤的效果[32,33]. 接受全胃肠外营养的急性胰腺炎患者, 静脉输注具有抗氧化作用的谷氨酰胺能降低死亡率和感染并发症[34]. 一项随机、双盲、安慰剂对照的研究则认为急性重症胰腺炎患者持续应用N-乙酰半胱氨、硒或维生素C等抗氧剂, 并没有改善患者器官功能障碍和预后[35].

3 ABP肝损伤的诊断和治疗

在ABP诊断标准中, 不仅需要腹部影像学检查发现胆道系统结石或胆道扩张证据, 肝功能异常也是重要的参考指标. ALT是ABP最好的预测指标, ALT升高至正常上限3倍, 其阳性预测值可达到95%[6], 其血清浓度水平越高, 诊断ABP的特异性和阳性率越高. 早期Fölsch等[36]研究表明: 在腹部超声发现胆道系统结石基础上, 以下3项指标中: ALT>75 U/L、ALP>125 U/L、血清胆红素>40 μmol/L, 其中有1项升高者即提示ABP可能, 二项均升高者要高度怀疑ABP可能. 随着患者症状好转, 如ALT和AST水平快速下降, 则进一步支持ABP诊断[8]. 腹部CT不仅能评估胰腺炎症病情的轻重, 还能反映肝损伤的变化. ABP可出现肝实质细胞水肿、变性、坏死和组织灌注异常, 在CT表现为肝脏密度值减低, 当肝功能指标好转, 肝脏CT值也随之恢复正常, 可以与AP合并脂肪肝时CT表现相鉴别.

ABP多数合并胆道系统感染, 需要在常规治疗方案, 包括禁食、抑酸, 抑制胰酶分泌、抑制胰酶活性和液体复苏等基础上加用抗生素, 根据胆汁培养或血培养及药敏试验结果有针对性应用抗生素. 抗感染治疗在杀灭胆道病原微生物同时, 能减少内毒素和炎症因子的生成和释放, 稳定肝脏血流动力学, 改善肝脏组织灌注. 解除胆道系统梗阻仍是针对ABP病因的根本性治疗, 内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为ABP的一线治疗方法. 国内外指南均推荐对出现黄疸或合并胆管炎的ABP患者应早期行ERCP[37,38], 在引流胆汁、降低胰胆管压力同时能够迅速减轻胆管感染, 促进肝功能恢复. 临床工作中针对肝功能异常也会经验性应用保肝药物, 常用的抗炎保肝药物包括抗炎类药物、细胞膜修复剂、解毒类和抗氧化类等[39], 动物实验和临床试验观察到还原型谷胱甘肽[40]、N-乙酰半胱氨酸[31]、异甘草酸镁[41,42]可有效抑制急性胰腺炎NF-κB信号通路, 减轻氧化应激和炎症反应, 降低转氨酶和胆红素水平(图1). 需要指出的是, 药物治疗ABP相关肝损伤治疗的报道较少, 且主要以动物实验为主, 还需要进一步的临床研究来指导保肝药的选择与应用.

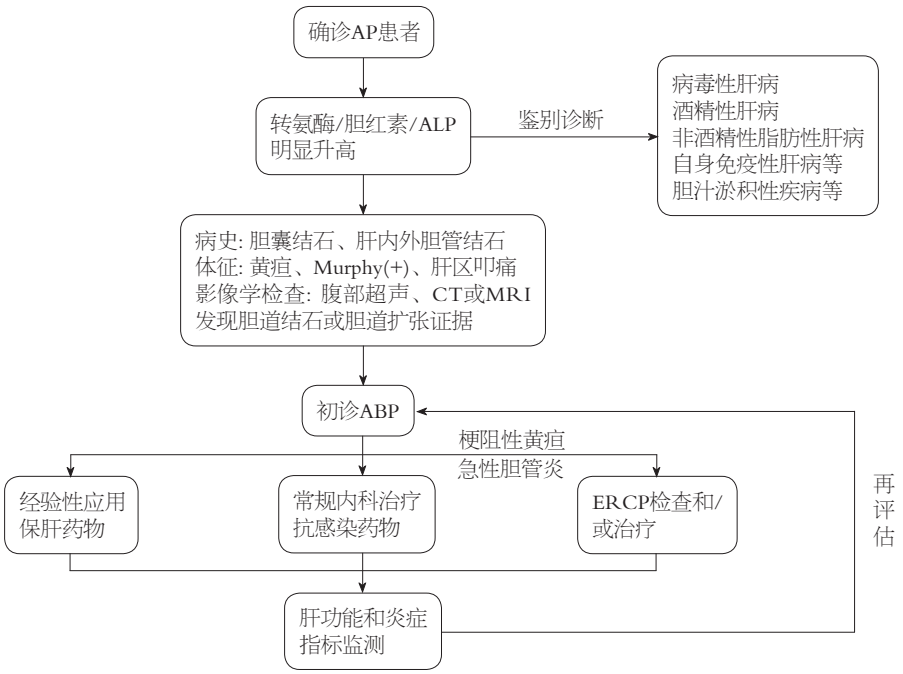


图 1　胆源性胰腺炎肝损伤诊治流程.

4 结论

ABP相关肝损伤是多因素共同参与的过程, 在胆道梗阻和感染基础上各种细胞因子、炎症介质、信号通路间相互协同, 加重了肝脏损伤. 随着肝脏对代谢产物和炎症因子清除能力下降, 大量致病因子进入体循环, 对全身多器官造成广泛损害, 成为多器官功能衰竭的重要诱因. 在内科常规治疗ABP的基础上, 尽快解除胆道梗阻、积极抗感染治疗能有效缓解病情, 迅速改善ABP相关肝损伤, 适时选用抗炎保肝药物也有助肝功能恢复.

5 参考文献

1 Bougard M, Barbier L, Godart B, Le Bayon-Bréard AG, Marques F, Salamé E. Management of biliary acute pancreatitis. *J Visc Surg* 2019; 156: 113-125 [PMID: 30385271 DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2018.08.002]

2 van Geenen EJ, van der Peet DL, Bhagirath P, Mulder CJ, Bruno MJ. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 495-502 [PMID: 20703238 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.114]

3 Wu L, Li H, Zheng SZ, Liu X, Cai H, Cai BC. Da-Huang-Fu-Zi-Tang attenuates liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *J Ethnopharmacol* 2013; 150: 960-966 [PMID: 24161994 DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.051]

4 王志毅, 许春芳, 陆婷, 张煜. 高脂血症性与胆源性胰腺炎的临床特点分析. 临床医药实践 2019; 28: 587-591

5 刘玉兰, 王洋. 重症急性胰腺炎致肝损伤的诊断和治疗. 中华消化杂志 2019; 39: 292-294 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.05.002]

6 Cucher D, Kulvatunyou N, Green DJ, Jie T, Ong ES. Gallstone pancreatitis: a review. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 257-280 [PMID: 24679420 DOI: 10.1016/j.suc.2014.01.006]

7 Portincasa P, Molina-Molina E, Garruti G, Wang DQ. Critical Care Aspects of Gallstone Disease. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2019; 5: 6-18 [PMID: 30766918 DOI: 10.2478/jccm-2019-0003]

8 赵琦, 王兵, 李振方, 房春芳, 李聪, 李森林. 肝功能异常对急性胰腺炎病因和病情分级判定的临床意义. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 152-156 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.01.031]

9 Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, Kozaka K, Endo I, Deziel DJ, Miura F, Okamoto K, Hwang TL, Huang WS, Ker CG, Chen MF, Han HS, Yoon YS, Choi IS, Yoon DS, Noguchi Y, Shikata S, Ukai T, Higuchi R, Gabata T, Mori Y, Iwashita Y, Hibi T, Jagannath P, Jonas E, Liau KH, Dervenis C, Gouma DJ, Cherqui D, Belli G, Garden OJ, Giménez ME, de Santibañes E, Suzuki K, Umezawa A, Supe AN, Pitt HA, Singh H, Chan ACW, Lau WY, Teoh AYB, Honda G, Sugioka A, Asai K, Gomi H, Itoi T, Kiriyama S, Yoshida M, Mayumi T, Matsumura N, Tokumura H, Kitano S, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 41-54 [PMID: 29032636 DOI: 10.1002/jhbp.515]

10 郭颂一, 朱继业. 急性胆管炎的临床诊疗进展. 中华普通外科杂志 2018; 33: 709-711 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2018.08.031]

11 张书娟, 韩丽丽, 万献尧. 脓毒症肝损伤的特点. 中华医学杂志 2017; 97: 1828-1830 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.23.015]

12 Singer G, Stokes KY, Neil Granger D. Reactive oxygen and nitrogen species in sepsis-induced hepatic microvascular dysfunction. *Inflamm Res* 2013; 62: 155-164 [PMID: 23076073 DOI: 10.1007/s00011-012-0562-3]

13 Gallagher SF, Yang J, Baksh K, Haines K, Carpenter H, Epling-Burnette PK, Peng Y, Norman J, Murr MM. Acute pancreatitis induces FasL gene expression and apoptosis in the liver. *J Surg Res* 2004; 122: 201-209 [PMID: 15555619 DOI: 10.1016/j.jss.2004.05.019]

14 Yang J, Gallagher SF, Haines K, Epling-Burnette PK, Bai F, Gower WR Jr, Mastorides S, Norman JG, Murr MM. Kupffer cell-derived Fas ligand plays a role in liver injury and hepatocyte death. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 166-174 [PMID: 15036192 DOI: 10.1016/j.gassur.2003.10.016]

15 Gallagher SF, Peng Y, Haines K, Baksh K, Epling-Burnette PK, Yang J, Murr MM. Fas/FasL play a central role in pancreatitis-

induced hepatocyte apoptosis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 467-74; discussion 474-5 [PMID: 15797225 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.12.008]
16 Jakkampudi A, Jangala R, Reddy R, Mitnala S, Rao GV, Pradeep R, Reddy DN, Talukdar R. Acinar injury and early cytokine response in human acute biliary pancreatitis. *Sci Rep* 2017; 7: 15276 [PMID: 29127325 DOI: 10.1038/s41598-017-15479-2]
17 Li M, Zhang X, Wang B, Xu X, Wu X, Guo M, Wang F. Effect of JAK2/STAT3 signaling pathway on liver injury associated with severe acute pancreatitis in rats. *Exp Ther Med* 2018; 16: 2013-2021 [PMID: 30186433 DOI: 10.3892/etm.2018.6433]
18 Akinosoglou K, Gogos C. Immune-modulating therapy in acute pancreatitis: fact or fiction. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15200-15215 [PMID: 25386069 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15200]
19 Machado MCC, Souza HP. The increased severity of acute pancreatitis in the elderly is mainly related to intestinal barrier dysfunction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 575-577 [PMID: 30292687 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.09.018]
20 Hong JY, F Sato E, Hiramoto K, Nishikawa M, Inoue M. Mechanism of Liver Injury during Obstructive Jaundice: Role of Nitric Oxide, Splenic Cytokines, and Intestinal Flora. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40: 184-193 [PMID: 18398495 DOI: 10.3164/jcbn.40.184]
21 韩树旺, 李忠廉, 张西波. 梗阻性黄疸大鼠肝组织iNOS蛋白表达与线粒体ND_1 DNA损伤的关系. 山东医药 2015; 26: 29-30
22 Wakui N, Takeda Y, Nishinakagawa S, Ueki N, Otsuka T, Oba N, Hashimoto H, Kamiyama N, Sumino Y, Kojima T. Effect of obstructive jaundice on hepatic hemodynamics: use of Sonazoid-enhanced ultrasonography in a prospective study of the blood flow balance between the hepatic portal vein and hepatic artery. *J Med Ultrason (2001)* 2015; 42: 513-520 [PMID: 26576976 DOI: 10.1007/s10396-015-0629-1]
23 Wei S, Huang Q, Li J, Liu Z, You H, Chen Y, Gong J. Taurine attenuates liver injury by downregulating phosphorylated p38 MAPK of Kupffer cells in rats with severe acute pancreatitis. *Inflammation* 2012; 35: 690-701 [PMID: 21833764 DOI: 10.1007/s10753-011-9362-0]
24 Mota R, Sánchez-Bueno F, Berenguer-Pina JJ, Hernández-Espinosa D, Parrilla P, Yélamos J. Therapeutic treatment with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors attenuates the severity of acute pancreatitis and associated liver and lung injury. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 998-1005 [PMID: 17533414 DOI: 10.1038/sj.bjp.0707310]
25 Rau B, Bauer A, Wang A, Gansauge F, Weidenbach H, Nevalainen T, Poch B, Beger HG, Nussler AK. Modulation of endogenous nitric oxide synthase in experimental acute pancreatitis: role of anti-ICAM-1 and oxygen free radical scavengers. *Ann Surg* 2001; 233: 195-203 [PMID: 11176125 DOI: 10.1097/00000658-200102000-00008]
26 Zhang T, Xia M, Zhan Q, Zhou Q, Lu G, An F. Sodium Butyrate Reduces Organ Injuries in Mice with Severe Acute Pancreatitis Through Inhibiting HMGB1 *Expression. Dig Dis Sci* 2015; 60: 1991-1999 [PMID: 25686746 DOI: 10.1007/s10620-015-3586-z]
27 Chen T, Ye X, Huang Z, Chen R, Zhuge X, Chen X, Du Y. Fgl2 prothrombinase is involved in severe acute pancreatitis-associated liver injury. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1225-1229 [PMID: 22456282 DOI: 10.5754/hge12117]
28 Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. Efficacy of continuous regional arterial infusion with low-molecular-weight heparin for severe acute pancreatitis in a porcine model. *Shock* 2014; 41: 443-448 [PMID: 24430546 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000129]
29 Abu-Hilal M, McPhail MJ, Marchand L, Johnson CD. Malondialdehyde and superoxide dismutase as potential markers of severity in acute pancreatitis. *JOP* 2006; 7: 185-192 [PMID: 16525202]
30 Cuzzocrea S, Genovese T, Mazzon E, Di Paola R, Muià C, Britti D, Salvemini D. Reduction in the development of cerulein-induced acute pancreatitis by treatment with M40401, a new selective superoxide dismutase mimetic. *Shock* 2004; 22: 254-261 [PMID: 15316396 DOI: 10.1097/01.shk.0000132490.79498.11]
31 刘石龙, 廖雯俊, 邬林泉. N-乙酰半胱氨酸对大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的抑制作用. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1046-1050 [DOI: 10.11569/wcjd.v18.i10.1046]
32 Unal Y, Tuncal S, Kosmaz K, Kucuk B, Kismet K, Cavusoglu T, Celepli P, Senes M, Yildiz S, Hucumenoglu S. The Effect of Calcium Dobesilate on Liver Damage in Experimental Obstructive Jaundice. *J Invest Surg* 2019; 32: 238-244 [PMID: 29589984 DOI: 10.1080/08941939.2018.1451936]
33 Lv P, Fan LJ, Li HY, Meng QS, Liu J. Protective Effect of Thalidomide on Liver Injury in Rats with Acute Pancreatitis via Inhibition of Oxidative Stress. *Ann Clin Lab Sci* 2015; 45: 508-514 [PMID: 26586701]
34 Kambhampati S, Park W, Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16868-16880 [PMID: 25493000 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16868]
35 Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, Bagul A, Galloway S, Formela L, Hardman JG, Jamdar S. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut* 2007; 56: 1439-1444 [PMID: 17356040 DOI: 10.1136/gut.2006.115873]
36 Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-242 [PMID: 8995085 DOI: 10.1056/NEJM199701233360401]
37 Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg* 2016; 59: 128-140 [PMID: 27007094 DOI: 10.1503/cjs.015015]
38 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014版). 中华消化外科杂志 2015; 14: 1-5 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.01.001]
39 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 94-103 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.006]
40 李江海, 王宏星. 三联营养支持在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2619-2623 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2619]
41 易文轶, 刘正金. 异甘草酸镁对急性胰腺炎NF-κB通路的影响以及肝损伤的保护作用. 肝脏 2018; 23: 92-94 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.01.031]
42 Mei F, Yu J, Li M, Xiang M, Hong Y, Zhou Y, You Y, Xia H, Jin H, Wang W. Magnesium isoglycyrrhizinate alleviates liver injury in obese rats with acute necrotizing pancreatitis. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 106-114 [PMID: 30396756 DOI: 10.1016/j.prp.2018.10.030]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 86-91

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.86

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

基础研究 BASIC RESEARCH

毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化的保护作用

张晓恒, 姚 佳, 秦冬梅

张晓恒, 江阴市中医肝胆医院 江苏省江阴市 214431

姚佳, 秦冬梅, 石河子大学药学院 新疆维吾尔自治区石河子市 832002

张晓恒, 主管药师, 主要从事中医药肝病治疗的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81560680.

作者贡献分布: 此课题由张晓恒设计; 研究过程由张晓恒指导姚佳操作完成; 研究所用药材、实验动物由秦冬梅提供; 数据分析由姚佳完成; 本论文写作在秦冬梅指导下由姚佳完成.

通讯作者: 秦冬梅, 副教授, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学药学院. dongmeiqinli@163.com

收稿日期: 2019-12-23
修回日期: 2020-01-17
接受日期: 2020-02-06
在线出版日期: 2020-02-08

Protective effects of *Cichorium glandulosum Boiss* extracts against liver fibrosis in mice

Xiao-Heng Zhang, Jia Yao, Dong-Mei Qin

Xiao-Heng Zhang, Jiangyin Hepatobiliary Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangyin 214431, Jiangsu Province, China

Jia Yao, Dong-Mei Qin, College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560680.

Corresponding author: Dong-Mei Qin, Associate Professor, College of Pharmacy, Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. dongmeiqinli@163.com

Received: 2019-12-23
Revised: 2020-01-17
Accepted: 2020-02-06
Published online: 2020-02-08

Abstract

BACKGROUND

Hepatic fibrosis is the basic pathological process of cirrhosis. Chicory, as a traditional Chinese medicine, has been known to be able to protect the liver. In this study, animal experiments were conducted to verify and further explore the hepatoprotective effects of chicory.

AIM

To investigate the hepatoprotective effects of *Cichorium glandulosum Boiss* extracts CG-Ⅰ (95% ethanol extract), CG-Ⅱ (70% ethanol extract), CG-Ⅲ (50% ethanol extract), and CG-Ⅳ (water extract) in mice with alcohol-induced liver fibrosis.

METHODS

Liver fibrosis was induced in mice by subcutaneous injection of 20% carbon tetrachloride and administration of 10% edible alcohol in drinking water. The mice were divided into a blank control group, a model group, and four drug groups (CG-Ⅰ, CG-Ⅱ, CG-Ⅲ, and CG-Ⅳ groups). The liver and spleen indexes; aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) in serum; alkaline phosphatase (AKP), lactate dehydrogenase (LDH), and glutathione peroxidase (GSH-Px) in liver homogenate; and the histopathological changes of the liver were assayed.

RESULTS

Compared with the blank control group, AST, ALT, AKP and LDH levels in serum and liver tissues of the model group were significantly increased, indicating that the model was successfully established. Compared with the model group, the spleen coefficient was significantly decreased in the CG-Ⅲ group ($P < 0.05$); serum ALT and AST were significantly decreased in all the drug groups

($P < 0.01$); the activities of GSH-Px were significantly increased in all the drug groups except the CG-Ⅲ group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$); serum AKP and LDH were significantly decreased in the CG-Ⅰ and CG-Ⅱ groups ($P < 0.01$); and liver pathology was improved in all the drug groups, with the improvement more remarkable in the CG-Ⅰ and CG-Ⅱ groups.

CONCLUSION

CG-Ⅰ and CG-Ⅱ have significant protective effects against alcohol-induced liver fibrosis in mice.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Cichorium glandulosum boiss*; Alcoholic liver disease; Carbon tetrachloride; Mice

Zhang XH, Yao J, Qin DM. Protective effects of *Cichorium glandulosum Boiss* extracts against liver fibrosis in mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 86-91
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/86.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.86

摘要

背景

肝纤维化是肝硬化发生的基础病理过程, 逆转和治疗肝纤维化是防止肝硬化发生的重要治疗手段. 毛菊苣, 作为传统中药材, 已知其保肝作用, 本文通过动物实验验证并进一步探索其发挥作用的有效部位.

目的

研究毛菊苣提取物: CG-Ⅰ(95%乙醇提取物)、CG-Ⅱ(70%乙醇提取物)、CG-Ⅲ(50%乙醇提取物)、CG-Ⅳ(水提取物)对小鼠肝纤维化的保护作用.

方法

采用10%食用酒精代饮用水, 背部皮下注射20% CCl_4造肝纤维化模型, 造模成功后分为空白对照组、模型组、药物治疗组(CG-Ⅰ组、CG-Ⅱ组、CG-Ⅲ组、CG-Ⅳ组), 考察肝脏系数、脾脏系数,血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、肝组织碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、谷光甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的水平, 并观察肝脏病理组织学变化.

结果

与空白对照组相比, 模型组小鼠血清及肝组织中的AST、ALT、AKP及LDH水平都显著升高, 说明造模成功; 与模型组相比, CG-Ⅲ组可以降低脾脏系数(P<0.05); 药物治疗组均可降低小鼠血清中AST、ALT的水平(P<0.01); 药物治疗组除了CG-Ⅲ组均可以升高小鼠肝组织中GSH-Px的活性水平(P<0.01或P<0.05); 药物治疗组CG-Ⅰ和CG-Ⅱ可降低小鼠肝组织中AKP、LDH的含量, 具有极显著性差异(P<0.01); 通过HE染色和Masson染色切片, 可以看出药物治疗组均可不同程度地改善肝脏病理组织纤维化, 而CG-Ⅰ组和CG-Ⅱ组效果显著.

结论

维药毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化具有一定的保护作用, 其中CG-Ⅰ组和CG-Ⅱ组即95%和70%乙醇提取物组的治疗效果最佳.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 毛菊苣; 酒精性肝纤维化; 四氯化碳; 小鼠

核心提要: 本研究探讨了毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化的保护作用, 结果表明毛菊苣95%和70%醇提取物对CCl_4造成的化学性肝纤维化具有治疗作用, 可为进一步探究毛菊苣中有效成分及其作用机制奠定前期基础.

张晓桓, 姚佳, 秦冬梅. 毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化的保护作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 86-91
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/86.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.86

0 引言

毛菊苣为菊科菊苣属植物, 系我国维吾尔习用药材, 具有清肝利胆, 健胃消食, 利尿消肿功效; 用于湿热黄疸, 胃痛食少, 水肿尿少[1,2]. 肝纤维化是许多肝脏疾病的一个中间发展环节, 延缓或阻止肝纤维化的形成, 对防治肝硬化具有重要意义[3]. 经实验研究, 毛菊苣根95%(CG-Ⅰ)与乙醇50%(CG-Ⅲ)乙醇提取物中主要有倍半萜内酯类、三萜、山莴苣苦素、莴苣苦素等[4,5], 70%(CG-Ⅱ)乙醇提取物中主要有黄酮、香豆素类及生物碱等, 水提取物(CG-Ⅳ)中主要有有机酸及糖类等[6].为了阐明毛菊苣的药效物质基础, 根据文献[7,8]作者对毛菊苣的根进行了药材有效部位的提取、分离与动物体内活性验证实验等一系列的研究.本实验的主要目的在于评价毛菊苣根95%、70%、50%的乙醇提取物及其水提取物对肝纤维化小鼠的影响, 比较获得相对更加有效的提取物, 为毛菊苣生物活性成分研究以及新药的研究与开发提供科学依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 清洁级KM小鼠, ♂, 体重20 g± 2 g, 购

自新疆医科大学动物中心新医动字SYXK(新)2012-0001. 标准饲料, 自由饮水.

1.1.2 药品与试剂: 四氯化碳(CCl_4, 分析纯), 甲醛(HCHO, 分析纯), 植物油(市售大豆油, 中粮食品营销有限公司), 0.9%NaCl生理盐水, 蒸馏水, CG-Ⅰ、CG-Ⅱ、CG-Ⅲ与CG-Ⅳ(实验室自制, 根据人体剂量换算给药), 水飞蓟宾胶囊(天津天士力制药股份有限公司, 生产批号: 150511), 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)(生产批号: 20151224); 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)(生产批号: 20151223); 肝组织碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)(生产批号: 20151231); 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)(生产批号: 20150113); 谷光甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)(生产批号: 20151221); 考马斯亮兰蛋白试剂盒(生产批号: 20151227), 试剂盒均购于南京建成生物工程研究所.

1.1.3 仪器与设备: TDL-50型台式离心机(上海安亭科学仪器厂制造), TS-8型旋涡混匀器(江苏海门其林医用仪器厂), FA210B电子天平(上海精密科学仪器有限公司), 电热恒温水浴锅(北京长安科学仪器厂), 多功能酶标仪(Thermo 3001), Optima TM MAX-XP超速冷冻离心机(美国贝克曼库尔特公司).

1.2 方法

1.2.1 动物分组及处理: 清洁级KM小鼠70只, ♂, 随机分为7组, 每组10只. 分别为空白对照组、模型组、阳性药物组(200 mg/kg)和药物治疗组(CG-Ⅰ 150 mg/kg、CG-Ⅱ 150 mg/kg、CG-Ⅲ 150 mg/kg和CG-Ⅳ 150 mg/kg). 自造模之日起, 除空白对照组外, 其余各组背部皮下注射20% CCl_4植物油溶液10 mL/kg, 2次/wk, 持续6 wk. 从第7周开始, 除空白对照组、模型组给予蒸馏水外, 其他各组动物给予相应剂量的提取物灌胃, 每日一次, 持续8 wk. 末次给药2 h后, 小鼠摘眼球取血, 并颈部脱臼处死, 解剖取肝脏、脾脏组织.

1.2.2 生化指标测定: 小鼠摘眼球取血后处死, 取肝脏、脾脏, 称重, 计算肝脏、脾脏系数. 试剂盒检测血清中ALT、AST的活性. 肝组织反复匀浆3次制成10%的组织匀浆, 使用冷冻离心机4 ℃, 3500 r/min, 离心10 min, 取上清液, 测定肝组织中AKP、LDH、GSH-Px的活性.

1.2.3 肝组织HE染色石蜡包埋切片: 取小鼠的肝组织, 用10%甲醛溶液固定, 石蜡包埋切片, 厚度约1 μm, HE染色后观察组织病理变化.

1.2.4 肝组织Masson染色石蜡包埋切片: 小鼠肝组织石蜡包埋后切片厚度约1 μm, Masson染色后观察组织病理变化.

统计学处理 数据以mean±SD表示, 应用SPSS 17.0统计软件进行分析, 比较采用单因素方差分析, 组间比较采用LSD法, $P<0.05$表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 对肝脏、脾脏系数的影响 模型组小鼠与空白对照组相比, 肝脏系数明显增加, 具有极显著性差异($P<0.01$), 脾脏系数虽有增加的趋势, 但不具有显著性差异($P>0.05$), 说明造模比较成功. 药物治疗组与模型组比较, 毛菊苣提取物均可降低肝脏系数, 但其差异无统计学意义; CG-Ⅲ组可以显著降低脾脏系数($P<0.05$)(表1).

2.2 对血清AST、ALT活性的影响 模型组小鼠与空白对照组相比, 血清中的AST、ALT活性显著升高($P<0.01$).药物治疗组与模型组比较, 各组均可降低小鼠血清AST、ALT的活性, 且具有极显著性差异($P<0.01$), 结果见表2.

2.3 对肝组织AKP、LDH、GSH-Px含量的影响 模型组与空白对照组比较, 肝组织中GSH-Px含量降低, 具有极显著性差异($P<0.01$), 而AKP与LDH的活性升高, 具极显著性差异($P>0.05$). 与模型组比较, 药物治疗组除了CG-Ⅲ组均可以升高小鼠肝组织GSH-Px含量($P<0.01$或$P<0.05$), 具有显著性差异.药物治疗组CG-Ⅰ和CG-Ⅱ对小鼠肝组织AKP、LDH含量有降低的趋势, 具有极显著性差异($P<0.01$), 结果见表3.

2.4 组织病理学检查

2.4.1 HE染色: 空白对照组小鼠肝窦及汇管区无异常, 肝小叶较完整, 肝索排列规则[9,10], 肝细胞及细胞核相对比较完整(图1A). 模型组小鼠肝小叶分割明显, 肝窦不明显, 肝细胞呈气球样变性, 有大量的炎细胞浸润[11,12], 胞质疏松(图1B). 阳性药对照组与模型组比较, 肝索排列较规则, 肝细胞的胞质均匀, 炎细胞浸润显著减少(图1C). 药物治疗组对CCl_4所致小鼠酒精性肝纤维化的病理改变均具有恢复作用, CG-Ⅰ和CG-Ⅱ肝小叶分割显著减轻, 肝窦明显, 气球样变性显著减少, 炎性细胞浸润减轻(图1).

2.4.2 Masson染色: 空白对照组小鼠的肝组织正常, 无胶原纤维增生, 组织结构正常(图2A). 模型组肝组织与空白对照组比较, 胶原纤维增多, 形成胶原沉积, 破坏正常肝小叶结构, 纤维结缔组织增生进入肝小叶达中央静脉周围(图2B), 说明造模成功[13,14]. 阳性药对照组与模型组比较, 胶原纤维从汇管区周围向外轻度延伸(图2C). 药物治疗组与模型组比较, 减少胶原纤维向外延伸, 无假肝小叶形成. 表明毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化具有保护作用(图2D-G).

3 讨论

肝纤维化是肝脏中纤维结缔组织的长期沉积进而发展

表 1　毛菊苣对肝纤维化小鼠肝脏、脾脏系数的影响(mean ± SD, n = 10)

组别	剂量(mg/kg · d)	肝脏系数	脾脏系数
空白对照组	–	0.0392 ± 0.0033	0.0048 ± 0.0028
模型组	–	0.0653 ± 0.0112	0.0056 ± 0.0048
阳性药物组	200	0.0608 ± 0.0107	0.0068 ± 0.0025
CG-Ⅰ	150	0.0609 ± 0.0049	0.0091 ± 0.0057
CG-Ⅱ	150	0.0669 ± 0.0085	0.0061 ± 0.0024
CG-Ⅲ	150	0.0655 ± 0.0103	0.0050 ± 0.0015[a]
CG-Ⅳ	150	0.0685 ± 0.0056	0.0079 ± 0.0051

[a]P<0.05, [b]P<0.01, 与模型组比较.

表 2　毛菊苣对肝纤维化小鼠血清AST、ALT活性的影响(mean ± SD, n = 10)

组别	剂量(mg/kg · d)	AST	ALT
空白对照组	–	15.93 ± 4.05	15.76 ± 5.21
模型组	–	66.90 ± 18.56	131.26 ± 19.09
阳性药物组	200	101.98 ± 17.16[b]	64.62 ± 13.68[b]
CG-Ⅰ	150	51.96 ± 19.33[b]	61.72 ± 15.83[b]
CG-Ⅱ	150	61.10 ± 20.14[b]	83.25 ± 19.10[b]
CG-Ⅲ	150	54.58 ± 20.73[b]	72.69 ± 20.80[b]
CG-Ⅳ	150	55.53 ± 14.68[b]	91.48 ± 22.23[b]

[a]P<0.05, [b]P<0.01, 与模型组比较. AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶.

表 3　毛菊苣对肝纤维化小鼠肝组织的AKP、LDH、GSH-Px含量的影响(mean ± SD, n = 10)

组别	剂量(mg/kg · d)	AKP	LDH	GSH-Px
空白对照组	–	4.99 ± 2.48	19.39 ± 2.42	46.07 ± 7.28
模型组	–	7.789 ± 3.00	39.64 ± 3.57	24.63 ± 3.85
阳性药物组	200	6.93 ± 2.18	17.30 ± 2.86[b]	45.99 ± 4.34[b]
CG-Ⅰ	150	5.08 ± 3.02[b]	20.86 ± 3.42[b]	44.02 ± 4.58[b]
CG-Ⅱ	150	5.11 ± 2.40[b]	16.87 ± 5.11[b]	47.10 ± 6.12[b]
CG-Ⅲ	150	7.08 ± 2.59	20.48 ± 3.35	33.11 ± 8.11
CG-Ⅳ	150	7.24 ± 3.72	18.66 ± 2.17	45.88 ± 5.63[b]

[a]P<0.05, [b]P<0.01, 与模型组比较. AKP: 肝组织碱性磷酸酶; LDH: 乳酸脱氢酶; GSH-Px: 谷光甘肽过氧化物酶.

形成的. CCl_4是实验研究中常用的化学诱导剂, 其通过脂质过氧化导致细胞损伤, 长时间刺激到一定程度后形成实验性肝纤维化, 该造模方法比较成熟, 常被用于实验动物肝纤维化模型中. 实验中所用阳性药为水飞蓟宾胶囊, 其有效成分水飞蓟宾为临床使用保肝药物. 本实验中, 小鼠经过造模后, 表现出了肝纤维化的症状, 而CG-Ⅲ组即50%乙醇提取物可以降低脾脏系数, 对肝纤维化小鼠的肝、脾肿胀有一定抑制作用; 肝纤维化形成意味着细胞损伤, 肝细胞质及线粒体中的ALT、AST释放入血, 而药物治疗组均可使肝纤维化模型小鼠血清中的AST、ALT水平显著降低, 从而实现保肝作用, 根据肝组织中AKP、LDH、GSH-Px含量的变化趋势, 可以初步判断, CG-Ⅰ组和CG-Ⅱ组相较于模型组都有相当大程度的改善, 可以看出其具有抗氧化活性, 并且可能通过这一途径来起到抗肝纤维化的作用; 病检结果可以看出药物治疗组小鼠的肝细胞变性、坏死和肝纤维化明显减轻, 说明毛菊苣提取物对小鼠肝纤维化有一定的防治作用. CG-Ⅰ组和CG-Ⅱ组对肝纤维化小鼠的肝小

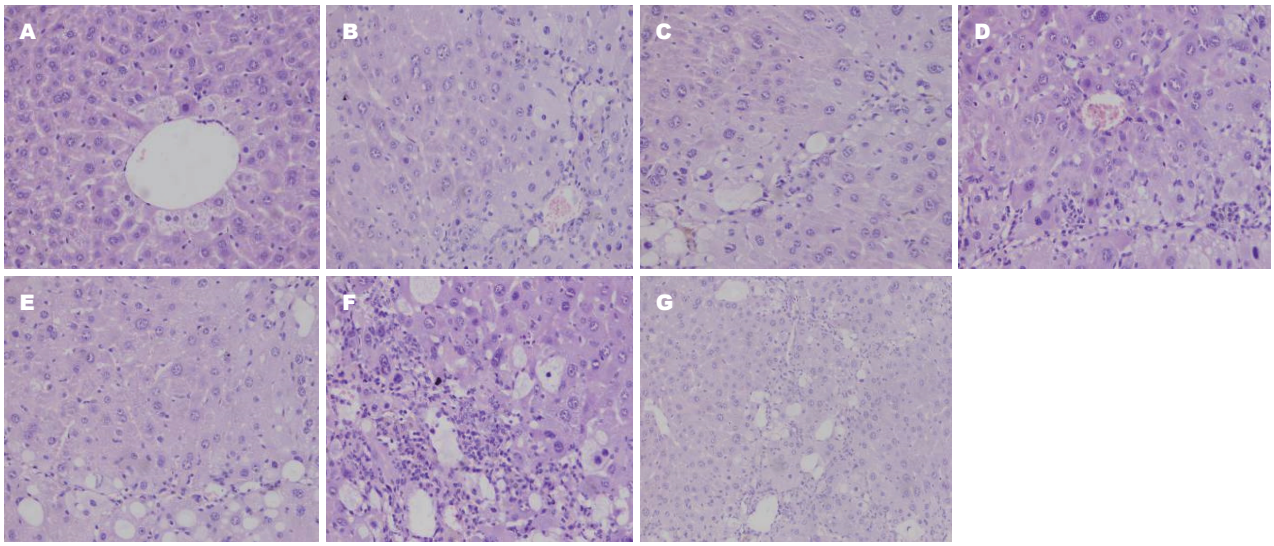


图 1　各组小鼠肝纤维化病理变化(HE × 200, 1:100 μm). A:空白对照组; B:模型组; C:阳性药物组; D:CG-Ⅰ组; E:CG-Ⅱ组; F:CG-Ⅲ组; G:CG-Ⅵ组.

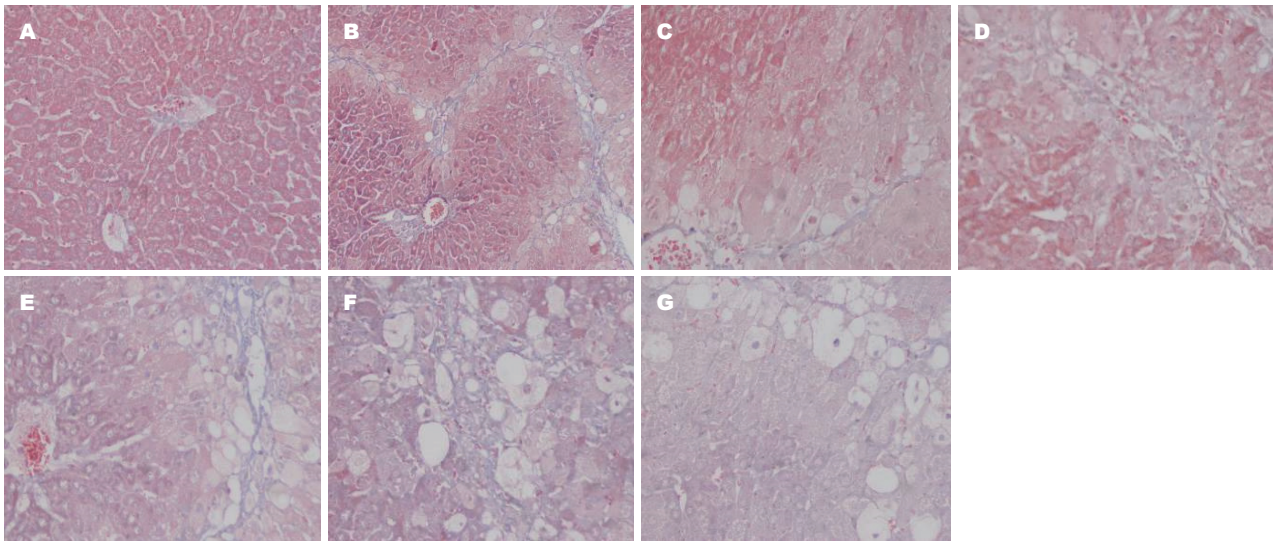


图 2　各组小鼠肝纤维化病理变化(Masson × 200, 1:100 μm). A:空白对照组; B:模型组; C:阳性药物组; D:CG-Ⅰ组; E:CG-Ⅱ组; F:CG-Ⅲ组; G:CG-Ⅵ组.

叶分割减轻尤其显著.

综上所述, 通过对毛菊苣根的95%、70%、50%乙醇提取物与水提取物对小鼠肝纤维化的防治作用研究, 表明维药毛菊苣确有保肝作用, 相比较而言, CG-Ⅰ组和CG-Ⅱ组即95%和70%乙醇提取物组的治疗效果最佳, 该提取物主要含有倍半萜内酯、三萜类、黄酮和香豆素等化合物[15], 该研究分析比较了毛菊苣不同提取物在体内动物实验层面的效用, 从结果可以初步判定, 毛菊苣醇提物中的成分对于肝纤维化具有良好改善作用, 这对我们课题组后期对毛菊苣的活性成分及其对肝纤维化治疗的作用机制奠定了物质、理论基础.

文章亮点

实验背景

洗衣疗法对于肝纤维化的治疗具有很多的副作用, 所以现代治疗倾向于中医药, 治疗肝纤维化的方法主要分为两种, 一种是针对于病因, 另外就是专注于肝纤维化形成本身的治疗. 毛菊苣作为新疆特色中药, 研究其保肝机制有益于更好的解释、推广其保肝疗效, 对于肝脏疾病的治疗领域来说, 是更深一步的探索.

实验动机

本文探究了毛菊苣不同溶剂及不同溶剂浓度提取物对

化学诱导剂引起的小鼠肝纤维化的治疗作用, 通过比较得到疗效最好的粗提物, 为后期进一步研究其发挥作用的成分及发挥作用的机制提供理论基础.

实验目标

本篇论文研究主要目标是确定毛菊苣抗肝纤维化的作用以及有效成分所在部位, 初步确定其保肝机制. 研究结果表明, 毛菊苣保肝活性主要体现在其95%、70%醇提物中, 而其保肝机制初步判定可能为抗脂质过氧化. 研究达到预期目标, 研究结果对课题组深入研究其保肝机制有重大意义.

实验方法

为实现本文预期目标, 过程中进行动物实验, 通过试剂盒、H&E染色、MASSON染色进行生化及组织病理学分析, 用SPASS进行数据处理. 其中CCl_4背部皮下注射是经典的造肝纤维化模型的方法, 该方法能相当程度上体现临床患者肝纤维化的各项临床表现, 符合试验目的, 贴合实验要求.

实验结果

毛菊苣醇提物及水提物对CCl_4引起的肝纤维化具有一定的逆转作用, 能够抑制肝脏肿胀度, 降低肝细胞损伤引起的谷草转氨酶、谷丙转氨酶、肝组织碱性磷酸酶及乳酸脱氢酶的升高, 降低谷光甘肽过氧化物酶的水平, 从病理切片可以看出毛菊苣能够减轻肝脏气球样变性, 减少炎症浸润, 治疗组相较于模型组, 肝小叶也更完整, 趋近于正常肝组织切片状态.

实验结论

本文是首次对比毛菊苣不同溶剂提取物抗小鼠肝纤维化的活性, 对抗肝纤维化动物实验效果对比, 从给药成分的不同这个角度缩小了毛菊苣抗肝纤维化的有效成分的范围, 对毛菊苣在肝纤维化治疗方面的成分不明确这一传统中药成见的打破是有效的铺垫. 文章结论对未来临床用药具有借鉴意义.

展望前景

随着现代中医药的发展, 中药治疗各种疾病的优势渐渐突出, 但始终存在有效成分不明确的现象, 而限制中药的推广使用, 本实验研究希望通过动物实验明确有效成分所在部位, 确定有效成分及其作用机制将是本课题组下一步重点研究方向.

4 参考文献

1 中华人民共和国药典(第一部). 北京: 中国医药科技出版社 2015; 310
2 维吾尔药志(上册). 乌鲁木齐市: 新疆卫生出版社 2005; 100
3 刘晓亚, 刘瑞霞, 崔立建, 侯斐, 文艳, 阴赫宏. 胆管结扎和四氯化碳诱导Wistar大鼠肝纤维化模型的建立及相关指标的对比分析. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 219-224 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.02.018]
4 Wu HK, Aisa HA, Rakhmanberdyeva RK, Zhauynbaeva KS, Xin XL. Polysaccharides from Cichorium glandulosum seeds. *Chem Nat Compd* 2008; 44: 79-80 [DOI: 10.1007/s10600-008-0021-0]
5 Wu H, Su Z, Yang Y, Ba H, Aisa HA. Isolation of three sesquiterpene lactones from the roots of Cichorium glandulosum Boiss. et Huet. by high-speed counter-current chromatography. *J Chromatogr A* 2007; 1176: 217-222 [PMID: 18037424 DOI: 10.1016/j.chroma.2007.11.013]
6 Wu HK, Xin XL, Su Z, Aisa HA. 2-Isopropyl-6-methylpyrimidin-4(3H)-one and taraxasterol from the stems of Cichorium glandulosum. *Chem Nat Compd* 2011; 47: 664-666 [DOI: 10.1007/s10600-011-0027-x]
7 Pei LP, Zhou XY, Cui J, Pang ZR, Liu HB, Ge L. [Determination of eight metal elements in Cichorium glandulosum Boiss et Huet by microwave digestion-FAAS]. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi* 2009; 29: 3412-3415 [PMID: 20210183 DOI: 10.3964/j.issn.1000-0593(2009)12-3412-04]
8 Upur H, Amat N, Blazeković B, Talip A. Protective effect of Cichorium glandulosum root extract on carbon tetrachloride-induced and galactosamine-induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 2022-2030 [PMID: 19477217 DOI: 10.1016/j.fct.2009.05.022]
9 Yin M, Bradford BU, Wheeler MD, Uesugi T, Froh M, Goyert SM, Thurman RG. Reduced early alcohol-induced liver injury in CD14-deficient mice. *J Immunol* 2001; 166: 4737-4742 [PMID: 11254735 DOI: 10.4049/jimmunol.166.7.4737]
10 周学东, 刘庆涛. 荔枝核总黄酮对肝纤维化模型大鼠肝细胞损伤的改善作用. 中国药房 2015; 22: 80-83 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.22.23]
11 Houglum K, Bedossa P, Chojkier M. TGF-beta and collagen-alpha 1 (I) gene expression are increased in hepatic acinar zone 1 of rats with iron overload. *Am J Physiol* 1994; 267: G908-G913 [PMID: 7977754 DOI: 10.1152/ajpgi.1994.267.5.G908]
12 Pietrangelo A, Gualdi R, Casalgrandi G, Montosi G, Ventura E. Molecular and cellular aspects of iron-induced hepatic cirrhosis in rodents. *J Clin Invest* 1995; 95: 1824-1831 [PMID: 7706489 DOI: 10.1172/JCI117861]
13 彭向欣, 王泰龄. 肝脏疾病临床病理学. 化学工业出版社 2010; 6: 174
14 Liang TJ, Yuan JH, Tan YR, Ren WH, Han GQ, Zhang J, Wang LC, Qin CY. Effect of ursodeoxycholic acid on TGF beta1/Smad signaling pathway in rat hepatic stellate cells. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 1209-1213 [PMID: 19493473]
15 马春梅. 维药毛菊苣全草主要化学成分的研究. 乌鲁木齐: 新疆大学 2010

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 92-97

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.92

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

黄芪建中汤肠内灌注对抗生素相关性腹泻患者肠道菌群、粘膜功能及炎性因子表达的影响

钟琴娟, 叶建樑, 唐 宁, 邵 兴

钟琴娟, 叶建樑, 唐宁, 绍兴市柯桥区中医医院 浙江省绍兴市 312000

邵兴, 金华市中心医院重症医学科 浙江省金华市 321000

钟琴娟, 主治中医师, 研究方向为消化内科与内镜诊疗.

基金项目: 2019年金华市中医药科学技术研究计划项目, No. 2019jzk015.

作者贡献分布: 钟琴娟主导课题研究及文章撰写; 叶建樑, 唐宁及邵兴负责课题研究资料整理及数据统计.

通讯作者: 钟琴娟, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市柯桥区笛扬路868号, 绍兴市柯桥区中医医院. tffbfv@163.com

收稿日期: 2019-11-01
修回日期: 2019-12-28
接受日期: 2020-01-07
在线出版日期: 2020-02-08

Effect of intestinal perfusion of Huangqi Jianzhong decoction on intestinal flora, mucosal function, and expression of inflammatory factors in patients with antibiotic-associated diarrhea

Qin-Juan Zhong, Jian-Liang Ye, Ning Tang, Xing Shao

Qin-Juan Zhong, Jian-Liang Ye, Ning Tang, Keqiao District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Xing Shao, Department of Critical Care Medicine, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Supported by: Traditional Chinese Medicine Science and Technology Research Project of Jinhua in 2019, No. 2019jzk015.

Corresponding author: Qin-Juan Zhong, Physician, Shaoxing Keqiao District Traditional Chinese Medicine Hospital, 868 Diyang Road, Keqiao District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. tffbfv@163.com

Received: 2019-11-01
Revised: 2019-12-28
Accepted: 2020-01-07
Published online: 2020-02-08

Abstract

BACKGROUND

Clinically, there is no specific treatment for antibiotic-associated diarrhea (AAD). Generally, supportive treatment and reconstruction of normal microbial flora with microbial preparations are used, but the curative effect is not satisfactory. Huangqi Jianzhong decoction, derived from Zhong-Jing Zhang's "Golden Chamber", is a typical recipe of warming Yang and strengthening spleen, which has the effects of regulating stomach to relieve pain and warming middle energizer to strengthen spleen.

AIM

To analyze the effect of Huangqi Jianzhong decoction on intestinal flora structure, intestinal mucosal function damage, and expression of inflammatory factors in patients with AAD.

METHODS

One hundred and forty-eight patients with AAD of spleen and stomach deficiency type who were treated at our hospital from December 2016 to December 2018 were enrolled. The patients were randomly divided into either a control group or an observation group (n = 74 each). Both groups were given oral bifidobacteria, and the observation group was additionally given Huangqi Jianzhong decoction by intestinal perfusion. The clinical efficacy, serum inflammatory factor contents, T lymphocyte subsets, intestinal flora structure, and intestinal mucosal barrier function improvement were observed and compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate of the observation group was 94.59%, which was higher than that of the control group (79.73%; $P < 0.05$). After treatment, serum levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α), procalcitonin (PCT), and C-reactive protein (CRP) were significantly lower than those before treatment in both groups, and the decrease of these indicators was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the bifidobacteria, Enterobacter, and Lactobacillus in the feces of the two groups were higher than those before treatment, and the increase in the observation group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum endotoxin (BT), D-lactic acid (D-LC), and diamine oxidase (DAO) were significantly lower than those before treatment in both groups, and the decrease in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The effective rate of Huangqi Jianzhong decoction combined with bifidobacteria in the treatment of AAD is higher than that of bifidobacteria alone. The combination therapy can reduce the levels of serum inflammatory factors in AAD patients, strengthen their body immunity, and improve the intestinal mucosal barrier function and intestinal flora structure.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Antibiotic-associated diarrhea; Inflammatory factors; Immunity; Intestinal flora; Intestinal barrier function

Zhong QJ, Ye JL, Tang N, Shao X. Effect of intestinal perfusion of Huangqi Jianzhong decoction on intestinal flora, mucosal function, and expression of inflammatory factors in patients with antibiotic-associated diarrhea. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 92-97
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/92.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.92

摘要

背景

临床对抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)尚无特效疗法, 一般采用支持治疗与重建正常菌群-微生物制剂, 但疗效不理想. 黄芪建中汤源自张仲景《金匮要略》, 为温阳健脾代表方, 具有和胃止痛、温中健脾等功效.

目的

分析黄芪建中汤肠内灌注对抗生素相关性腹泻患者肠道菌群结构、肠粘膜功能损伤及炎性因子表达的影响.

方法

选取2016-12/2018-12于本院接受治疗的脾胃虚寒型AAD患者148例, 随机数字表法将患者分成2组, 分别为对照组(74例)口服双歧杆菌四联活菌片, 观察组(74例)在对照组基础上采用黄芪建中汤肠内灌注. 观察患者临床疗效、血清炎性因子含量、T淋巴细胞亚群、肠道菌群结构及肠粘膜屏障功能改善情况.

结果

观察组患者总有效率为94.59%, 高于对照组79.73%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后2组患者血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、降钙素原(procalcitonin, PCT)及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)含量较治疗前降低, 且观察组血清IL-6、TNF-α、PCT及CRP含量低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后2组患者粪便内双歧杆菌、肠杆菌及乳杆菌较治疗前升高, 观察组粪便内双歧杆菌、肠杆菌及乳杆菌高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后2组患者血清细菌内毒素(endotoxin, BT)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LC)及二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)含量较治疗前降低, 观察组患者血清BT、D-LC及DAO含量低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

黄芪建中汤肠内灌注治疗AAD有效率高于双歧杆菌四联活菌片, 能够可降低AAD患者血清炎性因子水平, 加强机体免疫力, 改善患者肠粘膜屏障功能与肠道菌群结构.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 抗生素相关性腹泻; 炎性因子; 免疫力; 肠道菌群; 肠粘膜屏障功能

核心提要: 黄芪建中汤肠内灌注可降低抗生素相关性腹泻患者血清炎性因子水平, 加强机体免疫力, 改善患者肠粘膜屏障功能与肠道菌群结构.

钟琴娟, 叶建樑, 唐宁, 邵兴. 黄芪建中汤肠内灌注对抗生素相关性腹泻患者肠道菌群、粘膜功能及炎性因子表达的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 92-97
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/92.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.92

0 引言

抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)为采用抗生素后出现的、且无法用其他原因说明、以

腹泻为主要表现肠道菌群异位症, 为抗生素常见不良反应之一[1]. 临床AAD发生率和患者采用药物种类有联系, 相关研究显示其临床发生率是5%-39%[2]. 症状较轻AAD患者仅表征是腹泻症状, 但病情严重者可出现脱水、电解质紊乱、低蛋白血症或者败血症等, 严重的还可导致胃肠功能衰竭, 且还可能会出现肠穿孔. 有研究显示, 临床22%左右AAD患者在抗生素停药3 d后其症状会得到缓解[3], 目前, 临床对ADD尚无特效疗法, 一般采用支持治疗与重建正常菌群-微生物制剂, 但疗效不理想. ADD在中医学属于“泄泻”等范畴, 其临床分型较多, 而脾胃虚寒型为主要证型之一, 主要病因为脾胃阳气素虚, 腹感邪寒而发病, 所以对此类患者应以消除虚寒为主. 黄芪建中汤源自张仲景《金匮要略》, 为温阳健脾代表方, 具有和胃止痛、温中健脾等功效. 因此, 本研究经过分析黄芪建中汤肠内灌注对抗生素相关性腹泻患者肠道菌群结构、肠粘膜功能损伤及炎性因子表达的影响, 为临床患者诊疗提供一些借鉴.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-12/2018-12于本院接受治疗的脾胃虚寒型AAD患者148例, 随机数字表法将患者分成2组, 分别为对照组(74例)与观察组(74例), 其中对照组患者年龄20-65岁, 平均36.83岁±10.29岁, 男性41例, 女性33例, 平均体质指数(body mass index, BMI) 23.41 kg/m²±3.28 kg/m², 应用抗生素方面: 采用一联抗生素13例, 二联抗生素46例, 三联抗生素15例; 观察组年龄19-66岁, 平均35.92岁±10.17岁, 男性43例, 女性31例, 平均BMI 23.16 kg/m²±3.05 kg/m², 应用抗生素方面: 采用一联抗生素12例, 二联抗生素51例, 三联抗生素11例, 2组患者临床资料差异无统计学意义(P>0.05), 有可比性. 本研究经医院伦理委员会批准. 纳入标准: (1)西医诊断符合《医院感染诊断标准(试行)》[4]内相关诊断; (2)中医诊断符合《中医病证诊断疗效标准》[5]内脾胃虚寒型标准; (3)出现AAD前已采用抗生素时间>1 mo; (4)肠道功能正常; (5)排便次数、粪便性状评分至少一项≥2分, 同时另一项>0分; (6)粪便为糊样或者水样, 伴随有乏力、腹痛、恶心、腹胀等症状, 伴或者不伴粘液, 无血便≥3次/d, 持续2 d以上; (7)患者或家属知情并签署同意书. 排除标准: (1)对本试验药物过敏或者高敏体质者; (2)处于哺乳或妊娠期者; (3)合并上消化道出血、消化系统恶性肿瘤、肠结核、严重肝病、炎症性肠病、尿毒症、肠道寄生虫感染、甲状腺功能亢进症及慢性心力衰竭Ⅳ级.

1.2 方法 对照组行常规西医治疗, 维持水电解质平衡、抗感染治疗等支持治疗, 口服双歧杆菌四联活菌片(规格0.5 g×24片/盒, 杭州远大生物制药公司, 国药准字: S20060010, 生产批号: 20161012), 2-3片/次, 3次/d. 观察组在上述基础上肠内灌注黄芪建中汤(饴糖25 g, 黄芪10 g, 大枣10 g, 白芍15 g, 生姜10 g, 桂枝10 g), 加入清水煎熬后取药液50-100 mL, 温度控制在37-38 ℃, 睡前灌肠1次. 2组患者均连续治疗2 wk. 疗效判定: 依据治疗前后患者排便次数和粪便性状评分[6], 其中排便次数: 0-2次/d为0分, 3-5次/d为1分, 6-8次/d为2分, ≥9次/d为3分; 粪便性状: 成形便或正常软便为0分, 不成形便(粪质较多)或糊状便为1分, 稀便(粪质较少)为2分, 水样便为3分. 治疗后两项评分均为0分则判定是显效, 任一项1分同时另一项≤1分则判定是有效, 任一项≥2分则判定是无效, 总有效率 = (显效+有效)/总例数×100%. 观察指标: (1)采集治疗前1 d及治疗后1 d患者空腹静脉血6mL, 酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)含量, 化学发光免疫分析法检测降钙素原(procalcitonin, PCT)含量, 干化学层析法检测C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)含量, 试剂盒购自上海将来实业公司, 具体步骤依据试剂盒说明书进行; 北京中科盟科技公司生产的BD FACSria Ⅱ分选型流式细胞仪检测T淋巴细胞含量($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$, 计算$CD4^+/CD8^+$比值); (2)肠道菌群, 采集患者治疗前1 d及治疗后1 d新鲜粪便1.0 g, 精确称重后放置于有稀释液带玻璃珠无菌三角瓶内, 充分震荡使其均质化, 稀释后依次接种于双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌及肠杆菌选择性培养基内, 肠球菌及肠杆菌于37 ℃下需氧培养48 h, 双歧杆菌及乳杆菌于37 ℃下厌氧菌培养48 h, 计数目的菌落数, lg cfu/g粪便表示结果; (3)患者肠粘膜屏障功能, 治疗前后采用肠道屏障功能检测仪(JY-DLT系统)检测患者细菌内毒素(endotoxin, BT)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LC)及二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)含量, 参考范围, BT≤20 U/L, D-LC≤15 mg/L, DAO≤10 U/L.

统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件行数据分析, 患者年龄、BMI、血清炎症因子、T淋巴细胞亚群、肠道菌群等计量资料符合正态分布, mean±SD表示, 独立样本t检验, 患者性别、疗效等计数资料采用比率表示, χ^2检验, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者临床治疗效果情况 观察组患者总有效率为94.59%, 高于对照组79.73%, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 治疗前后患者血清炎性因子含量改变情况 治疗后2组患者血清IL-6、TNF-α、PCT及CRP含量较治疗前降低, 且观察组血清IL-6、TNF-α、PCT及CRP含量低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

表 1　2组患者临床治疗效果情况对比(n = 74, n (%))

组别	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	59 (79.73)	11 (14.86)	4 (5.41)	94.59[a]
对照组	36 (48.65)	23 (31.08)	15 (20.27)	79.73

[a]P<0.05, 与对照组对比.

表 2　治疗前后患者血清炎性因子含量改变情况对比(n = 74)

组别		IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	PCT (ng/mL)	CRP (mmol/L)
观察组	治疗前	37.82 ± 3.85	13.85 ± 2.17	3.84 ± 0.26	61.83 ± 5.82
	治疗后	14.93 ± 3.62[ac]	6.96 ± 2.10[ac]	0.41 ± 0.21[ac]	16.39 ± 5.30[ac]
对照组	治疗前	38.29 ± 3.91	13.64 ± 2.31	3.81 ± 0.24	60.52 ± 5.66
	治疗后	23.94 ± 3.50[a]	9.15 ± 2.24[a]	0.62 ± 0.20[a]	31.07 ± 5.14[a]

[a]P<0.05, 与治疗前对比; [c]P<0.05, 与对照组对比. IL-6: 白细胞介素-6; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; PCT: 降钙素原; CRP: C反应蛋白.

2.3 治疗前后患者血清T淋巴细胞亚群含量情况　治疗后2组患者血清$CD4^+$、$CD3^+$水平及$CD4^+/CD8^+$比值较治疗前升高, $CD8^+$水平较治疗前降低; 观察组血清$CD4^+$、$CD3^+$水平及$CD4^+/CD8^+$比值较对照组升高, $CD8^+$水平较对照组降低, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.4 治疗前后患者肠道菌群改变情况　治疗后2组患者粪便内双歧杆菌、肠杆菌及乳杆菌较治疗前升高, 观察组粪便内双歧杆菌、肠杆菌及乳杆菌高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表4).

2.5 治疗前后患者肠粘膜屏障功能改变情况　治疗后2组患者血清BT、D-LC及DAO含量较治疗前降低, 观察组患者血清BT、D-LC及DAO含量低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表5).

3 讨论

相关研究显示, 临床抗生素滥用使患者肠道内菌群紊乱, 这是导致患者腹泻最主要因素[7]. 另外, 滥用抗生素还会造成肠道内生理性细菌下降, 减少了多糖发酵为短链脂肪酸, 体内未发酵多糖不易吸收, 在肠道内滞留而发生渗透性腹泻. 抗生素所造成毒性影响和变态反应能够直接导致肠上皮纤毛萎缩及肠粘膜受损, 降低细胞内酶活性[8,9]. 另外, 临床还有一些抗生素为胃动素受体激动剂, 胃动素可刺激十二指肠与胃窦收缩, 改变肠蠕动, 进而使患者出现呕吐、肠痉挛和腹泻的症状[10]. 特别是近些年来, 临床广谱抗生素种类逐渐增多, 抗生素滥用现象也越多越多, 患者联合采用广谱抗生素导致了AAD高发.

ADD属中医“泄泻”等范畴, 患者病因较多, 包含命门火衰、感受外邪、情志失调及饮食所伤等, 上述病理因素均为造成患者脾胃虚寒, 湿气泛滥, 并最终使患者大小肠传化功能失常、清浊不分、升降失调, 而成泄泻. 中医学认为, 大小肠的传导与分清别浊改变功能可采用脾胃升清降浊与运化功能概括, 脾胃是泄泻之本, 脾胃虚寒患者水湿无法运化、健运失职, 并夹杂食、寒、湿及热等内外之邪而诱发. 当前, 伴随胃肠道生态学不断发展, 一些专家从实际出发, 结合理论来探究胃肠道微生态学与中医药学间联系情况. 段智璇等[11]研究显示, 中药内有效成分可保护肠道菌群. 于姣等[12]研究显示, 中药灌肠结合美沙拉嗪肠溶片对溃疡性结肠炎患者疗效理想, 能够使患者肠道菌群失调改善. 黄芪建中汤源自张仲景《金匮要略》, 为温阳健脾代表方剂, 方内生姜可温养脾胃, 黄芪益气生血、补益脾胃, 大枣与甘草可甘温益气、补益脾胃, 饴糖补益脾胃、缓急止痛、生化气血, 白芍养血补血, 桂枝温阳化气, 全方配伍共起和胃止痛、温中健脾功效. 现代药理显示, 黄芪建中汤可增大机体IL-2、干扰素及自然杀伤细胞活性, 改善机体免疫功能, 提升患者防御功能.

肠粘膜主要由上皮表层菌膜、肠上皮细胞、上皮基底膜及上皮细胞侧面细胞连接所构成. 乳杆菌为体内主要原籍菌, 可结合肠上皮表层特异性受体, 在肠上皮表面有序定植, 同时和其他厌氧菌构成了有层次厌氧菌菌膜[13-15]. 一方面有占位性保护影响, 可使肠粘膜免受病原菌的侵入和黏附, 另一方面可经形成过氧化氢、有机酸等对病原菌的繁殖、生长与黏附抑制. 乳杆菌可加速受损肠粘膜内上皮的修复, 预防肠上皮细胞间致病菌出现易位. 本文研究显示, 观察组粪便内双歧杆菌、肠杆

表 3　治疗前后患者血清T淋巴细胞亚群含量情况对比(n = 74)

组别		$CD4^+$ (%)	$CD8^+$ (%)	$CD3^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$ (%)
观察组	治疗前	30.19 ± 3.05	26.49 ± 2.41	51.80 ± 5.77	1.14 ± 0.25
	治疗后	40.52 ± 3.28^{ac}	22.68 ± 2.05^{ac}	67.92 ± 5.26^{ac}	1.79 ± 0.22^{ac}
对照组	治疗前	30.31 ± 3.17	26.55 ± 2.72	51.88 ± 5.49	1.14 ± 0.24
	治疗后	35.01 ± 3.46^{a}	25.10 ± 2.43^{a}	57.61 ± 5.33^{a}	1.39 ± 0.21^{a}

^{a}P<0.05, 与治疗前对比; ^{c}P<0.05, 与对照组对比.

表 4　治疗前后患者肠道菌群改变情况对比(n = 74)

组别		双歧杆菌(lg cfu/g)	肠杆菌(lg cfu/g)	乳杆菌(lg cfu/g)	肠球菌(lg cfu/g)
观察组	治疗前	3.86 ± 1.52	4.10 ± 1.15	3.99 ± 1.05	6.36 ± 1.94
	治疗后	8.79 ± 1.67^{ac}	6.48 ± 1.07^{ac}	8.57 ± 1.32^{ac}	6.50 ± 1.85^{ac}
对照组	治疗前	3.82 ± 1.42	4.21 ± 1.21	4.02 ± 1.09	6.29 ± 1.82
	治疗后	6.03 ± 1.59^{a}	5.21 ± 1.13^{a}	6.49 ± 1.26^{a}	6.42 ± 1.90

^{a}P<0.05, 与治疗前对比; ^{c}P<0.05, 与对照组对比.

表 5　治疗前后患者肠粘膜屏障功能改变情况对比(n = 74)

组别		BT (U/L)	D–LC (mg/L)	DAO(U/L)
观察组	治疗前	57.06 ± 2.86	65.70 ± 4.92	31.02 ± 2.17
	治疗后	4.67 ± 2.15^{ac}	11.29 ± 4.27^{ac}	9.82 ± 2.10^{ac}
对照组	治疗前	56.93 ± 2.74	66.37 ± 4.80	30.96 ± 2.35
	治疗后	10.71 ± 2.35^{a}	24.16 ± 4.15^{a}	11.47 ± 2.21^{a}

^{a}P<0.05, 与治疗前对比; ^{c}P<0.05, 与对照组对比. BT: 细菌内毒素; D–LC: D–乳酸; DAO: 二胺氧化酶.

菌及乳杆菌高于对照组, 差异有统计学意义, 说明黄芪建中汤肠内灌注可改善患者肠道菌群含量, 刺激双歧杆菌等有益菌的增殖.

胃肠道为机体内和外界接触面积最大器官, 除皮肤外, 肠道为隔绝外界和机体直接接触最主要屏障和保护层, 肠道血供充足、毛细血管丰富, 且为细菌最大储源, 对于缺氧、缺血非常敏感[16]. 临床AAD患者肠道粘膜受损, 导致内毒素与肠道病原体异位与迁移, 同时可释放大量炎性因子, 加剧全身炎症反应程度, 造成病情恶化. 李晶菁等[17]报道称机体肠粘膜屏障功能可有效预防全身炎症反应的进一步发展, 使机体免疫功能改善. DAO为占据绒毛和小肠上皮细胞90%以上高活性酶, 保护肠粘膜, 患者在肠道功能受损、上皮细胞破裂后血清内DAO含量才会上升. D-LC为肠道细胞的发酵代谢物, 正常情况下血清内D-LC含量较低, 一旦肠道发生感染、缺氧及缺血等损伤时, 肠粘膜通透性增大, 肠道内细菌代谢的D-LC进入血液内, 使其含量上升. BT多存在细胞壁的外层, 在细菌大量死亡或者大量繁殖时才释放内毒素, 诱发不同程度炎症反应[18]. 本文研究显示, 治疗后观察组患者血清BT、D-LC及DAO含量低于对照组, 差异有统计学意义, 说明黄芪建中汤肠内灌注可降低AAD患者肠粘膜屏障受损程度, 修复肠道通透性. 另外, 本文研究显示, 治疗观察组患者血清炎性因子含量低于对照组, 血清$CD4^+$、$CD3^+$水平及$CD4^+/CD8^+$比值较对照组升高, $CD8^+$水平较对照组降低, 差异有统计学意义, 说明黄芪建中汤肠内灌注可加强患者机体免疫功能, 且抗炎效果显著.

综上所述, 黄芪建中汤肠内灌注可降低AAD患者血清炎性因子水平, 加强机体免疫力, 改善患者肠粘膜屏障功能与肠道菌群结构. 由于人力和时间等因素限制, 本研究部分数据难免存在偏颇, 在今后还需进一步学习相关理论知识, 以进行更大样本量、更深入探究,

为祖国医学的发展尽绵薄之力.

文章亮点

实验背景

造成临床患者腹泻主要因素之一为滥用抗生素, 使机体内肠道菌群紊乱. 特别是当前临床广谱抗生素种类日益增加, 患者联合采用广谱抗生素导致了抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)的居高不下, 而当前关于ADD无特效药物.

实验动机

ADD主要中医证型为脾胃虚寒型, 对此类患者应以消除虚寒为主. 黄芪建中汤源自张仲景《金匮要略》, 为温阳健脾代表方, 具有和胃止痛、温中健脾等功效.

实验目标

探究黄芪建中汤肠内灌注对ADD患者肠道菌群结构、肠粘膜功能损伤及炎性因子表达的影响.

实验方法

选取在本院接受治疗的脾胃虚寒型AAD患者, 一组口服双歧杆菌四联活菌片, 另一组黄芪建中汤肠内灌注, 对比两组患者的治疗效果、机体免疫功能、学清炎性因子含量和肠道菌群结构情况.

实验结果

采用黄芪建中汤肠内灌注患者治疗效果、机体免疫功能及肠道菌群结构优于未服用患者, 血清炎性因子含量低于未服用患者.

实验结论

黄芪建中汤肠内灌注可降低抗生素相关性腹泻患者血清炎性因子水平, 加强机体免疫力, 改善患者肠粘膜屏障功能与肠道菌群结构.

展望前景

今后还需进一步学习相关理论知识, 以进行更大样本量、更深入探究, 为祖国医学的发展尽绵薄之力.

4 参考文献

1 李述宏, 黄卫, 高源泽. 一次性吸痰管连接输液器保留灌肠在抗生素相关性腹泻患者中的应用. 实用临床医药杂志 2017; 21: 210-211 [DOI: 10.7619/jcmp.201714074]

2 陈晨, 伍三兰, 韩勇, 刘易慧. 老年重症细菌性肺炎患者抗生素相关性腹泻的临床特征与治疗策略. 实用医学杂志 2017; 33: 2843-2846 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.17.009]

3 于志娟. 慢阻肺急性加重期抗生素相关性腹泻临床特征分析. 临床肺科杂志 2016; 21: 762-764 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.04.054]

4 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行). 中华医学杂志 2001; 81: 460-465 [DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2001.05.027]

5 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社 1944: 5-7

6 包永欣, 吕冠华, 邵丽春, 孙希良, 曹玺, 王丽丹, 朱成慧, 贾金玲. 肝脾肾同调对腹泻型肠易激综合征患者腹痛视觉模拟评分及排便情况的影响. 中华中医药学刊 2015; 33: 650-652 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.03.042]

7 肖桂珍, 易万华, 苏磊. 肠道菌群变化对中暑肠黏膜屏障的影响. 解放军医学杂志 2017; 42: 94-98 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.09.16]

8 Zhang W, Zhu B, Xu J, Liu Y, Qiu E, Li Z, Li Z, He Y, Zhou H, Bai Y, Zhi F. Bacteroides fragilis Protects Against Antibiotic-Associated Diarrhea in Rats by Modulating Intestinal Defenses. *Front Immunol* 2018; 9: 1040 [PMID: 29868005 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01040]

9 Xue M, Ji X, Liang H, Liu Y, Wang B, Sun L, Li W. The effect of fucoidan on intestinal flora and intestinal barrier function in rats with breast cancer. *Food Funct* 2018; 9: 1214-1223 [PMID: 29384543 DOI: 10.1039/c7fo01677h]

10 陈思敏, 毛杰, 陈志茹. 益生菌联合水溶性膳食纤维对老年抗生素相关性腹泻的防治效果. 天津医药 2018; 46: 284-287 [DOI: 10.11958/20171269]

11 段智璇, 田维毅. 中药对肠道菌群及肠黏膜屏障功能的影响. 内蒙古医学杂志 2016; 48: 35-39 [DOI: 10.16096/J.cnki.nmgyxzz.2016.48.09.010]

12 于姣, 何瑾瑜, 张蕾. 中药灌肠对溃疡性结肠炎患者的临床疗效及其对肠道菌群的影响. 中国微生态学杂志 2017; 29: 1323-1325 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201711022]

13 谢玲林. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. 基因组学与应用生物学 2017; 8: 4570-4573 [DOI: 10.13417/j.gab.036.004570]

14 Chai Y, Huang Y, Tang H, Tu X, He J, Wang T, Zhang Q, Xiong F, Li D, Qiu Z. Role of stem cell growth factor/c-Kit in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med* 2017; 13: 1187-1193 [PMID: 28413456 DOI: 10.3892/etm.2017.4133]

15 袁榴翼, 李小锦, 尹清晟, 许梦习, 韩娟, 张艳军, 庄朋伟. 中药干预肠道菌群改善肠黏膜屏障功能的研究进展. 中草药 2018; 49: 1932-1938 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.08.030]

16 Liu HW, Li K, Zhao JS, Deng W. Effects of chestnut tannins on intestinal morphology, barrier function, pro-inflammatory cytokine expression, microflora and antioxidant capacity in heat-stressed broilers. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2018; 102: 717-726 [PMID: 29119618 DOI: 10.1111/jpn.12839]

17 李晶菁, 沈雁波. 胃肠功能障碍与脓毒症严重程度及预后相关性分析. 交通医学 2013; 3: 337-338 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2440.2013.04.006]

18 杨大亮, 罗丹, 王蓉. 微生态制剂联合低聚果糖治疗对抗生素诱发腹泻患儿肠道菌群的影响. 西部医学 2017; 29: 1389-1392 [DOI: 10.3969/j.issn. 1672-3511.2017.10.013]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 98-102

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.98

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

文献综述 REVIEW

辣椒素对消化系统肿瘤防治的研究进展

马乃箐, 陈世钻, 俞富祥

马乃箐, 陈世钻, 俞富祥, 温州医科大学附属第一医院肝胆外科 浙江省温州市 325000

马乃箐, 主要研究消化系统肿瘤.

基金项目: 浙江省医药卫生科技项目, No. 2019KY104.

作者贡献分布: 马乃箐负责文章的撰写; 陈世钻负责文献搜集与统计; 本论文由俞富祥负责校对修改.

通讯作者: 俞富祥, 副教授, 325000, 浙江省温州市瓯海区南白象上蔡村, 温州医科大学附属第一医院肝胆外科. 351224822@qq.com

收稿日期: 2019-11-19
修回日期: 2020-01-15
接受日期: 2020-02-06
在线出版日期: 2020-02-08

Progress in understanding role of capsaicin in prevention and treatment of digestive system tumors

Nai-Qing Ma, Shi-Zuan Chen, Fu-Xiang Yu

Nai-Qing Ma, Shi-Zuan Chen, Fu-Xiang Yu, Department of Hepatological Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Supported by: Medical and Health Science and Technology Projects of Zhejiang Province, No. 2019KY104.

Corresponding author: Fu-Xiang Yu, Associate Professor, Department of Hepatological Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Shangcai Village, Nanbai Xiang, Ouhai District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. 351224822@qq.com

Received: 2019-11-19
Revised: 2020-01-15
Accepted: 2020-02-06
Published online: 2020-02-08

Abstract

Radiation and chemotherapy are still the main treatments for malignant tumors, but their side effects are significant. Thus, searching natural active substances for the prevention and treatment of tumor has attracted wide attention. Capsaicin (Cap) is the main active ingredient in chili hot material. Since the 20th century, more and more studies have been performed on the clinical effects of Cap, and its antitumor function has become a currently hot research topic. The antitumor mechanism of Cap is complex, and it can cause tumor cell proliferation inhibition, apoptosis, and autophagy, inhibit tumor cell migration and invasion, and have an anti-angiogenesis property. As a potential anti-tumor drug, Cap has a broad prospect to increase the efficacy of other chemotherapy drugs. This paper reviews the role of Cap in the prevention and treatment of digestive system tumors and discusses the possible mechanisms involved.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Capsaicin; Anti-tumor; Gastrointestinal tumors; Molecular mechanism

Ma NQ, Chen SZ, Yu FX. Progress in understanding role of capsaicin in prevention and treatment of digestive system tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 98-102
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/98.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.98

摘要

放化疗仍是目前恶性肿瘤的主要治疗方式, 但是放化疗的副作用依然无法忽视, 寻找天然活性物质对肿瘤进行防治则引起了广泛的关注. 辣椒素(capsaicin, Cap)是辣椒辣味物质的主要活性成分, 自20世纪以来, 人们对于Cap的临床作用的研究越来越多, Cap的抗肿瘤作用也正是目前研究的热点, 其抗肿瘤作用机制复杂, 可引起肿瘤细胞增殖抑制、凋亡、自噬, 抑制肿瘤细胞迁移及侵袭, 抗血管生成, 以

及增加其他化疗药物疗效等作用, 是抗肿瘤的潜在药物, 具有广阔前景. 本文就Cap对消化系统肿瘤的防治作用及机制进行综述.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 辣椒素; 抗肿瘤; 消化道肿瘤; 分子机制

核心提要: 目前辣椒素(capsaicin, Cap)进行预防和治疗肿瘤是目前研究的热点, 其抗肿瘤作用机制复杂, 可引起肿瘤细胞增殖抑制、凋亡、自噬, 抑制肿瘤细胞迁移及侵袭, 抗血管生成, 以及增加其他化疗药物疗效等作用, 是抗肿瘤的潜在药物, 具有广阔前景. 本文就Cap对消化系统肿瘤的防治作用及机制进行综述.

马乃箐, 陈世钻, 俞富祥. 辣椒素对消化系统肿瘤防治的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 98-102
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/98.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.98

0 引言

辣椒素(capsaicin, Cap)是辣椒中的主要辛辣成分, 为香草酰胺衍生物, 它在辣椒中的含量为0.1%-1%, 约占Cap类物质的70%. Cap的热稳定性高, 通常条件下晶体颜色为白色, 针状微晶体, 无毒性, 但刺激性强. 随着分子生物学的发展, 近年来, 对于Cap在肿瘤防治方面的研究更是引起了广泛关注. 许多研究表明, Cap在非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和前列腺癌等多种恶性肿瘤细胞系中都显示了较强地抗肿瘤作用[1,2]. 本文就Cap对消化系统肿瘤防治作用及机制的相关研究进展进行综述.

1 Cap抗肿瘤机制

近年来国内外研究结果表明, Cap可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞周期阻滞、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移、侵袭和转移及抑制肿瘤血管生成、调控肿瘤细胞自噬和增加抗癌药物的敏感性[3-7], 从而产生抗癌的生物活性. 有研究发现, 肿瘤相关的NADH氧化酶(tumor-associated NADH oxidase, tNOX)是Cap的细胞靶点, Cap与tNOX结合, 并触发tNOX的蛋白酶体降解, 减少还原的NADH转化为氧化的NAD^+, 从而抑制NAD^+依赖的SIRT1去乙酰化酶, 最终致使c-Myc和p53的乙酰化水平增强, 从而抑制G1细胞周期蛋白/周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)复合物的激活, 并触发癌细胞的细胞周期阻滞, 抑制肿瘤细胞增殖[3]. Lin等[4]研究报道, Cap能通过增加自噬标志物LC3-Ⅱ和Atg5水平, 明显降低自噬特异性底物p62和Fap-1的表达, 并增加半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(caspase-3)活性诱导细胞凋亡, 产生抑制人鼻咽癌细胞的生长并诱导自噬的疗效. Chakraborty等[5]发现, Cap通过诱导p53-SMAR1自调节环, 下调非小细胞肺癌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 从而抑制血管生成. Xu等[6]报道, Cap是一种强效的瞬时受体电位型(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1)激动剂, Cap可通过调节TRPV1通道抑制人甲状腺乳头状癌细胞的转移. 还有报道指出Cap通过激活膀胱癌细胞上的TRPV1诱导S期阻滞, 提高了吡柔比星(一种蒽环类药物)的化疗疗效, 产生协同抗癌的活性[7]. 总而言之, Cap可通过多种机制发挥其抗肿瘤活性, 本文就将探讨Cap在消化道肿瘤中的防治进展及机制.

2 Cap与消化道肿瘤

2.1 Cap与食管癌 食管癌是世界上最致命的恶性肿瘤之一, 因为缺乏早期临床症状, 在诊断时往往已是食管癌晚期. 与此同时也越来越多地采用由新辅助放化疗和食管切除术联合的治疗方式. 而天然生物制剂已被用作辅助治疗, 以减轻化疗或放疗的副作用, 并提高癌症患者的生活质量. 众所周知, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族参与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解. 其中, MMP家族的MMP-2和MMP-9在肿瘤侵袭转移过程中具有降解Ⅳ型胶原的作用, 促进肿瘤细胞的迁移. Guo等[8]报道, Cap不仅能抑制食管鳞癌的增殖, 还能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)-抑制核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路, 从而下调MMP-9的表达, 抑制食管鳞癌的迁移与侵袭, 从而通过抑制食管癌细胞增殖及浸润侵袭而达到抗癌作用.

2.2 Cap与胃癌 胃癌(gastric cancer, GC)是癌症死亡的第三大原因[9], 外科手术目前被认为是唯一的根治性治疗方法, 且早期GC术后5年生存率可达95%. 虽然随着内镜技术的发展, 早期GC的诊断率上升, 但其早期诊断率仍是偏低, 多为晚期疾病, 错过了最佳手术时机. 因此, 晚期GC的主要治疗方法是新辅助放化疗、分子靶向治疗和免疫治疗相结合的联合治疗方式. Fei等[10]研究报道, 在MGC-80以及SGC-7901 GC细胞系中, Cap可以重新激活GC细胞中低表达的表观遗传调控酶(h-males absent on the first, hMOF), 提高其蛋白表达量并催化组蛋白H4K16乙酰基化的酶活性, 从而抑制GC细胞的增殖. 有研究发现, 人类GC细胞中Pit-Oct-Unc(POU)域转录因子(POU domain, class 3, transcription factor 2,

POU3F2)超表达可上调tNOX的表达, POU3F2介导的tNOX表达不仅缩短了细胞倍增时间, 还可增强细胞迁移和侵袭; 而Cap则通过抑制POU3F2的表达起到抑制GC细胞的增殖及迁移侵袭的作用[11]. Meral等[12]报道, Cap不但具有明显的抗癌作用, 还可以增强GC细胞对化疗药5-氟尿嘧啶(5-flourouracil, 5-FU)的敏感性, 从而减低有效5-FU的使用剂量, 减少化疗副反应, 提高GC患者生活质量.

2.3 Cap与结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率排名第三, 但死亡率排名第二[9], 许多无法切除的患者接受无症状原发性肿瘤的手术, 有证据表明这通常是无效的干预, 故而全身性化疗是转移性CRC患者的主要治疗手段, 但也存在疗效不持久、毒副作用有限等缺点, 寻找更多的低毒性、少副作用的化疗药正是未来的目标. Caspases是一类半胱氨酸蛋白酶, 在细胞凋亡的执行阶段起核心作用[13]. 祝丽丽等[14]. 报道, Cap通过抑制肿瘤细胞中热休克蛋白27的表达, 从而促进了细胞色素C从线粒体释放到细胞质中, 进而激活了凋亡关键因子caspase-3介导的凋亡途径, 对裸鼠体内CRC HT-29细胞移植瘤的生长产生抑制作用. Caetano等[15]报道, Cap可抑制1, 2-二甲肼诱导的细胞毒性和基因毒性, 其作用是通过表达结肠粘膜上参与细胞凋亡、细胞周期抑制和细胞/组织分化的基因, 促进抗增殖和促凋亡反应. Clark等[16]发现, Cap与3, 3'-二吲哚甲烷在人类中的协同抗癌作用.

2.4 Cap与HCC HCC在全球病例中排名第五, 在男性死亡中排名第二[9], HCC有放化疗、介入治疗、外科手术治疗、肝移植等综合治疗的手段, 但患者仍需要新的治疗方案, 使用天然化合物可能为患者提供更好的结果, 更低的系统毒性和更少的副作用, 改进的治疗可以导致更好的预后. Chen等[17]研究报道, 抑制自噬可增强Cap诱导的人HCC细胞凋亡, Cap可以在HCC细胞中触发活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成, 并破坏线粒体膜电位, 促进HCC细胞凋亡, 同时刺激活性氧清除剂n -乙酰半胱氨酸(N-acetyl-cysteine, NAC)的作用, NAC消除了Cap对信号转导子和转录3依赖性自噬的影响, 从而增强人HCC细胞凋亡. Bu等[18]亦有类似发现, Cap通过ROS生成和激活JNK和p38 MAPK通路诱导HCC细胞SMMC-7721凋亡. 并且在Cap诱导HCC凋亡的同时, 还能增强化疗药物的敏感性. Dai等[19]报道, Cap与索拉非尼联合处理HCC细胞LM3系, 增加凋亡相关的关键蛋白caspase 3、Bax和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[the poly(ADP-ribose) polymerases, PARPs]活性，抑制抗凋亡蛋白(B cell lymphoma-2, Bcl 2), 通过上调自噬相关基因beclin 1和LC3A/B Ⅱ的水平, 促进特殊自噬蛋白P62降解, 显著增强了凋亡的诱导作用; 其联合还可通过上调钙粘蛋白E、下调钙粘蛋白N、波形蛋白、MMP-2和MMP-9来抑制癌细胞的侵袭和转移.

2.5 Cap与胆管癌 胆管癌是最难治愈的恶性肿瘤之一. 转移是一个重要的影响预后因素, 它妨碍了根治性手术切除, 且对目前可用的化疗药物具有耐药性, 故寻找一种新的抗癌药物迫在眉睫. Wutka等[20]研究发现, Cap通过阻断Hedgehog基因通路的激活, 可降低人胆管癌细胞的生存能力, 诱导细胞凋亡; 与此同时, 还可抑制人胆管癌细胞的迁移、侵袭和集落形成, 破坏人胆管癌细胞系上皮间质转化. Lee等[21]报道, Cap通过抑制AMPK-SIRT1和AMPK-IκBα信号通路抑制核转录因子NF-κB p65, 随后导致MMP-9表达被抑制, 从而抑制胆管癌细胞的迁移和侵袭. Hong等[22]发现, 胆管癌细胞对5-FU的耐药性(multi-drug resistance, MDR)可能与自噬有关, 而Cap可以通过激活胆管癌细胞的自噬的关键调控因子(protein kinase B/mammalian target of rapamycin, Akt/mTOR)通路, 抑制5-FU诱导的自噬, 从而增强胆管癌的药物敏感性.

2.6 Cap与胰腺癌 胰腺腺癌对目前所有的抗癌治疗方法都具有高度的耐药性, 因此有必要采用促进细胞死亡的新方法. Zhang等[23]实验报道, Cap是胰腺癌细胞PANC-1细胞生长的抑制剂,通过激活caspase-3胰腺癌细胞PANC-1细胞凋亡; 与此同时还发现另一个通路, 磷酸肌醇激酶3/Akt(The phosphoinositide 3-kinase/Akt, PI3K/Akt)通路, Cap诱导的细胞凋亡还可能与Cap致使PI3K/Akt通路的下调有关. 还有研究报道[24], Cap通过抑制核转录因子NF-κB的表达, 下调多耐药基因MDR1的表达, 最终使胰腺癌细胞膜上的多耐药蛋白P-糖蛋白表达下降, 使化疗药物的外排作用减弱, 药物在细胞内的浓度增加, 从而增强了吉西他滨化疗效果.

3 结论

综上所述, 对于消化道肿瘤而言, Cap主要是通过抑制增殖、促进凋亡、促进自噬、抑制迁移和侵袭、增加抗癌药物的敏感性等多种途径产生了抗消化道肿瘤的作用(图1). 在Cap抗不同消化道肿瘤机制中可发现许多重复出现的Cap发挥作用的靶点, 比如凋亡关键因子caspase 3、核转录因子NF-κB. 凋亡关键因子caspase 3是Cap发挥其致使肿瘤细胞凋亡的重要关键因子, Cap激活caspase 3, 启动肿瘤细胞的凋亡通路, 从而引起肿瘤整体的生长抑制与凋亡. 核转录因子NF-κB具有多条下游通路, 下调MMP-9的表达, 从而抑制肿瘤细胞的迁移与侵袭; 还可下调多耐药基因MDR1的表达, 增强肿瘤细胞对化疗药物敏感性. 这或许就是Cap可应用于临床的通路.

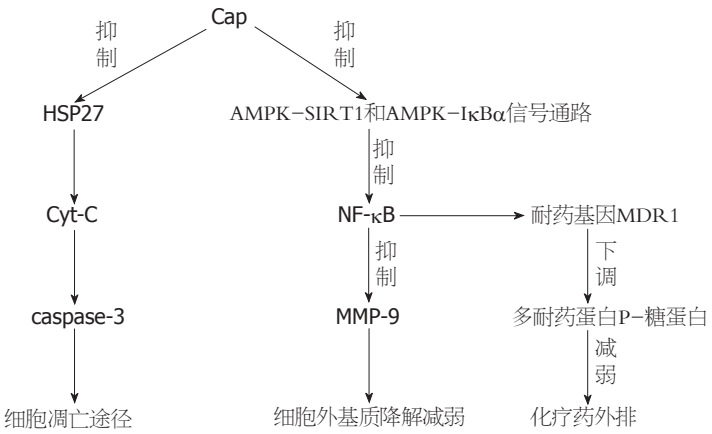


图 1 Cap的作用途径. Cap: 辣椒素; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; NF−κB: 抑制核因子κB; MMP: 基质金属蛋白酶.

Cap是良好的癌症预防和治疗的潜在药物, 具有广泛的应用前景. 与许多昂贵的、副反应大的传统化疗药物相比, Cap及其衍生物作为世界普遍使用的香辛料, 具有成本低、毒性小、取材方便的优点, 且能从多个方面及机制发挥其抗消化系统肿瘤的作用. 然而Cap抗消化系统肿瘤作用机制十分复杂, 目前确切的机制尚未完全清楚, 还需深入研究, 立足已知的Cap靶点, 深入探究其有效机制, 才可将Cap及其衍生物作为新辅助化疗药物引入临床. 因此, 未来的研究方向是更加全面系统地阐明Cap抗肿瘤作用的具体有效的机制, 细化到其分子机制, 进一步的探索如何应用Cap使其发挥最大抗肿瘤活性, 直至全面地应用于临床, 让“谈癌色变”成为历史.

4 参考文献

1 Chapa-Oliver AM, Mejía-Teniente L. Capsaicin: From Plants to a Cancer-Suppressing Agent. *Molecules* 2016; 21 [PMID: 27472308 DOI: 10.3390/molecules21080931]
2 Clark R, Lee SH. Anticancer Properties of Capsaicin Against Human Cancer. *Anticancer Res* 2016; 36: 837-843 [PMID: 26976969]
3 Islam A, Su AJ, Zeng ZM, Chueh PJ, Lin MH. Capsaicin Targets tNOX (ENOX2) to Inhibit G1 Cyclin/CDK Complex, as Assessed by the Cellular Thermal Shift Assay (CETSA). *Cells* 2019; 8 [PMID: 31635402 DOI: 10.3390/cells8101275]
4 Lin YT, Wang HC, Hsu YC, Cho CL, Yang MY, Chien CY. Capsaicin Induces Autophagy and Apoptosis in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Downregulating the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28644386 DOI: 10.3390/ijms18071343]
5 Chakraborty S, Adhikary A, Mazumdar M, Mukherjee S, Bhattacharjee P, Guha D, Choudhuri T, Chattopadhyay S, Sa G, Sen A, Das T. Capsaicin-induced activation of p53-SMAR1 auto-regulatory loop down-regulates VEGF in non-small cell lung cancer to restrain angiogenesis. *PLoS One* 2014; 9: e99743 [PMID: 24926985 DOI: 10.1371/journal.pone.0099743]
6 Xu S, Zhang L, Cheng X, Yu H, Bao J, Lu R. Capsaicin inhibits the metastasis of human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells through the modulation of the TRPV1 channel. *Food Funct* 2018; 9: 344-354 [PMID: 29185571 DOI: 10.1039/c7fo01295k]
7 Zheng L, Chen J, Ma Z, Liu W, Yang F, Yang Z, Wang K, Wang X, He D, Li L, Zeng J. Capsaicin enhances anti-proliferation efficacy of pirarubicin via activating TRPV1 and inhibiting PCNA nuclear translocation in 5637 cells. *Mol Med Rep* 2016; 13: 881-887 [PMID: 26648574 DOI: 10.3892/mmr.2015.4623]
8 Guo Y, Liu N, Liu K, Gao M. Capsaicin inhibits the migration and invasion via the AMPK/NF-κB signaling pathway in esophagus sequamous cell carcinoma by decreasing matrix metalloproteinase-9 expression. *Biosci Rep* 2019; 39 [PMID: 31324733 DOI: 10.1042/BSR20190819]
9 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
10 Wang F, Zhao J, Liu D, Zhao T, Lu Z, Zhu L, Cao L, Yang J, Jin J, Cai Y. Capsaicin reactivates hMOF in gastric cancer cells and induces cell growth inhibition. *Cancer Biol Ther* 2016; 17: 1117-1125 [PMID: 27715462 DOI: 10.1080/15384047.2016.1235654]
11 Chen HY, Lee YH, Chen HY, Yeh CA, Chueh PJ, Lin YM. Capsaicin Inhibited Aggressive Phenotypes through Downregulation of Tumor-Associated NADH Oxidase (tNOX) by POU Domain Transcription Factor POU3F2. *Molecules* 2016; 21 [PMID: 27271588 DOI: 10.3390/molecules21060733]
12 Meral O, Alpay M, Kismali G, Kosova F, Cakir DU, Pekcan M, Yigit S, Sel T. Capsaicin inhibits cell proliferation by cytochrome c release in gastric cancer cells. *Tumour Biol* 2014; 35: 6485-6492 [PMID: 24682934 DOI: 10.1007/s13277-014-1864-6]
13 Green DR, Llambi F. Cell Death Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; 7 [PMID: 26626938 DOI: 10.1101/cshperspect.a006080]
14 祝丽丽, 胡万乐, 张林君, 俞志高, 黄崇杰, 姜明哲, 滕明星, 刘建录, 刘长宝. 辣椒素对结直肠癌裸鼠皮下移植瘤的抑制作用及机制. 中华肿瘤杂志 2013; 35: 256-261 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.04.004]
15 Caetano BFR, Tablas MB, Pereira NEF, de Moura NA, Carvalho RF, Rodrigues MAM, Barbisan LF. Capsaicin reduces genotoxicity, colonic cell proliferation and preneoplastic lesions induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 338: 93-102 [PMID: 29155087 DOI: 10.1016/j.taap.2017.11.008]
16 Clark R, Lee J, Lee SH. Synergistic anticancer activity of capsaicin and 3,3'-diindolylmethane in human colorectal cancer. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 4297-4304 [PMID: 25876645 DOI: 10.1021/jf506098s]
17 Chen X, Tan M, Xie Z, Feng B, Zhao Z, Yang K, Hu C, Liao N, Wang T, Chen D, Xie F, Tang C. Inhibiting ROS-STAT3-dependent autophagy enhanced capsaicin-induced

apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Free Radic Res* 2016; 50: 744-755 [PMID: 27043357 DOI: 10.3109/10715762.2016.1173689]
18 Bu HQ, Cai K, Shen F, Bao XD, Xu Y, Yu F, Pan HQ, Chen CH, Du ZJ, Cui JH. Induction of apoptosis by capsaicin in hepatocellular cancer cell line SMMC-7721 is mediated through ROS generation and activation of JNK and p38 MAPK pathways. *Neoplasma* 2015; 62: 582-591 [PMID: 25997958 DOI: 10.4149/neo_2015_070]
19 Dai N, Ye R, He Q, Guo P, Chen H, Zhang Q. Capsaicin and sorafenib combination treatment exerts synergistic anti-hepatocellular carcinoma activity by suppressing EGFR and PI3K/Akt/mTOR signaling. *Oncol Rep* 2018; 40: 3235-3248 [PMID: 30272354 DOI: 10.3892/or.2018.6754]
20 Wutka A, Palagani V, Barat S, Chen X, El Khatib M, Götze J, Belahmer H, Zender S, Bozko P, Malek NP, Plentz RR. Correction: Capsaicin Treatment Attenuates Cholangiocarcinoma Carcinogenesis. *PLoS One* 2016; 11: e0162673 [PMID: 27649309 DOI: 10.1371/journal.pone.0162673]
21 Lee GR, Jang SH, Kim CJ, Kim AR, Yoon DJ, Park NH, Han IS. Capsaicin suppresses the migration of cholangiocarcinoma cells by down-regulating matrix metalloproteinase-9 expression via the AMPK-NF-κB signaling pathway. *Clin Exp Metastasis* 2014; 31: 897-907 [PMID: 25217963 DOI: 10.1007/s10585-014-9678-x]
22 Hong ZF, Zhao WX, Yin ZY, Xie CR, Xu YP, Chi XQ, Zhang S, Wang XM. Capsaicin Enhances the Drug Sensitivity of Cholangiocarcinoma through the Inhibition of Chemotherapeutic-Induced Autophagy. *PLoS One* 2015; 10: e0121538 [PMID: 25933112 DOI: 10.1371/journal.pone.0121538]
23 Zhang JH, Lai FJ, Chen H, Luo J, Zhang RY, Bu HQ, Wang ZH, Lin HH, Lin SZ. Involvement of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in apoptosis induced by capsaicin in the human pancreatic cancer cell line PANC-1. *Oncol Lett* 2013; 5: 43-48 [PMID: 23255891 DOI: 10.3892/ol.2012.991]
24 刘南, 张兆伟, 孙刚. 辣椒素抑制胰腺癌裸鼠皮下移植瘤生长的实验研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2013: 2555-2558 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.06.050]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 103-107

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.103

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

超声引导下两种硬化剂药物治疗单纯性肝囊肿的疗效及并发症观察研究

杨琴琴, 张 红

杨琴琴, 绍兴市柯桥区中医医院临床药学室, 浙江省绍兴市 312000

张红, 浙江萧山医院超声科 浙江省杭州市 311200

杨琴琴, 主管药师, 主要从事药物应用研究方向.

作者贡献分布: 此课题由杨琴琴设计; 研究过程由杨琴琴与张红共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张红提供; 数据分析及论文写作由杨琴琴完成.

通讯作者: 杨琴琴, 主管药师, 312000, 浙江省绍兴市柯桥区笛扬路868号, 绍兴市柯桥区中医医院临床药学室. yangqinqin@163.com

收稿日期: 2019-12-10
修回日期: 2019-12-29
接受日期: 2020-01-07
在线出版日期: 2020-02-08

Efficacy and complications of ultrasound-guided injection of different sclerosing agents in treatment of simple hepatic cyst

Qin-Qin Yang, Hong Zhang

Qin-Qin Yang, Department of Clinical Pharmacy, Shaoxing Keqiao Traditional Chinese Medicine Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Hong Zhang, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qin-Qin Yang, Chief Pharmacist, Department of Clinical Pharmacy, Shaoxing Keqiao Traditional Chinese Medicine Hospital, No. 868, Diyang Road, Keqiao District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. yangqinqin@163.com

Received: 2019-12-10
Revised: 2019-12-29
Accepted: 2020-01-07
Published online: 2020-02-08

Abstract

BACKGROUND

In recent years, ultrasound intervention technology has developed rapidly. Ultrasound-guided injection of sclerosing agent in the treatment of simple hepatic cyst has the advantages of less trauma, less complications, simpler operation, and significant effect, which has attracted more and more attention in clinical practice, and become the first-choice treatment for simple hepatic cyst. However, its clinical effects are closely related to the type of sclerosing agent used.

AIM

To investigate the clinical effects of ultrasound-guided injection of different sclerosing agents in the treatment of simple hepatic cyst.

METHODS

The clinical data of 126 patients with simple hepatic cyst (a total of 126 simple hepatic cysts) treated at our hospital were analyzed retrospectively. According to the sclerosing agent used, they were divided into either a polidocanol group (63 cases, ultrasound-guided injection of polidocanol) or a hyperosmolar glucose group (63 cases, ultrasound-guided injection of hyperosmolar glucose). The complications during operation and at 1 mo after operation, and the clinical effects at 3 mo were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate (98.41%) of the polidocanol group was significantly higher than that of the hyperosmotic glucose group (73.02%) ($P < 0.05$). The total incidence of postoperative complications (7.94%) of the polidocanol group was significantly lower than that of the hyperosmotic glucose group (22.22%) ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Ultrasound-guided injection of sclerosing agents in the treatment of simple hepatic cyst is effective, while the efficacy and safety of injection of polidocanol are better than those of hypertonic glucose.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ultrasound-guided; Sclerosing agent; Hepatic cyst; Curative effect

Yang QQ, Zhang H. Efficacy and complications of ultrasound-guided injection of different sclerosing agents in treatment of simple hepatic cyst. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 103-107
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/103.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.103

摘要

背景
近年来, 超声介入技术发展迅速, 超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿具有创伤小、并发症少、操作简便、疗效显著等优点, 越来越受到临床重视, 并成为单纯性肝囊肿的首选治疗手段. 而其临床治疗效果与所使用的硬化剂种类密切相关.

目的
探讨超声引导下注射不同药物治疗单纯性肝囊肿的效果及其临床应用价值.

方法
回顾性分析我院收治的126例单纯性肝囊肿患者(共126个单纯性肝囊肿)的临床资料, 按硬化剂药物不同分为聚桂醇组(63例, 超声引导下注射聚桂醇治疗)和高渗葡萄糖组(63例, 超声引导下注射高渗葡萄糖治疗), 比较两组术中、术后1 mo的并发症情况以及术后3 mo的临床疗效.

结果
聚桂醇组治疗总有效率(98.41%)明显高于高渗葡萄糖组(73.02%), 差异有统计学意义(P<0.05); 聚桂醇组术后并发症总发生率(7.94%)明显低于高渗葡萄糖组(22.22%), 差异有统计学意义(P<0.05).

结论
超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿疗效确切, 而注射聚桂醇的疗效及安全性优于高渗葡萄糖, 值得临床推广应用.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声引导; 硬化剂; 肝囊肿; 疗效

核心提要: 超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿具有创伤小、操作简便、疗效显著等优点, 而其临床治疗效果与所使用的硬化剂种类关系密切. 深入研究不同硬化剂的疗效有助于指导临床用药.

杨琴琴, 张红. 超声引导下两种硬化剂药物治疗单纯性肝囊肿的疗效及并发症观察研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 103-107
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/103.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.103

0 引言

肝囊肿是一种较为常见的肝脏良性病变, 其生长缓慢, 当体积较小时症状往往不明显, 无需特别治疗, 而当体积较大时, 可挤压周围器官组织引起不适症状, 同时较大的肝囊肿容易发生破裂、出血、感染等风险, 需及时治疗[1]. 以往临床常采用外科手术和腹腔镜下囊肿开窗术进行治疗, 但因其创伤大、术后恢复慢、潜在并发症多等不足, 其临床应用受到限制[2]. 随着超声介入技术的发展, 超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿具有创伤小、并发症少、操作简便、疗效显著等优点越来越受到临床重视[3]. 本研究旨在探讨超声引导下注射不同硬化剂治疗单纯性肝囊肿的效果及其临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2017-04/2019-11期间, 我院收治的126例单纯性肝囊肿患者的临床资料(共126个单纯性肝囊肿). 部分患者具有腹胀、不适、感染和发热等临床症状. 纳入标准: (1)均经超声、增强MRI或增强CT等影像学方法确诊为单纯性肝囊肿; (2)均为首次手术治疗; (3)术前患者均签署知情同意书. 排除标准: (1)合并严重肝肾功能不全、心脏疾病或全身性疾病者; (2)凝血功能障碍者; (3)高渗葡萄糖、聚桂醇过敏者; (4)不能耐受手术者. 按硬化剂药物不同分为聚桂醇组(63例, 超声引导下注射聚桂醇治疗)和高渗葡萄糖组(63例, 超声引导下注射高渗葡萄糖治疗). 其中, 聚桂醇组: 男26例, 女37例, 年龄25-60岁, 平均40.97岁±11.42岁;囊肿最大直径5-11 cm, 平均7.37 cm±1.41 cm; 高渗葡萄糖组: 男22例, 女41例, 年龄22-63岁, 平均43.30岁±11.06岁; 囊肿最大直径5-10 cm, 平均7.13 mo± 1.30 cm. 两组性别(χ^2 = 0.54, P = 0.46)、年龄(t = -1.16, P = 0.25)、最大直径(t = 0.99, P = 0.33)等一般资料比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 本研究获得我院医学伦理委员会审批通过.

1.2 方法 嘱患者取合适体位, 首先行常规超声检查观察囊肿位置、大小、周围组织关系等一般情况, 确定最

佳穿刺路径[4,5]. 常规消毒铺巾后, 穿刺点下使用2%利多卡因行局部麻醉. 超声引导下使用18G穿刺套管针沿穿刺路径刺入囊腔, 拔出针芯, 抽尽囊液后, 行囊内注射硬化剂治疗(如果囊液性质混浊, 即使用生理盐水冲洗囊腔至囊液清澈后, 再行硬化剂治疗). 聚桂醇组行囊内注射聚桂醇治疗, 按照4:1混合空气和聚桂醇, 制备成泡沫状硬化剂, 按照囊肿直径≤6 cm, 聚桂醇注入剂量为100 mg; 囊肿直径>6 cm, 聚桂醇注入剂量为200 mg, 注入20 min后, 嘱患者适当调整体位, 加大聚桂醇与囊壁接触面积. 高渗葡萄糖组行囊内注射高渗葡萄糖治疗, 注入50%葡萄糖注射液, 注入剂量为1/3囊液量(最大剂量≤300 mL), 保留10 min后, 抽尽囊内液体(图1、图2).

疗效判定: 观察并记录术中、术后1 mo的并发症发生情况. 术后3 mo评估疗效, 疗效判定标准: (1)治愈, 临床体征症状基本消失, 超声检查显示囊肿基本或完全消失; (2)显效, 临床体征症状改善明显, 超声检查显示囊肿体积减小1/3-2/3; (3)有效: 临床体征症状缓解, 超声检查显示囊肿体积减小<1/3; (4)无效: 临床体征症状无缓解或加重, 超声检查显示囊肿体积无变化或加大. 总有效率＝(治愈＋显效＋有效)/n×100%.

统计学处理 采用SPSS 20.0软件处理数据, 计量资料以(mean±SD)表示, 组间比较采用独立样本t检验, 计数资料以(%)表示, 组间比较采用χ^2检验. P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组间疗效情况 聚桂醇组的治疗总有效率(98.41%)明显高于高渗葡萄糖组(73.02%), 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组间并发症情况 聚桂醇组术后并发症总发生率(7.94%)明显低于高渗葡萄糖组(22.22%), 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

3 讨论

以往临床治疗单纯性肝囊肿常采用外科手术和腹腔镜下囊肿开窗术, 因其治疗费用高、术后恢复慢, 其临床应用受到一定限制. 随着超声介入技术的发展, 超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿具有操作简单、创伤小、疗效显著等优势, 目前已成为单纯性肝囊肿的首选治疗手段.

传统的硬化剂有高渗葡萄糖、聚桂醇、四环素、无水乙醇、皮维碘等, 各种硬化剂在作用原理上有细微差别. 目前临床应用较多有聚桂醇和高渗葡萄糖. 聚桂醇的作用原理是通过破坏囊壁内皮细胞, 促进机体产生无菌性炎症介质, 最终导致内皮组织萎缩, 囊腔组织发生黏连而闭合[6]; 高渗葡萄糖的作用原理是通过囊腔内高渗透压, 引起囊壁内皮细胞脱水, 发生凝固性坏死, 从而丧失分泌功能而达到消除囊肿目的[7]. 本次研究结果中, 聚桂醇组的治疗总有效率(98.41%)明显高于高渗葡萄糖组(73.02%)(P<0.05). 提示超声引导下注射聚桂醇的临床疗效明显优于高渗葡萄糖, 具有更高的临床应用价值. 原因可能是: 聚桂醇是一种具有独特黏附性、致密性的泡沫状硬化剂, 注入囊腔后, 其药液成分不易被稀释, 能有效保持其药液浓度并持续作用于囊壁, 从而提高治疗效果. 而高渗葡萄糖的疗效与囊肿大小、囊壁内皮细胞脱水效果密切相关. 确保疗效的关键是维持囊内高渗环境, 当囊腔体积较大, 囊内残留或后续分泌囊液较多, 囊内高渗葡萄糖浓度易被稀释, 导致高渗环境破坏, 影响囊壁内皮细胞脱水效果[8].

超声引导下所注射硬化剂可出现腹胀、腹痛、纳差、囊内出血等并发症[9]. 因不同硬化剂具有自身性质特征, 导致其在并发症方面存在差异. 本研究结果中, 聚桂醇组术后并发症总发生率(7.94%)明显低于高渗葡萄糖组(22.22%)(P<0.05). 提示超声引导下注射聚桂醇治疗单纯性肝囊肿能有效减少并发症发生, 其安全性优于高渗葡萄糖. 原因可能是: 聚桂醇是一种无刺激性硬化剂, 可留存于体内, 并具有镇痛、止血作用, 故能有效降低并发症的发生风险[10,11]. 值得指出的是超声引导下硬化剂治疗单纯性肝囊肿存在一定的局限性, 如: 不适合肝周腹水患者, 容易受胃肠道气体干扰, 囊腔完全闭合时间长等.

综上所述, 超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿疗效确切, 而注射聚桂醇的疗效及安全性优于高渗葡萄糖, 值得临床推广应用.

文章亮点

实验背景

超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿是一种微创性治疗单纯性肝囊肿的重要方法. 不同硬化剂的治疗效果以及并发症发生率存在一定差异.

实验动机

比较分析超声引导下注射不同硬化剂药物治疗单纯性肝囊肿的治疗效果, 以期为临床治疗单纯性肝囊肿选用合适的硬化剂提供参考.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨超声引导下注射不同药物治疗单纯性肝囊肿的治疗效果及其临床应用价值. 结果表明超声引导下注射聚桂醇治疗单纯性肝囊肿的

表 1　两组间疗效比较, *n* (%)

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率	χ^2/*P*值
聚桂醇组	33(52.38)	21(33.33)	8(12.70)	1(1.59)	62(98.41)	16.59/0.000
高渗葡萄糖组	12(19.05)	19(30.16)	15(23.81)	17(26.98)	46(73.02)	

表 2　两组并发症比较, *n* (%)

组别	腹痛	纳差	腹胀	囊内出血	总发生率	χ^2/*P*值
聚桂醇组	0(0)	1(1.59)	3(4.76)	1(1.59)	5(7.94)	5.02/0.025
高渗葡萄糖组	2(3.17)	4(6.35)	6(9.52)	2(3.17)	14(22.22)	



图 1　穿刺针刺入肝囊肿内.

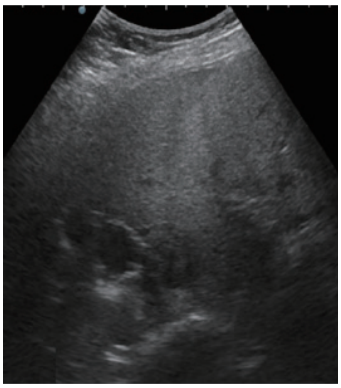


图 2　穿刺针抽取囊液.

疗效及安全性均优于高渗葡萄糖, 值得临床推广应用.

实验方法

本篇论文采用超声引导下注射不同药物治疗单纯性肝囊肿. 该治疗方法具有创伤小、并发症少、操作简便、疗效显著等优点.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示聚桂醇组治疗总有效率明显高于高渗葡萄糖组(P<0.05), 且聚桂醇组术后并发症总发生率明显低于高渗葡萄糖组(P<0.05). 本研究结果说明超声引导下注射聚桂醇治疗单纯性肝囊肿的疗效及安全性优于高渗葡萄糖, 具有较高应用价值.

实验结论

超声引导下注射硬化剂治疗单纯性肝囊肿时, 聚桂醇是一种较为理想的硬化剂药物, 具有独特黏附性、致密性. 其药液成分不易被稀释, 能在囊腔内保持较高的药液浓度并持续作用于囊壁, 可获得较理想的疗效. 超声引导下注射聚桂醇治疗单纯性肝囊肿的疗效及安全性优于高渗葡萄糖, 值得临床推广应用.

展望前景

抽尽囊液后采用生理盐水灌洗, 嘱患者适当调整体位以加大药物与囊壁接触面积, 有助于进一步提高疗效. 而超声引导下注射聚桂醇治疗不同大小单纯性肝囊肿的疗效以及超声引导下注射聚桂醇联合其它药物共同治疗单纯性肝囊肿的临床价值将是本研究未来研究的方向重点.

4　参考文献

1 李甜甜, 白亮亮, 周乃春, 李建生. 影像引导下穿刺硬化术与腹腔镜下开窗引流术治疗非寄生虫性肝囊肿:Meta分析. 中国介入影像与治疗学 2018; 15: 473-476 [DOI: 10.1007/s11547-015-0514-4]

2 祁莉娜, 颜梅, 郭建琴. 腹腔镜下肝囊肿开窗术与超声引导下穿刺介入治疗单纯性肝囊肿患者疗效对比研究. 实用肝脏病杂志 2019; 4: 581-584 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.04.033]

3 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. 临床医学研究与实践 2017; 2: 53-54 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201712027]

4 包作伟, 张伟民, 邵珍, 符文育. 超声引导下聚桂醇硬化治疗单纯性肝囊肿疗效及安全性分析. 介入放射学杂志 2014; 23: 520-522 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.06.015]

5 沈水春, 沈继斌, 魏育英. 高渗葡萄糖囊内注射治疗老年性巨大

肝囊肿疗效分析. 肿瘤影像学 2005; 14: 293-294 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-617X.2005.04.016]
6 Dell'Atti L. Comparison between the use of 99% ethanol and 3% polidocanol in percutaneous echoguided sclerotherapy treatment of simple renal cysts. *Urol Ann* 2015; 7: 310-314 [PMID: 26229316 DOI: 10.4103/0974-7796.152026]
7 杜鲲, 管生, 胡小波, 李明省, 刘朝, 陈振. DSA引导下注射高渗葡萄糖及无水乙醇对巨大肝囊肿硬化治疗效果的对照分析. 介入放射学杂志 2012; 21: 127-130 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.02.010]
8 鲁朝学, 姜志明, 赵萍, 黄新, 李秀兰. 超声引导下经皮穿刺置管引流并注入高渗葡萄糖治疗老年人巨大肝囊肿. 中国现代医生 2009; 47: 83-83 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2009.03.040]
9 周立平, 刘尚忠, 李明贤, 肖雨雄, 陈越锋. 超声介入聚桂醇硬化剂治疗肝囊肿疗效的分析. 现代生物医学进展 2014; 14: 4943-4945 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.25.036]
10 Yonguc T, Sen V, Aydogdu O, Bozkurt IH, Yarimoglu S, Polat S. The comparison of percutaneous ethanol and polidocanol sclerotherapy in the management of simple renal cysts. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 603-607 [PMID: 25778818 DOI: 10.1007/s11255-015-0953-9]
11 张卫兵, 刘华, 颜朝晖, 陈建. 超声引导下经皮穿刺置管引流联合聚桂醇硬化治疗巨大肝囊肿. 江苏医药 2016; 4: 1463-1465 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.04.043]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): 108-112

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i3.108

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

超声造影定量评估新辅助治疗后直肠癌的微循环血流及与微血管密度相关性

梅晓丽, 张 红, 杨琴琴, 欧阳骏

梅晓丽, 欧阳骏, 浙江德清县人民医院超声科, 浙江省湖州市 313200

张红, 浙江萧山医院超声科 浙江省杭州市 311200

杨琴琴, 绍兴市柯桥区中医医院药剂科 浙江省绍兴市 312030

梅晓丽, 主治医师, 主要从事超声诊断研究方向.

作者贡献分布: 此课题由梅晓丽设计; 研究过程由梅晓丽、张红、杨琴琴及欧阳骏共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张红、杨琴琴及欧阳骏提供; 数据分析及论文写作由梅晓丽完成.

通讯作者: 张红, 副主任医师, 311200, 浙江省杭州市萧山区育才北路728号, 浙江萧山医院超声科. zhanghong201999@163.com

收稿日期: 2019-12-03
修回日期: 2020-01-01
接受日期: 2020-01-07
在线出版日期: 2020-02-08

Quantitative assessment of microcirculation perfusion state of rectal cancer patients after neoadjuvant treatment by contrast-enhanced ultrasound

Xiao-Li Mei, Hong Zhang, Qin-Qin Yang, Jun Ou-Yang

Xiao-Li Mei, Jun Ou-Yang, Department of Ultrasound, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Hong Zhang, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Qin-Qin Yang, Department of Pharmacy, Shaoxing Keqiao Traditional Chinese Medicine Hospital, Shaoxing 3120303, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hong Zhang, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, No. 728, Yucai North Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. zhanghong201999@163.com

Received: 2019-12-03
Revised: 2020-01-01
Accepted: 2020-01-07
Published online: 2020-02-08

Abstract

BACKGROUND

Neoadjuvant treatment is helpful to improve the postoperative curative effect, reduce the recurrence rate, and improve the life quality of patients with rectal cancer. It is of great significance to evaluate the curative effect accurately. As a new ultrasound technology, contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can display the microcirculation state of target tissue in real time, thus providing reliable hemodynamic information for clinical evaluation.

AIM

To evaluate the changes of microcirculation perfusion state of rectal cancer patients after neoadjuvant treatment by CEUS, and its correlation with microvessel density (MVD).

METHODS

One hundred and six patients with advanced rectal cancer who underwent neoadjuvant treatment were selected at our hospital. All patients underwent CEUS before and after treatment. The parameters of microcirculation perfusion were measured by CEUS, and compared with MVD of the samples after the operation.

RESULTS

The maximum diameter of the lesion after treatment was significantly reduced than that before treatment ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) and the peak intensity (PI) of the lesion after treatment were significantly

decreased than those before treatment ($P < 0.05$). The PI and AUC after treatment were positively correlated with MVD ($r = 0.82$, $P < 0.05$; $r = 0.79$, $P < 0.05$), respectively.

CONCLUSION

CEUS can objectively reflect the microcirculation perfusion state of rectal cancer patients, and its perfusion parameters have a good correlation with MVD, which can provide hemodynamic information for clinical evaluation of neoadjuvant treatment of rectal cancer.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Rectal cancer; Neoadjuvant treatment; Pathology; Microvessel density

Mei XL, Zhang H, Yang QQ, Ou-Yang J. Quantitative assessment of microcirculation perfusion state of rectal cancer patients after neoadjuvant treatment by contrast-enhanced ultrasound. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(3): 108-112
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/108.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.108

摘要

背景

新辅助治疗有助于进一步提高直肠癌患者的术后疗效, 降低肿瘤复发率, 改善患者生活质量. 准确评估其疗效意义重大. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)作为一种能实时显示目标组织微循环状态的超声新技术, 能为临床评估疗效提供可靠的血流动力学参考.

目的

探讨CEUS定量评估新辅助治疗后直肠癌的微循环血流灌注状态变化, 及其与微血管密度(microvessel density, MVD)相关性.

方法

选取在我院行新辅助治疗的进展期直肠癌患者106例, 所有患者于治疗前后行CEUS检查, 测定病灶微循环血流灌注参数, 并与手术后标本MVD进行比较分析.

结果

新辅助治疗后病灶最大直径较治疗前明显减少, 差异有统计学意义($P<0.05$); 新辅助治疗后病灶曲线下面积(area under the curve, AUC)、峰值强度(peak intensity, PI)较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 新辅助治疗后病灶PI、AUC分别与MVD呈正相关($r = 0.82$, $P<0.05$; $r = 0.79$, $P<0.05$).

结论

CEUS能客观反映直肠癌微循环血流灌注状态, 其血流灌注参数与MVD有较好相关性, 可为临床评估直肠癌新辅助治疗效果提供血流动力学参考.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声造影; 直肠癌; 新辅助治疗; 病理; 微血管密度

核心提要: 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能实时显示病灶组织的微循环血流状态, 故本研究采用CEUS定量评估新辅助治疗后直肠癌的微循环血流及其与微血管密度相关性, 有望为临床评估新辅助治疗对直肠癌的效果提供参考.

梅晓丽, 张红, 杨琴琴, 欧阳骏. 超声造影定量评估新辅助治疗后直肠癌的微循环血流及与微血管密度相关性. 世界华人消化杂志 2020; 28(3): 108-112
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i3/108.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i3.108

0 引言

直肠癌是一种常见恶性消化道肿瘤[1]. 术前给予直肠癌患者新辅助治疗, 有助于进一步提高术后疗效[2]. 因此, 寻找一种客观、准确的疗效评估手段有着重要临床意义. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)作为一种全新的超声检查技术, 能实时动态反映组织的微循环血流灌注状态[3]. 本研究运用CEUS定量分析新辅助治疗对直肠癌病灶的微循环血流灌注影响, 及其与微血管密度(microvessel density, MVD)相关性, 以期为临床治疗决策提供有价值的血流动力学依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-05/2019-10期间在我院行新辅助治疗的106例进展期直肠癌患者, 其中男85例, 女21例, 年龄30-72岁, 平均54.08岁±8.50岁. 高分化24例, 中分化54例, 低分化28例. 纳入标准: (1)均为进展期直肠癌; (2)活检病理证实为直肠腺癌. 排除标准: (1)有新辅助治疗禁忌证者; (2)有严重消化道溃疡、混合痔、肠道狭窄梗阻者; (3)曾接受过任何形式分子靶向治疗、放化疗者; (4)合并肝肾功能严重不全者. 本研究获得我院医学伦理委员会审批通过, 患者均知情同意并签署知情同意书.

1.2 方法 所有患者分别于治疗前1 d、治疗3个周期后行CEUS检查. 采用GE Logiq E9彩色多普勒超声诊断仪, 直肠腔内探头(频率5-9 MHz). 清洁灌肠后, 嘱患者左侧卧位, 屈髋屈膝. 取适量耦合剂涂抹探头表面, 套上乳胶套, 将探头经肛门缓慢置入直肠, 多切面多角度仔细扫查, 观察病灶位置、形态、大小、内部结构、边界、血供等一般情况. 启动CEUS模式, 以团注方式经肘部浅静脉推注CEUS剂Sono Vue(Bracco公司)约1.6 mL, 尾随生

理盐水5 mL冲洗, 同步计时, 实时观察并连续存储动态CEUS图像,作后续分析. 选取感兴趣区, 通过定量分析软件获得感兴趣区的时间-强度曲线, 测量CEUS灌注参数: 曲线下面积(area under the curve, AUC)、峰值强度(peak intensity, PI)、到达时间、达峰时间. 数据均连续测量3次, 取平均值. 由一名经验丰富的高级职称超声科医生进行超声检查(图1、图2).

新辅助治疗方案: 选用三维适形放疗, 照射剂量48-50 Gy, 1次/d, 1.8-2.0 Gy/次, 每周连续照射5 d. 同时行FOLFOX6 化疗: 第1天, 奥沙利铂85 mg/m^{2}静脉滴注, 2 h滴完; 5-氟尿嘧啶400 mg/m^{2}推注; 5-氟尿嘧啶2400 mg/m^{2}持续静脉滴注; 第1、2天, 亚叶酸钙200 mg/m^{2}静脉滴注, 2 h滴完. 每2周为1周期, 共3周期.

MVD计数: 采用抗CD34单克隆抗体SP法对已切片的术后组织标本行免疫组化染色. 采用光学显微镜低倍镜进行最密集血管区选择, 然后计数5个高倍视野内微血管数, 以平均数作为MVD计数值. 内皮细胞簇染色后呈“棕色”, 与邻近微血管界限清晰, 视为独立微血管.

统计学处理 采用SPSS 20.0软件处理数据资料. 计量资料表示为(mean±SD), 治疗前后数据比较采用配对样本t检验. 两变量间相关性分析, 采用Pearson直线相关分析. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者临床基本特征 106例患者均为进展期直肠癌, 病理证实均为直肠腺癌, 高分化24例, 中分化54例, 低分化28例. 男85例, 女21例, 平均年龄54.08岁±8.50岁(表1).

2.2 治疗前后超声参数变化 新辅助治疗后病灶最大直径较治疗前明显减少, 差异有统计学意义(P<0.05); 新辅助治疗后病灶AUC、PI较治疗前明显下降, 差异有统计学意义(P<0.05); 新辅助治疗后病灶到达时间、达峰时间与治疗前比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表2).

2.3 PI、AUC与MVD相关性 新辅助治疗后病灶PI与MVD呈正相关(r = 0.82, P<0.05); 新辅助治疗后病灶AUC与MVD呈正相关(r = 0.79, P<0.05)(表3).

3 讨论

直肠癌是一种较为常见的消化道恶性肿瘤, 近年来人们生活习惯的改变, 其发病率有着上升趋势[4]. 目前, 随着新辅助治疗手段的应用, 直肠癌治疗策略获得较大改进, 在提高保肛率及患者生活质量同时, 能有效降低直肠癌复发率[5]. 因此, 寻找一种无创、有效的新辅助治疗效果评估手段具有重要意义.

超声检查是评估新辅助治疗效果的常用影像学手段. 本研究结果显示, 新辅助治疗后病灶最大直径较治疗前明显减少(P<0.05). 提示通过常规超声检查观察直肠癌病灶治疗前后的大小变化, 能在一定程度上初步判定新辅助治疗效果. 这与以往文献[6]报道相一致. 但常规超声检查容易受检查者测量偏倚、周围组织纤维化等因素影响, 导致测量结果不能真实反映病灶治疗前后变化, 且常规超声难以有效反映病灶微循环血管灌注变化.

CEUS能有效反映病灶组织内微循环血流灌注状态, 在肿瘤诊断、疗效判定方面发挥着越来越重要的作用[7]. 通过时间-强度曲线量化分析能准确测定病灶血流量状态, 客观反映其新生血管生成情况, 可为肿瘤治疗提供精准的血流动力学信息[8]. 本研究结果显示, 新辅助治疗后病灶AUC、PI较治疗前明显下降(P<0.05). 提示直肠癌经新辅助治疗后病灶组织内微循环血管遭到破坏, 血流灌注量减少. 而运用CEUS能直观反映病灶组织的微小血管网分布及数量状态, 通过量化分析能准确测定病灶组织内血流灌注量变化, 从而为直肠癌新辅助治疗提供精准的量化结果, 帮助临床决策、调整剂量以及评估预后, 具有一定临床应用价值.

新辅助治疗后, 直肠癌病灶及其周围组织发生坏死、纤维化, 其微循环血流灌注状态也随之发生改变. 新生血管活动性是目前新辅助治疗效果及预后评估的金标准, 临床上常采用病理学MVD计数进行反应, 但该方法具有创伤性、只适用于术中及术后, 术前难以实行, 不利于术前评估、指导治疗[9]. 本研究结果显示, 新辅助治疗后病灶PI、AUC分别与MVD呈正相关(r = 0.82, P<0.05; r = 0.79, P<0.05), 提示利用PI和AUC能客观反映直肠癌MVD, 有效评估直肠癌微血管生成状态. 即病灶血流灌注量越大, 其MVD越大, 新生微血管数量越多.

综上所述, CEUS能客观反映直肠癌微循环血流灌注状态, 其血流灌注参数与MVD有较好相关性, 可为临床评估直肠癌新辅助治疗效果提供有价值的血流动力学参考.

文章亮点

实验背景

新辅助治疗是目前临床治疗直肠癌的常用治疗方法, 准确有效的疗效评估有助于指导临床治疗.

实验动机

通过超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)定量分析直肠癌病灶治疗后的微循环状态变化, 并与术后微血管密度(microvessel density, MVD)结果比较, 探讨CEUS在新辅助治疗疗效评估中的应用价值.

实验目标

本篇论文研究的实验目标是探讨CEUS定量评估新辅助

表 1　患者临床基本特征(例)

临床基本特征	进展期直肠癌	直肠腺癌	高分化	中分化	低分化	男	女	年龄(岁)
	106	106	24	54	28	85	21	54.08 ± 8.50

表 2　组间新辅助治疗后超声参数比较(mean ± SD, n = 43)

时间	最大直径(cm)	峰值强度(dB)	曲线下面积	到达时间(s)	达峰时间(s)
治疗前	2.02 ± 0.75	23.36 ± 7.85	152.01 ± 50.01	12.54 ± 6.40	24.20 ± 7.06
治疗后	1.52 ± 0.69[a]	17.33 ± 6.68[a]	87.15 ± 29.82[a]	13.10 ± 6.66	25.45 ± 8.08
t值	28.755	21.958	17.353	−1.939	−1.885
P值	0.000	0.000	0.000	0.055	0.062

[a]P<0.05, 新辅助治疗前后比较.

表 3　峰值强度、曲线下面积与微血管密度相关性

参数	r值	P值
峰值强度(dB)	0.82	P<0.05
曲线下面积	0.79	P<0.05

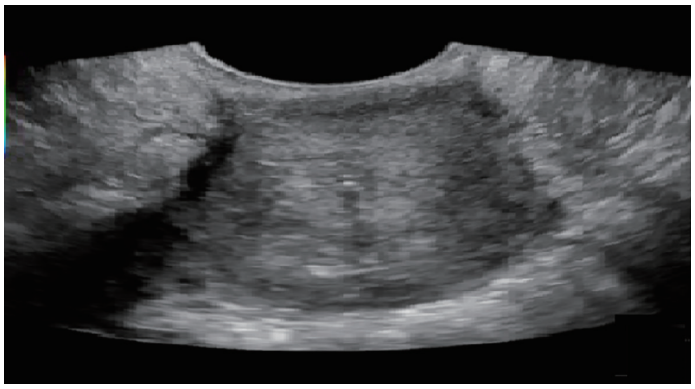


图 1　直肠癌常规超声图像. 病灶呈低回声, 局部边界不清.

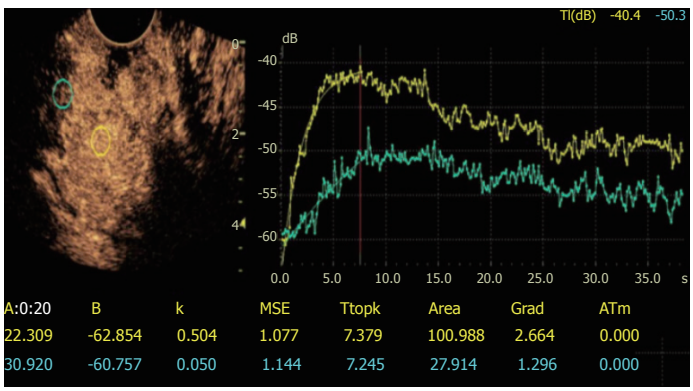


图 2　直肠癌超声造影图像. 时间−强度曲线显示, 病灶组织的曲线下面积、峰值强度大于邻近正常肠壁组织.

治疗后直肠癌的微循环变化, 及其与MVD相关性. 结果证实了CEUS能有效反映新辅助治疗后病灶的微循环状态, 其参数与MVD有较好相关性, 可有效评估新辅助治疗对直肠癌的效果.

实验方法

本篇论文为了达到目标采用了CEUS分析新辅助治疗后直肠癌的微循环变化. CEUS不仅能直观显示病灶组织的微循环状态, 而且能通过时间-强度曲线定量分析其血流灌注参数变化.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示新辅助治疗后病灶曲线下面积(area under the curve, AUC)、峰值强度(peak intensity, PI)较治疗前明显下降, 且分别与MVD呈正相关. 本研究结果说明CEUS能定量分析直肠癌微循环状态变化, 能为临床评估新辅助治疗对直肠癌的效果提供参考.

实验结论

CEUS在肿瘤鉴别诊断以及疗效评估方面均能发挥重要作用. 采用CEUS定量分析新辅助治疗后直肠癌的微循环参数变化, 可有效评估新辅助治疗对直肠癌的治疗效果. 新辅助治疗后直肠癌病灶AUC、PI较治疗前明显下降, 且与MVD密切相关. CEUS可为临床评估新辅助治疗对直肠癌的疗效提供一种全新的超声技术手段.

展望前景

采用CEUS观察直肠癌病灶时, 易受邻近肠道气体干扰而影响检查结果. 本研究未来研究的方向是CEUS在肠道肿瘤临床分期中的应用价值, 而最佳方法是运用动态三维超声评估新辅助治疗对直肠癌的疗效.

4 参考文献

1 韩涛, 郑振东. 直肠癌治疗进展的概述及展望. 中国临床实用医学 2019; 10: 2-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-8799.2019.01.002]
2 张建生, 王涛, 杜海鹏, 吴岭. 中晚期直肠癌新辅助治疗后的手术时机研究. 中华肿瘤杂志 2018; 40: 833 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.11.007]
3 Saidha NK, Aggarwal R, Sen A. Identification of Sentinel Lymph Nodes Using Contrast-Enhanced Ultrasound in Breast Cancer. *Indian J Surg Oncol* 2018; 9: 355-361 [PMID: 30287998 DOI: 10.1007/s13193-017-0646-1]
4 陈鹏, 夏冬. 阿司匹林预防结直肠癌的研究进展. 肿瘤研究与临床 2018; 30: 141-144 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2018.02.018]
5 罗燕, 徐崇明, 张用, 段丽群. 新辅助放化疗中放疗周期控制对直肠癌手术患者保肛率及远期效果的影响. 结直肠肛门外科 2016; 11: 126-129 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.06.005]
6 Memon S, Lynch AC, Bressel M, Wise AG, Heriot AG. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of MRI and endorectal ultrasound in the restaging and response assessment of rectal cancer following neoadjuvant therapy. *Colorectal Dis* 2015; 17: 748-761 [PMID: 25891148 DOI: 10.1111/codi.12976]
7 Zhang Y, Luo Y, Zhang M, Yang M, Zhang Y, Li J, Tang J. Value of Contrast-enhanced Ultrasound and Conventional Ultrasound in the Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma with Cervical Lymph Node Metastases. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2017; 39: 177-182 [PMID: 28483014 DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.02.003]
8 Broholm R, Pingel J, Simonsen L, Bülow J, Johannsen F. Applicability of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of plantar fasciitis. *Scand J Med Sci Sports* 2017; 27: 2048-2058 [PMID: 28241395 DOI: 10.1111/sms.12865]
9 Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Correlation Between K_{trans} and Microvessel Density in Different Tumors: A Meta-analysis. *Anticancer Res* 2018; 38: 2945-2950 [PMID: 29715121 DOI: 10.21873/anticanres.12543]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2020年2月8日; 28(3): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 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
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

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
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://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
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: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

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

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

2 手稿要求

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、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: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

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

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

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

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

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

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

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

2020 年 2 月 28 日　　第 28 卷　　第 4 期　　(Volume 28 Number 4)



4/2020

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年二月二十八日 第二十八卷 第四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年2月28日 第28卷 第4期 (总第648期)

基础研究

113 胡桃苷对非酒精性脂肪性肝小鼠中肝脂质代谢紊乱、肝损伤以及小肠完整性的改善作用

虞玲燕, 李卫英, 林佳

临床研究

122 MEG8、TGM2在胃癌组织中的表达及临床意义

安健健, 李思源, 管鑫, 徐晓娜, 姜相君

129 基于“脑–肠轴”理论探讨老年慢性便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁和生活质量相关性

徐敏

文献综述

135 粪便微生物群移植在部分消化疾病治疗中的应用及安全性问题

金铖钺, 胡莹, 金博

144 加速康复外科与手术相关差异的研究进展

崔宏力, 魏金平

临床实践

149 急性胰腺炎患者外周血$CD14^{+}CD16^{+}$单核细胞表达B7-H2的临床意义

龚菊, 黄坚, 徐若欣, 吴云, 满益伍, 陈炜, 唐兆芳, 乐萍

消　　息

121 《世界华人消化杂志》参考文献要求
134 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
154 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

田锦林, 副主任医师, 中国人民解放军陆军第82集团军医院介入室, 擅长于外周血管病变及肿瘤的介入治疗,《臭氧消融术治疗椎间盘突出的基础和临床应用研究》曾获中国人民解放军总后勤部医疗成果二等奖,《介入治疗Graves病后甲状腺激素水平的变化及远期疗效研究》、《隐源性咯血的临床特点及介入治疗》曾获保定市科技进步一等、二等奖.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 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

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2020-02-28
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
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:
https://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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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: +86-10-85381892

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 4 February 28, 2020

BASIC RESEARCH

113 Juglanin improves lipid metabolism disorder, liver injury, and intestinal integrity in nonalcoholic fatty liver mice
Yu LY, Li WY, Lin J

CLINICAL RESEARCH

122 Clinical significance of expression of *MEG8* and *TGM2* genes in gastric cancer
An JJ, Li SY, Guan X, Xu XN, Jiang XJ

129 Analysis of correlation of sleep disturbance with anxiety, depression, and quality of life in elderly patients with chronic constipation based on "brain-gut axis" theory
Xu M

REVIEW

135 Faecal microbiota transplantation: Application in treatment of some digestive diseases and safety concerns
Jin CY, Hu Y, Jin B

144 Progress in research of enhanced recovery after surgery and surgery related differences
Cui HL, Wei JP

CLINICAL PRACTICE

149 Clinical significance of B7-H2 expression in peripheral blood $CD14^{+}CD16^{+}$ monocytes in patients with acute pancreatitis
Gong J, Huang J, Wu Y, Man YW, Xu R, Chen W, Tang ZF, Le P

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 4 February 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tian Jin-Lin, Associate Chief Physician, Department of Interventional, the 82nd Group Military Hospital of Chinese PLA, Baihua East Road 991, Baoding 071000, Hebei Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Yu-Qiao Wang*
Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 28, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF

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
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 https://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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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 https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月28日; 28(4): 113-121

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i4.113

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

基础研究 BASIC RESEARCH

胡桃苷对非酒精性脂肪性肝小鼠中肝脂质代谢紊乱、肝损伤以及小肠完整性的改善作用

虞玲燕, 李卫英, 林 佳

虞玲燕, 台州恩泽医疗中心(集团)浙江省台州医院急救中心 浙江省台州市 317000

李卫英, 台州恩泽医疗中心(集团)浙江省台州医院注射科 浙江省台州市 317000

林佳, 嘉兴学院医学院 浙江省嘉兴市 314001

虞玲燕, 主管护师, 主要从事急救医学方面的工作.

作者贡献分布: 此课题由虞玲燕与林佳设计; 研究过程由虞玲燕操作完成; 研究所用试剂由虞玲燕提供; 数据分析由李卫英完成; 本论文写作由林佳完成.

通讯作者: 虞玲燕, 主管护师, 317000, 浙江省台州市临海西门街150号, 台州恩泽医疗中心(集团)台州医院急救中心. yulingyanmn123@aliyun.com

收稿日期: 2019-12-12
修回日期: 2020-01-12
接受日期: 2020-02-20
在线出版日期: 2020-02-28

Juglanin improves lipid metabolism disorder, liver injury, and intestinal integrity in nonalcoholic fatty liver mice

Ling-Yan Yu, Wei-Ying Li, Jia Lin

Ling-Yan Yu, Emergency Center, Taizhou Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

Wei-Ying Li, Department of Injection, Taizhou Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

Jia Lin, School of Medicine, Jiaxing University, Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ling-Yan Yu, nurse-in-charge, Emergency Center, Taizhou Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), No. 150, Linhai West Gate Street, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China. yulingyanmn123@aliyun.com

Received: 2019-12-12
Revised: 2020-01-12
Accepted: 2020-02-20
Published online: 2020-02-28

Abstract

BACKGROUND

The potential therapeutic effects of Juglanin in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) have not been clearly explored.

AIM

To evaluate the therapeutic effects of Juglanin in NAFLD by using a mouse model fed a high-fat diet (HFD).

METHODS

C57BL/6 mice were divided into a standard diet group, an HFD group, and low-, medium-, and high-dose Juglanin treatment groups. After administration, blood samples and tissues (liver and small intestine) were collected for biochemical and histological measurements.

RESULTS

Juglanin attenuated the HFD-induced hepatic histomorphological changes and lipid deposition and reduced the contents of serum aspartate aminotransferase, alanine transaminase, and cholesterol, as well as the levels of blood glucose, serum insulin, and homeostasis assessment of insulin resistance. Juglanin significantly improved the metabolic damage induced with an HFD, increased the mRNA levels of liver peroxisome proliferator-activated receptor α and its downstream regulatory gene fibroblast growth factor 21, and increased the phosphorylation level of acetyl CoA carboxylase and the mRNA level of carnitine-palmitoyl transferase. In addition, Juglanin also reduced liver inflammation and restored intestinal

barrier integrity and function with regard to decreasing FITC-dextran permeability and increasing the expression of tight junction protein zonula occludens-1 in small intestinal tissues.

CONCLUSION

Juglanin can restore NAFLD-induced steatosis, reduce liver inflammation, restore glucose homeostasis, and improve intestinal integrity in mice.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Juglanin; Lipid metabolism; Insulin resistance; Intestinal integrity

Yu LY, Li WY, Lin J. Juglanin improves lipid metabolism disorder, liver injury, and intestinal integrity in nonalcoholic fatty liver mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(4): 113-121
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/113.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.113

摘要

背景

现有研究对胡桃苷在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中的治疗作用尚未得到充分关注.

目的

本研究通过高脂饮食(high fatty diet, HFD)小鼠模型评估了胡桃苷在NAFLD中的治疗效果.

方法

C57BL/6小鼠分为标准饮食组、HFD组、胡桃苷低、中和高剂量治疗组. 给药方案结束后, 采集小鼠血样和组织(肝和小肠)进行生化及组织学测定.

结果

胡桃苷抑制了HFD诱导的肝组织形态学改变和肝脂质沉积, 并降低了血清中谷草转氨酶、谷丙转氨酶和胆固醇含量以及葡萄糖、血清胰岛素水平和胰岛素抵抗稳态模型值. 胡桃苷显著改善了HFD引起的代谢损伤, 增加了肝脏过氧化物酶体增殖体激活受体及其下游调节基因成纤维细胞生长因子21的mRNA水平, 并且提高了乙酰辅酶A羧化酶的磷酸化水平和肉碱-棕榈酰基转移酶的mRNA水平. 此外, 胡桃苷还减少了肝脏炎症, 恢复了肠道屏障的完整性和功能(FITC-dextran通透性下降和小肠组织紧密连接蛋白1表达增加).

结论

胡桃苷可恢复NAFLD引起的脂肪变性、减少肝脏炎症、恢复葡萄糖稳态和改善肠道完整性.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 胡桃苷; 脂质代谢; 胰岛素抵抗; 肠道完整性

核心提要: 目前对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的防治效果并不十分理想. 本实验发现, 胡桃苷可改善NAFLD小鼠的肝脂肪变性、肝损伤、炎症反应、脂质代谢紊乱以及小肠通透性受损, 提示胡桃苷是一种潜在的抗NAFLD药物.

虞玲燕, 李卫英, 林佳. 胡桃苷对非酒精性脂肪性肝小鼠中肝脂质代谢紊乱、肝损伤以及小肠完整性的改善作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(4): 113-121
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/113.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.113

0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是以肝细胞中异常的脂质积累和脂肪变性为特征并伴随肝损伤的慢性代谢异常性肝病[1]. 该类疾病若治疗不当或重视度不足, 会最终进展为肝纤维化或肝癌[2]. 据报道[3], 全球约有30%成年人口罹患NAFLD, 因此, NAFLD已成为一种全球性质的严重威胁人类健康的代谢性疾病. 而目前现有的NAFLD治疗措施的效果并不十分的理想.

NAFLD的发病机制复杂, 主要包括胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)引发的肝脂代谢紊乱并进一步触发的氧化应激和内质网应激, 最终引起肝细胞的脂质炎症反应、细胞损伤和凋亡[4]. 细胞炎症因子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)等可通过抑制胰岛素信号传导和肝细胞凋亡的机制, 在IR和肝细胞炎症的发展中起着关键作用[5]. 并且, 研究[6]发现, 核受体家族的一些成员不仅是肝脏脂肪生成的关键调节因子, 而且也是肝脏和全身炎症的关键调节因子, 特别是过氧化物酶体增殖体激活受体α(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR-α), 其主要表达于肝脏, 通过控制脂质合成基因的表达参与体内脂质循环和细胞脂质的代谢. 因此, 它与脂肪变性的发生和发展密切相关, 目前它是该疾病的治疗靶点. 近年来, 胡桃苷作为从胡桃楸的绿色果壳、胡桃叶、茴香茎叶和透骨草中提取的天然化合物, 对炎症反应和肿瘤生长有抑制作用[7]. Zhou等[8]在果糖诱导的肝炎大鼠模型中研究发现, 胡桃苷可抑制果糖诱导的肝损伤和肝炎. 由以上背景推测, 胡桃苷可能会对NAFLD产生一定的治疗作用. 然而, 目前关于胡桃苷

对NAFLD中作用的研究尚未见报道. 因此, 本实验采用高脂饮食(high fat diet, HFD)的实验模型来诱导小鼠NAFLD, 观察胡桃苷对HFD诱导的肝脂肪变性和肝损伤、炎症和脂质代谢紊乱以及小肠通透性受损的影响, 并分析其中的机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 30只8周龄SPF级C57BL/6小鼠购自浙江维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(浙)2019-0001], 饲养于台州恩泽医疗中心(集团)动物实验中心SPF级动物房[SYXK(浙)2014-0020], 饲养环境为模拟昼夜12 h/12 h交替、室温22-25 ℃、50%-60%湿度, 小鼠可自由饮水.

1.1.2 实验试剂: 胡桃苷购于上海酶联生物公司; 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染液试剂盒、油红O染液、小鼠胰岛素(insulin) ELISA试剂盒和FITC-Dextran购于上海雅吉生物公司; 小鼠谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) ELISA试剂盒和小鼠谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) ELISA试剂盒购于南京建成生物公司; 胆固醇(cholesterol, CHOL)试剂盒购于美国Biovision公司; TRIzol试剂购于美国Invitrogen公司; Prime Script RT Master Mix试剂盒购于大连TaKaRa公司; 乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl CoA carboxylase, ACC)、磷酸化ACC(phospho-ACC, p-ACC)、IL-6、IL-1β、TNF-α和β-Actin抗体购自美国Cell Signaling Technology公司; 紧密连接蛋白1(tight junction protein zonula occludens-1, ZO-1)抗体购自美国Abcame公司.

1.2 方法

1.2.1 小鼠分组与处理: 30只C57BL/6小鼠, 随机分成标准饮食组(standard diet, STD)、高脂饮食组(high fat diet, HFD)、胡桃苷低剂量治疗组(HFD+Low dose, HFD+L)、胡桃苷中剂量治疗组(HFD+Middle dose, HFD+M)、胡桃苷高剂量治疗组(HFD+High dose, HFD+H), 每组6只小鼠. STD饲料含有15%脂肪、22%蛋白质和63%碳水化合物, 而HFD饲料含有58%脂肪、18%蛋白质和24%碳水化合物. STD组采用STD饲料连续喂养8 wk; HFD组采用HFD饲料连续喂养8 wk; 胡桃苷低、中、高剂量治疗组采用HFD饲料连续喂养8 wk, 并在第5周末分别给予5、10和20 mg/kg·d胡桃苷灌胃, 连续3 wk.

1.2.2 血液生化检测: 小鼠在给药方案结束后, 禁食禁水12 h, 并通过腹腔注射氯胺酮麻醉小鼠, 摘取眼球采血, 取血清. 血清ALT、AST、CHOL、空腹血糖和空腹insulin根据试剂盒说明书步骤进行检测. 并通过稳态模式评估公式: (homeostasis assessment of insulin resistance, HOMA-IR) = [空腹血糖(mmol/L)×空腹insulin (μU/mL)]/22.5计算IR程度.

1.2.3 FITC-Dextran检测肠道通透性: 小鼠在给药方案结束后, 禁食禁水12 h, 并通过腹腔注射氯胺酮麻醉小鼠, 经口灌胃0.5 g/kg FITC-Dextran后, 4 h后, 通过门静脉取血, 用荧光酶标仪测量门静脉血中490 nm激发波长和520 nm发射波长下荧光值来评估肠道通透性变化.

1.2.4 组织收集: 给药结束后, 通过腹腔注射氯胺酮麻醉小鼠, 暴露腹部并解剖肝脏和十二指肠组织. 每种组织分两部分, 一部分冷冻于液氮中, 用于随后的组织学染色分析, 一部分用4%多聚甲醛固定24 h后用于石蜡包埋处理.

1.2.5 肝组织HE染色: 取肝脏石蜡组织, 切为5 μL厚度的切片, 并脱蜡至水后, 根据HE试剂盒说明书步骤行常规HE染色, 显微镜下观察肝组织形态学变化.

1.2.6 肝组织油红O染色: 取肝脏石蜡组织, 切为5 μL厚度的切片, 并脱蜡至水后, 根据HE试剂盒说明书步骤行油红O染色, 显微镜下观察肝组织油红O染色情况, 以评估肝组织脂质蓄积情况.

1.2.7 实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR): 用TRIzol试剂从肝组织中提取总RNA, 并使用Prime Script RT Master Mix逆转录合成cDNA, 并以cDNA作为模板, 在2×Power SYBR Green PCR体系中分别加入2 μg总RNA、PCR引物, 进行RT-qPCR反应. 以GAPDH作为内参, 用$2^{-\Delta\Delta CT}$方法计算目的基因相对表达水平. 本实验应用的PCR引物序列为: PPAR-α(正向): 5'-GTGCCTGTCCGTCGGGATGT-3', PPAR-α(反向): 5'-GTGAGCTCGGTGACGGTCTC-3'; 肉碱-棕榈酰基转移酶(carnitine palmitoyltransferase 1a, CPT1a)(正向): 5'-CGCTCATGGTCAACAGCAACTACT-3', CPT1a(反向): 5'-CTCACGGTCTAATGTGCGACGA-3'; 成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)(正向): 5'-AGATCAGGGAGGATGGAACA-3', FGF21(反向): 5'-ATCAAAGTGAGGCGATCCATA-3'; GAPDH(正向): 5'-GGCACAGTCAAGGCTGAGAATG-3', GAPDH(反向): 5'-ATGGTGGTGAAGACGCCAGTA-3'.

1.2.8 免疫组化检测: 取石蜡组织, 切为5 μL厚度的切片, 并脱蜡至水后, 根据免疫组化试剂盒说明书进行操作. 其中, 肝组织室温孵育TNF-α、IL-6和IL-1β抗体(1:500)2 h, 小肠组织室温孵育ZO-1抗体(1:500)1.5 h, 并孵育辣根过氧化物标记二抗(1:500)1 h, DAB显色10 min, 苏木精复染5 min, 显微镜下观察组织染色情况.

1.2.9 蛋白免疫印迹实验: 肝组织匀浆后, 加入RIPA缓冲

液(150 mmol/L NaCl, 5 mmol/L 乙二胺四乙酸, 50 mmol/L Tris-HCl, 1%Nonidet P-40, 0.5%脱氧胆酸钠, 0.1%SDS)萃取蛋白. 蛋白在10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳中分离, 并通过半干法将凝胶上蛋白转移到硝酸纤维素膜上. 用5%(w/v)脱脂乳室温下封闭1 h, 然后一抗(ACC、p-ACC、TNF-α和β-Actin抗体, 1:1000)4 ℃孵育过夜, 第二天用洗膜液洗膜后, 用辣根过氧化物标记二抗(1:10000)在室温下孵育2 h. 用洗膜液洗膜后通过ECL发光液显现目的条带, 以β-Actin作为内参, 通过Image J量化目的条带相对表达量.

统计学处理 结果采用平均值±标准误(mean±SE)表示, 使用Graphpad Prism 7.0软件对数据进行分析. 数据的多重比较下采用采用方差分析后Fisher's最小显著差异法(least significant difference, LSD)进行比较. $P<0.05$认为有统计学差异.

2 结果

2.1 胡桃苷对HFD诱导的肝脏组织形态学结构的影响 肝组织以HE染色和油红O染色分析其炎症损伤和脂肪变性程度. HE染色结果(图1A)显示, STD组肝组织形态学正常, 肝细胞结构清晰, 未见炎性细胞浸润现象; HFD组肝组织中肝细胞结构不清并呈现膨胀坏死现象, 大量混合性炎性细胞浸润; 而胡桃苷治疗组呈剂量依赖地显著逆转HFD诱导的肝组织结构变性. 油红O染色结果(图1B)显示, STD组肝组织未见明显的油红O染色; HFD组肝组织中呈现大量油红O染色液滴, 提示微泡脂肪变性并脂质蓄积; 而胡桃苷治疗组呈剂量依赖地显著逆转HFD诱导的肝组织脂质蓄积. 以上结果提示, 胡桃苷可以抑制HFD诱导的小鼠肝组织炎性病变和脂肪变性.

2.2 胡桃苷对HFD诱导的肝功能损伤和血糖稳态紊乱的影响 在肝功能方面(图2A-C), 相比于STD组, HFD组血清AST、ALT和CHOL含量均上升($P<0.01$), 说明HFD对小鼠肝功能造成了一定程度的损伤; 相比于HFD组, 高剂量胡桃苷治疗组血清AST($P<0.05$)、ALT($P<0.01$)和CHOL($P<0.001$)含量均下降, 中剂量胡桃苷治疗组血清ALT($P<0.05$)和CHOL($P<0.01$)含量下降, 低剂量胡桃苷治疗对这三种指标AST、ALT和CHOL含量均无显著影响. 在糖代谢方面(图2D-F), 相比于STD组, HFD组葡萄糖($P<0.01$)、胰岛素($P<0.001$)和IR水平($P<0.01$)指标(HOMA-IR)明显升高; 相比于HFD组, 中、高剂量胡桃苷治疗组以上糖代谢相关指标明显降低($P<0.05$或$P<0.01$), 低剂量胡桃苷治疗组并未显示出明显的治疗效果. 以上结果提示, 胡桃苷能改善HFD造成小鼠肝功能损伤和血糖稳态紊乱.

2.3 胡桃苷对HFD诱导的肝脂质代谢紊乱的影响 RT-qPCR实验结果(图3A-C)显示, 相比于STD组, HFD组肝组织PPAR-α的mRNA水平以及PPAR-α下游FGF21和以及CPT1a 的mRNA水平均明显降低($P<0.01$或$P<0.001$); 相比于HFD组, 中、高剂量胡桃苷治疗组以上指标明显升高($P<0.05$或$P<0.01$). 蛋白免疫印迹结果(图3D、E)显示, 相比于STD组, HFD组肝组织ACC的磷酸化水平明显降低($P<0.001$); 相比于HFD组, 中、高剂量胡桃苷治疗组肝组织ACC的磷酸化水平明显增加($P<0.05$或$P<0.01$). 以上结果提示, 胡桃苷可部分逆转HFD导致的小鼠肝脏脂质代谢障碍以及降低其对脂肪酸氧化的影响.

2.4 胡桃苷对HFD诱导的肝组织中炎性因子的影响 在免疫组化结果(图4A-C)显示, STD组小鼠肝组织TNF-α(图4A)、IL-1β(图4B)和IL-6(图4C)的表达呈低水平或未检测出, HFD组小鼠肝组织中TNF-α(图4A)、IL-1β(图4B)和IL-6(图4C)表达呈高水平, 而胡桃苷治疗组呈剂量依赖地抑制HFD诱导的肝组织中此三种炎症因子的水平. 蛋白免疫印记结果(图4D)显示, 相比于STD组, HFD组小鼠肝组织中TNF-α的蛋白表达量明显增加($P<0.001$); 相比于HFD组, 中、高剂量胡桃苷治疗组肝组织中TNF-α的蛋白表达量明显降低($P<0.01$; $P<0.001$). 这些结果进一步验证了胡桃苷能有效逆转HFD带来的炎症的影响. 以上结果提示, 胡桃苷可抑制HFD导致的小鼠肝脏炎症因子的合成.

2.5 胡桃苷对HFD诱导的小鼠肠道通透性改变的影响 为研究胡桃苷对肝肠轴的影响, 用免疫组化技术观察小鼠小肠ZO-1的表达情况. 免疫组化结果(图5A、B)显示, 相比于STD组, HFD组小鼠小肠组织中ZO-1含量明显降低($P<0.01$); 相比于HFD组, 中、高剂量胡桃苷治疗组肝组织中ZO-1的表达量明显增加($P<0.05$; $P<0.01$). 此结果说明胡桃苷一定程度逆转了HFD对小鼠小肠通透性的损伤. FITC-dextran结果(图5C)同样显示, 相比于STD组, HFD组小鼠血液中FITC荧光水平明显增加($P<0.01$), 提示, 肠道通透性明显增加; 相比于HFD组, 中、高剂量胡桃苷治疗组血液中FITC荧光水平明显降低($P<0.05$; $P<0.01$), 提示, 肠道通透性明显降低. 以上结果共同提示, 胡桃苷可抑制HFD导致的小鼠肠道通透性增加.

3 讨论

NAFLD是一种无症状的慢性肝病, 是导致肝功能紊乱的主要原因之一[1]. NAFLD的典型特征是肝细胞脂质积累超过5.5%, 使肝脏对炎症和损伤过于敏感[9]. NAFLD诱导的肝细胞损伤具有广泛的病理表现, 如IR、肝脏脂肪堆积或肠道通透性增加[10]. 已有报道[11], 8 wk HFD诱导NAFLD小鼠的造模时间以模拟肝脏脂肪变性的早期

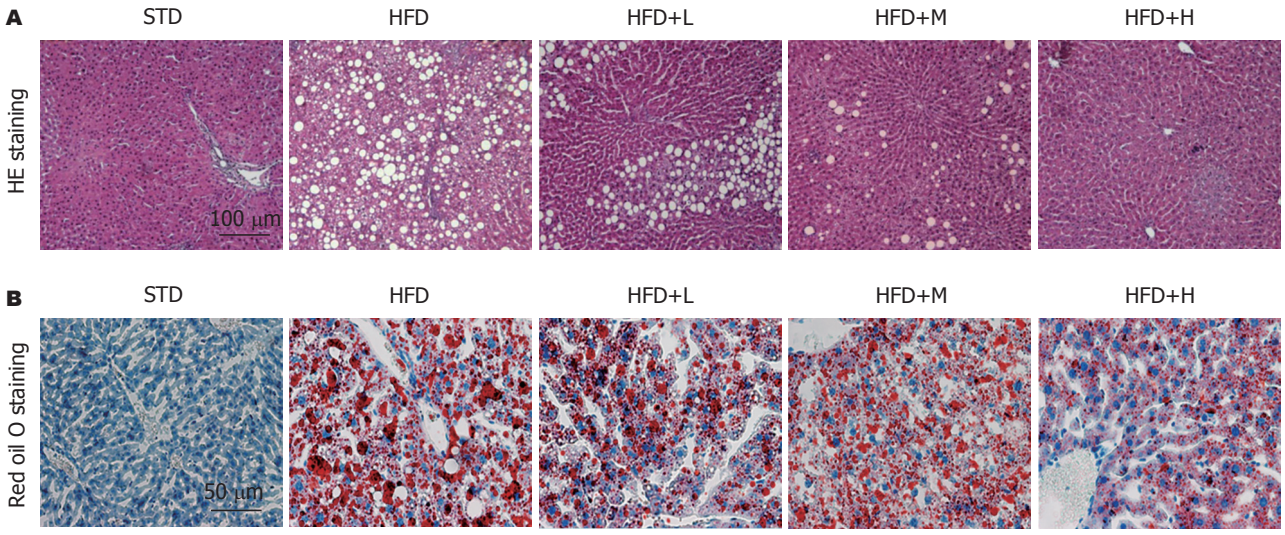


图 1　胡桃苷剂量依赖性抑制高脂饮食诱导的小鼠肝组织炎性病变和脂质蓄积. A: HE染色结果; B: 油红O染色结果. STD: 标准饮食组; HFD: 高脂饮食组.

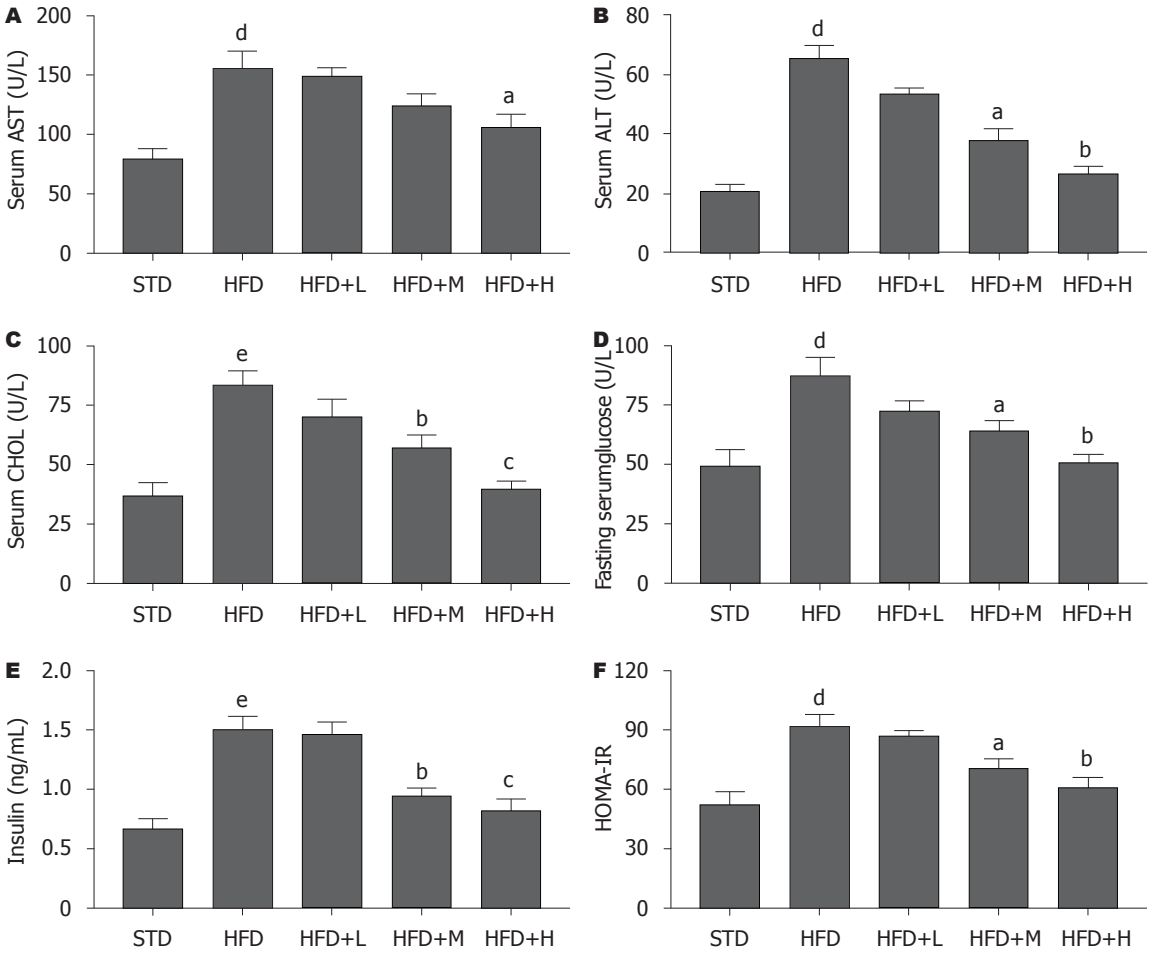


图 2　胡桃苷剂量依赖性改善高脂饮食造成小鼠肝功能损伤和血糖稳态紊乱. A: 谷草转氨酶水平; B: 谷丙转氨酶水平; C: 胆固醇水平; D: 葡萄糖水平; E: 胰岛素水平; F: 计算HOMA−IR. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$, $^{c}P<0.001$ *vs* HFD group; $^{d}P<0.01$, $^{e}P<0.001$ *vs* STD group, $n = 6$. STD: 标准饮食组; HFD: 高脂饮食组; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; CHOL: 胆固醇; insulin: 胰岛素.

阶段. 本研究采用8 wk HFD诱导NAFLD小鼠, 研究结果显示, 胡桃苷对肝脏在早期炎症方面的保护作用, 并揭示了其在改善肝脏代谢损伤方面的作用.

NAFLD早期阶段的主要发病机制是IR造成肝脂代

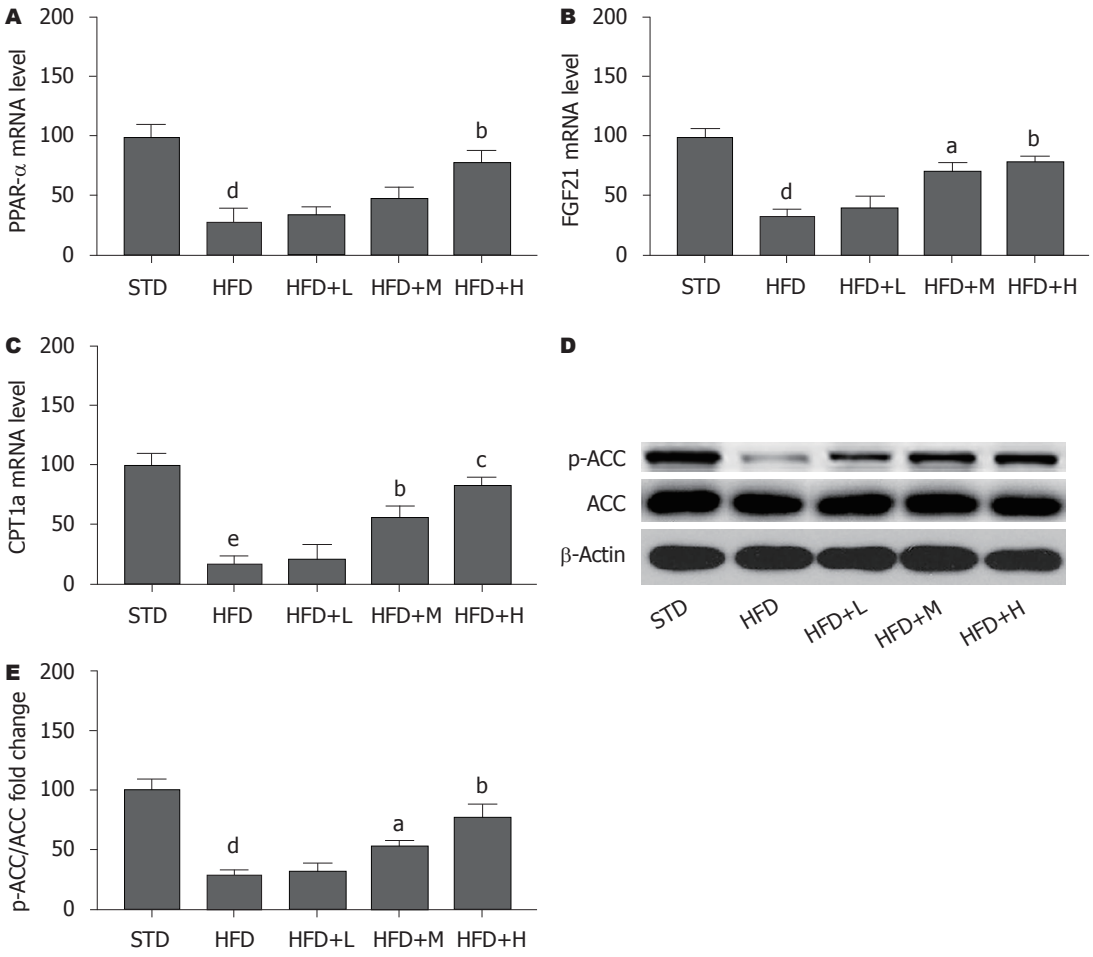


图 3　胡桃苷剂量依赖性抑制高脂饮食诱导的小鼠肝脂质代谢紊乱. A-C: RT-qPCR检测肝组织PPAR-α、FGF21和CPT1a的mRNA的含量; D、E: 蛋白质印迹法检测肝组织中p-ACC和ACC的蛋白表达. [a]P<0.05, [b]P<0.01, [c]P<0.001 *vs* HFD group; [d]P<0.01, [e]P<0.001 *vs* STD group, n = 6. STD: 标准饮食组; HFD: 高脂饮食组; PPAR-α: 过氧化物酶体增殖体激活受体α; FGF21: 成纤维细胞生长因子21; CPT1a: 肉碱-棕榈酰基转移酶; ACC: 乙酰辅酶A羧化酶; p-ACC: 磷酸化ACC.

谢障碍[12]. 本实验结果显示, 胡桃苷能恢复葡萄糖稳态和胰岛素敏感性, 降低空腹血糖、胰岛素浓度和HOMA指数, 并可抑制AST和ALT等肝损伤标志物的增加, 并改善HFD引起的脂肪变性等组织学改变.

在NAFLD中, 已证实PPAR-α信号途径发生改变, HFD的PPAR-α$^{-/-}$小鼠肝组织的肝细胞中存在异常的脂质积累[13]. 在本实验中, HFD喂养的小鼠肝脏中PPAR-α表达降低, 而胡桃苷可恢复PPAR-α表达水平. 并且, 我们还发现, HFD喂养可降低ACC的磷酸化. 有文献[14]指出: ACC是AMPK途径中的下游调节蛋白, 参与调节CPT1a活性. AMPK诱导ACC磷酸化, 使丙二酰辅酶A(Malonyl-CoA)合成减少. Malonyl-CoA的减少反过来又降低了对肝脏CPT1a的抑制, 从而促使脂肪酸充分进入线粒体氧化[15]. 在这里, 我们发现胡桃苷增加了ACC的磷酸化和肝脏CPT1a的转录, 而这两者都被HFD显著降低. CPT1a表达的水平的上升与其转录调节因子PPAR-α的恢复一致. 并且, 我们还观察到, 胡桃苷治疗不仅增加了PPAR-α的表达水平, 而且还恢复了其下游调节基因FGF21在肝脏中的表达. FGF21是一种细胞因子, 其转录受PPAR-α调节[16]. FGF21是肝脏脂质氧化和甘油三酯代谢的关键蛋白[17]. 综上, 我们的数据表明胡桃苷可增加脂肪酸代谢能力和并提高胰岛素敏感性.

由脂质积聚触发的肝细胞炎症是导致NAFLD进展至肝细胞凋亡的关键步骤之一[18]. 在我们的研究中, 还证实了胡桃苷在抗肝组织炎性反应的作用. 本实验结果显示, 胡桃苷显著降低了肝脏中的炎性细胞因子(TNF-α、IL-6和IL-1β)的表达, 证实了其抗炎的作用, 这可能与其通过PPAR-α调节代谢的能力有关. 脂代谢紊乱、线粒体损伤和氧化应激在肝细胞损伤方面具有重要作用, 其加速了炎症和NAFLD进展[12,18].

NAFLD发病和进展过程中的另一个关键因素是肠道内毒素. 肠道的完整性主要靠肠上皮细胞通过微绒毛、紧密连接和抗菌肽等物质维持. 包括ZO-1在内的紧密连接蛋白是影响各种物质从肠道到血液转运的细

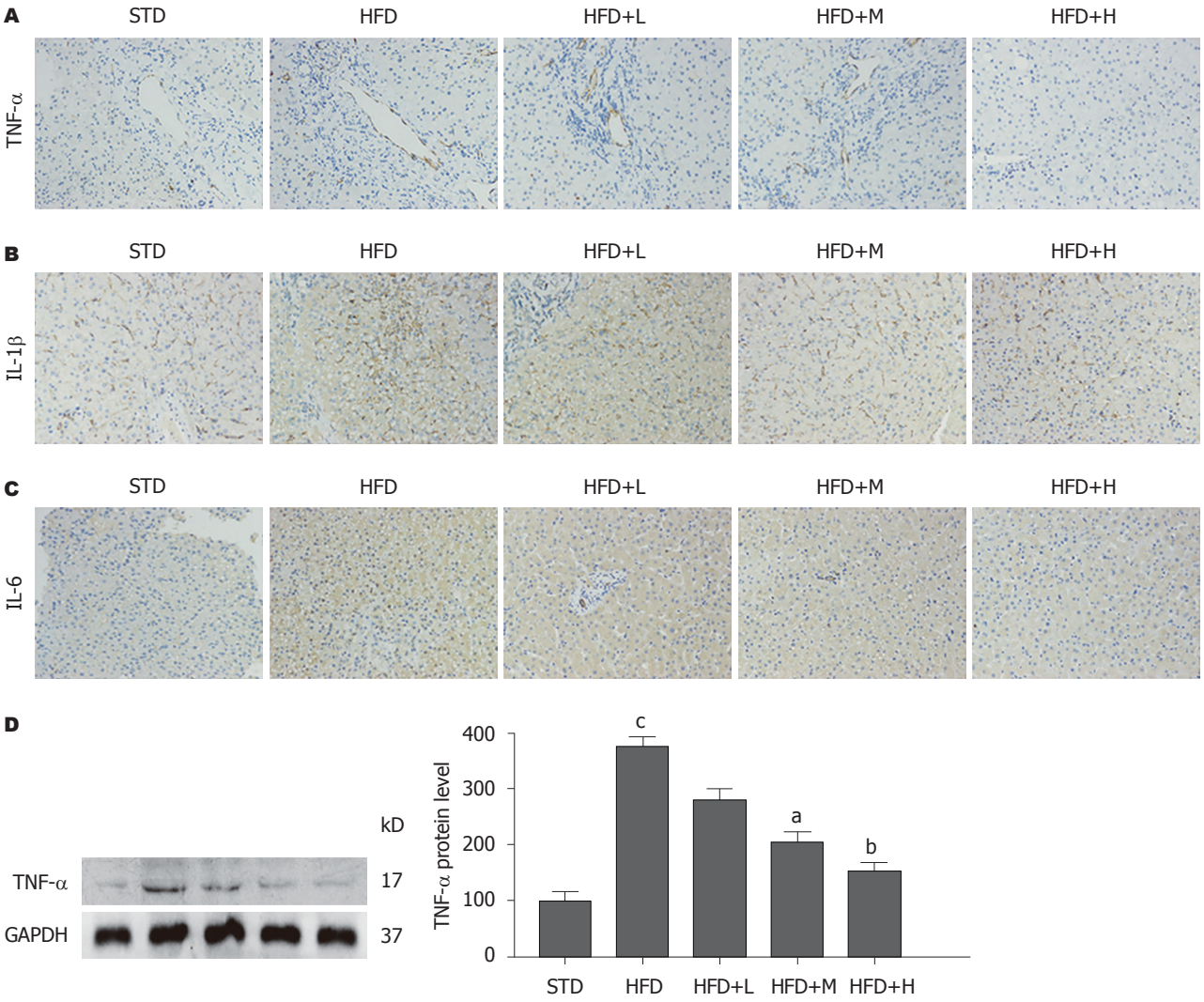


图 4　胡桃苷剂量依赖性抑制高脂饮食诱导的小鼠肝组织因子合成. A-C: 免疫组化检测小鼠肝组织中TNF-α、IL-1β和IL-6水平; D: 蛋白免疫印记检测肝组织中TNF-α的蛋白表达. $^{a}P<0.01$, $^{b}P<0.001$ *vs* HFD group; $^{c}P<0.01$ *vs* STD group, $n = 6$. STD: 标准饮食组; HFD: 高脂饮食组; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白细胞介素.

胞粘附因子[19]. 当肠道通透性增加时, 内毒素从门静脉流入肝脏, 损害肝内代谢平衡并引发组织炎症[20]. 胡桃苷可以恢复肠道完整性, 这一点被血浆FITC-dextran水平降低和小肠ZO-1(一种重要的紧密连接蛋白, 被HFD喂养后显著降低)表达增加所证明.

总之, 本实验表明, 胡桃苷能够抑制HFD诱导的肝脂肪变性和早期肝损伤、减少炎症并调节脂质代谢, 最后, 本研究也证明了胡桃苷能够改善脂肪摄取过多导致的小肠通透性受损. 本实验结果还提示, 胡桃苷可能是NAFLD潜在的治疗药物.

文章亮点

实验背景

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为一种世界性公共卫生问题, 而目前对NAFLD的防治效果并不十分理想. 因此, 需要继续对抗NAFLD药物进行继续筛选.

实验动机

在果糖诱导的肝炎大鼠模型中研究发现, 胡桃苷可抑制果糖诱导的肝损伤和肝炎. 推测, 胡桃苷可能具有改善NAFLD的作用. 而, 胡桃苷对NAFLD中作用的研究尚未见报道.

实验目标

以高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导小鼠NAFLD, 观察胡桃苷对HFD诱导的肝损伤、肝炎、脂质代谢紊乱以及小肠通透性受损的影响, 并分析其中的机制.

实验方法

收集小鼠血液样品, 并分离血清, ELISA检测血清谷草

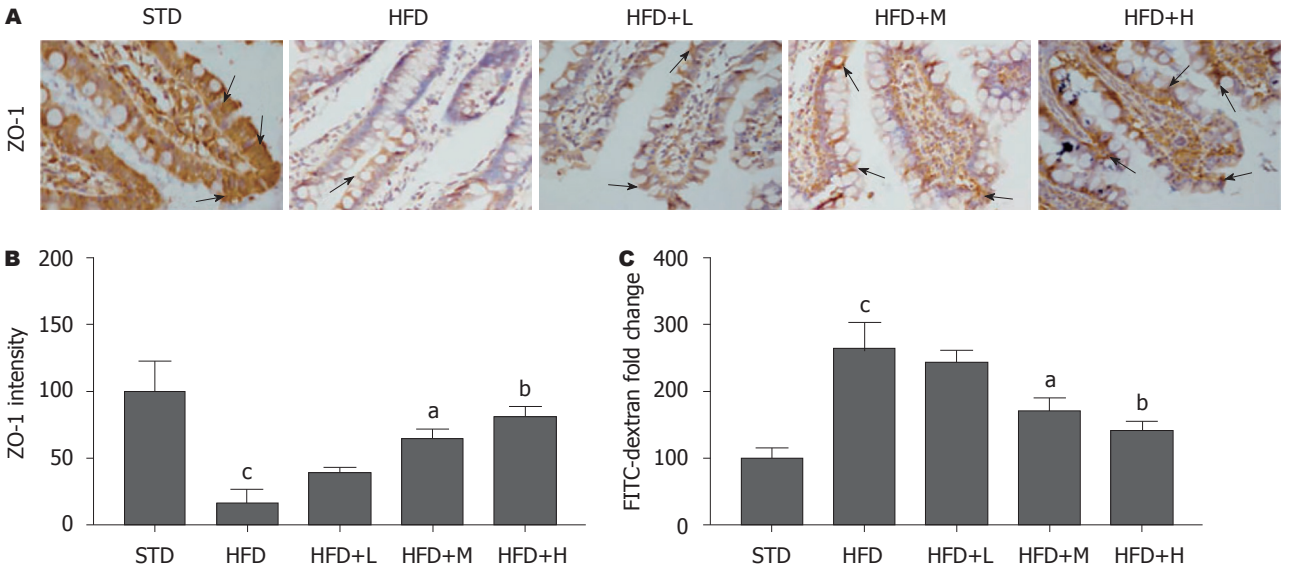


图 5　胡桃苷剂量依赖性抑制高脂饮食诱导的小鼠肠道通透性增加. A、B: 免疫组化检测小肠中ZO-1表达; C: 通过FITC-dextran检测小鼠血液中FITC荧光值评估肠道通透性变化. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* HFD group; $^{c}P<0.01$ *vs* STD group, $n = 6$. STD: 标准饮食组; HFD: 高脂饮食组; ZO-1: 紧密连接蛋白1.

转氨酶、谷丙转氨酶、胆固醇、空腹血糖和空腹胰岛素水平. FITC-Dextran检测肠道通透性. 收集肝组织, HE染色观察肝组织形态学变化; 油红O染色观察肝组织脂质蓄积情况; 实时荧光定量聚合酶链反应检测肝组织过氧化物酶体增殖体激活受体α(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR-α)、成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)以及肉碱-棕榈酰基转移酶(carnitine palmitoyltransferase 1a, CPT1a)的mRNA水平; Western blot检测肝组织乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl CoA carboxylase, ACC)磷酸化水平以及肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)表达; 免疫组化检测肝组织TNF-α、白细胞介素(interleukin, IL)-1β和IL-6表达. 收集十二指肠组织, 免疫组化检测小肠组织紧密连接蛋白1表达情况.

实验结果

胡桃苷可改善HFD诱导的肝炎性反应和肝脂质沉积, 并降低肝损伤与胰岛素抵抗, 增加肝脏PPAR-α、FGF21和CPT1a的mRNA水平和ACC的磷酸化水平. 并且, 胡桃苷能恢复了肠道屏障的完整性.

实验结论

胡桃苷可恢复HFD引起的肝脂肪变性和减少肝损伤, 并能恢复葡萄糖稳态和改善十二指肠的肠道完整性.

展望前景

在小鼠NAFLD模型中发现, 胡桃苷可抑制肝脂肪变性和肝损伤、减少炎性反应并调节脂质代谢, 且能改善小肠通透性受损, 这些结果提示, 胡桃苷是潜在的抗NAFLD药物.

4　参考文献

1 Sookoian S, Pirola CJ. Systems biology elucidates common pathogenic mechanisms between nonalcoholic and alcoholic-fatty liver disease. *PLoS One* 2013; 8: e58895 [PMID: 23516571 DOI: 10.1371/journal.pone.0058895]

2 Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6571-6592 [PMID: 29085206 DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6571]

3 Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8263-8276 [PMID: 29307986 DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8263]

4 Wu W, Hu X, Zhou X, Klenotic PA, Zhou Q, Lin Z. Myeloid deficiency of CCN3 exacerbates liver injury in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease. *J Cell Commun Signal* 2018; 12: 389-399 [PMID: 29214510 DOI: 10.1007/s12079-017-0432-4]

5 Mehal WZ. The inflammasome in liver injury and non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2014; 32: 507-515 [PMID: 25034283 DOI: 10.1159/000360495]

6 Li MH, Chen W, Wang LL, Sun JL, Zhou L, Shi YC, Wang CH, Zhong BH, Shi WG, Guo ZW. RLA8-A New and Highly Effective Quadruple PPAR-α/γ/δ and GPR40 Agonist to Reverse Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 369: 67-77 [PMID: 30745416 DOI: 10.1124/jpet.118.255216]

7 Sun ZL, Dong JL, Wu J. Juglanin induces apoptosis and autophagy in human breast cancer progression via ROS/JNK promotion. *Biomed Pharmacother* 2017; 85: 303-312 [PMID: 27899257 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.030]

8 Zhou GY, Yi YX, Jin LX, Lin W, Fang PP, Lin XZ, Zheng Y, Pan CW. The protective effect of juglanin on fructose-induced hepatitis by inhibiting inflammation and apoptosis through TLR4 and JAK2/STAT3 signaling pathways in fructose-fed rats. *Biomed Pharmacother* 2016; 81: 318-328 [PMID: 27261609 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.04.013]

9 何泽玲, 曹建彪. 非酒精性脂肪性肝病诊疗新进展. 医学综述 2017; 23: 713-717 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.04.019]
10 Sharpton SR, Maraj B, Harding-Theobald E, Vittinghoff E, Terrault NA. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Clin Nutr* 2019; 110: 139-149 [PMID: 31124558 DOI: 10.1093/ajcn/nqz042]
11 Zhou D, Pan Q, Shen F, Cao HX, Ding WJ, Chen YW, Fan JG. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. *Sci Rep* 2017; 7: 1529 [PMID: 28484247 DOI: 10.1038/s41598-017-01751-y]
12 Liu Y, Xu W, Zhai T, You J, Chen Y. Silibinin ameliorates hepatic lipid accumulation and oxidative stress in mice with non-alcoholic steatohepatitis by regulating CFLAR-JNK pathway. *Acta Pharm Sin B* 2019; 9: 745-757 [PMID: 31384535 DOI: 10.1016/j.apsb.2019.02.006]
13 Marathe C, Bradley MN, Hong C, Chao L, Wilpitz D, Salazar J, Tontonoz P. Preserved glucose tolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice transplanted with PPARgamma-/-, PPARdelta-/-, PPARgammadelta-/-, or LXRalphabeta-/- bone marrow. *J Lipid Res* 2009; 50: 214-224 [PMID: 18772483 DOI: 10.1194/jlr.M800189-JLR200]
14 Hardie DG, Pan DA. Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 1064-1070 [PMID: 12440973 DOI: 10.1042/bst0301064]
15 Nakamura MT, Yudell BE, Loor JJ. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog Lipid Res* 2014; 53: 124-144 [PMID: 24362249 DOI: 10.1016/j.plipres.2013.12.001]
16 Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V, Elmquist JK, Gerard RD, Burgess SC, Hammer RE, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 2007; 5: 415-425 [PMID: 17550777 DOI: 10.1016/j.cmet.2007.05.003]
17 Su X, Kong Y, Peng D. Fibroblast growth factor 21 in lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Chim Acta* 2019; 498: 30-37 [PMID: 31419414 DOI: 10.1016/j.cca.2019.08.005]
18 Tilg H, Moschen AR, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2016; 64: 955-965 [PMID: 26773297 DOI: 10.1002/hep.28456]
19 李秋霞, 罗茂林, 李茹柳, 陈蔚文. 紧密连接蛋白ZO-1研究概述. 广州中医药大学学报 2007; 24: 523-526 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3213.2007.06.024]
20 常越, 李海. 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝炎发生发展的关系. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 1343-1346 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.06.045]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月28日; 28(4): 122-128

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i4.122

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

MEG8、TGM2在胃癌组织中的表达及临床意义

安健健, 李思源, 管 鑫, 徐晓娜, 姜相君

安健健, 管鑫, 姜相君, 青岛大学附属青岛市市立医院消化内二科 山东省青岛市 266000

李思源, 青岛大学附属青岛市市立医院普外一科 山东省青岛市 266000

徐晓娜, 青岛大学附属青岛市市立医院中心实验室 山东省青岛市 266000

安健健, 主要从事胃癌相关基因研究.

作者贡献分布: 此课题由安健健、姜相君设计, 研究过程由安健健、李思源、管鑫完成, 实验研究所用器械及实验步骤由徐晓娜、姜相君指导, 数据分析由安健健、李思源完成, 论文写作由安健健、管鑫完成.

通讯作者: 姜相君, 教授, 266000, 山东省青岛市市北区胶州路1号, 青岛大学附属青岛市市立医院消化内二科. drjxj@163.com

收稿日期: 2019-12-04
修回日期: 2020-01-11
接受日期: 2020-02-06
在线出版日期: 2020-02-28

Clinical significance of expression of *MEG8* and *TGM2* genes in gastric cancer

Jian-Jian An, Si-Yuan Li, Xin Guan, Xiao-Na Xu, Xiang-Jun Jiang

Jian-Jian An, Xin Guan, Xiang-Jun Jiang, Second Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Si-Yuan Li, Department of General Surgery, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Xiao-Na Xu, Central Laboratory, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Corresponding author: Xiang-Jun Jiang, Professor, Department of Digestive Medicine, Qingdao City Hospital, Affiliated to Qingdao University, No. 1, Jiaozhou Road, Shibei District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. drjxj@163.com

Received: 2019-12-04
Revised: 2020-01-11
Accepted: 2020-02-06
Published online: 2020-02-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is one of the common malignant tumors, and its incidence and mortality rates are among the highest in China and even the world, posing an important threat to human health. There is still a lack of early diagnosis, treatment, and prognosis-related gene targets for GC.

AIM

To investigate the expression of maternally expressed gene 8 (*MEG8*) and transglutaminase-2 (*TGM2*) in GC and analyze their clinical significance.

METHODS

The expression of *MEG8* and *TGM2* in 30 pairs of GC and tumor-adjacent tissues was detected by fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The correlation between *MEG8* and *TGM2* expression and clinicopathological features of GC patients was analyzed. The difference of *TGM2* expression and its correlation with the survival status of GC patients were analyzed by employing the relevant research data in Oncomine database.

RESULTS

The expression of *MEG8* in GC tissues was significantly lower than that in tumor-adjacent tissues (0.462 ± 0.082 *vs* 1.048 ± 0.149, $P < 0.05$), and the expression of *TGM2* in GC tissues was significantly higher than that in tumor-adjacent tissues (1.202 ± 0.143 *vs* 0.742 ± 0.083, $P < 0.05$). The expression of *MEG8* was correlated with age and clinical stage, and the expression of *TGM2* was correlated

with clinical stage ($P < 0.05$). The expression of *TGM2* was not related to the survival status of patients with GC ($P > 0.05$).

CONCLUSION

MEG8 and TGM2 may be involved in the occurrence and development of GC and can be used as potential targets for the diagnosis and prognosis of GC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Maternally expressed gene 8; Transglutaminase-2; Clinical significance

An JJ, Li SY, Guan X, Xu XN, Jiang XJ. Clinical significance of expression of *MEG8* and *TGM2* genes in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(4): 122-128
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/122.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.122

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)是常见恶性肿瘤之一, 发病率、死亡率均排在全国、乃至全世界前列, 是影响人类健康的重要问题. 目前仍缺乏GC早期诊断、治疗及GC预后相关的基因靶点.

目的

探讨母源性表达基因8(maternally expressed gene 8, MEG8)及转谷氨酰胺酶2(transglutaminase 2, TGM2)在GC组织中的表达及临床意义.

方法

通过荧光定量聚合酶链式反应检测30对GC及癌旁组织中MEG8、TGM2表达情况, 分析表达情况与GC患者临床病理特征相关性, 通过摘录Oncomine数据库中相关研究数据, 分析TGM2表达差异性及与GC患者的生存状态的相关性.

结果

MEG8在GC组织中的表达量低于癌旁组织(0.462±0.082 *vs* 1.048±0.149), TGM2在GC组织中的表达量高于癌旁组织(1.202±0.143 *vs* 0.742±0.083), 差异具有统计学意义($P<0.05$); MEG8表达与年龄、临床分期有关($P<0.05$), TGM2表达与临床分期有关($P<0.05$); TGM2表达高低与GC患者生存状态无关($P>0.05$).

结论

MEG8、TGM2参与GC的发生发展过程, 可作为GC诊断及预后的潜在靶点.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 母源性表达基因8; 转谷氨酰胺酶2; 临床意义

核心提要: 本文首次通过荧光定量聚合酶链式反应检测发现母源性表达基因8在胃癌(gastric cancer, GC)及其对应的癌旁组织中表达具有差异性, 在GC组织中的表达量低于癌旁组织.

安健健, 李思源, 管鑫, 徐晓娜, 姜相君. MEG8、TGM2在胃癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2020; 28(4): 122-128
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/122.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.122

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种死亡率高的常见恶性肿瘤, 根据最新全球癌症统计报告分析, GC位居全球常见肿瘤第五位, 成为癌症死亡的第三大原因[1]. 在我国, GC发病率和死亡率分别排名第二位和第三位[2]. GC的发病机制十分复杂, 其发生发展过程是多因素共同作用、长期积累的结果, 基因组学[3]、表观基因组[4]、代谢组学[5]等多方面仍在不断探索. 目前尚未发现有效的GC普查方法, 内镜筛查也尚未普及, 即使在GC发病率高的日本、韩国等发达国家[6], 且早期GC无特殊临床症状, 多数GC患者确诊时为进展期, GC的5年生存率仅为30%-35%[7], 迫切需要探索新的分子标志物协助GC诊断及预后判断, 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)、蛋白质编码RNA是重要的功能调节分子, 介导多种细胞过程的, 参与多种疾病发生发展过程, 尤其是癌症基因调控过程[8,9]. 长链ncRNA母源性表达基因3(long ncRNA MEG3, lncRNA MEG3)在GC组织中表达下调, 抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭, 在GC发生中起重要的调控作用[10]. 与MEG3共享DLK1-DIO3位点的母源性表达基因8(maternally expressed gene 8, MEG8)在GC方面尚未有研究报道. 转谷氨酰胺酶家族, 以其催化转酰胺或交联反应的能力为依据[11], 被广泛研究并发现其在多种疾病中发挥作用. 转谷氨酰胺酶2(transglutaminase 2, TGM2)可以促进或抑制细胞死亡, 参与多种生理及病理过程, 可诱导具有肽交联活性的肿瘤抑制因子降解, 参与肿瘤侵袭转移过程[12,13]. TGM2与GC患者预后间的关系需进一步证实. 本研究旨在通过检测 MEG8、TGM2在GC组织中的表达, 分析其在组织中的表达与患者临床病理特征之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集自2018-01/2019-01于我院普外科收治的30例GC患者的手术切除的GC组织及癌旁组织标本, 癌

旁组织取距离癌变边缘≥5 cm处. 患者术前均未行放化疗, 病历资料完整, 男性19例, 女性11例; 年龄44-85岁, 平均年龄66.9岁, Ⅰ期4例, Ⅱ期14例, Ⅲ期9例, Ⅳ期4例; 淋巴结转移者18例, 无淋巴结转移者12例; 远处转移4例, 无远处转移26例. 从Oncomine数据库中摘录来自Chen的GC研究数据(http://smd.stanford.edu/cgi-bin/publication/viewPublication.pl?pub_no=232), 展示了mRNA TGM2在29例胃正常黏膜、65例GC组织中的表达情况, 并根据所包含的85例GC患者随访数据, 分析TGM2表达与患者生存时间的关系. 本研究经本院伦理委员会批准(表1).

1.2 方法 组织样本RNA提取和荧光定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测: 采用TaKaRa MiniBEST Universal RNA Extraction Kit试剂盒提取GC组织标本中总RNA. 参照TaKaRa PrimeScript™ RT reagent KIt with gDNA Eraser(Perfect Real Time)试剂盒说明书, 将提取的RNA进行逆转录反应, 在20 μL反转录反应体系中加入不超过1 μg总RNA进行cDNA 的合成. qRT-PCR使用TB Green Premix Ex Taq Ⅱ(Tli RNaseH Plus)(2×)、ROX Reference Dye Ⅱ(50×)取2 μL cDNA 作为模板, lncRNA MEG8引物序列: 5'-TCCATGGCCACCAGCCTTA-3'; 5'-GGAACACAACAATCTTGATCCCAAC-3', mRNA TGM2引物序列: 5'-CCCAGCAGGGCTTTATCTACCA-3'; 5'-GCAGATGTCTAGGATCCCATCTTCA-3'引物浓度0.5 μmol/L, 20 μL体系进行扩增, 根据目标基因设计合成相应上、下游引物进行PCR扩增, 以GAPDH作为内参照. PCR反应在定量PCR反应仪上进行. 实验所得的数据运用公式RQ = $2^{-\Delta\Delta Ct}$的方法进行分析. 根据$2^{-\Delta\Delta Ct}$值的中位数定义低表达和高表达, 即表达量<$2^{-\Delta\Delta Ct}$中位数, 为低表达, 反之为高表达.

统计学处理 采用SPSS 19.0版软件进行统计学处理. 根据资料的类型不同, 采用不同的统计学方法分析, 连续变量采用*t*检验, 分类变量采用χ^2检验, 有序变量采用回归分析. 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 并行Log-rank检验分析结果. *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 MEG8、TGM2在GC组织及癌旁组织中的表达情况 MEG8在30例GC组织中的相对表达量为0.462±0.082, 明显低于癌旁组织的1.048±0.149, *P*<0.05, 具有统计学差异; TGM2在GC组织中的相对表达量明显高于癌旁组织(1.202±0.143 *vs* 0.742±0.083), *P*<0.05, 差异具有统计学意义(图1、2).

2.2 MEG8、TGM2表达与GC患者临床病理特征的关系 MEG8表达与性别、肿瘤部位、分化程度、肿瘤大小、淋巴转移及远处转移无关, *P*>0.05, 差异无统计学意义; 而与年龄、临床分期有关, *P*<0.05, 差异具有统计学意义. TGM2表达在年龄、性别、肿瘤部位、分化程度、肿瘤大小、淋巴转移及远处转移方面均未见明显差异(*P*>0.05), 与临床分期有关, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.3 TGM2在GC及正常胃黏膜中的表达情况及与患者预后关系 数据摘自Oncomine数据库, TGM2在GC及正常胃黏膜中的表达情况如图3, TGM2在GC组织中的表达明显高于正常胃黏膜组织, 有统计学差异(*P*<0.05), 根据85例GC患者随访数据绘制生存曲线如图4, TGM2表达情况与GC患者预后未见明显差异, 无统计学意义(*P*>0.05).

3 讨论

肿瘤是威胁人类健康的重要原因, 权威期刊报道, 2018年癌症新增病例1810万例, 死亡病例达960万, 其中GC新增病例超过100万例, 估计有78.3万例死亡[1], 杨之洵等对我国GC发病趋势分析, 预计2020年中国GC发病率为24.30/10万, 新发病例数约为34.6万, 其中男性远多于女性, 我国各年龄组的GC发病率已呈现出下降趋势, 全人群的发病率增长趋势也有所缓解, 但仍高于世界平均水平[14]. 手术、放疗、化疗是恶性肿瘤传统的治疗方法, 但各有利弊[15], 为延长肿瘤患者的生存时间, 改善生活质量, 促使研究人员发展癌症治疗的新技术、新方法, 例如: 免疫疗法, 研究证实癌症免疫疗法已经取得了显著的临床疗效[16]. 由于GC早期临床症状不明显, 部分患者被确诊为晚期, 且局部肿瘤易侵袭、转移和复发, 中国GC 5年生存率仅为35.9%[17]. 因此, 对GC发生发展的分子机制研究是十分有必要的, 有助于GC的早期诊断及治疗.

在人类基因组中占多数的转录本不编码蛋白质, 即ncRNA, 被认为是解决疾病中基因失调的关键[18,19]. 长度>200 nt的ncRNA被称为lncRNA[20], 参与多种生物学过程, 如: 组蛋白修饰, DNA甲基化和细胞转录等[21]. lncRNA、mRNA在GC的发生发展过程中发挥其功能多样性, 例如: lncRNA GASL1通过阻断Wnt/β-catenin信号通路抑制GC细胞的增长[22]; lncRNA FLVCR1-AS1通过竞争性结合miR-155促进c-myc表达, 通过FLVCR1-AS1-miR-155-c-Myc信号通路在GC中发挥癌基因的作用[23]. 抑制性κB激酶(inhibitory κB kinases, IKKS)和抑制性NF-κB激酶亚基ε的抑制因子(suppressor of IKKε, SIKE)的mRNA表达与GC的预后有着独特的关系, 可作为GC预后的有价值的生物标志物和潜在的治疗靶点[24].

表 1　母源性表达基因8与转谷氨酰胺酶2在30例胃癌患者癌及癌旁组织的表达与临床病理特征的关系(n = 15)

分组临床病理参数	LncRNA MEG8		P值	mRNA TGM2		P值
	低表达	高表达		低表达	高表达	
年龄	70.93 ± 8.17	62.87 ± 10.61	0.03[a]	65.67 ± 8.30	68.13 ± 11.92	0.52
性别			0.13			0.45
男	12	7		11	8	
女	3	8		4	7	
肿瘤部位			1.00			1.00
胃窦	9	8		8	9	
胃体	6	7		7	6	
分化程度			0.45			0.13
低分化	8	11		7	12	
中分化	7	4		8	3	
肿瘤大小			1.00			0.72
<5 cm	7	7		8	6	
≥5 cm	8	8		7	9	
淋巴转移			1.00			0.06
无	6	6		9	3	
有	9	9		6	12	
远处转移			0.10			0.60
无	11	15		14	12	
有	4	0		1	3	
临床分期			0.04[a]			0.02[a]
Ⅰ	1	2		3	0	
Ⅱ	5	9		10	4	
Ⅲ	5	4		1	8	
Ⅳ	4	0		1	3	

[a]P<0.05, 差异具有统计学意义. LncRNA: 长链非编码RNA; MEG8: 母源性表达基因8; TGM2: 转谷氨酰胺酶2.

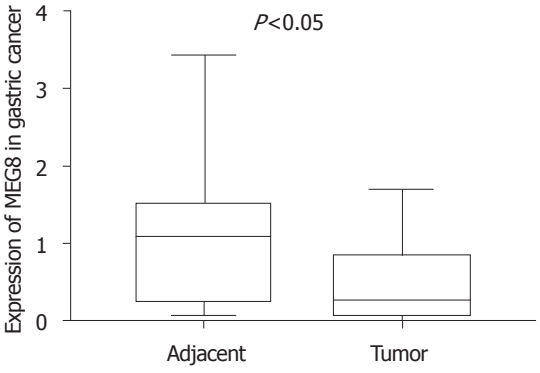


图 1　母源性表达基因8在胃癌及癌旁组织中的表达情况. MEG8: 母源性表达基因8.

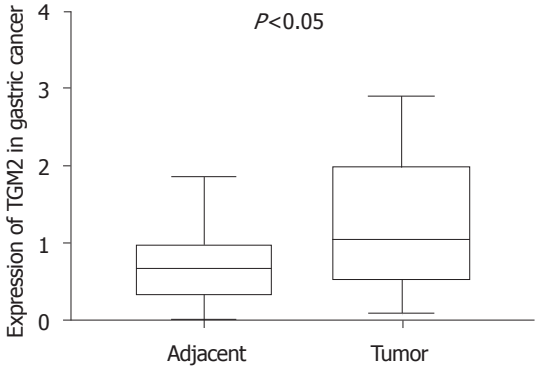


图 2　转谷氨酰胺酶2在胃癌及癌旁组织中的表达情况. TGM2: 转谷氨酰胺酶2.

lncRNA、mRNA均可均可从血液、组织等临床样本中检测, 可作为早期诊断标志物; 表达差异可能与肿瘤分期、肿瘤类型等方面相关, 可用于判断预后; 可作为治疗靶点, 以对抗癌症进展[25], 为肿瘤的诊断、治疗、预后提供了新思路、新方向.

MEG8与MEG3共享DLK1-DIO3位点, 位于染色体14q32.3上. DLK1-DIO3印记区包括长链非编码RNA(MEG3、MEG8、MEG9和Linc00524)、miRNA、蛋白质编码基因等[26]. DLK1-DIO3簇某些组分的改变与疾病病理过程有关[27], 相关研究已证实, DLK1-DIO3簇某些蛋白编码基因参与肺癌及肝癌的发生过程; miRNA参与了不同肿瘤的发展, 如淋巴瘤、胶质母细胞瘤、

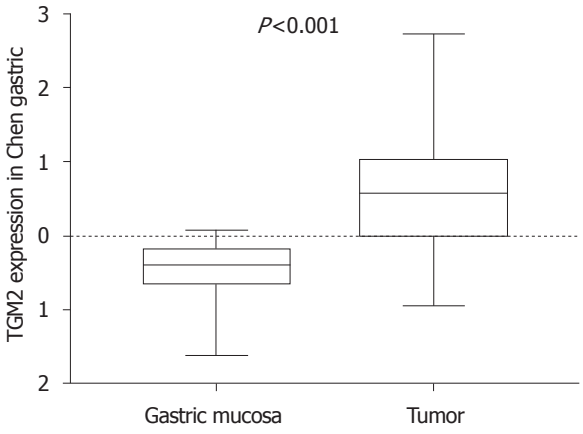


图 3　转谷氨酰胺酶2在胃癌及正常胃黏膜中的表达情况(数据摘自Oncomine数据库). TGM2: 转谷氨酰胺酶2.

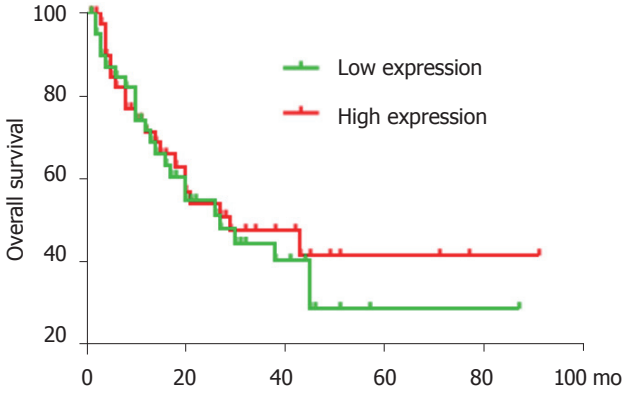


图 4　生存曲线, （n = 85）.

胃肿瘤等[28]. MEG3被认为是一个非常重要的抑癌基因, 在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用[29], 在肺癌、肝癌、GC、宫颈癌、结肠癌中表达下降, 与肿瘤的发生、发展、转移和化疗耐药有关[29]. 最近研究显示, 在肺癌及胰腺癌细胞株中, lncRNA MEG8参与转化生长因子-β介导的上皮间质转化(epithelial-mesenchy maltransition, EMT)过程, 对表观遗传EMT的诱导有显著的促进作用[30]; LncRNA MEG8通过竞争性结合miR-181a-5p促进PPARα蛋白表达, 调节血管平滑肌细胞增殖, 迁移和凋亡, 在血管动脉粥样硬化中发挥重要作用[31]; 差异性表达的lncRNA MEG8可能在病理性新生血管生成过程中起到重要调控作用, 可能参与婴幼儿血管瘤的血管生成[32]. 但是目前lncRNA MEG8在GC方面尚无研究报道. 本研究通过测定lncRNA MEG8在GC组织与其对应的癌旁组织中的表达量, 分析了两组间表达差异情况及与临床病理因素相关性, 结果显示lncRNA MEG8在GC组织中的表达明显低于癌旁组织, 差异具有统计学意义(P<0.05); MEG8的表达与患者年龄及临床分期相关(P<0.05), 临床分期越高, MEG8在GC组织中的相对表达越低, 以上研究结果提示MEG8可以作为GC诊断的潜在靶点, 为GC诊断提供新思路.

mRNA TGM2是转谷氨酰胺酶家族成员之一, 通过钙依赖性酰基转移反应(转酰胺化)催化蛋白质的特异性翻译后修饰. 此外, 该酶显示出多种酶活性, 例如鸟嘌呤核苷酸结合和水解、蛋白激酶、二硫键异构酶活性, 并参与细胞粘附. 是参与肿瘤发生各个阶段的关键酶之一. 在癌症干细胞上皮-间质转化, 细胞凋亡、分化以及侵袭性转移表型形成中起重要作用[33]. 已有研究显示TGM2在消化道肿瘤中发挥重要作用, TGM2通过的Wnt/β-catenin的通路调节血管生成, 干扰结肠癌细胞凋亡[34]. TGM2在GC血管内皮细胞中上调, 新型肽GX1可以通过直接结合TGM2抑制血管生成, 从而抑制其下游途径(NF-κB/HIF1α)[35]. TGM2在食管腺癌中过表达, 并与肿瘤分期分化相关[36]. 本实验检测TGM2在GC及癌旁组织中表达具有显著差异, TGM2在GC组织中的相对表达量明显高于癌旁组织(P<0.05), 表达差异与GC分期相关, 与性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、转移情况无明显相关. TGM2在GC及癌旁组织表达差异结果与Oncomine数据库中其在GC及正常胃黏膜组织的表达差异性相似, 并分析85例GC患者TGM2的表达情况与患者生存时间的关系, 发现随访时间超过30个月时, TGM2高表达患者的生存率较低表达患者略高, 但无统计学差异(P = 0.607, P>0.05). 有研究表明高表达的TGM2是肿瘤存活的一个因素[37], 本次研究结果并没有体现, 由于本研究纳入样本量较小, 需要进一步行大样本研究进行验证. 综上所述, TGM2在GC组织中的表达相对癌旁组织明显升高, 可作为GC诊断潜在分子标志物, 其表达情况对于GC患者预后意义有待进一步大样本统计研究.

本研究仍存在不足, 因为包括的患者例数相对偏少, 基因相对表达量离散程度较大, 初步获得的结果可能并不能准确反映其在GC中的表达情况, 需要在大样本中重复验证; 其次, 本次实验仅局限于组织表达分析, 未能体现细胞及动物层面研究, 基因在GC中的作用机制需进一步实验完善验证. 近年来虽然GC发生率较前有所改善, 但由于中国人口基数大, 且GC初期临床症状不典型, 仍面临巨大的癌症防治压力, 迫切需要发现新的分子标志物, 为GC的防治提供机会.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是世界范围内的一种重要癌症, 尽管在过去几十年中GC事件的发生率有所下降, 成为第五位最常见的癌症, 依然是影响全球健康的一个主要

问题. 2018年GC新增病例超过100万例, 估计有78.3万例死亡, 成为全球第三大与癌症相关的死亡原因. 新病例确诊后5年存活率仅达28.3%. GC是一个多方面因素综合作用、长期积累的最终结果, 这一发生发展过程甚至需要经过几十年, 其发病机制涉及许多基因、分子信号通路及表观遗传学变化. 从分子水平上了解GC相关基因表达水平及调控模式是十分有必要的, 结合现在热门的基因靶向治疗理念, 将对GC的诊断、治疗以及预后等方面提供重要依据.

实验动机

本研究主要探究GC与GC相关基因的表达及临床意义. 通过阅读文献及应用生物信息学分析, 筛选出可能在GC中有表达意义的分子MEG8及TGM2. 通过聚合酶链式反应检测基因在GC组织及其癌旁对照组织中的表达情况, 比较表达差异性, 进一步联系临床因素分析MEG8与GC患者临床病理因素相关性, 为GC的诊治及预后研究提供潜在的分子标志物.

实验目标

由于GC严重威胁人类健康, 且预后差, 本研究通过实验检测相关基因在GC及其对应的癌旁组织的表达情况, 分析基因表达与GC临床病理因素相关性, 以及基因表达与GC患者预后相关情况, 旨在为GC研究通过新生物标志物.

实验方法

收集GC、及癌旁组织标本; 待样本离体后, 立即置入RNA样本保存液中, 送至实验室, 置4 ℃冰箱过夜处理后, 置入-80 ℃冰箱冻存; 经过组织RNA提取、逆转录等过程, 通过PCR检测MEG8、TGM2表达量, 统计分析GC组织与癌旁对照组织间存在表达差异(P<0.05), 记录、汇总实验数据, 完善患者信息(年龄、性别、肿瘤分期、分化程度、有无淋巴结转移及有无远处转移), 运用统计学方法分析实验结果意义所在, 是否与年龄、性别、临床分期、远处转移等存在关联性, 分析TGM2表达与GC预后的关系及意义.

实验结果

本篇论文实验结果基本符合假设目标, 通过检测基因在GC及癌旁组织中的表达情况, 发现MEG8在GC组织中表达低于癌旁组织, 可能成为GC诊断潜在靶点; TGM2在GC组织表达高于癌旁组织, 但并未发现TGM2表达与GC患者预后情况有显著意义.

实验结论

本次研究首次发现MEG8在GC及癌旁组织中表达具有统计学差异, 发现MEG8、TGM2在GC组织中表达与GC临床分期具有相关性, 可能为GC诊治及预后提供潜在生物标志物.

展望前景

本研究初步探讨MEG8在GC及癌旁组织中具有表达差异性, 但其在GC发生、发展过程中的作用机制尚不清楚, 急需进一步实验研究证明, 为GC的诊治提供新的研究思路及靶点; TGM2在GC发生机制已有相关研究, 其表达情况与GC患者预后相关性需收集大样本进一步统计分析, 为GC预后提供判断依据.

4 参考文献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]

2 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005]

3 Cho J, Ahn S, Son DS, Kim NK, Lee KW, Kim S, Lee J, Park SH, Park JO, Kang WK, An JY, Choi MG, Lee JH, Sohn TS, Bae JM, Kim S, Kim KM. Bridging genomics and phenomics of gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2019; 145: 2407-2417 [PMID: 30801717 DOI: 10.1002/ijc.32228]

4 Padmanabhan N, Ushijima T, Tan P. How to stomach an epigenetic insult: the gastric cancer epigenome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 467-478 [PMID: 28513632 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.53]

5 Xiao S, Zhou L. Gastric cancer: Metabolic and metabolomics perspectives (Review). *Int J Oncol* 2017; 51: 5-17 [PMID: 28535006 DOI: 10.3892/ijo.2017.4000]

6 Hamashima C; Systematic Review Group and Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening Guidelines. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48: 673-683 [PMID: 29889263 DOI: 10.1093/jjco/hyy077]

7 Chon SH, Berlth F, Plum PS, Herbold T, Alakus H, Kleinert R, Moenig SP, Bruns CJ, Hoelscher AH, Meyer HJ. Gastric cancer treatment in the world: Germany. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 53 [PMID: 28616608 DOI: 10.21037/tgh.2017.05.07]

8 Anastasiadou E, Jacob LS, Slack FJ. Non-coding RNA networks in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 5-18 [PMID: 29170536 DOI: 10.1038/nrc.2017.99]

9 Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1253-1261 [PMID: 26540387 DOI: 10.1038/nm.3981]

10 Peng W, Si S, Zhang Q, Li C, Zhao F, Wang F, Yu J, Ma R. Long non-coding RNA MEG3 functions as a competing endogenous RNA to regulate gastric cancer progression. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 79 [PMID: 26253106 DOI: 10.1186/s13046-015-0197-7]

11 Katt WP, Antonyak MA, Cerione RA. The diamond anniversary of tissue transglutaminase: a protein of many talents. *Drug Discov Today* 2018; 23: 575-591 [PMID: 29362136 DOI: 10.1016/j.drudis.2018.01.037]

12 Choi J, Yoon S, Kim D, Moon YW, Lee CH, Seo S, Cheon J, Gho YS, Kim C, Lee ER, Kim SY, Lee K, Ha JY, Park SR, Kim SW, Park KS, Lee DH. Transglutaminase 2 induces intrinsic EGFR-TKI resistance in NSCLC harboring EGFR sensitive mutations.

Am J Cancer Res 2019; 9: 1708-1721 [PMID: 31497352]
13 Mehta K, Kumar A, Kim HI. Transglutaminase 2: a multi-tasking protein in the complex circuitry of inflammation and cancer. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1921-1929 [PMID: 20599779 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.06.029]
14 杨之洵, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 陈万青. 中国胃癌发病趋势及预测. 中国肿瘤 2019; 28: 321-326 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.05.A001]
15 张叔人. 肿瘤常规治疗方法的利弊与免疫治疗结合的关键点. 中华肿瘤防治杂志 2016; 23: 1209-1212 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2016.18.001]
16 Mi Y, Hagan CT 4th, Vincent BG, Wang AZ. Emerging Nano-/Microapproaches for Cancer Immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)* 2019; 6: 1801847 [PMID: 30937265 DOI: 10.1002/advs.201801847]
17 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]
18 Su Y, Wu H, Pavlosky A, Zou LL, Deng X, Zhang ZX, Jevnikar AM. Regulatory non-coding RNA: new instruments in the orchestration of cell death. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2333 [PMID: 27512954 DOI: 10.1038/cddis.2016.210]
19 Kaikkonen MU, Adelman K. Emerging Roles of Non-Coding RNA Transcription. *Trends Biochem Sci* 2018; 43: 654-667 [PMID: 30145998 DOI: 10.1016/j.tibs.2018.06.002]
20 Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 47-62 [PMID: 26666209 DOI: 10.1038/nrg.2015.10]
21 Wei JW, Huang K, Yang C, Kang CS. Non-coding RNAs as regulators in epigenetics (Review). *Oncol Rep* 2017; 37: 3-9 [PMID: 27841002 DOI: 10.3892/or.2016.5236]
22 Peng C, Li X, Yu Y, Chen J. LncRNA GASL1 inhibits tumor growth in gastric carcinoma by inactivating the Wnt/β-catenin signaling pathway. *Exp Ther Med* 2019; 17: 4039-4045 [PMID: 30988785 DOI: 10.3892/etm.2019.7409]
23 Liu Y, Guo G, Zhong Z, Sun L, Liao L, Wang X, Cao Q, Chen H. Long non-coding RNA FLVCR1-AS1 sponges miR-155 to promote the tumorigenesis of gastric cancer by targeting c-Myc. *Am J Transl Res* 2019; 11: 793-805 [PMID: 30899380]
24 Gayed DT, Wodeyar J, Wang ZX, Wei X, Yao YY, Chen XX, Du Z, Chen JC. Prognostic values of inhibitory κB kinases mRNA expression in human gastric cancer. *Biosci Rep* 2019; 39: [PMID: 30487159 DOI: 10.1042/BSR20180617]
25 Arun G, Diermeier SD, Spector DL. Therapeutic Targeting of Long Non-Coding RNAs in Cancer. *Trends Mol Med* 2018; 24: 257-277 [PMID: 29449148 DOI: 10.1016/j.molmed.2018.01.001]
26 Irving MD, Buiting K, Kanber D, Donaghue C, Schulz R, Offiah A, Mohammed SN, Oakey RJ. Segmental paternal uniparental disomy (patUPD) of 14q32 with abnormal methylation elicits the characteristic features of complete patUPD14. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1942-1950 [PMID: 20602488 DOI: 10.1002/ajmg.a.33449]
27 Benetatos L, Hatzimichael E, Londin E, Vartholomatos G, Loher P, Rigoutsos I, Briasoulis E. The microRNAs within the DLK1-DIO3 genomic region: involvement in disease pathogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70: 795-814 [PMID: 22825660 DOI: 10.1007/s00018-012-1080-8]
28 Molina-Pinelo S, Salinas A, Moreno-Mata N, Ferrer I, Suarez R, Andrés-León E, Rodríguez-Paredes M, Gutekunst J, Jantus-Lewintre E, Camps C, Carnero A, Paz-Ares L. Impact of DLK1-DIO3 imprinted cluster hypomethylation in smoker patients with lung cancer. *Oncotarget* 2018; 9: 4395-4410 [PMID: 29435111 DOI: 10.18632/oncotarget.10611]
29 He Y, Luo Y, Liang B, Ye L, Lu G, He W. Potential applications of MEG3 in cancer diagnosis and prognosis. *Oncotarget* 2017; 8: 73282-73295 [PMID: 29069869 DOI: 10.18632/oncotarget.19931]
30 Terashima M, Ishimura A, Wanna-Udom S, Suzuki T. *MEG8* long noncoding RNA contributes to epigenetic progression of the epithelial-mesenchymal transition of lung and pancreatic cancer cells. *J Biol Chem* 2018; 293: 18016-18030 [PMID: 30262664 DOI: 10.1074/jbc.RA118.004006]
31 Zhang B, Dong Y, Zhao Z. LncRNA MEG8 regulates vascular smooth muscle cell proliferation, migration and apoptosis by targeting PPARα. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 510: 171-176 [PMID: 30670309 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.074]
32 刘筱雯. 基于转录组芯片筛选的lncRNAs在婴幼儿血管瘤中的作用及其机制研究. 济南: 山东大学 2017
33 Tabolacci C, De Martino A, Mischiati C, Feriotto G, Beninati S. The Role of Tissue Transglutaminase in Cancer Cell Initiation, Survival and Progression. *Med Sci (Basel)* 2019; 7 [PMID: 30691081 DOI: 10.3390/medsci7020019]
34 Yang P, Yu D, Zhou J, Zhuang S, Jiang T. TGM2 interference regulates the angiogenesis and apoptosis of colorectal cancer via Wnt/β-catenin pathway. *Cell Cycle* 2019; 18: 1122-1134 [PMID: 31010374 DOI: 10.1080/15384101.2019.1609831]
35 Lei Z, Chai N, Tian M, Zhang Y, Wang G, Liu J, Tian Z, Yi X, Chen D, Li X, Yu P, Hu H, Xu B, Jian C, Bian Z, Guo H, Wang J, Peng S, Nie Y, Huang N, Hu S, Wu K. Novel peptide GX1 inhibits angiogenesis by specifically binding to transglutaminase-2 in the tumorous endothelial cells of gastric cancer. *Cell Death Dis* 2018; 9: 579 [PMID: 29785022 DOI: 10.1038/s41419-018-0594-x]
36 Leicht DT, Kausar T, Wang Z, Ferrer-Torres D, Wang TD, Thomas DG, Lin J, Chang AC, Lin L, Beer DG. TGM2: a cell surface marker in esophageal adenocarcinomas. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 872-881 [PMID: 24828664 DOI: 10.1097/JTO.0000000000000229]
37 Eckert RL, Fisher ML, Grun D, Adhikary G, Xu W, Kerr C. Transglutaminase is a tumor cell and cancer stem cell survival factor. *Mol Carcinog* 2015; 54: 947-958 [PMID: 26258961 DOI: 10.1002/mc.22375]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月28日; 28(4): 129-134

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i4.129

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

基于“脑–肠轴”理论探讨老年慢性便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁和生活质量相关性

徐 敏

徐敏, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

徐敏, 主管护师, 主要从事老年病临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由徐敏独立完成.

通讯作者: 徐敏, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. xuminjh@126.com

收稿日期: 2020–01–06
修回日期: 2020–02–13
接受日期: 2020–02–20
在线出版日期: 2020–02–28

Analysis of correlation of sleep disturbance with anxiety, depression, and quality of life in elderly patients with chronic constipation based on “brain-gut axis” theory

Min Xu

Min Xu, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Min Xu, Supervisor Nurse, Jinhua Second Hospital, No. 158, Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. xuminjh@126.com

Received: 2020-01-06
Revised: 2020-02-13
Accepted: 2020-02-20
Published online: 2020-02-28

Abstract

BACKGROUND

Sleep disorders can increase the incidence of gastrointestinal symptoms, and a long-term decline in sleep quality is a risk factor for anxiety and depression. This study, based on the “brain-gut axis” theory, explored whether sleep disorder aggravates the clinical manifestations of elderly patients with chronic constipation and whether it affects their psychological mood and quality of life.

AIM

To explore the correlation of sleep disturbance with anxiety, depression, and quality of life in elderly patients with chronic constipation based on the “brain-gut axis” theory.

METHODS

One hundred and twenty-six elderly patients with chronic constipation who were hospitalized at our hospital from March 2017 to September 2019 were selected as the study subjects. The constipation scoring system (CSS), symptom self-rating questionnaire, sleep quality assessment, anxiety and depression scales, and quality of life scale were administered to all patients.

RESULTS

The sleep disorder group had a CSS score of 19.63 ± 3.36, patient assessment of constipation symptom (PAS-SYM) score of 1.59 ± 0.52, self-rating anxiety scale (SAS) score of 58.92 ± 6.72, and self-rating depression scale (SDS) score of 57.74 ± 6.38, which were significantly higher than those of the normal sleep group ($P < 0.05$). In the sleep disorder group, the scores of social function, mood, physical role, physical health, mental health, and overall health were 71.56 ± 3.38, 75.89 ± 2.95, 76.86 ± 2.92, 80.25 ± 3.35, 78.36 ± 3.65, and 76.19 ± 2.56, respectively, all of which were significantly lower than those of the normal sleep group ($P < 0.05$). CSS score, scores of all dimensions of PAC-SYM score, and PAC-SYM total score were positively correlated with SAS and SDS scores ($P < 0.05$). The scores

of the six dimensions of SF-36 were negatively correlated with SAS and SDS scores ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The brain-gut axis is the bridge between the gastrointestinal tract and the brain. Sleep disorders, anxiety, and depression may be important factors affecting the clinical symptoms of elderly patients with chronic constipation, and affect their quality of life.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: “Brain-gut axis” theory; Sleep disorders; Anxiety and depression; Old age; Chronic constipation; Quality of life

Xu M. Analysis of correlation of sleep disturbance with anxiety, depression, and quality of life in elderly patients with chronic constipation based on “brain-gut axis” theory. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(4): 129-134
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/129.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.129

摘要

背景

睡眠障碍可增加胃肠道症状发生率, 而且长期睡眠质量的下降也是焦虑、抑郁形成的一个危险因素. 本研究基于“脑-肠轴”理论探讨睡眠障碍是否加重老年慢性便秘患者的临床表现, 是否影响患者心理情绪和生活质量.

目的

基于“脑-肠轴”理论探讨老年慢性便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁和生活质量相关性.

方法

选择2017-03/2019-09在我院住院治疗的126例老年慢性便秘患者为研究对象, 对所有患者便秘评分系统, 便秘患者症状自评问卷, 睡眠质量评估, 焦虑、抑郁量表及生活质量量表评分.

结果

睡眠障碍组便秘评分系统(constipatipation scoring system, CSS)评分为19.63分±3.36分, 便秘患者症状自评问卷(patient assessment of constipation symptom, PAS-SYM)为1.59分±0.52分, 焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分为58.92分±6.72分, 抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分为57.74分±6.38分, 均高于睡眠正常组(P<0.05). 睡眠障碍组患者社会功能评分为71.56分±3.38分、情绪评分为75.89分±2.95分、躯体角色评分为76.86分±2.92分、躯体健康评分为80.25分±3.35分、心理卫生评分为78.36分±3.65分、总健康评分为76.19分±2.56分, 均低于睡眠正常组, 差异有统计学意义(P<0.05). CSS, PAC-SYM各维度评分以及总分均与SAS、SDS评分呈正相关(P<0.05); SF-36中6个维度的得分与SAS、SDS评分均呈负相关(P<0.05).

结论

脑-肠轴是沟通胃肠道与脑之间的桥梁, 睡眠障碍和焦虑、抑郁可能是影响老年慢性便秘患者临床症状的重要因素, 并影响患者生活质量.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: “脑–肠轴”理论; 睡眠障碍; 焦虑、抑郁; 老年; 慢性便秘; 生活质量

核心提要: 近年来, 随着饮食结构的改变和生活方式的快速变化, 慢性便秘发病率呈逐渐上升趋势. 睡眠障碍可增加胃肠道症状发生率, 而且长期睡眠质量的下降也是焦虑、抑郁形成的一个危险因素.

徐敏. 基于“脑–肠轴”理论探讨老年慢性便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁和生活质量相关性. 世界华人消化杂志 2020; 28(4): 129–134
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/129.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.129

0 引言

现代医学“脑-肠轴”理论在中医学《黄帝内经》中早有记载, 《素问·逆调论》曰“胃不和则卧不安”, 是对“脑-肠轴”理论的最早诠释. 中医所指的“胃”包括胃、大肠、小肠等, 如《灵枢·本输》云:“大肠小肠, 皆属于胃, 是足阳明也”. 中医认为, 脑为元神之府, 五脏六腑之大主也, 主宰人身之寤寐. 可见脑和胃肠之间在生理、病理上相互联系, 相互影响. 慢性便秘是下消化道常见疾病之一. 近年来, 随着饮食结构的改变和生活方式的快速变化, 其发病率呈逐渐上升趋势. 有研究表明[1,2], 睡眠障碍的慢性便秘患者较睡眠正常患者有更多的胃肠道临床表现, 多表现为躯体不适和焦虑、抑郁等负面心理. 可见睡眠障碍可增加胃肠道症状发生率, 而且长期睡眠质量的下降也是焦虑、抑郁形成的一个危险因素. 本研究基于“脑-肠轴”理论探讨睡眠障碍是否加重老年慢性便秘患者的临床表现, 是否影响患者心理情绪和生活质量, 以期为治疗老年慢性便秘患者的新思路提供客观依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-03/2019-09在浙江省金华二院住院治疗的老年慢性便秘患者126例, 分为睡眠障碍组和睡

眠正常组. 睡眠障碍组62例, 其中男24例, 女38例; 年龄62-78岁, 平均68.3岁±8.6岁; 便秘病程2-12年, 平均6.9年±3.8年. 睡眠正常组64例, 其中男23例, 女41例; 年龄61-80岁, 平均69.2岁±8.4岁; 便秘病程2-14年, 平均7.2年±3.9年. 2组性别、年龄及便秘病程等资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 纳入标准: (1)均符合中国慢性便秘和睡眠障碍诊断标准; (2)年龄>60岁; (3)肠道无器质性病变者; (4)经患者知情同意; (5)经医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)肠道有器质性病变者, 如炎症性肠病; (2)腹部有手术史者; (3)≤60岁; (4)有报警征象者, 如便血、粪隐血试验阳性、贫血、消瘦等; (5)有结直肠息肉和肿瘤家族史者; (6)有精神系统、神经系统或神经肌肉病变者, 有认知障碍者; (7)近2 wk服用抗焦虑、抑郁药, 辅助睡眠药物和影响排便的药物; (8)依从性差者.

1.2 方法 课题负责人发放量表, 在调查问卷前认真细心向患者讲解研究目的, 注意事项等, 要求患者均独立完成问卷调查, 在24 h内完成, 完成后回收量表. (1)便秘评分系统(constipatipation scoring system, CSS)评估患者便秘严重程度; 便秘患者症状自评问卷(patient assessment of constipation symptom, PAS-SYM)反映患者对便秘症状的主观感受, 分别从腹部症状, 直肠症状, 粪便性状3个维度进行自我评估[3]; (2)睡眠质量评估: 采用匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表[4], 该量表由睡眠质量, 入睡时间, 睡眠时间, 睡眠效率, 睡眠障碍, 催眠药物, 日间功能障碍等7个因子组成, 每个因子由轻到重按0至3级分别计0-3分, 总分为21分, 分值越高睡眠质量越差; (3)焦虑、抑郁量表: 采用Zung等研制的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)[5]评定, 共20个条目, 每个条目按程度由轻到重分1-4级评分. 所有条目的各项分数累加为总分, 然后求平均值即为最终得分. 最终得分≥50分为伴发抑郁或焦虑, 分数越高抑郁或焦虑症状越严重. SDS与SAS重测信度系数>0.8; (4)生活质量量表评分参照[6]评定, 包括社会功能、情绪、躯体健康、心理卫生、躯体功能、总健康等六项, 每项100分, 得分越高生活质量越好.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用χ^2检验; 便秘症状或生活质量与焦虑、抑郁评分的关系采用Pearson相关性分析. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者CSS、PAS-SYM、SAS及SDS比较 睡眠障碍组CSS评分为19.63分±3.36分, PAS-SYM评分为1.59分±0.52分, SAS评分为58.92分±6.72分, SDS评分为57.74分±6.38分, 均高于睡眠正常组(P<0.05)(表1).

2.2 2组患者生活质量评分比较 睡眠障碍组社会功能评分为71.56分±3.38分、情绪评分为75.89分±2.95分、躯体角色评分为76.86分±2.92分、躯体健康评分为80.25分±3.35分、心理卫生评分为78.36分±3.65分、总健康评分为76.19分±2.56分, 均低于睡眠正常组(P<0.05)(表2).

2.3 老年便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁和生活质量相关性分析 采用Pearson相关性分析CSS、PAC-SYM各维度评分及总分均与SAS、SDS评分呈正相关(P<0.05); SF-36中6个维度的得分与SAS, SDS评分均呈负相关(P<0.05)(表3).

3 讨论

脑-肠轴是指将胃肠道与大脑联系起来的神经-内分泌网络, 即大脑可以通过脑-肠轴将信号冲动下传来调节胃肠道功能, 而胃肠道功能异常亦会影响大脑功能, 具有双向调节的作用, 又称为脑-肠互动. 中医认为, 便秘病位在肠道, 睡眠障碍病位在大脑, 所以二者相互影响. 有研究表明[7], 老年便秘患者近3 mo内存在睡眠障碍, 近1/3的患者认为便秘与情绪有一定关系. 本研究表明, 睡眠障碍的老年便秘患者较睡眠正常者临床胃肠道表现更重, 焦虑、抑郁情绪也明显突出. 可见, 睡眠障碍可增加老年便秘患者的便秘症状. 既往研究表明[8,9], 睡眠障碍是增加患者躯体疾病的潜在危险因素, 并且二者相互影响. 国外学者研究表明[10], 睡眠障碍可增加功能性便秘患者的内脏敏感性, 而夜间觉醒次数增多是老年慢性便秘患者睡眠障碍中最主要的表现形式. 本研究发现, 睡眠障碍的老年便秘患者便秘程度(CSS)和主观感受(PAC-SYM)症状严重影响患者夜间睡眠, 导致入睡困难, 睡眠质量下降, 早醒等, 可见睡眠障碍和便秘相互影响, 形成恶性循环.

本研究表明, 睡眠障碍组焦虑、抑郁平均高于睡眠正常组(P<0.05), 由此可见睡眠障碍可能诱发焦虑、抑郁等负面心理; 相反, 焦虑、抑郁也可加重睡眠障碍. 既往研究表明[11-13], 焦虑、抑郁负面心理与睡眠质量下降关系密切. 老年慢性便秘患者睡眠障碍和焦虑、抑郁之间相互作用, 从而影响患者生活质量. 本研究也发现, 睡眠障碍的便秘患者生活质量各维度评分均低于睡眠正常者(P<0.05), 说明睡眠障碍影响患者生活质量, 使患者睡后身体困乏, 日间精神受损, 生活幸福指数低等. 可见老年便秘患者生活质量与便秘程度有密切相关.

《灵枢·海论》曰: “夫十二经脉者, 内属于脏腑,

表 1　2组患者便秘评分系统、便秘患者症状自评问卷、焦虑自评量表、抑郁自评量表比较(mean ± SD, 分)

组别	*n*	CSS	PAS–SYM	SAS	SDS
睡眠正常组	64	13.87 ± 3.24	1.38 ± 0.45	45.54 ± 5.31	46.17 ± 5.26
睡眠障碍组	62	19.63 ± 3.36	1.59 ± 0.52	58.92 ± 6.72	57.74 ± 6.38
*t*值		4.783	2.895	6.256	7.357
*P*值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

CSS: 便秘评分系统; PAS–SYM: 便秘患者症状自评问卷; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 2　2组患者生活质量评分比较(mean ± SD, 分)

组别	*n*	社会功能	情绪	躯体角色	躯体健康	心理卫生	总健康
睡眠正常组	64	80.74 ± 3.27	84.76 ± 2.75	86.47 ± 2.85	89.21 ± 2.36	86.25 ± 2.34	88.03 ± 2.21
睡眠障碍组	62	71.56 ± 3.38	75.89 ± 2.95	76.86 ± 2.92	80.25 ± 3.35	78.36 ± 3.65	76.19 ± 2.56
*t*值		3.467	4.028	4.928	3.872	3.674	5.026
*P*值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3　老年便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁和生活质量相关性分析

组便秘及生活质量量表	SAS		SDS	
	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值
CSS	0.324	<0.05	0.287	0.001
PAC–SYM				
腹部症状	0.283	0.001	0.228	0.001
直肠症状	0.186	0.042	0.287	0.001
粪便性状	0.196	0.002	0.231	0.012
SF–36				
社会功能	–0.218	0.001	–0.345	<0.01
情绪	–0.334	0.001	–0.287	<0.01
躯体健康	–0.281	0.002	–0.221	<0.01
心理卫生	–0.366	<0.01	–0.563	<0.01
躯体功能	–0.562	<0.01	–0.276	<0.01
总健康	–0.398	<0.01	–0.386	<0.01

CSS: 便秘评分系统; PAS–SYM: 便秘患者症状自评问卷; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

外络于肢节”, 经络系统将人体的五脏六腑、气血阴阳联系贯通, 生理上相互依存, 病理上相互影响. 胃经、肠经分别络属于体内相应脏腑, 其循行、病候又与脑密切相关, 间接证实了胃肠道与脑之间的联系, 为脑-肠轴理论提供了可靠依据. 本研究结果表明, 老年慢性便秘患者的CSS, PAC-SYM均与SAS、SDS评分呈正相关(P<0.05), 严重影响患者身心健康. 这可能与焦虑、抑郁等负面心理干扰大脑皮质边缘系统发挥正常功能, 进而通过脑-肠轴及神经体液系统影响肠神经系统, 导致胃肠激素分泌异常[14,15], 肠上皮屏障和黏膜免疫功能受损, 肠道蠕动功能和内脏敏感性减退.

本研究尚存在一定的局限性: (1)该研究为回顾性分析, 仅仅对患者通过量表进行调查统计分析, 尚未通过客观检查方法进行验证, 如肛门直肠测压和多导睡眠图监测等, 有一定的统计偏倚; (2)本研究为单中心研究, 结果可能存在地域性差异, 今后将增加多中心、多地域进行研究, 以为临床大数据提供客观依据; (3)本研究纳入对象为老年患者, 存在年轻人群差异, 缺少健康人群的对照, 在今后的研究结果将进一步完善以增加研究结果的可靠性. 综上所述, 脑-肠轴是沟通胃肠道与脑之间

的桥梁, 睡眠障碍和焦虑、抑郁可能是影响老年慢性便秘患者临床症状的重要因素, 并影响患者生活质量.

文章亮点

实验背景

慢性便秘是下消化道常见疾病之一. 近年来, 随着饮食结构的改变和生活方式的快速变化, 其发病率呈逐渐上升趋势. 睡眠障碍可增加胃肠道症状发生率, 而且长期睡眠质量的下降也是焦虑、抑郁形成的一个危险因素. 本研究基于“脑-肠轴”理论探讨睡眠障碍是否加重老年慢性便秘患者的临床表现, 是否影响患者心理情绪和生活质量.

实验动机

基于“脑-肠轴”理论探讨老年慢性便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁和生活质量相关性, 以期为治疗老年慢性便秘患者的新思路提供客观依据.

实验目标

基于“脑-肠轴”理论探讨老年慢性便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁和生活质量相关性.

实验方法

采用调查分析126例老年慢性便秘患者便秘评分系统, 便秘患者症状自评问卷, 睡眠质量评估, 焦虑、抑郁量表及生活质量量表评分.

实验结果

睡眠障碍组便秘评分系统评分, 便秘患者症状自评问卷, 焦虑自评量表评分, 抑郁自评量表评分均高于睡眠正常组(P<0.05). 睡眠障碍组患者社会功能、情绪评分、躯体角色评分、躯体健康评分、心理卫生评分、总健康评分, 均低于睡眠正常组, 差异有统计学意义(P<0.05). 便秘评分系统、便秘患者症状自评问卷各维度评分以及总分均与焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分呈正相关(P<0.05); SF-36中6个维度的得分与SAS、SDS评分均呈负相关(P<0.05).

实验结论

脑-肠轴是沟通胃肠道与脑之间的桥梁, 睡眠障碍和焦虑、抑郁可能是影响老年慢性便秘患者临床症状的重要因素, 并影响患者生活质量.

展望前景

通过脑-肠轴分析老年慢性便秘患者睡眠障碍的影响因素, 对采取合理的干预具有重要意义.

4 参考文献

1 Jiang Y, Tang YR, Xie C, Yu T, Xiong WJ, Lin L. Influence of sleep disorders on somatic symptoms, mental health, and quality of life in patients with chronic constipation. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6093 [PMID: 28207519 DOI: 10.1097/MD.0000000000006093]

2 Haybar H, Javid AZ, Haghighizadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of Melissa officinalis supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clin Nutr ESPEN* 2018; 26: 47-52 [PMID: 29908682 DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.04.015]

3 Aras YG, Tunç A, Güngen BD, Güngen AC, Aydemir Y, Demiyürek BE. The effects of depression, anxiety and sleep disturbances on cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cogn Neurodyn* 2017; 11: 565-571 [PMID: 29147148 DOI: 10.1007/s11571-017-9449-x]

4 Zhang M. Effect of HBM Rehabilitation Exercises on Depression, Anxiety and Health Belief in Elderly Patients with Osteoporotic Fracture. *Psychiatr Danub* 2017; 29: 466-472 [PMID: 29197204 DOI: 10.24869/psyd.2017.466]

5 Haynes PL, Emert SE, Epstein D, Perkins S, Parthasarathy S, Wilcox J. The Effect of Sleep Disorders, Sedating Medications, and Depression on Cognitive Processing Therapy Outcomes: A Fuzzy Set Qualitative Comparative Analysis. *J Trauma Stress* 2017; 30: 635-645 [PMID: 29160555 DOI: 10.1002/jts.22233]

6 Huang L, Jiang H, Zhu M, Wang B, Tong M, Li H, Lin MB, Li L. Prevalence and Risk Factors of Chronic Constipation Among Women Aged 50 Years and Older in Shanghai, China. *Med Sci Monit* 2017; 23: 2660-2667 [PMID: 28562581 DOI: 10.12659/msm.904040]

7 Jebran A, Patel S, Naffouj S, Shokoohi S, Abraham R. The Correlation Between Anorectal Manometry and Balloon Expulsion Tests in Patients With Chronic Constipation. *Amer J Gastroenterology* 2017; 112: S233 [DOI: 10.14309/00000434-201710001-00439]

8 Miner PB Jr, Koltun WD, Wiener GJ, De La Portilla M, Prieto B, Shailubhai K, Layton MB, Barrow L, Magnus L, Griffin PH. A Randomized Phase III Clinical Trial of Plecanatide, a Uroguanylin Analog, in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 613-621 [PMID: 28169285 DOI: 10.1038/ajg.2016.611]

9 卜佳, 阮慧杰, 吉辉, 许翠萍. 不同年龄段慢性便秘患者的慢病管理干预. 世界华人消化杂志 2017; 25: 649-654 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.649]

10 Kao MH, Chen CP. The effects of support interventions on anxiety and depression in women with preterm labor during hospitalization. *European Psychiatry* 2017; 41: S736-S737 [DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.1352]

11 Song KW, Choi WS, Jee HJ, Yuh CS, Kim YK, Kim L, Lee HJ, Cho CH. Correlation of occupational stress with depression, anxiety, and sleep in Korean dentists: cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 398 [PMID: 29233107 DOI: 10.1186/s12888-017-1568-8]

12 Tandetnik C, Hergueta T, Bonnet P, Dubois B, Bungener C. Influence of early maladaptive schemas, depression, and anxiety on the intensity of self-reported cognitive complaint in older adults with subjective cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 2017; 29: 1657-1667 [PMID: 28625189 DOI: 10.1017/S1041610217001119]

13 Wu MF, Yang YW, Chen YY. The effect of anxiety and depression on the risk of irritable bowel syndrome in migraine patients. *J Clin Neurosci* 2017; 44: 342-345 [PMID:

28694040 DOI: 10.1016/j.jocn.2017.06.009]
14 Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang KC, Kitazawa M, Nakashima M, Shindo C, Suda W, Hattori M, Kanai T, Mimura M. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *J Affect Disord* 2018; 235: 506-512 [PMID: 29684865 DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.038]
15 Sankhe A, Dalal K, Save D, Sarve P. Evaluation of the effect of Spiritual care on patients with generalized anxiety and depression: a randomized controlled study. *Psychol Health Med* 2017; 22: 1186-1191 [PMID: 28276950 DOI: 10.1080/13548506.2017.1290260]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月28日; 28(4): 135-143

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i4.135

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

文献综述 REVIEW

粪便微生物群移植在部分消化疾病治疗中的应用及安全性问题

金铖钺, 胡 莹, 金 博

金铖钺, 胡莹, 北京中研中医院 北京市 102401

金博, 中国人民解放军总医院第八医学中心消化内科 北京市 100091

金铖钺, 博士, 医师, 从事外科疾病的诊治, 目前专注于粪便微生物群移植的临床应用研究.

基金项目: 解放军原总参谋部军事医学和老年病科研项目, No. ZCWS14C14.

作者贡献分布: 本文综述由金铖钺完成; 胡莹文献检索; 金博审校并修改.

通讯作者: 金博, 教授, 主任医师, 100091, 北京市海淀区黑山扈17号, 中国人民解放军总医院第八医学中心消化内科. bjbo_jin@hotmail.com

收稿日期: 2019-12-23
修回日期: 2020-02-12
接受日期: 2020-02-20
在线出版日期: 2020-02-28

Faecal microbiota transplantation: Application in treatment of some digestive diseases and safety concerns

Cheng-Yue Jin, Ying Hu, Bo Jin

Cheng-Yue Jin, Ying Hu, Beijing Zhongyan Chinese Medicine Hospital, Beijing 102401, China

Bo Jin, The 8th Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

Supported by: Military and Geriatric Medicine Grant from PLA General Staff Department, No. ZCWS14C14.

Corresponding author: Bo Jin, Professor, Chief Physician, The 8th Medical Center, Chinese PLA General Hospital, No. 17, Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China. bjbo_jin@hotmail.com

Received: 2019-12-23
Revised: 2020-02-12
Accepted: 2020-02-20
Published online: 2020-02-28

Abstract

Intestinal microbiota is an essential part of the body, and it closely relates to normal functioning of the host as well as the onset of a variety of diseases. Faecal microbiota transplantation (FMT) is the major method to modify the intestinal dysbiosis. Currently, it has been approved for treatment of refractory/recurrent *Clostridium difficile* infection by the US Food and Drug Administration. Clinical trials also suggested that FMT may have effects on a variety of systemic diseases. In this paper, we briefly reviewed the current status of FMT application in most studied digestive diseases such as inflammatory bowel diseases, hepatic encephalopathy, irritable bowel syndrome, and cancer. The adverse effects and complications disclosed in these studies are analyzed in the context of current administrative rules, and safety concerns are discussed.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal microbiota; Faecal microbiota transplantation; Application; Adverse effect; Safety

Jin CY, Hu Y, Jin B. Faecal microbiota transplantation: Application in treatment of some digestive diseases and safety concerns. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(4): 135-143
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/135.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.135

摘要

肠道微生物是机体不可或缺的部分, 与机体各种功能的正常发挥及多种疾病的发生有密切关系. 粪便微生物群移植(faecal microbiota transplantation, FMT)是纠正肠道微生态失调的主要方法, 目前食品与药品管理局已批准用于治疗难治/复发性艰难梭菌感

染, 大量的临床研究提示FMT或许对于其他多种疾病有一定疗效. 本文对目前FMT临床应用研究较多的几种消化系统疾病如炎症性肠病、肝性脑病、肠易激综合征及肿瘤的研究状况进行了简要综述, 总结了这些临床研究中发现的不良反应及并发症, 结合对FMT的管理规范, 对其安全性进行了讨论.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道微生物群; 粪便微生物群移植; 临床应用; 不良反应; 安全性

核心提要: 粪便微生物群移植(faecal microbiota transplantation, FMT)可改变肠道微生物群结构, 应用于多种疾病的治疗探索. FMT不良反应轻, 但有个别致死病例发生. 本文就FMT在部分消化疾病中的应用研究、不良反应、监管措施及潜在的安全隐患进行了分析和综述.

金铖钺, 胡莹, 金博. 粪便微生物群移植在部分消化疾病治疗中的应用及安全性问题. 世界华人消化杂志 2020; 28(4): 135-143
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/135.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.135

0 引言

人体微生物群是人体的重要组成部分, 对人体的能量代谢、内分泌、各种生理屏障、神经精神系统的功能以及免疫系统的功能都有重要影响[1,2], 而体内微生物群的改变与某些疾病的发生也有密切的关系[3-5]. 人体的微生物群包括细菌、古生菌、真菌、原生生物及病毒等多种微生物, 寄生于人体的皮肤、胃肠道、胆道、口腔粘膜、唾液、乳腺、精液、胎盘、子宫、卵泡、肺、唾液、眼结膜等多个部位和组织内, 其中以肠道微生物的数量和种类最多, 肠道微生物群中细菌占99%以上. 据估计人体肠道内的细菌体数量有10^{13}个, 人体本身的有核细胞数量约为10^{12}个, 人体微生物的数量约是人体组织细胞数量的10倍[2,6].

鉴于肠道微生物群与某些疾病的密切关系, 使肠道微生物群恢复到正常状态, 或许是这些疾病治疗的一种手段. 肠道微生物群的种类多达1000种以上[7,8], 由于肠道微生物群的多样性, 目前尚无如此多样性的生物制剂用于恢复肠道微生物群的生态平衡. 而新鲜粪便重量的一半以上是由肠道的微生物组成, 每1 g粪便中含有10^{7}个微生物[9], 因此粪便微生物群移植(faecal microbiota transplantation, FMT)成为恢复肠道正常微生态的一种重要手段[10-12].

FMT最早的相关记载是在公元四世纪我国晋代葛洪的《肘后备急方》中“并善, 又绞粪汁, 饮数合至一二升, 谓之黄龙汤, 陈久者佳”, 但这并不是真正意义上的FMT, 因为经过胃酸的作用后, 粪汁中的微生物基本上被杀灭, 而且陈久的粪汁中微生物存活数量大为减少. 真正的FMT是1958年Eiseman等[13]以健康人粪溶液灌肠用于治疗伪膜性肠炎, 此后也有病例报导证实新鲜粪便溶液灌肠或经结肠镜注入可有效地治疗难治性艰难梭菌感染[14,15]. 2013年van Nood等[16]发表了用此种方法治疗复发性艰难梭菌肠炎的随机对照实验结果, 该研究共纳入43例复发性艰难梭菌肠炎患者, 分为3组, 即万古霉素加洗肠并经鼻十二指肠管行粪便溶液输入组, 万古霉素组及万古霉素加洗肠组.结果表明, 在接受粪便溶液输入的16例患者中有15例痊愈, 治愈率达94%(15/16), 5 wk后仅有1例复发(6%), 而万古霉素治疗组的13例患者仅有4例痊愈(31%), 7例(54%)复发, 万古霉素加洗肠组13例患者仅3例治愈(23%), 8例(62%)复发. 该篇论文引起了医学界广泛关注, 当年即发表了13篇对该论文的评论文章[17-29], 由此FMT的研究在世界范围内迎来了高潮.

1 FMT在部分消化系统疾病的临床应用探索

FMT最初称为粪菌疗法, 是用于治疗难治性复发性艰难梭菌感染的最终治疗手段, 现在已经被列入艰难梭菌感染的诊疗指南[30-32]. 美国的指南建议FMT应用于抗生素治疗无效的、复发2次以上(亦即第三次发作)的艰难梭菌感染[30,33], 鉴于各种移植方法报导的疗效差别不大, 因此对于FMT的途径和方法并没有专门的推荐. 英国的指南推荐对于复发2次以上或复发一次, 但有再次复发的危险因素的艰难梭菌感染及顽固性艰难梭菌感染, 可考虑FMT治疗. 对于移植的方法, 上消化道途径、下消化道途径及胶囊化方法均可推荐. 如果第一次FMT治疗失败, 推荐进行再次移植[31].

虽然英国胃肠病学会和感染疾病学会联合发布的指南《应用粪便微生物群移植治疗复发性或难治性艰难梭菌感染及其他潜在指征》中指出“除了艰难梭菌感染外, 没有足够的证据来推荐FMT用于治疗其他胃肠道或非胃肠道疾病”[31], 但随着对肠道微生物群功能的深入研究, 对于多种与肠道微生物群相关的疾病, 也开始了应用FMT的治疗探索[34,35]. 截至2019-11, 在美国https://clinicaltrials.gov/网站上注册的FMT的临床试验有299项, 包括应用于炎症性肠病、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、肥胖症、肝硬化、慢性非酒精性脂肪性肝炎、功能性便秘、急性胰腺炎、急性移植物抗宿主反应、复发性尿路感染、强直性脊柱炎、神经性厌食症、代谢综合征、IgA肾病、原发性硬化性胆管炎、顽固性肠道感染、帕金森病、多发性硬化症、

慢性疲劳综合症、风湿性关节炎、放射性肠炎、癫痫、糖尿病等全身数十种疾病的治疗探索. 下面我们对应用FMT治疗几种常见消化道疾病的临床随机对照实验结果进行简要介绍.

1.1 FMT治疗炎症性肠病 FMT除了治疗艰难梭菌感染以外, 研究较多的是用于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的治疗. 1989年, Bennet等[36]首次报导了FMT治疗UC的病例, 一例持续7年的重度UC患者, 每当泼尼松减量至30 mg/d, 症状就会复发, 在给予正常人粪便保留灌肠后1 wk, 患者即停用各种药物, 所有症状消失, 3 mo后乙状结肠镜活检组织学显示黏膜炎症消退.

截至目前共有4项FMT治疗UC的随机对照研究报告[37-40](表1), 综合这四项随机对照临床研究的结果(n = 277), 在研究终点(7-12 wk)时, 接受FMT的患者, 28%(39/140)达到临床和内镜缓解, 而对照组为9%(13/137)(RR = 2.77, 95%CI: 1.54-4.98), 临床缓解率分别为37%(52/140)和18%(24/137)(RR = 2.03; 95%CI: 1.07-3.86), 内镜缓解率则为30%(35/117)和10%(11/112)(RR = 2.96; 95%CI: 1.60-5.48)[41].目前的结果表明, FMT或许可有效地缓解UC患者的病情, 但治疗效果可能与粪便微生物中厌氧菌的状况及粪便捐献者的个体差异有关.

FMT治疗克罗恩病(crohn's disease, CD), 目前只有小型的队列报告或个案报道, 尚无随机对照研究的结果[42]. 值得注意的是, 最近的一项小型队列研究中纳入的10例CD患者, 在经过FMT后, 虽有3例患者治疗有效, 但有2例患者原有的CD病情加重, 导致治疗试验中断[43].

1.2 FMT治疗肝性脑病 肝性脑病因其发病与肠道菌群有密切关系, 因此理论上FMT应有助于肝性脑病的治疗. Bajaj等[44]在2017年进行了一项小型的随机对照研究, 20例病人在应用乳果糖和利福昔明标准治疗的基础上随机分为2组, FMT组口服5 d的广谱抗生素以减少原有的肠道菌负荷, 随后进行粪便微生物悬液灌肠, 疗程150 d, 对照组和FMT组比较, 肝性脑病发作分别为6次及0次, 认知状况异常分别为5例及0例, 发生严重不良事件分别为8例11次和2例2次, 移植组的2例次严重不良事件均与FMT无关. 作者随后进行了Ⅰ期临床试验, 证实粪便微生物悬液胶囊口服对于肝硬化伴复发性肝性脑病的患者是安全的[45]. 鉴于研究中治疗组有口服抗生素的混杂因素, 另外一项单盲的随机对照研究正在招募中[46].

1.3 FMT治疗IBS IBS是一组发病原因不明的临床综合征, 有些IBS患者伴有肠道菌群的变化, 因此有人试图通过FMT来改变肠道的微生态以治疗IBS. 目前有4项随机对照临床试验的报告[47-50]. 这4项随机对照临床试验的结果有很大差异(表2).

Johnsen等[49]报告一项纳入83例腹泻型或腹泻便秘交替型IBS患者的随机对照研究, 其中55例接受异体FMT, 对照组28例接受自体FMT, 3 mo后发现接受异体FMT的患者有65%(36/55)IBS症状评分(IBS-symptom severity score, IBS-SSS)改善大于75分, 而对照组有43%(12/28), 两组比较有明显差异(P = 0.049), 而在12 mo时有效率与对照组比较无显著差异(P = 0.075).

Aroniadis等[50]报告的48例腹泻型IBS患者的随机对照试验, 设定IBS-SSS评分下降50分以上为有治疗反应. 有25例给予FMT胶囊口服3 d,对照组23例给予外观相同的对照胶囊口服3 d, 12 wk后中期分析结果发现FMT组50%(11/22)有治疗反应, 而对照组有61%(14/23) 有治疗反应(P = 0.46), 12 wk后两组治疗方案交替再观察12 wk, 发现先用安慰剂胶囊, 后用FMT胶囊的对照组在24 wk时较先用FMT胶囊, 后用安慰剂胶囊的观察组, IBS-SSS积分的降低有显著差异(-69±31, P = 0.033). 最近Holster等[48]的随机对照临床试验将17例IBS患者随机分为2组, 分别接受健康志愿者的异体或患者自身的自体FMT, 以经结肠镜盲肠注入方式行FMT, 结果在症状积分方面, 两组没有显著性差异, 但异体FMT组治疗前后的症状积分有显著的降低(P = 0.02), 而自体FMT组治疗前后无显著差异, 提示经结肠镜的单次FMT可能有益于IBS的治疗, 但异体粪便材料并不优于自体粪便, 而结肠镜前的肠道清洁及对所用的粪便材料的处理可能发挥一定的作用. 而Halkjaer等[47]的随机对照实验结果表明对照组的临床有效率显著高于FMT组.

有人对4项随机对照试验进行了荟萃分析[51], 发现这些研究之间有显著的异质性, 在行FMT12 wk后, IBS的症状总体改善与对照组相比, 没有显著性差异(RR = 0.93; 95%CI: 0.48-1.79).

1.4 FMT在肿瘤治疗中的应用 肠道微生物群与机体的氧化应激、基因毒性、机体免疫反应紊乱及慢性炎症均有关联, 从而促进消化系统肿瘤的发生[52], 进一步的研究也发现其对肿瘤的化疗、放疗及免疫治疗的疗效也有影响[53,54]. 但FMT在肿瘤治疗中的临床研究很少, 尚无随机对照临床实验研究的报导.

Routy等[55]发现荷瘤小鼠使用抗生素改变肠道微生物群后, 免疫检查点抑制剂程序化细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)单克隆抗体的抗肿瘤作用明显减弱, 而应用抗PD-1治疗的肿瘤病人应用抗生素也会显著缩短其无进展生存期及总体生存期. 将对抗PD-1治疗有反应的患者粪便移植给无菌或抗生素处理过的小鼠, 可以改善小鼠对抗PD-1治疗的抗肿瘤疗效, 这种疗效的改善与患者粪便中艾克曼菌的相对丰度有关. 通过对应用抗PD-1治疗的黑色素瘤病人的研究表

表 1 粪便微生物群移植治疗溃疡性结肠炎的随机对照研究

Ref.	发表时间(年)	FMT组				对照组				FMT途径	FMT次数	观察时间(wk)
		病人数	临床有效	内镜改善	不良反应	病人数	临床有效	内镜改善	不良反应			
Rossen等[37]	2015	23	11/23(47.8)	8/23(34.7)	23/18(78.3)	25	13/25(52.0)	9/25(36.0)	16/25(64.0)	鼻-十二指肠管	2	12
Moayyedi等[38]	2015	38	15/38(39)	9/38(24)	3/38(8)[1]	37	9/37(24)	2/37(5)	2/37(5)[1]	保留灌肠	6	7
Paramsothy等[39]	2017	41	22/41(54)	13/41(32)	32/41(78)	40	9/40(23)	4/40(10)	33/40(83)	结肠镜/灌肠	41	8
Costello等[40]	2019	38	21/38(55)	4/38(11)	7/38(18)	35	8/35(23)	0/35(0)	7/35(20)	结肠镜/灌肠	3	8

[1]只报告了严重不良反应.

表 2 粪便微生物群移植治疗肠易激综合征的随机对照研究

Ref.	发表时间(年)	FMT组				对照组				FMT途径	FMT次数	观察时间(mo)
		病人数	临床有效例数	IBS-SSS变化均数	不良反应	病人数	临床有效例数	IBS-SSS变化均数	不良反应			
Halkjaer等[47]	2018	26	8/22[1] (36.4)	−52.45[2]	22/26 (84.6)	26	19/24[1] (79.2)	−125.71[2,3]	15/26 (57.7)	FMT胶囊	12	3
Johnsen等[49]	2018	55	36/55[4] (65)	N/A	3/57 (5)	28	12/28[4] (43)	N/A	3/30 (10)	结肠镜	1	3
Holster等[48]	2019	8	4/8[5] (50)	−69.3[a]	4/8 (50)	8	1/8[5] (13)	NS	7/8 (88)	结肠镜	1	2
Aroniadis等[50]	2019	22	11/221 (50)	−57[b]	23/48 (48)	23	14/23[1] (61)	−73[bc]	24/48 (50)	FMT胶囊	3	3

[1]入组3 mo后IBS-SSS降低≥50的例数. [2]入组3 mo后较入组时IBS-SSS数值改变. [3]IBS-SSS变化均数两组间比较, P = 0.012. [4]FMT3 mo后IBS-SSS降低>75的例数. [5]GSRS-IBS评分降低30%为临床有效. [a]P<0.05, [b]P<0.01, 与治疗前比较; [c]P = 0.65, 两组间比较. N/A: 无数据; IBS-SSS: 肠易激综合征症状严重度计分系统; GSRS-IBS: 肠易激综合征胃肠道症状评分; NS: 与治疗前比较无显著性差异.

明, 治疗有反应的患者粪便中瘤胃菌科的相对丰度显著高于无反应者, 具有有利的肠道微生物群的患者及接受有反应患者的FMT的无菌小鼠体内的抗肿瘤免疫明显增强[56]. 双歧杆菌也有相似的功效, 可以促进抗PD-1对小鼠的抗肿瘤作用[57]. 相似地, 另一种免疫检查点抑制剂抗CTLA-4对无菌或经抗生素处理过的荷瘤小鼠没有效果, 但通过管饲给予脆弱拟杆菌后可以使这些小鼠对抗CTLA-4产生治疗反应, 将转移性黑色素瘤患者的粪便微生物群移植到无菌小鼠体内, 然后再接种肿瘤并给予抗CTLA-4治疗, 发现接受脆弱拟杆菌占优势的FMT的小鼠疗效显著[58] (表3).

2 FMT的安全性

2.1 FMT的不良反应及安全性分析 根据多项FMT治疗不同疾病的随机对照临床试验的结果, 一般认为FMT是一种比较安全的治疗方法[59], 即使应用于接受肿瘤生物学治疗、器官移植、失代偿性肝硬化及终末期肾病等免疫功能低下的患者, 不良反应也是轻微的[60].但是, FMT应用于重度白细胞减少(白细胞计数<500/mL)的患者及孕妇的安全性资料不足, 因此, 对于重度白细胞减少患者应充分权衡利弊, 而孕妇则应推迟到分娩后再考虑FMT[61].

2.1.1 轻度不良反应及安全性分析: FMT后常见的不良反应有腹痛、恶心、呕吐、腹泻、腹胀等轻微的消化道反应及头痛等症状. 较为严重的不良反应包括原有的结肠炎加重, 原有的感染如艰难梭菌、巨细胞病毒等感染的加重, 肠穿孔, 肺炎等, 但这些不良反应的发生往往与患者的原发疾病有关, 而与FMT没有直接的关系. 对4项FMT治疗UC的随机对照试验进行分析, 不良反应的发生率与对照组比较也没有显著性差异[41].

国内有人分析了139名CD患者的184次FMT治疗后不良反应的发生情况, 随访6 mo以上, 不良反应的发生共25例次(13.6%), 均发生于移植后1 mo内, 其中13例腹泻, 8例发热, 5例腹痛, 2例胃肠胀气, 1例便血, 1例呕吐, 1例腹胀和1例带状疱疹. 其中21例次不良反应轻微且为自限性, 4例需要药物治疗, 无严重不良反应发生[62].

从文献报告看, 短暂的胃肠道反应如腹胀、腹泻、腹痛、恶心、呕吐是FMT后最常见的不良反应, 这些反应多可自行消退, 无需特殊处理. 这可能与受者胃肠道对新植入的微生物群的反应和适应过程有关, 不对FMT的安全性构成威胁.

2.1.2 严重不良反应及安全性分析: FMT的严重不良反应发生极少. 有人对4项FMT治疗IBS的随机对照试验进行分析, 共有2例严重不良反应, 1例患者在FMT后发生短暂的眩晕、恶心, 需留院观察数小时, 另有1例对照组患者在FMT后1 mo内自杀, 有1项报告FMT后腹泻的

表 3　肠道菌对免疫检查点抑制剂抗肿瘤效果的影响

Ref.	发表时间	免疫检查点抑制剂	肠道菌	抗肿瘤效果
Sivan等[57]	2015	抗-PD-L1	双歧杆菌	+
Vetizou等[58]	2015	抗-CTLA-4	脆弱拟杆菌	+
Gopalakrishnan等[56]	2018	抗-PD-1	瘤胃菌	+
Routy等[55]	2018	抗-PD-1	艾克曼菌	+

PD-1: 程序化细胞死亡蛋白-1.

发生率较对照组显著增高, 其他的报告不良反应发生率FMT组与对照组比较没有显著差异[51].

文献报告共有6例患者在FMT后发生革兰氏阴性菌菌血症. 第1例患者是用于治疗CD并发难治性艰难梭菌感染, FMT 24 h后发生高热, 血培养为多药敏感的大肠杆菌, 菌血症原因考虑是CD导致肠粘膜通透性增加所致, 患者经碳青霉烯抗生素治疗后痊愈[63]; 第2例患者用于治疗酸中毒、肾功能衰竭、呼吸功能衰竭并发的难治性艰难梭菌感染, 在FMT后12 d发生粘质沙雷氏菌菌血症, 菌血症原因考虑与患者的呼吸机相关性肺炎有关, 患者于FMT后30 d死亡[64]; 第3例患者用于治疗晚期鼻咽癌、糖尿病、冠心病并发复发性艰难梭菌感染, 患者在FMT后3 d发生腹痛及休克症状, CT提示巨结肠, 血培养有铜绿假单胞菌、大肠杆菌及乳酸杆菌生长, 患者于FMT后第4天死亡[65]; 第4例是一位80岁的患者, 用于治疗复发性艰难梭菌感染, 患者全麻下经肠镜活检孔道将粪便悬液注入到十二指肠远端, 注入过程中患者发生反流, 数小时后开始发热、呕吐, CT提示双肺实变影, 并发败血症休克, 血培养有大肠杆菌生长, 48 d后死于肺炎[66]. 但这4例患者菌血症的发生, 都没有直接的证据说明其发病与FMT有关.

2019-11, DeFilipp等[67]报导了2例临床试验中FMT后出现产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌菌血症的病例, 其中1例患者死亡的严重不良事件. 这两例患者都是采用口服FMT胶囊的方式进行FMT. 其中第1例患者是慢性丙型肝炎肝硬化患者, 在FMT后第17天开始发热及出现肺部感染, 血培养有产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌生长, 该患者经抗生素治疗后病情稳定. 第2例患者因骨髓增生异常综合征拟行造血干细胞移植, 该患者在造血干细胞移植前3-4 d口服FMT胶囊. 在造血干细胞移植后第5天(FMT后第8天)开始发热、寒战、意识障碍, 血培养亦为产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌生长, 尽管给予强化的抗感染治疗, 该患者2 d后死于严重的败血症. 这2例患者使用FMT胶囊均来源于同一位捐赠者的粪便. 作者对这2例患者血中分离到的2株大肠杆菌进行了基因分析, 证实这2例患者血中分离到的2株产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌与这位粪便捐赠者粪便中分离到的产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌为同一株克隆. 作者进一步追踪了22例使用这位粪便捐赠者粪便制作的FMT胶囊的患者, 其中的12例进行了产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌的检查, 除上述的第2例患者已死亡, 没有取得FMT后的粪便标本外, 有5例移植后的患者粪便标本中培养出产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌. 这个报告提示了FMT的风险, 也导致食品与药品管理局(food and drug administration, FDA)发布了加强对粪便捐献者筛查, 并对相关临床实验进行强制性审查的安全警示. FMT的严重不良反应发生虽然极少, 但每一例严重不良反应的发生都会对FMT的安全性带来极大的影响, 也会使卫生行政监管部门对FMT的临床应用制订更为严格的监管措施. 由于FMT进入主流医学领域的时间较短, 多中心、大规模的临床实验欠缺, 使得对该方法的严重不良反应及长期不良反应缺乏系统的认识. 随着多中心、大规模临床实验结果的揭晓, 会对该方法的安全性有较全面的评价.

2.2 当前FMT的监管措施 美国FDA于2013-07颁布了规范FMT用于治疗标准抗感染治疗无效的艰难梭菌感染的相关规定, 并于2014-03及2016-03进行了两次更新(https://www.fda.gov/media/96562/download). 按照美国FDA的规定, 如果用于移植的粪便来源于具备新药研制(investigational new drug, IND)资质的粪便银行, 则此粪便无需按照IND药物来管理, 但粪便银行需要申请针对使用这些粪便的临床医师的IND药物适用条款的豁免. 如果临床医师使用自采的粪便进行FMT, 则需要按照IND新药进行管理. FDA的这些有关FMT的规定只适用于治疗标准抗感染治疗无效的艰难梭菌感染, 并不适用于用FMT治疗其他疾病的临床研究.

2019-06-18, 鉴于前述DeFilipp等[67]报导的2例FMT后发生的多耐药菌感染, 且其中1例死亡的严重不良事件, FDA颁发了有关使用FMT的强化安全保护措施-对粪便捐献者进行多重耐药微生物筛查的紧急通知(https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-pertaining-additional-safety-protections-regarding-use-fecal-microbiota-

transplantation), 要求所有具备IND新药研究资质的单位必须在2019-07-15之前完成对粪便捐献者的多重耐药微生物筛查, 这其中至少应包括产广谱β-内酰胺酶的肠杆菌、耐万古霉素的肠球菌、耐碳青霉烯的肠杆菌及耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌. 并明确规定4类人作为携带多重耐药微生物的高危人群, 不得作为粪便捐献者: (1)医务人员; (2)近期住院人员及从长期看护机构出院的人员; (3)定期于内科或外科门诊就诊的人员; (4)近期参加医疗旅游的人员. 并对多重耐药微生物的筛查做出了具体的规定.

目前由美国胃肠病学会主持的一项全球最大型的FMT临床观察研究, 即粪便微生物群移植国家注册研究正在进行中(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03325855?cond=FMT+National+registry&rank=1), 该项研究计划纳入4000例接受FMT的患者, 进行长达10年的临床观察, 将为FMT的临床疗效、短期及长期的安全性问题提供强有力的证据.

3 结论

FMT虽然在临床上已经有多年的应用, 但近十几年才开始正规的临床研究. 目前只在治疗难治性/复发性艰难梭菌性肠炎方面疗效确切, 也是唯一得到美国FDA批准的临床应用适应证. 在UC、IBS等疾病的治疗方面, 可能有一定的效果, 但还需要更深入的研究. 在其他疾病治疗中应用, 仍在探索中.

随着对肠道微生物群的深入研究, 现在认识到肠道微生物群是人体不可或缺的一个“虚拟器官”[2], 对机体的正常生理功能发挥着必不可少的作用. 在很多疾病状态下也观察到肠道微生物群的变化, 因此, 机体的很多病理状况也被推测与肠道微生物群的异常有关, FMT是通过将正常人的肠道微生物群移植到患者的肠道中定植, 恢复患者肠道中肠道微生物群的构成, 以达到治疗疾病的目的, 成为近年来研究的热点. 但是, 对于大多数疾病来说, 目前并不能确定其相关的肠道微生物群的变化究竟是引发疾病的原因, 还是疾病造成的结果. 如果肠道微生物群的变化是引发疾病的病因, 则改变肠道微生物群就会改变疾病的进程. 在目前尚不能确认单一的病原微生物或缺少某一有益微生物是某种疾病病因的情况下, FMT或许是进一步厘清肠道微生物群变化与疾病的因果关系的一种工具[68].

从目前的资料看, FMT总体来说安全性良好, 不良反应较少. 但也有少数严重的不良反应发生, 特别是在一些免疫功能低下、肠黏膜屏障减弱的患者, 应充分衡量利弊、做好知情同意, 严格按照要求筛选粪便捐献者, 选择合适的移植途径, 尽可能减少不良反应的发生.

FMT所用的粪便悬液中包括细菌、古生菌、真菌、原生生物、病毒、细胞因子及各种代谢产物[69], 我们并不知道这其中是哪种微生物或哪种因子或产物在哪种疾病的治疗中发挥作用. 所以目前采用的是将粪便中所有的微生物群进行一刀切式的整体移植, 这样的方式或许不是最好的办法, 还有可能带来未知的致病微生物感染的风险. 虽然FDA强化了对粪便捐献者的筛查策略, 但目前我们能够采取的筛查手段并不能完全排除一些致病微生物的传染, 如病毒、朊病毒等, 因此, 目前采用的这种一刀切式的FMT具有潜在的传染病播散的风险[70]. 如能发现与某种疾病治疗相关的微生物或其代谢产物而进行优选品种的微生物移植可能会更为安全有效[71]. 或者寻找与某种疾病相关的特殊菌种, 通过专门的噬菌体将其消减, 也是一种替代的方法[71-73]. 另外, 还要进一步研究肠道微生物群各菌种之间的生态网络结构图, 及其与相关疾病之间的相互作用, 使FMT更为精准[74].

总之, 我们对肠道微生物群的认识才刚刚开始, 还有很多未知之处需要今后进行探索, 现在的FMT只是一种初步而粗浅的治疗手段, 就像我们对药物的认识, 从某种植物药到其有效的化学药物分子的认知, 有一个渐进的过程. 另外, 我国目前对FMT的管理、规范和立法方面还远不够完善, 如果不加规范地任其自由发展, 将来也有可能由此引发新的传染病的传播. 随着我们对肠道微生物群认知的深入, 肠道微生物群移植或许将被更精准、更安全的治疗手段所取代.

4 参考文献

1 Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity* 2017; 46: 562-576 [PMID: 28423337 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.008]

2 Gorkiewicz G, Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Arch* 2018; 472: 159-172 [PMID: 29243124 DOI: 10.1007/s00428-017-2277-x]

3 Pushpanathan P, Mathew GS, Selvarajan S, Seshadri KG, Srikanth P. Gut microbiota and its mysteries. *Indian J Med Microbiol* 2019; 37: 268-277 [PMID: 31745030 DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_19_373]

4 Ahern PP, Maloy KJ. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine. *Immunology* 2020; 159: 4-14 [PMID: 31777071 DOI: 10.1111/imm.13150]

5 Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 53-64 [PMID: 31811279 DOI: 10.1038/s41575-019-0242-7]

6 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach

J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
7 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803 [PMID: 23101687 DOI: 10.1016/j.gtc.2012.08.008]
8 Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 295-308 [PMID: 23814609 DOI: 10.1177/1756283X13482996]
9 Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359 [PMID: 16741115 DOI: 10.1126/science.1124234]
10 Kellermayer R. Fecal microbiota transplantation: great potential with many challenges. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 40 [PMID: 31231707 DOI: 10.21037/tgh.2019.05.10]
11 Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, Zur M, Regev-Lehavi D, Ben-Zeev Brik R, Federici S, Horn M, Cohen Y, Moor AE, Zeevi D, Korem T, Kotler E, Harmelin A, Itzkovitz S, Maharshak N, Shibolet O, Pevsner-Fischer M, Shapiro H, Sharon I, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell* 2018; 174: 1406-1423.e16 [PMID: 30193113 DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.047]
12 Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 171-185 [PMID: 28164849 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.012]
13 EISEMAN B, SILEN W, BASCOM GS, KAUVAR AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-859 [PMID: 13592638]
14 Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing Clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of normal faeces. *Scand J Infect Dis* 1984; 16: 211-215 [PMID: 6740251 DOI: 10.3109/00365548409087145]
15 Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing Clostridium difficile diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989; 1: 1156-1160 [PMID: 2566734 DOI: 10.1016/s0140-6736(89)92749-9]
16 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415 [PMID: 23323867 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037]
17 Leake I. Clostridium difficile infection: Real or fake--faecal matter does the trick for recurrent CDI. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 129 [PMID: 23358398 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.16]
18 Cramer JP. [Infusion of donor feces in recurrent Clostridium difficile infection? - Infusion of donor feces: Promising intervention with several question marks]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 566 [PMID: 23483414 DOI: 10.1055/s-0032-1329040]
19 Gross M, Meyer C. [Stool transplantation for relapsing Cl. difficile colitis]. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 1441-1443 [PMID: 24338758 DOI: 10.1055/s-0033-1350583]
20 Keller JJ. Reply: To PMID 23323867. *Gastroenterology* 2013; 145: 1153 [PMID: 24055639 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.016]
21 Sampath K, Levy LC, Gardner TB. Fecal transplantation: beyond the aesthetic. *Gastroenterology* 2013; 145: 1151-1153 [PMID: 24055638 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.015]
22 Montejano Sánchez R. [Not Available]. *Rev Clin Esp (Barc)* 2013; 213: 213 [PMID: 23814791 DOI: 10.1016/j.rce.2013.02.005]
23 Lehrer S. Duodenal infusion of feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 2144 [PMID: 23718172 DOI: 10.1056/NEJMc1303919]
24 Ramsauer B. Duodenal infusion of feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 2144 [PMID: 23718171 DOI: 10.1056/NEJMc1303919]
25 Hataye JM, Palmore TN, Powers JH 3rd. Duodenal infusion of feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 2143-2144 [PMID: 23718170 DOI: 10.1056/NEJMc1303919]
26 Van Schooneveld TC, Gross A, Kalil AC. Duodenal infusion of feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 2143 [PMID: 23718169 DOI: 10.1056/NEJMc1303919]
27 Berg AM, Farraye FA. Duodenal infusion of stool is more effective than vancomycin in patients with recurrent Clostridium difficile. *Evid Based Med* 2013; 18: 220-221 [PMID: 23616152 DOI: 10.1136/eb-2013-101308]
28 Kelly CP. Fecal microbiota transplantation--an old therapy comes of age. *N Engl J Med* 2013; 368: 474-475 [PMID: 23323865 DOI: 10.1056/NEJMe1214816]
29 van Nood E, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 2145 [PMID: 23718168 DOI: 10.1056/NEJMc1303919]
30 Gupta A, Cifu AS, Khanna S. Diagnosis and Treatment of Clostridium difficile Infection. *JAMA* 2018; 320: 1031-1032 [PMID: 30178042 DOI: 10.1001/jama.2018.12194]
31 Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, McCune VL, Baxter M, Marsden GL, Moore DJ, Colville A, Bhala N, Iqbal TH, Settle C, Kontkowski G, Hart AL, Hawkey PM, Goldenberg SD, Williams HRT. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory Clostridium difficile infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut* 2018; 67: 1920-1941 [PMID: 30154172 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316818]
32 Trubiano JA, Cheng AC, Korman TM, Roder C, Campbell A, May ML, Blyth CC, Ferguson JK, Blackmore TK, Riley TV, Athan E. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of Clostridium difficile infection in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J* 2016; 46: 479-493 [PMID: 27062204 DOI: 10.1111/imj.13027]
33 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]
34 Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 88-96 [PMID: 22183182 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244]
35 Choi HH, Cho YS. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc* 2016; 49: 257-265 [PMID: 26956193 DOI: 10.5946/ce.2015.117]
36 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164 [PMID: 2563083 DOI: 10.1016/s0140-6736(89)91183-5]
37 Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Löwenberg M, van den Brink GR, Mathus-Vliegen EM, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis.

Gastroenterology 2015; 149: 110-118.e4 [PMID: 25836986 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.045]
38 Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102-109.e6 [PMID: 25857665 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001]
39 Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1218-1228 [PMID: 28214091 DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)30182-4]
40 Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, Katsikeros R, Makanyanga J, Campaniello MA, Mavrangelos C, Rosewarne CP, Bickley C, Peters C, Schoeman MN, Conlon MA, Roberts-Thomson IC, Andrews JM. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 156-164 [PMID: 30644982 DOI: 10.1001/jama.2018.20046]
41 Chande N, Costello SP, Limketkai BN, Parker CE, Nguyen TM, Macdonald JK, Feagan BG. Alternative and Complementary Approaches for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Evidence From Cochrane Reviews. *Inflamm Bowel Dis* 2019 [PMID: 31560744 DOI: 10.1093/ibd/izz223]
42 Shen Z, Zhu C, Quan Y, Yuan W, Wu S, Yang Z, Luo W, Tan B, Wang X. Update on intestinal microbiota in Crohn's disease 2017: Mechanisms, clinical application, adverse reactions, and outlook. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1804-1812 [PMID: 28677158 DOI: 10.1111/jgh.13861]
43 Gutin L, Piceno Y, Fadrosh D, Lynch K, Zydek M, Kassam Z, LaMere B, Terdiman J, Ma A, Somsouk M, Lynch S, El-Nachef N. Fecal microbiota transplant for Crohn disease: A study evaluating safety, efficacy, and microbiome profile. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 807-814 [PMID: 31316785 DOI: 10.1177/2050640619845986]
44 Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, Kheradman R, Heuman D, Wang J, Gurry T, Williams R, Sikaroodi M, Fuchs M, Alm E, John B, Thacker LR, Riva A, Smith M, Taylor-Robinson SD, Gillevet PM. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology* 2017; 66: 1727-1738 [PMID: 28586116 DOI: 10.1002/hep.29306]
45 Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, Sterling RK, White MB, Gavis EA, Fagan A, Hayward M, Holtz ML, Matherly S, Lee H, Osman M, Siddiqui MS, Fuchs M, Puri P, Sikaroodi M, Gillevet PM. Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology* 2019; 70: 1690-1703 [PMID: 31038755 DOI: 10.1002/hep.30690]
46 Woodhouse CA, Patel VC, Goldenberg S, Sanchez-Fueyo A, China L, O'Brien A, Flach C, Douiri A, Shawcross D. PROFIT, a PROspective, randomised placebo controlled feasibility trial of Faecal mIcrobiota Transplantation in cirrhosis: study protocol for a single-blinded trial. *BMJ Open* 2019; 9: e023518 [PMID: 30772848 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023518]
47 Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, Petersen AM. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* 2018; 67: 2107-2115 [PMID: 29980607 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316434]
48 Holster S, Lindqvist CM, Repsilber D, Salonen A, de Vos WM, König J, Brummer RJ. The Effect of Allogenic Versus Autologous Fecal Microbiota Transfer on Symptoms, Visceral Perception and Fecal and Mucosal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00034 [PMID: 31009405 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000034]
49 Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, Goll R. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 17-24 [PMID: 29100842 DOI: 10.1016/S2468-1253 (17)30338-2]
50 Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, Feuerstadt P, Sherman A, Wolkoff AW, Kassam Z, Sadovsky RG, Elliott RJ, Budree S, Kim M, Keller MJ. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 675-685 [PMID: 31326345 DOI: 10.1016/S2468-1253 (19)30198-0]
51 Xu D, Chen VL, Steiner CA, Berinstein JA, Eswaran S, Waljee AK, Higgins PDR, Owyang C. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1043-1050 [PMID: 30908299 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000198]
52 Weng MT, Chiu YT, Wei PY, Chiang CW, Fang HL, Wei SC. Microbiota and gastrointestinal cancer. *J Formos Med Assoc* 2019; 118 Suppl 1: S32-S41 [PMID: 30655033 DOI: 10.1016/j.jfma.2019.01.002]
53 Wu X, Zhang T, Chen X, Ji G, Zhang F. Microbiota transplantation: Targeting cancer treatment. *Cancer Lett* 2019; 452: 144-151 [PMID: 30905818 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.03.010]
54 Ichikawa M, Sujino T, Kanai T. [The Relationship between Gut Microbiome, Immune System, and Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2019; 46: 1807-1813 [PMID: 31879393]
55 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquelot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-97 [PMID: 29097494 DOI: 10.1126/science.aan3706]
56 Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, Prieto PA, Vicente D, Hoffman K, Wei SC, Cogdill AP, Zhao L, Hudgens CW, Hutchinson DS, Manzo T, Petaccia de Macedo M, Cotechini T, Kumar T, Chen WS, Reddy SM, Szczepaniak Sloane R, Galloway-Pena J, Jiang H, Chen PL, Shpall EJ, Rezvani K, Alousi AM, Chemaly RF, Shelburne S, Vence LM, Okhuysen PC, Jensen VB, Swennes AG, McAllister F, Marcelo Riquelme Sanchez E, Zhang Y, Le Chatelier E, Zitvogel L, Pons N, Austin-Breneman JL, Haydu LE, Burton EM, Gardner JM, Sirmans E, Hu J, Lazar AJ, Tsujikawa T, Diab A, Tawbi H, Glitza IC, Hwu WJ, Patel SP, Woodman SE, Amaria RN, Davies MA, Gershenwald JE, Hwu P, Lee JE, Zhang J, Coussens LM, Cooper ZA, Futreal PA, Daniel CR, Ajami NJ, Petrosino JF, Tetzlaff MT, Sharma P, Allison JP, Jenq RR, Wargo JA. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103 [PMID: 29097493 DOI: 10.1126/

science.aan4236]
57 Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089 [PMID: 26541606 DOI: 10.1126/science.aac4255]
58 Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharef S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquelot N, Enot DP, Bérard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoult D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamaillard M, Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-1084 [PMID: 26541610 DOI: 10.1126/science.aad1329]
59 Ng SC, Kamm MA, Yeoh YK, Chan PKS, Zuo T, Tang W, Sood A, Andoh A, Ohmiya N, Zhou Y, Ooi CJ, Mahachai V, Wu CY, Zhang F, Sugano K, Chan FKL. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint document of Asia-Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asia-Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE). *Gut* 2020; 69: 83-91 [PMID: 31611298 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319407]
60 Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, Aroniadis O, Barto A, Borody T, Giovanelli A, Gordon S, Gluck M, Hohmann EL, Kao D, Kao JY, McQuillen DP, Mellow M, Rank KM, Rao K, Ray A, Schwartz MA, Singh N, Stollman N, Suskind DL, Vindigni SM, Youngster I, Brandt L. Fecal microbiota transplant for treatment of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1065-1071 [PMID: 24890442 DOI: 10.1038/ajg.2014.133]
61 Krajicek E, Fischer M, Allegretti JR, Kelly CR. Nuts and Bolts of Fecal Microbiota Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 345-352 [PMID: 30268564 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.029]
62 王宏刚. 粪菌移植治疗克罗恩病的临床安全性研究. 南京: 南京医科大学 2019
63 Quera R, Espinoza R, Estay C, Rivera D. Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and recurrent Clostridium difficile infection. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 252-253 [PMID: 24184170 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.10.002]
64 Trubiano JA, Gardiner B, Kwong JC, Ward P, Testro AG, Charles PG. Faecal microbiota transplantation for severe Clostridium difficile infection in the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 255-257 [PMID: 23117471 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835b2da9]
65 Solari PR, Fairchild PG, Noa LJ, Wallace MR. Tempered enthusiasm for fecal transplant. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 319 [PMID: 24759832 DOI: 10.1093/cid/ciu278]
66 Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R. Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 136-137 [PMID: 25805303 DOI: 10.1093/cid/civ247]
67 DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, Turbett S, Chung RT, Chen YB, Hohmann EL. Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med* 2019; 381: 2043-2050 [PMID: 31665575 DOI: 10.1056/NEJMoa1910437]
68 Wortelboer K, Nieuwdorp M, Herrema H. Fecal microbiota transplantation beyond Clostridioides difficile infections. *EBioMedicine* 2019; 44: 716-729 [PMID: 31201141 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.066]
69 NIH HMP Working Group., Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, Bonazzi V, McEwen JE, Wetterstrand KA, Deal C, Baker CC, Di Francesco V, Howcroft TK, Karp RW, Lunsford RD, Wellington CR, Belachew T, Wright M, Giblin C, David H, Mills M, Salomon R, Mullins C, Akolkar B, Begg L, Davis C, Grandison L, Humble M, Khalsa J, Little AR, Peavy H, Pontzer C, Portnoy M, Sayre MH, Starke-Reed P, Zakhari S, Read J, Watson B, Guyer M. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009; 19: 2317-2323 [PMID: 19819907 DOI: 10.1101/gr.096651.109]
70 Rosenbaum JT. Just another crappy commentary: the future of fecal microbiota transplantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 987-989 [PMID: 31414930 DOI: 10.1080/1744666X.2019.1656528]
71 Blaser MJ. Fecal Microbiota Transplantation for Dysbiosis - Predictable Risks. *N Engl J Med* 2019; 381: 2064-2066 [PMID: 31665573 DOI: 10.1056/NEJMe1913807]
72 Furfaro LL, Payne MS, Chang BJ. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 376 [PMID: 30406049 DOI: 10.3389/fcimb.2018.00376]
73 Duan Y, Llorente C, Lang S, Brandl K, Chu H, Jiang L, White RC, Clarke TH, Nguyen K, Torralba M, Shao Y, Liu J, Hernandez-Morales A, Lessor L, Rahman IR, Miyamoto Y, Ly M, Gao B, Sun W, Kiesel R, Hutmacher F, Lee S, Ventura-Cots M, Bosques-Padilla F, Verna EC, Abraldes JG, Brown RS Jr, Vargas V, Altamirano J, Caballería J, Shawcross DL, Ho SB, Louvet A, Lucey MR, Mathurin P, Garcia-Tsao G, Bataller R, Tu XM, Eckmann L, van der Donk WA, Young R, Lawley TD, Stärkel P, Pride D, Fouts DE, Schnabl B. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature* 2019; 575: 505-511 [PMID: 31723265 DOI: 10.1038/s41586-019-1742-x]
74 Yalchin M, Segal JP, Mullish BH, Quraishi MN, Iqbal TH, Marchesi JR, Hart AL. Gaps in knowledge and future directions for the use of faecal microbiota transplant in the treatment of inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819891038 [PMID: 31803254 DOI: 10.1177/1756284819891038]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月28日; 28(4): 144-148

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i4.144

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

文献综述 REVIEW

加速康复外科与手术相关差异的研究进展

崔宏力, 魏金平

崔宏力, 魏金平, 清华大学附属垂杨柳医院普外科 北京市 100022

崔宏力, 主任医师, 教授, 主要从事普外科胃肠道病的基础与临床研究.

基金项目: 北京市朝阳区科技计划项目, No. CYSF181102.

作者贡献分布: 魏金平负责撰写文章初稿; 崔宏力负责文章校正修改.

通讯作者: 魏金平, 主治医师, 100022, 北京市朝阳区垂杨柳南街2号, 清华大学附属垂杨柳医院普外科. 981525993@qq.com

收稿日期: 2019-12-05
修回日期: 2019-12-30
接受日期: 2020-02-06
在线出版日期: 2020-02-28

Progress in research of enhanced recovery after surgery and surgery related differences

Hong-Li Cui, Jin-Ping Wei

Hong-Li Cui, Jin-Ping Wei, Department of General Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing 100022, China

Supported by: Beijing Chaoyang District Science and Technology Plan Project, No. CYSF181102.

Corresponding author: Jin-Ping Wei, Attending Physician, Department of General Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, Chuiyangliu South Street 2, Chaoyang District, Beijing 100022, China. 981525993@qq.com

Received: 2019-12-05
Revised: 2019-12-30
Accepted: 2020-02-06
Published online: 2020-02-28

Abstract

Enhanced recovery after surgery (ERAS) refers to the use of standardized, multimodal perioperative strategies to reduce physiological stress and organ dysfunction caused by surgery. Since the ERAS concept was put forward, it has been widely respected in the surgical field. Its benefits in the surgical field for the vast majority of patients, medical staff and healthcare systems are obvious. However, for some specific people undergoing surgery, the benefits are not certain, which is the so-called surgery-related differences. This article analyzes recent studies of different surgical fields related to surgical-related differences in different ethnic groups, reviews a large number of positive effects of the implementation of ERAS on surgical-related differences, and elaborates its possible mechanism. It is finally concluded that ERAS, a standardized model for resolving surgical-related differences, should become the gold standard for surgical perioperative management.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enhanced recovery after surgery; Surgery related differences; Early recovery

Cui HL, Wei JP. Progress in research of enhanced recovery after surgery and surgery related differences. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(4): 144-148
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/144.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.144

摘要

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)是指使用标准化、多模式的围手术期策略来减少手术引起的生理应激和器官功能障碍. 自ERAS理念提出以来, 其在外科领域广受推崇. 它在外科领域对于绝大部分患者, 医务人员和医疗保健系统的益处是显而易见的. 然而, 对于某些特定的接受手术的人群来说, 其益处则并不确定, 这就是所谓的手术相关差异. 本文将近年来不同外科领域有关不同种族人群出现手术相关差异的研究进行分析, 综述了大量有

关ERAS的实施对手术相关差异的正面影响, 并阐述了其可能的发生机制. 最终得出结论, ERAS一种解决手术相关差异的标准化模式, 应该成为外科围手术期管理的金标准.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 加速康复外科; 手术相关差异; 早期康复

核心提要: 对于某些特定的接受手术的人群, 手术相关差异确确实实存在, 而加速康复外科通过运用标准化的围手术期管理及多学科协作理念, 为所有患者提供科学合理的外科治疗, 使我们能更好的认识、理解并减少这些手术相关差异.

崔宏力, 魏金平. 加速康复外科与手术相关差异的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(4): 144-148
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/144.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.144

0 引言

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)是由丹麦外科医师Kehlet于2001年率先提出, 它通过整个围手术期间系统地提供15-20个特定护理流程来实现术后早期康复. 这些特定的流程包括患者宣教、多模式镇痛、优化补液、早期营养支持及早期活动等[1,2]. 在过去的20年, ERAS一直被认为可以缩短术后住院时间, 减少术后并发症, 且不会增加再入院率或死亡率[3-5]. 然而, 对于某些特定的接受手术的人群来说, 其益处则并不确定.

1 手术相关差异所涵盖的范围

全球高达30%的疾病需要外科手术干预, 随着各式各样的外科手术增加, 术后相关的并发症及死亡发生风险也随之增加[6,7]. 而有趣的是, 在美国的手术患者中, 非洲裔美国人等少数种族, 与其他种族相比, 术后效果更差[3]. 并且这种现象基本存在于所有的外科学科中, 包括结直肠外科[8], 心脏外科[9], 肿瘤外科[10,11], 泌尿外科[12], 创伤外科[13]以及骨科[14]. 尽管手术相关差异所造成的社会负担尚未确切统计, 但美国国家卫生统计中心估计, 如果消除医疗保健相关差异, 可以避免每年至少83000例患者的死亡[15], 而手术差异所导致的死亡患者无疑占有其中大部分. 甚至有学者认为, 如果不努力消除手术相关差异, 健康差异的消除将是纸上谈兵.

结直肠外科是ERAS最早开展的外科领域之一, 同时也存在较为明显的手术相关差异. 在结直肠手术中, 黑人患者相比于其他种族人群患者而言手术愈后更差, 这其中包括更长的平均住院时间, 更高的再入院率和更高的死亡率[8,16-18]. 在一项包含122631名结直肠癌患者的大型临床研究中, 黑人患者比白人患者具有更高的住院死亡率及更长的平均住院时间[19]. 在另一项包含82474名结直肠手术患者的临床研究显示, 与病情类似的白人患者相比, 黑人患者更容易接受开放手术而非微创手术, 其死亡率和再入院率也更高[20]. 即使是在炎症性肠病等疾病中也存在同样的趋势, 黑人患者相比白人患者再入院率更高(20% *vs* 15%), 平均住院时间更长(8 d *vs* 6 d)[18]. 令人惊讶的是, 即使未出现术后并发症, 黑人患者在结直肠手术后的平均住院时间仍然更长[21].

除了结直肠外科, 其他外科同样存在种族差异, Lucas等[22]发现, 在很多手术中, 黑人患者比白人患者死亡风险高出8%-57%. 这些手术包括根治性膀胱切除术, 胰腺切除术, 腹主动脉瘤修补术, 冠状动脉搭桥手术, 主动脉瓣膜置换术以及食管切除术等(图1). 在对4725例肝癌患者进行的另一项研究中, 研究人员发现黑人患者在肝移植后死亡率更高[23]. 在肾移植中, 黑人患者的移植物存活率更低[24]. 同样, 黑人患者心脏移植术后早期死亡的风险也更高[25]. 而黑人患儿在心脏移植术后移植物的存活率比其他种族患儿移植物存活率低50%[26]. 这些研究绝大多数表明手术相关差异的的确确存在.

手术相关差异的范畴很大, 研究它需要先构建一个系统的框架. 研究表明, 健康差异的影响因素很多, 与患者本人, 医护人员和医疗保健系统关系密切[22,27,28]. Torain等[27]认为手术相关差异的研究应该主要集中在以下五个方面, 包括患者因素, 术者因素, 医疗保障系统因素, 临床护理质量因素, 术后护理及康复因素. 为了消除手术相关差异, 需要做的事情很多, 包括加强以患者为中心的医患沟通方式, 促进医疗保障系统进一步发展, 提高护理质量及术后康复支持, 并能及时评估急诊干预措施的效果. 在理想状态下, 消除手术相关差异需要医护人员、患者及医疗保健系统相互协作. 在此框架下, ERAS必须要满足以上所有要求.

2 ERAS: 一种解决手术相关差异的标准化模式

ERAS途径是通过标准化围手术期的治疗及护理流程来实现的. 这种模式功能强大、有效且全面. 例如, 大手术后患者渴望减少甚至避免恶心、呕吐症状[29], ERAS通过术前和术中药物应用、术后早期下地活动、早期进食及避免留置胃管等措施, 减少了患者术后恶心、呕吐症状的发生. ERAS强调术前的医患沟通, 让患者对手术

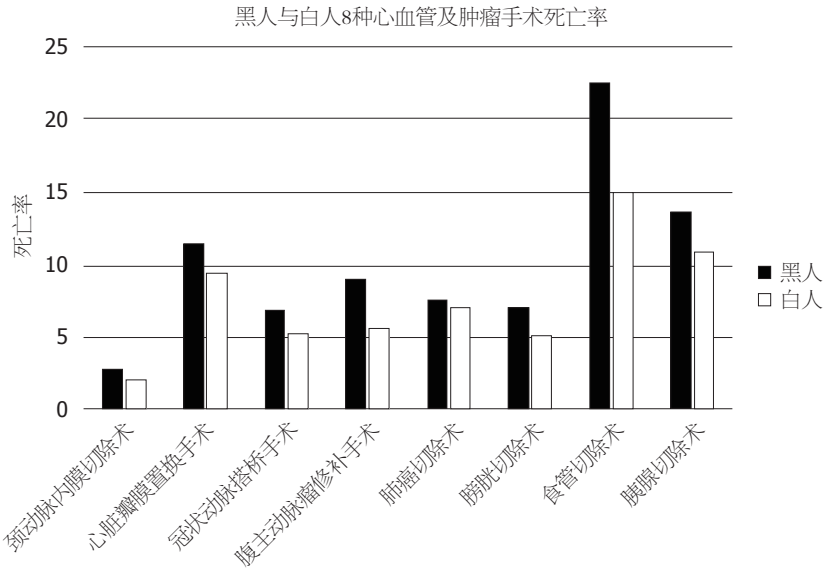


图 1　黑人与白人8种心血管及肿瘤手术死亡率.

及愈后有初步的认知[29]. 而这些措施与Torain等[27]所描述的干预措施有许多相同的地方, 包括医患的沟通, 共同参与及术后支持.

最近的一些研究已经着手于探究ERAS在减少弱势群体术后差异. 而这些研究的研究对象大多数集中于同一种族患者, 或者研究对象是不同种族的患者, 但是最后研究结果却显示ERAS未能减少不同种族患者术后相关差异. 而真正意义上的第一项表明ERAS能减少不同种族患者相关差异的研究主要体现在ERAS能减少不同种族患者术后平均住院时间差异[30]. 这项研究显示, 在ERAS实施之前, 黑人患者和白人患者的术后平均住院时间存在显着差异(10.1 d *vs* 7.1 d); 而在ERAS实施之后, 在不增加术后并发症及死亡率的情况下, 黑人患者和白人患者的术后平均住院时间无明显统计学差异(5.4 d *vs* 5.8 d). Wahl等[30]发现, 在标准化围手术期措施实施后, 种族差异并不会成为影响术后平均住院时间的因素. 而这同时也印证了ERAS在减少术后相关差异的巨大潜力.

最近还有一些关于不同种族患者对于ERAS依从性的研究也在进行. Wahl等[30]的同一项研究中发现, 与白人患者相比, 黑人患者明显更难遵从术前禁食的医嘱(32% *vs* 47%). 在另一项研究中, Leeds等[31]发现, ERAS实施前后白人患者和非白人患者术后并发症的发生率并无显著差异, 而两组患者术后平均住院时间却都有减少. 在ERAS实施之前, 白人患者的术后平均住院时间为5.5 d, 非白人患者的术后平均住院时间为5.0 d; 在ERAS实施后, 两组患者的术后平均住院时间都是4.0 d. 更为重要的是, 这个研究机构研究显示在实施ERAS之前, 不同种族患者术后平均住院时间及术后并发症的发生率并无明显差异. 而这也充分说明了ERAS对于所有患者的愈后都有益处.

ERAS对手术相关差异的影响是非常显著的. 首先, ERAS是一种能真正意义上减少手术相关差异的标准化模式, 这在很多研究中都能得到印证; 其次, ERAS作为一种模式, 从中可以优化出其他的干预措施; 第三, ERAS的应用正不断扩展至其他专业领域, 它将对全世界弱势群体患者带来福音.

3　ERAS减少手术相关差异的可能机制

虽然ERAS减少手术相关差异的潜在机制尚不完全清楚, 但围手术期的决策及标准化护理流程可能是其中重要的机制. Lau等[32]通过研究静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)预防中的差异问题证实了这一观点. 他们的研究显示, 在任何干预措施实施之前, 对于创伤后接受VTE预防治疗的黑人和白人患者, 他们所需要得到的护理时间占比存在明显差异, 分别为56.6%和70.1%. 所得到的医疗服务占比也存在同样的差异, 分别为61.7%与69.5%. 而在ERAS实施之后, 以上种族间的差异消失了. ERAS通过其有据可循的标准化流程, 帮助医生更好的进行临床管理. 毫无疑问, 当同样的医疗手段和护理流程应用于所有患者时, 其愈后也是大致相同的.

术者本身的偏见可能是ERAS能发挥其作用的另一个原因. 术者的偏见已被证实对于患者愈后发挥着重要作用. 具体而言, 术者不经意的偏见会对医患间沟通、治疗决策及患者的依从性产生很大的负面影响[33]. 约翰霍普金斯医院通过采访本院的外科医生, 发现他们当中的大多数人或多或少的存在种族和社会偏见[34]. 而ERAS通过提供一整套标准化的管理途径, 可以消除外

科医生无意识或潜意识的偏见.

4 未来方向

外科医护人员应该认识到手术相关差异是一个可预防的问题. 美国一项针对普通外科医生的全国性调查研究发现, 只有不到四分之一的外科医生试图在探究其手术患者出现术后差异原因[35]. 而在那些关注到手术差异的外科医生中, 大多数人认为这种差异是由于患者因素造成的, 包括患者的依从性和信仰(即指责患者). 尽管美国国立卫生研究院和美国外科医师学会大力倡导外科医生正确认识并研究手术相关差异原因, 但绝大多数外科医生仍不以为然[36]. 而随着ERAS逐渐被推广, 它已成为解决外科手术相关差异潜在的重要途径.

充分了解ERAS减少手术相关差异的机制将有助于我们寻找和制定更为有效的干预措施, 我们未来的工作应侧重于提高不同患者对于ERAS的依从性. 有研究表明, 患者对于ERAS依从性与预后差异密切相关[37]. Wahl等[30]按种族不同进行分组研究, 结果表明其依从性存在较大区别, 白人患者依从性为86.4%, 黑人患者依从性为76.2%. 其他研究显示, 具有较高社会经济地位的患者具有更好的依从性[31]. 这些差异的原因尚不完全明确. 然而, 我们从慢性病患者服用药物依从性研究中吸取的经验表明, 健康素养(即个人获取, 处理和理解健康信息的能力)可能是ERAS依从性存在差异的一个潜在原因[38].

5 总结

手术相关差异是确确实实存在的, 某些特定的手术人群至今仍在经历不合理的入院护理及治疗, 以至出现手术相关差异. 而ERAS通过运用标准化的围手术期管理及多学科协作理念, 为所有患者提供科学合理的外科治疗, 使我们能更好的认识、理解并减少这些手术相关差异. ERAS提供了一个独特且实用的模型, 改善并减少了弱势手术人群术后差异. 在人类实现健康平等的不懈努力过程中, ERAS的出现使其向前迈出了巨大的一步, 因此, ERAS应该成为外科围手术期管理的金标准.

6 参考文献

1 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]

2 朱颖, 安利杰, 侯婧悦. 快速康复外科研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3038-3045 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i34.3038]

3 Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2010; 29: 434-440 [PMID: 20116145 DOI: 10.1016/j.clnu.2010.01.004]

4 Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, von Meyenfeldt MF, Fearon KC, Revhaug A, Norderval S, Ljungqvist O, Lobo DN, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009; 144: 961-969 [PMID: 19841366 DOI: 10.1001/archsurg.2009.170]

5 赵银泉, 佟伟华, 王权. 快速康复在结直肠手术中的应用. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2048-2052 [DOI: 10.11569/wcjd.v19.i19.2048]

6 Meara JG, Leather AJ, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, Bickler SW, Conteh L, Dare AJ, Davies J, Mérisier ED, El-Halabi S, Farmer PE, Gawande A, Gillies R, Greenberg SL, Grimes CE, Gruen RL, Ismail EA, Kamara TB, Lavy C, Lundeg G, Mkandawire NC, Raykar NP, Riesel JN, Rodas E, Rose J, Roy N, Shrime MG, Sullivan R, Verguet S, Watters D, Weiser TG, Wilson IH, Yamey G, Yip W. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Int J Obstet Anesth* 2016; 25: 75-78 [PMID: 26597405 DOI: 10.1016/j.ijoa.2015.09.006]

7 Healy MA, Mullard AJ, Campbell DA Jr, Dimick JB. Hospital and Payer Costs Associated With Surgical Complications. *JAMA Surg* 2016; 151: 823-830 [PMID: 27168356 DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0773]

8 Schneider EB, Haider A, Sheer AJ, Hambridge HL, Chang DC, Segal JB, Wu AW, Lidor AO. Differential association of race with treatment and outcomes in Medicare patients undergoing diverticulitis surgery. *Arch Surg* 2011; 146: 1272-1276 [PMID: 22106319 DOI: 10.1001/archsurg.2011.280]

9 Cooper WA, Thourani VH, Guyton RA, Kilgo P, Lattouf OM, Chen EP, Morris CD, Vega JD, Vassiliades TA Jr, Puskas JD. Racial disparity persists after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2009; 120: S59-S64 [PMID: 19752387 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843763]

10 Farjah F, Wood DE, Yanez ND 3rd, Vaughan TL, Symons RG, Krishnadasan B, Flum DR. Racial disparities among patients with lung cancer who were recommended operative therapy. *Arch Surg* 2009; 144: 14-18 [PMID: 19153319 DOI: 10.1001/archsurg.2008.519]

11 Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, Divino CM, Packer S, McGinn TG, Wisnivesky JP. Racial disparities in esophageal cancer treatment and outcomes. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 881-888 [PMID: 17987341 DOI: 10.1245/s10434-007-9664-5]

12 Pollack CE, Bekelman JE, Epstein AJ, Liao K, Wong YN, Armstrong K. Racial disparities in changing to a high-volume urologist among men with localized prostate cancer. *Med Care* 2011; 49: 999-1006 [PMID: 22005606 DOI: 10.1097/MLR.0b013e3182364019]

13 Hicks CW, Hashmi ZG, Velopulos C, Efron DT, Schneider EB, Haut ER, Cornwell EE 3rd, Haider AH. Association between race and age in survival after trauma. *JAMA Surg* 2014; 149: 642-647 [PMID: 24871941 DOI: 10.1001/jamasurg.2014.166]

14 Singh JA, Lu X, Rosenthal GE, Ibrahim S, Cram P. Racial disparities in knee and hip total joint arthroplasty: an 18-year analysis of national Medicare data. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2107-2115 [PMID: 24047869 DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203494]

15 Satcher D, Fryer GE Jr, McCann J, Troutman A, Woolf SH, Rust G. What if we were equal? A comparison of the black-white mortality gap in 1960 and 2000. *Health Aff (Millwood)* 2005; 24: 459-464 [PMID: 15757931 DOI: 10.1377/hlthaff.24.2.459]

16 Schneider EB, Haider AH, Hyder O, Efron JE, Lidor AO, Pawlik TM. Assessing short- and long-term outcomes among black vs white Medicare patients undergoing resection of colorectal cancer.

Am J Surg 2013; 205: 402-408 [PMID: 23375764 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.08.005]
17 Ravi P, Sood A, Schmid M, Abdollah F, Sammon JD, Sun M, Klett DE, Varda B, Peabody JO, Menon M, Kibel AS, Nguyen PL, Trinh QD. Racial/Ethnic Disparities in Perioperative Outcomes of Major Procedures: Results From the National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 2015; 262: 955-964 [PMID: 26501490 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001078]
18 Gunnells DJ Jr, Morris MS, DeRussy A, Gullick AA, Malik TA, Cannon JA, Hawn MT, Chu DI. Racial Disparities in Readmissions for Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) After Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 985-993 [PMID: 26743885 DOI: 10.1007/s11605-015-3068-9]
19 Akinyemiju T, Meng Q, Vin-Raviv N. Race/ethnicity and socio-economic differences in colorectal cancer surgery outcomes: analysis of the nationwide inpatient sample. *BMC Cancer* 2016; 16: 715 [PMID: 27595733 DOI: 10.1186/s12885-016-2738-7]
20 Damle RN, Flahive JM, Davids JS, Maykel JA, Sturrock PR, Alavi K. Examination of Racial Disparities in the Receipt of Minimally Invasive Surgery Among a National Cohort of Adult Patients Undergoing Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 1055-1062 [PMID: 27749481 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000692]
21 Giglia MD, DeRussy A, Morris MS, Richman JS, Hawn MT, Vickers SM, Knight SJ, Chu DI. Racial disparities in length-of-stay persist even with no postoperative complications. *J Surg Res* 2017; 214: 14-22 [PMID: 28624035 DOI: 10.1016/j.jss.2017.02.063]
22 Lucas FL, Stukel TA, Morris AM, Siewers AE, Birkmeyer JD. Race and surgical mortality in the United States. *Ann Surg* 2006; 243: 281-286 [PMID: 16432363 DOI: 10.1097/01.sla.0000197560.92456.32]
23 Artinyan A, Mailey B, Sanchez-Luege N, Khalili J, Sun CL, Bhatia S, Wagman LD, Nissen N, Colquhoun SD, Kim J. Race, ethnicity, and socioeconomic status influence the survival of patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer* 2010; 116: 1367-1377 [PMID: 20101732 DOI: 10.1002/cncr.24817]
24 Feyssa E, Jones-Burton C, Ellison G, Philosophe B, Howell C. Racial/ethnic disparity in kidney transplantation outcomes: influence of donor and recipient characteristics. *J Natl Med Assoc* 2009; 101: 111-115 [PMID: 19378626 DOI: 10.1016/S0027-9684(15)30822-1]
25 Singh TP, Almond C, Givertz MM, Piercey G, Gauvreau K. Improved survival in heart transplant recipients in the United States: racial differences in era effect. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 153-160 [PMID: 21228316 DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.957829]
26 Mahle WT, Kanter KR, Vincent RN. Disparities in outcome for black patients after pediatric heart transplantation. *J Pediatr* 2005; 147: 739-743 [PMID: 16356422 DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.07.018]
27 Torain MJ, Maragh-Bass AC, Dankwa-Mullen I, Hisam B, Kodadek LM, Lilley EJ, Najjar P, Changoor NR, Rose JA Jr, Zogg CK, Maddox YT, Britt LD, Haider AH. Surgical Disparities: A Comprehensive Review and New Conceptual Framework. *J Am Coll Surg* 2016; 223: 408-418 [PMID: 27296524 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.04.047]
28 Kirby JB, Kaneda T. Unhealthy and uninsured: exploring racial differences in health and health insurance coverage using a life table approach. *Demography* 2010; 47: 1035-1051 [PMID: 21308569 DOI: 10.1007/BF03213738]
29 Hughes M, Coolsen MM, Aahlin EK, Harrison EM, McNally SJ, Dejong CH, Lassen K, Wigmore SJ. Attitudes of patients and care providers to enhanced recovery after surgery programs after major abdominal surgery. *J Surg Res* 2015; 193: 102-110 [PMID: 25066187 DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.032]
30 Wahl TS, Goss LE, Morris MS, Gullick AA, Richman JS, Kennedy GD, Cannon JA, Vickers SM, Knight SJ, Simmons JW, Chu DI. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Eliminates Racial Disparities in Postoperative Length of Stay After Colorectal Surgery. *Ann Surg* 2018; 268: 1026-1035 [PMID: 28594746 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002307]
31 Leeds IL, Alimi Y, Hobson DR, Efron JE, Wick EC, Haut ER, Johnston FM. Racial and Socioeconomic Differences Manifest in Process Measure Adherence for Enhanced Recovery After Surgery Pathway. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 1092-1101 [PMID: 28891854 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000879]
32 Lau BD, Haider AH, Streiff MB, Lehmann CU, Kraus PS, Hobson DB, Kraenzlin FS, Zeidan AM, Pronovost PJ, Haut ER. Eliminating Health Care Disparities With Mandatory Clinical Decision Support: The Venous Thromboembolism (VTE) Example. *Med Care* 2015; 53: 18-24 [PMID: 25373403 DOI: 10.1097/MLR.0000000000000251]
33 Hall WJ, Chapman MV, Lee KM, Merino YM, Thomas TW, Payne BK, Eng E, Day SH, Coyne-Beasley T. Implicit Racial/Ethnic Bias Among Health Care Professionals and Its Influence on Health Care Outcomes: A Systematic Review. *Am J Public Health* 2015; 105: e60-e76 [PMID: 26469668 DOI: 10.2105/AJPH.2015.302903]
34 Haider AH, Schneider EB, Sriram N, Dossick DS, Scott VK, Swoboda SM, Losonczy L, Haut ER, Efron DT, Pronovost PJ, Lipsett PA, Cornwell EE 3rd, MacKenzie EJ, Cooper LA, Freischlag JA. Unconscious race and social class bias among acute care surgical clinicians and clinical treatment decisions. *JAMA Surg* 2015; 150: 457-464 [PMID: 25786199 DOI: 10.1001/jamasurg.2014.4038]
35 Britton BV, Nagarajan N, Zogg CK, Selvarajah S, Schupper AJ, Kironji AG, Lwin AT, Cerullo M, Salim A, Haider AH. Awareness of racial/ethnic disparities in surgical outcomes and care: factors affecting acknowledgment and action. *Am J Surg* 2016; 212: 102-108.e2 [PMID: 26522774 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.07.022]
36 Nelson A. Unequal treatment: confronting racial and ethnic disparities in health care. *J Natl Med Assoc* 2002; 94: 666-668 [PMID: 12152921]
37 Aarts MA, Rotstein OD, Pearsall EA, Victor JC, Okrainec A, McKenzie M, McCluskey SA, Conn LG, McLeod RS; iERAS group. Postoperative ERAS Interventions Have the Greatest Impact on Optimal Recovery: Experience With Implementation of ERAS Across Multiple Hospitals. *Ann Surg* 2018; 267: 992-997 [PMID: 29303803 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002632]
38 Lee YM, Yu HY, You MA, Son YJ. Impact of health literacy on medication adherence in older people with chronic diseases. *Collegian* 2017; 24: 11-18 [PMID: 29218957 DOI: 10.1016/j.colegn.2015.08.003]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年2月28日; 28(4): 149-154

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i4.149

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

急性胰腺炎患者外周血CD14$^+$CD16$^+$单核细胞表达B7–H2的临床意义

龚 菊, 黄 坚, 徐若欣, 吴 云, 满益伍, 陈 炜, 唐兆芳, 乐 萍

龚菊, 黄坚, 徐若欣, 吴云, 陈炜, 唐兆芳, 乐萍, 苏州大学附属第一医院急诊内科 江苏省苏州市 215006

龚菊, 常熟市第二人民医院重症医学科 江苏省常熟市 215500

满益伍, 贵州省石阡县医院急诊科 贵州省铜仁市 555100

龚菊, 副主任医师, 研究方向为急危重症.

基金项目: 苏州市科技局基金, Nos. SYS201537, SYSD2015051, KJXW2017064; 铜仁市科技局基金, No. 铜仁科研2018–1–5; 苏州大学课题: B7–H2、B7–H3在急性胰腺炎临床鉴别诊断中的应用研究, No. P112200519; 共刺激分子在脓毒症诊断和免疫调理中的作用研究, No. P112200719.

作者贡献分布: 此课题由龚菊、黄坚、吴云、满益伍、唐兆芳和乐萍设计; 研究过程由徐若欣、吴云、满益伍、陈炜、唐兆芳和乐萍操作完成; 数据分析由龚菊、黄坚和吴云完成; 本论文写作由龚菊、黄坚和徐若欣完成.

通讯作者: 黄坚, 主任医师, 215006, 江苏省苏州市姑苏区十梓街188号, 苏州大学附属第一医院急诊内科. huangjian1997@163.com

收稿日期: 2019–12–11
修回日期: 2020–01–06
接受日期: 2020–02–20
在线出版日期: 2020–02–28

Clinical significance of B7-H2 expression in peripheral blood CD14$^+$CD16$^+$ monocytes in patients with acute pancreatitis

Ju Gong, Jian Huang, Ruo-Xin Xu, Yun Wu, Yi-Wu Man, Wei Chen, Zhao-Fang Tang, Ping Le

Ju Gong, Jian Huang, Ruo-Xin Xu, Yun Wu, Wei Chen, Zhao-Fang Tang, Ping Le, Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Ju Gong, Department of Critical Care Medicine, The Affiliated Changshu Hospital of Xuzhou Medical University, Changshu 215500, Jiangsu Province, China

Yi-Wu Man, Department of Emergency Medicine, Shiqian County Hospital of Guizhou Province, Tongren 555100, Guizhou Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Suzhou City, No. SYS201537, No. SYSD2015051, and No. KJXW2017064; Science and Technology Program of Tongren City, No. Tong Ren Ke Yan 2018-1-5; Soochow University Project, No. P112200519 and No. P112200719.

Corresponding author: Jian Huang, Chief Physician, Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, 188 Shizi Street, Gusu District, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China. huangjian1997@163.com

Received: 2019-12-11
Revised: 2020-01-06
Accepted: 2020-02-20
Published online: 2020-02-28

Abstract

BACKGROUND

Acute pancreatitis (AP) is a common acute abdominal disease, and different types of AP have a different prognosis. The immune response and imbalanced immunity in AP patients are related to its severity. Inflammatory factors and related immune cells are of great importance in the pathogenesis of AP. Therefore, finding inflammatory cells and new inflammatory immune factors is of great significance for accurate treatment of AP.

AIM

To explore the clinical significance of CD14$^+$CD16$^+$ monocytes expressing B7-H2 in peripheral blood of patients with AP.

METHODS

A total of 63 patients with AP were enrolled in the study group, including 25 mild AP (MAP) cases, 20 moderately severe AP (MSAP) cases, and 18 severe AP (SAP) cases.

Twenty healthy subjects were included as a control group. Flow cytometry was used for detection of B7-H2 expression on CD14$^+$CD16$^+$ cell subsets to evaluate its relevance to the severity of pancreatitis and clinical significance.

RESULTS

At 24 h after disease onset in patients with AP, CD14$^+$CD16$^+$cells expressing B7-H2 experienced abnormally high expression, which was significantly higher than that of the control group (t = 11.10, P < 0.001). B7-H2 expression on CD14$^+$CD16$^+$ cell membrane in each group of AP patients was significantly higher than that on CD14$^+$CD16$^-$ cell membrane(P < 0.01); B7-H2 expression on CD14$^+$CD16$^+$ and CD14$^+$CD16$^-$ cells (373.30 ± 89.72 and 78.62 ± 13.05) in the SAP group was the highest, followed by that in the MSAP group (279.55 ± 76.95 and 44.92 ± 12.44) and the MAP group (181.15 ± 35.75 and 23.32 ± 4.28), and the difference between any two of the three groups was significant (P < 0.01). At 24 h, 48 h, and 72 h after disease onset in the MAP group and MSAP group, there was no significant difference in B7-H2 expression on CD14$^+$CD16$^+$ and CD14$^+$CD16$^-$ monocyte membrane (P > 0.05). However, B7-H2 expression on CD7$^+$CD16$^+$ or CD14$^+$CD16$^-$ cell membrane in the SAP group at 24 h, 48 h, and 72 h showed a clear upward trend, and the difference was significant (P < 0.05).

CONCLUSION

B7-H2 is highly expressed on CD14$^+$CD16$^+$ and CD14$^+$CD16$^-$ monocyte membrane in patients with AP, which is closely related to the severity of AP. B7-H2 expression on CD14$^+$CD16$^+$ monocyte membrane in patients with AP is significantly increased compared with that on CD14$^+$CD16$^-$ monocytes, providing new clues for further recognition of immune response and imbalance in AP and for accurate targeted therapy of AP.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; CD14$^+$CD16$^+$ monocytes; CD14$^+$CD16$^-$ monocytes; B7-H2

Gong J, Huang J, Wu Y, Man YW, Xu R, Chen W, Tang ZF, Le P. Clinical significance of B7-H2 expression in peripheral blood CD14$^+$CD16$^+$ monocytes in patients with acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(4): 149-154
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/149.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.149

摘要

背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的急腹症, 不同类型预后不同. AP的免疫应答和失衡免疫与其严重程度有关, 炎症因子和相关免疫细胞在AP发病机制中至关重要, 因而寻找炎症细胞和新炎症免疫因子对精准治疗AP具有重要意义.

目的

探讨AP患者外周血CD14$^+$CD16$^+$单核细胞表达B7-H2的临床意义.

方法

AP患者63例[轻度AP(mild AP, MAP)25例、中度AP(moderately severe AP, MSAP)20例、重度AP(severe AP, SAP)18例], 对照组为健康体检者20例, 采用流式细胞仪检测CD14$^+$CD16$^+$细胞亚群上B7-H2表达情况, 评价其与胰腺炎严重程度关联性及临床意义.

结果

AP患者发病24 h CD14$^+$CD16$^+$细胞B7-H2出现异常高表达, 显著高于健康对照组(t = 11.10, P<0.001); AP各组B7-H2在CD14$^+$CD16$^+$细胞膜上表达明显高于CD14$^+$CD16$^-$细胞膜上表达(P<0.01); SAP组CD14$^+$CD16$^+$和CD14$^+$CD16$^-$细胞B7-H2表达(373.30±89.72和78.62±13.05)最高, MSAP组(279.55±76.95/44.92±12.44)其次, 均高于MAP组(181.15±35.75/23.32±4.28), 各组两两比较差异有显著性(P<0.01); MAP组、MSAP组发病24 h、48 h、72 h CD14$^+$CD16$^+$和CD14$^+$CD16$^-$单核细胞膜B7-H2动态表达差异无显著性(P>0.05), 然而, SAP组无论CD14$^+$CD16$^+$还是CD14$^+$CD16$^-$细胞膜B7-H2表达24 h、48 h、72 h均呈明显上升趋势, 差异有显著性(P<0.05).

结论

CD14$^+$CD16$^+$和CD14$^+$CD16$^-$单核细胞膜B7-H2在AP患者体内高表达, 与AP严重程度密切相关, 且SAP呈动态升高变化; 同时B7-H2在AP患者CD14$^+$CD16$^+$单核细胞膜表达较CD14$^+$CD16$^-$单核细胞明显升高, 为进一步认识AP免疫应答和失衡提供了新的线索, 为AP精准靶向治疗提供参考.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; CD14$^+$CD16$^+$**单核细胞**; CD14$^+$CD16$^-$**单核细胞**; B7–H2

核心提要: 本研究采用流式细胞仪检测CD14$^+$CD16$^+$细胞亚群上B7-H2表达情况, 分析其与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)严重程度的关联性, 初步验证了严重AP中B7-H2的高表达, 为寻找AP新免疫因子及揭示靶向治疗方法奠定理论基础.

周血CD14$^+$CD16$^+$单核细胞表达B7-H2的临床意义. 世界华人消化杂志 2020; 28(4): 149-154
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/149.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.149

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种急诊常见的急腹症, 近年来, 不健康的饮食和生活习惯, 使得AP发病率呈逐年上升, 严重危害广大人民群众生命健康. 目前AP根据临床指征[1,2], 可分三种类型: 轻度急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中度急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)以及重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), 三类AP预后各不相同, 治疗方案也有较大差异. MAP具有自限性, 预后好; 然而, SAP进展迅速, 死亡率高, 需及时收住ICU治疗, 通过加强护理、脏器功能支持、液体复苏以及消化道黏膜屏障保护等措施积极治疗, 方能提高生存率; 因此, SAP临床特征的早期识别, 尤为重要. 现认为AP发病机制主要涉及胰酶激活、炎症反应、免疫失衡、微循环障碍等多方面, 其中免疫炎症因子和相关免疫细胞至关重要, 由此, 炎症细胞和新炎症免疫因子检测在AP鉴别诊断中呈现较高临床价值.

本研究将以CD14和CD16两个分子标记的外周血单核细胞分为两个主要的亚群: CD14$^+$CD16$^+$单核细胞以及CD14$^+$CD16$^-$单核细胞, 且两者在生物学功能方面具有较大的差异[3]. CD14$^+$CD16$^+$单核细胞成熟度较高, 且具有较强的抗原递呈能力, 在炎症性疾病中通常升高, 曾作为新生儿败血症的诊断指标[4]. B7-H2是新型共刺激分子, 在免疫调节中发挥重要功能, 然而该分子在CD14$^+$CD16$^+$单核细胞表达情况尚未见报道. 本文旨在探讨新型共刺激分子B7-H2在AP患者外周血CD14$^+$CD16$^+$单核细胞表达特征和临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 经苏州大学附属第一院伦理委员会知情同意, 依据2013年中国急性胰腺炎诊治指南[1], 选择苏州大学附一院急诊住院2016-01/2017-12发病24 h内的AP患者63例, 52.60岁±12.21岁, 男37人, 女26人. 其中MAP患者25例(52.24岁±12.34岁; 男14人, 女11人); MSAP患者为20例(52.61岁±13.45岁; 男12人, 女8人); 以及SAP患者为18例(53.11岁±11.25岁; 男11人, 女7人). 按病因分类, 包括胆源性胰腺炎患者29例(MAP, MSAP以及SAP分别为12例, 9例以及8例); 酒精性胰腺炎11例(MAP, MSAP以及SAP分别为5例, 4例以及2例); 高脂性患者9例(MAP, MSAP以及SAP分别为3例, 3例以及3例); 暴饮暴食患者7例(MAP, MSAP以及SAP分别为2例, 2例以及3例)以及其他类型患者7例(MAP, MSAP以及SAP分别为3例, 2例以及2例). 同时, 收集健康体检者20例作为对照组, 年龄范围为51.3±14.2岁, 其中男性11例, 女性9例. 所有受试者均除外传染病、肿瘤、自身免疫病、血液病等疾病. 本研究通过本院伦理委员会批准[2017伦审(申报)批第0056号], 并且所有研究对象均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1标本收集与处理: 分别于发病24 h、48 h以及72 h收集AP患者外周静脉血, 并以苏州大学附属第一医院体检中心健康人群外周静脉全血作为对照组(healthy control, HC). 采集标本均室温保存, 并在6 h内开始检测.

1.2.2 流式检测: 仪器与材料: CytomicsTM FC 500流式细胞仪(德国); 抗体来自Biolegend公司(美国). 检测方法: 静脉外周血标本与anti-CD14抗体(PC5标记)、anti-CD16抗体(FITC标记)联合B7-H2抗体(PE标记)或同型对照(PE标记), 冰上孵育反应30 min后, 加入红细胞裂解液(Biolegend, 美国)1ml, 37 ℃温育震荡反应5-10 min至反应体系清澈透明; 加入2 mL PBS充分洗涤, 去除细胞碎片以及未结合的游离抗体; 以CD14$^+$CD16$^+$组合圈门, 检测分析CD14$^+$CD16$^+$细胞亚群上B7-H2表达情况. 所购抗体均来自Biolegend公司(美国).

统计学处理 计量资料均进行正态分布检验, 以mean±SD表示; 两组均数比较采用完全随机设计t检验; 多组均数比较采用one-way ANOVA及LSD t检验; P<0.05为有统计学意义, 所有检验均为双侧, 统计软件为IBM SPSS Statistics 21.

2 结果

2.1 AP患者CD14$^+$CD16$^+$细胞膜B7-H2的表达 健康组CD14$^+$CD16$^+$细胞膜B7-H2几乎不表达, AP组发病24 h CD14$^+$CD16$^+$细胞膜B7-H2出现异常高表达(P<0.001); 流式检测AP和健康对照外周血CD14$^+$CD16$^+$细胞膜上B7-H2表达情况, AP患者(n = 63)以及健康对照(n = 20)外周血CD14$^+$CD16$^+$细胞膜上B7-H2水平统计图, 每一个dot代表一个case, 数据表示为Mean±SE, 统计学方法为unpaired t test. AP患者组以及健康组对比(267.29±104.02, 8.06±3.60; t = 11.10, P<0.001)(图1).

2.2 CD14$^+$CD16$^+$和CD14$^+$CD16$^-$细胞膜B7-H2在不同程度AP患者中的表达 分析发现, SAP组CD14$^+$CD16$^+$和CD14$^+$CD16$^-$细胞mB7-H2表达(373.30±89.72和78.62±13.05)最高, MSAP组(279.55±76.95/44.92±12.44)其次, 均高于MAP组(181.15±35.75/23.32±4.28), 各组两两比较差异有显著性(P<0.01)(表1、表2), 并且发现AP各组mB7-H2在CD14$^+$CD16$^+$细胞膜上表达明显高于CD14$^+$CD16$^-$细胞膜上表达(P<0.01).

表 1　不同时间点急性胰腺炎各组外周血CD14$^+$CD16$^+$细胞膜B7–H2值的比较

组别	n	CD14$^+$CD16$^+$ mB7–H2		
		24 h	48 h	72 h
MAP	25	181.15 ± 35.75	185.20 ± 40.61	209.68 ± 62.71
MSAP	20	279.55 ± 76.95	271.20 ± 80.94	277.39 ± 76.60
SAP	18	373.30 ± 89.72	480.49 ± 103.85	641.01 ± 137.00

MAP: 轻度急性胰腺炎; MSAP: 中度急性胰腺炎; SAP: 重度急性胰腺炎.

表 2　不同时间点急性胰腺炎各组外周血CD14$^+$CD16$^-$细胞膜B7–H2值的比较

组别	n	CD14$^+$CD16$^-$ mB7–H2		
		24 h	48 h	72 h
MAP	25	23.32 ± 4.28	24.23 ± 5.42	24.53 ± 5.86
MSAP	20	44.92 ± 12.44	46.53 ± 9.53	47.10 ± 13.39
SAP	18	78.62 ± 13.05	90.07 ± 12.24	119.41 ± 15.31

MAP: 轻度急性胰腺炎; MSAP: 中度急性胰腺炎; SAP: 重度急性胰腺炎.

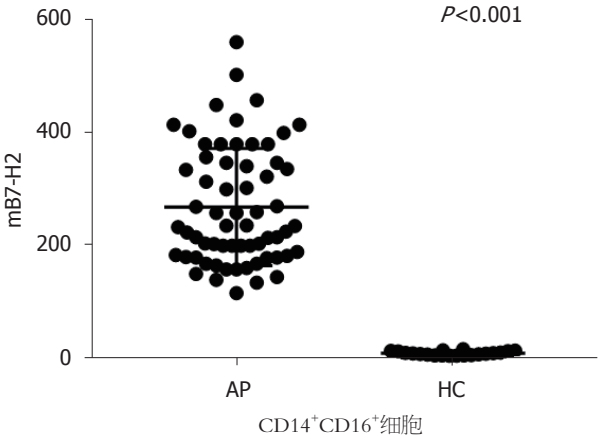


图 1　急性胰腺炎和健康组外周血CD14$^+$CD16$^+$细胞膜上B7–H2表达分析. AP: 急性胰腺炎; HC: 健康组.

2.3 不同时间点AP患者血清中B7-H2的差异表达　MAP组、MSAP组发病24 h、48 h、72 h CD14$^+$CD16$^+$和CD14$^+$CD16$^-$单核细胞膜B7-H2动态表达差异无显著性(P>0.05); 然而, SAP组无论CD14$^+$CD16$^+$还是CD14$^+$CD16$^-$细胞膜B7-H2表达24 h、48 h、72 h均呈明显上升趋势, CD14$^+$CD16$^+$细胞膜B7-H2在不同时间点表达结果分别为373.30±89.72、480.49±103.85、641.01±137.00(P<0.05), CD14$^+$CD16$^-$细胞膜B7-H2分别为78.62±13.05、90.07±12.24、119.41±15.31(P<0.05).

3 讨论

AP发病机制尚不十分明确. 研究显示, 其发病始于胰腺损伤胰酶激活, 继发炎症反应, 从局部适度炎症因子释放, 机体保护性反应, 演变为失控炎症细胞激活连锁反应, 炎症介质“呈瀑布样”释放, 导致全身炎症反应综合征(systemic inflammation response syndrome, SIRS), 机体损害, 最终免疫功能紊乱以及代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS), 引发多器官功能障碍, 为AP死亡的主要原因. 当SIRS和CARS同时并存又相互加强, 则产生对机体更严重的损伤, 导致炎症反应和免疫功能更严重障碍, 称为混合型抗炎反应综合征[5]. 因此, 炎症细胞与炎症因子所诱导的免疫功能紊乱失衡, 直接与AP严重程度相关联, 决定患者预后[6].

单核细胞是一群可塑性极强的髓源性细胞, 在不同病理条件下可以分化为不同的亚群. CD14$^+$CD16$^+$单核细胞群体是一群新鉴定的单核细胞亚群[3]. 该群细胞主要表现为在炎症刺激下可以释放当量的肿瘤坏死因子-α, 而较少产生白介素-10, 因此该群细胞被称为促炎反应性单核细胞[4]. 既往研究中发现[7,8], 该群细胞在感染和炎性疾病中均大量增加, 并且发挥着重要的生物学功能.

共刺激分子是一群重要的免疫调节分子, 主要表达在树突细胞、B细胞以及单核巨噬细胞等抗原递呈细胞上, 其相应的受体集中表达于T淋巴细胞. 共刺激分子作为第二信号, 在介导抗原递呈细胞刺激T细胞免疫应答中发挥着关键的作用, 其直接决定了免疫应答的方向和强度. B7-H2是共刺激分子家族新成员[9], 其与配体GL50结合在介导免疫应答中发挥着重要作用, 特别是

在炎性疾病中. 然而, 该分子在CD14$^+$CD16$^+$单核细胞上的表达特征并不清楚. 本论文以急性胰腺炎患者为研究对象, 通过比较分析, 发现B7-H2在CD14$^+$CD16$^+$单核表达强度与AP疾病进展和分型相关.

关于B7-H2在急性胰腺炎患者体内的表达, 本研究团队曾率先报道[10]sB7-H2在AP患者血清中表达量明显增加, 且与AP的严重程度呈正相关, 由此推测B7-H2可能参与AP的发生发展. 为证实此推论, 本研究团队进一步检测AP患者外周静脉血CD14$^+$CD16$^+$和CD14$^+$CD16$^-$单核细胞膜B7-H2表达, 结果显示AP发病24 h CD14$^+$CD16$^+$和CD14$^+$CD16$^-$单核细胞膜B7-H2 表达明显升高, 健康组几乎不表达; CD14$^+$CD16$^+$和CD14$^+$CD16$^-$细胞mB7-H2表达, SAP组表达最高, 其次MSAP组, 均高于MAP组; 动态观察24 h、48 h、72 h B7-H2表达, , MAP组、MSAP组发病无显著差异, 而SAP组呈明显上升趋势; 由此, 可以看出CD14$^+$CD16$^+$和CD14$^+$CD16$^-$单核细胞膜B7-H2表达, 不仅和炎症相关, 而且和AP早期严重程度密切相关, 与较前研究[10]相一致, 特别是SAP患者B7-H2异常动态增高, 可能预示全身炎症反应SIRS加重, 炎症因子瀑布样释放, 导致免疫紊乱. AP各组B7-H2在CD14$^+$CD16$^+$细胞膜上表达均高于CD14$^+$CD16$^-$细胞膜, 说明CD14$^+$CD16$^+$细胞在AP发病过程中更为活跃[7,8].

综上所述, 本研究结果显示, B7-H2分子在AP患者CD14$^+$CD16$^+$和CD14$^+$CD16$^-$单核细胞膜上呈高表达, 并且与AP严重程度和进展相关, 其在CD14$^+$CD16$^+$细胞表面表达更为活跃. 但关于其具体调节机制仍需进一步探索, 可为进一步认识AP免疫应答和失衡提供新线索, 为AP精准靶向治疗提供参考.

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病率逐年升高, 不同分型预后不同, 严重患者死亡率很高. 目前AP发病机制尚未完全阐明, B7-H2是新型共刺激分子, 在免疫调节中起重要作用, 本研究试图寻找B7-H2在AP发生及发展中的异常表达, 揭示其潜在作用机制, 为临床研发治疗药物或制定治疗方案提供依据.

实验动机

本研究主题是揭示新型共刺激分子B7-H2在AP患者单核细胞CD14$^+$CD16$^+$上的表达差异. 拟解决的问题是揭示B7-H2与AP发生及发展的关系, 为进一步阐明AP免疫应答和炎症反应致病机制提供新方向. 为AP精准治疗寻找新靶点提供理论依据.

实验目标

本研究主要目标是揭示在单核细胞表面表达的膜性B7-H2信号潜在的诱导细胞免疫的机制. 为下一步研究其与预后相关性, 以及动物实验奠定基础. 为临床提高AP治疗效果提供参考.

实验方法

本研究收集AP患者外周静脉血, 利用流式检测方法, 检测分析单核细胞CD14$^+$CD16$^+$、CD14$^+$CD16$^-$细胞亚群上B7-H2的表达情况. 首次验证了新型共刺激分子B7-H2在单核细胞CD14$^+$CD16$^+$表面的表达.

实验结果

本研究证实AP患者单核细胞CD14$^+$CD16$^+$表面B7-H2的表达升高; 重度AP患者CD14$^+$CD16$^+$、CD14$^+$CD16$^-$表面B7-H2的表达较中度AP、轻度AP更高, 并且72 h内, 表达进行性升高.

实验结论

本研究在B7-H2在免疫应答中发挥重要作用的基础上, 首次验证了其在AP患者CD14$^+$CD16$^+$、CD14$^+$CD16$^-$单核细胞上的高表达; 首次提出了该新型共刺激分子在AP患者发病机制、免疫调节中的作用假设; 为B7-H2与AP致病机制的细胞学基础提供新理论; 为AP精准靶向治疗提供新依据.

展望前景

该研究需使用新鲜血标本, 以避免影响细胞表面分子和抗体的结合; 未来新型共刺激分子B7-H2有望成为治疗的新靶点; 但需进一步实验验证.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 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年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.04.001]

2 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]

3 Qiu G, Zheng G, Ge M, Huang L, Tong H, Chen P, Lai D, Hu Y, Cheng B, Shu Q, Xu J. Adipose-derived mesenchymal stem cells modulate CD14^{++}CD16$^+$ expression on monocytes from sepsis patients in vitro via prostaglandin E2. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 97 [PMID: 28446249 DOI: 10.1186/s13287-017-0546-x]

4 Boeddha NP, Kerklaan D, Dunbar A, van Puffelen E, Nagtzaam NMA, Vanhorebeek I, Van den Berghe G, Hazelzet JA, Joosten KF, Verbruggen SC, Dik WA, Driessen GJ. HLA-DR Expression on Monocyte Subsets in Critically Ill Children. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 1034-1040 [PMID: 29570588 DOI:

10.1097/INF.0000000000001990]
5 Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005; 36: 691-709 [PMID: 15910820 DOI: 10.1016/j.injury.2004.12.037]
6 孙正杰, 黄坚, 武正旺, 吴文庆, 沈佳庆, 张光波. 急性胰腺炎患者外周血髓源性抑制细胞表达膜型B7H3的临床意义. 中华急诊医学杂志 2017; 11: 1290-1295 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.11.013]
7 Regöly-Mérei J, Kovács GC, Orgován G, Irtó I, Fent J, Horkay B, Lakatos Z, Nagy-Dani E, Németh K, Papp G, Schweitzer K, Veszely G, Fürész J. [Role of the monocye-lymphocye system and of endogenous mediators in the severity of acute pancreatitis and in development of its septic complications]. *Magy Seb* 2001; 54: 273-281 [PMID: 11723728]
8 Rahman SH, Salter G, Holmfield JH, Larvin M, McMahon MJ. Soluble CD14 receptor expression and monocyte heterogeneity but not the C-260T CD14 genotype are associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32: 2457-2463 [PMID: 15599151 DOI: 10.1097/01.ccm.0000148008.99716.9c]
9 Nagamatsu T, Barrier BF, Schust DJ. The regulation of T-cell cytokine production by ICOS-B7H2 interactions at the human fetomaternal interface. *Immunol Cell Biol* 2011; 89: 417-425 [PMID: 20733594 DOI: 10.1038/icb.2010.101]
10 Huang J, Wu Z, Lu S, Shen J, Kong X, Shen Y. Soluble B7-H2 as a novel marker in early evaluation of the severity of acute pancreatitis. *Lab Med* 2015; 46: 109-117 [PMID: 25918189 DOI: 10.1309/LMFSRH0V82HFXPPI]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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*)》.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2020年2月28日; 28(4): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 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
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

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
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://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
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: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

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

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

2 手稿要求

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、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: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

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

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

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

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

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

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

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

2020 年 3 月 8 日　　第 28 卷　　第 5 期　　(Volume 28 Number 5)



5/2020

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 5 >

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年三月八日 第二十八卷 第五期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年3月8日 第28卷 第5期 (总第649期)

基础研究

155 EZH2和VEGF在结直肠癌中的表达其与患者预后关系生物信学分析及验证

于立刚, 陈素琴, 毛国良

临床研究

167 自我效能对某医院胃癌化疗患者健康素养与生活质量间的中介效应及调节效应

童肖君

172 中药辅助治疗幽门螺杆菌感染的Meta分析

姜立根, 卢增珍, 杨柳, 刘华一, 蔡玲玲

184 非正式护理对居家老年脑卒中合并功能性消化不良患者生命质量的影响: 基于衰弱和抑郁的中介作用

蒋元华, 付佳, 方玉华

文献综述

189 胰腺假性囊肿内引流及超声内镜引导新型蕈型覆膜金属支架治疗进展

冉文斌, 单晶, 孙晓滨

研究快报

197 自我效能在老年功能性消化不良患者社会支持和健康促进生活方式间的中介作用

丁妙慧, 叶雅玲, 严莉

消　　息

183 《世界华人消化杂志》参考文献要求
196 《世界华人消化杂志》修回稿须知
202 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

佟立权, 哈尔滨医科大学附属第五医院（大庆市人民医院）外科教研室主任、普外科主任、普外一病区主任、主任医师、教授、医学博士、硕士研究生导师. 科研工作: 作为项目负责人, 承担省、市级科研项目8项, 包括黑龙江省自然基金3项、黑龙江省卫生厅项目1项、黑龙江省教育厅项目1项、大庆高新区创新基金项目1项、大庆市科技局资助项目2项. 作为第一完成人, 获黑龙江省科学技术二等奖1项, 黑龙江省医药卫生科技进步一等奖1项、三等奖1项, 大庆市科技进步1等奖2项、二等奖2项、三等奖1项. 在国内外学术期刊共发表论文41篇, 其中被SCI收录13篇（第一或通讯作者6篇、合作者7篇）. 主要殊荣: 大庆市劳动模范、大庆市政府特殊津贴、大庆市第十一届“十大杰出青年”、黑龙江省五一劳动奖章获得者、大庆市第一届最美劳动者、大庆市工匠称号、2018年黑龙江省龙江名医称号.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 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

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2020-03-08
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
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: https://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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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: +86-10-85381892

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 5 March 8, 2020

BASIC RESEARCH

155 Relationship between EZH2 and VEGF expression and prognosis in colorectal cancer
Yu LG, Chen SQ, Mao GL

CLINICAL RESEARCH

167 Mediating and regulating effects of self-efficacy on health literacy and quality of life in patients with gastric cancer undergoing chemotherapy
Tong XJ

172 Efficacy of traditional Chinese medicine as adjunctive treatment for *Helicopter pylori*: A meta-analysis
Jiang LG, Lu ZZ, Yang L, Liu HY, Cai LL

184 Effects of informal nursing care on quality of life in elderly patients with stroke complicated with functional dyspepsia at home: A mediating role based on frailty and depression
Jiang YH, Fu J, Fang YH

REVIEW

189 Recent advances in treatment of pancreatic pseudocyst with endoscopic ultrasonography guided lumen-apposing metal stents
Ran WB, Shan J, Sun XB

RAPID COMMUNICATION

197 Mediating role of self-efficacy between social support and health-promoting lifestyle in elderly patients with functional dyspepsia
Ding MH, Ye YL, Yan L

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tong Li-Quan, Director Physician, Professor, Doctor of Medicine, Supervisor of Postgraduate, Department of General Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Jianshe Road No. 213, Longfeng District, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Yu-Qiao Wang*
Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 8, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF

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
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 https://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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2020 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 https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年3月8日; 28(5): 155-166

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i5.155

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

基础研究 BASIC RESEARCH

EZH2和VEGF在结直肠癌中的表达其与患者预后关系生物信学分析及验证

于立刚, 陈素琴, 毛国良

于立刚, 陈素琴, 毛国良, 天津武清区人民医院普通外科 天津市 301700

陈素琴, 天津武清区人民医院病理科 天津市 301700

于立刚, 主治医师, 主要从事结直肠癌临床研究.

基金项目: 天津市武清区科技计划项目资助, No. WQKJ201738.

作者贡献分布: 此论文由于立刚与毛国良设计; 研究由于立刚与陈素琴合作完成; 生物信息学数据分析由于立刚和陈素琴完成; 论文撰写于立刚完成.

通讯作者: 毛国良, 主任医师, 301700, 天津市武清区杨村镇雍阳西道100号, 武清区人民医院普通外科. 15022371856@163.com

收稿日期: 2019–12–17
修回日期: 2020–01–15
接受日期: 2020–02–25
在线出版日期: 2020–03–08

Relationship between EZH2 and VEGF expression and prognosis in colorectal cancer

Li-Gang Yu, Su-Qin Chen, Guo-Liang Mao

Li-Gang Yu, Su-Qin Chen, Guo-Liang Mao, Department of General Surgery, Tianjin Wuqing District People's Hospital, Tianjin 301700, China

Su-Qin Chen, Department of Pathology, Tianjin Wuqing District People's Hospital, Tianjin 301700, China

Supported by: Science and Technology Program of Wuqing District, Tianjin, No. WQKJ201738.

Corresponding author: Guo-Liang Mao, Chief Physician, Department of General Surgery, Wuqing District People's Hospital of Tianjin, No. 100, Yongyang West Road, Wuqing District, Tianjin 301700, China. 15022371856@163.com

Received: 2019-12-17
Revised: 2020-01-15
Accepted: 2020-02-25
Published online: 2020-03-08

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer (CRC) is a common malignant tumor of the digestive system. However, its exact pathogenesis and independent prognostic factors are still unclear. In this study, we analyzed the expression of enhancer of zeste homolog 2 (*EZH2*) and vascular endothelial growth factor (*VEGF*) genes in CRC by using bioinformatics method and their relationship with prognosis. The expression of EZHE2 and VEGF proteins and their relationship with the patients' clinical characteristics were detected by immunohistochemistry.

AIM

To investigate the expression and mutation status of *EZH2* and *VEGF* in CRC and their relationship with clinicopathological features and prognosis.

METHODS

The expression of *EZH2* and *VEGF* genes in CRC and tumor adjacent tissues was compared in the TCGA database, and the mutations of *EZH2* and *VEGF* genes were analyzed. The expression network of *EZH2* and *VEGF* genes was established with the STRING database and the key genes in the network were screened. According to the expression of *EZH2* and *VEGF* in tumor tissues, the patients were divided into high and low expression groups. Cox regression model and log-rank test were used to compare the difference of total survival and disease-free survival between the high and low expression groups. In addition, 80 patients with CRC who underwent surgery were selected, and their cancer tissues and adjacent tissues were collected. The

expression of EZH2 and VEGF proteins in the above tissues was detected by immunohistochemistry.

RESULTS

Analysis based on the TCGA database showed that the expression levels of *EZH2* and *VEGF* genes in CRC tissues were significantly higher than those in matched normal intestinal epithelial tissues ($P < 0.05$), but they had no significant correlation with clinical stage of CRC ($P > 0.05$).The mutation rates of *EZH2* and *VEGF* genes in human CRC were 1.5% and 1.9%, respectively, and there were significant differences in the expression levels of *EZH2* and *VEGF* mRNA in tissues with different *EZH2* and *VEGF* mutation statuses. There are 22 proteins in the network. The average interaction index of each protein is 10.5, the regional aggregation index is 0.8, and the protein enrichment was obvious ($P < 0.01$). *EZH2*, *DNMT1*, *HDAC2*, *YY1*, and *SUZ12* were screened as the key genes in the network using Cytohubb software. There was no correlation between the expression of *EZH2* and *VEGF* and the total survival time of patients ($P > 0.05$), but the disease-free survival time of patients with high expression of VEGF was significantly lower than that of patients with low expression of VEGF (HR = 1.8, $P < 0.05$). Immunohistochemistry showed that the positive rates of EZH2 and VEGF proteins in CRC tissues were significantly higher than those in adjacent tissues ($P < 0.01$). The positive expression of EZH2 was related to tumor diameter, differentiation, and Duke stage ($P < 0.05$). The positive expression of VEGF was correlated with degree of differentiation and Duke stage ($P < 0.05$).

CONCLUSION

EZH2 and VEGF are up-regulated and mutated in CRC tissues. The high expression of EZH2 and VEGF is related to tumor size, differentiation, and Duke stage, and can be used as potential molecular markers for the prognosis of CRC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; *EZH2* and *VEGF* genes; Prognosis; Immunohistochemistry

Yu LG, Chen SQ, Mao GL. Relationship between EZH2 and VEGF expression and prognosis in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(5): 155-166
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i5/155.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i5.155

摘要

背景

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是临床上常见的消化系统恶性肿瘤. 但其确切发病机制和预后独立因素仍未阐明. 本研究通过生物信息学方法分析了*zeste*基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, *EZH2*)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, *VEGF*)基因在CRC中的表达情况及其和患者预后的感谢. 并采用免疫组化检测了EZHE2和VEGF蛋白的表达情况及其与患者临床特征的关系.

目的

探讨EZH2和VEGF在CRC中的表达、突变情况及其与患者临床病理特征和预后的关系.

方法

首先在TCGA数据库中比较*EZH2*和*VEGF*基因mRNA在肠癌患者癌和癌旁组织中的表达, 同时分析*EZH2*和*VEGF*基因的突变情况; 采用STRING数据库建立EZH2和VEGF基因表达网络并筛选网络中的关键基因. 根据EZH2和VEGF在肿瘤组织中的表达分为高低表达组, Cox回归模型Log-rank检验比较高低表达组患者总生存和无疾病进展生存是否存在差异. 同时选取80例肠癌手术患者, 留取患者癌组织和癌旁组织, 采用免疫组织化学法检测上述组织中EZH2和VEGF蛋白表达水平.

结果

TCGA数据库显示*EZH2*和*VEGF*基因在CRC组织中的表达水平显著高于对应的正常肠上皮组织($P<0.05$), 而与肠癌患者的临床分期并无明显相关性($P>0.05$); *EZH2*和*VEGF*基因在人肠癌中的突变率分别为1.5%和1.9%, 且EZH2和VEGF不同突变组织中mRNA表达水平存在明显差异. 网络中共有22个蛋白, 各蛋白平均相互作用指数为10.5, 区域聚集指数为0.8, 各蛋白富集明显($P<0.01$). Cytohubb软件筛选出*EZH2*, *DNMT1*, *HDAC2*, *YY1*和*SUZ12*为网络中的关键基因; EZH2和VEGF高低表达与患者总生存期均无相关性($P>0.05$), 而VEGF高表达组患者无疾病进展生存期显著低于低表达组(HR = 1.8, $P<0.05$). 免疫组化显示, EZH2和VEGF在肠癌组织中的阳性表达率均显著高于癌旁组织 ($P<0.01$). EZH2阳性表达与肠癌肿瘤直径、分化程度和Duke分期有关($P<0.05$). 而VEGF阳性表达与肠癌患者分化程度和Duke分期存在相关性($P<0.05$).

结论

EZH2和VEGF在肠癌组织中呈现明显上调表达和突变, 其高表达与肿瘤大小、分会程度和Duke分期有关, 并可作为肠癌预后的潜在分子标志物.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠癌; *EZH2*基因; *VEGF*基因; 预后; 免疫组化

核心提要: *zeste*基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, *EZH2*)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, *VEGF*)基因mRNA在肠癌组织中的表达水平明显高于癌旁正常组织. EZH2蛋白阳性表达与肠癌肿瘤直径、分化程度和Duke分期有关(P<0.05). 而VEGF蛋白阳性表达与肠癌患者分化程度和Duke分期有关(P<0.05). EZH2和VEGF有望成为肠癌预后的潜在分子标志物.

于立刚, 陈素琴, 毛国良. EZH2和VEGF在结直肠癌中的表达其与患者预后关系生物信学分析及验证. 世界华人消化杂志 2020; 28(5): 155-166
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i5/155.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i5.155

0 引言

肿瘤流行病学数据显示, 美国每年结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)发病人数为15万例左右, 死亡人数约为5万[1]. 我国尚无结直肠肿瘤确切的流行病学数据, 但各个地方的结直肠流行病学研究提示近年来其发病率呈现出上升趋势[2]. 早期行CRC根治术的患者预后较好, 而晚期患者预后较差[3,4]. 目前, 关于CRC预后的相关因素研究认为, 患者TNM分期是预后的独立因素. 同时, 近年来随着分子生物学技术的不断进步, 结直肠的恶性生物学行为调控机制逐渐明晰, 它是一个涉及多基因多步骤的分子生物调控过程[5], 在此过程中, 多种蛋白因子参与其中包括*zeste*基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, *EZH2*)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, *VEGF*)等[6]. *EZH2*基因是果蝇*zeste*基因增强子的人类同源物, 是PcG(Polycomb Group)基因家族的重要成员之一. EZH2能够促进细胞增殖、肿瘤细胞扩散, 在多种肿瘤组织中高表达, 与肿瘤恶性程度和患者预后密切相关. 而肿瘤的浸润和转移与血管生成密切相关. VEGF是肿瘤血管生成的重要因子, 其表达水平与肿瘤微血管生成有关. 在本研究中, 我们首先采用生物信息学方法, 分析*EZH2*和*VEGF*基因在肠癌中的表达和突变情况及其与患者预后的关系, 并采用免疫组化对上述生物信息结果进行验证.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 *EZH2*和*VEGF*基因生物信息学分析: 首先在TCGA数据库中比较*EZH2*和*VEGF*基因mRNA在肠癌患者癌组和癌旁组织中的表达, 同时分析*EZH2*和*VEGF*基因的突变情况. STRING数据库(http://string-db.org/cgi/input.pl)[7]对EZH2和VEGF及相互作用基因进行网络分析, 物种选择人, 作用蛋白不少于20个, 相互作用关系置信度大于0.7. 根据*EZH2*和*VEGF*基因mRNA表达中位数将肠癌分为高低表达组, Cox回归模型Log-rank检验比较高低表达组肠癌患者总生存和无疾病进展生存是否存在差异, 并计算风险比(hazard ratio, HR).

1.1.2 EZH2和VEGF功能富集和蛋白-蛋白相互作用网络构建: 采用基因本体论(gene ontology, GO)对*VEGF*和*EZH2*基因和相关蛋白进行功能富集, 包括细胞组分, 分子功能和生物学过程3个层面[8]. 同时利用STRING数据库构建相互作用蛋白网络构建条件为置信度大于0.5[9].

1.1.3 EZH2和VEGF共表达分析: 在TCGA数据库中, 依据与*EZH2*和*VEGF*基因共表达关系, 对与*EZH2*和*VEGF*基因存在相关性的基因进行聚类. 同时选取正相关和负相关表达最为明显的2个基因进行分析, 计算spearman相关系数.

1.1.4 组织标本留取及仪器试剂: 回顾性研究我院2015-01/2019-06收治的80例CRC患者的蜡块癌和癌旁组织标本. 患者纳入标准: 患者病理明确诊断为CRC; 术前未接受新辅助治疗; 无合并其他系统恶性肿瘤; 患者组织标本获取经患者或家属同意并签订知情同意书. 排除标准: 患者CRC诊断不明确; 术前接受新辅助化疗或生物治疗; 合并其他系统恶性肿瘤; 临床病理自理不完整者. 本项目研究经天津市武清区人民医院医学伦理委员会批准. 采用免疫组织化学SP法检测EZH2和VEGF在癌组和癌旁组织中的表达水平及其与患者临床病理特征的关系. EZH2和VEGF单克隆抗体(鼠抗人, 一抗), 拟购自美国cell signaling公司; 鼠抗兔HRP(二抗)抗体, 购自美国sigma公司; PBS缓冲液, 购自武汉博士德生物工程有限公司.

1.2 方法 EZH2和VEGF免疫组化检测: 组织标本处理及免疫组化操作: (1)脱蜡水化, 将组织切片置于二甲苯中浸泡10 min, 无水乙醇浸泡5 min, 95%, 80%和79%乙醇各浸泡5 min; (2)抗原修复, 水浴锅加入0.01 mol/L枸橼酸钠至95 ℃, 放入切片15 min; (3)免疫组织化学染色, 按操作指南逐步脱蜡水化、抗原修复、滴加一抗和二抗, 然后显色, 最终封片镜检.

统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行统计学处理, 计数资料采用率表示, 组间比较采用χ^2检验; 生存分析采用风险比例模型Log-rank检验, 多因素生存分析采用Cox回归模型, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 EZH2和VEGF在CRC中的表达 TCGA数据库显示, *EZH2*和*VEGF*基因在CRC组织中的表达水平显著高于对应的正常肠上皮组织(P<0.05), 而*EZH2*和*VEGF*基因表达水平与肠癌患者的临床分期并无明显相关性(P>0.05)(图1).

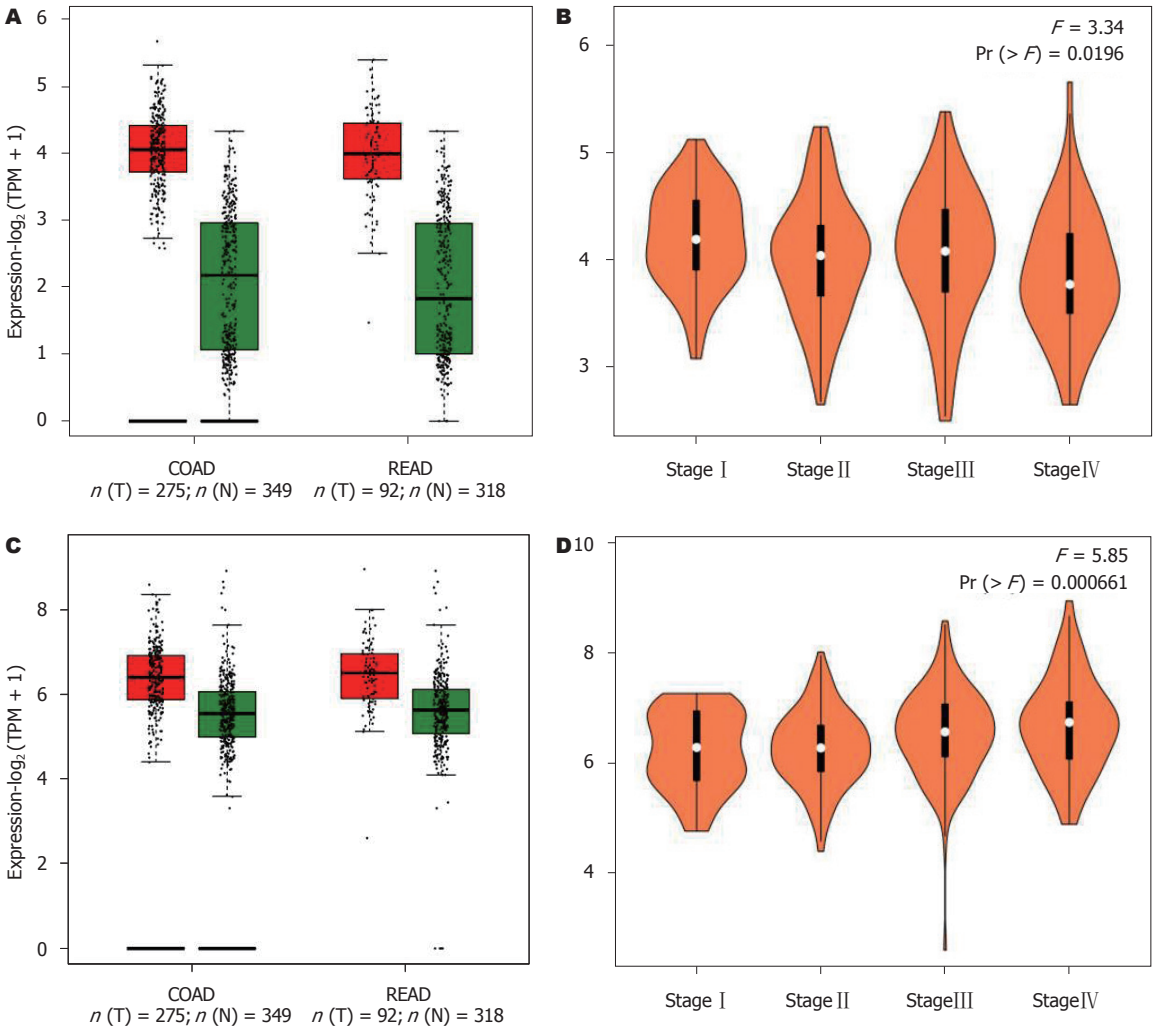


图 1　EZH2和VEGF在结直肠癌中的表达及其与患者临床分期的关系. A: *EZH2*基因mRNA在肠癌患者癌和癌旁组织中的比较; B: *EZH2*基因mRNA在不同临床分期肠癌患者中的比较; C: *VEGF*基因mRNA在肠癌患者癌组织和癌旁组织中的比较; D: *VEGF*基因mRNA在不同临床分期肠癌患者中的比较. EZH2: *zeste*基因增强子同源物2; VEGF: 血管内皮生长因子.

2.2 EZH2和VEGF功能富集 *EZH2*和*VEGF*基因生物学过程、细胞成分和分子功能主要分别富集于细胞增殖调控、ESC/E(Z)复合体和血管内皮生长因子激活受体活性(表1).

2.3 *EZH2*和*VEGF*基因突变分析 *EZH2*和*VEGF*基因在人肠癌中的突变率分别为1.5%和1.9%, 且EZH2和VEGF不同突变组织中期mRNA表达水平存在明显差异(图2).

2.4 EZH2和VEGF相互作用网络分析 EZH2和VEGF构建相互作用蛋白网络, 网络中共有22个蛋白, 各蛋白平均相互作用指数为10.5, 区域聚集指数为0.8, 各蛋白富集明显(P<0.01). Cytohubb软件筛选出*EZH2*, *DNMT1*, *HDAC2*, *YY1*和*SUZ12*为网络中的关键基因(图3).

2.5 EZH2和VEGF共表达分析 *EZH2*和*VEGF*基因正负相关表达的基因进行了聚类分析(图4), NCAPG2(r = 0.69, P<0.05)和*PBXIP1*基因(r = -0.22, P<0.05)分别于*EZH2*基因正负相关表达(图5A、B). 而GTPBP2(r = 0.598, P<0.05和PECH与VEGF(r = -0.38, P<0.05)分别于*VEGF*基因正负相关表达(图5C、D).

2.6 EZH2和VEGF表达与患者预后 根据基因在肠癌组织中的表达水平分为高低表达组, 采用Cox回归模型绘制生存曲线, Log-rank检验显示EZH2和VEGF高低表达组与患者总生存期均无相关性(P>0.05), 而VEGF高表达组患者无疾病进展生存期显著低于低表达组(HR = 1.8, P<0.05)(图6).

2.7 EZH2和VEGF表达与临床病理特征关系 EZH2主要表达于肠癌细胞的细胞核, 呈现棕黄色颗粒状(图7). EZH2在肠癌组织中的阳性表达率为63.8%(51/80), 在癌旁组织中的阳性表达率为6.3%(5/80), 癌组织中EZH2阳性表达率显著高于正常肠组织(χ^2 = 58.13, P<0.01). VEGF表达于细胞质表达, VEGF在肠癌患者肿瘤组织中的阳性表达率为60.0%(48/80), 高于癌旁组织26.5%(21/80), 差异有统计学意义(χ^2 = 18.58, P<0.01).

表 1 *EZH2*和*VEGF*基因相关生物学功能富集

基因功能	基因计数	背景基因	*P*值
生物血过程			
细胞增殖调控	18	1594	3.47E−13
细胞增殖的正调控	15	878	1.03E−12
基因表达的负调控, 表观遗传	9	117	5.19E−12
血管内皮生长因子信号通路	6	16	4.18E−11
基因表达调控, 表观遗传学	10	251	4.18E−11
内皮细胞迁移的正调控	8	96	5.73E−11
上皮细胞增殖的正调控	9	178	8.25E−11
基因表达的负调控	16	1670	1.14E−10
细胞过程的负调控	21	4454	1.51E−10
细胞成分			
ESC/E(Z)复合体	7	11	4.42E−15
PCG蛋白复合物	8	33	5.02E−15
染色质	10	489	1.86E−09
核染色质	9	333	1.86E−09
swi/snf超家族型配合物	6	67	3.98E−09
含蛋白质复合物	17	4792	3.34E−06
Esc/E(Z)复合体	7	11	4.42E−15
分子功能			
血管内皮生长因子激活受体活性	5	7	1.93E−10
RNA聚合酶 II 近端启动子序列特异性DNA结合	9	457	9.52E−08
序列特异性DNA结合	11	1047	2.46E−07
蛋白酪氨酸激酶活性	6	180	9.92E−07
催化活性, 作用于蛋白质	13	2176	1.43E−06
组蛋白脱乙酰酶活性	4	39	2.35E−06
组蛋白脱乙酰酶结合	5	110	2.35E−06
启动子特异性染色质结合	4	43	2.42E−06

EZH2阳性表达与患者性别、年龄、肿瘤发生部和肿瘤直径无明显相关性(P>0.05), 而EZH2阳性表达与肿瘤分化程度和Duke分期有关(P<0.05). VEGF阳性表达与肠癌患者分化程度和Duke分期存在相关性(P<0.05), 而与其他病理特征无关(表2).

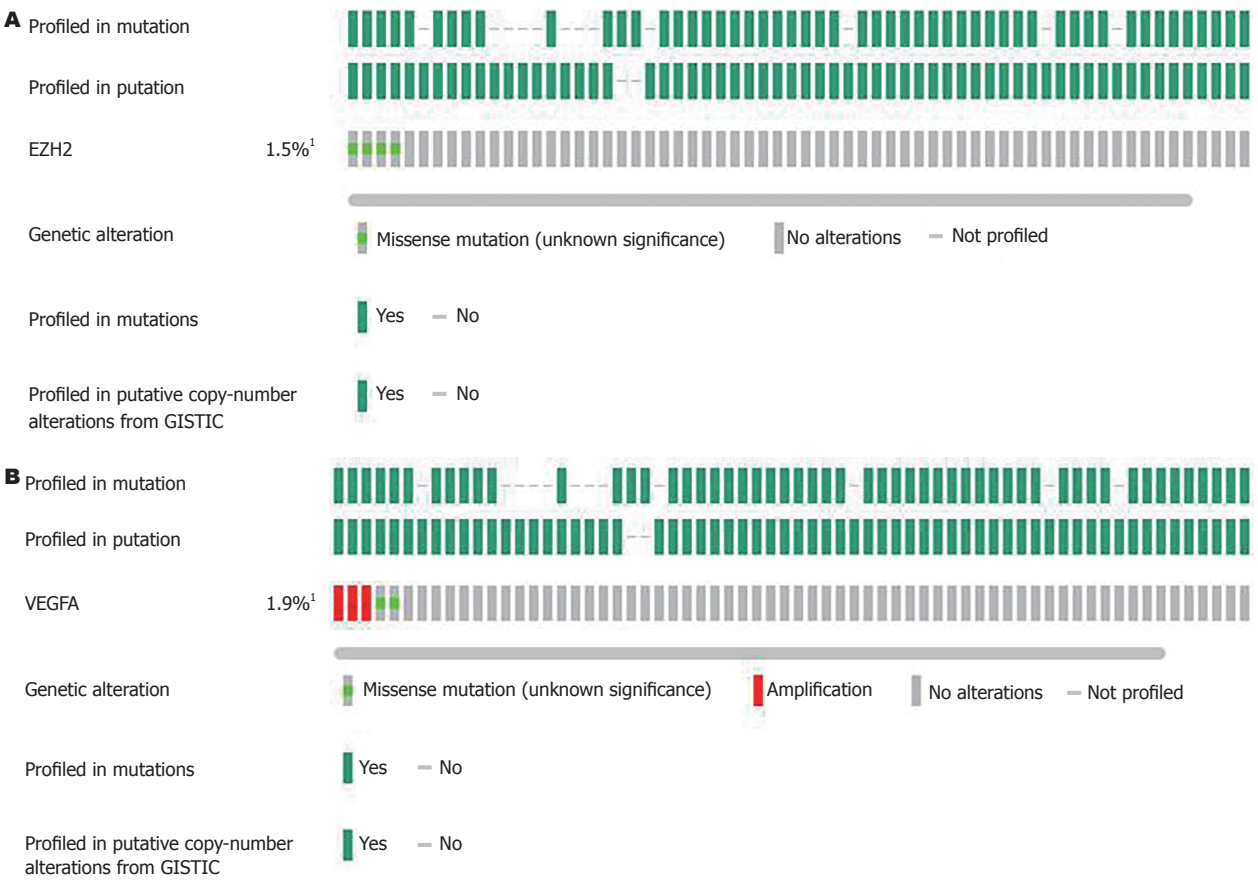
3 讨论

EZH2为果蝇*zeste*基因增强子同源物2, 在多种肿瘤的发生发展中起到重要作用. 该基因的异常表达可能与多种实体肿瘤的恶性表型有关[8]. EZH2是1996年初Hobert等采用酵母双杂交系统方法发现的一个新基因, 当时命名为ENX-1. 它在体内和体外都能和Vav相互作用, 是果蝇*zeste*基因增强子[E(z)]的人类同源物. 在人类*EZH2*基因定位于人7染色体3带5区, 为多梳蛋白复合体PcG(Polycomb group)家族重要成员之一. 既往研究发现, EzH2表达产物可以促进肿瘤细胞增殖及扩散, 在多种恶性肿瘤如前列腺癌、膀胱癌、乳腺癌、肝癌、胃癌等肿瘤中呈现异常表达[9-12]. 但关于EZH2与结肠癌的关系研究较少, 其与结肠癌发生、发展、侵袭转移等生物学行为之间的关系并不是十分清楚.

VEGF是1989年Ferrarra首先发现并报道的, VEGF分子量在34-45 KD之间, 研究显示它属于血小板衍生生长因子家族的一员,在人体和动物体内的各种组织均有广泛的分布, 不仅是生理组织, 在肿瘤等病理组织中, 也有大量的血管内皮生长因子分布[13,14]. VEGF是一种能产生多种生物学效应、功能强大的细胞因子, 对肿瘤发生发展影响最大的功能就是促进血管内皮细胞有丝分裂, 故将其命名成血管内皮细胞生长因子[15,16]. 目前发现的VEGF亚型有VEGF-A、VEGF–B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、胎盘生长因子(placenta growth factor, PIGF). VEGF家族中, VEGF-A 是主要的血管生长因子, 对于血管内皮的生长起着主要作用, 所以对它的研究也最为成熟, 虽然如此, 对于VEGF-A的作用原理当前仍未研究透彻, 如今, 血管内皮生长因子已经

表 2　EZH2和VEGF蛋白表达与肠癌临床病理特征之间的相关性

分组特征	*n* = 80	EZH2		*P*值	VEGF		*P*值
		阳性(*n* = 51)	阴性(*n* = 29)		阳性(*n* = 48)	阴性(*n* = 32)	
性别				0.72			0.86
男	49	32	17		30	20	
女	31	19	12		18	13	
年龄(岁)				0.79			0.62
<50	25	16	9		14	11	
≥50	55	35	20		34	21	
肿瘤部位				0.29			0.17
结肠	35	26	9		24	11	
直肠	45	25	20		24	21	
肿瘤直径(cm)				0.01			0.23
>5	34	27	7		23	11	
≤5	46	24	22		25	21	
分化程度				0.03			<0.001
高/中分化	12	11	1		12	0	
低/未分化	68	40	28		36	32	
Duke分期							0.04
A/B期	45	20	25	<0.001	22	23	
C/D期	35	31	4		25	10	



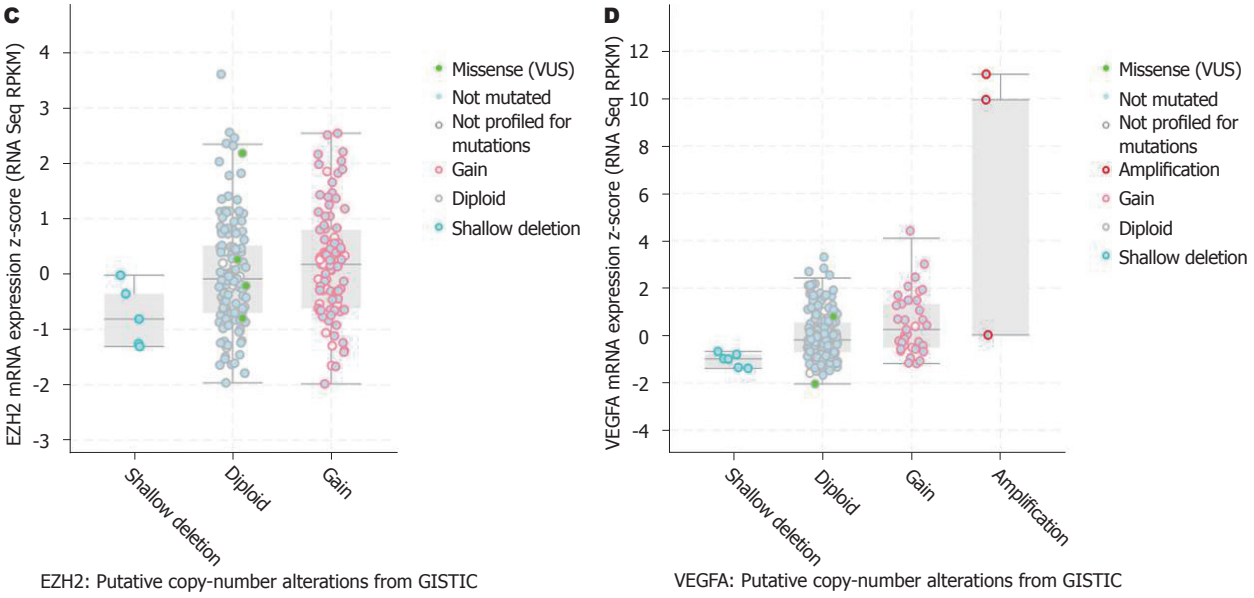


图 2 ***EZH2*和*VEGF*基因突变分析**. A: *EZH2*基因在肠癌中的突变情况; B: *VEGF*基因在肠癌中的突变情况; C: *EZH2*基因不同突变组织中表达水平比较; D: *VEGF*基因不同突变组织中表达水平比较. [1]突变明显; EZH2: *zeste*基因增强子同源物2; VEGF: 血管内皮生长因子; VEGFA: 血管内皮生长因子A.

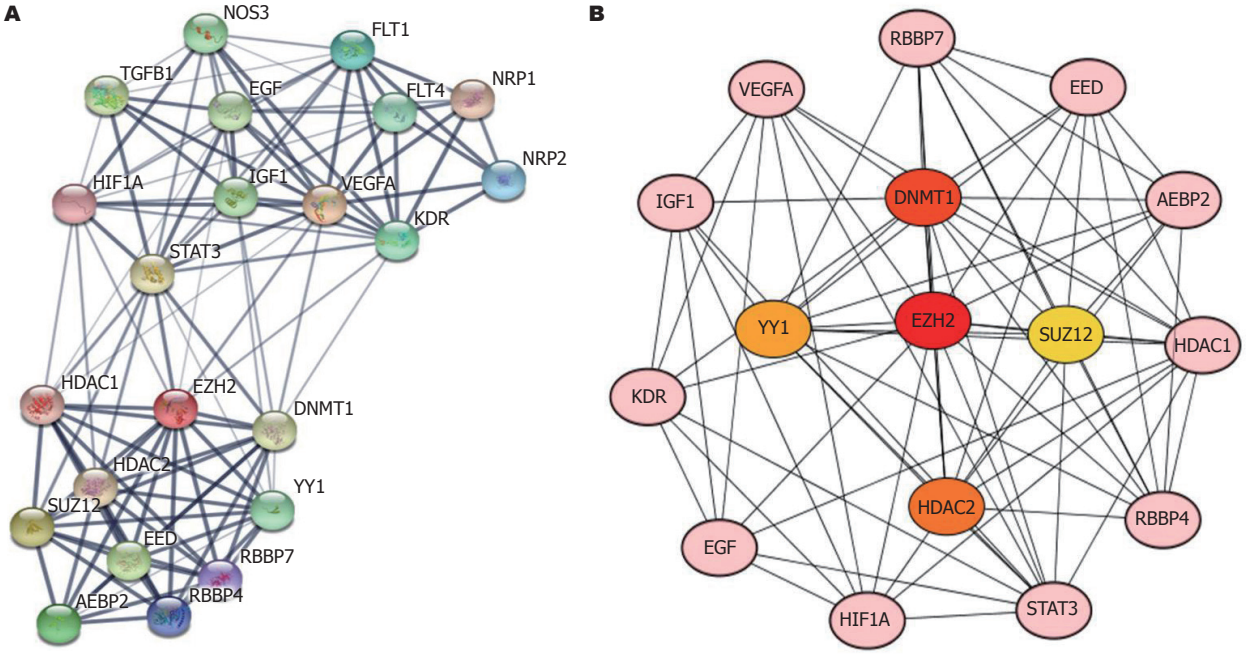
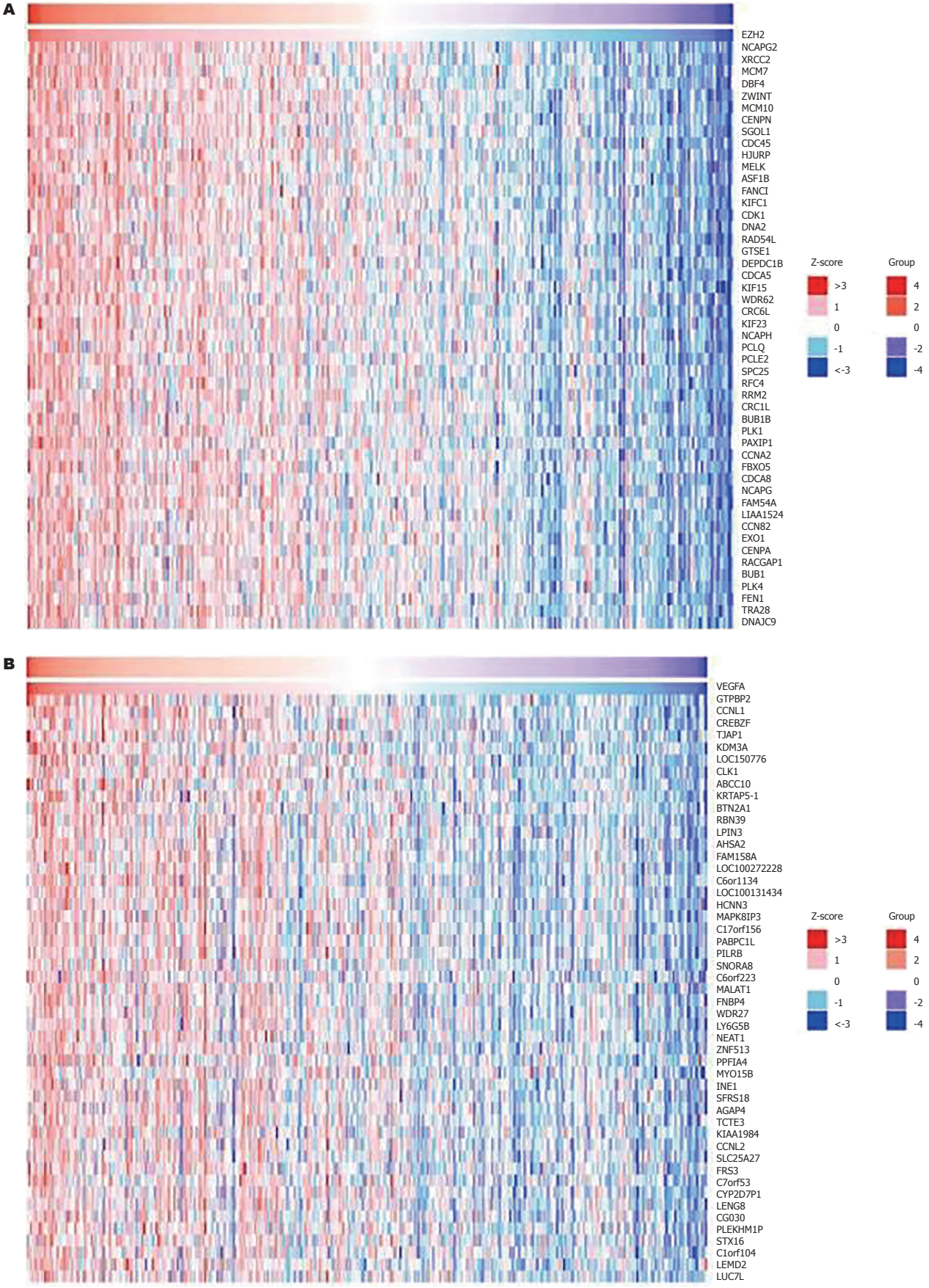


图 3 **EZH2和VEGF相互作用网络**. A: STRING数据库中EZH2和VEGF相互作用网络; B: 网络中的关键基因筛选. EZH2: zeste基因增强子同源物2; VEGF: 血管内皮生长因子; YY1: 阴阳因子1; DNMT1: DNA甲基转移酶1; HDAC2: 组蛋白去乙酰化酶2; SUZ12: 多数蛋白复合体12; IGF1: 胰岛素生长因子1; EGF: 表皮生长因子; HIF1A: 缺氧诱导因子1A; RBBP4: 视网膜母细胞瘤结合蛋白4; HDAC1: 组蛋白去乙酰化酶1; EED: 胚胎外胚层发育基因; RBBP7: 视网膜母细胞瘤结合蛋白7.

成为研究肿瘤的重要分支, 关于VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E等因子的作用原理也成为当下研究的热点. 肿瘤新生血管的生长并不仅受VEGF的影响, 除此之外, 还有肿瘤转化因子、坏死因子等因素参与其中, 这些因子通过什么原理对肿瘤组织产生影响, 以及他们之间有没有联系, 这些都是医学界尚未解决和清楚的问题, 未来一段时间内, 影响肿瘤组织的细胞因子, 尤其是血管内皮细胞生长因子将会是研究的重点和热点问题[17,18]. VEGF蛋白表达与CRC患者的关系研究报道较少.

在本研究中, 我们首先采用生物信息学方法, 分析*EZH2*和*VEGF*基因在肠癌中的表达和突变情况及其与


A
EZH2
NCAPG2
XRCC2
MCM7
DBF4
ZWINT
MCM10
CENPN
SGOL1
CDC45
HJURP
MELK
ASF1B
FANCI
KIFC1
CDK1
DNA2
RAD54L
GTSE1
DEPDC1B
CDCA5
KIF15
WDR62
CRC6L
KIF23
NCAPH
PCLQ
PCLE2
SPC25
RFC4
RRM2
CRC1L
BUB1B
PLK1
PAXIP1
CCNA2
FBXO5
CDCA8
NCAPG
FAM54A
LIAA1524
CCN82
EXO1
CENPA
RACGAP1
BUB1
PLK4
FEN1
TRA28
DNAJC9
Z-score
>3
1
0
-1
<-3
Group
4
2
0
-2
-4
B
VEGFA
GTPBP2
CCNL1
CREBZF
TJAP1
KDM3A
LOC150776
CLK1
ABCC10
KRTAP5-1
BTN2A1
RBN39
LPIN3
AHSA2
FAM158A
LOC100272228
C6or1134
LOC100131434
HCNN3
MAPK8IP3
C17orf156
PABPC1L
PILRB
SNORA8
C6orf223
MALAT1
FNBP4
WDR27
LY6G5B
NEAT1
ZNF513
PPFIA4
MYO15B
INE1
SFRS18
AGAP4
TCTE3
KIAA1984
CCNL2
SLC25A27
FRS3
C7orf53
CYP2D7P1
LENG8
CG030
PLEKHM1P
STX16
C1orf104
LEMD2
LUC7L
Z-score
>3
1
0
-1
<-3
Group
4
2
0
-2
-4

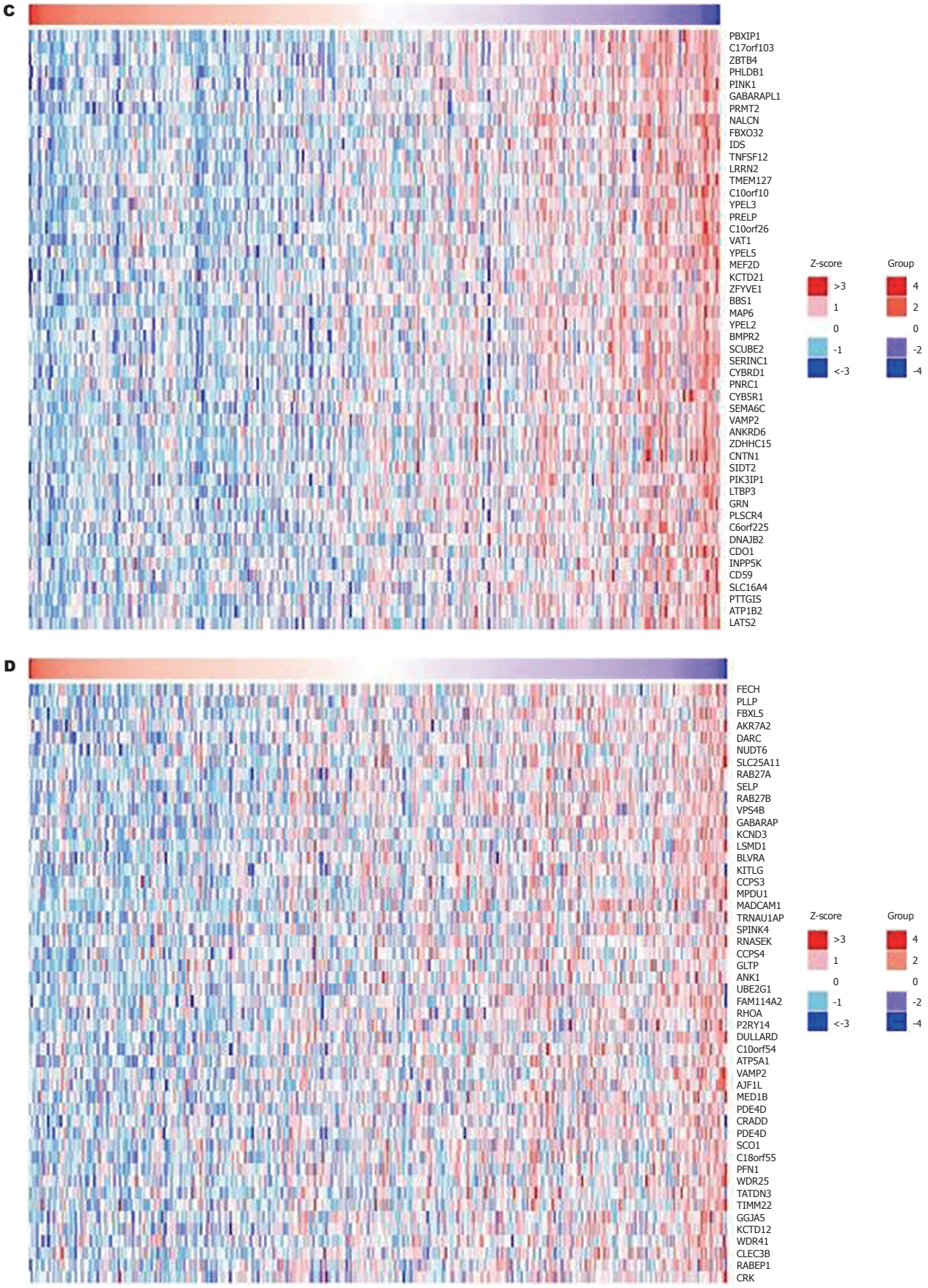


图 4 *EZH2*和*VEGF*及其相关基因共表达分析. A: *EZH2*正相关表达基因; B: *EZH2*负相关表达基因; C: *VEGF*正相关表达基因; D: *VEGF*负相关表达基因. EZH2: *zeste*基因增强子同源物2; VEGF: 血管内皮生长因子.

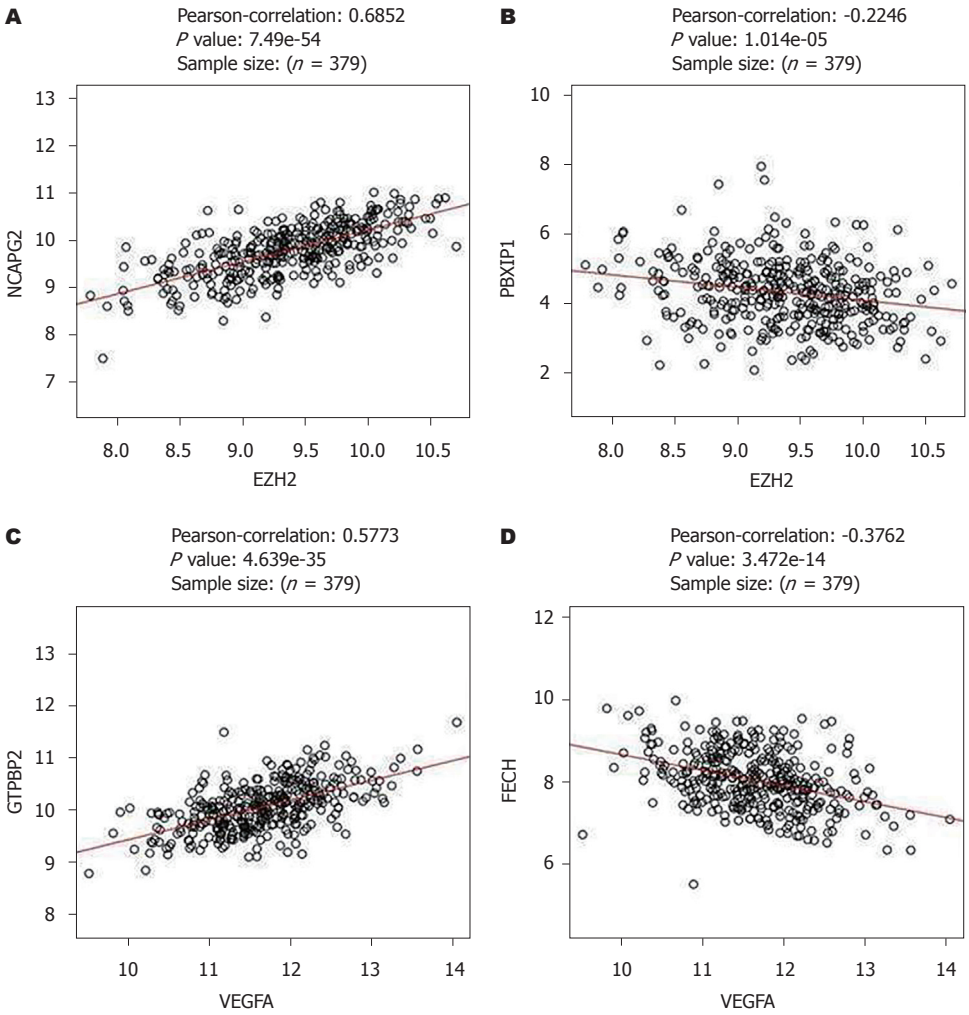


图 5　EZH2和VEGF正负相关表达基因. A: EZH2正相关表达基因; B: EZH2负相关表达基因; C: VEGF正相关表达基因; D: VEGF负相关表达基因. EZH2: *zeste*基因增强子同源物2; VEGF: 血管内皮生长因子; NCAPG2: 非染色体结构维护凝缩蛋白I复合体G亚基2; GTPBP2: GTD连接蛋白2.

患者预后的关系. 并采用免疫组对上述生物信息结果进行验证. 生物信息分析结果显示, 肠癌组织中EZH2和VEGF表达水平均高于对应的正常肠黏膜上皮, 提示*EZH2*和*VEGF*基因在肠癌的发生发展中可能发挥了重要作用. 同时, 我们入组的80例肠癌患者免疫组化也显示肠癌组织中EZH2和VEGF蛋白阳性表达率显著高于正常肠黏膜, 与生物信息分析结果一致. TCGA数据库中, *EZH2*和*VEGF*基因均存在明显的突变, 且不同突变组中基因拷贝数存在差异, 说明EZH2和VEGF表达水平可能与突变类型存在一定的关联.

根据基因在肠癌组织中的表达水平分为高低表达组, 采用Cox回归模型绘制生存曲线, Log-rank检验显示EZH2和VEGF高低表达组与患者总生存期均无相关性(P>0.05), 而VEGF高表达组患者无疾病进展生存期显著低于低表达组(HR = 1.8, P<0.05). 说明VEGF高表达患者预后不良, 分析原因可能与VEGF高表达患者肿瘤微血管密度增高, 远处转移风险增加有关. 但其确切分子机制有待进一步评价.

EZH2和VEGF相互作用蛋白网络中, *EZH2*, *DNMT1*, *HDAC2*, *YY1*和*SUZ12*基因为关键基因, 上述基因大多参与肿瘤的分裂增殖和侵袭转移生物学过程. 进一步的生存分析认为, *VEGF*基因高表达患者无疾病进展生存期较短, 其高表达是肠癌患者预后不良的危险因素, 并有望成为肠癌预后的分子标志物.

文章亮点

实验背景

文献报道EZH2和VEGF在多种实体肿瘤中高表达并与肿瘤的发生、发展及恶性生物学行为有关. EZH2和VEGF在结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)中的表达及其与患者临床病理特征及预后关系不明.

实验动机

本研究通过生物信息学方法探讨EZH2和VEGF在CRC中低表达、相关信号通路及与患者预后的关系. 同时采

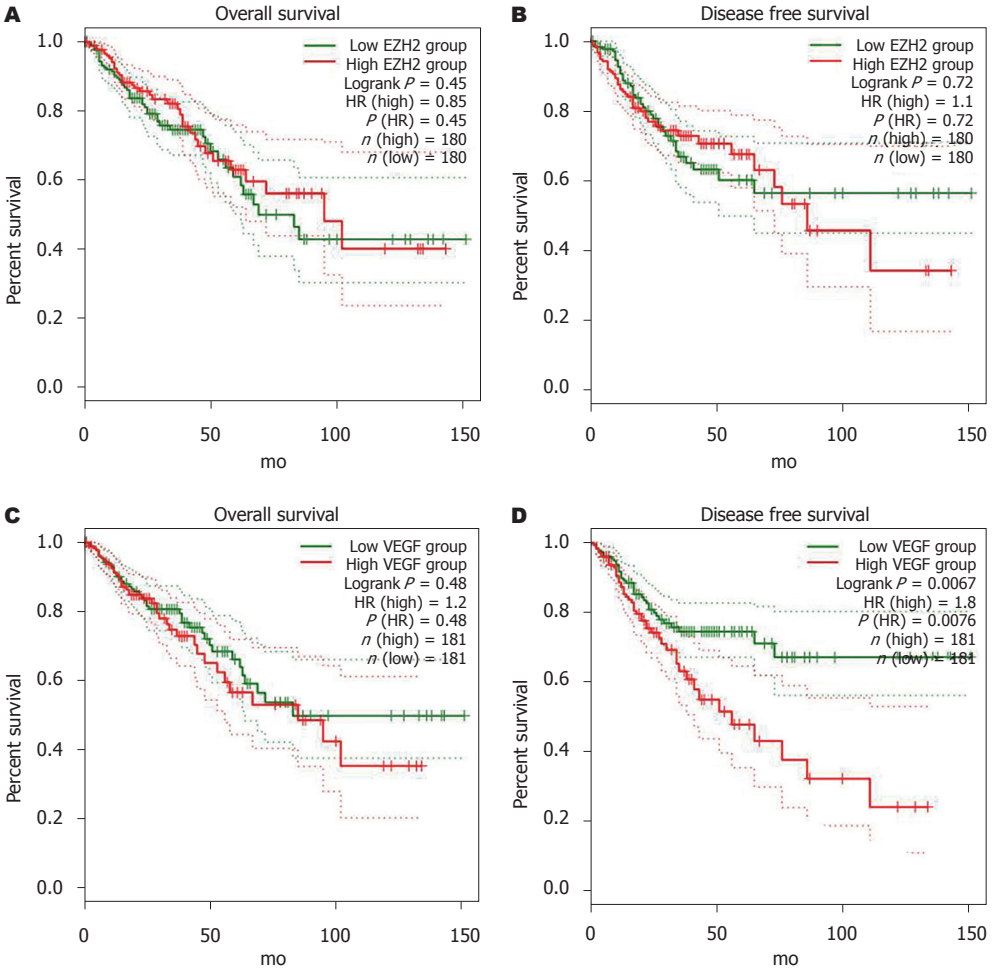


图 6　EZH2和VEGF表达与患者预后关系生存曲线. A: EZH2表达与肠癌患者总生存关系; B: EZH2表达与肠癌患者无疾病进展生存关系; C: VEGF表达与肠癌患者总生存关系; D: VEGF表达与肠癌患者无疾病进展生存关系. EZH2: *zeste*基因增强子同源物2; VEGF: 血管内皮生长因子; HR: 风险比.

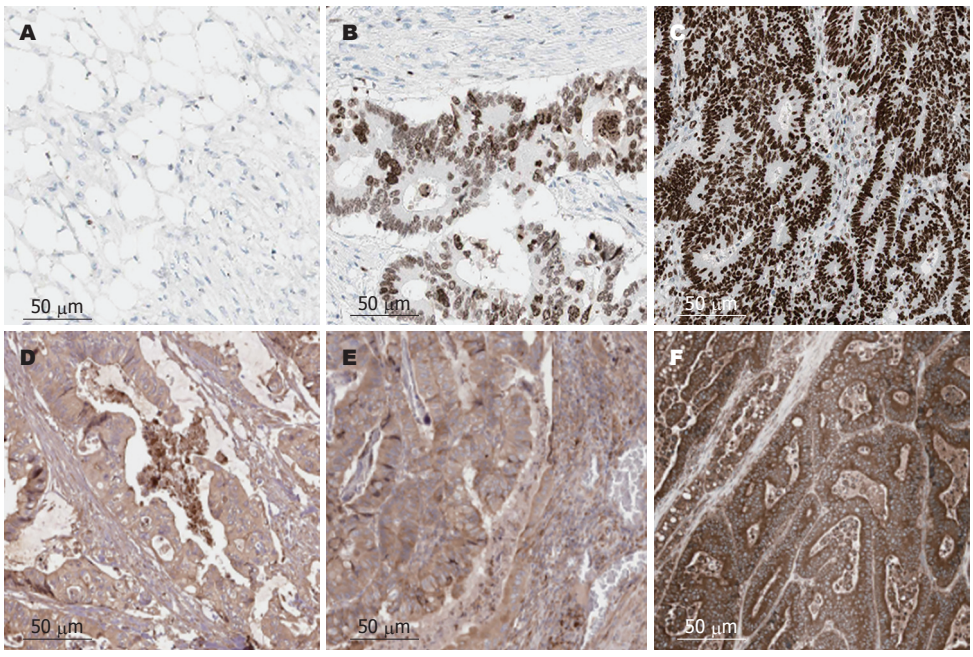


图 7　EZH2在肠癌中的表达. A: EZH2阴性表达; B: EZH2弱阳性表达; C: EZH2强阳性表达; D: VEGF阴性表达; E: VEGF弱阳性表达; F: VEGF强阳性表达. ×200. EZH2: *zeste*基因增强子同源物2; VEGF: 血管内皮生长因子.

用免疫组织化学法验证EZH2和VEGF蛋白表达水平与CRC患者临床病理特征的关系, 佐证生物信息分析结果.

实验目标

探讨EZH2和VEGF在CRC中表达及与患者临床病理和预后的关系, 判断其作为CRC预后分子标志物的可行性.

实验方法

在TCGA数据库中比较*EZH2*和*VEGF*基因mRNA在肠癌患者癌和癌旁组织中的表达.构建*EZH2*和*VEGF*基因表达网络并筛选网络中的关键基因.比较EZH2和VEGF高低表达组患者总生存和无疾病进展生存是否存在差异.采用免疫组织化学法检测上述组织中EZH2和VEGF蛋白表达水平及其与患者临床病理特征的关系.

实验结果

EZH2和VEGF在CRC组织中的表达水平上调($P<0.05$). VEGF高表达组患者无疾病进展生存期显著低于低表达组(HR = 1.8, $P<0.05$). EZH2和VEGF蛋白在肠癌组织中的阳性表达率均显著高于癌旁组织($P<0.01$). EZH2阳性表达与肠癌肿瘤直径、分化程度和Duke分期有关($P<0.05$). 而VEGF阳性表达与肠癌患者分化程度和Duke分期存在相关性($P<0.05$).

实验结论

*EZH2*和*VEGF*基因mRNA在肠癌组织中的表达水平明显高于癌旁正常组织, 且上述基因编码蛋白表达水平与患者的肿瘤直径、分化程度和Duke分期有关.

展望前景

EZH2和VEGF有望成为肠癌预后的潜在分子标志物.

4 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]

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

3 杨洁, 王晨, 徐庆春, 王振宇, 潘刘奎, 吴军. 结直肠癌患者术前NLR、PLR、PDW与其预后的关系. 山东医药 2018; 58: 66-68 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.24.018]

4 宋蒨, 石红建, 任景丽, 黄优华, 徐强, 孙钟武, 张中平. 散发性结直肠癌组织MMR蛋白表达变化及其与患者临床病理参数和预后的关系. 山东医药 2018; 58: 73-75 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.08.021]

5 Xiong Y, Wang Y, Tiruthani K. Tumor immune microenvironment and nano-immunotherapeutics in colorectal cancer. *Nanomedicine* 2019; 21: 102034 [PMID: 31207314 DOI: 10.1016/j.nano.2019.102034]

6 Li S, Peppelenbosch MP, Smits R. Bacterial biofilms as a potential contributor to mucinous colorectal cancer formation. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1872: 74-79 [PMID: 31201828 DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.05.009]

7 Hoffmann R, Valencia A. A gene network for navigating the literature. *Nat Genet* 2004; 36: 664 [PMID: 15226743 DOI: 10.1038/ng0704-664]

8 Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer. *Nat Med* 2016; 22: 128-134 [PMID: 26845405 DOI: 10.1038/nm.4036]

9 Knudsen ES, Dervishaj O, Kleer CG, Pajak T, Schwartz GF, Witkiewicz AK. EZH2 and ALDH1 expression in ductal carcinoma in situ: complex association with recurrence and progression to invasive breast cancer. *Cell Cycle* 2013; 12: 2042-2050 [PMID: 23759596 DOI: 10.4161/cc.25065]

10 Yang YA, Yu J. EZH2, an epigenetic driver of prostate cancer. *Protein Cell* 2013; 4: 331-341 [PMID: 23636686 DOI: 10.1007/s13238-013-2093-2]

11 Yoo KH, Hennighausen L. EZH2 methyltransferase and H3K27 methylation in breast cancer. *Int J Biol Sci* 2012; 8: 59-65 [PMID: 22211105 DOI: 10.7150/ijbs.8.59]

12 Chase A, Cross NC. Aberrations of EZH2 in cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2613-2618 [PMID: 21367748 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2156]

13 Penland SK, Goldberg RM. Combining anti-VEGF approaches with oxaliplatin in advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4 Suppl 2: S74-S80 [PMID: 15479483 DOI: 10.3816/ccc.2004.s.012]

14 Díaz-Rubio E, Schmoll HJ. Introduction. Critical role of anti-angiogenesis and VEGF inhibition in colorectal cancer. *Oncology* 2005; 69 Suppl 3: 1-3 [PMID: 16301829 DOI: 10.1159/000088477]

15 Carrato A, Gallego-Plazas J, Guillen-Ponce C. Anti-VEGF therapy: a new approach to colorectal cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 1385-1396 [PMID: 17069524 DOI: 10.1586/14737140.6.10.1385]

16 Wilson RH. Novel therapeutic developments other than EGFR and VEGF inhibition in colorectal cancer. *Oncologist* 2006; 11: 1018-1024 [PMID: 17030644 DOI: 10.1634/theoncologist.11-9-1018]

17 Martinelli E, Troiani T, Morgillo F, Orditura M, De Vita F, Belli G, Ciardiello F. Emerging VEGF-receptor inhibitors for colorectal cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013; 18: 25-37 [PMID: 23216053 DOI: 10.1517/14728214.2013.749856]

18 Hansen TF, Jakobsen A. Clinical implications of genetic variations in the VEGF system in relation to colorectal cancer. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1681-1693 [PMID: 22118052 DOI: 10.2217/pgs.11.118]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年3月8日; 28(5): 167-171

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i5.167

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

自我效能对某医院胃癌化疗患者健康素养与生活质量间的中介效应及调节效应

童肖君

童肖君, 浙江省义乌市中心医院肿瘤二科 浙江省义乌市 322000

童肖君, 副主任护师, 主要从事临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由童肖君独立完成.

通讯作者: 童肖君, 副主任护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院肿瘤二科. tongxiaojunyiwu@126.com

收稿日期: 2020-01-18
修回日期: 2020-02-13
接受日期: 2020-02-25
在线出版日期: 2020-03-08

Mediating and regulating effects of self-efficacy on health literacy and quality of life in patients with gastric cancer undergoing chemotherapy

Xiao-Jun Tong

Xiao-Jun Tong, The Second Department of Oncology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Jun Tong, Co-chief Nurse , The Second Department of Oncology, Yiwu Central Hospital, No. 669, Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. tongxiaojunyiwu@126.com

Received: 2020-01-18
Revised: 2020-02-13
Accepted: 2020-02-25
Published online: 2020-03-08

Abstract

BACKGROUND

Quality of life and health literacy are the main factors influencing the quality of life of gastric cancer (GC) patients. The purpose of this study was to investigate the mediating and regulating effects of self-efficacy on health literacy and quality of life in patients with GC.

AIM

To investigate the mediating and regulating effects of self-efficacy on health literacy and quality of life in patients with GC undergoing chemotherapy.

METHODS

One hundred and thirty-six GC patients hospitalized at Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province from January 2018 to November 2019 were selected as the study subjects. The Chinese version of general self-efficacy scale, health literacy scale, and quality of life index of patients with chronic diseases were used for questionnaire survey and statistical analysis.

RESULTS

Self-efficacy score was 22.95 ± 4.65, health literacy score was 85.94 ± 7.56, and quality of life score was 4.84 ± 0.52. Pearson correlation analysis showed that the self-efficacy of GC patients undergoing chemotherapy was positively correlated with health literacy and quality of life (P < 0.05). The mediating effect was analyzed by stratified regression method and three regression equations were established. The results showed that the quality of life and health literacy as well as self-efficacy and health literacy were statistically significant in step 1 and step 2 (P < 0.05). In step 3, self-efficacy was introduced and the influence of health literacy on quality of life was reduced (P < 0.05), indicating that self-efficacy had a partial mediating effect between health literacy and quality of life. The regulating effect analysis was carried out through multiple regression, and the health literacy and self-efficacy were centralized to generate the interaction terms of "health literacy × self-efficacy". The quality of life was taken as the dependent variable, and the health literacy, self-efficacy, and interaction terms were taken as the independent variables for the regression analysis. The results showed that the regression coefficient of "health literacy × self-efficacy" was statistically significant (β' =

0.018, t = 2.725; P < 0.01), and the regulating effect was significant ($\triangle R^2$ = 0.018, P < 0.01).

CONCLUSION

Self-efficacy has mediating and regulating effects on health literacy and quality of life in patients with GC undergoing chemotherapy.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Self-efficacy; Gastric cancer; Chemotherapy; Health literacy; Quality of life; Mediating effect; Regulating effect

Tong XJ. Mediating and regulating effects of self-efficacy on health literacy and quality of life in patients with gastric cancer undergoing chemotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(5): 167-171
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i5/167.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i5.167

摘要

背景

生活质量和健康素养是影响胃癌(gastric cancer, GC)患者生活质量的主要因素之一. 本研究以GC患者为研究对象, 研究自我效能对健康素养及生活质量是否有中介效应和调节效应.

目的

探讨自我效能在GC化疗患者健康素养与生活质量间的中介效应及调节效应.

方法

选择2018-01/2019-11在浙江省义乌市中心医院住院的136例GC化疗患者为研究对象, 采用一般自我效能感量表中文版, 慢性病患者健康素养量表及生活质量指数进行问卷调查, 并统计分析.

结果

患者自我效能得分为22.95分±4.65分, 健康素养得分为85.94分±7.56分, 生活质量得分为4.84分±0.52分. 通过Pearson 相关分析显示, GC化疗患者的自我效能与健康素养和生活质量均呈正相关(P<0.05). 通过分层回归法分析中介效应, 建立3个回归方程. 结果表明, 在第1步、第2步中检验生活质量和健康素养以及自我效能和健康素养均有统计学意义(P<0.05); 在第3步时将自我效能引入, 健康素养对生活质量的影响减少(P<0.05), 由此表明自我效能在健康素养和生活质量间有部分中介作用. 通过多元回归进行调节效应分析, 将健康素养及自我效能进行中心化, 生成“健康素养×自我效能”的交互作用项, 以生活质量为因变量, 分别以健康素养, 自我效能及交互作用项为自变量进行回归分析. 结果表明, “健康素养×自我效能”的回归系数有统计学意义(β' = 0.018, t = 2.725; P<0.01), 且调节效应显著($\triangle R^2$ = 0.018, P<0.01).

结论

自我效能在GC化疗患者健康素养与生活质量间起中介效应及调节效应.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自我效能; 胃癌; 化疗; 健康素养; 生活质量; 中介效应; 调节效应

核心提要: 胃癌是消化系统常见恶性肿瘤之一. 生活质量是评价患者健康素养和医疗护理成效的重要目标之一, 健康素养是影响患者生活质量的主要因素之一. 探讨自我效能对健康素养及生活质量是否有中介效应和调节效应是值得研究的临床课题.

童肖君. 自我效能对某医院胃癌化疗患者健康素养与生活质量间的中介效应及调节效应. 世界华人消化杂志 2020; 28(5): 167-171
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i5/167.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i5.167

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见恶性肿瘤之一, 手术治疗结合化疗是其首选方案, 由于手术后易致患者饮食结构改变, 导致生活质量下降[1,2]. 生活质量是评价患者健康素养和医疗护理成效的重要目标之一, 在临床上可作为肿瘤疾病的终点指标和治疗方案的参考依据, 而健康素养是影响患者生活质量的主要因素之一. 有研究表明[3,4], GC患者的生活质量和自我效能感呈正相关, 而且自我效能对健康素养也有一定的预测作用. 但是三者之间存在何种关系目前临床报道较少, 本研究以GC患者为研究对象, 研究自我效能对健康素养及生活质量是否有中介效应和调节效应, 为进一步提高患者生活质量提供客观依据. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-01/2019-11在浙江省义乌市中心医院住院的136例GC化疗患者为研究对象. 其中男性76例, 女性60例; 年龄54-75岁, 平均64.7岁±9.3岁; 病程1-7年, 平均4.2年±2.1年; GC TNM分期: Ⅱ期84例, Ⅲ期52例; 职业: 干部50例, 个体30例, 工人30例, 农民26例; 家庭人均月收入: ≥5000元65例, <5000元71例. 纳入标准: (1)均经过病理组织诊断为GC者; (2)均在我院行手术治疗后化疗者; (3)具有一定的阅读能力, 能独立完成问卷调查;

(4)卡氏功能状态评分>70分; (5)经患者知情同意; (6)经医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)有消化道严重出血, 穿孔及感染等术后并发症者; (2)有精神系统或神经系统疾病者; (3)有严重心肝肾疾病、其他恶性肿瘤和慢性病长期卧床者; (4)有意识障碍, 或语言沟通障碍及严重强迫症者; (5)对调查问卷不能完全理解者; (6)有医疗纠纷的者.

1.2 方法 发放问卷量表, 在填写问卷调查前向患者讲清注意事项和目的、意义, 在填写问卷过程中有不理解或不明白的问题及时给予患者解释, 问卷以无记名方式进行调查. 要求患者24 h内完成, 并回收量表. 具体量表如下: (1)一般自我效能感量表中文版[5]: 该量表共10个条目, 采用Likert 4级评分法, 从“完全不符合”到“完全符合”分别赋分1-4分, 得分越高自我效能水平越高. 该量表Cronbach's α系数 = 0.843; (2)健康素养量表[6]: 该量表包括信息获取能力(9个条目), 交流互动能力(9个条目), 改善健康意愿(4个), 经济支持意愿(2个条目)4个维度, 共24个条目, 采用Likert 5级评分法, 从“几乎无法做到”至“没有任何困难”分别计1-5分, 总分120分. 分数越高健康素养水平越高. 该量表Cronbach's α系数 = 0.857; (3)生活质量量表[7] 该量表包括日常生活状况, 活动能力, 生活感受, 健康感受和家庭支持共5项, 每项设3个选项, 分别计0、1、2分, 总分0-10分, 分数越高生活质量越好. 本次发放问卷136份, 回收有效问卷128例, 问卷有效回收率为94.12%.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以mean±SD表示,采用*t*检验; 自我效能、健康素养及生活质量间的关系采用Pearson相关分析, 自我效能在健康素养和生活质量间的中介效应和调节效应采用分层回归法. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 GC化疗患者自我效能,健康素养和生活质量分析 患者自我效能得分为22.95分±4.65分, 健康素养得分为85.94分±7.56分, 生活质量得分为4.84分±0.52分(表1).

2.2 GC化疗患者自我效能,健康素养和生活质量之间的相关分析 通过Pearson相关分析显示, GC化疗患者的自我效能与健康素养和生活质量均呈正相关(P<0.05)(表2).

2.3 自我效能在健康素养与生活质量间的中介作用 通过分层回归法分析中介效应, 建立3个回归方程. 结果表明, 在第1步、第2步中检验生活质量和健康素养以及自我效能和健康素养均有统计学意义($P<0.05$); 在第3步时将自我效能引入, 健康素养对生活质量的影响减少($P<0.05$), 由此表明自我效能在健康素养和生活质量间有部分中介作用(表3).

2.4 自我效能在健康素养与生活质量间的调节效应 通过多元回归进行调节效应分析, 将健康素养及自我效能进行中心化, 生成“健康素养×自我效能”的交互作用项, 以生活质量为因变量, 分别以健康素养, 自我效能及交互作用项为自变量进行回归分析. 结果表明, “健康素养×自我效能”的回归系数有统计学意义(β' = 0.018, t = 2.725; $P<0.01$), 且调节效应显著($\triangle R^2 = 0.018$, $P<0.01$)(表4).

3 讨论

本研究结果表明, GC化疗患者自我效能评分较低. 自我效能会随着患者的精神状态和疾病所处的阶段发生不同的变化, GC患者接受手术治疗不仅承受手术创伤的病痛, 而且身体还承受手术时产生的各种应激, 加上患者术后化疗时容易出现胃肠道等不良反应, 使患者缺乏战胜疾病的信心, 导致自我效能降低[8]. 除此, 本研究患者健康素养得分也相对较低, 其中经济支持意愿条目得分较低, 这可能与患者家庭人均月收入低有一定关系, 还有可能与亲戚、朋友及同事在经济上给予的帮助较少有关, 再加上长期药物治疗花费较高, 使患者有一定的经济负担, 健康素养降低, 从而导致生活质量下降. 而患者改善健康意愿条目得分相对较高, 这可能与患者在了解病情后知道健康投入的重要性, 愿意通过各种办法去改善健康问题. 大多数患者愿意通过交流互动方式与其他患者沟通交流, 获取更多的社会支持以帮助提高自身对健康知识的掌握和了解[9]. 所以, 在临床工作中, 医护工作人员要多与患者沟通交流, 给予更多的精神支持, 尽可能满足患者的需求, 及时做好心理疏导, 鼓励患者多参加社会活动, 提高生活质量.

本研究通过Pearson相关分析表明, GC化疗患者的自我效能与健康素养和生活质量均呈正相关($P<0.05$). 自我效能对患者自身潜能的发挥具有决定作用, 自我效能高的患者自我护理能力较强, 患者获取良好的自我护理后又进一步提高患者自我效能, 二者相互影响, 共同促进生活质量的提高[10,11]. 健康素养对患者做事的能力、动机和态度有关, 健康素养高的患者具有较高的动机和能力去获取处理事情的能力, 具有正确的管理措施管理自己以促进身体健康. 有学者研究表明[12,13], 健康素养可能是通过提高患者自我效能, 从而提高自我管理水平和生活质量.

本研究通过分层回归法分析中介效应, 结果表明, 自我效能在健康素养和生活质量间有部分中介作用($P<0.05$). 健康素养不仅影响患者生活质量, 还可通过自我效能影响患者生活质量. 所以健康素养高的患者具有丰富的健康知识和良好的利用健康服务的能力, 愿意去

表 1　胃癌化疗患者自我效能量表、健康素养量表和Spitzer生活质量评分(分, mean ± SD)

量表	条目数	得分	条目均分
一般自我效能量表中文版	10	22.95 ± 4.65	2.29 ± 0.46
慢性病患者健康素养量表	24	85.94 ± 7.56	3.57 ± 0.38
经济支持意愿	2	7.64 ± 1.78	3.72 ± 0.51
信息获得能力	9	33.95 ± 4.58	3.75 ± 0.45
改善健康意愿	4	15.24 ± 2.13	3.65 ± 0.42
交流互动能力	9	27.68 ± 4.47	3.16 ± 0.41
生活质量评分	3	4.84 ± 0.52	1.56 ± 0.28

表 2　胃癌化疗患者自我效能, 健康素养与生活质量的相关性(*r*值)

项目	自我效能	健康素养	生活质量
自我效能	1	–	–
健康素养	0.523[a]	1	–
生活质量	0.457[a]	0.518[a]	1

[a]*P*<0.05; –: 空白栏.

表 3　胃癌化疗患者自我效能在健康素养与生活质量间的中介作用

步骤	因变量	自变量	回归方程	△R^2	*F*值	*P*值
第1步	生活质量	健康素养	y = 0.254*x*+13.89	0.082	12.374	<0.001
第2步	自我效能	健康素养	M = 0.217*x*+65.49	0.039	7.672	0.005
第3步	生活质量	健康素养和自我效能	y = 0.157*x*+0.499*M*+12.95	0.387	29.152	<0.001

y为生活质量; x为健康素养; M为自我效能.

表 4　自我效能在健康素养与生活质量间的调节效应

自变量	偏回归系数	标准误	标准化回归系数	*t*值	*P*值
常数项	19.786	0.007	–	84.783	<0.001
健康素养	0.092	0.083	0.234	4.872	<0.001
自我效能	0.081	0.068	0.238	6.490	<0.001
健康素养×自我效能	0.018	0.042	0.181	2.725	<0.001

改善健康, 以积极的生活状态去生活, 如参与积极的社会活动, 良好的心理治疗和对营养健康知识的掌握等. 除此, 健康素养高的患者社交能力也较强, 与医护工作人员的沟通更有效率, 更能理解医护人员工作的不易, 依从性较高. 所以, 健康素养高的患者更能有效控制疾病的发展, 提高生活质量. 自我效能作为个体对完成特定任务所具有的行为能力的自信程度, 是促使个体形成高水平的健康素养的主要因素之一[14,15]. 健康素养水平高的患者对疾病知识掌握程度较好, 自我行为能力评价较好, 有较强的自信心. 即自我效能高, 并进而通过自我效能提高生活质量. 本研究通过多元回归进行调节效应分析, 结果表明, 自我效能在健康素养与生活质量间具有调节效应. 由此说明, 自我效能对GC化疗患者的健康素养与生活质量具有调节作用, 即自我效能水平高的患者, 健康素养影响患者生活质量减弱, 反之亦然. 可见自我效能对患者具有保护作用.

总之, 自我效能对GC化疗患者健康素养与生活质量具有中介效应及调节效应. 在临床工作中, 医护人员

要注重提高患者自我效能, 增强健康素养和提高生活质量.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见恶性肿瘤之一. 生活质量是评价患者健康素养和医疗护理成效的重要目标之一, 健康素养是影响患者生活质量的主要因素之一. 本研究以GC患者为研究对象, 研究自我效能对健康素养及生活质量是否有中介效应和调节效应, 为进一步提高患者生活质量提供客观依据.

实验动机

探讨自我效能对胃癌化疗患者健康素养及生活质量是否具有中介效应和调节效应.

实验目标

探讨自我效能在GC化疗患者健康素养与生活质量间的中介效应及调节效应.

实验方法

对136例GC化疗患者采用一般自我效能感量表中文版, 慢性病患者健康素养量表及生活质量指数进行问卷调查, 并统计分析.

实验结果

通过Pearson 相关分析, GC化疗患者的自我效能与健康素养和生活质量均呈正相关(P<0.05). 通过分层回归法分析中介效应, 表明自我效能在健康素养和生活质量间有部分中介作用.

实验结论

自我效能在GC化疗患者健康素养与生活质量间起中介效应及调节效应, 值得临床医护人员借鉴和推广.

展望前景

探讨自我效能在GC化疗患者健康素养与生活质量间起中介效应及调节效应是值得研究的课题.

4 参考文献

1 Shen X, Zhu X, Wu Y, Zhou Y, Yang L, Wang Y, Zheng Q, Liu Y, Cong S, Xiao N, Zhao Q. Effects of a psychological intervention programme on mental stress, coping style and immune function in percutaneous coronary intervention patients. *PLoS One* 2018; 13: e0187745 [PMID: 29357358 DOI: 10.1371/journal.pone.0187745]

2 Kapan A, Winzer E, Haider S, Titze S, Schindler K, Lackinger C, Dorner TE. Impact of a lay-led home-based intervention programme on quality of life in community-dwelling pre-frail and frail older adults: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr* 2017; 17: 154 [PMID: 28724351 DOI: 10.1186/s12877-017-0548-7]

3 Sanda B, Vistad I, Sagedal LR, Haakstad LAH, Lohne-Seiler H, Torstveit MK. Effect of a prenatal lifestyle intervention on physical activity level in late pregnancy and the first year postpartum. *PLoS One* 2017; 12: e0188102 [PMID: 29176762 DOI: 10.1371/journal.pone.0188102]

4 Wang Y, Wang P. Perceived stress and psychological distress among chinese physicians: The mediating role of coping style. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15950 [PMID: 31169719 DOI: 10.1097/MD.0000000000015950]

5 纪英, 王倩, 宋萍. 自我效能干预对恶性肿瘤放化疗患者癌痛及生活质量的护理效果. 中国医药导报 2017; 14: 171-174

6 孙浩林. 慢性病病人健康素养量表的研究及其初步应用. 上海: 复旦大学 2012

7 陈建楠, 徐国君, 郭慧芳, 张秀霞. 护理干预对胶质瘤术后放疗患者生活质量、焦虑、抑郁和癌因性疲乏的影响. 中国医科大学学报 2016; 45: 1139-1142 [DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.12.019]

8 方杰, 温忠麟, 梁东梅, 李霓霓. 基于多元回归的调节效应分析. 心理科学 2015; 38: 715-720

9 廖婧, 印义琼, 刘春娟, 文曰. 自我效能感、医学应对方式对实施TACE的肝癌病人生活质量影响的路径分析. 护理研究 2018; 32: 1398-1401 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2018.09.017]

10 刘国英. 自我效能、自我护理联合干预对喉癌患者术后营养状态、生活质量的影响研究. 中国医学创新 2018; 15: 66-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2018.33.018]

11 程春梅, 刘昭君, 范文君, 李春红, 姜丽棋. 自我效能在结肠造口病人自我 护理与生活质量关系中的中介效应. 护理研究 2015; 29: 2024-2026 [DOI: 10.3969/j.issn.10096493.2015.16.037]

12 Jahanlou AS, Alishan Karami N. The effect of literacy level on health related-quality of life, self-efficacy and self-management behaviors in diabetic patients. *Acta Med Iran* 2011; 49: 153-158 [PMID: 21681702]

13 Chen JZ, Hsu HC, Tung HJ, Pan LY. Effects of health literacy to self-efficacy and preventive care utilization among older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 70-76 [PMID: 22672704 DOI: 10.1111/j.1447-0594.2012.00862.x]

14 徐姝娟, 张志云, 汪爱梅, 朱红筠, 汤宏芝, 朱小丽. 自我效能干预对肠造口患者生活质量的影响. 广东医学 2016; 37: 1588-1590

15 闵雪芬. 自我效能干预对冠心病PCI术后患者生活质量的影响. 中华现代护理杂志 2016; 22: 116-119 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2016.01.030]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年3月8日; 28(5): 172-183

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i5.172

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

中药辅助治疗幽门螺杆菌感染的Meta分析

姜立根, 卢增珍, 杨 柳, 刘华一, 蔡玲玲

姜立根, 天津市和平区中医医院 天津市 300050

卢增珍, 天津中医药大学第一附属医院 天津市 300382

杨柳, 刘华一, 天津市中医药研究院附属医院 天津市 300120

蔡玲玲, 北京中医药大学东方医院皮肤科 北京市 100078

姜立根, 主治医师, 中医内科学方向.

基金项目: 中医药继续教育导航工程—继教专委会建设及精品课程制作.

作者贡献分布: 此研究由姜立根、卢增珍及蔡玲玲共同设计; 姜立根、卢增珍及杨柳共同完成文献检索、筛选、全文查找、争议协商、数据提取、数据分析及撰写等工作; 刘华一教授对文献亚组分组分析和结果解释提供帮助.

通讯作者: 蔡玲玲, 副主任医师, 100078, 北京丰台区方庄芳星园一区六号, 北京中医药大学东方医院皮肤科. lingling89159166@126.com

收稿日期: 2020-01-16
修回日期: 2020-02-21
接受日期: 2020-03-03
在线出版日期: 2020-03-08

Efficacy of traditional Chinese medicine as adjunctive treatment for *Helicobacter pylori*: A meta-analysis

Li-Gen Jiang, Zeng-Zhen Lu, Liu Yang, Hua-Yi Liu, Ling-Ling Cai

Li-Gen Jiang, Tianjin Heping District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300050, China

Zeng-Zhen Lu, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300382, China

Liu Yang, Hua-Yi Liu, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China

Ling-Ling Cai, Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Supported by: The Continuing Educational Navigation Engineering of Traditional Chinese Medicine-professonal Committee Building of Continuing Education and the Elaborate Course Making.

Corresponding author: Ling-Ling Cai, Associate Chief Physician, Dermatological Department, Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Number 6 Zone 1, Fangxingyuan Fangzhuang, Fengtai District, Beijing 100078, China. lingling89159166@126.com

Received: 2020-01-16
Revised: 2020-02-21
Accepted: 2020-03-03
Published online: 2020-03-08

Abstract

BACKGROUND

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is a significant risk factor for gastrointestinal diseases, and the eradication of *H. pylori* is a critical measure for many diseases. In recent years, however, the resistance rate of *H. pylori* to antibiotics has increased and the eradication rate of *H. pylori* has decreased. There are many studies on the adjuvant treatment of *H. pylori* infection with traditional Chinese medicine (TCM), but the results on the efficacy are conflicting. It is still unclear whether TCM can improve the eradication rate of *H. pylori*.

AIM

To systematically evaluate the adjunctive role of TCM in *H. pylori* eradication.

METHODS

Databases, including CNKI, CBM, PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library, were searched. Randomized controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of TCM plus Western medicine (triple therapy, quadruple therapy, sequential therapy and so on) and Western medicine alone for *H. pylori* eradication were retrieved. The time was limited to January 1983 to November 2019. Revman 5.3 and Stata 16 statistical software were used for analysis.

RESULTS

Twenty-four articles on RCTs were collected, and their risk of quality deviation and the published offset may be lower. We performed a meta-analysis of these 24 articles, and there was significant heterogeneity between the studies ($P < 0.01$, $I^2 = 59\%$). After excluding the studies with significantly different research methods, there was still significant heterogeneity ($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$). The meta-analysis was done with the random-effects model, which revealed that the efficacy of TCM plus Western medicine was significantly better than that of Western medicine alone [odds ratio (OR) = 1.66, 95% confidence interval (CI): 1.28-2.15, $P < 0.05$]. The eradication rate of *H. pylori* in the combination group was significantly better than that in the Western medicine alone group (OR = 1.94, 95%CI: 1.36-2.75, $P < 0.05$; OR = 1.93, 95%CI: 1.47-2.54, $P < 0.05$). The eradication rates of *H. pylori* in the 7-d subgroup (OR = 2.07, 95%CI: 1.01-4.22, $P = 0.05$), 14-d subgroup (OR = 1.94, 95%CI: 1.54-2.45, $P < 0.05$), syndrome differentiation-based treatment subgroup (OR = 2.19, 95%CI: 1.53-3.14, $P < 0.05$), peptic ulcer subgroup (OR = 2.03, 95%CI: 1.14-3.59, $P < 0.05$), mixed disease subgroup (OR = 1.49, 95%CI: 1.17-1.89, $P < 0.05$), eradication times-nonspecified subgroup (OR = 2.09, 95%CI: 1.58-2.77, $P < 0.05$), decoction type subgroup (OR = 2.54, 95%CI: 1.88-3.43, $P < 0.05$) in the combination group were much better than that of the Western medicine alone group ($P < 0.05$). There was no significant difference ($P > 0.05$) between the other subgroups and the Western medicine alone group. Sensitivity analysis showed the similar results (OR > 1, $P < 0.05$).

CONCLUSION

TCM has certain benefits in the treatment of *H. pylori* infection. There may be more benefits if we select the patients according to the principle of syndrome differentiation, use the decoction, and apply only to patients with peptic ulcer.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Traditional Chinese medicine; *Helicobacter pylori*; Meta-analysis

Jiang LG, Lu ZZ, Yang L, Liu HY, Cai LL. Efficacy of traditional Chinese medicine as adjunctive treatment for *Helicopter pylori*: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(5): 172-183
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i5/172.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i5.172

摘要

背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃肠道疾病的重要危险因素, 根除*H. pylori*是治愈很多疾病的重要环节, 但近年来*H. pylori*抗生素耐药率上升、根除率下降. 中药辅助治疗*H. pylori*感染的文献较多, 但疗效不一, 因此, 中药能否提高*H. pylori*根除率显得尤为重要.

目的

系统评价中药辅助治疗*H. pylori*感染的临床疗效.

方法

检索中国知网、中国生物医学文献数据库、PubMed、EMBASE、the Cochrane Library等数据库, 收集中药加三联、四联、序贯疗法(中西医结合治疗组)等与单纯西药治疗*H. pylori*感染的随机对照研究, 时间限定为1983-01/2019-11. 采用Revman 5.3和Stata 16软件进行分析.

结果

共纳入文献24篇, 纳入文献质量偏移、发表偏移风险较小. 纳入文献进行Meta分析显示存在明显异质性($P<0.01$, $I^2 = 59\%$), 除外研究方法明显不同文献后, 仍存在明显异质性($P<0.1$, $I^2>50\%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 中西医结合治疗组疗效明显优于单纯西药组[相对危险度(odd ratio, OR) = 1.66, 95%CI: 1.28-2.15, $P<0.05$]; 亚组分析显示: 相同西医治疗方案加用中药组*H. pylori*根除率明显优于单纯西药组(OR = 1.94, 95%CI: 1.36-2.75, $P<0.05$; OR = 1.93, 95%CI: 1.47-2.54, $P<0.05$), 7天亚组(OR = 2.07, 95%CI: 1.01-4.22, $P = 0.05$)、14天亚组(OR = 1.94, 95%CI:1.54-2.45, $P<0.05$)、辨证论治亚组(OR = 2.19,95%CI: 1.53-3.14, $P<0.05$)、溃疡病亚组(OR = 2.03, 95%CI: 1.14-3.59, $P<0.05$)、混合疾病亚组(OR = 1.49, 95%CI: 1.17-1.89, $P<0.05$)、未标明杀菌次数亚组(OR = 2.09, 95%CI: 1.58-2.77, $P<0.05$)、中药煎煮剂类亚组(OR = 2.54, 95%CI: 1.88-3.43, $P<0.05$)中西医结合治疗组*H. pylori*根除率明显优于单纯西药治疗组($P<0.05$), 其余亚组中中西医结合治疗组和单纯西药治疗组间未见明显差别($P>0.05$). 敏感性分析纳入采用随机、双盲、双模拟文献和逐项剔除的方法, 均显示OR>1, $P<0.05$.

结论

中药辅助治疗*H. pylori*具有一定的疗效. 西医治疗加用中药、采用辨证论治原则选择患者、使用煎煮剂、针对消化性溃疡患者用药可能会取得更好地临床疗效.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中药; 幽门螺杆菌; Meta分析

核心提要: 目前中药治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,

H. pylori)感染的Meta分析多针对某一种药物, 在Meta分析中多未考虑中医辨证论治及中药剂型对*H. pylori*根除率的影响. 本文对中药辅助治疗*H. pylori*感染的文献进行Meta分析, 了解中药治疗*H. pylori*感染的影响因素.

姜立根, 卢增珍, 杨柳, 刘华一, 蔡玲玲. 中药辅助治疗幽门螺杆菌感染的Meta分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(5): 172-183
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i5/172.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i5.172

0 引言

1982年, 澳大利亚学者Warren和Marshall首次成功培养出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), 随后发现*H. pylori*与胃十二指肠疾病的发生发展关系密切, 根除*H. pylori*可以有效减少胃十二指肠溃疡的发生, 降低胃癌发生风险, 因此根除*H. pylori*具有重要的意义[1]. 随着人们对*H. pylori*感染认识的深入, *H. pylori*感染与多种消化道疾病和消化外疾病密切相关, 杀菌治疗的指证也越发激进. 近几年, *H. pylori*感染的专家共识指出无论是否有症状, *H. pylori*胃炎是一种感染性疾病(几乎所有的*H. pylori*感染者存在慢性活动性胃炎), 所有*H. pylori*感染者均有治疗的必要[1,2]. *H. pylori*治疗方案中药物逐渐增加, 出现了单一抗生素或铋剂、抑酸药或铋剂加一种抗生素、抑酸药或铋剂加两种抗生素、抑酸药加铋剂加两种抗生素等[1,3-6]杀菌方案, 随着抗生素等药物的广泛使用, *H. pylori*耐药率逐渐增加, *H. pylori*根除率有降低趋势. 使用更为有效的抗生素、增加抗生素用量、延长用药时间等措施虽然可以提高根除率, 但不良反应随之增加[6]. 使用抗生素之外的药物提高*H. pylori*根除率是目前的一种选择.

中药在治疗胃肠道疾病方面具有悠久的历史, 在某些方面具有一定的优势. 目前有很多文献报道了中药辅助治疗*H. pylori*感染的临床研究, 但疗效不一. 本研究针对中西结合疗法(三联疗法、四联疗法、序贯疗法等治疗方案加用中药)与单纯西药治疗*H. pylori*感染的临床疗效进行比较, 为以后的临床治疗提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 纳入标准: (1)已发表的前瞻性随机对照研究; (2)明确指出采用^{13}C、^{14}C呼气试验、快速尿素酶试验、病理组织学、粪便抗原检测等方法确诊*H. pylori*感染, 抗生素停用至少4 wk, 铋剂、中药、质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)等停用至少2 wk, 采用以上至少一种检测方法复查*H. pylori*感染根除情况; (3)治疗措施包括对照组采用包括以铋剂或PPI为基础的三联疗法或四联、序贯疗法等方案[1](简称单纯西药治疗方案, 下同), 治疗组采用单纯西药治疗方案(与对照组相同或类似的治疗, 加用或不用铋剂)加中药(包括单味中药、中药复方汤剂、中药颗粒制剂、院内制剂、中成药)治疗(简称中西医结合治疗方案,下同); (4)病种包括慢性胃炎、消化性溃疡、胃食管反流病、消化不良等消化系统疾病及慢性湿疹、特发性血小板减少性紫癜等胃肠外疾病(需要根除*H. pylori*者), 且治疗符合相关疾病的治疗原则; (5)重复发表(同一作者及团队的研究)的文献仅采用数据最完整的文献; (6)语种、种族和年龄不限.

1.1.2 排除标准: (1)综述、Meta分析、文献研究、组织细胞分子研究等基础研究及回顾性研究等非前瞻性临床研究; (2)文献Jadad评分[7]≤2分的文献; (3)未提供原始数据或数据不完整、无法找到原文的文献; (4)中药部分选择中草药或中成药的单体成分提取物进行的临床研究; (5)使用的中药或者西药药物品种、剂量、方法不详的文献.

1.2 方法

1.2.1 文献检索: 计算机检索中文数据库: 中国知网、中国生物医学文献数据库; 英文数据库: PubMed、EMBASE、the Cochrane Library. 检索时间限定为1983-01-01/2019-11-30. 检索词包括: 幽门螺杆菌、中药、随机对照研究; 检索包括主题词和自由词共同检索. 中文检索词包括: 中药、中草药、汤剂, 中成药荆花胃康、胃复春、温胃舒、养胃舒、半夏泻心、六君子、蒲地蓝等, 脾胃病常见中医证型及中医治法. 英文检索部分同样包括中成药的汉语拼音, 文献实验设计检索策略采用哈佛医学图书馆中推荐的随机对照研究高敏感性检索策略.

中国知网检索式(专业检索): SU = ((‘胃’+‘幽门’)*(‘螺杆菌’+‘螺旋杆菌’+‘螺旋菌’+‘弯曲菌’+‘弯曲杆菌’))AND SU = (‘对照’+‘随机’+‘盲法’+‘双盲’+‘中心’+‘临床’) AND (FT = (‘中药’+‘中草药’+‘中成药’+‘饮片’)OR SU = (‘荆花胃康’+‘胃复春’+‘温胃舒’+‘养胃舒’+‘半夏泻心’+‘六君子’+‘蒲地蓝’)OR SU = (‘湿热’+‘气滞’+‘郁热’+‘气虚’+‘虚弱’+‘亏虚’+‘血瘀’+‘痰湿’+‘寒热错杂’+‘脾胃’+‘肝胃’+‘虚寒’)OR SU = (‘清热’+‘利湿’+‘解毒’+‘健脾’+‘活血’+‘化瘀’+‘理气’+‘益气’+‘养阴’+‘通络’)), 1983-01-01/2019-11-30, 范围: 医药科技卫生.

PubMed检索式: ((((Campylobacter pylori[Title/Abstract]) OR “*Helicobacter pylori*” [Mesh])) AND (“randomized controlled trial” [pt] OR “controlled clinical trial” [pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR “drug therapy” [sh] OR randomly[tiab] OR

trial[tiab] OR groups[tiab])) AND (((“Medicine, Chinese Traditional”[Mesh]) OR ((((((((((((Traditional Chinese Medicine) OR Chung I Hsueh) OR Hsueh, Chung I) OR Traditional Medicine, Chinese) OR Zhong Yi Xue) OR Chinese Traditional Medicine) OR Chinese Medicine, Traditional) OR Traditional Tongue Diagnosis) OR Tongue Diagnoses, Traditional) OR Tongue Diagnosis, Traditional) OR Traditional Tongue Diagnoses) OR Traditional Tongue Assessment) OR Tongue Assessment, Traditional) OR Traditional Tongue Assessments)) OR (((((((jinghuaweikang) OR liujunzi) OR weifuchun) OR xiaojianzhong) OR wenweishu) OR yangweishu) OR kang wei)) AND (Humans[Mesh]).

1.2.2 文献筛选、资料提取和质量评价: 由两名研究者独立进行文献检索及筛选, 有争议时下载全文, 采用协商、讨论方式决定纳入或排除文献. 提取数据包括: 第一作者、发表时间、杂志名称、治疗病种、杀菌次数、中药类型、是否中医辨证、Jadad评分、治疗时间、治疗方案、治疗组和对照组病例数、根除病例数等. 采用Cochrane系统评价员手册5.3偏倚风险评估工具, 从随机序列产生、分配隐藏、盲法、失访偏倚、报告偏移、其他偏倚等指标评价文献的方法学质量, 依据各条目判定标准判断纳入研究发生偏倚的风险情况.

统计学处理 利用Endnote X7文献管理软件进行文献查重、初步筛选, 利用RevMan 5.3、Stata 16统计软件进行数据分析. 用偏移风险图评价文献质量偏移, 用漏斗图和Egger法和Begg法评价文献发表偏移, $P<0.1$表示存在明显发表偏移; 异质性检验采用Q检验与I^2值, $P>0.10$且$I^2\leq 50\%$时提示各研究间无明显异质性, 采用固定效应模型进行Meta分析, 存在异质性则采用随机效应模型进行Meta分析, 并分析异质性来源, 采用亚组分析. 敏感性分析纳入双盲双模拟文献和逐项剔除法进行分析, 了解结论的可靠性等问题, 以$P<0.05$为差异有统计学意义. 采用相对危险度(odd ratio, OR)作为计数资料的统计量, 各效应量均以95%CI表示.

2 结果

2.1 文献检索、筛选流程 各数据库共检索文献6020篇, 最终纳入研究文献24篇. 流程见图1.

2.2 纳入文献的特征

2.2.1 纳入文献基本特征: 文献治疗病种、杀菌次数、中药类型、是否采用辨证论治、治疗时间(主要指抗生素使用时间)、治疗方案及入组人数等相关信息见表1[8-31].

2.2.2 纳入文献质量评价: 针对纳入文献的选择偏移等情况进行评价, 评价结果见图2.

2.2.3 发表偏移: 采用漏斗图法和Egger法、Begg法检验文献的发表性偏移, 并绘制图形. 漏斗图(图3A)图形基本对称. 采用Egger法检验$t = 1.70$, $P = 0.103>0.1$, 95%CI: -0.26-2.58(图3B), 采用Begg法检验$Z = 1.17$, $P = 0.24>0.1$(图3C). Egger法和Begg法结果显示文献无明显发表性偏移($P>0.1$).

2.3 Meta分析结果

2.3.1 *H. pylori*根除率: 纳入结果均报道*H. pylori*根除率, 且报道治疗组、对照组病例数及根除患者数. 经合并后$P<0.01$, $I^2 = 59\%$, 各研究间存在明显异质性. 剔除陈红等[10]文献(治疗儿童*H. pylori*感染)后, 异质性$P<0.01$, $I^2 = 59\%$, 剔除韩玉山等[21]文献(中药与替硝唑对比), 异质性$P<0.01$, $I^2 = 59\%$, 各研究间存在明显异质性. 采用随机效应模型进行Meta分析. 中西医结合治疗组有效率79.8%, 单纯西药组有效率72.4%, 两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$). *H. pylori*根除率的森林图见图4.

2.3.2 亚组分析: 既往研究表明不同治疗方法(三联疗法或四联疗法)、治疗时间(使用抗生素时间)、病种(消化性溃疡与非消化性溃疡)、杀菌次数(首次杀菌、非首次杀菌)等均影响*H. pylori*根除率. 另外, 是否采用中医辨证论治、中药类型有可能影响*H. pylori*根除效果; 因此, 将文献以治疗方案、治疗时间、是否辨证论治、病种、杀菌次数、中药类型为处理因素进行亚组分析. 具体情况见表2.

2.4 敏感性分析 选择随机、双盲、双模拟的[8,15,21,23,30]5项临床研究, 进行汇总分析, $P = 0.25$, $I^2 = 25.4\%$, 表明各研究间无明显异质性, 采用固定效应模型, OR = 1.84, 95%CI: 1.288-2.63, $P<0.01$, 说明中西医结合治疗组*H. pylori*根除率明显优于单纯西药组.

采用逐项剔除的方法作评价OR值可靠性. 结果显示剔除任意一项研究, 合并效应OR>1, 且$P<0.05$, 说明中西医结合治疗组疗效优于单纯西药治疗组, 且结果具有稳定性. 具体情况见图5.

3 讨论

研究表明, 影响*H. pylori*根除率的因素很多, 包括宿主因素、杀菌方案选择、杀菌时间、抗生素耐药性、治疗病种、杀菌次数、益生菌、中药、胃黏膜保护剂、非药物因素等[32-40]. 提高*H. pylori*根除率, 既可以换用或者升级直接杀菌的药物, 也可以利用非直接杀菌药物辅助治疗*H. pylori*感染.

在*H. pylori*发现之前, 医生已经将铋剂用来治疗胃肠疾病, 并发现铋剂有多重药理作用, 如改善*H. pylori*对抗生素的敏感性、直接杀菌等[41]作用. 后来人们发现益生菌[42]、胃黏膜保护剂[39,43]等药物也有一定的辅助杀菌

表 1　纳入文献的一般特征表

第一作者	发表年份	病种	杀菌次数	中药类型	辨证论治	治疗时间	治疗方案		治疗结果			
							治疗组[1]	对照组[2]	治疗组根除数	治疗组总人数	对照组根除数	对照组总人数
Feng LY[8]	2005	②	III	A	否	10	3	3	27	28	23	25
杨卫远[9]	2019	①	III	B	是	14	3	4	47	55	49	55
陈红[10]	2017	①	I	A	否	14	3	3	43	50	38	50
王振东[11]	2016	②	III	A	是	14	3	3	28	30	27	30
胡伏莲[12]	2012	③	I	A	否	7	3	4	174	224	198	229
陈刚[13]	2016	①	III	B	是	7	3	3	56	60	42	60
杨琼[14]	2019	③	III	A	否	14	4	4	141	212	128	240
汪红兵[15]	2015	①	II	B	是	10	3	4	28	38	19	37
王婷婷[16]	2013	①	I	A	否	10	3	4	31	44	35	42
李建勋[17]	2018	①	I	A	否	10	4	4	98	108	102	116
成虹[18]	2016	①	II	A	否	10	4+3	4	218	264	73	85
贾宝洋[19]	2016	②	I	A	是	7	3	3	55	62	44	62
刘利[20]	2019	①	I	A	否	7	3	3	56	60	46	60
韩玉山[21]	2011	①	I	A	否	10	3	3	63	101	60	102
蒋旭荻[22]	2008	②	III	B	否	7	3	3	64	70	55	70
田光芳[23]	2015	①	III	B	是	14	4	4	77	79	34	39
刘华一[24]	2013	③	III	A	否	14	3	3	45	61	34	61
叶洁桐[25]	2017	②	I	B	是	14	3	3	61	74	48	74
胡伏莲[26]	2010	③	I	A	是	7	3	3	257	381	127	204
李淑红[27]	2016	②	III	B	是	14	4	4	44	48	37	48
卜翔[28]	2019	③	III	B	否	14	3	4	41	48	43	49
戴高中[29]	2016	②	III	A	是	14	3	3	30	40	21	40
汪楠[30]	2017	①	III	C	两者均有	14	4	4	220	248	97	125
余瑶[31]	2018	①	II	A	否	10	3	4	22	30	20	30

[1]本列中3代表三联疗法加中药治疗, 4代表四联疗法加中药治疗; [2]本列中3代表三联疗法, 4代表四联疗法; ①: 胃炎, 包括慢性胃炎等非胃溃疡疾病; ②: 消化性溃疡, 包括胃溃疡、十二指肠溃疡; ③: ①+②; I: 入组患者均为首次杀菌; II: 入组患者均为再次杀菌或多次杀菌; III: 入组患者未明确指出杀菌次数或提及杀菌次数但未将杀菌次数作为分组指标, 分别统计*H. pylori*根除率; A: 院内制剂、中成药; B: 固定成方或辨证选方后中药饮片煎煮剂、中药配方颗粒剂; C: 未明确区分A和B.

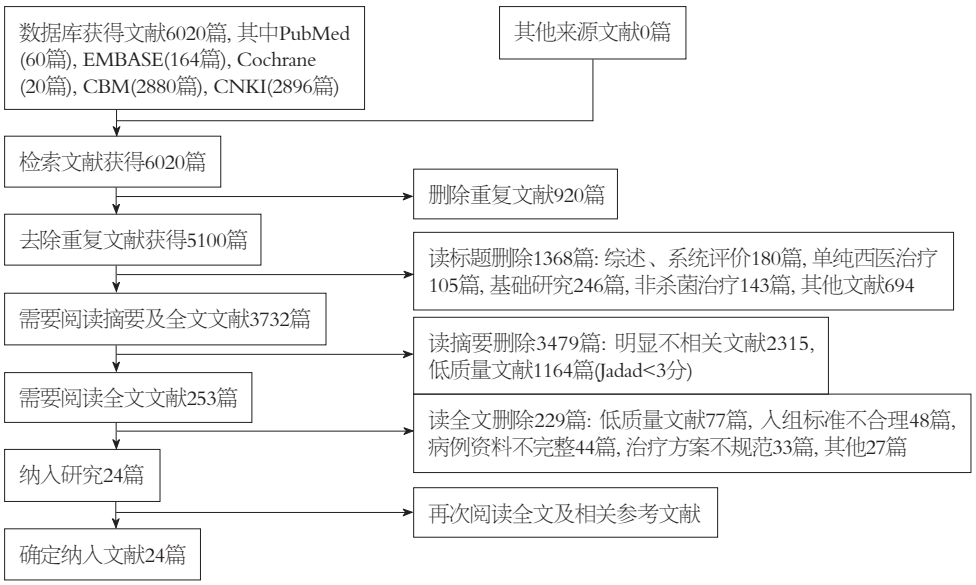


图 1　文献检索及筛选流程图.

表 2 幽门螺杆菌感染根除率亚组分析汇总情况表

		纳入研究数	异质性检验		效应模型	MD(95%CI)	*P*值
			*P*值	I^2, %			
治疗方案[1]	三联加中药与三联	13	0.01	53	随机效应	1.94(1.36, 2.75)	<0.01
	四联加中药与四联	6	0.62	0	固定效应	1.93(1.47, 2.54)	<0.01
	三联加中药与四联	6	0.10	43	随机效应	0.79(0.51, 1.24)	0.31
治疗时间	7 d	6	<0.01	83	随机效应	2.07(1.01, 4.22)	0.05
	10 d	7	0.28	19	固定效应	1.05(0.77, 1.44)	0.76
	14 d	11	0.53	0	固定效应	1.94(1.54, 2.45)	<0.01
辨证论治[2]	是	11	0.08	41	随机效应	2.19(1.53, 3.14)	<0.01
	否	14	0.001	61	随机效应	1.38(0.98, 1.94)	0.07
病种[3]	溃疡组	8	0.03	54	随机效应	2.03(1.14, 3.59)	0.02
	非溃疡组	13	0.001	63	随机效应	1.48(0.99, 2.22)	0.06
	混合组[4]	4	0.31	17	固定效应	1.49(1.17, 1.89)	<0.01
杀菌次数	首次杀菌	11	0.001	69	随机效应	1.38(0.90, 2.11)	0.14
	非首次杀菌	3	0.38	0	固定效应	2.00(0.97, 4.12)	0.06
	未标明次数	11	<0.01	83	随机效应	2.09(1.58, 2.77)	<0.01
中药类型	中成药类	14	<0.01	58	随机效应	1.29(0.95, 1.75)	0.10
	煎煮剂类	10	0.49	0	固定效应	2.54(1.88, 3.43)	<0.01

[1]成虹等[18]研究中治疗组三联加中药治疗方案, 对照组治疗包括三联治疗和三联加铋剂治疗, 且相关数据分别统计, 将数据纳入相应分组中统计; [2]汪楠等[30]研究中治疗组措施包括三联加院内制剂、三联加固定方剂的辨证加减, 且分别统计, 将数据纳入非辨证论治组和辨证论治组; [3]胡伏莲等[26]研究中病例分为十二指肠溃疡组和慢性胃炎组, 且分别统计, 将数据纳入相应分组中统计; [4]文献中病种包括消化溃疡和非消化溃疡, 且未分别统计消化溃疡和非消化溃疡患者数量及根除率; 中成药类包括院内制剂、商品中成药, 不需煎煮, 药品制作具有一定的标准或规范等, 煎煮剂类包括中药饮片制剂(组成固定的煎煮剂、辨证选方后中药饮片, 药品需要煎煮)、中药配方颗粒剂.

作用. 中药在治疗*H. pylori*感染方面也有一定的优势[44]. 既往研究表明, 单用中药根除*H. pylori*并无明显优势[3], 临床研究[12,14,16-18,26]及Meta分析[45-47]显示中药在辅助杀菌方面有一定的优势作用.

3.1 文献偏移 偏移风险图和偏移风险总结图显示, 本次纳入文献质量较高, 通过漏斗图法和Egger检验、Begg检验, 文献无明显发表偏移.

3.2 文献的Meta分析和亚组分析

3.2.1 文献Meta分析: 本次研究共纳入文献24篇, 汇总分析发现研究间存在异质性(P<0.01, I^2 = 59%), 剔除有关儿童文献和临床方法明显不同的文献, 仍存在异质性(P<0.05, I^2>50%). 采用随机效应模型, 中西医结合治疗疗效明显优于单纯西药治疗(OR = 1.66, 95%CI: 1.28-2.15, P<0.05). 说明西药加用中药治疗, 有一定的临床疗效.

3.2.2 亚组分析: 三联或四联治疗基础上加用中药的*H. pylori*根除率明显优于单纯三联或四联药物根除率(OR = 1.94, 95%CI: 1.36-2.75, P<0.05; OR = 1.93, 95%CI: 1.47-2.54, P<0.05), 三联治疗加中药与三联治疗加铋剂治疗的根除率类似(OR = 0.79, 95%CI: 0.51-1.24, P>0.05), 说明加用中药可以提高*H. pylori*根除率, 但提高疗效的作用并非强于铋剂, 表明中药辅助治疗*H. pylori*的作用与益生菌作用类似[34,36,48]. 治疗时间亚组分析, 中西医结合组在7天亚组(OR = 2.07, 95%CI: 1.01-4.22, P = 0.05)和14天(OR = 1.94, 95%CI: 1.54-2.45, P<0.05)亚组内疗效明显优于单纯西药组, 10天亚组数据未显示类似的疗效(OR = 1.05, 95%CI: 0.77-1.44, P>0.05), 提示中药辅助治疗*H. pylori*可能无明显时间规律, 仍需要更多直接的相关性临床研究明确中药辅助治疗*H. pylori*感染是否与治疗时间相关. 溃疡亚组(OR = 2.03, 95%CI: 1.14-3.59, P<0.05)、混合病种亚组(OR = 1.49, 95%CI: 1.17-1.89, P<0.05)中西医结合治疗组*H. pylori*根除率明显优于单纯西药治疗组(P<0.05), 非溃疡亚组内两组间无明显差别(OR = 1.48, 95%CI: 0.99-2.22, P>0.05), 说明中药在不同病种间疗效可能存在差异, 针对消化性溃疡, 应用中药治疗, 可能更具有优势. 在杀菌次数亚组中, 无论是否首次杀菌, 中西医结合治疗组与西药治疗组无明显差别(OR = 1.38, 95%CI: 0.90-2.11, P>0.05; OR = 2.00, 95%CI: 0.97-4.12, P>0.05), 未明确杀菌次数亚组(OR = 2.09, 95%CI: 1.58-2.77, P<0.05), 中西医结合治疗组*H. pylori*根除率较西药治疗组较好(P<0.05), 非首次杀菌亚组纳入临床研究较少, 研究病例数较少, 可能需要更多的临床研究明确在不同杀菌次数情况下是否影响中药辅助治疗*H. pylori*根除率.

3.2.3 辨证论治亚组分析: 辨证论治亚组中中西医结

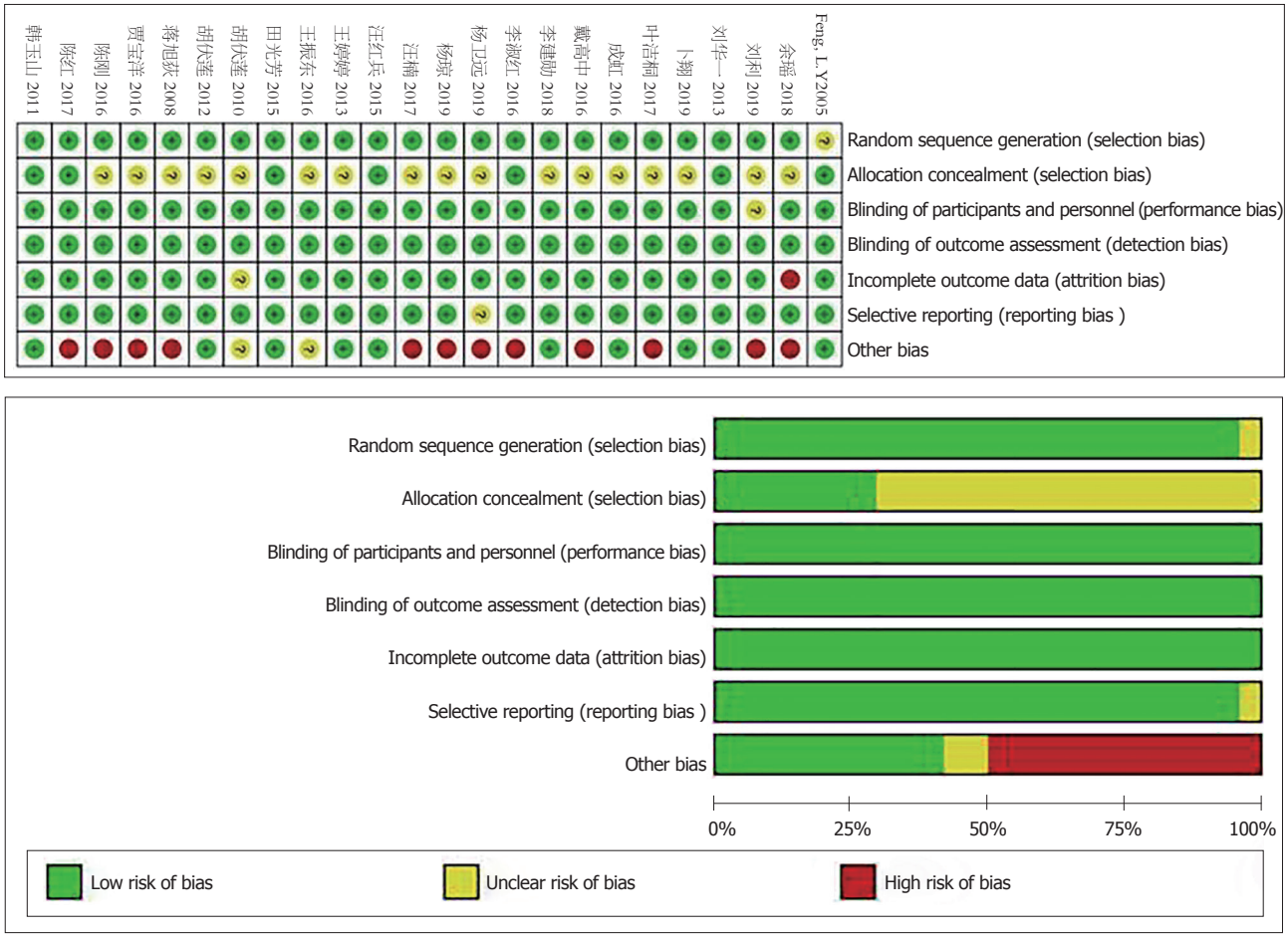


图 2　文献偏移风险图和偏移风险总结图.

合治疗组疗效明显优于单纯西药治疗组(OR = 2.19, 95%CI: 1.53-3.14, *P*<0.05), 非辩证论治组并未显示出类似结果(OR = 1.38, 95%CI: 0.98-1.94, *P*>0.05), 说明中药在辨证论治的指导下可能更具有优势, 此结果与中药治疗其他疾病的结果类似[49-51].

辨证论治作为中医理论体系的主要特点之一[52], 在指导中药应用中使用非常广泛. 本次研究中文献采用辨证论治可分为以下三种: 确诊*H. pylori*感染后在某几个证型中选择中药(汪楠等[30]文献的治疗措施包括此种方案); 选择具有某种中医证型的患者, 在某固定方剂组成下加减中药(很多研究者文献采用此种方案[9,11,13,15,19,23,25,27,29]), 文献大多采用这类方法; 除外明显不适合某中医证型的患者(温胃舒、养胃舒治疗方案[26]). 依据辨证论治文献的特点, 结论归纳为“针对具有某些中医证型特点的*H. pylori*感染者辨证应用中药可以提高*H. pylori*根除率”似乎更为合适.

文献报道*H. pylori*感染者中医证型分布有一定的规律性, *H. pylori*感染者更多表现为某几种证型[53,54], 不同中医证型间*H. pylori*根除率不同[55], 根除*H. pylori*前后中医证型变化有一定的规律[56,57], 针对*H. pylori*感染者的中医辨证用药也有一定的规律性[58,59]. 因此确诊*H. pylori*感染后, 在某几个中医证型间辨证选方用药, 或以某一固定证型选择患者似乎有一定的辨证论治依据. 另外很多体外研究表明中草药或中成药的单体成份也有一定的抑菌或杀灭*H. pylori*作用[16,60,61], 应用包含杀灭*H. pylori*单体成份中药也可能有一定的临床疗效, 此类药物的使用似乎针对疾病即可, 无需应用中医的辨证论治原则. 由此可见, 在中药抑制*H. pylori*感染方面是否应用辨证论治原则均有一定的应用依据.

本次研究显示, 采用辨证论治原则指导中药使用更为有效, 此时结论能否推广至所有*H. pylori*感染者仍需进一步研究.

3.2.4 中药类型亚组分析: 本次研究中, 中成药亚组和中药煎煮剂亚组分析表明, 中药煎煮剂类亚组治疗*H. pylori*感染具有一定的优势(OR = 2.54, 95%CI: 1.88-3.43, *P*<0.05), 而中成药亚组未见明显优势(OR = 1.29, 95%CI: 0.95-1.75, *P*>0.05). 这说明中药辅助治疗*H. pylori*感染过程中, 中药煎煮剂类或许能够更好地发挥中药优势.

中药汤剂是中药的传统剂型, 具有历史悠久、应用广泛、可随症加减等特点[62], 能更好的体现中医个性

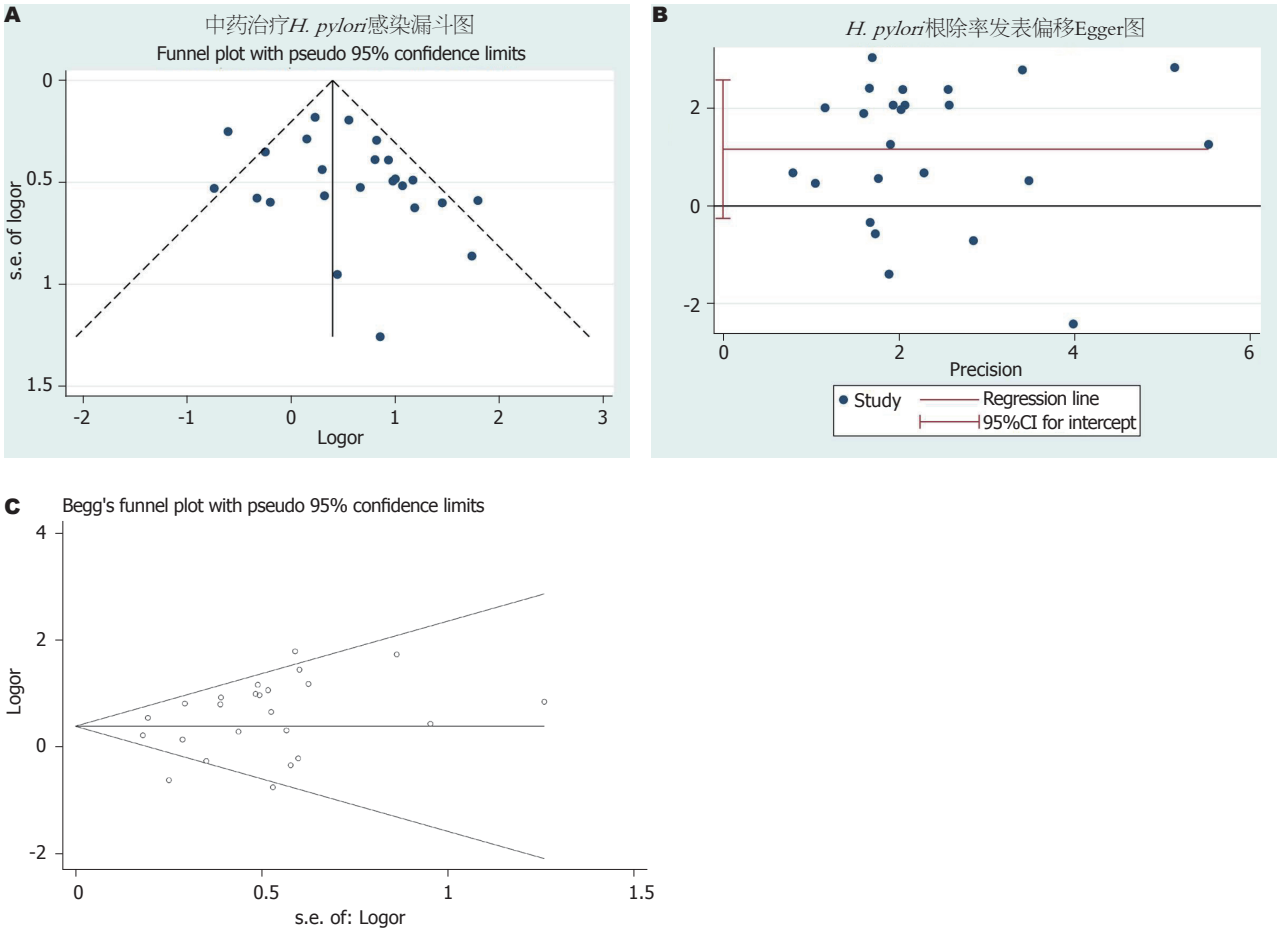


图 3 检验发表性偏移. A: 中药治疗*H. pylori*感染漏斗图; B: 中药治疗*H. pylori*感染Egger图; C: 中药治疗*H. pylori*感染Begg图.

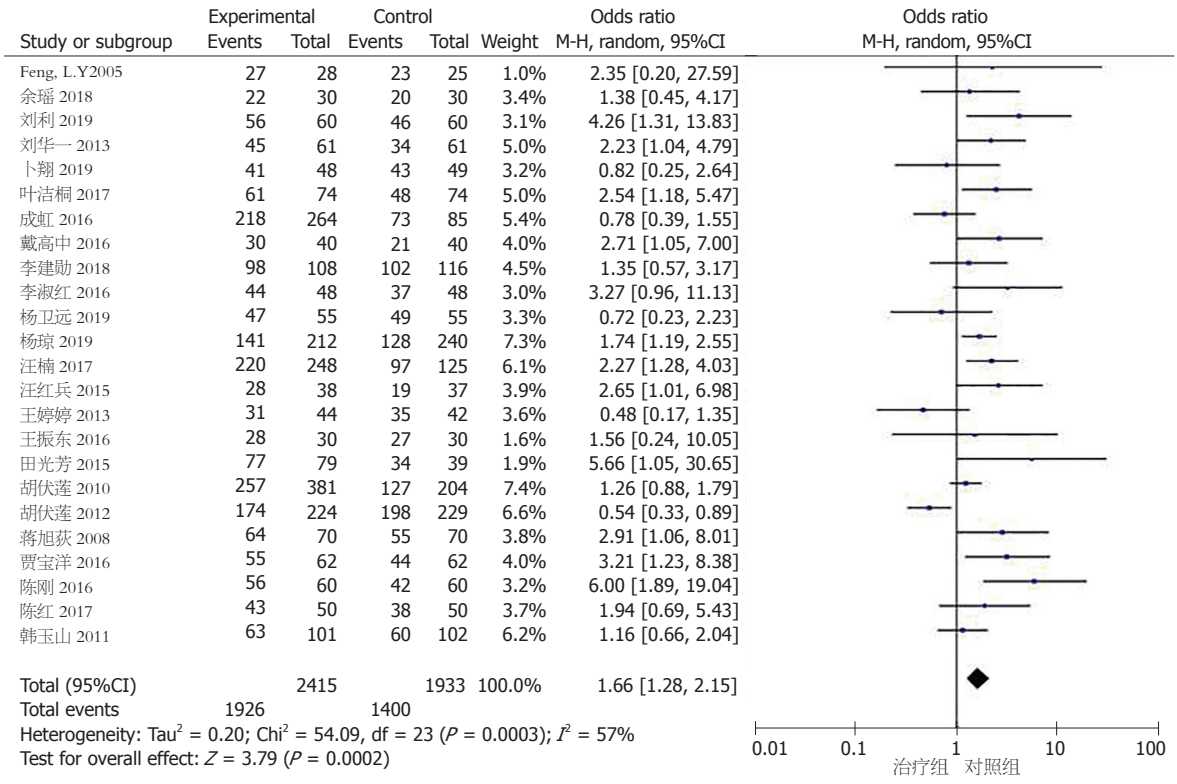


图 4 幽门螺杆菌感染根除汇总森林图. 以上数据选择符合治疗方案的患者数.

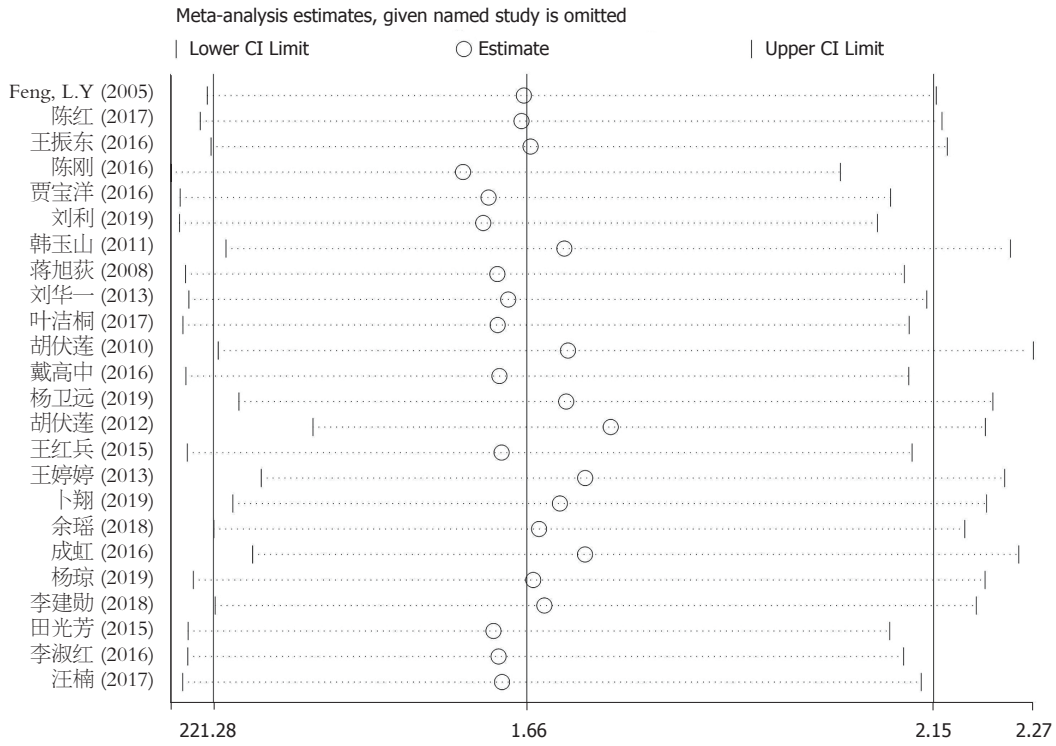


图 5　中药治疗幽门螺杆菌感染逐项剔除法敏感性分析图.

化治疗特点, 也是中医辨证论治原则在临床中的具体体现. 但中药汤剂受到药材品种、饮片质量、煎煮方法、服用方法等方面的影响[63], 代煎药[64]或中药配方颗粒制剂[65,66]等方式可在一定程度上规范中药汤剂的使用, 但药物质量控制方面仍未完全统一[65], 在临床使用中具有一定的随机性, 在临床应用方面受到一定限制. 中成药制剂品种繁多, 主治广泛, 在药材供应、质量控制等方面具有一定的优势[67,68], 然而由于中成药组成较为固定, 很多存在不能完全对应患者证型等问题. 因此出现中药加减化裁更适合个性化治疗, 然而可能出现主观性增强, 中成药组成固定、不适应个性化治疗等矛盾. 此时采用中药标准汤剂进行临床对照研究, 可能更能客观的说明中药疗效, 同时避免中药材质量、中药煎煮标准不统一等问题[69].

辨证论治亚组结果, 或许由于中药煎煮剂类亚组药物组成变化较多, 能够更好地适应患者证型变化特点, 发挥中药特色, 获得更好地临床疗效.

3.2.5 敏感性分析: 随机、双盲、双模拟的文献(4项研究)和逐项剔除文献后研究均显示, 中西医结合治疗方案*H. pylori*根除率明显高于西药治疗方案(P<0.05), 说明本次结果稳定, 结论较为可靠.

3.3 局限与结论 不足: 纳入文献为中药治疗*H. pylori*感染根除率的疗效, 但中药在国内概念较为宽泛, 很多药物并未明确表明中药或中成药, 只能依靠药物组成判断. 本研究在检索中加入某些中成药、中医证型、中医治则等具有中医特点的检索词, 但同样有可能存在文献的漏检; 按照《中药学》[70]定义: 在中医理论指导下认识和应用的药物属于中药, 也是人们对我国传统药物的总称. 此时中药提取物是否属于中药? 中药提取物应用中未提到是否遵循中医理论原则, 因此在文献处理中, 按非中药处理, 这种处理方式是否恰当还有待商榷. 中药(相对于抗生素)使用时机、剂量、疗程等方面各文献描述各不相同, 可能导致本次研究的适用性降低.

原有西药治疗基础上加用中药、应用辨证论治原则、针对消化性溃疡患者用药等能够提高中药治疗*H. pylori*感染疗效均为间接性结论, 是否能够推广, 需要直接证据的支持.

纳入研究的三联或四联治疗具体药物、用量等方面存在差异, 可能成为亚组分析中文献间异质性的来源; 纳入文献未考虑患者年龄、性别、地区等非药物因素可能导致文献异质性, 影响结论的适用范围.

结论: 当前研究表明, 中药在辅助治疗*H. pylori*感染方面具有一定的疗效, 原有西药治疗基础上加用中药、应用中医辨证论治原则选择适用人群、选择中药煎煮剂可能会取得更好地疗效, 在使用中药煎煮剂时应用中药标准汤剂, 或许能够更好地证明中药的临床疗效. 另外针对消化道溃疡患者用药疗效更加明显.

由于中药种类复杂, 药理作用较广, 中药治疗*H. pylori*具体机制尚不明确, 仍需进一步的基础研究加以明确, 同时需要进一步临床研究以保证中药辅助治疗*H.*

*pylori*感染的确切疗效.

文章亮点

实验背景

中药治疗*H. pylori*感染的相关Meta分析较多, 大多汇总某一种中成药或中药处方. 本研究综合多种中药制剂进行Meta分析可能更有意义.

实验动机

本研究运用Meta分析方法, 系统评价中药辅助治疗*H. pylori*感染的临床疗效, 了解中药治疗*H. pylori*感染的临床特点, 为以后的临床治疗提供参考.

实验目标

通过搜集国内外的相关文献, 运用Meta分析的方法筛选文献、汇总数据, 评价中药在辅助治疗*H. pylori*感染方面的临床疗效. 为以后的临床治疗提供参考.

实验方法

检索国内外相关数据库, 检索词包括主题词及自由词, 中药部分同时检索部分中成药名称、具有中医特色的治则治法, 提高文献查全率. 文献筛选标准包括Jadad评分控制临床研究质量. 采用Cochrane系统评价员手册5.3偏移风险评估工具进行方法学评价.

实验结果

共纳入24篇文献, 文献质量偏移、发表偏移风险较小, 敏感性分析显示Meta分析研究结果较为稳定; 文献间存在明显异质性, 随机效应模型显示, 中西医结合治疗组疗效优于单纯西药组($P<0.05$). 亚组分析中, 辨证论治亚组、中药煎煮剂亚组中中西医结合治疗组*H. pylori*根除率明显优于单纯西药治疗组($P<0.05$).

实验结论

中药辅助治疗*H. pylori*感染具有一定的临床疗效, 采用辨证论治原则、使用中药煎煮剂, 发挥中医特色可能会获得更好的临床疗效.

展望前景

在中医辨证论治原则指导下, 采用中药标准汤剂作为治疗药物, 开展更多具有中医特色的临床研究, 获得的相关结论能够更好地证明中药辅助治疗*H. pylori*感染的临床疗效, 也能更好地指导临床用药.

4 参考文献

1 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈烨, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中国实用内科杂志 2017; 37: 509-524 [DOI: 10.19538/j.nk2017060110]

2 茹楠, 杜奕奇, 李兆申. 幽门螺杆菌根除指征的演变. 中国实用内科杂志 2019; 39: 515-519 [DOI: 10.19538/j.nk2017060110]

3 李瑜元, 沙卫红. 幽门螺杆菌感染治疗: 中国临床研究综合分析. 广州医药 1996; 27: 20-23

4 Ranw EA, 杨宁. 根治幽门螺杆菌的研究进展. 国外医学药学分册 1996; 06: 356-358 [DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.1996.06.009]

5 白玉祥, 徐勇勇, 姜建辉, 万毅. 抗幽门螺杆菌临床治疗效果中文文献的Meta分析. 第四军医大学学报 2003; 24: 276-279 [DOI: 10.3321/j.issn:1000-2790.2003.03.028]

6 全国中西医整合幽门螺杆菌处理共识专家组. 全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病–证”共识. 中国微生态学杂志 2018; 30: 1082-1090 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201809022]

7 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]

8 Feng LY, Yao XX, Jiang SL. Effects of killing Helicobacter pylori quadruple therapy on peptic ulcer: a randomized double-blind clinical trial. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1083-1086 [PMID: 15742421 DOI: 10.3748/wjg.v11.i7.1083]

9 杨卫远, 郑秀金, 周俊香, 王巍. 半夏泻心汤联合三联疗法治疗慢性胃炎合并幽门螺杆菌感染55例. 福建中医药 2019; 50: 9-11 [DOI: 10.13260/j.cnki.jfjtcm.011857]

10 陈红, 邵山鹰, 吴铁峰, 钱彩, 纪菲菲. 标准三联疗法联合蒲地蓝消炎口服液治疗儿童幽门螺杆菌感染胃炎的临床研究. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 2374-2377 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-163548]

11 王振东, 崔翔, 王峰, 邓勤, 曾霞, 华鹏. 除幽颗粒联合三联疗法治疗脾胃虚弱证幽门螺杆菌相关胃消化性溃疡的临床研究. 中华中医药学刊 2016; 34: 1656-1659 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2016.07.034]

12 胡伏莲, 成虹, 张学智, 安贺娟, 盛剑秋, 吕农华, 谢勇, 陈治水, 许建明, 胡乃中, 郑鹏远, 张沥, 张玲霞, 张声生, 陶琳, 张振玉, 崔梅花, 杨桂彬, 王邦茂, 姜葵, 杨强, 郜恒骏. 多中心临床观察荆花胃康联合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡和胃炎疗效及耐药分析. 中华医学杂志 2012; 92: 679-684 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.10.012]

13 陈刚. 甘露消毒丹加减方治疗Hp感染的慢性萎缩性胃炎的临床疗效和安全性观察. 中国基层医药 2016; 13: 1445-1449 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2016.10.002]

14 杨琼, 尚琪, 魏国强, 郭庆红, 卡世全, 张志镒, 李发旺, 申希平, 张德奎. 含铋剂四联方案联合荆花胃康胶丸治疗幽门螺杆菌感染的前瞻性多中心随机对照研究. 中华医学杂志 2019; 99: 295-300 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.04.012]

15 汪红兵, 李帷, 王薇, 李享, 汪晓茹, 陈思, 邓晋妹, 朱培一, 张琳. 健脾清化方联合补救三联治疗耐药幽门螺杆菌感染性胃炎脾虚湿热证的临床研究. 北京中医药 2015; 34: 536-540 [DOI: 10.16025/j.1674-1307.2015.07.009]

16 Wang TT, Zhang YM, Zhang XZ, Cheng H, Hu FL, Han HX, Chen XW, Li JX, Lai YL, Liu Y. [Jinghuaweikang gelatin pearls plus proton pump inhibitor-based triple regimen in the treatment of chronic atrophic gastritis with Helicobacter pylori infection: a multicenter, randomized, controlled clinical study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013; 93: 3491-3495 [PMID: 24521887 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.44.002]

17 李建勋, 陈超英, 胡玥, 沈梦蝶, 孟立娜. 荆花胃康胶丸联合铋剂四联治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎多中心随机对照研究. 中国中西医结合消化杂志 2018; 26: 998-1004 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.12.06]

18 成虹, 胡伏莲, 盛剑秋, 安贺娟, 许乐, 刘方旭, 李岩, 郝庆, 郑鹏远, 卢高峰, 曹志群, 王云鹏. 荆花胃康胶丸联合含呋喃唑酮三联或四联疗法补救治疗幽门螺杆菌感染的多中心随机对照研究. 中华医学杂志 2016; 96: 3206-3212 [DOI: 10.3760/cma.

j.issn.0376-2491.2016.40.002]
19 贾宝洋, 杨志平, 关晓辉. 荆花胃康胶丸联合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关十二指肠溃疡的临床研究. 中华中医药学刊 2016; 34: 1009-1011 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2016.04.074]
20 刘利. 荆花胃康胶丸联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性疣状胃炎的效果观察. 中国基层医药 2019; 26: 641-645 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2019.06.002]
21 韩玉山, 杨强, 王东旭, 张志广, 张国梁, 曹泽伟, 文君. 荆花胃康三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎临床疗效的多中心随机双盲临床研究. 中国全科医学 2011; 14: 3639-3642 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.31.032]
22 蒋旭荻, 张勤, 胡兆元. 溃疡汤联合西药三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡70例临床观察. 中医杂志 2008; 49: 520-522 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2008.06.045]
23 田光芳, 刘敏. 连朴饮加减联合四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证临床研究. 中国中医药信息杂志 2015; 22: 32-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2015.03.009]
24 刘华一, 张滨, 姜立根. 蒲地蓝消炎口服液联合三联药物根除幽门螺杆菌63例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1780-1784 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i18.1780]
25 叶洁桐, 任玲玲, 王昌雄. 三联疗法联合中药治疗幽门螺杆菌所致消化性溃疡的临床疗效. 中国生化药物杂志 2017; 37: 133-135 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2017.02.040]
26 "温胃舒或养胃舒治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎和消化性溃疡"全国多中心临床研究科研协作组. 温胃舒或养胃舒治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎和消化性溃疡的全国多中心临床研究. 中华医学杂志 2010; 90: 75-78 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.02.002]
27 李淑红, 刘华一, 唐艳萍. 香砂六君子汤联合四联疗法治疗幽门螺杆菌感染致脾胃虚弱型消化性溃疡48例临床观察. 中医杂志 2016; 57:1854-1857,1863 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.21.014]
28 卜翔, 澹台新兴, 杨龙宝, 乔璐, 谢宁, 刘娜, 王进海. 小建中胶囊治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎和消化性溃疡. 中医药临床杂志 2019; 31: 1343-1348 [DOI: 10.16448/j.cjtcm.2019.0391]
29 戴高中, 范先靖, 田秋实, 周春刚, 朱世楷, 赵克学, 沈旦蕾. 益气活血清热化湿方对消化性溃疡Hp根除率的影响及对Hp球形变的观察. 辽宁中医杂志 2016; 43: 978-981 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2016.05.029]
30 汪楠, 王垂杰, 李玉锋. 中药联合"四联疗法"治疗Hp阳性慢性胃炎疗效观察. 中国中西医结合杂志 2017; 37: 406-409 [DOI: 10.7661/j.cjim.20170203.002]
31 余瑶, 贾玉婷, 徐晓雯, 王丹. 基于联合用药中清胃止痛微丸治疗幽门螺杆菌的功效与临床观察. 中国中医基础医学杂志 2018; 24: 1435-1437
32 苏卫仙, 代金玉, 史增辉. 幽门螺杆菌根除率非药物影响因素Logistic回归分析及对策. 河北医科大学学报 2019; 40: 777-780 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2019.07.008]
33 唐丹, 袁玲芝, 岳纯, 蔡婷, 姚瑶, 王芬. 基于抗生素使用史的含铋剂四联方案对幽门螺杆菌的根除效果. 中南大学学报(医学版) 2018; 43: 772-778 [DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.012]
34 周本刚, 王宏志, 冯秋曲, 杨海燕, 张海, 张惠芳. 益生菌四联疗法对比铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌感染的Meta分析. 中国微生态学杂志 2017; 29: 796-800,810 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201707012]
35 胡佳丽, 兰春慧, 张昊翔, 沈才飞, 王璞, 冯吉, 代剑华, 闫武, 夏一菊, 何金龙, 陈文生, 房殿春. 不同疗程铋剂四联疗法在中国根治幽门螺杆菌感染疗效的Meta分析. 第三军医大学学报 2017; 39: 1044-1055 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201612195]
36 刘沁, 何平, 曾波, 李月, 田文广. 益生菌辅助含左氧氟沙星的补救方案治疗幽门螺杆菌感染疗效的Meta分析. 中国抗生素杂志 2019; 44: 503-509 [DOI: 10.13461/j.cnki.cja.006595]
37 周本刚, 程其娇, 刘梅, 郭鹏, 肖政, 陈安海. 含益生菌的补救方案根除幽门螺杆菌感染的系统评价. 中国循证医学杂志 2016; 16: 550-556 [DOI: 10.7507/1672-2531.20160085]
38 郭悦, 王舒悦, 沈曦, 何苗, 石磊, 李鸣, 黄承钰, 何方. 发酵乳增效治疗幽门螺杆菌的Meta分析. 中南大学学报(医学版) 2016; 41: 757-764 [DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.07.016]
39 Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 31546909 DOI: 10.3390/jcm8091498]
40 曲娟, 杨继志, 陈明. 益生菌在幽门螺杆菌根除治疗中的应用. 中国微生态学杂志 2019; 31: 734-737 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201906027]
41 孙红哲, 张丽, 司徒嘉怡. 含铋类药物的生物化学和药物化学研究进展. 中国临床药理学杂志 2002; 18: 297-301 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2002.04.015]
42 周日刚. 肠道微生态制剂的药理作用与辅助治疗顽固性幽门螺杆菌感染的用药安全性分析. 临床合理用药杂志 2016; 9: 62-63 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.24.029]
43 Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, Samsonov AA, Partzvania-Vinogradova EV. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of Helicobacter pylori infection: a prospective randomized comparative study. *Ter Arkh* 2018; 90: 27-32 [PMID: 30701936 DOI: 10.26442/terarkh201890827-32]
44 张嘉璐, 霍丽娟. 中西药联合在根除幽门螺杆菌治疗中的作用. 中国微生态学杂志 2018; 30: 862-865 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201807027]
45 杨佳卉, 梁雨, 罗培培, 和水祥. 荆花胃康联合三联或四联疗法与四联疗法对比治疗幽门螺杆菌相关慢性胃炎或消化性溃疡有效性和安全性的Meta分析. 中国全科医学 2019; 22: 2091-2098 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.017]
46 司小北, 张旭敏, 蓝宇. "含黄连素四联方案"治疗幽门螺杆菌感染及其相关消化性溃疡的Meta分析. 世界华人消化杂志 2018; 26: 1864-1873 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i32.1864]
47 Huang XY, Sun X, Yu X, Qian HN. Efficacy and safety of Sijunzi decoction for peptic ulcers: A systematic review and meta-analysis. *J Traditional Chinese Medical Sciences* 2018; 5: 237-254 [DOI: 10.1016/j.jtcms.2018.07.001]
48 彭卫斌, 容海鹰, 沙卫红, 杨元生, 李锐清, 朱雅丽, 张明. 不同添加时间、疗程及剂量益生菌根除幽门螺杆菌的临床疗效. 实用医学杂志 2017; 33: 395-398 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.03.016]
49 孙元隆, 阮小芬, 李益萍, 王肖龙. 辨证论治应用芪苈强心胶囊对缺血性心力衰竭疗效影响的Meta分析比较. 中国中药杂志 2019; 44: 4975-4984 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20190909.501]
50 马金昀, 张爱明, 叶妮, 马成勇, 程晓东. 多发性硬化中医辨证论治的临床随机对照研究:Meta分析. 辽宁中医杂志 2018; 45: 459-466 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2018.03.003]
51 张海龙, 王明航, 李风雷, 王海峰, 余学庆, 李建生. 中医药辨证治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病随机对照试验疗效评价指标的系统评价. 中医学报 2013; 28: 797-804 [DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2013.06.026]
52 孙广仁. 中医基础理论. 北京: 中国中医药出版社 2002; 18: 10
53 王强, 武亦阁, 刘淑珍, 王纯, 罗小军. 101例湿疹患者中医证型与幽门螺旋杆菌感染的临床调查. 新疆中医药 2018; 36: 63-64
54 林艳, 徐训贞, 林雄平, 王美蓉, 王立杰. 中医体质因素在幽门螺杆菌感染防治中的作用研究. 中国实用医药 2017; 12: 40-42 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2017.13.018]
55 宋琳琳, 姜力, 朱婷娉, 刘敏. 幽门螺杆菌根除效果与中医证型相关性研究. 中国中医药信息杂志 2013; 20: 7-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2013.12.004]
56 罗红. Hp相关性胃炎抗Hp治疗前后中医证候变化的研究. 广西: 广西中医药大学 2016
57 罗红, 黄贵华, 林华胜. 幽门螺杆菌相关性胃炎抗幽门螺杆菌治疗前后中医证候对比研究. 湖北中医杂志 2019; 41: 46-49
58 陈光兰, 陈成龙, 汪望月, 李雪良, 徐磊, 林朗. 基于聚类分析和主成分分析探讨治疗幽门螺杆菌感染的中药方剂的用药规

律. 医学研究杂志 2013; 42: 108-111 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2013.06.031]
59 陈慕豪, 王立恒, 邬美萍. 慢性胃炎不同中医证型与幽门螺杆菌根除率的相关性研究. 广州中医药大学学报 2017; 34: 478-482 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2017.04.003]
60 曲智威, 温春阳, 于明俊, 贾宝洋, 张爱荣, 王艾琳, 孙丽媛, 谷海赢, 夏威. 半夏泻心汤及7种单味中药对幽门螺杆菌耐药菌株的体外抑菌实验研究. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 543-546 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2015.08.06]
61 吴明慧, 黄衍强, 黄赞松, 周喜汉, 喻文强, 苏建伟. 黄连素、大黄素、五味子及黄芩苷对幽门螺杆菌多重耐药株的体外抑菌作用. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3247-3251 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i30.3247]
62 陈士林, 刘昌孝, 张铁军, 刘安, 朱广伟, 王玉丽, 陈常青, 张洪兵, 肖学凤, 黄宇虹. 基于中药质量标志物和传统用法的中药饮片标准汤剂传承发展研究思路与建议. 中草药 2019; 50: 4519-4528 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.001]
63 万德华, 叶桂存. 中药汤剂特点及质量影响探究. 黄冈职业技术学院学报 2015; 17: 94-96 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1047.2015.05.25]
64 冯文杰, 贾晓斌, 刘丹. 影响煎煮汤剂质量的多因素分析及规范化管理研究. 中草药 2014; 45: 2422-2426 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.16.027]
65 胡群, 王慧玉, 张晓芹. 基于文献对中药配方颗粒应用现状与发展趋势的研究. 中医药管理杂志 2019; 27: 1-3 [DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2019.02.002]
66 张红梅, 宋景政, 谭红胜, 徐宏喜, 李松林, 陈士林. 从汤剂到颗粒剂:中药配方颗粒20年回顾与展望. 世界科学技术(中医药现代化) 2012; 14: 1740-1753 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.04.001]
67 曹梦蝶, 吴锐, 王张, 孙铭, 邝婷婷. 我国批准上市中成药的品种、主治和用药特点. 中成药 2019; 41: 1999-2006 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.08.053]
68 王勇, 张伯礼, 高秀梅, 商洪才. 中成药大品种的内涵及特点分析. 天津中医药 2014; 31: 61-64 [DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2014.01.17]
69 李艳, 白明, 宋亚刚, 郭晖, 苗明三. 中药标准汤剂的研究与思考. 中草药 2018 49: 3977-3980 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.17.001]
70 黄兆胜. 中药学. 北京: 人民卫生出版社 2002; 1

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年3月8日; 28(5): 184-188

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i5.184

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

非正式护理对居家老年脑卒中合并功能性消化不良患者生命质量的影响: 基于衰弱和抑郁的中介作用

蒋元华, 付 佳, 方玉华

蒋元华, 付佳, 方玉华, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

蒋元华, 主管护师 主要从事老年病临床护理工作.

作者贡献分布: 本研究数据分析由蒋元华, 付佳和方玉华完成; 本论文写作由蒋元华完成.

通讯作者: 蒋元华, 主管护师, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. jiangyuanhuajh@126.com

收稿日期: 2020-01-11
修回日期: 2020-02-14
接受日期: 2020-02-25
在线出版日期: 2020-03-08

Effects of informal nursing care on quality of life in elderly patients with stroke complicated with functional dyspepsia at home: A mediating role based on frailty and depression

Yuan-Hua Jiang, Jia Fu, Yu-Hua Fang

Yuan-Hua Jiang, Jia Fu, Yu-Hua Fang, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yuan-Hua Jiang, Chief Nurse, Jinhua Second Hospital, No. 158, Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. jiangyuanhuajh@126.com

Received: 2020-01-11
Revised: 2020-02-14
Accepted: 2020-02-25
Published online: 2020-03-08

Abstract

BACKGROUND

The health of the elderly is an important problem for medical workers. Previous studies have paid little attention to the nursing and health problems of patients after discharge. Therefore, this study focused on the impact of informal nursing care on the quality of life of elderly patients with stroke combined with functional dyspepsia at home, aiming to provide a new way to solve the problem of old-age care.

AIM

To investigate the effect of informal nursing on quality of life in elderly patients with stroke complicated with functional dyspepsia at home based on the mediating role of frailty and depression.

METHODS

One hundred and fifty-five elderly patients with cerebral stroke complicated with functional dyspepsia who were hospitalized at Jinhua Second Hospital of Zhejiang Province from September 2018 to November 2019 and discharged from the hospital were investigated and analyzed using the informal nursing satisfaction scale, the frailty phenotype, the depression scale, and the quality of life scale.

RESULTS

The score of satisfaction to informal nursing was 3.22 ± 0.48. The frailty score was 1.51 ± 0.43. The depression score was 11.93 ± 2.68 [60 (40%) cases of non-depression, 60 (40%) cases of mild depression, and 30 (20%) cases of major depression]. The quality of life score was 105.72 ± 18.34. Spearman correlation analysis showed that the three factors of satisfaction to informal nursing were negatively correlated with frailty and depression ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and positively correlated with quality of life ($P < 0.05$). Using frailty and depression as the mediating variables, the satisfaction to informal nursing as the independent variable, and the quality of life as the dependent variable, a model was built for predictive analysis. The total effect of the three dimensions of social

support (daily life care, psychological support, and disease-related nursing) on the quality of life was 0.223, 0.257 and 0.289, respectively. The mediating effect of daily life care on the quality of life was 0.051, accounting for 22.87% of the total effect, while depression had no mediating effect. The mediating effect of psychological support on the quality of life was 0.135, accounting for 52.53% of the total effect. The mediating effect of frailty on quality of life in disease-related nursing was 0.152, accounting for 52.60% of the total effect.

CONCLUSION

Attention should be paid to the effect of informal nursing on the quality of life of elderly patients with cerebral apoplexy complicated with functional dyspepsia. Active measures should be taken in clinical work to improve the quality of life of patients with informal nursing, which is of great significance to improve the quality of life of healthy aging people.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Informal nursing; Old age; Stroke; Functional dyspepsia; Quality of life; Weak; Depression; Intermediary role

Jiang YH, Fu J, Fang YH. Effects of informal nursing care on quality of life in elderly patients with stroke complicated with functional dyspepsia at home: A mediating role based on frailty and depression. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(5): 184-188
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i5/184.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i5.184

摘要

背景

关注老年人群的健康问题是医护工作人员面临的重要问题. 既往研究对出院后患者的护理及健康问题很少引起关注和重视. 因此, 本研究重点研究居家老年脑卒中合并功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者应用非正式护理后对其生命质量的影响, 旨在为解决养老问题提供新的思路.

目的

探讨非正式护理对居家老年脑卒中合并FD患者生命质量的影响: 基于衰弱和抑郁的中介作用.

方法

选择2018-09/2019-11在浙江省金华市第二医院住院治疗后出院的老年脑卒中合并FD患者155例, 采用非正式护理满足情况量表, 衰弱表型, 抑郁量表和生活质量量表进行调查分析.

结果

患者非正式护理满足情况评分为3.22分±0.48分; 衰弱评分为1.51分±0.43分; 抑郁评分为11.93分±2.68分, 其中非抑郁60例占40.0%, 轻度抑郁60例占40.0%, 重度抑郁30例占20.0%; 生命质量评分为105.72分±18.34分. 通过Spearman相关分析表明, 非正式护理满足情况的3个因子与衰弱, 抑郁呈负相关(P<0.05, 或P<0.01), 与生命质量之间呈正相关(P<0.05). 以衰弱和抑郁为中介变量, 以非正式护理满足情况3个因子为自变量, 生命质量为因变量构建模型进行预测分析, 社会支持3个维度日常生活照料、心理支持指导及疾病相关护理对生命质量的总效应分别为0.223、0.257、0.289. 在日常生活照料对生命质量的衰弱中介效应为0.051, 占总效应的 22.87%, 抑郁无中介效应; 在心理支持指导对生命质量的抑郁中介效应为0.135, 占总效应的52.53%, 衰弱无中介效应; 在疾病相关护理对生命质量的衰弱中介效应为 0.152, 占总效应的52.60%.

结论

非正式护理对老年脑卒中合并FD患者生命质量的影响应受到重视, 在临床工作中要采取积极措施提高非正式护理方法以提高患者生命质量, 对改善健康老龄化患者生命质量具有重要意义.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非正式护理; 老年; 脑卒中; 功能性消化不良; 生命质量; 衰弱; 抑郁; 中介作用

核心提要: 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是脑卒中患者最常见并发症之一. 采用非正式护理对居家老年脑卒中合并FD患者提高生命质量具有重要意义.

蒋元华, 付佳, 方玉华. 非正式护理对居家老年脑卒中合并功能性消化不良患者生命质量的影响: 基于衰弱和抑郁的中介作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(5): 184-188
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i5/184.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i5.184

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是脑卒中患者最常见并发症之一, 临床表现多为腹胀、食欲差等, 久之将影响患者身心健康. 重点关注老年人群的健康问题是医护工作人员面临的重要问题[1,2]. 有学者研究表明, 良好的社会支持能提高老年患者的生命质量[3], 并通过躯体健康和心理健康的中介作用进一步影响[4]. 既往对老年患者住院期间的护理报道较多, 而对出院后的护理及健康问题很少引起医护工作人员的重视. 出院后的患者主要由家人帮助照顾和护理, 缺乏专业性, 多以非正式护理为主. 非正式护理指由家人, 亲戚, 朋友等没有专

业知识的人提供的不以经济报酬为目的的护理行为[5]. 由于我院是以“精神医学、心理学科、康复医学、老年医学和医养结合”为特色的三级甲等专科医院, 秉承“以老人为中心, 以质量为核心, 代子女尽孝心, 为社会献爱心”的服务宗旨, 提倡亲情服务. 因此, 本研究重点研究居家老年脑卒中合并FD患者应用非正式护理后对其生命质量的影响, 通过引入衰弱和抑郁2个中介变量, 探索非正式护理对老年患者生命质量的影响, 旨在为解决养老问题提供新的思路. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-09/2019-11在浙江省金华市第二医院住院治疗后出院的老年脑卒中合并FD患者155例. 其中男性84例, 女性71例; 年龄61-80岁, 平均70.2岁±9.4岁; 脑卒中病程4-15年, 平均7.8年±3.4年; FD病程2-8年, 平均4.8年±1.6年; 文化程度: 初中及以下30例, 高中45例, 大专及以上80例; 婚姻状况: 已婚99例, 离婚30例, 丧偶26例; 家庭人均月收入: <3000元58例, 3000-5000元45例, >5000元52例. 纳入标准: (1)均符合脑卒中和FD诊断者, 其均为老年患者; (2)有一定的语言沟通交流能力和填写问卷内容者; (3)均在家里居住; (4)均经过患者及家属知情同意者; (5)经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)脑卒中患者病情不稳定者; (2)有严重心肝肾疾病者, 或精神、神经系统疾病者; (3)有严重肢体功能障碍者; (4)消化系统有器质性病变者, 或有手术史者; (5)有意识障碍, 或语言沟通障碍者; (6)家庭照顾者有从事医疗工作者.

1.2 方法 采用问卷调查法, 在问卷调查前向患者认真讲解调查目的和意义, 在填写问卷过程中患者有不理解的问题可给予耐心解释, 填写问卷后回收. (1)非正式护理满足情况量表[6]: 该量表包括日常生活照料, 心理支持指导和疾病相关护理3个维度, 共14个条目, 每个条目采用Likert 5级评分: 从“完全未满足”到“完全 满足”分别计1-5分. 分数越高非正式护理满足情况越好. 该量表Cronbach α系数 = 0.807; (2)衰弱表型[7]: 该量表包括体质量下降, 步速缓慢, 握力下降, 体力活动减少, 自评疲乏明显5个指标, 每项指标符合计1分, 不符合计0分, 总分为0-5分. 得分越高衰弱程度越重. 该量表 Cronbach α系数 = 0.791; (3)老年人抑郁量表[8]: 该量表共30个条目, 包括20个正向计分条目和10个反向计分条目, 总分30分. 0-10分可视为正常, 即无抑郁; 11-20分显示轻度抑郁; 21-30分为中重度抑郁. 该量表Cronbach α系数 = 0.877; (4)简明健康测量表[9]: 包括生理功能, 生理职能, 躯体疼痛, 一般健康状况, 精力, 社会功能, 情感职能以及精神健康8个维度, 共36个条目. 分数越高生命质量越高. 该量表的Cronbach α系数 = 0.897.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计数资料采用频数以(%)表示, 采用χ^2检验; 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验; 采用Pearson相关分析各变量间关系. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 老年脑卒中合并FD患者各量表评分情况分析 非正式护理满足情况评分为3.22分±0.48分; 衰弱评分为1.51分±0.43分; 抑郁评分为11.93分±2.68分, 其中非抑郁60例占40.0%, 轻度抑郁60例占40.0%, 重度抑郁30例占20.0%; 生命质量评分为105.72分±18.34分(表1).

2.2 老年脑卒中合并FD患者各量表间的相关性分析 通过Spearman相关分析表明, 非正式护理满足情况的3个因子与衰弱, 抑郁呈负相关(P<0.05, 或P<0.01), 与生命质量之间呈正相关(P<0.05)(表2).

2.3 非正式护理满足情况对老年脑卒中合并FD患者生命质量的预测效应 以衰弱和抑郁为中介变量, 以非正式护理满足情况3个因子为自变量, 生命质量为因变量构建模型进行预测分析, 社会支持3个维度日常生活照料、心理支持指导及疾病相关护理对生命质量的总效应分别为0.223、0.257、0.289. 在日常生活照料对生命质量的衰弱中介效应为0.051, 占总效应的22.87%, 抑郁无中介效应; 在心理支持指导对生命质量的抑郁中介效应为0.135, 占总效应的52.53%, 衰弱无中介效应; 在疾病相关护理对生命质量的衰弱中介效应为0.152, 占总效应的52.60%(表3).

3 讨论

本研究以老年脑卒中合并FD患者为研究对象, 采用非正式护理研究其对患者生命质量的影响. 结果表明, 非正式护理满足程度一般, 而疾病相关护理满足情况最差, 这可能与患者照顾者缺乏专业的护理技能, 无法为患者提供优质的家庭护理有关, 由此可见非正式护理的水平要进一步提高, 尤其是疾病相关护理方面应得到重视[10], 而且患者在住院期间医护人员可与家属沟通交流增强护理意识和方法, 必要时可给予简单专业培训[11]. 本研究患者衰弱评分为1.51分±0.43分, 相对较高, 这可能与老年患者脑卒中病程较长, 出现不同并发症, 身体功能下降, 衰弱程度明显有关. 本研究抑郁评分为11.93分±2.68分, 抑郁90例占60.0%, 这可能与老年脑卒中后肢体功能下降, 生活不能完全自理, 出现不同程度的抑郁, 再加上长期用药治疗, 经济负担较重, 容易出现抑郁情绪, 且本研究患者文化程度偏低较多, 家庭收入偏低

表 1　老年脑卒中合并功能性消化不良患者各量表评分情况分析(分, mean ± SD)

量表	维度	得分
非正式护理满足情况	总分	3.22 ± 0.48
	日常生活照料	3.16 ± 0.65
	心理支持指导	3.13 ± 0.45
	疾病相关护理	3.04 ± 0.52
衰弱情况	总分	1.51 ± 0.43
抑郁情况	总分	11.93 ± 2.68
生命质量	总分	105.72 ± 18.34

表 2　老年脑卒中合并功能性消化不良患者各量表间的相关性分析(r值)

项目	日常生活照料	心理支持指导	疾病相关护理	衰弱	抑郁	生命质量
日常生活照料	1	–	–	–	–	–
心理支持指导	0.368[b]	1	–	–	–	–
疾病相关护理	0.287[b]	0.257[b]	1	–	–	–
衰弱	−0.324[b]	−0.251[b]	−0.351[b]	1	–	–
抑郁	−0.139[a]	−0.350[b]	0.218[b]	0.353[b]	1	–
生命质量	0.448[b]	0.449[b]	−0.448[b]	−0.553[b]	−0.487[b]	1

[a]P<0.05, [b]P<0.01; –: 空白项.

表 3　都非正式护理满足情况对老年脑卒中合并功能性消化不良患者生命质量的预测效应

变量	直接效应	间接效应	总效应
日常生活照料	0.158	0.051	0.223
心理支持指导	0.128	0.135	0.257
疾病相关护理	0.152	0.152	0.289

也较多, 因此上述综合因素导致患者生命质量下降.

本研究通过Spearman相关分析表明, 非正式护理满足情况的日常生活照料, 心理支持指导和疾病相关护理3个因子与衰弱, 抑郁呈负相关(P<0.05, 或P<0.01), 与生命质量之间呈正相关(P<0.05). 所以非正式护理中的3个因子对患者生命质量具有很大影响作用. 所以对患者提高非正式护理尤为必要, 关键的是非正式护理能方便为患者提供更温暖和舒适的护理, 使患者不容易孤独, 降低抑郁情绪发生, 从而提高患者生命质量[12]. 非正式护理也是住院患者护理中不可或缺的重要部分, 值得进一步开发和研究, 使其更加专业化[13].

本研究通过构建模型预测衰弱在非正式护理中对生命质量的影响是否具有中介作用, 结果表明日常生活照料、心理支持指导及疾病相关护理对生命质量的总效应分别为0.223、0.257、0.289. 日常生活照料好能减少患者的体力劳动量, 减轻身体负荷, 延缓身体功能的下降速度, 减缓衰弱进程提高生命质量. 良好的疾病相关护理可树立患者战胜疾病的信心, 促进患者疾病的恢复, 延缓衰弱过程的加速, 进而提高患者生命质量[14]. 所以, 在非正式护理中要重视患者日常照料和护理, 尤其是对衰弱程度重的患者, 更应该督促家属给予更多的帮助和护理, 从而提高非正式护理水平. 本研究表明, 抑郁在心理支持指导和疾病相关护理对生命质量的影响过程中具有部分中介作用. 结果表明, 在心理支持指导对生命质量的抑郁中介效应为0.135, 占总效应的52.53%. 说明心理支持指导和疾病相关护理都能够通过影响患者的抑郁情况进而影响其生命质量. 心理支持主要是患者能得到家属更多的陪伴和照顾, 抑郁程度降低, 生命质量较好; 而且提供良好的护理服务能减轻患者身体病痛和保持心情舒畅, 提高生命质量[15]. 因此, 对患者进行非正式护理时要注重患者心理情绪的培养, 尤其是出现抑郁患者, 要让照顾者加强心理疏导; 同时提高疾病相

关护理水平, 能个体化护理, 更好的提高生命质量.

本研究创新之处是以出院后居家患者为研究对象, 通过调查分析生命质量的影响, 对解决养老问题有一定的指导意义, 也是顺应倡导国家健康卫生的公共问题. 但本研究样本量较小, 地域性局限, 在今后的研究中进一步完善和改进. 综上所述, 非正式护理对老年脑卒中合并FD患者生命质量的影响应受到重视, 在临床工作中要采取积极措施提高非正式护理方法以提高患者生命质量, 对改善健康老龄化患者生命质量具有重要意义.

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是脑卒中患者最常见并发症之一. 关注老年人群的健康问题是医护工作人员面临的重要问题. 既往对老年患者住院期间的护理报道较多, 而对出院后的护理及健康问题很少引起医护工作人员的重视. 因此, 本研究重点研究居家老年脑卒中合并FD患者应用非正式护理后对其生命质量的影响, 旨在为解决养老问题提供新的思路.

实验动机

对老年FD患者采用非正式护理, 观察其对生存质量影响, 旨在为今后改善FD患者生存质量提供客观数据.

实验目标

旨在探讨非正式护理对居家老年脑卒中合并FD患者生命质量的影响: 基于衰弱和抑郁的中介作用.

实验方法

采用调查分析134例老年FD患者生存质量量表、精神心理状况量表及健康行为自我效能量表卷进行测评, 以为老年FD患者生存质量的影响因素提供客观依据.

实验结果

通过Spearman相关分析表明, 非正式护理满足情况的3个因子与衰弱, 抑郁呈负相关(P<0.05, 或P<0.01), 与生命质量之间呈正相关(P<0.05).

实验结论

非正式护理对老年脑卒中合并FD患者能提高患者生命质量, 值得临床应用推广. 对改善健康老龄化患者生命质量具有重要意义.

展望前景

非正式护理对改善老年脑卒中合并FD患者生命质量具有重要意义, 对推广老龄化的健康问题提供重要价值.

4 参考文献

1 刘太芳, 张爱华, 张营, 吴旭东. 抑郁、心理弹性对老年人自我护理能力的影响及衰弱的调节效应. 中国老年学杂志 2019; 39: 448-452 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.02.063]
2 刘太芳, 张爱华, 高岚, 吴旭东. 衰弱前及衰弱期老年人自我护理能力、心理弹性对生存质量的影响. 护士进修杂志 2018; 33: 387-390+399 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2018.05.002]
3 李漫漫, 付轶男, 吴茂春, 王泽泉, 李昆. 老年人心理弹性及其对健康结局影响的研究进展. 中国护理管理 2017; 17: 1435-1439 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2017.10.033]
4 郭丽娜, 郭启云, 高涵, 张林, 刘堃. 心理弹性对社区老年人心理压力与心理健康的中介效应. 护理学杂志 2015; 30: 60-63 [DOI: 10.3870/hlxzz.2015.03.060]
5 李佳, 郑安云. 老年人社会支持、心理弹性与心理健康的关系. 中国健康心理学杂志 2018; 26: 440-443 [DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2018.03.034]
6 朱杉杉, 刘娜娜, 牟焕玉, 徐东娟, 王克芳. 基于功能评估的养老机构老年人护理需求指标体系的构建. 中国实用护理杂志 2017; 33: 2766-2770 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2017.35.013]
7 林婷, 李倩, 傅凡. 福州市养老机构老年人护理需求及影响因素的调查分析. 中华护理杂志 2015; 50: 1354-1358 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2015.11.015]
8 白若冰, 李娜, 郭海强, 曲波, 孙高. SF-36量表在中国老年人群生命质量评价中的应用研究. 中国卫生统计 2008; 25: 437-439 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2008.04.037]
9 张少波, 孔艳玲. 社区空巢老人领悟社会支持和心理韧性及自尊状况调查及其关系分析. 中国全科医学 2019; 22: 575-580 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.383]
10 颜美霞, 程瑞莲, 张晴, 黄娟. 匀浆饮食对脑卒中合并糖尿病吞咽功能障碍患者家庭护理营养状况的影响. 中国实用神经疾病杂志 2017; 20: 127-129 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.02.065]
11 胡蕊, 王学义, 宋志领, 王冉, 王岚, 庞建民, 王志峰. 日常生活能力和生活照料对城区老年人抑郁情绪的影响. 中华行为医学与脑科学杂志 2014; 23: 648-650 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2014.07.021]
12 扈娜, 刘堃. 抑郁情绪在社区老年人自我感知老化与生命质量间的中介效应. 护理研究 2019; 33: 46-49 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2019.01.010]
13 扈娜, 刘堃. 自我感知老化对社区老年人抑郁情绪与成功老化的中介效应. 护理学杂志 2018; 33: 85-88 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.17.085]
14 孙茂胜, 邓玉成, 徐娟, 邓思宇, 孙成, 王鲁宁. 干休所居家照料者规范化管理和培训对老年人生活质量影响的评价. 中华保健医学杂志 2015; 17: 307-308
15 马翠翠, 宋洁. 我国不同养老模式下老年人健康状况的研究进展. 中华现代护理杂志 2014; 20: 2997-2999 [DOI: 10.3760/j.issn.1674-2907.2014.23.050]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年3月8日; 28(5): 189-196

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i5.189

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

文献综述 REVIEW

胰腺假性囊肿内引流及超声内镜引导新型蕈型覆膜金属支架治疗进展

冉文斌, 单 晶, 孙晓滨

冉文斌, 单晶, 孙晓滨, 成都市第三人民医院消化内科 四川省成都市 610000

冉文斌, 主治医师, 主要从事胆胰系统疾病的内镜诊疗.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81902398.

作者贡献分布: 本文由冉文斌完成; 单晶与孙晓滨审校.

通讯作者: 孙晓滨, 主任医师, 610000, 四川省成都市青羊区青龙街82号, 成都市第三人民医院消化内科. xbsun1197@163.com

收稿日期: 2020-01-03
修回日期: 2020-02-14
接受日期: 2020-02-25
在线出版日期: 2020-03-08

Recent advances in treatment of pancreatic pseudocyst with endoscopic ultrasonography guided lumen-apposing metal stents

Wen-Bin Ran, Jing Shan, Xiao-Bin Sun

Wen-Bin Ran, Jing Shan, Xiao-Bin Sun, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610000, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81902398.

Corresponding author: Xiao-Bin Sun, The Third People's Hospital of Chengdu, No. 82, Qinglong Street, Qingyang District, Chengdu 610000, Sichuan Province, China. xbsun1197@163.com

Received: 2020-01-03
Revised: 2020-02-14
Accepted: 2020-02-25
Published online: 2020-03-08

Abstract

Endoscopic pancreatic pseudocyst (PPC) drainage has become one of the most important methods for the treatment of PPC. With the continuous application of the new lumen-apposing metal stent (LAMS), it has shown better efficacy and clinical practical value. This paper focuses on the current situation of endoscopic PPC drainage, especially the therapeutic effect, complications, and countermeasures with endoscopic ultrasound-guided LAMS.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic pseudocyst; Endoscopic treatment; Metal stents; Endoscopic ultrasound; Pancreatitis; Complication

Ran WB, Shan J, Sun XB. Recent advances in treatment of pancreatic pseudocyst with endoscopic ultrasonography guided lumen-apposing metal stents. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(5): 189-196
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i5/189.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i5.189

摘要

内镜下胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst, PPC)内引流已经成为PPC治疗重要方式之一, 随着新型蕈型覆膜金属支架(lumen-apposing metal stents, LAMS)在假性囊肿引流中的不断应用, 展现出较好的疗效和临床实用价值, 本文就PPC内引流现状, 特别是超声内镜引导LAMS治疗疗效、并发症及处理对策做一综述.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺假性囊肿; 内镜治疗; 金属支架; 超声内镜; 胰

腺炎; 并发症

核心提要: 相比早先开展的胰腺假性囊肿内镜下支架内引流治疗, 新型蕈型覆膜金属支架引流操作成功率高达97.7%-100%, 临床成功率为95.5%-100%; 尽管已有相应对策, 但出血等并发症仍较高, 将来能否成为新的一线治疗仍需进一步临床研究验证.

冉文斌, 单晶, 孙晓滨. 胰腺假性囊肿内引流及超声内镜引导新型蕈型覆膜金属支架治疗进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(5): 189-196
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i5/189.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i5.189

0 引言

胰周液体积聚(pancreatic fluid collections, PFCs)是对因急、慢性胰腺疾病引起的胰腺损伤而造成局部渗出相关炎性并发症的统称. 通常分为4类, 其中发病4 wk后炎性渗出等形成包裹和囊壁后分别称为胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst, PPC)和包裹性坏死(walled-off necrosis, WON)[1]. 相对于WON, 临床关于假性囊肿的引流治疗有其固有特点, 本文就PPC内引流现状, 特别是超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下新型蕈型覆膜金属支架(lumen-apposing metal stents, LAMS)治疗相关方面做一汇报.

1 PPC的发病情况及治疗指征

急性胰腺炎患者中PPC发生率为5%-15%, 慢性胰腺炎中为20%-40%, 以酒精性胰腺炎患者更易出现. 假性囊肿感染很少发生, 一旦出现感染, 应考虑同WON及WON伴感染相鉴别. 目前研究发现未经特殊治疗的PPC一年后86%的可以自行吸收, 只有3%-9%出现严重的并发症, 需积极干预[2]. 因此PPC治疗以观察保守治疗为主, 只有当囊肿出现症状或区域并发症时才建议积极处理, 具体可参考如下: (1)出现腹痛症状, 且发病时间超过4-6 wk; (2)胃流出道或肠道梗阻; (3)胆道梗阻; (4)囊肿进行性长大; (5)伴发感染, 而囊肿大小、部位和范围已经不作为处理的主要标准[3].

2 PPC治疗方式及改变

PPC治疗早期主要以外科手术为主, 并发症可高达64%-95%, 致死率15%-40%, 随着技术改进和临床经验数据的积累, 目前的外科治疗主要包括囊肿胃吻合术、囊肿空肠Roux-en-Y吻合术、囊肿十二指肠吻合术、胰腺部分切除术及腹腔镜和内镜双镜联合治疗. 腹腔镜手术中经胃前壁和经网膜囊胃后壁的腹腔镜胰胃吻合术成功率为95%, 死亡率为1%, 并发症发生率为12%, 中转开腹手术率为10%, 均明显低于传统开腹手术[4,5]. 经皮假性囊肿引流尽管创伤也小, 但同样因为术后经皮瘘的发生率高、逆行性感染居高不下, 且容易给后续外科或内镜治疗造成不必要的麻烦, 应用也有减少趋势; 主要应用于和胃肠道管腔距离较远且未和胰管相通的PFCs患者, 特别是尚未形成明显囊壁包裹的早期假性囊肿伴感染者或者身体条件差不能承受手术治疗者[4]. 目前内镜下PPC内引流治疗可以通过放置多种类型引流支架、鼻囊肿引流、内镜下切开引流等方式开展, 具有创伤小, 恢复快, 并发症轻和患者生活质量高等优点(图1); 而胰管中断引起的PPC尚可通过内镜逆行胰胆管造影治疗一次性解决. 同时胃肠壁和假性囊肿间形成的人工瘘可以减少囊肿复发的风险, 即使部分研究认为内镜引流不比外科手术和经皮引流术更有效, 但因其治疗后总体复发率和并发症率较低, 仍被认为是假性囊肿治疗的一线选择[6].

3 EUS引导下PPC内引流现状

EUS引导下的PPC引流相比传统的直视下内镜引流, 可在治疗前排除以囊性病变表现的囊性肿瘤和假性动脉瘤, 实现实时的图像引导, 避开重要脏器和大血管, 准确评估穿刺道的血流情况、假性囊肿的大小及囊壁厚度、寻找最短的距离, 明显减少医源性损害, 而成为PPC引流的一线治疗方式. 具体入路可从胃或十二指肠进入, 在多数情况下选择经胃入路[7], 可以通过放置单根塑料支架(plastic stents, PS)、多根塑料支架、自膨式胆道覆膜金属支架(self-expanding metallic stent, SEMS)和LAMS等多种方式, 尚可联合使用. 2015年以前, EUS引导下假性囊肿的治疗首选塑料支架居多, 成功率为82%-100%, 具有价格便宜, 不宜引起黏膜损伤, 出血风险低等优点; 其缺点为塑料支架管腔直径小, 容易造成支架阻塞和可能需要多次更换等, 多根塑料支架联合引流一定程度上可增加囊肿引流效率, 但仍存在堵塞风险, 尚且在部分囊肿引流后期, 因囊内固体残留而无法清理, 影响治疗效果[8]. SEMS具有内径孔道大, 操作时间短, 部分支架尚可一步操作完成, 特别对于伴有感染及少量坏死的假性囊肿, 可迅速减小囊肿, 加速囊肿的愈合, 不易发生堵塞, 引流效果更好等特点, 近年报道应用有增多趋势, 总体成功率为85%-95%. Sharaiha等[9]在230例的PPC患者中发现SEMS比塑料支架临床效果好, 并发症更低(16% *vs* 31%). 然而一项随机对照试验发现相比塑料支架, SEMS在成功率方面并无明显优势, 其成功率分别为87%和91%, SEMS引流的唯一优势是操作时间短, 15 min *vs* 29.5 min[10]. 而Bang等[8]的Meta分析共纳入17个研究, 发现无论是塑料支架还是SEMS, 其

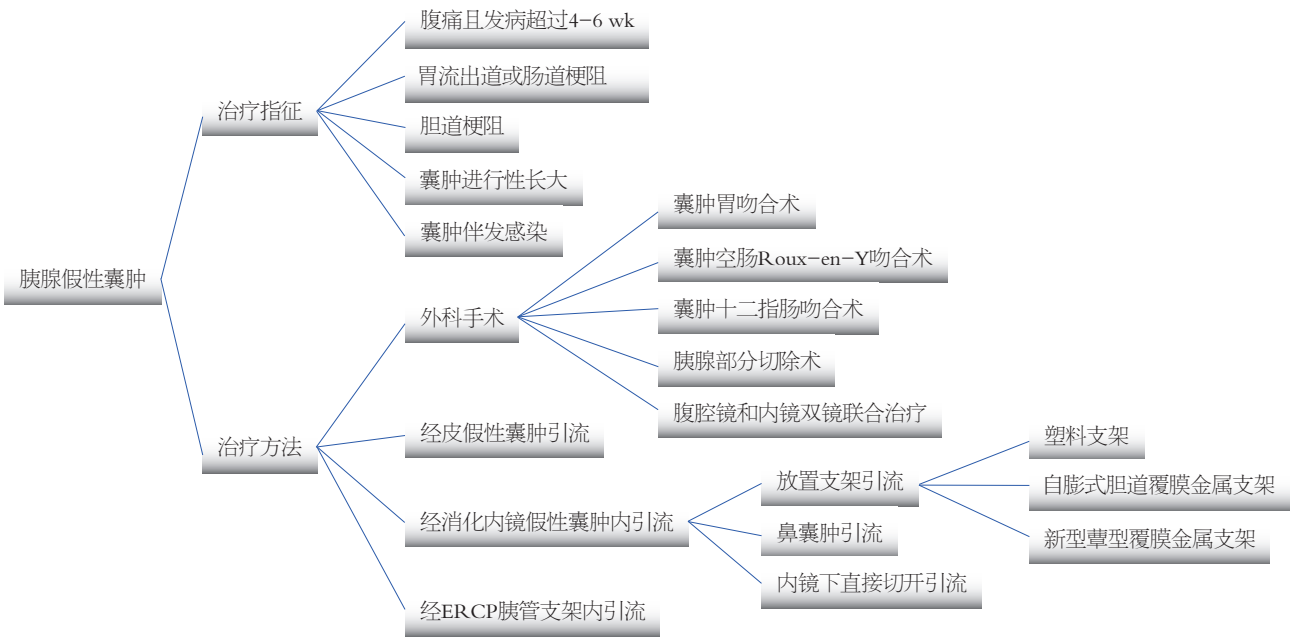


图 1　胰腺假性囊肿治疗指征及治疗方法.

总体的成功率没有差异, 不良反应发生、复发率亦没有差别.

4 LAMS及其在PPC的应用现状

4.1 LAMS简介 基于塑料支架和SEMS的临床效果不尽完美, 从2012年开始有学者开始应用新型覆膜金属支架用于PPC的内引流治疗中. 该类支架目前国内尚无统一翻译或命名, 临床常称为“双蘑菇头覆膜金属支架、蕈型覆膜金属支架、腔壁贴合型金属支架、新型哑铃状覆膜金属支架”等[11-14]. 本文暂称其为新型蕈型覆膜金属支架, 简称LAMS. 该类支架目前常见的品牌有(Nagi, 韩国)、(Axios, 加拿大)和我国南京微创公司的产品(尚未正式上市), 其支架内径通常可达10-16 mm, 鞍部长度约10 mm, 更容易将囊壁和消化道管腔拉近, 实现更快速、充分的引流, 且支架两端膨大的末端可以起到很好的固定作用, 内部覆膜部分明显减少囊壁与胃肠道间隙瘘的形成. 特别是对于合并感染及部分坏死的PPC, 由于支架内径较大, 普通胃镜就可通过支架深入囊肿内部进一步实施灌洗、清创和坏死物清理等治疗, 且相对多根塑料支架置入的繁琐, 该类支架尚可以一步法置入, 明显节约操作时间, 减少置入失败率, 报道的使用数量在增多[15].

4.2 LAMS治疗PPC效果及并发症情况 Itoi等[16]报道使用LAMS治疗15例假性囊肿患者, 成功率100%, 中位随访11.4 mo内均没有囊肿复发, 且无并发症发生. 澳大利亚学者Chandran等[6]于2015年发表的一项纳入38例假性囊肿研究中, 无菌性囊肿占28例, 感染性囊肿11例, 总的LAMS置入成功率为84.2%, 其中76.3%的病人经引流后囊肿消失并未再复发, 仅2.6%的囊肿治疗后复发. 但术后早期并发症高达21.1%, 其中菌血症10.5%, 支架堵塞5.3%, 支架移位2.6%, 出血2.6%, 需要输血治疗; 迟发性并发症发生率为18.4%, 其中支架移位、堵塞和支架部分包埋发生率均为5.3%, 支架完全包埋发生率为2.6%. 意大利学者Petrone等[17]发表的一项多中心研究显示在44例PPC中, LAMS的置入成功率为97.7%, 临床成功率为95.5%, 治疗期间相关并发症发生率为15.9%, 其中术前为2.3%, 术后早期为6.8%, 术后晚期为6.8%; 支架安置时间平均为48.1 d±35.2 d, 囊肿复发率为2.3%; 同WON组治疗相比, 并发症明显降低, 特别是支架移位和堵塞. 另一项英国和爱尔兰多中心经验显示, LAMS用于46个PPC中的技术成功率为98%, 临床成功率为95.6%, 囊肿消失率为95%, 消失所需中位时间为48 d (7-203), 支架中位在位时间为1 d (0-91), 随访期仅1例囊肿复发, 而并发症发生率仅为8.7%, 其中支架堵塞、支架包埋、大出血和菌血症均为1例(2.2%); 值得注意的一点是, 该研究中LAMS在位中位时间仅为1 d的原因为54.5%的病人采用LAMS置入1 d引流囊肿的方法, 因此作者认为可以在日间采用LAMS引流假性囊肿, 且安全有效[18].

4.3 LAMS治疗PPC的效果和并发症发生的影响因素 我国学者孙思予教授团队2017年发表的研究显示, 在纳入的52例PPC患者中, 40例使用塑料支架引流, 12例使用LAMS, 总的技术成功率和临床成功率均为100%, 并发症发生率为7.7%, 其中出血3.85%, 支架移位1.92%, 囊

肿破裂1.92%; 需要再次干预率为15.38%, 平均住院日为7.8 d±4.922 d; 多元回归分析显示使用塑料支架和较大的囊肿是治疗干预的危险因素, 多元线性分析显示假性囊肿的病因和住院时间延长有关. 遗憾的是未能就LAMS和塑料支架两组做详细报道和分析[19]. 美国学者Yang等[20]发表的一项多中心研究评价LAMS对PPC的安全性和迟发性并发症发生情况结果显示, 58例PPC患者中, LAMS置入后中位时间4 wk时, 囊肿消失率为96.5%, 并发症发生率为17.5%, 无迟发性出血和支架包埋发生. 置入LAMS技术成功率为98.3%, 即刻并发症中无穿孔发生, 出血和感染发生率均为1.7%, 影像学复查间期感染发生率为3.5%, 支架堵塞为17.5%, LAMS部分包埋为1.8%; LAMS在移除过程中并发1例出血(1.7%)无穿孔、感染、胰腺炎及食管黏膜撕裂等情况发生. Logistic回归分析发现使用电切LAMS置入是影响治疗失败的唯一因素(OR = 13.2; 95%CI: 3.33-51.82, P = 0.02). 无患者、操作人员或手术相关因素可预测支架阻塞. 支架堵塞成为最常见的迟发性并发症, 理论上假性囊肿内部没有固体碎片残留等, 但17.5%的患者仍发生支架闭塞, 与Aburajab等[21]最近报道的结果一致, 推测可能因食物残渣引起支架阻塞是主要原因. 美国学者Aburajab等[21]将PPC患者分为2组, 1组单纯置入LAMS, 1组在置入LAMS的同时置入双猪尾支架, 结果发现单纯置入LAMS组技术成功率为96%, 支架移除成功率为100%, 临床成功率为91%, 并发症中穿孔发生率为4%, 假性囊肿感染率为17%, 支架移位为4%, 而LAMS联合双猪尾支架组技术成功率、支架移除率、临床成功率均为100%, 无并发症发生. 因此, 作者认为同既往WON结果相比, LAMS对假性囊肿的内镜引流也是有效的, 不足之处是囊肿感染并发症发生率高, 但可以通过LAMS联合放置双猪尾支架将这一风险降到最低.

4.4 LAMS同PS治疗PPC的比较研究 目前关于LAMS用于PPC治疗比较的最大样本量研究来自美国学者Yang等[22]发表的多中心研究结果, 其比较LAMS和塑料支架在假性囊肿中的价值, 共纳入205例假性囊肿, 其中80例使用LAMS, 125例使用PS, 分别比较了两组在支架置入成功率、临床成功率、并发症处理和复发率、术后平均住院日等方面差异, 发现两组之间的技术成功率相当(97.5% *vs* 99.2%); 临床成功率LAMS高于PS(96.3% *vs* 87.2%); 两组需要手术干预的相仿(1.3% *vs* 4.9%, P = 0.17), LAMS组联合经皮引流明显低于PS组(1.3% *vs* 8.8%); 6个月后两组复发率相仿(6.7% *vs* 18.8%, P = 0.12); PS组不良反应明显高于LAMS组(17.6% *vs* 7.5%); 研究中LAMS组并发症发生率为7.5%, 轻中重分别为2.5%、3.8%、1.3%; 分别为感染1.3%, 支架移位3.8%, 其他2.5%, 无出血、穿孔、腹膜炎. 而PS组并发症发生率为17.6%, 轻中重分别为4.8%、8.8%、4%; 分别为感染8.8%, 无支架移位, 穿孔1.6%, 无腹膜炎, 出血5.6%, 其他1.6%. 术后住院平均住院日无差异; 结论认为LAMS比PS有优势.

不同于单纯技术探讨, 当采用卫生经济学研究LAMS对PPC的治疗效价比时, 美国学者Chen等[23]对PPC引流治疗6 mo后的患者进行疗效和费用比较, 结果显示LAMS组和PS组成功率分别为93.9%和96.96%, 每例囊肿消失的医疗费用在两组分别为18129美元(LAMS)和10403美元(PS), 结论认为LAMS对PPC的治疗效果并不优于PS且治疗费用较高, 因此应优先考虑使用PS而不是LAMS作为PPC的初始治疗.

5 EUS引导下LAMS在PPC应用的并发症及处理策略

EUS引导的内镜下LAMS置入治疗常见并发症包括继发性感染、出血、支架移位及包埋和穿孔. 早期的研究报道LAMS术后感染发生率最高, 随着抗生素使用, 目前已经有所减少[15]. 穿孔通常发生在操作的即刻, 多能立即发现, 较小的穿孔或腹膜后穿孔可继续支架安置, 辅助强有力的抗感染治疗, 必要时联合经皮引流等, 通常不引起明显不适, 较大的穿孔则需要尽早中转外科手术治疗, 以免增加严重致死性并发症. 而出血及支架移位及包埋已成为目前最常见的并发症(图2).

5.1 出血 LAMS治疗过程中的出血通常分为早期出血和迟发性出血, 然而如何界定早期还是迟发性出血, 尚未达成共识. 另一种分类是将出血分为操作相关的即刻出血和操作后出血, 一般认为即刻出血发生率为1%-2%, 操作后出血更为常见[24]. LAMS置入时间越长, 发生出血的风险越高, 置入3 mo后出血率明显增加, 如Enrique等[25]研究发现大部分出血为迟发性出血, 且发生在LAMS引流术后3-6 mo, 更为有意思的是在迟发出血患者中, 64%合并脾静脉栓塞引起的区域性门脉高压, 并且同时使用抗血小板药物治疗血栓. 另外出血尚可发生在支架拔除的过程, 一般均为少量出血, 不引起严重的后果.

关于出血的原因, 目前认为有以下可能: (1)PPC在未行穿刺置管引流前, 其囊内较大的压力可明显压闭囊壁血管, 从而在EUS操作时不显示血流信息, 造成操作时的即刻出血; (2)部分PPC患者合并脾静脉血栓, 从而造成胰腺体尾部侧枝血管和胃壁侧枝血管的相对高压, 操作过程中容易误伤和支架置入后侵蚀, 造成出血; (3)置入的支架可能同囊壁作用, 造成操作相关的脾动脉假性动脉瘤, 动脉瘤的破裂直接造成出血发生; (4)置入支架, 特别是金属支架造成PPC在短时间内囊壁迅速回缩,

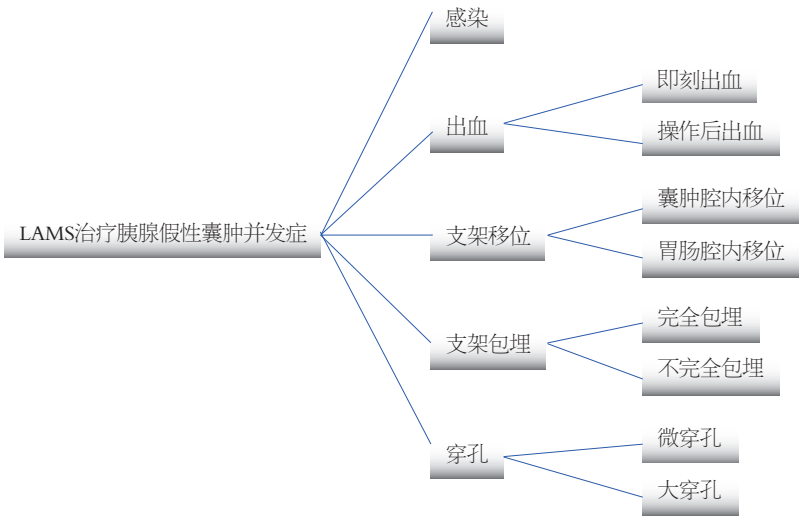


图 2　LAMS治疗胰腺假性囊肿并发症. LAMS: 新型蕈型覆膜金属支架.

原本囊壁的血管急速充血, 加之物理摩擦、腐蚀等作用, 造成囊壁相关性出血[26].

关于如何减少出血, 首先需要做好术前评估, 提高操作技能, 会明显减少即刻出血的发生. 其次应严格遵守侵入性操作对凝血相关指标的把握, 如国际标准化比值>1.5、血小板计数<50×10^9/L应避免操作; 如果患者肾功能受损, 直接口服抗凝药物应至少停药48 h或更长时间; 此外, 动脉或静脉血管不应出现在穿刺针道内, 囊肿壁应尽量靠近EUS探头. 对于在操作过程中已经出现的即刻出血, 可以使用组织钳或球囊扩张压迫止血, 亦可选择继续放置LAMS来压迫止血; 在支架拔除过程中的出血, 多数为黏膜出血, 可通过喷洒肾上腺素或黏膜下注射治疗等止血, 少数的囊壁出血可通过内镜金属夹或电灼术止血[27]. 达到引流效果后尽早拔除支架能明显减少迟发性出血的发生和严重程度, 比如将CT复查提至术后3 wk以指导尽早拔除支架[28]. 迟发性出血一旦发生, 因为其出血点常常位于囊腔内, 内镜治疗往往因为视野的局限性和无合适的止血设备, 常常无计可施, 只能采用保守及介入治疗, 而最终80%以上的病人需要血管造影来干预胃左动脉[29]; 尚有部分出血病例可选择拔除LAMS或将LAMS更换为PS, 达到止血和减少出血的次数及严重程度的目的; 而快速的出血, 无论是即刻出血还是迟发性出血, 均只有血管介入栓塞或手术治疗(图3).

5.2 支架移位 支架移位包括自发的移位和治疗过程中的医源性移位, 可以分为向胃肠腔内和囊肿腔内移位2种, 可以发生在治疗的早期, 亦可以发生在数月之后, 总的发生率为0%-19%[30]. 大多数的支架移位并不引起严重的并发症, 可通过内镜、X线、彩超等监测, 及时发现和处理, 预后均较好. 移位到胃肠腔内的支架, 部分可通过肛门自行排出, 无需特殊处理; 若及时发现支架尚在胃内或近端小肠者, 适合经胃镜下直接取出者, 建议经内镜取出; 一旦支架移位超过胃镜所能达到的部位, 亦可临床密切观察等待支架自行排出, 有条件者可尝试经小肠镜取出支架; 然而一旦支架在小肠出现明显嵌顿并出现梗阻情况, 则需要手术取出. 相对于移位到胃肠腔内的支架, 移位到囊肿腔内的支架更容易引起囊肿出口堵塞、继发感染和出血等并发症, 处理上更为棘手, 通常使用导丝、扩张球囊扩张原有的支架置入腔道, 重新建立胃肠腔与囊肿之间的腔道, 或内镜直接进入囊肿腔内使用活检钳或圈套器将支架取出, 若经过上述方法仍无法成功, 就只能外科手术治疗[31]. 当支架移位不完全时就可能发生包埋, 支架部分或完全包埋通常和支架置入时间过长有关, 部分包埋一般对囊肿引流无明显影响, 亦可顺利取出, 完全包埋等同于囊肿内移位, 处理起来相对棘手, 可尝试尽早拔除支架以避免发生(图4).

6 结论

综上, PPC内引流展现良好的效果, 而EUS引导下的LAMS在假性囊肿的引流中表现出诸多优势, 但是其并发症仍不能忽视. 为此, 基于现有LAMS的设计改进也在不断的产生, Cho等[32]近期就开发了带有防迁移皮瓣和防回流阀的新型LAMS支架, 以防止并发症(例如支架迁移和肠内容物反流)发生, 从而改善支架通畅性并最大程度缩短手术后的禁食期, 初步小样本研究结果显示同塑料支架比较, 新设计的支架在置入成功率、临床有效率功和并发症发生率均没有统计学差异, 因此为EUS引导下内引流提供了另一种可信靠的选择. 将来基于



图 3　LAMS治疗出血及对策. LAMS: 新型蕈型覆膜金属支架; EUS: 超声内镜.

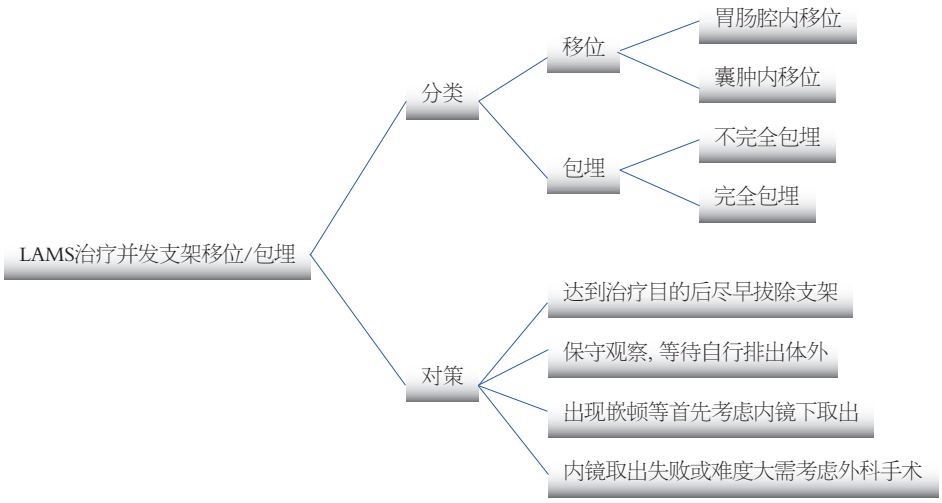


图 4　LAMS治疗并发支架移位/包埋分类及对策. LAMS: 新型蕈型覆膜金属支架.

LAMS的内引流能否成为假性囊肿引流的一线推荐治疗方法, 后续还需进一步更大规模的前瞻性、随机临床对症试验来验证.

7　参考文献

1 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]

2 Rodrigues-Pinto E, Baron TH. Evaluation of the AXIOS stent for the treatment of pancreatic fluid collections. *Expert Rev Med Devices* 2016; 13: 793-805 [PMID: 27545192 DOI: 10.1080/17434440.2016.1222898]

3 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines.. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]

4 Ge PS, Weizmann M, Watson RR. Pancreatic Pseudocysts: Advances in Endoscopic Management. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 9-27 [PMID: 26895678 DOI: 10.1016/

j.gtc.2015.10.003]
5 Alali A, Mosko J, May G, Teshima C. Endoscopic Ultrasound-Guided Management of Pancreatic Fluid Collections: Update and Review of the Literature. *Clin Endosc* 2017; 50: 117-125 [PMID: 28391671 DOI: 10.5946/ce.2017.045]
6 Chandran S, Efthymiou M, Kaffes A, Chen JW, Kwan V, Murray M, Williams D, Nguyen NQ, Tam W, Welch C, Chong A, Gupta S, Devereaux B, Tagkalidis P, Parker F, Vaughan R. Management of pancreatic collections with a novel endoscopically placed fully covered self-expandable metal stent: a national experience (with videos). *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 127-135 [PMID: 25092104 DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.025]
7 Gurusamy KS, Pallari E, Hawkins N, Pereira SP, Davidson BR. Management strategies for pancreatic pseudocysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD011392 [PMID: 27075711 DOI: 10.1002/14651858.CD011392.pub2]
8 Bang JY, Hawes R, Bartolucci A, Varadarajulu S. Efficacy of metal and plastic stents for transmural drainage of pancreatic fluid collections: a systematic review. *Dig Endosc* 2015; 27: 486-498 [PMID: 25515976 DOI: 10.1111/den.12418]
9 Sharaiha RZ, DeFilippis EM, Kedia P, Gaidhane M, Boumitri C, Lim HW, Han E, Singh H, Ghumman SS, Kowalski T, Loren D, Kahaleh M, Siddiqui A. Metal versus plastic for pancreatic pseudocyst drainage: clinical outcomes and success. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 822-827 [PMID: 25936453 DOI: 10.1016/j.gie.2015.02.035]
10 Lee BU, Song TJ, Lee SS, Park DH, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Newly designed, fully covered metal stents for endoscopic ultrasound (EUS)-guided transmural drainage of peripancreatic fluid collections: a prospective randomized study. *Endoscopy* 2014; 46: 1078-1084 [PMID: 25412095 DOI: 10.1055/s-0034-1390871]
11 丁玲, 邓峰, 祝荫. 内镜下支架置入术在胰腺液体积聚治疗中的应用进展. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 454-456 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.06.021]
12 沈永华, 朱浩, 邹晓平, 吕瑛, 王雷, 刘明东. 腔壁贴合型金属支架治疗急性胰腺炎胰周液体积聚27例的价值分析. 中华消化杂志 2018; 38: 678-681 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.10.006]
13 喻冰君, 何文华, 祝荫, 吕农华. 炎性胰腺液体积聚的内镜诊治指南解读. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 659-662 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.10.002]
14 唐宇, 高羚芯, 孙晓滨, 奚维东, 姜琳, 胡霞, 史维. 内镜超声引导下经胃壁置入蕈型金属支架治疗儿童胰腺周围包裹性坏死一例. 中华消化内镜杂志 2019; 36: 56-57 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.01.015]
15 Walter D, Will U, Sanchez-Yague A, Brenke D, Hampe J, Wollny H, López-Jamar JM, Jechart G, Vilmann P, Gornals JB, Ullrich S, Fähndrich M, de Tejada AH, Junquera F, Gonzalez-Huix F, Siersema PD, Vleggaar FP. A novel lumen-apposing metal stent for endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2015; 47: 63-67 [PMID: 25268308 DOI: 10.1055/s-0034-1378113]
16 Itoi T, Binmoeller KF, Shah J, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Moriyasu F. Clinical evaluation of a novel lumen-apposing metal stent for endosonography-guided pancreatic pseudocyst and gallbladder drainage (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 870-876 [PMID: 22301347 DOI: 10.1016/j.gie.2011.10.020]
17 Petrone MC, Archibugi L, Forti E, Conigliaro R, Di Mitri R, Tarantino I, Fabbri C, Larghi A, Testoni SGG, Mutignani M, Arcidiacono PG. Novel lumen-apposing metal stent for the drainage of pancreatic fluid collections: An Italian multicentre experience. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 1363-1371 [PMID: 30386609 DOI: 10.1177/2050640618785078]
18 Venkatachalapathy SV, Bekkali N, Pereira S, Johnson G, Oppong K, Nayar M, Leeds J, Paranandi B, Penman I, Carroll N, Godfrey E, James M, Aithal G, McKay C, Devlin J, Wong T, Makin A, Ryan B, Huggett M. Multicenter experience from the UK and Ireland of use of lumen-apposing metal stent for transluminal drainage of pancreatic fluid collections. *Endosc Int Open* 2018; 6: E259-E265 [PMID: 29497684 DOI: 10.1055/s-0043-125362]
19 Ge N, Hu J, Sun S, Linghu E, Jin Z, Li Z. Endoscopic Ultrasound-guided Pancreatic Pseudocyst Drainage with Lumen-apposing Metal Stents or Plastic Double-pigtail Stents: A Multifactorial Analysis. *J Transl Int Med* 2017; 5: 213-219 [PMID: 29340278 DOI: 10.1515/jtim-2017-0036]
20 Yang D, Perbtani YB, Mramba LK, Kerdsirichairat T, Prabhu A, Manvar A, Ho S, Pannu D, Keswani RN, Strand DS, Wang AY, Quintero E, Buscaglia JM, Muniraj T, Aslanian HR, Draganov PV, Siddiqui AS. Safety and rate of delayed adverse events with lumen-apposing metal stents (LAMS) for pancreatic fluid collections: a multicenter study. *Endosc Int Open* 2018; 6: E1267-E1275 [PMID: 30302385 DOI: 10.1055/a-0732-502]
21 Aburajab M, Smith Z, Khan A, Dua K. Safety and efficacy of lumen-apposing metal stents with and without simultaneous double-pigtail plastic stents for draining pancreatic pseudocyst. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1248-1255 [PMID: 29233670 DOI: 10.1016/j.gie.2017.11.033]
22 Yang J, Chen YI, Friedland S, Holmes I, Paiji C, Law R, Hosmer A, Stevens T, Matheus F, Pawa R, Mathur N, Sejpal D, Inamdar S, Berzin TM, DiMaio CJ, Gupta S, Yachimski PS, Anderloni A, Repici A, James T, Jamil LH, Ona M, Lo SK, Gaddam S, Dollhopf M, Alammar N, Shieh E, Bukhari M, Kumbhari V, Singh V, Brewer O, Sanaei O, Fayad L, Ngamruengphong S, Shin EJ, Baron TH, Khashab MA. Lumen-apposing stents versus plastic stents in the management of pancreatic pseudocysts: a large, comparative, international, multicenter study. *Endoscopy* 2019; 51: 1035-1043 [PMID: 30536255 DOI: 10.1055/a-0759-1353]
23 Chen YI, Khashab MA, Adam V, Bai G, Singh VK, Bukhari M, Brewer Gutierrez O, Elmunzer BJ, Moran RA, Fayad L, El Zein M, Kumbhari V, Repici A, Barkun AN. Plastic stents are more cost-effective than lumen-apposing metal stents in management of pancreatic pseudocysts. *Endosc Int Open* 2018; 6: E780-E788 [PMID: 29977994 DOI: 10.1055/a-0611-5082]
24 Ahn JY, Seo DW, Eum J, Song TJ, Moon SH, Park DH, Lee SS, Lee SK, Kim MH. Single-Step EUS-Guided Transmural Drainage of Pancreatic Pseudocysts: Analysis of Technical Feasibility, Efficacy, and Safety. *Gut Liver* 2010; 4: 524-529 [PMID: 21253303 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.4.524]
25 Vazquez-Sequeiros E, Baron TH, Pérez-Miranda M, Sánchez-Yagüe A, Gornals J, Gonzalez-Huix F, de la Serna C, Gonzalez Martin JA, Gimeno-Garcia AZ, Marra-Lopez C, Castellot A, Alberca F, Fernandez-Urien I, Aparicio JR, Legaz ML, Sendino O, Loras C, Subtil JC, Nerin J, Perez-Carreras M, Diaz-Tasende J, Perez G, Repiso A, Vilella A, Dolz C, Alvarez A, Rodriguez S, Esteban JM, Juzgado D, Albillos A; Spanish Group for FCSEMS in Pancreas Collections. Evaluation of the short- and long-term effectiveness and safety of fully covered self-expandable metal stents for drainage of pancreatic fluid collections: results of a Spanish nationwide registry. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 450-457.e2 [PMID: 26970012 DOI: 10.1016/j.gie.2016.02.044]
26 Săftoiu A, Ciobanu L, Seicean A, Tantău M. Arterial bleeding during EUS-guided pseudocyst drainage stopped by placement of a covered self-expandable metal stent. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 93 [PMID: 23706101 DOI: 10.1186/1471-

230X-13-93]
27 Escorsell A, Bosch J. Self-expandable metal stents in the treatment of acute esophageal variceal bleeding. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 910986 [PMID: 22013436 DOI: 10.1155/2011/910986]
28 DeSimone ML, Asombang AW, Berzin TM. Lumen apposing metal stents for pancreatic fluid collections: Recognition and management of complications. *World J Gastrointest Endosc* 2017; 9: 456-463 [PMID: 28979710 DOI: 10.4253/wjge.v9.i9.456]
29 Stecher SS, Simon P, Friesecke S, Glitsch A, Kühn JP, Lerch MM, Mayerle J. Delayed severe bleeding complications after treatment of pancreatic fluid collections with lumen-apposing metal stents. *Gut* 2017; 66: 1871-1872 [PMID: 28082319 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313562]
30 McVay T, Adler DG. EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections: Double pigtails, metal biliary, or dedicated transluminal stents? *Endosc Ultrasound* 2015; 4: 1-3 [PMID: 25789277 DOI: 10.4103/2303-9027.151295]
31 Razzak A, Larsen M, Irani S, Gan SI, Ross A. Small-bowel obstruction due to a migrated lumen-apposing metal stent. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 867-869 [PMID: 26851623 DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.059]
32 Cho IR, Chung MJ, Jo JH, Lee HS, Park JY, Bang S, Park SW, Song SY. A novel lumen-apposing metal stent with an anti-reflux valve for endoscopic ultrasound-guided drainage of pseudocysts and walled-off necrosis: A pilot study. *PLoS One* 2019; 14: e0221812 [PMID: 31483821 DOI: 10.1371/journal.pone.0221812]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年3月8日; 28(5): 197-202

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i5.197

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

自我效能在老年功能性消化不良患者社会支持和健康促进生活方式间的中介作用

丁妙慧, 叶雅玲, 严 莉

丁妙慧, 叶雅玲, 严莉, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 322000

丁妙慧, 主管护师, 曾从事老年病临床工作, 现从事供应室工作.

作者贡献分布: 本文由丁妙慧完成; 研究过程由丁妙慧、叶雅玲及严莉操作完成.

通讯作者: 丁妙慧, 主管护师, 322000, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. dingmiaohui@126.com

收稿日期: 2020-01-11
修回日期: 2020-02-19
接受日期: 2020-02-25
在线出版日期: 2020-03-08

Mediating role of self-efficacy in social support and health-promoting lifestyle between elderly patients with functional dyspepsia

Miao-Hui Ding, Ya-Ling Ye, Li Yan

Miao-Hui Ding, Ya-Ling Ye, Li Yan, Jinhua Second Hospital, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Miao-Hui Ding, Chief Nurse, Jinhua Second Hospital, No. 158, Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China. dingmiaohui@126.com

Received: 2020-01-11
Revised: 2020-02-19
Accepted: 2020-02-25
Published online: 2020-03-08

Abstract

BACKGROUND

Both self-efficacy and social support can affect a patient's health. At present, there are few studies on elderly patients with functional dyspepsia (FD) from the perspective of self-efficacy and social support. Therefore, this study explored the mediating role of self-efficacy between social support and health-promoting lifestyle of elderly FD patients, and provided an objective basis for clinical work to improve the health level of elderly FD patients.

AIM

To investigate the mediating effect of self-efficacy on social support and health-promoting lifestyle in elderly patients with FD.

METHODS

One hundred and sixty-two elderly patients with FD who were hospitalized at Jinhua Second Hospital of Zhejiang Province from October 2018 to October 2019 were selected for the survey using the general self-efficacy questionnaire, social support scale, and health promotion lifestyle scale.

RESULTS

The total social support score in elderly FD patients was 37.65 ± 6.58, which was at the moderate level. The total score of the general self-efficacy scale was 27.62 ± 5.48, which was moderate. The total score of the health promotion lifestyle scale was 120.85 ± 20.73, which was at the fair level. Pearson correlation analysis showed that health promotion lifestyle, social support, and self-efficacy were positively correlated ($P < 0.05$), and total score of social support, objective support dimension, and general self-efficacy were positively correlated ($P < 0.01$). Stratified regression analysis was performed with self-efficacy as the mediating variable, social support as the independent variable, and health-promoting lifestyle as the dependent variable. The estimated mediating effect was 0.175 (0.458 × 0.384), accounting for 28.87% [(0.458 ×

0.384)/(0.458 × 0.384 + 0.431)]. The results showed that all of the standardized regression coefficients reached significant levels ($P < 0.01$), indicating that self-efficacy had an intermediary effect between social support and health promotion in elderly FD patients. Based on multivariate linear regression analysis, adopting the percentile inspection sampling methods and taking the confidence interval of 95% using the Bootstrap method to test the mediation effect of self-efficacy, the results showed that the 95% confidence interval of the mediating effect of self-efficacy was 0.115-0.223 ($P < 0.05$), suggesting a mediating role for self-efficacy between social support and health promoting lifestyle.

CONCLUSION
Social support, self-efficacy, and health-promoting lifestyle of elderly FD patients are at the moderate or fair level. Self-efficacy is a partial mediator between social support and health promotion. Therefore, in clinical work, medical staff should strengthen the social support in elderly FD patients and improve their self-efficacy to improve their health promotion lifestyle level and health.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Self-efficacy; Old age; Patients with functional dyspepsia; Social support; Health promoting lifestyle; Intermediary role

Ding MH, Ye YL, Yan L. Mediating role of self-efficacy between social support and health-promoting lifestyle in elderly patients with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(5): 197-202
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i5/197.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i5.197

摘要

背景
自我效能和社会支持均能影响患者健康问题. 目前对老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者从自我效能和社会支持角度探索研究较少. 因此本研究探讨老年FD患者的自我效能在社会支持, 健康促进生活方式间的中介作用, 为今后临床开展促进老年FD患者健康水平工作提供客观依据.

目的
探讨自我效能在老年FD患者社会支持和健康促进生活方式间的中介作用.

方法
选择2018-10/2019-10在浙江省金华市第二医院住院治疗的老年FD患者162例, 采用一般自我效能问卷, 社会支持量表及健康促进生活方式量表进行调查.

结果
老年FD患者社会支持总分为37.65分±6.58分, 处于中度水平; 一般自我效能感量表总分为27.62分±5.48分, 属于中度水平; 健康促进生活方式量表总分为120.85分±20.73分, 处于一般水平. 通过Pearson相关性分析表明, 老年FD患者健康促进生活方式, 社会支持及自我效能均呈正相关($P<0.05$), 社会支持总分, 客观支持维度与一般自我效能呈正相关($P<0.01$). 以自我效能感作中介变量, 社会支持作自变量, 健康促进生活方式作因变量进行分层回归分析. 中介效应估计值为0.458×0.384 = 0.175, 占总效应之比为(0.458×0.384)/(0.458×0.384+0.431) = 28.87%. 结果表明, 标准化回归系数均达显著水平($P<0.01$), 说明自我效能在老年FD患者社会支持和健康促进间具有中介作用. 在多元线性回归分析基础上, 采用非参百分位检验取样方法, 取95%的置信区间使用Bootstrap法对自我效能感的中介效应进行检验, 结果表明, 自我效能感中介效应的95%的置信区间为0.115-0.223, $P<0.05$, 说明自我效能感在社会支持和健康促进生活方式间起中介作用.

结论
老年FD患者社会支持, 自我效能以及健康促进生活方式处于中等或一般水平; 自我效能在社会支持与健康促进间起部分中介作用. 所以, 在临床工作中医护人员要加强老年FD患者的社会支持, 提高患者自我效能, 从而提升健康促进生活方式水平, 改善患者健康情况.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自我效能; 老年; 功能性消化不良患者; 社会支持; 健康促进生活方式间; 中介作用

核心提要: 影响老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者健康因素较多. 通过自我效能和社会支持角度探其对健康生活方式的作用, 为今后改善FD患者健康问题提供客观数据.

丁妙慧, 叶雅玲, 严莉. 自我效能在老年功能性消化不良患者社会支持和健康促进生活方式间的中介作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(5): 197-202
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i5/197.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i5.197

0 引言
健康已经是保障老年人独立生活和参与社会活动的重要基础, 推进健康老龄化是我国当务之急的公共卫生问

题, 也是积极应对人口老龄化的长久之计. 我国是全球老年人口最多的发展中国家, 近年来, 随着我国老龄化人口的增加, 其健康状况有待进一步改善和提高. 因此, 高度关注老年人的健康问题是医护人员面临的重要问题. 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见临床疾病之一, 病情反复发作严重影响患者身心健康[1]. 自我效能是个体本身的内部潜能[2,3], 社会支持是源于个体的亲戚、朋友及同事间的帮助和鼓励[4,5], 二者均能影响患者健康问题. 目前对老年FD患者的健康问题临床报道较多, 但是从自我效能和社会支持角度探索研究较少. 因此本研究探讨老年FD患者的自我效能在社会支持, 健康促进生活方式间的中介作用, 为今后临床开展促进老年FD患者健康水平工作提供客观依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-10/2019-10在浙江省金华市第二医院住院治疗的老年FD患者162例. 其中男性92例(56.79%), 女性70例(43.21%); 年龄61-79岁, 平均69.4岁±8.5岁; 病程4-12年, 平均7.4年±3.6年; BMI为23.4-30.8 kg/m^2, 平均27.3 kg/m^2±2.2 kg/m^2; 文化程度: 初中及以下38例, 高中30例, 大专及以上94例; 生活方式: 独住28例, 夫妻同住78例, 与子女同住56例; 家庭人均收入: >5000元70例, ≤5000元92例. 纳入标准: (1)均符合FD诊断者, 其均为老年患者; (2)有一定的语言沟通交流能力; (3)均自愿参加者; (4)经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)消化系统有器质性病变者, 或有手术史者; (2)有严重心肝肾疾病者, 或精神、神经系统疾病者; (3)有意识障碍, 或语言沟通障碍者; (4)依从性差者.

1.2 方法 采用问卷调查法, 在问卷调查前向患者认真讲解调查目的和意义, 在填写问卷过程中患者有不理解的问题可给予耐心解释, 填写问卷后当场回收问卷. (1)健康促进生活方式量表[6]: 该量表包括健康责任, 营养, 人际关系, 自我实现, 运动锻炼, 压力管理6个维度, 共52个条目. 每个条目分数相加即为最后得分, 得分越高健康生活方式水平越高. 该量表的Cronbach's α系数为0.63-0.81, 重测信度为0.69; (2)社会支持评定量表[7]: 该量表包括客观支持, 主观支持和对社会支持的利用度3个维度, 共10个条目, 总分为66分. 得分≤22分为低水平, 23-44分为中度水平, ≥45分较高水平. 该量表Cronbach's α系数= 0.89-0.94, 重测信度是0.92; (3)一般自我效能感量表[8]: 该量表包括个体解决问题, 应对事情的自信心及达成目标等内容, 共10个条目, 采用Likert 4级评分, 由"完全正确"到"完全不正确"分别计1-4分. 总分10-40分, 分为3个等级: 31-40分为较好, 20-30分为中等, 10-19分为较低程度. 分数越高自我效能越好. 该量表Cronbach's α系数= 0.87, 重测信度是0.91. 本研究共发放问卷162份, 回收问卷154份, 问卷有效回收率为95.06%. 其中5例有2个条目漏填, 3例有1个条目未进行评分, 故被认为无效问卷.

统计学处理 建立Excel数据管理库, 分别以量表名称命名, 数据分析采用SPSS 23.0软件. 计数资料采用频数以(%)表示, 采用卡方检验; 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验; 采用Pearson相关分析各变量间关系; 采用中介效应检验方程分析自我效能在社会支持和健康促进生活方式的中介作用, 并通过Bootstrap法进行中介作用验证. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 老年FD患者各量表得分情况 老年FD患者社会支持总分为37.65分±6.58分, 处于中度水平; 一般自我效能感量表总分为27.62分±5.48分, 属于中度水平; 健康促进生活方式量表总分为120.85分±20.73分, 处于一般水平(表1).

2.2 老年FD患者各变量的Pearson相关性分析 老年FD患者健康促进生活方式, 社会支持及自我效能均呈正相关(P<0.05), 社会支持总分, 客观支持维度与一般自我效能呈正相关(P<0.01)(表2).

2.3 自我效能在老年FD患者社会支持和健康促进生活方式间的中介作用 以自我效能感作中介变量, 社会支持作自变量, 健康促进生活方式作因变量进行分层回归分析. 中介效应估计值为0.458×0.384 = 0.175, 占总效应之比为(0.458×0.384)/(0.458×0.384+0.431) = 28.87%. 结果表明, 标准化回归系数均达显著水平(P<0.01), 说明自我效能在老年FD患者社会支持和健康促进间具有中介作用(表3).

2.4 自我效能在老年FD患者社会支持和健康促进生活方式间的中介效应模型 在多元线性回归分析基础上, 采用非参百分位检验取样方法, 取95%的置信区间使用Bootstrap法对自我效能感的中介效应进行检验, 结果表明, 自我效能感中介效应的95%的置信区间为0.115-0.223, P<0.05, 说明自我效能感在社会支持和健康促进生活方式间起中介作用(表4).

3 讨论

老龄人的健康问题事关千家万户、事关民生福祉, 这也是国家重视的公共卫生问题. 本研究老年FD患者社会支持处于中度水平, 一般自我效能感属于中度水平. 由此可见, 社会支持对老年患者的健康有影响作用[9], 自我效能是个体对自我的正确认识和评价, 是积极的心理状态[10], 能促进个体采用积极的心态去面对问题,

表 1　老年功能性消化不良患者各量表得分情况(分, mean ± SD)

量表	维度	得分
社会支持评定量表	总分	37.65 ± 6.58
	客观支持	11.52 ± 3.29
	主观支持	22.94 ± 2.47
	对支持的利用度	6.81 ± 2.48
一般自我效能感量表	总分	27.62 ± 5.48
健康促进生活方式量表	总分	120.85 ± 20.73

表 2　老年功能性消化不良患者社会支持, 自我效能与健康促进的相关性分析(*r*值)

变量	主观支持	客观支持	对支持的利用度	社会支持总分	自我效能
客观支持	0.376	1	–	–	–
对支持的利用度	0.285[b]	0.884[a]	1	–	–
社会支持总分	0.216	−0.146	−0.483	1	–
自我效能	−0.218	0.102[b]	0.486	0.457[b]	1
健康促进生活方式	−0.296	0.453	−0.134	0.076[a]	0.179[b]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01.

表 3　自我效能在老年功能性消化不良患者社会支持和健康促进的中介作用

步骤	自变量	因变量	偏回归系数	标准误	*t*值	*P*值	R^2值	*F*值	*P*值
第1步	社会支持	健康促进	0.249	0.023	5.268	<0.01	0.062	65.876	<0.01
第2步	社会支持	自我效能	0.458	0.115	16.274	<0.01	0.224	258.674	<0.01
第3步	社会支持	健康促进	0.431	0.019	1.905	<0.01	0.189	103.472	<0.01
	自我效能		0.384	0.007	12.232	<0.01	–	–	–

表 4　自我效能感的中介效应Bootstrap检验

项目	中介效应量	Bootstrap SE	*t*值	*P*值	Bootstrap 95%CI
总效应	0.432	0.036	10.874	0.000	0.342–0.493
直接效应	0.263	0.041	6.594	0.000	0.176–0.345
间接效应	0.159	0.025	7.438	0.000	0.115–0.223

减轻内心负面情绪和应激反应[11]. 健康促进生活方式处于一般水平, 这可能与患者病情易反复发作、迁延难愈, 加上长期药物治疗, 经济负担较重, 从而导致健康行为较低.

本研究通过Pearson相关分析表明, 老年FD患者健康促进生活方式, 社会支持及自我效能均呈正相关(*P*<0.05), 社会支持总分, 客观支持维度与一般自我效能呈正相关(*P*<0.01). 由此说明, 良好的社会支持能提高患者自我效能水平, 尤其是客观支持. 有研究表明, 良好的社会支持和自我效能对老年患者的健康行为具有促进作用[12,13]. 自我效能对健康促进行为具有预测作用, 在日常生活中, 行为改变既可以提高自我效能, 也可以促进健康水平[14]. 所以, 对老年FD患者要提供良好的社会支持, 必要时可促进患者行为改变, 从而提高老年患者的生活能力, 促进健康水平的提高.

本研究通过分层回归分析表明, 自我效能在老年FD患者社会支持和健康促进间具有中介作用. 社会支持可直接影响老年FD患者的健康水平, 也可以通过自我效能的中介作用影响患者健康水平[15], 也进一步通过Bootstrap中介检验法显示自我效能感具有中介作用.

所以, 在临床工作中医护人员要重视老年FD患者的社会支持, 可通过与家人沟通交流促使提高患者的社会支持, 使患者亲戚、朋友及同事给予精神方面的鼓励和安慰, 最大化提高社会支持利用度, 从而提高患者健康水平.

综上所述, 老年FD患者社会支持, 自我效能以及健康促进生活方式处于中等或一般水平; 自我效能在社会支持与健康促进间起部分中介作用. 所以, 在临床工作中医护人员要加强老年FD患者的社会支持, 提高患者自我效能, 从而提升健康促进生活方式水平, 改善患者健康情况.

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见临床疾病之一, 病情反复发作严重影响患者身心健康. 自我效能和社会支持均能影响患者健康问题. 目前对老年FD患者的健康问题临床报道较多, 但是从自我效能和社会支持角度探索研究较少.

实验动机

对老年FD患者的自我效能在社会支持, 健康促进生活方式间的中介作用进行研究分析, 旨在为今后临床开展促进老年FD患者健康水平工作提供客观依据.

实验目标

旨在探讨自我效能在老年功能性消化不良患者社会支持和健康促进生活方式间的中介作用.

实验方法

采用调查分析对老年功能性消化不良患者一般自我效能问卷, 社会支持量表及健康促进生活方式量表进行调查.

实验结果

老年FD患者社会支持总分为处于中度水平; 一般自我效能感量表属于中度水平; 健康促进生活方式量表总分处于一般水平. 通过Pearson相关性分析表明, 老年FD患者健康促进生活方式, 社会支持及自我效能均呈正相关, 社会支持总分, 客观支持维度与一般自我效能呈正相关.

实验结论

老年FD患者社会支持, 自我效能以及健康促进生活方式处于中等或一般水平; 自我效能在社会支持与健康促进间起部分中介作用.

展望前景

在临床工作中医护人员要加强老年FD患者的社会支持, 提高患者自我效能, 从而提升健康促进生活方式水平, 改善患者健康情况.

4 参考文献

1 Tack J, Pokrotnieks J, Urbonas G, Banciu C, Yakusevich V, Bunganic I, Törnblom H, Kleban Y, Eavis P, Tsuchikawa M, Miyagawa T. Long-term safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia (postprandial distress syndrome)-results from the European phase 3 open-label safety trial. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13284 [PMID: 29315999 DOI: 10.1111/nmo.13284]

2 Lee IS, Preissl H, Giel K, Schag K, Enck P. Attentional and physiological processing of food images in functional dyspepsia patients: A pilot study. *Sci Rep* 2018; 8: 1388 [PMID: 29362408 DOI: 10.1038/s41598-017-19112-0]

3 赵毅, 王俏, 刘伟, 张秀英. 功能性消化不良患者健康行为自我效能问卷的编制及信效度检测. 护理管理杂志 2013; 13: 463-465 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-315X.2013.07.003]

4 Burns G, Carroll G, Mathe A, Horvat J, Foster P, Walker MM, Talley NJ, Keely S. Evidence for Local and Systemic Immune Activation in Functional Dyspepsia and the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 429-436 [PMID: 30839392 DOI: 10.1038/s41395-018-0377-0]

5 Li J, Yu J, Chen X, Quan X, Zhou L. Correlations between health-promoting lifestyle and health-related quality of life among elderly people with hypertension in Hengyang, Hunan, China. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e10937 [PMID: 29923978 DOI: 10.1097/MD.0000000000010937]

6 曹文君, 郭颖, 平卫伟, 郑建中. HPLP-Ⅱ健康促进生活方式量表中文版的研制及其性能测试.中华疾病控制杂志 2016; 20: 286-289 [DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.03.018]

7 庞宝华. 老年人个体因素, 社会支持与主观幸福感的关系. 中国老年学杂志 2016; 36: 4073-4074 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.16.095]

8 王才康, 胡中锋, 刘勇. 一般自我效能感量表的信度和效度研究. 应用心理学 2001; 7: 37-40 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6020.2001.01.007]

9 Huo CG, Zhang M, Ma FC. Factors influencing people's health knowledge adoption in social media: The mediating effect of trust and the moderating effect of health threat. *Library Hi Tech* 2018

10 Top FÜ, Kaya B, Tepe B, Avci E. Physio-psychosocial and Metabolic Parameters of Obese Adolescents: Health-Promoting Lifestyle Education of Obesity Management. *Community Ment Health J* 2019; 55: 1419-1429 [PMID: 31124009 DOI: 10.1007/s10597-019-00415-7]

11 Lin SP, Liu CY, Yang CY. Relationship Between Lifestyles That Promote Health and Quality of Life in Patients With Chronic Schizophrenia: A Cross-Sectional Study. *J Nurs Res* 2018; 26: 207-215 [PMID: 29016469 DOI: 10.1097/jnr.0000000000000235]

12 陈海莲, 杨小妃, 林丽华, 李碧君, 王斌, 王月珍, 叶亲永. 自我效能理论在改善膀胱癌尿路造口患者应对方式及生活质量中的应用. 中华护理教育 2016; 13: 89-92 [DOI: 10.3761/j.issn.1672-9234.2016.02.002]

13 Haruma K, Kinoshita Y, Sakamoto S, Sanada K, Hiroi S, Miwa H. Lifestyle factors and efficacy of lifestyle interventions in gastroesophageal reflux disease patients with functional

dyspepsia: primary care perspectives from the LEGEND study. *Intern Med* 2015; 54: 695-701 [PMID: 25832928 DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3056]
14 陈艳, 赵玉焕, 庞咪, 郑国红. 提升自我效能干预联合康复训练对下肢骨折患者术后生活质量的影响. 中国煤炭工业医学杂志 2019; 22: 444-448 [DOI: 10.11723/mtgyyx 1007-9564 201904023]
15 贾慧慧, 李秀红, 张华. 自我效能在功能性便秘者健康教育中的应用. 泰山医学院学报 2011; 32: 469-470 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2011.06.026]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2020年3月8日; 28(5): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 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
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

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
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://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
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: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

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

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

2 手稿要求

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、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: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

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

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

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

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

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

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

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

2020 年 3 月 28 日　　第 28 卷　　第 6 期　　(Volume 28 Number 6)

二零二零年三月二十八日

第二十八卷

第六期



6/2020

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 6 >

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年3月28日 第28卷 第6期 (总第650期)

述评

203 终末期肝病合并真菌感染诊治的热点与难点

刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁

基础研究

210 下调长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1表达对胃癌HGC-27细胞生长和顺铂敏感性的影响

王亮, 张龙, 石伟

217 FTY720通过miR-494/MST1抑制结肠癌细胞并增加吉西他滨敏感性的分子机制

薛珊, 邢颖, 宋华伟

临床研究

226 内镜下乳头球囊扩张术治疗胆总管结石的安全性和远期疗效

叶艳清, 廖跃光, 曾斌, 谢云

231 自闭式插管造瘘在低位直肠癌保肛手术的临床应用研究

付旭堂, 邵华, 陈芃芃

临床实践

236 超声造影判定术前直肠癌T分期的临床应用价值

刘志红, 欧阳骏, 张荣

消　　息

209 《世界华人消化杂志》参考文献要求
225 《世界华人消化杂志》栏目设置
235 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
240 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

郭卉, 主任医师,现任天津中医药大学第一附属医院肝胆科主任, 天津中医药大学硕士研究生导师. 主要从事脂肪性肝病及代谢综合征、病毒性肝炎、肝癌及重症肝病的临床诊疗. 为天津市卫健委中医肝病重点专科学术带头人, 担任中华中医药学会肝病专业委员会常委, 天津中西医结合肝病专业委员会副主任委员等职, 《世界华人消化杂志》编委. 承担及参与国家重大传染病专项课题2项、天津市局级课题2项, 获得科研成果2项, 发表学术论文30余篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2020-03-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
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:
https://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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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: +86-10-85381892

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 6 March 28, 2020

EDITORIAL

203 Hot topics and difficult problems in diagnosis and treatment of end-stage liver disease with fungal infection
Liu CR, Li YP, Feng DD, Dang SS

BASIC RESEARCH

210 Effect of knockdown of long-chain noncoding RNA KCNQ1 overlapping transcript 1 on growth and cisplatin sensitivity of HGC-27 cells
Wang L, Zhang L, Shi W

217 FTY720 inhibits colon cancer cell survival and increases their sensitivity to gemcitabine through the miR-494/MST1 pathway
Xue S, Xing Y, Song HW

CLINICAL RESEARCH

226 Safety and long-term outcomes of endoscopic papillary balloon dilation for removal of common bile duct stones
Ye YQ, Liao YG, Zeng B, Xie Y

231 Clinical application of self-closing ileostomy in anus-preserving surgery for low rectal cancer
Fu XT, Shao H, Chen PP

CLINICAL PRACTICE

236 Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in assessment of T stage of rectal cancer before operation
Liu ZH, Ou-Yang J, Zhang R

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Guo Hui, Chief Physician, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, No. 88, Changling Road, Xiqing District, Tianjin 300380, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Yu-Qiao Wang*
Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 28, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF

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
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 https://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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2020 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 https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年3月28日; 28(6): 203-209

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i6.203

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

述评 EDITORIAL

终末期肝病合并真菌感染诊治的热点与难点

刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁

刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

刘晨瑞, 主要研究方向为肝脏疾病基础与临床.

基金项目: 2018陕西省科技项目–一般社会发展领域, No. 2018SF–269.

作者贡献分布: 本文由刘晨瑞、李亚萍及冯丹丹完成; 党双锁审校.

通讯作者: 党双锁, 教授, 主任医师, 710004, 陕西省西安市新城区西五路157号, 西安交通大学第二附属医院感染科. dang212@126.com

收稿日期: 2019–12–19
修回日期: 2020–03–09
接受日期: 2020–03–15
在线出版日期: 2020–03–28

Hot topics and difficult problems in diagnosis and treatment of end-stage liver disease with fungal infection

Chen-Rui Liu, Ya-Ping Li, Dan-Dan Feng, Shuang-Suo Dang

Chen-Rui Liu, Ya-Ping Li, Dan-Dan Feng, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Supported by: 2018 Shaanxi Science and Technology Project - General Social Development Field, No. 2018SF-269.

Corresponding author: Shuang-Suo Dang, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Disease, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, No. 157, Xiwu Road, Xincheng District, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2019-12-19
Revised: 2020-03-09
Accepted: 2020-03-15
Published online: 2020-03-28

Abstract

Patients with end stage liver disease (ESLD) accompanied by fungal infection are clinically common because of long-term hospitalization, imbalance of immune function regulation, common bacterial infections, and invasive operations. Because of its atypical manifestations, it is not easy to detect fungal infection early. Once ESLD is combined with fungal infection, it often induces or aggravates disease progression and increases mortality. This article reviews the progress in the research of epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and treatment methods for fungal infection in ESLD patients with an aim to provide reference for clinicians.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: End-stage liver disease; Fungal infection; Risk factors; Epidemiology

Liu CR, Li YP, Feng DD, Dang SS. Hot topics and difficult problems in diagnosis and treatment of end-stage liver disease with fungal infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(6): 203-209
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/203.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.203

摘要

终末期肝病(end-stage liver disease, ESLD)患者由于住院时间长、免疫功能调节失衡、多合并有细菌感染且常因行侵袭性操作等原因, 在临床上合并真菌感染并不少见. 由于其表现不典型不易早期发现, ESLD一旦合并真菌感染往往诱发或者加重疾病进展、病死率增加. 因此, 本文主要就近年来有关ESLD患者合并真菌感染的流行病学、危险因素、临床表现及处理方法等热点及难点问题的研究进展进行阐述, 以供临床医生参考.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 终末期肝病; 真菌感染; 危险因素; 流行病学

核心提要: 终末期肝病患者发生真菌感染后不容易与细菌感染鉴别, 使得抗真菌治疗可能延迟. 然而有研究表明, 预防性使用抗真菌药物并不能明显改善患者的预后, 观点存在较大争议. 即使使用抗真菌药物, 也需要格外注意其肝毒性和基础肝病之间的矛盾.

刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁. 终末期肝病合并真菌感染诊治的热点与难点. 世界华人消化杂志 2020; 28(6): 203-209
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/203.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.203

0 引言

终末期肝病(end-stage liver disease, ESLD)一般指各种慢性肝脏损害所致的肝病晚期阶段, 肝脏功能不能满足人体的生理需求, 包括慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)、肝硬化急性失代偿、慢性肝衰竭和晚期肝细胞癌[1]. ESLD患者常合并多种并发症, 其中以感染最为常见, 临床多见细菌感染, 部分患者因免疫功能低下、有创检查和治疗以及抗细菌感染治疗等过程中也会出现真菌感染. 然而, ESLD患者合并真菌感染时由于其临床表现不典型或者不特异, 在临床诊疗中往往容易被忽视[2], 从而诱发或加重ESLD, 造成疾病进展或预后不良. 关于ESLD合并真菌感染的问题早已引起学者关注和研究, 近年来在有关流行病学特征、诊断以及治疗等方面有诸多进展. 本文进行了较全面分析总结, 报道如下.

1 真菌、真菌感染与ESLD

自1665年列文·虎克发明显微镜以来, 人类发现的真菌总数已经超过七万种. 真菌, 是一类具有细胞壁的真核生物. 关于真菌分类的方法目前尚不统一, 但大多数学者同意将真菌独立分界[3]. 真菌具有独特的细胞壁结构, 但其与植物的不同点在于它不具有叶绿素, 这就意味着真菌的生存和繁殖必须依靠现成的有机物, 必须行寄生或腐生生活. 人体也寄生着许多真菌, 这些真菌广泛分布于皮肤、口腔、消化道、毛发等处, 其中绝大部分真菌并不会导致疾病, 仅300余种真菌会致病[2]. 真菌大多以孢子的形式存于人体与外界相通的部位, 且不会损伤正常组织或出现症状, 这称之为真菌定植, 然而这种和谐的关系并不是一成不变的, 当机体免疫力下降或定植的真菌数量过多等一系列宿主与真菌本身的因素发生, 真菌的定植可能转变为真菌感染, 即真菌在人体内或体表生长繁殖引起机体损害[4].

真菌定植在健康人中也普遍存在, 在ESLD患者中更加常见, 也更容易进展成真菌感染. ESLD一方面由于患者住院时间较长, 常使用抗细菌药物预防控制感染, 或进行有创操作、肝移植治疗等原因, 引起菌群失调或者真菌定值移位容易发生, 导致真菌感染出现; 另一方面由于合并门脉高压, 肠道淤血、缺氧, 且患者本身处于免疫抑制状态, 营养不良, 肠道屏障通透性大大增加, 使得体积远大于细菌的真菌也能易位, 从而导致自发性真菌性腹膜炎(spontaneous fungal peritonitis, SFP)的发生[5,6].

早在上世纪60年代, 就有关于肝移植患者合并真菌感染的报道[7], 当时接受肝移植者应用免疫抑制剂后极易合并感染, 真菌感染和细菌感染往往重叠, 预后极差. 由于当时ESLD并无其他好的治疗方法, 大多数病人因原发病死亡. 然而, 随着医疗技术的进步, 通过按时住院调理肝功能, ESLD患者的生存年限已经大大延长, 伴随而来的, 是继发感染等其他原因导致的死亡. 因此, ESLD患者合并感染, 尤其是真菌感染正在被越来越多的人重视.

2 ESLD合并真菌感染的现状

2.1 ESLD患者合并院内真菌感染比例逐渐上升 ESLD患者合并院内真菌感染的感染率较高, 梁东[8]报道肝衰竭患者院内真菌感染率为10.1%, 与陈小苹等[9]报道的14.2%相近. 目前大多数观点认为ESLD合并真菌感染率约在15%左右, 且目前正处于增多趋势[10]. 而国外ESLD合并真菌感染的发病率较低, 在英国一项纳入872例ICU内肝硬化、门脉高压合并真菌感染的研究中, 入院前3天真菌感染率约为1%, 而真菌定植率较高, 约为23.8%[11,12]. 而另一项包含264例ESLD患者的研究[13]表明, 真菌感染发生率约为14.7%, 该结果与我国报导结果近似. 分析国外报导部分真菌感染率较我国低的原因, 可能是国外抗细菌药物使用指征把控更加严格和未进行特定真菌培养, 从而低估了真菌感染的发生率. 此外, 国外常见的ESLD为酒精性肝硬化, 而我国常见的ESLD为乙型肝炎肝硬化, 乙肝病毒的作用, 可能也是导致我国ESLD患者更易合并真菌感染的原因[14].

2.2 ESLD患者最常见感染部位为肺部及口咽部 多篇报道中[10,15,16]均提示ESLD最常合并真菌感染的部位是肺及口咽部, 其次为肠道, 腹腔及血液的真菌感染较少见但却治疗困难, 预后较差. 肺和口腔最常见真菌感染是因为呼吸道和消化道最常与外界接触, 常会吸入或吞入真菌的孢子从而导致真菌的定植和感染[17]. 以曲霉菌为例, 人每天都会吸入超过200个曲霉孢子[18],但并不是每个人都会发生肺部曲霉感染, 这也与这些患者呼吸道黏膜防御系统受损有关. 因此, 在临床中若怀疑ESLD患

者合并真菌感染, 尤其是曲霉菌感染时, 咽拭子培养和痰培养具有很高的辅助诊断价值, 胸部CT对肺部侵袭性曲霉感染也具有相对特异的诊断价值, 肺泡灌洗液培养、半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)实验的结果可成为诊断真菌感染的标准之一.

2.3 ESLD患者合并念珠菌最为常见, 合并曲霉菌预后较差 在ESLD患者感染的真菌中最常见的是白色念珠菌, 其次是曲霉菌属[19-24]. ESLD患者免疫力低下, 感染侵袭性真菌通常是致命性的[25]. 一项研究[16]对比了ESLD患者感染不同真菌的预后, 发现感染毛霉和曲霉菌死亡率最高, 而感染念珠菌者死亡率较低. 临床数据均提示[26,27], 浅部念珠菌感染对ESLD患者机体损害相对较小, 且存活率显著高于曲霉菌组. 但念珠菌入血后导致的念珠菌血症预后不良, 病死率可达40%-75%[28], 且30%-50%播散性念珠菌病的血培养结果呈阴性[29,30]. 国内一项研究[16]提示, 肝衰竭患者合并真菌感染死亡率由高到低分别为毛霉菌属、曲霉菌属、青霉菌属、酵母菌属. 曲霉菌在ESLD的患者致病机制主要是产生霉菌毒素和各种细胞酶, 备受人们关注的毒素是胶毒素, 该毒素可产生强大的免疫抑制和细胞毒性, 而各种细胞外基质水解酶也有利于曲霉在宿主体内繁殖和播散[31].

当怀疑曲霉菌感染有必要行GM实验, 该实验对曲霉菌检测的灵敏度和特异度都较满意, GM实验结果阳性时, 可先行经验性抗真菌治疗, 同时配合影像学检查、组织病理学方法确定曲霉感染部位, 后期可依据真菌培养和药敏试验, 结合患者肝功能评分调整抗真菌药物.

3 ESLD合并真菌感染病因分析

3.1 肠道菌群紊乱是导致真菌感染的原因之一 一项研究表明, 肝衰竭真菌感染者发生细菌感染的可能性高达80%[32], 在某医院[10]所有真菌感染病例中, 真菌感染前有88.3%的病例都有抗菌药物使用史. 一项研究[12]表明, 使用抗细菌药物预防自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)与真菌感染独立相关. 长期使用抗细菌药物很容易导致人体正常菌群失调, 菌群失调尤其是肠道菌群失调后会导致肠道正常细菌对真菌的抑制作用减弱, 肠道真菌过量繁殖[33-35], 从而通过通透性增加的肠壁进入腹腔, 导致自发性真菌性腹膜炎, 预后远差于自发性细菌性腹膜炎[36,37], 因为SFP的表现与SBP相似, 当患者出现腹膜炎症状时, 往往会使用抗细菌药物预防SBP, 延迟SFP的治疗. 此外, 真菌体积比细菌大数倍到数十倍, 一旦真菌透过肠壁进入腹腔, 说明肠屏障的破坏十分严重, 往往发生在ESLD晚期. 通过上述SFP发生的机制, 不难发现大量使用抗细菌药物导致的肠道菌群失调可能是ESLD合并真菌感染的始动因素之一.

3.2 糖皮质激素在肝衰竭治疗中的应用尚存争议 糖皮质激素在治疗肝衰竭, 尤其是乙肝相关的肝衰竭中尚存不同意见[38], 多有研究报道给予肝衰竭倾向而尚未发生肝衰竭的患者应用糖皮质激素对患者的生存有益[39-41], 但是在指南中仍然作为三类推荐. 在肝衰竭晚期, 不宜应用激素, 尤其是处于终末期, 用则弊大于利[42]. 糖皮质激素抑制免疫, ESLD患者使用后会使得机体感染风险大大增加, 有研究显示[43,44], 在肝硬化失代偿和急性肝功能衰竭的患者使用激素治疗过程中, 感染侵袭性曲霉的可能性会增加, 而侵袭性曲霉感染的预后不良, 是导致这些患者死亡的原因之一. 有研究表明[18], 在使用糖皮质激素后, 会对吞噬细胞产生显著的抑制作用, 也会抑制吞噬细胞杀灭曲霉菌丝和其分生孢子的能力[45-47]. 尽管如此, 在那些中性粒细胞减少不明显的患者中, 中性粒细胞还是会被募集至肺中, 吞噬和杀灭这些菌丝和孢子, 从而抵御真菌的侵入, 其真菌的生长往往较为局限. 然而, 这种吞噬过程会产生一种炎症环境, 这种环境会损伤宿主的组织, 是最终导致宿主死亡的主要原因之一. 相反, 在ESLD的患者中, 中性粒细胞数量往往会因脾亢而下降, 由于缺乏吞噬曲霉菌的免疫细胞, 曲霉的生长迅速且广泛, 极易播散, 最终产生血栓和出血, 预后亦不良[48,49]. ESLD患者中性粒细胞下降如再使用激素, 白细胞下降会更加明显, 预后极差, 因此不建议在粒细胞下降时使用糖皮质激素.

3.3 乙肝病毒载量是继发真菌感染的独立危险因素 中国是乙肝大国, 目前大部分ESLD患者还是由于乙肝病毒感染导致[50], 一项研究表明[14]在乙型病毒性肝炎ACLF继发的真菌感染中, 乙肝病毒DNA水平是其继发真菌感染的重要独立危险因素. 当HBV DNA>10^3拷贝/mL时, ACLF患者继发真菌感染的可能性显著增加, 高载量的HBV DNA可导致机体免疫功能下降, 还会导致白细胞数量下降, 容易并发细菌、真菌等各种病原体感染, 且与丙肝病毒相关的肝衰竭相比, 乙肝病毒相关肝衰竭患者更容易合并真菌感染. 可见, 目前对乙肝患者行抗病毒治疗不仅可以减少发生肝硬化和肝癌的风险, 对降低真菌感染亦有重要意义. 当患者HBV DNA>10^3拷贝/mL时, 如出现疑似感染的表现, 要特别注意真菌感染. 目前针对抗乙肝病毒对降低真菌感染风险的前瞻性研究还在进行中.

3.4 住院时长和侵入性操作是继发真菌感染的原因 ESLD患者常因治疗需要而长期住院行侵入性操作, 如腹腔穿刺、留置导尿管、深静脉置管、人工肝等. 有研究表明[15], 导管留置时间<7 d的感染率为5.1%, 而>27 d

表 1 几种抗真菌药物在正常人和肝损害患者的剂量调整

抗真菌药物	正常肝功能用量	不同Child-Pugh评分的药物用量		
		A级	B级	C级
两性霉素B	初治1-5 mg给药, 每日或隔日增加5 mg, 当增至1次0.6-0.7 mg/kg时即可暂停增加剂量	不推荐	不推荐	不推荐
氟康唑	400 mg, qd	400 mg, qd	400 mg, qd	200-400 mg, qd
伊曲康唑	200 mg, q12 h (第1天200 mg/d)	200 mg, q12 h (第1天200 mg/d)	200 mg, q12 h (第1天200 mg/d)	200 mg, q12 h (第1天200 mg/d)
伏立康唑	6 mg/kg, q12 h (第1天4 mg/kg, q12 h)	6 mg/kg, q12 h (第1天2 mg/kg, q12 h)	6 mg/kg, q12 h (第1天2 mg/kg, q12 h)	不推荐
卡泊芬净	70 mg, qd (第1天50 mg, qd)	70 mg, qd (第1天50 mg, qd)	70 mg, qd (第1天35 mg, qd)	不推荐
米卡芬净	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d
阿尼芬净	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d

A级: 轻度肝损害, 评分5-6分; B级: 中度肝损害, 评分7-9分; C级: 重度肝损害≥10分.

的感染率达31.3%, 国外的相关报道提示[51-55], 65%-90%的播散性念珠菌病患者有中央静脉置管. 导管留置的时间越长, 患者被感染的概率就越大. 一项研究[56]表明, 住院天数>30 d是慢性重型肝炎并发肠道真菌感染的相关因素. 另一项研究[8]表明: 某医院肝衰竭患者住院天数<40 d者真菌感染率为6.9%, 而>40 d者真菌感染率则骤升至17%, 且多为医院内感染住院时间越长, 继发真菌感染的可能越大.

通过综合分析上述危险因素, 或许可以给我们一些关于预防ESLD患者感染真菌的思路: ESLD患者如需使用抗细菌药物, 一定要考虑到真菌感染问题, 如果患者的症状在抗细菌药物控制下没有改善, 应该立即行真菌感染相关检查. 如果ESLD患者是由于乙肝病毒导致, 抗乙肝病毒也应该作为预防真菌感染的一部分. 如果患者不得不进行有创性操作, 要严格注意无菌观念, 定期更换体内置管并将体内置管做真菌学检查, 一旦发现真菌, 应立即开始抗真菌治疗, 以缩短患者住院时间.

4 ESLD合并真菌感染后诊治面临巨大挑战

4.1 ESLD合并真菌感染症状不典型, 容易延误诊断

ESLD最常见的真菌感染部位是肺部和口咽部. 肺部感染常表现为寒战、发热、咳嗽、咳痰、痰液粘稠、气促, 严重者可出现呼吸困难、精神症状; 口腔感染可出现口腔粘膜白斑或假膜形成, 体温可正常; 消化道症状常表现为顽固性腹泻, 大便可呈泡沫样、豆渣样或黏液样; 泌尿道感染可有尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激征, 还可伴有尿道瘙痒, 然而大多数人主要表现为尿培养阳性而症状不明显; 血流感染的患者主要表现为感染后1-2 d内高热不退、黄疸加深、凝血酶原时间延长[15,25]. 此外还可能表现为不明原因的腹胀, 腹水消退不满意, 利尿效果不好, 肝功能无改善甚至恶化[57]. 而这众多的临床表现中并没有较为特异性的, 往往易与细菌感染相混淆, 一旦误诊为细菌感染, 紧随其后的必将是抗细菌药物的加量或升级, 这将进一步加重菌群失调, 而被忽视的真菌感染将会更加猖獗. 国外一项纳入185例肝硬化合并感染者(包括细菌和真菌感染)的研究[58]发现真菌感染和细菌感染者腹水蛋白、中性粒细胞和白细胞计数无差异, 这也是真菌感染与细菌感染不好鉴别的原因之一. 这种情况临床并不少见, 患者往往因此延误治疗而导致严重后果.

真菌感染好似隐形杀手, 在发现上述临床表现时, 如果考虑到细菌感染, 一定也要积极检测真菌感染的相关指标, 不要放过躲在细菌感染背后的真菌感染. 在抗细菌治疗过程中, 效果不佳或反而恶化, 更应该想到可能隐匿其中的真菌感染.

4.2 ESLD合并真菌感染抗真菌药物使用存在两个矛盾

ESLD合并真菌感染仍然以抗真菌药物治疗为主. 存在的第一个矛盾就是抗真菌药物的肝毒性和ESLD患者基础肝病之间的矛盾, 这使得ESLD合并真菌感染后选药更加困难, 供选择的药物也相对较少. 就目前的抗真菌药物来说, 棘白菌素和部分三唑类药物, 如氟康唑、伊曲康唑的肝毒性相对较小, 可以用于ESLD患者的抗真菌治疗[1,13,59,60], 治疗中需要密切关注患者的肝功能变化情况, 肝病患者抗真菌药物的剂量调整见表1[28]. 第二个矛盾是预防性使用抗真菌药物和患者预后之间矛盾: 目前预防性使用抗真菌药物仍然有较大争议[61]. 有观点认为三唑类和棘白菌素类的安全性较好, 可考虑使用该类药物预防真菌感染[1]. 但也有人指出[62], SFP的发生率较低, 且ESLD患者对抗真菌药物的耐受性较差, 不推荐预防性抗真菌治疗. 然而一旦发现腹水真菌培养阳性, 应

立即开始抗真菌治疗. 国外也有研究[11]指出, 对于真菌定植的患者, 使用系统性抗真菌药物预防真菌感染对患者无任何益处, 指南中也不推荐对真菌定植者行抗真菌治疗.

5 结论

ESLD患者由于其疾病特点, 合并真菌感染并不少见, 尤其是那些长期使用抗细菌药物对抗细菌感染、使用糖皮质激素和长期住院并行侵袭性操作的患者. 合并真菌感染的患者症状往往不典型, 有可能与细菌感染混淆, 因此需要临床医生明确ESLD患者合并的感染是单纯真菌感染, 单纯细菌感染, 还是细菌、真菌混合感染, 根据不同的感染类型选择适当的治疗方式. 真菌感染的早期发现和合适的抗真菌药物选择是改善ESLD患者预后的关键点. 糖皮质激素在肝衰竭的治疗中是一把双刃剑, 在肝衰竭早期试用可能改善预后, 但肝衰竭中晚期使用可能增加患者感染真菌的风险, 因此临床中ESLD患者应用糖皮质激素应谨慎, 还需要询问患者最近糖皮质激素使用史, 长期使用糖皮质激素很可能导致细菌、真菌感染. ESLD患者如遇感染征象, 应该同时考虑细菌与真菌感染, 血培养、组织病理学和血清病原学检测手段并行, 尽早明确感染类型. 然而目前临床中确诊真菌感染的方法依然停留在真菌培养和组织病理检查, 存在取材困难、灵敏度低、确诊耗时长等问题. 如何第一时间发现ESLD患者的真菌感染仍然是一个亟待解决的问题.

6 参考文献

1 陈韬, 宁琴. 终末期肝病合并感染诊治专家共识. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 1862-1872 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.09.008]
2 Lass-Flörl C. Current Challenges in the Diagnosis of Fungal Infections. *Methods Mol Biol* 2017; 1508: 3-15 [PMID: 27837496 DOI: 10.1007/978-1-4939-6515-1_1]
3 吴绍熙. 我国医学真菌学研究主要进展. 中国真菌学杂志 2006; 1: 1-2 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2006.01.002]
4 吴文娟, 张友祥, 卢洪洲. 真菌定植与感染的认识. 诊断学理论与实践 2009; 8: 481-483 [DOI: 10.16150/j.1671-2870.2009.05.009]
5 Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World J Hepatol* 2018; 10: 254-266 [PMID: 29527261 DOI: 10.4254/wjh.v10.i2.254]
6 曹凯淇. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎与自发性真菌性腹膜炎的研究. 中国疗养医学 2018; 27: 1033-1035 [DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2018.10.009]
7 Calne RY, Williams R, Dawson JL, Ansell ID, Evans DB, Flute PT, Herbertson PM, Joysey V, Keates GH, Knill-Jones RP, Mason SA, Millard PR, Pena JR, Pentlow BD, Salaman JR, Sells RA, Cullum PA. Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Br Med J* 1968; 4: 541-546 [PMID: 4881064]
8 梁东. 肝衰竭并发医院内真菌感染36例临床分析. 中国热带医学 2015; 15: 1510-1512 [DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2015.12.27]
9 陈小苹, 陈学福. 重型肝炎患者医院内真菌感染一一附31例报告. 新医学 2004; 09: 543-545 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2004.09.018]
10 苏海滨, 王慧芬, 林芳, 许海苗, 赵鸿, 李雷, 闫涛, 牟劲松, 李晨. 肝衰竭合并真菌感染的调查分析. 中华医院感染学杂志 2009; 19: 1664-1667 [DOI: 10.3321/j.issn:1005-4529.2009.13.018]
11 Theocharidou E, Agarwal B, Jeffrey G, Jalan R, Harrison D, Burroughs AK, Kibbler CC. Early invasive fungal infections and colonization in patients with cirrhosis admitted to the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 189.e1-189.e7 [PMID: 26551838 DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.020]
12 Hassan EA, Abd El-Rehim AS, Hassany SM, Ahmed AO, Elsherbiny NM, Mohammed MH. Fungal infection in patients with end-stage liver disease: low frequency or low index of suspicion. *Int J Infect Dis* 2014; 23: 69-74 [PMID: 24726663 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.12.014]
13 Verma N, Singh S, Taneja S, Duseja A, Singh V, Dhiman RK, Chakrabarti A, Chawla YK. Invasive fungal infections amongst patients with acute-on-chronic liver failure at high risk for fungal infections. *Liver Int* 2019; 39: 503-513 [PMID: 30276951 DOI: 10.1111/liv.13981]
14 Lin LN, Zhu Y, Che FB, Gu JL, Chen JH. Invasive fungal infections secondary to acute-on-chronic liver failure: a retrospective study. *Mycoses* 2013; 56: 429-433 [PMID: 23368965 DOI: 10.1111/myc.12044]
15 朱海洋, 高红伟, 孙会卿, 崔士兰, 韩仙芝, 张淑凤. 肝衰竭患者真菌感染临床特点与干预措施. 中华医院感染学杂志 2015; 23: 5404-5405,5420 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-151743]
16 陆晖, 李孟英, 谭可平, 陈婵, 沈扬林, 甘琼萍. 不同真菌感染对肝衰竭患者病情及预后影响的研究. 肝脏 2017; 22: 332-334 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2017.04.015]
17 Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* 2007; 45: 321-346 [PMID: 17510856 DOI: 10.1080/13693780701218689]
18 Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of Aspergillus fumigatus in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 447-465 [PMID: 19597008 DOI: 10.1128/CMR.00055-08]
19 Wilson LS, Reyes CM, Stolpman M, Speckman J, Allen K, Beney J. The direct cost and incidence of systemic fungal infections. *Value Health* 2002; 5: 26-34 [PMID: 11873380 DOI: 10.1046/j.1524-4733.2002.51108.x]
20 Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1526-1530 [PMID: 7548503 DOI: 10.1093/clinids/20.6.1526]
21 Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 Suppl A: 19-24 [PMID: 1601752 DOI: 10.1093/jac/29.suppl_a.19]
22 Nucci M, Pulcheri W, Spector N, Bueno AP, Bacha PC, Caiuby MJ, Derossi A, Costa R, Morais JC, de Oliveira HP. Fungal infections in neutropenic patients. A 8-year prospective study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1995; 37: 397-406 [PMID: 8729749 DOI: 10.1590/s0036-46651995000500004]
23 Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 1: S7-S10 [PMID: 15250014 DOI: 10.1086/383042]
24 Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, Brandt ME, Reingold AL. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1138-1147 [PMID: 9827260]
25 王宇, 胡瑾华. 肝衰竭合并真菌感染发病特点及预后影响因素. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 419-423 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.041]
26 占伟丽, 吴贺文, 刘俊平, 张乾. 并发不同真菌感染的肝衰竭患者的临床特点及预后情况研究. 中国合理用药探索 2018; 15: 57-59 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2018.09.018]

27 Ushijima Y, Tajima T, Yoshimitsu K, Irie H, Nishie A, Hirakawa M, Ishigami K, Okamoto D, Kotoh K, Honda H. Radiological catheter placement for transcatheter arterial steroid injection therapy to treat severe acute hepatic failure: technical feasibility and efficacy. *Acta Radiol* 2012; 53: 140-146 [PMID: 22184684 DOI: 10.1258/ar.2011.110373]

28 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007). 中华内科杂志 2007; 46: 960-966 [DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.11.031]

29 Kami M, Machida U, Okuzumi K, Matsumura T, Mori Si S, Hori A, Kashima T, Kanda Y, Takaue Y, Sakamaki H, Hirai H, Yoneyama A, Mutou Y. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2002; 117: 40-46 [PMID: 11918531 DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03414.x]

30 Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17: 103-109 [PMID: 8243032 DOI: 10.1016/0732-8893(93)90020-8]

31 Boral H, Metin B, Döğen A, Seyedmousavi S, Ilkit M. Overview of selected virulence attributes in Aspergillus fumigatus, Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Trichophyton rubrum, and Exophiala dermatitidis. *Fungal Genet Biol* 2018; 111: 92-107 [PMID: 29102684 DOI: 10.1016/j.fgb.2017.10.008]

32 王慧芬, 杜宁, 季伟, 何卫平. 150例肝衰竭合并真菌感染患者的临床分析. 肝脏 2001; S1: 88

33 Mavromanolakis E, Maraki S, Cranidis A, Tselentis Y, Kontoyiannis DP, Samonis G. The impact of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin on human gut colonization by Candida albicans. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 477-478 [PMID: 11450873 DOI: 10.1080/00365540152030006]

34 Samonis G, Thomakos N, Liakakos T, Macheras A, Mandrekas D, Kanavaki S, Bafaloukos D, Maraki S. Effects of cefepime and meropenem on the gastrointestinal colonization of surgical patients by Candida albicans. *Chemotherapy* 2001; 47: 350-353 [PMID: 11561137 DOI: 10.1159/000048542]

35 Snelling CF, Ronald AR, Waters WR, Yaworski DS, Drulak K, Sunderland M. Comparison of silver sulfadiazine and gentamicin for topical prophylaxis against burn wound sepsis. *Can Med Assoc J* 1978; 119: 466-470 [PMID: 99223]

36 Hwang SY, Yu SJ, Lee JH, Kim JS, Yoon JW, Kim YJ, Yoon JH, Kim EC, Lee HS. Spontaneous fungal peritonitis: a severe complication in patients with advanced liver cirrhosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 259-264 [PMID: 23996048 DOI: 10.1007/s10096-013-1953-2]

37 Bremmer DN, Garavaglia JM, Shields RK. Spontaneous fungal peritonitis: a devastating complication of cirrhosis. *Mycoses* 2015; 58: 387-393 [PMID: 25851525 DOI: 10.1111/myc.12321]

38 Bockmann JH, Dandri M, Lüth S, Pannicke N, Lohse AW. Combined glucocorticoid and antiviral therapy of hepatitis B virus-related liver failure. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2214-2219 [PMID: 25717260 DOI: 10.3748/wjg.v21.i7.2214]

39 He B, Zhang Y, Lü MH, Cao YL, Fan YH, Deng JQ, Yang SM. Glucocorticoids can increase the survival rate of patients with severe viral hepatitis B: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 926-934 [PMID: 23542450 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835f4cbd]

40 Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Fukai K, Arai M, Imazeki F, Suzuki A, Suzuki H, Sadahiro T, Oda S, Yokosuka O. Efficacy of combination therapy of antiviral and immunosuppressive drugs for the treatment of severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2008; 43: 711-719 [PMID: 18807133 DOI: 10.1007/s00535-008-2222-5]

41 Yasui S, Fujiwara K, Nakamura M, Miyamura T, Yonemitsu Y, Mikata R, Arai M, Kanda T, Imazeki F, Oda S, Yokosuka O. Virological efficacy of combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2015; 22: 94-102 [PMID: 24750410 DOI: 10.1111/jvh.12258]

42 刘娜, 东冰, 李春霞, 高红艳, 白萧萧, 徐光华, 何英利, 赵英仁. 糖皮质激素治疗肝衰竭应用现状的新认识. 肝脏 2019; 24: 196-199 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.02.030]

43 Prodanovic H, Cracco C, Massard J, Barrault C, Thabut D, Duguet A, Datry A, Derenne JP, Poynard T, Similowski T. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with decompensated cirrhosis: case series. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 2 [PMID: 17266747 DOI: 10.1186/1471-230X-7-2]

44 Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol* 2011; 49: 406-413 [PMID: 21108575 DOI: 10.3109/13693786.2010.535030]

45 Kamberi M, Brummer E, Stevens DA. Regulation of bronchoalveolar macrophage proinflammatory cytokine production by dexamethasone and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after stimulation by Aspergillus conidia or lipopolysaccharide. *Cytokine* 2002; 19: 14-20 [PMID: 12200108 DOI: 10.1006/cyto.2002.1049]

46 Brummer E, Maqbool A, Stevens DA. In vivo GM-CSF prevents dexamethasone suppression of killing of Aspergillus fumigatus conidia by bronchoalveolar macrophages. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 868-872 [PMID: 11739548]

47 Meier-Osusky I, Schoedon G, Bläuer F, Schneemann M, Schaffner A. Comparison of the antimicrobial activity of deactivated human macrophages challenged with Aspergillus fumigatus and Listeria monocytogenes. *J Infect Dis* 1996; 174: 651-654 [PMID: 8769631 DOI: 10.1093/infdis/174.3.651]

48 Stergiopoulou T, Meletiadis J, Roilides E, Kleiner DE, Schaufele R, Roden M, Harrington S, Dad L, Segal B, Walsh TJ. Host-dependent patterns of tissue injury in invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 349-355 [PMID: 17276936 DOI: 10.1309/UJRV9DLC11RM3G8R]

49 Chiang LY, Sheppard DC, Gravelat FN, Patterson TF, Filler SG. Aspergillus fumigatus stimulates leukocyte adhesion molecules and cytokine production by endothelial cells in vitro and during invasive pulmonary disease. *Infect Immun* 2008; 76: 3429-3438 [PMID: 18490455 DOI: 10.1128/IAI.01510-07]

50 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O; APASL ACLF Working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]

51 McKinnon PS, Goff DA, Kern JW, Devlin JW, Barletta JF, Sierawski SJ, Mosenthal AC, Gore P, Ambegaonkar AJ, Lubowski TJ. Temporal assessment of Candida risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001; 136: 1401-8; discussion 1409 [PMID: 11735868 DOI: 10.1001/archsurg.136.12.1401]

52 Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, Danzi MC, Vento S, Todeschini G, Vivenza C, Concia E. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 602-607 [PMID: 11014622 DOI: 10.1007/s100960000325]

53 Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W, Ciblak MA, Benjamin LE, Sanza LT, Huie S, Yeo SF, Brandt ME, Warnock DW. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1519-1527 [PMID: 15070998 DOI: 10.1128/jcm.42.4.1519-1527.2004]
54 Pemán J, Cantón E, Gobernado M; Spanish ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of Candida species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 23-30 [PMID: 15619060 DOI: 10.1007/s10096-004-1267-5]
55 Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavanet P, Milesi N, Aho LS, Portier H, Blettery B. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2162-2169 [PMID: 13680110 DOI: 10.1007/s00134-003-2002-x]
56 黄津. 慢性重型肝炎合并肠道真菌感染的临床分析42例. 世界华人消化杂志 2015 23: 3775-3780 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i23.3775]
57 黄祎, 李哲, 雷宇, 凌宁, 付潇, 周智. 102例终末期肝病患者并发侵袭性真菌感染的诊断、治疗研究. 重庆医科大学学报 2017; 42: 808-812 [DOI: 10.13406/j.cnki.cyxb.001326]
58 Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, Dourakis SP. Fungal infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2015; 63: 1043-1045 [PMID: 26095180 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.032]
59 范春蕾, 张飞飞, 李磊, 陈阳琴, 张鑫, 董培玲, 丁惠国. 氟康唑治疗终末期肝病继发真菌感染患者的安全性评价. 北京医学 2014; 36: 1035-1039 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2014.12.014]
60 Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2409-2419 [PMID: 20308378 DOI: 10.1128/AAC.01657-09]
61 陈广, 陈韬, 宁琴. 肝衰竭合并感染热点难点问题探析. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 1842-1846 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.09.005]
62 张黎, 刘正印. 终末期肝病与侵袭性真菌感染. 中华肝脏病杂志 2018; 26: 13-16 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.01.005]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年3月28日; 28(6): 210-216

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i6.210

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

基础研究 BASIC RESEARCH

下调长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1表达对胃癌HGC-27细胞生长和顺铂敏感性的影响

王亮, 张龙, 石伟

王亮, 天津市第五中心医院药剂科 天津市 300450

张龙, 石伟, 河北医科大学药理组 河北省石家庄市 050017

王亮, 主管药师, 研究方向为临床药物研究.

作者贡献分布: 此课题由王亮、张龙及石伟设计; 研究过程由王亮、张龙及石伟操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张龙与石伟提供; 数据分析由张龙与石伟完成; 本论文写作由王亮完成.

通讯作者: 王亮, 主管药师, 300450, 天津市滨海新区塘沽浙江路41号, 天津市第五中心医院药剂科. odxf48@163.com

收稿日期: 2020-01-07
修回日期: 2020-03-11
接受日期: 2020-03-15
在线出版日期: 2020-03-28

Effect of knockdown of long-chain noncoding RNA KCNQ1 overlapping transcript 1 on growth and cisplatin sensitivity of HGC-27 cells

Liang Wang, Long Zhang, Wei Shi

Liang Wang, Department of Pharmacy, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Long Zhang, Wei Shi, Pharmacology Group, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Corresponding author: Liang Wang, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, Tianjin Fifth Central Hospital, No. 41, Zhejiang Road, Tanggu, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. odxf48@163.com

Received: 2020-01-07
Revised: 2020-03-11
Accepted: 2020-03-15
Published online: 2020-03-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) had become one of the malignant tumors that threaten the safety of human life. At present, the molecular mechanism of the occurrence and development of GC has not been fully elucidated. The regulatory role of long-chain noncoding RNAs in these processes has not yet been elucidated.

AIM

To investigate the effect of KCNQ1 overlapping transcript 1 (KCNQ1OT1) on the proliferation, invasion, migration, and cisplatin sensitivity of HGC-27 cells.

METHODS

HCN-27 cells transfected with KCNQ1OT1-siRNA were used as a KCNQ1OT1-siRNA group, HGC-27 cells transfected with negative control siRNA were used as an NC-siRNA group, and normally cultured cells were used as a control group. After treatment of cells in the KCNQ1OT1-siRNA group and NC-siRNA group with cisplatin, cell viability was measured by Cell Counting Kit-8 assay, and the half-maximal inhibitory concentration (IC50) was calculated. Real-time quantitative polymerase chain reaction, Transwell assay, flow cytometry, and Western blot were used to detect KCNQ1OT1 expression level, cell proliferation, invasion, and migration, cycle distribution, and the expression of E-cadherin, N-cadherin, Vimentin, P-glycoprotein (P-gp), and multidrug resistance associated protein 1 (MRP1), respectively.

RESULTS

Compared with the control group, there was no significant change in the indexes in the NC-siRNA group

($P > 0.05$). Compared with the control group or NC-siRNA group, the expression level of KCNQ1OT1, the percentages of cells in S phase and G2/M phase, the ability of cell proliferation, invasion, and migration, and the expression levels of N-cadherin and Vimentin in cells of the KCNQ1OT1-siRNA group were significantly reduced, while the percentage of cells in G0/G1 phase was significantly reduced ($P > 0.05$). Compared with the NC-siRNA group, the protein levels of P-gp and MRP1 in the KCNQ1OT1-siRNA group were significantly reduced ($P < 0.05$), and the IC50 was significantly reduced ($P < 0.05$).

CONCLUSION

KCNQ1OT1 knockdown can inhibit the proliferation, invasion, and migration of HGC-27 cells and enhance their sensitivity to cisplatin.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Long-chain noncoding RNA; KCNQ1 overlapping transcript 1; Cell proliferation; Cisplatin; Apoptosis

Wang L, Zhang L, Shi W. Effect of knockdown of long-chain noncoding RNA KCNQ1 overlapping transcript 1 on growth and cisplatin sensitivity of HGC-27 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(6): 210-216
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/210.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.210

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)已成为威胁人类生命安全的恶性肿瘤之一, 目前GC发生及发展的分子机制尚未完全阐明, 长链非编码RNA(long-chain noncoding RNA, lncRNA)在肿瘤中异常表达并可能参与肿瘤发生及发展过程, 但仍有部分lncRNA在GC发生及转移过程中的调控作用尚未阐明.

目的

探讨lncRNA KCNQ1重叠转录物1(KCNQ1 opposite strand/antisense transcript 1, KCNQ1OT1)对HGC-27细胞增殖、侵袭、迁移和顺铂敏感性的影响.

方法

将转染KCNQ1OT1-siRNA的HGC-27细胞作为KCNQ1OT1-siRNA组, 转染阴性对照的HGC-27细胞作为NC-siRNA组, 正常培养的细胞作为对照组. 顺铂处理KCNQ1OT1-siRNA组、NC-siRNA组细胞后, 采用细胞计数试剂盒法检测细胞活力并计算细胞的半数抑制浓度(half- maximal inhibitory concentration, IC50)值. 采用实时荧光定量聚合酶链式反应、Transwell小室、流式细胞仪和免疫印迹法分别检测KCNQ1OT1表达水平、细胞增殖活力、侵袭与迁移、周期分布和细胞中上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药关联蛋白1(multidrug resistance associated protein 1, MRP1)表达情况.

结果

与对照组比较, NC-siRNA组中各指标差异无统计学意义($P>0.05$); 与对照组或NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组细胞中KCNQ1OT1表达水平、细胞在S期与G2/M期所占百分比和细胞增殖、侵袭、迁移能力以及细胞中N-cadherin、Vimentin蛋白表达水平均明显降低, 而细胞在G0/G1期所占百分比和E-cadherin蛋白表达水平明显升高($P<0.05$); 与NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组P-gp蛋白水平显著降低($P<0.05$), MRP1蛋白水平显著升高($P<0.05$), IC50值明显降低($P<0.05$).

结论

下调KCNQ1OT1表达可抑制HGC-27细胞增殖、侵袭、迁移并增强细胞对顺铂的敏感性.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 长链非编码RNA; KCNQ1重叠转录物1; 细胞增殖; 顺铂; 细胞凋亡

核心提要: 本研究首次证实KCNQ1OT1在胃癌(gastric cancer, GC)细胞中呈高表达, 抑制KCNQ1OT1表达可抑制GC细胞增殖、迁移及侵袭, 还可增强顺铂敏感性.

王亮, 张龙, 石伟. 下调长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1表达对胃癌HGC-27细胞生长和顺铂敏感性的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(6): 210-216
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/210.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.210

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种临床常见的消化系统肿瘤, 在全世界仍然是一个相当大的健康负担[1]. 尽管, 我国GC的发病率已趋于平稳, 但总发病人数还在不断增加[2]. 目前, 以铂类药物为基础的化疗仍是GC中晚期患者常用的治疗手段, 但化疗药物的长期或不规范使用会产生耐药抵抗, 导致治疗效果不太理想[3]. 因此, 深入探讨GC发生发展的分子机制, 寻找有效提高肿瘤细胞对铂类化疗药物敏感性的方法具有重要意义. 越来越多

的研究[4-6]显示, 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)可通过调控基因表达在GC发生发展和耐药形成过程中发挥着重要作用. lncRNA KCNQ1重叠转录物1(KCNQ1 overlapping transcript 1, KCNQ1OT1)定位于人11p15.5染色体上, 是KCNQ1的反义链转录物, 被报道与结直肠癌和卵巢癌等肿瘤恶性进展和顺铂耐药密切相关[7,8]. 有学者[9,10]指出, 在GC组织和细胞中KCNQ1OT1表达上调, 且高表达KCNQ1OT1与患者淋巴结转移和不良预后有关, 但其在GC中的作用并不清楚. 本研究通过观察下调KCNQ1OT1表达对HGC-27细胞增殖、侵袭、迁移和顺铂敏感性的影响, 旨在揭示KCNQ1OT1在GC发生发展中的作用, 以期为GC的治疗提供新线索.

1 材料和方法

1.1 材料 HGC-27细胞(美国ATCC), 细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)(北京百奥生物), RPMI-1640培养基(美国HyClone), 胎牛血清(杭州四季青), 细胞周期检测试剂盒和细胞凋亡检测试剂盒(江苏南京凯基), 顺铂(美国Sigma), 逆转录试剂盒、ECL发光液、BCA蛋白浓度测定试剂盒和SDS-PAGE配胶试剂盒(上海碧云天), 上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体和山羊抗兔或鼠HRP标记的IgG二抗(美国Santa Cruz), Trizol试剂和Lipofectamine 2000(美国Invitrogen), 靶向KCNQ1OT1的小干扰RNA KCNQ1OT1-siRNA(UGAGCGUAGCAUCGAGAGCGUACGUCGAUCGAC)及其阴性对照NC-siRNA(上海吉玛). Matrigel和FACSCalibur流式细胞仪(美国BD), Varioskan LUX多功能酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific), Transwell小室(美国Corning), BB15二氧化碳细胞培养箱(美国Thermo), ProFlex™聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)仪(美国ABI), ChemiDoc MP凝胶成像分析系统(美国Bio-Rad).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与处理: HGC-27细胞采用含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基在37 ℃、5%二氧化碳细胞培养箱中常规培养. 将对数生长期的HGC-27细胞以每孔2×10^5个接种至6孔细胞板上后, 常规培养约至70%融合度时, 参照Lipofectamine 2000说明书步骤进行瞬时转染. 将转染KCNQ1OT1-siRNA的细胞作为KCNQ1OT1-siRNA组, 转染NC-siRNA的细胞作为NC-siRNA组, 以正常培养的细胞作为对照组. 转染5 h后更换新鲜培养基, 继续培养48 h后收集对照组、NC-siRNA组和KCNQ1OT1-siRNA组细胞并采用实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)法检测各组细胞中KCNQ1OT1的表达水平以评价转染效果. 另外, 将转染KCNQ1OT1-siRNA后给予顺铂处理48 h的细胞, 通过CCK-8法检测细胞活力, 并计算细胞的半数抑制浓度(half- maximal inhibitory concentration, IC50)值[11].

1.2.2 qRT-PCR检测KCNQ1OT1表达: 采用Trizol法提取HGC-27细胞总RNA后, 参照逆转录试剂盒说明书步骤将RNA反转录合成cDNA. 以cDNA为模板, 在20 μL反应体系下根据设定的PCR反应条件(94 ℃预变性3 min, 94 ℃变性30 s、58 ℃退火30 s、72 ℃延伸30 s, 循环40次)上PCR仪进行扩增. 以GAPDH为管家基因, 采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算HGC-27细胞中KCNQ1OT1的表达水平. 其中, 由上海生工生物工程合成的PCR引物序列如下: KCNQ1OT1上游: 5'-CCTCCCTCACTGAGCTTTGG-3', 下游: 5'-GTGCGGACCCTATACGGAAG-3'; GAPDH上游: 5'-GCTGCTGAGTATGTCGTGGAGT-3', 下游: 5'-AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3'.

1.2.3 CCK-8法检测细胞增殖: 收集转染48 h后的NC-siRNA组、KCNQ1OT1-siRNA组和对照组HGC-27细胞, 按照每孔10^5个接种至96孔细胞板上, 其中每组设置3个复孔; 置于细胞培养箱中常规培养24 h、48 h、72 h和96 h后, 弃培养液, 每孔加入10 μL CCK-8试剂孵育2 h. 采用酶标仪检测HGC-27细胞在450 nm处的吸光度(optical density, OD)值, 实验重复3次.

1.2.4 Transwell小室实验检测细胞侵袭和迁移: (1)侵袭实验: 将50 μL Matrigel均匀地铺在(浓度为500 ng/μL) Transwell小室内面上, 置于细胞培养箱内孵育4 h使其凝固. 向24孔细胞板中每孔加入含血清培养基600 μL, 将Transwell小室放入24孔细胞板中, 并在小室上室中每孔加入200 μL细胞悬液(浓度为10^5个/mL); 放入培养箱内常规培养24 h后, 将小室取出. 以棉签小心拭去上室面残留的细胞后, 将小室放入4%多聚甲醛固定液中固定30 min; 再以0.1%结晶紫染色15 min后, 采用显微镜观察统计各组细胞的穿膜细胞数, 结果以随机选取的3个视野内细胞数的均值表示. 实验重复3次; (2)迁移实验: Transwell小室不需药使用Matrigel铺盖, 其余不同与侵袭实验相同.

1.2.5 流式细胞仪检测细胞周期: 收集转染48 h后的NC-siRNA组、KCNQ1OT1-siRNA组和对照组HGC-27细胞, 加入预冷的70%乙醇溶液在-20 ℃下孵育24 h. 弃上清后, 加入0.1 mL RNase(浓度5 μg/mL)和0.5 mL 碘化丙啶(propidium iodide, PI)(浓度50 μg/mL)于37 ℃下避光反应30 min. 采用流式细胞仪检测各组细胞周期分布情况.

1.2.6 免疫印迹法检测细胞中E-cadherin、N-cadherin、

Vimentin、P-糖蛋白、多药耐药关联蛋白1蛋白表达: 将HGC-27细胞中加入细胞裂解液提取总蛋白后, 采用BCA法检测总蛋白的浓度与纯度. 将变性后的蛋白样品上样至SDS-PAGE凝胶中行电泳分离. 电泳结束后, 转PVDF膜. 以5%脱脂奶粉封膜2 h后, 加入E-cadherin(1:800)、N-cadherin(1:800)、Vimentin(1:1000)、P-gp(1:1000)、MRP1(1:1000)和GAPDH(1:1000)抗体于4 ℃下孵育24 h. 再以HRP标记的IgG二抗(1:5000)室温孵育2 h后, 加入ECL显影曝光. 以GAPDH为内参, 采用凝胶成像分析系统扫描分析HGC-27细胞中E-cadherin、N-cadherin和Vimentin蛋白的表达水平. 实验重复3次.

统计学处理 实验所得数据以mean±SD形式表示, 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析, 多组间比较使用单因素方差分析, 组间多重比较采用SNK-q, 两组间比较采用独立样本t检验. P<0.05代表差异有统计学意义.

2 结果

2.1 转染后HGC-27细胞中KCNQ1OT1表达 与对照组比较, NC-siRNA组细胞中KCNQ1OT1表达水平差异无统计学意义(P>0.05); 与NC-siRNA组或对照组比较, KCNQ1OT1-siRNA组细胞中KCNQ1OT1表达水平明显降低(P<0.05)(图1).

2.2 下调KCNQ1OT1表达对HGC-27细胞增殖的影响 与对照组比较, NC-siRNA组细胞在转染后继续培养不同时间后增殖活力差异无统计学意义(P>0.05); 与对照组或NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组细胞在转染后继续培养48 h、72 h和96 h后增殖活力明显降低(P<0.05)(图2).

2.3 下调KCNQ1OT1表达对HGC-27细胞周期的影响 与对照组比较, NC-siRNA组细胞在G0/G1期、S期和G2/M期所占百分比差异均无统计学意义(P>0.05); 与对照组或NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组细胞在G0/G1期所占百分比明显升高, 而在S期和G2/M期所占百分比明显降低(P<0.05)(图3).

2.4 下调KCNQ1OT1表达对HGC-27细胞侵袭和迁移的影响 与对照组比较, NC-siRNA组细胞侵袭数目和迁移数目差异均无统计学意义(P>0.05); 与对照组或NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组细胞侵袭数目和迁移数目均明显减少(P<0.05)(图4).

2.5 下调KCNQ1OT1表达对HGC-27细胞上皮间质转化的影响 与对照组比较, NC-siRNA组细胞中上皮标志物E-cadherin和间质标志物N-cadherin、Vimentin蛋白的表达水平差异均无统计学意义(P>0.05); 与对照组或NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组细胞中E-cadherin蛋白表达水平明显升高, 而N-cadherin、Vimentin蛋白表达水平明显降低(P<0.05)(图5).

2.6 下调KCNQ1OT1表达对HGC-27细胞顺铂耐药性的影响 与NC-siRNA组比较, KCNQ1OT1-siRNA组P-gp蛋白水平显著降低(P<0.05), MRP1蛋白水平显著升高(P<0.05), IC50值明显降低(P<0.05)(图6).

3 讨论

lncRNA是一类可在表观遗传水平、转录和转录后水平调控基因表达的长链非编码RNA, 不具备编码蛋白的功能, 在维持基因稳定性和促进DNA修复等过程中发挥着重要作用[12]. 研究[13-15]显示, 在GC组织或细胞中存在异常表达的lncRNA, 并且这些lncRNA可通过调控细胞增殖、侵袭和凋亡等生物学行为参与GC的发生发展和耐药形成.

KCNQ1OT1是lncRNA成员, 其在肿瘤发生发展中的作用逐渐引起关注. KCNQ1OT1在结肠癌组织中表达上调, 且其表达水平与患者总生存期和无复发生存率缩短有关, 被认为是结肠癌独立预后指标[16]. 在膀胱癌中KCNQ1OT1发挥着原癌基因的作用, 敲低KCNQ1OT1表达可通过调控miR-145-5p/PCBP2轴抑制肿瘤细胞增殖、迁移并促进细胞凋亡[17]. 此外, KCNQ1OT1高表达还与肿瘤化疗耐药有关. 在抗奥沙利铂肝癌细胞KCNQ1OT1表达上调, 敲低KCNQ1OT1除了可通过调控miR-7-5p/ABCC1表达抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移外, 还可通过降低耐药基因MRP5、MDR1和LRP1表达降低肿瘤细胞对奥沙利铂的耐药抵抗[18]; KCNQ1OT1可通过靶向调控miR-211-5p表达促进舌鳞状细胞癌细胞增殖并抑制顺铂诱导的细胞凋亡, 而敲低其表达可挽救肿瘤细胞的顺铂抵抗, 被认为是舌鳞状细胞癌治疗的新靶点[19].

KCNQ1OT1在GC组织和细胞中呈现异常高表达, 且其表达水平的改变与患者不良预后密切相关, 但其在GC细胞生长和顺铂耐药抵抗中的作用并不清楚. GC的发生与发展是一个多因素、多阶段和多基因调控的复杂过程, 其中细胞周期失调导致的恶性增殖是GC发生发展的重要机制[20]. 本研究下调 KCNQ1OT1表达后发现, HGC-27细胞增殖能力明显减弱; 同时, HGC-27细胞在G0/G1期所占百分比明显升高, 在S期和G2/M期所占百分比明显减少. 结果表明, 下调KCNQ1OT1表达可通过诱导细胞周期阻滞于G0/G1期抑制GC细胞增殖. 此外, 侵袭转移是肿瘤发生发展的重要特征[21], 而上皮间质转化是上皮来源肿瘤细胞获得侵袭能力的重要环节, 与GC细胞浸润和转移密切相关[22-23]. 本研究发现, 下调 KCNQ1OT1表达还可使HGC-27细胞中上皮标志

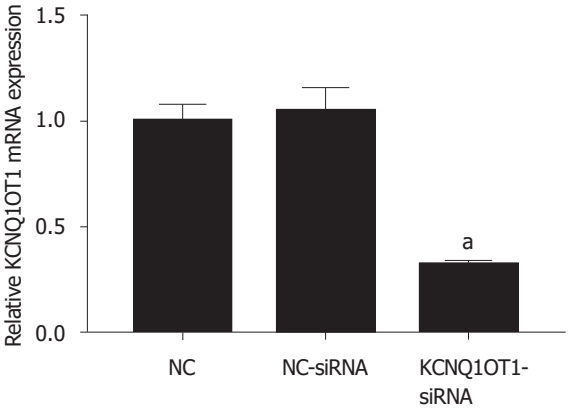


图 1　各组细胞中长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1表达水平的比较. 与对照组或NC-siRNA组比较, $^aP<0.05$. KCNQ1OT1: 长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1.

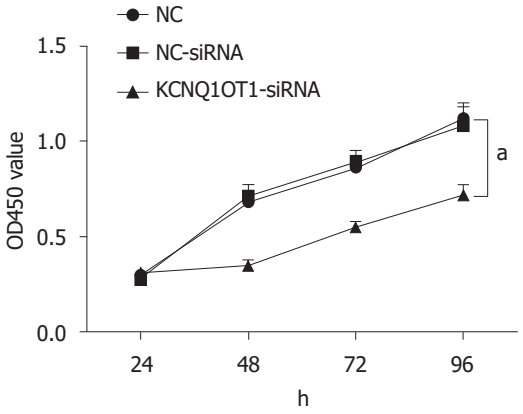


图 2　各组细胞增殖活力的比较. 与对照组或NC-siRNA组比较, $^aP<0.05$. KCNQ1OT1: 长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1; OD: 吸光度.

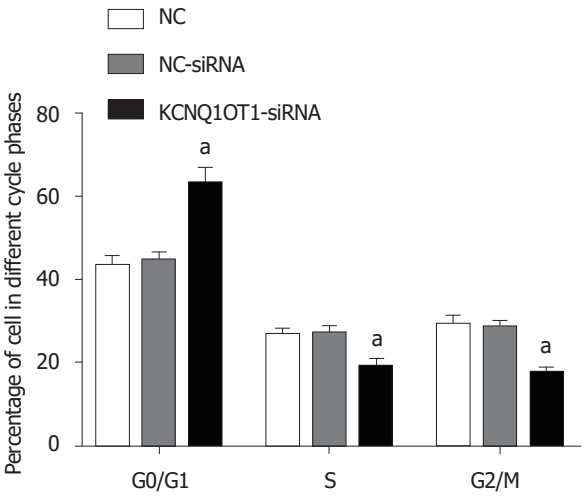


图 3　各组细胞周期分布比较. 与对照组或NC-siRNA组比较, $^aP<0.05$. KCNQ1OT1: 长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1.

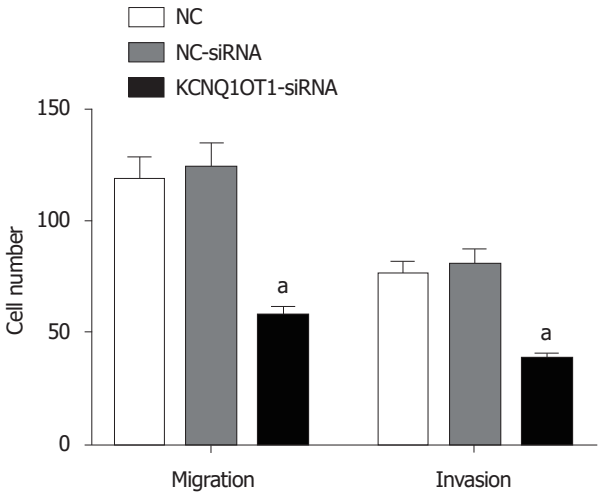


图 4　各组中侵袭数目和迁移数目的比较. 与对照组或NC-siRNA组比较, $^aP<0.05$. KCNQ1OT1: 长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1; Migration: 细胞迁移数量; Invasion: 细胞侵袭数量.

物E-cadherin蛋白表达升高, 而间质标志物N-cadherin和Vimentin蛋白表达降低, HGC-27细胞侵袭和迁移能力减弱. 结果表明, 下调KCNQ1OT1表达可通过抑制GC细胞上皮间质转化抑制癌细胞侵袭和迁移. 提示, KCNQ1OT1可通过调控细胞增殖、侵袭和迁移在GC发生发展过程中发挥着重要的促癌作用. 顺铂是GC化疗是常用药物之一, 但化疗过程中易产生耐药; 而靶向调控基因表达可增强顺铂对细胞的敏感性, 降低其耐药抵抗, 有望成为GC化疗的增敏剂[24-25]. 本研究以靶向干扰KCNQ1OT1表达后发现, 顺铂IC50值显著降低, P-gp蛋白水平降低, MRP1蛋白水平升高, 说明下调KCNQ1OT1表达可提高顺铂对GC细胞的敏感性. 提示, KCNQ1OT1在GC化疗耐药过程中发挥着重要作用, 而靶向干扰KCNQ1OT1表达可能是改善GC化疗耐药的重要策略.

综上所述, 下调KCNQ1OT1表达可抑制HGC-27细胞增殖、侵袭、迁移并增强细胞对顺铂的敏感性. 本研究初步揭示了KCNQ1OT1在GC中的作用, 其具体的作用机制还需进一步深入探讨.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是临床常见的恶性肿瘤, 其发病率与死亡率逐年上升, 目前关于GC发生及转移的分子机制尚未阐明, 因而探寻转移相关基因对揭示GC发生及发展的分子机制具有重要意义.

实验动机

临床主要采用手术结合放化疗的方式进行治疗, 但患者极易产生耐药性, 因而探究GC细胞耐药性机制有助于提高治疗效果及改善患者预后.

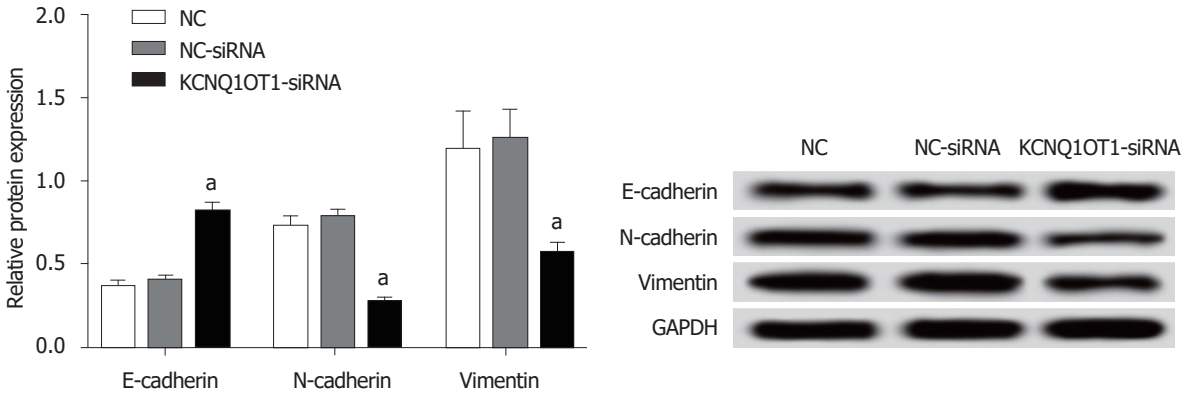


图 5　免疫印迹法检测上皮型钙黏蛋白、神经型钙黏蛋白和波形蛋白表达. 与对照组或NC-siRNA组比较, $^aP<0.05$. KCNQ1OT1: 长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1; E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

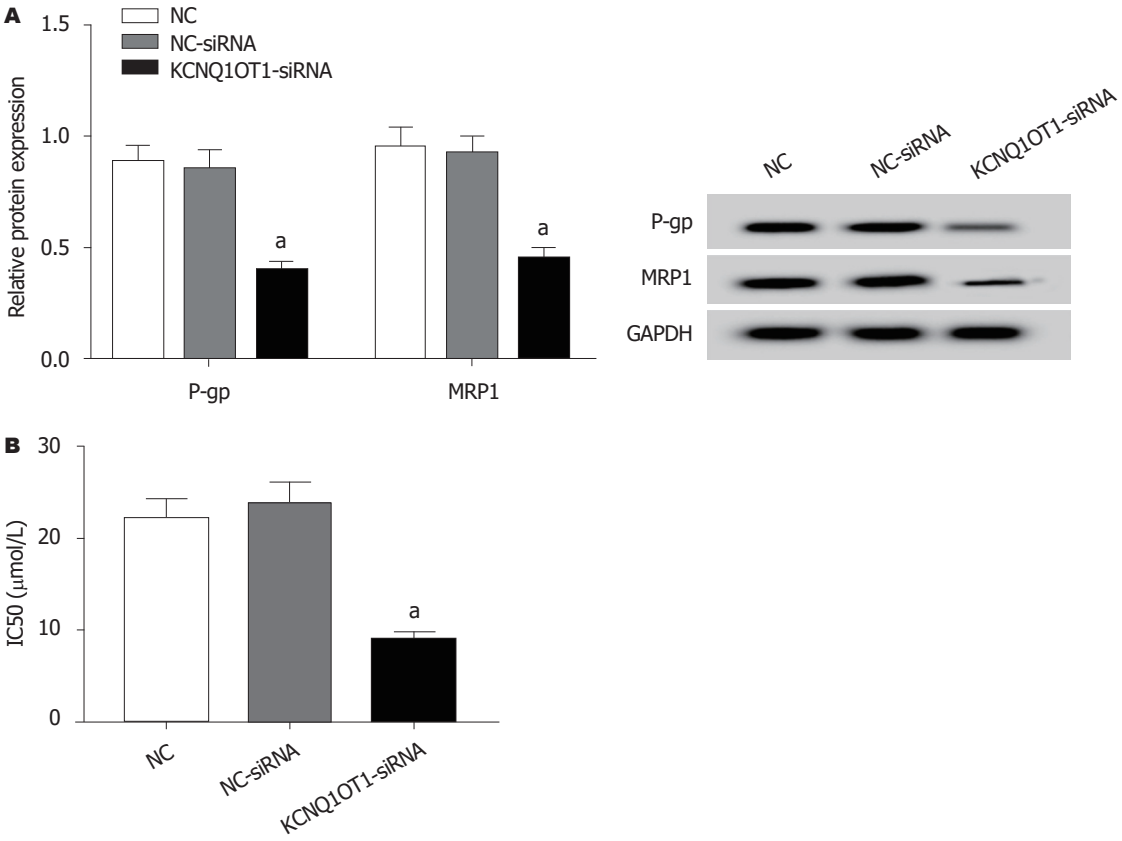


图 6　下调长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1表达对胃癌HGC-27细胞顺铂耐药性的影响. A: Western Blot检测P-糖蛋白、多药耐药关联蛋白1的表达; B: 各组细胞的半数抑制浓度比较. 与对照组比较, $^aP<0.05$. KCNQ1OT1: 长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1; P-gp: P-糖蛋白; MRP1: 多药耐药关联蛋白1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; IC50: 半数抑制浓度.

实验目标

探讨下调长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1(KCNQ1 opposite strand/antisense transcript 1, KCNQ1OT1)表达对GC细胞增殖、迁移及侵袭的影响及分子机制, 并探讨细胞对顺铂的敏感性.

实验方法

采用实时荧光定量聚合酶链式反应方法检测GC细胞中KCNQ1OT1的表达, MTT检测细胞增殖, Transwell小室实验检测细胞迁移及侵袭, Western blot法检测细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达. 检测IC50值及耐药相关蛋白表达从而探究KCNQ1OT1对细胞耐药性的影响及其作用机制.

实验结果

KCNQ1OT1在GC细胞中呈高表达, 抑制KCNQ1OT1表

达可显著抑制细胞增殖、迁移及侵袭, 还可诱导细胞周期阻滞, 同时抑制KCNQ1OT1表达可增强细胞敏感性.

实验结论

抑制KCNQ1OT1表达可抑制GC细胞增殖、侵袭、迁移并增强细胞对顺铂的敏感性.

展望前景

KCNQ1OT1可能作为GC诊断及治疗的潜在靶点, 还可能为GC敏感性药物研发奠定理论基础.

4 参考文献

1 Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, Tolia M, Schizas D, Liakakos T, Elimova E, Ajani JA, Psyrri A. Medical management of gastric cancer: a 2017 update. *Cancer Med* 2018; 7: 123-133 [PMID: 29239137 DOI: 10.1002/cam4.1274]

2 杨之洵, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 陈万青. 中国胃癌发病趋势及预测. 中国肿瘤 2019; 28: 321-326 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.05.A001]

3 关露露, 赵青芳, 陈小兵. 胃癌多药耐药研究进展. 肿瘤研究与临床 2017; 29: 422-425 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2017.06.018]

4 Peng W, Wu J, Fan H, Lu J, Feng J. LncRNA EGOT Promotes Tumorigenesis Via Hedgehog Pathway in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res* 2019; 25: 883-887 [PMID: 29209988 DOI: 10.1007/s12253-017-0367-3]

5 Wang CJ, Zhu CC, Xu J, Wang M, Zhao WY, Liu Q, Zhao G, Zhang ZZ. The lncRNA UCA1 promotes proliferation, migration, immune escape and inhibits apoptosis in gastric cancer by sponging anti-tumor miRNAs. *Mol Cancer* 2019; 18: 115 [PMID: 31272462 DOI: 10.1186/s12943-019-1032-0]

6 Xu YD, Shang J, Li M, Zhang YY. LncRNA DANCR accelerates the development of multidrug resistance of gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 2794-2802 [PMID: 31002130 DOI: 10.26355/eurrev_201904_17554]

7 Xian D, Zhao Y. LncRNA KCNQ1OT1 enhanced the methotrexate resistance of colorectal cancer cells by regulating miR-760/PPP1R1B via the cAMP signalling pathway. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 3808-3823 [PMID: 30997746 DOI: 10.1111/jcmm.14071]

8 刘正泰, 肖方祥, 王俊杰, 杨超, 盖李乐, 屈家源, 袁成福. LncRNA KCNQ1OT1在卵巢癌组织中的表达及对卵巢癌细胞顺铂耐药的作用. 肿瘤 2019; 39: 57-66

9 Feng L, Li H, Li F, Bei S, Zhang X. *LncRNA KCNQ1OT1* regulates *microRNA-9*-LMX1A expression and inhibits gastric cancer cell progression. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 707-717 [PMID: 31915311 DOI: 10.18632/aging.102651]

10 Sun X, Xin Y, Wang M, Li S, Miao S, Xuan Y, Wang Y, Lu T, Liu J, Jiao W. Overexpression of long non-coding RNA KCNQ1OT1 is related to good prognosis via inhibiting cell proliferation in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2018; 9: 523-531 [PMID: 29504267 DOI: 10.1111/1759-7714.12599]

11 程丽霞, 张本宏. 蛇床子素联合顺铂对人肺癌细胞的杀伤效应及机制. 检验医学 2015; 30: 631-634 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2015.06.021]

12 欧阳灿, 黄慧, 唐芳, 周征. 参与DNA损伤应答的长链非编码RNA. 生命科学研究 2018; 22: 66-71 [DOI: 10.16605/j.cnki.1007-7847.2018.05.010]

13 Chen M, Wu X, Ma W, Zhou Q, Wang X, Zhang R, Wang J, Yang X. Decreased expression of lncRNA VPS9D1-AS1 in gastric cancer and its clinical significance. *Cancer Biomark* 2017; 21: 23-28 [PMID: 29036784 DOI: 10.3233/CBM-170172]

14 Zhang H, Lu W. LncRNA SNHG12 regulates gastric cancer progression by acting as a molecular sponge of miR-320. *Mol Med Rep* 2018; 17: 2743-2749 [PMID: 29207106 DOI: 10.3892/mmr.2017.8143]

15 Ding HX, Sun JF, Li RX, Wang GJ. Long non-coding RNA GACAT1 alleviates doxorubicin and vincristine resistance through a PTEN/AKT/mTOR/S6K1 regulatory pathway in gastric cancer. *RSC advances* 2019; 9: 8048-8055 [DOI: 10.1039/C8RA10030F]

16 Zhang K, Yan J, Yi B, Rui Y, Hu H. High KCNQ1OT1 expression might independently predict shorter survival of colon adenocarcinoma. *Future Oncol* 2019; 15: 1085-1095 [PMID: 30932685 DOI: 10.2217/fon-2018-0499]

17 Wang J, Zhang H, Situ J, Li M, Sun H. KCNQ1OT1 aggravates cell proliferation and migration in bladder cancer through modulating miR-145-5p/PCBP2 axis. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 325 [PMID: 31827399 DOI: 10.1186/s12935-019-1039-z]

18 Hu H, Yang L, Li L, Zeng C. Long non-coding RNA KCNQ1OT1 modulates oxaliplatin resistance in hepatocellular carcinoma through miR-7-5p/ ABCC1 axis. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503: 2400-2406 [PMID: 29966655 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.06.168]

19 Zhang S, Ma H, Zhang D, Xie S, Wang W, Li Q, Lin Z, Wang Y. LncRNA KCNQ1OT1 regulates proliferation and cisplatin resistance in tongue cancer via miR-211-5p mediated Ezrin/Fak/Src signaling. *Cell Death Dis* 2018; 9: 742 [PMID: 29970910 DOI: 10.1038/s41419-018-0793-5]

20 尹华丽, 张杨, 甘润良. EB病毒驱动细胞周期及促进肿瘤发生的分子机制研究进展. 中华病理学杂志 2017; 46: 659-661 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.09.018]

21 郑建洲, 何流漾, 夏蕾, 王勇, 杨明夏. 循环肿瘤细胞在肿瘤侵袭转移机制中的研究进展及应用前景. 国际遗传学杂志 2017; 40: 384-388 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4386.2017.06.010]

22 Kong F, Sun T, Kong X, Xie D, Li Z, Xie K. Krüppel-like Factor 4 Suppresses Serine/Threonine Kinase 33 Activation and Metastasis of Gastric Cancer through Reversing Epithelial-Mesenchymal Transition. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 2440-2451 [PMID: 29367428 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3346]

23 Zhou LH, Yang YC, Zhang RY, Wang P, Pang MH, Liang LQ. CircRNA_0023642 promotes migration and invasion of gastric cancer cells by regulating EMT. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 2297-2303 [PMID: 29762831 DOI: 10.26355/eurrev_201804_14818]

24 Li M, Zhang YY, Shang J, Xu YD. LncRNA SNHG5 promotes cisplatin resistance in gastric cancer via inhibiting cell apoptosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 4185-4191 [PMID: 31173289 DOI: 10.26355/eurrev_201905_17921]

25 Peng Y, Wang L, Wu L, Zhang L, Nie G, Guo M. Methylation of SLFN11 promotes gastric cancer growth and increases gastric cancer cell resistance to cisplatin. *J Cancer* 2019; 10: 6124-6134 [PMID: 31762822 DOI: 10.7150/jca.32511]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年3月28日; 28(6): 217-225

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i6.217

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

基础研究 BASIC RESEARCH

FTY720通过miR-494/MST1抑制结肠癌细胞并增加吉西他滨敏感性的分子机制

薛 珊, 邢 颖, 宋华伟

薛珊, 邢颖, 陆军第七十二集团军医院消化内科 浙江省湖州市 313000

宋华伟, 陆军第七十二集团军医院特诊科 浙江省湖州市 313000

薛珊, 主治医师, 研究方向为消化系统常见病或肿瘤.

基金项目: 湖州市科学技术局资助项目, No. 2016YZB01.

作者贡献分布: 薛珊、邢颖和宋华伟对此文所作贡献两均等; 此课题由薛珊、邢颖及宋华伟设计; 研究过程由薛珊、邢颖和宋华伟操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由邢颖提供; 数据分析由薛珊、邢颖和宋华伟完成; 本论文写作由薛珊、邢颖和宋华伟完成.

通讯作者: 邢颖, 博士, 主治医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区车站路9号, 陆军第七十二集团军医院消化内科. qhfzg57@163.com

收稿日期: 2020-02-06
修回日期: 2020-03-19
接受日期: 2020-03-23
在线出版日期: 2020-03-28

FTY720 inhibits colon cancer cell survival and increases their sensitivity to gemcitabine through the miR-494/MST1 pathway

Shan Xue, Ying Xing, Hua-Wei Song

Shan Xue, Ying Xing, Department of Gastroenterology, Army 72nd Army Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Hua-Wei Song, Department of Special Diagnosis, Army 72nd Army Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Supported by: Huzhou Science and Technology Bureau, No. 2016YZB01.

Corresponding author: Ying Xing, PhD, Attending Physician, 313000, Department of Gastroenterology, No. 9, Chezhan Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. qhfzg57@163.com

Received: 2020-02-06
Revised: 2020-03-19
Accepted: 2020-03-23
Published online: 2020-03-28

Abstract

BACKGROUND

Colon cancer ranks 5th in both incidence and mortality among malignant tumors in China. Chemotherapy is the main treatment method. Studies have shown that immunosuppressive agent FTY720 has a certain inhibitory effect on cancer cell proliferation. Inhibitors combined with chemotherapy drugs can improve the therapeutic effect of cancer. In this study, immunosuppressive agent FTY720 and gemcitabine were used together to treat colon cancer cells, and the role of miR-494/mammalian Ste20-like kinase 1 (MST1) in the proliferation and apoptosis of colon cancer cells was explored, with an aim to provide a new treatment for colon cancer.

AIM

To investigate the effects of FTY720 and gemcitabine on the survival and apoptosis of colon cancer cells and the potential molecular mechanisms involved.

METHODS

Colon cancer SW1116 cells were treated with gemcitabine at concentrations of 0.0001 μg/mL, 0.001 μg/mL, 0.01 μg/mL, 0.1 μg/mL, and 1 μg/mL and FTY720 at concentrations of 2.5 μmol/L, 5 μmol/L, 7.5 μmol/L, 10 μmol/L, and 12.5 μmol/L. CCK8 assay and flow cytometry were applied to detect the survival rate and apoptosis rate of SW1116 cells. Quantitative real-time polymerase chain reaction was used to measure the levels of miR-494 and MST1 mRNA. Western blot was carried out to detect the expression levels of MST1, p21, and Caspase-3 proteins. Dual-luciferase reporter assay

was performed to verify the relationship between miR-494 and MST1.

RESULTS

Gemcitabine and FTY720 reduced the survival rate of colon carcinoma SW1116 cells in a concentration dependent manner. According to the results, 0.1 μg/mL gemcitabine and 10 μmol/L FTY720 with an inhibition rate of about 50% were selected for subsequent experiments. Gemcitabine and FTY720 both inhibited cell survival and promoted cell apoptosis, and their combined use was better than the single use. Overexpression of miR-494 reversed the effects of FTY720 and gemcitabine on survival and apoptosis in SW1116 cells. MiR-494 targeted and regulated MST1. Inhibition of MST1 reversed the effects of FTY720 and gemcitabine on the survival and apoptosis in SW1116 cells.

CONCLUSION

FTY720 and gemcitabine inhibit SW1116 cell survival and promote apoptosis through the miR-494/MST1 pathway. The combination of FTY720 and gemcitabine has more significantly inhibitory effects on the survival and apoptosis of SW1116 cells.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; FTY720; Gemcitabine; MiR-494; MST1; Survival rate; Apoptosis rate

Xue S, Xing Y, Song HW. FTY720 inhibits colon cancer cell survival and increases their sensitivity to gemcitabine through the miR-494/MST1 pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(6): 217-225
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/217.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.217

摘要

背景

结肠癌在我国恶性肿瘤中发病率和死亡率均居第5位, 化疗是其主要治疗方式, 有研究表明免疫抑制剂FTY720对癌症细胞增殖起一定的抑制作用, 抑制剂联合化疗药物可提高癌症治疗效果. 本研究使用免疫抑制剂FTY720与吉西他滨联合处理结肠癌细胞, 并探索miR-494/哺乳动物Ste20样激酶1(mammalian Ste20-like kinase 1, MST1)对在此过程中对结肠癌细胞增殖和凋亡的影响, 以期为结肠癌的治疗提供新的思路.

目的

研究FTY720和吉西他滨对结肠癌细胞存活率和凋亡的影响和潜在的分子机制.

方法

用0.0001 μg/mL、0.001 μg/mL、0.01 μg/mL、0.1 μg/mL、1 μg/mL的吉西他滨和2.5 μmol/L、5 μmol/L、7.5 μmol/L、10 μmol/L、12.5 μmol/L的FTY720处理结肠癌SW1116细胞, CCK8法和流式细胞术检测SW1116细胞存活率和凋亡率, 实时定量聚合酶链式反应检测miR-494和MST1 mRNA的含量, Western blot检测MST1、p21和Caspase-3蛋白表达水平, 双荧光素酶报告系统验证miR-494与MST1的调控关系.

结果

吉西他滨(0.0001 μg/mL、0.001 μg/mL、0.01 μg/mL、0.1 μg/mL、1 μg/mL)和FTY720 (2.5 μmol/L、5 μmol/L、7.5 μmol/L、10 μmol/L、12.5 μmol/L)均可降低结肠癌SW1116细胞的存活率, 且具有浓度依赖性, 根据结果选取抑制率约为50%的0.1 μg/mL吉西他滨和10 μmol/L的FTY720进行后续实验, 吉西他滨和FTY720均可抑制细胞存活并促进细胞凋亡, 且联合使用比单独使用效果更好; 过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用; miR-494靶向调控MST1; 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的影响.

结论

FTY720和吉西他滨通过miR-494/MST1抑制SW1116细胞存活, 促进细胞凋亡. FTY720和吉西他滨对结肠癌SW1116具有抑制作用, 且联合使用效果更佳.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠癌; FTY720; 吉西他滨; miR-494; MST1; 存活率; 凋亡率

核心提要: 化疗是结肠癌的主要治疗方式, 免疫抑制剂对癌症患者起一定的作用. 本研究中使用免疫抑制剂FTY720与吉西他滨联合处理结肠癌细胞, 对结肠癌的治疗可能起到一定的积极作用.

薛珊, 邢颖, 宋华伟. FTY720通过miR-494/MST1抑制结肠癌细胞并增加吉西他滨敏感性的分子机制. 世界华人消化杂志 2020; 28(6): 217-225
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/217.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.217

0 引言

我国结肠癌患病率和死亡率均在上升, 2015年新发37.6万例, 死亡19.1万例, 在我国恶性肿瘤中发病率和死亡率均居第5位[1]. 化疗是大多结直肠癌患者的标准治疗方法, 化疗中加入生物制剂可延长患者总生存期的中位数[2].

FTY720又称芬戈莫德, 是在器官移植和多发性

硬化症中广泛使用的免疫调节剂. 研究表明, FTY720对结肠癌细胞具有明显的抑制作用[3]. 吉西他滨是一种抗肿瘤药物, 被应用于包括结直肠癌在内的多种癌症治疗, 吉西他滨可通过激活哺乳动物Ste20样激酶1 (mammalian Ste20-like kinase 1, MST1)诱导结肠癌细胞凋亡[4]. 但FTY720对吉西他滨作用的结肠癌细胞的敏感性有怎样的影响目前还不清楚. 本研究发现, miR-494与MST1存在结合位点. miR-494在结直肠癌中表达上调, 并可促进癌细胞增殖、迁移、侵袭等行为[5,6]. 本研究假设, FTY720可通过miR-494调控MST1增加结肠癌细胞对吉西他滨的敏感性.

本课题以人结肠癌细胞系SW1116为研究对象, 检测FTY720和吉西他滨联合使用对结肠癌细胞存活和凋亡的影响, 以及miR-494和MST1在此机制中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 人结肠癌细胞株SW1116购自美国模式菌种收集中心(american type culture collection, ATCC); FTY720、吉西他滨和胰蛋白酶购自美国Sigma-Aldrich公司; DMEM高糖培养基和胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自美国Gibco公司; 双荧光素酶报告系统(Dual-Luciferase Reporter Assay System)购自美国Promega公司; Lipofectamine 2000转染试剂、RNA提取试剂Trizol、实时定量聚合酶链式反应(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒、反转录试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司公司; CCK8试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; 双染色流式法细胞凋亡检测试剂盒购自美国BD公司; miR-494 mimics(miR-494)、miR-494抑制物(anti-miR-494)、MST1抑制剂(si-MST1)和阴性对照(miR-NC、anti-miR-NC和si-NC)、MST1双荧光素酶报告载体购自上海吉玛制药有限公司; MST1抗体、p21抗体、Caspase-3抗体和GAPDH抗体购自美国Santa-cruz公司; Real-time PCR仪购自美国Bio-Rad公司; 流式细胞仪购自美国BD公司; BCA蛋白检测试剂盒购自美国Thermo.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养、药物处理: SW1116细胞培养于含10% FBS、1% 青-链霉素的DMEM高糖培养基中, 置于37 ℃ 5% CO_2培养箱中培养, 湿度保持95%. 将细胞培养至对数生长期, 消化传代. 将细胞培养至贴壁后, 在培养液中加入终浓度为0.0001 μg/mL、0.001 μg/mL、0.01 μg/mL、0.1 μg/mL、1 μg/mL的吉西他滨和/或2.5 μmol/L、5 μmol/L、7.5 μmol/L、10 μmol/L、12.5 μmol/L的FTY720, 继续培养24 h, 收集细胞进行实验.

1.2.2 细胞转染: 将对数生长期的SW1116细胞用培养液稀释至1×l06-2×l06个/mL, 以200 μL细胞/孔的密度接种于6孔板中, 融合度为80%-90%时进行转染. 先用无血清培养液稀释脂质体、miR-NC、miR-494、anti-miR-NC、anti-miR-494、si-NC、si-MST1等载体, 将脂质体和各组载体分别以体积混合, 室温孵育20 min, 加入到培养好的细胞中, 混匀, 培养6 h, 换完全培养基, 转染48 h, 收集细胞进行实验或药物处理. 分组: miR-NC组、miR-494组、anti-miR-NC组、anti-miR-494组、si-NC组、si-MST1组.

1.2.3 qRT-PCR检测mRNA的表达: 收集各组SW1116细胞, Trizol试剂提取细胞总RNA, 反转录合成cDNA, 再以cDNA为模板按照Real-time PCR的说明书进行反应合成miR-494和MST1 mRNA. 引物如下: miR-494上游: 5'-TGAAACATACACGGGAAACCTC-3', 下游采用通用引物5'-GCGAGCACAGAATTAATACGAC-3'; MST1上游: 5'-GGGTCCCAGTAGCCAAGAT-3', 下游: 5'-GAGGCACCACATACCATTCA-3'; 内参U6上游引物: 5'-CGCTTCGGCAGCACATATACTA-3', 下游采用通用引物. 运用$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法进行数据分析.

1.2.4 CCK8实验检测细胞存活率和半数抑制浓度: 收集FTY720和/或吉西他滨处理24 h后的SW1116细胞, 0.25%胰蛋白酶消化, 培养液稀释细胞以2×10^3个/孔(100 μL细胞)接种于96微孔板中, 加入10 μL CCK8溶液, 培养2 h, 酶标仪测定450 nm吸光度(Absorbance value, A)值. 细胞存活率 = 实验组A值/对照组A值×100%. 抑制率% = (对照组A值-实验组A值)/对照组A值×100%. 以药物浓度和抑制率分别为横轴和纵轴, 绘制浓度效应曲线, 计算半数抑制浓度(50% inhibiting concentration, IC50).

1.2.5 流式细胞术测定细胞凋亡率: 将SW1116细胞以2×10^5个/孔接种于6孔板中, 培养24 h (细胞贴壁), 然后用FTY720和/或吉西他滨处理24 h, 消化收集细胞, 按照凋亡试剂盒说明书进行操作, 加入5 μL膜联蛋白标记的V-FITC和5 μL碘化丙啶, 混匀后室温避光20 min, 流式细胞仪检测凋亡率.

1.2.6 双荧光素酶报告实验: SW1116细胞转染48 h, 收集细胞, Trypsin消化, 计数, 以1×10^4个细胞/孔接种于24孔板中, 培养24 h , 观察若细胞融合度达到80%-90%, 进行转染, 分别构建MST1的野生型(WT-MST1)和突变型(MUT-MST1)双荧光素酶报告载体, 将报告载体分别与miR-NC或miR-494共转染SW1116细胞, 转染后培养48 h, 裂解细胞, 根据试剂盒检测荧光素酶活性. 以海肾荧光素酶活性为内参照, 计算相对萤火虫荧光素酶活性.

1.2.7 Western blot实验: 将转染48 h后的各组SW1116细胞用RIPA裂解液裂解, 超声破碎细胞, 收集蛋白. 将蛋

白样本进行SDS-PAGE, 转膜, 封闭1 h, 加入一抗(MST1: 1:1000, p21: 1:2000, Caspase-3: 1:2000), 4 ℃孵育过夜. 洗膜2次, 然后加入的二抗(1:1000), 室温孵育1 h. 以GAPDH为内参照, 分析蛋白水平.

统计学处理 结果均以mean±SD表示, 数据采用SPSS 19.0统计软件进行分析, 采用独立样本*t*检验和单因素方差进行分析. 以*P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 FTY720和吉西他滨对人结肠癌SW1116细胞存活率的影响 与0 μg/mL浓度的吉西他滨(100.11%±10.02%)相比, 0.0001 μg/mL、0.001 μg/mL、0.01 μg/mL、0.1 μg/mL、1 μg/mL的吉西他滨处理的结肠癌SW1116细胞的存活率(95.14%±9.26%、86.84%±8.73%、0.16%±7.14%、54.18%±5.27%、37.68%±3.59%)逐渐降低, 具有剂量依赖性, 计算得IC50 = 0.1024 μg/mL, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05); 与0 μmol/L的FTY720 (100.01%±10.01%)相比, 2.5 μmol/L、5 μmol/L、7.5 μmol/L、10 μmol/L、12.5 μmol/L的FTY720处理的结肠癌SW1116细胞的存活率(87.67%±8.37%、71.34%±7.25%、64.30%±6.51%、48.28%±4.56%、39.97%±4.03%)逐渐降低, 具有剂量依赖趋势, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05), 计算得IC50 = 8.625 μg/mL (表1、表2). 根据结果, 后期实验选用存活率约为50%的吉西他滨浓度0.1 μg/mL, FTY720浓度10 μmol/L.

2.2 FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率凋亡及miR-494、MST1表达的影响 与对照组相比, 吉西他滨组和FTY720组的SW1116细胞中miR-494的含量均降低(*P*<0.05), MST1、p21和Caspase-3蛋白表达量均升高, 细胞存活率均降低(*P*<0.05), 细胞凋亡率均上升(*P*<0.05); 吉西他滨+FTY720组结果与吉西他滨组和FTY720组结果趋势一致, 且效果更显著(图1、表3). 说明两者联合使用可抑制SW1116细胞存活并促进细胞凋亡, 且比单独使用效果更好.

2.3 过表达miR-494能逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞存活率凋亡的影响 与吉西他滨+FTY720+miR-NC组相比, 吉西他滨+FTY720+miR-494组SW1116细胞的miR-494含量升高(*P*<0.05), p21和Caspase-3表达显著降低(*P*<0.05), 细胞存活率升高(*P*<0.05), 凋亡率下降(*P*<0.05)(图2、表4、表5). 说明过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用.

2.4 miR-494靶向调控MST1 Targetscan预测结果显示, MST1的3'-UTR序列中含有与miR-494互补的位点(图3A). 双荧光素酶报告系统结果如表6所示, 与miR-NC组相比, miR-494组野生型WT-MST1的萤火虫荧光素酶相对活性显著下降(*P*<0.05); 而突变型MUT-MST1的萤火虫荧光素酶相对活性无明显变化. Western blot结果发现, 过表达miR-494组的MST1mRNA和蛋白表达量显著下降(*P*<0.05); miR-494抑制组的MST1 mRNA和蛋白表达量均显著上升(*P*<0.05)(图3B、表7).

2.5 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨作用的细胞SW1116的细胞存活率及凋亡的影响 与吉西他滨+FTY720组和吉西他滨+FTY720+si-NC组相比, 吉西他滨+FTY720+si-MST1组的SW1116细胞中MST1 mRNA含量降低(*P*<0.05), p21和Caspase-3表达显著降低(*P*<0.05), 细胞存活率升高(*P*<0.05), 凋亡率下降(*P*<0.05)(图4、表8). 说明抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的影响.

3 讨论

FTY720是临床批准的多发性硬化症免疫调节剂, 通过鞘氨醇-1-磷酸1受体的功能拮抗作用将T细胞隔离于淋巴结, 有研究表明[7]其在肿瘤的化疗中也可发挥作用. FTY720可增强卡铂和它莫西芬在卵巢癌患者来源的异种移植模型中的抗肿瘤活性[8]; FTY720可抑制基底样乳腺癌生长[9]并增强胶质母细胞瘤细胞对替莫唑胺的敏感性[10]. 有研究表明[11], FTY720对结直肠癌细胞也有毒性作用. 吉西他滨用于治疗结肠癌、肺癌、卵巢癌、肝胆系统肿瘤等肿瘤, 且效果良好[12,13]. FTY720在吉西他滨对结肠癌的治疗中是否有辅助作用, 目前尚不完全清楚.

本研究通过用不同浓度的FTY720和吉西他滨分别或联合处理结肠癌SW1116细胞发现, FTY720和吉西他滨均可抑制结肠癌细胞SW1116的存活并促进细胞凋亡, 细胞存活率约为50%时吉西他滨浓度为0.1 μg/mL, FTY720浓度为10 μmol/L, 且两者联合使用对SW1116细胞的抑制作用更强. 说明FTY720对吉西他滨抗结肠癌治疗具有促进作用, 但具体机制尚不清楚.

有研究表明[4], 吉西他滨可通过激活MST1并与亲环素D形成线粒体复合物促进结肠癌细胞的死亡. 而本研究通过生物信息学预测发现, miR-494与MST1的3'UTR区存在互补序列, 推测MST1可能是miR-494的靶基因. 因此, 本研究假设, FTY720可能通过miR-494靶向MST1促进吉西他滨对SW1116细胞的抑制作用.

MST1是一种促凋亡激酶, 是凋亡信号传导和细胞功能障碍的关键介质, 其过表达可引起细胞的持续凋亡, 其缺失可导致严重的免疫缺陷, MST1在脑及心肌缺血再灌注损伤、糖尿病、器官大小控制及肿瘤抑制中起着重要作用[14-17]. Hippo通路在癌症中发挥其独特的

表 1　吉西他滨对结肠癌SW1116细胞存活率的影响(mean ± SD, n = 9)

吉西他滨浓度(μg/mL)	细胞存活率(%)
0	100.11 ± 10.02
0.0001	95.14 ± 9.26
0.001	86.84 ± 8.73[ab]
0.01	70.16 ± 7.14[abc]
0.1	54.18 ± 5.27[abcd]
1	37.68 ± 3.59[abcde]
*F*值	92.142
*P*值	<0.001

与0组比较, [a]*P*<0.05; 与0.0001组比较, [b]*P*<0.05; 与0.001组比较, [c]*P*<0.05; 与0.01组比较, [d]*P*<0.05; 与0.1组比较, [e]*P*<0.05.

表 2　FTY720对SW1116细胞存活率的影响(mean ± SD, n = 9)

FTY720浓度	细胞存活率(%)
0	100.01 ± 10.01
2.5	87.67 ± 8.37[a]
5	71.34 ± 7.25[ab]
7.5	64.30 ± 6.51[abc]
10	48.28 ± 4.56[abcd]
12.5	39.97 ± 4.03[abcde]
*F*值	93.224
*P*值	<0.001

与0组比较, [a]*P*<0.05; 与2.5组比较, [b]*P*<0.05; 与5组比较, [c]*P*<0.05; 与7.5组比较, [d]*P*<0.05; 与10组比较, [e]*P*<0.05.

表 3　FTY720能增强吉西他滨对细胞SW1116细胞存活率凋亡及miR-494、MST1表达的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-494	MST1蛋白	p21	Caspase-3	细胞存活率(%)	凋亡率(%)
Control	1.01 ± 0.10	0.31 ± 0.03	0.16 ± 0.01	0.11 ± 0.01	100.00 ± 10.01	8.81 ± 0.92
吉西他滨	0.38 ± 0.04[a]	0.68 ± 0.07[a]	0.52 ± 0.05[a]	0.44 ± 0.04[a]	54.16 ± 5.27[a]	20.15 ± 2.06[a]
FTY720	0.35 ± 0.03[a]	0.75 ± 0.07[a]	0.59 ± 0.06[a]	0.48 ± 0.05[a]	51.01 ± 5.11[a]	22.37 ± 2.48[a]
吉西他滨+FTY720	0.12 ± 0.01[abc]	1.61 ± 0.12[abc]	1.13 ± 0.09[abc]	0.96 ± 0.09[abc]	33.64 ± 3.35[abc]	45.67 ± 3.62[abc]
*F*值	415.714	144.618	134.545	119.569	174.905	43.759
*P*值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与control组比较, [a]*P*<0.05; 与吉西他滨组比较, [b]*P*<0.05; 与FTY720组比较, [c]*P*<0.05.

表 4　过表达miR-494(mean ± SD, n = 3)

分组	miR-494
miR-NC	1.00 ± 0.09
miR-494	2.71 ± 0.12[a]
*t*值	34.200
*P*值	0.000

与miR-NC组比较, [a]*P*<0.05.

表 5　过表达miR-494能逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞存活率凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	p21	Caspase-3	细胞存活率(%)	凋亡率(%)
吉西他滨+FTY720	0.90 ± 0.09	0.85 ± 0.08	33.10 ± 3.05	38.18 ± 3.58
吉西他滨+FTY720+miR-NC	0.89 ± 0.09	0.87 ± 0.08	33.21 ± 3.24	38.42 ± 3.67
吉西他滨+FTY720+miR-494	0.41 ± 0.04[ab]	0.30 ± 0.03[ab]	69.18 ± 7.03[ab]	15.96 ± 1.62[ab]
F值	377.663	481.139	415.192	434.467
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与吉西他滨+FTY720组比较, [a]P<0.05; 与吉西他滨+FTY720+miR-NC组比较, [b]P<0.05.

表 6　双荧光素酶报告实验(mean ± SD, n = 9)

分组	WT-MST1	MUT-MST1
miR-NC	1.00 ± 0.10	0.96 ± 0.10
miR-494	0.21 ± 0.02[a]	0.99 ± 0.10
t值	23.240	0.636
P值	<0.001	0.534

与miR-NC组比较, [a]P<0.05.

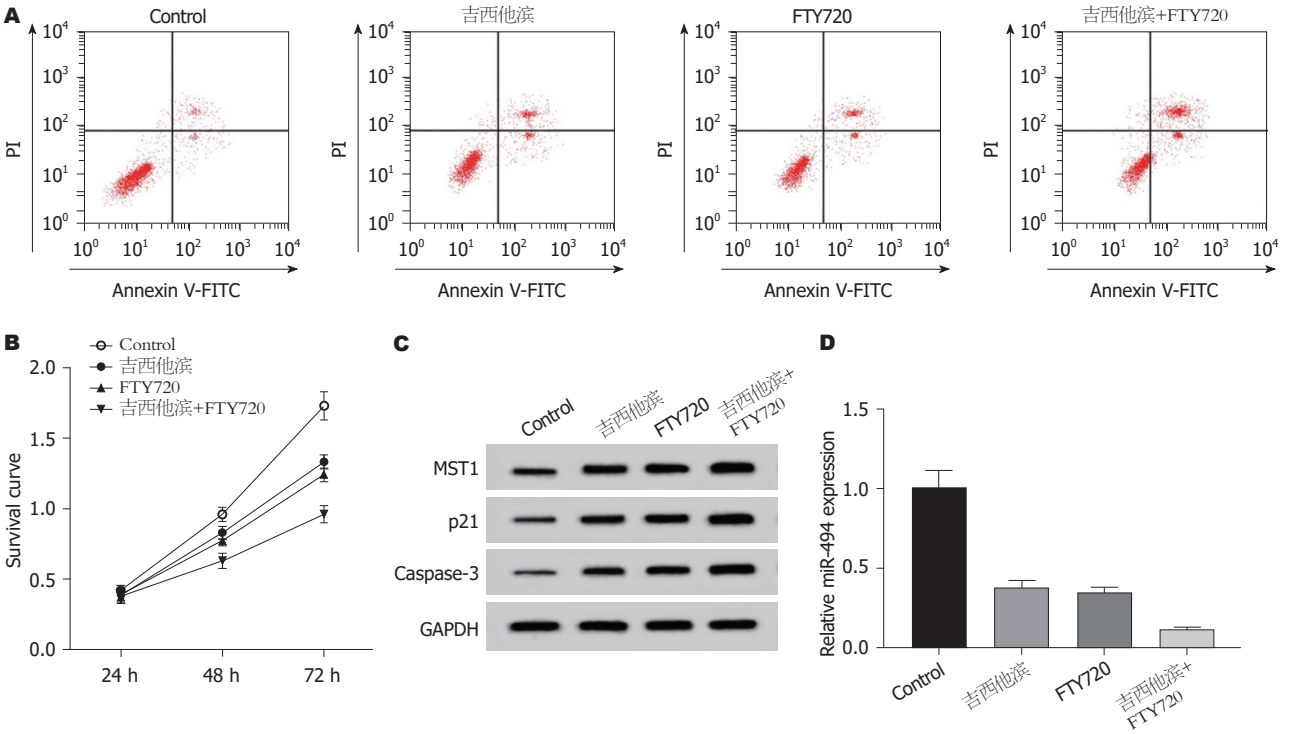


图 1　FTY720、吉西他滨对SW1116细胞增殖凋亡及MST1、p21、Caspase-3蛋白表达的影响. A: FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞凋亡的影响; B: FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞增殖的影响; C: MST1、p21、Caspase-3蛋白的表达; D: miR-494的表达. PI: 碘化丙啶.

致瘤能力, 而MST1是Hippo通路的核心成分(MST1/2、LATS1/2、YAP和TAZ)之一, 因此MST1通过Hippo通路参与对肿瘤的调控过程, 其过表达可抑制肿瘤细胞增殖和存活[18]. MST1在胰腺导管癌(PDAC)和非小细胞肺癌A549细胞中均表达下调, 其过表达可降低细胞活力并促进细胞死亡, MST1过表达与线粒体呼吸功能受损和细胞能量代谢受抑制密切相关[19,20]. MST1在结直肠癌中也表达下调, 其过表达可诱导癌细胞凋亡并抑制细

表 7　miR-494调控MST1的表达(mean ± SD, n = 9)

分组	MST1 mRNA	MST1蛋白
miR-NC	1.01 ± 0.10	0.30 ± 0.03
miR-494	0.26 ± 0.03[a]	0.08 ± 0.01[a]
anti-miR-NC	0.96 ± 0.10	0.32 ± 0.03
anti-miR-494	2.67 ± 0.26[c]	0.71 ± 0.07[c]
F值	425.182	363.309
P值	<0.001	<0.001

与miR-NC组比较, [a]P<0.05; 与anti-miR-NC组比较, [c]P<0.05.

表 8　抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨作用的SW1116的细胞存活率及凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	MST1 mRNA	p21	Caspase-3	细胞存活率(%)	凋亡率(%)
吉西他滨+FTY720	1.17 ± 0.12	0.91 ± 0.09	0.86 ± 0.08	33.41 ± 3.28	38.40 ± 3.57
吉西他滨+FTY720+si-NC	1.18 ± 0.12	0.92 ± 0.09	0.84 ± 0.08	33.37 ± 3.30	38.27 ± 3.56
吉西他滨+FTY720+si-MST1	0.51 ± 0.05[ac]	0.56 ± 0.05[ac]	0.38 ± 0.04[ac]	62.68 ± 5.98[ac]	18.14 ± 1.66[ac]
F值	374.377	359.406	423.333	411.490	434.858
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与吉西他滨+FTY720组比较, [a]P<0.05; 与吉西他滨+FTY720+si-NC组比较, [c]P<0.05.

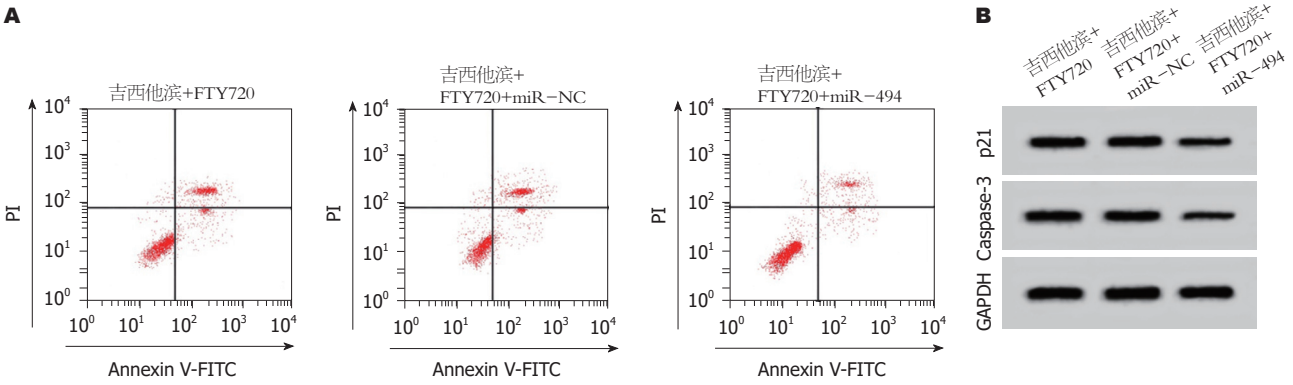


图 2　过表达miR-494能逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116凋亡及MST1、p21、Caspase-3蛋白表达的影响. A: 过表达miR-494能逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞凋亡的影响; B: MST1、p21、Caspase-3蛋白的表达. PI: 碘化丙啶.

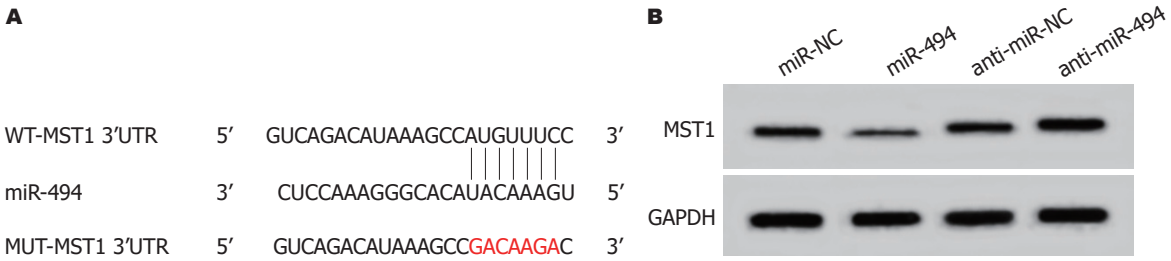


图 3　miR-494靶向、调控MST1. A: MST1的3'UTR含有miR-494的互补序列; B: MST1蛋白的表达.

胞增殖和迁移[21]. 本研究结果发现, FTY720和吉西他滨均可促进MST1 mRNA和蛋白的表达, 抑制细胞存活并促进细胞凋亡, 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活和凋亡的作用, 说明FTY720通过促进

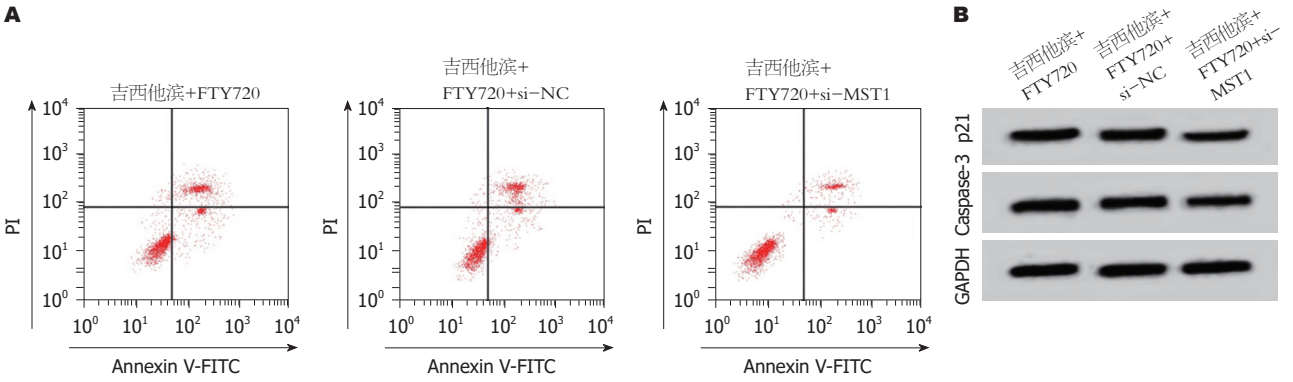


图 4　抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨作用的细胞SW1116凋亡及MST1、p21、Caspase-3蛋白表达的影响. A: 抑制MST1可逆转逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞凋亡的影响; B: MST1、p21、Caspase-3蛋白的表达. PI: 碘化丙啶.

MST1抑制结肠癌.

miR-494在结肠癌5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)耐药细胞系中表达下调, 通过调节DPYD表达增强结肠癌细胞对5-Fu的敏感性[22]. 本研究证实了, FTY720和吉西他滨均可抑制SW1116细胞中miR-494的表达, 过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用. 通过双荧光素酶报告系统和Western blot结果发现, miR-494靶向负调控MST1的表达, 间接证实两者的调控关系.

综上所述, 本研究阐述了, 在结直肠癌SW1116细胞中, FTY720和吉西他滨通过下调miR-494靶向促进MST1的表达, 进而抑制SW1116细胞存活, 促进细胞凋亡, 从而达到治疗结直肠癌的目的. FTY720具有增强结直肠癌对吉西他滨敏感性的作用.

文章亮点

实验背景

结肠癌患者确诊时多为中晚期, 化疗是其主要治疗方式. FTY720是一种作用机制独特的免疫抑制剂,可用于器官移植、自体免疫疾病、肿瘤和炎症等疾病的治疗. 研究表明, FTY720联合化疗药物在癌症中起到积极作用, 本研究采用FTY720联合吉西他滨处理结肠癌细胞, 并探讨两者对结肠癌细胞的抑制作用和机制.

实验动机

本研究中使用到的是吉西他滨, 它是目前治疗结肠癌的有效药物之一; FTY720对结肠癌细胞也具有一定的毒性作用, 两者联合使用可能对患者的健康有一定的积极意义.

实验目标

提高吉西他滨对结肠癌细胞的抑制作用, 探讨其对结肠癌的抑制机制.

实验方法

本篇论文为了达到目标采用了细胞转染、实时定量聚合酶链式反应、CCK8法、流式细胞术、Western blot和双荧光素酶报告实验的方法, 同时进行数据比较时选择独立样本*t*检验进行两组间比较, 单因素方差进行多组间比较.

实验结果

选取抑制率约为50%的0.1 μg/mL吉西他滨和10 μmol/L的FTY720进行实验, 吉西他滨和FTY720均可抑制细胞存活并促进细胞凋亡, 且联合使用比单独使用效果更好; 过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用; miR-494靶向调控MST1; 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的影响.

实验结论

根据实验结果, 得出吉西他滨和FTY720可能通过调控miR-494/MST1途径抑制结肠癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 达到抑制结肠癌的目的.

展望前景

吉西他滨和FTY720的联合使用在结肠癌的临床治疗中具有潜在的应用价值.

4　参考文献

1 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华外科杂志 2018; 56: 241-258 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001]
2 Geng F, Wang Z, Yin H, Yu J, Cao B. Molecular Targeted Drugs and Treatment of Colorectal Cancer: Recent Progress and Future Perspectives. *Cancer Biother Radiopharm* 2017; 32: 149-160 [PMID: 28622036 DOI: 10.1089/cbr.2017.2210]

3 李娟. FTY720在结肠癌细胞中对自噬的影响及相关机制的探索. 江苏: 南京医科大学 2016
4 李向阳, 张力, 卢翔. 吉西他滨诱导的结肠癌细胞凋亡与MST1、CypD线粒体复合物的关系. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 33-37 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.07.007]
5 Zhang Y, Guo L, Li Y, Feng GH, Teng F, Li W, Zhou Q. MicroRNA-494 promotes cancer progression and targets adenomatous polyposis coli in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2018; 17: 1 [PMID: 29304823 DOI: 10.1186/s12943-017-0753-1]
6 Sun HB, Chen X, Ji H, Wu T, Lu HW, Zhang Y, Li H, Li YM. miR-494 is an independent prognostic factor and promotes cell migration and invasion in colorectal cancer by directly targeting PTEN. *Int J Oncol* 2014; 45: 2486-2494 [PMID: 25270723 DOI: 10.3892/ijo.2014.2665]
7 White C, Alshaker H, Cooper C, Winkler M, Pchejetski D. The emerging role of FTY720 (Fingolimod) in cancer treatment. *Oncotarget* 2016; 7: 23106-23127 [PMID: 27036015 DOI: 10.18632/oncotarget.7145]
8 Kreitzburg KM, Fehling SC, Landen CN, Gamblin TL, Vance RB, Arend RC, Katre AA, Oliver PG, van Waardenburg RCAM, Alvarez RD, Yoon KJ. FTY720 enhances the anti-tumor activity of carboplatin and tamoxifen in a patient-derived xenograft model of ovarian cancer. *Cancer Lett* 2018; 436: 75-86 [PMID: 30120964 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.015]
9 Martin JL, Julovi SM, Lin MZ, de Silva HC, Boyle FM, Baxter RC. Inhibition of basal-like breast cancer growth by FTY720 in combination with epidermal growth factor receptor kinase blockade. *Breast Cancer Res* 2017; 19: 90 [PMID: 28778177 DOI: 10.1186/s13058-017-0882-x]
10 Zhang L, Wang H. FTY720 inhibits the Nrf2/ARE pathway in human glioblastoma cell lines and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Pharmacol Rep* 2017; 69: 1186-1193 [PMID: 29128799 DOI: 10.1016/j.pharep.2017.07.003]
11 Li J, Wang SW, Zhang DS, Sun Y, Zhu CY, Fei Q, Hu J, Zhang C, Sun YM. FTY720-induced enhancement of autophagy protects cells from FTY720 cytotoxicity in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2016; 35: 2833-2842 [PMID: 26985637 DOI: 10.3892/or.2016.4668]
12 王晓稼. 抗肿瘤新药吉西他滨临床研究进展. 肿瘤学杂志 2005; 11: 69-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-170X.2005.01.025]
13 尚淑平, 党勇. 吉西他滨联合XELOX化疗对结直肠癌患者术后的疗效. 西南国防医药 2016; 26: 381-384 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2016.04.012]
14 Galan JA, Avruch J. MST1/MST2 Protein Kinases: Regulation and Physiologic Roles. *Biochemistry* 2016; 55: 5507-5519 [PMID: 27618557 DOI: 10.1021/acs.biochem.6b00763]
15 Li D, Ni H, Rui Q, Gao R, Chen G. Mst1: Function and Mechanism in Brain and Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 1358-1364 [PMID: 29766810 DOI: 10.2174/1570159X16666180516095949]
16 Ardestani A, Maedler K. MST1: a promising therapeutic target to restore functional beta cell mass in diabetes. *Diabetologia* 2016; 59: 1843-1849 [PMID: 27053234 DOI: 10.1007/s00125-016-3892-9]
17 Song H, Mak KK, Topol L, Yun K, Hu J, Garrett L, Chen Y, Park O, Chang J, Simpson RM, Wang CY, Gao B, Jiang J, Yang Y. Mammalian Mst1 and Mst2 kinases play essential roles in organ size control and tumor suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 1431-1436 [PMID: 20080598 DOI: 10.1073/pnas.0911409107]
18 Han Y. Analysis of the role of the Hippo pathway in cancer. *J Transl Med* 2019; 17: 116 [PMID: 30961610 DOI: 10.1186/s12967-019-1869-4]
19 Cui J, Zhou Z, Yang H, Jiao F, Li N, Gao Y, Wang L, Chen J, Quan M. MST1 Suppresses Pancreatic Cancer Progression via ROS-Induced Pyroptosis. *Mol Cancer Res* 2019; 17: 1316-1325 [PMID: 30796177 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0910]
20 Zhang W, Liu K, Pei Y, Ma J, Tan J, Zhao J. Mst1 regulates non-small cell lung cancer A549 cell apoptosis by inducing mitochondrial damage via ROCK1/F-actin pathways. *Int J Oncol* 2018; 53: 2409-2422 [PMID: 30320378 DOI: 10.3892/ijo.2018.4586]
21 Li Q, Qi F, Meng X, Zhu C, Gao Y. Mst1 regulates colorectal cancer stress response via inhibiting Bnip3-related mitophagy by activation of JNK/p53 pathway. *Cell Biol Toxicol* 2018; 34: 263-277 [PMID: 29063978 DOI: 10.1007/s10565-017-9417-6]
22 Chai J, Dong W, Xie C, Wang L, Han DL, Wang S, Guo HL, Zhang ZL. MicroRNA-494 sensitizes colon cancer cells to fluorouracil through regulation of DPYD. *IUBMB Life* 2015; 67: 191-201 [PMID: 25873402 DOI: 10.1002/iub.1361]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年3月28日; 28(6): 226-230

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i6.226

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

内镜下乳头球囊扩张术治疗胆总管结石的安全性和长期疗效

叶艳清, 廖跃光, 曾 斌, 谢 云

叶艳清, 廖跃光, 曾斌, 谢云, 赣南医学院第一附属医院消化内科 江西省赣州市 341000

叶艳清, 主治医师, 从事消化内镜及消化道肿瘤研究.

基金项目: 江西省教育厅科学技术研究项目, No. GJJ180813; 赣州市指导性科技计划项目, No.GZ2018ZSF024.

作者贡献分布: 主要病历收集、数据分析和文章起草由叶艳清完成; 病例选择、临床资料整理由曾斌与谢云完成; 课题设计、文章修改和审阅由廖跃光完成.

通讯作者: 叶艳清, 主治医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院消化内科. gnmu2002@126.com

收稿日期: 2020-01-03
修回日期: 2020-02-26
接受日期: 2020-03-11
在线出版日期: 2020-03-28

Safety and long-term outcomes of endoscopic papillary balloon dilation for removal of common bile duct stones

Yan-Qing Ye, Yue-Guang Liao, Bin Zeng, Yun Xie

Yan-Qing Ye, Yue-Guang Liao, Bin Zeng, Yun Xie, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Supported by: Science and Technology Research Project of Jiangxi Provincial Department of Education, No. 180813; The Technology Guidance Program of Ganzhou, No. GZ2018ZSF024.

Corresponding author: Yan-Qing Ye, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, No. 23, Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. gnmu2002@126.com

Received: 2020-01-03
Revised: 2020-02-26
Accepted: 2020-03-11
Published online: 2020-03-28

Abstract

BACKGROUND

Endoscopic papillary balloon dilation (EPBD) is an effective treatment for common bile duct stones (CBDSs), but there have been few evaluations on its safety and long-term outcomes.

AIM

To assess the safety and long-term outcomes of EPBD in the treatment of CBDSs.

METHODS

The clinical data of patients who underwent CBDSs removal by EPBD from January 2014 to December 2015 at our hospital were reviewed. The main outcomes were stone clearance, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-related complications, and stone recurrence.

RESULTS

A total of 42 patients with CBDSs who underwent EPBD at our hospital were reviewed. The overall successful CBDSs clearance was 100%. ERCP-related complications occurred in four ERCP procedures, all of which were pancreatitis. There was no perforation, bleeding, or cholangitis. Ten (23.8%) of forty-two patients had CBDSs recurrence after a mean period of 51.8 mo (18-66 mo) from the end of EPBD. Female gender (odds ratio = 22.891, 95% confidence interval: 1.544-339.362, P = 0.023) was significantly related to stone recurrence.

CONCLUSION

EPBD is safe and effective in the removal of CBDSs. Female gender may be a risk factor for stone recurrence in a long term.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Common bile duct stones; Endoscopic papillary balloon dilation; Safety; Long-term outcome

Ye YQ, Liao YG, Zeng B, Xie Y. Safety and long-term outcomes of endoscopic papillary balloon dilation for removal of common bile duct stones. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(6): 226-230
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/226.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.226

摘要

背景

内镜下乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)是治疗胆总管结石(common bile duct stones, CBDSs)一种有效方法, 但其安全性及长期疗效却缺乏评价. 本研究拟分析EPBD治疗CBDSs的安全性和长期疗效.

目的

评估EPBD治疗CBDSs的安全性和长期疗效.

方法

分析我院2014-01/2015-12期间收治的CBDSs患者行EPBD的资料. 主要观察指标为CBDSs清除率、内镜下逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)相关并发症和CBDSs复发率.

结果

42例CBDSs患者进行了EPBD, 全部患者均完成了结石清除(100%). ERCP相关并发症发生4例(4/45, 8.8%), 均为术后胰腺炎, 没有穿孔、出血及胆管炎的发生. 在随后进行平均时间为51.8 mo(18-66 mo)随访中, 10例(10/42, 23.8%)患者CBDSs复发. 单因素分析提示女性(比值比 = 22.891, 95%可信区间: 1.544-339.362, P = 0.023)是结石复发的危险因素.

结论

EPBD治疗CBDSs是安全和有效的. 长期随访发现, 女性可能是结石复发的危险因素.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆总管结石; 内镜下乳头球囊扩张术; 安全性; 长期疗效

核心提要: 内镜下乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)已成为治疗胆总管结石(common bile duct stones, CBDSs)的一种常用方法, 但其远期疗效却少有报道. 本研究通过长期随访发现, EPBD治疗CBDSs疗效肯定, 女性是CBDSs复发的危险因素.

叶艳清, 廖跃光, 曾斌, 谢云. 内镜下乳头球囊扩张术治疗胆总管结石的安全性和远期疗效. 世界华人消化杂志 2020; 28(6): 226-230
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/226.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.226

0 引言

内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)是内镜下治疗胆总管结石(common bile duct stones, CBDSs)的标准方法[1]. 尽管EST有效, 但由于EST永久破坏了乳头括约肌的功能, 后续的十二指肠-胆道反流导致胆道系统发生反复感染和慢性炎症, 成为一个长期的问题[2]. 内镜下乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)第一次报道于1982年, 与EST相比, 可减少EST相关并发症和保护乳头括约肌功能的优势[3]. 但直到现在, 关于EPBD治疗CBDSs长期疗效却少见报道. 本研究的目的是为了评价EPBD治疗CBDSs的安全性和长期疗效, 并对CBDSs复发的危险因素进行分析.

1 材料和方法

1.1 材料 分析2014-01/2015-12在我院进行EPBD取石术患者42例, 其中男22例, 女20例. 年龄15-81岁. 纳入标准: (1)经症状、体征及生化、影像学确诊为CBDSs; (2)术前签订知情同意书; (3)术前无消化道出血、无贫血、胆管炎及急性胰腺炎等临床表现; (4)患者无胃、胆道及胆囊切除手术史; 无胆道蛔虫症病史. 排除标准: (1)患者心肺功能差, 无法耐受内镜下逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)者; (2)患者曾行EST术者; (3)肝胆道肿瘤、壶腹部肿瘤; (4)胆管插管失败者; (5)合并肝内胆管结石和胆囊结石者; (6)内镜未到达乳头者. 对患者的临床信息包括人口特征、相关病史、实验室检查及影像学结果、ERCP过程和相关并发症进行分析.

1.2 方法

1.2.1 手术过程: 所有ERCP手术均用十二指肠镜(JF-260, 奥林巴斯, 日本)完成. 选择性胆管插管成功后, 胆道减压后造影, 明确结石大小及个数. 随后, 扩张球囊(CRE扩张逐级球囊, 波士顿科学公司, 美国)经导丝置入到达乳头开口处, 扩张球囊在透视下缓慢扩张, 待腰线消失后维持1 min后释放并退出扩张球囊, 扩张直径依据胆管宽度、最大结石大小决定. 后再用取石网蓝或取石球囊取出结石, 必要的时可先碎石再取石. 所有患者术后均常规留置鼻胆管. 术后至少48 h后进行鼻胆管造影明确有无结石残留, 如无残留且无胰腺炎、胆管炎发生, 则直接拔出鼻胆管, 有残留则再次行内镜下取石术. 所有手术均由我科二位副主任完成.

1.2.2 临床和内镜资料评价: 胆总管直径、CBDSs大小和数量通过造影与内镜镜身进行初步估计并结合影像学结果判定. CBDSs完全清除率和ERCP相关并发症通过回顾病历记录和相关影像学资料进行评价. CBDSs完全清除: 术后鼻胆管造影未见充盈缺损. ERCP术后出血: 指ERCP术后出现明显呕血、黑便或经再次内镜证实乳头附近出血且伴血色素的下降超过3 g/dl, 且排除其他原因. ERCP术后胰腺炎: 术后血淀粉酶升高3倍以上且伴有腹痛等症状或行上腹部 CT 检查提示急性胰腺炎. ERCP术后胆管炎: 指ERCP术后出血右上腹痛且伴发热超过38.5 ℃, 且腹部影像学排除消化道穿孔. ERCP术后穿孔: 结合腹部CT和患者腹痛等临床表现诊断.

1.2.3 随访: CBDSs完全清除后, 患者出院后开始持续随访, 每6 mo进行随访一次(部分为电话随访). 最后一次随访时间为2019-06-30. 结石复发定义为有腹痛、肝功能异常和影像学证实为CBDSs. 结石复发时间定义为EPBD取石术日期到明确诊断为CBDSs复发日期.

统计学处理 患者的基线资料和结局情况为计量资料用用均数和范围表示, 计数资料用频率或百分比表示. CBDSs复发危险因素则用Logistic回归模型来预测. P<0.05为差异有统计学意义. Kaplan–Meier法用于时间事件分析. 数据分析用SPSS 22.0统计学软件.

2 结果

2.1 患者人口统计学特征 有42例患者入组本研究(表1), 其中男性22 (52.3%)例, 女性20例(47.7%). 31例(73.8%)患者CBDSs个数为单个, 11例(26.2%)患者CBDSs个数大于或等于2个. CBDSs最大直径平均值为8.6 mm (2-26 mm). 胆总管直径平均值为11.5 mm (6-25 mm).

2.2 ERCP手术过程情况及结果 EPBD治疗CBDSs过程情况和结果资料见表2. 有39例(39/42, 92.8%)患者第一次ERCP取石完全清除CBDSs, 有3例(3/3, 100%)患者术后48小时行鼻胆管造影发现有结石残留, 故再次行ERCP把结石清除. 全部患者术后均留置鼻胆管引流. 有4例患者因结石过大, 采用了机械碎石器碎石后取石. 其余患者分别用取石网蓝、取石球囊和取石网蓝联合取石球囊将CBDSs取出(表2).

2.3 ERCP相关并发症 本研究中, ERCP相关并发症总发生率为8.8% (4/45)(表3). 全部为ERCP术后胰腺炎, 其中1例为中度重症胰腺炎, 3例为轻症胰腺炎. 全部术后胰腺炎患者经内科保守治疗后痊愈. 本研究中没有发生严重并发症如穿孔、出血及重症胰腺炎, 也没有发生胆管炎.

2.4 随访结局 最后一次随访时间为2019-06-30, 从结石完全清除后至随访结束, 平均随访时间为51.8 mo (18-66 mo). 随访发现, 有9例(9/42, 21.4%)患者CBDSs复发, 平均复发时间为28.7 mo (18-36 mo)(图1). CBDSs复发的患者中, 有7例再次通过ERCP术取石, 2例在当地医院行外科手术取石.

2.5 CBDSs复发的危险因素 CBDSs复发的预测因素见表4. 单因素分析发现, 只有女性(比值比 = 22.891, 95%可信区间: 1.544-339.362, P = 0.023)是CBDSs复发的危险因素. 20例女性患者中, 有8例出现了复发, 而22例男性患者中, 只有1例复发.

3 讨论

随着生活水平的提高, CBDSs已成为临床常见病、多发病[4]. 目前ERCP取石因创伤小、费用低, 已成为治疗CBDSs的首选方法[5]. 然而随着ERCP的不断推广, 术后并发症如出血、穿孔、胰腺炎等也引起了人们的关注[6]. 同时不少EST术后的病人因乳头括约肌被永久性损伤或破坏, 患者可能发生反复胆道感染等长期并发症[7]. EPBD作为替代内镜下乳头括约肌切开术治疗CBDSs的方法, 特别适用于无法行内镜下乳头括约肌大切开术患者[8], 但其长期疗效却不清楚. 故本研究拟通过长期随访我院进行内镜下球囊扩张术治疗CBDSs的患者资料, 探讨内镜下球囊扩张术治疗CBDSs的安全性和长期疗效.

早期研究发现, EPBD取石术和EST取石术对CBDSs的清除率并没有明显统计学差异[9]; 但也有研究得到相反的结果, 提示EST取石成功率较高. 2013年的一篇Meta分析[10]结果提示, EPBD取石和EST取石在结石清除率并没有明显的差别. 本研究结果证实, EPBD第一次取石成功率高达92%, 略高于EST取石成功率[11]. 这可能与本研究选取的病例比较简单有关, 一些有如憩室内乳头、手术史及其它相对复杂病史的患者未纳入本研究有关.

ERCP相关并发症是影响该类手术结局及预后的重要因素[12]. 早期研究认为EPBD增加术后胰腺炎风险, 但新近研究提示EPBD与术后胰腺炎无关, 但与扩张时间及扩张直径有关[13]. 本研究中发生了4例并发症, 均为轻中度胰腺炎, 且无严重并发症如重症胰腺炎、出血、穿孔等发生, 并发症发生率与既往EST取石术发生率大致相当.

目前, 关于EPBD取石术后的长期随访较少报道. 本研究在术后进行了长时间的随访, 结果发现, EPBD取石术后CBDSs复发率为21%左右, 这较部分研究结果高[14], 估计与随访时间较长有关. 理论上, 随访时间越长, CBDSs复发率就越高. 同时, 本研究还进一步对CBDSs复发的危险因素进行了单因素分析, 结果提示女

表 1　患者的基线资料, n = 42

类别	值
年龄, 岁 (范围)	50.9 (15–81)
性别 (%)	
男	22 (52.3)
女	20 (47.7)
胆总管结石个数 (%)	
单个	31 (73.8)
大于等于2个	11 (26.2)
胆总管最大结石直径, mm (范围)	8.6 (2–26)
胆总管直径, mm (范围)	11.5 (6–25)
随访时间, mo (范围)	51.8 (18–66)

表 2　内镜下乳头球囊扩张术治疗胆总管结石过程和结局资料

变量	值
胆总管结石取出方法, n = 42 (%)	
取石网蓝	25 (59.6)
取石球囊	5 (11.9)
取石网蓝+取石球囊	8 (19.0)
机械碎石网蓝	4 (9.5)
ENBD置入	42 (100)
ERCP次数完全取石成功率, n (%)	
第一次	39/42 (92.8)
第二次	3/3 (100)
总体结石清除率	42/42 (100)
住院时间, d(范围)	7 (4–13)

ENBD: 内镜下鼻胆管引流术; ERCP: 内镜下逆行性胰胆管造影术.

表 3　内镜下逆行性胰胆管造影术取石相关的并发症

并发症	发生率
轻症胰腺炎	3/45 (6.7%)
中度重症胰腺炎	1/45 (2.1%)
重症胰腺炎	0
出血	0
穿孔	0
胆管炎	0
全部并发症	4/45 (8.8%)

性为EPBD取石术后CBDSs复发的危险因素, 这与部分研究结果一致[15].

本研究的不足之处在于选择病人入组时, 排除了ERCP手术难度大、风险高的患者入组, 导致研究结果如CBDSs清除率较高. 其次, 本研究是单中心研究, 患者数量相对不足, 未来可能需要多中心、更多患者来进一步证实本研究结论.

综上, 本研究的结论是EPBD取石术治疗CBDSs安全和有效; 长期随访发现女性是EPBD取石术后CBDSs复发的危险因素.

文章亮点

实验背景

胆总管结石(common bile duct stones, CBDSs)是临床常见病, 随着内镜技术的提高, 大部分CBDSs可以通过内镜方法治疗. 但对于内镜下各种方法的长期疗效却鲜有报道. 通过分析内镜下乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)的长期疗效为临床诊治和长期随访提供一定的参考.

实验动机

通过回顾性分析和长期随访行EPBD治疗CBDSs的患者, 分析EPBD对CBDSs的安全性和长期疗效, 为临床决策提供参考.

实验目标

通过分析EPBD治疗CBDSs患者的安全性和长期疗效, 发现EPBD治疗CBDSs是安全的, 长期随访发现女性是CBDSs复发的危险因素, 这为临床上对CBDSs患者进行手术时选择EPBD提供了依据.

实验方法

分析EPBD治疗CBDSs患者的相关资料, 并进行术后的长期随访, 这类相关报道较少, 有一定的创新.

实验结果

EPBD对全部CBDSs患者的CBDSs完成了清除. 内镜下逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)相关并发症发生率与其它内镜下治疗方法相当. 对术后进行随访发现, 部分患者CBDSs复发. 单因素分析提示女性是结石复发的危险因素.

实验结论

EPBD治疗CBDSs有效且安全, 长期随访发现女性是CBDSs复发的危险因素.

展望前景

本研究纳入的病例相对比较简单, 未来研究可进行多中心研究, 且把有特殊病史的病例纳入, 再进行组比较, 了解EPBD治疗CBDSs短期疗效、安全性和长期疗效是否有不同.

表 4　胆总管结石复发相关危险因素的单因素回归分析

变量	胆总管结石复发		
	OR值	95%CI	*P*值
年龄≥60岁	3.036	0.287–32.145	0.356
女性	22.891	1.544–339.362	0.023
机械碎石	0.467	0.020–10.947	0.636
胆总管直径大于10 mm	1.027	0.118–8.959	0.981
胆总管最大结石直径大于10 mm	2.778	0.239–32.244	0.414
胆总管结石个数大于2	0.911	0.109–7.609	0.932

OR: 比值比; 95%CI: 95%可信区间.

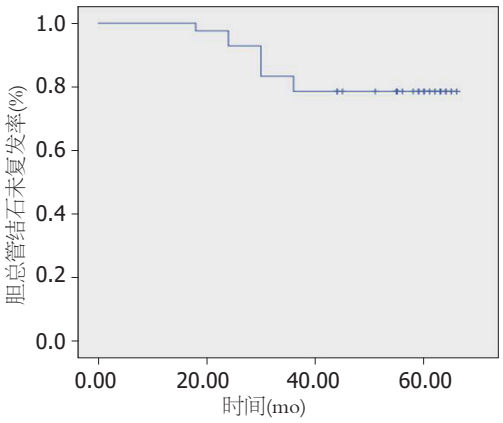


图 1　患者内镜下乳头球囊扩张术完全取石后胆总管结石复发统计图. 用Kaplan–Meier curve来分析胆总管结石复发.

4　参考文献

1 Gao YC, Chen J, Qin Q, Chen H, Wang W, Zhao J, Miao F, Shi X. Efficacy and safety of laparoscopic bile duct exploration versus endoscopic sphincterotomy for concomitant gallstones and common bile duct stones: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7925 [PMID: 28906372 DOI: 10.1097/MD.0000000000007925]

2 Bergman JJ, van Berkel AM, Groen AK, Schoeman MN, Offerhaus J, Tytgat GN, Huibregtse K. Biliary manometry, bacterial characteristics, bile composition, and histologic changes fifteen to seventeen years after endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 400-405 [PMID: 9165322 DOI: 10.1016/s0016-5107(97)70151-2]

3 Staritz M, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. [Endoscopic papillary dilatation: an alternative to papillotomy? (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107: 895-897 [PMID: 7084054 DOI: 10.1055/s-2008-1070041]

4 Williams E, Beckingham I, El Sayed G, Gurusamy K, Sturgess R, Webster G, Young T. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2017; 66: 765-782 [PMID: 28122906 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312317]

5 ASGE Training Committee., Jorgensen J, Kubiliun N, Law JK, Al-Haddad MA, Bingener-Casey J, Christie JA, Davila RE, Kwon RS, Obstein KL, Qureshi WA, Sedlack RE, Wagh MS, Zanchetti D, Coyle WJ, Cohen J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): core curriculum. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 279-289 [PMID: 26708081 DOI: 10.1016/j.gie.2015.11.006]

6 Sevinç B, Karahan Ö. The Role Safety Steps in Success and Complication Rate of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017; 27: 233-236 [PMID: 28614171 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000427]

7 Köksal AŞ, Eminler AT, Parlak E. Biliary endoscopic sphincterotomy: Techniques and complications. *World J Clin Cases* 2018; 6: 1073-1086 [PMID: 30613665 DOI: 10.12998/wjcc.v6.i16.1073]

8 Tsai TJ, Lai KH, Lin CK, Chan HH, Wang EM, Tsai WL, Cheng JS, Yu HC, Chen WC, Hsu PI. Role of endoscopic papillary balloon dilation in patients with recurrent bile duct stones after endoscopic sphincterotomy. *J Chin Med Assoc* 2015; 78: 56-61 [PMID: 25241239 DOI: 10.1016/j.jcma.2014.08.004]

9 Guo Y, Lei S, Gong W, Gu H, Li M, Liu S, Zhi F. A Preliminary Comparison of Endoscopic Sphincterotomy, Endoscopic Papillary Large Balloon Dilation, and Combination of the Two in Endoscopic Choledocholithiasis Treatment. *Med Sci Monit* 2015; 21: 2607-2612 [PMID: 26334173 DOI: 10.12659/MSM.894158]

10 Yang XM, Hu B. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation vs endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9453-9460 [PMID: 24409076 DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9453]

11 Kedia P, Tarnasky PR. Endoscopic Management of Complex Biliary Stone Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019; 29: 257-275 [PMID: 30846152 DOI: 10.1016/j.giec.2018.11.004]

12 Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, Akashi R, Hanada K, Ito T, Kanno A, Kida M, Miyagawa H, Yamaguchi T, Mayumi T, Takeyama Y, Shimosegawa T. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol* 2017; 52: 1013-1022 [PMID: 28653082 DOI: 10.1007/s00535-017-1359-5]

13 Lai KH, Chan HH, Tsai TJ, Cheng JS, Hsu PI. Reappraisal of endoscopic papillary balloon dilation for the management of common bile duct stones. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 77-86 [PMID: 25685263 DOI: 10.4253/wjge.v7.i2.77]

14 Park CH, Jung JH, Nam E, Kim EH, Kim MG, Kim JH, Park SW. Comparative efficacy of various endoscopic techniques for the treatment of common bile duct stones: a network meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 43-57.e10 [PMID: 28756105 DOI: 10.1016/j.gie.2017.07.038]

15 Lu Y, Wu JC, Liu L, Bie LK, Gong B. Short-term and long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1367-1373 [PMID: 25264985 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000218]

编辑: 王禹乔　电编: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年3月28日; 28(6): 231-235

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i6.231

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

自闭式插管造瘘在低位直肠癌保肛手术的临床应用研究

付旭堂, 邵 华, 陈芃芃

付旭堂, 邵华, 陈芃芃, 磐安县人民医院外科微创中心 浙江省金华市 322399

付旭堂, 副主任医师, 微创外科方向.

作者贡献分布: 此课题由付旭堂, 邵华及陈芃芃设计; 研究过程由付旭堂, 邵华及陈芃芃操作完成; 数据分析由付旭堂完成; 本论文写作由付旭堂完成.

通讯作者: 付旭堂, 副主任医师, 322399, 浙江省金华市磐安县安文镇螺山路1号, 磐安县人民医院外科微创中心. quechen485260@163.com

收稿日期: 2020-01-16
修回日期: 2020-03-05
接受日期: 2020-03-11
在线出版日期: 2020-03-28

Clinical application of self-closing ileostomy in anus-preserving surgery for low rectal cancer

Xu-Tang Fu, Hua Shao, Peng-Peng Chen

Xu-Tang Fu, Hua Shao, Peng-Peng Chen, Minimally Invasive Surgery Center, Pan'an County People's Hospital, Jinhua 322399, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xu-Tang Fu, Associate Chief Physician, Minimally Invasive Surgery Center, Pan'an County People's Hospital, No. 1, Luoshan Road, Anwen Town, Panan County, Jinhua 322399, Zhejiang Province, China. quechen485260@163.com

Received: 2020-01-16
Revised: 2020-03-05
Accepted: 2020-03-11
Published online: 2020-03-28

Abstract

BACKGROUND

Anus-sparing surgery for low rectal cancer is becoming more and more common in clinical practice. Ileostomy is a common auxiliary technology for rectal cancer surgery. However, traditional ileostomy is traumatic. After the intestinal function is restored, the stoma needs to be closed again. And the cost is high, so research on the new self-closing ileostomy is of great significance.

AIM

To observe the clinical effects of self-closing ileostomy in anus-preserving surgery for low rectal cancer.

METHODS

A total of 120 patients who underwent anus-preserving surgery for low rectal cancer at our hospital were selected from July 2016 to July 2018. The patients were divided into either a control group or an observation group using a random number: table. The control group underwent conventional protective ileostomy during the operation, and the observation group underwent self-closing ileostomy. Surgical indicators, complications, and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS

Compared with the control group, the observation group had shorter duration of colostomy (26.59 d ± 3.81 d) and length of hospitalization (12.01 d ± 3.56 d), and fewer times of pocket replacement (1.09 times/wk ± 0.30 times/wk) ($P < 0.05$). The rate of complications in the observation group (6.67%) was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The scores of physical function (92.41 points ± 10.21 points), physical role physical (76.82 points ± 14.15 points), and bodily pain (90.11 points ± 10.63 points) in the observation group after operation were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The application of self-closing ileostomy in anus-preserving surgery for low rectal cancer can protect the anastomotic site, reduce stoma complications, shorten the duration of ileostomy, and reduce the number of pocket

changes.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Self-closing ileostomy; Low rectal cancer; Anus-preserving surgery

Fu XT, Shao H, Chen PP. Clinical application of self-closing ileostomy in anus-preserving surgery for low rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(6): 231-235
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/231.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.231

摘要

背景

低位直肠癌保肛手术在临床上越来越常见, 人工造瘘术是直肠癌手术的常见辅助技术, 传统人工造瘘术手术创伤较大, 肠道功能恢复后需要再次手术封闭瘘口, 操作繁琐且成本较高, 遂对新式自闭式插管造瘘展开研究.

目的

观察低位直肠癌保肛手术应用自闭式插管造瘘的临床效果.

方法

选择2016-07/2018-07在我院消化外科行低位直肠癌保肛手术治疗的120例患者作为研究对象, 按随机数表法分两组组, 每组60例, 均行直肠癌低位前切除术, 对照组在术中行常规回肠保护性造口技术, 观察组行自闭式插管造瘘技术, 比较两组手术指标、并发症及生活质量.

结果

观察组带管时间26.59 d±3.81 d、住院时间12.01 d±3.56 d相比对照组短, 且造口袋更换次数1.09次/wk±0.30次/wk比对照组少(P<0.05); 观察组并发症6.67%相比对照组26.67%更低(P<0.05); 观察组术后躯体功能(92.41分±10.21分)、生理职能(76.82分±14.15分)、机体疼痛(90.11分±10.63分)等评分相比对照组高(P<0.05).

结论

低位直肠癌保肛手术应用自闭式插管造瘘能保护吻合口, 减少造口并发症, 缩短造口期, 减少造口袋更换次数, 效果良好.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自闭式插管造瘘; 低位直肠癌; 保肛手术

核心提要: 在传统造口手术效果欠佳的情况下, 提出自闭式插管造瘘, 能保护吻合口, 减少造口并发症, 缩短造口期, 减少造口袋更换次数, 为患者减少痛苦, 也给治疗提供更好的帮助.

付旭堂, 邵华, 陈芃芃. 自闭式插管造瘘在低位直肠癌保肛手术的临床应用研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(6): 231-235
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/231.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.231

0 引言

直肠癌是消化道常见恶性肿瘤之一, 我国一直是直肠癌的高发国家, 由于饮食习惯的影响, 尤其在四川重庆地区的直肠癌发病率较高. 由于直肠癌接近肛门括约肌, 保留肛门成为一个难题. 近年来, 为了实现最大程度保证患者的生活质量, 低位直肠癌保肛手术在临床上的应用越来越频繁. 临床治疗中, 为保证低位直肠癌保肛手术的顺利进行以及术后顺利康复, 术中进行常规回肠保护性造口. 但是常规回肠保护性造口技术手术创伤较大, 随着医学技术的不断发展, 自闭式插管造瘘技术逐渐完善, 其创伤小、恢复快、并发症少的临床优势获得大部分医生的青睐. 我院为探究低位直肠癌保肛手术应用自闭式插管造瘘的临床效果, 对收治的120例低位直肠癌进行研究, 结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 采集我院2016-07/2018-07消化外科低位直肠癌保肛手术治疗的120例患者, 选入标准: 经直肠镜、病理学等检查确诊, 依据《中国结直肠癌诊疗规范》[4]符合低位直肠癌诊断标准, 病灶无远处转移, 距离齿状线<3 cm, TNM分期均为Ⅰ-Ⅲ期, 符合手术指征, 自愿参加研究, 签订同意书. 排除标准: 手术耐受性差、合并肠道疾病、合并其他肿瘤、急诊术史、病灶周围组织浸润、严重系统病症等患者. 随机分2组, 观察组60例, 男女比例35:25, 年龄45-72岁, 平均50.26岁±5.42岁, 病程1-3年, 平均2.01年±0.22年; 对照组60例, 男女比例33:27, 年龄48-73岁, 平均51.32岁±4.58岁, 病程2-4年, 平均3.12年±0.11年. 两组一般资料对比未具备统计差异(P>0.05), 且本院伦理会已经通过该研究.

1.2 方法 两组均实施直肠癌低位前切除术治疗, 术中吻合器完成低位吻合后, 对照组采取常规回肠保护性造口术: 在右下腹壁选择适宜造口袋贴附的皮肤处作切口, 直径扩张至造口肠直径一致, 切开切口下筋膜肌肉, 经腹壁造口切口将末端回肠拖出, 可吸收线间隔式缝合造口肠切缘、皮肤真皮层, 回肠造口呈开放状态, 贴造口

袋, 3-4 mo后回纳造口, 顺着造口梭形切口逐层进腹, 造口肠段边缘粘连组织游离, 造口肠壁切除部分后, 两端肠管消毒, 观察血供, 良好则缝合造口. 观察组则采取自闭式插管造口术: 回肠暴露后, 在距回盲瓣10 cm处肠管使用单排钉夹闭, 可吸收线荷包缝合距其10 cm处近端肠管, 回肠侧壁切开, 盲肠远端置入7号气管导管, 向气囊注水8 mL, 荷包收紧固定, 从右下腹戳孔, 经腹壁拖出插管, 可吸收线缝合插管回肠壁、腹壁, 固定后贴上造口袋, 待肠液能自行通过封闭肠管, 肛门排气, 排便, 遂拔出插管. 两组术后行补液、抗炎、营养等基础治疗. 评定标准: 生活质量采用简单健康状态问卷表(short form 36 health survey, SF-36)评判, 主要为躯体功能、生理职能、肌体疼痛、一般健康、社会功能、情绪角色、精神健康、活力, 每项100分, 评分越高, 生活质量越好[5].

统计学处理 本组数据一致采用SPSS 21.0软件计算, 年龄、评分等指标以正态计量资料mean±SD表示, 组间比用*t*检验, 性别、并发症等指标以计数资料用例数*n*(%)表示, 计数资料组间率χ^2检验, 若差异具统计意义免, 则$P<0.05$.

2 结果

2.1 手术相关指标 观察组造口带口时间与住院时间相比对照组短, 且造口袋更换次数比对照组少($P<0.05$)(表1).

2.2 并发症 相比对照组, 观察组并发症几率6.67%更低($P<0.05$)(表2).

2.3 生活质量 与对照组相比, 观察组生活质量每项指标评分均更高($P<0.05$)(表3).

3 讨论

全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)原则着重于在腹腔镜直视下经骶前间隙对直肠的骶筋膜进行锐性分离、离断, 肠管游离后可比吻合口位置低, 故低位直肠癌保肛术的基础为TME[6]. 但是, 保肛术对低位直肠癌实施治疗, 术后极易发生吻合口瘘这一严重并发症, 考虑可能与吻合口的位置、张力、供血或手术操作、医生手术水平等因素相关[7]. 一旦发生吻合口瘘, 必然会影响患者手术效果, 增加病死风险, 影响预后. 回肠造口是保护吻合口的传统术式, 粪便改道是其作用的原理, 早期防止粪便污染吻合口, 能减小吻合口瘘风险, 避免其他并发症, 但是, 回肠保护性造口存在较大创伤, 患者需二次手术回纳造口[8]. 经临床实践发现, 通过闭合器封闭回肠保护性造口患者的远端肠管后, 肠管能自行再通, 腹壁造口亦能自主愈合, 无需二次手术回纳造口[9].

本次研究结果显示: 两组手术时间、术后排气时间、术后进食时间相比无统计差异, 观察组造口带口时间、住院时间相比对照组短, 且造口袋更换次数比对照组少; 观察组并发症5.00%相比对照组20.00%更低; 这与童锋等[10]研究结果相似, 提示自闭式插管造瘘能减少低位直肠癌保肛术患者的造口并发症, 并缩短造口带口时间, 避免频繁更换造口袋, 加快患者造口恢复. 分析原因包括如下几点: (1)完全闭合回肠尾端, 能彻底转流, 阻止粪便流入结肠, 避免吻合口污染, 加快愈合, 还能避免肠壁因闭合而坏死; (2)插管支撑性良好, 促进粪便排出, 保证造口顺畅; (3)小部分通过正常肠道, 能减小转流压力, 防止粪便溢出污染皮肤, 且远端空肠粪便能促进恢复肠道、肛门括约肌功能, 拔除插管后, 有利于患者适应肠道环境; (4)造口自行愈合, 无需二次手术, 减小并发症风险; (5)回肠造口通常术后3 mo行二次手术闭合, 而自闭插管造口在术后3-4 wk拔除插管, 此时吻合口已符合放射学愈合要求, 明显缩短造口期, 避开吻合口瘘危险期[11,12]. 同时, 本研究显示: 观察组术后生活质量评分高于对照组, 说明低位直肠癌保肛术患者采取自闭式插管造瘘, 有助于加快术后恢复, 提升生活质量. 这是因为自闭式造口减少患者造口并发症, 避免机体遭受侵害, 均有利于患者身心健康, 故而促进生活质量改善.

总结上文, 低位直肠癌保肛手术应用自闭式插管造瘘的效果显著, 能减少造口并发症, 加快机体恢复, 还能提升患者生活质量, 值得推广.

文章亮点

实验背景

目前我国结直肠癌手术患者较多, 为减轻患者痛苦, 最大程度保证患者生存质量, 保肛手术的开展越来越普遍, 但是为解决手术恢复期患者的排便问题, 需要在术前造瘘.

实验动机

传统造瘘手术对患者造成再次创伤, 影响患者的恢复, 需要对传统造瘘进行优化, 使得术后患者能够最快有效恢复.

实验目标

探究自闭式插管造瘘在低位直肠癌保肛手术中的临床效果.

实验方法

比较120例患者低位直肠癌保肛手术患者中, 行常规回

表 1　手术相关指标比较(mean ± SD)

分组	手术时间(min)	首次排气(h)	首次进食(h)	造口带口时间(d)	住院时间(d)	造口袋更换次数(次/wk)
观察组(n = 60)	104.75 ± 12.30	78.26 ± 12.32	92.14 ± 11.24	26.59 ± 3.81[a]	12.01 ± 3.56[a]	1.09 ± 0.30[a]
对照组(n = 60)	104.48 ± 11.96	82.10 ± 11.21	93.48 ± 13.05	101.32 ± 28.25	20.44 ± 3.02	1.72 ± 0.85
t值	0.1219	1.7857	0.6027	20.3066	13.9873	5.4138
P值	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组间比较, [a]P<0.05.

表 2　并发症比较(n = 60, n (%))

分组	造口皮炎	造口出血	造口疼痛	造口凹陷	肠梗阻	切口感染	吻合口漏	总计
观察组	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.67)	1 (1.67)	4 (6.67)[a]
对照组	6 (10.00)	1 (1.67)	0 (0.00)	1 (1.67)	2 (3.33)	2 (3.33)	4 (6.67)	16 (26.27)
χ^2	–	–	–	–	–	–	–	6.1714
P值	–	–	–	–	–	–	–	<0.05

[a]P<0.05, 组间比较.

表 3　生活质量比较(n = 60, mean ± SD, 分)

分组	PF	RP	BP	GH	SF	RE	MH	VT
观察组	92.41 ± 10.21[a]	76.82 ± 14.15[a]	90.11 ± 10.63[a]	74.15 ± 15.06[a]	85.93 ± 18.21[a]	81.33 ± 17.41[a]	80.36 ± 19.41[a]	79.36 ± 16.45[a]
对照组	81.41 ± 10.11	56.32 ± 10.24	75.32 ± 11.25	54.29 ± 10.47	75.74 ± 14.21	73.56 ± 12.65	68.52 ± 14.74	62.91 ± 11.81
t值	5.9300	9.0912	7.4018	8.3871	3.4172	2.7967	3.7629	6.2923
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

[a]P<0.05, 组间比较. PF: 躯体功能; RP: 生理职能; BP: 肌体疼痛; GH: 一般健康; SF: 社会功能; RE: 情绪角色; MH: 精神健康; VT: 活力.

肠保护性造口技术和行自闭式插管造瘘技术的患者的手术指标、并发症及生活质量, 由此来判断自闭式插管造瘘的可行性.

实验结果

自闭式插管造瘘患者的管时间更短, 换袋次数更少, 且出现术后并发症的概率更低.

实验结论

低位直肠癌保肛手术应用自闭式插管造瘘的效果显著.

展望前景

自闭式插管造瘘可在临床推广应用.

4　参考文献

1　欧文权, 官国先. 经括约肌间切除治疗低位直肠癌保肛术的研究进展. 临床外科杂志 2018; 26: 797-799 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2018.10.025]

2　王道荣, 徐明皓, 汤东, 王伟, 黄玉琴, 王杰, 熊清泉, 张琪, 金芝祥. 改良式回肠末端自闭式造口术在腹腔镜低位直肠癌保肛术中的应用价值. 中华消化外科杂志 2018; 17: 188-193 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.173-9752.2018.02.013]

3　闭朝宽. 预防性末端回肠造瘘在超低位直肠癌保肛手术中的应用探讨. 中国临床新医学 2018; 11: 1018-1020. [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2018.10.17]

4　中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中国实用外科杂志 2018; 38: 1089-1103 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.10.01]

5　赵丽君, 李国强, 柳万忠. 联合应用预防性回肠造瘘与腹膜外引流在低位直肠癌保肛根治术中的效果观察. 实用癌症杂志 2018; 33: 1212-1215 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.07.050]

6　唐长菱, 潘喆, 林才照, 林建江, 徐加鹤. 自闭性回肠插管造口预防直肠癌新辅助放化疗后低位前切除患者吻合口漏. 中华普通外科杂志 2014; 29: 531-533 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2014.07.014]

7　温培英, 徐永强, 叶志豪. 自我管理教育对自闭保护性回肠造口患者插管造口时期自护能力和生活质量的影响. 中国基层医药 2019; 26: 1651-1654 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2019.13.031]

8　李薇, 于威, 刘铜军, 张凯, 张春雷, 李凯. 临时回肠造口在预防低位直肠癌术后吻合口瘘中的应用价值. 中华普通

外科杂志 2016; 31: 64-65 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.01.020]
9 秦敬. 腹腔镜低位直肠癌保肛术后吻合口瘘的危险因素分析及预防对策. 临床外科杂志 2017; 25: 531-533 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2017.07.017]
10 童锋, 应佑华, 蒋文良, 潘海华, 赵伟, 李红晨. 末端回肠自闭插管保护性造口在结直肠手术中的应用. 中华全科医学 2016; 14: 1876-1879 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.11.027]
11 汪祖来, 黄顺荣, 邓褫夺, 孙伟峰, 虞敏, 钟雪梅, 李冬梅. 自闭性保护性回肠造口与传统袢式回肠造口在高危结直肠吻合口患者中的应用效果观察. 结直肠肛门外科 2018; 24: 343-346 [DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2018.04.006]
12 裘小鸣, 应佩秀, 江幸儿, 缪武状, 从继伟, 周健. 自闭插管造口术在直肠癌保肛术中的应用. 中国肛肠病杂志 2017; 37: 77-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2017.06.038]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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*)》.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年3月28日; 28(6): 236-240

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i6.236

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

超声造影判定术前直肠癌T分期的临床应用价值

刘志红, 欧阳骏, 张 荣

刘志红, 浙江省德清县人民医院乾元内一科 浙江省湖州市 313200

欧阳骏, 浙江省德清县人民医院B超室 浙江省湖州市 313200

张荣, 浙江医院B超室 浙江省杭州市 310013

刘志红, 主治医师, 主要从事内科疾病诊治工作.

作者贡献分布: 此课题由刘志红设计; 研究过程由刘志红、欧阳骏及张荣共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由欧阳骏提供; 数据分析及论文写作由刘志红完成.

通讯作者: 刘志红, 主治医师, 313200, 浙江省湖州市德清县乾元镇医东路85号, 浙江省德清县人民医院乾元内一科. liuzhihong@163.com

收稿日期: 2020-02-03
修回日期: 2020-03-18
接受日期: 2020-03-23
在线出版日期: 2020-03-28

Abstract

BACKGROUND

Accurate determination of T-stage status of colorectal cancer is of great value in guiding clinical treatment. Ultrasound plays an important role in the diagnosis and treatment of colorectal cancer. Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) can dynamically reflect the microcirculation perfusion state of colorectal cancer, show its infiltration range, improve the detection accuracy of lesion boundary, and help to accurately determine the T-stage state of colorectal cancer.

AIM

To evaluate the clinical value of CEUS in assessing T stage of rectal cancer.

METHODS

Sixty-six patients with rectal cancer were selected as study subjects. All patients underwent transrectal conventional ultrasound and CEUS before operation. The contrast-enhanced features and T stage results of the lesions were observed and recorded. The results were compared with the postoperative pathological results.

RESULTS

The total diagnostic coincidence rate of CEUS with postoperative pathological diagnosis was 92.42% (61/66), which was significantly higher than that (72.73%, 48/66) of conventional ultrasound ($P < 0.05$). The diagnostic coincidence rates of CEUS with postoperative pathological diagnosis for T2 and T3 were significantly higher than those of conventional ultrasound ($P < 0.05$), although there was no significant difference for T1 and T4 ($P > 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can reflect the microcirculation perfusion state of rectal cancer in real time, clearly show the infiltration

Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in assessment of T stage of rectal cancer before operation

Zhi-Hong Liu, Jun Ou-Yang, Rong Zhang

Zhi-Hong Liu, Department of Medicine, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Jun Ou-Yang, Department of Ultrasonography, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Rong Zhang, Department of Ultrasonography, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zhi-Hong Liu, Chief Physician, Department of Medicine, Deqing People's Hospital, No. 85, Yidong Road, Qianyuan Town, Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. liuzhihong@163.com

Received: 2020-02-03
Revised: 2020-03-18
Accepted: 2020-03-23
Published online: 2020-03-28

range of the lesions, and thus accurately evaluate the T stage of rectal cancer before operation.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Contrast medium; Rectal cancer; Pathology; T stage

Liu ZH, Ou-Yang J, Zhang R. Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in assessment of T stage of rectal cancer before operation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(6): 236-240
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/236.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.236

摘要

背景

准确判定直肠癌 T分期状态, 对于指导临床治疗有着重要价值. 超声具有操作简便, 无创等优点, 在直肠癌诊治中发挥着重要作用. 超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)可动态反映直肠癌的微循环灌注状态, 显示病灶浸润范围, 提高病灶边界精确度, 有助于准确判定直肠癌的T分期状态.

目的

探讨运用CEUS判定术前直肠癌T分期的临床应用价值.

方法

选取在浙江医院行手术切除治疗的66例直肠癌患者作为研究对象. 所有患者术前均行经直肠常规超声检查以及CEUS检查, 观察并记录病灶的CEUS增强特征及T分期结果, 与术后病理结果进行比较分析.

结果

CEUS判定术前直肠癌T分期的总诊断符合率92.42%(61/66)明显高于常规超声的总诊断符合率72.73%(48/66), 差异有统计学意义(P<0.05); CEUS判定直肠癌T2和T3期的诊断符合率明显高于常规超声, 差异有统计学意义(P<0.05); 两种检查对T1和T4期的诊断符合率比较无明显统计学差异(P>0.05).

结论

CEUS能实时动态反映直肠癌的微循环灌注状态, 能清晰显示病灶浸润范围, 从而准确判定术前直肠癌T分期, 具有较高临床应用价值.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声造影; 造影剂; 直肠癌; 病理; T分期

核心提要: 超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)能准确反映肿瘤组织的血流灌注状态及边界范围, 因此运用CEUS判定术前直肠癌T分期状态, 有望为临床治疗提供参考.

刘志红, 欧阳骏, 张荣. 超声造影判定术前直肠癌T分期的临床应用价值. 世界华人消化杂志 2020; 28(6): 236-240
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/236.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.236

0 引言

直肠癌是一种较为常见的消化道恶性肿瘤, 术前有效判定其浸润范围并准确分期, 对临床制定治疗策略有着重要临床意义[1]. 随着超声技术的不断发展, 超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)能有效反映目标病灶的微循环灌注状态, 目前已被广泛应用于各肿瘤研究领域[2]. 本研究采用CEUS判定术前直肠癌T分期, 以期为直肠癌的个体化治疗提供有价值参考.

1 材料和方法

1.1 *材料* 选择2018-02/2019-12期间, 在浙江医院行手术切除治疗的66例直肠癌患者作为研究对象, 男41例, 女25例, 年龄36-71岁, 平均年龄53.52岁±11.43岁. 所有患者均于术前1 d行经直肠常规超声检查以及CEUS检查, 术后均获得病理结果, 其中8例为高分化腺癌, 36例为中分化腺癌, 17例为低分化腺癌, 5例为黏液腺癌.

1.2 *方法* 采用百胜 Mylab Twice彩色多普勒超声诊断仪, 配有腔内双平面宽频变频探头, 凸阵探头频率为3-9 MHz, 线阵探头频率为4-13 MHz, 配有CEUS功能, 机械指数设置为MI 0.06. 超声造影剂采用Sono Vue (Bracco公司), 使用前按照说明书配备成混悬液备用.

检查前, 给患者清洁灌肠. 检查时, 嘱患者取左侧卧位, 探头涂抹适量耦合剂后套上安全套, 置入直肠腔内, 调整合适深度及切面使病灶清晰显示. 首先行常规超声检查, 观察病灶位置、形态、大小、内部回声、边界、血供及浸润范围等情况, 记录常规超声T分期结果. 启动CEUS模式, 以团注方式经肘部浅静脉推注超声造影剂2.0 mL, 尾随5 mL生理盐水冲管, 同步计时, 观察并存储CEUS全过程(时长150 s). 记录病灶开始增强时间、增强特征以及CEUS T分期结果.

T分期判定以术后病理结果作为T分期“金标准”. 按照Beynon等[3]的分期标准对直肠癌进行超声T分期: (1) T1期: 病灶局限于黏膜、黏膜下层内, 超声显示第2层高回声带连续性完整, 造影显示病灶为高增强, 固有肌层为低增强、无增强; (2)T2期: 病灶浸润固有肌层, 超声显示第2层高回声带局部破坏, 肌层低回声带厚度增加, 第3层高回声带连续性完整, 造影显示病灶和其固有肌层全部或局部早期高增强, 晚期低增强; (3)T3期:

病灶浸润全层, 累及肠周纤维脂肪组织, 超声显示第3层高回声带局部破坏, 见不规则低回声突出, 造影显示病灶和其肠壁全层早期高增强, 晚期低增强、无增强, 累及肠周组织; (4)T4期: 病灶浸润邻近脏器(阴道、宫颈、前列腺等) , 超声显示邻近脏器的正常高回声边界消失, 与病灶无分界, 造影显示病灶呈高增强, 并延伸至邻近脏器.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件处理数据, 计数资料以(%)表示, 组间比较采用χ^2检验. P<0.05认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 直肠癌CEUS特征 正常直肠壁CEUS表现为无增强、点状低增强, 开始增强时间晚于直肠癌病灶. 直肠癌病灶开始增强时间为9-33 s, 平均18.79 s±5.36 s, 先于周围组织22.67 s±5.89 s呈不均匀环状、带状或团块状快速高增强. 病灶的达峰时间为26.42 s±4.57 s, 先于周围组织35.12 s±5.03 s. 病灶的增强强度为24.52 dB±6.28 dB, 高于周围组织16.35 dB±4.57 dB(图1).

2.2 常规超声判定直肠癌T分期情况 常规超声判定直肠癌T分期结果与术后病理结果的总诊断符合率为72.73% (48/66), 各T分期的诊断符合率分别为T1: 77.78% (7/9); T2: 66.67% (16/24); T3: 64.71% (11/17); T4: 87.50% (14/16)(表1).

2.3 CEUS判定直肠癌T分期情况 CEUS判定直肠癌T分期结果与术后病理结果的总诊断符合率为92.42% (61/66), 各T分期的诊断符合率分别为T1: 88.89%(8/9); T2: 91.67%(22/24); T3: 94.12%(16/17); T4: 93.75% (15/16)(表2).

2.4 CEUS与常规超声判定直肠癌T分期的诊断符合率比较 CEUS判定术前直肠癌T分期的总诊断符合率明显高于常规超声, 差异有统计学意义(χ^2 = 8.898, P = 0.003); CEUS判定直肠癌T2和T3期的诊断符合率明显高于常规超声, 差异有统计学意义(χ^2 = 4.547, P = 0.033; χ^2 = 4.497, P = 0.034); 两种检查对T1和T4期的诊断符合率比较无明显统计学差异(χ^2 = 0.400, P = 0.527; χ^2 = 0.368, P = 0.544).

3 讨论

直肠癌T分期不同, 临床所采用的治疗方法不同[4]. 对于T1和T2期直肠癌, 临床可采用单纯手术切除治疗, 而对于T3和T4期直肠癌则需要先行术前新辅助放化疗, 再行手术切除, 以减少复发机率[5]. 因此, 准确判定术前直肠癌T分期有着重要临床意义.

经直肠常规超声检查具有操作简便, 无创、无辐射、重复性强等优点, 能清晰显示直肠壁各层结构以及病灶浸润范围, 在直肠癌的诊治领域中发挥着重要作用[6]. 本研究结果显示, 常规超声判定直肠癌T分期结果与术后病理结果的总诊断符合率为72.73%, 各T分期的诊断符合率分别为T1: 77.78%; T2: 66.67%; T3: 64.71%; T4: 87.50%. 提示经直肠常规超声检查有助于判定术前直肠癌T分期, 具有一定应用价值. 这与以往Garcia-Aguilar等[7]的研究结果相一致. 但经直肠常规超声检查具有一定局限性[8]: (1)由于声阻抗差异小, 经直肠常规超声检查难以准确辨别病灶与直肠壁肌层、周边纤维组织增生、炎性反应的界限; (2)放化疗后, 直肠壁可发生局部炎症、增厚、坏死、钙化等变化, 可影响其对病灶浸润范围的准确判断.

CEUS技术作为一种全新的超声新技术, 所采用的CEUS剂主要成分为六氟化硫微泡, 能有效通过毛细血管而不进入组织间隙, 是一种纯血池示踪剂[9]. 故能实时动态反映目标组织的微循环灌注状态. 本研究结果中, 直肠癌病灶先于周围组织呈不均匀环状、带状或团块状快速高增强. 提示直肠癌属于一种富血供消化道肿瘤. 其增强特征与直肠癌发生发展过程中所生成的微小血管密切相关. 直肠癌组织的新生微小血管往往具有管壁平滑肌缺如、动静脉瘘、无收缩舒张变化等病理特征, 致使流经肿瘤的血流速度较快, 故CEUS表现为早期瘤体先于周围组织快速增强[10]. 本研究结果显示, CEUS判定术前直肠癌T分期的总诊断符合率(92.42%)明显高于常规超声的总诊断符合率(72.73%)(P<0.05). 提示CEUS能有效判定术前直肠癌T分期, 其诊断能力明显优于常规超声, 具有较高临床应用价值. 原因可能是: 一方面CEUS能敏感反映直肠癌病灶的微血管分布状态, 因此较常规超声更能清晰显示直肠癌病灶的边界及其浸润范围; 另一方面CEUS时正常直肠壁呈无增强、点状低增强, 且开始增强时间晚于直肠癌. 而直肠癌早期呈不均匀高增强, 两者差异有助于直肠癌病灶浸润范围的准确辨认, 有利于直肠癌T分期的准确判定. 本研究结果中, CEUS判定直肠癌T2和T3期的诊断符合率明显高于常规超声(P<0.05), 而两种检查对T1和T4期的诊断符合率比较无明显统计学差异(P>0.05). 说明CEUS在判定术前直肠癌T分期中具有较高的可靠性, 且其对直肠癌T2和T3期的诊断能力明显优于常规超声. CEUS增强范围客观反映了直肠癌病灶的微血管分布范围, 依据病灶增强范围与正常肠壁各层次间的关系, 能够准确进行T分期, 有利于直肠癌T分期准确性的提高. 值得指出的是: 本研究的误诊病例主要在T2与T3期, 考虑原因可能与超声的声学特性有关, 声阻抗差异较小时, 超声难以精确区别病灶和肠壁、周围炎性反应、纤维组织增生

表 1 常规超声T分期与术后病理结果情况(例)

病理分期	常规超声分期				总计	诊断符合率(%)
	T1	T2	T3	T4		
T1	7	2	–	–	9	77.78
T2	4	17	3	–	24	66.67
T3	–	3	11	3	17	64.71
T4	–	–	2	14	16	87.50
总计	11	22	16	17	66	72.73

表 2 超声造影T分期与术后病理结果情况(例)

病理分期	超声造影分期				总计	诊断符合率(%)
	T1	T2	T3	T4		
T1	8	1	–	–	9	88.89
T2	1	22	1	–	24	91.67
T3	–	1	16	–	17	94.12
T4	–	–	1	15	16	93.75
总计	9	24	18	15	66	92.42

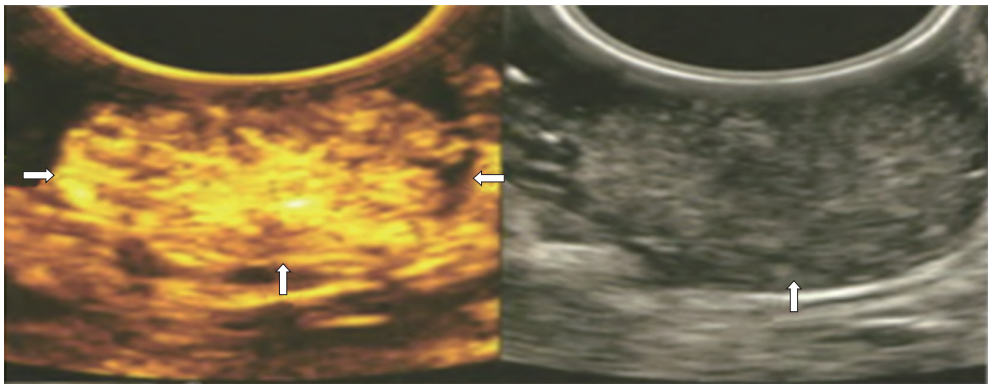


图 1 直肠癌超声造影. 病灶先于周围组织呈不均匀团块状高增强(左侧为超声造影图像; 右侧为常规超声图像).

的界限.

综上所述, CEUS能实时动态反映直肠癌的微循环灌注状态, 能清晰显示病灶浸润范围, 提高病灶边界精确度, 从而准确判定术前直肠癌T分期, 具有较高临床应用价值.

文章亮点

实验背景

术前准确评估直肠癌T分期状态, 有助于指导临床治疗.

实验动机

运用超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)观察直肠癌的血流灌注状态及浸润范围, 精确显示病灶边界, 以期准确判定术前直肠癌T分期.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨CEUS在判定术前直肠癌T分期中的应用价值. 结果显示CEUS能有效评估术前直肠癌T分期状态, 提高T分期判定的准确度.

实验方法

本篇论文为了达到目标采用了CEUS评估术前直肠癌T分期. CEUS能客观反映直肠癌的微血管分布范围与肠壁各层次间的关系, 有利于直肠癌T分期的准确判定.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示CEUS判定术前直肠癌T分期的总诊断符合率明显高于常规超声. 本研究结果说明CEUS能准确判定术前直肠癌T分期, 有利于T分期准确性的提高.

实验结论

超声造影可准确反映直肠癌的浸润范围, 从而精确判定直肠癌T分期. 通过超声造影清晰显示直肠癌的边界及浸润范围, 从而提高直肠癌T分期判定的准确性. 超声造影可反映直肠癌的血流灌注范围, 清晰显示其病灶边界, 能有效判定术前直肠癌T分期, 其诊断能力优于常规超声. 其中超声造影判定直肠癌T2和T3期的诊断符合率明显高于常规超声, 具有较高临床应用价值, 为临床评估术前直肠癌T分期提供一种全新的影像学方法.

展望前景

直肠癌病灶容易受邻近肠道气体干扰而影响观察结果. 未来研究的方向为超声造影在直肠癌疗效评估中的应用价值, 最佳方法是运用动态三维超声造影评估直肠癌的T分期状态.

4 参考文献

1 兰平, 李森茂, 吴现瑞. 重视结直肠癌的筛查和预防. 中华消化外科杂志 2018; 17: 121-126 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.02.001]

2 Sun F, Cui L, Zhang L, Hao J, Gu J, Du J, Zhao L. Intravesical contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnosis of vesicouterine fistula (VUF): A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0478 [PMID: 29703005 DOI: 10.1097/MD.0000000000010478]

3 Beynon J, Foy DM, Roe AM, Temple LN, Mortensen NJ. Endoluminal ultrasound in the assessment of local invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 474-477 [PMID: 3521785 DOI: 10.1002/bjs.1800730618]

4 王露, 陈英, 崔金锐, 方汉萍, 刘洪娟, 廖宗峰, 胡凯利, 杨伟梅. 直肠癌术式患者决策辅助方案的制订及应用研究. 中华护理杂志 2019; 54: 338-343 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2019.03.003]

5 Wang H, Du K, Qu J, Chandarana H, Das IJ. Dosimetric evaluation of magnetic resonance-generated synthetic CT for radiation treatment of rectal cancer. *PLoS One* 2018; 13: e0190883 [PMID: 29304105 DOI: 10.1371/journal.pone.0190883]

6 任圣会, 孙晓峰, 王权, 李守震. 直肠腔内超声与MRI检查对直肠癌术前T分期及环周切缘的判定价值. 中华消化外科杂志 2019; 18: 96-101 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.01.018]

7 Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernandez de Anda E, Mellgren A, Wong WD, Finne CO, Rothenberger DA, Madoff RD. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 10-15 [PMID: 11786756 DOI: 10.1007/s10350-004-6106-3]

8 徐建华, 张超, 蒋绪敬, 李鑫, 朱玉明, 张皓, 曹阳, 朱习章, 徐国茂, 周军, 谢足立. 直肠腔内超声结合多排螺旋CT在进展期直肠癌术前分期中的诊断价值. 检验医学与临床 2017; 14: 6-8 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.26.003]

9 Kim TK, Noh SY, Wilson SR, Kono Y, Piscaglia F, Jang HJ, Lyshchik A, Dietrich CF, Willmann JK, Vezeridis A, Sirlin CB. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) liver imaging reporting and data system (LI-RADS) 2017 - a review of important differences compared to the CT/MRI system. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23: 280-289 [PMID: 28911220 DOI: 10.3350/cmh.2017.0037]

10 王海波, 吴俊本, 刘相萍, 毕为群, 李玉军. 螺旋CT灌注成像判定直肠癌血管生成状态的研究. 中华实验外科杂志 2008; 25: 1167-1169 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-9030.2008.09.030]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2020年3月28日; 28(6): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 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
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

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
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://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
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: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

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

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

2 手稿要求

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、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: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

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

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

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

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

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

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

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.